(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-500870
(P2024-500870A)
(43)公表日　令和6年1月10日(2024.1.10)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
C07K	*19/00*	*(2006.01)*	C07K	19/00	ZNA	4C084
C07K	*14/55*	*(2006.01)*	C07K	14/55		4C085
C07K	*14/54*	*(2006.01)*	C07K	14/54		4H045
C07K	*14/47*	*(2006.01)*	C07K	14/47		
C07K	*14/76*	*(2006.01)*	C07K	14/76		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全90頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-537915(P2023-537915)
(86)(22)出願日　令和3年12月17日(2021.12.17)
(85)翻訳文提出日　令和5年8月10日(2023.8.10)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/064224
(87)国際公開番号　WO2022/133326
(87)国際公開日　令和4年6月23日(2022.6.23)
(31)優先権主張番号　63/127,995
(32)優先日　令和2年12月18日(2020.12.18)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　523230258
カリナン アンバー コーポレイション
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１４２， ケンブリッジ， ワン メイン ストリート， スイート ５２０
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田 貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川 大輔
(74)代理人　230113332
弁護士　山本 健策
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　二官能性線状融合コラーゲン局在化免疫調節分子およびその方法

(57)【要約】
ＩＬ－２；ＩＬ－１２、コラーゲン結合ドメイン、および線状ポリペプチドスペーサーを含む免疫調節融合タンパク質、それを作製および使用する方法が本明細書に開示される。本明細書に開示される免疫調節融合タンパク質は、がんを処置するのに有用である。本明細書に記載されるのは、がんを処置するための化合物、組成物、および方法である。化合物は、ＩＬ－２、ＩＬ－１２、コラーゲン結合ドメイン、および線状ポリペプチドスペーサーの各々を含む融合タンパク質を含む。

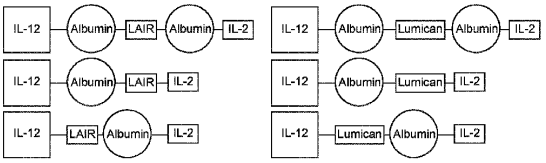


FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
（ｉ）ＩＬ－２；
（ｉｉ）ＩＬ－１２；
（ｉｉｉ）コラーゲン結合ドメイン、および
（ｉｖ）線状ポリペプチドスペーサー
を含む免疫調節融合タンパク質。
【請求項２】
線状である、請求項１に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項３】
連続的な鎖である、請求項１から２のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項４】
連続的なポリペプチド鎖である、請求項１から３のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項５】
前記ＩＬ－２がＮ末端に存在する、請求項１から４のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項６】
前記ＩＬ－１２がＣ末端に存在する、請求項１から５のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項７】
前記ＩＬ－２がＮ末端に存在し、前記ＩＬ－１２がＣ末端に存在する、請求項１から６のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項８】
前記線状ポリペプチドスペーサーが、前記ＩＬ－２と前記コラーゲン結合ドメインとの間に配置されている、請求項１から７のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項９】
前記コラーゲン結合ドメインが、前記ＩＬ－１２と前記線状ポリペプチドスペーサーとの間に配置されている、請求項１から８のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項１０】
前記ＩＬ－２のＣ末端が、前記線状ポリペプチドスペーサーのＮ末端に作動可能に連結している、請求項１から９のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項１１】
前記ＩＬ－２のＣ末端が、前記線状ポリペプチドスペーサーのＮ末端にリンカーによって作動可能に連結している、請求項１０に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項１２】
前記線状ポリペプチドスペーサーのＣ末端が、前記コラーゲン結合ドメインのＮ末端に作動可能に連結している、請求項１から１１のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項１３】
前記線状ポリペプチドスペーサーのＣ末端が、前記コラーゲン結合ドメインのＮ末端にリンカーによって作動可能に連結している、請求項１２に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項１４】
前記コラーゲン結合ドメインのＣ末端が、前記ＩＬ－１２のＮ末端に作動可能に連結している、請求項１から１３のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項１５】
前記コラーゲン結合ドメインのＣ末端が、前記ＩＬ－１２のＮ末端にリンカーによって作動可能に連結している、請求項１４に記載の免疫調節融合タンパク質。

【請求項１６】
前記コラーゲン結合ドメインが、前記ＩＬ－２と前記線状ポリペプチドスペーサーとの間に配置されている、請求項１から６のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項１７】
前記線状ポリペプチドスペーサーが、前記ＩＬ－１２と前記コラーゲン結合ドメインとの間に配置されている、請求項１６に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項１８】
前記ＩＬ－２のＣ末端が、前記コラーゲン結合ドメインのＮ末端に作動可能に連結している、請求項１６から１７のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項１９】
前記ＩＬ－２のＣ末端が、前記コラーゲン結合ドメインのＮ末端にリンカーによって作動可能に連結している、請求項１８に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項２０】
前記コラーゲン結合ドメインのＣ末端が、前記線状ポリペプチドスペーサーのＮ末端に作動可能に連結している、請求項１６から１９のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項２１】
前記コラーゲン結合ドメインのＣ末端が、前記線状ポリペプチドスペーサーのＮ末端にリンカーによって作動可能に連結している、請求項２０に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項２２】
前記線状ポリペプチドスペーサーのＣ末端が、前記ＩＬ－１２のＮ末端に作動可能に連結している、請求項１６から２１のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項２３】
前記線状ポリペプチドスペーサーのＣ末端が、前記ＩＬ－１２のＮ末端にリンカーによって作動可能に連結している、請求項２２に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項２４】
前記ＩＬ－２がＣ末端に存在する、請求項１から３のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項２５】
前記ＩＬ－１２がＮ末端に存在する、請求項２４に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項２６】
前記ＩＬ－２がＣ末端に存在し、前記ＩＬ－１２がＮ末端に存在する、請求項２４から２５のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項２７】
前記ＩＬ－２のＮ末端が、前記線状ポリペプチドスペーサーのＣ末端に作動可能に連結している、請求項２４から２７のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項２８】
前記ＩＬ－２のＮ末端が、前記線状ポリペプチドスペーサーのＣ末端にリンカーによって作動可能に連結している、請求項２７に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項２９】
前記線状ポリペプチドスペーサーのＮ末端が、前記コラーゲン結合ドメインのＣ末端に作動可能に連結している、請求項２４から２８のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項３０】
前記線状ポリペプチドスペーサーのＮ末端が、前記コラーゲン結合ドメインのＣ末端にリンカーによって作動可能に連結している、請求項２７に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項３１】
前記コラーゲン結合ドメインのＮ末端が、前記ＩＬ－１２のＣ末端に作動可能に連結し

ている、請求項２４から３０のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項３２】
前記コラーゲン結合ドメインのＮ末端が、前記ＩＬ－１２のＣ末端にリンカーによって作動可能に連結している、請求項３１に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項３３】
前記コラーゲン結合ドメインが、前記ＩＬ－２と前記線状ポリペプチドスペーサーとの間に配置されている、請求項２６に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項３４】
前記線状ポリペプチドスペーサーが、前記ＩＬ－１２と前記コラーゲン結合ドメインとの間に配置されている、請求項２７に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項３５】
前記ＩＬ－２のＮ末端が、前記コラーゲン結合ドメインのＣ末端に作動可能に連結している、請求項３３から３４のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項３６】
前記ＩＬ－２のＮ末端が、前記コラーゲン結合ドメインのＣ末端にリンカーによって作動可能に連結している、請求項３５に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項３７】
前記コラーゲン結合ドメインのＮ末端が、前記線状ポリペプチドスペーサーのＣ末端に作動可能に連結している、請求項３３から３６のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項３８】
前記コラーゲン結合ドメインのＮ末端が、前記線状ポリペプチドスペーサーのＣ末端にリンカーによって作動可能に連結している、請求項３７に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項３９】
前記線状ポリペプチドスペーサーのＮ末端が、前記ＩＬ－１２のＣ末端に作動可能に連結している、請求項３３から３８のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項４０】
前記線状ポリペプチドスペーサーのＮ末端が、前記ＩＬ－１２のＣ末端にリンカーによって作動可能に連結している、請求項３９に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項４１】
前記リンカーのうちの１つまたは複数が同一である、請求項１１、１３、１５、１９、２１、２３、２８、３０、３２、３６、３８、４０のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項４２】
前記リンカーのうちの１つまたは複数が異なっている、請求項１１、１３、１５、１９、２１、２３、２８、３０、３２、３６、３８、４０のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項４３】
前記ＩＬ－１２が、Ｃ末端に存在し、前記コラーゲン結合ドメインに作動可能に連結しており、前記コラーゲン結合ドメインが線状ポリペプチドスペーサーに作動可能に連結しており、前記線状ポリペプチドスペーサーが前記タンパク質のＮ末端で前記ＩＬ－２に作動可能に連結しており、前記タンパク質が線状である、請求項１に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項４４】
前記ＩＬ－１２が、Ｎ末端に存在し、前記コラーゲン結合ドメインに作動可能に連結しており、前記コラーゲン結合ドメインが線状ポリペプチドスペーサーに作動可能に連結しており、前記線状ポリペプチドスペーサーが前記タンパク質のＣ末端で前記ＩＬ－２に作動可能に連結しており、前記タンパク質が線状である、請求項１に記載の免疫調節融合タンパク質。

【請求項４５】
前記ＩＬ－１２が、Ｃ末端に存在し、前記線状ポリペプチドスペーサーに作動可能に連結しており、前記線状ポリペプチドスペーサーがコラーゲン結合ドメインに作動可能に連結しており、前記コラーゲン結合ドメインが前記タンパク質のＮ末端で前記ＩＬ－２に作動可能に連結しており、前記タンパク質が線状である、請求項１に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項４６】
前記ＩＬ－１２が、Ｎ末端に存在し、前記線状ポリペプチドスペーサーに作動可能に連結しており、前記線状ポリペプチドスペーサーがコラーゲン結合ドメインに作動可能に連結しており、前記コラーゲン結合ドメインが前記タンパク質のＣ末端で前記ＩＬ－２に作動可能に連結しており、前記タンパク質が線状である、請求項１に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項４７】
第２の線状ポリペプチドスペーサーをさらに含む、請求項１から４６のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項４８】
前記ＩＬ－１２が、Ｎ末端に存在し、第１の線状ポリペプチドスペーサーに作動可能に連結しており、前記第１の線状ポリペプチドスペーサーが前記コラーゲン結合ドメインに作動可能に連結しており、前記コラーゲン結合ドメインが前記第２の線状ポリペプチドスペーサーに作動可能に連結しており、前記第２の線状ポリペプチドスペーサーが前記タンパク質のＣ末端で前記ＩＬ－２に作動可能に連結しており、前記タンパク質が線状である、請求項４７に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項４９】
前記ＩＬ－１２が、Ｃ末端に存在し、第１の線状ポリペプチドスペーサーに作動可能に連結しており、前記第１の線状ポリペプチドスペーサーが前記コラーゲン結合ドメインに作動可能に連結しており、前記コラーゲン結合ドメインが前記第２の線状ポリペプチドスペーサーに作動可能に連結しており、前記第２の線状ポリペプチドスペーサーが前記タンパク質のＮ末端で前記ＩＬ－２に作動可能に連結しており、前記タンパク質が線状である、請求項４７に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項５０】
連続的な鎖である、請求項４３から４９のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項５１】
連続的なポリペプチド鎖である、請求項４３から５０のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項５２】
前記コラーゲン結合ドメインが、
（ｉ）ルミカンを含む低分子ロイシンリッチプロテオグリカン（ＳＬＲＰ）ファミリーのヒトプロテオグリカンクラスＩＩのメンバー由来のロイシンリッチリピート；または
（ｉｉ）ＬＡＩＲ１およびＬＡＩＲ２から選択されるＩｇ様ドメインを有するヒトＩ型糖タンパク質
を含む、請求項１から５１のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項５３】
前記コラーゲン結合ドメインがルミカンを含む、請求項５２に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項５４】
前記ルミカンが、配列番号１１に示されるアミノ酸配列に対して少なくとも約８０％の配列同一性を含む、請求項５３に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項５５】
前記コラーゲン結合ドメインがＬＡＩＲ　１を含む、請求項５２に記載の免疫調節融合

タンパク質。
【請求項５６】
ＬＡＩＲ１が、配列番号１３に示されるアミノ酸配列に対して少なくとも約８０％の配列同一性を含む、請求項５５に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項５７】
ＬＡＩＲ１が、配列番号１４に示されるアミノ酸配列に対して少なくとも８０％の同一性を含む、請求項５５に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項５８】
前記コラーゲン結合ドメインがＬＡＩＲ　２を含む、請求項５２に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項５９】
ＬＡＩＲ２が、配列番号１５に示されるアミノ酸配列に対して少なくとも８０％の同一性を含む、請求項５８に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項６０】
前記ＩＬ－２がヒトＩＬ－２を含む、請求項１から５９のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項６１】
前記ＩＬ－２がヒト野生型ＩＬ－２を含む、請求項１から６０のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項６２】
前記ＩＬ－２が、配列番号１に示されるアミノ酸配列に対して少なくとも約８０％の配列同一性を含む、請求項１から６１のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項６３】
前記ＩＬ－２が、配列番号２に示されるアミノ酸配列に対して少なくとも約８０％の配列同一性を含む、請求項１から６２のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項６４】
前記ＩＬ－１２がヒトＩＬ－１２を含む、請求項１から６３のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項６５】
前記ＩＬ－１２がヒト野生型ＩＬ－１２を含む、請求項１から６４のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項６６】
前記ＩＬ－１２が、配列番号５または配列番号６に示されるアミノ酸配列に対して少なくとも約８０％の配列同一性を含む、請求項１から６５のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項６７】
前記線状ポリペプチドスペーサーがアルブミンである、請求項１から６６のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項６８】
前記線状ポリペプチドスペーサーが、アルブミン結合ドメインである、請求項１から６６のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項６９】
前記アルブミンがヒトアルブミンを含む、請求項６７に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項７０】
前記アルブミンがヒト血清アルブミンを含む、請求項６７に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項７１】
前記アルブミンが、配列番号１６～１８に示されるアミノ酸配列に対して少なくとも約８０％の配列同一性を含む、請求項６７に記載の免疫調節融合タンパク質。

【請求項７２】
前記アルブミン結合ドメインが、配列番号１９に示されるアミノ酸配列に対して少なくとも約８０％の配列同一性を含む、請求項６８に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項７３】
分子量が、少なくとも１００～１０００ｋＤａである、請求項１から７２のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質。
【請求項７４】
請求項１から７３のいずれか一項に記載の免疫調節融合タンパク質、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。
【請求項７５】
対象において免疫細胞による応答を活性化、増強もしくは促進するか、または対象において免疫細胞による応答を阻害、低減もしくは抑制するための方法であって、それを必要とする対象に、請求項７４に記載の医薬組成物の有効量を投与するステップを含む、方法。
【請求項７６】
がんを処置する、または腫瘍成長を低減もしくは阻害するための方法であって、それを必要とする対象に、請求項７４に記載の医薬組成物の有効量を投与するステップを含む、方法。
【請求項７７】
前記対象が、少なくとも１つの腫瘍を有する、請求項７６に記載の方法。
【請求項７８】
前記組成物が、前記少なくとも１つの腫瘍に対して、腫瘍内に（ｉ．ｔｕ）または腫瘍周囲に（ｐｅｒｉ．ｔｕ）投与される、請求項７７に記載の方法。
【請求項７９】
前記組成物が、注射により投与される、請求項７８に記載の方法。
【請求項８０】
少なくとも１つの腫瘍サイズが、参照標準に対して低減されるかまたは実質的に同一である、請求項７７から７９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８１】
前記参照標準が、投与前の前記腫瘍のサイズである、請求項８０に記載の方法。
【請求項８２】
前記組成物が、２４時間を超える腫瘍内保持$t_{1/2}$を有する、請求項７５から８１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８３】
腫瘍内注射の１２時間後に、注射した用量の２５％未満が血清中で検出される、請求項７８に記載の方法。
【請求項８４】
前記少なくとも１つの腫瘍が、１mm^2当たり５０個以下の細胞の間質性ＣＤ８＋細胞傷害性Ｔ細胞（ＣＴＬ）を有する、請求項７７から８３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８５】
前記少なくとも１つの腫瘍が、１mm^2当たり５０個以上の細胞の間質性ＣＤ８＋細胞傷害性Ｔ細胞（ＣＴＬ）および１mm^2当たり５００個以下の細胞の上皮内区画ＣＤ８＋細胞傷害性Ｔ細胞（ＣＴＬ）を有する、請求項７７から８３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８６】
前記少なくとも１つの腫瘍が、１mm^2当たり５００個以上の細胞の上皮内区画ＣＤ８＋細胞傷害性Ｔ細胞（ＣＴＬ）を有する、請求項７７から８３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８７】
前記対象においてサイトカイン放出症候群をもたらさない、請求項７５から８６のいず

れか一項に記載の方法。
【請求項８８】
前記対象が、グレード４のサイトカイン放出症候群を経験しない、請求項７５から８７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８９】
対象において、腫瘍成長を低減もしくは阻害するため、またはがんを処置するための方法であって、それを必要とする対象に、請求項７４に記載の医薬組成物の有効量、および（ｉ）腫瘍抗原を標的とする抗体、（ｉｉ）がんワクチン、（ｉｉｉ）免疫チェックポイント阻害剤、または（ｉｖ）養子細胞療法を含む第２の組成物の有効量を投与し、それによって、前記対象において、腫瘍成長を低減もしくは阻害するかまたはがんを処置するステップを含む、方法。
【請求項９０】
前記腫瘍抗原が、腫瘍関連抗原（ＴＡＡ）、腫瘍特異的抗原（ＴＳＡ）、もしくは腫瘍ネオ抗原であるおよび／または前記腫瘍抗原を標的とする抗体が、ヒトＨＥＲ－２／ｎｅｕ、ＥＧＦＲ、ＶＥＧＦＲ、ＣＤ２０、ＣＤ３３、ＣＤ３８もしくはその抗原結合断片に特異的に結合する、請求項８９に記載の方法。
【請求項９１】
前記がんワクチンが、１つもしくは複数の腫瘍関連抗原を含むペプチド、またはｉｎｖｉｔｒｏにて腫瘍抗原で免疫され、前記対象に投与される細胞の集団である、請求項８９に記載の方法。
【請求項９２】
前記免疫チェックポイント阻害剤が、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＬＡＧ３、またはＴＩＭ３に結合する抗体またはその抗原結合断片である、請求項８９に記載の方法。
【請求項９３】
前記免疫エフェクター細胞が、腫瘍抗原に結合するキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）分子を含む、請求項８９に記載の方法。
【請求項９４】
（ｉ）ＩＬ－２；
（ｉｉ）ＩＬ－１２；
（ｉｉｉ）ＬＡＩＲ２コラーゲン結合ドメインであって、
ＬＡＩＲ２が、配列番号１５に示されるアミノ酸配列に対して少なくとも８０％の同一性を含む、ＬＡＩＲ２コラーゲン結合ドメイン；および
（ｉｖ）アルブミンであって、
配列番号１６～１８に示されるアミノ酸配列に対して少なくとも約８０％の配列同一性を含む、アルブミン
を含む免疫調節融合タンパク質。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願への相互参照
本出願は、その開示が参照によりその全体がすべての目的で本明細書に組み込まれる、２０２０年１２月１８日に出願された米国仮特許出願第６３／１２７，９９５号の利益およびそれに対する優先権を主張する。
【背景技術】
【０００２】
背景
免疫療法は、少数の患者において治癒応答が持続することにより腫瘍学を一変させたが、免疫関連の有害事象（ｉｒＡＥ）により、その広範な適用は制限されている（Michot et al. 2016, Eur J Cancer, 54: 139-148）。最も強力な免疫活性化事象を

腫瘍組織に限定し、一方で腫瘍ではない健康な組織は温存することが望ましい。様々な腫瘍局在化アプローチが提案されている：免疫調節剤を免疫サイトカインの腫瘍標的化モジュールに連結させること（Hutmacher and Neri 2018, Adv Drug Deliv Rev）；マスキング剤の全身的活性と腫瘍局在化タンパク質分解活性化（Thomas and Daugherty 2009, Protein Sci 18:2053-2059）；薬剤の腫瘍内注射（Singh and Overwijk 2015, Nat Commun 8:1447；Ager et al. 2017, Cancer Immunol Res 5:676-684；Bommareddy et al. 2017, Cancer J 23:40-47；Milling et al. 2017, Adv Drug Deliv Rev 114:79-101；Singh et al. 2017, Nat Commun 8:1447；Sagiv-Barfi et al. 2018, Sci Transl Med 10:eaan4488）；薬剤を捕捉するための固体生体材料の腫瘍周囲注射（Park et al. 2018, Sci Transl Med, 10:eaar1916）；固体粒子へのコンジュゲーション（Kwong et al. 2013, Cancer Res 73:1547- 1558）または腫瘍細胞外マトリックスへの薬剤の一部非特異的固着を促進するための塩基性荷電ペプチドのコンジュゲーション（Ishihara et al. 2017, Sci Transl Med 9: eaan0401；Ishihara et al. 2018, Mal Cancer Ther 17:2399-2411）。関連するが異なるアプローチは、組織を再生させるために組織内に成長因子を局在化させることである（Nishi et al. 1998, Proc Natl Acad Sci 95:7018-7023；Martino et al. 2014, Science 343:885-888；Mitchell et al. 2016, Acta Biomater 30:1-12）。

【０００３】

上記の現在のアプローチにはそれぞれ重大な問題がある。免疫サイトカインは、免疫細胞を免疫調節剤に全身的に曝露させる（Tzeng et al. 2015, Proc Natl Acad Sci 112:3320-3325）。マスキング剤は標的組織の外側でマスクされない場合があり、マスキング剤は製造および免疫原性を複雑にする場合がある。腫瘍内注射は、腫瘍区画の外に急速に拡散されることが多い。ランダムな部位へのペプチドのコンジュゲーションは再現が難しく、特異的活性に負の影響を及ぼす可能性があり、腫瘍の脱出（ｔｕｍｏｒ ｅｘｉｔ）を完全には防げず、ランダムなコンジュゲーション法の生成物が不均一であるために重大なＣＭＣ問題を引き起こす。

したがって、全身毒性を防止しながら、腫瘍局在化を促進し、有効性を増加させる新規免疫療法のアプローチに対する需要が依然として存在する。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００４】

【非特許文献１】Michot et al. 2016, Eur J Cancer, 54: 139-148
【非特許文献２】Hutmacher and Neri 2018, Adv Drug Deliv Rev
【非特許文献３】Thomas and Daugherty 2009, Protein Sci 18:2053-2059
【非特許文献４】Singh and Overwijk 2015, Nat Commun 8:1447
【非特許文献５】Ager et al. 2017, Cancer Immunol Res 5:676-684
【非特許文献６】Bommareddy et al. 2017, Cancer J 23:40-47
【非特許文献７】Milling et al. 2017, Adv Drug Deliv Rev 114:79-101
【非特許文献８】Singh et al. 2017, Nat Commun 8:1447
【非特許文献９】Sagiv-Barfi et al. 2018, Sci Transl Med 10:eaan4488
【非特許文献１０】Park et al. 2018, Sci Transl Med, 10:eaar1916
【非特許文献１１】Ishihara et al. 2017, Sci Transl Med 9:eaan0401
【非特許文献１２】Ishihara et al. 2018, Mal Cancer Ther 17:2399-2411
【非特許文献１３】Nishi et al. 1998, Proc Natl Acad Sci 95:7018-7023
【非特許文献１４】Martino et al. 2014, Science 343:885-888
【非特許文献１５】Mitchell et al. 2016, Acta Biomater 30:1-12
【非特許文献１６】Tzeng et al. 2015, Proc Natl Acad Sci 112:3320-3325

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】
【０００５】
概要
本明細書に記載されるのは、がんを処置するための化合物、組成物、および方法である。化合物は、ＩＬ－２、ＩＬ－１２、コラーゲン結合ドメイン、および線状ポリペプチドスペーサーの各々を含む融合タンパク質を含む。対象に投与されると、化合物は、腫瘍内で好ましい滞留時間を有し、一部の実施形態では、許容可能な毒性または治療指数の増強を有する処置をもたらし得る。一部の実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、腫瘍内のコラーゲンに結合し、長期間、腫瘍内での化合物の局在化を維持する。
【０００６】
（ｉ）ＩＬ－２；（ｉｉ）ＩＬ－１２；（ｉｉｉ）コラーゲン結合ドメイン、および（ｉｖ）線状ポリペプチドスペーサーを含む免疫調節融合タンパク質が本明細書で開示される。
【０００７】
様々な実施形態では、免疫調節融合タンパク質は線状である。様々な実施形態では、免疫調節融合タンパク質は、連続的な鎖である。様々な実施形態では、免疫調節融合タンパク質は、連続的なポリペプチド鎖である。
【０００８】
様々な実施形態では、ＩＬ－２は、免疫調節融合タンパク質のＮ末端に存在する。様々な実施形態では、ＩＬ－１２は、免疫調節融合タンパク質のＣ末端に存在する。様々な実施形態では、ＩＬ－２は免疫調節融合タンパク質のＮ末端に存在し、ＩＬ－１２は免疫調節融合タンパク質のＣ末端に存在する。
【０００９】
様々な実施形態では、線状ポリペプチドスペーサーは、ＩＬ－２とコラーゲン結合ドメインとの間に配置されている。様々な実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、ＩＬ－１２と線状ポリペプチドスペーサーとの間に配置されている。
【００１０】
様々な実施形態では、ＩＬ－２のＣ末端は、線状ポリペプチドスペーサーのＮ末端に作動可能に連結している。様々な実施形態では、ＩＬ－２のＣ末端は、線状ポリペプチドスペーサーのＮ末端にリンカーによって作動可能に連結している。
【００１１】
様々な実施形態では、線状ポリペプチドスペーサーのＣ末端は、コラーゲン結合ドメインのＮ末端に作動可能に連結している。様々な実施形態では、線状ポリペプチドスペーサーのＣ末端は、コラーゲン結合ドメインのＮ末端にリンカーによって作動可能に連結している。
【００１２】
様々な実施形態では、コラーゲン結合ドメインのＣ末端は、ＩＬ－１２のＮ末端に作動可能に連結している。様々な実施形態では、コラーゲン結合ドメインのＣ末端は、ＩＬ－１２のＮ末端にリンカーによって作動可能に連結している。
【００１３】
様々な実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、ＩＬ－２と線状ポリペプチドスペーサーとの間に配置されている。様々な実施形態では、線状ポリペプチドスペーサーは、ＩＬ－１２とコラーゲン結合ドメインとの間に配置されている。様々な実施形態では、ＩＬ－２のＣ末端は、コラーゲン結合ドメインのＮ末端に作動可能に連結している。
【００１４】
様々な実施形態では、ＩＬ－２のＣ末端は、コラーゲン結合ドメインのＮ末端にリンカーによって作動可能に連結している。様々な実施形態では、コラーゲン結合ドメインのＣ末端は、線状ポリペプチドスペーサーのＮ末端に作動可能に連結している。
【００１５】
様々な実施形態では、コラーゲン結合ドメインのＣ末端は、線状ポリペプチドスペーサ

ーのＮ末端にリンカーによって作動可能に連結している。様々な実施形態では、線状ポリペプチドスペーサーのＣ末端は、ＩＬ－１２のＮ末端に作動可能に連結している。様々な実施形態では、線状ポリペプチドスペーサーのＣ末端は、ＩＬ－１２のＮ末端にリンカーによって作動可能に連結している。

【００１６】

様々な実施形態では、ＩＬ－２は、免疫調節融合タンパク質のＣ末端に存在する。様々な実施形態では、ＩＬ－１２は、免疫調節融合タンパク質のＮ末端に存在する。様々な実施形態では、ＩＬ－２は免疫調節融合タンパク質のＣ末端に存在し、ＩＬ－１２は免疫調節融合タンパク質のＮ末端に存在する。

【００１７】

様々な実施形態では、ＩＬ－２のＮ末端は、線状ポリペプチドスペーサーのＣ末端に作動可能に連結している。様々な実施形態では、ＩＬ－２のＮ末端は、線状ポリペプチドスペーサーのＣ末端にリンカーによって作動可能に連結している。

【００１８】

様々な実施形態では、線状ポリペプチドスペーサーのＮ末端は、コラーゲン結合ドメインのＣ末端に作動可能に連結している。様々な実施形態では、線状ポリペプチドスペーサーのＮ末端は、コラーゲン結合ドメインのＣ末端にリンカーによって作動可能に連結している。

【００１９】

様々な実施形態では、コラーゲン結合ドメインのＮ末端は、ＩＬ－１２のＣ末端に作動可能に連結している。様々な実施形態では、コラーゲン結合ドメインのＮ末端は、ＩＬ－１２のＣ末端にリンカーによって作動可能に連結している。

【００２０】

様々な実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、ＩＬ－２と線状ポリペプチドスペーサーとの間に配置されている。様々な実施形態では、線状ポリペプチドスペーサーは、ＩＬ－１２とコラーゲン結合ドメインとの間に配置されている。

【００２１】

様々な実施形態では、ＩＬ－２のＮ末端は、コラーゲン結合ドメインのＣ末端に作動可能に連結している。様々な実施形態では、ＩＬ－２のＮ末端は、コラーゲン結合ドメインのＣ末端にリンカーによって作動可能に連結している。

【００２２】

様々な実施形態では、コラーゲン結合ドメインのＮ末端は、線状ポリペプチドスペーサーのＣ末端に作動可能に連結している。様々な実施形態では、コラーゲン結合ドメインのＮ末端は、線状ポリペプチドスペーサーのＣ末端にリンカーによって作動可能に連結している。

【００２３】

様々な実施形態では、線状ポリペプチドスペーサーのＮ末端は、ＩＬ－１２のＣ末端に作動可能に連結している。様々な実施形態では、線状ポリペプチドスペーサーのＮ末端は、ＩＬ－１２のＣ末端にリンカーによって作動可能に連結している。

【００２４】

様々な実施形態では、リンカーのうちの１つまたは複数は、同一である。様々な実施形態では、リンカーのうちの１つまたは複数は、異なっている。

【００２５】

様々な実施形態では、ＩＬ－１２は、免疫調節融合タンパク質のＣ末端に存在し、コラーゲン結合ドメインに作動可能に連結しており、コラーゲン結合ドメインは線状ポリペプチドスペーサーに作動可能に連結しており、線状ポリペプチドスペーサーはタンパク質のＮ末端のＩＬ－２に作動可能に連結しており、タンパク質は線状である。

【００２６】

様々な実施形態では、ＩＬ－１２は、免疫調節融合タンパク質のＮ末端に存在し、コラーゲン結合ドメインに作動可能に連結しており、コラーゲン結合ドメインは線状ポリペプ

チドスペーサーに作動可能に連結しており、線状ポリペプチドスペーサーはタンパク質のＣ末端のＩＬ－２に作動可能に連結しており、タンパク質は線状である。

【００２７】

様々な実施形態では、ＩＬ－１２は、免疫調節融合タンパク質のＣ末端に存在し、線状ポリペプチドスペーサーに作動可能に連結しており、線状ポリペプチドスペーサーはコラーゲン結合ドメインに作動可能に連結しており、コラーゲン結合ドメインはタンパク質のＮ末端のＩＬ－２に作動可能に連結しており、タンパク質は線状である。

【００２８】

様々な実施形態では、ＩＬ－１２は、免疫調節融合タンパク質のＮ末端に存在し、線状ポリペプチドスペーサーに作動可能に連結しており、線状ポリペプチドスペーサーはコラーゲン結合ドメインに作動可能に連結しており、コラーゲン結合ドメインはタンパク質のＣ末端のＩＬ－２に作動可能に連結しており、タンパク質は線状である。

【００２９】

様々な実施形態では、免疫調節融合タンパク質は、第２の線状ポリペプチドスペーサーをさらに含む。

【００３０】

様々な実施形態では、ＩＬ－１２は、免疫調節融合タンパク質のＮ末端に存在し、第１の線状ポリペプチドスペーサーに作動可能に連結しており、第１の線状ポリペプチドスペーサーはコラーゲン結合ドメインに作動可能に連結しており、コラーゲン結合ドメインは第２の線状ポリペプチドスペーサーに作動可能に連結しており、第２の線状ポリペプチドスペーサーはタンパク質のＣ末端のＩＬ－２に作動可能に連結しており、タンパク質は線状である。

【００３１】

様々な実施形態では、ＩＬ－１２は、免疫調節融合タンパク質のＣ末端に存在し、第１の線状ポリペプチドスペーサーに作動可能に連結しており、第１の線状ポリペプチドスペーサーはコラーゲン結合ドメインに作動可能に連結しており、コラーゲン結合ドメインは第２の線状ポリペプチドスペーサーに作動可能に連結しており、第２の線状ポリペプチドスペーサーはタンパク質のＮ末端のＩＬ－２に作動可能に連結しており、タンパク質は線状である。

