(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-513427
(P2025-513427A)
(43)公表日　令和7年4月24日(2025.4.24)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C12N 15/867 (2006.01)		C12N	15/867	Z	4B065
C12N 15/24 (2006.01)		C12N	15/24	ZNA	4C084
C12N 15/62 (2006.01)		C12N	15/62	Z	4C086
C12N 15/13 (2006.01)		C12N	15/13		4C087
C12N 15/12 (2006.01)		C12N	15/12		

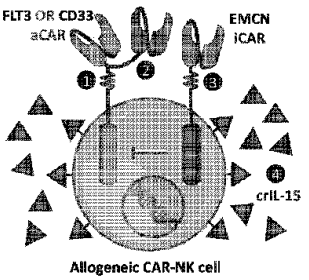
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全357頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-562022(P2024-562022)
(86)(22)出願日　令和5年4月17日(2023.4.17)
(85)翻訳文提出日　令和6年12月6日(2024.12.6)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/065860
(87)国際公開番号　WO2023/205614
(87)国際公開日　令和5年10月26日(2023.10.26)
(31)優先権主張番号　63/333,483
(32)優先日　令和4年4月21日(2022.4.21)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/370,219
(32)優先日　令和4年8月2日(2022.8.2)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/440,668
最終頁に続く

(71)出願人　519028678
センティ バイオサイエンシズ インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 ９４０８０ カリフォルニア州 サウスサンフランシスコ コーポレイト ドライブ ２ ファースト フロア
(74)代理人　100102978
弁理士　清水 初志
(74)代理人　100205707
弁理士　小寺 秀紀
(74)代理人　100160923
弁理士　山口 裕孝
(74)代理人　100119507
弁理士　刑部 俊
(74)代理人　100142929
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　マルチシストロンキメラタンパク質発現系

(57)【要約】
キメラタンパク質をコードする、特に、膜切断可能なキメラ系と、キメラ抗原受容体とをコードする、マルチシストロン発現系が本明細書に説明される。核酸、細胞、及びそれらに関する方法もまた、本明細書に説明される。
【選択図】図１



Gene Circuit	Logic Gating: FLT3 OR CD33 NOT EMCN
1	FLT3-targeting scFv; part of bivalent *activating* CAR (aCAR)
2	CD33-targeting scFv; part of bivalent *activating* CAR (aCAR)
3	EMCN *inhibitory* CAR (iCAR)
4	crIL-15 (novel IL-15 molecule)

FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
操作された核酸を含むマルチシストロン発現系であって、前記操作された核酸が、
（Ａ）外因性ポリヌクレオチドであって、Ｎ末端からＣ末端に配向され、式：
Ｓ－Ｃ－ＭＴ又はＭＴ－Ｃ－Ｓ
を有する膜切断可能なキメラタンパク質をコードし、
式中、
Ｓが分泌性エフェクター分子を含み、前記分泌性エフェクター分子がＩＬ－１５を含み、
Ｃがプロテアーゼ切断部位を含み、
ＭＴが細胞膜係留ドメインを含み、
Ｓ－Ｃ－ＭＴ又はＭＴ－Ｃ－Ｓが、単一ポリペプチドとして発現されるように構成されている、
前記外因性ポリヌクレオチドと、
（Ｂ）阻害性キメラ抗原受容体（ｉＣＡＲ）をコードする外因性ポリヌクレオチドであって、前記ｉＣＡＲが、
（ｉ）エンドムチン（ＥＭＣＮ）に特異的な抗原結合ドメイン、
（ｉｉ）免疫応答を阻害する１つ以上の細胞内阻害性ドメイン、並びに
（ｉｉｉ）シグナルペプチド、膜貫通ドメイン、ヒンジドメイン、スペーサー領域、１つ以上のペプチドリンカー、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される１つ以上のポリペプチド
を含む、前記ｉＣＡＲをコードする外因性ポリヌクレオチドと、
（Ｃ）二価活性化キメラ抗原受容体（ａＣＡＲ）をコードする外因性ポリヌクレオチドであって、前記ａＣＡＲが、
（ｉ）ＦＬＴ３に特異的な抗原結合ドメイン、
（ｉｉ）ＣＤ３３に特異的な抗原結合ドメイン、
（ｉｉｉ）免疫応答を刺激する１つ以上の細胞内シグナル伝達ドメイン、並びに
（ｉｖ）シグナルペプチド、膜貫通ドメイン、ヒンジドメイン、スペーサー領域、１つ以上のペプチドリンカー、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される１つ以上のポリペプチド
を含む、前記二価ａＣＡＲをコードする外因性ポリヌクレオチドと
を含む、前記マルチシストロン発現系。
【請求項２】
前記膜切断可能なキメラタンパク質、前記ｉＣＡＲ、及び前記二価ａＣＡＲの各々をコードする前記外因性ポリヌクレオチドが、２Ａリボソームスキッピングエレメントをコードするポリヌクレオチドリンカーによって一緒に連結され、任意選択的に、前記２Ａリボソームスキッピングエレメントが、Ｔ２Ａリボソームスキッピングエレメント、Ｅ２Ａリボソームスキッピングエレメント、Ｐ２Ａリボソームスキッピングエレメント、Ｆ２Ａリボソームスキッピングエレメント、それらのリボソームスキッピングエレメント融合体、及びそれらの組み合わせからなる群から選択され、任意選択的に、前記リボソームスキッピングエレメント融合体が、Ｅ２Ａ／Ｔ２Ａリボソームスキッピングエレメントを含み、任意選択的に、前記Ｅ２Ａ／Ｔ２Ａリボソームスキッピングエレメントが、アミノ酸配列ＱＣＴＮＹＡＬＬＫＬＡＧＤＶＥＳＮＰＧＰＧＳＧＥＧＲＧＳＬＬＴＣＧＤＶＥＥＮＰＧＰ（配列番号２２１）を含み、任意選択的に、前記Ｅ２Ａ／Ｔ２Ａリボソームスキッピングエレメントが、配列ＣＡＧＴＧＴＡＣＣＡＡＣＴＡＣＧＣＣＣＴＧＣＴＧＡＡＡＣＴＧＧＣＣＧＧＣＧＡＣＧＴＧＧＡＡＴＣＴＡＡＴＣＣＴＧＧＡＣＣＴＧＧＡＴＣＴＧＧＣＧＡＧＧＧＡＣＧＣＧＧＧＡＧＴＣＴＡＣＴＧＡＣＧＴＧＴＧＧＡＧＡＣＧＴＧＧＡＧＧＡＡＡＡＣＣＣＴＧＧＡＣＣＴ（配列番号２２２）又は配列ＣＡＧＴＧＣＡＣＡＡＡＴＴＡＴＧＣＡＣＴＧＣＴＧＡＡＧＣＴＣＧＣＣＧＧＧＧＡＴＧＴＣＧＡＧＡＧＴＡＡＣＣＣＡＧＧＡＣＣＴＧＧＡＡＧＣＧＧＡＧＡＡＧＧＴＣＧＴＧＧＴＡＧＴＣＴＡＣＴＡＡＣＧＴ

ＧＴＧＧＴＧＡＴＧＴＡＧＡＡＧＡＡＡＡＴＣＣＴＧＧＡＣＣＴ（配列番号２２３）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる、請求項１に記載のマルチシストロン発現系。

【請求項３】

前記膜切断可能なキメラタンパク質、前記ｉＣＡＲ、及び前記二価ａＣＡＲが、５’から３’の方向に（ｉ）膜切断可能なキメラタンパク質、（ｉｉ）二価ａＣＡＲ、及び（ｉｉｉ）ｉＣＡＲの順番で、又は５’から３’の方向に（ｉ）膜切断可能なキメラタンパク質、（ｉｉ）ｉＣＡＲ、及び（ｉｉｉ）二価ａＣＡＲの順番でコードされる、請求項１又は２に記載のマルチシストロン発現系。

【請求項４】

前記分泌性エフェクター分子が、シグナルペプチド又はシグナルアンカー配列を含み、任意選択的に、前記シグナルペプチドが、前記分泌性エフェクター分子にとって天然である天然シグナルペプチドを含み、任意選択的に、前記シグナルペプチドが、非天然シグナルペプチドを含むか、又は前記シグナルアンカー配列が、前記分泌性エフェクター分子にとって非天然である非天然シグナルアンカー配列を含み、任意選択的に、前記非天然シグナルペプチド又は前記非天然シグナルアンカー配列が、ＩｇＥ、ＩＬ－１２、ＩＬ－２、最適化されたＩＬ－２、トリプシオンゲン－２、ガウシアルシフェラーゼ、ＣＤ５、ヒトＩｇＫＶＩＩ、マウスＩｇＫＶＩＩ、ＶＳＶ－Ｇ、プロラクチン、血清アルブミンプレタンパク質、アズロシジンプレタンパク質、オステオネクチン、ＣＤ３３、ＩＬ－６、ＩＬ－８、ＣＣＬ２、ＴＩＭＰ２、ＶＥＧＦＢ、オステオプロテゲリン、セルピンＥ１、ＧＲＯアルファ、ＣＸＣＬ１２、ＩＬ－２１、ＣＤ８、ＮＫＧ２Ｄ、ＴＮＦＲ２、ＧＭＣＳＦ、及びＧＭ－ＣＳＦＲａからなる群から選択され、任意選択的に、前記非天然シグナルペプチドが、ＩｇＥシグナルペプチドを含み、任意選択的に、前記ＩｇＥシグナルペプチドが、アミノ酸配列ＭＤＷＴＷＩＬＦＬＶＡＡＡＴＲＶＨＳ（配列番号２２８）を含み、任意選択的に、前記ＩｇＥシグナルペプチドが、配列ＡＴＧＧＡＣＴＧＧＡＣＴＴＧＧＡＴＡＣＴＣＴＴＴＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＣＣＧＣＣＡＣＡＣＧＧＧＴＧＣＡＣＴＣＴ（配列番号２２９）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる、請求項１～３のいずれか一項に記載のマルチシストロン発現系。

【請求項５】

前記プロテアーゼ切断部位が、ＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧ、ＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＳＬＱ、ＧＧＳ、ＧＧＳＧＧＳ、ＧＧＳＧＧＳＧＧＳ、ＧＧＳＧＧＳＧＧＳＧＧＳ、ＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＳ、ＧＧＧＳ、ＧＧＧＳＧＧＧＳ、ＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳ、ＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ、ＧＳＴＳＧＳＧＫＰＧＳＧＥＧＳＴＫＧ、及びＥＡＡＡＫＥＡＡＡＫＥＡＡＡＫＥＡＡＡＫからなる群から任意選択的に選択されるＮ末端ペプチドリンカーを更に含み、任意選択的に、前記プロテアーゼ切断部位が、前記Ｎ末端ペプチドリンカーＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧ（配列番号２３０）を更に含み、任意選択的に、前記プロテアーゼ切断部位が、ＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧ、ＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＳＬＱ、ＧＧＳ、ＧＧＳＧＧＳ、ＧＧＳＧＧＳＧＧＳ、ＧＧＳＧＧＳＧＧＳＧＧＳ、ＧＧＧＳ、ＧＧＧＳＧＧＧＳ、ＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳ、ＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳ、ＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ、ＧＳＴＳＧＳＧＫＰＧＳＧＥＧＳＴＫＧ、及びＥＡＡＡＫＥＡＡＡＫＥＡＡＡＫＥＡＡＡＫからなる群から任意選択的に選択されるＣ末端ペプチドリンカーを更に含み、任意選択的に、前記プロテアーゼ切断部位が、Ｃ末端リンカーＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＳＬＱ（配列番号２３１）を更に含み、任意選択的に、前記プロテアーゼ切断部位が、腫瘍壊死因子α変換酵素（ＴＡＣＥ）特異的切断部位を含み、任意選択的に、前記ＴＡＣＥ特異的切断部位が、アミノ酸配列ＶＴＰＥＰＩＦＳ

ＬＩ（配列番号１９１）を含み、任意選択的に、前記ＴＡＣＥ特異的切断部位が、アミノ酸配列ＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＶＴＰＥＰＩＦＳＬＩＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＳＬＱ（配列番号２５０）を含み、任意選択的に、前記ＴＡＣＥ特異的切断部位が、配列ＴＣＡＧＧＣＧＧＣＧＧＴＧＧＴＡＧＴＧＧＡＧＧＣＧＧＡＧＧＣＴＣＡＧＧＣＧＴＧＡＣＣＣＣＴＧＡＧＣＣＴＡＴＣＴＴＣＡＧＣＣＴＧＡＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＴＴＣＣＧＧＡＧＧＴＧＧＣＧＧＴＴＣＣＧＧＣＧＧＡＧＧＡＴＣＴＣＴＴＣＡＡ（配列番号２５１）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる、請求項１～４のいずれか一項に記載のマルチシストロン発現系。

【請求項６】

前記細胞膜係留ドメインが、ＰＤＧＦＲ－ベータ、ＣＤ８、ＣＤ２８、ＣＤ３ゼータ鎖、ＣＤ４、４－１ＢＢ、ＯＸ４０、ＩＣＯＳ、ＣＴＬＡ－４、ＰＤ－１、ＬＡＧ－３、２Ｂ４、ＬＮＧＦＲ、ＮＫＧ２Ｄ、ＥｐｏＲ、ＴＮＦＲ２、ＬＩＲ１、Ｂ７－１、及びＢＴＬＡからなる群から選択される膜貫通ドメインを含み、任意選択的に、前記細胞膜係留ドメインが、Ｂ７－１膜貫通ドメインを含み、任意選択的に、前記Ｂ７－１膜貫通ドメインが、アミノ酸配列ＬＬＰＳＷＡＩＴＬＩＳＶＮＧＩＦＶＩＣＣＬＴＹＣＦＡＰＲＣＲＥＲＲＲＮＥＲＬＲＲＥＳＶＲＰＶ（配列番号２０４）を含み、任意選択的に、前記Ｂ７－１膜貫通ドメインが、配列ＴＴＧＣＴＧＣＣＴＡＧＣＴＧＧＧＣＣＡＴＣＡＣＡＣＴＧＡＴＣＴＣＣＧＴＧＡＡＣＧＧＣＡＴＣＴＴＣＧＴＧＡＴＣＴＧＣＴＧＣＣＴＧＡＣＣＴＡＣＴＧＣＴＴＣＧＣＣＣＣＴＡＧＡＴＧＣＡＧＡＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＧＡＡＡＣＧＡＧＣＧＧＣＴＧＡＧＡＡＧＡＧＡＡＡＧＣＧＴＧＣＧＧＣＣＴＧＴＧ（配列番号２５２）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされ、任意選択的に、前記膜切断可能なキメラタンパク質が、Ｎ末端からＣ末端に配向され、式Ｓ－Ｃ－ＭＴを有し、任意選択的に、前記膜切断可能なキメラタンパク質が、アミノ酸配列ＭＤＷＴＷＩＬＦＬＶＡＡＡＴＲＶＨＳＮＷＶＮＶＩＳＤＬＫＫＩＥＤＬＩＱＳＭＨＩＤＡＴＬＹＴＥＳＤＶＨＰＳＣＫＶＴＡＭＫＣＦＬＬＥＬＱＶＩＳＬＥＳＧＤＡＳＩＨＤＴＶＥＮＬＩＩＬＡＮＮＳＬＳＳＮＧＮＶＴＥＳＧＣＫＥＣＥＥＬＥＥＫＮＩＫＥＦＬＱＳＦＶＨＩＶＱＭＦＩＮＴＳＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＶＴＰＥＰＩＦＳＬＩＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＳＬＱＬＬＰＳＷＡＩＴＬＩＳＶＮＧＩＦＶＩＣＣＬＴＹＣＦＡＰＲＣＲＥＲＲＲＮＥＲＬＲＲＥＳＶＲＰＶ（配列番号２２６）を含み、任意選択的に、前記膜切断可能なキメラタンパク質が、配列ＡＴＧＧＡＣＴＧＧＡＣＴＴＧＧＡＴＡＣＴＣＴＴＴＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＣＣＧＣＣＡＣＡＣＧＧＧＴＧＣＡＣＴＣＴＡＡＴＴＧＧＧＴＣＡＡＣＧＴＧＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＡＡＧＡＡＧＡＴＣＧＡＧＧＡＣＣＴＧＡＴＣＣＡＧＡＧＣＡＴＧＣＡＣＡＴＣＧＡＣＧＣＣＡＣＡＣＴＧＴＡＣＡＣＣＧＡＧＴＣＣＧＡＴＧＴＧＣＡＣＣＣＴＡＧＣＴＧＣＡＡＡＧＴＧＡＣＣＧＣＣＡＴＧＡＡＧＴＧＣＴＴＴＣＴＧＣＴＧＧＡＡＣＴＧＣＡＡＧＴＧＡＴＣＡＧＣＣＴＧＧＡＡＡＧＣＧＧＣＧＡＣＧＣＣＡＧＣＡＴＣＣＡＣＧＡＴＡＣＣＧＴＧＧＡＡＡＡＴＣＴＧＡＴＣＡＴＣＣＴＧＧＣＣＡＡＣＡＡＣＡＧＣＣＴＧＴＣＣＡＧＣＡＡＣＧＧＣＡＡＴＧＴＧＡＣＣＧＡＧＡＧＣＧＧＣＴＧＣＡＡＡＧＡＧＴＧＣＧＡＧＧＡＡＣＴＧＧＡＡＧＡＧＡＡＧＡＡＣＡＴＣＡＡＡＧＡＧＴＴＴＣＴＧＣＡＧＡＧＣＴＴＣＧＴＣＣＡＣＡＴＣＧＴＧＣＡＧＡＴＧＴＴＣＡＴＣＡＡＣＡＣＣＴＣＡＴＣＡＧＧＣＧＧＣＧＧＴＧＧＴＡＧＴＧＧＡＧＧＣＧＧＡＧＧＣＴＣＡＧＧＣＧＴＧＡＣＣＣＣＴＧＡＧＣＣＴＡＴＣＴＴＣＡＧＣＣＴＧＡＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＴＴＣＣＧＧＡＧＧＴＧＧＣＧＧＴＴＣＣＧＧＣＧＧＡＧＧＡＴＣＴＣＴＴＣＡＡＴＴＧＣＴＧＣＣＴＡＧＣＴＧＧＧＣＣＡＴＣＡＣＡＣＴＧＡＴＣＴＣＣＧＴＧＡＡＣＧＧＣＡＴＣＴＴＣＧＴＧＡＴＣＴＧＣＴＧＣＣＴＧＡＣＣＴＡＣＴＧＣＴＴＣＧＣＣＣＣＴＡＧＡＴＧＣＡＧＡＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＧＡＡＡＣＧＡＧＣＧＧＣＴＧＡＧＡＡＧＡＧＡＡＡＧＣＧＴＧＣＧＧＣＣＴＧＴＧ（配列番号２２７）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる、請求項１～５のいずれか一項に記載のマルチシストロン発現系。

【請求項７】

前記ＥＭＣＮに特異的な抗原結合ドメインが、重鎖可変（ＶＨ）領域及び軽鎖可変（ＶＬ）領域を含み、

ＥＭＣＮ－ＶＨが、
ＲＹＤＭＨ（配列番号２９１）のアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域１（ＣＤＲ－Ｈ１）、
ＶＩＷＧＮＧＮＴＨＹＨＳＡＬＫＳ（配列番号２９６）のアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域２（ＣＤＲ－Ｈ２）、及び
ＲＩＫＤ（配列番号２９８）のアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域３（ＣＤＲ－Ｈ３）
を含み、
ＥＭＣＮ－ＶＬが、
ＫＳＳＱＳＬＶＡＳＤＥＮＴＹＬＮ（配列番号２９９）のアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域１（ＣＤＲ－Ｌ１）、
ＱＶＳＫＬＤＳ（配列番号３００）のアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域２（ＣＤＲ－Ｌ２）、及び
ＬＱＧＩＨＬＰＷＴ（配列番号３０１）のアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域３（ＣＤＲ－Ｌ３）
を含み、
参照抗体の前記ＣＤＲ－Ｈ１、前記ＣＤＲ－Ｈ２、前記ＣＤＲ－Ｈ３、前記ＣＤＲ－Ｌ１、前記ＣＤＲ－Ｌ２、及び前記ＣＤＲ－Ｌ３のアミノ酸配列が、Ｋａｂａｔナンバリングスキームに基づいて定義され、任意選択的に、前記ＥＭＣＮ－ＶＨ及び前記ＥＭＣＮ－ＶＬが、ペプチドリンカーによって分離され、任意選択的に、前記ＥＭＣＮに特異的な抗原結合ドメインが、構造ＶＨ－Ｌ－ＶＬ又はＶＬ－Ｌ－ＶＨを含み、Ｌが、ペプチドリンカーであり、任意選択的に、前記ペプチドリンカーが、アミノ酸配列ＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧ、ＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＳＬＱ、ＧＧＳ、ＧＧＳＧＧＳ、ＧＧＳＧＧＳＧＧＳ、ＧＧＳＧＧＳＧＧＳＧＧＳ、ＧＧＳＧＧＳＧＧＳＧＧＳＧＧＳ、ＧＧＧＳ、ＧＧＧＳＧＧＧＳ、ＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳ、ＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳ、ＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ、ＧＳＴＳＧＳＧＫＰＧＳＧＥＧＳＴＫＧ、又はＥＡＡＡＫＥＡＡＡＫＥＡＡＡＫＥＡＡＡＫを含み、任意選択的に、前記ペプチドリンカーが、アミノ酸配列ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ（配列番号２４４）を含み、任意選択的に、前記ペプチドリンカーが、配列ＧＧＡＧＧＣＧＧＡＧＧＡＴＣＴＧＧＴＧＧＣＧＧＡＧＧＡＡＧＴＧＧＣＧＧＡＧＧＣＧＧＴＴＣＴ（配列番号２５３）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる、
請求項１～６のいずれか一項に記載のマルチシストロン発現系。
【請求項８】
前記細胞内阻害性ドメインが、ＬＩＲ１細胞内阻害性ドメインを含み、任意選択的に、前記ＬＩＲ１細胞内阻害性ドメインが、アミノ酸配列ＬＲＨＲＲＱＧＫＨＷＴＳＴＱＲＫＡＤＦＱＨＰＡＧＡＶＧＰＥＰＴＤＲＧＬＱＷＲＳＳＰＡＡＤＡＱＥＥＮＬＹＡＡＶＫＨＴＱＰＥＤＧＶＥＭＤＴＲＳＰＨＤＥＤＰＱＡＶＴＹＡＥＶＫＨＳＲＰＲＲＥＭＡＳＰＰＳＰＬＳＧＥＦＬＤＴＫＤＲＱＡＥＥＤＲＱＭＤＴＥＡＡＡＳＥＡＰＱＤＶＴＹＡＱＬＨＳＬＴＬＲＲＥＡＴＥＰＰＰＳＱＥＧＰＳＰＡＶＰＳＩＹＡＴＬＡＩＨ（配列番号２８５）を含み、任意選択的に、前記ＬＩＲ１細胞内阻害性ドメインが、配列ＣＴＧＣＧＧＣＡＣＡＧＡＡＧＧＣＡＧＧＧＣＡＡＧＣＡＣＴＧＧＡＣＡＡＧＣＡＣＣＣＡＧＡＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＣＴＴＴＣＡＧＣＡＴＣＣＴＧＣＴＧＧＣＧＣＣＧＴＴＧＧＡＣＣＴＧＡＧＣＣＴＡＣＡＧＡＴＡＧＡＧＧＡＣＴＧＣＡＧＴＧＧＣＧＧＴＣＴＡＧＣＣＣＴＧＣＣＧＣＴＧＡＴＧＣＣＣＡＡＧＡＧＧＡＡＡＡＴＣＴＴＴＡＣＧＣＣＧＣＣＧＴＧＡＡＧＣＡＣＡＣＣＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＡＴＧＧＣＧＴＧＧＡＡＡＴＧＧＡＣＡＣＣＡＧＡＴＣＴＣＣＣＣＡＣＧＡＴＧＡＧＧＡＣＣＣＴＣＡＧＧＣＣＧＴＧＡＣＡＴＡＣＧＣＡＧＡＡＧＴＧＡＡＧＣＡＣＴＣＣＡＧＡＣＣＴＣＧＧＡＧＡＧＡＧＡＴＧＧＣＡＡＧＣＣＣＴＣＣＡＴＣＴＣＣＴＣＴＧＡＧＣＧＧＣＧＡＧＴＴＣＣＴＧＧＡＣＡＣＣＡＡＡＧＡＣＡＧＡＣ

ＡＧＧＣＣＧＡＡＧＡＧＧＡＣＡＧＡＣＡＧＡＴＧＧＡＴＡＣＣＧＡＡＧＣＣＧＣＣＧＣ
ＴＴＣＴＧＡＡＧＣＣＣＣＡＣＡＧＧＡＴＧＴＧＡＣＡＴＡＴＧＣＣＣＡＧＣＴＧＣＡＴ
ＡＧＣＣＴＧＡＣＡＣＴＧＣＧＧＡＧＡＧＡＡＧＣＣＡＣＡＧＡＧＣＣＴＣＣＡＣＣＴＴ
ＣＴＣＡＡＧＡＡＧＧＣＣＣＡＴＣＴＣＣＴＧＣＣＧＴＧＣＣＴＴＣＣＡＴＣＴＡＴＧＣ
ＣＡＣＴＣＴＧＧＣＣＡＴＴＣＡＣ（配列番号２８６）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる、請求項１～７のいずれか一項に記載のマルチシストロン発現系。

【請求項９】

（Ａ）前記シグナルペプチドが、前記ｉＣＡＲ中に存在し、任意選択的に、前記ｉＣＡＲの前記シグナルペプチドが、天然シグナルペプチド天然若しくは非天然シグナルペプチドを含み、任意選択的に、前記非天然シグナルペプチド若しくは前記非天然シグナルアンカー配列が、ＩｇＥ、ＩＬ－１２、ＩＬ－２、最適化されたＩＬ－２、トリプシオンゲン－２、ガウシアルシフェラーゼ、ＣＤ５、ヒトＩｇＫＶＩＩ、マウスＩｇＫＶＩＩ、ＶＳＶ－Ｇ、プロラクチン、血清アルブミンプレタンパク質、アズロシジンプレタンパク質、オステオネクチン、ＣＤ３３、ＩＬ－６、ＩＬ－８、ＣＣＬ２、ＴＩＭＰ２、ＶＥＧＦＢ、オステオプロテゲリン、セルピンＥ１、ＧＲＯアルファ、ＣＸＣＬ１２、ＩＬ－２１、ＣＤ８、ＮＫＧ２Ｄ、ＴＮＦＲ２、及びＧＭＣＳＦからなる群から選択され、任意選択的に、前記ｉＣＡＲの前記シグナルペプチドが、ＣＤ８シグナルペプチドを含み、任意選択的に、前記ＣＤ８シグナルペプチドが、アミノ酸配列ＭＡＬＰＶＴＡＬＬＬＰＬＡＬＬＬＨＡＡＲＰ（配列番号１３７）を含み、任意選択的に、前記ＣＤ８シグナルペプチドが、配列ＡＴＧＧＣＴＣＴＧＣＣＣＧＴＧＡＣＡＧＣＴＴＴＧＣＴＧＣＴＧＣＣＴＴＴＧＧＣＡＣＴＧＣＴＧＣＴＧＣＡＴＧＣＴＧＣＴＡＧＡＣＣＡ（配列番号４１６）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされ、かつ／又は

（Ｂ）前記ヒンジドメインが、含む前記ｉＣＡＲ中に存在し、任意選択的に、前記ｉＣＡＲの前記ヒンジドメインが、ヒトＩｇ（免疫グロブリン）ヒンジ、ＩｇＧ４ヒンジ、ＩｇＧ２ヒンジ、ＣＤ８ａヒンジ、若しくはＩｇＤヒンジ、ＫＩＲ２ＤＳ２ヒンジ、ＬＮＧＦＲヒンジ、ＬＩＲ１ヒンジ、ＰＤＧＦＲ－ベータ細胞外リンカー、及びそれらの組み合わせからなる群から選択され、任意選択的に、前記ｉＣＡＲの前記ヒンジドメインが、ＬＩＲ１ヒンジを含み、任意選択的に、前記ＬＩＲ１ヒンジが、アミノ酸配列ＨＰＳＤＰＬＥＬＶＶＳＧＰＳＧＧＰＳＳＰＴＴＧＰＴＳＴＳＧＰＥＤＱＰＬＴＰＴＧＳＤＰＱＳＧＬＧＲＨＬＧＶ（配列番号４１７）を含み、任意選択的に、前記ＬＩＲ１ヒンジが、配列ＣＡＣＣＣＡＴＣＣＧＡＴＣＣＴＣＴＣＧＡＧＣＴＧＧＴＧＧＴＴＴＣＴＧＧＡＣＣＴＴＣＴＧＧＣＧＧＣＣＣＴＡＧＣＡＧＣＣＣＴＡＣＡＡＣＡＧＧＡＣＣＴＡＣＡＡＧＣＡＣＡＡＧＣＧＧＣＣＣＴＧＡＧＧＡＣＣＡＡＣＣＴＣＴＧＡＣＡＣＣＡＡＣＡＧＧＣＡＧＣＧＡＴＣＣＴＣＡＧＴＣＴＧＧＡＣＴＧＧＧＧＡＧＡＣＡＴＣＴＧＧＧＣＧＴＴ（配列番号４１８）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされ、任意選択的に、前記ｉＣＡＲの前記ヒンジドメインが、ＣＤ８ヒンジを含み、任意選択的に、前記ＣＤ８ヒンジが、アミノ酸配列ＴＴＴＰＡＰＲＰＰＴＰＡＰＴＩＡＬＱＰＬＳＬＲＰＥＡＣＲＰＡＡＧＧＡＶＨＴＲＧＬＤＦＡＣＤ（配列番号２７１）を含み、任意選択的に、前記ＣＤ８ヒンジが、配列ＡＣＡＡＣＡＡＣＡＣＣＣＧＣＡＣＣＴＣＧＧＣＣＴＣＣＡＡＣＴＣＣＡＧＣＴＣＣＡＡＣＡＡＴＴＧＣＡＣＴＧＣＡＡＣＣＣＣＴＧＡＧＴＣＴＧＡＧＧＣＣＣＧＡＧＧＣＣＴＧＴＡＧＧＣＣＡＧＣＡＧＣＴＧＧＣＧＧＡＧＣＴＧＴＴＣＡＣＡＣＴＡＧＡＧＧＣＣＴＧＧＡＣＴＴＴＧＣＣＴＧＴＧＡＣ（配列番号２８３）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされ、かつ／又は

（Ｃ）前記ｉＣＡＲの前記膜貫通ドメインが、存在し、任意選択的に、前記ｉＣＡＲの前記膜貫通ドメインが、ＰＤＧＦＲ－ベータ、ＣＤ８、ＣＤ２８、ＣＤ３ゼータ鎖、ＣＤ４、４－１ＢＢ、ＯＸ４０、ＩＣＯＳ、ＣＴＬＡ－４、ＰＤ－１、ＬＡＧ－３、２Ｂ４、ＬＮＧＦＲ、ＮＫＧ２Ｄ、ＥｐｏＲ、ＴＮＦＲ２、Ｂ７－１、ＬＩＲ１、及びＢＴＬＡからなる群から選択される膜貫通ドメインを含み、任意選択的に、前記ｉＣＡＲの前記膜貫通ドメインが、ＬＩＲ１膜貫通ドメインを含み、任意選択的に、前記ＬＩＲ１膜貫通ドメインが、アミノ酸配列ＶＩＧＩＬＶＡＶＩＬＬＬＬＬＬＬＬＬＦＬＩ（配列番号２５９）

を含み、任意選択的に、前記ＬＩＲ１膜貫通ドメインが、配列ＧＴＧＡＴＣＧＧＣＡＴＴＣＴＧＧＴＣＧＣＣＧＴＧＡＴＣＣＴＧＣＴＣＣＴＧＴＴＧＣＴＣＣＴＧＣＴＧＣＴＴＣＴＧＴＴＣＣＴＧＡＴＣ（配列番号２６０）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる、

請求項１～８のいずれか一項に記載のマルチシストロン発現系。

【請求項１０】

前記ｉＣＡＲが、アミノ酸配列：ＭＡＬＰＶＴＡＬＬＬＰＬＡＬＬＬＨＡＡＲＰＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＲＹＤＭＨＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＳＶＩＷＧＮＧＮＴＨＹＨＳＡＬＫＳＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＴＬＲＩＫＤＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＤＶＶＭＴＱＳＰＬＳＬＰＶＴＬＧＱＰＡＳＩＳＣＫＳＳＱＳＬＶＡＳＤＥＮＴＹＬＮＷＦＱＱＲＰＧＱＳＰＲＲＬＩＹＱＶＳＫＬＤＳＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＫＩＳＲＶＥＡＥＤＶＧＶＹＹＣＬＱＧＩＨＬＰＷＴＦＧＱＧＴＫＬＥＩＫｎｇａａＨＰＳＤＰＬＥＬＶＶＳＧＰＳＧＧＰＳＳＰＴＴＧＰＴＳＴＳＧＰＥＤＱＰＬＴＰＴＧＳＤＰＱＳＧＬＧＲＨＬＧＶＶＩＧＩＬＶＡＶＩＬＬＬＬＬＬＬＬＬＦＬＩＬＲＨＲＲＱＧＫＨＷＴＳＴＱＲＫＡＤＦＱＨＰＡＧＡＶＧＰＥＰＴＤＲＧＬＱＷＲＳＳＰＡＡＤＡＱＥＥＮＬＹＡＡＶＫＨＴＱＰＥＤＧＶＥＭＤＴＲＳＰＨＤＥＤＰＱＡＶＴＹＡＥＶＫＨＳＲＰＲＲＥＭＡＳＰＰＳＰＬＳＧＥＦＬＤＴＫＤＲＱＡＥＥＤＲＱＭＤＴＥＡＡＡＳＥＡＰＱＤＶＴＹＡＱＬＨＳＬＴＬＲＲＥＡＴＥＰＰＰＳＱＥＧＰＳＰＡＶＰＳＩＹＡＴＬＡＩＨ（配列番号４１９）を含み、任意選択的に、前記ｉＣＡＲが、配列ＡＴＧＧＣＴＣＴＧＣＣＣＧＴＧＡＣＡＧＣＴＴＴＧＣＴＧＣＴＧＣＣＴＴＴＧＧＣＡＣＴＧＣＴＧＣＴＧＣＡＴＧＣＴＧＣＴＡＧＡＣＣＡＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＴＧＡＡＴＣＴＧＧＣＧＧＡＧＧＡＣＴＧＧＴＴＣＡＧＣＣＴＧＧＣＧＧＡＴＣＴＣＴＧＡＧＡＣＴＧＴＣＴＴＧＴＧＣＣＧＣＣＡＧＣＧＧＣＴＴＣＡＣＣＴＴＣＡＧＣＡＧＡＴＡＣＧＡＴＡＴＧＣＡＣＴＧＧＧＴＣＣＧＡＣＡＧＧＣＣＣＣＴＧＧＣＡＡＡＧＧＡＣＴＴＧＡＡＴＧＧＧＴＧＴＣＣＧＴＧＡＴＣＴＧＧＧＧＣＡＡＣＧＧＣＡＡＣＡＣＡＣＡＣＴＡＣＣＡＣＡＧＣＧＣＣＣＴＧＡＡＧＴＣＣＣＧＧＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡＡＣＡＧＣＡＡＧＡＡＣＡＣＣＣＴＧＴＡＣＣＴＧＣＡＧＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＡＧＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＡＣＣＣＴＧＡＧＡＡＴＣＡＡＧＧＡＴＴＧＧＧＧＣＣＡＧＧＧＣＡＣＣＡＴＧＧＴＣＡＣＣＧＴＴＴＣＴＴＣＴＧＧＡＧＧＣＧＧＡＧＧＡＴＣＴＧＧＴＧＧＣＧＧＡＧＧＡＡＧＴＧＧＣＧＧＡＧＧＣＧＧＴＴＣＴＧＡＣＧＴＧＧＴＣＡＴＧＡＣＡＣＡＧＡＧＣＣＣＴＣＴＧＡＧＣＣＴＧＣＣＴＧＴＧＡＣＡＣＴＧＧＧＡＣＡＧＣＣＴＧＣＣＡＧＣＡＴＣＡＧＣＴＧＣＡＡＧＴＣＴＡＧＣＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＴＧＧＣＣＡＧＣＧＡＣＧＡＧＡＡＣＡＣＣＴＡＣＣＴＧＡＡＣＴＧＧＴＴＣＣＡＧＣＡＧＡＧＧＣＣＣＧＧＡＣＡＧＴＣＴＣＣＴＡＧＡＣＧＧＣＴＧＡＴＣＴＡＣＣＡＧＧＴＧＴＣＣＡＡＧＣＴＧＧＡＴＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＣＣＧＡＴＡＧＡＴＴＴＴＣＴＧＧＣＡＧＣＧＧＣＴＣＴＧＧＣＡＣＣＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣＴＧＡＡＧＡＴＣＡＧＣＡＧＡＧＴＧＧＡＡＧＣＣＧＡＧＧＡＣＧＴＧＧＧＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＴＧＣＡＡＧＧＣＡＴＣＣＡＴＣＴＧＣＣＴＴＧＧＡＣＣＴＴＴＧＧＣＣＡＧＧＧＣＡＣＡＡＡＧＣＴＧＧＡＡＡＴＣＡＡＧＡＡＴＧＧＣＧＣＴＧＣＡＣＡＣＣＣＡＴＣＣＧＡＴＣＣＴＣＴＣＧＡＧＣＴＧＧＴＧＧＴＴＴＣＴＧＧＡＣＣＴＴＴＣＴＧＧＣＧＧＧＣＣＣＴＡＧＣＡＧＣＣＣＴＡＣＡＡＣＡＧＧＡＣＣＴＡＣＡＡＧＣＡＣＡＡＧＣＧＧＧＣＣＣＴＧＡＧＧＡＣＣＡＡＣＣＴＣＴＧＡＣＡＣＣＡＡＣＡＧＧＧＣＡＧＣＧＡＴＣＣＴＣＡＧＴＣＴＧＧＡＣＴＧＧＧＧＡＧＡＣＡＴＣＴＧＧＧＧＣＧＴＴＧＴＧＡＴＣＧＧＣＡＴＴＣＴＧＧＴＣＧＣＣＧＴＧＡＴＣＣＴＧＣＴＣＣＴＧＴＴＧＣＴＣＣＴＧＣＴＧＣＴＴＣＴＧＴＴＣＣＴＧＡＴＣＣＴＧＣＧＧＣＡＣＡＧＡＡＧＧＣＡＧＧＧＣＡＡＧＣＡＣＴＧＧＡＣＡＡＧＣＡＣＣＣＡＧＡＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＣＴＴＴＣＡＧＣＡＴＣＣＴＧＣＴＧＧＣＧＣＣＧＴＴＧＧＡＣＣＴＧＡＧＣＣＴＡＣＡＧＡＴＡＧＡＧＧＡＣＴＧＣＡＧＴＧＧＣＧＧＴＣＴＡＧＣＣＣＴＧＣＣＧＣＴＧＡＴＧＣＣＣＡＡＧＡＧＧＡＡＡＡＴＣＴＴＴＡＣＧＣＣＧＣＣＧＴＧＡＡＧＣＡＣＡＣＣＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＡＴＧＧＣＧＴＧＧＡＡＡＴＧＧＡＣ

ＡＣＣＡＧＡＴＣＴＣＣＣＣＡＣＧＡＴＧＡＧＧＡＣＣＣＴＣＡＧＧＣＣＧＴＧＡＣＡＴ
ＡＣＧＣＡＧＡＡＧＴＧＡＡＧＣＡＣＴＣＣＡＧＡＣＣＴＣＧＧＡＧＡＧＡＧＡＴＧＧＣ
ＡＡＧＣＣＣＴＣＣＡＴＣＴＣＣＴＣＴＧＡＧＣＧＧＣＧＡＧＴＴＣＣＴＧＧＡＣＡＣＣ
ＡＡＡＧＡＣＡＧＡＣＡＧＧＣＣＧＡＡＧＡＧＧＡＣＡＧＡＣＡＧＡＴＧＧＡＴＡＣＣＧ
ＡＡＧＣＣＧＣＣＧＣＴＴＣＴＧＡＡＧＣＣＣＣＡＣＡＧＧＡＴＧＴＧＡＣＡＴＡＴＧＣ
ＣＣＡＧＣＴＧＣＡＴＡＧＣＣＴＧＡＣＡＣＴＧＣＧＧＡＧＡＧＡＡＧＣＣＡＣＡＧＡＧ
ＣＣＴＣＣＡＣＣＴＴＣＴＣＡＡＧＡＡＧＧＣＣＣＡＴＣＴＣＣＴＧＣＣＧＴＧＣＣＴＴ
ＣＣＡＴＣＴＡＴＧＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＣＡＴＴＣＡＣ（配列番号４２０）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる、請求項１～９のいずれか一項に記載のマルチシストロン発現系。

【請求項１１】

前記ＦＬＴ３に特異的な抗原結合ドメインが、重鎖可変（ＶＨ）領域及び軽鎖可変（ＶＬ）領域を含み、

ＦＬＴ３－ＶＨが、

ＧＧＴＦＳＳＹＡＩＳ（配列番号３６０）のアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域１（ＣＤＲ－Ｈ１）、

ＧＩＩＰＩＦＧＴＡＮＹＡＱＫＦＱＧ（配列番号３６１）のアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域２（ＣＤＲ－Ｈ２）、及び

ＦＡＬＦＧＦＲＥＱＡＦＤＩ（配列番号３６２）のアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域３（ＣＤＲ－Ｈ３）

を含み、

ＦＬＴ３－ＶＬが、

ＲＡＳＱＳＩＳＳＹＬＮ（配列番号３６３）のアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域１（ＣＤＲ－Ｌ１）、

ＡＡＳＳＬＱＳ（配列番号３６４）のアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域２（ＣＤＲ－Ｌ２）、及び

ＱＱＳＹＳＴＰＦＴ（配列番号３６５）のアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域３（ＣＤＲ－Ｌ３）

を含み、

参照抗体の前記ＣＤＲ－Ｈ１、前記ＣＤＲ－Ｈ２、前記ＣＤＲ－Ｈ３、前記ＣＤＲ－Ｌ１、前記ＣＤＲ－Ｌ２、及び前記ＣＤＲ－Ｌ３のアミノ酸配列が、Ｋａｂａｔナンバリングスキームに基づいて定義され、任意選択的に、

前記ＦＬＴ３－ＶＨが、アミノ酸配列ＥＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＧＴＦＳＳＹＡＩＳＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＧＩＩＰＩＦＧＴＡＮＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＴＡＤＫＳＴＳＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＴＦＡＬＦＧＦＲＥＱＡＦＤＩＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ（配列番号３１５）を含み、かつ

前記ＦＬＴ３－ＶＬが、アミノ酸配列ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＩＳＳＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＳＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＬＡＴＹＹＣＱＱＳＹＳＴＰＦＴＦＧＰＧＴＫＶＤＩＫ（配列番号３１６）を含み、任意選択的に、前記ＦＬＴ３－ＶＨ、及び前記ＦＬＴ３－ＶＬが、ペプチドリンカーによって分離される、

請求項１～１０のいずれか一項に記載のマルチシストロン発現系。

【請求項１２】

前記ＣＤ３３に特異的な抗原結合ドメインが、重鎖可変（ＶＨ）領域及び軽鎖可変（ＶＬ）領域を含み、

ＣＤ３３－ＶＨが、

ＤＹＮＭＨ（配列番号４０２）のアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域１（ＣＤＲ－Ｈ１）、

ＹＩＹＰＹＮＧＧＴＧＹＮＱＫＦＫＳＫＡ（配列番号４０３）のアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域２（ＣＤＲ－Ｈ２）、及び

ＧＲＰＡＭＤＹＷＧＱ（配列番号４０４）のアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域３（ＣＤＲ－Ｈ３）
を含み、
ＣＤ３３－ＶＬが、
ＲＡＳＥＳＶＤＮＹＧＩＳＦＭＮ（配列番号４０５）のアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域１（ＣＤＲ－Ｌ１）、
ＡＡＳＮＱＧＳ（配列番号４０６）のアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域２（ＣＤＲ－Ｌ２）、及び
ＱＱＳＫＥＶＰＷＴ（配列番号４０７）のアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域３（ＣＤＲ－Ｌ３）
を含み、
参照抗体の前記ＣＤＲ－Ｈ１、前記ＣＤＲ－Ｈ２、前記ＣＤＲ－Ｈ３、前記ＣＤＲ－Ｌ１、前記ＣＤＲ－Ｌ２、及び前記ＣＤＲ－Ｌ３のアミノ酸配列が、Ｋａｂａｔナンバリングスキームに基づいて定義され、任意選択的に、
前記ＣＤ３３－ＶＨが、アミノ酸配列ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＤＹＮＭＨＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＩＧＹＩＹＰＹＮＧＧＴＧＹＮＱＫＦＫＳＫＡＴＩＴＡＤＥＳＴＮＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＲＰＡＭＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号３２９）を含み、かつ
前記ＣＤ３３－ＶＬが、アミノ酸配列ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＥＳＶＤＮＹＧＩＳＦＭＮＷＦＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＮＱＧＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＳＫＥＶＰＷＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫ（配列番号３３０）を含み、任意選択的に、前記ＣＤ３３－ＶＨ、及び前記ＣＤ３３－ＶＬが、ペプチドリンカーによって分離される、
請求項１～１１のいずれか一項に記載のマルチシストロン発現系。
【請求項１３】
ａＣＡＲ抗原結合ドメインが、構造（ＦＬＴ３－ＶＨ）－Ｌ１－（ＣＤ３３－ＶＨ）－Ｌ２－（ＣＤ３３－ＶＬ）－Ｌ３－（ＦＬＴ３－ＶＬ）を含み、Ｌ１、Ｌ２、及びＬ３が、それぞれ、第１のペプチドリンカー、第２のペプチドリンカー、及び第３のペプチドリンカーであり、任意選択的に、前記Ｌ１、Ｌ２、及び／又はＬ３が、各々独立して、配列番号２３０～２４８からなる群から選択され、任意選択的に、前記Ｌ１ペプチドリンカーが、アミノ酸配列ＧＧＧＧＳ（配列番号２４２）又はＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ（配列番号２４３）であり、任意選択的に、前記Ｌ１ペプチドリンカーＧＧＧＧＳ（配列番号２４２）が、配列ＧＧＣＧＧＣＧＧＴＧＧＣＴＣＴ（配列番号２５４）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされるか、又は前記Ｌ１ペプチドリンカーＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ（配列番号２４３）が、配列ＧＧＡＧＧＣＧＧＡＧＧＡＴＣＴＧＧＴＧＧＴＧＧＴＧＧＡＴＣＴ（配列番号２５６）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされ、任意選択的に、前記Ｌ２ペプチドリンカーが、アミノ酸配列ＧＳＴＳＧＳＧＫＰＧＳＧＥＧＳＴＫＧ（配列番号２４７）であり、任意選択的に、前記Ｌ２ペプチドリンカーが、配列ＧＧＣＴＣＴＡＣＡＴＣＴＧＧＣＴＣＴＧＧＣＡＡＡＣＣＴＧＧＡＡＧＣＧＧＣＧＡＧＧＧＡＴＣＴＡＣＣＡＡＧＧＧＣ（配列番号２４９）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされ、任意選択的に、前記Ｌ２ペプチドリンカーが、アミノ酸配列ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ（配列番号２４３）であり、任意選択的に、前記Ｌ２ペプチドリンカーが、配列ＧＧＴＧＧＣＧＧＡＧＧＡＡＧＴＧＧＣＧＧＣＧＧＡＧＧＣＴＣＴ（配列番号２５７）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされ、任意選択的に、前記Ｌ３ペプチドリンカーが、アミノ酸配列ＧＧＧＧＳ（配列番号２４２）又はＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ（配列番号２４３）であり、任意選択的に、前記Ｌ３ペプチドリンカーＧＧＧＧＳ（配列番号２４２）が、配列ＧＧＴＧＧＣＧＧＣＧＧＡＴＣＣ（配列番号２５５）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされるか、又は前記Ｌ３ペプチドリンカーＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ（配列番号２４３）が、配列ＧＧＣＧＧＴＧＧＣＧＧＡＴＣＴＧＧＣＧＧＡＧＧＴＧＧＣＡＧＴ（配列番号２５８）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる、請求項１～１２のいずれか一項

に記載のマルチシストロン発現系。
【請求項１４】
免疫応答を刺激するａＣＡＲ細胞内シグナル伝達ドメインが、ＣＤ３ゼータ、ＦｃＲガンマ、ＦｃＲベータ、ＣＤ３ガンマ、ＣＤ３デルタ、ＣＤ３イプシロン、ＣＤ５、ＣＤ２２、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＣＤ２７８、ＦｃεＲＩ、ＤＡＰ１０、ＤＡＰ１２、ＣＤ６６ｄ、ＣＤ９７、ＣＤ２、ＩＣＯＳ、ＣＤ２７、ＣＤ１５４、ＣＤ８、ＯＸ４０、４－１ＢＢ、ＣＤ２８、ＺＡＰ４０、ＣＤ３０、ＧＩＴＲ、ＨＶＥＭ、ＤＡＰ１０、ＤＡＰ１２、ＭｙＤ８８、２Ｂ４、ＣＤ４０、ＰＤ－１、ＬＦＡ－１、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、Ｂ７－Ｈ３、ＭＨＣクラスＩ分子、ＴＮＦ受容体タンパク質、免疫グロブリン様タンパク質、サイトカイン受容体、インテグリン、ＳＬＡＭタンパク質、活性化ＮＫ細胞受容体、ＢＴＬＡ、Ｔｏｌｌリガンド受容体、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、（ＣＤ１１ａ／ＣＤ１８）、ＢＡＦＦＲ、ＫＩＲＤＳ２、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０（ＫＬＲＦ１）、ＮＫｐ４４、ＮＫｐ３０、ＮＫｐ４６、ＣＤ１９、ＣＤ４、ＩＬ２Ｒベータ、ＩＬ２Ｒガンマ、ＩＬ７Ｒアルファ、ＩＴＧＡ４、ＶＬＡｌ、ＣＤ４９ａ、ＩＴＧＡ４、ＩＡ４、ＣＤ４９Ｄ、ＩＴＧＡ６、ＶＬＡ－６、ＣＤ４９ｆ、ＩＴＧＡＤ、ＣＤ１１ｄ、ＩＴＧＡＥ、ＣＤ１０３、ＩＴＧＡＬ、ＣＤ１１ａ、ＩＴＧＡＭ、ＣＤ１１ｂ、ＩＴＧＡＸ、ＣＤ１１ｃ、ＩＴＧＢ１、ＣＤ２９、ＩＴＧＢ２、ＣＤ１８、ＩＴＧＢ７、ＮＫＧ２Ｄ、ＴＮＦＲ２、ＴＲＡＮＣＥ／ＲＡＮＫＬ、ＤＮＡＭ１（ＣＤ２２６）、ＳＬＡＭＦ４（ＣＤ２４４、２Ｂ４）、ＣＤ８４、ＣＤ９６（Ｔａｃｔｉｌｅ）、ＣＥＡＣＡＭ１、ＣＲＴＡＭ、Ｌｙ９（ＣＤ２２９）、ＣＤ１６０（ＢＹ５５）、ＰＳＧＬ１、ＣＤ１００（ＳＥＭＡ４Ｄ）、ＣＤ６９、ＳＬＡＭＦ６（ＮＴＢ－Ａ、Ｌｙ１０８）、ＳＬＡＭ（ＳＬＡＭＦ１、ＣＤ１５０、ＩＰＯ－３）、ＢＬＡＭＥ（ＳＬＡＭＦ８）、ＳＥＬＰＬＧ（ＣＤ１６２）、ＬＴＢＲ、ＬＡＴ、ＧＡＤＳ、ＳＬＰ－７６、ＰＡＧ／Ｃｂｐ、ＣＤ１９ａ、及びそれらの組み合わせからなる群から選択され、任意選択的に、前記免疫応答を刺激するａＣＡＲ細胞内シグナル伝達ドメインが、ＣＤ２８共刺激ドメイン及びＣＤ３ζシグナル伝達ドメインを含み、任意選択的に、前記ＣＤ２８共刺激性ドメインが、アミノ酸配列ＲＳＫＲＳＲＬＬＨＳＤＹＭＮＭＴＰＲＲＰＧＰＴＲＫＨＹＱＰＹＡＰＰＲＤＦＡＡＹＲＳ（配列番号２８７）を含み、任意選択的に、前記ＣＤ２８共刺激性ドメインが、配列ＡＧＡＡＧＣＡＡＧＣＧＧＡＧＣＡＧＡＣＴＧＣＴＧＣＡＣＡＧＣＧＡＣＴＡＣＡＴＧＡＡＣＡＴＧＡＣＣＣＣＴＡＧＡＣＧＧＣＣＣＧＧＡＣＣＴＡＣＣＡＧＡＡＡＧＣＡＣＴＡＣＣＡＧＣＣＴＴＡＣＧＣＴＣＣＴＣＣＴＡＧＡＧＡＴＴＴＣＧＣＣＧＣＣＴＡＣＣＧＧＴＣＣ（配列番号２８８）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされ、任意選択的に、前記ＣＤ３ζシグナル伝達ドメインが、アミノ酸配列ＲＶＫＦＳＲＳＡＤＡＰＡＹＫＱＧＱＮＱＬＹＮＥＬＮＬＧＲＲＥＥＹＤＶＬＤＫＲＲＧＲＤＰＥＭＧＧＫＰＲＲＫＮＰＱＥＧＬＹＮＥＬＱＫＤＫＭＡＥＡＹＳＥＩＧＭＫＧＥＲＲＲＧＫＧＨＤＧＬＹＱＧＬＳＴＡＴＫＤＴＹＤＡＬＨＭＱＡＬＰＰＲ（配列番号２８９）を含み、任意選択的に、前記ＣＤ３ζシグナル伝達ドメインが、ＡＧＡＧＴＧＡＡＧＴＴＣＡＧＣＡＧＧＡＧＣＧＣＡＧＡＣＧＣＣＣＣＣＧＣＧＴＡＣＡＡＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＡＡＣＣＡＧＣＴＣＴＡＴＡＡＣＧＡＧＣＴＣＡＡＴＣＴＡＧＧＡＣＧＡＡＧＡＧＡＧＧＡＧＴＡＣＧＡＴＧＴＴＴＴＧＧＡＣＡＡＧＡＧＡＣＧＴＧＧＣＣＧＧＧＡＣＣＣＴＧＡＧＡＴＧＧＧＧＧＧＡＡＡＧＣＣＧＡＧＡＡＧＧＡＡＧＡＡＣＣＣＴＣＡＧＧＡＡＧＧＣＣＴＧＴＡＣＡＡＴＧＡＡＣＴＧＣＡＧＡＡＡＧＡＴＡＡＧＡＴＧＧＣＧＧＡＧＧＣＣＴＡＣＡＧＴＧＡＧＡＴＴＧＧＧＡＴＧＡＡＡＧＧＣＧＡＧＣＧＣＣＧＧＡＧＧＧＧＣＡＡＧＧＧＧＣＡＣＧＡＴＧＧＣＣＴＴＴＡＣＣＡＧＧＧＴＣＴＣＡＧＴＡＣＡＧＣＣＡＣＣＡＡＧＧＡＣＡＣＣＴＡＣＧＡＣＧＣＣＣＴＴＣＡＣＡＴＧＣＡＧＧＣＣＣＴＧＣＣＣＣＣＴＣＧＣ（配列番号２９０）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされ、任意選択的に、
（Ａ）前記ａＣＡＲの前記ヒンジドメインが、存在し、任意選択的に、前記ａＣＡＲの前記ヒンジドメインが、ヒトＩｇ（免疫グロブリン）ヒンジ、ＩｇＧ４ヒンジ、ＩｇＧ２ヒンジ、ＣＤ８ａヒンジ、若しくはＩｇＤヒンジ、ＫＩＲ２ＤＳ２ヒンジ、ＬＮＧＦＲヒンジ、ＬＩＲ１ヒンジ、ＰＤＧＦＲ－ベータ細胞外リンカー、及びそれらの組み合わせか

らなる群から選択され、任意選択的に、前記ａＣＡＲの前記ヒンジドメインが、ＣＤ８ヒンジを含み、任意選択的に、前記ＣＤ８ヒンジが、アミノ酸配列ＡＬＳＮＳＩＭＹＦＳＨＦＶＰＶＦＬＰＡＫＰＴＴＴＰＡＰＲＰＰＴＰＡＰＴＩＡＳＱＰＬＳＬＲＰＥＡＣＲＰＡＡＧＧＡＶＨＴＲＧＬＤＦＡＣＤ（配列番号２７２）を含み、任意選択的に、前記ＣＤ８ヒンジが、配列ＧＣＣＣＴＧＡＧＣＡＡＣＡＧＣＡＴＣＡＴＧＴＡＣＴＴＣＡＧＣＣＡＣＴＴＣＧＴＧＣＣＣＧＴＧＴＴＴＣＴＧＣＣＣＧＣＣＡＡＧＣＣＴＡＣＡＡＣＡＡＣＣＣＣＴＧＣＴＣＣＴＡＧＡＣＣＡＣＣＴＡＣＡＣＣＡＧＣＴＣＣＴＡＣＡＡＴＣＧＣＣＡＧＣＣＡＧＣＣＴＣＴＧＴＣＴＣＴＧＡＧＧＣＣＣＧＡＡＧＣＴＴＧＴＡＧＡＣＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＣＧＧＡＧＣＣＧＴＧＣＡＴＡＣＡＡＧＡＧＧＡＣＴＧＧＡＴＴＴＴＧＣＣＴＧＣＧＡＣ（配列番号２８４）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされ、かつ／又は

（Ｂ）前記ａＣＡＲの前記膜貫通ドメインが、存在し、任意選択的に、前記ａＣＡＲの前記膜貫通ドメインが、ヒトＩｇ（免疫グロブリン）ヒンジ、ＩｇＧ４ヒンジ、ＩｇＧ２ヒンジ、ＣＤ８ａヒンジ、若しくはＩｇＤヒンジ、ＫＩＲ２ＤＳ２ヒンジ、ＬＮＧＦＲヒンジ、ＬＩＲ１ヒンジ、ＰＤＧＦＲ－ベータ細胞外リンカー、及びそれらの組み合わせからなる群から選択され、任意選択的に、前記ａＣＡＲの前記膜貫通ドメインが、ＣＤ８ヒンジを含み、任意選択的に、ＣＤ８膜貫通が、アミノ酸配列ＩＹＩＷＡＰＬＡＧＴＣＧＶＬＬＬＳＬＶＩＴＬＹＣＮＨＲ（配列番号２０６）を含み、任意選択的に、前記ＣＤ８膜貫通が、配列ＡＴＣＴＡＴＡＴＣＴＧＧＧＣＣＣＴＣＴＧＧＣＴＧＧＣＡＣＡＴＧＣＧＧＡＧＴＴＣＴＧＣＴＧＣＴＣＡＧＣＣＴＧＧＴＣＡＴＣＡＣＣＣＴＧＴＡＣＴＧＣＡＡＣＣＡＣＡＧＡ（配列番号２６１）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされ、かつ／又は

（Ｃ）前記ａＣＡＲのａＣＡＲシグナルペプチドが、存在し、任意選択的に、前記ａＣＡＲの前記シグナルペプチドが、ＩｇＥ、ＩＬ－１２、ＩＬ－２、最適化されたＩＬ－２、トリプシオンゲン－２、ガウシアルシフェラーゼ、ＣＤ５、ヒトＩｇＫＶＩＩ、マウスＩｇＫＶＩＩ、ＶＳＶ－Ｇ、プロラクチン、血清アルブミンプレタンパク質、アズロシジンプレタンパク質、オステオネクチン、ＣＤ３３、ＩＬ－６、ＩＬ－８、ＣＣＬ２、ＴＩＭＰ２、ＶＥＧＦＢ、オステオプロテゲリン、セルピンＥ１、ＧＲＯアルファ、ＣＸＣＬ１２、ＩＬ－２１、ＣＤ８、ＮＫＧ２Ｄ、ＴＮＦＲ２、ＧＭＣＳＦ、及びＧＭ－ＣＳＦＲａからなる群から選択され、任意選択的に、前記ａＣＡＲの前記シグナルペプチドが、ＧＭ－ＣＳＦＲａシグナルペプチドを含み、任意選択的に、前記ＧＭ－ＣＳＦＲａシグナルペプチドが、アミノ酸配列ＭＬＬＬＶＴＳＬＬＬＣＥＬＰＨＰＡＦＬＬＩＰ（配列番号４２３）を含み、任意選択的に、前記ＧＭ－ＣＳＦＲａシグナルペプチドが、配列ＡＴＧＣＴＧＣＴＧＣＴＧＧＴＴＡＣＡＴＣＴＣＴＧＣＴＧＣＴＧＴＧＣＧＡＧＣＴＧＣＣＣＣＡＴＣＣＴＧＣＣＴＴＴＣＴＧＣＴＴＡＴＴＣＣＴ（配列番号４２４）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされ、任意選択的に、前記ａＣＡＲが、アミノ酸配列ＭＬＬＬＶＴＳＬＬＬＣＥＬＰＨＰＡＦＬＬＩＰＥＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＧＴＦＳＳＹＡＩＳＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＧＩＩＰＩＦＧＴＡＮＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＴＡＤＫＳＴＳＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＴＦＡＬＦＧＦＲＥＱＡＦＤＩＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳＧＧＧＧＳＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＤＹＮＭＨＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＩＧＹＩＹＰＹＮＧＧＴＧＹＮＱＫＦＫＳＫＡＴＩＴＡＤＥＳＴＮＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＲＰＡＭＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＧＳＴＳＧＳＧＫＰＧＳＧＥＧＳＴＫＧＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＥＳＶＤＮＹＧＩＳＦＭＮＷＦＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＮＱＧＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＳＫＥＶＰＷＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＧＧＧＧＳＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＩＳＳＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＳＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＬＡＴＹＹＣＱＱＳＹＳＴＰＦＴＦＧＰＧＴＫＶＤＩＫＡＬＳＮＳＩＭＹＦＳＨＦＶＰＶＦＬＰＡＫＰＴＴＴＰＡＰＲＰＰＴＰＡＰＴＩＡＳＱＰＬＳＬＲＰＥＡＣＲＰＡＡＧＧＡＶＨＴＲ

ＧＬＤＦＡＣＤＩＹＩＷＡＰＬＡＧＴＣＧＶＬＬＬＳＬＶＩＴＬＹＣＮＨＲＲＳＫＲＳＲ
ＬＬＨＳＤＹＭＮＭＴＰＲＲＰＧＰＴＲＫＨＹＱＰＹＡＰＰＲＤＦＡＡＹＲＳＲＶＫＦＳ
ＲＳＡＤＡＰＡＹＫＱＧＱＮＱＬＹＮＥＬＮＬＧＲＲＥＥＹＤＶＬＤＫＲＲＧＲＤＰＥＭ
ＧＧＫＰＲＲＫＮＰＱＥＧＬＹＮＥＬＱＫＤＫＭＡＥＡＹＳＥＩＧＭＫＧＥＲＲＲＧＫＧ
ＨＤＧＬＹＱＧＬＳＴＡＴＫＤＴＹＤＡＬＨＭＱＡＬＰＰＲ（配列番号４１４）を含み、
任意選択的に、前記ａＣＡＲが、アミノ酸配列ＭＬＬＬＶＴＳＬＬＬＣＥＬＰＨＰＡＦＬ
ＬＩＰＥＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＧＴＦＳＳＹＡＩＳＷＶ
ＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＧＩＩＰＩＦＧＴＡＮＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＴＡＤＫＳＴＳ
ＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＴＦＡＬＦＧＦＲＥＱＡＦＤＩＷＧＱＧＴＴ
ＶＴＶＳＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳ
ＧＹＴＦＴＤＹＮＭＨＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＩＧＹＩＹＰＹＮＧＧＴＧＹＮＱＫＦＫ
ＳＫＡＴＩＴＡＤＥＳＴＮＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＲＰＡＭＤＹ
ＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶ
ＴＩＴＣＲＡＳＥＳＶＤＮＹＧＩＳＦＭＮＷＦＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＮＱＧ
ＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＳＫＥＶＰ
ＷＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲ
ＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＩＳＳＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＳＬＱＳＧＶ
ＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＬＡＴＹＹＣＱＱＳＹＳＴＰＦＴＦ
ＧＰＧＴＫＶＤＩＫＡＬＳＮＳＩＭＹＦＳＨＦＶＰＶＦＬＰＡＫＰＴＴＴＰＡＰＲＰＰＴ
ＰＡＰＴＩＡＳＱＰＬＳＬＲＰＥＡＣＲＰＡＡＧＧＡＶＨＴＲＧＬＤＦＡＣＤＩＹＩＷＡ
ＰＬＡＧＴＣＧＶＬＬＬＳＬＶＩＴＬＹＣＮＨＲＲＳＫＲＳＲＬＬＨＳＤＹＭＮＭＴＰＲ
ＲＰＧＰＴＲＫＨＹＱＰＹＡＰＰＲＤＦＡＡＹＲＳＲＶＫＦＳＲＳＡＤＡＰＡＹＫＱＧＱ
ＮＱＬＹＮＥＬＮＬＧＲＲＥＥＹＤＶＬＤＫＲＲＧＲＤＰＥＭＧＧＫＰＲＲＫＮＰＱＥＧ
ＬＹＮＥＬＱＫＤＫＭＡＥＡＹＳＥＩＧＭＫＧＥＲＲＲＧＫＧＨＤＧＬＹＱＧＬＳＴＡＴ
ＫＤＴＹＤＡＬＨＭＱＡＬＰＰＲ（配列番号４１５）を含む、
請求項１～１３のいずれか一項に記載のマルチシストロン発現系。

【請求項１５】

請求項１～１４のいずれか一項に記載のマルチシストロン発現系を含み、任意選択的に、配列番号４２５、配列番号４２６、配列番号４２７、配列番号４２８、配列番号４２９、配列番号４３３、又は配列番号４３２のポリヌクレオチドを含む、発現ベクター。

【請求項１６】

請求項１～１４のいずれか一項に記載のマルチシストロン発現系又は請求項１５に記載の発現ベクターを含み、任意選択的に、免疫細胞を含み、任意選択的に、Ｔ細胞、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞、細胞傷害性Ｔリンパ球（ＣＴＬ）、制御性Ｔ細胞、ナチュラルキラーＴ（ＮＫＴ）細胞、骨髄細胞、マクロファージ、ヒト胚性幹細胞（ＥＳＣ）、ＥＳＣ由来細胞、多能性幹細胞、及び人工多能性幹細胞（ｉＰＳＣ）、並びにｉＰＳＣ由来細胞からなる群から選択され、任意選択的に、ＮＫ細胞である、単離細胞。

【請求項１７】

配列番号４２５、配列番号４２６、配列番号４２７、配列番号４２８、配列番号４２９、配列番号４３３、配列番号４３２、及び配列番号４３３からなる群から選択される核酸配列を含む、ポリヌクレオチド。

【請求項１８】

治療を必要とする対象を治療する方法であって、前記方法が、治療有効用量の請求項１６に記載の単離細胞又は請求項１７のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドのいずれかを投与することを含み、任意選択的に、前記対象が、がんを有し、任意選択的に、前記単離細胞が、前記対象に由来するか、又は前記対象に関して同種である、前記方法。

【請求項１９】

対象において腫瘍細胞に対する細胞媒介性免疫応答を刺激する方法であって、前記方法が、腫瘍を有する対象に、治療有効用量の請求項１６に記載の単離細胞又は請求項１７ポリヌクレオチドのいずれかを投与することを含み、任意選択的に、前記単離細胞が、前記

対象に由来するか、又は前記対象に関して同種である、前記方法。
【請求項２０】
操作された細胞を作製する方法であって、請求項１～１４のいずれか一項に記載のマルチシストロン発現系、請求項１５に記載の発現ベクター、又は請求項１７に記載のポリヌクレオチドを単離細胞に形質導入することを含む、前記方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０２２年４月２１日に出願された米国仮出願第６３／３３３，４８３号、２０２２年８月２日に出願された同第６３／３７０，２１９号、及び２０２３年１月２３日に出願された同第６３／４４０，６６８号の利益を主張し、これらの各々は、参照によりその全体が本明細書に組み入れられる。
【０００２】
配列表
本出願は、ＡＳＣＩＩ形式で電子的に提出された配列表を含み、その全体において、参照により本明細書により組み入れられる。当該ＡＳＣＩＩコピーは、２０ＸＸ年ＸＸＸＸに作成され、ＸＸＸ－ＸＸＸ＿ｓｅｑｕｅｎｃｅｌｉｓｔｉｎｇ．ｔｘｔと名付けられ、サイズは＃＃＃，＃＃＃バイトである。
【背景技術】
【０００３】
背景
細胞ベースの治療プラットフォームによって、様々な疾患を治療するための有望な手段が提供される。１つのそのような有望なプラットフォームは、がんの治療におけるＣＡＲ－Ｔベースの治療である。それらの見込みを仮定すると、細胞ベースの治療における改善が必要とされる。探索の活発な分野は、細胞ベースの治療を増強する、アーマリング（ａｒｍｏｒｉｎｇ）として言及されるプロセスである、エフェクター分子、例えばサイトカインなどを産生及び／又は分泌するための細胞ベースの治療を操作することである。例えば、非アーマリングＣＡＲ－Ｔ治療は、固形腫瘍において不十分な有効性を有し、アーマリングはがん免疫サイクル全体に影響を及ぼし、ＣＡＲ－Ｔの活性を強化することができる。しかし、未制御又は未調節アーマリング戦略は、治療に対してマイナスの影響、例えば対象におけるオフターゲット効果及び毒性などを有し得る。このように、細胞ベースの治療のアーマリングを制御及び調節する追加の方法、例えばペイロードエフェクター分子の産生及び／又は分泌を調節するなどが必要とされる。
【発明の概要】
【０００４】
概要
本明細書中で提供されるのは、一部の実施形態では、細胞ベースの治療の調節されたアーマリング、ペイロードエフェクター分子の調節された分泌などの、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）ベースの治療（例えば、ＮＫ　ＣＡＲ）を含む、細胞ベースの治療プラットフォームである。また、本明細書中で提供されるのは、一部の実施形態では、がん、例えば、卵巣がん、乳がん、結腸がん、肺がん、及び膵臓がんなどの標的治療のための調節されたアーマリングを含む、組み合わせ細胞ベースの免疫療法である。
【０００５】
本明細書中で提供される治療によって、しかし、アーマリングの全身毒性が限定され得る。例えば、本明細書中で提供される免疫療法は、腫瘍特異的で有効であり得る一方で、アーマリングに起因する全身毒性及び／又は他のオフターゲット効果を限定する。これらの治療は、関心対象のタンパク質、例えば、免疫調節エフェクター分子、特にＩＬ－１５などを、調節された様式で送達し、分泌動態、細胞状態の特異性、及び細胞又は組織の特異性の調節を含む。送達媒体の設計は、細胞ベースの治療、例えば、がん治療などにおけ

る全体的な機能を改善させるために最適化されており、限定されないが、膜切断部位、プロモーター、リンカー、シグナルペプチド、送達方法、免疫調節エフェクター分子の組み合わせ、調節、及び順番の最適化を含む。

【０００６】

送達媒体の設計はまた、キメラ抗原受容体（ａＣＡＲ及び阻害性ｉＣＡＲの両方を活性化する）及び膜切断可能なキメラタンパク質を含む、マルチシストロン系におけるＣＡＲベースの治療のための複数の構成要素の発現のために最適化される。

【０００７】

操作された核酸を含むマルチシストロン発現系であって、操作された核酸が、（Ａ）外因性ポリヌクレオチドであって、Ｎ末端からＣ末端に配向され、式：Ｓ－Ｃ－ＭＴ又はＭＴ－Ｃ－Ｓ、を有する膜切断可能なキメラタンパク質をコードし、式中、Ｓが分泌性エフェクター分子を含み、分泌性エフェクター分子がＩＬ－１５を含み、Ｃがプロテアーゼ切断部位を含み、ＭＴが細胞膜係留ドメインを含み、Ｓ－Ｃ－ＭＴ又はＭＴ－Ｃ－Ｓが、単一ポリペプチドとして発現されるように構成されている、外因性ポリヌクレオチドと、（Ｂ）阻害性キメラ抗原受容体（ｉＣＡＲ）をコードする外因性ポリヌクレオチドであって、ｉＣＡＲが、（ｉ）エンドムチン（ＥＭＣＮ）に特異的な抗原結合ドメイン、（ｉｉ）免疫応答を阻害する１つ以上の細胞内阻害性ドメイン、並びに（ｉｉｉ）シグナルペプチド、膜貫通ドメイン、ヒンジドメイン、スペーサー領域、１つ以上のペプチドリンカー、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される１つ以上のポリペプチドを含む、ｉＣＡＲをコードする外因性ポリヌクレオチドと、（Ｃ）二価活性化キメラ抗原受容体（ａＣＡＲ）をコードする外因性ポリヌクレオチドであって、ａＣＡＲが、（ｉ）ＦＬＴ３に特異的な抗原結合ドメイン、（ｉｉ）ＣＤ３３に特異的な抗原結合ドメイン、（ｉｉｉ）免疫応答を刺激する１つ以上の細胞内シグナル伝達ドメイン、並びに（ｉｖ）シグナルペプチド、膜貫通ドメイン、ヒンジドメイン、スペーサー領域、１つ以上のペプチドリンカー、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される１つ以上のポリペプチドを含む、二価ａＣＡＲをコードする外因性ポリヌクレオチドと、を含む、マルチシストロン発現系が本明細書に提供される。

【０００８】

一部の態様では、膜切断可能なキメラタンパク質、ｉＣＡＲ、及び二価ａＣＡＲの各々をコードする外因性ポリヌクレオチドが、２Ａリボソームスキッピングエレメントをコードするポリヌクレオチドリンカーによって一緒に連結されている。一部の態様では、２Ａリボソームスキッピングエレメントが、Ｔ２Ａリボソームスキッピングエレメント、Ｅ２Ａリボソームスキッピングエレメント、Ｐ２Ａリボソームスキッピングエレメント、Ｆ２Ａリボソームスキッピングエレメント、それらのリボソームスキッピングエレメント融合体、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。一部の態様では、リボソームスキッピングエレメント融合体が、Ｅ２Ａ／Ｔ２Ａリボソームスキッピングエレメントを含む。一部の態様では、Ｅ２Ａ／Ｔ２Ａリボソームスキッピングエレメントが、アミノ酸配列ＱＣＴＮＹＡＬＬＫＬＡＧＤＶＥＳＮＰＧＰＧＳＧＥＧＲＧＳＬＬＴＣＧＤＶＥＥＮＰＧＰ（配列番号２２１）を含む。一部の態様では、Ｅ２Ａ／Ｔ２Ａリボソームスキッピングエレメントが、配列ＣＡＧＴＧＴＡＣＣＡＡＣＴＡＣＧＣＣＣＴＧＣＴＧＡＡＡＣＴＧＧＣＣＧＧＣＧＡＣＧＴＧＧＡＡＴＣＴＡＡＴＣＣＴＧＧＡＣＣＴＧＧＡＴＣＴＧＧＣＧＡＧＧＧＡＣＧＣＧＧＧＡＧＴＣＴＡＣＴＧＡＣＧＴＧＴＧＧＡＧＡＣＧＴＧＧＡＧＧＡＡＡＡＣＣＣＴＧＧＡＣＣＴ（配列番号２２２）又は配列ＣＡＧＴＧＣＡＣＡＡＡＴＴＡＴＧＣＡＣＴＧＣＴＧＡＡＧＣＴＣＧＣＣＧＧＧＧＡＴＧＴＣＧＡＧＡＧＴＡＡＣＣＣＡＧＧＡＣＣＴＧＧＡＡＧＣＧＧＡＧＡＡＧＧＴＣＧＴＧＧＴＡＧＴＣＴＡＣＴＡＡＣＧＴＧＴＧＧＴＧＡＴＧＴＡＧＡＡＧＡＡＡＡＴＣＣＴＧＧＡＣＣＴ（配列番号２２３）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる。

【０００９】

一部の態様では、膜切断可能なキメラタンパク質、ｉＣＡＲ、及び二価ａＣＡＲが、５’から３’の方向に、（ｉ）膜切断可能なキメラタンパク質、（ｉｉ）二価ａＣＡＲ、及び

（ｉｉｉ）ｉＣＡＲの順番でコードされる。一部の態様では、膜切断可能なキメラタンパク質、ｉＣＡＲ、及び二価ａＣＡＲが、５’から３’の方向に、（ｉ）膜切断可能なキメラタンパク質、（ｉｉ）ｉＣＡＲ、及び（ｉｉｉ）二価ａＣＡＲの順番でコードされる。

【００１０】

一部の態様では、分泌性エフェクター分子は、シグナルペプチド又はシグナルアンカー配列を含む。一部の態様では、シグナルペプチドは、分泌性エフェクター分子にとって天然である天然シグナルペプチドを含む。一部の態様では、シグナルペプチドは、非天然シグナルペプチドを含むか、又はシグナルアンカー配列は、分泌性エフェクター分子にとって非天然である非天然シグナルアンカー配列を含む。一部の態様では、非天然シグナルペプチド又は非天然シグナルアンカー配列は、以下からなる群から選択される：ＩｇＥ、ＩＬ－１２、ＩＬ－２、最適化ＩＬ－２、トリプシオンゲン（ｔｒｙｐｓｉｏｎｇｅｎ）２、ガウシアルシフェラーゼ、ＣＤ５、ヒトＩｇＫＶＩＩ、マウスＩｇＫＶＩＩ、ＶＳＶ－Ｇ、プロラクチン、血清アルブミンプレタンパク質、アズロシジンプレタンパク質、オステオネクチン、ＣＤ３３、ＩＬ－６、ＩＬ－８、ＣＣＬ２、ＴＩＭＰ２、ＶＥＧＦＢ、オステオプロテゲリン、セルピンＥ１、ＧＲＯアルファ、ＣＸＣＬ１２、ＩＬ－２１、ＣＤ８、ＮＫＧ２Ｄ、ＴＮＦＲ２、ＧＭＣＳＦ、及びＧＭ－ＣＳＦＲａ。一部の態様では、非天然シグナルペプチドが、ＩｇＥシグナルペプチドを含む。一部の態様では、ＩｇＥシグナルペプチドが、アミノ酸配列ＭＤＷＴＷＩＬＦＬＶＡＡＡＴＲＶＨＳ（配列番号２２８）を含む。一部の態様では、ＩｇＥシグナルペプチドが、配列ＡＴＧＧＡＣＴＧＧＡＣＴＴＧＧＡＴＡＣＴＣＴＴＴＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＣＣＧＣＣＡＣＡＣＧＧＧＴＧＣＡＣＴＣＴ（配列番号２２９）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる。

【００１１】

一部の態様では、ＩＬ－１５が、アミノ酸配列ＮＷＶＮＶＩＳＤＬＫＫＩＥＤＬＩＱＳＭＨＩＤＡＴＬＹＴＥＳＤＶＨＰＳＣＫＶＴＡＭＫＣＦＬＬＥＬＱＶＩＳＬＥＳＧＤＡＳＩＨＤＴＶＥＮＬＩＩＬＡＮＮＳＬＳＳＮＧＮＶＴＥＳＧＣＫＥＣＥＥＬＥＥＫＮＩＫＥＦＬＱＳＦＶＨＩＶＱＭＦＩＮＴＳ（配列番号２２４）を含む。一部の態様では、ＩＬ－１５が、配列ＡＡＴＴＧＧＧＴＣＡＡＣＧＴＧＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＡＡＧＡＡＧＡＴＣＧＡＧＧＡＣＣＴＧＡＴＣＣＡＧＡＧＣＡＴＧＣＡＣＡＴＣＧＡＣＧＣＣＡＣＡＣＴＧＴＡＣＡＣＣＧＡＧＴＣＣＧＡＴＧＴＧＣＡＣＣＣＴＡＧＣＴＧＣＡＡＡＧＴＧＡＣＣＧＣＣＡＴＧＡＡＧＴＧＣＴＴＴＣＴＧＣＴＧＧＡＡＣＴＧＣＡＡＧＴＧＡＴＣＡＧＣＣＴＧＧＡＡＡＧＣＧＧＣＧＡＣＧＣＣＡＧＣＡＴＣＣＡＣＧＡＴＡＣＣＧＴＧＧＡＡＡＡＴＣＴＧＡＴＣＡＴＣＣＴＧＧＣＣＡＡＣＡＡＣＡＧＣＣＴＧＴＣＣＡＧＣＡＡＣＧＧＣＡＡＴＧＴＧＡＣＣＧＡＧＡＧＣＧＧＣＴＧＣＡＡＡＧＡＧＴＧＣＧＡＧＧＡＡＣＴＧＧＡＡＧＡＧＡＡＧＡＡＣＡＴＣＡＡＡＧＡＧＴＴＴＣＴＧＣＡＧＡＧＣＴＴＣＧＴＣＣＡＣＡＴＣＧＴＧＣＡＧＡＴＧＴＴＣＡＴＣＡＡＣＡＣＣＴＣＡ（配列番号２２５）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる。

【００１２】

一部の態様では、プロテアーゼ切断部位が、ＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧ、ＧＧＧＳＧＧＧＧＧＳＬＱ、ＧＧＳ、ＧＧＳＧＧＳ、ＧＧＳＧＧＳＧＧＳ、ＧＧＳＧＧＳＧＧＳＧＧＳ、ＧＧＳ、ＧＧＳＧＧＳＧＧＳＧＧＳＧＧＳ、ＧＧＧＳ、ＧＧＧＳＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ、ＧＳＴＳＧＳＧＫＰＧＳＧＥＧＳＴＫＧ、及びＥＡＡＡＫＥＡＡＡＫＥＡＡＡＫＥＡＡＡＫからなる群から任意選択的に選択されるＮ末端ペプチドリンカーを更に含む。一部の態様では、プロテアーゼ切断部位が、Ｎ末端ペプチドリンカーＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧ（配列番号２３０）を更に含む。

【００１３】

一部の態様では、プロテアーゼ切断部位が、ＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧ、ＧＧＧＳＧＧＧＧＧＳＬＱ、ＧＧＳ、ＧＧＳＧＧＳ、ＧＧＳＧＧＳＧＧＳ、ＧＧＳＧＧＳ

ＧＧＳ、ＧＧＳＧＧＳＧＧＳＧＧＳＧＧＳ、ＧＧＧＳ、ＧＧＧＳＧＧＧＳ、ＧＧＧＳＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳ、ＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳ、ＧＳＴＳＧＳＧＫＰＧＳＧＥＧＳＴＫＧ、及びＥＡＡＡＫＥＡＡＡＫＥＡＡＡＫＥＡＡＡＫからなる群から任意選択的に選択されるＣ末端ペプチドリンカーを更に含む。一部の態様では、プロテアーゼ切断部位が、Ｃ末端リンカーＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＳＬＱ（配列番号２３１）を更に含む。

【００１４】

一部の態様では、プロテアーゼ切断部位が、腫瘍壊死因子α変換酵素（ＴＡＣＥ）特異的切断部位を含む。一部の態様では、ＴＡＣＥ特異的切断部位が、アミノ酸配列ＶＴＰＥＰＩＦＳＬＩ（配列番号１９１）を含む。一部の態様では、ＴＡＣＥ特異的切断部位が、アミノ酸配列ＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＶＴＰＥＰＩＦＳＬＩＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＳＬＱ（配列番号２５０）を含む。一部の態様では、ＴＡＣＥ特異的切断部位が、配列ＴＣＡＧＧＣＧＧＣＧＧＴＧＧＴＡＧＴＧＧＡＧＧＣＧＧＡＧＧＣＴＣＡＧＧＣＧＴＧＡＣＣＣＴＧＡＧＣＣＴＡＴＣＴＴＣＡＧＣＣＴＧＡＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＴＴＣＣＧＧＡＧＧＴＧＧＣＧＧＴＴＣＣＧＧＣＧＧＡＧＧＡＴＣＴＣＴＴＣＡＡ（配列番号２５１）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる。

【００１５】

一部の態様では、細胞膜係留ドメインが、ＰＤＧＦＲ－ベータ、ＣＤ８、ＣＤ２８、ＣＤ３ゼータ鎖、ＣＤ４、４－１ＢＢ、ＯＸ４０、ＩＣＯＳ、ＣＴＬＡ－４、ＰＤ－１、ＬＡＧ－３、２Ｂ４、ＬＮＧＦＲ、ＮＫＧ２Ｄ、ＥｐｏＲ、ＴＮＦＲ２、Ｂ７－１、ＬＩＲ１、及びＢＴＬＡからなる群から選択される膜貫通ドメインを含む。一部の態様では、細胞膜係留ドメインが、Ｂ７－１膜貫通ドメインを含む。一部の態様では、Ｂ７－１膜貫通ドメインが、アミノ酸配列ＬＬＰＳＷＡＩＴＬＩＳＶＮＧＩＦＶＩＣＣＬＴＹＣＦＡＰＲＣＲＥＲＲＲＮＥＲＬＲＲＥＳＶＲＰＶ（配列番号２０４）を含む。一部の態様では、Ｂ７－１膜貫通ドメインが、配列ＴＴＧＣＴＧＣＣＴＡＧＣＴＧＧＧＣＣＡＴＣＡＣＡＣＴＧＡＴＣＴＣＣＧＴＧＡＡＣＧＧＣＡＴＣＴＴＣＧＴＧＡＴＣＴＧＣＴＧＣＣＴＧＡＣＣＴＡＣＴＧＣＴＴＣＧＣＣＣＣＴＡＧＡＴＧＣＡＧＡＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＧＡＡＡＣＧＡＧＣＧＧＣＴＧＡＧＡＡＧＡＧＡＡＡＧＣＧＴＧＣＧＧＣＣＴＧＴＧ（配列番号２５２）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる。

【００１６】

一部の態様では、Ｎ末端からＣ末端に配向された膜切断可能なキメラタンパク質が、式Ｓ－Ｃ－ＭＴを有する。一部の態様では、膜切断可能なキメラタンパク質が、アミノ酸配列ＭＤＷＴＷＩＬＦＬＶＡＡＡＴＲＶＨＳＮＷＶＮＶＩＳＤＬＫＫＩＥＤＬＩＱＳＭＨＩＤＡＴＬＹＴＥＳＤＶＨＰＳＣＫＶＴＡＭＫＣＦＬＬＥＬＱＶＩＳＬＥＳＧＤＡＳＩＨＤＴＶＥＮＬＩＩＬＡＮＮＳＬＳＳＮＧＮＶＴＥＳＧＣＫＥＣＥＥＬＥＥＫＮＩＫＥＦＬＱＳＦＶＨＩＶＱＭＦＩＮＴＳＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＶＴＰＥＰＩＦＳＬＩＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＳＬＱＬＬＰＳＷＡＩＴＬＩＳＶＮＧＩＦＶＩＣＣＬＴＹＣＦＡＰＲＣＲＥＲＲＲＮＥＲＬＲＲＥＳＶＲＰＶ（配列番号２２６）を含む。一部の態様では、膜切断可能なキメラタンパク質が、配列ＡＴＧＧＡＣＴＧＧＡＣＴＴＧＧＡＴＡＣＴＣＴＴＴＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＣＣＧＣＣＡＣＡＣＧＧＧＴＧＣＡＣＴＣＴＡＡＴＴＧＧＧＴＣＡＡＣＧＴＧＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＡＡＧＡＡＧＡＴＣＧＡＧＧＡＣＣＴＧＡＴＣＣＡＧＡＧＣＡＴＧＣＡＣＡＴＣＧＡＣＧＣＣＡＣＡＣＴＧＴＡＣＡＣＣＧＡＧＴＣＣＧＡＴＧＴＧＣＡＣＣＣＴＡＧＣＴＧＣＡＡＡＧＴＧＡＣＣＧＣＣＡＴＧＡＡＧＴＧＣＴＴＴＣＴＧＣＴＧＧＡＡＣＴＧＣＡＡＧＴＧＡＴＣＡＧＣＣＴＧＧＡＡＡＧＣＧＧＣＧＡＣＧＣＣＡＧＣＡＴＣＣＡＣＧＡＴＡＣＣＧＴＧＧＡＡＡＡＴＣＴＧＡＴＣＡＴＣＣＴＧＧＣＣＡＡＣＡＡＣＡＧＣＣＴＧＴＣＣＡＧＣＡＡＣＧＧＣＡＡＴＧＴＧＡＣＣＧＡＧＡＧＣＧＧＣＴＧＣＡＡＡＧＡＧＴＧＣＧＡＧＧＡＡＣＴＧＧＡＡＧＡＧＡＡＧＡＡＣＡＴＣＡＡＡＧＡＧＴＴＴＣＴＧＣＡＧＡＧＣＴＴＣＧＴＣＣＡＣＡＴＣＧＴＧＣＡＧＡＴＧＴＴＣＡ

ＴＣＡＡＣＡＣＣＴＣＡＴＣＡＧＧＣＧＧＣＧＧＴＧＧＴＡＧＴＧＧＡＧＧＣＧＧＡＧＧ
ＣＴＣＡＧＧＣＧＴＧＡＣＣＣＣＴＧＡＧＣＣＴＡＴＣＴＴＣＡＧＣＣＴＧＡＴＣＧＧＣ
ＧＧＡＧＧＴＴＣＣＧＧＡＧＧＴＧＧＣＧＧＴＴＣＣＧＧＣＧＧＡＧＧＡＴＣＴＣＴＴＣ
ＡＡＴＴＧＣＴＧＣＣＴＡＧＣＴＧＧＧＣＣＡＴＣＡＣＡＣＴＧＡＴＣＴＣＣＧＴＧＡＡ
ＣＧＧＣＡＴＣＴＴＣＧＴＧＡＴＣＴＧＣＴＧＣＣＴＧＡＣＣＴＡＣＴＧＣＴＴＣＧＣＣ
ＣＣＴＡＧＡＴＧＣＡＧＡＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＧＡＡＡＣＧＡＧＣＧＧＣＴＧＡＧＡＡ
ＧＡＧＡＡＡＧＣＧＴＧＣＧＧＣＣＴＧＴＧ（配列番号２２７）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる。

【００１７】

一部の態様では、ＥＭＣＮに特異的な抗原結合ドメインが、重鎖可変（ＶＨ）領域及び軽鎖可変（ＶＬ）領域を含み、ＥＭＣＮ－ＶＨが、ＲＹＤＭＨ（配列番号２９１）のアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域１（ＣＤＲ－Ｈ１）、ＶＩＷＧＮＧＮＴＨＹＨＳＡＬＫＳ（配列番号２９６）のアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域２（ＣＤＲ－Ｈ２）、及びＲＩＫＤ（配列番号２９８）のアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域３（ＣＤＲ－Ｈ３）を含み、ＥＭＣＮ－ＶＬが、ＫＳＳＱＳＬＶＡＳＤＥＮＴＹＬＮ（配列番号２９９）のアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域１（ＣＤＲ－Ｌ１）、ＱＶＳＫＬＤＳ（配列番号３００）のアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域２（ＣＤＲ－Ｌ２）、及びＬＱＧＩＨＬＰＷＴ（配列番号３０１）のアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域３（ＣＤＲ－Ｌ３）を含み、参照抗体のＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、ＣＤＲ－Ｈ３、ＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３のアミノ酸配列が、Ｋａｂａｔナンバリングスキームに基づいて定義される。一部の態様では、ＥＭＣＮ－ＶＨが、アミノ酸配列ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＲＹＤＭＨＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＳＶＩＷＧＮＧＮＴＨＹＨＳＡＬＫＳＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＴＬＲＩＫＤＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳ（配列番号３０２）を含み、ＥＭＣＮ－ＶＬが、アミノ酸配列ＤＶＶＭＴＱＳＰＬＳＬＰＶＴＬＧＱＰＡＳＩＳＣＫＳＳＱＳＬＶＡＳＤＥＮＴＹＬＮＷＦＱＱＲＰＧＱＳＰＲＲＬＩＹＱＶＳＫＬＤＳＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＫＩＳＲＶＥＡＥＤＶＧＶＹＹＣＬＱＧＩＨＬＰＷＴＦＧＱＧＴＫＬＥＩＫ（配列番号３１０）を含む。

【００１８】

一部の態様では、ＥＭＣＮ－ＶＨ及びＥＭＣＮ－ＶＬが、ペプチドリンカーによって分離される。一部の態様では、ＥＭＣＮに特異的な抗原結合ドメインが、構造ＶＨ－Ｌ－ＶＬ又はＶＬ－Ｌ－ＶＨを含み、式中、Ｌが、ペプチドリンカーである。一部の態様では、ペプチドリンカーが、アミノ酸配列ＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧ、ＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＳＬＱ、ＧＧＳ、ＧＧＳＧＧＳ、ＧＧＳＧＧＳＧＧＳ、ＧＧＳＧＧＳＧＧＳＧＧＳ、ＧＧＳＧＧＳＧＧＳＧＧＳ、ＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＳＧＧＧＳ、ＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳ、ＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳ、ＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ、ＧＳＴＳＧＳＧＫＰＧＳＧＥＧＳＴＫＧ、又はＥＡＡＡＫＥＡＡＡＫＥＡＡＡＫＥＡＡＡＫを含む。一部の態様では、ペプチドリンカーが、アミノ酸配列ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ（配列番号２４４）を含む。一部の態様では、ペプチドリンカーが、配列ＧＧＡＧＧＣＧＧＡＧＧＡＴＣＴＧＧＴＧＧＣＧＧＡＧＧＡＡＧＴＧＧＣＧＧＡＧＧＣＧＧＴＴＣＴ（配列番号２５３）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる。

【００１９】

一部の態様では、ＥＭＣＮに特異的な抗原結合ドメインが、構造ＶＨ－Ｌ－ＶＬを含み、アミノ酸配列ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＲＹＤＭＨＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＳＶＩＷＧＮＧＮＴＨＹＨＳＡＬＫＳＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＴＬＲＩＫＤＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＤＶＶＭＴＱＳＰＬＳＬＰＶＴＬＧＱＰＡＳＩＳＣＫＳＳＱＳＬＶＡＳＤＥＮＴＹＬＮＷＦＱＱＲＰＧＱＳＰＲＲＬＩＹＱＶＳＫＬＤＳＧＶＰＤＲ

ＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＫＩＳＲＶＥＡＥＤＶＧＶＹＹＣＬＱＧＩＨＬＰＷＴＦＧＱＧ
ＴＫＬＥＩＫ（配列番号３１１）を含む。一部の態様では、ＥＭＣＮに特異的な抗原結合
ドメインが、配列ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＴＧＡＡＴＣＴＧＧＣＧＧＡＧＧＡＣＴ
ＧＧＴＴＣＡＧＣＣＴＧＧＣＧＧＡＴＣＴＣＴＧＡＧＡＣＴＧＴＣＴＴＧＴＧＣＣＧＣＣ
ＡＧＣＧＧＣＴＴＣＡＣＣＴＴＣＡＧＣＡＧＡＴＡＣＧＡＴＡＴＧＣＡＣＴＧＧＧＴＣＣ
ＧＡＣＡＧＧＣＣＣＣＴＧＧＣＡＡＡＧＧＡＣＴＴＧＡＡＴＧＧＧＴＧＴＣＣＧＴＧＡＴ
ＣＴＧＧＧＧＣＡＡＣＧＧＣＡＡＣＡＣＡＣＡＣＴＡＣＣＡＣＡＧＣＧＣＣＣＴＧＡＡＧ
ＴＣＣＣＧＧＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡＡＣＡＧＣＡＡＧＡＡＣＡＣＣＣ
ＴＧＴＡＣＣＴＧＣＡＧＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＡＧＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＣＧＣ
ＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＡＣＣＣＴＧＡＧＡＡＴＣＡＡＧＧＡＴＴＧＧＧＧＣＣＡＧ
ＧＧＣＡＣＣＡＴＧＧＴＣＡＣＣＧＴＴＴＣＴＴＣＴＧＧＡＧＧＣＧＧＡＧＧＡＴＣＴＧ
ＧＴＧＧＣＧＧＡＧＧＡＡＧＴＧＧＣＧＧＡＧＧＣＧＧＴＴＣＴＧＡＣＧＴＧＧＴＣＡＴ
ＧＡＣＡＣＡＧＡＧＣＣＣＴＣＴＧＡＧＣＣＴＧＣＣＴＧＴＧＡＣＡＣＴＧＧＧＡＣＡＧ
ＣＣＴＧＣＣＡＧＣＡＴＣＡＧＣＴＧＣＡＡＧＴＣＴＡＧＣＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＴＧＧ
ＣＣＡＧＣＧＡＣＧＡＧＡＡＣＡＣＣＴＡＣＣＴＧＡＡＣＴＧＧＴＴＣＣＡＧＣＡＧＡＧ
ＧＣＣＣＧＧＡＣＡＧＴＣＴＣＣＴＡＧＡＣＧＧＣＴＧＡＴＣＴＡＣＣＡＧＧＴＧＴＣＣ
ＡＡＧＣＴＧＧＡＴＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＣＣＧＡＴＡＧＡＴＴＴＴＣＴＧＧＣＡＧＣＧ
ＧＣＴＣＴＧＧＣＡＣＣＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣＴＧＡＡＧＡＴＣＡＧＣＡＧＡＧＴＧＧＡ
ＡＧＣＣＧＡＧＧＡＣＧＴＧＧＧＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＴＧＣＡＡＧＧＣＡＴＣ
ＣＡＴＣＴＧＣＣＴＴＧＧＡＣＣＴＴＴＧＧＣＣＡＧＧＧＣＡＣＡＡＡＧＣＴＧＧＡＡＡ
ＴＣＡＡＧ（配列番号３１２）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる。

【００２０】

一部の態様では、細胞内阻害性ドメインが、ＬＩＲ１細胞内阻害性ドメインを含む。前記細胞内阻害性ドメインが、ＬＩＲ１細胞内阻害性ドメインを含み、任意選択的に、前記ＬＩＲ１細胞内阻害性ドメインが、アミノ酸配列ＬＲＨＲＲＱＧＫＨＷＴＳＴＱＲＫＡＤ
ＦＱＨＰＡＧＡＶＧＰＥＰＴＤＲＧＬＱＷＲＳＳＰＡＡＤＡＱＥＥＮＬＹＡＡＶＫＨＴＱ
ＰＥＤＧＶＥＭＤＴＲＳＰＨＤＥＤＰＱＡＶＴＹＡＥＶＫＨＳＲＰＲＲＥＭＡＳＰＰＳＰ
ＬＳＧＥＦＬＤＴＫＤＲＱＡＥＥＤＲＱＭＤＴＥＡＡＡＳＥＡＰＱＤＶＴＹＡＱＬＨＳＬ
ＴＬＲＲＥＡＴＥＰＰＰＳＱＥＧＰＳＰＡＶＰＳＩＹＡＴＬＡＩＨ（配列番号２８５）を含み、任意選択的に、前記ＬＩＲ１細胞内阻害性ドメインが、配列ＣＴＧＣＧＧＣＡＣＡ
ＧＡＡＧＧＣＡＧＧＧＣＡＡＧＣＡＣＴＧＧＡＣＡＡＧＣＡＣＣＣＡＧＡＧＡＡＡＧＧＣ
ＣＧＡＣＴＴＴＣＡＧＣＡＴＣＣＴＧＣＴＧＧＣＧＣＣＧＴＴＧＧＡＣＣＴＧＡＧＣＣＴＡ
ＣＡＧＡＴＡＧＡＧＧＡＣＴＧＣＡＧＴＧＧＣＧＧＴＣＴＡＧＣＣＣＴＧＣＣＧＣＴＧＡ
ＴＧＣＣＣＡＡＧＡＧＧＡＡＡＡＴＣＴＴＴＡＣＧＣＣＧＣＣＧＴＧＡＡＧＣＡＣＡＣ
ＣＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＡＴＧＧＣＧＴＧＧＡＡＡＴＧＧＡＣＡＣＣＡＧＡＴＣＴＣＣＣ
ＣＡＣＧＡＴＧＡＧＧＡＣＣＣＴＣＡＧＧＣＣＧＴＧＡＣＡＴＡＣＧＣＡＧＡＡＧＴＧＡ
ＡＧＣＡＣＴＣＣＡＧＡＣＣＴＣＧＧＡＧＡＧＡＧＡＴＧＧＣＡＡＧＣＣＣＴＣＣＡＴＣ
ＴＣＣＴＣＴＧＡＧＣＧＧＣＧＡＧＴＴＣＣＴＧＧＡＣＡＣＣＡＡＡＧＡＣＡＧＡＣＡＧ
ＧＣＣＧＡＡＧＡＧＧＡＣＡＧＡＣＡＧＡＴＧＧＡＴＡＣＣＧＡＡＧＣＣＧＣＣＧＣＴＴ
ＣＴＧＡＡＧＣＣＣＣＡＣＡＧＧＡＴＧＴＧＡＣＡＴＡＴＧＣＣＣＡＧＣＴＧＣＡＴＡＧ
ＣＣＴＧＡＣＡＣＴＧＣＧＧＡＧＡＧＡＡＧＣＣＡＣＡＧＡＧＣＣＴＣＣＡＣＣＴＴＣＴ
ＣＡＡＧＡＡＧＧＣＣＣＡＴＣＴＣＣＴＧＣＣＧＴＧＣＣＴＴＣＣＡＴＣＴＡＴＧＣＣＡ
ＣＴＣＴＧＧＣＣＡＴＴＣＡＣ（配列番号２８６）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる、請求項１～７のいずれか一項に記載のマルチシストロン発現系。一部の態様では、ＬＩＲ１細胞内阻害性ドメインが、配列ＣＴＧＣＧＧＣＡＣＡＧＡＡＧＧＣＡＧ
ＧＧＣＡＡＧＣＡＣＴＧＧＡＣＡＡＧＣＡＣＣＣＡＧＡＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＣＴＴＴＣ
ＡＧＣＡＴＣＣＴＧＣＴＧＧＣＧＣＣＧＴＴＧＧＡＣＣＴＧＡＧＣＣＴＡＣＡＧＡＴＡＧ
ＡＧＧＡＣＴＧＣＡＧＴＧＧＣＧＧＴＣＴＡＧＣＣＣＴＧＣＣＧＣＴＧＡＴＧＣＣＣＡＡ
ＧＡＧＧＡＡＡＡＴＣＴＴＴＡＣＧＣＣＧＣＣＧＴＧＡＡＧＣＡＣＡＣＣＣＡＧＣＣＴＧ
ＡＧＧＡＴＧＧＣＧＴＧＧＡＡＡＴＧＧＡＣＡＣＣＡＧＡＴＣＴＣＣＣＣＡＣＧＡＴＧＡ

ＧＧＡＣＣＣＴＣＡＧＧＣＣＧＴＧＡＣＡＴＡＣＧＣＡＧＡＡＧＴＧＡＡＧＣＡＣＴＣＣＡＧＡＣＣＴＣＧＧＡＧＡＧＡＧＡＴＧＧＣＡＡＧＣＣＣＴＣＣＡＴＣＴＣＣＴＣＴＧＡＧＣＧＧＣＧＡＧＴＴＣＣＴＧＧＡＣＡＣＣＡＡＡＧＡＣＡＧＡＣＡＧＧＣＣＧＡＡＧＡＧＧＡＣＡＧＡＣＡＧＡＴＧＧＡＴＡＣＣＧＡＡＧＣＣＧＣＣＧＣＴＴＣＴＧＡＡＧＣＣＣＣＡＣＡＧＧＡＴＧＴＧＡＣＡＴＡＴＧＣＣＣＡＧＣＴＧＣＡＴＡＧＣＣＴＧＡＣＡＣＴＧＣＧＧＡＧＡＧＡＡＧＣＣＡＣＡＧＡＧＣＣＴＣＣＡＣＣＴＴＣＴＣＡＡＧＡＡＧＧＣＣＣＡＴＣＴＣＣＴＧＣＣＧＴＧＣＣＴＴＣＣＡＴＣＴＡＴＧＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＣＡＴＴＣＡＣ（配列番号２８６）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる。

【００２１】

一部の態様では、シグナルペプチドが、ｉＣＡＲ中に存在する。一部の態様では、ｉＣＡＲのシグナルペプチドが、天然シグナルペプチド天然又は非天然シグナルペプチドを含み、任意選択的に、非天然シグナルペプチド又は非天然シグナルアンカー配列が、ＩｇＥ、ＩＬ－１２、ＩＬ－２、最適化ＩＬ－２、トリプシオンゲン（ｔｒｙｐｓｉｏｎｇｅｎ）２、ガウシアルシフェラーゼ、ＣＤ５、ヒトＩｇＫＶＩＩ、マウスＩｇＫＶＩＩ、ＶＳＶ－Ｇ、プロラクチン、血清アルブミンプレタンパク質、アズロシジンプレタンパク質、オステオネクチン、ＣＤ３３、ＩＬ－６、ＩＬ－８、ＣＣＬ２、ＴＩＭＰ２、ＶＥＧＦＢ、オステオプロテゲリン、セルピンＥ１、ＧＲＯアルファ、ＣＸＣＬ１２、ＩＬ－２１、ＣＤ８、ＮＫＧ２Ｄ、ＴＮＦＲ２、及びＧＭＣＳＦからなる群から選択される。一部の態様では、ｉＣＡＲのシグナルペプチドが、ＣＤ８シグナルペプチドを含む。一部の態様では、ＣＤ８シグナルペプチドが、アミノ酸配列ＭＡＬＰＶＴＡＬＬＬＰＬＡＬＬＬＨＡＡＲＰ（配列番号１３７）を含む。一部の態様では、ＣＤ８シグナルペプチドが、配列ＡＴＧＧＣＴＣＴＧＣＣＣＧＴＧＡＣＡＧＣＴＴＴＧＣＴＧＣＴＧＣＣＴＴＴＧＧＣＡＣＴＧＣＴＧＣＴＧＣＡＴＧＣＴＧＣＴＡＧＡＣＣＡ（配列番号４１６）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる。

【００２２】

一部の態様では、ヒンジドメインが、含むｉＣＡＲ中に存在する。一部の態様では、ｉＣＡＲのヒンジドメインが、ヒトＩｇ（免疫グロブリン）ヒンジ、ＩｇＧ４ヒンジ、ＩｇＧ２ヒンジ、ＣＤ８ａヒンジ、又はＩｇＤヒンジ、ＫＩＲ２ＤＳ２ヒンジ、ＬＮＧＦＲヒンジ、ＬＩＲ１ヒンジ、ＰＤＧＦＲ－ベータ細胞外リンカー、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。一部の態様では、ｉＣＡＲのヒンジドメインが、ＬＩＲ１ヒンジを含む。一部の態様では、ＬＩＲ１ヒンジが、アミノ酸配列ＨＰＳＤＰＬＥＬＶＶＳＧＰＳＧＧＰＳＳＰＴＴＧＰＴＳＴＳＧＰＥＤＱＰＬＴＰＴＧＳＤＰＱＳＧＬＧＲＨＬＧＶ（配列番号４１７）を含む。一部の態様では、ＬＩＲ１ヒンジが、配列ＣＡＣＣＣＡＴＣＣＧＡＴＣＣＴＣＴＣＧＡＧＣＴＧＧＴＧＧＴＴＴＣＴＧＧＡＣＣＴＴＣＴＧＧＣＧＧＣＣＣＴＡＧＣＡＧＣＣＣＴＡＣＡＡＣＡＧＧＡＣＣＴＡＣＡＡＧＣＡＣＡＡＧＣＧＧＣＣＣＴＧＡＧＧＡＣＣＡＡＣＣＴＣＴＧＡＣＡＣＣＡＡＣＡＧＧＣＡＧＣＧＡＴＣＣＴＣＡＧＴＣＴＧＧＡＣＴＧＧＧＧＡＧＡＣＡＴＣＴＧＧＧＣＧＴＴ（配列番号４１８）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる。一部の態様では、ｉＣＡＲのヒンジドメインが、ＣＤ８ヒンジを含む。一部の態様では、ＣＤ８ヒンジが、アミノ酸配列ＴＴＴＰＡＰＲＰＰＴＰＡＰＴＩＡＬＱＰＬＳＬＲＰＥＡＣＲＰＡＡＧＧＡＶＨＴＲＧＬＤＦＡＣＤ（配列番号２７１）を含む。一部の態様では、ＣＤ８ヒンジが、配列ＡＣＡＡＣＡＡＣＡＣＣＣＧＣＡＣＣＴＣＧＧＣＣＴＣＣＡＡＣＴＣＣＡＧＣＴＣＣＡＡＣＡＡＴＴＧＣＡＣＴＧＣＡＡＣＣＣＣＴＧＡＧＴＣＴＧＡＧＧＣＣＣＧＡＧＧＣＣＴＧＴＡＧＧＣＣＡＧＣＡＧＣＴＧＧＣＧＧＡＧＣＴＧＴＴＣＡＣＡＣＴＡＧＡＧＧＣＣＴＧＧＡＣＴＴＴＧＣＣＴＧＴＧＡＣ（配列番号２８３）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる。

【００２３】

一部の態様では、ｉＣＡＲの膜貫通ドメインが存在する。一部の態様では、ｉＣＡＲの膜貫通ドメインが、ＰＤＧＦＲ－ベータ、ＣＤ８、ＣＤ２８、ＣＤ３ゼータ鎖、ＣＤ４、４－１ＢＢ、ＯＸ４０、ＩＣＯＳ、ＣＴＬＡ－４、ＰＤ－１、ＬＡＧ－３、２Ｂ４、ＬＮＧＦＲ、ＮＫＧ２Ｄ、ＥｐｏＲ、ＴＮＦＲ２、Ｂ７－１、ＬＩＲ１、及びＢＴＬＡからな

る群から選択される膜貫通ドメインを含む。一部の態様では、ｉＣＡＲの膜貫通ドメインが、ＬＩＲ１膜貫通ドメインを含む。一部の態様では、ＬＩＲ１膜貫通ドメインが、アミノ酸配列ＶＩＧＩＬＶＡＶＩＬＬＬＬＬＬＬＬＦＬＩ（配列番号２５９）を含む。一部の態様では、ＬＩＲ１膜貫通ドメインが、配列ＧＴＧＡＴＣＧＧＣＡＴＴＣＴＧＧＴＣＧＣＣＧＴＧＡＴＣＣＴＧＣＴＣＣＴＧＴＴＧＣＴＣＣＴＧＣＴＧＣＴＴＣＴＧＴＴＣＣＴＧＡＴＣ（配列番号２６０）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる。

【００２４】

一部の態様では、ｉＣＡＲが、アミノ酸配列

ＭＡＬＰＶＴＡＬＬＬＰＬＡＬＬＬＨＡＡＲＰＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲ
ＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＲＹＤＭＨＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＳＶＩＷＧＮＧＮＴＨＹ
ＨＳＡＬＫＳＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＴＬＲＩ
ＫＤＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＤＶＶＭＴＱＳＰＬＳＬＰ
ＶＴＬＧＱＰＡＳＩＳＣＫＳＳＱＳＬＶＡＳＤＥＮＴＹＬＮＷＦＱＱＲＰＧＱＳＰＲＲＬ
ＩＹＱＶＳＫＬＤＳＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＫＩＳＲＶＥＡＥＤＶＧＶＹＹ
ＣＬＱＧＩＨＬＰＷＴＦＧＱＧＴＫＬＥＩＫＨＰＳＤＰＬＥＬＶＶＳＧＰＳＧＧＰＳＳＰ
ＴＴＧＰＴＳＴＳＧＰＥＤＱＰＬＴＰＴＧＳＤＰＱＳＧＬＧＲＨＬＧＶＶＩＧＩＬＶＡＶ
ＩＬＬＬＬＬＬＬＬＬＦＬＩＬＲＨＲＲＱＧＫＨＷＴＳＴＱＲＫＡＤＦＱＨＰＡＧＡＶＧ
ＰＥＰＴＤＲＧＬＱＷＲＳＳＰＡＡＤＡＱＥＥＮＬＹＡＡＶＫＨＴＱＰＥＤＧＶＥＭＤＴ
ＲＳＰＨＤＥＤＰＱＡＶＴＹＡＥＶＫＨＳＲＰＲＲＥＭＡＳＰＰＳＰＬＳＧＥＦＬＤＴＫ
ＤＲＱＡＥＥＤＲＱＭＤＴＥＡＡＡＳＥＡＰＱＤＶＴＹＡＱＬＨＳＬＴＬＲＲＥＡＴＥＰ
ＰＰＳＱＥＧＰＳＰＡＶＰＳＩＹＡＴＬＡＩＨ（配列番号４３０）、又は
ＭＡＬＰＶＴＡＬＬＬＰＬＡＬＬＬＨＡＡＲＰＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲ
ＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＲＹＤＭＨＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＳＶＩＷＧＮＧＮＴＨＹ
ＨＳＡＬＫＳＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＴＬＲＩ
ＫＤＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＤＶＶＭＴＱＳＰＬＳＬＰ
ＶＴＬＧＱＰＡＳＩＳＣＫＳＳＱＳＬＶＡＳＤＥＮＴＹＬＮＷＦＱＱＲＰＧＱＳＰＲＲＬ
ＩＹＱＶＳＫＬＤＳＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＫＩＳＲＶＥＡＥＤＶＧＶＹＹ
ＣＬＱＧＩＨＬＰＷＴＦＧＱＧＴＫＬＥＩＫｎｇａａＨＰＳＤＰＬＥＬＶＶＳＧＰＳＧＧ
ＰＳＳＰＴＴＧＰＴＳＴＳＧＰＥＤＱＰＬＴＰＴＧＳＤＰＱＳＧＬＧＲＨＬＧＶＶＩＧＩ
ＬＶＡＶＩＬＬＬＬＬＬＬＬＦＬＩＬＲＨＲＲＱＧＫＨＷＴＳＴＱＲＫＡＤＦＱＨＰＡ
ＧＡＶＧＰＥＰＴＤＲＧＬＱＷＲＳＳＰＡＡＤＡＱＥＥＮＬＹＡＡＶＫＨＴＱＰＥＤＧＶ
ＥＭＤＴＲＳＰＨＤＥＤＰＱＡＶＴＹＡＥＶＫＨＳＲＰＲＲＥＭＡＳＰＰＳＰＬＳＧＥＦ
ＬＤＴＫＤＲＱＡＥＥＤＲＱＭＤＴＥＡＡＡＳＥＡＰＱＤＶＴＹＡＱＬＨＳＬＴＬＲＲＥ
ＡＴＥＰＰＰＳＱＥＧＰＳＰＡＶＰＳＩＹＡＴＬＡＩＨ（配列番号４１９）を含む。

【００２５】

一部の態様では、ｉＣＡＲが、配列ＡＴＧＧＣＴＣＴＧＣＣＣＧＴＧＡＣＡＧＣＴＴＴ
ＧＣＴＧＣＴＧＣＣＴＴＴＧＧＣＡＣＴＧＣＴＧＣＴＧＣＡＴＧＣＴＧＣＴＡＧＡＣＣＡ
ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＴＧＡＡＴＣＴＧＧＣＧＧＡＧＧＡＣＴＧＧＴＴＣＡＧＣ
ＣＴＧＧＣＧＧＡＴＣＴＣＴＧＡＧＡＣＴＧＴＣＴＴＧＴＧＣＣＧＣＣＡＧＣＧＧＣＴＴ
ＣＡＣＣＴＴＣＡＧＣＡＧＡＴＡＣＧＡＴＡＴＧＣＡＣＴＧＧＧＴＣＣＧＡＣＡＧＧＣＣ
ＣＣＴＧＧＣＡＡＡＧＧＡＣＴＴＧＡＡＴＧＧＧＴＧＴＣＣＧＴＧＡＴＣＴＧＧＧＧＣＡ
ＡＣＧＧＣＡＡＣＡＣＡＣＡＣＴＡＣＣＡＣＡＧＣＧＣＣＣＴＧＡＡＧＴＣＣＣＧＧＴＴ
ＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡＡＣＡＧＣＡＡＧＡＡＣＡＣＣＣＴＧＴＡＣＣＴＧ
ＣＡＧＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＡＧＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴ
ＡＣＴＧＣＡＣＣＣＴＧＡＧＡＡＴＣＡＡＧＧＡＴＴＧＧＧＧＣＣＡＧＧＧＣＡＣＣＡＴ
ＧＧＴＣＡＣＣＧＴＴＴＣＴＴＣＴＧＧＡＧＧＣＧＧＡＧＧＡＴＣＴＧＧＴＧＧＣＧＧＡ
ＧＧＡＡＧＴＧＧＣＧＧＡＧＧＣＧＧＴＴＣＴＧＡＣＧＴＧＧＴＣＡＴＧＡＣＡＣＡＧＡ
ＧＣＣＣＴＣＴＧＡＧＣＣＴＧＣＣＴＧＴＧＡＣＡＣＴＧＧＧＡＣＡＧＣＣＴＧＣＣＡＧ
ＣＡＴＣＡＧＣＴＧＣＡＡＧＴＣＴＡＧＣＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＴＧＧＣＣＡＧＣＧＡＣ
ＧＡＧＡＡＣＡＣＣＴＡＣＣＴＧＡＡＣＴＧＧＴＴＣＣＡＧＣＡＧＡＧＧＣＣＣＧＧＡＣ

AGTCTCCTAGACGGCTGATCTACCAGGTGTCCAAGCTGGA
TAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCGGCTCTGGC
ACCGACTTCACCCTGAAGATCAGCAGAGTGGAAGCCGAGG
ACGTGGGCGTGTACTACTGTCTGCAAGGCATCCATCTGCC
TTGGACCTTTGGCCAGGGCACAAAGCTGGAAATCAAGAAT
GGCGCTGCACACCCATCCGATCCTCTCGAGCTGGTGGTTT
CTGGACCTTTCTGGCGGCCCTAGCAGCCCTACAACAGGACC
TACAAGCACAAGCGGCCCTGAGGACCAACCTCTGACACCA
ACAGGCAGCGATCCTCAGTCTGGACTGGGGAGACATCTGG
GCGTTGTGATCGGCATTCTGGTCGCCGTGATCCTGCTCCT
GTTGCTCCTGCTGCTTCTGTTCCTGATCCTGCGGCACAGA
AGGCAGGGCAAGCACTGGACAAGCACCCAGAGAAAGGCCG
ACTTTCAGCATCCTGCTGGCGCCGTTGGACCTGAGCCTAC
AGATAGAGGACTGCAGTGGCGGTCTAGCCCTGCCGCTGAT
GCCCAAGAGGAAAATCTTTACGCCGCCGTGAAGCACACCC
AGCCTGAGGATGGCGTGGAAATGGACACCAGATCTCCCCA
CGATGAGGACCCTCAGGCCGTGACATACGCAGAAGTGAAG
CACTCCAGACCTCGGAGAGAGATGGCAAGCCCTCCATCTC
CTCTGAGCGGCGAGTTCCTGGACACCAAAGACAGACAGGC
CGAAGAGGACAGACAGATGGATACCGAAGCCGCCGCTTCT
GAAGCCCCACAGGATGTGACATATGCCCAGCTGCATAGCC
TGACACTGCGGAGAAGAAGCCACAGAGCCTCCACCTTCTCA
AGAAGGCCCATCTCCTGCCGTGCCTTCCATCTATGCCACT
CTGGCCATTCAC（配列番号４２０）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる。

【００２６】

一部の態様では、ｉＣＡＲが、アミノ酸配列

MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLR
LSCAASGFTFSRYDMHWVRQAPGKGLEWVSVIWGNGNTHY
HSALKSRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLRI
KDWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDVVMTQSPLSLP
VTLGQPASISCKSSQSLVASDENTYLNWFQQRPGQSPRRL
IYQVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYY
CLQGIHLPWTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIALQPL
SLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDVIGILVAVILLLLLL
LLLFLILRHRRQGKHWTSTQRKADFQHPAGAVGPEPTDRG
LQWRSSPAADAQEENLYAAVKHTQPEDGVEMDTRSPHDED
PQAVTYAEVKHSRPRREMASPPSPLSGEFLDTKDRQAEED
RQMDTEAAASEAPQDVTYAQLHSLTLRREATEPPPSQEGP
SPAVPSIYATLAIH（配列番号４３１）、又は

MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLR
LSCAASGFTFSRYDMHWVRQAPGKGLEWVSVIWGNGNTHY
HSALKSRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLRI
KDWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDVVMTQSPLSLP
VTLGQPASISCKSSQSLVASDENTYLNWFQQRPGQSPRRL
IYQVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYY
CLQGIHLPWTFGQGTKLEIKngaaTTTPAPRPPTPAPTIA
LQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDVIGILVAVILL
LLLLLLLFLILRHRRQGKHWTSTQRKADFQHPAGAVGPEP
TDRGLQWRSSPAADAQEENLYAAVKHTQPEDGVEMDTRSP

ＨＤＥＤＰＱＡＶＴＹＡＥＶＫＨＳＲＰＲＲＥＭＡＳＰＰＳＰＬＳＧＥＦＬＤＴＫＤＲＱ
ＡＥＥＤＲＱＭＤＴＥＡＡＡＳＥＡＰＱＤＶＴＹＡＱＬＨＳＬＴＬＲＲＥＡＴＥＰＰＰＳ
ＱＥＧＰＳＰＡＶＰＳＩＹＡＴＬＡＩＨ（配列番号４２１）を含む。

【００２７】

一部の態様では、ｉＣＡＲが、配列ＡＴＧＧＣＴＣＴＧＣＣＣＧＴＧＡＣＡＧＣＴＴＴ
ＧＣＴＧＣＴＧＣＣＴＴＴＧＧＣＡＣＴＧＣＴＧＣＴＧＣＡＴＧＣＴＧＣＴＡＧＡＣＣＡ
ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＴＧＡＡＴＣＴＧＧＣＧＧＡＧＧＡＣＴＧＧＴＴＣＡＧＣ
ＣＴＧＧＣＧＧＡＴＣＴＣＴＧＡＧＡＣＴＧＴＣＴＴＧＴＧＣＣＧＣＣＡＧＣＧＧＣＴＴ
ＣＡＣＣＴＴＣＡＧＣＡＧＡＴＡＣＧＡＴＡＴＧＣＡＣＴＧＧＧＴＣＣＧＡＣＡＧＧＣＣ
ＣＣＴＧＧＣＡＡＡＧＧＡＣＴＴＧＡＡＴＧＧＧＴＧＴＣＣＧＴＧＡＴＣＴＧＧＧＧＣＡ
ＡＣＧＧＣＡＡＣＡＣＡＣＴＡＣＣＡＣＡＧＣＧＣＣＣＴＧＡＡＧＴＣＣＣＧＧＴＴ
ＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡＡＣＡＧＣＡＡＧＡＡＣＡＣＣＣＴＧＴＡＣＣＴＧ
ＣＡＧＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＡＧＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴ
ＡＣＴＧＣＡＣＣＣＴＧＡＧＡＡＴＣＡＡＧＧＡＴＴＧＧＧＧＣＣＡＧＧＧＣＡＣＣＡＴ
ＧＧＴＣＡＣＣＧＴＴＴＣＴＴＣＴＧＧＡＧＧＣＧＧＡＧＧＡＴＣＴＧＧＴＧＧＣＧＧＡ
ＧＧＡＡＧＴＧＧＣＧＧＡＧＧＣＧＧＴＴＣＴＧＡＣＧＴＧＧＴＣＡＴＧＡＣＡＣＡＧＡ
ＧＣＣＣＴＣＴＧＡＧＣＣＴＧＣＣＴＧＴＧＡＣＡＣＴＧＧＧＡＣＡＧＣＣＴＧＣＣＡＧ
ＣＡＴＣＡＧＣＴＧＣＡＡＧＴＣＴＡＧＣＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＴＧＧＣＣＡＧＣＧＡＣ
ＧＡＧＡＡＣＡＣＣＴＡＣＣＴＧＡＡＣＴＧＧＴＴＣＣＡＧＣＡＧＡＧＧＣＣＣＧＧＡＣ
ＡＧＴＣＴＣＣＴＡＧＡＣＧＧＣＴＧＡＴＣＴＡＣＣＡＧＧＴＧＴＣＣＡＡＧＣＴＧＧＡ
ＴＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＣＣＧＡＴＡＧＡＴＴＴＴＣＴＧＧＣＡＧＣＧＧＣＴＣＴＧＧＣ
ＡＣＣＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣＴＧＡＡＧＡＴＣＡＧＣＡＧＡＧＴＧＧＡＡＧＣＣＧＡＧＧ
ＡＣＧＴＧＧＧＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＴＧＣＡＡＧＧＣＡＴＣＣＡＴＣＴＧＣＣ
ＴＴＧＧＡＣＣＴＴＴＧＧＣＣＡＧＧＧＣＡＣＡＡＡＧＣＴＧＧＡＡＡＴＣＡＡＧＡＡＴ
ＧＧＣＧＣＴＧＣＡＡＣＡＡＣＡＡＣＡＣＣＣＧＣＡＣＣＴＣＧＧＣＣＴＣＣＡＡＣＴＣ
ＣＡＧＣＴＣＣＡＡＣＡＡＴＴＧＣＡＣＴＧＣＡＡＣＣＣＣＴＧＡＧＴＣＴＧＡＧＧＣＣ
ＣＧＡＧＧＣＣＴＧＴＡＧＧＣＣＡＧＣＡＧＣＴＧＧＣＧＧＡＧＣＴＧＴＴＣＡＣＡＣＴ
ＡＧＡＧＧＣＣＴＧＧＡＣＴＴＴＧＣＣＴＧＴＧＡＣＧＴＧＡＴＣＧＧＣＡＴＴＣＴＧＧ
ＴＣＧＣＣＧＴＧＡＴＣＣＴＧＣＴＣＣＴＧＴＴＧＣＴＣＣＴＧＣＴＧＣＴＴＣＴＧＴＴ
ＣＣＴＧＡＴＣＣＴＧＣＧＧＣＡＣＡＧＡＡＧＧＣＡＧＧＧＣＡＡＧＣＡＣＴＧＧＡＣＡ
ＡＧＣＡＣＣＣＡＧＡＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＣＴＴＴＣＡＧＣＡＴＣＣＴＧＣＴＧＧＣＧ
ＣＣＧＴＴＧＧＡＣＣＴＧＡＧＣＣＴＡＣＡＧＡＴＡＧＡＧＧＡＣＴＧＣＡＧＴＧＧＣＧ
ＧＴＣＴＡＧＣＣＣＴＧＣＣＧＣＴＧＡＴＧＣＣＣＡＡＧＡＧＧＧＡＡＡＡＴＣＴＴＴＡＣ
ＧＣＣＧＣＣＧＴＧＡＡＧＣＡＣＡＣＣＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＡＴＧＧＣＧＴＧＧＡＡＡ
ＴＧＧＡＣＡＣＣＡＧＡＴＣＴＣＣＣＣＡＣＧＡＴＧＡＧＧＡＣＣＣＴＣＡＧＧＣＣＧＴ
ＧＡＣＡＴＡＣＧＣＡＧＡＡＧＴＧＡＡＧＣＡＣＴＣＣＡＧＡＣＣＴＣＧＧＡＧＡＧＡＧ
ＡＴＧＧＣＡＡＧＣＣＣＴＣＣＡＴＣＴＣＣＴＣＴＧＡＧＣＧＧＣＧＡＧＴＴＣＣＴＧＧ
ＡＣＡＣＣＡＡＡＧＡＣＡＧＡＣＡＧＧＣＣＧＡＡＧＡＧＧＡＣＡＧＡＣＡＧＡＴＧＧＡ
ＴＡＣＣＧＡＡＧＣＣＧＣＣＧＣＴＴＣＴＧＡＡＧＣＣＣＣＡＣＡＧＧＡＴＧＴＧＡＣＡ
ＴＡＴＧＣＣＣＡＧＣＴＧＣＡＴＡＧＣＣＴＧＡＣＡＣＴＧＣＧＧＡＧＡＧＡＡＧＣＣＡ
ＣＡＧＡＧＣＣＴＣＣＡＣＣＴＴＣＴＣＡＡＧＡＡＧＧＣＣＣＡＴＣＴＣＣＴＧＣＣＧＴ
ＧＣＣＴＴＣＣＡＴＣＴＡＴＧＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＣＡＴＴＣＡＣ（配列番号４２２）
を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる。

【００２８】

一部の態様では、ＦＬＴ３に特異的な抗原結合ドメインが、重鎖可変（ＶＨ）領域及び軽鎖可変（ＶＬ）領域を含み、ＦＬＴ３－ＶＨが、ＧＧＴＦＳＳＹＡＩＳ（配列番号３６０）のアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域１（ＣＤＲ－Ｈ１）、ＧＩＩＰＩＦＧＴＡＮＹＡＱＫＦＱＧ（配列番号３６１）のアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域２（ＣＤＲ－Ｈ２）、及びＦＡＬＦＧＦＲＥＱＡＦＤＩ（配列番号３６２）のアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域３（ＣＤＲ－Ｈ３）を含み、ＦＬＴ３－ＶＬが、ＲＡＳＱＳＩ

ＳＳＹＬＮ（配列番号３６３）のアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域１（ＣＤＲ－Ｌ１）、ＡＡＳＳＬＱＳ（配列番号３６４）のアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域２（ＣＤＲ－Ｌ２）、及びＱＱＳＹＳＴＰＦＴ（配列番号３６５）のアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域３（ＣＤＲ－Ｌ３）を含み、参照抗体のＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、ＣＤＲ－Ｈ３、ＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３のアミノ酸配列が、Ｋａｂａｔナンバリングスキームに基づいて定義される。一部の態様では、ＦＬＴ３－ＶＨが、アミノ酸配列ＥＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＧＴＦＳＳＹＡＩＳＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＧＩＩＰＩＦＧＴＡＮＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＴＡＤＫＳＴＳＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＴＦＡＬＦＧＦＲＥＱＡＦＤＩＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ（配列番号３１５）を含み、ＦＬＴ３－ＶＬが、アミノ酸配列ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＩＳＳＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＳＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＬＡＴＹＹＣＱＱＳＹＳＴＰＦＴＦＧＰＧＴＫＶＤＩＫ（配列番号３１６）を含む。

【００２９】

一部の態様では、ＣＤ３３に特異的な抗原結合ドメインが、重鎖可変（ＶＨ）領域及び軽鎖可変（ＶＬ）領域を含み、ＣＤ３３－ＶＨが、ＤＹＮＭＨ（配列番号４０２）のアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域１（ＣＤＲ－Ｈ１）、ＹＩＹＰＹＮＧＧＴＧＹＮＱＫＦＫＳＫＡ（配列番号４０３）のアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域２（ＣＤＲ－Ｈ２）、及びＧＲＰＡＭＤＹＷＧＱ（配列番号４０４）のアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域３（ＣＤＲ－Ｈ３）を含み、ＣＤ３３－ＶＬが、ＲＡＳＥＳＶＤＮＹＧＩＳＦＭＮ（配列番号４０５）のアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域１（ＣＤＲ－Ｌ１）、ＡＡＳＮＱＧＳ（配列番号４０６）のアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域２（ＣＤＲ－Ｌ２）、及びＱＱＳＫＥＶＰＷＴ（配列番号４０７）のアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域３（ＣＤＲ－Ｌ３）を含み、参照抗体のＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、ＣＤＲ－Ｈ３、ＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３のアミノ酸配列が、Ｋａｂａｔナンバリングスキームに基づいて定義される。一部の態様では、ＣＤ３３－ＶＨが、アミノ酸配列ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＤＹＮＭＨＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＩＧＹＩＹＰＹＮＧＧＴＧＹＮＱＫＦＫＳＫＡＴＩＴＡＤＥＳＴＮＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＲＰＡＭＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号３２９）を含み、ＣＤ３３－ＶＬが、アミノ酸配列ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＥＳＶＤＮＹＧＩＳＦＭＮＷＦＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＮＱＧＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＳＫＥＶＰＷＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫ（配列番号３３０）を含む。

【００３０】

一部の態様では、ＦＬＴ３－ＶＨ、ＦＬＴ３－ＶＬ、ＣＤ３３－ＶＨ、及びＣＤ３３－ＶＬが、ペプチドリンカーによって分離される。一部の態様では、ａＣＡＲ抗原結合ドメインが、構造（ＦＬＴ３－ＶＨ）－Ｌ１－（ＣＤ３３－ＶＨ）－Ｌ２－（ＣＤ３３－ＶＬ）－Ｌ３－（ＦＬＴ３－ＶＬ）を含み、式中、Ｌ１、Ｌ２、及びＬ３が、それぞれ、第１のペプチドリンカー、第２のペプチドリンカー、及び第３のペプチドリンカーである。一部の態様では、Ｌ１、Ｌ２、及び／又はＬ３が、各々独立して、ＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧ、ＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＳＬＱ、ＧＧＳ、ＧＧＳＧＧＳ、ＧＧＳＧＧＳＧＧＳ、ＧＧＳＧＧＳＧＧＳＧＧＳ、ＧＧＳＧＧＳＧＧＳＧＧＳＧＧＳ、ＧＧＧＳ、ＧＧＧＳＧＧＧＳ、ＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳ、ＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳ、ＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ、ＧＳＴＳＧＳＧＫＰＧＳＧＥＧＳＴＫＧ、及びＥＡＡＡＫＥＡＡＡＫＥＡＡＡＫＥＡＡＡＫからなる群から選択される。一部の態様では、Ｌ１ペプチドリンカーが、アミノ酸配列ＧＧＧＧＳ（配列番号２４２）又はＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ（配列番号２４３）である。一部の態様では、Ｌ１ペプチドリンカーＧＧＧＧＳ（配列番号２４２）が、配列ＧＧＣＧＧＣＧＧＴＧＧＣＴＣＴ（配列番号２５４）を含むポリヌクレ

オチド配列によってコードされるか、又はＬ１ペプチドリンカーＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ（配列番号２４３）が、配列ＧＧＡＧＧＣＧＧＡＧＧＡＴＣＴＧＧＴＧＧＴＧＧＴＧＧＡＴＣＴ（配列番号２５６）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる。一部の態様では、Ｌ２ペプチドリンカーが、アミノ酸配列ＧＳＴＳＧＳＧＫＰＧＳＧＥＧＳＴＫＧ（配列番号２４７）である。一部の態様では、Ｌ２ペプチドリンカーが、配列ＧＧＣＴＣＴＡＣＡＴＣＴＧＧＣＴＣＴＧＧＣＡＡＡＣＣＴＧＧＡＡＧＣＧＧＣＧＡＧＧＧＡＴＣＴＡＣＣＡＡＧＧＧＣ（配列番号２４９）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる。一部の態様では、Ｌ２ペプチドリンカーが、アミノ酸配列ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ（配列番号２４３）である。一部の態様では、Ｌ２ペプチドリンカーが、配列ＧＧＴＧＧＣＧＧＡＧＧＡＡＧＴＧＧＣＧＧＣＧＧＡＧＧＣＴＣＴ（配列番号２５７）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる。一部の態様では、Ｌ３ペプチドリンカーが、アミノ酸配列ＧＧＧＧＳ（配列番号２４２）又はＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ（配列番号２４３）である。一部の態様では、Ｌ３ペプチドリンカーＧＧＧＧＳ（配列番号２４２）が、配列ＧＧＴＧＧＣＧＧＣＧＧＡＴＣＣ（配列番号２５５）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされるか、又はＬ３ペプチドリンカーＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ（配列番号２４３）が、配列ＧＧＣＧＧＴＧＧＣＧＧＡＴＣＴＧＧＣＧＧＡＧＧＴＧＧＣＡＧＴ（配列番号２５８）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる。

【００３１】

一部の態様では、免疫応答を刺激するａＣＡＲ細胞内シグナル伝達ドメインが、ＣＤ３ゼータ、ＦｃＲガンマ、ＦｃＲベータ、ＣＤ３ガンマ、ＣＤ３デルタ、ＣＤ３イプシロン、ＣＤ５、ＣＤ２２、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＣＤ２７８、ＦｃεＲＩ、ＤＡＰ１０、ＤＡＰ１２、ＣＤ６６ｄ、ＣＤ９７、ＣＤ２、ＩＣＯＳ、ＣＤ２７、ＣＤ１５４、ＣＤ８、ＯＸ４０、４－１ＢＢ、ＣＤ２８、ＺＡＰ４０、ＣＤ３０、ＧＩＴＲ、ＨＶＥＭ、ＤＡＰ１０、ＤＡＰ１２、ＭｙＤ８８、２Ｂ４、ＣＤ４０、ＰＤ－１、ＬＦＡ－１、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、Ｂ７－Ｈ３、ＭＨＣクラスＩ分子、ＴＮＦ受容体タンパク質、免疫グロブリン様タンパク質、サイトカイン受容体、インテグリン、ＳＬＡＭタンパク質、活性化ＮＫ細胞受容体、ＢＴＬＡ、Ｔｏｌｌリガンド受容体、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、（ＣＤ１１ａ／ＣＤ１８）、ＢＡＦＦＲ、ＫＩＲＤＳ２、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０（ＫＬＲＦ１）、ＮＫｐ４４、ＮＫｐ３０、ＮＫｐ４６、ＣＤ１９、ＣＤ４、ＩＬ２Ｒベータ、ＩＬ２Ｒガンマ、ＩＬ７Ｒアルファ、ＩＴＧＡ４、ＶＬＡｌ、ＣＤ４９ａ、ＩＴＧＡ４、ＩＡ４、ＣＤ４９Ｄ、ＩＴＧＡ６、ＶＬＡ－６、ＣＤ４９ｆ、ＩＴＧＡＤ　ＣＤ１１ｄ、ＩＴＧＡＥ　ＣＤ１０３、ＩＴＧＡＬ　ＣＤ１１ａ、ＩＴＧＡＭ　ＣＤ１１ｂ、ＩＴＧＡＸ　ＣＤ１１ｃ、ＩＴＧＢ１、ＣＤ２９、ＩＴＧＢ２、ＣＤ１８、ＩＴＧＢ７、ＮＫＧ２Ｄ、ＴＮＦＲ２、ＴＲＡＮＣＥ／ＲＡＮＫＬ、ＤＮＡＭ１（ＣＤ２２６）、ＳＬＡＭＦ４（ＣＤ２４４、２Ｂ４）、ＣＤ８４、ＣＤ９６（Ｔａｃｔｉｌｅ）、ＣＥＡＣＡＭ１、ＣＲＴＡＭ、Ｌｙ９（ＣＤ２２９）、ＣＤ１６０（ＢＹ５５）、ＰＳＧＬ１、ＣＤ１００（ＳＥＭＡ４Ｄ）、ＣＤ６９、ＳＬＡＭＦ６（ＮＴＢ－Ａ、Ｌｙ１０８）、ＳＬＡＭ（ＳＬＡＭＦ１、ＣＤ１５０、ＩＰＯ－３）、ＢＬＡＭＥ（ＳＬＡＭＦ８）、ＳＥＬＰＬＧ（ＣＤ１６２）、ＬＴＢＲ、ＬＡＴ、ＧＡＤＳ、ＳＬＰ－７６、ＰＡＧ／Ｃｂｐ、ＣＤ１９ａ、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。一部の態様では、免疫応答を刺激するａＣＡＲ細胞内シグナル伝達ドメインが、ＣＤ２８共刺激ドメイン及びＣＤ３ζシグナル伝達ドメインを含む。一部の態様では、ＣＤ２８共刺激ドメインが、アミノ酸配列ＲＳＫＲＳＲＬＬＨＳＤＹＭＮＭＴＰＲＲＰＧＰＴＲＫＨＹＱＰＹＡＰＰＲＤＦＡＡＹＲＳ（配列番号２８７）を含む。一部の態様では、ＣＤ２８共刺激ドメインが、配列ＡＧＡＡＧＣＡＡＧＣＧＧＡＧＣＡＧＡＣＴＧＣＴＧＣＡＣＡＧＣＧＡＣＴＡＣＡＴＧＡＡＣＡＴＧＡＣＣＣＣＴＡＧＡＣＧＧＣＣＣＧＧＡＣＣＴＡＣＣＡＧＡＡＡＧＣＡＣＴＡＣＣＡＧＣＣＴＴＡＣＧＣＴＣＣＴＣＣＴＡＧＡＧＡＴＴＴＣＧＣＣＧＣＣＴＡＣＣＧＧＴＣＣ（配列番号２８８）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる。一部の態様では、ＣＤ３ζシグナル伝達ドメインが、アミノ酸配列ＲＶＫＦＳＲＳＡＤＡＰＡＹＫＱＧＱＮＱＬＹＮＥＬＮＬＧＲＲＥＥＹＤＶＬＤＫＲＲＧＲＤＰＥＭＧＧＫＰＲＲＫＮＰＱＥＧ

ＬＹＮＥＬＱＫＤＫＭＡＥＡＹＳＥＩＧＭＫＧＥＲＲＲＧＫＧＨＤＧＬＹＱＧＬＳＴＡＴＫＤＴＹＤＡＬＨＭＱＡＬＰＰＲ（配列番号２８９）を含む。一部の態様では、ＣＤ３ζシグナル伝達ドメインが、ＡＧＡＧＴＧＡＡＧＴＴＣＡＧＣＡＧＧＡＧＣＧＣＡＧＡＣＧＣＣＣＣＣＧＣＧＴＡＣＡＡＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＡＡＣＣＡＧＣＴＣＴＡＴＡＡＣＧＡＧＣＴＣＡＡＴＣＴＡＧＧＡＣＧＡＡＧＡＧＡＧＧＡＧＴＡＣＧＡＴＧＴＴＴＴＧＧＡＣＡＡＧＡＧＡＣＧＴＧＧＣＣＧＧＧＡＣＣＣＴＧＡＧＡＴＧＧＧＧＧＧＡＡＡＧＣＣＧＡＧＡＡＧＧＡＡＧＡＡＣＣＣＴＣＡＧＧＡＡＧＧＣＣＴＧＴＡＣＡＡＴＧＡＡＣＴＧＣＡＧＡＡＡＧＡＴＡＡＧＡＴＧＧＣＧＧＡＧＧＣＣＴＡＣＡＧＴＧＡＧＡＴＴＧＧＧＡＴＧＡＡＡＧＧＣＧＡＧＣＧＣＣＧＧＡＧＧＧＧＣＡＡＧＧＧＧＣＡＣＧＡＴＧＧＣＣＴＴＴＡＣＣＡＧＧＧＴＣＴＣＡＧＴＡＣＡＧＣＣＡＣＣＡＡＧＧＡＣＡＣＣＴＡＣＧＡＣＧＣＣＣＴＴＣＡＣＡＴＧＣＡＧＧＣＣＣＴＧＣＣＣＣＣＴＣＧＣ（配列番号２９０）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる。

【００３２】

一部の態様では、ａＣＡＲのヒンジドメインが存在する。一部の態様では、ａＣＡＲのヒンジドメインが、ヒトＩｇ（免疫グロブリン）ヒンジ、ＩｇＧ４ヒンジ、ＩｇＧ２ヒンジ、ＣＤ８ａヒンジ、又はＩｇＤヒンジ、ＫＩＲ２ＤＳ２ヒンジ、ＬＮＧＦＲヒンジ、ＬＩＲ１ヒンジ、ＰＤＧＦＲ－ベータ細胞外リンカー、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。一部の態様では、ａＣＡＲのヒンジドメインが、ＣＤ８ヒンジを含む。一部の態様では、ＣＤ８ヒンジが、アミノ酸配列ＡＬＳＮＳＩＭＹＦＳＨＦＶＰＶＦＬＰＡＫＰＴＴＴＰＡＰＲＰＰＴＰＡＰＴＩＡＳＱＰＬＳＬＲＰＥＡＣＲＰＡＡＧＧＡＶＨＴＲＧＬＤＦＡＣＤ（配列番号２７２）を含む。一部の態様では、ＣＤ８ヒンジが、配列ＧＣＣＣＴＧＡＧＣＡＡＣＡＧＣＡＴＣＡＴＧＴＡＣＴＴＣＡＧＣＣＡＣＴＴＣＧＴＧＣＣＣＧＴＧＴＴＴＣＴＧＣＣＣＧＣＣＡＡＧＣＣＴＡＣＡＡＣＡＡＣＣＣＣＴＧＣＴＣＣＴＡＧＡＣＣＡＣＣＴＡＣＡＣＣＡＧＣＴＣＣＴＡＣＡＡＴＣＧＣＣＡＧＣＣＡＧＣＣＴＣＴＧＴＣＴＣＴＧＡＧＧＣＣＣＧＡＡＧＣＴＴＧＴＡＧＡＣＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＣＧＧＡＧＣＣＧＴＧＣＡＴＡＣＡＡＧＡＧＧＡＣＴＧＧＡＴＴＴＴＧＣＣＴＧＣＧＡＣ（配列番号２８４）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる。

【００３３】

一部の態様では、ａＣＡＲの膜貫通ドメインが存在する。一部の態様では、ａＣＡＲの膜貫通ドメインが、ヒトＩｇ（免疫グロブリン）ヒンジ、ＩｇＧ４ヒンジ、ＩｇＧ２ヒンジ、ＣＤ８ａヒンジ、又はＩｇＤヒンジ、ＫＩＲ２ＤＳ２ヒンジ、ＬＮＧＦＲヒンジ、ＬＩＲ１ヒンジ、ＰＤＧＦＲ－ベータ細胞外リンカー、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。一部の態様では、ａＣＡＲの膜貫通ドメインが、ＣＤ８ヒンジを含む。一部の態様では、ＣＤ８膜貫通が、アミノ酸配列ＩＹＩＷＡＰＬＡＧＴＣＧＶＬＬＬＳＬＶＩＴＬＹＣＮＨＲ（配列番号２０６）を含む。一部の態様では、ＣＤ８膜貫通が、配列ＡＴＣＴＡＴＡＴＣＴＧＧＧＣＣＣＣＴＣＴＧＧＣＴＧＧＣＡＣＡＴＧＣＧＧＡＧＴＴＣＴＧＣＴＧＣＴＣＡＧＣＣＴＧＧＴＣＡＴＣＡＣＣＣＴＧＴＡＣＴＧＣＡＡＣＣＡＣＡＧＡ（配列番号２６１）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる。

【００３４】

一部の態様では、ａＣＡＲのａＣＡＲシグナルペプチドが存在する。一部の態様では、ａＣＡＲのシグナルペプチドが、ＩｇＥ、ＩＬ－１２、ＩＬ－２、最適化ＩＬ－２、トリプシオンゲン（ｔｒｙｐｓｉｏｎｇｅｎ）２、ガウシアルシフェラーゼ、ＣＤ５、ヒトＩｇＫＶＩＩ、マウスＩｇＫＶＩＩ、ＶＳＶ－Ｇ、プロラクチン、血清アルブミンプレタンパク質、アズロシジンプレタンパク質、オステオネクチン、ＣＤ３３、ＩＬ－６、ＩＬ－８、ＣＣＬ２、ＴＩＭＰ２、ＶＥＧＦＢ、オステオプロテゲリン、セルピンＥ１、ＧＲＯアルファ、ＣＸＣＬ１２、ＩＬ－２１、ＣＤ８、ＮＫＧ２Ｄ、ＴＮＦＲ２、ＧＭＣＳＦ、及びＧＭ－ＣＳＦＲａからなる群から選択される。一部の態様では、ａＣＡＲのシグナルペプチドが、ＧＭ－ＣＳＦＲａシグナルペプチドを含む。一部の態様では、ＧＭ－ＣＳＦＲａシグナルペプチドが、アミノ酸配列ＭＬＬＬＶＴＳＬＬＬＣＥＬＰＨＰＡＦＬＬＩＰ（配列番号４２３）を含む。一部の態様では、ＧＭ－ＣＳＦＲａシグナルペプチドが、配

列ＡＴＧＣＴＧＣＴＧＣＴＧＧＴＴＡＣＡＴＣＴＣＴＧＣＴＧＣＴＧＴＧＣＧＡＧＣＴＧＣＣＣＣＡＴＣＣＴＧＣＣＴＴＴＣＴＧＣＴＴＡＴＴＣＣＴ（配列番号４２４）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる。

【００３５】

一部の態様では、ａＣＡＲが、アミノ酸配列ＭＬＬＬＶＴＳＬＬＬＣＥＬＰＨＰＡＦＬＬＩＰＥＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＧＴＦＳＳＹＡＩＳＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＧＩＩＰＩＦＧＴＡＮＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＴＡＤＫＳＴＳＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＴＦＡＬＦＧＦＲＥＱＡＦＤＩＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳＧＧＧＧＳＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＤＹＮＭＨＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＩＧＹＩＹＰＹＮＧＧＴＧＹＮＱＫＦＫＳＫＡＴＩＴＡＤＥＳＴＮＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＲＰＡＭＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＧＳＴＳＧＳＧＫＰＧＳＧＥＧＳＴＫＧＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＥＳＶＤＮＹＧＩＳＦＭＮＷＦＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＮＱＧＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＳＫＥＶＰＷＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＧＧＧＧＳＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＩＳＳＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＳＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＬＡＴＹＹＣＱＱＳＹＳＴＰＦＴＦＧＰＧＴＫＶＤＩＫＡＬＳＮＳＩＭＹＦＳＨＦＶＰＶＦＬＰＡＫＰＴＴＴＰＡＰＲＰＰＴＰＡＰＴＩＡＳＱＰＬＳＬＲＰＥＡＣＲＰＡＡＧＧＡＶＨＴＲＧＬＤＦＡＣＤＩＹＩＷＡＰＬＡＧＴＣＧＶＬＬＬＳＬＶＩＴＬＹＣＮＨＲＲＳＫＲＳＲＬＬＨＳＤＹＭＮＭＴＰＲＲＰＧＰＴＲＫＨＹＱＰＹＡＰＰＲＤＦＡＡＹＲＳＲＶＫＦＳＲＳＡＤＡＰＡＹＫＱＧＱＮＱＬＹＮＥＬＮＬＧＲＲＥＥＹＤＶＬＤＫＲＲＧＲＤＰＥＭＧＧＫＰＲＲＫＮＰＱＥＧＬＹＮＥＬＱＫＤＫＭＡＥＡＹＳＥＩＧＭＫＧＥＲＲＲＧＫＧＨＤＧＬＹＱＧＬＳＴＡＴＫＤＴＹＤＡＬＨＭＱＡＬＰＰＲ（配列番号４１４）を含む。

【００３６】

一部の態様では、ａＣＡＲが、アミノ酸配列ＭＬＬＬＶＴＳＬＬＬＣＥＬＰＨＰＡＦＬＬＩＰＥＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＧＴＦＳＳＹＡＩＳＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＧＩＩＰＩＦＧＴＡＮＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＴＡＤＫＳＴＳＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＴＦＡＬＦＧＦＲＥＱＡＦＤＩＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＤＹＮＭＨＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＩＧＹＩＹＰＹＮＧＧＴＧＹＮＱＫＦＫＳＫＡＴＩＴＡＤＥＳＴＮＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＲＰＡＭＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＥＳＶＤＮＹＧＩＳＦＭＮＷＦＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＮＱＧＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＳＫＥＶＰＷＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＩＳＳＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＳＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＬＡＴＹＹＣＱＱＳＹＳＴＰＦＴＦＧＰＧＴＫＶＤＩＫＡＬＳＮＳＩＭＹＦＳＨＦＶＰＶＦＬＰＡＫＰＴＴＴＰＡＰＲＰＰＴＰＡＰＴＩＡＳＱＰＬＳＬＲＰＥＡＣＲＰＡＡＧＧＡＶＨＴＲＧＬＤＦＡＣＤＩＹＩＷＡＰＬＡＧＴＣＧＶＬＬＬＳＬＶＩＴＬＹＣＮＨＲＲＳＫＲＳＲＬＬＨＳＤＹＭＮＭＴＰＲＲＰＧＰＴＲＫＨＹＱＰＹＡＰＰＲＤＦＡＡＹＲＳＲＶＫＦＳＲＳＡＤＡＰＡＹＫＱＧＱＮＱＬＹＮＥＬＮＬＧＲＲＥＥＹＤＶＬＤＫＲＲＧＲＤＰＥＭＧＧＫＰＲＲＫＮＰＱＥＧＬＹＮＥＬＱＫＤＫＭＡＥＡＹＳＥＩＧＭＫＧＥＲＲＲＧＫＧＨＤＧＬＹＱＧＬＳＴＡＴＫＤＴＹＤＡＬＨＭＱＡＬＰＰＲ（配列番号４１５）を含む。

【００３７】

また、本明細書に提供されるマルチシストロン発現系のいずれかを含む発現ベクターが本明細書に提供される。一部の態様では、発現ベクターが、配列番号４２５、配列番号４２６、配列番号４２７、配列番号４２８、配列番号４３３、配列番号４３２、又は配列番号４２９のポリヌクレオチドを含む。

【００３８】
また、本明細書に提供されるマルチシストロン発現系のいずれか、又は本明細書に提供される発現ベクターのいずれかを含む単離細胞も本明細書に提供される。一部の態様では、細胞が、免疫細胞を含む。一部の態様では、細胞が、Ｔ細胞、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞、細胞傷害性Ｔリンパ球（ＣＴＬ）、制御性Ｔ細胞、ナチュラルキラーＴ（ＮＫＴ）細胞、骨髄細胞、マクロファージ、ヒト胚性幹細胞（ＥＳＣ）、ＥＳＣ由来細胞、多能性幹細胞、及び人工多能性幹細胞（ｉＰＳＣ）、並びにｉＰＳＣ由来細胞からなる群から選択される。一部の態様では、細胞が、ＮＫ細胞である。
【００３９】
また、配列番号４２５、配列番号４２６、配列番号４２７、配列番号４２８、配列番号４３３、配列番号４３２、又は配列番号４２９の核酸配列を含むポリヌクレオチドも本明細書に提供される。
【００４０】
また、配列番号４２５の核酸配列を含むポリヌクレオチドも本明細書に提供される。
【００４１】
また、配列番号４２６の核酸配列を含むポリヌクレオチドも本明細書に提供される。
【００４２】
また、配列番号４２７の核酸配列を含むポリヌクレオチドも本明細書に提供される。
【００４３】
また、配列番号４２８の核酸配列を含むポリヌクレオチドも本明細書に提供される。
【００４４】
また、配列番号４２９の核酸配列を含むポリヌクレオチドも本明細書に提供される。
【００４５】
また、配列番号４３２の核酸配列を含むポリヌクレオチドも本明細書に提供される。
【００４６】
また、配列番号４３３の核酸配列を含むポリヌクレオチドも本明細書に提供される。
【００４７】
治療を必要とする対象を治療する方法であって、治療有効用量の本明細書において提供される単離細胞のいずれか、又は本明細書において提供される細胞のいずれかを投与することを含む、方法もまた、本明細書において提供される。
【００４８】
がんを有する対象を治療する方法であって、治療有効用量の本明細書において提供される単離細胞のいずれか、又は本明細書において提供されるポリヌクレオチドのいずれかを対象に投与することを含む、方法もまた、本明細書において提供される。
【００４９】
対象において腫瘍細胞に対する細胞媒介性免疫応答を刺激する方法であって、腫瘍を有する対象に、治療有効用量の本明細書において提供される単離細胞のいずれかの単離細胞のいずれか、又は本明細書において提供されるポリヌクレオチドのいずれかを投与することを含む、方法もまた、本明細書において提供される。一部の態様では、単離細胞が、対象から由来する。一部の態様では、単離細胞が、対象に関して同種である。
【００５０】
操作された細胞を作製する方法であって、本明細書において提供されるマルチシストロン発現系のいずれか、本明細書において提供される発現ベクターのいずれか、又は本明細書において提供される発現ベクターのいずれかを、単離細胞に形質導入することを含む、方法もまた、本明細書において提供される。
【図面の簡単な説明】
【００５１】
【図１】ＦＬＴ３　ＯＲ　ＣＤ３３　ＮＯＴ　ＥＭＣＮ論理ゲート化ＣＡＲ－ＮＫ細胞系全体の構成要素及び構成を例証する概略図を提供する。
【図２】ＦＬＴ３　ＯＲ　ＣＤ３３　ＮＯＴ　ＥＭＣＮ論理ゲート化ＣＡＲ－ＮＫ細胞系

の最適化で評価された構成要素を例証する概略図を提供する。
【図３】フローサイトメトリーによってｉＣＡＲ及びａＣＡＲ発現を評価するためのゲーティング戦略を示す。
【図４】示される一連のＲｅｔｒｏＶｅｃ構築物についての１５日目のａＣＡＲ及びｉＣＡＲ発現を示す。
【図５】示される一連の自己不活化（ＳＩＮ）γ－レトロウイルスＳＩＮｖｅｃ構築物についての１５日目のａＣＡＲ及びｉＣＡＲ発現を示す。
【図６】示される一連のＲｅｔｒｏＶｅｃ構築物についての１５日目の膜結合ＩＬ－１５発現の代表的なフローサイトメトリープロットを示す。
【図７】示される一連のＳＩＮｖｅｃ構築物についての１５日目の膜結合ＩＬ－１５発現の代表的なフローサイトメトリープロットを示す。
【図８】示される一連のＲｅｔｒｏＶｅｃ及びＳＩＮｖｅｃ構築物についてのａＣＡＲ、ｉＣＡＲ発現、及び膜結合ＩＬ－１５の第１の一連の比較を示す。
【図９】示される一連のＲｅｔｒｏＶｅｃ及びＳＩＮｖｅｃ構築物についてのａＣＡＲ、ｉＣＡＲ発現、及び膜結合ＩＬ－１５の第２の一連の比較を示す。
【図１０】示される一連のＲｅｔｒｏＶｅｃ及びＳＩＮｖｅｃ構築物についてのａＣＡＲ、ｉＣＡＲ発現、及び膜結合ＩＬ－１５の第３の一連の比較を示す。
【図１１】示される一連のＲｅｔｒｏＶｅｃ及びＳＩＮｖｅｃ構築物についてＭＦＩによって評価された際の１５日目のａＣＡＲ及びｉＣＡＲ発現の概要を示す。
【図１２】評価された様々な構成要素及び構成についての発現考慮事項の一般的な概要を示す。
【図１３】ＦＬＴ３／ＣＤ３３を発現する標的細胞株（ＡＭＬ細胞株ＭＶ４－１１）、及びＬＩＲ１　ＩＣＤを使用した構築物に対してＮＯＴゲート標的抗原ＥＭＣＮ（ＭＶ４－１１＋ＥＭＣＮ）も発現するように操作された標的細胞株に対する総細胞傷害性を示し、両方、ａＣＡＲからｉＣＡＲ構成（上パネル）及びｉＣＡＲからａＣＡＲ構成（下パネル）の順番の構築物についてのものである。
【図１４】ＦＬＴ３／ＣＤ３３を発現する標的細胞株（ＡＭＬ細胞株ＭＶ４－１１）、及びＬＩＲ１　ＩＣＤを使用した構築物に対してＮＯＴゲート標的抗原ＥＭＣＮ（ＭＶ４－１１＋ＥＭＣＮ）も発現するように操作された標的細胞株に対する正規化された細胞傷害性を示す。
【図１５】ａＣＡＲからｉＣＡＲ構成の順番の構築物についての、ＦＬＴ３／ＣＤ３３を発現する標的細胞株（ＡＭＬ細胞株ＭＶ４－１１）、及びＬＩＲ１　ＩＣＤを使用した構築物に対して示されるエフェクター：標的比でＮＯＴゲート標的抗原ＥＭＣＮ（ＭＶ４－１１＋ＥＭＣＮ）も発現するように操作された標的細胞株に対する１７日目の総細胞傷害性を示す。
【図１６】ＦＬＴ３／ＣＤ３３を発現する標的細胞株（ＡＭＬ細胞株ＭＶ４－１１）、及びＬＩＲ１　ＩＣＤを使用した構築物に対して示されるエフェクター：標的比でＮＯＴゲート標的抗原ＥＭＣＮ（ＭＶ４－１１＋ＥＭＣＮ）も発現するように操作された標的細胞株に対する１０日目の正規化された細胞傷害性を示し、両方、ａＣＡＲからｉＣＡＲ構成（上パネル）及びｉＣＡＲからａＣＡＲ構成（下パネル）の順番の構築物についてのものである。
【図１７】本明細書に説明される膜切断可能な系の概略図を例証し、それにおいて、所望のペイロードが、プロテアーゼ切断部位がペイロードと膜係留ドメインの間に挿入されるキメラタンパク質として発現される。左パネルは、膜貫通構造を使用した膜切断可能な系の概略図を例証する（例えば、キメラタンパク質は膜貫通ドメインを含む）。右パネルは、膜会合構造を使用した膜切断可能な系の概略図を例証する（例えば、キメラタンパク質は、細胞膜との会合を可能にする翻訳後修飾タグを含む）。
【図１８】ＩＬ－１５の調節された分泌のための代表的な膜切断可能な系を例証し、それにおいて、ＩＬ－１５は、ＩＬ－１５ペイロードと膜係留ドメインの間に挿入されたＴＡＣＥによる切断が可能な切断部位を有するキメラタンパク質として発現される。左パネル

は、Ｉ型膜貫通ドメイン、例えば、ＰＤＧＦＲ－ベータ及びＣＤ８などの使用を通じたＩ型膜貫通構造（例えば、Ｓ－Ｃ－ＭＴ）を例証する。右パネルは、ＩＩ型膜貫通ドメイン、例えば、ＮＫＧ２Ｄ及びＴＮＦＲ２などの使用を通したＩＩ型膜貫通構造（例えば、ＭＴ－Ｃ－Ｓ）である。

【図１９】二価ＦＬＴ３　ＯＲ　ＣＤ３３　ａＣＡＲ又は単一特異性ａＣＡＲのいずれかをコードする示された構築物の構成要素及びそれらの順番を示す。

【図２０】二価ＦＬＴ３　ＯＲ　ＣＤ３３　ＣＡＲ－ＮＫ細胞及び単一特異性ＣＡＲ－ＮＫ細胞についてのＭＶ４－１１マウス腫瘍モデルにおける生存曲線を示す。

【図２１】二価ＦＬＴ３　ＯＲ　ＣＤ３３　ＣＡＲ－ＮＫ細胞及び単一特異性ＣＡＲ－ＮＫ細胞についてのＭＶ４－１１マウス腫瘍モデルにおける代表的な腫瘍撮像を示す。

【図２２】ａＣＡＲ及びｉＣＡＲの様々なタグ付き及びタグなしの組み合わせを例証する。

【図２３】タグ付き及びタグなしのＣＡＲを評価するために使用される「ウイルスなし」対照の代表的なフローサイトメトリープロットを示す。

【図２４】８日目のタグなし構築物ＳＢ０７４０１及びＳＢ０７４０５の代表的なフローサイトメトリープロットを示す。

【図２５】８日目のｉＣＡＲタグのみの構築物ＳＢ０６４６７の代表的なフローサイトメトリープロットを示す。

【図２６】ループ６（上パネル）又はループ４（下パネル）リンカーのいずれかを有する示された構築物についてのＣＤ３３／ＥＭＣＮ二重陽性細胞のパーセンテージの概要を示す。

【図２７】ループ４リンカーを有する示された構築物についてのＣＤ３３、ＦＬＴ３、及びＥＭＣＮ　ＣＡＲの各々の発現の概要を示す。

【図２８】ループ６リンカーを有する示された構築物についてのＣＤ３３、ＦＬＴ３、及びＥＭＣＮ　ＣＡＲの各々の発現の概要を示す。

【図２９】ＦＬＴ３／ＣＤ３３を発現する標的細胞株（ＡＭＬ細胞株ＭＶ４－１１）、及びＬＩＲ１　ＩＣＤを使用した構築物に対して１：２のエフェクター：標的比でＮＯＴゲート標的抗原ＥＭＣＮ（ＭＶ４－１１＋ＥＭＣＮ）も発現するように操作された標的細胞株に対する総細胞傷害性を示す。

【図３０】ＦＬＴ３／ＣＤ３３を発現する標的細胞株（ＡＭＬ細胞株ＭＶ４－１１）、及びＬＩＲ１　ＩＣＤを使用した構築物に対して１：２のエフェクター：標的比でＮＯＴゲート標的抗原ＥＭＣＮ（ＭＶ４－１１＋ＥＭＣＮ）も発現するように操作された標的細胞株に対する正規化された細胞傷害性（ウイルスなし対照に対して正規化された）を示す。

【図３１】ＦＬＴ３／ＣＤ３３を発現する標的細胞株（ＡＭＬ細胞株ＭＶ４－１１）、及びＬＩＲ１　ＩＣＤを使用した構築物に対して１：４のエフェクター：標的比でＮＯＴゲート標的抗原ＥＭＣＮ（ＭＶ４－１１＋ＥＭＣＮ）も発現するように操作された標的細胞株に対する正規化された細胞傷害性（ウイルスなし対照に対して正規化された）を示す。

【図３２】ＣＤ３３（ＳＥＭ）を発現する標的細胞株、及び１：２のエフェクター：標的比でＮＯＴゲート標的抗原（ＳＥＭ＋ＥＭＣＮ）も発現する標的細胞株の特異的細胞傷害性を示す。図は、それぞれ、左列にＳＥＭ　ＥＭＣＮ－、右列にＥＭＣＮ＋を提供する。

【図３３Ａ】ＣＤ３３を発現する標的細胞株、及び２４時間の連続殺滅アッセイにおいて１：２のエフェクター：標的比でＮＯＴゲート標的抗原（ＳＥＭ＋ＥＭＣＮ）も発現する標的細胞株の特異的細胞傷害性を示す。

【図３３Ｂ】ＣＤ３３を発現する標的細胞株、及び４８時間の連続殺滅アッセイにおいて１：２のエフェクター：標的比でＮＯＴゲート標的抗原（ＳＥＭ＋ＥＭＣＮ）も発現する標的細胞株の特異的細胞傷害性を示す。

【図３３Ｃ】ＣＤ３３を発現する標的細胞株、及び９６時間の連続殺滅アッセイにおいて１：２のエフェクター：標的比でＮＯＴゲート標的抗原（ＳＥＭ＋ＥＭＣＮ）も発現する標的細胞株の特異的細胞傷害性を示す。ＥＭＣＮ＋右列、それぞれ。

【図３４Ａ】ＮＯＴ論理ゲート化ＣＡＲ－ＮＫ細胞を評価するためのインビボ実験の一般

的な概略図を示す。
【図３４Ｂ】図３４Ａに示されるＳＥＭ　ＣＤ３３＋及びＳＥＭ　ＣＤ３３＋／ＥＭＣＮ＋細胞の５０：５０の混合物の特性評価を示す。
【図３５】ＳＥＭ＋／－ＥＭＣＮの１：１の混合物をマウスに注射し、それぞれのベクターを形質導入されたＮＫ細胞で治療したインビボ実験の結果を示す。上の行は、１１日目のＢＬＩ画像を示すが、下パネルは、腫瘍注射の１９日後のＢＬＩ画像を示す。
【図３６】関心対象の領域（ＲＯＩ）が１１日目及び１９日目に定量化される、図３５の結果を示す。
【図３７Ａ】マウスにＳＥＭ＋／－ＥＭＣＮの１：１の混合物を注射し、それぞれの構築物を形質導入されたＮＫ細胞で治療したインビボ研究の１４日目のマウスにおける健常細胞の割合を示す。丸で囲まれた部分は、ＯＲ／ＮＯＴ　ＧＡＴＥＤ　ＣＡＲ－ＮＫ細胞治療とＯＲ－ＧＡＴＥＤ　ＣＡＲ－ＮＫ細胞治療との間のＥＭＣＮ＋ＳＥＭ細胞のパーセンテージを比較し、ＯＲ／ＮＯＴ　ＧＡＴＥＤ　ＣＡＲ－ＮＫ細胞を用いて治療された動物におけるＥＭＣＮ＋ＳＥＭ細胞の有意に高いパーセンテージを示し、ＥＭＣＮ＋細胞のＮＯＴ　ＧＡＴＥ保護を実証する。
【図３７Ｂ】図３７Ａに示される研究の２１日目のＥＭＣＮ＋ＳＥＭ細胞の割合を示す。
【図３７Ｃ】図３７Ａに示される研究の２７日目のＥＭＣＮ＋ＳＥＭ細胞の割合を示す。
【図３８Ａ】マウスにＭＶ４－１１細胞を注射し、それぞれの構築物を形質導入されたＮＫ細胞で治療したインビボ研究のそれぞれの日におけるマウスの平均ＢＬＩ測定値を示す。
【図３８Ｂ】図３８Ａに示されるインビボ研究の過程にわたる、図３８Ａに示されるマウスの定量化されたＢＬＩシグナルを示す。
【図３９Ａ】マウスにＭＶ４－１１細胞を注射し、それぞれの構築物を形質導入されたＮＫ細胞で治療したインビボ研究のそれぞれの日におけるマウスのＢＬＩ測定値を示す。
【図３９Ｂ】ＰＢＳ、非形質導入ＮＫ細胞、又はＳＢ０７４１２若しくはＳＢ０７４１８を形質導入されたＮＫ細胞で治療されたマウスの腫瘍移植後５５日目の代表的な画像を示す。
【図３９Ｃ】試験した治療群の生存曲線及び培地生存（日数）を示す。
【図３９Ｄ】データが１２０日目まで収集された、図３９Ｃに示される研究の継続を示す。
【図４０】細胞傷害性アッセイにおける、ａＣＡＲ及び異なるｉＣＡＲ細胞内ドメインを発現するＮＫ細胞の試験を示す。
【図４１Ａ】非操作又は操作ＮＫ細胞を使用した、ＭＯＬＭ－１３に対する細胞媒介性の細胞傷害性の比較を示す。
【図４１Ｂ】非操作又は操作ＮＫ細胞を使用した、ＭＶ４－１１に対する細胞媒介性の細胞傷害性の比較を示す。
【図４１Ｃ】非操作又は操作ＮＫ細胞を使用した、ＳＥＭ－ＣＤ３３に対する細胞媒介性の細胞傷害性の比較を示す。
【図４１Ｄ】複数のＥ：Ｔ比におけるＭＯＬＭ－１３細胞のＮＫ細胞傷害性を示す。
【図４１Ｅ】複数のＥ：Ｔ比におけるＭＶ４－１１のＮＫ細胞傷害性を示す。
【図４１Ｆ】ＣＤ３３　ＣＡＲ発現に対してプロットされた複数の実験からの操作ＮＫ細胞及び非操作ＮＫ細胞のＮＫ細胞傷害性を示す。
【図４２】ＭＶ４－１１又はＭＯＬＭ－１３との共培養後のＮＫ細胞によるサイトカイン産生の倍率発現分析を可視化するためのヒートマップを示す。
【図４３Ａ】初代ＡＭＬサンプルと共培養されるドナーＡに由来する操作及び非操作ＮＫ細胞のＮＫ細胞細胞傷害性を示す。
【図４３Ｂ】初代ＡＭＬサンプルと共培養されるドナーＢに由来する操作及び非操作ＮＫ細胞のＮＫ細胞細胞傷害性を示す。
【図４４】フローサイトメトリーによって分析されたＮＫ活性化マーカーのヒートマップ分析を示す。

【図４５Ａ】異なるドナーに由来する形質導入ＮＫ細胞における表面付着ＩＬ１５の発現を示す。
【図４５Ｂ】異なるドナーに由来する形質導入ＮＫ細胞における分泌ＩＬ１５の発現を示す。
【図４５Ｃ】異なるドナーに由来する形質導入ＮＫ細胞におけるＣＤ３３／ＦＬＴ３二価ａＣＡＲの発現を示す。
【図４５Ｄ】異なるドナーに由来する操作ＮＫ細胞におけるＥＭＣＮ　ｉＣＡＲの発現を示す。
【図４６－１】図４６Ａは、ＥＭＣＮを発現するヒト幹細胞とインキュベートされた操作ＮＫ細胞の細胞傷害性アッセイの結果を示す。図４６Ｂは、ＡＭＬ（白血病細胞）とインキュベートされた操作ＮＫ細胞の細胞傷害性アッセイの結果を示す。
【図４６－２】図４６Ｃは、ヒト幹細胞前駆細胞とインキュベートされた操作されたＮＫ細胞の細胞傷害性アッセイの結果を示す。
【図４６－３】図４６Ｄは、初代健常ＭＰＰとインキュベートされた操作ＮＫ細胞の細胞傷害性アッセイの結果を示す。健常ＭＰＰ集団全体の結果が示される。
【図４６－４】図４６Ｅは、初代健常ＭＰＰとインキュベートされた操作ＮＫ細胞の細胞傷害性アッセイの結果を示す。健常ＥＭＣＮ＋ＭＰＰ集団の結果が示される。
【図４７】２人の代表的なドナーにわたる、ＨＳＣに加えて、造血前駆細胞（ＨＰＣ）、リンパ骨髄プライム前駆細胞（ＬＭＰＰ）、多能性前駆細胞（ＭＰＰ）を含む、ＣＤ３４－濃縮初代ヒト骨髄細胞における様々な造血幹細胞及び前駆細胞（ＨＳＰＣ）亜集団上のＥＭＣＮ発現を示す。
【図４８】殺滅アッセイ後の生きた残留ＥＭＣＮ＋ＨＳＣの数を計数するためのフローサイトメトリーゲーティング戦略を示す。左から右及び上から下へ、（１）細胞サイズパラメーター、（２）単一細胞、（３）ＣＤ５６陰性細胞（すなわち、ＮＫ細胞ではない）、（４）生きたＣＤ３４＋未分化細胞、（５）ＣＤ４５ＲＡ－ＣＤ３８－細胞（すなわち、ＨＳＣ及びＭＰＰ）、（６）ＣＤ９０＋細胞（すなわち、ＨＳＣ）、並びに（７）ＥＭＣＮ＋ＨＳＣ上の進行性ゲート。ＣＤ９０及びＥＭＣＮのゲートを、ＦＭＯ対照を使用して設定した。
【発明を実施するための形態】
【００５２】
詳細な説明
本開示は、マルチシストロン発現系を提供する。マルチシストロン発現系は、（ｉ）膜切断可能なキメラタンパク質、（ｉｉ）二価ａＣＡＲ、及び（ｉｉｉ）ｉＣＡＲをコードする。マルチシストロン発現系は、ＦＬＴ３　ＯＲ　ＣＤ３３　ＮＯＴ　ＥＭＣＮ論理ゲート化ＣＡＲ及びＩＬ－１５をコードする膜切断可能なキメラタンパク質を含む。
【００５３】
以下をコードする操作された核酸を含むマルチシストロン発現系が提供される：
（Ａ）外因性ポリヌクレオチドであって、Ｎ末端からＣ末端に配向され、式：Ｓ－Ｃ－ＭＴ又はＭＴ－Ｃ－Ｓ、を有する膜切断可能なキメラタンパク質をコードし、式中、Ｓが分泌性エフェクター分子を含み、分泌性エフェクター分子がＩＬ－１５を含み、Ｃがプロテアーゼ切断部位を含み、ＭＴが細胞膜係留ドメインを含み、Ｓ－Ｃ－ＭＴ又はＭＴ－Ｃ－Ｓが、単一ポリペプチドとして発現されるように構成されている、外因性ポリヌクレオチド；
（Ｂ）阻害性キメラ抗原受容体（ｉＣＡＲ）をコードする外因性ポリヌクレオチドであって、ｉＣＡＲが、（ｉ）エンドムチン（ＥＭＣＮ）に特異的な抗原結合ドメイン、（ｉｉ）免疫応答を阻害する１つ以上の細胞内阻害性ドメイン、並びに（ｉｉｉ）シグナルペプチド、膜貫通ドメイン、ヒンジドメイン、スペーサー領域、１つ以上のペプチドリンカー、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される１つ以上のポリペプチドを含む、ｉＣＡＲをコードする外因性ポリヌクレオチド；並びに
（Ｃ）二価活性化キメラ抗原受容体（ａＣＡＲ）をコードする外因性ポリヌクレオチド

であって、ａＣＡＲが、（ｉ）ＦＬＴ３に特異的な抗原結合ドメイン、（ｉｉ）ＣＤ３３に特異的な抗原結合ドメイン、（ｉｉｉ）免疫応答を刺激する１つ以上の細胞内シグナル伝達ドメイン、並びに（ｉｖ）シグナルペプチド、膜貫通ドメイン、ヒンジドメイン、スペーサー領域、１つ以上のペプチドリンカー、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される１つ以上のポリペプチドを含む、二価ａＣＡＲをコードする外因性ポリヌクレオチド。

【００５４】

本明細書に説明される発現系は、マルチシストロンであり、すなわち、１つ超の別個のポリペプチド（例えば、複数のキメラタンパク質）は、単一のｍＲＮＡ転写物から産生され得る。操作された核酸は、様々なリンカーの使用を通じてマルチシストロンであることができ、例えば、第１のキメラタンパク質をコードするポリヌクレオチド配列を、第２のキメラタンパク質をコードするヌクレオチド配列に連結することができる（例えば、５’から３’方向に、第１の遺伝子：リンカー：第２の遺伝子など）。リンカーは、２Ａリボソームスキッピングエレメント、例えばＴ２Ａなどをコードすることができる。他の２Ａリボソームスキッピングエレメントは、限定されないが、Ｅ２Ａ、Ｐ２Ａ、及びＦ２Ａを含む。２Ａリボソームスキッピングエレメントは、翻訳中に第１及び第２の遺伝子によりコードされる別々のポリペプチドの産生を可能にする。２Ａリボソームスキッピングエレメントは、限定されるものではないが、Ｅ２Ａ／Ｔ２Ａリボソームスキッピングエレメントを含む、２Ａリボソームスキッピングエレメントの融合ペプチドを含み得る。特定の実施形態では、Ｅ２Ａ／Ｔ２Ａリボソームスキッピングエレメントは、ＧＳＧＱＣＴＮＹＡＬＬＫＬＡＧＤＶＥＳＮＰＧＰＧＳＧＥＧＲＧＳＬＬＴＣＧＤＶＥＥＮＰＧＰ（配列番号２１９）のアミノ酸配列を含む。Ｅ２Ａ／Ｔ２Ａリボソームスキッピングエレメントをコードする１つの例示的な核酸は、ＧＧＴＡＧＣＧＧＣＣＡＧＴＧＴＡＣＣＡＡＣＴＡＣＧＣＣＣＴＧＣＴＧＡＡＡＣＴＧＧＣＣＧＧＣＧＡＣＧＴＧＧＡＡＴＣＴＡＡＴＣＣＴＧＧＡＣＣＴＧＧＡＴＣＴＧＧＣＧＡＧＧＧＡＣＧＣＧＧＧＡＧＴＣＴＡＣＴＧＡＣＧＴＧＴＧＧＡＧＡＣＧＴＧＧＡＧＧＡＡＡＡＣＣＣＴＧＧＡＣＣＴ（配列番号２２０）である。特定の実施形態では、Ｅ２Ａ／Ｔ２Ａリボソームスキッピングエレメントをコードする核酸は、配列番号２２０と少なくとも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％、又は少なくとも９９％同一である配列を含む。一部の実施形態では、本明細書に開示される操作された核酸は、Ｅ２Ａ／Ｔ２Ａリボソームスキッピングエレメントを含む。特定の実施形態では、Ｅ２Ａ／Ｔ２Ａリボソームスキッピングエレメントが、ＱＣＴＮＹＡＬＬＫＬＡＧＤＶＥＳＮＰＧＰＧＳＧＥＧＲＧＳＬＬＴＣＧＤＶＥＥＮＰＧＰ（配列番号２２１）のアミノ酸配列を含む。Ｅ２Ａ／Ｔ２Ａリボソームスキッピングエレメントをコードする１つの例示的な核酸が、ＣＡＧＴＧＴＡＣＣＡＡＣＴＡＣＧＣＣＣＴＧＣＴＧＡＡＡＣＴＧＧＣＣＧＧＣＧＡＣＧＴＧＧＡＡＴＣＴＡＡＴＣＣＴＧＧＡＣＣＴＧＧＡＴＣＴＧＧＣＧＡＧＧＧＡＣＧＣＧＧＧＡＧＴＣＴＡＣＴＧＡＣＧＴＧＴＧＧＡＧＡＣＧＴＧＧＡＧＧＡＡＡＡＣＣＣＴＧＧＡＣＣＴ（配列番号２２２）である。Ｅ２Ａ／Ｔ２Ａリボソームスキッピングエレメントをコードする別の例示的な核酸が、ＣＡＧＴＧＣＡＣＡＡＡＴＴＡＴＧＣＡＣＴＧＣＴＧＡＡＧＣＴＣＧＣＣＧＧＧＧＡＴＧＴＣＧＡＧＡＧＴＡＡＣＣＣＡＧＧＡＣＣＴＧＧＡＡＧＣＧＧＡＧＡＡＧＧＴＣＧＴＧＧＴＡＧＴＣＴＡＣＴＡＡＣＧＴＧＴＧＧＴＧＡＴＧＴＡＧＡＡＧＡＡＡＡＴＣＣＴＧＧＡＣＣＴ（配列番号２２３）である。特定の実施形態では、Ｅ２Ａ／Ｔ２Ａリボソームスキッピングエレメントをコードする核酸は、配列番号２２２又は配列番号２２３と少なくとも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％、又は少なくとも９９％同一である配列を含む。

【００５５】

リンカーは、切断可能なリンカーポリペプチド配列、例えばフューリン切断部位又はＴＥＶ切断部位などをコードすることができ、発現に続いて、切断可能なリンカーポリペプ

チドは、第１及び第２の遺伝子によりコードされる別々のポリペプチドが産生されるように切断される。切断可能なリンカーは、切断を更に促進する、可動性リンカー（例えば、Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ配列）などのポリペプチド配列を含むことができる。

【００５６】

リンカーは、配列内リボソーム進入部位（ＩＲＥＳ）をコードすることができ、第１及び第２の遺伝子によりコードされる別々のポリペプチドが、翻訳中に産生されるようにする。リンカーは、スプライスアクセプター、例えばウイルススプライスアクセプターなどをコードすることができる。

【００５７】

リンカーは、２Ａリボソームスキッピング、それに続く、２Ａ残基の完全な除去を可能にするフューリン部位の更なる切断を通じて別々のポリペプチドを産生することができるリンカー、例えばフューリン－２Ａリンカーなどの組み合わせであり得る。一部の実施形態では、リンカーの組み合わせは、フューリン配列、可動性リンカー、及び２Ａリンカーを含むことができる。したがって、一部の実施形態では、リンカーは、フューリン－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－２Ａ融合ポリペプチドである。一部の実施形態では、本開示のリンカーは、フューリン－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ｔ２Ａ融合ポリペプチドである。

【００５８】

一般的に、マルチシストロン系は、任意の数又は組み合わせのリンカーを使用して、任意の数の遺伝子又はその部分を発現することができる（例えば、操作された核酸は、第１、第２、及び第３のキメラタンパク質によりコードされる別々のポリペプチドが産生されるように、各々がリンカーにより分けられている、第１、第２、及び第３のキメラタンパク質をコードすることができる）。

【００５９】

一般に、膜切断可能なキメラタンパク質、ｉＣＡＲ、及び二価ａＣＡＲの各々をコードする外因性ポリヌクレオチドは、任意の順番でコードされ得る。例えば、膜切断可能なキメラタンパク質、ｉＣＡＲ、及び二価ａＣＡＲは、５’から３’の方向に、（ｉ）膜切断可能なキメラタンパク質、（ｉｉ）二価ａＣＡＲ、及び（ｉｉｉ）ｉＣＡＲの順番でマルチシストロン系によってコードされ得る。別の例では、膜切断可能なキメラタンパク質、ｉＣＡＲ、及び二価ａＣＡＲは、５’から３’の方向に、ｉ）膜切断可能なキメラタンパク質、（ｉｉ）ｉＣＡＲ、及び（ｉｉｉ）二価ａＣＡＲの順番でマルチシストロン系によってコードされ得る。

【００６０】

膜切断可能なキメラタンパク質

本明細書のマルチシストロン系は、Ｎ末端からＣ末端に配向され、単一のポリペプチドとして発現される、式Ｓ－Ｃ－ＭＴ又はＭＴ－Ｃ－Ｓを有する膜切断可能なキメラタンパク質をコードする。Ｓは分泌性エフェクター分子を指す。Ｃはプロテアーゼ切断部位を指す。ＭＴは細胞膜係留ドメインを指す。膜切断可能なキメラタンパク質が操作され、エフェクター分子の分泌が、プロテアーゼ依存性の様式において調節されることができるようにする。具体的には、膜切断可能なキメラタンパク質を操作して、エフェクター分子の分泌が、「膜切断可能な」系の一部として調節され得るようにし、ここで、プロテアーゼ切断部位（「Ｃ」）及び細胞膜係留ドメイン（「ＭＴ」）の組み入れによって、プロテアーゼ依存性の様式においてエフェクター分子の調節された分泌が可能になる。理論により拘束されることを望まないが、膜切断可能なキメラタンパク質中に存在する膜切断可能な系の構成要素によって、一般的に、以下の細胞過程を通して分泌が調節される：

