

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-506173
(P2025-506173A)

(43)公表日 令和7年3月7日(2025.3.7)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	38/20 (2006.01)	A 6 1 K	38/20	4 C 0 7 6	
A 6 1 K	47/68 (2017.01)	A 6 1 K	47/68	4 C 0 8 4	
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/06	4 H 0 4 5	
A 6 1 P	17/14 (2006.01)	A 6 1 P	17/14		
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全371頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-547537(P2024-547537)		(71)出願人	514283401	
(86)(22)出願日	令和5年2月10日(2023.2.10)			ビステラ, インコーポレイテッド	
(85)翻訳文提出日	令和6年8月26日(2024.8.26)			アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2	
(86)国際出願番号	PCT/US2023/062395			4 5 1, ウォルサム, 2エヌディー	
(87)国際公開番号	WO2023/154870			アベニュー 2 7 5, 4ティーエイチ	
(87)国際公開日	令和5年8月17日(2023.8.17)			フロア	
(31)優先権主張番号	63/309,293		(74)代理人	100078282	
(32)優先日	令和4年2月11日(2022.2.11)			弁理士 山本 秀策	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		(74)代理人	100113413	
(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		(74)代理人	100181674	
	最終頁に続く			弁理士 飯田 貴敏	
			(74)代理人	100181641	
				弁理士 石川 大輔	
			(74)代理人	230113332	
				最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 自己免疫疾患の治療のためのインターロイキン－2 ムテイン

(57)【要約】

IL－2 バリエントを含むIL－2 剤、ならびにその方法、組成物、および使用が開示される。本明細書に記載のIL－2 剤は、点変異を含み、様々な障害および状態、特に自己免疫疾患を治療および／または予防するために使用することができる。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒト対象における自己免疫疾患を治療する方法に使用するための IL-2 剤であって、前記 IL-2 剤が、 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 300 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で投与され、前記 IL-2 剤が、IL-2 バリエーションまたは前記 IL-2 バリエーションを含む IL-2 融合タンパク質であり、前記 IL-2 バリエーションが、ヒト IL-2（配列番号 1031）に対して、

(i) アミノ酸置換 H16L もしくは H16N、および／またはアミノ酸置換 I92S、ならびに

(ii) アミノ酸置換 V69A、Q74P、および C125S、を含む、IL-2 剤。

【請求項 2】

自己免疫疾患を治療する方法であって、それを必要とするヒト対象に、 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 300 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で IL-2 剤を投与することを含み、前記 IL-2 剤が、IL-2 バリエーションまたは前記 IL-2 バリエーションを含む IL-2 融合タンパク質であり、前記 IL-2 バリエーションが、ヒト IL-2（配列番号 1031）に対して、

(i) アミノ酸置換 H16L もしくは H16N、および／またはアミノ酸置換 I92S、ならびに

(ii) アミノ酸置換 V69A、Q74P、および C125S、を含み、

それによって前記自己免疫疾患を治療する、方法。

【請求項 3】

前記 IL-2 剤が、 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 100 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $1 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 50 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $2 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 40 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $3 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 30 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $4 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 25 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $5 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 20 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $10 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 15 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $1 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 40 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $1 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 30 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $1 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 20 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $1 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $1 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $5 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 50 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $10 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 50 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $20 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 50 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $30 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 50 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $40 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 50 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 2 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $3 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $6 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $12 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 20 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、または $25 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 40 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で投与される、請求項 1 に記載の使用のための IL-2 剤、または請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記 IL-2 剤が、 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $4 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $8 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $16 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、または $32 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で投与される、請求項 1 もしくは 3 に記載の使用のための IL-2 剤、または請求項 2 もしくは 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記 IL-2 剤が、週一回、二週間に一回、または四週間に一回投与される、請求項 1 もしくは 3～4 のいずれかに記載の使用のための IL-2 剤、または請求項 2～4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 6】

前記 IL-2 剤が、皮下投与される、請求項 1 もしくは 3～5 のいずれかに記載の使用のための IL-2 剤、または請求項 2～5 のいずれかに記載の方法。

【請求項 7】

自己免疫障害が、全身性エリテマトーデス（SLE）、自己免疫性肝炎（AIH）、免疫媒介性巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）、または円形脱毛症（AA）である、請求項 1 もしくは 3～6 のいずれかに記載の使用のための IL-2 剤、または請求項 2～6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 8】

前記 IL-2 バリエーションが、アミノ酸置換 T3A をさらに含む、請求項 1 もしくは 3～7 のいずれかに記載の使用のための IL-2 剤もしくは方法、または請求項 2 もしくは 5～7 のいずれかに記載の方法。

【請求項 9】

前記 I L - 2 バリエーションが、配列番号 4、5、11、1000、1001、もしくは 1002 のいずれかのアミノ酸配列、それと少なくとも 95% 同一であるか、それと 1、2、3、4、もしくは 5 個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む、請求項 1 もしくは 3～8 のいずれかに記載の使用のための I L - 2 剤、または請求項 2～8 のいずれかに記載の方法。

【請求項 10】

前記 I L - 2 剤が、前記 I L - 2 バリエーションを含む I L - 2 融合タンパク質を含む、請求項 1 もしくは 3～9 のいずれかに記載の使用のための I L - 2 剤、または請求項 2～9 のいずれかに記載の方法。

【請求項 11】

前記 I L - 2 融合タンパク質が、F c 領域をさらに含む、請求項 10 に記載の使用のための I L - 2 剤または方法。

【請求項 12】

前記 F c 領域が、EU 番号による N297G 置換を含む I g G1 アロタイプ m3 の F c 領域を含む、請求項 11 に記載の使用のための I L - 2 剤または方法。

【請求項 13】

前記 F c 領域が、配列番号 1003 のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 95% 同一であるか、それと 1、2、3、4、5、6、7、8、9、もしくは 10 個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む、請求項 11 または 12 に記載の使用のための I L - 2 剤または方法。

【請求項 14】

前記 F c 領域が、前記 I L - 2 バリエーションの C 末端に融合されている、請求項 11～13 のいずれかに記載の使用のための I L - 2 剤または方法。

【請求項 15】

前記 I L - 2 融合タンパク質が、リンカーをさらに含む、請求項 11～14 のいずれかに記載の使用のための I L - 2 剤または方法。

【請求項 16】

前記リンカーが、(G₄S)₄ (配列番号 48) を含む、請求項 15 に記載の使用のための I L - 2 剤または方法。

【請求項 17】

前記融合タンパク質が、配列番号 1004、1005、1006、1007、1008、もしくは 1009 のうちのいずれかのアミノ酸配列、それと少なくとも 95% 同一であるか、それと 1、2、3、4、5、6、7、8、9、もしくは 10 個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む、請求項 11～16 のいずれかに記載の使用のための I L - 2 剤または方法。

【請求項 18】

前記融合タンパク質が、二量体を形成する、請求項 11～17 のいずれかに記載の使用のための I L - 2 剤または方法。

【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2月11日に出願された米国仮特許出願第 63 / 309, 293 号の利益を主張する。前述の出願の内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

配列表

本出願は、ASCII 形式で電子的に提出された配列表を含み、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。当該 ASCII コピーは、2023年2月9日に作成され、P 2029-704810 __SL. xml と名付けられ、サイズは 1, 534, 863 バイト

10

20

30

40

50

トである。

【背景技術】

【0003】

インターロイキン-2 (IL-2) は、免疫系の活性を調節するサイトカインである。これは、抗原刺激または有糸分裂刺激に応答して、T細胞、ナチュラルキラー (NK) 細胞、樹状細胞、およびマクロファージなどの白血球によって産生される。IL-2 は、T細胞増殖、B細胞刺激、ならびに免疫および耐性に関連する他の活動に重要である。これは身体の適応免疫応答の一部であり、外来抗原と宿主抗原を区別する。IL-2 は、IL-2 受容体に結合することによってその効果を媒介し、次いで下流シグナル伝達事象を活性化する。

10

【0004】

ヒトIL-2 は、転移性腎癌および黒色腫などの疾患の治療のためのFDA承認薬である。適格患者におけるIL-2の使用は、IL-2療法に関連する重度の毒性のために制限されることがあり、実際に療法を受けるのは適格患者のうちごく一部である。IL-2療法に関連する毒性には、重度の発熱、悪心、嘔吐、血管漏出、および重度の低血圧が含まれ得る。しかしながら、これらの毒性にもかかわらず、IL-2 は、典型的には、その承認された適応症に有効である。

【0005】

IL-2 による治療が可能な様々な疾患および状態を有する患者のために、安全で効果的な治療剤の開発に十分な特徴を示す新規のIL-2に基づく薬剤に対する満たされていないニーズが依然として存在する。

20

【発明の概要】

【0006】

本開示は、IL-2 に一つ以上のアミノ酸改変 (例えば、置換) を含み、本明細書に開示の構造特性または機能特性のうちの一つ以上を含むIL-2 剤 (例えば、IL-2 バリエーション、IL-2 融合タンパク質、IL-2 複合体、およびIL-2 コンジュゲート) を少なくとも部分的に提供する。一実施形態では、IL-2 剤をコードする核酸分子、発現ベクター、宿主細胞、組成物 (例えば、医薬組成物)、キット、容器、およびIL-2 剤を作製するための方法も提供される。本明細書に開示のIL-2 剤は、本明細書に開示の障害および状態などの障害を治療、予防、および/または診断するために (単独で、または他の薬剤もしくは治療モダリティと組み合わせて) 使用され得る。

30

【0007】

一態様では、本開示は、対象 (例えば、ヒト対象) において自己免疫疾患を治療する方法に使用するためのIL-2 剤 (例えば、本明細書に記載されるIL-2 剤) を特徴とし、IL-2 剤は、 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 300 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で投与される。

【0008】

一実施形態では、IL-2 剤は、IL-2 バリエーションまたはIL-2 バリエーションを含むIL-2 融合タンパク質である。一実施形態では、IL-2 バリエーションは、ヒトIL-2 (配列番号1031) に対して、(i) アミノ酸置換H16LもしくはH16N、および/またはアミノ酸置換I92S、ならびに(ii) アミノ酸置換V69A、Q74P、およびC125Sを含む。

40

【0009】

一実施形態では、IL-2 剤は、 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 100 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $1 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 50 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $2 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 40 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $3 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 30 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $4 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 25 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $5 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 20 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $10 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 15 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $1 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 40 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $1 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 30 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $1 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 20 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $1 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $1 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $5 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 50 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $10 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 50 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $20 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 50 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $30 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 50 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $40 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 50 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 2 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $3 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $6 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 10 \mu\text{g}/\text{kg}$

50

kg、 $12\mu\text{g}/\text{kg}\sim 20\mu\text{g}/\text{kg}$ 、または $25\mu\text{g}/\text{kg}\sim 40\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で投与される。一実施形態では、IL-2剤は、 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $4\mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $8\mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $16\mu\text{g}/\text{kg}$ 、または $32\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で投与される。一実施形態では、IL-2剤は、 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で投与される。一実施形態では、IL-2剤は、 $4\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で投与される。一実施形態では、IL-2剤は、 $8\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で投与される。一実施形態では、IL-2剤は、 $16\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で投与される。一実施形態では、IL-2剤は、 $32\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で投与される。一実施形態では、IL-2剤は、週一回、二週間に一回、または四週間に一回、例えば、少なくとも八週間にわたり投与される。一実施形態では、IL-2剤は、二週間に一回投与される。一実施形態では、IL-2剤は、皮下投与される。

10

【0010】

一実施形態では、自己免疫障害は、全身性エリテマトーデス（SLE）、自己免疫性肝炎（AIH）、巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）（例えば、免疫媒介性巣状分節性糸球体硬化症（IM-FSGS））、または円形脱毛症（AA）である。一実施形態では、自己免疫障害は全身性エリテマトーデス（SLE）である。一実施形態では、自己免疫障害は自己免疫性肝炎（AIH）である。一実施形態では、自己免疫障害は、巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）（例えば、免疫媒介性巣状分節性糸球体硬化症（IM-FSGS））である。一実施形態では、自己免疫障害は円形脱毛症（AA）である。

【0011】

一実施形態では、IL-2バリエントは、アミノ酸置換H16L、V69A、Q74P、およびC125Sを含む。一実施形態では、IL-2バリエントは、アミノ酸置換T3Aをさらに含む。一実施形態では、IL-2バリエントは、配列番号4、5、11、1000、1001、もしくは1002のいずれかのアミノ酸配列、それと少なくとも95%同一であるか、それと1、2、3、4、もしくは5個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、IL-2バリエントは、配列番号4、5、11、1000、1001もしくは1002のいずれかのアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。

20

【0012】

一実施形態では、IL-2剤は、IL-2バリエントを含むIL-2融合タンパク質を含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、Fc領域をさらに含む。一実施形態では、Fc領域は、EU番号によるN297G置換を含むIgG1アロタイプm3のFc領域を含む。一実施形態では、Fc領域は、配列番号1003のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも95%同一であるか、それと1、2、3、4、5、6、7、8、9もしくは10個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、Fc領域は、IL-2バリエントのC末端に融合される。

30

【0013】

一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、リンカーをさらに含む。一実施形態では、リンカーは、(G4S)₄（配列番号48）を含む。

【0014】

一実施形態では、融合タンパク質は、配列番号1004、1005、1006、1007、1008、もしくは1009のいずれかのアミノ酸配列、それと少なくとも95%同一であるか、それと1、2、3、4、5、6、7、8、9もしくは10個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、融合タンパク質は二量体を形成する。一実施形態では、融合タンパク質は、配列番号1004、1005、1006、1007、1008、もしくは1009のいずれかのアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。

40

【0015】

一態様では、本開示は、自己免疫疾患の治療を必要とする対象（例えば、ヒト対象）に、IL-2剤（例えば、本明細書に記載のIL-2剤）を $0.5\mu\text{g}/\text{kg}\sim 300\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で投与することを含む自己免疫疾患を治療する方法を特徴とし、それによ

50

て自己免疫疾患を治療する。

【0016】

一実施形態では、IL-2 剤は、IL-2 バリアントまたはIL-2 バリアントを含むIL-2 融合タンパク質である。一実施形態では、IL-2 バリアントは、ヒトIL-2（配列番号1031）に対して、（i）アミノ酸置換H16LもしくはH16N、および／またはアミノ酸置換I92S、ならびに（ii）アミノ酸置換V69A、Q74P、およびC125Sを含む。

【0017】

一実施形態では、IL-2 剤は、 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 100 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $1 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 50 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $2 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 40 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $3 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 30 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $4 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 25 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $5 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 20 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $10 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 15 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $1 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 40 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $1 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 30 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $1 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 20 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $1 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $1 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $5 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 50 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $10 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 50 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $20 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 50 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $30 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 50 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $40 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 50 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 2 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $3 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $6 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $12 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 20 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、または $25 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 40 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で投与される。一実施形態では、IL-2 剤は、 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $4 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $8 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $16 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、または $32 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で投与される。一実施形態では、IL-2 剤は、 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で投与される。一実施形態では、IL-2 剤は、 $4 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で投与される。一実施形態では、IL-2 剤は、 $8 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で投与される。一実施形態では、IL-2 剤は、 $16 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で投与される。一実施形態では、IL-2 剤は、 $32 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で投与される。一実施形態では、IL-2 剤は、週一回、二週間に一回、または四週間に一回、例えば、少なくとも八週間にわたり投与される。一実施形態では、IL-2 剤は、二週間に一回投与される。一実施形態では、IL-2 剤は、皮下投与される。

【0018】

一実施形態では、自己免疫障害は、全身性エリテマトーデス（SLE）、自己免疫性肝炎（AIH）、巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）（例えば、免疫媒介性巣状分節性糸球体硬化症（IM-FSGS））、または円形脱毛症（AA）である。一実施形態では、自己免疫障害は全身性エリテマトーデス（SLE）である。一実施形態では、自己免疫障害は自己免疫性肝炎（AIH）である。一実施形態では、自己免疫障害は、巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）（例えば、免疫媒介性巣状分節性糸球体硬化症（IM-FSGS））である。一実施形態では、自己免疫障害は円形脱毛症（AA）である。

【0019】

一実施形態では、IL-2 バリアントは、アミノ酸置換H16L、V69A、Q74P、およびC125Sを含む。一実施形態では、IL-2 バリアントは、アミノ酸置換T3Aをさらに含む。一実施形態では、IL-2 バリアントは、配列番号4、5、11、1000、1001、もしくは1002のいずれかのアミノ酸配列、それと少なくとも95%同一であるか、それと1、2、3、4、もしくは5個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、IL-2 バリアントは、配列番号4、5、11、1000、1001もしくは1002のいずれかのアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。

【0020】

一実施形態では、IL-2 剤は、IL-2 バリアントを含むIL-2 融合タンパク質を含む。一実施形態では、IL-2 融合タンパク質は、Fc 領域をさらに含む。一実施形態では、Fc 領域は、EU 番号によるN297G置換を含むIgG1アロタイプm3のFc 領域を含む。一実施形態では、Fc 領域は、配列番号1003のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも95%同一であるか、それと1、2、3、4、5、6、7、8、9もしくは10個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形

10

20

30

40

50

態では、Fc領域は、IL-2バリエーションのC末端に融合される。

【0021】

一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、リンカーをさらに含む。一実施形態では、リンカーは、(G4S)₄ (配列番号48)を含む。

【0022】

一実施形態では、融合タンパク質は、配列番号1004、1005、1006、1007、1008、もしくは1009のいずれかのアミノ酸配列、それと少なくとも95%同一であるか、それと1、2、3、4、5、6、7、8、9もしくは10個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、融合タンパク質は、配列番号1004、1005、1006、1007、1008、もしくは1009のいずれかのアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、融合タンパク質は二量体を形成する。

10

【0023】

一態様では、本開示は、対象（例えば、ヒト対象）における自己免疫疾患の治療のための薬剤の製造におけるIL-2剤（例えば、本明細書に記載のIL-2剤）の使用を特徴とし、IL-2剤は、0.5 µg/kg～300 µg/kgの用量で投与される。

【0024】

一実施形態では、IL-2剤は、IL-2バリエーションまたはIL-2バリエーションを含むIL-2融合タンパク質である。一実施形態では、IL-2バリエーションは、ヒトIL-2 (配列番号1031) に対して、(i) アミノ酸置換H16LもしくはH16N、および/またはアミノ酸置換I92S、ならびに(ii) アミノ酸置換V69A、Q74P、およびC125Sを含む。

20

【0025】

一実施形態では、IL-2剤は、0.5 µg/kg～100 µg/kg、1 µg/kg～50 µg/kg、2 µg/kg～40 µg/kg、3 µg/kg～30 µg/kg、4 µg/kg～25 µg/kg、5 µg/kg～20 µg/kg、10 µg/kg～15 µg/kg、1 µg/kg～40 µg/kg、1 µg/kg～30 µg/kg、1 µg/kg～20 µg/kg、1 µg/kg～10 µg/kg、1 µg/kg～5 µg/kg、5 µg/kg～50 µg/kg、10 µg/kg～50 µg/kg、20 µg/kg～50 µg/kg、30 µg/kg～50 µg/kg、40 µg/kg～50 µg/kg、0.5 µg/kg～2 µg/kg、3 µg/kg～5 µg/kg、6 µg/kg～10 µg/kg、12 µg/kg～20 µg/kg、または25 µg/kg～40 µg/kgの用量で投与される。一実施形態では、IL-2剤は、1 µg/kg、4 µg/kg、8 µg/kg、16 µg/kg、または32 µg/kgの用量で投与される。一実施形態では、IL-2剤は、1 µg/kgの用量で投与される。一実施形態では、IL-2剤は、4 µg/kgの用量で投与される。一実施形態では、IL-2剤は、8 µg/kgの用量で投与される。一実施形態では、IL-2剤は、16 µg/kgの用量で投与される。一実施形態では、IL-2剤は、32 µg/kgの用量で投与される。一実施形態では、IL-2剤は、週一回、二週間に一回、または四週間に一回、例えば、少なくとも八週間にわたり投与される。一実施形態では、IL-2剤は、二週間に一回投与される。一実施形態では、IL-2剤は、皮下投与される。

30

40

【0026】

一実施形態では、自己免疫障害は、全身性エリテマトーデス(SLE)、自己免疫性肝炎(AIH)、巣状分節性糸球体硬化症(FSGS) (例えば、免疫媒介性巣状分節性糸球体硬化症(IM-FSGS))、または円形脱毛症(AA)である。一実施形態では、自己免疫障害は全身性エリテマトーデス(SLE)である。一実施形態では、自己免疫障害は自己免疫性肝炎(AIH)である。一実施形態では、自己免疫障害は、巣状分節性糸球体硬化症(FSGS) (例えば、免疫媒介性巣状分節性糸球体硬化症(IM-FSGS))である。一実施形態では、自己免疫障害は円形脱毛症(AA)である。

【0027】

50

一実施形態では、IL-2 バリエーションは、アミノ酸置換 H16L、V69A、Q74P、および C125S を含む。一実施形態では、IL-2 バリエーションは、アミノ酸置換 T3A をさらに含む。一実施形態では、IL-2 バリエーションは、配列番号 4、5、11、1000、1001、もしくは 1002 のいずれかのアミノ酸配列、それと少なくとも 95% 同一であるか、それと 1、2、3、4、もしくは 5 個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、IL-2 バリエーションは、配列番号 4、5、11、1000、1001 もしくは 1002 のいずれかのアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。

【0028】

一実施形態では、IL-2 剤は、IL-2 バリエーションを含む IL-2 融合タンパク質を含む。一実施形態では、IL-2 融合タンパク質は、Fc 領域をさらに含む。一実施形態では、Fc 領域は、EU 番号による N297G 置換を含む IgG1 アロタイプ m3 の Fc 領域を含む。一実施形態では、Fc 領域は、配列番号 1003 のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 95% 同一であるか、それと 1、2、3、4、5、6、7、8、9 もしくは 10 個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、Fc 領域は、IL-2 バリエーションの C 末端に融合される。

【0029】

一実施形態では、IL-2 融合タンパク質は、リンカーをさらに含む。一実施形態では、リンカーは、(G4S)₄ (配列番号 48) を含む。

【0030】

一実施形態では、融合タンパク質は、配列番号 1004、1005、1006、1007、1008、もしくは 1009 のいずれかのアミノ酸配列、それと少なくとも 95% 同一であるか、それと 1、2、3、4、5、6、7、8、9 もしくは 10 個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、融合タンパク質は二量体を形成する。一実施形態では、融合タンパク質は、配列番号 1004、1005、1006、1007、1008、もしくは 1009 のいずれかのアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。

【0031】

追加の実施形態

本開示は、タンパク質を安定化させ、CD122 (例えば、CD122/CD132 ヘテロ二量体) に対するその親和性を低下させ、および/または CD25 に対するその親和性を低下させるもしくはその親和性に最小限の効果のみを有する IL-2 における変異の組合せを使用して、IL-2 経路を介して制御性 T 細胞 (Treg) 活性を選択的に増強することができ、したがって自己免疫疾患などの障害および状態を治療するための有利な治療効果を達成できるという発見に、少なくとも部分的に基づいている。そのような変異を含む IL-2 剤は、自己免疫疾患などの異常な免疫応答から生じる状態を治療するのに適している。

【0032】

したがって、一実施形態では、IL-2 剤は、以下の特性 a) ~ x) の一つ以上 (例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、または全て) を有する：

a) 例えば、タンパク質濃度のアッセイによるように、例えば、野生型 IL-2 を含む IL-2 剤または参照 IL-2 バリエーションを含む IL-2 剤と比較して、例えば、約 1%、約 2%、約 3%、約 4%、約 5%、約 10%、約 15%、約 20%、約 25%、約 30%、約 35%、約 40%、約 45%、約 50%、約 55%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 100%、もしくはそれ以上の増加、または約 0.5 倍、約 1 倍、約 1.5 倍、約 2 倍、約 2.5 倍、約 3 倍、約 3.5 倍、約 4 倍、約 4.5 倍、約 5 倍、約 5.5 倍、約 6 倍、約 6.5 倍、約 7 倍、約 7.5 倍、約 8 倍、約 8.5 倍、約 9 倍、約 9.5 倍、約 10 倍、もしくはそれ以上の増加などのより高いまたは増加されたレベルでインビトロおよび/またはインビボで発現する

10

20

30

40

50

;

b) 例えば、融解温度分析（例えば、蛍光測定法を使用する）、動的光散乱、および／またはサイズ排除クロマトグラフィーによって決定されるように、例えば、野生型 I L-2 を含む I L-2 剤または参照 I L-2 バリエーションを含む I L-2 剤と比較して、例えば、約 1 %、約 2 %、約 3 %、約 4 %、約 5 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、約 100 %、もしくはそれ以上の減少、または、約 0.5 倍、約 1 倍、約 1.5 倍、約 2 倍、約 2.5 倍、約 3 倍、約 3.5 倍、約 4 倍、約 4.5 倍、約 5 倍、約 5.5 倍、約 6 倍、約 6.5 倍、約 7 倍、約 7.5 倍、約 8 倍、約 8.5 倍、約 9 倍、約 9.5 倍、約 10 倍、もしくはそれ以上の減少などのより低いまたは減少したレベルでインビトロおよび／またはインビボで凝集する；

10

c) 例えば、酵母表面ディスプレイ、哺乳動物細胞における発現、クロマトグラフィー、円形二色性または関連する分光学的技術、および／または融解温度分析（例えば、蛍光測定法を使用する）によって決定されるように、例えば、野生型 I L-2 を含む I L-2 剤または参照 I L-2 バリエーションを含む I L-2 剤と比較して、例えば、約 1 %、約 2 %、約 3 %、約 4 %、約 5 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、約 100 %、もしくはそれ以上の増加、または約 0.5 倍、約 1 倍、約 1.5 倍、約 2 倍、約 2.5 倍、約 3 倍、約 3.5 倍、約 4 倍、約 4.5 倍、約 5 倍、約 5.5 倍、約 6 倍、約 6.5 倍、約 7 倍、約 7.5 倍、約 8 倍、約 8.5 倍、約 9 倍、約 9.5 倍、約 10 倍、もしくはそれ以上の増加などの強化または増加された安定性をインビトロおよび／またはインビボで有する；

20

d) 例えば、E L I S A、フローサイトメトリー、および／または質量分析によって決定されるように、例えば、野生型 I L-2 を含む I L-2 剤または参照 I L-2 バリエーションを含む I L-2 剤と比較して、例えば、約 1 %、約 2 %、約 3 %、約 4 %、約 5 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、約 100 %、もしくはそれ以上の増加、または約 0.5 倍、約 1 倍、約 1.5 倍、約 2 倍、約 2.5 倍、約 3 倍、約 3.5 倍、約 4 倍、約 4.5 倍、約 5 倍、約 5.5 倍、約 6 倍、約 6.5 倍、約 7 倍、約 7.5 倍、約 8 倍、約 8.5 倍、約 9 倍、約 9.5 倍、約 10 倍、もしくはそれ以上の増加などの強化または増加された半減期をインビトロおよび／またはインビボで有する；

30

e) 例えば、E L I S A、フローサイトメトリー、および／または質量分析によって決定されるように、例えば、野生型 I L-2 を含む I L-2 剤または参照 I L-2 バリエーションを含む I L-2 剤と比較して、例えば、約 1 %、約 2 %、約 3 %、約 4 %、約 5 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、約 100 %、もしくはそれ以上の減少、または例えば、約 0.5 倍、約 1 倍、約 1.5 倍、約 2 倍、約 2.5 倍、約 3 倍、約 3.5 倍、約 4 倍、約 4.5 倍、約 5 倍、約 5.5 倍、約 6 倍、約 6.5 倍、約 7 倍、約 7.5 倍、約 8 倍、約 8.5 倍、約 9 倍、約 9.5 倍、約 10 倍、もしくはそれ以上の減少などのより低い、低減または減少された代謝回転および／またはクリアランスの速度またはレベルをインビボで有する；

40

f) 例えば、酵母表面ディスプレイ、生体層干渉法（例えば、O c t e t 結合）、表面プラズモン共鳴（例えば、B i a c o r e）によって決定されるように、例えば、野生型 I L-2 を含む I L-2 剤または参照 I L-2 バリエーションを含む I L-2 剤と比較して、例えば、約 1 %、約 2 %、約 3 %、約 4 %、約 5 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、約 100 %、もしくはそれ以上の減少（例えば、約 1 %～約 20 %、約 2 %～約 15 %、または約 5 %

50

～約10%)、または約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、もしくは約50%以下の減少もしくは増加、または約0.5倍、約1倍、約1.5倍、約2倍、約2.5倍、約3倍、約3.5倍、約4倍、約4.5倍、約5倍、約5.5倍、約6倍、約6.5倍、約7倍、約7.5倍、約8倍、約8.5倍、約9倍、約9.5倍、約10倍、もしくはそれ以上の減少、または約0.5倍、約1倍、約1.5倍、約2倍、約2.5倍、約3倍、約3.5倍、約4倍、約4.5倍、もしくは約5倍以下の減少もしくは増加などの低減もしくは減少されたまたは実質的に変化しないCD25(例えば、ヒトCD25)に対する結合親和性を有する；

g) 例えば、酵母表面ディスプレイで決定されるように、例えば、約5～500 pMの解離定数(K_D)、例えば、約5、約10、約15、約20、約25、約30、約35、約40、約45、約50、約55、約60、約65、約70、約75、約80、約85、約90、約95、約100、約105、約110、約115、約120、約125、約130、約135、約140、約145、約150、約200、約250、約300、約350、約400、約450、もしくは約500 pM、または例えば、約10 pM～約490 pM、約20 pM～約480 pM、約30 pM～約470 pM、約40 pM～約460 pM、約50 pM～約450 pM、約60 pM～約440 pM、約70 pM～約430 pM、約80 pM～約420 pM、約90 pM～約410 pM、約100 pM～約400 pM、約110 pM～約390 pM、約120 pM～約380 pM、約130 pM～約370 pM、約140 pM～約360 pM、約150 pM～約350 pM、約160 pM～約340 pM、約170 pM～約330 pM、約180 pM～約320 pM、約190 pM～約310 pM、約200 pM～約300 pM、約210 pM～約290 pM、約220 pM～約280 pM、約230 pM～約270 pM、約240 pM～約260 pM、または例えば、約5 pM～約450 pM、約5 pM～約400 pM、約5 pM～約350 pM、約5 pM～約300 pM、約5 pM～約250 pM、約5 pM～約200 pM、約5 pM～約150 pM、約5 pM～約100 pM、約5 pM～約50 pM、または例えば、約10 pM～約500 pM、約20 pM～約500 pM、約50 pM～約500 pM、約100 pM～約500 pM、約150 pM～約500 pM、約200 pM～約500 pM、約250 pM～約500 pM、約300 pM～約500 pM、約350 pM～約500 pM、約400 pM～約500 pM、約450 pM～約500 pM、または例えば、約5、約10、約15、約20、約25、約30、約35、約40、約45、約50、約55、約60、約65、約70、約75、約80、約85、約90、約95、約100、約105、約110、約115、約120、約125、約130、約135、約140、約145、約150、約200、約250、約300、約350、約400、約450、もしくは約500 pM超などの低親和性でCD25(例えば、ヒトCD25)に結合する；

h) 例えば、生体層干渉法(例えば、Octet結合)および/または表面プラズモン共鳴(例えば、Biacore)によって決定されるように、例えば、約0.1～10 nMの解離定数(K_D)、例えば、約0.1、約0.2、約0.3、約0.4、約0.5、約0.6、約0.7、約0.8、約0.9、約1、約1.5、約2、約2.5、約3、約3.5、約4、約4.5、約5、約6、約7、約8、約9、もしくは約10 nM、または例えば、約0.1～約9 nM、約0.1～約8 nM、約0.1～約7 nM、もしくは約0.1～約6 nM、例えば、約0.1～約5 nM、約0.1～約4 nM、約0.1～約3 nM、約0.1～約2 nM、約0.1～約1 nM、もしくは約0.1～約0.5 nM、または例えば、約0.1～約10 nM、約0.5～約10 nM、約1～約10 nM、約1.5～約10 nM、約2～約10 nM、約2.5～約10 nM、約3～約10 nM、約3.5～約10 nM、約4～約10 nM、約4.5～約10 nM、約5～約10 nM、約5.5～約10 nM、約6～約10 nM、約6.5～約10 nM、約7～約10 nM、約7.5～約10 nM、約8～約10 nM、約8.5～約10 nM、約9～約10 nM、もしくは約9.5～約10 nM、または例えば、約0.1～約9.5 nM、約0.5～約9 nM、約1～約8.5 nM、約1.5～約8 nM、約2～約7.5 nM、約2.5～約7 nM、

10

20

30

40

50

約 3 ～ 約 6.5 nM、約 3.5 ～ 約 6 nM、約 4 ～ 約 5.5 nM、もしくは約 4.5 ～ 約 5 nM、または例えば、約 0.1、約 0.2、約 0.3、約 0.4、約 0.5、約 0.6、約 0.7、約 0.8、約 0.9、約 1、約 2、約 3、約 4、約 5、約 6、約 7、約 8、約 9、もしくは約 10 nM 超などの低親和性で CD 25（例えば、ヒト CD 25）に結合する；

i) 例えば、酵母表面ディスプレイ、生体層干渉法（例えば、Octet 結合）、および／または表面プラズモン共鳴（例えば、Biacore）によって決定されるように、例えば、野生型 IL-2 を含む IL-2 剤または参照 IL-2 バリエーションを含む IL-2 剤と比較して、例えば、約 1%、約 2%、約 3%、約 4%、約 5%、約 10%、約 15%、約 20%、約 25%、約 30%、約 35%、約 40%、約 45%、約 50%、約 55%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 100%、もしくはそれ以上（例えば、約 1% ～ 約 50%、約 2% ～ 約 40%、約 3% ～ 約 30%、約 4% ～ 約 20%、または約 5% ～ 約 10%、約 1% ～ 約 40%、約 1% ～ 約 30%、約 1% ～ 約 20%、約 1% ～ 約 10%、約 40% ～ 約 50%、約 30% ～ 約 50%、約 20% ～ 約 50%、約 10% ～ 約 50%、約 10% ～ 約 20%、約 20% ～ 約 30%、約 30% ～ 約 40%、約 10% ～ 約 30%、または 20% ～ 約 40%）の減少、または約 0.5 倍、約 1 倍、約 1.5 倍、約 2 倍、約 2.5 倍、約 3 倍、約 3.5 倍、約 4 倍、約 4.5 倍、約 5 倍、約 5.5 倍、約 6 倍、約 6.5 倍、約 7 倍、約 7.5 倍、約 8 倍、約 8.5 倍、約 9 倍、約 9.5 倍、約 10 倍、もしくはそれ以上（例えば、約 0.5 倍 ～ 約 5 倍、約 1 倍 ～ 約 4 倍、または約 2 倍 ～ 約 3 倍）の減少などの低減または減少された CD 122 / CD 132 ヘテロ二量体（例えば、ヒト CD 122 / CD 132 ヘテロ二量体）に対する結合親和性を有する；

j) 例えば、酵母表面ディスプレイで決定される場合、例えば、約 0.2 ～ 20 nM の解離定数 (K_D)、例えば、約 0.2、約 0.3、約 0.4、約 0.5、約 0.6、約 0.7、約 0.8、約 0.9、約 1、約 1.1、約 1.2、約 1.3、約 1.4、約 1.5、約 2、約 3、約 4、約 5、約 6、約 7、約 8、約 9、約 10、約 11、約 12、約 13、約 14、約 15、約 16、約 17、約 18、もしくは約 20 nM、または例えば、約 0.2 ～ 約 19 nM、約 0.2 ～ 約 18 nM、約 0.2 ～ 約 17 nM、もしくは約 0.2 ～ 約 16 nM、例えば、約 0.2 ～ 約 15 nM、約 0.1 ～ 約 4 nM、約 0.1 ～ 約 3 nM、約 0.1 ～ 約 2 nM、約 0.1 ～ 約 1 nM、もしくは約 0.1 ～ 約 0.5 nM、または例えば、約 0.1 ～ 約 10 nM、約 0.5 ～ 約 10 nM、約 1 ～ 約 10 nM、約 1.5 ～ 約 10 nM、約 2 ～ 約 10 nM、約 2.5 ～ 約 10 nM、約 3 ～ 約 10 nM、約 3.5 ～ 約 10 nM、約 4 ～ 約 10 nM、約 4.5 ～ 約 10 nM、約 5 ～ 約 10 nM、約 5.5 ～ 約 10 nM、約 6 ～ 約 10 nM、約 6.5 ～ 約 10 nM、約 7 ～ 約 10 nM、約 7.5 ～ 約 10 nM、約 8 ～ 約 10 nM、約 8.5 ～ 約 10 nM、約 9 ～ 約 10 nM、もしくは約 9.5 ～ 約 10 nM、または例えば、約 0.1 ～ 約 9.5 nM、約 0.5 ～ 約 9 nM、約 1 ～ 約 8.5 nM、約 1.5 ～ 約 8 nM、約 2 ～ 約 7.5 nM、約 2.5 ～ 約 7 nM、約 3 ～ 約 6.5 nM、約 3.5 ～ 約 6 nM、約 4 ～ 約 5.5 nM、もしくは約 4.5 ～ 約 5 nM、または例えば、約 0.2、約 0.3、約 0.4、約 0.5、約 0.6、約 0.7、約 0.8、約 0.9、約 1、約 1.1、約 1.2、約 1.3、約 1.4、約 1.5、約 2、約 3、約 4、約 5、約 6、約 7、約 8、約 9、約 10、約 11、約 12、約 13、約 14、約 15、約 16、約 17、約 18、もしくは約 20 nM 超などの低親和性で CD 122 / CD 132 ヘテロ二量体（例えば、ヒト CD 122 / CD 132 ヘテロ二量体）に結合する；

k) 例えば、生体層干渉法（例えば、Octet 結合）および／または表面プラズモン共鳴（例えば、Biacore）によって決定されるように、例えば、約 0.2 ～ 300 nM の解離定数 (K_D)、例えば、約 0.2 nM、約 0.5 nM、約 1 nM、約 2 nM、約 5 nM、約 10 nM、約 15 nM、約 20 nM、約 25 nM、約 30 nM、約 40 nM、約 50 nM、約 60 nM、約 70 nM、約 80 nM、約 90 nM、約 100 nM、約 110 nM、約 120 nM、約 130 nM、約 140 nM、約 150 nM、約 160 nM

、約170nM、約180nM、約190nM、約200nM、約210nM、約220nM、約230nM、約240nM、約250nM、約260nM、約270nM、約280nM、約290nM、もしくは約300nM、または例えば、約0.2～約280nM、約0.2～約260nM、約0.2～約240nM、約0.2～約220nM、約0.2～約200nM、約0.2～約180nM、約0.2～約160nM、約0.2～約140nM、約0.2～約120nM、約0.2～約100nM、約0.2～約80nM、約0.2～約60nM、約0.2～約40nM、約0.2～約20nM、または例えば、約0.5～約300nM、約1～約300nM、約5～約300nM、約10～約300nM、約20～約300nM、約40～約300nM、約60～約300nM、約80～約300nM、約100～約300nM、約120～約300nM、約140～約300nM、約160～約300nM、約180～約300nM、約200～約300nM、約220～約300nM、約240～約300nM、約260～約300nM、約280～約300nM、または例えば、約0.5～約280nM、約1～約260nM、約5～約240nM、約10～約220nM、約20～約200nM、約40～約180nM、約60～約160nM、約80～約140nM、約100～約120nM、または例えば、約0.2、約0.5、約1、約2、約5、約10、約15、約20nM、約25nM、約30nM、約40nM、約50nM、約60nM、約70nM、約80nM、約90nM、約100nM、約110nM、約120nM、約130nM、約140nM、約150nM、約160nM、約170nM、約180nM、約190nM、約200nM、約210nM、約220nM、約230nM、約240nM、約250nM、約260nM、約270nM、約280nM、約290nM、もしくは約300nM超などの低親和性でCD122/CD132ヘテロ二量体（例えば、ヒトCD122/CD132ヘテロ二量体）に結合する；

10

20

l) 例えば、フローサイトメトリーで決定されるように、野生型IL-2を含むIL-2剤または参照IL-2バリエーションを含むIL-2剤と比較して、例えば、約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、約20、約21、約22、約23、約24、約25、約26、約27、約28、約29、約30、約35、約40、約45、約50、約55、約60、約65、約70、約75、約80、約85、約90、約95、約100、約150、約200、約250、約300、約350、約400、約450、約500、約600、約700、約800、約900、約1000、約1500、約2000、約2500、もしくは約3000、もしくはそれ以上超、または例えば、1超かつ約1～2、約2～3、約3～4、約4～5、1超および約1～10、1超および約1～20、1超および約1～30、1超および約1～40、1超および約1～50、約2～10、約2～20、約2～30、約2～40、2～50、約5～10、約5～20、約5～30、約5～40、約5～50、約10～20、約10～30、約10～40、約10～50、約20～40、約20～50、約50～100、約100～200、約200～500、約500～1000、約1000～2000、もしくは約1000～3000などのTヘルパーEC50/Treg EC50比を有して、インビトロおよび/またはインビボでT制御性細胞におけるIL-2シグナル伝達を選択的に活性化する；