【００３２】

様々な実施形態では、免疫調節融合タンパク質は、連続的な鎖である。様々な実施形態では、免疫調節融合タンパク質は、連続的なポリペプチド鎖である。

【００３３】

様々な実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、（ｉ）ルミカンを含む低分子ロイシンリッチプロテオグリカン（ＳＬＲＰ）ファミリーのヒトプロテオグリカンクラスＩＩのメンバー由来のロイシンリッチリピート；または（ｉｉ）ＬＡＩＲ１およびＬＡＩＲ２から選択されるＩｇ様ドメインを有するヒトＩ型糖タンパク質を含む。

【００３４】

様々な実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、ルミカンを含む。様々な実施形態では、ルミカンは、配列番号１１に示されるアミノ酸配列に対して少なくとも約８０％の配列同一性を含む。

【００３５】

様々な実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、ＬＡＩＲ　１を含む。様々な実施形態では、ＬＡＩＲ１は、配列番号１３に示されるアミノ酸配列に対して少なくとも約８０％の配列同一性を含む。様々な実施形態では、ＬＡＩＲ１は、配列番号１４に示されるアミノ酸に対して少なくとも８０％の同一性を含む。

【００３６】

様々な実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、ＬＡＩＲ　２を含む。様々な実施形態では、ＬＡＩＲ２は、配列番号１５に示されるアミノ酸配列に対して少なくとも８０％の同一性を含む。

【００３７】
様々な実施形態では、ＩＬ－２は、ヒトＩＬ－２を含む。様々な実施形態では、ＩＬ－２は、ヒト野生型ＩＬ－２を含む。様々な実施形態では、ＩＬ－２は、配列番号１に示されるアミノ酸配列に対して少なくとも約８０％の配列同一性を含む。様々な実施形態では、ＩＬ－２は、配列番号２に示されるアミノ酸配列に対して少なくとも約８０％の配列同一性を含む。
【００３８】
様々な実施形態では、ＩＬ－１２は、ヒトＩＬ－１２を含む。様々な実施形態では、ＩＬ－１２は、ヒト野生型ＩＬ－１２を含む。様々な実施形態では、ＩＬ－１２は、配列番号５に示されるアミノ酸配列に対して少なくとも約８０％の配列同一性を含む。様々な実施形態では、ＩＬ－１２は、配列番号６に示されるアミノ酸配列に対して少なくとも約８０％の配列同一性を含む。
【００３９】
様々な実施形態では、線状ポリペプチドスペーサーは、アルブミンである。様々な実施形態では、線状ポリペプチドスペーサーは、アルブミン結合ドメインである。様々な実施形態では、アルブミンは、ヒトアルブミンを含む。
【００４０】
様々な実施形態では、アルブミンは、配列番号１６～１８に示されるアミノ酸配列に対して少なくとも約８０％の配列同一性を含む。様々な実施形態では、アルブミン結合ドメインは、配列番号１９に示されるアミノ酸配列に対して少なくとも約８０％の配列同一性を含む。
【００４１】
様々な実施形態では、免疫調節融合タンパク質の分子量は、少なくとも約１００～１０００ｋＤａである。
【００４２】
本明細書に開示される免疫調節融合タンパク質のいずれか１つの免疫調節融合タンパク質、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物がさらに本明細書に開示される。
【００４３】
対象において免疫細胞による応答を活性化、増強もしくは促進するか、または対象において免疫細胞による応答を阻害、低減もしくは抑制するための方法であって、それを必要とする対象に、本明細書に開示される医薬組成物のいずれか１つの医薬組成物の有効量を投与するステップを含む、方法がさらに本明細書に開示される。
【００４４】
がんを処置するため、または腫瘍成長を低減もしくは阻害するための方法であって、それを必要とする対象に、本明細書に開示される医薬組成物のいずれか１つの医薬組成物の有効量を投与するステップを含む、方法がさらに本明細書に開示される。
【００４５】
様々な実施形態では、対象は、少なくとも１つの腫瘍を有する。様々な実施形態では、組成物は、少なくとも１つの腫瘍に対して、腫瘍内に（ｉ．ｔｕ）または腫瘍周囲に（ｐｅｒｉ．ｔｕ）投与される。様々な実施形態では、少なくとも１つの腫瘍サイズは、参照標準に対して低減されるかまたは実質的に同一である。様々な実施形態では、参照標準は、投与前の腫瘍のサイズである。
【００４６】
様々な実施形態では、組成物は、注射により投与される。
【００４７】
様々な実施形態では、組成物は、２４時間を超える腫瘍内保持$t_{1/2}$を有する。
【００４８】
様々な実施形態では、腫瘍内注射の１２時間後に、注射した用量の２５％未満が血清中で検出される。
【００４９】

様々な実施形態では、少なくとも１つの腫瘍は、１ｍｍ^{2}当たり５０個以下の細胞の間質性ＣＤ８＋細胞傷害性Ｔ細胞（ＣＴＬ）を有する。様々な実施形態では、少なくとも１つの腫瘍は、１ｍｍ^{2}当たり５０個以上の細胞の間質性ＣＤ８＋細胞傷害性Ｔ細胞（ＣＴＬ）および１ｍｍ^{2}当たり５００個以下の細胞の上皮内区画ＣＤ８＋細胞傷害性Ｔ細胞（ＣＴＬ）を有する。様々な実施形態では、少なくとも１つの腫瘍は、１ｍｍ^{2}当たり５００個以上の細胞の上皮内区画ＣＤ８＋細胞傷害性Ｔ細胞（ＣＴＬ）を有する。

【００５０】

様々な実施形態では、方法は、対象においてサイトカイン放出症候群をもたらさない。様々な実施形態では、対象は、グレード４のサイトカイン放出症候群を経験しない。

【００５１】

対象において、腫瘍成長を低減もしくは阻害するため、またはがんを処置するための方法であって、それを必要とする対象に、本明細書に開示される医薬組成物のうちのいずれか１つの医薬組成物の有効量、および（ｉ）腫瘍抗原を標的とする抗体、（ｉｉ）がんワクチン、（ｉｉｉ）免疫チェックポイント阻害剤、または（ｉｖ）養子細胞療法を含む第２の組成物の有効量を投与し、それによって、対象において、腫瘍成長を低減もしくは阻害するかまたはがんを処置するステップを含む、方法がさらに本明細書に開示される。

【００５２】

様々な実施形態では、腫瘍抗原は、腫瘍関連抗原（ＴＡＡ）、腫瘍特異的抗原（ＴＳＡ）、もしくは腫瘍ネオ抗原である、および／または腫瘍抗原を標的とする抗体は、ヒトＨＥＲ－２／ｎｅｕ、ＥＧＦＲ、ＶＥＧＦＲ、ＣＤ２０、ＣＤ３３、ＣＤ３８もしくはその抗原結合断片に特異的に結合する。様々な実施形態では、がんワクチンは、１つもしくは複数の腫瘍関連抗原を含むペプチド、またはｉｎ ｖｉｔｒｏで腫瘍抗原により免疫され、対象に投与される細胞の集団である。様々な実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＬＡＧ３、またはＴＩＭ３に結合する抗体またはその抗原結合断片である。様々な実施形態では、免疫エフェクター細胞は、腫瘍抗原に結合するキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）分子を含む。

ある特定の態様では、本明細書に記載されるのは、ＩＬ－２；ＩＬ－１２；ＬＡＩＲ２コラーゲン結合ドメイン（ＬＡＩＲ２は、配列番号１５に示されるアミノ酸配列に対して少なくとも８０％の同一性を含む）；およびアルブミン（アルブミンは、配列番号１６～１８に示されるアミノ酸配列に対して少なくとも約８０％の配列同一性を含む）を含む免疫調節融合タンパク質である。

【図面の簡単な説明】

【００５３】

【図１】図１は、ＩＬ－１２、コラーゲン結合ドメイン、アルブミン、およびＩＬ－２を含む例示的な二官能性線状融合コラーゲン局在化免疫調節構築物を例示する。

【００５４】

【図２－１】図２Ａ～２Ｆは、ＮｉＮＴＡ樹脂で精製し、分析的サイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ）を使用して生成物品質を評価した組換えタンパク質を示すグラフである。図２Ａは、１２－ＭＳＡ－Ｌｕｍ－ＭＳＡ－２構築物のＳＥＣプロファイルを示す（ＨＭＷ＝１９％；メイン＝７９％；ＬＭＷ＝２％）。図２Ｂは、１２－Ｌｕｍ－ＭＳＡ－２構築物のＳＥＣプロファイルを示す（ＨＭＷ＝９％；メイン＝９０％；ＬＭＷ＝１％）。図２Ｃは、１２－ＭＳＡ－Ｌｕｍ－２構築物のＳＥＣプロファイルを示す（ＨＭＷ＝３４％；メイン＝６４％；ＬＭＷ＝２％）。図２Ｄは、１２－ＭＳＡ－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２構築物のＳＥＣプロファイルを示す（ＨＭＷ＝１１％；メイン＝８９％；ＬＭＷ＝０％）。図２Ｅは、１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２構築物のＳＥＣプロファイルを示す（ＨＭＷ＝１１％；メイン＝８９％；ＬＭＷ＝１％）。図２Ｆは、１２－ＭＳＡ－ＬＡＩＲ－２構築物のＳＥＣプロファイルを示す（ＨＭＷ＝１６％；メイン＝８４％；ＬＭＷ＝０％）。

【図２－２】同上。

【００５５】

【図３】図３は、様々な構築物の生成物収量および生成物品質を示す棒グラフである。生

成物収量および生成物品質（メインピークのパーセンテージ）は、単一のＭＳＡのみが構築物中に存在し、このようなＭＳＡがコラーゲン結合ドメイン（ルミカンまたはＬＡＩＲ）とＩＬ－２の間に位置した場合に、最も高い。

【００５６】

【図４】図４Ａ～４Ｂは、コラーゲン結合ドメインを含む二官能性線状融合免疫調節構築物のコラーゲンへの結合を濃度の関数として示すグラフである。結合は、ＥＬＩＳＡによって決定した。図４Ａは、ルミカンを含む構築物（例えば、１２－ＭＳＡ－Ｌｕｍ－ＭＳＡ－２構築物）と比較して、コラーゲンに対するより高い親和性結合をもたらしたＬＡＩＲを含む構築物（例えば、１２－ＭＳＡ－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２構築物）を示す。さらに、ルミカンをＭＳＡとＩＬ－２の間に配置することにより（例えば、１２－ＭＳＡ－Ｌｕｍ－２構築物）、ルミカンをＭＳＡとＩＬ－２の間に配置するよりもコラーゲンに対するより高い親和性結合を可能にした。図４Ｂは、ＬＡＩＲを含む３つの構築物を示し、これらは各々、ＬＡＩＲとＩＬ－２の間に異なるスペーサー、すなわち、ＭＳＡ、ＡＢＤ、およびＭＳＡ＿Ｍｕｔ１－２を含み、同等レベルのコラーゲン結合をもたらす。ＭＳＡ＿Ｍｕｔ１－２は、ＦｃＲｎ結合を抑止するＨ４６４Ｑ変異を含む。

【００５７】

【図５Ａ－Ｂ】図５Ａ～５Ｂは、様々な構築物のＩＬ－２サイトカイン活性がコラーゲンの存在下で維持されることを示すグラフである。ＩＬ－２の生体活性は以下について測定した：（１）ＩＬ－２単独、（２）ＩＬ－１２単独、（３）コラーゲン結合ドメインを含むＩＬ－２単官能性線状構築物とコラーゲン結合ドメインを含むＩＬ－１２単官能性線状構築物との組合せ、および（４）各々がコラーゲン結合ドメインを含む２つの二官能性線状構築物：１２－Ｌｕｍ－ＭＳＡ－２および１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２。図５Ａは、正常組織培養プレートにおける構築物の吸光度読取り値を示す。図５Ｂは、コラーゲンＩ（Ｃｏｒｎｉｎｇ）をコーティングしたプレートにおける構築物の吸光度読取り値を示す。

【００５８】

【図５Ｃ－Ｄ】図５Ｃ～５Ｄは、様々な構築物のＩＬ－２サイトカイン活性がコラーゲンの存在下で維持されることを示すグラフである。ＩＬ－２生体活性を以下のコラーゲン結合ドメインを含む３つの二官能性線状構築物について測定した：（１）１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２、（２）１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２、および（３）ＦｃＲｎ結合を抑止するＨ４６４Ｑ変異を含む１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ＿Ｈ４６４Ｑ－２。図５Ｃは、正常組織培養プレートにおける構築物の吸光度読取り値を示す。図５Ｄは、コラーゲンＩ（Ｃｏｒｎｉｎｇ）でコーティングしたプレートにおける構築物の吸光度読取り値を示す。

【００５９】

【図６】図６Ａ～６Ｂは、様々な構築物のＩＬ－１２活性がコラーゲンの存在下で維持されることを示すグラフである。ＩＬ－１２の生体活性は以下について測定した：（１）ＩＬ－２単独、（２）ＩＬ－１２単独、（３）コラーゲン結合ドメインを含むＩＬ－２単官能性線状構築物とコラーゲン結合ドメインを含むＩＬ－１２単官能性線状構築物の組合せ、および（４）各々がコラーゲン結合ドメインを含む２つの二官能性線状構築物：１２－Ｌｕｍ－ＭＳＡ－２および１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２。図６Ａは、正常組織培養プレートにおける構築物の吸光度読取り値を示す。図６Ｂは、コラーゲンＩ（Ｃｏｒｎｉｎｇ）をコーティングしたプレートにおける構築物の吸光度読取り値を示す。

【００６０】

【図７Ａ】図７Ａは、Ｂ１６Ｆ１０細胞を接種し、次に、０および６日目に、１００ｐｍｏｌの：（１）ＰＢＳ、（２）ＭＳＡを含むＩＬ－２単官能性線状構築物（ＭＳＡ－２）とＭＳＡを含むＩＬ－１２単官能性線状構築物（１２－ＭＳＡ）の組合せ、（３）ＭＳＡおよびコラーゲン結合ドメインを含むＩＬ－２単官能性線状構築物（ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２）とＭＳＡおよびコラーゲン結合ドメインを含むＩＬ－１２単官能性線状構築物（１２－ＭＳＡ－ＬＡＩＲ）の組合せ、（４）ＭＳＡおよびコラーゲン結合ドメインを含む二官能性線状構築物１２－Ｌｕｍ－ＭＳＡ－２、ならびに（５）ＭＳＡおよびコラーゲン結合ドメインを含む二官能性線状構築物１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２を腫瘍内注射により処置

したＣ５７ＢＬ／６マウスの腫瘍体積成長を示す腫瘍成長曲線（経時的な平均腫瘍体積）のグラフである。

【００６１】

【図７Ｂ】図７Ｂは、Ｂ１６Ｆ１０細胞を接種し、次に、０および６日目に、１００ｐｍｏｌの：（１）ＰＢＳ、（２）ＭＳＡを含むＩＬ－２単官能性線状構築物（ＭＳＡ－２）とＭＳＡを含むＩＬ－１２単官能性線状構築物（１２－ＭＳＡ）の組合せ、（３）ＭＳＡおよびコラーゲン結合ドメインを含むＩＬ－２単官能性線状構築物（ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２）とＭＳＡおよびコラーゲン結合ドメインを含むＩＬ－１２単官能性線状構築物（１２－ＭＳＡ－ＬＡＩＲ）の組合せ、（４）ＭＳＡおよびコラーゲン結合ドメインを含む二官能性線状構築物１２－Ｌｕｍ－ＭＳＡ－２、ならびに（５）ＭＳＡおよびコラーゲン結合ドメインを含む二官能性線状構築物１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２を腫瘍内注射により処置したＣ５７ＢＬ／６マウスの体重変化率を示すグラフである。

【００６２】

【図８】図８Ａ～８Ｂは、Ｃ５７ＢＬ／６マウスの両脇腹に接種した皮下Ｂ１６Ｆ１０黒色腫同系モデルにおける、ＭＳＡおよびコラーゲン結合ドメインを含む二官能性線状構築物、１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２の用量応答治療有効性を示す腫瘍成長曲線（経時的な平均腫瘍体積）のグラフである。試験した用量レベルのすべてにおいて、二官能性線状構築物１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２は、処置した腫瘍（図８Ａ）と未処置の腫瘍（図８Ｂ）の両方で、有意な腫瘍成長阻害をもたらし、アブスコパル効果を実証した。

【００６３】

【図９】図９Ａ～９Ｃは、Ｂ１６Ｆ１０マウスモデルにおける様々な二官能性構築物の有効性および毒性を示す。Ｃ５７ＢＬ／６マウスにＢ１６Ｆ１０細胞を接種し、４００ｐｍｏｌの（１）ＰＢＳ対照、（２）１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２、（３）１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ＿Ｈ４６４Ｑ－２、（４）１２－ＬＡＩＲ－ＡＢＤ－２、および（５）１２－Ｌｕｍ－ＭＳＡ－２を腫瘍内注射により処置した。図９Ａは、試験したすべての二官能性構築物が、ＰＢＳ対照群と比較して有意な腫瘍成長阻害をもたらしたことを示す腫瘍成長曲線（経時的な平均腫瘍体積）のグラフである。図９Ｂは、ＰＢＳ対照群と比較して、二官能性構築物を腫瘍内注射により処置した動物の生存率が延長されたことを示す生存率のグラフである。図９Ｃは、試験したすべての二官能性構築物が体重減少の欠如を反映した良好な安全性プロファイルを実証したことを示す、体重変化率のグラフである。

【００６４】

【図１０－１】図１０Ａ～１０Ｃは、チェックポイント阻害剤である抗ＰＤ１または抗ＣＴＬＡと組み合わせた１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２の有効性および毒性を示す。Ｃ５７ＢＬ／６マウスにＢ１６Ｆ１０細胞を接種し、指示した通り、ＰＢＳまたは４００ｐｍｏｌの１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２の腫瘍内（ＩＴ）注射およびアイソタイプ対照（ラットＩｇＧ２ａ）、抗ＰＤ１（クローンＲＭＰ１－１４）、または抗ＣＴＬＡ４（９Ｄ９）の腹腔内（ＩＰ）注射により処置した。図１０Ａ～１０Ｂは、抗ＰＤ１または抗ＣＴＬＡ４のいずれか単独での処置が腫瘍成長阻害に影響を及ぼさなかったこと、二官能性構築物１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２単独での処置が有意な腫瘍成長阻害をもたらしたこと、および１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２の抗腫瘍活性が抗ＰＤ１または抗ＣＴＬＡ４のいずれかとの組合せによってさらに増強されたことを示す。図１０Ｃは、抗ＰＤ１または抗ＣＴＬＡ４のいずれかを二官能性構築物１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２に加えても、１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２単独での処置と比較してさらなる体重減少はもたらされなかったことを示す。

【図１０－２】同上。

【００６５】

【図１１Ａ】図１１Ａは、ＭＣ３８細胞を接種し、次に、０および６日目に、ＰＢＳまたは１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２を腫瘍内注射により処置したＣ５７ＢＬ／６マウスの腫瘍体積成長を示す腫瘍成長曲線（経時的な平均腫瘍体積）のグラフである。

【００６６】

【図１１Ｂ】図１１Ｂは、ＭＣ３８細胞を接種し、次に、０および６日目に、ＰＢＳまた

は１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２を腫瘍内注射により処置したＣ５７ＢＬ／６マウスの体重変化率を示すグラフである。

【００６７】

【図１２Ａ】図１２Ａは、ＭＣ３８細胞を接種し、次に、０および６日目に、指定した用量の試験物品（ＰＢＳ、１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２、１２－ＬＡＩＲ－ＡＢＤ－２、および１２－Ｌｕｍ－ＭＳＡ－２）を腫瘍内注射により０および６日目に腫瘍内注射により処置したＣ５７ＢＬ／６マウスの腫瘍体積成長を示す腫瘍成長曲線（経時的な平均腫瘍体積）のグラフである。指定された場合、マウスに、アイソタイプ対照（ラットＩｇＧ２ａ）または抗ＰＤ１（クローンＲＭＰ１－１４）をＢＩＷで３週間、腹腔内注射により処置した。

【００６８】

【図１２Ｂ】図１２Ｂは、ＭＣ３８細胞を接種し、次に、０および６日目に、指定した用量の試験物品（ＰＢＳ、１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２、１２－ＬＡＩＲ－ＡＢＤ－２、および１２－Ｌｕｍ－ＭＳＡ－２）を腫瘍内注射により０および６日目に腫瘍内注射により処置したＣ５７ＢＬ／６マウスの体重変化率を示すグラフである。指定された場合、マウスに、アイソタイプ対照（ラットＩｇＧ２ａ）または抗ＰＤ１（クローンＲＭＰ１－１４）をＢＩＷで３週間、腹腔内注射により処置した。

【００６９】

【図１３Ａ】図１３Ａは、ＣＴ６細胞を接種し、次に、０および６日目に、ＰＢＳまたは１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２を腫瘍内注射により処置したＢＡＬＢ／ｃマウスの腫瘍体積成長を示す腫瘍成長曲線（経時的な平均腫瘍体積）のグラフである。

【００７０】

【図１３Ｂ】図１３Ｂは、ＣＴ２６細胞を接種し、次に、０および６日目に、ＰＢＳまたは１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２を腫瘍内注射により処置したＢＡＬＢ／ｃマウスの体重変化率を示すグラフである。

【００７１】

【図１４Ａ】図１４Ａは、ＣＴ２６細胞を接種し、次に、０および６日目に、指定した用量の試験物品（ＰＢＳ、１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２、１２－ＬＡＩＲ－ＡＢＤ－２、および１２－Ｌｕｍ－ＭＳＡ－２）を腫瘍内注射により０および６日目に腫瘍内注射により処置したＢＡＬＢ／ｃマウスの腫瘍体積成長を示す腫瘍成長曲線（経時的な平均腫瘍体積）のグラフである。指定された場合、マウスに、アイソタイプ対照（ラットＩｇＧ２ａ）または抗ＰＤ１（クローンＲＭＰ１－１４）をＢＩＷで３週間、腹腔内注射により処置した。

【００７２】

【図１４Ｂ】図１４Ｂは、ＣＴ２６細胞を接種し、次に、０および６日目に、指定した用量の試験物品（ＰＢＳ、１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２、１２－ＬＡＩＲ－ＡＢＤ－２、および１２－Ｌｕｍ－ＭＳＡ－２）を腫瘍内注射により０および６日目に腫瘍内注射により処置したＢＡＬＢ／ｃマウスの体重変化率を示すグラフである。指定された場合、マウスに、アイソタイプ対照（ラットＩｇＧ２ａ）または抗ＰＤ１（クローンＲＭＰ１－１４）をＢＩＷで３週間、腹腔内注射により処置した。

【００７３】

【図１５Ａ】図１５Ａは、Ｂ１６Ｆ１０細胞を右後側腹部に接種したＣ５７ＢＬ／６マウス血清中の１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２レベルを示すグラフである。接種（０日目）の７日後に、マウスを処置群（ｎ＝１０）に無作為化し、マウスに、４００ｐｍｏｌのＰＢＳ対照または１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２を静脈内または腫瘍内注射のいずれかにより処置した。投与の２時間後または２４時間後に、血清中の１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２量を測定した。

【００７４】

【図１５Ｂ】図１５Ｂは、ＩＴまたはＩＶ投与による１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２融合タンパク質投与の２時間後または２４時間後のいずれかのインターフェロンガンマ（ＩＮＦ

－γ）レベルを示すグラフである。
【００７５】
【図１５Ｃ】図１５Ｃは、ＩＴまたはＩＶ投与による１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２融合タンパク質投与の２時間後または２４時間後のいずれかのＩＰ－１０レベルを示すグラフである。
【００７６】
【図１５Ｄ】図１５Ｄは、ＩＴまたはＩＶ投与による１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２融合タンパク質投与の２時間後または２４時間後のいずれかのＭＣＰ－１レベルを示すグラフである。
【００７７】
【図１５Ｅ】図１５Ｅは、ＩＶ投与と比較した、ＩＴ投与（aministration）により１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２融合タンパク質を投与したマウスにおける、生存率で測定した処置の有効性を示すグラフである。
【発明を実施するための形態】
【００７８】
詳細な説明
腫瘍制御のために免疫細胞応答を増幅および調整するサイトカインは、他の免疫療法との強固な相乗効果を発揮することができる。このような２つのサイトカインは、インターロイキン－２（ＩＬ－２）およびＩＬ－１２であり、Ｔ細胞およびナチュラルキラー（ＮＫ）細胞を拡大および刺激し、抗腫瘍免疫を媒介する。それらの有望な治療効果にもかかわらず、一部の実施形態では、用量制限毒性は、これらのサイトカイン療法の有効性および臨床応用を抑制する。
【００７９】
最終的に、サイトカインの治療指数は、その作用を腫瘍に局在化させ、健康な組織から離すことによって改善することができる。しかしながら、腫瘍に直接投与された場合であっても、サイトカインは、速やかに漏出し全身循環に入るため、毒性および限定的な有効性の問題に十分に対処することができない。本明細書に記載の化合物は、一部の実施形態では、腫瘍に注入されると、それらの治療的抗腫瘍活性を延長し局在化させながら、全身へと広がるのを制限し（imiting）、それによって安全性プロファイルを改善しながら有効性を改善する。一部の実施形態では、化合物は、多くの腫瘍型で豊富に発現され、そこに存在するコラーゲンに結合する。
二官能性線状融合構築物
【００８０】
コラーゲン結合サイトカインを作出する（devise）ために、ＩＬ－２およびＩＬ－１２を単一の融合タンパク質においてコラーゲン結合タンパク質と組み合わせた。
【００８１】
腫瘍内投与した場合、コラーゲン結合ドメイン、ＩＬ－２、およびＩＬ－１２を含む二官能性線状免疫調節融合タンパク質は、コラーゲン結合ドメインおよびＩＬ－２を含む線状免疫調節融合タンパク質、またはコラーゲン結合ドメインおよびＩＬ－１２を含む線状免疫調節融合タンパク質のいずれかの投与と比較して、全身曝露の低下および治療指数の改善を実証した。一部の実施形態では、全身曝露の低下により、毒性の低下または治療指数の改善がもたらされる。腫瘍内投与した場合、コラーゲン結合ドメイン、ＩＬ－２、およびＩＬ－１２を含む二官能性線状免疫調節融合タンパク質は、コラーゲン結合ドメインおよびＩＬ－２を含む免疫調節融合タンパク質とコラーゲン結合ドメインおよびＩＬ－１２を含む免疫調節融合タンパク質のいずれかの併用投与と比較して、全身曝露の低下を実証した。一部の実施形態では、全身曝露の低下により、毒性の低下または治療指数の改善がもたらされる。
腫瘍内保持
【００８２】
以下のいくつかの因子は、サイトカイン融合タンパク質の腫瘍内保持を必要とする：コ

ラーゲン結合親和性、コラーゲン濃度、拡散または対流によるサイズ依存性の漏出、およびサイトカイン受容体に媒介される消費。コラーゲンへの親和性および分子量の増加が、コラーゲン結合融合タンパク質の腫瘍内保持および全身分布に寄与する。一部の実施形態では、コラーゲンへの親和性の増加またはコラーゲン結合免疫調節分子の分子量の増加が、腫瘍内保持を増加させ、全身分布を減少させることにより、対象に投与される免疫調節融合タンパク質を含む組成物の治療効果をもたらす。

【００８３】

したがって、コラーゲンに対する特異的親和性を有するドメインへの免疫調節融合体が本明細書において提供され、これは、一部の実施形態では、特定のコラーゲンに富む腫瘍内でより多くの保持をもたらす。本明細書に記載の一部の態様では、免疫調節融合タンパク質は、ＩＬ－２、ＩＬ－１２、およびコラーゲン結合ドメインを含み、コラーゲン結合ドメインは、対象における腫瘍内投与後に、腫瘍保持を増加させ、ＩＬ－２およびＩＬ－１２への全身曝露を低減し、それによって、処置に関連する毒性を低減する。

【００８４】

文脈が別段に指定していなければ、本明細書に記載の様々な特徴（feature）を任意の組合せで使用することができることが具体的に意図される。さらに、一部の実施形態では、本明細書に示される任意の特徴または特徴の組合せは、排除または省略され得る。例示すると、本明細書で複合体が構成成分Ａ、Ｂ、およびＣから構成されると記載されている場合、Ａ、Ｂ、もしくはＣのいずれか、またはこれらの組合せは、単独でまたは任意の組合せで省略および放棄され得ることが具体的に意図される。

定義

【００８５】

本明細書において使用される場合、以下の語句は、それらが使用される文脈が他を指示する場合を除き、一般に、以下に示される意味を有することが意図される。

【００８６】

本明細書および特許請求の範囲で使用される場合、単数形「１つの（ａ）」、「１つの（ａｎ）」および「その（ｔｈｅ）」は、文脈が明確に他を指示しない限り、複数の参照を含むことに留意されたい。

【００８７】

本明細書で使用される場合、「および／または（ａｎｄ／ｏｒ）」は、関連する列挙された項目の１つまたは複数のあらゆる可能な組合せ、および選択肢（「または（ｏｒ）」）で解釈させる場合の組合せの欠如を指す（reder to）と共に包含する。さらに、本明細書に示される任意の特徴または特徴の組合せは、排除または省略され得る。

【００８８】

用語「約（ａｂｏｕｔ）」は、本明細書で使用される場合、例えば、化合物または薬剤の量、用量、時間、温度などの測定可能な値に言及する場合、特定の量の±１０％、±５％、±１％、±０．５％、またはさらには±０．１％の変動を包含することを意味する。

【００８９】

「ポリペプチド」、「タンパク質」または「ペプチド」という用語は、その長さまたは翻訳後修飾（例えば、グリコシル化またはリン酸化）に関わらず、アミノ酸残基の任意の鎖を指す。

【００９０】

「融合タンパク質」という用語は、本明細書で使用される場合、２つまたはそれより多い要素、構成成分、もしくはドメインおよび／またはポリペプチドを接合させて、より大きなポリペプチドを作出することによって作出されるタンパク質を指す。本明細書で使用される場合、「連結した（ｌｉｎｋｅｄ）」、「作動可能に連結した（ｏｐｅｒａｂｌｙ　ｌｉｎｋｅｄ）」、「融合した（ｆｕｓｅｄ）」または「融合（ｆｕｓｉｏｎ）」という用語は、互換的に使用され、少なくとも１つの要素、構成成分、ドメインおよび／またはポリペプチドが、融合タンパク質中で発現された場合に、その天然の状態および／または連結なしで発現された場合と同様に、生物学的機能または細胞活性の少なくとも一部を有

することを可能にする、融合タンパク質内の２つまたはそれより多い要素、構成成分、ドメインおよび／またはポリペプチドの接合を指す。２つまたはそれより多い要素または構成成分またはドメインの接合は、化学的コンジュゲーション、非共有結合による複合体形成または組換え手段を含む、当技術分野で公知のあらゆる手段によって実施され得る。化学的コンジュゲーションの方法（例えば、ヘテロ二官能性架橋剤を使用する）は当技術分野で公知である。よって、要素、構成成分、ドメインおよび／またはポリペプチドは、共有結合（例えば、ペプチド結合）または非共有結合によって接合され得る。要素、構成成分、ドメインおよび／またはポリペプチドは、翻訳中または翻訳後のリボソーム内でのペプチド結合形成によって接合され得る。

【００９１】

別段に定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書において使用される用語は、特定の実施形態のみを説明するためのものであり、限定的であることを意図しない。

免疫調節融合タンパク質

【００９２】

本明細書で使用される場合、「免疫調節融合タンパク質」という用語は、ＩＬ－２およびＩＬ－１２に作動可能に連結したコラーゲン結合ドメインを含むポリペプチドを指す。一部の実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、線状ポリペプチドスペーサーによってＩＬ－２およびＩＬ－１２に作動可能に連結している。一部の実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、線状ポリペプチドスペーサーによってＩＬ－２およびＩＬ－１２に作動可能に連結している。一部の実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、リンカーによってＩＬ－２およびＩＬ－１２に作動可能に連結している。

【００９３】

一部の態様では、本開示は、ＩＬ－２およびＩＬ－１２に作動可能に連結した（is operably linked to an IL-2 and IL-12）コラーゲン結合ドメインを含む免疫調節融合タンパク質を提供する。一部の態様では、本開示は、線状ポリペプチドスペーサーによりＩＬ－２およびＩＬ－１２に作動可能に連結したコラーゲン結合ドメインを含む免疫調節融合タンパク質を提供する。一部の実施形態では、免疫調節融合タンパク質は、リンカーをさらに含む。一部の実施形態では、免疫調節融合タンパク質は、複数のリンカーをさらに含む。