－　ＭＴ：細胞膜係留ドメインは、タンパク質が細胞膜中に挿入されるように、又は細胞膜と会合される（係留される）ように、キメラタンパク質の細胞輸送を方向付ける膜貫通ドメイン（又は膜貫通－細胞内ドメイン）を含む。

－　Ｃ：細胞膜中へのキメラタンパク質の発現及び局在化に続いて、プロテアーゼ切断部位によって、キメラタンパク質の切断が方向付けられ、エフェクター分子が細胞外空間中に放出（分泌）されるようにする。一般的に、プロテアーゼ切断部位はプロテアーゼ特

異的であり、プロテアーゼ特異的であるように操作された部位を含む。プロテアーゼ切断部位は、最適なタンパク質発現、細胞型特異的切断、細胞状態特異的切断、及び／又は所望の動態でのペイロードの切断及び放出（例えば、膜結合キメラタンパク質と分泌キメラタンパク質レベルの比率）を達成するように選択又は操作され得る。

【００６１】

図１７は、本明細書に説明される膜切断可能な系の概略図を例証し、それにおいて、所望のペイロードが、プロテアーゼ切断部位がペイロードと膜係留ドメインの間に挿入されるキメラタンパク質として発現される。左パネルは、膜貫通構造を使用した膜切断可能な系の概略図を例証する（例えば、キメラタンパク質は膜貫通ドメインを含む）。右パネルは、膜会合構造を使用した膜切断可能な系の概略図を例証する（例えば、キメラタンパク質は、細胞膜との会合を可能にする翻訳後修飾タグを含む）。図１８は、ＩＬ－１５の調節された分泌のための代表的な膜切断可能な系を例証し、それにおいて、ＩＬ－１５は、ＩＬ－１５ペイロードと膜係留ドメインの間に挿入されたＴＡＣＥによる切断が可能な切断部位を有するキメラタンパク質として発現される。左パネルは、Ｉ型膜貫通ドメイン、例えば、ＰＤＧＦＲ－ベータ及びＣＤ８などの使用を通じたＩ型膜貫通構造（例えば、Ｓ－Ｃ－ＭＴ）を例証する。右パネルは、ＩＩ型膜貫通ドメイン、例えば、ＮＫＧ２Ｄ及びＴＮＦＲ２などの使用を通したＩＩ型膜貫通構造（例えば、ＭＴ－Ｃ－Ｓ）である。

【００６２】

一部の態様では、膜切断可能なキメラタンパク質（又は膜切断可能なキメラタンパク質をコードする操作された核酸）が本明細書中で提供され、関心対象のタンパク質（例えば、本明細書中に説明されるエフェクター分子のいずれか）、プロテアーゼ切断部位、及び細胞膜係留ドメインを有する。

【００６３】

「エフェクター分子」は、別の分子と結合し、それが結合するその分子の生物学的活性を調節する分子（例えば、核酸、例えばＤＮＡ若しくはＲＮＡなど、又はタンパク質（ポリペプチド）若しくはペプチド）を指す。例えば、エフェクター分子は、酵素活性、遺伝子発現、又は細胞シグナル伝達を増加又は減少させるためのリガンドとして作用し得る。このように、一部の実施形態では、エフェクター分子は、異なる免疫調節機構を調節（活性化又は阻害）する。分子と直接的に結合して調節することにより、エフェクター分子はまた、第２の、下流分子を間接的に調節し得る。

【００６４】

本明細書中に説明される特定の実施形態では（例えば、一般的に、本明細書中に説明される全ての膜切断可能なキメラタンパク質について）、エフェクター分子は、分泌性エフェクター分子（例えば、本明細書中に説明される膜切断可能なキメラタンパク質について、式Ｓ－Ｃ－ＭＴ又はＭＴ－Ｃ－Ｓ中で「Ｓ」として言及される）である。エフェクター分子の非限定的な例は、サイトカイン、ケモカイン、代謝物レベルを調節する酵素、成長因子、共活性化分子、腫瘍微小環境修飾因子、リガンド、ペプチド、酵素、抗体、サイトカイン、ホーミング分子、及び／又はインテグリンを調節する抗体又はデコイ分子を含む。

【００６５】

用語「調節する」は、生物学的活性の維持、生物学的活性の阻害（部分的又は完全）、及び生物学的活性の刺激／活性化（部分的又は完全）を包含する。この用語はまた、生物学的活性を減少又は増加させる（例えば、増強させる）ことを包含する。２つの異なるエフェクター分子は、１つのエフェクター分子が、他のエフェクター分子（例えば、抗原提示及び／又はプロセシングを刺激する）により調節される腫瘍媒介性免疫抑制機構とは異なる腫瘍媒介性免疫抑制機構（例えば、Ｔ細胞シグナル伝達を刺激する）を調節する場合、「異なる腫瘍媒介性免疫抑制機構を調節する」と考えられる。

【００６６】

エフェクター分子による調節は、直接的又は間接的であり得る。直接的な調節は、エフェクター分子が別の分子と結合して、その分子の活性を調節する場合に生じる。間接的な

調節は、エフェクター分子が別の分子と結合して、その分子の活性を調節し、その調節の結果として、更に別の分子（エフェクター分子が結合されていない）の活性を調節する場合に生じる。

【００６７】

一部の実施形態では、少なくとも１つのエフェクター分子による腫瘍媒介性免疫抑制機構の調節は、免疫刺激性及び／又は抗腫瘍免疫応答（例えば、全身的又は腫瘍微小環境における）における少なくとも１０％（例えば、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、１００％、又は２００％）だけの増加をもたらす。例えば、腫瘍媒介性免疫抑制機構の調節は、免疫刺激性及び／又は抗腫瘍免疫応答において少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも１００％だけの増加をもたらし得る。一部の実施形態では、腫瘍媒介性免疫抑制機構の調節は、免疫刺激性及び／又は抗腫瘍免疫応答における１０～２０％、１０～３０％、１０～４０％、１０～５０％、１０～６０％、１０～７０％、１０～８０％、１０～９０％、１０～１００％、１０～２００％、２０～３０％、２０～４０％、２０～５０％、２０～６０％、２０～７０％、２０～８０％、２０～９０％、２０～１００％、２０～２００％、５０～６０％、５０～７０％、５０～８０％、５０～９０％、５０～１００％、又は５０～２００％の増加をもたらす。免疫刺激性及び／又は抗腫瘍免疫応答における「増加」は、例えば、全身的に又は腫瘍微小環境において、エフェクター分子の非存在下において、そうでなければ生じるであろう免疫刺激性及び／又は抗腫瘍免疫応答と関連することを理解すべきである。

【００６８】

一部の実施形態では、少なくとも１つのエフェクター分子による腫瘍媒介性免疫抑制機構の調節は、免疫刺激性及び／又は抗腫瘍免疫応答（例えば、全身的又は腫瘍微小環境における）において少なくとも２倍（例えば、２、３、４、５、１０、２５、２０、２５、５０、又は１００倍）だけの増加をもたらす。例えば、腫瘍媒介性免疫抑制機構の調節は、免疫刺激性及び／又は抗腫瘍免疫応答において少なくとも３倍、少なくとも５倍、少なくとも１０倍、少なくとも２０倍、少なくとも５０倍、又は少なくとも１００倍だけの増加をもたらし得る。一部の実施形態では、腫瘍媒介性免疫抑制機構の調節は、免疫刺激性及び／又は抗腫瘍免疫応答において２～１０、２～２０、２～３０、２～４０、２～５０、２～６０、２～７０、２～８０、２～９０、又は２～１００倍だけの増加をもたらす。

【００６９】

免疫刺激性及び／又は抗腫瘍免疫機構の非限定的な例は、Ｔ細胞シグナル伝達、活性及び／又は動員、抗原提示及び／又はプロセシング、ナチュラルキラー細胞媒介性の細胞傷害性シグナル伝達、活性及び／又は動員、樹状細胞の分化及び／又は成熟、免疫細胞動員、炎症誘発性マクロファージシグナル伝達、活性及び／又は動員、間質分解、免疫刺激性代謝物の産生、インターフェロン遺伝子の刺激因子（ＳＴＩＮＧ）シグナル伝達（それは、ＩＦＮ及びＴｈ１分極の分泌を増加させ、抗腫瘍免疫応答を促進する）、及び／又はＩ型インターフェロンシグナル伝達を含む。エフェクター分子は、前述の免疫刺激機構の少なくとも１つ（１つ以上）を刺激し得るが、このように、免疫刺激性応答における増加をもたらし得る。前述の免疫刺激性及び／又は抗腫瘍免疫機構における変化は、例えば、Ｔ細胞増殖又は細胞傷害性についてのインビトロアッセイ、インビトロ抗原提示アッセイ、発現アッセイ（例えば、特定のマーカーの）、及び／又は細胞分泌アッセイ（例えば、サイトカインの）を使用して評価され得る。

【００７０】

一部の実施形態では、少なくとも１つのエフェクター分子による腫瘍媒介性免疫抑制機構の調節は、免疫抑制応答（例えば、全身的又は腫瘍微小環境における）において少なくとも１０％（例えば、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、１００％、又は２００％）だけの減少をもたらす。例えば、腫瘍媒介性免疫抑制機構の調節は、免疫抑制応答において少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なく

とも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも１００％だけの減少をもたらし得る。一部の実施形態では、腫瘍媒介性免疫抑制機構の調節は、免疫抑制応答において１０～２０％、１０～３０％、１０～４０％、１０～５０％、１０～６０％、１０～７０％、１０～８０％、１０～９０％、１０～１００％、１０～２００％、２０～３０％、２０～４０％、２０～５０％、２０～６０％、２０～７０％、２０～８０％、２０～９０％、２０～１００％、２０～２００％、５０～６０％、５０～７０％、５０～８０％、５０～９０％、５０～１００％、又は５０～２００％の減少をもたらす。免疫抑制応答における「減少」は、例えば、全身的又は腫瘍微小環境において、エフェクター分子の非存在下において、そうでなければ生じるであろう免疫抑制応答に関連していることを理解すべきである。

【００７１】

一部の実施形態では、少なくとも１つのエフェクター分子による腫瘍媒介性免疫抑制機構の調節は、免疫抑制応答（例えば、全身的又は腫瘍微小環境における）において少なくとも２倍（例えば、２、３、４、５、１０、２５、２０、２５、５０、又は１００倍）だけの減少をもたらす。例えば、腫瘍媒介性免疫抑制機構の調節は、免疫抑制応答において少なくとも３倍、少なくとも５倍、少なくとも１０倍、少なくとも２０倍、少なくとも５０倍、又は少なくとも１００倍だけの減少をもたらし得る。一部の実施形態では、腫瘍媒介性免疫抑制機構の調節は、免疫抑制応答において２～１０、２～２０、２～３０、２～４０、２～５０、２～６０、２～７０、２～８０、２～９０、又は２～１００倍だけの減少をもたらす。

【００７２】

免疫抑制機構の非限定的な例は、負の共刺激シグナル伝達、細胞傷害性細胞（例えば、Ｔ細胞及び／又はＮＫ細胞）のアポトーシス促進性シグナル伝達、Ｔ調節性（Ｔｒｅｇ）細胞シグナル伝達、腫瘍チェックポイント分子の産生／維持、骨髄由来サプレッサー細胞シグナル伝達、活性、及び／又は動員、免疫抑制因子／代謝物産生、及び／又は血管内皮成長因子のシグナル伝達を含む。エフェクター分子は、前述の免疫抑制機構の少なくとも１つ（１つ以上）を阻害し、このように、免疫抑制応答における減少をもたらし得る。前述の免疫抑制機構における変化は、例えば、Ｔ細胞増殖における増加及び／又はＩＦＮγ産生における増加（負の共刺激シグナル伝達、Ｔｒｅｇ細胞シグナル伝達、及び／又はＭＤＳＣ）；アネキシンＶ／ＰＩフロー染色（アポトーシス促進性シグナル伝達）；発現についてのフロー染色、例えば、ＰＤＬ１発現（腫瘍チェックポイント分子の産生／維持）；ＥＬＩＳＡ、ＬＵＭＩＮＥＸ（登録商標）、ｑＰＣＲを介したＲＮＡ、酵素アッセイ、例えば、ＩＤＯトリプトファン異化作用（免疫抑制因子／代謝物産生）；及びＰＩ３Ｋ、Ａｋｔ、ｐ３８のリン酸化（ＶＥＧＦシグナル伝達）についてアッセイすることにより評価され得る。

【００７３】

一部の実施形態では、エフェクター分子は、相加的に機能する：２つのエフェクター分子の効果が、例えば、別々に機能する２つのエフェクター分子の効果の合計に等しくなり得る。他の実施形態では、エフェクター分子は相乗的に機能する：２つのエフェクター分子の効果が、例えば、２つのエフェクター分子の組み合わされた機能よりも大きくなり得る。

【００７４】

腫瘍媒介性免疫抑制機構を調節し、及び／又は腫瘍微小環境を修飾するエフェクター分子は、例えば、分泌因子（例えば、免疫系において含まれる細胞外機構を調節するサイトカイン、ケモカイン、抗体、及び／又はデコイ受容体）、阻害剤（例えば、抗体、抗体断片、リガンドＴＲＡＰ、及び／又は小遮断ペプチド）、細胞状態を制御する細胞内因子（例えば、炎症誘発性を増強するために細胞の状態を調節するマイクロＲＮＡ及び／又は転写因子）、エキソソーム中にパッケージングされた因子（例えば、マイクロＲＮＡ、サイトゾル因子、及び／又は細胞外因子）、表面に呈示される因子（例えば、チェックポイント阻害剤、ＴＲＡＩＬ）、並びに、及び／又は代謝遺伝子（例えば、代謝物若しくはアミ

ノ酸を産生／調節又は分解する酵素）であり得る。

【００７５】

一部の実施形態では、エフェクター分子の少なくとも１つは、腫瘍微小環境において免疫刺激機構を刺激し、及び／又は腫瘍微小環境における免疫抑制機構を阻害する。

【００７６】

一部の実施形態では、エフェクター分子の少なくとも１つは、（ａ）Ｔ細胞シグナル伝達、活性、及び／又は動員を刺激し、（ｂ）抗原提示及び／又はプロセシングを刺激し、（ｃ）ナチュラルキラー細胞媒介性の細胞傷害性シグナル伝達、活性、及び／又は動員を刺激し、（ｄ）樹状細胞分化及び／又は成熟を刺激し、（ｅ）免疫細胞動員を刺激し、（ｆ）炎症誘発性マクロファージシグナル伝達、活性、及び／又は動員を刺激する、あるいは抗炎症性マクロファージシグナル伝達、活性、及び／又は動員を阻害し、（ｇ）間質分解を刺激し、（ｈ）免疫刺激性代謝物産生を刺激し、（ｉ）Ｉ型インターフェロンシグナル伝達を刺激し、（ｊ）負の共刺激シグナル伝達を阻害し、（ｋ）抗腫瘍免疫細胞のアポトーシス促進性シグナル伝達を阻害し、（ｌ）調節性Ｔ（Ｔｒｅｇ）細胞シグナル伝達、活性、及び／又は動員を阻害し、（ｍ）腫瘍チェックポイント分子を阻害し、（ｎ）インターフェロン遺伝子の刺激因子（ＳＴＩＮＧ）シグナル伝達を刺激し、（ｏ）骨髄由来のサプレッサー細胞シグナル伝達、活性、及び／又は動員を阻害し、（ｐ）免疫抑制因子／代謝物を分解し、（ｑ）血管内皮成長因子シグナル伝達を阻害し、並びに／あるいは（ｒ）腫瘍細胞を直接的に殺滅する。

【００７７】

一部の実施形態では、エフェクター分子は、以下の非限定的なクラスの分子から選択され得る：サイトカイン、抗体、ケモカイン、ヌクレオチド、ペプチド、及び酵素。前述のクラスのエフェクター分子の非限定的な例を表１中に列挙し、例示的なエフェクター分子をコードする特定の配列を表２中に列挙する。エフェクター分子は、ヒト、表１若しくは表２中に列挙されるものなど、又は表１若しくは表２中に列挙されるマウスエフェクター分子のヒト等価物であり得る。エフェクター分子はヒト由来であり得るが、例えば内因性ヒトエフェクター分子又は機能について修飾及び／又は最適化されたエフェクター分子、例えば、発現を改善するために最適化された、安定性を改善するために修飾された、又はそのシグナル配列で修飾されたコドンなどである（以下を参照のこと）。機能を最適化するための様々なプログラム及びアルゴリズムが、当業者に公知であり、所望される改善、例えば、特定の種（例えば、ヒト、マウス、細菌など）についてのコドン最適化などに基づいて選択することができる。

【００７８】

一部の実施形態では、エフェクター分子は、インターロイキン１２（ＩＬ－１２）、例えば、当技術分野において一般的にＩＬ１２ｐ７０として言及される二量体としてのｐ３５及びｐ４０を含む。一部の実施形態では、第１のエフェクター分子は、ＩＬ１２ｐ７０融合タンパク質を含む。一部の実施形態では、ＩＬ１２ｐ７０融合タンパク質は、ヒトＩＬ１２ｐ７０融合タンパク質である。一部の実施形態では、ヒトＩＬ１２ｐ７０融合タンパク質は、配列番号２０３において示される配列を含む。

【００７９】

一部の実施形態では、エフェクター分子は、インターロイキン１５（ＩＬ－１５）を含む。一部の実施形態では、エフェクター分子は、ＩＬ－１５（例えば、配列番号１９９を参照のこと）からなる。一部の実施形態では、エフェクター分子は、ＩＬ－１５及びＩＬ－１５受容体α（ＩＬ－１５Ｒα）の細胞外部分、例えば配列番号２０１中に示すようなｓｕｓｈｉドメインなどを含む融合タンパク質を含み。例示的なＩＬ－１５／ＩＬ－１５Ｒα　ｓｕｓｈｉドメイン融合体が、配列番号２０２として提供される。一部の実施形態では、エフェクター分子が、アミノ酸配列ＮＷＶＮＶＩＳＤＬＫＫＩＥＤＬＩＱＳＭＨＩＤＡＴＬＹＴＥＳＤＶＨＰＳＣＫＶＴＡＭＫＣＦＬＬＥＬＱＶＩＳＬＥＳＧＤＡＳＩＨＤＴＶＥＮＬＩＩＬＡＮＮＳＬＳＳＮＧＮＶＴＥＳＧＣＫＥＣＥＥＬＥＥＫＮＩＫＥＦＬＱＳＦＶＨＩＶＱＭＦＩＮＴＳ（配列番号２２４）を有するＩＬ－１５を含む。一部の実施

形態では、ＩＬ－１５が、配列ＡＡＴＴＧＧＧＴＣＡＡＣＧＴＧＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＡＡＧＡＡＧＡＴＣＧＡＧＧＡＣＣＴＧＡＴＣＣＡＧＡＧＣＡＴＧＣＡＣＡＴＣＧＡＣＧＣＣＡＣＡＣＴＧＴＡＣＡＣＣＧＡＧＴＣＣＧＡＴＧＴＧＣＡＣＣＣＴＡＧＣＴＧＣＡＡＡＧＴＧＡＣＣＧＣＣＡＴＧＡＡＧＴＧＣＴＴＴＣＴＧＣＴＧＧＡＡＣＴＧＣＡＡＧＴＧＡＴＣＡＧＣＣＴＧＧＡＡＡＧＣＧＧＣＧＡＣＧＣＣＡＧＣＡＴＣＣＡＣＧＡＴＡＣＣＧＴＧＧＡＡＡＡＴＣＴＧＡＴＣＡＴＣＣＴＧＧＣＣＡＡＣＡＡＣＡＧＣＣＴＧＴＣＣＡＧＣＡＡＣＧＧＣＡＡＴＧＴＧＡＣＣＧＡＧＡＧＣＧＧＣＴＧＣＡＡＡＧＡＧＴＧＣＧＡＧＧＡＡＣＴＧＧＡＡＧＡＧＡＡＧＡＡＣＡＴＣＡＡＡＧＡＧＴＴＴＣＴＧＣＡＧＡＧＣＴＴＣＧＴＣＣＡＣＡＴＣＧＴＧＣＡＧＡＴＧＴＴＣＡＴＣＡＡＣＡＣＣＴＣＡ（配列番号２２５）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる。一部の実施形態では、ＩＬ－１５が、配列ＡＡＴＴＧＧＧＴＣＡＡＣＧＴＧＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＡＡＧＡＡＧＡＴＣＧＡＧＧＡＣＣＴＧＡＴＣＣＡＧＡＧＣＡＴＧＣＡＣＡＴＣＧＡＣＧＣＣＡＣＡＣＴＧＴＡＣＡＣＣＧＡＧＴＣＣＧＡＴＧＴＧＣＡＣＣＣＴＡＧＣＴＧＣＡＡＡＧＴＧＡＣＣＧＣＣＡＴＧＡＡＧＴＧＣＴＴＴＣＴＧＣＴＧＧＡＡＣＴＧＣＡＡＧＴＧＡＴＣＡＧＣＣＴＧＧＡＡＡＧＣＧＧＣＧＡＣＧＣＣＡＧＣＡＴＣＣＡＣＧＡＴＡＣＣＧＴＧＧＡＡＡＡＴＣＴＧＡＴＣＡＴＣＣＴＧＧＣＣＡＡＣＡＡＣＡＧＣＣＴＧＴＣＣＡＧＣＡＡＣＧＧＣＡＡＴＧＴＧＡＣＣＧＡＧＡＧＣＧＧＣＴＧＣＡＡＡＧＡＧＴＧＣＧＡＧＧＡＡＣＴＧＧＡＡＧＡＧＡＡＧＡＡＣＡＴＣＡＡＡＧＡＧＴＴＴＣＴＧＣＡＧＡＧＣＴＴＣＧＴＣＣＡＣＡＴＣＧＴＧＣＡＧＡＴＧＴＴＣＡＴＣＡＡＣＡ（配列番号２２５）と少なくとも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％同一である配列を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる。

【００８０】

一部の実施形態では、膜切断可能なキメラタンパク質が、アミノ酸配列ＭＤＷＴＷＩＬＦＬＶＡＡＡＴＲＶＨＳＮＷＶＮＶＩＳＤＬＫＫＩＥＤＬＩＱＳＭＨＩＤＡＴＬＹＴＥＳＤＶＨＰＳＣＫＶＴＡＭＫＣＦＬＬＥＬＱＶＩＳＬＥＳＧＤＡＳＩＨＤＴＶＥＮＬＩＩＬＡＮＮＳＬＳＳＮＧＮＶＴＥＳＧＣＫＥＣＥＥＬＥＥＫＮＩＫＥＦＬＱＳＦＶＨＩＶＱＭＦＩＮＴＳＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＶＴＰＥＰＩＦＳＬＩＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＳＬＱＬＬＰＳＷＡＩＴＬＩＳＶＮＧＩＦＶＩＣＣＬＴＹＣＦＡＰＲＣＲＥＲＲＲＮＥＲＬＲＲＥＳＶＲＰＶ（配列番号２２６）を含む。一部の実施形態では、膜切断可能なキメラタンパク質が、配列ＡＴＧＧＡＣＴＧＧＡＣＴＴＧＧＡＴＡＣＴＣＴＴＴＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＣＣＧＣＣＡＣＡＣＧＧＧＴＧＣＡＣＴＣＴＡＡＴＴＧＧＧＴＣＡＡＣＧＴＧＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＡＡＧＡＡＧＡＴＣＧＡＧＧＡＣＣＴＧＡＴＣＣＡＧＡＧＣＡＴＧＣＡＣＡＴＣＧＡＣＧＣＣＡＣＡＣＴＧＴＡＣＡＣＣＧＡＧＴＣＣＧＡＴＧＴＧＣＡＣＣＣＴＡＧＣＴＧＣＡＡＡＧＴＧＡＣＣＧＣＣＡＴＧＡＡＧＴＧＣＴＴＴＣＴＧＣＴＧＧＡＡＣＴＧＣＡＡＧＴＧＡＴＣＡＧＣＣＴＧＧＡＡＡＧＣＧＧＣＧＡＣＧＣＣＡＧＣＡＴＣＣＡＣＧＡＴＡＣＣＧＴＧＧＡＡＡＡＴＣＴＧＡＴＣＡＴＣＣＴＧＧＣＣＡＡＣＡＡＣＡＧＣＣＴＧＴＣＣＡＧＣＡＡＣＧＧＣＡＡＴＧＴＧＡＣＣＧＡＧＡＧＣＧＧＣＴＧＣＡＡＡＧＡＧＴＧＣＧＡＧＧＡＡＣＴＧＧＡＡＧＡＧＡＡＧＡＡＣＡＴＣＡＡＡＧＡＧＴＴＴＣＴＧＣＡＧＡＧＣＴＴＣＧＴＣＣＡＣＡＴＣＧＴＧＣＡＧＡＴＧＴＴＣＡＴＣＡＡＣＡＣＣＴＣＡＴＣＡＧＧＣＧＧＣＧＧＴＧＧＴＡＧＴＧＧＡＧＧＣＧＧＡＧＧＣＴＣＡＧＧＣＧＴＧＡＣＣＣＣＴＧＡＧＣＣＴＡＴＣＴＴＣＡＧＣＣＴＧＡＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＴＴＣＣＧＧＡＧＧＴＧＧＣＧＧＴＴＣＣＧＧＣＧＧＡＧＧＡＴＣＴＣＴＴＣＡＡＴＴＧＣＴＧＣＣＴＡＧＣＴＧＧＧＣＣＡＴＣＡＣＡＣＴＧＡＴＣＴＣＣＧＴＧＡＡＣＧＧＣＡＴＣＴＴＣＧＴＧＡＴＣＴＧＣＴＧＣＣＴＧＡＣＣＴＡＣＴＧＣＴＴＣＧＣＣＣＣＴＡＧＡＴＧＣＡＧＡＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＧＡＡＡＣＧＡＧＣＧＧＣＴＧＡＧＡＡＧＡＧＡＡＡＧＣＧＴＧＣＧＧＣＣＴＧＴＧ（配列番号２２７）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる。一部の実施形態では、膜切断可能なキメラタンパク質が、配列ＡＴＧＧＡＣＴＧＧＡＣＴＴＧＧＡＴＡＣＴＣＴＴＴＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＣＣＧＣＣＡＣＡＣＧＧＧＴＧＣＡＣＴＣＴＡＡＴＴＧＧＧＴＣＡＡＣＧＴＧＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＡＡＧＡ

AGATCGAGGACCTGATCCAGAGCATGCACATCGACGCCAC
ACTGTACACCGAGTCCGATGTGCACCCTAGCTGCAAAGTG
ACCGCCATGAAGTGCTTTCTGCTGGAACTGCAAGTGATCA
GCCTGGAAAGCGGCGACGCCAGCATCCACGATACCGTGGA
AAATCTGATCATCCTGGCCAACAACAGCCTGTCCAGCAAC
GGCAATGTGACCGAGAGCGGCTGCAAAGAGTGCGAGGAAC
TGGAAGAGAAGAACATCAAAGAGTTTCTGCAGAGCTTCGT
CCACATCGTGCAGATGTTCATCAACACCTCATCAGGCGGC
GGTGGTAGTGGAGGCGGAGGCTCAGGCGTGACCCCTGAGC
CTATCTTCAGCCTGATCGGCGGAGGTTCCGGAGGTGGCGG
TTCCGGCGGAGGATCTCTTCAATTGCTGCCTAGCTGGGCC
ATCACACTGATCTCCGTGAACGGCATCTTCGTGATCTGCT
GCCTGACCTACTGCTTCGCCCCTAGATGCAGAGAGCGGAG
AAGAAACGAGCGGCTGAGAAGAGAAAGCGTGCGGCCTGTG
（配列番号２２７）と少なくとも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％同一である配列を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる。

【００８１】

（表１）例示的なエフェクター分子

エフェクター名	カテゴリー	機能
抗 CD40 又は CD40 リガンド	アゴニスト抗体	B 細胞及び抗原提示細胞を刺激する。
Flt3L	リガンドアゴニスト	骨髄細胞及び抗原提示細胞を刺激する。
CXCL10-11 融合体	ケモカイン	T 細胞を誘引する。
TGFb 遮断ペプチド	アンタゴニストペプチド	TGFb 経路、TME 修飾因子を阻害する。
アデノシンデアミナーゼ(ADA)	TME 修飾因子	TME における抑制性アデノシンの分解
キヌリナーゼ	TME 修飾因子	キヌリンの分解
HPGE2	TME 修飾因子	PGE2 の分解
CXCL13	ケモカイン	B 細胞を誘引する。
抗 PD-1/PD-L1	アゴニスト抗体	チェックポイントを除去する。
抗 CTLA-4	アゴニスト抗体	チェックポイントを除去する。
抗 VEGF	アンタゴニスト抗体	免疫抑制/血管新生因子を中和する。
抗 TNFa	アンタゴニスト抗体	サイトカイン/腫瘍促進因子を中和する。
抗 IL-10	アンタゴニスト抗体	免疫抑制サイトカインを中和する。
抗 SDF1/CXCL12	アンタゴニスト抗体	腫瘍促進ケモカインを中和する。
(TβRII)2 トラップ	トラップを捕捉する。	免疫抑制サイトカインを中和する。
CCL21	ケモカイン	白血球/NK を誘引する。
CCL1	ケモカイン	白血球/NK を誘引する。

エフェクター名	カテゴリー	機能
CCL17	ケモカイン	白血球/NK を誘引する。
CCL19	ケモカイン	白血球/NK を誘引する。
CCL21	ケモカイン	白血球/NK を誘引する。
CCL20	ケモカイン	白血球/NK を誘引する。
CCL21a	ケモカイン	白血球/NK を誘引する。
MIP1b(CCL5)	ケモカイン	白血球/NK を誘引する。
CXCL10	ケモカイン	白血球/NK を誘引する。
CXCL11	ケモカイン	白血球/NK を誘引する。
CCL2	ケモカイン	単球を誘引する。
MIP-1 アルファ(CCL3)	ケモカイン	白血球/NK を誘引する。
XCL1	ケモカイン	白血球/NK を誘引する。
IFN ベータ	サイトカイン	T 細胞応答、腫瘍細胞殺傷
IFN ガンマ	サイトカイン	T 細胞応答、腫瘍細胞殺傷
IL-12	サイトカイン	T 細胞、NK 細胞
IL-1 ベータ	サイトカイン	T 細胞、NK 細胞
IL-15	サイトカイン	T 細胞及び NK を刺激する
IL-2	サイトカイン	T 細胞及び NK を刺激する
IL-21	サイトカイン	T 細胞を刺激する
IL-24	サイトカイン	T 細胞を刺激する
IL36 ガンマ	サイトカイン	T 細胞を刺激する
IL-7	サイトカイン	T 細胞を刺激する
IL-22	サイトカイン	T 細胞を刺激する
IL-18	サイトカイン	T 細胞を刺激する
グランザイム/パーフォリン	酵素	直接的な腫瘍細胞殺傷
OX86(抗 OX40)	リガンド	T 細胞を刺激する
抗 TGF ベータ	中和抗体	免疫抑制サイトカインを中和する。
TRAIL	受容体/リガンド	直接的な腫瘍細胞殺傷
FASL(CD49L)	受容体/リガンド	直接的な腫瘍細胞殺傷
OX40-L	受容体/リガンド	T 細胞を刺激する
cGAS	分泌分子	抗原提示細胞を刺激する。
41BBL	分泌分子	T 細胞の共活性化
CD40L	分泌分子	T 細胞を刺激する
GM-CSF	分泌分子	単球についての成長因子
STING	分泌分子	抗原提示細胞を刺激する。
HAC-V‘ミクロボディ’_PD1	アンタゴニスト抗体	チェックポイントを阻害する。
yCD	プロドラッグ	活性化時に細胞傷害性分子に変換する。
CpG/ヌクレオチド	ヌクレオチド	STING アゴニスト

【００８２】

（表２）例示的なエフェクター分子配列

IL-12 (ヒト) (配列番号 56)
ATGTGCCATCAGCAGCTTGTCATATCTTGGTTTTCACTTGTATTCCTGGCCAGCCCTTTGGTTGCG ATCTGGGAGCTCAAGAAGGATGTGTACGTTGTAGAGCTGGACTGGTACCCCGATGCTCCCGGTG AGATGGTCGTTTTGACATGTGACACTCCAGAAGAGGACGGTATTACGTGGACTCTGGACCAGTC CTCCGAAGTTCTTGGTTCTGGTAAGACTCTGACTATCCAGGTGAAAGAATTTGGGGATGCGGGAC AATACACATGCCACAAGGGAGGCGAGGTGTTGTCTCATAGTTTGCTGCTTCTCCACAAGAAAGA GGATGGAATCTGGAGCACCGACATACTCAAGGATCAAAAGGAACCCAAAAATAAGACATTTCTG CGATGTGAGGCTAAGAACTATAGTGGCCGCTTCACTTGTTGGTGGCTGACTACCATCAGCACAG ATCTCACGTTTTCAGTAAAAAGTAGTAGAGGTTCAAGTGATCCTCAAGGGGTAACGTGCGGTGC TGCAACACTGTCTGCTGAACGCGTAAGAGGAGATAATAAGGAGTACGAGTATTCCGTAGAATGC CAAGAGGACAGTGCTTGTCCTGCGGCCGAGGAGTCTCTCCCAATAGAAGTGATGGTGGACGCGG TGCATAAACTGAAATATGAGAACTACACAAGCAGTTTTTTTATAAGAGATATCATCAAGCCCGA TCCGCCGAAGAATTTGCAACTTAAACCGCTTAAAAACTCACGCCAGGTTGAAGTATCCTGGGAG TATCCGGATACATGGTCAACACCACACAGCTATTTTTCCCTTACCTTCTGTGTGCAGGTCCAAGG GAAGAGCAAAAGGGAGAAGAAGGACAGGGTATTCACTGATAAAACTTCCGCGACGGTCATCTG CCGAAAAAACGCTAGTATATCTGTACGGGCGCAGGATAGGTACTATAGTTCTTCTTGGTCTGAGT GGGCCTCAGTTCCGTGCTCTGGGGGGAGGAAGTGGAGGAGGGTCCGGCGGTGGAAGCGGGGGAG GGAGTCGCAACTTGCCAGTGGCTACACCAGATCCAGGCATGTTTCCATGTCTGCATCATTCCCAG AATCTCCTGAGAGCGGTGTCAAATATGCTCCAAAAAGCGAGACAAACACTGGAATTTTACCCGT GTACCAGTGAGGAGATTGATCACGAGGACATAACCAAGGACAAGACCTCAACTGTAGAAGCGT GTTTGCCGCTGGAGTTGACTAAGAATGAGTCCTGCCTCAATTCCAGAGAAACTTCATTCATTACT AACGGCAGTTGTCTTGCATCCCGGAAAACGTCCTTTATGATGGCCCTTTGCCTTAGTTCAATTTAC

GAGGATCTTAAAATGTATCAAGTGGAGTTTAAAACCATGAATGCTAAACTTCTTATGGACCCCA
AACGACAAATTTTTCTGGATCAGAATATGCTTGCCGTGATAGACGAACTCATGCAGGCGCTTAAT
TTTAACTCCGAAACAGTTCCACAAAAATCTAGCCTTGAAGAACCTGATTTTTATAAAACGAAGAT
TAAACTGTGTATCCTGCTGCATGCCTTTCGCATCCGAGCTGTCACAATCGATAGGGTTATGTCCT
ACCTTAACGCGAGCtaG

IL-12p70 (ヒト；コドン最適化;太字はシグナル配列を表示する) (配列番号 57)

ATGTGCCATCAGCAACTCGTCATCTCCTGGTTCTCCCTTGTGTTCCTCGCTTCCCCTCTGGT
CGCCATTTGGGAACTGAAGAAGGACGTCTACGTGGTCGAGCTGGATTGGTACCCGGACGCCCCT
GGAGAAATGGTCGTGCTGACTTGCGATACGCCAGAAGAGGACGGCATAACCTGGACCCTGGATC
AGAGCTCCGAGGTGCTCGGAAGCGGAAAGACCCTGACCATTCAAGTCAAGGAGTTCGGCGACGC
GGGCCAGTACACTTGCCACAAGGGTGGCGAAGTGCTGTCCCACTCCCTGCTGCTGCTGCACAAG
AAAGAGGATGGAATCTGGTCCACTGACATCCTCAAGGACCAAAAAGAACCGAAGAACAAGACC
TTCCTCCGCTGCGAAGCCAAGAACTACAGCGGTCGGTTCACCTGTTGGTGGCTGACGACAATCTC
CACCGACCTGACTTTCTCCGTGAAGTCGTCACGGGGATCAAGCGATCCTCAGGGCGTGACCTGTG
GAGCCGCCACTCTGTCCGCCGAGAGAGTCAGGGGAGACAACAAGGAATATGAGTACTCCGTGG
AATGCCAGGAGGACAGCGCCTGCCCTGCCGCGGAAGAGTCCCTGCCTATCGAGGTCATGGTCGA
TGCCGTGCATAAGCTGAAATACGAGAACTACACTTCCTCCTTCTTTATCCGCGACATCATCAAGC
CTGACCCCCCCAAGAACTTGCAGCTGAAGCCACTCAAGAACTCCCGCCAAGTGGAAGTGTCTTG
GGAATATCCAGACACTTGGAGCACCCCGCACTCATACTTCTCGCTCACTTTCTGTGTGCAAGTGC
AGGGAAAGTCCAAACGGGAGAAGAAAGACCGGGTGTTCACCGACAAAACCTCCGCCACTGTGA
TTTGTCGGAAGAACGCGTCAATCAGCGTCCGGGCGCAGGATAGATACTACTCGTCCTCCTGGAG
CGAATGGGCCAGCGTGCCTTGTTCCGGTGGCGGATCAGGCGGAGGTTCAGGAGGAGGCTCCGGA
GGAGGTTCCCGGAACCTCCCTGTGGCAACCCCCGACCCTGGAATGTTCCCGTGCCTACACCACTC
CCAAAACCTCCTGAGGGCTGTGTCGAACATGTTGCAGAAGGCCCGCCAGACCCTTGAGTTCTAC
CCCTGCACCTCGGAAGAAATTGATCACGAGGACATCACCAAGGACAAGACCTCGACCGTGGAAG
CCTGCCTGCCGCTGGAACTGACCAAGAACGAATCGTGTCTGAACTCCCGCGAGACAAGCTTTAT
CACTAACGGCAGCTGCCTGGCGTCGAGAAAGACCTCATTCATGATGGCGCTCTGTCTTTCCTCGA
TCTACGAAGATCTGAAGATGTATCAGGTCGAGTTCAAGACCATGAACGCCAAGCTGCTCATGGA
CCCGAAGCGGCAGATCTTCCTGGACCAGAATATGCTCGCCGTGATTGATGAACTGATGCAGGCC
CTGAATTTCAACTCCGAGACTGTGCCTCAAAAGTCCAGCCTGGAAGAACCGGACTTCTACAAGA
CCAAGATCAAGCTGTGCATCCTGTTGCACGCTTTCCGCATTCGAGCCGTGACCATTGACCGCGTG
ATGTCCTACCTGAACGCCAGT

IL-12 (マウス) (配列番号 58)

ATGTGTCCACAGAAGCTGACAATAAGTTGGTTTGCCATTGTCCTCCTGGTGAGCCCACTCATGGC
AATGTGGGAACTCGAAAAGGATGTCTACGTGGTAGAAGTAGATTGGACTCCAGACGCGCCAGGG
GAGACAGTGAATTTGACATGTGACACACCAGAAGAAGATGACATTACATGGACATCTGACCAAC
GCCATGGCGTAATAGGGAGTGGGAAAACACTCACGATCACAGTTAAAGAGTTCTTGGATGCTGG
TCAATATACTTGCCATAAAGGCGGCGAGACACTCAGCCACTCACATTTGCTTTTGCATAAAAAAG
AGAATGGCATTTGGAGCACTGAAATACTTAAGAACTTTAAGAACAAGACATTTCTCAAGTGTGA
GGCCCCTAATTACAGCGGCAGGTTCACGTGCTCATGGCTGGTCCAGCGCAACATGGACCTCAAG
TTTAACATAAAATCTTCTTCCTCTTCACCTGACTCCAGAGCTGTTACTTGCGGCATGGCTTCTCTG
AGCGCAGAAAAAGTAACGTTGGATCAAAGAGACTACGAAAAGTACTCTGTTTCTTGTCAAGAGG
ATGTTACGTGCCCGACGGCCGAAGAAACGCTTCCAATTGAACTCGCGTTGGAAGCTCGCCAACA
AAACAAGTATGAAAACTACAGTACAAGCTTCTTTATACGGGATATAATTAAACCCGATCCCCCC
AAGAACTTGCAAATGAAACCACTTAAGAACAGCCAGGTGGAAGTTTCCTGGGAGTATCCAGACT
CATGGAGTACTCCTCACAGCTATTTTTCTCTGAAATTCTTTGTAAGGATACAACGGAAGAAAGAG
AAGATGAAAGAGACCGAGGAGGGTTGTAATCAGAAGGGAGCGTTTCTCGTGGAGAAAACGTCT
ACCGAAGTCCAATGTAAAGGTGGCAATGTGTGCGTCCAAGCTCAGGATAGATACTATAATTCAA
GTTGCTCCAAGTGGGCCTGTGTTCCATGCCGCGTTCGGAGCGGGGGAGGTAGCGGAGGAGGTAG
TGGGGGTGGGTCAGGAGGAGGGAGTCGAGTTATCCCGGTGTCAGGCCCCGCACGCTGCTTGAGC
CAGAGTCGCAACCTCCTTAAGACAACAGATGACATGGTGAAAACAGCACGCGAAAAGCTTAAA
CACTACTCTTGTACGGCGGAGGATATTGATCACGAGGATATTACCCGAGACCAAACTAGCACTTT
GAAAACCTGTCTGCCCCTTGAACTTCATAAAAATGAGAGCTGTCTGGCTACACGAGAGACGTCA
AGTACGACTAGGGGCAGCTGTCTCCCGCCGCAAAAGACAAGCCTCATGATGACGCTCTGTTTGG
GTTCCATTTACGAGGACTTGAAAATGTATCAAACGGAGTTCCAGGCTATAAATGCGGCGTTGCA
GAACCATAACCATCAACAAATTATACTTGATAAAGGCATGTTGGTGGCGATTGATGAACTCATG
CAGAGTCTCAATCACAACGGGGAAACGTTGAGACAGAAACCCCCAGTCGGTGAAGCGGACCCA
TATCGAGTAAAAATGAAGCTCTGCATTCTGCTTCACGCATTCAGCACTAGAGTTGTTACCATCAA
CCGGGTAATGGGATATCTCTCCAGTGCGtaG

IL21 (ヒト；コドン最適化；太字はシグナル配列を表示する) (配列番号 59)

ATGGAACGCATTGTGATCTGCCTGATGGTCATCTTCCTGGGCACCTTAGTGCACAAGTCGA
GCAGCCAGGGACAGGACAGGCACATGATTAGAATGCGCCAGCTCATCGATATCGTGGACCAGT
TGAAGAACTACGTGAACGACCTGGTGCCCGAGTTCCTGCCGGCCCCCGAAGATGTGGAAACCAA
TTGCGAATGGTCGGCATTTTCCTGCTTTCAAAAGGCACAGCTCAAGTCCGCTAACACCGGGAACA
ACGAACGGATCATCAACGTGTCCATCAAAAAGCTGAAGCGGAAGCCTCCCTCCACCAACGCCGG
ACGGAGGCAGAAGCATAGGCTGACTTGCCCGTCATGCGACTCCTACGAGAAGAAGCCGCCGAA
GGAGTTCCTGGAGCGGTTCAAGTCGCTCCTGCAAAAGATGATTCATCAGCACCTGTCCTCCCGGA
CTCATGGGTCTGAGGATTCA

IL-12p70_T2A_IL21 (ヒト；コドン最適化；太字はシグナル配列を表示する) (配列番号 60)

ATGTGCCATCAGCAACTCGTCATCTCCTGGTTCTCCCTTGTGTTCCTCGCTTCCCCTCTGGT
CGCCATTTGGGAACTGAAGAAGGACGTCTACGTGGTCGAGCTGGATTGGTACCCGGACGCCCCT
GGAGAAATGGTCGTGCTGACTTGCGATACGCCAGAAGAGGACGGCATAACCTGGACCCTGGATC
AGAGCTCCGAGGTGCTCGGAAGCGGAAAGACCCTGACCATTCAAGTCAAGGAGTTCGGCGACGC
GGGCCAGTACACTTGCCACAAGGGTGGCGAAGTGCTGTCCCACTCCCTGCTGCTGCTGCACAAG
AAAGAGGATGGAATCTGGTCCACTGACATCCTCAAGGACCAAAAAGAACCGAAGAACAAGACC
TTCCTCCGCTGCGAAGCCAAGAACTACAGCGGTCGGTTCACCTGTTGGTGGCTGACGACAATCTC
CACCGACCTGACTTTCTCCGTGAAGTCGTCACGGGGATCAAGCGATCCTCAGGGCGTGACCTGTG
GAGCCGCCACTCTGTCCGCCGAGAGAGTCAGGGGAGACAACAAGGAATATGAGTACTCCGTGG
AATGCCAGGAGGACAGCGCCTGCCCTGCCGCGGAAGAGTCCCTGCCTATCGAGGTCATGGTCGA
TGCCGTGCATAAGCTGAAATACGAGAACTACACTTCCTCCTTCTTTATCCGCGACATCATCAAGC
CTGACCCCCCCAAGAACTTGCAGCTGAAGCCACTCAAGAACTCCCGCCAAGTGGAAGTGTCTTG
GGAATATCCAGACACTTGGAGCACCCCGCACTCATACTTCTCGCTCACTTTCTGTGTGCAAGTGC
AGGGAAAGTCCAAACGGGAGAAGAAAGACCGGGTGTTCACCGACAAAACCTCCGCCACTGTGA
TTTGTCGGAAGAACGCGTCAATCAGCGTCCGGGCGCAGGATAGATACTACTCGTCCTCCTGGAG
CGAATGGGCCAGCGTGCCTTGTTCCGGTGGCGGATCAGGCGGAGGTTCAGGAGGAGGCTCCGGA
GGAGGTTCCCGGAACCTCCCTGTGGCAACCCCCGACCCTGGAATGTTCCCGTGCCTACACCACTC
CCAAAACCTCCTGAGGGCTGTGTCGAACATGTTGCAGAAGGCCCGCCAGACCCTTGAGTTCTAC
CCCTGCACCTCGGAAGAAATTGATCACGAGGACATCACCAAGGACAAGACCTCGACCGTGGAAG
CCTGCCTGCCGCTGGAACTGACCAAGAACGAATCGTGTCTGAACTCCCGCGAGACAAGCTTTAT
CACTAACGGCAGCTGCCTGGCGTCGAGAAAGACCTCATTCATGATGGCGCTCTGTCTTTCCTCGA
TCTACGAAGATCTGAAGATGTATCAGGTCGAGTTCAAGACCATGAACGCCAAGCTGCTCATGGA
CCCGAAGCGGCAGATCTTCCTGGACCAGAATATGCTCGCCGTGATTGATGAACTGATGCAGGCC
CTGAATTTCAACTCCGAGACTGTGCCTCAAAAGTCCAGCCTGGAAGAACCGGACTTCTACAAGA
CCAAGATCAAGCTGTGCATCCTGTTGCACGCTTTCCGCATTCGAGCCGTGACCATTGACCGCGTG
ATGTCCTACCTGAACGCCAGTAGACGGAAACGCGGAAGCGGAGAGGGCAGAGGCTCGCTGCTT
ACATGCGGGGACGTGGAAGAGAACCCCGGTCCG**ATGGAACGCATTGTGATCTGCCTGATGGT**
CATCTTCCTGGGCACCTTAGTGCACAAGTCGAGCAGCCAGGGACAGGACAGGCACATGATTA
GAATGCGCCAGCTCATCGATATCGTGGACCAGTTGAAGAACTACGTGAACGACCTGGTGCCCGA
GTTCCTGCCGGCCCCCGAAGATGTGGAAACCAATTGCGAATGGTCGGCATTTTCCTGCTTTCAAA
AGGCACAGCTCAAGTCCGCTAACACCGGGAACAACGAACGGATCATCAACGTGTCCATCAAAAA
GCTGAAGCGGAAGCCTCCCTCCACCAACGCCGGACGGAGGCAGAAGCATAGGCTGACTTGCCCG
TCATGCGACTCCTACGAGAAGAAGCCGCCGAAGGAGTTCCTGGAGCGGTTCAAGTCGCTCCTGC
AAAAGATGATTCATCAGCACCTGTCCTCCCGGACTCATGGGTCTGAGGATTCA

IL-12_2A_CCL21a (ヒト) (配列番号 61)

ATGTGCCATCAGCAGCTTGTCATATCTTGGTTTTCACTTGTATTCCTGGCCAGCCCTTTGGTTGCG
ATCTGGGAGCTCAAGAAGGATGTGTACGTTGTAGAGCTGGACTGGTACCCCGATGCTCCCGGTG
AGATGGTCGTTTTGACATGTGACACTCCAGAAGAGGACGGTATTACGTGGACTCTGGACCAGTC
CTCCGAAGTTCTTGGTTCTGGTAAGACTCTGACTATCCAGGTGAAAGAATTTGGGGATGCGGGAC
AATACACATGCCACAAGGGAGGCGAGGTGTTGTCTCATAGTTTGCTGCTTCTCCACAAGAAAGA
GGATGGAATCTGGAGCACCGACATACTCAAGGATCAAAAGGAACCCAAAAATAAGACATTTCTG
CGATGTGAGGCTAAGAACTATAGTGGCCGCTTCACTTGTTGGTGGCTGACTACCATCAGCACAG
ATCTCACGTTTTCAGTAAAAAGTAGTAGAGGTTCAAGTGATCCTCAAGGGGTAACGTGCGGTGC
TGCAACACTGTCTGCTGAACGCGTAAGAGGAGATAATAAGGAGTACGAGTATTCCGTAGAATGC
CAAGAGGACAGTGCTTGTCCTGCGGCCGAGGAGTCTCTCCCAATAGAAGTGATGGTGGACGCGG
TGCATAAACTGAAATATGAGAACTACACAAGCAGTTTTTTTATAAGAGATATCATCAAGCCCGA
TCCGCCGAAGAATTTGCAACTTAAACCGCTTAAAAACTCACGCCAGGTTGAAGTATCCTGGGAG
TATCCGGATACATGGTCAACACCACACAGCTATTTTTCCCTTACCTTCTGTGTGCAGGTCCAAGG

GAAGAGCAAAAGGGAGAAGAAGGACAGGGTATTCACTGATAAAACTTCCGCGACGGTCATCTG
CCGAAAAAACGCTAGTATATCTGTACGGGCGCAGGATAGGTACTATAGTTCTTCTTGGTCTGAGT
GGGCCTCAGTTCCGTGCTCTGGGGGAGGAAGTGGAGGAGGGTCCGGCGGTGGAAGCGGGGGAG
GGAGTCGCAACTTGCCAGTGGCTACACCAGATCCAGGCATGTTTCCATGTCTGCATCATTCCCAG
AATCTCCTGAGAGCGGTGTCAAATATGCTCCAAAAAGCGAGACAAACACTGGAATTTTACCCGT
GTACCAGTGAGGAGATTGATCACGAGGACATAACCAAGGACAAGACCTCAACTGTAGAAGCGT
GTTTGCCGCTGGAGTTGACTAAGAATGAGTCCTGCCTCAATTCCAGAGAAACTTCATTCATTACT
AACGGCAGTTGTCTTGCATCCCGGAAAACGTCCTTTATGATGGCCCTTTGCCTTAGTTCAATTTAC
GAGGATCTTAAAATGTATCAAGTGGAGTTTAAAACCATGAATGCTAAACTTCTTATGGACCCCA
AACGACAAATTTTTCTGGATCAGAATATGCTTGCCGTGATAGACGAACTCATGCAGGCGCTTAAT
TTTAACTCCGAAACAGTTCCACAAAAATCTAGCCTTGAAGAACCTGATTTTTATAAAACGAAGAT
TAAACTGTGTATCCTGCTGCATGCCTTTCGCATCCGAGCTGTCACAATCGATAGGGTTATGTCCT
ACCTTAACGCGAGCCGGCGCAAGAGGGGTTCCGGAGAGGGAAGGGGTAGTCTGCTCACCTGCG
GCGATGTTGAAGAAAATCCTGGTCCCATGGCGCAAAGTCTGGCTCTTTCACTCCTGATCCTGGTC
TTGGCCTTCGGGATTCCGAGGACCCAAGGAAGTGATGGTGGCGCCCAAGATTGTTGCCTTAAAT
ACAGCCAGCGGAAAATACCCGCGAAAGTGGTCAGGAGTTATAGAAAACAGGAGCCTTCCCTGG
GTTGTAGTATCCCCGCCATACTTTTCCTCCCGAGAAAACGGAGCCAGGCCGAACTGTGCGCTGAC
CCTAAGGAACTTTGGGTGCAACAACTTATGCAACACCTGGATAAGACACCTTCTCCTCAAAAGC
CAGCTCAGGGCTGCCGAAAAGATAGAGGCGCCTCAAAAACCGGAAAAAAGGGCAAAGGTTCTA
AAGGATGTAAGCGGACTGAACGCTCTCAAACGCCTAAAGGGCCGtaG

IL-12_2A_CCL21a (マウス) (配列番号62)

ATGTGTCCACAGAAGCTGACAATAAGTTGGTTTGCCATTGTCCTCCTGGTGAGCCCACTCATGGC
AATGTGGGAACTCGAAAAGGATGTCTACGTGGTAGAAGTAGATTGGACTCCAGACGCGCCCAGGG
GAGACAGTGAATTTGACATGTGACACACCAGAAGAAGATGACATTACATGGACATCTGACCAAC
GCCATGGCGTAATAGGGAGTGGGAAAACACTCACGATCACAGTTAAAGAGTTCTTGGATGCTGG
TCAATATACTTGCCATAAAGGCGGCGAGACACTCAGCCACTCACATTTGCTTTTGCATAAAAAAG
AGAATGGCATTTGGAGCACTGAAATACTTAAGAACTTTAAGAACAAGACATTTCTCAAGTGTGA
GGCCCCTAATTACAGCGGCAGGTTCACGTGCTCATGGCTGGTCCAGCGCAACATGGACCTCAAG
TTTAACATAAAATCTTCTTCCTCTTCACCTGACTCCAGAGCTGTTACTTGCGGCATGGCTTCTCTG
AGCGCAGAAAAAGTAACGTTGGATCAAAGAGACTACGAAAAGTACTCTGTTTCTTGTCAAGAGG
ATGTTACGTGCCCGACGGCCGAAGAAACGCTTCCAATTGAACTCGCGTTGGAAGCTCGCCAACA
AAACAAGTATGAAAACTACAGTACAAGCTTCTTTATACGGGATATAATTAAACCCGATCCCCCC
AAGAACTTGCAAATGAAACCACTTAAGAACAGCCAGGTGGAAGTTTCCTGGGAGTATCCAGACT
CATGGAGTACTCCTCACAGCTATTTTTCTCTGAAATTCTTTGTAAGGATACAACGGAAGAAAGAG
AAGATGAAAGAGACCGAGGAGGGTTGTAATCAGAAGGGAGCGTTTCTCGTGGAGAAAACGTCT
ACCGAAGTCCAATGTAAAGGTGGCAATGTGTGCGTCCAAGCTCAGGATAGATACTATAATTCAA
GTTGCTCCAAGTGGGCCTGTGTTCCATGCCGCGTTCGGAGCGGGGGAGGTAGCGGAGGAGGTAG
TGGGGGTGGGTCAGGAGGAGGGAGTCGAGTTATCCCGGTGTCAGGCCCCGCACGCTGCTTGAGC
CAGAGTCGCAACCTCCTTAAGACAACAGATGACATGGTGAAAACAGCACGCGAAAAGCTTAAA
CACTACTCTTGTACGGCGGAGGATATTGATCACGAGGATATTACCCGAGACCAAACTAGCACTTT
GAAAACCTGTCTGCCCCTTGAACTTCATAAAAATGAGAGCTGTCTGGCTACACGAGAGACGTCA
AGTACGACTAGGGGCAGCTGTCTCCCGCCGCAAAAGACAAGCCTCATGATGACGCTCTGTTTGG
GTTCCATTTACGAGGACTTGAAAATGTATCAAACGGAGTTCCAGGCTATAAATGCGGCGTTGCA
GAACCATAACCATCAACAAATTATACTTGATAAAGGCATGTTGGTGGCGATTGATGAACTCATG
CAGAGTCTCAATCACAACGGGGAAACGTTGAGACAGAAACCCCCAGTCGGTGAAGCGGACCCA
TATCGAGTAAAAATGAAGCTCTGCATTCTGCTTCACGCATTCAGCACTAGAGTTGTTACCATCAA
CCGGGTAATGGGATATCTCTCCAGTGCGCGGCGCAAGAGGGGTTCCGGAGAGGGAAGGGGTAG
TCTGCTCACCTGCGGCGATGTTGAAGAAAATCCTGGTCCCATGGCGCAAATGATGACCCTTTCCC
TGCTGAGTCTTGTCCTCGCGCTCTGCATCCCGTGGACGCAGGGGTCTGATGGGGGGGGCCAAGA
CTGTTGCCTGAAGTATTCACAAAAAAAGATACCGTACTCTATTGTCAGAGGGTACAGGAAGCAA
GAACCCTCCTTGGGTTGCCCTATACCAGCAATTCTTTTCTCCCCACGCAAGCATTCCAAACCAGA
ACTGTGTGCGAACCCCGAGGAGGGTTGGGTACAGAACTTGATGCGAAGGCTTGACCAGCCCCCA
GCCCCTGGCAAGCAGTCACCTGGGTGCAGAAAAAACAGAGGTACTTCAAAGAGCGGCAAGAAA
GGCAAAGGGAGTAAAGGATGTAAAAGAACGGAGCAGACCCAGCCTTCACGAGGCtaG

CCL21a_2A_IL-12 (マウス) (配列番号63)

ATGGCGCAAATGATGACCCTTTCCCTGCTGAGTCTTGTCCTCGCGCTCTGCATCCCGTGGACGCA
GGGGTCTGATGGGGGGGGCCAAGACTGTTGCCTGAAGTATTCACAAAAAAAGATACCGTACTCT
ATTGTCAGAGGGTACAGGAAGCAAGAACCCTCCTTGGGTTGCCCTATACCAGCAATTCTTTTCTC
CCCACGCAAGCATTCCAAACCAGAACTGTGTGCGAACCCCGAGGAGGGTTGGGTACAGAACTTG

ATGCGAAGGCTTGACCAGCCCCCAGCCCCTGGCAAGCAGTCACCTGGGTGCAGAAAAAACAGA
GGTACTTCAAAGAGCGGCAAGAAAGGCAAAGGGAGTAAAGGATGTAAAAGAACGGAGCAGAC
CCAGCCTTCACGAGGCCGGCGCAAGAGGGGTTCCGGAGAGGGAAGGGGTAGTCTGCTCACCTGC
GGCGATGTTGAAGAAAATCCTGGTCCCATGTGTCCACAGAAGCTGACAATAAGTTGGTTTGCCA
TTGTCCTCCTGGTGAGCCCACTCATGGCAATGTGGGAACTCGAAAAGGATGTCTACGTGGTAGA
AGTAGATTGGACTCCAGACGCGCCAGGGGAGACAGTGAATTTGACATGTGACACACCAGAAGA
AGATGACATTACATGGACATCTGACCAACGCCATGGCGTAATAGGGAGTGGGAAAACACTCACG
ATCACAGTTAAAGAGTTCTTGGATGCTGGTCAATATACTTGCCATAAAGGCGGCGAGACACTCA
GCCACTCACATTTGCTTTTGCATAAAAAAGAGAATGGCATTTGGAGCACTGAAATACTTAAGAA
CTTTAAGAACAAGACATTTCTCAAGTGTGAGGCCCCTAATTACAGCGGCAGGTTCACGTGCTCAT
GGCTGGTCCAGCGCAACATGGACCTCAAGTTTAACATAAAATCTTCTTCCTCTTCACCTGACTCC
AGAGCTGTTACTTGCGGCATGGCTTCTCTGAGCGCAGAAAAAGTAACGTTGGATCAAAGAGACT
ACGAAAAGTACTCTGTTTCTTGTCAAGAGGATGTTACGTGCCCGACGGCCGAAGAAACGCTTCC
AATTGAACTCGCGTTGGAAGCTCGCCAACAAAACAAGTATGAAAACTACAGTACAAGCTTCTTT
ATACGGGATATAATTAAACCCGATCCCCCCAAGAACTTGCAAATGAAACCACTTAAGAACAGCC
AGGTGGAAGTTTCCTGGGAGTATCCAGACTCATGGAGTACTCCTCACAGCTATTTTTCTCTGAAA
TTCTTTGTAAGGATACAACGGAAGAAAGAGAAGATGAAAGAGACCGAGGAGGGTTGTAATCAG
AAGGGAGCGTTTCTCGTGGAGAAAACGTCTACCGAAGTCCAATGTAAAGGTGGCAATGTGTGCG
TCCAAGCTCAGGATAGATACTATAATTCAAGTTGCTCCAAGTGGGCCTGTGTTCCATGCCGCGTT
CGGAGCGGGGGAGGTAGCGGAGGAGGTAGTGGGGGTGGGTCAGGAGGAGGGAGTCGAGTTATC
CCGGTGTCAGGCCCCGCACGCTGCTTGAGCCAGAGTCGCAACCTCCTTAAGACAACAGATGACA
TGGTGAAAACAGCACGCGAAAAGCTTAAACACTACTCTTGTACGGCGGAGGATATTGATCACGA
GGATATTACCCGAGACCAAACTAGCACTTTGAAAACCTGTCTGCCCCTTGAACTTCATAAAAATG
AGAGCTGTCTGGCTACACGAGAGACGTCAAGTACGACTAGGGGCAGCTGTCTCCCGCCGCAAAA
GACAAGCCTCATGATGACGCTCTGTTTGGGTTCCATTTACGAGGACTTGAAAATGTATCAAACGG
AGTTCCAGGCTATAAATGCGGCGTTGCAGAACCATAACCATCAACAAATTATACTTGATAAAGG
CATGTTGGTGGCGATTGATGAACTCATGCAGAGTCTCAATCACAACGGGGAAACGTTGAGACAG
AAACCCCCAGTCGGTGAAGCGGACCCATATCGAGTAAAAATGAAGCTCTGCATTCTGCTTCACG
CATTCAGCACTAGAGTTGTTACCATCAACCGGGTAATGGGATATCTCTCCAGTGCGtaG

IL7 (マウス) (配列番号 64)

ATGTTTCATGTGTCCTTCAGGTACATATTTGGTATCCCACCACTTATATTGGTGCTCTTGCCTGTA
ACCAGCTCTGAATGTCATATAAAAGACAAGGAGGGCAAAGCATACGAGTCCGTATTGATGATCT
CAATCGATGAACTTGACAAGATGACAGGGACCGATTCTAATTGTCCAAATAACGAGCCAAACTT
CTTTCGGAAACACGTGTGTGATGATACAAAAGAAGCTGCTTTTCTTAACAGAGCTGCCAGAAAA
CTCAAGCAGTTCCTCAAGATGAATATATCCGAGGAATTTAACGTGCATCTCCTCACAGTATCTCA
GGGAACTCAAACCCTTGTAAACTGCACTTCTAAGGAGGAGAAGAATGTCAAAGAGCAGAAGAA
AAATGATGCATGTTTTTTGAAACGGCTGTTGAGGGAGATCAAAACATGCTGGAATAAAATCCTC
AAGGGCTCAATTtaG

IL-15 (ヒト) (配列番号 65)

ATGGAAACAGACACATTGCTGCTTTGGGTATTGTTGCTCTGGGTGCCTGGATCAACAGGAAACTG
GGTAAACGTAATTTCAGATCTGAAGAAGATCGAGGACCTTATTCAATCCATGCACATCGATGCC
ACTCTCTACACCGAAAGCGACGTTCACCCATCTTGCAAGGTGACCGCTATGAAATGTGAATTGTT
GGAACTTCAGGTAATTTCTCTGGAGAGCGGCGATGCCTCAATACATGACACCGTTGAAAATCTTA
TCATCCTTGCTAATGATTCACTCTCTAGTAATGGGAACGTAACAGAGAGCGGGTGTAAGGAGTG
TGAAGAACTGGAGGAGAAAAACATTAAGGAATTTTTGCAGTCATTCGTCCATATAGTGCAAATG
TTCATAAACACTTCCAGAAGAAAGCGAGGCTCTGGGGAGGGGCGAGGCTCTCTGCTGACCTGTG
GGGATGTAGAAGAGAATCCAGGTCCCATGGACCGGCTGACCAGCTCATTCCTGCTTCTGATTGTG
CCAGCCTACGTGCTCTCCATCACATGTCCTCCCCCAATGAGCGTCGAGCATGCTGACATCTGGGT
GAAGTCATACTCCTTGTACAGCAGAGAGAGATACATTTGTAATTCCGGATTCAAGCGCAAGGCC
GGCACCTCCTCTCTGACAGAGTGCGTCCTTAACAAAGCAACCAACGTAGCACATTGGACCACAC
CATCCTTGAAGTGCATACGAGAACCTAAATCTTGCGATAAGACTCATACTTGTCCACCTTGTCCA
GCCCCAGAACTGCTTGGCGGACCCTCAGTATTTTTGTTCCCACCAAAGCCAAAAGACACACTCAT
GATATCCAGAACTCCTGAGGTGACCTGTGTCGTTGTAGACGTTTCCCACGAAGATCCTGAAGTAA
AATTCAACTGGTACGTGGATGGGGTCGAAGTCCATAACGCCAAGACTAAACCAAGGGAGGAAC
AGTATAACTCTACTTACCGAGTAGTTTCTGTGTTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGTTGAACGGG
AAGGAGTACAAATGCAAGGTGAGCAATAAAGCTCTGCCCGCACCAATCGAAAAGACAATATCT
AAGGCCAAGGGGCAGCCACGAGAGCCCCAGGTATACACACTGCCACCCTCACGCGATGAATTG
ACTAAGAACCAGGTTTCCCTGACCTGTCTTGTAAAAGGTTTCTACCCTTCCGACATAGCTGTTGA
GTGGGAAAGTAACGGGCAGCCAGAGAACAATTACAAGACAACTCCACCCGTTCTTGATAGCGAT

GGATCATTTTTTCTGTATTCCAAACTCACTGTCGATAAAAGTCGCTGGCAGCAAGGCAATGTTTT TAGCTGCTCAGTCATGCACGAAGCACTGCATAATCACTACACACAAAAAAGTTTGTCCCTTAGCC CTGGTAAGtaG
IL-15 (ヒト) (配列番号 66)
ATGTACTCAATGCAGTTGGCCTCCTGTGTAACATTGACCTTGGTCCTCTTGGTCAACAGCAATTG GATCGATGTACGCTACGACTTGGAGAAGATTGAGTCCCTTATACAGAGTATACACATAGATACA ACCTTGTATACTGACAGTGACTTCCATCCCAGCTGTAAAGTGACTGCAATGAACTGTTTTTTGTT GGAGTTGCAAGTAATTCTGCATGAATACAGCAACATGACCCTCAATGAAACCGTTAGGAATGTC CTTTATCTCGCAAATTCTACTCTGAGTAGCAATAAGAATGTTGCCGAAAGCGGCTGCAAGGAGT GCGAAGAACTGGAGGAAAAAACTTTCACCGAGTTTCTCCAGAGTTTCATCAGAATTGTCCAAAT GTTCATTAATACAAGTAGTGGTGGTGGGAGCGGGGGTGGAGGCAGTGGGGGAGGTGGGAGCGG AGGTGGAGGGTCCGGAGGGGGGAGCCTTCAAGGCACTACTTGTCCTCCACCCGTATCCATCGAG CACGCCGATATTCGAGTTAAAAATTATAGTGTTAATAGCAGAGAACGATACGTCTGCAACTCAG GGTTTAAGAGAAAGGCCGGAACTTCAACTCTCATAGAATGCGTGATTAATAAGAATACTAACGT CGCACATTGGACTACTCCCAGTCTCAAGTGCATACGCGATCCATCTCTCGCTCATTACTCACCAG TACCTACAGTGGTTACTCCTAAGGTGACCTCTCAGCCCGAATCACCATCTCCCAGCGCAAAAGAG CCTGAGGCCTTTTCTCCTAAATCAGACACTGCTATGACTACAGAAACAGCCATAATGCCAGGAA GCCGGCTGACACCATCTCAAACTACCAGCGCAGGCACAACTGGGACTGGCTCCCACAAAAGCTC ACGCGCACCAAGTCTCGCCGCAACAATGACATTGGAGCCTACAGCCAGCACATCTCTTAGAATC ACAGAAATTTCTCCCCACAGTAGCAAGATGACCAAGGTGGCAATTAGTACCAGCGTCCTTCTTGT AGGAGCTGGAGTTGTGATGGCATTTTTGGCATGGTATATCAAAAGCAGGtaG
IL-15 (マウス) (配列番号 67)
ATGAAGATCCTCAAGCCATACATGCGAAACACTAGTATTAGCTGTTACTTGTGTTTTCTGCTGAA TAGTCATTTTTTGACTGAAGCAGGAATCCATGTATTTATACTCGGTTGTGTGTCTGTAGGTCTGCC AAAGACTGAGGCTAATTGGATTGACGTGCGCTATGATCTTGAAAAAATAGAGTCCTTGATTCAA TCAATACACATCGATACCACTCTCTACACCGACAGTGATTTCCATCCTTCCTGCAAGGTAACAGC TATGAATTGCTTCCTCCTGGAGCTCCAAGTCATTCTCCATGAGTACTCCAACATGACTTTGAACG AAACTGTAAGAAACGTATTGTATCTGGCTAATAGCACCTTGTCTAGTAACAAAAATGTGGCAGA GAGCGGCTGCAAAGAATGTGAAGAATTGGAAGAGAAAACATTTACAGAGTTCCTGCAATCCTTT ATTCGCATCGTCCAAATGTTTATCAATACCTCTtaG
IL-15 (マウス) (配列番号 68)
ATGTATTCCATGCAACTTGCCAGTTGTGTAACCCTTACTCTCGTCCTGCTCGTTAATTCCGCTGGT GCTAACTGGATAGATGTTCGATACGATCTGGAAAAGATTGAGTCCCTTATCCAATCCATTCATAT AGATACCACCCTTTATACTGACAGCGACTTCCATCCTTCTTGCAAGGTGACCGCTATGAATTGTT TCCTGCTGGAACTCCAAGTTATTCTGCATGAATACTCTAATATGACACTTAACGAGACCGTAAGA AATGTTCTCTATCTCGCTAATAGTACTTTGAGCTCAAATAAGAACGTGGCCGAGTCTGGGTGTAA GGAATGCGAAGAGCTGGAAGAAAAGACATTCACCGAGTTTCTCCAGTCTTTCATACGGATTGTG CAGATGTTTATCAACACATCAGATTACAAAGACGACGATGATAAGtaG
IL-18 (マウス) (配列番号 69)
ATGGCAGCCATGTCTGAGGACTCTTGTGTGAACTTTAAAGAAATGATGTTCATAGACAATACACT CTACTTTATACCTGAGGAGAATGGAGATTTGGAATCTGACAACTTTGGCAGGCTGCATTGCACTA CCGCAGTTATCCGAAACATCAACGATCAGGTACTGTTTGTTGATAAAAGACAACCTGTATTCGAG GACATGACCGACATAGATCAGTCTGCCTCAGAGCCCCAGACTAGGCTTATCATCTATATGTACAA GGACAGCGAAGTACGAGGCCTGGCTGTTACACTCTCAGTCAAAGACTCTAAGATGAGCACCCTG TCATGCAAGAACAAAATTATCAGTTTTGAGGAGATGGACCCACCTGAAAACATAGATGACATTC AGTCAGACCTCATTTTTTTTCAAAAGCGGGTACCAGGACACAACAAAATGGAATTTGAATCATC ACTCTACGAAGGACATTTCCTTGCATGCCAGAAAGAGGATGACGCATTCAAATTGATCCTGAAA AAAAAGGACGAAAATGGTGATAAATCAGTCATGTTTACATTGACCAATCTTCACCAAAGTtaG
IL-18 (マウス) (配列番号70)
ATGGCTGCAATGTCTGAAGATAGCTGTGTCAACTTTAAGGAGATGATGTTCATTGATAATACTTT GTACTTTATACCTGAAGAAAATGGAGACCTTGAGTCAGACAACTTCGGGAGACTGCACTGCACA ACTGCCGTTATCCGAAACATAAATGATCAAGTATTGTTCGTGGACAAAAGACAACCAGTCTTTG AGGATATGACAGACATCGACCAATCCGCATCTGAACCTCAGACTAGGCTGATCATCTATATGTA CGCCGACTCCGAAGTAAGAGGCCTTGCTGTGACACTTAGTGTTAAGGATAGTAAGATGAGCACA CTGTCCTGTAAGAATAAGATTATATCTTTTGAAGAGATGGACCCTCCCGAGAACATAGATGACAT

CCAGAGCGACTTGATCTTCTTTCAGAAGCGAGTGCCAGGCCATAACAAGATGGAATTTGAATCA TCTCTTTATGAAGGCCATTTCCTCGCATGTCAAAAGGAGGACGATGCCTTCAAGCTCATTCTGAA AAAAAAAGACGAGAACGGTGATAAGAGCGTGATGTTCACTCTGACAAATCTGCACCAGTCAtaG
IL-18 (ヒト) (配列番号71)
ATGTATCGCATGCAACTCCTGTCCTGCATTGCTCTGAGCTTGGCTTTGGTAACCAACTCATACTTC GGGAAACTGGAGAGTAAACTCTCCGTAATCAGGAATCTTAATGACCAAGTATTGTTTATTGACC AGGGCAACCGCCCGTTGTTCGAGGATATGACTGATTCTGACTGTCGGGATAACGCTCCGAGAAC TATCTTTATCATTTCAATGTACAAGGACAGCCAACCGCGGGGTATGGCTGTGACAATCAGTGTCA AATGTGAGAAGATTTCCACGCTGTCCTGCGAAAACAAGATAATTTCTTTCAAAGAAATGAACCC CCCTGACAATATAAAGGATACAAAGAGTGATATCATCTTCTTTCAGAGGTCCGTGCCCGGCCAC GATAATAAGATGCAATTTGAAAGTTCATCTTATGAGGGGTACTTTTTGGCATGCGAGAAAGAAA GGGATCTCTTCAAGTTGATCCTGAAGAAGGAGGACGAATTGGGCGACCGCTCCATCATGTTCAC AGTCCAGAACGAGGACtaG
IL-18 (ヒト) (配列番号72)
ATGTACCGCATGCAGCTCCTGAGTTGTATTGCCCTTTCCCTCGCTCTCGTTACCAATTCTTACTTC GGTAAGCTTGCCTCTAAACTCTCTGTTATTAGGAACTTGAACGACCAAGTCCTTTTCATAGACCA AGGGAACAGACCACTGTTTGAAGATATGACGGATAGCGATTGCCGAGATAATGCCCCTAGGACG ATTTTTATCATTAGTATGTATGCGGACTCTCAACCGAGGGGGATGGCCGTTACTATAAGTGTGAA ATGCGAGAAAATATCAACGCTCAGTTGTGAGAACAAAATCATAAGTTTCAAGGAGATGAATCCA CCTGATAACATCAAAGACACTAAGTCTGATATTATATTTTTCCAACGAAGTGTTCCGGGACACGA TAACAAAATGCAATTTGAGAGCTCCTCATACGAGGGCTACTTCCTCGCGTGTGAGAAAGAAAGG GATTTGTTTAAGCTTATCCTCAAGAAAGAGGACGAGTTGGGGGATCGGAGCATAATGTTTACCG TACAGAATGAGGACtaG
IL-21 (マウス) (配列番号73)
ATGGAGCGGACACTCGTGTGTCTTGTCGTAATTTTTCTCGGGACAGTCGCACACAAGTCCTCACC CCAGGGTCCTGATCGCCTTCTCATACGCCTCCGACATTTGATCGACATTGTAGAGCAGCTCAAAA TTTACGAGAATGACCTCGATCCCGAGCTTTTGAGTGCTCCCCAAGACGTTAAGGGTCATTGCGAG CACGCAGCTTTTGCTTGCTTCCAGAAGGCCAAGTTGAAACCAAGCAACCCTGGTAATAATAAGA CTTTCATCATCGACTTGGTCGCCCAACTCCGAAGGAGGCTGCCTGCCCGGCGCGGAGGAAAAAA ACAAAAGCATATTGCAAAGTGTCCTTCATGTGATTCATACGAAAAGCGGACTCCCAAAGAGTTC TTGGAAAGGTTGAAATGGCTTCTTCAGAAGATGATTCATCAACATTTGTCAtaG
IFN-ベータ(ヒト) (配列番号74)
ATGACCAACAAATGCCTTTTGCAAATTGCCCTGCTTTTGTGTTTTAGCACTACCGCATTGAGCAT GTCATATAACCTCCTCGGCTTCCTTCAGAGATCATCAAACTTTCAGTGTCAGAAACTGCTTTGGC AACTTAATGGCAGGCTCGAATATTGTCTGAAAGATCGGATGAATTTCGACATTCCAGAAGAAAT AAAACAGCTTCAACAATTCCAGAAAGAGGACGCCGCCCTGACTATTTACGAGATGCTCCAGAAT ATCTTCGCCATTTTCCGGCAGGACAGCTCATCCACGGGGTGGAATGAGACTATTGTAGAAAATCT TCTGGCTAATGTGTACCATCAAATTAATCACCTCAAAACGGTGCTTGAGGAAAAACTTGAAAAG GAAGATTTCACACGGGGCAAGTTGATGTCCTCCCTGCACCTTAAACGATACTACGGCAGGATTCT TCATTACTTGAAGGCTAAGGAGTATAGCCATTGCGCGTGGACAATTGTACGGGTAGAAATACTG CGAAACTTTTATTTCATCAACCGGCTCACTGGATACCTTAGAAATtaG
IFN-ベータ(マウス) (配列番号75)
ATGAACAATCGGTGGATACTCCACGCCGCATTTCTCCTCTGCTTTAGCACGACGGCCCTGTCCAT CAACTACAAACAGCTTCAGTTGCAGGAGCGGACTAACATAAGGAAGTGCCAGGAACTGCTGGA ACAGCTTAATGGTAAAATTAATCTTACATACCGAGCTGACTTCAAAATTCCTATGGAAATGACCG AGAAGATGCAGAAATCCTACACGGCATTCGCCATCCAGGAAATGCTCCAGAACGTATTTCTCGT GTTCCGCAATAATTTCTCTTCTACGGGTTGGAACGAAACCATTGTTGTTAGACTGCTTGACGAAC TGCATCAGCAAACCGTGTTCCTTAAAACCGTGCTTGAGGAGAAGCAGGAGGAGCGCCTGACTTG GGAGATGTCTAGTACCGCACTTCACTTGAAATCCTACTACTGGCGCGTTCAGCGGTATCTGAAGC TGATGAAGTATAACTCATACGCCTGGATGGTAGTGCGCGCAGAGATCTTCAGAAACTTTCTTATC ATCCGGCGACTGACCCGAAACTTTCAGAATtaG
IFN-ガンマ (マウス) (配列番号76)

ATGAAGTACACTAGCTATATATTGGCCTTCCAGCTTTGCATCGTATTGGGTAGCCTCGGATGCTA TTGCCAAGACCCGTATGTCAAAGAAGCCGAAAATCTCAAAAAGTATTTCAATGCCGGACACTCA GACGTCGCGGATAACGGTACACTGTTTCTTGGCATCCTGAAAAATTGGAAGGAAGAGAGTGACA GAAAAATAATGCAGTCACAAATAGTGTCCTTTTACTTTAAGCTGTTCAAAAATTTCAAGGATGAC CAAAGTATCCAGAAGAGTGTTGAAACTATCAAAGAGGACATGAATGTGAAATTCTTTAACAGTA ATAAGAAGAAGCGCGATGACTTCGAGAAACTCACTAATTACAGCGTAACGGATCTTAACGTCCA ACGCAAGGCAATCCACGAGCTTATACAGGTAATGGCTGAGCTTAGTCCCGCAGCCAAGACAGGG AAGAGAAAAAGGTCTCAAATGCTTTTTCGGGGCCGGCGAGCTTCACAAtaG
IFN-ガンマ (マウス) (配列番号 77)
ATGAACGCTACGCATTGCATCCTCGCACTCCAATTGTTCCTCATGGCTGTGTCAGGGTGTTACTG TCACGGTACTGTCATAGAAAGCCTCGAATCCCTGAATAACTATTTTAACAGTAGCGGTATAGATG TAGAAGAAAAGTCTCTCTTTCTTGACATCTGGAGGAATTGGCAAAAGGATGGAGACATGAAGAT TCTCCAATCTCAGATTATATCATTTTACTTGAGGCTTTTTGAGGTTCTGAAGGATAACCAGGCGA TCAGCAATAATATCAGCGTAATTGAATCTCACCTTATTACAACATTTTTCTCAAATTCCAAGGCA AAGAAAGATGCTTTCATGTCTATCGCGAAATTTGAGGTGAACAATCCTCAGGTACAAAGGCAAG CCTTTAACGAGCTGATTAGAGTTGTACATCAGTTGTTGCCCGAAAGTAGTCTTAGAAAACGCAAA CGGAGCCGATGCtaG
IFN-アルファ(マウス) (配列番号 78)
ATGGCAAGGTTGTGCGCTTTTCTCATGGTACTGGCTGTGCTCTCCTATTGGCCTACTTGTTCTCTG GGATGCGACTTGCCACAGACCCACAATCTGCGGAATAAGAGGGCTCTGACTCTGCTGGTGCAAA TGAGACGGCTCTCTCCACTTAGCTGTTTGAAAGATAGAAAGGATTTCGGGTTCCCCCAGGAGAA GGTGGATGCCCAGCAGATCAAGAAGGCACAGGCTATCCCCGTCCTTTCCGAGCTGACCCAGCAA ATTTTGAACATCTTTACAAGTAAGGATAGTTCAGCTGCATGGAATACCACACTTTTGGATTCTTTT TGTAACGATCTGCATCAGCAGCTGAACGATCTCCAGGGATGCCTGATGCAGCAAGTCGGCGTGC AAGAATTTCCACTCACCCAGGAGGACGCTCTGCTCGCAGTGCGAAAGTATTTTCACCGAATTACC GTGTACCTCCGGGAGAAAAAGCATTCACCCTGCGCTTGGGAAGTAGTCAGGGCCGAAGTATGGA GAGCCCTTAGTAGCTCCGCTAATGTACTGGGCCGGTTGCGGGAAGAGAAAtaG
CCL21 (ヒト) (配列番号 79)
ATGGCGCAAAGTCTGGCTCTTTCACTCCTGATCCTGGTCTTGGCCTTCGGGATTCCGAGGACCCA AGGAAGTGATGGTGGCGCCCAAGATTGTTGCCTTAAATACAGCCAGCGGAAAATACCCGCGAAA GTGGTCAGGAGTTATAGAAAACAGGAGCCTTCCCTGGGTTGTAGTATCCCCGCCATACTTTTCCT CCCGAGAAAACGGAGCCAGGCCGAACTGTGCGCTGACCCTAAGGAACTTTGGGTGCAACAACTT ATGCAACACCTGGATAAGACACCTTCTCCTCAAAAGCCAGCTCAGGGCTGCCGAAAAGATAGAG GCGCCTCAAAAACCGGAAAAAAGGGCAAAGGTTCTAAAGGATGTAAGCGGACTGAACGCTCTC AAACGCCTAAAGGGCCGtaG
CCL21a (マウス) (配列番号 80)
ATGGCGCAAATGATGACCCTTTCCCTGCTGAGTCTTGTCCTCGCGCTCTGCATCCCGTGGACGCA GGGGTCTGATGGGGGGGGCCAAGACTGTTGCCTGAAGTATTCACAAAAAAAGATACCGTACTCT ATTGTCAGAGGGTACAGGAAGCAAGAACCCTCCTTGGGTTGCCCTATACCAGCAATTCTTTTCTC CCCACGCAAGCATTCCAAACCAGAACTGTGTGCGAACCCCGAGGAGGGTTGGGTACAGAACTTG ATGCGAAGGCTTGACCAGCCCCCAGCCCCTGGCAAGCAGTCACCTGGGTGCAGAAAAAACAGA GGTACTTCAAAGAGCGGCAAGAAAGGCAAAGGGAGTAAAGGATGTAAAAGAACGGAGCAGAC CCAGCCTTCACGAGGCtaG
テールレスCCL21 (ヒト) (配列番号 81)
ATGGCGCAAAGTCTGGCTCTTTCACTCCTGATCCTGGTCTTGGCCTTCGGGATTCCGAGGACCCA AGGAAGTGATGGTGGCGCCCAAGATTGTTGCCTTAAATACAGCCAGCGGAAAATACCCGCGAAA GTGGTCAGGAGTTATAGAAAACAGGAGCCTTCCCTGGGTTGTAGTATCCCCGCCATACTTTTCCT CCCGAGAAAACGGAGCCAGGCCGAACTGTGCGCTGACCCTAAGGAACTTTGGGTGCAACAACTT ATGCAACACCTGGATAAGACACCTTCTCCTCAAAAGCCAGCTCAGGGCtaG
テールレスCCL21 (マウス) (配列番号 82)
ATGGCGCAAATGATGACCCTTTCCCTGCTGAGTCTTGTCCTCGCGCTCTGCATCCCGTGGACGCA GGGGTCTGATGGGGGGGGCCAAGACTGTTGCCTGAAGTATTCACAAAAAAAGATACCGTACTCT ATTGTCAGAGGGTACAGGAAGCAAGAACCCTCCTTGGGTTGCCCTATACCAGCAATTCTTTTCTC

CCCACGCAAGCATTCCAAACCAGAACTGTGTGCGAACCCCGAGGAGGGTTGGGTACAGAACTTG ATGCGAAGGCTTGACCAGCCCCCAGCCCCTGGCAAGCAGTCACCTGGGtaG
CCL19 (マウス) (配列番号 83)
ATGGCACCCCGCGTCACACCCTTGCTTGCTTTTTCTCTGCTTGTCCTCTGGACCTTCCCCGCTCCT ACCCTTGGAGGAGCCAATGATGCCGAGGATTGCTGCCTGAGTGTTACACAAAGGCCAATACCAG GGAATATAGTGAAGGCATTCCGGTATCTGCTCAATGAAGATGGGTGCAGAGTCCCCGCAGTTGT CTTTACAACATTGCGAGGTTACCAGCTTTGTGCTCCCCCAGACCAGCCTTGGGTAGATCGCATTA TTCGCCGGTTGAAGAAGAGCTCAGCAAAGAATAAGGGCAATTCCACACGGAGAAGCCCCGTCTC CtaG
CCL19 (マウス) (配列番号 84)
ATGAAATCAGCAGTCCTTTTCTTGCTCGGGATTATTTTTCTGGAACAATGTGGAGTGAGGGGAAC ACTCGTAATAAGAAACGCTCGGTGCTCATGCATATCAACATCACGGGGCACTATCCACTACAAA TCCCTGAAGGATCTGAAGCAGTTCGCCCCAAGCCCTAACTGTAACAAGACCGAAATTATCGCAA CTCTCAAAAATGGAGATCAGACTTGTCTTGACCCAGATTCAGCAAATGTCAAGAAGCTGATGAA AGAGTGGGAAAAGAAGATTTCACAAAAAAAAAAGCAAAAACGCGGCAAGAAACATCAAAAGA ACATGAAAAACAGGAAACCTAAGACTCCCCAGTCAAGGAGAAGATCCCGCAAGACAACCtaG
CXCL11 (マウス) (配列番号 85)
ATGAACAGAAAAGTTACCGCTATAGCACTTGCTGCCATAATATGGGCCACCGCAGCTCAAGGGT TCCTGATGTTCAAGCAGGGCCGATGCCTCTGCATTGGCCCTGGAATGAAGGCCGTGAAAATGGC CGAAATAGAAAAAGCTAGTGTCATATACCCCTCTAACGGTTGCGATAAAGTCGAGGTTATAGTC ACAATGAAAGCTCATAAACGCCAACGCTGCCTCGACCCCCGGTCTAAGCAGGCTAGGCTCATAA TGCAAGCAATCGAGAAGAAAAACTTTCTTAGACGGCAAAACATGtaG
CXCL10 (マウス) (配列番号 86)
ATGAACCCATCTGCCGCCGTTATTTTCTGTCTGATACTCCTTGGGCTGAGTGGCACACAAGGCAT ACCCCTCGCCCGCACAGTCCGGTGTAATTGTATACATATTGACGACGGCCCTGTTAGAATGCGGG CCATCGGTAAGCTGGAGATTATACCAGCAAGCCTTAGTTGTCCCAGGGTTGAAATCATAGCAAC TATGAAAAAAAACGACGAACAAAGATGTTTGAATCCCGAGAGCAAGACAATCAAAAACCTTAT GAAAGCATTTAGTCAAAAACGCTCTAAACGCGCTCCAtaG
CXCL10 (ヒト) (配列番号 87)
ATGAATCAGACGGCAATCCTTATATGCTGCCTTATATTCCTTACTCTCTCAGGGATACAAGGGGT ACCACTTTCTCGGACTGTTCGCTGCACTTGCATTTCAATATCTAACCAACCTGTAAATCCGCGGA GCCTGGAAAAATTGGAGATTATACCTGCTTCTCAATTCTGCCCTCGGGTGGAAATCATCGCCACT ATGAAGAAGAAGGGCGAGAAAAGGTGTCTGAATCCAGAGTCAAAGGCAATCAAAAACCTGCTG AAAGCGGTGTCAAAGGAACGGTCCAAGAGATCACCCtaG
CXCL11-CXCL10 (マウス) (配列番号 88)
ATGAACAGGAAAGTAACAGCCATTGCATTGGCTGCCATCATCTGGGCCACCGCAGCACAGGGTT TTCTGATGTTTAAGCAAGGGCGCTGTCTCTGTATAGGCCCAGGCATGAAGGCCGTGAAGATGGC AGAGATTGAGAAGGCATCTGTGATTTATCCTTCTAACGGGTGCGATAAAGTCGAAGTTATTGTGA CAATGAAGGCACACAAACGCCAACGGTGTTTGGACCCACGATCTAAACAGGCAAGATTGATTAT GCAAGCCATCGAGAAAAAGAACTTTCTCCGAAGGCAAAATATGATCCCTTTGGCTCGGACAGTG CGGTGTAACTGTATTCACATCGACGATGGGCCAGTACGGATGAGAGCAATAGGAAAGCTCGAAA TCATACCCGCCTCATTGTCTTGTCCCAGGGTGGAAATAATCGCCACTATGAAAAAGAACGATGA ACAGAGGTGTCTCAACCCAGAGAGTAAGACTATCAAGAACCTTATGAAGGCATTCAGTCAGAAG AGGTCAAAGCGAGCACCAtaG
XCL1 (ヒト) (配列番号 89)
ATGAGACTTCTCATATTGGCGCTTCTCGGGATATGTTCTCTTACGGCATACATAGTTGAGGGGGT GGGATCTGAGGTTAGCGATAAACGAACTTGTGTTAGTCTTACAACACAGAGGCTTCCAGTCTCCA GGATAAAAACATATACGATAACTGAGGGATCTCTCAGAGCGGTCATCTTCATAACGAAGAGGGG CCTGAAGGTCTGTGCTGACCCACAAGCGACTTGGGTAAGGGACGTTGTGCGGAGCATGGACAGG AAGAGCAATACTCGCAACAACATGATCCAAACCAAACCTACGGGCACCCAACAGTCAACCAAT ACTGCGGTAACATTGACGGGGtaG

XCL1 (マウス) (配列番号 90)

ATGCGCCTCCTTCTGCTGACTTTTCTGGGTGTATGTTGCCTGACACCCTGGGTCGTAGAAGGAGT
AGGAACCGAGGTTCTGGAAGAGTCCTCATGTGTAAACTTGCAGACACAACGACTCCCCGTCCAA
AAAATCAAGACCTATATAATCTGGGAGGGGGCAATGCGGGCCGTCATTTTCGTGACTAAACGAG
GTCTCAAAATCTGCGCCGACCCCGAGGCTAAGTGGGTGAAGGCAGCCATTAAGACCGTGGATGG
GAGAGCCAGCACCAGAAAGAACATGGCCGAAACAGTACCTACTGGCGCACAGCGGTCAACCTC
AACTGCTATAACCTTGACAGGAtaG

m_sCD40L #1 (配列番号 91)

ATGGAGACTGACACTCTGCTTCTGTGGGTGTTGCTGCTGTGGGTGCCTGGCAGTACAGGCGATAT
GCAACGAGGTGACGAGGACCCTCAAATCGCCGCCCATGTAGTCTCTGAAGCTAATAGCAACGCT
GCATCCGTCTTGCAGTGGGCAAAGAAAGGCTACTATACTATGAAGTCCAACTTGGTAATGCTTG
AAAACGGCAAGCAGTTGACTGTCAAGAGAGAGGGACTTTATTACGTCTATACCCAAGTCACATT
CTGTAGCAATCGAGAACCCTCCTCACAGAGGCCTTTTATAGTGGGACTCTGGCTTAAACCAAGTA
GCGGCTCTGAGCGCATACTGTTGAAAGCCGCAAACACACACAGCTCTTCCCAACTCTGCGAGCA
GCAATCCGTGCATCTCGGTGGAGTATTTGAGCTTCAAGCCGGTGCCTCAGTGTTTGTGAACGTCA
CTGAGGCCTCCCAGGTCATACATCGAGTTGGGTTCAGCTCCTTCGGCTTGCTCAAGCTCtaG

m_sCD40L #2 (配列番号 92)

ATGGAAACTGATACATTGCTGCTCTGGGTTTTGCTGCTCTGGGTGCCTGGGAGTACAGGCGACAT
GAGGAGGCAGTTCGAGGATCTCGTTAAGGATATTACCCTTAATAAGGAGGAGAAGAAAGAAAA
CTCTTTTGAGATGCAACGAGGGGACGAAGATCCTCAGATCGCTGCTCACGTGGTCTCTGAAGCTA
ACAGCAACGCCGCTTCTGTCCTCCAGTGGGCCAAGAAAGGTTATTACACCATGAAATCAAACCT
TGTAATGCTTGAAAACGGGAAACAGCTTACAGTGAAGAGGGAAGGTCTTTACTACGTCTATACC
CAGGTAACCTTCTGCTCAAACAGAGAACCATCAAGCCAGAGGCCATTCATAGTGGGGCTCTGGC
TCAAACCTTCCAGTGGCAGCGAGAGAATCTTGTTGAAAGCTGCTAATACACATAGTAGTAGCCA
GCTTTGCGAGCAACAGTCAGTCCACCTCGGGGGGGTGTTTGAGTTGCAAGCAGGGGCCTCAGTA
TTCGTGAATGTCACTGAGGCTTCCCAGGTAATTCACAGGGTAGGCTTTAGTTCATTCGGTTTGCT
GAAGCTTtaG

m_sCD40L #3 (配列番号 93)

ATGCGAAGAATGCAGCTTCTGCTCCTTATTGCTCTGAGTCTCGCCCTTGTCACCAACTCCGGGGA
CAGAATGAAACAAATCGAGGACAAAATTGAAGAAATACTGAGTAAAATATATCACATCGAAAA
CGAAATTGCACGCATTAAGAAATTGATTGGCGAACGCACCAGTGGCGGCTCTGGTGGCACCGGA
GGTTCAGGCGGGACCGGGGGCTCTGACAAAGTCGAAGAGGAGGTTAACCTTCATGAGGACTTTG
TGTTCATCAAGAAGCTGAAACGGTGCAATAAAGGAGAAGGTTCTTTGAGCCTCCTTAATTGCGA
AGAGATGCGACGACAGTTCGAGGATCTGGTTAAGGACATTACACTTAATAAGGAAGAGAAAAA
GGAGAACTCTTTCGAAATGCAGCGCGGCGATGAAGATCCCCAGATAGCCGCCCATGTCGTCTCT
GAGGCCAACTCTAACGCAGCATCCGTCCTCCAGTGGGCTAAGAAAGGATATTATACTATGAAAA
GCAATTTGGTCATGCTCGAAAACGGTAAACAGCTCACTGTTAAGAGAGAAGGCCTCTATTACGT
ATATACTCAAGTAACTTTCTGTTCTAATAGGGAACCCTCCTCTCAAAGACCTTTTATCGTAGGAC
TCTGGTTGAAACCAAGTAGCGGTAGTGAAAGGATTCTGCTCAAAGCAGCTAATACTCACTCCAG
CAGTCAACTGTGCGAACAACAAAGCGTTCACCTCGGGGGCGTCTTTGAACTTCAGGCAGGTGCC
AGTGTTTTCGTCAACGTAACAGAAGCATCCCAGGTAATTCATCGAGTAGGGTTTTCTAGCTTTGG
TTTGCTGAAGCTGtaG

抗CD40_FGK4.5 (配列番号 94)

ATGGAAACTGATCGCCTGTTGCTCTGGGTACTTCTTCTGTGGGTGCCTGGGTCCACTGGTGACAC
TGTACTTACACAATCACCCGCTTTGGCCGTTTCTCCTGGTGAACGGGTCACAATTAGTTGCCGAG
CTTCCGATTCTGTATCTACTCTTATGCATTGGTATCAACAAAAACCTGGTCAGCAGCCAAAATTG
CTCATTTATCTTGCTAGTCACTTGGAGTCCGGCGTACCTGCTCGATTCAGCGGTAGTGGGTCTGG
CACAGATTTCACTTTGACCATAGATCCCGTGGAGGCCGATGACACTGCAACCTACTATTGCCAGC
AATCCTGGAACGACCCTTGGACTTTCGGCGGCGGCACCAAGCTGGAACTCAAGCGAGCAGATGC
TGCCCCAACCGTTAGTATATTCCCACCCTCAACCGAACAACTCGCCACAGGAGGCGCTAGTGTC
GTGTGTCTTATGAACAATTTCTATCCACGAGACATTAGCGTCAAGTGGAAAATTGATGGGACAG
AAAGGCGAGATGGAGTTTTGGATTCAGTAACAGACCAGGATTCAAAGGATTCTACCTATAGCAT
GAGCTCCACCTTGAGCCTGACCAAAGCTGATTATGAATCTCATAACCTGTATACTTGTGAAGTGG
TGCATAAGACTTCTAGCTCACCAGTGGTTAAATCTTTTAACCGCAACGAATGTCGGCGCAAGAG
GGGTTCCGGAGAGGGAAGGGGTAGTCTGCTCACCTGCGGCGATGTTGAAGAAAATCCTGGTCCC

ATGGACATTCGGCTCTCTTTGGTATTCCTGGTACTTTTTATAAAGGGGGTGCAATGTGAAGTCCA
GCTCGTGGAAAGCGGTGGGGGCCTGGTTCAGCCCGGTCGCAGCCTTAAACTTAGTTGCGCAGCA
TCCGGATTTACATTTTCTGACTATAACATGGCCTGGGTTCGACAGGCACCCAAAAAAGGGCTGG
AGTGGGTCGCAACTATCATATACGATGGTTCCCGGACATACTATAGAGATTCAGTGAAGGGGCG
CTTTACAATAAGCAGGGACAATGCTAAGTCTACCTTGTATCTTCAGATGGACTCCCTGAGGAGCG
AAGATACAGCAACATATTATTGTGCTACAAACCGCTGGTTGCTGCTTCATTATTTCGACTACTGG
GGTCAGGGCGTCATGGTAACTGTATCAAGCGCCGAGACCACAGCCCCTTCTGTATATCCATTGGC
ACCAGGTACTGCTCTGAAATCCAACTCAATGGTAACCCTTGGATGTCTGGTTAAGGGTTATTTTC
CCGAGCCCGTCACAGTTACTTGGAACTCTGGGGCCCTTTCTAGCGGAGTCCATACCTTTCCCGCC
GTTTTGCAGAGTGGTCTGTACACCCTTACCTCAAGCGTCACAGTTCCATCTAGCACATGGAGCTC
CCAGGCAGTAACTTGTAATGTGGCCCATCCAGCCTCCTCAACTAAGGTAGATAAAAAGATCGTT
CCCAGAGAATGCAATCCATGTGGATGCACCGGGTCTGAGGTCAGCAGTGTGTTCATTTTCCCACC
CAAGACTAAAGATGTATTGACTATTACTCTTACACCCAAAGTAACCTGCGTGGTGGTTGATATTA
GTCAAAATGATCCCGAGGTACGGTTCTCTTGGTTTATCGACGACGTCGAAGTACATACAGCTCAG
ACACACGCTCCCGAGAAACAAAGCAATTCCACTCTTAGGAGCGTGTCCGAGTTGCCAATCGTAC
ATAGGGATTGGCTTAATGGCAAGACCTTTAAGTGTAAGGTCAATTCAGGGGCATTCCCCGCACC
AATAGAGAAGAGTATAAGCAAACCCGAGGGGACACCCAGAGGTCCACAGGTCTATACAATGGC
TCCCCCCAAGGAAGAGATGACCCAAAGTCAAGTCTCAATTACATGTATGGTGAAGGGCTTTTAT
CCACCCGACATATACACTGAGTGGAAGATGAATGGACAGCCCCAAGAGAATTATAAAAACACTC
CCCCTACCATGGACACCGACGGGTCCTATTTTCTTTATAGTAAATTGAACGTGAAAAAGGAGACC
TGGCAACAAGGCAACACTTTCACCTGCTCCGTTCTTCACGAGGGCCTGCATAATCATCATACCGA
AAAGTCTCTCAGTCATTCTCCAGGTAAGtaG

CD40L_2 (ヒト) (配列番号 95)

ATGGAAACAGATACGTTGCTGTTGTGGGTACTTCTCCTTTGGGTCCCTGGCAGCACAGGGGACGA
GAATAGTTTCGAAATGCAGAAGGGCGACCAGAACCCACAGATCGCGGCTCACGTTATATCAGAA
GCAAGTAGTAAGACCACTTCCGTACTTCAGTGGGCTGAAAAAGGATATTACACCATGTCCAACA
ATCTCGTGACACTGGAGAACGGTAAACAACTTACGGTGAAACGACAGGGCCTCTATTACATCTA
CGCTCAGGTGACATTCTGCTCAAATAGGGAGGCTTCTAGTCAAGCGCCCTTCATCGCCAGCCTGT
GCCTCAAATCTCCCGGCCGGTTCGAACGAATCCTGTTGCGAGCGGCCAATACCCATAGCTCAGCT
AAACCTTGCGGCCAGCAGAGTATTCATCTTGGTGGTGTGTTTGAACTTCAGCCGGGAGCATCTGT
GTTCGTCAACGTAACGGACCCTAGCCAAGTGTCTCATGGGACAGGTTTTACATCCTTCGGACTCC
TCAAGTTGtaG

Flt3L (ヒト) (配列番号 96)

ATGACAGTTCTCGCGCCAGCTTGGAGTCCCACCACATACTTGCTTTTGCTTCTGCTTCTGTCCTCT
GGCCTGAGTGGGACCCAAGATTGTTCCTTTCAACATTCCCCAATTAGTTCTGATTTTGCAGTGAA
GATTAGAGAGCTCTCAGACTATCTGCTGCAAGATTATCCTGTCACAGTCGCTTCAAACCTGCAAG
ACGAAGAGCTCTGCGGTGCCTTGTGGCGGTTGGTCTTGGCTCAAAGATGGATGGAGAGACTGAA
AACCGTAGCAGGCAGCAAGATGCAGGGTCTCCTGGAAAGGGTGAACACGGAAATCCATTTTGTG
ACCAAGTGCGCGTTCCAGCCCCCACCGAGTTGTCTCCGGTTTGTTCAAACGAATATATCCCGGTT
GCTCCAGGAAACCTCAGAACAACTGGTGGCTTTGAAACCCTGGATCACAAGACAAAACTTTAGT
CGGTGCCTCGAACTCCAGTGCCAACCAGATTCTTCTACACTTCCCCCCCCGTGGTCCCCGCGCCC
GTTGGAAGCAACGGCCCCAtaG

TGFb TRAP (ヒト) (配列番号 97)

ATGGCCTGGAGTCCTCTGTTTCTGACTCTTATAACTCACTGTGCCGGCAGTTGGGCTATACCCCCT
CATGTACAGAAGTCTGTAAACAACGACATGATTGTAACCGACAATAATGGCGCAGTGAAATTCC
CACAACTGTGTAAGTTCTGTGATGTACGGTTTAGTACATGCGACAATCAAAAAAGCTGTATGTCT
AACTGCTCTATTACATCCATATGTGAAAAACCTCAGGAGGTGTGTGTTGCCGTTTGGCGAAAAAA
TGATGAGAATATCACACTGGAGACAGTATGTCATGACCCTAAACTGCCATACCATGATTTCATAC
TGGAGGACGCCGCCAGTCCTAAGTGCATTATGAAAGAGAAAAAGAAACCCGGTGAAACATTCTT
TATGTGCTCTTGTAGCTCTGACGAGTGTAACGACAACATTATATTCAGCGAGGAGTACAATACAA
GCAACCCCGATATACCACCTCACGTACAAAAAAGTGTCAACAACGATATGATTGTTACCGACAA
TAACGGAGCTGTTAAGTTTCCTCAGTTGTGCAAGTTCTGCGATGTACGATTCTCTACCTGCGACA
ACCAAAAGTCATGTATGTCTAACTGTTCCATAACCTCCATCTGCGAGAAGCCCCAGGAAGTCTGC
GTCGCCGTGTGGCGGAAAAACGACGAGAATATCACTCTTGAAACCGTTTGTCATGATCCTAAAC
TGCCCTATCACGACTTTATTCTGGAAGATGCTGCTTCCCCTAAGTGTATCATGAAAGAAAAGAAG
AAACCTGGGGAGACATTCTTTATGTGTTCATGCTCCTCCGATGAGTGTAACGACAATATCATCTT
CTCTGAGGAATACAACACTTCTAACCCTGATtaG

フレゾリムマブ(ヒト)(配列番号98)

ATGGCCTGGTCCCCTCTTTTTCTGACCCTCATCACACACTGTGCAGGCTCATGGGCTGAGACCGT
CTTGACCCAGTCCCCAGGAACTTTGTCTCTGTCTCCTGGTGAAAGAGCTACCCTTAGTTGTCGAG
CCTCTCAGTCCCTTGGTTCTAGCTATCTCGCTTGGTACCAGCAAAAGCCAGGCCAGGCCCCACGA
CTGCTGATCTACGGAGCATCTTCACGGGCTCCCGGCATTCCCGATCGATTTTCCGGATCTGGTAG
TGGTACAGATTTCACACTGACCATATCTCGCCTGGAGCCCGAGGACTTTGCTGTTTATTATTGTC
AGCAGTACGCCGATTCTCCTATCACTTTTGGACAGGGAACCCGCCTGGAGATTAAGCGCACAGT
AGCAGCTCCATCCGTCTTTATCTTTCCACCATCAGATGAACAGCTCAAGAGTGGGACCGCAAGTG
TAGTATGCCTGCTGAACAATTTTTACCCTAGAGAGGCCAAAGTGCAGTGGAAGGTGGATAACGC
CCTCCAGAGTGGCAATAGTCAAGAAAGTGTTACTGAGCAAGATAGTAAGGACTCTACATACTCT
TTGAGTTCTACTTTGACCCTGTCAAAAGCAGATTATGAAAAACATAAGGTGTATGCATGTGAAGT
TACACACCAAGGGTTGTCCTCTCCAGTTACAAAATCTTTTAATAGAGGAGAGTGCCGCCGCAAA
CGCGGTAGTGGAGAAGGTCGAGGCTCACTCTTGACCTGTGGCGACGTGGAAGAAAATCCCGGTC
CTATGGATTGGACTTGGAGGGTATTTTGTCTTTTGGCAGTAACACCTGGAGCTCACCCCCAAGTA
CAGCTCGTCCAATCTGGTGCCGAGGTTAAAAAGCCTGGAAGTTCAGTGAAGGTCTCTTGCAAGG
CATCTGGATACACCTTTTCATCTAACGTCATATCCTGGGTACGGCAAGCCCCAGGACAGGGACTT
GAGTGGATGGGAGGGGTCATCCCCATCGTGGACATTGCTAATTACGCTCAGCGATTCAAAGGGC
GGGTTACTATAACTGCCGACGAGTCTACCTCAACTACCTACATGGAGTTGTCCTCTCTCCGCTCC
GAGGACACTGCTGTATATTACTGTGCCAGCACTCTCGGGTTGGTGTTGGATGCCATGGACTATTG
GGGACAAGGAACCCTGGTGACAGTTAGCTCCGCAAGCACTAAAGGCCCTTCTGTTTTTCCCTTGG
CACCTTGTAGTAGGTCTACCTCTGAGTCTACAGCAGCACTTGGATGCTTGGTTAAGGACTATTTT
CCCGAGCCAGTTACAGTCTCTTGGAACAGTGGTGCCCTCACAAGTGGGGTTCATACCTTCCCCGC
AGTCCTCCAGAGTAGTGGCCTTTACAGCCTCTCATCAGTTGTGACTGTTCCTAGTTCATCACTCGG
TACTAAGACATATACATGTAACGTAGACCACAAGCCAAGCAACACAAAAGTAGACAAACGAGT
CGAATCTAAGTATGGACCCCCTTGTCCCTCCTGTCCTGCTCCCGAGTTCCTTGGGGGCCCTTCCGT
GTTCTTGTTTCCTCCCAAGCCCAAGGATACCCTCATGATCTCACGAACCCCAGAGGTAACATGTG
TGGTTGTTGACGTAAGTCAGGAAGATCCCGAAGTGCAATTTAATTGGTACGTGGATGGCGTCGA
AGTCCATAACGCTAAAACAAAACCCCGAGAGGAACAATTCAATTCCACATATCGGGTGGTGAGT
GTATTGACCGTTCTTCACCAAGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGTAAAGTAAGCAACA
AAGGTCTGCCAAGTAGCATAGAAAAAACAATATCTAAAGCTAAGGGCCAACCAAGGGAACCAC
AAGTATATACATTGCCCCCCTCTCAGGAAGAGATGACAAAGAATCAAGTTAGCCTGACCTGTTT
GGTAAAGGGGTTCTATCCCTCAGATATAGCAGTCGAGTGGGAATCTAACGGCCAGCCCGAGAAT
AATTATAAAACAACCCCCCCTGTGTTGGACTCAGACGGCAGCTTCTTTCTCTATTCACGGCTCAC
TGTTGATAAGTCCCGATGGCAGGAGGGGAATGTTTTCAGCTGTAGCGTGATGCACGAAGCTCTC
CACAACCACTATACACAGAAAAGTTTGTCTTTGTCCCTTGGAAAAtaG

TGFb 中和ペプチド（ヒト）(配列番号99)

ATGAGTACATCCTTTCCAGAGCTGGATCTGGAGAATTTTGAGTATGACGACAGTGCCGAAGCCT
GCTACCTCGGGGACATAGTCGCATTCGGGACAATCTTTTTGTCTGTATTTTACGCCCTGGTGTTTA
CATTTGGCCTGGTTGGAAATCTGTTGGTCGTACTCGCTCTCACCAATTCCCGAAAACCCAAAAGT
ATAACAGACATATACCTGTTGAATCTGGCACTGAGTGACCTTTTGTTCGTCGCCACCCTTCCTTTT
TGGACACACTACCTTATCAGTCACGAGGGGCTTCATAATGCTATGTGCAAGCTCACTACTGCCTT
CTTCTTTATCGGATTCTTCGGGGGTATCTTTTTTATCACAGTTATTAGCATTGACCGATACCTTGC
CATAGTGCTCGCAGCCAACTCAATGAACAACCGCACCGTGCAGCATGGAGTGACTATTTCCTTG
GGTGTGTGGGCCGCTGCTATACTTGTCGCCAGCCCTCAATTCATGTTTACCAAAAGGAAAGACAA
TGAGTGCCTCGGAGATTACCCTGAGGTGTTGCAAGAAATGTGGCCTGTACTTCGAAATAGCGAA
GTGAATATACTCGGCTTTGCTCTTCCTCTGCTCATCATGTCATTCTGTTATTTTCGAATAATCCAA
ACATTGTTCAGCTGTAAGAACCGAAAGAAAGCCCGCGCCGTACGCCTGATTCTGCTCGTTGTGTT
CGCCTTTTTTCTGTTTTGGACTCCTTACAACATAATGATATTCCTGGAGACTCTCAAATTCTATAA
CTTTTTTCCCTCCTGTGATATGAAAAGGGACCTTAGATTGGCTCTCAGTGTCACTGAAACAGTAG
CCTTTAGCCATTGTTGTCTCAACCCTTTCATATATGCATTTGCAGGGGAAAAGTTCCGGCGGTAT
CTCGGACATTTGTATCGGAAGTGCTTGGCCGTGTTGTGTGGTCATCCTGTCCATACCGGATTCTCT
CCTGAGAGTCAACGGAGCCGCCAAGATTCAATCCTGTCCAGTTTCACTCACTATACTTCAGAGGG
GGATGGCAGCCTTCTGCTC

キヌリナーゼ #1 (配列番号100)

ATGGAGACCGACACTTTGTTGCTGTGGGTACTTTTGTTGTGGGTCCCAGGATCTACCGGGGATAT
GGAACCCTCTCCTCTTGAACTGCCAGTAGACGCCGTGCGCCGCATTGCAGCCGAGTTGAATTGCG
ATCCAACAGATGAACGCGTTGCCCTGAGGCTCGACGAAGAGGATAAATTGTCACATTTCAGGAA
CTGCTTTTACATTCCAAAGATGAGGGATCTTCCATCCATAGATCTTAGCCTCGTGTCCGAGGATG

ACGATGCCATATATTTTCTTGGGAACAGTCTTGGGTTGCAGCCAAAAATGGTACGGACATATCTC
GAAGAGGAGCTGGACAAATGGGCTAAAATGGGTGCTTACGGCCACGACGTGGGAAAACGCCCC
TGGATAGTTGGCGACGAATCTATCGTGAGTCTTATGAAAGATATAGTTGGAGCACATGAGAAAG
AAATTGCACTGATGAATGCCCTTACTATCAATCTGCATCTCCTCTTGCTTTCATTCTTTAAGCCCA
CTCCTAAACGCCACAAAATACTTTTGGAAGCAAAAGCCTTTCCAAGCGACCACTACGCTATTGA
GTCACAAATACAACTCCATGGACTTGATGTGGAAAAGTCTATGCGGATGGTAAAACCACGCGAA
GGCGAGGAGACCCTTCGAATGGAGGACATACTTGAGGTCATCGAAGAAGAAGGAGATAGTATA
GCAGTTATCCTTTTCAGCGGGCTGCACTTCTACACAGGTCAACTCTTTAACATTCCAGCTATTACT
AAGGCAGGCCACGCTAAAGGATGCTTCGTGGGCTTTGACCTTGCACACGCAGTAGGAAACGTAG
AGCTCCGCTTGCACGATTGGGGCGTTGATTTCGCCTGCTGGTGTTCATATAAGTATCTTAACTCA
GGAGCTGGTGGGTTGGCAGGCGCATTCGTACACGAGAAACACGCTCATACCGTAAAGCCTGCAC
TGGTAGGGTGGTTCGGACACGATCTCTCTACCCGCTTCAATATGGATAATAAACTCCAGCTTATA
CCTGGCGCCAATGGATTCAGGATCTCAAATCCTCCTATTTTGCTCGTTTGCAGTTTGCACGCATCT
CTTGAGGTGTTCCAGCAGGCTACCATGACTGCACTCCGCCGGAAGTCAATCCTTTTGACCGGATA
CTTGGAGTATATGCTGAAACATTATCACTCAAAAGATAACACTGAGAATAAGGGCCCCATAGTA
AACATTATCACTCCATCTCGGGCTGAAGAGCGCGGCTGCCAACTCACATTGACTTTTTCCATTCC
CAAGAAGTCAGTGTTCAAAGAGTTGGAGAAACGGGGGGTTGTATGTGATAAGCGGGAGCCAGA
TGGAATCCGCGTTGCCCCAGTCCCCCTCTATAATTCTTTTCACGATGTATACAAGTTTATTAGACT
GCTGACAAGTATCTTGGACTCATCTGAGCGATCTtaG

キヌリナーゼ #2 (配列番号 101)

ATGGAACCCTCTCCTCTTGAACTGCCAGTAGACGCCGTGCGCCGCATTGCAGCCGAGTTGAATTG
CGATCCAACAGATGAACGCGTTGCCCTGAGGCTCGACGAAGAGGATAAATTGTCACATTTCAGG
AACTGCTTTTACATTCCAAAGATGAGGGATCTTCCATCCATAGATCTTAGCCTCGTGTCCGAGGA
TGACGATGCCATATATTTTCTTGGGAACAGTCTTGGGTTGCAGCCAAAAATGGTACGGACATATC
TCGAAGAGGAGCTGGACAAATGGGCTAAAATGGGTGCTTACGGCCACGACGTGGGAAAACGCC
CCTGGATAGTTGGCGACGAATCTATCGTGAGTCTTATGAAAGATATAGTTGGAGCACATGAGAA
AGAAATTGCACTGATGAATGCCCTTACTATCAATCTGCATCTCCTCTTGCTTTCATTCTTTAAGCC
CACTCCTAAACGCCACAAAATACTTTTGGAAGCAAAAGCCTTTCCAAGCGACCACTACGCTATTG
AGTCACAAATACAACTCCATGGACTTGATGTGGAAAAGTCTATGCGGATGGTAAAACCACGCGA
AGGCGAGGAGACCCTTCGAATGGAGGACATACTTGAGGTCATCGAAGAAGAAGGAGATAGTAT
AGCAGTTATCCTTTTCAGCGGGCTGCACTTCTACACAGGTCAACTCTTTAACATTCCAGCTATTAC
TAAGGCAGGCCACGCTAAAGGATGCTTCGTGGGCTTTGACCTTGCACACGCAGTAGGAAACGTA
GAGCTCCGCTTGCACGATTGGGGCGTTGATTTCGCCTGCTGGTGTTCATATAAGTATCTTAACTC
AGGAGCTGGTGGGTTGGCAGGCGCATTCGTACACGAGAAACACGCTCATACCGTAAAGCCTGCA
CTGGTAGGGTGGTTCGGACACGATCTCTCTACCCGCTTCAATATGGATAATAAACTCCAGCTTAT
ACCTGGCGCCAATGGATTCAGGATCTCAAATCCTCCTATTTTGCTCGTTTGCAGTTTGCACGCATC
TCTTGAGGTGTTCCAGCAGGCTACCATGACTGCACTCCGCCGGAAGTCAATCCTTTTGACCGGAT
ACTTGGAGTATATGCTGAAACATTATCACTCAAAAGATAACACTGAGAATAAGGGCCCCATAGT
AAACATTATCACTCCATCTCGGGCTGAAGAGCGCGGCTGCCAACTCACATTGACTTTTTCCATTC
CCAAGAAGTCAGTGTTCAAAGAGTTGGAGAAACGGGGGGTTGTATGTGATAAGCGGGAGCCAG
ATGGAATCCGCGTTGCCCCAGTCCCCCTCTATAATTCTTTTCACGATGTATACAAGTTTATTAGAC
TGCTGACAAGTATCTTGGACTCATCTGAGCGATCTtaG

VEGF (配列番号 102)

ATGAATTTCTTGCTGAGCTGGGTGCATTGGACACTCGCATTGTTGCTGTACTTGCACCATGCCAA
GTGGTCCCAGGCTGCACCCACTACTGAGGGCGAGCAAAAGTCTCATGAGGTGATTAAATTTATG
GACGTTTACCAACGATCATACTGTCGGCCAATCGAAACCCTCGTAGATATATTCCAGGAGTACCC
AGACGAGATCGAATACATTTTCAAGCCCTCATGTGTCCCATTGATGCGATGTGCTGGGTGCTGTA
ACGACGAAGCACTTGAATGTGTCCCCACCTCCGAGAGTAACATCACAATGCAAATAATGAGAAT
CAAGCCCCACCAATCCCAACATATCGGTGAAATGTCATTCCTTCAGCATTCCCGCTGCGAGTGCC
GGCCTAAGAAGGACCGCACCAAACCAGAGAACCATTGTGAACCCTGTTCTGAGAGACGGAAGC
ACTTGTTCGTACAGGACCCTCAAACATGCAAGTGCAGCTGTAAGAATACCGACTCACGGTGTAA
AGCTAGGCAACTGGAGCTTAATGAAAGGACCTGCCGATGCGATAAACCCAGGAGGtaa

GM-CSF (配列番号 103)

ATGTGGTTGCAGAATTTGCTCTTCCTGGGGATTGTGGTCTACAGCCTCTCCGCACCTACCCGCTCT
CCTATCACAGTTACAAGACCCTGGAAACATGTGGAGGCCATTAAAGAAGCATTGAATTTGTTGG
ACGATATGCCCGTCACCCTGAATGAAGAAGTAGAAGTTGTTTCTAATGAGTTCAGCTTTAAAAA
ATTGACCTGTGTGCAGACACGGCTTAAAATTTTTGAACAGGGACTTAGAGGAAACTTTACTAAG

CTGAAGGGGGCACTTAACATGACAGCTTCTTATTATCAGACCTATTGTCCTCCAACACCTGAAAC
CGACTGTGAAACACAGGTAACCACTTACGCCGATTTTATTGATTCTTTGAAAACATTCCTCACCG
ATATACCATTTGAGTGTAAGAAGCCAGGCCAAAAGtaG

抗PD1 (配列番号 104)

ATGGAAACTGACACACTTCTTCTGTGGGTCTTGCTCCTGTGGGTCCCAGGCTCTACTGGTGACAG
TCCTGATAGGCCATGGAACCCACCTACCTTTAGTCCAGCCTTGCTCGTCGTAACCGAAGGGGACA
ACGCTACATTCACCTGCTCTTTTAGCAATACTTCTGAGAGTTTTCATGTAGTCTGGCATCGGGAG
AGTCCATCCGGACAAACAGATACTTTGGCCGCTTTTCCAGAGGATAGGTCTCAACCTGGGCAAG
ACGCAAGGTTTCGAGTCACACAGCTTCCTAACGGGAGAGATTTTCACATGTCTGTAGTTCGGGCA
CGCCGAAATGATTCTGGCACATATGTTTGCGGTGTGATCTCACTTGCTCCAAAGATTCAAATAAA
GGAGAGCCTTCGCGCCGAGTTGCGGGTGACTGAGCGGGAGCCCAAGTCCTGCGACAAAACCCAT
ACTTGTCCACCCTGTGGCGGCGGGTCATCCGGTGGCGGGTCTGGGGGGCAACCAAGAGAGCCAC
AGGTATATACTCTTCCCCCCAGCAGAGAAGAAATGACAAAAAACCAAGTGTCCCTGACATGTCT
GGTTAAAGGATTTTATCCCAGTGACATTGCTGTAGAATGGGAATCCAATGGTCAACCCGAGAAT
AACTACAAAACCACTCCTCCAGTATTGGACAGTGACGGTTCCTTCTTCCTCTATTCCAAACTTAC
AGTGGATAAATCCCGCTGGCAGCAAGGGAATGTATTCAGCTGTAGTGTCATGCACGAAGCTCTT
CATAACCATTATACACAGAAATCTCTTTCCCTGAGCCCAGGTAAAtaG

アデノシンデアミナーゼ (ADA) #1 (マウス) (配列番号 105)

ATGGAGACTGATACACTTTTGCTCTGGGTTTTGCTCTTGTGGGTACCAGGGTCTACTGGAGATGC
ACAAACTCCTGCATTCAACAAGCCTAAGGTAGAGCTTCATGTCCATTTGGACGGAGCCATAAAA
CCTGAAACCATACTCTATTTCGGCAAGAAACGGGGTATAGCACTTCCCGCTGATACCGTGGAAG
AGTTGAGAAATATCATTGGCATGGACAAACCTCTTAGCCTGCCTGGCTTTCTTGCAAAGTTCGAC
TACTATATGCCAGTTATAGCAGGGTGTAGAGAAGCAATAAAGCGAATCGCCTATGAGTTCGTTG
AGATGAAGGCTAAAGAAGGAGTTGTTTACGTGGAAGTCCGGTACTCACCTCATCTGCTTGCTAAT
AGCAAGGTGGACCCAATGCCATGGAATCAAACTGAAGGTGATGTAACCCCTGACGATGTGGTCG
ATTTGGTCAATCAAGGTCTCCAAGAAGGCGAGCAGGCTTTCGGCATTAAGGTAAGAAGTATATT
GTGCTGTATGCGACATCAACCTTCATGGTCCCTGGAGGTCCTCGAATTGTGCAAAAAGTACAATC
AAAAAACAGTGGTCGCAATGGATCTCGCTGGAGATGAGACCATAGAAGGTTCCTCTCTTTTCCCC
GGTCATGTCGAAGCATATGAAGGGGCTGTCAAAAATGGTATCCACCGCACCGTCCACGCAGGGG
AAGTAGGGTCCCCAGAAGTAGTCAGGGAAGCCGTTGACATTTTGAAAACAGAAAGAGTCGGGC
ATGGCTACCATACAATAGAGGACGAAGCCTTGTACAATCGACTTTTGAAAGAAAATATGCACTT
CGAGGTCTGTCCCTGGAGTTCATATCTCACCGGAGCATGGGACCCCAAAACAACCCACGCCGTC
GTACGCTTCAAGAATGATAAGGCAAACTACAGTTTGAATACAGATGATCCACTGATATTCAAGT
CAACACTTGACACTGACTACCAGATGACAAAAAAAGATATGGGTTTCACCGAAGAAGAGTTCAA
GAGATTGAACATTAACGCAGCAAAAAGCTCCTTCCTGCCAGAGGAAGAGAAAAAAGAATTGCTT
GAAAGGTTGTATCGAGAATACCAA

アデノシンデアミナーゼ(ADA) #2 (マウス) (配列番号 106)

ATGGCACAAACTCCAGCTTTTAATAAGCCCAAAGTGGAACTTCATGTTCATCTGGATGGGGCAAT
TAAGCCCGAAACTATATTGTACTTTGGCAAAAAGAGGGGTATTGCCCTGCCAGCAGATACCGTT
GAGGAGCTTCGCAACATCATTGGGATGGACAAGCCCCTCTCTCTGCCAGGTTTTCTCGCTAAATT
CGATTATTATATGCCTGTTATTGCTGGTTGCCGGGAGGCCATCAAGAGGATAGCCTACGAGTTTG
TTGAGATGAAGGCCAAAGAGGGCGTGGTGTACGTAGAGGTCAGATACAGCCCTCACCTGCTTGC
CAACAGCAAGGTGGACCCAATGCCCTGGAACCAAACCGAGGGGGATGTCACTCCCGACGACGTT
GTAGACCTCGTAAATCAGGGCCTTCAAGAGGGCGAGCAGGCATTTGGCATAAAAGTCCGGTCTA
TACTCTGCTGTATGAGGCACCAACCCTCCTGGTCTTTGGAGGTACTTGAGTTGTGTAAGAAATAC
AATCAAAAGACTGTAGTCGCCATGGATCTTGCAGGCGATGAAACCATCGAGGGTAGCTCCTTGT
TCCCTGGACATGTTGAAGCCTACGAGGGGGCCGTAAAAAATGGGATACACAGGACTGTCCACGC
TGGTGAAGTCGGAAGCCCAGAGGTGGTAAGGGAGGCAGTTGACATACTCAAGACAGAGCGGGT
TGGACACGGATACCACACAATTGAGGACGAGGCCCTGTATAACCGCCTCCTCAAAGAGAACATG
CATTTTGAGGTGTGTCCTTGGTCCAGCTACCTGACTGGTGCTTGGGACCCTAAAACAACTCACGC
CGTGGTCCGGTTCAAGAACGATAAAGCCAATTACTCTTTGAATACCGACGACCCCCTCATATTCA
AATCAACATTGGATACCGACTACCAAATGACCAAAAAGGATATGGGGTTTACTGAAGAGGAGTT
CAAGAGGCTCAACATAAATGCCGCTAAATCCTCCTTTCTCCCCGAGGAAGAAAAAAAAGAACTC
CTTGAGCGGCTGTATAGGGAGTATCAA

4-1BBL #1 (マウス) (配列番号107)

ATGGAAACAGATACACTCTTGCTCTGGGTACTGCTTCTGTGGGTCCCCGGCTCTACTGGGGATGA
AGATGATGTAACTACTACAGAAGAACTCGCTCCCGCTCTTGTCCCCCCACCCAAGGGTACCTGCG
CCGGTTGGATGGCTGGCATCCCAGGACATCCAGGTCACAACGGTACCCCCGGAAGAGATGGTCG
GGATGGAACTCCCGGCGAGAAGGGCGAAAAAGGGGATGCAGGGCTTCTGGGACCTAAAGGTGA
AACAGGGGACGTTGGAATGACTGGTGCAGAAGGGCCTCGCGGCTTTCCTGGCACCCCTGGGAGG
AAAGGAGAGCCCGGAGAGCTCCAGAGAACTGAACCTCGGCCTGCACTCACTATAACTACTTCCC
CTAATCTTGGGACCCGCGAGAACAACGCCGATCAGGTTACACCTGTAAGCCATATCGGGTGCCC
CAATACTACCCAGCAAGGGAGTCCCGTGTTCGCAAAGCTTTTGGCTAAAAACCAAGCATCCCTG
TGTAACACTACTCTTAATTGGCATTCACAAGACGGTGCTGGTAGCTCTTATCTTTCTCAGGGGCT
GCGGTACGAAGAAGATAAGAAGGAATTGGTTGTGGATTCTCCAGGACTCTATTATGTCTTTCTCG
AATTGAAGCTCAGTCCCACCTTCACAAACACTGGACACAAAGTCCAGGGCTGGGTAAGTCTGGT
ACTCCAAGCAAAGCCCCAGGTTGACGATTTCGACAATTTGGCACTCACCGTAGAGCTTTTCCCAT
GCTCCATGGAAAATAAACTTGTTGATCGGTCATGGTCACAGCTCTTGCTGCTTAAGGCAGGGCAT
CGCCTCTCAGTGGGTCTGAGAGCTTATTTGCATGGTGCACAAGATGCTTACAGGGATTGGGAATT
GTCCTACCCAAACACTACAAGTTTCGGGTTGTTCCTTGTCAAACCTGATAACCCATGGGAGtaG

4-1BBL #2 (マウス) (配列番号108)

ATGGAAACTGATACACTCCTCCTGTGGGTCCTTCTTTTGTGGGTGCCCGGATCAACCGGCGATGG
CTGGATGGCAGGCATCCCAGGACACCCAGGACACAACGGTACTCCAGGTCGAGACGGTCGGGAT
GGGACTCCTGGGGAGAAAGGCGAGAAAGGGGACGCTGGTTTGCTCGGTCCTAAGGGGGAAACC
GGGGATGTAGGAATGACAGGGGCTGAAGGGCCTCGGGGATTTCCTGGGACACCAGGCAGGAAG
GGTGAACCAGGGGAGGCCCTCCAGCGCACCGAGCCACGGCCAGCTCTGACCATAACAACAAGT
CCAAACCTGGGCACACGCGAAAACAATGCTGACCAGGTGACTCCTGTAAGTCACATCGGATGCC
CTAACACTACACAACAGGGCTCTCCTGTATTTGCAAAGCTTCTCGCAAAAAATCAAGCATCACTT
TGTAATACAACCCTGAACTGGCATTCTCAGGACGGAGCAGGGTCCTCTTATTTGTCTCAAGGGCT
CCGCTACGAAGAAGATAAAAAGGAATTGGTTGTTGACAGTCCAGGTTTGTATTATGTGTTTTTGG
AACTTAAGCTGTCACCAACCTTCACTAACACCGGCCACAAGGTCCAAGGCTGGGTTAGTCTTGTT
TTGCAAGCCAAACCTCAAGTGGATGATTTTGACAATCTGGCTTTGACTGTTGAGCTTTTTCCATG
CAGTATGGAGAATAAACTGGTTGATCGGTCATGGTCACAGCTCCTTCTGCTCAAGGCCGGACAT
AGGCTGAGTGTGGGACTTCGGGCCTACTTGCACGGCGCCCAGGACGCATACCGAGACTGGGAAC
TCAGCTACCCTAACACAACTTCTTTTGGGTTGTTCCTTGTCAAACCCGATAATCCTTGGGAAtaG

HPGE2 #1 (マウス) (配列番号109)

ATGGAGACTGATACTTTGCTCCTGTGGGTTCTTCTCCTGTGGGTTCCTGGTTCCACAGGGGATAT
GCATGTCAATGGCAAGGTAGCACTCGTGACTGGGGCTGCACAGGGTATCGGGAAAGCTTTTGCC
GAGGCCCTGTTGCTGCATGGCGCCAAGGTCGCTTTGGTAGATTGGAACTTGGAGGCTGGAGTTA
AATGCAAAGCTGCACTCGACGAACAATTTGAGCCTCAAAAAACCCTCTTTGTGCAGTGTGACGTT
GCTGACCAAAAGCAACTCAGGGACACATTCAGGAAGGTCGTAGACCATTTCGGACGCCTCGATA
TACTCGTTAATAATGCCGGGGTAAACAACGAAAAGAACTGGGAACAAACATTGCAAATCAACCT
GGTAAGTGTCATTAGCGGAACTTATCTGGGTCTTGATTATATGAGCAAGCAGAACGGGGGCGAG
GGCGGGATCATTATCAACATGTCAAGTCTTGCCGGATTGATGCCAGTTGCTCAGCAGCCTGTTTA
CTGTGCCAGCAAGCACGGTATTATTGGGTTTACCCGGAGTGCCGCCATGGCCGCAAATCTTATGA
AGAGTGGGGTAAGACTGAATGTTATCTGCCCAGGTTTCGTAGATACCCCAATCCTGGAGAGCAT
CGAGAAGGAGGAAAATATGGGACAATACATTGAATATAAAGATCAAATCAAGGCTATGATGAA
GTTCTACGGGGTTCTGCATCCATCCACAATTGCCAACGGGCTCATTAATCTGATTGAGGACGACG
CCTTGAACGGAGCTATAATGAAAATCACAGCTTCCAAAGGCATTCACTTCCAAGATTATGATATA
TCACCCTTGCTTGTCAAGGCTCCTCTGACAAGT

HPGE2 #2 (マウス) (配列番号110)

ATGCATGTCAATGGCAAGGTAGCACTCGTGACTGGGGCTGCACAGGGTATCGGGAAAGCTTTTG
CCGAGGCCCTGTTGCTGCATGGCGCCAAGGTCGCTTTGGTAGATTGGAACTTGGAGGCTGGAGTT
AAATGCAAAGCTGCACTCGACGAACAATTTGAGCCTCAAAAAACCCTCTTTGTGCAGTGTGACG
TTGCTGACCAAAAGCAACTCAGGGACACATTCAGGAAGGTCGTAGACCATTTCGGACGCCTCGA
TATACTCGTTAATAATGCCGGGGTAAACAACGAAAAGAACTGGGAACAAACATTGCAAATCAAC
CTGGTAAGTGTCATTAGCGGAACTTATCTGGGTCTTGATTATATGAGCAAGCAGAACGGGGGCG
AGGGCGGGATCATTATCAACATGTCAAGTCTTGCCGGATTGATGCCAGTTGCTCAGCAGCCTGTT
TACTGTGCCAGCAAGCACGGTATTATTGGGTTTACCCGGAGTGCCGCCATGGCCGCAAATCTTAT
GAAGAGTGGGGTAAGACTGAATGTTATCTGCCCAGGTTTCGTAGATACCCCAATCCTGGAGAGC
ATCGAGAAGGAGGAAAATATGGGACAATACATTGAATATAAAGATCAAATCAAGGCTATGATG
AAGTTCTACGGGGTTCTGCATCCATCCACAATTGCCAACGGGCTCATTAATCTGATTGAGGACGA

CGCCTTGAACGGAGCTATAATGAAAATCACAGCTTCCAAAGGCATTCACTTCCAAGATTATGAT ATATCACCCTTGCTTGTCAAGGCTCCTCTGACAAGT
ヒトIL-15ポリペプチド配列（配列番号199）
MVLGTIDLCSCFSAGLPKTEANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLEL QVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
ヒトIL-15ポリペプチド配列（配列番号224）
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIIL ANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
ヒトIL-15Rαポリペプチド配列（配列番号200）
MAPRRARGCRTLGLPALLLLLLLRPPATRGITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAG TSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSN NTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTT VAISTSTVLLCGLSAVSLLACYLKSRQTPPLASVEMEAMEALPVTWGTSSRDEDLENCSHHL
ヒトIL-15Rα sushiドメインポリペプチド配列（配列番号201）
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR
ヒトIL-15/IL-15Rα sushiドメインポリペプチド配列（配列番号202）
MDWTWILFLVAAATRVHSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQ VISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSSGGSG GGGSGGGSGGGGSLQITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN VAHWTTPSLKCIR
IL-12（IL-12p70）ポリペプチド配列（配列番号203）
MCHQQLVISWFSLVFLASPLVAIWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSS EVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEA KNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACP AAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSY FSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGGGSGGG SGGGSGGGSRNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDKTS TVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLM DPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYL NAS

【００８３】

分泌シグナル及びシグナルアンカー

本明細書中で提供されるキメラタンパク質の１つ以上のエフェクター分子は、分泌又は膜局在化（また、膜挿入として言及される）が運命づけられた、新たに合成されたタンパク質を、適したタンパク質プロセシング経路に方向付ける、キメラタンパク質のＮ末端（例えば、Ｓ－Ｃ－ＭＴについてのエフェクター分子のＮ末端）に分泌シグナルペプチド（また、シグナルペプチド又はシグナル配列として言及される）を有する分泌性エフェクター分子であり得る。式ＭＴ－Ｃ－Ｓを有するキメラタンパク質については、膜係留ドメインは、一般的に、膜局在化が運命づけられた、新たに合成されたタンパク質を、適したタンパク質プロセシング経路に方向付けるシグナルアンカー配列（例えば、ＩＩ型膜貫通タンパク質のシグナルアンカー配列）を有する。式Ｓ－Ｃ－ＭＴを有するキメラタンパク質については、逆シグナルアンカー配列（例えば、特定のＩＩＩ型膜貫通タンパク質のシグナルアンカー配列）を有する膜係留ドメインを使用することができ、一般的には、別々の分泌シグナルペプチドを伴うことなく、それによって、膜局在化が運命づけられた、新たに合成されたタンパク質を、適したタンパク質プロセシング経路に方向付ける。

【００８４】

一般的に、本明細書中に説明される全ての膜切断可能なキメラタンパク質について、１つ以上のエフェクター分子は、分泌性エフェクター分子（式Ｓ－Ｃ－ＭＴ又はＭＴ－Ｃ－Ｓ中で「Ｓ」として言及される）である。２つ以上のキメラタンパク質を伴う実施形態で

は、各キメラタンパク質は分泌シグナルを含み得る。２つ以上のキメラタンパク質を伴う実施形態では、各キメラタンパク質は分泌シグナルを含み得るが、各エフェクター分子が、プロテアーゼ切断部位の切断後に、操作された細胞からの分泌が可能になるようにする。

【００８５】

エフェクター分子と動作可能に関連付けられた分泌シグナルペプチドは、天然分泌シグナルペプチド（例えば、一般的に、所与のエフェクター分子と内因性に関連付けられた分泌シグナルペプチド）であり得る。エフェクター分子と動作可能に関連付けられた分泌シグナルペプチドは、非天然分泌シグナルペプチド、天然分泌シグナルペプチドであり得る。非天然分泌シグナルペプチドは、特定の環境、例えば腫瘍微小環境などにおいて、改善された発現及び機能、例えば、維持された分泌などを促進することができる。非天然分泌シグナルペプチドの非限定的な例を表３中に示す。

【００８６】

分泌シグナルペプチドは、ＩｇＥシグナルペプチドであり得る。ＩｇＥシグナルペプチドが、アミノ酸配列ＭＤＷＴＷＩＬＦＬＶＡＡＡＴＲＶＨＳ（配列番号２２８）を含み得る。ＩｇＥシグナルペプチドが、配列ＡＴＧＧＡＣＴＧＧＡＣＴＴＧＧＡＴＡＣＴＣＴＴＴＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＣＣＧＣＣＡＣＡＣＧＧＧＴＧＣＡＣＴＣＴ（配列番号２２９）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされ得る。ＩｇＥシグナルペプチドは、ＡＴＧＧＡＣＴＧＧＡＣＴＴＧＧＡＴＡＣＴＣＴＴＴＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＣＣＧＣＣＡＣＡＣＧＧＧＴＧＣＡＣＴＣＴ（配列番号２２９）と少なくとも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％、又は少なくとも９９％同一である配列を含むポリヌクレオチド配列によってコードされ得る。

【００８７】

膜切断可能なキメラタンパク質（例えば、ＩＬ－１５）の分泌シグナルペプチドは、ＩｇＥシグナルペプチドであり得る。膜切断可能なキメラタンパク質（例えば、ＩＬ－１５）のＩｇＥシグナルペプチドは、アミノ酸配列ＭＤＷＴＷＩＬＦＬＶＡＡＡＴＲＶＨＳ（配列番号２２８）を含み得る。膜切断可能なキメラタンパク質（例えば、ＩＬ－１５）のＩｇＥシグナルペプチドは、配列ＡＴＧＧＡＣＴＧＧＡＣＴＴＧＧＡＴＡＣＴＣＴＴＴＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＣＣＧＣＣＡＣＡＣＧＧＧＴＧＣＡＣＴＣＴ（配列番号２２９）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされ得る。膜切断可能なキメラタンパク質（例えば、ＩＬ－１５）のＩｇＥシグナルペプチドは、ＡＴＧＧＡＣＴＧＧＡＣＴＴＧＧＡＴＡＣＴＣＴＴＴＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＣＣＧＣＣＡＣＡＣＧＧＧＴＧＣＡＣＴＣＴ（配列番号２２９）と少なくとも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％、又は少なくとも９９％同一である配列を含むポリヌクレオチド配列によってコードされ得る。

【００８８】

（表３）例示的なシグナル分泌ペプチド

名称	タンパク質配列	供給源 (Uniprot)	DNA 配列
IL-12	MCHQQLVISWFSLV FLASPLVA (配列番号 112)	P29460	ATGTGTCACCAGCAGCTCGTTATATC CTGGTTTAGTTTGGTGTTTCTCGCTT CACCCCTGGTGGCA (配列番号 31)
IL-12 (コドン最適化)	MCHQQLVISWFSLV FLASPLVA (配列番号 112)	-	ATGTGCCATCAGCAACTCGTCATCTC CTGGTTCTCCCTTGTGTTCCTCGCTTC CCCTCTGGTCGCC (配列番号 32)
IL-2 (最適化)	MQLLSCIALILALV (配列番号 113)	-	ATGCAACTGCTGTCATGTATCGCACT CATCCTGGCGCTGGTA (配列番号 33)
IL-2 (天然)	MYRMQLLSCIALSL ALVTNS (配列番号 114)	P60568	ATGTATCGGATGCAACTTTTGAGCTG CATCGCATTGTCTCTGGCGCTGGTGA CAAATTCC (配列番号 34)
トリプシノーゲン-2	MNLLLILTFVAAAV A (配列番号 115)	P07478	ATGAATCTCTTGCTCATACTTACGTT TGTCGCTGCTGCCGTTGCG (配列番号 35)
ガウシアルシフェラーゼ	MGVKVLFALICIAV AEA (配列番号 116)	-	ATGGGCGTGAAGGTCTTGTTTGCCCT TATCTGCATAGCTGTTGCGGAGGCG (配列番号 36)
CD5	MPMGSLQPLATLYL LGMLVASCLG (配列番号 117)	P06127	ATGCCGATGGGGAGCCTTCAACCTTT GGCAACGCTTTATCTTCTGGGGATGT TGGTTGCTAGTTGCCTTGGG (配列番号 37)
IgKVII (マウス)	METDTLLLWVLLL WVPGSTGD (配列番号 118)		ATGGAAACTGACACGTTGTTGCTGT GGGTATTGCTCTTGTGGGTCCCAGGA TCTACGGGCGAC (配列番号 38)
IgKVII (ヒト)	MDMRVPAQLLGLL LLWLRGARC (配列番号 119)	P01597	ATGGATATGAGGGTTCCCGCCCAGC TTTTGGGGCTGCTTTTGTTGTGGCTT CGAGGGGCTCGGTGT (配列番号 39)
VSV-G	MKCLLYLAFLFIGV NC (配列番号 120)	-	ATGAAGTGTCTGTTGTACCTGGCGTT TCTGTTCATTGGTGTAAACTGT (配列番号 40)
プロラクチン	MNIKGSPWKGSLLL LLVSNLLLCQSVAP (配列番号 121)	P01236	ATGAATATCAAAGGAAGTCCGTGGA AGGGTAGTCTCCTGCTGCTCCTCGTA TCTAACCTTCTCCTTTGTCAATCCGT GGCACCC (配列番号 41)
血清アルブミンプレプロタンパク質	MKWVTFISLLFLFSS AYS (配列番号 122)	P02768	ATGAAATGGGTAACATTCATATCAC TTCTCTTTCTGTTCAGCTCTGCGTATT CT (配列番号 42)
アズロシジンプレプロタンパク質	MTRLTVLALLAGLL ASSRA (配列番号 123)	20160	ATGACAAGGCTTACTGTTTTGGCTCT CCTCGCTGGACTCTTGGCTTCCTCCC GAGCA (配列番号 43)

名称	タンパク質配列	供給源 (Uniprot)	DNA 配列
オステオネクチン (BM40)	MRAWIFFLLCLAGRALA (配列番号 124)	P09486	ATGAGGGCTTGGATTTTTTTTCTGCTCTGCCTTGCCGGTCGAGCCCTGGCG (配列番号 44)
CD33	MPLLLLLPLLWAGALA (配列番号125)	P20138	ATGCCTCTTCTGCTTTTGCTTCCTCTTTTGTGGGCAGGTGCCCTCGCA (SEQ 配列番号 45)
IL-6	MNSFSTSAFGPVAFSLGLLLVLPAAFPAP (配列番号 126)	P05231	ATGAACTCTTTCTCAACCTCTGCGTTTGGTCCGGTCGCTTTCTCCCTTGGGCTCCTGCTTGTCTTGCCAGCAGCGTTTCCTGCGCCA (配列番号 46)
IL-8	MTSKLAVALLAAFLISAALC (配列番号 127)	P10145	ATGACAAGTAAACTGGCGGTAGCCTTGCTCGCGGCCTTTTTGATTTCCGCAGCCCTTTGT (配列番号 47)
CCL2	MKVSAALLCLLLIAATFIPQGLA (配列番号128)	P13500	ATGAAGGTAAGTGCAGCGTTGCTTTGCCTTCTCCTCATTGCAGCGACCTTTATTCCTCAAGGGCTGGCC (配列番号 48)
TIMP2	MGAAARTLRLALGLLLLATLLRPADA (配列番号129)	P16035	ATGGGAGCGGCAGCTAGAACACTTCGACTTGCCCTTGGGCTCTTGCTCCTTGCAACCCTCCTTAGACCTGCCGACGCA (配列番号 49)
VEGFB	MSPLLRRLLLAALLQLAPAQA (配列番号 130)	P49765	ATGTCACCGTTGTTGCGGAGATTGCTGTTGGCCGCACTTTTGCAACTGGCTCCTGCTCAAGCC (配列番号 50)
オステオプロテゲリン	MNNLLCCALVFLDISIKWTTQ (配列番号 131)	O00300	ATGAATAACCTGCTCTGTTGTGCGCTCGTGTTCCTGGACATTTCTATAAAATGGACAACGCAA (配列番号 51)
セルピン E1	MQMSPALTCLVLGLALVFGEGSA (配列番号132)	P05121	ATGCAAATGTCTCCTGCCCTTACCTGTCTCGTACTTGGTCTTGCGCTCGTATTTGGAGAGGGATCAGCC (配列番号 52)
GROアルファ	MARAALSAAPSNPRLLRVALLLLLLVAAGRRAAG (配列番号 133)	P09341	ATGGCAAGGGCTGCACTCAGTGCTGCCCCGTCTAATCCCAGATTGCTTCGAGTTGCATTGCTTCTTCTGTTGCTGGTTGCAGCTGGTAGGAGAGCAGCGGGT (配列番号 53)
CXCL12	MNAKVVVVLVLVLTALCLSDG (配列番号 134)	P48061	ATGAATGCAAAAGTCGTGGTCGTGCTGGTTTTGGTTCTGACGGCGTTGTGTCTTAGTGATGGG (配列番号 54)
IL-21 (コドン最適化)	MERIVICLMVIFLGTLVHKSSS (配列番号 135)	Q9HBE4	ATGGAACGCATTGTGATCTGCCTGATGGTCATCTTCCTGGGCACCTTAGTGCACAAGTCGAGCAGC (配列番号 55)
CD8	MALPVTALLLPLALLLHAARP (配列番号 136)	-	ATGGCCTTACCAGTGACCGCCTTGCTCCTGCCGCTGGCCTTGCTGCTCCACGCCGCCAGGCCG (配列番号139)

名称	タンパク質配列	供給源 (Uniprot)	DNA 配列
CD8 (コドン最適化)	MALPVTALLLPLALLLHAARP (配列番号 137)	-	ATGGCGCTCCCGGTGACAGCACTTCTCTTGCCTCTTGCCCTGCTGTTGCATGCCGCGCGCCCA (配列番号 140) 又は ATGGCTCTGCCCGTGACAGCTTTGCTGCTGCCTTTGGCACTGCTGCTGCATGCTGCTAGACCA (配列番号 416)
GMCSF	MLLVTSLLLCELPHPAFLLIP (配列番号 138)	-	ATGTTGCTCGTGACATCCCTCTTGCTTTGTGAGTTGCCTCATCCCGCATTCCTGCTCATCCCA (配列番号 141)
NKG2D	PFFFCCFIAVAMGIRFIIMVA (配列番号 192)		CCCTTCTTCTTCTGTTGCTTTATCGCCGTGGCCATGGGCATCCGCTTCATCATTATGGTGGCC (配列番号 193)
IgE	MDWTWILFLVAAATRVHS (配列番号 228)		ATGGACTGGACTTGGATACTCTTTCTGGTCGCTGCCGCCACACGGGTGCACTCT (配列番号 229)
GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP (配列番号 423)		ATGCTGCTGCTGGTTACATCTCTGCTGCTGTGCGAGCTGCCCCATCCTGCCTTTCTGCTTATTCCT (配列番号 424)

【００８９】

プロテアーゼ切断部位

特定の実施形態では、本明細書中で提供されるキメラタンパク質（例えば、一般的に、本明細書中に説明される全ての膜切断可能なキメラタンパク質について）は、プロテアーゼ切断部位（例えば、本明細書中に説明される膜切断可能なキメラタンパク質について、式Ｓ－Ｃ－ＭＴ又はＭＴ－Ｃ－Ｓにおいて「Ｃ」として言及される）を含む。一般的に、プロテアーゼ切断部位は、プロテアーゼにより切断されることが可能な任意のアミノ酸配列モチーフであることができる。プロテアーゼ切断部位の例は、１型膜貫通プロテアーゼ切断部位、ＩＩ型膜貫通プロテアーゼ切断部位、ＧＰＩアンカー型プロテアーゼ切断部位、ＡＤＡＭ８プロテアーゼ切断部位、ＡＤＡＭ９プロテアーゼ切断部位、ＡＤＡＭ１０プロテアーゼ切断部位、ＡＤＡＭ１２プロテアーゼ切断部位、ＡＤＡＭ１５プロテアーゼ切断部位、ＡＤＡＭ１７プロテアーゼ切断部位、ＡＤＡＭ１９プロテアーゼ切断部位、ＡＤＡＭ２０プロテアーゼ切断部位、ＡＤＡＭ２１プロテアーゼ切断部位、ＡＤＡＭ２８プロテアーゼ切断部位、ＡＤＡＭ３０プロテアーゼ切断部位、ＡＤＡＭ３３　プロテアーゼ切断部位、ＢＡＣＥ１プロテアーゼ切断部位、ＢＡＣＥ２プロテアーゼ切断部位、ＳＩＰプロテアーゼ切断部位、ＭＴ１－ＭＭＰプロテアーゼ切断部位、ＭＴ３－ＭＭＰプロテアーゼ切断部位、ＭＴ５－ＭＭＰプロテアーゼ切断部位、フューリンプロテアーゼ切断部位、ＰＣＳＫ７プロテアーゼ切断部位、マトリプターゼプロテアーゼ切断部位、マトリプターゼ－２プロテアーゼ切断部位、ＭＭＰ９プロテアーゼ切断部位、又はＮＳ３プロテアーゼ切断部位を含むが、これらに限定されない。

【００９０】

プロテアーゼ切断部位の１つの例は、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）非構造タンパク質３（ＮＳ３）プロテアーゼ切断部位であり、限定されないが、ＮＳ３／ＮＳ４Ａ、ＮＳ４Ａ／ＮＳ４Ｂ、ＮＳ４Ｂ／ＮＳ５Ａ、又はＮＳ５Ａ／ＮＳ５Ｂ切断部位を含む。ＨＣＶの様々な株についてのＮＳ３プロテアーゼ及びその切断部位の代表的な配列の説明については、例えば、Ｈｅｐａｔｉｔｉｓ　Ｃ　Ｖｉｒｕｓｅｓ：Ｇｅｎｏｍｅｓ　ａｎｄ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ（Ｓ．Ｌ．Ｔａｎ　ｅｄ．，Ｔａｙｌｏｒ＆Ｆｒａｎｃｉｓ，２００６），Ｃｈａｐｔｅｒ　６，ｐｐ．１６３－２０６を参照のこと；その全体において、参照により本明細書中に組み入れられる。例えば、ＨＣＶ　ＮＳ４Ａ／４Ｂプロテアーゼ切断部位；ＨＣＶ　ＮＳ５Ａ／５Ｂプロテアーゼ切断部位；ＮＳ４Ａ／４Ｂプロ

テアーゼ切断部位を伴うＣ末端デグロン；ＨＣＶ　ＮＳ５Ａ／５Ｂプロテアーゼ切断部位を伴うＮ末端デグロンの配列が提供される。代表的なＮＳ３配列は、アメリカ国立生物工学情報センター（Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｃｅｎｔｅｒ　ｆｏｒ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ（ＮＣＢＩ））データベース中に列挙されている。例えば、ＮＣＢＩエントリー：受託番号：ＹＰ＿００１４９１５５３、ＹＰ＿００１４６９６３１、ＹＰ＿００１４６９６３２、ＮＰ＿８０３１４４、ＮＰ＿６７１４９１、ＹＰ＿００１４６９６３４、ＹＰ＿００１４６９６３０、ＹＰ＿００１４６９６３３、ＡＤＡ６８３１１、ＡＤＡ６８３０７、ＡＦＰ９９０００、ＡＦＰ９８９８７、ＡＤＡ６８３２２、ＡＦＰ９９０３３、ＡＤＡ６８３３０、ＡＦＰ９９０５６、ＡＦＰ９９０４１、ＣＢＦ６０９８２、ＣＢＦ６０８１７、ＡＨＨ２９５７５、ＡＩＺ００７４７、ＡＩＺ００７４４、ＡＢＩ３６９６９、ＡＢＮ０５２２６、ＫＦ５１６０７５、ＫＦ５１６０７４、ＫＦ５１６０５６、ＡＢ８２６６８４、ＡＢ８２６６８３、ＪＸ１７１００９、ＪＸ１７１００８、ＪＸ１７１０００、ＥＵ８４７４５５、ＥＦ１５４７１４、ＧＵ０８５４８７、ＪＸ１７１０６５、ＪＸ１７１０６３を参照のこと；それらの配列の全て（本出願の出願日までに入力されるとおり）が、参照により本明細書中に組み入れられる。

【００９１】

プロテアーゼ切断部位の別の例は、ＡＤＡＭ１７特異的プロテアーゼ（また、腫瘍壊死因子α変換酵素［ＴＡＣＥ］として言及される）切断部位である。ＡＤＡＭ１７特異的プロテアーゼ切断部位は、ＡＤＡＭ１７により天然に切断された基質の内因性配列であり得る。ＡＤＡＭ１７特異的プロテアーゼ切断部位は、ＡＤＡＭ１７により切断されることが可能な、操作された配列であり得る。操作されたＡＤＡＭ１７特異的プロテアーゼ切断部位は、限定されないが、キメラタンパク質の最適な発現、ＡＤＡＭ１７についての特異性、ＡＤＡＭ１７による切断速度、分泌及び膜結合キメラタンパク質レベルの比率、並びに異なる細胞状態における切断を含む、特定の所望される特性について操作され得る。プロテアーゼ切断部位は、ＡＤＡＭ１７による特定の切断のために選択することができる。例えば、ＡＤＡＭ１７により切断されることが可能な特定のプロテアーゼ切断部位はまた、追加のＡＤＡＭファミリープロテアーゼ、例えばＡＤＡＭ１０などによる切断が可能である。したがって、ＡＤＡＭ１７特異的プロテアーゼ切断部位は、他のプロテアーゼ、例えばＡＤＡＭ１０などによる切断が低下又は除去されるように、選択及び／又は操作することができる。プロテアーゼ切断部位は、ＡＤＡＭ１７による切断速度について選択することができる。例えば、ＡＤＡＭ１７による特定の切断速度、例えば、ＡＤＡＭ１７により天然に切断される基質の内因性配列に関して低下した切断動態などを示すプロテアーゼ切断部位を選択することが望ましいことがある。そのような場合では、一般的に、特定の切断速度を選択して、キメラタンパク質のプロセシング速度を調節することができ、それは次に、ペイロードエフェクター分子の放出／分泌速度を調節する。したがって、ＡＤＡＭ１７特異的プロテアーゼ切断部位は、配列が、ＡＤＡＭ１７による所望の切断速度を示すように選択及び／又は操作することができる。プロテアーゼ切断部位は、ＡＤＡＭ１７による特異的切断及びＡＤＡＭ１７による切断速度の両方について選択することができる。例示的なＡＤＡＭ１７特異的プロテアーゼ切断部位を、特定の特異性及び切断速度動態を示すものを含めて、切断部位（Ｐ５－Ｐ１：Ｎ末端；Ｐ１’－Ｐ５’：Ｃ末端）を参照して以下の表４Ａ中に示す。ＡＤＡＭ１７及びＡＤＡＭ１０の更なる詳細を、発現及びプロテアーゼ切断部位を含めて、Ｓｈａｒｍａ，ｅｔ　ａｌ．（Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　Ｏｃｔｏｂｅｒ　１５，２０１７，１９９（８）２８６５－２８７２）、Ｐｈａｍ　ｅｔ　ａｌ．（Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．２０１７　Ｏｃｔ；３７（１０）：５５０７－５５１３）、Ｃａｅｓｃｕ　ｅｔ　ａｌ．（Ｂｉｏｃｈｅｍ　Ｊ．２００９　Ｏｃｔ　２３；４２４（１）：７９－８８）、及びＴｕｃｈｅｒ　ｅｔ　ａｌ．（Ｊ．Ｐｒｏｔｅｏｍｅ　Ｒｅｓ．２０１４，１３，４，２２０５－２２１４）において記載されており、各々が、目的のために参照により本明細書中に組み入れられる。

【００９２】

（表４Ａ）様々なＡＤＡＭ１７プロテアーゼ切断部位配列

P5	P4	P3	P2	P1	P1'	P2'	P3'	P4'	P5'		完全配列	配列番号
P	R	A	E	A	V	K	G	G			PRAEAVKGG	179
P	R	A	E	A	L	K	G	G			PRAEALKGG	180
P	R	A	E	Y	S	K	G	G			PRAEYSKGG	181
P	R	A	E	P	I	K	G	G			PRAEPIKGG	182
P	R	A	E	A	Y	K	G	G			PRAEAYKGG	183
P	R	A	E	S	S	K	G	G			PRAESSKGG	184
P	R	A	E	F	T	K	G	G			PRAEFTKGG	185
D	E	P	H	Y	S	Q	R	R			DEPHYSQRR	187
P	P	L	G	P	I	F	N	P	G		PPLGPIFNPG	188
P	L	A	Q	A	Y	R	S	S			PLAQAYRSS	189
T	P	I	D	S	S	F	N	P	D		TPIDSSFNPD	190
V	T	P	E	P	I	F	S	L	I		VTPEPIFSLI	191

【００９３】

一部の実施形態では、プロテアーゼ切断部位は、ＰＲＡＥのアミノ酸配列（配列番号１７６）を有する第１の領域を含む。一部の実施形態では、プロテアーゼ切断部位は、ＫＧＧのアミノ酸配列（配列番号１７７）を有する第２の領域を含む。一部の実施形態では、第１の領域は、第２の領域に対してＮ末端に位置する。一部の実施形態では、プロテアーゼ切断部位は、ＰＲＡＥX_1X_2ＫＧＧのアミノ酸配列（配列番号１７８）を含み、それにおいて、X_1はＡ、Ｙ、Ｐ、Ｓ、又はＦであり、及び、それにおいて、X_2はＶ、Ｌ、Ｓ、Ｉ、Ｙ、Ｔ、又はＡである。一部の実施形態では、プロテアーゼ切断部位は、ＰＲＡＥX_1X_2ＫＧＧのアミノ酸配列（配列番号１７８）を含み、それにおいて、X_1はＡ、Ｙ、Ｐ、Ｓ、又はＦであり、及び、それにおいて、X_2はＶ、Ｌ、Ｓ、Ｉ、Ｙ、又はＴである。一部の実施形態では、プロテアーゼ切断部位は、ＰＲＡＥＡＶＫＧＧのアミノ酸配列（配列番号１７９）を含む。一部の実施形態では、プロテアーゼ切断部位は、ＰＲＡＥＡＬＫＧＧのアミノ酸配列（配列番号１８０）を含む。一部の実施形態では、プロテアーゼ切断部位は、ＰＲＡＥＹＳＫＧＧのアミノ酸配列（配列番号１８１）を含む。一部の実施形態では、プロテアーゼ切断部位は、ＰＲＡＥＰＩＫＧＧのアミノ酸配列（配列番号１８２）を含む。一部の実施形態では、プロテアーゼ切断部位は、ＰＲＡＥＡＹＫＧＧのアミノ酸配列（配列番号１８３）を含む。一部の実施形態では、プロテアーゼ切断部位は、ＰＲＡＥＳＳＫＧＧのアミノ酸配列（配列番号１８４）を含む。一部の実施形態では、プロテアーゼ切断部位は、ＰＲＡＥＦＴＫＧＧのアミノ酸配列（配列番号１８５）を含む。一部の実施形態では、プロテアーゼ切断部位は、ＰＲＡＥＡＡＫＧＧのアミノ酸配列（配列番号１８６）を含む。

【００９４】

一部の実施形態では、プロテアーゼ切断部位は、ＤＥＰＨＹＳＱＲＲのアミノ酸配列（配列番号１８７）を含む。一部の実施形態では、プロテアーゼ切断部位は、ＰＰＬＧＰＩＦＮＰＧ（配列番号１８８）のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、プロテアーゼ切断部位は、ＰＬＡＱＡＹＲＳＳのアミノ酸配列（配列番号１８９）を含む。一部の実施形態では、プロテアーゼ切断部位は、ＴＰＩＤＳＳＦＮＰＤのアミノ酸配列（配列番号１９０）を含む。一部の実施形態では、プロテアーゼ切断部位は、ＶＴＰＥＰＩＦＳＬＩのアミノ酸配列（配列番号１９１）を含む。配列番号１８７、１８９、及び１９１のプロテ

アーゼ切断部位は、ＡＤＡＭ１７により切断可能である。

【００９５】

一部の実施形態では、プロテアーゼ切断部位は、ＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧ（配列番号２３０）などのＮ末端ペプチドリンカーを含み得る。一部の実施形態では、プロテアーゼ切断部位は、ＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＳＬＱ（配列番号２３１）などのＣ末端ペプチドリンカーを含み得る。一部の実施形態では、プロテアーゼ切断部位は、表（配列番号２３０）及びＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＳＬＱ（配列番号２３１）の両方などのＮ末端ペプチドリンカー及びＣ末端ペプチドリンカーを含み得る。

【００９６】

一部の実施形態では、プロテアーゼ切断部位は、腫瘍壊死因子－α変換酵素（ＴＡＣＥ）特異的切断部位（ＡＤＡＭ１７とも呼ばれる）、Ｎ末端ペプチドリンカー、及びＣ末端ペプチドリンカーを含み得る。一部の実施形態では、プロテアーゼ切断部位は、ＴＡＣＥ特異的切断部位ＶＴＰＥＰＩＦＳＬＩ（配列番号１９１）、Ｎ末端ペプチドリンカー、及びＣ末端ペプチドリンカーを含み得る。一部の実施形態では、プロテアーゼ切断部位は、ＴＡＣＥ特異的切断部位、Ｎ末端ペプチドリンカー、及びＣ末端ペプチドリンカーを含み、アミノ酸配列ＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＶＴＰＥＰＩＦＳＬＩＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＳＬＱ（配列番号２５０）を有し得る。一部の実施形態では、プロテアーゼ切断部位は、ＴＡＣＥ特異的切断部位、Ｎ末端ペプチドリンカー、及び配列ＴＣＡＧＧＣＧＧＣＧＧＴＧＧＴＡＧＴＧＧＡＧＧＣＧＧＡＧＧＣＴＣＡＧＧＣＧＴＧＡＣＣＣＣＴＧＡＧＣＣＴＡＴＣＴＴＣＡＧＣＣＴＧＡＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＴＴＣＣＧＧＡＧＧＴＧＧＣＧＧＴＴＣＣＧＧＣＧＧＡＧＧＡＴＣＴＣＴＴＣＡＡ（配列番号２５１）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされるＣ末端ペプチドリンカーを含み得る。一部の実施形態では、プロテアーゼ切断部位は、ＴＡＣＥ特異的切断部位、Ｎ末端ペプチドリンカー、及びＴＣＡＧＧＣＧＧＣＧＧＴＧＧＴＡＧＴＧＧＡＧＧＣＧＧＡＧＧＣＴＣＡＧＧＣＧＴＧＡＣＣＣＣＴＧＡＧＣＣＴＡＴＣＴＴＣＡＧＣＣＴＧＡＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＴＴＣＣＧＧＡＧＧＴＧＧＣＧＧＴＴＣＣＧＧＣＧＧＡＧＧＡＴＣＴＣＴＴＣＡＡ（配列番号２５１）と少なくとも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％、又は少なくとも９９％同一であるポリヌクレオチド配列によってコードされるＣ末端ペプチドリンカーを含み得る。

【００９７】

一部の実施形態では、プロテアーゼ切断部位は、ＩＴＱＧＬＡＶＳＴＩＳＳＦＦのアミノ酸配列（配列番号１９８）を含み、それは、ＣＤ１６にとって天然であり、ＡＤＡＭ１７により切断可能である切断部位である。

【００９８】

プロテアーゼ切断部位は、分泌性エフェクター分子のＣ末端であり得る。プロテアーゼ切断部位は、分泌性エフェクター分子のＮ末端であり得る。一般的に、本明細書中に説明される全ての膜切断可能なキメラタンパク質について、プロテアーゼ切断部位は、以下のいずれかである：（１）分泌性エフェクター分子のＣ末端及び細胞膜係留ドメインのＮ末端（言い換えれば、プロテアーゼ切断部位は、分泌性エフェクター分子と細胞膜係留ドメインの間にある）；又は（２）分泌性エフェクター分子のＮ末端及び細胞膜係留ドメインのＣ末端（また、分泌性エフェクター分子と、ドメイン配向が反転した細胞膜係留ドメインの間にある）。プロテアーゼ切断部位は、ポリペプチドリンカー、すなわち、一般的にはエフェクター分子又はプロテアーゼ切断部位の一部とは考えられないポリペプチド配列により、分泌性エフェクター分子に接続されることができる。プロテアーゼ切断部位は、ポリペプチドリンカー、すなわち、一般的には細胞膜係留ドメイン又はプロテアーゼ切断部位の一部とは考えられないポリペプチド配列により、細胞膜係留ドメインに接続されることができる。ポリペプチドリンカーは、第１のポリペプチド配列及び第２のポリペプチド配列を接続する任意のアミノ酸配列であり得る。ポリペプチドリンカーは、可動性リンカー（例えば、Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ配列）であり得る。ポリペプチドリンカーの例は

、限定されないが、ＧＳＧリンカー（例えば、［ＧＳ］$_4$ＧＧ［配列番号１８２］）、Ａ（ＥＡＡＡＫ）$_3$Ａ（配列番号１８３）、及びＷｈｉｔｌｏｗリンカー（例えば、「ＫＥＧＳ」リンカー、例えばアミノ酸配列ＫＥＳＧＳＶＳＳＥＱＬＡＱＦＲＳＬＤ（配列番号１８４）、ｅＧＫリンカー、例えばアミノ酸配列ＥＧＫＳＳＧＳＧＳＥＳＫＳＴ（配列番号１８５）、及び、参照により本明細書中に組み入れられる、発行された米国特許第５，９９０，２７５号においてより詳細に説明されているリンカー）を含む。追加の例示的なポリペプチドリンカーとしては、配列番号１９４、配列番号１９５、配列番号１９６、及び配列番号１９７が挙げられる。他のポリペプチドリンカーは、所望の特性（例えば、長さ、可動性、アミノ酸組成物など）に基づいて選択されてもよく、当業者に公知である。

【００９９】

膜切断可能な系では、キメラタンパク質の発現及び細胞膜中への局在化に続いて、プロテアーゼ切断部位によって、キメラタンパク質の切断が方向付けられて、エフェクター分子が、細胞の細胞外空間中に放出される（分泌される）ようにする。

【０１００】

一般的に、プロテアーゼ切断部位を切断するプロテアーゼは、その特定のプロテアーゼ切断部位について特異的なプロテアーゼである。例えば、ディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼ（ＡＤＡＭ）ファミリープロテアーゼの場合では、特定のＡＤＡＭプロテアーゼ切断部位を切断するプロテアーゼは、一般的に、特定のＡＤＡＭプロテアーゼ切断部位モチーフを特異的に認識するＡＤＡＭプロテアーゼに限定される。プロテアーゼ切断部位を選択及び／又は操作することができ、望ましくないプロテアーゼによる切断が低下又は除去されるようにする。プロテアーゼは、膜結合又は膜会合し得る。プロテアーゼは、例えば、特定の細胞環境、例えば腫瘍微小環境（「ＴＭＥ」）などにおいて分泌され得る。

【０１０１】

キメラタンパク質のプロテアーゼ切断部位を切断するプロテアーゼは、キメラタンパク質を発現する同じ細胞において発現され得る。キメラタンパク質のプロテアーゼ切断部位を切断するプロテアーゼは、キメラタンパク質を発現する細胞に対して内因性であり得る。言い換えれば、キメラタンパク質を発現するように操作された細胞は、キメラタンパク質中に存在するプロテアーゼ切断部位について特異的なプロテアーゼを内因性に発現することができる。プロテアーゼの内因性発現は、一般的に、恒常性条件下（例えば、一般的に健常であると考えられる細胞）での発現、及び、また、非恒常性条件下（例えば、腫瘍細胞における上方調節された発現）での差次的発現の両方を指す。プロテアーゼ切断部位は、所望の細胞集団により内因性に発現される公知のプロテアーゼに基づいて選択することができる。そのような場合では、一般的に、プロテアーゼ切断部位の切断（及び、このように、ペイロードの放出／分泌）は、同じ細胞中で発現されるキメラタンパク質のプロテアーゼ切断部位と接触する必要がある細胞制限プロテアーゼに起因して、関心対象の細胞のみに制限され得る。例えば、理論により拘束されることを望まないが、ＡＤＡＭ１７は、ＮＫ細胞及びＴ細胞へのその内因性発現が制限されると考えられる。このように、ＡＤＡＭ１７特異的プロテアーゼ切断部位の選択によって、キメラタンパク質を共発現するＮＫ細胞及びＴ細胞へのプロテアーゼ切断部位の切断が制限され得る。他の例では、プロテアーゼ切断部位は、関心対象の特定の腫瘍集団において（例えば、キメラタンパク質を発現するように操作された特定の腫瘍細胞において）発現されることが公知である特定の腫瘍関連プロテアーゼについて選択され得る。プロテアーゼ及び／又は発現データベースを使用して、適したプロテアーゼ切断部位を選択し、例えば、Ｏｎｃｏｍｉｎｅ（ｗｗｗ．ｏｎｃｏｍｉｎｅ．ｏｒｇ）、欧州バイオインフォマティクス研究所（ｗｗｗ．ｅｂｉ．ａｃ．ｕｋ）、特に（ｗｗｗ．ｅｂｉ．ａｃ．ｕｋ／ｇｘａ）、ＰＭＡＰ（ｗｗｗ．ｐｒｏｔｅｏｌｙｓｉｓ．ｏｒｇ）、ＥｘＰＡＳｙ Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｃｕｔｔｅｒ（ｃａ．ｅｘｐａｓｙ．ｏｒｇ／ｔｏｏｌｓ／ｐｅｐｔｉｄｅ ｃｕｔｔｅｒ）及びＰＭＡＰ．Ｃｕｔ ＤＢ（ｃｕｔｄｂ．ｂｕｒｎｈａｍ．ｏｒｇ）に相談することを通じて、腫瘍関連プロテアーゼにより切断されるプロテアーゼ切断部位を選択するなど、それらの各々が

、全ての目的のために参照により組み入れられる。

【０１０２】

キメラタンパク質のプロテアーゼ切断部位を切断するプロテアーゼは、キメラタンパク質を発現する細胞に対して異種であり得る。例えば、キメラタンパク質を発現するように操作された細胞は、キメラタンパク質中に存在するプロテアーゼ切断部位について特異的である細胞により一般的に発現されないプロテアーゼを発現するように操作され得る。キメラタンパク質及びプロテアーゼの両方を発現するように操作された細胞は、別々の操作された核酸から又はマルチシストロン系から各々を発現するように操作することができる（マルチシストロン系及びマルチプロモーター系は、「マルチシストロン及びマルチプロモーター系」と表題の付けられた、本明細書中のセクションにおいてより詳細に説明されている）。異種プロテアーゼ及びそれらの対応するプロテアーゼ切断部位は、内因性プロテアーゼを参照して、上に説明されるように選択することができる。

【０１０３】

キメラタンパク質のプロテアーゼ切断部位を切断するプロテアーゼは、キメラタンパク質を発現する細胞よりも、別々の異なる細胞上に発現され得る。例えば、プロテアーゼは、一般的に、特定の細胞環境、例えば腫瘍微小環境などにおいて発現され得る。そのような場合では、一般的に、プロテアーゼ切断部位の切断は、プロテアーゼ切断部位と接触する必要がある環境制限プロテアーゼに起因して、関心対象の細胞環境（例えば、腫瘍微小環境）のみに制限され得る。膜切断可能なキメラタンパク質を有する実施形態では、一般的に、エフェクター分子の分泌は、プロテアーゼ切断部位と接触する必要がある環境制限プロテアーゼに起因して、関心対象の細胞環境（例えば、腫瘍微小環境）のみに制限され得る。キメラタンパク質のプロテアーゼ切断部位を切断するプロテアーゼは、別々の異なる細胞に対して内因性であり得る。キメラタンパク質のプロテアーゼ切断部位を切断するプロテアーゼは、別々の異なる細胞に対して異種であり得る。例えば、別々の異なる細胞は、別々の異なる細胞により一般的に発現されないプロテアーゼを発現するように操作することができる。

【０１０４】

プロテアーゼは、１型膜貫通プロテアーゼ、ＩＩ型膜貫通プロテアーゼ、ＧＰＩアンカー型プロテアーゼ、ＡＤＡＭ８プロテアーゼ、ＡＤＡＭ９プロテアーゼ、ＡＤＡＭ１０プロテアーゼ、ＡＤＡＭ１２プロテアーゼ、ＡＤＡＭ１５プロテアーゼ、ＡＤＡＭ１７プロテアーゼ、ＡＤＡＭ１９プロテアーゼ、ＡＤＡＭ２０プロテアーゼ、ＡＤＡＭ２１プロテアーゼ、ＡＤＡＭ２８プロテアーゼ、ＡＤＡＭ３０プロテアーゼ、ＡＤＡＭ３３プロテアーゼ、ＢＡＣＥ１プロテアーゼ、ＢＡＣＥ２プロテアーゼ、ＳＩＰプロテアーゼ、ＭＴ１－ＭＭＰプロテアーゼ、ＭＴ３－ＭＭＰプロテアーゼ、ＭＴ５－ＭＭＰプロテアーゼ、フューリンプロテアーゼ、ＰＣＳＫ７プロテアーゼ、マトリプターゼプロテアーゼ、マトリプターゼ２プロテアーゼ、及びＭＭＰ９プロテアーゼを含むが、これらに限定されない。プロテアーゼは、ＮＳ３プロテアーゼであり得る。プロテアーゼは、ＡＤＡＭ１７プロテアーゼであり得る。

【０１０５】

プロテアーゼは、腫瘍関連プロテアーゼ、例えばカテプシン、システインプロテアーゼ、アスパルチルプロテアーゼ、セリンプロテアーゼ、又はメタロプロテアーゼなどであり得る。腫瘍関連プロテアーゼの具体的な例は、カテプシンＢ、カテプシンＬ、カテプシンＳ、カテプシンＤ、カテプシンＥ、カテプシンＡ、カテプシンＧ、トロンビン、プラスミン、ウロキナーゼ、組織プラスミノーゲンアクチベーター、メタロプロテイナーゼ１（ＭＭＰ１）、ＭＭＰ２、ＭＭＰ３、ＭＭＰ４、ＭＭＰ７、ＭＭＰ８、ＭＭＰ９、ＭＭＰ１０、ＭＭＰ１１、ＭＭＰ１２、ＭＭＰ１３、ＭＭＰ１４、ＭＭＰ１５、ＭＭＰ１６、ＭＭＰ１７、ＭＭＰ２０、ＭＭＰ２１、ＭＭＰ２３、ＭＭＰ２４、ＭＭＰ２５、ＭＭＰ２６、ＭＭＰ２８、ＡＤＡＭ、ＡＤＡＭＴＳ、ＣＤ１０（ＣＡＬＬＡ）、又は前立腺特異抗原を含む。プロテアーゼはまた、以下の表４Ｂ中に列挙されるプロテアーゼを含むが、限定されない。特定のプロテアーゼについての例示的な同族プロテアーゼ切断部位がまた、表４Ｂ

中に列挙されている。

【０１０６】

（表４Ｂ）同族切断部位を伴う例示的なプロテアーゼ及び阻害剤

プロテアーゼ (UniProt受託番号)	同族切断部位	プロテアーゼ阻害剤
HCV NS4A/4B	DEMEECSQHL (配列番号142) EDVVPCSMG (配列番号143)	シメプレビル、ダノプレビル、アスナプレビル、シルプレビル、ボセプレビル、ソバプレビル、パリタプレビル、テラプレビル、グラゾプレビル
HCV NS5A/5B	DEMEECSQHL (配列番号142) EDVVPCSMG (配列番号143)	シメプレビル、ダノプレビル、アスナプレビル、シルプレビル、ボセプレビル、ソバプレビル、パリタプレビル、テラプレビル、グラゾプレビル
HCV NS3	DEMEECSQHL (配列番号142) EDVVPCSMG (配列番号143)	シメプレビル、ダノプレビル、アスナプレビル、シルプレビル、ボセプレビル、ソバプレビル、パリタプレビル、テラプレビル、グラゾプレビル
HCV NS2-3	DEMEECSQHL (配列番号142) EDVVPCSMG (配列番号143)	シメプレビル、ダノプレビル、アスナプレビル、シルプレビル、ボセプレビル、ソバプレビル、パリタプレビル、テラプレビル、グラゾプレビル

プロテアーゼ (UniProt受託番号)	同族切断部位	プロテアーゼ阻害剤
HIV-1プロテアーゼ (配列番号144)		アンプレナビル、アタザナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル、インジナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル、チプラナビル
シグナルペプチダーゼ (P67812、P15367、 P00804、P0803)	プレ(Δプロ)アポA-IIの残基20(Xaa^{20}↓)後の切断についての真核生物シグナルペプチダーゼの優先度:Ala、Cys>Gly>Ser、Thr>Pro>Asn、Val、Ile、Leu、Tyr、His、Arg、Asp。	
疎水性残基(例えば、Leu、Phe、Val、又はMet)で切断するプロタンパク質コンバターゼ(Q16549、Q8NBP7、Q92824、P29120、Q6UW60、P29122、Q9QXV0)	(R/K)-X-(疎水性)-X↓、ここで、Xは任意のアミノ酸である	
小さなアミノ酸残基、例えばAla又はThrなどで切断するプロタンパク質コンバターゼ(Q16549、Q8NBP7、Q92824、P29120、Q6UW60、P29122)	(K/R)-(X)n-(K/R)↓、ここで、nは0、2、4、又は6であり、Xは任意のアミノ酸である	
プロオピオメラノコルチン変換酵素 (PCE)(Q9UO77615、 O776133)	特定のプロホルモン中の対合した塩基性残基で、それらの間、又はカルボキシル側のいずれかでの切断	
クロマフィン顆粒アスパラギン酸プロテアーゼ (CGAP)は、	疎水性残基並びにベータ-メチレン基を有するジペプチド結合を切断する傾向がある。	
プロホルモンチオールプロテアーゼ(カテプシンL1)(P07154、P07711、P06797、P25975、Q28944)		
カルボキシペプチダーゼ (例えば、カルボキシペプチダーゼE/H、カルボキシペプチダーゼD、及びカルボキシペプチダーゼZ)(Q9M099、P15169、Q04609、P08819、P08818、O77564、P70627、O35409、P07519、Q8VZU3、P22792、P15087、P16870、Q9JHH6、Q96IY4、Q7L8A9)	タンパク質又はペプチドのカルボキシ末端(C末端)でペプチド結合を切断する。	

プロテアーゼ (UniProt受託番号)	同族切断部位	プロテアーゼ阻害剤
アミノペプチダーゼ(例えば、アルギニンアミノペプチダーゼ、リジンアミノペプチダーゼ、アミノペプチダーゼB)、	タンパク質又はペプチドのアミノ末端(N末端)でペプチド結合を切断する。	
プロリルエンドペプチダーゼ(Q12884、P48147、P97321、Q4J6C6)	オリゴペプチド中のPro-|-Xaa>>Ala-|-Xaaの加水分解。 YaaがProである場合に優先的に、ZaaがPro又はヒドロキシプロリンではないという条件で、ポリペプチドからのN末端ジペプチド、Xaa-Yaa-|-Zaa-の放出。	
アミノペプチダーゼN(P97449、P15144、P15145、P15684)	ペプチド、アミド、又はアリールアミドからのN末端アミノ酸、Xaa-|Yaa-の放出。Xaaは、好ましくは、Alaであるが、しかし、Pro(遅い作用)を含む大半のアミノ酸であり得る。末端疎水性残基にプロリル残基が続く場合、2つは、インタクトなXaa-Proジペプチドとして放出され得る。	
インスリン分解酵素(P14735、P35559、Q9JHR7、P22817、Q24K02)	インスリン、グルカゴン、及び他のポリペプチドの分解。タンパク質に対する作用はない。 配列においてかなり変動する複数の短いポリペプチドを切断する。	
カルパイン(O08529、P17655、Q07009、Q27971、P20807、P07384、O35350、O14815、P04632、Q9Y6Q1、O15484、Q9HC96、A6NHC0、Q9UMQ6)	特定のアミノ酸配列は、カルパインにより固有に認識されない。タンパク質基質のうち、一次アミノ酸配列ではなく三次構造エレメントが、特定の基質への切断を方向付けるために関与しているように見える。ペプチド及び小分子基質のうち、最も一貫して報告されている特異性は、P2位置での小さな、疎水性アミノ酸(例えば、ロイシン、バリン、及びイソロイシン)、並びにP1位置での大きな、疎水性アミノ酸(例えば、フェニルアラニン及びチロシン)についてである。1つの蛍光生成カルパイン基質は、(EDANS)-Glu-Pro-Leu-Phe=Ala-Glu-Arg-Lys-(DABCYL)、(EDANSEPLFAERKDABCYL(配列番号145))であり、Phe=Ala結合で生じる切断を伴う。	