30

40

m) 例えば、フローサイトメトリーで決定されるように、野生型IL-2を含むIL-2剤または参照IL-2バリエーションを含むIL-2剤と比較して、例えば、約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、約20、約21、約22、約23、約24、約25、約26、約27、約28、約29、約30、約35、約40、約45、約50、約55、約60、約65、約70、約75、約80、約85、約90、約95、約100、約150、約200、約250、約300、約350、約400、約450、約500、約600、約700、約800、約900、約1000、約1500、約2000、約2500、もしくは約3000、もしくはそれ以上超、または例えば、1超および約1～2、約2～3、約3～4、約4～5、1超および約1～10、1超および約1～20、

50

1 超および約 1 ～ 30、1 超および約 1 ～ 40、1 超および約 1 ～ 50、約 2 ～ 10、約 2 ～ 20、約 2 ～ 30、約 2 ～ 40、2 ～ 50、約 5 ～ 10、約 5 ～ 20、約 5 ～ 30、約 5 ～ 40、約 5 ～ 50、約 10 ～ 20、約 10 ～ 30、約 10 ～ 40、約 10 ～ 50、約 20 ～ 40、約 20 ～ 50、約 50 ～ 100、約 100 ～ 200、約 200 ～ 500、約 500 ～ 1000、約 1000 ～ 2000、もしくは約 1000 ～ 3000 などの NK 細胞 EC₅₀ / Treg EC₅₀ 比を有して、インビトロおよび／またはインビボで T 制御性細胞における IL-2 シグナル伝達を選択的に活性化する；

n) (i) 例えば、フローサイトメトリー、インビトロまたはインビボでの T 制御性細胞増殖または拡大アッセイ、および／または T 細胞抑制アッセイによって決定されるように、野生型 IL-2 を含む IL-2 剤または参照 IL-2 バリエーションを含む IL-2 剤と比較して、例えば、約 1%、約 2%、約 3%、約 4%、約 5%、約 10%、約 15%、約 20%、約 25%、約 30%、約 35%、約 40%、約 45%、約 50%、約 55%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 100% 以上低い、または例えば、約 0.5 倍、約 1 倍、約 1.5 倍、約 2 倍、約 2.5 倍、約 3 倍、約 3.5 倍、約 4 倍、約 4.5 倍、約 5 倍、約 5.5 倍、約 6 倍、約 6.5 倍、約 7 倍、約 7.5 倍、約 8 倍、約 8.5 倍、約 9 倍、約 9.5 倍、約 10 倍以上の減少などの Treg に対する EC₅₀ を有して、強化または増加された T 制御性細胞活性を誘導または促進する効力および／または能力を有する；

(ii) 例えば、フローサイトメトリー、インビトロまたはインビボでの T 制御性細胞増殖または拡大アッセイ、および／または T 細胞抑制アッセイによって決定されるように、野生型 IL-2 を含む IL-2 剤または参照 IL-2 バリエーションを含む IL-2 剤と比較して、例えば、約 1%、約 2%、約 3%、約 4%、約 5%、約 10%、約 15%、約 20%、約 25%、約 30%、約 35%、約 40%、約 45%、約 50%、約 55%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 100% 以上高い、または例えば、約 0.5 倍、約 1 倍、約 1.5 倍、約 2 倍、約 2.5 倍、約 3 倍、約 3.5 倍、約 4 倍、約 4.5 倍、約 5 倍、約 5.5 倍、約 6 倍、約 6.5 倍、約 7 倍、約 7.5 倍、約 8 倍、約 8.5 倍、約 9 倍、約 9.5 倍、約 10 倍、約 50 倍、約 100 倍、約 200 倍、約 500 倍、約 1000 倍、約 2000 倍、約 5000 倍、約 10,000 倍、約 15,000 倍、約 20,000 倍以上の減少などの Treg に対する EC₅₀ を有して、低減または減少された T 制御性細胞活性を誘導または促進する効力および／または能力を有する；

o) インビトロ、エクスピボ、またはインビボで T 細胞（例えば、Treg）の一つ以上の生物活性を調節する（例えば、低減（阻害、遮断、または中和する）、または増加させる（例えば、活性化、開始、または増強する）；

p) 本明細書に記載の IL-2 剤と同じもしくは類似の結合親和性もしくは特異性、またはその両方を示す；

q) 本明細書に記載の一つ以上（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれ以上）の改変（例えば、置換）を含む IL-2 剤と同じもしくは類似の結合親和性もしくは特異性、またはその両方を示す；

r) 本明細書に記載のアミノ酸配列を含む IL-2 剤と同じもしくは類似の結合親和性もしくは特異性、またはその両方を示す；

s) 本明細書に記載のヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む IL-2 剤と同じもしくは類似の結合親和性もしくは特異性、またはその両方を示す；

t) 第二の IL-2 剤の IL-2 受容体への結合を阻害、例えば、競合的に阻害し、第二の IL-2 剤は、本明細書に記載の IL-2 剤である；

u) 第二の IL-2 剤と IL-2 受容体との結合について競合し、第二の IL-2 剤は、本明細書に記載の IL-2 剤である；

v) 本明細書に記載の IL-2 剤の一つ以上の生物学的特性を有する；

w) 本明細書に記載の IL-2 剤の一つ以上の構造特性を有する；

x) 本明細書に記載の IL-2 剤の一つ以上の薬物動態特性を有する。

【0033】

一実施形態では、ＩＬ－２剤は、例えば、タンパク質濃度のアッセイによるように、例えば、野生型ＩＬ－２を含むＩＬ－２剤または参照ＩＬ－２バリエーションを含むＩＬ－２剤と比較して、例えば、約１％、約２％、約３％、約４％、約５％、約１０％、約１５％、約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、約９５％、約１００％、もしくはそれ以上の増加、または約０．５倍、約１倍、約１．５倍、約２倍、約２．５倍、約３倍、約３．５倍、約４倍、約４．５倍、約５倍、約５．５倍、約６倍、約６．５倍、約７倍、約７．５倍、約８倍、約８．５倍、約９倍、約９．５倍、約１０倍、もしくはそれ以上の増加などのより高いまたは増加されたレベルでインビトロおよび／またはインビボで発現する。一実施形態では、ＩＬ－２剤は、例えば、融解温度分析（例えば、蛍光光度法を使用）、動的光散乱、および／またはサイズ排除クロマトグラフィーで決定されるように、例えば、野生型ＩＬ－２を含むＩＬ－２剤または参照ＩＬ－２バリエーションを含むＩＬ－２剤と比較して、例えば、約１％、約２％、約３％、約４％、約５％、約１０％、約１５％、約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、約９５％、約１００％、もしくはそれ以上の減少、または約０．５倍、約１倍、約１．５倍、約２倍、約２．５倍、約３倍、約３．５倍、約４倍、約４．５倍、約５倍、約５．５倍、約６倍、約６．５倍、約７倍、約７．５倍、約８倍、約８．５倍、約９倍、約９．５倍、約１０倍、もしくはそれ以上の減少などのより低いまたは低減されたレベルでインビトロおよび／またはインビボで凝集する。

【0034】

一実施形態では、ＩＬ－２剤は、例えば、酵母表面ディスプレイ、哺乳類細胞における発現、クロマトグラフィー、円形二色性または関連する分光学的技術、および／または融解温度分析（例えば、蛍光測定法を使用）によって決定されるように、例えば、野生型ＩＬ－２を含むＩＬ－２剤または参照ＩＬ－２バリエーションを含むＩＬ－２剤と比較して、例えば、約１％、約２％、約３％、約４％、約５％、約１０％、約１５％、約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、約９５％、約１００％、もしくはそれ以上の増加、または約０．５倍、約１倍、約１．５倍、約２倍、約２．５倍、約３倍、約３．５倍、約４倍、約４．５倍、約５倍、約５．５倍、約６倍、約６．５倍、約７倍、約７．５倍、約８倍、約８．５倍、約９倍、約９．５倍、約１０倍、もしくはそれ以上の増加などの強化または増加された安定性をインビトロおよび／またはインビボで有する。

【0035】

一実施形態では、ＩＬ－２剤は、例えば、ＥＬＩＳＡ、フローサイトメトリー、および／または質量分析により決定されるように、例えば、野生型ＩＬ－２を含むＩＬ－２剤または参照ＩＬ－２バリエーションを含むＩＬ－２剤と比較して、例えば、約１％、約２％、約３％、約４％、約５％、約１０％、約１５％、約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、約９５％、約１００％、もしくはそれ以上の増加、または約０．５倍、約１倍、約１．５倍、約２倍、約２．５倍、約３倍、約３．５倍、約４倍、約４．５倍、約５倍、約５．５倍、約６倍、約６．５倍、約７倍、約７．５倍、約８倍、約８．５倍、約９倍、約９．５倍、約１０倍、もしくはそれ以上の増加などの強化または増加された半減期をインビトロおよび／またはインビボで有する。

【0036】

一実施形態では、ＩＬ－２剤は、例えば、ＥＬＩＳＡ、フローサイトメトリー、および／または質量分析により決定されるように、例えば、野生型ＩＬ－２を含むＩＬ－２剤または参照ＩＬ－２バリエーションを含むＩＬ－２剤と比較して、例えば、約１％、約２％、約３％、約４％、約５％、約１０％、約１５％、約２０％、約２５％、約３０％、約３５％

、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約100%、もしくはそれ以上の減少、または約0.5倍、約1倍、約1.5倍、約2倍、約2.5倍、約3倍、約3.5倍、約4倍、約4.5倍、約5倍、約5.5倍、約6倍、約6.5倍、約7倍、約7.5倍、約8倍、約8.5倍、約9倍、約9.5倍、約10倍、もしくはそれ以上の減少などのより低い、低減または減少された代謝回転および／またはクリアランスの速度またはレベルをインビボで有する。

【0037】

一実施形態では、IL-2剤は、例えば、酵母表面ディスプレイ、生体層干渉法（例えば、Octet結合）、表面プラズモン共鳴（例えば、Biacore）によって決定されるように、例えば、野生型IL-2を含むIL-2剤または参照IL-2バリエーションを含むIL-2剤と比較して、例えば、約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約100%、もしくはそれ以上の減少（例えば、約1%～約20%、約2%～約15%、または約5%～約10%）、または約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、もしくは約50%以下の減少もしくは増加、または約0.5倍、約1倍、約1.5倍、約2倍、約2.5倍、約3倍、約3.5倍、約4倍、約4.5倍、約5倍、約5.5倍、約6倍、約6.5倍、約7倍、約7.5倍、約8倍、約8.5倍、約9倍、約9.5倍、約10倍、もしくはそれ以上の減少、または約0.5倍、約1倍、約1.5倍、約2倍、約2.5倍、約3倍、約3.5倍、約4倍、約4.5倍、または約5倍以下の減少もしくは増加などの低減または減少されたまたは実質的に変化しないCD25（例えば、ヒトCD25）に対する結合親和性を有する。一実施形態では、CD25に対する結合親和性の低減または減少は、CD25に対する結合親和性の低減または減少よりも、少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、または80%低い。一実施形態では、CD25に対する結合親和性は、実質的に低減または減少していない。

【0038】

一実施形態では、IL-2剤は、例えば、酵母表面ディスプレイで決定されるように、例えば、約5～500 pMの解離定数（KD）、例えば、約5、約10、約15、約20、約25、約30、約35、約40、約45、約50、約55、約60、約65、約70、約75、約80、約85、約90、約95、約100、約105、約110、約115、約120、約125、約130、約135、約140、約145、約150、約200、約250、約300、約350、約400、約450、もしくは約500 pM、または例えば、約10 pM～約490 pM、約20 pM～約480 pM、約30 pM～約470 pM、約40 pM～約460 pM、約50 pM～約450 pM、約60 pM～約440 pM、約70 pM～約430 pM、約80 pM～約420 pM、約90 pM～約410 pM、約100 pM～約400 pM、約110 pM～約390 pM、約120 pM～約380 pM、約130 pM～約370 pM、約140 pM～約360 pM、約150 pM～約350 pM、約160 pM～約340 pM、約170 pM～約330 pM、約180 pM～約320 pM、約190 pM～約310 pM、約200 pM～約300 pM、約210 pM～約290 pM、約220 pM～約280 pM、約230 pM～約270 pM、約240 pM～約260 pM、または例えば、約5 pM～約450 pM、約5 pM～約400 pM、約5 pM～約350 pM、約5 pM～約300 pM、約5 pM～約250 pM、約5 pM～約200 pM、約5 pM～約150 pM、約5 pM～約100 pM、約5 pM～約50 pM、または例えば、約10 pM～約500 pM、約20 pM～約500 pM、約50 pM～約500 pM、約100 pM～約500 pM、約150 pM～約500 pM、約200 pM～約500 pM、約250 pM～約500 pM、約300 pM～約500 pM、約350 pM～約500 pM、約400 pM～約500 pM、約450 pM～約500 pM、または例えば、約5、約10、約15、約20、約25、約30、約35、約40

、約 45、約 50、約 55、約 60、約 65、約 70、約 75、約 80、約 85、約 90、約 95、約 100、約 105、約 110、約 115、約 120、約 125、約 130、約 135、約 140、約 145、約 150、約 200、約 250、約 300、約 350、約 400、約 450、または約 500 pM 超などの低親和性で CD25（例えば、ヒト CD25）に結合する。

【0039】

一実施形態では、IL-2 剤は、例えば、生体層干渉法（例えば、Octet 結合）および／または表面プラズモン共鳴（例えば、Biacore）によって決定されるように、例えば、約 0.1～10 nM の解離定数（KD）、例えば、約 0.1、約 0.2、約 0.3、約 0.4、約 0.5、約 0.6、約 0.7、約 0.8、約 0.9、約 1、約 1.5、約 2、約 2.5、約 3、約 3.5、約 4、約 4.5、約 5、約 6、約 7、約 8、約 9、もしくは約 10 nM、または例えば、約 0.1～約 9 nM、約 0.1～約 8 nM、約 0.1～約 7 nM、もしくは約 0.1～約 6 nM、例えば、約 0.1～約 5 nM、約 0.1～約 4 nM、約 0.1～約 3 nM、約 0.1～約 2 nM、約 0.1～約 1 nM、もしくは約 0.1～約 0.5 nM、または例えば、約 0.1～約 10 nM、約 0.5～約 10 nM、約 1～約 10 nM、約 1.5～約 10 nM、約 2～約 10 nM、約 2.5～約 10 nM、約 3～約 10 nM、約 3.5～約 10 nM、約 4～約 10 nM、約 4.5～約 10 nM、約 5～約 10 nM、約 5.5～約 10 nM、約 6～約 10 nM、約 6.5～約 10 nM、約 7～約 10 nM、約 7.5～約 10 nM、約 8～約 10 nM、約 8.5～約 10 nM、約 9～約 10 nM、もしくは約 9.5～約 10 nM、または例えば、約 0.1～約 9.5 nM、約 0.5～約 9 nM、約 1～約 8.5 nM、約 1.5～約 8 nM、約 2～約 7.5 nM、約 2.5～約 7 nM、約 3～約 6.5 nM、約 3.5～約 6 nM、約 4～約 5.5 nM、もしくは約 4.5～約 5 nM、または例えば、約 0.1、約 0.2、約 0.3、約 0.4、約 0.5、約 0.6、約 0.7、約 0.8、約 0.9、約 1、約 2、約 3、約 4、約 5、約 6、約 7、約 8、約 9、もしくは約 10 nM 超などの低親和性で CD25（例えば、ヒト CD25）に結合する。

【0040】

一実施形態では、IL-2 剤は、例えば、酵母表面ディスプレイ、生体層干渉法（例えば、Octet 結合）、および／または表面プラズモン共鳴（例えば、Biacore）によって決定されるように、例えば、野生型 IL-2 を含む IL-2 剤または参照 IL-2 バリエーションを含む IL-2 剤と比較して、例えば、約 1%、約 2%、約 3%、約 4%、約 5%、約 10%、約 15%、約 20%、約 25%、約 30%、約 35%、約 40%、約 45%、約 50%、約 55%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 100%、もしくはそれ以上（例えば、約 1%～約 50%、約 2%～約 40%、約 3%～約 30%、約 4%～約 20%、または約 5%～約 10%、約 1%～約 40%、約 1%～約 30%、約 1%～約 20%、約 1%～約 10%、約 40%～約 50%、約 30%～約 50%、約 20%～約 50%、約 10%～約 50%、約 10%～約 20%、約 20%～約 30%、約 30%～約 40%、約 10%～約 30%、または 20%～約 40%）の減少、または約 0.5 倍、約 1 倍、約 1.5 倍、約 2 倍、約 2.5 倍、約 3 倍、約 3.5 倍、約 4 倍、約 4.5 倍、約 5 倍、約 5.5 倍、約 6 倍、約 6.5 倍、約 7 倍、約 7.5 倍、約 8 倍、約 8.5 倍、約 9 倍、約 9.5 倍、約 10 倍、もしくはそれ以上（例えば、約 0.5 倍～約 5 倍、約 1 倍～約 4 倍、または約 2 倍～約 3 倍）の減少などの低減または減少された CD122 / CD132 ヘテロ二量体（例えば、ヒト CD122 / CD132 ヘテロ二量体）に対する結合親和性を有する。一実施形態では、CD122 / CD132 ヘテロ二量体に対する結合親和性の低減または減少は、CD25 に対する結合親和性の低減または減少よりも、少なくとも 1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、または 5 倍高い。一実施形態では、CD25 に対する結合親和性は、実質的に低減または減少していない。

【0041】

一実施形態では、IL-2 剤は、例えば、酵母表面ディスプレイで決定されるように、

例えば、約 0.2 ~ 20 nM の解離定数 (KD)、例えば、約 0.2、約 0.3、約 0.4、約 0.5、約 0.6、約 0.7、約 0.8、約 0.9、約 1、約 1.1、約 1.2、約 1.3、約 1.4、約 1.5、約 2、約 3、約 4、約 5、約 6、約 7、約 8、約 9、約 10、約 11、約 12、約 13、約 14、約 15、約 16、約 17、約 18、もしくは約 20 nM、または例えば、約 0.2 ~ 約 19 nM、約 0.2 ~ 約 18 nM、約 0.2 ~ 約 17 nM、もしくは約 0.2 ~ 約 16 nM、例えば、約 0.2 ~ 約 15 nM、約 0.1 ~ 約 4 nM、約 0.1 ~ 約 3 nM、約 0.1 ~ 約 2 nM、約 0.1 ~ 約 1 nM、もしくは約 0.1 ~ 約 0.5 nM、または例えば、約 0.1 ~ 約 10 nM、約 0.5 ~ 約 10 nM、約 1 ~ 約 10 nM、約 1.5 ~ 約 10 nM、約 2 ~ 約 10 nM、約 2.5 ~ 約 10 nM、約 3 ~ 約 10 nM、約 3.5 ~ 約 10 nM、約 4 ~ 約 10 nM、約 4.5 ~ 約 10 nM、約 5 ~ 約 10 nM、約 5.5 ~ 約 10 nM、約 6 ~ 約 10 nM、約 6.5 ~ 約 10 nM、約 7 ~ 約 10 nM、約 7.5 ~ 約 10 nM、約 8 ~ 約 10 nM、約 8.5 ~ 約 10 nM、約 9 ~ 約 10 nM、もしくは約 9.5 ~ 約 10 nM、または例えば、約 0.1 ~ 約 9.5 nM、約 0.5 ~ 約 9 nM、約 1 ~ 約 8.5 nM、約 1.5 ~ 約 8 nM、約 2 ~ 約 7.5 nM、約 2.5 ~ 約 7 nM、約 3 ~ 約 6.5 nM、約 3.5 ~ 約 6 nM、約 4 ~ 約 5.5 nM、もしくは約 4.5 ~ 約 5 nM、または例えば、約 0.2、約 0.3、約 0.4、約 0.5、約 0.6、約 0.7、約 0.8、約 0.9、約 1、約 1.1、約 1.2、約 1.3、約 1.4、約 1.5、約 2、約 3、約 4、約 5、約 6、約 7、約 8、約 9、約 10、約 11、約 12、約 13、約 14、約 15、約 16、約 17、約 18、もしくは約 20 nM 超などの低親和性で CD122 / CD132 ヘテロ二量体 (例えば、ヒト CD122 / CD132 ヘテロ二量体) に結合する。

10

20

【0042】

一実施形態では、IL-2 剤は、例えば、生体層干渉法 (例えば、Ocintet 結合) および／または表面プラズモン共鳴 (例えば、Biacore) によって決定されるように、例えば、約 0.2 ~ 300 nM の解離定数 (KD)、例えば、約 0.2 nM、約 0.5 nM、約 1 nM、約 2 nM、約 5 nM、約 10 nM、約 15 nM、約 20 nM、約 25 nM、約 30 nM、約 40 nM、約 50 nM、約 60 nM、約 70 nM、約 80 nM、約 90 nM、約 100 nM、約 110 nM、約 120 nM、約 130 nM、約 140 nM、約 150 nM、約 160 nM、約 170 nM、約 180 nM、約 190 nM、約 200 nM、約 210 nM、約 220 nM、約 230 nM、約 240 nM、約 250 nM、約 260 nM、約 270 nM、約 280 nM、約 290 nM、もしくは約 300 nM、または例えば、約 0.2 ~ 約 280 nM、約 0.2 ~ 約 260 nM、約 0.2 ~ 約 240 nM、約 0.2 ~ 約 220 nM、約 0.2 ~ 約 200 nM、約 0.2 ~ 約 180 nM、約 0.2 ~ 約 160 nM、約 0.2 ~ 約 140 nM、約 0.2 ~ 約 120 nM、約 0.2 ~ 約 100 nM、約 0.2 ~ 約 80 nM、約 0.2 ~ 約 60 nM、約 0.2 ~ 約 40 nM、約 0.2 ~ 約 20 nM、または例えば、約 0.5 ~ 約 300 nM、約 1 ~ 約 300 nM、約 5 ~ 約 300 nM、約 10 ~ 約 300 nM、約 20 ~ 約 300 nM、約 40 ~ 約 300 nM、約 60 ~ 約 300 nM、約 80 ~ 約 300 nM、約 100 ~ 約 300 nM、約 120 ~ 約 300 nM、約 140 ~ 約 300 nM、約 160 ~ 約 300 nM、約 180 ~ 約 300 nM、約 200 ~ 約 300 nM、約 220 ~ 約 300 nM、約 240 ~ 約 300 nM、約 260 ~ 約 300 nM、約 280 ~ 約 300 nM、または例えば、約 0.5 ~ 約 280 nM、約 1 ~ 約 260 nM、約 5 ~ 約 240 nM、約 10 ~ 約 220 nM、約 20 ~ 約 200 nM、約 40 ~ 約 180 nM、約 60 ~ 約 160 nM、約 80 ~ 約 140 nM、約 100 ~ 約 120 nM、または例えば、約 0.2、約 0.5、約 1、約 2、約 5、約 10、約 15、約 20 nM、約 25 nM、約 30 nM、約 40 nM、約 50 nM、約 60 nM、約 70 nM、約 80 nM、約 90 nM、約 100 nM、約 110 nM、約 120 nM、約 130 nM、約 140 nM、約 150 nM、約 160 nM、約 170 nM、約 180 nM、約 190 nM、約 200 nM、約 210 nM、約 220 nM、約 230 nM、約 240 nM、約 250 nM、約 260 nM、約 270 nM、約 280 nM、約 290 nM、もしくは約 300 nM 超などの低親和性で CD122 / CD132 ヘテロ二量体 (例えば、ヒト CD

30

40

50

1 2 2 / C D 1 3 2 ヘテロ二量体) に結合する。

【0043】

一実施形態では、IL-2 剤は、例えば、フローサイトメトリーで決定されるように、野生型 IL-2 を含む IL-2 剤または参照 IL-2 バリエーションを含む IL-2 剤と比較して、例えば、約 1、約 2、約 3、約 4、約 5、約 6、約 7、約 8、約 9、約 10、約 11、約 12、約 13、約 14、約 15、約 16、約 17、約 18、約 19、約 20、約 21、約 22、約 23、約 24、約 25、約 26、約 27、約 28、約 29、約 30、約 35、約 40、約 45、約 50、約 55、約 60、約 65、約 70、約 75、約 80、約 85、約 90、約 95、約 100、約 150、約 200、約 250、約 300、約 350、約 400、約 450、約 500、約 600、約 700、約 800、約 900、約 1000、約 1500、約 2000、約 2500、もしくは約 3000、もしくはそれ以上を超える、または例えば、1 超および約 1~2、約 2~3、約 3~4、約 4~5、1 超および約 1~10、1 超および約 1~20、1 超および約 1~30、1 超および約 1~40、1 超および約 1~50、約 2~10、約 2~20、約 2~30、約 2~40、2~50、約 5~10、約 5~20、約 5~30、約 5~40、約 5~50、約 10~20、約 10~30、約 10~40、約 10~50、約 20~40、約 20~50、約 50~100、約 100~200、約 200~500、約 500~1000、約 1000~2000、もしくは約 1000~3000 などの T ヘルパー EC50 / T reg EC50 比を有して、インビトロおよび／またはインビボで T 制御性細胞における IL-2 シグナル伝達を選択的に活性化する。一実施形態では、T ヘルパー細胞は、例えば、フローサイトメトリーによって決定される CD45 + CD3 + CD4 + Foxp3 - 細胞である。一実施形態では、T reg は、例えば、フローサイトメトリーによって決定される CD45 + CD3 + CD4 + Foxp3 + 細胞である。

10

20

【0044】

一実施形態では、IL-2 剤は、例えば、フローサイトメトリーで決定されるように、野生型 IL-2 を含む IL-2 剤または参照 IL-2 バリエーションを含む IL-2 剤と比較して、例えば、約 1、約 2、約 3、約 4、約 5、約 6、約 7、約 8、約 9、約 10、約 11、約 12、約 13、約 14、約 15、約 16、約 17、約 18、約 19、約 20、約 21、約 22、約 23、約 24、約 25、約 26、約 27、約 28、約 29、約 30、約 35、約 40、約 45、約 50、約 55、約 60、約 65、約 70、約 75、約 80、約 85、約 90、約 95、約 100、約 150、約 200、約 250、約 300、約 350、約 400、約 450、約 500、約 600、約 700、約 800、約 900、約 1000、約 1500、約 2000、約 2500、もしくは約 3000、もしくはそれ以上を超える、または例えば、1 超および約 1~2、約 2~3、約 3~4、約 4~5、1 超および約 1~10、1 超および約 1~20、1 超および約 1~30、1 超および約 1~40、1 超および約 1~50、約 2~10、約 2~20、約 2~30、約 2~40、2~50、約 5~10、約 5~20、約 5~30、約 5~40、約 5~50、約 10~20、約 10~30、約 10~40、約 10~50、約 20~40、約 20~50、約 50~100、約 100~200、約 200~500、約 500~1000、約 1000~2000、もしくは約 1000~3000 などの NK 細胞 EC50 / T reg EC50 比を有して、インビトロおよび／またはインビボで T 制御性細胞における IL-2 シグナル伝達を選択的に活性化する。一実施形態では、NK 細胞は、例えば、フローサイトメトリーによって決定される、CD56 + および／または CD16 + である CD45 + CD3 - 細胞である。一実施形態では、NK 細胞は、例えば、フローサイトメトリーによって決定される CD45 + CD3 - CD56 + 細胞である。一実施形態では、T reg は、例えば、フローサイトメトリーによって決定される CD45 + CD3 + CD4 + Foxp3 + 細胞である。

30

40

【0045】

一実施形態では、IL-2 剤は、例えば、フローサイトメトリー、インビトロもしくはインビボでの T 制御性細胞増殖または拡大アッセイ、および／または T 細胞抑制アッセイによって決定されるように、例えば、野生型 IL-2 を含む IL-2 剤または参照 IL-

50

2 バリエーションを含む I L - 2 剤と比較して、例えば、約 1 %、約 2 %、約 3 %、約 4 %、約 5 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、約 100 % 以上低い、または例えば、約 0.5 倍、約 1 倍、約 1.5 倍、約 2 倍、約 2.5 倍、約 3 倍、約 3.5 倍、約 4 倍、約 4.5 倍、約 5 倍、約 5.5 倍、約 6 倍、約 6.5 倍、約 7 倍、約 7.5 倍、約 8 倍、約 8.5 倍、約 9 倍、約 9.5 倍、約 10 倍以上の減少などの T r e g に対する E C 50 を有して、強化または増加された T 制御性細胞活性を誘導または促進する効力および／または能力を有する。

【0046】

一実施形態では、I L - 2 剤は、例えば、フローサイトメトリー、インビトロまたはインビボでの T 制御性細胞増殖または拡大アッセイ、および／または T 細胞抑制アッセイによって決定されるように、例えば、野生型 I L - 2 を含む I L - 2 剤または参照 I L - 2 バリエーションを含む I L - 2 剤と比較して、例えば、約 1 %、約 2 %、約 3 %、約 4 %、約 5 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、約 100 % 以上高い、または例えば、約 0.5 倍、約 1 倍、約 1.5 倍、約 2 倍、約 2.5 倍、約 3 倍、約 3.5 倍、約 4 倍、約 4.5 倍、約 5 倍、約 5.5 倍、約 6 倍、約 6.5 倍、約 7 倍、約 7.5 倍、約 8 倍、約 8.5 倍、約 9 倍、約 9.5 倍、約 10 倍、約 50 倍、約 100 倍、約 200 倍、約 500 倍、約 1000 倍、約 2000 倍、約 5000 倍、約 10,000 倍、約 15,000 倍、約 20,000 倍以上の減少などの T r e g に対する E C 50 を有して、低減または減少された T 制御性細胞活性を誘導または促進する効力および／または能力を有する。一実施形態では、I L - 2 剤は、低減または減少された T 制御性細胞活性を誘導または促進する効力および／または能力を有し、例えば、野生型 I L - 2 を含む I L - 2 剤または参照 I L - 2 バリエーションを含む I L - 2 剤と比較して（例えば、フローサイトメトリー、インビトロもしくはインビボでの T 制御性細胞増殖もしくは拡大アッセイ、および／または T 細胞抑制アッセイにより決定されるように）、約 100 倍以上高い T r e g に対する E C 50 を有して、N K 細胞を活性化しない、または実質的に活性化しない。

【0047】

一実施形態では、I L - 2 剤は、インビトロ、エックスビボ、またはインビボで、T 細胞（例えば、T r e g）の一つ以上の生物学的活性を調節する（例えば、低減する（例えば、阻害する、遮断する、または中和する）、または増加させる（例えば、活性化する、開始する、または増強する））。

【0048】

一実施形態では、I L - 2 剤は、本明細書に記載の I L - 2 剤と同じもしくは類似の結合親和性もしくは特異性、またはその両方を示す。

【0049】

一実施形態では、I L - 2 剤は、本明細書に記載の一つ以上（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれ以上）の改変（例えば、置換）を含む I L - 2 剤と同じもしくは類似の結合親和性もしくは特異性、またはその両方を示す。

【0050】

一実施形態では、I L - 2 剤は、本明細書に記載のアミノ酸配列を含む I L - 2 剤と同じもしくは類似の結合親和性もしくは特異性、またはその両方を示す。

【0051】

一実施形態では、I L - 2 剤は、本明細書に記載のヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む I L - 2 剤と同じもしくは類似の結合親和性もしくは特異性、またはその両方を示す。

【0052】

一実施形態では、I L - 2 剤は、第二の I L - 2 剤の I L - 2 受容体への結合を阻害、例えば、競合的に阻害し、第二の I L - 2 剤は、本明細書に記載の I L - 2 剤である。

【0053】

一実施形態では、IL-2 剤は、IL-2 受容体への結合について第二の IL-2 剤と競合し、第二の IL-2 剤は、本明細書に記載の IL-2 剤である。

【0054】

一実施形態では、IL-2 剤は、本明細書に記載の IL-2 剤の一つ以上の生物学的特性を有する。

【0055】

一実施形態では、IL-2 剤は、本明細書に記載の IL-2 剤の一つ以上の構造的特性を有する。

【0056】

一実施形態では、IL-2 剤は、本明細書に記載の IL-2 剤の一つ以上の薬物動態的特性を有する。

【0057】

一実施形態では、インターロイキン-2 (IL-2) 剤は、以下から選択される一つ以上（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、または全て）の位置にアミノ酸改変を含むヒト IL-2 バリエーションを含む：例えば、野生型ヒト IL-2 に対応する、T3、H16、I28、K35、R38、F42、E68、V69、Q74、D84、S87、N88、I92、C125、Q126、またはその組み合わせ。別の実施形態では、IL-2 剤は、位置 V69、Q74、またはその組み合わせにアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、IL-2 剤は、位置 V69 および Q74 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、IL-2 剤は、アミノ酸置換 V69A を含む。一実施形態では、IL-2 剤は、アミノ酸置換 Q74P を含む。一実施形態では、IL-2 剤は、位置 H16、I92、D84、またはその組み合わせにアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、IL-2 剤は、位置 H16 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、H16N、H16L、または H16D である。一実施形態では、IL-2 剤は、アミノ酸置換 H16N を含む。一実施形態では、IL-2 剤は、アミノ酸置換 H16L を含む。一実施形態では、IL-2 剤は、位置 I92 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、I92S である。一実施形態では、IL-2 剤は、位置 D84 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、D84V である。一実施形態では、IL-2 剤は、位置 K35、R38、F42、E68、またはその組み合わせにアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、IL-2 剤は、位置 K35 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、K35E である。一実施形態では、IL-2 剤は、位置 R38 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、R38E、R38N または R38Q である。一実施形態では、IL-2 剤は、アミノ酸置換 R38N を含む。一実施形態では、IL-2 剤は、アミノ酸置換 R38Q を含む。一実施形態では、IL-2 剤は、位置 F42 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、F42K または F42Q である。一実施形態では、IL-2 剤は、アミノ酸置換 F42Q を含む。

【0058】

一実施形態では、IL-2 剤は、(i) ~ (v) のうちの一つ以上（例えば、二、三、四、または全て）を含む：

(i) CD122（例えば、CD122 / CD132 ヘテロ二量体）に対するその親和性を低減するか、もしくは低減すると特定される、一つ以上の（例えば、二、三、四、五、六、もしくは七つの）アミノ酸改変（例えば、置換）、例えば、位置 H16（例えば、H16L、H16N、もしくは H16D）、I28（例えば、I28T または I28F）、D84（例えば、D84V）、S87（例えば、S87R）、N88（例えば、N88S、N88L、または N88D）、I92（例えば、I92S）、および／もしくは Q126（例えば、Q126T、Q126K、もしくは Q126R）における改変（例えば、置換）；

10

20

30

40

50

(i i) I L - 2 剤の安定性を増加させるか、もしくは増加させると特定される、一つ以上の（例えば、二つの）アミノ酸改変（例えば、置換）、例えば、位置 V 6 9（例えば、V 6 9 A）および／もしくは Q 7 4（例えば、Q 7 4 P）における改変（例えば、置換）；

(i i i) C D 2 5 に対するその親和性を低減するか、もしくは低減すると特定される、一つ以上の（例えば、二つ、三つ、もしくは四つの）アミノ酸改変（例えば、置換）、例えば、位置 K 3 5（例えば、K 3 5 E）、R 3 8（例えば、R 3 8 E、R 3 8 N、もしくは R 3 8 Q）、F 4 2（例えば、F 4 2 K もしくは F 4 2 Q）、および／もしくは E 6 8（例えば、E 6 8 Q もしくは E 6 8 N）における改変（例えば、置換）；または

(i v) I L - 2 剤の O - グリコシル化を低減する、もしくは低減すると特定される、一つ以上のアミノ酸改変（例えば、置換）、例えば、位置 T 3（例えば、T 3 A）における改変（例えば、置換）；または

(v)（例えば、安定性を改善するために）I L - 2 剤の不正確なジスルフィド対合および／もしくは凝集を低減する、もしくは低減すると特定される一つ以上のアミノ酸改変（例えば、置換）、例えば、位置 C 1 2 5（例えば、C 1 2 5 S）における改変（例えば、置換）。

【 0 0 5 9 】

一実施形態では、I L - 2 剤は、(i) を含む。一実施形態では、I L - 2 剤は、(i i) を含む。一実施形態では、I L - 2 剤は、(i i i) を含む。一実施形態では、I L - 2 剤は、(i v) を含む。一実施形態では、I L - 2 剤は、(v) を含む。

【 0 0 6 0 】

一実施形態では、I L - 2 剤は、(i) および (i i) を含む。一実施形態では、I L - 2 剤は、(i) および (i i i) を含む。一実施形態では、I L - 2 剤は、(i) および (i v) を含む。一実施形態では、I L - 2 剤は、(i) および (v) を含む。一実施形態では、I L - 2 剤は、(i i) および (i i i) を含む。一実施形態では、I L - 2 剤は、(i i) および (i v) を含む。一実施形態では、I L - 2 剤は、(i i) および (v) を含む。一実施形態では、I L - 2 剤は、(i i i) および (i v) を含む。一実施形態では、I L - 2 剤は、(i i i) および (v) を含む。一実施形態では、I L - 2 剤は、(i v) および (v) を含む。

【 0 0 6 1 】

一実施形態では、I L - 2 剤は、(i)、(i i)、および (i i i) を含む。一実施形態では、I L - 2 剤は、(i)、(i i)、および (i v) を含む。一実施形態では、I L - 2 剤は、(i)、(i i)、および (v) を含む。一実施形態では、I L - 2 剤は、(i)、(i i i)、および (i v) を含む。一実施形態では、I L - 2 剤は、(i)、(i i i)、および (v) を含む。一実施形態では、I L - 2 剤は、(i)、(i v)、および (v) を含む。一実施形態では、I L - 2 剤は、(i i)、(i i i)、および (i v) を含む。一実施形態では、I L - 2 剤は、(i i)、(i i i)、および (v) を含む。一実施形態では、I L - 2 剤は、(i i)、(i v)、および (i v) を含む。一実施形態では、I L - 2 剤は、(i i i)、(i v)、および (v) を含む。

【 0 0 6 2 】

一実施形態では、I L - 2 剤は、(i)、(i i)、(i i i)、および (i v) を含む。一実施形態では、I L - 2 剤は、(i)、(i i)、(i i i)、および (v) を含む。一実施形態では、I L - 2 剤は、(i)、(i i)、(i v)、および (v) を含む。一実施形態では、I L - 2 剤は、(i)、(i i i)、(i v)、および (v) を含む。一実施形態では、I L - 2 剤は、(i i)、(i i i)、(i v)、および (v) を含む。

【 0 0 6 3 】

一実施形態では、I L - 2 剤は、(i)、(i i)、(i i i)、(i v)、および (v) を含む。

【 0 0 6 4 】

一実施形態では、I L-2 剤は、(i) を含まない。一実施形態では、I L-2 剤は、(i i) を含まない。一実施形態では、I L-2 剤は、(i i i) を含まない。一実施形態では、I L-2 剤は、(i v) を含まない。一実施形態では、I L-2 剤は、(v) を含まない。

【0065】

一実施形態では、I L-2 剤は、(i) および (i i) を含まない。一実施形態では、I L-2 剤は、(i) および (i i i) を含まない。一実施形態では、I L-2 剤は、(i) および (i v) を含まない。一実施形態では、I L-2 剤は、(i) および (v) を含まない。一実施形態では、I L-2 剤は、(i i) および (i i i) を含まない。一実施形態では、I L-2 剤は、(i i) および (i v) を含まない。一実施形態では、I L-2 剤は、(i i) および (v) を含まない。一実施形態では、I L-2 剤は、(i i i) および (i v) を含まない。一実施形態では、I L-2 剤は、(i i i) および (v) を含まない。一実施形態では、I L-2 剤は、(i v) および (v) を含まない。

10

【0066】

一実施形態では、I L-2 剤は、(i)、(i i)、および (i i i) を含まない。一実施形態では、I L-2 剤は、(i)、(i i)、および (i v) を含まない。一実施形態では、I L-2 剤は、(i)、(i i)、および (v) を含まない。一実施形態では、I L-2 剤は、(i)、(i i i)、および (i v) を含まない。一実施形態では、I L-2 剤は、(i)、(i i i)、および (v) を含まない。一実施形態では、I L-2 剤は、(i)、(i v)、および (v) を含まない。一実施形態では、I L-2 剤は、(i i)、(i i i)、および (i v) を含まない。一実施形態では、I L-2 剤は、(i i)、(i i i)、および (v) を含まない。一実施形態では、I L-2 剤は、(i i)、(i v)、および (i v) を含まない。一実施形態では、I L-2 剤は、(i i i)、(i v)、および (v) を含まない。

20

【0067】

一実施形態では、I L-2 剤は、(i)、(i i)、(i i i)、および (i v) を含まない。一実施形態では、I L-2 剤は、(i)、(i i)、(i i i)、および (v) を含まない。一実施形態では、I L-2 剤は、(i)、(i i)、(i v)、および (v) を含まない。一実施形態では、I L-2 剤は、(i)、(i i i)、(i v)、および (v) を含まない。一実施形態では、I L-2 剤は、(i i)、(i i i)、(i v)、および (v) を含まない。

30

【0068】

一実施形態では、I L-2 剤は、(i)、(i i)、(i i i)、(i v)、および (v) を含まない。

【0069】

一実施形態では、I L-2 剤は、以下の位置にアミノ酸改変（例えば、置換）を含む：

- (i) 位置 V 6 9 および Q 7 4、および／または K 3 5、ならびに
- (i i) 位置 H 1 6、I 9 2、または D 8 4、ならびに任意選択で、
- (i i i) 位置 R 3 8、F 4 2、E 6 8、またはその組み合わせ。