Ｉ．コラーゲン結合ドメイン

【００９４】

一部の実施形態では、本開示は、コラーゲン結合ドメインを含む免疫調節融合タンパク質を提供する。一部の実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、約５～１，０００ｋＤａ、約５～１００ｋＤａ、約１０～８０ｋＤａ、約２０～６０ｋＤａ、約３０～５０ｋＤａ、または約１０ｋＤａ、約２０ｋＤａ、約３０ｋＤａ、約４０ｋＤａ、約５０ｋＤａ、約６０ｋＤａ、約７０ｋＤａ、約８０ｋＤａ、約９０ｋＤａまたは約１００ｋＤａのＭＷを有する。一部の実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、約５ｋＤａ、約１０ｋＤａ、約２０ｋＤａ、約３０ｋＤａ、約４０ｋＤａ、約５０ｋＤａ、約６０ｋＤａ、約７０ｋＤａ、約８０ｋＤａ、約９０ｋＤａ、約１００ｋＤａ、約１５０ｋＤａ、約２００ｋＤａ、約３００ｋＤＡ、約４００ｋＤａ、約５００ｋＤａ、約６００ｋＤａ、約７００ｋＤａ、約８００ｋＤａ、約９００ｋＤａまたは約１，０００ｋＤａである。一部の実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、約３０ｋＤａである。一部の実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、約４０ｋＤａである。

【００９５】

一部の実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、約１０～３５０、約１０～３００、約１０～２５０、約１０～２００、約１０～１５０、約１０～１００、約１０～５０、または約１０～２０アミノ酸長である。一部の実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、約１０アミノ酸長である。一部の実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、約１５アミ

ノ酸長である。一部の実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、約２０アミノ酸長である。一部の実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、約３０アミノ酸長である。一部の実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、約４０アミノ酸長である。一部の実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、約５０アミノ酸長である。一部の実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、約６０アミノ酸長である。一部の実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、約７０アミノ酸長である。一部の実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、約８０アミノ酸長である。一部の実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、約９０アミノ酸長である。一部の実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、約１００アミノ酸長である。一部の実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、約１２０アミノ酸長である。一部の実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、約１５０アミノ酸長である。一部の実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、約２００アミノ酸長である。一部の実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、約２５０アミノ酸長である。一部の実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、約３００アミノ酸長である。一部の実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、約３５０アミノ酸長である。

【００９６】

一部の実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、コラーゲンに結合する１つまたは複数の（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０またはそれより多い）ロイシンリッチリピートを含む。一部の実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、プロテオグリカンを含む。一部の実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、プロテオグリカンを含み、プロテオグリカンは、デコリン、ビグリカン、テスティカン、ビクニン、フィブロモジュリン、ルミカン、コンドロアドヘリン、ケラチン、ＥＣＭ２、エピフィカン、アスポリン、ＰＲＥＬＰ、ケラトカン、オステオアドヘリン、オプチシン、オステオグリカン、ニクタロピン、ツクシ、ポドカン、ポドカン様タンパク質１バーシカン、ペルレカン、ニドゲン、ニューロカン、アグレカン、およびブレビカンからなる群から選択される。

【００９７】

一部の実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、クラスＩ低分子ロイシンリッチプロテオグリカン（ＳＬＲＰ）を含む。一部の実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、クラスＩＩ　ＳＬＲＰを含む。一部の実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、クラスＩＩＩ　ＳＬＲＰを含む。一部の実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、クラスＩＶ　ＳＬＲＰを含む。一部の実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、クラスＶ　ＳＬＲＰを含む。ＳＬＲＰクラスについてのさらなる説明は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Schaefer & Iozzo (2008) J Biol Chem 283(31):21305-21309に開示されている。

【００９８】

一部の実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、低分子ロイシンリッチプロテオグリカン（ＳＬＲＰ）ファミリーのヒトプロテオグリカンクラスＩＩのメンバー由来の１つもしくは複数のロイシンリッチリピートを含む。一部の実施形態では、ＳＬＲＰは、ルミカン、デコリン、ビグリカン、フィブロモジュリン、ケラチン、エピフィカン、アスポリンおよびオステオグリシンから選択される。

【００９９】

「k_d」（秒$^{-1}$）という用語は、本明細書で使用される場合、特定のタンパク質間相互作用の解離速度定数を指す。この値は、k_{off}値とも称される。

【０１００】

「k_a」（M^{-1}×秒$^{-1}$）という用語は、本明細書で使用される場合、特定のタンパク質間相互作用の会合速度定数を指す。この値は、k_{on}値とも称される。

【０１０１】

「K_D」（Ｍ）という用語は、本明細書で使用される場合、特定のタンパク質間相互作用の解離平衡定数を指す。$K_D = k_d / k_a$。一部の実施形態では、タンパク質（例えば、結合ドメイン）の親和性は、２つのタンパク質間の相互作用に関するK_Dについて記載されている。明確化のために、当技術分野で公知のように、K_D値が小さいほど親和性の

高い相互作用を示し、K_D値が大きいほど親和性の低い相互作用を示す。

【０１０２】

一部の実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、タンパク質結合親和性を決定するための当技術分野で公知の好適な方法によって、例えば、ＥＬＩＳＡ、表面プラズモン共鳴（ＢＩＡｃｏｒｅ）、ＦＡＣＳ分析などによって測定した場合に、０．１～１，０００ｎＭの結合親和性K_D値でコラーゲン（例えば、コラーゲン１型または３型）に結合する。一部の実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、当技術分野で公知の好適な方法によって決定した場合に、０．１～１．０ｎＭ、１．０～１０ｎＭ、１０～２０ｎＭ、２０～３０ｎＭ、３０～４０ｍＭ、４０～５０ｎＭ、５０～６０ｎＭ、７０～８０ｎＭ、９０～１００ｎＭ、１０～５０ｎＭ、５０～１００ｎＭ、１００～１，０００、または１，０００～１０，０００ｎＭの結合親和性K_D値でコラーゲンに結合する。一部の実施形態では、免疫調節融合タンパク質は、当技術分野で公知の好適な方法によって決定した場合に、０．１～１．０ｎＭ、１．０～１０ｎＭ、１０～２０ｎＭ、２０～３０ｎＭ、３０～４０ｍＭ、４０～５０ｎＭ、５０～６０ｎＭ、７０～８０ｎＭ、９０～１００ｎＭ、１０～５０ｎＭ、５０～１００ｎＭ、１００～１，０００、または１，０００～１０，０００ｎＭの結合親和性K_D値でコラーゲンに結合する。一部の実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、ＧＰＯトリプレットの繰り返しを含有する三量体ペプチドに結合する。一部の実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、ヒドロキシプロリンに依存して共通のコラーゲンモチーフに結合する。

Ａ．ルミカン

【０１０３】

ＬＵＭとしても公知のルミカンは、ヒトにおいて、第１２染色体上のＬＵＭ遺伝子にコードされている細胞外マトリックスタンパク質である（Chakravarti et al., (1995) Genomics 27(3):481-488）。ルミカンは、デコリン、ビグリカン、フィブロモジュリン、ケラトカン、エピフィカン、およびオステオグリシンを含む低分子ロイシンリッチプロテオグリカン（ＳＬＲＰ）ファミリーのプロテオグリカンクラスＩＩのメンバーである（Iozzo & Schaefer (2015) Matrix Biology 42: 11-55）。ルミカンは、コラーゲンＩ型およびＩＶ型に特異的に結合する安定なタンパク質である。

【０１０４】

ルミカンは、約４０ｋＤａの分子量を有し、４つの主要な分子内ドメインを有する：１）１６アミノ酸残基のシグナルペプチド、２）硫酸化チロシンおよびジスルフィド結合を含有する負に荷電したＮ末端ドメイン、３）ルミカンをコラーゲンに結合させる１０個のタンデムロイシンリッチリピート、および４）３２残基離れた２つの保存システインを含有する５０アミノ酸残基のカルボキシル末端ドメイン。Kao et al., (2006) Experimental Eye Research 82(1):3-4）。ケラタン硫酸で置換され得るタンパク質コアのロイシンリッチリピートドメイン内に４つのＮ連結部位が存在する。ルミカン（デコリンおよびフィブロモジュリンのような）のコアタンパク質は馬蹄型である。これにより、ルミカンが、コラーゲン原線維内のコラーゲン分子に結合し、よって、隣接する原線維を離れた状態に保つのを助けることが可能になる、Scott (1996) Biochemistry 35(27): 8795-8799。

【０１０５】

一部の実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、クラスＩＩ低分子ロイシンリッチプロテオグリカン（ＳＬＲＰ）を含む。ＳＬＲＰクラスについてのさらなる説明は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Schaefer & Iozzo (2008) J Biol Chem 283(31):21305-21309に開示されている。一部の実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、低分子ロイシンリッチプロテオグリカン（ＳＬＲＰ）ファミリーのヒトプロテオグリカンクラスＩＩのメンバー由来の１つもしくは複数のロイシンリッチリピートを含む。一部の実施形態では、ＳＬＲＰはルミカンである。一部の実施形態では、ルミカンは、ヒトルミカンである。一部の実施形態では、ルミカンは、配列番号１１に示されるアミノ酸配列に対して少なくとも８０％、少なくとも８１％、少なくとも８２％、少な

くとも８３％、少なくとも８４％、少なくとも８５％、少なくとも８６、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列、またはその一部を含む。

【０１０６】

一部の実施形態では、ルミカンは、配列番号１１のアミノ酸配列を含むルミカンタンパク質と比較して、１つまたは複数のアミノ酸置換、付加または欠失、必要に応じて２、３、４、５、６、７、８、９、１０またはそれより多いアミノ酸置換、付加または欠失を含むバリアントである。一部の実施形態では、ルミカンバリアントは、配列番号１１のアミノ酸配列を含むルミカンタンパク質のコラーゲン結合親和性と比較して、コラーゲンに対する結合親和性が増加している。一部の実施形態では、ルミカンバリアントは、配列番号１１のアミノ酸配列を含むルミカンタンパク質のコラーゲン結合親和性と比較して、コラーゲンに対する結合親和性が低下している。

Ｂ．ＬＡＩＲ１およびＬＡＩＲ２

【０１０７】

白血球関連免疫グロブリン様受容体（ＬＡＩＲ－およびＬＡＩＲ－２）白血球関連ｌｇ様受容体（ＬＡＩＲ）－１は、コラーゲン結合の際に免疫細胞機能を阻害するコラーゲン受容体である。ＬＡＩＲ－Ｉの次に、ヒトゲノムは、可溶性ホモログであるＬＡＩＲ－２をコードする。ヒト（ｈ）ＬＡＩＲ－Ｉは、ＰＢＭＣおよび胸腺細胞の大多数で発現される（Maasho et al., (2005) Mal Immunol 42: 1521-1530）。ｉｎ ｖｉｔｒｏでのｍＡｂによるＬＡＩＲ－１の架橋は、免疫細胞機能を阻害することが可能である強力な阻害シグナルを送達する。コラーゲンは、ＬＡＩＲ分子に対する天然の、高親和性リガンドであることが公知である。ｈＬＡＩＲ－１のコラーゲンとの相互作用は、ｉｎ ｖｉｔｒｏで、免疫細胞活性化を直接阻害する（Meyaard et al., (1997) Immunity 7:283-290；Poggi (1998) Eur J Immunol 28:2086-2091；Van der Vuurst de Vries et al., (1999) Eur J Immunol 29:3160-3167；Lebbink et al., (2006) J Exp Med 203:1419-1425）。

【０１０８】

一部の実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、Ｉｇ様ドメインを有するヒトＩ型糖タンパク質、またはコラーゲンに結合するその細胞外部分を含む。一部の実施形態では、Ｉ型糖タンパク質は、コラーゲンＩ型への結合に関して、結合に関してルミカンと競合する。一部の実施形態では、ヒトＩ型糖タンパク質は、ＬＡＩＲ、ＬＡＩＲ１、およびＬＡＩＲ２から選択される。

【０１０９】

一部の実施形態では、ヒトＩ型糖タンパク質は、ＬＡＩＲ１である。一部の実施形態では、ＬＡＩＲ１は、配列番号１３に示されるアミノ酸配列に対して少なくとも８０％、少なくとも８１％、少なくとも８２％、少なくとも８３％、少なくとも８４％、少なくとも８５％、少なくとも８６、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列、またはその一部を含む。一部の実施形態では、ヒトＩ型糖タンパク質はＬＡＩＲ１であり、コラーゲン結合ドメインは、配列番号１３に示されるアミノ酸配列のアミノ酸残基２２～１２２に対して少なくとも８０％、少なくとも８１％、少なくとも８２％、少なくとも８３％、少なくとも８４％、少なくとも８５％、少なくとも８６、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列、またはその一部を含む。

【０１１０】
一部の実施形態では、ヒトＩ型糖タンパク質は、ＬＡＩＲ１である。一部の実施形態では、ＬＡＩＲ１は、配列番号１４に示されるアミノ酸配列に対して少なくとも８０％、少なくとも８１％、少なくとも８２％、少なくとも８３％、少なくとも８４％、少なくとも８５％、少なくとも８６、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列、またはその一部を含む。
【０１１１】
一部の実施形態では、ＬＡＩＲは、配列番号１２に示されるアミノ酸配列に対して少なくとも８０％、少なくとも８１％、少なくとも８２％、少なくとも８３％、少なくとも８４％、少なくとも８５％、少なくとも８６、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列、またはその一部を含む。
【０１１２】
一部の実施形態では、ＬＡＩＲ１は、配列番号１３のアミノ酸配列を含むＬＡＩＲ１タンパク質と比較して、１つまたは複数のアミノ酸置換、付加または欠失、必要に応じて２、３、４、５、６、７、８、９、１０またはそれより多いアミノ酸置換、付加または欠失を含むバリアントである。一部の実施形態では、ＬＡＩＲ１バリアントは、配列番号１３のアミノ酸配列を含むＬＡＩＲ１タンパク質のコラーゲン結合親和性と比較して、コラーゲンに対する結合親和性が増加している。一部の実施形態では、ＬＡＩＲ１バリアントは、配列番号１３のアミノ酸配列を含むＬＡＩＲ１タンパク質のコラーゲン結合親和性と比較して、コラーゲンに対する結合親和性が低下している。
【０１１３】
一部の実施形態では、ＬＡＩＲ１は、配列番号１４のアミノ酸配列を含むＬＡＩＲ１タンパク質と比較して、１つまたは複数のアミノ酸置換、付加または欠失、必要に応じて２、３、４、５、６、７、８、９、１０またはそれより多いアミノ酸置換、付加または欠失を含むバリアントである。一部の実施形態では、ＬＡＩＲ１バリアントは、配列番号１４のアミノ酸配列を含むＬＡＩＲ１タンパク質のコラーゲン結合親和性と比較して、コラーゲンに対する結合親和性が増加している。一部の実施形態では、ＬＡＩＲ１バリアントは、配列番号１４のアミノ酸配列を含むＬＡＩＲ１タンパク質のコラーゲン結合親和性と比較して、コラーゲンに対する結合親和性が低下している。
【０１１４】
一部の実施形態では、ＬＡＩＲは、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＬＡＩＲタンパク質と比較して、１つまたは複数のアミノ酸置換、付加または欠失、必要に応じて２、３、４、５、６、７、８、９、１０またはそれより多いアミノ酸置換、付加または欠失を含むバリアントである。一部の実施形態では、ＬＡＩＲ１バリアントは、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＬＡＩＲタンパク質のコラーゲン結合親和性と比較して、コラーゲンに対する結合親和性が増加している。一部の実施形態では、ＬＡＩＲバリアントは、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＬＡＩＲタンパク質のコラーゲン結合親和性と比較して、コラーゲンに対する結合親和性が低下している。
【０１１５】
一部の実施形態では、ヒトＩ型糖タンパク質は、ＬＡＩＲ２である。一部の実施形態では、ＬＡＩＲ２は、配列番号１５に示されるアミノ酸配列に対して少なくとも８０％、少なくとも８１％、少なくとも８２％、少なくとも８３％、少なくとも８４％、少なくとも８５％、少なくとも８６、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも

９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列、またはその一部を含む。

【０１１６】

一部の実施形態では、ＬＡＩＲ２は、配列番号１５のアミノ酸配列を含むＬＡＩＲ２タンパク質と比較して、１つまたは複数のアミノ酸置換、付加または欠失、必要に応じて２、３、４、５、６、７、８、９、１０またはそれより多いアミノ酸置換、付加または欠失を含むバリアントである。一部の実施形態では、ＬＡＩＲ２バリアントは、配列番号１５のアミノ酸配列を含むＬＡＩＲ２タンパク質のコラーゲン結合親和性と比較して、コラーゲンに対する結合親和性が増加している。一部の実施形態では、ＬＡＩＲ２バリアントは、配列番号１５のアミノ酸配列を含むＬＡＩＲ２タンパク質のコラーゲン結合親和性と比較して、コラーゲンに対する結合親和性が低下している。

【表１－１】

表1. コラーゲン結合ドメインの例示的な配列

配列番号	説明	配列
11	ルミカン	MSLSAFTLFLALIGGTSGQYYDYDFPLSIYGQSSPNCAPECNCP ESYPSAMYCDELKLKSVPMVPPGIKYLYLRNNQIDHIDEKAFE NVTDLQWLILDHNLLENSKIKGRVFSKLKQLKKLHINHNNLT ESVGPLPKSLEDLQLTHNKITKLGSFEGLVNLTFIHLQHNRLKE DAVSAAFKGLKSLEYLDLSFNQIARLPSGLPVSLLTLYLDNNK ISNIPDEYFKRFNALQYLRLSHNELADSGIPGNSFNVSSLVELD LSYNKLKNIPTVNENLENYYLEVNQLEKFDIKSFCKILGPLSYS KIKHLRLDGNRISETSLPPDMYECLRVANEVTLN
12	LAIR (マウス)	MSLHPVILLVLVLCLGWKINTQEGSLPDITIFPNSSLMISQGTFV TVVCSYSDKHDLYNMVRLEKDGSTFMEKSTEPYKTEDEFEIG PVNETITGHYSCIYSKGITWSERSKTLELKVIKENVIQTPAPGPT SDTSWLKTYSIYIFTVVSVIFLLCLSALLFCFLRHRQKKQGLPN

【表１－２】

		NKRQQQRPEERLNLATNGLEMTPDIVADDRLPEDRWTETWTP VAGDLQEVTYIQLDHHSLTQRAVGAVTSQSTDMAESSTYAAII RH
13	LAIR1 (ヒト)	MSPHPTALLGLVLCLAQTIHTQEEDLPRPSISAEPGTVIPLGSH VTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNDTEDVSQASPSESEARFRI DSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVKETSGGPDSPD TEPGSSAGPTQRPSDNSHNEHAPASQGLKAEHLYILIGVSVVF LFCLLLLVLFCLHRQNQIKQGPPRSKDEEQKPQQRPDLAVDVL ERTADKATVNGLPEKDRETDTSALAAGSSQEVTYAQLDHWA LTQRTARAVSPQSTKPMAESITYAAVARH
14	LAIR1の ECD	QEEDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESR STYNDTEDVSQASPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPK WSEQSDYLELLVKETSGGPDSPDTEPGSSAGPTQRPSDNSHNE HAPASQGLKAEHLY
15	LAIR2 (ヒト)	MSPHLTALLGLVLCLAQTIHTQEGALPRPSISAEPGTVISPGSH VTFMCRGPVGVQTFRLEREDRAKYKDSYNVFRLGPSESEARF HIDSVSEGNAGLYRCLYYKPPGWSEHSDFLELLVKESSGGPDS PDTEPGSSAGTVPGTEASGFDAP

ＩＩ．免疫調節ドメイン

【０１１７】

本明細書に開示される免疫調節融合タンパク質は、少なくとも１つのＩＬ－２および少なくとも１つのＩＬ－１２を含む。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される免疫調節融合タンパク質は、ＩＬ－２、ＩＬ－１２、およびコラーゲン結合ドメインを含む。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される免疫調節融合タンパク質は、ＩＬ－２、ＩＬ－１２、コラーゲン結合ドメイン、および少なくとも１つの線状ポリペプチドスペーサーを含む。一部の実施形態では、ＩＬ－２は、コラーゲン結合ドメインに作動可能に連結している。一部の実施形態では、ＩＬ－２は、線状ポリペプチドスペーサーに作動可能に連結している。一部の実施形態では、ＩＬ－１２は、コラーゲン結合ドメインに作動可能に連結している。一部の実施形態では、ＩＬ－１２は、線状ポリペプチドスペーサーに作動可能に連結している。

Ａ．ＩＬ－２

【０１１８】

本明細書で使用される場合、「インターロイキン（ＩＬ）－２」（ＩＬ－２）は、Ｔ細胞およびナチュラルキラー（ＮＫ）細胞を活性化し、それらの増殖を誘導する多面発現性サイトカインを指す。ＩＬ－２の生物活性は、細胞膜にわたる３つのポリペプチドサブユニット：ｐ５５（ＩＬ－２Ｒα、アルファサブユニット、ヒトではＣＤ２５としても公知）、ｐ７５（ＩＬ－２Ｒβ、ベータサブユニット、ヒトではＣＤ１２２としても公知）およびｐ６４（ＩＬ－２Ｒγ、ガンマサブユニット、ヒトではＣＤ１３２としても公知）のマルチサブユニットＩＬ－２受容体複合体（ＩＬ－２Ｒ）を介して媒介される。

【０１１９】

一部の実施形態では、免疫調節融合タンパク質は、ＩＬ－２を含む。一部の実施形態では、ＩＬ－２は、コラーゲン結合ドメインに作動可能に連結している。一部の実施形態では、免疫調節融合タンパク質は、コラーゲン結合ドメインに作動可能に連結したＩＬ－２ファミリーのメンバーを含む。

【０１２０】

ＩＬ－２に対するＴ細胞応答は、以下を含む種々の因子に依存する：（１）ＩＬ－２の濃度；（２）細胞表面のＩＬ－２Ｒ分子数；および（３）ＩＬ－２に専有されるＩＬ－２Ｒ数（すなわち、ＩＬ－２とＩＬ－２Ｒの間の結合相互作用の親和性（Smith, "Cell Growth Signal Transduction is Quanta!" In Receptor Activation by Antigens, Cytokines, Hormones, and Growth Factors 766:263-271, 1995））。

【０１２１】

一部の実施形態では、ＩＬ－２は、野生型ＩＬ－２である（例えば、その前駆体形態のヒトＩＬ－２または成熟ＩＬ－２）。一部の実施形態では、ＩＬ－２はヒトＩＬ－２である。一部の実施形態では、ＩＬ－２は、配列番号１または２に示されるアミノ酸配列に対して少なくとも８０％、少なくとも８１％、少なくとも８２％、少なくとも８３％、少なくとも８４％、少なくとも８５％、少なくとも８６、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列、またはその一部を含む。一部の実施形態では、ＩＬ－２は、配列番号３または４に示されるアミノ酸配列に対して少なくとも８０％、少なくとも８１％、少なくとも８２％、少なくとも８３％、少なくとも８４％、少なくとも８５％、少なくとも８６、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列、またはその一部を含む。

【０１２２】

他の実施形態では、ＩＬ－２は、変異体ヒトＩＬ－２である。「ＩＬ－２変異体」または「変異体ＩＬ－２ポリペプチド」という用語は、本明細書で使用される場合、全長ＩＬ－２、ＩＬ－２の切断型形態（truncated form）およびＩＬ－２が融合または化学的コンジュゲーションなどによって別の分子に連結している形態を含むＩＬ－２分子の様々な形態の任意の体変異形態を包含することを意図する。ＩＬ－２変異体の様々な形態は、ＩＬ－２のＣＤ２５との相互作用に影響を及ぼす少なくとも１つのアミノ酸変異を有することで特徴付けられる。この変異は、その位置に通常配置される野生型アミノ酸残基の置換、欠失、切断または修飾に関与し得る。アミノ酸置換によって得られる変異体が好ましい。別段に指定されていなければ、ＩＬ－２変異体は、本明細書において、ＩＬ－２変異体ペプチド配列、ＩＬ－２変異体ポリペプチド、ＩＬ－２変異体タンパク質またはＩＬ－２変異体アナログと称されてもよい。

【０１２３】

一部の実施形態では、ＩＬ－２変異体は、ＣＤ２５に結合する配列番号１または２に対して少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含む。例えば、一部の実施形態では、ＩＬ－２変異体は、野生型ＩＬ－２と比較して、ＩＬ－２受容体のアルファサブユニットに対する親和性を増加させる少なくとも１つの変異（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、またはそれより多いアミノ酸残基の欠失、付加、または置換）を有する。マウスのＩＬ－２において同定された変異が、完全長ヒトＩＬ－２（核酸配列（アクセッション：ＮＭ０００５８６）；アミノ酸配列（アクセッション：Ｐ６０５６８））またはシグナルペプチドを含まないヒトＩＬ－２の対応する残基でなされ得ることが理解されるべきである。したがって、一部の実施形態では、ＩＬ－２はヒトＩＬ－２である。他の実施形態では、ＩＬ－２は、変異体ヒトＩＬ－２である。ヒトＩＬ－２のアミノ酸配列（配列番号１；完全長）は、Ｇｅｎｂａｎｋのアクセッションロケーター＿ＮＰ＿０００５７７．２で見出される。成熟ヒトＩＬ－２のアミノ酸配列は、配列番号２（ヒト野生型成熟）に示されている。マウス（Ｍｕｓ ｍｕｓｃｕｌｕｓ）のＩＬ－２アミノ酸配列は、Ｇｅｎｂａｎｋのアクセッションロケーターに見出される（配列番号３）。成熟マウスＩＬ－２のアミノ酸配列は、配列番号４に示されている。

【０１２４】

ある特定の実施形態では、ＩＬ－２は、未修飾ＩＬ－２と比較して、ＩＬ－２Ｒアルファ受容体に対する親和性が変更される（例えば、親和性が低下する）ように変異している。部位特異的変異誘発を使用して、野生型ＩＬ－２と比較して、ＣＤ２５に対する結合親和性の低下を示すＩＬ－２変異体、すなわち、ＩＬ－２Ｒａを単離することができる。細胞表面でのＩＬ－２のＩＬ－２Ｒａに対する親和性を増加させることにより、ＩＬ－２濃度の限られた範囲内での受容体占有率が増加し、同様に細胞表面でのＩＬ－２の局所濃度が上昇する。

【０１２５】

一部の実施形態では、ＩＬ－２Ｒβ結合親和性を増加させるアミノ酸置換は：Ｌ８０Ｆ、Ｒ８１Ｄ、Ｌ８５Ｖ、Ｉ８６Ｖ、およびＩ９２Ｆを含む。一部の実施形態では、ＩＬ－２Ｒβ結合親和性を増加させるアミノ酸置換は：Ｌ８０Ｆ、Ｒ８１Ｄ、Ｌ８５Ｖ、Ｉ８６Ｖ、およびＩ９２Ｆを含む。

【表２－１】

表2. IL-2の例示的な配列

配列番号	説明	配列
1	ヒト IL-2	MYRMQLLSCIALSLALVTNSAPTSSSTKKTQLQLEHLL LDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKH LQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRW ITFCQSIISTLT
2	ヒト野生型成熟 IL-2	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTR MLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQS KNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFCQSIISTLT
3	マウス IL-2	MYSMQLASCVTLTLVLLVNSAPTSSSTSSSTAEAQQQQ QQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPRML TFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSF QLEDAENFISNIRVTVVKLKGSDNTFECQ FDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQ
4	マウス成熟 IL-2	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQE LLSRMENYRNLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLE

【表２－２】

		DELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLK GSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQ SIISTSPQ

Ｂ．ＩＬ－１２

【０１２６】

インターロイキン－１２（ＩＬ－２）は、自然免疫および適応免疫において重要な役割を果たす。Gately, MK et al., Annu Rev Immunol. 16: 495-521 (1998)。ＩＬ－１２は、２つのジスルフィド連結ｐ３５およびｐ４０サブユニットからなる７０ｋＤａのヘテロ二量体タンパク質として主に機能する。ＩＬ－１２　ｐ４０サブユニットの前駆体形態（ＮＭ＿００２１８７；Ｐ２９４６０；ＩＬ－１２Ｂ、ナチュラルキラー細胞刺激因子２、細胞傷害性リンパ球成熟因子２とも称される）は、３２８アミノ酸長であるが、その成熟形態は３０６アミノ酸長である。ＩＬ－１２　ｐ３５サブユニットの前駆体形態（ＮＭ＿０００８８２；Ｐ２９４５９；ＩＬ－１２Ａ、ナチュラルキラー細胞刺激因子１、細胞傷害性リンパ球成熟因子１とも称される）は、２１９アミノ酸長であり、成熟形態は１９７アミノ酸長である。

【０１２７】

一部の実施形態では、免疫調節融合タンパク質は、ＩＬ－１２を含む。一部の実施形態では、免疫調節融合タンパク質は、コラーゲン結合ドメインに作動可能に連結したＩＬ－１２を含む。

【０１２８】

一部の実施形態では、ＩＬ－１２はＩＬ－１２Ａ（例えば、配列番号６）を含む。一部の実施形態では、ＩＬ－１２は、配列番号６に示されるＩＬ－１２Ａのアミノ酸配列に対して少なくとも８０％、少なくとも８１％、少なくとも８２％、少なくとも８３％、少なくとも８４％、少なくとも８５％、少なくとも８６、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９

７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列、またはその一部を含む。

【０１２９】

一部の実施形態では、ＩＬ－１２はＩＬ－１２Ａ（例えば、配列番号８）を含む。一部の実施形態では、ＩＬ－１２は、配列番号８に示されるＩＬ－１２Ａのアミノ酸配列に対して少なくとも８０％、少なくとも８１％、少なくとも８２％、少なくとも８３％、少なくとも８４％、少なくとも８５％、少なくとも８６、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列、またはその一部を含む。

【０１３０】

一部の実施形態では、ＩＬ－１２は、配列番号１０に示されるＩＬ－１２Ａのアミノ酸配列に対して少なくとも８０％、少なくとも８１％、少なくとも８２％、少なくとも８３％、少なくとも８４％、少なくとも８５％、少なくとも８６、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列、またはその一部を含む。

【０１３１】

一部の実施形態では、ＩＬ－１２はＩＬ－１２Ｂ（例えば、配列番号５）を含む。一部の実施形態では、ＩＬ－１２は、配列番号５に示されるＩＬ－１２Ｂのアミノ酸配列に対して少なくとも８０％、少なくとも８１％、少なくとも８２％、少なくとも８３％、少なくとも８４％、少なくとも８５％、少なくとも８６、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列、またはその一部を含む。

【０１３２】

一部の実施形態では、ＩＬ－１２はＩＬ－１２Ｂ（例えば、配列番号７）を含む。一部の実施形態では、ＩＬ－１２は、配列番号７に示されるＩＬ－１２Ｂのアミノ酸配列に対して少なくとも８０％、少なくとも８１％、少なくとも８２％、少なくとも８３％、少なくとも８４％、少なくとも８５％、少なくとも８６、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列、またはその一部を含む。一部の実施形態では、ＩＬ－１２はＩＬ－１２Ｂ（例えば、配列番号７）を含む。

【０１３３】

一部の実施形態では、ＩＬ－１２は、配列番号９に示されるＩＬ－１２Ｂのアミノ酸配列に対して少なくとも８０％、少なくとも８１％、少なくとも８２％、少なくとも８３％、少なくとも８４％、少なくとも８５％、少なくとも８６、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列、またはその一部を含む。

【０１３４】

一部の実施形態では、ＩＬ－１２は、ＩＬ－１２ＡとＩＬ－１２Ｂの両方を含む。一部の実施形態では、ＩＬ－１２は、ＩＬ－１２ＡとＩＬ－１２Ｂの両方およびリンカーを含む。一部の実施形態では、免疫調節融合タンパク質は、配列番号５～１０に示されるアミ

ノ酸配列を含むＩＬ－１２を含む。一部の実施形態では、ＩＬ－１２は、配列番号５～１０に示されるＩＬ－１２ＡおよびＩＬ－１２Ｂのアミノ酸配列に対して少なくとも８０％、少なくとも８１％、少なくとも８２％、少なくとも８３％、少なくとも８４％、少なくとも８５％、少なくとも８６、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列、またはその一部を含む。

【０１３５】

「ＩＬ－１２変異体」または「変異体ＩＬ－１２ポリペプチド」という用語は、本明細書で使用される場合、全長ＩＬ－１２、ＩＬ－１２の切断型形態およびＩＬ－１２が融合または化学的コンジュゲーションなどによって別の分子に連結している形態を含むＩＬ－１２分子の様々な形態の任意の変異体形態を包含することを意図する。ＩＬ－１２変異体の様々な形態は、少なくとも１つのアミノ酸変異を有することで特徴付けられる。この変異は、その位置に通常配置される野生型アミノ酸残基の置換、欠失、切断または修飾に関与し得る。アミノ酸置換によって得られる変異体が好ましい。別段に指定されていなければ、ＩＬ－１２変異体は、本明細書において、ＩＬ－１２変異体ペプチド配列、ＩＬ－１２変異体ポリペプチド、ＩＬ－１２変異体タンパク質またはＩＬ－１２変異体アナログと称されてもよい。