プロテアーゼ (UniProt受託番号)	同族切断部位	プロテアーゼ阻害剤
カスパーゼ 1(P29466、P29452)	位置 P1 での Asp 残基についての厳密な要件であり、Tyr-Val-Ala-Asp-|-(YVAD;配列番号 146)の好ましい切断配列を有する。	
カスパーゼ 2(P42575、P29594)	P1 での Asp 残基についての厳密な要件は、316-asp が、タンパク質分解活性のために必須であり、Val-Asp-Val-Ala-Asp-|-(VDVAD;配列番号 147)の好ましい切断配列を有する。	
カスパーゼ 3(P42574、P70677)	位置 P1 及び P4 での Asp 残基についての厳密な要件。それは、P2 での疎水性アミノ酸残基及び P3 での親水性アミノ酸残基を伴う Asp-Xaa-Xaa-Asp-|-の好ましい切断配列を有するが、Val 又は Ala がまた、この位置で許容される。	
カスパーゼ 4(P70343、P49662)	P1 位置での Asp についての厳密な要件。それは、Tyr-Val-Ala-Asp-|-(YVAD;配列番号 146)の好ましい切断配列を有するが、しかし、また、Asp-Glu-Val-Asp-|-(DEVD;配列番号 148)で切断する。	
カスパーゼ 5(P51878)	P1 位置での Asp についての厳密な要件。それは、Tyr-Val-Ala-Asp-|-(YVAD;配列番号 146)の好ましい切断配列を有するが、しかし、また、Asp-Glu-Val-Asp-|--|-(DEVD;配列番号 148)で切断する。	
カスパーゼ 6(P55212)	位置 P1 での Asp についての厳密な要件であり、Val-Glu-His-Asp-|-(VEHD;配列番号 149)の好ましい切断配列を有する。	
カスパーゼ 7(P97864、P55210)	位置 P1 での Asp 残基についての厳密な要件であり、Asp-Glu-Val-Asp-|-(DEVD;配列番号 148)の好ましい切断配列を有する。	
カスパーゼ 8(Q8IRY7、O89110、Q14790)	位置 P1 での Asp 残基についての厳密な要件であり、(Leu/Asp/Val)-Glu-Thr-Asp-|-(Gly/Ser/Ala)の好ましい切断配列を有する。	

プロテアーゼ (UniProt受託番号)	同族切断部位	プロテアーゼ阻害剤
カスパーゼ9(P55211、Q8C3Q9、Q5IS54)	位置P1でのAsp残基についての厳格な要件であり、位置P2でのHisについての顕著な優先度を伴う。それは、Leu-Gly-His-Asp-|-Xaa(LGHD;配列番号150)の好ましい切断配列を有する。	
カスパーゼ10(Q92851)	位置P1でのAspについての厳密な要件であり、Leu-Gln-Thr-Asp-|-Gly(LQTDG;配列番号151)の好ましい切断配列を有する。	
ピューロマイシン感受性アミノペプチダーゼ (P55786、Q11011)	広範囲のペプチド、アミド、及びアリールアミドからのN末端アミノ酸、優先的にはアラニンの放出。	
アンジオテンシン変換酵素 (ACE)(P12821、P09470、Q9BYF1) 配列番号156	XaaがProではなく、及びYaaがAsp又はGluではない場合での、C末端ジペプチド、オリゴペプチド-|-Xaa-Yaaの放出。	ベナゼプリル(Lotensin)、カプトプリル、エナラプリル(Vasotec)、ホシノプリル、 リシノプリル(Prinivil、Zestril)、モエキシプリル、ペリンドプリル(Aceon)、キナプリル(Accupril)、ラミプリル(Altace)、トランドラプリル(Mavik)、 ゾフェノプリル、
ピログルタミルペプチダーゼII(Q9NXJ5)	pGlu--His-Xaaトリペプチド及びpGlu--His-Xaa-GlyテトラペプチドからのN末端ピログルタミル基の放出。	
ジペプチジルペプチダーゼIV(P27487、P14740、P28843)	YaaがProである場合に優先的に、ZaaがPro又はヒドロキシプロリンではないという条件で、ポリペプチドからのN末端ジペプチド、Xaa-Yaa-|-Zaa-の放出。	
N-アルギニン二塩基性コンバターゼ(O43847、Q8BHG1)	好ましくは-Xaa-|-Arg-Lys-での、あまり一般的ではないが、-Arg-|-Arg-Xaa-でのポリペプチドの加水分解、それにおいて、XaaはArg又はLysではない。	
エンドペプチダーゼ24.15(チメットオリゴペプチダーゼ)(P52888、P24155)	P1、P2、及びP3’での疎水性残基並びに5~15残基の基質中のP1’での小さな残基との結合の優先的な切断。	
エンドペプチダーゼ24.16(ノイロリシン)(Q9BYT8、Q91YP2)	ニューロテンシン中での優先的な切断:10-Pro-|-Tyr-11	
アミロイド前駆体タンパク質セクレターゼアルファ (P05067、P12023、Q9Y5Z0、P56817)	広い特異性のエンドペプチダーゼ	

プロテアーゼ (UniProt受託番号)	同族切断部位	プロテアーゼ阻害剤
アミロイド前駆体タンパク質セクレターゼベータ (P05067、P12023、 Q9Y5Z0、P56817)	広いエンドペプチダーゼ特異性。Alzheimerのアミロイド前駆体タンパク質のスウェーデンバリアントにおいてGlu-Val-Asn-Leu-|-Asp-Ala-Glu-Phe(EVNLDAEF;配列番号152)を切断する。	
アミロイド前駆体タンパク質セクレターゼガンマ (P05067、P12023、 Q9Y5Z0、P56817)	一体型膜タンパク質の膜内切断	
MMP1(P03956、Q9EPL5uy)	アルファ-1(I)鎖中の775-Gly-|-Ile-776での、N末端からの分子の長さの約4分の3でのコラーゲンの三重らせんの切断。P1’が疎水性残基である結合で合成基質及びアルファ-マクログロブリンを切断する。	SB-3CT p-OH SB-3CT O-リン酸SB-3CT RXP470.1
MMP2(P08253、P33434)	ゼラチンI型及びコラーゲンIV、V、VII、X型の切断。コラーゲン様配列Pro-Gln-Gly-|Ile-Ala-Gly-Gln(PQGIAGQ;配列番号153)を切断する。	SB-3CT p-OH SB-3CT O-リン酸SB-3CT RXP470.1
MMP3(P08254、P28862)	P1’、P2’、及びP3’が疎水性残基である場合での優先的な切断。	SB-3CT p-OH SB-3CT O-リン酸SB-3CT RXP470.1
MMP7(P09237、Q10738)	インスリンのB鎖における14-Ala-|-Leu-15及び16-Tyr-|-Leu-17の切断。コラーゲンI、II、IV、V型に対する作用なし。ゼラチン鎖アルファ-2(I)>アルファ-1(I)を切断する。	SB-3CT p-OH SB-3CT O-リン酸SB-3CT RXP470.1
MMP8(P22894、O70138)	線維性I、II、及びIII型コラーゲンを分解することができる。 三重らせんドメインにおける間質コラーゲンの切断。EC 3.4.24.7とは異なり、この酵素は、I型よりもIII型コラーゲンをゆっくりと切断する。	SB-3CT p-OH SB-3CT O-リン酸SB-3CT RXP470.1
MMP9(P14780、P41245)	ゼラチンI及びV型並びにコラーゲンIV及びV型の切断。 Gly-|-Leu結合でKiSS1を切断する。IV型及びV型コラーゲンを、大きなC末端3/4断片及びより短いN末端1/4断片に切断する。フィブロネクチンを分解するが、しかし、ラミニン又はPz-ペプチドは分解しない。	SB-3CT p-OH SB-3CT O-リン酸SB-3CT RXP470.1

プロテアーゼ (UniProt受託番号)	同族切断部位	プロテアーゼ阻害剤
MMP10(P09238、O55123)	フィブロネクチン、I、III、IV、及びV型のゼラチンを分解することができる;コラーゲンIII、IV、及びV型を弱く分解することができる。	SB-3CT p-OH SB-3CT O-リン酸 SB-3CT RXP470.1
MMP11(P24347、Q02853)	A(A/Q)(N/A)↓(L/Y)(T/V/M/R)(R/K) G(G/A)E↓LR ↓は切断部位を表示する。	SB-3CT p-OH SB-3CT O-リン酸 SB-3CT RXP470.1
MMP12(P39900、P34960)	可溶性及び不溶性エラスチンの加水分解。特異的切断はまた、インスリンのB鎖における14-Ala-|-Leu-15及び16-Tyr-|-Leu-17で産生される。有意な弾性溶解活性を有する。P1'部位で大小アミノ酸を受容することができるが、しかし、ロイシンについての優先度を有する。芳香族残基又は疎水性残基は、P1部位で好ましく、小さな疎水性残基(好ましくは、アラニン)がP3を占める。	SB-3CT p-OH SB-3CT O-リン酸 SB-3CT RXP470.1
MMP13(P45452、P33435)	I型、II型、及びIII型コラーゲンを含む三重らせんコラーゲンを切断するが、しかし、可溶性II型コラーゲンでは最も高い活性を有する。また、コラーゲンIV型、XIV型、及びX型を分解することができる。	SB-3CT p-OH SB-3CT O-リン酸 SB-3CT RXP470.1
MMP14(P50281、P53690)	37-Asn-|-Leu-38でのプロペプチドの切断により、プロゲラチナーゼAを活性化する。加水分解された他の結合は、コラゲナーゼ3のプロペプチドにおける35-Gly-|-Ile-36、並びにアグリカン球間ドメインにおける341-Asn-|-Phe-342、441-Asp-|-Leu-442、及び354-Gln-|-Thr-355を含む。	SB-3CT p-OH SB-3CT O-リン酸 SB-3CT RXP470.1
ウロキナーゼプラスミノーゲンアクチベーター(uPA)(P00749、P06869)	プラスミノーゲン中のArg-|-Val結合の特異的な切断によって、プラスミンが形成される。	プラスミノーゲンアクチベーター阻害剤(PAI)
組織プラスミノーゲンアクチベーター(tPA)(P00750、P11214)	プラスミノーゲン中のArg-|-Val結合の特異的な切断によって、プラスミンが形成される。	プラスミノーゲンアクチベーター阻害剤(PAI)
組織プラスミノーゲンアクチベーター(tPA)(P00750、P11214)	プラスミノーゲン中のArg-|-Val結合の特異的な切断によって、プラスミンが形成される。	プラスミノーゲンアクチベーター阻害剤(PAI)
プラスミン(P00747、P20918)	優先的な切断:Lys-|-Xaa>Arg-|-Xaa、トリプシンより高い選択性。フィブリンを可溶性産物に変換する。	α-2-抗プラスミン(AP)

プロテアーゼ (UniProt受託番号)	同族切断部位	プロテアーゼ阻害剤
トロンビン(P00734、P19221)	Arg及びLysの後の結合を切断する。フィブリノーゲンをフィブリンに変換し、第V因子、第VII因子、第VIII因子、第XIII因子、及びトロンボモジュリンとの複合体においてプロテインCを活性化する。	
BMP-1(プロコラーゲンC-ペプチダーゼ)(P13497、P98063)	I型及びII型プロコラーゲンにおけるAla-|-Aspでの及びIII型におけるArg-|-AspでのC末端プロペプチドの切断。	
ADAM(Q9P0K1、Q9UKQ2、Q9JLN6、O14672、Q13444、P78536、Q13443、O43184、P78325、Q9UKF5、Q9BZ11、Q9H2U9、Q99965、O75077、Q9H013、O43506)		SB-3CT p-OH SB-3CT O-リン酸SB-3CT RXP470.1
グランザイムA(P12544、P11032)	優先的な切断:小分子基質における-Arg-|-Xaa-、-Lys-|-Xaa->>-Phe-|-Xaa-。	
グランザイムB(P10144、P04187)	P1位置での嵩高い芳香族残基並びにP3’及びP4’部位での酸性残基についての優先度。	
グランザイムM(P51124、Q03238)	メチオニン、ロイシン、及びノルロイシンの後のペプチド基質を切断する。	
タバコエッチウイルス(TEV)プロテアーゼ(P04517、P0CK09)	E-Xaa-Xaa-Y-Xaa-Q-(G/S)、切断がQとG/Sの間で生じる。最も一般的な配列は、ENLYFQS(配列番号154)である。	
キモトリプシン様セリンプロテアーゼ(P08217、Q9UNI1、Q91X79、P08861、P09093、P08218)		-サーモビフィダ・フスカ・サーモピン -ピロバキュラム・エアロフィラム・エアロピン -サーモコッカス・コダカラエンシスTk-セルピン -アルテロモナス種マリノスタチン -ストレプトミセス・ミシオネンシスSMTI -ストレプトミセス種キモスタチン
アルファウイルスプロテアーゼ(P08411、P03317、P13886、Q8JUX6、Q86924、Q4QXJ8、Q8QL53、P27282、Q5XXP4)		

プロテアーゼ (UniProt受託番号)	同族切断部位	プロテアーゼ阻害剤
キモトリプシン様システインプロテアーゼ(Q86TL0、Q14790、Q99538、O15553)		-サーモビフィダ・フスカ・サーモピン -ピロバキュラム・エアロフィラム・エアロピン -サーモコッカス・コダカラエンシス Tk-セルピン -アルテロモナス種マリノスタチン -ストレプトミセス・ミシオネンシス SMTI -ストレプトミセス種キモスタチン
パパイン様システインプロテアーゼ(P25774、P53634、Q96K76)		
ピコルナウイルスリーダープロテアーゼ(P03305、P03311、P13899)		
HIV プロテアーゼ(P04585、P03367、P04584、P03369、P12497、P03366、P04587)		
ヘルペスウイルスプロテアーゼ(P10220、Q2HRB6、O40922、Q69527)		
アデノウイルスプロテアーゼ(P03252、P24937、Q83906、P68985、P09569、P11825、P10381)		
ストレプトミセス・グリセウスプロテアーゼ A(SGPA)(P00776)		
ストレプトミセス・グリセウスプロテアーゼ B(SGPB)(P00777)		
アルファ溶解プロテアーゼ(P85142、P00778)		
セリンプロテアーゼ(P48740、P98064、Q9UL52、P05981、O60235)		
システインプロテアーゼ(Q86TL0、Q14790、Q8WYN0、Q96DT6、P55211)		

プロテアーゼ (UniProt受託番号)	同族切断部位	プロテアーゼ阻害剤
アスパラギン酸プロテアーゼ(Q9Y5Z0、P56817、Q00663、Q53RT3、P0CY27)		
スレオニンプロテアーゼ(Q9UI38、Q16512、Q9H6P5、Q8IWU2)		
肥満細胞(MC)キマーゼ(CMA1)(NM_001836)	Abz-HPFHL(配列番号155)-Lys(Dnp)-NH2	BAY1142524 SUN13834
ラット肥満細胞プロテアーゼ-1、-2、-3、-4、-5(NM_017145、NM_172044、NM_001170466、NM_019321、NM_013092)	Abz-HPFHL(配列番号155)-Lys(Dnp)-NH2	TY-51469
ラット血管キマーゼ(RVCH)(O70500)	Abz-HPFHL(配列番号155)-Lys(Dnp)-NH2	
DENV NS3pro(NS2B/NS3)配列番号157、158、159、160	P1位置での塩基性アミノ酸残基(Arg/Lys)についての強い優先度が観察されたのに対し、P2~4部位についての優先度は、P2についてはArg>Thr>Gln/Asn/Lys、P3についてはLys>Arg>Asn、及びP4についてはNle>Leu>Lys>Xaaの順番であった。プライム部位の基質特異性は、P1及びP3中の小さなアミノ酸及び極性アミノ酸についてであった。	アントラキノン BP13944 ZINC04321905 MB21 ポリクレスレン SK-12 NSC135618 ビリベルジン

【０１０７】

プロテアーゼは、以下のヒトプロテアーゼのいずれかであり得る（括弧中に提供されるＭＥＲＯＰＳペプチダーゼデータベース番号；Ｒａｗｌｉｎｇｓ Ｎ．Ｄ．，Ｍｏｒｔｏｎ Ｆ．Ｒ．，Ｋｏｋ，Ｃ．Ｙ．，Ｋｏｎｇ，Ｊ．＆Ｂａｒｒｅｔｔ Ａ．Ｊ．（２００８）ＭＥＲＯＰＳ：ｔｈｅ ｐｅｐｔｉｄａｓｅ ｄａｔａｂａｓｅ．Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．３６ Ｄａｔａｂａｓｅ ｉｓｓｕｅ，Ｄ３２０－３２５；全ての目的のために参照により本明細書中に組み入れられる）：ペプシンＡ（ＭＥＲ０００８８５）、ガストリシン（ＭＥＲ０００８９４）、メマプシン－２（ＭＥＲ００５８７０）、レニン（ＭＥＲ０００９１７）、カテプシンＤ（ＭＥＲ０００９１１）、カテプシンＥ（ＭＥＲ０００９４４）、メマプシン－１（ＭＥＲ００５５３４）、ナプシンＡ（ＭＥＲ００４９８１）、Ｍｅｒｎａｍｅ－ＡＡ０３４ペプチダーゼ（ＭＥＲ０１４０３８）、ペプシンＡ４（ＭＥＲ０３７２９０）、ペプシンＡ５（ホモ・サピエンス（Ｈｏｍｏ ｓａｐｉｅｎｓ））（ＭＥＲ０３７２９１）、ｈＣＧ１７３３５７２（ホモ・サピエンス）型推定ペプチダーゼ（ＭＥＲ１０７３８６）、ナプシンＢ偽遺伝子（ＭＥＲ００４９８２）、ＣＹＭＰ ｇ．ｐ．（ホモ・サピエンス）（ＭＥＲ００２９２９）、サブファミリーＡ１Ａ未割り当てペプチダーゼ（ＭＥＲ１８１５５９）、マウス乳腺腫瘍ウイルスレトロペプシン（ＭＥＲ０４８０３０）、ウサギ内因性レトロウイルスエンドペプチダーゼ（ＭＥＲ０４３６５０）、Ｓ７１関連ヒト内因性レトロペプシン（ＭＥＲ００１８１２）、ＲＴＶＬ－Ｈ型推定ペプチダーゼ（ＭＥＲ０４７１１７）、ＲＴＶＬ－Ｈ型推定ペプチダーゼ（ＭＥＲ０４７１３３）、ＲＴＶＬ－Ｈ型推定ペプチダーゼ（ＭＥＲ０４７１６０）、ＲＴＶＬ－Ｈ型推定ペプチダーゼ（ＭＥＲ０４７２０６）、ＲＴＶＬ－Ｈ型推定ペプチダーゼ

（ＭＥＲ０４７２５３）、ＲＴＶＬ－Ｈ型推定ペプチダーゼ（ＭＥＲ０４７２６０）、ＲＴＶＬ－Ｈ型推定ペプチダーゼ（ＭＥＲ０４７２９１）、ＲＴＶＬ－Ｈ型推定ペプチダーゼ（ＭＥＲ０４７４１８）、ＲＴＶＬ－Ｈ型推定ペプチダーゼ（ＭＥＲ０４７４４０）、ＲＴＶＬ－Ｈ型推定ペプチダーゼ（ＭＥＲ０４７４７９）、ＲＴＶＬ－Ｈ型推定ペプチダーゼ（ＭＥＲ０４７５５９）、ＲＴＶＬ－Ｈ型推定ペプチダーゼ（ＭＥＲ０４７５８３）、ＲＴＶＬ－Ｈ型推定ペプチダーゼ（ＭＥＲ０１５４４６）、ヒト内因性レトロウイルスレトロペプシン相同体１（ＭＥＲ０１５４７９）、ヒト内因性レトロウイルスレトロペプシン相同体２（ＭＥＲ０１５４８１）、内因性レトロウイルスレトロペプシン偽遺伝子１（ホモ・サピエンス染色体１４）（ＭＥＲ０２９９７７）、内因性レトロウイルスレトロペプシン偽遺伝子２（ホモ・サピエンス染色体８）（ＭＥＲ０２９６６５）、内因性レトロウイルスレトロペプシン偽遺伝子３（ホモ・サピエンス染色体１７）（ＭＥＲ００２６６０）、内因性レトロウイルスレトロペプシン偽遺伝子３（ホモ・サピエンス染色体１７）（ＭＥＲ０３０２８６）、内因性レトロウイルスレトロペプシン偽遺伝子３（ホモ・サピエンス染色体１７）（ＭＥＲ０４７１４４）、内因性レトロウイルスレトロペプシン偽遺伝子５（ホモ・サピエンス染色体１２）（ＭＥＲ０２９６６４）、内因性レトロウイルスレトロペプシン偽遺伝子６（ホモ・サピエンス染色体７）（ＭＥＲ００２０９４）、内因性レトロウイルスレトロペプシン偽遺伝子７（ホモ・サピエンス染色体６）（ＭＥＲ０２９７７６）、内因性レトロウイルスレトロペプシン偽遺伝子８（ホモ・サピエンス染色体Ｙ）（ＭＥＲ０３０２９１）、内因性レトロウイルスレトロペプシン偽遺伝子９（ホモ・サピエンス染色体１９）（ＭＥＲ０２９６８０）、内因性レトロウイルスレトロペプシン偽遺伝子１０（ホモ・サピエンス染色体１２）（ＭＥＲ００２８４８）、内因性レトロウイルスレトロペプシン偽遺伝子１１（ホモ・サピエンス染色体１７）（ＭＥＲ００４３７８）、内因性レトロウイルスレトロペプシン偽遺伝子１２（ホモ・サピエンス染色体１１）（ＭＥＲ００３３４４）、内因性レトロウイルスレトロペプシン偽遺伝子１３（ホモ・サピエンス染色体２及び類似のもの）（ＭＥＲ０２９７７９）、内因性レトロウイルスレトロペプシン偽遺伝子１４（ホモ・サピエンス染色体２）（ＭＥＲ０２９７７８）、内因性レトロウイルスレトロペプシン偽遺伝子１５（ホモ・サピエンス染色体４）（ＭＥＲ０４７１５８）、内因性レトロウイルスレトロペプシン偽遺伝子１５（ホモ・サピエンス染色体４）（ＭＥＲ０４７３３２）、内因性レトロウイルスレトロペプシン偽遺伝子１５（ホモ・サピエンス染色体４）（ＭＥＲ００３１８２）、内因性レトロウイルスレトロペプシン偽遺伝子１６（ＭＥＲ０４７１６５）、内因性レトロウイルスレトロペプシン偽遺伝子１６（ＭＥＲ０４７１７８）、内因性レトロウイルスレトロペプシン偽遺伝子１６（ＭＥＲ０４７２００）、内因性レトロウイルスレトロペプシン偽遺伝子１６（ＭＥＲ０４７３１５）、内因性レトロウイルスレトロペプシン偽遺伝子１６（ＭＥＲ０４７４０５）、内因性レトロウイルスレトロペプシン偽遺伝子１６（ＭＥＲ０３０２９２）、内因性レトロウイルスレトロペプシン偽遺伝子１７（ホモ・サピエンス染色体８）（ＭＥＲ００５３０５）、内因性レトロウイルスレトロペプシン偽遺伝子１８（ホモ・サピエンス染色体４）（ＭＥＲ０３０２８８）、内因性レトロウイルスレトロペプシン偽遺伝子１９（ホモ・サピエンス染色体１６）（ＭＥＲ００１７４０）、内因性レトロウイルスレトロペプシン偽遺伝子２１（ホモ・サピエンス）（ＭＥＲ０４７２２２）、内因性レトロウイルスレトロペプシン偽遺伝子２１（ホモ・サピエンス）（ＭＥＲ０４７４５４）、内因性レトロウイルスレトロペプシン偽遺伝子２１（ホモ・サピエンス）（ＭＥＲ０４７４７７）、内因性レトロウイルスレトロペプシン偽遺伝子２１（ホモ・サピエンス）（ＭＥＲ００４４０３）、内因性レトロウイルスレトロペプシン偽遺伝子２２（ホモ・サピエンス染色体Ｘ）（ＭＥＲ０３０２８７）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７０４６）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７０５２）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７０７６）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７０８０）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７０８８）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７０８９）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７０９１）、サブフ

ファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７０９２）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７０９３）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７０９４）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７０９７）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７０９９）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体ＭＥＲ０４７１０１）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７１０２）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７１０７）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７１０８）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７１０９）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７１１０）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体ＭＥＲ０４７１１１）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７１１４）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７１１８）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７１２１）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７１２２）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７１２６）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７１２９）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７１３０）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７１３４）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７１３５）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７１３７）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７１４０）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７１４１）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７１４２）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７１４８）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７１４９）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７１５１）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７１５４）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７１５５）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７１５６）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７１５７）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７１５９）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７１６１）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７１６３）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７１６６）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７１７１）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７１７３）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７１７４）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７１７９）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７１８３）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７１８６）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７１９０）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７１９１）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７１９６）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７１９８）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７１９９）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２０１）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２０２）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２０３）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２０４）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２０５）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２０７）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２０８）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２１０）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２１１）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２１２）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２１３）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２１５）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２１６）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２１８）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２１９）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（

ＭＥＲ０４７２２１）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２２４）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２２５）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２２６）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２２７）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２３０）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２３２）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２３３）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２３４）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２３６）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２３８）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２３９）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２４０）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２４２）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２４３）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２４９）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２５１）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２５２）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２５４）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２５５）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２６３）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２６５）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２６６）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２６７）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２６８）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２６９）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２７２）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２７３）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２７４）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２７５）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２７６）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２７９）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２８０）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２８１）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２８２）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２８４）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２８５）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２８９）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２９０）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２９４）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２９５）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７２９８）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７３００）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７３０２）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７３０４）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７３０５）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７３０６）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７３０７）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７３１０）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７３１１）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７３１４）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７３１８）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７３２０）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７３２１）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７３２２）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７３２６）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７３２７）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７３３０）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７３３３）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７３６２）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７３６６）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７３６９）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７３７０）、サブファミ

リーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７３７１）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７３７５）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７３７６）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７３８１）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７３８３）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７３８４）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７３８５）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７３８８）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７３８９）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７３９１）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７３９４）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７３９６）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７４００）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７４０１）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７４０３）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７４０６）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７４０７）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７４１０）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７４１１）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７４１３）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７４１４）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７４１６）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７４１７）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７４２０）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７４２３）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７４２４）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７４２８）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７４２９）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７４３１）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７４３４）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７４３９）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７４４２）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７４４５）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７４４９）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７４５０）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７４５２）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７４５５）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７４５７）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７４５８）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７４５９）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７４６３）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７４６８）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７４６９）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７４７０）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７４７６）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７４７８）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７４８３）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７４８８）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７４８９）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７４９０）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７４９３）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７４９４）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７４９５）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７４９６）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７４９７）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７４９９）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７５０２）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７５０４）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７５１１）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７５１３）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７５１４）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７５１５）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（

ＭＥＲ０４７５１６）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７５２０）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７５３３）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７５３７）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７５６９）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７５７０）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７５８４）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７６０３）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７６０４）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７６０６）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７６０９）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７６１６）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７６１９）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７６４８）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７６４９）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４７６６２）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４８００４）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４８０１８）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４８０１９）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４８０２３）、サブファミリーＡ２Ａ非ペプチダーゼ相同体（ＭＥＲ０４８０３７）、サブファミリーＡ２Ａ未割り当てペプチダーゼ（ＭＥＲ０４７１６４）、サブファミリーＡ２Ａ未割り当てペプチダーゼ（ＭＥＲ０４７２３１）、サブファミリーＡ２Ａ未割り当てペプチダーゼ（ＭＥＲ０４７３８６）、皮膚アスパラギン酸プロテアーゼ（ＭＥＲ０５７０９７）、プレセニリン１（ＭＥＲ００５２２１）、プレセニリン２（ＭＥＲ００５２２３）、ｉｍｐａｓ１ペプチダーゼ（ＭＥＲ０１９７０１）、ｉｍｐａｓ１ペプチダーゼ（ＭＥＲ１８４７２２）、ｉｍｐａｓ４ペプチダーゼ（ＭＥＲ０１９７１５）、ｉｍｐａｓ２ペプチダーゼ（ＭＥＲ０１９７０８）、ｉｍｐａｓ５ペプチダーゼ（ＭＥＲ０１９７１２）、ｉｍｐａｓ３ペプチダーゼ（ＭＥＲ０１９７１１）、可能性のあるファミリーＡ２２偽遺伝子（ホモ・サピエンス染色体１８）（ＭＥＲ０２９９７４）、可能性のあるファミリーＡ２２偽遺伝子（ホモ・サピエンス染色体１１）（ＭＥＲ０２３１５９）、カテプシンＶ（ＭＥＲ００４４３７）、カテプシンＸ（ＭＥＲ００４５０８）、カテプシンＦ（ＭＥＲ００４９８０）、カテプシンＬ（ＭＥＲ０００６２２）、カテプシンＳ（ＭＥＲ０００６３３）、カテプシンＯ（ＭＥＲ００１６９０）、カテプシンＫ（ＭＥＲ０００６４４）、カテプシンＷ（ＭＥＲ００３７５６）、カテプシンＨ（ＭＥＲ０００６２９）、カテプシンＢ（ＭＥＲ０００６８６）、ジペプチジル－ペプチダーゼＩ（ＭＥＲ００１９３７）、ブレオマイシンヒドロラーゼ（動物）（ＭＥＲ００２４８１）、細管間質性腎炎抗原（ＭＥＲ０１６１３７）、細管間質性腎炎抗原関連タンパク質（ＭＥＲ０２１７９９）、カテプシンＬ様偽遺伝子１（ホモ・サピエンス）（ＭＥＲ００２７８９）、カテプシンＢ様偽遺伝子（染色体４、ホモ・サピエンス）（ＭＥＲ０２９４６９）、カテプシンＢ様偽遺伝子（染色体１、ホモ・サピエンス）（ＭＥＲ０２９４５７）、ＣＴＳＬＬ２　ｇ．ｐ．（ホモ・サピエンス）（ＭＥＲ００５２１０）、ＣＴＳＬＬ３　ｇ．ｐ．（ホモ・サピエンス）（ＭＥＲ００５２０９）、カルパイン－１（ＭＥＲ０００７７０）、カルパイン－２（ＭＥＲ０００９６４）、カルパイン－３（ＭＥＲ００１４４６）、カルパイン－９（ＭＥＲ００４０４２）、カルパイン－８（ＭＥＲ０２１４７４）、カルパイン－１５（ＭＥＲ００４７４５）、カルパイン－５（ＭＥＲ００２９３９）、カルパイン－１１（ＭＥＲ００５８４４）、カルパイン－１２（ＭＥＲ０２９８８９）、カルパイン－１０（ＭＥＲ０１３５１０）、カルパイン－１３（ＭＥＲ０２０１３９）、カルパイン－１４（ＭＥＲ０２９７４４）、Ｍｅｒｎａｍｅ－ＡＡ２５３ペプチダーゼ（ＭＥＲ００５５３７）、カルパモジュリン（ＭＥＲ０００７１８）、仮想タンパク質９４０２５１（ＭＥＲ００３２０１）、ユビキチニルヒドロラーゼ－Ｌ１（ＭＥＲ０００８３２）、ユビキチニルヒドロラーゼ－Ｌ３（ＭＥＲ０００８３６）、ユビキチニルヒドロラーゼ－ＢＡＰ１（ＭＥＲ００３９８９）、ユビキチニルヒドロラーゼ－ＵＣＨ３７（ＭＥＲ００５５３９）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ５（ＭＥＲ００２０６６）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ６（ＭＥＲ０００８６３）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ

４（ＭＥＲ００１７９５）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ８（ＭＥＲ００１８８４）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ１３（ＭＥＲ００２６２７）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ２（ＭＥＲ００４８３４）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ１１（ＭＥＲ００２６９３）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ１４（ＭＥＲ００２６６７）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ７（ＭＥＲ００２８９６）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ９Ｘ（ＭＥＲ００５８７７）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ１０（ＭＥＲ００４４３９）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ１（ＭＥＲ００４９７８）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ１２（ＭＥＲ００５４５４）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ１６（ＭＥＲ００５４９３）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ１５（ＭＥＲ００５４２７）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ１７（ＭＥＲ００２９００）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ１９（ＭＥＲ００５４２８）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ２０（ＭＥＲ００５４９４）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ３（ＭＥＲ００５５１３）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ９Ｙ（ＭＥＲ００４３１４）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ１８（ＭＥＲ００５６４１）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ２１（ＭＥＲ００６２５８）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ２２（ＭＥＲ０１２１３０）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ３３（ＭＥＲ０１４３３５）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ２９（ＭＥＲ０１２０９３）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ２５（ＭＥＲ０１１１１５）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ３６（ＭＥＲ０１４０３３）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ３２（ＭＥＲ０１４２９０）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ２６（ホモ・サピエンス型）（ＭＥＲ０１４２９２）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ２４（ＭＥＲ００５７０６）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ４２（ＭＥＲ０１１８５２）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ４６（ＭＥＲ０１４６２９）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ３７（ＭＥＲ０１４６３３）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ２８（ＭＥＲ０１４６３４）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ４７（ＭＥＲ０１４６３６）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ３８（ＭＥＲ０１４６３７）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ４４（ＭＥＲ０１４６３８）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ５０（ＭＥＲ０３０３１５）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ３５（ＭＥＲ０１４６４６）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ３０（ＭＥＲ０１４６４９）、Ｍｅｒｎａｍｅ－ＡＡ０９１ペプチダーゼ（ＭＥＲ０１４７４３）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ４５（ＭＥＲ０３０３１４）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ５１（ＭＥＲ０１４７６９）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ３４（ＭＥＲ０１４７８０）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ４８（ＭＥＲ０６４６２０）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ４０（ＭＥＲ０１５４８３）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ４１（ＭＥＲ０４５２６８）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ３１（ＭＥＲ０１５４９３）、Ｍｅｒｎａｍｅ－ＡＡ１２９ペプチダーゼ（ＭＥＲ０１６４８５）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ４９（ＭＥＲ０１６４８６）、Ｍｅｒｎａｍｅ－ＡＡ１８７ペプチダーゼ（ＭＥＲ０５２５７９）、ＵＳＰ１７様ペプチダーゼ（ＭＥＲ０３０１９２）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ５４（ＭＥＲ０２８７１４）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ５３（ＭＥＲ０２７３２９）、ユビキチン特異的エンドペプチダーゼ３９［ミスリード］（ＭＥＲ０６４６２１）、Ｍｅｒｎａｍｅ－ＡＡ０９０非ペプチダーゼホモログ（ＭＥＲ０１４７３９）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ４３［ミスリード］（ＭＥＲ０３０１４０）、ユビキチン特異的ペプチダーゼ５２［ミスリード］（ＭＥＲ０３０３１７）、ＮＥＫ２偽遺伝子（ＭＥＲ０１４７３６）、Ｃ１９偽遺伝子（ホモ・サピエンス：第５染色体）（ＭＥＲ０２９９７２）、Ｍｅｒｎａｍｅ－ＡＡ０８８ペプチダーゼ（ＭＥＲ０１４７５０）、オートファジン－２（ＭＥＲ０１３５６４）、オートファジン－１（ＭＥＲ０１３５６１）、オートファジン－３（ＭＥＲ０１４３１６）、オートファジン－４（ＭＥＲ０６４６２２）、セザンヌ脱ユビキチン化ペプチダーゼ（ＭＥＲ０２９０４２）、セザンヌ－２ペプチダーゼ（ＭＥＲ０２９０４４）、腫瘍壊死因子アルファ誘導タンパク質３（ＭＥＲ０２９０５０）、ｔｒａｂｉｄペプチダーゼ（ＭＥＲ０２９０５２）、ＶＣＩＰ１３５脱ユビキチン化ペプチダーゼ（ＭＥＲ１５２３０４）、ｏｔｕｂａｉｎ－１（ＭＥＲ０２９０５６）、ｏｔｕｂａｉｎ－２（ＭＥＲ０２９０６１）、ＣｙｌＤタンパク質（ＭＥＲ０３０１０４）、ＵｆＳＰ１ペプチダーゼ（ＭＥＲ０４２７２４）、ＵｆＳＰ２ペプチダ

ーゼ（ＭＥＲ０６０３０６）、ＤＵＢＡ脱ユビキチン化酵素（ＭＥＲ０８６０９８）、ＫＩＡＡ０４５９（ホモ・サピエンス）様タンパク質（ＭＥＲ１２２４６７）、Ｏｔｕｄ１タンパク質（ＭＥＲ１２５４５７）、グリコシルトランスフェラーゼ２８ドメイン含有１、アイソフォームＣＲＡ＿ｃ（ホモ・サピエンス）様（ＭＥＲ１２３６０６）、ｈｉｎ１Ｌ　ｇ．ｐ．（ホモ・サピエンス）（ＭＥＲ１３９８１６）、アタキシン－３（ＭＥＲ０９９９９８）、ＡＴＸＮ３Ｌ推定ペプチダーゼ（ＭＥＲ１１５２６１）、ジョセフィンドメイン含有１（ホモ・サピエンス）（ＭＥＲ１２５３３４）、ジョセフィンドメイン含有２（ホモ・サピエンス）（ＭＥＲ１２４０６８）、ＹＯＤ１ペプチダーゼ（ＭＥＲ１１６５５９）、レグマイン（植物アルファ型）（ＭＥＲ０４４５９１）、レグマイン（ＭＥＲ００１８００）、グリコシルホスファチジルイノシトール：タンパク質トランスアミダーゼ（ＭＥＲ００２４７９）、レグマイン偽遺伝子（ホモ・サピエンス）（ＭＥＲ０２９７４１）、ファミリーＣ１３未割り当てペプチダーゼ（ＭＥＲ１７５８１３）、カスパーゼ－１（ＭＥＲ０００８５０）、カスパーゼ－３（ＭＥＲ０００８５３）、カスパーゼ－７（ＭＥＲ００２７０５）、カスパーゼ－６（ＭＥＲ００２７０８）、カスパーゼ－２（ＭＥＲ００１６４４）、カスパーゼ－４（ＭＥＲ００１９３８）、カスパーゼ－５（ＭＥＲ００２２４０）、カスパーゼ－８（ＭＥＲ００２８４９）、カスパーゼ－９（ＭＥＲ００２７０７）、カスパーゼ－１０（ＭＥＲ００２５７９）、カスパーゼ－１４（ＭＥＲ０１２０８３）、パラカスパーゼ（ＭＥＲ０１９３２５）、Ｍｅｒｎａｍｅ－ＡＡ１４３ペプチダーゼ（ＭＥＲ０２１３０４）、Ｍｅｒｎａｍｅ－ＡＡ１８６ペプチダーゼ（ＭＥＲ０２０５１６）、推定カスパーゼ（ホモ・サピエンス）（ＭＥＲ０２１４６３）、ＦＬＩＰタンパク質（ＭＥＲ００３０２６）、Ｍｅｒｎａｍｅ－ＡＡ１４２タンパク質（ＭＥＲ０２１３１６）、カスパーゼ１２偽遺伝子（ホモ・サピエンス）（ＭＥＲ０１９６９８）、Ｍｅｒｎａｍｅ－ＡＡ０９３カスパーゼ偽遺伝子（ＭＥＲ０１４７６６）、サブファミリーＣ１４Ａ非ペプチダーゼホモログ（ＭＥＲ１８５３２９）、サブファミリーＣ１４Ａ非ペプチダーゼホモログ（ＭＥＲ１７９９５６）、セパリン（ホモ・サピエンス型）（ＭＥＲ０１１７７５）、セパラーゼ様偽遺伝子（ＭＥＲ０１４７９７）、ＳＥＮＰ１ペプチダーゼ（ＭＥＲ０１１０１２）、ＳＥＮＰ３ペプチダーゼ（ＭＥＲ０１１０１９）、ＳＥＮＰ６ペプチダーゼ（ＭＥＲ０１１１０９）、ＳＥＮＰ２ペプチダーゼ（ＭＥＲ０１２１８３）、ＳＥＮＰ５ペプチダーゼ（ＭＥＲ０１４０３２）、ＳＥＮＰ７ペプチダーゼ（ＭＥＲ０１４０９５）、ＳＥＮＰ８ペプチダーゼ（ＭＥＲ０１６１６１）、ＳＥＮＰ４ペプチダーゼ（ＭＥＲ００５５５７）、ピログルタミル－ペプチダーゼＩ（脊索動物）（ＭＥＲ０１１０３２）、Ｍｅｒｎａｍｅ－ＡＡ０７３ペプチダーゼ（ＭＥＲ０２９９７８）、ソニックヘッジホッグタンパク質（ＭＥＲ００２５３９）、インディアンヘッジホッグタンパク質（ＭＥＲ００２５３８）、デザートヘッジホッグタンパク質（ＭＥＲ０１２１７０）、ジペプチジル－ペプチダーゼＩＩＩ（ＭＥＲ００４２５２）、Ｍｅｒｎａｍｅ－ＡＡ１６４タンパク質（ＭＥＲ０２０４１０）、ＬＯＣ１３８９７１　ｇ．ｐ．（ホモ・サピエンス）（ＭＥＲ０２００７４）、Ａｔｐ２３ペプチダーゼ（ＭＥＲ０６０６４２）、プレニルペプチダーゼ１（ＭＥＲ００４２４６）、アミノペプチダーゼＮ（ＭＥＲ０００９９７）、アミノペプチダーゼＡ（ＭＥＲ００１０１２）、ロイコトリエンＡ４ヒドロラーゼ（ＭＥＲ００１０１３）、ピログルタミル－ペプチダーゼＩＩ（ＭＥＲ０１２２２１）、サイトゾルアラニルアミノペプチダーゼ（ＭＥＲ００２７４６）、シスチニルアミノペプチダーゼ（ＭＥＲ００２０６０）、アミノペプチダーゼＢ（ＭＥＲ００１４９４）、アミノペプチダーゼＰＩＬＳ（ＭＥＲ００５３３１）、アルギニルアミノペプチダーゼ様１（ＭＥＲ０１２２７１）、白血球由来アルギニンアミノペプチダーゼ（ＭＥＲ００２９６８）、アミノペプチダーゼＱ（ＭＥＲ０５２５９５）、アミノペプチダーゼＯ（ＭＥＲ０１９７３０）、Ｔａｔａ結合タンパク質関連因子（ＭＥＲ０２６４９３）、アンジオテンシン変換酵素ペプチダーゼユニット１（ＭＥＲ００４９６７）、アンジオテンシン変換酵素ペプチダーゼユニット２（ＭＥＲ００１０１９）、アンジオテンシン変換酵素－２（ＭＥＲ０１１０６１）、Ｍｅｒｎａｍｅ－ＡＡ１５３タンパク質（ＭＥＲ０２０５１４）、チメットオリゴペプチダーゼ（ＭＥＲ００１７３７）、ノイロリシン（ＭＥＲ０１０９９

１）、ミトコンドリア中間体ペプチダーゼ（ＭＥＲ００３６６５）、Ｍｅｒｎａｍｅ－ＡＡ１５４タンパク質（ＭＥＲ０２１３１７）、レイシマノリシン－２（ＭＥＲ０１４４９２）、レイシマノリシン－３（ＭＥＲ１８００３１）、マトリックスメタロペプチダーゼ－１（ＭＥＲ００１０６３）、マトリックスメタロペプチダーゼ－８（ＭＥＲ００１０８４）、マトリックスメタロペプチダーゼ－２（ＭＥＲ００１０８０）、マトリックスメタロペプチダーゼ－９（ＭＥＲ００１０８５）、マトリックスメタロペプチダーゼ－３（ＭＥＲ００１０６８）、マトリックスメタロペプチダーゼ－１０（ホモ・サピエンス型）（ＭＥＲ００１０７２）、マトリックスメタロペプチダーゼ－１１（ＭＥＲ００１０７５）、マトリックスメタロペプチダーゼ－７（ＭＥＲ００１０９２）、マトリックスメタロペプチダーゼ－１２（ＭＥＲ００１０８９）、マトリックスメタロペプチダーゼ－１３（ＭＥＲ００１４１１）、膜型マトリックスメタロペプチダーゼ－１（ＭＥＲ００１０７７）、膜型マトリックスメタロペプチダーゼ－２（ＭＥＲ００２３８３）、膜型マトリックスメタロペプチダーゼ－３（ＭＥＲ００２３８４）、膜型マトリックスメタロペプチダーゼ－４（ＭＥＲ００２５９５）、マトリックスメタロペプチダーゼ－２０（ＭＥＲ００３０２１）、マトリックスメタロペプチダーゼ－１９（ＭＥＲ００２０７６）、マトリックスメタロペプチダーゼ－２３Ｂ（ＭＥＲ００４７６６）、膜型マトリックスメタロペプチダーゼ－５（ＭＥＲ００５６３８）、膜型マトリックスメタロペプチダーゼ－６（ＭＥＲ０１２０７１）、マトリックスメタロペプチダーゼ－２１（ＭＥＲ００６１０１）、マトリックスメタロペプチダーゼ－２２（ＭＥＲ０１４０９８）、マトリックスメタロペプチダーゼ－２６（ＭＥＲ０１２０７２）、マトリックスメタロペプチダーゼ－２８（ＭＥＲ０１３５８７）、マトリックスメタロペプチダーゼ－２３Ａ（ＭＥＲ０３７２１７）、マクロファージエラスターゼホモログ（第８染色体、ホモ・サピエンス）（ＭＥＲ０３００３５）、Ｍｅｒｎａｍｅ－ＡＡ１５６タンパク質（ＭＥＲ０２１３０９）、マトリックスメタロペプチダーゼ様１（ＭＥＲ０４５２８０）、サブファミリーＭ１０Ａ非ペプチダーゼホモログ（ＭＥＲ１７５９１２）、サブファミリーＭ１０Ａ非ペプチダーゼホモログ（ＭＥＲ１８７９９７）、サブファミリーＭ１０Ａ非ペプチダーゼホモログ（ＭＥＲ１８７９９８）、サブファミリーＭ１０Ａ非ペプチダーゼホモログ（ＭＥＲ１８００００）、メプリンアルファサブユニット（ＭＥＲ００１１１１）、メプリンベータサブユニット（ＭＥＲ００５２１３）、プロコラーゲンＣ－ペプチダーゼ（ＭＥＲ００１１１３）、哺乳動物トロイド様１タンパク質（ＭＥＲ００５１２４）、哺乳動物型トロイド様２タンパク質（ＭＥＲ００５８６６）、ＡＤＡＭＴＳ９ペプチダーゼ（ＭＥＲ０１２０９２）、ＡＤＡＭＴＳ１４ペプチダーゼ（ＭＥＲ０１６７００）、ＡＤＡＭＴＳ１５ペプチダーゼ（ＭＥＲ０１７０２９）、ＡＤＡＭＴＳ１６ペプチダーゼ（ＭＥＲ０１５６８９）、ＡＤＡＭＴＳ１７ペプチダーゼ（ＭＥＲ０１６３０２）、ＡＤＡＭＴＳ１８ペプチダーゼ（ＭＥＲ０１６０９０）、ＡＤＡＭＴＳ１９ペプチダーゼ（ＭＥＲ０１５６６３）、ＡＤＡＭ８ペプチダーゼ（ＭＥＲ００３９０２）、ＡＤＡＭ９ペプチダーゼ（ＭＥＲ００１１４０）、ＡＤＡＭ１０ペプチダーゼ（ＭＥＲ００２３８２）、ＡＤＡＭ１２ペプチダーゼ（ＭＥＲ００５１０７）、ＡＤＡＭ１９ペプチダーゼ（ＭＥＲ０１２２４１）、ＡＤＡＭ１５ペプチダーゼ（ＭＥＲ００２３８６）、ＡＤＡＭ１７ペプチダーゼ（ＭＥＲ００３０９４）、ＡＤＡＭ２０ペプチダーゼ（ＭＥＲ００４７２５）、ＡＤＡＭＤＥＣ１ペプチダーゼ（ＭＥＲ０００７４３）、ＡＤＡＭＴＳ３ペプチダーゼ（ＭＥＲ００５１００）、ＡＤＡＭＴＳ４ペプチダーゼ（ＭＥＲ００５１０１）、ＡＤＡＭＴＳ１ペプチダーゼ（ＭＥＲ００５５４６）、ＡＤＡＭ２８ペプチダーゼ（ホモ・サピエンス型）（ＭＥＲ００５４９５）、ＡＤＡＭＴＳ５ペプチダーゼ（ＭＥＲ００５５４８）、ＡＤＡＭＴＳ８ペプチダーゼ（ＭＥＲ００５５４５）、ＡＤＡＭＴＳ６ペプチダーゼ（ＭＥＲ００５８９３）、ＡＤＡＭＴＳ７ペプチダーゼ（ＭＥＲ００５８９４）、ＡＤＡＭ３０ペプチダーゼ（ＭＥＲ００６２６８）、ＡＤＡＭ２１ペプチダーゼ（ホモ・サピエンス型）（ＭＥＲ００４７２６）、ＡＤＡＭＴＳ１０ペプチダーゼ（ＭＥＲ０１４３３１）、ＡＤＡＭＴＳ１２ペプチダーゼ（ＭＥＲ０１４３３７）、ＡＤＡＭＴＳ１３ペプチダーゼ（ＭＥＲ０１５４５０）、ＡＤＡＭ３３ペプチダーゼ（ＭＥＲ０１５１４３）、オバスタシン（ＭＥＲ０２９９９６）、ＡＤＡ

ＭＴＳ２０ペプチダーゼ（ホモ・サピエンス型）（ＭＥＲ０２６９０６）、プロコラーゲンＩ　Ｎ－ペプチダーゼ（ＭＥＲ００４９８５）、ＡＤＡＭ２タンパク質（ＭＥＲ００３０９０）、ＡＤＡＭ６タンパク質（ＭＥＲ０４７０４４）、ＡＤＡＭ７タンパク質（ＭＥＲ００５１０９）、ＡＤＡＭ１８タンパク質（ＭＥＲ０１２２３０）、ＡＤＡＭ３２タンパク質（ＭＥＲ０２６９３８）、非ペプチダーゼホモログ（ホモ・サピエンス染色体４）（ＭＥＲ０２９９７３）、ファミリーＭ１２非ペプチダーゼホモログ（ホモ・サピエンス染色体１６）（ＭＥＲ０４７６５４）、ファミリーＭ１２非ペプチダーゼホモログ（ホモ・サピエンス染色体１５）（ＭＥＲ０４７２５０）、ＡＤＡＭ３Ｂタンパク質（ホモ・サピエンス型）（ＭＥＲ００５１９９）、ＡＤＡＭ１１タンパク質（ＭＥＲ００１１４６）、ＡＤＡＭ２２タンパク質（ＭＥＲ００５１０２）、ＡＤＡＭ２３タンパク質（ＭＥＲ００５１０３）、ＡＤＡＭ２９タンパク質（ＭＥＲ００６２６７）、ＡＤＡＭ２１ペプチダーゼプレプロタンパク質（ホモ・サピエンス）（ＭＥＲ０２６９４４）に類似のタンパク質、Ｍｅｒｎａｍｅ－ＡＡ２２５ペプチダーゼホモログ（ホモ・サピエンス）（ＭＥＲ０４７４７４）、推定ＡＤＡＭ偽遺伝子（染色体４、ホモ・サピエンス）（ＭＥＲ０２９９７５）、ＡＤＡＭ３Ａ　ｇ．ｐ．（ホモ・サピエンス）（ＭＥＲ００５２００）、ＡＤＡＭ１　ｇ．ｐ．（ホモ・サピエンス）（ＭＥＲ００３９１２）、サブファミリーＭ１２Ｂ非ペプチダーゼホモログ（ＭＥＲ１８８２１０）、サブファミリーＭ１２Ｂ非ペプチダーゼホモログ（ＭＥＲ１８８２１１）、サブファミリーＭ１２Ｂ非ペプチダーゼホモログ（ＭＥＲ１８８２１２）、サブファミリーＭ１２Ｂ非ペプチダーゼホモログ（ＭＥＲ１８８２２０）、ネプリライシン（ＭＥＲ００１０５０）、エンドセリン変換酵素１（ＭＥＲ００１０５７）、エンドセリン変換酵素２（ＭＥＲ００４７７６）、ＤＩＮＥペプチダーゼ（ＭＥＲ００５１９７）、ネプリライシン－２（ＭＥＲ０１３４０６）、Ｋｅｌｌ血液型タンパク質（ＭＥＲ００１０５４）、ＰＨＥＸペプチダーゼ（ＭＥＲ００２０６２）、ｉ－ＡＡＡペプチダーゼ（ＭＥＲ００１２４６）、ｉ－ＡＡＡペプチダーゼ（ＭＥＲ００５７５５）、パラプレギン（ＭＥＲ００４４５４）、Ａｆｇ３様タンパク質２（ＭＥＲ００５４９６）、Ａｆｇ３様タンパク質１Ａ（ＭＥＲ０１４３０６）、パパリシン－１（ＭＥＲ００２２１７）、パパリシン－２（ＭＥＲ０１４５２１）、ファルネシル化タンパク質変換酵素１（ＭＥＲ００２６４６）、メタロプロテアーゼ関連タンパク質－１（ＭＥＲ０３０８７３）、アミノペプチダーゼＡＭＺ２（ＭＥＲ０１１９０７）、アミノペプチダーゼＡＭＺ１（ＭＥＲ０５８２４２）、カルボキシペプチダーゼＡ１（ＭＥＲ００１１９０）、カルボキシペプチダーゼＡ２（ＭＥＲ００１６０８）、カルボキシペプチダーゼＢ（ＭＥＲ００１１９４）、カルボキシペプチダーゼＮ（ＭＥＲ００１１９８）、カルボキシペプチダーゼＥ（ＭＥＲ００１１９９）、カルボキシペプチダーゼＭ（ＭＥＲ００１２０５）、カルボキシペプチダーゼＵ（ＭＥＲ００１１９３）、カルボキシペプチダーゼＡ３（ＭＥＲ００１１８７）、メタロカルボキシペプチダーゼＤペプチダーゼユニット１（ＭＥＲ００３７８１）、メタロカルボキシペプチダーゼＺ（ＭＥＲ００３４２８）、メタロカルボキシペプチダーゼＤペプチダーゼユニット２（ＭＥＲ００４９６３）、カルボキシペプチダーゼＡ４（ＭＥＲ０１３４２１）、カルボキシペプチダーゼＡ６（ＭＥＲ０１３４５６）、カルボキシペプチダーゼＡ５（ＭＥＲ０１７１２１）、メタロカルボキシペプチダーゼＯ（ＭＥＲ０１６０４４）、サイトゾルカルボキシペプチダーゼ様タンパク質５（ＭＥＲ０３３１７４）、サイトゾルカルボキシペプチダーゼ３（ＭＥＲ０３３１７６）、サイトゾルカルボキシペプチダーゼ６（ＭＥＲ０３３１７８）、サイトゾルカルボキシペプチダーゼ１（ＭＥＲ０３３１７９）、サイトゾルカルボキシペプチダーゼ２（ＭＥＲ０３７７１３）、メタロカルボキシペプチダーゼＤ非ペプチダーゼユニット（ＭＥＲ００４９６４）、脂肪細胞エンハンサー結合タンパク質１（ＭＥＲ００３８８９）、カルボキシペプチダーゼ様タンパク質Ｘ１（ＭＥＲ０１３４０４）、カルボキシペプチダーゼ様タンパク質Ｘ２（ＭＥＲ０７８７６４）、サイトゾルカルボキシペプチダーゼ（ＭＥＲ０２６９５２）、ファミリーＭ１４非ペプチダーゼホモログ（ＭＥＲ１９９５３０）、インスリシン（ＭＥＲ００１２１４）、ミトコンドリアプロセッシングペプチダーゼベータサブユニット（ＭＥＲ００４４９７）、ナルディライジン（ＭＥＲ００３８８３）、ユーピト

リリジン（ＭＥＲ００４８７７）、ミトコンドリアプロセッシングペプチダーゼ非ペプチダーゼアルファサブユニット（ＭＥＲ００１４１３）、ユビキノール－シトクロムｃレダクターゼコアタンパク質Ｉ（ＭＥＲ００３５４３）、ユビキノール－シトクロムｃレダクターゼコアタンパク質ＩＩ（ＭＥＲ００３５４４）、ユビキノール－シトクロムｃレダクターゼコアタンパク質ドメイン２（ＭＥＲ０４３９９８）、インスリシンユニット２（ＭＥＲ０４６８２１）、ナルディライジンユニット２（ＭＥＲ０４６８７４）、インスリシンユニット３（ＭＥＲ０７８７５３）、ミトコンドリアプロセッシングペプチダーゼサブユニットアルファユニット２（ＭＥＲ１２４４８９）、ナルディライジンユニット３（ＭＥＲ１４２８５６）、ＬＯＣ１３３０８３　ｇ．ｐ．（ホモ・サピエンス）（ＭＥＲ０２１８７６）、サブファミリーＭ１６Ｂ非ペプチダーゼホモログ（ＭＥＲ１８８７５７）、ロイシルアミノペプチダーゼ（動物）（ＭＥＲ００３１００）、Ｍｅｒｎａｍｅ－ＡＡ０４０ペプチダーゼ（ＭＥＲ００３９１９）、ロイシルアミノペプチダーゼ－１（セノラブディティス型）（ＭＥＲ０１３４１６）、メチオニルアミノペプチダーゼ１（ＭＥＲ００１３４２）、メチオニルアミノペプチダーゼ２（ＭＥＲ００１７２８）、アミノペプチダーゼＰ２（ＭＥＲ００４４９８）、Ｘａａ－Ｐｒｏジペプチダーゼ（真核生物）（ＭＥＲ００１２４８）、アミノペプチダーゼＰ１（ＭＥＲ００４３２１）、ミトコンドリア中間切断ペプチダーゼ５５ｋＤａ（ＭＥＲ０１３４６３）、ミトコンドリアメチオニルアミノペプチダーゼ（ＭＥＲ０１４０５５）、Ｍｅｒｎａｍｅ－ＡＡ０２０ペプチダーゼホモログ（ＭＥＲ０１０９７２）、増殖関連タンパク質１（ＭＥＲ００５４９７）、クロマチン特異的転写伸長因子１４０ｋＤａサブユニット（ＭＥＲ０２６４９５）、増殖関連タンパク質１様（ヒト染色体Ｘ）（ＭＥＲ０２９９８３）、Ｍｅｒｎａｍｅ－ＡＡ２２６ペプチダーゼホモログ（ホモ・サピエンス）（ＭＥＲ０５６２６２）、Ｍｅｒｎａｍｅ－ＡＡ２２７ペプチダーゼホモログ（ホモ・サピエンス）（ＭＥＲ０４７２９９）、サブファミリーＭ２４Ａ非ペプチダーゼホモログ（ＭＥＲ１７９８９３）、アスパルチルアミノペプチダーゼ（ＭＥＲ００３３７３）、Ｇｌｙ－Ｘａａカルボキシペプチダーゼ（ＭＥＲ０３３１８２）、カルノシンジペプチダーゼＩＩ（ＭＥＲ０１４５５１）、カルノシンジペプチダーゼＩ（ＭＥＲ０１５１４２）、Ｍｅｒｎａｍｅ－ＡＡ１６１タンパク質（ＭＥＲ０２１８７３）、アミノアシラーゼ（ＭＥＲ００１２７１）、グルタミン酸カルボキシペプチダーゼＩＩ（ＭＥＲ００２１０４）、ＮＡＡＬＡＤＡＳＥ　Ｌペプチダーゼ（ＭＥＲ００５２３９）、グルタミン酸カルボキシペプチダーゼＩＩＩ（ＭＥＲ００５２３８）、血漿グルタミン酸カルボキシペプチダーゼ（ＭＥＲ００５２４４）、Ｍｅｒｎａｍｅ－ＡＡ１０３ペプチダーゼ（ＭＥＲ０１５０９１）、Ｆｘｎａペプチダーゼ（ＭＥＲ０２９９６５）、トランスフェリン受容体タンパク質（ＭＥＲ００２１０５）、トランスフェリン受容体２タンパク質（ＭＥＲ００５１５２）、グルタミニルシクリーゼ（ＭＥＲ０１５０９５）、グルタミン酸カルボキシペプチダーゼＩＩ（ホモ・サピエンス）型非ペプチダーゼホモログ（ＭＥＲ０２６９７１）、ニカリン（ＭＥＲ０４４６２７）、膜ジペプチダーゼ（ＭＥＲ００１２６０）、膜結合ジペプチダーゼ２（ＭＥＲ０１３４９９）、膜結合ジペプチダーゼ３（ＭＥＲ０１３４９６）、ジヒドロオロターゼ（ＭＥＲ００５７６７）、ジヒドロピリミジナーゼ（ＭＥＲ０３３２６６）、ジヒドロピリミジナーゼ関連プタンパク質－１（ＭＥＲ０３０１４３）、ジヒドロピリミジナーゼ関連タンパク質－２（ＭＥＲ０３０１５５）、ジヒドロピリミジナーゼ関連タンパク質－３（ＭＥＲ０３０１５１）、ジヒドロピリミジナーゼ関連タンパク質－４（ＭＥＲ０３０１４９）、ジヒドロピリミジナーゼ関連タンパク質－５（ＭＥＲ０３０１３６）、５７３０４５７Ｆ１１ＲＩＫ（ＭＥＲ０３３１８４）のような仮想タンパク質、１３０００１９ｊ０８ｒｉｋタンパク質（ＭＥＲ０３３１８６））、グアニンアミノヒドロラーゼ（ＭＥＲ０３７７１４）、Ｋａｅ１推定ペプチダーゼ（ＭＥＲ００１５７７）、ＯＳＧＥＰＬ１様タンパク質（ＭＥＲ０１３４９８）、Ｓ２Ｐペプチダーゼ（ＭＥＲ００４４５８）、サブファミリーＭ２３Ｂ非ペプチダーゼホモログ（ＭＥＲ１９９８４５）、サブファミリーＭ２３Ｂ非ペプチダーゼホモログ（ＭＥＲ１９９８４６）、サブファミリーＭ２３Ｂ非ペプチダーゼホモログ（ＭＥＲ１９９８４７）、サブファミリーＭ２３Ｂ非ペプチダーゼホモログ（ＭＥＲ１３７３２０）、

サブファミリーＭ２３Ｂ非ペプチダーゼホモログ（ＭＥＲ２０１５５７）、サブファミリーＭ２３Ｂ非ペプチダーゼホモログ（ＭＥＲ１９９４１７）、サブファミリーＭ２３Ｂ非ペプチダーゼホモログ（ＭＥＲ１９９４１８）、サブファミリーＭ２３Ｂ非ペプチダーゼホモログ（ＭＥＲ１９９４１９）、サブファミリーＭ２３Ｂ非ペプチダーゼホモログ（ＭＥＲ１９９４２０）、サブファミリーＭ２３Ｂ非ペプチダーゼホモログ（ＭＥＲ１７５９３２）、サブファミリーＭ２３Ｂ非ペプチダーゼホモログ（ＭＥＲ１９９６６５）、Ｐｏｈ１ペプチダーゼ（ＭＥＲ０２０３８２）、Ｊａｂ１／ＭＰＮドメイン金属酵素（ＭＥＲ０２２０５７）、Ｍｅｒｎａｍｅ－ＡＡ１６５ペプチダーゼ（ＭＥＲ０２１８６５）、Ｂｒｃｃ３６イソペプチダーゼ（ＭＥＲ０２１８９０）、ヒストンＨ２Ａ脱ユビキチン化酵素ＭＹＳＭ１（ＭＥＲ０２１８８７）、ＡＭＳＨ脱ユビキチン化ペプチダーゼ（ＭＥＲ０３０１４６）、推定ペプチダーゼ（ホモ・サピエンス染色体２）（ＭＥＲ０２９９７０）、Ｍｅｒｎａｍｅ－ＡＡ１６８タンパク質（ＭＥＲ０２１８８６）、ＣＯＰ９シグナロソームサブユニット６（ＭＥＲ０３０１３７）、２６Ｓプロテアソーム非ＡＴＰａｓｅ調節サブユニット７（ＭＥＲ０３０１３４）、真核生物翻訳開始因子３サブユニット５（ＭＥＲ０３０１３３）、ＩＦＰ３８ペプチダーゼホモログ（ＭＥＲ０３０１３２）、サブファミリーＭ６７Ａ非ペプチダーゼホモログ（ＭＥＲ１９１１８１）、サブファミリーＭ６７Ａ未割り当てペプチダーゼ（ＭＥＲ１９１１４４）、グランザイムＢ（ホモ・サピエンス型）（ＭＥＲ０００１６８）、テスティシン（ＭＥＲ００５２１２）、トリプターゼベータ（ＭＥＲ０００１３６）、カリクレイン関連ペプチダーゼ５（ＭＥＲ００５５４４）、コリン（ＭＥＲ００５８８１）、カリクレイン関連ペプチダーゼ１２（ＭＥＲ００６０３８）、ＤＥＳＣ１ペプチダーゼ（ＭＥＲ００６２９８）、トリプターゼガンマ１（ＭＥＲ０１１０３６）、カリクレイン関連ペプチダーゼ１４（ＭＥＲ０１１０３８）、ヒアルロン酸結合ペプチダーゼ（ＭＥＲ００３６１２）、膜貫通ペプチダーゼ、セリン４（ＭＥＲ０１１１０４）、腸内セリンペプチダーゼ（げっ歯類）（ＭＥＲ０１６１３０）、副腎分泌型セリンペプチダーゼ（ＭＥＲ００３７３４）、トリプターゼデルタ１（ホモ・サピエンス）（ＭＥＲ００５９４８）、マトリプターゼ－３（ＭＥＲ０２９９０２）、マラプシン（ＭＥＲ００６１１９）、トリプターゼ－６（ＭＥＲ００６１１８）、オボキマーゼ－１ドメイン１（ＭＥＲ０９９１８２）、膜貫通ペプチダーゼ、セリン３（ＭＥＲ００５９２６）、カリクレイン関連ペプチダーゼ１５（ＭＥＲ０００００６４）、Ｍｅｒｎａｍｅ－ＡＡ０３１ペプチダーゼ（ＭＥＲ０１４０５４）、ＴＭＰＲＳＳ１３ペプチダーゼ（ＭＥＲ０１４２２６）、Ｍｅｒｎａｍｅ－ＡＡ０３８ペプチダーゼ（ＭＥＲ０６２８４８）、Ｍｅｒｎａｍｅ－ＡＡ２０４ペプチダーゼ（ＭＥＲ０２９９８０）、カチオン性トリプシン（ホモ・サピエンス型）（ＭＥＲ０００００２０）、エラスターゼ－２（ＭＥＲ０００１１８）、マンナン結合レクチン関連セリンペプチダーゼ－３（ＭＥＲ０３１９６８）、カテプシンＧ（ＭＥＲ０００００８２）、ミエロブラスチン（ＭＥＲ０００１７０）、グランザイムＡ（ＭＥＲ００１３７９）、グランザイムＭ（ＭＥＲ００１５４１）、キマーゼ（ホモ・サピエンス型）（ＭＥＲ０００１２３）、トリプターゼアルファ（ＭＥＲ０００１３５）、グランザイムＫ（ＭＥＲ００１９３６）、グランザイムＨ（ＭＥＲ０００１６６）、キモトリプシンＢ（ＭＥＲ０００００１）、エラスターゼ－１（ＭＥＲ００３７３３）、膵臓エンドペプチダーゼＥ（ＭＥＲ０００１４９）、膵臓エラスターゼＩＩ（ＭＥＲ０００１４６）、エンテロペプチダーゼ（ＭＥＲ００２０６８）、キモトリプシンＣ（ＭＥＲ０００７６１）、プロスタシン（ＭＥＲ００２４６０）、カリクレイン１（ＭＥＲ０００９３）、カリクレイン関連ペプチダーゼ２（ＭＥＲ０００００９４）、カリクレイン関連ペプチダーゼ３（ＭＥＲ０００１１５）、メソトリプシン（ＭＥＲ０００００２２）、補体成分Ｃ１ｒ様ペプチダーゼ（ＭＥＲ０１６３５２）、補体因子Ｄ（ＭＥＲ０００１３０）、補体成分活性化Ｃ１ｒ（ＭＥＲ０００２３８）、補体成分活性化Ｃ１ｓ（ＭＥＲ０００２３９）、補体成分Ｃ２ａ（ＭＥＲ０００２３１）、補体因子Ｂ（ＭＥＲ０００２２９）、マンナン結合レクチン関連セリンペプチダーゼ１（ＭＥＲ０００２４４）、補体因子Ｉ（ＭＥＲ０００２２８）、膵臓エンドペプチダーゼＥフォームＢ（ＭＥＲ０００１５０）、膵臓エラスターゼＩＩＢ（ＭＥＲ０００１４７）、凝固因子ＸＩＩａ（ＭＥＲ００

０１８７）、血漿カリクレイン（ＭＥＲ０００２０３）凝固因子Ｘｉａ（ＭＥＲ０００２１０）、凝固因子ＩＸａ（ＭＥＲ０００２１６）、凝固因子Ｖｉｌａ（ＭＥＲ０００２１５）、凝固因子Ｘａ（ＭＥＲ０００２１２）、トロンビン（ＭＥＲ０００１８８）、プロテインＣ（活性型）（ＭＥＲ０００２２２）、アクロシン（ＭＥＲ０００００７８）、ヘプシン（ＭＥＲ０００１５６）、肝細胞成長因子アクチベーター（ＭＥＲ０００１８６）、マンナン結合レクチン関連セリンペプチダーゼ２（ＭＥＲ００２７５８）、ｕ－プラスミノーゲンアクチベーター（ＭＥＲ０００１９５）、ｔ－プラスミノーゲンアクチベーター（ＭＥＲ０００１９２）、プラスミン（ＭＥＲ０００１７５）、カリクレイン関連ペプチダーゼ６（ＭＥＲ００２５８０）、ニューロトリプシン（ＭＥＲ００４１７１）、カリクレイン関連ペプチダーゼ８（ＭＥＲ００５４００）、カリクレイン関連ペプチダーゼ１０（ＭＥＲ００３６４５）、エピセリアシン（ＭＥＲ００３７３６）、カリクレイン関連ペプチダーゼ４（ＭＥＲ００５２６６）、プロセミン（ＭＥＲ００４２１４）、キモパシン（ＭＥＲ００１５０３）、カリクレイン関連ペプチダーゼ１１（ＭＥＲ００４８６１）、カリクレイン関連ペプチダーゼ１１（ＭＥＲ２１６１４２）、トリプシン２Ａ型（ＭＥＲ０００００２１）、ＨｔｒＡ１ペプチダーゼ（ホモ・サピエンス型）（ＭＥＲ００２５７７）、ＨｔｒＡ２ペプチダーゼ（ＭＥＲ２０８４１３）、ＨｔｒＡ２ペプチダーゼ（ＭＥＲ００４０９３）、ＨｔｒＡ３ペプチダーゼ（ＭＥＲ０１４７９５）、ＨｔｒＡ４ペプチダーゼ（ＭＥＲ０１６３５１）、Ｔｙｓｎｄ１ペプチダーゼ（ＭＥＲ０５０４６１）、ＴＭＰＲＳＳ１２ペプチダーゼ（ＭＥＲ０１７０８５）、ＨＡＴ様推定ペプチダーゼ２（ＭＥＲ０２１８８４）、トリプシンＣ（ＭＥＲ０２１８９８）、カリクレイン関連ペプチダーゼ７（ＭＥＲ００２００１）、マトリプターゼ（ＭＥＲ００３７３５）、カリクレイン関連ペプチダーゼ１３（ＭＥＲ００５２６９）、カリクレイン関連ペプチダーゼ９（ＭＥＲ００５２７０）、マトリプターゼ－２（ＭＥＲ００５２７８）、臍静脈ペプチダーゼ（ＭＥＲ００５４２１）、ＬＣＬＰペプチダーゼ（ＭＥＲ００１９００）、スピネシン（ＭＥＲ０１４３８５）、マラプシン－２（ＭＥＲ０２１９２９）、補体因子Ｄ様推定ペプチダーゼ（ＭＥＲ０５６１６４）、オボキマーゼ－２（ＭＥＲ０２２４１０）、ＨＡＴ様４ペプチダーゼ（ＭＥＲ０４４５８９）、オボキマーゼ１ドメイン１（ＭＥＲ０２２４１２）、表皮特異的ＳＰ様推定ペプチダーゼ（ＭＥＲ０２９９００）、精巣セリンペプチダーゼ５（ＭＥＲ０２９９０１）、Ｍｅｒｎａｍｅ－ＡＡ２５８ペプチダーゼ（ＭＥＲ０００２８５）、ポリセラーゼＩＡユニット１（ＭＥＲ０３０８７９）、ポリセラーゼ－ＩＡユニット２（ＭＥＲ０３０８８０）、精巣セリンペプチダーゼ２（ヒト型）（ＭＥＲ０３３１８７）、仮想アクロシン様ペプチダーゼ（ホモ・サピエンス）（ＭＥＲ０３３２５３）、ＨＡＴ様５ペプチダーゼ（ＭＥＲ０２８２１５）、ポリセラーゼ－３ユニット１（ＭＥＲ０６１７６３）、ポリセラーゼ－３ユニット２（ＭＥＲ０６１７４８）、トリプトファン／セリンプロテアーゼに類似したペプチダーゼ（ＭＥＲ０５６２６３）、ポリセラーゼ２ユニット１（ＭＥＲ０６１７７７）、Ｍｅｒｎａｍｅ－ＡＡ１２３ペプチダーゼ（ＭＥＲ０２１９３０）、ＨＡＴ様２ペプチダーゼ（ＭＥＲ０９９１８４）、ｈＣＧ２０４１４５２様タンパク質（ＭＥＲ０９９１７２）、ｈＣＧ２２０６７（ホモ・サピエンス）（ＭＥＲ０９９１６９）、脳レスキュー因子－１（ヒト）（ＭＥＲ０９８８７３）、ｈＣＧ２０４１１０８（ホモ・サピエンス）（ＭＥＲ０９９１７３）、ポリセラーゼ－２ユニット２（ＭＥＲ０６１７６０）、ポリセラーゼ－２ユニット３（ＭＥＲ０６５６９４）、Ｍｅｒｎａｍｅ－ＡＡ２０１（ペプチダーゼホモログ）ＭＥＲ０９９１７５、分泌型トリプシン様セリンペプチダーゼホモログ（ＭＥＲ０３００００）、ポリセラーゼ－１Ａユニット３（ＭＥＲ０２９８８０）、アズロシジン（ＭＥＲ０００１１９）、ハプトグロビン－１（ＭＥＲ０００２３３）、ハプトグロビン関連タンパク質（ＭＥＲ０００２３５）、マクロファージ刺激タンパク質（ＭＥＲ００１５４６）、肝細胞増殖因子（ＭＥＲ０００１８５）、プロテインＺ（ＭＥＲ０００２２７）、ＴＥＳＰ１タンパク質（ＭＥＲ０４７２１４）、ＬＯＣ１３６２４２タンパク質（ＭＥＲ０１６１３２）、血漿カリクレイン様タンパク質４（ＭＥＲ０１６３４６）、ＰＲＳＳ３５タンパク質（ＭＥＲ０１６３５０）、ＤＫＦＺｐ５８６Ｈ２１２３様タンパク質（ＭＥＲ０６６４７４）、アポリポタンパク質（Ｍ

ＥＲ０００１８３）、ｐｓｉ－ＫＬＫ１偽遺伝子（ホモ・サピエンス）（ＭＥＲ０３３２８７）、トリプターゼ偽遺伝子Ｉ（ＭＥＲ０１５０７７）、トリプターゼ偽遺伝子ＩＩ（ＭＥＲ０１５０７８）、トリプターゼ偽遺伝子ＩＩＩ（ＭＥＲ０１５０７９）、サブファミリーＳ１Ａ未割り当てペプチダーゼ（ＭＥＲ２１６９８２）、サブファミリーＳ１Ａ未割り当てペプチダーゼ（ＭＥＲ２１６１４８）、アミドホスホリボシルトランスフェラーゼ前駆体（ＭＥＲ００３３１４）、グルタミン－フルクトース－６－リン酸トランスアミナーゼ１（ＭＥＲ００３３２２）、グルタミン：フルクトース－６－リン酸アミドトランスフェラーゼ（ＭＥＲ０１２１５８）、Ｍｅｒｎａｍｅ－ＡＡ１４４タンパク質（ＭＥＲ０２１３１９）、アスパラギン合成酵素（ＭＥＲ０３３２５４）、ファミリーＣ４４非ペプチダーゼホモログ（ＭＥＲ１５９２８６）、ファミリーＣ４４未割り当てペプチダーゼ（ＭＥＲ１８５６２５）ファミリーＣ４４未割り当てペプチダーゼ（ＭＥＲ１８５６２６）、セセルニン１（ＭＥＲ０４５３７６）、セセルニン２（ＭＥＲ０６４５７３）、セセルニン３（ＭＥＲ０６４５８２）、酸性セラミダーゼ前駆体（ＭＥＲ１００７９４）、Ｎ－アシルエタノールアミノ酸酸アミダーゼ前駆体（ＭＥＲ１４１６６７）、プロテアソーム触媒サブユニット１（ＭＥＲ０００５５６）、プロテアソーム触媒サブユニット２（ＭＥＲ００２６２５）、プロテアソーム触媒サブユニット３（ＭＥＲ００２１４９）、プロテアソーム触媒サブユニット１ｉ（ＭＥＲ０００５５２）、プロテアソーム触媒サブユニット２ｉ（ＭＥＲ００１５１５）、プロテアソーム触媒サブユニット３ｉ（ＭＥＲ０００５５５）、プロテアソーム触媒サブユニット５ｔ（ＭＥＲ０２６２０３）、プロテインセリンキナーゼｃ１７（ＭＥＲ０２６４９７）、プロテアソームサブユニットアルファ６（ＭＥＲ０００５５７）、プロテアソームサブユニットアルファ２（ＭＥＲ０００５５０）、プロテアソームサブユニットアルファ４（ＭＥＲ０００５５４）、プロテアソームサブユニットアルファ７（ＭＥＲ０３３２５０）、プロテアソームサブユニットアルファ５（ＭＥＲ０００５５８）、プロテアソームサブユニットアルファ１（ＭＥＲ０００５４９）、プロテアソームサブユニットアルファ３（ＭＥＲ０００５５３）、プロテアソームサブユニットＸＡＰＣ７（ＭＥＲ００４３７２）、プロテアソームサブユニットベータ３（ＭＥＲ００１７１０）、プロテアソームサブユニットベータ２（ＭＥＲ００２６７６）、プロテアソームサブユニットベータ１（ＭＥＲ０００５５１）、プロテアソームサブユニットベータ４（ＭＥＲ００１７１１）、Ｍｅｒｎａｍｅ－ＡＡ２３０ペプチダーゼホモログ（ホモ・サピエンス）（ＭＥＲ０４７３２９）、Ｍｅｒｎａｍｅ－ＡＡ２３１偽遺伝子（ホモ・サピエンス）（ＭＥＲ０４７１７２）、Ｍｅｒｎａｍｅ－ＡＡ２３２偽遺伝子（ホモ・サピエンス）（ＭＥＲ０４７３１６）、グリコシルアスパラギナーゼ前駆体（ＭＥＲ００３２９９）、イソアスパルチルジペプチダーゼ（スレオニン型）（ＭＥＲ０３１６２２）、タスパーゼ－１（ＭＥＲ０１６９６９）、ガンマ－グルタミルトランスフェラーゼ５（哺乳動物型）（ＭＥＲ００１９７７）、ガンマ－グルタミルトランスフェラーゼ１（哺乳動物型）（ＭＥＲ００１６２９）、ガンマ－グルタミルトランスフェラーゼ２（ホモ・サピエンス）（ＭＥＲ００１９７６）、ガンマ－グルタミルトランスフェラーゼ様タンパク質４（ＭＥＲ００２７２１）、ガンマ－グルタミルトランスフェラーゼ様タンパク質３（ＭＥＲ０１６９７０）、ガンマ－グルタミルトランスフェラーゼ１前駆体（ホモ・サピエンス）（ＭＥＲ０２６２０４）に類似、ガンマ－グルタミルトランスフェラーゼ１前駆体（ホモ・サピエンス）（ＭＥＲ０２６２０５）に類似、Ｍｅｒｎａｍｅ－ＡＡ２１１推定ペプチダーゼ（ＭＥＲ０２６２０７）、ガンマ－グルタミルトランスフェラーゼ６（ＭＥＲ１５９２８３）、ガンマ－グルタミルトランスペプチダーゼホモログ（染色体２、ホモ・サピエンス）（ＭＥＲ０３７２４１）、ポリシスチン－１（ＭＥＲ１２６８２４）、ＫＩＡＡ１８７９タンパク質（ＭＥＲ１５９３２９）、多発性嚢胞腎１様３（ＭＥＲ１７２５５４）、ガンマ－グルタミルヒドロラーゼ（ＭＥＲ００２９６３）、グアニン５’’－－リン酸シンターゼ（ＭＥＲ０４３３８７）、カルバモイルリン酸シンターゼ（ホモ・サピエンス型）（ＭＥＲ０７８６４０）、ジヒドロオロターゼ（Ｎ末端ユニット）（ホモ・サピエンス型）（ＭＥＲ０６０６４７）、ＤＪ－１推定ペプチダーゼ（ＭＥＲ００３３９０）、Ｍｅｒｎａｍｅ－ＡＡ１００推定ペプチダーゼ（ＭＥＲ０１４８０２）、Ｍｅｒ

ｎａｍｅ－ＡＡ１０１非ペプチダーゼホモログ（ＭＥＲ０１４８０３）、ＫＩＡＡ０３６１タンパク質（ホモ・サピエンス型）（ＭＥＲ０４２８２７）、Ｆ１１３４２８３タンパク質（ホモ・サピエンス）（ＭＥＲ０４４５５３）、非ペプチダーゼホモログ染色体２１オープンリーディングフレーム３３（ホモ・サピエンス）（ＭＥＲ１６００９４）、ファミリーＣ５６非ペプチダーゼホモログ（ＭＥＲ１７７０１６）、ファミリーＣ５６非ペプチダーゼホモログ（ＭＥＲ１７６６１３）、ファミリーＣ５６非ペプチダーゼホモログ（ＭＥＲ１７６９１８）、ムチン様ホルモン受容体様２（ＭＥＲ０３７２３０）を含むＥＧＦ様モジュール、ＣＤ９７抗原（ヒト型）（ＭＥＲ０３７２８６）、ムチン様ホルモン受容体様３を含むＥＧＦ様モジュール（ＭＥＲ０３７２８８）、ムチン様ホルモン受容体様１を含むＥＧＦ様モジュール（ＭＥＲ０３７２７８）、ムチン様ホルモン受容体様４を含むＥＧＦ様モジュール（ＭＥＲ０３７２９４）、カドヘリンＥＧＦ　ＬＡＧ７パスＧ型受容体２前駆体（ホモ・サピエンス）（ＭＥＲ０４５３９７）、Ｇｐｒ６４（ハツカネズミ）型タンパク質（ＭＥＲ１２３２０５）、ＧＰＲ５６（ホモ・サピエンス）型タンパク質（ＭＥＲ１２２０５７）、ラトロフィリン２（ＭＥＲ１２２１９９）、ラトロフィリン－１（ＭＥＲ１２６３８０）、ラトロフィリン３（ＭＥＲ１２４６１２）、プロトカドヘリンフラミンゴ２（ＭＥＲ１２４２３９）、ＥＴＬタンパク質（ＭＥＲ１２６２６７）、Ｇタンパク質共役受容体１１２（ＭＥＲ１２６１１４）、７回膜貫通ヘリックス受容体（ＭＥＲ１２５４４８）、Ｇｐｒ１１４タンパク質（ＭＥＲ１５９３２０）、ＧＰＲ１２６血管誘導性Ｇタンパク質共役受容体（ＭＥＲ１４００１５）、ＧＰＲ１２５（ホモ・サピエンス）型タンパク質（ＭＥＲ１５９２７９）、ＧＰＲ１１６（ホモ・サピエンス）型Ｇタンパク質共役受容体（ＭＥＲ１５９２８０）、ＧＰＲ１２８（ホモ・サピエンス）型Ｇタンパク質共役受容体（ＭＥＲ１６２０１５）、ＧＰＲ１３３（ホモ・サピエンス）型タンパク質（ＭＥＲ１５９３３４）、ＧＰＲ１１０Ｇタンパク質共役受容体（ＭＥＲ１５９２７７）、ＧＰＲ９７タンパク質（ＭＥＲ１５９３２２）、ＫＰＧ＿００６タンパク質（ＭＥＲ１６１７７３）、ＫＰＧ＿００８タンパク質（ＭＥＲ１６１８３５）、ＫＰＧ＿００９タンパク質（ＭＥＲ１５９３３５）、未割り当てホモログ（ＭＥＲ１６６２６９）、ＧＰＲ１１３タンパク質（ＭＥＲ１５９３５２）、脳特異的血管新生阻害剤２（ＭＥＲ１５９７４６）、ＰＩＤＤ自動処理タンパク質ユニット１（ＭＥＲ０２０００１）、ＰＩＤＤ自動処理タンパク質ユニット２（ＭＥＲ０６３６９０）、ＭＵＣ１自己切断性ムチン（ＭＥＲ０７４２６０）、ジストログリカン（ＭＥＲ０５４７４１）、プロタンパク質転換酵素９（ＭＥＲ０２２４１６）、サイト１ペプチダーゼ（ＭＥＲ００１９４８）、フリン（ＭＥＲ０００３７５）、プロタンパク質転換酵素１（ＭＥＲ０００３７６）、プロタンパク質転換酵素２（ＭＥＲ０００３７７）、プロタンパク質転換酵素４（ＭＥＲ０２８２５５）、ＰＡＣＥ４プロタンパク質転換酵素（ＭＥＲ０００３８３）、プロタンパク質転換酵素５（ＭＥＲ００２５７８）、プロタンパク質転換酵素７（ＭＥＲ００２９８４）、トリペプチジルペプチダーゼＩＩ（ＭＥＲ０００３５５）、サブファミリーＳ８Ａ非ペプチダーゼホモログ（ＭＥＲ２０１３３９）、サブファミリーＳ８Ａ非ペプチダーゼホモログ（ＭＥＲ１９１６１３）、サブファミリーＳ８Ａ未割り当てペプチダーゼ（ＭＥＲ１９１６１１）、サブファミリーＳ８Ａ未割り当てペプチダーゼ（ＭＥＲ１９１６１２）、サブファミリーＳ８Ａ未割り当てペプチダーゼ（ＭＥＲ１９１６１４）、トリペプチジルペプチダーゼＩ（ＭＥＲ００３５７５）、プロリルオリゴペプチダーゼ（ＭＥＲ０００３９３）、ジペプチジルペプチダーゼＩＶ（真核生物）（ＭＥＲ０００４０１）、アシルアミノアシルペプチダーゼ（ＭＥＲ０００４０８）、線維芽細胞活性化タンパク質アルファサブユニット（ＭＥＲ０００３９９）、ＰＲＥＰＬ　Ａタンパク質（ＭＥＲ００４２２７）、ジペプチジルペプチダーゼ８（ＭＥＲ０１３４８４）、ジペプチジルペプチダーゼ９（ＭＥＲ００４９２３）、ＦＬＪ１推定ペプチダーゼ（ＭＥＲ０１７２４０）、Ｍｅｒｎａｍｅ－ＡＡ１９４推定ペプチダーゼ（ＭＥＲ０１７３５３）、Ｍｅｒｎａｍｅ－ＡＡ１９５推定ペプチダーゼ（ＭＥＲ０１７３６７）、Ｍｅｒｎａｍｅ－ＡＡ１９６推定ペプチダーゼ（ＭＥＲ０１７３６８）、Ｍｅｒｎａｍｅ－ＡＡ１９７推定ペプチダーゼ（ＭＥＲ０１７３７１）、Ｃ１４ｏｒｆ２９タンパク質（ＭＥＲ０３３２４４）、仮想タンパク質（Ｍ

ＥＲ０３３２４５）、仮想エステラーゼ／リパーゼ／チオエステラーゼ（ＭＥＲ０４７３０９）、タンパク質ｂａｔ５（ＭＥＲ０３７８４０）、仮想タンパク質ｆｌｊ４０２１９（ＭＥＲ０３３２１２）、仮想タンパク質ｆｌｊ３７４６４（ＭＥＲ０３３２４０）、仮想タンパク質ｆｌｊ３３６７８（ＭＥＲ０３３２４１）、ジペプチジルペプチダーゼホモログＤＰＰ６（ＭＥＲ０００４０３）、ジペプチジルペプチダーゼホモログＤＰＰ１０（ＭＥＲ００５９８８）、ハツカネズミ染色体２０オープンリーディングフレーム１３５に類似したタンパク質（ＭＥＲ０３７８４５）、キヌレニンホルムアミダーゼ（ＭＥＲ０４６０２０）、チログロブリン前駆体（ＭＥＲ０１１６０４）、アセチルコリンエステラーゼ（ＭＥＲ０３３１８８）、コリンエステラーゼ（ＭＥＲ０３３１９８）、カルボキシルエステラーゼＤ１（ＭＥＲ０３３２１３）、肝臓カルボキシルエステラーゼ（ＭＥＲ０３３２２０）、カルボキシルエステラーゼ３（ＭＥＲ０３３２２４）、カルボキシルエステラーゼ２（ＭＥＲ０３３２２６）、胆汁酸塩依存的リパーゼ（ＭＥＲ０３３２２７）、カルボキシルエステラーゼ関連タンパク質（ＭＥＲ０３３２３１）、ニューロリジン３（ＭＥＲ０３３２３２）、ニューロリジン４、Ｘ結合型（ＭＥＲ０３３２３５）、ニューロリジン４、Ｙ結合（ＭＥＲ０３３２３６）、エステラーゼＤ（ＭＥＲ０４３１２６）、アリールアセトアミドデアセチラーゼ（ＭＥＲ０３３２３７）、ＫＩＡＡ１３６３様タンパク質（ＭＥＲ０３３２４２）、ホルモン感受性リパーゼ（ＭＥＲ０３３２７４）、ニューロリジン１（ＭＥＲ０３３２８０）、ニューロリジン２（ＭＥＲ０３３２８３）、ファミリーＳ９非ペプチダーゼホモログ（ＭＥＲ２１２９３９）、ファミリーＳ９非ペプチダーゼホモログ（ＭＥＲ２１１４９０）、サブファミリーＳ９Ｃ未割り当てペプチダーゼ（ＭＥＲ１９２３４１）、ファミリーＳ９未割り当てペプチダーゼ（ＭＥＲ２０９１８１）、ファミリーＳ９未割り当てペプチダーゼ（ＭＥＲ２００４３４）、ファミリーＳ９未割り当てペプチダーゼ（ＭＥＲ２０９５０７）、ファミリーＳ９未割り当てペプチダーゼ（ＭＥＲ２０９１４２）、セリンカルボキシペプチダーゼＡ（ＭＥＲ０００４３０）、卵黄形成性カルボキシペプチダーゼ様タンパク質（ＭＥＲ００５４９２）、ＲＩＳＣペプチダーゼ（ＭＥＲ０１０９６０）、ファミリーＳ１５未割り当てペプチダーゼ（ＭＥＲ１９９４４２）、ファミリーＳ１５未割り当てペプチダーゼ（ＭＥＲ２００４３７）、ファミリーＳ１５未割り当てペプチダーゼ（ＭＥＲ２１２８２５）、リソソームＰｒｏ－Ｘａａカルボキシペプチダーゼ（ＭＥＲ０００４４６）、ジペプチジルペプチダーゼＩＩ（ＭＥＲ００４９５２）、胸腺特異的セリンペプチダーゼ（ＭＥＲ００５５３８）、エポキシドヒドロラーゼ様推定ペプチダーゼ（ＭＥＲ０３１６１４）、Ｌｏｃ３２８５７４様タンパク質（ＭＥＲ０３３２４６）、アブヒドロラーゼドメイン含有タンパク質４（ＭＥＲ０３１６１６）、エポキシド加水分解酵素（ＭＥＲ０００４３２）、中胚葉特異的転写タンパク質（ＭＥＲ１９９８９０）、中胚葉特異的転写タンパク質（ＭＥＲ０１７１２３）、サイトゾルエポキシド加水分解酵素（ＭＥＲ０２９９９７）、仮想タンパク質ＦＬＪ２２４０８（ＭＥＲ０３１６０８）に類似した細胞質エポキシドヒドロラーゼ（ＭＥＲ２１３８６６）、ＣＧＩ－５８推定ペプチダーゼ（ＭＥＲ０３０１６３）、ウィリアムズ・ビューレン症候群臨界領域タンパク質２１エポキシド加水分解酵素（ＭＥＲ０３１６１０）、エポキシド加水分解酵素（ＭＥＲ０３１６１２）、仮想タンパク質９２２４０８（エポキシドヒドロラーゼ）（ＭＥＲ０３１６１７）、モノグリセリドリパーゼ（ＭＥＲ０３３２４７）、仮想タンパク質（ＭＥＲ０３３２４９）、バラシクロビル加水分解酵素（ＭＥＲ０３３２５９）、Ｃｃｇ１相互作用因子ｂ（ＭＥＲ２１０７３８）、グリコシルアスパラギナーゼ前駆体（ＭＥＲ００３２９９）、イソアスパルチルジペプチダーゼ（スレオニン型）（ＭＥＲ０３１６２２）。タスパーゼ－１（ＭＥＲ０１６９６９）、ガンマ－グルタミルトランスフェラーゼ５（哺乳動物型）（ＭＥＲ００１９７７）、ガンマ－グルタミルトランスフェラーゼ１（哺乳動物型）（ＭＥＲ００１６２９）、ガンマ－グルタミルトランスフェラーゼ２（ホモ・サピエンス）（ＭＥＲ００１９７６）、ガンマグルタミルトランスフェラーゼ様タンパク質４（ＭＥＲ００２７２１）。ガンマグルタミルトランスフェラーゼ様タンパク質３（ＭＥＲ０１６９７０）。ガンマ－グルタミルトランスフェラーゼ１前駆体（ホモ・サピエンス）（ＭＥＲ０２６２０４）に類似。ガンマ－グルタミルトランスフ

ェラーゼ１前駆体（ホモ・サピエンス）（ＭＥＲ０２６２０５）に類似。Ｍｅｒｎａｍｅ－ＡＡ２１１推定ペプチダーゼ（ＭＥＲ０２６２０７）。ガンマ－グルタミルトランスフェラーゼ６（ＭＥＲ１５９２８３）。ガンマ－グルタミルトランスペプチダーゼホモログ（第２染色体、ホモ・サピエンス）（ＭＥＲ０３７２４１）。ポリシスチン－１（ＭＥＲ１２６８２４）、ＫＩＡＡ１８７９タンパク質（ＭＥＲ１５９３２９）。多発性嚢胞腎１様３（ＭＥＲ１７２５５４）。ガンマ－グルタミルヒドロラーゼ（ＭＥＲ００２９６３）。グアニン５″－リン酸シンテターゼ（ＭＥＲ０４３３８７）。カルバモイルリン酸シンターゼ（ホモ・サピエンス型）（ＭＥＲ０７８６４０）。ジヒドロオロターゼ（Ｎ末端ユニット）（ホモ・サピエンス型）（ＭＥＲ０６０６４７）。ＤＪ－１推定ペプチダーゼ（ＭＥＲ００３３９０）。Ｍｅｒｎａｍｅ－ＡＡ１００推定ペプチダーゼ（ＭＥＲ０１４８０２）。Ｍｅｒｎａｍｅ－ＡＡ１０１非ペプチダーゼホモログ（ＭＥＲ０１４８０３）。ＫＩＡＡ０３６１タンパク質（ホモ・サピエンス型）（ＭＥＲ０４２８２７）。Ｆ１１３４２８３タンパク質（ホモ・サピエンス）（ＭＥＲ０４４５５３）。非ペプチダーゼホモログ染色体２１オープンリーディングフレーム３３（ホモ・サピエンス）（ＭＥＲ１６００９４）。ファミリーＣ５６非ペプチダーゼホモログ（ＭＥＲ１７７０１６）、ファミリーＣ５６非ペプチダーゼホモログ（ＭＥＲ１７６６１３）。ファミリーＣ５６非ペプチダーゼホモログ（ＭＥＲ１７６９１８）。ムチン様ホルモン受容体様２を含むＥＧＦ様モジュール（ＭＥＲ０３７２３０）。ＣＤ９７抗原（ヒト型）（ＭＥＲ０３７２８６）。ムチン様ホルモン受容体様３を含むＥＧＦ様モジュール（ＭＥＲ０３７２８８）。ムチン様ホルモン受容体様１を含むＥＧＦ様モジュール（ＭＥＲ０３７２７８）。ムチン様ホルモン受容体様４を含むＥＧＦ様モジュール（ＭＥＲ０３７２９４）。カドヘリンＥＧＦ　ＬＡＧの７回膜貫通Ｇ型受容体２前駆体（ホモ・サピエンス）（ＭＥＲ０４５３９７）、Ｇｐｒ６４（ハツカネズミ）型タンパク質（ＭＥＲ１２３２０５）。ＧＰＲ５６（ホモ・サピエンス）型タンパク質（ＭＥＲ１２２０５７）、ラトロフィリン２（ＭＥＲ１２２１９９）、ラトロフィリン－１（ＭＥＲ１２６３８０）、ラトロフィリン３（ＭＥＲ１２４６１２）、プロトカドヘリンＦｌａｍｉｎｇｏ２（ＭＥＲ１２４２３９）。ＥＴＬタンパク質（ＭＥＲ１２６２６７）。Ｇタンパク質共役受容体１１２（ＭＥＲ１２６１１４）。７回膜貫通ヘリックス受容体（ＭＥＲ１２５４４８）。Ｇｐｒ１１４タンパク質（ＭＥＲ１５９３２０）。ＧＰＲ１２６血管誘導性Ｇタンパク質共役受容体（ＭＥＲ１４００１５）。ＧＰＲ１２５（ホモ・サピエンス）型タンパク質（ＭＥＲ１５９２７９）。ＧＰＲ１１６（ホモ・サピエンス）型Ｇタンパク質共役受容体（ＭＥＲ１５９２８０）。ＧＰＲ１２８（ホモ・サピエンス）型Ｇタンパク質共役受容体（ＭＥＲ１６２０１５）。ＧＰＲ１３３（ホモ・サピエンス）型タンパク質（ＭＥＲ１５９３３４）、ＧＰＲ１１０　Ｇタンパク質共役受容体（ＭＥＲ１５９２７７）、ＧＰＲ９７タンパク質（ＭＥＲ１５９３２２）、ＫＰＧ＿００６タンパク質（ＭＥＲ１６１７７３）、ＫＰＧ＿００８タンパク質（ＭＥＲ１６１８３５）、ＫＰＧ＿００９タンパク質（ＭＥＲ１５９３３５）、未割り当てホモログ（ＭＥＲ１６６２６９）、ＧＰＲ１１３タンパク質（ＭＥＲ１５９３５２）、脳特異的血管新生阻害剤２（ＭＥＲ１５９７４６）、ＰＩＤＤ自動プロセシングタンパク質ユニット１（ＭＥＲ０２０００１）、ＰＩＤＤ自動プロセシングタンパク質ユニット２（ＭＥＲ０６３６９０）、ＭＵＣ１自己切断性ムチン（ＭＥＲ０７４２６０）、ジストログリカン（ＭＥＲ０５４７４１）、プロタンパク質コンバターゼ９（ＭＥＲ０２２４１６）、サイト１ペプチダーゼ（ＭＥＲ００１９４８）、フューリン（ＭＥＲ０００３７５）、プロタンパク質コンバターゼ１（ＭＥＲ０００３７６）、プロタンパク質コンバターゼ２（ＭＥＲ０００３７７）、プロタンパク質コンバターゼ４（ＭＥＲ０２８２５５）、ＰＡＣＥ４プロタンパク質コンバターゼ（ＭＥＲ０００３８３）、プロプロテインコンバターゼ５（ＭＥＲ００２５７８）、プロプロテインコンバターゼ７（ＭＥＲ００２９８４）、トリペプチジルペプチダーゼＩＩ（ＭＥＲ０００３５５）、サブファミリーＳ８Ａ非ペプチダーゼホモログ（ＭＥＲ２０１３３９）、サブファミリーＳ８Ａ非ペプチダーゼホモログ（ＭＥＲ１９１６１３）、サブファミリーＳ８Ａ未割り当てペプチダーゼ（ＭＥＲ１９１６１１）、サブファミリーＳ８Ａ未割り当てペプチダーゼ（ＭＥＲ１９１６１２）、サブファ

ミリーＳ８Ａ未割り当てペプチダーゼ（ＭＥＲ１９１６１４）、トリペプチジルペプチダーゼＩ（ＭＥＲ００３５７５）、プロリルオリゴペプチダーゼ（ＭＥＲ０００３９３）、ジペプチジルペプチダーゼＩＶ（真核生物）（ＭＥＲ０００４０１）、アシルアミノアシルペプチダーゼ（ＭＥＲ０００４０８）、線維芽細胞活性化タンパク質アルファサブユニット（ＭＥＲ０００３９９）、ＰＲＥＰＬ　Ａタンパク質（ＭＥＲ００４２２７）、ジペプチジルペプチダーゼ８（ＭＥＲ０１３４８４）、ジペプチジルペプチダーゼ９（ＭＥＲ００４９２３）、ＦＬＪ１推定ペプチダーゼ（ＭＥＲ０１７２４０）、Ｍｅｒｎａｍｅ－ＡＡ１９４推定ペプチダーゼ（ＭＥＲ０１７３５３）、Ｍｅｒｎａｍｅ－ＡＡ１９５推定ペプチダーゼ（ＭＥＲ０１７３６７）、Ｍｅｒｎａｍｅ－ＡＡ１９６推定ペプチダーゼ（ＭＥＲ０１７３６８）、Ｍｅｒｎａｍｅ－ＡＡ１９７推定ペプチダーゼ（ＭＥＲ０１７３７１）、Ｃ１４ｏｒｆ２９タンパク質（ＭＥＲ０３３２４４）、仮想タンパク質（ＭＥＲ０３３２４５）、仮想エステラーゼ／リパーゼ／チオエステラーゼ（ＭＥＲ０４７３０９）、プロテインバット５（ＭＥＲ０３７８４０）、仮説タンパク質ｆｌｊ４０２１９（ＭＥＲ０３３２１２）、仮説タンパク質ｆｌｊ３７４６４（ＭＥＲ０３３２４０）、仮説タンパク質ｆｌｊ３３６７８（ＭＥＲ０３３２４１）、ジペプチジルペプチダーゼホモログＤＰＰ６（ＭＥＲ０００４０３）、ジペプチジルペプチダーゼホモログＤＰＰ１０（ＭＥＲ００５９８８）、ハツカネズミ染色体２０オープンリーディングフレーム１３５に類似したタンパク質（ＭＥＲ０３７８４５）、キヌレニンホルムアミダーゼ（ＭＥＲ０４６０２０）、チログロブリン前駆体（ＭＥＲ０１１６０４）、アセチルコリンエステラーゼ（ＭＥＲ０３３１８８）、コリンエステラーゼ（ＭＥＲ０３３１９８）、カルボキシルエステラーゼＤ１（ＭＥＲ０３３２１３）、肝臓カルボキシルエステラーゼ（ＭＥＲ０３３２２０）、カルボキシルエステラーゼ３（ＭＥＲ０３３２２４）、カルボキシルエステラーゼ２（ＭＥＲ０３３２２６）、胆汁酸塩依存的リパーゼ（ＭＥＲ０３３２２７）、カルボキシルエステラーゼ関連タンパク質（ＭＥＲ０３３２３１）、ニューロリジン３（ＭＥＲ０３３２３２）、ニューロリジン４、Ｘ連鎖（ＭＥＲ０３３２３５）、ニューロリジン４、Ｙ連鎖（ＭＥＲ０３３２３６）、エステラーゼＤ（ＭＥＲ０４３１２６）、アリールアセトアミドデアセチラーゼ（ＭＥＲ０３３２３７）、ＫＩＡＡ１３６３様タンパク質（ＭＥＲ０３３２４２）、ホルモン感受性リパーゼ（ＭＥＲ０３３２７４）、ニューロリジン１（ＭＥＲ０３３２８０）、ニューロリジン２（ＭＥＲ０３３２８３）、ファミリーＳ９非ペプチダーゼホモログ（ＭＥＲ２１２９３９）、ファミリーＳ９非ペプチダーゼホモログ（ＭＥＲ２１１４９０）、サブファミリーＳ９Ｃ未割り当てペプチダーゼ（ＭＥＲ１９２３４１）、ファミリーＳ９未割り当てペプチダーゼ（ＭＥＲ２０９１８１）、ファミリーＳ９未割り当てペプチダーゼ（ＭＥＲ２００４３４）、ファミリーＳ９未割り当てペプチダーゼ（ＭＥＲ２０９５０７）、ファミリーＳ９未割り当てペプチダーゼ（ＭＥＲ２０９１４２）、セリンカルボキシペプチダーゼＡ（ＭＥＲ０００４３０）、卵黄形成性カルボキシペプチダーゼ様タンパク質（ＭＥＲ００５４９２）、ＲＩＳＣペプチダーゼ（ＭＥＲ０１０９６０）、ファミリーＳ１５未割り当てペプチダーゼ（ＭＥＲ１９９４４２）、ファミリーＳ１５未割り当てペプチダーゼ（ＭＥＲ２００４３７）、ファミリーＳ１５未割り当てペプチダーゼ（ＭＥＲ２１２８２５）、リソソームＰｒｏ－Ｘａａカルボキシペプチダーゼ（ＭＥＲ０００４４６）、ジペプチジルペプチダーゼＩＩ（ＭＥＲ００４９５２）、胸腺特異的セリンペプチダーゼ（ＭＥＲ００５５３８）、エポキシドヒドロラーゼ様推定ペプチダーゼ（ＭＥＲ０３１６１４）、Ｌｏｃ３２８５７４様タンパク質（ＭＥＲ０３３２４６）、アブヒドロラーゼドメイン含有タンパク質４（ＭＥＲ０３１６１６）、エポキシドヒドロラーゼ（ＭＥＲ０００４３２）、中胚葉特異的転写タンパク質（ＭＥＲ１９９８９０）、中胚葉特異的転写タンパク質（ＭＥＲ０１７１２３）、サイトゾルエポキシドヒドロラーゼ（ＭＥＲ０２９９９７）、サイトゾルエポキシドヒドロラーゼ（ＭＥＲ２１３８６６）、仮想タンパク質ＦＬＪ２２４０８（ＭＥＲ０３１６０８）に類似、ＣＧＩ－５８推定ペプチダーゼ（ＭＥＲ０３０１６３）、ウィリアムズ・ビューレン症候群臨界領域タンパク質２１エポキシドヒドロラーゼ（ＭＥＲ０３１６１０）、エポキシドヒドロラーゼ（ＭＥＲ０３１６１２）、仮説タンパク質ｆｌｊ２２４０８（エポキシドヒド

ロラーゼ）（ＭＥＲ０３１６１７）、モノグリセリドリパーゼ（ＭＥＲ０３３２４７）、仮想タンパク質（ＭＥＲ０３３２４９）、バラシクロビルヒドロラーゼ（ＭＥＲ０３３２５９）、Ｃｃｇ１相互作用因子ｂ（ＭＥＲ２１０７３８）。

【０１０８】

プロテアーゼ酵素活性は調節することができる。例えば、特定のプロテアーゼは、特定の薬剤（例えば、プロテアーゼ、例えば特定の小分子阻害剤などに結合する）の存在又は非存在により不活化され得る。そのようなプロテアーゼは、「抑制性プロテアーゼ」として言及することができる。特定のプロテアーゼについての例示的な阻害剤を、表４Ｂ中に列挙する。例えば、ＮＳ３プロテアーゼは、プロテアーゼ阻害剤、限定されないが、シメプレビル、ダノプレビル、アスナプレビル、シルプレビル、ボセプレビル、ソバプレビル、パリタプレビル、テラプレビル、グラゾプレビル、グレカプレビル、及びボキシラプレビルを含む、により抑制することができる。別の実施例では、プロテアーゼ活性は、プロテアーゼ自体の発現を調節することを通じて調節することができ、例えば、誘導性プロモーター系（例えば、Ｔｅｔ　Ｏｎ／Ｏｆｆ系）又は細胞特異的プロモーター（異種プロテアーゼを発現するために使用することができるプロモーターは、本明細書中の項に「プロモーター」と題してより詳細に説明されている）を使用して、プロテアーゼを発現するように細胞を操作することなどである。プロテアーゼはまた、デグロン、例えば本明細書中に説明されるデグロンのいずれかなどを含むことができ、本明細書中に説明されるデグロン系のいずれかを使用して調節することができる。

【０１０９】

プロテアーゼ酵素活性はまた、特定のプロテアーゼ切断部位の選択を通じて調節することができる。例えば、プロテアーゼ切断部位が選択及び／又は操作され得るが、配列が、所望のプロテアーゼによる所望の切断速度、例えば所望のプロテアーゼにより天然に切断された基質の内因性配列に対する低下した切断速度などを示すようにする。別の例として、プロテアーゼ切断部位を選択及び／又は操作して、配列が、細胞状態特異的な様式において所望の切断速度を示すようにする。例えば、様々な細胞状態（例えば、細胞シグナル伝達後、例えば免疫細胞活性化など）は、特定のプロテアーゼの発現及び／又は局在化に影響し得る。例証的な例として、ＡＤＡＭ１７タンパク質レベル及び局在化は、シグナル伝達により、例えばプロテインキナーゼＣ（ＰＫＣ）シグナル伝達経路（例えば、ＰＫＣアクチベーターホルボール－１２－ミリステート－１３－アセテート（Ｐｈｏｒｂｏｌ－１２－ｍｙｒｉｓｔａｔ－１３－ａｃｅｔａｔ）［ＰＭＡ］による活性化など）を通じて影響されることが公知である。したがって、プロテアーゼ切断部位が選択及び／又は操作され得るが、プロテアーゼ切断部位の切断及びその後のエフェクター分子の放出が、所望のように、特定の細胞状態のプロテアーゼ特性（例えば、発現及び／又は局在化）に依存して増加又は減少するようにする。別の例として、プロテアーゼ切断部位（特に、特定の膜係留ドメインとの組み合わせにおいて）は、キメラタンパク質の最適なタンパク質発現のために選択及び／又は操作することができる。

【０１１０】

細胞膜係留ドメイン

本明細書中で提供される膜切断可能なキメラタンパク質は、細胞膜係留ドメイン（式Ｓ－Ｃ－ＭＴ又はＭＴ－Ｃ－Ｓ中で「ＭＴ」として言及される）を含む。一般的に、細胞膜係留ドメインは、キメラタンパク質を発現する細胞の細胞膜に局在化される（例えば、その中に挿入される）、又はそうでなければ、それと会合するようにキメラタンパク質を方向付けることが可能な任意のアミノ酸配列モチーフであり得る。細胞膜係留ドメインは、膜貫通－細胞内ドメインであり得る。細胞膜係留ドメインは、膜貫通ドメインであり得る。細胞膜係留ドメインは、内因性タンパク質ドメイン（例えば、膜貫通ドメイン）であり得る。細胞膜係留ドメインは、Ｉ型、ＩＩ型、又はＩＩＩ型膜貫通タンパク質から由来し得る。細胞膜係留ドメインは、翻訳後修飾タグ、又はキメラタンパク質を修飾して翻訳後修飾タグを含むための、翻訳後修飾が可能なモチーフを含み得るが、ここで、翻訳後修飾タグによって、細胞膜との会合が可能になる。翻訳後修飾タグの例は、限定されないが、

脂質アンカードメイン（例えば、ＧＰＩ脂質アンカー、ミリストイル化タグ、又はパルミトイル化タグ）を含む。細胞膜係留ドメインの例は、限定されないが、ＰＤＧＦＲ－ベータ、ＣＤ８、ＣＤ２８、ＣＤ３ゼータ鎖、ＣＤ４、４－１ＢＢ、ＯＸ４０、ＩＣＯＳ、ＣＴＬＡ－４、ＰＤ－１、ＬＡＧ－３、２Ｂ４、ＬＮＧＦＲ、ＮＫＧ２Ｄ、ＥｐｏＲ、ＴＮＦＲ２、Ｂ７－１、又はＢＴＬＡから由来する膜貫通－細胞内ドメイン及び／又は膜貫通ドメインを含む。細胞膜係留ドメインは、細胞表面受容体又はその細胞膜結合部分を含み得る。

【０１１１】

一部の実施形態では、細胞膜係留ドメインは、Ｂ７－１ポリペプチドから由来する膜貫通ドメインを含む。一部の実施形態では、Ｂ７－１膜貫通ドメインは、ＬＬＰＳＷＡＩＴＬＩＳＶＮＧＩＦＶＩＣＣＬＴＹＣＦＡＰＲＣＲＥＲＲＲＮＥＲＬＲＲＥＳＶＲＰＶ（配列番号２０４）の配列を含む。一部の実施形態では、Ｂ７－１膜貫通ドメインが、配列ＴＴＧＣＴＧＣＣＴＡＧＣＴＧＧＧＣＣＡＴＣＡＣＡＣＴＧＡＴＣＴＣＣＧＴＧＡＡＣＧＧＣＡＴＣＴＴＣＧＴＧＡＴＣＴＧＣＴＧＣＣＴＧＡＣＣＴＡＣＴＧＣＴＴＣＧＣＣＣＣＴＡＧＡＴＧＣＡＧＡＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＧＡＡＡＣＧＡＧＣＧＧＣＴＧＡＧＡＡＧＡＧＡＡＡＧＣＧＴＧＣＧＧＣＣＴＧＴＧ（配列番号２５２）を有するポリヌクレオチド配列によってコードされる。一部の実施形態では、Ｂ７－１膜貫通ドメインは、ＴＴＧＣＴＧＣＣＴＡＧＣＴＧＧＧＣＣＡＴＣＡＣＡＣＴＧＡＴＣＴＣＣＧＴＧＡＡＣＧＧＣＡＴＣＴＴＣＧＴＧＡＴＣＴＧＣＴＧＣＣＴＧＡＣＣＴＡＣＴＧＣＴＴＣＧＣＣＣＣＴＡＧＡＴＧＣＡＧＡＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＧＡＡＡＣＧＡＧＣＧＧＣＴＧＡＧＡＡＧＡＧＡＡＡＧＣＧＴＧＣＧＧＣＣＴＧＴＧ（配列番号２５２）と少なくとも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％、又は少なくとも９９％同一であるポリヌクレオチド配列によってコードされる。

【０１１２】

一部の実施形態では、膜切断可能なキメラタンパク質（例えば、ＩＬ－１５）の細胞膜係留ドメインは、Ｂ７－１ポリペプチドに由来する膜貫通ドメインを含む。一部の実施形態では、膜切断可能なキメラタンパク質（例えば、ＩＬ－１５）のＢ７－１膜貫通ドメインは、配列ＬＬＰＳＷＡＩＴＬＩＳＶＮＧＩＦＶＩＣＣＬＴＹＣＦＡＰＲＣＲＥＲＲＲＮＥＲＬＲＲＥＳＶＲＰＶ（配列番号２０４）を含む。一部の実施形態では、膜切断可能なキメラタンパク質（例えば、ＩＬ－１５）のＢ７－１膜貫通ドメインは、配列ＴＴＧＣＴＧＣＣＴＡＧＣＴＧＧＧＣＣＡＴＣＡＣＡＣＴＧＡＴＣＴＣＣＧＴＧＡＡＣＧＧＣＡＴＣＴＴＣＧＴＧＡＴＣＴＧＣＴＧＣＣＴＧＡＣＣＴＡＣＴＧＣＴＴＣＧＣＣＣＣＴＡＧＡＴＧＣＡＧＡＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＧＡＡＡＣＧＡＧＣＧＧＣＴＧＡＧＡＡＧＡＧＡＡＡＧＣＧＴＧＣＧＧＣＣＴＧＴＧ（配列番号２５２）を有するポリヌクレオチド配列によってコードされる。一部の実施形態では、膜切断可能なキメラタンパク質（例えば、ＩＬ－１５）のＢ７－１膜貫通ドメインは、ＴＴＧＣＴＧＣＣＴＡＧＣＴＧＧＧＣＣＡＴＣＡＣＡＣＴＧＡＴＣＴＣＣＧＴＧＡＡＣＧＧＣＡＴＣＴＴＣＧＴＧＡＴＣＴＧＣＴＧＣＣＴＧＡＣＣＴＡＣＴＧＣＴＴＣＧＣＣＣＣＴＡＧＡＴＧＣＡＧＡＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＧＡＡＡＣＧＡＧＣＧＧＣＴＧＡＧＡＡＧＡＧＡＡＡＧＣＧＴＧＣＧＧＣＣＴＧＴＧ（配列番号２５２）と少なくとも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％、又は少なくとも９９％同一であるポリヌクレオチド配列によってコードされる。

【０１１３】

一部の実施形態では、細胞膜係留ドメインは、ＣＤ８ポリペプチドに由来する膜貫通ドメインを含む。任意の好適なＣＤ８ポリペプチドが使用され得る。例示的なＣＤ８ポリペプチドとしては、これらに限定されるものではないが、ＮＣＢＩ参照番号ＮＰ＿００１１３９３４５及びＡＡＡ９２５３３．１が含まれる。ＣＤ８膜貫通ドメインの例は、ＩＹＩＷＡＰＬＡＧＴＣＧＶＬＬＬＳＬＶＩＴ（配列番号２０５）、ＩＹＩＷＡＰＬＡＧＴＣＧ

ＶＬＬＬＳＬＶＩＴＬＹＣＮＨＲ（配列番号２０６）、及びＩＹＩＷＡＰＬＡＧＴＣＧＶＬＬＬＳＬＶＩＴＬＹＣＮＨＲＮ（配列番号２０７）を含む。一部の実施形態では、膜貫通ドメインは、配列ＩＹＩＷＡＰＬＡＧＴＣＧＶＬＬＬＳＬＶＩＴ（配列番号２０５）を含む。一部の実施形態では、膜貫通ドメインは、配列ＩＹＩＷＡＰＬＡＧＴＣＧＶＬＬＬＳＬＶＩＴＬＹＣＮＨＲ（配列番号２０６）を含む。一部の実施形態では、膜貫通ドメインは、配列ＩＹＩＷＡＰＬＡＧＴＣＧＶＬＬＬＳＬＶＩＴＬＹＣＮＨＲＮ（配列番号２０７）を含む。一部の実施形態では、細胞膜係留ドメインは、ＣＤ８から由来するヒンジ及び膜貫通ドメインを含む。一部の実施形態では、ＣＤ８ヒンジは、配列ＴＴＴＰＡＰＲＰＰＴＰＡＰＴＩＡＬＱＰＬＳＬＲＰＥＡＣＲＰＡＡＧＧＡＶＨＴＲＧＬＤＦＡＣＤ（配列番号２７１）を含む。一部の実施形態では、ＣＤ８ヒンジは、配列ＡＡＡＦＶＰＶＦＬＰＡＫＰＴＴＴＰＡＰＲＰＰＴＰＡＰＴＩＡＳＱＰＬＳＬＲＰＥＡＣＲＰＡＡＧＧＡＶＨＴＲＧＬＤＦＡＣＤＩＹＩＷＡＰＬＡＧＴＣＧＶＬＬＬＳＬＶＩＴＬＹＣＮＨＲＮ（配列番号２０９）を含む。

【０１１４】

一般的に、本明細書中に説明される全ての膜切断可能なキメラタンパク質について、細胞膜係留ドメインは、以下のいずれかである：（１）存在する場合、プロテアーゼ切断部位のＣ末端及び任意の細胞内ドメインのＮ末端（言い換えれば、細胞膜係留ドメインは、プロテアーゼ切断部位と、存在する場合、細胞内ドメインの間にある）、又は（２）存在する場合、プロテアーゼ切断部位のＮ末端と任意の細胞内ドメインのＣ末端（また、プロテアーゼ切断部位と、存在する場合、ドメイン配向が反転した細胞内ドメインの間）。キメラタンパク質と会合されたデグロンを特徴とする実施形態では、デグロンドメインは、具体的には、細胞膜係留に対して（言い換えれば、細胞膜係留ドメインは、プロテアーゼ切断部位とデグロンの間にある）、末端細胞質指向ドメインである。細胞膜係留ドメインは、ポリペプチドリンカー、すなわち、一般的に細胞膜係留ドメイン又はプロテアーゼ切断部位の一部とは考えられないポリペプチド配列により、プロテアーゼ切断部位に接続することができる。細胞膜係留ドメインは、存在する場合、ポリペプチドリンカー、すなわち、一般的に細胞膜係留ドメイン又は細胞内ドメインの一部とは考えられないポリペプチド配列により、細胞内ドメインに接続することができる。細胞膜係留ドメインは、存在する場合、ポリペプチドリンカー、すなわち、一般的に細胞膜係留ドメイン又はデグロンの一部とは考えられないポリペプチド配列により、デグロンに接続することができる。ポリペプチドリンカーは、第１のポリペプチド配列及び第２のポリペプチド配列を接続する任意のアミノ酸配列であり得る。ポリペプチドリンカーは、可動性リンカー（例えば、Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ配列）であり得る。ポリペプチドリンカーの例は、限定されないが、ＧＳＧリンカー（例えば、［ＧＳ］$_4$ＧＧ［配列番号１８２］）、Ａ（ＥＡＡＡＫ）$_3$Ａ（配列番号１８３）、及びＷｈｉｔｌｏｗリンカー（例えば、「ＫＥＧＳ」リンカー、例えばアミノ酸配列ＫＥＳＧＳＶＳＳＥＱＬＡＱＦＲＳＬＤ（配列番号１８４）、ｅＧＫリンカー、例えばアミノ酸配列ＥＧＫＳＳＧＳＧＳＥＳＫＳＴ（配列番号１８５）、及び、参照により本明細書中に組み入れられる、発行された米国特許第５，９９０，２７５号においてより詳細に説明されているリンカー）を含む。追加のポリペプチドリンカーとしては、配列番号１９４、配列番号１９５、配列番号１９６、及び配列番号１９７が挙げられる。他のポリペプチドリンカーは、所望の特性（例えば、長さ、可動性、アミノ酸組成物など）に基づいて選択されてもよく、当業者に公知である。

【０１１５】

一般的に、細胞膜係留ドメインは、分泌されたエフェクター分子及びプロテアーゼ切断部位が、細胞膜中への挿入又はそれとの会合の後に細胞外に曝露されるように配向され、プロテアーゼ切断部位は、そのそれぞれのプロテアーゼにより切断され、エフェクター分子を細胞外空間中に放出（分泌）することが可能であるようにする。

【０１１６】

デグロン系及びドメイン

一部の実施形態では、本明細書中に説明されるタンパク質のいずれかは、限定されない

が、プロテアーゼ、転写因子、プロモーター系（例えば、ＡＣＰ）のプロモーター若しくは構成要素、及び／又は本明細書中に説明される膜切断可能なキメラタンパク質のいずれかを含む、デグロンドメインを含み得る。一般的に、デグロンドメインは、調節された分解、例えばユビキチン媒介性経路を通じた調節された分解などを方向付けることが可能な任意のアミノ酸配列モチーフであり得る。免疫調節薬物（ＩＭｉＤ）の存在下において、デグロンドメインは、ユビキチン媒介性デグロン融合タンパク質の分解を方向付ける。

【０１１７】

デグロンドメインは、限定されないが、ＩＫＺＦ１、ＩＫＺＦ３、ＣＫｌａ、ＺＦＰ９１、ＧＳＰＴ１、ＭＥＩＳ２、ＧＳＳ　Ｅ４Ｆ１、ＺＮ２７６、ＺＮ５１７、ＺＮ５８２、ＺＮ６５３、ＺＮ６５４、ＺＮ６９２、ＺＮ７８７、及びＺＮ８２７、並びにＣＲＢＮの薬物誘導性結合が可能であるその断片を含む、免疫調節薬物（ＩＭｉＤ）に応答してＣＲＢＮを結合することが可能なセレブロン（ＣＲＢＮ）ポリペプチド基質ドメインであり得る。ＣＲＢＮポリペプチド基体ドメインは、天然ＣＲＢＮポリペプチド配列のキメラ融合産物、例えばＦＮＶＬＭＶＨＫＲＳＨＴＧＥＲＰＬＱＣＥＩＣＧＦＴＣＲＱＫＧＮＬＬＲＨＩＫＬＨＴＧＥＫＰＦＫＣＨＬＣＮＹＡＣＱＲＲＤＡＬ（配列番号１７５）のアミノ酸配列を有するＩＫＺＦ３／ＺＦＰ９１／ＩＫＺＦ３キメラ融合産物などであり得る。デグロンドメイン、及び、特にＣＲＢＮデグロン系は、国際出願公開第２０１９／０８９５９２Ａｌ号においてより詳細に記載されており、全ての目的のために参照により本明細書中に組み入れられる。デグロンドメインの他の例は、限定されないが、ＨＣＶ　ＮＳ４デグロン、ＰＥＳＴ（ヒトＩκＢαの残基２７７－３０７の２つのコピー；配列番号１６１）、ＧＲＲ（ヒトｐ１０５の残基３５２－４０８；配列番号１６２）、ＤＲＲ（酵母Ｃｄｃ３４の残基２１０－２９５；配列番号１６３）、ＳＮＳ（ＳＰ２及びＮＢのタンデムリピート（インフルエンザＡ又はインフルエンザＢのＳＰ２－ＮＢ－ＳＰ２、例えば、配列番号１６４）、ＲＰＢ（酵母ＲＰＢの残基１６８８－１７０２の４つのコピー；配列番号１６５）、ＳＰｍｉｘ（ＳＰ１及びＳＰ２のタンデムリピート（Ａ型インフルエンザウイルスＭ２タンパク質のＳＰ２－ＳＰ１－ＳＰ２－ＳＰ１－ＳＰ２；配列番号１６６）、ＮＳ２（Ａ型インフルエンザウイルスＮＳタンパク質の残基７９－９３の３つのコピー；配列番号１６７）、ＯＤＣ（オルニチンデカルボキシラーゼの残基１０６－１４２；配列番号１６８）、Ｎｅｋ２Ａ、マウスＯＤＣ（残基４２２－４６１、配列番号１６９）、マウスＯＤＣ＿ＤＡ（Ｄ４３３Ａ及びＤ４３４Ａ点変異を含むｍＯＤＣの残基４２２－４６１）、ＡＰＣ／Ｃデグロン、ＣＯＰ１　Ｅ３リガーゼ結合デグロンモチーフ、ＣＲＬ４－Ｃｄｔ２結合ＰＩＰデグロン、アクチンフィリン結合デグロン、ＫＥＡＰ１結合デグロン、ＫＬＨＬ２及びＫＬＨＬ３結合デグロン、ＭＤＭ２結合モチーフ、Ｎ－デグロン、低酸素シグナル伝達におけるヒドロキシプロリン修飾、植物ホルモン依存性ＳＣＦ－ＬＲＲ結合デグロン、ＳＣＦユビキチンリガーゼ結合ホスホデグロン、植物ホルモン依存性ＳＣＦ－ＬＲＲ結合デグロン、ＤＳＧｘｘＳリン酸依存性デグロン、Ｓｉａｈ結合モチーフ、ＳＰＯＰ　ＳＢＣドッキングモチーフ、又はＰＣＮＡ結合ＰＩＰボックスを含む。

【０１１８】

調節された分解は、薬物誘導性であり得る。分解を媒介／調節することが可能な薬物は、小分子化合物であり得る。分解を媒介／調節することが可能な薬物は、「免疫調節薬物」（ＩＭｉＤ）を含み得る。一般的に、本明細書中で使用されるように、ＩＭｉＤは、イミド基を含む小分子免疫調節薬物のクラスを指す。セレブロン（ＣＲＢＮ）は、ＩＭｉＤｓの公知の標的であり、ＣＲＢＮ又はＣＲＢＮポリペプチド基質ドメインへのＩＭｉＤの結合によって、ＣＲＢＮ　Ｅ３ユビキチンリガーゼ複合体の基質特異性が変化して、ＣＲＢＮポリペプチド基質ドメインを有するタンパク質（例えば、本明細書中に説明される分泌性エフェクター分子又は関心対象の他のタンパク質）の分解に導く。ＣＲＢＮポリペプチド基質ドメインを有するデグロンドメインについては、イミド含有ＩＭｉＤの例は、限定されないが、サリドマイド、レナリドミド、又はポマリドマイドを含む。ＩＭｉＤは、ＦＤＡ承認薬物であり得る。

【０１１９】

本明細書中に説明されるキメラタンパク質は、デグロンドメイン（例えば、本明細書中に説明される膜切断可能なキメラタンパク質については、式Ｓ－Ｃ－ＭＴ－Ｄ又はＤ－ＭＴ－Ｃ－Ｓ中で「Ｄ」として言及される）を含むことができる。ＩＭｉＤの非存在において、キメラタンパク質のデグロン／ユビキチン媒介性分解は生じない。細胞膜中へのキメラタンパク質の発現及び局在化に続いて、プロテアーゼ切断部位によって、キメラタンパク質の切断が方向付けられ、エフェクター分子が細胞外空間中に放出（分泌）されるようにする。免疫調節薬物（ＩＭｉＤ）の存在において、デグロンドメインは、キメラタンパク質のユビキチン媒介性分解を方向付け、エフェクター分子の分泌が低下又は排除されるようにする。一般的に、デグロンドメインに融合された膜切断可能なキメラタンパク質については、デグロンドメインは、具体的には、細胞膜係留ドメイン、例えば、式Ｓ－Ｃ－ＭＴ－Ｄ中の最もＣ末端のドメイン又は式Ｄ－ＭＴ－Ｃ－Ｓ中の最もＮ末端のドメインに対して、末端細胞質指向ドメインである。デグロンドメインは、ポリペプチドリンカーにより細胞膜係留ドメイン、すなわち、一般的には細胞膜係留ドメイン又はデグロンドメインの一部とはみなされないポリペプチド配列に接続することができる。ポリペプチドリンカーは、第１のポリペプチド配列及び第２のポリペプチド配列を接続する任意のアミノ酸配列であり得る。ポリペプチドリンカーは、可動性リンカー（例えば、Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ配列）であり得る。ポリペプチドリンカーの例は、限定されないが、ＧＳＧリンカー（例えば、［ＧＳ］$_4$ＧＧ［配列番号１８２］）、Ａ（ＥＡＡＡＫ）$_3$Ａ（配列番号１８３）、及びＷｈｉｔｌｏｗリンカー（例えば、「ＫＥＧＳ」リンカー、例えばアミノ酸配列ＫＥＳＧＳＶＳＳＥＱＬＡＱＦＲＳＬＤ（配列番号１８４）、ｅＧＫリンカー、例えばアミノ酸配列ＥＧＫＳＳＧＳＧＳＥＳＫＳＴ（配列番号１８５）、及び、参照により本明細書中に組み入れられる、発行された米国特許第５，９９０，２７５号においてより詳細に説明されているリンカー）を含む。追加のポリペプチドリンカーとしては、配列番号１９４、配列番号１９５、配列番号１９６、及び配列番号１９７が挙げられる。他のポリペプチドリンカーは、所望の特性（例えば、長さ、可動性、アミノ酸組成物など）に基づいて選択されてもよく、当業者に公知である。一般的に、デグロンは、細胞膜係留ドメインに関連して配向され、デグロンは、細胞膜への局在化後にサイトゾルに曝露され、デグロンドメインが分解（例えば、サイトゾル及びサイトゾルへの曝露）を媒介することが可能であり、ユビキチン媒介性分解を媒介することが可能であるようにする。

【０１２０】

デグロン融合タンパク質については、デグロンドメインは、関心対象のタンパク質のＮ末端又はＣ末端、例えば、エフェクター分子であることができる。デグロンドメインは、ポリペプチドリンカー、すなわち、一般的に関心対象のタンパク質又はデグロンドメインの一部とは考えられないポリペプチド配列により、関心対象のタンパク質に接続することができる。ポリペプチドリンカーは、第１のポリペプチド配列及び第２のポリペプチド配列を接続する任意のアミノ酸配列であり得る。ポリペプチドリンカーは、可動性リンカー（例えば、Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ配列）であり得る。ポリペプチドリンカーの例は、限定されないが、ＧＳＧリンカー（例えば、［ＧＳ］$_4$ＧＧ［配列番号１８２］）、Ａ（ＥＡＡＡＫ）$_3$Ａ（配列番号１８３）、及びＷｈｉｔｌｏｗリンカー（例えば、「ＫＥＧＳ」リンカー、例えばアミノ酸配列ＫＥＳＧＳＶＳＳＥＱＬＡＱＦＲＳＬＤ（配列番号１８４）、ｅＧＫリンカー、例えばアミノ酸配列ＥＧＫＳＳＧＳＧＳＥＳＫＳＴ（配列番号１８５）、及び、参照により本明細書中に組み入れられる、発行された米国特許第５，９９０，２７５号においてより詳細に説明されているリンカー）を含む。追加のポリペプチドリンカーとしては、配列番号１９４、配列番号１９５、配列番号１９６、及び配列番号１９７が挙げられる。他のポリペプチドリンカーは、所望の特性（例えば、長さ、可動性、アミノ酸組成物など）に基づいて選択されてもよく、当業者に公知である。ポリペプチドリンカーは、切断可能、例えば、本明細書中に説明されるプロテアーゼ切断部位のいずれかであり得る。

【０１２１】

ホーミング分子

「腫瘍微小環境」は、腫瘍が存在する細胞環境であって、周囲の血管、免疫細胞、線維芽細胞、骨髄由来炎症性細胞、リンパ球、シグナル伝達分子、及び細胞外マトリックス（ＥＣＭ）を含む、細胞環境である（例えば、Ｐａｔｔａｂｉｒａｍａｎ，Ｄ．Ｒ．＆Ｗｅｉｎｂｅｒｇ，Ｒ．Ａ．Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ １３，４９７－５１２（２０１４）、Ｂａｌｋｗｉｌｌ，Ｆ．Ｒ．ｅｔ ａｌ．Ｊ Ｃｅｌｌ Ｓｃｉ １２５，５５９１－５５９６，２０１２、及びＬｉ，Ｈ．ｅｔ ａｌ．Ｊ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｃｈｅｍ １０１（４），８０５－１５，２００７を参照のこと）。

【０１２２】

一部の実施形態では、操作された核酸は、少なくとも１つのホーミング分子を産生するように構成される。例えば、分泌エフェクター分子を含む、本明細書中に説明される膜切断可能なキメラタンパク質において、分泌エフェクター分子は、ホーミング分子であり得る。「ホーミング」は、標的部位（例えば、細胞、組織（例えば、腫瘍）、又は器官）への細胞の能動的ナビゲーション（遊走）を指す。「ホーミング分子」は、細胞を標的部位に向かわせる分子を指す。一部の実施形態では、ホーミング分子は、標的部位への、操作された細胞の相互作用を認識及び／又は開始するように機能する。ホーミング分子の非限定的な例は、ＣＸＣＲ１、ＣＣＲ９、ＣＸＣＲ２、ＣＸＣＲ３、ＣＸＣＲ４、ＣＣＲ２、ＣＣＲ４、ＦＰＲ２、ＶＥＧＦＲ、ＩＬ６Ｒ、ＣＸＣＲ１、ＣＳＣＲ７、及びＰＤＧＦＲを含む。

【０１２３】

一部の実施形態では、ホーミング分子は、ケモカイン受容体（ケモカインに結合する細胞表面分子）である。ケモカインは、細胞により分泌される小さなサイトカイン又はシグナル伝達タンパク質であり、それらは、細胞中で定向性の走化性を誘導することができる。ケモカインは、４つの主なサブファミリー中に分類することができる：ＣＸＣ、ＣＣ、ＣＸ３Ｃ、及びＸＣは、それらの全てが、標的細胞の表面上に位置するケモカイン受容体に選択的に結合することにより生物学的効果を発揮する。一部の実施形態では、操作された核酸は、ＣＸＣＲ４、間質細胞由来因子１（また、ＳＤＦ１、Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフケモカイン１２、及びＣＸＣＬ１２として公知である）発現細胞、組織、又は腫瘍に向かうケモカイン勾配に沿って、操作された細胞がホーミングすることを可能にするケモカイン受容体を産生するように構成される。本開示の操作された核酸によりコードされ得るケモカイン受容体の非限定的な例は、以下を含む：ＣＸＣケモカイン受容体（例えば、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、ＣＸＣＲ３、ＣＸＣＲ４、ＣＸＣＲ５、ＣＸＣＲ６、及びＣＸＣＲ７）、ＣＣケモカイン受容体（ＣＣＲ１、ＣＣＲ２、ＣＣＲ３、ＣＣＲ４、ＣＣＲ５、ＣＣＲ６、ＣＣＲ７、ＣＣＲ８、ＣＣＲ９、ＣＣＲ１０、及びＣＣＲ１１）、ＣＸ３Ｃケモカイン受容体（例えば、ＣＸ３ＣＬ１に結合するＣＸ３ＣＲ１）、及びＸＣケモカイン受容体（例えば、ＸＣＲ１）。一部の実施形態では、ケモカイン受容体は、Ｇタンパク質連結膜貫通受容体、又は腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）受容体スーパーファミリー（限定されないが、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂを含む）のメンバーである。一部の実施形態では、操作された核酸は、ＣＸＣＬ８、ＣＸＣＬ９、及び／又はＣＸＣＬ１０（Ｔ細胞動員を促進する）、ＣＣＬ３及び／又はＣＸＣＬ５、ＣＣＬ２１（Ｔｈ１動員及び極性化）を産生するように構成される。

【０１２４】

一部の実施形態では、操作された核酸は、Ｎ－ホルミル化含有オリゴペプチド（限定されないが、ＦＰＲ２及びＦＰＲＬ１を含む）を検出するＧタンパク質共役受容体（ＧＰＣＲ）を産生するように構成されている。

【０１２５】

一部の実施形態では、操作された核酸は、インターロイキン（限定されないが、ＩＬ６Ｒを含む）を検出する受容体を産生するように構成されている。

【０１２６】

一部の実施形態では、操作された核酸は、他の細胞、組織、又は腫瘍から分泌された成長因子を検出する受容体（限定されないが、ＦＧＦＲ、ＰＤＧＦＲ、ＥＧＦＲを含み、並

びにＶＥＧＦファミリーの受容体、限定されないが、ＶＥＧＦ－Ｃ及びＶＥＧＦ－Ｄを含む）を産生するように構成されている。

【０１２７】

一部の実施形態では、ホーミング分子はインテグリンである。インテグリンは、細胞外マトリックス（ＥＣＭ）接着を促進する膜貫通型受容体である。インテグリンは、２つのサブユニット：α（アルファ）及びβ（ベータ）を有する必須のヘテロ二量体である。インテグリンのαサブユニットは、限定されないが、以下であり得る：ＩＴＧＡ１、ＩＴＧＡ２、ＩＴＧＡ３、ＩＴＧＡ４、ＩＴＧＡ５、ＩＴＧＡ６、ＩＧＴＡ７、ＩＴＧＡ８、ＩＴＧＡ９、ＩＧＴＡ１０、ＩＧＴＡ１１、ＩＴＧＡＤ、ＩＴＧＡＥ、ＩＴＧＡＬ、ＩＴＧＡＭ、ＩＴＧＡＶ、ＩＴＧＡ２Ｂ、ＩＴＧＡＸ。インテグリンのβサブユニットは、限定されないが、以下であり得る：ＩＴＧＢ１、ＩＴＧＢ２、ＩＴＧＢ３、ＩＴＧＢ４、ＩＴＧＢ５、ＩＴＧＢ６、ＩＴＧＢ７、及びＩＴＧＢ８。操作された核酸は、インテグリンα及びβサブユニットの任意の組み合わせを産生するように構成され得る。

【０１２８】

一部の実施形態では、ホーミング分子は、マトリックスメタロプロテイナーゼ（ＭＭＰ）である。ＭＭＰは、内皮細胞壁の基礎となる基底膜の成分を切断する酵素である。ＭＭＰの非限定的な例は、ＭＭＰ－２、ＭＭＰ－９、及びＭＭＰを含む。一部の実施形態では、操作された核酸は、ＭＭＰを阻害する分子（例えば、タンパク質）の阻害剤を産生するように構成される。例えば、操作された核酸は、膜１型ＭＭＰ（ＭＴ１－ＭＭＰ）の阻害剤（例えば、ＲＮＡｉ分子）又はＴＩＭＰメタロペプチダーゼ阻害剤１（ＴＩＭＰ－１）を発現するように構成され得る。

【０１２９】

一部の実施形態では、ホーミング分子は、例えば、標的組織の内皮上のセレクチンに結合するリガンド（例えば、造血細胞　Ｅ－／Ｌ－セレクチンリガンド（ＨＣＥＬＬ）、Ｄｙｋｓｔｒａｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｔｅｍ　Ｃｅｌｌｓ．２０１６　Ｏｃｔ；３４（１０）：２５０１－２５１１）である。

【０１３０】

用語「ホーミング分子」はまた、細胞のホーミングを改善／増強する分子の産生を調節する転写因子を包含する。

【０１３１】

一部の実施形態では、ホーミング分子は、抗体、例えば抗インテグリンアルファ４、ベータ７、又は抗ＭＡｄＣＡＭなどを含む。

【０１３２】

キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）

本開示の特定の態様は、本明細書に説明される抗原特異的抗原結合ドメイン（例えば、ＥＭＣＮ特異的、ＦＬＴ３特異的、及び／又はＣＤ３３特異的）のいずれか１つを有し、タンパク質、抗原由来抗原、又は抗原由来エピトープに特異的に結合する能力があるキメラ受容体に関する。

【０１３３】

一部の実施形態では、キメラ受容体は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）である。一般に、ＣＡＲは、抗原結合ドメイン及び抗原結合ドメインが誘導され得る抗体に対して異種性のペプチドなどの、抗原結合ドメインに対して異種性であるポリペプチド分子を含むキメラタンパク質である。抗原結合ドメインに対して異種性であるポリペプチド分子としては、膜貫通ドメイン、１つ以上の細胞内シグナル伝達ドメイン、ヒンジドメイン、スペーサー領域、１つ以上のペプチドリンカー、又はその組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１３４】

一部の実施形態では、ＣＡＲは、免疫エフェクター細胞に関心対象（例えば、ＥＭＣＮ、ＦＬＴ３、又はＣＤ３３）の特異性を移植又は付与する操作された受容体である。特定の実施形態では、ＣＡＲを使用して、Ｔ細胞などの免疫応答性細胞に抗体の特異性を移植

することができる。一部の実施形態では、本開示のＣＡＲは、１つ以上の細胞内シグナル伝達ドメインに融合された、膜貫通ドメインに融合された細胞外抗原結合ドメイン（例えば、ｓｃＦｖ）を含む。

【０１３５】

一部の実施形態では、キメラ抗原受容体は、活性化キメラ抗原受容体（ａＣＡＲ及び別段指定されない限り、一般的にＣＡＲとも称される）である。一部の実施形態では、キメラ抗原受容体のその同族リガンドとの結合は、免疫応答性細胞の活性化を誘導するのに十分である。一部の実施形態では、キメラ抗原受容体のその同族リガンドとの結合は、免疫応答性細胞の刺激を誘導するのに十分である。一部の実施形態では、免疫応答性細胞の活性化は、標的細胞の死滅をもたらす。一部の実施形態では、免疫応答性細胞の活性化は、免疫応答性細胞によるサイトカイン若しくはケモカイン発現及び／又は分泌をもたらす。一部の実施形態では、免疫応答性細胞の刺激は、免疫応答性細胞によるサイトカイン若しくはケモカインの発現及び／又は分泌をもたらす。一部の実施形態では、免疫応答性細胞の刺激は、免疫応答性細胞の分化を誘導する。一部の実施形態では、免疫応答性細胞の刺激は、免疫応答性細胞の増殖を誘導する。一部の実施形態では、免疫応答性細胞の活性化及び／又は刺激は、上記の応答の組み合わせであることができる。

【０１３６】

本明細書に説明されるキメラタンパク質などの結合分子中のＡＢＤの数は、結合分子の「結合価」を定義する。単一のＡＢＤを有する結合分子は、「一価」である。複数のＡＢＤを有する結合分子は、「多価」であると言われる。２つのＡＢＤを有する多価結合分子は、「二価」である。３つのＡＢＤを有する多価結合分子は、「三価」である。４つのＡＢＤを有する多価結合分子は、「四価」である。様々な多価の実施形態では、複数のＡＢＤの全ては、同じ認識特異性を有し、「単一特異性多価」結合分子と呼ぶことができる。他の多価の実施形態では、複数のＡＢＤのうちの少なくとも２つは、異なる認識特異性を有する。かかる結合分子は、多価であり、「多特異性」である。ＡＢＤが２つの認識特異性をまとめて有する多価の実施形態では、結合分子は、「二重特異性」である。ＡＢＤが３つの認識特異性をまとめて有する多価の実施形態では、結合分子は、「三重特異性」である。ＡＢＤが、同じ抗原に存在する異なるエピトープに対する複数の認識特異性をまとめて有する多価の実施形態では、結合分子は、「多重パラトープ」である。ＡＢＤが同じ抗原上の２つのエピトープをまとめて認識する多価の実施形態は、「二重パラトープ」である。

【０１３７】

様々な多価の実施形態では、多結合価の結合分子は、特定の標的に対する結合分子の結合活性を改善する。本明細書に説明される場合、「結合活性」は、２つ以上の分子、例えば、特定の標的に対する多価結合分子間の相互作用の全体的な強さを指し、結合活性は、複数のＡＢＤの親和性によって提供される相互作用の累積的な強さである。結合活性は、上記のとおり、親和性を決定するために使用されるものと同じ方法によって測定することができる。特定の実施形態では、特異的な標的に対する結合分子の結合活性は、相互作用が、特定の結合相互作用であり、２つの分子間の結合活性は、10^{-6}Ｍ、10^{-7}Ｍ、10^{-8}Ｍ、10^{-9}Ｍ、又は10^{-10}Ｍ未満のＫＤ値を有する。特定の実施形態では、特異的な標的に対する結合分子の結合活性は、相互作用が、特定の結合相互作用であるようなＫＤ値を有し、個々のＡＢＤの１つ以上の親和性は、それら自体のそれぞれの抗原又はエピトープへの特異的な結合と認識するＫＤ値を有さない。特定の実施形態では、結合活性は、個々の細胞に見られる別個の抗原などの、共有される特異的な標的又は複合体上の別個の抗原に対する複数のＡＢＤの親和性によってもたらされる相互作用の累積的な強さである。特定の実施形態では、結合活性は、共有される個々の抗原上の別個のエピトープに対する複数のＡＢＤの親和性によってもたらされる相互作用の累積的な強さである。

【０１３８】

一部の実施形態では、ａＣＡＲは、二価二重特異性ＣＡＲであり得る。一部の実施形態

では、ａＣＡＲは、活性化キメラ受容体の潜在的標的（例えば、複数の腫瘍標的を標的とするＯＲ論理ゲート）を増加させるためのＯＲ論理ゲートとして、本開示の細胞（例えば、免疫応答性細胞）上に発現される二価二重特異性ＣＡＲであってもよい。二価二重特異性ａＣＡＲは、ＦＬＴ３に特異的な抗原結合ドメイン及びＣＤ３３に特異的な抗原結合ドメインを含み得る。二価二重特異性ａＣＡＲは、ｉ）ＦＬＴ３に特異的な抗原結合ドメイン、（ｉｉ）ＣＤ３３に特異的な抗原結合ドメイン、（ｉｉｉ）免疫応答を刺激する１つ以上の細胞内シグナル伝達ドメイン、及び（ｉｖ）限定されるものではないが、シグナルペプチド、膜貫通ドメイン、ヒンジドメイン、スペーサー領域、１つ以上のペプチドリンカー、及びそれらの組み合わせを含む１つ以上のポリペプチドを含み得る。

【０１３９】

本開示のＣＡＲは、第１、第２、又は第３世代のＣＡＲであり得る。「第１世代」のＣＡＲは、一般的にＴ細胞受容体鎖に由来する、単一の細胞内シグナル伝達ドメインを含む。「第１世代」ＣＡＲは、概して、ＣＤ３－ゼータ（ＣＤ３ζ）鎖からの細胞内シグナル伝達ドメインを有し、これは、内因性ＴＣＲからのシグナルの主要な伝達因子である。「第１世代」のＣＡＲはデノボ抗原認識を与え、ＨＬＡを介した抗原提示とは無関係に、単一の融合分子内のＣＤ３ζ鎖シグナル伝達ドメインを介してＣＤ４$^{+}$及びＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の両方の活性化を引き起こす。「第２世代」ＣＡＲは、様々な共刺激分子（例えば、ＣＤ２８、４－１ＢＢ、ＩＣＯＳ、ＯＸ４０）のうちの１つからの第２の細胞内シグナル伝達ドメインをＣＡＲの細胞質尾部に追加して、Ｔ細胞に追加のシグナルを提供する。「第２世代」ＣＡＲは、共刺激（例えば、ＣＤ２８又は４－１ＢＢ）及び活性化（ＣＤ３ζ）の両方を提供する。前臨床試験において、「第２世代」のＣＡＲがＴ細胞などの免疫応答性細胞の抗腫瘍活性を高めることができることが示されている。「第３世代」ＣＡＲは、複数の細胞内共刺激シグナル伝達ドメイン（例えば、ＣＤ２８及び４－１ＢＢ）及び細胞内活性化シグナル伝達ドメイン（ＣＤ３ζ）を有する。

【０１４０】

一部の実施形態では、キメラ抗原受容体は、キメラ阻害性受容体（ｉＣＡＲ）である。一部の実施形態では、１つ以上のキメラ阻害性受容体は、脳、神経組織、内分泌、骨、骨髄、免疫系、内皮組織、筋肉、肺、肝臓、胆嚢、膵臓、消化管、腎臓、膀胱、雄性生殖器、雌性生殖器、脂肪、軟組織、及び皮膚からなる群から選択される組織に由来する非腫瘍細胞上で発現される抗原と結合する。

【０１４１】

一部の実施形態では、キメラ阻害性受容体（例えば、ＥＭＣＮ特異的キメラ阻害性受容体）は、例えば、１つ以上の活性化キメラ受容体の１つ以上の活性を制御、調節、又はそれ以外の場合阻害するためのＮＯＴ論理ゲートとして、本開示の細胞（例えば、免疫応答性細胞）上に発現される１つ以上の活性化キメラ受容体（例えば、ＦＬＴ３及び／又はＣＤ３３　ａＣＡＲなどの、活性化キメラＴＣＲ又はＣＡＲ）とともに使用され得る。例えば、健常細胞が、腫瘍標的化キメラ受容体によって認識される抗原、及び阻害性キメラ受容体によって認識される抗原の両方を発現する場合、腫瘍抗原を発現する免疫応答性細胞は、健常細胞と結合し得る。このような場合、阻害性キメラ抗原はまた、健常細胞上でその同族リガンドと結合し、阻害性キメラ受容体の阻害機能は、腫瘍標的化キメラ受容体を介して（「ＮＯＴ論理ゲーティング」）免疫応答性細胞の活性化を減少、低減、防止、又は阻害する。一部の実施形態では、本開示の阻害性キメラ受容体は、本開示の細胞（例えば、免疫応答性細胞）の１つ以上の活性を阻害し得る。一部の実施形態では、免疫応答性細胞は、１つ以上の腫瘍標的化キメラ受容体、及び腫瘍上で発現されないか、一般的に発現するとみなされない抗原（例えば、ＥＭＣＮ）を標的とする１つ以上の阻害性キメラ受容体を含み得る。同じ免疫応答性細胞における腫瘍標的化キメラ受容体及び阻害性キメラ受容体の組み合わせを使用して、標的上の腫瘍外毒性を減少させることができる。

【０１４２】

一部の実施形態では、本開示のＣＡＲの細胞外抗原結合ドメインは、約２×１０$^{-7}$Ｍ以下、約１×１０$^{-7}$Ｍ以下、約９×１０$^{-8}$Ｍ以下、約１×１０$^{-8}$Ｍ以下、約９×１

０－９Ｍ以下、約５×１０－９Ｍ以下、約４×１０－９Ｍ以下、約３×１０－９Ｍ以下、約２×１０－９Ｍ以下、又は約１×１０－９Ｍ以下の解離定数（K_d）で１つ以上の抗原（例えば、ＥＭＣＮ、ＦＬＴ３、又はＣＤ３３）に結合する。一部の実施形態では、K_dは、約２×１０－７Ｍ～約１×１０－９Ｍの範囲である。

【０１４３】

本開示のＣＡＲの細胞外抗原結合ドメインの結合は、例えば、酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）、放射免疫アッセイ（ＲＩＡ）、ＦＡＣＳ分析、バイオアッセイ（例えば、成長阻害）、バイオレイヤー干渉法（例えば、Ｏｃｔｅｔ／ＦＯＲＴＥＢＩＯ（登録商標））、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）テクノロジー（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標））、又はウエスタンブロットアッセイによって決定することができる。これらのアッセイの各々は、概して、関心対象の複合体と特異的な標識試薬（例えば、抗体又はｓｃＦｖ）を用いることによって、特定の関心対象のタンパク質－抗体複合体の存在を検出する。例えば、ｓｃＦｖは、放射性標識され、ＲＩＡアッセイで使用され得る。放射性同位体は、γカウンタ若しくはシンチレーションカウンタの使用などの手段によって、又はオートラジオグラフィによって検出することができる。特定の実施形態では、ＣＡＲの細胞外抗原結合ドメインは、蛍光マーカーで標識される。蛍光マーカーの非限定的な例には、緑色蛍光タンパク質（ＧＦＰ）、青色蛍光タンパク質（例えば、ＥＢＦＰ、ＥＢＦＰ２、Ａｚｕｒｉｔｅ、及びｍＫａｌａｍａｌ）、シアン蛍光タンパク質（例えば、ＥＣＦＰ、Ｃｅｒｕｌｅａｎ、及びＣｙＰｅｔ）、及び黄色蛍光タンパク質（例えば、ＹＦＰ、Ｃｉｔｒｉｎｅ、Ｖｅｎｕｓ、及びＹＰｅｔ）が含まれる。特定の実施形態では、ＣＡＲの細胞外抗原結合ドメインは、細胞外抗原結合ドメインに特異的な二次抗体で標識され、二次抗体は、（例えば、放射性又は蛍光マーカーで）標識される。

【０１４４】

一部の実施形態では、本開示のＣＡＲは、ＥＭＣＮ、ＦＬＴ３、又はＣＤ３３に結合する細胞外抗原結合ドメインを含む。一部の実施形態では、本開示のＣＡＲは、ＥＭＣＮタンパク質、ＥＭＣＮ由来抗原、又はＥＭＣＮ由来エピトープに結合する細胞外抗原結合ドメインを含む。一部の実施形態では、本開示のＣＡＲは、ＦＬＴ３タンパク質、ＦＬＴ３由来抗原、又はＦＬＴ３由来エピトープに結合する細胞外抗原結合ドメインを含む。一部の実施形態では。一部の実施形態では、本開示のＣＡＲは、ＣＤ３３タンパク質、ＣＤ３３由来抗原、又はＣＤ３３由来エピトープに結合する細胞外抗原結合ドメインを含む。本開示のＣＡＲは、細胞外抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、及び１つ以上の細胞内シグナル伝達ドメインを含む。一部の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、ｓｃＦｖを含む。一部の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、架橋され得るＦａｂ断片を含む。特定の実施形態では、細胞外結合ドメインは、$F(ab)_2$断片である。

【０１４５】

細胞外抗原結合ドメイン

本開示の抗原結合ドメインは、単一ドメイン抗体（ｓｄＡｂ）、例えば、重鎖可変ドメイン（ＶＨ）、軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）、及びラクダ由来ナノボディの可変ドメイン（ＶＨＨ）を含むが、これらに限定されない、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、組換え抗体、二重特異性抗体、複合化抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、及びその機能的断片、並びに組換えフィブロネクチンドメイン、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）、親和性を向上させた組換えＴＣＲ、又はその断片、例えば、一本鎖ＴＣＲなどの、抗原結合ドメインとして機能することが当技術分野で公知の代替骨格と結合する任意のドメインを含むことができる。いくつかの事例では、抗原結合ドメインは、ＣＡＲが最終的に使用される同じ種に由来することが有益である。

【０１４６】

一部の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、抗体を含む。特定の実施形態では、抗体は、ヒト抗体である。特定の実施形態では、抗体は、キメラ抗体である。一部の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、抗体の抗原結合断片を含む。

【０１４７】

一部の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、Ｆ（ａｂ）断片を含む。特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、Ｆ（ａｂ’）断片を含む。

【０１４８】

一部の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、ｓｃＦｖを含む。一部の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、２つの一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ）を含む。一部の実施形態では、２つのｓｃＦｖの各々が、同じ抗原上の別個のエピトープと結合する。一部の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、第１のｓｃＦｖ及び第２のｓｃＦｖを含む。一部の実施形態では、第１のｓｃＦｖ及び第２のｓｃＦｖは、同じ抗原上の別個のエピトープと結合する。特定の実施形態では、ｓｃＦｖは、哺乳類ｓｃＦｖである。特定の実施形態では、ｓｃＦｖは、キメラｓｃＦｖである。特定の実施形態では、ｓｃＦｖは、重鎖可変ドメイン（ＶＨ）及び軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）を含む。

【０１４９】

特定の実施形態では、ＶＨ及びＶＬは、ペプチドリンカーによって分離される。特定の実施形態では、ペプチドリンカーは、表６に示されるアミノ酸配列のいずれかを含む。

【０１５０】

特定の実施形態では、ｓｃＦｖは、構造ＶＨ－Ｌ－ＶＬ又はＶＬ－Ｌ－ＶＨを含み、ＶＨは重鎖可変ドメインであり、Ｌはペプチドリンカーであり、ＶＬは軽鎖可変ドメインである。一部の実施形態では、１つ以上のｓｃＦｖの各々が、構造ＶＨ－Ｌ－ＶＬ又はＶＬ－Ｌ－ＶＨを含み、ＶＨが、重鎖可変ドメインであり、Ｌが、ペプチドリンカーであり、ＶＬが、軽鎖可変ドメインである。２つ以上のｓｃＦｖが互いに連結されている場合、各ｓｃＦｖは、ペプチドが連結された次のｓｃＦｖに連結することができる。一部の実施形態では、１つ以上のｓｃＦｖのそれぞれは、ペプチドリンカーによって分離されている。

【０１５１】

一部の実施形態では、ペプチドリンカーは、アミノ酸配列ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ（配列番号２４４）を含む。一部の実施形態では、ｉＣＡＲの抗原結合ドメイン間のペプチドリンカーは、アミノ酸配列ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ（配列番号２４４）を含む。一部の実施形態では、ペプチドリンカーが、配列ＧＧＡＧＧＣＧＧＡＧＧＡＴＣＴＧＧＴＧＧＣＧＧＡＧＧＡＡＧＴＧＧＣＧＧＡＧＧＣＧＧＴＴＣＴ（配列番号２５３）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる。一部の実施形態では、ペプチドリンカーをコードする核酸は、ＧＧＡＧＧＣＧＧＡＧＧＡＴＣＴＧＧＴＧＧＣＧＧＡＧＧＡＡＧＴＧＧＣＧＧＡＧＧＣＧＧＴＴＣＴ（配列番号２５３）と少なくとも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％、又は少なくとも９９％同一である配列を含む。

【０１５２】

一部の実施形態では、ペプチドリンカーは、アミノ酸配列ＧＧＧＧＳ（配列番号２４２）を含む。一部の実施形態では、ａＣＡＲの抗原結合ドメイン間のペプチドリンカーは、アミノ酸配列ＧＧＧＧＳ（配列番号２４２）を含む。一部の実施形態では、ペプチドリンカーが、配列ＧＧＣＧＧＣＧＧＴＧＧＣＴＣＴ（配列番号２５４）又はＧＧＴＧＧＣＧＧＣＧＧＡＴＣＣ（配列番号２５５）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる。一部の実施形態では、ペプチドリンカーをコードする核酸は、ＧＧＣＧＧＣＧＧＴＧＧＣＴＣＴ（配列番号２５４）又はＧＧＴＧＧＣＧＧＣＧＧＡＴＣＣ（配列番号２５５）と少なくとも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％、又は少なくとも９９％同一である配列を含む。

【０１５３】

一部の実施形態では、ペプチドリンカーは、アミノ酸配列ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ（配列番号２４３）を含む。一部の実施形態では、ａＣＡＲの抗原結合ドメイン間のペプチドリンカーは、アミノ酸配列ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ（配列番号２４３）を含む。一部の実施形態では、ペプチドリンカーが、配列ＧＧＡＧＧＣＧＧＡＧＧＡＴＣＴＧＧＴＧＧＴＧＧＴ

ＧＧＡＴＣＴ（配列番号２５６）、ＧＧＴＧＧＣＧＧＡＧＧＡＡＧＴＧＧＣＧＧＣＧＧＡＧＧＣＴＣＴ（配列番号２５７）、又はＧＧＣＧＧＴＧＧＣＧＧＡＴＣＴＧＧＣＧＧＡＧＧＴＧＧＣＡＧＴ（配列番号２５８）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる。一部の実施形態では、ペプチドリンカーをコードする核酸は、ＧＧＡＧＧＣＧＧＡＧＧＡＴＣＴＧＧＴＧＧＴＧＧＴＧＧＡＴＣＴ（配列番号２５６）、ＧＧＴＧＧＣＧＧＡＧＧＡＡＧＴＧＧＣＧＧＣＧＧＡＧＧＣＴＣＴ（配列番号２５７）、又はＧＧＣＧＧＴＧＧＣＧＧＡＴＣＴＧＧＣＧＧＡＧＧＴＧＧＣＡＧＴ（配列番号２５８）と少なくとも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％、又は少なくとも９９％同一である配列を含む。

【０１５４】

一部の実施形態では、ペプチドリンカーは、アミノ酸配列ＧＳＴＳＧＳＧＫＰＧＳＧＥＧＳＴＫＧ（配列番号２４７）を含む。一部の実施形態では、ａＣＡＲの抗原結合ドメイン間のペプチドリンカーは、アミノ酸配列ＧＳＴＳＧＳＧＫＰＧＳＧＥＧＳＴＫＧ（配列番号２４７）を含む。一部の実施形態では、ペプチドリンカーが、配列ＧＧＣＴＣＴＡＣＡＴＣＴＧＧＣＴＣＴＧＧＣＡＡＡＣＣＴＧＧＡＡＧＣＧＧＣＧＡＧＧＧＡＴＣＴＡＣＣＡＡＧＧＧＣ（配列番号２４９）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる。一部の実施形態では、ペプチドリンカーをコードする核酸は、ＧＧＣＴＣＴＡＣＡＴＣＴＧＧＣＴＣＴＧＧＣＡＡＡＣＣＴＧＧＡＡＧＣＧＧＣＧＡＧＧＧＡＴＣＴＡＣＣＡＡＧＧＧＣ（配列番号２４９）と少なくとも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％、又は少なくとも９９％同一である配列を含む。

【０１５５】

（表６）ペプチドリンカー

リンカー	アミノ酸配列	配列番号
GS-リンカー	SGGGGSGGGGSG	230
GS-リンカー	GGGSGGGGSGGGSLQ	231
$(G_2S)_1$ scFv リンカー	GGS	232
$(G_2S)_2$ scFv リンカー	GGSGGS	233
$(G_2S)_3$ scFv リンカー	GGSGGSGGS	234
$(G_2S)_4$ scFv リンカー	GGSGGSGGSGGS	235
$(G_2S)_5$ scFv リンカー	GGSGGSGGSGGSGGS	236
$(G_3S)_1$ scFv リンカー	GGGS	237
$(G_3S)_2$ scFv リンカー	GGGSGGGS	238
$(G_3S)_3$ scFv リンカー	GGGSGGGSGGGS	239
$(G_3S)_4$ scFv リンカー	GGGSGGGSGGGSGGGS	240
$(G_3S)_5$ scFv リンカー	GGGSGGGSGGGSGGGSGGGS	241
$(G_4S)_1$ リンカー	GGGGS	242
$(G_4S)_2$ リンカー	GGGGSGGGGS	243
$(G_4S)_3$ リンカー	GGGGSGGGGSGGGGS	244
$(G_4S)_4$ リンカー	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	245
$(G_4S)_5$ リンカー	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	246
Whitlow リンカー [「ループ6」リンカー]	GSTSGSGKPGSGEGSTKG	247
scFv リンカー 2	EAAAKEAAAKEAAAKEAAAK	248

【０１５６】

一部の実施形態では、免疫エフェクター細胞は、第１のキメラ受容体及び第２のキメラ受容体を含む。第１のキメラ受容体の抗原結合ドメイン及び第２のキメラ受容体の抗原結合ドメインは、本明細書に説明されるか、又は当該技術分野において既知の適切な抗原結合ドメインであり得る。例えば、第１又は第２の抗原結合ドメインは、１つ以上の抗体、抗体の抗原結合断片、Ｆ（ａｂ）断片、Ｆ（ａｂ’）断片、一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ）、又は単一ドメイン抗体（ｓｄＡｂ）であり得る。一部の実施形態では、第１のキメラ受容体及び／又は第２のキメラ受容体の抗原結合ドメインは、２つの一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ）を含む。一部の実施形態では、２つのｓｃＦｖの各々が、同じ抗原上の別個のエピトープと結合する。一部の実施形態では、第１のキメラ受容体の抗原結合ドメインは、ＥＭＣＮに特異的であることができ、キメラ受容体は、がん抗原（例えば、ＡＭＬ細胞などの、骨髄細胞で発現した抗原）などの、第２の別個の抗原に特異的であることができる。

【０１５７】

一部の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、単一ドメイン抗体（ｓｄＡｂ）を含む。特定の実施形態では、ｓｄＡｂは、ヒト化ｓｄＡｂである。特定の実施形態では、ｓｄＡｂは、キメラｓｄＡｂである。

【０１５８】

一部の実施形態では、本開示のＣＡＲは、２つ以上の抗原結合ドメイン、３つ以上の抗原結合ドメイン、４つ以上の抗原結合ドメイン、５つ以上の抗原結合ドメイン、６つ以上の抗原結合ドメイン、７つ以上の抗原結合ドメイン、８つ以上の抗原結合ドメイン、９つ以上の抗原結合ドメイン、又は１０個以上の抗原結合ドメインを含み得る。一部の実施形態では、２つ以上の抗原結合ドメインの各々は、同じ抗原と結合する。一部の実施形態で

は、２つ以上の抗原結合ドメインの各々は、同じ抗原の異なるエピトープと結合する。一部の実施形態では、２つ以上の抗原結合ドメインの各々は、異なる抗原と結合する。

【０１５９】

一部の実施形態では、ＣＡＲは、２つの抗原結合ドメインを含む。一部の実施形態では、２つの抗原結合ドメインは、可動性リンカーを介して互いに結合される。一部の実施形態では、２つの抗原結合ドメインの各々は独立して、抗体、抗体の抗原結合断片、ｓｃＦｖ、ｓｄＡｂ、組換えフィブロネクチンドメイン、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）、親和性を向上させた組換えＴＣＲ、及び単鎖ＴＣＲから選択され得る。一部の実施形態では、２つの抗原結合ドメインを含むＣＡＲは、二重特異性ＣＡＲ又はタンデムＣＡＲ（ｔａｎＣＡＲ）である。

【０１６０】

特定の実施形態では、二重特異性ＣＡＲ又はｔａｎＣＡＲは、二重特異性抗体又は抗体断片（例えば、ｓｃＦｖ）を含む抗原結合ドメインを含む。一部の実施形態では、二重特異性抗体分子の各抗体又は抗体断片（例えば、ｓｃＦｖ）内で、ＶＨは、ＶＬの上流又は下流であり得る。一部の実施形態では、上流抗体又は抗体断片（例えば、ｓｃＦｖ）は、そのＶＬ（$ＶＬ_1$）の上流にそのＶＨ（$ＶＨ_1$）と配置され、下流抗体又は抗体断片（例えば、ｓｃＦｖ）は、そのＶＨ（$ＶＨ_2$）の上流にそのＶＬ（$ＶＬ_2$）と配置され、その結果、全体的な二重特異性抗体分子は、配置$ＶＨ_1－ＶＬ_1－ＶＬ_2－ＶＨ_2$を有する。他の実施形態では、上流抗体又は抗体断片（例えば、ｓｃＦｖ）は、そのＶＨ（$ＶＨ_1$）の上流にそのＶＬ（$ＶＬ_1$）と配置され、下流抗体又は抗体断片（例えば、ｓｃＦｖ）は、そのＶＬ（$ＶＬ_2$）の上流にそのＶＨ（$ＶＨ_2$）と配置され、全体的な二重特異性抗体分子は、配置$ＶＬ_1$　$ＶＨ_1－ＶＨ_2－ＶＬ_2$を有する。一部の実施形態では、リンカーは、２つの抗体又は抗体断片（例えば、ｓｃＦｖ）の間に、例えば、構築物が$ＶＨ_1－ＶＬ_1－ＶＬ_2－ＶＨ_2$として配置される場合は$ＶＬ_1$と$ＶＬ_2$との間に、又は構築物が$ＶＬ_1－ＶＨ_1－ＶＨ_2－ＶＬ_2$として配置される場合は$ＶＨ_1$と$ＶＨ_2$との間に配置される。リンカーは、本明細書に説明されるリンカー、例えば、$（Ｇｌｙ_4－Ｓｅｒ）_n$リンカーであり得、ｎは、１、２、３、４、５、又は６である。一般に、２つのｓｃＦｖ間のリンカーは、２つのｓｃＦｖのドメイン間の誤対合を回避するのに十分な長さでなければならない。一部の実施形態では、リンカーは、第１のｓｃＦｖのＶＬとＶＨとの間に配置される。一部の実施形態では、リンカーは、第２のｓｃＦｖのＶＬとＶＨとの間に配置される。複数のリンカーを有する構築物では、任意の２つ以上のリンカーは、同じであっても異なっていてもよい。したがって、一部の実施形態では、二重特異性ＣＡＲ又はｔａｎＣＡＲは、ＶＬ、ＶＨを含み、本明細書に説明される配置で１つ以上のリンカーを更に含み得る。

【０１６１】

例示的な非限定的な例では、ＣＤ３３／ＦＬＴ３二重特異性二価ａＣＡＲは、以下の順番でコードされる抗原結合ドメインを有し得る。（ＦＬＴ３－ＶＨ）－Ｌ１－（ＣＤ３３－ＶＨ）－Ｌ２－（ＣＤ３３－ＶＬ）－Ｌ３－（ＦＬＴ３－ＶＬ）、式中、Ｌ１、Ｌ２、及びＬ３が、それぞれ、第１のペプチドリンカー、第２のペプチドリンカー、及び第３のペプチドリンカーである。Ｌ１、Ｌ２、及びＬ３は、同じペプチドリンカーであり得る。Ｌ１、Ｌ２、及びＬ３は、同じポリヌクレオチド配列によってコードされる同じペプチドリンカーであり得る。Ｌ１、Ｌ２、及びＬ３は、異なるポリヌクレオチド配列によってコードされる同じペプチドリンカーであり得る。Ｌ１及びＬ３は、同じペプチドリンカーであってもよく、Ｌ２は、異なるペプチドリンカーであってもよい。Ｌ１及びＬ３は、同じポリヌクレオチド配列によってコードされる同じペプチドリンカーであり得る。Ｌ１及びＬ３は、異なるポリヌクレオチド配列によってコードされる同じペプチドリンカーであり得る。Ｌ１、Ｌ２、及びＬ３は、各々、異なるペプチドリンカーであり得る。

【０１６２】

ＣＡＲ膜貫通ドメイン

一部の実施形態では、本開示のＣＡＲ（例えば、本明細書に説明されるＥＭＣＮ特異的

、ＦＬＴ３特異的、及び／又はＣＤ３３特異的ＣＡＲ）の膜貫通ドメインは、細胞膜の少なくとも一部にまたがる疎水性アルファヘリックスを含む。異なる膜貫通ドメインが異なる受容体の安定性をもたらし得ることが示されている。抗原認識後、受容体はクラスター化し、シグナルが細胞に伝達される。一部の実施形態では、本開示のＣＡＲの膜貫通ドメインは、ＣＤ８ポリペプチド、ＣＤ２８ポリペプチド、ＣＤ３－ゼータポリペプチド、ＣＤ４ポリペプチド、４－１ＢＢポリペプチド、ＯＸ４０ポリペプチド、ＩＣＯＳポリペプチド、ＣＴＬＡ－４ポリペプチド、ＰＤ－１ポリペプチド、ＬＡＧ－３ポリペプチド、２Ｂ４ポリペプチド、ＢＴＬＡポリペプチド、ＬＩＲ－１（ＬＩＬＲＢ１）ポリペプチドの膜貫通ドメインを含み得るか、又は合成ペプチド、若しくはその任意の組み合わせであり得る。

【０１６３】

一部の実施形態では、膜貫通ドメインは、ＣＤ８ポリペプチド由来のものである。任意の好適なＣＤ８ポリペプチドが使用され得る。例示的なＣＤ８ポリペプチドとしては、これらに限定されるものではないが、ＮＣＢＩ参照番号ＮＰ＿００１１３９３４５及びＡＡＡ９２５３３．１が含まれる。一部の実施形態では、膜貫通ドメインは、ＣＤ２８ポリペプチド由来のものである。任意の好適なＣＤ２８ポリペプチドが使用され得る。例示的なＣＤ２８ポリペプチドとしては、これらに限定されるものではないが、ＮＣＢＩ参照番号ＮＰ＿００６１３０．１及びＮＰ＿０３１６６８．３が含まれる。一部の実施形態では、膜貫通ドメインは、ＣＤ３－ゼータポリペプチド由来のものである。任意の好適なＣＤ３－ゼータポリペプチドが使用され得る。例示的なＣＤ３－ゼータポリペプチドとしては、これらに限定されるものではないが、ＮＣＢＩ参照番号ＮＰ＿９３２１７０．１及びＮＰ＿００１１０６８６２．１が含まれる。一部の実施形態では、膜貫通ドメインは、ＣＤ４ポリペプチド由来のものである。任意の好適なＣＤ４ポリペプチドが使用され得る。例示的ＣＤ４ポリペプチドとしては、これらに限定されるものではないが、ＮＣＢＩ参照番号ＮＰ＿０００６０７．１及びＮＰ＿０３８５１６．１が含まれる。一部の実施形態では、膜貫通ドメインは、４－１ＢＢポリペプチド由来のものである。任意の好適な４－１ＢＢポリペプチドを使用することができる。例示的な４－１ＢＢポリペプチドとしては、これらに限定されるものではないが、ＮＣＢＩ参照番号ＮＰ＿００１５５２．２及びＮＰ＿００１０７０９７７．１が含まれる。一部の実施形態では、膜貫通ドメインは、ＯＸ４０ポリペプチドに由来する。任意の好適なＯＸ４０ポリペプチドが使用され得る。例示的なＯＸ４０ポリペプチドとしては、これらに限定されるものではないが、ＮＣＢＩ参照番号ＮＰ＿００３３１８．１及びＮＰ＿０３５７８９．１が含まれる。一部の実施形態では、膜貫通ドメインは、ＩＣＯＳポリペプチドに由来する。任意の好適なＩＣＯＳポリペプチドが使用され得る。例示的なＩＣＯＳポリペプチドとしては、これらに限定されるものではないが、ＮＣＢＩ参照番号ＮＰ＿０３６２２４及びＮＰ＿０５９５０８が含まれる。一部の実施形態では、膜貫通ドメインは、ＣＴＬＡ－４ポリペプチドに由来する。任意の好適なＣＴＬＡ－４ポリペプチドが使用され得る。例示的なＣＴＬＡ－４ポリペプチドとしては、これらに限定されるものではないが、ＮＣＢＩ参照番号ＮＰ＿００５２０５．２及びＮＰ＿０３３９７３．２が含まれる。一部の実施形態では、膜貫通ドメインは、ＰＤ－１ポリペプチドに由来する。任意の好適なＰＤ－１ポリペプチドが使用され得る。例示的なＰＤ－１ポリペプチドとしては、これらに限定されるものではないが、ＮＣＢＩ参照番号ＮＰ＿００５００９及びＮＰ＿０３２８２４が含まれる。一部の実施形態では、膜貫通ドメインは、ＬＡＧ－３ポリペプチド由来のものである。任意の好適なＬＡＧ－３ポリペプチドが使用され得る。例示的なＬＡＧ－３ポリペプチドとしては、これらに限定されるものではないが、ＮＣＢＩ参照番号ＮＰ＿００２２７７．４及びＮＰ＿０３２５０５．１が含まれる。一部の実施形態では、膜貫通ドメインは、２Ｂ４ポリペプチド由来のものである。任意の好適な２Ｂ４ポリペプチドが使用され得る。例示的な２Ｂ４ポリペプチドとしては、これらに限定されるものではないが、ＮＣＢＩ参照番号ＮＰ＿０５７４６６．１及びＮＰ＿０６１１９９．２が含まれる。一部の実施形態では、膜貫通ドメインは、ＢＴＬＡポリペプチドに由来する。任意の好適なＢＴＬＡポリペプチドが使用され得る。例示的

なＢＴＬＡポリペプチドとしては、これらに限定されるものではないが、ＮＣＢＩ参照番号ＮＰ＿８６１４４５．４及びＮＰ＿００１０３２８０８．２が含まれる。任意の好適なＬＩＲ－１（ＬＩＬＲＢ１）ポリペプチドが使用され得る。例示的なＬＩＲ－１（ＬＩＬＲＢ１）ポリペプチドとしては、これらに限定されるものではないが、ＮＣＢＩ参照番号ＮＰ＿００１０７５１０６．２及びＮＰ＿００１０７５１０７．２が含まれる。

【０１６４】

一部の実施形態では、膜貫通ドメインは、ＮＣＢＩ参照番号ＮＰ＿００１１３９３４５、ＡＡＡ９２５３３．１、ＮＰ＿００６１３０．１、ＮＰ＿０３１６６８．３、ＮＰ＿９３２１７０．１、ＮＰ＿００１１０６８６２．１、ＮＰ＿０００６０７．１、ＮＰ＿０３８５１６．１、ＮＰ＿００１５５２．２、ＮＰ＿００１０７０９７７．１、ＮＰ＿００３３１８．１、ＮＰ＿０３５７８９．１、ＮＰ＿０３６２２４、ＮＰ＿０５９５０８、ＮＰ＿００５２０５．２、ＮＰ＿０３３９７３．２、ＮＰ＿００５００９、ＮＰ＿０３２８２４、ＮＰ＿００２２７７．４、ＮＰ＿０３２５０５．１、ＮＰ＿０５７４６６．１、ＮＰ＿０６１１９９．２、ＮＰ＿８６１４４５．４、若しくはＮＰ＿００１０３２８０８．２の配列と少なくとも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％、又は１００％相同であるアミノ酸配列、又はその断片を含むポリペプチドを含む。一部の実施形態では、相同性は、ＢＬＡＳＴ又はＦＡＳＴＡなどの標準的なソフトウェアを使用して決定することができる。一部の実施形態では、ポリペプチドは、１つの保存的アミノ酸置換、最大２つの保存的アミノ酸置換、又は最大３つの保存的アミノ酸置換を含み得る。一部の実施形態では、ポリペプチドは、少なくとも２０、少なくとも３０、少なくとも４０、少なくとも５０、少なくとも６０、少なくとも７０、少なくとも８０、少なくとも９０、少なくとも１００、少なくとも１１０、少なくとも１２０、少なくとも１３０、少なくとも１４０、少なくとも１５０、少なくとも１６０、少なくとも１７０、少なくとも１８０、少なくとも１９０、少なくとも２００、少なくとも２１０、少なくとも２２０、少なくとも２３０、又は少なくとも２４０アミノ酸長であるＮＣＢＩ参照番号ＮＰ＿００１１３９３４５、ＡＡＡ９２５３３．１、ＮＰ＿００６１３０．１、ＮＰ＿０３１６６８．３、ＮＰ＿９３２１７０．１、ＮＰ＿００１１０６８６２．１、ＮＰ＿０００６０７．１、ＮＰ＿０３８５１６．１、ＮＰ＿００１５５２．２、ＮＰ＿００１０７０９７７．１、ＮＰ＿００３３１８．１、ＮＰ＿０３５７８９．１、ＮＰ＿０３６２２４、ＮＰ＿０５９５０８、ＮＰ＿００５２０５．２、ＮＰ＿０３３９７３．２、ＮＰ＿００５００９、ＮＰ＿０３２８２４、ＮＰ＿００２２７７．４、ＮＰ＿０３２５０５．１、ＮＰ＿０５７４６６．１、ＮＰ＿０６１１９９．２、ＮＰ＿８６１４４５．４、又はＮＰ＿００１０３２８０８．２の連続する部分であるアミノ酸配列を有することができる。

【０１６５】

膜貫通ドメインが由来し得る好適なポリペプチドの更なる例には、Ｔ細胞受容体、ＣＤ２７、ＣＤ３イプシロン、ＣＤ４５、ＣＤ５、ＣＤ９、ＣＤ１６、ＣＤ２２、ＣＤ３３、ＣＤ３７、ＣＤ６４、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ１３４、ＣＤ１３７、ＣＤ１５４、ＫＩＲＤＳ２、ＣＤ２、ＣＤ２７、ＬＦＡ－１（ＣＤ１１ａ、ＣＤ１８）、ＧＩＴＲ、ＣＤ４０、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ（ＬＩＧＨＴＲ）、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０（ＫＬＲＦ１）、ＮＫｐ４４、ＮＫｐ３０、ＮＫｐ４６、ＣＤ１６０、ＣＤ１９、ＩＬ２Ｒベータ、ＩＬ２Ｒガンマ、ＩＬ７Ｒα、ＩＴＧＡ１、ＶＬＡ１、ＣＤ４９ａ、ＩＴＧＡ４、ＩＡ４、ＣＤ４９Ｄ、ＩＴＧＡ６、ＶＬＡ－６、ＣＤ４９ｆ、ＩＴＧＡＤ、ＣＤ１１ｄ、ＩＴＧＡＥ、ＣＤ１０３、ＩＴＧＡＬ、ＣＤ１１ａ、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＡＭ、ＣＤ１１ｂ、ＩＴＧＡＸ、ＣＤ１１ｃ、ＩＴＧＢ１、ＣＤ２９、ＩＴＧＢ２、ＣＤ１８、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＢ７、ＴＮＦＲ２、ＤＮＡＭ１（ＣＤ２２６）、ＳＬＡＭＦ４（ＣＤ２４４、２Ｂ４）、ＣＤ８４、ＣＤ９６（Ｔａｃｔｉｌｅ）、ＣＥＡＣＡＭ１、ＣＲＴＡＭ、Ｌｙ９（ＣＤ２２９）、ＣＤ１６０（ＢＹ５５）、ＰＳＧＬ１、ＣＤ１００（ＳＥＭＡ４Ｄ）、ＳＬＡＭＦ６（ＮＴＢ－Ａ、Ｌｙ１０８）、ＳＬＡＭ（ＳＬＡＭＦ１、ＣＤ１５０、ＩＰＯ－３）

、ＢＬＡＭＥ（ＳＬＡＭＦ８）、ＳＥＬＰＬＧ（ＣＤ１６２）、ＬＴＢＲ、ＰＡＧ／Ｃｂｐ、ＮＫＧ２Ｄ、及びＮＧ２Ｃのアルファ、ベータ、又はゼータ鎖の膜貫通領域が含まれるが、これらに限定されない。

【０１６６】

一部の実施形態では、膜貫通ドメインは、配列ＩＹＩＷＡＰＬＡＧＴＣＧＶＬＬＬＳＬＶＩＴ（配列番号２０５）を含む。一部の実施形態では、膜貫通ドメインは、配列ＩＹＩＷＡＰＬＡＧＴＣＧＶＬＬＬＳＬＶＩＴＬＹＣＮＨＲ（配列番号２０６）を含む。一部の実施形態では、膜貫通ドメインは、配列ＩＹＩＷＡＰＬＡＧＴＣＧＶＬＬＬＳＬＶＩＴＬＹＣＮＨＲＮ（配列番号２０７）を含む。

【０１６７】

一部の実施形態では、ｉＣＡＲ膜貫通ドメインは、ＬＩＲ１膜貫通ドメインを含む。一部の実施形態では、ｉＣＡＲ膜貫通ドメインは、配列ＶＩＧＩＬＶＡＶＩＬＬＬＬＬＬＬＬＬＦＬＩ（配列番号２５９）を有するＬＩＲ１膜貫通ドメインを含む。一部の実施形態では、ｉＣＡＲ膜貫通ドメインは、配列ＧＴＧＡＴＣＧＧＣＡＴＴＣＴＧＧＴＣＧＣＣＧＴＧＡＴＣＣＴＧＣＴＣＣＴＧＴＴＧＣＴＣＣＴＧＣＴＧＣＴＴＣＴＧＴＴＣＣＴＧＡＴＣ（配列番号２６０）を有するポリヌクレオチド配列によってコードされるＬＩＲ１膜貫通ドメインを含む。一部の実施形態では、ｉＣＡＲ膜貫通ドメインは、ＧＴＧＡＴＣＧＧＣＡＴＴＣＴＧＧＴＣＧＣＣＧＴＧＡＴＣＣＴＧＣＴＣＣＴＧＴＴＧＣＴＣＣＴＧＣＴＧＣＴＴＣＴＧＴＴＣＣＴＧＡＴＣ（配列番号２６０）と少なくとも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％、又は少なくとも９９％同一であるポリヌクレオチド配列によってコードされるＬＩＲ１膜貫通ドメインを含む。

【０１６８】

一部の実施形態では、ａＣＡＲ膜貫通ドメインは、ＣＤ８膜貫通ドメインを含む。一部の実施形態では、ａＣＡＲ膜貫通ドメインは、配列ＩＹＩＷＡＰＬＡＧＴＣＧＶＬＬＬＳＬＶＩＴＬＹＣＮＨＲ（配列番号２０６）を有するＣＤ８膜貫通ドメインを含む。一部の実施形態では、ａＣＡＲ膜貫通ドメインは、配列ＡＴＣＴＡＴＡＴＣＴＧＧＧＣＣＣＣＴＣＴＧＧＣＴＧＧＣＡＣＡＴＧＣＧＧＡＧＴＴＣＴＧＣＴＧＣＴＣＡＧＣＣＴＧＧＴＣＡＴＣＡＣＣＣＴＧＴＡＣＴＧＣＡＡＣＣＡＣＡＧＡ（配列番号２６１）を有するポリヌクレオチド配列によってコードされるＣＤ８膜貫通ドメインを含む。一部の実施形態では、ａＣＡＲ膜貫通ドメインは、ＡＴＣＴＡＴＡＴＣＴＧＧＧＣＣＣＣＴＣＴＧＧＣＴＧＧＣＡＣＡＴＧＣＧＧＡＧＴＴＣＴＧＣＴＧＣＴＣＡＧＣＣＴＧＧＴＣＡＴＣＡＣＣＣＴＧＴＡＣＴＧＣＡＡＣＣＡＣＡＧＡ（配列番号２６１）と少なくとも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％、又は少なくとも９９％同一であるポリヌクレオチド配列によってコードされるＣＤ８膜貫通ドメインを含む。