【0070】

一実施形態では、I L-2 剤は、以下の位置にアミノ酸改変（例えば、置換）を含む：

- (i) 位置 V 6 9 および Q 7 4、および／または K 3 5、ならびに
- (i i) 位置 H 1 6、I 9 2、または D 8 4、ならびに
- (i i i) 位置 R 3 8、F 4 2、E 6 8、またはその組み合わせ。

40

【0071】

一実施形態では、I L-2 剤は、以下の位置にアミノ酸改変（例えば、置換）を含む：

- (i) 位置 V 6 9 および Q 7 4、および／もしくは K 3 5、ならびに
- (i i) 位置 H 1 6、I 9 2、もしくは D 8 4、または
- (i i i) 位置 R 3 8、F 4 2、E 6 8、もしくはその組み合わせ。

【0072】

50

一実施形態では、I L - 2 剤は、以下の位置にアミノ酸改変（例えば、置換）を含む：
（i）位置V 6 9およびQ 7 4、および／またはK 3 5、ならびに
（i i）位置H 1 6、I 9 2、D 8 4、またはその組み合わせ、ならびに
（i i i）位置R 3 8、F 4 2、E 6 8、またはその組み合わせ。

【0073】

一実施形態では、I L - 2 剤は、位置V 6 9、Q 7 4、およびH 1 6にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、それぞれV 6 9 A、Q 7 4 P、およびH 1 6 NまたはH 1 6 Lであり、任意選択で、アミノ酸置換は、V 6 9 A、Q 7 4 P、およびH 1 6 Lである。一実施形態では、I L - 2 剤は、アミノ酸置換V 6 9 A、Q 7 4 P、およびH 1 6 Lを含む。

10

【0074】

一実施形態では、I L - 2 剤は、位置V 6 9、Q 7 4、およびI 9 2にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、それぞれV 6 9 A、Q 7 4 P、およびI 9 2 Sである。一実施形態では、I L - 2 剤は、アミノ酸置換V 6 9 A、Q 7 4 P、およびI 9 2 Sを含む。

【0075】

一実施形態では、I L - 2 剤は、位置V 6 9、Q 7 4、およびD 8 4にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、それぞれV 6 9 A、Q 7 4 P、およびD 8 4 Vである。一実施形態では、I L - 2 剤は、アミノ酸置換V 6 9 A、Q 7 4 P、およびD 8 4 Vを含む。

20

【0076】

一実施形態では、I L - 2 剤は、位置V 6 9、Q 7 4、およびR 3 8にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、それぞれV 6 9 A、Q 7 4 P、およびR 3 8 Qである。

【0077】

一実施形態では、I L - 2 剤は、位置V 6 9、Q 7 4、およびF 4 2にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、それぞれV 6 9 A、Q 7 4 P、およびF 4 2 Qである。一実施形態では、I L - 2 剤は、アミノ酸置換V 6 9 A、Q 7 4 P、およびF 4 2 Qを含む。

【0078】

一実施形態では、I L - 2 剤は、位置V 6 9、Q 7 4、およびR 3 8にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、それぞれV 6 9 A、Q 7 4 P、およびR 3 8 Nである。一実施形態では、I L - 2 剤は、アミノ酸置換V 6 9 A、Q 7 4 P、およびR 3 8 Nを含む。

30

【0079】

一実施形態では、I L - 2 剤は、位置V 6 9、Q 7 4、およびR 3 8にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、それぞれV 6 9 A、Q 7 4 P、およびR 3 8 Eである。一実施形態では、I L - 2 剤は、アミノ酸置換V 6 9 A、Q 7 4 P、およびR 3 8 Eを含む。

【0080】

一実施形態では、I L - 2 剤は、位置V 6 9、Q 7 4、K 3 5、およびH 1 6にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、それぞれV 6 9 A、Q 7 4 P、K 3 5 E、およびH 1 6 NまたはH 1 6 Lである。一実施形態では、I L - 2 剤は、アミノ酸置換V 6 9 A、Q 7 4 P、K 3 5 E、およびH 1 6 NまたはH 1 6 Lを含む。一実施形態では、I L - 2 剤は、アミノ酸置換V 6 9 A、Q 7 4 P、K 3 5 E、およびH 1 6 Nを含む。一実施形態では、I L - 2 剤は、アミノ酸置換V 6 9 A、Q 7 4 P、K 3 5 E、およびH 1 6 Lを含む。

40

【0081】

一実施形態では、I L - 2 剤は、位置V 6 9、Q 7 4、K 3 5、H 1 6、およびR 3 8にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、それぞれV 6 9

50

A、Q 7 4 P、K 3 5 E、H 1 6 N、および R 3 8 Nである。一実施形態では、I L - 2 剤は、アミノ酸置換 V 6 9 A、Q 7 4 P、K 3 5 E、H 1 6 N、および R 3 8 Nを含む。

【0082】

一実施形態では、I L - 2 剤は、位置 V 6 9、Q 7 4、H 1 6、および R 3 8 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、それぞれ V 6 9 A、Q 7 4 P、H 1 6 N または H 1 6 L、および R 3 8 N または R 3 8 Q であり、任意選択で、アミノ酸置換は、V 6 9 A、Q 7 4 P、H 1 6 N または H 1 6 L、および R 3 8 Q である。一実施形態では、I L - 2 剤は、アミノ酸置換 V 6 9 A、Q 7 4 P、H 1 6 L、および R 3 8 Q を含む。

【0083】

一実施形態では、I L - 2 剤は、位置 I 2 8、E 6 8、S 8 7、N 8 8、Q 1 2 6、またはその組み合わせにアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、I L - 2 剤は、位置 I 2 8 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、I 2 8 T または I 2 8 F である。一実施形態では、I L - 2 剤は、アミノ酸置換 I 2 8 T を含む。一実施形態では、I L - 2 剤は、アミノ酸置換 I 2 8 F を含む。

【0084】

一実施形態では、I L - 2 剤は、位置 E 6 8 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、E 6 8 Q または E 6 8 N である。一実施形態では、I L - 2 剤は、アミノ酸置換 E 6 8 Q を含む。一実施形態では、I L - 2 剤は、アミノ酸置換 E 6 8 N を含む。

【0085】

一実施形態では、I L - 2 剤は、位置 S 8 7 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、S 8 7 R である。一実施形態では、I L - 2 剤は、アミノ酸置換 S 8 7 R を含む。

【0086】

一実施形態では、I L - 2 剤は、位置 N 8 8 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、N 8 8 R、N 8 8 S、N 8 8 L、または N 8 8 D である。一実施形態では、I L - 2 剤は、アミノ酸置換 N 8 8 R を含む。一実施形態では、I L - 2 剤は、アミノ酸置換 N 8 8 S を含む。一実施形態では、I L - 2 剤は、アミノ酸置換 N 8 8 L を含む。一実施形態では、I L - 2 剤は、アミノ酸置換 N 8 8 D を含む。

【0087】

一実施形態では、I L - 2 剤は、位置 Q 1 2 6 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、Q 1 2 6 T、Q 1 2 6 K または Q 1 2 6 R である。一実施形態では、I L - 2 剤は、アミノ酸置換 Q 1 2 6 T を含む。一実施形態では、I L - 2 剤は、アミノ酸置換 Q 1 2 6 K を含む。一実施形態では、I L - 2 剤は、アミノ酸置換 Q 1 2 6 R を含む。

【0088】

一実施形態では、I L - 2 剤は、位置 C 1 2 5 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、C 1 2 5 S である。一実施形態では、I L - 2 剤は、アミノ酸置換 C 1 2 5 S を含む。

【0089】

一実施形態では、I L - 2 剤は、位置 T 3 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、T 3 A である。一実施形態では、I L - 2 剤は、アミノ酸置換 T 3 A を含む。

【0090】

一実施形態では、I L - 2 剤は、位置 V 6 9、Q 7 4 および C 1 2 5 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、それぞれ V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S である。一実施形態では、I L - 2 剤は、アミノ酸置換 V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S を含む。

【0091】

10

20

30

40

50

一実施形態では、I L-2 剤は、位置 T 3、H 1 6、I 9 2 またはその組み合わせにアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、それぞれ T 3 A、H 1 6 N および I 9 2 S である。

【0092】

一実施形態では、I L-2 剤は、位置 H 1 6、V 6 9、Q 7 4、および C 1 2 5 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、それぞれ H 1 6 N、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S である。一実施形態では、I L-2 剤は、アミノ酸置換 H 1 6 N、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S を含む。

【0093】

一実施形態では、I L-2 剤は、位置 H 1 6、V 6 9、Q 7 4、および C 1 2 5 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、それぞれ H 1 6 L、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S である。一実施形態では、I L-2 剤は、アミノ酸置換 H 1 6 L、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S を含む。様々な技術的効果は、アミノ酸改変の前述の組み合わせを含む I L-2 剤と関連している。理論に束縛されることを望むものではないが、一実施形態では、アミノ酸置換 H 1 6 L、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S を含む I L-2 剤は、以下の有利な特性のうちの少なくとも一つ以上を有することができると考えられている：(i) C D 1 2 2 および／もしくは C D 1 3 2 に対する低減された結合親和性を有し、これが、他の T 細胞型と比較して、制御性 T 細胞 (T r e g) に対する I L-2 剤の効力および選択性を増加させる、(i i) 例えば、安定化 V 6 9 A および Q 7 4 P 変異の存在により、有意に安定している、(i i i) C D 2 5 に対する低減もしくは減少された（もしくは最小の効果のみを有する）結合能力および／もしくは結合親和性を有し、これが、I L-2 剤の寿命を改善する、(i v) インビトロおよび／もしくはインビボで T エフェクター細胞および／もしくはナチュラルキラー (N K) 細胞の拡大、活性、生存および／もしくは増殖を実質的に促進しない、ならびに／または (v) 例えば、C 1 2 5 S 変異の存在に起因する、不正確なジスルフィド対合の減少、および安定性の改善。一実施形態では、H 1 6 L 変異を含む I L-2 剤は、他の H 1 6 変異を含む I L-2 剤と比較して、低減された C D 1 2 2 および／もしくは C D 1 3 2 に対する結合親和性、ならびに／または他の T 細胞型を上回る増加された T r e g に対する効力および選択性を有する。これらの特性のため、アミノ酸置換 H 1 6 L、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S を含む I L-2 剤は、例えば、自己免疫疾患などの異常な免疫応答から生じる障害および状態を治療する上で特に好適となる。

【0094】

したがって、一実施形態では、アミノ酸置換 H 1 6 L、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S を含む I L-2 剤は、特に、野生型 I L-2 またはアミノ酸置換を含まない参照 I L-2 バリエーションと比較して、以下の特性のうちのとりわけ一つ以上（例えば、2、3、4、5、6、7、または全て）を有する：(i) インビトロもしくはインビボでの安定性の強化もしくは増加、(i i) インビトロおよび／もしくはインビボでのヒト C D 1 2 2 に対する結合能力および／もしくは結合親和性の低減もしくは減少、(i i i) インビトロおよび／もしくはインビボでのヒト C D 1 3 2 に対する結合能力および／もしくは結合親和性の低減もしくは減少、(i v) インビトロおよび／もしくはインビボでのヒト C D 1 2 2 およびヒト C D 1 3 2 （すなわち、ヒト C D 1 2 2 / C D 1 3 2 ヘテロ二量体）から構成されるヘテロ二量体 I L-2 受容体に対する I L-2 バリエーションの親和性の低減もしくは減少、(v) インビトロおよび／もしくはインビボでのヒト C D 2 5 に対する結合能力および／もしくは結合親和性の低減もしくは減少（中程度に低減もしくは減少）、(v i) 制御性 T 細胞（例えば、F o x p 3 + T 細胞）への選択的結合、(v i i) インビトロもしくはインビボでの T 制御性細胞 (T r e g) における I L-2 シグナル伝達経路の選択的活性化、または (v i i i) T r e g の拡大、活性、生存および／もしくは増殖を誘導もしくは促進する能力の強化もしくは増加。

【0095】

一実施形態では、I L-2 剤は、位置 H 1 6、V 6 9、Q 7 4、I 9 2、および C 1 2

5 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、それぞれ H 1 6 L、V 6 9 A、Q 7 4 P、I 9 2 S、および C 1 2 5 S である。一実施形態では、I L-2 剤は、アミノ酸置換 H 1 6 L、V 6 9 A、Q 7 4 P、I 9 2 S、および C 1 2 5 S を含む。

【0096】

一実施形態では、I L-2 剤は、位置 T 3、V 6 9、Q 7 4、および C 1 2 5 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、それぞれ T 3 A、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S である。一実施形態では、I L-2 剤は、アミノ酸置換 T 3 A、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S を含む。

【0097】

一実施形態では、I L-2 剤は、位置 T 3、H 1 6、V 6 9、Q 7 4、および C 1 2 5 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、それぞれ T 3 A、H 1 6 N または H 1 6 L、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S である。一実施形態では、I L-2 剤は、アミノ酸置換 T 3 A、H 1 6 N、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S を含む。一実施形態では、I L-2 剤は、アミノ酸置換 T 3 A、H 1 6 L、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S を含む。

【0098】

一実施形態では、I L-2 剤は、位置 T 3、V 6 9、Q 7 4、I 9 2、および C 1 2 5 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、それぞれ T 3 A、V 6 9 A、Q 7 4 P、I 9 2 S、および C 1 2 5 S である。一実施形態では、I L-2 剤は、アミノ酸置換 T 3 A、V 6 9 A、Q 7 4 P、I 9 2 S、および C 1 2 5 S を含む。一実施形態では、I L-2 剤は、アミノ酸置換 T 3 A、V 6 9 A、Q 7 4 P、I 9 2 S、および C 1 2 5 S を含む。

【0099】

一実施形態では、I L-2 剤は、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 8、配列番号 9、配列番号 10、配列番号 11、配列番号 12、配列番号 13、配列番号 14、配列番号 15、配列番号 16、配列番号 17、配列番号 18、配列番号 19、配列番号 20、配列番号 21、配列番号 22、配列番号 23、配列番号 24、配列番号 25、配列番号 26、配列番号 27、配列番号 28、配列番号 29、配列番号 30、配列番号 31、配列番号 32、配列番号 33、配列番号 34、配列番号 35、配列番号 36、配列番号 37、配列番号 38、配列番号 1000、配列番号 1001、配列番号 1002 から選択されるアミノ酸配列、もしくはその機能的断片、またはそれと少なくとも 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の配列同一性を有するか、それと 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは 30 個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むヒト I L-2 バリエーションを含む。

【0100】

一実施形態では、アミノ酸改変（例えば、置換）は、アミノ酸改変（例えば、置換）を含まない参照 I L-2 剤と比較して、少なくとも一つ以上（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または全て）の以下の特性を有する I L-2 剤を提供する：

- (i) I L-2 剤の強化もしくは増加された発現；
- (i i) I L-2 剤の阻害もしくは減少された凝集；
- (i i i) I L-2 剤の強化もしくは増加された安定性；
- (i v) I L-2 剤の強化もしくは増加された半減期；
- (v) I L-2 剤の阻害もしくは減少された代謝回転および／もしくはクリアランス；
- (v i) 阻害もしくは減少された（例えば、中程度に阻害もしくは減少された）もしくは実質的に変化のない、I L-2 剤のヒト C D 2 5 への結合；
- (v i i) 阻害もしくは減少されたヒト C D 1 2 2 に対する I L-2 剤の親和性；
- (v i i i) 阻害もしくは減少されたヒト C D 1 3 2 に対する I L-2 剤の親和性；ま

10

20

30

40

50

たは

(i x) 阻害もしくは減少されたヒト C D 1 2 2 およびヒト C D 1 3 2 からなる二量体 I L - 2 受容体に対する I L - 2 剤の親和性 ;

(x) 制御性 T 細胞 (例えば、F o x p 3 + T 細胞) への選択的結合 ;

(x i) T r e g における I L - 2 シグナル伝達経路の選択的な活性化、または

(x i i) 強化もしくは増加された、もしくは低減もしくは減少された、T r e g の拡大、活性化、生存、および／もしくは増殖を誘導もしくは促進する能力。

【 0 1 0 1 】

一実施形態では、I L - 2 剤は、H 1 6 D、H 1 6 N、H 1 6 L、I 2 8 T、K 3 5 E、R 3 8 Q、R 3 8 N、R 3 8 E、F 4 2 K、F 4 2 Q、V 6 9 A、Q 7 4 P、D 8 4 V、S 8 7 R、N 8 8 L、N 8 8 S、I 9 2 S、C 1 2 5 S から選択される一つ以上のアミノ酸改変 (例えば、置換) を含む I L - 2 バリエーション ; 本明細書に記載のポリペプチドリンカー ; および本明細書に記載の非 I L - 2 部分を含み、アミノ酸改変 (例えば、置換) は、アミノ酸改変 (例えば、置換) を含まない参照 I L - 2 剤と比較して、I L - 2 剤に、以下の特性の少なくとも一つ以上を提供する :

(i) I L - 2 剤の強化もしくは増加された発現 ;

(i i) I L - 2 剤の阻害もしくは減少された凝集 ;

(i i i) I L - 2 剤の強化もしくは増加された安定性 ;

(i v) I L - 2 剤の強化もしくは増加された半減期 ;

(v) I L - 2 剤の阻害もしくは減少された代謝回転および／もしくはクリアランス ;

(v i) 阻害もしくは減少された (例えば、中程度に阻害もしくは減少された) もしくは実質的に変化のない、I L - 2 剤のヒト C D 2 5 への結合 ;

(v i i) 阻害もしくは減少されたヒト C D 1 2 2 に対する I L - 2 剤の親和性 ;

(v i i i) 阻害もしくは減少されたヒト C D 1 3 2 に対する I L - 2 剤の親和性 ;

(i x) 阻害もしくは減少されたヒト C D 1 2 2 およびヒト C D 1 3 2 からなる二量体 I L - 2 受容体に対する I L - 2 剤の親和性 ;

(x) 制御性 T 細胞 (例えば、F o x p 3 + T 細胞) への選択的結合 ;

(x i) T r e g における I L - 2 シグナル伝達経路の選択的な活性化、ならびに／または

(x i i) 強化もしくは増加された、もしくは低減もしくは減少された、T r e g の拡大、活性化、生存、および／もしくは増殖を誘導もしくは促進する能力。

【 0 1 0 2 】

一実施形態では、ヒト I L - 2 バリエーションは、以下のアミノ酸改変 (例えば、置換) を含む :

(i) C 1 2 5 S ;

(i i) V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S ;

(i i i) H 1 6 D、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S ;

(i v) H 1 6 N、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S ;

(v) H 1 6 L、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S ;

(v i) I 2 8 T、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S ;

(v i i) V 6 9 A、Q 7 4 P、D 8 4 V、および C 1 2 5 S ;

(v i i i) V 6 9 A、Q 7 4 P、S 8 7 R、および C 1 2 5 S ;

(i x) V 6 9 A、Q 7 4 P、N 8 8 L、および C 1 2 5 S ;

(x) V 6 9 A、Q 7 4 P、N 8 8 S、および C 1 2 5 S ;

(x i) V 6 9 A、Q 7 4 P、I 9 2 S、および C 1 2 5 S ;

(x i i) K 3 5 E、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S ;

(x i i i) K 3 5 E、H 1 6 N、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S ;

(x i v) K 3 5 E、H 1 6 L、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S ;

(x v) K 3 5 E、D 8 4 V、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S ;

(x v i) K 3 5 E、I 9 2 S、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S ;

(x v i i) R 3 8 Q、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S ;
 (x v i i) R 3 8 Q、H 1 6 N、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S ;
 (x i x) R 3 8 Q、H 1 6 L、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S ;
 (x x) R 3 8 Q、D 8 4 V、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S ;
 (x x i) R 3 8 Q、I 9 2 S、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S ;
 (x x i i) R 3 8 N、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S ;
 (x x i i) R 3 8 N、H 1 6 N、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S ;
 (x x i v) R 3 8 N、H 1 6 L、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S ;
 (x x v) R 3 8 N、D 8 4 V、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S ;
 (x x v i) R 3 8 N、I 9 2 S、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S ; 10
 (x x v i i) R 3 8 E、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S ;
 (x x v i i i) F 4 2 K、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S ;
 (x x i x) F 4 2 Q、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S ;
 (x x x) F 4 2 A、Y 4 5 A、L 7 2 G、N 8 8 D、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C
 1 2 5 S、
 (x x x i) R 3 8 N、S 8 7 R、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S ;
 (x x x i i) R 3 8 E、H 1 6 N、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S ;
 (x x x i i) R 3 8 E、D 8 4 V、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S ;
 (x x x i v) R 3 8 E、S 8 7 R、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S ;
 (x x x v) R 3 8 E、I 9 2 S、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S ; 20
 (x x x v i) F 4 2 Q、H 1 6 N、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S ;
 (x x x v i i) F 4 2 Q、I 9 2 S、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S ; また
 は
 (x x x v i i i) K 3 5 E、R 3 8 N、H 1 6 N、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1
 2 5 S。
 【0103】
 (x x x i x) T 3 A、H 1 6 N、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S ;
 (x l) T 3 A、H 1 6 L、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S ; または
 (x l i) T 3 A、V 6 9 A、Q 7 4 P、I 9 2 S、および C 1 2 5 S。
 【0104】 30
 一実施形態では、I L-2 剤は、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、
 配列番号 6、配列番号 7、配列番号 8、配列番号 9、配列番号 10、配列番号 11、配列
 番号 12、配列番号 13、配列番号 14、配列番号 15、配列番号 16、配列番号 17、
 配列番号 18、配列番号 19、配列番号 20、配列番号 21、配列番号 22、配列番号 2
 3、配列番号 24、配列番号 25、配列番号 26、配列番号 27、配列番号 28、配列番
 号 29、配列番号 30、配列番号 31、配列番号 32、配列番号 33、配列番号 34、配
 列番号 35、配列番号 36、配列番号 37、配列番号 38、配列番号 1000、配列番号
 1001、もしくは配列番号 1002 から選択されるアミノ酸配列、もしくはその機能的
 断片、またはそれと少なくとも 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94
 %、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の配列同一性を有する 40
 か、それと 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15
 、20、25、もしくは 30 個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むヒト I L-2
 バリエーション；本明細書に記載のポリペプチドリンカー；ならびに本明細書に記載の非 I L
 -2 部分を含み、I L-2 剤は、ヒト I L-2 ポリペプチドバリエーションを含まない参照 I
 L-2 剤と比較して、以下の特性のうちの少なくとも一つ以上を示す：
 (i) I L-2 剤の強化もしくは増加された発現；
 (i i) I L-2 剤の阻害もしくは減少された凝集；
 (i i i) I L-2 剤の強化もしくは増加された安定性；
 (i v) I L-2 剤の強化もしくは増加された半減期；
 (v) I L-2 剤の阻害もしくは減少された代謝回転および／もしくはクリアランス； 50

(v i) 阻害もしくは減少された（例えば、中程度に阻害もしくは減少された）もしくは実質的に変化のない、IL-2 剤のヒト CD 25 への結合；

(v i i) 阻害もしくは減少されたヒト CD 122 に対する IL-2 剤の親和性；

(v i i i) 阻害もしくは減少されたヒト CD 132 に対する IL-2 剤の親和性；

(i x) 阻害もしくは減少されたヒト CD 122 およびヒト CD 132 の二量体 IL-2 受容体に対する IL-2 剤の親和性；

(x) 制御性 T 細胞（例えば、Foxp3⁺ T 細胞）への選択的結合；

(x i) Treg における IL-2 シグナル伝達経路の選択的な活性化、ならびに／または

(x i i) 強化もしくは増加された、もしくは低減もしくは減少された、Treg の拡大、活性化、および／もしくは増殖を誘導もしくは促進する能力。

10

【0105】

様々な技術的効果は、配列番号 5 のアミノ酸配列を含む IL-2 剤と関連する。理論に束縛されることを望むものではないが、一実施形態では、配列番号 5 のアミノ酸配列を含む IL-2 剤は、以下の有利な特性のうちの少なくとも一つ以上を有することができると考えられている：(i) CD 122 および／もしくは CD 132 に対する低減された結合親和性を有し、これが、他の T 細胞型と比較して、制御性 T 細胞 (Treg) に対する IL-2 剤の効力および選択性を増加させる、(i i) 例えば、安定化 V 69 A および Q 74 P 変異の存在により、有意に安定している、(i i i) CD 25 に対する低減もしくは減少された（もしくは最小の効果のみを有する）結合能力および／もしくは結合親和性を有し、これが、IL-2 剤の寿命を改善する、(i v) インビトロおよび／もしくはインビボで T エフェクター細胞および／もしくはナチュラルキラー (NK) 細胞の拡大、活性、生存および／もしくは増殖を実質的に促進しない、ならびに／または (v) 例えば、C 125 S 変異の存在に起因して、減少した不正確なジスルフィド対合および改善された安定性を有する。一実施形態では、H 16 L 変異を含む IL-2 剤は、他の H 16 変異を含む IL-2 剤と比較して、低減された CD 122 および／もしくは CD 132 に対する結合親和性、ならびに／または他の T 細胞型を上回る増加された Treg に対する効力および選択性を有する。これらの特性は、配列番号 5 のアミノ酸配列を含む IL-2 剤を、自己免疫疾患などの異常な免疫応答から生じる障害および状態の治療に特に好適にする。

20

【0106】

したがって、一実施形態では、配列番号 5 のアミノ酸置換を含む IL-2 剤は、特に、野生型 IL-2 またはアミノ酸置換を含まない参照 IL-2 バリエーションと比較して、以下の特性のうちのとりわけ一つ以上（例えば、2、3、4、5、6、7、または全て）を有する：(i) インビトロもしくはインビボでの安定性の強化もしくは増加、(i i) インビトロおよび／もしくはインビボでのヒト CD 122 に対する結合能力および／もしくは結合親和性の低減もしくは減少、(i i i) インビトロおよび／もしくはインビボでのヒト CD 132 に対する結合能力および／もしくは結合親和性の低減もしくは減少、(i v) インビトロおよび／もしくはインビボでのヒト CD 122 およびヒト CD 132（すなわち、ヒト CD 122 / CD 132 ヘテロ二量体）から構成されるヘテロ二量体 IL-2 受容体に対する IL-2 バリエーションの親和性の低減もしくは減少、(v) インビトロおよび／もしくはインビボでのヒト CD 25 に対する結合能力および／もしくは結合親和性の低減もしくは減少（中程度に低減もしくは減少）、(v i) 制御性 T 細胞（例えば、Foxp3⁺ T 細胞）への選択的結合、(v i i) インビトロもしくはインビボでの T 制御性細胞 (Treg) における IL-2 シグナル伝達経路の選択的活性化、または (v i i i) Treg の拡大、活性、生存および／もしくは増殖を誘導もしくは促進する能力の強化もしくは増加。

30

40

【0107】

一実施形態では、参照 IL-2 剤は、配列番号 1031、配列番号 1、もしくは配列番号 2 のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、参照 IL-2 剤は、配列番号 1031 のアミノ酸配列を含む。一実施形態では、参照 IL-2 剤は、配列番

50

号 1 のアミノ酸配列を含む。一実施形態では、参照 I L - 2 剤は、配列番号 2 のアミノ酸配列を含む。

【0108】

一実施形態では、I L - 2 剤は、リンカーによって本明細書に記載の非 I L - 2 部分に融合された本明細書に記載のヒト I L - 2 バリエーションを含み、リンカーは、ポリペプチドリンカーであり、任意選択で、ポリペプチドリンカーは、可撓性リンカー、剛直なリンカー、または切断可能なリンカーである。一実施形態では、ポリペプチドリンカーは、G l y - S e r リンカー（例えば、(G 4 S) n リンカー、n = 1、2、3、4、5、6 もしくはそれ以上（配列番号 1 0 2 0））、プロリンリッチ伸長リンカー（例えば、V 1 G P c、V 2、G P G c、V 3 G c G c P、セルラーゼリンカー 4、セルラーゼリンカー 4）、剛直なリンカー（例えば、A (E A A A K) n A、n = 2、3、4、5、もしくはそれ以上（配列番号 1 0 2 1）、R E P R _ 1 2）、非 G S リンカー（例えば、(G G G S A) n であり、n = 1、2、3、4、5、もしくはそれ以上（配列番号 1 0 2 2））、またはその免疫グロブリンヒンジ領域もしくはその部分である。一実施形態では、ポリペプチドリンカーは、(G 4 S) 1（配列番号 1 0 2 3）、(G 4 S) 2（配列番号 1 0 2 4）、(G 4 S) 3（配列番号 1 0 2 5）、(G 4 S) 4（配列番号 4 8）、(G 4 S) 5（配列番号 1 0 2 6）、または (G 4 S) 6（配列番号 1 0 2 7）を含む G l y - S e r リンカーである。一実施形態では、ポリペプチドリンカーは、(G 4 S) 4（配列番号 4 8）を含む G l y - S e r リンカーである。一実施形態では、ポリペプチドリンカーは、以下から選択されるアミノ酸配列を含む：配列番号 4 8、配列番号 4 9、配列番号 5 0、配列番号 5 1、配列番号 5 2、配列番号 5 3、配列番号 5 4、または配列番号 5 5。一実施形態では、ポリペプチドリンカーは、配列番号 4 8 のアミノ酸配列を含む。

10

20

【0109】

一実施形態では、非 I L - 2 部分は、免疫グロブリン F c 領域、またはその断片もしくは部分（例えば、機能的断片）である。一実施形態では、免疫グロブリン F c 領域は、I g G F c 領域、I g D F c 領域、I g A F c 領域、I g M F c 領域、または I g E F c 領域、またはその断片もしくは部分を含む。一実施形態では、I g G F c 領域は、野生型ヒト I g G 1 F c 領域（例えば、I g G 1 m 3 アロタイプ）、野生型 I g G 2 F c 領域、または野生型ヒト I g G 4 F c 領域、またはその断片もしくは部分を含む。

30

【0110】

一実施形態では、I g G F c 領域は、変異 I g G 1 もしくは変異 I g G 4 F c 領域、またはその断片もしくは部分を含む。一実施形態では、I g G F c 領域は、一つ以上（例えば、二、三、四、または五つ）の変異、例えば、本明細書に記載の一つ以上（例えば、二、三、四、または五つ）の変異を含む。

【0111】

一実施形態では、I g G F c 領域は、変異 I g G 4 F c 領域、またはその断片もしくは部分を含み、変異 I g G 4 F c 領域は、ヒトである。

【0112】

一実施形態では、変異 I g G 4 F c 領域、またはその断片もしくは部分は、E U 番号付けに従う S e r 2 2 8 でのアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、S e r 2 2 8 でのアミノ酸改変（例えば、置換）は、S 2 2 8 P である。一実施形態では、変異 I g G 4 F c 領域は、アミノ酸置換 S 2 2 8 P を含む。

40

【0113】

一実施形態では、変異 I g G 4 F c 領域、またはその断片もしくは部分は、E U 番号付けに従う A r g 4 0 9 でのアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、A r g 4 0 9 でのアミノ酸改変（例えば、置換）は、R 4 0 9 K である。一実施形態では、変異 I g G 4 F c 領域は、アミノ酸置換 R 4 0 9 K を含む。

【0114】

一実施形態では、変異 I g G 4 F c 領域、またはその断片もしくは部分は、E U 番号

50

付けに従うThr307、Gln311、およびAla378にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸改変（例えば、置換）は、それぞれT307Q、Q311V、およびA378Vである。一実施形態では、変異IgG4Fc領域は、アミノ酸置換T307Q、Q311V、およびA378Vを含む。

【0115】

一実施形態では、変異IgG4Fc領域は、配列番号44、配列番号45、配列番号46、もしくは配列番号47から選択されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の配列同一性を有するか、それと1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは30個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列、を含む。

10

【0116】

一実施形態では、IgG Fc領域は、変異IgG1Fc領域、またはその断片もしくは部分を含み、変異IgG1Fc領域は、ヒトである。一実施形態では、変異IgG1Fc領域（例えば、N297G置換を含む）は、IgG1m3アロタイプを有する。

【0117】

一実施形態では、変異IgG1Fc領域、またはその断片もしくは部分は、EU番号付けに従うAsn297にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、Asn297でのアミノ酸改変（例えば、置換）は、N297Gである。一実施形態では、変異IgG1Fc領域は、アミノ酸置換N297Gを含む。

20

【0118】

一実施形態では、変異IgG1Fc領域、またはその断片もしくは部分は、EU番号付けに従うLeu234、Leu235、およびPro329にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸改変（例えば、置換）は、それぞれL234A、L235A、およびP329Gである。一実施形態では、変異IgG1Fc領域は、アミノ酸置換L234A、L235A、およびP329Gを含む。

【0119】

一実施形態では、変異IgG1Fc領域、またはその断片もしくは部分は、EU番号付けに従うThr307、Gln311、およびAla378にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸改変（例えば、置換）は、それぞれT307Q、Q311V、およびA378Vである。一実施形態では、変異IgG1Fc領域は、アミノ酸置換T307Q、Q311V、およびA378Vを含む。

30

【0120】

一実施形態では、変異IgG1Fc領域は、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、もしくは配列番号1003から選択されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の配列同一性を有するか、それと1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは30個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む。一実施形態では、変異IgG1Fc領域は、配列番号1003のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の配列同一性を有するか、それと1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは30個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む。一実施形態では、変異IgG1Fc領域は、配列番号1003のアミノ酸配列を含む。

40

【0121】

一実施形態では、非IL-2部分は、Fc受容体媒介性免疫エフェクター機能を引き出すIL-2剤の能力を阻害する、または減少させる。

【0122】

一実施形態では、IL-2剤は、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、

50

配列番号 6、配列番号 7、配列番号 8、配列番号 9、配列番号 10、配列番号 11、配列番号 12、配列番号 13、配列番号 14、配列番号 15、配列番号 16、配列番号 17、配列番号 18、配列番号 19、配列番号 20、配列番号 21、配列番号 22、配列番号 23、配列番号 24、配列番号 25、配列番号 26、配列番号 27、配列番号 28、配列番号 29、配列番号 30、配列番号 31、配列番号 32、配列番号 33、配列番号 34、配列番号 35、配列番号 36、配列番号 37、もしくは配列番号 38、配列番号 1000、配列番号 1001、もしくは配列番号 1002 から選択されるアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む IL-2 バリエーションを含み、IL-2 剤は、Gly-Ser リンカーを含み、任意選択で、Gly-Ser リンカーは、(G4S)₄ (配列番号 48) を含み、IL-2 バリエーションは、Gly-Ser リンカーによって、配列番号 39、配列番号 40、配列番号 41、配列番号 42、配列番号 43、配列番号 44、配列番号 45、配列番号 46、配列番号 47、もしくは配列番号 1003 から選択されるアミノ酸配列を含む IgG Fc 領域に融合される。

10

【0123】

一実施形態では、IL-2 剤は、配列番号 56、配列番号 57、配列番号 58、配列番号 59、配列番号 60、配列番号 61、配列番号 62、配列番号 63、配列番号 64、配列番号 65、配列番号 66、配列番号 67、配列番号 68、配列番号 69、配列番号 70、配列番号 71、配列番号 72、配列番号 73、配列番号 74、配列番号 75、配列番号 76、配列番号 77、配列番号 78、配列番号 79、配列番号 80、配列番号 81、配列番号 82、配列番号 83、配列番号 84、配列番号 85、配列番号 86、配列番号 87、配列番号 88、配列番号 89、配列番号 90、配列番号 91、配列番号 92、配列番号 93、配列番号 1004、配列番号 1005、配列番号 1006、配列番号 1007、配列番号 1008、もしくは配列番号 1009 から選択されるアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。

20

【0124】

一実施形態では、IL-2 剤は、配列番号 94、配列番号 95、配列番号 96、配列番号 97、配列番号 98、配列番号 99、配列番号 100、配列番号 101、配列番号 102、配列番号 103、配列番号 104、配列番号 105、配列番号 106、配列番号 107、配列番号 108、配列番号 109、配列番号 110、配列番号 111、配列番号 112、配列番号 113、配列番号 114、配列番号 115、配列番号 116、配列番号 117、配列番号 118、配列番号 119、配列番号 120、配列番号 121、配列番号 122、配列番号 123、配列番号 124、配列番号 125、配列番号 126、配列番号 127、配列番号 128、配列番号 129、配列番号 130、もしくは配列番号 131 から選択されるアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。

30

【0125】

一実施形態では、IL-2 剤は、配列番号 132、配列番号 133、配列番号 134、配列番号 135、配列番号 136、配列番号 137、配列番号 138、配列番号 139、配列番号 140、配列番号 141、配列番号 142、配列番号 143、配列番号 144、配列番号 145、配列番号 146、配列番号 147、配列番号 148、配列番号 149、配列番号 150、配列番号 151、配列番号 152、配列番号 153、配列番号 154、配列番号 155、配列番号 156、配列番号 157、配列番号 158、配列番号 159、配列番号 160、配列番号 161、配列番号 162、配列番号 163、配列番号 164、配列番号 165、配列番号 166、配列番号 167、配列番号 168、もしくは配列番号 169 から選択されるアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。

40

【0126】

一実施形態では、IL-2 剤は、配列番号 170、配列番号 171、配列番号 172、配列番号 173、配列番号 174、配列番号 175、配列番号 176、配列番号 177、配列番号 178、配列番号 179、配列番号 180、配列番号 181、配列番号 182、配列番号 183、配列番号 184、配列番号 185、配列番号 186、配列番号 187、配列番号 188、配列番号 189、配列番号 190、配列番号 191、配列番号 192、

50

配列番号 193、配列番号 194、配列番号 195、配列番号 196、配列番号 197、配列番号 198、配列番号 199、配列番号 200、配列番号 201、配列番号 202、配列番号 203、配列番号 204、配列番号 205、配列番号 206、もしくは配列番号 207 から選択されるアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。

【0127】

一実施形態では、IL-2 剤は、配列番号 208、配列番号 209、配列番号 210、配列番号 211、配列番号 212、配列番号 213、配列番号 214、配列番号 215、配列番号 216、配列番号 217、配列番号 218、配列番号 219、配列番号 220、配列番号 221、配列番号 222、配列番号 223、配列番号 224、配列番号 225、配列番号 226、配列番号 227、配列番号 228、配列番号 229、配列番号 230、配列番号 231、配列番号 232、配列番号 233、配列番号 234、配列番号 235、配列番号 236、配列番号 237、配列番号 238、配列番号 239、配列番号 240、配列番号 241、配列番号 242、配列番号 243、配列番号 244、もしくは配列番号 245 から選択されるアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。

10

【0128】

一実施形態では、IL-2 剤は、配列番号 246、配列番号 247、配列番号 248、配列番号 249、配列番号 250、配列番号 251、配列番号 252、配列番号 253、配列番号 254、配列番号 255、配列番号 256、配列番号 257、配列番号 258、配列番号 259、配列番号 260、配列番号 261、配列番号 262、配列番号 263、配列番号 264、配列番号 265、配列番号 266、配列番号 267、配列番号 268、配列番号 269、配列番号 270、配列番号 271、配列番号 272、配列番号 273、配列番号 274、配列番号 275、配列番号 276、配列番号 277、配列番号 278、配列番号 279、配列番号 280、配列番号 281、配列番号 282、もしくは配列番号 283 から選択されるアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。

20

【0129】

一実施形態では、IL-2 剤は、配列番号 284、配列番号 285、配列番号 286、配列番号 287、配列番号 288、配列番号 289、配列番号 290、配列番号 291、配列番号 292、配列番号 293、配列番号 294、配列番号 295、配列番号 296、配列番号 297、配列番号 298、配列番号 299、配列番号 300、配列番号 301、配列番号 302、配列番号 303、配列番号 304、配列番号 305、配列番号 306、配列番号 307、配列番号 308、配列番号 309、配列番号 310、配列番号 311、配列番号 312、配列番号 313、配列番号 314、配列番号 315、配列番号 316、配列番号 317、配列番号 318、配列番号 319、配列番号 320、もしくは配列番号 321 から選択されるアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。

30

【0130】

一実施形態では、IL-2 剤は、配列番号 322、配列番号 323、配列番号 324、配列番号 325、配列番号 326、配列番号 327、配列番号 328、配列番号 329、配列番号 330、配列番号 331、配列番号 332、配列番号 333、配列番号 334、配列番号 335、配列番号 336、配列番号 337、配列番号 338、配列番号 339、配列番号 340、配列番号 341、配列番号 342、配列番号 343、配列番号 344、配列番号 345、配列番号 346、配列番号 347、配列番号 348、配列番号 349、配列番号 350、配列番号 351、配列番号 352、配列番号 353、配列番号 354、配列番号 355、配列番号 356、配列番号 357、配列番号 358、もしくは配列番号 359 から選択されるアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。

40

【0131】

一実施形態では、IL-2 剤は、配列番号 59 のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、IL-2 剤は、配列番号 97 のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、IL-2 剤は、配列番号 135 のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、IL-2 剤は、配列番号 173 のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、IL-2 剤は、配列番号 211 のアミ

50

ノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、I L-2 剤は、配列番号 2 4 9 のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、I L-2 剤は、配列番号 2 8 7 のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、I L-2 剤は、配列番号 3 2 5 のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、I L-2 剤は、配列番号 6 6 のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、I L-2 剤は、配列番号 1 0 4 のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、I L-2 剤は、配列番号 1 4 2 のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、I L-2 剤は、配列番号 1 8 0 のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、I L-2 剤は、配列番号 2 1 8 のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、I L-2 剤は、配列番号 2 5 6 のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。