【表３－１】

表3: IL-12の例示的な配列

配列番号	タンパク質	配列
5	ヒト IL-12 p40 野生型 (IL-12 サブユニットベータ; IL-12B)	MHPQQLVVSWFSLVLLASPIVAIWELEKNVYVVELDW YPDAPGETVVLTCDTPEEDGITWTSDQSSEVLGSGKTLT IQVKEFGDAGQYTCHKGGEALSRSLLLLHKKEDGIWST DILKDQKEPKAKSFLKCEAKDYSGHFTCWWLTAISTDL KFSVKSSRGSSDPRGVTCEAASLSAEKVSVDHREYNKY TVECQEGSTCPAAEESLLIEVVVEAVHKLKYENYTSSFF IRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHS YFSLTFCVQVQGKNKREKKLFMDQTSAKVTCHKDANV RVQARDRYYSSFWSEWASVSCS
6	ヒト IL-12 p35 野生型 (IL-12 サブユニットアルファ; IL-12A)	MSPLRKCLLLTSLVLLVSCSLARNLPRASPAPVTEPVQC FNHSQTLLRAVNSELHKAIQMLAVYSCTPEEIDHEDITK DKTSTVKACVPLELVKNESCLASGHISFTTNGSCLASGK TSFMMALCLNSIYEDLKLYQLEFKNMNAQLLMDPQRQ IFLDQNMLSAIDELIQALNGSDVTVPQKLSLEEPDFYKIK MKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLTSS
7	シグナルペプチドを有さない ヒト IL-12B	IWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGIT WTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEV LSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAK NYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGA ATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEV MVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNS RQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKK DRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSSSWSEWAS VPCS
8	シグナルペプチドを有さない ヒト IL-12A	RNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTL EFYPCTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNS RETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEF KTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSE TVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSY LNAS
9	マウス IL-12 サブユニットベータ	MWELEKDVYVVEVDWTPDAPGETVNLTCDTPEEDDIT WTSDQRHGVIGSGKTLTITVKEFLDAGQYTCHKGGETL SHSHLLLHKKENGIWSTEILKNFKNKTFLKCEAPNYSGR FTCSWLVQRNMDLKFNIKSSSSSPDSRAVTCGMASLSA EKVTLDQRDYEKYSVSCQEDVTCPTAEETLPIELALEAR QQNKYENYSTSFFIRDIIKPDPPKNLQMKPLKNSQVEVS WEYPDSWSTPHSYFSLKFFVRIQRKKEKMKETEEGCNQ KGAFLVEKTSTEVQCKGGNVCVQAQDRYYNSSCSKW ACVPCRVRS

【表３－２】

10	マウス IL-12 サブユニットアルファ	RVIPVSGPARCLSQSRNLLKTTDDMVKTAREKLKHYSC TAEDIDHEDITRDQTSTLKTCLPLELHKNESCLATRETSS TTRGSCLPPQKTSLMMTLCLGSIYEDLKMYQTEFQAIN AALQNHNHQQIILDKGMLVAIDELMQSLNHNGETLRQ KPPVGEADPYRVKMKLCILLHAFSTRVVTINRVMGYLS SA

ＩＩＩ．線状ポリペプチドスペーサー

【０１３６】
一部の実施形態では、線状ポリペプチドスペーサーは、「Ｎ」アミノ酸長を含むポリペプチドであり、ここで、Ｎ＝１～１０００、５０～８００、１００～６００、または２００～５００である。一部の実施形態では、線状ポリペプチドスペーサーは、約１～約１００個のアミノ酸残基を含む。一部の実施形態では、線状ポリペプチドスペーサー（linear polypeptide space）は、１００個より多いアミノ酸残基を含む。ある特定の実施形態では、線状ポリペプチドスペーサーは、約１～約１００個のアミノ酸残基を含む。
【０１３７】
一部の実施形態では、線状ポリペプチドスペーサーは、可溶性ポリペプチドである。一部の実施形態では、線状ポリペプチドスペーサーは、１～２００ｋＤａの間の分子量を有する。一部の実施形態では、線状ポリペプチドスペーサーは、１～１０ｋＤａ、１０～２０ｋＤａ、２０～３０ｋＤａ、３０～４０ｋＤａ、４０～５０ｋＤａ、５０～６０ｋＤａ、６０～７０ｋＤａ、７０～８０ｋＤａ、８０～９０ｋＤａ、９０～１００ｋＤａ、１００～１１０ｋＤａ、１１０～１２０ｋＤａ、１２０～１３０ｋＤａ、１３０～１４０ｋＤａ、１４０～１５０ｋＤａ、１５０～１６０ｋＤａ、１６０～１７０ｋＤａ、１７０～１８０ｋＤａ、１８０～１９０ｋＤａ、１９０～２００ｋＤａ、１０～１００、１００～２００ｋＤａ、２００～３００ｋＤａ、３００～４００ｋＤａ、４００～５００ｋＤＡ、５００～１，０００ｋＤａまたは１００～１，０００ｋＤａの分子量を有する。
【０１３８】
ある特定の実施形態では、線状ポリペプチドスペーサーは、融合タンパク質の１つの要素と別の要素との間に立体的分離をもたらす。ある特定の実施形態では、線状ポリペプチドスペーサーは、融合タンパク質の１つのドメインと別のドメインとの間に立体的分離をもたらす。一部の実施形態では、ＩＬ－２とコラーゲン結合タンパク質の間の線状ポリペプチドスペーサーは、ＩＬ－２がその活性（例えば、受容体／リガンドエンゲージメントを促進する）を保持するように、立体的分離をもたらす。一部の実施形態では、ＩＬ－１２とコラーゲン結合タンパク質の間の線状ポリペプチドスペーサーは、ＩＬ－１２がその活性（例えば、受容体／リガンドエンゲージメントを促進する）を保持するように、立体的分離をもたらす。ある特定の実施形態では、ＩＬ－２とコラーゲン結合タンパク質および／またはＩＬ－１２とコラーゲン結合タンパク質の間の線状ポリペプチドスペーサーは、ＩＬ－２および／またはＩＬ－１２が同じ細胞上の受容体に結合するように（wuch that）、立体的分離をもたらす。ある特定の実施形態では、ＩＬ－２とコラーゲン結合タンパク質および／またはＩＬ－１２とコラーゲン結合タンパク質の間の線状ポリペプチドスペーサーは、ＩＬ－２および／またはＩＬ－１２が異なる細胞上の受容体に結合するように（wuch that）、立体的分離をもたらす。
【０１３９】
一部の実施形態では、ＩＬ－２とコラーゲン結合タンパク質の間の線状ポリペプチドスペーサーは、免疫調節ドメインのコラーゲン原線維への吸着を低減するのに十分な長さまたは質量のものである。一部の実施形態では、ＩＬ－１２とコラーゲン結合タンパク質の間の線状ポリペプチドスペーサーは、免疫調節ドメインのコラーゲン原線維への吸着を低減するのに十分な長さまたは質量のものである。吸着を測定するための方法は、当業者にとって公知である。例えば、吸着は、エリプソメトリー（ＥＬＭ）、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）、光導波路ライトモード分光法（ＯＷＬＳ）、減衰全反射赤外分光法（ＡＴＲ－ＩＲ）、円二色性分光法（ＣＤ）、全反射赤外分光法（ＴＩＲＦ）、および他の高分解能顕微鏡技法によって測定することができる。一部の実施形態では、これらの方法は、免疫調節融合タンパク質のドメイン間の空間的配置を示す。
【０１４０】
ある特定の実施形態では、線状ポリペプチドスペーサーは、以下を含むがこれらに限定されないいくつかの機能的利益のうちの１つを提供する：ｉ）ＩＬ２とＩＬ１２を分離し、両サイトカインが同一細胞上または別々の細胞上のいずれかの受容体にアクセスできるようにする；ｉｉ）ＩＬ２からコラーゲンを分離し、ｉｎ　ｖｉｖｏでのそれらの相互作

用の幾何学的形状を改善する；ｉｉｉ）融合構築物の流体力学的半径を増加させ、それによって、サイズ排除を利用して投与の際のバースト放出速度を遅くする；および／またはｉｖ）比較的不溶性であるドメインの安定化および／または溶解性の改善。ある特定の実施形態では、線状ポリペプチドスペーサーは、対象に投与された際の標的組織における融合生成物の保持を改善する。

【０１４１】

一部の実施形態では、ＩＬ－２とコラーゲン結合タンパク質の間の線状ポリペプチドスペーサーは、組織からの拡散を遅らせるかまたは低減するのに十分な分子量をもたらす。一部の実施形態では、ＩＬ－１２とコラーゲン結合タンパク質の間の線状ポリペプチドスペーサーは、組織からの拡散を遅らせるかまたは低減するのに十分な分子量をもたらす。組織からの拡散を測定するための方法は、当業者にとって公知である。例えば、拡散は、ｉｎ ｖｉｖｏイメージングによって、または経時的な組織切片の顕微鏡検査によって測定することができる。例示的な方法は、少なくともSchmidt & Wittrup, Mol. Canc. Ther. 2009'およびWittrup et al., Methods in Enzymol 2012に記載されており、これらは各々参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

アルブミン

【０１４２】

「アルブミン」という用語は、ヒトアルブミン（配列番号１６）と同一であるか、または非常に類似する三次元構造を有し、血清半減期の長いタンパク質を指す。例示的なアルブミンタンパク質としては、ヒト血清アルブミン（ＨＳＡ；配列番号１７および１８）、霊長類血清アルブミン（チンパンジー血清アルブミンなど）、ゴリラ血清アルブミンまたはマカク血清アルブミン、齧歯類血清アルブミン（ハムスター血清アルブミンなど）、モルモット血清アルブミン、マウス血清アルブミンおよびラット血清アルブミン、ウシ（ｂｏｖｉｎｅ）血清アルブミン（ウシ（ｃｏｗ）血清アルブミンなど）、ウマ（ｅｑｕｉｎｅ）血清アルブミン（ウマ（ｈｏｒｓｅ）血清アルブミンまたはロバ血清アルブミンなど）、ウサギ血清アルブミン、ヤギ血清アルブミン、ヒツジ血清アルブミン、イヌ血清アルブミン、ニワトリ血清アルブミンおよびブタ血清アルブミンが挙げられる。

【０１４３】

一部の実施形態では、線状ポリペプチドスペーサーは、アルブミン、アルブミン結合剤、アルブミン結合ドメイン、またはアルブミン変異である。一部の実施形態では、線状ポリペプチドスペーサーは、アルブミン、またはその断片を含む。一部の実施形態では、線状ポリペプチドスペーサーは、ヒトアルブミンである。一部の実施形態では、アルブミンは、血清アルブミン、例えば、ヒト血清アルブミン（配列番号１７）である。一部の実施形態では、線状ポリペプチドスペーサーは、アルブミン結合ドメインである。

【０１４４】

一部の実施形態では、線状ポリペプチドスペーサーは、配列番号１６に示されるヒトアルブミンのアミノ酸配列に対して少なくとも８０％、少なくとも８１％、少なくとも８２％、少なくとも８３％、少なくとも８４％、少なくとも８５％、少なくとも８６、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列、またはその一部を含む。

【０１４５】

一部の実施形態では、線状ポリペプチドスペーサーは、配列番号１７に示されるヒト血清アルブミンのアミノ酸配列に対して少なくとも８０％、少なくとも８１％、少なくとも８２％、少なくとも８３％、少なくとも８４％、少なくとも８５％、少なくとも８６、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列、またはその一部を含む。

【０１４６】
一部の実施形態では、線状ポリペプチドスペーサーは、配列番号１８に示されるヒト血清アルブミンのアミノ酸配列に対して少なくとも８０％、少なくとも８１％、少なくとも８２％、少なくとも８３％、少なくとも８４％、少なくとも８５％、少なくとも８６、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列、またはその一部を含む。
【０１４７】
一部の実施形態では、アルブミンは、配列番号１６～１８のアミノ酸配列を含むアルブミンタンパク質と比較して、１つまたは複数のアミノ酸置換、付加または欠失、必要に応じて、２、３、４、５、６、７、８、９、１０またはそれより多いアミノ酸置換、付加または欠失を含むバリアントである。一部の実施形態では、アルブミン変異は、野生型アルブミンと比較して、少なくとも１つのアミノ酸変異を含む。この変異は、その位置に通常配置される野生型アミノ酸残基の置換、欠失、切断または修飾に関与し得る。
【０１４８】
ある特定の実施形態では、線状ポリペプチドは、血清タンパク質結合ドメインである。一部の実施形態では、線状ポリペプチドスペーサーは、アルブミン結合ドメインである。一部の実施形態では、線状ポリペプチドスペーサーは、配列番号１９に示されるアルブミン結合ドメインのアミノ酸配列に対して少なくとも８０％、少なくとも８１％、少なくとも８２％、少なくとも８３％、少なくとも８４％、少なくとも８５％、少なくとも８６、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列、またはその一部を含む。一部の実施形態では、アルブミン結合ドメインは、対象に投与されると、血清アルブミンに非共有結合により結合する。一部の実施形態では、アルブミン結合ドメインは、ｉｎ　ｓｉｔｕで、融合構築物の流体力学的半径を増強する非共有結合的手段を実証する。ある特定の実施形態では、アルブミン結合ドメインは、対象に投与された場合、標的組織における融合構築物の保持を改善する。

【表４－１】

表4. アルブミンの例示的な配列

配列番号	説明	配列
16	ヒトアルブミン	MKWVTFISLLFLFSSAYSRGVFRRDAHKSEVAHRFKDLGEEN FKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAE NCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECF LQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIAR RHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAE FAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQD SISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESK DVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYE TTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQ LGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCK HPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESL VNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKK QTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADDKET CFAEEGKKLVAASQAALGL
17	ヒト血清アルブミン	MDMRVPAQLLGLLLLWLPGARCADAHKSEVAHRFKDLGEEN FKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVGEFAKTCVADESAE NCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECF LQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIAR HPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRD EGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEF AEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDS ISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESK DVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSWLLLRLAKTYET TLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQL GEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCK HPEAKRMPCAEDYLSWLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLV NRRPCFSALEVDEGYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKK

【表４－２】

		QTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADDKET CFAEEGKKLVAASQAALGLGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLL DLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLGGGGS
18	成熟 HSA	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKL VNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETY GEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCT AFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTEC CQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGER AFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDL LECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEV ENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEY ARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDE FKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVS TPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLC VLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNA ETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAV MDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGGG SAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIIS TLTGGGS
19	アルブミン 結合ドメイン	KVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMTWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVRGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCTIGGSLSPSSQGTLVTVSS
20	HSA ドメイン　I	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKL VNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETY GEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCT AFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTEC CQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQR
21	HSA ドメイン　II	GKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFA EVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSI SSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKD VCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSWLLLRLAKTYETT LEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQ
22	HSA ドメイン III	NLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSR NLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPV SDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHAD ICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAF VEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL

ＩＶ．リンカー

【０１４９】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載の融合タンパク質は、１つまたは複数のリンカーを含む。ある特定の実施形態では、リンカーは、融合タンパク質の１つの要素を別の要素に接続する。ある特定の実施形態では、リンカーは、融合タンパク質の１つのドメインを別のドメインに接続する。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の融合タンパク質は、１、２、３、４、５つまたはそれより多いリンカーを含む。一部の実施形態では、リンカーは、「短い」、例えば、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１または１２個のアミノ酸残基からなる。よって、ある特定の事例では、リンカーは、約１

２個またはそれより少ないアミノ酸残基からなる。０個のアミノ酸残基の場合には、リンカーは、ペプチド結合である。一部の実施形態では、リンカーは、約３～約５０個、例えば、８、９または１０個の連続したアミノ酸残基からなる。一部の実施形態では、リンカーは、０～約１００個のアミノ酸残基を含む。一部の実施形態では、リンカーは、約５～約５０個のアミノ酸残基を含む。一部の実施形態では、リンカーは、約５～約１５個のアミノ酸残基を含む。ある特定の実施形態では、リンカーは、非ペプチドリンカーである。ある特定の実施形態では、リンカーは、融合タンパク質の１つの要素を別の要素に、共有結合により接続する。ある特定の実施形態では、リンカーは、融合タンパク質の１つの要素を別の要素に、非共有結合により接続する。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の融合タンパク質は、２つ以上の種類のリンカー、および／または同じかもしくは異なる長さ（例えば、アミノ酸残基の数）の２つ以上のリンカーを含む。

ペプチドリンカー

【０１５０】

例示的なリンカーには、ｇｌｙ－ｓｅｒポリペプチドリンカー、グリシン－プラリン（praline）ポリペプチドリンカー、およびプラリン－アラニンポリペプチドリンカーが含まれる。ある特定の実施形態では、線状ポリペプチドスペーサーは、ｇｌｙ－ｓｅｒポリペプチドリンカー、すなわち、グリシン残基およびセリン残基からなるペプチドである。

【０１５１】

一部の実施形態では、リンカーは、本明細書に記載されているかまたは当技術分野で公知の、１つまたは複数のアミノ酸、典型的には、約２～２０個のアミノ酸を含むペプチドリンカーである。好適な、非免疫原性リンカーペプチドは、例えば、（G_4S）$_n$、（SG_4）$_n$またはG_4（SG_4）$_n$リンカーペプチドを含み、ここで、ｎは、一般に１～１０の間、典型的には２～４の間の数である。

【０１５２】

例示的なｇｌｙ－ｓｅｒポリペプチドリンカーは、アミノ酸配列Ｓｅｒ（Gly_4Ser）$_n$を含む。ある特定の実施形態では、ｎ＝１である。ある特定の実施形態では、ｎ＝２である。ある特定の実施形態では、ｎ＝３、すなわち、Ｓｅｒ（Gly_4Ser）$_3$である。ある特定の実施形態では、ｎ＝４、すなわち、Ｓｅｒ（Gly_4Ser）$_4$である。ある特定の実施形態では、ｎ＝５である。ある特定の実施形態では、ｎ＝６である。ある特定の実施形態では、ｎ＝７である。ある特定の実施形態では、ｎ＝８である。ある特定の実施形態では、ｎ＝９である。ある特定の実施形態では、ｎ＝ｌ０である。別の例示的なｇｌｙ－ｓｅｒポリペプチドリンカーは、アミノ酸配列Ｓｅｒ（Gly_4Ser）$_n$を含む。ある特定の実施形態では、ｎ＝１である。ある特定の実施形態では、ｎ＝２である。ある特定の実施形態では、ｎ＝３である。ある特定の実施形態では、ｎ＝４である。ある特定の実施形態では、ｎ＝５である。ある特定の実施形態では、ｎ＝６である。別の例示的なｇｌｙ－ｓｅｒポリペプチドリンカーは、（Gly_4Ser）$_n$を含む。ある特定の実施形態では、ｎ＝１である。ある特定の実施形態では、ｎ＝２である。ある特定の実施形態では、ｎ＝３である。ある特定の実施形態では、ｎ＝４である。ある特定の実施形態では、ｎ＝５である。ある特定の実施形態では、ｎ＝６である。別の例示的なｇｌｙ－ｓｅｒポリペプチドリンカーは、（Gly_3Ser）$_n$を含む。ある特定の実施形態では、ｎ＝１である。ある特定の実施形態では、ｎ＝２である。ある特定の実施形態では、ｎ＝３である。ある特定の実施形態では、ｎ＝４である。ある特定の実施形態では、ｎ＝５である。ある特定の実施形態では、ｎ＝６である。

【０１５３】

一部の実施形態では、ＩＬ－２は、リンカー、例えば、ｇｌｙ－ｓｅｒリンカーによって、コラーゲン結合ドメインに作動可能に連結している。一部の実施形態では、ＩＬ－２は、リンカー、例えば、ｇｌｙ－ｓｅｒリンカーによって、線状ペプチドスペーサーに作動可能に連結している。一部の実施形態では、ＩＬ－１２は、リンカー、例えば、ｇｌｙ－ｓｅｒリンカーによって、コラーゲン結合ドメインに作動可能に連結している。一部の実施形態では、ＩＬ－１２は、リンカー、例えば、ｇｌｙ－ｓｅｒリンカーによって、線

状ポリペプチドスペーサーに作動可能に連結している。一部の実施形態では、コラーゲン結合ドメインは、リンカー、例えば、ｇｌｙ－ｓｅｒリンカーによって、線状ペプチドスペーサーに作動可能に連結している。

Ｖ．例示的な免疫調節融合タンパク質

【０１５４】

本開示は、免疫調節ドメインおよびコラーゲン結合ドメインを含む免疫調節融合タンパク質を提供する。本開示の免疫調節融合タンパク質は、モジュラーであり、様々な個々のドメインを組み込むように構成することができる。

Ａ．ＩＬ－２およびＩＬ－１２融合タンパク質

【０１５５】

一部の実施形態では、免疫調節融合タンパク質は、ＩＬ－２、ＩＬ－１２、ルミカンおよび線状ポリペプチドスペーサーを含み、ここで、ＩＬ－２はルミカンに作動可能に連結している。一部の実施形態では、免疫調節融合タンパク質は、ＩＬ－２、ＩＬ－１２、ルミカンおよび線状ポリペプチドスペーサーを含み、ここで、ＩＬ－２は線状ポリペプチドスペーサーに作動可能に連結している。一部の実施形態では、免疫調節融合タンパク質は、ＩＬ－２、ＩＬ－１２、ルミカン、および線状ポリペプチドスペーサーを含み、ここで、ＩＬ－１２はルミカンに作動可能に連結している。一部の実施形態では、免疫調節融合タンパク質は、ＩＬ－２、ＩＬ－１２、ルミカン、および線状ポリペプチドスペーサーを含み、ここで、ＩＬ－１２は線状ポリペプチドスペーサーに作動可能に連結している。

【０１５６】

一部の実施形態では、免疫調節融合タンパク質は、ＩＬ－２、ＩＬ－１２、ＬＡＩＲ１および線状ポリペプチドスペーサー（linear polypeptide space）を含み、ここで、ＩＬ－２はＬＡＩＲ１に作動可能に連結している。一部の実施形態では、免疫調節融合タンパク質は、ＩＬ－２、ＩＬ－１２、ＬＡＩＲ１および線状ポリペプチドスペーサー（linear polypeptide space）を含み、ここで、ＩＬ－２は線状ポリペプチドスペーサーに作動可能に連結している。一部の実施形態では、免疫調節融合タンパク質は、ＩＬ－２、ＩＬ－１２、ＬＡＩＲ１、および線状ポリペプチドスペーサーを含み、ここで、ＩＬ－１２はＬＡＩＲ１に作動可能に連結している。一部の実施形態では、免疫調節融合タンパク質は、ＩＬ－２、ＩＬ－１２、ＬＡＩＲ１、および線状ポリペプチドスペーサーを含み、ここで、ＩＬ－１２は線状ポリペプチドスペーサーに作動可能に連結している。

【０１５７】

一部の実施形態では、免疫調節融合タンパク質は、ＩＬ－２、ＩＬ－１２、ＬＡＩＲ２および線状ポリペプチドスペーサー（linear polypeptide space）を含み、ここで、ＩＬ－２はＬＡＩＲ２に作動可能に連結している。一部の実施形態では、免疫調節融合タンパク質は、ＩＬ－２、ＩＬ－１２、ＬＡＩＲ２および線状ポリペプチドスペーサー（linear polypeptide space）を含み、ここで、ＩＬ－２は線状ポリペプチドスペーサーに作動可能に連結している。一部の実施形態では、免疫調節融合タンパク質は、ＩＬ－２、ＩＬ－１２、ＬＡＩＲ２、および線状ポリペプチドスペーサーを含み、ここで、ＩＬ－１２はＬＡＩＲ２に作動可能に連結している。一部の実施形態では、免疫調節融合タンパク質は、ＩＬ－２、ＩＬ－１２、ＬＡＩＲ２、および線状ポリペプチドスペーサーを含み、ここで、ＩＬ－１２は線状ポリペプチドスペーサーに作動可能に連結している。

【０１５８】

一部の実施形態では、免疫調節融合タンパク質は、配列番号２３～７０に示されるアミノ酸配列に対して少なくとも８０％、少なくとも８１％、少なくとも８２％、少なくとも８３％、少なくとも８４％、少なくとも８５％、少なくとも８６、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列、またはその一部を含む。

【０１５９】

一部の実施形態では、免疫調節融合タンパク質は、配列番号７１に示されるリーダー配列：ＭＲＶＰＡＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＡを有するアミノ酸配列を含む。

【０１６０】

一部の実施形態では、免疫調節融合タンパク質は、配列番号７２に示されるＨｉｓタグ配列：ＨＨＨＨＨＨＨＨＨＨを有するアミノ酸配列を含む。

【０１６１】

一部の実施形態では、免疫調節融合タンパク質は、配列番号２３～７０に示されるアミノ酸配列に対して少なくとも８０％の同一性を有するアミノ酸配列またはその一部を含み、ここで、免疫調節融合タンパク質は、配列番号７１のリーダー配列：ＭＲＶＰＡＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＡを除外する。

【０１６２】

一部の実施形態では、免疫調節融合タンパク質は、配列番号２３～７０に示されるアミノ酸配列に対して少なくとも８０％の同一性を有するアミノ酸配列またはその一部を含み、ここで、免疫調節融合タンパク質は、配列番号７２のＨｉｓタグ配列：ＨＨＨＨＨＨＨＨＨＨを除外する。

【０１６３】

一部の実施形態では、免疫調節融合タンパク質は、配列番号２３～７０に示されるアミノ酸配列に対して少なくとも８０％の同一性を有するアミノ酸配列またはその一部を含み、ここで、免疫調節融合タンパク質は、配列番号７１のリーダー配列：ＭＲＶＰＡＱＬＬＧＬＬＬＬＷＬＰＧＡＲＣＡおよび配列番号７２のＨｉｓタグ配列：ＨＨＨＨＨＨＨＨＨＨを除外する。

【０１６４】

一部の実施形態では、免疫調節融合タンパク質は、配列番号２３～７０に示されるアミノ酸配列の一部に対して少なくとも８０％の同一性を有するアミノ酸配列を含み、ここで、一部は、配列番号７１に示されるアミノ酸配列を有するリーダー配列を除外する。

【０１６５】

一部の実施形態では、免疫調節融合タンパク質は、配列番号２３～７０に示されるアミノ酸配列の一部に対して少なくとも８０％の同一性を有するアミノ酸配列を含み、ここで、一部は、配列番号７２に示されるアミノ酸配列を有するＨｉｓタグ配列を除外する。

【０１６６】

一部の実施形態では、免疫調節融合タンパク質は、配列番号２３～７０に示されるアミノ酸配列の一部に対して少なくとも８０％の同一性を有するアミノ酸配列を含み、ここで、一部は、配列番号７１に示されるアミノ酸配列を有するリーダー配列を除外し、一部は、配列番号７２に示されるアミノ酸配列を有するＨｉｓタグ配列をさらに除外する。

【０１６７】

一部の実施形態では、免疫調節融合タンパク質は、配列番号７３に示されるアミノ酸配列の一部に対して少なくとも８０％の同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、免疫調節融合タンパク質は、配列番号７３に示されるアミノ酸配列に対して少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【表５－１】

表5. 例示的なマウス二官能性線状構築物

配列番号	構築物名	配列
23	12-MSA-Lum-MSA-2	MWELEKDVYVVEVDWTPDAPGETVNLTCDTPEEDDITWTSDQ RHGVIGSGKTLTITVKEFLDAGQYTCHKGGETLSHSHLLLHKK ENGIWSTEILKNFKNKTFLKCEAPNYSGRFTCSWLVQRNMDLK FNIKSSSSSPDSRAVTCGMASLSAEKVTLDQRDYEKYSVSCQE DVTCPTAEETLPIELALEARQQNKYENYSTSFFIRDIIKPDPPKN LQMKPLKNSQVEVSWEYPDSWSTPHSYFSLKFFVRIQRKKEK MKETEEGCNQKGAFLVEKTSTEVQCKGGNVCVQAQDRYYNS SCSKWACVPCRVRSGGSGGGSGGGSGGGSRVIPVSGPARCLSQ SRNLLKTTDDMVKTAREKLKHYSCTAEDIDHEDITRDQTSTLK TCLPLELHKNESCLATRETSSTTRGSCLPPQKTSLMMTLCLGSI YEDLKMYQTEFQAINAALQNHNHQQIILDKGMLVAIDELMQS LNHNGETLRQKPPVGEADPYRVKMKLCILLHAFSTRVVTINRV MGYLSSAGSGGGSEAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQY LQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTLFGD KLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPERNECFLQHKDDNPSLPPFE RPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELLYYAE QYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSS MQKFGERAFKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKE CCHGDLLECADDRAELAKYMCENQATISSKLQTCCDKPLLKK AHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLG TFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYG TVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQK APQVSTPTLVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAIL NRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPK EFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKATAEQL KTVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALAGG GSGGGSSQYYDYDIPLFMYGQISPNCAPECNCPHSYPTAMYCD DLKLKSVPMVPPGIKYLYLRNNQIDHIDEKAFENVTDLQWLIL DHNLLENSKIKGKVFSKLKQLKKLHINYNNLTESVGPLPKSLQ DLQLTNNKISKLGSFDGLVNLTFIYLQHNQLKEDAVSASLKGL KSLEYLDLSFNQMSKLPAGLPTSLLTLYLDNNKISNIPDEYFKR FTGLQYLRLSHNELADSGVPGNSFNISSLLELDLSYNKLKSIPTV NENLENYYLEVNELEKFDVKSFCKILGPLSYSKIKHLRLDGNPL TQSSLPPDMYECLRVANEITVNGGGSGGGSEAHKSEIAHRYND LGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVA DESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPER NECFLQHKDDNPSLPPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHE VARRHPYFYAPELLYYAEQYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDG VKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERAFKAWAVARLSQTFPN ADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLECADDRAELAKYMCEN QATISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFV EDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKK YEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLY EKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGRVGTKCC TLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLV ERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKKQT ALAELVKHKPKATAEQLKTVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFS TEGPNLVTRCKDALAGGGSAPTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQ QQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPRMLTFKFYLPKQATE LKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVK

10 20 30 40 50

【表５－２】

		LKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQHHHHH HHHHH
24	12-Lum- MSA-2	MWELEKDVYVVEVDWTPDAPGETVNLTCDTPEEDDITWTSDQ RHGVIGSGKTLTITVKEFLDAGQYTCHKGGETLSHSHLLLHKK ENGIWSTEILKNFKNKTFLKCEAPNYSGRFTCSWLVQRNMDLK FNIKSSSSSPDSRAVTCGMASLSAEKVTLDQRDYEKYSVSCQE DVTCPTAEETLPIELALEARQQNKYENYSTSFFIRDIIKPDPPKN LQMKPLKNSQVEVSWEYPDSWSTPHSYFSLKFFVRIQRKKEK MKETEEGCNQKGAFLVEKTSTEVQCKGGNVCVQAQDRYYNS SCSKWACVPCRVRSGGSGGGSGGGSGGGSRVIPVSGPARCLSQ SRNLLKTTDDMVKTAREKLKHYSCTAEDIDHEDITRDQTSTLK TCLPLELHKNESCLATRETSSTTRGSCLPPQKTSLMMTLCLGSI YEDLKMYQTEFQAINAALQNHNHQQIILDKGMLVAIDELMQS LNHNGETLRQKPPVGEADPYRVKMKLCILLHAFSTRVVTINRV MGYLSSAGGGSGGGSSQYYDYDIPLFMYGQISPNCAPECNCPH SYPTAMYCDDLKLKSVPMVPPGIKYLYLRNNQIDHIDEKAFEN VTDLQWLILDHNLLENSKIKGKVFSKLKQLKKLHINYNNLTES VGPLPKSLQDLQLTNNKISKLGSFDGLVNLTFIYLQHNQLKEDA VSASLKGLKSLEYLDLSFNQMSKLPAGLPTSLLTLYLDNNKISN IPDEYFKRFTGLQYLRLSHNELADSGVPGNSFNISSLLELDLSYN KLKSIPTVNENLENYYLEVNELEKFDVKSFCKILGPLSYSKIKHL RLDGNPLTQSSLPPDMYECLRVANEITVNGGGSGGGSEAHKSE IAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEHAKLVQEVTDF AKTCVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCT KQEPERNECFLQHKDDNPSLPPFERPEAEAMCTSFKENPTTFM GHYLHEVARRHPYFYAPELLYYAEQYNEILTQCCAEADKESCL TPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERAFKAWAVARL SQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLECADDRAELAK YMCENQATISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAI AADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLL RLAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKT NCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGR VGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSEHVTK CCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKE KQIKKQTALAELVKHKPKATAEQLKTVMDDFAQFLDTCCKAA DKDTCFSTEGPNLVTRCKDALAGGGSAPTSSSTSSSTAEAQQQ QQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPRMLTFKF YLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFIS NIRVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTS PQHHHHHHHHHH
25	12-MSA- Lum-2	MWELEKDVYVVEVDWTPDAPGETVNLTCDTPEEDDITWTSDQ RHGVIGSGKTLTITVKEFLDAGQYTCHKGGETLSHSHLLLHKK ENGIWSTEILKNFKNKTFLKCEAPNYSGRFTCSWLVQRNMDLK FNIKSSSSSPDSRAVTCGMASLSAEKVTLDQRDYEKYSVSCQE DVTCPTAEETLPIELALEARQQNKYENYSTSFFIRDIIKPDPPKN LQMKPLKNSQVEVSWEYPDSWSTPHSYFSLKFFVRIQRKKEK MKETEEGCNQKGAFLVEKTSTEVQCKGGNVCVQAQDRYYNS SCSKWACVPCRVRSGGSGGGSGGGSGGGSRVIPVSGPARCLSQ SRNLLKTTDDMVKTAREKLKHYSCTAEDIDHEDITRDQTSTLK TCLPLELHKNESCLATRETSSTTRGSCLPPQKTSLMMTLCLGSI YEDLKMYQTEFQAINAALQNHNHQQIILDKGMLVAIDELMQS LNHNGETLRQKPPVGEADPYRVKMKLCILLHAFSTRVVTINRV MGYLSSAGSGGGSEAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQY

【表５－３】

		LQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTLFGD KLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPERNECFLQHKDDNPSLPPFE RPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELLYYAE QYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSS MQKFGERAFKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKE CCHGDLLECADDRAELAKYMCENQATISSKLQTCCDKPLLKK AHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLG TFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYG TVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQK APQVSTPTLVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAIL NRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPK EFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKATAEQL KTVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALAGG GSGGGSSQYYDYDIPLFMYGQISPNCAPECNCPHSYPTAMYCD DLKLKSVPMVPPGIKYLYLRNNQIDHIDEKAFENVTDLQWLIL DHNLLENSKIKGKVFSKLKQLKKLHINYNNLTESVGPLPKSLQ DLQLTNNKISKLGSFDGLVNLTFIYLQHNQLKEDAVSASLKGL KSLEYLDLSFNQMSKLPAGLPTSLLTLYLDNNKISNIPDEYFKR FTGLQYLRLSHNELADSGVPGNSFNISSLLELDLSYNKLKSIPTV NENLENYYLEVNELEKFDVKSFCKILGPLSYSKIKHLRLDGNPL TQSSLPPDMYECLRVANEITVNGGGSGGGSAPTSSSTSSSTAEA QQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPRMLT FKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAE NFISNIRVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQS IISTSPQHHHHHHHHHH
26	12-MSA- LAIR-MSA-2	MWELEKDVYVVEVDWTPDAPGETVNLTCDTPEEDDITWTSDQ RHGVIGSGKTLTITVKEFLDAGQYTCHKGGETLSHSHLLLHKK ENGIWSTEILKNFKNKTFLKCEAPNYSGRFTCSWLVQRNMDLK FNIKSSSSSPDSRAVTCGMASLSAEKVTLDQRDYEKYSVSCQE DVTCPTAEETLPIELALEARQQNKYENYSTSFFIRDIIKPDPPKN LQMKPLKNSQVEVSWEYPDSWSTPHSYFSLKFFVRIQRKKEK MKETEEGCNQKGAFLVEKTSTEVQCKGGNVCVQAQDRYYNS SCSKWACVPCRVRSGGSGGGSGGGSGGGSRVIPVSGPARCLSQ SRNLLKTTDDMVKTAREKLKHYSCTAEDIDHEDITRDQTSTLK TCLPLELHKNESCLATRETSSTTRGSCLPPQKTSLMMTLCLGSI YEDLKMYQTEFQAINAALQNHNHQQIILDKGMLVAIDELMQS LNHNGETLRQKPPVGEADPYRVKMKLCILLHAFSTRVVTINRV MGYLSSAGSGGGSEAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQY LQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTLFGD KLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPERNECFLQHKDDNPSLPPFE RPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELLYYAE QYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSS MQKFGERAFKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKE CCHGDLLECADDRAELAKYMCENQATISSKLQTCCDKPLLKK AHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLG TFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYG TVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQK APQVSTPTLVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAIL NRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPK EFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKATAEQL KTVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALAGG GSGGGSQEGSLPDITIFPNSSLMISQGTFVTVVCSYSDKHDLYN MVRLEKDGSTFMEKSTEPYKTEDEFEIGPVNETITGHYSCIYSK GITWSERSKTLELKVIKENVIQTPAPGPTSDTSWLKTYSIYGGGS

【表５－４】

		GGGSEAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEH AKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRE NYGELADCCTKQEPERNECFLQHKDDNPSLPPFERPEAEAMCT SFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELLYYAEQYNEILTQC CAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERA FKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLEC ADDRAELAKYMCENQATISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEH DTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRR HPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPL VEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTL VEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEK TPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFH SDICTLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKATAEQLKTVMDDFAQ FLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALAGGGSAPTSSSTS SSTAEAQQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLK LPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSF QLEDAENFISNIRVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRR WIAFCQSIISTSPQHHHHHHHHHH
27	12-LAIR-MSA-2	MWELEKDVYVVEVDWTPDAPGETVNLTCDTPEEDDITWTSDQ RHGVIGSGKTLTITVKEFLDAGQYTCHKGGETLSHSHLLLHKK ENGIWSTEILKNFKNKTFLKCEAPNYSGRFTCSWLVQRNMDLK FNIKSSSSSPDSRAVTCGMASLSAEKVTLDQRDYEKYSVSCQE DVTCPTAEETLPIELALEARQQNKYENYSTSFFIRDIIKPDPPKN LQMKPLKNSQVEVSWEYPDSWSTPHSYFSLKFFVRIQRKKEK MKETEEGCNQKGAFLVEKTSTEVQCKGGNVCVQAQDRYYNS SCSKWACVPCRVRSGGSGGGSGGGSGGGSRVIPVSGPARCLSQ SRNLLKTTDDMVKTAREKLKHYSCTAEDIDHEDITRDQTSTLK TCLPLELHKNESCLATRETSSTTRGSCLPPQKTSLMMTLCLGSI YEDLKMYQTEFQAINAALQNHNHQQIILDKGMLVAIDELMQS LNHNGETLRQKPPVGEADPYRVKMKLCILLHAFSTRVVTINRV MGYLSSAGGGSGGGSQEGSLPDITIFPNSSLMISQGTFVTVVCS YSDKHDLYNMVRLEKDGSTFMEKSTEPYKTEDEFEIGPVNETI TGHYSCIYSKGITWSERSKTLELKVIKENVIQTPAPGPTSDTSWL KTYSIYGGGSGGGSEAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQ YLQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTLFG DKLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPERNECFLQHKDDNPSLPPF ERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELLYYA EQYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCS SMQKFGERAFKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNK ECCHGDLLECADDRAELAKYMCENQATISSKLQTCCDKPLLK KAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFL GTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACY GTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQ KAPQVSTPTLVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAI LNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVP KEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKATAEQ LKTVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALAG GGSAPTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLS RMENYRNLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRH VLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLKGSDNTFECQFDDES ATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQHHHHHHHHHH
28	12-MSA-LAIR-2	MWELEKDVYVVEVDWTPDAPGETVNLTCDTPEEDDITWTSDQ RHGVIGSGKTLTITVKEFLDAGQYTCHKGGETLSHSHLLLHKK

【表５－５】

		ENGIWSTEILKNFKNKTFLKCEAPNYSGRFTCSWLVQRNMDLK FNIKSSSSSPDSRAVTCGMASLSAEKVTLDQRDYEKYSVSCQE DVTCPTAEETLPIELALEARQQNKYENYSTSFFIRDIIKPDPPKN LQMKPLKNSQVEVSWEYPDSWSTPHSYFSLKFFVRIQRKKEK MKETEEGCNQKGAFLVEKTSTEVQCKGGNVCVQAQDRYYNS SCSKWACVPCRVRSGGSGGGSGGGSGGGSRVIPVSGPARCLSQ SRNLLKTTDDMVKTAREKLKHYSCTAEDIDHEDITRDQTSTLK TCLPLELHKNESCLATRETSSTTRGSCLPPQKTSLMMTLCLGSI YEDLKMYQTEFQAINAALQNHNHQQIILDKGMLVAIDELMQS LNHNGETLRQKPPVGEADPYRVKMKLCILLHAFSTRVVTINRV MGYLSSAGSGGGSEAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQY LQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTLFGD KLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPERNECFLQHKDDNPSLPPFE RPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELLYYAE QYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSS MQKFGERAFKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKE CCHGDLLECADDRAELAKYMCENQATISSKLQTCCDKPLLKK AHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLG TFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYG TVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQK APQVSTPTLVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAIL NRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPK EFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKATAEQL KTVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALAGG GSGGGSQEGSLPDITIFPNSSLMISQGTFVTVVCSYSDKHDLYN MVRLEKDGSTFMEKSTEPYKTEDEFEIGPVNETITGHYSCIYSK GITWSERSKTLELKVIKENVIQTPAPGPTSDTSWLKTYSIYGGGS GGGSAPTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQEL LSRMENYRNLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLR HVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLKGSDNTFECQFDDE SATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQHHHHHHHHHHH
29	12-Lum-ABD-2	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAMWELEKDVYVVEVDWTPDAP GETVNLTCDTPEEDDITWTSDQRHGVIGSGKTLTITVKEFLDAG QYTCHKGGETLSHSHLLLHKKENGIWSTEILKNFKNKTFLKCE APNYSGRFTCSWLVQRNMDLKFNIKSSSSSPDSRAVTCGMASL SAEKVTLDQRDYEKYSVSCQEDVTCPTAEETLPIELALEARQQ NKYENYSTSFFIRDIIKPDPPKNLQMKPLKNSQVEVSWEYPDSW STPHSYFSLKFFVRIQRKKEKMKETEEGCNQKGAFLVEKTSTE VQCKGGNVCVQAQDRYYNSSCSKWACVPCRVRSGGSGGGSG GGSGGGSRVIPVSGPARCLSQSRNLLKTTDDMVKTAREKLKHY SCTAEDIDHEDITRDQTSTLKTCLPLELHKNESCLATRETSSTTR GSCLPPQKTSLMMTLCLGSIYEDLKMYQTEFQAINAALQNHNH QQIILDKGMLVAIDELMQSLNHNGETLRQKPPVGEADPYRVK MKLCILLHAFSTRVVTINRVMGYLSSAGGGSGGGSSQYYDYDI PLFMYGQISPNCAPECNCPHSYPTAMYCDDLKLKSVPMVPPGI KYLYLRNNQIDHIDEKAFENVTDLQWLILDHNLLENSKIKGKV FSKLKQLKKLHINYNNLTESVGPLPKSLQDLQLTNNKISKLGSF DGLVNLTFIYLQHNQLKEDAVSASLKGLKSLEYLDLSFNQMSK LPAGLPTSLLTLYLDNNKISNIPDEYFKRFTGLQYLRLSHNELA DSGVPGNSFNISSLLELDLSYNKLKSIPTVNENLENYYLEVNEL EKFDVKSFCKILGPLSYSKIKHLRLDGNPLTQSSLPPDMYECLR VANEITVNGGGSGGGSKVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSSFGMTWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVRGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTIGGSLSPSSQGTLVTVS

【表５－６】

		SGGGSAPTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQEL LSRMENYRNLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLR HVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLKGSDNTFECQFDDE SATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQHHHHHHHHHH
30	12-LAIR-ABD2	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAMWELEKDVYVVEVDWTPDAP GETVNLTCDTPEEDDITWTSDQRHGVIGSGKTLTITVKEFLDAG QYTCHKGGETLSHSHLLLHKKENGIWSTEILKNFKNKTFLKCE APNYSGRFTCSWLVQRNMDLKFNIKSSSSSPDSRAVTCGMASL SAEKVTLDQRDYEKYSVSCQEDVTCPTAEETLPIELALEARQQ NKYENYSTSFFIRDIIKPDPPKNLQMKPLKNSQVEVSWEYPDSW STPHSYFSLKFFVRIQRKKEKMKETEEGCNQKGAFLVEKTSTE VQCKGGNVCVQAQDRYYNSSCSKWACVPCRVRSGGSGGGSG GGSGGGSRVIPVSGPARCLSQSRNLLKTTDDMVKTAREKLKHY SCTAEDIDHEDITRDQTSTLKTCLPLELHKNESCLATRETSSTTR GSCLPPQKTSLMMTLCLGSIYEDLKMYQTEFQAINAALQNHNH QQIILDKGMLVAIDELMQSLNHNGETLRQKPPVGEADPYRVK MKLCILLHAFSTRVVTINRVMGYLSSAGGGSGGGSQEGSLPDIT IFPNSSLMISQGTFVTVVCSYSDKHDLYNMVRLEKDGSTFMEK STEPYKTEDEFEIGPVNETITGHYSCIYSKGITWSERSKTLELKVI KENVIQTPAPGPTSDTSWLKTYSIYGGGSGGGSKVQLVESGGG LVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMTWVRQAPGKGLEWVSSISG SGSDTLYADSVRGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC TIGGSLSPSSQGTLVTVSSGGGSAPTSSSTSSSTAEAQQQQQQQ QQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPRMLTFKFYLPKQ ATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVT VVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQHH HHHHHHHH
31	12-Lum-MSA_H464Q-2	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAMWELEKDVYVVEVDWTPDAP GETVNLTCDTPEEDDITWTSDQRHGVIGSGKTLTITVKEFLDAG QYTCHKGGETLSHSHLLLHKKENGIWSTEILKNFKNKTFLKCE APNYSGRFTCSWLVQRNMDLKFNIKSSSSSPDSRAVTCGMASL SAEKVTLDQRDYEKYSVSCQEDVTCPTAEETLPIELALEARQQ NKYENYSTSFFIRDIIKPDPPKNLQMKPLKNSQVEVSWEYPDSW STPHSYFSLKFFVRIQRKKEKMKETEEGCNQKGAFLVEKTSTE VQCKGGNVCVQAQDRYYNSSCSKWACVPCRVRSGGSGGGSG GGSGGGSRVIPVSGPARCLSQSRNLLKTTDDMVKTAREKLKHY SCTAEDIDHEDITRDQTSTLKTCLPLELHKNESCLATRETSSTTR GSCLPPQKTSLMMTLCLGSIYEDLKMYQTEFQAINAALQNHNH QQIILDKGMLVAIDELMQSLNHNGETLRQKPPVGEADPYRVK MKLCILLHAFSTRVVTINRVMGYLSSAGGGSGGGSSQYYDYDI PLFMYGQISPNCAPECNCPHSYPTAMYCDDLKLKSVPMVPPGI KYLYLRNNQIDHIDEKAFENVTDLQWLILDHNLLENSKIKGKV FSKLKQLKKLHINYNNLTESVGPLPKSLQDLQLTNNKISKLGSF DGLVNLTFIYLQHNQLKEDAVSASLKGLKSLEYLDLSFNQMSK LPAGLPTSLLTLYLDNNKISNIPDEYFKRFTGLQYLRLSHNELA DSGVPGNSFNISSLLELDLSYNKLKSIPTVNENLENYYLEVNEL EKFDVKSFCKILGPLSYSKIKHLRLDGNPLTQSSLPPDMYECLR VANEITVNGGGSGGGSEAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAF SQYLQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTL FGDKLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPERNECFLQHKDDNPSL PPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELL YYAEQYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQR MKCSSMQKFGERAFKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLT

【表５－７】

		KVNKECCHGDLLECADDRAELAKYMCENQATISSKLQTCCDK PLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEAK DVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANP PACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILV RYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDY LSAILNRVCLLQEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDET YVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKAT AEQLKTVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDA LAGGGSAPTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQ ELLSRMENYRNLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGP LRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLKGSDNTFECQFD DESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQHHHHHHHHHH
32	12-LAIR-MSA_H464Q-2	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAMWELEKDVYVVEVDWTPDAP GETVNLTCDTPEEDDITWTSDQRHGVIGSGKTLTITVKEFLDAG QYTCHKGGETLSHSHLLLHKKENGIWSTEILKNFKNKTFLKCE APNYSGRFTCSWLVQRNMDLKFNIKSSSSSPDSRAVTCGMASL SAEKVTLDQRDYEKYSVSCQEDVTCPTAEETLPIELALEARQQ NKYENYSTSFFIRDIIKPDPPKNLQMKPLKNSQVEVSWEYPDSW STPHSYFSLKFFVRIQRKKEKMKETEEGCNQKGAFLVEKTSTE VQCKGGNVCVQAQDRYYNSSCSKWACVPCRVRSGGSGGGSG GGSGGGSRVIPVSGPARCLSQSRNLLKTTDDMVKTAREKLKHY SCTAEDIDHEDITRDQTSTLKTCLPLELHKNESCLATRETSSTTR GSCLPPQKTSLMMTLCLGSIYEDLKMYQTEFQAINAALQNHNH QQIILDKGMLVAIDELMQSLNHNGETLRQKPPVGEADPYRVK MKLCILLHAFSTRVVTINRVMGYLSSAGGGSGGGSQEGSLPDIT IFPNSSLMISQGTFVTVVCSYSDKHDLYNMVRLEKDGSTFMEK STEPYKTEDEFEIGPVNETITGHYSCIYSKGITWSERSKTLELKVI KENVIQTPAPGPTSDTSWLKTYSIYGGGSGGGSEAHKSEIAHRY NDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTC VADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCTKQEP ERNECFLQHKDDNPSLPPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYL HEVARRHPYFYAPELLYYAEQYNEILTQCCAEADKESCLTPKL DGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERAFKAWAVARLSQTF PNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLECADDRAELAKYMC ENQATISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAAD FVEDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAK KYEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDL YEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGRVGTK CCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLQEKTPVSEHVTKCCSGS LVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKK QTALAELVKHKPKATAEQLKTVMDDFAQFLDTCCKAADKDT CFSTEGPNLVTRCKDALAGGGSAPTSSSTSSSTAEAQQQQQQQ QQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPRMLTFKFYLPKQ ATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVT VVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQHH HHHHHHHH
33	2-LAIR-MSA-12	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAAPTSSSTSSSTAEAQQQQQQQ QQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPRMLTFKFYLPKQ ATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVT VVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQGG GSGGGSQEGSLPDITIFPNSSLMISQGTFVTVVCSYSDKHDLYN MVRLEKDGSTFMEKSTEPYKTEDEFEIGPVNETITGHYSCIYSK GITWSERSKTLELKVIKENVIQTPAPGPTSDTSWLKTYSIYGGGS

【表５－８】

		GGGSEAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEH AKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRE NYGELADCCTKQEPERNECFLQHKDDNPSLPPFERPEAEAMCT SFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELLYYAEQYNEILTQC CAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERA FKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLEC ADDRAELAKYMCENQATISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEH DTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRR HPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPL VEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTL VEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEK TPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFH SDICTLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKATAEQLKTVMDDFAQ FLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALAGGGSMWELEKD VYVVEVDWTPDAPGETVNLTCDTPEEDDITWTSDQRHGVIGS GKTLTITVKEFLDAGQYTCHKGGETLSHSHLLLHKKENGIWST EILKNFKNKTFLKCEAPNYSGRFTCSWLVQRNMDLKFNIKSSSS SPDSRAVTCGMASLSAEKVTLDQRDYEKYSVSCQEDVTCPTAE ETLPIELALEARQQNKYENYSTSFFIRDIIKPDPPKNLQMKPLKN SQVEVSWEYPDSWSTPHSYFSLKFFVRIQRKKEKMKETEEGCN QKGAFLVEKTSTEVQCKGGNVCVQAQDRYYNSSCSKWACVP CRVRSGGSGGGSGGGSGGGSRVIPVSGPARCLSQSRNLLKTTD DMVKTAREKLKHYSCTAEDIDHEDITRDQTSTLKTCLPLELHK NESCLATRETSSTTRGSCLPPQKTSLMMTLCLGSIYEDLKMYQT EFQAINAALQNHNHQQIILDKGMLVAIDELMQSLNHNGETLRQ KPPVGEADPYRVKMKLCILLHAFSTRVVTINRVMGYLSSAHHH HHHHHHHH
34	2-MSA- LAIR-12	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAAPTSSSTSSSTAEAQQQQQQQ QQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPRMLTFKFYLPKQ ATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVT VVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQGG GSEAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEHAK LVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENY GELADCCTKQEPERNECFLQHKDDNPSLPPFERPEAEAMCTSF KENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELLYYAEQYNEILTQCCA EADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERAFK AWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLECA DDRAELAKYMCENQATISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHD TMPADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHP DYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPLVE EPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTLVE AARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTP VSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFHSD ICTLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKATAEQLKTVMDDFAQFL DTCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALAGGGSGGGSQEGSL PDITIFPNSSLMISQGTFVTVVCSYSDKHDLYNMVRLEKDGSTF MEKSTEPYKTEDEFEIGPVNETITGHYSCIYSKGITWSERSKTLE LKVIKENVIQTPAPGPTSDTSWLKTYSIYGGGSGGGSMWELEK DVYVVEVDWTPDAPGETVNLTCDTPEEDDITWTSDQRHGVIG SGKTLTITVKEFLDAGQYTCHKGGETLSHSHLLLHKKENGIWS TEILKNFKNKTFLKCEAPNYSGRFTCSWLVQRNMDLKFNIKSSS SSPDSRAVTCGMASLSAEKVTLDQRDYEKYSVSCQEDVTCPTA EETLPIELALEARQQNKYENYSTSFFIRDIIKPDPPKNLQMKPLK NSQVEVSWEYPDSWSTPHSYFSLKFFVRIQRKKEKMKETEEGC NQKGAFLVEKTSTEVQCKGGNVCVQAQDRYYNSSCSKWACV

【表５－９】

		PCRVRSGGSGGGSGGGSGGGSRVIPVSGPARCLSQSRNLLKTT DDMVKTAREKLKHYSCTAEDIDHEDITRDQTSTLKTCLPLELH KNESCLATRETSSTTRGSCLPPQKTSLMMTLCLGSIYEDLKMY QTEFQAINAALQNHNHQQIILDKGMLVAIDELMQSLNHNGETL RQKPPVGEADPYRVKMKLCILLHAFSTRVVTINRVMGYLSSAH HHHHHHHHH
35	2-LAIR-ABD-12	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAAPTSSSTSSSTAEAQQQQQQQ QQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPRMLTFKFYLPKQ ATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVT VVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQGG GSGGGSQEGSLPDITIFPNSSLMISQGTFVTVVCSYSDKHDLYN MVRLEKDGSTFMEKSTEPYKTEDEFEIGPVNETITGHYSCIYSK GITWSERSKTLELKVIKENVIQTPAPGPTSDTSWLKTYSIYGGGS GGGSKVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMTWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVRGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCTIGGSLSPSSQGTLVTVSSGGGSMWELEK DVYVVEVDWTPDAPGETVNLTCDTPEEDDITWTSDQRHGVIG SGKTLTITVKEFLDAGQYTCHKGGETLSHSHLLLHKKENGIWS TEILKNFKNKTFLKCEAPNYSGRFTCSWLVQRNMDLKFNIKSSS SSPDSRAVTCGMASLSAEKVTLDQRDYEKYSVSCQEDVTCPTA EETLPIELALEARQQNKYENYSTSFFIRDIIKPDPPKNLQMKPLK NSQVEVSWEYPDSWSTPHSYFSLKFFVRIQRKKEKMKETEEGC NQKGAFLVEKTSTEVQCKGGNVCVQAQDRYYNSSCSKWACV PCRVRSGGSGGGSGGGSGGGSRVIPVSGPARCLSQSRNLLKTT DDMVKTAREKLKHYSCTAEDIDHEDITRDQTSTLKTCLPLELH KNESCLATRETSSTTRGSCLPPQKTSLMMTLCLGSIYEDLKMY QTEFQAINAALQNHNHQQIILDKGMLVAIDELMQSLNHNGETL RQKPPVGEADPYRVKMKLCILLHAFSTRVVTINRVMGYLSSAH HHHHHHHHH
36	2-ABD-LAIR-12	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAAPTSSSTSSSTAEAQQQQQQQ QQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPRMLTFKFYLPKQ ATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVT VVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQGG GSKVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMTWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVRGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTIGGSLSPSSQGTLVTVSSGGGSGGGSQEGSL PDITIFPNSSLMISQGTFVTVVCSYSDKHDLYNMVRLEKDGSTF MEKSTEPYKTEDEFEIGPVNETITGHYSCIYSKGITWSERSKTLE LKVIKENVIQTPAPGPTSDTSWLKTYSIYGGGSGGGSMWELEK DVYVVEVDWTPDAPGETVNLTCDTPEEDDITWTSDQRHGVIG SGKTLTITVKEFLDAGQYTCHKGGETLSHSHLLLHKKENGIWS TEILKNFKNKTFLKCEAPNYSGRFTCSWLVQRNMDLKFNIKSSS SSPDSRAVTCGMASLSAEKVTLDQRDYEKYSVSCQEDVTCPTA EETLPIELALEARQQNKYENYSTSFFIRDIIKPDPPKNLQMKPLK NSQVEVSWEYPDSWSTPHSYFSLKFFVRIQRKKEKMKETEEGC NQKGAFLVEKTSTEVQCKGGNVCVQAQDRYYNSSCSKWACV PCRVRSGGSGGGSGGGSGGGSRVIPVSGPARCLSQSRNLLKTT DDMVKTAREKLKHYSCTAEDIDHEDITRDQTSTLKTCLPLELH KNESCLATRETSSTTRGSCLPPQKTSLMMTLCLGSIYEDLKMY QTEFQAINAALQNHNHQQIILDKGMLVAIDELMQSLNHNGETL RQKPPVGEADPYRVKMKLCILLHAFSTRVVTINRVMGYLSSAH HHHHHHHHH

【表５－１０】

37	12-LAIR-MSA-2（正常なリンカー）	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAMWELEKDVYVVEVDWTPDAP GETVNLTCDTPEEDDITWTSDQRHGVIGSGKTLTITVKEFLDAG QYTCHKGGETLSHSHLLLHKKENGIWSTEILKNFKNKTFLKCE APNYSGRFTCSWLVQRNMDLKFNIKSSSSSPDSRAVTCGMASL SAEKVTLDQRDYEKYSVSCQEDVTCPTAEETLPIELALEARQQ NKYENYSTSFFIRDIIKPDPPKNLQMKPLKNSQVEVSWEYPDSW STPHSYFSLKFFVRIQRKKEKMKETEEGCNQKGAFLVEKTSTE VQCKGGNVCVQAQDRYYNSSCSKWACVPCRVRSGGSGGGSG GGSGGGSRVIPVSGPARCLSQSRNLLKTTDDMVKTAREKLKHY SCTAEDIDHEDITRDQTSTLKTCLPLELHKNESCLATRETSSTTR GSCLPPQKTSLMMTLCLGSIYEDLKMYQTEFQAINAALQNHNH QQIILDKGMLVAIDELMQSLNHNGETLRQKPPVGEADPYRVK MKLCILLHAFSTRVVTINRVMGYLSSAGGGGSGGGSQEGSLPD ITIFPNSSLMISQGTFVTVVCSYSDKHDLYNMVRLEKDGSTFME KSTEPYKTEDEFEIGPVNETITGHYSCIYSKGITWSERSKTLELK VIKENVIQTPAPGPTSDTSWLKTYSIYGGGGSGGGSEAHKSEIA HRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEHAKLVQEVTDFA KTCVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCTK QEPERNECFLQHKDDNPSLPPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMG HYLHEVARRHPYFYAPELLYYAEQYNEILTQCCAEADKESCLT PKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERAFKAWAVARLS QTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLECADDRAELAKY MCENQATISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIA ADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRL AKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTN CDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGRV GTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSEHVTKC CSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEK QIKKQTALAELVKHKPKATAEQLKTVMDDFAQFLDTCCKAAD KDTCFSTEGPNLVTRCKDALAGGGGSGGGSAPTSSSTSSSTAEA QQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPRMLT FKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAE NFISNIRVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQS IISTSPQHHHHHHHHHH

【表６－１】

表6. 例示的なヒト二官能性線状構築物

配列番号	構築物名	配列
38	12-LAIR1-HSA-2	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAIWELKKDVYVVELDWYPDAP GEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDA GQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTF LRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCG AATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDA VHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEY PDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICR KNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGS RNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCT SEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCL ASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQI FLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCI LLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASGGGSGGGSQEEDLPRPSISAEP GTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNDTEDVSQASP SESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVKET

【表６－２】

		SGGPDSPDTEPGSSAGPTQRPSDNSHNEHAPASQGLKAEHLYG GGSGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPF EDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVA TLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEV DVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKA AFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASLQK FGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCH GDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIA EVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYE YARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFD EFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQV STPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQL CVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFN AETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKA VMDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGG GSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDL ISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIIST LTHHHHHHHHHH
39	12-LAIR2-HSA-2	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAIWELKKDVYVVELDWYPDAP GEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDA GQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTF LRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCG AATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDA VHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEY PDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICR KNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGS RNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCT SEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCL ASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQI FLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCI LLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASGGGSGGGSQEGALPRPSISAEP GTVISPGSHVTFMCRGPVGVQTFRLEREDRAKYKDSYNVFRLG PSESEARFHIDSVSEGNAGLYRCLYYKPPGWSEHSDFLELLVKE SSGGPDSPDTEPGSSAGTVPGTEASGFDAPGGGSGGGSDAHKS EVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTE FAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADC CAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEE TFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKA ACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVA RLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADL AKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPS LAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLL LRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIK QNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGK VGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVT KCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSE KERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCK ADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGGGSAPTSSSTKKTQLQL EHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQ CLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETT FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTHHHHHHHHHH

【表６－３】

40	12-Lum-HSA-2	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAIWELKKDVYVVELDWYPDAP GEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDA GQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTF LRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCG AATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDA VHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEY PDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICR KNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGS RNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCT SEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCL ASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQI FLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCI LLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASGGGSGGGSSGQYYDYDFPLSI YGQSSPNCAPECNCPESYPSAMYCDELKLKSVPMVPPGIKYLY LRNNQIDHIDEKAFENVTDLQWLILDHNLLENSKIKGRVFSKLK QLKKLHINHNNLTESVGPLPKSLEDLQLTHNKITKLGSFEGLVN LTFIHLQHNRLKEDAVSAAFKGLKSLEYLDLSFNQIARLPSGLP VSLLTLYLDNNKISNIPDEYFKRFNALQYLRLSHNELADSGIPG NSFNVSSLVELDLSYNKLKNIPTVNENLENYYLEVNQLEKFDIK SFCKILGPLSYSKIKHLRLDGNRISETSLPPDMYECLRVANEVTL NGGGSGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQ CPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCT VATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRP EVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRY KAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASL QKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTEC CHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSH CIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMF LYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKV PQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVL NQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK EFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQL KAVMDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL GGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRM LTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRP RDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSI ISTLTHHHHHHHHHH
41	12-LAIR1-ABD-2	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAIWELKKDVYVVELDWYPDAP GEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDA GQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTF LRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCG AATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDA VHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEY PDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICR KNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGS RNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCT SEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCL ASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQI FLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCI LLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASGGGSGGGSQEEDLPRPSISAEP GTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNDTEDVSQASP SESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVKET SGGPDSPDTEPGSSAGPTQRPSDNSHNEHAPASQGLKAEHLYG

【表６－４】

		GGSGGGSKVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMT WVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVRGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCTIGGSLSPSSQGTLVTVSSGGGSAP TSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFY MPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNI NVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTH HHHHHHHHHH
42	12-LAIR2-ABD-2	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAIWELKKDVYVVELDWYPDAP GEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDA GQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTF LRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCG AATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDA VHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEY PDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICR KNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGS RNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCT SEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCL ASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQI FLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCI LLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASGGGSGGGSQEGALPRPSISAEP GTVISPGSHVTFMCRGPVGVQTFRLEREDRAKYKDSYNVFRLG PSESEARFHIDSVSEGNAGLYRCLYYKPPGWSEHSDFLELLVKE SSGGPDSPDTEPGSSAGTVPGTEASGFDAPGGGSGGGSKVQLV ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMTWVRQAPGKGLEW VSSISGSGSDTLYADSVRGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCTIGGSLSPSSQGTLVTVSSGGGSAPTSSSTKKTQLQLEH LLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCL EEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFM CEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTHHHHHHHHHH
43	12-Lum-ABD-2	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAIWELKKDVYVVELDWYPDAP GEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDA GQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTF LRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCG AATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDA VHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEY PDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICR KNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGS RNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCT SEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCL ASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQI FLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCI LLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASGGGSGGGSSGQYYDYDFPLSI YGQSSPNCAPECNCPESYPSAMYCDELKLKSVPMVPPGIKYLY LRNNQIDHIDEKAFENVTDLQWLILDHNLLENSKIKGRVFSKLK QLKKLHINHNNLTESVGPLPKSLEDLQLTHNKITKLGSFEGLVN LTFIHLQHNRLKEDAVSAAFKGLKSLEYLDLSFNQIARLPSGLP VSLLTLYLDNNKISNIPDEYFKRFNALQYLRLSHNELADSGIPG NSFNVSSLVELDLSYNKLKNIPTVNENLENYYLEVNQLEKFDIK SFCKILGPLSYSKIKHLRLDGNRISETSLPPDMYECLRVANEVTL NGGGSGGGSKVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGM TWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVRGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCTIGGSLSPSSQGTLVTVSSGGGSA PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFY

【表６－５】

		MPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNI NVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTH HHHHHHHHH
44	12-LAIR1-HSA-2 (正常なリンカー)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAIWELKKDVYVVELDWYPDAP GEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDA GQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTF LRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCG AATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDA VHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEY PDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICR KNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGS RNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCT SEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCL ASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQI FLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCI LLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASGGGGSGGGSQEEDLPRPSISAE PGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNDTEDVSQAS PSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVKE TSGGPDSPDTEPGSSAGPTQRPSDNSHNEHAPASQGLKAEHLY GGGGSGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQ CPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCT VATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRP EVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRY KAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASL QKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTEC CHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSH CIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMF LYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKV PQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVL NQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK EFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQL KAVMDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL GGGGSGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNP KLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKN FHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI TFCQSIISTLTHHHHHHHHHH
45	12-LAIR2-HSA-2 (正常なリンカー)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAIWELKKDVYVVELDWYPDAP GEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDA GQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTF LRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCG AATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDA VHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEY PDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICR KNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGS RNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCT SEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCL ASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQI FLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCI LLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASGGGGSGGGSQEGALPRPSISAE PGTVISPGSHVTFMCRGPVGVQTFRLEREDRAKYKDSYNVFRL GPSESEARFHIDSVSEGNAGLYRCLYYKPPGWSEHSDFLELLVK ESSGGPDSPDTEPGSSAGTVPGTEASGFDAPGGGGSGGGSDAH

【表６－６】

		KSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEV TEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMA DCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDN EETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAAD KAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWA VARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDR ADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPAD LPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV VLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQN LIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRN LGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSD RVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICT LSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEK CCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGGGGSGGGSAPTSS STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPK KATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTHHHH HHHHHH
46	12-Lum- HSA-2 (正常なリンカー)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAIWELKKDVYVVELDWYPDAP GEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDA GQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTF LRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCG AATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDA VHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEY PDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICR KNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGS RNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCT SEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCL ASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQI FLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCI LLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASGGGGSGGGSSGQYYDYDFPLS IYGQSSPNCAPECNCPESYPSAMYCDELKLKSVPMVPPGIKYLY LRNNQIDHIDEKAFENVTDLQWLILDHNLLENSKIKGRVFSKLK QLKKLHINHNNLTESVGPLPKSLEDLQLTHNKITKLGSFEGLVN LTFIHLQHNRLKEDAVSAAFKGLKSLEYLDLSFNQIARLPSGLP VSLLTLYLDNNKISNIPDEYFKRFNALQYLRLSHNELADSGIPG NSFNVSSLVELDLSYNKLKNIPTVNENLENYYLEVNQLEKFDIK SFCKILGPLSYSKIKHLRLDGNRISETSLPPDMYECLRVANEVTL NGGGGSGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQ QCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLC TVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVR PEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKR YKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCAS LQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTE CCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKS HCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGM FLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYA KVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKK VPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVP KEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQ LKAVMDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALG LGGGGSGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSK

【表６－７】

		NFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNR WITFCQSIISTLTHHHHHHHHHH
47	12-LAIR1- ABD-2 (正常なリンカー)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAIWELKKDVYVVELDWYPDAP GEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDA GQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTF LRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCG AATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDA VHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEY PDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICR KNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGS RNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCT SEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCL ASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQI FLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCI LLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASGGGGSGGGSQEEDLPRPSISAE PGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNDTEDVSQAS PSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVKE TSGGPDSPDTEPGSSAGPTQRPSDNSHNEHAPASQGLKAEHLY GGGGSGGGSKVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGM TWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVRGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCTIGGSLSPSSQGTLVTVSSGGGGS GGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRM LTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRP RDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSI ISTLTHHHHHHHHHH
48	12-LAIR2- ABD-2 (正常なリンカー)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAIWELKKDVYVVELDWYPDAP GEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDA GQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTF LRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCG AATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDA VHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEY PDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICR KNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGS RNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCT SEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCL ASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQI FLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCI LLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASGGGGSGGGSQEGALPRPSISAE PGTVISPGSHVTFMCRGPVGVQTFRLEREDRAKYKDSYNVFRL GPSESEARFHIDSVSEGNAGLYRCLYYKPPGWSEHSDFLELLVK ESSGGPDSPDTEPGSSAGTVPGTEASGFDAPGGGGSGGGSKVQ LVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMTWVRQAPGKGLE WVSSISGSGSDTLYADSVRGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCTIGGSLSPSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSAPTSSSTKK TQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATE LKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTHHHHHHHH HH
49	12-Lum- ABD-2 (正常なリンカー)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAIWELKKDVYVVELDWYPDAP GEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDA GQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTF LRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCG

【表６－８】

		AATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDA VHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEY PDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICR KNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGS RNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCT SEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCL ASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQI FLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCI LLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASGGGGSGGGSSGQYYDYDFPLS IYGQSSPNCAPECNCPESYPSAMYCDELKLKSVPMVPPGIKYLY LRNNQIDHIDEKAFENVTDLQWLILDHNLLENSKIKGRVFSKLK QLKKLHINHNNLTESVGPLPKSLEDLQLTHNKITKLGSFEGLVN LTFIHLQHNRLKEDAVSAAFKGLKSLEYLDLSFNQIARLPSGLP VSLLTLYLDNNKISNIPDEYFKRFNALQYLRLSHNELADSGIPG NSFNVSSLVELDLSYNKLKNIPTVNENLENYYLEVNQLEKFDIK SFCKILGPLSYSKIKHLRLDGNRISETSLPPDMYECLRVANEVTL NGGGGSGGGSKVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFG MTWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVRGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTIGGSLSPSSQGTLVTVSSGGGG SGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTR MLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLR PRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQ SIISTLTHHHHHHHHHH
50	2-LAIR1-HSA-12 (正常なリンカー)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYAD ETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSQEEDLPRPSISAE PGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNDTEDVSQAS PSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVKE TSGGPDSPDTEPGSSAGPTQRPSDNSHNEHAPASQGLKAEHLY GGGGSGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQ CPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCT VATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRP EVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRY KAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASL QKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTEC CHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSH CIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMF LYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKV PQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVL NQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK EFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQL KAVMDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL GGGGSGGGSIWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPE EDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVL SHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGRF TCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGD NKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSS FFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSL TFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRY YSSSWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGSRNLPVATPDPGMF PCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDKT STVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALC

【表６－９】

		LSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDEL MQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDR VMSYLNASHHHHHHHHHH
51	2-LAIR2-HSA-12 (正常なリンカー)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYAD ETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSQEGALPRPSISAE PGTVISPGSHVTFMCRGPVGVQTFRLEREDRAKYKDSYNVFRL GPSESEARFHIDSVSEGNAGLYRCLYYKPPGWSEHSDFLELLVK ESSGGPDSPDTEPGSSAGTVPGTEASGFDAPGGGGSGGGSDAH KSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEV TEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMA DCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDN EETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAAD KAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWA VARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDR ADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPAD LPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV VLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQN LIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRN LGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSD RVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICT LSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEK CCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGGGGSGGGSIWELK KDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVL GSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIW STDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSV KSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSAC PAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLK PLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKK DRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSG GSGGGSGGGSGGGSRNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSN MLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNE SCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEF KTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQK SSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASHHHHH HHHHH
52	2-Lum-HSA-12 (正常なリンカー)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYAD ETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSSGQYYDYDFPLS IYGQSSPNCAPECNCPESYPSAMYCDELKLKSVPMVPPGIKYLY LRNNQIDHIDEKAFENVTDLQWLILDHNLLENSKIKGRVFSKLK QLKKLHINHNNLTESVGPLPKSLEDLQLTHNKITKLGSFEGLVN LTFIHLQHNRLKEDAVSAAFKGLKSLEYLDLSFNQIARLPSGLP VSLLTLYLDNNKISNIPDEYFKRFNALQYLRLSHNELADSGIPG NSFNVSSLVELDLSYNKLKNIPTVNENLENYYLEVNQLEKFDIK SFCKILGPLSYSKIKHLRLDGNRISETSLPPDMYECLRVANEVTL NGGGGSGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQ QCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLC TVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVR PEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKR YKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCAS

【表６－１０】

		LQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTE CCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKS HCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGM FLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYA KVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKK VPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVP KEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQ LKAVMDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALG LGGGGSGGGSIWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTP EEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEV LSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGR FTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRG DNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTS SFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFS LTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDR YYSSSWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGSRNLPVATPDPGM FPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDK TSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMAL CLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDE LMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTID RVMSYLNASHHHHHHHHHH
53	2-LAIR1- ABD-12 (正常なリンカー)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYAD ETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSQEEDLPRPSISAE PGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNDTEDVSQAS PSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVKE TSGGPDSPDTEPGSSAGPTQRPSDNSHNEHAPASQGLKAEHLY GGGGSGGGSKVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGM TWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVRGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCTIGGSLSPSSQGTLVTVSSGGGGS GGGSIWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGITW TLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLL LHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGRFTCWWL TTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGDNKEYEY SVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIIK PDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQV QGKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSSSWS EWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGSRNLPVATPDPGMFPCLHHS QNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDKTSTVEA CLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYE DLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQAL NFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSY LNASHHHHHHHHHH
54	2-LAIR2- ABD-12 (正常なリンカー)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYAD ETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSQEGALPRPSISAE PGTVISPGSHVTFMCRGPVGVQTFRLEREDRAKYKDSYNVFRL GPSESEARFHIDSVSEGNAGLYRCLYYKPPGWSEHSDFLELLVK ESSGGPDSPDTEPGSSAGTVPGTEASGFDAPGGGGSGGGSKVQ LVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMTWVRQAPGKGLE

【表６－１１】

		WVSSISGSGSDTLYADSVRGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCTIGGSLSPSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSIWELKKDV YVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSG KTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTD ILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSS RGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPA AEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPL KNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDR VFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGGS GGGSGGGSGGGSRNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNML QKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCL NSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKT MNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSS LEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASHHHHHHH HHH
55	2-Lum-ABD-12 (正常なリンカー)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYAD ETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSSGQYYDYDFPLS IYGQSSPNCAPECNCPESYPSAMYCDELKLKSVPMVPPGIKYLY LRNNQIDHIDEKAFENVTDLQWLILDHNLLENSKIKGRVFSKLK QLKKLHINHNNLTESVGPLPKSLEDLQLTHNKITKLGSFEGLVN LTFIHLQHNRLKEDAVSAAFKGLKSLEYLDLSFNQIARLPSGLP VSLLTLYLDNNKISNIPDEYFKRFNALQYLRLSHNELADSGIPG NSFNVSSLVELDLSYNKLKNIPTVNENLENYYLEVNQLEKFDIK SFCKILGPLSYSKIKHLRLDGNRISETSLPPDMYECLRVANEVTL NGGGGSGGGSKVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFG MTWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVRGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTIGGSLSPSSQGTLVTVSSGGGG SGGGSIWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGIT WTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLL LLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGRFTCWW LTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGDNKEYE YSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDII KPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQ VQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSSSW SEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGSGGGSRNLPVATPDPGMFPCLHHS QNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDKTSTVEA CLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYE DLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQAL NFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSY LNASHHHHHHHHHH
56	2-HSA-LAIR1-12 (正常なリンカー)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYAD ETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSDAHKSEVAHRF KDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCV ADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEP ERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKY LYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPK LDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRF PKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICE NQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFV

【表６－１２】

		ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKT YETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELF EQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKC CKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTE SLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIK KQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADDKE TCFAEEGKKLVAASQAALGLGGGGSGGGSQEEDLPRPSISAEP GTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNDTEDVSQASP SESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVKET SGGPDSPDTEPGSSAGPTQRPSDNSHNEHAPASQGLKAEHLYG GGGSGGGSIWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEE DGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLS HSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGRFT CWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGDN KEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSF FIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLT FCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYY SSSWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGSRNLPVATPDPGMFPC LHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDKTST VEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLS SIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELM QALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRV MSYLNASHHHHHHHHHH
57	2-HSA- LAIR2-12 (正常なリンカー)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYAD ETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSDAHKSEVAHRF KDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCV ADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEP ERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKY LYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPK LDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRF PKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICE NQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFV ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKT YETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELF EQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKC CKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTE SLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIK KQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADDKE TCFAEEGKKLVAASQAALGLGGGGSGGGSQEGALPRPSISAEP GTVISPGSHVTFMCRGPVGVQTFRLEREDRAKYKDSYNVFRLG PSESEARFHIDSVSEGNAGLYRCLYYKPPGWSEHSDFLELLVKE SSGGPDSPDTEPGSSAGTVPGTEASGFDAPGGGGSGGGSIWELK KDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVL GSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIW STDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSV KSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSAC PAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLK PLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKK DRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSG GSGGGSGGGSGGGSRNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSN MLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNE SCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEF

【表６－１３】

		KTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQK SSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASHHHHH HHHHH
58	2-HSA-Lum-12 (正常なリンカー)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYAD ETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSDAHKSEVAHRF KDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCV ADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEP ERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKY LYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPK LDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRF PKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICE NQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFV ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKT YETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELF EQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKC CKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTE SLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIK KQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADDKE TCFAEEGKKLVAASQAALGLGGGGSGGGSSGQYYDYDFPLSIY GQSSPNCAPECNCPESYPSAMYCDELKLKSVPMVPPGIKYLYL RNNQIDHIDEKAFENVTDLQWLILDHNLLENSKIKGRVFSKLK QLKKLHINHNNLTESVGPLPKSLEDLQLTHNKITKLGSFEGLVN LTFIHLQHNRLKEDAVSAAFKGLKSLEYLDLSFNQIARLPSGLP VSLLTLYLDNNKISNIPDEYFKRFNALQYLRLSHNELADSGIPG NSFNVSSLVELDLSYNKLKNIPTVNENLENYYLEVNQLEKFDIK SFCKILGPLSYSKIKHLRLDGNRISETSLPPDMYECLRVANEVTL NGGGGSGGGSIWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTP EEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEV LSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGR FTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRG DNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTS SFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFS LTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDR YYSSSWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGSRNLPVATPDPGM FPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDK TSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMAL CLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDE LMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTID RVMSYLNASHHHHHHHHHH
59	2-ABD-LAIR1-12 (正常なリンカー)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYAD ETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSKVQLVESGGGL VQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMTWVRQAPGKGLEWVSSISGS GSDTLYADSVRGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCT IGGSLSPSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSQEEDLPRPSISAEPGTVIP LGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNDTEDVSQASPSESEA RFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVKETSGGPD SPDTEPGSSAGPTQRPSDNSHNEHAPASQGLKAEHLYGGGGSG GGSIWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGITWT LDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLLL

【表６－１４】

		HKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGRFTCWWLT TISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGDNKEYEYS VECQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIIKP DPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQ GKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSSSWSE WASVPCSGGSGGGSGGGSGGGSRNLPVATPDPGMFPCLHHSQ NLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDKTSTVEACL PLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYEDL KMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNF NSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLN ASHHHHHHHHHH
60	2-ABD-LAIR2-12 (正常なリンカー)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYAD ETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSKVQLVESGGGL VQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMTWVRQAPGKGLEWVSSISGS GSDTLYADSVRGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCT IGGSLSPSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSQEGALPRPSISAEPGTVI SPGSHVTFMCRGPVGVQTFRLEREDRAKYKDSYNVFRLGPSES EARFHIDSVSEGNAGLYRCLYYKPPGWSEHSDFLELLVKESSG GPDSPDTEPGSSAGTVPGTEASGFDAPGGGGSGGGSIWELKKD VYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGS GKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWST DILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVK SSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACP AAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKP LKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKD RVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGG SGGGSGGGSGGGSRNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNM LQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESC LNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKT MNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSS LEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASHHHHHHH HHH
61	2-ABD-Lum-12 (正常なリンカー)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYAD ETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSKVQLVESGGGL VQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMTWVRQAPGKGLEWVSSISGS GSDTLYADSVRGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCT IGGSLSPSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSSGQYYDYDFPLSIYGQS SPNCAPECNCPESYPSAMYCDELKLKSVPMVPPGIKYLYLRNN QIDHIDEKAFENVTDLQWLILDHNLLENSKIKGRVFSKLKQLKK LHINHNNLTESVGPLPKSLEDLQLTHNKITKLGSFEGLVNLTFIH LQHNRLKEDAVSAAFKGLKSLEYLDLSFNQIARLPSGLPVSLLT LYLDNNKISNIPDEYFKRFNALQYLRLSHNELADSGIPGNSFNV SSLVELDLSYNKLKNIPTVNENLENYYLEVNQLEKFDIKSFCKI LGPLSYSKIKHLRLDGNRISETSLPPDMYECLRVANEVTLNGGG GSGGGSIWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGI TWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSL LLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGRFTCW WLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGDNKE YEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIR

【表６－１５】

		DIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFC VQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSS SWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGSRNLPVATPDPGMFPCL HHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDKTST VEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLS SIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELM QALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRV MSYLNASHHHHHHHHHH
62	12-LAIR1-HSA_H464Q-2 (正常なリンカー)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAIWELKKDVYVVELDWYPDAP GEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDA GQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTF LRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCG AATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDA VHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEY PDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICR KNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGS RNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCT SEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCL ASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQI FLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCI LLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASGGGGSGGGSQEEDLPRPSISAE PGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNDTEDVSQAS PSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVKE TSGGPDSPDTEPGSSAGPTQRPSDNSHNEHAPASQGLKAEHLY GGGGSGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQ CPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCT VATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRP EVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRY KAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASL QKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTEC CHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSH CIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMF LYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKV PQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVL NQLCVLQEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK EFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQL KAVMDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL GGGGSGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNP KLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKN FHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI TFCQSIISTLTHHHHHHHHHH
63	12-LAIR2-HSA_H464Q-2 (正常なリンカー)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAIWELKKDVYVVELDWYPDAP GEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDA GQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTF LRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCG AATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDA VHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEY PDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICR KNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGS RNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCT SEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCL ASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQI

【表６－１６】

		FLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCI LLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASGGGGSGGGSQEGALPRPSISAE PGTVISPGSHVTFMCRGPVGVQTFRLEREDRAKYKDSYNVFRL GPSESEARFHIDSVSEGNAGLYRCLYYKPPGWSEHSDFLELLVK ESSGGPDSPDTEPGSSAGTVPGTEASGFDAPGGGGSGGGSDAH KSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEV TEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMA DCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDN EETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAAD KAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWA VARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDR ADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPAD LPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV VLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQN LIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRN LGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLQEKTPVSD RVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICT LSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEK CCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGGGGSGGGSAPTSS STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPK KATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTHHHH HHHHHH
64	12-Lum-HSA_H464Q-2（正常なリンカー）	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAIWELKKDVYVVELDWYPDAP GEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDA GQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTF LRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCG AATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDA VHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEY PDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICR KNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGS RNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCT SEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCL ASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQI FLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCI LLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASGGGGSGGGSSGQYYDYDFPLS IYGQSSPNCAPECNCPESYPSAMYCDELKLKSVPMVPPGIKYLY LRNNQIDHIDEKAFENVTDLQWLILDHNLLENSKIKGRVFSKLK QLKKLHINHNNLTESVGPLPKSLEDLQLTHNKITKLGSFEGLVN LTFIHLQHNRLKEDAVSAAFKGLKSLEYLDLSFNQIARLPSGLP VSLLTLYLDNNKISNIPDEYFKRFNALQYLRLSHNELADSGIPG NSFNVSSLVELDLSYNKLKNIPTVNENLENYYLEVNQLEKFDIK SFCKILGPLSYSKIKHLRLDGNRISETSLPPDMYECLRVANEVTL NGGGGSGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQ QCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLC TVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVR PEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKR YKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCAS LQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTE CCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKS HCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGM FLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYA KVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKK VPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVV

【表６－１７】

		LNQLCVLQEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVP KEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQ LKAVMDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALG LGGGGSGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSK NFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNR WITFCQSIISTLTHHHHHHHHHH
65	2-LAIR1-HSA_H464Q-12 (正常なリンカー)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYAD ETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSQEEDLPRPSISAE PGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNDTEDVSQAS PSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVKE TSGGPDSPDTEPGSSAGPTQRPSDNSHNEHAPASQGLKAEHLY GGGGSGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQ CPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCT VATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRP EVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRY KAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASL QKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTEC CHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSH CIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMF LYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKV PQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVL NQLCVLQEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK EFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQL KAVMDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL GGGGSGGGSIWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPE EDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVL SHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGRF TCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGD NKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSS FFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSL TFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRY YSSSWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGSRNLPVATPDPGMF PCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDKT STVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALC LSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDEL MQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDR VMSYLNASHHHHHHHHHH
66	2-LAIR2-HSA_H464Q-12 (正常なリンカー)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYAD ETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSQEGALPRPSISAE PGTVISPGSHVTFMCRGPVGVQTFRLEREDRAKYKDSYNVFRL GPSESEARFHIDSVSEGNAGLYRCLYYKPPGWSEHSDFLELLVK ESSGGPDSPDTEPGSSAGTVPGTEASGFDAPGGGGSGGGSDAH KSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEV TEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMA DCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDN EETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAAD KAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWA

【表６－１８】

		VARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDR ADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPAD LPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV VLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQN LIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRN LGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLQEKTPVSD RVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICT LSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEK CCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGGGGSGGGSIWELK KDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVL GSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIW STDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSV KSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSAC PAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLK PLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKK DRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSG GSGGGSGGGSGGGSRNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSN MLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNE SCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEF KTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQK SSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASHHHHH HHHHH
67	2-Lum-HSA_H464Q-12 (正常なリンカー)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYAD ETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSSGQYYDYDFPLS IYGQSSPNCAPECNCPESYPSAMYCDELKLKSVPMVPPGIKYLY LRNNQIDHIDEKAFENVTDLQWLILDHNLLENSKIKGRVFSKLK QLKKLHINHNNLTESVGPLPKSLEDLQLTHNKITKLGSFEGLVN LTFIHLQHNRLKEDAVSAAFKGLKSLEYLDLSFNQIARLPSGLP VSLLTLYLDNNKISNIPDEYFKRFNALQYLRLSHNELADSGIPG NSFNVSSLVELDLSYNKLKNIPTVNENLENYYLEVNQLEKFDIK SFCKILGPLSYSKIKHLRLDGNRISETSLPPDMYECLRVANEVTL NGGGGSGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQ QCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLC TVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVR PEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKR YKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCAS LQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTE CCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKS HCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGM FLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYA KVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKK VPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVV LNQLCVLQEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVP KEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQ LKAVMDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALG LGGGGSGGGSIWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTP EEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEV LSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGR FTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRG DNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTS SFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFS LTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDR YYSSSWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGSRNLPVATPDPGM

【表６－１９】

		FPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDK TSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMAL CLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDE LMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTID RVMSYLNASHHHHHHHHHH
68	2- HSA_H464Q -LAIR1-12 (正常なリンカー)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYAD ETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSDAHKSEVAHRF KDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCV ADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEP ERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKY LYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPK LDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRF PKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICE NQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFV ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKT YETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELF EQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKC CKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLQEKTPVSDRVTKCCTE SLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIK KQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADDKE TCFAEEGKKLVAASQAALGLGGGGSGGGSQEEDLPRPSISAEP GTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNDTEDVSQASP SESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVKET SGGPDSPDTEPGSSAGPTQRPSDNSHNEHAPASQGLKAEHLYG GGGSGGGSIWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEE DGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLS HSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGRFT CWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGDN KEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSF FIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLT FCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYY SSSWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGSRNLPVATPDPGMFPC LHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDKTST VEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLS SIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELM QALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRV MSYLNASHHHHHHHHHH
69	2- HSA_H464Q -LAIR2-12 (正常なリンカー)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYAD ETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSDAHKSEVAHRF KDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCV ADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEP ERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKY LYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPK LDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRF PKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICE NQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFV ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKT YETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELF EQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKC

【表６－２０】

		CKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLQEKTPVSDRVTKCCTE SLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIK KQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADDKE TCFAEEGKKLVAASQAALGLGGGGSGGGSQEGALPRPSISAEP GTVISPGSHVTFMCRGPVGVQTFRLEREDRAKYKDSYNVFRLG PSESEARFHIDSVSEGNAGLYRCLYYKPPGWSEHSDFLELLVKE SSGGPDSPDTEPGSSAGTVPGTEASGFDAPGGGGSGGGSIWELK KDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVL GSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIW STDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSV KSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSAC PAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLK PLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKK DRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSG GSGGGSGGGSGGGSRNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSN MLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNE SCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEF KTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQK SSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASHHHHH HHHHH
70	2- HSA_H464Q -Lum-12 (正常なリンカー)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYAD ETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSDAHKSEVAHRF KDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCV ADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEP ERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKY LYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPK LDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRF PKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICE NQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFV ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKT YETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELF EQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKC CKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLQEKTPVSDRVTKCCTE SLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIK KQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADDKE TCFAEEGKKLVAASQAALGLGGGGSGGGSSGQYYDYDFPLSIY GQSSPNCAPECNCPESYPSAMYCDELKLKSVPMVPPGIKYLYL RNNQIDHIDEKAFENVTDLQWLILDHNLLENSKIKGRVFSKLK QLKKLHINHNNLTESVGPLPKSLEDLQLTHNKITKLGSFEGLVN LTFIHLQHNRLKEDAVSAAFKGLKSLEYLDLSFNQIARLPSGLP VSLLTLYLDNNKISNIPDEYFKRFNALQYLRLSHNELADSGIPG NSFNVSSLVELDLSYNKLKNIPTVNENLENYYLEVNQLEKFDIK SFCKILGPLSYSKIKHLRLDGNRISETSLPPDMYECLRVANEVTL NGGGGSGGGSIWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTP EEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEV LSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGR FTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRG DNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTS SFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFS LTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDR YYSSSWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGSRNLPVATPDPGM FPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDK TSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMAL

【表６－２１】

		CLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDE LMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTID RVMSYLNASHHHHHHHHHH
73	12-LAIR2-HSA-2 (ヒスチジンタグなし)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAIWELKKDVYVVELDWYPDAP GEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDA GQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTF LRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCG AATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDA VHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEY PDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICR KNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGS RNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCT SEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCL ASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQI FLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCI LLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASGGGSGGGSQEGALPRPSISAEP GTVISPGSHVTFMCRGPVGVQTFRLEREDRAKYKDSYNVFRLG PSESEARFHIDSVSEGNAGLYRCLYYKPPGWSEHSDFLELLVKE SSGGPDSPDTEPGSSAGTVPGTEASGFDAPGGGSGGGSDAHKS EVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTE FAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADC CAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEE TFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKA ACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVA RLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADL AKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPS LAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLL LRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIK QNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGK VGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVT KCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSE KERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCK ADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGGGSAPTSSSTKKTQLQL EHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQ CLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETT FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

ＶＩ．免疫調節融合タンパク質を作製するための方法

【０１６８】

本発明の免疫調節融合タンパク質は、組換えＤＮＡ技術を使用して作製される。一部の態様では、本明細書に記載の免疫調節融合タンパク質のドメイン（例えば、コラーゲン結合ドメイン、サイトカイン）は、組換えＤＮＡ技法を使用して、形質転換宿主細胞において作製される。このようなＤＮＡ分子を調製する方法は当技術分野で周知である。例えば、ペプチドをコードする配列は、好適な制限酵素を使用してＤＮＡから切除され得る。あるいは、ＤＮＡ分子は、ホスホルアミデート法などの化学的合成技法を使用して合成することができる。また、これらの技法の組合せを使用することができる。

【０１６９】

本発明の免疫調節融合タンパク質は、遠心分離、深層濾過、細胞溶解、ホモジナイゼーション、凍結融解、親和性精製、ゲル濾過、サイズ交換クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、疎水性相互作用交換クロマトグラフィー、および混合モードクロマトグラフィーを含む、当技術分野で公知の１つまたは複数の方法を使用して、単離および精製される。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の融合タンパク質は、プロテイン

Ａ樹脂を用いるサイズ交換クロマトグラフィーによって精製される。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の融合タンパク質は、Ｃａｐｔｏ（商標）Ｂｌｕｅ樹脂を用いるサイズ交換クロマトグラフィーによって精製される。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の融合タンパク質は、ＣａｐｔｕｒｅＳｅｌｅｃｔ（商標）ＨＳＡ樹脂を用いるサイズ交換クロマトグラフィーによって精製される。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の精製された融合タンパク質は、当技術分野で公知の任意の好適な方法によって濃縮される。ある特定の実施形態では、精製された融合タンパク質は、０．１～１００ｍｇ／ｍｌ、１～５０ｍｇ／ｍｌ、または１０～３０ｍｇ／ｍｌの濃度まで濃縮される。ある特定の実施形態では、精製された融合タンパク質は、融合タンパク質の検出可能な凝集なしに、０．１～１００ｍｇ／ｍｌ、１～５０ｍｇ／ｍｌ、または１０～３０ｍｇ／ｍｌの濃度まで濃縮される。ある特定の実施形態では、精製された融合タンパク質は、融合タンパク質の検出可能な凝集なしに、約２０ｍｇ／ｍｌの濃度まで濃縮される。

【０１７０】

例示的な一実施形態では、ＩＬ－１２、ＩＬ－２、コラーゲン結合タンパク質、およびアルブミンをコードする（encoding comprising）コドン最適化ＤＮＡ配列が合成され、ｐＤ２６１０－ｖ１ベクターへとクローニングされた。拡大させるために、プラスミドがＤＨ１０Ｂコンピテント細胞中に形質転換された。精製された発現ベクターは、ＨＥＫ２９３細胞中に一過的にトランスフェクトされた。組換えタンパク質は、Ｑ Ｓｅｐｈａｒｏｓｅ樹脂を使用する陰イオン交換および分取サイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ）により精製された。

ＶＩＩ．医薬組成物および投与方式

【０１７１】

本明細書で使用される場合、「医薬組成物」という用語は、活性剤と、組成物をｉｎ ｖｉｖｏまたはｅｘ ｖｉｖｏで診断的または治療的に使用するのに特に好適なものにする不活性または活性な担体との組合せを指す。

【０１７２】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」という用語は、リン酸緩衝食塩水、水、エマルション（例えば、油／水または水／油エマルションなど）、および様々な種類の湿潤剤などの標準的な医薬担体のいずれかを指す。組成物は、安定剤および防腐剤も含み得る。担体、安定剤およびアジュバントの例については、例えば、Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, l5th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975]を参照されたい。

【０１７３】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、対象への投与の際に、本発明の化合物またはその活性代謝物もしくは残留物を提供することが可能である本発明の化合物の任意の薬学的に許容される塩（例えば、酸または塩基）を指す。当業者に公知であるように、本発明の化合物の「塩」は、無機または有機の酸および塩基に由来してもよい。例示的な酸としては、以下に限定されないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、フマル酸、マレイン酸、リン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、コハク酸、ｐ－トルエンスルホン酸（toluene-psulfonic acid）、酒石酸、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ギ酸、安息香酸、マロン酸、ナフタレン－２－スルホン酸、ベンゼンスルホン酸などが挙げられる。シュウ酸などの他の酸は、それ自体は薬学的に許容されないが、本発明の化合物およびそれらの薬学的に許容される酸付加塩を得る際の中間体として有用な塩の調製において用いられてもよい。ある特定の実施形態では、本開示は、免疫調節融合タンパク質を、薬学的に許容される希釈剤、担体、可溶化剤、乳化剤、防腐剤および／またはアジュバントと共に含む医薬組成物を提供する。

【０１７４】

ある特定の実施形態では、本開示は、免疫調節融合タンパク質を、薬学的に許容される希釈剤、担体、可溶化剤、乳化剤、防腐剤および／またはアジュバントと共に含む医薬組成物を提供する。

【０１７５】
ある特定の実施形態では、治療的に用いられる免疫調節融合タンパク質を含む医薬組成物の有効量は、例えば、治療的状況および目的に依存する。当業者は、よって、ある特定の実施形態による処置のための適切な投与量レベルが、送達される分子、免疫調節融合タンパク質が使用されている適応症、投与経路、および患者のサイズ（体重、体表面または臓器のサイズ）および／または状態（年齢および全身の健康状態）に部分的に依存して変化することを認識する。ある特定の実施形態では、臨床医は、投与量を設定し、最適な治療効果を得るために投与経路を修正することができる。