【０１６９】

スペーサー領域

一部の実施形態では、本開示のＣＡＲ（例えば、本明細書に説明されるＥＭＣＮ特異的、ＦＬＴ３特異的、及び／又はＣＤ３３特異的ＣＡＲ）はまた、細胞外抗原結合ドメインを膜貫通ドメインに連結するスペーサー領域も含み得る。スペーサー領域は、抗原認識を容易にするために、抗原結合ドメインが異なる方向に配向することを可能にするのに十分に柔軟であり得る。一部の実施形態では、スペーサー領域は、ヒトタンパク質由来のヒンジであり得る。例えば、ヒンジは、ＩｇＧ４ヒンジ、ＩｇＧ２ヒンジ、ＣＤ８ａヒンジ、又はＩｇＤヒンジを含むがこれらに限定されないヒトＩｇ（免疫グロブリン）ヒンジであり得る。一部の実施形態では、スペーサー領域は、ＩｇＧ４ヒンジ、ＩｇＧ２ヒンジ、ＩｇＤヒンジ、ＣＤ２８ヒンジ、ＫＩＲ２ＤＳ２ヒンジ、ＬＮＧＦＲヒンジ、又はＰＤＧＦＲ－ベータ細胞外リンカーを含み得る。一部の態様では、スペーサー領域は、抗原結合ドメインと膜貫通ドメインとの間に局在化される。一部の実施形態では、スペーサー領域は、表７に列挙されるアミノ酸配列、又は表７に列挙されるアミノ酸配列のいずれかと少な

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％、若しくは少なくとも９９％同一であるアミノ酸配列のいずれかを含み得る。一部の実施形態では、本開示のスペーサー領域のうちのいずれかをコードする核酸は、表８に列挙される核酸配列のうちのいずれか、又は表８に列挙される核酸配列のうちのいずれかと少なくとも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％、若しくは少なくとも９９％同一である核酸配列を含み得る。

【０１７０】

一部の実施形態では、ａＣＡＲヒンジドメインは、ＣＤ８ヒンジを含む。一部の実施形態では、ａＣＡＲヒンジドメインは、アミノ酸配列ＡＬＳＮＳＩＭＹＦＳＨＦＶＰＶＦＬＰＡＫＰＴＴＴＰＡＰＲＰＰＴＰＡＰＴＩＡＳＱＰＬＳＬＲＰＥＡＣＲＰＡＡＧＧＡＶＨＴＲＧＬＤＦＡＣＤ（配列番号２７２）を有するＣＤ８ヒンジを含む。一部の実施形態では、ａＣＡＲヒンジドメインは、配列ＧＣＣＣＴＧＡＧＣＡＡＣＡＧＣＡＴＣＡＴＧＴＡＣＴＴＣＡＧＣＣＡＣＴＴＣＧＴＧＣＣＣＧＴＧＴＴＴＣＴＧＣＣＣＧＣＣＡＡＧＣＣＴＡＣＡＡＣＡＡＣＣＣＣＴＧＣＴＣＣＴＡＧＡＣＣＡＣＣＴＡＣＡＣＣＡＧＣＴＣＣＴＡＣＡＡＴＣＧＣＣＡＧＣＣＡＧＣＣＴＣＴＧＴＣＴＣＴＧＡＧＧＣＣＣＧＡＡＧＣＴＴＧＴＡＧＡＣＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＣＧＧＡＧＣＣＧＴＧＣＡＴＡＣＡＡＧＡＧＧＡＣＴＧＧＡＴＴＴＴＧＣＣＴＧＣＧＡＣ（配列番号２８４）を有するポリヌクレオチド配列によってコードされるＣＤ８ヒンジを含む。一部の実施形態では、ａＣＡＲヒンジドメインは、ＧＣＣＣＴＧＡＧＣＡＡＣＡＧＣＡＴＣＡＴＧＴＡＣＴＴＣＡＧＣＣＡＣＴＴＣＧＴＧＣＣＣＧＴＧＴＴＴＣＴＧＣＣＣＧＣＣＡＡＧＣＣＴＡＣＡＡＣＡＡＣＣＣＣＴＧＣＴＣＣＴＡＧＡＣＣＡＣＣＴＡＣＡＣＣＡＧＣＴＣＣＴＡＣＡＡＴＣＧＣＣＡＧＣＣＡＧＣＣＴＣＴＧＴＣＴＣＴＧＡＧＧＣＣＣＧＡＡＧＣＴＴＧＴＡＧＡＣＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＣＧＧＡＧＣＣＧＴＧＣＡＴＡＣＡＡＧＡＧＧＡＣＴＧＧＡＴＴＴＴＧＣＣＴＧＣＧＡＣ（配列番号２８４）と少なくとも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％、又は少なくとも９９％同一であるポリヌクレオチド配列によってコードされるＣＤ８ヒンジを含む。

【０１７１】

一部の実施形態では、ｉＣＡＲヒンジドメインは、ＣＤ８ヒンジを含む。一部の実施形態では、ｉＣＡＲヒンジドメインは、アミノ酸配列ＴＴＴＰＡＰＲＰＰＴＰＡＰＴＩＡＬＱＰＬＳＬＲＰＥＡＣＲＰＡＡＧＧＡＶＨＴＲＧＬＤＦＡＣＤ（配列番号２７１）を有するＣＤ８ヒンジを含む。一部の実施形態では、ｉＣＡＲヒンジドメインは、配列ＡＣＡＡＣＡＡＣＡＣＣＣＧＣＡＣＣＴＣＧＧＣＣＴＣＣＡＡＣＴＣＣＡＧＣＴＣＣＡＡＣＡＡＴＴＧＣＡＣＴＧＣＡＡＣＣＣＣＴＧＡＧＴＣＴＧＡＧＧＣＣＣＧＡＧＧＣＣＴＧＴＡＧＧＣＣＡＧＣＡＧＣＴＧＧＣＧＧＡＧＣＴＧＴＴＣＡＣＡＣＴＡＧＡＧＧＣＣＴＧＧＡＣＴＴＴＧＣＣＴＧＴＧＡＣ（配列番号２８３）を有するポリヌクレオチド配列によってコードされるＣＤ８ヒンジを含む。一部の実施形態では、ｉＣＡＲヒンジドメインは、ＡＣＡＡＣＡＡＣＡＣＣＣＧＣＡＣＣＴＣＧＧＣＣＴＣＣＡＡＣＴＣＣＡＧＣＴＣＣＡＡＣＡＡＴＴＧＣＡＣＴＧＣＡＡＣＣＣＣＴＧＡＧＴＣＴＧＡＧＧＣＣＣＧＡＧＧＣＣＴＧＴＡＧＧＣＣＡＧＣＡＧＣＴＧＧＣＧＧＡＧＣＴＧＴＴＣＡＣＡＣＴＡＧＡＧＧＣＣＴＧＧＡＣＴＴＴＧＣＣＴＧＴＧＡＣ（配列番号２８３）と少なくとも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％、又は少なくとも９９％同一であるポリヌクレオチド配列によってコードされるＣＤ８ヒンジを含む。

【０１７２】

一部の実施形態では、ｉＣＡＲヒンジドメインは、ＬＩＲ１ヒンジを含む。一部の実施形態では、ｉＣＡＲヒンジドメインは、アミノ酸配列ＨＰＳＤＰＬＥＬＶＶＳＧＰＳＧＧＰＳＳＰＴＴＧＰＴＳＴＳＧＰＥＤＱＰＬＴＰＴＧＳＤＰＱＳＧＬＧＲＨＬＧＶ（配列番

号４１７）を有するＬＩＲ１ヒンジを含む。一部の実施形態では、ｉＣＡＲヒンジドメインは、配列ＣＡＣＣＣＡＴＣＣＧＡＴＣＣＴＣＴＣＧＡＧＣＴＧＧＴＧＧＴＴＴＣＴＧＧＡＣＣＴＴＣＴＧＧＣＧＧＣＣＣＴＡＧＣＡＧＣＣＣＴＡＣＡＡＣＡＧＧＡＣＣＴＡＣＡＡＧＣＡＣＡＡＧＣＧＧＣＣＣＴＧＡＧＧＡＣＣＡＡＣＣＴＣＴＧＡＣＡＣＣＡＡＣＡＧＧＧＣＡＧＣＧＡＴＣＣＴＣＡＧＴＣＴＧＧＡＣＴＧＧＧＧＡＧＡＣＡＴＣＴＧＧＧＣＧＴＴ（配列番号４１８）を有するポリヌクレオチド配列によってコードされるＬＩＲ１ヒンジを含む。一部の実施形態では、ｉＣＡＲヒンジドメインは、ＣＡＣＣＣＡＴＣＣＧＡＴＣＣＴＣＴＣＧＡＧＣＴＧＧＴＧＧＴＴＴＣＴＧＧＡＣＣＴＴＣＴＧＧＣＧＧＣＣＣＴＡＧＣＡＧＣＣＣＴＡＣＡＡＣＡＧＧＡＣＣＴＡＣＡＡＧＣＡＣＡＡＧＣＧＧＣＣＣＴＧＡＧＧＡＣＣＡＡＣＣＴＣＴＧＡＣＡＣＣＡＡＣＡＧＧＣＡＧＣＧＡＴＣＣＴＣＡＧＴＣＴＧＧＡＣＴＧＧＧＧＡＧＡＣＡＴＣＴＧＧＧＣＧＴＴ（配列番号４１８）と少なくとも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％、又は少なくとも９９％同一であるポリヌクレオチド配列によってコードされるＬＩＲ１ヒンジを含む。

【０１７３】

（表７）スペーサーアミノ酸配列

アミノ酸配列	配列番号	説明
AAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKP	262	CD28ヒンジ
ESKYGPPCPSCP	263	IgG4最小ヒンジ
ESKYGPPAPSAP	264	IgG4最小ヒンジ、 ジスルフィドなし
ESKYGPPCPPCP	265	IgG4 S228P最小ヒンジ、 増強されたジスルフィド形成
EPKSCDKTHTCP	266	IgG1最小ヒンジ
AAAFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRN	267	拡張CD8aヒンジ
ACPTGLYTHSGECCKACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEADDAVCRCAYGYYQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFSCQDKQNTVCEECPDGTYSDEADAEC	268	LNGFRヒンジ
ACPTGLYTHSGECCKACNLGEGVAQPCGANQTVC	269	切断型LNGFRヒンジ (TNFR-Cys1)
AVGQDTQEVIVVPHSLPFKV	270	PDGFR-ベータ細胞外リンカー
TTTPAPRPPTPAPTIALQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD	271	CD8ヒンジに由来する例示的なスペーサー
ALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD	272	CD8ヒンジに由来する例示的なスペーサー
FVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIALQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD	273	例示的なスペーサー
HPSDPLELVVSGPSGGPSSPTTGPTSTSGPEDQPLTPTGSDPQSGLGRHLGV	417	LIR1ヒンジ

【０１７４】

（表８）スペーサー核酸配列

核酸配列	配列番号	説明
GCAGCAGCTATCGAGGTGATGTATCCTCCGCCCTACCT GGATAATGAAAAGAGTAATGGGACTATCATTCATGTA AAAGGGAAGCATCTTTGTCCTTCTCCCCTTTTCCCCGG TCCGTCTAAACCT	274	CD28ヒンジ
GAAAGCAAGTACGGTCCACCTTGCCCTAGCTGTCCG	275	IgG4最小ヒンジ
GAATCCAAGTACGGCCCCCCAGCGCCTAGTGCCCCA	276	IgG4最小ヒンジ、 ジスルフィドなし
GAATCTAAATATGGCCCGCCATGCCCGCCTTGCCCA	277	IgG4 S228P最小ヒンジ、 増強されたジスルフィド形成
GAACCGAAGTCTTGTGATAAAACTCATACGTGCCCG	278	IgG1最小ヒンジ
GCTGCTGCTTTCGTACCCGTGTTCCTCCCTGCTAAGCC TACGACTACCCCCGCACCGAGACCACCCACGCCAGCA CCCACGATTGCTAGCCAGCCCCTTAGTTTGCGACCAGA AGCTTGTCGGCCTGCTGCTGGTGGCGCGGTACATACCC GCGGCCTTGATTTTGCTTGCGATATATATATCTGGGCG CCTCTGGCCGGAACATGCGGGGTCCTCCTCCTTTCTCT GGTTATTACTCTCTACTGTAATCACAGGAAT	279	拡張CD8aヒンジ
GCCTGCCCGACCGGGCTCTACACTCATAGCGGGGAAT GTTGTAAGGCATGTAACTTGGGTGAGGGCGTCGCACA GCCCTGCGGAGCTAACCAAACAGTGTGCGAACCCTGC CTCGATAGTGTGACGTTCTCTGATGTTGTATCAGCTAC AGAGCCTTGCAAACCATGTACTGAGTGCGTTGGACTT CAGTCAATGAGCGCTCCATGTGTGGAGGCAGATGATG CGGTCTGTCGATGTGCTTACGGATACTACCAAGACGA GACAACAGGGCGGTGCGAGGCCTGTAGAGTTTGTGAG GCGGGCTCCGGGCTGGTGTTTTCATGTCAAGACAAGC AAAATACGGTCTGTGAAGAGTGCCCTGATGGCACCTA CTCAGACGAAGCAGATGCAGAATGC	280	LNGFRヒンジ
GCCTGCCCTACAGGACTCTACACGCATAGCGGTGAGT GTTGTAAAGCATGCAACCTCGGGGAAGGTGTAGCCCA GCCATGCGGGGCTAACCAAACCGTTTGC	281	切断型LNGFRヒンジ (TNFR-Cys1)
GCTGTGGGCCAGGACACGCAGGAGGTCATCGTGGTGC CACACTCCTTGCCCTTTAAGGTG	282	PDGFR-ベータ細胞外リンカー
ACAACAACACCCGCACCTCGGCCTCCAACTCCAGCTC CAACAATTGCACTGCAACCCCTGAGTCTGAGGCCCGA GGCCTGTAGGCCAGCAGCTGGCGGAGCTGTTCACACT AGAGGCCTGGACTTTGCCTGTGAC	283	CD8ヒンジに由来する例示的なスペーサー
GCCCTGAGCAACAGCATCATGTACTTCAGCCACTTCGT GCCCGTGTTTCTGCCCGCCAAGCCTACAACAACCCCTG CTCCTAGACCACCTACACCAGCTCCTACAATCGCCAGC CAGCCTCTGTCTCTGAGGCCCGAAGCTTGTAGACCAG CTGCTGGCGGAGCCGTGCATACAAGAGGACTGGATTT TGCCTGCGAC	284	CD8ヒンジに由来する例示的なスペーサー
CACCCATCCGATCCTCTCGAGCTGGTGGTTTCTGGACC TTCTGGCGGCCCTAGCAGCCCTACAACAGGACCTACA AGCACAAGCGGCCCTGAGGACCAACCTCTGACACCAA CAGGCAGCGATCCTCAGTCTGGACTGGGGAGACATCT GGGCGTT	418	LIR1ヒンジ

【０１７５】

一部の実施形態では、本開示のＣＡＲは、２アミノ酸残基～１０アミノ酸残基の長さであり、ＣＡＲの膜貫通ドメインと細胞質領域との間の結合を形成し得る短いオリゴペプチド又はポリペプチドリンカーを更に含み得る。好適なリンカーの非限定的な例は、グリシン－セリン二重鎖である。一部の実施形態では、リンカーは、ＧＧＣＫＪＳＧＧＣＫＪＳ（配列番号２０８）のアミノ酸配列を含む。

【０１７６】

一部の態様では、膜貫通ドメインは、同じタンパク質の細胞外ドメインの少なくとも一部を更に含む。

【０１７７】
細胞内シグナル伝達ドメイン
一部の実施形態では、本開示のＣＡＲ（例えば、本明細書に説明されるＥＭＣＮ特異的、ＦＬＴ３特異的、及び／又はＣＤ３３特異的ＣＡＲ）は、１つ以上の細胞質ドメイン又は領域を含む。ＣＡＲの細胞質ドメイン又は領域は、細胞内シグナル伝達ドメインを含み得る。
【０１７８】
本開示のＣＡＲに使用され得る好適な細胞内シグナル伝達ドメインの例には、限定されないが、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）の細胞質配列、及び抗原受容体関与後にシグナル伝達を調節するように協調的に作用する共受容体、並びにこれらの配列の任意の誘導体又はバリアント、及び同じ機能能力を有する任意の組換え配列が含まれる。
【０１７９】
理論に拘束されることを望むものではないが、ＴＣＲ単独を通して生成されるシグナルは、Ｔ細胞の完全な活性化には不十分であり、したがって、典型的には、完全な活性化には二次及び／又は共刺激シグナルも必要であると考えられる。したがって、Ｔ細胞活性化は、２つの異なるクラスの細胞質シグナル伝達配列、ＴＣＲを介して抗原依存性一次活性化を開始するもの（一次細胞内シグナル伝達ドメイン）、及び二次又は共刺激シグナルを提供するために抗原非依存的な方法で作用するもの（二次細胞質ドメイン、例えば、共刺激ドメイン）によって媒介され得る。更に、Ｔ細胞シグナル伝達及び機能（例えば、活性化シグナル伝達カスケード）は、細胞内阻害共シグナル伝達ドメインを介してＴ細胞に存在する阻害性受容体によって負に制御することができる。
【０１８０】
一部の実施形態では、本開示のＣＡＲの細胞内シグナル伝達ドメインは、阻害性細胞内シグナル伝達ドメインを含むことができる。使用することができる阻害性細胞内ドメインの例としては、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＢＴＬＡ、及びＬＩＲ－１（ＬＩＬＲＢ１）、ＴＩＭ３、ＫＩＲ３ＤＬ１、ＮＫＧ２Ａ、ＬＡＧ３、ＳＬＡＰ１、ＳＬＡＰ２、Ｄｏｋ－１、Ｄｏｋ－２、ＬＡＩＲ１、ＧＲＢ－２、ＣＤ２００Ｒ、ＳＩＲＰα、ＨＡＶＲ、ＧＩＴＲ、ＰＤ－Ｌ１、ＫＩＲ２ＤＬ１、ＫＩＲ２ＤＬ２、ＫＩＲ２ＤＬ３、ＫＩＲ３ＤＬ２、ＣＤ９４、ＫＬＲＧ－１、ＣＥＡＣＡＭ１、ＬＩＲ２、ＬＩＲ３、ＬＩＲ５、ＳＩＧＬＥＣ－２、及びＳＩＧＬＥＣ－１０が挙げられる。表１０及び表１１は、それぞれ、例示的な阻害性細胞内シグナル伝達ドメインのアミノ酸及びヌクレオチド配列を提供する。一部の実施形態では、阻害性細胞内シグナル伝達ドメインは、１つ以上の細胞内阻害性共シグナル伝達ドメインを含む（例えば、表１０及び表１１を参照されたい。一部の実施形態では、１つ以上の細胞内阻害性共シグナル伝達ドメインは、ペプチドリンカー（例えば、表６を参照）又はスペーサー若しくはヒンジ配列（例えば、表７及び表８を参照）を介して他のドメイン（例えば、膜貫通ドメイン）に連結される。一部の実施形態では、２つ以上の細胞内阻害性共シグナル伝達ドメインが存在する場合、２つ以上の細胞内阻害性共シグナル伝達ドメインは、ペプチドリンカー（例えば、表６を参照）又はスペーサー若しくはヒンジ配列（例えば、表７及び８を参照）を介して連結され得る。一部の実施形態では、細胞内阻害性共シグナル伝達ドメインは、阻害性ドメインである。一部の実施形態では、キメラタンパク質の１つ以上の細胞内阻害性共シグナル伝達ドメインは、１つ以上のＩＴＩＭ含有タンパク質、又はその断片を含む。ＩＴＩＭは、多くの阻害性免疫受容体の細胞質尾部に見られる保存されたアミノ酸配列である。ＩＴＩＭ含有タンパク質の例としては、限定されるものではないが、ＰＤ－１、ＴＩＧＩＴ、ＢＴＬＡ、及びＬＩＲ－１（ＬＩＬＲＢ１）、ＴＩＭ３、ＫＩＲ３ＤＬ１、ＮＫＧ２Ａ、ＬＡＧ３、ＬＡＩＲ１、ＳＩＲＰα、ＫＩＲ２ＤＬ１、ＫＩＲ２ＤＬ２、ＫＩＲ２ＤＬ３、ＫＩＲ３ＤＬ２、ＣＤ９４、ＫＬＲＧ－１、ＣＥＡＣＡＭ１、ＬＩＲ２、ＬＩＲ３、ＬＩＲ５、ＳＩＧＬＥＣ－２、及びＳＩＧＬＥＣ－１０が挙げられる。
【０１８１】
（表１０）例示的な阻害性細胞内シグナル伝達ドメインアミノ酸配列

アミノ酸配列	配列番号	説明
CSRAARGTIGARRTGQPLKEDPSAVPVFSVDYGELDFQWREKTPEPPVP CVPEQTEYATIVFPSGMGTSSPARRGSADGPRSAQPLRPEDGHCSWPL	435	PD-1細胞内シグナル伝達ドメイン
AVSLSKMLKKRSPLTTGVYVKMPPTEPECEKQFQPYFIPIN	436	CTLA4 細胞内シグナル伝達ドメイン
RRHQGKQNELSDTAGREINLVDAHLKSEQTEASTRQNSQVLLSETGIYD NDPDLCFRMQEGSEVYSNPCLEENKPGIVYASLNHSVIGPNSRLARNVK EAPTEYASICVRS	437	BTLA 細胞内シグナル伝達ドメイン
LRHRRQGKHWTSTQRKADFQHPAGAVGPEPTDRGLQWRSSPAADAQE ENLYAAVKHTQPEDGVEMDTRSPHDEDPQAVTYAEVKHSRPRREMASP PSPLSGEFLDTKDRQAEEDRQMDTEAAASEAPQDVTYAQLHSLTLRREA TEPPPSQEGPSPAVPSIYATLAIH	285	LIR1細胞内シグナル伝達ドメイン
HLWCSNKKNAAVMDQEPAGNRTANSEDSDEQDPEEVTYAQLDHCVFT QRKITRPSQRPKTPPTDTILYTELPNAKPRSKVVSCP	438	KIR3DL1 細胞内シグナル伝達ドメイン
AVSLSKMLKKRSPLTTGVGVKMPPTEPECEKQFQPYFIPIN	439	CTLA4 細胞内シグナル伝達ドメイン
KEPASPLDKCHYTKDNGQFDQSAKQLNLEAYTIEQETALISNKNGKPKR QQRKPNPPLNLDSYIVGQNDM	440	NKG2A (逆方向) 細胞内シグナル伝達ドメイン
LTRKKKALRIHSVEGDLRRKSAGQEEWSPSAPSPPGSCVQAEAAPAGLC GEQRGEDCAELHDYFNVLSYRSLGNCSFFTETG	441	TIGIT 細胞内シグナル伝達ドメイン
MDNQGVIYSDLNLPPNPKRQQRKPKGNKNSILATEQEITYAELNLQKAS QDFQGNDKTYHCKDLPSAPEK	442	NKG2A 細胞内シグナル伝達ドメイン
MEAIAKYDFKATADDELSFKRGDILKVLNEECDQNWYKAELNGKDGFI PKNYIEMKPHPWFFGKIPRAKAEEMLSKQRHDGAFLIRESESAPGDFSLS VKFGNDVQHFKVLRDGAGKYFLWVVKFNSLNELVDYHRSTSVSRNQQI FLRDIEQVPQQPTYVQALFDFDPQEDGELGFRRGDFIHVMDNSDPNWW KGACHGQTGMFPRNYVTPVNRNV	443	GRB2 細胞内シグナル伝達ドメイン

MDGAVMEGPLFLQSQRFGTKRWRKTWAVLYPASPHGVARLEFFDHKG SSSGGGRGSSRRLDCKVIRLAECVSVAPVTVETPPEPGATAFRLDTAQRS HLLAADAPSSAAWVQTLCRNAFPKGSWTLAPTDNPPKLSALEMLENSL YSPTWEGSQFWVTVQRTEAAERCGLHGSYVLRVEAERLTLLTVGAQSQ ILEPLLSWPYTLLRRYGRDKVMFSFEAGRRCPSGPGTFTFQTAQGNDIFQ AVETAIHRQKAQGKAGQGHDVLRADSHEGEVAEGKLPSPPGPQELLDS PPALYAEPLDSLRIAPCPSQDSLYSDPLDSTSAQAGEGVQRKKPLYWDL YEHAQQQLLKAKLTDPKEDPIYDEPEGLAPVPPQGLYDLPREPKDAWW CQARVKEEGYELPYNPATDDYAVPPPRSTKPLLAPKPQGPAFPEPGTAT GSGIKSHNSALYSQVQKSGASGSWDCGLSRVGTDKTGVKSEGST	444	Dok-1 細胞内シグナル 伝達ドメイン
MGDGAVKQGFLYLQQQQTFGKKWRRFGASLYGGSDCALARLELQEGP EKPRRCEAARKVIRLSDCLRVAEAGGEASSPRDTSAFFLETKERLYLLAA PAAERGDWVQAICLLAFPGQRKELSGPEGKQSRPCMEENELYSSAVTVG PHKEFAVTMRPTEASERCHLRGSYTLRAGESALELWGGPEPGTQLYDW PYRFLRRFGRDKVTFSFEAGRRCVSGEGNFEFETRQGNEIFLALEEAISA QKNAAPATPQPQPATIPASLPRPDSPYSRPHDSLPPPSPTTPVPAPRPRGQ EGEYAVPFDAVARSLGKNFRGILAVPPQLLADPLYDSIEETLPPRPDHIY DEPEGVAALSLYDSPQEPRGEAWRRQATADRDPAGLQHVQPAGQDFSA SGWQPGTEYDNVVLKKGPK	448	Dok-2 細胞内シグナル 伝達ドメイン
PAPAERPLPNPEGLDSDFLAVLSDYPSPDISPPIFRRGEKLRVISDEGGWW KAISLSTGRESYIPGICVARVYHGWLFEGLGRDKAEELLQLPDTKVGSF MIRESETKKGFYSLSVRHRQVKHYRIFRLPNNWYYISPRLTFQCLEDLVN HYSEVADGLCCVLTTPCLTQSTAAPAVRASSSPVTLRQKTVDWRRVSRL QEDPEGTENPLGVDESLFSYGLRESIASYLSLTSEDNTSFDRKKKSISLMY GGSKRKSSFFSSPPYFED	446	SLAP1$_{aa8\text{-}aa276}$ 細胞内シグナル 伝達ドメイン
PAPAERPLPNPEGLDSDFLAVLSDYPSPDISPPIFRRGEKLRVISDEGGWW KAISLSTGRESYIPGICVARVYHGWLFEGLGRDKAEELLQLPDTKVGSF MIRESETKKGFYSLSVRHRQVKHYRIFRLPNNWYYISPRLTFQCLEDLVN HYSEVADGLCCVLTTPCLTQSTAAPAVRASSSPVTLRQKTVDWRRVSRL QEDPEGTENPLGVDESLFSYGLRESIASYLSLTSEDNTSF	447	SLAP1$_{aa8\text{-}aa247}$ 細胞内シグナル 伝達ドメイン
RKSLPSPSLSSSVQGQGPVTMEAERSKATAVALGSFPAGGPAELSLRLGE PLTIVSEDGDWWTVLSEVSGREYNIPSVHVAKVSHGWLYEGLSREKAEE LLLLPGNPGGAFLIRESQTRRGSYSLSVRLSRPASWDRIRHYRIHCLDNG WLYISPRLTFPSLQALVDHYSELADDICCLLKEPCVLQRAGPLPGKDIPLP VTVQRTPLNWKELDSSLLFSEAATGEESLLSEGLRESLSFYISLNDEAVSL DDA	448	SLAP2$_{aa8\text{-}aa261}$ 細胞内シグナル 伝達ドメイン
KVNGCRKYKLNKTESTPVVEEDEMQPYASYTEKNNPLYDTTNKVKASE ALQSEVDTDLHTL	449	CD200R 細胞内シグナル 伝達ドメイン
RIRQKKAQGSTSSTRLHEPEKNAREITQDTNDITYADLNLPKGKKPAPQA AEPNNHTEYASIQTSPQPASEDTLTYADLDMVHLNRTPKQPAPKPEPSFS EYASVQVPRK	450	SIRPα 細胞内シグナル 伝達ドメイン
HRWCSNKKNAAVMDQESAGNRTANSEDSDEQDPQEVTYTQLNHCVFT QRKITRPSQRPKTPPTDIIVYTELPNAESRSKVVSCP	451	KIR2DL1 細胞内シグナル 伝達ドメイン
MTDSVIYSMLELPTATQAQNDYGPQQKSSSSRPSCSCLGSG	452	KLRG1 細胞内シグナル 伝達ドメイン
HRQNQIKQGPPRSKDEEQKPQQRPDLAVDVLERTADKATVNGLPEKDR ETDTSALAAGSSQEVTYAQLDHWALTQRTARAVSPQSTKPMAESITYA AVARH	453	LAIR1 細胞内シグナル 伝達ドメイン
LRHRRQGKHWTSTQRKADFQHPAGAVGPEPTDRGLQWRSSPAADAQE ENLYAAVKDTQPEDGVEMDTRAAASEAPQDVTYAQLHSLTLRRKATEP PPSQEREPPAEPSIYATLAIH	454	LIR2 細胞内シグナル伝達ドメイン

RRQRHSKHRTSDQRKTDFQRPAGAAETEPKDRGLLRRSSPAADVQEEN LYAAVKDTQSEDRVELDSQSPHDEDPQAVTYAPVKHSSPRREMASPPSS LSGEFLDTKDRQVEEDRQMDTEAAASEASQDVTYAQLHSLTLRRKATE PPPSQEGEPPAEPSIYATLAIH	455	LIR3細胞内シグナル伝達ドメイン
QHWRQGKHRTLAQRQADFQRPPGAAEPEPKDGGLQRRSSPAADVQGE NFCAAVKNTQPEDGVEMDTRQSPHDEDPQAVTYAKVKHSRPRREMAS PPSPLSGEFLDTKDRQAEEDRQMDTEAAASEAPQDVTYAQLHSFTLRQK ATEPPPSQEGASPAEPSVYATLAIH	456	LIR5細胞内シグナル伝達ドメイン
KLQRRWKRTQSQQGLQENSSGQSFFVRNKKVRRAPLSEGPHSLGCYNP MMEDGISYTTLRFPEMNIPRTGDAESSEMQRPPPDCDDTVTYSALHKRQ VGDYENVIPDFPEDEGIHYSELIQFGVGERPQAQENVDYVILKH	457	SIGLEC-2 細胞内シグナル伝達ドメイン
KILPKRRTQTETPRPRFSRHSTILDYINVVPTAGPLAQKRNQKATPNSPRT PLPPGAPSPESKKNQKKQYQLPSFPEPKSSTQAPESQESQEELHYATLNFP GVRPRPEARMPKGTQADYAEVKFQ	458	SIGLEC-10 細胞内シグナル伝達ドメイン

【０１８２】

（表１１）例示的な阻害性細胞内シグナル伝達ドメイン核酸配列

核酸配列	配列番号	説明
TGTAGCAGAGCCGCCAGAGGAACAATCGGCGCCAGAAGAACAGGCC AGCCTCTGAAAGAGGACCCCTCTGCCGTTCCTGTGTTCAGCGTGGAC TATGGCGAGCTGGATTTCCAGTGGCGGGAAAAGACACCCGAGCCTCC AGTGCCTTGTGTGCCTGAGCAGACAGAGTACGCCACCATCGTGTTCC CTAGCGGCATGGGCACATCTAGCCCTGCCAGAAGAGGATCTGCCGAC GGACCTAGATCTGCCCAGCCTCTTAGACCTGAGGACGGCCACTGTTC TTGGCCTCTT	459	PD-1細胞内シグナル伝達ドメイン
TGTAGCCGAGCGGCCAGAGGCACAATCGGGGCAAGACGAACAGGAC AGCCGCTCAAAGAGGACCCCAGTGCGGTCCCCGTTTTCTCCGTGGAT TACGGAGAACTGGATTTCCAGTGGCGGGAGAAGACACCAGAGCCCC CGGTGCCCTGCGTGCCGGAGCAGACTGAGTACGCCACGATTGTGTTT CCCTCTGGAATGGGGACTTCATCCCCCGCTAGGCGCGGCTCAGCTGA TGGCCCAAGATCCGCTCAACCGTTGCGGCCAGAGGACGGGCATTGCA GTTGGCCTCTG	460	PD-1細胞内シグナル伝達ドメイン
GCCGTGTCTCTGAGCAAGATGCTGAAGAAGCGGAGCCCTCTGACCAC CGGCGTGTACGTGAAAATGCCTCCTACCGAGCCTGAGTGCGAGAAGC AGTTCCAGCCTTACTTCATCCCCATCAAC	461	CTLA4 細胞内シグナル伝達ドメイン
AGGAGACATCAGGGGAAGCAGAATGAACTCAGCGATACAGCAGGGC GAGAAATTAATTTGGTAGACGCGCATCTGAAGTCCGAACAGACAGA GGCTTCTACTAGACAGAACTCCCAAGTTTTGTTGAGTGAGACGGGGA TCTATGATAATGATCCCGATCTGTGTTTTAGAATGCAGGAGGGTAGT GAAGTCTACTCAAACCCGTGCCTGGAAGAAAATAAGCCCGGCATTGT TTACGCTAGTTTGAATCATTCTGTAATAGGCCCGAACTCCAGACTGG CTCGCAATGTGAAGGAGGCCCCAACTGAGTATGCGTCCATTTGCGTG CGGTCT	462	BTLA 細胞内シグナル伝達ドメイン
AGAAGACATCAGGGGAAGCAGAATGAACTCAGCGATACAGCAGGGC GAGAAATTAATTTGGTAGACGCGCATCTGAAGTCCGAACAGACAGA GGCTTCTACTAGACAGAACTCCCAAGTTTTGTTGAGTGAGACGGGGA TCTATGATAATGATCCCGATCTGTGTTTTAGAATGCAGGAGGGTAGT GAAGTCTACTCAAACCCGTGCCTGGAAGAAAATAAGCCCGGCATTGT TTACGCTAGTTTGAATCATTCTGTAATAGGCCCGAACTCCAGACTGG CTCGCAATGTGAAGGAGGCCCCAACTGAGTATGCGTCCATTTGCGTG CGGTCT	463	BTLA 細胞内シグナル伝達ドメイン
AGAAGGCACCAGGGAAAGCAGAACGAGCTGAGCGATACCGCCGGCA GAGAAATCAACCTGGTGGACGCCCACCTGAAAAGCGAGCAGACAGA GGCCAGCACCAGACAGAATAGCCAGGTGCTGCTGAGCGAGACAGGC	464	BTLA 細胞内シグナル伝達ドメイン

ATCTACGACAACGACCCCGACCTGTGCTTCCGGATGCAAGAGGGAAG CGAGGTGTACAGCAACCCCTGCCTGGAAGAGAACAAGCCCGGCATC GTGTACGCTAGCCTGAACCACTCTGTGATCGGCCCCAATTCCAGACT GGCCCGGAACGTGAAAGAGGCCCCTACAGAGTACGCCAGCATCTGC GTCAGAAGC		
TTGCGCCACAGACGGCAGGGAAAGCACTGGACTAGTACGCAGAGGA AAGCGGACTTCCAGCATCCCGCAGGAGCCGTGGGGCCTGAACCCACT GATCGCGGCCTTCAATGGAGGTCTAGCCCGGCGGCAGACGCACAAG AGGAAAACTTGTACGCAGCCGTTAAGCACACCCAACCGGAGGACGG CGTTGAGATGGATACCCGCTCCCCTCACGATGAAGACCCTCAAGCAG TCACTTACGCGGAAGTAAAGCATAGCCGCCCCAGACGGGAAATGGC TAGCCCGCCGTCCCCCCTTAGCGGGGAATTTCTGGACACTAAAGATA GGCAGGCGGAAGAGGACCGCCAAATGGATACAGAGGCGGCGGCAA GTGAAGCACCTCAAGACGTTACTTACGCTCAACTTCACAGCCTTACC CTCAGGCGAGAAGCGACTGAACCACCCCCTTCCCAAGAAGGGCCAA GCCCAGCGGTTCCTTCTATCTATGCTACTCTTGCTATTCAC	465	LIR1 細胞内シグナル伝達ドメイン
CTGCGGCACAGACGGCAGGGCAAGCACTGGACAAGCACACAGAGAA AGGCCGACTTTCAGCACCCTGCTGGTGCCGTTGGACCTGAGCCTACA GATAGAGGACTGCAGTGGCGGTCTAGCCCTGCCGCTGATGCTCAAGA GGAAAACCTGTACGCCGCCGTGAAGCACACCCAACCTGAAGATGGC GTGGAAATGGACACCAGATCTCCCCACGATGAGGACCCTCAGGCCGT GACATATGCCGAAGTGAAGCACTCCCGGCCTCGGAGAGAAATGGCT AGCCCTCCAAGTCCTCTGAGCGGCGAGTTCCTGGACACCAAGGATAG ACAGGCCGAAGAGGACCGGCAGATGGATACAGAAGCTGCCGCATCT GAGGCCCCACAGGATGTGACTTATGCCCAGCTGCACAGCCTGACACT GCGGAGAGAAGCCACAGAGCCTCCACCTTCTCAAGAGGGCCCATCTC CAGCCGTGCCTAGCATCTATGCCACACTGGCCATCCAC	466	LIR1 細胞内シグナル伝達ドメイン
GCCGTGTCACTTAGTAAGATGCTGAAGAAGAGGTCACCACTGACGAC AGGGGTTGGAGTGAAGATGCCACCCACAGAACCCGAATGTGAGAAG CAATTCCAGCCTTATTTCATTCCAATAAAT	467	CTLA4 細胞内シグナル伝達ドメイン
CATCTGTGGTGTTCTAATAAGAAGAATGCTGCTGTGATGGATCAAGA GCCCGCTGGTAACAGAACGGCCAACAGTGAAGATAGCGATGAGCAG GACCCAGAAGAAGTGACCTACGCCCAACTCGACCACTGTGTTTTTAC GCAGCGGAAAATCACTCGACCCTCTCAACGACCCAAAACGCCGCCTA CGGACACCATACTCTACACCGAACTGCCGAACGCCAAACCACGGTCC AAGGTGGTATCATGTCCG	468	KIR3DL1 細胞内シグナル伝達ドメイン
CTGCGGCACAGAAGGCAGGGCAAGCACTGGACAAGCACCCAGAGAA AGGCCGATTTTCAGCACCCTGCTGGCGCCGTTGGACCTGAGCCTACA GATAGAGGACTGCAGTGGCGGTCTAGCCCTGCTGCCGATGCTCAAGA GGAAAACCTGTACGCCGCCGTGAAGCACACCCAACCTGAAGATGGC GTGGAAATGGACACCAGATCTCCCCACGATGAGGACCCTCAGGCCGT GACATACGCTGAAGTGAAGCACTCCCGGCCTCGGAGAGAAATGGCT AGCCCTCCAAGTCCTCTGAGCGGCGAGTTCCTGGACACCAAGGATAG ACAGGCCGAAGAGGACCGGCAGATGGATACAGAAGCTGCCGCCTCT GAAGCCCCACAGGATGTGACATATGCCCAGCTGCATAGCCTGACACT GCGGAGAGAAGCCACAGAGCCTCCACCTTCTCAAGAGGGCCCATCTC CAGCCGTGCCTAGCATCTATGCCACACTGGCCATTCAC	469	LIR1 細胞内シグナル伝達ドメイン
AAGGAGCCTGCGTCCCCGTTGGATAAATGCCACTATACTAAGGATAA CGGTCAGTTCGATCAGAGTGCAAAGCAACTTAACTTGGAGGCTTACA CTATAGAGCAAGAAACAGCGCTGATAAGTAATAAGAACGGTAAGCC AAAGCGACAGCAGAGGAAACCCAATCCTCCGCTTAACTTGGATAGCT ACATCGTCGGGCAAAATGACATG	470	NKG2A (逆方向) 細胞内シグナル伝達ドメイン
CTGACCAGAAAGAAGAAGGCCCTGAGAATCCACAGCGTGGAAGGCG ACCTGCGGAGAAAGTCTGCCGGACAAGAAGAGTGGTCCCCTAGCGC TCCATCTCCACCTGGATCTTGTGTGCAGGCCGAAGCAGCTCCTGCTG GACTGTGTGGCGAACAGAGAGGCGAAGATTGCGCCGAGCTGCACGA	471	TIGIT 細胞内シグナル伝達ドメイン

CTACTTCAACGTGCTGAGCTACAGAAGCCTGGGCAACTGCAGCTTCT TCACCGAGACAGGA		
ATGGACAACCAGGGCGTGATCTACAGCGACCTGAACCTGCCTCCTAA TCCTAAGCGGCAGCAGAGAAAGCCCAAGGGCAACAAGAACAGCATC CTGGCCACCGAGCAAGAGATCACCTACGCCGAGCTGAATCTGCAGA AGGCCAGCCAGGACTTCCAGGGCAACGACAAGACCTACCACTGCAA GGACCTGCCTAGCGCTCCCGAGAAG	472	NKG2A 細胞内シグナル 伝達ドメイン
ATGGACAACCAGGGCGTCATCTACAGCGACCTGAACCTGCCTCCTAA TCCAAAGCGGCAGCAGCGGAAGCCCAAGGGCAACAAGAATAGCATC CTGGCCACCGAGCAAGAGATCACCTACGCCGAGCTGAATCTGCAGA AGGCCAGCCAGGATTTCCAGGGCAACGACAAGACCTACCACTGCAA GGACCTGCCTAGCGCTCCTGAGAAA	473	NKG2A 細胞内シグナル 伝達ドメイン （コドン最適化）
ATGGAAGCCATTGCCAAATACGACTTCAAGGCCACCGCCGACGACG AGCTGAGCTTCAAGAGAGGCGACATCCTGAAGGTGCTGAACGAGGA ATGCGACCAGAACTGGTACAAGGCCGAGCTGAACGGCAAGGACGGC TTCATCCCCAAGAACTACATCGAGATGAAGCCCCATCCATGGTTCTT CGGCAAGATCCCCAGAGCCAAGGCCGAAGAGATGCTGAGCAAGCAG AGACACGACGGCGCCTTTCTGATCCGGGAATCTGAATCTGCCCCTGG CGACTTCAGCCTGAGCGTGAAGTTCGGCAACGACGTGCAGCACTTCA AGGTCCTGAGAGATGGCGCCGGAAAGTACTTCCTGTGGGTCGTGAAG TTTAACAGCCTGAACGAGCTGGTGGACTACCACAGATCCACCAGCGT GTCCCGGAACCAGCAGATCTTCCTGCGGGACATCGAACAGGTGCCAC AGCAGCCAACATACGTGCAGGCCCTGTTCGACTTCGACCCTCAAGAG GATGGCGAGCTGGGCTTTAGACGGGGCGATTTCATCCACGTGATGGA CAACAGCGACCCCAACTGGTGGAAGGGCGCTTGTCATGGACAGACC GGCATGTTCCCCAGAAACTACGTGACCCCTGTGAACCGGAACGTG	474	GRB2 細胞内シグナル 伝達ドメイン
ATGGATGGCGCCGTGATGGAAGGCCCTCTGTTTCTCCAGAGCCAGAG ATTCGGCACCAAGCGGTGGCGGAAAACATGGGCCGTTCTGTACCCTG CCTCTCCTCATGGCGTGGCCCGGCTGGAATTTTTCGATCACAAGGGCT CTAGCAGCGGCGGAGGCAGAGGATCTAGTAGACGGCTGGACTGCAA AGTGATCCGGCTGGCCGAGTGTGTGTCTGTGGCTCCTGTGACCGTGG AAACCCCTCCTGAACCTGGCGCCACAGCCTTCAGACTGGATACAGCC CAGAGAAGCCATCTGCTGGCCGCCGATGCTCCTTCTTCTGCTGCTTGG GTGCAGACCCTGTGCCGGAACGCTTTTCCTAAAGGCAGCTGGACACT GGCCCCTACCGACAATCCTCCTAAGCTGAGCGCCCTGGAAATGCTGG AAAACAGCCTGTACAGCCCCACCTGGGAGGGCTCTCAGTTTTGGGTC ACCGTGCAGAGAACAGAGGCCGCCGAAAGATGTGGCCTGCACGGCT CTTATGTGCTGAGAGTGGAAGCCGAGAGACTGACCCTGCTGACAGTG GGAGCCCAGTCTCAGATCCTGGAACCTCTGCTGAGCTGGCCCTACAC ACTGCTGAGAAGATACGGCCGGGACAAAGTGATGTTCAGCTTCGAG GCCGGCAGAAGATGTCCTTCTGGCCCTGGCACATTCACATTTCAGAC AGCCCAGGGCAACGACATCTTCCAGGCTGTGGAAACCGCCATCCACA GACAGAAGGCCCAGGGAAAAGCCGGCCAGGGACACGATGTTCTGAG AGCCGATTCTCACGAGGGCGAAGTGGCCGAGGGAAAGCTTCCTTCTC CACCTGGACCTCAAGAGCTGCTGGATAGCCCTCCTGCTCTGTATGCC GAGCCTCTGGACAGCCTGAGAATCGCCCCTTGTCCAAGCCAGGACTC TCTGTACAGCGATCCCCTGGATAGCACATCTGCCCAAGCTGGCGAAG GCGTGCAGAGGAAGAAGCCCCTGTACTGGGATCTGTACGAGCACGCT CAGCAGCAACTGCTGAAGGCCAAGCTGACAGACCCCAAAGAGGACC CCATCTACGACGAGCCTGAAGGACTTGCTCCAGTGCCACCTCAGGGC CTGTACGATCTGCCTAGAGAGCCTAAAGACGCCTGGTGGTGTCAGGC CAGAGTGAAAGAGGAAGGCTACGAGCTGCCTTACAACCCCGCCACC GATGATTATGCCGTGCCTCCTCCAAGAAGCACCAAACCACTGCTGGC CCCAAAGCCTCAGGGACCTGCTTTTCCTGAGCCTGGAACAGCCACAG GCAGCGGCATCAAGAGCCACAATAGCGCCCTGTATAGCCAGGTGCA GAAAAGCGGCGCCAGCGGCTCTTGGGATTGTGGACTTAGCAGAGTG GGCACCGACAAGACCGGCGTGAAGTCTGAGGGAAGCACA	475	Dok-1 細胞内シグナル 伝達ドメイン

ATGGGAGATGGCGCCGTGAAGCAGGGCTTTCTGTATCTCCAGCAGCA GCAGACCTTCGGCAAGAAGTGGCGGAGATTTGGCGCCTCTCTGTACG GCGGCTCTGATTGTGCTCTGGCCCGACTGGAACTGCAAGAGGGACCT GAGAAGCCCAGAAGATGCGAGGCCGCCAGAAAAGTGATCCGGCTGA GCGATTGTCTGAGAGTGGCTGAAGCAGGCGGCGAAGCCAGCTCTCCT AGAGATACCAGCGCATTCTTCCTGGAAACAAAAGAGCGGCTGTACCT GCTGGCCGCTCCTGCTGCTGAAAGAGGCGATTGGGTCCAAGCCATCT GCCTGCTGGCTTTTCCCGGCCAGAGAAAAGAGCTGTCTGGCCCTGAG GGCAAGCAGAGCAGGCCTTGCATGGAAGAGAACGAGCTGTACTCCA GCGCCGTGACAGTGGGCCCTCACAAAGAATTTGCCGTGACCATGAGG CCCACCGAGGCCAGCGAAAGATGTCACCTGAGAGGCAGCTACACCC TGAGAGCCGGCGAATCTGCTCTGGAACTTTGGGGAGGACCTGAGCCT GGCACACAGCTGTACGACTGGCCCTACAGATTCCTGCGGAGATTCGG CCGGGACAAAGTGACCTTCAGCTTTGAGGCTGGCCGCAGATGTGTGT CCGGCGAGGGCAATTTCGAGTTCGAGACAAGACAGGGCAACGAGAT CTTCCTGGCTCTGGAAGAGGCCATCAGCGCCCAGAAAAATGCTGCCC CTGCTACACCTCAGCCTCAGCCTGCTACAATCCCTGCCTCTCTGCCCA GACCTGACAGCCCTTATAGCAGACCCCACGACTCTCTGCCTCCACCTT CTCCAACAACACCCGTGCCTGCTCCTAGACCTAGAGGACAAGAGGGC GAGTACGCCGTGCCTTTTGATGCCGTGGCTAGAAGCCTGGGCAAGAA CTTCAGAGGCATCCTGGCTGTGCCTCCACAGCTGCTGGCTGACCCTCT GTACGACAGCATCGAGGAAACCCTGCCTCCAAGACCTGACCACATCT ACGACGAGCCTGAAGGCGTGGCAGCCCTGTCTCTGTATGACTCCCCT CAAGAGCCTAGAGGCGAAGCCTGGCGTAGACAGGCTACCGCCGATA GAGATCCTGCCGGACTGCAACATGTGCAGCCAGCCGGCCAGGATTTT TCTGCCTCTGGATGGCAGCCAGGCACCGAGTACGATAACGTGGTGCT GAAGAAGGGCCCCAAG	476	Dok-2 細胞内シグナル 伝達ドメイン
CCAGCCCCAGCGGAGCGACCGCTGCCAAACCCTGAAGGGCTCGACA GTGACTTTTTGGCTGTCCTCTCCGACTATCCTAGTCCCGATATCAGCC CCCCGATATTCAGGCGCGGTGAAAAACTCCGAGTCATCAGCGATGAG GGGGGTTGGTGGAAAGCCATCAGCCTGAGTACCGGACGAGAGTCAT ACATTCCTGGAATATGTGTAGCGAGGGTGTACCACGGTTGGCTGTTC GAGGGTCTGGGAAGAGATAAGGCCGAGGAACTTCTCCAACTCCCAG ATACAAAAGTCGGTAGTTTTATGATTCGGGAAAGTGAAACTAAAAAG GGGTTCTATAGCCTCTCAGTTCGGCATAGGCAGGTCAAGCATTATCG GATATTTCGCTTGCCTAACAACTGGTACTACATAAGTCCCCGACTCAC ATTCCAATGCCTGGAGGACCTCGTGAATCACTATTCAGAAGTTGCAG ATGGCCTCTGCTGCGTACTCACGACACCCTGCCTTACCCAGAGTACA GCGGCCCCGGCTGTTCGGGCATCTTCCAGCCCAGTAACACTCAGGCA AAAAACTGTGGATTGGCGCAGAGTCTCACGCCTTCAGGAAGATCCTG AGGGTACGGAAAATCCGCTCGGTGTGGACGAGTCACTGTTCTCCTAT GGCTTGAGGGAATCTATAGCGTCTTACCTTTCCTTGACGTCTGAAGAT AATACGTCTTTCGATCGCAAAAAAAAATCAATATCTCTTATGTATGG CGGAAGCAAAAGGAAATCATCATTCTTTTCCTCTCCACCATATTTCGA AGAT	477	SLAP1$_{aa8\text{-}aa276}$ 細胞内シグナル 伝達ドメイン
CCAGCCCCAGCGGAGCGACCGCTGCCAAACCCTGAAGGGCTCGACA GTGACTTTTTGGCTGTCCTCTCCGACTATCCTAGTCCCGATATCAGCC CCCCGATATTCAGGCGCGGTGAAAAACTCCGAGTCATCAGCGATGAG GGGGGTTGGTGGAAAGCCATCAGCCTGAGTACCGGACGAGAGTCAT ACATTCCTGGAATATGTGTAGCGAGGGTGTACCACGGTTGGCTGTTC GAGGGTCTGGGAAGAGATAAGGCCGAGGAACTTCTCCAACTCCCAG ATACAAAAGTCGGTAGTTTTATGATTCGGGAAAGTGAAACTAAAAAG GGGTTCTATAGCCTCTCAGTTCGGCATAGGCAGGTCAAGCATTATCG GATATTTCGCTTGCCTAACAACTGGTACTACATAAGTCCCCGACTCAC ATTCCAATGCCTGGAGGACCTCGTGAATCACTATTCAGAAGTTGCAG ATGGCCTCTGCTGCGTACTCACGACACCCTGCCTTACCCAGAGTACA GCGGCCCCGGCTGTTCGGGCATCTTCCAGCCCAGTAACACTCAGGCA AAAAACTGTGGATTGGCGCAGAGTCTCACGCCTTCAGGAAGATCCTG AGGGTACGGAAAATCCGCTCGGTGTGGACGAGTCACTGTTCTCCTAT	478	SLAP1$_{aa8\text{-}aa247}$ 細胞内シグナル 伝達ドメイン

GGCTTGAGGGAATCTATAGCGTCTTACCTTTCCTTGACGTCTGAAGAT AATACGTCTTTC		
AGAAAATCCCTCCCCAGTCCAAGCCTGTCTAGTAGCGTTCAGGGTCA GGGCCCAGTTACTATGGAAGCGGAACGATCCAAGGCTACCGCAGTTG CTCTGGGTTCATTCCCGGCTGGAGGGCCAGCGGAACTCTCCTTGCGC CTGGGTGAGCCACTTACCATCGTTTCTGAGGACGGAGATTGGTGGAC GGTTCTTTCTGAAGTATCTGGGAGAGAATACAACATACCGTCAGTTC ATGTCGCAAAAGTTTCACACGGTTGGCTTTACGAGGGACTCAGCAGG GAAAAAGCGGAGGAATTGTTGCTTTTGCCCGGCAATCCTGGCGGAGC ATTTTTGATAAGAGAGAGTCAGACCCGGAGAGGCAGTTATTCCCTGT CAGTTAGACTCAGCAGACCTGCGAGTTGGGATAGGATTCGGCACTAC AGGATTCACTGCCTTGATAACGGCTGGCTGTATATATCTCCTCGCCTG ACATTCCCTAGCCTCCAAGCGTTGGTTGATCATTACTCTGAACTGGCA GACGATATCTGCTGCCTGCTCAAGGAACCGTGCGTCCTCCAGAGGGC AGGCCCACTTCCTGGCAAGGATATTCCACTTCCAGTCACGGTTCAAA GAACCCCCCTCAATTGGAAGGAGCTGGATAGCTCTCTCCTCTTTTCCG AGGCCGCTACAGGTGAAGAATCTCTGTTGTCTGAAGGATTGAGAGAG AGTCTCTCCTTCTACATCTCTCTGAATGATGAAGCAGTGTCATTGGAC GACGCA	479	$SLAP2_{aa8\text{-}aa261}$ 細胞内シグナル伝達ドメイン
AAAGTGAACGGCTGCCGGAAGTACAAGCTGAACAAGACCGAGAGCA CCCCTGTGGTGGAAGAGGACGAGATGCAGCCTTACGCCAGCTACACC GAGAAGAACAACCCTCTGTACGACACCACCAACAAAGTGAAGGCCA GCGAGGCCCTCCAGAGCGAGGTTGACACAGATCTGCACACCCTG	480	CD200R 細胞内シグナル伝達ドメイン
CACCGGTGGTGCAGCAACAAGAAAAACGCCGCCGTGATGGACCAAG AGAGCGCCGGAAATAGAACCGCCAACAGCGAGGATAGCGACGAGCA GGACCCTCAAGAAGTGACCTACACACAGCTGAACCACTGCGTGTTCA CCCAGCGGAAGATCACCAGACCTAGCCAGCGGCCTAAGACACCACC TACCGACATCATCGTGTACACCGAGCTGCCCAACGCCGAGAGCAGAT CCAAGGTCGTGTCCTGTCCT	481	KIR2DL1 細胞内シグナル伝達ドメイン
ATGACCGACAGCGTGATCTACAGCATGCTCGAGCTGCCTACAGCCAC ACAGGCCCAGAATGATTACGGCCCTCAGCAGAAGTCCAGCTCCAGCA GACCTAGCTGTAGCTGTCTTGGCTCCGGC	482	KLRG1 細胞内シグナル伝達ドメイン
CACCGGCAGAACCAGATCAAGCAGGGCCCTCCTAGAAGCAAGGACG AGGAACAGAAGCCTCAGCAGAGGCCTGATCTGGCCGTGGACGTGCT GGAAAGAACAGCCGATAAGGCCACCGTGAACGGCCTGCCTGAGAAG GACAGAGAGACAGACACATCTGCCCTGGCCGCTGGCAGCTCCCAAG AAGTGACATACGCCCAGCTGGACCACTGGGCCCTGACACAGAGAAC TGCCAGAGCTGTGTCCCCTCAGAGCACCAAACCTATGGCCGAGAGCA TCACCTATGCCGCCGTGGCCAGACAT	483	LAIR1 細胞内シグナル伝達ドメイン
CTGCGGCACAGAAGGCAGGGCAAGCACTGGACAAGCACCCAGAGAA AGGCCGATTTTCAGCACCCTGCTGGCGCCGTTGGACCTGAGCCTACA GATAGAGGACTGCAGTGGCGGTCTAGCCCTGCTGCCGATGCTCAAGA GGAAAACCTGTACGCCGCCGTGAAGGACACCCAACCTGAAGATGGC GTGGAAATGGACACCAGAGCCGCCGCATCTGAAGCCCCTCAGGATGT GACATACGCCCAGCTGCATAGCCTGACACTGAGGCGGAAAGCCACA GAGCCTCCACCTAGCCAAGAGAGAGAGCCTCCTGCCGAGCCTAGCAT CTATGCCACACTGGCCATTCAC	484	LIR2 細胞内シグナル伝達ドメイン
CGGAGACAGAGACACAGCAAGCACAGAACCAGCGACCAGAGAAAG ACCGACTTCCAGAGGCCTGCTGGCGCCGCTGAGACAGAGCCTAAAG ATAGAGGACTGCTGCGGAGAAGCAGCCCTGCTGCCGATGTGCAAGA GGAAAATCTGTACGCCGCCGTGAAGGACACCCAGAGCGAGGATAGA GTGGAACTGGACAGCCAGTCTCCTCACGACGAAGATCCTCAGGCCGT GACATACGCCCCTGTGAAGCACAGCAGCCCTCGGAGAGAAATGGCC TCTCCACCTTCTAGCCTGAGCGGCGAGTTCCTGGACACCAAGGACAG ACAGGTGGAAGAGGACCGGCAGATGGATACAGAAGCTGCCGCCTCT GAAGCCAGCCAGGATGTGACATATGCCCAGCTGCATAGCCTGACACT	485	LIR3 細胞内シグナル伝達ドメイン

GCGGCGGAAAGCTACAGAGCCTCCTCCATCTCAAGAGGGCGAGCCTC CAGCCGAGCCTAGCATCTATGCCACACTGGCCATTCAC		
CAGCATTGGAGACAGGGAAAGCACAGAACACTGGCCCAGCGGCAGG CCGATTTCCAAAGACCTCCAGGTGCCGCCGAACCTGAGCCTAAAGAT GGTGGCCTGCAGCGGAGATCTTCTCCTGCTGCCGATGTGCAGGGCGA GAATTTTTGTGCCGCCGTGAAGAACACCCAGCCTGAGGATGGCGTGG AAATGGACACCAGACAGAGCCCTCACGACGAGGATCCACAGGCCGT GACATACGCCAAAGTGAAGCACAGCCGGCCTCGGAGAGAAATGGCT AGCCCTCCAAGTCCTCTGAGCGGCGAGTTCCTGGACACCAAAGACAG ACAGGCCGAAGAGGACCGGCAGATGGATACAGAAGCTGCCGCCTCT GAAGCCCCTCAGGATGTGACATATGCCCAGCTGCATAGCTTCACCCT GCGGCAGAAAGCCACAGAGCCTCCACCTTCTCAAGAGGGCGCTTCTC CAGCCGAGCCATCTGTGTATGCCACACTGGCCATTCAC	486	LIR5細胞内シグナル伝達ドメイン
AAGCTGCAGCGGAGATGGAAGAGAACACAGAGCCAGCAGGGCCTGC AAGAGAATAGCAGCGGCCAGAGCTTCTTCGTGCGGAACAAGAAAGT GCGGAGAGCCCCTCTGTCTGAGGGACCTCATAGCCTGGGCTGTTACA ACCCCATGATGGAAGATGGCATCAGCTACACCACACTGCGGTTCCCC GAGATGAACATCCCTAGAACAGGCGACGCCGAGAGCAGCGAAATGC AAAGACCTCCTCCTGACTGCGACGACACCGTGACATATAGCGCCCTG CACAAGAGACAAGTGGGCGACTACGAGAACGTGATCCCTGACTTCCC TGAGGACGAGGGCATCCACTACAGCGAGCTGATCCAGTTTGGCGTGG GCGAAAGACCCCAGGCTCAAGAGAATGTGGACTACGTGATCCTGAA GCAC	487	SIGLEC-2細胞内シグナル伝達ドメイン
AAGATCCTGCCTAAGCGGCGCACCCAGACCGAGACTCCTAGACCTAG ATTCAGCCGGCACAGCACCATCCTGGACTACATCAACGTGGTGCCTA CCGCCGGACCACTGGCTCAGAAGAGAAACCAGAAGGCCACACCTAA CAGCCCCAGAACACCTCTTCCACCTGGCGCACCTTCTCCAGAGAGCA AGAAGAACCAGAAGAAGCAGTACCAGCTGCCTAGCTTCCCCGAGCC TAAGAGCAGTACACAGGCCCCTGAGAGCCAAGAGTCCCAAGAGGAA CTGCACTACGCCACACTGAACTTCCCCGGCGTCAGACCTAGACCTGA GGCCAGAATGCCTAAGGGCACCCAGGCCGATTACGCCGAAGTGAAG TTTCAA	488	SIGLEC-10細胞内シグナル伝達ドメイン

【０１８３】

一部の実施形態では、ｉＣＡＲは、ＬＩＲ１細胞内阻害性ドメインを含む。一部の実施形態では、ｉＣＡＲは、アミノ酸配列ＬＲＨＲＲＱＧＫＨＷＴＳＴＱＲＫＡＤＦＱＨＰＡＧＡＶＧＰＥＰＴＤＲＧＬＱＷＲＳＳＰＡＡＤＡＱＥＥＮＬＹＡＡＶＫＨＴＱＰＥＤＧＶＥＭＤＴＲＳＰＨＤＥＤＰＱＡＶＴＹＡＥＶＫＨＳＲＰＲＲＥＭＡＳＰＰＳＰＬＳＧＥＦＬＤＴＫＤＲＱＡＥＥＤＲＱＭＤＴＥＡＡＡＳＥＡＰＱＤＶＴＹＡＱＬＨＳＬＴＬＲＲＥＡＴＥＰＰＰＳＱＥＧＰＳＰＡＶＰＳＩＹＡＴＬＡＩＨ（配列番号２８５）を有するＬＩＲ１細胞内阻害性ドメインを含む。一部の実施形態では、配列ＣＴＧＣＧＧＣＡＣＡＧＡＡＧＧＣＡＧＧＧＣＡＡＧＣＡＣＴＧＧＡＣＡＡＧＣＡＣＣＣＡＧＡＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＣＴＴＴＣＡＧＣＡＴＣＣＴＧＣＴＧＧＣＧＣＣＧＴＴＧＧＡＣＣＴＧＡＧＣＣＴＡＣＡＧＡＴＡＧＡＧＧＡＣＴＧＣＡＧＴＧＧＣＧＧＴＣＴＡＧＣＣＣＴＧＣＣＧＣＴＧＡＴＧＣＣＣＡＡＧＡＧＧＡＡＡＡＴＣＴＴＴＡＣＧＣＣＧＣＣＧＴＧＡＡＧＣＡＣＡＣＣＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＡＴＧＧＣＧＴＧＧＡＡＡＴＧＧＡＣＡＣＣＡＧＡＴＣＴＣＣＣＣＡＣＧＡＴＧＡＧＧＡＣＣＣＴＣＡＧＧＣＣＧＴＧＡＣＡＴＡＣＧＣＡＧＡＡＧＴＧＡＡＧＣＡＣＴＣＣＡＧＡＣＣＴＣＧＧＡＧＡＧＡＧＡＴＧＧＣＡＡＧＣＣＣＴＣＣＡＴＣＴＣＣＴＣＴＧＡＧＣＧＧＣＧＡＧＴＴＣＣＴＧＧＡＣＡＣＣＡＡＡＧＡＣＡＧＡＣＡＧＧＣＣＧＡＡＧＡＧＧＡＣＡＧＡＣＡＧＡＴＧＧＡＴＡＣＣＧＡＡＧＣＣＧＣＣＧＣＴＴＣＴＧＡＡＧＣＣＣＣＡＣＡＧＧＡＴＧＴＧＡＣＡＴＡＴＧＣＣＣＡＧＣＴＧＣＡＴＡＧＣＣＴＧＡＣＡＣＴＧＣＧＧＡＧＡＧＡＡＧＣＣＡＣＡＧＡＧＣＣＴＣＣＡＣＣＴＴＣＴＣＡＡＧＡＡＧＧＣＣＣＡＴＣＴＣＣＴＧＣＣＧＴＧＣＣＴＴＣＣＡＴＣＴＡＴＧＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＣＡＴＴＣＡＣ（配列番号２８６）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされるＬＩＲ１細胞内阻害性ドメインを含む。一部の実施形態では、ｉＣＡＲは、ＣＴ

ＧＣＧＧＣＡＣＡＧＡＡＧＧＣＡＧＧＧＣＡＡＧＣＡＣＴＧＧＡＣＡＡＧＣＡＣＣＣＡＧＡＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＣＴＴＴＣＡＧＣＡＴＣＣＴＧＣＴＧＧＣＧＣＣＧＴＴＧＧＡＣＣＴＧＡＧＣＣＴＡＣＡＧＡＴＡＧＡＧＧＡＣＴＧＣＡＧＴＧＧＣＧＧＴＣＴＡＧＣＣＣＴＧＣＣＧＣＴＧＡＴＧＣＣＣＡＡＧＡＧＧＡＡＡＡＴＣＴＴＴＡＣＧＣＣＧＣＣＧＴＧＡＡＧＣＡＣＡＣＣＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＡＴＧＧＣＧＴＧＧＡＡＡＴＧＧＡＣＡＣＣＡＧＡＴＣＴＣＣＣＣＡＣＧＡＴＧＡＧＧＡＣＣＣＴＣＡＧＧＣＣＧＴＧＡＣＡＴＡＣＧＣＡＧＡＡＧＴＧＡＡＧＣＡＣＴＣＣＡＧＡＣＣＴＣＧＧＡＧＡＧＡＧＡＴＧＧＣＡＡＧＣＣＣＴＣＣＡＴＣＴＣＣＴＣＴＧＡＧＣＧＧＣＧＡＧＴＴＣＣＴＧＧＡＣＡＣＣＡＡＡＧＡＣＡＧＡＣＡＧＧＣＣＧＡＡＧＡＧＧＡＣＡＧＡＣＡＧＡＴＧＧＡＴＡＣＣＧＡＡＧＣＣＧＣＣＧＣＴＴＣＴＧＡＡＧＣＣＣＣＡＣＡＧＧＡＴＧＴＧＡＣＡＴＡＴＧＣＣＣＡＧＣＴＧＣＡＴＡＧＣＣＴＧＡＣＡＣＴＧＣＧＧＡＧＡＧＡＡＧＣＣＡＣＡＧＡＧＣＣＴＣＣＡＣＣＴＴＣＴＣＡＡＧＡＡＧＧＣＣＣＡＴＣＴＣＣＴＧＣＣＧＴＧＣＣＴＴＣＣＡＴＣＴＡＴＧＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＣＡＴＴＣＡＣ（配列番号２８６）と少なくとも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％、又は少なくとも９９％同一であるポリヌクレオチド配列によってコードされるＬＩＲ１細胞内阻害性ドメインを含む。

【０１８４】

一部の実施形態では、１つ以上の細胞内阻害性共シグナル伝達ドメインは、１つ以上の非ＩＴＩＭスキャフォールドタンパク質、又はその断片を含む。一部の実施形態では、１つ以上の非ＩＴＩＭ足場タンパク質、又はその断片は、ＧＲＢ－２、Ｄｏｋ－１、Ｄｏｋ－２、ＳＬＡＰ、ＬＡＧ３、ＨＡＶＲ、ＧＩＴＲ、及びＰＤ－Ｌ１から選択される。

【０１８５】

阻害性細胞内シグナル伝達ドメインは、酵素阻害性ドメインを含み得る。一部の実施形態では、酵素阻害性ドメインは、酵素触媒ドメインを含む。一部の実施形態では、酵素触媒ドメインは、ＣＳＫ、ＳＨＰ－１、ＰＴＥＮ、ＣＤ４５、ＣＤ１４８、ＰＴＰ－ＭＥＧ１、ＰＴＰ－ＰＥＳＴ、ｃ－ＣＢＬ、ＣＢＬ－ｂ、ＰＴＰＮ２２、ＬＡＲ、ＰＴＰＨ１、ＳＨＩＰ－１、及びＲａｓＧＡＰからなる群から選択される酵素に由来する。シグナル伝達の酵素調節の例は、Ｐａｖｅｌ Ｏｔａｈａｌ ｅｔ ａｌ．（Ｂｉｏｃｈｉｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ａｃｔａ．２０１１ Ｆｅｂ；１８１３（２）：３６７－７６）、Ｋｏｓｕｇｉ Ａ．，ｅｔ ａｌ．（Ｉｎｖｏｌｖｅｍｅｎｔ ｏｆ ＳＨＰ－１ ｔｙｒｏｓｉｎｅ ｐｈｏｓｐｈａｔａｓｅ ｉｎ ＴＣＲ－ｍｅｄｉａｔｅｄ ｓｉｇｎａｌｉｎｇ ｐａｔｈｗａｙｓ ｉｎ ｌｉｐｉｄ ｒａｆｔｓ，Ｉｍｍｕｎｉｔｙ，２００１ Ｊｕｎ；１４（６）：６６９－８０）、及びＳｔａｎｆｏｒｄ，ｅｔ ａｌ．（Ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎ ｏｆ ＴＣＲ ｓｉｇｎａｌｉｎｇ ｂｙ ｔｙｒｏｓｉｎｅ ｐｈｏｓｐｈａｔａｓｅｓ：ｆｒｏｍ ｉｍｍｕｎｅ ｈｏｍｅｏｓｔａｓｉｓ ｔｏ ａｕｔｏｉｍｍｕｎｉｔｙ，Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，２０１２ Ｓｅｐ；１３７（１）：１－１９）により詳細に記載され、その各々が、全ての目的について参照により本明細書に組み入れられる。

【０１８６】

一部の実施形態では、本開示のＣＡＲの細胞内シグナル伝達ドメインは、刺激的なやり方、又は阻害的なやり方のいずれかで、ＴＣＲ複合体の一次活性化を制御する一次シグナル伝達ドメインを含むことができる。刺激的な方法で作用する一次細胞内シグナル伝達ドメインは、免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）として即知のシグナル伝達モチーフを含み得る。本開示のＣＡＲに使用され得る好適なＩＴＡＭ含有一次細胞内シグナル伝達ドメインの例には、ＣＤ３－ゼータ、ＦｃＲガンマ、ＦｃＲベータベータ、ＣＤ３ガンマ、ＣＤ３デルタ、ＣＤ３イプシロン、ＣＤ５、ＣＤ２２、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＣＤ２７８（「ＩＣＯＳ」としても知られる）、ＦｃεＲＩ、ＤＡＰ１０、ＤＡＰ１２、及びＣＤ６６ｄのものが含まれるが、これらに限定されない。

【０１８７】

一部の実施形態では、本開示のＣＡＲは、細胞内シグナル伝達ドメイン、例えば、ＣＤ３－ゼータポリペプチドの一次シグナル伝達ドメインを含む。本開示のＣＤ３－ゼータポリペプチドは、ＮＣＢＩ参照番号ＮＰ＿９３２１７０若しくはＮＰ＿００１１０６８６４．２の配列と少なくとも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％、若しくは１００％相同であるアミノ酸配列を有し得る。一部の実施形態では、ＣＤ３－ゼータポリペプチドは、１つの保存的アミノ酸置換、最大２つの保存的アミノ酸置換、又は最大３つの保存的アミノ酸置換を含み得る。一部の実施形態では、ポリペプチドは、少なくとも２０、少なくとも３０、少なくとも４０、少なくとも５０、少なくとも６０、少なくとも７０、少なくとも８０、少なくとも９０、少なくとも１００、少なくとも１１０、少なくとも１２０、少なくとも１３０、少なくとも１４０、少なくとも１５０、又は少なくとも１６０、少なくとも１７０、又は少なくとも１８０アミノ酸の長さである、ＮＣＢＩ参照番号ＮＰ＿９３２１７０又はＮＰ＿００１１０６８６４．２の連続する部分であるアミノ酸配列を有することができる。

【０１８８】

他の実施形態では、一次シグナル伝達ドメインは、天然ＩＴＡＭドメインと比較して、活性を改変（例えば、増加又は減少）した修飾ＩＴＡＭドメイン、例えば、変異ＩＴＡＭドメインを含む。一実施形態では、一次シグナル伝達ドメインは、修飾ＩＴＡＭ含有一次細胞内シグナル伝達ドメイン、例えば、最適化された及び／又は切断されたＩＴＡＭ含有一次細胞内シグナル伝達ドメインを含む。一実施形態では、一次シグナル伝達ドメインは、１つ、２つ、３つ、４つ、又はそれ以上のＩＴＡＭモチーフを含む。

【０１８９】

一部の実施形態では、本開示のＣＡＲの細胞内シグナル伝達ドメインは、それ自体でＣＤ３－ゼータシグナル伝達ドメインを含み得るか、又はそれは、本開示のＣＡＲの文脈で有用な任意の他の所望の細胞内シグナル伝達ドメインと組み合わせられ得る。例えば、ＣＡＲの細胞内シグナル伝達ドメインは、ＣＤ３ゼータ鎖の一部及び共刺激シグナル伝達ドメインを含むことができる。共刺激シグナル伝達ドメインは、共刺激分子の細胞内ドメインを含むＣＡＲの一部を指し得る。本開示の共刺激分子は、抗原に対するリンパ球の効率的な応答に必要とされ得る、抗原受容体又はそのリガンド以外の細胞表面分子である。好適な共刺激分子の例には、ＣＤ９７、ＣＤ２、ＩＣＯＳ、ＣＤ２７、ＣＤ１５４、ＣＤ８、ＯＸ４０、４－１ＢＢ、ＣＤ２８、ＺＡＰ４０、ＣＤ３０、ＧＩＴＲ、ＨＶＥＭ、ＤＡＰ１０、ＤＡＰ１２、ＭｙＤ８８、２Ｂ４、ＣＤ４０、ＰＤ－１、リンパ球機能関連抗原－１（ＬＦＡ－１）、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、Ｂ７－Ｈ３、ＣＤ８３と特異的に結合するリガンド、ＭＨＣクラスＩ分子、ＴＮＦ受容体タンパク質、免疫グロブリン様タンパク質、サイトカイン受容体、インテグリン、シグナル伝達リンパ球活性化分子（ＳＬＡＭタンパク質）、活性化ＮＫ細胞受容体、ＢＴＬＡ、Ｔｏｌｌリガンド受容体、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、（ＣＤ１１ａ／ＣＤ１８）、ＢＡＦＦＲ、ＫＩＲＤＳ２、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０（ＫＬＲＦ１）、ＮＫｐ４４、ＮＫｐ３０、ＮＫｐ４６、ＣＤ１９、ＣＤ４、ＩＬ２Ｒベータ、ＩＬ２Ｒガンマ、ＩＬ７Ｒアルファ、ＩＴＧＡ４、ＶＬＡｌ、ＣＤ４９ａ、ＩＴＧＡ４、ＩＡ４、ＣＤ４９Ｄ、ＩＴＧＡ６、ＶＬＡ－６、ＣＤ４９ｆ、ＩＴＧＡＤ、ＣＤ１１ｄ、ＩＴＧＡＥ、ＣＤ１０３、ＩＴＧＡＬ、ＣＤ１１ａ、ＩＴＧＡＭ、ＣＤ１１ｂ、ＩＴＧＡＸ、ＣＤ１１ｃ、ＩＴＧＢ１、ＣＤ２９、ＩＴＧＢ２、ＣＤ１８、ＩＴＧＢ７、ＮＫＧ２Ｄ、ＴＮＦＲ２、ＴＲＡＮＣＥ／ＲＡＮＫＬ、ＤＮＡＭ１（ＣＤ２２６）、ＳＬＡＭＦ４（ＣＤ２４４、２Ｂ４）、ＣＤ８４、ＣＤ９６（触覚）、ＣＥＡＣＡＭ１、ＣＲＴＡＭ、Ｌｙ９（ＣＤ２２９）、ＣＤ１６０（ＢＹ５５）、ＰＳＧＬ１、ＣＤ１００（ＳＥＭＡ４Ｄ）、ＣＤ６９、ＳＬＡＭＦ６（ＮＴＢ－Ａ、Ｌｙ１０８）、ＳＬＡＭ（ＳＬＡＭＦ１、ＣＤ１５０、ＩＰＯ－３）、ＢＬＡＭＥ（ＳＬＡＭＦ８）、ＳＥＬＰＬＧ（ＣＤ１６２）、ＬＴＢＲ、ＬＡＴ、ＧＡＤＳ、ＳＬＰ－７６、ＰＡＧ／Ｃｂｐ、ＣＤ１９ａなどが含まれるが、これらに限定されない。

【０１９０】
一部の実施形態では、ａＣＡＲ細胞内シグナル伝達ドメインは、ＣＤ２８共刺激ドメインを含む。一部の実施形態では、ａＣＡＲ細胞内シグナル伝達ドメインは、アミノ酸配列ＲＳＫＲＳＲＬＬＨＳＤＹＭＮＭＴＰＲＲＰＧＰＴＲＫＨＹＱＰＹＡＰＰＲＤＦＡＡＹＲＳ（配列番号２８７）を有するＣＤ２８共刺激ドメインを含む。一部の実施形態では、ａＣＡＲ細胞内シグナル伝達ドメインは、配列ＡＧＡＡＧＣＡＡＧＣＧＧＡＧＣＡＧＡＣＴＧＣＴＧＣＡＣＡＧＣＧＡＣＴＡＣＡＴＧＡＡＣＡＴＧＡＣＣＣＣＴＡＧＡＣＧＧＣＣＣＧＧＡＣＣＴＡＣＣＡＧＡＡＡＧＣＡＣＴＡＣＣＡＧＣＣＴＴＡＣＧＣＴＣＣＴＣＣＴＡＧＡＧＡＴＴＴＣＧＣＣＧＣＣＴＡＣＣＧＧＴＣＣ（配列番号２８８）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされるＣＤ２８共刺激ドメインを含む。一部の実施形態では、ａＣＡＲ細胞内シグナル伝達ドメインは、ＡＧＡＡＧＣＡＡＧＣＧＧＡＧＣＡＧＡＣＴＧＣＴＧＣＡＣＡＧＣＧＡＣＴＡＣＡＴＧＡＡＣＡＴＧＡＣＣＣＣＴＡＧＡＣＧＧＣＣＣＧＧＡＣＣＴＡＣＣＡＧＡＡＡＧＣＡＣＴＡＣＣＡＧＣＣＴＴＡＣＧＣＴＣＣＴＣＣＴＡＧＡＧＡＴＴＴＣＧＣＣＧＣＣＴＡＣＣＧＧＴＣＣ（配列番号２８８）と少なくとも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％、又は少なくとも９９％同一であるポリヌクレオチド配列によってコードされるＣＤ２８共刺激ドメインを含む。

【０１９１】
一部の実施形態では、ａＣＡＲ細胞内シグナル伝達ドメインは、ＣＤ３ζシグナル伝達ドメインを含む。一部の実施形態では、ａＣＡＲ細胞内シグナル伝達ドメインは、アミノ酸配列ＲＶＫＦＳＲＳＡＤＡＰＡＹＫＱＧＱＮＱＬＹＮＥＬＮＬＧＲＲＥＥＹＤＶＬＤＫＲＲＧＲＤＰＥＭＧＧＫＰＲＲＫＮＰＱＥＧＬＹＮＥＬＱＫＤＫＭＡＥＡＹＳＥＩＧＭＫＧＥＲＲＲＧＫＧＨＤＧＬＹＱＧＬＳＴＡＴＫＤＴＹＤＡＬＨＭＱＡＬＰＰＲ（配列番号２８９）を有するＣＤ３ζシグナル伝達ドメインを含む。一部の実施形態では、ａＣＡＲ細胞内シグナル伝達ドメインは、ＡＧＡＧＴＧＡＡＧＴＴＣＡＧＣＡＧＧＡＧＣＧＣＡＧＡＣＧＣＣＣＣＣＧＣＧＴＡＣＡＡＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＡＡＣＣＡＧＣＴＣＴＡＴＡＡＣＧＡＧＣＴＣＡＡＴＣＴＡＧＧＡＣＧＡＡＧＡＧＡＡＧＧＡＧＴＡＣＧＡＴＧＴＴＴＴＧＧＡＣＡＡＧＡＧＡＣＧＴＧＧＣＣＧＧＧＡＣＣＣＴＧＡＧＡＴＧＧＧＧＧＧＡＡＡＧＣＣＧＡＧＡＡＧＧＡＡＧＡＡＣＣＣＴＣＡＧＧＡＡＧＧＣＣＴＧＴＡＣＡＡＴＧＡＡＣＴＧＣＡＧＡＡＡＧＡＴＡＡＧＡＴＧＧＣＧＧＡＧＧＣＣＴＡＣＡＧＴＧＡＧＡＴＴＧＧＧＡＴＧＡＡＡＧＧＣＧＡＧＣＧＣＣＧＧＡＧＧＧＧＣＡＡＧＧＧＧＣＡＣＧＡＴＧＧＣＣＴＴＴＡＣＣＡＧＧＧＴＣＴＣＡＧＴＡＣＡＧＣＣＡＣＣＡＡＧＧＡＣＡＣＣＴＡＣＧＡＣＧＣＣＣＴＴＣＡＣＡＴＧＣＡＧＧＣＣＣＴＧＣＣＣＣＣＴＣＧＣ（配列番号２９０）を有するポリヌクレオチド配列によってコードされるＣＤ３ζシグナル伝達ドメインを含む。一部の実施形態では、ａＣＡＲ細胞内シグナル伝達ドメインは、ＡＧＡＧＴＧＡＡＧＴＴＣＡＧＣＡＧＧＡＧＣＧＣＡＧＡＣＧＣＣＣＣＣＧＣＧＴＡＣＡＡＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＡＡＣＣＡＧＣＴＣＴＡＴＡＡＣＧＡＧＣＴＣＡＡＴＣＴＡＧＧＡＣＧＡＡＧＡＧＡＧＧＡＧＴＡＣＧＡＴＧＴＴＴＴＧＧＡＣＡＡＧＡＧＡＣＧＴＧＧＣＣＧＧＧＡＣＣＣＴＧＡＧＡＴＧＧＧＧＧＧＡＡＡＧＣＣＧＡＧＡＡＧＧＡＡＧＡＡＣＣＣＴＣＡＧＧＡＡＧＧＣＣＴＧＴＡＣＡＡＴＧＡＡＣＴＧＣＡＧＡＡＡＧＡＴＡＡＧＡＴＧＧＣＧＧＡＧＧＣＣＴＡＣＡＧＴＧＡＧＡＴＴＧＧＧＡＴＧＡＡＡＧＧＣＧＡＧＣＧＣＣＧＧＡＧＧＧＧＣＡＡＧＧＧＧＣＡＣＧＡＴＧＧＣＣＴＴＴＡＣＣＡＧＧＧＴＣＴＣＡＧＴＡＣＡＧＣＣＡＣＣＡＡＧＧＡＣＡＣＣＴＡＣＧＡＣＧＣＣＣＴＴＣＡＣＡＴＧＣＡＧＧＣＣＣＴＧＣＣＣＣＣＴＣＧＣ（配列番号２９０）と少なくとも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％、又は少なくとも９９％同一であるポリヌクレオチド配列によってコードされるＣＤ３ζシグナル伝達ドメインを含む。

【０１９２】
一部の実施形態では、ａＣＡＲ細胞内シグナル伝達ドメインは、ＣＤ２８共刺激ドメイ

ン及びＣＤ３ζシグナル伝達ドメインを含む。一部の実施形態では、ａＣＡＲ細胞内シグナル伝達ドメインは、アミノ酸配列ＲＳＫＲＳＲＬＬＨＳＤＹＭＮＭＴＰＲＲＰＧＰＴＲＫＨＹＱＰＹＡＰＰＲＤＦＡＡＹＲＳ（配列番号２８７）を有するＣＤ２８共刺激ドメイン、及びアミノ酸配列ＲＶＫＦＳＲＳＡＤＡＰＡＹＫＱＧＱＮＱＬＹＮＥＬＮＬＧＲＲＥＥＹＤＶＬＤＫＲＲＧＲＤＰＥＭＧＧＫＰＲＲＫＮＰＱＥＧＬＹＮＥＬＱＫＤＫＭＡＥＡＹＳＥＩＧＭＫＧＥＲＲＲＧＫＧＨＤＧＬＹＱＧＬＳＴＡＴＫＤＴＹＤＡＬＨＭＱＡＬＰＰＲ（配列番号２８９）を有するＣＤ３ζシグナル伝達ドメインを含む。

【０１９３】

一部の実施形態では、本開示のＣＡＲの細胞質の一部内の細胞内シグナル伝達配列は、ランダム又は特定の順番で互いに連結され得る。一部の実施形態では、例えば、２アミノ酸～１０アミノ酸長（例えば、２アミノ酸、３アミノ酸、４アミノ酸、５アミノ酸、６アミノ酸、７アミノ酸、８アミノ酸、９アミノ酸、又は１０アミノ酸）の短いオリゴペプチド又はポリペプチドリンカーは、細胞内シグナル伝達配列との間の結合を形成し得る。一実施形態では、グリシン－セリン二重鎖を好適なリンカーとして使用することができる。一実施形態では、単一アミノ酸、例えば、アラニン又はグリシンを、好適なリンカーとして使用することができる。

【０１９４】

一部の実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、２つ以上の共刺激性シグナル伝達ドメイン、例えば、２つの共刺激性シグナル伝達ドメイン、３つの共刺激性シグナル伝達ドメイン、４つの共刺激性シグナル伝達ドメイン、５つの共刺激性シグナル伝達ドメイン、６つの共刺激性シグナル伝達ドメイン、７つの共刺激性シグナル伝達ドメイン、８つの共刺激性シグナル伝達ドメイン、９つの共刺激性シグナル伝達ドメイン、１０の共刺激性シグナル伝達ドメイン、又はそれ以上の共刺激性シグナル伝達ドメインを含む。一実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、２つの共刺激シグナル伝達ドメインを含む。一部の実施形態では、２つ以上の共刺激性シグナル伝達ドメインは、本開示のリンカー（例えば、表６に説明されるリンカーのいずれか）によって分離される。一実施形態では、リンカーは、グリシン残基である。別の実施形態では、リンカーは、アラニン残基である。

【０１９５】

一部の実施形態では、本開示の細胞は、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、一次シグナル伝達ドメイン、及び１つ以上の共刺激シグナル伝達ドメインを含むＣＡＲを発現する。

【０１９６】

一部の実施形態では、膜貫通ドメインは、１つ以上の細胞内シグナル伝達ドメインのうち１つと同じタンパク質に由来する。一部の実施形態では、ＣＡＲは、阻害性ＣＡＲであり、膜貫通ドメイン、並びに各々ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＢＴＬＡ、及びＬＩＲ１（ＬＩＬＲＢ１）、ＴＩＭ３、ＫＩＲ３ＤＬ１、ＮＫＧ２Ａ、ＬＡＧ３、ＳＬＡＰ１、ＳＬＡＰ２、Ｄｏｋ－１、Ｄｏｋ－２、ＬＡＩＲ１、ＧＲＢ－２、ＣＤ２００Ｒ、ＳＩＲＰα、ＨＡＶＲ、ＧＩＴＲ、ＰＤ－Ｌ１、ＫＩＲ２ＤＬ１、ＫＩＲ２ＤＬ２、ＫＩＲ２ＤＬ３、ＫＩＲ３ＤＬ２、ＣＤ９４、ＫＬＲＧ－１、ＣＥＡＣＡＭ１、ＬＩＲ２、ＬＩＲ３、ＬＩＲ５、ＳＩＧＬＥＣ－２、及びＳＩＧＬＥＣ－１０から選択されるタンパク質に由来する少なくとも１つの細胞内阻害性共シグナル伝達ドメインを含む。

【０１９７】

一部の実施形態では、膜貫通ドメインは第１のタンパク質に由来し、かつ１つ以上の細胞内シグナル伝達ドメインは第１のタンパク質とは異なる第２のタンパク質に由来する。

【０１９８】

ナチュラルキラー細胞受容体（ＮＫＲ）ＣＡＲ

一部の実施形態では、本開示のＣＡＲは、ナチュラルキラー細胞受容体（ＮＫＲ）の１つ以上の成分を含み、それによってＮＫＲ－ＣＡＲを形成する。ＮＫＲ成分は、ＫＩＲ２ＤＬ１、ＫＩＲ２ＤＬ２／Ｌ３、ＫＩＲ２ＤＬ４、ＫＩＲ２ＤＬ５Ａ、ＫＩＲ２ＤＬ５Ｂ

、ＫＩＲ２ＤＳ１、ＫＩＲ２ＤＳ２、ＫＩＲ２ＤＳ３、ＫＩＲ２ＤＳ４、ＤＩＲ２ＤＳ５、ＫＩＲ３ＤＬ１／Ｓ１、ＫＩＲ３ＤＬ２、ＫＩＲ３ＤＬ３、ＫＩＲ２ＤＰ１、及びＫＩＲＳ　ＤＰＩなどのキラー細胞免疫グロブリン様受容体（ＫＩＲ）；ＮＫｐ３０、ＮＫｐ４４、ＮＫｐ４６などの天然細胞傷害性受容体（ＮＣＲ）；ＣＤ４８、ＣＤ２２９、２Ｂ４、ＣＤ８４、ＮＴＢ－Ａ、ＣＲＡＣＣ、ＢＬＡＭＥ、ＣＤ２Ｆ－１０などの免疫細胞受容体のシグナル伝達リンパ球活性化分子（ＳＬＡＭ）ファミリー；ＣＤ１６及びＣＤ６４などのＦｃ受容体（ＦｃＲ）；並びにＬＹ４９Ａ及びＬＹ４９ＣなどのＬｙ４９受容体を含むが、これらに限定されない、任意の好適なナチュラルキラー細胞受容体からの膜貫通ドメイン、ヒンジドメイン、又は細胞質ドメインであり得る。一部の実施形態では、ＮＫＲ－ＣＡＲは、アダプタ分子又はＤＡＰ１２などの細胞内シグナル伝達ドメインと相互作用し得る。ＮＫＲ成分を含むＣＡＲの例示的な構成及び配列は、２０１４年９月１８日に公開された国際特許公開ＷＯ２０１４／１４５２５２に説明される。

【０１９９】

免疫応答性細胞

本開示の特定の態様は、本開示の１つ以上のキメラ受容体又はかかるキメラ受容体をコードする１つ以上の核酸を含むように遺伝子操作された細胞、例えば、免疫応答性細胞、及び骨髄性悪性腫瘍（例えば、ＡＭＬ）を治療するためにかかる細胞を使用する方法に関する。

【０２００】

一部の実施形態では、細胞は、哺乳動物細胞である。一部の実施形態では、哺乳動物細胞は、初代細胞である。一部の実施形態では、哺乳動物細胞は、細胞株である。一部の実施形態では、哺乳動物細胞は、骨髄細胞、血液細胞、皮膚細胞、骨細胞、筋細胞、神経細胞、脂肪細胞、肝細胞、又は心臓細胞である。一部の実施形態では、細胞は、幹細胞である。例示的な幹細胞は、限定されないが、胚性幹細胞（ＥＳＣ）、人工多能性幹細胞（ｉＰＳＣ）、成体幹細胞、及び組織特異的幹細胞、例えば造血幹細胞（血液幹細胞）、間葉系幹細胞（ＭＳＣ）、神経幹細胞、上皮幹細胞、又は皮膚幹細胞などを含む。一部の実施形態では、細胞は、本開示の幹細胞に由来する、又は分化した細胞である。一部の実施形態では、細胞は、免疫細胞である。本開示の免疫細胞は、本開示の幹細胞から（例えば、ＥＳＣ又はｉＰＳＣから）単離又は分化され得る。例示的な免疫細胞は、限定されないが、Ｔ細胞（例えば、ヘルパーＴ細胞、細胞傷害性Ｔ細胞、メモリーＴ細胞、調節性Ｔ細胞、ナチュラルキラーＴ細胞、アルファベータＴ細胞、及びガンマデルタＴ細胞）、Ｂ細胞、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞、樹状細胞、骨髄系細胞、マクロファージ、及び単球を含む。一部の実施形態では、細胞は、神経細胞である。本開示の神経細胞は、本開示の幹細胞から（例えば、ＥＳＣ又はｉＰＳＣから）単離又は分化され得る。例示的なニューロン細胞は、限定されないが、神経前駆細胞、ニューロン（例えば、感覚ニューロン、運動ニューロン、コリン作動性ニューロン、ＧＡＢＡ作動性ニューロン、グルタミン酸作動性ニューロン、ドーパミン作動性ニューロン、又はセロトニン作動性ニューロン）、星状細胞、オリゴデンドロサイト、及びミクログリアを含む。

【０２０１】

一部の実施形態では、細胞は、免疫応答性細胞である。本開示の免疫応答性細胞は、本開示の幹細胞から（例えば、ＥＳＣ又はｉＰＳＣから）単離又は分化され得る。本開示の例示的な免疫応答性細胞は、限定されないが、リンパ球系統の細胞を含む。Ｂ細胞、Ｔ細胞、及びナチュラルキラー（ＮＫ）細胞を含むリンパ系統は、抗体の産生、細胞免疫系の調節、血液中の外来物質の検出、宿主に外来する細胞の検出、及び同様のものを提供する。リンパ系統の免疫応答性細胞の例は、限定されないが、Ｔ細胞、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞、胚性幹細胞、多能性幹細胞、及び人工多能性幹細胞（例えば、リンパ球が由来又は分化し得るもの）を含む。Ｔ細胞は、胸腺において成熟し、細胞媒介性免疫について主に関与するリンパ球であり得る。Ｔ細胞は、適応免疫系に関与する。一部の実施形態では、本開示のＴ細胞は、Ｔヘルパー細胞、細胞傷害性Ｔ細胞、メモリーＴ細胞（セントラルメモリーＴ細胞、幹細胞様メモリーＴ細胞（又は幹様メモリーＴ細胞）、及び２種類の

エフェクターメモリＴ細胞、例えば、T_{EM}細胞及びT_{EMRA}細胞、制御性Ｔ細胞（サプレッサーＴ細胞としても知られる）、ナチュラルキラーＴ細胞、粘膜関連インバリアントＴ細胞、及びγδ　Ｔ細胞を含むがこれらに限定されない任意の種類のＴ細胞であり得る。細胞傷害性Ｔ細胞（ＣＴＬ又はキラーＴ細胞）は、感染した体細胞又は腫瘍細胞の死を誘導することができるＴリンパ球のサブセットである。患者自身のＴ細胞は、１つ以上のキメラ受容体、例えば、キメラＴＣＲ又はＣＡＲなどの導入を通じて、特定の抗原を標的化するように遺伝子改変され得る。

【０２０２】

ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞は、細胞媒介性免疫の一部であり、自然免疫応答中に作用するリンパ球であり得る。ＮＫ細胞は、標的細胞に対してその細胞傷害性効果を発揮するため、事前の活性化を必要としない。

【０２０３】

一部の実施形態では、本開示の免疫応答性細胞は、Ｔ細胞である。本開示のＴ細胞は、自家、同種であり得る、又は操作された前駆細胞若しくは幹細胞からインビトロで由来し得る。

【０２０４】

一部の実施形態では、本開示の免疫応答性細胞は、欠損ＴＣＲ－αβを有する普遍的なＴ細胞である。普遍的なＴ細胞を発生させる方法は、当技術分野において、例えば、Ｖａｌｔｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｔｈｅｒａｐｙ（２０１５）；２３　９，１５０７－１５１８、及びＴｏｒｉｋａｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ　２０１２　１１９：５６９７－５７０５において説明されている。

【０２０５】

一部の実施形態では、本開示の免疫応答性細胞は、本開示の１つ以上のキメラ受容体を含む単離免疫応答性細胞である。一部の実施形態では、免疫応答性細胞は、本開示の１つ以上、２つ以上、３つ以上、４つ以上、５つ以上、６つ以上、７つ以上、８つ以上、９つ以上、又は１０個以上のキメラ受容体を含む。

【０２０６】

一部の実施形態では、免疫応答性細胞は、Ｔ細胞である。一部の実施形態では、免疫応答性細胞は、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞である。

【０２０７】

一部の実施形態では、免疫応答性細胞は、免疫受容体を発現する、又は発現することが可能である。免疫受容体は一般的に、免疫受容体発現細胞におけるシグナル伝達又はタンパク質発現の変化を誘導することが可能であり、それによって、同族リガンドに結合する際の免疫応答の調節がもたらされる（例えば、免疫応答を調節、活性化、開始、刺激、増加、防止、減弱、阻害、低下、減少、阻害、又は抑制する）。例えば、ＴＣＲ／ＣＡＲに存在するＣＤ３鎖がリガンド結合に応答してクラスター化する際、免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）を介したシグナル伝達カスケードが生じる。具体的には、特定の実施形態において、内因性ＴＣＲ、外因性ＴＣＲ、キメラＴＣＲ、又はＣＡＲ（具体的には活性化ＣＡＲ）がそれぞれの抗原に結合すると、結合受容体の近くの多くの分子（例えば、ＣＤ４又はＣＤ８、ＣＤ３γ／δ／ε／ζなど）のクラスター化を含む免疫シナプスの形成が起こる。膜結合シグナル伝達分子のこのようなクラスター化により、ＣＤ３鎖内に含まれるＩＴＡＭモチーフがリン酸化され、これにより、Ｔ細胞活性化経路が開始され、最終的に転写因子、例えばＮＦ－κＢ及びＡＰ－１などが活性化される。これらの転写因子は、Ｔ細胞のグローバルな遺伝子発現を誘導して、マスターレギュレーターＴ細胞タンパク質の増殖及び発現のためのＩＬ－２産生を増加させることにより、サイトカイン産生及び／又はＴ細胞媒介性殺滅などのＴ細胞媒介性免疫応答を開始させることができる。

【０２０８】

複数のキメラ受容体を発現する細胞

一部の実施形態では、本開示の細胞（例えば、免疫応答性細胞）は、本開示の２つ以上

のキメラ受容体を含む。一部の実施形態では、細胞は、２つ以上のキメラ受容体を含み、２つ以上のキメラ受容体のうちの１つは、キメラ阻害性受容体である。一部の実施形態では、細胞は、３つ以上のキメラ受容体を含み、３つ以上のキメラ受容体のうちの少なくとも１つは、キメラ阻害性受容体である。一部の実施形態では、細胞は、４つ以上のキメラ受容体を含み、４つ以上のキメラ受容体の少なくとも１つは、キメラ阻害性受容体である。一部の実施形態では、細胞は、５つ以上のキメラ受容体を含み、５つ以上のキメラ受容体の少なくとも１つは、キメラ阻害性受容体である。

【０２０９】

一部の実施形態では、２つ以上のキメラ受容体の各々は、異なる抗原結合ドメイン、例えば、同じ抗原又は異なる抗原と結合する抗原結合ドメインを含む。一部の実施形態では、２つ以上のキメラ受容体によって結合される各抗原は、骨髄細胞型（例えば、同じＡＭＬ細胞型）などの、同じ細胞で発現される。一部の実施形態では、２つ以上のキメラ受容体により結合される各抗原は、ＡＭＬ関連抗原（例えば、ＦＬＴ３、ＣＤ３３、ＣＤ１２３、ＣＬＥＣ１２Ａ、ＣＸＣＲ４、ＥｐｈＡ３など）である。

【０２１０】

本開示の細胞（例えば、免疫応答性細胞）が２つ以上の別個のキメラ受容体を発現する実施形態では、異なるキメラ受容体のそれぞれの抗原結合ドメインは、抗原結合ドメインが互いに相互作用しないように設計され得る。例えば、第１のキメラ受容体（例えば、ＥＭＣＮ特異的キメラ受容体）及び第２のキメラ受容体を発現する本開示の細胞（例えば、免疫応答性細胞）は、第２のキメラ受容体の抗原結合ドメインとの会合を形成しない抗原結合ドメインを含む第１のキメラ受容体を含み得る。例えば、第１のキメラ受容体の抗原結合ドメインは、ｓｃＦｖなどの抗体断片を含み得、一方、第２のキメラ受容体の抗原結合ドメインは、ＶＨＨを含み得る。

【０２１１】

理論に拘束されることを望まないが、各々が抗原結合ドメインを含む複数のキメラ膜埋め込み型受容体を有する細胞において、各受容体の抗原結合ドメイン間の相互作用は、そのような相互作用が、それらの同族抗原と結合する１つ以上の抗原結合ドメインの能力を阻害し得る望ましくない可能性があると考えられる。したがって、本開示の細胞（例えば、免疫応答性細胞）が２つ以上のキメラ受容体を発現する実施形態では、キメラ受容体は、そのような阻害性相互作用を最小化する抗原結合ドメインを含む。一実施形態では、１つのキメラ受容体の抗原結合ドメインは、ｓｃＦｖを含み、第２のキメラ受容体の抗原結合ドメインは、単一ＶＨドメイン、例えば、ラクダ、サメ、若しくはヤツメウナギ単一ＶＨドメイン、又はヒト若しくはマウス配列から由来する単一ＶＨドメインを含む。

【０２１２】

一部の実施形態では、細胞の表面上に存在する場合、第１のキメラ受容体のその同族抗原との抗原結合ドメインの結合は、第２のキメラ受容体の存在により実質的に低下されない。一部の実施形態では、第２のキメラ受容体の存在においての第１のキメラ受容体の抗原結合ドメインのその同族抗原との結合は、第２のキメラ受容体の非存在においての第１のキメラ受容体の抗原結合ドメインのその同族抗原との結合の８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％である。一部の実施形態では、細胞の表面に存在する場合、第１のキメラ受容体及び第２のキメラ受容体の抗原結合ドメインは、両方がｓｃＦｖ抗原結合ドメインである場合よりも少なく互いに会合する。一部の実施形態では、第１のキメラ受容体及び第２のキメラ受容体の抗原結合ドメインは、両方がｓｃＦｖ抗原結合ドメインである場合よりも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％少なく互いに会合する。

【０２１３】

キメラ阻害性受容体

一部の実施形態では、本開示の細胞（例えば、免疫応答性細胞）は、本開示の１つ以上のキメラ阻害性受容体を含む。一部の実施形態では、１つ以上のキメラ阻害性受容体のそれぞれは、正常な細胞上で一般的に発現される（例えば、健常であると一般的にみなされ

る細胞）が、ＡＭＬ細胞などの腫瘍細胞上では発現されない抗原と結合する抗原結合ドメインを含む。一部の実施形態では、阻害性キメラ受容体は、ＥＭＣＮに結合する抗原結合ドメイン（例えば、表１に列挙されるアミノ酸配列のうちの１つ以上を有するＥＭＣＮ特異的抗原結合ドメイン）を含む。

【０２１４】

一部の実施形態では、１つ以上のキメラ阻害性受容体は、脳、神経組織、内分泌、骨、骨髄、免疫系、内皮組織、筋肉、肺、肝臓、胆嚢、膵臓、消化管、腎臓、膀胱、雄性生殖器、雌性生殖器、脂肪、軟組織、及び皮膚からなる群から選択される組織に由来する非腫瘍細胞上で発現される抗原と結合する。

【０２１５】

一部の実施形態では、キメラ阻害性受容体（例えば、ＥＭＣＮ特異的キメラ阻害性受容体）は、例えば、１つ以上の活性化キメラ受容体の１つ以上の活性を制御、調節、又はそれ以外の場合阻害するためのＮＯＴ論理ゲートとして、本開示の細胞（例えば、免疫応答性細胞）上に発現される１つ以上の活性化キメラ受容体（例えば、活性化キメラＴＣＲ又はＣＡＲ）とともに使用され得る。一部の実施形態では、本開示の阻害性キメラ受容体は、本開示の細胞（例えば、免疫応答性細胞）の１つ以上の活性を阻害し得る。

【０２１６】

一部の実施形態では、本開示の細胞は、１つ以上の、本開示の阻害性キメラ受容体を含み、１つ以上の腫瘍関連抗原に結合する腫瘍標的化キメラ受容体を更に含む。一部の実施形態では、１つ以上の腫瘍関連抗原は、ＡＭＬ関連抗原を含む。一部の実施形態では、１つ以上の腫瘍関連抗原は、ＣＤ３３を含む。一部の実施形態では、１つ以上の腫瘍関連抗原は、ＦＬＴ３を含む。一部の実施形態では、１つ以上の腫瘍関連抗原は、ＣＤ３３及びＦＬＴ３を含む。

【０２１７】

共刺激リガンド

一部の実施形態では、本開示の細胞（例えば、免疫応答性細胞）は、１つ以上の組換え又は外因性共刺激リガンドを更に含むことができる。例えば、細胞が、本開示の１つ以上のキメラ受容体（例えば、本明細書に説明されるＥＭＣＮ特異的、ＦＬＴ３特異的、及び／又はＣＤ３３特異的ＣＡＲ）及び１つ以上の共刺激リガンドを共発現するか、又は共発現するように誘導されるように、細胞は１つ以上の共刺激リガンドを更に形質導入されることができる。理論に拘束されることを望まないが、１つ以上のキメラ受容体と１つ以上の共刺激リガンドとの間の相互作用は、細胞の完全な活性化に重要な非抗原特異的シグナルを提供し得ると考えられる。好適な共刺激リガンドの例には、腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）スーパーファミリーのメンバー、及び免疫グロブリン（Ｉｇ）スーパーファミリーリガンドが含まれるが、これらに限定されない。ＴＮＦは、全身炎症に関与するサイトカインであり、急性期反応を刺激する。その主な役割は、免疫細胞の調節にある。ＴＮＦスーパーファミリーのメンバーは、多数の共通の特色を共有している。ＴＮＦスーパーファミリーメンバーの大部分は、短い細胞質セグメント及び比較的長い細胞外領域を含むＩＩ型膜貫通タンパク質（細胞外Ｃ末端）として合成される。好適なＴＮＦスーパーファミリーメンバーの例には、神経成長因子（ＮＧＦ）、ＣＤ４０Ｌ（ＣＤ４０Ｌ）／ＣＤ１５４、ＣＤ１３７Ｌ／４－１ＢＢＬ、ＴＮＦ－ａ、ＣＤ１３４Ｌ／ＯＸ４０Ｌ／ＣＤ２５２、ＣＤ２７Ｌ／ＣＤ７０、Ｆａｓリガンド（ＦａｓＬ）、ＣＤ３０Ｌ／ＣＤ１５３、腫瘍壊死因子ベータ（ＴＮＦＰ）／リンホトキシン－アルファ（ＬＴａ）、リンホトキシン－ベータ（ＬＴＰ）、ＣＤ２５７／Ｂ細胞活性化因子（Ｂ　ＡＦＦ）／Ｂｌｙ　ｓ／ＴＨＡＮＫ／Ｔａｌｌ－１、糖質コルチコイド誘導性ＴＮＦ受容体リガンド（ＧＩＴＲＬ）、及びＴＮＦ関連アポトーシス誘導性リガンド（ＴＲＡＩＬ）、ＬＩＧＨＴ（ＴＮＦＳＦ１４）が含まれるが、これらに限定されない。免疫グロブリン（Ｉｇ）スーパーファミリーは、細胞の認識、結合、又は接着プロセスに関与する細胞表面及び可溶性タンパク質の大きなグループである。これらのタンパク質は、免疫グロブリンと構造的特徴を共有し、免疫グロブリンドメイン（折り畳み）を有する。好適な免疫グロブリンスーパーファミリーリガンドの

例には、ＣＤ８０及びＣＤ８６、両方のＣＤ２８のリガンド、ＰＤ－１のリガンドであるＰＤ－Ｌ１／（Ｂ７－Ｈ１）が含まれるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、１つ以上の共刺激リガンドは、４－１ＢＢＬ、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ７０、ＯＸ４０Ｌ、ＣＤ４８、ＴＮＦＲＳＦ１４、ＰＤ－Ｌ１、及びその組み合わせから選択される。

【０２１８】

ケモカイン受容体

一部の実施形態では、本開示の細胞（例えば、免疫応答性細胞）は、１つ以上のキメラ受容体（例えば、本明細書に説明されるＥＭＣＮ特異的、ＦＬＴ３特異的、及び／又はＣＤ３３特異的ＣＡＲ）を含み、１つ以上のケモカイン受容体を更に含み得る。例えば、細胞、例えばＴ細胞などにおけるケモカイン受容体ＣＣＲ２ｂ又はＣＸＣＲ２のトランスジェニック発現は、ＣＣＬ２分泌性又はＣＸＣＬ１分泌性固形腫瘍への輸送を増強する（Ｃｒａｄｄｏｃｋ ｅｔ ａｌ，Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ．２０１０ Ｏｃｔ；３３（８）：７８０－８及びＫｅｒｓｈａｗ ｅｔ ａｌ．Ｈｕｍ Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒ．２００２ Ｎｏｖ １；１３（１６）：１９７１－８０）。理論に拘束されることを望まないが、本開示のキメラ受容体発現細胞上に発現されるケモカイン受容体は、腫瘍により分泌されるケモカインを認識し、細胞の腫瘍への標的化を改善し得る、これは、細胞の腫瘍への浸潤を促進し、細胞の抗腫瘍効果を増強し得ると考えられる。本開示のケモカイン受容体は、天然起源ケモカイン受容体、組換えケモカイン受容体、又はそのケモカイン結合断片を含み得る。本開示の細胞上に発現され得る適切なケモカイン受容体の例は、限定されないが、ＣＸＣケモカイン受容体、例えばＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、ＣＸＣＲ３、ＣＸＣＲ４、ＣＸＣＲ５、ＣＸＣＲ６、又はＣＸＣＲ７など；ＣＣケモカイン受容体、例えばＣＣＲ１、ＣＣＲ２、ＣＣＲ３、ＣＣＲ４、ＣＣＲ５、ＣＣＲ６、ＣＣＲ７、ＣＣＲ８、ＣＣＲ９、ＣＣＲ１０、又はＣＣＲ１１など；ＣＸ３Ｃケモカイン受容体、例えばＣＸ３ＣＲ１など；ＸＣケモカイン受容体、例えばＸＣＲ１など；及びそれらのケモカイン結合断片を含む。一部の実施形態では、細胞上で発現されるケモカイン受容体は、腫瘍によって分泌されるケモカインに基づいて選択される。

【０２１９】

キメラ受容体制御

本開示の一部の実施形態は、本開示のキメラ受容体発現細胞（例えば、本明細書に説明されるＥＭＣＮ特異的ＣＡＲ）の１つ以上のキメラ受容体活性を制御することに関する。キメラ受容体活性を調節することができるいくつかのやり方がある。一部の実施形態では、１つ以上のキメラ受容体活性を制御することができる調節可能なキメラ受容体は、キメラ受容体治療の安全性及び／又は有効性を最適化するために望ましいであろう。例えば、二量体化ドメインに融合されたカスパーゼを使用してアポトーシスを誘導すること（例えば、Ｄｉ ｅｔ ａｌ．，Ｎ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．２０１１ Ｎｏｖ．３；３６５（１８）：１６７３－１６８３を参照のこと）は、キメラ受容体治療における安全性スイッチとして使用することができる。一部の実施形態では、本開示のキメラ受容体発現細胞はまた、二量体化剤、例えばリミドゥシド（ＩＵＰＡＣ名称：［（１Ｒ）－３－（３，４－ジメトキシフェニル）－１－［３－［２－［２－［［２－［３－［（１Ｒ）－３－（３，４－ジメトキシフェニル）－１－［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ）－２－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ブタノイル］ピペリジン－２－カルボニル］オキシプロピル］フェノキシ］アセチル］アミノ］エチルアミノ］－２－オキソエトキシ］フェニル］プロピル］（２Ｓ）－１－［（２Ｓ）－２－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ブタノイル］ピペリジン－２－カルボキシレート）などの投与時に、カスパーゼ－９の活性化を誘導し、細胞のアポトーシスをもたらす、誘導性カスパーゼ－９（ｉカスパーゼ－９）を発現することができる。一部の実施形態では、ｉカスパーゼ－９は、ＣＩＤの存在において二量体化を媒介する二量体化の化学的誘導物質（ＣＩＤ）を含む結合ドメインを含み、これは、キメラ受容体発現細胞の誘導性かつ選択的な枯渇をもたらす。

【０２２０】

代替的に、一部の実施形態では、本開示のキメラ受容体は、キメラ受容体活性を不活性

化する、若しくは阻害する低分子又は抗体を利用することにより調節され得る。例えば、抗体は、抗体依存性細胞傷害（ＡＤＣＣ）を誘導することにより、キメラ受容体発現細胞を欠失し得る。一部の実施形態では、本開示のキメラ受容体発現細胞は、ＡＤＣＣによる細胞死又は補体誘導性細胞死を誘導することが可能である分子により認識される抗原を更に発現し得る。例えば、本開示のキメラ受容体発現細胞は、抗体又は抗体断片により標的化されることが可能な受容体を更に発現し得る。抗体又は抗体断片により標的化され得る適切な受容体の例は、限定されないが、ＥｐＣＡＭ、ＶＥＧＦＲ、インテグリン（例えば、αｖβ３、α４、αＩ３／４β３、α４β７、α５β１、αｖβ３、αｖ）、ＴＮＦ受容体スーパーファミリーのメンバー（例えば、ＴＲＡＩＬ－Ｒ１及びＴＲＡＩＬ－Ｒ２）、ＰＤＧＦ受容体、インターフェロン受容体、葉酸受容体、ＧＰＮＭＢ、ＩＣＡＭ－１、ＨＬＡ－ＤＲ、ＣＥＡ、ＣＡ－１２５、ＭＵＣ１、ＴＡＧ－７２、ＩＬ－６受容体、５Ｔ４、ＧＤ２、ＧＤ３、ＣＤ２、ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ５、ＣＤ１１、ＣＤ１１ａ／ＬＦＡ－１、ＣＤ１５、ＣＤ１８／ＩＴＧＢ２、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、ＣＤ２３／ＩｇＥ受容体、ＣＤ２５、ＣＤ２８、ＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ３８、ＣＤ４０、ＣＤ４１、ＣＤ４４、ＣＤ５１、ＣＤ５２、ＣＤ６２Ｌ、ＣＤ７４、ＣＤ８０、ＣＤ１２５、ＣＤ１４７／ベイシジン、ＣＤ１５２／ＣＴＬＡ－４、ＣＤ１５４／ＣＤ４０Ｌ、ＣＤ１９５／ＣＣＲ５、ＣＤ３１９／ＳＬＡＭＦ７、及びＥＧＦＲ、並びにそれらの切断バージョンを含む。

【０２２１】

一部の実施形態では、本開示のキメラ受容体発現細胞はまた、シグナル伝達能力を欠くが、しかし、ＡＤＣＣを誘導することが可能な分子により認識されるエピトープを保持する切断型上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）を発現し得る（例えば、ＷＯ２０１１／０５６８９４）。

【０２２２】

一部の実施形態では、本開示のキメラ受容体発現細胞は、抗ＣＤ２０抗体（例えば、リツキシマブ）と結合し、ＡＤＣＣによるキメラ受容体発現細胞の選択的枯渇をもたらす、キメラ受容体発現細胞においてＣＤ３２抗原及びＣＤ２０抗原の両方からの標的エピトープを組み合わせる高度に発現するコンパクトマーカー／自殺遺伝子を更に含む。本開示のキメラ受容体発現細胞を枯渇させるための他の方法は、限定されないが、ＡＤＣＣを誘導することによる破壊のためにキメラ受容体発現細胞に選択的に結合及び標的化するモノクローナル抗ＣＤ５２抗体の投与を含む。一部の実施形態では、キメラ受容体発現細胞は、キメラ受容体リガンド、例えば抗イディオタイプ抗体などを使用して選択的に標的化され得る。一部の実施形態では、抗イディオタイプ抗体は、エフェクター細胞活性、例えばＡＤＣＣ活性又はＡＤＣ活性などを起こすことができる。一部の実施形態では、キメラ受容体リガンドは、細胞死を誘導する薬剤、例えば、毒素などに更に結合することができる。一部の実施形態では、本開示のキメラ受容体発現細胞は、本開示の細胞枯渇剤により認識される標的タンパク質を更に発現し得る。一部の実施形態では、標的タンパク質は、ＣＤ２０であり、細胞枯渇剤は、抗ＣＤ２０抗体である。そのような実施形態では、細胞枯渇剤は、キメラ受容体発現細胞を低下又は排除することが望ましい場合に投与される。一部の実施形態では、細胞枯渇剤は、抗ＣＤ５２抗体である。

【０２２３】

一部の実施形態では、調節されたキメラ受容体は、ポリペプチドのセットを含み、それにおいて、本開示のキメラ受容体の成分は、別々のポリペプチド又はメンバー上に分配されている。例えば、ポリペプチドのセットは、二量体化分子の存在において、ポリペプチドを互いに結合させて機能的キメラ受容体を形成することができる、二量体化スイッチを含み得る。

【０２２４】

エンドムチン特異的抗原結合ドメイン

本開示は、エンドムチン（ＥＭＣＮ）に結合する抗原結合ドメイン（例えば、一本鎖可変断片）、ＥＭＣＮに結合する抗原結合ドメインを含むキメラタンパク質（例えば、本明

細書に説明されるｉＣＡＲのいずれか）、並びにかかる抗原結合ドメイン及びキメラタンパク質をコードする核酸を提供する。理論に拘束されることを望むものではないが、ＥＭＣＮは、局所接着複合体の組み立てを妨げ、細胞と細胞外マトリックスとの間の相互作用を阻害するシアロ糖タンパク質である。ＥＭＣＮ特異的抗原結合ドメインは、ヒトＥＭＣＮ（例えば、Ｕｎｉｐｒｏｔ　Ｑ９ＵＬＣ０、全ての目的について参照により本明細書に組み入れられる）又はそのエピトープ断片に結合する。ＥＭＣＮは、健常造血幹細胞（ＨＳＣ）、ＨＳＰＣ、健常多能性前駆細胞（ＭＰＰ）、健常リンパ骨髄プライム前駆細胞（ＬＭＰＰ）、及び健常造血前駆細胞（ＨＰＣ）など、概して健常であるとみなされる細胞上で発現され得る。ＥＭＣＮは、造血幹細胞及び前駆細胞（ＨＳＰＣ）上で発現され得る。ＥＭＣＮは、ＨＳＣ上で発現され得る。ＥＭＣＮは、ＭＰＰ上で発現され得る。ＥＭＣＮは、ＬＭＰＰ上で発現され得る。ＥＭＣＮは、ＨＰＣ上で発現され得る。あらゆる目的のために参照により本明細書に組み入れられる、Ｓａｍｕｌｏｗｉｔｚ　Ｕ．ｅｔ　ａｌ．，Ａｍ．Ｊ．Ｐａｔｈ．，２００２　Ｍａｙ，１６０（５）：１６６９－１６８１に説明されるように、ＣＢＦＹＥ－０２１３、Ｖ．７．Ｃ７．１、Ｌ４Ｂ１、Ｌ５Ｆ１２、Ｌ１０Ｂ５、Ｌ３Ｆ１２、Ｌ６Ｈ３、Ｌ９Ｈ８、及びＬ１０Ｆ１２を含む、ＥＭＣＮ特異的抗体が既に説明されている。

【０２２５】

本開示は、表１に列挙されるアミノ酸配列のうちの１つ以上を含む、ＥＭＣＮ特異的抗原結合ドメインを提供する。

【０２２６】

（表１）

アミノ酸配列	配列番号	説明
RYDMH	291	Kabatアノテーション付けされたCDRのCDR-H1
GFTFSRY	292	Chothiaアノテーション付けされたCDRのCDR-H1バージョン1
GFTLSRY	293	Chothiaアノテーション付けされたCDRのCDR-H1バージョン2
GFSFSRY	294	Chothiaアノテーション付けされたCDRのCDR-H1バージョン3
GFSLSRY	295	Chothiaアノテーション付けされたCDRのCDR-H1バージョン4
VIWGNGNTHYHSALKS	296	Kabatアノテーション付けされたCDRのCDR-H2
WGNGN	297	Chothiaアノテーション付けされたCDRのCDR-H2
RIKD	298	CDR-H3(Kabat-及びChothia-アノテーション付けされたCDR)
KSSQSLVASDENTYLN	299	CDR-L1(Kabat-及びChothia-アノテーション付けされたCDR)
QVSKLDS	300	CDR-L2(Kabat-及びChothia-アノテーション付けされたCDR)
LQGIHLPWT	301	CDR-L3(Kabat-及びChothia-アノテーション付けされたCDR)

アミノ酸配列	配列番号	説明
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYDMHWVRQAPG KGLEWVSVIWGNGNTHYHSALKSRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCTLRIKDWGQGTMVTVSS	302	VH 3-23 バージョン 1
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTLSRY DMHWVRQAPGKGLEWVSVIWGNGNTHYHSALKSRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLRIKDWGQGTMVTVSS	303	VH 3-23 バージョン 2
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFSFSRY DMHWVRQAPGKGLEWVSVIWGNGNTHYHSALKSRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLRIKDWGQGTMVTVSS	304	VH 3-23 バージョン 3
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFSLSRY DMHWVRQAPGKGLEWVSVIWGNGNTHYHSALKSRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLRIKDWGQGTMVTVSS	305	VH 3-23 バージョン 4
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRYDMHWVRQAPG KGLEWVAVIWGNGNTHYHSALKSRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCTLRIKDWGQGTMVTVSS	306	VH 3-33 バージョン 1
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS GFTLSRY DMHWVRQAPGKGLEWVAVIWGNGNTHYHSALKSRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLRIKDWGQGTMVTVSS	307	VH 3-33 バージョン 2
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS GFSFSRY DMHWVRQAPGKGLEWVAVIWGNGNTHYHSALKSRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLRIKDWGQGTMVTVSS	308	VH 3-33 バージョン 3
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS GFSLSRY DMHWVRQAPGKGLEWVAVIWGNGNTHYHSALKSRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLRIKDWGQGTMVTVSS	309	VH 3-33 バージョン 4
DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVASDENTYLNWFQQ RPGQSPRRLIYQVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVYYCLQGIHLPWTFGQGTKLEIK	310	VL 2-30

【０２２７】

一部の実施形態では、ＥＭＣＮに特異的な抗原結合ドメインが、重鎖可変（ＶＨ）領域及び軽鎖可変（ＶＬ）領域を含み、ＥＭＣＮ－ＶＨが、ＲＹＤＭＨ（配列番号２９１）のアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域１（ＣＤＲ－Ｈ１）、ＶＩＷＧＮＧＮＴＨＹＨＳＡＬＫＳ（配列番号２９６）のアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域２（ＣＤＲ－Ｈ２）、及びＲＩＫＤ（配列番号２９８）のアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域３（ＣＤＲ－Ｈ３）を含み、ＥＭＣＮ－ＶＬが、ＫＳＳＱＳＬＶＡＳＤＥＮＴＹＬＮ（配列番号２９９）のアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域１（ＣＤＲ－Ｌ１）、ＱＶＳＫＬＤＳ（配列番号３００）のアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域２（ＣＤＲ－Ｌ２）、及びＬＱＧＩＨＬＰＷＴ（配列番号３０１）のアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域３（ＣＤＲ－Ｌ３）を含み、参照抗体のＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、ＣＤＲ－Ｈ３、ＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３のアミノ酸配列が、Ｋａｂａｔナンバリングスキームに基づいて定義される。

【０２２８】

一部の実施形態では、ＥＭＣＮに特異的な抗原結合ドメインは、重鎖可変（ＶＨ）領域及び軽鎖可変（ＶＬ）領域を含み、ＥＭＣＮ－ＶＨが、アミノ酸配列ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＲＹＤＭＨＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＳＶＩＷＧＮＧＮＴＨＹＨＳＡＬＫＳＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＴＬＲＩＫＤＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳ（配列番号３０２）、ＥＭＣＮ－ＶＬが、アミノ酸配列ＤＶＶＭＴＱＳＰＬＳＬＰＶＴＬＧＱＰＡＳＩＳＣＫＳＳＱＳＬＶＡＳ

ＤＥＮＴＹＬＮＷＦＱＱＲＰＧＱＳＰＲＲＬＩＹＱＶＳＫＬＤＳＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳ
ＧＴＤＦＴＬＫＩＳＲＶＥＡＥＤＶＧＶＹＹＣＬＱＧＩＨＬＰＷＴＦＧＱＧＴＫＬＥＩＫ
（配列番号３１０）を含む。

【０２２９】

一部の実施形態では、ＥＭＣＮに特異的な抗原結合ドメインが、アミノ酸配列ＥＶＱＬ
ＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＲＹＤＭＨＷＶＲＱＡＰＧＫＧ
ＬＥＷＶＳＶＩＷＧＮＧＮＴＨＹＨＳＡＬＫＳＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳ
ＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＴＬＲＩＫＤＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧ
ＧＧＳＤＶＶＭＴＱＳＰＬＳＬＰＶＴＬＧＱＰＡＳＩＳＣＫＳＳＱＳＬＶＡＳＤＥＮＴＹ
ＬＮＷＦＱＱＲＰＧＱＳＰＲＲＬＩＹＱＶＳＫＬＤＳＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴ
ＬＫＩＳＲＶＥＡＥＤＶＧＶＹＹＣＬＱＧＩＨＬＰＷＴＦＧＱＧＴＫＬＥＩＫ（配列番号
３１１）を含む。一部の実施形態では、ＥＭＣＮに特異的な抗原結合ドメインが、配列Ｇ
ＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＴＧＡＡＴＣＴＧＧＣＧＧＡＧＧＡＣＴＧＧＴＴＣＡＧＣＣ
ＴＧＧＣＧＧＡＴＣＴＣＴＧＡＧＡＣＴＧＴＣＴＴＧＴＧＣＣＧＣＣＡＧＣＧＧＣＴＴＣ
ＡＣＣＴＴＣＡＧＣＡＧＡＴＡＣＧＡＴＡＴＧＣＡＣＴＧＧＧＴＣＣＧＡＣＡＧＧＣＣＣ
ＣＴＧＧＣＡＡＡＧＧＡＣＴＴＧＡＡＴＧＧＧＴＧＴＣＣＧＴＧＡＴＣＴＧＧＧＧＣＡＡ
ＣＧＧＣＡＡＣＡＣＡＣＡＣＴＡＣＣＡＣＡＧＣＧＣＣＣＴＧＡＡＧＴＣＣＣＧＧＴＴＣ
ＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡＡＣＡＧＣＡＡＧＡＡＣＡＣＣＣＴＧＴＡＣＣＴＧＣ
ＡＧＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＡＧＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡ
ＣＴＧＣＡＣＣＣＴＧＡＧＡＡＴＣＡＡＧＧＡＴＴＧＧＧＧＣＣＡＧＧＧＣＡＣＣＡＴＧ
ＧＴＣＡＣＣＧＴＴＴＣＴＴＣＴＧＧＡＧＧＣＧＧＡＧＧＡＴＣＴＧＧＴＧＧＣＧＧＡＧ
ＧＡＡＧＴＧＧＣＧＧＡＧＧＣＧＧＴＴＣＴＧＡＣＧＴＧＧＴＣＡＴＧＡＣＡＣＡＧＡＧ
ＣＣＣＴＣＴＧＡＧＣＣＴＧＣＣＴＧＴＧＡＣＡＣＴＧＧＧＡＣＡＧＣＣＴＧＣＣＡＧＣ
ＡＴＣＡＧＣＴＧＣＡＡＧＴＣＴＡＧＣＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＴＧＧＣＣＡＧＣＧＡＣＧ
ＡＧＡＡＣＡＣＣＴＡＣＣＴＧＡＡＣＴＧＧＴＴＣＣＡＧＣＡＧＡＧＧＣＣＣＧＧＡＣＡ
ＧＴＣＴＣＣＴＡＧＡＣＧＧＣＴＧＡＴＣＴＡＣＣＡＧＧＴＧＴＣＣＡＡＧＣＴＧＧＡＴ
ＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＣＣＧＡＴＡＧＡＴＴＴＴＣＴＧＧＣＡＧＣＧＧＣＴＣＴＧＧＣＡ
ＣＣＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣＴＧＡＡＧＡＴＣＡＧＣＡＧＡＧＴＧＧＡＡＧＣＣＧＡＧＧＡ
ＣＧＴＧＧＧＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＴＧＣＡＡＧＧＣＡＴＣＣＡＴＣＴＧＣＣＴ
ＴＧＧＡＣＣＴＴＴＧＧＣＣＡＧＧＧＣＡＣＡＡＡＧＣＴＧＧＡＡＡＴＣＡＡＧ（配列番
号３１２）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる。一部の実施形態では、Ｅ
ＭＣＮに特異的な抗原結合ドメインが、ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＴＧＡＡＴＣＴＧ
ＧＣＧＧＡＧＧＡＣＴＧＧＴＴＣＡＧＣＣＴＧＧＣＧＧＡＴＣＴＣＴＧＡＧＡＣＴＧＴＣ
ＴＴＧＴＧＣＣＧＣＣＡＧＣＧＧＣＴＴＣＡＣＣＴＴＣＡＧＣＡＧＡＴＡＣＧＡＴＡＴＧ
ＣＡＣＴＧＧＧＴＣＣＧＡＣＡＧＧＣＣＣＣＴＧＧＣＡＡＡＧＧＡＣＴＴＧＡＡＴＧＧＧ
ＴＧＴＣＣＧＴＧＡＴＣＴＧＧＧＧＣＡＡＣＧＧＣＡＡＣＡＣＡＣＡＣＴＡＣＣＡＣＡＧ
ＣＧＣＣＣＴＧＡＡＧＴＣＣＣＧＧＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡＡＣＡＧＣ
ＡＡＧＡＡＣＡＣＣＣＴＧＴＡＣＣＴＧＣＡＧＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＡＧＣＣＧ
ＡＧＧＡＣＡＣＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＡＣＣＣＴＧＡＧＡＡＴＣＡＡＧＧＡ
ＴＴＧＧＧＧＣＣＡＧＧＧＣＡＣＣＡＴＧＧＴＣＡＣＣＧＴＴＴＣＴＴＣＴＧＧＡＧＧＣ
ＧＧＡＧＧＡＴＣＴＧＧＴＧＧＣＧＧＡＧＧＡＡＧＴＧＧＣＧＧＡＧＧＣＧＧＴＴＣＴＧ
ＡＣＧＴＧＧＴＣＡＴＧＡＣＡＣＡＧＡＧＣＣＣＴＣＴＧＡＧＣＣＴＧＣＣＴＧＴＧＡＣ
ＡＣＴＧＧＧＡＣＡＧＣＣＴＧＣＣＡＧＣＡＴＣＡＧＣＴＧＣＡＡＧＴＣＴＡＧＣＣＡＧ
ＴＣＴＣＴＧＧＴＧＧＣＣＡＧＣＧＡＣＧＡＧＡＡＣＡＣＣＴＡＣＣＴＧＡＡＣＴＧＧＴ
ＴＣＣＡＧＣＡＧＡＧＧＣＣＣＧＧＡＣＡＧＴＣＴＣＣＴＡＧＡＣＧＧＣＴＧＡＴＣＴＡ
ＣＣＡＧＧＴＧＴＣＣＡＡＧＣＴＧＧＡＴＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＣＣＣＧＡＴＡＧＡＴＴＴ
ＴＣＴＧＧＣＡＧＣＧＧＣＴＣＴＧＧＣＡＣＣＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣＴＧＡＡＧＡＴＣＡ
ＧＣＡＧＡＧＴＧＧＡＡＧＣＣＧＡＧＧＡＣＧＴＧＧＧＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＴ
ＧＣＡＡＧＧＣＡＴＣＣＡＴＣＴＧＣＣＴＴＧＧＡＣＣＴＴＴＧＧＧＣＣＡＧＧＧＣＡＣＡ
ＡＡＧＣＴＧＧＡＡＡＴＣＡＡＧ（配列番号３１２）と少なくとも９０％、少なくとも９

１％、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％同一であるポリヌクレオチド配列によってコードされる。

【０２３０】

ＦＬＴ３及びＣＤ３３特異的抗原結合ドメイン

本開示は、ＦＬＴ３及びＣＤ３３に結合する抗原結合ドメイン（例えば、一本鎖可変断片）、ＦＬＴ３及びＣＤ３３に結合する抗原結合ドメインを含むキメラタンパク質（例えば、本明細書に説明されるａＣＡＲのいずれか）、並びにかかる抗原結合ドメイン及びキメラタンパク質をコードする核酸を提供する。

【０２３１】

一部の実施形態では、キメラ受容体は、表Ａ１又は表Ａ２に列挙されるアミノ酸配列のうちの１つ以上を含む。一部の実施形態では、活性化キメラ受容体（ａＣＡＲ）は、表Ａ１又は表Ａ２に列挙されるアミノ酸配列のうちの１つ以上を含む。一部の実施形態では、二重特異性二価ａＣＡＲは、表Ａ１又は表Ａ２に列挙されるアミノ酸配列のうちの１つ以上を含む。表Ａ１は、抗体重鎖又は軽鎖の可変ドメインを提供する。ＣＤＲは、Ｋａｂａｔ法を使用して決定され、可変重鎖又は可変軽鎖ごとに表Ａ１で太字イタリック体であり、表Ａ２に示される。一部の実施形態では、本開示のキメラ受容体のうちのいずれかをコードする核酸は、表Ｂに列挙される核酸配列のうちの１つ以上を含む。

【０２３２】

（表Ａ１）

アミノ酸配列	配列番号	説明
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS***GYTFTSYYMH***WARQAP GQGLEWMG***IINPSGGSTSYAQKFQG***RVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYCAR***VVAAAVADY***WGQGTLVTVSS	313	抗FLT3抗体D4-3の 重鎖可変ドメイン
DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC***RSSQSLLHSNGYNYLD***WYLQ KPGQSPQLLIY***LGSNRAS***GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVYYCMQSLQTPFTFGPGTKVDIK	314	抗FLT3抗体D4-3の 軽鎖可変ドメイン

アミノ酸配列	配列番号	説明
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS***GGTFSSYAIS***WVRQAPG QGLEWMG***GIIPIFGTANYAQKFQG***RVTITADKSTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCAT***FALFGFREQAFDI***WGQGTTVTVSS	315	抗FLT3抗体NC7の 重鎖可変ドメイン
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC***RASQSISSYLN***WYQQKPGKA PKLLIY***AASSLQS***GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDLATYYC ***QQSYSTPFT***FGPGTKVDIK	316	抗FLT3抗体NC7の 軽鎖可変ドメイン
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS***GYTFTSYYMH***WVRQAP GQGLEWMG***IINPSGGSTSYAQKFQG***RVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYCAR***GVGAHDAFDI***WGQGTTVTVSS	317	抗FLT3抗体EB10の 重鎖可変ドメイン
DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC***RSSQSLLHSNGNNYLD***WYLQ KPGQSPQLLIY***LGSNRAS***GVPDRFSGSGSDTDFTLQISRVEAED VGVYYC***MQGTHPAIS***FGQGTRLEIK	318	抗FLT3抗体EB10の 軽鎖可変ドメイン
QVQLQQPGAELVKPGASLKLSCKSSGYTFT***SYWMH***WVRQRP GHGLEWIG***EIDPSDSYKDYNQKFKD***KATLTVDRSSNTAYMHL SSLTSDDSAVYYCAR***AITTTPFDF***WGQGTTLTVSS	319	抗FLT3抗体4G8の 重鎖可変ドメイン
DIVLTQSPATLSVTPGDSVSLSC***RASQSISNNLH***WYQQKSHES PRLLIK***YASQSIS***GIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVETEDFGVYFC***Q QSNTWPYT***FGGGTKLEIKR	320	抗FLT3抗体4G8の 軽鎖可変ドメイン
QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTLSGFSLN***NARMGVS***WIRQPP GKCLEWLA***HIFSNDEKSYSTSLKN***RLTISKDSSKTQVVLTMTN VDPVDTATYYCAR***IVGYGSGWYGFFDY***WGQGTLVTVSS	321	抗FLT3抗体FL_39の 重鎖可変ドメイン
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC***RASQGIRNDLG***WYQQKPGK APKRLIY***AASTLQS***GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYY C***LQHNSYPLT***FGCGTKVEIK	322	抗FLT3抗体FL_39の 軽鎖可変ドメイン
QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSLR***NARMAVS***WIRQPP GKTLEWLA***HIFSNDEKSYSTSLKS***RLTISKDTSKSQVVLTMTN MDPVDTATYYCAR***IVGYGSGWYGYFDY***WGQGTLVTVSS	323	抗FLT3抗体FL_16の 重鎖可変ドメイン
DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC***RASQDIRYDLA***WYQQKPGK APKRLIY***AASSLQS***GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYY CLQHNFYPLTFGGGTKVEIK	324	抗FLT3抗体FL_16の 軽鎖可変ドメイン
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS***GFTFSSYG***MHWVRQAP GKGLEWVAV***ISYDGSNK***YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYC***ANLAPWAAYW***GQGTLVTVSS	325	抗FLT3抗体ml0006の 重鎖可変ドメイン
EIVLTQSPLSLPVTPGEPASISCRSS***QSLLHSNGYNY***LDWYLQK PGQSPQLLIY***LGS***NRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYC***MQALQTPHT***FGQGTKLEIK	326	抗FLT3抗体ml0006の 軽鎖可変ドメイン
QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLT***NYGLH***WVRQSPGK GLEWLG***VIWSGGSTDYNAAFIS***RLSISKDNSKSQVFFKMNSLQ ADDTAIYYCAR***KGGIYYANHYYAMDY***WGQGTSVTVSS	327	抗FLT3抗体BV10の 重鎖可変ドメイン
DIVMTQSPSSLSVSAGEKVTMSC***KSSQSLLNSGNQKNYMA***WY QQKPGQPPKLLIY***GASTRES***GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQA EDLAVYYC***QNDHSYPLT***FGAGTKLELKR	328	抗FLT3抗体BV10の 軽鎖可変ドメイン
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFT***DYNMH***WVRQAP GQGLEWIG***YIYPYNGGTGYNQKFKSK***ATITADESTNTAYMELS SLRSEDTAVYYCAR***GRPAMDYWGQ***GTLVTVSS	329	抗CD33抗体リンツズマブの 重鎖可変ドメイン

アミノ酸配列	配列番号	説明
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC***RASESVDNYGISFMN***WFQQK PGKAPKLLIY***AASNQGS***GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDDF ATYYC***QQSKEVPWT***FGQGTKVEIK	330	抗CD33抗体リンツズマブの軽鎖可変ドメイン
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS***GYTITDSN***IHWVRQAPG QSLEWIGY***IYPYNGGT***DYNQKFKNRATLTVDNPTNTAYMELS SLRSEDTAFYYC***VNGNPWLAY***WGQGTLVTVSS	331	抗CD33抗体ゲムツズマブの重鎖可変ドメイン
DIQLTQSPSTLSASVGDRVTITCRAS***ESLDNYGIRF***LTWFQQKP GKAPKLLMY***AAS***NQGSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDF ATYYC***QQTKEVPWS***FGQGTKVEVKR	332	抗CD33抗体ゲムツズマブの軽鎖可変ドメイン

【０２３３】

（表Ｂ）

核酸配列	配列番号	説明
GAAGTGCAACTTGTTCAGAGCGGGGCAGAAGTTAAGAAGCCAGGCGCTTC CGTCAAGGTGAGTTGCAAGGCAAGTGGATACACCTTTACGAGTTATTATAT GCACTGGGCACGGCAGGCCCCTGGTCAGGGCCTCGAATGGATGGGGATTA TAAATCCTTCTGGCGGGTCAACCAGCTACGCACAAAAATTTCAAGGTCGG GTGACAATGACGCGCGACACGTCAACGAGTACAGTGTATATGGAATTGTC TAGCCTGAGGTCCGAGGATACTGCTGTCTATTATTGTGCTCGCGTGGTCGC TGCTGCTGTGGCAGACTACTGGGGTCAGGGTACACTTGTGACGGTAAGCA GC	333	抗FLT3抗体D4-3の重鎖可変ドメイン
GACGTAGTTATGACACAGTCTCCACTGTCATTGCCAGTAACACCAGGTGAG CCCGCCTCCATCTCATGTAGATCCTCCCAATCTCTCCTTCATTCAAACGGGT ATAATTATCTCGACTGGTATTTGCAGAAACCGGGCCAGAGCCCTCAACTGC TCATCTATTTGGGGAGCAACCGGGCCTCTGGTGTCCCTGATAGATTCTCCG GGAGTGGATCAGGTACGGATTTTACACTGAAGATCAGCAGGGTGGAAGCA GAAGATGTTGGTGTGTATTACTGTATGCAATCACTCCAGACCCCGTTTACC TTTGGGCCTGGAACAAAGGTAGATATTAAA	334	抗FLT3抗体D4-3の軽鎖可変ドメイン
GAGGTTCAACTGGTACAAAGCGGAGCCGAGGTAAAGAAACCAGGGAGTA GCGTCAAAGTGTCCTGCAAAGCCTCAGGCGGCACATTCAGTAGCTATGCT ATTTCATGGGTACGCCAAGCACCAGGACAGGGGCTGGAGTGGATGGGCGG GATTATCCCCATCTTCGGTACGGCAAACTATGCACAAAAGTTCCAGGGAC GAGTCACCATCACGGCTGATAAGTCCACCTCCACCGCCTATATGGAGCTGA GTTCCCTTCGGAGCGAGGATACTGCTGTGTATTATTGTGCCACGTTCGCAC TGTTCGGTTTTCGGGAGCAGGCGTTTGATATTTGGGGACAAGGCACAACG GTCACGGTCAGTTCA	335	抗FLT3抗体NC7の重鎖可変ドメイン
GACATTCAGATGACCCAGAGTCCCTCTTCATTGAGTGCGAGCGTCGGTGAT CGGGTTACGATAACCTGTAGGGCCTCCCAAAGTATATCATCATATTTGAAC TGGTACCAACAGAAACCTGGGAAAGCGCCGAAGCTCCTTATCTATGCTGC CAGCTCTTTGCAAAGCGGTGTGCCCTCACGGTTCTCCGGTAGTGGGTCCGG GACCGACTTCACTTTGACCATCAGCAGCCTTCAGCCAGAGGATCTTGCCAC TTATTACTGCCAGCAATCTTATAGCACACCGTTTACATTCGGTCCAGGCAC AAAGGTAGACATTAAG	336	抗FLT3抗体NC7の軽鎖可変ドメイン
GAGGTACAGCTTGTGCAGAGTGGAGCAGAAGTTAAAAAACCCGGAGCTTC CGTGAAGGTAAGCTGCAAGGCTTCAGGATATACATTTACTAGCTACTACAT GCACTGGGTCCGCCAAGCTCCGGGCCAAGGCCTTGAATGGATGGGCATCA TAAATCCCAGTGGAGGCTCAACGAGCTATGCACAAAAGTTCCAAGGGCGC GTTACCATGACGCGCGACACCAGCACGTCCACCGTCTATATGGAACTCTCA AGTTTGCGATCTGAAGATACGGCTGTCTACTATTGCGCACGAGGGGTCGG	337	抗FLT3抗体EB10の重鎖可変ドメイン

核酸配列	配列番号	説明
AGCGCATGACGCCTTCGACATCTGGGGACAAGGGACTACAGTAACTGTGT CAAGC		
GATGTTGTTATGACACAGTCTCCCCTCTCTTTGCCTGTTACGCCTGGCGAGC CCGCCTCTATTTCTTGTCGATCTAGTCAGAGCCTGCTGCATTCTAATGGAA ACAACTATTTGGACTGGTACTTGCAAAAGCCGGGTCAAAGTCCC	338	抗FLT3抗体 EB10の軽鎖 可変ドメイン
CAAGTCCAACTTCAGCAGCCAGGCGCTGAGTTGGTTAAACCGGGCGCAAG CCTCAAACTTAGTTGCAAGTCATCCGGATATACTTTCACGTCTTATTGGAT GCATTGGGTACGACAAAGACCTGGTCACGGCCTCGAATGGATTGGCGAAA TCGACCCGTCAGACAGCTACAAGGATTACAACCAGAAATTCAAAGATAAG GCAACACTTACTGTGGATCGCTCAAGTAACACGGCTTACATGCACCTCTCT TCACTCACGTCTGACGACAGTGCGGTGTATTATTGCGCCCGCGCTATTACA ACAACCCCTTTCGATTTCTGGGGCCAGGGTACTACGCTCACAGTCTCATCC	339	抗FLT3抗体 4G8の重鎖 可変ドメイン
GATATCGTCCTCACCCAATCCCCGGCTACTTTGAGTGTAACACCAGGCGAC AGCGTGTCACTGTCATGCCGAGCCTCCCAGTCAATCAGCAATAATCTGCAT TGGTATCAACAGAAATCACACGAATCCCCCCGACTTTTGATAAAGTATGCG TCACAGTCCATATCAGGCATTCCCAGTAGGTTTTCAGGCAGTGGTTCAGGT ACTGACTTCACCCTCTCCATTAACTCTGTAGAAACAGAGGACTTTGGCGTC TACTTCTGTCAGCAATCCAACACCTGGCCTTATACATTCGGCGGCGGCACT AAGCTGGAAATTAAGAGA	340	抗FLT3抗体 4G8の軽鎖 可変ドメイン
CAAGTAACCCTTAAAGAGTCCGGCCCCACTTTGGTTAAACCTACTGAAACA CTTACACTCACATGCACATTGTCCGGCTTTTCACTCAACAACGCAAGGATG GGTGTGTCCTGGATTCGCCAGCCCCCTGGAAAATGTTTGGAATGGCTCGCT CATATATTTAGCAACGACGAGAAAAGTTACTCAACTTCACTCAAGAACCG CCTCACTATTAGCAAAGATTCCTCCAAAACCCAAGTAGTTCTGACAATGAC GAATGTAGACCCAGTCGATACTGCAACTTACTATTGCGCACGAATAGTCG GTTACGGGAGTGGCTGGTATGGGTTTTTCGACTATTGGGGACAGGGCACTC TTGTAACAGTAAGTAGC	341	抗FLT3抗体 FL39の重鎖 可変ドメイン
GACATCCAGATGACTCAATCTCCATCTAGCCTCTCAGCGTCTGTGGGCGAT CGAGTCACCATCACCTGTAGGGCTTCCCAGGGTATAAGGAATGATTTGGG CTGGTACCAGCAAAAACCGGGTAAGGCTCCGAAACGACTGATATACGCAG CTTCTACGTTGCAATCCGGGGTGCCATCCAGATTTAGTGGCAGCGGGAGCG GTACTGAGTTTACGCTGACTATCTCCTCACTTCAGCCAGAGGATTTCGCCA CGTACTATTGTCTGCAACACAACTCCTATCCGCTGACCTTCGGGTGCGGGA CAAAGGTGGAAATTAAA	342	抗FLT3抗体 FL39の軽鎖 可変ドメイン
CAAGTGACCTTGAAGGAGTCAGGGCCAGTGTTGGTAAAACCTACTGAGAC TCTCACGTTGACATGCACGGTATCAGGTTTCAGCCTGAGGAACGCTCGGAT GGCCGTCAGTTGGATACGCCAGCCGCCAGGCAAAACTCTTGAATGGTTGG CGCACATATTCAGTAACGACGAGAAATCTTACTCTACATCCCTTAAGTCTC GCCTCACCATTTCTAAAGACACATCCAAATCACAAGTGGTACTCACGATGA CAAACATGGACCCTGTTGACACTGCTACATATTATTGTGCTAGGATAGTGG GCTACGGTAGCGGATGGTACGGTTATTTTGATTACTGGGGACAAGGGACG CTTGTTACGGTGTCCTCA	343	抗FLT3抗体 FL16の重鎖 可変ドメイン
GACATTCAGATGACCCAGTCTCCGTCCAGCGTTAGCGCAAGCGTGGGGGA TAGAGTCACTATTACGTGTAGAGCCAGTCAAGATATACGGTACGATCTTGC TTGGTATCAGCAAAAACCGGGAAAAGCCCCGAAGAGACTTATATATGCAG CTTCCTCCTTGCAAAGCGGGGTCCCATCCCGGTTTAGTGGTAGTGGTTCCG GAACAGAGTTCACGCTGACTATTTCATCACTGCAACCCGAAGATTTTGCCA CCTACTACTGCCTTCAACACAATTTCTATCCTCTTACCTTCGGCGGAGGTAC TAAGGTAGAGATTAAG	345	抗FLT3抗体 FL16の軽鎖 可変ドメイン

核酸配列	配列番号	説明
GAAGTACAGTTGGTTGAGAGTGGTGGAGGACTCGTTCAACCTGGCGGTAG TTTGCGACTCAGCTGCGCGGCTTCCGGTTTCACCTTCTCATCCTATGGGATG CACTGGGTCAGACAAGCCCCTGGAAAGGGCCTCGAATGGGTTGCTGTGAT TAGCTATGACGGCTCTAATAAATACTATGCAGATAGTGTAAAGGGGAGAT TTACGATTTCTCGCGATAATAGCAAAAATACGCTGTACCTGCAAATGGAA ACCAACAGCCTGCGAGCGGAAGATACGGCGGTTTATTACTGCGCGAATCT TGCCCCGTGGGCAGCATACTGGGGACAGGGGACGTTGGTGACGGTAAGCA GT	346	抗FLT3抗体ml0006の重鎖可変ドメイン
GAGATTGTGCTCACCCAGTCTCCACTCAGCCTTCCTGTAACGCCCGGTGAG CCTGCCTCTATATCATGCCGAAGTTCCCAAAGCCTTCTGCACTCAAACGGC TATAACTACTTGGACTGGTACCTCCAGAAGCCCGGCCAAAGTCCTCAACTG TTGATATACCTGGGGTCCAACCGGGCATCAGGAGTACCTGATAGATTCTCA GGAAGTGGGTCAGGAACCGACTTCACGCTGAAAATTAGTCGCGTAGAGGC GGAAGATGTAGGTGTGTATTACTGTATGCAGGCGTTGCAAACACCGCACA CTTTTGGACAGGGAACCAAACTGGAAATAAAGACCAGTAGTGGT	347	抗FLT3抗体ml0006の軽鎖可変ドメイン
CAGGTCCAACTGAAACAAAGCGGTCCCGGTCTTGTCCAGCCCTCCCAATCT CTCAGTATTACTTGCACTGTGTCAGGTTTCAGCCTCACGAACTACGGTCTG CATTGGGTCCGCCAGTCTCCAGGAAAAGGCCTGGAGTGGCTCGGTGTTATC TGGAGTGGTGGAAGTACGGATTACAATGCTGCCTTTATCTCTCGGCTCAGT ATCTCCAAAGATAACTCTAAGTCCCAAGTCTTTTTCAAAATGAACTCTTTG CAGGCAGATGATACGGCCATATACTATTGCGCACGCAAGGGTGGGATCTA CTATGCAAACCACTATTACGCGATGGACTACTGGGGCCAAGGCACGAGTG TTACCGTGTCAAGC	348	抗FLT3抗体BV10の重鎖可変ドメイン
GACATAGTGATGACTCAGTCTCCGTCCTCTCTTTCCGTGAGTGCGGGCGAA AAGGTTACCATGTCCTGCAAAAGTTCACAGTCACTTCTCAATTCTGGCAACC CAAAAAAATTACATGGCATGGTATCAACAGAAACCAGGTCAGCCGCCAAA GCTCCTCATATATGGTGCATCAACGCGAGAGTCAGGCGTACCTGACAGGTT TACCGGATCTGGCAGCGGTACAGACTTTACTCTTACCATATCAAGTGTGCA GGCAGAGGACTTGGCGGTATACTATTGTCAAAACGATCATAGTTACCCTCT TACATTTGGCGCGGGCACTAAACTGGAGCTGAAACGC	349	抗FLT3抗体BV10の軽鎖可変ドメイン
CAGGTTCAGCTGGTTCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGGCAGCAG CGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTTACCGACTACAACA TGCACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGACAAGGACTTGAGTGGATCGGCTAC ATCTACCCCTACAATGGCGGCACCGGCTACAACCAGAAGTTCAAGAGCAA GGCCACCATCACCGCCGACGAGAGCACAAACACCGCCTACATGGAACTGA GCAGCCTGAGAAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGAGGCAGA CCCGCCATGGATTATTGGGGACAGGGCACCCTGGTCACCGTTTCTAGC	350	抗CD33抗体リンツズマブの重鎖可変ドメイン
GATATCCAGATGACACAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCAGCGTGGGAGA TAGAGTGACCATCACCTGTAGAGCCAGCGAGAGCGTGGACAACTACGGCA TCAGCTTCATGAACTGGTTCCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCTAAGCTG CTGATCTACGCCGCCAGCAATCAAGGCAGCGGAGTGCCTAGCAGATTTTC CGGCTCTGGCAGCGGCACCGATTTCACCCTGACAATCTCTAGCCTCCAGCC TGACGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCAAAGAGGTGCCCTGGA CATTCGGCCAGGGCACAAAGGTGGAAATCAAG	351	抗CD33抗体リンツズマブの軽鎖可変ドメイン
GAAGTGCAGCTGGTTCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGGCAGCAG CGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCATCACCGACAGCAACA TCCACTGGGTCCGACAGGCTCCAGGCCAGTCTCTTGAGTGGATCGGCTACA TCTACCCCTACAACGGCGGCACCGACTACAACCAGAAGTTCAAGAACCGG GCCACACTGACCGTGGACAACCCTACCAATACCGCCTACATGGAACTGAG CAGCCTGCGGAGCGAGGACACCGCCTTTTACTACTGCGTGAACGGCAACC CCTGGCTGGCCTATTGGGGACAGGGAACACTGGTCACAGTGTCTAGC	352	抗CD33抗体ゲムツズマブの重鎖可変ドメイン

核酸配列	配列番号	説明
GATATTCAGCTGACACAGAGCCCCAGCACACTGTCTGCCTCTGTGGGCGAC AGAGTGACCATCACCTGTAGAGCCAGCGAGAGCCTGGACAACTACGGCAT CAGATTTCTGACCTGGTTCCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCTCCTAAGCTGCT GATGTACGCCGCCAGCAATCAAGGCAGCGGAGTGCCTAGCAGATTTTCCG GCTCTGGCAGCGGCACAGAGTTCACCCTGACAATCTCTAGCCTCCAGCCTG ACGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGACCAAAGAGGTGCCCTGGTCCT TTGGACAGGGCACCAAGGTGGAAGTGAAGCGG	353	抗CD33抗体ゲムツズマブの軽鎖可変ドメイン

【０２３４】
（表Ａ２）

抗体	配列番号	CDR-H1	配列番号	CDR-H2	配列番号	CDR-H3	配列番号	CDR-L1	配列番号	CDR-L2	配列番号	CDR-L3
FLT3 D4-3	354	GYTF TSYY MH	355	IINPSGG STSYAQ KFQG	356	VVAA AVAD Y	357	RSSQS LLHSN GYNY LD	358	LGSN RA	359	MQSL QTPF T
FLT3 NC7	360	GGTF SSYA IS	361	GIIPIFGT ANYAQ KFQG	362	FALFG FREQA FDI	363	RASQS ISSYL N	364	AASS LQS	365	QQSY STPF T
FLT3 EB10	366	GYTF TSYY MH	367	IINPSGG STSYAQ KFQG	368	GVGA HDAF DI	369	RSSQS LLHSN GNNY LD	370	LGSN RA	371	MQG THPA IS
FLT3 4G8	372	SYW MH	373	EIDPSDS YKDYN QKFKD	374	AITTT PFDF	375	RASQS ISNNL H	376	YASQ SIS	377	QQSN TWPY T
FLT3 FL_39	378	NAR MGV S	379	HIFSNDE KSYSTS LKN	380	IVGYG SGWY GFFDY	381	RASQ GIRND LG	382	AAST LQS	383	LQHN SYPL T
FLT3 FL_16	384	NAR MAV S	385	HIFSNDE KSYSTS LKS	386	IVGYG SGWY GYFD Y	387	RASQ DIRYD LA	388	AASS LQS	389	LQHN FYPL T
FLT3 ml0006	390	GFTF SSYG	391	ISYDGS NK	392	ANLA PWAA YW	393	QSLLH SNGY NY	394	LGS	395	MQA LQTP HT
FLT3 BV10	396	NYGL H	397	VIWSGG STDYNA AFIS	398	KGGIY YANH YYAM DY	399	KSSQS LLNSG NQKN YMA	400	GAST RES	401	QND HSYP LT
CD33 抗体 リンツズマブ	402	DYN MH	403	YIYPYN GGTGYN QKFKSK A	404	GRPA MDYW GQ	405	RASES VDNY GISFM N	406	AASN QGS	407	QQSK EVPW T
CD33 抗体 ゲムツズマブ	408	GYTI TDSN	409	IYPYNG GT	410	VNGN PWLA Y	411	ESLDN YGIRF	412	AAS	413	QQTK EVPW S

【０２３５】
一部の実施形態では、ＣＤ３３に特異的な抗原結合ドメインが、重鎖可変（ＶＨ）領域及び軽鎖可変（ＶＬ）領域を含み、ＣＤ３３－ＶＨが、ＤＹＮＭＨ（配列番号４０２）のアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域１（ＣＤＲ－Ｈ１）、ＹＩＹＰＹＮＧＧＴＧＹＮＱＫＦＫＳＫＡ（配列番号４０３）のアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域２（ＣＤＲ－Ｈ２）、及びＧＲＰＡＭＤＹＷＧＱ（配列番号４０４）のアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域３（ＣＤＲ－Ｈ３）を含み、ＣＤ３３－ＶＬが、ＲＡＳＥＳＶＤＮＹＧ

ＩＳＦＭＮ（配列番号４０５）のアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域１（ＣＤＲ－Ｌ１）、ＡＡＳＮＱＧＳ（配列番号４０６）のアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域２（ＣＤＲ－Ｌ２）、及びＱＱＳＫＥＶＰＷＴ（配列番号４０７）のアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域３（ＣＤＲ－Ｌ３）を含み、参照抗体のＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、ＣＤＲ－Ｈ３、ＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３のアミノ酸配列が、Ｋａｂａｔナンバリングスキームに基づいて定義される。

【０２３６】

一部の実施形態では、ＣＤ３３に特異的な抗原結合ドメインが、アミノ酸配列ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＤＹＮＭＨＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＩＧＹＩＹＰＹＮＧＧＴＧＹＮＱＫＦＫＳＫＡＴＩＴＡＤＥＳＴＮＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＲＰＡＭＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号３２９）を有するＣＤ３３－ＶＨ、及びアミノ酸配列ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＥＳＶＤＮＹＧＩＳＦＭＮＷＦＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＮＱＧＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＳＫＥＶＰＷＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫ（配列番号３３０）を有するＣＤ３３－ＶＬを含む。

【０２３７】

一部の実施形態では、ＦＬＴ３に特異的な抗原結合ドメインが、重鎖可変（ＶＨ）領域及び軽鎖可変（ＶＬ）領域を含み、ＦＬＴ３－ＶＨが、ＧＧＴＦＳＳＹＡＩＳ（配列番号３６０）のアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域１（ＣＤＲ－Ｈ１）、ＧＩＩＰＩＦＧＴＡＮＹＡＱＫＦＱＧ（配列番号３６１）のアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域２（ＣＤＲ－Ｈ２）、及びＦＡＬＦＧＦＲＥＱＡＦＤＩ（配列番号３６２）のアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域３（ＣＤＲ－Ｈ３）を含み、ＦＬＴ３－ＶＬが、ＲＡＳＱＳＩＳＳＹＬＮ（配列番号３６３）のアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域１（ＣＤＲ－Ｌ１）、ＡＡＳＳＬＱＳ（配列番号３６４）のアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域２（ＣＤＲ－Ｌ２）、及びＱＱＳＹＳＴＰＦＴ（配列番号３６５）のアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域３（ＣＤＲ－Ｌ３）を含み、参照抗体のＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、ＣＤＲ－Ｈ３、ＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３のアミノ酸配列が、Ｋａｂａｔナンバリングスキームに基づいて定義される。

【０２３８】

一部の実施形態では、ＦＬＴ３に特異的な抗原結合ドメインが、アミノ酸配列ＥＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＧＴＦＳＳＹＡＩＳＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＧＩＩＰＩＦＧＴＡＮＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＴＡＤＫＳＴＳＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＴＦＡＬＦＧＦＲＥＱＡＦＤＩＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ（配列番号３１５）を有するＦＬＴ３－ＶＨ、及びアミノ酸配列ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＩＳＳＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＳＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＬＡＴＹＹＣＱＱＳＹＳＴＰＦＴＦＧＰＧＴＫＶＤＩＫ（配列番号３１６）を有するＦＬＴ３－ＶＬを含む。

【０２３９】

一部の実施形態では、二価二重特異性ａＣＡＲは、ＦＬＴ３に特異的な抗原結合ドメイン及びＣＤ３３に特異的な抗原結合ドメインを含む。

【０２４０】

一部の実施形態では、ＦＬＴ３及びＣＤ３３に特異的な二価二重特異性ａＣＡＲが、アミノ酸配列ＭＬＬＬＶＴＳＬＬＬＣＥＬＰＨＰＡＦＬＬＩＰＥＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＧＴＦＳＳＹＡＩＳＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＧＩＩＰＩＦＧＴＡＮＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＴＡＤＫＳＴＳＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＴＦＡＬＦＧＦＲＥＱＡＦＤＩＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳＧＧＧＧＳＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＤＹＮＭＨＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＩＧＹＩＹＰＹＮＧＧＴＧＹＮＱＫＦＫＳＫＡＴＩＴＡＤＥＳＴＮＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＲＰＡＭＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＧＳＴＳＧＳＧＫＰＧＳＧＥＧＳＴＫＧＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＥＳＶＤＮＹ

ＧＩＳＦＭＮＷＦＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＮＱＧＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧ
ＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＳＫＥＶＰＷＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＧ
ＧＧＧＳＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＩＳＳＹＬＮＷＹ
ＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＳＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳ
ＳＬＱＰＥＤＬＡＴＹＹＣＱＱＳＹＳＴＰＦＴＦＧＰＧＴＫＶＤＩＫＡＬＳＮＳＩＭＹＦ
ＳＨＦＶＰＶＦＬＰＡＫＰＴＴＴＰＡＰＲＰＰＴＰＡＰＴＩＡＳＱＰＬＳＬＲＰＥＡＣＲ
ＰＡＡＧＧＡＶＨＴＲＧＬＤＦＡＣＤＩＹＩＷＡＰＬＡＧＴＣＧＶＬＬＬＳＬＶＩＴＬＹ
ＣＮＨＲＲＳＫＲＳＲＬＬＨＳＤＹＭＮＭＴＰＲＲＰＧＰＴＲＫＨＹＱＰＹＡＰＰＲＤＦ
ＡＡＹＲＳＲＶＫＦＳＲＳＡＤＡＰＡＹＫＱＧＱＮＱＬＹＮＥＬＮＬＧＲＲＥＥＹＤＶＬ
ＤＫＲＲＧＲＤＰＥＭＧＧＫＰＲＲＫＮＰＱＥＧＬＹＮＥＬＱＫＤＫＭＡＥＡＹＳＥＩＧ
ＭＫＧＥＲＲＲＧＫＧＨＤＧＬＹＱＧＬＳＴＡＴＫＤＴＹＤＡＬＨＭＱＡＬＰＰＲ（配列
番号４１４）を含む。

【０２４１】

一部の実施形態では、ＦＬＴ３及びＣＤ３３に特異的な二価二重特異性ａＣＡＲが、アミノ酸配列ＭＬＬＬＶＴＳＬＬＬＣＥＬＰＨＰＡＦＬＬＩＰＥＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫ
ＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＧＴＦＳＳＹＡＩＳＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＧＩＩＰ
ＩＦＧＴＡＮＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＴＡＤＫＳＴＳＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶ
ＹＹＣＡＴＦＡＬＦＧＦＲＥＱＡＦＤＩＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＱ
ＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＤＹＮＭＨＷＶＲＱＡＰ
ＧＱＧＬＥＷＩＧＹＩＹＰＹＮＧＧＴＧＹＮＱＫＦＫＳＫＡＴＩＴＡＤＥＳＴＮＴＡＹＭ
ＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＲＰＡＭＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＧＧＧＧＳ
ＧＧＧＧＳＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＥＳＶＤＮＹＧＩＳ
ＦＭＮＷＦＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＮＱＧＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦ
ＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＳＫＥＶＰＷＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＧＧＧＧ
ＳＧＧＧＧＳＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＩＳＳＹＬＮ
ＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＳＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴ
ＩＳＳＬＱＰＥＤＬＡＴＹＹＣＱＱＳＹＳＴＰＦＴＦＧＰＧＴＫＶＤＩＫＡＬＳＮＳＩＭ
ＹＦＳＨＦＶＰＶＦＬＰＡＫＰＴＴＴＰＡＰＲＰＰＴＰＡＰＴＩＡＳＱＰＬＳＬＲＰＥＡ
ＣＲＰＡＡＧＧＡＶＨＴＲＧＬＤＦＡＣＤＩＹＩＷＡＰＬＡＧＴＣＧＶＬＬＬＳＬＶＩＴ
ＬＹＣＮＨＲＲＳＫＲＳＲＬＬＨＳＤＹＭＮＭＴＰＲＲＰＧＰＴＲＫＨＹＱＰＹＡＰＰＲ
ＤＦＡＡＹＲＳＲＶＫＦＳＲＳＡＤＡＰＡＹＫＱＧＱＮＱＬＹＮＥＬＮＬＧＲＲＥＥＹＤ
ＶＬＤＫＲＲＧＲＤＰＥＭＧＧＫＰＲＲＫＮＰＱＥＧＬＹＮＥＬＱＫＤＫＭＡＥＡＹＳＥ
ＩＧＭＫＧＥＲＲＲＧＫＧＨＤＧＬＹＱＧＬＳＴＡＴＫＤＴＹＤＡＬＨＭＱＡＬＰＰＲ（
配列番号４１５）を含む。

【０２４２】

操作された核酸

（ｉ）膜切断可能なキメラタンパク質、（ｉｉ）二価ａＣＡＲ、及び（ｉｉｉ）ｉＣＡＲをコードする操作された核酸を含むマルチシストロン発現系が本明細書に提供される。

【０２４３】

本明細書に説明される特定の実施形態では、マルチシストロン発現系は、プロモーター及び（ｉ）膜切断可能なキメラタンパク質、（ｉｉ）二価ａＣＡＲ、及び（ｉｉｉ）ｉＣＡＲの各々をコードする外因性ポリヌクレオチド配列を含有する発現カセットをコードする操作された核酸を含む。

【０２４４】

プロモーターは、膜切断可能なキメラタンパク質、二価ａＣＡＲ、及びｉＣＡＲの各々をコードする外因性ポリヌクレオチド配列が、単一ポリペプチドとして発現されるように構成されるように、マルチシストロン系の発現カセットに作動可能に連結される。

【０２４５】

「操作された核酸」は、自然において生じない核酸である。しかし、操作された核酸は、全体として非天然である一方で、それは、天然において生じるヌクレオチド配列を含み

得ることを理解すべきである。一部の実施形態では、操作された核酸は、異なる生物からの（例えば、異なる種からの）ヌクレオチド配列を含む。例えば、一部の実施形態では、操作された核酸は、マウスヌクレオチド配列、細菌ヌクレオチド配列、ヒトヌクレオチド配列、及び／又はウイルスヌクレオチド配列を含む。用語「操作された核酸」は、組換え核酸及び合成核酸を含む。「組換え核酸」は、核酸分子を連結することにより構築され、一部の実施形態では、生細胞中で複製することができる分子を指す。「合成核酸」は、増幅される、又は化学的に、若しくは他の手段により合成される分子を指す。合成核酸は、化学的に修飾された、又は他の方法で修飾されたものを含むが、しかし、天然核酸分子と塩基対合することができる。修飾は、限定されないが、１つ以上の修飾されたヌクレオチド間連結及び非天然核酸を含む。修飾は、米国特許第６，６７３，６１１号及び米国特許出願公開第２００４／００１９００１号に更に詳細に説明されており、その各々は、それらの全体で参照により組み入れられる。修飾ヌクレオチド間結合は、ホスホロジチオエート又はホスホロチオエート結合であり得る。非天然核酸は、ロックド核酸（ＬＮＡ）、ペプチド核酸（ＰＮＡ）、グリコール核酸（ＧＮＡ）、ホスホロジアミデートモルホリノオリゴマー（ＰＭＯ又は「モルホリノ」）、及びトレオース核酸（ＴＮＡ）であり得る。非天然核酸は、国際出願第１９９８／０３９３５２号、米国出願公開第２０１３／０１５６８４９号、及び米国特許第６，６７０，４６１号、同第５，５３９，０８２号、同第５，１８５，４４４号において更に詳細に説明されており、各々が、それらの全体において参照により本明細書中に組み入れられる。組換え核酸及び合成核酸はまた、前述のいずれかの複製から起因する分子を含む。本開示の操作された核酸は、単一の分子（例えば、同じプラスミド又は他のベクター中に含まれる）により、又は複数の異なる分子（例えば、複数の異なる独立して複製する分子）によりコードされ得る。操作された核酸は、単離核酸であり得る。単離核酸は、限定されないが、ｃＤＮＡポリヌクレオチド、ＲＮＡポリヌクレオチド、ＲＮＡｉオリゴヌクレオチド（例えば、ｓｉＲＮＡ、ｍｉＲＮＡ、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ｓｈＲＮＡなど）、ｍＲＮＡポリヌクレオチド、環状プラスミド、直線状ＤＮＡ断片、ベクター、ミニサークル、ｓｓＤＮＡ、細菌人工染色体（ＢＡＣ）、及び酵母人工染色体（ＹＡＣ）、及びオリゴヌクレオチドを含む。

【０２４６】

本開示の操作された核酸は、標準的な分子生物学方法（例えば、Ｇｒｅｅｎ ａｎｄ Ｓａｍｂｒｏｏｋ，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ，Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，２０１２，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｐｒｅｓｓを参照のこと）を使用して産生され得る。一部の実施形態では、操作された核酸構築物は、ＧＩＢＳＯＮ ＡＳＳＥＭＢＬＹ（登録商標）クローニング（例えば、Ｇｉｂｓｏｎ，Ｄ．Ｇ．ｅｔ ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ Ｍｅｔｈｏｄｓ，３４３－３４５，２００９、及びＧｉｂｓｏｎ，Ｄ．Ｇ．ｅｔ ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ Ｍｅｔｈｏｄｓ，９０１－９０３，２０１０を参照されたく、それらの各々が、参照により本明細書中に組み入れられる）を使用して産生される。ＧＩＢＳＯＮ ＡＳＳＥＭＢＬＹ（登録商標）は、典型的には、単一チューブ反応において３つの酵素活性：５’エキソヌクレアーゼ、ＤＮＡポリメラーゼのＹ伸長活性、及びＤＮＡリガーゼ活性を使用する。５’エキソヌクレアーゼ活性は、５’末端配列を噛み返し、アニーリングのために相補配列を露出させる。次いで、ポリメラーゼ活性は、アニーリングされた領域上のギャップを埋める。次いで、ＤＮＡリガーゼは、ニックを密閉し、ＤＮＡ断片を一緒に共有結合的に連結する。隣接する断片の重複する配列は、Ｇｏｌｄｅｎ Ｇａｔｅ Ａｓｓｅｍｂｌｙで使用されるものよりもはるかに長く、したがって、正しい組み立ての高い割合をもたらす。一部の実施形態では、操作された核酸構築物は、ＩＮ－ＦＵＳＩＯＮ（登録商標）クローニング（Ｃｌｏｎｔｅｃｈ）を使用して産生される。

【０２４７】

プロモーター

一般的に、本明細書中に説明される全ての実施形態では、膜切断可能なキメラタンパク質、二価ａＣＡＲ、及びｉＣＡＲをコードする操作された核酸は、プロモーターを含む発

現カセットをコードする。一部の実施形態では、操作された核酸（例えば、発現カセットを含む操作された核酸）は、少なくとも２つの異なるタンパク質をコードするヌクレオチド配列（例えば、外因性ポリヌクレオチド配列）に動作可能に連結されたプロモーターを含む。例えば、操作された核酸は、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、又は少なくとも１０の異なるタンパク質をコードするヌクレオチド配列と動作可能に連結されたプロモーターを含み得る。一部の実施形態では、操作された核酸は、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、又はそれ以上の異なるタンパク質をコードするヌクレオチド配列と動作可能に連結されたプロモーターを含む。一部の実施形態では、操作された核酸（例えば、発現カセットを含む操作された核酸）は、少なくとも２つの膜切断可能なキメラタンパク質をコードするヌクレオチド配列（例えば、外因性ポリヌクレオチド配列）に動作可能に連結されたプロモーターを含む。例えば、操作された核酸は、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、又は少なくとも１０の膜切断可能なキメラタンパク質をコードするヌクレオチド配列と動作可能に連結されたプロモーターを含み得る。一部の実施形態では、操作された核酸は、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、又はそれ以上の膜切断可能なキメラタンパク質をコードするヌクレオチド配列と動作可能に連結されたプロモーターを含む。

【０２４８】

「プロモーター」は、核酸配列の残りの転写の開始及び速度が制御される核酸配列の制御領域を指す。プロモーターはまた、調節タンパク質及び分子、例えばＲＮＡポリメラーゼ及び他の転写因子などが結合し得る小領域を含み得る。プロモーターは、構成的、誘導的、抑制的、組織特異的、又はそれらの任意の組み合わせであり得る。プロモーターは、発現を駆動するか、又はそれが調節する核酸配列の転写を駆動する。本明細書では、プロモーターは、それが調節する核酸配列に関連して、その配列の転写開始及び／又は発現を制御する（「駆動する」）ために正しい機能的位置及び配向にあるときに、「動作可能に連結されている」とみなされる。

【０２４９】

プロモーターは、所与の遺伝子又は配列のコードセグメントの上流に位置する５’非コード配列を単離することにより取得され得るように、遺伝子又は配列と天然に会合するプロモーターであり得る。そのようなプロモーターは、「内因性」と称され得る。一部の実施形態では、コード核酸配列は、その天然の環境においてコードされた配列と通常は会合しないプロモーターを指す、組換え又は異種プロモーターの制御下に位置付けられ得る。そのようなプロモーターは、他の遺伝子のプロモーター、任意の他の細胞から単離されたプロモーター、並びに「天然に存在」しない合成プロモーター又はエンハンサー、例えば、当技術分野で公知である遺伝子操作の方法を通して発現を改変する異なる転写調節及び／又は変異の異なる要素を含むものなどを含み得る。プロモーター及びエンハンサーの核酸配列を合成的に産生することに加えて、配列は、組換えクローニング及び／又はポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）を含む核酸増幅技術を使用して産生され得る（例えば、米国特許第４，６８３，２０２号及び米国特許第５，９２８，９０６号を参照のこと）。

【０２５０】

操作された核酸のプロモーターは、「誘導性プロモーター」であり得るが、それは、シグナルの存在下において、シグナルにより影響される、又はシグナルにより接触される場合に、転写活性を調節する（例えば、開始又は活性化する）ことにより特徴付けられるプロモーターを指す。このシグナルは、誘導性プロモーターからの転写活性を調節する際に活性であるような方法において、誘導性プロモーターと接触する内因性又は通常は外因性の状態（例えば、光）、化合物（例えば、化学的又は非化学的化合物）、又はタンパク質（例えば、サイトカイン）であり得る。転写の活性化は、プロモーターに直接的に作用して転写を駆動すること、又はプロモーターが転写を駆動することを防止しているリプレッサーの不活化によりプロモーターに間接的に作用することを含み得る。逆に、転写の不活

化は、転写を防止するためにプロモーターに直接的に作用すること、又は、次にプロモーターに作用するリプレッサーを活性化することによりプロモーターに間接的に作用することを含み得る。

【０２５１】

プロモーターは、局所的な腫瘍状態（例えば、炎症又は低酸素）、あるいは、その状態又はシグナルの存在下において、プロモーターからの転写が活性化、不活化、増加、又は減少する場合にはシグナルに「応答性」である又は「により調節」される。一部の実施形態では、プロモーターは応答エレメントを含む。「応答エレメント」は、プロモーター領域内のＤＮＡの短い配列であり、それは、プロモーターから遺伝子発現を調節する（ｍｏｄｕｌａｔｅ）（調節する（ｒｅｇｕｌａｔｅ））特定の分子（例えば、転写因子）に結合する。本開示に従って使用され得る応答エレメントは、限定されないが、フロレチン調整可能制御要素（ＰＥＡＣＥ）、ジンクフィンガーＤＮＡ結合ドメイン（ＤＢＤ）、インターフェロンガンマ活性化配列（ＧＡＳ）（Ｄｅｃｋｅｒ，Ｔ．ｅｔ ａｌ．Ｊ Ｉｎｔｅｒｆｅｒｏｎ Ｃｙｔｏｋｉｎｅ Ｒｅｓ．１９９７ Ｍａｒ；１７（３）：１２１－３４、参照により本明細書中に組み入れられる）、インターフェロン刺激応答エレメント（ＩＳＲＥ）（Ｈａｎ，Ｋ．Ｊ．ｅｔ ａｌ．Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ．２００４ Ａｐｒ ９；２７９（１５）：１５６５２－６１、参照により本明細書中に組み入れられる）、ＮＦ－カッパＢ応答エレメント（Ｗａｎｇ，Ｖ．ｅｔ ａｌ．Ｃｅｌｌ Ｒｅｐｏｒｔｓ．２０１２；２（４）：８２４－８３９、参照により本明細書中に組み入れられる）、及びＳＴＡＴ３応答エレメント（Ｚｈａｎｇ，Ｄ．ｅｔ ａｌ．Ｊ ｏｆ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ．１９９６；２７１：９５０３－９５０９、参照により本明細書中に組み入れられる）を含む。他の応答エレメントが本明細書中に包含される。応答エレメントはまた、その同族結合分子に対する応答エレメントの感受性を一般的に増加させるために、タンデムリピート（例えば、応答エレメントをコードする同じヌクレオチド配列の連続リピート）を含むことができる。タンデムリピートは、２×、３×、４×、５×などとラベル付けして、存在するリピートの数を表示することができる。

【０２５２】

応答性プロモーター（また、「誘導性プロモーター」として言及される）の非限定的な例（例えば、ＴＧＦ－ベータ応答性プロモーター）を表５Ａ中に列挙し、それは、プロモーター及び転写因子の設計を示し、並びに転写因子（ＴＦ）及び導入遺伝子転写（Ｔ）に向かうインデューサー分子の効果が示されている（Ｂ、結合；Ｄ、解離；ｎ．ｄ．、未決定）（Ａ、活性化；ＤＡ、非活性化；ＤＲ、抑制）（Ｈｏｒｎｅｒ，Ｍ．＆Ｗｅｂｅｒ，Ｗ．ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔｅｒｓ ５８６（２０１２）２０７８４－２０９６ｍ、及びそれにおいて引用される参考文献を参照のこと）。誘導性プロモーターの成分の他の非限定的な例は、表５Ｂ中に提示されるものを含む。

【０２５３】

（表５Ａ）応答性プロモーターの例

系	プロモーター及びオペレーター	転写因子(TF)	誘導因子分子	誘導因子への応答	
				TF	T
転写活性化因子応答性プロモーター					
AIR	PAIR(OalcA-PhCMVmin)	AlcR	アセトアルデヒド	n.d.	A
ART	PART(OARG-PhCMVmin)	ArgR-VP16	l-アルギニン	B	A
BIT	PBIT3(OBirA3-PhCMVmin)	BIT(BirA-VP16)	ビオチン	B	A
クメイト-活性化因子	PCR5(OCuO6-PhCMVmin)	cTA(CymR-VP16)	クメイト	D	DA
クメイト-逆活性化因子	PCR5(OCuO6-PhCMVmin)	rcTA(rCymR-VP16)	クメイト	B	A
E-OFF	PETR(OETR-PhCMVmin)	ET(E-VP16)	エリスロマイシン	D	DA
NICE-OFF	PNIC(ONIC-PhCMVmin)	NT(HdnoR-VP16)	6-ヒドロキシニコチン	D	DA
PEACE	PTtgR1(OTtgR-PhCMVmin)	TtgA1(TtgR-VP16)	フロレチン	D	DA
PIP-OFF	PPIR(OPIR-Phsp70min)	PIT(PIP-VP16)	プリスチナマイシンI	D	DA

系	プロモーター及びオペレーター	転写因子(TF)	誘導因子分子	誘導因子への応答	
QuoRex	PSCA(OscbR-PhCMVmin)PSPA(OpapRI-PhCMVmin)	SCA(ScbR-VP16)	SCB1	D	DA
レドックス	PROP(OROP-PhCMVmin)	レドックス(REX-VP16)	NADH	D	DA
TET-OFF	PhCMV*-1(OtetO7-PhCMVmin)	tTA(TetR-VP16)	テトラサイクリン	D	DA
TET-ON	PhCMV*-1(OtetO7-PhCMVmin)	rtTA(rTetR-VP16)	ドキシサイクリン	B	A
TIGR	PCTA(OrheO-PhCMVmin)	CTA(RheA-VP16)	熱	D	DA
TraR	O7x(tra box)-PhCMVmin	p65-TraR	3-Oxo-C8-HSL	B	A
VAC-OFF	P1VanO2(OVanO2-PhCMVmin)	VanA1(VanR-VP16)	バニリン酸	D	DA
転写リプレッサー-応答性プロモーター					
クメイト-抑制因子	PCuO(PCMV5-OCuO)	CymR	クメイト	D	DR
E-ON	PETRON8(PSV40-OETR8)	E-KRAB	エリスロマイシン	D	DR
NICE-ON	PNIC(PSV40-ONIC8)	NS(HdnoR-KRAB)	6-ヒドロキシニコチン	D	DR
PIP-ON	PPIRON(PSV40-OPIR3)	PIT3(PIP-KRAB)	プリスチナマイシンI	D	DR
Q-ON	PSCAON8(PSV40-OscbR8)	SCS(ScbR-KRAB)	SCB1	D	DR
TET-ONリプレッサーベース	OtetO-PHPRT	tTS-H4(TetR-HDAC4)	ドキシサイクリン	D	DR
T-REX	PTetO(PhCMV-OtetO2)	TetR	テトラサイクリン	D	DR
UREX	PUREX8(PSV40-OhucO8)	mUTS(KRAB-HucR)	尿酸	D	DR
VAC-ON	PVanON8(PhCMV-OVanO8)	VanA4(VanR-KRAB)	バニリン酸	D	DR

系	プロモーター及びオペレーター	転写因子(TF)	誘導因子分子	誘導因子への応答	
ハイブリッドプロモーター					
QuoRexPIP-ON(IF ゲートではない)	OscbR8-OPIR3-PhCMVmin	SCAPIT3	SCB1 プリスチナマイシン I	DD	DADR
QuoRexE-ON(IF ゲートではない)	OscbR-OETR8-PhCMVmin	SCAE-KRAB	SCB1 エリスロマイシン	DD	DADR
TET-OFFE-ON(IF ゲートではない)	OtetO7-OETR8-PhCMVmin	tTAE-KRAB	テトラサイクリンエリスロマイシン	DD	DADR
TET-OFFPIP-ONE-ON	OtetO7-OPIR3-OETR8-PhCMVmin	tTAPIT3E-KRAB	テトラサイクリンプリスチナマイシンエリスロマイシン	DDD	DADRDR