10

【0 1 3 2】

一実施形態では、I L-2 剤は、配列番号 2 9 4 のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、I L-2 剤は、配列番号 3 3 2 のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、I L-2 剤は、配列番号 6 0 のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、I L-2 剤は、配列番号 9 8 のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、I L-2 剤は、配列番号 1 3 6 のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、I L-2 剤は、配列番号 1 7 4 のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、I L-2 剤は、配列番号 2 1 2 のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、I L-2 剤は、配列番号 2 5 0 のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、I L-2 剤は、配列番号 2 8 8 のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、I L-2 剤は、配列番号 3 2 6 のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、I L-2 剤は、配列番号 6 9 のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、I L-2 剤は、配列番号 1 0 7 のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、I L-2 剤は、配列番号 1 4 5 のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、I L-2 剤は、配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。

20

【0 1 3 3】

一実施形態では、I L-2 剤は、配列番号 2 2 1 のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、I L-2 剤は、配列番号 2 5 9 のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、I L-2 剤は、配列番号 2 9 7 のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、I L-2 剤は、配列番号 3 3 5 のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、I L-2 剤は、配列番号 1 0 0 4 のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、I L-2 剤は、配列番号 1 0 0 5 のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、I L-2 剤は、配列番号 1 0 0 6 のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、I L-2 剤は、配列番号 1 0 0 7 のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、I L-2 剤は、配列番号 1 0 0 8 のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、I L-2 剤は、配列番号 1 0 0 9 のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。

30

40

【0 1 3 4】

様々な技術的效果は、配列番号 1 0 0 8 のアミノ酸配列を含む I L-2 剤と関連する。理論に束縛されることを望むものではないが、一実施形態では、配列番号 1 0 0 8 のアミノ酸配列を含む I L-2 剤は、以下の有利な特性のうちの少なくとも一つ以上を有することができると考えられている：(i) C D 1 2 2 および／もしくは C D 1 3 2 に対する低減された結合親和性を有し、これが、他の T 細胞型と比較して、制御性 T 細胞 (T r e g) に対する I L-2 剤の効力および選択性を増加させる、(i i) 例えば、安定化 V 6 9 A および Q 7 4 P 変異の存在により、有意に安定している、(i i i) C D 2 5 に対する低減または減少された（もしくは最小の効果のみを有する）結合能力および／もしくは結

50

合親和性を有し、これが、I L - 2 剤の寿命を改善する、(i v) インビトロおよび／もしくはインビボでTエフェクター細胞および／もしくはナチュラルキラー (N K) 細胞の拡大、活性化、生存および／もしくは増殖を実質的に促進しない、ならびに／または (v) 例えば、C 1 2 5 S 変異の存在に起因して、減少した不正確なジスルフィド対合および改善された安定性を有する。一実施形態では、H 1 6 L 変異を含むI L - 2 剤は、他のH 1 6 変異を含むI L - 2 剤と比較して、低減されたC D 1 2 2 および／もしくはC D 1 3 2 に対する結合親和性、ならびに／または他のT細胞型を上回る増加されたT r e g に対する効力および選択性を有する。これらの特性により、I L - 2 バリエーションは、配列番号 1 0 0 8 のアミノ酸配列を含むI L - 2 剤となり、自己免疫疾患などの異常な免疫応答から生じる障害および状態の治療に特に好適である。

10

【0135】

したがって、一実施形態では、配列番号 1 0 0 8 のアミノ酸置換を含むI L - 2 剤は、特に、野生型I L - 2 またはアミノ酸置換を含まない参照I L - 2 バリエーションと比較して、以下の特性のうちのとりわけ一つ以上（例えば、2、3、4、5、6、7、または全て）を有する：(i) インビトロもしくはインビボでの安定性の強化もしくは増加、(i i) インビトロおよび／もしくはインビボでのヒトC D 1 2 2 に対する結合能力および／もしくは結合親和性の低減もしくは減少、(i i i) インビトロおよび／もしくはインビボでのヒトC D 1 3 2 に対する結合能力および／もしくは結合親和性の低減もしくは減少、(i v) インビトロおよび／もしくはインビボでのヒトC D 1 2 2 およびヒトC D 1 3 2 （すなわち、ヒトC D 1 2 2 / C D 1 3 2 ヘテロ二量体）から構成されるヘテロ二量体I L - 2 受容体に対するI L - 2 バリエーションの親和性の低減もしくは減少、(v) インビトロおよび／もしくはインビボでのヒトC D 2 5 に対する結合能力および／もしくは結合親和性の低減もしくは減少（中程度に低減もしくは減少）もしくは実質的な無変化、(v i) 制御性T細胞（例えば、F o x p 3 ⁺ T細胞）への選択的結合、(v i i) インビトロもしくはインビボでのT制御性細胞（T r e g）におけるI L - 2 シグナル伝達経路の選択的活性化、または(v i i i) T r e g の拡大、活性化、生存および／もしくは増殖を誘導もしくは促進する能力の強化もしくは増加。

20

【0136】

一実施形態では、I L - 2 剤は、二量体（例えば、ホモ二量体またはヘテロ二量体）を形成する。一実施形態では、I L - 2 剤は、I L - 2 融合タンパク質を含む。一実施形態では、I L - 2 剤は、I L - 2 剤／抗I L - 2 抗体複合体を含む。一実施形態では、I L - 2 剤は、コンジュゲートを含む。

30

【0137】

一実施形態では、I L - 2 剤は、本明細書に記載の組成物（例えば、医薬組成物）に製剤化される。一実施形態では、I L - 2 剤は、本明細書に記載の核酸によってコードされる。一実施形態では、I L - 2 剤は、本明細書に記載のベクター（例えば、発現ベクター）中に存在する核酸によってコードされる。一実施形態では、I L - 2 剤は、細胞（例えば、単離細胞）中に存在する核酸によってコードされる。一実施形態では、I L - 2 剤は、例えば、I L - 2 剤の発現を可能にする条件下で、本明細書に記載のI L - 2 剤をコードする核酸を含む細胞、または本明細書に記載のI L - 2 剤をコードする核酸を含むベクター（例えば、発現ベクター）を培養（例えば、維持）することを含む、本明細書に記載の方法によって産生される。一実施形態では、I L - 2 剤は、単離または精製される。一実施形態では、I L - 2 剤は、本明細書に記載のキット中に存在する。一実施形態では、I L - 2 剤は、本明細書に記載の容器中に存在する。

40

【発明を実施するための形態】

【0138】

本明細書に記載の一つ以上の構造的および／または機能的特性を有するI L - 2 剤（例えば、I L - 2 バリエーション、I L - 2 融合タンパク質、I L - 2 複合体、またはI L - 2 コンジュゲート）が本明細書に開示される。有利にも、本明細書に記載のI L - 2 剤のうちのいくつかは、野生型I L - 2 を含むI L - 2 剤と比較して、一つ以上の改善されたま

50

たは所望の特性を有する。理論に束縛されることを望むものではないが、一実施形態では、本明細書に記載のIL-2剤は、IL-2経路を通じて制御性T細胞（Treg）の活性を選択的に促進すると考えられる。IL-2剤をコードする核酸分子、発現ベクター、宿主細胞、組成物（例えば、医薬組成物）、キット、容器、およびIL-2剤を作製するための方法も提供される。本明細書に開示のIL-2剤および医薬組成物は、障害および状態、例えば、T細胞活性に関連する障害および状態、例えば、本明細書に記載の障害または状態（例えば、本明細書に記載の自己免疫疾患）を治療、予防、および／または診断するために（単独で、または他の薬剤もしくは治療モダリティと組み合わせて）使用され得る。

【0139】

免疫応答は、典型的には、特定の外来抗原または自己抗原の認識、自然免疫経路と適応免疫経路との間の情報伝達、B細胞とT細胞との間のクロストーク、および他の因子によって制御される。一部の自己免疫疾患は、自己抗原の広範な認識によって特徴付けられ得る。これらの疾患は、免疫系による攻撃から自己抗原を保護するプロセスを広く強化する療法によって治療することができる。Tregは、自己抗原を認識するT細胞の一種である。抗原刺激に応答して、それらは、免疫抑制性サイトカインを放出し、細胞間接触を介して他のT細胞を直接阻害する。Treg活性の障害は、広範囲の自己免疫疾患に寄与する（例えば、少なすぎる細胞、または活性の低い細胞）。IL-2は、多くの細胞型の拡大および活性化を引き起こすサイトカインであるが、Tregは典型的には、他の細胞型よりもIL-2に対してはるかに感受性が高い。低用量IL-2投与は、インビボでの優先的で持続的なTreg細胞拡大および患者のかなりの割合における慢性移植片対宿主病（GVHD）の症状の改善と関連していることが示された（Koreth et al., N Engl J Med. 2011; 365(22): 2055-2066）。一実施形態では、本明細書に記載のIL-2剤は、多くの障害（例えば、自己免疫適応症）に対する長期持続型免疫調節剤（例えば、免疫抑制剤）を提供する。

【0140】

本開示は、少なくとも部分的に、本明細書に記載のアミノ酸置換の特定の組み合わせを有するヒトIL-2ポリペプチドを含むIL-2剤が、例えば、IL-2剤の安定性を増加させる、および／または制御性T細胞の選択的活性化を提供するなどの有利な技術的効果を有し得るという発見に基づいている。本明細書に記載のIL-2剤は、典型的には、IL-2受容体を介した効率的なシグナル伝達のためにCD25を必要とし、Tregに対して高度に選択的である。IL-2シグナル伝達は、Treg抑制機能を促進し、増殖を駆動する。理論に束縛されることを望むものではないが、本明細書に記載のIL-2剤によって活性化されたTregは、様々な機構を介して自己免疫活性を減衰させ得ると考えられる。

【0141】

一実施形態では、本明細書に記載のIL-2剤は、制御性T細胞に選択的に結合し、活性化するが、他の免疫細胞タイプ（例えば、CD25^{high} T細胞およびNK細胞）には影響を与えないことが見出された。理論に束縛されることを望むものではないが、一実施形態では、本明細書に記載のアミノ酸置換は、活性立体構造を維持するIL-2剤の能力を促進し、同時にIL-2Rβ（CD122）およびIL-2Rγ（CD132）を含む二量体受容体ならびにCD122およびCD132と共にIL-2Rα（CD25）を含む三量体受容体に対するIL-2剤の結合親和性を調節すると考えられる。一実施形態では、本明細書に記載のIL-2剤は、選択的に結合し、制御性T細胞におけるIL-2シグナル伝達を活性化するのに最適な親和性を有し、インビトロおよびインビボの両方で選択的な制御性T細胞の活性化および拡大をもたらす。理論に束縛されることを望むものではないが、一実施形態では、IL-2受容体へのIL-2の結合は、インビボでのIL-2のクリアランスの主要な経路であると考えられる。例えば、二量体および三量体IL-2受容体に対する親和性が低下した本明細書に記載のIL-2剤は、半減期の延長を示し、IL-2受容体に対する親和性の低下が、インビボでのIL-2剤のクリアランス

を減少させることを示した。安定性を増加させ、IL-2受容体に対する親和性を低減させるアミノ酸置換を有するものなどの本明細書に記載のIL-2剤は、制御性T細胞を選択的に活性化し、インビボでの半減期の増加を示すことができる。CD25結合を防止する変異を有するものなどの本明細書に記載のIL-2剤は、インビボで改善された半減期を有し得る。一実施形態では、IL-2剤は、インビトロおよび／またはインビボでTエフェクター細胞および／またはNK細胞の拡大、活性、生存、および／または増殖を促進しないか、または実質的に促進しない。理論に束縛されることを望むものではないが、一実施形態では、本明細書に記載のIL-2剤は、低用量IL-2よりも大きな治療ウィンドウを有し得ると考えられる。

【0142】

本明細書に記載の変異の特定のセット、例えば、位置V69、Q74、およびC125でのアミノ酸置換と組み合わせた位置H16でのアミノ酸置換を含む変異のセット（例えば、H16L、V69A、Q74PおよびC125S）の存在に関連する様々な技術的効果がある。理論に束縛されることを望むものではないが、一実施形態では、H16L、V69A、Q74P、およびC125Sを含むIL-2剤（例えば、IL-2バリエーションまたはIL-2融合タンパク質）は、例えば、安定化V69AおよびQ74P変異の存在により、有意に安定していると考えられる。例えば、V69A置換およびQ74P置換は、CD25に対するIL-2剤の結合親和性を実質的に増加（または本質的に低下）させるのではなく、むしろCD25への結合に十分な活性立体構造においてIL-2剤を安定化させることが予想外に発見された。理論に束縛されることを望むものではないが、一実施形態では、前述の変異を含むIL-2剤は、CD122および／またはCD132に対する低減された結合親和性を有し、これは他のT細胞型と比較して、制御性T細胞（Treg）に対するIL-2剤の効力および選択性を増加させるとも考えられる。したがって、これらの変異を含むIL-2剤は、典型的に安定しており、制御性T細胞（Treg）を選択的に活性化する。理論に束縛されることを望むものではないが、一実施形態では、前述の変異を含むIL-2剤は、低減または減少されたCD25に対する結合能力および／または結合親和性を有し、これが、IL-2剤の寿命を改善するとさらに考えられる。理論に拘束されることを望むものではないが、一実施形態では、これらの変異を含むIL-2剤は、インビトロおよび／またはインビボでTエフェクター細胞および／またはナチュラルキラー（NK）細胞の拡大、活性、生存、および／または増殖を実質的に促進しないとも考えられる。一実施形態では、H16L変異を含むIL-2剤は、他のH16変異を含むIL-2剤と比較して、低減されたCD122および／もしくはCD132に対する結合親和性、ならびに／または他のT細胞型を上回る増加されたTregに対する効力および選択性を有する。これらの特性は、前述の変異を含むIL-2剤を、自己免疫疾患などの異常な免疫応答から生じる障害および状態の治療に特に好適にする。

【0143】

したがって、一実施形態では、位置V69、Q74およびC125でのアミノ酸置換と組み合わせた、位置H16でのアミノ酸置換（例えば、H16L、V69A、Q74PおよびC125S）を含むIL-2剤（例えば、IL-2バリエーションまたはIL-2融合タンパク質）は、特に、野生型IL-2またはアミノ酸置換を含まない参照IL-2剤と比較して、一つ以上の（例えば、2、3、4、5、6、7、または全て）の以下の特性を有する：（i）インビトロもしくはインビボでの安定性の強化もしくは増加、（ii）インビトロおよび／もしくはインビボでのヒトCD122に対する結合能力および／もしくは結合親和性の低減もしくは減少、（iii）インビトロおよび／もしくはインビボでのヒトCD132に対する結合能力および／もしくは結合親和性の低減もしくは減少、（iv）インビトロおよび／もしくはインビボでの、ヒトCD122およびヒトCD132（すなわち、ヒトCD122／CD132ヘテロ二量体）から構成されるヘテロ二量体IL-2受容体に対するIL-2剤の親和性の低減もしくは減少、（v）インビトロおよび／もしくはインビボでのヒトCD25に対する結合能力および／もしくは結合親和性の低減もしくは減少（例えば、中程度の低減もしくは減少）、（vi）制御性T細胞（例えば、F

10

20

30

40

50

o x p 3⁺ T細胞) への選択的結合、(v i i) インビトロもしくはインビボでのT制御性細胞(T r e g)におけるIL-2シグナル伝達経路の選択的活性化、または(v i i) T r e g 拡大、活性、生存および／もしくは増殖を誘導もしくは促進する能力の強化もしくは増加。

【0144】

定義

本明細書で使用される場合、「a」および「an」の冠詞は、物品の文法的な物体のうちの一つまたは二つ以上（例えば、少なくとも一つ）を指す。

【0145】

「または」という用語は、文脈が別段を明確に示さない限り、本明細書では「および／または」という用語を意味するために使用され、また「および／または」という用語と互換的に使用される。

【0146】

「約」および「およそ」とは、一般的に、測定値の性質または精度を考慮して測定された量の許容可能な誤差の程度を意味するものとする。例示的な誤差の程度は、所与の値または値の範囲の20パーセント(%)以内、典型的には10%以内、より典型的には5%以内である。一連の数字または範囲の前に「約」または「およそ」が存在する場合、「約」または「およそ」は、一連または範囲の数字の各々を修正することができることが理解される。同様に、「少なくとも」、「以上(more than)」、「以下(no more than)」、「以下(less than)」、「以下(no less than)」、または「内」が一連の数字または範囲の前に存在する場合、「少なくとも」、「以上(more than)」、「以下(no more than)」、「以下(less than)」、「以下(no less than)」、または「内」は、一連または範囲の数字の各々を修正することができることが理解される。本明細書で 사용되는場合、範囲は上限および下限の両方を含む。

【0147】

本明細書に開示の組成物および方法は、特定された配列を有するポリペプチドおよび核酸、またはそれと実質的に同一もしくは類似の配列、例えば、特定された配列と少なくとも85%、90%、95%同一もしくはそれ以上の配列を包含する。

【0148】

アミノ酸配列の文脈において、「実質的に同一」という用語は、本明細書では、i) 同一であるか、またはi i) 第一および第二のアミノ酸配列が共通の構造ドメインおよび／または共通の機能活性を有し得るように、第二のアミノ酸配列中の整列したアミノ酸残基の保存的置換である、十分または最小限の数のアミノ酸残基を含有する第一のアミノ酸を指すために使用される。例えば、参照配列、例えば、本明細書に提供される配列と少なくとも約85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の同一性を有する共通構造ドメインを含有するアミノ酸配列である。

【0149】

ヌクレオチド配列の文脈において、「実質的に同一」という用語は、第一および第二のヌクレオチド配列が共通の機能活性を有するポリペプチドをコードするか、または共通の構造ポリペプチドドメインもしくは共通の機能ポリペプチド活性をコードするように、第二の核酸配列内の整列したヌクレオチドと同一である、十分または最小限の数のヌクレオチドを含有する第一の核酸配列を指すために本明細書で使用される。例えば、参照配列、例えば、本明細書に提供される配列と少なくとも約85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の同一性を有するヌクレオチド配列。

【0150】

「機能性バリエーション」という用語は、天然に存在する配列と実質的に同一のアミノ酸配列を有するか、または実質的に同一のヌクレオチド配列によってコードされ、天然に存在する配列の一つ以上の活性を有することができるポリペプチドを指す。

【0151】

配列間の相同性または配列同一性（本明細書では、用語は互換的に使用される）の計算は、以下のように実施される。

【0152】

二つのアミノ酸配列、または二つの核酸配列の同一性パーセントを決定するために、配列は、最適な比較目的のために整列される（例えば、最適な整列のために第一および第二のアミノ酸配列または核酸配列の一方または両方にギャップを導入することができ、非相同配列は、比較目的のために無視することができる）。典型的な実施形態では、比較目的のために整列された参照配列の長さは、参照配列の長さの少なくとも30%、例えば、少なくとも40%、50%、60%、例えば、少なくとも70%、80%、90%、100%である。次いで、対応するアミノ酸位置またはヌクレオチド位置のアミノ酸残基またはヌクレオチドを比較する。第一の配列内の位置が、第二の配列内の対応する位置と同じアミノ酸残基またはヌクレオチドによって占有される場合、分子は、その位置で同一である。

10

【0153】

二つの配列間の同一性パーセントは、二つの配列の最適な整列のために導入される必要のあるギャップの数および各ギャップの長さを考慮に入れて、配列によって共有される同一の位置の数の関数である。

【0154】

配列の比較および二つの配列間の同一性パーセントの決定は、数学的アルゴリズムを使用して達成することができる。一実施形態では、二つのアミノ酸配列間の同一性パーセントは、GCGソフトウェアパッケージ（www.gcg.comにて入手可能）のGAPプログラムに組み込まれているNeedleman and Wunsch（（1970）J. Mol. Biol. 48:444-453）アルゴリズムを使用して、Blossum 62マトリクスまたはPAM250マトリクスのいずれか、および16、14、12、10、8、6、または4のギャップ重量、および1、2、3、4、5、または6の長さ重量を使用して、決定される。特定の実施形態では、二つのヌクレオチド配列間の同一性パーセントは、GCGソフトウェアパッケージ内のGAPプログラム（www.gcg.comにて入手可能）を使用して、NWSgapdna.CMPマトリクスおよび40、50、60、70、または80のギャップ重量および1、2、3、4、5、または6の長さ重量を使用して決定される。パラメータの一つの好適なセット（および別段の指定がない限り使用されるべきパラメータ）は、12のギャップペナルティ、4のギャップ伸長ペナルティ、および5のフレームシフトギャップペナルティを有するBlossum 62スコアリングマトリクスである。

20

30

【0155】

二つのアミノ酸またはヌクレオチド配列間の同一性パーセントは、E. Meyers and W. Miller（（1989）CABIOS, 4:11-17）のアルゴリズムを使用して決定することができ、これは、PAM120重量残基表、12のギャップ長ペナルティ、および4のギャップペナルティを使用して、ALIGNプログラム（バージョン2.0）に組み込まれている。

40

【0156】

本明細書に記載の核酸およびタンパク質配列は、公開データベースに対して検索を実施して、例えば、他のファミリーメンバーまたは関連配列を特定するための「クエリ配列」として使用することができる。そのような検索は、Altschul, et al.（（1990）J. Mol. Biol. 215:403-10）のNBLASTおよびXBLASTプログラム（バージョン2.0）を使用して実施することができる。BLASTヌクレオチド検索は、NBLASTプログラム、スコア=100、ワード長=12で実施されて、本明細書に記載の核酸に相同なヌクレオチド配列を取得することができる。BLASTタンパク質検索は、XBLASTプログラム、スコア=50、ワード長=3で実施されて、本明細書に記載のタンパク質分子に相同なアミノ酸配列を取得することができる。比較

50

目的でギャップアライメントを得るために、Altschul et al., (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-3402に記載されるように、Gapped BLASTを使用することができる。BLASTおよびgapped BLASTプログラムを利用する場合、それぞれのプログラム（例えば、XBLASTおよびNBLAST）のデフォルトパラメータを使用することができる。www.ncbi.nlm.nih.govを参照されたい。

【0157】

本明細書で使用される場合、「低ストリンジェンシー、中程度のストリンジェンシー、高ストリンジェンシー、または非常に高いストリンジェンシー条件の下でハイブリダイズする」という用語は、ハイブリダイゼーションおよび洗浄の条件を説明する。ハイブリダイゼーション反応を実施するためのガイダンスは、Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, N. Y. (1989), 6.3.1-6.3.6に見出すことができ、これは参照により組み込まれる。水性および非水性の方法は、その参考文献に記載されており、そのいずれかを使用することができる。本明細書で言及される特定のハイブリダイゼーション条件は以下の通りである：1) 約45℃での6X塩化ナトリウム／クエン酸ナトリウム(SSC)における低ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件、続いて、少なくとも50℃で0.2×SSC、0.1%SDSで二回の洗浄（低ストリンジェンシー条件の場合、洗浄の温度を55℃に上昇させることができる）、2) 約45℃での6X SSCにおける中程度のストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件、続いて、60℃で0.2×SSC、0.1%SDSで一回以上洗浄、3) 約45℃での6X SSCにおける高ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件、続いて、65℃で0.2×SSC、0.1%SDSで一回以上洗浄、好ましくは4) 非常に高いストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件は、65℃で7%SDSの0.5Mのリン酸ナトリウムであり、続いて、65℃で0.2×SSC、1%SDSで一回以上洗浄する。非常に高いストリンジェンシー条件4)は、適切な条件であり、別段の指定がない限り使用されるべき条件である。

【0158】

本明細書に記載の分子は、追加の保存的アミノ酸置換または非必須アミノ酸置換を有してもよく、それらはその機能に実質的な効果を有しないことが理解される。

【0159】

「アミノ酸」という用語は、天然または合成を問わず、アミノ官能基および酸官能基の両方を含み、天然に存在するアミノ酸のポリマー中に含まれることができる、全ての分子を包含することが意図されている。例示的なアミノ酸としては、天然に存在するアミノ酸；その類似体、誘導体、および同族体；バリエーション側鎖を有するアミノ酸類似体；ならびに前述のいずれかの全ての立体異性体が挙げられる。本明細書で使用される場合、「アミノ酸」という用語は、D-光学異性体またはL-光学異性体およびペプチド模倣体の両方を含む。

【0160】

「保存的アミノ酸置換」は、アミノ酸残基が類似の側鎖を有するアミノ酸残基で置換されるものである。類似の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーが、当該技術分野で定義されてきた。これらのファミリーには、塩基性側鎖を有するアミノ酸（例えば、リジン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖を有するアミノ酸（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸）、非荷電極性側鎖を有するアミノ酸（例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、チロシン、システイン）、非極性側鎖を有するアミノ酸（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン）、ベータ分岐側鎖を有するアミノ酸（例えば、トレオニン、バリン、イソロイシン）および芳香族側鎖を有するアミノ酸（例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）が含まれる。

【0161】

「ポリペプチド」、「ペプチド」、および「タンパク質」（一本鎖の場合）という用語

は、任意の長さのアミノ酸のポリマーを指すために、本明細書で互換的に使用される。ポリマーは、直鎖状または分岐状であってもよく、修飾アミノ酸を含んでもよく、非アミノ酸によって中断されてもよい。この用語はまた、修飾されたアミノ酸ポリマー、例えば、ジスルフィド結合形成、グリコシル化、脂質化、アセチル化、リン酸化、または標識成分とのコンジュゲーションなどの任意の他の操作を包含する。ポリペプチドは、天然源から単離されてもよく、真核宿主もしくは原核宿主からの組み換え技術によって産生されてもよく、または合成手順の産物であってもよい。

【0162】

当業者によって認識されるように、タンパク質断片、機能性タンパク質ドメイン、および相同タンパク質も、本発明の範囲内であるとみなされる。例えば、本明細書では、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、70、80、90、100、または100個を超えるアミノ酸長の参照タンパク質の任意のタンパク質断片（参照ポリペプチド配列よりも少なくとも一個のアミノ酸残基だけ短い、それ以外は同一であるポリペプチド配列を意味する）が提供される。別の例では、本明細書に記載の任意の配列と約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約95%、約98%、または約100%同一である、約20、約30、約40、約50、または約100個のアミノ酸のストレッチを含む任意のタンパク質を、本発明に従って利用することができる。一実施形態では、本開示に従って利用されるタンパク質配列は、本明細書に提供または参照される配列のいずれかに示されるように、2、3、4、5、6、7、8、9、10個、またはそれ以上の変異を含む。

【0163】

「核酸」、「核酸配列」、「ヌクレオチド配列」、または「ポリヌクレオチド配列」、および「ポリヌクレオチド」という用語は、互換的に使用される。それらは、デオキシリボヌクレオチドもしくはリボヌクレオチドのいずれかの任意の長さのヌクレオチド、またはその類似体のポリマー形態を指す。ポリヌクレオチドは、一本鎖または二本鎖のいずれかであってもよく、一本鎖の場合はコード鎖でも非コード（アンチセンス）鎖であってもよい。ポリヌクレオチドは、メチル化ヌクレオチドおよびヌクレオチド類似体などの改変ヌクレオチドを含んでもよい。ヌクレオチドの配列は、非ヌクレオチド成分によって中断されていてよい。ポリヌクレオチドは、例えば標識成分とのコンジュゲーションなどにより、重合後にさらに改変されてもよい。核酸は、組換えポリヌクレオチド、または自然界では発生しないか、もしくは非天然配置で別のポリヌクレオチドに連結される、ゲノム、cDNA、半合成、もしくは合成起源のポリヌクレオチドであってもよい。

【0164】

本明細書で使用される場合、「単離された」という用語は、その元の環境または天然環境（例えば、天然に存在する場合、天然環境）から除去される材料を指す。例えば、生きた動物中に存在する天然に存在するポリヌクレオチドまたはポリペプチドは単離されないが、天然系の共存物質の一部または全てからヒトの介入によって分離された同一のポリヌクレオチドまたはポリペプチドは単離される。かかるポリヌクレオチドは、ベクターの一部であってもよく、および／またはかかるポリヌクレオチドまたはポリペプチドは、組成物の一部であってもよく、依然として、かかるベクターまたは組成物が自然界で見出される環境の一部ではないという点で単離されてもよい。

【0165】

本明細書で使用される場合、例えば骨髄腫などの障害の「治療」という用語は、例えば骨髄腫などの障害を有する、および／または例えば骨髄腫などの障害の症状を経験する対象（例えば、ヒト）が、一実施形態では、抗体分子が投与しなかった場合よりも、抗体分子が投与された場合に、より重度の低い症状を経験し、および／またはより迅速に回復するであろうことを意味する。一実施形態では、骨髄腫が治療される場合、骨髄生検は、骨髄腫に対する効果的な治療後に、より少ないクローン性形質細胞を示す。例えば、診断アッセイは、骨髄腫の効果的な治療のための本明細書に記載の抗体分子の投与後、対象の生体試料中でより少ないクローン性形質細胞を検出するであろう。他のアッセイ、尿検査、

または血液検査を使用して、患者における治療を監視するか、または対象における骨髄腫の治療後に、骨髄腫の症状の存在、例えば、存在の減少（もしくは非存在）を検出することもできる。一実施形態では、骨髄腫が治療される場合、骨髄腫に対する効果的な治療後に、血清または尿中の $\beta 2$ ミクログロブリン（ $\beta 2 M$ ）のレベルが低下するであろう。治療は、例えば、骨髄腫などの障害の効果もしくは症状、特徴、および／または原因の一つ以上の発現を、例えば、部分的または完全に、緩和、改善、緩和、阻害、またはその重症度を低減し、および／または発生率を低減し、任意選択で、その発症を遅延させることができる。一実施形態では、治療は、例えば骨髄腫などの障害の特定の兆候を示さない対象の治療、および／または、例えば腎症などの障害の早期の兆候のみを示す対象の治療である。一実施形態では、治療は、障害、例えば、骨髄腫の一つ以上の確立された兆候を示す対象の治療である。一実施形態では、治療は、障害、例えば、骨髄腫に罹患していると診断された対象の治療である。

10

【0166】

本明細書で使用される場合、例えば、骨髄腫などの障害を「予防」という用語は、対象（例えば、ヒト）が抗体分子を受ける場合、例えば骨髄腫などの障害を有する可能性が低いことを意味する。

【0167】

本明細書の組成物および方法の様々な態様を、以下でさらに詳細に説明する。追加の定義は、本明細書全体を通して記載される。

【0168】

20

IL-2 剤

本開示は、IL-2 バリエーション、IL-2 融合タンパク質、IL-2 複合体、および IL-2 コンジュゲートを含むが、これらに限定されない IL-2 剤を提供する。例えば、本明細書に記載の IL-2 剤は、本明細書に記載の一つ以上の構造的および／または機能的特性を有し得る。一実施形態では、IL-2 剤は、本明細書に記載の一つ以上のアミノ酸改変（例えば、置換）を含む IL-2 バリエーションを含む。一実施形態では、IL-2 剤は、表 9 に記載の一つ以上のアミノ酸改変（例えば、置換）を含む IL-2 バリエーションを含む。一実施形態では、IL-2 剤は、表 9 に記載のアミノ酸配列を含む IL-2 バリエーション、またはその一部分を含む。一実施形態では、IL-2 剤、またはその一部分は、例えば、表 10 など本明細書に記載のヌクレオチド配列を含む核酸によってコードされる。一つ以上のアミノ酸改変（例えば、置換）は、単独でまたは組み合わせで、本明細書に記載の一つ以上の所望の生物学的特性を付与し得る。一実施形態では、IL-2 剤は、Treg の増殖、生存、活性、および／または機能を調節する（例えば、増加させる）ことができる。一実施形態では、調節は、Treg に対して選択的または特異的である。例えば、IL-2 剤は、Treg における活性を調節することができるが、非制御性 T 細胞における活性を促進する能力は限定的であるか、またはその能力を欠く。一実施形態では、IL-2 剤は、ポリペプチド（本明細書では「IL-2 ポリペプチド薬剤」とも呼ばれる）を含む。

30

【0169】

IL-2 バリエーション

40

一実施形態では、IL-2 剤は、IL-2 バリエーション、例えば、本明細書に記載の IL-2 バリエーションを含む。

【0170】

一実施形態では、IL-2 バリエーションは、本明細書に記載の IL-2 ポリペプチド（例えば、ヒト IL-2 ポリペプチド）、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、IL-2 バリエーションは、表 9 に記載の一つ以上のアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、IL-2 バリエーションは、表 9 に記載のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含むか、またはそれからなる。一実施形態では、IL-2 バリエーションは、本明細書に記載の、例えば、表 10 に記載のヌクレオチド配列を含む核酸によってコードされる。

【0171】

50

理論に束縛されることを望むものではないが、一実施形態では、野生型ヒト IL-2 または参照 IL-2 バリエーションと比較して、低減されたヒト CD25 結合親和性および／または低減されたヒト CD122 / CD132 結合親和性を有する本明細書に記載の IL-2 バリエーションは、野生型 IL-2 または他の IL-2 バリエーションよりも、制御性 T 細胞 (Treg) への結合および活性化に対する改善された効力および／または選択性を有し得ると考えられる。本明細書に記載の IL-2 バリエーションは、例えば、変異型 IL-2 ポリペプチドのライブラリをスクリーニングして、所望の範囲のヒト CD25 および／またはヒト CD122 / CD132 に対する結合親和性を有する IL-2 バリエーションを特定することによって特定することができる。

【0172】

一実施形態では、IL-2 バリエーションは、野生型 IL-2 または参照 IL-2 バリエーションと比較して、本明細書に記載の一つ以上（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、またはそれ以上）の特性、例えば、異なるおよび／または改善された特性を有する。一実施形態では、IL-2 バリエーションは、野生型 IL-2 または参照 IL-2 バリエーションと比較して、異なるおよび／または改善された特性を提供する一つ以上（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれ以上）のアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、IL-2 バリエーションは、野生型 IL-2 または参照 IL-2 バリエーションと比較して、以下の異なるおよび／または改善された特性（例えば、本明細書に記載のアッセイによって決定される）のうちの一つ以上（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、または全て）を有する：

i) インビトロおよび／もしくはインビボでの発現の改変（例えば、強化もしくは増加）；

ii) インビトロおよび／もしくはインビボでの凝集の改変（例えば、低減もしくは減少）；

iii) インビトロおよび／もしくはインビボでの安定性の改変（例えば、強化もしくは増加）；

iv) インビトロおよび／もしくはインビボでの半減期の改変（例えば、強化もしくは増加）；

v) インビボでの代謝回転および／もしくはクリアランスの改変（例えば、低減もしくは減少）；

vi) インビトロおよび／もしくはインビボでのタンパク質分解に対する感受性の改変（例えば、低減もしくは減少）；

vii) インビトロおよび／もしくはインビボでのタンパク質分解に対する耐性の改変（例えば、強化もしくは増加）；

viii) インビトロおよび／もしくはインビボでのヒト CD25 に対する結合能力および／もしくは結合親和性の改変（例えば、低減もしくは減少）；

ix) インビトロおよび／もしくはインビボでのヒト CD132 に対する結合能力および／もしくは結合親和性の改変（例えば、低減もしくは減少）；

x) インビトロおよび／もしくはインビボでのヒト CD122 およびヒト CD132 を含む二量体 IL-2 受容体に対する結合能力および／もしくは結合親和性の改変（例えば、低減もしくは減少）；

xi) インビトロおよび／もしくはインビボでの Treg への結合性の改変（例えば、増強、増加、低減、減少、および／もしくは選択的）；

xii) インビトロおよび／もしくはインビボでの Treg における IL-2 シグナル伝達経路の活性の改変（例えば、増強、増加、低減、減少、および／もしくは選択的）；

xiii) インビトロおよび／もしくはインビボでの Treg の拡大、活性、生存、および／もしくは増殖を誘導または促進する能力の改変（例えば、増強、増加、低減、減少、および／もしくは選択的）。

【0173】

一実施形態では、IL-2 バリエーションは、野生型 IL-2 または参照 IL-2 バリエア

10

20

30

40

50

トと比較して、インビトロおよび／またはインビボでの改変（例えば、強化または増加）された発現を有する。一実施形態では、ＩＬ－２バリエーションは、野生型ＩＬ－２と比較して、強化または増加された発現（例えば、細菌細胞または哺乳類細胞において）を有する。一実施形態では、ＩＬ－２バリエーションは、参照ＩＬ－２バリエーションと比較して、強化または増加された発現（例えば、細菌細胞または哺乳類細胞において）を有する。一実施形態では、ＩＬ－２バリエーションの発現は、約１％、５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、または約１００％、またはそれ以上増加する。一実施形態では、ＩＬ－２バリエーションの発現は、約０．５倍、１倍、２倍、３倍、４倍、５倍、６倍、７倍、８倍、９倍、または約１０倍、またはそれ以上増加する。一実施形態では、ＩＬ－２バリエーションは、例えば、タンパク質濃度のアッセイによって決定されるように、例えば、野生型ＩＬ－２を含むＩＬ－２剤または参照ＩＬ－２バリエーションを含むＩＬ－２剤と比較して、例えば、約１％、約２％、約３％、約４％、約５％、約１０％、約１５％、約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、約９５％、約１００％以上の増加などのより高いまたは増加されたレベルでインビトロおよび／またはインビボで発現する。一実施形態では、ＩＬ－２バリエーションは、例えば、タンパク質濃度のアッセイによって決定されるように、例えば、野生型ＩＬ－２を含むＩＬ－２剤または参照ＩＬ－２バリエーションを含むＩＬ－２剤と比較して、例えば、約０．５倍、約１倍、約１．５倍、約２倍、約２．５倍、約３倍、約３．５倍、約４倍、約４．５倍、約５倍、約５．５倍、約６倍、約６．５倍、約７倍、約７．５倍、約８倍、約８．５倍、約９倍、約９．５倍、約１０倍以上の増加などのより高いまたは増加されたレベルで発現する。

10

20

30

40

50

【０１７４】

一実施形態では、ＩＬ－２バリエーションは、野生型ＩＬ－２または参照ＩＬ－２バリエーションと比較して、インビトロおよび／またはインビボで改変（例えば、低減または減少）された凝集を有する。一実施形態では、ＩＬ－２バリエーションは、野生型ＩＬ－２と比較して、低減または減少された凝集を有する。一実施形態では、ＩＬ－２バリエーションは、参照ＩＬ－２バリエーションと比較して、低減または減少された凝集を有する。一実施形態では、ＩＬ－２バリエーションの凝集は、約１％、５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、または約１００％、またはそれ以上減少する。一実施形態では、ＩＬ－２バリエーションの凝集は、約０．５倍、１倍、２倍、３倍、４倍、５倍、６倍、７倍、８倍、９倍、または約１０倍、またはそれ以上減少する。一実施形態では、本明細書に記載のＩＬ－２バリエーションを含むＩＬ－２剤は、例えば、融解温度分析（例えば、蛍光測定法を使用して）、動的光散乱および／またはサイズ排除クロマトグラフィーによって決定されるように、例えば、野生型ＩＬ－２を含むＩＬ－２剤または参照ＩＬ－２バリエーションを含むＩＬ－２剤と比較して、例えば、約１％、約２％、約３％、約４％、約５％、約１０％、約１５％、約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、約９５％、約１００％以上の減少などのより低いまたは低減されたレベルでインビトロおよび／またはインビボで凝集する。一実施形態では、本明細書に記載のＩＬ－２バリエーションを含むＩＬ－２剤は、例えば、融解温度分析（例えば、蛍光測定法を使用して）、動的光散乱および／またはサイズ排除クロマトグラフィーによって決定されるように、例えば、野生型ＩＬ－２を含むＩＬ－２剤または参照ＩＬ－２バリエーションを含むＩＬ－２剤と比較して、例えば、約０．５倍、約１倍、約１．５倍、約２倍、約２．５倍、約３倍、約３．５倍、約４倍、約４．５倍、約５倍、約５．５倍、約６倍、約６．５倍、約７倍、約７．５倍、約８倍、約８．５倍、約９倍、約９．５倍、約１０倍以上の減少などのより低いまたは低減されたレベルで凝集する。

【０１７５】

一実施形態では、ＩＬ－２バリエーションは、野生型ＩＬ－２または参照ＩＬ－２バリエーションと比較して、インビトロおよび／またはインビボで改変（例えば、強化または増加）さ

れた安定性を有する。一実施形態では、IL-2 バリエーションは、野生型 IL-2 と比較して、強化または増加された安定性を有する。一実施形態では、IL-2 バリエーションは、参照 IL-2 バリエーションと比較して、強化または増加された安定性を有する。一実施形態では、IL-2 バリエーションの安定性は、約 1 %、5 %、10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 %、または約 100 %、またはそれ以上増加する。一実施形態では、IL-2 バリエーションの安定性は、約 0.5 倍、1 倍、2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、または約 10 倍、またはそれ以上増加する。一実施形態では、本明細書に記載の IL バリエーションを含む IL-2 剤は、例えば、酵母表面ディスプレイ、円形二色性または関連する分光学的技術、および／または融解温度分析（例えば、蛍光測定法を使用する）によって決定されるように、例えば、野生型 IL-2 を含む IL-2 剤または参照 IL-2 バリエーションを含む IL-2 剤と比較して、例えば、約 1 %、約 2 %、約 3 %、約 4 %、約 5 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、約 100 % 以上の増加、または例えば、約 0.5 倍、約 1 倍、約 1.5 倍、約 2 倍、約 2.5 倍、約 3 倍、約 3.5 倍、約 4 倍、約 4.5 倍、約 5 倍、約 5.5 倍、約 6 倍、約 6.5 倍、約 7 倍、約 7.5 倍、約 8 倍、約 8.5 倍、約 9 倍、約 9.5 倍、約 10 倍以上の増加などの強化または増加された安定性をインビトロおよび／またはインビボで有する。