ＶＩＩＩ．処置方法

【０１７６】
本明細書に記載の免疫調節融合タンパク質および／またはそれを発現する核酸は、異常なアポトーシスまたは分化プロセス（例えば、細胞増殖性障害（例えば、過剰増殖性障害）または細胞分化障害、例えば、がん）に関連する障害を処置するのに有用である。本開示の方法により処置を受けることができるがんの非限定的な例は以下に記載される。

【０１７７】
細胞増殖性および／または分化障害の例としては、がん（例えば、癌、肉腫、転移性障害または造血新生物障害、例えば、白血病）が挙げられる。転移性腫瘍は、前立腺、結腸、肺、乳房および肝臓のものを含むがこれらに限定されない多数の原発性腫瘍型から生じ得る。したがって、例えば、免疫調節融合タンパク質を含む本明細書で使用される組成物は、がんを有する患者に投与され得る。

【０１７８】
本明細書で使用される場合、「がん」（または「がん性」）、「過剰増殖性」、および「新生物」という用語は、自律増殖（すなわち、急速に増殖する細胞成長によって特徴付けられる異常状態または状態）の能力を有する細胞を指す。過剰増殖性および新生物の疾患状態は、病的である（すなわち、疾患状態を特徴付けるかまたはそれを構成する）と分類されてもよく、またはそれらは、病的でないと（すなわち、疾患状態とは関連しないが正常からは逸脱していると）分類されてもよい。これらの用語は、組織病理学的種類や浸潤段階に関係なく、あらゆる種類のがん性成長またはがん原性プロセス、転移組織または悪性の形質転換細胞、組織、もしくは臓器を含むことを意味する。「病理学的過剰増殖性」細胞は、悪性腫瘍の成長を特徴とする疾患状態で生じる。非病理学的過剰増殖性細胞の例としては、創傷修復に関連する細胞の増殖が挙げられる。

【０１７９】
「がん」または「新生物」という用語は、肺、乳房、甲状腺、リンパ腺およびリンパ組織、消化器官、および尿生殖器管に影響を及ぼすものを含む、様々な臓器系の悪性腫瘍、ならびにほとんどの結腸がん、腎細胞癌、前立腺がんおよび／または精巣腫瘍、肺の非小細胞癌、小腸のがんおよび食道のがんなどの悪性腫瘍を含むと一般に考えられている腺癌を指すために使用される。

【０１８０】
「癌」という用語は、当技術分野で認識されており、呼吸器系の癌、消化器系の癌、尿生殖器系の癌、精巣の癌、乳癌、前立腺癌、内分泌系の癌、および黒色腫を含む、上皮組織または内分泌組織の悪性腫瘍を指す。免疫調節融合タンパク質は、腎癌もしくは黒色腫を含む任意の種類のがん、または任意のウイルス性疾患を有するか、それを有することが疑われるか、またはそれを発症するリスクが高い可能性がある患者を処置するために使用され得る。例示的な癌には、子宮頸部、肺、前立腺、乳房、頭頸部、結腸および卵巣の組織から形成されるものが含まれる。この用語には、癌肉腫も含まれ、癌肉腫には、癌組織と肉腫組織から構成される悪性腫瘍が含まれる。「腺癌」は、腺組織に由来するかまたは腫瘍細胞が認識可能な腺構造を形成する癌を指す。

【０１８１】
ある特定の実施形態では、本明細書に開示される免疫調節融合タンパク質は、がんを処置するために使用される。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される免疫調節融合

タンパク質は、黒色腫、白血病、肺がん、乳がん、前立腺がん、卵巣がん、結腸がん、および脳がんを処置するために使用される。

【０１８２】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される免疫調節融合タンパク質は、腫瘍細胞の成長および／または増殖を阻害する。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される免疫調節融合タンパク質は、腫瘍サイズを低減する。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される免疫調節融合タンパク質は、原発性腫瘍の転移を阻害する。

【０１８３】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される免疫調節融合タンパク質の対象への投与により、対象への投与後にサイトカイン放出症候群をもたらさない。ある特定の実施形態では、対象は、グレード４のサイトカイン放出症候群を経験しない。ある特定の実施形態では、対象は、低血圧、臓器毒性、発熱および／または酸素補充の必要性をもたらす呼吸困難からなる群から選択されるグレード４のサイトカイン放出症候群に関連する１つまたは複数の症状を経験しない。

【０１８４】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される融合タンパク質の投与は、がんを有する対象において静脈内または腫瘍内のいずれかに投与される場合、サイトカインレベルは、組換えＩＬ－２および／またはＩＬ－１２のＩＶまたはＩＴ投与と比較して、投与後の対象の血清中で増加する。ある特定の実施形態では、対象の血清中で増加するサイトカインは、ＩＮＦγ、ＩＰ－１０およびＭＣＰ－１から選択される。

併用療法

【０１８５】

一部の実施形態では、免疫調節融合タンパク質は、他の治療と組み合わせて使用される。一部の実施形態では、免疫調節融合タンパク質は、がんを処置するためにさらなる治療剤と組み合わせて使用される。例えば、一部の実施形態では、免疫調節融合タンパク質は、別の免疫療法と組み合わせて使用される。例示的な免疫療法としては、以下に限定されないが、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法、腫瘍関連抗原標的化抗体、免疫チェックポイント阻害剤、およびがんワクチンが挙げられる。

Ｉ．腫瘍関連抗原標的化抗体

【０１８６】

一部の態様では、本開示は、腫瘍抗原を標的とする抗体と併せて使用または実施される免疫調節融合タンパク質を提供する。

【０１８７】

治療用モノクローナル抗体は、腫瘍選択的抗原またはエピトープを標的とすることによって、腫瘍選択的処置を可能にする薬学的に活性な薬剤の一分類として考えられてきた。

【０１８８】

抗体、およびその抗原結合断片を生成する方法は当技術分野で周知であり、例えば、それらのすべてが参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第７，２４７，３０１号、同第７，９２３，２２１号、および米国特許出願第２００８／０１３８３３６号に開示されている。

【０１８９】

本開示の方法において使用することができる治療用抗体には、以下に限定されないが、使用が承認されているか、臨床試験中であるか、または臨床使用のために開発中である、当技術分野で認識されている抗がん抗体のいずれかが含まれる。ある特定の実施形態では、２つ以上の抗がん抗体が、本開示の併用療法に含まれ得る。

【０１９０】

抗がん抗体の非限定的な例としては、限定されないが、以下を含む：ＨＥＲ－２／ｎｅｕ陽性乳がんもしくは転移性乳がんを処置するために使用されるトラスツズマブ（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ製のＨＥＲＣＥＰＴＩＷＭ、Ｓｏｕｔｈ　Ｓａｎ　Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ、Ｃａｌｉｆ．）；結腸直腸がん、転移性結腸直腸がん、乳がん、転移性乳がん、非小細胞肺

がん、もしくは腎細胞癌を処置するために使用されるベバシズマブ（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ製のＡＶＡＳＴＩＷＭ）；非ホジキンリンパ腫もしくは慢性リンパ性白血病を処置するために使用されるリツキシマブ（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ製のＲＩＴＵＸＡＷＭ）、乳がん、前立腺がん、非小細胞肺がんもしくは卵巣がんを処置するために使用される

【０１９１】

ペルツズマブ（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ製のＯＭＮＩＴＡＲＧ（商標））；結腸直腸がん、転移性結腸直腸がん、肺がん、頭頸部がん、結腸がん、乳がん、前立腺がん、胃がん、卵巣がん、脳がん、膵臓がん、食道がん、腎細胞がん、前立腺がん、子宮頸がん、もしくは膀胱がんを処置するために使用することができるセツキシマブ（ＩｍＣｌｏｎｅ Ｓｙｓｔｅｍｓ Ｉｎｃｏｒｐｏｒａｔｅｄ製のＥＲＢＩＴＵＸ（商標）、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、Ｎ．Ｙ．）；結腸直腸がん、頭頸部がん、および他の潜在的ながん標的を処置するために使用されるＩＭＣ－１ Ｃｌ １（Ｉｍ Ｃｌｏｎｅ Ｓｙｓｔｅｍｓ Ｉｎｃｏｒｐｏｒａｔｅｄ）；その疾患がリツキシマブに対して難治性であり化学療法後に再発した、形質転換を有するおよび有さない、ＣＤ２０陽性、濾胞性非ホジキンリンパ腫であり得る非ホジキンリンパ腫を処置するために使用されるトシツモマブおよびトシツモマブおよびヨウ素Ｉ １３１（Ｃｏｒｉｘａ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ製のＢＥＸＸＡＲ ＸＭ、Ｓｅａｔｔｌｅ、Ｗａｓｈ．）；Ｉｎ１１１イブリツモマブチウキセタン（ibirtumomab tiuxetan）；Ｙ９０イブリツモマブチウキセタン；リンパ腫もしくは再発性濾胞性リンパ腫を含み得る非ホジキンリンパ腫を処置するために使用されるＩｎ１１１イブリツモマブチウキセタンおよびＹ９０イブリツモマブチウキセタン（Ｂｉｏｇｅｎ Ｉｄｅｅ製のＺＥＶＡＬＩＮ（商標）、Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ、Ｍａｓｓ．）；再発もしくは難治性の、低グレードもしくは濾胞性の非ホジキンリンパ腫；または形質転換Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫；非小細胞肺がんまたは子宮頸がんを処置するために使用されるＥＭＤ ７２００（ＥＭＤ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ、Ｄｕｒｈａｍ、Ｎ．Ｃ．）；ホジキンリンパ腫もしくは非ホジキンリンパ腫を処置するために使用されるＳＧＮ－３０（Ｓｅａｔｔｌｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ製のＣＤ３０抗原を標的とする遺伝子操作されたモノクローナル抗体、Ｂｏｔｈｅｌｌ、Ｗａｓｈ．）；非小細胞肺がんを処置するために使用されるＳＧＮ－１５（Ｓｅａｔｔｌｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ製のドキソルビシンにコンジュゲートしたＬｅｗｉｓｙ関連抗原を標的とする遺伝子操作されたモノクローナル抗体）；急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）および骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）を処置するために使用されるＳＧＮ－３３（Ｓｅａｔｔｌｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ製のＣＤ３３抗原を標的とするヒト化抗体）；多発性骨髄腫または非ホジキンリンパ腫を処置するために使用されるＳＧＮ－４０（Ｓｅａｔｔｌｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ製のＣＤ４０抗原を標的とするヒト化モノクローナル抗体）；非ホジキンリンパ腫を処置するために使用されるＳＧＮ－３５（Ｓｅａｔｔｌｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ製のオーリスタチンＥにコンジュゲートしたＣＤ３０抗原を標的とする遺伝子操作されたモノクローナル抗体）；腎がんおよび鼻咽頭癌を処置するために使用されるＳＧＮ－７０（Ｓｅａｔｔｌｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ製のＣＤ７０抗原を標的とするヒト化抗体）；ＳＧＮ－７５（Ｓｅａｔｔｌｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ製のＳＧＮ７０抗体およびオーリスタチン誘導体から構成されるコンジュゲート）；ならびに黒色腫または転移性黒色腫を処置するために使用されるＳＧＮ－１７／１９（Ｓｅａｔｔｌｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ製の抗体およびメルファランプロドラッグにコンジュゲートした酵素を含む融合タンパク質）。

ＩＩ．免疫チェックポイント遮断

【０１９２】

一部の態様では、本開示は、免疫チェックポイント阻害剤または免疫チェックポイント遮断薬と併せて使用または実施される免疫調節融合タンパク質を提供する。

【０１９３】

Ｔ細胞の活性化およびエフェクター機能は、「免疫チェックポイント」と呼ばれる共刺激性および阻害性シグナルによってバランスが保たれている。Ｔ細胞のエフェクター機能を調節する阻害性リガンドおよび受容体は、腫瘍細胞で過剰発現される。次に、共刺激性

受容体のアゴニストまたは阻害性シグナルのアンタゴニストによって、抗原特異的Ｔ細胞応答の増幅がもたらされる。腫瘍細胞を直接的に標的とする治療用抗体とは対照的に、免疫チェックポイント遮断薬は、内因性の抗腫瘍活性を増強する。

【０１９４】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される方法において使用するのに好適な免疫チェックポイント遮断薬は、阻害性シグナルのアンタゴニスト、例えば、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＬＡＧ３、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４、またはＴＩＭ３を標的とする抗体である。これらのリガンドおよび受容体は、Pardall, D., Nature. 12: 252-264, 2012において概説される。

【０１９５】

ある特定の実施形態では、免疫チェックポイント遮断薬は、阻害性免疫調節薬からのシグナル伝達を破壊するかまたは阻害する、抗体またはその抗原結合部分である。ある特定の実施形態では、免疫チェックポイント遮断薬は、阻害性免疫調節薬からのシグナル伝達を破壊するかまたは阻害する、低分子である。

【実施例】

【０１９６】

ここで概して記載されている本発明は、本発明のある特定の態様および実施形態を単に例示するために含まれ、本発明を限定することを意図しない以下の実施例を参照してより容易に理解される。

（実施例１）

線状構築物の調製方法

【０１９７】

本発明のタンパク質は、典型的には、組換えＤＮＡ技術を使用して作製される。例示的な一実施形態では、ＩＬ－１２、ＩＬ－２、コラーゲン結合タンパク質、およびアルブミンをコードするコドン最適化ＤＮＡ配列が合成され、ｐＤ２６１０－ｖ１ベクターへとクローニングされた。拡大させるために、プラスミドをＤＨ１０Ｂコンピテント細胞中に形質転換した。精製された発現ベクターをＨＥＫ２９３細胞中に一過的にトランスフェクトした。組換えタンパク質をＱ Ｓｅｐｈａｒｏｓｅ樹脂を使用する陰イオン交換および分取サイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ）により精製した。濃縮したタンパク質は、分析的ＳＥＣを使用して、生成物品質について評価した。次に、ｉｎ ｖｉｔｒｏおよびｉｎ ｖｉｖｏでの評価の前に、もう一回分取ＳＥＣを行うことにより、タンパク質を仕上げた。

【０１９８】

タンパク質は、遠心分離、深層濾過、細胞溶解、ホモジナイゼーション、凍結融解、親和性精製、ゲル濾過、イオン交換クロマトグラフィー、疎水性相互作用交換クロマトグラフィー、および混合モードクロマトグラフィーを含む、当技術分野で公知の方法を使用して、単離および精製される。

（実施例２）

組換えコラーゲン結合融合タンパク質はｉｎ ｖｉｔｒｏでコラーゲンに結合する

【０１９９】

コラーゲンに結合するコラーゲン結合免疫調節分子の能力を評価するために、実施例１において記載されている発現および精製したコラーゲン結合融合タンパク質を、コラーゲンＩをコーティングしたプレートに結合する能力について、線状融合構築物および抗Ｈｉｓ検出を用いるＥＬＩＳＡによって試験した。簡潔に言うと、コラーゲンＩ（Ｃｏｒｎｉｎｇ）をコーティングした９６ウェルプレートを、１％ｗｔ／ｖｏｌのウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）により、室温で１時間ブロッキングした。Ｈｉｓｘ１０を含有するタンパク質を漸増濃度でプレートにおいて１．５時間インキュベートした。次に、ウェルを洗浄し、抗Ｈｉｓタグ検出抗体（Ａｂｃａｍ）と共に１．５時間インキュベートした。結合したＨｉｓｘ１０でタグ付けされたコラーゲン結合融合タンパク質をＴＭＢの発色により可視化し、それに続いて、４５０ｎｍの吸光度読取り値から６５０ｎｍの吸光度読取り値を差

し引いた。図４Ａに示されているように、ＬＡＩＲを含有する構築物は、Ｌｕｍを含有する構築物と比較して、コラーゲンに対してより強力に結合した。さらに、ルミカンをＭＳＡとＩＬ－２の間に配置することにより、ルミカンをＭＳＡとＩＬ－２の間に配置するよりもコラーゲンに対するより緊密な結合を可能にした。図４Ｂに示されているように、ＬＡＩＲとＩＬ－２の間に異なるスペーサーを使用する３つのＬＡＩＲ含有構築物は、同等レベルのコラーゲン結合をもたらした。

【０２００】

ＬＡＩＲ融合体は、コラーゲンに強力に結合する。ＬＡＩＲ融合体は、ルミカン融合体よりも緊密な親和性で結合する。必要に応じて、弱い結合または強力な結合を選択するため、ｉｎ ｖｉｖｏデータおよび生物活性を未決定にしておく。

（実施例３）

組換えコラーゲン結合融合タンパク質はＩＬ－２サイトカイン活性を維持する

【０２０１】

コラーゲン（collage）の存在下でＩＬ－２サイトカイン活性を維持するコラーゲン結合免疫調節分子の能力を評価するために、試料をアッセイ培地で段階希釈し、５０μｌの希釈試料および５０μｌのアッセイ培地を、正常組織培養プレートまたはコラーゲンＩ（Ｃｏｒｎｉｎｇ）をコーティングしたプレートのいずれかに添加し、１時間インキュベートした。次に、約２５，０００個のＣＴＬＬ－２細胞を１００μｌのアッセイ培地中の各ウェルに移し、３日間インキュベートした。インキュベーション後に、２０μｌのＰｒｏｍｅｇａ Ｓｕｂｓｔｒａｔｅ Ｃｅｌｌ Ｔｉｔｅｒ ９６ Ａｑｕｅｏｕｓ Ｏｎｅ Ｓｏｌｕｔｉｏｎ Ｒｅａｇｅｎｔを各ウェルに添加し、３７℃でインキュベートし、４９０ｎｍで吸光度を読み取った。

【０２０２】

図５Ａ～５Ｄに示されているように、ＩＬ－２とＩＬ－１２の両方を含有する二官能性構築物は、ＩＬ－２単独と同等レベルのＩＬ－２活性をもたらした。さらに、ＩＬ－２活性は、コラーゲン結合によって影響を受けず、スペーサーの選択またはコラーゲン結合ドメインの選択と無関係である。

（実施例４）

組換えコラーゲン結合融合タンパク質はＩＬ－１２サイトカイン活性を維持する

【０２０３】

コラーゲンの存在下でＩＬ－２サイトカイン活性を維持するためのコラーゲン結合免疫調節分子の能力を評価するために、試料をアッセイ培地で段階希釈し、５０μｌの希釈試料および５０μｌのアッセイ培地を、通常の組織培養プレートまたはＣｏｒｎｉｎｇのコラーゲンＩをコーティングしたプレートのいずれかに添加し、１時間インキュベートした。次に、約１５，０００個の２Ｄ６細胞を１００μｌのアッセイ培地を含む各ウェルに移し、４日間インキュベートした。インキュベーション後に、２０μｌのＰｒｏｍｅｇａ Ｓｕｂｓｔｒａｔｅ Ｃｅｌｌ Ｔｉｔｅｒ ９６ Ａｑｕｅｏｕｓ Ｏｎｅ Ｓｏｌｕｔｉｏｎ Ｒｅａｇｅｎｔを各ウェルに添加し、３７℃でインキュベートし、４９０ｎｍで吸光度を読み取った。

【０２０４】

図６Ａ～６Ｂに示されているように、ＩＬ－２とＩＬ－１２の両方を含有する二官能性構築物は、ＩＬ－１２単独と同等レベルのＩＬ－１２活性をもたらした。さらに、ＩＬ－１２活性は、コラーゲン結合によって影響を受けず、コラーゲン結合ドメインの選択と無関係である。

（実施例５）

マウス黒色腫腫瘍モデルにおける免疫調節コラーゲン結合分子および抗腫瘍抗原抗体の相乗効果

【０２０５】

二官能性構築物および単官能性構築物の組合せによる有効性および毒性を評価するために、Ｃ５７ＢＬ／６マウスの右後側腹部に、ＰＢＳ０．１ｍｌ中２００，０００個のＢ１

６Ｆ１０細胞を接種した。接種後（０日目）の９日後に、マウスを処置群へと無作為化した（ｎ＝１０）。０および６日目に、１００ｐｍｏｌの：（１）ＰＢＳ、（２）ＭＳＡを含むＩＬ－２単官能性線状構築物（ＭＳＡ－２）とＭＳＡを含むＩＬ－１２単官能性線状構築物（１２－ＭＳＡ）の組合せ、（３）ＭＳＡおよびコラーゲン結合ドメインを含むＩＬ－２単官能性線状構築物（ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２）とＭＳＡおよびコラーゲン結合ドメインを含むＩＬ－１２単官能性線状構築物（１２－ＭＳＡ－ＬＡＩＲ）の組合せ、（４）ＭＳＡおよびコラーゲン結合ドメインを含む二官能性線状構築物１２－Ｌｕｍ－ＭＳＡ－２、ならびに（５）ＭＳＡおよびコラーゲン結合ドメインを含む二官能性線状構築物１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２の１００ｐｍｏｌの腫瘍内注射によりマウスを処置した。少なくとも週に２回、腫瘍成長および体重減少についてマウスをモニターし、瀕死の状態にあるか、体重減少が２０％を超えるか、または腫瘍体積が３，０００ｍｍ^{3}を超えることが判明した場合には安楽死させた。

【０２０６】

図７Ａ～７Ｂに示されているように、二官能性構築物または単官能性構築物の組合せによる処置の際の腫瘍成長および体重は、単官能性構築物がコラーゲン結合ドメインを含有するかどうかにかかわらず、単官能構築物の組合せと比較して、二官能性線状構築物である１２－Ｌｕｍ－ＭＳＡ－２および１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２の両方が、サイトカインの全身曝露に関連する毒性を示す体重減少の欠如によって示されるより優れた安全性プロファイルを実証したことを示す。１２－Ｌｕｍ－ＭＳＡ－２と１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２の両方は有意な腫瘍成長阻害をもたらした。

（実施例６）

Ｂ１６Ｆ１０モデルにおける線状構築単剤療法－アブスコパル効果および両脇腹モデル

【０２０７】

ＭＳＡおよびコラーゲン結合ドメインを含む二官能性線状構築物の用量応答治療有効性をさらに評価するために、１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２をＣ５７ＢＬ／６マウスの両脇腹に接種した皮下Ｂ１６Ｆ１０黒色腫同系モデルにおいて評価した。対照のＣ５７ＢＬ／６マウスの右後側腹部（処置した腫瘍プロット）または１０日後に左後側腹部（未処置の腫瘍プロット）のいずれかに、ＰＢＳ０．１ｍＬ中２００，０００個のＢ１６Ｆ１０細胞を接種した。研究における他のマウスの右後側腹部と１０日後に左後側腹部には、ＰＢＳ０．１ｍＬ中２００，０００個のＢ１６Ｆ１０細胞を接種した。右後側腹部の腫瘍接種の８日後（０日目）に、マウスを処置群へと無作為化した（ｎ＝１５）。０、６、および１２日目に、指定した用量の１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２を腫瘍内注射により、マウスの右後側腹部腫瘍を処置した。少なくとも週に２回、両脇腹の腫瘍成長および体重減少についてマウスをモニターし、瀕死の状態にあるか、体重減少が２０％を超えるか、または腫瘍総体積が３，０００ｍｍ^{3}を超えることが判明した場合には安楽死させた。

【０２０８】

図８Ａ～８Ｂに示されているように、試験した用量レベルのすべてにおいて、二官能性線状構築物１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２は、処置した腫瘍（図８Ａ）と未処置の腫瘍（図８Ｂ）の両方で、有意な腫瘍成長阻害をもたらし、アブスコパル効果を実証した。

（実施例７）

Ｂ１６Ｆ１０モデルにおける線状構築物の比較

【０２０９】

様々な二官能性構築物の有効性および毒性を、Ｂ１６Ｆ１０マウスモデルにおいて評価した。Ｃ５７ＢＬ／６マウスの右後側腹部に、ＰＢＳ０．１ｍｌ中２００，０００個のＢ１６Ｆ１０細胞を接種した。接種の７日後（０日目）に、マウスを処置群へと無作為化した（ｎ＝１０）。０および６日目に（ｎ ｄａｙｓ ０ ａｎｄ ６）、４００ｐｍｏｌの（１）ＰＢＳ対照、（２）１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２、（３）１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ＿Ｈ４６４Ｑ－２、（４）１２－ＬＡＩＲ－ＡＢＤ－２、および（５）１２－Ｌｕｍ－ＭＳＡ－２の腫瘍内注射によりマウスを処置した。少なくとも週に２回、腫瘍成長および体重減少についてマウスをモニターし、瀕死の状態にあるか、体重減少が２０％を超えるか、また

は腫瘍体積が３，０００ｍｍ^{3}を超えることが判明した場合には安楽死させた。

【０２１０】

図９Ａ～９Ｃに示されているように、試験したすべての二官能性構築物は有意な腫瘍成長阻害をもたらし、体重減少の欠如によって反映される良好な安全性プロファイル、およびＰＢＳ対照群と比較した動物の生存率の延長を実証した。

（実施例８）

Ｂ１６Ｆ１０モデルにおける線状構築物－チェックポイント併用

【０２１１】

チェックポイント阻害剤である抗ＰＤ１または抗ＣＴＬＡと組み合わせた１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２を評価するために、Ｃ５７ＢＬ／６マウスの右後側腹部に、ＰＢＳ０．１ｍｌ中２００，０００個のＢ１６Ｆ１０細胞を接種した。接種の７日後（０日目）に、マウスを処置群へと無作為化した（ｎ＝１０）。指示した通り、ＰＢＳまたは４００ｐｍｏｌの１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２の腫瘍内（ＩＴ）注射およびアイソタイプ対照（ラットＩｇＧ２ａ）、抗ＰＤ１（クローンＲＭＰ１－１４）、または抗ＣＴＬＡ４（９Ｄ９）の腹腔内（ＩＰ）注射により、マウスを処置した。ＩＰ注射を研究終了までＢＩＷで実施しながら、０、６、および１２日目にＩＴ注射を実施した。少なくとも週に２回、腫瘍成長および体重減少についてマウスをモニターし、瀕死の状態にあるか、体重減少が２０％を超えるか、または腫瘍体積が３，０００ｍｍ^{3}を超えることが判明した場合には安楽死させた。

【０２１２】

図１０Ａ～１０Ｂに示されているように、抗ＰＤ１または抗ＣＴＬＡ４のいずれか単独での処置は、腫瘍成長阻害に影響を及ぼさなかった。二官能性構築物１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２単独での処置は、有意な腫瘍成長阻害をもたらした。１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２の抗腫瘍活性は、抗ＰＤ１または抗ＣＴＬＡ４のいずれかとの併用によってさらに増強された。図１０Ｃに示されているように、抗ＰＤ１または抗ＣＴＬＡ４のいずれかを二官能性構築物１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２に追加することにより、１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２単独での処置と比較して、さらなる体重減少はもたらされなかった。

（実施例９）

ＭＣ３８モデルにおける線状構築単剤療法－安全性および有効性

【０２１３】

ＭＳＡおよびコラーゲン結合ドメインを含む二官能性線状構築物１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２の用量応答治療有効性を、Ｃ５７ＢＬ／６マウスのＭＣ３８モデルにおいて評価した。Ｃ５７ＢＬ／６マウスの右後側腹部に、ＰＢＳ０．１ｍｌ中１，０００，０００個のＭＣ３８細胞を接種した。接種の６日後（０日目）に、マウスを処置群へと無作為化した（ｎ＝１０）。０および６日目に、指定した用量の１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２の腫瘍内注射により、マウスを処置した。少なくとも週に２回、腫瘍成長および体重減少についてマウスをモニターし、瀕死の状態にあるか、体重減少が２０％を超えるか、または腫瘍体積が３，０００ｍｍ^{3}を超えることが判明した場合には安楽死させた。

【０２１４】

図１１Ａに示されているように、すべての用量レベルの１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２による処置により、有意な腫瘍成長阻害がもたらされた。さらに、最も高い完全奏効（ＣＲ）率をもたらす最高用量レベルでの処置に関して、用量反応を観察した。図１１Ｂに示されているように、処置群はいずれも有意な体重減少を示さなかった。

（実施例１０）

ＭＣ３８モデルにおける線状構築物の比較

【０２１５】

様々な二官能性構築物の有効性および毒性を、Ｂ１６Ｆ１０マウスモデルにおいて評価した。０および６日目に、指定した用量のＰＢＳ、１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２、１２－ＬＡＩＲ－ＡＢＤ－２、および１２－Ｌｕｍ－ＭＳＡ－２の腫瘍内注射により、マウスを処置した。指定された場合、マウスを、アイソタイプ対照（ラットＩｇＧ２ａ）または抗

ＰＤ１（クローンＲＭＰ１－１４）をＢＩＷで３週間、腹腔内注射により処置した。少なくとも週に２回、腫瘍成長および体重減少についてマウスをモニターし、瀕死の状態にあるか、体重減少が２０％を超えるか、または腫瘍体積が３，０００ｍｍ^{3}を超えることが判明した場合には安楽死させた。

【０２１６】

図１２Ａに示されているように、異なるコラーゲン結合ドメインまたはＩＬ－２とコラーゲン結合ドメインの間のスペーサーを含有する二官能性構築物はすべて、有意な腫瘍成長阻害およびＣＲ率をもたらした。比較すると、同一モデルにおける抗ＰＤ１による処置では、同程度の腫瘍成長制御は得られず、いずれの治癒ももたらされなかった。図１２Ｂに示されているように、処置群はいずれも有意な体重減少を示さなかった。

（実施例１１）

ＣＴ２６モデルにおける線状構築単剤療法－安全性および有効性

【０２１７】

ＭＳＡおよびコラーゲン結合ドメインを含む二官能性線状構築物１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２の用量応答治療有効性を、ＢＡＬＢ／ｃマウスのＣＴ２６モデルにおいて評価した。ＢＡＬＢ／ｃマウスの右後側腹部に、ＰＢＳ０．１ｍｌ中５００，０００個のＣＴ２６細胞を接種した。接種の６日後（０日目）に、マウスを処置群へと無作為化した（ｎ＝１０）。０、６、および１２日目に処置を施行して、指定した用量のＰＢＳまたは１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２の腫瘍内注射により、マウスを処置した。指定された場合、マウスを、アイソタイプ対照（ラットＩｇＧ２ａ）または抗ＰＤ１（クローンＲＭＰ１－１４）をＢＩＷで３週間、腹腔内注射により処置した。少なくとも週に２回、腫瘍成長および体重減少についてマウスをモニターし、瀕死の状態にあるか、体重減少が２０％を超えるか、または腫瘍体積が３，０００ｍｍ^{3}を超えることが判明した場合には安楽死させた。

図１３Ａ～１３Ｂに示されているように、様々な用量レベルまたは投与頻度での１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２による処置の際の腫瘍成長阻害および体重変化。処置群はいずれも体重減少を示さず、用量依存性の抗腫瘍活性が観察された。

（実施例１２）

ＭＣ３８モデルにおける線状構築物の比較

【０２１８】

様々な二官能性構築物の有効性および毒性を、Ｂ１６Ｆ１０マウスモデルにおいて評価した。ＢＡＬＢ／ｃマウスの右後側腹部に、ＰＢＳ０．１ｍｌ中５００，０００個のＣＴ２６細胞を接種した。接種の６日後（０日目）に、マウスを処置群へと無作為化した（ｎ＝１０）。０、６、および１２日目に処置を施行して、指定した回数で指定した用量のＰＢＳ、１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２、１２－ＬＡＩＲ－ＡＢＤ－２、および１２－Ｌｕｍ－ＭＳＡ－２の腫瘍内注射により、マウスを処置した。指定された場合、マウスを、アイソタイプ対照（ラットＩｇＧ２ａ）または抗ＰＤ－１（クローンＲＭＰ１－１４）をＢＩＷで３週間、腹腔内注射により処置した。少なくとも週に２回、腫瘍成長および体重減少についてマウスをモニターし、瀕死の状態にあるか、体重減少が２０％を超えるか、または腫瘍体積が３，０００ｍｍ^{3}を超えることが判明した場合には安楽死させた。

【０２１９】

図１４Ａ～１４Ｂに示されているように、異なるコラーゲン結合ドメインまたはＩＬ－２とコラーゲン結合ドメインの間のスペーサーを含有する二官能性構築物はすべて、有意な腫瘍成長阻害をもたらした。比較すると、同一モデルにおける抗ＰＤ１による処置は、腫瘍成長阻害をもたらさなかった。処置群はいずれも体重減少を示さなかった。

（実施例１３）

Ｂ１６Ｆ１０モデルにおける線状構築物－ＩＴおよびＩＶ投与

【０２２０】

１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２構築物の静脈内（ＩＶ）投与と比較した腫瘍内（ＩＴ）投与の有効性をＢ１６Ｆ１０マウスモデルにおいて評価した。Ｃ５７ＢＬ／６マウスの右後側腹部に、ＰＢＳ０．１ｍｌ中２００，０００個のＢ１６Ｆ１０細胞を接種した。接種の