【０２５４】

（表５Ｂ）誘導性プロモーターの例示的な構成要素

名称	DNA 配列
最小プロモーター;minP	AGAGGGTATATAATGGAAGCTCGACTTCCAG (配列番号 1)
NFkB応答エレメント タンパク質プロモーター; 5x NFkB-RE	GGGAATTTCCGGGGACTTTCCGGGAATTTCCGGGGACTTTCCGGGAATTTCC (配列番号 2)
CREB応答エレメントタンパク質 プロモーター;4x CRE	CACCAGACAGTGACGTCAGCTGCCAGATCCCATGGCCGTCATACTGTGACGTCTTTCAGACACCCCATTGACGTCAATGGGAGAA (配列番号 3)
NFAT応答エレメントタンパク質 プロモーター;3x NFAT結合部位	GGAGGAAAAACTGTTTCATACAGAAGGCGTGGAGGAAAAACTGTTTCATACAGAAGGCGTGGAGGAAAAACTGTTTCATACAGAAGGCGT (配列番号 4)
SRF応答エレメントタンパク質 プロモーター;5x SRE	AGGATGTCCATATTAGGACATCTAGGATGTCCATATTAGGACATCTAGGATGTCCATATTAGGACATCTAGGATGTCCATATTAGGACATCTAGGATGTCCATATTAGGACATCT (配列番号 5)
SRF応答エレメントタンパク質 プロモーター2;5x SRF-RE	AGTATGTCCATATTAGGACATCTACCATGTCCATATTAGGACATCTACTATGTCCATATTAGGACATCTTGTATGTCCATATTAGGACATCTAAAATGTCCATATTAGGACATCT (配列番号 6)
AP1応答エレメントタンパク質 プロモーター;6x AP1-RE	TGAGTCAGTGACTCAGTGAGTCAGTGACTCAGTGAGTCAGTGACTCAG (配列番号 7)
TCF-LEF応答エレメント タンパク質プロモーター;8x TCF-LEF-RE	AGATCAAAGGGTTTAAGATCAAAGGGCTTAAGATCAAAGGGTATAAGATCAAAGGGCCTAAGATCAAAGGGACTAAGATCAAAGGGTTTAAGATCAAAGGGCTTAAGATCAAAGGGCCTA (配列番号 8)
SBEx4	GTCTAGACGTCTAGACGTCTAGACGTCTAGAC (配列番号 9)
SMAD2/3 - CAGACA x4	CAGACACAGACACAGACACAGACA (配列番号 10)
STAT3 結合部位	Ggatccggtactcgagatctgcgatctaagtaagcttggcattccggtactgttggtaaagccac (配列番号 11)
minCMV	taggcgtgtacggtgggaggcctatataagcagagctcgtttagtgaaccgtcagatcgcctgga (配列番号 170)
YB_TATA	TCTAGAGGGTATATAATGGGGGCCA (配列番号 171)
minTK	Ttcgcatattaaggtgacgcgtgtggcctcgaacaccgagcgaccctgcagcgacccgcttaa (配列番号 172)

【０２５５】

プロモーターの他の非限定的な例は、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）プロモーター、伸長因子１－アルファ（ＥＦ１ａ）プロモーター、伸長因子（ＥＦＳ）プロモーター、ＭＮＤプロモーター（骨髄増殖性肉腫ウイルスエンハンサーを伴う修飾ＭｏＭｕＬＶ　ＬＴＲのＵ３領域を含む合成プロモーター）、ホスホグリセレートキナーゼ（ＰＧＫ）プロモーター、脾フォーカス形成ウイルス（ＳＦＦＶ）プロモーター、シミアンウイルス４０（ＳＶ４０）プロモーター、及びユビキチンＣ（ＵｂＣ）プロモーターを含む（表５Ｃを参照のこと）。

【０２５６】

（表５Ｃ）例示的な構成的プロモーター

名称	DNA 配列
CMV	GTTGACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATA GCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCG CCCAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAAT AGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAG TACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGG CCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATC TACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGATGCGGTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGT GGATAGCGGTTTGACTCACGGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCATTGACGTCAATGGGAG TTTGTTTTGGCACCAAAATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAACAACTCCGCCCCATT GACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTC (配列番号12)
EF1a	GGCTCCGGTGCCCGTCAGTGGGCAGAGCGCACATCGCCCACAGTCCCCGAGAAGTTGGG GGGAGGGGTCGGCAATTGAACCGGTGCCTAGAGAAGGTGGCGCGGGGTAAACTGGGAA AGTGATGCCGTGTACTGGCTCCGCCTTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCGTATATAAG TGCAGTAGTCGCCGTGAACGTTCTTTTTCGCAACGGGTTTGCCGCCAGAACACAGGTAA GTGCCGTGTGTGGTTCCCGCGGGCCTGGCCTCTTTACGGGTTATGGCCCTTGCGTGCCTT GAATTACTTCCACCTGGCTGCAGTACGTGATTCTTGATCCCGAGCTTCGGGTTGGAAGTG GGTGGGAGAGTTCGAGGCCTTGCGCTTAAGGAGCCCCTTCGCCTCGTGCTTGAGTTGAG GCCTGGCCTGGGCGCTGGGGCCGCCGCGTGCGAATCTGGTGGCACCTTCGCGCCTGTCT CGCTGCTTTCGATAAGTCTCTAGCCATTTAAAATTTTTGATGACCTGCTGCGACGCTTTTT TTCTGGCAAGATAGTCTTGTAAATGCGGGCCAAGATCTGCACACTGGTATTTCGGTTTTT GGGGCCGCGGGCGGCGACGGGGCCCGTGCGTCCCAGCGCACATGTTCGGCGAGGCGGG GCCTGCGAGCGCGACCACCGAGAATCGGACGGGGGTAGTCTCAAGCTGGCCGGCCTGC TCTGGTGCCTGTCCTCGCGCCGCCGTGTATCGCCCCGCCCCGGGCGGCAAGGCTGGCCC GGTCGGCACCAGTTGCGTGAGCGGAAAGATGGCCGCTTCCCGGTCCTGCTGCAGGGAGC TCAAAATGGAGGACGCGGCGCTCGGGAGAGCGGGCGGGTGAGTCACCCACACAAAGGA AAAGGGCCTTTCCGTCCTCAGCCGTCGCTTCATGTGACTCCACGGAGTACCGGGCGCCG TCCAGGCACCTCGATTAGTTCTCGAGCTTTTGGAGTACGTCGTCTTTAGGTTGGGGGGAG GGGTTTTATGCGATGGAGTTTCCCCACACTGAGTGGGTGGAGACTGAAGTTAGGCCAGC TTGGCACTTGATGTAATTCTCCTTGGAATTTGCCCTTTTTGAGTTTGGATCTTGGTTCATT CTCAAGCCTCAGACAGTGGTTCAAAGTTTTTTTCTTCCATTTCAGGTGTCGTGA (配列番号13)
EFS	GGATCTGCGATCGCTCCGGTGCCCGTCAGTGGGCAGAGCGCACATCGCCCACAGTCCCC GAGAAGTTGGGGGGAGGGGTCGGCAATTGAACCGGTGCCTAGAGAAGGTGGCGCGGGG TAAACTGGGAAAGTGATGTCGTGTACTGGCTCCGCCTTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAA CCGTATATAAGTGCAGTAGTCGCCGTGAACGTTCTTTTTCGCAACGGGTTTGCCGCCAGA ACACAGCTGAAGCTTCGAGGGGCTCGCATCTCTCCTTCACGCGCCCGCCGCCCTACCTG AGGCCGCCATCCACGCCGGTTGAGTCGCGTTCTGCCGCCTCCCGCCTGTGGTGCCTCCTG AACTGCGTCCGCCGTCTAGGTAAGTTTAAAGCTCAGGTCGAGACCGGGCCTTTGTCCGG CGCTCCCTTGGAGCCTACCTAGACTCAGCCGGCTCTCCACGCTTTGCCTGACCCTGCTTG CTCAACTCTACGTCTTTGTTTCGTTTTCTGTTCTGCGCCGTTACAGATCCAAGCTGTGACC GGCGCCTAC (配列番号14)
MND	TTTATTTAGTCTCCAGAAAAAGGGGGGAATGAAAGACCCCACCTGTAGGTTTGGCAAGC TAGGATCAAGGTTAGGAACAGAGAGACAGCAGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTG GTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGTTGGAACAGCAGAATATGGGC CAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGT CCCCAGATGCGGTCCCGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAACCATCAGATGTTTCCAGGGTG CCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTTGAACTAACCAATCAGTTCGCTTCTCG CTTCTGTTCGCGCGCTTCTGCTCCCCGAGCTCAATAAAAGAGCCCA (配列番号15)
PGK	GGGGTTGGGGTTGCGCCTTTTCCAAGGCAGCCCTGGGTTTGCGCAGGGACGCGGCTGCT CTGGGCGTGGTTCCGGGAAACGCAGCGGCGCCGACCCTGGGTCTCGCACATTCTTCACG TCCGTTCGCAGCGTCACCCGGATCTTCGCCGCTACCCTTGTGGGCCCCCCGGCGACGCTT CCTGCTCCGCCCCTAAGTCGGGAAGGTTCCTTGCGGTTCGCGGCGTGCCGGACGTGACA AACGGAAGCCGCACGTCTCACTAGTACCCTCGCAGACGGACAGCGCCAGGGAGCAATG GCAGCGCGCCGACCGCGATGGGCTGTGGCCAATAGCGGCTGCTCAGCGGGGCGCGCCG

名称	DNA 配列
	AGAGCAGCGGCCGGGAAGGGGCGGTGCGGGAGGCGGGGTGTGGGGCGGTAGTGTGGG CCCTGTTCCTGCCCGCGCGGTGTTCCGCATTCTGCAAGCCTCCGGAGCGCACGTCGGCA GTCGGCTCCCTCGTTGACCGAATCACCGACCTCTCTCCCCAG (配列番号16)
SFFV	GTAACGCCATTTTGCAAGGCATGGAAAAATACCAAACCAAGAATAGAGAAGTTCAGAT CAAGGGCGGGTACATGAAAATAGCTAACGTTGGGCCAAACAGGATATCTGCGGTGAGC AGTTTCGGCCCCGGCCCGGGGCCAAGAACAGATGGTCACCGCAGTTTCGGCCCCGGCCC GAGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATATGGCCCAACCCTCAGCAGTTTCTTAAGACCC ATCAGATGTTTCCAGGCTCCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGCGCCTTATTTGAATTAA CCAATCAGCCTGCTTCTCGCTTCTGTTCGCGCGCTTCTGCTTCCCGAGCTCTATAAAAGA GCTCACAACCCCTCACTCGGCGCGCCAGTCCTCCGACAGACTGAGTCGCCCGGG (配列番号 17)
SV40	CTGTGGAATGTGTGTCAGTTAGGGTGTGGAAAGTCCCCAGGCTCCCCAGCAGGCAGAAG TATGCAAAGCATGCATCTCAATTAGTCAGCAACCAGGTGTGGAAAGTCCCCAGGCTCCC CAGCAGGCAGAAGTATGCAAAGCATGCATCTCAATTAGTCAGCAACCATAGTCCCGCCC CTAACTCCGCCCATCCCGCCCCTAACTCCGCCCAGTTCCGCCCATTCTCCGCCCCATGGC TGACTAATTTTTTTTATTTATGCAGAGGCCGAGGCCGCCTCTGCCTCTGAGCTATTCCAG AAGTAGTGAGGAGGCTTTTTTGGAGGCCTAGGCTTTTGCAAAAAGCT (配列番号 18)
UbC	GCGCCGGGTTTTGGCGCCTCCCGCGGGCGCCCCCCTCCTCACGGCGAGCGCTGCCACGT CAGACGAAGGGCGCAGGAGCGTTCCTGATCCTTCCGCCCGGACGCTCAGGACAGCGGC CCGCTGCTCATAAGACTCGGCCTTAGAACCCCAGTATCAGCAGAAGGACATTTTAGGAC GGGACTTGGGTGACTCTAGGGCACTGGTTTTCTTTCCAGAGAGCGGAACAGGCGAGGAA AAGTAGTCCCTTCTCGGCGATTCTGCGGAGGGATCTCCGTGGGGCGGTGAACGCCGATG ATTATATAAGGACGCGCCGGGTGTGGCACAGCTAGTTCCGTCGCAGCCGGGATTTGGGT CGCGGTTCTTGTTTGTGGATCGCTGTGATCGTCACTTGGTGAGTTGCGGGCTGCTGGGCT GGCCGGGGCTTTCGTGGCCGCCGGGCCGCTCGGTGGGACGGAAGCGTGTGGAGAGACC GCCAAGGGCTGTAGTCTGGGTCCGCGAGCAAGGTTGCCCTGAACTGGGGGTTGGGGGG AGCGCACAAAATGGCGGCTGTTCCCGAGTCTTGAATGGAAGACGCTTGTAAGGCGGGCT GTGAGGTCGTTGAAACAAGGTGGGGGGCATGGTGGGCGGCAAGAACCCAAGGTCTTGA GGCCTTCGCTAATGCGGGAAAGCTCTTATTCGGGTGAGATGGGCTGGGGCACCATCTGG GGACCCTGACGTGAAGTTTGTCACTGACTGGAGAACTCGGGTTTGTCGTCTGGTTGCGG GGGCGGCAGTTATGCGGTGCCGTTGGGCAGTGCACCCGTACCTTTGGGAGCGCGCGCCT CGTCGTGTCGTGACGTCACCCGTTCTGTTGGCTTATAATGCAGGGTGGGGCCACCTGCCG GTAGGTGTGCGGTAGGCTTTTCTCCGTCGCAGGACGCAGGGTTCGGGCCTAGGGTAGGC TCTCCTGAATCGACAGGCGCCGGACCTCTGGTGAGGGGAGGGATAAGTGAGGCGTCAG TTTCTTTGGTCGGTTTTATGTACCTATCTTCTTAAGTAGCTGAAGCTCCGGTTTTGAACTA TGCGCTCGGGGTTGGCGAGTGTGTTTTGTGAAGTTTTTTAGGCACCTTTTGAAATGTAAT CATTTGGGTCAATATGTAATTTTCAGTGTTAGACTAGTAAAGCTTCTGCAGGTCGACTCT AGAAAATTGTCCGCTAAATTCTGGCCGTTTTTGGCTTTTTTGTTAGAC (配列番号19)
hEF1aV1	GGCTCCGGTGCCCGTCAGTGGGCAGAGCGCACATCGCCCACAGTCCCCGAGAAGTTGGG GGGAGGGGTCGGCAATTGAACCGGTGCCTAGAGAAGGTGGCGCGGGGTAAACTGGGAA AGTGATGTCGTGTACTGGCTCCGCCTTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCGTATATAAG TGCAGTAGTCGCCGTGAACGTTCTTTTTCGCAACGGGTTTGCCGCCAGAACACAGGTAA GTGCCGTGTGTGGTTCCCGCGGGCCTGGCCTCTTTACGGGTTATGGCCCTTGCGTGCCTT GAATTACTTCCACCTGGCTGCAGTACGTGATTCTTGATCCCGAGCTTCGGGTTGGAAGTG GGTGGGAGAGTTCGAGGCCTTGCGCTTAAGGAGCCCCTTCGCCTCGTGCTTGAGTTGAG GCCTGGCCTGGGCGCTGGGGCCGCCGCGTGCGAATCTGGTGGCACCTTCGCGCCTGTCT CGCTGCTTTCGATAAGTCTCTAGCCATTTAAAATTTTTGATGACCTGCTGCGACGCTTTTT TTCTGGCAAGATAGTCTTGTAAATGCGGGCCAAGATCTGCACACTGGTATTTCGGTTTTT GGGGCCGCGGGCGGCGACGGGGCCCGTGCGTCCCAGCGCACATGTTCGGCGAGGCGGG GCCTGCGAGCGCGGCCACCGAGAATCGGACGGGGGTAGTCTCAAGCTGGCCGGCCTGC TCTGGTGCCTGGTCTCGCGCCGCCGTGTATCGCCCCGCCCTGGGCGGCAAGGCTGGCCC GGTCGGCACCAGTTGCGTGAGCGGAAAGATGGCCGCTTCCCGGCCCTGCTGCAGGGAGC TCAAAATGGAGGACGCGGCGCTCGGGAGAGCGGGCGGGTGAGTCACCCACACAAAGGA AAAGGGCCTTTCCGTCCTCAGCCGTCGCTTCATGTGACTCCACGGAGTACCGGGCGCCG TCCAGGCACCTCGATTAGTTCTCGAGCTTTTGGAGTACGTCGTCTTTAGGTTGGGGGGAG GGGTTTTATGCGATGGAGTTTCCCCACACTGAGTGGGTGGAGACTGAAGTTAGGCCAGC TTGGCACTTGATGTAATTCTCCTTGGAATTTGCCCTTTTTGAGTTTGGATCTTGGTTCATT

名称	DNA 配列
	CTCAAGCCTCAGACAGTGGTTCAAAGTTTTTTTCTTCCATTTCAGGTGTCGTGA (配列番号 20)
hCAGG	ACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTC CGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCC ATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGAC GTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCAT ATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGC CCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGC TATTACCATGGTCGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCTCCCCCCCCTC CCCACCCCCAATTTTGTATTTATTTATTTTTTAATTATTTTGTGCAGCGATGGGGGCGGG GGGGGGGGGGGGGCGCGCGCCAGGCGGGGCGGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGC GAGGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGCTCCGAAAGTTTCCTTTT ATGGCGAGGCGGCGGCGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAGCGCGCGGCGGGCGGGG AGTCGCTGCGACGCTGCCTTCGCCCCGTGCCCCGCTCCGCCGCCGCCTCGCGCCGCCCG CCCCGGCTCTGACTGACCGCGTTACTCCCACAGGTGAGCGGGCGGGACGGCCCTTCTCC TCCGGGCTGTAATTAGCGCTTGGTTTAATGACGGCTTGTTTCTTTTCTGTGGCTGCGTGA AAGCCTTGAGGGGCTCCGGGAGGGCCCTTTGTGCGGGGGGAGCGGCTCGGGGGGTGCG TGCGTGTGTGTGTGCGTGGGGAGCGCCGCGTGCGGCTCCGCGCTGCCCGGCGGCTGTGA GCGCTGCGGGCGCGGCGCGGGGCTTTGTGCGCTCCGCAGTGTGCGCGAGGGGAGCGCG GCCGGGGGCGGTGCCCCGCGGTGCGGGGGGGGCTGCGAGGGGAACAAAGGCTGCGTGC GGGGTGTGTGCGTGGGGGGGTGAGCAGGGGGTGTGGGCGCGTCGGTCGGGCTGCAACC CCCCCTGCACCCCCCTCCCCGAGTTGCTGAGCACGGCCCGGCTTCGGGTGCGGGGCTCC GTACGGGGCGTGGCGCGGGGCTCGCCGTGCCGGGCGGGGGGTGGCGGCAGGTGGGGGT GCCGGGCGGGGCGGGGCCGCCTCGGGCCGGGGAGGGCTCGGGGGAGGGGCGCGGCGG CCCCCGGAGCGCCGGCGGCTGTCGAGGCGCGGCGAGCCGCAGCCATTGCCTTTTATGGT AATCGTGCGAGAGGGCGCAGGGACTTCCTTTGTCCCAAATCTGTGCGGAGCCGAAATCT GGGAGGCGCCGCCGCACCCCCTCTAGCGGGCGCGGGGCGAAGCGGTGCGGCGCCGGCA GGAAGGAAATGGGCGGGGAGGGCCTTCGTGCGTCGCCGCGCCGCCGTCCCCTTCTCCCT CTCCAGCCTCGGGGCTGTCCGCGGGGGGGACGGCTGCCTTCGGGGGGGACGGGGCAGGG CGGGGTTCGGCTTCTGGCGTGTGACCGGCGGCTCTAGAGCCTCTGCTAACCATGTTCATG CCTTCTTCTTTTTCCTACAGCTCCTGGGCAACGTGCTGGTTATTGTGCTGTCTCATCATTT TGGCAAAGAATTC (配列番号 21)
hEF1aV2	Gggcagagcgcacatcgcccacagtccccgagaagttgggggggagggtcggcaattgaaccggtgcctagagaaggtggcgcggggtaa actgggaaagtgatgtcgtgtactggctccgcctttttcccgagggtggggggagaaccgtatataagtgcagtagtcgccgtgaacgttcttttcgc aacgggtttgccgccagaacacag (配列番号 22)
hACTb	CCACTAGTTCCATGTCCTTATATGGACTCATCTTTGCCTATTGCGACACACACTCAATGA ACACCTACTACGCGCTGCAAAGAGCCCCGCAGGCCTGAGGTGCCCCCACCTCACCACTC TTCCTATTTTTGTGTAAAAATCCAGCTTCTTGTCACCACCTCCAAGGAGGGGGAGGAGG AGGAAGGCAGGTTCCTCTAGGCTGAGCCGAATGCCCCTCTGTGGTCCCACGCCACTGAT CGCTGCATGCCCACCACCTGGGTACACACAGTCTGTGATTCCCGGAGCAGAACGGACCC TGCCCACCCGGTCTTGTGTGCTACTCAGTGGACAGACCCAAGGCAAGAAAGGGTGACAA GGACAGGGTCTTCCCAGGCTGGCTTTGAGTTCCTAGCACCGCCCCGCCCCCAATCCTCTG TGGCACATGGAGTCTTGGTCCCCAGAGTCCCCCAGCGGCCTCCAGATGGTCTGGGAGGG CAGTTCAGCTGTGGCTGCGCATAGCAGACATACAACGGACGGTGGGCCCAGACCCAGG CTGTGTAGACCCAGCCCCCCCGCCCCGCAGTGCCTAGGTCACCCACTAACGCCCCAGGC CTGGTCTTGGCTGGGCGTGACTGTTACCCTCAAAAGCAGGCAGCTCCAGGGTAAAAGGT GCCCTGCCCTGTAGAGCCCACCTTCCTTCCCAGGGCTGCGGCTGGGTAGGTTTGTAGCCT TCATCACGGGCCACCTCCAGCCACTGGACCGCTGGCCCCTGCCCTGTCCTGGGGAGTGT GGTCCTGCGACTTCTAAGTGGCCGCAAGCCACCTGACTCCCCCAACACCACACTCTACC TCTCAAGCCCAGGTCTCTCCCTAGTGACCCACCCAGCACATTTAGCTAGCTGAGCCCCAC AGCCAGAGGTCCTCAGGCCCTGCTTTCAGGGCAGTTGCTCTGAAGTCGGCAAGGGGGAG TGACTGCCTGGCCACTCCATGCCCTCCAAGAGCTCCTTCTGCAGGAGCGTACAGAACCC AGGGCCCTGGCACCCGTGCAGACCCTGGCCCACCCCACCTGGGCGCTCAGTGCCCAAGA GATGTCCACACCTAGGATGTCCCGCGGTGGGTGGGGGGCCCGAGAGACGGGCAGGCCG GGGGCAGGCCTGGCCATGCGGGGCCGAACCGGGCACTGCCCAGCGTGGGGCGCGGGGG CCACGGCGCGCGCCCCCAGCCCCCGGGCCCAGCACCCCAAGGCGGCCAACGCCAAAAC TCTCCCTCCTCCTCTTCCTCAATCTCGCTCTCGCTCTTTTTTTTTTTCGCAAAAGGAGGGG AGAGGGGGTAAAAAAATGCTGCACTGTGCGGCGAAGCCGGTGAGTGAGCGGCGCGGGG	

名称	DNA 配列
	CCAATCAGCGTGCGCCGTTCCGAAAGTTGCCTTTTATGGCTCGAGCGGCCGCGGCGGCG CCCTATAAAACCCAGCGGCGCGACGCGCCACCACCGCCGAGACCGCGTCCGCCCCGCG AGCACAGAGCCTCGCCTTTGCCGATCCGCCGCCCGTCCACACCCGCCGCCAGgtaagccggc cagccgaccggggcaggcggctcacggcccggccgcaggcggccgcggccccttcgcccgtgcagagccgccgtctgggccgcagcggg gggcgcatgggggggggaaccggaccgccgtgggggggcgcgggagaagccccctgggcctccggagatgggggacaccccacgccagttc ggaggcgcgaggccgcgctcgggaggcgcgctccgggggtgccgctctcgggggcgggggcaaccggcggggtctttgtctgagccgggct cttgccaatggggatcgcagggtgggcgcggcggagccccccgccaggcccggtgggggctggggcgccattgcgcgtgcgcgctggtcctt tgggcgctaactgcgtgcgcgctgggaattggcgctaattgcgcgtgcgcgctgggactcaaggcgctaactgcgcgtgcgttctggggcccg gggtgccgcggcctgggctggggcgaaggcgggctcggccggaaggggtggggtcgccgcggctcccgggcgcttgcgcgcacttcctgc ccgagccgctggccgcccgagggtgtggccgctgcgtgcgcgcgcgccgacccggcgctgtttgaaccgggcggaggcggggctggcgcc cggttgggaggggggttggggcctggcttcctgccgcgcgcccgcggggacgctccgaccagtgtttgccttttatggtaataacgcggccggcc cggcttcctttgtcccaatctgggcgcgcgccggcgccccctggcggcctaaggactcggcgcgccggaagtggccagggcgggggcgac ctcggctcacagcgcgcccggctat (配列番号 23)
heIF4A1	GTTGATTTCCTTCATCCCTGGCACACGTCCAGGCAGTGTCGAATCCATCTCTGCTACAGG GGAAAACAAATAACATTTGAGTCCAGTGGAGACCGGGAGCAGAAGTAAAGGGAAGTGA TAACCCCCAGAGCCCGGAAGCCTCTGGAGGCTGAGACCTCGCCCCCCTTGCGTGATAGG GCCTACGGAGCCACATGACCAAGGCACTGTCGCCTCCGCACGTGTGAGAGTGCAGGGCC CCAAGATGGCTGCCAGGCCTCGAGGCCTGACTCTTCTATGTCACTTCCGTACCGGCGAG AAAGGCGGGCCCTCCAGCCAATGAGGCTGCGGGGCGGGCCTTCACCTTGATAGGCACTC GAGTTATCCAATGGTGCCTGCGGGCCGGAGCGACTAGGAACTAACGTCATGCCGAGTTG CTGAGCGCCGGCAGGCGGGGCCGGGGCGGCCAAACCAATGCGATGGCCGGGGCGGAGT CGGGCGCTCTATAAGTTGTCGATAGGCGGGCACTCCGCCCTAGTTTCTAAGGACCATG (配列番号 24)
hGAPDH	AGTTCCCCAACTTTCCCGCCTCTCAGCCTTTGAAAGAAAGAAAGGGGAGGGGGCAGGCC GCGTGCAGTCGCGAGCGGTGCTGGGCTCCGGCTCCAATTCCCCATCTCAGTCGCTCCCA AAGTCCTTCTGTTTCATCCAAGCGTGTAAGGGTCCCCGTCCTTGACTCCCTAGTGTCCTG CTGCCCACAGTCCAGTCCTGGGAACCAGCACCGATCACCTCCCATCGGGCCAATCTCAG TCCCTTCCCCCCTACGTCGGGGCCCACACGCTCGGTGCGTGCCCAGTTGAACCAGGCGG CTGCGGAAAAAAAAAAAGCGGGGAGAAAGTAGGGCCCGGCTACTAGCGGTTTTACGGGC GCACGTAGCTCAGGCCTCAAGACCTTGGGCTGGGACTGGCTGAGCCTGGCGGGAGGCG GGGTCCGAGTCACCGCCTGCCGCCGCGCCCCCGGTTTCTATAAATTGAGCCCGCAGCCT CCCGCTTCGCTCTCTGCTCCTCCTGTTCGACAGTCAGCCGCATCTTCTTTTGCGTCGCCAG gtgaagacgggcggagagaaacccgggaggctagggacggcctgaaggcggcaggggcgggcgcaggccggatgtgttcgcgccgctgc ggggtgggcccgggcggcctccgcattgcaggggcgggcggaggacgtgatgcggcgcgggctgggcatggaggcctggtgggggagg ggagggggaggcgtgggtgtcggccggggccactaggcgctcactgttctctcccctccgcgcagCCGAGCCACATCGCTGAG ACAC (配列番号 25)
hGRP78	AGTGCGGTTACCAGCGGAAATGCCTCGGGGTCAGAAGTCGCAGGAGAGATAGACAGCT GCTGAACCAATGGGACCAGCGGATGGGGCGGATGTTATCTACCATTGGTGAACGTTAGA AACGAATAGCAGCCAATGAATCAGCTGGGGGGGCGGAGCAGTGACGTTTATTGCGGAG GGGGCCGCTTCGAATCGGCGGCGGCCAGCTTGGTGGCCTGGGCCAATGAACGGCCTCCA ACGAGCAGGGCCTTCACCAATCGGCGGCCTCCACGACGGGGCTGGGGGAGGGTATATA AGCCGAGTAGGCGACGGTGAGGTCGACGCCGGCCAAGACAGCACAGACAGATTGACCT ATTGGGGTGTTTCGCGAGTGTGAGAGGGAAGCGCCGCGGCCTGTATTTCTAGACCTGCC CTTCGCCTGGTTCGTGGCGCCTTGTGACCCCGGGCCCCTGCCGCCTGCAAGTCGGAAATT GCGCTGTGCTCCTGTGCTACGGCCTGTGGCTGGACTGCCTGCTGCTGCCCAACTGGCTGG CAC (配列番号 26)
hGRP94	TAGTTTCATCACCACCGCCACCCCCCCGCCCCCCCGCCATCTGAAAGGGTTCTAGGGGA TTTGCAACCTCTCTCGTGTGTTTCTTCTTTCCGAGAAGCGCCGCCACACGAGAAAGCTGG CCGCGAAAGTCGTGCTGGAATCACTTCCAACGAAACCCCAGGCATAGATGGGAAAGGG TGAAGAACACGTTGCCATGGCTACCGTTTCCCCGGTCACGGAATAAACGCTCTCTAGGA TCCGGAAGTAGTTCCGCCGCGACCTCTCTAAAAGGATGGATGTGTTCTCTGCTTACATTC ATTGGACGTTTTCCCTTAGAGGCCAAGGCCGCCCAGGCAAAGGGGCGGTCCCACGCGTG AGGGGCCCGCGGAGCCATTTGATTGGAGAAAAGCTGCAAACCCTGACCAATCGGAAGG AGCCACGCTTCGGGCATCGGTCACCGCACCTGGACAGCTCCGATTGGTGGACTTCCGCC CCCCCTCACGAATCCTCATTGGGTGCCGTGGGTGCGTGGTGCGGCGCGATTGGTGGGTT CATGTTTCCCGTCCCCCGCCCGCGAGAAGTGGGGGTGAAAAGCGGCCCGACCTGCTTGG GGTGTAGTGGGCGGACCGCGCGGCTGGAGGTGTGAGGATCCGAACCCAGGGGTGGGGG

名称	DNA 配列
	GTGGAGGCGGCTCCTGCGATCGAAGGGGACTTGAGACTCACCGGCCGCACGTC (配列番号27)
hHSP70	GGGCCGCCCACTCCCCCTTCCTCTCAGGGTCCCTGTCCCCTCCAGTGAATCCCAGAAGAC TCTGGAGAGTTCTGAGCAGGGGGCGGCACTCTGGCCTCTGATTGGTCCAAGGAAGGCTG GGGGGCAGGACGGGAGGCGAAAACCCTGGAATATTCCCGACCTGGCAGCCTCATCGAG CTCGGTGATTGGCTCAGAAGGGAAAAGGCGGGTCTCCGTGACGACTTATAAAAGCCCA GGGGCAAGCGGTCCGGATAACGGCTAGCCTGAGGAGCTGCTGCGACAGTCCACTACCTT TTTCGAGAGTGACTCCCGTTGTCCCAAGGCTTCCCAGAGCGAACCTGTGCGGCTGCAGG CACCGGCGCGTCGAGTTTCCGGCGTCCGGAAGGACCGAGCTCTTCTCGCGGATCCAGTG TTCCGTTTCCAGCCCCCAATCTCAGAGCGGAGCCGACAGAGAGCAGGGAACCC (配列番号28)
hKINb	GCCCCACCCCCGTCCGCGTTACAACCGGGAGGCCCGCTGGGTCCTGCACCGTCACCCTC CTCCCTGTGACCGCCCACCTGATACCCAAACAACTTTCTCGCCCCTCCAGTCCCCAGCTC GCCGAGCGCTTGCGGGGAGCCACCCAGCCTCAGTTTCCCCAGCCCCGGGCGGGGCGAG GGGCGATGACGTCATGCCGGCGCGCGGCATTGTGGGGCGGGGCGAGGCGGGGCGCCGG GGGGAGCAACACTGAGACGCCATTTTCGGCGGCGGGAGCGGCGCAGGCGGCCGAGCGG GACTGGCTGGGTCGGCTGGGCTGCTGGTGCGAGGAGCCGCGGGGCTGTGCTCGGCGGCC AAGGGGACAGCGCGTGGGTGGCCGAGGATGCTGCGGGGCGGTAGCTCCGGCGCCCCTC GCTGGTGACTGCTGCGCCGTGCCTCACACAGCCGAGGCGGGCTCGGCGCACAGTCGCTG CTCCGCGCTCGCGCCCGGCGGCGCTCCAGGTGCTGACAGCGCGAGAGAGCGCGGCCTC AGGAGCAACAC (配列番号 29)
hUBIb	TTCCAGAGCTTTCGAGGAAGGTTTCTTCAACTCAAATTCATCCGCCTGATAATTTTCTTA TATTTTCCTAAAGAAGGAAGAGAAGCGCATAGAGGAGAAGGGAAATAATTTTTTAGGA GCCTTTCTTACGGCTATGAGGAATTTGGGGCTCAGTTGAAAAGCCTAAACTGCCTCTCG GGAGGTTGGGCGCGGCGAACTACTTTCAGCGGCGCACGGAGACGGCGTCTACGTGAGG GGTGATAAGTGACGCAACACTCGTTGCATAAATTTGCGCTCCGCCAGCCCGGAGCATTT AGGGGCGGTTGGCTTTGTTGGGTGAGCTTGTTTGTGTCCCTGTGGGTGGACGTGGTTGGT GATTGGCAGGATCCTGGTATCCGCTAACAGgtactggcccacagccgtaaagacctgcgggggcgtgagagggg ggaatgggtgaggtcaagctggaggcttcttggggttgggtgggccgctgaggggaggggagggcgaggtgacgcgacacccggcctttctg ggagagtgggccttgttgacctaaggggggcgagggcagttggcacgcgcacgcgccgacagaaactaacagacattaaccaacagcgattc cgtcgcgtttacttgggaggaaggcggaaaagaggtagtttgtgtggcttctggaaaccctaaatttggaatcccagtatgagaatggtgtcccttct tgtgtttcaatgggatttttacttcgcgagtcttgtgggtttggttttgttttcagtttgcctaacaccgtgcttaggtttgaggcagattggagttcggtcg ggggagtttgaatatccggaacagttagtggggaaagctgtggacgcttggtaagagagcgctctggattttccgctgttgacgttgaaaccttgaa tgacgaatttcgtattaagtgacttagccttgtaaaattgaggggaggcttgcggaatattaacgtatttaaggcattttgaaggaatagttgctaatttt gaagaatattaggtgtaaaagcaagaaatacaatgatcctgaggtgacacgcttatgttttacttttaaactagGTCACC (配列番号30)
CAG	gacattgattattgactagttattaatagtaatcaattacggggtcattagttcatagcccatatatggagttccgcgttacata acttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacgacccccgcccattgacgtcaataatgacgtatgttcccatag taacgccaatagggactttccattgacgtcaatgggtggagtatttacggtaaactgcccacttggcagtacatcaagtgt atcatatgccaagtacgcccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgcctggcattatgcccagtacatgaccttat gggactttcctacttggcagtacatctacgtattagtcatcgctattaccatggtcgaggtgagccccacgttctgcttcact ctccccatctccccccccctccccaccccccaattttgtatttatttatttttttaattattttgtgcagcgatgggggcgggggggg gggggggggcgcgcgccaggcggggcggggcggggcgaggggcggggcggggcgaggcggagaggtgcgg cggcagccaatcagagcggcgcgctccgaaagtttccttttatggcgaggcggcggcggcggcccctataaaaag cgaagcgcgcggcgggcg (配列番号 173)
HLP	Tgtttgctgcttgcaatgtttgcccatttttagggtggacacaggacgctgtggtttctgagccaggggggcgactcagatcc cagccagtggacttagcccctgtttgctcctccgataactggggtgaccttggttaatattcaccagcagcctcccccgttg cccctctggatccactgcttaaatacggacgaggacagggccctgtctcctcagcttcaggcaccaccactgacctggg acagtgaat (配列番号 174)

【０２５７】

プロモーターは、組織特異的プロモーターであり得る。一般的に、組織特異的プロモーターは、核酸（例えば、キメラタンパク質、例えば式Ｓ－Ｃ－ＭＴ又はＭＴ－Ｃ－Ｓを有する膜切断可能なキメラタンパク質などをコードする操作された核酸）の転写を方向付けて、発現が特定の細胞型、オルガネラ、又は組織に限定されるようにする。組織特異的プロモーターは、限定されないが、アルブミン（肝臓特異的、Ｐｉｎｋｅｒｔ　ｅｔ　ａｌ．，（１９８７））、リンパ球特異的プロモーター（Ｃａｌａｍｅ　ａｎｄ　Ｅａｔｏｎ，１９８８）、Ｔ細胞受容体の特定のプロモーター（Ｗｉｎｏｔｏ　ａｎｄ　Ｂａｌｔｉｍｏｒｅ，（１９８９））、及びイムノグロブリン；Ｂａｎｅｒｊｉ　ｅｔ　ａｌ．，（

１９８３）、Ｑｕｅｅｎ ａｎｄ Ｂａｌｔｉｍｏｒｅ，１９８３）、ニューロン特異的プロモーター（例えば、神経フィラメントプロモーター；Ｂｙｒｎｅ ａｎｄ Ｒｕｄｄｌｅ，１９８９）、膵臓特異的プロモーター（Ｅｄｌｕｎｄ ｅｔ ａｌ．，（１９８５））、又は乳腺特異的プロモーター（乳白色プロモーター、米国特許第４，８７３，３１６号及び欧州出願公開第２６４，１６６号）、並びに発生的に調節されるプロモーター、例えばマウスホックスプロモーター（Ｋｅｓｓｅｌ ａｎｄ Ｇｒｕｓｓ，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４９：３７４－３７９（１９９０））、又はα－フェトプロテインプロモーター（Ｃａｍｐｅｓ ａｎｄ Ｔｉｌｇｈｍａｎ，Ｇｅｎｅｓ Ｄｅｖ．３：５３７－５４６（１９８９））などを含み、それら各々の内容が、参照により本明細書中に完全に組み入れられる。プロモーターは、それぞれの特定の細胞型、オルガネラ、又は組織において構成的であり得る。組織特異的プロモーター及び／又は調節エレメントはまた、結腸上皮細胞について特異的な肝臓脂肪酸結合（ＦＡＢ）タンパク質遺伝子；膵臓細胞について特異的なインスリン遺伝子；肝細胞についての特異的なトランスフィレチン、アルファ１－アンチトリプシン、プラスミノーゲンアクチベーター阻害剤１型（ＰＡＩ－Ｉ）、アポリポタンパク質ＡＩ及びＬＤＬ受容体遺伝子；オリゴデンドロサイトについて特異的なミエリン塩基性タンパク質（ＭＢＰ）遺伝子；グリア細胞について特異的なグリア原線維性酸性タンパク質（ＧＦＡＰ）遺伝子；眼を標的化するために特異的なＯＰＳＩＮからのプロモーター；並びに神経細胞について特異的である神経特異的エノラーゼ（ＮＳＥ）プロモーターを含むことができる。組織特異的プロモーターの例は、限定されないが、クレアチンキナーゼについてのプロモーターを含み、それは、筋肉及び心臓組織における発現並びにＢ細胞における発現についてのイムノグロブリン重鎖又は軽鎖プロモーターを方向付けるために使用されている。他の組織特異的プロモーターは、ヒト平滑筋アルファ－アクチンプロモーターを含む。肝臓についての例示的な組織特異的発現エレメントは、限定されないが、ＨＭＧ－ＣＯＡレダクターゼプロモーター、ステロール調節エレメント１、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ（ＰＥＰＣＫ）プロモーター、ヒトＣ反応性タンパク質（ＣＲＰ）プロモーター、ヒトグルコキナーゼプロモーター、コレステロールＬ ７－アルファヒドロイラーゼ（ＣＹＰ－７）プロモーター、ベーター－ガラクトシダーゼアルファ－２，６シアリルカンスフェラーゼプロモーター、インスリン様成長因子結合タンパク質（ＩＧＦＢＰ－Ｉ）プロモーター、アルドラーゼＢプロモーター、ヒトトランスフェリンプロモーター、及びコラーゲンＩ型プロモーターを含む。前立腺についての例示的な組織特異的発現エレメントは、限定されないが、前立腺酸ホスファターゼ（ＰＡＰ）プロモーター、９４（ＰＳＰ９４）プロモーターの前立腺分泌タンパク質、前立腺特異的抗原複合体プロモーター、及びヒト腺性カリクレイン遺伝子プロモーター（ｈｇｔ－１）を含む。胃組織についての例示的な組織特異的発現エレメントは、限定されないが、ヒトＨ＋／Ｋ＋－ＡＴＰａｓｅアルファサブユニットプロモーターを含む。膵臓についての例示的な組織特異的発現エレメントは、限定されないが、膵炎関連タンパク質プロモーター（ＰＡＰ）、エラスターゼ１転写エンハンサー、膵臓特異的アミラーゼ及びエラスターゼエンハンサープロモーター、並びに膵臓コレステロールエステラーゼ遺伝子プロモーターを含む。子宮内膜についての例示的な組織特異的発現エレメントは、限定されないが、子宮グロビンプロモーターを含む。副腎細胞についての例示的な組織特異的発現エレメントは、限定されないが、コレステロール側鎖切断（ＳＣＣ）プロモーターを含む。一般的な神経系についての例示的な組織特異的発現エレメントは、限定されないが、ガンマ－エノラーゼ（ニューロン特異的エノラーゼ、ＮＳＥ）プロモーターを含む。脳についての例示的な組織特異的発現エレメントは、限定されないが、神経フィラメント重鎖（ＮＦ－Ｈ）プロモーターを含む。リンパ球についての例示的な組織特異的発現エレメントは、限定されないが、ヒトＣＧＬ－１／グランザイムＢプロモーター、末端デオキシトランスフェラーゼ（ＴｄＴ）、ラムダ５、ＶｐｒｅＢ、及びｌｃｋ（リンパ球特異的チロシンタンパク質キナーゼｐ５６１ｃｋ）プロモーター、ヒトＣＤ２プロモーター及びその３’転写エンハンサー、並びにヒトＮＫ及びＴ細胞特異的活性化（ＮＫＧ５）プロモーターを含む。結腸についての例示的な組織特異的発現エレメントは、限定されないが、ｐｐ６０ｃ－ｓｒｃチ

ロシンキナーゼプロモーター、器官特異的ネオ抗原（ＯＳＮ）プロモーター、及び結腸特異的抗原－Ｐプロモーターを含む。乳房細胞についての組織特異的発現エレメントは、例えば、限定されないが、ヒトアルファ－ラクトアルブミンプロモーターである。肺についての例示的な組織特異的発現エレメントは、限定されないが、嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンスレギュレーター（ＣＦＴＲ）遺伝子プロモーターを含む。

【０２５８】

一部の実施形態では、本開示のプロモーターは、腫瘍微小環境内のシグナルにより調節される。腫瘍微小環境は、腫瘍微小環境の存在下において、腫瘍微小環境の非存在下におけるプロモーターの活性と比べて、プロモーターの活性が少なくとも１０％だけ増加又は減少する場合に、プロモーターを調節すると考えられる。一部の実施形態では、プロモーターの活性は、腫瘍微小環境の非存在下におけるプロモーターの活性と比べて、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも１００％だけ増加又は減少する。例えば、プロモーターの活性は、腫瘍微小環境の非存在下におけるプロモーターの活性と比べて、１０～２０％、１０～３０％、１０～４０％、１０～５０％、１０～６０％、１０～７０％、１０～８０％、１０～９０％、１０～１００％、１０～２００％、２０～３０％、２０～４０％、２０～５０％、２０～６０％、２０～７０％、２０～８０％、２０～９０％、２０～１００％、２０～２００％、５０～６０％、５０～７０％、５０～８０％、５０～９０％、５０～１００％、又は５０～２００％だけ増加又は減少する。

【０２５９】

一部の実施形態では、プロモーターの活性は、腫瘍微小環境の非存在下におけるプロモーターの活性と比べて、少なくとも２倍（例えば、２、３、４、５、１０、２５、２０、２５、５０、又は１００倍）増加又は減少する。例えば、プロモーターの活性は、腫瘍微小環境の非存在下におけるプロモーターの活性と比べて、少なくとも３倍、少なくとも５倍、少なくとも１０倍、少なくとも２０倍、少なくとも５０倍、又は少なくとも１００倍増加又は減少する。一部の実施形態では、プロモーターの活性は、腫瘍微小環境の非存在下におけるプロモーターの活性と比べて、２～１０、２～２０、２～３０、２～４０、２～５０、２～６０、２～７０、２～８０、２～９０、又は２～１００倍増加又は減少する。

【０２６０】

一部の実施形態では、本開示のプロモーターは、低酸素状態下で活性化される。「低酸素状態」は、身体又は身体の領域が、組織レベルで十分な酸素供給を欠乏する状態である。低酸素状態は、炎症を起こし得る（例えば、炎症性サイトカインのレベルは、低酸素状態下で増加する）。一部の実施形態では、低酸素状態下で活性化されるプロモーターは、炎症性サイトカインの活性の発現を減少させるキメラタンパク質をコードするヌクレオチドと動作可能に連結され、このように、低酸素状態により起こされる炎症を低下させる。一部の実施形態では、低酸素状態下で活性化されるプロモーターは、低酸素応答エレメント（ＨＲＥ）を含む。「低酸素応答エレメント（ＨＲＥ）」は、低酸素誘導因子（ＨＩＦ）に応答する応答エレメントである。ＨＲＥは、一部の実施形態では、コンセンサスモチーフＮＣＧＴＧ（ここで、ＮはＡ又はＧのいずれかである）を含む。

【０２６１】

活性化条件付き制御ポリペプチド（ＡＣＰ）プロモーター系

一部の実施形態では、合成プロモーターは、活性化条件付き制御ポリペプチド－（ＡＣＰ－）結合ドメイン配列及びプロモーター配列を含むプロモーター系である。そのような系はまた、本明細書中では「ＡＣＰ応答プロモーター」として言及される。一般的に、ＡＣＰプロモーター系は、活性化－条件付き対照ポリペプチド（ＡＣＰ）をコードする第１の発現カセット及び外因性ポリヌクレオチド配列、例えば、本明細書中に説明される膜切断可能なキメラタンパク質又は任意の他の関心対象のタンパク質（例えば、プロテアーゼ）をコードする外因性ポリヌクレオチド配列などに動作可能に連結されたＡＣＰ応答性プ

ロモーターをコードする第２の発現カセットを含む。一部の実施形態では、第１の発現カセット及び第２の発現カセットは、各々が、別々の操作された核酸によりコードされる。他の実施形態では、第１の発現カセット及び第２の発現カセットは、同じ操作された核酸によりコードされる。ＡＣＰ応答性プロモーターは、関心対象の単一タンパク質又は関心対象の複数のタンパク質をコードするヌクレオチド配列に動作可能に連結され得る。

【０２６２】

ＡＣＰプロモーター系のプロモーター、例えば、ＡＣＰの発現を駆動するプロモーター、又はＡＣＰ応答性プロモーターのプロモーター配列のいずれかは、本明細書中に説明されるプロモーター配列のいずれかを含み得る（上の「プロモーター」を参照のこと）。ＡＣＰ応答性プロモーターは、ｍｉｎＰ、ＮＦｋＢ応答エレメント、ＣＲＥＢ応答エレメント、ＮＦＡＴ応答エレメント、ＳＲＦ応答エレメント１、ＳＲＦ応答エレメント２、ＡＰ１応答エレメント、ＴＣＦ－ＬＥＦ応答エレメントプロモーター融合体、低酸素応答性エレメント、ＳＭＡＤ結合エレメント、ＳＴＡＴ３結合部位、ｍｉｎＣＭＶ、ＹＢ＿ＴＡＴＡ、ｍｉｎＴＫ、インデューサー分子応答性プロモーター、及びそれらのタンデムリピートから由来し得る。一部の実施形態では、ＡＣＰ応答性プロモーターは、最小プロモーターを含む。

【０２６３】

一部の実施形態では、ＡＣＰ結合ドメインは、１つ以上のジンクフィンガー結合部位を含む。一部の実施形態では、ＡＣＰ応答性プロモーターは、最小プロモーターを含み、ＡＣＰ結合ドメインは、１つ以上のジンクフィンガー結合部位を含む。ＡＣＰ結合ドメインは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０又はそれ以上のジンクフィンガー結合部位を含み得る。一部の実施形態では、転写因子は、ジンクフィンガー含有転写因子である。一部の実施形態では、ジンクフィンガー含有転写因子は、合成転写因子である。一部の実施形態では、ＡＣＰ結合ドメインは、１つ以上のジンクフィンガー結合部位を含み、ＡＣＰはＤＮＡ結合ジンクフィンガータンパク質ドメイン（ＺＦタンパク質ドメイン）を有する。一部の実施形態では、ＡＣＰは、ＤＮＡ結合ジンクフィンガータンパク質ドメイン（ＺＦタンパク質ドメイン）及びエフェクタードメインを含む。一部の実施形態では、ＡＣＰ結合ドメインは、１つ以上のジンクフィンガー結合部位を含み、ＡＣＰは、ＤＮＡ結合ジンクフィンガータンパク質ドメイン（ＺＦタンパク質ドメイン）及びエフェクタードメインを有する。一部の実施形態では、ＺＦタンパク質ドメインは、モジュラー設計であり、ジンクフィンガーアレイ（ＺＦＡ）で構成される。ジンクフィンガー配列は、一緒に連結された複数のジンクフィンガータンパク質モチーフを含む。各ジンクフィンガーモチーフは、異なる核酸モチーフに結合する。これによって、任意の所望の核酸配列に対する特異性を伴うＺＦＡ、例えば、特定のジンクフィンガー結合部位組成及び／又は構成を有するＡＣＰ結合ドメインに対する所望の特異性を伴うＺＦＡがもたらされる。ＺＦモチーフは、互いに直接的に隣接し得る、又は可動性リンカー配列により分離され得る。一部の実施形態では、ＺＦＡは、タンデムに配置されたＺＦモチーフの配列、ストリング、又は鎖である。ＺＦＡは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、又は１５個のジンクフィンガーモチーフを有することができる。ＺＦＡは、１～１０、１～１５、１～２、１～３、１～４、１～５、１～６、１～７、１～８、１～９、２～３、２～４、２～５、２～６、２～７、２～８、２～９、２～１０、３～４、３～５、３～６、３～７、３～８、３～９、３～１０、４～５、４～６、４～７、４～８、４～９、４～１０、５～６、５～７、５～８、５～９、５～１０、又は５～１５個のジンクフィンガーモチーフを有することができる。ＺＦタンパク質ドメインは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５個、又はそれ以上のＺＦＡを有することができる。ＺＦドメインは、１～１０、１～１５、１～２、１～３、１～４、１～５、１～６、１～７、１～８、１～９、２～３、２～４、２～５、２～６、２～７、２～８、２～９、２～１０、３～４、３～５、３～６、３～７、３～８、３～９、３～１０、４～５、４～６、４～７、４～８、４～９、４～１０、５～６、５～７、５～８、５～９、５～１０、又は５～１５個のＺＦＡを有することができる。一部の実施形態では、Ｚ

ＦタンパクＦタンパク質ドメインは、１～１０個のＺＦＡを含む。一部の実施形態では、ＺＦタンパク質ドメインは、少なくとも１個のＺＦＡを含む。一部の実施形態では、ＺＦタンパク質ドメインは、少なくとも２個のＺＦＡを含む。一部の実施形態では、ＺＦタンパク質ドメインは、少なくとも３個のＺＦＡを含む。一部の実施形態では、ＺＦタンパク質ドメインは、少なくとも４個のＺＦＡを含む。一部の実施形態では、ＺＦタンパク質ドメインは、少なくとも５個のＺＦＡを含む。一部の実施形態では、ＺＦタンパク質ドメインは、少なくとも１０のＺＦＡを含む。

【０２６４】

一部の実施形態では、ＡＣＰは、転写モジュレーターである。一部の実施形態では、ＡＣＰは、転写リプレッサーである。一部の実施形態では、ＡＣＰは、転写アクチベーターである。一部の実施形態では、ＡＣＰは、転写因子である。一部の実施形態では、ＡＣＰは、ＤＮＡ結合ドメイン及び転写エフェクタードメインを含む。一部の実施形態では、ＤＮＡ結合ドメインは、テトラサイクリン（又はその誘導体）リプレッサー（ＴｅｔＲ）ドメインを含む。一部の実施形態では、ＡＣＰは、本開示の抗原認識受容体である。

【０２６５】

ＡＣＰはまた、エフェクタードメイン、例えば転写エフェクタードメインなどを更に含み得る。例えば、転写エフェクタードメインは、転写因子のエフェクタードメイン又はアクチベータードメインであり得る。転写因子活性化ドメインはまた、トランスアクチベータードメインとして公知であり、遺伝子の転写を活性化又は抑制するように作用するタンパク質、例えば転写共調節因子などの骨格ドメインとして作用する。任意の好適な転写エフェクタードメインは、ＡＣＰにおいて使用され得るが、限定されないが、単純ヘルペスウイルスタンパク質１６（ＶＰ１６）活性化ドメイン；ＶＰ１６の４つのタンデムコピーからなる活性化ドメインであるＶＰ６４活性化ドメイン；ＮＦκＢのｐ６５活性化ドメイン；エプスタイン・バーウイルスＲ転写活性化因子（Ｒｔａ）活性化ドメイン；ＶＰ６４、ｐ６５、及びＲｔａ活性化ドメインを含む三者活性化因子（三者活性化因子は、ＶＰＲ活性化ドメインとして公知である）；ヒトＥ１Ａ関連タンパク質ｐ３００のヒストンアセチルトランスフェラーゼ（ＨＡＴ）コアドメイン（ｐ３００　ＨＡＴコア活性化ドメインとして公知である）；クルッペル関連ボックス（ＫＲＡＢ）抑制ドメイン；リプレッサーエレメントサイレンシング転写因子（ＲＥＳＴ）抑制ドメイン；ヘアリー関連塩基性ヘリックス－ループ－ヘリックスリプレッサータンパク質のＷＲＰＷモチーフ（このモチーフはＷＲＰＷ抑制ドメインとして公知である）；ＤＮＡ（シトシン－５）－メチルトランスフェラーゼ３Ｂ（ＤＮＭＴ３Ｂ）抑制ドメイン；及びＨＰ１アルファクロモシャドウ抑制ドメイン、又はそれらの任意の組み合わせを含む。

【０２６６】

一部の実施形態では、エフェクタードメインは、以下から選択される転写エフェクタードメインである：単純ヘルペスウイルスタンパク質１６（ＶＰ１６）活性化ドメイン；ＶＰ１６の４つのタンデムコピーからなる活性化ドメインであるＶＰ６４活性化ドメイン；ＮＦκＢのｐ６５活性化ドメイン；エプスタイン・バーウイルスＲ転写活性化因子（Ｒｔａ）活性化ドメイン；ＶＰ６４、ｐ６５、及びＲｔａ活性化ドメインを含む三者活性化因子（三者活性化因子は、ＶＰＲ活性化ドメインとして公知である）；ヒトＥ１Ａ関連タンパク質ｐ３００のヒストンアセチルトランスフェラーゼ（ＨＡＴ）コアドメイン（ｐ３００　ＨＡＴコア活性化ドメインとして公知である）；クルッペル関連ボックス（ＫＲＡＢ）抑制ドメイン；リプレッサーエレメントサイレンシング転写因子（ＲＥＳＴ）抑制ドメイン；ヘアリー関連塩基性ヘリックス－ループ－ヘリックスリプレッサータンパク質のＷＲＰＷモチーフ（このモチーフはＷＲＰＷ抑制ドメインとして公知である）；ＤＮＡ（シトシン－５）－メチルトランスフェラーゼ３Ｂ（ＤＮＭＴ３Ｂ）抑制ドメイン；及びＨＰ１アルファクロモシャドウ抑制ドメインである。

【０２６７】

一部の実施形態では、ＡＣＰは、小分子（例えば、薬物）誘導性ポリペプチドである。例えば、一部の実施形態では、ＡＣＰは、テトラサイクリン（又はその誘導体）により誘

導され得るが、ＴｅｔＲドメイン及びＶＰ１６エフェクタードメインを含む。一部の実施形態では、ＡＣＰは、エストロゲン受容体バリアント、例えばＥＲＴ２などを含み、タモキシフェン、又はその代謝物（例えば４－ヒドロキシ－タモキシフェン［４－ＯＨＴ］、Ｎ－デスメチルタモキシフェン、タモキシフェン－Ｎ－オキシド、又はエンドキシフェン）により、タモキシフェン制御核局在化を通じて調節され得る。

【０２６８】

一部の実施形態では、ＡＣＰは、抑制性プロテアーゼ及び抑制性プロテアーゼの１つ以上の同族切断部位を含む小分子（例えば、薬物）誘導性ポリペプチドである。一部の実施形態では、抑制性プロテアーゼは、特定の薬剤の非存在下において活性であり（同族切断部位を切断する）、特定の薬剤の存在下において不活性である（同族切断部位を切断しない）。一部の実施形態では、特定の薬剤は、プロテアーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、プロテアーゼ阻害剤は、本開示の所与の抑制性プロテアーゼを特異的に阻害する。抑制性プロテアーゼは、特定の薬剤の存在又は非存在により不活化が可能である、本明細書中に説明されるプロテアーゼのいずれかであり得る（例示的な抑制性プロテアーゼ、同族切断部位、及びプロテアーゼ阻害剤については、上の「プロテアーゼ切断部位」を参照のこと）。

【０２６９】

一部の実施形態では、ＡＣＰは、デグロンドメインを有する（例示的なデグロン配列については、上の「デグロン系及びドメイン」を参照のこと）。デグロンドメインは、ＡＣＰの個々のドメインに対する任意の順番又は位置であり得る。例えば、デグロンドメインは、抑制性プロテアーゼのＮ末端、抑制性プロテアーゼのＣ末端、ＺＦタンパク質ドメインのＮ末端、ＺＦタンパク質ドメインのＣ末端、エフェクタードメインのＮ末端、又はエフェクタードメインのＣ末端であり得る。

【０２７０】

マルチシストロン系及び複数のプロモーター系

一部の実施形態では、操作された核酸（例えば、発現カセットを含む、操作された核酸）は、複数のキメラタンパク質を産生するように構成される。例えば、核酸を、２～２０の異なるキメラタンパク質を産生するように構成してもよい。一部の実施形態では、核酸は、２～２０、２～１９、２～１８、２～１７、２～１６、２～１５、２～１４、２～１３、２～１２、２～１１、２～１０、２～９、２～８、２～７、２～６、２～５、２～４、２～３、３～２０、３～１９、３～１８、３～１７、３～１６、３～１５、３～１４、３～１３、３～１２、３～１１、３～１０、３～９、３～８、３～７、３～６、３～５、３～４、４～２０、４～１９、４～１８、４～１７、４～１６、４～１５、４～１４、４～１３、４～１２、４～１１、４～１０、４～９、４～８、４～７、４～６、４～５、５～２０、５～１９、５～１８、５～１７、５～１６、５～１５、５～１４、５～１３、５～１２、５～１１、５～１０、５～９、５～８、５～７、５～６、６～２０、６～１９、６～１８、６～１７、６～１６、６～１５、６～１４、６～１３、６～１２、６～１１、６～１０、６～９、６～８、６～７、７～２０、７～１９、７～１８、７～１７、７～１６、７～１５、７～１４、７～１３、７～１２、７～１１、７～１０、７～９、７～８、８～２０、８～１９、８～１８、８～１７、８～１６、８～１５、８～１４、８～１３、８～１２、８～１１、８～１０、８～９、９～２０、９～１９、９～１８、９～１７、９～１６、９～１５、９～１４、９～１３、９～１２、９～１１、９～１０、１０～２０、１０～１９、１０～１８、１０～１７、１０～１６、１０～１５、１０～１４、１０～１３、１０～１２、１０～１１、１１～２０、１１～１９、１１～１８、１１～１７、１１～１６、１１～１５、１１～１４、１１～１３、１１～１２、１２～２０、１２～１９、１２～１８、１２～１７、１２～１６、１２～１５、１２～１４、１２～１３、１３～２０、１３～１９、１３～１８、１３～１７、１３～１６、１３～１５、１３～１４、１４～２０、１４～１９、１４～１８、１４～１７、１４～１６、１４～１５、１５～２０、１５～１９、１５～１８、１５～１７、１５～１６、１６～２０、１６～１９、１６～１８、１６～１７、１７～２０、１７～１９、１７～１８、１８～２０、１８～１９、又は

１９～２０のキメラタンパク質を産生するように構成される。一部の実施形態では、核酸は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０のキメラタンパク質を産生するように構成される。

【０２７１】

概して、本明細書に説明される操作された核酸は、マルチシストロンであり、すなわち、上述のとおりである。

【０２７２】

操作された核酸はまた、複数のプロモーターを使用して、複数のＯＲＦからの遺伝子を発現することができ、すなわち、２つ以上の別々のｍＲＮＡ転写物を、単一の操作された核酸から産生することができる。例えば、第１のプロモーターは、第１のキメラタンパク質をコードするポリヌクレオチド配列と動作可能に連結することができ、第２のプロモーターは、第２のキメラタンパク質をコードするポリヌクレオチド配列と動作可能に連結することができる。一般的に、任意の数のプロモーターを使用して、任意の数のキメラタンパク質を発現することができる。一部の実施形態では、複数のプロモーターから発現されるＯＲＦの少なくとも１つは、マルチシストロンであり得る。

【０２７３】

本明細書中で使用される「リンカー」は、第１のポリペプチド配列及び第２のポリペプチド配列を連結するポリペプチド、上に説明されるマルチシストロンリンカー、又は上に説明される追加のＯＲＦと動作可能に連結される追加のプロモーターを指すことができる。

【０２７４】

操作された細胞

（ｉ）膜切断可能なキメラタンパク質、（ｉｉ）二価ａＣＡＲ、及び（ｉｉｉ）ｉＣＡＲの各々を産生する、操作された細胞、及び操作された細胞を産生する方法が本明細書に提供される。一般的に、本開示の操作された細胞は、本明細書に説明される膜切断可能なキメラタンパク質、二価ａＣＡＲ、及びｉＣＡＲの各々などの、本明細書に提供されるキメラタンパク質を発現するように操作され得る。これらの細胞は、本明細書では「操作された細胞」と称される。これらの細胞は、典型的には、操作された核酸を含み、自然において生じない。一部の実施形態では、細胞は、キメラタンパク質、例えば、膜切断可能なキメラタンパク質をコードするヌクレオチド配列に動作可能に連結されたプロモーターを含む核酸を含むように操作される。本開示の操作された細胞は、細胞のゲノム中に組み込まれた、操作された核酸を含み得る。操作された細胞は、例えば、一過性発現系、例えばプラスミド又はｍＲＮＡなどで改変された、細胞のゲノム中に組み込まれることなく発現が可能な、操作された核酸を含み得る。

【０２７５】

本開示はまた、キメラタンパク質と、それらが産生される、操作された細胞の間の相加性及び相乗性を包含する。一部の実施形態では、細胞は、少なくとも２つ（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０又はそれ以上）のキメラタンパク質、例えば、少なくとも２つの膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように操作される。他の実施形態では、細胞は、細胞により天然に産生されないエフェクター分子を有する少なくとも１つのキメラタンパク質を産生するように操作される。そのようなエフェクター分子は、例えば、細胞により天然に産生されるエフェクター分子の機能を補完し得る。

【０２７６】

一部の実施形態では、細胞は、膜に係留される抗ＣＤ３及び／又は抗ＣＤ２８アゴニストの細胞外ドメインを発現するように操作される。

【０２７７】

一部の実施形態では、細胞（例えば、免疫細胞又は幹細胞）は、複数のキメラタンパク質を産生するように操作される。例えば、細胞は、２～２０の異なるキメラタンパク質、例えば２～２０の異なる膜切断可能なキメラタンパク質などを産生するように操作されてもよい。一部の実施形態では、２～２０、２～１９、２～１８、２～１７、２～１６、２

～１５、２～１４、２～１３、２～１２、２～１１、２～１０、２～９、２～８、２～７、２～６、２～５、２～４、２～３、３～２０、３～１９、３～１８、３～１７、３～１６、３～１５、３～１４、３～１３、３～１２、３～１１、３～１０、３～９、３～８、３～７、３～６、３～５、３～４、４～２０、４～１９、４～１８、４～１７、４～１６、４～１５、４～１４、４～１３、４～１２、４～１１、４～１０、４～９、４～８、４～７、４～６、４～５、５～２０、５～１９、５～１８、５～１７、５～１６、５～１５、５～１４、５～１３、５～１２、５～１１、５～１０、５～９、５～８、５～７、５～６、６～２０、６～１９、６～１８、６～１７、６～１６、６～１５、６～１４、６～１３、６～１２、６～１１、６～１０、６～９、６～８、６～７、７～２０、７～１９、７～１８、７～１７、７～１６、７～１５、７～１４、７～１３、７～１２、７～１１、７～１０、７～９、７～８、８～２０、８～１９、８～１８、８～１７、８～１６、８～１５、８～１４、８～１３、８～１２、８～１１、８～１０、８～９、９～２０、９～１９、９～１８、９～１７、９～１６、９～１５、９～１４、９～１３、９～１２、９～１１、９～１０、１０～２０、１０～１９、１０～１８、１０～１７、１０～１６、１０～１５、１０～１４、１０～１３、１０～１２、１０～１１、１１～２０、１１～１９、１１～１８、１１～１７、１１～１６、１１～１５、１１～１４、１１～１３、１１～１２、１２～２０、１２～１９、１２～１８、１２～１７、１２～１６、１２～１５、１２～１４、１２～１３、１３～２０、１３～１９、１３～１８、１３～１７、１３～１６、１３～１５、１３～１４、１４～２０、１４～１９、１４～１８、１４～１７、１４～１６、１４～１５、１５～２０、１５～１９、１５～１８、１５～１７、１５～１６、１６～２０、１６～１９、１６～１８、１６～１７、１７～２０、１７～１９、１７～１８、１８～２０、１８～１９、又は１９～２０のキメラタンパク質を産生するように操作された細胞。一部の実施形態では、細胞は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０のキメラタンパク質を産生するように操作される。

【０２７８】

一部の実施形態では、操作された細胞は、キメラタンパク質をコードするヌクレオチド配列に動作可能に連結されたプロモーターをコードする、１つ以上の操作された核酸を含む。一部の実施形態では、細胞は、複数の操作された核酸、例えば、少なくとも２つの操作された核酸を含むように操作され、各々が、少なくとも１つの（例えば、１、２、又は３）キメラタンパク質をコードするヌクレオチド配列に動作可能に連結されたプロモーターをコードする。例えば、細胞は、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、又は少なくとも１０の操作された核酸を含むように操作され得るが、各々が、少なくとも１つ（例えば、１つ、２つ、又は３つ）のキメラタンパク質をコードするヌクレオチド配列と動作可能に連結されたプロモーターをコードする。一部の実施形態では、細胞は、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０又はそれ以上の操作された核酸を含むように操作され、各々が、少なくとも１つ（例えば、１つ、２つ、又は３つ）のキメラタンパク質をコードするヌクレオチド配列に動作可能に連結されたプロモーターをコードする。操作された細胞は、上に説明されるリンカーの少なくとも１つをコードする操作された核酸、例えば、第１のポリペプチド配列と第２のポリペプチド配列を連結するポリペプチド、上に説明される１つ以上のマルチシストロンリンカー、追加のＯＲＦに動作可能に連結された１つ以上の追加のプロモーター、又はそれらの組み合わせを含み得る。

【０２７９】

一部の実施形態では、細胞（例えば、免疫細胞又は幹細胞）は、プロテアーゼを発現するように操作される。一部の実施形態では、細胞は、細胞に異種のプロテアーゼを発現するように操作される。一部の実施形態では、細胞は、キメラタンパク質を発現する細胞に対して異種のプロテアーゼ、例えば膜切断可能なキメラタンパク質のプロテアーゼ切断部位を切断する異種プロテアーゼなどを発現するように操作される。一部の実施形態では、

操作された細胞は、プロテアーゼ、例えば異種プロテアーゼなどをコードするヌクレオチド配列に動作可能に連結されたプロモーターをコードする１つ以上の操作された核酸を含む。プロテアーゼ及びプロテアーゼ切断部位は、本明細書中の表題「プロテアーゼ切断部位」においてより詳細に説明されている。

【０２８０】

一部の実施形態では、細胞（例えば、免疫細胞又は幹細胞）は、少なくとも１つのホーミング分子を産生するように操作される。「ホーミング」は、標的部位（例えば、細胞、組織（例えば、腫瘍）、又は器官）への細胞の能動的ナビゲーション（遊走）を指す。「ホーミング分子」は、細胞を標的部位に向かわせる分子を指す。一部の実施形態では、ホーミング分子は、標的部位への、操作された細胞の相互作用を認識及び／又は開始するように機能する。ホーミング分子の非限定的な例は、ＣＸＣＲ１、ＣＣＲ９、ＣＸＣＲ２、ＣＸＣＲ３、ＣＸＣＲ４、ＣＣＲ２、ＣＣＲ４、ＦＰＲ２、ＶＥＧＦＲ、ＩＬ６Ｒ、ＣＸＣＲ１、ＣＳＣＲ７、及びＰＤＧＦＲを含む。

【０２８１】

一部の実施形態では、ホーミング分子は、ケモカイン受容体（ケモカインに結合する細胞表面分子）である。本開示の操作された細胞により産生され得るケモカイン受容体の非限定的な例は、以下を含む：ＣＸＣケモカイン受容体（例えば、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、ＣＸＣＲ３、ＣＸＣＲ４、ＣＸＣＲ５、ＣＸＣＲ６、及びＣＸＣＲ７）、ＣＣケモカイン受容体（ＣＣＲ１、ＣＣＲ２、ＣＣＲ３、ＣＣＲ４、ＣＣＲ５、ＣＣＲ６、ＣＣＲ７、ＣＣＲ８、ＣＣＲ９、ＣＣＲ１０、及びＣＣＲ１１）、ＣＸ３Ｃケモカイン受容体（例えば、ＣＸ３ＣＬ１に結合するＣＸ３ＣＲ１）、及びＸＣケモカイン受容体（例えば、ＸＣＲ１）。一部の実施形態では、ケモカイン受容体は、Ｇタンパク質連結膜貫通受容体、又は腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）受容体スーパーファミリー（限定されないが、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂを含む）のメンバーである。一部の実施形態では、細胞は、ＣＸＣＬ８、ＣＸＣＬ９、及び／又はＣＸＣＬ１０（Ｔ細胞動員を促進する）、ＣＣＬ３及び／又はＣＸＣＬ５、ＣＣＬ２１（Ｔｈ１動員及び分極）を産生するように操作される。一部の実施形態では、細胞は、ＣＸＣＲ４を産生するように操作される。

【０２８２】

一部の実施形態では、細胞（例えば、免疫細胞又は幹細胞）は、Ｎ－ホルミル化含有オリゴペプチド（限定されないが、ＦＰＲ２及びＦＰＲＬ１を含む）を検出するＧタンパク質共役受容体（ＧＰＣＲ）を産生するように操作される。

【０２８３】

一部の実施形態では、細胞（例えば、免疫細胞又は幹細胞）は、インターロイキン（限定されないが、ＩＬ６Ｒを含む）を検出する受容体を産生するように操作される。

【０２８４】

一部の実施形態では、細胞（例えば、免疫細胞又は幹細胞）は、他の細胞、組織、又は腫瘍から分泌される成長因子を検出する受容体（限定されないが、ＦＧＦＲ、ＰＤＧＦＲ、ＥＧＦＲ、並びに限定されないがＶＥＧＦ－Ｃ及びＶＥＧＦ－Ｄを含むＶＥＧＦファミリーの受容体を含む）を産生するように操作される。

【０２８５】

一部の実施形態では、細胞（例えば、免疫細胞又は幹細胞）は、１つ以上のインテグリンを産生するように操作される。本開示の細胞は、インテグリンα及びβサブユニットの任意の組み合わせを産生するように操作され得る。インテグリンのαサブユニットは、限定されないが、以下であり得る：ＩＴＧＡ１、ＩＴＧＡ２、ＩＴＧＡ３、ＩＴＧＡ４、ＩＴＧＡ５、ＩＴＧＡ６、ＩＧＴＡ７、ＩＴＧＡ８、ＩＴＧＡ９、ＩＧＴＡ１０、ＩＧＴＡ１１、ＩＴＧＡＤ、ＩＴＧＡＥ、ＩＴＧＡＬ、ＩＴＧＡＭ、ＩＴＧＡＶ、ＩＴＧＡ２Ｂ、ＩＴＧＡＸ。インテグリンのβサブユニットは、限定されないが、以下であり得る：ＩＴＧＢ１、ＩＴＧＢ２、ＩＴＧＢ３、ＩＴＧＢ４、ＩＴＧＢ５、ＩＴＧＢ６、ＩＴＧＢ７、及びＩＴＧＢ８。

【０２８６】

一部の実施形態では、細胞（例えば、免疫細胞又は幹細胞）は、１つ以上のマトリックスメタロプロテイナーゼ（ＭＭＰ）を産生するように操作される。ＭＭＰの非限定的な例は、ＭＭＰ－２、ＭＭＰ－９、及びＭＭＰを含む。一部の実施形態では、細胞は、ＭＭＰを阻害する分子（例えば、タンパク質）の阻害剤を産生するように操作される。例えば、細胞は、膜１型ＭＭＰ（ＭＴ１－ＭＭＰ）の阻害剤（例えば、ＲＮＡｉ分子）又はＴＩＭＰメタロペプチダーゼ阻害剤１（ＴＩＭＰ－１）を発現するように操作され得る。

【０２８７】

一部の実施形態では、細胞（例えば、免疫細胞又は幹細胞）は、例えば、標的組織の内皮上でセレクチン（例えば、造血細胞Ｅ－／Ｌ－セレクチンリガンド（ＨＣＥＬＬ）、Ｄｙｋｓｔｒａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｓｔｅｍ Ｃｅｌｌｓ．２０１６ Ｏｃｔ；３４（１０）：２５０１－２５１１）に結合するリガンドを産生するように操作される。

【０２８８】

用語「ホーミング分子」はまた、細胞のホーミングを改善／増強する分子の産生を調節する転写因子を包含する。

【０２８９】

また、本明細書中で提供されるのは、複数のキメラタンパク質を産生するように操作され、その少なくとも２つが、異なる腫瘍媒介性免疫抑制機構を調節する細胞である。一部の実施形態では、少なくとも１つ（例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ又はそれ以上）のキメラタンパク質は、腫瘍微小環境において少なくとも１つの免疫刺激機構を刺激する、又は腫瘍微小環境において少なくとも１つの免疫抑制機構を阻害するエフェクター分子を含む。一部の実施形態では、少なくとも１つ（例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ又はそれ以上）のキメラタンパク質は、腫瘍微小環境において少なくとも１つの免疫抑制機構を阻害するエフェクター分子を含み、少なくとも１つのキメラタンパク質（例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ又はそれ以上）は、腫瘍微小環境において少なくとも１つの免疫抑制機構を阻害する。更に他の実施形態では、少なくとも２つ（例えば、２つ、３つ、４つ、５つ又はそれ以上）のキメラタンパク質は、腫瘍微小環境において少なくとも１つの免疫刺激機構を刺激するエフェクター分子を含む。更に他の実施形態では、少なくとも２つ（例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ又はそれ以上）のキメラタンパク質は、腫瘍微小環境において少なくとも１つの免疫抑制機構を阻害するエフェクター分子を含む。

【０２９０】

一部の実施形態では、細胞（例えば、免疫細胞又は幹細胞）は、Ｔ細胞シグナル伝達、活性、及び／又は動員を刺激するエフェクター分子を含む、少なくとも１つのキメラタンパク質を産生するように操作される。一部の実施形態では、細胞は、抗原提示及び／又はプロセシングを刺激するエフェクター分子を含む、少なくとも１つのキメラタンパク質を産生するように操作される。一部の実施形態では、細胞は、ナチュラルキラー細胞媒介性の細胞傷害性シグナル伝達、活性、及び／又は動員を刺激するエフェクター分子を含む、少なくとも１つのキメラタンパク質を産生するように操作される。一部の実施形態では、細胞は、樹状細胞分化及び／又は成熟を刺激するエフェクター分子を含む、少なくとも１つのキメラタンパク質を産生するように操作される。一部の実施形態では、細胞は、免疫細胞動員を刺激するエフェクター分子を含む少なくとも１つのキメラタンパク質を産生するように操作される。一部の実施形態では、細胞は、Ｍ１マクロファージシグナル伝達、活性、及び／又は動員を刺激するエフェクター分子を含む、少なくとも１つのキメラタンパク質を産生するように操作される。一部の実施形態では、細胞は、Ｔｈ１分極を刺激するエフェクター分子を含む少なくとも１つのキメラタンパク質を産生するように操作される。一部の実施形態では、細胞は、間質分解を刺激するエフェクター分子を含む少なくとも１つのキメラタンパク質を産生するように操作される。一部の実施形態では、細胞は、免疫刺激性代謝物産生を刺激するエフェクター分子を含む少なくとも１つのキメラタンパク質を産生するように操作される。一部の実施形態では、細胞は、Ｉ型インターフェロンシグナル伝達を刺激するエフェクター分子を含む少なくとも１つのキメラタンパク質を産

生するように操作される。一部の実施形態では、細胞は、負の共刺激シグナル伝達を阻害するエフェクター分子を含む少なくとも１つのキメラタンパク質を産生するように操作される。一部の実施形態では、細胞は、抗腫瘍免疫細胞のアポトーシス促進性シグナル伝達（例えば、ＴＲＡＩＬを介する）を阻害するエフェクター分子を含む少なくとも１つのキメラタンパク質を産生するように操作される。一部の実施形態では、細胞は、Ｔ調節性（Ｔｒｅｇ）細胞シグナル伝達、活性、及び／又は動員を阻害するエフェクター分子を含む少なくとも１つのキメラタンパク質を産生するように操作される。一部の実施形態では、細胞は、腫瘍チェックポイント分子を阻害するエフェクター分子を含む少なくとも１つのキメラタンパク質を産生するように操作される。一部の実施形態では、細胞は、インターフェロン遺伝子の刺激因子（ＳＴＩＮＧ）シグナル伝達を活性化するエフェクター分子を含む少なくとも１つのキメラタンパク質を産生するように操作される。一部の実施形態では、細胞は、骨髄由来のサプレッサー細胞シグナル伝達、活性、及び／又は動員を阻害するエフェクター分子を含む少なくとも１つのキメラタンパク質を産生するように操作される。一部の実施形態では、細胞は、免疫抑制因子／代謝物を分解するエフェクター分子を含む少なくとも１つのキメラタンパク質を産生するように操作される。一部の実施形態では、細胞は、血管内皮成長因子シグナル伝達を阻害するエフェクター分子を含む少なくとも１つのキメラタンパク質を産生するように操作される。一部の実施形態では、細胞は、腫瘍細胞を直接的に殺滅するエフェクター分子（例えば、グランザイム、パーフォリン、腫瘍溶解性ウイルス、細胞溶解性ペプチド、及び酵素、例えば、ＡＤＣＣを誘発する抗腫瘍抗体）を含む少なくとも１つのキメラタンパク質を産生するように操作される。

【０２９１】

一部の実施形態では、少なくとも１つのキメラタンパク質は、Ｔ細胞シグナル伝達、活性、及び／又は動員を刺激し、抗原提示及び／又はプロセシングを刺激し、ナチュラルキラー細胞媒介性の細胞傷害性シグナル伝達、活性、及び／又は動員を刺激し、樹状細胞分化及び／又は成熟を刺激し、免疫細胞動員を刺激し、マクロファージシグナル伝達を刺激し、間質分解を刺激し、免疫刺激性代謝物産生を刺激し、又はＩ型インターフェロンシグナル伝達を刺激するエフェクター分子を含み；並びに、少なくとも１つのキメラタンパク質は、負の共刺激シグナル伝達を阻害し、抗腫瘍免疫細胞のアポトーシス促進性シグナル伝達を阻害し、調節性Ｔ（Ｔｒｅｇ）細胞シグナル伝達、活性、及び／又は動員を阻害し、腫瘍チェックポイント分子を阻害し、インターフェロン遺伝子の刺激因子（ＳＴＩＮＧ）シグナル伝達を活性化し、骨髄由来のサプレッサー細胞シグナル伝達、活性、及び／又は動員を阻害し、免疫抑制因子／代謝物を分解し、血管内皮成長因子シグナル伝達を阻害し、又は腫瘍細胞を直接的に殺滅するエフェクター分子を含む。

【０２９２】

一部の実施形態では、細胞（例えば、免疫細胞又は幹細胞）は、ＩＬ－１２、ＩＦＮ－β、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－２、ＩＬ－１５、ＩＬ－７、ＩＬ－３６γ、ＩＬ－１８、ＩＬ－１β、ＯＸ４０リガンド、及びＣＤ４０Ｌから選択されるエフェクター分子を含む少なくとも１つのキメラタンパク質を産生するように操作される。遮断又は阻害のために標的化することができる例証的な免疫チェックポイント分子は、限定されないが、ＣＴＬＡ－４、４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）、４－１ＢＢＬ（ＣＤ１３７Ｌ）、ＰＤＬ１、ＰＤＬ２、ＰＤ１、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４、ＢＴＬＡ、ＨＶＥＭ、ＴＩＭ３、ＧＡＬ９、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３、Ｂ７Ｈ３、Ｂ７Ｈ４、ＶＩＳＴＡ、ＫＩＲ、２Ｂ４（ＣＤ２ファミリーの分子に属し、全てのＮＫ、□□□□、及びメモリーＣＤ８＋（□□）Ｔ細胞上で発現される）、ＣＤ１６０（また、ＢＹ５５として言及される）、及びＣＧＥＮ－１５０４９を含む。免疫チェックポイント阻害剤は、ＣＴＬＡ－４、ＰＤＬ１、ＰＤＬ２、ＰＤ１、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４、ＢＴＬＡ、ＨＶＥＭ、ＴＩＭ３、ＧＡＬ９、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３、Ｂ７Ｈ３、Ｂ７Ｈ４、ＶＩＳＴＡ、ＫＩＲ、２Ｂ４、ＣＤ１６０、及びＣＧＥＮ－１５０４９の１つ以上に結合して、その活性を遮断又は阻害する抗体、又はその抗原結合断片、又は他の結合タンパク質を含む。例示的なチェックポイント阻害剤は、限定されないが、抗ＰＤ－１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、抗ＰＤ－Ｌ２抗体、抗ＣＴＬＡ－４抗体、抗ＬＡＧ－３

抗体、抗ＴＩＭ－３抗体、抗ＴＩＧＩＴ抗体、抗ＶＩＳＴＡ抗体、抗ＫＩＲ抗体、抗Ｂ７－Ｈ３抗体、抗Ｂ７－Ｈ４抗体、抗ＨＶＥＭ抗体、抗ＢＴＬＡ抗体、抗ＧＡＬ９抗体、抗Ａ２ＡＲ抗体、抗ホスファチジルセリン抗体、抗ＣＤ２７抗体、抗ＴＮＦａ抗体、抗ＴＲＥＭ１抗体、及び抗ＴＲＥＭ２抗体を含む。例証的な免疫チェックポイント阻害剤は、ペムブロリズマブ（抗ＰＤ－１；ＭＫ－３４７５／Ｋｅｙｔｒｕｄａ（登録商標）－Ｍｅｒｃｋ）、ニボルマブ（抗ＰＤ－１；Ｏｐｄｉｖｏ（登録商標）－ＢＭＳ）、ピディリズマブ（抗ＰＤ－１抗体；ＣＴ－０１１－Ｔｅｖａ／ＣｕｒｅＴｅｃｈ）、ＡＭＰ２２４（抗ＰＤ－１；ＮＣＩ）、アベルマブ（抗ＰＤ－Ｌ１；Ｂａｖｅｎｃｉｏ（登録商標）－Ｐｆｉｚｅｒ）、デュルバルマブ（抗ＰＤ－Ｌ１；ＭＥＤＩ４７３６／Ｉｍｆｉｎｚｉ（登録商標）－Ｍｅｄｉｍｍｕｎｅ／ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）、アテゾリズマブ（抗ＰＤ－Ｌ１）；Ｔｅｃｅｎｔｒｉｑ（登録商標）－Ｒｏｃｈｅ／Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）、ＢＭＳ－９３６５５９（抗ＰＤ－Ｌ１－ＢＭＳ）、トレメリムマブ（抗ＣＴＬＡ－４；Ｍｅｄｉｍｍｕｎｅ／ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）、イピリムマブ（抗ＣＴＬＡ－４；Ｙｅｒｖｏｙ（登録商標）－ＢＭＳ）、リリルマブ（抗ＫＩＲ；ＢＭＳ）、モナリズマブ（抗ＮＫＧ２Ａ；Ｉｎｎａｔｅ　Ｐｈａｒｍａ／ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）を含む。

【０２９３】

一部の実施形態では、細胞（例えば、免疫細胞又は幹細胞）は、ＩＬ－１２、ＩＦＮ－β、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－２、ＩＬ－１５、ＩＬ－７、ＩＬ－３６γ、ＩＬ－１８、ＩＬ－１β、ＯＸ４０リガンド、及びＣＤ４０Ｌから選択されるエフェクター分子を含む少なくとも１つのキメラタンパク質；並びに／あるいは抗ＰＤ－１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、抗ＣＴＬＡ－４抗体、及び抗ＩＬ－３５抗体から選択される少なくとも１つのチェックポイント阻害剤；並びに／あるいはＭＩＰ１α（ＣＣＬ３）、ＭＩＰ１β（ＣＣＬ５）、及びＣＣＬ２１から選択されるエフェクター分子を含む少なくとも１つのキメラタンパク質；並びに／あるいはＣｐＧオリゴデオキシヌクレオチドから選択されるエフェクター分子を含む少なくとも１つのキメラタンパク質；並びに／あるいは微生物ペプチドから選択されるエフェクター分子を含む少なくとも１つのキメラタンパク質を産生するように操作される。

【０２９４】

一部の実施形態では、細胞（例えば、免疫細胞又は幹細胞）は、ＩＦＮ－β、並びにサイトカイン、抗体、ケモカイン、ヌクレオチド、ペプチド、酵素、及びインターフェロン遺伝子の刺激因子（ＳＴＩＮＧ）から選択されるエフェクター分子を含む少なくとも１つのキメラタンパク質を産生するように操作される。一部の実施形態では、細胞は、ＩＦＮ－β及び少なくとも１つのサイトカイン又は受容体／リガンド（例えば、ＩＬ－１２、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－２、ＩＬ－１５、ＩＬ－７、ＩＬ－３６γ、ＩＬ－１８、ＩＬ－１β、ＯＸ４０－リガンド、及び／又はＣＤ４０Ｌ）を産生するように操作される。

【０２９５】

一部の実施形態では、細胞（例えば、免疫細胞又は幹細胞）は、少なくとも１つの膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように操作され、ここで、分泌性エフェクター分子（例えば、式Ｓ－Ｃ－ＭＴ又はＭＴ－Ｃ－Ｓ中の「Ｓ」）は、サイトカイン、ケモカイン、ホーミング分子、成長因子、共活性化分子、腫瘍微小環境修飾因子、リガンド、抗体、ペプチド、又は酵素である。一部の実施形態では、細胞は、少なくとも１つの膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように操作され、ここで、分泌性エフェクター分子はサイトカインである。一部の実施形態では、細胞は、少なくとも１つの膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように操作され、ここで、分泌性エフェクター分子はケモカインである。一部の実施形態では、細胞は、少なくとも１つの膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように操作され、ここで、分泌性エフェクター分子はホーミング分子である。一部の実施形態では、細胞は、少なくとも１つの膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように操作され、ここで、分泌性エフェクター分子は成長因子である。一部の実施形態では、細胞は、少なくとも１つの膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように操作され、ここで、分泌性エフェクター分子は共活性化分子である。一部の実施形態では、細胞は、

少なくとも１つの膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように操作され、ここで、分泌性エフェクター分子は腫瘍微小環境修飾因子である。一部の実施形態では、細胞は、少なくとも１つの膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように操作され、ここで、分泌性エフェクター分子はリガンドである。一部の実施形態では、細胞は、少なくとも１つの膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように操作され、ここで、分泌性エフェクター分子は抗体である。一部の実施形態では、細胞は、少なくとも１つの膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように操作され、ここで、分泌性エフェクター分子はペプチドである。一部の実施形態では、細胞は、少なくとも１つの膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように操作され、ここで、分泌性エフェクター分子は酵素である。

【０２９６】

一部の実施形態では、細胞は、少なくとも１つの膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように操作され、ここで、分泌性エフェクター分子（例えば、式Ｓ－Ｃ－ＭＴ又はＭＴ－Ｃ－Ｓ中の「Ｓ」）は、ＩＬ－１－ベータ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２、ＩＬ－１２ｐ７０融合タンパク質、ＩＬ－１５、ＩＬ１７Ａ、ＩＬ１８、ＩＬ２１、ＩＬ２２、Ｉ型インターフェロン、又はＴＮＦ－アルファである。一部の実施形態では、細胞は、少なくとも１つの膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように操作され、ここで、分泌性エフェクター分子は、ＣＣＬ２１ａ、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＸＣＬ１３、ＣＸＣＬ１０－ＣＸＣＬ１１融合タンパク質、ＣＣＬ１９、ＣＸＣＬ９、又はＸＣＬ１である。一部の実施形態では、細胞は、少なくとも１つの膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように操作され、ここで、分泌性エフェクター分子は、抗インテグリンアルファ４、ベータ７、抗ＭＡｄＣＡＭ、ＳＤＦ１、又はＭＭＰ－２である。一部の実施形態では、細胞は、少なくとも１つの膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように操作され、ここで、分泌性エフェクター分子は、４－１ＢＢＬ又はＣＤ４０Ｌである。一部の実施形態では、細胞は、少なくとも１つの膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように操作され、ここで、分泌性エフェクター分子は、アデノシンデアミナーゼ、ＴＧＦベータ阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤、ＶＥＧＦ阻害剤、又はＨＰＧＥ２である。一部の実施形態では、細胞は、少なくとも１つの膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように操作され、ここで、分泌性エフェクター分子は、抗ＴＧＦベータペプチド、抗ＴＧＦベータ抗体、ＴＧＦｂ－ＴＲＡＰ、又はそれらの組み合わせである。一部の実施形態では、細胞は、少なくとも１つの膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように操作され、ここで、分泌性エフェクター分子は、抗ＶＥＧＦ抗体、抗ＶＥＧＦペプチド、又はそれらの組み合わせである。一部の実施形態では、細胞は、少なくとも１つの膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように操作され、ここで、分泌性エフェクター分子は、抗ＰＤ－１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、抗ＰＤ－Ｌ２抗体、抗ＣＴＬＡ－４抗体、抗ＬＡＧ－３抗体、抗ＴＩＭ－３抗体、抗ＴＩＧＩＴ抗体、抗ＶＩＳＴＡ抗体、抗ＫＩＲ抗体、抗Ｂ７－Ｈ３抗体、抗Ｂ７－Ｈ４抗体、抗ＨＶＥＭ抗体、抗ＢＴＬＡ抗体、抗ＧＡＬ９抗体、抗Ａ２ＡＲ抗体、抗ホスファチジルセリン抗体、抗ＣＤ２７抗体、抗ＴＮＦａ抗体、抗ＴＲＥＭｌ抗体、又は抗ＴＲＥＭ２抗体である。

【０２９７】

一部の実施形態では、細胞は、少なくとも１つの膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように操作され、ここで、分泌性エフェクター分子（例えば、式Ｓ－Ｃ－ＭＴ又はＭＴ－Ｃ－Ｓ中の「Ｓ」）は、ＩＬ－１５を含む。一部の実施形態では、細胞は、少なくとも１つの膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように操作され、ここで、分泌性エフェクター分子は、ＩＬ－１５及びＩＬ－１５Ｒαのｓｕｓｈｉドメインの融合体である。一部の実施形態では、細胞は、少なくとも１つの膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように操作され、ここで、分泌性エフェクターは、ＩＬ－１５からなる。一部の実施形態では、細胞は、少なくとも１つの膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように操作され、ここで、分泌性エフェクター分子はＩＬ－１５であり、細胞は、１つ以上の追加のエフェクター分子を産生するように更に操作される。一部の実施形態では、細胞は、少なくとも１つの膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように操作され、ここで、分泌性

エフェクター分子はＩＬ－１５であり、細胞は、１つ以上の追加の分泌性エフェクター分子を産生するように更に操作される。一部の実施形態では、細胞は、少なくとも１つの膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように操作され、ここで、分泌性エフェクター分子はＩＬ－１５であり、細胞は、サイトカイン、ケモカイン、ホーミング分子、成長因子、共活性化分子、腫瘍微小環境修飾因子、リガンド、抗体、ポリヌクレオチド、ペプチド、又は酵素を産生するように更に操作される。一部の実施形態では、細胞は、少なくとも１つの膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように操作され、ここで、分泌性エフェクター分子はＩＬ－１５であり、細胞は、ＩＬ－１２、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－２、ＩＬ－７、ＩＬ－３６γ、ＩＬ－１８、ＩＬ－１β、ＯＸ４０リガンド、又はＣＤ４０Ｌを産生するように更に操作される。一部の実施形態では、細胞は、少なくとも１つの膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように操作され、ここで、分泌性エフェクター分子はＩＬ－１５であり、細胞は、ＩＬ－１２を産生するように更に操作される。一部の実施形態では、細胞は、少なくとも１つの膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように操作され、ここで、分泌性エフェクター分子はＩＬ－１５であり、細胞は、ＩＦＮ－γを産生するように更に操作される。一部の実施形態では、細胞は、少なくとも１つの膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように操作され、ここで、分泌性エフェクター分子はＩＬ－１５であり、細胞は、ＩＬ－２を産生するように更に操作される。一部の実施形態では、細胞は、少なくとも１つの膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように操作され、ここで、分泌性エフェクター分子はＩＬ－１５であり、細胞は、ＩＬ－７を産生するように更に操作される。一部の実施形態では、細胞は、少なくとも１つの膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように操作され、ここで、分泌性エフェクター分子はＩＬ－１５であり、細胞は、ＩＬ－３６γを産生するように更に操作される。一部の実施形態では、細胞は、少なくとも１つの膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように操作され、ここで、分泌性エフェクター分子はＩＬ－１５であり、細胞は、ＩＬ－１８を産生するように更に操作される。一部の実施形態では、細胞は、少なくとも１つの膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように操作され、ここで、分泌性エフェクター分子はＩＬ－１５であり、細胞は、ＩＬ－１βを産生するように更に操作される。一部の実施形態では、細胞は、少なくとも１つの膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように操作され、ここで、分泌性エフェクター分子はＩＬ－１５であり、細胞は、ＯＸ４０リガンドを産生するように更に操作される。一部の実施形態では、細胞は、少なくとも１つの膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように操作され、ここで、分泌性エフェクター分子はＩＬ－１５であり、細胞は、ＣＤ４０Ｌを産生するように更に操作される。

【０２９８】

一部の実施形態では、細胞は、少なくとも１つの膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように操作され、細胞は、１つ以上の追加の膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように更に操作される。

【０２９９】

一部の実施形態では、細胞は、少なくとも１つの膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように操作され、ここで、分泌性エフェクター分子（例えば、式Ｓ－Ｃ－ＭＴ又はＭＴ－Ｃ－Ｓの「Ｓ」）はＩＬ－１５であり、細胞は、１つ以上の追加の膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように更に操作される。一部の実施形態では、細胞は、少なくとも１つの膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように操作され、ここで、分泌性エフェクター分子はＩＬ－１５であり、細胞は、追加の膜切断可能なキメラタンパク質について更に操作され、ここで、追加の分泌性エフェクター分子は、サイトカイン、ケモカイン、ホーミング分子、成長因子、共活性化分子、腫瘍微小環境修飾因子、リガンド、抗体、ポリヌクレオチド、ペプチド、又は酵素を産生する。一部の実施形態では、細胞は、少なくとも１つの膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように操作され、ここで、分泌性エフェクター分子はＩＬ－１５であり、細胞は、追加の膜切断可能なキメラタンパク質について更に操作され、ここで、追加の分泌性エフェクター分子は、ＩＬ－１２、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－２、ＩＬ－７、ＩＬ－３６γ、ＩＬ－１８、ＩＬ－１β、ＯＸ４０リガンド、

又はＣＤ４０Ｌである。一部の実施形態では、細胞は、少なくとも１つの膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように操作され、ここで、分泌性エフェクター分子はＩＬ－１５であり、細胞は、追加の膜切断可能なキメラタンパク質について更に操作され、ここで、追加の分泌性エフェクター分子はＩＬ－１２である。一部の実施形態では、細胞は、少なくとも１つの膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように操作され、ここで、分泌性エフェクター分子はＩＬ－１５であり、細胞は、追加の膜切断可能なキメラタンパク質について更に操作され、ここで、追加の分泌性エフェクター分子はＩＦＮ－γである。一部の実施形態では、細胞は、少なくとも１つの膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように操作され、ここで、分泌性エフェクター分子はＩＬ－１５であり、細胞は、追加の膜切断可能なキメラタンパク質について更に操作され、ここで、追加の分泌性エフェクター分子はＩＬ－２である。一部の実施形態では、細胞は、少なくとも１つの膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように操作され、ここで、分泌性エフェクター分子はＩＬ－１５であり、細胞は、追加の膜切断可能なキメラタンパク質について更に操作され、ここで、追加の分泌性エフェクター分子はＩＬ－７である。一部の実施形態では、細胞は、少なくとも１つの膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように操作され、ここで、分泌性エフェクター分子はＩＬ－１５であり、細胞は、追加の膜切断可能なキメラタンパク質について更に操作され、ここで、追加の分泌性エフェクター分子はＩＬ－３６γである。一部の実施形態では、細胞は、少なくとも１つの膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように操作され、ここで、分泌性エフェクター分子はＩＬ－１５であり、細胞は、追加の膜切断可能なキメラタンパク質について更に操作され、ここで、追加の分泌性エフェクター分子はＩＬ－１８である。一部の実施形態では、細胞は、少なくとも１つの膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように操作され、ここで、分泌性エフェクター分子はＩＬ－１５であり、細胞は、追加の膜切断可能なキメラタンパク質について更に操作され、ここで、追加の分泌性エフェクター分子はＩＬ－１βである。一部の実施形態では、細胞は、少なくとも１つの膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように操作され、ここで、分泌性エフェクター分子はＩＬ－１５であり、細胞は、追加の膜切断可能なキメラタンパク質について更に操作され、ここで、追加の分泌性エフェクター分子はＯＸ４０リガンドである。一部の実施形態では、細胞は、少なくとも１つの膜切断可能なキメラタンパク質を産生するように操作され、ここで、分泌性エフェクター分子はＩＬ－１５であり、細胞は、追加の膜切断可能なキメラタンパク質について更に操作され、ここで、追加の分泌性エフェクター分子はＣＤ４０Ｌである。

【０３００】

細胞はまた、本明細書中に説明されるキメラタンパク質（例えば、本明細書中に説明される式Ｓ－Ｃ－ＭＴ又はＭＴ－Ｃ－Ｓを有する膜切断可能なキメラタンパク質）、関心対象のタンパク質、又はエフェクター分子に加えて、追加のタンパク質を発現するように更に操作することができる。細胞を更に操作して、１つ以上の抗原認識受容体を発現させることができる。１つ以上の抗原認識受容体により標的かされ得る抗原の例は、限定されないが、５Ｔ４、ＡＤＡＭ９、ＡＦＰ、ＡＸＬ、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４、Ｂ７－Ｈ６、ＢＣＭＡ、Ｃ４．４、ＣＡ６、カドヘリン３、カドヘリン６、ＣＣＲ４、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、ＣＤ１２３、ＣＤ１３３、ＣＤ１３８、ＣＤ１４２、ＣＤ１６６、ＣＤ２５、ＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ３５２、ＣＤ３７、ＣＤ３８、ＣＤ４４、ＣＤ５６、ＣＤ６６ｅ、ＣＤ７０、ＣＤ７１、ＣＤ７４、ＣＤ７９ｂ、ＣＤ８０、ＣＥＡ、ＣＥＡＣＡＭ５、クローディン１８．２、ｃＭｅｔ、ＣＳＰＧ４、ＣＴＬＡ、ＤＬＫ１、ＤＬＬ３、ＤＲ５、ＥＧＦＲ、ＥＮＰＰ３、ＥｐＣＡＭ、ＥｐｈＡ２、エフリンＡ４、ＥＴＢＲ、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＦＬＴ３、ＦＲアルファ、ＦＲｂ、ＧＣＣ、ＧＤ２、ＧＦＲａ４、ｇｐＡ３３、ＧＰＣ２、ＧＰＣ３、ｇｐＮＢＭ、ＧＰＲＣ５、ＨＥＲ２、ＩＬ－１３Ｒ、ＩＬ－１３Ｒａ、ＩＬ－１３Ｒａ２、ＩＬ－８、ＩＬ－１５、ＩＬ１ＲＡＰ、インテグリンａＶ、ＫＩＴ、Ｌ１ＣＡＭ、ＬＡＭＰ１、ルイスＹ、ＬｅＹ、ＬＩＶ－１、ＬＲＲＣ、ＬＹ６Ｅ、ＭＣＳＰ、メソテリン、ＭＵＣ１、ＭＵＣ１６、ＭＵＣ１Ｃ、ＮａＰｉ２Ｂ、ネクチン４、ＮＫＧ２Ｄ、ＮＯＴＣＨ３、ＮＹ　ＥＳＯ１、オバリン、Ｐカドヘリン、汎

Ｅｒｂ２、ＰＳＣＡ、ＰＳＭＡ、ＰＴＫ７、ＲＯＲ１、Ｓ Ａｕｒｅｓ、ＳＣＴ、ＳＬＡＭＦ７、ＳＬＩＴＲＫ６、ＳＳＴＲ２、ＳＴＥＡＰ１、Ｓｕｒｖｉｖｉｎ、ＴＤＧＦ１、ＴＩＭ１、ＴＲＯＰ２、及びＷＴ１を含む。

【０３０１】

抗原認識受容体は、抗原結合ドメイン、例えば、抗体、抗体の抗原結合断片、Ｆ（ａｂ）断片、Ｆ（ａｂ’）断片、一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ）、又は単一ドメイン抗体（ｓｄＡｂ）を含み得る。抗原認識受容体は、ｓｃＦｖを含み得る。ｓｃＦｖは、重鎖可変ドメイン（ＶＨ）及び軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）を含み得るが、それらは、ペプチドリンカーにより分離され得る。例えば、ｓｃＦｖは、構造ＶＨ－Ｌ－ＶＬ又はＶＬ－Ｌ－ＶＨを含み得るが、それにおいて、ＶＨは重鎖可変ドメインであり、Ｌはペプチドリンカーであり、及びＶＬは軽鎖可変ドメインである。

【０３０２】

抗原認識受容体は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）であり得る。ＣＡＲは、１つ以上の細胞内シグナル伝達ドメイン、例えばＣＤ３ゼータ鎖細胞内シグナル伝達ドメイン、ＣＤ９７細胞内シグナル伝達ドメイン、ＣＤ１１ａ－ＣＤ１８細胞内シグナル伝達ドメイン、ＣＤ２細胞内シグナル伝達ドメイン、ＩＣＯＳ細胞内シグナル伝達ドメイン、ＣＤ２７細胞内シグナル伝達ドメイン、ＣＤ１５４細胞内シグナル伝達ドメイン、ＣＤ８細胞内シグナル伝達ドメイン、ＯＸ４０細胞内シグナル伝達ドメイン、４－１ＢＢ細胞内シグナル伝達ドメイン、ＣＤ２８細胞内シグナル伝達ドメイン、ＺＡＰ４０細胞内シグナル伝達ドメイン、ＣＤ３０細胞内シグナル伝達ドメイン、ＧＩＴＲ細胞内シグナル伝達ドメイン、ＨＶＥＭ細胞内シグナル伝達ドメイン、ＤＡＰ１０細胞内シグナル伝達ドメイン、ＤＡＰ１２細胞内シグナル伝達ドメイン、ＭｙＤ８８細胞内シグナル伝達ドメイン、それらの断片、それらの組み合わせ、又はそれらの断片の組み合わせなどを有し得る。ＣＡＲは、膜貫通ドメイン、例えばＣＤ８膜貫通ドメイン、ＣＤ２８膜貫通ドメイン、ＣＤ３ゼータ鎖膜貫通ドメイン、ＣＤ４膜貫通ドメイン、４－１ＢＢ膜貫通ドメイン、ＯＸ４０膜貫通ドメイン、ＩＣＯＳ膜貫通ドメイン、ＣＴＬＡ－４膜貫通ドメイン、ＰＤ－１膜貫通ドメイン、ＬＡＧ－３膜貫通ドメイン、２Ｂ４膜貫通ドメイン、ＢＴＬＡ膜貫通ドメイン、それらの断片、それらの組み合わせ、又はそれらの断片の組み合わせなどを有し得る。ＣＡＲは、抗原結合ドメインと膜貫通ドメインの間にスペーサー領域を有することができる。

【０３０３】

抗原認識受容体は、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）であり得る。

【０３０４】

操作された細胞型

また、本明細書中で提供されるのは、操作された細胞である。細胞は、本明細書中に説明される操作された核酸のいずれか（例えば、本明細書中に説明される膜切断可能なキメラタンパク質、二価ａＣＡＲ、及びｉＣＡＲの各々をコードするマルチシストロン系のいずれか）を含むように操作され得る。細胞は、本明細書中に説明される操作された細胞のいずれかの特色のいずれかを保有するように操作され得る。特定の態様では、（ｉ）膜切断可能なキメラタンパク質、（ｉｉ）二価ａＣＡＲ、及び（ｉｉｉ）ｉＣＡＲの各々を産生するように操作された細胞が本明細書に提供される。特定の態様では、本明細書中で提供されるのは、２つ以上のキメラタンパク質を産生するように操作された細胞である。特定の態様では、本明細書中で提供されるのは、本明細書中に説明されるキメラタンパク質の２つ以上を産生するように操作された細胞であり、ここで、各キメラタンパク質は、異なる関心対象のタンパク質又はエフェクター分子である。特定の態様では、本明細書中で提供されるのは、本明細書中に説明されるキメラタンパク質のいずれかを産生するように操作され、異なるエフェクター分子又は関心対象のタンパク質（例えば、ホーミング分子、抗原受容体など）を別々に産生するように操作された細胞である。

【０３０５】

操作された細胞は、限定されないが、Ｔ細胞、ＣＤ８＋Ｔ細胞、ＣＤ４＋Ｔ細胞、ガンマデルタ（γδ）Ｔ細胞、細胞傷害性Ｔリンパ球（ＣＴＬ）、調節性Ｔ細胞、ウイルス特

異的Ｔ細胞、ナチュラルキラーＴ（ＮＫＴ）細胞、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞、Ｂ細胞、腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）、自然リンパ球細胞、肥満細胞、好酸球、好塩基球、好中球、骨髄細胞、マクロファージ、単球、又は樹状細胞を含む、免疫細胞であり得る。操作された細胞は、Ｔ細胞であり得る。操作された細胞は、ＮＫ細胞であり得る。キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を発現するように操作された細胞は、ＣＡＲ細胞とも称される。例えば、ＣＡＲを発現するように操作されたＴ細胞はまた、ＣＡＲ－Ｔ細胞とも呼ばれ、同様に、ＣＡＲを発現するように操作されたＮＫ細胞はまた、ＣＡＲ－ＮＫ細胞とも呼ばれる。

【０３０６】

操作された細胞は、限定されないが、ヒト胚性幹細胞（ＥＳＣ）、ＥＳＣ由来細胞、多能性幹細胞、間葉系間質細胞（ＭＳＣ）、誘導多能性幹細胞（ｉＰＳＣ）、又はｉＰＳＣ由来細胞を含む、幹細胞であり得る。

【０３０７】

操作された細胞は、腫瘍由来細胞であり得る。腫瘍細胞の例は、限定されないが、膀胱腫瘍細胞、脳腫瘍細胞、乳房腫瘍細胞、子宮頸部腫瘍細胞、結腸直腸腫瘍細胞、食道腫瘍細胞、神経膠腫細胞、腎臓腫瘍細胞、肝臓腫瘍細胞、肺腫瘍細胞、メラノーマ細胞、卵巣腫瘍細胞、膵臓腫瘍細胞、前立腺腫瘍細胞、皮膚腫瘍細胞、甲状腺腫瘍細胞、及び子宮腫瘍細胞を含む。

【０３０８】

細胞を操作して、当業者に公知の方法を使用してキメラタンパク質を産生することができる。例えば、細胞は形質導入されて腫瘍を操作することができる。一実施形態では、細胞は、ウイルスを使用して形質導入される。

【０３０９】

特定の実施形態では、細胞は、腫瘍溶解性ウイルスを使用して形質導入される。腫瘍溶解性ウイルスの例は、限定されないが、腫瘍溶解性単純ヘルペスウイルス、腫瘍溶解性アデノウイルス、腫瘍溶解性麻疹ウイルス、腫瘍溶解性インフルエンザウイルス、腫瘍溶解性インディアナベシクロウイルス、腫瘍溶解性ニューカッスル病ウイルス、腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、腫瘍溶解性ポリオウイルス、腫瘍溶解性粘液腫ウイルス、腫瘍溶解性レオウイルス、腫瘍溶解性ムンプスウイルス、腫瘍溶解性マラバウイルス、腫瘍溶解性狂犬病ウイルス、腫瘍溶解性ロタウイルス、腫瘍溶解性肝炎ウイルス、腫瘍溶解性ルベラウイルス、腫瘍溶解性デングウイルス、腫瘍溶解性チクングニアウイルス、腫瘍溶解性呼吸器合胞体ウイルス、腫瘍溶解性リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス、腫瘍溶解性モルビリウイルス、腫瘍溶解性レンチウイルス、腫瘍溶解性複製レトロウイルス、腫瘍溶解性ラブドウイルス、腫瘍溶解性セネカバレーウイルス、腫瘍溶解性シンドビスウイルス、及びそれらの任意のバリアント又は誘導体を含む。

【０３１０】

ウイルスは、本明細書中に説明される腫瘍溶解性ウイルスのいずれかを含み、１つ以上のキメラタンパク質、例えば本明細書中に説明される、操作された核酸のいずれかなどをコードするもう１つの導入遺伝子をコードする組換えウイルスであり得る。ウイルスは、本明細書中に説明される腫瘍溶解性ウイルスのいずれかを含み、２つ以上のキメラタンパク質、例えば本明細書中に説明される、操作された核酸のいずれかなどの１つ以上をコードするもう１つの導入遺伝子をコードする組換えウイルスであり得る。

【０３１１】

また、本明細書中で提供されるのは、操作された赤血球である。赤血球は、本明細書中に説明される操作された核酸のいずれかを含むように操作され得る。赤血球は、本明細書中に説明される操作された細胞のいずれかの特徴のいずれかを持つように操作され得る。特定の態様では、本明細書中で提供されるのは、本明細書中に説明されるキメラタンパク質の１つ以上を産生するように操作された赤血球である。特定の態様では、本明細書中で提供されるのは、本明細書中に説明されるキメラタンパク質の２つ以上を産生するように操作された赤血球である。

【０３１２】
また、本明細書中で提供されるのは、操作された血小板細胞である。血小板細胞は、本明細書中に説明される、操作された核酸のいずれかを含むように操作することができる。血小板細胞は、本明細書中に説明される、操作された細胞のいずれかの特徴のいずれかを持つように操作することができる。特定の態様では、本明細書中で提供されるのは、本明細書中に説明されるキメラタンパク質の１つ以上を産生するように操作された血小板細胞である。特定の態様では、本明細書中で提供されるのは、本明細書中に説明されるキメラタンパク質の２つ以上を産生するように操作された血小板細胞である。
【０３１３】
また、本明細書中で提供されるのは、操作された細菌細胞である。細菌細胞は、本明細書中に説明される、操作された核酸のいずれかを含むように操作することができる。細菌細胞は、本明細書中に説明される、操作された細胞のいずれかの特徴のいずれかを保有するように操作することができる。特定の態様では、本明細書中で提供されるのは、本明細書中に説明されるキメラタンパク質の２つ以上を産生するように操作された細菌細胞である。細菌細胞は、１つ以上の哺乳動物由来のキメラタンパク質を産生するように操作することができる。細菌細胞は、２つ以上の哺乳動物由来のキメラタンパク質を産生するように操作することができる。細菌細胞の例は、限定されないが、クロストリジウム・ベイジェリンキー（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｂｅｉｊｅｒｉｎｃｋｉｉ）、クロストリジウム・スポロジェネス（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｓｐｏｒｏｇｅｎｅｓ）、クロストリジウム・ノヴィ（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｎｏｖｙｉ）、エシェリヒア・コリ（Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉ）、シュードモナス・エルジノーサ（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）、リステリア・モノサイトゲネス（Ｌｉｓｔｅｒｉａ ｍｏｎｏｃｙｔｏｇｅｎｅｓ）、サルモネラ・チフィリウム（Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ ｔｙｐｈｉｍｕｒｉｕｍ）、及びサルモネラ・コレラエスイス（Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ ｃｈｏｌｅｒａｅｓｕｉｓ）を含む。
【０３１４】
操作された細胞は、ヒト細胞であり得る。操作された細胞は、ヒト初代細胞であり得る。操作された初代細胞は、腫瘍浸潤性初代細胞であり得る。操作された初代細胞は、初代Ｔ細胞であり得る。操作された初代細胞は、造血幹細胞（ＨＳＣ）であり得る。操作された初代細胞は、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞であり得る。操作された初代細胞は、任意の体細胞であり得る。操作された初代細胞は、ＭＳＣであり得る。ヒト細胞（例えば、免疫細胞）は、本明細書中に説明される、操作された核酸のいずれかを含むように操作することができる。ヒト細胞（例えば、免疫細胞）は、本明細書中に説明される、操作された細胞のいずれかの特徴のいずれかを持つように操作することができる。特定の態様では、本明細書中で提供されるのは、本明細書中に説明されるキメラタンパク質の１つ以上を産生するように操作されたヒト細胞（例えば、免疫細胞）である。特定の態様では、本明細書中で提供されるのは、本明細書中に説明されるキメラタンパク質の２つ以上を産生するように操作されたヒト細胞（例えば、免疫細胞）である。
【０３１５】
操作された細胞は、対象（自己）、例えば、がんを有することが公知である、又は疑われる対象などから単離することができる。細胞単離方法は当業者に公知であり、限定されないが、細胞表面マーカー発現に基づくソーティング技術、例えば、ＦＡＣＳソーティング、ポジティブ単離技術、及びネガティブ単離、磁気単離、並びにそれらの組み合わせを含む。操作された細胞は、治療が施されている対象に関して同種であり得る。同種改変細胞は、治療が施されている対象にＨＬＡ適合させることができる。操作された細胞は、エクスビボ培養細胞などの培養細胞であり得る。操作された細胞は、エクスビボ培養細胞、例えば対象から単離された初代細胞などであり得る。培養細胞は、１つ以上のサイトカインと培養することができる。
【０３１６】
また、本明細書中で提供されるのは、本開示の操作された細胞を培養することを含む方

法である。本明細書に説明される、操作された細胞を培養する方法は、公知である。当業者は、培養条件が特定の関心の操作された細胞に依存することを認識するであろう。当業者は、培養条件が、操作された細胞の具体的な下流の使用、例えば、対象への操作された細胞の後続の投与のための具体的な培養条件に依存することを認識するであろう。

【０３１７】

細胞を操作する方法

また本明細書において、１つ以上の関心対象のタンパク質又はエフェクター分子（例えば、本明細書に説明される（ｉ）膜切断可能なキメラタンパク質、（ｉｉ）二価ａＣＡＲ、及び（ｉｉｉ）ｉＣＡＲの各々をコードするマルチシストロン発現系）を産生するために細胞を操作するための組成物及び方法も提供される。

【０３１８】

一般的に、細胞は、細胞のサイトゾル及び／又は核中への、１つ以上の関心対象のタンパク質又はエフェクター分子、例えば、関心対象のタンパク質又はエフェクター分子を含む、本明細書中に説明されているキメラタンパク質をコードするポリヌクレオチドの導入（すなわち、送達）を通じて、関心対象のタンパク質又はエフェクター分子を産生するように操作される。例えば、１つ以上のキメラタンパク質をコードするポリヌクレオチドは、本明細書に説明される（ｉ）膜切断可能なキメラタンパク質、（ｉｉ）二価ａＣＡＲ、及び（ｉｉｉ）ｉＣＡＲの各々をコードするマルチシストロン発現系のいずれかであり得る。送達方法は、限定されないが、ウイルス媒介性送達、脂質媒介性トランスフェクション、ナノ粒子送達、エレクトロポレーション、超音波処理、及び物理的手段による細胞膜変形を含む。当業者は、送達方法の選択が、操作される具体的な細胞型に依存し得ることを理解するであろう。

【０３１９】

ウイルス媒介性送達

ウイルスベクターベースの送達プラットフォームを使用して、細胞を操作することができる。一般的に、ウイルスベクターベースの送達プラットフォームは、宿主細胞へ導入する（すなわち、送達する）ことにより細胞を操作する。例えば、ウイルスベクターベースの送達プラットフォームは、本明細書に説明される操作された核酸（例えば、本明細書に説明される（ｉ）膜切断可能なキメラタンパク質、（ｉｉ）二価ａＣＡＲ、及び（ｉｉｉ）ｉＣＡＲの各々をコードするマルチシストロン系のいずれか、並びに／又はＮ末端からＣ末端に配向される、プロモーター及びキメラタンパク質をコードする外因性ポリヌクレオチド配列を含む、本明細書に説明される発現カセットのいずれか）。ウイルスベクターベースの送達プラットフォームは核酸であり得るが、そのようなものとして、操作された核酸はまた、操作されたウイルス由来の核酸を包含し得る。そのような操作されたウイルス由来の核酸はまた、組換えウイルス又は操作されたウイルスとして言及され得る。

【０３２０】

ウイルスベクターベースの送達プラットフォームは、同じ核酸内に２つ以上の操作された核酸、遺伝子、又は導入遺伝子をコードし得る。例えば、操作されたウイルス由来の核酸、例えば、組換えウイルス又は操作されたウイルスは、限定されないが、本明細書に説明されるキメラタンパク質の１つ以上をコードする、本明細書に説明される操作された核酸のいずれかを含む、１つ以上の導入遺伝子をコードし得る。１つ以上のキメラタンパク質をコードする１つ以上の導入遺伝子は、１つ以上のキメラタンパク質及び／又は関心対象の他のタンパク質を発現するように構成され得る。ウイルスベクターベースの送達プラットフォームは、１つ以上の導入遺伝子（例えば、１つ以上のキメラタンパク質及び／又は他の関心対象のタンパク質をコードする導入遺伝子）に加えて、シス作用性エレメント又は遺伝子として言及される、１つ以上の遺伝子、例えば、ウイルス感染性及び／又はウイルス産生のために必要とされるウイルス遺伝子（例えば、キャプシドタンパク質、エンベロープタンパク質、ウイルスポリメラーゼ、ウイルス転写酵素など）をコードすることができる。

【０３２１】

ウイルスベクターベースの送達プラットフォームは、２つ以上のウイルスベクター、例えば、本明細書中に説明され、トランス作用性エレメント又は遺伝子として言及される、操作された核酸、遺伝子、又は導入遺伝子をコードする別々のウイルスベクターなどを含むことができる。例えば、ヘルパー依存的ウイルスベクターベースの送達プラットフォームは、１つ以上のキメラタンパク質及び／又は他の関心対象のタンパク質をコードするベクターに加えて、１つ以上の追加の別々のベクター上にウイルス感染性及び／又はウイルス産生のために必要とされる追加の遺伝子を提供することができる。１つのウイルスベクターによって、２つ以上の操作された核酸を送達することができ、例えば、２つ以上のキメラタンパク質及び／又は他の関心対象のタンパク質を産生するように構成された、操作された核酸を送達する１つのベクターなどである。２つ以上のウイルスベクターによって、２つ以上の操作された核酸を送達することができ、例えば、１つ以上のキメラタンパク質及び／又は他の関心対象のタンパク質を産生するように構成された１つ以上の操作された核酸を送達する２つ以上のベクターなどである。使用されるウイルスベクターの数は、上で言及されるウイルスベクターベースのワクチンプラットフォームのパッケージング容量に依存し得るが、当業者は、適した数のウイルスベクターを選択することができる。

【０３２２】

一般的に、ウイルスベクターベースの系のいずれかは、分子、例えば、本明細書中に説明されるキメラタンパク質、エフェクター分子、及び／又は他の関心対象のタンパク質などのインビトロ生産のために使用することができる、あるいは、例えば、１つ以上のキメラタンパク質及び／又は他の関心対象のタンパク質をコードする操作された核酸のインビボ送達のために、インビボ及びエクスビボ遺伝子治療手順において使用することができる。適したウイルスベクターベースの系の選択は、様々な要因、例えばカーゴ／ペイロードのサイズ、ウイルス系の免疫原性、関心対象の標的細胞、遺伝子発現の強度及びタイミング、及び当業者により認識される他の要因などに依存する。

【０３２３】

ウイルスベクターベースの送達プラットフォームは、ＲＮＡベースのウイルス又はＤＮＡベースのウイルスであり得る。例示的なウイルスベクターベースの送達プラットフォームは、限定されないが、単純ヘルペスウイルス、アデノウイルス、麻疹ウイルス、インフルエンザウイルス、インディアナベシクロウイルス、ニューカッスル病ウイルス、ワクシニアウイルス、ポリオウイルス、粘液腫ウイルス、レオウイルス、ムンプスウイルス、マラバウイルス、狂犬病ウイルス、ロタウイルス、肝炎ウイルス、風疹ウイルス、デングウイルス、チクングニアウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス、モルビリウイルス、レンチウイルス、複製レトロウイルス、ラブドウイルス、セネカバレーウイルス、シンドビスウイルス、及びそれらの任意のバリアント又は誘導体を含む。他の例示的なウイルスベクターベースの送達プラットフォームが、当技術分野において説明されており、例えばワクシニア、鶏痘、自己複製アルファウイルス、マラバウイルス、アデノウイルス（例えば、Ｔａｔｓｉｓ ｅｔ ａｌ．，Ａｄｅｎｏｖｉｒｕｓｅｓ，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｔｈｅｒａｐｙ（２００４）１０，６１６－６２９を参照のこと）又はレンチウイルスなどであり、限定されないが、特定の細胞型又は受容体を標的化するように設計された第２、第３又はハイブリッド第２／第３世代レンチウイルス及び任意の世代の組換えレンチウイルスを含む（例えば、Ｈｕ ｅｔ ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｉｚａｔｉｏｎ Ｄｅｌｉｖｅｒｅｄ ｂｙ Ｌｅｎｔｉｖｉｒａｌ Ｖｅｃｔｏｒｓ ｆｏｒ Ｃａｎｃｅｒ ａｎｄ Ｉｎｆｅｃｔｉｏｕｓ Ｄｉｓｅａｓｅｓ，Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｒｅｖ．（２０１１）２３９（１）：４５－６１、Ｓａｋｕｍａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｌｅｎｔｉｖｉｒａｌ ｖｅｃｔｏｒｓ：ｂａｓｉｃ ｔｏ ｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎａｌ，Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｊ．（２０１２）４４３（３）：６０３－１８、Ｃｏｏｐｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｒｅｓｃｕｅ ｏｆ ｓｐｌｉｃｉｎｇ－ｍｅｄｉａｔｅｄ ｉｎｔｒｏｎ ｌｏｓｓ ｍａｘｉｍｉｚｅｓ ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ｉｎ ｌｅｎｔｉｖｉｒａｌ ｖｅｃｔｏｒｓ ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ ｔｈｅ ｈｕｍａｎ ｕｂｉｑｕｉｔｉｎ Ｃ ｐｒｏｍｏｔｅｒ，Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．（２０１５）４３（１）：６８２－６９

０、Ｚｕｆｆｅｒｅｙ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｌｆ－Ｉｎａｃｔｉｖａｔｉｎｇ Ｌｅｎｔｉｖｉｒｕｓ Ｖｅｃｔｏｒ ｆｏｒ Ｓａｆｅ ａｎｄ Ｅｆｆｉｃｉｅｎｔ Ｉｎ ｖｉｖｏ Ｇｅｎｅ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ，Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．（１９９８）７２（１２）：９８７３－９８８０を参照のこと）。

【０３２４】

この配列は、細胞内コンパートメントを標的化する１つ以上の配列で先行されてもよい。宿主細胞中への導入（すなわち、送達）時に、感染細胞（すなわち、操作された細胞）は、関心対象のキメラタンパク質及び／又は他のタンパク質を発現することができる。免疫化プロトコルにおいて有用なワクシニアベクター及び方法が、例えば、米国特許第４，７２２，８４８号において説明されている。別のベクターは、ＢＣＧ（Ｂａｃｉｌｌｅ Ｃａｌｍｅｔｔｅ Ｇｕｅｒｉｎ）である。ＢＣＧベクターは、Ｓｔｏｖｅｒ ｅｔ ａｌ．（Ｎａｔｕｒｅ ３５１：４５６－４６０（１９９１））に記載されている。操作された核酸の導入（すなわち、送達）に有用な多種多様な他のベクター、例えば、Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ ｔｙｐｈｉベクター、及び同様のものが、本明細書中の説明から当業者に明らかとなるであろう。

【０３２５】

ウイルスベクターベースの送達プラットフォームは、細胞を標的化するウイルスであり得るが、本明細書中では腫瘍溶解性ウイルスとして言及される。腫瘍溶解性ウイルスの例は、限定されないが、腫瘍溶解性単純ヘルペスウイルス、腫瘍溶解性アデノウイルス、腫瘍溶解性麻疹ウイルス、腫瘍溶解性インフルエンザウイルス、腫瘍溶解性インディアナベシクロウイルス、腫瘍溶解性ニューカッスル病ウイルス、腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、腫瘍溶解性ポリオウイルス、腫瘍溶解性粘液腫ウイルス、腫瘍溶解性レオウイルス、腫瘍溶解性ムンプスウイルス、腫瘍溶解性マラバウイルス、腫瘍溶解性狂犬病ウイルス、腫瘍溶解性ロタウイルス、腫瘍溶解性肝炎ウイルス、腫瘍溶解性ルベラウイルス、腫瘍溶解性デングウイルス、腫瘍溶解性チクングニアウイルス、腫瘍溶解性呼吸器合胞体ウイルス、腫瘍溶解性リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス、腫瘍溶解性モルビリウイルス、腫瘍溶解性レンチウイルス、腫瘍溶解性複製レトロウイルス、腫瘍溶解性ラブドウイルス、腫瘍溶解性セネカバレーウイルス、腫瘍溶解性シンドビスウイルス、及びそれらの任意のバリアント又は誘導体を含む。本明細書中に説明される腫瘍溶解性ウイルスのいずれも、関心対象の１つ以上のキメラタンパク質及び／又は他のタンパク質をコードする１つの更なる導入遺伝子（例えば、操作された核酸）を含む組換え腫瘍溶解性ウイルスであり得る。関心対象の１つ以上のキメラタンパク質及び／又は他のタンパク質をコードする導入遺伝子は、関心対象のキメラタンパク質及び／又は他のタンパク質を発現するように構成され得る。

【０３２６】

ウイルスベクターベースの送達プラットフォームは、レトロウイルスベースであり得る。一般的に、レトロウイルスベクターは、６～１０ｋｂまでの外来配列についてのパッケージング能力を伴う、シス作用性の長い末端反復で構成されている。最小のシス作用性ＬＴＲは、ベクターの複製及びパッケージングのために十分であり、それは次に、１つ以上の操作された核酸（例えば、１つ以上のキメラタンパク質及び／又は他の関心対象のタンパク質をコードする導入遺伝子）を標的細胞中に組み込んで、永続的な導入遺伝子の発現を提供するために使用される。レトロウイルスベースの送達系は、限定されないが、マウス白血病、ウイルス（ＭｕＬＶ）、テナガザル白血病ウイルス（ＧａＬＶ）、サル免疫不全ウイルス（ＳＩＶ）、ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）、及びそれらの組み合わせに基づく送達系を含む（例えば、Ｂｕｃｈｓｃｈｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．６６：２７３１－２７３９（１９９２）、Ｊｏｈａｎｎ ｅｔ ａｈ，Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．６６：１６３５－１６４０（１９９２）、Ｓｏｍｍｎｅｒｆｅｌｔ ｅｔ ａｌ．，Ｖｉｒｏｌ．１７６：５８－５９（１９９０）、Ｗｉｌｓｏｎ ｅｔ ａｈ，Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．６３：２３７４－２３７８（１９８９）、Ｍｉｌｌｅｒ ｅｔ ａｌ，Ｊ，Ｖｉｒｏｌ．６５：２２２０－２２２４（１９９１）、ＰＣＴ／ＵＳ９４／０５７００を参照のこと）。他のレトロウイルス系は、Ｐｈｏｅｎｉｘレトロウイルス系を含む。

【０３２７】
ウイルスベクターベースの送達プラットフォームは、レンチウイルスベースであり得る。一般的に、レンチウイルスベクターは、非分裂細胞に形質導入するか又は感染させ、典型的には、高いウイルス力価を生じることができる、レトロウイルスベクターである。レンチウイルスベースの送達プラットフォームは、ＶｉｒａＰｏｗｅｒ系（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）又はｐＬｅｎｔｉ系（Ｃｅｌｌ　Ｂｉｏｌａｂｓ）などのＨＩＶベースであり得る。レンチウイルスベースの送達プラットフォームは、ＳＩＶ又はＦＩＶベースであり得る。他の例示的なレンチウイルスベースの送達プラットフォームは、各々が全ての目的のために参照により本明細書中に組み入れられる、米国特許第７，３１１，９０７号、同第７，２６２，０４９号、同第７，２５０，２９９号、同第７，２２６，７８０号、同第７，２２０，５７８号、同第７，２１１，２４７号、同第７，１６０，７２１号、同第７，０７８，０３１号、同第７，０７０，９９３号、同第７，０５６，６９９号、同第６，９５５，９１９号により詳細に説明されている。

【０３２８】
ウイルスベクターベースの送達プラットフォームは、アデノウイルスベースであり得る。一般的に、アデノウイルスベースのベクターは、多くの細胞型において非常に高い形質導入効率が可能であり、細胞分裂を必要とせず、高い力価及び発現のレベルを達成し、比較的単純な系において大量に産生することができる。アデノウイルスは、典型的には、宿主のゲノム内に統合しないため、一般的に、アデノウイルスを感染細胞内の導入遺伝子の一過性発現に使用することができる。アデノウイルスベースの送達プラットフォームが、Ｌｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｉｎｖｅｓｔ　Ｏｐｔｈａｌｍｏｌ　Ｖｉｓ　Ｓｃｉ　３５：２５４３　２５４９，１９９４、Ｂｏｒｒａｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｇｅｎｅ　Ｔｈｅｒ　６：５１５　５２４，１９９９、Ｌｉ　ａｎｄ　Ｄａｖｉｄｓｏｎ，ＰＮＡＳ　９２：７７００７７０４，１９９５、Ｓａｋａｍｏｔｏ　ｅｔ　ａｌ．，Ｈ　Ｇｅｎｅ　Ｔｈｅｒ　５：１０８８　１０９７，１９９９、ＷＯ９４／１２６４９、ＷＯ９３／０３７６９、ＷＯ９３／１９１９１、ＷＯ９４／２８９３８、ＷＯ９５／１１９８４及びＷＯ９５／００６５５においてより詳細に説明されており、各々が、全ての目的のために参照により本明細書中に組み入れられる。他の例示的なアデノウイルスベースの送達プラットフォームが、米国特許第５５８５３６２号、同第６，０８３，７１６号、同第７，３７１，５７０号、同第７，３４８，１７８号、同第７，３２３，１７７号、同第７，３１９，０３３号、同第７，３１８，９１９号、及び同第７，３０６，７９３号、並びに国際特許出願第９６／１３５９７号においてより詳細に説明されており、各々が、全ての目的のために参照により本明細書中に組み入れられる。

【０３２９】
ウイルスベクターベースの送達プラットフォームは、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベースであり得る。アデノ随伴ウイルス（「ＡＡＶ」）ベクターを使用して、操作された核酸（例えば、本明細書中に説明される操作された核酸のいずれか）を細胞に形質導入してもよい。ＡＡＶ系は、関心対象のタンパク質、例えば本明細書中に説明されるキメラタンパク質及び／又はエフェクター分子などのインビトロ産生のために使用することができ、あるいは、例えば、１つ以上のキメラタンパク質及び／又は他の関心対象のタンパク質をコードする操作された核酸のインビボ送達のために、インビボ及びエクスビボ遺伝子治療手順において使用することができる（例えば、Ｗｅｓｔ　ｅｔ　ａｌ．，Ｖｉｒｏｌｏｇｙ　１６０：３８－４７（１９８７）、米国特許第４，７９７，３６８号、同第５，４３６，１４６号、同第６，６３２，６７０号、同第６，６４２，０５１号、同第７，０７８，３８７号、同第７，３１４，９１２号、同第６，４９８，２４４号、同第７，９０６，１１１号、米国特許公開第２００３－０１３８７７２号、同第２００７／００３６７６０号、及び同第２００９／０１９７３３８号、Ｇａｏ，ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｖｉｒｏｌ，７８（１２）：６３８１－６３８８（２００４年６月）、Ｇａｏ，ｅｔ　ａｌ，Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　ＵＳＡ，１００（１０）：６０８１－６０８６（Ｍａｙ　１３，２００３）、並びに国際特許出願第２０１０／１３８２６３号及び同第９３／２４

６４１号、Ｋｏｔｉｎ，Ｈｕｍａｎ　Ｇｅｎｅ　Ｔｈｅｒａｐｙ　５：７９３－８０１（１９９４）、Ｍｕｚｙｃｚｋａ，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．９４：１３５１（１９９４）、各々が、全ての関心対象のために、参照により本明細書中に組み入れられる）。組換えＡＡＶベクターを構築するための例示的な方法が、米国特許第５，１７３，４１４号、Ｔｒａｔｓｃｈｉｎ　ｅｔ　ａｈ，Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．５：３２５１－３２６０（１９８５）、Ｔｒａｔｓｃｈｉｎ，ｅｔ　ａｈ，Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ，Ｂｉｏｌ．４：２０７２－２０８１（１９８４）、Ｈｅｒｍｏｎａｔ＆ａｍｐ；Ｍｕｚｙｃｚｋａ，ＰＮＡＳ　８１：６４６６６４７０（１９８４）、及びＳａｍｕｉｓｋｉ　ｅｔ　ａｈ，Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．６３：０３８２２－３８２８（１９８９）により詳細に説明されている。一般的に、ＡＡＶベースのベクターは、ＡＡＶ１、ＡＡＶ２、ＡＡＶ３、ＡＡＶ４、ＡＡＶ５、ＡＡＶ６、ＡＡＶ７、ＡＡＶ８、ＡＡＶ９、ＡＡＶ．Ｒｈ１０、ＡＡＶ１１及びそれらのバリアントのいずれか１つに対応するアミノ酸配列を有するキャプシドタンパク質を含む。特定の例では、ＡＡＶベースのベクターは、ＡＡＶ２に対応するアミノ酸配列を有するキャプシドタンパク質を有する。特定の例では、ＡＡＶベースのベクターは、ＡＡＶ８に対応するアミノ酸配列を有するキャプシドタンパク質を有する。

【０３３０】

ＡＡＶベクターは、式：Ｓ－Ｃ－ＭＴ又はＭＴ－Ｃ－Ｓを有する、本明細書中に記載される膜切断可能なキメラタンパク質をコードする外因性ポリヌクレオチド配列のいずれかを有するように操作され得る。

【０３３１】

ウイルスベクターベースの送達プラットフォームは、ウイルス様粒子（ＶＬＰ）プラットフォームであり得る。一般的に、ＶＬＰは、ウイルス構造タンパク質を産生し、結果として得られたウイルス粒子を精製することにより構築される。次に、精製後、カーゴ／ペイロード（例えば、本明細書中に説明される、操作された核酸のいずれか）を、精製した粒子内にエクスビボでカプセル化する。したがって、ＶＬＰの産生によって、ウイルス構造タンパク質をコードする核酸及びカーゴ／ペイロードをコードする核酸の分離が維持される。ＶＬＰ産生において使用されるウイルス構造タンパク質は、哺乳動物、酵母、昆虫、細菌、又はインビボ翻訳発現の系を含む、様々な発現系において産生することができる。精製されたウイルス粒子を、当業者に公知の方法を使用して、所望のカーゴの存在下において変性及び再形成して、ＶＬＰを産生することができる。ＶＬＰの産生は、Ｓｅｏｗ　ｅｔ　ａｌ．（Ｍｏｌ　Ｔｈｅｒ．２００９　Ｍａｙ；１７（５）：７６７－７７７）においてより詳細に記載されており、全ての目的のために参照により本明細書中に組み入れられる。

【０３３２】

ウイルスベクターベースの送達プラットフォームは、ある範囲の細胞を標的化する（すなわち、感染させる）、狭いサブセットの細胞を標的化する、又は特定の細胞を標的化するように操作することができる。一般的に、ウイルスベクターベースの送達プラットフォームのために選択されたエンベロープタンパク質により、ウイルスの向性が決定されるであろう。ウイルスベクターベースの送達プラットフォームにおいて使用されるウイルスは、具体的な関心の細胞を標的化するようにシュードタイプ化することができる。ウイルスベクターベースの送達プラットフォームは、汎親和性であり、ある範囲の細胞に感染することができる。例えば、汎親和性ウイルスベクターベースの送達プラットフォームは、ＶＳＶ－Ｇエンベロープを含むことができる。ウイルスベクターベースの送達プラットフォームは、両種指向性であり、哺乳動物細胞に感染することができる。したがって、当業者は、所望の細胞型を標的化するための適切な向性、シュードタイプ、及び／又はエンベロープタンパク質を選択することができる。

【０３３３】

脂質構造体送達系

操作された核酸（例えば、本明細書中に説明される、操作された核酸のいずれか）は、脂質媒介性送達系を使用して細胞中に導入することができる。一般的に、脂質媒介性送達

系は、内部コンパートメントを包む外部脂質膜で構成される構造を使用する。脂質ベースの構造体の例は、限定されないが、脂質ベースのナノ粒子、リポソーム、ミセル、エキソソーム、小胞、細胞外小胞、細胞、又は組織を含む。脂質構造体送達系は、インビトロ、インビボ、又はエクスビボで、カーゴ／ペイロード（例えば、本明細書中に説明される操作された核酸のいずれか）を送達することができる。

【０３３４】

脂質ベースのナノ粒子は、限定されないが、単層リポソーム、多層リポソーム、及び脂質調製物を含むことができる。本明細書中で使用される場合、「リポソーム」は、所望のカーゴ、例えば、操作された核酸、例えば、本明細書中に説明される、操作された核酸のいずれかなどを、脂質シェル又は脂質凝集体内に封入することにより形成される脂質媒体のインビトロ調製物を包含する一般名である。リポソームは、一般的にリン脂質を含む二分子膜を伴う小胞構造、及び一般的に水性組成物を含む内部媒質を有するものとして特徴付けられ得る。リポソームは、限定されないが、エマルション、発泡体、ミセル、不溶性単層、液晶、リン脂質分散液、層状層、及び同様のものを含む。リポソームは、単層リポソームであり得る。リポソームは、多層リポソームであり得る。リポソームは、多胞性リポソームであり得る。リポソームは、正に荷電、負に荷電、又は中性に荷電し得る。特定の実施形態では、リポソームは、中性に荷電している。リポソームは、一般的に、中性及び負に荷電したリン脂質、並びにステロール、例えばコレステロールなどを含む、標準的な小胞形成脂質から形成することができる。脂質の選択は、一般的に、所望の目的、例えば、インビボ送達についての基準、例えばリポソームのサイズ、酸の不安定性、及び血流中でのリポソームの安定性などの考慮により導かれる。多様な方法が、リポソームを調製するために利用可能であり、例えば、Ｓｚｏｋａｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｂｉｏｅｎｇ．９；４６７（１９８０）、米国特許第４，２３５，８７１号、同第４，５０１，７２８号、同第４，５０１，７２８号、同第４，８３７，０２８号、及び同第５，０１９，３６９号に記載されているとおりである。

【０３３５】

多重層リポソームは、複数の脂質層が水性媒質により分離されるように、リン脂質を含む脂質が過剰の水溶液中に懸濁された場合に自発的に生成される。水及び溶解された溶質は、脂質成分の自己再構成後に、脂質二重層の間の閉じた構造中に封入される。所望のカーゴ（例えば、ポリペプチド、核酸、小分子薬、操作された核酸、例えば、本明細書中に説明される操作された核酸のいずれかなど、ウイルスベクター、ウイルスベースの送達系など）を、リポソームの水性内部中にカプセル化するか、リポソーム及びポリペプチド／核酸の両方に会合する連結分子を介してリポソームに付着させるか、リポソームの脂質二重層内に散在させるか、リポソーム中に封入するか、リポソームと複合体を形成させる、又は、そうでなければ、リポソームと会合させることができ、それを標的実体に送達できるようにする。親油性分子又は親油性領域を伴う分子がまた、脂質二重層中に溶解する、又はそれと会合し得る。

【０３３６】

本実施形態に従って使用されるリポソームは、当業者に公知となるように、異なる方法により作製することができる。リポソームの調製は、各々があらゆる目的のために参照により本明細書中に組み入れられる、ＷＯ２０１６／２０１３２３、国際出願第ＰＣＴ／ＵＳ８５／０１１６１号及び同第ＰＣＴ／ＵＳ８９／０５０４０号、並びに米国特許第４，７２８，５７８号、同第４，７２８，５７５号、同第４，７３７，３２３号、同第４，５３３，２５４号、同第４，１６２，２８２号、同第４，３１０，５０５号、及び同第４，９２１，７０６号において更に詳細に説明されている。

【０３３７】

リポソームは、カチオン性リポソームであり得る。カチオン性リポソームの例は、米国特許第５，９６２，０１６号、同第５，０３０，４５３号、同第６，６８０，０６８号、米国出願第２００４／０２０８９２１号、並びに国際特許出願第０３／０１５７５７Ａ１号、同第０４０２９２１３Ａ２号、及び同第０２／１００４３５Ａ１号において更に詳細

に説明されており、各々が、参照によりそれらの全体が本明細書に組み入れられる。

【０３３８】

脂質媒介性遺伝子送達方法は、例えば、各々が全ての目的のために参照により本明細書中に組み入れられる、ＷＯ９６／１８３７２、ＷＯ９３／２４６４０、Ｍａｎｎｉｎｏ＆Ｇｏｕｌｄ－Ｆｏｇｅｒｉｔｅ，ＢｉｏＴｅｃｈｎｉｑｕｅｓ　６（７）：６８２－６９１（１９８８）、米国特許第５，２７９，８３３号　Ｒｏｓｅ　米国特許第５，２７９，８３３号、ＷＯ９１／０６３０９、及びＦｅｌｇｎｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８４：７４１３－７４１４（１９８７）において記載されている。

【０３３９】

エキソソームは、多小胞体と原形質膜との融合後に細胞外環境中に放出される、エンドサイトーシス起源の小さな膜小胞である。エキソソームのサイズは、直径３０～１００ｎｍの範囲である。それらの表面は、ドナー細胞の細胞膜からの脂質二重層からなり、それらは、エキソソームを産生した細胞からのサイトゾルを含み、表面上に親細胞からの膜タンパク質を示す。核酸の送達のために有用なエキソソームは、当業者に公知であり、例えば、全ての目的のために参照により本明細書中に組み入れられる、米国特許第９，８８９，２１０号により詳細に説明されているエキソソームである。

【０３４０】

本明細書中で使用される場合、用語「細胞外小胞」又は「ＥＶ」は、内部空間を封入する膜を含む細胞由来の小胞を指す。一般的に、細胞外小胞は、それらが由来する細胞よりも小さな直径を有する全ての膜結合小胞を含む。一般的に、細胞外小胞は、直径２０ｎｍ～１０００ｎｍの範囲であり、細胞外小胞の外面上に呈される内部空間内で、及び／又は膜にわたっていずれかで、様々な高分子カーゴを含み得る。カーゴは、核酸（例えば、本明細書中に説明される操作された核酸のいずれか）、タンパク質、炭水化物、脂質、小分子、及び／又はそれらの組み合わせを含むことができる。一例として、限定されないが、細胞外小胞は、アポトーシス小体、細胞の断片、直接又は間接操作による（例えば、連続押し出し又はアルカリ性溶液での処理による）細胞から由来する小胞、小胞化オルガネラ、及び生細胞により（例えば、直接的な原形質膜の出芽又は後期エンドソームと原形質膜との融合により）産生される小胞を含む。細胞外小胞は、生存生物若しくは死滅生物、外植された組織若しくは器官、及び／又は培養細胞に由来し得る。

【０３４１】

本明細書中で使用される場合、用語「エキソソーム」は、内部空間を取り囲む膜を含み、直接的な原形質膜の出芽又は後期エンドソームと原形質膜との融合により細胞から生成される、細胞由来の小さな（直径２０～３００ｎｍ、より好ましくは直径４０～２００ｎｍの）小胞を指す。エキソソームは、脂質又は脂肪酸及びポリペプチドを含み、場合により、ペイロード（例えば、治療剤）、レシーバ（例えば、標的化部分）、ポリヌクレオチド（例えば、核酸、ＲＮＡ、又はＤＮＡ、例えば本明細書中に説明される操作された核酸のいずれかなど）、糖（例えば、単糖、多糖、又はグリカン）、又は他の分子を含む。エキソソームは、産生細胞に由来し、そのサイズ、密度、生化学的パラメーター、又はそれらの組み合わせに基づいて産生細胞から単離することができる。エキソソームは、細胞外小胞の一種である。一般的に、エキソソーム産生／生合成は、産生細胞の破壊をもたらさない。エキソソーム及びエキソソームの調製は、その全体で参照により本明細書により組み入れられる、ＷＯ２０１６／２０１３２３に更に詳細に説明されている。

【０３４２】

本明細書中で使用される場合、用語「ナノ小胞」（「マイクロ小胞」とも称される）は、内部空間を取り囲む膜を含み、当該ナノ小胞が直接又は間接操作がないと産生細胞により産生されないように、当該操作により当該細胞から生成される、細胞由来の小さな（直径２０～２５０ｎｍ、より好ましくは直径３０～１５０ｎｍの間の）小胞を指す。一般的に、ナノ小胞は、細胞外小胞の亜種である。産生細胞の適切な操作は、限定されないが、連続押し出し、アルカリ性溶液での処理、超音波処理、又はそれらの組み合わせを含む。

ナノ小胞の産生は、一部の事例では、当該産生細胞の破壊をもたらし得る。好ましくは、ナノ小胞の集団は、原形質膜からの直接出芽又は後期エンドソームと原形質膜との融合により産生細胞から由来する小胞を実質的に含まない。ナノ小胞は、脂質又は脂肪酸及びポリペプチドを含み、場合により、ペイロード（例えば、治療剤）、レシーバ（例えば、標的化部分）、ポリヌクレオチド（例えば、核酸、ＲＮＡ、又はＤＮＡ、例えば本明細書中に説明される操作された核酸のいずれかなど）、糖（例えば、単糖、多糖、又はグリカン）、又は他の分子を含む。ナノ小胞は、一度、それが当該操作に従って産生細胞から誘導されると、そのサイズ、密度、生化学的パラメーター、又はそれらの組み合わせに基づいて産生細胞から単離され得る。

【０３４３】

脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）は、一般的に、脂質の両親媒性の性質に依拠して膜及び小胞様の構造を形成する合成脂質構造である（Ｒｉｌｅｙ２０１７）。一般的に、これらの小胞は、標的細胞の膜中に吸収し、カーゴをサイトゾル中に放出することにより、カーゴ／ペイロード、例えば本明細書中に説明される操作された核酸又はウイルス系のいずれかなどを送達する。ＬＮＰ形成に使用される脂質は、カチオン性、アニオン性、又は中性であり得る。脂質は、合成又は天然由来であり、一部の事例では、生分解性であり得る。脂質は、脂肪、コレステロール、リン脂質、限定されないが、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）コンジュゲート（ＰＥＧ化脂質）を含む脂質コンジュゲート、ワックス、油、グリセリド、及び脂溶性ビタミンを含むことができる。脂質組成物は、一般的に、定義された材料、例えばカチオン性脂質、中性脂質、アニオン性脂質、及び両親媒性脂質などの混合物を含む。一部の事例では、具体的な脂質が、ＬＮＰ凝集を防止する、脂質酸化を防止する、又は追加部分の付着を促進する機能的な化学基を提供するために含まれる。脂質組成物は、全体的なＬＮＰサイズ及び安定性に影響を及ぼし得る。一例では、脂質組成物は、ジリノレイルメチル－４－ジメチルアミノブチレート（ＭＣ３）又はＭＣ３様分子を含む。ＭＣ３及びＭＣ３様脂質組成物は、１つ以上の他の脂質、例えばＰＥＧ若しくはＰＥＧコンジュゲート脂質、ステロール、又は中性脂質などを含むように製剤化することができる。また、ＬＮＰを更に操作又は機能化して、具体的な細胞型の標的化を促進することができる。ＬＮＰ設計における別の考慮事項は、標的化効率と細胞傷害性との間のバランスである。

【０３４４】

ミセルは、一般的に、単鎖脂質を使用して形成される球状の合成脂質構造であり、ここで、単鎖脂質の親水性の頭部が外層又は膜を形成し、単鎖脂質の疎水性の尾部がミセル中心を形成する。ミセルは、典型的には、脂質単層のみを含む脂質構造を指す。ミセルは、Ｑｕａｄｅｒ ｅｔ ａｌ．（Ｍｏｌ Ｔｈｅｒ．２０１７ Ｊｕｌ ５；２５（７）：１５０１－１５１３）により詳細に記載されている。

【０３４５】

血清に直接的に曝露された核酸ベクター、例えば発現ベクターなどは、血清ヌクレアーゼによる核酸の分解又は遊離核酸による免疫系のオフターゲット刺激を含む、いくつかの望ましくない結果を有し得る。同様に、血清に直接曝露されたウイルス送達系は、望ましくない免疫応答及び／又はウイルス送達系の中和を誘発し得る。したがって、操作された核酸及び／又はウイルス送達系のカプセル化を使用して、分解を回避する一方で、潜在的なオフターゲット影響を回避することもできる。特定の例では、操作された核酸及び／又はウイルス送達系は、送達媒体内、例えばＬＮＰの水性内部内などに完全にカプセル化される。ＬＮＰ内での操作された核酸及び／又はウイルス送達系のカプセル化は、当業者に周知の技術、例えばマイクロ流体混合及びマイクロ流体液滴生成デバイス上で行われる液滴生成などにより行うことができる。そのようなデバイスは、限定されないが、標準的なＴジャンクションデバイス又はフローフォーカシングデバイスを含む。一例では、所望の脂質製剤、例えばＭＣ３又はＭＣ３様含有組成物などは、送達ベクター及び所望の薬剤がＭＣ３又はＭＣ３様ベースのＬＮＰの内部内に完全にカプセル化されるように、操作された核酸又はウイルス送達系及び任意の他の所望の薬剤と並行して液滴生成デバイスに提供

される。一例では、液滴生成デバイスは、産生されるＬＮＰのサイズ範囲及びサイズ分布を制御することができる。例えば、ＬＮＰは、直径１～１０００ナノメートルの範囲のサイズ、例えば、１、１０、５０、１００、５００、又は１０００ナノメートルのサイズを有し得る。液滴生成に続いて、カーゴ／ペイロードをカプセル化する送達媒体（例えば、操作された核酸及び／又はウイルス送達系）を更に処理又は操作して、投与用にそれらを調製することができる。

【０３４６】

ナノ粒子送達

ナノ材料を使用して、操作された核酸（例えば、本明細書中に説明される、操作された核酸のいずれか）を送達することができる。ナノ材料媒体は、重要なことに、非免疫原性材料で作製することができ、一般的に、その送達ベクター自体に対する免疫を誘発することを回避することができる。これらの材料は、限定されないが、脂質（以前に説明されたとおり）、無機ナノ材料、及び他の高分子材料を含むことができる。ナノ材料粒子は、Ｒｉｌｅｙ ｅｔ ａｌ．（Ｒｅｃｅｎｔ Ａｄｖａｎｃｅｓ ｉｎ Ｎａｎｏｍａｔｅｒｉａｌｓ ｆｏｒ Ｇｅｎｅ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ－Ａ Ｒｅｖｉｅｗ．Ｎａｎｏｍａｔｅｒｉａｌｓ ２０１７，７（５），９４）により詳細に説明されている。

【０３４７】

ゲノム編集系

ゲノム編集系が、キメラタンパク質（例えば、本明細書に説明される（ｉ）膜切断可能なキメラタンパク質、（ｉｉ）二価ａＣＡＲ、及び（ｉｉｉ）ｉＣＡＲの各々をコードするマルチシストロン系のいずれか）のうちの１つ以上をコードする操作された核酸などの、操作された核酸をコードするように宿主ゲノムを操作するために使用され得る。一般的に、「ゲノム編集系」は、外因性遺伝子を宿主細胞のゲノム中に組み込むための任意の系を指す。ゲノム編集系は、限定されないが、トランスポゾン系、ヌクレアーゼゲノム編集系、及びウイルスベクターベースの送達プラットフォームを含む。

【０３４８】

トランスポゾン系は、キメラタンパク質（例えば、本明細書に説明される（ｉ）膜切断可能なキメラタンパク質、（ｉｉ）二価ａＣＡＲ、及び（ｉｉｉ）ｉＣＡＲの各々をコードするマルチシストロン系のいずれか）のうちの１つ以上をコードする操作された核酸などの、操作された核酸を宿主ゲノムに組み込むために使用され得る。トランスポゾンは、一般的に、カーゴ／ペイロード核酸及びトランスポザーゼに隣接する末端逆位反復（ＴＩＲ）を含む。トランスポゾン系は、ＴＩＲ隣接カーゴを伴って、シスにおいて又はトランスにおいてトランスポゾンを提供することができる。トランスポゾン系は、レトロトランスポゾン系又はＤＮＡトランスポゾン系であり得る。一般的に、トランスポゾン系は、カーゴ／ペイロード（例えば、操作された核酸）をランダムに宿主ゲノム内に統合する。トランスポゾン系の例は、Ｔｃ１／ｍａｒｉｎｅｒトランスポゾンスーパーファミリーのトランスポゾン、例えばＳｌｅｅｐｉｎｇ Ｂｅａｕｔｙトランスポゾン系などを使用した系を含み、Ｈｕｄｅｃｅｋ ｅｔ ａｌ．（Ｃｒｉｔ Ｒｅｖ Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ．２０１７ Ａｕｇ；５２（４）：３５５－３８０）、並びに米国特許第６，４８９，４５８号、同第６，６１３，７５２号、及び同第７，９８５，７３９号により詳細に説明されている。トランスポゾン系の別の例は、ＰｉｇｇｙＢａｃトランスポゾン系を含み、米国特許第６，２１８，１８５号及び同第６，９６２，８１０号において更に詳細に説明されており、それらの各々が、全ての目的のために参照により本明細書中に組み入れられる。

【０３４９】

ヌクレアーゼゲノム編集系が、キメラタンパク質（例えば、本明細書に説明される（ｉ）膜切断可能なキメラタンパク質、（ｉｉ）二価ａＣＡＲ、及び（ｉｉｉ）ｉＣＡＲの各々をコードするマルチシストロン系のいずれか）のうちの１つ以上をコードする操作された核酸などの、操作された核酸をコードするように宿主ゲノムを操作するために使用され得る。理論により拘束されることを望まないが、一般的に、外因性遺伝子を導入するため

に使用されるヌクレアーゼ媒介性遺伝子編集系は、細胞の天然ＤＮＡ修復機構、特に相同組換え（ＨＲ）修復経路を利用する。簡単には、ゲノムＤＮＡへの損傷（典型的には二本鎖切断）に続いて、細胞は、損傷を修復するためのＤＮＡ合成時に、その５’と３’の両方の末端に同一又は実質的に同一の配列を有する別のＤＮＡ供給源をテンプレートとして使用することにより、損傷を解消することができる。天然の状況では、ＨＤＲは、細胞中に存在する他の染色体をテンプレートとして使用することができる。遺伝子編集系では、外因性ポリヌクレオチドが細胞中に導入され、相同組換えテンプレート（ＨＲＴ又はＨＲテンプレート）として使用される。一般的に、ＨＲＴ（例えば、遺伝子又は遺伝子の一部）内の５’及び３’相補的末端の間に含まれる損傷を伴う、染色体に本来は見出されない任意の追加の外因性配列を、テンプレート化されたＨＤＲ中に所与のゲノム遺伝子座中に組み入れる（すなわち、「組み込む」）ことができる。このように、所与のゲノム遺伝子座についての典型的なＨＲテンプレートは、内因性ゲノム標的遺伝子座の第１領域と同一のヌクレオチド配列、内因性ゲノム標的遺伝子座の第２領域と同一のヌクレオチド配列、及びカーゴ／ペイロード核酸（例えば、本明細書中に説明される、操作された核酸のいずれか、例えば、１つ以上のキメラタンパク質（例えば、本明細書に説明される（ｉ）膜切断可能なキメラタンパク質、（ｉｉ）二価ａＣＡＲ、及び（ｉｉｉ）ｉＣＡＲの各々の各々をコードするマルチシストロン系のいずれか）をコードする操作された核酸のいずれか）をコードするヌクレオチド配列を有する。

【０３５０】

一部の例では、ＨＲテンプレートは直線状であることができる。直線状ＨＲテンプレートの例は、限定されないが、直線化したプラスミドベクター、ｓｓＤＮＡ、合成ＤＮＡ、及びＰＣＲ増幅ＤＮＡを含む。特定の例では、ＨＲテンプレートは、環状、例えばプラスミドなどであることができる。環状テンプレートは、スーパーコイル状のテンプレートを含むことができる。

【０３５１】

ＨＲテンプレートの５’及び３’末端で見出される同一又は実質的に同一の配列は、導入される外因性配列に関して、一般的にアーム（ＨＲアーム）と称される。ＨＲアームは、内因性ゲノム標的遺伝子座の領域と同一（すなわち、１００％同一）であり得る。ＨＲアームは、一部の例では、内因性ゲノム標的遺伝子座の領域と実質的に同一であり得る。実質的に同一のＨＲアームを使用することができる一方で、ＨＤＲ経路の効率が、１００％未満の同一性を有するＨＲアームによる影響を受け得るため、ＨＲアームが同一であることが有利であり得る。

【０３５２】

各ＨＲアーム、すなわち、５’及び３’ＨＲアームは、同じサイズ又は異なるサイズであり得る。各ＨＲアームは、各々、５０、１００、２００、３００、４００、若しくは５００個の塩基を超える、又はそれと等しい長さであり得る。ＨＲアームは、一般的に、任意の長さであり得るが、実際的な考慮事項、例えば全体的な編集効率に対するＨＲアームの長さ及び全体的なテンプレートサイズの影響なども考慮に入れることができる。ＨＲアームは、切断部位に直に隣接する内因性ゲノム標的遺伝子座の領域と同一、又は実質的に同一であり得る。各ＨＲアームは、切断部位に直接隣接する内因性ゲノム標的遺伝子座の領域と同一、又は実質的に同一であり得る。各ＨＲアームは、切断部位の特定の距離、例えば互いに１塩基対、１０塩基対未満若しくはそれと等しい、５０塩基対未満若しくはそれと等しい、又は１００塩基対未満若しくはそれと等しい距離などの内にある内因性ゲノム標的遺伝子座の領域と同一、又は実質的に同一であり得る。

【０３５３】

ヌクレアーゼゲノム編集系は、限定されないが、クラスター化した規則的な間隔の短い回文配列リピート（ＣＲＩＳＰＲ）ファミリーヌクレアーゼ又はその誘導体、転写アクチベーター様エフェクターヌクレアーゼ（ＴＡＬＥＮ）又はその誘導体、ジンクフィンガーヌクレアーゼ（ＺＦＮ）又はその誘導体、及びホーミングエンドヌクレアーゼ（ＨＥ）又はその誘導体を含む、様々なヌクレアーゼを使用して、標的ゲノム遺伝子座を切断するこ

とができる。
【０３５４】
ＣＲＩＳＰＲ媒介性遺伝子編集系が、キメラタンパク質（例えば、本明細書に説明される（ｉ）膜切断可能なキメラタンパク質、（ｉｉ）二価ａＣＡＲ、及び（ｉｉｉ）ｉＣＡＲの各々をコードするマルチシストロン系のいずれか）のうちの１つ以上をコードする操作された核酸などの、操作された核酸をコードするように宿主ゲノムを操作するために使用され得る。ＣＲＩＳＰＲ系は、Ｍ．Ａｄｌｉ（“Ｔｈｅ ＣＲＩＳＰＲ ｔｏｏｌ ｋｉｔ ｆｏｒ ｇｅｎｏｍｅ ｅｄｉｔｉｎｇ ａｎｄ ｂｅｙｏｎｄ”Ｎａｔｕｒｅ Ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎｓ；ｖｏｌｕｍｅ ９（２０１８），Ａｒｔｉｃｌｅ ｎｕｍｂｅｒ：１９１１）において更に詳細に説明されており、それが教示する全てについて、参照により本明細書中に組み入れられる。一般的に、ＣＲＩＳＰＲ媒介性遺伝子編集系は、ＣＲＩＳＰＲ関連（Ｃａｓ）ヌクレアーゼ及び特定の標的配列に切断を方向付けるＲＮＡを含む。例示的なＣＲＩＳＰＲ媒介性遺伝子編集系は、Ｃａｓ９ヌクレアーゼ並びにＣＲＩＳＰＲ ＲＮＡ（ｃｒＲＮＡ）ドメイン及びトランス活性化ＣＲＩＳＰＲ（ｔｒａｃｒＲＮＡ）ドメインを有するＲＮＡで構成されるＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９系である。ｃｒＲＮＡは、典型的には、２つのＲＮＡドメイン：塩基対ハイブリダイゼーションを通じて標的配列（「定義されたヌクレオチド配列」）、例えば、ゲノム配列に特異性を方向付けるガイドＲＮＡ配列（ｇＲＮＡ）、及びｔｒａｃｒＲＮＡにハイブリダイズするＲＮＡドメインを有する。ｔｒａｃｒＲＮＡは、ヌクレアーゼ（例えば、Ｃａｓ９）と相互作用し、それにより、ゲノム遺伝子座への動員を促進することができる。ｃｒＲＮＡ及びｔｒａｃｒＲＮＡポリヌクレオチドは、別々のポリヌクレオチドであることができる。ｃｒＲＮＡ及びｔｒａｃｒＲＮＡポリヌクレオチドは、単一のポリヌクレオチドであり得るが、単一のガイドＲＮＡ（ｓｇＲＮＡ）としても言及される。Ｃａｓ９系が本明細書に例証されている一方で、他のＣＲＩＳＰＲ系を使用することができ、例えばＣｐｆ１／Ｃａｓ１２又はＣａｓ１３系などである。ヌクレアーゼは、その誘導体、例えばＣａｓ９機能性変異体など、例えば、Ｃａｓ９酵素により典型的に産生される完全な二本鎖切断とは対照的に、一般的に、定義されたヌクレオチド配列の一本鎖のみの切断を媒介するＣａｓ９「ニッカーゼ」変異体を含み得る。
【０３５５】
一般的に、ＣＲＩＳＰＲ系の成分は、互いに相互作用してリボ核タンパク質（ＲＮＰ）複合体を形成し、配列特異的な切断を媒介する。一部のＣＲＩＳＰＲ系では、各成分を別々に産生し、使用して、ＲＮＰ複合体を形成することができる。一部のＣＲＩＳＰＲ系では、各成分をインビトロで別々に産生し、インビトロで互いに接触させて（すなわち、「複合体化させて」）ＲＮＰ複合体を形成することができる。インビトロで産生されたＲＮＰを次に、細胞のサイトゾル及び／又は核、例えば、Ｔ細胞のサイトゾル及び／又は核中に導入（すなわち、「送達」）することができる。インビトロで産生されたＲＮＰ複合体は、様々な手段、限定されないが、エレクトロポレーション、脂質媒介性トランスフェクション、物理的手段による細胞膜変形、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）、ウイルス様粒子（ＶＬＰ）、及び超音波処理を含む、により細胞に送達することができる。特定の例では、インビトロで産生されたＲＮＰ複合体を、Ｎｕｃｌｅｏｆａｃｔｏｒ／Ｎｕｃｌｅｏｆｅｃｔｉｏｎ（登録商標）エレクトロポレーションベースの送達系（Ｌｏｎｚａ（登録商標））を使用して細胞に送達することができる。他のエレクトロポレーション系は、限定されないが、ＭａｘＣｙｔｅエレクトロポレーション系、Ｍｉｌｔｅｎｙｉ ＣｌｉｎｉＭＡＣＳエレクトロポレーション系、Ｎｅｏｎエレクトロポレーション系、及びＢＴＸエレクトロポレーション系を含む。ＣＲＩＳＰＲヌクレアーゼ、例えば、Ｃａｓ９は、当技術分野において公知の様々なタンパク質産生技術を使用して、インビトロで産生（すなわち、合成及び精製）することができる。ＣＲＩＳＰＲ系ＲＮＡ、例えば、ｓｇＲＮＡは、当業者に公知の様々なＲＮＡ産生技術、例えば、インビトロ転写又は化学合成などを使用して、インビトロで産生（すなわち、合成及び精製）することができる。
【０３５６】

インビトロで産生されたＲＮＰ複合体は、ヌクレアーゼとｇＲＮＡの異なる比率で複合体化することができる。インビトロで産生されたＲＮＰ複合体はまた、ＣＲＩＳＰＲ媒介性編集系において異なる量で使用することができる。例えば、編集されることが望ましい細胞の数に依存して、加えられるＲＮＰの総量を調整することができ、例えば、反応において多数の細胞を編集する際に加えられるＲＮＰ複合体の量における低下などである。

【０３５７】

一部のＣＲＩＳＰＲ系では、各成分（例えば、Ｃａｓ９及びｓｇＲＮＡ）を、ポリヌクレオチドにより別々にコードされることができ、各ポリヌクレオチドは、一緒に又は別々に細胞中に導入される。一部のＣＲＩＳＰＲ系では、各成分は、単一のポリヌクレオチド（すなわち、マルチプロモーター又はマルチシストロンベクター、以下の例示的なマルチシストロン系の説明を参照のこと）によりコードされ、細胞中に導入することができる。細胞内での各ポリヌクレオチドにコードされたＣＲＩＳＰＲ成分の発現（例えば、ヌクレアーゼの翻訳及びＣＲＩＳＰＲ　ＲＮＡの転写）後、ＲＮＰ複合体を細胞内で形成することができ、次に、部位特異的切断に方向付けることができる。

【０３５８】

一部のＲＮＰは、核中へのＲＮＰの送達を促進する部分を有するように操作することができる。例えば、Ｃａｓ９ヌクレアーゼは、核局在化シグナル（ＮＬＳ）ドメインを有し得るが、Ｃａｓ９　ＲＮＰ複合体が、細胞のサイトゾル中に送達される場合、又はＣａｓ９の翻訳及びその後のＲＮＰ形成後に、ＮＬＳは、核中へのＣａｓ９　ＲＮＰの更なる輸送を促進することができる。

【０３５９】

本明細書中に説明されている、操作された細胞は、非ウイルス方法を使用して操作することができ、例えば、本明細書中に説明されるヌクレアーゼ及び／又はＣＲＩＳＰＲ媒介性遺伝子編集系は、非ウイルス方法を使用して細胞に送達することができる。本明細書中に説明されている、操作された細胞は、ウイルス方法を使用して操作することができ、例えば、本明細書中に説明されるヌクレアーゼ及び／又はＣＲＩＳＰＲ媒介性遺伝子編集系は、ウイルス方法、例えばアデノウイルス、レトロウイルス、レンチウイルス、又は本明細書中に説明される他のウイルスベースの送達方法のいずれかを使用して細胞に送達することができる。

【０３６０】

一部のＣＲＩＳＰＲ系では、２つ以上のＣＲＩＳＰＲ組成物を提供することができ、各々が、同じ遺伝子又は一般的なゲノム遺伝子座を、複数の標的ヌクレオチド配列で別々に標的化するようにする。例えば、２つの別々のＣＲＩＳＰＲ組成物を提供して、互いの特定の距離内の２つの異なる標的ヌクレオチド配列での切断に方向付けることができる。一部のＣＲＩＳＰＲ系では、２つ以上のＣＲＩＳＰＲ組成物を、各々が同じ遺伝子又は一般的なゲノム遺伝子座の逆鎖を別々に標的化するように提供することができる。例えば、２つの別々のＣＲＩＳＰＲ「ニッカーゼ」組成物を提供して、逆鎖における同じ遺伝子又は一般的なゲノム遺伝子座での切断に方向付けることができる。

【０３６１】

一般的に、本明細書中に説明されるＣＲＩＳＰＲ媒介性編集系の特色を、他のヌクレアーゼベースのゲノム編集系に適用することができる。ＴＡＬＥＮは、ＴＡＬＥ（転写アクチベーター様エフェクター）のＤＮＡ結合ドメイン及び制限エンドヌクレアーゼＦｏｋｌの触媒ドメインで構成される、操作された部位特異的ヌクレアーゼである。ＤＮＡ結合ドメインの単量体の高度に可変的な残基領域中に存在するアミノ酸を変化させることにより、異なる人工ＴＡＬＥＮを作製して様々なヌクレオチド配列を標的化することができる。ＤＮＡ結合ドメインは、その後、ヌクレアーゼを標的配列に方向付け、二本鎖切断を作製する。ＴＡＬＥＮベースの系は、米国特許出願第１２／９６５，５９０号、米国特許第８，４５０，４７１号、米国特許第８，４４０，４３１号、米国特許第８，４４０，４３２号、米国特許第１０，１７２，８８０号、及び米国特許出願第１３／７３８，３８１号により詳細に記載されており、それらの全ては、それらの全体で参照により本明細書中に組

み込まれる。ＺＦＮベースの編集系は、全ての目的のためにそれらの全体において参照により本明細書中に全て組み入れられる、米国特許第６，４５３，２４２号、同第６，５３４，２６１号、同第６，５９９，６９２号、同第６，５０３，７１７号、同第６，６８９，５５８号、同第７，０３０，２１５号、同第６，７９４，１３６号、同第７，０６７，３１７号、同第７，２６２，０５４号、同第７，０７０，９３４号、同第７，３６１，６３５号、同第７，２５３，２７３号、及び米国特許公開第２００５／００６４４７４号、同第２００７／０２１８５２８号、同第２００５／０２６７０６１号により詳細に説明されている。

【０３６２】

他の操作送達系

操作された核酸（例えば、本明細書中に説明される、操作された核酸のいずれか）を細胞又は他の標的レシピエント実体、例えば、本明細書中に説明される脂質構造のいずれかなどの中に導入するための様々な追加の手段。

【０３６３】

エレクトロポレーションを使用して、ポリヌクレオチドをレシピエント実体に送達することができる。エレクトロポレーションは、電界を印加して、標的細胞又は実体の外膜又はシェルを一時的に透過させることを通して、カーゴ／ペイロードを標的細胞又は実体の内部コンパートメント中に内在化させる方法である。一般的に、方法は、対象のカーゴ（例えば、本明細書中に説明される操作された核酸のいずれか）を含む溶液中で２つの電極の間に細胞又は標的実体を配置することを含む。細胞の脂質膜を次に、一過性の設定電圧を適用することにより破壊、すなわち、透過させ、それによって、カーゴが、実体の内部、例えば、細胞の細胞質に進入することが可能になる。細胞の例では、細胞の大部分ではないが少なくともいくつかは、生存可能なままである。細胞及び他の実体を、インビトロ、インビボ、又はエクスビボでエレクトロポレーションすることができる。エレクトロポレーション条件（例えば、細胞の数、カーゴの濃度、回復条件、電圧、時間、容量、パルスタイプ、パルス長、容積、キュベット長、エレクトロポレーション溶液の組成など）は、限定されないが、細胞又は他のレシピエント実体の種類、送達されるカーゴ、所望の内在化の効率、及び所望の生存率を含むいくつかの要因に依存して変動する。そのような基準の最適化は、当業者の技術の範囲内である。様々なデバイス及びプロトコルをエレクトロポレーションのために使用することができる。例は、限定されないが、Ｎｅｏｎ（登録商標）トランスフェクション系、ＭａｘＣｙｔｅ（登録商標）Ｆｌｏｗ　Ｅｌｅｃｔｒｏｐｏｒａｔｉｏｎ（商標）、Ｌｏｎｚａ（登録商標）Ｎｕｃｌｅｏｆｅｃｔｏｒ（商標）系、及びＢｉｏ－Ｒａｄ（登録商標）エレクトロポレーション系を含む。

【０３６４】

操作された核酸（例えば、本明細書中に説明される、操作された核酸のいずれか）を細胞又は他の標的レシピエント実体中に導入するための他の手段は、限定されないが、超音波処理、遺伝子銃、流体力学的注射、及び物理的手段による細胞膜変形を含む。

【０３６５】

操作されたｍＲＮＡ、例えばネイキッドプラスミド又はｍＲＮＡなどをインビボで送達するための組成物及び方法が、Ｋｏｗａｌｓｋｉ　ｅｔ　ａｌ．（Ｍｏｌ　Ｔｈｅｒ．２０１９　Ａｐｒ　１０；２７（４）：７１０－７２８）及びＫａｃｚｍａｒｅｋ　ｅｔ　ａｌ．（Ｇｅｎｏｍｅ　Ｍｅｄ．２０１７；９：６０）において詳細に記載されており、各々が、全ての目的のために参照により本明細書中に組み入れられる。

【０３６６】

送達媒体

また、本明細書中で提供されるのは、カーゴ／ペイロード（「送達媒体」）を送達するための組成物である。

【０３６７】

カーゴは、上記に説明されるように、核酸（例えば、本明細書に説明される操作された核酸のいずれか、例えば、本明細書に説明される（ｉ）膜切断可能なキメラタンパク質、

（ｉｉ）二価ａＣＡＲ、及び（ｉｉｉ）ｉＣＡＲの各々をコードするマルチシストロン系のいずれか）を含み得る。カーゴは、タンパク質、炭水化物、脂質、小分子、及び／又はそれらの組み合わせを含み得る。カーゴは、本明細書に提供されるキメラタンパク質のいずれかであり得る（例えば、本明細書に説明される（ｉ）膜切断可能なキメラタンパク質、（ｉｉ）二価ａＣＡＲ、及び（ｉｉｉ）ｉＣＡＲの各々をコードするマルチシストロン系のいずれか）。カーゴは、本明細書中に説明されるキメラタンパク質、例えば、本明細書中に説明されるキメラタンパク質の２つ以上の組み合わせであることができる。カーゴは、本明細書中に説明されるキメラタンパク質と、関心対象の別のカーゴ、例えば、別のタンパク質、炭水化物、脂質、小分子、及び／又はそれらの組み合わせなどとの組み合わせであることができる。

【０３６８】

送達媒体は、カーゴを送達するために適切な任意の組成物を含み得る。送達媒体は、タンパク質（例えば、本明細書中に説明されるキメラタンパク質のいずれか）を送達するために適切な任意の組成物を含み得る。送達媒体は、本明細書中に説明される脂質構造体送達系のいずれかであることができる。例えば、送達媒体は、脂質ベースの構造体、限定されないが、脂質ベースのナノ粒子、リポソーム、ミセル、エキソソーム、小胞、細胞外小胞、細胞、又は組織を含む、であることができる。送達媒体は、本明細書中に説明されるナノ粒子、例えば脂質（以前に説明されたとおり）、無機ナノ材料、及び他の高分子材料を含むナノ粒子などのいずれかであることができる。

【０３６９】

送達媒体は、カーゴを細胞に送達する、例えば、本明細書中に説明されるキメラタンパク質のいずれかを細胞に送達するなど、が可能であり得る。送達媒体は、カーゴを細胞に送達する、例えば、本明細書中に説明されるキメラタンパク質のいずれかを細胞に送達するなど、が可能であり得る。送達媒体は、特定の細胞を標的化するよう構成する、例えば、特定の細胞を標的化するための再配向抗体を用いて構成する、などができる。送達媒体は、カーゴを細胞にインビボで送達することが可能であり得る。

【０３７０】

送達媒体は、組織又は組織環境（例えば、腫瘍微小環境）にカーゴを送達する、本明細書中に説明されるキメラタンパク質のいずれかを組織又は組織環境にインビボで送達する、などが可能であり得る。カーゴを送達することは、カーゴを分泌すること、例えば、本明細書中に説明されるキメラタンパク質のいずれかを分泌することなどを含み得る。したがって、送達媒体は、カーゴを分泌すること、例えば、本明細書中に説明されるキメラタンパク質のいずれかを分泌すること、などが可能であり得る。送達媒体は、組織又は組織環境（例えば、腫瘍微小環境）にカーゴを分泌すること、例えば、本明細書中に説明されるキメラタンパク質のいずれかを組織又は組織環境中に分泌すること、などが可能であり得る。送達媒体は、特定の組織又は組織環境（例えば、腫瘍微小環境）を標的化するように構成され得る、例えば、特定の組織又は組織環境を標的化するように再配向抗体を用いて構成され得る。

【０３７１】

治療の方法

更に本明細書中で提供されるのは、操作された細胞により産生される、少なくとも１つの関心対象のタンパク質（例えば、本明細書中で提供されるキメラタンパク質のいずれか、例えば、本明細書中に説明される（ｉ）膜切断可能なキメラタンパク質、（ｉｉ）二価ａＣＡＲ、及び（ｉｉｉ）ｉＣＡＲの各々をコードするマルチシストロン系のいずれか、又はキメラタンパク質のプロテアーゼ切断後の本明細書中で提供される分泌エフェクター分子）をインビボで産生するために、本明細書中で提供される操作された細胞を対象（例えば、ヒト対象）に送達するか、又は投与することを含む方法である。本明細書中で更に提供されるのは、操作された細胞により産生される、関心対象の少なくとも２つのタンパク質、例えば、本明細書中で提供されるキメラタンパク質のうちの少なくとも２つ、例えば、本明細書中に説明される（ｉ）膜切断可能なキメラタンパク質、（ｉｉ）二価ａＣＡ

Ｒ、及び（ｉｉｉ）ｉＣＡＲの各々などをインビボで産生するために、本明細書中で提供される、操作された細胞を対象（例えば、ヒト対象）に送達するか、又は投与することを含む方法である。

【０３７２】

本明細書中で更に提供されるのは、本明細書中に説明される送達媒体のいずれか、例えば、本明細書中に説明される関心対象のタンパク質のいずれか、例えば、本明細書中で提供されるキメラタンパク質のいずれか、例えば、本明細書中に説明される（ｉ）膜切断可能なキメラタンパク質、（ｉｉ）二価ａＣＡＲ、及び（ｉｉｉ）ｉＣＡＲの各々などを含む、本明細書中に説明される送達媒体のいずれかなどを対象（例えば、ヒト対象）に送達するか、又は投与することを含む方法である。本明細書中で更に提供されるのは、本明細書中に説明される送達媒体のいずれか、例えば、本明細書中で提供されるキメラタンパク質のうちの少なくとも２つ、例えば、本明細書中に説明される（ｉ）膜切断可能なキメラタンパク質、（ｉｉ）二価ａＣＡＲ、及び（ｉｉｉ）ｉＣＡＲの各々などのうちの２つ以上のタンパク質を含む、本明細書中に説明される送達媒体のいずれかなどを対象（例えば、ヒト対象）に送達するか、又は投与することを含む方法である。

【０３７３】

一部の実施形態では、操作された細胞又は送達媒体は、静脈内、腹腔内、気管内、皮下、腫瘍内、経口、肛門、鼻腔内（例えば、送達粒子中に封入される）、又は動脈（例えば、内頸動脈）経路を介して投与される。このように、操作された細胞又は送達媒体は、全身的又は局所的に（例えば、ＴＭＥに、又は腫瘍内投与を介して）投与され得る。操作された細胞は、対象、例えば、がんを有することが公知である又は疑われる対象などから単離することができる。操作された細胞は、治療が施されている対象に関して同種であり得る。同種改変細胞は、治療が施されている対象にＨＬＡ適合させることができる。送達媒体は、本明細書中に説明される脂質構造体送達系のいずれかであることができる。送達媒体は、本明細書中に説明されるナノ粒子のいずれかであることができる。

【０３７４】

操作された細胞又は送達媒体は、治療すべき状態に依存的に、単独で、又は他の治療との組み合わせにおいて、同時投与又は連続的のいずれかで投与することができる。例えば、操作された細胞又は送達媒体は、本明細書中に説明される１つ以上のＩＭｉＤとの組み合わせにおいて投与することができる。ＦＤＡ承認済みＩＭｉＤは、それらの承認された様式において投与することができる。別の実施例では、操作された細胞又は送達媒体は、チェックポイント阻害剤治療との組み合わせにおいて投与することができる。例示的なチェックポイント阻害剤は、限定されないが、抗ＰＤ－１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、抗ＰＤ－Ｌ２抗体、抗ＣＴＬＡ－４抗体、抗ＬＡＧ－３抗体、抗ＴＩＭ－３抗体、抗ＴＩＧＩＴ抗体、抗ＶＩＳＴＡ抗体、抗ＫＩＲ抗体、抗Ｂ７－Ｈ３抗体、抗Ｂ７－Ｈ４抗体、抗ＨＶＥＭ抗体、抗ＢＴＬＡ抗体、抗ＧＡＬ９抗体、抗Ａ２ＡＲ抗体、抗ホスファチジルセリン抗体、抗ＣＤ２７抗体、抗ＴＮＦａ抗体、抗ＴＲＥＭ１抗体、及び抗ＴＲＥＭ２抗体を含む。例証的な免疫チェックポイント阻害剤は、ペムブロリズマブ（抗ＰＤ－１；ＭＫ－３４７５／Ｋｅｙｔｒｕｄａ（登録商標）－Ｍｅｒｃｋ）、ニボルマブ（抗ＰＤ－１；Ｏｐｄｉｖｏ（登録商標）－ＢＭＳ）、ピディリズマブ（抗ＰＤ－１抗体；ＣＴ－０１１－Ｔｅｖａ／ＣｕｒｅＴｅｃｈ）、ＡＭＰ２２４（抗ＰＤ－１；ＮＣＩ）、アベルマブ（抗ＰＤ－Ｌ１；Ｂａｖｅｎｃｉｏ（登録商標）－Ｐｆｉｚｅｒ）、デュルバルマブ（抗ＰＤ－Ｌ１；ＭＥＤＩ４７３６／Ｉｍｆｉｎｚｉ（登録商標）－Ｍｅｄｉｍｍｕｎｅ／ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）、アテゾリズマブ（抗ＰＤ－Ｌ１）；Ｔｅｃｅｎｔｒｉｑ（登録商標）－Ｒｏｃｈｅ／Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）、ＢＭＳ－９３６５５９（抗ＰＤ－Ｌ１－ＢＭＳ）、トレメリムマブ（抗ＣＴＬＡ－４；Ｍｅｄｉｍｍｕｎｅ／ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）、イピリムマブ（抗ＣＴＬＡ－４；Ｙｅｒｖｏｙ（登録商標）－ＢＭＳ）、リリルマブ（抗ＫＩＲ；ＢＭＳ）、モナリズマブ（抗ＮＫＧ２Ａ；Ｉｎｎａｔｅ　Ｐｈａｒｍａ／ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）を含む。他の例では、操作された細胞又は送達媒体は、ＴＧＦベータ阻害剤、ＶＥＧＦ阻害剤、又はＨＰＧＥ２との組み合わせにおいて投与することができる

。別の例では、操作された細胞又は送達媒体は、抗ＣＤ４０抗体との組み合わせにおいて投与することができる。

【０３７５】

一部の方法は、腫瘍（又はがん）を有する対象（又は患者集団）を選択すること、及び、その対象を、腫瘍媒介性免疫抑制機構を調節する、操作された細胞又は送達媒体で治療することを含む。

【０３７６】

本開示の操作された細胞又は送達媒体は、一部の例では、がん、例えば、卵巣がんなどを治療するために使用され得る。他のがんが本明細書中に説明されている。例えば、操作された細胞は、膀胱腫瘍、脳腫瘍、乳房腫瘍、頸部腫瘍、結腸直腸腫瘍、食道腫瘍、神経膠腫、腎臓腫瘍、肝臓腫瘍、肺腫瘍、メラノーマ、卵巣腫瘍、膵臓腫瘍、前立腺腫瘍、皮膚腫瘍、甲状腺腫瘍、及び／又は子宮腫瘍を治療するために使用され得る。本開示の操作された細胞又は送達媒体は、対象の腹膜腔中に位置する腫瘍を伴うがんを治療するために使用することができる。

【０３７７】

本明細書中で提供される方法はまた、操作された細胞又は送達媒体の調製物を送達することを含む。調製物は、一部の実施形態では、例えば、操作された細胞以外の細胞を５％未満（例えば、４％、３％、２％、又は１％未満）で含む、実質的に純粋な調製物である。調製物は、1×10^{5}細胞／ｋｇから1×10^{7}細胞／ｋｇの細胞を含み得る。操作された細胞又は送達媒体の調製は、１つ以上の薬学的に許容可能な担体を有する医薬組成物を含むことができる。例えば、操作された細胞又は送達媒体の調製物は、操作されたウイルス、例えば操作されたＡＡＶウイルスなどのいずれか、又は操作されたウイルスベクター、例えば本明細書中に説明されるＡＡＶベクターなどのいずれかを含むことができる。