10

【0176】

一実施形態では、IL-2 バリエーションは、野生型 IL-2 または参照 IL-2 バリエーションと比較して、インビトロおよび／またはインビボで改変（例えば、強化または増加）された半減期を有する。一実施形態では、IL-2 バリエーションは、野生型 IL-2 と比較して、強化または増加された半減期を有する。一実施形態では、IL-2 バリエーションは、参照 IL-2 バリエーションと比較して、強化または増加された半減期を有する。一実施形態では、IL-2 バリエーションの半減期は、約 1 %、5 %、10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 %、または約 100 %、またはそれ以上増加する。一実施形態では、IL-2 バリエーションの半減期は、約 0.5 倍、1 倍、2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、または約 10 倍、またはそれ以上増加する。一実施形態では、本明細書に記載の IL-2 バリエーションを含む IL-2 剤は、例えば、ELISA、フローサイトメトリーおよび／または質量分析によって決定されるように、例えば、野生型 IL-2 を含む IL-2 剤または参照 IL-2 バリエーションを含む IL-2 剤と比較して、例えば、約 1 %、約 2 %、約 3 %、約 4 %、約 5 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、約 100 % 以上の増加、または例えば、約 0.5 倍、約 1 倍、約 1.5 倍、約 2 倍、約 2.5 倍、約 3 倍、約 3.5 倍、約 4 倍、約 4.5 倍、約 5 倍、約 5.5 倍、約 6 倍、約 6.5 倍、約 7 倍、約 7.5 倍、約 8 倍、約 8.5 倍、約 9 倍、約 9.5 倍、約 10 倍以上超などの強化または増加された半減期をインビトロおよび／またはインビボで有する。

20

30

【0177】

一実施形態では、IL-2 バリエーションは、野生型 IL-2 または参照 IL-2 バリエーションと比較して、インビトロおよび／またはインビボで改変（例えば、低減または減少）された代謝回転を有する。一実施形態では、IL-2 バリエーションは、野生型 IL-2 と比較して、低減または減少された代謝回転を有する。一実施形態では、IL-2 バリエーションは、参照 IL-2 バリエーションと比較して、低減または減少された代謝回転を有する。一実施形態では、IL-2 バリエーションの代謝回転は、約 1 %、5 %、10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 %、または約 100 %、またはそれ以上減少する。一実施形態では、IL-2 バリエーションの代謝回転は、約 0.5 倍、1 倍、2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、または約 10 倍、またはそれ以上減少する。一実施形態では、本明細書に記載の IL-2 バリエーションを含む IL-2 剤は、例えば、ELISA、フローサイトメトリー、および／または質量分析によって決定さ

40

50

れるように、例えば、野生型 I L - 2 を含む I L - 2 剤または参照 I L - 2 バリエーションを含む I L - 2 剤と比較して、例えば、約 1 %、約 2 %、約 3 %、約 4 %、約 5 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、約 100 % 以上の減少、または例えば、約 0.5 倍、約 1 倍、約 1.5 倍、約 2 倍、約 2.5 倍、約 3 倍、約 3.5 倍、約 4 倍、約 4.5 倍、約 5 倍、約 5.5 倍、約 6 倍、約 6.5 倍、約 7 倍、約 7.5 倍、約 8 倍、約 8.5 倍、約 9 倍、約 9.5 倍、約 10 倍以上の減少などのより低い、低減または減少された代謝回転および／またはクリアランスの速度またはレベルをインビボで有する。

【0178】

一実施形態では、I L - 2 は、野生型 I L - 2 または参照 I L - 2 バリエーションと比較して、インビトロおよび／またはインビボで改変（例えば、低減または減少）されたタンパク質分解に対する感受性を有する。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、I L - 2（例えば、野生型ヒト I L - 2）と比較して、低減または減少されたタンパク質分解に対する感受性を有する。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、参照 I L - 2 バリエーションと比較して、低減または減少されたタンパク質分解に対する感受性を有する。一実施形態では、I L - 2 バリエーションのタンパク質分解に対する感受性は、約 1 %、5 %、10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 %、または約 100 %、またはそれ以上減少する。一実施形態では、I L - 2 バリエーションのタンパク質分解に対する感受性は、約 0.5 倍、1 倍、2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、または約 10 倍、またはそれ以上減少する。

【0179】

一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、野生型 I L - 2 または参照 I L - 2 バリエーションと比較して、インビトロおよび／またはインビボで改変（例えば、強化または増加）されたタンパク質分解に対する耐性を有する。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、野生型 I L - 2 と比較して、強化または増加されたタンパク質分解に対する耐性を有する。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、参照 I L - 2 バリエーションと比較して、強化または増加されたタンパク質分解に対する耐性を有する。一実施形態では、I L - 2 バリエーションのタンパク質分解に対する耐性は、約 1 %、5 %、10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 %、または約 100 %、またはそれ以上増加する。一実施形態では、I L - 2 バリエーションのタンパク質分解に対する耐性は、約 0.5 倍、1 倍、2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、または約 10 倍、またはそれ以上増加する。

【0180】

一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、野生型 I L - 2 または参照 I L - 2 バリエーションと比較して、インビトロおよび／またはインビボで改変（例えば、低減または減少）されたヒト C D 25 に対する結合能力および／または結合親和性を有する。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、野生型ヒト I L - 2 と比較して、低減または減少されたヒト C D 25 に対する結合能力および／または結合親和性を有する。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、参照 I L - 2 バリエーションと比較して、低減または減少されたヒト C D 25 に対する結合能力および／または結合親和性を有する。一実施形態では、ヒト C D 25 に対する I L - 2 バリエーションの結合能力および／または結合親和性は、約 1 %、5 %、10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 %、または約 100 %、またはそれ以上減少する。一実施形態では、ヒト C D 25 に対する I L - 2 バリエーションの結合能力および／または結合親和性は、約 0.5 倍、1 倍、2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、または約 10 倍、またはそれ以上減少する。一実施形態では、本明細書に記載の I L - 2 バリエーションを含む I L - 2 剤は、例えば、酵母表面ディスプレイ、表面プラズモン共鳴（例えば、B i a c o r e）および／または生体層干渉法（例えば、O c t e t 結合）によって決定されるように、例えば、野生型 I L - 2 を含む I L - 2 剤または参照 I L - 2 バリエーションを含む I L - 2 剤と比較して、例えば、

約 1 %、約 2 %、約 3 %、約 4 %、約 5 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、約 100 % 以上の減少、または例えば、約 0.5 倍、約 1 倍、約 1.5 倍、約 2 倍、約 2.5 倍、約 3 倍、約 3.5 倍、約 4 倍、約 4.5 倍、約 5 倍、約 5.5 倍、約 6 倍、約 6.5 倍、約 7 倍、約 7.5 倍、約 8 倍、約 8.5 倍、約 9 倍、約 9.5 倍、約 10 倍以上の減少などの低減または減少された CD25（例えば、ヒト CD25）に対する結合親和性を有する。

【0181】

一実施形態では、IL-2 バリエーションは、例えば、酵母表面ディスプレイ、表面プラズモン共鳴（例えば、Biacore）および／または生体層干渉法（例えば、Octet 結合）によって決定されるように、例えば、約 5～500 pM の解離定数（ K_D ）、例えば、約 5、約 10、約 15、約 20、約 25、約 30、約 35、約 40、約 45、約 50、約 55、約 60、約 65、約 70、約 75、約 80、約 85、約 90、約 95、約 100、約 105、約 110、約 115、約 120、約 125、約 130、約 135、約 140、約 145、約 150、約 200、250、約 300、約 350、約 400、約 450、もしくは約 500 pM、または例えば、約 10～約 400 pM、約 20～約 300 pM、約 50～約 200 pM、約 100～約 150 pM、約 5～約 10 pM、例えば、約 10～約 20 pM、約 20～約 30 pM、もしくは約 30～約 40 pM、例えば、約 40～約 50 pM、約 50～約 60 pM、約 60～約 70 pM、約 70～約 80 pM、約 80～約 90 pM、約 90～約 100 pM、約 100～約 110 pM、約 110～約 120 pM、約 120～約 130 pM、約 130～約 140 pM、約 140～約 150 pM、約 150～約 200 pM、約 200～約 250 pM、約 250～約 300 pM、約 300～約 350 pM、約 350～約 400 pM、約 400～約 500 pM、または例えば、約 5、約 10、約 15、約 20、約 25、約 30、約 35、約 40、約 45、約 50、約 55、約 60、約 65、約 70、約 75、約 80、約 85、約 90、約 95、約 100、約 105、約 110、約 115、約 120、約 125、約 130、約 135、約 140、約 145、約 150、約 200、約 250、約 300、約 350、約 400、約 450、もしくは約 500 pM 超などの低親和性で CD25（例えば、ヒト CD25）と結合する。

【0182】

一実施形態では、IL-2 バリエーションは、例えば、表面プラズモン共鳴（例えば、Biacore）および／または生体層干渉法（例えば、Octet 結合）によって決定されるように、例えば、約 0.1～10 nM の解離定数（ K_D ）、例えば、約 0.1、約 0.2、約 0.3、約 0.4、約 0.5、約 0.6、約 0.7、約 0.8、約 0.9、約 1、約 1.5、約 2、約 2.5、約 3、約 3.5、約 4、約 4.5、約 5、約 6、約 7、約 8、約 9、もしくは約 10 nM、または例えば、約 0.2～約 5 nM、約 0.5～約 2 nM、約 1～1.5 nM、約 0.1～約 0.2 nM、例えば、約 0.2～約 0.3 nM、約 0.3～約 0.4 nM、もしくは約 0.4～約 0.5 nM、例えば、約 0.5～約 0.6 nM、約 0.6～約 0.7 nM、約 0.7～約 0.8 nM、約 0.8～約 0.9 nM、約 0.9～約 1 nM、約 1～約 1.5 nM、約 1.5～約 2 nM、約 2.5～約 3 nM、約 3.5～約 4 nM、約 4～約 4.5 nM、約 4.5～約 5 nM、約 5～約 6 nM、約 6～約 7 nM、約 7～約 8 nM、約 8～約 9 nM、もしくは約 9～約 10 nM、または例えば、約 0.1、約 0.2、約 0.3、約 0.4、約 0.5、約 0.6、約 0.7、約 0.8、約 0.9、約 1、約 2、約 3、約 4、約 5、約 6、約 7、約 8、約 9、もしくは約 10 nM 超などの低親和性で CD25（例えば、ヒト CD25）と結合する。

【0183】

一実施形態では、IL-2 バリエーションは、野生型 IL-2 または参照 IL-2 バリエーションと比較して、インビトロおよび／またはインビボで改変（例えば、低減または減少）されたヒト CD132 に対する結合能力および／または結合親和性を有する。一実施形態では、IL-2 バリエーションは、野生型 IL-2 と比較して、低減または減少されたヒト CD132 に対する結合能力および／または結合親和性を有する。一実施形態では、IL-2

10

20

30

40

50

バリエーションは、参照 I L - 2 バリエーションと比較して、低減または減少されたヒト C D 1 3 2 に対する結合能力および／または結合親和性を有する。一実施形態では、ヒト C D 1 3 2 に対する I L - 2 バリエーションの結合能力および／または結合親和性は、約 1 %、5 %、1 0 %、2 0 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 %、9 5 %、または約 1 0 0 %、またはそれ以上減少する。一実施形態では、ヒト C D 1 3 2 に対する I L - 2 バリエーションの結合能力および／または結合親和性は、約 0 . 5 倍、1 倍、2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、または約 1 0 倍、またはそれ以上減少する。

【 0 1 8 4 】

一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、野生型 I L - 2 または参照 I L - 2 バリエーションと比較して、インビトロおよび／またはインビボでヒト C D 1 2 2 およびヒト C D 1 3 2 を含むヒト二量体 I L - 2 受容体に対する改変（例えば、低減または減少）された結合能力および／または結合親和性を有する。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、野生型 I L - 2 と比較して、ヒト C D 1 2 2 およびヒト C D 1 3 2 を含むヒト二量体 I L - 2 受容体に対する低減または減少された結合能力および／または結合親和性を有する。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、参照 I L - 2 バリエーションと比較して、ヒト C D 1 2 2 およびヒト C D 1 3 2 を含むヒト二量体 I L - 2 受容体に対する低減または減少された結合能力および／または結合親和性を有する。一実施形態では、ヒト C D 1 2 2 およびヒト C D 1 3 2 を含むヒト二量体 I L - 2 受容体に対する I L - 2 バリエーションの結合能力および／または結合親和性は、約 1 %、5 %、1 0 %、2 0 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 %、9 5 %、または約 1 0 0 %、またはそれ以上減少する。一実施形態では、ヒト C D 1 2 2 およびヒト C D 1 3 2 を含むヒト二量体 I L - 2 受容体に対する I L - 2 バリエーションの結合能力および／または結合親和性は、約 0 . 5 倍、1 倍、2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、または約 1 0 倍、またはそれ以上減少する。

【 0 1 8 5 】

一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、例えば、酵母表面ディスプレイ、表面プラズモン共鳴（例えば、B i a c o r e）および／または生体層干渉法（例えば、O c t e t 結合）によって決定されるように、例えば、野生型 I L - 2 を含む I L - 2 剤または参照 I L - 2 バリエーションを含む I L - 2 剤と比較して、例えば、約 1 %、約 2 %、約 3 %、約 4 %、約 5 %、約 1 0 %、約 1 5 %、約 2 0 %、約 2 5 %、約 3 0 %、約 3 5 %、約 4 0 %、約 4 5 %、約 5 0 %、約 5 5 %、約 6 0 %、約 6 5 %、約 7 0 %、約 7 5 %、約 8 0 %、約 8 5 %、約 9 0 %、約 9 5 %、約 1 0 0 % 以上の減少、または例えば、約 0 . 5 倍、約 1 倍、約 1 . 5 倍、約 2 倍、約 2 . 5 倍、約 3 倍、約 3 . 5 倍、約 4 倍、約 4 . 5 倍、約 5 倍、約 5 . 5 倍、約 6 倍、約 6 . 5 倍、約 7 倍、約 7 . 5 倍、約 8 倍、約 8 . 5 倍、約 9 倍、約 9 . 5 倍、約 1 0 倍以上の減少などの低減または減少された C D 1 2 2 / C D 1 3 2 ヘテロ二量体（例えば、ヒト C D 1 2 2 / C D 1 3 2 ヘテロ二量体）に対する結合親和性を有する。

【 0 1 8 6 】

一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、例えば、酵母表面ディスプレイによって決定されるように、例えば、約 0 . 2 ~ 2 0 n M の解離定数（K D）、例えば、約 0 . 2、約 0 . 3、約 0 . 4、約 0 . 5、約 0 . 6、約 0 . 7、約 0 . 8、約 0 . 9、約 1、約 1 . 1、約 1 . 2、約 1 . 3、約 1 . 4、約 1 . 5、約 2、約 3、約 4、約 5、約 6、約 7、約 8、約 9、約 1 0、約 1 1、約 1 2、約 1 3、約 1 4、約 1 5、約 1 6、約 1 7、約 1 8、もしくは約 2 0 n M、または例えば、約 0 . 5 ~ 約 1 5 n M、約 1 ~ 約 1 0 n M、約 2 ~ 約 5 n M、約 0 . 2 ~ 約 0 . 3 n M、約 0 . 3 ~ 約 0 . 4 n M、約 0 . 4 ~ 約 0 . 5 n M、約 0 . 5 ~ 約 0 . 6 n M、約 0 . 6 ~ 約 0 . 7 n M、約 0 . 7 ~ 約 0 . 8 n M、約 0 . 8 ~ 約 0 . 9 n M、約 0 . 9 ~ 約 1 n M、約 1 ~ 約 1 . 1 n M、約 1 . 1 ~ 約 1 . 2 n M、約 1 . 2 ~ 約 1 . 3 n M、約 1 . 3 ~ 約 1 . 4 n M、約 1 . 4 ~ 約 1 . 5 n M、約 1 . 5 ~ 約 2 n M、約 2 ~ 約 3 n M、約 3 ~ 約 4 n M、約 4 ~ 約 5 n M、約 5 ~ 約 6 n M

、約6～約7 nM、約7～約8 nM、約8～約9 nM、約9～約10 nM、約10～約11 nM、約11～約12 nM、約12～約13 nM、約13～約14 nM、約14～約15 nM、約15～約16 nM、約16～約17 nM、約17～約18 nM、約18～約19 nM、もしくは約19～約20 nM、または例えば、約0.2、約0.3、約0.4、約0.5、約0.6、約0.7、約0.8、約0.9、約1、約1.1、約1.2、約1.3、約1.4、約1.5、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、もしくは約20 nM超などの低親和性で、CD122／CD132ヘテロ二量体（例えば、ヒトCD122／CD132ヘテロ二量体）に結合する。

【0187】

一実施形態では、IL-2バリエーションは、例えば、表面プラズモン共鳴（例えば、Biacore）および／または生体層干渉法（例えば、Octet結合）によって決定されるように、例えば、約0.2～300 nMの解離定数（KD）、例えば、約0.2 nM、約0.5 nM、約1 nM、約2 nM、約5 nM、約10 nM、約15 nM、約20 nM、約25 nM、約30 nM、約40 nM、約50 nM、約60 nM、約70 nM、約80 nM、約90 nM、約100 nM、約110 nM、約120 nM、約130 nM、約140 nM、約150 nM、約160 nM、約170 nM、約180 nM、約190 nM、約200 nM、約210 nM、約220 nM、約230 nM、約240 nM、約250 nM、約260 nM、約270 nM、約280 nM、約290 nM、もしくは約300 nM、または例えば、約0.5～約15 nM、約1～約10 nM、約2～約5 nM、約0.2 nM～約0.5 nM、約0.5 nM～約1 nM、約1～約2 nM、約2 nM～約5 nM、約5 nM～約10 nM、約10 nM～約15 nM、約15 nM～約20 nM、約20 nM～約25 nM、約25～約30 nM、約30 nM～約40 nM、約40 nM～約50 nM、約50～約60 nM、約60～約70 nM、約70 nM～約80 nM、約80 nM～約90 nM、約90 nM～約100 nM、約100 nM～約110 nM、約110 nM～約120 nM、約120 nM～約130 nM、約130 nM～約140 nM、約140 nM～約150 nM、約150 nM～約160 nM、約160 nM～約170 nM、約170 nM～約180 nM、約180 nM～約190 nM、約190 nM～約200 nM、約200 nM～約210 nM、約210 nM～約220 nM、約220 nM～約230 nM、約230 nM～約240 nM、約240 nM～約250 nM、約250 nM～約260 nM、約260 nM～約270 nM、約270 nM～約280 nM、約280 nM～約290 nM、もしくは約290 nM～約300 nM、または例えば、約0.2超、約0.5、約1、約2、約5、約10、約15、約20 nM、約25 nM、約30 nM、約40 nM、約50 nM、約60 nM、約70 nM、約80 nM、約90 nM、約100 nM、約110 nM、約120 nM、約130 nM、約140 nM、約150 nM、約160 nM、約170 nM、約180 nM、約190 nM、約200 nM、約210 nM、約220 nM、約230 nM、約240 nM、約250 nM、約260 nM、約270 nM、約280 nM、約290 nM、もしくは約300 nM超などの低親和性でCD122／CD132ヘテロ二量体（例えば、ヒトCD122／CD132ヘテロ二量体）に結合する。

【0188】

一実施形態では、IL-2バリエーションは、野生型IL-2または参照IL-2バリエーションと比較して、インビトロおよび／またはインビボでTregへの改変（例えば、増強、増加および／または選択的）された結合を有する。一実施形態では、IL-2バリエーションは、野生型IL-2と比較して、強化または増加されたTregへの結合を有する。一実施形態では、IL-2バリエーションは、IL-2（例えば、野生型ヒトIL-2）と比較して、Tregへの選択的結合を有する。一実施形態では、IL-2バリエーションは、参照IL-2バリエーションと比較して、強化または増加されたTregへの結合を有する。一実施形態では、IL-2バリエーションは、参照IL-2バリエーションと比較して、Tregへの選択的結合を有する。一実施形態では、Tregへの結合は、約1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、または約10

10

20

30

40

50

0 %、またはそれ以上増加する。一実施形態では、Tregへの結合は、約0.5倍、1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、または約10倍、またはそれ以上増加する。

【0189】

一実施形態では、IL-2バリエーションは、野生型IL-2または参照IL-2バリエーションと比較して、インビトロおよび／またはインビボでTregにおけるIL-2シグナル伝達経路の改変（例えば、増強、増加および／または選択的）された活性化を有する。一実施形態では、IL-2バリエーションは、野生型IL-2と比較して、TregにおけるIL-2シグナル伝達経路の強化または増加された活性化を有する。一実施形態では、IL-2バリエーションは、野生型IL-2と比較して、TregにおけるIL-2シグナル伝達経路の選択的活性化を有する。一実施形態では、IL-2バリエーションは、参照IL-2バリエーションと比較して、TregにおけるIL-2シグナル伝達経路の強化または増加された活性化を有する。一実施形態では、IL-2バリエーションは、参照IL-2バリエーションと比較して、TregにおけるIL-2シグナル伝達経路の選択的活性化を有する。一実施形態では、TregにおけるIL-2シグナル伝達経路の活性化は、約1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、または約100%、またはそれ以上増加する。一実施形態では、TregにおけるIL-2シグナル伝達経路の活性化は、約0.5倍、1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、または約10倍、またはそれ以上増加する。

10

【0190】

一実施形態では、IL-2バリエーションは、例えば、フローサイトメトリーによって決定されるように、野生型IL-2を含むIL-2剤または参照IL-2バリエーションを含むIL-2剤と比較して、約1、約2、約3、約4、約5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900、1000、1500、2000、2500、もしくは約3000以上などのTヘルパーEC50/Treg EC50比を有して、インビトロおよび／またはインビボでT制御性細胞におけるIL-2シグナル伝達を選択的に活性化する。

20

30

【0191】

一実施形態では、IL-2バリエーションは、フローサイトメトリーによって決定されるように、野生型IL-2を含むIL-2剤または参照IL-2バリエーションを含むIL-2剤と比較して、例えば、約1、約2、約3、約4、約5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900、1000、1500、2000、2500、もしくは約3000以上、または例えば、1超および約1~2超、約2~3、約3~4、約4~5、1超および約1~10、1超および約1~20、1超および約1~30、1超および約1~40、1超および約1~50、約2~10、約2~20、約2~30、約2~40、2~50、約5~10、約5~20、約5~30、約5~40、約5~50、約10~20、約10~30、約10~40、約10~50、約20~40、約20~50、約50~100、約100~200、約200~500、約500~1000、約1000~2000、もしくは約1000~3000などのNK細胞のEC50/Treg EC50比を有して、インビトロおよび／またはインビボでT制御性細胞におけるIL-2シグナル伝達を選択的に活性化する。

40

【0192】

一実施形態では、IL-2バリエーションは、野生型IL-2または参照IL-2バリエーションと比較して、インビトロおよび／またはインビボでTregの拡大、活性、生存および

50

／または増殖を誘導または促進する改変（例えば、増強、増加および／または選択的）された能力を有する。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、野生型 I L - 2 と比較して、T r e g の拡大、活性、生存および／または増殖を誘導または促進する強化または増加された能力を有する。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、野生型 I L - 2 と比較して、T r e g の拡大、活性、生存および／または増殖を誘導または促進する選択的能力を有する。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、参照 I L - 2 バリエーションと比較して、T r e g の拡大、活性、生存および／または増殖を誘導または促進する強化または増加された能力を有する。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、参照 I L - 2 バリエーションと比較して、T r e g の拡大、活性、生存および／または増殖を誘導または促進する選択的能力を有する。一実施形態では、T r e g の拡大、活性、生存、および／または増殖を誘導または促進する能力は、約 1 %、5 %、10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 %、または約 100 %、またはそれ以上増加する。一実施形態では、T r e g の拡大、活性、生存、および／または増殖を誘導または促進する能力は、約 0.5 倍、1 倍、2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、または約 10 倍、またはそれ以上増加する。

10

【0193】

一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、例えば、フローサイトメトリーによって決定されるように、例えば、野生型 I L - 2 を含む I L - 2 剤または参照 I L - 2 バリエーションを含む I L - 2 剤と比較して、例えば、約 1 %、約 2 %、約 3 %、約 4 %、約 5 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、約 100 % 以上低い、または例えば、約 0.5 倍、約 1 倍、約 1.5 倍、約 2 倍、約 2.5 倍、約 3 倍、約 3.5 倍、約 4 倍、約 4.5 倍、約 5 倍、約 5.5 倍、約 6 倍、約 6.5 倍、約 7 倍、約 7.5 倍、約 8 倍、約 8.5 倍、約 9 倍、約 9.5 倍、約 10 倍以上の減少などの T r e g に対する E C 50 を有して、強化または増加された T 制御性細胞活性を誘導または促進する効力および／または能力を有する。

20

【0194】

一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、例えば、フローサイトメトリーによって決定されるように、例えば、野生型 I L - 2 を含む I L - 2 剤または参照 I L - 2 バリエーションを含む I L - 2 剤と比較して、例えば、約 1 %、約 2 %、約 3 %、約 4 %、約 5 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、もしくは約 100 % 以上高い、または例えば、約 0.5 倍、約 1 倍、約 1.5 倍、約 2 倍、約 2.5 倍、約 3 倍、約 3.5 倍、約 4 倍、約 4.5 倍、約 5 倍、約 5.5 倍、約 6 倍、約 6.5 倍、約 7 倍、約 7.5 倍、約 8 倍、約 8.5 倍、約 9 倍、約 9.5 倍、約 10 倍、約 50 倍、約 100 倍、約 200 倍、約 500 倍、約 1000 倍、約 2000 倍、約 5000 倍、約 10,000 倍、約 15,000 倍、もしくは約 20,000 倍以上の減少などの T r e g に対する E C 50 を有して、低減または減少された T 制御性細胞活性を誘導または促進する効力および／または能力を有する。

30

【0195】

一実施形態では、本明細書に記載の T ヘルパー細胞は、例えば、フローサイトメトリーによって決定される C D 4 5 + C D 3 + C D 4 + F o x p 3 - 細胞である。一実施形態では、本明細書に記載の T r e g は、例えば、フローサイトメトリーによって決定される C D 4 5 + C D 3 + C D 4 + F o x p 3 + 細胞である。一実施形態では、本明細書に記載の N K 細胞は、例えば、フローサイトメトリーによって決定される、C D 5 6 + および／または C D 1 6 + である C D 4 5 + C D 3 - 細胞である。一実施形態では、本明細書に記載の N K 細胞は、例えば、フローサイトメトリーによって決定される、C D 4 5 + C D 3 - C D 5 6 + 細胞である。

40

【0196】

一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、野生型 I L - 2 または参照 I L - 2 バリエーション

50

トと同じ、または実質的に同じ構造的および／または機能的特性のうちの一つ以上を有する。

【0197】

一実施形態では、参照IL-2バリエーションは、本明細書に記載のIL-2バリエーションと約75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、またはそれ以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、参照IL-2バリエーションは、配列番号1（IL-2 C125S）のアミノ酸配列を含む。一実施形態では、IL-2バリエーションは、配列番号1のアミノ酸配列と少なくとも80%、85%、90%、95%、または98%同一であり、本明細書に記載の一つ以上の（2、3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれ以上）アミノ酸改変（例えば、置換）を含むアミノ酸配列を含む。

【0198】

本開示の目的のために、IL-2バリエーション位置ナンバリングは、例示的な野生型（WT）ヒトIL-2ポリペプチドのシグナルペプチドの後に続く第一のアミノ酸で始まる：

【化1】

MYRMQLLSCLIALSLALVTNS/A1/P2/T3/S4/S5/S6/T7
/K8/K9/T10/Q11/L12/Q13/L14/E15/H16/L17/L1
8/L19/D20/L21/Q22/M23/I24/L25/N26/G27/I28
/N29/N30/Y31/K32/N33/P34/K35/L36/T37/R38/
M39/L40/T41/F42/K43/F44/Y45/M46/P47/K48/K
49/A50/T51/E52/L53/K54/H55/L56/Q57/C58/L5
9/E60/E61/E62/L63/K64/P65/L66/E67/E68/V69
/L70/N71/L72/A73/Q74/S75/K76/N77/F78/H79/
L80/R81/P82/R83/D84/L85/I86/S87/N88/I89/N
90/V91/I92/V93/L94/E95/L96/K97/G98/S99/E1
00/T101/T102/F103/M104/C105/E106/Y107/A10
8/D109/E110/T111/A112/T113/I114/V115/E116
/F117/L118/N119/R120/W121/I122/T123/F124/
C125/Q126/S127/I128/I129/S130/T131/L132/T

【化2】

133（配列番号360；Uniprot P60568；シグナルペプチドは下線付き）。

シグナルペプチドを含まない対応するアミノ酸配列を、配列番号1031に示す。

【0199】

一実施形態では、IL-2剤は、ヒトIL-2に対応する位置にアミノ酸改変（例えば、置換）を含む（例えば、配列番号1031のアミノ酸配列を含む）。

【0200】

一実施形態では、IL-2バリエーションは、A1/P2/X3/S4/S5/S6/T7
/K8/K9/T10/Q11/L12/Q13/L14/E15/X16/L17/L
18/L19/D20/L21/Q22/M23/I24/L25/N26/G27/X
28/N29/N30/Y31/K32/N33/P34/X35/L36/T37/X
38/M39/L40/T41/X42/K43/F44/Y45/M46/P47/K
48/K49/A50/T51/E52/L53/K54/H55/L56/Q57/C
58/L59/E60/E61/E62/L63/K64/P65/L66/E67/X
68/X69/L70/N71/L72/A73/X74/S75/K76/N77/F
78/H79/L80/R81/P82/R83/X84/L85/I86/X87/X
88/I89/N90/V91/X92/V93/L94/E95/L96/K97/G
98/S99/E100/T101/T102/F103/M104/C105/E10

6 / Y 1 0 7 / A 1 0 8 / D 1 0 9 / E 1 1 0 / T 1 1 1 / A 1 1 2 / T 1 1 3 / I 1 1 4 / V 1 1 5 / E 1 1 6 / F 1 1 7 / L 1 1 8 / N 1 1 9 / R 1 2 0 / W 1 2 1 / I 1 2 2 / T 1 2 3 / F 1 2 4 / X 1 2 5 / X 1 2 6 / S 1 2 7 / I 1 2 8 / I 1 2 9 / S 1 3 0 / T 1 3 1 / L 1 3 2 / T 1 3 3 (配列番号 1 0 3 2) のアミノ酸配列を含み、

配列中、X 3 は T または A であり；1 6 は H、L または N であり；X 2 8 は I、T または F であり；X 3 5 は K または E であり；X 3 8 は R、E、N または Q であり；X 4 2 は F、A、K または Q であり；X 6 8 は E、Q または N であり；X 6 9 は V または A であり；X 7 4 は Q または P であり；X 8 4 は D または V であり；X 8 7 は S または R であり；X 8 8 は N、D、L または S であり；X 9 2 は I または S であり；X 1 2 5 は C または S であり；および X 1 2 6 は Q、K、R または T であるが、I L - 2 バリエーションは、配列番号 1 または 1 0 3 1 のアミノ酸配列を含まない。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、本明細書に記載の I L - 2 バリエーションアミノ酸配列を含む、またはそれからなる。

【0201】

一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、本明細書に記載の位置の一つ以上（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、または全て）でアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、T 3、H 1 6、I 2 8、K 3 5、R 3 8、F 4 2、E 6 8、V 6 9、Q 7 4、D 8 4、S 8 7、N 8 8、I 9 2、C 1 2 5、または Q 1 2 6 から選択される位置の一つ以上（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、または全て）でアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。

【0202】

一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、位置 T 3 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、位置 H 1 6 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、位置 I 2 8 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、位置 K 3 5 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、位置 R 3 8 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、位置 F 4 2 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、位置 E 6 8 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、位置 V 6 9 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、位置 Q 7 4 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、位置 D 8 4 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、位置 S 8 7 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、位置 N 8 8 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、位置 I 9 2 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、位置 C 1 2 5 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、位置 Q 1 2 6 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。

【0203】

一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、位置 V 6 9、Q 7 4、またはその組み合わせにアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、位置 V 6 9 および Q 7 4 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 V 6 9 A を含む。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 Q 7 4 P を含む。

【0204】

一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、位置 H 1 6、I 9 2、D 8 4 またはその組み合わせにアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、位置 H 1 6 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、H 1 6 N、H 1 6 L、または H 1 6 D である。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 H 1 6 N を含む。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 H 1

6 Lを含む。一実施形態では、I L-2 バリエーションは、アミノ酸置換 H 1 6 Dを含む。

【0205】

一実施形態では、I L-2 バリエーションは、位置 I 9 2 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、I 9 2 Sである。一実施形態では、I L-2 バリエーションは、アミノ酸置換 I 9 2 Sを含む。

【0206】

一実施形態では、I L-2 バリエーションは、位置 D 8 4 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、D 8 4 Vである。一実施形態では、I L-2 バリエーションは、アミノ酸置換 D 8 4 Vを含む。

【0207】

一実施形態では、I L-2 バリエーションは、位置 K 3 5、R 3 8、F 4 2、E 6 8、またはその組み合わせにアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、I L-2 バリエーションは、位置 K 3 5 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、K 3 5 Eである。一実施形態では、I L-2 バリエーションは、アミノ酸置換 K 3 5 Eを含む。

【0208】

一実施形態では、I L-2 バリエーションは、位置 R 3 8 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、R 3 8 E、R 3 8 NまたはR 3 8 Qである。一実施形態では、I L-2 バリエーションは、アミノ酸置換 R 3 8 Nを含む。一実施形態では、I L-2 バリエーションは、アミノ酸置換 R 3 8 Qを含む。

【0209】

一実施形態では、I L-2 バリエーションは、位置 F 4 2 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、F 4 2 KまたはF 4 2 Qである。一実施形態では、I L-2 バリエーションは、アミノ酸置換 F 4 2 Kを含む。一実施形態では、I L-2 バリエーションは、アミノ酸置換 F 4 2 Qを含む。

【0210】

一実施形態では、I L-2 バリエーションは、(i) (a) 位置 V 6 9 および Q 7 4、(b) 位置 K 3 5、または (c) 位置 V 6 9、Q 7 4、および K 3 5、ならびに (ii) 位置 H 1 6、I 9 2、もしくは D 8 4 のうちの一つ、二つ、もしくは全てに、アミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、I L-2 バリエーションは、位置 R 3 8、F 4 2、または E 6 8 のうちの一つ、二つ、または全てに、アミノ酸改変（例えば、置換）をさらに含む。

【0211】

一実施形態では、I L-2 バリエーションは、(i) (a) 位置 V 6 9 および Q 7 4、(b) 位置 K 3 5、または (c) 位置 V 6 9、Q 7 4、および K 3 5、ならびに (ii) (a) 位置 H 1 6、I 9 2、もしくは D 8 4 のうちの一つ、二つ、もしくは全て、または (b) 位置 R 3 8、F 4 2、もしくは E 6 8 のうちの一つ、二つ、もしくは全てに、アミノ酸改変（例えば、置換）を含む。

【0212】

一実施形態では、I L-2 バリエーションは、(i) (a) 位置 V 6 9 および Q 7 4、(b) 位置 K 3 5、または (c) 位置 V 6 9、Q 7 4、および K 3 5、ならびに (ii) (a) 位置 H 1 6、I 9 2、もしくは D 8 4 のうちの一つ、二つ、もしくは全て、および (b) 位置 R 3 8、F 4 2、もしくは E 6 8 のうちの一つ、二つ、もしくは全てに、アミノ酸改変（例えば、置換）を含む。

【0213】

一実施形態では、I L-2 バリエーションは、位置 V 6 9、Q 7 4、および H 1 6 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、それぞれ V 6 9 A、Q 7 4 P、および H 1 6 NまたはH 1 6 Lである。一実施形態では、I L-2 バリエーションは、アミノ酸置換 V 6 9 A、Q 7 4 P、および H 1 6 NまたはH 1 6 Lを含む。一実施形態では、I L-2 バリエーションは、アミノ酸置換 V 6 9 A、Q 7 4 P、および H 1 6 Nを含む。

10

20

30

40

50

一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 V 6 9 A、Q 7 4 P、および H 1 6 L を含む。

【0214】

一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、位置 V 6 9、Q 7 4、および I 9 2 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、それぞれ V 6 9 A、Q 7 4 P、および I 9 2 S である。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 V 6 9 A、Q 7 4 P、および I 9 2 S を含む。

【0215】

一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、位置 V 6 9、Q 7 4、および D 8 4 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、それぞれ V 6 9 A、Q 7 4 P、および D 8 4 V である。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 V 6 9 A、Q 7 4 P、および D 8 4 V を含む。

【0216】

一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、位置 V 6 9、Q 7 4、および R 3 8 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、それぞれ V 6 9 A、Q 7 4 P、および R 3 8 Q である。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 V 6 9 A、Q 7 4 P、および R 3 8 Q を含む。

【0217】

一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、位置 V 6 9、Q 7 4、および F 4 2 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、それぞれ V 6 9 A、Q 7 4 P、および F 4 2 Q である。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 V 6 9 A、Q 7 4 P、および F 4 2 Q を含む。

【0218】

一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、位置 V 6 9、Q 7 4、および R 3 8 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、それぞれ V 6 9 A、Q 7 4 P、および R 3 8 N である。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 V 6 9 A、Q 7 4 P、および R 3 8 N を含む。

【0219】

一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、位置 V 6 9、Q 7 4、および R 3 8 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、それぞれ V 6 9 A、Q 7 4 P、および R 3 8 E である。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 V 6 9 A、Q 7 4 P、および R 3 8 E を含む。

【0220】

一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、位置 V 6 9、Q 7 4、K 3 5、および H 1 6 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、それぞれ V 6 9 A、Q 7 4 P、K 3 5 E、および H 1 6 N である。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 V 6 9 A、Q 7 4 P、K 3 5 E および H 1 6 N を含む。

【0221】

一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、位置 V 6 9、Q 7 4、K 3 5、H 1 6、および R 3 8 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、それぞれ V 6 9 A、Q 7 4 P、K 3 5 E、H 1 6 N、および R 3 8 N である。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 V 6 9 A、Q 7 4 P、K 3 5 E、H 1 6 N、および R 3 8 N を含む。

【0222】

一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、位置 V 6 9、Q 7 4、H 1 6、および R 3 8 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、それぞれ V 6 9 A、Q 7 4 P、H 1 6 N、および R 3 8 N または R 3 8 Q である。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 V 6 9 A、Q 7 4 P、H 1 6 N、および R 3 8 N または R 3 8 Q を含む。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 V 6 9 A、Q 7 4 P、H 1 6 N、および R 3 8 N を含む。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、アミ

10

20

30

40

50

ノ酸置換 V 6 9 A、Q 7 4 P、H 1 6 N および R 3 8 Q を含む。

【0223】

一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、位置 I 2 8、E 6 8、S 8 7、N 8 8、Q 1 2 6、またはその組み合わせにアミノ酸置換（例えば、置換）を含む。

【0224】

一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、位置 I 2 8 にアミノ酸置換（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、I 2 8 T または I 2 8 F である。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 I 2 8 T を含む。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 I 2 8 F を含む。

【0225】

一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、位置 E 6 8 にアミノ酸置換（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、E 6 8 Q または E 6 8 N である。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 E 6 8 Q を含む。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 E 6 8 N を含む。

【0226】

一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、位置 S 8 7 にアミノ酸置換（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、S 8 7 R である。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 S 8 7 R を含む。

【0227】

一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、位置 N 8 8 にアミノ酸置換（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、N 8 8 S、N 8 8 L、または N 8 8 D である。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 N 8 8 S、N 8 8 L、または N 8 8 D を含む。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 N 8 8 S を含む。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 N 8 8 L を含む。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 N 8 8 D を含む。

【0228】

一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、位置 Q 1 2 6 にアミノ酸置換（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、Q 1 2 6 T、Q 1 2 6 K、または Q 1 2 6 R である。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 Q 1 2 6 T、Q 1 2 6 K、または Q 1 2 6 R を含む。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 Q 1 2 6 T、Q 1 2 6 K、または Q 1 2 6 R を含む。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 Q 1 2 6 T を含む。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 Q 1 2 6 K を含む。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 Q 1 2 6 R を含む。

【0229】

一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、位置 C 1 2 5 にアミノ酸置換（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、C 1 2 5 S である。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 C 1 2 5 S を含む。

【0230】

一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、位置 T 3 にアミノ酸置換（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、T 3 A である。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 T 3 A を含む。

【0231】

一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、位置 V 6 9、Q 7 4、および C 1 2 5 にアミノ酸置換（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、それぞれ V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S である。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S を含む。

【0232】

一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、位置 T 3、H 1 6、I 9 2、またはその組み合わせにアミノ酸置換（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、それぞれ