７日後（０日目）に、マウスを処置群へと無作為化した（ｎ＝１０）。４００ｐｍｏｌのＰＢＳ対照または１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２の静脈内注射または腫瘍内注射のいずれかでマウスを処置した。投与の２時間後または２４時間後に、血清中の１２－ＬＡＩＲ－ＭＳＡ－２量を測定した（図１５Ａ）。２時間後に、ＩＶと比較してＩＴで送達した場合に、融合タンパク質の血清レベルに有意な低下が見られた。２４時間後に、ＩＴまたはＩＶのいずれかで融合タンパク質を投与したマウスにおいて、非常に低レベルの融合タンパク質が検出された。サイトカインである、インターフェロンガンマ（ＩＮＦ－γ）、インターフェロンガンマ誘導性タンパク質（ＩＰ－１０）および単球走化性タンパク質－１（ＭＣＰ－１）も、ＩＴまたはＩＶ投与による融合タンパク質の投与の２時間後または２４時間後のいずれかに測定した（図１５Ｂ～１５Ｄ）。２４時間後のサイトカインレベルは、融合タンパク質をＩＴまたはＩＶ投与したマウスと比較して有意差がなかった。しかし、生存率で測定した場合の処置の有効性は、ＩＶ投与と比較して、ＩＴ投与（administration）によって融合タンパク質を投与したマウスにおいて有意に改善された（図１５Ｅ）。これらの結果によって、本明細書に記載の融合タンパク質が、融合タンパク質を腫瘍内投与により投与した場合に、融合タンパク質の血清中濃度を低下させ、対象の生存率を改善するのに有効であることが確認される。

参照による組込み

【０２２１】

本明細書において引用された特許文書および科学文献のそれぞれの全開示は、参照によりすべての目的で組み込まれる。

均等物

【０２２２】

本開示は、その本質的な特性から逸脱しつつ、他の具体的な形態で具体化することができる。したがって、前述の実施形態は、本明細書に記載される開示を限定するものではなく、例示的なものとみなされる。本開示の範囲は、前述の説明によってではなく、添付の特許請求の範囲によって示され、特許請求の範囲の意味および均等の範囲内のすべての変更は、その中に包含されることが意図される。

【図面】

【図１】

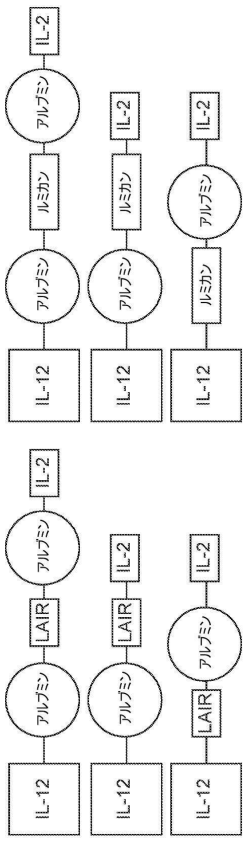


FIG. 1

【図２－１】

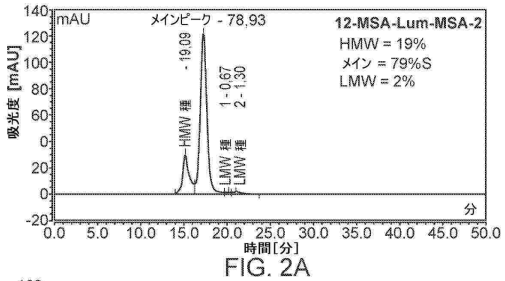


FIG. 2A

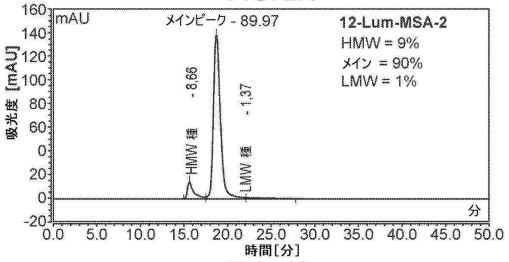


FIG. 2B

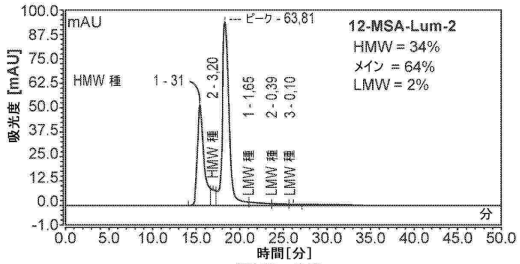


FIG. 2C

【図２－２】

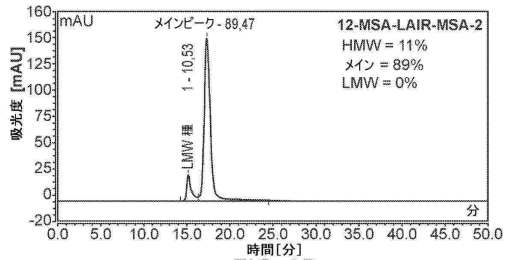


FIG. 2D

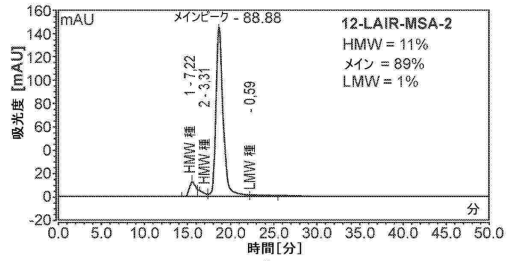


FIG. 2E

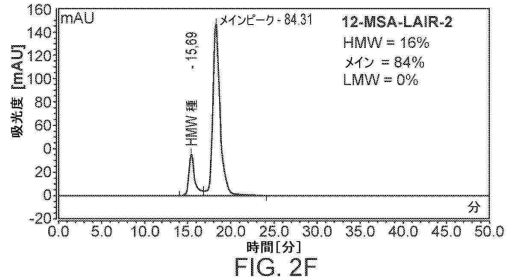


FIG. 2F

【図３】

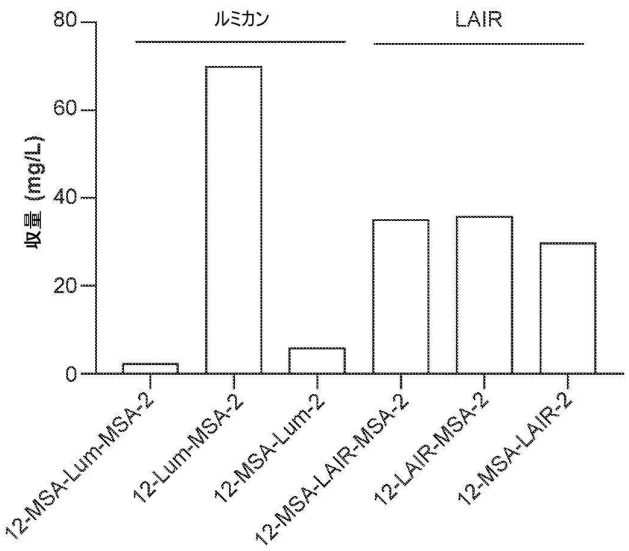


FIG. 3

【図４】

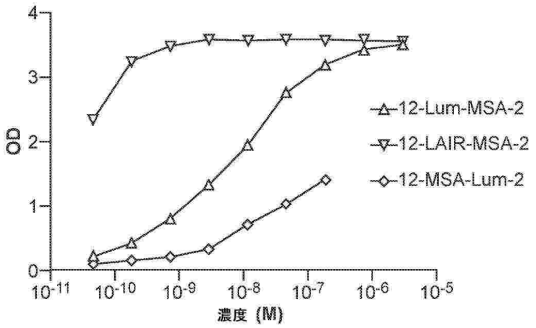


FIG. 4A

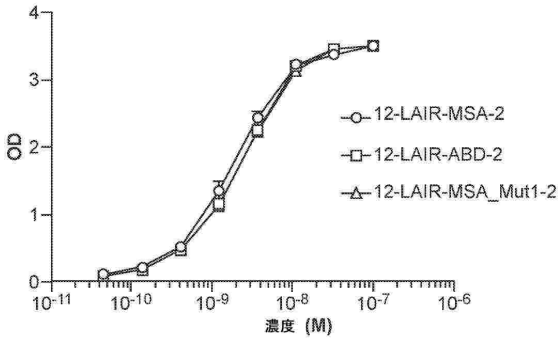


FIG. 4B

【図５Ａ－Ｂ】

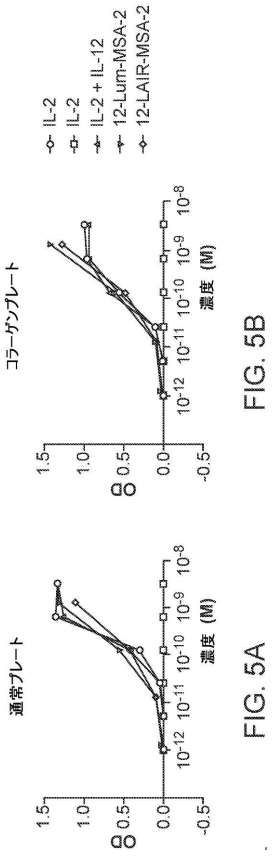


FIG. 5B

FIG. 5A

【図５Ｃ－Ｄ】

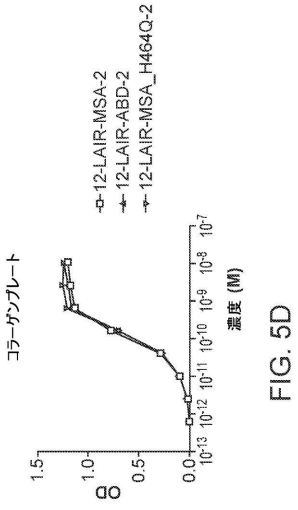


FIG. 5D

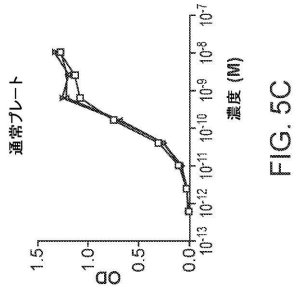


FIG. 5C

【図６】

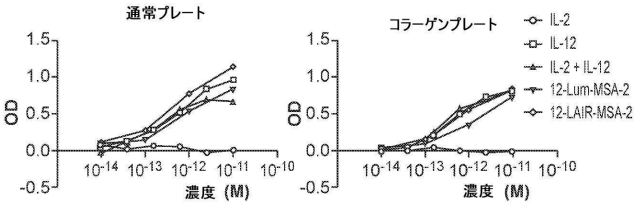


FIG. 6A

FIG. 6B

【図７Ａ】

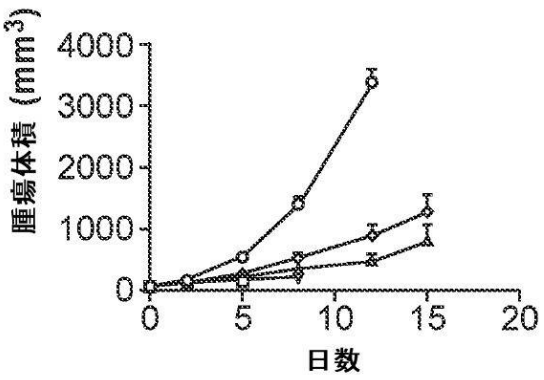


FIG. 7A

【図７Ｂ】

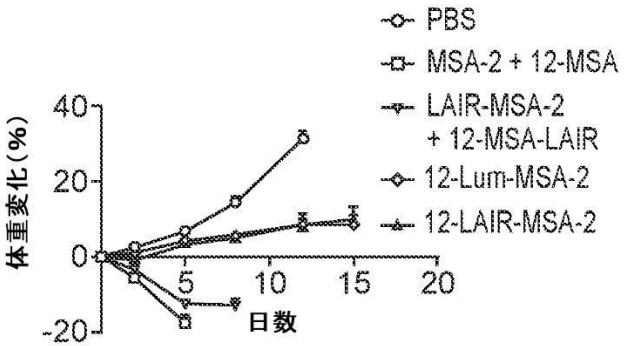


FIG. 7B

【図８】

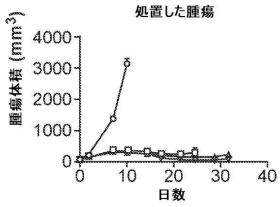


FIG. 8A

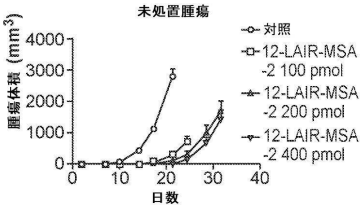


FIG. 8B

【図９】

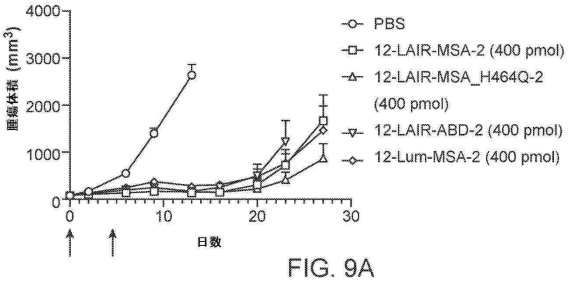


FIG. 9A

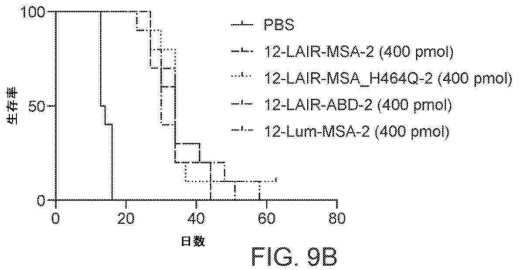


FIG. 9B

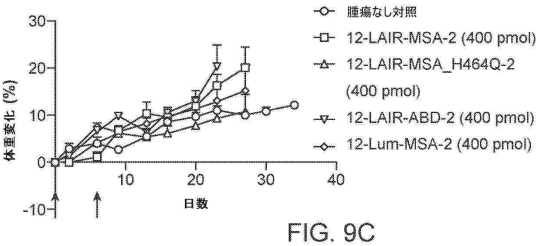


FIG. 9C

【図１０－１】

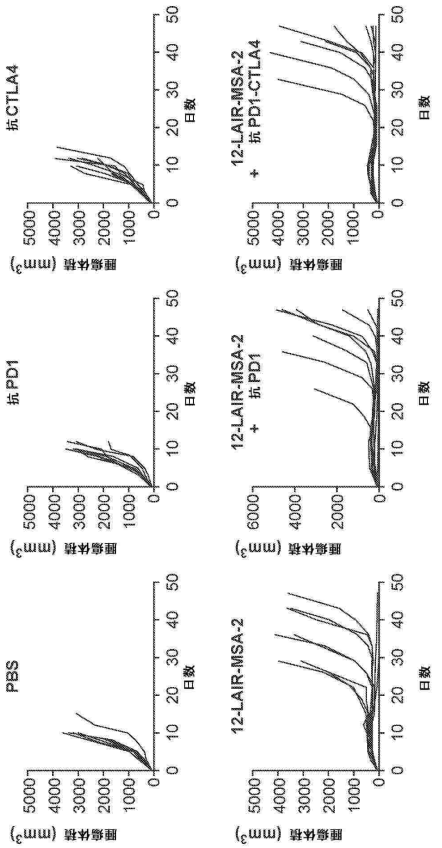


FIG. 10A

【図１０－２】

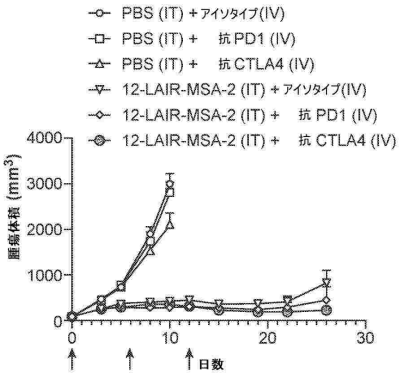


FIG. 10B

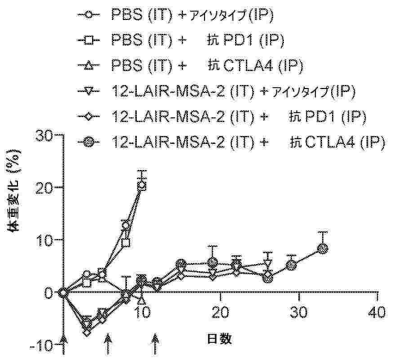


FIG. 10C

【図１１Ａ】

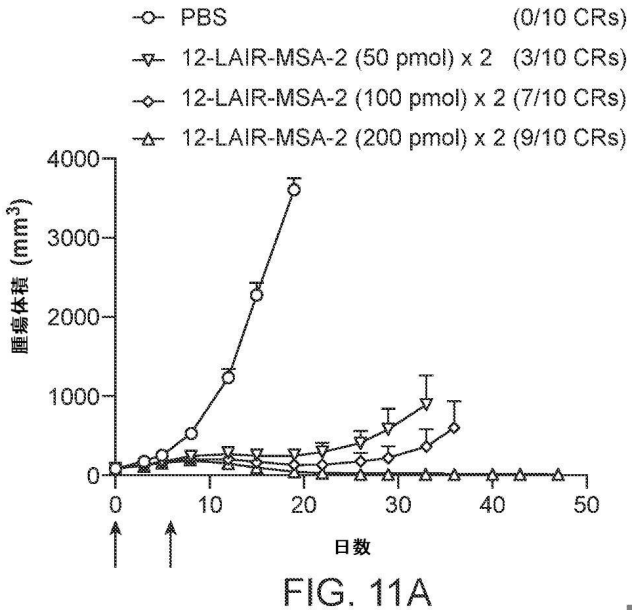


FIG. 11A

【図１１Ｂ】

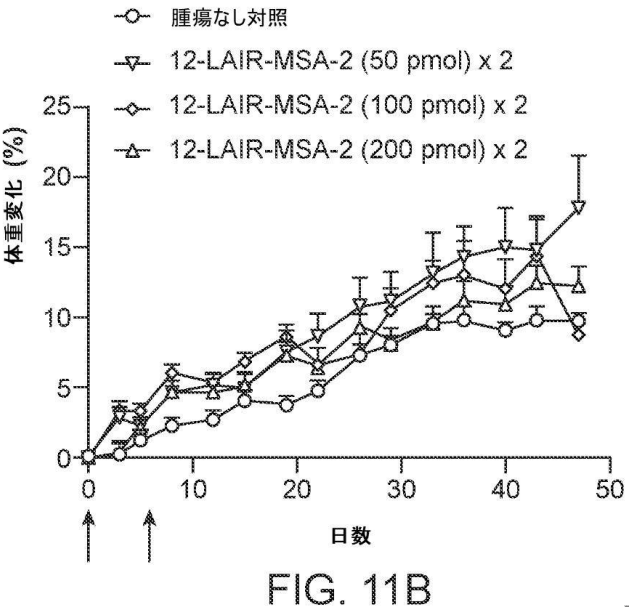


FIG. 11B

【図１２Ａ】

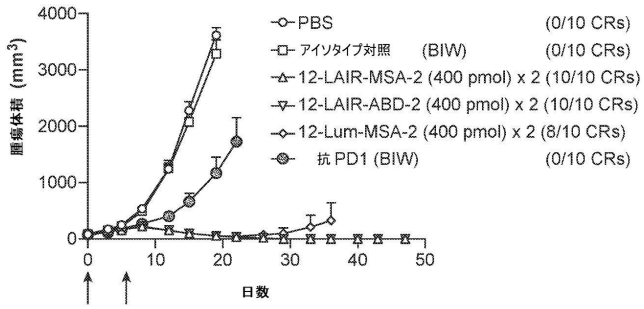


FIG. 12A

【図１２Ｂ】

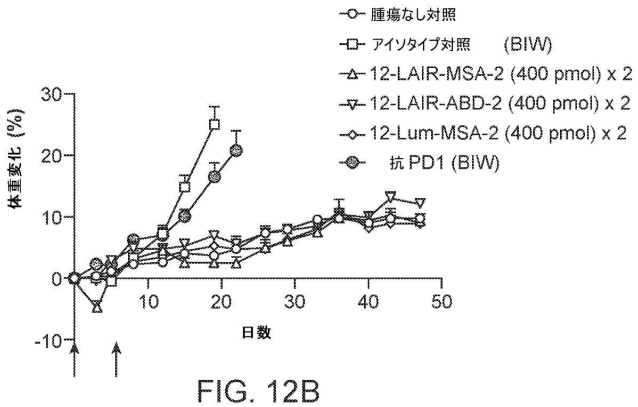


FIG. 12B

【図１３Ａ】

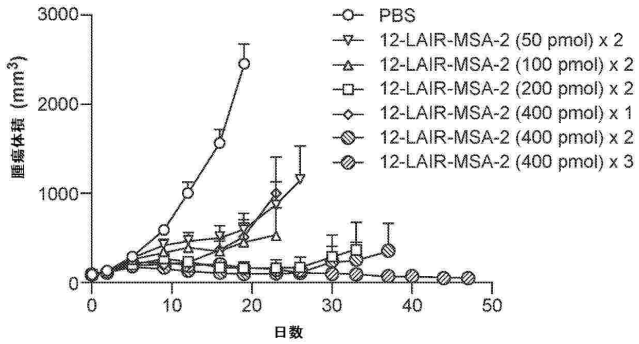


FIG. 13A

【図１３Ｂ】

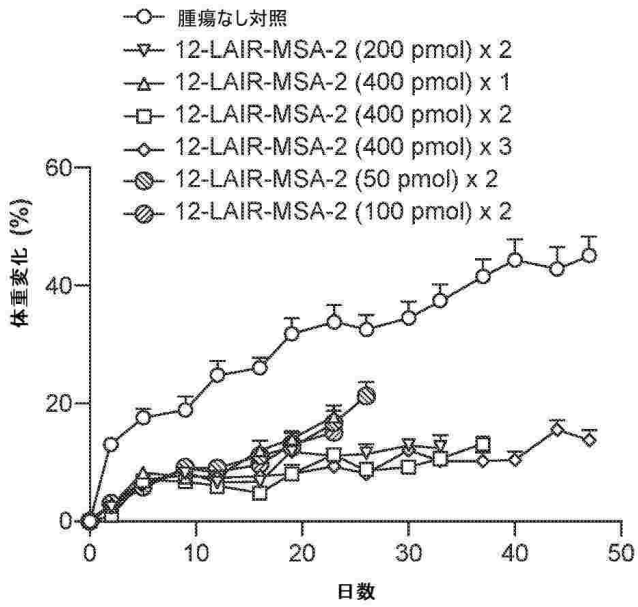


FIG. 13B

【図１４Ａ】

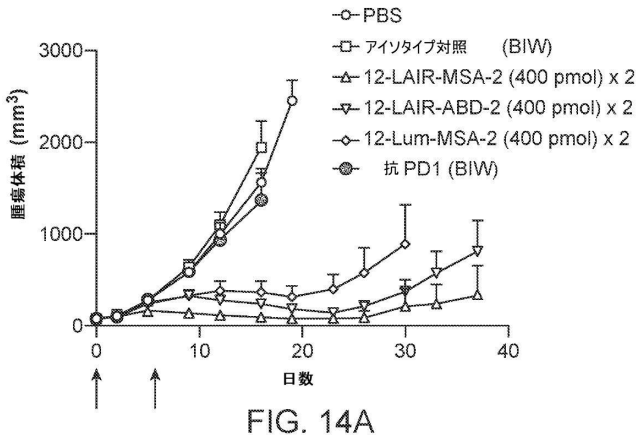


FIG. 14A

【図１４Ｂ】

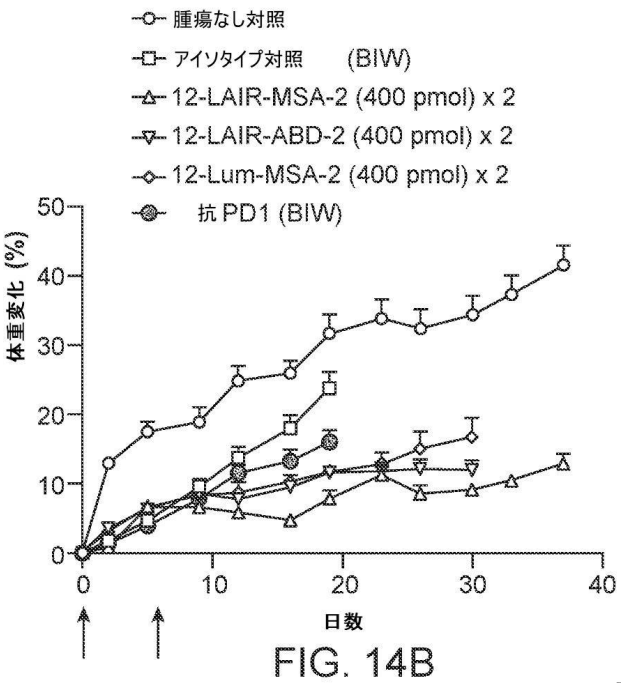


FIG. 14B

【図１５Ａ】

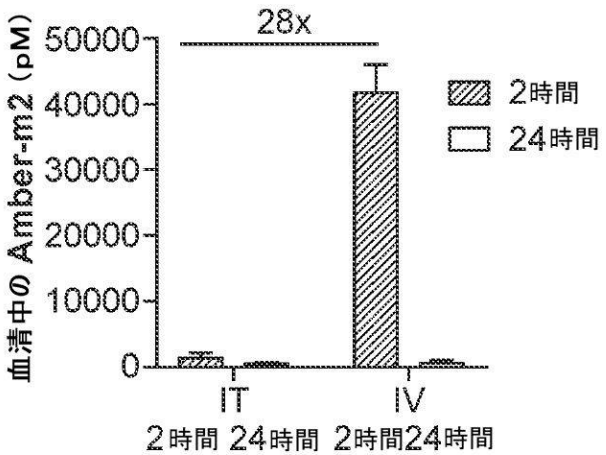


FIG. 15A

【図１５Ｂ】

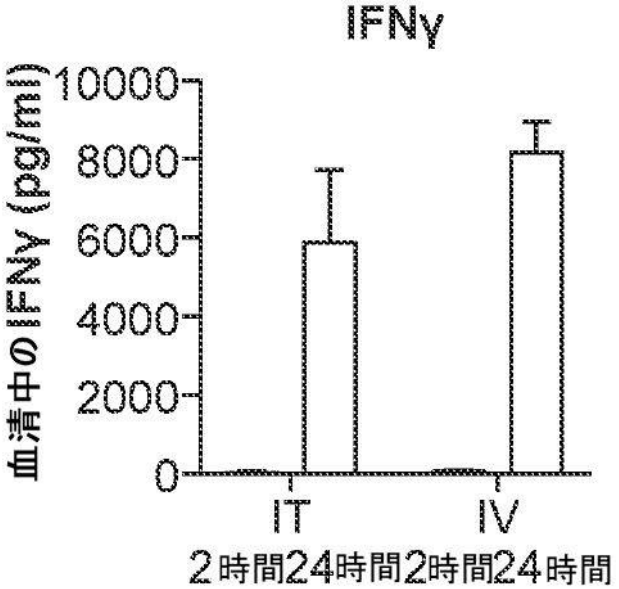


FIG. 15B

【図１５Ｃ】

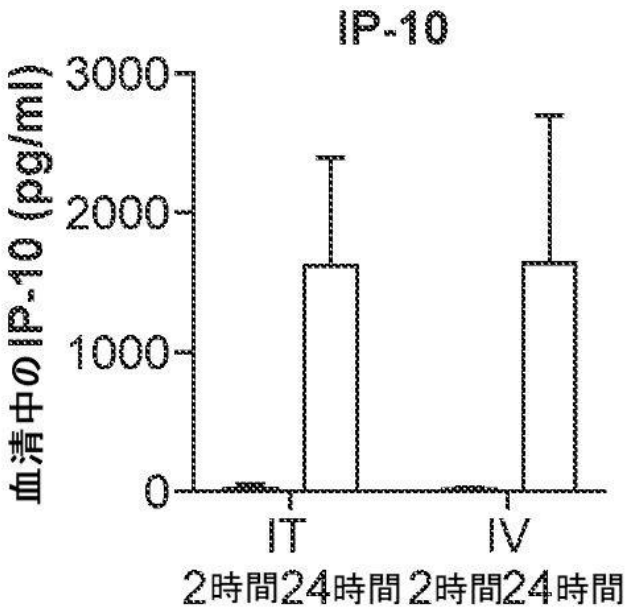


FIG. 15C

【図１５Ｄ】

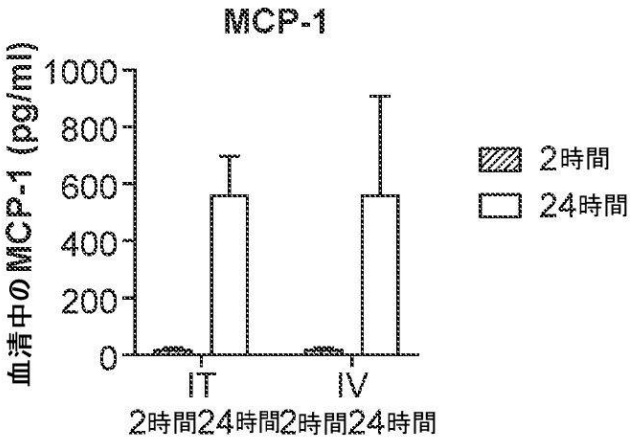


FIG. 15D

【図１５Ｅ】

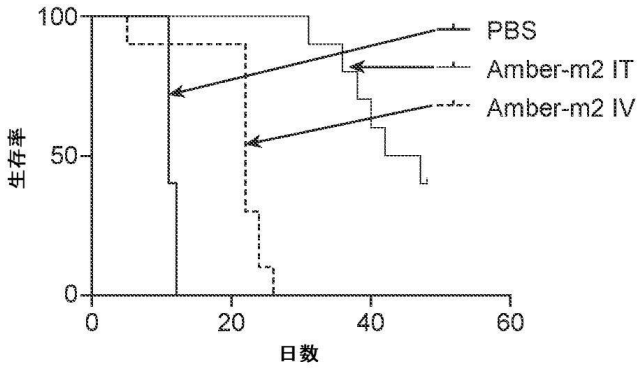


FIG. 15E

【配列表】

<u>20245008700000001.app</u>

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/064224

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61K 38/00; A61K 38/19; A61K 38/20; C07K 14/52; C07K 14/54; C07K 14/55 (2022.01)
CPC - A61K 38/00; C07K 14/52; C07K 14/54; C07K 14/5434; C07K 14/55; C07K 2319/00 (2022.02)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
see Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
see Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
see Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2014/0316109 A1 (YANTAI ZHENGHAI BIO-TECHNOLOGY CO. LTD. et al) 23 October 2014 (23.10.2014) entire document	1-3, 43-46
Y	US 2020/0283490 A1 (WEREWOLF THERAPEUTICS INC.) 10 September 2020 (10.09.2020) entire document	1-3, 43-46, 94
Y	WO 2018/027039 A1 (NEXTCURE INC.) 08 February 2018 (08.02.2018) entire document	94

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
18 March 2022	MAR 30 2022
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Harry Kim Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/064224

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. ☐ forming part of the international application as filed:

      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      ☐ on paper or in the form of an image file.

   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. ☒ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☒ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

SEQ ID NOs: 15-18 were searched

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/064224

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 4-42, 47-93
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2019)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
A61K	*38/20 (2006.01)*	A61K	38/20		
A61K	*38/16 (2006.01)*	A61K	38/16		
A61P	*35/00 (2006.01)*	A61P	35/00		
A61K	*39/395 (2006.01)*	A61K	39/395	N	
A61P	*43/00 (2006.01)*	A61P	43/00	121	
C12N	*15/12 (2006.01)*	C12N	15/12		
C12N	*15/26 (2006.01)*	C12N	15/26		
C12N	*15/24 (2006.01)*	C12N	15/24		
C12N	*15/62 (2006.01)*	C12N	15/62	Z	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者　メータ， ナヴィーン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１４２， ケンブリッジ， ワン メイン ストリート， スイート ５２０
(72)発明者　ジェニファー， マイケルソン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１４２， ケンブリッジ， ワン メイン ストリート， スイート ５２０
(72)発明者　バウアリー， パトリック
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１４２， ケンブリッジ， ワン メイン ストリート， スイート ５２０
(72)発明者　リー， ボチョン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１４２， ケンブリッジ， ワン メイン ストリート， スイート ５２０
(72)発明者　ウィトラップ， ケー． デイン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１４２， ケンブリッジ， ワン メイン ストリート， スイート ５２０

Ｆターム（参考）　4C084 AA02 AA07 BA01 BA23 BA41 CA18 CA53 DA12 DA14 MA66 NA14 ZB261 ZB271
4C085 AA14 BB01 CC23 EE01 GG01
4H045 AA10 AA30 BA10 BA41 CA40 DA02 DA04 DA70 DA75 EA20 FA74