【０３７８】

インビボ発現

本明細書中で提供される方法はまた、本明細書中に説明される、操作された細胞を産生することが可能である、例えば、本明細書中に説明される、操作された核酸のいずれかをインビボで細胞に送達することが可能である組成物をインビボで送達することを含む。そのような組成物は、ウイルス媒介性送達プラットフォームのいずれか、脂質構造体送達系のいずれか、ナノ粒子送達系のいずれか、ゲノム編集系のいずれか、又は細胞をインビボで操作することが可能である、本明細書中に説明される他の遺伝子操作送達系のいずれかを含む。

【０３７９】

本明細書に提供される方法はまた、本明細書に説明される関心対象のタンパク質のいずれか、例えば、本明細書に説明される（ｉ）膜切断可能なキメラタンパク質、（ｉｉ）二価ａＣＡＲ、及び（ｉｉｉ）ｉＣＡＲの各々をコードするマルチシストロン系のいずれかを産生することができるインビボで組成物を送達することを含む。本明細書中で提供される方法はまた、本明細書中に説明される、関心対象のタンパク質の２つ以上を産生することが可能な組成物をインビボで送達することを含む。関心対象のタンパク質のインビボ産生が可能な組成物は、限定されないが、本明細書中に説明される、操作された核酸のいずれかを含む。関心対象のタンパク質のインビボ産生が可能な組成物は、ネイキッドｍＲＮＡ又はネイキッドプラスミドであり得る。

【０３８０】

列挙される実施形態

実施形態１：操作された核酸を含むマルチシストロン発現系であって、操作された核酸が、

（Ａ）外因性ポリヌクレオチドであって、Ｎ末端からＣ末端に配向され、式：

１．Ｓ－Ｃ－ＭＴ又はＭＴ－Ｃ－Ｓ

を有する膜切断可能なキメラタンパク質をコードし、

ｉｉ．式中、

ｉｉｉ．Ｓが分泌性エフェクター分子を含み、分泌性エフェクター分子がＩＬ－１５を含み、
ｉｖ．Ｃがプロテアーゼ切断部位を含み、
ｖ．ＭＴが細胞膜係留ドメインを含み、
ｖｉ．Ｓ－Ｃ－ＭＴ又はＭＴ－Ｃ－Ｓが、単一ポリペプチドとして発現されるように構成されている、
外因性ポリヌクレオチドと、
（Ｂ）阻害性キメラ抗原受容体（ｉＣＡＲ）をコードする外因性ポリヌクレオチドであって、ｉＣＡＲが、
（ｉ）エンドムチン（ＥＭＣＮ）に特異的な抗原結合ドメイン、
（ｉｉ）免疫応答を阻害する１つ以上の細胞内阻害性ドメイン、並びに
（ｉｉｉ）シグナルペプチド、膜貫通ドメイン、ヒンジドメイン、スペーサー領域、１つ以上のペプチドリンカー、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される１つ以上のポリペプチド
を含む、ｉＣＡＲをコードする外因性ポリヌクレオチドと、
（Ｃ）二価活性化キメラ抗原受容体（ａＣＡＲ）をコードする外因性ポリヌクレオチドであって、ａＣＡＲが、
（ｉ）ＦＬＴ３に特異的な抗原結合ドメイン、
（ｉｉ）ＣＤ３３に特異的な抗原結合ドメイン、
（ｉｉｉ）免疫応答を刺激する１つ以上の細胞内シグナル伝達ドメイン、並びに
（ｉｖ）シグナルペプチド、膜貫通ドメイン、ヒンジドメイン、スペーサー領域、１つ以上のペプチドリンカー、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される１つ以上のポリペプチド
を含む、二価ａＣＡＲをコードする外因性ポリヌクレオチドと
を含む、マルチシストロン発現系。

【０３８１】

実施形態２：膜切断可能なキメラタンパク質、ｉＣＡＲ、及び二価ａＣＡＲの各々をコードする外因性ポリヌクレオチドが、２Ａリボソームスキッピングエレメントをコードするポリヌクレオチドリンカーによって一緒に連結されている、実施形態１に記載のマルチシストロン発現系。

【０３８２】

実施形態３：２Ａリボソームスキッピングエレメントが、Ｔ２Ａリボソームスキッピングエレメント、Ｅ２Ａリボソームスキッピングエレメント、Ｐ２Ａリボソームスキッピングエレメント、Ｆ２Ａリボソームスキッピングエレメント、それらのリボソームスキッピングエレメント融合体、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、実施形態２に記載のマルチシストロン発現系。

【０３８３】

実施形態４：リボソームスキッピングエレメント融合体が、Ｅ２Ａ／Ｔ２Ａリボソームスキッピングエレメントを含む、実施形態３に記載のマルチシストロン発現系。

【０３８４】

実施形態５：Ｅ２Ａ／Ｔ２Ａリボソームスキッピングエレメントが、アミノ酸配列ＱＣＴＮＹＡＬＬＫＬＡＧＤＶＥＳＮＰＧＰＧＳＧＥＧＲＧＳＬＬＴＣＧＤＶＥＥＮＰＧＰ（配列番号２２１）を含む、実施形態４に記載のマルチシストロン発現系。

【０３８５】

実施形態６：Ｅ２Ａ／Ｔ２Ａリボソームスキッピングエレメントが、配列ＣＡＧＴＧＴＡＣＣＡＡＣＴＡＣＧＣＣＣＴＧＣＴＧＡＡＡＣＴＧＧＣＣＧＧＣＧＡＣＧＴＧＧＡＡＴＣＴＡＡＴＣＣＴＧＧＡＣＣＴＧＧＡＴＣＴＧＧＣＧＡＧＧＧＡＣＧＣＧＧＧＡＧＴＣＴＡＣＴＧＡＣＧＴＧＴＧＧＡＧＡＣＧＴＧＧＡＧＧＡＡＡＡＣＣＣＴＧＧＡＣＣＴ（配列番号２２２）又は配列ＣＡＧＴＧＣＡＣＡＡＡＴＴＡＴＧＣＡＣＴＧＣＴＧＡＡＧＣＴＣ

ＧＣＣＧＧＧＧＡＴＧＴＣＧＡＧＡＧＴＡＡＣＣＣＡＧＧＡＣＣＴＧＧＡＡＧＣＧＧＡＧＡＡＧＧＴＣＧＴＧＧＴＡＧＴＣＴＡＣＴＡＡＣＧＴＧＴＧＧＴＧＡＴＧＴＡＧＡＡＧＡＡＡＡＴＣＣＴＧＧＡＣＣＴ（配列番号２２３）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる、実施形態５に記載のマルチシストロン発現系。

【０３８６】

実施形態７：膜切断可能なキメラタンパク質、ｉＣＡＲ、及び二価ａＣＡＲが、５’から３’の方向に、（ｉ）膜切断可能なキメラタンパク質、（ｉｉ）二価ａＣＡＲ、及び（ｉｉｉ）ｉＣＡＲの順番でコードされる、実施形態１～７のいずれか１つに記載のマルチシストロン発現系。

【０３８７】

実施形態８：膜切断可能なキメラタンパク質、ｉＣＡＲ、及び二価ａＣＡＲが、５’から３’の方向に、（ｉ）膜切断可能なキメラタンパク質、（ｉｉ）ｉＣＡＲ、及び（ｉｉｉ）二価ａＣＡＲの順番でコードされる、実施形態１～７のいずれか１つに記載のマルチシストロン発現系。

【０３８８】

実施形態９：分泌性エフェクター分子が、シグナルペプチド又はシグナルアンカー配列を含む、実施形態１～８のいずれか１つに記載のマルチシストロン発現系。

【０３８９】

実施形態１０：シグナルペプチドが、分泌性エフェクター分子にとって天然である天然シグナルペプチドを含む、実施形態９に記載のマルチシストロン発現系。

【０３９０】

実施形態１１：シグナルペプチドが、非天然シグナルペプチドを含むか、又はシグナルアンカー配列が、分泌性エフェクター分子にとって非天然である非天然シグナルアンカー配列を含む、実施形態９に記載のマルチシストロン発現系。

【０３９１】

実施形態１２：非天然シグナルペプチド又は非天然シグナルアンカー配列が、ＩｇＥ、ＩＬ－１２、ＩＬ－２、最適化ＩＬ－２、トリプシオンゲン（ｔｒｙｐｓｉｏｎｇｅｎ）２、ガウシアルシフェラーゼ、ＣＤ５、ヒトＩｇＫＶＩＩ、マウスＩｇＫＶＩＩ、ＶＳＶ－Ｇ、プロラクチン、血清アルブミンプレタンパク質、アズロシジンプレタンパク質、オステオネクチン、ＣＤ３３、ＩＬ－６、ＩＬ－８、ＣＣＬ２、ＴＩＭＰ２、ＶＥＧＦＢ、オステオプロテゲリン、セルピンＥ１、ＧＲＯアルファ、ＣＸＣＬ１２、ＩＬ－２１、ＣＤ８、ＮＫＧ２Ｄ、ＴＮＦＲ２、ＧＭＣＳＦ、及びＧＭ－ＣＳＦＲａからなる群から選択される、実施形態１１に記載のマルチシストロン発現系。

【０３９２】

実施形態１３：非天然シグナルペプチドが、ＩｇＥシグナルペプチドを含む、実施形態１１に記載のマルチシストロン発現系。

【０３９３】

実施形態１４：ＩｇＥシグナルペプチドが、アミノ酸配列ＭＤＷＴＷＩＬＦＬＶＡＡＡＴＲＶＨＳ（配列番号２２８）を含む、実施形態１３に記載のマルチシストロン発現系。

【０３９４】

実施形態１５：ＩｇＥシグナルペプチドが、配列ＡＴＧＧＡＣＴＧＧＡＣＴＴＧＧＡＴＡＣＴＣＴＴＴＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＣＣＧＣＣＡＣＡＣＧＧＧＴＧＣＡＣＴＣＴ（配列番号２２９）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる、実施形態１４に記載のマルチシストロン発現系。

【０３９５】

実施形態１６：ＩＬ－１５が、アミノ酸配列ＮＷＶＮＶＩＳＤＬＫＫＩＥＤＬＩＱＳＭＨＩＤＡＴＬＹＴＥＳＤＶＨＰＳＣＫＶＴＡＭＫＣＦＬＬＥＬＱＶＩＳＬＥＳＧＤＡＳＩＨＤＴＶＥＮＬＩＩＬＡＮＮＳＬＳＳＮＧＮＶＴＥＳＧＣＫＥＣＥＥＬＥＥＫＮＩＫＥＦＬＱＳＦＶＨＩＶＱＭＦＩＮＴＳ（配列番号２２４）を含む、実施形態１～１５のいずれか１つに記載のマルチシストロン発現系。

【０３９６】
実施形態１７：ＩＬ－１５が、配列ＡＡＴＴＧＧＧＴＣＡＡＣＧＴＧＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＡＡＧＡＡＧＡＴＣＧＡＧＧＡＣＣＴＧＡＴＣＣＡＧＡＧＣＡＴＧＣＡＣＡＴＣＧＡＣＧＣＣＡＣＡＣＴＧＴＡＣＡＣＣＧＡＧＴＣＣＧＡＴＧＴＧＣＡＣＣＣＴＡＧＣＴＧＣＡＡＡＧＴＧＡＣＣＧＣＣＡＴＧＡＡＧＴＧＣＴＴＴＣＴＧＣＴＧＧＡＡＣＴＧＣＡＡＧＴＧＡＴＣＡＧＣＣＴＧＧＡＡＡＧＣＧＧＣＧＡＣＧＣＣＡＧＣＡＴＣＣＡＣＧＡＴＡＣＣＧＴＧＧＡＡＡＡＴＣＴＧＡＴＣＡＴＣＣＴＧＧＣＣＡＡＣＡＡＣＡＧＣＣＴＧＴＣＣＡＧＣＡＡＣＧＧＣＡＡＴＧＴＧＡＣＣＧＡＧＡＧＣＧＧＣＴＧＣＡＡＡＧＡＧＴＧＣＧＡＧＧＡＡＣＴＧＧＡＡＧＡＧＡＡＧＡＡＣＡＴＣＡＡＡＧＡＧＴＴＴＣＴＧＣＡＧＡＧＣＴＴＣＧＴＣＣＡＣＡＴＣＧＴＧＣＡＧＡＴＧＴＴＣＡＴＣＡＡＣＡＣＣＴＣＡ（配列番号２２５）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる、実施形態１６に記載のマルチシストロン発現系。

【０３９７】
実施形態１８：プロテアーゼ切断部位が、ＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧ、ＧＧＧＳＧＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＬＱ、ＧＧＳ、ＧＧＳＧＧＳ、ＧＧＳＧＧＳＧＧＳ、ＧＧＳＧＧＳＧＧＳＧＧＳ、ＧＧＳＧＧＳＧＧＳＧＧＳＧＧＳ、ＧＧＧＳ、ＧＧＧＳＧＧＧＳ、ＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳ、ＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳ、ＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ、ＧＳＴＳＧＳＧＫＰＧＳＧＥＧＳＴＫＧ、及びＥＡＡＡＫＥＡＡＡＫＥＡＡＡＫＥＡＡＡＫからなる群から任意選択的に選択されるＮ末端ペプチドリンカーを更に含む、実施形態１～１７のいずれか１つに記載のマルチシストロン発現系。

【０３９８】
実施形態１９：プロテアーゼ切断部位が、Ｎ末端ペプチドリンカーＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧ（配列番号２３０）を更に含む、実施形態１～１７のいずれか１つに記載のマルチシストロン発現系。

【０３９９】
実施形態２０：プロテアーゼ切断部位が、ＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧ、ＧＧＧＳＧＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＬＱ、ＧＧＳ、ＧＧＳＧＧＳ、ＧＧＳＧＧＳＧＧＳ、ＧＧＳＧＧＳＧＧＳＧＧＳ、ＧＧＳＧＧＳＧＧＳＧＧＳＧＧＳ、ＧＧＧＳ、ＧＧＧＳＧＧＧＳ、ＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳ、ＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳ、ＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ、ＧＳＴＳＧＳＧＫＰＧＳＧＥＧＳＴＫＧ、及びＥＡＡＡＫＥＡＡＡＫＥＡＡＡＫＥＡＡＡＫからなる群から任意選択的に選択されるＣ末端ペプチドリンカーを更に含む、実施形態１～１９のいずれか１つに記載のマルチシストロン発現系。

【０４００】
実施形態２１：プロテアーゼ切断部位が、Ｃ末端リンカーＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＳＬＱ（配列番号２３１）を更に含む、実施形態１～１９のいずれか１つに記載のマルチシストロン発現系。

【０４０１】
実施形態２２：プロテアーゼ切断部位が、腫瘍壊死因子α変換酵素（ＴＡＣＥ）特異的切断部位を含む、実施形態１～２１のいずれか１つに記載のマルチシストロン発現系。

【０４０２】
実施形態２３：ＴＡＣＥ特異的切断部位が、アミノ酸配列ＶＴＰＥＰＩＦＳＬＩ（配列番号１９１）を含む、実施形態２２に記載のマルチシストロン発現系。

【０４０３】
実施形態２４：ＴＡＣＥ特異的切断部位が、アミノ酸配列ＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＶＴＰＥＰＩＦＳＬＩＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＳＬＱ（配列番号２５０）を含む、実施形態２２に記載のマルチシストロン発現系。

【０４０４】
実施形態２５：ＴＡＣＥ特異的切断部位が、配列ＴＣＡＧＧＣＧＧＣＧＧＴＧＧＴＡＧＴＧＧＡＧＧＣＧＧＡＧＧＣＴＣＡＧＧＣＧＴＧＡＣＣＣＣＴＧＡＧＣＣＴＡＴＣＴＴＣＡＧＣＣＴＧＡＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＴＴＣＣＧＧＡＧＧＴＧＧＣＧＧＴＴＣＣＧＧＣＧＧＡＧＧＡＴＣＴＣＴＴＣＡＡ（配列番号２５１）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる、実施形態２４に記載のマルチシストロン発現系。
【０４０５】
実施形態２６：細胞膜係留ドメインが、ＰＤＧＦＲ－ベータ、ＣＤ８、ＣＤ２８、ＣＤ３ゼータ鎖、ＣＤ４、４－１ＢＢ、ＯＸ４０、ＩＣＯＳ、ＣＴＬＡ－４、ＰＤ－１、ＬＡＧ－３、２Ｂ４、ＬＮＧＦＲ、ＮＫＧ２Ｄ、ＥｐｏＲ、ＴＮＦＲ２、Ｂ７－１、ＬＩＲ１、及びＢＴＬＡからなる群から選択される膜貫通ドメインを含む、実施形態１～２５のいずれか１つに記載のマルチシストロン発現系。
【０４０６】
実施形態２７：細胞膜係留ドメインが、Ｂ７－１膜貫通ドメインを含む、実施形態１～２５のいずれか１つに記載のマルチシストロン発現系。
【０４０７】
実施形態２８：Ｂ７－１膜貫通ドメインが、アミノ酸配列ＬＬＰＳＷＡＩＴＬＩＳＶＮＧＩＦＶＩＣＣＬＴＹＣＦＡＰＲＣＲＥＲＲＲＮＥＲＬＲＲＥＳＶＲＰＶ（配列番号２０４）を含む、実施形態２７に記載のマルチシストロン発現系。
【０４０８】
実施形態２９：Ｂ７－１膜貫通ドメインが、配列ＴＴＧＣＴＧＣＣＴＡＧＣＴＧＧＧＣＣＡＴＣＡＣＡＣＴＧＡＴＣＴＣＣＧＴＧＡＡＣＧＧＣＡＴＣＴＴＣＧＴＧＡＴＣＴＧＣＴＧＣＣＴＧＡＣＣＴＡＣＴＧＣＴＴＣＧＣＣＣＣＴＡＧＡＴＧＣＡＧＡＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＧＡＡＡＣＧＡＧＣＧＧＣＴＧＡＧＡＡＧＡＧＡＡＡＧＣＧＴＧＣＧＧＣＣＴＧＴＧ（配列番号２５２）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる、実施形態２８に記載のマルチシストロン発現系。
【０４０９】
実施形態３０：Ｎ末端からＣ末端に配向された、膜切断可能なキメラタンパク質が、式Ｓ－Ｃ－ＭＴを有する、実施形態１～２９のいずれか１つに記載のマルチシストロン発現系。
【０４１０】
実施形態３１：膜切断可能なキメラタンパク質が、アミノ酸配列ＭＤＷＴＷＩＬＦＬＶＡＡＡＴＲＶＨＳＮＷＶＮＶＩＳＤＬＫＫＩＥＤＬＩＱＳＭＨＩＤＡＴＬＹＴＥＳＤＶＨＰＳＣＫＶＴＡＭＫＣＦＬＬＥＬＱＶＩＳＬＥＳＧＤＡＳＩＨＤＴＶＥＮＬＩＩＬＡＮＮＳＬＳＳＮＧＮＶＴＥＳＧＣＫＥＣＥＥＬＥＥＫＮＩＫＥＦＬＱＳＦＶＨＩＶＱＭＦＩＮＴＳＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＶＴＰＥＰＩＦＳＬＩＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＳＬＱＬＬＰＳＷＡＩＴＬＩＳＶＮＧＩＦＶＩＣＣＬＴＹＣＦＡＰＲＣＲＥＲＲＲＮＥＲＬＲＲＥＳＶＲＰＶ（配列番号２２６）を含む、実施形態３０に記載のマルチシストロン発現系。
【０４１１】
実施形態３２：膜切断可能なキメラタンパク質が、配列ＡＴＧＧＡＣＴＧＧＡＣＴＴＧＧＡＴＡＣＴＣＴＴＴＣＴＧＧＴＣＧＣＴＧＣＣＧＣＣＡＣＡＣＧＧＧＴＧＣＡＣＴＣＴＡＡＴＴＧＧＧＴＣＡＡＣＧＴＧＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＴＧＡＡＧＡＡＧＡＴＣＧＡＧＧＡＣＣＴＧＡＴＣＣＡＧＡＧＣＡＴＧＣＡＣＡＴＣＧＡＣＧＣＣＡＣＡＣＴＧＴＡＣＡＣＣＧＡＧＴＣＣＧＡＴＧＴＧＣＡＣＣＣＴＡＧＣＴＧＣＡＡＡＧＴＧＡＣＣＧＣＣＡＴＧＡＡＧＴＧＣＴＴＴＣＴＧＣＴＧＧＡＡＣＴＧＣＡＡＧＴＧＡＴＣＡＧＣＣＴＧＧＡＡＡＧＣＧＧＣＧＡＣＧＣＣＡＧＣＡＴＣＣＡＣＧＡＴＡＣＣＧＴＧＧＡＡＡＡＴＣＴＧＡＴＣＡＴＣＣＴＧＧＣＣＡＡＣＡＡＣＡＧＣＣＴＧＴＣＣＡＧＣＡＡＣＧＧＣＡＡＴＧＴＧＡＣＣＧＡＧＡＧＣＧＧＣＴＧＣＡＡＡＧＡＧＴＧＣＧＡＧＧＡＡＣＴＧＧＡＡＧＡＧＡＡＧＡＡＣＡＴＣＡＡＡＧＡＧＴＴＴＣＴＧＣＡＧＡＧＣＴＴＣＧＴＣＣＡＣＡＴＣＧＴＧＣＡＧＡＴＧＴＴＣＡＴＣＡＡＣＡＣＣＴＣＡＴＣＡＧＧＣＧＧＣＧＧＴＧＧＴＡＧＴ

ＧＧＡＧＧＣＧＧＡＧＧＣＴＣＡＧＧＣＧＴＧＡＣＣＣＴＧＡＧＣＣＴＡＴＣＴＴＣＡＧＣＣＴＧＡＴＣＧＧＣＧＧＡＧＧＴＴＣＣＧＧＡＧＧＴＧＧＣＧＧＴＴＣＣＧＧＣＧＧＡＧＧＡＴＣＴＣＴＴＣＡＡＴＴＧＣＴＧＣＣＴＡＧＣＴＧＧＧＣＣＡＴＣＡＣＡＣＴＧＡＴＣＴＣＣＧＴＧＡＡＣＧＧＣＡＴＣＴＴＣＧＴＧＡＴＣＴＧＣＴＧＣＣＴＧＡＣＣＴＡＣＴＧＣＴＴＣＧＣＣＣＣＴＡＧＡＴＧＣＡＧＡＧＡＧＣＧＧＡＧＡＡＧＡＡＡＣＧＡＧＣＧＧＣＴＧＡＧＡＡＧＡＧＡＡＡＧＣＧＴＧＣＧＧＣＣＴＧＴＧ（配列番号２２７）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる、実施形態３１に記載のマルチシストロン発現系。

【０４１２】

実施形態３３：ＥＭＣＮに特異的な抗原結合ドメインが、重鎖可変（ＶＨ）領域及び軽鎖可変（ＶＬ）領域を含み、

（Ａ）ＥＭＣＮ－ＶＨが、

（Ｂ）ＲＹＤＭＨ（配列番号２９１）のアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域１（ＣＤＲ－Ｈ１）、

（Ｃ）ＶＩＷＧＮＧＮＴＨＹＨＳＡＬＫＳ（配列番号２９６）のアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域２（ＣＤＲ－Ｈ２）、及び

（Ｄ）ＲＩＫＤ（配列番号２９８）のアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域３（ＣＤＲ－Ｈ３）

を含み、

（Ｅ）ＥＭＣＮ－ＶＬが、

（Ｆ）ＫＳＳＱＳＬＶＡＳＤＥＮＴＹＬＮ（配列番号２９９）のアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域１（ＣＤＲ－Ｌ１）、

（Ｇ）ＱＶＳＫＬＤＳ（配列番号３００）のアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域２（ＣＤＲ－Ｌ２）、及び

（Ｈ）ＬＱＧＩＨＬＰＷＴ（配列番号３０１）のアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域３（ＣＤＲ－Ｌ３）

を含み、

（Ｉ）参照抗体のＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、ＣＤＲ－Ｈ３、ＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３のアミノ酸配列が、Ｋａｂａｔナンバリングスキームに基づいて定義される、

実施形態１～３２のいずれか１つに記載のマルチシストロン発現系。

【０４１３】

実施形態３４：

（Ａ）ＥＭＣＮ－ＶＨが、アミノ酸配列ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＲＹＤＭＨＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＳＶＩＷＧＮＧＮＴＨＹＨＳＡＬＫＳＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＴＬＲＩＫＤＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳ（配列番号３０２）を含み、

（Ｂ）ＥＭＣＮ－ＶＬが、アミノ酸配列ＤＶＶＭＴＱＳＰＬＳＬＰＶＴＬＧＱＰＡＳＩＳＣＫＳＳＱＳＬＶＡＳＤＥＮＴＹＬＮＷＦＱＱＲＰＧＱＳＰＲＲＬＩＹＱＶＳＫＬＤＳＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＫＩＳＲＶＥＡＥＤＶＧＶＹＹＣＬＱＧＩＨＬＰＷＴＦＧＱＧＴＫＬＥＩＫ（配列番号３１０）を含む、

実施形態３３に記載のマルチシストロン発現系。

【０４１４】

実施形態３５：ＥＭＣＮ－ＶＨ及びＥＭＣＮ－ＶＬが、ペプチドリンカーによって分離される、実施形態３３又は３４に記載のマルチシストロン発現系。

【０４１５】

実施形態３６：ＥＭＣＮに特異的な抗原結合ドメインが、構造ＶＨ－Ｌ－ＶＬ又はＶＬ－Ｌ－ＶＨを含み、式中、Ｌが、ペプチドリンカーである、実施形態３５に記載のマルチシストロン発現系。

【０４１６】

実施形態３７：ペプチドリンカーが、アミノ酸配列ＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧ、ＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＳＬＱ、ＧＧＳ、ＧＧＳＧＧＳ、ＧＧＳＧＧＳＧＧＳ、ＧＧＳＧＧＳＧＧＳＧＧＳ、ＧＧＳＧＧＳＧＧＳＧＧＳＧＧＳ、ＧＧＧＳ、ＧＧＧＳＧＧＧＳ、ＧＧＧＳＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ、ＧＳＴＳＧＳＧＫＰＧＳＧＥＧＳＴＫＧ、又はＥＡＡＡＫＥＡＡＡＫＥＡＡＡＫＥＡＡＡＫを含む、実施形態３６に記載のマルチシストロン発現系。

【０４１７】

実施形態３８：ペプチドリンカーが、アミノ酸配列ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ（配列番号２４４）を含む、実施形態３６に記載のマルチシストロン発現系。

【０４１８】

実施形態３９：ペプチドリンカーが、配列ＧＧＡＧＧＣＧＧＡＧＧＡＴＣＴＧＧＴＧＧＣＧＧＡＧＧＡＡＧＴＧＧＣＧＧＡＧＧＣＧＧＴＴＣＴ（配列番号２５３）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる、実施形態３８に記載のマルチシストロン発現系。

【０４１９】

実施形態４０：ＥＭＣＮに特異的な抗原結合ドメインが、構造ＶＨ－Ｌ－ＶＬを含み、アミノ酸配列ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＲＹＤＭＨＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＳＶＩＷＧＮＧＮＴＨＹＨＳＡＬＫＳＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＴＬＲＩＫＤＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＤＶＶＭＴＱＳＰＬＳＬＰＶＴＬＧＱＰＡＳＩＳＣＫＳＳＱＳＬＶＡＳＤＥＮＴＹＬＮＷＦＱＱＲＰＧＱＳＰＲＲＬＩＹＱＶＳＫＬＤＳＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＫＩＳＲＶＥＡＥＤＶＧＶＹＹＣＬＱＧＩＨＬＰＷＴＦＧＱＧＴＫＬＥＩＫ（配列番号３１１）を含む、実施形態１～３９のいずれか１つに記載のマルチシストロン発現系。

【０４２０】

実施形態４１：ＥＭＣＮに特異的な抗原結合ドメインが、配列ＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＴＧＡＡＴＣＴＧＧＣＧＧＡＧＧＡＣＴＧＧＴＴＣＡＧＣＣＴＧＧＣＧＧＡＴＣＴＣＴＧＡＧＡＣＴＧＴＣＴＴＧＴＧＣＣＧＣＣＡＧＣＧＧＣＴＴＣＡＣＣＴＴＣＡＧＣＡＧＡＴＡＣＧＡＴＡＴＧＣＡＣＴＧＧＧＴＣＣＧＡＣＡＧＧＣＣＣＣＴＧＧＣＡＡＡＧＧＡＣＴＴＧＡＡＴＧＧＧＴＧＴＣＣＧＴＧＡＴＣＴＧＧＧＧＣＡＡＣＧＧＣＡＡＣＡＣＡＣＡＣＴＡＣＣＡＣＡＧＣＧＣＣＣＴＧＡＡＧＴＣＣＣＧＧＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡＡＣＡＧＣＡＡＧＡＡＣＡＣＣＣＴＧＴＡＣＣＴＧＣＡＧＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＡＧＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＡＣＣＣＴＧＡＧＡＡＴＣＡＡＧＧＡＴＴＧＧＧＧＣＣＡＧＧＧＣＡＣＣＡＴＧＧＴＣＡＣＣＧＴＴＴＣＴＴＣＴＧＧＡＧＧＣＧＧＡＧＧＡＴＣＴＧＧＴＧＧＣＧＧＡＧＧＡＡＧＴＧＧＣＧＧＡＧＧＣＧＧＴＴＣＴＧＡＣＧＴＧＧＴＣＡＴＧＡＣＡＣＡＧＡＧＣＣＣＴＣＴＧＡＧＣＣＴＧＣＣＴＧＴＧＡＣＡＣＴＧＧＧＡＣＡＧＣＣＴＧＣＣＡＧＣＡＴＣＡＧＣＴＧＣＡＡＧＴＣＴＡＧＣＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＴＧＧＣＣＡＧＣＧＡＣＧＡＧＡＡＣＡＣＣＴＡＣＣＴＧＡＡＣＴＧＧＴＴＣＣＡＧＣＡＧＡＧＧＣＣＣＧＧＡＣＡＧＴＣＴＣＣＴＡＧＡＣＧＧＣＴＧＡＴＣＴＡＣＣＡＧＧＴＧＴＣＣＡＡＧＣＴＧＧＡＴＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＣＣＧＡＴＡＧＡＴＴＴＴＣＴＧＧＣＡＧＣＧＧＣＴＣＴＧＧＣＡＣＣＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣＴＧＡＡＧＡＴＣＡＧＣＡＧＡＧＴＧＧＡＡＧＣＣＧＡＧＧＡＣＧＴＧＧＧＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＴＧＣＡＡＧＧＣＡＴＣＣＡＴＣＴＧＣＣＴＴＧＧＡＣＣＴＴＴＧＧＣＣＡＧＧＧＣＡＣＡＡＡＧＣＴＧＧＡＡＡＴＣＡＡＧ（配列番号３１２）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる、実施形態４０に記載のマルチシストロン発現系。

【０４２１】

実施形態４２：細胞内阻害性ドメインが、ＬＩＲ１細胞内阻害性ドメインを含む、実施形態１～４１のいずれか１つに記載のマルチシストロン発現系。

【０４２２】
実施形態４３：ＬＩＲ１細胞内阻害性ドメインが、アミノ酸配列ＬＲＨＲＲＱＧＫＨＷＴＳＴＱＲＫＡＤＦＱＨＰＡＧＡＶＧＰＥＰＴＤＲＧＬＱＷＲＳＳＰＡＡＤＡＱＥＥＮＬＹＡＡＶＫＨＴＱＰＥＤＧＶＥＭＤＴＲＳＰＨＤＥＤＰＱＡＶＴＹＡＥＶＫＨＳＲＰＲＲＥＭＡＳＰＰＳＰＬＳＧＥＦＬＤＴＫＤＲＱＡＥＥＤＲＱＭＤＴＥＡＡＡＳＥＡＰＱＤＶＴＹＡＱＬＨＳＬＴＬＲＲＥＡＴＥＰＰＰＳＱＥＧＰＳＰＡＶＰＳＩＹＡＴＬＡＩＨ（配列番号２８５）を含む、実施形態４２に記載のマルチシストロン発現系。
【０４２３】
実施形態４４：ＬＩＲ１細胞内阻害性ドメインが、配列ＣＴＧＣＧＧＣＡＣＡＧＡＡＧＧＣＡＧＧＧＣＡＡＧＣＡＣＴＧＧＡＣＡＡＧＣＡＣＣＣＡＧＡＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＣＴＴＴＣＡＧＣＡＴＣＣＴＧＣＴＧＧＣＧＣＣＧＴＴＧＧＡＣＣＴＧＡＧＣＣＴＡＣＡＧＡＴＡＧＡＧＧＡＣＴＧＣＡＧＴＧＧＣＧＧＴＣＴＡＧＣＣＣＴＧＣＣＧＣＴＧＡＴＧＣＣＣＡＡＧＡＧＧＡＡＡＡＴＣＴＴＴＡＣＧＣＣＧＣＣＧＴＧＡＡＧＣＡＣＡＣＣＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＡＴＧＧＣＧＴＧＧＡＡＡＴＧＧＡＣＡＣＣＡＧＡＴＣＴＣＣＣＣＡＣＧＡＴＧＡＧＧＡＣＣＣＴＣＡＧＧＣＣＧＴＧＡＣＡＴＡＣＧＣＡＧＡＡＧＴＧＡＡＧＣＡＣＴＣＣＡＧＡＣＣＴＣＧＧＡＧＡＧＡＧＡＴＧＧＣＡＡＧＣＣＣＴＣＣＡＴＣＴＣＣＴＣＴＧＡＧＣＧＧＣＧＡＧＴＴＣＣＴＧＧＡＣＡＣＣＡＡＡＧＡＣＡＧＡＣＡＧＧＣＣＧＡＡＧＡＧＧＡＣＡＧＡＣＡＧＡＴＧＧＡＴＡＣＣＧＡＡＧＣＣＧＣＣＧＣＴＴＣＴＧＡＡＧＣＣＣＣＡＣＡＧＧＡＴＧＴＧＡＣＡＴＡＴＧＣＣＣＡＧＣＴＧＣＡＴＡＧＣＣＴＧＡＣＡＣＴＧＣＧＧＡＧＡＧＡＡＧＣＣＡＣＡＧＡＧＣＣＴＣＣＡＣＣＴＴＣＴＣＡＡＧＡＡＧＧＣＣＣＡＴＣＴＣＣＴＧＣＣＧＴＧＣＣＴＴＣＣＡＴＣＴＡＴＧＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＣＡＴＴＣＡＣ（配列番号２８６）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる、実施形態４３に記載のマルチシストロン発現系。
【０４２４】
実施形態４５：シグナルペプチドが、ｉＣＡＲ中に存在する、実施形態１～４４のいずれか１つに記載のマルチシストロン発現系。
【０４２５】
実施形態４６：ｉＣＡＲのシグナルペプチドが、天然シグナルペプチド天然又は非天然シグナルペプチドを含み、任意選択的に、非天然シグナルペプチド又は非天然シグナルアンカー配列が、ＩｇＥ、ＩＬ－１２、ＩＬ－２、最適化ＩＬ－２、トリプシオンゲン（ｔｒｙｐｓｉｏｎｇｅｎ）２、ガウシアルシフェラーゼ、ＣＤ５、ヒトＩｇＫＶＩＩ、マウスＩｇＫＶＩＩ、ＶＳＶ－Ｇ、プロラクチン、血清アルブミンプレタンパク質、アズロシジンプレタンパク質、オステオネクチン、ＣＤ３３、ＩＬ－６、ＩＬ－８、ＣＣＬ２、ＴＩＭＰ２、ＶＥＧＦＢ、オステオプロテゲリン、セルピンＥ１、ＧＲＯアルファ、ＣＸＣＬ１２、ＩＬ－２１、ＣＤ８、ＮＫＧ２Ｄ、ＴＮＦＲ２、及びＧＭＣＳＦからなる群から選択される、実施形態４５に記載のマルチシストロン発現系。
【０４２６】
実施形態４７：ｉＣＡＲのシグナルペプチドが、ＣＤ８シグナルペプチドを含む、実施形態４５に記載のマルチシストロン発現系。
【０４２７】
実施形態４８：ＣＤ８シグナルペプチドが、アミノ酸配列ＭＡＬＰＶＴＡＬＬＬＰＬＡＬＬＬＨＡＡＲＰ（配列番号１３７）を含む、実施形態４７に記載のマルチシストロン発現系。
【０４２８】
実施形態４９：ＣＤ８シグナルペプチドが、配列ＡＴＧＧＣＴＣＴＧＣＣＣＧＴＧＡＣＡＧＣＴＴＴＧＣＴＧＣＴＧＣＣＴＴＴＧＧＣＡＣＴＧＣＴＧＣＴＧＣＡＴＧＣＴＧＣＴＡＧＡＣＣＡ（配列番号４１６）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる、実施形態４８に記載のマルチシストロン発現系。
【０４２９】
実施形態５０：ヒンジドメインが、含むｉＣＡＲ中に存在する、実施形態１～４９のい

ずれか１つに記載のマルチシストロン発現系。
【０４３０】
実施形態５１：ｉＣＡＲのヒンジドメインが、ヒトＩｇ（免疫グロブリン）ヒンジ、ＩｇＧ４ヒンジ、ＩｇＧ２ヒンジ、ＣＤ８ａヒンジ、又はＩｇＤヒンジ、ＫＩＲ２ＤＳ２ヒンジ、ＬＮＧＦＲヒンジ、ＬＩＲ１ヒンジ、ＰＤＧＦＲ－ベータ細胞外リンカー、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、実施形態５０に記載のマルチシストロン発現系。
【０４３１】
実施形態５２：ｉＣＡＲのヒンジドメインが、ＬＩＲ１ヒンジを含む、実施形態５０に記載のマルチシストロン発現系。
【０４３２】
実施形態５３：ＬＩＲ１ヒンジが、アミノ酸配列ＨＰＳＤＰＬＥＬＶＶＳＧＰＳＧＧＰＳＳＰＴＴＧＰＴＳＴＳＧＰＥＤＱＰＬＴＰＴＧＳＤＰＱＳＧＬＧＲＨＬＧＶ（配列番号４１７）を含む、実施形態５２に記載のマルチシストロン発現系。
【０４３３】
実施形態５４：含むＬＩＲ１ヒンジが、配列ＣＡＣＣＣＡＴＣＣＧＡＴＣＣＴＣＴＣＧＡＧＣＴＧＧＴＧＧＴＴＴＣＴＧＧＡＣＣＴＴＣＴＧＧＣＧＧＣＣＣＴＡＧＣＡＧＣＣＣＴＡＣＡＡＣＡＧＧＡＣＣＴＡＣＡＡＧＣＡＣＡＡＧＣＧＧＣＣＣＴＧＡＧＧＡＣＣＡＡＣＣＴＣＴＧＡＣＡＣＣＡＡＣＡＧＧＣＡＧＣＧＡＴＣＣＴＣＡＧＴＣＴＧＧＡＣＴＧＧＧＧＡＧＡＣＡＴＣＴＧＧＧＣＧＴＴ（配列番号４１８）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる、実施形態５３に記載のマルチシストロン発現系。
【０４３４】
実施形態５５：ｉＣＡＲのヒンジドメインが、ＣＤ８ヒンジを含む、実施形態５０に記載のマルチシストロン発現系。
【０４３５】
実施形態５６：ＣＤ８ヒンジが、アミノ酸配列ＴＴＴＰＡＰＲＰＰＴＰＡＰＴＩＡＬＱＰＬＳＬＲＰＥＡＣＲＰＡＡＧＧＡＶＨＴＲＧＬＤＦＡＣＤ（配列番号２７１）を含む、実施形態５５に記載のマルチシストロン発現系。
【０４３６】
実施形態５７：ＣＤ８ヒンジが、配列ＡＣＡＡＣＡＡＣＡＣＣＣＧＣＡＣＣＴＣＧＧＣＣＴＣＣＡＡＣＴＣＣＡＧＣＴＣＣＡＡＣＡＡＴＴＧＣＡＣＴＧＣＡＡＣＣＣＣＴＧＡＧＴＣＴＧＡＧＧＣＣＣＧＡＧＧＣＣＴＧＴＡＧＧＣＣＡＧＣＡＧＣＴＧＧＣＧＧＡＧＣＴＧＴＴＣＡＣＡＣＴＡＧＡＧＧＣＣＴＧＧＡＣＴＴＴＧＣＣＴＧＴＧＡＣ（配列番号２８３）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる、実施形態５６に記載のマルチシストロン発現系。
【０４３７】
実施形態５８：ｉＣＡＲの膜貫通ドメインが存在する、実施形態１～５７のいずれか１つに記載のマルチシストロン発現系。
【０４３８】
実施形態５９：ｉＣＡＲの膜貫通ドメインが、ＰＤＧＦＲ－ベータ、ＣＤ８、ＣＤ２８、ＣＤ３ゼータ鎖、ＣＤ４、４－１ＢＢ、ＯＸ４０、ＩＣＯＳ、ＣＴＬＡ－４、ＰＤ－１、ＬＡＧ－３、２Ｂ４、ＬＮＧＦＲ、ＮＫＧ２Ｄ、ＥｐｏＲ、ＴＮＦＲ２、Ｂ７－１、ＬＩＲ１、及びＢＴＬＡからなる群から選択される膜貫通ドメインを含む、実施形態５８に記載のマルチシストロン発現系。
【０４３９】
実施形態６０：ｉＣＡＲの膜貫通ドメインが、ＬＩＲ１膜貫通ドメインを含む、実施形態５８に記載のマルチシストロン発現系。
【０４４０】
実施形態６１：ＬＩＲ１膜貫通ドメインが、アミノ酸配列ＶＩＧＩＬＶＡＶＩＬＬＬＬＬＬＬＬＬＦＬＩ（配列番号２５９）を含む、実施形態６０に記載のマルチシストロン発

現系。

【０４４１】

実施形態６２：ＬＩＲ１膜貫通ドメインが、配列ＧＴＧＡＴＣＧＧＣＡＴＴＣＴＧＧＴＣＧＣＣＧＴＧＡＴＣＣＴＧＣＴＣＣＴＧＴＴＧＣＴＣＣＴＧＣＴＧＣＴＴＣＴＧＴＴＣＣＴＧＡＴＣ（配列番号２６０）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる、実施形態６１に記載のマルチシストロン発現系。

【０４４２】

実施形態６３：ｉＣＡＲが、アミノ酸配列

（Ａ）ＭＡＬＰＶＴＡＬＬＬＰＬＡＬＬＬＨＡＡＲＰＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＲＹＤＭＨＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＳＶＩＷＧＮＧＮＴＨＹＨＳＡＬＫＳＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＴＬＲＩＫＤＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＤＶＶＭＴＱＳＰＬＳＬＰＶＴＬＧＱＰＡＳＩＳＣＫＳＳＱＳＬＶＡＳＤＥＮＴＹＬＮＷＦＱＱＲＰＧＱＳＰＲＲＬＩＹＱＶＳＫＬＤＳＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＫＩＳＲＶＥＡＥＤＶＧＶＹＹＣＬＱＧＩＨＬＰＷＴＦＧＱＧＴＫＬＥＩＫＨＰＳＤＰＬＥＬＶＶＳＧＰＳＧＧＰＳＳＰＴＴＧＰＴＳＴＳＧＰＥＤＱＰＬＴＰＴＧＳＤＰＱＳＧＬＧＲＨＬＧＶＶＩＧＩＬＶＡＶＩＬＬＬＬＬＬＬＬＬＦＬＩＬＲＨＲＲＱＧＫＨＷＴＳＴＱＲＫＡＤＦＱＨＰＡＧＡＶＧＰＥＰＴＤＲＧＬＱＷＲＳＳＰＡＡＤＡＱＥＥＮＬＹＡＡＶＫＨＴＱＰＥＤＧＶＥＭＤＴＲＳＰＨＤＥＤＰＱＡＶＴＹＡＥＶＫＨＳＲＰＲＲＥＭＡＳＰＰＳＰＬＳＧＥＦＬＤＴＫＤＲＱＡＥＥＤＲＱＭＤＴＥＡＡＡＳＥＡＰＱＤＶＴＹＡＱＬＨＳＬＴＬＲＲＥＡＴＥＰＰＰＳＱＥＧＰＳＰＡＶＰＳＩＹＡＴＬＡＩＨ（配列番号４３０）、又は

（Ｂ）ＭＡＬＰＶＴＡＬＬＬＰＬＡＬＬＬＨＡＡＲＰＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＲＹＤＭＨＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＳＶＩＷＧＮＧＮＴＨＹＨＳＡＬＫＳＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＴＬＲＩＫＤＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＤＶＶＭＴＱＳＰＬＳＬＰＶＴＬＧＱＰＡＳＩＳＣＫＳＳＱＳＬＶＡＳＤＥＮＴＹＬＮＷＦＱＱＲＰＧＱＳＰＲＲＬＩＹＱＶＳＫＬＤＳＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＫＩＳＲＶＥＡＥＤＶＧＶＹＹＣＬＱＧＩＨＬＰＷＴＦＧＱＧＴＫＬＥＩＫｎｇａａＨＰＳＤＰＬＥＬＶＶＳＧＰＳＧＧＰＳＳＰＴＴＧＰＴＳＴＳＧＰＥＤＱＰＬＴＰＴＧＳＤＰＱＳＧＬＧＲＨＬＧＶＶＩＧＩＬＶＡＶＩＬＬＬＬＬＬＬＬＬＦＬＩＬＲＨＲＲＱＧＫＨＷＴＳＴＱＲＫＡＤＦＱＨＰＡＧＡＶＧＰＥＰＴＤＲＧＬＱＷＲＳＳＰＡＡＤＡＱＥＥＮＬＹＡＡＶＫＨＴＱＰＥＤＧＶＥＭＤＴＲＳＰＨＤＥＤＰＱＡＶＴＹＡＥＶＫＨＳＲＰＲＲＥＭＡＳＰＰＳＰＬＳＧＥＦＬＤＴＫＤＲＱＡＥＥＤＲＱＭＤＴＥＡＡＡＳＥＡＰＱＤＶＴＹＡＱＬＨＳＬＴＬＲＲＥＡＴＥＰＰＰＳＱＥＧＰＳＰＡＶＰＳＩＹＡＴＬＡＩＨ（配列番号４１９）

を含む、実施形態１～６２のいずれか１つに記載のマルチシストロン発現系。

【０４４３】

実施形態６４：ｉＣＡＲが、配列ＡＴＧＧＣＴＣＴＧＣＣＣＧＴＧＡＣＡＧＣＴＴＴＧＣＴＧＣＴＧＣＣＴＴＴＧＧＣＡＣＴＧＣＴＧＣＴＧＣＡＴＧＣＴＧＣＴＡＧＡＣＣＡＧＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＴＧＡＡＴＣＴＧＧＣＧＧＡＧＧＡＣＴＧＧＴＴＣＡＧＣＣＴＧＧＣＧＧＡＴＣＴＣＴＧＡＧＡＣＴＧＴＣＴＴＧＴＧＣＣＧＣＣＡＧＣＧＧＣＴＴＣＡＣＣＴＴＣＡＧＣＡＧＡＴＡＣＧＡＴＡＴＧＣＡＣＴＧＧＧＴＣＣＧＡＣＡＧＧＣＣＣＣＴＧＧＣＡＡＡＧＧＡＣＴＴＧＡＡＴＧＧＧＴＧＴＣＣＧＴＧＡＴＣＴＧＧＧＧＣＡＡＣＧＧＣＡＡＣＡＣＡＣＡＣＴＡＣＣＡＣＡＧＣＧＣＣＣＴＧＡＡＧＴＣＣＣＧＧＴＴＣＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡＡＣＡＧＣＡＡＧＡＡＣＡＣＣＣＴＧＴＡＣＣＴＧＣＡＧＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＡＧＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＣＡＣＣＣＴＧＡＧＡＡＴＣＡＡＧＧＡＴＴＧＧＧＧＣＣＡＧＧＧＣＡＣＣＡＴＧＧＴＣＡＣＣＧＴＴＴＣＴＴＣＴＧＧＡＧＧＣＧＧＡＧＧＡＴＣＴＧＧＴＧＧＣＧＧＡＧＧＡＡＧＴＧＧＣＧＧＡＧＧＣＧＧＴＴＣＴＧＡＣＧＴＧＧＴＣＡＴＧＡＣＡＣＡＧＡＧＣＣＣＴＣＴＧＡＧＣＣＴＧＣＣＴＧＴＧＡＣＡＣＴＧＧＧＡＣＡＧＣＣＴＧＣＣＡＧＣＡＴＣＡＧＣＴＧＣＡＡＧＴＣＴＡＧＣＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＴＧＧＣＣＡＧＣＧＡＣＧ

AGAACACCTACCTGAACTGGTTCCAGCAGAGGCCCGGACA
GTCTCCTAGACGGCTGATCTACCAGGTGTCCAAGCTGGAT
AGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCGGCTCTGGCA
CCGACTTCACCCTGAAGATCAGCAGAGTGGAAGCCGAGGA
CGTGGGCGTGTACTACTGTCTGCAAGGCATCCATCTGCCT
TGGACCTTTGGCCAGGGCACAAAGCTGGAAATCAAGAATG
GCGCTGCACACCCATCCGATCCTCTCGAGCTGGTGGTTTC
TGGACCTTCTGGCGGCCCTAGCAGCCCTACAACAGGACCT
ACAAGCACAAGCGGCCCTGAGGACCAACCTCTGACACCAA
CAGGCAGCGATCCTCAGTCTGGACTGGGGAGACATCTGGG
CGTTGTGATCGGCATTCTGGTCGCCGTGATCCTGCTCCTG
TTGCTCCTGCTGCTTCTGTTCCTGATCCTGCGGCACAGAA
GGCAGGGCAAGCACTGGACAAGCACCCAGAGAAAGGCCGA
CTTTCAGCATCCTGCTGGCGCCGTTGGACCTGAGCCTACA
GATAGAGGACTGCAGTGGCGGTCTAGCCCTGCCGCTGATG
CCCAAGAGGAAAATCTTTACGCCGCCGTGAAGCACACCCA
GCCTGAGGATGGCGTGGAAATGGACACCAGATCTCCCCAC
GATGAGGACCCTCAGGCCGTGACATACGCAGAAGTGAAGC
ACTCCAGACCTCGGAGAGAGATGGCAAGCCCTCCATCTCC
TCTGAGCGGCGAGTTCCTGGACACCAAAGACAGACAGGCC
GAAGAGGACAGACAGATGGATACCGAAGCCGCCGCTTCTG
AAGCCCCACAGGATGTGACATATGCCCAGCTGCATAGCCT
GACACTGCGGAGAGAAGCCACAGAGCCTCCACCTTCTCAA
GAAGGCCCATCTCCTGCCGTGCCTTCCATCTATGCCACTC
TGGCCATTCAC（配列番号４２０）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる、実施形態６３に記載のマルチシストロン発現系。

【０４４４】

実施形態６５：ｉＣＡＲが、アミノ酸配列

（Ａ）MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQP
GGSLRLSCAASGFTFSRYDMHWVRQAPGKGLEWVSVIWGN
GNTHYHSALKSRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY
CTLRIKDWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDVVMTQS
PLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVASDENTYLNWFQQRPGQ
SPRRLIYQVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED
VGVYYCLQGIHLPWTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTI
ALQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDVIGILVAVIL
LLLLLLLLFLILRHRRQGKHWTSTQRKADFQHPAGAVGPE
PTDRGLQWRSSPAADAQEENLYAAVKHTQPEDGVEMDTRS
PHDEDPQAVTYAEVKHSRPRREMASPPSPLSGEFLDTKDR
QAEEDRQMDTEAAASEAPQDVTYAQLHSLTLRREATEPPP
SQEGPSPAVPSIYATLAIH（配列番号４３１）、又は

（Ｂ）MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQP
GGSLRLSCAASGFTFSRYDMHWVRQAPGKGLEWVSVIWGN
GNTHYHSALKSRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY
CTLRIKDWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDVVMTQS
PLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVASDENTYLNWFQQRPGQ
SPRRLIYQVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED
VGVYYCLQGIHLPWTFGQGTKLEIKngaaTTTPAPRPPTP
APTIALQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDVIGILV
AVILLLLLLLLLLFLILRHRRQGKHWTSTQRKADFQHPAGA

ＶＧＰＥＰＴＤＲＧＬＱＷＲＳＳＰＡＡＤＡＱＥＥＮＬＹＡＡＶＫＨＴＱＰＥＤＧＶＥＭ
ＤＴＲＳＰＨＤＥＤＰＱＡＶＴＹＡＥＶＫＨＳＲＰＲＲＥＭＡＳＰＰＳＰＬＳＧＥＦＬＤ
ＴＫＤＲＱＡＥＥＤＲＱＭＤＴＥＡＡＡＳＥＡＰＱＤＶＴＹＡＱＬＨＳＬＴＬＲＲＥＡＴ
ＥＰＰＰＳＱＥＧＰＳＰＡＶＰＳＩＹＡＴＬＡＩＨ（配列番号４２１）
を含む、実施形態１～６２のいずれか１つに記載のマルチシストロン発現系。

【０４４５】

実施形態６６：ｉＣＡＲが、配列ＡＴＧＧＣＴＣＴＧＣＣＣＧＴＧＡＣＡＧＣＴＴＴＧ
ＣＴＧＣＴＧＣＣＴＴＴＧＧＣＡＣＴＧＣＴＧＣＴＧＣＡＴＧＣＴＧＣＴＡＧＡＣＣＡＧ
ＡＧＧＴＧＣＡＧＣＴＧＧＴＴＧＡＡＴＣＴＧＧＣＧＧＡＧＧＡＣＴＧＧＴＴＣＡＧＣＣ
ＴＧＧＣＧＧＡＴＣＴＣＴＧＡＧＡＣＴＧＴＣＴＴＧＴＧＣＣＧＣＣＡＧＣＧＧＣＴＴＣ
ＡＣＣＴＴＣＡＧＣＡＧＡＴＡＣＧＡＴＡＴＧＣＡＣＴＧＧＧＴＣＣＧＡＣＡＧＧＣＣＣ
ＣＴＧＧＣＡＡＡＧＧＡＣＴＴＧＡＡＴＧＧＧＴＧＴＣＣＧＴＧＡＴＣＴＧＧＧＧＣＡＡ
ＣＧＧＣＡＡＣＡＣＡＣＡＣＴＡＣＣＡＣＡＧＣＧＣＣＣＴＧＡＡＧＴＣＣＣＧＧＴＴＣ
ＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧＡＣＡＡＣＡＧＣＡＡＧＡＡＣＡＣＣＣＴＧＴＡＣＣＴＧＣ
ＡＧＡＴＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＡＧＡＧＣＣＧＡＧＧＡＣＡＣＣＧＣＣＧＴＧＴＡＣＴＡ
ＣＴＧＣＡＣＣＣＴＧＡＧＡＡＴＣＡＡＧＧＡＴＴＧＧＧＧＣＣＡＧＧＧＣＡＣＣＡＴＧ
ＧＴＣＡＣＣＧＴＴＴＣＴＴＣＴＧＧＡＧＧＣＧＧＡＧＧＡＴＣＴＧＧＴＧＧＣＧＧＡＧ
ＧＡＡＧＴＧＧＣＧＧＡＧＧＣＧＧＴＴＣＴＧＡＣＧＴＧＧＴＣＡＴＧＡＣＡＣＡＧＡＧ
ＣＣＣＴＣＴＧＡＧＣＣＴＧＣＣＴＧＴＧＡＣＡＣＴＧＧＧＡＣＡＧＣＣＴＧＣＣＡＧＣ
ＡＴＣＡＧＣＴＧＣＡＡＧＴＣＴＡＧＣＣＡＧＴＣＴＣＴＧＧＴＧＧＣＣＡＧＣＧＡＣＧ
ＡＧＡＡＣＡＣＣＴＡＣＣＴＧＡＡＣＴＧＧＴＴＣＣＡＧＣＡＧＡＧＧＣＣＣＧＧＡＣＡ
ＧＴＣＴＣＣＴＡＧＡＣＧＧＣＴＧＡＴＣＴＡＣＣＡＧＧＴＧＴＣＣＡＡＧＣＴＧＧＡＴ
ＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＣＣＧＡＴＡＧＡＴＴＴＴＣＴＧＧＣＡＧＣＧＧＣＴＣＴＧＧＣＡ
ＣＣＧＡＣＴＴＣＡＣＣＣＴＧＡＡＧＡＴＣＡＧＣＡＧＡＧＴＧＧＡＡＧＣＣＧＡＧＧＡ
ＣＧＴＧＧＧＣＧＴＧＴＡＣＴＡＣＴＧＴＣＴＧＣＡＡＧＧＣＡＴＣＣＡＴＣＴＧＣＣＴ
ＴＧＧＡＣＣＴＴＴＧＧＣＣＡＧＧＧＣＡＣＡＡＡＧＣＴＧＧＡＡＡＴＣＡＡＧＡＡＴＧ
ＧＣＧＣＴＧＣＡＡＣＡＡＣＡＡＣＡＣＣＣＧＣＡＣＣＴＣＧＧＧＣＣＴＣＣＡＡＣＴＣＣ
ＡＧＣＴＣＣＡＡＣＡＡＴＴＧＣＡＣＴＧＣＡＡＣＣＣＣＴＧＡＧＴＣＴＧＡＧＧＣＣＣ
ＧＡＧＧＣＣＴＧＴＡＧＧＣＣＡＧＣＡＧＣＴＧＧＣＧＧＡＧＣＴＧＴＴＣＡＣＡＣＴＡ
ＧＡＧＧＣＣＴＧＧＡＣＴＴＴＧＣＣＴＧＴＧＡＣＧＴＧＡＴＣＧＧＣＡＴＴＣＴＧＧＴ
ＣＧＣＣＧＴＧＡＴＣＣＴＧＣＴＣＣＴＧＴＴＧＣＴＣＣＴＧＣＴＧＣＴＴＣＴＧＴＴＣ
ＣＴＧＡＴＣＣＴＧＣＧＧＣＡＣＡＧＡＡＧＧＣＡＧＧＧＣＡＡＧＣＡＣＴＧＧＡＣＡＡ
ＧＣＡＣＣＣＡＧＡＧＡＡＡＧＧＣＣＧＡＣＴＴＴＣＡＧＣＡＴＣＣＴＧＣＴＧＧＣＧＣ
ＣＧＴＴＧＧＡＣＣＴＧＡＧＣＣＴＡＣＡＧＡＴＡＧＡＧＧＡＣＴＧＣＡＧＴＧＧＣＧＧ
ＴＣＴＡＧＣＣＣＴＧＣＣＧＣＴＧＡＴＧＣＣＣＡＡＧＡＧＧＡＡＡＡＴＣＴＴＴＡＣＧ
ＣＣＧＣＣＧＴＧＡＡＧＣＡＣＡＣＣＣＡＧＣＣＴＧＡＧＧＡＴＧＧＣＧＴＧＧＡＡＡＴ
ＧＧＡＣＡＣＣＡＧＡＴＣＴＣＣＣＣＡＣＧＡＴＧＡＧＧＡＣＣＣＴＣＡＧＧＣＣＧＴＧ
ＡＣＡＴＡＣＧＣＡＧＡＡＧＴＧＡＡＧＣＡＣＴＣＣＡＧＡＣＣＴＣＧＧＡＧＡＧＡＧＡ
ＴＧＧＣＡＡＧＣＣＣＴＣＣＡＴＣＴＣＣＴＣＴＧＡＧＣＧＧＣＧＡＧＴＴＣＣＴＧＧＡ
ＣＡＣＣＡＡＡＧＡＣＡＧＡＣＡＧＧＣＣＧＡＡＧＡＧＧＡＣＡＧＡＣＡＧＡＴＧＧＡＴ
ＡＣＣＧＡＡＧＣＣＧＣＣＧＣＴＴＣＴＧＡＡＧＣＣＣＣＡＣＡＧＧＡＴＧＴＧＡＣＡＴ
ＡＴＧＣＣＣＡＧＣＴＧＣＡＴＡＧＣＣＴＧＡＣＡＣＴＧＣＧＧＡＧＡＧＡＡＧＣＣＡＣ
ＡＧＡＧＣＣＴＣＣＡＣＣＴＴＣＴＣＡＡＧＡＡＧＧＣＣＣＡＴＣＴＣＣＴＧＣＣＧＴＧ
ＣＣＴＴＣＣＡＴＣＴＡＴＧＣＣＡＣＴＣＴＧＧＣＣＡＴＴＣＡＣ（配列番号４２２）を
含むポリヌクレオチド配列によってコードされる、実施形態６５に記載のマルチシストロ
ン発現系。

【０４４６】

実施形態６７：ＦＬＴ３に特異的な抗原結合ドメインが、重鎖可変（ＶＨ）領域及び軽
鎖可変（ＶＬ）領域を含み、

（Ａ）ＦＬＴ３－ＶＨが、

（Ｂ）ＧＧＴＦＳＳＹＡＩＳ（配列番号３６０）のアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域１（ＣＤＲ－Ｈ１）、
（Ｃ）ＧＩＩＰＩＦＧＴＡＮＹＡＱＫＦＱＧ（配列番号３６１）のアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域２（ＣＤＲ－Ｈ２）、及び
（Ｄ）ＦＡＬＦＧＦＲＥＱＡＦＤＩ（配列番号３６２）のアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域３（ＣＤＲ－Ｈ３）
を含み、
（Ｅ）ＦＬＴ３－ＶＬが、
（Ｆ）ＲＡＳＱＳＩＳＳＹＬＮ（配列番号３６３）のアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域１（ＣＤＲ－Ｌ１）、
（Ｇ）ＡＡＳＳＬＱＳ（配列番号３６４）のアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域２（ＣＤＲ－Ｌ２）、及び
（Ｈ）ＱＱＳＹＳＴＰＦＴ（配列番号３６５）のアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域３（ＣＤＲ－Ｌ３）
を含み、
（Ｉ）参照抗体のＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、ＣＤＲ－Ｈ３、ＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３のアミノ酸配列が、Ｋａｂａｔナンバリングスキームに基づいて定義される、
実施形態１～６６のいずれか１つに記載のマルチシストロン発現系。

【０４４７】

実施形態６８：
（Ａ）ＦＬＴ３－ＶＨが、アミノ酸配列ＥＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＧＴＦＳＳＹＡＩＳＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＧＩＩＰＩＦＧＴＡＮＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＴＡＤＫＳＴＳＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＴＦＡＬＦＧＦＲＥＱＡＦＤＩＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ（配列番号３１５）を含み、
（Ｂ）ＦＬＴ３－ＶＬが、アミノ酸配列ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＩＳＳＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＳＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＬＡＴＹＹＣＱＱＳＹＳＴＰＦＴＦＧＰＧＴＫＶＤＩＫ（配列番号３１６）を含む、
実施形態６７に記載のマルチシストロン発現系。

【０４４８】

実施形態６９：ＣＤ３３に特異的な抗原結合ドメインが、重鎖可変（ＶＨ）領域及び軽鎖可変（ＶＬ）領域を含み、
（Ａ）ＣＤ３３－ＶＨが、
（Ｂ）ＤＹＮＭＨ（配列番号４０２）のアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域１（ＣＤＲ－Ｈ１）、
（Ｃ）ＹＩＹＰＹＮＧＧＴＧＹＮＱＫＦＫＳＫＡ（配列番号４０３）のアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域２（ＣＤＲ－Ｈ２）、及び
（Ｄ）ＧＲＰＡＭＤＹＷＧＱ（配列番号４０４）のアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域３（ＣＤＲ－Ｈ３）
を含み、
（Ｅ）ＣＤ３３－ＶＬが、
（Ｆ）ＲＡＳＥＳＶＤＮＹＧＩＳＦＭＮ（配列番号４０５）のアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域１（ＣＤＲ－Ｌ１）、
（Ｇ）ＡＡＳＮＱＧＳ（配列番号４０６）のアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域２（ＣＤＲ－Ｌ２）、及び
（Ｈ）ＱＱＳＫＥＶＰＷＴ（配列番号４０７）のアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域３（ＣＤＲ－Ｌ３）
を含み、
（Ｉ）参照抗体のＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、ＣＤＲ－Ｈ３、ＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤ

Ｒ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３のアミノ酸配列が、Ｋａｂａｔナンバリングスキームに基づいて定義される、
実施形態１～６８のいずれか１つに記載のマルチシストロン発現系。
【０４４９】
実施形態７０：
（Ａ）ＣＤ３３－ＶＨが、アミノ酸配列ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＤＹＮＭＨＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＩＧＹＩＹＰＹＮＧＧＴＧＹＮＱＫＦＫＳＫＡＴＩＴＡＤＥＳＴＮＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＲＰＡＭＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号３２９）を含み、
（Ｂ）ＣＤ３３－ＶＬが、アミノ酸配列ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＥＳＶＤＮＹＧＩＳＦＭＮＷＦＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＮＱＧＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＳＫＥＶＰＷＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫ（配列番号３３０）を含む、
実施形態６９に記載のマルチシストロン発現系。
【０４５０】
実施形態７１：ＦＬＴ３－ＶＨ、ＦＬＴ３－ＶＬ、ＣＤ３３－ＶＨ、及びＣＤ３３－ＶＬが、ペプチドリンカーによって分離される、実施形態６７～７０のいずれか１つに記載のマルチシストロン発現系。
【０４５１】
実施形態７２：ａＣＡＲ抗原結合ドメインが、構造（ＦＬＴ３－ＶＨ）－Ｌ１－（ＣＤ３３－ＶＨ）－Ｌ２－（ＣＤ３３－ＶＬ）－Ｌ３－（ＦＬＴ３－ＶＬ）を含み、式中、Ｌ１、Ｌ２、及びＬ３が、それぞれ、第１のペプチドリンカー、第２のペプチドリンカー、及び第３のペプチドリンカーである、実施形態７１に記載のマルチシストロン発現系。
【０４５２】
実施形態７３：Ｌ１、Ｌ２、及び／又はＬ３が、各々独立して、配列番号２３０～２４８からなる群から選択される、実施形態７２に記載のマルチシストロン発現系。
【０４５３】
実施形態７４：Ｌ１ペプチドリンカーが、アミノ酸配列ＧＧＧＧＳ（配列番号２４２）又はＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ（配列番号２４３）である、実施形態７２に記載のマルチシストロン発現系。
【０４５４】
実施形態７５：Ｌ１ペプチドリンカーＧＧＧＧＳ（配列番号２４２）が、配列ＧＧＣＧＧＣＧＧＴＧＧＣＴＣＴ（配列番号２５４）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされるか、又はＬ１ペプチドリンカーＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ（配列番号２４３）が、配列ＧＧＡＧＧＣＧＧＡＧＧＡＴＣＴＧＧＴＧＧＴＧＧＴＧＧＡＴＣＴ（配列番号２５６）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる、実施形態７３に記載のマルチシストロン発現系。
【０４５５】
実施形態７６：Ｌ２ペプチドリンカーが、アミノ酸配列ＧＳＴＳＧＳＧＫＰＧＳＧＥＧＳＴＫＧ（配列番号２４７）である、実施形態７２～７５のいずれか１つに記載のマルチシストロン発現系。
【０４５６】
実施形態７７：Ｌ２ペプチドリンカーが、配列ＧＧＣＴＣＴＡＣＡＴＣＴＧＧＣＴＣＴＧＧＣＡＡＡＣＣＴＧＧＡＡＧＣＧＧＣＧＡＧＧＧＡＴＣＴＡＣＣＡＡＧＧＧＣ（配列番号２４９）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる、実施形態７６に記載のマルチシストロン発現系。
【０４５７】
実施形態７８：Ｌ２ペプチドリンカーが、アミノ酸配列ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ（配列番号２４３）である、実施形態７２～７５のいずれか１つに記載のマルチシストロン発現系。

【０４５８】
実施形態７９：Ｌ２ペプチドリンカーが、配列ＧＧＴＧＧＣＧＧＡＧＧＡＡＧＴＧＧＣＧＧＣＧＧＡＧＧＣＴＣＴ（配列番号２５７）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる、実施形態７６に記載のマルチシストロン発現系。
【０４５９】
実施形態８０：Ｌ３ペプチドリンカーが、アミノ酸配列ＧＧＧＧＳ（配列番号２４２）又はＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ（配列番号２４３）である、実施形態７２～７９のいずれか１つに記載のマルチシストロン発現系。
【０４６０】
実施形態８１：Ｌ３ペプチドリンカーＧＧＧＧＳ（配列番号２４２）が、配列ＧＧＴＧＧＣＧＧＣＧＧＡＴＣＣ（配列番号２５５）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされるか、又はＬ３ペプチドリンカーＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ（配列番号２４３）が、配列ＧＧＣＧＧＴＧＧＣＧＧＡＴＣＴＧＧＣＧＧＡＧＧＴＧＧＣＡＧＴ（配列番号２５８）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる、実施形態８０に記載のマルチシストロン発現系。
【０４６１】
実施形態８２：免疫応答を刺激するａＣＡＲ細胞内シグナル伝達ドメインが、ＣＤ３ゼータ、ＦｃＲガンマ、ＦｃＲベータ、ＣＤ３ガンマ、ＣＤ３デルタ、ＣＤ３イプシロン、ＣＤ５、ＣＤ２２、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＣＤ２７８、ＦｃεＲＩ、ＤＡＰ１０、ＤＡＰ１２、ＣＤ６６ｄ、ＣＤ９７、ＣＤ２、ＩＣＯＳ、ＣＤ２７、ＣＤ１５４、ＣＤ８、ＯＸ４０、４－１ＢＢ、ＣＤ２８、ＺＡＰ４０、ＣＤ３０、ＧＩＴＲ、ＨＶＥＭ、ＤＡＰ１０、ＤＡＰ１２、ＭｙＤ８８、２Ｂ４、ＣＤ４０、ＰＤ－１、ＬＦＡ－１、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、Ｂ７－Ｈ３、ＭＨＣクラスＩ分子、ＴＮＦ受容体タンパク質、免疫グロブリン様タンパク質、サイトカイン受容体、インテグリン、ＳＬＡＭタンパク質、活性化ＮＫ細胞受容体、ＢＴＬＡ、Ｔｏｌｌリガンド受容体、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、（ＣＤ１１ａ／ＣＤ１８）、ＢＡＦＦＲ、ＫＩＲＤＳ２、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０（ＫＬＲＦ１）、ＮＫｐ４４、ＮＫｐ３０、ＮＫｐ４６、ＣＤ１９、ＣＤ４、ＩＬ２Ｒベータ、ＩＬ２Ｒガンマ、ＩＬ７Ｒアルファ、ＩＴＧＡ４、ＶＬＡｌ、ＣＤ４９ａ、ＩＴＧＡ４、ＩＡ４、ＣＤ４９Ｄ、ＩＴＧＡ６、ＶＬＡ－６、ＣＤ４９ｆ、ＩＴＧＡＤ　ＣＤ１１ｄ、ＩＴＧＡＥ　ＣＤ１０３、ＩＴＧＡＬ　ＣＤ１１ａ、ＩＴＧＡＭ　ＣＤ１１ｂ、ＩＴＧＡＸ　ＣＤ１１ｃ、ＩＴＧＢ１、ＣＤ２９、ＩＴＧＢ２、ＣＤ１８、ＩＴＧＢ７、ＮＫＧ２Ｄ、ＴＮＦＲ２、ＴＲＡＮＣＥ／ＲＡＮＫＬ、ＤＮＡＭ１（ＣＤ２２６）、ＳＬＡＭＦ４（ＣＤ２４４、２Ｂ４）、ＣＤ８４、ＣＤ９６（Ｔａｃｔｉｌｅ）、ＣＥＡＣＡＭ１、ＣＲＴＡＭ、Ｌｙ９（ＣＤ２２９）、ＣＤ１６０（ＢＹ５５）、ＰＳＧＬ１、ＣＤ１００（ＳＥＭＡ４Ｄ）、ＣＤ６９、ＳＬＡＭＦ６（ＮＴＢ－Ａ、Ｌｙ１０８）、ＳＬＡＭ（ＳＬＡＭＦ１、ＣＤ１５０、ＩＰＯ－３）、ＢＬＡＭＥ（ＳＬＡＭＦ８）、ＳＥＬＰＬＧ（ＣＤ１６２）、ＬＴＢＲ、ＬＡＴ、ＧＡＤＳ、ＳＬＰ－７６、ＰＡＧ／Ｃｂｐ、ＣＤ１９ａ、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、実施形態１～８１のいずれか１つに記載のマルチシストロン発現系。
【０４６２】
実施形態８３：免疫応答を刺激するａＣＡＲ細胞内シグナル伝達ドメインが、ＣＤ２８共刺激ドメイン及びＣＤ３ζシグナル伝達ドメインを含む、実施形態１～８１のいずれか１つに記載のマルチシストロン発現系。
【０４６３】
実施形態８４：ＣＤ２８共刺激ドメインが、アミノ酸配列ＲＳＫＲＳＲＬＬＨＳＤＹＭＮＭＴＰＲＲＰＧＰＴＲＫＨＹＱＰＹＡＰＰＲＤＦＡＡＹＲＳ（配列番号２８７）を含む、実施形態８３に記載のマルチシストロン発現系。
【０４６４】
実施形態８５：ＣＤ２８共刺激ドメインが、配列ＡＧＡＡＧＣＡＡＧＣＧＧＡＧＣＡＧＡＣＴＧＣＴＧＣＡＣＡＧＣＧＡＣＴＡＣＡＴＧＡＡＣＡＴＧＡＣＣＣＣＴＡＧＡＣＧＧ

ＣＣＣＧＧＡＣＣＴＡＣＣＡＧＡＡＡＧＣＡＣＴＡＣＣＡＧＣＣＴＴＡＣＧＣＴＣＣＴＣＣＴＡＧＡＧＡＴＴＴＣＧＣＣＧＣＣＴＡＣＣＧＧＴＣＣ（配列番号２８８）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる、実施形態８４に記載のマルチシストロン発現系。

【０４６５】

実施形態８６：ＣＤ３ζシグナル伝達ドメインが、アミノ酸配列ＲＶＫＦＳＲＳＡＤＡＰＡＹＫＱＧＱＮＱＬＹＮＥＬＮＬＧＲＲＥＥＹＤＶＬＤＫＲＲＧＲＤＰＥＭＧＧＫＰＲＲＫＮＰＱＥＧＬＹＮＥＬＱＫＤＫＭＡＥＡＹＳＥＩＧＭＫＧＥＲＲＲＧＫＧＨＤＧＬＹＱＧＬＳＴＡＴＫＤＴＹＤＡＬＨＭＱＡＬＰＰＲ（配列番号２８９）を含む、実施形態８３に記載のマルチシストロン発現系。

【０４６６】

実施形態８７：ＣＤ３ζシグナル伝達ドメインが、ＡＧＡＧＴＧＡＡＧＴＴＣＡＧＣＡＧＧＡＧＣＧＣＡＧＡＣＧＣＣＣＣＣＧＣＧＴＡＣＡＡＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＡＡＣＣＡＧＣＴＣＴＡＴＡＡＣＧＡＧＣＴＣＡＡＴＣＴＡＧＧＡＣＧＡＡＧＡＧＡＧＧＡＧＧＡＧＴＡＣＧＡＴＧＴＴＴＴＧＧＡＣＡＡＧＡＧＡＣＧＴＧＧＣＣＧＧＧＡＣＣＣＴＧＡＧＡＴＧＧＧＧＧＧＡＡＡＧＣＣＧＡＧＡＡＧＧＡＡＧＡＡＣＣＣＴＣＡＧＧＡＡＧＧＣＣＴＧＴＡＣＡＡＴＧＡＡＣＴＧＣＡＧＡＡＡＧＡＴＡＡＧＡＴＧＧＣＧＧＡＧＧＣＣＴＡＣＡＧＴＧＡＧＡＴＴＧＧＧＡＴＧＡＡＡＧＧＣＧＡＧＣＧＣＣＧＧＡＧＧＧＧＣＡＡＧＧＧＧＣＡＣＧＡＴＧＧＣＣＴＴＴＡＣＣＡＧＧＧＴＣＴＣＡＧＴＡＣＡＧＣＣＡＣＣＡＡＧＧＡＣＡＣＣＴＡＣＧＡＣＧＣＣＣＴＴＣＡＣＡＴＧＣＡＧＧＣＣＣＴＧＣＣＣＣＣＴＣＧＣ（配列番号２９０）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる、実施形態８６に記載のマルチシストロン発現系。

【０４６７】

実施形態８８：ａＣＡＲのヒンジドメインが存在する、実施形態１～８７のいずれか１つに記載のマルチシストロン発現系。

【０４６８】

実施形態８９：ａＣＡＲのヒンジドメインが、ヒトＩｇ（免疫グロブリン）ヒンジ、ＩｇＧ４ヒンジ、ＩｇＧ２ヒンジ、ＣＤ８ａヒンジ、又はＩｇＤヒンジ、ＫＩＲ２ＤＳ２ヒンジ、ＬＮＧＦＲヒンジ、ＬＩＲ１ヒンジ、ＰＤＧＦＲ－ベータ細胞外リンカー、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、実施形態８８に記載のマルチシストロン発現系。

【０４６９】

実施形態９０：ａＣＡＲのヒンジドメインが、ＣＤ８ヒンジを含む、実施形態８８に記載のマルチシストロン発現系。

【０４７０】

実施形態９１：ＣＤ８ヒンジが、アミノ酸配列ＡＬＳＮＳＩＭＹＦＳＨＦＶＰＶＦＬＰＡＫＰＴＴＴＰＡＰＲＰＰＴＰＡＰＴＩＡＳＱＰＬＳＬＲＰＥＡＣＲＰＡＡＧＧＡＶＨＴＲＧＬＤＦＡＣＤ（配列番号２７２）を含む、実施形態９０に記載のマルチシストロン発現系。

【０４７１】

実施形態９２：ＣＤ８ヒンジが、配列ＧＣＣＣＴＧＡＧＣＡＡＣＡＧＣＡＴＣＡＴＧＴＡＣＴＴＣＡＧＣＣＡＣＴＴＣＧＴＧＣＣＣＧＴＧＴＴＴＣＴＧＣＣＣＧＣＣＡＡＧＣＣＴＡＣＡＡＣＡＡＣＣＣＣＴＧＣＴＣＣＴＡＧＡＣＣＡＣＣＴＡＣＡＣＣＡＧＣＴＣＣＴＡＣＡＡＴＣＧＣＣＡＧＣＣＡＧＣＣＴＣＴＧＴＣＴＣＴＧＡＧＧＣＣＣＧＡＡＧＣＴＴＧＴＡＧＡＣＣＡＧＣＴＧＣＴＧＧＣＧＧＡＧＣＣＧＴＧＣＡＴＡＣＡＡＧＡＧＧＡＣＴＧＧＡＴＴＴＴＧＣＣＴＧＣＧＡＣ（配列番号２８４）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる、実施形態９１に記載のマルチシストロン発現系。

【０４７２】

実施形態９３：ａＣＡＲの膜貫通ドメインが存在する、実施形態１～９２のいずれか１つに記載のマルチシストロン発現系。

【０４７３】
実施形態９４：ａＣＡＲの膜貫通ドメインが、ヒトＩｇ（免疫グロブリン）ヒンジ、ＩｇＧ４ヒンジ、ＩｇＧ２ヒンジ、ＣＤ８ａヒンジ、又はＩｇＤヒンジ、ＫＩＲ２ＤＳ２ヒンジ、ＬＮＧＦＲヒンジ、ＬＩＲ１ヒンジ、ＰＤＧＦＲ－ベータ細胞外リンカー、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、実施形態９３に記載のマルチシストロン発現系。
【０４７４】
実施形態９５：ａＣＡＲの膜貫通ドメインが、ＣＤ８ヒンジを含む、実施形態９３に記載のマルチシストロン発現系。
【０４７５】
実施形態９６：ＣＤ８膜貫通が、アミノ酸配列ＩＹＩＷＡＰＬＡＧＴＣＧＶＬＬＬＳＬＶＩＴＬＹＣＮＨＲ（配列番号２０６）を含む、実施形態９５に記載のマルチシストロン発現系。
【０４７６】
実施形態９７：ＣＤ８膜貫通が、配列ＡＴＣＴＡＴＡＴＣＴＧＧＧＣＣＣＣＴＣＴＧＧＣＴＧＧＣＡＣＡＴＧＣＧＧＡＧＴＴＣＴＧＣＴＧＣＴＣＡＧＣＣＴＧＧＴＣＡＴＣＡＣＣＣＴＧＴＡＣＴＧＣＡＡＣＣＡＣＡＧＡ（配列番号２６１）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる、実施形態９６に記載のマルチシストロン発現系。
【０４７７】
実施形態９８：ａＣＡＲのａＣＡＲシグナルペプチドが存在する、実施形態１～９７のいずれか１つに記載のマルチシストロン発現系。
【０４７８】
実施形態９９：ａＣＡＲのシグナルペプチドが、ＩｇＥ、ＩＬ－１２、ＩＬ－２、最適化ＩＬ－２、トリプシオンゲン（ｔｒｙｐｓｉｏｎｇｅｎ）２、ガウシアルシフェラーゼ、ＣＤ５、ヒトＩｇＫＶＩＩ、マウスＩｇＫＶＩＩ、ＶＳＶ－Ｇ、プロラクチン、血清アルブミンプレタンパク質、アズロシジンプレタンパク質、オステオネクチン、ＣＤ３３、ＩＬ－６、ＩＬ－８、ＣＣＬ２、ＴＩＭＰ２、ＶＥＧＦＢ、オステオプロテゲリン、セルピンＥ１、ＧＲＯアルファ、ＣＸＣＬ１２、ＩＬ－２１、ＣＤ８、ＮＫＧ２Ｄ、ＴＮＦＲ２、ＧＭＣＳＦ、及びＧＭ－ＣＳＦＲａからなる群から選択される、実施形態９８に記載のマルチシストロン発現系。
【０４７９】
実施形態１００：ａＣＡＲのシグナルペプチドが、ＧＭ－ＣＳＦＲａシグナルペプチドを含む、実施形態９８に記載のマルチシストロン発現系。
【０４８０】
実施形態１０１：ＧＭ－ＣＳＦＲａシグナルペプチドが、アミノ酸配列ＭＬＬＬＶＴＳＬＬＬＣＥＬＰＨＰＡＦＬＬＩＰ（配列番号４２３）を含む、実施形態１００に記載のマルチシストロン発現系。
【０４８１】
実施形態１０２：ＧＭ－ＣＳＦＲａシグナルペプチドが、配列ＡＴＧＣＴＧＣＴＧＣＴＧＧＴＴＡＣＡＴＣＴＣＴＧＣＴＧＣＴＧＴＧＣＧＡＧＣＴＧＣＣＣＣＡＴＣＣＴＧＣＣＴＴＴＣＴＧＣＴＴＡＴＴＣＣＴ（配列番号４２４）を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる、実施形態１０１に記載のマルチシストロン発現系。
【０４８２】
実施形態１０３：ａＣＡＲが、アミノ酸配列ＭＬＬＬＶＴＳＬＬＬＣＥＬＰＨＰＡＦＬＬＩＰＥＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＧＴＦＳＳＹＡＩＳＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＧＩＩＰＩＦＧＴＡＮＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＴＡＤＫＳＴＳＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＴＦＡＬＦＧＦＲＥＱＡＦＤＩＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳＧＧＧＧＳＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＤＹＮＭＨＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＩＧＹＩＹＰＹＮＧＧＴＧＹＮＱＫＦＫＳＫＡＴＩＴＡＤＥＳＴＮＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＲＰＡＭＤＹＷＧＱＧＴ

ＬＶＴＶＳＳＧＳＴＳＧＳＧＫＰＧＳＧＥＧＳＴＫＧＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧ
ＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＥＳＶＤＮＹＧＩＳＦＭＮＷＦＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳ
ＮＱＧＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＳＫ
ＥＶＰＷＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＧＧＧＧＳＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴ
ＩＴＣＲＡＳＱＳＩＳＳＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＳＬＱＳＧＶＰＳ
ＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＬＡＴＹＹＣＱＱＳＹＳＴＰＦＴＦＧＰ
ＧＴＫＶＤＩＫＡＬＳＮＳＩＭＹＦＳＨＦＶＰＶＦＬＰＡＫＰＴＴＴＰＡＰＲＰＰＴＰＡ
ＰＴＩＡＳＱＰＬＳＬＲＰＥＡＣＲＰＡＡＧＧＡＶＨＴＲＧＬＤＦＡＣＤＩＹＩＷＡＰＬ
ＡＧＴＣＧＶＬＬＬＳＬＶＩＴＬＹＣＮＨＲＲＳＫＲＳＲＬＬＨＳＤＹＭＮＭＴＰＲＲＰ
ＧＰＴＲＫＨＹＱＰＹＡＰＰＲＤＦＡＡＹＲＳＲＶＫＦＳＲＳＡＤＡＰＡＹＫＱＧＱＮＱ
ＬＹＮＥＬＮＬＧＲＲＥＥＹＤＶＬＤＫＲＲＧＲＤＰＥＭＧＧＫＰＲＲＫＮＰＱＥＧＬＹ
ＮＥＬＱＫＤＫＭＡＥＡＹＳＥＩＧＭＫＧＥＲＲＲＧＫＧＨＤＧＬＹＱＧＬＳＴＡＴＫＤ
ＴＹＤＡＬＨＭＱＡＬＰＰＲ（配列番号４１４）を含む、実施形態１～１０３のいずれか
１つに記載のマルチシストロン発現系。

【０４８３】

実施形態１０４：ａＣＡＲが、アミノ酸配列ＭＬＬＬＶＴＳＬＬＬＣＥＬＰＨＰＡＦＬ
ＬＩＰＥＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＧＴＦＳＳＹＡＩＳＷＶ
ＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＧＩＩＰＩＦＧＴＡＮＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＴＡＤＫＳＴＳ
ＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＴＦＡＬＦＧＦＲＥＱＡＦＤＩＷＧＱＧＴＴ
ＶＴＶＳＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳ
ＧＹＴＦＴＤＹＮＭＨＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＩＧＹＩＹＰＹＮＧＧＴＧＹＮＱＫＦＫ
ＳＫＡＴＩＴＡＤＥＳＴＮＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＲＰＡＭＤＹ
ＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶ
ＴＩＴＣＲＡＳＥＳＶＤＮＹＧＩＳＦＭＮＷＦＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＮＱＧ
ＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＤＤＦＡＴＹＹＣＱＱＳＫＥＶＰ
ＷＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲ
ＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＩＳＳＹＬＮＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＳＬＱＳＧＶ
ＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＬＡＴＹＹＣＱＱＳＹＳＴＰＦＴＦ
ＧＰＧＴＫＶＤＩＫＡＬＳＮＳＩＭＹＦＳＨＦＶＰＶＦＬＰＡＫＰＴＴＴＰＡＰＲＰＰＴ
ＰＡＰＴＩＡＳＱＰＬＳＬＲＰＥＡＣＲＰＡＡＧＧＡＶＨＴＲＧＬＤＦＡＣＤＩＹＩＷＡ
ＰＬＡＧＴＣＧＶＬＬＬＳＬＶＩＴＬＹＣＮＨＲＲＳＫＲＳＲＬＬＨＳＤＹＭＮＭＴＰＲ
ＲＰＧＰＴＲＫＨＹＱＰＹＡＰＰＲＤＦＡＡＹＲＳＲＶＫＦＳＲＳＡＤＡＰＡＹＫＱＧＱ
ＮＱＬＹＮＥＬＮＬＧＲＲＥＥＹＤＶＬＤＫＲＲＧＲＤＰＥＭＧＧＫＰＲＲＫＮＰＱＥＧ
ＬＹＮＥＬＱＫＤＫＭＡＥＡＹＳＥＩＧＭＫＧＥＲＲＲＧＫＧＨＤＧＬＹＱＧＬＳＴＡＴ
ＫＤＴＹＤＡＬＨＭＱＡＬＰＰＲ（配列番号４１５）を含む、実施形態１～１０３のいず
れか１つに記載のマルチシストロン発現系。

【０４８４】

実施形態１０５：実施形態１～１０４のいずれか１つに記載のマルチシストロン発現系
を含む、発現ベクター。

【０４８５】

実施形態１０６：発現ベクターが、配列番号４２５、配列番号４２６、配列番号４２７
、配列番号４２８、配列番号４２９、配列番号４３３、又は配列番号４３２のポリヌクレ
オチドを含む、実施形態１０５に記載の発現ベクター。

【０４８６】

実施形態１０７：実施形態１～１０４のいずれか１つに記載のマルチシストロン発現系
又は実施形態１０５若しくは１０６に記載の発現ベクターを含む、単離細胞。

【０４８７】

実施形態１０８：免疫細胞である、実施形態１０７に記載の単離細胞。

【０４８８】

実施形態１０９：Ｔ細胞、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞、細胞傷害性Ｔリンパ球（Ｃ

ＴＬ）、制御性Ｔ細胞、ナチュラルキラーＴ（ＮＫＴ）細胞、骨髄細胞、マクロファージ、ヒト胚性幹細胞（ＥＳＣ）、ＥＳＣ由来細胞、多能性幹細胞、及び人工多能性幹細胞（ｉＰＳＣ）、並びにｉＰＳＣ由来細胞からなる群から選択される、実施形態１０７に記載の単離細胞。

【０４８９】

実施形態１１０：ＮＫ細胞である、実施形態１０７に記載の単離細胞。

【０４９０】

実施形態１１１：配列番号４２５、配列番号４２６、配列番号４２７、配列番号４２８、配列番号４２９、配列番号４３３、又は配列番号４３２の核酸配列を含むポリヌクレオチド。

【０４９１】

実施形態１１２：配列番号４２５の核酸配列を含むポリヌクレオチド。

【０４９２】

実施形態１１３：配列番号４２６の核酸配列を含むポリヌクレオチド。

【０４９３】

実施形態１１４：配列番号４２７の核酸配列を含むポリヌクレオチド。

【０４９４】

実施形態１１５：配列番号４２８の核酸配列を含むポリヌクレオチド。

【０４９５】

実施形態１１６：配列番号４２９の核酸配列を含むポリヌクレオチド。

【０４９６】

実施形態１１７：配列番号４３２の核酸配列を含むポリヌクレオチド。

【０４９７】

実施形態１１８：治療を必要とする対象を治療する方法であって、方法が、治療有効用量の実施形態１０７～１１０のいずれか１つに記載の単離細胞のいずれか又は実施形態１１１～１１７及び１２４のいずれか１つに記載のポリヌクレオチドを投与することを含む、方法。

【０４９８】

実施形態１１９：がんを有する対象を治療する方法であって、方法が、実施形態１０７～１１０のいずれか１つに記載の単離細胞のいずれか１つ、又は実施形態１１１～１１７及び１２４のいずれか１つに記載のポリヌクレオチドを含む免疫療法を対象に投与することを含む、方法。

【０４９９】

実施形態１２０：対象における腫瘍細胞に対する細胞媒介性免疫応答を刺激する方法であって、方法が、腫瘍を有する対象に、治療有効用量の実施形態１０７～１１０のいずれか１つに記載の単離細胞のいずれか、又は実施形態１１１～１１７及び１２４のいずれか１つに記載のポリヌクレオチドを投与することを含む、方法。

【０５００】

実施形態１２１：単離細胞が、対象に由来する、実施形態１１１～１２０のいずれか１つに記載の方法。

【０５０１】

実施形態１２２：単離細胞が、対象に関して同種異系である、実施形態１１１～１２１のいずれか１つに記載の方法。

【０５０２】

実施形態１２３：操作された細胞を作製する方法であって、実施形態１～１０４のいずれか１つに記載のマルチシストロン発現系、実施形態１０５若しくは１０６に記載の発現ベクター、又は実施形態１１１～１１７及び１２４のいずれか１つに記載のポリヌクレオチドを単離細胞に形質導入することを含む、方法。

【０５０３】

実施形態１２４：配列番号４３３の核酸配列を含むポリヌクレオチド。

【実施例】
【０５０４】
以下は、本開示を行うための特定の実施形態の実施例である。実施例は、例証的な目的のみのために与えられており、任意の方法において本発明の範囲を限定することを意図しない。例えば、以下に説明及び実施される実験によって、ペイロード（例えば、エフェクター分子）を分泌するように細胞を操作すること、及びそれらの細胞を送達して腫瘍に対する免疫原性応答を誘導することの一般的な有用性が実証される。
【０５０５】
使用する数値（例えば、量、温度など）については正確を期すよう努めるが、ある程度の実験誤差及び偏差は、もちろん許容されるべきである。
【０５０６】
実施例１　－　ＦＬＴ３　ＯＲ　ＣＤ３３　ＮＯＴ　ＥＭＣＮ論理ゲート化ＣＡＲ－ＮＫ細胞回路最適化
ＦＬＴ３　ＯＲ　ＣＤ３３　ＮＯＴ　ＥＭＣＮ論理ゲート化ＣＡＲ－ＮＫ細胞療法のための様々な構成要素、構成、及び方法を評価した。ＦＬＴ３　ＯＲ　ＣＤ３３　ＮＯＴ　ＥＭＣＮ論理ゲート化ＣＡＲ－ＮＫ細胞系全体が図１に例証され、図１は、ＦＬＴ３標的化ｓｃＦｖ及びＣＤ３３標的化ｓｃＦｖを含む二価活性化ＣＡＲ（ａＣＡＲ）、ＥＭＣＮ標的化ｓｃＦｖを含む阻害性ＣＡＲ（ｉＣＡＲ）、並びに条件付き放出ＩＬ－１５（ｃｒＩＬ－１５）を示している。ＥＭＣＮ　ｉＣＡＲは、「ＮＯＴ論理ゲート」を表す。二価ＦＬＴ３／ＣＤ３３　ａＣＡＲは、「ＯＲ論理ゲート」を表す。
【０５０７】
全ての構成要素は、マルチシストロン系の構築物においてコードされ、構成要素の各々は、単一のｍＲＮＡ転写物として転写することができ、かつ２Ａリボソームスキッピングエレメントによって分離される単一の操作された核酸においてコードされた。転写後、コードされたタンパク質の各々は、別個のペプチドとして翻訳されることになる。
【０５０８】
評価される様々な構成要素及び構成が、図２に示される。ＥＭＣＮ　ｉＣＡＲ及びＦＬＴ３／ＣＤ３３二価ａＣＡＲがコードされた順番、様々な阻害性細胞内阻害性ドメイン、タグの存在、様々なヒンジ、抗体結合ドメイン間の様々なリンカー、及び異なるレトロウイルスベースのベクターを評価した。合計で、初期スクリーニングは、９０個の構築物を評価した。
【０５０９】
方法
構築物スクリーニングのための形質導入：
以下の形質導入手順を使用した：
・１ｅ６個のＮＫ細胞／ウェルを加える
・力価：１ｅ１０ゲノム力価／１ｅ６細胞、又は１ｅ９ゲノム力価／１ｅ６細胞
・無血清形質導入
・ＩＬ－２のみを有するＮＫ　ＭＡＣＳ
・２時間にわたるスピノキュレート
・ＮＫ　ＭＡＣＳ＋ヒトＡｂ血清＋ＩＬ－２を加える前に、細胞を２時間以上休ませる
・２日目：２４ウェルＧ－Ｒｅｘに移す
・選択肢１（８日目）：表面上のＦＬＴ３／ＣＤ３３及びＥＭＣＮ発現＋ＩＬ－１５発現をチェックし、１０日目に、１：１のＥ：Ｔ比で細胞傷害性アッセイを実施する（標的細胞＝１８～２０時間インキュベートしたＩＭＤＭ培地中のＭＶ４－１１＋／－ＥＭＣＮ）
・選択肢２（１５日目）：表面上のＦＬＴ３／ＣＤ３３及びＥＭＣＮ発現＋ＩＬ－１５発現をチェックし、１７日目に、１：２のＥ：Ｔ比で細胞傷害性アッセイを実施する（標的細胞＝１８～２０時間インキュベートしたＩＭＤＭ培地中のＭＶ４－１１＋／－ＥＭＣＮ）

・発現及び標的殺滅をフローサイトメトリーによって評価した

【０５１０】

構築物：

使用した対照構築物の構成要素及びそれらの順番が表Ａに示される。初期スクリーニングからの上位構築物の構成要素及びそれらの順番が表Ｂに示される。

【０５１１】

（表Ａ）

対照	構築物	ベクター
SB05438	crIL15 E2A/T2A Myc 二価ループ 6 aCAR E2A/T2A EMCN iCAR	Retrovec
SB05977	crIL-15_E2A/T2A_Myc 二価ループ 6 fitzer attas CD8 ヒンジ/TM CD28 ICD “ALT CD3z”_E2A/T2A thermo fisher コドン最適化 EMCN V5 LIR1 iCAR	Retrovec
SB05439	crIL15 E2A/T2A Myc CEA aCAR E2A/T2A EMCN iCAR	Retrovec

【０５１２】

（表Ｂ）

SB 番号	ベクター	配向	タグ	ICD
SB06461	Sinvec SV40	crIL-15-aCAR-iCAR	タグ+ICD からの天然ヒンジ	LIR-1
SB06462	Sinvec SV40	crIL-15-aCAR-iCAR	iCAR タグのみ+CD8	LIR-1
SB06541	Retrovec	crIL-15-iCAR-aCAR	iCAR タグのみ+CD8	LIR-1
SB06467	Retrovec	crIL-15-aCAR-iCAR	タグ+ICD からの天然ヒンジ	LIR-1
SB06433	Sinvec SV40	crIL-15-aCAR-iCAR	iCAR タグのみ+CD8	KIR3DL1
SB06511	Retrovec	crIL-15-iCAR-aCAR	タグ+ICD からの天然ヒンジ	KIR3DL1
SB06512	Retrovec	crIL-15-iCAR-aCAR	iCAR タグのみ+CD8	KIR3DL1
SB06447	Sinvec SV40	crIL-15-aCAR-iCAR	タグ+ICD からの天然ヒンジ	LAIR-1
SB06448	Sinvec SV40	crIL-15-aCAR-iCAR	iCAR タグのみ+CD8	LAIR-1
SB06472	Sinvec	crIL-15-aCAR-iCAR	iCAR タグのみ+CD8	SIGLEC2
SB06557	Retrovec	crIL-15-iCAR-aCAR	iCAR タグのみ+CD8	SIGLEC2
SB06417	Sinvec SV40	crIL-15-aCAR-iCAR	タグ+ICD からの天然ヒンジ	CEACAM1
SB06487	Sinvec SV40	crIL-15-iCAR-aCAR	iCAR タグのみ+CD8	CEACAM1

【０５１３】

構成要素配列：

評価したリード構築物の構成要素配列が表Ｃに示されている（表Ｃ１がアミノ酸配列を示し、表Ｃ２がヌクレオチド配列を示す）。

【０５１４】

（表Ｃ１）

構成要素	アミノ酸配列
IgGE シグナル配列	MDWTWILFLVAAATRVHS (配列番号 228)
Il15	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVIS LESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFV HIVQMFINTS (配列番号224)
LR1 分割 N 末端リンカー + Tace10	SGGGGSGGGGSGVTPEPIFSLIGGGSGGGGSGGGSLQ (配列番号 250)
B7-1 TM	LLPSWAITLISVNGIFVICCLTYCFAPRCRERRRNERLRRESVRPV (配列番号 204)
E2A/T2A リボソームスキッピングエレメント	QCTNYALLKLAGDVESNPGPGSGEGRGSLLTCGDVEENPGP (配列番号 221)
GM-CSFRa シグナル配列	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP (配列番号 423)
GGGGS リンカー	GGGGS (配列番号242)
FLT3 VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMG GIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCATFAL FGFREQAFDIWGQGTTVTVSS (配列番号315)
CD33 VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYNMHWVRQAPGQGLEWI GYIYPYNGGTGYNQKFKSKATITADESTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR GRPAMDYWGQGTLVTVSS (配列番号329)
6 ループリンカー	GSTSGSGKPGSGEGSTKG (配列番号 247)
CD33 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVDNYGISFMNWFQQKPGKAPKLL IYAASNQGSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDDFATYYCQQSKEVPWTFG QGTKVEIK (配列番号330)
FLT3 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAAS SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDLATYYCQQSYSTPFTFGPGTKV DIK (配列番号316)
CD8 ヒンジ #1	ALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAG GAVHTRGLDFACD (配列番号272)
CD8 TM	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHR (配列番号 206)
CD28 Co-共刺激ドメイン	RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS (配列番号 287)

CD3z ICD	RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKP RRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR (配列番号 289)
CD8 シグナル配列	MALPVTALLLPLALLLHAARP (配列番号 137)
EMCN VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYDMHWVRQAPGKGLEWVS VIWGNGNTHYHSALKSRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLRI KDWGQGTMVTVSS (配列番号 302)
(GGGGS)3 リンカー	GGGGSGGGGSGGGGS (配列番号 244)
EMCN VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVASDENTYLNWFQQRPGQSPRR LIYQVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQGIHLPWT FGQGTKLEIK (配列番号 310)
CD8 ヒンジ #2	TTTPAPRPPTPAPTIALQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD (配列番号 271)
LIR1 TM	VIGILVAVILLLLLLLLLFLI (配列番号 259)
LIR1 ICD	LRHRRQGKHWTSTQRKADFQHPAGAVGPEPTDRGLQWRSSPAADAQEEN LYAAVKHTQPEDGVEMDTRSPHDEDPQAVTYAEVKHSRPRREMASPPSPL SGEFLDTKDRQAEEDRQMDTEAAASEAPQDVTYAQLHSLTLRREATEPPP SQEGPSPAVPSIYATLAIH (配列番号 285)
LIR1 ヒンジ	HPSDPLELVVSGPSGGPSSPTTGPTSTSGPEDQPLTPTGSDPQSGLGRHLGV (配列番号 417)
(GGGGS)2 リンカー	GGGGSGGGGS (配列番号 243)

【０５１５】
（表Ｃ２）

構成要素	核酸配列
IgGE シグナル配列	ATGGACTGGACTTGGATACTCTTTCTGGTCGCTGCCGCCACACGGGTGC ACTCT
Il15	AATTGGGTCAACGTGATCAGCGACCTGAAGAAGATCGAGGACCTGATC CAGAGCATGCACATCGACGCCACACTGTACACCGAGTCCGATGTGCAC CCTAGCTGCAAAGTGACCGCCATGAAGTGCTTTCTGCTGGAACTGCAA GTGATCAGCCTGGAAAGCGGCGACGCCAGCATCCACGATACCGTGGAA AATCTGATCATCCTGGCCAACAACAGCCTGTCCAGCAACGGCAATGTG ACCGAGAGCGGCTGCAAAGAGTGCGAGGAACTGGAAGAGAAGAACAT CAAAGAGTTTCTGCAGAGCTTCGTCCACATCGTGCAGATGTTCATCAAC ACCTCA (配列番号 225)
LR1 分割 N 末端リンカー + Tace10	TCAGGCGGCGGTGGTAGTGGAGGCGGAGGCTCAGGCGTGACCCCTGAG CCTATCTTCAGCCTGATCGGCGGAGGTTCCGGAGGTGGCGGTTCCGGCG GAGGATCTCTTCAA (配列番号 251)
B7-1 TM	TTGCTGCCTAGCTGGGCCATCACACTGATCTCCGTGAACGGCATCTTCG TGATCTGCTGCCTGACCTACTGCTTCGCCCCTAGATGCAGAGAGCGGAG

	AAGAAACGAGCGGCTGAGAAGAGAAAGCGTGCGGCCTGTG (配列番号 252)
E2A/T2A リボソームスキッピングエレメント	CAGTGTACCAACTACGCCCTGCTGAAACTGGCCGGCGACGTGGAATCT AATCCTGGACCTGGATCTGGCGAGGGACGCGGGAGTCTACTGACGTGT GGAGACGTGGAGGAAAACCCTGGACCT (配列番号 222); 又は CAGTGCACAAATTATGCACTGCTGAAGCTCGCCGGGGATGTCGAGAGT AACCCAGGACCTGGAAGCGGAGAAGGTCGTGGTAGTCTACTAACGTGT GGTGATGTAGAAGAAAATCCTGGACCT (配列番号 223)
GM-CSFRa シグナル配列	ATGCTGCTGCTGGTTACATCTCTGCTGCTGTGCGAGCTGCCCCATCCTG CCTTTCTGCTTATTCCT (配列番号 424)
GGGGS リンカー	GGCGGCGGTGGCTCT (配列番号 254); 又は GGTGGCGGCGGATCC (配列番号 255)
FLT3 VH	GAAGTTCAGCTGGTTCAGAGCGGAGCCGAAGTGAAGAAACCTGGCAGC AGCGTGAAGGTGTCCTGCAAAGCTTCTGGCGGCACCTTCAGCAGCTAC GCCATCTCTTGGGTTCGACAGGCACCTGGACAGGGCCTCGAGTGGATG GGAGGAATCATCCCTATCTTCGGCACCGCCAATTACGCCCAGAAATTTC AGGGAAGAGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACCAGCACCGCCTACA TGGAACTGAGCAGCCTGAGAAGCGAGGATACCGCTGTGTATTACTGCG CCACATTCGCCCTGTTCGGCTTCAGAGAGCAGGCCTTCGATATCTGGGG CCAGGGCACAACCGTGACAGTTTCATCT
CD33 VH	CAGGTTCAGCTTGTGCAATCTGGCGCTGAAGTGAAAAAGCCCGGCTCC TCCGTGAAAGTGTCTTGTAAAGCCAGCGGCTACACCTTTACCGACTACA ATATGCATTGGGTCCGCCAGGCACCAGGCCAGGGACTTGAATGGATCG GCTACATCTACCCCTACAACGGCGGCACCGGCTACAACCAGAAGTTCA AGTCCAAGGCCACAATCACAGCCGACGAGTCCACCAATACTGCTTATA TGGAACTGTCTAGCCTTCGGAGCGAGGACACAGCCGTGTACTATTGCG CTAGAGGCAGACCCGCCATGGACTATTGGGGACAGGGAACCCTGGTCA CAGTGTCCAGC
6 ループリンカー	GGCTCTACATCTGGCTCTGGCAAACCTGGAAGCGGCGAGGGATCTACC AAGGGC (配列番号 249)
CD33 VL	GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGTAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGA GACAGAGTGACAATTACCTGTCGGGCCAGCGAGAGCGTGGACAACTAC GGCATCAGCTTCATGAACTGGTTCCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCCCCT AAGCTGCTGATCTATGCCGCCAGCAATCAAGGCAGCGGAGTGCCCTCA AGATTCAGCGGAAGCGGCTCCGGCACCGACTTTACCCTGACAATCAGC TCCCTGCAGCCTGACGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCAAA GAGGTGCCCTGGACATTCGGACAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAA
FLT3 VL	GATATTCAGATGACTCAGTCCCCAAGCAGCCTGTCAGCCTCCGTGGGCG ATAGAGTCACCATTACATGCAGAGCCAGCCAGTCCATCTCCAGCTACCT GAACTGGTATCAGCAAAAACCCGGAAAGGCTCCAAAGCTCCTCATCTA CGCCGCTTCTAGCCTGCAGTCTGGCGTGCCATCTAGATTCTCTGGCTCC GGAAGCGGGACCGACTTCACACTGACCATATCTTCTCTGCAGCCCGAA GATCTGGCCACGTACTATTGTCAGCAGTCCTACAGCACCCCTTTCACCT TCGGACCCGGAACAAAGGTGGACATTAAG
CD8ヒンジ #1	GCCCTGAGCAACAGCATCATGTACTTCAGCCACTTCGTGCCCGTGTTTC TGCCCGCCAAGCCTACAACAACCCCTGCTCCTAGACCACCTACACCAGC

	TCCTACAATCGCCAGCCAGCCTCTGTCTCTGAGGCCCGAAGCTTGTAGA CCAGCTGCTGGCGGAGCCGTGCATACAAGAGGACTGGATTTTGCCTGC GAC (配列番号 284)
CD8 TM	ATCTATATCTGGGCCCCTCTGGCTGGCACATGCGGAGTTCTGCTGCTCA GCCTGGTCATCACCCTGTACTGCAACCACAGA (配列番号 261)
CD28 共刺激ドメイン	AGAAGCAAGCGGAGCAGACTGCTGCACAGCGACTACATGAACATGACC CCTAGACGGCCCGGACCTACCAGAAAGCACTACCAGCCTTACGCTCCT CCTAGAGATTTCGCCGCCTACCGGTCC (配列番号 288)
CD3z ICD	AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACAAGCAGGG CCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTA CGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAA GCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGA AAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAG CGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACA GCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTC GC (配列番号 290)
CD8 シグナル配列	ATGGCTCTGCCCGTGACAGCTTTGCTGCTGCCTTTGGCACTGCTGCTGC ATGCTGCTAGACCA (配列番号 416)
EMCN VH	GAGGTGCAGCTGGTTGAATCTGGCGGAGGACTGGTTCAGCCTGGCGGA TCTCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGATACG ATATGCACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGT CCGTGATCTGGGGCAACGGCAACACACACTACCACAGCGCCCTGAAGT CCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGC AGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCACCC TGAGAATCAAGGATTGGGGCCAGGGCACCATGGTCACCGTTTCTTCT
(GGGGS)3 リンカー	GGAGGCGGAGGATCTGGTGGCGGAGGAAGTGGCGGAGGCGGTTCT (配列番号 253)
EMCN VL	GACGTGGTCATGACACAGAGCCCTCTGAGCCTGCCTGTGACACTGGGA CAGCCTGCCAGCATCAGCTGCAAGTCTAGCCAGTCTCTGGTGGCCAGC GACGAGAACACCTACCTGAACTGGTTCCAGCAGAGGCCCGGACAGTCT CCTAGACGGCTGATCTACCAGGTGTCCAAGCTGGATAGCGGCGTGCCC GATAGATTTTCTGGCAGCGGCTCTGGCACCGACTTCACCCTGAAGATCA GCAGAGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTACTGTCTGCAAGGCA TCCATCTGCCTTGGACCTTTGGCCAGGGCACAAAGCTGGAAATCAAG
CD8 ヒンジ	ACAACAACACCCGCACCTCGGCCTCCAACTCCAGCTCCAACAATTGCA CTGCAACCCCTGAGTCTGAGGCCCGAGGCCTGTAGGCCAGCAGCTGGC GGAGCTGTTCACACTAGAGGCCTGGACTTTGCCTGTGAC (配列番号 283)
LIR1 TM	GTGATCGGCATTCTGGTCGCCGTGATCCTGCTCCTGTTGCTCCTGCTGCT TCTGTTCCTGATC (配列番号 260)
LIR1 ICD	CTGCGGCACAGAAGGCAGGGCAAGCACTGGACAAGCACCCAGAGAAA GGCCGACTTTCAGCATCCTGCTGGCGCCGTTGGACCTGAGCCTACAGAT AGAGGACTGCAGTGGCGGTCTAGCCCTGCCGCTGATGCCCAAGAGGAA AATCTTTACGCCGCCGTGAAGCACACCCAGCCTGAGGATGGCGTGGAA ATGGACACCAGATCTCCCCACGATGAGGACCCTCAGGCCGTGACATAC GCAGAAGTGAAGCACTCCAGACCTCGGAGAGAGATGGCAAGCCCTCCA TCTCCTCTGAGCGGCGAGTTCCTGGACACCAAAGACAGACAGGCCGAA GAGGACAGACAGATGGATACCGAAGCCGCCGCTTCTGAAGCCCCACAG

	GATGTGACATATGCCCAGCTGCATAGCCTGACACTGCGGAGAGAAGCC ACAGAGCCTCCACCTTCTCAAGAAGGCCCATCTCCTGCCGTGCCTTCCA TCTATGCCACTCTGGCCATTCAC (配列番号 286)
LIR1ヒンジ	CACCCATCCGATCCTCTCGAGCTGGTGGTTTCTGGACCTTCTGGCGGCC CTAGCAGCCCTACAACAGGACCTACAAGCACAAGCGGCCCTGAGGACC AACCTCTGACACCAACAGGCAGCGATCCTCAGTCTGGACTGGGGAGAC ATCTGGGCGTT (配列番号 418)
(GGGGS)2 リンカー	GGAGGCGGAGGATCTGGTGGTGGTGGATCT (配列番号 256); 又は GGTGGCGGAGGAAGTGGCGGCGGAGGCTCT (配列番号 257); 又は GGCGGTGGCGGATCTGGCGGAGGTGGCAGT (配列番号 258)

【０５１６】

ＣＡＲ及びｃｒＩＬ－１５発現評価

ＥＭＣＮ ｉＣＡＲ、ＦＬＴ３／ＣＤ３３二価ａＣＡＲ、及びＩＬ－１５の発現を、フローサイトメトリーによって様々な構築物について評価した。スクリーン内の構築物の各々は、タグを有し、「ループ６」リンカーを使用した。ｉＣＡＲ及びａＣＡＲ発現のゲーティング戦略が、図３に示されている。ＣＥＡ対照をベースラインとして使用した。

【０５１７】

ＲｅｔｒｏＶｅｃ（図４）及び自己不活化（ＳＩＮ）γ－レトロウイルスＳＩＮｖｅｃ（図５）の一連の構築物について、１５日目のａＣＡＲ及びｉＣＡＲ発現についての代表的なフローサイトメトリープロットが示されている。ＲｅｔｒｏＶｅｃ（図６）及びＳＩＮｖｅｃ（図７）の一連の構築物について、１５日目の膜結合ＩＬ－１５発現についての代表的なフローサイトメトリープロットが示されている。発現についての第１の一連の比較が図８に示されている。発現についての第２の一連の比較が図９に示されている。発現についての第３の一連の比較が図１０に示されている。ＭＦＩによって評価されるａＣＡＲ及びｉＣＡＲの概要が図１１に示されている。Ｒｅｔｒｏｖｅｃもまた、ＳＩＮｖｅｃ ＳＶ４０よりも高いウイルス収率を有した（データは示さず）。

【０５１８】

結果は、同じゲノム力価ＭＯＩで示し、ＳＩＮｖｅｃ ＳＶ４０構築物は、Ｒｅｔｒｏｖｅｃシステムと同様のＣＡＲ発現率を実証したが、一方で、ＭＦＩは低い。異なるＳＩＮｖｅｃシステム（ＳＩＮｖｅｃ ＮＦＡＴ）は、概して、より低いＣＡＲ発現を有した。結果はまた、同じゲノム力価ＭＯＩを示し、ＳＩＮｖｅｃ ＳＶ４０構築物は、ＲｅｔｒｏＶｅｃシステムよりも低い膜結合ＩＬ－１５発現を示す。発現は、概して、細胞内ドメイン（ＩＣＤ）ＬＩＲ１からの天然ヒンジを有する構築物について高い傾向を示した。様々な構成要素及び構成に対する発現の考慮事項の一般的な概要が図１２に示されており、異なるヒンジ及びベクターの組み合わせが、発現に影響を与え、及び／又はインビトロ／インビボ有効性に影響を与え得ることを含む。

【０５１９】

細胞傷害性評価

ＦＬＴ３ ＯＲ ＣＤ３３ ＮＯＴ ＥＭＣＮ論理ゲート（例えば、ＣＤ３３／ＦＬＴ３標的殺滅及びＥＭＣＮ保護）の細胞傷害性を、ＥＭＣＮ ｉＣＡＲ、ＦＬＴ３／ＣＤ３３二価ａＣＡＲ、及びＩＬ－１５を発現するマルチシストロン系について評価した。スクリーン内の構築物の各々は、タグを有し、「ループ６」リンカーを使用した。

【０５２０】

ＦＬＴ３／ＣＤ３３を発現する標的細胞株（ＡＭＬ細胞株ＭＶ４－１１）、及びＬＩＲ１ ＩＣＤを使用した構築物に対してＮＯＴゲート標的抗原ＥＭＣＮ（ＭＶ４－１１＋ＥＭＣＮ）も発現するように操作された標的細胞株に対する総細胞傷害性が図１３に示される。正規化された細胞傷害性もまた、図１４に示されるように評価した。ＬＩＲ１構築物は、最大５５％の総殺滅（内因性＋ａＣＡＲ媒介性殺滅）を実証した。ＬＩＲ１構築物は

また、総殺滅から最大約５０％の保護を実証した（２４％の絶対的保護、ａＣＡＲ媒介性殺滅の１００％の保護）。図１５に示されるように、異なるエフェクター：標的比について、形質導入後１７日目に細胞傷害性も評価し、１：２及び１：４の比で良好な細胞傷害性プロファイルを実証した。図１６に示されるように、正規化された細胞傷害性も、形質導入後１０日目に、様々なＬＩＲ１－ＩＣＤ構築物について１：２のエフェクター：標的比で評価し、最大１８％の絶対的保護を実証した。細胞傷害性プロファイルは、細胞内ドメイン（ＩＣＤ）ＬＩＲ１からの天然ヒンジを有する構築物が概して最良に機能したことを示す。

【０５２１】

実施例２　－　マウスモデルにおけるＣＡＲ－ＮＫ細胞評価

マウスモデルにおける単一特異性ＣＡＲ－ＮＫ細胞と比較して、二価ＦＬＴ３　ＯＲ　ＣＤ３３　ＣＡＲ－ＮＫ細胞を評価した。また、「ループ４」又は「ループ６」リンカー配列のいずれかを使用して、ａＣＡＲも評価した。

【０５２２】

方法

構築物の構成要素及びそれらの順番が表Ｄに示されている。ＣＡＲ構築物の構成が図１９に示されている。合計３５ｅ６個のＮＫ細胞を、１群当たり５匹のマウスに単回ＣＡＲ－ＮＫ注射として投与した。ＣＡＲ　ＮＫ細胞を、注射前に腫瘍細胞と予め混合した。全ての構築物は、ＲｅｔｒｏＶｅｃベクター系であった。評価した標的細胞（腫瘍モデル）は、（１）ＭＶ４－１１［ＦＬＴ３発現高、ＣＤ３３発現高］、（２）Ｍｏｌｍ１３［ＦＬＴ３発現培地、ＣＤ３３発現高］、及びＳＥＭ［ＦＬＴ３発現高、ＣＤ３３発現低］であった。

【０５２３】

（表Ｄ）

群	SB番号	構成要素	標的細胞及び 潜在的な殺滅レベル
1	なし	腫瘍細胞のみ	MV4-11, 殺滅なし
2	なし	非操作NK細胞	MV4-11, 基礎的殺滅
3	SB05413	FLT3/CD33 二価ループ6 aCAR_HER2 iCAR	MV4-11, 高
4	SB05414	FLT3 aCAR_二重 2A_HER2 iCAR	MV4-11, 中～高
5	SB05973	CD33 aCAR_二重 2A_HER2 iCAR	MV4-11, 中～高
6	SB06019	FLT3/CD33 二価ループ4 aCAR_HER2 iCAR	MV4-11, 高
7	SB05413	二価ループ6の形質導入タイトレーション	MV4-11, 高

【０５２４】

構成要素配列：

評価された構築物の構成要素配列が、実施例１の表Ｃに示されている。

【０５２５】

二価ＦＬＴ３　ＯＲ　ＣＤ３３　ＮＫ　ＣＡＲ対単一特異性ＮＫ　ＣＡＲ評価

二価ＦＬＴ３　ＯＲ　ＣＤ３３　ＣＡＲ－ＮＫ細胞及び単一特異性ＣＡＲ－ＮＫ細胞を

、ＭＶ４－１１マウス腫瘍モデルで評価した。生存が図２０に示されている。代表的な腫瘍撮像が図２１に示されている。結果は、ループ４リンカーを有するＣＡＲが、ループ４リンカーを有するＣＡＲよりも良好な有効性を実証したことを示す。有効性についての順番（最良から開始）を、以下のとおり決定した：（１）二価ループ４　ＣＡＲ、（２）ＣＤ３３モノＣＡＲ、（３）二価ループ４　ＣＡＲ、（４）ＦＬＴ３モノＣＡＲ。また、ＮＶ　ＮＫ群は、以前の実験よりも高い基礎的殺滅が観察されたことに留意されたい（データは示さず）。結果は、二価ループ４　ＣＡＲ　ＮＫが、全ての群の間で最良の抗腫瘍有効性及び生存率を有し、モノＣＡＲアプローチと比較して類似／より良好な有効性を有したことを実証する。

【０５２６】

実施例３　－　ＦＬＴ３　ＯＲ　ＣＤ３３　ＮＯＴ　ＥＭＣＮ　ＣＡＲ－ＮＫ細胞の更なる最適化

　ＦＬＴ３　ＯＲ　ＣＤ３３　ＮＯＴ　ＥＭＣＮ論理ゲート化ＣＡＲ－ＮＫ細胞療法のための様々な構成要素、構成、及び方法を更に評価した。上記のように、全ての構成要素を、マルチシストロン系の構築物でコードした。

【０５２７】

　ＥＭＣＮ　ｉＣＡＲ及びＦＬＴ３／ＣＤ３３二価ａＣＡＲがコードされた順番、様々な阻害性細胞内阻害性ドメイン、タグの存在、様々なヒンジ、抗体結合ドメイン間の様々なリンカー、及び異なるレトロウイルスベースのベクターを評価した。ＣＡＲが親和性タグを含むか、又は「タグなし」バージョンであったかを部分的に変えた構築物、並びに二価ａＣＡＲの可変ドメイン間で使用されるリンカー「ループ４」を具体的に評価した。図２２は、評価したタグ付き及びタグなしの組み合わせを例証する。評価した追加の候補が表Ｅに示されている。また、表Ｆに示されるように、実施例１からの上位候補も評価した。対照は実施例１のものと同じであった。

【０５２８】

方法

　構築物スクリーニングのための形質導入：

以下の形質導入手順を使用した（日数は形質導入後の日数を指す）：

・１ｅ６個のＮＫ細胞／ウェルを加える

・力価：３ｅ１０ゲノム力価／１ｅ６細胞、又は２ｅ１０ゲノム力価／１ｅ６細胞

・無血清形質導入

・ＩＬ－２のみを有するＮＫ　ＭＡＣＳ

・２時間にわたるスピノキュレート

・ＮＫ　ＭＡＣＳ＋ヒトＡｂ血清＋ＩＬ－２を加える前に、細胞を２時間以上休ませる

・２日目：２４ウェルＧ－Ｒｅｘに移す

・８日目：表面上のＦＬＴ３／ＣＤ３３及びＥＭＣＮ発現＋ＩＬ－１５発現をチェックし、９～１０日目に、１：２のＥ：Ｔ比又は１：４のＥ：Ｔ比で細胞傷害性アッセイを実施する（標的細胞＝１８～２０時間インキュベートしたＩＭＤＭ培地中のＭＶ４－１１＋／－ＥＭＣＮ）

・発現及び標的殺滅をフローサイトメトリーによって評価した

【０５２９】

（表Ｅ）

SB 番号	構築物	ベクター	タグ
SB07401	crIL-15_aCAR_iCAR 配向:aCAR scfv-ループ 4 ヒト化 EMCN LIR1 iCAR タグ/ヒンジ	Sinvec SV40	タグなし+CD8
SB07403	crIL-15_aCAR_iCAR 配向:aCAR scfv-ループ 4 ヒト化 EMCN LIR1 iCAR タグ/ヒンジ	Retrovec	タグなし+CD8
SB07405	crIL-15_aCAR_iCAR 配向:aCAR scfv-ループ 4 ヒト化 EMCN LIR1 iCAR タグ/ヒンジ	Sinvec SV40	タグなし+ICD からの天然ヒンジ
SB07404	crIL-15_aCAR_iCAR 配向:aCAR scfv-ループ 4 ヒト化 EMCN LIR1 iCAR タグ/ヒンジ	Sinvec SV40	iCAR タグのみ +CD8
SB07408	crIL-15_aCAR_iCAR 配向:aCAR scfv-ループ 4 ヒト化 EMCN LIR1 iCAR タグ/ヒンジ	Retrovec	iCAR タグのみ +CD8
SB07409	crIL-15_aCAR_iCAR 配向:aCAR scfv-ループ 4 ヒト化 EMCN LIR1 iCAR タグ/ヒンジ	Retrovec	タグなし+ICD からの天然ヒンジ
SB07410	crIL15_iCAR_aCAR 配向:aCAR scfv-ループ 4 ヒト化 EMCN LIR1 iCAR タグ/ヒンジ	Sinvec SV40	iCAR タグのみ +CD8
SB07412	crIL15_iCAR_aCAR 配向:aCAR scfv-ループ 4 ヒト化 EMCN LIR1 iCAR タグ/ヒンジ	Sinvec SV40	タグなし+ICD からの天然ヒンジ
SB07416	crIL15_iCAR_aCAR 配向:aCAR scfv-ループ 4 ヒト化 EMCN LIR1 iCAR タグ/ヒンジ	Retrovec	iCAR タグのみ +CD8
SB07417	crIL15_iCAR_aCAR 配向:aCAR scfv-ループ 4 ヒト化 EMCN LIR1 iCAR タグ/ヒンジ	Retrovec	タグなし+CD8
SB07418	crIL15_iCAR_aCAR 配向:aCAR scfv-ループ 4 ヒト化 EMCN LIR1 iCAR タグ/ヒンジ	Retrovec	タグなし+ICD からの天然ヒンジ

【０５３０】
（表Ｆ）

SB 番号	構築物	ベクター	タグ
SB06511	crIL-15-iCAR-aCAR、ループ 6、KIR3DL1	Retrovec	タグ+ICD からの天然ヒンジ
SB06512	crIL-15-aCAR-iCAR、ループ 6、KIR3DL1	Retrovec	iCAR タグのみ+CD8
SB06557	crIL-15-iCAR-aCAR ループ 6、SIGLEC2	Retrovec	iCAR タグのみ+CD8
SB06541	crIL-15-iCAR-aCAR ループ 6、LIR1	Retrovec	タグ+ICD からの天然ヒンジ
SB06467	crIL-15-aCAR-iCAR、ループ 6、LIR1	Retrovec	タグ+ICD からの天然ヒンジ

【０５３１】
構成要素配列：

評価された構築物の構成要素配列が、実施例１の表Ｃに示されている。リード候補及びそのドメイン構成は次のとおりである：

－ ＳＢ０６３４２、ＳＩＮｖｅｃ ＳＶ４０（完全なベクター配列は配列番号４２５である）

○ ＩｇＧＥ ＳＳ－－Ｉｌ１５－－ＬＲ１分割Ｎ末端リンカー＋Ｔａｃｅ１０－－Ｂ７－１ ＴＭ－－Ｅ２Ａ／Ｔ２Ａ－－ＧＭ－ＣＳＦＲａ ＳＳ－－ＦＬＴ３ ＶＨ－ＧＧＧＧＳ－－ＣＤ３３ ＶＨ－－６ループ（ＧＳＴＳＧＳＧＫＰＧＳＧＥＧＳＴＫＧ）－－ＣＤ３３ ＶＬ－ＧＧＧＧＳ－－ＦＬＴ３ ＶＬ－－ＣＤ８ Ｈｉｎｇｅ－－ＣＤ８ ＴＭ－－ＣＤ２８－－ＣＤ３ｚ－－Ｅ２Ａ／Ｔ２Ａ－－ＣＤ８ ＳＳ－－ＥＭＣＮ ＶＨ－－（ＧＧＧＧＳ）３リンカー－－ＥＭＣＮ ＶＬ－－ＣＤ８ヒンジ－－ＬＩＲ１ ＴＭ－－ＬＩＲ１ ＩＣＤ

－ ＳＢ０６４６３、ＳＩＮｖｅｃ ＳＶ４０（完全なベクター配列は配列番号４２６である）

○ ＩｇＧＥ ＳＳ－－Ｉｌ１５－－ＬＲ１分割Ｎ末端リンカー＋Ｔａｃｅ１０－－Ｂ７－１ ＴＭ－－Ｅ２Ａ／Ｔ２Ａ－－ＧＭ－ＣＳＦＲａ ＳＳ－－ＦＬＴ３ ＶＨ－ＧＧＧＧＳ－－ＣＤ３３ ＶＨ－－６ループ（ＧＳＴＳＧＳＧＫＰＧＳＧＥＧＳＴＫＧ）－－ＣＤ３３ ＶＬ－－ＧＧＧＧＳ －－ＦＬＴ３ ＶＬ－－ＣＤ８ Ｈｉｎｇｅ－－ＣＤ８ ＴＭ－－ＣＤ２８－－ＣＤ３ｚ－－Ｅ２Ａ／Ｔ２Ａ－－ＣＤ８ ＳＳ－－ＥＭＣＮ ＶＨ－－（ＧＧＧＧＳ）３リンカー－－ＥＭＣＮ ＶＬ－ＬＩＲ１ヒンジ－－ＬＩＲ１ ＴＭ－－ＬＩＲ１ ＩＣＤ

－ ＳＢ０７４０１、ＳＩＮｖｅｃ ＳＶ４０（完全なベクター配列は配列番号４２７である）

○ ＩｇＧＥ ＳＳ－－Ｉｌ１５－－ＬＲ１分割Ｎ末端リンカー＋Ｔａｃｅ１０－－Ｂ７－１ ＴＭ－－Ｅ２Ａ／Ｔ２Ａ－－ＧＭ－ＣＳＦＲａ ＳＳ－－ＦＬＴ３ ＶＨ－（ＧＧＧＧＳ）２リンカー－－ＣＤ３３ ＶＨ－－（ＧＧＧＧＳ）２リンカー－－ＣＤ３３ ＶＬ－－（ＧＧＧＧＳ）２リンカー－－ＦＬＴ３ ＶＬ－－ＣＤ８ Ｈｉｎｇｅ－－ＣＤ８ ＴＭ－－ＣＤ２８－－ＣＤ３ｚ－－Ｅ２Ａ／Ｔ２Ａ－－ＣＤ８ ＳＳ－－ＥＭＣＮ ＶＨ－－（ＧＧＧＧＳ）３リンカー－－ＥＭＣＮ ＶＬ－ＣＤ８ヒンジ－－ＬＩＲ１ ＴＭ－－ＬＩＲ１ ＩＣＤ

－ ＳＢ０７４０５、ＳＩＮｖｅｃ ＳＶ４０（完全なベクター配列は配列番号４２８である）

○ ＩｇＧＥ ＳＳ－－Ｉｌ１５－－ＬＲ１分割Ｎ末端リンカー＋Ｔａｃｅ１０－－Ｂ７－１ ＴＭ－－Ｅ２Ａ／Ｔ２Ａ－－ＧＭ－ＣＳＦＲａ ＳＳ－－ＦＬＴ３ ＶＨ－（ＧＧＧＧＳ）２リンカー－－ＣＤ３３ ＶＨ－－（ＧＧＧＧＳ）２リンカー－－ＣＤ３３ ＶＬ－－（ＧＧＧＧＳ）２リンカー－－ＦＬＴ３ ＶＬ－－ＣＤ８ Ｈｉｎｇｅ－－ＣＤ８ ＴＭ－－ＣＤ２８－－ＣＤ３ｚ－－Ｅ２Ａ／Ｔ２Ａ－－ＣＤ８ ＳＳ－－ＥＭＣＮ ＶＨ－－（ＧＧＧＧＳ）３リンカー－－ＥＭＣＮ ＶＬ－ＬＩＲ１ヒンジ－－ＬＩＲ１ ＴＭ－－ＬＩＲ１ ＩＣＤ

－ ＳＢ０７４１２、ＳＩＮｖｅｃ ＳＶ４０（完全なベクター配列は配列番号４２９である）

○ ＩｇＧＥ ＳＳ－－Ｉｌ１５－－ＬＲ１分割Ｎ末端リンカー＋Ｔａｃｅ１０－－Ｂ７－１ ＴＭ－－Ｅ２Ａ／Ｔ２Ａ－－ＣＤ８ ＳＳ－－ＥＭＣＮ ＶＨ－－（ＧＧＧＧＳ）３リンカー－－ＥＭＣＮ ＶＬ－ＬＩＲ１ヒンジ－－ＬＩＲ１ ＴＭ－－ＬＩＲ１ ＩＣＤ－－Ｅ２Ａ／Ｔ２Ａ－－ＧＭ－ＣＳＦＲａ ＳＳ－－ＦＬＴ３ ＶＨ－（ＧＧＧＧＳ）２リンカー－－ＣＤ３３ ＶＨ－－（ＧＧＧＧＳ）２リンカー－－ＣＤ３３ ＶＬ－－（ＧＧＧＧＳ）２リンカー－－ＦＬＴ３ ＶＬ－－ＣＤ８ Ｈｉｎｇｅ－－ＣＤ８ ＴＭ－－ＣＤ２８－－ＣＤ３ｚ

【０５３２】

タグなし構築物のフローサイトメトリー：

ＣＤ３３、ＦＬＴ３、及びＥＭＣＮ ＣＡＲに対する蛍光色素／ビオチンコンジュゲー

ト抗原をＣＡＲ　ＮＫ細胞に加えた。ＣＤ３３及びＥＭＣＮを同じパネルで実行し、ＦＬＴ３を別個のパネルで実行した。

【０５３３】

タグ付き及びタグなし発現評価

ＥＭＣＮ　ｉＣＡＲ及びＦＬＴ３／ＣＤ３３二価ａＣＡＲのタグなしバージョンの発現を、フローサイトメトリーによって様々な構築物について評価した。「ウイルスなし」対照の染色が図２３に示されている。タグなし構築物ＳＢ０７４０１及びＳＢ０７４０５の染色が図２４に示されている。構築物ＳＢ０６４６７のみにタグ付けされたｉＣＡＲの染色が図２５に示されている。結果は、ＦＬＴ３、ＣＤ３３、及びＥＭＣＮ蛍光色素コンジュゲート抗原発現がタグ付きＣＡＲバージョンと同様であったことを実証している。

【０５３４】

ループ４及びループ６発現評価

ループ４又はループ６リンカーのいずれかを含む構築物の発現を、フローサイトメトリーによって様々な構築物について評価した。ＣＤ３３／ＥＭＣＮ二重陽性細胞の概要が図２６にされており、ＣＤ３３＋及びＥＭＣＮ＋ＣＡＲ　ＮＫ細胞の二重陽性集団を実証する結果は４０～６０％の範囲であった。ループ４リンカーを有する構築物についてのＣＤ３３、ＦＬＴ３、及びＥＭＣＮ　ＣＡＲの各々の発現の概要が図２７に示されており、ＣＤ３３及びＦＬＴ３集団の発現レベルがほぼ同一であり、ＥＭＣＮ発現が概して検出可能であることを実証している。ループ６リンカーを有する構築物についてのＣＤ３３、ＦＬＴ３、及びＥＭＣＮ　ＣＡＲの各々の発現の概要が図２８に示されており、これもまた、ＣＤ３３及びＦＬＴ３集団の発現レベルがほぼ同一であり、ＥＭＣＮ発現が概して検出可能であることを実証している。

【０５３５】

ループ４／ループ６及びタグなし細胞傷害性評価

ループ４又はループ６リンカーのいずれかを含む構築物、並びにＥＭＣＮ　ｉＣＡＲ及びＦＬＴ３／ＣＤ３３二価ａＣＡＲのタグなしバージョンについての細胞傷害性を、様々な構築物について評価した。エフェクター：標的比１：２に対する殺滅活性の概要が図２９に示されており、図３０のウイルスなし（ＮＶ）に対して正規化されている。１：４のエフェクター：標的比に対する殺滅活性の概要が図３１に示されている。結果は、ＭＶ４－１１標的細胞の有意なＣＡＲ特異的殺滅及び有意なＥＭＣＮ依存性保護を実証した。１：４のＥ：Ｔ比では全体的な殺滅は低かったが、一方で、有意な殺滅活性及びＥＭＣＮ　ｉＣＡＲ媒介性保護は、依然として存在した。

【０５３６】

実施例４　－　ＳＥＭ標的細胞のインビトロ特性評価

ＳＥＭ細胞を使用して細胞傷害性アッセイを実施して、ａＣＡＲ／ｉＣＡＲを発現するＮＫ細胞におけるａＣＡＲ／ｉＣＡＲ系の論理ゲーティングを評価した。図３２では、ＳＢ０７４０１、ＳＢ０７４０３、ＳＢ０７４１２、及びＳＢ０７４１８を形質導入されたＮＫ細胞を、ＥＭＣＮ（「ＥＭＣＮ＋」）を発現するか、又はＥＭＣＮ（「ＥＭＣＮ－」）を発現しないＳＥＭ細胞と２０時間共培養した。図３２は、形質導入後１３日目の特異的細胞傷害性及びｉＣＡＲ保護の評価を示す（１：２のエフェクター対標的比）。特異的細胞傷害性を、非形質導入ＮＫ細胞のバックグラウンド細胞傷害性を減算することを通じて正規化によって計算した。研究は、ＳＢ０７４０３、ＳＢ０７４１２、及びＳＢ０７４１８が、ＥＭＣＮ－ＳＥＭ細胞の特定のａＣＡＲ媒介性細胞傷害性、及びｉＣＡＲを通じたＥＭＣＮ＋ＳＥＭ細胞の保護を提供したことを実証した。

【０５３７】

ＥＭＣＮを発現するＣＤ３３＋ＳＥＭ細胞（ＳＥＭ　ＣＤ３３＋ＥＭＣＮ＋）又はＥＭＣＮを発現しないＣＤ３３＋ＳＥＭ細胞（ＳＥＭ　ＣＤ３３＋）との複数回の共培養が実施された連続殺滅アッセイのために、更なる細胞傷害性アッセイを実施した。連続殺滅を、２４時間、４８時間、及び９６時間で実施した。図３３Ａ～図３３Ｃは、２つのチャレンジ後の特定の殺滅及び保護を示す。ＳＢ０７４１２及びＳＢ０７４１８は、２回の再チ

ャレンジ後に、有意なＣＡＲ特異的殺滅及びｉＣＡＲ保護を実証した。

【０５３８】

実施例５　－　インビボ

ＳＥＭインビボ研究

ａＣＡＲ／ｉＣＡＲ構築物を、インビボマウスモデルで試験した。ＪＡＸ　ＩＬ１５　ＮＳＧマウスを、０日目に腫瘍細胞とＮＫ細胞との混合物（１：１の比）で感染させた。ＩＬ－２を週に２回注射した。表Ｇは、この研究に使用される構築物を示す。図３４Ａは、実験の一般的な概略図を示す。図３４Ｂは、ＥＭＣＮを発現するＳＥＭ細胞（ＣＤ３３＋／ＥＭＣＮ＋）とＥＭＣＮを発現しないＳＥＭ細胞（ＣＤ３３＋／ＥＭＣＮ－）との１：１の混合物を含むＳＥＭ集団の発現を示す。

【０５３９】

ａＣＡＲ／ｉＣＡＲ構築物を、インビボマウスモデルで試験した。ＪＡＸ　ＩＬ１５　ＮＳＧマウスに、０日目に腫瘍細胞とＮＫ細胞との混合物（１：１の比）を注射した。ＩＬ－２を週に２回注射した。表Ｇは、この研究に使用される構築物を示す。図３４Ａは、実験の一般的な概略図を示す。図３４Ｂは、ＥＭＣＮを発現するＳＥＭ細胞（ＣＤ３３＋／ＥＭＣＮ＋）とＥＭＣＮを発現しないＳＥＭ細胞（ＣＤ３３＋／ＥＭＣＮ－）との１：１の混合物を含むＳＥＭ集団の発現を示す。

【０５４０】

ＳＥＭ細胞集団の注射後、動物を、１１日目及び１９日目（ＳＥＭ注射後の日数）に生物発光撮像（ＢＬＩ）によって可視化した。ＢＬＩに加えて、血液が、定量化されたマウス及びＳＥＭ細胞から収集される。図３５は、ウイルスなし（ＮＶ）、ＳＢ０７４０１、ＳＢ０７７７９、ＳＢ０７４０３、又はＳＢ０７５６９を形質導入されたＰＢＳ又はＮＫ細胞で治療されたマウスを示す。ＢＬＩ測定を、ＳＥＭ細胞注射後の指定された時点で実施した。１９日目に、ＳＢ０７７７９及びＳＢ０７５６９を形質導入されたＮＫ細胞を注射されたマウスは、非形質導入ＮＫ細胞（ＮＶ）を注射されたマウスと比較して、低減されたＢＬＩを呈した。図３６は、１１日目及び１９日目の時点から関心対象の領域のＢＬＩ定量化を示す。表Ｈは、表Ｇに記載される研究の観察を要約する。ＳＢ０７７７９、ＳＢ０７５６９、及びＳＢ０７４０３群は、ＮＶ群と比較して、１９日目により低いＢＬＩ定量を実証した。

【０５４１】

安全抗原（ＥＭＣＮ）を発現する細胞の保護の効果を評価するために、末梢血を動物から採取し、定量した。安全抗原の発現を、健常細胞のモデルとして使用したため、ＥＭＣＮ＋ＳＥＭ細胞は、ａＣＡＲ及びＥＭＣＮ特異的ｉＣＡＲを発現するＮＫ細胞の存在下における細胞殺滅から保護されるべきである。図３７Ａは、それぞれの構築物を形質導入されたＮＫ細胞の注射後の末梢血中のＳＥＭ細胞の割合の定量化を示す。マウスに、１：１の比のＥＭＣＮ（＋）対ＥＭＣＮ（－）のＳＥＭ細胞を注射し、したがって、ａＣＡＲ単独を発現するＮＫ細胞（ＯＲゲートのみの対照）からなる治療群と比較した場合、ＥＭＣＮ＋細胞のパーセンテージの増加は、ｉＣＡＲ発現を示すことになる。１３日目に末梢血を採取し、ＥＭＣＮ＋細胞の割合をフローサイトメトリーを使用して定量化した。末梢血の分析は、ＳＢ０７４０３（ａＣＡＲ／ｉＣＡＲ）を形質導入されたＮＫ細胞が、ＯＲゲート対照ＳＢ０６５６９を形質導入されたＮＫ細胞と比較して、ＥＭＣＮ＋ＳＥＭ細胞を有意に保護したことを見出した。図３７Ｂは、２１日目のマウスにおけるＳＥＭの末梢血定量化の結果を示す。この時点で、７４０１及び７４１２を形質導入されたＮＫ細胞は、７７７９　ＯＲゲートのみの対照を形質導入されたＮＫ細胞と比較して、ＥＭＣＮ＋細胞の増加した保護を示し、ＥＭＣＮ－ＳＥＭ細胞と比較して、より優勢な集団としてＥＭＣＮ＋細胞をもたらした。ｉＣＡＲの有意な保護効果（１３日目に観察される）は、そのそれぞれのＯＲゲートのみの対照７５６９と比較した場合、Ｒｅｔｒｏｖｅｃ候補に対して持続する。２７日目に、末梢血を再び分析して、ｉＣＡＲ媒介性保護がより長い時点で持続したかどうかを決定した。ＥＭＣＮ陽性細胞の割合は、２７日目に高いままであり、７４０１、７４１２、及び７４０３は、それらのそれぞれのＯＲゲート対照構築物と比較し

て、有意な保護を示したことが見出された（図３７Ｃ）。

【０５４２】

（表Ｇ）インビボ研究においてＳＥＭで使用される実験群

群	ベクター
PBS	該当なし
NV	該当なし
SB07401	二価 aCAR+EMCN iCAR(sinvec)
SB07412	二価 aCAR+EMCN iCAR(sinvec)
SB07779	二価 aCAR Her2 KLRG1 iCAR(sinvec)
SB07403	二価 aCAR+EMCN iCAR(retrovec)
SB07418	二価 aCAR+EMCN iCAR(retrovec)
SB07569	二価 aCAR+Her2 KLRG1 iCAR(retrovec)

【０５４３】

（表Ｈ）研究の構造及び概要

群	腫瘍細胞	治療 NK 細胞	マウス 番号	観察 (治療後 2~6 時間)	概要
1	Nalm6-FLT3(0.25e6)+Nalm6-EMCN-FLT3(0.25e6)1:1 混合物	PBS	4		
2		NK NV	4		
3		NK SB07401	4		
4		NK SB07412	4		
5		NK SB07779	4	低体温、低活性	回復
6		NK SB07403	4	低体温、低活性	回復
7		NK SB07418	4	低体温、低活性	4 匹中 2 匹が死亡
8		NK SB07569	4	低体温、低活性	4 匹中 3 匹が死亡
9	SEM-CD33(1.5e6)+SEM-EMCN-CD33(1.5e6)1:1 混合物	PBS	6		
10		NK NV	5		
11		NK SB07401	5		
12		NK SB07412	6	低体温、低活性	回復
13		NK SB07779	6	低体温、低活性	回復
14		NK SB07403	6		
15		NK SB07418	6	低体温、低活性	6 匹中 5 匹が死亡。1 匹は安楽死
16		NK SB07569	6	低体温、低活性	6 匹中 1 匹が死亡

【０５４４】

ＭＶ４－１１インビボ研究

マウスモデルにおいてＭＶ４－１１標的細胞を使用することによって、ａＣＡＲ／ｉＣ

ＡＲを発現するＮＫ細胞の機能性を評価するためにインビボ研究を実施した。表Ｉは、この研究で使用した実験群を要約し、表Ｊは、研究結果を要約した。５０μＬのＭＶ４－１１細胞及び１５０μＬのＮＫ細胞を、０日目にＪＡＸ　ＩＬ１５　ＮＳＧマウスに注射した。ＩＬ２もまた、週に２回動物に投与した。２１日目に、ＩＬ２投与を終了した。ＢＬＩ測定を、７、２１、２８、及び３４日目に実施した。図３８Ａ及び図３８Ｂは、それぞれ、示された時点におけるＢＬＩ測定値の代表的な画像及び定量化を示す。構築物ＳＢ７４０１、ＳＢ７４１２、ＳＢ０７４０３、及びＳＢ０７４１８を形質導入されたＮＫ細胞の注射は、ＰＢＳ又は非形質導入ＮＫ細胞対照と比較して、ＢＬＩを介して定量化された際、低減された腫瘍増殖を示した。この観察は、研究が約５５日間継続したとき、ＳＢ０７４１２及びＳＢ０４１２８について持続した（図３９Ａ）。図３９Ｂは、５５日目にＰＢＳ、非形質導入ＮＫ細胞、並びにＳＢ０７４１２及びＳＢ０７４１８を形質導入されたＮＫ細胞を注射された動物の代表的なＢＬＩ画像を示す。画像は、構築物ＳＢ０７４１２及びＳＢ０７４１８を形質導入されたＮＫ細胞を受けたマウスが、５５日目に減少したシグナルを呈し、ＰＢＳ及び形質導入ＮＫ細胞対照と比較して、注射されたＭＶ４－１１細胞の殺滅を示すことを示している。図３９Ｃでは、ＰＢＳ又は非形質導入ＮＫ細胞を受けたマウスの生存中央値は、それぞれ、４９日及び５５日であると計算されたが、それに対して、形質導入ＮＫ細胞（ＳＢ０７４１２及びＳＢ０７４１８）を受けたマウスは、生存中央値が未定義であった。ＳＢ０７４１２又はＳＢ０７４１８を形質導入されたＮＫ細胞で治療されたマウスの生存中央値の差は、ＰＢＳ又は非形質導入ＮＫ細胞で治療されたマウスと比較した場合、有意であることが見出され、ＳＢ０７４１２又はＳＢ０７４１８によってコードされた構築物がＭＶ４－１１腫瘍モデルにおける生存を増加させることを示している。図３９Ｄでは、図３９Ｃの同じ研究が１２０日目まで実施しており、生存期間中央値（日数）を、ＰＢＳ（４９日）、非操作ＮＫ細胞（ＮＶ）（５５日）、ＳＢ０７４１２　Ｓｉｎｖｅｃを形質導入された操作ＮＫ細胞（８１．５日）、又はＳＢ０７４１８　Ｒｅｔｒｏｖｅｃ（１０８日）に対して見出した。

【０５４５】

（表Ｉ）

群	ベクター
PBS	該当なし
NV	該当なし
SB07401	二価 aCAR+EMCN iCAR(Sinvec)
SB07412	二価 aCAR+EMCN iCAR(Sinvec)
SB07403	二価 aCAR+EMCN iCAR(Retrovec)
SB07418	二価 aCAR+EMCN iCAR(Retrovec)

【０５４６】

表Ｊは、特定の構築物を有するそれぞれのウイルスを用いた形質導入後のＮＫ細胞の定量化を示す。

【０５４７】

（表Ｊ）

SB 番号	発現 CD33+%	発現 EMCN+%	コピー#
SB07401(SinVec)	79.3	58.8	38.1
SB07412(SinVec)	86.3	65.8	47.7
SB07403(RetroVec)	59.70	71.90	27.6
SB07418(RetroVec)	80.1	58.4	25.7

【０５４８】

実施例６：他のｉＣＡＲアーキテクチャの検証

この研究では、ＥＭＣＮ　ｉＣＡＲにおける使用について追加のＩＣＤを試験した。表９は、評価された全長抗ＥＭＣＮ　ｉＣＡＲの配列を提供し、これは、同じ抗ＥＭＣＮ結

合剤配列を含む全てのｉＣＡＲで示される様々なＩＣＤを含み、様々なＩＣＤを有するｉＣＡＲは、本開示で既に説明された細胞傷害性アッセイで試験された。

【０５４９】

細胞を、異なるＩＣＤを有するａＣＡＲ及びｉＣＡＲを発現するように操作して、ａＣＡＲの活性に対する様々なｉＣＡＲ構造の阻害効果を決定した。異なるＩＣＤを有するｉＣＡＲを発現するＦＬＴ３　ＮＯＴ　ＥＭＣＮ　ＣＡＲ－ＮＫ細胞（異なるＥＭＣＮ　ｉＣＡＲを有する同じＦＬＴ３　ａＣＡＲを共発現するように操作された初代ＮＫ細胞）が、ＦＬＴ３のみを発現した標的細胞又はＦＬＴ３及びＥＭＣＮの両方を発現した標的細胞を使用したインビトロ細胞傷害性保護アッセイスクリーニングで使用された（図４０）。ＦＬＴ３及びＥＭＣＮを発現する標的細胞集団は、試験されたｉＣＡＲが機能的であり、ａＣＡＲ活性を阻害することができる場合、ａＣＡＲ媒介性殺滅から保護されるべきである。ＥＭＣＮ発現の非存在下で堅牢な標的細胞殺滅を可能にし、ＥＭＣＮの存在下で有意な抗原依存性標的細胞保護を提供した、複数の機能的ｉＣＡＲアーキテクチャを同定した。

【０５５０】

（表９）異なる細胞内シグナル伝達ドメインを有する例示的なＥＭＣＮ　ｉＣＡＲのリスト

ICD	配列番号	EMCN iCAR + ICD AA 配列
LIR1	489	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLKESGPGLVQPSQTLSLTCTVSGFSLSRYD MHWVRQPPGQGLEWMGVIWGNGNTHYHSALKSRLSISRDTSKSQVFLKMNSL QTEDTAIYFCTLRIKDWGPGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPPSL SVALGQSVSISCKSSQSLVASDENTYLNWLLQSPGRSPKRLIYQVSKLDSGVPD RFSGSGSEKDFTLKISRVEAEDLGVYYCLQGIHLPWTFGGGTKLELKGKPIPNPL LGLDSTNGAATTTPAPRPPTPAPTIALQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DVIGILVAVILLLLLLLLLFLILRHRRQGKHWTSTQRKADFQHPAGAVGPEPTD RGLQWRSSPAADAQEENLYAAVKHTQPEDGVEMDTRSPHDEDPQAVTYAEV KHSRPRREMASPPSPLSGEFLDTKDRQAEEDRQMDTEAAASEAPQDVTYAQLH SLTLRREATEPPPSQEGPSPAVPSIYATLAIH
LIR2	490	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLKESGPGLVQPSQTLSLTCTVSGFSLSRYD MHWVRQPPGQGLEWMGVIWGNGNTHYHSALKSRLSISRDTSKSQVFLKMNSL QTEDTAIYFCTLRIKDWGPGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPPSL SVALGQSVSISCKSSQSLVASDENTYLNWLLQSPGRSPKRLIYQVSKLDSGVPD RFSGSGSEKDFTLKISRVEAEDLGVYYCLQGIHLPWTFGGGTKLELKGKPIPNPL LGLDSTNGAATTTPAPRPPTPAPTIALQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DVIGILVAVVLLLLLLLLLFLILRHRRQGKHWTSTQRKADFQHPAGAVGPEPTD RGLQWRSSPAADAQEENLYAAVKDTQPEDGVEMDTRAAASEAPQDVTYAQL HSLTLRRKATEPPPSQEREPPAEPSIYATLAIH
LIR3	491	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLKESGPGLVQPSQTLSLTCTVSGFSLSRYD MHWVRQPPGQGLEWMGVIWGNGNTHYHSALKSRLSISRDTSKSQVFLKMNSL QTEDTAIYFCTLRIKDWGPGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPPSL SVALGQSVSISCKSSQSLVASDENTYLNWLLQSPGRSPKRLIYQVSKLDSGVPD RFSGSGSEKDFTLKISRVEAEDLGVYYCLQGIHLPWTFGGGTKLELKGKPIPNPL LGLDSTNGAATTTPAPRPPTPAPTIALQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DVLIGVSVAFVLLLFLLLFLLLRRQRHSKHRTSDQRKTDFQRPAGAAETEPKDR GLLRRSSPAADVQEENLYAAVKDTQSEDRVELDSQSPHDEDPQAVTYAPVKHS SPRREMASPPSSLSGEFLDTKDRQVEEDRQMDTEAAASEASQDVTYAQLHSLT LRRKATEPPPSQEGEPPAEPSIYATLAIH

LIR5	492	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLKESGPGLVQPSQTLSLTCTVSGFSLSRYD MHWVRQPPGQGLEWMGVIWGNGNTHYHSALKSRLSISRDTSKSQVFLKMNSL QTEDTAIYFCTLRIKDWGPGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPPSL SVALGQSVSISCKSSQSLVASDENTYLNWLLQSPGRSPKRLIYQVSKLDSGVPD RFSGSGSEKDFTLKISRVEAEDLGVYYCLQGIHLPWTFGGGTKLELKGKPIPNPL LGLDSTNGAATTTPAPRPPTPAPTIALQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DVLIGVLVVSILLLSLLLFLLLQHWRQGKHRTLAQRQADFQRPPGAAEPEPKDG GLQRRSSPAADVQGENFCAAVKNTQPEDGVEMDTRQSPHDEDPQAVTYAKV KHSRPRREMASPPSPLSGEFLDTKDRQAEEDRQMDTEAAASEAPQDVTYAQLH SFTLRQKATEPPPSQEGASPAEPSVYATLAIH
KIR2DL1	493	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLKESGPGLVQPSQTLSLTCTVSGFSLSRYD MHWVRQPPGQGLEWMGVIWGNGNTHYHSALKSRLSISRDTSKSQVFLKMNSL QTEDTAIYFCTLRIKDWGPGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPPSL SVALGQSVSISCKSSQSLVASDENTYLNWLLQSPGRSPKRLIYQVSKLDSGVPD RFSGSGSEKDFTLKISRVEAEDLGVYYCLQGIHLPWTFGGGTKLELKGKPIPNPL LGLDSTNGAATTTPAPRPPTPAPTIALQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DILIGTSVVIILFILLFFLLHRWCSNKKNAAVMDQESAGNRTANSEDSDEQDPQE VTYTQLNHCVFTQRKITRPSQRPKTPPTDIIVYTELPNAESRSKVVSCP
KIR3DL1	494	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLKESGPGLVQPSQTLSLTCTVSGFSLSRYD MHWVRQPPGQGLEWMGVIWGNGNTHYHSALKSRLSISRDTSKSQVFLKMNSL QTEDTAIYFCTLRIKDWGPGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPPSL SVALGQSVSISCKSSQSLVASDENTYLNWLLQSPGRSPKRLIYQVSKLDSGVPD RFSGSGSEKDFTLKISRVEAEDLGVYYCLQGIHLPWTFGGGTKLELKGKPIPNPL LGLDSTNGAATTTPAPRPPTPAPTIALQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DILIGTSVVIILFILLLFFLLHLWCSNKKNAAVMDQEPAGNRTANSEDSDEQDPE EVTYAQLDHCVFTQRKITRPSQRPKTPPTDTILYTELPNAKPRSKVVSCP
LIR1- KIR3DL1	495	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLKESGPGLVQPSQTLSLTCTVSGFSLSRYD MHWVRQPPGQGLEWMGVIWGNGNTHYHSALKSRLSISRDTSKSQVFLKMNSL QTEDTAIYFCTLRIKDWGPGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPPSL SVALGQSVSISCKSSQSLVASDENTYLNWLLQSPGRSPKRLIYQVSKLDSGVPD RFSGSGSEKDFTLKISRVEAEDLGVYYCLQGIHLPWTFGGGTKLELKGKPIPNPL LGLDSTNGAATTTPAPRPPTPAPTIALQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DVIGILVAVILLLLLLLLLFLILRHRRQGKHWTSTQRKADFQHPAGAVGPEPTD RGLQWRSSPAADAQEENLYAAVKHTQPEDGVEMDTRSPHDEDPQAVTYAEV KHSRPRREMASPPSPLSGEFLDTKDRQAEEDRQMDTEAAASEAPQDVTYAQLH SLTLRREATEPPPSQEGPSPAVPSIYATLAIHHLWCSNKKNAAVMDQEPAGNRT ANSEDSDEQDPEEVTYAQLDHCVFTQRKITRPSQRPKTPPTDTILYTELPNAKPR SKVVSCP

KIR3DL1 - KIR3DL1	496	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLKESGPGLVQPSQTLSLTCTVSGFSLSRYD MHWVRQPPGQGLEWMGVIWGNGNTHYHSALKSRLSISRDTSKSQVFLKMNSL QTEDTAIYFCTLRIKDWGPGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPPSL SVALGQSVSISCKSSQSLVASDENTYLNWLLQSPGRSPKRLIYQVSKLDSGVPD RFSGSGSEKDFTLKISRVEAEDLGVYYCLQGIHLPWTFGGGTKLELKGKPIPNPL LGLDSTNGAATTTPAPRPPTPAPTIALQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DILIGTSVVIILFILLLFFLLHLWCSNKKNAAVMDQEPAGNRTANSEDSDEQDPE EVTYAQLDHCVFTQRKITRPSQRPKTPPTDTILYTELPNAKPRSKVVSCP
LIR1-LIR1	497	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLKESGPGLVQPSQTLSLTCTVSGFSLSRYD MHWVRQPPGQGLEWMGVIWGNGNTHYHSALKSRLSISRDTSKSQVFLKMNSL QTEDTAIYFCTLRIKDWGPGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPPSL SVALGQSVSISCKSSQSLVASDENTYLNWLLQSPGRSPKRLIYQVSKLDSGVPD RFSGSGSEKDFTLKISRVEAEDLGVYYCLQGIHLPWTFGGGTKLELKGKPIPNPL LGLDSTNGAATTTPAPRPPTPAPTIALQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DVIGILVAVILLLLLLLLLFLILRHRRQGKHWTSTQRKADFQHPAGAVGPEPTD RGLQWRSSPAADAQEENLYAAVKHTQPEDGVEMDTRSPHDEDPQAVTYAEV KHSRPRREMASPPSPLSGEFLDTKDRQAEEDRQMDTEAAASEAPQDVTYAQLH SLTLRREATEPPPSQEGPSPAVPSIYATLAIH
BTLA	498	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLKESGPGLVQPSQTLSLTCTVSGFSLSRYD MHWVRQPPGQGLEWMGVIWGNGNTHYHSALKSRLSISRDTSKSQVFLKMNSL QTEDTAIYFCTLRIKDWGPGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPPSL SVALGQSVSISCKSSQSLVASDENTYLNWLLQSPGRSPKRLIYQVSKLDSGVPD RFSGSGSEKDFTLKISRVEAEDLGVYYCLQGIHLPWTFGGGTKLELKGKPIPNPL LGLDSTNGAATTTPAPRPPTPAPTIALQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DLLPLGGLPLLITTCFCLFCCLRRHQGKQNELSDTAGREINLVDAHLKSEQTEAS TRQNSQVLLSETGIYDNDPDLCFRMQEGSEVYSNPCLEENKPGIVYASLNHSVI GPNSRLARNVKEAPTEYASICVRS
SIGLEC 2	499	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLKESGPGLVQPSQTLSLTCTVSGFSLSRYD MHWVRQPPGQGLEWMGVIWGNGNTHYHSALKSRLSISRDTSKSQVFLKMNSL QTEDTAIYFCTLRIKDWGPGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPPSL SVALGQSVSISCKSSQSLVASDENTYLNWLLQSPGRSPKRLIYQVSKLDSGVPD RFSGSGSEKDFTLKISRVEAEDLGVYYCLQGIHLPWTFGGGTKLELKGKPIPNPL LGLDSTNGAATTTPAPRPPTPAPTIALQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DVAVGLGSCLAILILAICGLKLQRRWKRTQSQQGLQENSSGQSFFVRNKKVRR APLSEGPHSLGCYNPMMEDGISYTTLRFPEMNIPRTGDAESSEMQRPPPDCDDT VTYSALHKRQVGDYENVIPDFPEDEGIHYSELIQFGVGERPQAQENVDYVILKH

SIGLEC 10	500	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLKESGPGLVQPSQTLSLTCTVSGFSLSRYD MHWVRQPPGQGLEWMGVIWGNGNTHYHSALKSRLSISRDTSKSQVFLKMNSL QTEDTAIYFCTLRIKDWGPGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPPSL SVALGQSVSISCKSSQSLVASDENTYLNWLLQSPGRSPKRLIYQVSKLDSGVPD RFSGSGSEKDFTLKISRVEAEDLGVYYCLQGIHLPWTFGGGTKLELKGKPIPNPL LGLDSTNGAATTTPAPRPPTPAPTIALQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DGAFLGIGITALLFLCLALIIMKILPKRRTQTETPRPRFSRHSTILDYINVVPTAGP LAQKRNQKATPNSPRTPLPPGAPSPESKKNQKKQYQLPSFPEPKSSTQAPESQES QEELHYATLNFPGVRPRPEARMPKGTQADYAEVKFQ	10
KLRG1	501	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLKESGPGLVQPSQTLSLTCTVSGFSLSRYD MHWVRQPPGQGLEWMGVIWGNGNTHYHSALKSRLSISRDTSKSQVFLKMNSL QTEDTAIYFCTLRIKDWGPGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPPSL SVALGQSVSISCKSSQSLVASDENTYLNWLLQSPGRSPKRLIYQVSKLDSGVPD RFSGSGSEKDFTLKISRVEAEDLGVYYCLQGIHLPWTFGGGTKLELKGKPIPNPL LGLDSTNGAATTTPAPRPPTPAPTIALQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DVAIALGLLTAVLLSVLLYQWIMTDSVIYSMLELPTATQAQNDYGPQQKSSSSR PSCSCLGSG	20
LAIR1	502	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLKESGPGLVQPSQTLSLTCTVSGFSLSRYD MHWVRQPPGQGLEWMGVIWGNGNTHYHSALKSRLSISRDTSKSQVFLKMNSL QTEDTAIYFCTLRIKDWGPGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPPSL SVALGQSVSISCKSSQSLVASDENTYLNWLLQSPGRSPKRLIYQVSKLDSGVPD RFSGSGSEKDFTLKISRVEAEDLGVYYCLQGIHLPWTFGGGTKLELKGKPIPNPL LGLDSTNGAATTTPAPRPPTPAPTIALQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DILIGVSVVFLFCLLLLVLFCLHRQNQIKQGPPRSKDEEQKPQQRPDLAVDVLER TADKATVNGLPEKDRETDTSALAAGSSQEVTYAQLDHWALTQRTARAVSPQS TKPMAESITYAAVARH	30
NKG2A	503	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLKESGPGLVQPSQTLSLTCTVSGFSLSRYD MHWVRQPPGQGLEWMGVIWGNGNTHYHSALKSRLSISRDTSKSQVFLKMNSL QTEDTAIYFCTLRIKDWGPGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPPSL SVALGQSVSISCKSSQSLVASDENTYLNWLLQSPGRSPKRLIYQVSKLDSGVPD RFSGSGSEKDFTLKISRVEAEDLGVYYCLQGIHLPWTFGGGTKLELKGKPIPNPL LGLDSTNGAATTTPAPRPPTPAPTIALQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DVIGILVAVILLLLLLLLLFLIMDNQGVIYSDLNLPPNPKRQQRKPKGNKNSILA TEQEITYAELNLQKASQDFQGNDKTYHCKDLPSAPEK	40

【０５５１】

実施例７：異なるドナーに由来するＮＫ細胞を発現するＦＬＴ３／ＣＤ３３　ＮＯＴ　ＥＭＣＮの特性評価

この研究では、異なるドナーから得られたＮＫ細胞を特性評価して、ドナー間の変動性を評価した。これらの細胞は、ＦＬＴ３／ＣＤ３３　ＮＯＴ　ＥＭＣＮ回路（ＳＢ０７４１２）で操作されていないか、又は操作された。異なるドナーに由来するＮＫ細胞を、ＳＢ０７４１２（ＦＬＴ３／ＣＤ３３二価ａＣＡＲ、ＥＭＣＮ　ｉＣＡＲ、及びｃｒＩＬ１５）内の異なる構成要素を発現するそれらの能力について特性評価した。図４５Ａ～図４５Ｄは、ｃｒＩＬ１５－陽性ＮＫ細胞（図４５Ａ）、分泌ｃｒＩＬ１５（図４５Ｂ）、Ｃ

Ｄ３３／ＦＬＴ３二価ａＣＡＲ（図４５Ｃ）、及びＥＭＣＮ　ｉＣＡＲ（図４５Ｄ）の発現を示す。

【０５５２】

ＮＫ細胞傷害性

図４１Ａ～図４１Ｆでは、操作又は非操作ＮＫ細胞を、ＡＭＬ細胞株の株ＭＯＬＭ－１３又はＭＶ４－１１、及びＳＥＭ（ＦＬＴ３＋／ＣＤ３３＋／ＥＭＣＮ－）に対する細胞媒介性の細胞傷害性について試験した。これらのアッセイでは、１１種類の異なるＮＫドナーから産生された合計１６ロットのＮＫ細胞を使用した。ＮＫ細胞の全ての試験されたロットにわたって細胞傷害性データを比較すると、形質導入細胞によって誘導された平均細胞傷害性は、全ての細胞株で非操作ＮＫ細胞から観察されたものよりも有意に高かった（図４１Ａ～図４１Ｃ）。操作ＮＫ細胞及び非操作ＮＫ細胞の両方について、観察された細胞傷害性の量は、実験で使用されたＥ：Ｔ比に依存し（図４１Ｄ及び図４１Ｅ）、これは、細胞傷害性効果がＥ：Ｔ比と相関することを示す。ＳＥＭ（ＣＤ３３＋／ＦＬＴ３＋／ＥＭＣＮ－）標的細胞に対する細胞媒介性の細胞傷害性の場合、観察された細胞傷害性は、操作ＮＫ細胞上のＣＡＲ発現の活性化と相関することが更に観察された（図４１Ｆ）。

【０５５３】

ＭＯＬＭ－１３、ＭＶ４－１１、及びＳＥＭ－ＣＤ３３細胞株に対して、１６の異なるロットからの操作ＮＫ細胞及び非操作ＮＫ細胞の細胞傷害性を試験した。２：１のＥ：Ｔ比における複数のＮＫロット（各線が異なるＮＫロットを表す）にわたるＭＯＬＭ－１３（図４１Ａ）、ＭＶ４－１１（図４１Ｂ）、及びＳＥＭ－ＣＤ３３（図４１Ｃ）細胞に対するＮＫ細胞傷害性（図４１Ａ～図４１Ｃ）。各点は、３回実施された１つの実験からの平均細胞傷害性値を表し、各線は、試験された同じロットの細胞からのデータ点の対のセット（非操作ＮＫ細胞及び操作ＮＫ細胞）を接続する。対応のあるｔ検定を使用して統計を実施した、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊＊ｐ＜０．０００１。図４１Ｄ及び図４１Ｅは、ＭＯＬＭ－１３（図４１Ｄ）及びＭＶ４－１１（図４１Ｅ）細胞に対するＮＫ細胞傷害性を複数のＥ：Ｔ比で実証する。データは、単一のＮＫ細胞ドナーから示されている。エラーバーは、試料の標準偏差を表す。図４１Ｆは、ＣＤ３３　ＣＡＲ発現に対してプロットされた複数の実験からの操作ＮＫ細胞及び非操作ＮＫ細胞の細胞傷害性を示す。エラーバーは、３回の試料間の標準偏差を表し、データは、線形回帰を使用して近似された。

【０５５４】

操作ＮＫ細胞のサイトカインプロファイル

図４２では、サイトカインプロファイルを、ＭＯＬＭ－１３又はＭＶ４－１１の連続殺滅の初回の後に、非操作又は操作ＮＫ細胞の細胞上清から得た。図４２では、指定されたサイトカインプロファイルの分析によってヒートマップを生成し、ＮＫ細胞が共培養されたそれぞれの細胞株について、操作ＮＫ細胞と非操作ＮＫ細胞との間のサイトカインレベルを比較した。次式を使用して生成された値を使用して、倍率発現を計算した：倍率発現＝$\log_2$（（操作ＮＫ細胞サイトカインレベル）／（非操作ＮＫ細胞サイトカインレベル））。

【０５５５】

上清中のより高いレベルのサイトカインが、同じドナーからの非操作ＮＫ細胞と比較して、操作ＮＫ細胞で測定された（図４２）。値は、操作ＮＫ細胞試料で測定されたサイトカインの倍率変化を、同じロットからの非操作ＮＫ試料と比較して決定することによって計算された。操作ＮＫ細胞との共培養からの産生が増加したサイトカインは、ＩＦＮγ、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＬ１０、ＴＮＦα、及びパーフォリンであり、これらは全て、ＮＫ細胞における炎症又は細胞傷害性機能を媒介する。ＮＫ細胞をＡＭＬ細胞株培養物に加えなかった場合、サイトカインは検出可能ではなく、このことは、サイトカイン産生が、標的細胞株によって本質的に発現されるのではなく、ＮＫ細胞の存在に起因することを示唆している。

【０５５６】

ＭＯＬＭ－１３及びＭＶ４－１１　ＡＭＬ標的細胞との共培養後、２：１のＥ：Ｔ比で、５つの異なるロットからの操作ＮＫ細胞及び非操作ＮＫ細胞の上清からサイトカインをアッセイした。

【０５５７】

初代ＡＭＬ試料に対する操作ＮＫ細胞の細胞傷害性

異なるサブタイプからの初代ＡＭＬ患者試料を、Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓから購入した。凍結保存された試料を解凍し、アッセイのために一晩培養した。翌日、解凍及び静置したＮＫ細胞（操作ＮＫ細胞及びドナー適合非操作ＮＫ細胞対照）を、２：１のＥ：Ｔ比で一晩、初代ＡＭＬ細胞と共培養した。ＡＭＬ標的細胞の生存率を、生存率色素（Ｓｙｔｏｘ　Ｒｅｄ）を使用したフローサイトメトリーを介して決定した。ＡＭＬ芽細胞とＬＳＣとを区別するために、ＣＤ３４及びＣＤ３８を使用して、ＣＤ４５ｌｏｗ標的細胞を更にプロファイリングした。ＡＭＬ芽細胞＝ＣＤ５６－ＣＤ４５ｌｏｗＳＳＣｌｏｗ、ＬＳＣ＝ＣＤ５６－ＣＤ４５ｌｏｗＣＤ３４ｈｉｇｈＣＤ３８ｌｏｗ。

【０５５８】

操作細胞を、初代腫瘍由来ＡＭＬ試料に対する細胞傷害性について更に試験した。Ｍ０、Ｍ１、Ｍ４、及びＭ５サブタイプからのＡＭＬ患者試料を、操作ＮＫ細胞又はドナー適合非操作ＮＫ細胞と共培養した。細胞傷害性を、ＡＭＬ芽細胞及び白血病幹細胞（ＬＳＣ）上のフローサイトメトリーゲーティングを介して、３７℃／５％ＣＯ２インキュベーター中で一晩共培養した後に決定した。

【０５５９】

試験された操作ＮＫ細胞の両ロットでは、操作ＮＫ細胞は、初代腫瘍由来ＡＭＬ試料の高い標的細胞殺滅を実証した。細胞傷害性を、ＡＭＬ芽細胞及びＬＳＣ細胞型の両方に対するものを含む、試験された各初代ＡＭＬ試料に対して実証した（図４３Ａ及び図４３Ｂ）。特に、操作ＮＫ細胞は、試験された全ての試料において、初代ＡＭＬ芽細胞及びＬＳＣに対して、非操作ＮＫ細胞よりも有意に高い細胞傷害性を実証した。

【０５６０】

ヒト幹細胞のｉＣＡＲ媒介性保護

操作ＮＫ細胞（ＳＢ０７４１２）を使用して、上記に開示された実施例は、保護抗原ＥＭＣＮ、並びに標的抗原、ＣＤ３３、及び／又はＦＬＴ３を発現する細胞の保護を説明する。ＥＭＣＮを、これらの健常細胞サブセットで特異的に発現されるため、健常造血幹細胞（ＨＳＣ）及び他の前駆細胞の保護抗原として選択した（ＨＳＣ、多能性前駆細胞（ＭＰＰ）、リンパ骨髄プライム前駆細胞（ＬＭＰＰ）、及び造血前駆細胞（ＨＰＣ）における代表的なＥＭＣＮ発現については図４７を参照されたい）。この研究では、ヒト造血幹細胞（ＨＳＣ）の保護（図４８のフローサイトメトリーゲーティング戦略に示されるように、Ｌｉｎｅａｇｅ－ＣＤ３４＋ＣＤ３８－ＣＤ９０＋ＣＤ４５ＲＡとして定義される）も調査した。ＦＬＴ３／ＣＤ３３二価ａＣＡＲのみを発現するように操作されたＮＫ細胞と、ＦＬＴ３／ＣＤ３３二価ａＣＡＲ及びＥＭＣＮ　ｉＣＡＲ（ＳＢ０７４１２）の両方を発現するように操作されたＮＫ細胞とを、白血病細胞を死滅させるが、一方で、インビトロ細胞傷害性アッセイ内で初代健常ＨＳＣを温存する（ＣＤ３４－濃縮健常骨髄において）能力について試験した。ＦＬＴ３／ＣＤ３３発現白血病細胞の殺滅については、ＣＡＲ　ＮＫ細胞を、約１８時間、１：２のエフェクター：標的比で白血病細胞と共培養し、次いで、細胞を収集し、染色し、フローサイトメトリーによって分析し、ＥＭＣＮ　ｉＣＡＲが、ＥＭＣＮ　ｉＣＡＲなしのＣＡＲ　ＮＫ細胞と比較して、腫瘍標的細胞の殺滅を有意に阻害しなかったことが明らかになった（図４６Ｂ）。しかしながら、同じＣＡＲ　ＮＫ細胞を、エフェクター：標的比３：１で約１８時間、初代健常ＨＳＣと共培養し（ＣＤ３４－濃縮健常骨髄混合物内で）、次いで、収集、染色、及びフローサイトメトリーによって分析したとき、ＦＬＴ３／ＣＤ３３二価ａＣＡＲ及びＥＭＣＮ　ｉＣＡＲを発現するＮＫ細胞は、ＥＭＣＮ＋ＨＳＣに対して有意に低減された細胞傷害性を実証した（図４６Ａ）。

【０５６１】
重要なことに、ＯＲゲート単独（ＦＬＴ３／ＣＤ３３二価ａＣＡＲ）の対照ＣＡＲ　ＮＫ細胞と、ＦＬＴ３／ＣＤ３３二価ａＣＡＲ及びＥＭＣＮ　ｉＣＡＲ（ＳＢ０７４１２）の両方を発現させたＣＡＲ－ＮＫ細胞との両方は、腫瘍細胞を等しく殺滅し、このことは、活性化されていない場合、ｉＣＡＲが細胞傷害性を恒常的に阻害しないことを示唆している。要約すると、健常ＥＭＣＮ＋ＨＳＣの殺滅は、白血病細胞ではなく、ａＣＡＲ及び保護ｉＣＡＲの両方を発現するそれらのＣＡＲ　ＮＫ細胞で有意に減少した。
【０５６２】
図４６Ｃでは、コロニー形成細胞アッセイを実施して、造血幹細胞及び前駆細胞（ＨＳＰＣ）集団が、ＦＬＴ３／ＣＤ３３二価ａＣＡＲ及びＥＭＣＮ　ｉＣＡＲの両方を発現するＳＢ０７４１２を形質導入された操作ＮＫ細胞の存在下で維持されることを更に実証した。まず、初代健常ＨＳＰＣ（ＣＤ３４濃縮骨髄）を、ＦＬＴ３／ＣＤ３３二価ａＣＡＲ及びＥＭＣＮ　ｉＣＡＲ（ＳＢ０７４１２）を発現するように形質導入されたＣＡＲ－ＮＫ細胞と、エフェクター：標的比１：２で約１８時間（３回）共培養し（又は対照として共培養なし）、次いで、各ウェルからの細胞を収集し、細胞のうちの１／１０を、造血幹細胞及び前駆細胞コロニーの成長及び計数のために最適化されたメチルセルロースを再播種し、各コロニーは、単一の親幹細胞／前駆細胞の機能的読み出しである。メチルセルロースアッセイからコロニーを計数及びスコアリングすることによって、ＥＭＣＮ　ｉＣＡＲを保有するＣＡＲ　ＮＫ細胞とのＨＳＰＣの共培養は、ＨＳＰＣ単独対照と比較して幹細胞／前駆細胞（コロニー形成能を有する）の数を有意に低減しなかった。
【０５６３】
ＨＳＣ実験の一部として、図４６Ａ及び図４６Ｂに詳述されるように、ＥＭＣＮ　ｉＣＡＲが前駆細胞、特に多能性前駆（ＭＰＰ）細胞の殺滅も低減する能力を評価した（図４８のフローサイトメトリーゲーティング戦略に示されるように系統－ＣＤ３４＋ＣＤ３８－ＣＤ９０－ＣＤ４５ＲＡとして定義される）。ＦＬＴ３／ＣＤ３３二価ａＣＡＲのみを発現するように操作されたＮＫ細胞と、ＦＬＴ３／ＣＤ３３二価ａＣＡＲ及びＥＭＣＮ　ｉＣＡＲ（ＳＢ０７４１２）の両方を発現するように操作されたＮＫ細胞とを、インビトロ細胞傷害性アッセイ内で初代健常ＭＰＰを温存する（ＣＤ３４－濃縮健常骨髄において）能力について試験した。ＣＡＲ　ＮＫ細胞を、エフェクター：標的比３：１で約１８時間、初代健常ＭＰＰと共培養し（ＣＤ３４－濃縮健常骨髄混合物内で）、次いで、収集、染色、及びフローサイトメトリーによって分析したことで、ＦＬＴ３／ＣＤ３３二価ａＣＡＲ及びＥＭＣＮ　ｉＣＡＲを発現するＮＫ細胞が、健常ＭＰＰ集団全体（図４６Ｄ）及び健常ＥＭＣＮ＋ＭＰＰ（図４６Ｅ）の両方に対して有意に低減された細胞傷害性を実証したことが明らかになった。
【０５６４】
ＮＫ細胞表現型解析
別個のドナー及び非操作ＮＫ細胞由来の操作ＮＫ細胞の３つの異なるロットを、ＮＫ細胞の活性化、増殖、及び機能に関連する表現型マーカーの発現について分析した。倍率変化分析は、いくつかのマーカーが、非操作ＮＫ細胞と比較して操作ＮＫ細胞において発現が上昇したことを示した。（図４４）。操作ＮＫ細胞において上方制御された上位７つのマーカーを、細胞傷害性マーカーＴＲＡＩＬ、ＮＫＧ２Ｄ、ＮＫｐ３０、ＮＫｐ４４、ＣＤ６９、Ｋｉ－６７、及びＴｉｍ－３として同定した。次式を使用して、倍率発現を計算した：
ｌｏｇ２（ｇＭＦＩ操作ＮＫ細胞／ｇＭＦＩ非操作ＮＫ細胞）。
【０５６５】
ＭＶ４－１１標的細胞との共培養後のＮＫ表現型の分析。フローサイトメトリーによって分析されたＮＫ活性化マーカー発現のヒートマップ分析（図４４）。各行は、異なる表現型マーカーを表す。マーカーは、全ての試料にわたる平均倍率変化値に基づく順番でランク付けされる。
【０５６６】

他の配列

ＨＩＶ－１プロテアーゼ（配列番号１４４）：

ＰＱＶＴＬＷＱＲＰＬＶＴＩＫＩＧＧＱＬＫＥＡＬＬＤＴＧＡＤＤＴＶＬＥＥＭＳＬＰＧ
ＲＷＫＰＫＭＩＧＧＩＧＧＦＩＫＶＲＱＹＤＱＩＬＩＥＩＣＧＨＫＡＩＧＴＶＬＶＧＰＴ
ＰＶＮＩＩＧＲＮＬＬＴＱＩＧＣＴＬＮＦ

アンジオテンシン変換酵素（ＡＣＥ）（配列番号１５６）：

ＭＧＡＡＳＧＲＲＧＰＧＬＬＬＰＬＰＬＬＬＬＬＰＰＱＰＡＬＡＬＤＰＧＬＱＰＧＮＦＳ
ＡＤＥＡＧＡＱＬＦＡＱＳＹＮＳＳＡＥＱＶＬＦＱＳＶＡＡＳＷＡＨＤＴＮＩＴＡＥＮＡ
ＲＲＱＥＥＡＡＬＬＳＱＥＦＡＥＡＷＧＱＫＡＫＥＬＹＥＰＩＷＱＮＦＴＤＰＱＬＲＲＩ
ＩＧＡＶＲＴＬＧＳＡＮＬＰＬＡＫＲＱＱＹＮＡＬＬＳＮＭＳＲＩＹＳＴＡＫＶＣＬＰＮ
ＫＴＡＴＣＷＳＬＤＰＤＬＴＮＩＬＡＳＳＲＳＹＡＭＬＬＦＡＷＥＧＷＨＮＡＡＧＩＰＬ
ＫＰＬＹＥＤＦＴＡＬＳＮＥＡＹＫＱＤＧＦＴＤＴＧＡＹＷＲＳＷＹＮＳＰＴＦＥＤＤＬ
ＥＨＬＹＱＱＬＥＰＬＹＬＮＬＨＡＦＶＲＲＡＬＨＲＲＹＧＤＲＹＩＮＬＲＧＰＩＰＡＨ
ＬＬＧＤＭＷＡＱＳＷＥＮＩＹＤＭＶＶＰＦＰＤＫＰＮＬＤＶＴＳＴＭＬＱＱＧＷＮＡＴ
ＨＭＦＲＶＡＥＥＦＦＴＳＬＥＬＳＰＭＰＰＥＦＷＥＧＳＭＬＥＫＰＡＤＧＲＥＶＶＣＨ
ＡＳＡＷＤＦＹＮＲＫＤＦＲＩＫＱＣＴＲＶＴＭＤＱＬＳＴＶＨＨＥＭＧＨＩＱＹＹＬＱ
ＹＫＤＬＰＶＳＬＲＲＧＡＮＰＧＦＨＥＡＩＧＤＶＬＡＬＳＶＳＴＰＥＨＬＨＫＩＧＬＬ
ＤＲＶＴＮＤＴＥＳＤＩＮＹＬＬＫＭＡＬＥＫＩＡＦＬＰＦＧＹＬＶＤＱＷＲＷＧＶＦＳ
ＧＲＴＰＰＳＲＹＮＦＤＷＷＹＬＲＴＫＹＱＧＩＣＰＰＶＴＲＮＥＴＨＦＤＡＧＡＫＦＨ
ＶＰＮＶＴＰＹＩＲＹＦＶＳＦＶＬＱＦＱＦＨＥＡＬＣＫＥＡＧＹＥＧＰＬＨＱＣＤＩＹ
ＲＳＴＫＡＧＡＫＬＲＫＶＬＱＡＧＳＳＲＰＷＱＥＶＬＫＤＭＶＧＬＤＡＬＤＡＱＰＬＬ
ＫＹＦＱＰＶＴＱＷＬＱＥＱＮＱＱＮＧＥＶＬＧＷＰＥＹＱＷＨＰＰＬＰＤＮＹＰＥＧＩ
ＤＬＶＴＤＥＡＥＡＳＫＦＶＥＥＹＤＲＴＳＱＶＶＷＮＥＹＡＥＡＮＷＮＹＮＴＮＩＴＴ
ＥＴＳＫＩＬＬＱＫＮＭＱＩＡＮＨＴＬＫＹＧＴＱＡＲＫＦＤＶＮＱＬＱＮＴＴＩＫＲＩ
ＩＫＫＶＱＤＬＥＲＡＡＬＰＡＱＥＬＥＥＹＮＫＩＬＬＤＭＥＴＴＹＳＶＡＴＶＣＨＰＮ
ＧＳＣＬＱＬＥＰＤＬＴＮＶＭＡＴＳＲＫＹＥＤＬＬＷＡＷＥＧＷＲＤＫＡＧＲＡＩＬＱ
ＦＹＰＫＹＶＥＬＩＮＱＡＡＲＬＮＧＹＶＤＡＧＤＳＷＲＳＭＹＥＴＰＳＬＥＱＤＬＥＲ
ＬＦＱＥＬＱＰＬＹＬＮＬＨＡＹＶＲＲＡＬＨＲＨＹＧＡＱＨＩＮＬＥＧＰＩＰＡＨＬＬ
ＧＮＭＷＡＱＴＷＳＮＩＹＤＬＶＶＰＦＦＰＳＡＰＳＭＤＴＴＥＡＭＬＫＱＧＷＴＰＲＲＭ
ＦＫＥＡＤＤＦＦＴＳＬＧＬＬＰＶＰＰＥＦＷＮＫＳＭＬＥＫＰＴＤＧＲＥＶＶＣＨＡＳ
ＡＷＤＦＹＮＧＫＤＦＲＩＫＱＣＴＴＶＮＬＥＤＬＶＶＡＨＨＥＭＧＨＩＱＹＦＭＱＹＫ
ＤＬＰＶＡＬＲＥＧＡＮＰＧＦＨＥＡＩＧＤＶＬＡＬＳＶＳＴＰＫＨＬＨＳＬＮＬＬＳＳ
ＥＧＧＳＤＥＨＤＩＮＦＬＭＫＭＡＬＤＫＩＡＦＩＰＦＳＹＬＶＤＱＷＲＷＲＶＦＤＧＳ
ＩＴＫＥＮＹＮＱＥＷＷＳＬＲＬＫＹＱＧＬＣＰＰＶＰＲＴＱＧＤＦＤＰＧＡＫＦＨＩＰ
ＳＳＶＰＹＩＲＹＦＶＳＦＩＩＱＦＱＦＨＥＡＬＣＱＡＡＧＨＴＧＰＬＨＫＣＤＩＹＱＳ
ＫＥＡＧＱＲＬＡＴＡＭＫＬＧＦＳＲＰＷＰＥＡＭＱＬＩＴＧＱＰＮＭＳＡＳＡＭＬＳＹ
ＦＫＰＬＬＤＷＬＲＴＥＮＥＬＨＧＥＫＬＧＷＰＱＹＮＷＴＰＮＳＡＲＳＥＧＰＬＰＤＳ
ＧＲＶＳＦＬＧＬＤＬＤＡＱＱＡＲＶＧＱＷＬＬＬＦＬＧＩＡＬＬＶＡＴＬＧＬＳＱＲＬ
ＦＳＩＲＨＲＳＬＨＲＨＳＨＧＰＱＦＧＳＥＶＥＬＲＨＳ