10

20

30

40

50

T 3 A、H 1 6 N、および I 9 2 Sである。

【0 2 3 3】

一実施形態では、I L－2 バリエントは、位置 H 1 6、V 6 9、Q 7 4、および C 1 2 5 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、それぞれ H 1 6 N、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S である。一実施形態では、I L－2 バリエントは、アミノ酸置換 H 1 6 N、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S を含む。

【0 2 3 4】

一実施形態では、I L－2 バリエントは、位置 H 1 6、V 6 9、Q 7 4、および C 1 2 5 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、それぞれ H 1 6 L、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S である。一実施形態では、I L－2 バリエントは、アミノ酸置換 H 1 6 L、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S を含む。

10

【0 2 3 5】

一実施形態では、I L－2 バリエントは、位置 H 1 6、V 6 9、Q 7 4、I 9 2、および C 1 2 5 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、それぞれ H 1 6 L、V 6 9 A、Q 7 4 P、I 9 2 S、および C 1 2 5 S である。一実施形態では、I L－2 バリエントは、アミノ酸置換 H 1 6 L、V 6 9 A、Q 7 4 P、I 9 2 S、および C 1 2 5 S を含む。

【0 2 3 6】

一実施形態では、I L－2 バリエントは、位置 T 3、V 6 9、Q 7 4、および C 1 2 5 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、それぞれ T 3 A、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S である。一実施形態では、I L－2 バリエントは、アミノ酸置換 T 3 A、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S を含む。

20

【0 2 3 7】

一実施形態では、I L－2 バリエントは、位置 T 3、H 1 6、V 6 9、Q 7 4、および C 1 2 5 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、それぞれ T 3 A、H 1 6 N または H 1 6 L、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S である。一実施形態では、I L－2 バリエントは、アミノ酸置換 T 3 A、H 1 6 N、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S を含む。一実施形態では、I L－2 バリエントは、アミノ酸置換 T 3 A、H 1 6 L、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S を含む。

【0 2 3 8】

一実施形態では、I L－2 バリエントは、位置 T 3、V 6 9、Q 7 4、I 9 2、および C 1 2 5 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、それぞれ T 3 A、V 6 9 A、Q 7 4 P、I 9 2 S、および C 1 2 5 S である。一実施形態では、I L－2 バリエントは、アミノ酸置換 T 3 A、V 6 9 A、Q 7 4 P、I 9 2 S、および C 1 2 5 S を含む。一実施形態では、I L－2 バリエントは、アミノ酸置換 T 3 A、V 6 9 A、Q 7 4 P、I 9 2 S、および C 1 2 5 S を含む。

30

【0 2 3 9】

一実施形態では、I L－2 バリエントは、位置 H 1 6、K 3 5、V 6 9 および Q 7 4 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、それぞれ H 1 6 L、K 3 5 E、V 6 9 A、および Q 7 4 P である。一実施形態では、I L－2 バリエントは、アミノ酸置換 H 1 6 L、K 3 5 E、V 6 9 A、および Q 7 4 P を含む。

40

【0 2 4 0】

一実施形態では、I L－2 バリエントは、位置 H 1 6、R 3 8、V 6 9 A、および Q 7 4 P にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、それぞれ H 1 6 L、R 3 8 Q、V 6 9 A、および Q 7 4 P である。一実施形態では、I L－2 バリエントは、アミノ酸置換 H 1 6 L、R 3 8 Q、V 6 9 A、および Q 7 4 P を含む。

【0 2 4 1】

一実施形態では、I L－2 バリエントは、アミノ酸置換 H 1 6 L、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S を含む。一実施形態では、I L－2 バリエントは、アミノ酸置換 H 1 6 N、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S を含む。

50

【0242】

本明細書に記載の変異の特定のセット、例えば、位置V69、Q74、およびC125でのアミノ酸置換と組み合わせた位置H16でのアミノ酸置換を含む変異のセット（例えば、H16L、V69A、Q74PおよびC125S）の存在に関連する様々な技術的効果がある。理論に束縛されることを望むものではないが、一実施形態では、前述の変異を含むIL-2バリエーションは、低減されたCD122および／またはCD132に対する結合親和性を有し、これは他のT細胞型と比較して、制御性T細胞（Treg）に対するIL-2バリエーションの効力および選択性を増加させると考えられる。理論に束縛されることを望むものではないが、一実施形態では、前述の変異を含むIL-2バリエーションは、例えば、安定化V69AおよびQ74P変異の存在に起因して、有意に安定しているとも考えられる。例えば、V69A置換およびQ74P置換は、CD25に対するIL-2バリエーションの結合親和性を実質的に増加させず、むしろCD25への結合に十分な活性立体構造でIL-2バリエーションを安定化させることが予想外に発見された。したがって、これらの変異を含むIL-2バリエーションは、制御性T細胞（Treg）を選択的に活性化し、有意に安定している。理論に束縛されることを望むものではないが、一実施形態では、前述の変異を含むIL-2バリエーションは、低減または減少されたCD25に対する結合能力および／または結合親和性を有し、これはIL-2バリエーションの寿命を改善するとさらに考えられる。理論に拘束されることを望むものではないが、一実施形態では、これらの変異を含むIL-2バリエーションは、インビトロおよび／またはインビボでTエフェクター細胞および／またはナチュラルキラー（NK）細胞の拡大、活性、生存、および／または増殖を実質的に促進しないと考えられる。理論に束縛されることを望むものではないが、一実施形態では、前述の変異を含むIL-2バリエーションは、例えば、C125S変異の存在に起因して、不正確なジスルフィド対合を減少させ、安定性を改善したとさらに考えられる。一実施形態では、H16L変異を含むIL-2剤は、他のH16変異を含むIL-2剤と比較して、低減されたCD122および／もしくはCD132に対する結合親和性、ならびに／または他のT細胞型を上回る増加されたTregに対する効力および選択性を有する。これらの特性は、これらの変異を含むIL-2バリエーションを、自己免疫疾患などの異常な免疫応答から生じる障害および状態の治療に特に好適にする。

10

20

【0243】

したがって、一実施形態では、位置V69、Q74およびC125でのアミノ酸置換と組み合わせた、位置H16でのアミノ酸置換（例えば、H16L、V69A、Q74PおよびC125S）を含むIL-2バリエーション（例えば、IL-2バリエーションまたはIL-2融合タンパク質）は、特に、アミノ酸置換を含まない野生型IL-2または参照IL-2バリエーションと比較して、一つ以上の（例えば、2、3、4、5、6、7、または全て）の以下の特性を有する：（i）インビトロもしくはインビボでの安定性の強化もしくは増加、（ii）インビトロおよび／もしくはインビボでのヒトCD122に対する結合能力および／もしくは結合親和性の低減もしくは減少、（iii）インビトロおよび／もしくはインビボでのヒトCD132に対する結合能力および／もしくは結合親和性の低減もしくは減少、（iv）インビトロおよび／もしくはインビボでの、ヒトCD122およびヒトCD132（すなわち、ヒトCD122／CD132ヘテロ二量体）から構成されるヘテロ二量体IL-2受容体に対するIL-2バリエーションの親和性の低減もしくは減少、（v）インビトロおよび／もしくはインビボでのヒトCD25に対する結合能力および／もしくは結合親和性の低減もしくは減少、（vi）制御性T細胞（例えば、Foxp3⁺T細胞）への選択的結合、（vii）インビトロもしくはインビボでのT制御性細胞（Treg）におけるIL-2シグナル伝達経路の選択的活性化、または（viii）Treg拡大、活性、生存および／もしくは増殖を誘導または促進する能力の強化もしくは増加。

30

40

【0244】

一実施形態では、IL-2バリエーションは、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番

50

号 17、配列番号 18、配列番号 19、配列番号 20、配列番号 21、配列番号 22、配列番号 23、配列番号 24、配列番号 25、配列番号 26、配列番号 27、配列番号 28、配列番号 29、配列番号 30、配列番号 31、配列番号 32、配列番号 33、配列番号 34、配列番号 35、配列番号 36、配列番号 37、配列番号 38、配列番号 1000、配列番号 1001、配列番号 1002 から選択されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の配列同一性を有するか、それと 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは 30 個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む、またはそれからなる。

【0245】

一実施形態では、IL-2 バリエーションは、配列番号 4 のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の配列同一性を有するか、それと 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは 30 個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む、またはそれらからなる。一実施形態では、IL-2 バリエーションは、配列番号 5 のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の配列同一性を有するか、またはそれと 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは 30 個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む、またはそれらからなる。一実施形態では、IL-2 バリエーションは、配列番号 11 のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の配列同一性を有するか、それと 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは 30 個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む、またはそれらからなる。一実施形態では、IL-2 バリエーションは、配列番号 1000 のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の配列同一性を有するか、またはそれと 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは 30 個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む、またはそれらからなる。一実施形態では、IL-2 バリエーションは、配列番号 1001 のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の配列同一性を有するか、それと 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは 30 個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む、またはそれらからなる。一実施形態では、IL-2 バリエーションは、配列番号 1002 のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の配列同一性を有するか、それと 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは 30 個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む、またはそれらからなる。

【0246】

一実施形態では、IL-2 バリエーションは、配列番号 4、5、11、1000、1001 もしくは 1002 のいずれかのアミノ酸配列、またはその機能的断片を含むか、またはそれらからなる。一実施形態では、IL-2 バリエーションは、配列番号 4 もしくは 5 のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含むか、またはそれらからなる。一実施形態では、IL-2 バリエーションは、配列番号 4 のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含むか、またはそれらからなる。一実施形態では、IL-2 バリエーションは、配列番号 5 のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含むか、またはそれらからなる。一実施形態では、IL-2 バリエーションは、配列番号 11 のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含むか、またはそれらからなる。一実施形態では、IL-2 バリエーションは、配列番号 1000 のアミノ酸配列、

またはその機能的断片を含むか、またはそれらからなる。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、配列番号 1 0 0 1 のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含むか、またはそれらからなる。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、配列番号 1 0 0 2 のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含むか、またはそれらからなる。

【0247】

理論に束縛されることを望むものではないが、一実施形態では、配列番号 5 のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む、またはそれらからなる I L - 2 バリエーションは、以下の有利な特性のうちの少なくとも一つ以上を有することができる：(i) 低減された C D 1 2 2 および／もしくは C D 1 3 2 に対する結合親和性を有し、これが、他の T 細胞型と比較して、制御性 T 細胞 (T r e g) に対する I L - 2 剤の効力および選択性を増加させる；(i i) 例えば、安定化 V 6 9 A および Q 7 4 P 変異の存在により、有意に安定している；(i i i) 低減もしくは減少された C D 2 5 に対する結合能力および／もしくは結合親和性を有し、これが、I L - 2 剤の寿命を改善する；(i v) T エフェクター細胞および／もしくはナチュラルキラー (N K) 細胞の拡大、活性、生存、および／もしくは増殖をインビトロおよび／もしくはインビボで実質的に促進しない、ならびに／または (v) 例えば、C 1 2 5 S 変異の存在に起因して、低減された不正確なジスルフィド対合および改善された安定性を有する。一実施形態では、H 1 6 L 変異を含む I L - 2 剤は、他の H 1 6 変異を含む I L - 2 剤と比較して、低減された C D 1 2 2 および／もしくは C D 1 3 2 に対する結合親和性、ならびに／または他の T 細胞型を上回る増加された T r e g に対する効力および選択性を有する。これらの特性により、配列番号 5 のアミノ酸配列を含む、またはそれらからなる I L - 2 バリエーションは、自己免疫疾患などの異常な免疫応答から生じる障害および状態の治療に特に好適となる。

【0248】

したがって、一実施形態では、配列番号 5 のアミノ酸配列もしくはその機能的断片、またはそれと少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、もしくはそれ以上の配列同一性を有するか、それと 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは 30 個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む、またはそれらからなる I L - 2 バリエーションは、特に、野生型 I L - 2 またはアミノ酸置換を含まない参照 I L - 2 バリエーションと比較して、以下の特性のうちの一つ以上（例えば、2、3、4、5、6、7、または全て）を有する：(i) インビトロもしくはインビボでの強化もしくは増加された安定性、(i i) インビトロおよび／もしくはインビボでの低減または減少されたヒト C D 1 2 2 に対する結合能力および／もしくは結合親和性、(i i i) インビトロおよび／もしくはインビボでの低減もしくは減少されたヒト C D 1 3 2 に対する結合能力および／もしくは結合親和性、(i v) インビトロおよび／もしくはインビボでのヒト C D 1 2 2 およびヒト C D 1 3 2（すなわち、ヒト C D 1 2 2 / C D 1 3 2 ヘテロ二量体）から構成されるヘテロ二量体 I L - 2 受容体に対する I L - 2 バリエーションの低減もしくは減少された親和性、(v) インビトロおよび／もしくはインビボでの低減もしくは減少されたもしくは実質的に変化のないヒト C D 2 5 に対する結合能力および／もしくは結合親和性、(v i) 制御性 T 細胞（例えば、F o x p 3 + T 細胞）への選択的結合、(v i i) インビトロもしくはインビボでの T 制御性細胞 (T r e g) における I L - 2 シグナル伝達経路の選択的活性化、または (v i i i) 強化もしくは増加された T r e g の拡大、活性、生存および／もしくは増殖を誘導もしくは促進する能力。

【0249】

本明細書にさらに記載されるように、本開示は、本明細書に記載の I L - 2 バリエーションを含む I L - 2 融合タンパク質、I L - 2 複合体、および I L - 2 コンジュゲートを提供する。一実施形態では、本明細書に記載の I L - 2 バリエーションに属する一つ以上の異なるおよび／または改善された特性は、I L - 2 融合タンパク質、I L - 2 複合体、または I L - 2 に維持、伝達、または付与される。本開示の目的上、「I L - 2 バリエーション」および「I L - 2 ムテイン」という用語は、本明細書では互換的に使用され得る。

【0250】

一実施形態では、IL-2 バリエーションは、ポリペプチド（本明細書では「IL-2 バリエーションポリペプチド」とも称される）を含む。本開示は、本明細書に記載のIL-2 バリエーションをコードする単離核酸分子、ならびにそのベクターおよび宿主細胞を提供する。核酸分子には、RNA、ゲノムDNA、およびcDNAが含まれるが、これらに限定されない。

【0251】

IL-2 融合タンパク質

一実施形態では、IL-2 剤は、IL-2 融合タンパク質、例えば、本明細書に記載のIL-2 融合タンパク質を含む。

【0252】

一実施形態では、IL-2 融合タンパク質は、IL-2 バリエーション、例えば、本明細書に記載のIL-2 バリエーションを含む。一実施形態では、IL-2 融合タンパク質は、表9に記載の一つ以上のアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、IL-2 融合タンパク質は、表9に記載のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、IL-2 バリエーションは、本明細書に記載の、例えば、表10に記載のヌクレオチド配列を含む核酸によってコードされる。

【0253】

理論に束縛されることを望むものではないが、一実施形態では、本明細書に記載のIL-2 融合タンパク質は、野生型ヒトIL-2を含むIL-2 融合タンパク質または参照IL-2 融合タンパク質と比較して、低減されたヒトCD25 結合親和性および／または低減されたヒトCD122 / CD132 結合親和性を有し、野生型ヒトIL-2 または他のIL-2 融合タンパク質を含むIL-2 融合タンパク質よりも、制御性T細胞（Treg）への結合およびその活性化に対する改善された効力および／または選択性を有し得ると考えられる。

【0254】

一実施形態では、IL-2 融合タンパク質は、野生型IL-2を含むIL-2 融合タンパク質または参照IL-2 融合タンパク質と比較して、本明細書に記載の一つ以上（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、またはそれ以上）の特性、例えば、異なるおよび／または改善された特性を有する。一実施形態では、IL-2 融合タンパク質は、野生型IL-2を含むIL-2 融合タンパク質または参照IL-2 融合タンパク質と比較して、異なるおよび／または改善された特性を提供する一つ以上（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれ以上）のアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、IL-2 融合タンパク質は、野生型IL-2を含むIL-2 融合タンパク質または参照IL-2 融合タンパク質と比較して、本明細書に記載の一つ以上（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、または全て）の特性、例えば、（例えば、本明細書に記載のアッセイによって決定されるように）以下の異なるおよび／または改善された特性を有する：

i) インビトロおよび／もしくはインビボでの発現の改変（例えば、強化もしくは増加）；

ii) インビトロおよび／もしくはインビボでの凝集の改変（例えば、低減もしくは減少）；

iii) インビトロおよび／もしくはインビボでの安定性の改変（例えば、強化もしくは増加）；

iv) インビトロおよび／もしくはインビボでの半減期の改変（例えば、強化もしくは増加）；

v) インビボでの代謝回転および／もしくはクリアランスの改変（例えば、低減もしくは減少）；

vi) インビトロおよび／もしくはインビボでのタンパク質分解に対する感受性の改変（例えば、低減もしくは減少）；

10

20

30

40

50

v i i) インビトロおよび／もしくはインビボでのタンパク質分解に対する耐性の改変（例えば、強化もしくは増加）；

v i i i) インビトロおよび／もしくはインビボでのヒト C D 2 5 に対する結合能力および／もしくは結合親和性の改変（例えば、低減もしくは減少）；

i x) インビトロおよび／もしくはインビボでのヒト C D 1 3 2 に対する結合能力および／もしくは結合親和性の改変（例えば、低減もしくは減少）；

x) インビトロおよび／もしくはインビボでのヒト C D 1 2 2 およびヒト C D 1 3 2 を含む二量体 I L - 2 受容体に対する結合能力および／もしくは結合親和性の改変（例えば、低減もしくは減少）；

x i) インビトロおよび／もしくはインビボでの T r e g への結合性の改変（例えば、増強、増加、低減、減少、および／もしくは選択的）； 10

x i i) インビトロおよび／もしくはインビボでの T r e g における I L - 2 シグナル伝達経路の活性化の改変（例えば、増強、増加、低減、減少、および／もしくは選択的）、または

x i i i) インビトロおよび／もしくはインビボでの T r e g の拡大、活性、生存、および／もしくは増殖を誘導または促進する能力の改変（例えば、増強、増加、低減、減少、および／もしくは選択的）。

【 0 2 5 5 】

一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、野生型 I L - 2 または参照 I L - 2 融合タンパク質を含む I L - 2 融合タンパク質と比較して、インビトロおよび／またはインビボで改変された（例えば、強化または増加された）発現を有する。一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、野生型 I L - 2 を含む I L - 2 融合タンパク質と比較して、強化または増加された発現を有する（例えば、細菌細胞または哺乳類細胞において）。一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、参照 I L - 2 融合タンパク質と比較して、強化または増加された発現を有する（例えば、細菌細胞または哺乳類細胞において）。一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質の発現は、約 1 %、5 %、1 0 %、2 0 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 %、9 5 %、または約 1 0 0 %、またはそれ以上増加する。一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質の発現は、約 0 . 5 倍、1 倍、2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、または約 1 0 倍、またはそれ以上増加する。一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、例えば、タンパク質濃度のアッセイによって決定されるように、例えば、野生型 I L - 2 を含む I L - 2 融合タンパク質または参照 I L - 2 融合タンパク質と比較して、例えば、約 1 %、約 2 %、約 3 %、約 4 %、約 5 %、約 1 0 %、約 1 5 %、約 2 0 %、約 2 5 %、約 3 0 %、約 3 5 %、約 4 0 %、約 4 5 %、約 5 0 %、約 5 5 %、約 6 0 %、約 6 5 %、約 7 0 %、約 7 5 %、約 8 0 %、約 8 5 %、約 9 0 %、約 9 5 %、約 1 0 0 % 以上の増加などのより高いまたは増加されたレベルでインビトロおよび／またはインビボで発現する。一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、例えば、タンパク質濃度のアッセイによって決定されるように、例えば、野生型 I L - 2 を含む I L - 2 融合タンパク質または参照 I L - 2 融合タンパク質と比較して、例えば、約 0 . 5 倍、約 1 倍、約 1 . 5 倍、約 2 倍、約 2 . 5 倍、約 3 倍、約 3 . 5 倍、約 4 倍、約 4 . 5 倍、約 5 倍、約 5 . 5 倍、約 6 倍、約 6 . 5 倍、約 7 倍、約 7 . 5 倍、約 8 倍、約 8 . 5 倍、約 9 倍、約 9 . 5 倍、約 1 0 倍以上の増加などのより高いまたは増加されたレベルで発現する。 20 30 40

【 0 2 5 6 】

一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、野生型 I L - 2 を含む I L - 2 融合タンパク質または参照 I L - 2 融合タンパク質と比較して、インビトロおよび／またはインビボで改変された（例えば、低減または減少された）凝集を有する。一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、野生型 I L - 2 と比較して、低減または減少された凝集を有する。一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、参照 I L - 2 融合タンパク質と比較して、低減または減少された凝集を有する。一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質の凝集は、約 1 %、5 %、1 0 %、2 0 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 % 50

、90%、95%、または約100%、またはそれ以上減少する。一実施形態では、IL-2融合タンパク質の凝集は、約0.5倍、1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、または約10倍、またはそれ以上減少する。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、例えば、融解温度分析（例えば、蛍光測定法を使用して）、動的光散乱および／またはサイズ排除クロマトグラフィーによって決定されるように、例えば、野生型IL-2を含むIL-2融合タンパク質または参照IL-2融合タンパク質と比較して、例えば、約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約100%以上の減少などのより低いまたは低減されたレベルでインビトロおよび／またはインビボで凝集する。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、例えば、融解温度分析（例えば、蛍光測定法を使用して）、動的光散乱および／またはサイズ排除クロマトグラフィーによって決定されるように、例えば、野生型IL-2を含むIL-2融合タンパク質または参照IL-2融合タンパク質と比較して、例えば、約0.5倍、約1倍、約1.5倍、約2倍、約2.5倍、約3倍、約3.5倍、約4倍、約4.5倍、約5倍、約5.5倍、約6倍、約6.5倍、約7倍、約7.5倍、約8倍、約8.5倍、約9倍、約9.5倍、約10倍以上の減少などのより低いまたは低減されたレベルで凝集する。

10

【0257】

一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、野生型IL-2を含むIL-2融合タンパク質または参照IL-2融合タンパク質と比較して、インビトロおよび／またはインビボで改変された（例えば、強化または増加された）安定性を有する。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、野生型IL-2を含むIL-2融合タンパク質と比較して、強化または増加された安定性を有する。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、参照IL-2融合タンパク質と比較して、強化または増加された安定性を有する。一実施形態では、IL-2融合タンパク質の安定性は、約1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、または約100%、またはそれ以上増加する。一実施形態では、IL-2融合タンパク質の安定性は、約0.5倍、1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、または約10倍、またはそれ以上増加する。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、例えば、酵母表面ディスプレイ、円形二色性または関連する分光学的技術、および／または融解温度分析（例えば、蛍光測定法を使用する）によって決定されるように、例えば、野生型IL-2を含むIL-2融合タンパク質または参照IL-2融合タンパク質と比較して、例えば、約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約100%以上の増加、または例えば、約0.5倍、約1倍、約1.5倍、約2倍、約2.5倍、約3倍、約3.5倍、約4倍、約4.5倍、約5倍、約5.5倍、約6倍、約6.5倍、約7倍、約7.5倍、約8倍、約8.5倍、約9倍、約9.5倍、約10倍以上の増加などの強化または増加された安定性をインビトロおよび／またはインビボで有する。

20

30

【0258】

一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、野生型IL-2を含むIL-2融合タンパク質または参照IL-2融合タンパク質と比較して、インビトロおよび／またはインビボで改変された（例えば、強化または増加された）半減期を有する。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、野生型IL-2を含むIL-2融合タンパク質と比較して、強化または増加された半減期を有する。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、参照IL-2融合タンパク質と比較して、強化または増加された半減期を有する。一実施形態では、IL-2融合タンパク質の半減期は、約1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、または約100%、またはそれ以上増加する。一実施形態では、IL-2融合タンパク質の半減期は、約0.5倍、1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、または約10倍、またはそれ以

40

50

上増加する。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、例えば、ELISA、フローサイトメトリーおよび／または質量分析によって決定されるように、例えば、野生型IL-2を含むIL-2融合タンパク質または参照IL-2融合タンパク質と比較して、例えば、約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約100%以上の増加、または例えば、約0.5倍、約1倍、約1.5倍、約2倍、約2.5倍、約3倍、約3.5倍、約4倍、約4.5倍、約5倍、約5.5倍、約6倍、約6.5倍、約7倍、約7.5倍、約8倍、約8.5倍、約9倍、約9.5倍、約10倍以上超などの強化または増加された半減期をインビトロおよび／またはインビボで有する。

10

【0259】

一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、野生型IL-2を含むIL-2融合タンパク質または参照IL-2融合タンパク質と比較して、インビトロおよび／またはインビボで改変された（例えば、低減または減少された）代謝回転を有する。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、野生型IL-2を含むIL-2融合タンパク質と比較して、低減または減少された代謝回転を有する。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、参照IL-2融合タンパク質と比較して、低減または減少された代謝回転を有する。一実施形態では、IL-2融合タンパク質の代謝回転は、約1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、または約100%、またはそれ以上減少する。一実施形態では、IL-2融合タンパク質の代謝回転は、約0.5倍、1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、または約10倍、またはそれ以上減少する。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、例えば、ELISA、フローサイトメトリー、および／または質量分析によって決定されるように、例えば、野生型IL-2を含むIL-2融合タンパク質または参照IL-2融合タンパク質と比較して、例えば、約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約100%以上の減少、または例えば、約0.5倍、約1倍、約1.5倍、約2倍、約2.5倍、約3倍、約3.5倍、約4倍、約4.5倍、約5倍、約5.5倍、約6倍、約6.5倍、約7倍、約7.5倍、約8倍、約8.5倍、約9倍、約9.5倍、約10倍以上の減少などのより低い、低減または減少された代謝回転および／またはクリアランスの速度またはレベルをインビボで有する。

20

30

【0260】

一実施形態では、本開示によって提供されるIL-2融合タンパク質は、野生型IL-2を含むIL-2融合タンパク質または参照IL-2融合タンパク質と比較して、インビトロおよび／またはインビボでタンパク質分解に対する感受性が改変された（例えば、低減または減少された）特性を含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2（例えば、野生型ヒトIL-2）と比較して、低減または減少されたタンパク質分解に対する感受性を有する。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、参照IL-2融合タンパク質と比較して、低減または減少されたタンパク質分解に対する感受性を有する。一実施形態では、IL-2融合タンパク質のタンパク質分解に対する感受性は、約1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、または約100%、またはそれ以上減少する。一実施形態では、IL-2融合タンパク質のタンパク質分解に対する感受性は、約0.5倍、1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、または約10倍、またはそれ以上減少する。

40

【0261】

一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、野生型IL-2を含むIL-2融合タンパク質または参照IL-2融合タンパク質と比較して、インビトロおよび／またはインビボで改変された（例えば、強化または増加された）タンパク質分解に対する耐性を有する。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、野生型IL-2を含むIL-2融合タン

50

パク質と比較して、強化または増加されたタンパク質分解に対する耐性を有する。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、参照IL-2融合タンパク質と比較して、強化または増加されたタンパク質分解に対する耐性を有する。一実施形態では、IL-2融合タンパク質のタンパク質分解に対する耐性は、約1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、または約100%、またはそれ以上増加する。一実施形態では、IL-2融合タンパク質のタンパク質分解に対する耐性は、約0.5倍、1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、または約10倍、またはそれ以上増加する。

【0262】

一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、野生型IL-2を含むIL-2融合タンパク質または参照IL-2融合タンパク質と比較して、インビトロおよび／またはインビボでヒトCD25に対する改変された（例えば、低減または減少された）結合能力および／または結合親和性を有する。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、野生型ヒトIL-2と比較して、低減または減少されたヒトCD25に対する結合能力および／または結合親和性を有する。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、参照IL-2融合タンパク質と比較して、低減または減少されたヒトCD25に対する結合能力および／または結合親和性を有する。一実施形態では、ヒトCD25に対するIL-2融合タンパク質の結合能力および／または結合親和性は、約1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、または約100%、またはそれ以上減少する。一実施形態では、ヒトCD25に対するIL-2融合タンパク質の結合能力および／または結合親和性は、約0.5倍、1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、または約10倍、またはそれ以上減少する。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、例えば、酵母表面ディスプレイ、表面プラズモン共鳴（例えば、Biacore）および／または生体層干渉法（例えば、Octet結合）によって決定されるように、例えば、野生型IL-2を含むIL-2融合タンパク質または参照IL-2融合タンパク質と比較して、例えば、約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約100%以上の減少、または例えば、約0.5倍、約1倍、約1.5倍、約2倍、約2.5倍、約3倍、約3.5倍、約4倍、約4.5倍、約5倍、約5.5倍、約6倍、約6.5倍、約7倍、約7.5倍、約8倍、約8.5倍、約9倍、約9.5倍、約10倍以上の減少などの低減または減少されたCD25（例えば、ヒトCD25）に対する結合親和性を有する。

【0263】

一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、例えば、酵母表面ディスプレイ、表面プラズモン共鳴（例えば、Biacore）および／または生体層干渉法（例えば、Octet結合）によって決定されるように、例えば、約5~500 pMの解離定数（K_D）、例えば、約5、約10、約15、約20、約25、約30、約35、約40、約45、約50、約55、約60、約65、約70、約75、約80、約85、約90、約95、約100、約105、約110、約115、約120、約125、約130、約135、約140、約145、約150、約200、250、約300、約350、約400、約450、もしくは約500 pM、または例えば、約10~約400 pM、約20~約300 pM、約50~約200 pM、約100~約150 pM、約5~約10 pM、例えば、約10~約20 pM、約20~約30 pM、もしくは約30~約40 pM、例えば、約40~約50 pM、約50~約60 pM、約60~約70 pM、約70~約80 pM、約80~約90 pM、約90~約100 pM、約100~約110 pM、約110~約120 pM、約120~約130 pM、約130~約140 pM、約140~約150 pM、約150~約200 pM、約200~約250 pM、約250~約300 pM、約300~約350 pM、約350~約400 pM、約400~約500 pM、または例えば、約5、約10、約15、約20、約25、約30、約35、約40、約45、約50、約55、

約 60、約 65、約 70、約 75、約 80、約 85、約 90、約 95、約 100、約 105、約 110、約 115、約 120、約 125、約 130、約 135、約 140、約 145、約 150、約 200、約 250、約 300、約 350、約 400、約 450、もしくは約 500 pM 超などの低親和性で CD25（例えば、ヒト CD25）に結合する。

【0264】

一実施形態では、IL-2 融合タンパク質は、例えば、表面プラズモン共鳴（例えば、Biacore）および／または生体層干渉法（例えば、Octet 結合）によって決定されるように、例えば、約 0.1～10 nM の解離定数（K_D）、例えば、約 0.1、約 0.2、約 0.3、約 0.4、約 0.5、約 0.6、約 0.7、約 0.8、約 0.9、約 1、約 1.5、約 2、約 2.5、約 3、約 3.5、約 4、約 4.5、約 5、約 6、約 7、約 8、約 9、もしくは約 10 nM、または例えば、約 0.2～約 5 nM、約 0.5～約 2 nM、約 1～1.5 nM、約 0.1～約 0.2 nM、例えば、約 0.2～約 0.3 nM、約 0.3～約 0.4 nM、または約 0.4～約 0.5 nM、例えば、約 0.5～約 0.6 nM、約 0.6～約 0.7 nM、約 0.7～約 0.8 nM、約 0.8～約 0.9 nM、約 0.9～約 1 nM、約 1～約 1.5 nM、約 1.5～約 2 nM、約 2.5～約 3 nM、約 3.5～約 4 nM、約 4～約 4.5 nM、約 4.5～約 5 nM、約 5～約 6 nM、約 6～約 7 nM、約 7～約 8 nM、約 8～約 9 nM、もしくは約 9～約 10 nM、または例えば、約 0.1、約 0.2、約 0.3、約 0.4、約 0.5、約 0.6、約 0.7、約 0.8、約 0.9、約 1、約 2、約 3、約 4、約 5、約 6、約 7、約 8、約 9、もしくは約 10 nM 超などの低親和性で CD25（例えば、ヒト CD25）に結合する。

10

20

【0265】

一実施形態では、IL-2 融合タンパク質は、野生型 IL-2 を含む IL-2 融合タンパク質または参照 IL-2 融合タンパク質と比較して、インビトロおよび／またはインビボで改変された（例えば、低減または減少された）ヒト CD132 に対する結合能力および／または結合親和性を有する。一実施形態では、IL-2 融合タンパク質は、野生型 IL-2 を含む IL-2 融合タンパク質と比較して、低減または減少されたヒト CD132 に対する結合能力および／または結合親和性を有する。一実施形態では、IL-2 融合タンパク質は、参照 IL-2 融合タンパク質と比較して、低減または減少されたヒト CD132 に対する結合能力および／または結合親和性を有する。一実施形態では、ヒト CD132 に対する IL-2 融合タンパク質の結合能力および／または結合親和性は、約 1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、または約 100%、またはそれ以上減少する。一実施形態では、ヒト CD132 に対する IL-2 融合タンパク質の結合能力および／または結合親和性は、約 0.5 倍、1 倍、2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、または約 10 倍、またはそれ以上減少する。

30

【0266】

一実施形態では、IL-2 融合タンパク質は、野生型 IL-2 を含む IL-2 融合タンパク質または参照 IL-2 融合タンパク質と比較して、インビトロおよび／またはインビボでヒト CD122 を含むヒト二量体 IL-2 受容体およびヒト CD132 に対する改変された（例えば、低減または減少された）結合能力および／または結合親和性を有する。一実施形態では、IL-2 融合タンパク質は、野生型 IL-2 を含む IL-2 融合タンパク質と比較して、ヒト CD122 およびヒト CD132 を含むヒト二量体 IL-2 受容体に対する低減または減少された結合能力および／または結合親和性を有する。一実施形態では、IL-2 融合タンパク質は、参照 IL-2 融合タンパク質と比較して、ヒト CD122 およびヒト CD132 を含むヒト二量体 IL-2 受容体に対する低減または減少された結合能力および／または結合親和性を有する。一実施形態では、ヒト CD122 およびヒト CD132 を含むヒト二量体 IL-2 受容体に対する IL-2 融合タンパク質の結合能力および／または結合親和性は、約 1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、または約 100%、またはそれ以上減少する。一実施形態では、ヒト CD122 およびヒト CD132 を含むヒト二量体 IL-

40

50

2 受容体に対する I L - 2 融合タンパク質の結合能力および／または結合親和性は、約 0.5 倍、1 倍、2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、または約 10 倍、またはそれ以上減少する。

【0267】

一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、野生型 I L - 2 を含む I L - 2 融合タンパク質または参照 I L - 2 融合タンパク質と比較して、インビトロおよび／またはインビボで改変された（例えば、増強、増加された、および／または選択的）T r e g への結合を有する。一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、野生型 I L - 2 を含む I L - 2 融合タンパク質と比較して、強化または増加された T r e g への結合を有する。一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、I L - 2（例えば、野生型ヒト I L - 2）と比較して、T r e g への選択的結合を有する。一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、参照 I L - 2 融合タンパク質と比較して、強化または増加された T r e g への結合を有する。一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、参照 I L - 2 融合タンパク質と比較して、T r e g への選択的結合を有する。一実施形態では、T r e g への結合は、約 1 %、5 %、10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 %、または約 100 %、またはそれ以上増加する。一実施形態では、T r e g への結合は、約 0.5 倍、1 倍、2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、または約 10 倍、またはそれ以上増加する。

【0268】

一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、例えば、酵母表面ディスプレイ、表面プラズモン共鳴（例えば、B i a c o r e）および／または生体層干渉法（例えば、O c t e t 結合）によって決定されるように、例えば、野生型 I L - 2 を含む I L - 2 融合タンパク質または参照 I L - 2 融合タンパク質と比較して、例えば、約 1 %、約 2 %、約 3 %、約 4 %、約 5 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、約 100 % 以上の減少、または例えば、約 0.5 倍、約 1 倍、約 1.5 倍、約 2 倍、約 2.5 倍、約 3 倍、約 3.5 倍、約 4 倍、約 4.5 倍、約 5 倍、約 5.5 倍、約 6 倍、約 6.5 倍、約 7 倍、約 7.5 倍、約 8 倍、約 8.5 倍、約 9 倍、約 9.5 倍、約 10 倍以上の減少などの低減または減少された C D 1 2 2 / C D 1 3 2 ヘテロ二量体（例えば、ヒト C D 1 2 2 / C D 1 3 2 ヘテロ二量体）に対する結合親和性を有する。

【0269】

一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、例えば、酵母表面ディスプレイによって決定されるように、例えば、約 0.2 ~ 20 nM の解離定数 (K_D)、例えば、約 0.2、約 0.3、約 0.4、約 0.5、約 0.6、約 0.7、約 0.8、約 0.9、約 1、約 1.1、約 1.2、約 1.3、約 1.4、約 1.5、約 2、約 3、約 4、約 5、約 6、約 7、約 8、約 9、約 10、約 11、約 12、約 13、約 14、約 15、約 16、約 17、約 18、もしくは約 20 nM、または例えば、約 0.5 ~ 約 15 nM、約 1 ~ 約 10 nM、約 2 ~ 約 5 nM、約 0.2 ~ 約 0.3 nM、約 0.3 ~ 約 0.4 nM、約 0.4 ~ 約 0.5 nM、約 0.5 ~ 約 0.6 nM、約 0.6 ~ 約 0.7 nM、約 0.7 ~ 約 0.8 nM、約 0.8 ~ 約 0.9 nM、約 0.9 ~ 約 1 nM、約 1 ~ 約 1.1 nM、約 1.1 ~ 約 1.2 nM、約 1.2 ~ 約 1.3 nM、約 1.3 ~ 約 1.4 nM、約 1.4 ~ 約 1.5 nM、約 1.5 ~ 約 2 nM、約 2 ~ 約 3 nM、約 3 ~ 約 4 nM、約 4 ~ 約 5 nM、約 5 ~ 約 6 nM、約 6 ~ 約 7 nM、約 7 ~ 約 8 nM、約 8 ~ 約 9 nM、約 9 ~ 約 10 nM、約 10 ~ 約 11 nM、約 11 ~ 約 12 nM、約 12 ~ 約 13 nM、約 13 ~ 約 14 nM、約 14 ~ 約 15 nM、約 15 ~ 約 16 nM、約 16 ~ 約 17 nM、約 17 ~ 約 18 nM、約 18 ~ 約 19 nM、もしくは約 19 ~ 約 20 nM、または例えば、約 0.2、約 0.3、約 0.4、約 0.5、約 0.6、約 0.7、約 0.8、約 0.9、約 1、約 1.1、約 1.2、約 1.3、約 1.4、約 1.5、約 2、約 3、約 4、約 5、約 6、約 7、約 8、約 9、約 10、約 11、約 12、約 13、約 14、約 15、約 16、約 17、約 18、もしくは約

20 nM超などの低親和性でCD122/CD132ヘテロ二量体（例えば、ヒトCD122/CD132ヘテロ二量体）に結合する。

【0270】

一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、例えば、表面プラズモン共鳴（例えば、Biacore）および／または生体層干渉法（例えば、Octet結合）によって決定されるように、例えば、約0.2～300 nMの解離定数（ K_D ）、例えば、約0.2 nM、約0.5 nM、約1 nM、約2 nM、約5 nM、約10 nM、約15 nM、約20 nM、約25 nM、約30 nM、約40 nM、約50 nM、約60 nM、約70 nM、約80 nM、約90 nM、約100 nM、約110 nM、約120 nM、約130 nM、約140 nM、約150 nM、約160 nM、約170 nM、約180 nM、約190 nM、約200 nM、約210 nM、約220 nM、約230 nM、約240 nM、約250 nM、約260 nM、約270 nM、約280 nM、約290 nM、もしくは約300 nM、または例えば、約0.5～約15 nM、約1～約10 nM、約2～約5 nM、約0.2 nM～約0.5 nM、約0.5 nM～約1 nM、約1～約2 nM、約2 nM～約5 nM、約5 nM～約10 nM、約10 nM～約15 nM、約15 nM～約20 nM、約20 nM～約25 nM、約25～約30 nM、約30 nM～約40 nM、約40 nM～約50 nM、約50～約60 nM、約60～約70 nM、約70 nM～約80 nM、約80 nM～約90 nM、約90 nM～約100 nM、約100 nM～約110 nM、約110 nM～約120 nM、約120 nM～約130 nM、約130 nM～約140 nM、約140 nM～約150 nM、約150 nM～約160 nM、約160 nM～約170 nM、約170 nM～約180 nM、約180 nM～約190 nM、約190 nM～約200 nM、約200 nM～約210 nM、約210 nM～約220 nM、約220 nM～約230 nM、約230 nM～約240 nM、約240 nM～約250 nM、約250 nM～約260 nM、約260 nM～約270 nM、約270 nM～約280 nM、約280 nM～約290 nM、もしくは約290 nM～約300 nM、または例えば、約0.2超、約0.5、約1、約2、約5、約10、約15、約20 nM、約25 nM、約30 nM、約40 nM、約50 nM、約60 nM、約70 nM、約80 nM、約90 nM、約100 nM、約110 nM、約120 nM、約130 nM、約140 nM、約150 nM、約160 nM、約170 nM、約180 nM、約190 nM、約200 nM、約210 nM、約220 nM、約230 nM、約240 nM、約250 nM、約260 nM、約270 nM、約280 nM、約290 nM、もしくは約300 nM超などの低親和性でCD122/CD132ヘテロ二量体（例えば、ヒトCD122/CD132ヘテロ二量体）に結合する。