ＤＥＮＶ　ＮＳ３ｐｒｏ（ＮＳ２Ｂ／ＮＳ３）＞ｓｐ｜Ｐ３３４７８｜１４７５～２０９３（配列番号１５７）：

ＳＧＶＬＷＤＴＰＳＰＰＥＶＥＲＡＶＬＤＤＧＩＹＲＩＭＱＲＧＬＬＧＲＳＱＶＧＶＧＶ
ＦＱＤＧＶＦＨＴＭＷＨＶＴＲＧＡＶＬＭＹＱＧＫＲＬＥＰＳＷＡＳＶＫＫＤＬＩＳＹＧ
ＧＧＷＲＦＱＧＳＷＮＴＧＥＥＶＱＶＩＡＶＥＰＧＫＮＰＫＮＶＱＴＡＰＧＴＦＫＴＰＥ
ＧＥＶＧＡＩＡＬＤＦＫＰＧＴＳＧＳＰＩＶＮＲＥＧＫＩＶＧＬＹＧＮＧＶＶＴＴＳＧＴ
ＹＶＳＡＩＡＱＡＫＡＳＱＥＧＰＬＰＥＩＥＤＥＶＦＲＫＲＮＬＴＩＭＤＬＨＰＧＳＧＫ
ＴＲＲＹＬＰＡＩＶＲＥＡＩＲＲＮＶＲＴＬＩＬＡＰＴＲＶＶＡＳＥＭＡＥＡＬＫＧＭＰ
ＩＲＹＱＴＴＡＶＫＳＥＨＴＧＫＥＩＶＤＬＭＣＨＡＴＦＴＭＲＬＬＳＰＶＲＶＰＮＹＮ
ＭＩＩＭＤＥＡＨＦＴＤＰＡＳＩＡＲＲＧＹＩＳＴＲＶＧＭＧＥＡＡＡＩＦＭＴＡＴＰＰ
ＧＳＶＥＡＦＰＱＳＮＡＶＩＱＤＥＥＲＤＩＰＥＲＳＷＮＳＧＹＥＷＩＴＤＦＰＧＫＴＶ

WFVPSIKSGNDIANCLRKNGKRVIQLSRKTFDTEYQKTKN
NDWDYVVTTDISEMGANFRADRVIDPRRCLKPVILKDGPE
RVILAGPMPVTVASAAQRRGRIGRNQNKEGDQYVYMGQPL
NNDEDHAHWTEAKMLLDNINTPEGIIPALFEPEREKSAAI
DGEYRLRGEARKTFVELMRRGDLPVWLSYKVASEGFQYSD
RRWCFDGERNNQVLEENMDVEMWTKEGERKKLRPRWLDAR
TYSDPLALREFKEFAAGRR

DENV NS3pro（NS2B／NS3）>sp｜P14340｜1476～2093（配列番号158）：

AGVLWDVPSPPPVGKAELEDGAYRIKQKGILGYSQIGAGV
YKEGTFHTMWHVTRGAVLMHKGKRIEPSWADVKKDLISYG
GGWKLEGEWKEGEEVQVLALEPGKNPRAVQTKPGLFKTNA
GTIGAVSLDFSPGTSGSPIIDKKGKVVGLYGNGVVTRSGA
YVSAIAQTEKSIEDNPEIEDDIFRKRKLTIMDLHPGAGKT
KRYLPAIVREAIKRGLRTLILAPTRVVAAEMEEALRGLPI
RYQTPAIRAEHTGREIVDLMCHATFTMRLLSPVRVPNYNL
IIMDEAHFTDPASIAARGYISTRVEMGEAAGIFMTATPPG
SRDPFPQSNAPIMDEEREIPERSWSSGHEWVTDFKGKTVW
FVPSIKAGNDIAACLRKNGKKVIQLSRKTFDSEYVKTRTN
DWDFVVTTDISEMGANFKAERVIDPRRCMKPVILTDGEER
VILAGPMPVTHSSAAQRRGRIGRNPKNENDQYIYMGEPLE
NDEDCAHWKEAKMLLDNINTPEGIIPSMFEPEREKVDAID
GEYRLRGEARKTFVDLMRRGDLPVWLAYRVAAEGINYADR
RWCFDGIKNNQILEENVEVEIWTKEGERKKLKPRWLDAKI
YSDPLALKEFKEFAAGRK

DENV NS3pro（NS2B／NS3）>sp｜Q99D35｜1474～2092（配列番号159）：

SGVLWDVPSPPETQKAELEEGVYRIKQQGIFGKTQVGVGV
QKEGVFHTMWHVTRGAVLTHNGKRLEPNWASVKKDLISYG
GGWRLSAQWQKGEEVQVIAVEPGKNPKNFQTMPGIFQTTT
GEIGAIALDFKPGTSGSPIINREGKVVGLYGNGVVTKNGG
YVSGIAQTNAEPDGPTPELEEEMFKKRNLTIMDLHPGSGK
TRKYLPAIVREAIKRRLRTLILAPTRVVAAEMEEALKGLP
IRYQTTATKSEHTGREIVDLMCHATFTMRLLSPVRVPNYN
LIIMDEAHFTDPASIAARGYISTRVGMGEAAAIFMTATPP
GTADAFPQSNAPIQDEERDIPERSWNSGNEWITDFVGKTV
WFVPSIKAGNDIANCLRKNGKKVIQLSRKTFDTEYQKTKL
NDWDFVVTTDISEMGANFKADRVIDPRRCLKPVILTDGPE
RVILAGPMPVTVASAAQRRGRVGRNPQKENDQYIFMGQPL
NKDEDHAHWTEAKMLLDNINTPEGIIPALFEPEREKSAAI
DGEYRLKGESRKTFVELMRRGDLPVWLAHKVASEGIKYTD
RKWCFDGERNNQILEENMDVEIWTKEGEKKKLRPRWLDAR
TYSDPLALKEFKDFAAGRK

DENV NS3pro（NS2B／NS3）>sp｜Q5UCB8｜1475～2092（配列番号160）：

SGALWDVPSPAATQKAALSEGVYRIMQRGLFGKTQVGVGI
HIEGVFHTMWHVTRGSVICHETGRLEPSWADVRNDMISYG
GGWRLGDKWDKEEDVQVLAIEPGKNPKHVQTKPGLFKTLT
GEIGAVTLDFKPGTSGSPIINRKGKVIGLYGNGVVTKSGD
YVSAITQAERIGEPDYEVDEDIFRKKRLTIMDLHPGAGKT

ＫＲＩＬＰＳＩＶＲＥＡＬＫＲＲＬＲＴＬＩＬＡＰＴＲＶＶＡＡＥＭＥＥＡＬＲＧＬＰＩ
ＲＹＱＴＰＡＶＫＳＥＨＴＧＲＥＩＶＤＬＭＣＨＡＴＦＴＴＲＬＬＳＳＴＲＶＰＮＹＮＬ
ＩＶＭＤＥＡＨＦＴＤＰＳＳＶＡＡＲＧＹＩＳＴＲＶＥＭＧＥＡＡＡＩＦＭＴＡＴＰＰＧ
ＴＴＤＰＦＰＱＳＮＳＰＩＥＤＩＥＲＥＩＰＥＲＳＷＮＴＧＦＤＷＩＴＤＹＱＧＫＴＶＷ
ＦＶＰＳＩＫＡＧＮＤＩＡＮＣＬＲＫＳＧＫＫＶＩＱＬＳＲＫＴＦＤＴＥＹＰＫＴＫＬＴ
ＤＷＤＦＶＶＴＴＤＩＳＥＭＧＡＮＦＲＡＧＲＶＩＤＰＲＲＣＬＫＰＶＩＬＰＤＧＰＥＲ
ＶＩＬＡＧＰＩＰＶＴＰＡＳＡＡＱＲＲＧＲＩＧＲＮＰＡＱＥＤＤＱＹＶＦＳＧＤＰＬＫ
ＮＤＥＤＨＡＨＷＴＥＡＫＭＬＬＤＮＩＹＴＰＥＧＩＩＰＴＬＦＧＰＥＲＥＫＴＱＡＩＤ
ＧＥＦＲＬＲＧＥＱＲＫＴＦＶＥＬＭＲＲＧＤＬＰＶＷＬＳＹＫＶＡＳＡＧＩＳＹＫＤＲ
ＥＷＣＦＴＧＥＲＮＮＱＩＬＥＥＮＭＥＶＥＩＷＴＲＥＧＥＫＫＫＬＲＰＫＷＬＤＡＲＶ
ＹＡＤＰＭＡＬＫＤＦＫＥＦＡＳＧＲＫ

ＰＥＳＴ（ヒトＩκＢαの残基２７７～３０７の２つのコピー、配列番号１６１）：
ＬＱＭＬＰＥＳＥＤＥＥＳＹＤＴＥＳＥＦＴＥＦＴＥＤＥＬＰＹＤＤＧＳＬＱＭＬＰＥＳ
ＥＤＥＥＳＹＤＴＥＳＥＦＴＥＦＴＥＤＥＬＰＹＤＤ

ＧＲＲ（ヒトｐ１０５の残基３５２～４０８、配列番号１６２）：
ＥＩＫＤＫＥＥＶＱＲＫＲＱＫＬＭＰＮＦＳＤＳＦＧＧＧＳＧＡＧＡＧＧＧＧＭＦＧＳＧ
ＧＧＧＧＧＴＧＳＴＧＰＧＹＳＦＰＨ

ＤＲＲ（酵母Ｃｄｃ３４の残基２１０～２９５、配列番号１６３）：
ＩＤＤＥＮＧＳＶＩＬＱＤＤＤＹＤＤＧＮＮＨＩＰＦＥＤＤＤＶＹＮＹＮＤＮＤＤＤＤＥ
ＲＩＥＦＥＤＤＤＤＤＤＤＤＳＩＤＮＤＳＶＭＤＲＫＱＰＨＫＡＥＤＥＳＥＤＶＥＤＶＥ
ＲＶＳＫＫＤ

ＳＮＳ（ＳＰ２及びＮＢのタンデムリピート（インフルエンザＡ又はインフルエンザＢの
ＳＰ２－ＮＢ－ＳＰ２、例えば、配列番号１６４）：
ＰＥＳＭＲＥＥＹＲＫＥＧＳＫＲＩＫＣＰＤＣＥＰＦＣＮＫＲＧＳＰＥＳＭＲＥＥＹＲＫ
Ｅ

ＲＰＢ（酵母ＲＰＢの残基１６８８～１７０２の４つのコピー、配列番号１６５）：
ＲＳＹＳＰＴＳＰＮＹＳＰＴＳＰＳＧＳＹＳＰＴＳＰＮＹＳＰＴＳＰＳＧＧＳＲＳＹＳＰ
ＴＳＰＮＹＳＰＴＳＰＳＧＳＹＳＰＴＳＰＮＹＳＰＴＳＰＳＧ

ＳＰｍｉｘ（ＳＰ１及びＳＰ２のタンデムリピート（インフルエンザＡウイルスＭ２タン
パク質のＳＰ２－ＳＰ１－ＳＰ２－ＳＰ１－ＳＰ２、配列番号１６６）：
ＰＥＳＭＲＥＥＹＲＫＥＧＳＳＬＬＴＥＶＥＴＰＧＳＰＥＳＭＲＥＥＹＲＫＥＧＳＳＬＬ
ＴＥＶＥＴＰＧＳＰＥＳＭＲＥＥＹＲＫＥ

ＮＳ２（インフルエンザＡウイルスＮＳタンパク質の残基７９～９３の３つのコピー、配
列番号１６７）：
ＬＩＥＥＶＲＨＲＬＫＴＴＥＮＳＧＳＬＩＥＥＶＲＨＲＬＫＴＴＥＮＳＧＳＬＩＥＥＶＲ
ＨＲＬＫＴＴＥＮＳＧＳ

ＯＤＣ（オルニチンデカルボキシラーゼの残基１０６～１４２、配列番号１６８）：
ＦＰＰＥＶＥＥＱＤＤＧＴＬＰＭＳＣＡＱＥＳＧＭＤＲＨＰＡＡＣＡＳＡＲＩＮＶ

マウスＯＤＣ（残基４２２～４６１、配列番号１６９）：
ＳＨＧＦＰＰＥＶＥＥＱＡＡＧＴＬＰＭＳＣＡＱＥＳＧＭＤＲＨＰＡＡＣＡＳＡＲＩＮＶ

ＳＢ０３５１３（配列番号２１０）
ＡＡＴＭＤＷＴＷＩＬＦＬＶＡＡＡＴＲＶＨＳＮＷＶＮＶＩＳＤＬＫＫＩＥＤＬＩＱＳＭ
ＨＩＤＡＴＬＹＴＥＳＤＶＨＰＳＣＫＶＴＡＭＫＣＦＬＬＥＬＱＶＩＳＬＥＳＧＤＡＳＩ
ＨＤＴＶＥＮＬＩＩＬＡＮＮＳＬＳＳＮＧＮＶＴＥＳＧＣＫＥＣＥＥＬＥＥＫＮＩＫＥＦ
ＬＱＳＦＶＨＩＶＱＭＦＩＮＴＳＤＥＰＨＹＳＱＲＲＬＬＰＳＷＡＩＴＬＩＳＶＮＧＩＦ
ＶＩＣＣＬＴＹＣＦＡＰＲＣＲＥＲＲＲＮＥＲＬＲＲＥＳＶＲＰＶ

ＳＢ０３５１４（配列番号２１１）
ＡＡＴＭＤＷＴＷＩＬＦＬＶＡＡＡＴＲＶＨＳＮＷＶＮＶＩＳＤＬＫＫＩＥＤＬＩＱＳＭ
ＨＩＤＡＴＬＹＴＥＳＤＶＨＰＳＣＫＶＴＡＭＫＣＦＬＬＥＬＱＶＩＳＬＥＳＧＤＡＳＩ
ＨＤＴＶＥＮＬＩＩＬＡＮＮＳＬＳＳＮＧＮＶＴＥＳＧＣＫＥＣＥＥＬＥＥＫＮＩＫＥＦ

LQSFVHIVQMFINTSVTPEPIFSLILLPSWAITLISVNGI
FVICCLTYCFAPRCRERRRNERLRRESVRPV
SB03515（配列番号２１２）
AATMDWTWILFLVAAATRVHSNWVNVISDLKKIEDLIQSM
HIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI
HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEF
LQSFVHIVQMFINTSDEPHYSQRRSGGGGSGGGGSGGGGS
GGGGSGGGSLQLLPSWAITLISVNGIFVICCLTYCFAPRC
RERRRNERLRRESVRPV
SB03516（配列番号２１３）
AATMDWTWILFLVAAATRVHSNWVNVISDLKKIEDLIQSM
HIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI
HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEF
LQSFVHIVQMFINTSVTPEPIFSLISGGGGSGGGGSGGGG
SGGGGSGGGSLQLLPSWAITLISVNGIFVICCLTYCFAPR
CRERRRNERLRRESVRPV
SB03517（配列番号２１４）
AATMDWTWILFLVAAATRVHSNWVNVISDLKKIEDLIQSM
HIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI
HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEF
LQSFVHIVQMFINTSSGGGGSGGGGSGDEPHYSQRRGGGS
GGGGSGGGSLQLLPSWAITLISVNGIFVICCLTYCFAPRC
RERRRNERLRRESVRPV
SB03518（配列番号２１５）
AATMDWTWILFLVAAATRVHSNWVNVISDLKKIEDLIQSM
HIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI
HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEF
LQSFVHIVQMFINTSSGGGGSGGGGSGVTPEPIFSLIGGG
SGGGGSGGGSLQLLPSWAITLISVNGIFVICCLTYCFAPR
CRERRRNERLRRESVRPV
SB03519（配列番号２１６）
AATMDWTWILFLVAAATRVHSNWVNVISDLKKIEDLIQSM
HIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI
HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEF
LQSFVHIVQMFINTSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGS
LQDEPHYSQRRLLPSWAITLISVNGIFVICCLTYCFAPRC
RERRRNERLRRESVRPV
SB03520（配列番号２１７）
AATMDWTWILFLVAAATRVHSNWVNVISDLKKIEDLIQSM
HIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASI
HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEF
LQSFVHIVQMFINTSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGS
LQVTPEPIFSLILLPSWAITLISVNGIFVICCLTYCFAPR
CRERRRNERLRRESVRPV
5X NFAT minADEPプロモーター（配列番号２１８）
GGGACTTTCCACTGGGGACTTTCCACTGGGGACTTTCCAC
TGGGGACTTTCCACTGGGGACTTTCCACTCCTGCAGGagc
tGGCGCGCCAGACGCTAGCGGGGGGCTATAAAAGGGGGTG
GGGGCGTTCGTCCTCACTCT
SB06342、SINvec SV40（配列番号４２５）

aagcttgaattcgagcttgcatgcctgcaggtcgttacat
aacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacga
ccccccgcccattgacgtcaataatgacgtatgttcccata
gtaacgccaatagggactttccattgacgtcaatgggtgg
agtatttacggtaaactgcccacttggcagtacatcaagt
gtatcatatgccaagtacgccccctattgacgtcaatgac
ggtaaatggcccgcctggcattatgcccagtacatgacct
tatgggactttcctacttggcagtacatctacgtattagt
catcgctattaccatggtgatgcggttttggcagtacatc
aatggggcgtggatagcggtttgactcacggggatttccaa
gtctccaccccattgacgtcaatgggagtttgttttggca
ccaaaatcaacgggactttccaaaatgtcgtaacaactcc
gcccattgacgcaaatgggcggtaggcgtgtacggtgggg
aggtctatataagcagagctcaatAAAAgagcccacaacc
cctcactcggcgcgccagtcctccgattgactgagtcgcc
cgggtaccccgtgtatccaataaaccctcttgcagttgcat
ccgacttgtggtctcgctgttcccttgggagggtctcctct
gagtgattgactaccccgtcagcgggggtctttcatttggg
ggctcgtccgagatcgggagaccccctgccccagggaccacc
gacccaccaccaccgggaggtaagctggccagcaacttatctg
tgtctgtccgattgtctagtgtctatgactgatttttatgc
gcctgcgtcggtactagttagctaactagctctgtatctgg
gcggaccccgtggtggaactgacgagttcggaacacccggc
cgcaaccctgggagacgtcccagggacttcgggggccgtt
ttgtggcccgacctgagtcctaaaatcccgatcgtttag
gactcttttggtgcacccccccttagagggagggatatggt
tctggtaggagacgagaacctaaaaacagttcccgcctccg
tctgaatttttgcttttcggtttgggaccgaagccgcgccg
cgcgtcttgtctgctgcagcatcgttctgtgttgtctctg
tctgactgtgtttctgtatttgtctgaaaatatgggccccc
cccteganCTGTGGAATGTGTGTCAGTTAGGGTGTGGAAA
GTCCCCAGGCTCCCCAGCAGGCAGAAGTATGCAAAGCATG
CATCTCAATTAGTCAGCAACCAGGTGTGGAAAGTCCCCAG
GCTCCCCAGCAGGCAGAAGTATGCAAAGCATGCATCTCAA
TTAGTCAGCAACCATAGTCCCGCCCCTAACTCCGCCCATC
CCGCCCCTAACTCCGCCCAGTTCCGCCCATTCTCCGCCCC
ATGGCTGACTAATTTTTTTTATTTATGCAGAGGCCGAGGC
CGCCTCTGCCTCTGAGCTATTCCAGAAGTAGTGAGGAGGC
TTTTTTGGAGGCCTAGGCTTTTGCAAAAAGCTGGATCCGC
GTCAAGTGGAGCAAGGCAGGTGGACAGTCTCGAggccgcc
accATGGACTGGACTTGGATACTCTTTCTGGTCGCTGCCG
CCACACGGGTGCACTCTAATTGGGTCAACGTGATCAGCGA
CCTGAAGAAGATCGAGGACCTGATCCAGAGCATGCACATC
GACGCCACACTGTACACCGAGTCCGATGTGCACCCTAGCT
GCAAAGTGACCGCCATGAAGTGCTTTCTGCTGGAACTGCA
AGTGATCAGCCTGGAAAGCGGCGACGCCAGCATCCACGAT
ACCGTGGAAAATCTGATCATCCTGGCCAACAACAGCCTGT
CCAGCAACGGCAATGTGACCGAGAGCGGCTGCAAAGAGTG
CGAGGAACTGGAAGAGAAGAACATCAAAGAGTTTCTGCAG
AGCTTCGTCCACATCGTGCAGATGTTCATCAACACCTCAT

CAGGCGGCGGTGGTAGTGGAGGCGGAGGCTCAGGCGTGAC
CCCTGAGCCTATCTTCAGCCTGATCGGCGGAGGTTCCGGA
GGTGGCGGTTCCGGCGGAGGATCTCTTCAATTGCTGCCTA
GCTGGGCCATCACACACTGATCTCCGTGAACGGCATCTTCGT
GATCTGCTGCCTGACCTACTGCTTCGCCCCTAGATGCAGA
GAGCGGAGAAGAAACGAGCGGCTGAGAAGAGAAAGCGTGC
GGCCTGTGGGTAGCGGCCAGTGTACCAACTACGCCCTGCT
GAAACTGGCCGGCGACGTGGAATCTAATCCTGGACCTGGA
TCTGGCGAGGGACGCGGGAGTCTACTGACGTGTGGAGACG
TGGAGGAAAACCCTGGACCTATGCTGCTGCTGGTTACATC
TCTGCTGCTGTGCGAGCTGCCCCATCCTGCCTTTCTGCTT
ATTCCTGAAGTTCAGCTGGTTCAGAGCGGAGCCGAAGTGA
AGAAACCTGGCAGCAGCGTGAAGGTGTCCTGCAAAGCTTC
TGGCGGCACCTTCAGCAGCTACGCCATCTCTTGGGTTCGA
CAGGCACCTGGACAGGGCCTCGAGTGGATGGGAGGAATCA
TCCCTATCTTCGGCACCGCCAATTACGCCCAGAAATTTCA
GGGAAGAGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACCAGCACC
GCCTACATGGAACTGAGCAGCCTGAGAAGCGAGGATACCG
CTGTGTATTACTGCGCCACATTCGCCCTGTTCGGCTTCAG
AGAGCAGGCCTTCGATATCTGGGGCCAGGGCACAACCGTG
ACAGTTTCATCTGGCGGCGGTGGCTCTCAGGTTCAGCTTG
TGCAATCTGGCGCTGAAGTGAAAAAGCCCGGCTCCTCCGT
GAAAGTGTCTTGTAAAGCCAGCGGCTACACCTTTACCGAC
TACAATATGCATTGGGTCCGCCAGGCACCAGGCCAGGGAC
TTGAATGGATCGGCTACATCTACCCCTACAACGGCGGCAC
CGGCTACAACCAGAAGTTCAAGTCCAAGGCCACAATCACA
GCCGACGAGTCCACCAATACTGCTTATATGGAACTGTCTA
GCCTTCGGAGCGAGGACACAGCCGTGTACTATTGCGCTAG
AGGCAGACCCGCCATGGACTATTGGGGACAGGGAACCCTG
GTCACAGTGTCCAGCGGCTCTACATCTGGCTCTGGCAAAC
CTGGAAGCGGCGAGGGATCTACCAAGGGCGACATCCAGAT
GACACAGAGCCCTAGTAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGAC
AGAGTGACAATTACCTGTCGGGCCAGCGAGAGCGTGGACA
ACTACGGCATCAGCTTCATGAACTGGTTCCAGCAGAAGCC
TGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTATGCCGCCAGCAAT
CAAGGCAGCGGAGTGCCCTCAAGATTCAGCGGAAGCGGCT
CCGGCACCGACTTTACCCTGACAATCAGCTCCCTGCAGCC
TGACGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCAAAGAG
GTGCCCTGGACATTCGGACAGGGCACCAAGGTGGAAATCA
AAGGTGGCGGCGGATCCGATATTCAGATGACTCAGTCCCC
AAGCAGCCTGTCAGCCTCCGTGGGCGATAGAGTCACCATT
ACATGCAGAGCCAGCCAGTCCATCTCCAGCTACCTGAACT
GGTATCAGCAAAAACCCGGAAAGGCTCCAAAGCTCCTCAT
CTACGCCGCTTCTAGCCTGCAGTCTGGCGTGCCATCTAGA
TTCTCTGGCTCCGGAAGCGGGACCGACTTCACACTGACCA
TATCTTCTCTGCAGCCCGAAGATCTGGCCACGTACTATTG
TCAGCAGTCCTACAGCACCCCTTTCACCTTCGGACCCGGA
ACAAAGGTGGACATTAAGGCCCTGAGCAACAGCATCATGT
ACTTCAGCCACTTCGTGCCCGTGTTTCTGCCCGCCAAGCC
TACAACAACCCCTGCTCCTAGACCACCTACACCAGCTCCT

ACAATCGCCAGCCAGCCTCTGTCTCTGAGGCCCGAAGCTT
GTAGACCAGCTGCTGGCGGAGCCGTGCATACAAGAGGACT
GGATTTTGCCTGCGACATCTATATCTGGGCCCCTCTGGCT
GGCACATGCGGAGTTCTGCTGCTCAGCCTGGTCATCACCC
TGTACTGCAACCCACAGAAGAAGCAAGCGGAGCAGACTGCT
GCACAGCGACTACATGAACATGACCCCTAGACGGCCCGGA
CCTACCCAGAAAGCACTACCCAGCCTTACGCTCCTCCTAGAG
ATTTCGCCGCCTACCGGTCCAGAGTGAAGTTCAGCAGGAG
CGCAGACGCCCCCGCGTACAAGCAGGGCCAGAACCAGCTC
TATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATG
TTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGG
AAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAAT
GAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGA
TTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGA
TGGCCTTTACCCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACC
TACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCGGTT
CTGGCCAGTGCACAAATTATGCACTGCTGAAGCTCGCCGG
GGATGTCGAGAGTAACCCAGGACCTGGAAGCGGAGAAGGT
CGTGGTAGTCTACTAACGTGTGGTGATGTAGAAGAAAATC
CTGGACCTATGGCTCTGCCCCGTGACAGCTTTGCTGCTGCC
TTTGGCACTGCTGCTGCATGCTGCTAGACCAGAGGTGCAG
CTGGTTGAATCTGGCGGAGGACTGGTTCAGCCTGGCGGAT
CTCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAG
CAGATACGATATGCACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAA
GGACTTGAATGGGTGTCCGTGATCTGGGGCAACGGCAACA
CACACTACCACAGCGCCCTGAAGTCCCGGTTCACCATCTC
CAGAGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAAC
AGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCACCC
TGAGAATCAAGGATTGGGGCCAGGGCACCATGGTCACCGT
TTCTTCTGGAGGCGGAGGATCTGGTGGCGGAGGAAGTGGC
GGAGGCGGTTCTGACGTGGTCATGACACAGAGCCCTCTGA
GCCTGCCTGTGACACTGGGACAGCCTGCCAGCATCAGCTG
CAAGTCTAGCCAGTCTCTGGTGGCCAGCGACGAGAACACC
TACCTGAACTGGTTCCAGCAGAGGCCCGGACAGTCTCCTA
GACGGCTGATCTACCAGGTGTCCAAGCTGGATAGCGGCGT
GCCCGATAGATTTTCTGGCAGCGGCTCTGGCACCGACTTC
ACCCTGAAGATCAGCAGAGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCG
TGTACTACTGTCTGCAAGGCATCCATCTGCCTTGGACCTT
TGGCCAGGGCACAAAGCTGGAAATCAAGAATGGCGCTGCA
ACAACAACACCCGCACCTCGGCCTCCAACTCCAGCTCCAA
CAATTGCACTGCAACCCCCTGAGTCTGAGGCCCCGAGGCCTG
TAGGCCAGCAGCTGGCGGAGCTGTTCACACTAGAGGCCTG
GACTTTGCCTGTGACGTGATCGGCATTCTGGTCGCCGTGA
TCCTGCTCCTGTTGCTCCTGCTGCTTCTGTTCCTGATCCT
GCGGCACAGAAGGCAGGGCAAGCACTGGACAAGCACCCAG
AGAAAGGCCGACTTTCAGCATCCTGCTGGCGCCGTTGGAC
CTGAGCCTACAGATAGAGGACTGCAGTGGCGGTCTAGCCC
TGCCGCTGATGCCCAAGAGGAAAATCTTTACGCCGCCGTG
AAGCACACCCAGCCTGAGGATGGCGTGGAAATGGACACCA
GATCTCCCCACGATGAGGACCCTCAGGCCGTGACATACGC

AGAAGTGAAGCACTCCAGACCTCGGAGAGAGATGGCAAGC
CCTCCATCTCCTCTGAGCGGCGAGTTCCTGGACACCAAAG
ACAGACAGGCCGAAGAGGACAGACAGATGGATACCGAAGC
CGCCGCTTCTGAAGCCCCACAGGATGTGACATATGCCCAG
CTGCATAGCCTGACACTGCGGAGAGAAGCCACAGAGCCTC
CACCTTCTCAAGAAGGCCCATCTCCTGCCGTGCCTTCCAT
CTATGCCACTCTGGCCATTCACtaaTgAggatccggatta
gtccaatttgttaaagacaggatgggctgcaggaattccg
atcaatcaacctctggattacaaaatttgtgaaagattgac
tggtattcttaactatgttgctcctttttacgctatgtgga
tacgctgctttaatgcctttgtatcatgctattgcttccc
gtatggctttcatttttctcctcctttgtataaatcctggtt
gctgtctcttttatgaggagttgtggcccgttgtcaggcaa
cgtggcgtggtgtgcactgtgtttgctgacgcaacccccca
ctggttgggggcattgccaccacctgtcagctcctttccgg
gactttcgctttccccctccctattgccacggcggaactc
atcgccgcctgcctttgcccgctgctggacaggggctcggc
tgttgggcactgacaattccgtggtgttgtcgggggaagct
gacgtcctttccatggctgctcgccctgtgttgccacctgg
attctgcgcgggacgtccttctgctacgtcccttcgggccc
tcaatccagcggaccttcctttcccgcggcctgctgccggc
tctgcggcctcttccgcgtcttcgccttcgcccctcagacg
agtcggatctcccttttgggccgcctcccccgcctggagaat
tcgatatcagtggtccaggctctagttttgactcaacaat
atcaccagctgaagcctatagagtacgagccatagataaa
ataaaagatttttatttagtctccagaaaaaaggggggaatg
aaagaccccacctgtaggtttggcaagctagcaataaaag
agcccacaaccccctcactcggggcgccagtcctccgattg
actgagtcgcccggccgcttcgagcagacatgataagata
cattgatgagttggacaaaccacaaactagaatgcagtga
aaaaaatgctttatttgtgaaatttgtgatgctattgcttt
tatttgtaaccattataagctgcaataaacaagttaacaa
caacaattgcattcattttatgtttcaggttcagggggaag
atgtgggaggttttttaaagcaagtaaaacctctacaaat
gtggtaaaatcgataaggatcgggtaccccgtgtatccaat
aaacccctcttgcagttgcatccgacttgtggtctcgctgt
tccttgggagggtctcctctgagtgattgactaccccgtca
gcgggggtctttcacacatgcagcatgtatcaaaattaat
ttggttttttttttcttaagctgtgccttctagttgccagcc
atctgttgtttgccccctcccccgtgccttccttgaccctg
gaaggtgccactcccactgtcctttcctaataaaatgagg
aaattgcatcgcattgtctgagtaggtgtcattctattct
ggggggtgggggtgggggcaggacagcaagggggaggattgg
gaagacaatagcaggcatgctggggatgcggtgggctcta
tggagatccccgcggtacctcgcgaatgcatctagatccaa
tggccttttttggcccagacatgataagatacattgatgag
tttggacaaaccacaactagaatgcagtgaaaaaaatgct
ttatttgtgaaatttgtgatgctattgctttatttgtaac
cattataagctgcaataaacaagttgcgggccgcttagccc
tcccacacataaccagagggcagcaattcacgaatcccaa

ctgccgtcggctgtccatcactgtccttcactatggctttgatcccaggatgcagatcgagaagcacctgtcgggcaccgtccgcaggggctcaagatgccccctgttctcatttccgatcggcgacgatacaagtcaggttgccagctgccgcagcagcagcagcagtgccagcaccacgagttctgcacaaggtccccccagtaaaatgatatacattgacaccagtgaagatgcggccgtcgcctagaggagagctgcgctggcgacgctgtagtcttcagagagatggggatgctgttgattgtagccgttgctctttcaatgagggtggattcttcttgagacaaaaggcttggccatgcgggccgccgctcggtgttcgaggccacacgcgtcaccttaatatgcgaagtggacctcggaccgcgccgccccgactgcatctgcgtgttcgaatttcgccaatgacaagacgctgggcgggggttttgttcatcatagaactaaagacatgcaaatatatttcttccggggggtaccggccttttttggccATTGGatcggatctggccaaaaaggcccttaagtatttacatttaaatggccatagtactaaagttacattggcttccttgaaataaacatggagtattcagaatgtgtcataaatatttctaatttttaagatagtatctccattggctttctactttttctttttattttttttttgtcctctgtcttccatttgttgttgttgttgttgtttgtttgttttgttttgttgttggttggttggttggttaatttttttttttaaagatcctactatagttcaagctagactattagctactctgtaacccaggggtgaccttgaagtcatgggtagcctgctgttttagcctttcccacatctaagattacaggtatgagctatcatttttttggtatattgattgattgattgattgattgatgtgtgtgtgtgtgtgtgatttgtgtttgtgtgtgtgtgaTtgtgTatTatgtgtgtgtatggTttgtgtgtgaTtgtgtgtgtatgtatgTTtgtgtgtgaTtgTgtgtgtgaTtgtgcatgtgtgtgtgtgtgtgaTtgtgtTtatgtgtatgaTtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgTaTaTatatttatggtagtgagagGcaacgctccggctcaggtgtcaggttggttttttgagacagagtctttcacttagcttggaattcactggccgtcgttttacaacgtcgtgactgggaaaaccctggcgttacccaacttaatcgccttgcagcacatccccctttcgccagctggcgtaatagcgaagaggcccgcaccgatcgcccttcccaacagttgcgcagcctgaatggcgaatggcgcgcctgatgcggtattttctcctcttacgcatctgtgcggtatttcacaccgcatatggtgcactctcagtacaatctgctctgatgccgcatagttaagccagccccgacacccgccaacacccgctgacgcgccctgacgggcttgtctgctcccggcatccgcttacagacaagctgtgaccgtctccgggagctgcatgtgtcagaggttttcaccgtcatcaccgaaacgcgcgagacgaaagggcctcgtgatacgcctatttttataggttaatgtcatgataataatggtttctagacgtcaggtggcacttttcggggaaatgtgcgcggaaccccctatttgtttatttttctaaatacattcaaaatatgtatccgctcatgagacaataaccctgataaatgcttccaatataatattgaaaaaggaagagtatgagtattcaacatttccgtgtcgcccttattcccttttttgcggcattttgccttcctgtttttgctcacccagaaacgctggtgaaagtaaaagatgctgaagatcagttgggtgcacgagtgggttacatcgaactggatctcaacagcggtaagatccttgagagttttcgcc

cccgaagaacgttttccaatgatgagcacttttaaagttc
tgctatgtggcgcggtattatcccgtattgacgccgggca
agagcaactcggtcgccgcatacactattctcagaatgac
ttggttgagtactcaccagtcacagaaaagcatcttacgg
atggcatgacagtaagagaattatgcagtgctgccataac
catgagtgataacactgcggccaacttacttctgacaacg
atcggaggaccgaaggagctaaccgcttttttgcacaaca
tggggatcatgtaactcgccttgatcgttgggaaccgga
gctgaatgaagccatacccaaacgacgagcgtgacaccacg
atgcctgtagcaatggcaacaacgttgcgcaaactattaa
ctggcgaactacttactctagcttcccggcaacaattaat
agactggatggaggcggataaagttgcaggaccacttctg
cgctcggcccttccggctggctggtttattgctgataaat
ctggagccggtgagcgtgggtctcgcggtatcattgcagc
actggggccagatggtaagccctcccgtatcgtagttatc
tacacgacgggggagtcaggcaactatggatgaacgaaata
gacagatcgctgagataggtgcctcactgattaagcattg
gtaactgtcagaccaagtttactcatatatactttagatt
gatttaaaaacttcatttttaatttaaaaggatctaggtga
agatcctttttgataatctcatgaccaaaatcccttaacg
tgagttttcgttccactgagcgtcagaccccgtagaaaag
atcaaaggatcttcttgagatcctttttttttctgcgcgtaa
tctgctgcttgcaaacaaaaaaaaccaccgctaccagcggt
ggtttgtttgccggatcaagagctaccaactctttttccg
aaggtaactggcttcagcagagcgcagataccaaatactg
tccttctagtgtagccgtagttaggccaccacttcaagaa
ctctgtagcaccgcctacatacctcgctctgctaatcctg
ttaccagtggctgctgccagtggcgataagtcgtgtcttа
ccgggttggactcaagacgatagttaccggataaggcgca
gcggtcgggctgaacggggggttcgtgcacacagcccagc
ttggagcgaacgacctacaccgaactgagataccta cagc
gtgagctatgagaaagcgccacgcttcccgaagggagaaa
ggcggacaggtatccggtaagcggcagggtcggaacagga
gagcgcacgagggagcttccagggggaaacgcctggtatc
tttatagtcctgtcgggtttcgccacctctgacttgagcg
tcgatttttgtgatgctcgtcaggggggcggagcctatgg
aaaaacgccagcaacgcggcctttttacggttcctggcct
tttgctggccttttgctcacatgttctttcctgcgttatc
ccctgattctgtggataaccgtattaccgcctttgagtga
gctgataccgctcgccgcagccgaacgaccgagcgcagcg
agtcagtgagcgaggaagcggaagagcgcccaatacgcaa
accgcctctccccgcgcgttggccgattcattaatgcagc
tggcacgacaggtttcccgactggaaagcgggcagtgagc
gcaacgcaattaatgtgagttagctcactcattaggcacc
ccaggctttacactttatgcttccggctcgtatgttgtgt
ggaattgtgagcggataacaatttcacacaggaaacagct
atgaccatgattacgcc

SB06463、SINvec SV40（配列番号426）

aagcttgaattcgagcttgcatgcctgcaggtcgttacat
aacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacga

cccccgcccattgacgtcaataatgacgtatgttcccata
gtaacgccaatagggactttccattgacgtcaatgggtgg
agtatttacggtaaactgcccacttggcagtacatcaagt
gtatcatatgccaagtacgccccctattgacgtcaatgac
ggtaaatggcccgcctggcattatgcccagtacatgacct
tatgggactttcctacttggcagtacatctacgtattagt
catcgctattaccatggtgatgcggttttggcagtacatc
aatgggcgtggatagcggtttgactcacggggatttccaa
gtctccaccccattgacgtcaatgggagtttgttttggca
ccaaaaatcaacgggactttccaaaaatgtcgtaacaactcc
gcccattgacgcaaatgggcggtaggcgtgtacggtgggg
aggtctatataagcagagctcaatataaaagagcccacaacc
cctcactcggcgcgccagtcctccgattgactgagtcgccc
cgggtacccgtgtatccaataaaccctcttgcagttgcat
ccgacttgtggtctcgctgttccttgggagggtctcctct
gagtgattgactaccccgtcagcgggggtctttcatttggg
ggctcgtccgagatcgggagaccccctgcccagggaccacc
gaccccaccaccgggaggtaagctggccagcaacttatctg
tgtctgtccgattgtctagtgtctatgactgatttttatgc
gcctgcgtcggtactagttagctaactagctctgtatctg
gcggaccccgtggtggaactgacgagttcggaacacccggc
cgcaaccctgggagacgtcccagggacttcgggggccgtt
ttgtggcccgaccctgagtcctaaaatcccgatcgtttag
gactcttttggtgcacccccccttagaggagggatatggt
tctggtaggagacgagaacctaaaacagttccccgcctccg
tctgaatttttgctttcggtttgggaccgaagccgcgccg
cgcgtcttgtctgctgcagcatcgttctgtgttgtctctg
tctgactgtgtttctgtatttgtctgaaaatatgggccccc
ccctcgagCTGTGGAATGTGTGTCAGTTAGGGTGTGGAAA
GTCCCCAGGCTCCCCAGCAGGCAGAAGTATGCAAAGCATG
CATCTCAATTAGTCAGCAACCAGGTGTGGAAAGTCCCCAG
GCTCCCCAGCAGGCAGAAGTATGCAAAGCATGCATCTCAA
TTAGTCAGCAACCATAGTCCCGCCCCTAACTCCGCCCATC
CCGCCCCTAACTCCGCCCAGTTCCGCCCATTCTCCGCCCC
ATGGCTGACTAATTTTTTTTATTTATGCAGAGGCCGAGGC
CGCCTCTGCCTCTGAGCTATTCCAGAAGTAGTGAGGAGGC
TTTTTTGGAGGCCTAGGCTTTTGCAAAAAGCTGGATCCGC
GTCAAGTGGAGCAAGGCAGGTGGACAGTCTCGAggccgcc
accATGGACTGGACTTGGATACTCTTTCTGGTCGCTGCCG
CCACACGGGTGCACTCTAATTGGGTCAACGTGATCAGCGA
CCTGAAGAAGATCGAGGACCTGATCCAGAGCATGCACATC
GACGCCACACTGTACACCGAGTCCGATGTGCACCCTAGCT
GCAAAGTGACCGCCATGAAGTGCTTTCTGCTGGAACTGCA
AGTGATCAGCCTGGAAAGCGGCGACGCCAGCATCCACGAT
ACCGTGGAAAATCTGATCATCCTGGCCAACAACAGCCTGT
CCAGCAACGGCAATGTGACCGAGAGCGGCTGCAAAGAGT
CGAGGAACTGGAAGAGAAGAACATCAAAGAGTTTCTGCAG
AGCTTCGTCCACATCGTGCAGATGTTCATCAACACCTCAT
CAGGCGGCGGTGGTAGTGGAGGCGGAGGCTCAGGCGTGAC
CCCTGAGCCTATCTTCAGCCTGATCGGCGGAGGTTCCGGA

GGTGGCGGTTCCGGCGGAGGATCTCTTCAATTGCTGCCTA
GCTGGGCCATCACACTGATCTCCGTGAACGGCATCTTCGT
GATCTGCTGCCTGACCTACTGCTTCGCCCCTAGATGCAGA
GAGCGGAGAAGAAACGAGCGGCTGAGAAGAGAAAGCGTGC
GGCCTGTGGGTAGCGGCCAGTGTACCAACTACGCCCTGCT
GAAACTGGCCGGCGACGTGGAATCTAATCCTGGACCTGGA
TCTGGCGAGGGACGCGGGAGTCTACTGACGTGTGGAGACG
TGGAGGAAAACCCTGGACCTATGCTGCTGCTGGTTACATC
TCTGCTGCTGTGCGAGCTGCCCCATCCTGCCTTTCTGCTT
ATTCCTGAAGTTCAGCTGGTTCAGAGCGGAGCCGAAGTGA
AGAAACCTGGCAGCAGCGTGAAGGTGTCCTGCAAAGCTTC
TGGCGGCACCTTCAGCAGCTACGCCATCTCTTGGGTTCGA
CAGGCACCTGGACAGGGCCTCGAGTGGATGGGAGGAATCA
TCCCTATCTTCGGCACCGCCAATTACGCCCAGAAATTTCA
GGGAAGAGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACCAGCACC
GCCTACATGGAACTGAGCAGCCTGAGAAGCGAGGATACCG
CTGTGTATTACTGCGCCACATTCGCCCTGTTCGGCTTCAG
AGAGCAGGCCTTCGATATCTGGGGCCAGGGCACAACCGTG
ACAGTTTCATCTGGCGGCGGTGGCTCTCAGGTTCAGCTTG
TGCAATCTGGCGCTGAAGTGAAAAAGCCCGGCTCCTCCGT
GAAAGTGTCTTGTAAAGCCAGCGGCTACACCTTTACCGAC
TACAATATGCATTGGGTCCGCCAGGCACCAGGCCAGGGAC
TTGAATGGATCGGCTACATCTACCCCTACAACGGCGGCAC
CGGCTACAACCAGAAGTTCAAGTCCAAGGCCACAATCACA
GCCGACGAGTCCACCAATACTGCTTATATGGAACTGTCTA
GCCTTCGGAGCGAGGACACAGCCGTGTACTATTGCGCTAG
AGGCAGACCCGCCATGGACTATTGGGGACAGGGAACCCTG
GTCACAGTGTCCAGCGGCTCTACATCTGGCTCTGGCAAAC
CTGGAAGCGGCGAGGGATCTACCAAGGGCGACATCCAGAT
GACACAGAGCCCTAGTAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGAC
AGAGTGACAATTACCTGTCGGGCCAGCGAGAGCGTGGACA
ACTACGGCATCAGCTTCATGAACTGGTTCCAGCAGAAGCC
TGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTATGCCGCCAGCAAT
CAAGGCAGCGGAGTGCCCTCAAGATTCAGCGGAAGCGGCT
CCGGCACCGACTTTACCCTGACAATCAGCTCCCTGCAGCC
TGACGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCAAAGAG
GTGCCCTGGACATTCGGACAGGGCACCAAGGTGGAAATCA
AAGGTGGCGGCGGATCCGATATTCAGATGACTCAGTCCCC
AAGCAGCCTGTCAGCCTCCGTGGGCGATAGAGTCACCATT
ACATGCAGAGCCAGCCAGTCCATCTCCAGCTACCTGAACT
GGTATCAGCAAAAACCCGGAAAGGCTCCAAAGCTCCTCAT
CTACGCCGCTTCTAGCCTGCAGTCTGGCGTGCCATCTAGA
TTCTCTGGCTCCGGAAGCGGGACCGACTTCACACTGACCA
TATCTTCTCTGCAGCCCGAAGATCTGGCCACGTACTATTG
TCAGCAGTCCTACAGCACCCCTTTCACCTTCGGACCCGGA
ACAAAGGTGGACATTAAGGCCCTGAGCAAACAGCATCATGT
ACTTCAGCCACTTCGTGCCCGTGTTTCTGCCCGCCAAGCC
TACAACAACCCCTGCTCCTAGACCACCTACACCAGCTCCT
ACAATCGCCAGCCAGCCTCTGTCTCTGAGGCCCGAAGCTT
GTAGACCAGCTGCTGGCGGAGCCGTGCATACAAGAGGACT

GGATTTTGCCTGCGACATCTATATCTGGGCCCCTCTGGCT
GGCACATGCGGAGTTCTGCTGCTCAGCCTGGTCATCACCC
TGTACTGCAACCCACAGAAGAAGCAAGCGGAGCAGACTGCT
GCACAGCGACTACATGAACATGACCCCTAGACGGCCCGGA
CCTACCCAGAAAGCACTACCAGCCTTACGCTCCTCCTAGAG
ATTTCGCCGCCTACCGGTCCAGAGTGAAGTTCAGCAGGAG
CGCAGACGCCCCCGCGTACAAGCAGGGCCAGAACCAGCTC
TATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATG
TTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGG
AAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAAT
GAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGA
TTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGA
TGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACC
TACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCGGTT
CTGGCCAGTGCACAAATTATGCACTGCTGAAGCTCGCCGG
GGATGTCGAGAGTAACCCAGGACCTGGAAGCGGAGAAGGT
CGTGGTAGTCTACTAACGTGTGGTGATGTAGAAGAAAATC
CTGGACCTATGGCTCTGCCCGTGACAGCTTTGCTGCTGCC
TTTGGCACTGCTGCTGCATGCTGCTAGACCAGAGGTGCAG
CTGGTTGAATCTGGCGGAGGACTGGTTCAGCCTGGCGGAT
CTCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAG
CAGATACGATATGCACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAA
GGACTTGAATGGGTGTCCGTGATCTGGGGCAACGGCAACA
CACACTACCACAGCGCCCTGAAGTCCCGGTTCACCATCTC
CAGAGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAAC
AGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCACCC
TGAGAATCAAGGATTGGGGCCAGGGCACCATGGTCACCGT
TTCTTCTGGAGGCGGAGGATCTGGTGGCGGAGGAAGTGGC
GGAGGCGGTTCTGACGTGGTCATGACACAGAGCCCTCTGA
GCCTGCCCTGTGACACTGGGACAGCCTGCCAGCATCAGCTG
CAAGTCTAGCCAGTCTCTGGTGGCCAGCGACGAGAACACC
TACCTGAACTGGTTCCAGCAGAGGCCCGGACAGTCTCCTA
GACGGCTGATCTACCAGGTGTCCAAGCTGGATAGCGGCGT
GCCCGATAGATTTTCTGGCAGCGGCTCTGGCACCGACTTC
ACCCTGAAGATCAGCAGAGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCG
TGTACTACTGTCTGCAAGGCATCCATCTGCCTTGGACCTT
TGGCCAGGGCACAAAGCTGGAAATCAAGAATGGCGCTGCA
CACCCATCCGATCCTCTCGAGCTGGTGGTTTCTGGACCTT
CTGGCGGCCCTAGCAGCCCTACAACAGGACCTACAAGCAC
AAGCGGCCCTGAGGACCAACCTCTGACACCAACAGGCAGC
GATCCTCAGTCTGGACTGGGGAGACATCTGGGCGTTGTGA
TCGGCATTCTGGTCGCCGTGATCCTGCTCCTGTTGCTCCT
GCTGCTTCTGTTCCTGATCCTGCGGCACAGAAGGCAGGGC
AAGCACTGGACAAGCACCCAGAGAAAGGCCGACTTTCAGC
ATCCTGCTGGCGCCGTTGGACCTGAGCCTACAGATAGAGG
ACTGCAGTGGCGGTCTAGCCCTGCCGCTGATGCCCAAGAG
GAAAATCTTTACGCCGCCGTGAAGCACACCCAGCCTGAGG
ATGGCGTGGAAATGGACACCAGATCTCCCCACGATGAGGA
CCCTCAGGCCGTGACATACGCAGAAGTGAAGCACTCCAGA
CCTCGGAGAGAGATGGCAAGCCCTCCATCTCCTCTGAGCG

GCGAGTTCCTGGACACCAAAGACAGACAGGCCGAAGAGGA
CAGACAGATGGATACCGAAGCCGCCGCTTCTGAAGCCCCA
CAGGATGTGACATATGCCCAGCTGCATAGCCTGACACTGC
GGAGAGAAGCCACAGAGCCTCCACCTTCTCAAGAAGGCCC
ATCTCCTGCCGTGCCTTCCATCTATGCCACTCTGGCCATT
CACtaaTgAggatccggattagtccaatttgttaaagaca
ggatgggctgcaggaattccgataatcaacctctggatta
caaaatttgtgaaagattgactggtattcttaactatgtt
gctcctttacgctatgtggatacgctgctttaatgcctt
tgtatcatgctattgcttcccgtatggctttcatttttct
ctccttgtataaatcctggttgctgtctctttatgaggag
ttgtgggcccgttgtcaggcaacgtggcgtggtgtgcact
tgtttgctgacgcaaccccccactggttgggggcattgcca
cacctgtcagctcctttccgggactttcgctttcccccct
cctattgccacgggcggaactcatcgccgccctgccttgccc
gctgctggacaggggctcggctgttgggcactgacaattc
cgtggtgttgtcgggggaagctgacgtcctttccatggctg
ctcgcctgtgttgccacctggattctgcgcgggacgtcct
tctgctacgtcccttcggccctcaatccaggcggaccttcc
ttcccgcgggcctgctgccgggctctgcggcctcttccgcgt
cttcgccttcgcccctcagacgagtcggatctcccttttggg
ccgcctcccccgcctggagaattcgatatcagtggtccagg
ctctagttttgactcaacaatatcaccagctgaagcctatt
agagtacgagccatagataaaataaaagatttttatttagt
ctccagaaaaaaggggggaatgaaagaccccacctgtaggt
ttggcaagctagcaataaaagagcccacaaccccctcactc
ggggcgccagtcctccgattgactgagtcgcccggccgct
tcgagcagacatgataagatacattgatgagtttggacaa
accacaaactagaatgcagtgaaaaaaatgctttatttgtg
aaatttgtgatgctattgctttatttgtaaccattataagg
ctgcaatacaaacaagttaacaacaacaattgcattcatttt
atgttttcaggttcaggggggagatgtgggaggttttttaaa
gcaagtaaaacctctacaaatgtggtaaaatcgataaggga
tcgggtacccgtgtatccaataaaccctcttgcagttgca
tccgacttgtggtctcgctgttccttgggagggtctcctc
tgagtgattgactaccccgtcagcgggggtctttcacacat
gcagcatgtatcaaaattaatttggtttttttttcttaagc
tgtgccttctagttgccagccatctgttgtttgcccctcc
ccgtgccttcccttgaccctggaaggtgccactcccactg
tcctttcctaataaaatgaggaaattgcatcgcattgtct
gagtaggtgtcattctattctggggggtgggggtgggggca
gacagcaaggggaggattgggaagacaatagcaggcatg
ctggggatgcggtgggctctatggagatccccgcggtacct
cgcgaatgcatctagatccaatggcctttttggcccagac
atgataagatacattgatgagtttggacaaaccacaacta
gaatgcagtgaaaaaaaatgctttatttgtgaaatttgtga
tgctattgctttatttgtaaccattataagctgcaataaa
caagttgcgggccgcttagccctcccacacacataaccaga
gcagcaattcacgaatcccaactgccgtcgggctgtccatc
actgtccttcactatggctttgatcccaggatgcagatcg

agaagcacctgtcggcaccgtccgcaggggctcaagatgc
ccctgttctcatttccgatcgcgacgatacaagtcaggtt
gccagctgccgcagcagcagcagtgcccagcaccacgagt
tctgcacaaaggtccccccagtaaaatgatatacattgacac
cagtgaagatgcggccgtcgctagagagagctgcgctggc
gacgctgtagtcttcagagatggggatgctgttgattgta
gccgttgctctttcaatgagggtggattcttcttgagaca
aaggcttggccatgcggccgccgctcggtgttcgaggcca
cacgcgtcacctttaatatgcgaagtggacctcggaccgcg
ccgccccgactgcatctgcgtgttcgaatttcgcccaatgac
aagacgctgggcggggttttgtgtcatcatagaactaaaga
catgcaaaatatatttctttccgggggggtaccggcctttttg
gccATTGGatcggatctggccaaaaaaggcccttaagtatt
tacattaaatggccatagtacttaaagttacattggcttc
cttgaaataaacatggagtattcagaatgtgtcataaaata
tttctaatttttaagatagtatctccattggctttctactt
ttttctttttatttttttttttgtcctctgtcttccatttgttg
ttgttgttgttgttgttgttgttgttgttgttgttggttggttggttggtta
attttttttttaaagatcctacactatagttcaagctagac
tattagctactctgtaacccagggtgaccttgaagtcatg
ggtagcctgctgttttagccttccccacatctaagattaca
ggtatgagctatcatttttggtatattgattgattgattgattg
attgatgtgtgtgtgtgtgtgattgtgtttgtgtgtgtgtgaTt
gtgTaTatgtgtgtatggTtgtgtgtgtgaTtgtgtgtatgt
atgTTtgtgtgtgtgaTtgTgtgtgtgtgtgaTtgtgcatgtgt
gtgtgtgtgaTtgtgtTtatgtgtatgaTtgtgtgtgtgtgt
gtgtgtgtgtgtgtg

atcccgtattgacgccgggcaagagcaactcggtcgccgc
atacactattctcagaatgacttggttgagtactcaccag
tcacagaaaagcatcttacggatggcatgacagtaagaga
attatgcagtgctgccataaccatgagtgataacactgcg
gccaacttacttctgacaacgatcggaggaccgaaggagc
taaccgcttttttgcacaacatgggggatcatgtaactcg
ccttgatcgttgggaaccggagctgaatgaagccatacca
aacgacgagcgtgacaccacgatgcctgtagcaatggcaa
caacgttgcgcaaactattaactggcgaactacttactct
agcttcccggcaacaattaatagactggatggaggcggat
aaagttgcaggaccacttctgcgctcggcccttccggctg
gctggtttattgctgataaatctggagccggtgagcgtgg
gtctcgcggtatcattgcagcactggggccagatggtaag
ccctccgtatcgtagttatctacacgacgggggagtcagg
caactatggatgaacgaaatagacagatcgctgagatagg
tgcctcactgattaagcattggtaactgtcagaccaagtt
tactcatatatactttagattgatttaaaaacttcatttttt
aatttaaaaggatctaggtgaagatcctttttgataatct
catgaccaaaatcccttaacgtgagttttcgttccactga
gcgtcagaccccgtagaaaagatcaaaggatcttcttgag
atcctttttttttctgcgcgtaatctgctgcttgcaaacaaa
aaaaccaccgctaccagcggtggtttgtttgccggatcaa
gagctaccaactctttttccgaaggtaactggcttcagca
gagcgcagataccaaatactgtccttctagtgtagccgta
gttaggccaccacttcaagaactctgtagcaccgcctaca
tacctcgctctgctaatcctgttaccagtggctgctgccca
gtggcgataagtcgtgtcttaccgggttggactcaagacg
atagttaccggataaggcgcagcggtcgggctgaacggggg
ggttcgtgcacacagcccagcttggagcgaacgacctaca
ccgaactgagataccgacagcgtgagctatgagaaagcgc
cacgcttcccgaagggagaaaggcggacaggtatccggta
agcggcagggtcggaacaggagagcgcacgagggagcttc
cagggggaaacgcctggtatctttatagtcctgtcgggtt
tcgccacctctgacttgagcgtcgatttttgtgatgctcg
tcagggggggcggagcctatggaaaaacgccagcaacgcgg
cctttttacggttcctggccttttgctggccttttgctca
catgttctttcctgcgttatcccctgattctgtggataac
cgtattaccgccttgagtgagctgataccgctcgccgca
gccgaacgaccgagcgcagcgagtcagtgagcgaggaagc
ggaagagcgcccaatacgcaaaccgcctctccccgcgcgt
tggccgattcattaatgcagctggcacgacaggtttcccg
actggaaagcgggcagtgagcgcaacgcaattaatgtgag
ttagctcactcattaggcaccccaggctttacacttttatg
cttccggctcgtatgttgtgtggaattgtgagcggataac
aatttcacacaggaaacagctatgaccatgattacgcc

SB07401、SINvec SV40（配列番号427）

aagcttgaattcgagcttgcatgcctgcaggtcgttacat
aacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacga
ccccccgcccattgacgtcaataatgacgtatgttcccata
gtaacgccaatagggactttccattgacgtcaatgggtgg

agtatttacggtaaactgcccacttggcagtacatcaagt
gtatcatatgccaagtacgccccctattgacgtcaatgac
ggtaaatggcccgcctggcattatgcccagtacatgacct
tatgggactttcctacttggcagtacatctacgtattagt
catcgctattaccatggtgatgcggttttggcagtacatc
aatgggcgtggatagcggtttgactcacgggggatttccaa
gtcttccaccccattgacgtcaatgggagtttgttttggca
ccaaaaatcaacgggactttccaaaaatgtcgtaacaactcc
gcccccattgacgcaaaatgggcgggtaggcgtgtacggtgggg
aggtctatataagcagagctcaatataaaagagcccacaacc
cctcactcggcgcgccagtcctccgattgactgagtcgccc
cgggtaccccgtgtatccaataaaccctcttgcagttgcat
ccgacttgtggtctcgctgttccttgggagggtctcctct
gagtgattgactaccccgtcagcgggggtctttcatttggg
ggctcgtccgagatcgggagaccccctgcccagggaccacc
gacccaccaccaccgggaggtaagctggccagcaacttatctg
tgtctgtccgattgtctagtgtctatgactgatttttatgc
gcctgcgtcggtactagttagctaactagctctgtatctg
gcggaccccgtggtggaactgacgagttcggaacacccggcc
cgcaacccctgggagacgtcccagggacttcgggggccgtt
ttgtggcccgacctgagtcctaaaatcccgatcgtttagg
gactcttttggtgcacccccctagaggagggatatgtggt
tctggtaggagacgagaacctaaaacagttcccgcctccg
tctgaatttttgctttcggtttgggaccgaagccgcgccg
cgcgtcttgtctgctgcagcatcgttctgtgttgtctctg
tctgactgtgtttctgtatttgtctgaaaatatgggccccc
ccctcgagCTGTGGAATGTGTGTCAGTTAGGGTGTGGAAA
GTCCCCAGGCTCCCCAGCAGGCAGAAGTATGCAAAGCATG
CATCTCAATTAGTCAGCAACCAGGTGTGGAAAGTCCCCAG
GCTCCCCAGCAGGCAGAAGTATGCAAAGCATGCATCTCAA
TTAGTCAGCAACCATAGTCCCGCCCCTAACTCCGCCCATC
CCGCCCCTAACTCCGCCCAGTTCCGCCCATTCTCCGCCCC
ATGGCTGACTAATTTTTTTTTATTTATGCAGAGGCCGAGGC
CGCCTCTGCCTCTGAGCTATTCCAGAAGTAGTGAGGAGGC
TTTTTTGGAGGCCTAGGCTTTTGCAAAAAGCTGGATCCGC
GTCAAGTGGAGCAAGGCAGGTGGACAGTCTCGAggccgcc
accATGGACTGGACTTGGATACTCTTTCTGGTCGCTGCCG
CCACACGGGTGCACTCTAATTGGGTCAACGTGATCAGCGA
CCTGAAGAAGATCGAGGACCTGATCCAGAGCATGCACATC
GACGCCACACTGTACACCGAGTCCGATGTGCACCCTAGCT
GCAAAGTGACCGCCCATGAAGTGCTTTCTGCTGGAACTGCA
AGTGATCAGCCTGGAAAGCGGCGACGCCAGCATCCACGAT
ACCGTGGAAAATCTGATCATCCTGGCCAACAACAGCCTGT
CCAGCAACGGCAATGTGACCGAGAGCGGCTGCAAAGAGTG
CGAGGAACTGGAAGAGAAGAACATCAAAGAGTTTCTGCAG
AGCTTCGTCCACATCGTGCAGATGTTCATCAACACCTCAT
CAGGCGGCGGTGGTAGTGGAGGCGGAGGCTCAGGCGTGAC
CCCTGAGCCTATCTTCAGCCTGATCGGCGGAGGTTCCGGA
GGTGGCGGTTCCGGCGGAGGATCTCTTCAATTGCTGCCTA
GCTGGGCCATCACACTGATCTCCGTGAACGGCATCTTCGT

GATCTGCTGCCTGACCTACTGCTTCGCCCCTAGATGCAGA
GAGCGGAGAAGAAAACGAGCGGCTGAGAAGAGAAAGCGTGC
GGCCTGTGGGTAGCGGCCAGTGTACCAACTACGCCCTGCT
GAAACTGGCCGGCGACGTGGAATCTAATCCTGGACCTGGA
TCTGGCGAGGGACGCGGGAGTCTACTGACGTGTGGAGACG
TGGAGGAAAACCCTGGACCTATGCTGCTGCTGGTTACATC
TCTGCTGCTGTGCGAGCTGCCCCATCCTGCCTTTCTGCTT
ATTCCTGAAGTGCAGCTGGTTCAGTCTGGCGCCGAAGTGA
AGAAACCTGGCAGCAGCGTGAAGGTGTCCTGCAAAGCTTC
TGGCGGCACCTTCAGCAGCTACGCCATCTCTTGGGTTCGA
CAGGCCCCTGGACAAGGCCTGGAATGGATGGGAGGCATCA
TCCCCATCTTCGGCACCGCCAATTACGCCCAGAAATTCCA
GGGCAGAGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACAAGCACC
GCCTACATGGAACTGAGCAGCCTGAGAAGCGAGGACACCG
CCGTGTACTACTGCGCCACATTTGCCCTGTTCGGCTTCAG
AGAGCAGGCCTTCGATATCTGGGGCCAGGGCACAACCGTG
ACCGTTTCTAGCGGAGGCGGAGGATCTGGTGGTGGTGGAT
CTCAGGTTCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCTGAAGTGAAAAA
GCCAGGCTCCTCCGTGAAAGTCTCTTGCAAGGCCAGCGGC
TACACCTTTACCGACTACAACATGCACTGGGTCCGACAAG
CTCCAGGCCAGGGACTTGAGTGGATCGGCTACATCTACCC
CTACAACGGCGGCACCGGCTACAACCAGAAGTTCAAGAGC
AAGGCCACAATCACAGCCGACGAGTCCACCAACACAGCTT
ATATGGAACTGTCTAGCCTGCGCTCCGAGGATACAGCTGT
GTACTATTGTGCCAGGGGCAGACCCGCCATGGACTATTGG
GGACAGGGAACCCTGGTCACAGTGTCATCTGGTGGCGGAG
GAAGTGGCGGCGGAGGCTCTGATATTCAGATGACTCAGAG
CCCCAGCAGCCTGTCTGCCTCTGTGGGAGACAGAGTGACA
ATTACCTGCCGGGCCAGCGAGAGCGTGGACAATTACGGCA
TCAGCTTCATGAACTGGTTCCAGCAGAAGCCCGGCAAGGC
CCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAATCAAGGCAGC
GGAGTGCCTAGCAGATTTTCCGGCTCTGGCAGCGGCACCG
ATTTCACCCTGACCATCAGTAGCCTGCAGCCTGACGACTT
CGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCAAAGAGGTGCCCTGG
ACCTTTGGACAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAAGGCGGTG
GCGGATCTGGCGGAGGTGGCAGTGATATCCAAATGACCCA
GTCTCCATCCAGCCTGAGCGCCAGCGTTGGCGATAGAGTC
ACAATCACCTGTAGAGCCAGCCAGAGCATCAGCTCCTACC
TGAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGCAAAGCTCCCAAACT
CCTGATCTATGCTGCCTCCAGCCTGCAGAGTGGCGTGCCA
TCTAGATTCAGCGGCAGCGGAAGCGGCACAGACTTTACAC
TGACAATATCTTCCCTGCAGCCAGAGGACCTGGCCACATA
TTATTGCCAGCAGTCCTACAGCACCCCTTTCACCTTCGGA
CCCGGAACAAAGGTGGACATTAAGGCCCTGAGCAACAGCA
TCATGTACTTCAGCCACTTCGTGCCCGTGTTTCTGCCCGC
CAAGCCTACAACAACCCCTGCTCCTAGACCACCTACACCA
GCTCCTACAATCGCCAGCCAGCCTCTGTCTCTGAGGCCCG
AAGCTTGTAGACCAGCTGCTGGCGGAGCCGTGCATACAAG
AGGACTGGATTTTGCCTGCGACATCTATATCTGGGCCCCT
CTGGCTGGCACATGCGGAGTTCTGCTGCTCAGCCTGGTCA

TCACCCTGTACTGCAACCACAGAAGAAGCAAGCGGAGCAG
ACTGCTGCACAGCGACTACATGAACATGACCCCTAGACGG
CCCGGACCTACCAGAAAGCACTACCAGCCTTACGCTCCTC
CTAGAGATTTCGCCGCCTACCGGTCCAGAGTGAAGTTCAG
CAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACAAGCAGGGCCAGAAC
CAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGT
ACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGGACCCTGAGAT
GGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTG
TACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACA
GTGAGATTGGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGG
GCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAG
GACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTC
GCGGTTCTGGCCAGTGCACAAATTATGCACTGCTGAAGCT
CGCCGGGGATGTCGAGAGTAACCCAGGACCTGGAAGCGGA
GAAGGTCGTGGTAGTCTACTAACGTGTGGTGATGTAGAAG
AAAATCCTGGACCTATGGCTCTGCCCGTGACAGCTTTGCT
GCTGCCTTTGGCACTGCTGCTGCATGCTGCTAGACCAGAG
GTGCAGCTGGTTGAATCTGGCGGAGGACTGGTTCAGCCTG
GCGGATCTCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTCAC
CTTCAGCAGATACGATATGCACTGGGTCCGACAGGCCCCT
GGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGTGATCTGGGGCAACG
GCAACACACACTACCACAGCGCCCTGAAGTCCCGGTTCAC
CATCTCCAGAGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAG
ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACT
GCACCCTGAGAATCAAGGATTGGGGCCAGGGCACCATGGT
CACCGTTTCTTCTGGAGGCGGAGGATCTGGTGGCGGAGGA
AGTGGCGGAGGCGGTTCTGACGTGGTCATGACACAGAGCC
CTCTGAGCCTGCCCTGTGACACTGGGACAGCCTGCCAGCAT
CAGCTGCAAGTCTAGCCAGTCTCTGGTGGCCAGCGACGAG
AACACCTACCTGAACTGGTTCCAGCAGAGGCCCGGACAGT
CTCCTAGACGGCTGATCTACCAGGTGTCCAAGCTGGATAG
CGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCGGCTCTGGCACC
GACTTCACCCTGAAGATCAGCAGAGTGGAAGCCGAGGACG
TGGGCGTGTACTACTGTCTGCAAGGCATCCATCTGCCTTG
GACCTTTGGCCAGGGCACAAAGCTGGAAATCAAGAATGGC
GCTGCAACAACAACAACACCCGCACCTCGGCCTCCAACTCCAG
CTCCAACAATTGCACTGCAACCCCCTGAGTCTGAGGCCCGA
GGCCTGTAGGCCAGCAGCTGGCGGAGCTGTTCACACTAGA
GGCCTGGACTTTGCCTGTGACGTGATCGGCATTCTGGTCG
CCGTGATCCTGCTCCTGTTGCTCCTGCTGCTTCTGTTCCT
GATCCTGCGGCACAGAAGGCAGGGCAAGCACTGGACAAGC
ACCCAGAGAAAGGCCGACTTTCAGCATCCTGCTGGCGCCG
TTGGACCTGAGCCTACAGATAGAGGACTGCAGTGGCGGTC
TAGCCCTGCCGCTGATGCCCAAGAGGAAAATCTTTACGCC
GCCGTGAAGCACACCCAGCCTGAGGATGGCGTGGAAATGG
ACACCAGATCTCCCCACGATGAGGACCCTCAGGCCGTGAC
ATACGCAGAAGTGAAGCACTCCAGACCTCGGAGAGAGATG
GCAAGCCCTCCATCTCCTCTGAGCGGCGAGTTCCTGGACA
CCAAAGACAGACAGGCCGAAGAGGACAGACAGATGGATAC
CGAAGCCGCCGCTTCTGAAGCCCCACAGGATGTGACATAT

GCCCAGCTGCATAGCCTGACACTGCGGAGAGAAGCCACAG
AGCCTCCACCTTCTCAAGAAGGCCCATCTCCTGCCGTGCC
TTCCATCTATGCCACTCTGGCCATTCACtaaTgAggatcc
ggattagtccaatttgttaaagacaggatgggctgcagga
attccgataatcaacctctggattacaaaatttgtgaaag
attgactggtattcttaactatgttgctcctttttacgcta
tgtggatacgctgctttaatgccttttgtatcatgctatttg
cttcccgtatggctttcatttttctcctcccttgtataaatc
ctggttgctgtctctttatgaggagttgtgtggcccgttgtc
aggcaacgtggcgtggtgtgcactgtgtttgctgacgcaa 10
ccccccactggttgggggcattgccaccacctgtcagctcct
ttccgggactttcgctttccccctccctattgccacggcgg
gaactcatcgccgcctgccttgcccgctgctggacagggggg
ctcggctgttgggcactgacaattccgtggtgttgtcgggg
gaagctgacgtcctttccatggctgctcgcctgtgttgcc
acctggattctgcgcgggacgtccttcctgctacgtcccctt
cggccctcaatccagcggaccttcctttcccgcgggcctgct
gccggctctgcggcctcttccgcgtcttcgccttcgcccct
cagacgagtcggatctccctttgggccgcctccccgcctgg
gagaatttcgatatcagtggtccaggctctagttttgactc 20
aacaatatcaccagctgaagcctatagagtacgagccataa
gataaaatataaaagatttttatttagtctccagaaaaaggggg
ggaatgaaagaccccacctgtaggtttggcaagctagcaa
taaaagagcccacaaccccctcactcggggcgccagtcctc
cgattgactgagtcgcccgggccgcttcgagcagacatgat
aagatacattgatgagtttggacaaaccacaactagaatg
cagtgaaaaaaaatgctttatttgtgaaatttgtgatgctaa
ttgctttattttgtaaccattataagctgcaatAaaacaagt
taacaacaacaattgcattcattttatgtttcaggttcag
gggagatgtgggaggttttttaaagcaagtaaaacctct 30
acaaatgtggtaaaatcgataaggatcgggtacccgtgta
tccaataaaccctcttgcagttgcatccgacttgtggtct
cgctgttcccttgggagggtctcctctgagtgattgactac
ccgtcagcgggggtctttcacacatgcagcatgtatcaaa
attaatttggttttttttctaagctgtgcctttctagttg
ccagccatctgttgtttgcccctcccccgtgccttcctg
accctggaaggtgccactcccactgtcctttcctaataaa
atgaggaaattgcatcgcattgtctgagtaggtgtcattc
tattctgggggggtggggtggggccaggacagcaaggggag
gatttgggaagacaatagcaggcatgctggggatgcggtgg 40
gctctatggagatcccgcgggtacctcgcgaatgcatctag
atccaatggcctttttttggcccagacatgataagatacatt
gatgagtttggacaaaccacaactagaatgcagtgaaaaa
aatgctttatttgtgaaatttgtgatgctattgctttatt
tgtaaccattataagctgcaatAaaacaagttgcggccgct
tagccctcccacacacataaccagagggcagcaattcacgaa
tcccaactgccgtcggctgtccatcactgtccttcactat
ggctttgatcccaggatgcagatcgagaagcacctgtcgg
caccgtccgcaggggctcaagatgccccctgttctcatttc
cgatcgcgacgatacaagtcaggttgccagctgccgcagc 50

agcagcagtgcccagcaccacgagttctgcacaaggtccc
ccagtaaaatgatatacattgacaccagtgaagatgcggc
cgtcgctagagagagctgcgctggcgacgctgtagtcttc
agagatggggatgctgttgattgtagccgttgctctttca
atgagggtggattcttcttgagacaaaggcttggccatgc
ggccgccgctcggtgttcgaggccacacgcgtcaccttaa
tatgcgaagtggacctcgggaccgcgccgccccgactgcat
ctgcgtgttcgaattcgccaatgacaagacgctgggcgggg
gttttgtgtcatcatagaactaaagacatgcaaatatattt
cttccgggggggtaccggcctttttggccATTGGatcggat 10
ctggccaaaaaggcccttaagtatttacattaaatggcca
tagtacttaaagttacattggcttccttgaaataaacatg
gagtattcagaatgtgtcataaatatttctaatttttaaga
tagtatctccattggctttctacttttttctttttatttttt
ttgtcctctgtcttccatttgttgttgttgttgttttgtt
tgttttgttttgttggttggttggttaatttttttttttaaaga
tcctacactatagttcaagctagactattagctactctgt
aacccaggggtgaccttgaagtcatgggtagcctgctgttt
tagccttccccacatctaagattacaggtatgagctatcat
ttttggtatattgattgattgattgattgatgtgtgtgtgtg 20
tgtgattgtgttttgtgtgtgtgtgaTttgtgTaTatgtgtgta
tggTtgtgtgtgtgaTtgtgtgtgtatgtatgTTtgtgtgtgaT
tgTgtgtgtgtgtgaTtgtgcatgtgtgtgtgtgtgtgaTtgtg
tTtatgtgtatgaTtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtg
tgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgttgtgTaTaTatatttatgg
tagtgagagGcaacgctccggctcaggtgtcaggttggtt
tttgagacagagtctttcacttagcttggaattcactggc
cgtcgttttacaacgtcgtgactgggaaaaccctggcgtt
acccaacttaatcgccttgcagcacatccccctttcgcca
gctggcgtaatagcgaagaggcccgcaccgatcgccccttc 30
ccaacagttgcgcagcctgaatggcgaatggcgcctgatg
cggtatttttctccttacgcatctgtgcggtatttcacacc
gcatatggtgcactctcagtacaatctgctctgatgccgc
atagttaagccagccccgacacccgccaacacccgctgac
gcgccctgacgggcttgtctgctcccggcatccgcttaca
gacaagctgtgaccgtctccgggagctgcatgtgtcagag
gttttcaccgtcatcaccgaaacgcgcgagacgaaagggc
ctcgtgatacgcctatttttataggttaatgtcatgataa
taatggtttcttagacgtcaggtggcacttttcgggggaaa
tgtgcgcggaaccccctatttgtttatttttctaaatacat 40
tcaaatatgtatccgctcatgagacaataaccctgataaa
tgcttcaataatattgaaaaaggaagagtatgagtattca
acatttccgtgtcgcccttattcccttttttgcggcattt
tgccttcctgttttttgctcacccagaaacgctggtgaaag
taaaagatgctgaagatcagttgggtgcacgagtgggtta
catcgaactggatctcaacagcggtaagatccttgagagt
ttttcgccccgaagaacgttttccaatgatgagcacttttta
aagttctgctatgtggcgcggtattatcccgtattgacgc
cgggcaagagcaactcggtcgccgcatacactattctcag
aatgacttggttgagtactcaccagtcacagaaaagcatc 50

ttacggatggcatgacagtaagagaattatgcagtgctgc
catAaccatgagtgataacactgcggccaacttacttct
gacaacgatcggaggaccgaaggagctaaccgcttttttg
cacaacatggggatcatgtaactcgccttgatcgttggg
aaccggagctgaatgaagccatACCaaacgacgagcgtga
caccacgatgcctgtagcaatggcaacaacgttgcgcaaa
ctattaactggcgaactacttactctagcttcccgggcaac
aattaatagactggatggaggcggataaagttgcaggacc
acttctgcgctcggcccttccggctggctggtttattgct
gataaatctggagccggtgagcgtgggtctcgcggtatca
ttgcagcactggggccagatggtaagcccctccgtatcgt
agttatctacacgacgggggagtcaggcaactatggatgaa
cgaaatagacagatcgctgagataggtgcctcactgatta
agcattggtaactgtcagaccaagtttactcatatatact
ttagatttgatttaaaacttcatttttaatttaaaaggatc
taggtgaagatcctttttgataatctcatgaccaaaatcc
cttaacgtgagttttcgttccactgagcgtcagaccccgt
agaaaaagatcaaaggatcttcttgagatcctttttttctg
cgcgtaatctgctgcttgcaaacaaaaaaaccaccgctac
cagcgggtggtttgtttgccggatcaagagctaccaactct
ttttccgaaggtaactggcttcagcagagcgcagataccaa
aatactgtccttctagtgtagccgtagttaggccaccacct
tcaagaactctgtagcaccgcctacatacctcgctctgct
aatcctgttaccagtggctgctgccagtggcgataagtcg
tgtcttaccgggttggactcaagacgatagttaccggata
aggcgcagcggtcgggctgaacggggggttcgtgcacaca
gcccagcttggagcgaacgacctacaccgaactgagatac
ctacagcgtgagctatgagaaagcgccacgcttcccgaag
ggagaaaggcggacaggtatccggtaagcggcagggtcgg
aacaggagagcgcacgagggagcttccagggggaaacgcc
tggtatctttatagtcctgtcgggtttcgccacctctgac
ttgagcgtcgatttttgtgatgctcgtcaggggggcggag
cctatggaaaaacgccagcaacgcggcctttttacggttc
ctggccttttgctggccttttgctcacatgttctttcctg
cgttatcccctgattctgtggataaccgtattaccgccctt
tgagtgagctgataccgctcgccgcagccgaacgaccgag
cgcagcgagtcagtgagcgaggaagcggaagagcgcccaa
tacgcaaaccgcctctccccgcgcgttggccgattcatta
atgcagctggcacgacaggtttcccgactggaaagcgggc
agtgagcgcaacgcaattaatgtgagttagctcactcatt
aggcaccccaggctttacactttatgcttccggctcgtat
gttgtgtggaattgtgagcggataacaatttcacacagga
aacagctatgaccatgattacgcc

SB07405、SINvec SV40（配列番号428）

aagcttgaattcgagcttgcatgcctgcaggtcgttacat
aacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacga
ccccccgcccattgacgtcaataatgacgtatgttcccata
gtaacgccaatagggactttccattgacgtcaatgggtgg
agtatttacggtaaactgcccacttggcagtacatcaagt
gtatcatatgccaagtacgccccctattgacgtcaatgac

ggtaaatggcccgcctggcattatgcccagtacatgacct
tatgggactttcctacttggcagtacatctacgtattagt
catcgctattaccatggtgatgcggttttggcagtacatc
aatgggcgtggatagcggtttgactcacgggggatttccaa
gtctccaccccattgacgtcaatgggagtttgttttggca
ccaaaatcaacgggactttccaaaatgtcgtaacaactcc
gcccattgacgcaaatgggcgggtaggcgtgtacggtgggg
aggtctatataagcagagctcaatataaagagcccacaacc
cctcactcggcgcgccagtcctccgattgactgagtcgccc
cgggtaccgtgtatccaataaacctctgcagttgcat 10
ccgacttgtggtctcgctgttccttgggagggtctcctct
gagtgattgactaccgtcagcgggggtctttcatttgggg
ggctcgtccgagatcgggagaccctgcccagggaccacc
gacccaccaccgggaggtaagctggccagcaacttatctg
tgtctgtccgattgtctagtgtctatgactgatttttatgc
gcctgcgtcggtactagttagctaactagctctgtatctg
gcggaccccgtggtggaactgacgagttcggaacacccggc
cgcaacccctgggagacgtcccagggacttcgggggccgtt
tttgtggcccgacctgagtcctaaaatcccgatcgtttagg
gactcttttggtgcacccccctttagaggagggatatgtggt 20
tctggtaggagacgagaacctaaaacagttcccgcctccg
tctgaatttttgctttcggtttgggaccgaagccgcgccg
cgcgtcttgtctgctgcagcatcgttctgtgttgtctctg
tctgactgtgtttctgtatttgtctgaaaatatgggccccc
ccctcgagCTGTGGAATGTGTGTCAGTTAGGGTGTGGAAA
GTCCCCAGGCTCCCCAGCAGGCAGAAGTATGCAAAGCATG
CATCTCAATTAGTCAGCAACCAGGTGTGGAAAGTCCCCAG
GCTCCCCAGCAGGCAGAAGTATGCAAAGCATGCATCTCAA
TTAGTCAGCAACCATAGTCCCGCCCCTAACTCCGCCCATC
CCGCCCCTAACTCCGCCCAGTTCCGCCCATTCTCCGCCCC 30
ATGGCTGACTAATTTTTTTTATTTATGCAGAGGCCGAGGC
CGCCTCTGCCTCTGAGCTATTCCAGAAGTAGTGAGGAGGC
TTTTTTGGAGGCCTAGGCTTTTGCAAAAAGCTGGATCCGC
GTCAAGTGGAGCAAGGCAGGTGGACAGTCTCGAggccgcc
accATGGACTGGACTTGGATACTCTTTCTGGTCGCTGCCG
CCACACGGGTGCACTCTAATTGGGTCAACGTGATCAGCGA
CCTGAAGAAGATCGAGGACCTGATCCAGAGCATGCACATC
GACGCCACACTGTACACCGAGTCCGATGTGCACCCTAGCT
GCAAAGTGACCGCCATGAAGTGCTTTCTGCTGGAACTGCA
AGTGATCAGCCTGGAAAGCGGCGACGCCAGCATCCACGAT 40
ACCGTGGAAAATCTGATCATCCTGGCCAACAACAGCCTGT
CCAGCAACGGCAATGTGACCGAGAGCGGCTGCAAAGAGTG
CGAGGAACTGGAAGAGAAGAACATCAAAGAGTTTCTGCAG
AGCTTCGTCCACATCGTGCAGATGTTCATCAACACCTCAT
CAGGCGGCGGTGGTAGTGGAGGCGGAGGCTCAGGCGTGAC
CCCTGAGCCTATCTTCAGCCTGATCGGCGGAGGTTCCGGA
GGTGGCGGTTCCGGCGGAGGATCTCTTCAATTGCTGCCTA
GCTGGGCCATCACACTGATCTCCGTGAACGGCATCTTCGT
GATCTGCTGCCTGACCTACTGCTTCGCCCCTAGATGCAGA
GAGCGGAGAAGAAACGAGCGGCTGAGAAGAGAAAGCGTGC 50

GGCCTGTGGGTAGCGGCCAGTGTACCAACTACGCCCTGCT
GAAACTGGCCGGCGACGTGGAATCTAATCCTGGACCTGGA
TCTGGCGAGGGACGCGGGAGTCTACTGACGTGTGGAGACG
TGGAGGAAAACCCTGGACCTATGCTGCTGCTGGTTACATC
TCTGCTGCTGTGCGAGCTGCCCCATCCTGCCTTTCTGCTT
ATTCCTGAAGTGCAGCTGGTTCAGTCTGGCGCCGAAGTGA
AGAAACCTGGCAGCAGCGTGAAGGTGTCCTGCAAAGCTTC
TGGCGGCACCTTCAGCAGCTACGCCATCTCTTGGGTTCGA
CAGGCCCCTGGACAAGGCCTGGAATGGATGGGAGGCATCA
TCCCCATCTTCGGCACCGCCAATTACGCCCAGAAATTCCA
GGGCAGAGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACAAGCACC
GCCTACATGGAACTGAGCAGCCTGAGAAGCGAGGACACCG
CCGTGTACTACTGCGCCACATTTGCCCTGTTCGGCTTCAG
AGAGCAGGCCTTCGATATCTGGGGCCAGGGCACAACCGTG
ACCGTTTCTAGCGGAGGCGGAGGATCTGGTGGTGGTGGAT
CTCAGGTTCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCTGAAGTGAAAAA
GCCAGGCTCCCTCCGTGAAAGTCTCTTGCAAGGCCAGCGGC
TACACCTTTACCGACTACAACATGCACTGGGTCCGACAAG
CTCCAGGCCAGGGACTTGAGTGGATCGGCTACATCTACCC
CTACAACGGCGGCACCGGCTACAACCAGAAGTTCAAGAGC
AAGGCCACAATCACAGCCGACGAGTCCACCAACACAGCTT
ATATGGAACTGTCTAGCCTGCGCTCCGAGGATACAGCTGT
GTACTATTGTGCCAGGGGCAGACCCGCCATGGACTATTGG
GGACAGGGAACCCTGGTCACAGTGTCATCTGGTGGCGGAG
GAAGTGGCGGCGGAGGCTCTGATATTCAGATGACTCAGAG
CCCCAGCAGCCTGTCTGCCTCTGTGGGAGACAGAGTGACA
ATTACCTGCCGGGCCAGCGAGAGCGTGGACAATTACGGCA
TCAGCTTCATGAACTGGTTCCAGCAGAAGCCCGGCAAGGC
CCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAATCAAGGCAGC
GGAGTGCCTAGCAGATTTTCCGGCTCTGGCAGCGGCACCG
ATTTCACCCTGACCATCAGTAGCCTGCAGCCTGACGACTT
CGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCAAAGAGGTGCCCTGG
ACCTTTGGACAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAAGGCGGTG
GCGGATCTGGCGGAGGTGGCAGTGATATCCAAATGACCCA
GTCTCCATCCAGCCTGAGCGCCAGCGTTGGCGATAGAGTC
ACAATCACCTGTAGAGCCAGCCAGAGCATCAGCTCCTACC
TGAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGCAAAGCTCCCAAACT
CCTGATCTATGCTGCCTCCAGCCTGCAGAGTGGCGTGCCA
TCTAGATTCAGCGGCAGCGGAAGCGGCACAGACTTTACAC
TGACAATATCTTCCCTGCAGCCAGAGGACCTGGCCACATA
TTATTGCCAGCAGTCCTACAGCACCCCTTTCACCTTCGGA
CCCGGAACAAAGGTGGACATTAAGGCCCTGAGCAACAGCA
TCATGTACTTCAGCCACTTCGTGCCCGTGTTTCTGCCCGC
CAAGCCTACAACAACCCCTGCTCCTAGACCACCTACACCA
GCTCCTACAATCGCCAGCCAGCCTCTGTCTCTGAGGCCCG
AAGCTTGTAGACCAGCTGCTGGCGGAGCCGTGCATACAAG
AGGACTGGATTTTGCCTGCGACATCTATATCTGGGCCCCT
CTGGCTGGCACATGCGGAGTTCTGCTGCTCAGCCTGGTCA
TCACCCTGTACTGCAACCACAGAAGAAGCAAGCGGAGCAG
ACTGCTGCACAGCGACTACATGAACATGACCCCTAGACGG

CCCGGACCTACCAGAAAGCACTACCAGCCTTACGCTCCTC
CTAGAGATTTCGCCGCCTACCGGTCCAGAGTGAAGTTCAG
CAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACAAGCAGGGCCAGAAC
CAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGT
ACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGAT
GGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTG
TACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACA
GTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGG
GCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAG
GACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTC
GCGGTTCTGGCCAGTGCACAAATTATGCACTGCTGAAGCT
CGCCGGGGATGTCGAGAGTAACCCAGGACCTGGAAGCGGA
GAAGGTCGTGGTAGTCTACTAACGTGTGGTGATGTAGAAG
AAAATCCTGGACCTATGGCTCTGCCCGTGACAGCTTTGCT
GCTGCCTTTGGCACTGCTGCTGCATGCTGCTAGACCAGAG
GTGCAGCTGGTTGAATCTGGCGGAGGACTGGTTCAGCCTG
GCGGATCTCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTCAC
CTTCAGCAGATACGATATGCACTGGGTCCGACAGGCCCCT
GGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGTGATCTGGGGCAACG
GCAACACACACTACCCACAGCGCCCTGAAGTCCCGGTTCAC
CATCTCCAGAGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAG
ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACT
GCACCCTGAGAATCAAGGATTGGGGCCAGGGCACCATGGT
CACCGTTTCTTCTGGAGGCGGAGGATCTGGTGGCGGAGGA
AGTGGCGGAGGCGGTTCTGACGTGGTCATGACACAGAGCC
CTCTGAGCCTGCCCTGTGACACTGGGACAGCCTGCCAGCAT
CAGCTGCAAGTCTAGCCAGTCTCTGGTGGCCAGCGACGAG
AACACCTACCTGAACTGGTTCCAGCAGAGGCCCGGACAGT
CTCCTAGACGGCTGATCTACCAGGTGTCCAAGCTGGATAG
CGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCGGCTCTGGCACC
GACTTCACCCTGAAGATCAGCAGAGTGGAAGCCGAGGACG
TGGGCGTGTACTACTGTCTGCAAGGCATCCATCTGCCTTG
GACCTTTGGCCAGGGCACAAAGCTGGAAATCAAGAATGGC
GCTGCACACCCATCCGATCCTCTCGAGCTGGTGGTTTCTG
GACCTTCTGGCGGCCCTAGCAGCCCTACAACAGGACCTAC
AAGCACAAGCGGCCCTGAGGACCAACCTCTGACACCAACA
GGCAGCGATCCTCAGTCTGGACTGGGGAGACATCTGGGCG
TTGTGATCGGCATTCTGGTCGCCGTGATCCTGCTCCTGTT
GCTCCTGCTGCTTCTGTTCCTGATCCTGCGGCACAGAAGG
CAGGGCAAGCACTGGACAAGCACCCAGAGAAAGGCCGACT
TTCAGCATCCTGCTGGCGCCGTTGGACCTGAGCCTACAGA
TAGAGGACTGCAGTGGCGGTCTAGCCCTGCCGCTGATGCC
CAAGAGGAAAATCTTTACGCCGCCGTGAAGCACACCCAGC
CTGAGGATGGCGTGGAAATGGACACCAGATCTCCCCACGA
TGAGGACCCTCAGGCCGTGACATACGCAGAAGTGAAGCAC
TCCAGACCTCGGAGAGAGATGGCAAGCCCTCCATCTCCTC
TGAGCGGCGAGTTCCTGGACACCAAAGACAGACAGGCCGA
AGAGGACAGACAGATGGATACCGAAGCCGCCGCTTCTGAA
GCCCACAGGATGTGACATATGCCCAGCTGCATAGCCTGA
CACTGCGGAGAGAAGCCACAGAGCCTCCACCTTCTCAAGA

AGGCCCATCTCCTGCCGTGCCTTCCATCTATGCCACTCTG
GCCATTCACtaaTgAggatccggattagtccaatttgtta
aagacaggatgggctgcaggaattccgataatcaacctct
ggattacaaaatttgtgaaagattgactggtattcttaac
tatgttgctccttttacgctatgtggatacgctgctttaa
tgcctttgtatcatgctattgcttcccgtatggctttcat
ttctcctcctcttgtataaatcctggttgctgtctctttat
gaggagttgtggcccgttgtcaggcaacgtggcgtggtgt
gcactgtgtttgctgacgcaacccccacactggttgggggcat
tgccaccacctgtcagctcctttccgggactttcgctttc 10
ccccctcccctattgccacggcggaactcatcgccgcctgcc
ttgcccgctgctggacaggggctcggctgttgggcactga
caattccgtggtgttgtcgggggaagctgacgtcctttccca
tggctgctcgccctgtgttgccacctggattctgcggcggga
cgtccttctgctacgtcccttcggcccctcaatccaggcgga
ccttccttccccgcggcctgctgccggctctgcgggcctctt
ccgcgtcttcgcccttcgcccctcagacgagtcggatctccc
tttgggccgcctccccgcctggagaatttcgatatcagtgg
tccaggctctagttttgactcaacaatatcaccagctgaa
gcctatagagtacgagccatagataaaaataaaaagatttta 20
tttagtctccagaaaaaggggggaatgaaagaccccacctt
gtaggtttggcaagctagcaataaaagagcccacaaaccccc
tcactcggggcgccagtcctccgattgactgagtcgcccgg
gccgcttcgagcagacatgataagatacattgatgagtttt
ggacaaaccacaaactagaatgcagtgaaaaaaatgctttta
tttgtgaaatttgtgatgctattgctttattttgtaaccat
tataagctgcaataaacaagttaacaacaacaattgcattt
catttttatgtttcaggttcaggggggagatgtgggaggtttt
ttaaagcaagtaaaacctctacaaatgtggtaaaatcgaa
taaggatcgggtaccccgtgtatccaataaacccctcttgca 30
gttgcatccgacttgtggtctcgctgttccttgggagggt
ctcctctgagtgattgactaccccgtcagcgggggtctttc
acacatgcagcatgtatcaaaattaatttggtttttttttc
ttaagctgtgccttctagttgccagccatctgttgtttgcc
ccctccccccgtgccttcctgaccctggaaggtgccactc
ccactgtccttttcctaataaaaatgaggaaattgcatcgca
ttgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtgggggtg
gggcaggacagcaagggggaggattgggaagacaatagca
ggcatgctgggggatgcggtgggctctatggagatcccgcg
gtacctcgcgaatgcatctagatccaatggcctttttttggc 40
ccagacatgataagatacattgatgagtttggacaaaccca
caactagaatgcagtgaaaaaaaatgctttatttgtgaaat
ttgtgatgctattgctttatttgtaaccattataagctgc
aataaacaagttgcggccgcttagccctcccacacacataac
cagagggcagcaattcacgaatccccaactgccgtcgggctg
tccatcactgtccttcactatggctttgatccccaggatgc
agatcgagaagcacctgtcggcaccgtccgcaggggctca
agatgccccctgttctcatttccgatcgcgacgatacaagt
caggttgccagctgccgcagcagcagcagtgcccagcacc
acgagttctgcacaaggtccccccagtaaaaatgatatacat 50

tgacaccagtgaagatgcggccgtcgctagagagagctgc
gctggcgacgctgtagtcttcagagatggggatgctgttg
attgtagccgttgctctttcaatgagggtggattcttctt
gagacaaaggcttggccatgcgggccgccgctcggtgttcg
aggccacacgcgtcaccttaatatgcgaagtggacctcgg
accgcgccgccccgactgcatctgcgtgttcgaattcgcc
aatgacaagacgctgggcgggggttttgtgtcatcatagaac
taaagacatgcaaatatatttcttccgggggggtaccggcc
ttttggccATTGGatcggatctggccaaaaaaggcccttta
agtatttacattaaatggccatagtacttaaagttacatt
ggcttccttgaaataaacatggagtattcagaatgtgtca
taaatatttctaatttttaagatagtatctccattggcttt
ctactttttctttttatttttttttgtcctctgtcttccat
ttgttgttgttgttgttgtttgtttgtttgtttgtttggttggt
tggttaatttttttttttaaagatcctacactatagttcaag
ctagactattagctactctgtaacccagggtgaccttgaa
gtcatgggtagcctgctgttttagccttcccacatctaag
attacaggtatgagctatcatttttggtatattgattgat
tgattgattgatgtgtgtgtgtgtgtgattgtgtttgtgtgt
gtgaTtgtgtgTaTatgtgtgtgtatggTtgtgtgtgtgaTtgtgt
gtatgtatgTTtgtgtgtgtgaTtgTgtgtgtgtgaTtgtgc
atgtgtgtgtgtgtgtgtgaTtgtgtgTtatgtgtgtatgaTtgtgt
gtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt
gttgtgTaTaTatattatggtagtgagagGcaacgctcc
ggctcaggtgtcaggttggttttttgagacagagtctttca
cttagcttggaattcactggccgtcgttttacaacgtcgt
gactgggaaaaccctggcgttacccaacttaatcgccttg
cagcacatccccccttttcgccagctggcgtaatagcgaaga
ggcccgcaccgatcgcccttcccaacagttgcgcagcctg
aatggcgaatggcgcgcctgatgcggtatttttctcccttacgc
atctgtgcggtatttcacaccgcatatggtgcactctcag
tacaatctgctctgatgccgcatagttaagccagccccga
caccccgccaacaccccgctgacgcgccctgacgggcttgtc
tgctccccggcatccgcttacagacaagctgtgaccgtctc
cgggagctgcatgtgtcagaggttttcaccgtcatcaccg
aaacgcgcgagacgaaagggcctcgtgatacgcctatttt
tataggttaatgtcatgataataatggtttcttagacgtc
aggtggcacttttcgggggaaatgtgcgcggaacccctatt
tgtttatttttctaaatacattcaaatatgtatccgctca
tgagacaataaccctgataaatgcttcaataatattgaaa
aaggaagagtatgagtattcaacatttccgtgtcgcccctt
attcccttttttgcggcattttgccttcctgttttttgctc
acccagaaacgctggtgaaagtaaaagatgctgaagatca
gttgggtgcacgagtgggttacatcgaactggatctcaac
agcggtaagatccttgagagttttcgccccgaagaacgtt
ttccaatgatgagcacttttaaagttctgctatgtggcgc
ggtattatcccgtattgacgccgggcaagagcaactcggt
cgccgcatacactattctcagaatgacttggttgagtact
caccagtcacagaaaagcatcttacggatggcatgacagt
aagaaattatgcagtgctgccataaccatgagtgataac

a c t g c g g c c a a c t t a c t t c t g a c a a c g a t c g g a g g a c c g a
a g g a g c t a a c c g c t t t t t t g c a c a a c a t g g g g g a t c a t g t
a a c t c g c c t t g a t c g t t g g g a a c c g g a g c t g a a t g a a g c c
a t a c c a a a c g a c g a g c g t g a c a c c a c g a t g c c t g t a g c a a
t g g c a a c a a c g t t g c g c a a a c t a t t a a c t g g c g a a c t a c t
t a c t c t a g c t t c c c g g c a a c a a t t a a t a g a c t g g a t g g a g
g c g g a t a a a g t t g c a g g a c c a c t t c t g c g c t c g g c c c t t c
c g g c t g g c t g g t t t a t t g c t g a t a a a t c t g g a g c c g g t g a
g c g t g g g t c t c g c g g t a t c a t t g c a g c a c t g g g g c c a g a t
g g t a a g c c c t c c c g t a t c g t a g t t a t c t a c a c g a c g g g g a
g t c a g g c a a c t a t g g a t g a a c g a a a t a g a c a g a t c g c t g a
g a t a g g t g c c t c a c t g a t t a a g c a t t g g t a a c t g t c a g a c
c a a g t t t a c t c a t a t a t a c t t t a g a t t g a t t t a a a a c t t c
a t t t t t a a t t t a a a a g g a t c t a g g t g a a g a t c c t t t t t g a
t a a t c t c a t g a c c a a a a t c c c t t a a c g t g a g t t t t c g t t c
c a c t g a g c g t c a g a c c c c g t a g a a a a g a t c a a a g g a t c t t
c t t g a g a t c c t t t t t t t t c t g c g c g t a a t c t g c t g c t t g c a
a a c a a a a a a a a c c a c c g c t a c c a g c g g t g g t t t g t t t g c c g
g a t c a a g a g c t a c c a a c t c t t t t t c c g a a g g t a a c t g g c t
t c a g c a g a g c g c a g a t a c c a a a t a c t g t c c t t c t a g t g t a
g c c g t a g t t a g g c c a c c a c t t c a a g a a c t c t g t a g c a c c g
c c t a c a t a c c t c g c t c t g c t a a t c c t g t t a c c a g t g g c t g
c t g c c a g t g g c g a t a a g t c g t g t c t t a c c g g g t t g g a c t c
a a g a c g a t a g t t a c c g g a t a a g g c g c a g c g g t c g g g c t g a
a c g g g g g g t t c g t g c a c a c a g c c c a g c t t g g a g c g a a c g a
c c t a c a c c g a a c t g a g a t a c c t a c a g c g t g a g c t a t g a g a
a a g c g c c a c g c t t c c c g a a g g g a g a a a g g c g g a c a g g t a t
c c g g t a a g c g g c a g g g t c g g a a c a g g a g a g c g c a c g a g g g
a g c t t c c a g g g g g a a a c g c c t g g t a t c t t t a t a g t c c t g t
c g g g t t t c g c c a c c t c t g a c t t g a g c g t c g a t t t t t g t g a
t g c t c g t c a g g g g g g c g g a g c c t a t g g a a a a a c g c c a g c a
a c g c g g c c t t t t t a c g g t t c c t g g c c t t t t g c t g g c c t t t
t g c t c a c a t g t t c t t t c c t g c g t t a t c c c c t g a t t c t g t g
g a t a a c c g t a t t a c c g c c t t t g a g t g a g c t g a t a c c g c t c
g c c g c a g c c g a a c g a c c g a g c g c a g c g a g t c a g t g a g c g a
g g a a g c g g a a g a g c g c c c a a t a c g c a a a c c g c c t c t c c c c
g c g c g t t g g c c g a t t c a t t a a t g c a g c t g g c a c g a c a g g t
t t c c c g a c t g g a a a g c g g g c a g t g a g c g c a a c g c a a t t a a
t g t g a g t t a g c t c a c t c a t t a g g c a c c c c a g g c t t t a c a c
t t t a t g c t t c c g g c t c g t a t g t t g t g t g g a a t t g t g a g c g
g a t a a c a a t t t c a c a c a g g a a a c a g c t a t g a c c a t g a t t a
c g c c

SB07412、SINvec SV40（配列番号429）

a a g c t t g a a t t c g a g c t t g c a t g c c t g c a g g t c g t t a c a t
a a c t t a c g g t a a a t g g c c c g c c t g g c t g a c c g c c c a a c g a
c c c c c g c c c a t t g a c g t c a a t a a t g a c g t a t g t t c c c a t a
g t a a c g c c a a t a g g g a c t t t c c a t t g a c g t c a a t g g g t g g
a g t a t t t a c g g t a a a c t g c c c a c t t g g c a g t a c a t c a a g t
g t a t c a t a t g c c a a g t a c g c c c c c t a t t g a c g t c a a t g a c
g g t a a a t g g c c c g c c t g g c a t t a t g c c c a g t a c a t g a c c t

t a t g g g a c t t t c c t a c t t g g c a g t a c a t c t a c g t a t t a g t
c a t c g c t a t t a c c a t g g t g a t g c g g t t t t g g c a g t a c a t c
a a t g g g c g t g g a t a g c g g t t t g a c t c a c g g g g a t t t c c a a
g t c t c c a c c c c c a t t g a c g t c a a t g g g a g t t t g t t t t t g g c a
c c a a a a t c a a c g g g a c t t t c c a a a a t g t c g t a a c a a c t c c
g c c c c a t t g a c g c a a a t g g g c g g g t a g g c g t g t a c g g t g g g
a g g t c t a t a t a a g c a g a g c t c a a t a a a a g a g c c c a c a a c c
c c t c a c t c g g c g c g c c a g t c c t c c g a t t g a c t g a g t c g c c
c g g g t a c c c g t g t a t c c a a t a a a c c c t c t t g c a g t t g c a t
c c g a c t t g t g g t c t c g c t g t t c c t t g g g a g g g t c t c c t c t
g a g t g a t t g a c t a c c c g t c a g c g g g g g t c t t t c a t t t g g g
g g c t c g t c c g a g a t c g g g a g a c c c c t g c c c a g g g a c c a c c
g a c c c a c c a c c g g g a g g t a a g c t g g c c a g c a a c t t a t c t g
t g t c t g t c c g a t t g t c t a g t g t c t a t g a c t g a t t t t a t g c
g c c t g c g t c g g t a c t a g t t a g c t a a c t a g c t c t g t a t c t g
g c g g a c c c g t g g t g g a a c t g a c g a g t t c g g a a c a c c c g g c
c g c a a c c c t g g g a g a c g t c c c a g g g a c t t c g g g g g c c g t t
t t t g t g g c c c g a c c t g a g t c c t a a a a t c c c g a t c g t t t a g
g a c t c t t t g g t g c a c c c c c c t t a g a g g a g g g a t a t g t g g t
t c t g g t a g g a g a c g a g a a c c t a a a a c a g t t c c c g c c t c c g
t c t g a a t t t t t g c t t t c g g t t t g g g a c c g a a g c c g c g c c g
c g c g t c t t g t c t g c t g c a g c a t c g t t c t g t g t t g t c t c t g
t c t g a c t g t g t t t c t g t a t t t g t c t g a a a a t a t g g g c c c c
c c c t c g a g C T G T G G A A T G T G T G T C A G T T A G G G T G T G G A A A
G T C C C C A G G C T C C C C A G C A G G C A G A A G T A T G C A A A G C A T G
C A T C T C A A T T A G T C A G C A A C C A G G T G T G G A A A G T C C C C A G
G C T C C C C A G C A G G C A G A A G T A T G C A A A G C A T G C A T C T C A A
T T A G T C A G C A A C C A T A G T C C C G C C C C T A A C T C C G C C C A T C
C C G C C C C T A A C T C C G C C C A G T T C C G C C C A T T C T C C G C C C C
A T G G C T G A C T A A T T T T T T T T T A T T T A T G C A G A G G C C G A G G C
C G C C T C T G C C T C T G A G C T A T T C C A G A A G T A G T G A G G A G G C
T T T T T T G G A G G C C T A G G C T T T T G C A A A A A G C T G G A T C C G C
G T C A A G T G G A G C A A G G C A G G T G G A C A G T C T C G A g g c c g c c
a c c A T G G A C T G G A C T T G G A T A C T C T T T C T G G T C G C T G C C G
C C A C A C G G G T G C A C T C T A A T T G G G T C A A C G T G A T C A G C G A
C C T G A A G A A G A T C G A G G A C C T G A T C C A G A G C A T G C A C A T C
G A C G C C A C A C T G T A C A C C G A G T C C G A T G T G C A C C C T A G C T
G C A A A G T G A C C G C C A T G A A G T G C T T T C T G C T G G A A C T G C A
A G T G A T C A G C C T G G A A A G C G G C G A C G C C A G C A T C C A C G A T
A C C G T G G A A A A T C T G A T C A T C C T G G C C A A C A A C A G C C T G T
C C A G C A A C G G C A A T G T G A C C G A G A G C G G C T G C A A A G A G T G
C G A G G A A C T G G A A G A G A A G A A C A T C A A A G A G T T T C T G C A G
A G C T T C G T C C A C A T C G T G C A G A T G T T C A T C A A C A C C T C A T
C A G G C G G C G G T G G T A G T G G A G G C G G A G G C T C A G G C G T G A C
C C C T G A G C C T A T C T T C A G C C T G A T C G G C G G A G G T T C C G G A
G G T G G C G G T T C C G G C G G A G G A T C T C T T C A A T T G C T G C C T A
G C T G G G C C A T C A C A C T G A T C T C C G T G A A C G G C A T C T T C G T
G A T C T G C T G C C T G A C C T A C T G C T T C G C C C C T A G A T G C A G A
G A G C G G A G A A G A A A C G A G C G G C T G A G A A G A G A A A G C G T G C
G G C C T G T G G G T A G C G G C C A G T G T A C C A A C T A C G C C C T G C T

GAAACTGGCCGGCGACGTGGAATCTAATCCTGGACCTGGA
TCTGGCGAGGGACGCGGGAGTCTACTGACGTGTGGAGACG
TGGAGGAAAACCCTGGACCTATGGCTCTGCCCGTGACAGC
TTTGCTGCTGCCTTTGGCACTGCTGCTGCATGCTGCTAGA
CCAGAGGTGCAGCTGGTTGAATCTGGCGGAGGACTGGTTC
AGCCTGGCGGATCTCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGG
CTTCACCTTCAGCAGATACGATATGCACTGGGTCCGACAG
GCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGTGATCTGGG
GCAACGGCAACACACACTACCACAGCGCCCTGAAGTCCCG
GTTCACCATCTCCAGAGACAACAGCAAGAACACCCTGTAC
CTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGT
ACTACTGCACCCTGAGAATCAAGGATTGGGGCCAGGGCAC
CATGGTCACCGTTTCTTCTGGAGGCGGAGGATCTGGTGGC
GGAGGAAGTGGCGGAGGCGGTTCTGACGTGGTCATGACAC
AGAGCCCTCTGAGCCTGCCTGTGACACTGGGACAGCCTGC
CAGCATCAGCTGCAAGTCTAGCCAGTCTCTGGTGGCCAGC
GACGAGAACACCTACCTGAACTGGTTCCAGCAGAGGCCCG
GACAGTCTCCTAGACGGCTGATCTACCAGGTGTCCAAGCT
GGATAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCGGCTCT
GGCACCGACTTCACCCTGAAGATCAGCAGAGTGGAAGCCG
AGGACGTGGGCGTGTACTACTGTCTGCAAGGCATCCATCT
GCCTTGGACCTTTGGCCAGGGCACAAAGCTGGAAATCAAG
AATGGCGCTGCACACCCATCCGATCCTCTCGAGCTGGTGG
TTTCTGGACCTTCTGGCGGCCCTAGCAGCCCTACAACAGG
ACCTACAAGCACAAGCGGCCCTGAGGACCAACCTCTGACA
CCAACAGGCAGCGATCCTCAGTCTGGACTGGGGAGACATC
TGGGCGTTGTGATCGGCATTCTGGTCGCCGTGATCCTGCT
CCTGTTGCTCCTGCTGCTTCTGTTCCTGATCCTGCGGCAC
AGAAGGCAGGGCAAGCACTGGACAAGCACCCAGAGAAAGG
CCGACTTTCAGCATCCTGCTGGCGCCGTTGGACCTGAGCC
TACAGATAGAGGACTGCAGTGGCGGTCTAGCCCTGCCGCT
GATGCCCAAGAGGAAAATCTTTACGCCGCCGTGAAGCACA
CCCAGCCTGAGGATGGCGTGGAAATGGACACCAGATCTCC
CCACGATGAGGACCCTCAGGCCGTGACATACGCAGAAGTG
AAGCACTCCAGACCTCGGAGAGAGATGGCAAGCCCTCCAT
CTCCTCTGAGCGGCGAGTTCCTGGACACCAAAGACAGACA
GGCCGAAGAGGACAGACAGATGGATACCGAAGCCGCCGCT
TCTGAAGCCCCACAGGATGTGACATATGCCCAGCTGCATA
GCCTGACACTGCGGAGAGAAGCCACAGAGCCTCCACCTTC
TCAAGAAGGCCCATCTCCTGCCGTGCCTTCCATCTATGCC
ACTCTGGCCATTCACGGTTCTGGCCAGTGCACAAATTATG
CACTGCTGAAGCTCGCCGGGGATGTCGAGAGTAACCCAGG
ACCTGGAAGCGGAGAAGGTCGTGGTAGTCTACTAACGTGT
GGTGATGTAGAAGAAATCCTGGACCTATGCTGCTGCTGG
TTACATCTCTGCTGCTGTGCGAGCTGCCCCATCCTGCCTT
TCTGCTTATTCCTGAAGTGCAGCTGGTTCAGTCTGGCGCC
GAAGTGAAGAAACCTGGCAGCAGCGTGAAGGTGTCCTGCA
AAGCTTCTGGCGGCACCTTCAGCAGCTACGCCATCTCTTG
GGTTCGACAGGCCCCTGGACAAGGCCTGGAATGGATGGGA
GGCATCATCCCCATCTTCGGCACCGCCAATTACGCCCAGA

AATTCCAGGGCAGAGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCAC
AAGCACCGCCTACATGGAACTGAGCAGCCTGAGAAGCGAG
GACACCGCCGTGTACTACTGCGCCACATTTGCCCTGTTCG
GCTTCAGAGAGCAGGCCTTCGATATCTGGGGCCAGGGCAC
AACCGTGACCGTTTCTAGCGGAGGCGGAGGATCTGGTGGT
GGTGGATCTCAGGTTCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCTGAAG
TGAAAAAGCCAGGCTCCTCCGTGAAAGTCTCTTGCAAGGC
CAGCGGCTACACCTTTACCGACTACAACATGCACTGGGTC
CGACAAGCTCCAGGCCAGGGACTTGAGTGGATCGGCTACA
TCTACCCCTACAACGGCGGCACCGGCTACAACCAGAAGTT
CAAGAGCAAGGCCACAATCACAGCCGACGAGTCCACCAAC
ACAGCTTATATGGAACTGTCTAGCCTGCGCTCCGAGGATA
CAGCTGTGTACTATTGTGCCAGGGGCAGACCCGCCATGGA
CTATTGGGGACAGGGAACCCTGGTCACAGTGTCATCTGGT
GGCGGAGGAAGTGGCGGCGGAGGCTCTGATATTCAGATGA
CTCAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCTCTGTGGGAGACAG
AGTGACAATTACCTGCCGGGCCAGCGAGAGCGTGGACAAT
TACGGCATCAGCTTCATGAACTGGTTCCAGCAGAAGCCCG
GCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAATCA
AGGCAGCGGAGTGCCTAGCAGATTTTCCGGCTCTGGCAGC
GGCACCGATTTCACCCTGACCATCAGTAGCCTGCAGCCTG
ACGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCAAAGAGGT
GCCCTGGACCTTTGGACAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAA
GGCGGTGGCGGATCTGGCGGAGGTGGCAGTGATATCCAAA
TGACCCAGTCTCCATCCAGCCTGAGCGCCAGCGTTGGCGA
TAGAGTCACAATCACCTGTAGAGCCAGCCAGAGCATCAGC
TCCTACCTGAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGCAAAGCTC
CCAAACTCCTGATCTATGCTGCCTCCAGCCTGCAGAGTGG
CGTGCCATCTAGATTCAGCGGCAGCGGAAGCGGCACAGAC
TTTACACTGACAATATCTTCCCTGCAGCCAGAGGACCTGG
CCACATATTATTGCCAGCAGTCCTACAGCACCCCTTTCAC
CTTCGGACCCGGAACAAAGGTGGACATTAAGGCCCTGAGC
AACAGCATCATGTACTTCAGCCACTTCGTGCCCGTGTTTC
TGCCCGCCAAGCCTACAACAACCCCTGCTCCTAGACCACC
TACACCAGCTCCTACAATCGCCAGCCAGCCTCTGTCTCTG
AGGCCCGAAGCTTGTAGACCAGCTGCTGGCGGAGCCGTGC
ATACAAGAGGACTGGATTTTGCCTGCGACATCTATATCTG
GGCCCCTCTGGCTGGCACATGCGGAGTTCTGCTGCTCAGC
CTGGTCATCACCCTGTACTGCAACCACAGAAGAAGCAAGC
GGAGCAGACTGCTGCACAGCGACTACATGAACATGACCCC
TAGACGGCCCGGACCTACCAGAAAGCACTACCAGCCTTAC
GCTCCTCCTAGAGATTTCGCCGCCTACCGGTCCAGAGTGA
AGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACAAGCAGGG
CCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGA
GAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACC
CTGAGATGGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGA
AGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAG
GCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGG
GCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGC
CACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTG

CCCCCTCGCtaaTgAggatccggattagtccaatttgtta
aagacaggatgggctgcaggaattccgataatcaacctct
ggattacaaaatttgtgaaagattgactggtattcttaac
tatgttgctccttttacgctatgtggatacgctgctttaa
tgcctttgtatcatgctattgcttcccgtatggctttcat
tttctcctccttgtataaatcctggttgctgtctctttat
gaggagttgtggcccgttgtcaggcaacgtggcgtggtgt
gcactgtgtttgctgacgcaacccccactggttgggggcat
tgccaccacctgtcagctcctttccgggactttcgctttc
ccccctcccctattgccacggcggaactcatcgccgcctgcc
ttgcccgctgctggacaggggctcggctgttgggcactga
caattccgtggtgttgtcgggggaagctgacgtcctttcca
tggctgctcgccctgtgttgccacctggattctgcgcgggga
cgtccttctgctacgtccctttcggcccctcaatccagcgga
cctttcctttcccgcggcctgctgccggctctgcgggcctctt
ccgcgtcttcgccttcgcccctcagacgagtcggatctccc
ttttgggccgcctccccgcctggagaatttcgatatcagtgg
tccaggctctagttttgactcaacaatatcaccagctgaa
gcctatagagtacgagccatagataaaataaaagatttta
ttttagtctcccagaaaaaaggggggaatgaaagaccccacct
gtaggtttggcaagctagcaataaaagagcccacaaccccc
tcactcggggcgccagtcctccgattgactgagtcgcccg
gccgcttcgagcagacatgataagatacattgatgagttt
ggacaaaccacaactagaatgcagtgaaaaaaatgctttа
ttttgtgaaatttgtgatgctattgctttattttgtaaccat
tataagctgcaatAaaacaagttaacaacaacaattgcatt
catttttatgtttcaggttcaggggggagatgtgggaggttt
ttttaaagcaagtaaaacctctacaaatgtggtaaaatcga
taaggatcgggtacccgtgtatccaataaaccctcttgca
gttgcatccgacttgtggtctcgctgttcccttgggaggggt
ctcctctgagtgattgactaccccgtcagcgggggtctttc
acacatgcagcatgtatcaaaattaatttggtttttttttc
ttaagctgtgccttctagttgccagccatctgttgtttgcc
ccctccccccgtgccttccttgaccctggaaggtgccactc
ccactgtcccttttcctaatAaaaatgaggaaattgcatcgca
ttgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtgggggtg
gggcaggacagcaagggggaggattgggaagacaatagca
ggcatgctgggggatgcggtgggctctatggagatccccgcg
gtacctcgcgaatgcatctagatccaatggcctttttttggc
ccagacatgataagatacattgatgagtttggacaaaccca
caactagaatgcagtgaaaaaaaatgctttatttgtgaaat
ttgtgatgctattgctttatttgtaaccattataagctgc
aataaacaagttgcgggccgcttagccctcccacacacataac
cagagggcagcaattcacgaatccccaactgccgtcggctg
tccatcactgtccttcactatggctttgatccccaggatgc
agatcgagaagcacctgtcggcaccgtccggcagggggctca
agatgcccctgttctcatttccgatcgcgacgatacaagt
caggttgccagctgccgcagcagcagcagtgcccagcacc
acgagttctgcacaaggtccccccagtaaaatgatatacat
tgacaccagtgaagatgcggccgtcgctagagagagctgc

gctggcgacgctgtagtcttcagagatggggatgctgttg
attgtagccgttgctctttcaatgagggtggattcttctt
gagacaaaggcttggccatgcggccgccgctcggtgttcg
aggccacacgcgtcaccttaatatgcgaagtggacctcgg
accgcgccgccccgactgcatctgcgtgttcgaattcgcc
aatgacaagacgctgggcgggggttttgtgtcatcatagaac
taaagacatgcaaatatatttcttccgggggggtaccggcc
ttttttggccATTGGatcggatctggccaaaaaaggcccttta
agtatttacattaaaatggccatagtacttaaaagttacatt
ggcttccttgaaataaacatggagtattcagaatgtgtca
taaatatttctaatttttaagatagtatcctccattggcttt
ctactttttctttttatttttttttttgtcctctgtcttccat
ttgttgttgttgttgttgtttgtttgtttgtttgtttggttggt
tggttaatttttttttttaaagatcctacactatagttcaag
ctagactattagctactctgtaacccagggtgaccttgaa
gtcatgggtagcctgctgttttagccttccccacatctaag
attacaggtatgagctatcatttttggtatattgattgat
tgattgattgatgtgtgtgtgtgtgtgattgtgtttgtgtgt
gtgaTtgtgTaTatgtgtgtatggTtgtgtgtgatTtgtgt
gtatgtatgTTtgtgtgtgtgaTtgTgtgtgtgtgaTtgtgc
atgtgtgtgtgtgtgtgaTtgtgtTtatgtgtatgaTtgtgt
gtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt
gttgtgTaTaTatatttatggtagtgagaagGcaacgctcc
ggctcaggtgtcaggttggttttttgagacagagtctttca
cttagcttggaattcactggccgtcgttttacaacgtcgt
gactgggaaaaccctggcgttacccaacttaatcgccttg
cagcacatccccctttcgccagctggcgtaatagcgaaga
ggcccgcaccgatcgccctttcccaacagttgcgcagcctg
aatggcgaatggcgcctgatgcggtatttttctccttacgc
atctgtgcggtatttcacaccgcatatggtgcactctcag
tacaatctgctctgatgccgcatagttaagccagccccga
caccccgccaacaccccgctgacgcgccctgacgggcttgtc
tgctcccggcatccgcttacagacaagctgtgaccgtctc
cgggagctgcatgtgtcagaggttttcaccgtcatcaccg
aaacgcgcgagacgaaagggcctcgtgatacgcctatttt
tataggttaatgtcatgataataatggtttcttagacgtc
aggtggcacttttcgggggaaatgtgcgcggaacccctatt
tgtttatttttctaaatacattcaaatatgtatccgctca
tgagacaataaccctgataaatgcttcaataatattgaaa
aaggaagagtatgagtattcaacatttccgtgtcgcccctt
attcccttttttgcggcattttgccttcctgttttttgctc
acccagaaacgctggtgaaagtaaaagatgctgaagatca
gttgggtgcacgagtgggttacatcgaactggatctcaac
agcggtaagatccttgagagttttcgccccgaagaacgtt
ttccaatgatgagcacttttaaagttctgctatgtggcgc
ggtatttatcccgtattgacgccgggcaagagcaactcggt
cgccgcatacactattctcagaatgacttggttgagtact
caccagtcacagaaaagcatcttacggatggcatgacagt
aagaggaattatgcagtgctgccataaccatgagtgataac
actgcggccaacttacttctgacaacgatcggaggaccga

10 20 30 40 50

aggagctaaccgctttttgcacaacatggggatcatgt
aactcgccttgatcgttgggaaccggagctgaatgaagcc
atacccaaacgacgagcgtgacaccacgatgcctgtagcaa
tggcaacaaacgttgcgcaaaactattaactggcgaactact
tactctagcttcccgggcaacaattaatagactggatggag
gcggataaagttgcaggaccacttctgcgctcggcccttc
cggctggctggtttattgctgataaatctggagccggtga
gcgtgggtctcgcggtatcattgcagcactggggccagat
ggtaagcccctcccgtatcgtagttatctacacgacgggga
gtcaggcaactatggatgaacgaaatagacagatcgctga
gataggtgcctcactgattaagcattggtaactgtcagac
caagtttactcatatatactttagattgatttaaaacttc
attttttaatttaaaaggatctaggtgaagatcctttttga
taatctcatgaccaaaatcccttaacgtgagttttcgttc
cactgagcgtcagaccccgtagaaaagatcaaaggatctt
cttgagatcctttttttttctgcgcgtaatctgctgcttgca
aacaaaaaaaaccaccgctaccagcggtggtttgtttgccg
gatcaagagctaccaactctttttccgaaggtaactggct
tcagcagagcgcagataccaaatactgtccttctagtgta
gccgtagttaggccaccacttcaagaactctgtagcaccg
cctacatacctcgctctgctaatcctgttaccagtggctg
ctgccagtggcgataagtcgtgtcttaccgggttggactc
aagacgatagttaccggataaggcgcagcggtcgggctga
acgggggggttcgtgcacacagcccagcttggagcgaacga
cctacaccgaactgagatacctacagcgtgagctatgaga
aagcgccacgcttcccgaagggagaaaggcggacaggtat
ccgggtaagcggcagggtcggaacaggagagcgcacgaggg
agcttccagggggaaacgcctggtatctttatagtcctgt
cgggtttcgccacctctgacttgagcgtcgatttttgtga
tgctcgtcaggggggcggagcctatggaaaaacgccagca
acgcggcctttttacggttcctggccttttgctggccttt
tgctcacatgttctttcctgcgttatcccctgattctgtg
gataaccgtattaccgcctttgagtgagctgataccgctc
gccgcagccgaacgaccgagcgcagcgagtcagtgagcga
ggaagcggaagagcgcccaatacgcaaaccgcctctccccc
gcgcgttggccgattcattaatgcagctggcacgacaggt
ttcccgactggaaagcgggcagtgagcgcaacgcaattaa
tgtgagttagctcactcattaggcaccccaggctttacac
tttatgcttccggctcgtatgttgtgtggaattgtgagcg
gataacaatttcacacaggaaacagctatgaccatgatta
cgcc

SB08288、SINvec SV40（配列番号４３２）

aagcttgaattcgagcttgcatgcctgcaggtcgttacat
aacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacga
ccccccgcccattgacgtcaataatgacgtatgttcccata
gtaacgccaatagggactttccattgacgtcaatgggtgg
agtatttacggtaaactgcccacttggcagtacatcaagt
gtatcatatgccaagtacgccccctattgacgtcaatgac
ggtaaatggcccgcctggcattatgcccagtacatgacct
tatgggactttcctacttggcagtacatctacgtattagt

catcgctattaccatggtgatgcggttttggcagtacatc
aatgggcgtggatagcggtttgactcacgggggatttccaa
gtctccaccccattgacgtcaatgggagtttgttttggca
ccaaaatcaacgggactttccaaaatgtcgtaacaaactcc
gcccattgacgcaaatgggcggtaggcgtgtacggtgggg
aggtctatataagcagagctcaataaaagagcccacaacc
cctcactcggcgcgccagtcctccgattgactgagtcgcc
cgggtacccgtgtatccaataaacccttgcagttgcat
ccgacttggtggtctcgctgttccttgggagggtctcctct
gagtgattgactacccgtcagcgggggtctttcatttggg 10
ggctcgtccgagatcgggagacccctgcccagggaccacc
gacccaccaccaccgggaggtaagctggccagcaacttatctg
tgtctgtccgattgtctagtgtctatgactgatttttatgc
gcctgcgtcggtactagttagctaactagctctgtatctgg
gcggaccccgtggtggaactgacgagttcggaacacccggc
cgcaaccctgggagacgtcccagggacttcgggggccgtt
ttgtggcccgacctgagtcctaaaatcccgatcgtttag
gactctttggtgcacccccccttagaggagggatatgtggt
tctggtaggagacgagaacctaaaacagttccccgcctccg
tctgaatttttgctttcggtttgggaccgaagccgcgccg 20
cgcgtcttgtctgctgcagcatcgttctgtgttgtctctg
tctgactgtgtttctgtatttgtctgaaaatatgggccccc
ccctcgagCTGTGGAATGTGTGTCAGTTAGGGTGTGGAAA
GTCCCCAGGCTCCCCAGCAGGCAGAAGTATGCAAAGCATG
CATCTCAATTAGTCAGCAACCAGGTGTGGAAAGTCCCCAG
GCTCCCCAGCAGGCAGAAGTATGCAAAGCATGCATCTCAA
TTAGTCAGCAACCATAGTCCCGCCCCTAACTCCGCCCATC
CCGCCCCTAACTCCGCCCAGTTCCGCCCATTCTCCGCCCC
ATGGCTGACTAATTTTTTTTTATTTATGCAGAGGCCGAGGC
CGCCTCTGCCTCTGAGCTATTCCAGAAGTAGTGAGGAGGC 30
TTTTTTGGAGGCCTAGGCTTTTGCAAAAAGCTGGATCCGC
GTCAAGTGGAGCAAGGCAGGTGGACAGTCTCGAggccgcc
accATGGACTGGACTTGGATACTCTTTCTGGTCGCTGCCG
CCACACGGGTGCACTCTAATTGGGTCAACGTGATCAGCGA
CCTGAAGAAGATCGAGGACCTGATCCAGAGCATGCACATC
GACGCCACACTGTACACCGAGTCCGATGTGCACCCTAGCT
GCAAAGTGACCGCCATGAAGTGCTTTCTGCTGGAACTGCA
AGTGATCAGCCTGGAAAGCGGCGACGCCAGCATCCACGAT
ACCGTGGAAAATCTGATCATCCTGGCCAACAACAGCCTGT
CCAGCAACGGCAATGTGACCGAGAGCGGCTGCAAAGAGTG 40
CGAGGAACTGGAAGAGAAGAACATCAAAGAGTTTCTGCAG
AGCTTCGTCCACATCGTGCAGATGTTCATCAACACCTCAT
CAGGCGGCGGTGGTAGTGGAGGCGGAGGCTCAGGCGTGAC
CCCTGAGCCTATCTTCAGCCTGATCGGCGGAGGTTCCGGA
GGTGGCGGTTCCGGCGGAGGATCTCTTCAATTGCTGCCTA
GCTGGGCCCATCACACTGATCTCCGTGAACGGCATCTTCGT
GATCTGCTGCCTGACCTACTGCTTCGCCCCTAGATGCAGA
GAGCGGAGAAGAAACGAGCGGCTGAGAAGAGAAAGCGTGC
GGCCTGTGGGTAGCGGCCAGTGTACCAACTACGCCCTGCT
GAAACTGGCCGGCGACGTGGAATCTAATCCTGGACCTGGA 50

TCTGGCGAGGGACGCGGGAGTCTACTGACGTGTGGAGACG
TGGAGGAAAACCCTGGACCTATGGCTCTGCCCGTGACAGC
TTTGCTGCTGCCTTTGGCACTGCTGCTGCATGCTGCTAGA
CCAGAGGTGCAGCTGGTTGAATCTGGCGGAGGACTGGTTC
AGCCTGGCGGATCTCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGG
CTTCACCTTCAGCAGATACGATATGCACTGGGTCCGACAG
GCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGTGATCTGGG
GCAACGGCAACACACACTACCACAGCGCCCTGAAGTCCCG
GTTCACCATCTCCAGAGACAACAGCAAGAACACCCTGTAC
CTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGT 10
ACTACTGCACCCTGAGAATCAAGGATTGGGGCCAGGGCAC
CATGGTCACCGTTTCTTCTGGAGGCGGAGGATCTGGTGGC
GGAGGAAGTGGCGGAGGCGGTTCTGACGTGGTCATGACAC
AGAGCCCTCTGAGCCTGCCTGTGACACTGGGACAGCCTGC
CAGCATCAGCTGCAAGTCTAGCCAGTCTCTGGTGGCCAGC
GACGAGAACACCTACCTGAACTGGTTCCAGCAGAGGCCCG
GACAGTCTCCTAGACGGCTGATCTACCAGGTGTCCAAGCT
GGATAGCGGCGTGCCCGATAGATTTTCTGGCAGCGGCTCT
GGCACCGACTTCACCCTGAAGATCAGCAGAGTGGAAGCCG
AGGACGTGGGCGTGTACTACTGTCTGCAAGGCATCCATCT 20
GCCTTGGACCTTTGGCCAGGGCACAAAGCTGGAAATCAAG
AATGGCGCTGCACACCCATCCGATCCTCTCGAGCTGGTGG
TTTCTGGACCTTTCTGGCGGCCCTAGCAGCCCTACAACAGG
ACCTACAAGCACAAGCGGCCCTGAGGACCAACCTCTGACA
CCAACAGGCAGCGATCCTCAGTCTGGACTGGGGAGACATC
TGGGCGTTGTGATCGGCATTCTGGTCGCCGTGATCCTGCT
CCTGTTGCTCCTGCTGCTTCTGTTCCTGATCCTGCGGCAC
AGAAGGCAGGGCAAGCACTGGACAAGCACCCAGAGAAAGG
CCGACTTTCAGCATCCTGCTGGCGCCGTTGGACCTGAGCC
TACAGATAGAGGACTGCAGTGGCGGTCTAGCCCTGCCGCT 30
GATGCCCAAGAGGAAAATCTTTACGCCGCCGTGAAGCACA
CCCAGCCTGAGGATGGCGTGGAAATGGACACCAGATCTCC
CCACGATGAGGACCCTCAGGCCGTGACATACGCAGAAGTG
AAGCACTCCAGACCTCGGAGAGAGATGGCAAGCCCTCCAT
CTCCTCTGAGCGGCGAGTTCCTGGACACCAAAGACAGACA
GGCCGAAGAGGACAGACAGATGGATACCGAAGCCGCCGCT
TCTGAAGCCCCACAGGATGTGACATATGCCCAGCTGCATA
GCCTGACACTGCGGAGAGAAGCCACAGAGCCTCCACCTTC
TCAAGAAGGCCCATCTCCTGCCGTGCCTTCCATCTATGCC
ACTCTGGCCATTCACGGTTCTGGCCAGTGCACAAATTATG 40
CACTGCTGAAGCTCGCCGGGGATGTCGAGAGTAACCCAGG
ACCTGGAAGCGGAGAAGGTCGTGGTAGTCTACTAACGTGT
GGTGATGTAGAAGAAAATCCTGGACCTATGCTGCTGCTGG
TTACATCTCTGCTGCTGTGCGAGCTGCCCCATCCTGCCTT
TCTGCTTATTCCTGAAGTGCAGCTGGTTCAGTCTGGCGCC
GAAGTGAAGAAACCTGGCAGCAGCGTGAAGGTGTCCTGCA
AAGCTTCTGGCGGCACCTTCAGCAGCTACGCCATCTCTTG
GGTTCGACAGGCCCCTGGACAAGGCCTGGAATGGATGGGA
GGCATCATCCCCATCTTCGGCACCGCCAATTACGCCCAGA
AATTCCAGGGCAGAGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCAC 50

AAGCACCGCCTACATGGAACTGAGCAGCCTGAGAAGCGAG
GACACCGCCGTGTACTACTGCGCCACATTTGCCCTGTTCG
GCTTCAGAGAGCAGGCCTTCGATATCTGGGGCCAGGGCAC
AACCGTGACCGTTTCTAGCGGAGGCGGAGGATCTGGTGGT
GGTGGATCTCAGGTTCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCTGAAG
TGAAAAAGCCAGGCTCCTCCGTGAAAGTCTCTTGCAAGGC
CAGCGGCTACACCTTTACCGACTACAAACATGCACTGGGTC
CGACAAGCTCCAGGCCAGGGACTTGAGTGGATCGGCTACA
TCTACCCCTACAACGGCGGCACCGGCTACAACCAGAAGTT
CAAGAGCAAGGCCACAATCACAGCCGACGAGTCCACCAAC
ACAGCTTATATGGAACTGTCTAGCCTGCGCTCCGAGGATA
CAGCTGTGTACTATTGTGCCAGGGGCAGACCCGCCATGGA
CTATTGGGGACAGGGAACCCTGGTCACAGTGTCATCTGGT
GGCGGAGGAAGTGGCGGCGGAGGCTCTGATATTCAGATGA
CTCAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCTCTGTGGGAGACAG
AGTGACAATTACCTGCCGGGCCAGCGAGAGCGTGGACAAT
TACGGCATCAGCTTCATGAACTGGTTCCAGCAGAAGCCCG
GCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAATCA
AGGCAGCGGAGTGCCTAGCAGATTTTCCGGCTCTGGCAGC
GGCACCGATTTCACCCTGACCATCAGTAGCCTGCAGCCTG
ACGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCAAAGAGGT
GCCCTGGACCTTTGGACAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAA
GGCGGTGGCGGATCTGGCGGAGGTGGCAGTGATATCCAAA
TGACCCAGTCTCCATCCAGCCTGAGCGCCAGCGTTGGCGA
TAGAGTCACAATCACCTGTAGAGCCAGCCAGAGCATCAGC
TCCTACCTGAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGCAAAGCTC
CCAAACTCCTGATCTATGCTGCCTCCAGCCTGCAGAGTGG
CGTGCCATCTAGATTCAGCGGCAGCGGAAGCGGCACAGAC
TTTACACTGACAATATCTTCCCTGCAGCCAGAGGACCTGG
CCACATATTATTGCCAGCAGTCCTACAGCACCCCTTTCAC
CTTCGGACCCGGAACAAAGGTGGACATTAAGGCCCTGAGC
AACAGCATCATGTACTTCAGCCACTTCGTGCCCGTGTTTC
TGCCCGCCAAGCCTACAACAACCCCTGCTCCTAGACCACC
TACACCAGCTCCTACAATCGCCAGCCAGCCTCTGTCTCTG
AGGCCCGAAGCTTGTAGACCAGCTGCTGGCGGAGCCGTGC
ATACAAGAGGACTGGATTTTGCCTGCGACATCTATATCTG
GGCCCCTCTGGCTGGCACATGCGGAGTTCTGCTGCTCAGC
CTGGTCATCACCCTGTACTGCAACCACAGAAGAAGCAAGC
GGAGCAGACTGCTGCACAGCGACTACATGAACATGACCCC
TAGACGGCCCGGACCTACCAGAAAGCACTACCAGCCTTAC
GCTCCTCCTAGAGATTTCGCCGCCTACCGGTCCAGAGTGA
AGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACAAGCAGGG
CCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGA
GAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACC
CTGAGATGGGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGA
AGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAG
GCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGG
GCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGC
CACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTG
CCCCCTCGCtaaTgAggatccggattagtccaatttgtta

aagacaggatgggctgcaggaattccgataatcaacctct
ggattacaaaatttgtgaaagattgactggtattcttaac
tatgttgctccttttacgctatgtggatacgctgctttaa
tgcctttgtatcatgctattgcttcccgtatggctttcat
ttttctcctccttgtataaatcctggttgctgtctctttat
gaggagttgtggcccgttgtcaggcaacgtggcgtggtgt
gcactgtgttttgctgacgcaaccccccactggttgggggcat
tgccaccacctgtcagctcctttccgggactttcgctttc
ccccctcccctattgccacgggcgggaactcatcgccgcctgcc
ttgcccgctgctggacagggggctcggctgttgggcactga
caattccgtggtgttgtcgggggaagctgacgtcctttccca
tggctgctcgcctgtgttgccacctggattctgcgcgggga
cgtccttctgctacgtcccttcggcccctcaatccagcggga
cctttcctttcccgcggcctgctgccggctctgcggcctctt
ccgcgtcttcgccttcgcccctcagacgagtcggatctccc
tttgggccgcctccccgcctggagaatttcgatatcagtgg
tccaggctctagttttgactcaacaatatcaccagctgaa
gcctatagagtacgagccatagataaaaataaaagatttta
tttagtctccagaaaaaaggggggaatgaaagacccccacct
gtaggttttggcaaagctagcaataaaaagagcccacaaaccccc
tcactcggggcgccagtcctccgattgactgagtcgcccg
gccgcttcgagcagacatgataagatacattgatgagtttt
ggacaaaccacaaactagaatgcagtgaaaaaaatgctttta
ttttgtgaaatttgtgatgctattgctttttatttgtaaccat
tataagctgcaaataaacaagttaacaacaacaattgcattt
catttttatgtttcaggttcagggggagatgtgggaggtttt
ttttaaagcaagtaaaaacctctacaaaatgtggtaaaaatcga
taaggatcgggtaccccgtgtatccaataaacccctcttgca
gttgcatccgacttgtggtctcgctgttccttgggaggggt
ctcctctgagtgattgactaccccgtcagcgggggggtctttc
acacatgcagcatgtatcaaaattaatttggtttttttttc
ttaagctgtgccttctagttgccagccatctgttgtttgcc
ccctccccccgtgccttcccttgaccctggaaaggtgccactc
ccactgtcctttccctaataaaaatgaggaaattgcatcgca
ttgtctgagtaggtgtcattctattctggggggtggggtgg
ggcaggacagcaaggggggaggattgggaagacaatagca
ggcatgctggggatgcggtgggctctatggagatcccgcg
gtacctcgcgaatgcatctagatccaatggcctttttttggc
ccagacatgataagatacattgatgagtttggacaaaccca
caactagaatgcagtgaaaaaaatgctttatttgtgaaaat
ttgtgatgctattgctttttatttgtaaccattataagctgc
aataaacaagttgcgggccgcttagccctcccacacacataac
cagagggcagcaattcacgaatccccaactgccgtcgggctg
tccatcactgtccttcactatggcttttgatccccaggatgc
agatcgagaagcacctgtcggcaccgtccgcaggggctca
agatgccccctgttctcatttccgatcgcgacgatacaagt
caggttgccagctgccgcagcagcagcagtgcccagcacc
acgagttctgcacaaggtccccccagtaaaatgatatacat
tgacaccagtgaagatgcggccgtcgctagagagagctgc
gctggcgacgctgtagtcttcagagatggggatgctgttg

attgtagccgttgctctttcaatgagggtggattcttctt
gagacaaaggcttggccatgcgggccgccgctcggtgttcg
aggccacacgcgtcaccttaatatgcgaagtggacctcgg
accgcgccgccccgactgcatctgcgtgttcgaattcgcc
aatgacaagacgctgggcgggggttttgtgtcatcatagaac
taaagacatgcaaatatatttcttccgggggggtaccggcc
ttttttggccATTGGatcggatctggccaaaaaaggcccttta
agtatttacattaaatggccatagtacttaaagttacatt
ggcttcccttgaaataaacatggagtattcagaatgtgtca
taaatatttctaatttttaagatagtatctccattggctttt 10
ctacttttttctttttatttttttttgtcctctgtcttccat
ttgttgttgttgttgttgtttgtttgtttgtttgtttggttggt
tggttaatttttttttttaaagatcctacactatagttcaag
ctagactattagctactctgtaacccagggtgaccttgaa
gtcatgggtagcctgctgttttagccttcccacatctaag
attacaggtatgagctatcatttttggtatattgattgat
tgattgattgatgtgtgtgtgtgtgtgtgattgtgtttgtgtgt
gtgaTtgtgTaTatgtgtgtatggTtgtgtgtgtgaTttgtgt
gtatgtatgTTtgtgtgtgaTtgTgtgtgtgtgaTttgtgc
atgtgtgtgtgtgtgtgtgaTtgtgtTtatgtgtatgaTttgtgt 20
gtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt
gttgtgTaTaTatatttatggtagtgagagGcaacgctcc
ggctcaggtgtcaggttggttttgagacagagtctttca
cttagcttggaattcactggccgtcgttttacaacgtcgt
gactgggaaaaccctggcgttacccaacttaatcgccttg
cagcacatccccctttcgccagctggcgtaatagcgaaga
ggcccgcaccgatcgccctttcccaacagttgcgcagcctg
aatggcgaatggcgcctgatgcggtatttttctccttacgc
atctgtgcggtatttcacaccgcatatggtgcactctcag
tacaatctgctctgatgccgcatagttaagccagccccga 30
cacccgccaacacccgctgacgcgccctgacgggcttgtc
tgctccccggcatccgcttacagacaagctgtgaccgtctc
cgggagctgcatgtgtcagaggttttcaccgtcatcaccg
aaacgcgcgagacgaaagggcctcgtgatacgcctatttt
tataggttaatgtcatgataatagtggtttctagacgtc
aggtggcacttttcgggggaaatgtgcgcggaacccctatt
tgtttatttttctaaatacattcaaatatgtatccgctca
tgagacaataaccctgataaatgcttcaataatattgaaa
aaggaagagtatgagccatattcaacgggaaacgtcgaggg
ccgcgattaaattccaacatggatgctgatttatatgggt 40
ataaatgggctcgcgataatgtcgggcaatcaggtgcgac
aatctatcgcttgtatgggaagcccgatgcgccagagttg
tttctgaaacatggcaaaggtagcgttgccaatgatgtta
cagatgagatggtcagactaaactggctgacggaatttat
gcctcttccgaccatcaagcattttatccgtactcctgat
gatgcatggttactcaccactgcgatccccggaaaaaacag
cattccaggtattagaagaatatcctgattcaggtgaaaa
tattgttgatgcgctggcagtgttcctgcgccggttgcat
tcgattcctgtttgtaattgtccttttaacagcgatcgcg
tatttcgtctcgctcaggcgcaatcacgaatgaataacgg 50

t t t g g t t g a t g c g a g t g a t t t t g a t g a c g a g c g t a a t g g c
t g g c c t g t t g a a c a a g t c t g g a a a g a a a t g c a t a a a c t t t
t g c c a t t c t c a c c g g a t t c a g t c g t c a c t c a t g g t g a t t t
c t c a c t t g a t a a c c t t a t t t t t g a c g a g g g g a a a t t a a t a
g g t t g t a t t g a t g t t g g a c g a g t c g g a a t c g c a g a c c g a t
a c c a g g a t c t t g c c a t c c t a t g g a a c t g c c t c g g t g a g t t
t t c t c c t t c a t t a c a g a a a c g g c t t t t t c a a a a a t a t g g t
a t t g a t a a t c c t g a t a t g a a t a a a t t g c a g t t t c a t t t g a
t g c t c g a t g a g t t t t t t c t a a c t g t c a g a c c a a g t t t a c t c
a t a t a t a c t t t a g a t t g a t t t a a a a c t t c a t t t t t t a a t t t
a a a a g g a t c t a g g t g a a g a t c c t t t t t g a t a a t c t c a t g a
c c a a a a t c c c t t a a c g t g a g t t t t c g t t c c a c t g a g c g t c
a g a c c c c g t a g a a a a g a t c a a a g g a t c t t c t t g a g a t c c t
t t t t t t c t g c g c g t a a t c t g c t g c t t g c a a a c a a a a a a a a c
c a c c g c t a c c a g c g g t g g t t t g t t t g c c g g a t c a a g a g c t
a c c a a c t c t t t t t t c c g a a g g t a a c t g g c t t c a g c a g a g c g
c a g a t a c c a a a t a c t g t c c t t c t a g t g t a g c c g t a g t t a g
g c c a c c a c t t c a a g a a c t c t g t a g c a c c g c c t a c a t a c c t
c g c t c t g c t a a t c c t g t t a c c a g t g g c t g c t g c c a g t g g c
g a t a a g t c g t g t c t t a c c g g g g t t g g a c t c a a g a c g a t a g t
t a c c g g a t a a g g c g c a g c g g t c g g g c t g a a c g g g g g g t t c
g t g c a c a c a g c c c a g c t t g g a g c g a a c g a c c t a c a c c g a a
c t g a g a t a c c t a c a g c g t g a g c t a t g a g a a a g c g c c a c g c
t t c c c g a a g g g a g a a a g g c g g a c a g g t a t c c g g t a a g c g g
c a g g g t c g g a a c a g g a g a g c g c a c g a g g g a g c t t c c a g g g
g g a a a c g c c t g g t a t c t t t a t a g t c c t g t c g g g t t t c g c c
a c c t c t g a c t t g a g c g t c g a t t t t t g t g a t g c t c g t c a g g
g g g g c g g a g c c t a t g g a a a a a c g c c a g c a a c g c g g c c t t t
t t a c g g t t c c t g g c c t t t t g c t g g c c t t t t g c t c a c a t g t
t c t t t c c t g c g t t a t c c c c t g a t t c t g t g g a t a a c c g t a t
t a c c g c c t t t g a g t g a g c t g a t a c c g c t c g c c g c a g c c g a
a c g a c c g a g c g c a g c g a g t c a g t g a g c g a g g a a g c g g a a g
a g c g c c c a a t a c g c a a a c c g c c t c t c c c c g c g c g t t g g c c
g a t t c a t t a a t g c a g c t g g c a c g a c a g g t t t c c c g a c t g g
a a a g c g g g c a g t g a g c g c a a c g c a a t t a a t g t g a g t t a g c
t c a c t c a t t a g g c a c c c c a g g c t t t a c a c t t t a t g c t t c c
g g c t c g t a t g t t g t g t g g a a t t g t g a g c g g a t a a c a a t t t
c a c a c a g g a a a c a g c t a t g a c c a t g a t t a c g c c

SB07412_1、SINvec SV40（配列番号433）

A C T A C A A C A T G C A C T G G G T C C G A C A A G C T C C A G G C C A G G G
A C T T G A G T G G A T C G G C T A C A T C T A C C C C T A C A A C G G C G G C
A C C G G C T A C A A C C A G A A G T T C A A G A G C A A G G C C A C A A T C A
C A G C C G A C G A G T C C A C C A A C A C A G C T T A T A T G G A A C T G T C
T A G C C T G C G C T C C G A G G A T A C A G C T G T G T A C T A T T G T G C C
A G G G G C A G A C C C G C C A T G G A C T A T T G G G G A C A G G G A A C C C
T G G T C A C A G T G T C A T C T G G T G G C G G A G G A A G T G G C G G G C G G
A G G C T C T G A T A T T C A G A T G A C T C A G A G C C C C A G C A G C C T G
T C T G C C T C T G T G G G A G A C A G A G T G A C A A T T A C C T G C C G G G
C C A G C G A G A G C G T G G A C A A T T A C G G C A T C A G C T T C A T G A A
C T G G T T C C A G C A G A A G C C C G G C A A G G C C C C T A A G C T G C T G

ATCTACGCCGCCAGCAATCAAGGCAGCGGAGTGCCTAGCA
GATTTTCCGGCTCTGGCAGCGGCACCGATTTCACCCTGAC
CATCAGTAGCCTGCAGCCTGACGACTTCGCCACCTACTAC
TGCCAGCAGAGCAAAGAGGTGCCCTGGACCTTTGGACAGG
GCACCAAGGTGGAAATCAAAGGCGGTGGCGGATCTGGCGG
AGGTGGCAGTGATATCCAAATGACCCAGTCTCCATCCAGC
CTGAGCGCCAGCGTTGGCGATAGAGTCACAATCACCTGTA
GAGCCAGCCAGAGCATCAGCTCCTACCTGAATTGGTATCA
GCAGAAACCAGGCAAAGCTCCCAAACTCCTGATCTATGCT
GCCTCCAGCCTGCAGAGTGGCGTGCCATCTAGATTCAGCG 10
GCAGCGGAAGCGGCACAGACTTTACACTGACAATATCTTC
CCTGCAGCCAGAGGACCTGGCCACATATTTATTGCCAGCAG
TCCTACAGCACCCCTTTCACCTTCGGACCCGGAACAAAGG
TGGACATTAAGGCCCTGAGCAACAGCATCATGTACTTCAG
CCACTTCGTGCCCGTGTTTCTGCCCGCCAAGCCTACAACA
ACCCCTGCTCCTAGACCACCTACACCAGCTCCTACAATCG
CCAGCCAGCCTCTGTCTCTGAGGCCCGAAGCTTGTAGACC
AGCTGCTGGCGGAGCCGTGCATACAAGAGGACTGGATTTT
GCCTGCGACATCTATATCTGGGCCCCTCTGGCTGGCACAT
GCGGAGTTCTGCTGCTCAGCCTGGTCATCACCCTGTACTG 20
CAACCACAGAAGAAGCAAGCGGAGCAGACTGCTGCACAGC
GACTACATGAACATGACCCCTAGACGGCCCGGACCTACCA
GAAAGCACTACCAGCCTTACGCTCCTCCTAGAGATTTCGC
CGCCTACCGGTCCAGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGAC
GCCCCCGCGTACAAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACG
AGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGA
CAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGGAAAGCCG
AGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGC
AGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGAT
GAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTT 30
TACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACG
CCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCTAATGAGGATC
CGGATTAGTCCAATTTGTTAAAGACAGGATGGGCTGCAGG
AATTCCGATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAA
GATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCT
ATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATT
GCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAAT
CCTGGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGT
CAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCA
ACCCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCC 40
TTTCCGGGACTTTCGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCACGGC
GGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGG
GCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTTGTCGG
GGAAGCTGACGTCCTTTCCATGGCTGCTCGCCTGTGTTGC
CACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCCTTCTGCTACGTCCCT
TCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGC
TGCCGGCTCTGCGGCCTCTTCCGCGTCTTCGCCTTCGCCC
TCAGACGAGTCGGATCTCCCTTTGGGCCGCCTCCCCGCCT
GGAGAATTCGATATCAGTGGTCCAGGCTCTAGTTTTGACT
CAACAATATCACCAGCTGAAGCCTATAGAGTACGAGCCAT 50

AGATAAAATAAAAGATTTTATTTAGTCTCCAGAAAAAGGG
GGGAATGAAAGACCCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCA
ATAAAAGAGCCCACAACCCCTCACTCGGGGCGCCAGTCCT
CCGATTGACTGAGTCGCCCGGCCCGCTTCGAGCAGACATGA
TAAGATACATTGATGAGTTTGGACAAACCACAACTAGAATG
GCAGTGAAAAAAATGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCT
ATTGCTTTATTTGTAACCATTATAAGCTGCAATAAAACAAG
TTAACAACAACAATTGCATTCATTTTATGTTTCAGGTTCA
GGGGGAGATGTGGGAGGTTTTTTAAAGCAAGTAAAACCTC
TACAAATGTGGTAAAATCGATAAGGATCGGGTACCCGTGT
ATCCAATAAACCCTCTTGCAGTTGCATCCGACTTGTGGTC
TCGCTGTTCCTTGGGAGGGTCTCCTCTGAGTGATTGACTA
CCCGTCAGCGGGGGGTCTTTCACACATGCAGCATGTATCAA
AATTAATTTGGTTTTTTTTCTTAAGCTGTGCCTTCTAGTT
GCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTT
GACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAA
AATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATT
CTATTCTGGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGA
GGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTG
GGCTCTATGGAGATCCCGCGGTACCTCGCGAATGCATCTA
GATCCAATGGCCTTTTTTGGCCCAGACATGATAAGATACAT
TGATGAGTTTGGACAAACCACAACTAGAATGCAGTGAAAA
AAATGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATT
TTGTAACCATTATAAGCTGCAATAAACAAGTTGCGGCCGC
TTAGCCCTCCCACACACATAACCAGAGGGCAGCAATTCACGA
ATCCCAAACTGCCGTCGGCTGTCCATCACTGTCCTTCACTA
TGGCTTTGATCCCAGGATGCAGATCGAGAAGCACCTGTCG
GCACCGTCCGCAGGGGCTCAAGATGCCCCTGTTCTCATTT
CCGATCGCGACGATACAAGTCAGGTTGCCAGCTGCCGCAG
CAGCAGCAGTGCCCAGCACCACGAGTTCTGCACAAGGTCC
CCCAGTAAAATGATATACATTGACACCAGTGAAGATGCGG
CCGTCGCTAGAGAGAGCTGCGCTGGCGACGCTGTAGTCTT
CAGAGATGGGGATGCTGTTGATTGTAGCCGTTGCTCTTTC
AATGAGGGTGGATTCTTCTTGAGACAAAGGCTTGGCCATG
CGGCCGCCGCTCGGTGTTCGAGGCCACACGCGTCACCTTA
ATATGCGAAGTGGACCTCGGACCGCGCCGCCCCGACTGCA
TCTGCGTGTTCGAATTCGCCAATGACAAGACGCTGGGCGG
GGTTTGTGTCATCATAGAACTAAAGACATGCAAATATATTT
TCTTCCGGGGGGGTACCGGCCTTTTTGGCCATTGGATCGGA
TCTGGCCAAAAAAGGCCCTTAAGTATTTACATTAAATGGCC
ATAGTACTTAAAGTTACATTGGCTTCCTTGAAATAAACAT
GGAGTATTCAGAATGTGTCATAAATATTTCTAATTTTTAAG
ATAGTATCTCCATTGGCTTTCTACTTTTTCTTTTATTTTT
TTTTGTCCTCTGTCTTTCCATTTGTTGTTGTTGTTGTTTGT
TTGTTTGTTTGTTGGTTGGTTGGTTAATTTTTTTTTTAAAG
ATCCTACACTATAGTTCAAGCTAGACTATTAGCTACTCTG
TAACCCAGGGTGACCTTGAAGTCATGGGTAGCCTGCTGTT
TTAGCCTTCCCACATCTAAGATTACAGGTATGAGCTATCA
TTTTTGGTATATTGATTGATTGATTGATTGATGTGTGTGT
GTGTGATTGTGTTTGTGTGTGTGATTGTGTATATGTGTGT

ATGGTTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGT
GTGTGTGTGTGTTTGTGTATATATATTTATGGTAGTGAGAG
GCAACGCTCCGGCTCAGGTGTCAGGTTGGTTTTTGAGACA
GAGTCTTTCACTTAGCTTGGAATTCACTGGCCGTCGTTTT
ACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCTGGCGTTACCCAACTT
AATCGCCTTGCAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTA
ATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAGTT
GCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTT
CTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATATGGT
GCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAG
CCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGA
CGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTG
TGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACC
GTCATCACCGAAACGCGCGAGACGAAAGGGCCTCGTGATA
CGCCTATTTTTTATAGGTTAATGTCATGATAATAATGGTTT
CTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGG
AACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATG
TATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATT
AATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCG
TGTCGCCCTTATTCCCTTTTTTGCGGCATTTTGCCTTCCT
GTTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATG
CTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACT
GGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCC
GAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGC
TATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCCGGGCAAGA
GCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTG
GTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATG
GCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCAT
GAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGATC
GGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGG
GGGATCATGTAACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCT
GAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATG
CCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACTATTAACTG
GCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGA
CTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGC
TCGGCCCTTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTG
GAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCACT
GGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTAC
ACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGAC
AGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTA
ACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATATACTTTAGATTGAT
TTAAAACTTCATTTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGA
TCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGA
GTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATC
AAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTTCTGCGCGTAATCT
GCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGT
TTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAG
GTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTTC
TTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTC
TGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTA

CCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCG
GGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGGATAAGGCGCAGCG
GTCGGGCTGAACGGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTG
GAGCGAACGACCTACACCGAAACTGAGATACCTACAGCGTG
AGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGC
GGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAG
CGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGGAAACGCCTGGTATCTTT
ATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCG
ATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAA
AACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTT
GCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCC
TGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCT
GATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGT
CAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACC
GCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATGCAGCTGG
CACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCA
ACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCCA
GGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGA
ATTGTGAGCGGATAACAATTTCACACAGGAAACAGCTATG
ACCATGATTACGCCAAGCTTGGAATTCGAGCTTGCATGCC
TGCAGGTCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGG
CTGACCGCCCAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATG
ACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATT
GACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTT
GGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCT
ATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATG
CCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTA
CATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGATGCGG
TTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGACT
CACGGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCATTGACGTCAATGG
GAGTTTGTTTTGGCACCAAAATCAACGGGACTTTCCAAAA
TGTCGTAACAACTCCGCCCCATTGACGCAAATGGGCGGTA
GGCGTGTACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCAATA
AAAGAGCCCACAACCCCTCACTCGGCGCGCCAGTCCTCCG
ATTGACTGAGTCGCCCGGGTACCCGTGTATCCAATAAACC
CTCTTGCAGTTGCATCCGACTTGTGGTCTCGCTGTTCCTT
GGGAGGGTCTCCTCTGAGTGATTGACTACCCGTCAGCGGG
GGTCTTTCATTTGGGGGGCTCGTCCGAGATCGGGGAGACCCC
TGCCCAGGGACCACCGACCCACCACCGGGAGGTAAGCTGG
CCAGCAACTTATCTGTGTCTGTCCGATTGTCTAGTGTCTA
TGACTGATTTTTATGCGCCTGCGTCGGTACTAGTTAGCTAA
CTAGCTCTGTATCTGGCGGACCCGTGGTGGAACTGACGAG
TTCGGAACACCCGGCCGCAACCCTGGGAGACGTCCCAGGG
ACTTCGGGGGCCGTTTTTGTGGCCCGACCTGAGTCCTAAA
ATCCCGATCGTTTAGGACTCTTTGGTGCACCCCCCTTAGA
GGAGGGATATGTGGTTCTGGTAGGAGACGAGAACCTAAAA
CAGTTCCCGCCTCCGTCTGAATTTTTGCTTTCGGTTTGGG
ACCGAAGCCGCGCCGCGCGTCTTGTCTGCTGCAGCATCGT
TCTGTGTTGTCTCTGTCTGACTGTGTTTCTGTATTTGTCT
GAAAATATGGGCCCCCCCTCGAGCTGTGGAATGTGTGTCA

GTTAGGGTGTGGAAAGTCCCCAGGCTCCCCAGCAGGCAGA
AGTATGCAAAGCATGCATCTCAATTAGTCAGCAACCAGGT
GTGGAAAGTCCCCAGGCTCCCCAGCAGGCAGAAGTATGCA
AAGCATGCATCTCAATTAGTCAGCAACCATAGTCCCGCCC
CTAACTCCGCCCATCCCGCCCCTAACTCCGCCCAGTTCCG
CCCATTCTCCGCCCCATGGCTGACTAATTTTTTTTATTTA
TGCAGAGGCCGAGGCCGCCTCTGCCTCTGAGCTATTCCAG
AAGTAGTGAGGAGGCTTTTTTGGAGGCCTAGGCTTTTGCA
AAAAGCTGGATCCGCGTCAAGTGGAGCAAGGCAGGTGGAC
AGTCTCGAGGCCGCCCACCCATGGACTGGACTTGGATACTCT
TTCTGGTCGCTGCCGCCACACGGGTGCACTCTAATTGGGT
CAACGTGATCAGCGACCTGAAGAAGATCGAGGACCCTGATC
CAGAGCATGCACACATCGACGCCACACTGTACACCGAGTCCG
ATGTGCACCCTAGCTGCAAAGTGACCGCCATGAAGTGCTTT
TCTGCTGGAACTGCAAGTGATCAGCCTGGAAAGCGGCGACC
GCCAGCATCCACGATACCGTGGAAAATCTGATCATCCTGGG
CCAACAACAGCCTGTCCAGCAACGGCAATGTGACCGAGAGG
CGGCTGCAAAGAGTGCGAGGAACTGGAAGAGAAGAACATC
AAAGAGTTTCTGCAGAGCTTCGTCCACATCGTGCAGATGT
TCATCAACACCTCATCAGGCGGCGGTGGTAGTGGAGGCGG
AGGCTCAGGCGTGACCCCTGAGCCTATCTTCAGCCTGATC
GGCGGAGGTTCCGGAGGTGGCGGTTCCGGCGGAGGATCTC
TTCAATTGCTGCCTAGCTGGGCCATCACACTGATCTCCGT
GAACGGCATCTTCGTGATCTGCTGCCTGACCTACTGCTTC
GCCCCTAGATGCAGAGAGCGGAGAAGAAACGAGCGGCTGA
GAAGAGAAAGCGTGCGGCCTGTGGGTAGCGGCCAGTGTAC
CAACTACGCCCTGCTGAAACTGGCCGGCGACGTGGAATCT
AATCCTGGACCTGGATCTGGCGAGGGGACGCGGGAGTCTAC
TGACGTGTGGAGACGTGGAGGAAAACCCTGGACCTATGGC
TCTGCCCGTGACAGCTTTGCTGCTGCCTTTGGCACTGCTG
CTGCATGCTGCTAGACCAGAGGTGCAGCTGGTTGAATCTG
GCGGAGGACTGGTTCAGCCTGGCGGATCTCTGAGACTGTC
TTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGATACGATATG
CACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTTGAATGGG
TGTCCGTGATCTGGGGCAACGGCAACACACACTACCACAG
CGCCCTGAAGTCCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAACAGC
AAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCG
AGGACACCGCCGTGTACTACTGCACCCTGAGAATCAAGGA
TTGGGGCCAGGGCACCATGGTCACCGTTTCTTCTGGAGGC
GGAGGATCTGGTGGCGGAGGAAGTGGCGGAGGCGGTTCTG
ACGTGGTCATGACACAGAGCCCTCTGAGCCTGCCTGTGAC
ACTGGGACAGCCTGCCAGCATCAGCTGCAAGTCTAGCCAG
TCTCTGGTGGCCAGCGACGAGAACACCTACCTGAACTGGT
TCCAGCAGAGGCCCGGACAGTCTCCTAGACGGCTGATCTA
CCAGGTGTCCAAGCTGGATAGCGGCGTGCCCGATAGATT
TTCTGGCAGCGGCTCTGGCACCGACTTCACCCTGAAGATC
AGCAGAGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTACTGTC
TGCAAGGCATCCATCTGCCTTGGACCTTTGGCCAGGGCAC
AAAGCTGGAAATCAAGAATGGCGCTGCACACCCATCCGAT
CCTCTCGAGCTGGTGGTTTCTGGACCTTCTGGCGGCCCTA

GCAGCCCTACAACAGGACCTACAAGCACAAGCGGCCCTGA
GGACCAACCTCTGACACCAACAGGCAGCGATCCTCAGTCT
GGACTGGGGAGACATCTGGGCGTTGTGATCGGCATTCTGG
TCGCCGTGATCCTGCTCCTGTTGCTCCTGCTGCTTCTGTT
CCTGATCCTGCGGCACAGAAGGCAGGGCAAGCACTGGACA
AGCACCCAGAGAAAGGCCGACTTTCAGCATCCTGCTGGCG
CCGTTGGACCTGAGCCTACAGATAGAGGACTGCAGTGGCG
GTCTAGCCCTGCCGCTGATGCCCAAGAGGAAAATCTTTAC
GCCGCCGTGAAGCACACCCAGCCTGAGGATGGCGTGGAAA
TGGACACCAGATCTCCCCACGATGAGGACCCTCAGGCCGT
GACATACGCAGAAGTGAAGCACTCCAGACCTCGGAGAGAG
ATGGCAAGCCCTCCATCTCCTCTGAGCGGCGAGTTCCTGG
ACACCAAAGACAGACAGGCCGAAGAGGACAGACAGATGGA
TACCGAAGCCGCCGCTTCTGAAGCCCCACAGGATGTGACA
TATGCCCAGCTGCATAGCCTGACACTGCGGAGAGAAGCCA
CAGAGCCTCCACCTTCTCAAGAAGGCCCATCTCCTGCCGT
GCCTTCCATCTATGCCACTCTGGCCATTCACGGTTCTGGC
CAGTGCACAAATTATGCACTGCTGAAGCTCGCCGGGGATG
TCGAGAGTAACCCAGGACCTGGAAGCGGAGAAGGTCGTGG
TAGTCTACTAACGTGTGGTGATGTAGAAGAAAATCCTGGA
CCTATGCTGCTGCTGGTTACATCTCTGCTGCTGTGCGAGC
TGCCCCATCCTGCCTTTCTGCTTATTCCTGAAGTGCAGCT
GGTTCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGGCAGCAGC
GTGAAGGTGTCCTGCAAAGCTTCTGGCGGCACCTTCAGCA
GCTACGCCATCTCTTGGGTTCGACAGGCCCCTGGACAAGG
CCTGGAATGGATGGGAGGCATCATCCCCATCTTCGGCACC
GCCAATTACGCCCAGAAATTCCAGGGCAGAGTGACCATCA
CCGCCGACAAGAGCACAAGCACCGCCTACATGGAACTGAG
CAGCCTGAGAAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCC
ACATTTGCCCTGTTCGGCTTCAGAGAGCAGGCCTTCGATA
TCTGGGGCCAGGGCACAACCGTGACCGTTTCTAGCGGAGG
CGGAGGATCTGGTGGTGGTGGATCTCAGGTTCAGCTGGTG
CAGAGCGGAGCTGAAGTGAAAAAGCCAGGCTCCTCCGTGA
AAGTCTCTTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTTACCG

【0567】

| SB ID | 骨格 | 配列タイプ | SS | IL15 | 切断部位 | TMドメイン | E2A | SS | aCAR二価結合剤 | | |

| SB ID | 特徴 | 配列タグ | SS | IL15 | 切断部位 | TMドメイン | E2A | SS | aCAR二量体合剤 | | |

SB ID	骨格	配列タイプ	SS	IL15	切断部位	TMドメイン	E2A	SS	aCAR二価結合剤								ヒンジ	TMドメイン	共刺激ICD	CD3z ICD	E2A	SS	iCAR EMCN結合剤			ヒンジ	TMドメイン	LIR1 ICD
																												EDRQM DTEAAA SEAPQ DVTYA QLHSLT LRREAT EPPPS QEGPS PAVPSI YATLAI H

| SB ID | 骨格 | 配列タイプ | SS | IL15 | 切断部位 | TMドメイン | E2A | SS | aCAR二量体合剤 | | |

SB ID	特性	配列タイプ	SS	IL15	切断部位	TMドメイン	E2A	SS	aCAR二量体合剤							ヒンジ	TMドメイン	共刺激ICD	CD3z ICD	E2A	SS	iCAR	EMCN複合剤	ヒンジ	TMドメイン	LIR1 ICD
				GTGCA	SGGGG	LLFSWA	QCTNY	MLLLVT	EVQLVQ	GGGGS					CATTAA	DIQMTQ	YIWAPL	RSKRSR	CGCGC	QCTNY	MALFVT	QVQLKE	GGGGS	DIVMTQ	ITTPAP	VIGILVA
				GATGTT	SGGGG	ITLISYN	ALLKLA	SLLLCE	SGAEVK						G	SPSSLS	MYFSHF	AGTCG	TTCACA	ALLKLA	LLFHSA	SGFGLV	GGGGS	TPPSLS	RFFTPA	VILLLLL
				CATCAA	SGVTPE	IFLSLI	NPGPG	LLIP	KPGSSV							RVTITC	RASQSI	YYWVRQ	TGCAGC	GDVES	ALLLHA	QPSQTL	GGGGS	VSISCK	PLSLRP	LLLLFLI
				CACCTG	PIFSLI	GLTYCFA	NPGPG	LIIP	KVSCKA							AKPTTT	RASQSI	SSYLN	GCAGCC	NPGPG	ARP	SLTCTV		SGFSLS	RYDMH-	
				A	PRGRE	SGEGR	GSLLTC		SGGTTFS							VITLYC	FAPRPP	TPAPTIA	GTCGAC	GDVEE		SGFGLV		RYDMH-	WVRQP	
					RRRNE	GSLLTC	GDVEE		SYAISW							NHR	PYAPPR	EEYDVL	ATCGTC	NPGP		WVRQP		WVRQP	PGQGL	
					RLRPES	GDVEE	NPGP		VRQAP								DFAAYR	DKFRG				PGQGL		PGQGL	EWMGVI	
					VRPV	NPGP			GQGLE								S	RDPEM				EWMGVI		EWMGVI	WGWGN	
									WMGGII									GGKPR				WGWGN		WGWGN	TIYHSA	
									FIFGTA									RKVPQ				TIYHSA		TIYHSA	LKSRLSI	
									NYAQKF									EGLYME				LKSRLSI		LKSRLSI	SRDTSK	
									QGRVTI									LGKDK				SRDTSK		SRDTSK	SQVFLK
									TADKST									MAEAYS				SQVFLK		SQVFLK	MNSLQT
									STAYME									EGWMG				MNSLQT		MNSLQT	EDTAIY
									LSSLTS									EFFRG				EDTAIY		EDTAIY	FCTLRIK
									EDTAVY									KGHDG				FCTLRIK		FCTLRIK	DWGPG
									YCATFA									LYQGLS				DWGPG		DWGPG	GGTKLE
									LFGFRE									TATKDT				GGTKLE		GGTKLE	LK
									QAFDIW									YDALHM				LK		LK	
									GGGTT									QALPPR							
									VTVSS																

10

20

30

40

50

併存	配列タイプ	Seq Type	SS	IL15	切断部位	TMドメイン	E2A	SS	aCAR二価結合剤								ヒンジ	TMドメイン	共刺激ICD_	CD3z ICD	E2A	SS	iCAR EMCN結合剤			ヒンジ	TMドメイン	LIR1 ICD
																												EDRQM DTEAAA SFAPQ DVTYA QLHSLT LRREAT EPPPS QEGPS PAVPSI YATLAI H

10

20

30

40

50

| 骨格 | Backbone | 配列タイプ | SS | IL15 | 切断部位 | TMドメイン | E2A | SS | aCAR二量体合剤 | | |

修飾	配列タグ	Seq Type	SS	IL15	切断部位	TMドメイン	E2A	SS	αCAR一価結合剤						ヒンジ	TMドメイン	共刺激ICD	CD3z ICD	E2A	SS	ICAR	EMCN結合剤	ヒンジ	TMドメイン	LiR1 ICD
		AA	MDWTWNVNVI ILFLVAASDLKKI ATRVHSEDLQS	SGGGG SGGGG SGVTPEGIPWCC PIFSLIGLTYGFA	LLFSWA ITLISVN GIPWCC PRCRE RRRNE	QCTNY ALLKLA GDVES NPGPG SGEGR GSLLTC GDVEE NPGP	MLLLVT SLLLCE LPHPAF LIP	EVQLVQ SGAEVK KPGSSV KVSCKA SGGTFS SYAISW VRQAP GQGLE WMGGII PIFGTA NYAQKF QGRVTI TADKST STAYME LSSLRS EDTAVY YCATFA LFGFRE QAFDIW GQGTT VTVSS	GGGGS	GGTSGS GKPGS GEGSTK RASESV DNYGIS FMNWF QQKPG KAPKLLI YAASNQ GSGVP SRFSGS GSGTDF TLTISSL QPDDFA TYYCQ QSKEVP WTFGQ GTKVEI K	DIQMTQ SPSSLS ASVGD RVTITC RASQSI SSYLN WYQQK PGKAPK LLIYAAS SLQSGV PSRFSG SGSGT DFTLTIS SLQPED LATYYC QQSYST PFTFGP GTKVDI K	GGGGS	ALSNSI MYFSHF PAGTCA VPVFLP AAKFTIT PAFRPP TTPAPTIA SQPLSL RPEACR PAAGG AVHTRG LDFACD	IYIWAPL VLLLSL VITLYC NHR	RSKRSR LLHSDY MNMITP RRPGPT RKHYQ PYAPPR DFAAYR S	RVKFSR SADAPA YKQGC NQLYNE LNLGRR EEYDVL DKRRG RDPEM GGKPR RKNPQ EGLYNE LQKDK MAEAYS EIGMKG ERRRG KGHDG LYQGLS TATKDT YDALHM QALPPR	QCTNY ALLKLA GDVES NPGPG SGEGR GSLLTC GDVEE NPGP	MALPVT ALLLPL ALLLHA ARP	EVQLVE SGGGL VQPGG SLRLSC AASGFT FSFYD MHWVR QAPGK GLEWV SVIWGN GNTHY HSAIKS RFTISR DNSKNT LYLQMN SLRAED TAVYYC TLRIKD WGQGT MVTVSS	GGGGS GGGGS GGGGS	DVVMT QSPLSL PVTLGQ PASISC KSSQSL VASDEN TYLNWF QQRPG QSPRRL IYQVSK LDSGVP DRFSGS GSGTDF TLKISRV EAEDVG VYYCLQ GIHLPW TFGQGT KLEIK	TTTPAP RPPTPA PTIALQ PLSLRP EACRPA AGGAV HTRGLD FACD	VIGILVA VILLLL LLLLFLI	LRHRR GGKH WTSTQ RKADF QHPAG AVGPE PTDRG LQWRS SFAAD AQEEN LYAAV KHTQP EDGVE MDTRS PHDED PQAVT YAEVK HSRPR REMAS PPSPL SGFFL

SB ID	骨格	配列タイプ	SS	IL15	切断部位	TMドメイン	E2A	SS	aCAR二価結合剤								ヒンジ	TMドメイン	共刺激ICD	CD3z ICD	E2A	SS	iCAR EMCN結合剤			ヒンジ	TMドメイン	LIR1 ICD
																												DTKDR QAEED RQMDT EAAAS EAPQD VTYAQ LHSLTL RREAT EPPPS QEGPS FAVPSI YATLAI H

| SB ID | 供給 | 配列タイプ | SS | IL15 | 切断部位 | TMドメイン | E2A | SS | aCAR二価結合剤 | | |

SB ID	骨格	配列タイプ	SS	IL15	切断部位	TMドメイン	E2A	SS	aCAR二価結合剤								ヒンジ	TMドメイン	抗体軽鎖IC D	CD3z ICD	E2A	SS	iCAR	EMCN結合剤	ヒンジ	TMドメイン	LIR1 ICD
				CACATC	SGGGG	LLPSWA	QCTNY	MLLLVT	EVQLVQ	GGGGGS	QVQLV	GSTSGS	DIQMTQ	GGGGS	GTGGA	ALSNSI		YIWAPL	RSKRSR	RVKFSR	QCTNY	MALPVT	EVGLVE	GGGGS	DVVMT	TTTPAP	VGILVA
			MDWTW	NWVNVI	SGGGG	ITLISVN	ALLKLA	SLLLCE	SGAEVK	GGSLRL	QSGAE	GKPGS	SPSSLS	GGGGS	CATTAA	MYFSHF		AGTDG	PGKAPK	CGQGT	ALLKLA	ALLLPL	SGGGL	GGGGS	GSPLSL	RPPTPA	MLLLLL
			ILFLVA	SDLKKI	SGGGG	GIPWCC	GDVES	LPHFAF	KPGSSV	GGSLRL	VKKPGS	GEGSTK	ASVGD		G	VPVFLP		VLLLSL	MNMTP	YKGGC	GDVES	ALLLHA	VQPGG	GGGGS	PVTLGQ	PTIALQ	LLLFLI
			ATRVHS	EDLIQS	SGVTPE	GIPWCC	GDVES	LPHFAF	KVSGKA	GGSLRL	KASGYT	RASESV	RVTITC			AKPTTT		VTLYC	RRPGPT	YKGGC	GDVES	ALLHA	SLPLSG	GGGGS	PASISC	PLSLRP	
				MHIDAT	PIFSLIG	LTYGFA	NPGPG	LIP	SGGTFS		FTDYNM	DNYGIS	RASQSI			ASKPTT		VTLYC	RKHYQ	LNLGRR	SGEGR	ARP	AASGFT	FSRYD	KSSQSL	EACRPA	
				LYTESD	GGSGG	PRGRE	SGEGR		SYAISW		YMNWF	IFMNWF	IPAPRPP			PYAPPR		NHR	DKFRG	LNLGRR	SGEGR		FSRYD	MHWVR	VASDEN	AGGAV	
				VTAMKC	GGSGG	RLRRES	GDVEE		VRQAP		QQKPG	QQKPG	WYGQQK			EEYDVL			IDKFRG	LYGQLS	GDVEE		MHWVR	QAFGK	TYLNWF	HTRGLD	
				FLLELQ	GGSLQ	RTRNE	GSLLTC		VRQAP		PGKAPK	IPEACR	SQPLSL			GSLLTC			RDPEM	RIKNPQ	NPGP		QAFGK	GLEWV	HTRGLD	IFACD	
				VISLES		VRPV	NPGP		GQGLE		RPEACR	KAPKLLI	LLIYAASP	AAGG		GDVEE			S	EGLYNE			GLEWVV	SVIWGN	QGRPG		
				GDASIH					WMGGII		LEWIGYI	YAASNQ	AVHTPG			NPGP				LGKDIK			SVIWGN	GNTHY	GSPRRL		
				DTVENL					PIFGTA		YPYNG	GSGVP	SLCSGV							MAEAYS			GNTHY	HSALKS	IYQVSK		
				IILANNS					NYAQKF		GTGYN	SRFSGS	LDFACD							EIGMKG			HSALKS	RFTISR	LDSGVP	YAAVK	
				LSSNGN					QGRVTI		QKFKSK	GSGTDF	PSRFSG							ERFRG			RFTISR	DNSKNT	DRFSG	HTQPF	
				VTESGC					TADKST		ATITAD	TLTISS	SGSGT							KGHDG			DNSKNT	LYLQMN	SGSGT	DGVEM	
				KECEEL					STAYME		ESTNTA	LQPEDF	DFTLTIS							LYQGLS			LYLQMN	SLRAED	DFTLKIS	DTRSP	
				EEKNIK					LSSLRS		YMELSS	QPDDFA	SLQPED							TAYKYC			SLRAED	VAYYYC	RVEAED	HDEDP	
				EFLQSF					EDTAYY		LRSEDT	LATYYC	LATYYC							TLRIKD			VAYYYC	CLQGIH	VGVYY	QAVTY	
				YHIVQM					YCATFA		AVYYCA	TYYCQQ	QGSYST							WGQGT			CLQGIH	LPWTF	QLQGIH	AEVKH	
				FINTS					LFGFRE		FGRFA	QSKEVP	PFTFGP							KVTVSS			LPWTF	GQGTK	SRFRR	
									QAFDIW		MDYWG	WTFGG	GTKVEI							MVTVSS			GQGTK	LEIK	EMASP	
									GQGTT		QGTLVT	GTKVEI	K							QALPPR			LEIK		PSPLSG	
									VTVSS		VSS	K														EFLDTK	

10

20

30

40

50

SB ID	骨格	配列タイプ	SS	IL15	切断部位	TMドメイン	E2A	SS	aCAR二価結合剤								ヒンジ	TMドメイン	疾病感知ID	CD3z ICD	E2A	SS	iCAR EMCN結合剤			ヒンジ	TMドメイン	LIR1 ICD
																												DRQAE EDRQM DTEAAA SEAPQ DVTYA QLHSLT LRREAT EPPPS QEGPS PAVPSI YATLAI H

10

20

30

40

50

| SB ID | 件名 | 配列タイプ | SS | IL15 | 切断部位 1 | TMドメイン | E2A | SS | aCAR二価結合剤 | | |

SB ID	作物	配列タイプ	SS	IL15	切断部位	TMドメイン	E2A	SS	αCAR-融合剤							ヒンジ	TMドメイン	共刺激ICD	CD3z ICD	E2A	SS	αCAR	EMCN融合剤	ヒンジ	TMドメイン	LIR1 ICD
		AA	MDWTW	NWVNVI	SGGGG	LLFSWA	QCTNY	WLLLVT	EVQLVQ	GGGGS	QVQLV	GSTSGS	DIQMTQ	GGGGS	GGTGC	GGACC	ALSNSI	IYIWAPL	RSKRSRR	RYKFSR	QCTNY	MALPVTI	EVQLVE	GGGGS	ITTPAP	YIGILVA
			ILFLVAA	SDLKKI	SGGGG	ITLISVN	ALLKLA	SLLLCF	SGAEVK	GKPGS	SGAEAE	GKPGS	SPSSLS		CCTGG	CGGAA	MYFSHF	AGTCG	LLHSDY	SADAPA	ALLKLA	ALLLPL	SGGGL	GGGGS	RPFTPA	VILLLLL
			ATRVIHS	EDLIQS	GIFVMQG	GIFVCFA	GDVES	LPIIFAF	KPGSSV	SVKVSG	VKKPGS	GECGSTK	ASVGD		ACATTC	CAAAG	VPVFLP	VLLLSL	MNMTP	YKQGQ	GDVES	ALLLHA	VQPGG	GGGGS	PTIALQ	LLLLFLI
			MHIDAT	PIFSLIG	LTYCFA	NPGPG	GSEGR	LIIP	SGGTFS	KASGYT	FTDYNM	GIGWFK	RASESV		GGACA	GTGGA	VITLYC		RRPGPT	NQLYNE	NPGPG	ARP	SLRLSC		PASISC	PLSLRP
			LYTESD	GGSGG	PRCRE	GSLLTC	GDVEE		SYAISW	FTDYNM	IMNWF		SSYLN		CATTAA	G	NHR		PYAPPR	EYDVL	GSLLTC		ARP		KSSQSL	LEACRPA
			YHFSCK	GGSGG	RRRNE	GDVEE	NPGP		VRDAP	GGGLE	YWIGGI		NYQCDK						DFAAYR	DKIRLQ	GDVEE				VASDEN	AGGAV
			NTAMKQ	GSLQ	RLRFES	VRPV			GGGLE	YWIGGI	RFEGTA		SGGQVP							RDPEM	NPGP				TYLNWF	HTFGLD
			FLLELQ		VISLES				YWIGGI	RFEGTA	NYAQKF		GTGYN							S					QGRPG	FACD
			VISLES		GDASIH				RFEGTA	NYAQKF	GGRVTI		QKFKSK												QSPRRL	
			GDASIH		DTVENL				NYAQKF	GGRVTI	TADKST		STAYME												NYQVSK	
			DTVENL		ILANNS				GGRVTI	TADKST	STAYME		LSSLRS												LDSGVP	
			ILANNS		LSSNGN				TADKST	STAYME	LSSLRS		EDTAVY												DRFSG	
			LSSNGN		VTESGC				STAYME	LSSLRS	YGATFA		LFGFRE												SGSGT	
			VTESGC		KECEEL				LSSLRS	EDTAVY															DFTLKIS	
			KECEEL		EEKNIK				EDTAVY	YGATFA															RVEAED	
			EEKNIK		EFLQSF				YGATFA	LFGFRE															VGVYY	
			EFLQSF						LFGFRE																HDEDP	
																									QAVTY	
																									AEVKH	
																									SRPRR	

10

20

30

40

50

SB ID	特徴	配列タイプ	SS	IL15	切断部位	TMドメイン	E2A	SS	αCAR二価結合剤				ヒンジ	TMドメイン	共刺激ICD	CD3ζ ICD	E2A	SS	iCAR EMCN結合剤		ヒンジ	TMドメイン	LIR1 ICD
				VHIVQM FINTS					QAFDIW GGGTT VTVSS		MDYWG QGTLVT VSS		GTKVEI K		GTKVDI K				WGQGT MVTVSS		GGGTK LEIK		EMASP PSPLSG EFLDTK DRGAE EDRQM DTCAAA SEAPQ DVTYA QLHSLT LRREAT EPPPS QEGPS PAVPSI YATLAI H

10

20

30

40

50

| SB ID | 骨格 | 配列タイプ | SS | IL15 | 切断部位 | TMドメイン | E2A | SS | aCAR二価結合剤 | | |

| SB ID | 脊椎 | 配列タイプ | SS | IL15 | 切断部位 | TMドメイン | E2A | SS | aCAR二価抗体 | | |

SB ID	骨格	配列タイプ	SS	IL15	切断部位	TMドメイン	E2A	SS	aCAR二重結合剤										ヒンジ	TMドメイン	抵抗膜IC ID	CD3z ICD	E2A	SS	iCAR EMCN複合剤			ヒンジ	TMドメイン	LIR1 ICD
																														EDRQM DTEAAA SFAPC DVTYA QLHSLT LAREAT EPPPS QEGPS PAVPSI YATLAI H

| SB ID | 名称 | 配列タイプ | SS | IL15 | 切断部位 | TMドメイン | E2A | SS | aCAR二量結合剤 | | |

| SB ID | 修飾 | 配列タイプ | SS | IL15 | 切断部位 | TMドメイン | E2A | SS | aCAR二価結合剤 | | |

SB ID	骨格	配列タイプ	SS	IL15	切断部位	TMドメイン	E2A	SS	aCAR二価版合剤									ヒンジ	TMドメイン	共刺激ID	CD3z ICD	E2A	SS	iCAR EMCN複合剤			ヒンジ	TMドメイン	LIR1 ICD
																													EDRQM DTEAAA SFAPC DVTYA QLHSLT LRREAT EPPPS QEGPS PAVPSI YATLAI H

| SB ID | 骨格 | 配列タイプ | SS | IL15 | 切断部位 | TMドメイン | E2A | SS | aCAR二価結合剤 | | |

SB ID	骨格	配列タイプ	SS	IL15	切断部位	TMドメイン	E2A	SS	aCAR二価結合剤						ヒンジ	TMドメイン	共刺激ICD	CD3ζ ICD	E2A	SS	iCAR	EMCN結合剤	ヒンジ	TMドメイン	LIR1 ICD
				GTGCA GATGTT CATCAA CACCTC A					GCTTCA GAGAG CAGGC CTTGGA TATCTG CGGCC AGGGC ACAACC GTGAC AGTTTC ATCT	GGACA GGGAA CCCTG GTCAGA GTGTC CAGC	GGGGA CGAAG GTGGA AATCAA A	CATTAA G												
		AA	MDWTW ILFLVAA ATRVHS	NWVVVI SDLKKI EDLQGS	SGGGG SGGGG SGYTPE	LLFSWA ITLISYN GIFWCC	QCTNY ALLKLA GDVES NPGPG	MLLLVT SLLLCE LFHFAF LIP	EVQLVQ QSGAEV KPGSSV KVSCKA SGGTFS SYAISW VRQAP GQGLE WMGGII PIFGTA NYAQKF QGRVTI TADKST STAYME LSSLRS EDTAVY YCATFA LFGFRE QAFDIW GQGTT VTVSS	GGGGS	GSTSGS GKPGS GEGSTK SVKVSC KASGYT FTDYNM HWVRQ APGQG LEWIGY YPYNG GTGYN QKFKSK ATITAD ESTNTA YMELSS LRSEDT AVYYCA RGRPA MDYWG QGTLVT VSS	DIQMTQ SPSSLS ASVGD RVTITC RASQSI SSYLN WYQQK PGKAPK LLIYAAS SLQSGV PSRFSG SGSGT DFTLTIS SLQPED QPDDFA TYYCQQ QSKEVP WTFGQ GTKVEI K	GGGGS	YYWAPL AGTCG VITLYC N+R	RSKRSR LLHSDY NMMTP RRPGPT RKHYQ PYAPPR DFAAYR S	RVKFSR SADAPA YKQGQ NQLYNE LNLGRR EEYDVL DKRRG RDPEM GQKPR RKNPQ EGLYNE LQKDK MAEAYS EIGMKG ERRRG KGHDG LYQGLS TATKDT YDALHM QALPPR	QCTNY ALLKLA GDVES NPGPG SGEGR GSLLTC GDVEE NPGP	MALPVT ALLLPL ALLLHA ARP	EVKLVE SGGGL VQPGG SLRLSC AASGFT FSRYD MHWVR QAPGK GLEWV SVIWGN GNTHY HSALKS RFTISR DNSKNT LYLQMN SLRAED TAVYYC TLRIKD WGQGT MVTVSS	GGGGS GGGGS GGGGS	AGCTTT GGGCA GGGCA GAAAG GTGGA AATCAA G	DVYMT GSPLSL PVTLGQ PASISC KSSQSL VASDEN TYLNWF QRPGQ GSPRRL IYQVSK LDSGVP DRFSG SGSGT DFTLKIS RVEAED VGVYY GLQGTH LPWTF GGGTK LEIK	TTTPAP RPTPA PTTAPQ PLSLRP AGRPA AGGAV HTRGLD FACD	TMドメイン	GAGCG GCGAG TTCCT GGACA CCAAA GACAG ACAGG CCGAA GAGGA CAGAC AGATC GATAC CCAAG CCCCC GCTTC TGAAG CCCCA CAGGA ITGTGA CATAT GCCCA GCTGC ATAGC CTGAC ACTGC GGAGA GAAGC CAGAG AGCCT CCACC ITCTCA AGAAG GCCCA TCTCCT GCCGT GCCTT CCATC TATGC CACTC TGCCAC ATTCAC

SB ID	作物	配列タイプ	SS	IL15	切断部位	TMドメイン	E2A	SS	aCAR二価結合剤								ヒンジ	TMドメイン	共刺激ICD	CD3z ICD	E2A	SS	iCAR EMCN複合剤			ヒンジ	TMドメイン	LIR1 ICD
																												EDRQM DTEAAA SEAPO DVTYA QLHSLT LRREAT EPPPS QEGPS PAVPSI YATLAI H

| SB ID | 作物 | 配列タイプ | SS | IL15 | 切断部位 | TMドメイン | E2A | SS | aCAR二価結合剤 | | |

SB ID	特徴	配列タイプ	SS	IL15	切断部位	TMドメイン	E2A	SS	a CAR二価結合剤						ヒンジ	TMドメイン	共刺激ICD	CD3z ICD	E2A	SS	ICAR	EMCN結合剤	ヒンジ	TMドメイン	LIF1 ICD
				GTGCA					GCTTCA					CATTAA											
				GATGTT					GAGAG					G											
				CATCAA					CAGGC																
				CACCTG					CTTCGA																
				A					TATCTG																
									GGGCC																
									AGGGC																
									ACAACC																
									GTGAC																
									AGTTTC																
									ATCT																
		AA	MDWTW	NWVVM	SGGGG	LFSWA	QCTNY	MLLVT	EVQLV	GGGGG	GGGGA				DIQMTQ	ALSNSI	YIWAPL	RSKRSR	RVKFSR	QCTNY	MALPVT	EWGLVE	GGGGS	DVVMT	HFSDPL	VIGILVA
			ILFLVAA	SDLKKI	SGGGG	ITLISYN	ALLKLA	GLLLCE	SGAEVK						SPSSLS	MYFSHF	RGTQG	LLHSDY	SADAPA	ALLKLA	GSGGGL	GSGGGS	GSPLSL	ELVVSG	VLLLLL
			ATRVHS	EDLIQS	SGVTPE	GIPWGG	GDVES	LPHFAF	KPGSSV						ASVGD	VPVFLP	VLLLSL	MNMTP	YKQSQ	GDVES	ALLLHA	PVTLGG	PSGGP	LLLFLI
				MHIDAT	PIPSLI	LTYGFA	NPGPG	LIP	KVSCKA						RVTITC	AKPTTT	VITLYC	RRPGPT	NQLYNE	NPGPG	ARP	SLRLSC	PASISC	SSPITG	
				LYTESD	GGSGG	PRGRE	SGEGR		SGGTFS						RASQSI	PAPRPP	NHR	RKHYQ	LNLGRR	SGEGR		AASGFT	KSSQSL	PTSTSG	KADFQ
				VHPSCK	GGSGG	RRRNE	GSLLTC		SYAISW						FTDYNM	PYAPPR		EEYDVL	RDPEM	GSLLTC		FSRYD	LVASDE	NMFEDQPL	HPAGA
				VTAMKQ	GSLQ	RLRRES	GDVEE		VRQAP						IWVRQ	EETGEW		DKRRG	RDPEM	GDVEE		MIWVR	TYLNWF	TTPTGSD	VGPEP
				FLLELQ		VRPV	NPGP		GQGLE						FMNWF	DFAAYR		RDPEM	GGKPR	NPGP		QAFGIK	TYLNWF	TTPTGSD	TDTGL
				VISLES					WMGGII						QGKPG	S		GGKPR	RKNFQ			GLEWV	QGRPG	PQSGL	QWRSS
				GIDASIH					PIFGTA						KAPKLLI			RKNFQ	EGLYNE			SVIWGN	GSPRRL	GRHLG	PAADA
				DTVENL					NYAQKF						YAASNQ			EGLYNE	LQKDK			GNTHY	IYGVSK	V	QEENL
				IILANNS					QGRVTI						SGGVP			LQKDK	MAFAYS			HSALKS	LDSGVP		YAAVK
				LSSNGN					TADKST						SRFSGS			MAFAYS	EIGMKG			RFTISR	DRFSG		HTQPE
				VTESGQ					STAYME						GSGTDF			EIGMKG	ERFRG			DNSKNT	SGSGT		DGVEM
				KECEEL					LSSLRS						TLTISSL			ERFRG	KGHDG			LYLQMN	DFTLKIS		DTRSP
				EEKNIK					EDTAVY						QPDDFA			KGHDG	LYQGLS			SLRAED	RVEAED		HDEDP
				EFLQSF					YCATFA						TYYGQ			LYQGLS	TATKDT			TAYYYC	VGVYY		QAVTY
				VHVQM					LFGFRE						QSKEVP			TATKDT	YDALHM			TLRIKD	QLQGIH		AEVKH
				FINTS					QAFDIW						WTFGG			YDALHM	QALPPR			WGGGT	LPWTF		SRPRR
									GQGTT						GTKVEI			QALPPR				GGGTIK	EIAASP		EMASP
									VTVSS						K							LEIK			PSPLSG
																									EFLDTK
																									DRQAE

10

20

30

40

50

SB ID	骨格	配列タイプ	SS	IL15	切断部位	TMドメイン	E2A	SS	aCAR二価結合剤	ヒンジ	TMドメイン	共刺激ICD	CD3z ICD	E2A	SS	iCAR EMCN結合剤	ヒンジ	TMドメイン	LIR1 ICD
																			EDRQM DTEAAA SEAPQ DVTYA QL-HSLT LRREAT EPPPS QEGPS PAVPSI YATLAI H

SB ID	骨格	配列タイプ	SS	IL15	切断部位	TMドメイン	E2A	SS	aCAR二量体合剤						ヒンジ	TMドメイン	共刺激ICD	CD3z ICD	E2A	SS	iCAR EMCN結合剤		ヒンジ	TMドメイン	LIR1 ICD
SB06457			IgGE	Il15	LR1分割N末端リンカー+Tae10	B7-1	E2A/T2A	GM-CSFRa	FLT3 VH	GGGGS	CD33 VH	6xヘーア	CD33 VL	GGGGS	FLT3 VL	CD8	CD8	CD28	ICD	E2A/T2A	CD8	EMCN VH	(GGGGS)3リンカー	EMCN VL	LIR1	LIR1	LIR1 ICD
	Retrovec	DNA	ATGGA	AATTGG	TCAGG	TTGCTG	CAGTG	ATGCTG	GAAGAT	GGCGG	CAGGTT	GGCTC	GACATC	GGTGG	GATATT	GCCCT	ATCTAT	AGAAG	AGAGT	CAGTG	ATGGC	GAAGT	GGAGG	GACGT	CACCC	GTGATC	CGTGG
			CTGGA	GTCAAC	CGGGG	CCTAG	TACCAA	CTGCT	ICAGCT	CGGTG	CAGCTT	TACAAT	CAGAT	CGGCG	CACAT	GAGGA	ATCTG	CAAGG	GAAGTT	CACAAA	TCTGC	GCAGC	CGGAG	CGTCA	ATCGCA	GCGCC
			CTTGG	AGTGA	TCATG	CTGGG	CTACG	GGTTAC	GGTTCA	CAGCTCT	GTGCA	TTGGCT	GACAC	GATCG	GACTCA	AACAGC	GGCCC	GGAGC	CAGCA	TTATGC	CCGGTG	ITGGTT	GGATCT	GTCAGA	TCCTCT	CTGGT	GAAGG
			TTACTCT	AGCGA	AGTGG	CCATCA	CCCTG	ATCTCT	GAGCG		ATCTGG	CTGGC	ATCTGG	AGAGC	GTCCC	ATCTTG	CTTGG	AGACT	GGAGC	ACTGCT	ACAGC	AATCTG	GTGGC	CAGAG	CGCCG	CAGGG
			TTCTG	CGTGA	ACTGA	CACTG	TCTCC	GACTG	GAAGC		CGCTG	GAAGC	AAGCT		CGTGG	CAAGC	CTACTT	GCTGC	GCAGA	TTTGCT	GCCGC	GGAGA	GAAGG	GCCCT	CGATC	GAGGG
			TTCGG	GAAGA	GCTGC	CGAGC	CAGTG	GAAGC	GAAGT		AAGTG	GAGAA	AGCGT		GCTGC	CACAT	AGCGC	CGCCC	TCGCC	CGTGC	GGAGT	AAGTG	GAGCC	GTTCT	TGCTC	CAAGC
			GCCGC	CGAGG	TCAGG	TGAAC	CGGCG	GAGCT	GAAGA		AAAAG	CCGCG	GAGCG		GTCAG	CTTGG	TGTCC	GCGGA	GACTA	CCGCG	GAGGA	TTGCT	GGCCT	GGAGC	TGTTG	CAGAG
			CACAC	TCCAG	TGAAG	ACCTG	GGCCC	AACTG	GCTTC		CCGAG	CAGCG	AGCGC		GTCAG	CGTGG	TGTCC	GAGGA	CTTGG	GGTTC	AGCAG	ITCT	ACTGG	TTGTG	TGCTC	AGAGA
			GGGTG	TCCAG	CCCCT	CTTCGT	GAATCT	ATCCTG	TAGTCT		TCCTCC	TCTAGG	CGAGC		CGATA	TGCCC	CAGCC	GGAGC	AGTGCT	CTGCT	GTGCA	TCTCTG	GACAG	CTAGC	TGCTC	AAGAC
			CACTCT	GCATG	GAGCC	GATCT	GAATCT	CCTTTC	AGCGT		GTGAAA	AAGAGG	GAGTG		CGATA	TGCCC	CAGCC	CGTAG	CCAAG	GACGT	CTGCT	AAGAC	GACAG	CGTGC	AAGAC	CGACT
				CACATC	TATCTT	CTGCC	GAGGA	TGCTT	CAAGG		GTGTCT		GAGTG		GAGCA	GGCAA	TGGTC	CGGCC	ACCAG	GACGT	CTGCT	AAGAC	GTCTG	TTCAG	CGACT	TTCAG
				GACGC	CAGCC	GCTGT	GACTA	TGGAT	TGTCCT		TGTAAA		ACGAT		AGCAT	GAGCT	ATCAC	CGGAG	GGAAG	CCTAT	GGAAG	GACGA	GTCTG	CAGCA	ACAAC	TTCAG
				CACAC	TTGAT	CGTGT	CTGGC	TTATC	GCAAA		GCCAG		ACATG		ACATG	CAACA	CTGTA	CAGGA	GAAAG	GACGT	CTGTA	GAAAT	CAGCA	CAGCA	CAACA	ACAAC
				GTACA	GCGGA	CGCCC	GAGGG	ITCGT	GCTTCT		CGGCT		AGAGC		AGTCC	TGCAA	ATCAC	CGGAG	GAAAG	GCTAT	CGAAG	CAGGT	GACAG	GGCAG	ACTGG	CGATC
				CGAGT	GGTTC	CTAGA	ACGGG		GGCGG		ACACCT		CAGCG		TCTCC	AACGA	CTACA	CGAGA	CAGCC	GCTCC	GCTGG	GAAGT	GCCCG	GCCCC	GCCCG	GCGCC
				CCGAT	CGGAG	GCAGA	GGAGT		CACGTT		TTACCG		AGAGC		AGTCC	TCTCC	GCTAC	ACCAG	AAGCC	TCCTC	GAGTA	GTGTG	CAGCT	GCCTG	GCCTG	GTTGG
				GTGCA	GTGGC	GAGCG	CTACTG		CAGCA		ACTACA		AGCAG		TGTGA	TCTCC	CTGAA	CCTCT	TAGAG	ATCGC	TGAGA	TATGC	GAGCA	GCTGC	GCTGC	AGCGT
				GCTGC	CGGGG	GAAAC	TGGAG		GCCAT		ATTGG		GGGCA		CTGCT	CAACT	AGCTA	GGAGC	TCGCT	GAGTA	GTGGA	ATTAT	GCAGC	GCCGC	GCCGC	ATGCC
				AAAGT	GAGGA	CAGCG	ACGTG		CTCTG		GTCCG		TCAGC		CTGGT	CAAGT	GAACT	AAGCC	TGCAT	GAGCT	TGAGT	GTTCA	AGGCG	ATGGC	CAGCC	CAGGA
				ATCGC	TCTCT	CATGA	AAGGA		GGTTC		CCACA		ACTGT		CTGCA	GCAAG	CTTCT	GCTGA	GAAGA	CCTGA	GTGAT	GTTCA	GGCAG	ATGGC	GTCCG	CAGGA
				CATGA	CAA	GAAGA	AAAGC		GACAG		CACCA		CAGAA		CCCTA	GGGAA	GCTGT	GAGGA	AGGCG	CCTGA	GTGAT	GTTCA	GGCAG	ATGGC	GTCCG	CAGGA
				GTGCT	TCTGA	GAAAG	CTGGA		GCACC		GGGCA		CAGAA		CCAGC	GGAAA	TCTGT	GAGGA	AGGCG	CCTGA	GTGAT	GTTCA	GGCAG	ATGGC	GTCCG	CAGGA
				TCTGC	TCTGC	CGTGC	CCT		TGGAC		GGGAC		GAGAC		AGGCT	TCTGA	GAAGC	GAGGA	AGGCG	CCTGA	GTGAT	GTTCA	GGCAG	ATGGC	GTCCG	CAGGA
				GGAAC		AGGGC			TTGAA		TTGAA		TCCAG		CCAAA	GGCAG	GCAAG	GAGGA	AGGCG	CCTGA	GTGAT	GTTCA	GGCAG	ATGGC	GTCCG	CAGGA
				TGCAA		CTGCA			AGGGC		GGATC		GCAAG		GCTCG	CATGA	GAACT	GAGGG	AGGCG	CCTGA	GTGAT	GTTCA	GGCAG	ATGGC	GTCCG	CAGGA
				GTGAT		GTGGA			GTGGA		GGCCC		AAGGG		CAGCC	GAGCA	GCCTG	GAGGG	AGGCG	CCTGA	GTGAT	GTTCA	GGCAG	ATGGC	GTCCG	CAGGA
				AGCCT		ATACG			CATCG		CATCG		AATTC		CTGAC	GTACT	GCCTG	GAGGG	AGGCG	CCTGA	GTGAT	GTTCA	GGCAG	ATGGC	GTCCG	CAGGA
				GTCCA		GCAAC			CGCCG		AGTGG		AGACC		CATAC	TTGTC	GCCAC	GAGGG	AGGCG	CCTGA	GTGAT	GTTCA	GGCAG	ATGGC	GTCCG	CAGGA
				GGCAA		TGTAC			ACAAG		CCAAT		GACTT		CTGAC	TTGTC	GCCAC	GAGGG	AGGCG	CCTGA	GTGAT	GTTCA	GGCAG	ATGGC	GTCCG	CAGGA
				TGTGA		GCTGC			CATCG		AGTGG		GACTT		CTGAC	TTGTC	GCCAC	GAGGG	AGGCG	CCTGA	GTGAT	GTTCA	GGCAG	ATGGC	GTCCG	CAGGA
				GTGCT		GCGAC			AGCAC		CCAAT		GACTT		CTGAC	TTGTC	GCCAC	GAGGG	AGGCG	CCTGA	GTGAT	GTTCA	GGCAG	ATGGC	GTCCG	CAGGA
				GCGAC		CGCCT			CGCCT		ACTGT		GACTT		CTGAC	TTGTC	GCCAC	GAGGG	AGGCG	CCTGA	GTGAT	GTTCA	GGCAG	ATGGC	GTCCG	CAGGA
				CGAGA		GCATG			CTAGC		CGGTG		GACTT		CTGAC	TTGTC	GCCAC	GAGGG	AGGCG	CCTGA	GTGAT	GTTCA	GGCAG	ATGGC	GTCCG	CAGGA
				GCGGC		ACATG			CTTCG		TGACG		GACTT		CTGAC	TTGTC	GCCAC	GAGGG	AGGCG	CCTGA	GTGAT	GTTCA	GGCAG	ATGGC	GTCCG	CAGGA
				TGCAA		GAGCA			GAACT		CAGCC		GACTT		CTGAC	TTGTC	GCCAC	GAGGG	AGGCG	CCTGA	GTGAT	GTTCA	GGCAG	ATGGC	GTCCG	CAGGA
				CGAGG		GCCTG			GCCTG		ACTTG		GACTT		CTGAC	TTGTC	GCCAC	GAGGG	AGGCG	CCTGA	GTGAT	GTTCA	GGCAG	ATGGC	GTCCG	CAGGA
				AACTG		AGAAG			AGGAC		CGTGT		GACTT		CTGAC	TTGTC	GCCAC	GAGGG	AGGCG	CCTGA	GTGAT	GTTCA	GGCAG	ATGGC	GTCCG	CAGGA
				GAAGA		CGAGG			CGTGT		ACTAG

SB ID	外観	配列タイプ	SS	IL15	切断部位	TMドメイン	E2A	SS	aCAR二価結合剤							ヒンジ	TMドメイン	共刺激ICD	CD3z ICD	E2A	SS	iCAR	EMCN結合剤	ヒンジ	TMドメイン	LiR1 ICD
				GTGCA					GCTTCA																	GCTCT
				GATGTT					GAGAG																	GAGGG
				CATCAA					CAGGC																	GCGAG
				CACCTG					CTTCGA																	TTGCT
				A					TATCTG																	GGACA
									GGGCC																	GCAAA
									AGGGC																	GACAG
									ACAACC																	ACAGG
									GTGAC																	CCGAA
									AGTTTC																	GAGGA
									ATCT																	CAGAC
																										AGATG
																										GATAC
																										CCAAG
																										CCGCC
																										GCTTC
																										TGAAG
																										CCCCA
																										CAGGA
																										TGTGA
																										CATAT
																										GCCCA
																										GCTGC
																										ATAGC
																										CTGAC
																										ACTGC
																										GGAGA
																										GAAGC
																										CACAG
																										AGCCT
																										CCACC
																										TTCTCA
																										AGAAG
																										GCCCA
																										TCTCCT
																										GCCGT
																										GCCTT
																										CCATC
																										TATGC
																										CACTC
																										TGGCC
																										ATTCAG
		AA	MDWTW ILFLVAA ATRVHS	NWVVVI SDLKKI EDLQS	SGGGG SGGGG SGYTPE	LLFSWA ITLISVN GIFWCC	QCTNY ALLKLA GDVES	MLLLVT GLLLCE LPHFAF	EVQLVQ QSGAEVK KPGSSV KVSCKA SGGTFS SYAISW VRQAP GQGLE WMGGII PIFGTA NYAQKF QGRVTI TADKST STAYME LSSLRS EDTAVY YCATFA LFGFRE GAFDIW GQGTT VTVSS	GGGGGS GKPGS GEGSTK GSTSGS FTDYNM IWVRQ APGQG LEWIGYI YPYNG GTGYN QKFKSK ATITAD ESTNTA YMELSS LRSEDT AVYYCA RGRPA MDYWG QGTLVT VSS	DIQMTQ SFSSLS ASVGD RVTITC RASESV DNYGIS FMNWF QCKPG KAPKLLI YAASNQ GSGVP SRFSGS GSGTDF TLTISSL QPDDFA TYYCQ QSKEVP WTFGQ GTKVEI K	GGGGS	ALSNSI MYFSHF VFVFLP AKPTTT PAPRPP TPAPTIA SQPLSL RPEAOR PAAGG AVHTRG LDFACD	YIWAPL RGTCG VLLLSL VTLYC NHR	HSKRSR LLHSDY MNMTP RRPGPT RKHYQ PYAPPR EEYDVL DFAAYR S	RVKFSR SADAPA YKQQG NQLYNE LNLGRR REPEM GGKPR RKNPQ EGLYNE LQKDK MAEAYS EIGMKG ERFRG KGHDG LYQGLS TATKDT YDALHM QALPPR	QCTNY ALLKLA GDVES NPGPG SGEGR GSLLTC GDVEE NPGP	MALPVT ALLLPL ALLLHA ARP	EVKLVE SGGGL VQPGG GGGGS SLRLSC AASGFT FSRYD MIWVR QAPGK GLEWV SVIWGN GNTHY HSALKS RFTISR DNSKNT LYLQMN SLRAED TAVYYC TLRIKD WGQGT MVTVSS	EGGGS GGGGS GGGGS	DVVMT QSPLSL PVTLGQ PASISC KSSQSL VASDEN TYLNWF QRPGQ GSPRRL IYQVSK LDSGVP DRFSG SGSGT DFTLKIS RVEAED VGVYY GLQGIH LPWTF GGGTK LEIK	HFSDPL ELVVSG SSPITG TSTSG FEDQPL TPTGSD FQSGL GRHLG Y	VIGILVA VILLLL LLLFLI	LPHHR QGKHW TSTQR KADPQ HPAGA VGPEP TDDTGL QWRSS PAADA QEENL YAAVK HTQPE DGVEM DTRSP HDEDP QAVTY AEVKH SRPRR EMASP PSPLSG EFLDTK DRQAE

10

20

30

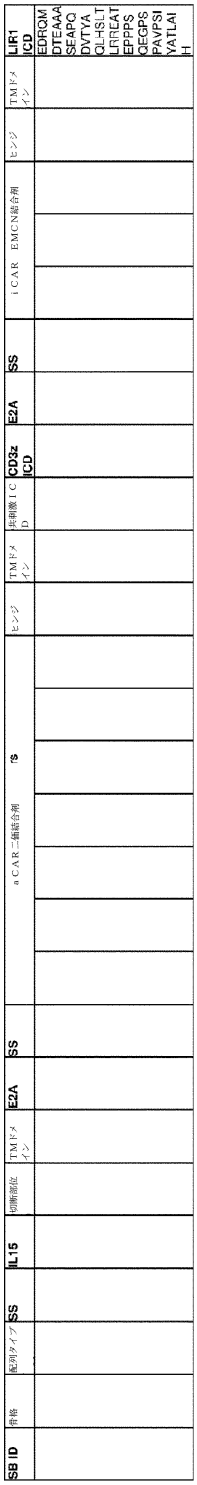
40

50

SB ID	骨格	配列タイプ	SS	IL15	切断部位	TMドメイン	E2A	SS	aCAR二価結合剤								ヒンジ	TMドメイン	共刺激ICD	CD3z ICD	E2A	SS	iCAR EMCN複合剤			ヒンジ	TMドメイン	LIR1 ICD
																												EDRQM DTEAAA SEAPQ DVTYA QLHSLT LRREAT EPPPS QEGPS PAVPSI YATLAI H

| SB ID | 骨格 | 配列タイプ | SS | IL15 | 切断部位 | TMドメイン | E2A | SS | aCAR二価結合剤 | | |

SB ID	特性	配列タイプ	SS	IL15	切断部位	TMドメイン	E2A	SS	aCAR一致結合剤						ヒンジ	TMドメイン	共刺激ICD	CD3z ICD	E2A	SS	iCAR	EMCN結合剤	ヒンジ	TMドメイン	LiR1 ICD
				GTGCA					GCTTCA						CATTAA										ACCTCT
				GATGTT					GAGAG						G										GAGCG
				CATCAA					CAGGC																GCGAG
				CACCTG					CTTCGA																TTGCT
				A					TATCTG																GGACA
									CGGCG																GCAAA
									AGGGC																GACAG
									ACAACC																ACAGG
									GTGAC																GCGAA
									AGTTTC																GAGGA
									ATGT																CAGAC
																									AGATG
																									GATAC
																									CGAAG
																									CCGCC
																									GCTTC
																									TGAAG
																									CCCCA
																									CAGGA
																									TGTGA
																									CATAT
																									GCCCA
																									GCTGC
																									ATAGC
																									CTGAC
																									ACTGC
																									GGAGA
																									GAAGC
																									CACAG
																									AGCCT
																									CCACC
																									TTCTCA
																									AGAAG
																									GCCCA
																									TCTCCT
																									GCCGT
																									GCCTT
																									CCATC
																									TATGC
																									CACTC
																									GAGCC
																									TGGCC
																									ATTCAG


SB ID
骨格
配列タイプ
SS
IL15
切断部位
TMドメイン
E2A
SS
aCAR二価結合剤
ヒンジ
TMドメイン
共刺激ICD
CD3z ICD
E2A
SS
iCAR EMCN結合剤
ヒンジ
TMドメイン
LIR1 ICD
EDRQM
DTEAAA
SEAPQ
DVTYA
QLHSLT
LRREAT
EPPPS
QEGPS
PAVPSI
YATLAI
H

| SB ID | 修飾 | 配列タイプ | SS | IL15 | 切断部位 | TMドメイン | E2A | SS | αCAR二価結合剤 | | |

SB ID	骨格	配列タイプ	SS	IL15	切断部位	TMドメイン	E2A	SS	aCAR二価結合剤							ヒンジ	TMドメイン	共刺激ID	CD3z ICD	E2A	SS	iCAR	EMCN補合剤	ヒンジ	TMドメイン	LIR1 ICD
				GTGCA	SGGGG	LLPSWA	QCTNY	MLLLVT	TTCAGA	GAGGA	GGGCA				CATTAA	ALSNSI	IYIWAPL	RSKRSR	CGCCC	QCTNY	MALFVT	CCAGG	AACTTT			CCTCT
				GATGTT	SGGGG	ITLISYN	ALLKLA	LSLLCE	GAGCA	CAGGG	CCAAG				G	MYFSHF	AGTCG	LLHSDY	TTCACA	ALLKLA	SADAPA	GCACC	GGCCA			GAGGG
				CATCAA	SGVTPE	IGIFWGC	GDVES	LPHFAF	GGTCA	AACGCT	GTGGA					MYFSHF	VLLLSL	MNMTP	TGCAG	GDVES	ALLLHA	ATGGTC	GGCCA			GCGAG
				CACCTC	PIFSLI	GLTYCFA	NPGPG	LIIP	TCTGG	CAGTGT	AATCAA					AKPTTT	VITLYC	RRPGPT	GCCCT	NPGPG	ARP	ACCGTT	CAAAG			TTCCT
				A					CATGT		A					VPVFLP		RKHYQ	GCCCC	GDVEE		TCTTCT	CTGGA			GGACA
																AKPTTT		DFAAYR	GTCGC	NPGP			AATCAA			CCAAA
																VPVFLP		S					G			GACAG
																RASQSI										AGAGG
																SSYLIN										CCGAA
																WYQQK										GAGGA
																PGKAPK										CAGAAC
																LLIYAA										AGATTG
																SLQSGV										GATAC
																PSFFSG										CGAAG
																SGSGT										CCCCC
																DFTLTIS										GCTTC
																SLQPED										TGAAG
																LATYYC										CCCCA
																QPDDFA										CAGGA
																ITYYCQ										TGTGA
																QSKEVP										CATAT
																WTFGQ										GCCCA
																GTKVEI										GCTGC
																K										ATAGC
																										CTGAC
																										ACTGC
																										GGAGA
																										GAAGC
																										CACAG
																										AGCCT
																										CCACC
																										TTCTCA
																										AGAAG
																										GCCCA
																										TCTCCT
																										GCCGT
																										GCCTT
																										CCATC
																										TTATGC
																										CACTC
																										TGGGC
																										ATTCAC
			AA	MDWTWNWVVI	SGGGG	LLPSWA	QCTNY	MLLLVT	EVQLVQ	GGGGS	DIQMTQ	GGGGS	CATTAA	ALSNSI	IYIWAPL	RSKRSR	CGCCC	QCTNY	MALFVT	EVQLVE	GGGGS	DVVMT	TTTPAP	VIGILVA	LRHHH
				ILFLVAA	SGGGG	ITLISYN	ALLKLA	SLLLCE	SGAEVK	GGGGS	SPSSLS	GGGGS	G	MYFSHF	AGTCG	LLHSDY	TTCACA	ALLKLA	SADAPA	GGTGG	GGGGS	QSPLSL	RPFTPA	VILLLLL	QGKHW
				ATRVHS	EDLIQS	SGVTPE	GDVES	LPHFAF	KPGSSV	KVSCKA	ASGYTF	GGGGS	ASVGD	VPVFLP	VITLYC	RRPGPT	NQLYNE	NPGPG	YKQGQ	GDVES	ALLLHA	VQPGG	GGGGS	PVTLGQ	PTIALQ	LLLLFII	TSTQR
					MHIDAT	PIFSLI	GLTYCFA	NPGPG	SGGTFS	SYAISW	FTDYNM		RVTITC	AKPTTT	AKPRPP	RKHYQ	LNLGRR	SGEGR	EFYDVL	GSLLTC	DIKFRG	RDPEM	GGKPR	RKVPQ	EGLYME	LGKDK	KADFQ
					LYTESD	GQSGQG	PRGRE	SGEGR	VRQAP	GGQLE	#WVRQ		APGQG	LEWIGY	KAPKLL	IYAASN	QLESGV	PSRFSG	SGSGT	GDVEE	MAFAYS	EIGMKG	RDFEM	GGKPR	RKVPQ	EGLYME	HPAGA
					VHPSCK	GQSGSG	RRRNE	GSLLTC	WMGGII	PFFGTA	YPYNG		KAPKLL	IYAASN	QLESGV	PSRFSG	SGSGT	GDVEE	MAFAYS	EIGMKG	RDFEM	GGKPR	RKVPQ	EGLYME	HPAGA
					VTAMKQ	GSLQ	RLRDES	GDVEE	GQGLE	WMGGII	ESTNTA		YPYNG	LEWIGY	KAPKLL	IYAASN	QLESGV	PSRFSG	SGSGT	GDVEE	MAFAYS	EIGMKG	RDFEM	GGKPR	RKVPQ	EGLYME	VGPEP
					FLLELQ		VRPV	NPGP	PFFGTA	YPYNG	YMELSS		KAPKLL	IYAASN	QLESGV	PSRFSG	SGSGT	GDVEE	MAFAYS	EIGMKG	RDFEM	GGKPR	RKVPQ	EGLYME	TDRGL
					VISLES				NYAQKF	GGRVTI	LRSEDT		IYPYNG	LEWIGY	KAPKLL	IYAASN	QLESGV	PSRFSG	SGSGT	GDVEE	MAFAYS	EIGMKG	RDFEM	GGKPR	RKVPQ	EGLYME	HIDEDP
					GDASIH				QGRVTI	TAIKST	AYYTFA		IYPYNG	LEWIGY	KAPKLL	IYAASN	QLESGV	PSRFSG	SGSGT	GDVEE	MAFAYS	EIGMKG	RDFEM	GGKPR	RKVPQ	EGLYME	QAVTY
					DTVENL				TAIKST	STAYME	YGATFA		IYPYNG	LEWIGY	KAPKLL	IYAASN	QLESGV	PSRFSG	SGSGT	GDVEE	MAFAYS	EIGMKG	RDFEM	GGKPR	RKVPQ	EGLYME	AEVKH
					IILANNS				STAYME	LSSLRS	LFGFRE		IYPYNG	LEWIGY	KAPKLL	IYAASN	QLESGV	PSRFSG	SGSGT	GDVEE	MAFAYS	EIGMKG	RDFEM	GGKPR	RKVPQ	EGLYME	SRPRR
					LSSNGN				LSSLRS	EDTAVY	QAFDIW		IYPYNG	LEWIGY	KAPKLL	IYAASN	QLESGV	PSRFSG	SGSGT	GDVEE	MAFAYS	EIGMKG	RDFEM	GGKPR	RKVPQ	EGLYME	EIVASP
					VTESGG				EDTAVY	YGATFA	GQGTT		IYPYNG	LEWIGY	KAPKLL	IYAASN	QLESGV	PSRFSG	SGSGT	GDVEE	MAFAYS	EIGMKG	RDFEM	GGKPR	RKVPQ	EGLYME	PSPLSG
					KECEEL				YGATFA	LFGFRE	VTVSS		IYPYNG	LEWIGY	KAPKLL	IYAASN	QLESGV	PSRFSG	SGSGT	GDVEE	MAFAYS	EIGMKG	RDFEM	GGKPR	RKVPQ	EGLYME	EFLDTK
					EEKNIK				LFGFRE	VTVSS			IYPYNG	LEWIGY	KAPKLL	IYAASN	QLESGV	PSRFSG	SGSGT	GDVEE	MAFAYS	EIGMKG	RDFEM	GGKPR	RKVPQ	EGLYME	DRQAE
					EFLQSF				VTVSS				IYPYNG	LEWIGY	KAPKLL	IYAASN	QLESGV	PSRFSG	SGSGT	GDVEE	MAFAYS	EIGMKG	RDFEM	GGKPR	RKVPQ	EGLYME	
					VHWQM								IYPYNG	LEWIGY	KAPKLL	IYAASN	QLESGV	PSRFSG	SGSGT	GDVEE	MAFAYS	EIGMKG	RDFEM	GGKPR	RKVPQ	EGLYME	
					FINTS								IYPYNG	LEWIGY	KAPKLL	IYAASN	QLESGV	PSRFSG	SGSGT	GDVEE	MAFAYS	EIGMKG	RDFEM	GGKPR	RKVPQ	EGLYME	

SB ID	骨格	配列タイプ	SS	IL15	切断部位	TMドメイン	E2A	SS	aCAR二価結合剤	ヒンジ	TMドメイン	共刺激ICD	CD3ζ ICD	E2A	SS	iCAR EMCN結合剤	ヒンジ	TMドメイン	LIR1 ICD
																			EDRQM DTEAAA SFAPQ DVTYA QLHSLT LRREAT EPPPS QEGPS FAVPSI YATLAI H

10

20

30

40

50

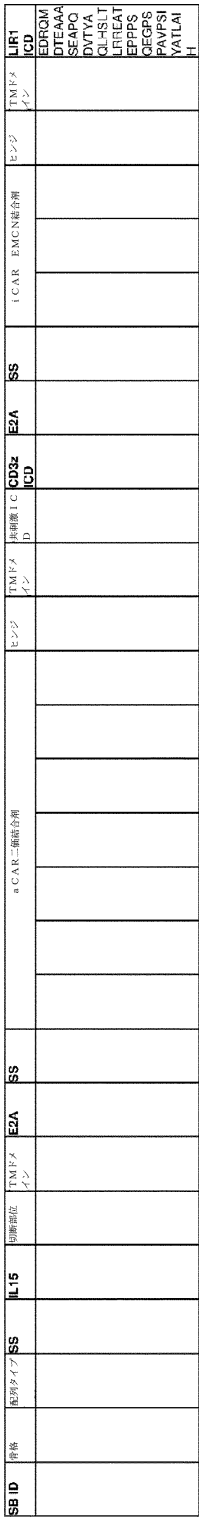
| SB ID | 骨格 | 配列タイプ | SS | IL15 | 切断部位 | TMドメイン | E2A | SS | aCAR二価結合剤 | | |

SB ID	名称	配列タイプ	SS	IL15	切断部位	TMドメイン	E2A	SS	αCAR二価結合剤						ヒンジ	TMドメイン	共刺激ICD	CD3ζ ICD	E2A	SS	iCAR	EMCN結合剤	ヒンジ	TMドメイン	LIR1 ICD
				GTGCA GATGTT CATCAA CACCTC A	SGGGG SGGGG **SGTTPE** **PIPSLI** LTYGFA LGSLQ	LLFSWA ITLISYN GIFWCC PRCRE RRRNE RLRRES VRPV	**QCTNY** **ALLKLA** **GDVES** **NPGPG** SG**EGR** **GSLLTC** **GDVEE** **NPGP**	MLLLVT GLLCCE LPHPAF LIP	EVQLVQ SGAEVK KPGSSV KVSCKA SGGTFS SYAISW VRQAP GQGLE WMGGII PIFGTA NYAQKF QGRVTI TADKST STAYME LSSLRS EDTAVY YCATFA LFGFRE QAFDIW GQGTT VTVSS	GGGGS GGGGS	DIQMTQ SPSSLS ASVGD RVTITC RASQSI DNYGIS FMNWF QQKPG KAPKLLI YAASNQ GSGVP SRFSGS GSGTDF TLTISSL QPDDFA TYYCQQ QSKEVP WTFGQ GTKVEI K	GGGGS GGGGS	CATTAA G	DIQMTQ SPSSLS ASVGD RVTITC RASQSI SSYLN WYQQIK PGKAPK LLIYAAS SLGSGV PSRFSG SGSGT DFTLTIS SLQPED FATYYC QQSYST PFTFGP GTKVDI K	ALSNSI MYFSHF VPVFLP AKPTTT PAPRPP TPAPTIA SQPLSL RPEAGR PAAGG AVHTRG LDFACD	YIWAPL AGTCG VLLLSL VITLYC NHR	RSKRSR LLHSDY MNMTP **RRPGPT** RKHYQ PYAPPR DFAAYR S	RVKFSR SADAPA YKQGQ NQLYNE LNLGRR EEYDVL DKRRG RDPEM GGKPR RKNPQ EGLYNE LGKDK MAEAYS EIGMKG ERRRG KGHDG LYQGLS TATKDT YDALHM QALPPR	QCTNY **ALLKLA** **GDVES** **NPGPG** SG**EGR** **GSLLTC** **GDVEE** **NPGP**	MALPVT ALLLPL ALLLHA ARP	GGGGS GGGGS GGGGS	LVCLVE SGGGL VQPGG SLRLSC AASGFT FSRYD MHWVR QAPGK GLEWV SVIWGN GNTHY HSALKS RFTISR DNSKNT LYLQMN SLRAED TAVYYC TLRIKD WGQGT MVTVSS	ACCTTT GGGCA GGGCA CAAAG CTGGA AATCAA G	UVYMT SGPLSL PVTLGQ PASISC KSSQSL VASDEN TYLNWF QRPGQ GSPRRL IYQVSK LDSGVP SGSGT DFTLKIS RVEAED VGVYY GLQGH LPWTF GGGTK LEIK	ITTPAP RPTPA PTIALQ PLSLRP LAGRPA AGGAV HTRGLD FACD	VIGILVA VILLLL LLLFLI	LRHHR QGHHW TSTQR KADPQ HPAGA VGPEP TDRGL QWRSS PAADA QEENL YAAVK HTQPE DGVFM DTRSP HDEDP QAVTY AEVKH SRPRR EMASP PSPLSG EFLDTK DRQAE
		AA	MDWTW ILFLVAA ATRVHS	NWVVVI SDLKKI EDLQGS MHIDAT LYIESD VHPSCK VTAMKQ FLLELQ VISLES GDASIH DTVENL IILANNS LSSNGN VTESGQ KECEEL EEKNIK EFLQSF VHIVQM FINTS	SGGGG SGGGG **SGTTPE** **PIPSLI** LGGSGG GGSGG GSLQ	LLFSWA ITLISYN GIFWCC PRCRE RRRNE RLRRES VRPV	**QCTNY** **ALLKLA** **GDVES** **NPGPG** SG**EGR** **GSLLTC** **GDVEE** **NPGP**	MLLLVT GLLCCE LPHPAF LIP	EVQLVQ SGAEVK KPGSSV KVSCKA SGGTFS SYAISW VRQAP GQGLE WMGGII PIFGTA NYAQKF QGRVTI TADKST STAYME LSSLRS EDTAVY YCATFA LFGFRE QAFDIW GQGTT VTVSS	GGGGS GGGGS	DIQMTQ SPSSLS ASVGD RVTITC RASQSI DNYGIS FMNWF QQKPG KAPKLLI YAASNQ GSGVP SRFSGS GSGTDF TLTISSL QPDDFA TYYCQQ QSKEVP WTFGQ GTKVEI K	GGGGS GGGGS	GGGCA CGAAG GTGGA AATCAA A	DIQMTQ SPSSLS ASVGD RVTITC RASQSI SSYLN WYQQIK PGKAPK LLIYAAS SLGSGV PSRFSG SGSGT DFTLTIS SLQPED FATYYC QQSYST PFTFGP GTKVDI K	ALSNSI MYFSHF VPVFLP AKPTTT PAPRPP TPAPTIA SQPLSL RPEAGR PAAGG AVHTRG LDFACD	YIWAPL AGTCG VLLLSL VITLYC NHR	RSKRSR LLHSDY MNMTP **RRPGPT** RKHYQ PYAPPR DFAAYR S	RVKFSR SADAPA YKQGQ NQLYNE LNLGRR EEYDVL DKRRG RDPEM GGKPR RKNPQ EGLYNE LGKDK MAEAYS EIGMKG ERRRG KGHDG LYQGLS TATKDT YDALHM QALPPR	QCTNY **ALLKLA** **GDVES** **NPGPG** SG**EGR** **GSLLTC** **GDVEE** **NPGP**	MALPVT ALLLPL ALLLHA ARP	GGGGS GGGGS GGGGS	LVCLVE SGGGL VQPGG SLRLSC AASGFT FSRYD MHWVR QAPGK GLEWV SVIWGN GNTHY HSALKS RFTISR DNSKNT LYLQMN SLRAED TAVYYC TLRIKD WGQGT MVTVSS	ACCTTT GGGCA GGGCA CAAAG CTGGA AATCAA G	UVYMT SGPLSL PVTLGQ PASISC KSSQSL VASDEN TYLNWF QRPGQ GSPRRL IYQVSK LDSGVP SGSGT DFTLKIS RVEAED VGVYY GLQGH LPWTF GGGTK LEIK	ITTPAP RPTPA PTIALQ PLSLRP LAGRPA AGGAV HTRGLD FACD	VIGILVA VILLLL LLLFLI	LRHHR QGHHW TSTQR KADPQ HPAGA VGPEP TDRGL QWRSS PAADA QEENL YAAVK HTQPE DGVFM DTRSP HDEDP QAVTY AEVKH SRPRR EMASP PSPLSG EFLDTK DRQAE

SB ID	骨格	配列タイプ	SS	IL15	切断部位	TMドメイン	E2A	SS	aCAR二量体合剤								ヒンジ	TMドメイン	共刺激ICD	CD3z ICD	E2A	SS	iCAR	EMCN結合剤			ヒンジ	TMドメイン	LIR1 ICD
																												EDRQM DTEAAA SEAPQ DVTYA QLHSLT LRREAT EPPPS QEGPS PAVPSI YATLAI H

| SB ID | 骨格 | 配列タイプ | SS | IL15 | 切断部位 | TMドメイン | E2A | SS | aCAR二量体合剤 | | |

SB ID	作物	配列タイプ	SS	IL15	切断部位	TMドメイン	E2A	SS	aCAR二価結合剤								ヒンジ	TMドメイン	共刺激ICD	CD3z ICD	E2A	SS	iCAR	EMCN結合剤	ヒンジ	TMドメイン	LIR1 ICD
				GTGCA					TTCAGA			GGGGA		GGGGCA		CATTAA				CGCGC			CCAGG				OCTCT
				GATGTT					GAGCA			CAGGG		CCAAG		G				TTCACA			GCACC				GAGCG
				CATCAA					GGCCT			AACGCT		GTGGA						TGCAG			ATGGTC				GCGAG
				CACCTC					TCGATA			GGTCA		AATCAA						GCCGT			ACCGTT				TTCCT
				A					TCTGG			CAGTGT		A						GCGCC			TCTTCT				GGACA
									GGCCA			CATCT								CTCGC							OCAAA
									CAACC																		GACAG
									GTGAC																		ACAGG
									CGTTTC																		OCGAA
									TAGC																		GAGGA
																											CAGAC
																											AGATG
																											GATAC
																											CGAAG
																											OCGCC
																											GCTTC
																											TGAAG
																											OCCCA
																											CAGGA
																											TGTGA
																											CATAT
																											GCCCA
																											GCTGC
																											ATAGC
																											CTGAC
																											ACTGC
																											GGAGA
																											GAAGC
																											CACAG
																											AGCCT
																											OCACC
																											TTCTCA
																											AGAAG
																											GCCCA
																											TCTCCT
																											GCCGT
																											GCCTT
																											OCATC
																											TTATGC
																											CACTC
																											TGGCC
																											ATTCAC
			AA																								LRHRR
																											QGKHW
																											TSTQR
																											KADFQ
																											HPAGA
																											VGPEP
																											TDRGL
																											QWRSS
																											PAADA
																											QEENL
																											YAAVK
																											HTQPE
																											DGVFM
																											DTRSP
																											HDEDP
																											QAVTY
																											AEVKH
																											SRPRR
																											EIVASF
																											PSPLSG
																											EFLDTK
																											DRQAE


SB ID
骨格
配列タイプ
SS
IL15
切断部位
TMドメイン
E2A
SS
aCAR二価結合剤
ヒンジ
TMドメイン
共刺激ICD
CD3z ICD
E2A
SS
iCAR EMCN結合剤
ヒンジ
TMドメイン
LIR1 ICD
EDRQM
DTEAAA
SFAPQ
DVTYA
QLHSLT
LRREAT
EPPPS
QEGPS
PAVPSI
YATLAI
H

SB ID	骨格	配列タイプ	SS	IL15	切断部位	TMドメイン	E2A	SS	aCAR二価結合剤							ヒンジ	TMドメイン	共刺激ICD	CD3ζ ICD	E2A	SS	iCAR EMCN結合剤		ヒンジ	TMドメイン	LIR1 ICD
SB07409			IgGE	Il15	LR1分割N末端リンカー+Tac10	B7-1	E2A/T2A	GM-CSFRa	FLT3 VH	(GGGGS)2リンカー	CD33 VH	(GGGGS)2リンカー	CD33 VL	(GGGGS)2リンカー	FLT3 VL	CD8	CD8	CD28	CD3ζ	E2A/T2A	CD8	EMCN VH	(GGGGS)3リンカー	EMCN VL	LIR1	LIR1	LIR1 ICD
	Retrovec	DNA	ATGGA CTGGA CTTGGA TACTCT TTCTGT GCCGC CACAC GGGTG CACTCT	AATTGG TCAGG GTCAAC GTGAA GTTGGA AGTGTG GAAGAT GAAGTT CACACT GTACAC CGAGT GGTTC TGCAT GGAAC TGCAA GTGATG AGCCT GTCGA GCAAC TGTGAC GGGAA GAAGA GAAGA ACATCA AAGAGT TTGTGC AGAGC ATTGGT CACATC	TCAGG GTCAAC GCGGG TACAA GGTTAC TGGAG CTAGG GGTTC TGGAG GTGCA GGTAC CCCTA GGTTC GCTGC CGGGG AAAGTG GAGGA TCTCTT GAAAA GCGGC CAGAC GCGGA TCCAG TCCAG CGGAG TCCAG GCGAG TCCAG CGGAG TCCAG CGGAG TCCAG CG

SB ID	骨格	配列タイプ	SS	IL15	切断部位	TMドメイン	E2A	SS	aCAR二価結合剤							ヒンジ	TMドメイン	共刺激ICD	CD3ζ ICD	E2A	SS	iCAR	EMCN結合剤	ヒンジ	TMドメイン	LIR1 ICD
				GTGCA					TTCAGA						CATTAA				CGCCC			CCAGG				CCTCT
				GATGTT					GAGCA						G				TTCACA			GCAGC				GAGCG
				CATCAA					GGCCT					GGGGCA					TGCAG			ATGGTC				GCGAG
				CACCTC					TCGATA					CCAAG					GCCCT			ACCGTT				TTCCT
				A					TCTGG					GTGGTA					GCCGC			TCTTCT				GGACA
									CGCCA					AATCAA					GTCGC							CCAAA
									GGGCA					A												GACAG
									CAACC																	ACAGG
									GTGAC																	CCGAA
									CGTTTC																	GAGGA
									TAGC																	CAGAC
																										AGATG
																										GATAC
																										CCAAG
																										CCCCC
																										GCTTC
																										TGAMG
																										CCCCA
																										CAGGA
																										TGTGA
																										CATAT
																										GCCCA
																										GCTGC
																										ATAGC
																										CTGAC
																										ACTGC
																										GGAGA
																										GAAGC
																										CAGAG
																										AGCCT
																										CCACC
																										TTCTCA
																										AGAAG
																										GCCCA
																										TCTCCT
																										GCCGT
																										GCCTT
																										CCATC
																										TATGC
																										CACTC
																										TGGAC
																										ATTCAG
			AA						LVQLV	GGGGS	GGGGS				DIQMTQ	ALSNSI	YIWAPL	RSKRSRF	QCTNY	MALPVT	EVKLVE	GGGGS	DVYMT	HPSDPL	VKILVA
									QSGAEV	GGGGS	GGGGS				SPSSLS	MYFSHF	AGTCG	LLHSDY	ALLKLA	ALLLPL	SGGGL	GGGGS	GSPLSL	ELVVSG	VILLLL
									KPGSSV						ASVGD	VFVFLP	VLLLSL	MNMTP	GDVES	ALLLHA	VQPGG	GGGGS	PVTLGQ	FSGGP	LLLFLI
									KVSCKA						RVTITC	AKPTTT	VITLYC	YKGSG	NPGPG	ARP	SLRLSC		PASISC	SSPTTG	
									SGGTFS						RASQSI	PAPRPP	N+R	RKHYQ	SGEGR		AASGFT		KSSQSL	FTSTSG	
									SYAISW						SSYLN	TPAPTA		PYAPPR	GSLLTC		FSRYD		VASDEN	FEDQPL	
									VRQAP						FMNWF	QQKPG		DFAAYR	GDVEE		MIWVR		TYLNWF	TPTGSD	
									GQGLE						PGKAPK	RPEAGR		S	NPGP		QAPGK		SLRAED	GQRPG	IQSGL
									WMGGII						LLIYAAS	PAAGG					GLEWV		GSPRRL	GRHLG	
									PIFGTA						SLQSGV	AVHTRG					SVIWGN		IYQVSK	Y	
									NYAQKF						PSRFSG	LDFACD					GNTHIY		LDSGVP		
									QGRVTI						SGSGT						HSALKS		DRFSG		
									TADKST						DFTLTIS						RFTISR		SGSGT		
									STAYME						SLQPED						DNSKNT		DFTLKIS		
									LSSLRS						LATYYC						LYLQMN		RVEAED		
									EDTAVY						QQSYST						SLRAED		VGVYY		
									YCATFA						PFTFGP						TAVYYC		GLQGIH		
									LFGFRE						GTKVDI						TLRIKD		LPWTF		
									QAFDIW						K						WGQGT		GGGTK		
									GQGTT												MVTVSS		LEIK		
									VTVSS																

10

20

30

40

50

SB ID	骨格	配列タイプ	SS	IL15	切断部位	TMドメイン	E2A	SS	aCAR二重結合剤								ヒンジ	TMドメイン	共刺激ICD	CD3z ICD	E2A	SS	iCAR	EMCN結合剤			ヒンジ	TMドメイン	LIR1 ICD
																												EDRQM DTEAAA SEAPC DVTYA QLHSLT LRREAT EPPPS QEGPS PAVPSI YATLAI H

SB ID	骨格	配列タイプ	SS	IL15	切断部位	TMドメイン	E2A	SS	ICAR	EMCN結合剤	ヒンジ	TMドメイン	LIR1 ICD	E2A	SS	aCAR二価結合剤						ヒンジ	TMドメイン	共刺激ICD	CD3z ICD
SB06541		IgGE	I15	LR1分割N末端リンカー+Tac10	B7-1	E2A/T2A	CD8	EMCN VH	(GGGGS)3リンカー	EMCN VL	LIR1	LIR1	E2A/T2A	GM-CSFRa	FLT3 VH	GGGGS	CD33 VH	GGGGS	CD33 VL	GGGGS	FLT3 VL	CD8	CD8	CD28	CD3z
	Retrovec	DNA	ATGGACATTGGTCAGGTGGACAACTGAGCTGTCGTGGATCTTCCTGCTGCTGTCTGCTACCGTGACCGGCGTGCACTCCGAGGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGCGCCTCAGTGAAGATGTCCTGCAAGGCTTCCGGCTACACCTTCACCGACTACAACATGCACTGGGTGAAGCAGAGCCACGGCAAGAGCCTGGAGTGGATCGGCTACATCTACCCCTACAACGGCGGCACCGGCTACAACCAGAAGTTCAAGAGCAAGGCCACCCTGACCGTGGACAACAGCAGCAGCACCGCCTACATGGAGCTGCGCAGCCTGACCAGCGAGGACAGCGCCGTGTACTACTGCGCCCGCTCCGTGTACTACGCCCTGGACTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCAGCGGCGGCGGCTCCGGCGGCGGCGGCTCCGGCGGCGGCGGCTCCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGCAAGGCCAGCCAGGACGTGAGCACCGCCGTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTCCGCCAGCTACCGGTACACCGGCGTGCCCGACAGATTCACCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCACTACAGCACCCCCCTGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAGCGGGGCGGCGGCTCCGGCGGCGGCGGCTCCGGCGGCGGCGGCTCCGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGCGGCTCCCTGAGACTGTCCTGCGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCACCGACTACTACATGAGCTGGGTCCGCCAGGCCCCCGGCAAGGCCCTGGAGTGGCTGGGCTTCATCCGCAACAAGGCCAACGGCTACACCACCGAGTACAGCGCCAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACAACAGCCAGAGCATCCTGTACCTGCAGGCCAACGCCCTGCGGGCCGAGGACAGCGCCACCTACTACTGCGCCAGAGACTACTACGGCAGCAGCTACTACGCCATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCAGCGTGACCGTGTCCAGCACCACCGCCCCCAAGCCCCCCACCCCCGCCCCCACCATCGCCAGCCAGCCCCTGTCCCTGCGCCCCGAGGCCTGCCGGCCCGCCGCCGGCGGCGCCGTGCACACCAGAGGCCTGGACTTCGCCTGCGACATCTACATCTGGGCCCCCCTGGCCGGCACCTGCGGCGTGCTGCTGCTGAGCCTGGTCATCACCCTGTACTGCAACCACCGGAACCGGAGCAAGCGGAGCCGGCTGATGCACAGCGACTACATGAACATGACCCCCCGGCGGCCCGGCCCCACCCGGAAGCACTACCAGCCCTACGCCCCCCCCCGGGACTTCGCCGCCTACCGGAGCAGAGTGAAGTTCAGCAGATCCGCCGACGCCCCCGCCTACCAGCAGGGCCAGAACCAGCTGTACAACGAGCTGAACCTGGGCCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGCCGGGACCCCGAGATGGGCGGCAAGCCCCGGAGAAAGAACCCCCAGGAAGGCCTGTACAACGAGCTGCAGAAAGACAAGATGGCCGAGGCCTACAGCGAGATCGGCATGAAGGGCGAGCGGCGGAAGGGCCACGACGGCCTGTACCAGGGCCTGAGCACCGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTGCACATGCAGGCCCTGCCCCCCAGG	AGAGT GAAGT TCAGC CTGAC ACGGC AGTAC ACGGC GTACA TATAAG AGATG TGGCC GGGAG CCTGA GATGG AAGGC GGAGG GGGGC AGGTG ACCCC ITGAA GGCGA GGAAG GCCTT TTACC AGATG GCGGA GGTCA GGAGG GGGGC CCTGA GAAGT GGCCT TTACC AGGGT CACAG

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

SB ID	核酸	配列タイプ	SS	IL15	切断部位	TMドメイン	E2A	SS	iCAR	EMCN結合剤	ヒンジ	TMドメイン	LIR1 ICD	E2A	SS	aCAR一価結合剤					ヒンジ	TMドメイン	共刺激ICD	CD3ζ
SB06544		IgGE	IR15	LR1分断N末端リンカー+Tae10	B7-1	E2A/T2A	CD8	EMCN VH	IgG4 ヒンジ	EMCN VL	LIR1	LIR1	E2A/T2A	GM-CSFRα	FLT3 VH	IgG4	CD33 VH	CD33 VL	IgG4	FLT3 VL	CD8	CD8	CD28	CD3ζ
	Retrovec	DNA	ATGGACAAATTGGTCAGGTCAGACTTGCTGCAGTGTATGGCTGAAGATTGGCTGAGGGGAAGTGTCACCCAGTGATCCTGCGGAATGTGCTGGAAGTTGGCGGGCAGTTGGCTCTGACATCGGTGGGATATTGCCCTATCTATGAAAGAGATTGGACTGTCAACCAGCTGCTGCAGAGGTCA

10

20

30

40

50

SEQ ID NO	特徴	配列タイプ	SS	IgGE	hIL15	hIL15融合体+TM+細胞内	TM ドメイン B7-1	E2A-T2A	SS CD8	scFv EMCN結合剤 EMCN VH	EMCN VL	GGGGS リンカー	ヒンジ LIR1	TM ドメイン LIR1	LIR1 ICD	E2A-T2A	SS GM-CSFRα	scFv EMCN結合剤 FLT3 VH	GGGGS リンカー	CD33 VH	GGGGS リンカー	CD33 VL	GGGGS リンカー	FLT3 VL	ヒンジ CD8	TM ドメイン CD8	共刺激 1 C D CD28	CD3z ICD CD3z
SB07412																												
	Sinvec	DNA		ATGGACAATTGGTTCAGG TGGAGTCAACAGGTGTATGGCT TGGACTTCGCGTGGGAGTGGGT CTGTTTAGGGAGTGGAGTCATCAG CTGGTCCCGTGAAGAGCGG GCTGGGAAGATAGGCTGCTCG CGCCAGAGGCGAAGCGTGGGA CACGCGCATGGAGCGGGTC GTGCAGAGCAGCTGATCTTTC CTGCAGCTTCAGCAGGTCAA GCAGCGCCTGATACCTACAG CACACTCGGCGTGTCGTTC GTACACGAGGTTGACCCC CGAGTCAGGGATAGCTGTTT CGCGTTCGAACTGAGCCC CGAGGCCAGGCGTGGCAGA GCTGCGAGCGGCGGGCA CACGGACGTCACGCTGCGCC GTGCAGATCGTGATAATCG CTGCAGACCTGATCTGGAG CTGTGCCTGAAGAGCGGCG ACTGATAAACTGTGCTGCGA GCTGGTGAAGTAGGTGTCGG GTCGGTGGCGTGCGGGG TGGCAGGACGAGCGTTCGA GCGGCAGTTCGCGGGA ACGTCAGCTCACGTCAATCT TCCAGAGCCTGATCGTGAG CTGCAGAGGCTGATTCTG GCATGCAGAGGTGACCCC GAAGTGCTTCGTGCCGCC GTCACCGTCTCCTCA	TTGCTGCAGTGTATGGCT TGCTGCAGTGTATGGCT GCTAGCACCAAGGGCCCA TCAGCCGGTGATGGGC TACGCCGGTGATGGGC CATCACGCTGCTGGAC AACTGATAAACTGTGC GTCGGTGCGCGGGG TGGCAGCGAGCGTCG TTCTGTGGACGTCGA CGTCGATCGCCGCG TGCTGCAATGTGCTGC GACTGCATTCTGGA AGACCAAGACTGG GCCGGC GACGCCTACATCTGG TGCTTCCGAGGG GACGCCGTCGACGC TAGATGGGAGTGG CAGAGTTACGAGTC GGTGGCAGAGTTC GGTCGACGGGTTC AACGTCGTCGCCG GCTTCAGCTTCGA GCTTCAGCTTCGA GACGATCTTCGAC GCACGATTCTGGA GCTGCTCTCTTG GCAGCAGACTGG GCCTGTTGTGCTC GCCGGC CAGCGTCAGCTTC GCTTCAGCTTCGA AAAGGATGGCTGG CAGAGTTCTACGT GGTGGCAGAGTTC GGTTCAGCTTCGA GCTTCAGCTTCGA GCACGACTACGAC AAGGAGTTCTACGT GCACGACTACGAC GTTGTGGACGTGA CCTGCAGCTTCGA GCACGACTACGAC AACGACTACGAC GCTTCAGCTTCGA GCACGACTACGAC GCTTCAGCTTCGA GCACGACTACGAC GCTTCAGCTTCGA GC

10

20

30

40

50

B ID	骨格	配列タイプ	SS	IL15	切断部位	TMドメイン	E2A	SS	1 CAR	EMCN結合剤		ヒンジ	TMドメイン	LIR1 ICD	E2A	SS	a CAR二価結合剤					ヒンジ	TMドメイン	共刺激 I C ICD
SB06298		IgGE	SS	IL15	LRリンカー+TEVサイト	B7-1	E2A/T2A	CD8	EMCN VH	EMCN β3 リンカー	EMCN VL	LIR1	LIR1	LIR1	E2A/T2A	GM-CSFRa	FLT3 VH	IGGGGS 2 リンカー	CD33 VL	IGGGGS 2 リンカー	FLT3 VL	CD8	CD8	CD28
	Sinvec	DNA	ATGGACAAATTGGTCAGG	TTGCTGCAGTATGGCTGAGGT	TTGCTGCAGTATGGCTGAGGT	GAGAGG	GAAGT	CACCCAGTGATGCTGCGA	CAGTG	ATGCTGGAAGTGGAGGG	GAGGAGG	GAAGT	ATGCTGGAAGTGGAGGG	CAGGTTGGTGGTGAGGTGGTGGAGTCTGGGGGAGTCTGTGAGTTCCTGCACAGCCTGGCTTCTGGCTTCAACATTAAAGACACCTACATCCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGAAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCAGGATCTATCCTACCAACGGCTACACCAGATACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCGCCGACACCAGCAAGAACACCGCCTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTAGCCGCTGGGGCGGCGACGGCTTCTACGCCATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGCGGCGGCGGCTCTGGCGGAGGCGGCAGCGGCGGAGGCGGCTCTGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGCAGAGCCAGCCAGGACATCAGCAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACACCAGCAGACTGCACAGCGGCGTGCCCAGCAGATTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGGCAACACCCTGCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAGGGCGGCGGCGGCTCTGGCGGAGGCGGCAGCGGCGGAGGCGGCTCTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCGACTACTACATGTACTGGGTGCGCCAGGCCCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCTACATCAGCAGCGGCGGCGTGACCTACTACCCCGACACCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACAACGCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAAGAGCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCGCCAGACACTACTACGGCAGCAGCTACGCCATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCAGCGTGACCGTGAGCAGCGCCAAAACCACCCCCCCTAAGCTGTACCCCCTGGCCCCTGTGTGCGGCGACACCACCGGCAGCAGCGTGACCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGGCTACTTCCCCGAGCCCGTGACCCTGACCTGGAACAGCGGCAGCCTGAGCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCGACCTGTACACCCTGAGCAGCAGCGTGACCGTGCCCAGCAGCACCTGGCCCAGCGAGACCGTGACCTGCAACGTGGCCCACCCCGCCAGCAGCACCAAGGTGGACAAGAAGATCGTGCCCAGGGACTGCGGCTGCAAGCCCTGCATCTGCACCGTGCCCGAGGTGAGCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACGTGCTGACCATCACCCTGACCCCCAAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACATCAGCAAGGACGACCCCGAGGTGCAGTTCAGCTGGTTCGTGGACGACGTGGAGGTGCACACCGCCCAGACCCAGCCCAGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACCTTCCGCAGCGTGAGCGAGCTGCCCATCATGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTTCAAGTGCAGGGTGAACAGCGCCGCCTTCCCCGCCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGACCAAGGGCAGACCCAAGGCCCCCCAGGTGTACACCATCCCCCCCCCCAAAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCCGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGAGCCCCGGCAAGTGA	GATATCGGCGGGTCAGGTTCTACAGGGCGGAGGCGGATCTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGTTGGTCCAGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAGATAGGGGTTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA	GAAGT	GAGAGG	GAAGT	GAAGT	GAGAGG	GAAGT	GAAGT	GAGAGG	GAAGT	GAAGT	GAAGT

10

20

30

40

50

SB ID	骨格	配列タイプ	SS	IL15	切断部位	TMドメイン	E2A	SS	1CAR	EMCN結合剤	ヒンジ	TMドメイン	LIR1 ICD	E2A	SS	aCAR一価結合剤					ヒンジ	TMドメイン	共刺激ICD	CD3z ICD
SB07417		IgGE	II15	LIR1分泌N末端リンカー+Tag10	B7-1	E2A-T2A	CD8	EMCN VH	(GGGGS)3リンカー	EMCN VL	CD8	LIR1	LIR1	E2A-T2A	GM-CSFRa	FLT3 VH	(GGGGS)2リンカー	CD33 VH	(GGGGS)2リンカー	CD33 VL	FLT3 VL	CD8	CD8	CD28	CD3z
	Retrovec	DNA	ATGGACAATTGGTCAGG TGGAGTGGGTGTTCAGC GTGTGCCTGAAGGCGAG GCTTTCTGCTGTCCATT TACAGGATCTCCTCTAG AGTGAAGTTCGTCAAGG CCACCGCTACCTGTTGC GACGACGAGGTTGGCCT CTTCTGGTCCTCCACTG ACACGACGTCTTCTGGT CCTGAAGTCAGCAACAA GGCCGCCAGTGTGATGC GGATATCTGCGGGACCG AGGGCAGAGGAAAGTCT TTGTTTCACGTCCTGCA CGTACGAAGAATACGAC GAGTCCTTCGATAACCT CGTGAAGGTGATCACCC TGAAGTCCGACCTGCAG GTTCGAGTACTTCAAGA CACCGTGGAGGAGGAT ATCTACCACCTGGAGAT GTTCAACGGCGGCCTGC TGTCTGCCGACATCAAG ACCAAGGAGATCACCGG CAGCGCCTGAAGTCCGA CCTGAAGGACGACTCCG CCGTGAAGTTCAGCCGC AGCGACGCCGGCGACAT GACCGTGAAGGAGTACG CCGACCTGCTGACCGTG CACGTGGACAAGAAGCC TACGTGACCGAGCAGGC CATCGACTTCCTGGAGT CCGACGAGATCGAGTAC ATCCTGAAGACCTACGC CCACAGCATCCCCTACG ACATCCTGTCCGACTAC CAGAAGCTGCAGAACGA CATCCTGCACCTGTTCA CCTTCACCCCCAACGAG GTGGACGACCAGGTGTG GTACGTGGTGACCGACT TCAAGCGCCAGATCGCC CCCGCCTACAAGACCAA GGGCAGCGGCGAGAAGA AGAACGCCCTGGCCGAG TGGCCTGCCCAACCACC GCCTTCAAGCTGCTGGG CACCTACGGCAAGCGCA CCTTCATCAAGTGCACC GCCACCGGCAAGCTGCC CGTGCCCTGGCCCACCA TCGTGACCACCCTGACC TACGGCGTGCAGTGCTT CAGCCGCTACCCCGACC ACATGAAGCAGCACGAC TTCTTCAAGTCCGCCAT GCCCGAAGGCTACGTCC AGGAGCGCACCATCTTC TTCAAGGACGACGGCAA CTACAAGACCCGCGCCG AGGTGAAGTTCGAGGGC GACACCCTGGTGAACCG CATCGAGCTGAAGGGCA TCGACTTCAAGGAGGAC GGCAACATCCTGGGGCA CAAGCTGGAGTACAACT ACAACAGCCACAACGTC TATATCATGGCCGACAA GCAGAAGAACGGCATCA AGGTGAACTTCAAGATC CGCCACAACATCGAGGA CGGCAGCGTGCAGCTCG CCGACCACTACCAGCAG AACACCCCCATCGGCGA CGGCCCCGTGCTGCTGC CCGACAACCACTACCTG AGCACCCAGTCCGCCCT GAGCAAAGACCCCAACG AGAAGCGCGATCACATG GTCCTGCTGGAGTTCGT GACCGCCGCCGGGATCA CTCTCGGCATGGACGAG CTGTACAAGTAA	IL6ASC IGKAC IGHCA CTCTTT CTGGTC GCTGC QSCCA CACGG GTGCA CTCT	IGHCAA TGGATA CTCTTT CTGGTC GCTGC QSCCA CACGG GTGCA CTCT	CUGUGG GTGGA GTGGA GGCGAC GGCGAC QAACG QCATCT GATCGT TCTGCT	TTGCTG GCTAGC GTGGA GGCTGA ACTGAT CTCCGT TGGCTT GCTTCA TCTGCT GCTGGA GGCTTG GGCTTG TGGCA TGGAAT GTGCAT AGACCA	CAGTGT CAGGAG CAGGAG TGGTTG GACGTT AAAATG AAGTTG TCCAGC GGTTCA GCTTCA GCTTCA GCTTCA GGTTCA GGCGAG GCTTCA GCTTCA GCTTCA

10

20

30

40

50

SB ID	仲介	配列タイプ	SS	IL15	切断部位	TMドメイン	E2A	SS	iCAR	EMCN結合剤	ヒンジ	TMドメイン	LIR1	ICD	E2A	SS	aCAR一価結合剤						ヒンジ	TMドメイン	共刺激ICD	CD3z ICD
SB07418			IgGE	Il15	LR13断片+リンカー+TEV6	E7-1	E2A/T2A	CD8	EMCN VH	(GGGGS)3 リンカー	LIR1	LIR1	LIR1	E2A/T2A	GM-CSFRa	FLT3 VH	(GGGGS)2 リンカー	CD33 VH	(GGGGS)2 リンカー	FLT3 VL	CD8	CD8	CD28	CD3z
	Retrovec	DNA	ATGGAGACAATTGGTCAGAGTTGCTGTGATGGCTGAGGTGGAGAGGTTGACCCAGTGATCGACGGTGCTGCGCAGTGATGGCTGGGAGTGGTGGTGGAGGAGGTCAGGTTGTTCAGCCGGTCGCCGTATCTATAGAGAG TGGACTGCTTCAAGCAGCAGGGGGCCTAGCCCCGCGTGAGATCGGGAAGGGTCATCAATTGCCAACAAACTGCTGAAGTGGAAGTCAGTTGCTACATTGGTGCAGAGGTGGTCAGTGGTCGAAAGGCTATTTCCCTGCAGGGCCCGCCCGGAGAGC TGGATAGTGATGATCGTGGTATGGGCTAGCGCCGGTGAGATCTGGTGACACACTCTCCTGGTGAAGGTTATGCCGATTCATCAGTTGGATCTGGCAGGTCGAGTGGTCAGTGGTGGAGTCGGCCTGCAGGCAGCAGCAGCCAGCCCGGGGCTCAGCC CTGTTTAGCGACTGCTGCAGCTTAATCTGTGCGAGCCGAGCCTGCTGCCAGGGACTGCTGCTGGAGTGTGGCTGGTCAGTGGTGGAGTCTGTGAGTGGTGGAGGTGGTGGT

10

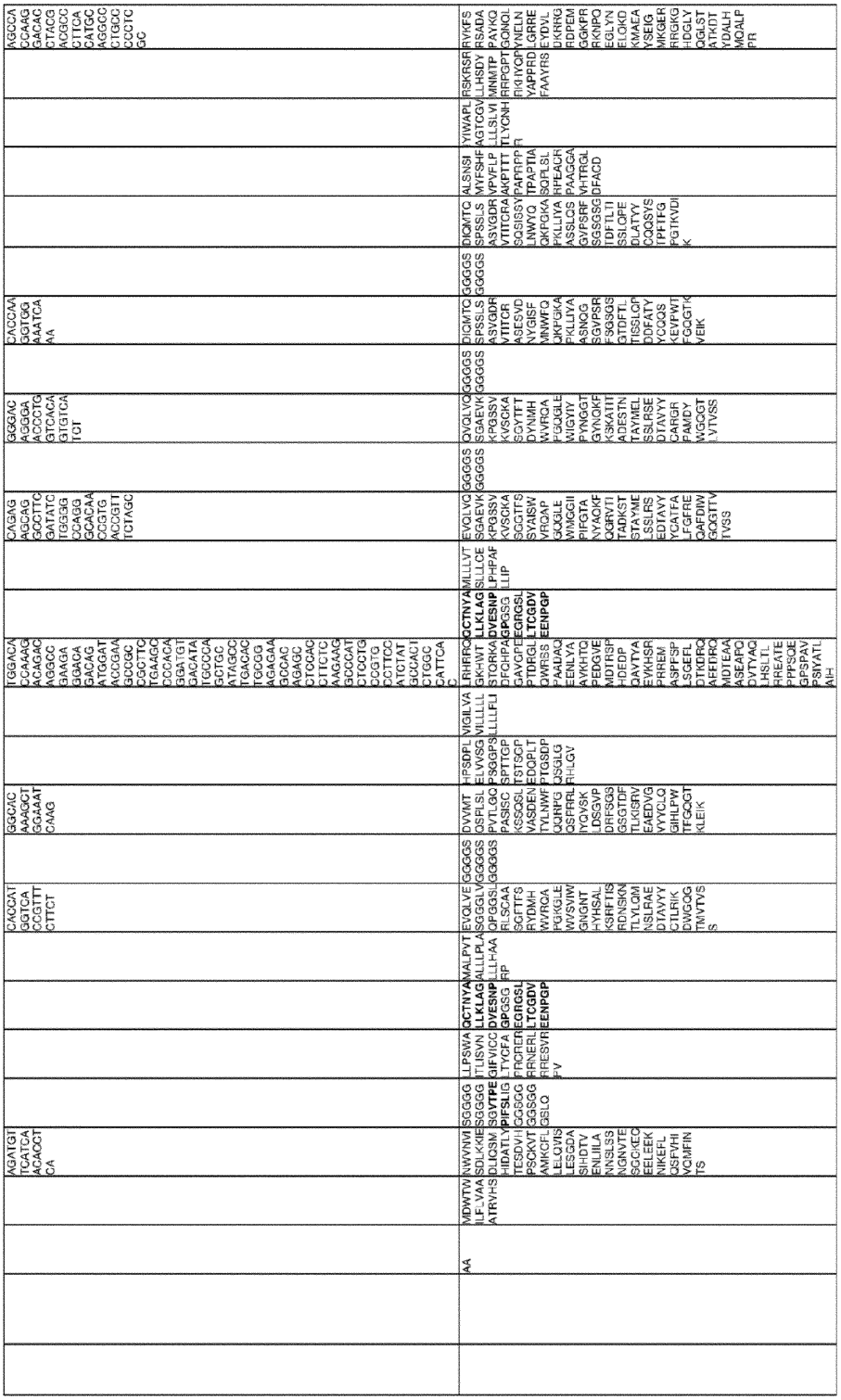
20

30

40

50

SB07412_1			IgGE	Il15	LR1分割N末端リンカー+Tracelo	B7-1	E2A/T2A	CD8	EMCN VH	(GGGGS)3 リンカー	EMCN VL	LIR1	LIR1	LIR1	E2A/T2A	GM-CSFRa	FLT3 YH	(GGGGS)2 リンカー	CD33 YH	(GGGGS)2 リンカー	CD33 VL	(GGGGS)2 リンカー	FLT3 VL	CD8	CD8	CD28	CD3z
		Sirtuec	DNA																								
			ATGGAGAAATTGGTCAAG	CAACATCGTCAGGTCAAG	TTGCTGGAAGTGCAAG	CAGTGTATGGCTGCAGC	GCAAGG	GAAGGT	CACCCAGTGATCGTGGG	GAGGT	CAGTG	ATGCTGTGAAGTGTGAA	CAGTG	ATGCTG	GGAGG	GGTGG	GAGTGTGAAGTGTGAA	GGAGG	GAGTGG	GATATTC	GGCGT	ATCTAT	AGAAG	AGAGT
			TGGACTGTCAACCGGCG	CCTAGCAACCAAC	CTGCCGCAGCAG	GCAGC	CGGAG	GGTCATTCCGAATTGGC	ACAAA	CTGCTGGCAGC	CACAAA	CTGCTGGCAGC	CGAG	GAGTGGCAGC	CGAG	GGTGG	CAGTGGCAGC	CGGAG	CAGGT	CAGTGGCAGC	CAGTG	ATCTGG	GAAGC	GAAGT
			TGGATAGTGATCGTGGT	ATGGCGCGATGA	TGGTTGGATCTGGC	GACACA	CCTCTCCTGGTCGAAGG	ITATGGGTTCGAATGGC	TGCTGGTGCTGGT	GGAGGT	GTTACATGGTTCGAATGGC	GTTACATGGTTCGAATGGC	GGAGG	GGTGGC	GGAGG	GGTGGC	GTTACATGGTTCGAATGGC	GGAGG	GGTGGC	ACTCAG	GGAGT	ACTCAG	GGAGG	GGAGC	TCAGC
			CTCTTTCAGCGA	GTGGA	CATCACCTGCTGCAGCTT	AATCTGGGTGGCGC	GAGCC	GACGT	CACCCAGTGATCGTGGT	GAGGT	CAGTG	ATGCTGTGAAGTGTGGT	AGAGC	GGTGG	AGCCC	GGCGGA	TCTCTCAATGTTCTGGC	AGAGC	GGTGG	AGCCC	GGCGGA	TCTCTCAATGTTCTGGC	AGACTG	GAGGAG
			CTGGTGCCTCAAGCGCGG	ACTGAT	AAACTGTCGTGGCGG	GCAGG	CATCGTGAACGACCTGTGGCGG	GCCTG	TTTCTGTGGCTCCTGGA	CAGCGG	ITGTGAACGACCTGTGGCGG	GTTGTGAACGACCTGTGGCGG	GGTGG	GCAGC	GGTGG	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGCGG	GGAGG	GGTGG	CAGCA	GGTGG	TGCAGC	AGTTCA	TGCCA	CTGCAG
			GGTGC	GAAGATAGGCT	CTCCGTGGCGG	TGGCTT	GGAGT	AAGTG	GCCTGCCTTCTGGA	CGCCG	ITGCGA	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GAAGT	GGTGG	CTGAG	GCCAC	GCCACTCATGC	AGCGA	AGCGA
			CGACG	CGAGG	CGAACG	TGGCA	GGTTCA	GCGGA	CCTGTGGACCTTGTGGA	GGCGG	GTTGTGAACGACCTTGTGGA	GTTGTGAACGACCTTGTGGA	CAGGA	GGTGG	CAGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTTGTGGA	GAAAA	GGTGG	ACAATT	CCAGCT	ATGCT	CGCTC	CAGGA
			AGTGGA	GCATCTGAGCGAC	GAACG	GGTGC	GGAGT	GGCGG	AGCAACAGGGGAT	GGTGC	GAAGA	GGTGGCAGCGGTG	GGAGT	GGTGG	GGCGG	GGTGG	GGTGGCAGCGGTG	AGTGT	GGTGG	GCCTCC	AGCGG	GCCTCC	AGACA	CCCTG
			CTGTGCA	TCCAGACGCCTGAT	CGTCGATCTAATC	CTGCATGCGCGGA	CTTCT	GCGGA	AGCAACTGTGGCTGCTT	GCGGA	AGGAACTGTGATGTA	AGGAACTGTGATGTA	GCAGG	GGTGG	GCAGG	GGTGG	AGGAACTGTGATGTA	TGCACT	GGTGG	ATGCAG	GGTGG	ATGCAG	GCAGC	ATGGC
			CTGT	GCATCTGCTGCTGGA	GGTGCTTCTGTCTG	GCTGG	TAGCAG	GGTTGCTGCCTTCTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGT	GGTGG	GGTGT	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGT	GGTGG	TTCAGT	GGTGG	TTCAGT	GGTGG	GGTGG
				CACATCCTTCAGGCGTG	GCCTGG	AGAGCCAAGAACTG	TCTTGT	GCCGC	GACGG	GCTGCTTCTGGACCTTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GGTGG
				GACGC	CCTGATACGTGGG	TGTTC	CGAGG	GACGG	TCTACCCAAGCATGGACCTTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GGTGG
				CACACTCGGGGG	TGGTTGGATCTGGC	GGGAG	GCCGC	CACGG	GCTTCA	CCTTCA	GCAGATGGCGGATGGCAGCGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GGTGG
				GTACAGCACGGTG	GCCGC	GACGG	TCTACT	GCAGAT	CCTTCA	GCAGATGGCGGATGGCAGCGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GGTGG
				CGAGT	CCGGA	TAGATG	GGGAG	GTGCGT	GCAGAT	AGCAGATGGCGGATGGCAGCGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GGTGG
				CCGAT	GGTGG	CAGAG	TCTACT	GCAGAT	AGCAGATGGCGGATGGCAGCGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GGTGG
				CCCTAGCGGGCG	AGAAGAGTGGA	AAGGA	GACGT	TGCACT	AGCAGATGGCGGATGGCAGCGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GGTGG
				AGTGACTCTCTT	GCGGC	GGAGG	GGTCTG	GGAGT	CACCTA	CACCAA	GGAGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GGTGG
				CGCGATCATCGAA	TGAGAAAAACC	GGCGC	GGAGA	GGCGC	CCTGAA	CAGGC	TCTGGTTAGCGAATCTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GGTGG
				GAAGAT	GAGAAAACTGGA	GCGTG	CCT		CCAGC	CTGGC	AAGAGCA	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GGTGG
				TGCTTC	CGGAC	TGTG			CTTGAA	AGAGA	CCGG	CTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GGTGG
				GAACTGTGCAGCGT					TGGGT	AGCAGTG	GAGAC	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GGTGG
				CTGGAA					GTCCTG	GGCGG	GTGATGGCGGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GGTGG
				AGCGG					GAGCA	TGATC	ATCTGAGCGGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GGTGG
				CGAGG					AGGGA	AGGGC	GAGCCGGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GGTGG
				CCAGG					AACTGC	GGCGT	GTCGTGGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GGTGG
				CAAGTG					GTGGC	GTACT	GTCGTGGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GGTGG
				GATGCC					GTGGA	GTCTA	GTCGTGGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GGTGG
				AAATCT					TGAAGT	GGAGA	GTCGTGGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GGTGG
				GATGAT					CCGGG	CTGGA	GTCGTGGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GGTGG
				CCAAGA					ATTCTC	GCAGC	GTCGTGGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GGTGG
				AGAGC					ATCTTC	CGAGC	GTCGTGGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GGTGG
				CTGTGTCC					GAGGT	GCGTC	GTCGTGGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GGTGG
				AAGAACA					GTTGA	CTGGC	GTCGTGGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GGTGG
				TCAAAG					GCTGA	GAATGA	GTCGTGGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GGTGG
				AGTTTC					GAGTG	ATCGC	GTCGTGGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GGTGG
				TGCAAA					GAATGA	AGCGC	GTCGTGGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GGTGG
				GCTTGG					AGCGA	CCTGA	GTCGTGGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GGTGG
				TCGTGC					CAGGA	GTCGT	GTCGTGGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GTTGTGAACGACCTGTGGA	GGTGG	GGTGG



【０５６８】

解釈

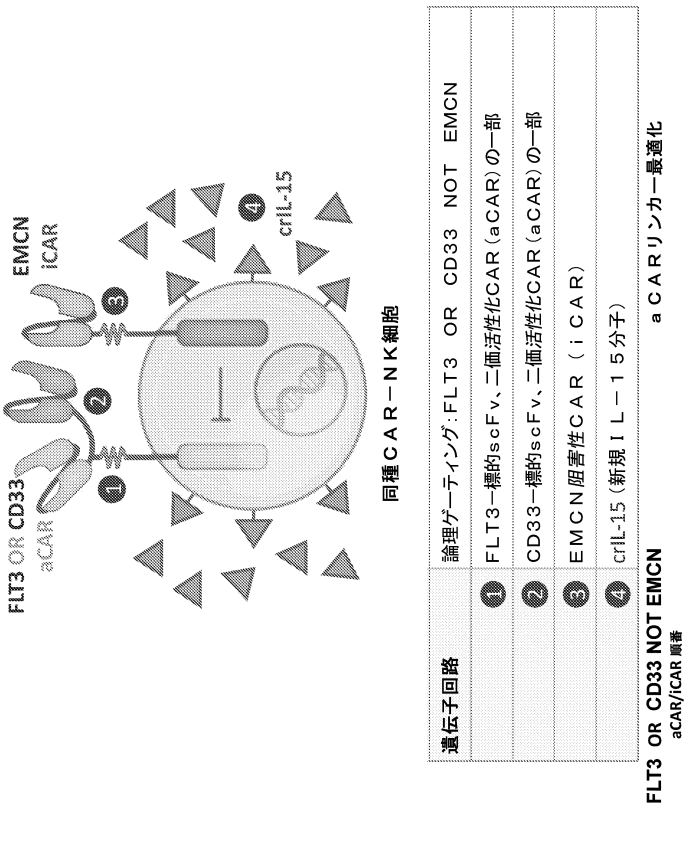
本明細書中に開示される全ての参考文献、特許、及び特許出願は、その各々が引用される主題に関して参照により組み入れられ、それらは、一部の場合では、文書の全体を包含し得る。

【０５６９】

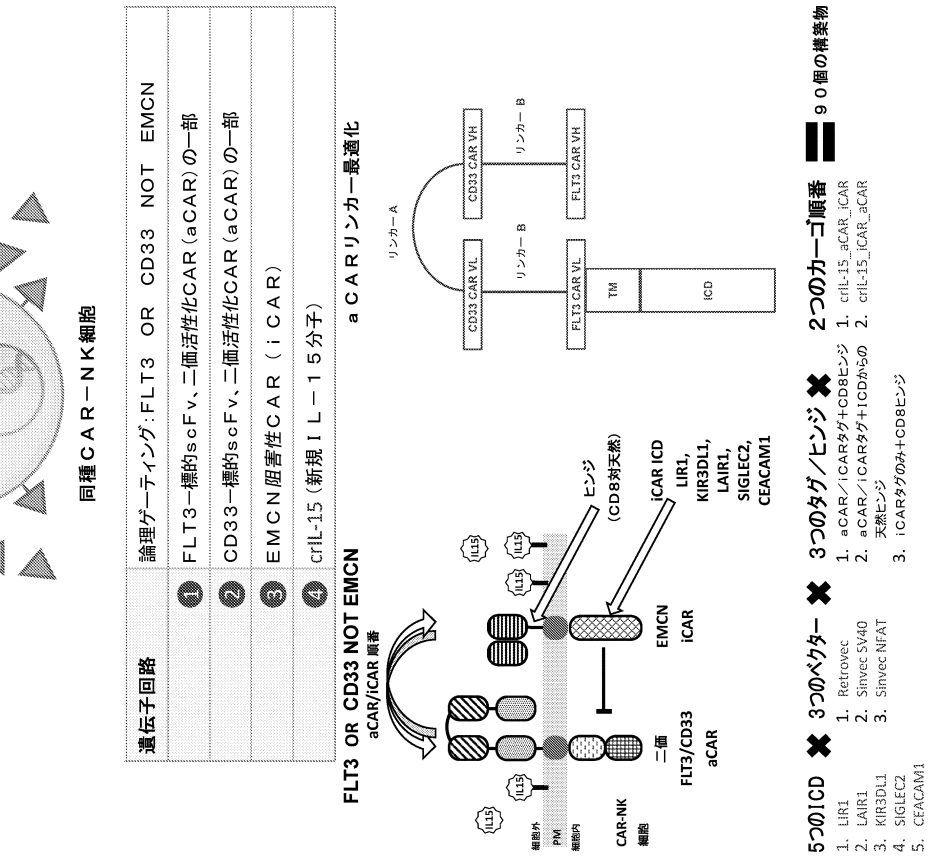
本明細書及び特許請求の範囲において本明細書中で使用される不定冠詞「１つの（ａ）」及び「１つの（ａｎ）」は、反対に明確に示されない場合、「少なくとも１つ」を意味すると理解されるべきである。

【０５７０】
反対に明確に示されない場合、２つ以上の工程又は行為を含む、本明細書中で請求される任意の方法において、方法の工程又は行為の順番が、方法の工程又は行為が、記載されている順番に必ずしも限定されないことも理解すべきである。
【０５７１】
特許請求の範囲において、並びに上の明細書において、全ての移行句、例えば「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」、「含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」、「運ぶ（ｃａｒｒｙｉｎｇ）」、「有する（ｈａｖｉｎｇ）」、「含む（ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ）」、「含む（ｉｎｖｏｌｖｉｎｇ）」、「保持する（ｈｏｌｄｉｎｇ）」、「で構成される（ｃｏｍｐｏｓｅｄ　ｏｆ）」など、及び同様のものが、無制限である、すなわち、含むが、限定されないことを意味すると理解すべきである。移行句「からなる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｏｆ）」及び「から本質的になる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ　ｏｆ）」のみが、米国特許庁特許審査手続マニュアルのセクション２１１１．０３において記載されているように、それぞれクローズド又はセミクローズドの移行句であるものとする。

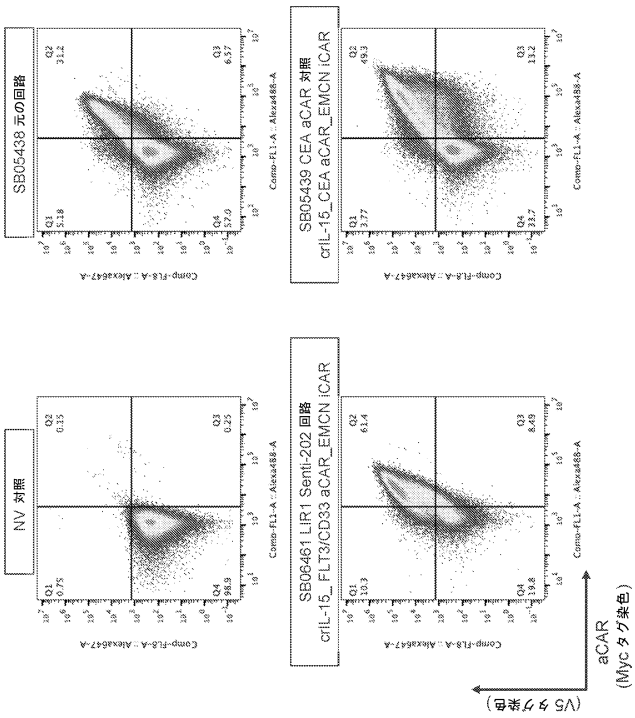
【図面】
【図１】



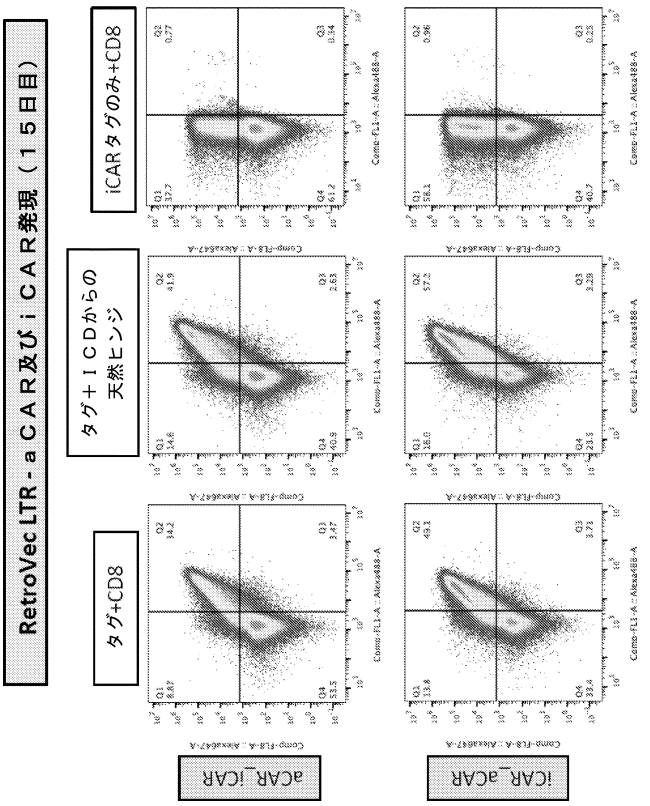
【図２】



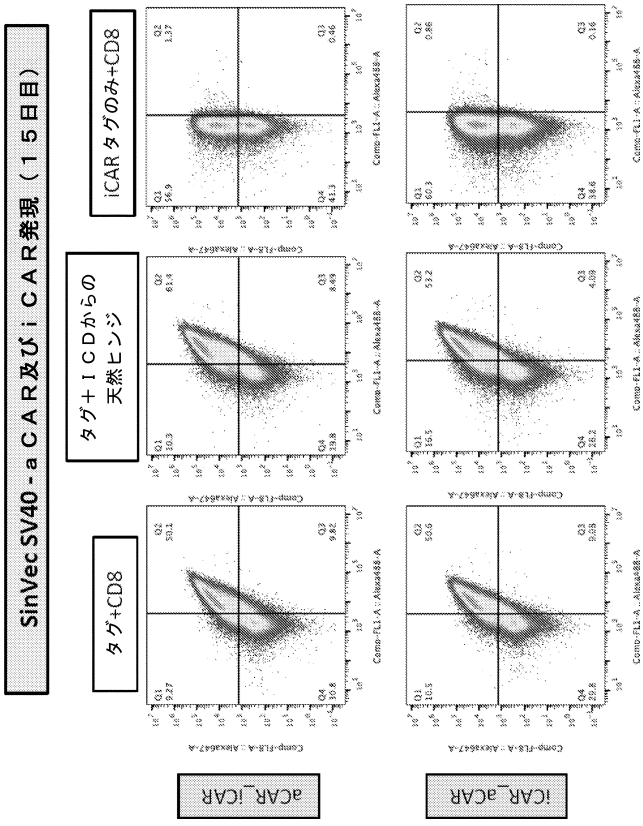
【図３】


NV 対照
SB05438 元の回路
SB06439 CEA aCAR 対照
crIL-15_CEA aCAR_EMCN iCAR
SB06461 LIR1 Senti-202 回路
crIL-15_FLT3/CD33 aCAR_EMCN iCAR
iCAR
(V5タグ染色)
aCAR
(Mycタグ染色)

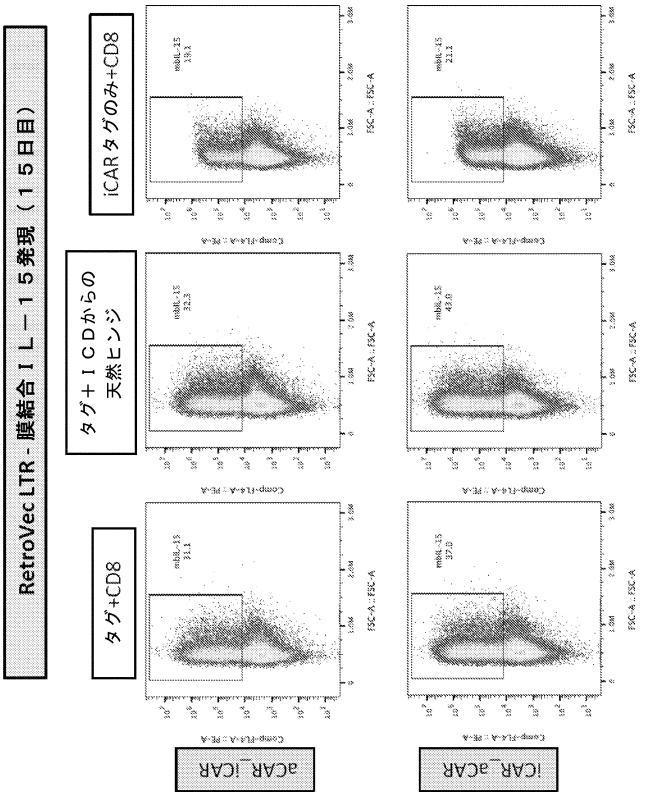
【図４】


RetroVec LTR - aCAR及びiCAR発現（15日目）
タグ+CD8
タグ＋ICDからの天然ヒンジ
iCARタグのみ+CD8
aCAR_iCAR
iCAR_aCAR

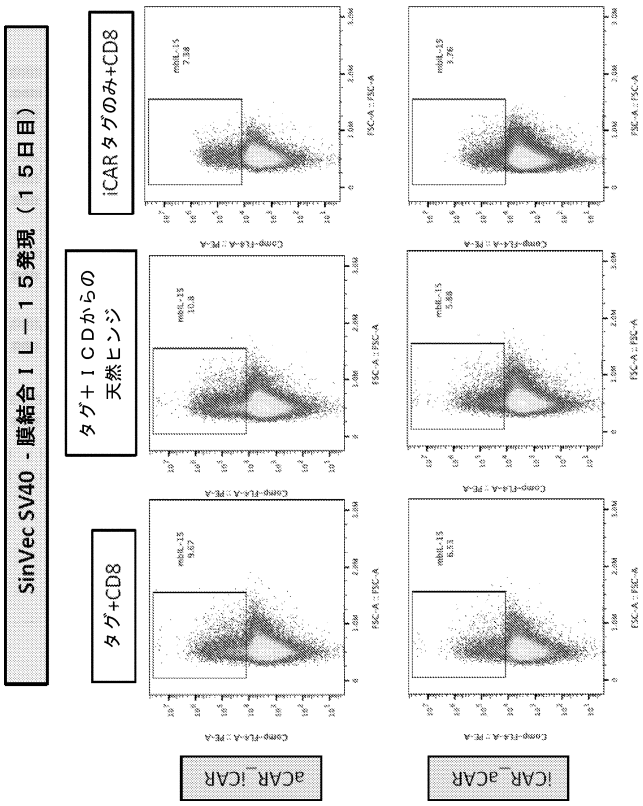
【図５】


SinVec SV40 - aCAR及びiCAR発現（15日目）
タグ+CD8
タグ＋ICDからの天然ヒンジ
iCARタグのみ+CD8
aCAR_iCAR
iCAR_aCAR

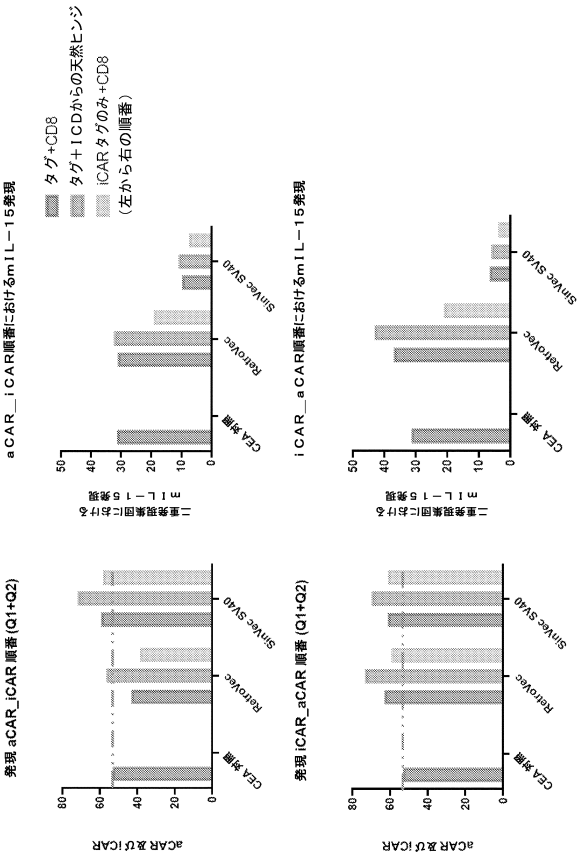
【図６】


RetroVec LTR - 膜結合IL－15発現（15日目）
タグ+CD8
タグ＋ICDからの天然ヒンジ
iCARタグのみ+CD8
aCAR_iCAR
iCAR_aCAR

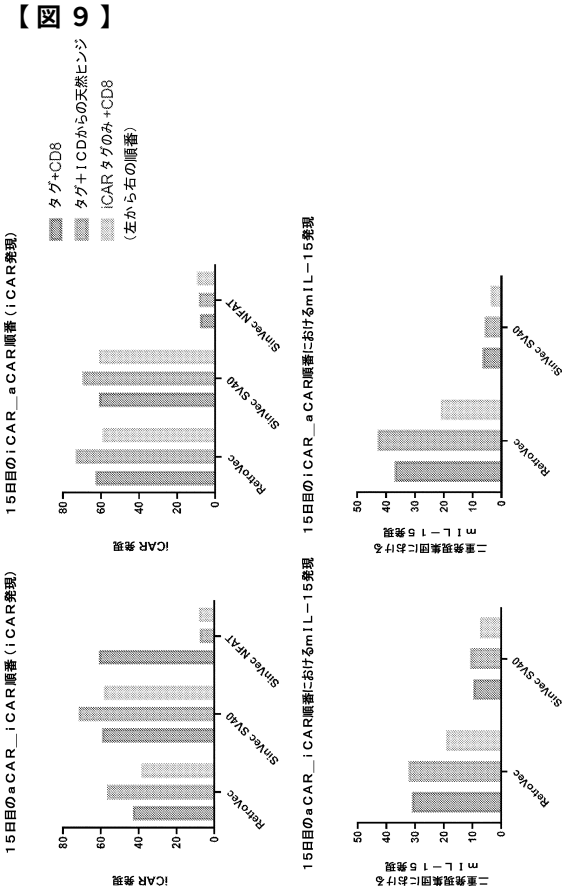
【図７】


SinVec SV40 - 膜結合ＩＬ－１５発現（１５日目）
タグ+CD8
タグ＋ＩＣＤからの天然ヒンジ
iCAR タグのみ+CD8
aCAR_iCAR
iCAR_aCAR

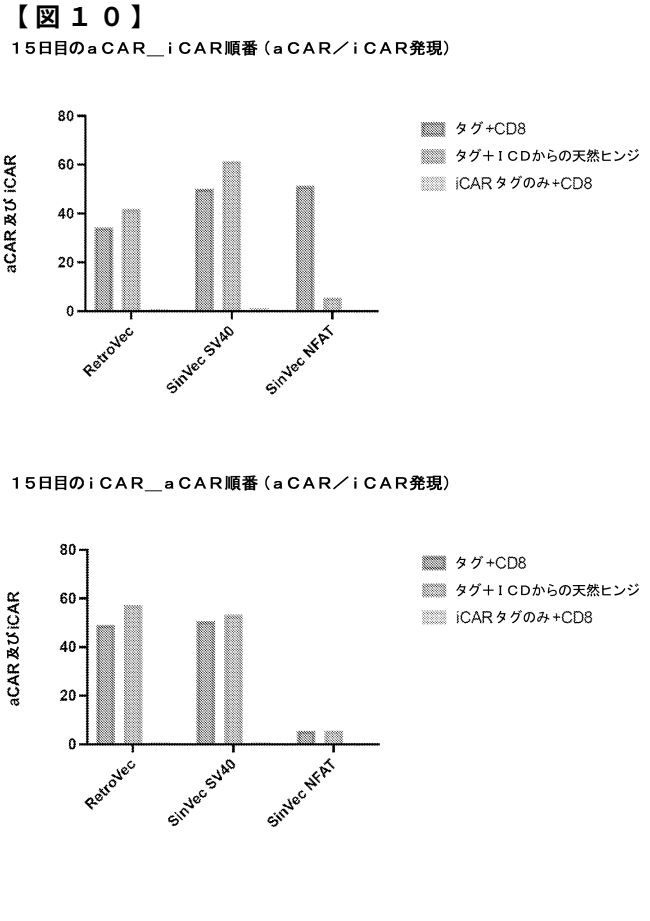
【図８】


タグ+CD8
タグ＋ＩＣＤからの天然ヒンジ
iCAR タグのみ+CD8
（左から右の順番）
aCAR_iCAR順番におけるmIL－15発現
iCAR_aCAR順番におけるmIL－15発現
発現 aCAR_iCAR 順番 (Q1+Q2)
発現 iCAR_aCAR 順番 (Q1+Q2)
CEA 刺激
RetroVec
SinVec SV40
二重発現集団における mIL－15発現
aCAR 及び iCAR

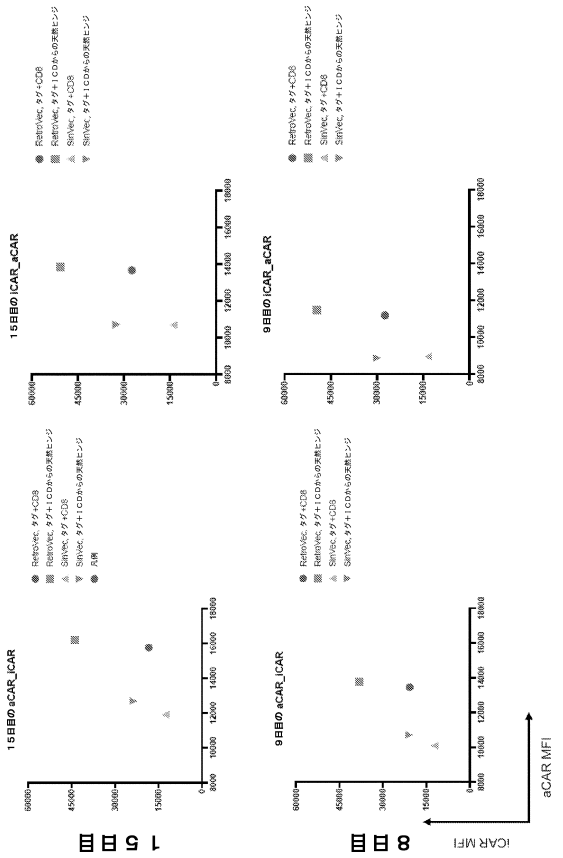
【図９】


タグ+CD8
タグ＋ＩＣＤからの天然ヒンジ
iCAR タグのみ+CD8
（左から右の順番）
15日目のaCAR_iCAR順番（iCAR発現）
15日目のiCAR_aCAR順番（iCAR発現）
15日目のaCAR_iCAR順番におけるmIL－15発現
15日目のiCAR_aCAR順番におけるmIL－15発現
iCAR 発現
二重発現集団における mIL－15発現
RetroVec
SinVec SV40
SinVec NFAT

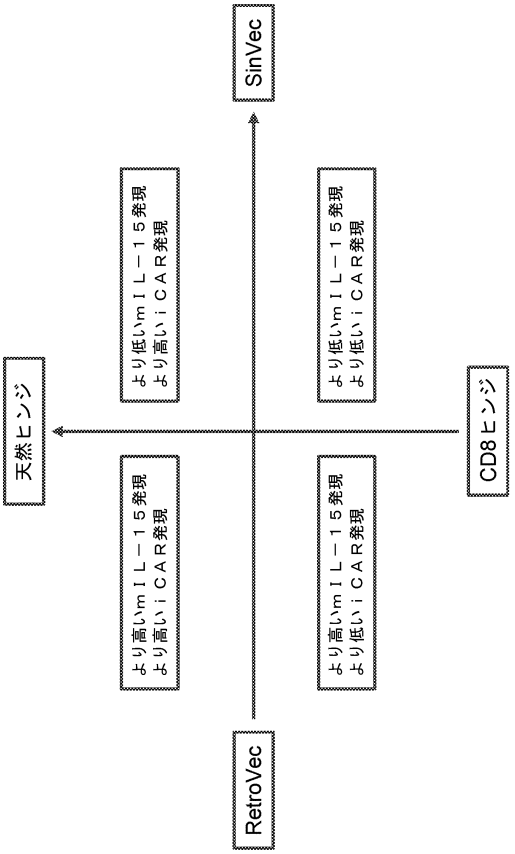
【図１０】


15日目のaCAR_iCAR順番（aCAR／iCAR発現）
15日目のiCAR_aCAR順番（aCAR／iCAR発現）
aCAR 及び iCAR
タグ+CD8
タグ＋ＩＣＤからの天然ヒンジ
iCAR タグのみ+CD8
RetroVec
SinVec SV40
SinVec NFAT

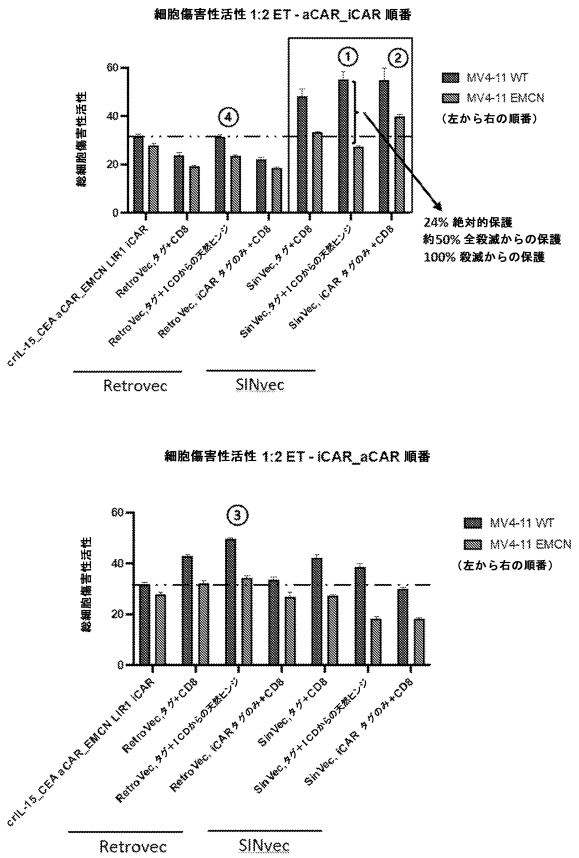
【図１１】



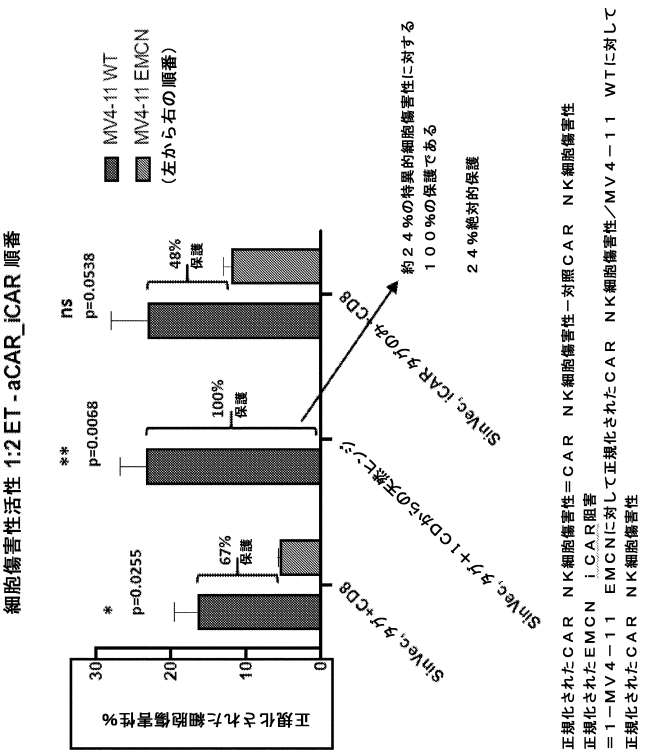
【図１２】



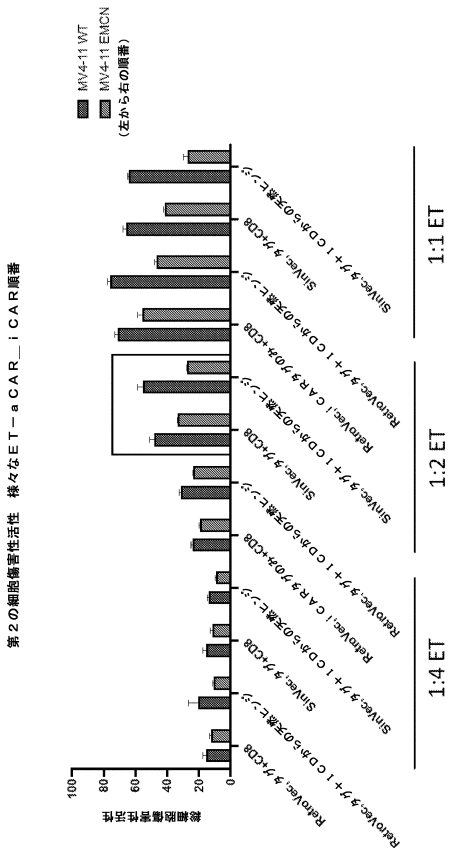
【図１３】



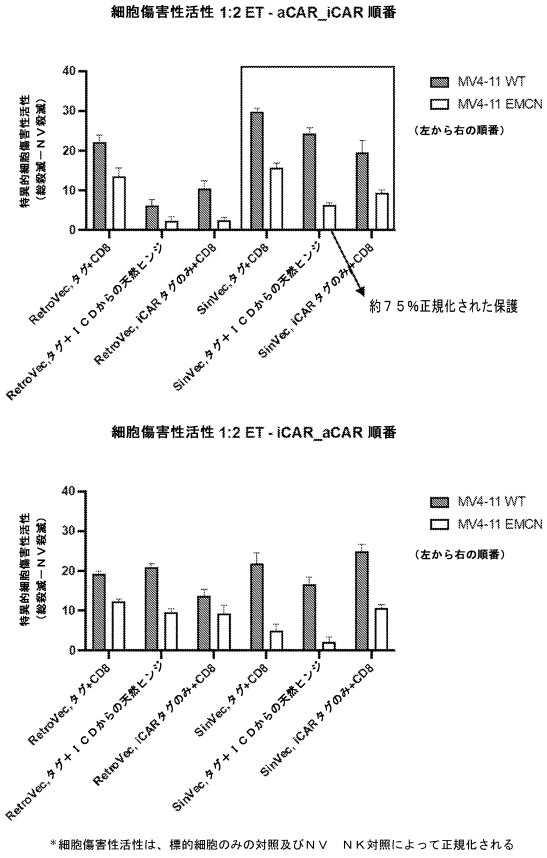
【図１４】



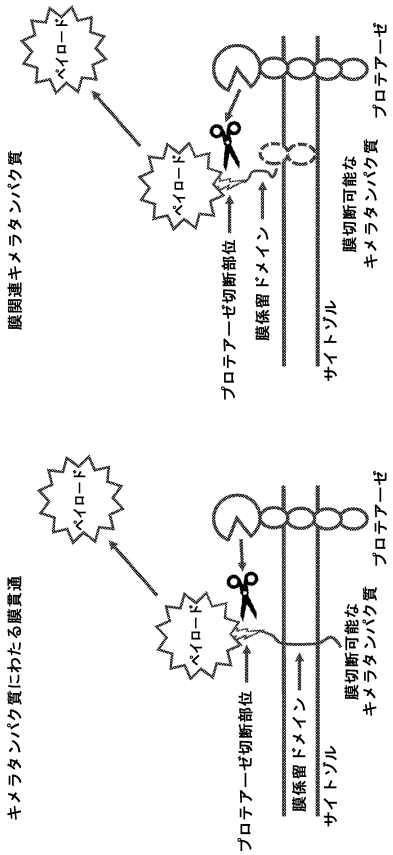
【図１５】



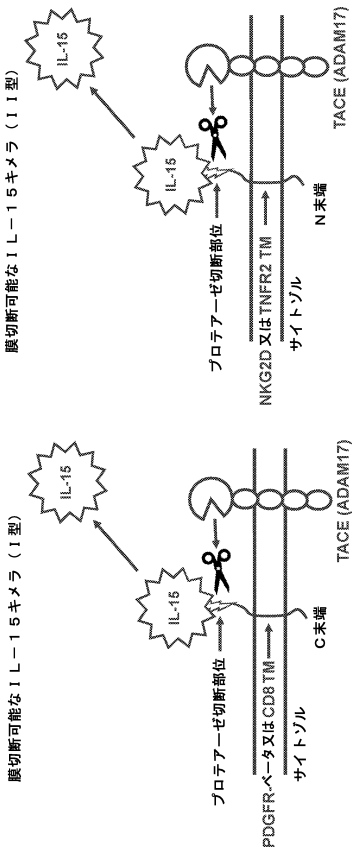
【図１６】



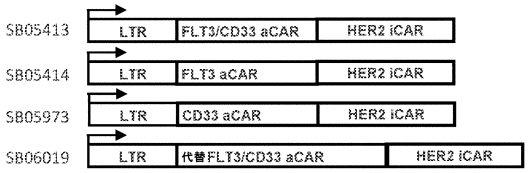
【図１７】



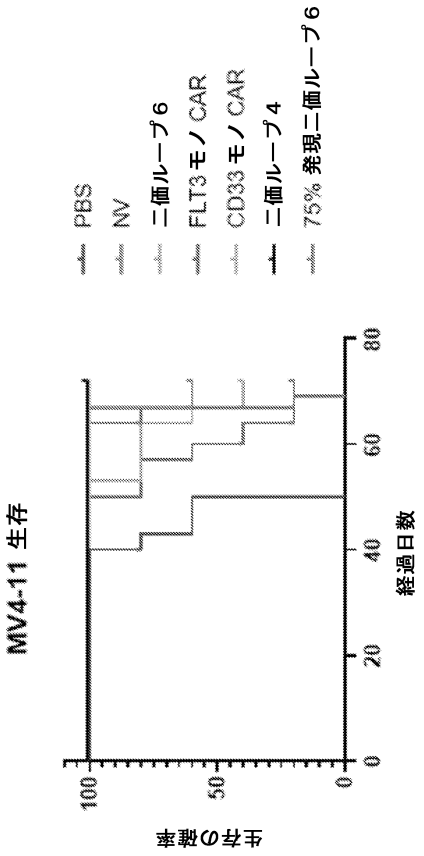
【図１８】



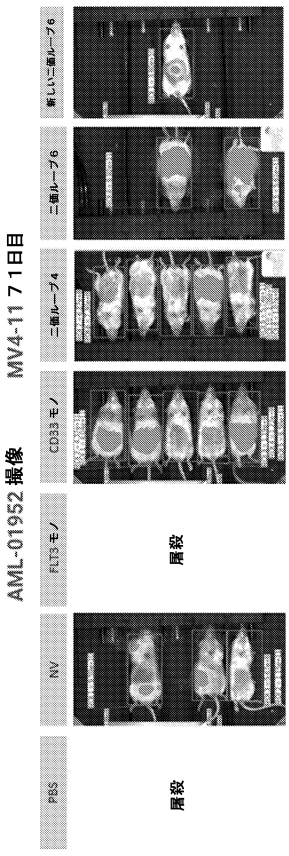
【図１９】



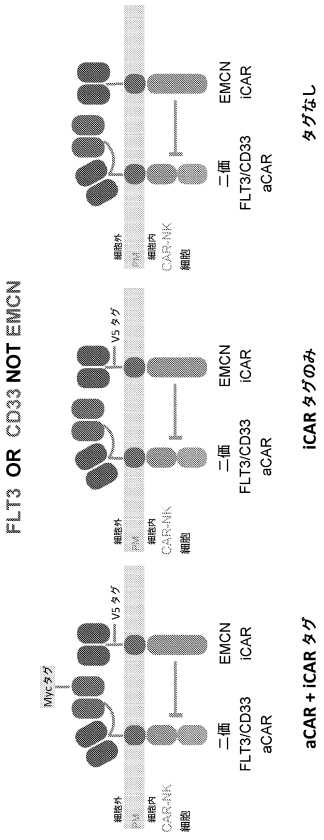
【図２０】



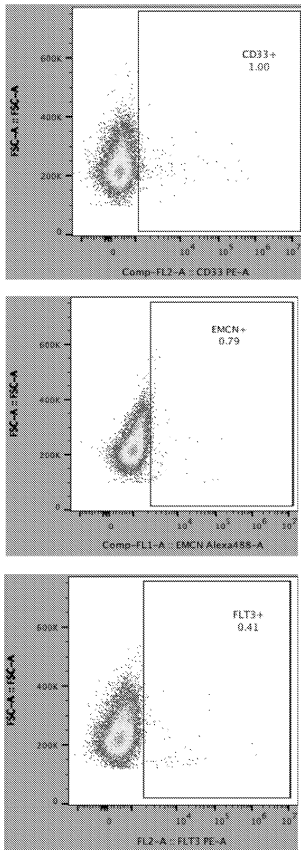
【図２１】



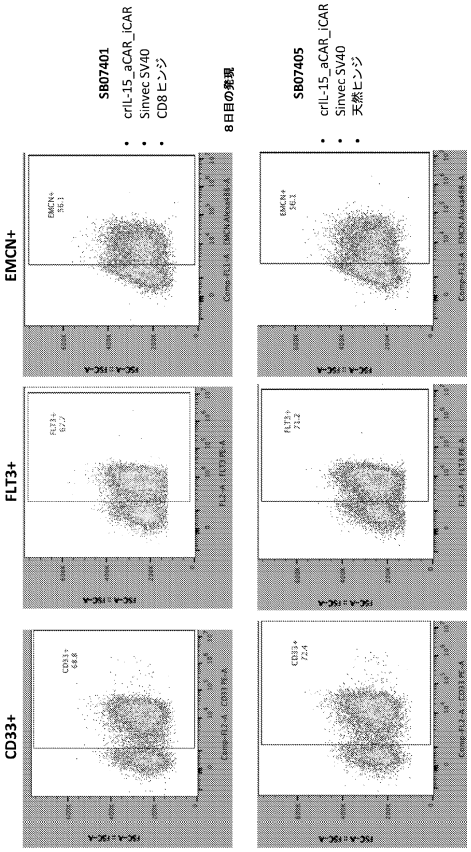
【図２２】



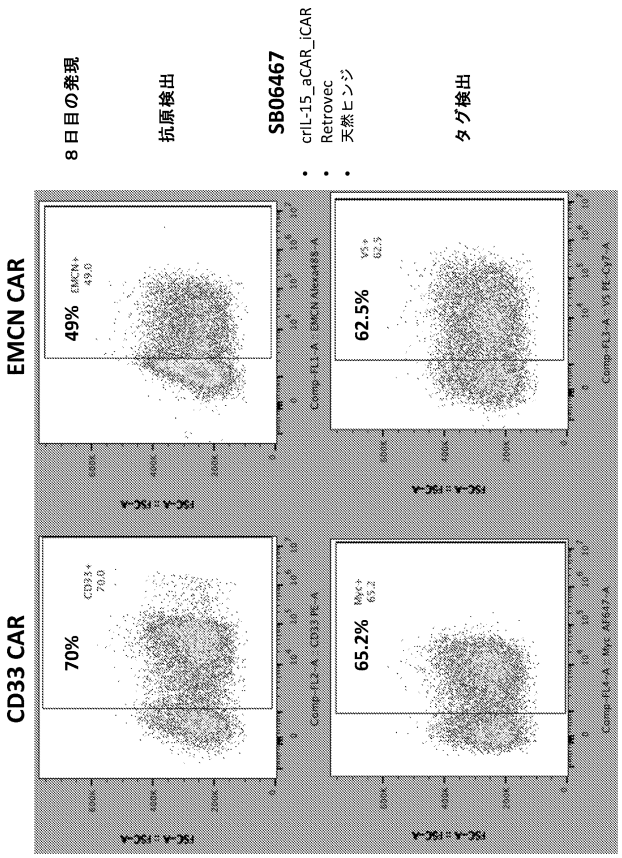
【図２３】



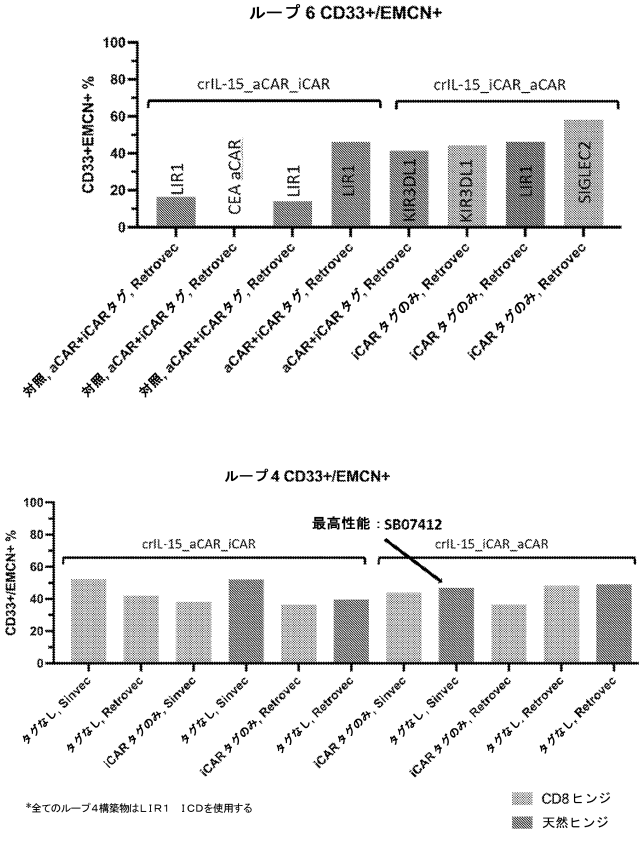
【図２４】



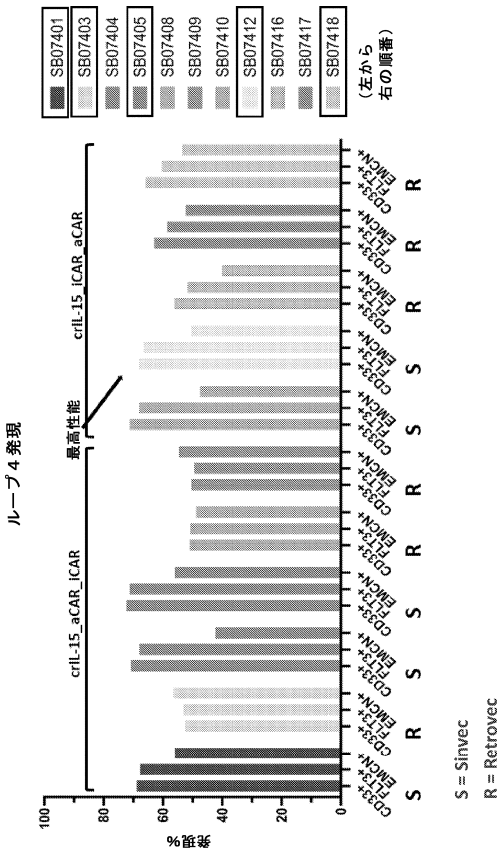
【図２５】



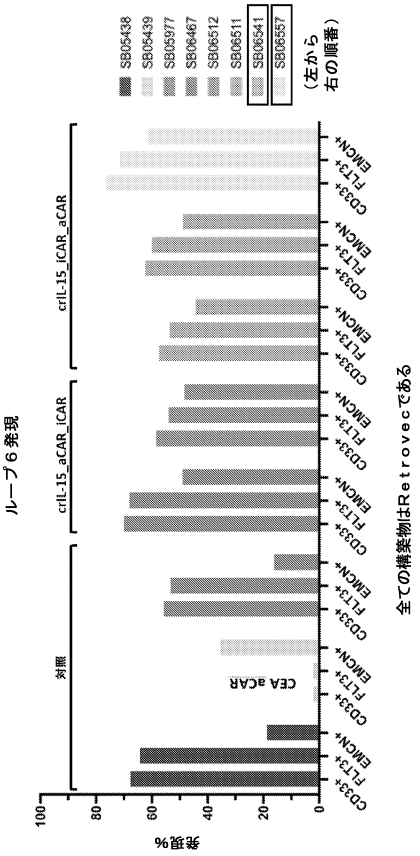
【図２６】



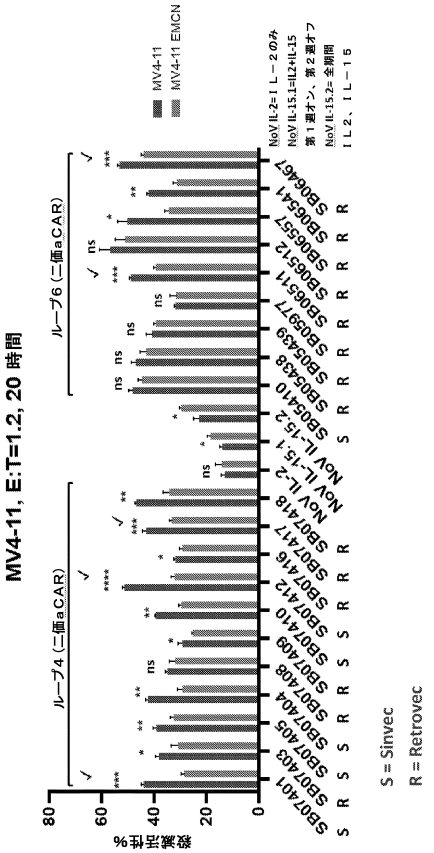
【図２７】



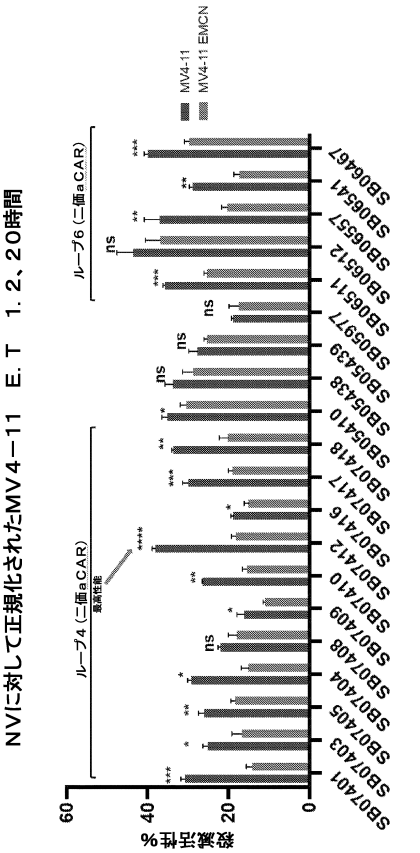
【図２８】



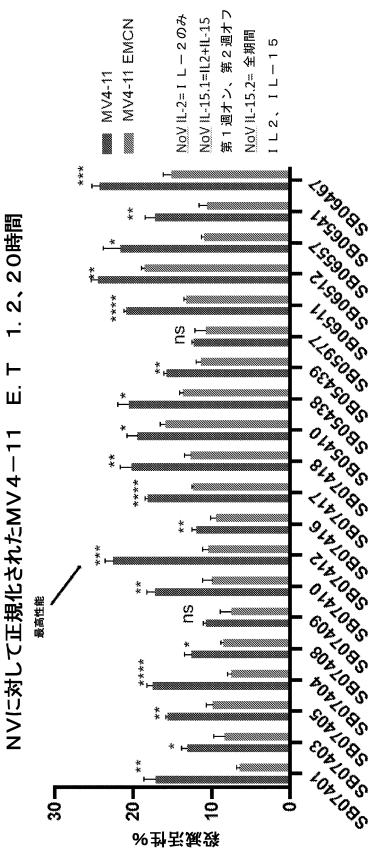
【図２９】



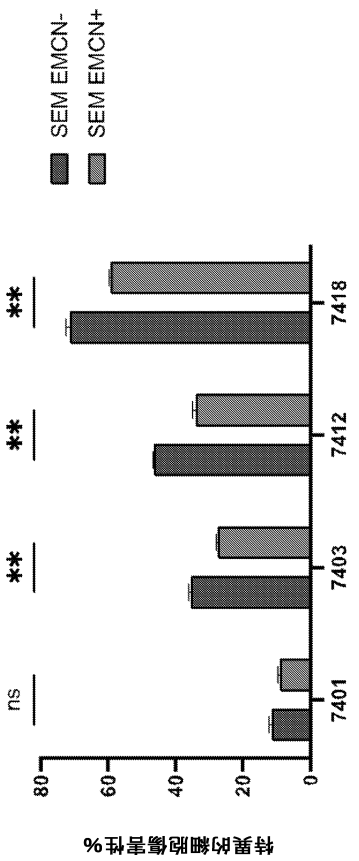
【図３０】



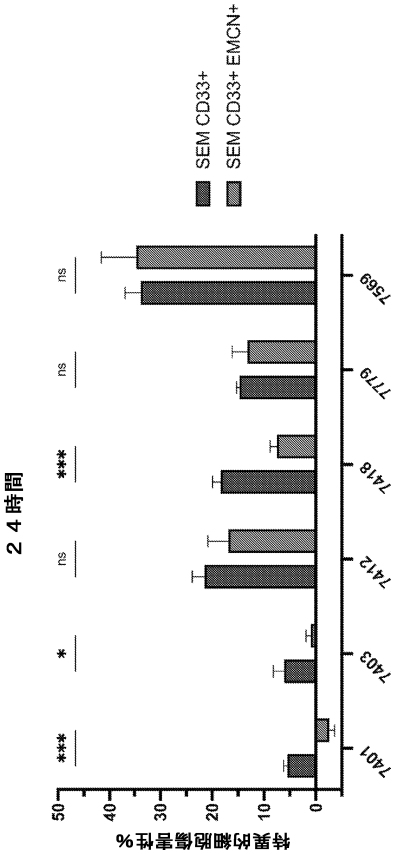
【図３１】



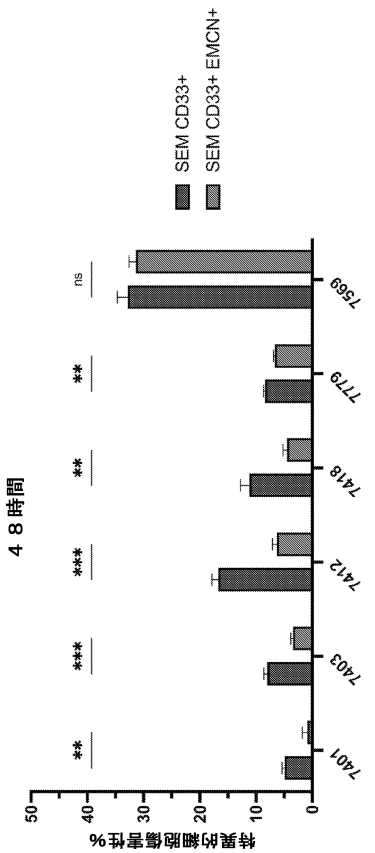
【図３２】



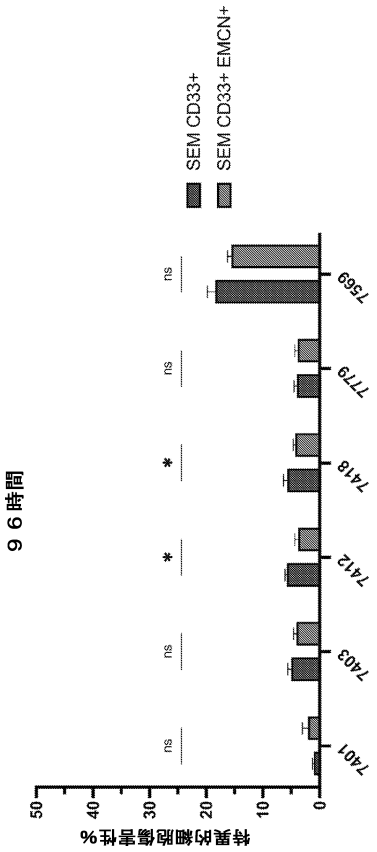
【図３３Ａ】



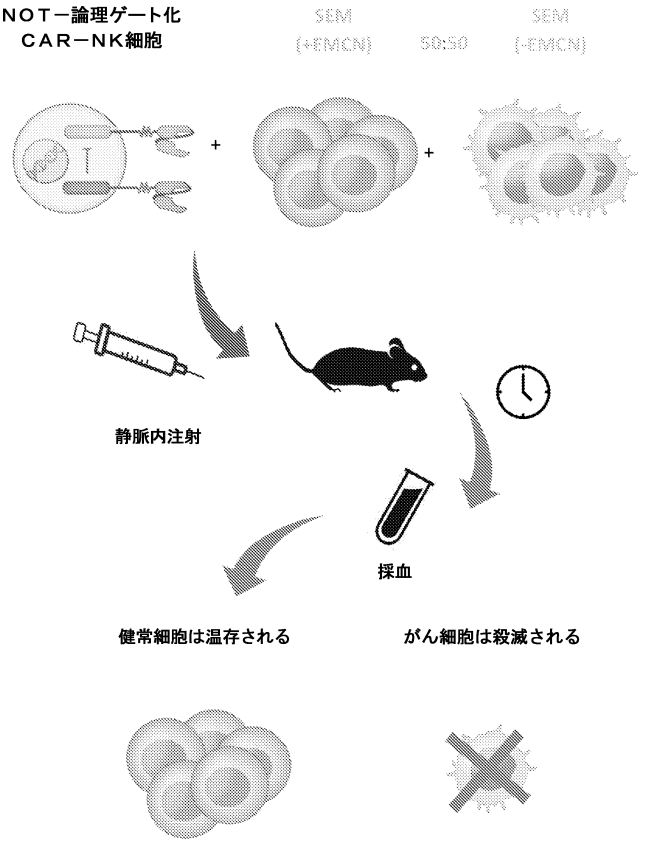
【図３３Ｂ】



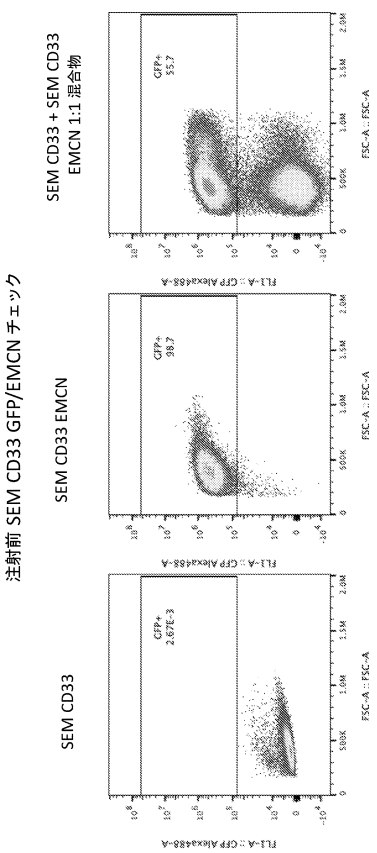
【図３３Ｃ】



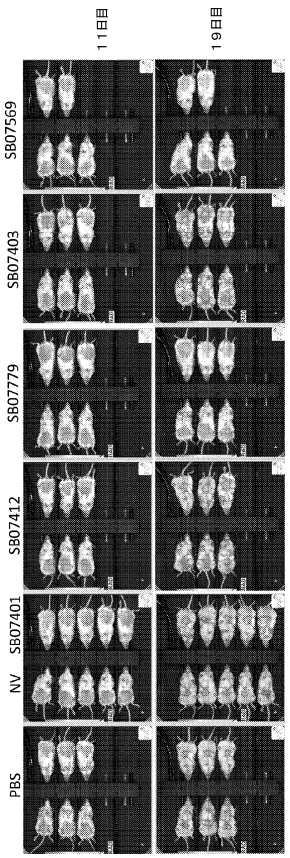
【図３４Ａ】



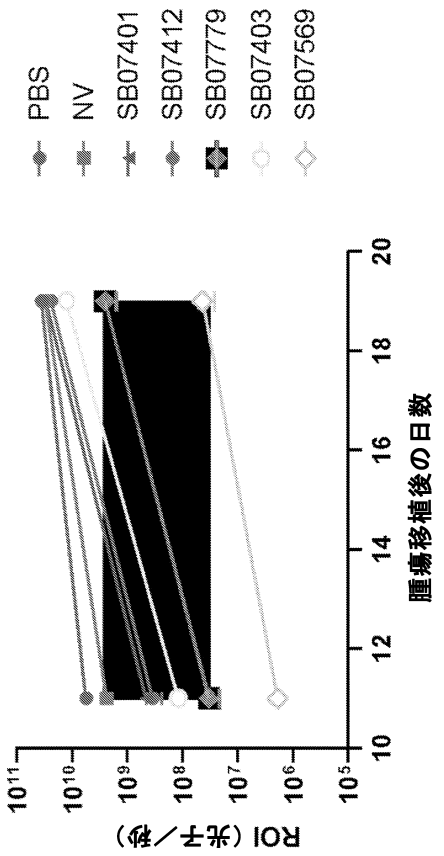
【図３４Ｂ】



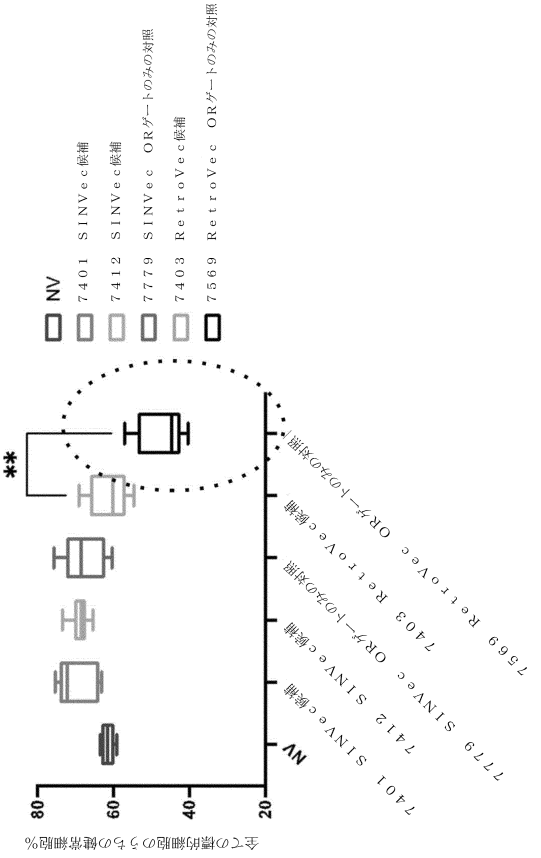
【図３５】



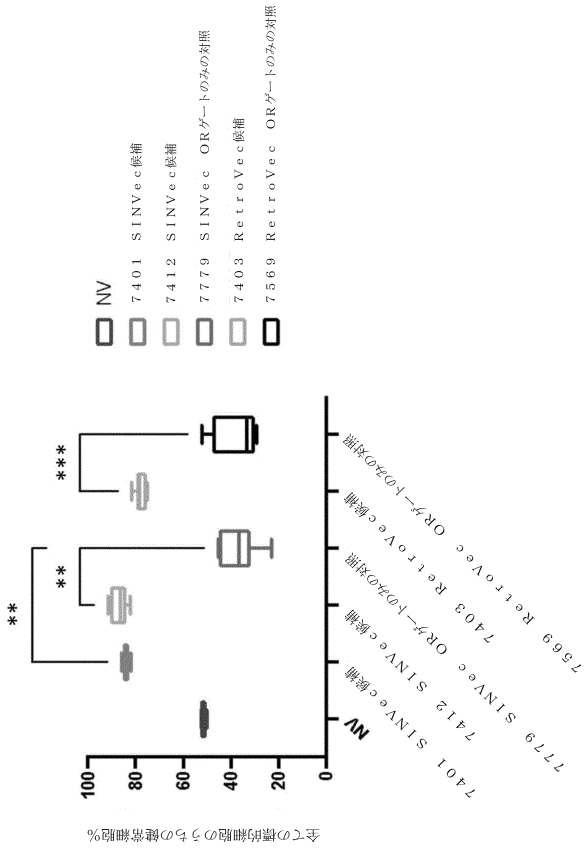
【図３６】



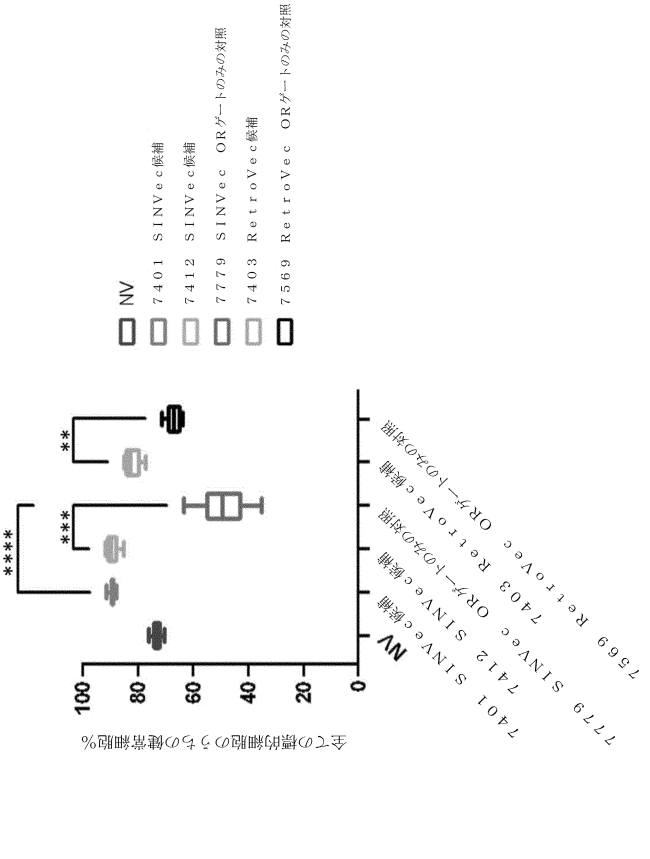
【図３７Ａ】



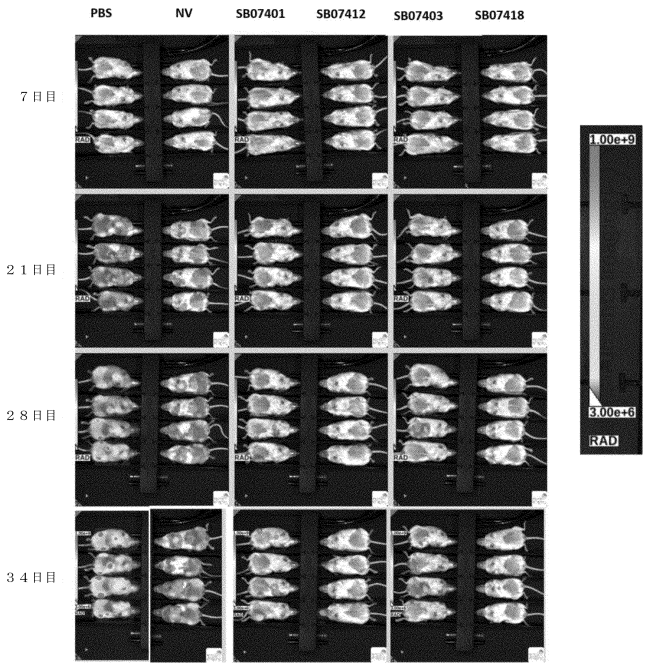
【図３７Ｂ】



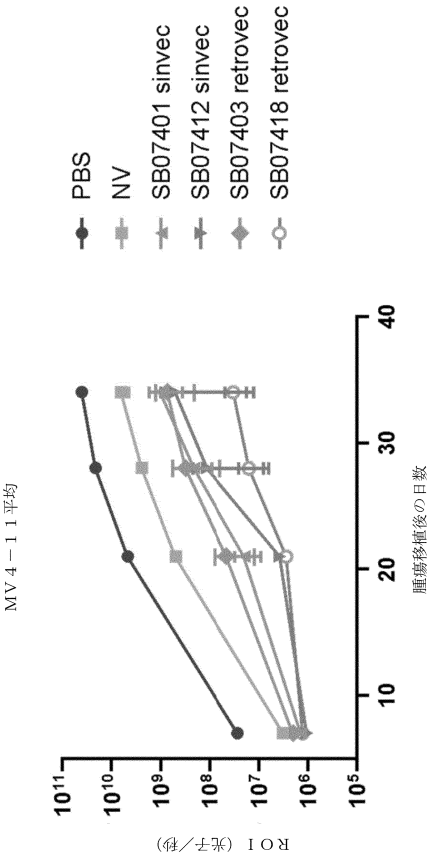
【図３７Ｃ】



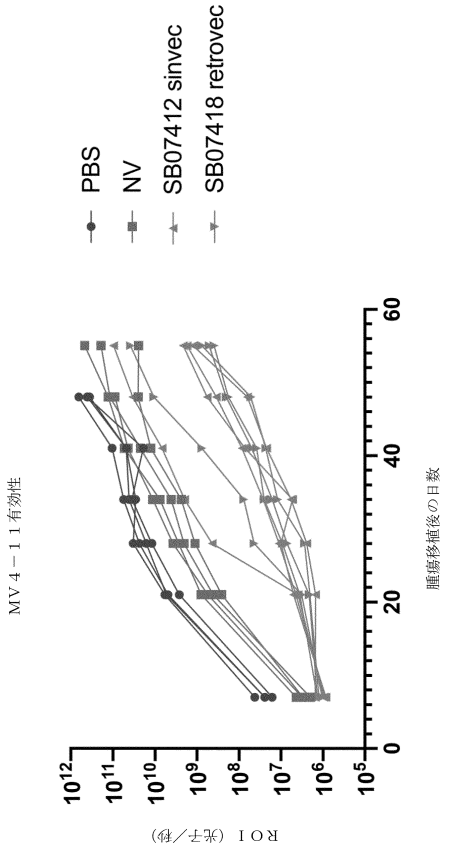
【図３８Ａ】



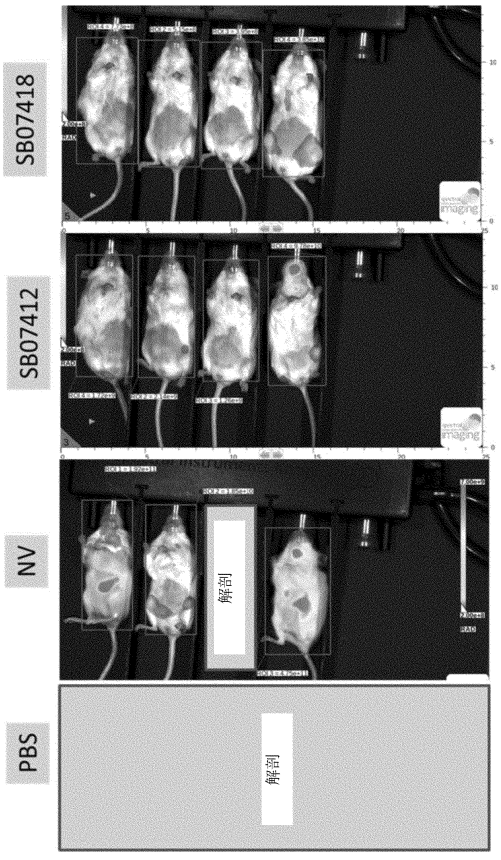
【図３８Ｂ】



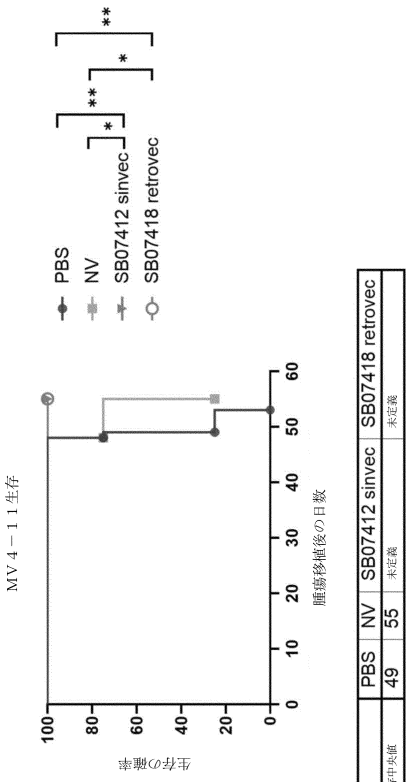
【図３９Ａ】



【図３９Ｂ】

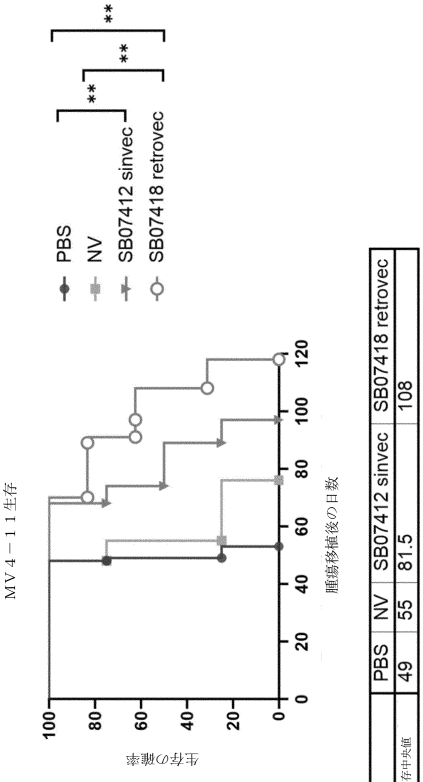


【図３９Ｃ】



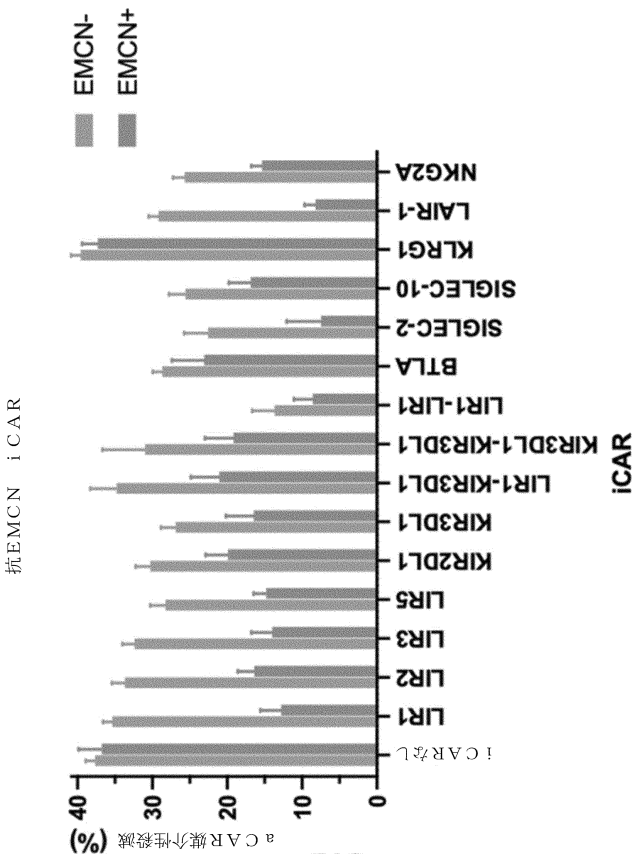
	PBS	NV	SB07412 sinvec	SB07418 retrovec
生存中央値	49	55	未定義	未定義

【図３９Ｄ】

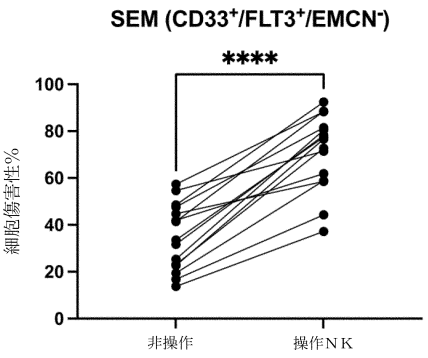


	PBS	NV	SB07412 sinvec	SB07418 retrovec
生存中央値	49	55	81.5	108

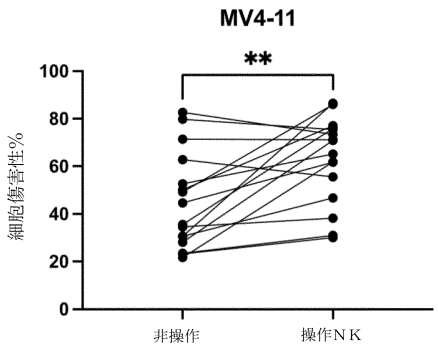
【図４０】



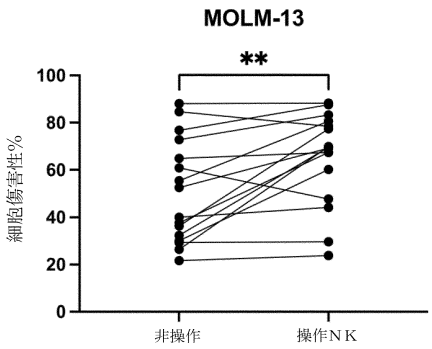
【図４１Ａ】



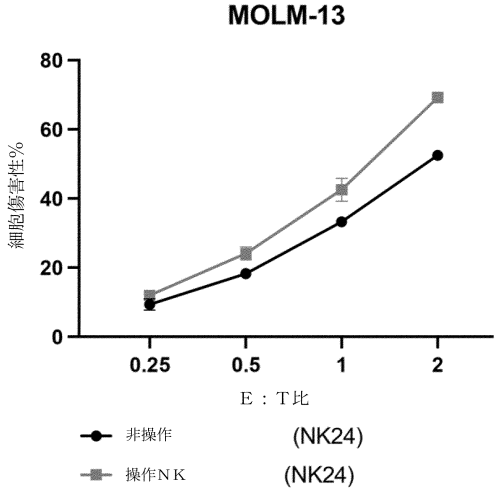
【図４１Ｂ】



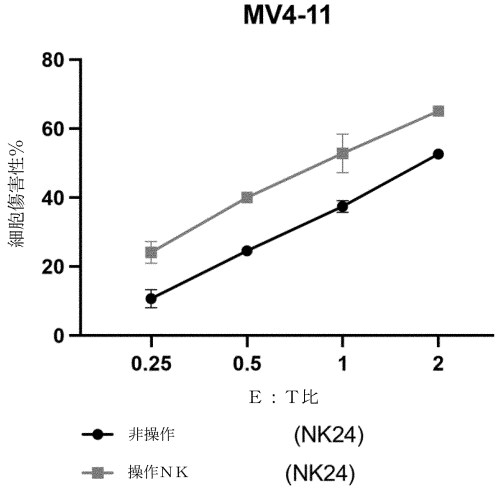
【図４１Ｃ】



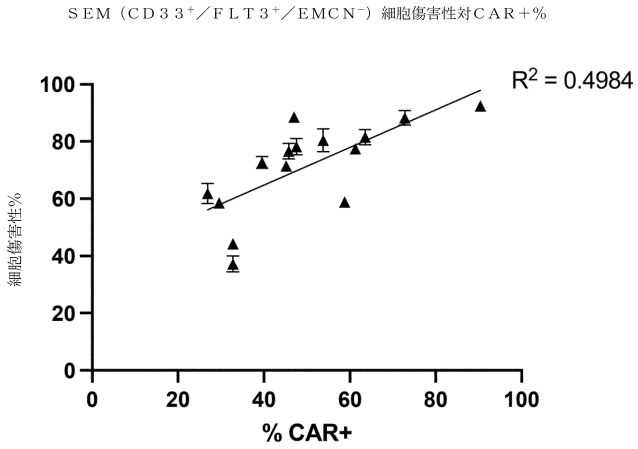
【図４１Ｄ】



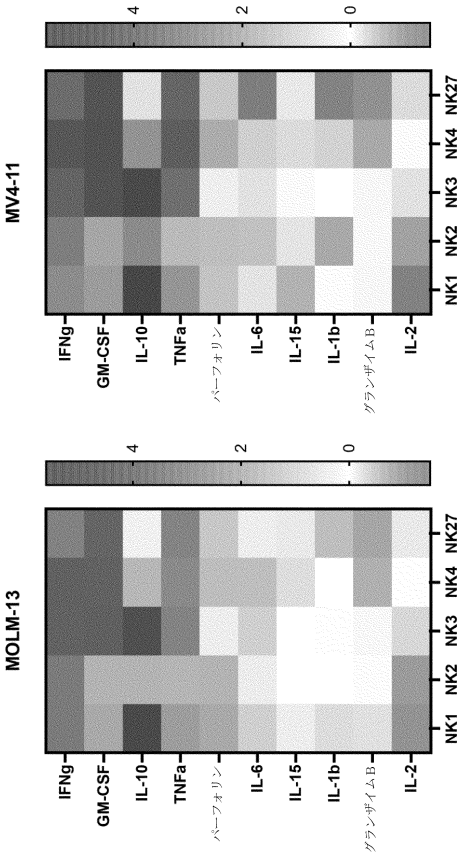
【図４１Ｅ】



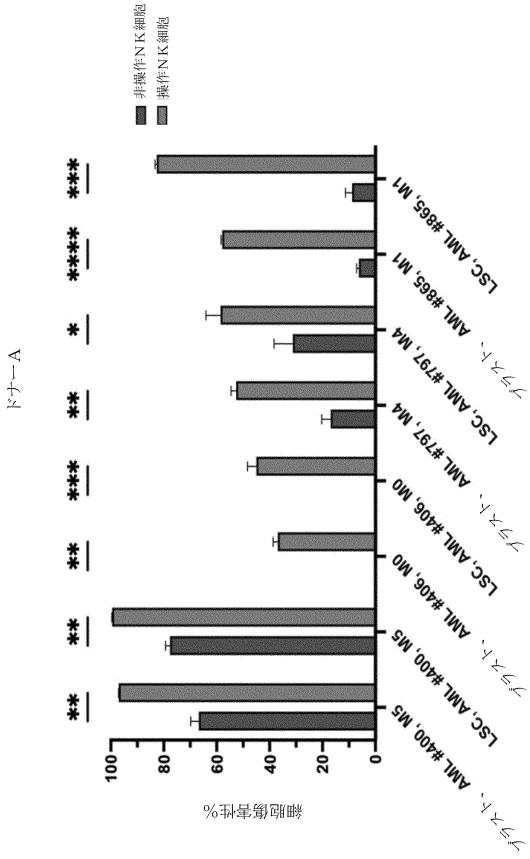
【図４１Ｆ】



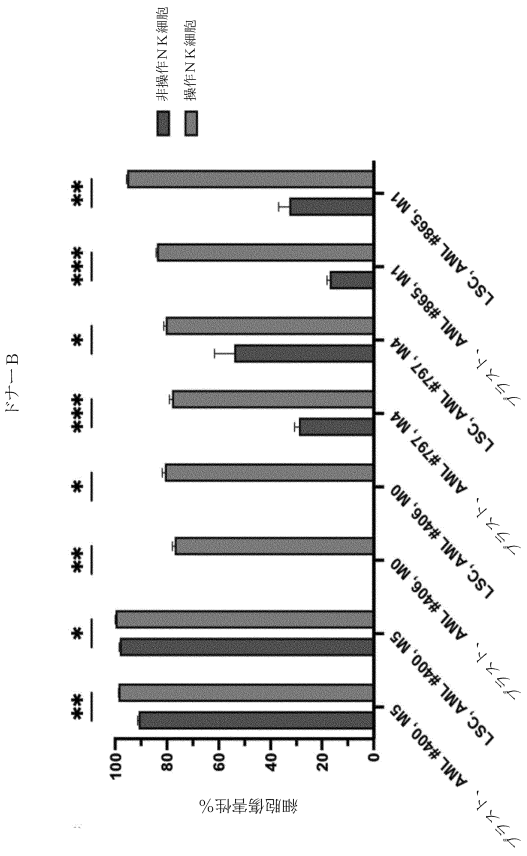
【図４２】



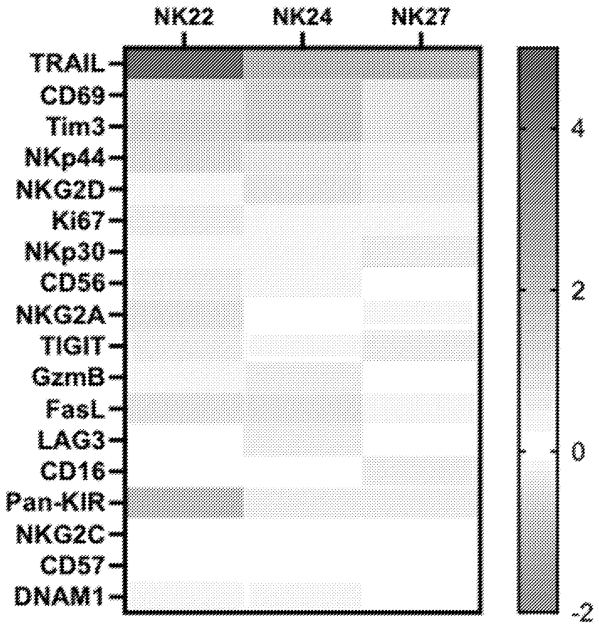
【図４３Ａ】



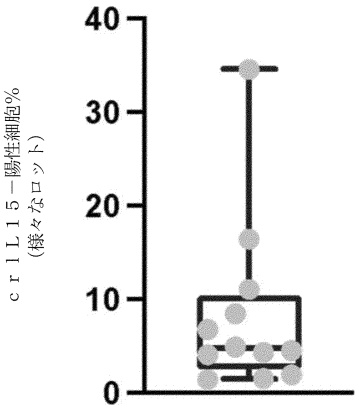
【図４３Ｂ】



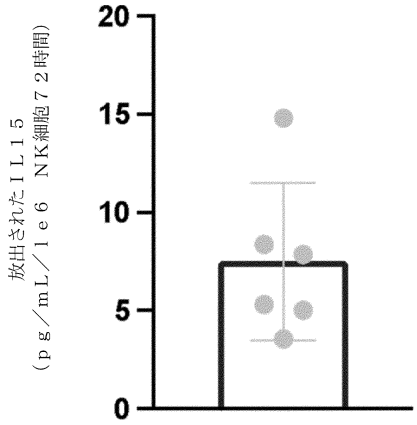
【図４４】



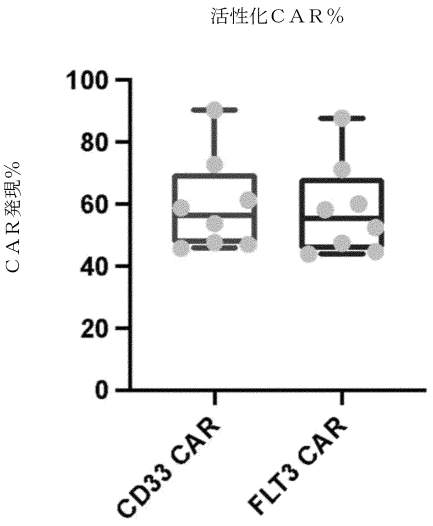
【図４５Ａ】



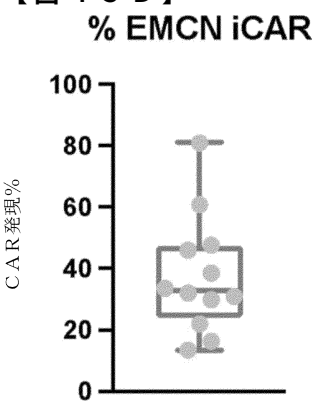
【図４５Ｂ】



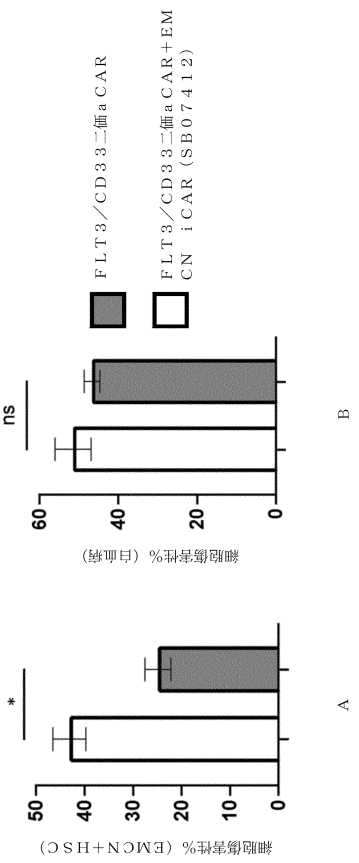
【図４５Ｃ】



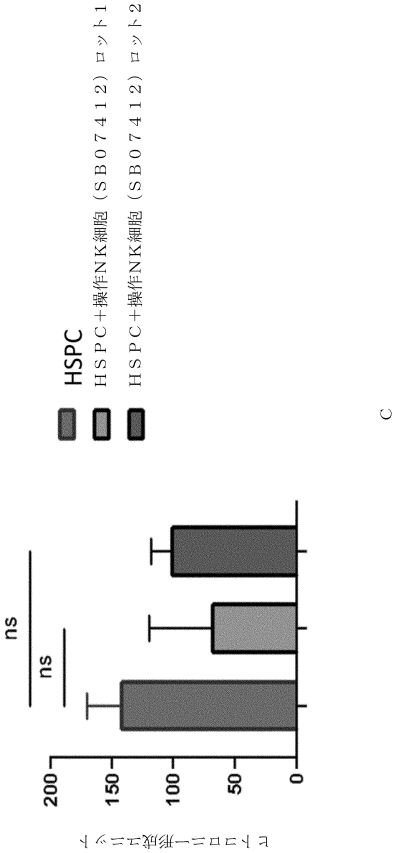
【図４５Ｄ】



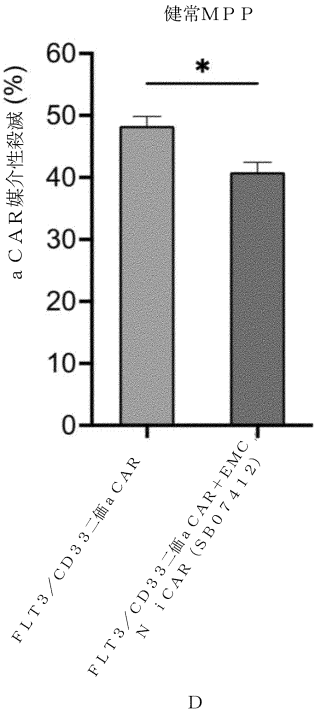
【図４６－１】



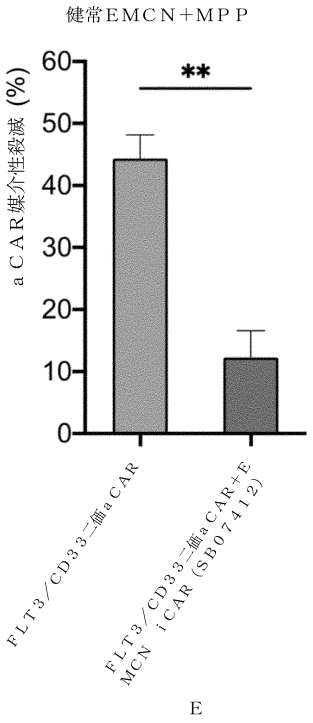
【図４６－２】



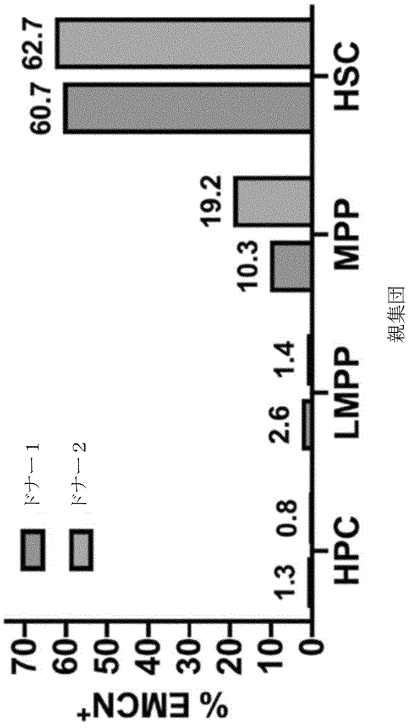
【図４６－３】



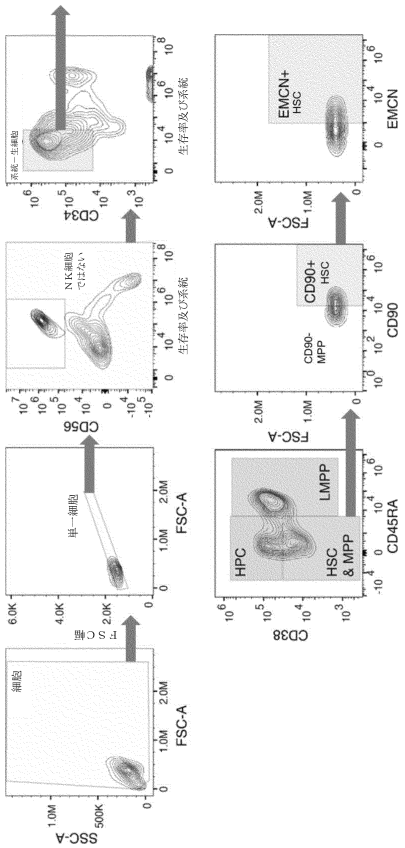
【図４６－４】


健常ＥＭＣＮ＋ＭＰＰ
ａＣＡＲ媒介性殺滅（%）
60
50
40
30
20
10
0
**
ＦＬＴ３／ＣＤ３３二価ａＣＡＲ
ＦＬＴ３／ＣＤ３３二価ａＣＡＲ＋ＥＭＣＮ ｉＣＡＲ（ＳＢ０７４１２）
Ｅ

【図４７】


62.7
60.7
19.2
10.3
1.4
2.6
0.8
1.3
HSC
MPP
LMPP
HPC
ドナー１
ドナー２
% EMCN+
70
60
50
40
30
20
10
0
親集団

【図４８】


細胞
FSC-A
SSC-A
単一細胞
FSC-H
FSC-A
CD56
NK細胞ではない
生存率及び系統
CD34
系統－生細胞
生存率及び系統
CD38
CD45RA
HPC
LMPP
HSC & MPP
FSC-A
CD90
CD90+ HSC
CD90- MPP
FSC-A
EMCN
EMCN+ HSC

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/65860

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - INV. C12N 15/85, C07K 14/54 (2023.01)
ADD. C07K 16/40, C07K 16/28 (2023.01)

CPC - INV. C07K 14/5443

ADD. C07K 2319/01, C07K 2317/31

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 2021/0299177 A1 (SENTI BIOSCIENCES INC) 30 September 2021 (30.09.2021) Claim 1; para [0009]; [0079]; [0080]; [0140]; [0192]; [0280]; [0603]; [0609]; [0648]; [1223]	1-3
Y	US 2020/0102363 A1 (MODERNA TX, INC.) 2 April 2020 (02.04.2020) Abstract; Claim 1; para [0187]; [0321]; [1126]; [1191]	1-3

☐ 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
3 November 2023	NOV 27 2023
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/65860

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.

   b. ☒ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)),

      ☒ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/65860

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.: 4-16, 18-20
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:
—Please see continuation in first extra sheet—

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

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

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

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-3

Remark on Protest

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

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

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/65860

Continuation of Box No. III. Observations where unity of invention is lacking.

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I: Claims 1-3, drawn to a multicistronic expression system.

Group II+: Claim 17, drawn to a polynucleotide comprising a specific nucleic acid sequence.
Group II+ will be searched upon payment of additional fee(s). The composition may be searched, for example, to the extent that the polynucleotide comprises nucleic acid sequence SEQ ID NO: 426 for an additional fee and election as such. It is believed that claim 17 reads on this exemplary invention. Additional polynucleotide(s) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must indicate, if applicable, which claims read on this named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the '+' group(s) will result in only the first named invention to be searched/examined. An exemplary election would be polynucleotide SEQ ID NO: 432 (claim 17).

The inventions listed as Groups I and II+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group I has the special technical feature of a multicistronic expression system, not required by Group II+

Group II+ has the special technical feature of a to a polynucleotide comprising a specific nucleic acid sequence, not required by Group I.

Common Technical Feature:

Groups I and II+ share the common technical feature of a polynucleotide.

However, said common technical feature does not represent a contribution over the prior art, and is disclosed by US 2017/0044523 A1 to Memo Therapeutics AG (hereinafter "Memo").

As to the common technical feature, Memo discloses a polynucleotide (para [0024]; "cloning of the PCR product into a plasmid vector to obtain a bi- or multicistronic expression construct").

As the common technical feature was known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a common special technical feature that would otherwise unify the groups. The inventions lack unity with one another.

Therefore, Groups I and II+ lack unity of invention under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

Item 4 (continued)
Claims 4-16, 18-20 are dependent claims and are not drafted according to the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｎ	*5/10 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	5/10	
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	
Ａ６１Ｋ	*31/7088(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7088	
Ａ６１Ｋ	*48/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	48/00	
Ａ６１Ｋ	*40/11 (2025.01)*	Ａ６１Ｋ	40/11	
Ａ６１Ｋ	*40/15 (2025.01)*	Ａ６１Ｋ	40/15	
Ａ６１Ｋ	*40/17 (2025.01)*	Ａ６１Ｋ	40/17	
Ａ６１Ｋ	*40/31 (2025.01)*	Ａ６１Ｋ	40/31	
Ａ６１Ｋ	*40/42 (2025.01)*	Ａ６１Ｋ	40/42	
Ａ６１Ｋ	*35/17 (2025.01)*	Ａ６１Ｋ	35/17	
Ａ６１Ｋ	*35/28 (2015.01)*	Ａ６１Ｋ	35/28	
Ａ６１Ｋ	*35/12 (2015.01)*	Ａ６１Ｋ	35/12	
Ａ６１Ｋ	*35/545(2015.01)*	Ａ６１Ｋ	35/545	
Ｃ１２Ｎ	*5/0783(2010.01)*	Ｃ１２Ｎ	5/0783	

(32)優先日　令和5年1月23日(2023.1.23)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,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,ME,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,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

弁理士　井上 隆一
(74)代理人　100148699
弁理士　佐藤 利光
(74)代理人　100188433
弁理士　梅村 幸輔
(74)代理人　100128048
弁理士　新見 浩一
(74)代理人　100129506
弁理士　小林 智彦
(74)代理人　100114340
弁理士　大関 雅人
(74)代理人　100214396
弁理士　塩田 真紀
(74)代理人　100121072
弁理士　川本 和弥
(72)発明者　ギャリソン ブライアン スコット
アメリカ合衆国 ９４０８０ カリフォルニア州 サウスサンフランシスコ コーポレイト ドライブ ２ ファースト フロア センティ バイオサイエンシズ インコーポレイテッド内
(72)発明者　ハング ミシェル エリザベス
アメリカ合衆国 ９４０８０ カリフォルニア州 サウスサンフランシスコ コーポレイト ドライブ ２ ファースト フロア センティ バイオサイエンシズ インコーポレイテッド内
(72)発明者　フランケル ニコラス
アメリカ合衆国 ９４０８０ カリフォルニア州 サウスサンフランシスコ コーポレイト ドライブ ２ ファースト フロア センティ バイオサイエンシズ インコーポレイテッド内
(72)発明者　デン ハン

アメリカ合衆国 ９４０８０ カリフォルニア州 サウスサンフランシスコ コーポレイト ドライブ２ ファースト フロア センティ バイオサイエンシズ インコーポレイテッド内
(72)発明者 ユジェル ゴズデ
アメリカ合衆国 ９４０８０ カリフォルニア州 サウスサンフランシスコ コーポレイト ドライブ２ ファースト フロア センティ バイオサイエンシズ インコーポレイテッド内

Ｆターム（参考） 4B065 AA90X AA90Y AB01 AC14 BA02 CA24 CA44
4C084 AA13 NA14 ZB261 ZB262
4C086 AA01 AA02 AA03 EA16 NA14 ZB26
4C087 AA01 AA02 AA03 BB37 BB44 BB65 NA05 NA14 ZB26