10

20

30

40

50

【0271】

一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、野生型IL-2を含むIL-2融合タンパク質または参照IL-2融合タンパク質と比較して、インビトロおよび／またはインビボで改変された（例えば、増強、増加された、および／または選択的）Tregへの結合を有する。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、野生型IL-2を含むIL-2融合タンパク質と比較して、強化または増加されたTregへの結合を有する。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2（例えば、野生型ヒトIL-2）と比較して、Tregへの選択的結合を有する。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、参照IL-2融合タンパク質と比較して、強化または増加されたTregへの結合を有する。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、参照IL-2融合タンパク質と比較して、Tregへの選択的結合を有する。一実施形態では、Tregへの結合は、約1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、または約100%、またはそれ以上増加する。一実施形態では、Tregへの結合は、約0.5倍、1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、または約10倍、またはそれ以上増加する。

【0272】

一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、野生型IL-2を含むIL-2融合タンパク質または参照IL-2融合タンパク質と比較して、インビトロおよび／またはインビ

ボで T r e g における改変された（例えば、増強、増加された、および／または選択的）I L - 2 シグナル伝達経路の活性化を有する。一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、野生型 I L - 2 を含む I L - 2 融合タンパク質と比較して、T r e g における I L - 2 シグナル伝達経路の強化または増加された活性化を有する。一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、野生型 I L - 2 を含む I L - 2 融合タンパク質と比較して、T r e g における I L - 2 シグナル伝達経路の選択的活性化を有する。一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、参照 I L - 2 融合タンパク質と比較して、T r e g における I L - 2 シグナル伝達経路の強化または増加された活性化を有する。一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、参照 I L - 2 融合タンパク質と比較して、T r e g における I L - 2 シグナル伝達経路の選択的活性化を有する。一実施形態では、T r e g における I L - 2 シグナル伝達経路の活性化は、約 1 %、5 %、10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 %、または約 100 %、またはそれ以上増加する。一実施形態では、T r e g における I L - 2 シグナル伝達経路の活性化は、約 0.5 倍、1 倍、2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、または約 10 倍、またはそれ以上増加する。

10

【0273】

一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、フローサイトメトリーによって決定されるように、野生型 I L - 2 を含む I L - 2 融合タンパク質または参照 I L - 2 融合タンパク質と比較して、例えば、約 1、約 2、約 3、約 4、約 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900、1000、1500、2000、2500、もしくは約 3000 以上超などの T ヘルパー E C 50 / T r e g E C 50 比を有して、インビトロおよび／またはインビボで T 制御性細胞における I L - 2 シグナル伝達を選択的に活性化する。

20

【0274】

一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、フローサイトメトリーによって決定されるように、野生型 I L - 2 を含む I L - 2 融合タンパク質または参照 I L - 2 融合タンパク質と比較して、例えば、約 1、約 2、約 3、約 4、約 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900、1000、1500、2000、2500、もしくは約 3000 以上超、または例えば、1 超および約 1 ~ 2、約 2 ~ 3、約 3 ~ 4、約 4 ~ 5、1 超および約 1 ~ 10、1 超および約 1 ~ 20、1 超および約 1 ~ 30、1 超および約 1 ~ 40、1 超および約 1 ~ 50、約 2 ~ 10、約 2 ~ 20、約 2 ~ 30、約 2 ~ 40、2 ~ 50、約 5 ~ 10、約 5 ~ 20、約 5 ~ 30、約 5 ~ 40、約 5 ~ 50、約 10 ~ 20、約 10 ~ 30、約 10 ~ 40、約 10 ~ 50、約 20 ~ 40、約 20 ~ 50、約 50 ~ 100、約 100 ~ 200、約 200 ~ 500、約 500 ~ 1000、約 1000 ~ 2000、もしくは約 1000 ~ 3000 などの N K 細胞の E C 50 / T r e g E C 50 比を有して、インビトロおよび／またはインビボで T 制御性細胞における I L - 2 シグナル伝達を選択的に活性化する。

30

40

【0275】

一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、野生型 I L - 2 を含む I L - 2 融合タンパク質または参照 I L - 2 融合タンパク質と比較して、インビトロおよび／またはインビボで T r e g の拡大、活性、生存、および／または増殖を誘導または促進する改変された（例えば、増強、増加された、および／または選択的）能力を有する。一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、野生型 I L - 2 を含む I L - 2 融合タンパク質と比較して、T r e g の拡大、活性、生存および／または増殖を誘導または促進する強化または増加さ

50

れた能力を有する。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、野生型IL-2を含むIL-2融合タンパク質と比較して、Tregの拡大、活性、生存および／または増殖を誘導または促進する選択的能力を有する。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、参照IL-2融合タンパク質と比較して、Tregの拡大、活性、生存および／または増殖を誘導または促進する強化または増加された能力を有する。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、参照IL-2融合タンパク質と比較して、Tregの拡大、活性、生存および／または増殖を誘導または促進する選択的能力を有する。一実施形態では、Tregの拡大、活性、生存、および／または増殖を誘導または促進する能力は、約1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、または約100%、またはそれ以上増加する。一実施形態では、Tregの拡大、活

10

【0276】

一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、例えば、フローサイトメトリーによって決定されるように、例えば、野生型IL-2を含むIL-2融合タンパク質または参照IL-2融合タンパク質と比較して、例えば、約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約100%以上低い、または例えば、約0.5倍、約1倍、約1.5倍、約2倍、約2.5倍、約3倍、約3.5倍、約4倍、約4.5倍、約5倍、約5.5倍、約6倍、約6.5倍、約7倍、約7.5倍、約8倍、約8.5倍、約9倍、約9.5倍、約10倍以上の減少などのTregに対するEC50を有して、強化または増加されたT制御性細胞活性を誘導または促進する効力および／または能力を有する。

20

【0277】

一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、例えば、フローサイトメトリーによって決定されるように、例えば、野生型IL-2を含むIL-2融合タンパク質または参照IL-2融合タンパク質と比較して、例えば、約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、もしくは約100%以上高い、または例えば、約0.5倍、約1倍、約1.5倍、約2倍、約2.5倍、約3倍、約3.5倍、約4倍、約4.5倍、約5倍、約5.5倍、約6倍、約6.5倍、約7倍、約7.5倍、約8倍、約8.5倍、約9倍、約9.5倍、約10倍、約50倍、約100倍、約200倍、約500倍、約1000倍、約2000倍、約5000倍、約10,000倍、約15,000倍、もしくは約20,000倍以上の減少などのTregに対するEC50を有し、低減または減少されたT制御性細胞活性を誘導または促進する効力および／または能力を有する。

30

【0278】

一実施形態では、本明細書に記載のTヘルパー細胞は、例えば、フローサイトメトリーによって決定されるCD45+CD3+CD4+Foxp3-細胞である。一実施形態では、本明細書に記載のTregは、例えば、フローサイトメトリーによって決定されるCD45+CD3+CD4+Foxp3+細胞である。一実施形態では、本明細書に記載のNK細胞は、例えば、フローサイトメトリーによって決定される、CD56+および／またはCD16+であるCD45+CD3-細胞である。一実施形態では、本明細書に記載のNK細胞は、例えば、フローサイトメトリーによって決定される、CD45+CD3-CD56+細胞である。

40

【0279】

一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、野生型IL-2を含むIL-2融合タンパク質または参照IL-2融合タンパク質と同じ、または実質的に同じ構造のおよび／または機能的特性のうちの一つ以上を有する。

50

【0280】

一実施形態では、参照IL-2融合タンパク質は、本明細書に記載のIL-2融合タンパク質と約75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、またはそれ以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態では、参照IL-2融合タンパク質は、配列番号57のアミノ酸配列を含むIL-2バリエーションを含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、配列番号57のアミノ酸配列と少なくとも80%、85%、90%、95%、または98%同一であるアミノ酸配列を含み、本明細書に記載の一つ以上の（2、3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれ以上）アミノ酸改変（例えば、置換）を含む。

【0281】

一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、本明細書に記載のIL-2ポリペプチド（例えば、ヒトIL-2ポリペプチド）を含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、本明細書に記載のヌクレオチド配列を含む核酸によってコードされる。

【0282】

一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、本明細書に記載のように、IL-2の一つ以上（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、または全て）の位置にアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、T3、H16、I28、K35、R38、F42、E68、V69、Q74、D84、S87、N88、I92、C125、またはQ126から選択されるIL-2の一つ以上（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、または全て）の位置にアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。

【0283】

一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2の位置T3にアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2の位置H16にアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2の位置I28にアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2の位置K35にアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2の位置R38にアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2の位置F42にアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2の位置E68にアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2の位置V69にアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2の位置Q74にアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2の位置D84にアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2の位置S87にアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2の位置N88にアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2の位置I92にアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2の位置C125にアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2の位置Q126にアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。

【0284】

一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2の位置V69、Q74または両方にアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2の位置V69およびQ74にアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2にアミノ酸置換V69Aを含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2にアミノ酸置換Q74Pを含む。

【0285】

一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2の位置H16、I92、D84またはその組み合わせにアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、IL-

10

20

30

40

50

２融合タンパク質は、位置 H 1 6 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、I L - 2 の H 1 6 N、H 1 6 L、または H 1 6 D である。一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、I L - 2 にアミノ酸置換 H 1 6 N を含む。一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、I L - 2 にアミノ酸置換 H 1 6 L を含む。一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、I L - 2 にアミノ酸置換 H 1 6 D を含む。

【 0 2 8 6 】

一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、位置 I 9 2 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、I L - 2 の I 9 2 S である。一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、I L - 2 にアミノ酸置換 I 9 2 S を含む。

【 0 2 8 7 】

一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、位置 D 8 4 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、I L - 2 の D 8 4 V である。一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、I L - 2 にアミノ酸置換 D 8 4 V を含む。

【 0 2 8 8 】

一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、I L - 2 の位置 K 3 5、R 3 8、F 4 2、E 6 8 またはその組み合わせにアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、位置 K 3 5 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、I L - 2 の K 3 5 E である。一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、I L - 2 にアミノ酸置換 K 3 5 E を含む。

【 0 2 8 9 】

一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、位置 R 3 8 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、I L - 2 の R 3 8 E、R 3 8 N または R 3 8 Q である。一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、I L - 2 にアミノ酸置換 R 3 8 N を含む。一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、I L - 2 にアミノ酸置換 R 3 8 Q を含む。一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、位置 F 4 2 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、I L - 2 の F 4 2 K または F 4 2 Q である。一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、I L - 2 にアミノ酸置換 F 4 2 K を含む。一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、I L - 2 にアミノ酸置換 F 4 2 Q を含む。

【 0 2 9 0 】

一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、I L - 2 の (i) (a) 位置 V 6 9 および Q 7 4、(b) K 3 5、または (c) 位置 V 6 9、Q 7 4、および K 3 5、ならびに (i i) 位置 H 1 6、I 9 2、もしくは D 8 4 のうちの一つ、二つ、もしくは全てに、アミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、I L - 2 の位置 R 3 8、F 4 2 または E 6 8 のうちの一つ、二つ、または全てに、アミノ酸改変（例えば、置換）をさらに含む。

【 0 2 9 1 】

一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、I L - 2 の (i) (a) 位置 V 6 9 および Q 7 4、(b) 位置 K 3 5、または (c) 位置 V 6 9、Q 7 4、および K 3 5、ならびに (i i) (a) 位置 H 1 6、I 9 2、もしくは D 8 4 のうちの一つ、二つ、もしくは全て、または (b) 位置 R 3 8、F 4 2、もしくは E 6 8 のうちの一つ、二つ、もしくは全てに、アミノ酸改変（例えば、置換）を含む。

【 0 2 9 2 】

一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、I L - 2 の (i) (a) 位置 V 6 9 および Q 7 4、(b) 位置 K 3 5、または (c) 位置 V 6 9、Q 7 4、および K 3 5、ならびに (i i) (a) 位置 H 1 6、I 9 2、もしくは D 8 4 のうちの一つ、二つ、もしくは全て、および (b) 位置 R 3 8、F 4 2、もしくは E 6 8 のうちの一つ、二つ、もしくは全てに、アミノ酸改変（例えば、置換）を含む。

【 0 2 9 3 】

一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、位置 V 6 9、Q 7 4、および H 1 6 にア

10

20

30

40

50

ミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、I L - 2 のそれぞれ V 6 9 A、Q 7 4 P、および H 1 6 N または H 1 6 L である。一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、I L - 2 にアミノ酸置換 V 6 9 A、Q 7 4 P、および H 1 6 N または H 1 6 L を含む。一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、I L - 2 にアミノ酸置換 V 6 9 A、Q 7 4 P、および H 1 6 N を含む。一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、I L - 2 にアミノ酸置換 V 6 9 A、Q 7 4 P、および H 1 6 L を含む。

【0294】

一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、位置 V 6 9、Q 7 4、および I 9 2 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、I L - 2 のそれぞれ V 6 9 A、Q 7 4 P および I 9 2 S である。一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、I L - 2 にアミノ酸置換 V 6 9 A、Q 7 4 P、および I 9 2 S を含む。

10

【0295】

一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、位置 V 6 9、Q 7 4、および D 8 4 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、I L - 2 のそれぞれ V 6 9 A、Q 7 4 P、および D 8 4 V である。一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、I L - 2 にアミノ酸置換 V 6 9 A、Q 7 4 P および D 8 4 V を含む。

【0296】

一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、位置 V 6 9、Q 7 4、および R 3 8 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、I L - 2 のそれぞれ V 6 9 A、Q 7 4 P、および R 3 8 Q である。一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、I L - 2 にアミノ酸置換 V 6 9 A、Q 7 4 P、および R 3 8 Q を含む。

20

【0297】

一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、位置 V 6 9、Q 7 4、および F 4 2 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、I L - 2 のそれぞれ V 6 9 A、Q 7 4 P、および F 4 2 Q である。一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、I L - 2 にアミノ酸置換 V 6 9 A、Q 7 4 P、および F 4 2 Q を含む。

【0298】

一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、位置 V 6 9、Q 7 4、および R 3 8 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、I L - 2 のそれぞれ V 6 9 A、Q 7 4 P および R 3 8 N である。一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、I L - 2 にアミノ酸置換 V 6 9 A、Q 7 4 P、および R 3 8 N を含む。

30

【0299】

一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、位置 V 6 9、Q 7 4、および R 3 8 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、I L - 2 のそれぞれ V 6 9 A、Q 7 4 P、および R 3 8 E である。一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、I L - 2 にアミノ酸置換 V 6 9 A、Q 7 4 P、および R 3 8 E を含む。

【0300】

一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、位置 V 6 9、Q 7 4、K 3 5、および H 1 6 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、I L - 2 のそれぞれ V 6 9 A、Q 7 4 P、K 3 5 E、および H 1 6 N である。一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、I L - 2 にアミノ酸置換 V 6 9 A、Q 7 4 P、K 3 5 E、および H 1 6 N を含む。

40

【0301】

一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、位置 V 6 9、Q 7 4、K 3 5、H 1 6、および R 3 8 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、I L - 2 のそれぞれ V 6 9 A、Q 7 4 P、K 3 5 E、H 1 6 N、および R 3 8 N である。一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、I L - 2 にアミノ酸置換 V 6 9 A、Q 7 4 P、K 3 5 E、H 1 6 N、および R 3 8 N を含む。

【0302】

一実施形態では、I L - 2 融合タンパク質は、位置 V 6 9、Q 7 4、H 1 6、および R

50

38にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、IL-2のそれぞれV69A、Q74P、H16N、およびR38NまたはR38Qである。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2にアミノ酸置換V69A、Q74P、H16N、およびR38NまたはR38Qを含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2にアミノ酸置換V69A、Q74P、H16N、およびR38Nを含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2にアミノ酸置換V69A、Q74P、H16N、およびR38Qを含む。

【0303】

一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2の位置I28、E68、S87、N88、Q126、またはその組み合わせにアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。

10

【0304】

一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、位置I28にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、IL-2のI28TまたはI28Fである。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2にアミノ酸置換I28Tを含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2にアミノ酸置換I28Fを含む。

【0305】

一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、位置E68にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、IL-2のE68QまたはE68Nである。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2にアミノ酸置換E68Qを含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2にアミノ酸置換E68Nを含む。

20

【0306】

一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、位置S87にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、IL-2のS87Rである。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2にアミノ酸置換S87Rを含む。

【0307】

一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、位置N88にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、IL-2のN88S、N88L、またはN88Dである。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2にアミノ酸置換N88S、N88L、またはN88Dを含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2にアミノ酸置換N88Sを含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2にアミノ酸置換N88Lを含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2にアミノ酸置換N88Dを含む。

30

【0308】

一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、位置Q126にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、IL-2のQ126T、Q126K、またはQ126Rである。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2にアミノ酸置換Q126T、Q126K、またはQ126Rを含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2にアミノ酸置換Q126Tを含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2にアミノ酸置換Q126Kを含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2にアミノ酸置換Q126Rを含む。

40

【0309】

一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2の位置C125にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、C125Sである。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2にアミノ酸置換C125Sを含む。

【0310】

一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2の位置T3にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、T3Aである。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2にアミノ酸置換T3Aを含む。

50

【0311】

一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2の位置V69、Q74、およびC125にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、それぞれV69A、Q74PおよびC125Sである。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2にアミノ酸置換V69A、Q74P、およびC125Sを含む。

【0312】

一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2の位置T3、H16、I92、またはその組み合わせにアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、IL-2のそれぞれT3A、H16N、およびI92Sである。

【0313】

一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2の位置H16、V69、Q74、およびC125にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、IL-2のそれぞれH16N、V69A、Q74P、およびC125Sである。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2にアミノ酸置換H16N、V69A、Q74P、およびC125Sを含む。

【0314】

一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2の位置H16、V69、Q74、およびC125にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、IL-2のそれぞれH16L、V69A、Q74P、およびC125Sである。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2にアミノ酸置換H16L、V69A、Q74P、およびC125Sを含む。

【0315】

一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2の位置H16、V69、Q74、I92、およびC125にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、IL-2のそれぞれH16L、V69A、Q74P、I92S、およびC125Sである。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2にアミノ酸置換H16L、V69A、Q74P、I92S、およびC125Sを含む。

【0316】

一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2の位置T3、V69、Q74、およびC125にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、IL-2のそれぞれT3A、V69A、Q74P、およびC125Sである。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2にアミノ酸置換T3A、V69A、Q74P、およびC125Sを含む。

【0317】

一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2の位置T3、H16、V69、Q74およびC125にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、IL-2のそれぞれT3A、H16NまたはH16L、V69A、Q74P、およびC125Sである。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、アミノ酸置換T3A、H16N、V69A、Q74P、およびC125Sを含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2にアミノ酸置換T3A、H16L、V69A、Q74P、およびC125Sを含む。

【0318】

一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2の位置T3、V69、Q74、I92、およびC125にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、IL-2のそれぞれT3A、V69A、Q74P、I92S、およびC125Sである。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2にアミノ酸置換T3A、V69A、Q74P、I92S、およびC125Sを含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2にアミノ酸置換T3A、V69A、Q74P、I92S、およびC125Sを含む。

【0319】

一実施形態では、IL-2 融合タンパク質は、位置 H16、K35、V69 および Q74 にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、IL-2 のそれぞれ H16L、K35E、V69A、および Q74P である。一実施形態では、IL-2 融合タンパク質は、IL-2 にアミノ酸置換 H16L、K35E、V69A、および Q74P を含む。

【0320】

一実施形態では、IL-2 融合タンパク質は、位置 H16、R38、V69A、および Q74P にアミノ酸改変（例えば、置換）を含み、任意選択で、アミノ酸置換は、IL-2 のそれぞれ H16L、R38Q、V69A、および Q74P である。一実施形態では、IL-2 融合タンパク質は、IL-2 にアミノ酸置換 H16L、R38Q、V69A、および Q74P を含む。

10

【0321】

一実施形態では、IL-2 融合タンパク質は、IL-2 にアミノ酸置換 H16L、V69A、Q74P、および C125S を含む。

【0322】

理論に束縛されることを望むものではないが、一実施形態では、アミノ酸置換 H16L、V69A、Q74P、および C125S を含む IL-2 融合タンパク質は、以下の有利な特性のうちの少なくとも一つ以上を有することができる：(i) CD122 および／もしくは CD132 に対する低減された結合親和性を有し、これが、他の T 細胞型と比較して、制御性 T 細胞 (Treg) に対する IL-2 剤の効力および選択性を増加させる、(ii) 例えば、安定化 V69A および Q74P 変異の存在により、有意に安定している、(iii) CD25 に対する低減もしくは減少された結合能力および／もしくは結合親和性を有し、これが、IL-2 剤の寿命を改善する、(iv) インビトロおよび／もしくはインビボで T エフェクター細胞および／もしくはナチュラルキラー (NK) 細胞の拡大、活性、生存および／もしくは増殖を実質的に促進しない、ならびに／または (v) 例えば、C125S 変異の存在に起因して、低減された不正確なジスルフィド対合および改善された安定性を有する。一実施形態では、H16L 変異を含む IL-2 剤は、他の H16 変異を含む IL-2 剤と比較して、低減された CD122 および／もしくは CD132 に対する結合親和性、ならびに／または他の T 細胞型を上回る増加された Treg に対する効力および選択性を有する。これらの特性のため、アミノ酸置換 H16L、V69A、Q74P、および C125S を含む IL-2 バリエーションは、例えば、自己免疫疾患などの異常な免疫応答から生じる障害および状態を治療するのに特に好適となる。

20

30

【0323】

したがって、一実施形態では、アミノ酸置換 H16L、V69A、Q74P、および C125S を含む IL-2 融合タンパク質は、特に、野生型 IL-2 またはアミノ酸置換を含まない参照 IL-2 バリエーションと比較して、以下の特性のうちの一つ以上（例えば、2、3、4、5、6、7、または全て）を有する：(i) インビトロもしくはインビボでの安定性の強化もしくは増加、(ii) インビトロおよび／もしくはインビボでのヒト CD122 に対する結合能力および／もしくは結合親和性の低減もしくは減少、(iii) インビトロおよび／もしくはインビボでのヒト CD132 に対する結合能力および／もしくは結合親和性の低減もしくは減少、(iv) インビトロおよび／もしくはインビボでのヒト CD122 およびヒト CD132（すなわち、ヒト CD122 / CD132 ヘテロ二量体）から構成されるヘテロ二量体 IL-2 受容体に対する IL-2 バリエーションの親和性の低減もしくは減少、(v) インビトロおよび／もしくはインビボでのヒト CD25 に対する結合能力および／もしくは結合親和性の低減もしくは減少もしくは実質的な無変化、(vi) 制御性 T 細胞（例えば、Foxp3⁺ T 細胞）への選択的結合、(vii) インビトロもしくはインビボでの T 制御性細胞 (Treg) における IL-2 シグナル伝達経路の選択的活性化、または (viii) Treg の拡大、活性、生存および／もしくは増殖を誘導または促進する能力の強化または増加。

40

【0324】

50

一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号1000、配列番号1001、配列番号1002から選択されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の配列同一性を有するか、それと1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは30個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むIL-2バリエーションを含む。

10

【0325】

一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、配列番号4のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の配列同一性を有するか、それと1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは30個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むIL-2バリエーションを含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、配列番号5のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の配列同一性を有するか、それと1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは30個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むIL-2バリエーションを含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、配列番号11のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の配列同一性を有するか、それと1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは30個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、配列番号1000のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の配列同一性を有するか、それと1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは30個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、配列番号1001のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の配列同一性を有するか、それと1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは30個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、配列番号1002のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の配列同一性を有するか、それと1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは30個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む。

20

30

40

【0326】

一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、配列番号4、5、11、1000、1001、もしくは1002のうちのいずれかのアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、配列番号4もしくは5のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、配列番号4のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、配列番号5のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、配列番号11のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一

50

実施形態では、IL-2 融合タンパク質は、配列番号 1000 のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、IL-2 融合タンパク質は、配列番号 1001 のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、IL-2 融合タンパク質は、配列番号 1002 のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。

【0327】

理論に束縛されることを望むものではないが、一実施形態では、配列番号 5 のアミノ酸配列またはその機能的断片を含む IL-2 融合タンパク質は、以下の有利な特性のうちの少なくとも一つ以上を有することができる：(i) CD122 および／もしくは CD132 に対する低減された結合親和性を有し、これが、他の T 細胞型と比較して、制御性 T 細胞 (Treg) に対する IL-2 薬剤の効力および選択性を増加させる、(ii) 例えば、安定化 V69A および Q74P 変異の存在により、有意に安定している、(iii) CD25 に対する低減もしくは減少された結合能力および／もしくは結合親和性を有し、これが、IL-2 剤の寿命を改善する、(iv) インビトロおよび／もしくはインビボで T エフェクター細胞および／もしくはナチュラルキラー (NK) 細胞の拡大、活性、生存および／もしくは増殖を実質的に促進しない、および／または (v) 例えば、C125S 変異の存在に起因して、低減された不正確なジスルフィド対合および改善された安定性を有する。一実施形態では、H16L 変異を含む IL-2 剤は、他の H16 変異を含む IL-2 剤と比較して、低減された CD122 および／もしくは CD132 に対する結合親和性、ならびに／または他の T 細胞型を上回る増加された Treg に対する効力および選択性を有する。これらの特性は、配列番号 5 のアミノ酸配列を含む IL-2 融合タンパク質を、自己免疫疾患などの異常な免疫応答から生じる障害および状態の治療に特に好適にする。

【0328】

したがって、一実施形態では、配列番号 5 のアミノ酸配列、またはその機能的断片、またはそれと少なくとも 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の配列同一性を有するか、それと 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは 30 個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む IL-2 融合タンパク質は、特に、野生型 IL-2 またはアミノ酸置換を含まない参照 IL-2 融合タンパク質と比較して、以下の特性のうちの一つ以上 (例えば、2、3、4、5、6、7、または全て) を有する：(i) インビトロもしくはインビボでの安定性の強化もしくは増加、(ii) インビトロおよび／もしくはインビボでのヒト CD122 に対する結合能力および／もしくは結合親和性の低減もしくは減少、(iii) インビトロおよび／もしくはインビボでのヒト CD132 に対する結合能力および／もしくは結合親和性の低減もしくは減少、(iv) インビトロおよび／もしくはインビボでのヒト CD122 およびヒト CD132 (すなわち、ヒト CD122 / CD132 ヘテロ二量体) から構成されるヘテロ二量体 IL-2 受容体に対する IL-2 融合タンパク質の親和性の低減もしくは減少、(v) インビトロおよび／もしくはインビボでのヒト CD25 に対する結合能力および／もしくは結合親和性の低減もしくは減少または実質的な無変化、(vi) 制御性 T 細胞 (例えば、Foxp3⁺ T 細胞) への選択的結合、(vii) インビトロもしくはインビボでの T 制御性細胞 (Treg) における IL-2 シグナル伝達経路の選択的活性化、または (viii) Treg の拡大、活性、生存および／もしくは増殖を誘導もしくは促進する能力の強化もしくは増加。

【0329】

一実施形態では、本明細書に記載の IL-2 融合タンパク質は、Fc 領域、例えば、本明細書に記載の一つ以上の変異を有する、および／または本明細書に記載の一つ以上の構造的もしくは機能的特性を有する Fc 領域を含む。理論に束縛されることを望むものではないが、一実施形態では、本明細書に記載の Fc 領域は、腎クリアランスを低減 (例えば、防止) し、および／または IL-2 剤の半減期を延長 (例えば、FcRn を介して) することができると考えられる。

10

20

30

40

50

【0330】

本明細書で使用される場合、「融合タンパク質」という用語は、二つ以上のタンパク質またはペプチド成分を含むタンパク質を指す。二つ以上のタンパク質またはペプチド成分は、異なる供給源から取得されてもよく、または異なる遺伝子によってコードされてもよい。融合タンパク質は、キメラタンパク質とも呼ばれる場合がある。Fc融合タンパク質（Fcキメラ融合タンパク質、Fc-Ig、Igベースのキメラ融合タンパク質、またはFcタグタンパク質としても知られる）は、タンパク質またはペプチドに連結された（例えば、融合された）免疫グロブリンのFc領域（例えば、本明細書に記載のFc領域）を含み得る。Fc領域は、例えばリンカーを介して、直接的または間接的にタンパク質またはペプチドに連結（例えば、遺伝子的に融合）することができる。一実施形態では、Fc領域は、例えば、ヒトIgG、例えば、IgG1、IgG2、IgG3またはIgG4などのIgGのFc領域に由来する。一実施形態では、Fc領域は、IgG1のFc領域、例えば、ヒトIgG1に由来する。

10

【0331】

IL-2融合タンパク質は、タンパク質またはペプチドに連結された（例えば、融合された）、IL-2バリエーション（例えば、本明細書に記載のIL-2バリエーション）またはその機能的断片を含み得る。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2-Fc融合タンパク質であり、例えば、IL-2ポリペプチド（例えば、本明細書に記載のIL-2バリエーション）またはその機能的断片に連結された（例えば、融合された）免疫グロブリンのFc領域（例えば、本明細書に記載のFc領域）をさらに含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、IL-2-Fc融合タンパク質、例えば、本明細書に記載のIL-2融合バリエーションまたはその機能的断片ではなく、例えば、ヒトIgG、例えば、IgG1、IgG2、IgG3またはIgG4などのIgGのFc領域以外のタンパク質またはペプチドに連結される（例えば、融合される）。

20

【0332】

一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、配列番号56、配列番号57、配列番号58、配列番号59、配列番号60、配列番号61、配列番号62、配列番号63、配列番号64、配列番号65、配列番号66、配列番号67、配列番号68、配列番号69、配列番号70、配列番号71、配列番号72、配列番号73、配列番号74、配列番号75、配列番号76、配列番号77、配列番号78、配列番号79、配列番号80、配列番号81、配列番号82、配列番号83、配列番号84、配列番号85、配列番号86、配列番号87、配列番号88、配列番号89、配列番号90、配列番号91、配列番号92、配列番号93から選択されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の配列同一性を有するか、それと1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは30個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む。

30

【0333】

一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、配列番号94、配列番号95、配列番号96、配列番号97、配列番号98、配列番号99、配列番号100、配列番号101、配列番号102、配列番号103、配列番号104、配列番号105、配列番号106、配列番号107、配列番号108、配列番号109、配列番号110、配列番号111、配列番号112、配列番号113、配列番号114、配列番号115、配列番号116、配列番号117、配列番号118、配列番号119、配列番号120、配列番号121、配列番号122、配列番号123、配列番号124、配列番号125、配列番号126、配列番号127、配列番号128、配列番号129、配列番号130、もしくは配列番号131から選択されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の配列同一性を有するか、それと1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは30個以下のアミノ酸が異なるア

40

50

ミノ酸配列を含む。

【0334】

一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、配列番号132、配列番号133、配列番号134、配列番号135、配列番号136、配列番号137、配列番号138、配列番号139、配列番号140、配列番号141、配列番号142、配列番号143、配列番号144、配列番号145、配列番号146、配列番号147、配列番号148、配列番号149、配列番号150、配列番号151、配列番号152、配列番号153、配列番号154、配列番号155、配列番号156、配列番号157、配列番号158、配列番号159、配列番号160、配列番号161、配列番号162、配列番号163、配列番号164、配列番号165、配列番号166、配列番号167、配列番号168、もしくは配列番号169から選択されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の配列同一性を有するか、それと1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは30個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む。

10

【0335】

一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、配列番号170、配列番号171、配列番号172、配列番号173、配列番号174、配列番号175、配列番号176、配列番号177、配列番号178、配列番号179、配列番号180、配列番号181、配列番号182、配列番号183、配列番号184、配列番号185、配列番号186、配列番号187、配列番号188、配列番号189、配列番号190、配列番号191、配列番号192、配列番号193、配列番号194、配列番号195、配列番号196、配列番号197、配列番号198、配列番号199、配列番号200、配列番号201、配列番号202、配列番号203、配列番号204、配列番号205、配列番号206、もしくは配列番号207から選択されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の配列同一性を有するか、それと1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは30個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む。

20

【0336】

一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、配列番号208、配列番号209、配列番号210、配列番号211、配列番号212、配列番号213、配列番号214、配列番号215、配列番号216、配列番号217、配列番号218、配列番号219、配列番号220、配列番号221、配列番号222、配列番号223、配列番号224、配列番号225、配列番号226、配列番号227、配列番号228、配列番号229、配列番号230、配列番号231、配列番号232、配列番号233、配列番号234、配列番号235、配列番号236、配列番号237、配列番号238、配列番号239、配列番号240、配列番号241、配列番号242、配列番号243、配列番号244、もしくは配列番号245から選択されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の配列同一性を有するか、それと1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは30個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む。

30

40

【0337】

一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、配列番号246、配列番号247、配列番号248、配列番号249、配列番号250、配列番号251、配列番号252、配列番号253、配列番号254、配列番号255、配列番号256、配列番号257、配列番号258、配列番号259、配列番号260、配列番号261、配列番号262、配列番号263、配列番号264、配列番号265、配列番号266、配列番号267、配列番号268、配列番号269、配列番号270、配列番号271、配列番号272、配列

50

番号 273、配列番号 274、配列番号 275、配列番号 276、配列番号 277、配列番号 278、配列番号 279、配列番号 280、配列番号 281、配列番号 282、もしくは配列番号 283 から選択されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の配列同一性を有するか、それと 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは 30 個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む。

【0338】

一実施形態では、IL-2 融合タンパク質は、配列番号 284、配列番号 285、配列番号 286、配列番号 287、配列番号 288、配列番号 289、配列番号 290、配列番号 291、配列番号 292、配列番号 293、配列番号 294、配列番号 295、配列番号 296、配列番号 297、配列番号 298、配列番号 299、配列番号 300、配列番号 301、配列番号 302、配列番号 303、配列番号 304、配列番号 305、配列番号 306、配列番号 307、配列番号 308、配列番号 309、配列番号 310、配列番号 311、配列番号 312、配列番号 313、配列番号 314、配列番号 315、配列番号 316、配列番号 317、配列番号 318、配列番号 319、配列番号 320、もしくは配列番号 321 から選択されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の配列同一性を有するか、それと 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは 30 個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む。

10

20

【0339】

一実施形態では、IL-2 融合タンパク質は、配列番号 322、配列番号 323、配列番号 324、配列番号 325、配列番号 326、配列番号 327、配列番号 328、配列番号 329、配列番号 330、配列番号 331、配列番号 332、配列番号 333、配列番号 334、配列番号 335、配列番号 336、配列番号 337、配列番号 338、配列番号 339、配列番号 340、配列番号 341、配列番号 342、配列番号 343、配列番号 344、配列番号 345、配列番号 346、配列番号 347、配列番号 348、配列番号 349、配列番号 350、配列番号 351、配列番号 352、配列番号 353、配列番号 354、配列番号 355、配列番号 356、配列番号 357、配列番号 358、もしくは配列番号 359 から選択されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の配列同一性を有するか、それと 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは 30 個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む。

30

【0340】

一実施形態では、IL-2 融合タンパク質は、1004、配列番号 1005、配列番号 1006、配列番号 1007、配列番号 1008、配列番号 1009 から選択されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の配列同一性を有するか、それと 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは 30 個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む。一実施形態では、IL-2 融合タンパク質は、配列番号 1004 のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の配列同一性を有するか、それと 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは 30 個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む。一実施形態では、IL-2 融合タンパク質は、配列番号 1005 のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の配列同一性を有するか、それと 1、2、3、4、5、6、7、8

40

50

、 9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは30個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、配列番号1006のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の配列同一性を有するか、それと1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは30個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、配列番号1007のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の配列同一性を有するか、それと1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは30個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、配列番号1008のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の配列同一性を有するか、それと1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは30個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む。

10

【0341】

一実施形態では、IL-2剤は、配列番号1004～1009のうちのいずれかのアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、IL-2剤は、配列番号1007もしくは1008のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、IL-2剤は、配列番号1004のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、IL-2剤は、配列番号1005のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、IL-2剤は、配列番号1006のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、IL-2剤は、配列番号1007のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、IL-2剤は、配列番号1008のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、IL-2剤は、配列番号1009のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。

20

【0342】

理論に束縛されることを望むものではないが、一実施形態では、配列番号1008のアミノ酸配列またはその機能的断片を含むIL-2融合タンパク質は、以下の有利な特性のうちの少なくとも一つ以上を有することもできる：(i) CD122および／もしくはCD132に対する低減された結合親和性を有し、これが、他のT細胞型と比較して、制御性T細胞(Treg)に対するIL-2剤の効力および選択性を増加させる、(ii)例えば、安定化V69AおよびQ74P変異の存在により、有意に安定している、(iii) CD25に対する低減または減少された結合能力および／もしくは結合親和性を有し、これが、IL-2剤の寿命を改善する、(iv) インビトロおよび／もしくはインビボでTエフェクター細胞および／もしくはナチュラルキラー(NK)細胞の拡大、活性、生存および／もしくは増殖を実質的に促進しない、(v)例えば、C125S変異の存在に起因して、低減された不正確なジスルフィド対合および改善された安定性を有する、および／または(vi)例えば、Fc領域内のN297G変異に起因したFcグリコシル化によって、低減されたエフェクター機能を有する。一実施形態では、H16L変異を含むIL-2剤は、他のH16変異を含むIL-2剤と比較して、低減されたCD122および／もしくはCD132に対する結合親和性、ならびに／または他のT細胞型を上回る増加されたTregに対する効力および選択性を有する。これらの特性は、配列番号1008のアミノ酸配列を含むIL-2融合タンパク質を、自己免疫疾患などの異常な免疫応答から生じる障害および状態を治療するのに特に好適にする。

30

40

【0343】

したがって、一実施形態では、配列番号1008のアミノ酸配列もしくはその機能的断片、またはそれと少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の配列同一性を有するか

50

、それと1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45、もしくは50個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を有するIL-2融合タンパク質は、特に、野生型IL-2またはアミノ酸置換を含まない参照IL-2融合タンパク質と比較して、一つ以上の（例えば、2、3、4、5、6、7、8、または全て）の以下の特性を有する：（i）インビトロもしくはインビボでの安定性の強化もしくは増加、（ii）インビトロおよび／もしくはインビボでのヒトCD122に対する結合能力および／もしくは結合親和性の低減もしくは減少、（iii）インビトロおよび／もしくはインビボでのヒトCD132に対する結合能力および／もしくは結合親和性の低減もしくは減少、（iv）インビトロおよび／もしくはインビボでのヒトCD122およびヒトCD132（すなわち、ヒトCD122／CD132ヘテロ二量体）から構成されるヘテロ二量体IL-2受容体に対するIL-2融合タンパク質の親和性の低減もしくは減少、（v）インビトロおよび／もしくはインビボでのヒトCD25に対する結合能力および／もしくは結合親和性の低減もしくは減少、もしくは実質的に変化しない、（vi）制御性T細胞（例えば、Foxp3⁺T細胞）への選択的結合、（vii）インビトロまたはインビボでのT制御性細胞（Treg）におけるIL-2シグナル伝達経路の選択的活性化、（viii）Tregの拡大、活性、生存および／もしくは増殖を誘導もしくは促進する能力の強化もしくは増加、または（ix）エフェクター機能の低減もしくは減少。

10

【0344】

一実施形態では、IL-2融合タンパク質は、N末端からC末端に、本明細書に記載のIL-2バリエーションおよびFc領域（例えば、本明細書に記載のFc領域）を含む。一実施形態では、融合タンパク質は、IL-2バリエーションとFc領域との間にリンカー（例えば、本明細書に記載のリンカー）をさらに含む。一実施形態では、IL-2融合は、二量体、例えば、ホモ二量体を形成する。

20

【0345】

一実施形態では、融合タンパク質は、一つ以上のグリコシル化部位を含むか、またはグリコシル化される。別の実施形態では、融合タンパク質はグリコシル化部位を有しないか、またはグリコシル化されていない。

【0346】

一実施形態では、融合タンパク質中の唯一のアミノ酸は、標準アミノ酸である。一実施形態では、融合タンパク質は、天然に存在するアミノ酸；その類似体、誘導体およびコンジナー；バリエーション側鎖を有するアミノ酸類似体；ならびに／または前述のいずれかの全ての立体異性体を含む。融合タンパク質は、アミノ酸およびペプチド模倣体のD-またはL-光学異性体を含み得る。

30

【0347】

一態様では、本開示は、本明細書に開示のIL-2融合タンパク質を作製する方法を提供する。本明細書に記載のIL-2融合タンパク質は、任意の好適な組換えDNA技術によって産生され得る。一実施形態では、方法は、IL-2融合タンパク質をコードする核酸を含有する細胞を、融合タンパク質の産生を可能にする条件下で培養することを含む。別の実施形態では、方法は、IL-2融合タンパク質を単離または精製することをさらに含む。さらに別の実施形態では、方法は、細胞ベースのアッセイまたは動物モデルにおけるIL-2融合タンパク質の有効性を評価することをさらに含む。さらに別の実施形態では、方法は、IL-2融合タンパク質を対象に、例えば、ヒトに投与することをさらに含む。

40

【0348】

本開示は、本明細書に記載のIL-2融合タンパク質をコードする単離核酸分子、ならびにそのベクターおよび宿主細胞を提供する。核酸分子には、RNA、ゲノムDNA、およびcDNAが含まれるが、これらに限定されない。

【0349】

IL-2複合体

50

一実施形態では、IL-2 剤は、IL-2 複合体、例えば、本明細書に記載の IL-2 複合体を含む。一実施形態では、IL-2 複合体は、IL-2 / 抗 IL-2 抗体免疫複合体 (IL-2 ic) である。

【0350】

一実施形態では、IL-2 複合体は、本明細書に記載の IL-2 バリエーションを含む。一実施形態では、IL-2 複合体は、表 9 に記載の一つ以上のアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、IL-2 複合体は、表 9 に記載のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、IL-2 複合体は、抗 IL-2 抗体分子を含む。一実施形態では、IL-2 複合体は、本明細書に記載の IL-2 バリエーションおよび抗 IL-2 抗体分子を含む。一実施形態では、抗 IL-2 抗体分子は、IL-2 バリエーションに結合する。一実施形態では、抗 IL-2 抗体分子は、IL-2 バリエーションおよび野生型 IL-2 に結合することができる。一実施形態では、IL-2 バリエーションは、本明細書に記載の一つ以上の変異を含む。一実施形態では、一つ以上の変異は、IL-2 バリエーションの抗 IL-2 抗体分子への結合を低減しない、または実質的に低減しない。

【0351】

一実施形態では、IL-2 複合体は、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 8、配列番号 9、配列番号 10、配列番号 11、配列番号 12、配列番号 13、配列番号 14、配列番号 15、配列番号 16、配列番号 17、配列番号 18、配列番号 19、配列番号 20、配列番号 21、配列番号 22、配列番号 23、配列番号 24、配列番号 25、配列番号 26、配列番号 27、配列番号 28、配列番号 29、配列番号 30、配列番号 31、配列番号 32、配列番号 33、配列番号 34、配列番号 35、配列番号 36、配列番号 37、配列番号 38、配列番号 1000、配列番号 1001、配列番号 1002 から選択されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の配列同一性を有するか、それと 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは 30 個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む。

【0352】

一実施形態では、IL-2 複合体は、T 細胞の一つ以上の活性を調節する（例えば、刺激する）。一実施形態では、IL-2 複合体は、CD25 high 細胞を刺激する。一実施形態では、IL-2 複合体は、Treg を刺激する。一実施形態では、IL-2 複合体は、CD122 high 細胞を刺激する。一実施形態では、IL-2 複合体は、NK 細胞および / またはメモリー CD8 + T 細胞を刺激する。一実施形態では、IL-2 複合体は、CD122 high 細胞よりも CD25 high 細胞を選択的に刺激する。一実施形態では、IL-2 複合体は、CD25 high 細胞よりも CD122 high 細胞を選択的に刺激する。一実施形態では、IL-2 複合体は、NK 細胞および / またはメモリー CD8 + T 細胞よりも Treg を選択的に刺激する。一実施形態では、IL-2 複合体は、Treg よりも NK 細胞および / またはメモリー CD8 + T 細胞を選択的に刺激する。

【0353】

例示的な IL-2 複合体は、例えば、国際出願公開第 2021 / 021606 号および米国出願公開第 2021 / 0024601 号に記載されており、それらは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0354】

IL-2 コンジュゲート

一実施形態では、IL-2 剤は、コンジュゲート、例えば、本明細書に記載の IL-2 コンジュゲートを含む。

【0355】

一実施形態では、IL-2 コンジュゲートは、本明細書に記載の IL-2 バリエーションおよび非 IL-2 部分を含む。一実施形態では、IL-2 コンジュゲートは、表 9 に記載の一つ以上のアミノ酸改変（例えば、置換）を含む。一実施形態では、IL-2 コンジュゲ

ートは、表 9 に記載のアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、非 I L - 2 部分は、抗体分子、例えば、本明細書に記載の抗体分子を含む。一実施形態では、非 I L - 2 部分は、ポリマー、例えば、ポリエーテル化合物を含む。一実施形態では、ポリエーテル化合物はポリエチレングリコール (P E G) を含む。一実施形態では、非 I L - 2 部分はサイトカインを含む。I L - 2 バリエーションは、例えば、リンカーを介して、直接的または間接的に非 I L - 2 部分に結合され得る。一実施形態では、I L - 2 コンジュゲートは、I L - 2 融合タンパク質である。

【 0 3 5 6 】

一実施形態では、I L - 2 コンジュゲートは、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 8、配列番号 9、配列番号 10、配列番号 11、配列番号 12、配列番号 13、配列番号 14、配列番号 15、配列番号 16、配列番号 17、配列番号 18、配列番号 19、配列番号 20、配列番号 21、配列番号 22、配列番号 23、配列番号 24、配列番号 25、配列番号 26、配列番号 27、配列番号 28、配列番号 29、配列番号 30、配列番号 31、配列番号 32、配列番号 33、配列番号 34、配列番号 35、配列番号 36、配列番号 37、配列番号 38、配列番号 1000、配列番号 1001、配列番号 1002 から選択されるアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、もしくはそれ以上の配列同一性を有するか、それと 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは 30 個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む。

【 0 3 5 7 】

一実施形態では、I L - 2 コンジュゲートは、例えば、抗体分子を含む免疫コンジュゲートである。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、共有結合によって抗体分子に結合される。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、ペプチド結合によって抗体分子に結合される。一実施形態では、I L - 2 バリエーションおよび抗体分子は、融合タンパク質を形成する。一実施形態では、融合タンパク質は、I L - 2 バリエーションと抗体分子（例えば、重鎖、軽鎖、または両方）との間にリンカーを含む。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、非ペプチド結合によって抗体分子に結合される。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、非ペプチド結合によって抗体分子に結合されない。

【 0 3 5 8 】

一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、抗体分子の骨格に結合される。別の実施形態では、I L - 2 バリエーションは、抗体分子の側鎖に結合される。一実施形態では、抗体分子は、I L - 2 バリエーションの骨格に結合される。一実施形態では、抗体分子は、I L - 2 バリエーションの側鎖に結合される。

【 0 3 5 9 】

一実施形態では、二つ以上（例えば、三つ、四つ、五つ、六つ、七つ、八つ、またはそれ以上）の I L - 2 バリエーションが、抗体分子に結合される。一実施形態では、四つの I L - 2 バリエーションが、抗体分子に結合される。例えば、I L - 2 バリエーションは同じであってもよく、または I L - 2 バリエーションの少なくともいくつかは互いに異なっている。一実施形態では、I L - 2 バリエーションは、二価様式で抗体分子に結合される。別の実施形態では、I L - 2 バリエーションは、四価様式で抗体分子に結合される。

【 0 3 6 0 】

例示的な I L - 2 コンジュゲートは、例えば、国際出願公開第 2021 / 021606 号および米国出願公開第 2021 / 0024601 号に記載されており、それらは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【 0 3 6 1 】

I L - 2 受容体

本明細書に記載の I L - 2 剤（例えば、I L - 2 バリエーション、I L - 2 融合タンパク質、I L - 2 複合体、または I L - 2 コンジュゲート）は、I L - 2 受容体 (I L - 2 R) に結合し、および / または I L - 2 R に関連する一つ以上の機能を調節することができる

。

【0362】

IL-2Rは、IL-2に結合し、応答するリンパ球などの特定の免疫細胞の表面上に発現するヘテロ三量体タンパク質である。IL-2受容体は、典型的には、三つの異なる鎖の異なる組み合わせによって生成される三つの形態を有する： α （アルファ）（IL-2R α 、CD25、またはTac抗原としても知られる）、 β （ベータ）（IL-2R β 、またはCD122としても知られる）、および γ （ガンマ）（IL-2R γ 、 γc 、共通ガンマ鎖、またはCD132としても知られる）。

【0363】

IL-2R鎖は、様々な細胞型上で別個に異なるように発現され、異なる組み合わせおよび順序で組み立てられて、低親和性、中親和性、および高親和性IL-2Rを生成することができる。IL-2R α は、低親和性でIL-2に結合し；IL-2R β およびIL-2R γ は、中間親和性でIL-2に結合する複合体と一緒に形成し（例えば、メモリーT細胞およびNK細胞上で）；IL-2R α 、IL-2R β 、およびIL-2R γ は、高親和性でIL-2に結合する複合体と一緒に形成する（例えば、活性化T細胞および制御性T細胞上で）。

【0364】

IL-2R β およびIL-2R γ は、それぞれヤヌスキナーゼ1（JAK1）およびヤヌスキナーゼ3（JAK3）と複合体を形成する。IL-2のIL-2Rへの結合は、JAK1/JAK2を活性化し、下流細胞内シグナル伝達、例えば、MAPキナーゼ経路、ホスホイノシチド3キナーゼ（PI3K）経路、またはJAK-STAT経路などを開始することができる（Liao et al., Curr Opin Immunol. 2011; 23(5): 598-604; Malek and Castro. Immunity. 2010; 33(2): 153-165）。

【0365】

IL-2Rは、免疫系、耐性、および免疫において重要な役割を果たしている。例えば、IL-2とIL-2Rとの間の相互作用は、特定の未成熟T細胞の制御性T細胞への分化、およびT細胞のエフェクターT細胞およびメモリーT細胞への分化の促進に参与する。IL-2とIL-2Rとの間の相互作用はまた、自己免疫疾患、感染、および細胞媒介性免疫に関連している。

【0366】

一態様では、本開示は、IL-2R、例えば、IL-2R α 、IL-2R β 、またはIL-2R γ のうちの一つ、二つ、または全てに対する改変された結合親和性を有する本明細書に記載のIL-2バリエーションを含むIL-2剤を提供する。例えば、IL-2バリエーションは、IL-2とIL-2R、例えば、IL-2R α 、IL-2R β 、またはIL-2R γ のうちの一つ、二つ、または全てとの間の相互作用に関連する一つ以上（例えば、二つ、三つ、四つ、五つ、またはそれ以上）のアミノ酸改変（例えば、置換または変異）を有し得る。

【0367】

一実施形態では、IL-2剤は、IL-2R α に対する改変された（例えば、低減された）結合親和性を有する。一実施形態では、IL-2R α に対する結合親和性は、野生型IL-2を含むIL-2剤または参照IL-2バリエーションを含むIL-2剤と比較して、約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、またはそれ以上低減される。一実施形態では、IL-2剤は、IL-2R β に対する改変された（例えば、低減された）結合親和性を有する。一実施形態では、IL-2R β に対する結合親和性は、野生型IL-2を含むIL-2剤または参照IL-2バリエーションを含むIL-2剤と比較して、約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、またはそれ以上低減される。一実施形態では、IL-2剤は、IL-2R γ に対する改変された（例えば、低減された）結合親和性を有する。一実施形態では、IL-2R γ に対する結合親和性は、野生型IL-2を含むIL-2剤または参照IL-2バ

リアントを含む IL-2 剤と比較して、約 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、またはそれ以上低減される。

【0368】

一実施形態では、IL-2 剤は、IL-2 R α に対する改変された（例えば、低減された）結合親和性、および IL-2 R β に対する改変された（例えば、低減された）結合親和性を有する。一実施形態では、IL-2 R α に対する結合親和性は、約 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、またはそれ以上低減され、IL-2 R β に対する結合親和性は、約 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、またはそれ以上低減される。一実施形態では、IL-2 R α および IL-2 R β に対する結合親和性は、野生型 IL-2 を含む IL-2 剤または参照 IL-2 バリエーションを含む IL-2 剤と比較して、約 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、またはそれ以上低減される。

10

【0369】

一実施形態では、IL-2 剤は、IL-2 R α に対する改変された（例えば、低減された）結合親和性、および IL-2 R γ に対する改変された（例えば、低減された）結合親和性を有する。一実施形態では、IL-2 R α に対する結合親和性は、約 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、またはそれ以上低減され、IL-2 R γ に対する結合親和性は、約 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、またはそれ以上低減される。一実施形態では、IL-2 R α および IL-2 R γ に対する結合親和性は、野生型 IL-2 を含む IL-2 剤または参照 IL-2 バリエーションを含む IL-2 剤と比較して、約 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、またはそれ以上低減される。

20

【0370】

一実施形態では、IL-2 剤は、IL-2 R β に対する改変された（例えば、低減された）結合親和性、および IL-2 R γ に対する改変された（例えば、低減された）結合親和性を有する。一実施形態では、IL-2 R β に対する結合親和性は、約 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、またはそれ以上低減され、IL-2 R γ に対する結合親和性は、約 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、またはそれ以上低減される。一実施形態では、IL-2 R β および IL-2 R γ に対する結合親和性は、野生型 IL-2 を含む IL-2 剤または参照 IL-2 バリエーションを含む IL-2 剤と比較して、約 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、またはそれ以上低減される。

30

【0371】

一実施形態では、IL-2 剤は、IL-2 R α に対する改変された（例えば、低減された）結合親和性、IL-2 R β に対する改変された（例えば、低減された）結合親和性、および IL-2 R γ に対する改変された（例えば、低減された）結合親和性を有する。一実施形態では、IL-2 R α に対する結合親和性は、約 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、またはそれ以上低減され、IL-2 R β に対する結合親和性は、約 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、またはそれ以上低減され、IL-2 R γ に対する結合親和性は、約 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、またはそれ以上低減される。一実施形態では、IL-2 R α 、IL-2 R β 、および IL-2 R γ に対する結合親和性は、野生型 IL-2 を含む IL-2 剤または参照 IL-2 バリエーションを含む IL-2 剤と比較して、約 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、またはそれ以上低減される。

40

【0372】

一実施形態では、本開示によって提供される IL-2 剤の IL-2 R α 、IL-2 R β 、または IL-2 R γ のいずれかに対する結合親和性は低減されるが、消失しない。例えば、低減は、野生型 IL-2 を含む IL-2 剤または参照 IL-2 バリエーションを含む IL-2 剤と比較して、約 10 %～約 90 %、例えば、約 20 %～約 80 %、約 30 %

50

～約 70%、約 40%～約 60%、約 10%～約 50%、または約 50%～約 90% の範囲であり得る。

【0373】

Fc 領域

本開示は、例えば、本明細書に記載の Fc 領域、またはその断片（例えば、その機能的断片）などの Fc 領域またはその断片を含む IL-2 剤（例えば、IL-2 バリエーション、融合ポリペプチド、複合体、または免疫コンジュゲート）を提供する。

【0374】

一実施形態では、IL-2 剤は、本明細書に記載の IL-2 バリエーションおよび本明細書に記載の Fc 領域を含む。一実施形態では、IL-2 剤は、IL-2 バリエーションと Fc 領域との間にリンカーをさらに含む。一実施形態では、IL-2 剤は、本明細書に記載の Fc 領域を含む IL-2 融合タンパク質を含む。一実施形態では、Fc 領域は、本明細書に記載の一つ以上の変異を含む。

【0375】

断片結晶化可能領域、または Fc 領域は、Fc 受容体と相互作用する免疫グロブリンの領域を指す。一実施形態では、Fc 領域は、補体系のタンパク質と相互作用する。理論に束縛されることは望まないが、一実施形態では、Fc 領域と Fc 受容体の間の相互作用は、免疫系の活性化を可能にすると考えられる。

【0376】

IgG、IgA、および IgD 抗体アイソタイプでは、天然 Fc 領域は概して、抗体の二つの重鎖の第二および第三の定常ドメインに由来する二つの同一のタンパク質断片を含む。天然 IgM および IgE Fc 領域は、概して、各ポリペプチド鎖に三つの重鎖定常ドメイン（CHドメイン 2～4）を含む。IgG の Fc 領域は、高度に保存された N-グリコシル化部位を含むことができる（Stadlmann et al. (2008). Proteomics 8 (14): 2858-2871; Stadlmann (2009) Proteomics 9 (17): 4143-4153）。理論に束縛されることは望まないが、一実施形態では、Fc 断片のグリコシル化は、Fc 受容体媒介活性に寄与すると考えられる（Peipp et al. (2008) Blood 112 (6): 2390-2399）。一実施形態では、この部位に結合した N-グリカン、主に複合体型のコアフコシル化二分岐構造である。別の実施形態では、これらの N-グリカンの少量はまた、二等分 GlcNAc および／または α -2, 6 連結シアル酸残基を含有する。

【0377】

ヒト IgG1 由来の Fc 領域アミノ酸配列の例示的な断片は、配列番号 40 に提供され、以下に示される：

【化 3】

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
C
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号：40)。

【0378】

配列番号 40 では、この配列における第一のアミノ酸残基は、本明細書で位置 221 と呼ばれる。太字および下線で示される三つのヒスチジン残基は、それぞれ位置 310、433、および 435 である。

【0379】

本明細書に記載の Fc 領域またはその断片（例えば、IL-2-Fc 融合タンパク質）を含む IL-2 剤は、表 1 に記載の変異または変異の組み合わせのうちの一つ以上（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、1

7、18、19、20、21、22、23、24、25、またはそれ以上）を有することができる（例えば、EU番号による）。

【0380】

表1．Fc変異の例

【表1－1】

名称	変異
FcMut001	I253M
FcMut002	L309H_D312A_N315D
FcMut003	L309N
FcMut004	M252E_S254R
FcMut005	M252E_S254R_R255Y
FcMut006	S254H
FcMut007	S254M
FcMut008	T256D_T307R
FcMut009	T256L_N286I_T307I
FcMut010	T256I_N286I_T307I
FcMut011	K248S_D376Q
FcMut012	K248S_D376N
FcMut013	D376Q_E380A
FcMut014	D376N_E380A
FcMut015	D376Q_M428L
FcMut016	K248S_A378I
FcMut017	L314K
FcMut018	T250Q_M428L
FcMut019	M428L_N434A
FcMut020	N434A
FcMut021	T307A_E380A_N434A
FcMut022	M252W
FcMut023	V308F
FcMut024	V308F_N434Y
FcMut026	T256D_T307R_D376N
FcMut027	L309R_D312E
FcMut028	L309R_Q311P_D312E
FcMut029	K246N_P247A
FcMut030	K246N_P247A_D376N
FcMut031	T256E_T307R
FcMut032	T256R_T307D
FcMut033	T256R_T307E
FcMut034	Q311P
FcMut035	D376Q
FcMut036	L234A_L235A
FcMut037	L235V_G236A
FcMut038	L234P_L235P
FcMut039	L235P
FcMut040	P329G
FcMut041	P329E
FcMut042	E233K
FcMut043	T256D_N286D_A287S_T307R
FcMut044	T256D_P257L_T307R
FcMut045	T256D_T307R_Q311V
FcMut046	P247D_T256D_T307R
FcMut047	P247D_N286D_A287S_Q311V
FcMut048	P257M_V308N

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

FcMut049	V279I_Q311L_N315T
FcMut050	M428L_N434S
FcMut051	N434S
FcMut052	H433G_N434P
FcMut053	V259I_V308F_M428L
FcMut067	T256D_N286D_T307R
FcMut068	T256D_N286E_T307R
FcMut069	T256D_N286Q_T307R
FcMut070	T256D_P257T_T307R
FcMut071	T256D_P257V_T307R
FcMut072	T256D_T307R_Q311I
FcMut073	T256D_T307R_Q311L
FcMut074	T256D_T307R_Q311M
FcMut075	T256D_P257L_N286D_T307R_Q311V
FcMut076	T256D_T307R_M428L
FcMut077	M428L
FcMut078	M252Y_S254T_T256Q
FcMut079	M252Y_S254T_T256E_K288E
FcMut080	T256K_K288E
FcMut081	T256D_E258T
FcMut082	E283Q_H285E
FcMut083	R344D_D401R
FcMut084	K248E_E380K
FcMut085	K248E_E380R
FcMut086	K246H
FcMut087	K248H
FcMut088	T250I
FcMut089	T250V
FcMut090	L251F
FcMut091	L251M
FcMut093	P257V
FcMut094	N276D
FcMut095	H285N
FcMut096	H285D
FcMut097	K288H
FcMut098	K288Q
FcMut099	K288E
FcMut100	T307E
FcMut101	T307Q
FcMut102	V308P
FcMut103	V308I
FcMut104	V308L
FcMut105	L309H
FcMut106	L309M
FcMut107	Q311H
FcMut108	L314F
FcMut109	Y319H
FcMut110	I336T

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

FcMut111	P343D
FcMut112	P343V
FcMut113	E345Q
FcMut114	P346V
FcMut115	P374T
FcMut116	D376N
FcMut117	A378S
FcMut118	A431T
FcMut119	A431P
FcMut120	A431G
FcMut121	L432V
FcMut122	L432I
FcMut123	L432Q
FcMut124	N434T
FcMut125	H435N
FcMut126	Y436H
FcMut127	K439Q
FcMut128	T256D
FcMut129	T307R
FcMut130	A378T
FcMut131	A378D
FcMut132	A378H
FcMut133	A378Y
FcMut134	A378V
FcMut135	D376R
FcMut136	D376F
FcMut137	D376W
FcMut138	L314H
FcMut139	L432E_T437Q
FcMut140	D376Q_A378T
FcMut141	D376Q_I377M_A378T
FcMut142	P244Q_D376Q
FcMut143	P247T_A378T
FcMut144	P247N_A378T
FcMut145	T256D_T307R_L309T
FcMut146	A339T_S375E_F404Y
FcMut147	L235V_G236A_T256D_T307R
FcMut148	L235V_G236A_D376Q_M428L
FcMut149	L314N
FcMut150	N315D
FcMut151	A378T
FcMut152	T437Q
FcMut153	L432E
FcMut154	Y436R
FcMut155	L314M
FcMut156	L234A_L235A_T256D_T307R_Q311V
FcMut157	L234A_L235A_T256D_P257V_T307R
FcMut158	L234A_L235A_T256D_P257L_N286D_T307R_Q311V

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

FcMut159	L235V_G236A_T256D_T307R_Q311V
FcMut160	L235V_G236A_T256D_P257V_T307R
FcMut161	L235V_G236A_T256D_P257L_N286D_T307R_Q311V
FcMut162	S267T_A327N_A330M
FcMut163	S267T_A327N
FcMut164	L235V_G236A_S267T_A327N_A330M
FcMut165	L235V_G236A_S267T_A327N
FcMut166	M252Y_S254T
FcMut167	T256E
FcMut168	G236A_I332E
FcMut169	S239D_I332E
FcMut170	G236A_S239D_I332E
FcMut171	T256D_N286D_T307R_Q311V
FcMut172	T256D_E258T_T307R
FcMut173	T256D_E258T_T307R_Q311V
FcMut174	T256D_P257V_E258T_T307R
FcMut175	T256D_P257L_E258T_N286D_T307R_Q311V
FcMut176	T256D_E258T_N286D_T307R_Q311V
FcMut177	A378V_M428L
FcMut178	A378V_M428I
FcMut179	A378V_M428V
FcMut180	T256D_N286D
FcMut181	T256D_A378V
FcMut182	T256D_Q311V
FcMut183	T256D_Q311V_A378V
FcMut184	T256D_T307R_A378V
FcMut185	T256D_N286D_T307R_A378V
FcMut186	T256D_T307R_Q311V_A378V
FcMut187	H285D_A378V
FcMut188	H285D_Q311V
FcMut189	T256D_H285D
FcMut190	T256D_H285D_Q311V
FcMut191	T256D_H285D_T307R
FcMut192	T256D_H285D_T307R_A378V
FcMut193	H285D_L314M_A378V
FcMut194	T256D_E258T_H285D_Q311H
FcMut195	T256D_E258T_H285D
FcMut196	H285D_N315D
FcMut197	H285N_T307Q_N315D
FcMut198	H285D_L432E_T437Q
FcMut199	T256D_E258T_N315D
FcMut200	P257V_H285N
FcMut201	H285N_L432F
FcMut202	H285N_T437I
FcMut203	T256D_E258T_L314M
FcMut204	T256D_E258T_T307Q
FcMut205	T256D_E258T_A378V
FcMut206	V308P_A378V

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

FcMut207	P257V_A378T
FcMut208	P257V_V308P_A378V
FcMut209	N315D_A378T
FcMut210	H285N_L314M
FcMut211	L314M_L432E_T437Q
FcMut212	T307Q_N315D
FcMut213	H285D_T307Q_A378V
FcMut214	L314M_N315D
FcMut215	T307Q_Q311V_A378V
FcMut216	H285D_Q311V_A378V
FcMut217	Q311V_N315D_A378V
FcMut218	T256D_E258T_Q311V
FcMut219	T256D_N315D_A378V
FcMut220	T256D_Q311V_N315D
FcMut221	T256D_T307Q_A378V
FcMut222	T256D_T307Q_Q311V
FcMut223	T256D_H285D_A378V
FcMut224	T256D_H285D_T307R_Q311V
FcMut225	T256D_H285D_N286D_T307R
FcMut226	T256D_H285D_N286D_T307R_Q311V
FcMut227	T256D_H285D_N286D_T307R_A378V
FcMut228	T256D_N286D_T307R_Q311V_A378V
FcMut229	T256D_H285D_T307R_Q311V_A378V
FcMut230	V308P_Q311V_A378V
FcMut231	T256D_V308P_A378V
FcMut232	T256D_V308P_Q311V
FcMut233	T256D_E258T_V308P
FcMut234	H285D_V308P_Q311V
FcMut242	E258T
FcMut243	N286D
FcMut244	Q311V
YTE	M252Y_S254T_T256E

10

20

30

40

50

【0381】

一実施形態では、Fc領域は、FcMut001を含む。一実施形態では、Fc領域は、FcMut002を含む。一実施形態では、Fc領域は、FcMut003を含む。一実施形態では、Fc領域は、FcMut004を含む。一実施形態では、Fc領域は、FcMut005を含む。一実施形態では、Fc領域は、FcMut006を含む。一実施形態では、Fc領域は、FcMut007を含む。一実施形態では、Fc領域は、FcMut008を含む。一実施形態では、Fc領域は、FcMut009を含む。一実施形態では、Fc領域は、FcMut010を含む。一実施形態では、Fc領域は、FcMut011を含む。一実施形態では、Fc領域は、FcMut012を含む。一実施形態では、Fc領域は、FcMut013を含む。一実施形態では、Fc領域は、FcMut014を含む。一実施形態では、Fc領域は、FcMut015を含む。一実施形態では、Fc領域は、FcMut016を含む。一実施形態では、Fc領域は、FcMut017を含む。一実施形態では、Fc領域は、FcMut018を含む。一実施形態では、Fc領域は、FcMut019を含む。一実施形態では、Fc領域は、FcMut020を含む。一実施形態では、Fc領域は、FcMut021を含む。一実施形態では、Fc領域は、FcMut022を含む。一実施形態では、Fc領域は、FcMut023を含む。一実施形態では、Fc領域は、FcMut024を含む。一実施形態では、Fc領域は、F

[illegible]

50

域は、F c M u t 1 9 4を含む。一実施形態では、F c 領域は、F c M u t 1 9 5を含む。一実施形態では、F c 領域は、F c M u t 1 9 6を含む。一実施形態では、F c 領域は、F c M u t 1 9 7を含む。一実施形態では、F c 領域は、F c M u t 1 9 8を含む。一実施形態では、F c 領域は、F c M u t 1 9 9を含む。一実施形態では、F c 領域は、F c M u t 2 0 0を含む。一実施形態では、F c 領域は、F c M u t 2 0 1を含む。一実施形態では、F c 領域は、F c M u t 2 0 2を含む。一実施形態では、F c 領域は、F c M u t 2 0 3を含む。一実施形態では、F c 領域は、F c M u t 2 0 4を含む。一実施形態では、F c 領域は、F c M u t 2 0 5を含む。一実施形態では、F c 領域は、F c M u t 2 0 6を含む。一実施形態では、F c 領域は、F c M u t 2 0 7を含む。一実施形態では、F c 領域は、F c M u t 2 0 8を含む。一実施形態では、F c 領域は、F c M u t 2 0 9を含む。一実施形態では、F c 領域は、F c M u t 2 1 0を含む。一実施形態では、F c 領域は、F c M u t 2 1 1を含む。一実施形態では、F c 領域は、F c M u t 2 1 2を含む。

10

一実施形態では、F c 領域は、F c M u t 2 1 3を含む。一実施形態では、F c 領域は、F c M u t 2 1 4を含む。一実施形態では、F c 領域は、F c M u t 2 1 5を含む。一実施形態では、F c 領域は、F c M u t 2 1 6を含む。一実施形態では、F c 領域は、F c M u t 2 1 7を含む。一実施形態では、F c 領域は、F c M u t 2 1 8を含む。一実施形態では、F c 領域は、F c M u t 2 1 9を含む。一実施形態では、F c 領域は、F c M u t 2 2 0を含む。一実施形態では、F c 領域は、F c M u t 2 2 1を含む。一実施形態では、F c 領域は、F c M u t 2 2 2を含む。一実施形態では、F c 領域は、F c M u t 2 2 3を含む。一実施形態では、F c 領域は、F c M u t 2 2 4を含む。一実施形態では、F c 領域は、F c M u t 2 2 5を含む。一実施形態では、F c 領域は、F c M u t 2 2 6を含む。一実施形態では、F c 領域は、F c M u t 2 2 7を含む。一実施形態では、F c 領域は、F c M u t 2 2 8を含む。一実施形態では、F c 領域は、F c M u t 2 2 9を含む。一実施形態では、F c 領域は、F c M u t 2 3 0を含む。一実施形態では、F c 領域は、F c M u t 2 3 1を含む。一実施形態では、F c 領域は、F c M u t 2 3 2を含む。一実施形態では、F c 領域は、F c M u t 2 3 3を含む。一実施形態では、F c 領域は、F c M u t 2 3 4を含む。一実施形態では、F c 領域は、F c M u t 2 4 2を含む。一実施形態では、F c 領域は、F c M u t 2 4 3を含む。一実施形態では、F c 領域は、F c M u t 2 4 4を含む。

20

30

【0382】

一実施形態では、F c 領域は、F c M u t 0 4 5、F c M u t 1 7 1、F c M u t 1 8 3、F c M u t 1 8 6、F c M u t 1 9 0、F c M u t 1 9 7、F c M u t 2 1 3、F c M u t 2 1 5、F c M u t 2 1 6、F c M u t 2 1 9、F c M u t 2 2 2、F c M u t 2 2 3、F c M u t 2 2 4、F c M u t 2 2 6、F c M u t 2 2 7、F c M u t 2 2 8、またはF c M u t 2 2 9から選択される変異または変異の組み合わせのうちの一つ以上（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、またはそれ以上）を含む。一実施形態では、F c 領域は、F c M u t 0 4 5、F c M u t 1 8 3、F c M u t 1 9 7、F c M u t 2 1 3、F c M u t 2 1 5、F c M u t 2 2 8、またはF c M u t 1 5 6から選択される変異または変異の組み合わせのうちの一つ以上（例えば、2、3、4、5、6、または全て）を含む。別の実施形態では、F c 領域は、F c M u t 1 8 3、F c M u t 1 9 7、F c M u t 2 1 3、F c M u t 2 1 5、F c M u t 2 2 8、またはF c M u t 2 2 9から選択される変異または変異の組み合わせのうちの一つ以上（例えば、2、3、4、5、または全て）を含む。

40

【0383】

一実施形態では、F c 領域は、F c M u t 0 1 8、F c M u t 0 2 1、F c M u t 0 5 0、F c M u t 1 0 2、またはY T Eから選択される変異または変異の組み合わせのうちの一つ以上（例えば、2、3、4、または全て）を含まない。一実施形態では、F c 領域は、F c M u t 0 1 8、F c M u t 0 2 1、F c M u t 0 5 0、F c M u t 1 0 2、またはY T Eから選択される変異または変異の組み合わせのうちの一つ以上（例えば、2、3

50

、4、または全て)、および表1に記載の他の変異または変異の組み合わせのうちの一つ以上を含む。

【0384】

一実施形態では、Fc領域は、本明細書に記載の相乗効果(例えば、結合親和性または循環半減期)をもたらす、表1に記載の変異または変異の組み合わせのうちの一つ以上(例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、またはそれ以上)を含む。

【0385】

一実施形態では、Fc領域は、T256、H285、N286、T307、Q311、N315、またはA378から選択される残基における一つ以上(例えば、2、3、4、5、6、または7つ)の変異を含む。一実施形態では、Fc領域は、T256D、H285N、N286D、T307Q、Q311V、N315D、またはA378Vから選択される一つ以上の(例えば、2、3、4、5、6、または7つ)変異を含む。

【0386】

一実施形態では、Fc領域は、半減期を強化する変異、Fcエフェクター機能を破壊することができる変異、またはその両方を含む。一実施形態では、Fc領域は、例えば、M252W、V308F/N434Y、R255Y、P257L/N434Y、V308F、P257N/M252Y、G385N、P257N/V308Y、N434Y、M252Y/S254T/T256E(「YTE」)、M428L/N434S(「LS」)、またはその任意の組み合わせから選択される、本明細書に記載の一つ以上の変異または変異の組み合わせを含む。代替的に、または追加的に、一実施形態では、Fc領域は、(a)以下から選択される一つ以上(例えば、2、3、4、5、もしくは全て)の変異の組合せ：T256D/Q311V/A378V、H285N/T307Q/N315D、H285D/T307Q/A378V、T307Q/Q311V/A378V、T256D/N286D/T307R/Q311V/A378V、もしくはT256D/T307R/Q311V、(b)Fcエフェクター機能を破壊することができる変異もしくは変異の組み合わせ、例えば、N297G、L234A/L235A(「LALA」変異としても知られる)、L234A/L235A/P329G(「LALAPG」変異としても知られる)、または(c)(a)および(b)の両方、を含む。

【0387】

一実施形態では、Fc領域は、変異T256D/Q311V/A378V、およびFcエフェクター機能を破壊することができる変異または変異の組み合わせ、例えば、L234A/L235Aを含む。一実施形態では、Fc領域は、変異H285N/T307Q/N315D、およびFcエフェクター機能を破壊することができる変異または変異の組み合わせ、例えば、L234A/L235Aを含む。一実施形態では、Fc領域は、変異H285D/T307Q/A378V、およびFcエフェクター機能を破壊することができる変異または変異の組み合わせ、例えば、L234A/L235Aを含む。一実施形態では、Fc領域は、変異T307Q/Q311V/A378V、およびFcエフェクター機能を破壊することができる変異または変異の組み合わせ、例えば、L234A/L235Aを含む。一実施形態では、Fc領域は、変異T256D/N286D/T307R/Q311V/A378V、およびFcエフェクター機能を破壊することができる変異または変異の組み合わせ、例えば、L234A/L235Aを含む。他の例示的なFc変異は、例えば、国際公開第2018/052556号、米国特許出願公開第2018/0037634号、およびBooth et al. Mabs. 2018; 10(7): 1098-1110に記載されており、その内容は参照によりその全体が組み込まれる。

【0388】

一実施形態では、Fc領域は、ヒトIgG1、例えば、ヒトIgG1 m3アロタイプ

の F c 領域を含む。一実施形態では、F c 領域は、変異 N 2 9 7 G を含む。一実施形態では、F c 領域は、ヒト I g G 1 アロタイプ m 3 の F c 領域、変異 N 2 9 7 G を含むヒト I g G 1 アロタイプ m 3 および／もしくはヒト I g G 1 アロタイプ m 3 の F c 領域の他の変異、またはその断片を含む。一実施形態では、F c 領域は、配列番号 1 0 0 3 の配列、またはそれと少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、もしくはそれ以上の配列同一性を有するか、それと 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは 30 個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む。

【0389】

本明細書に記載の半減期を延長する F c 領域における任意の変異は、F c エフェクター機能を強化または破壊することができる任意の F c 変異と組み合わせて使用することができる。

10

【0390】

一実施形態では、F c 領域は、ヒト I g G 4 の F c 領域、S 2 2 8 P 変異、および／もしくは R 4 0 9 K 変異を含むヒト I g G 4、および／もしくはヒト I g G 4 の F c 領域の他の変異、またはその断片を含む。ヒト I g G 4 由来の F c 領域アミノ酸配列の例示的な断片は、配列番号 4 4 に提供され、以下に示される：

【化 4】

E₂₁₉SKYGPPCPP₂₂₈CPAPEFLGGPSV₂₄₀FLFPKPKKDT₂₅₀LM
ISRTPEVT₂₆₀CVVVDVSQED₂₇₀PEVQFNWYVD₂₈₀GVEVHNA
KTK₂₉₀PREEQFNSTY₃₀₀RVVSVLT₃₀₇VLHQ₃₁₁DWLNKGKEYK₃₂₀
CKVSNKGLPS₃₃₀SIEKTI SKAK₃₄₀GQPREPQVYT₃₅₀LPSP
QEEMTK₃₆₀NQVSLTCLVK₃₇₀GFYPSDIA₃₇₈VEWESNGQPEN
NYKTTTPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSLGK (配列番号 4 4)

20

【0391】

配列番号 4 4 では、この配列における第一のアミノ酸残基は、本明細書で 2 1 9 位と呼ばれる。ヒト I g G 1 の半減期を延長すると記載される変異は、ヒト I g G 4 F c に適用され得る。例えば、M u t 2 1 5 は、配列番号 4 4 の変異 T 3 0 7 Q / Q 3 1 1 V / A 3 7 8 V に対応する。

30

F c 領域は、様々な細胞受容体（例えば、F c 受容体）および補体タンパク質に結合することができる。F c 領域はまた、抗体分子の異なる生理学的効果、例えば、オプソニン化粒子の検出；細胞溶解；肥満細胞、好塩基球、および好酸球の脱顆粒；ならびに他のプロセスを媒介することができる。

【0392】

F c 受容体 (F c R) にはいくつかの異なるタイプがあり、それらは認識する抗体のタイプに基づいて分類することができる。

【0393】

F c γ 受容体 (F c γ R) は、免疫グロブリンスーパーファミリーに属し、例えば、オプソニン化微生物の食作用の誘導に関与する。このファミリーには、F c γ R I (C D 6 4)、F c γ R I I A (C D 3 2)、F c γ R I I B (C D 3 2)、F c γ R I I I A (C D 1 6 a)、F c γ R I I I B (C D 1 6 b) のいくつかのメンバーが含まれ、それらはそれらの異なる分子構造により抗体親和性が異なる。例えば、F c γ R I は、F c γ R I I または F c γ R I I I よりも強く I g G に結合することができる。F c γ R I はまた、三つの免疫グロブリン (I g) 様ドメインを含む細胞外部分を有し、F c γ R I I または F c γ R I I I よりも一つドメインが多い。この特性は、F c γ R I が単一の I g G 分子（または単量体）に結合することを可能にするが、F c γ 受容体は概して、活性化されるためには免疫複体内の複数の I g G 分子に結合する必要がある。

40

【0394】

50

Fcγ受容体は、IgGに対する親和性が異なり、異なるIgGサブクラスは、Fcγ受容体の各々に対して固有の親和性を有し得る。これらの相互作用は、IgGの特定の位置でグリカン（オリゴ糖）によってさらに調整され得る。例えば、立体障害を作り出すことによって、CH2-84.4グリカンを含むフコースは、FcγRIIIAに対するIgG親和性を低減する一方で、ガラクトースを欠き、代わりにGlcNAc部分で終結するG0グリカンは、FcγRIIIAに対する増加された親和性を有する（Mavarakis et al. (2015) Journal of Autoimmunity 57 (6) : 1-13）。

【0395】

新生児Fc受容体（FcRn）は、複数の細胞型で発現し、MHCクラスIと構造が類似している。この受容体はまたIgGに結合し、この抗体の保存に関与する（Zhu et al. (2001) Journal of Immunology 166 (5) : 3266-76.）。FcRnはまた、IgGを、母から胎児に胎盤を介して、または母乳で授乳中の乳児に移すことに関与する。この受容体はまた、IgG血清レベルの恒常性において役割を果たす場合がある。

【0396】

FcαRI（またはCD89）は、FcαRサブグループに属する。FcαRIは、好中球、好酸球、単球、マクロファージ（クッパー細胞を含む）、および樹状細胞の表面に見られる。これは、二つの細胞外Ig様ドメインを含み、免疫グロブリンスーパーファミリーおよび多鎖免疫認識受容体（MIRR）ファミリーの両方のメンバーである。これは、二つのFcRγシグナル伝達鎖と係合することによってシグナル伝達する。

【0397】

Fc-アルファ/ミュー受容体（Fcα/μR）は、I型膜貫通タンパク質である。これはIgAに結合することができるが、IgMに対してより高い親和性を有する（Shibuya and Honda (2006) Springer Seminars in Immunopathology 28 (4) : 377-82）。その細胞外部分中に一つのIg様ドメインを有するこのFc受容体はまた、免疫グロブリンスーパーファミリーのメンバーである。

【0398】

FcεRには二つの既知のタイプがある。高親和性受容体FcεRIは、免疫グロブリンスーパーファミリーのメンバーである（二つのIg様ドメインを有する）。FcεRIは、表皮ランゲルハンス細胞、好酸球、肥満細胞、および好塩基球に見られる。この受容体は、アレルギー反応の制御において役割を果たすことができる。FcεRIはまた、抗原提示細胞上で発現し、免疫メディエーター、例えば、炎症を促進するサイトカインの産生を制御する（von Bubnoff et al. (2003) Clinical and Experimental Dermatology 28 (2) : 184-7）。低親和性受容体FcεRII（CD23）は、C型レクチンである。FcεRIIは、膜結合受容体または可溶性受容体として複数の機能を有する。また、B細胞の成長および分化を制御し、好酸球、単球、および好塩基球のIgE結合を遮断することもできる（Kikutani et al. (1989) Ciba Foundation Symposium 147 : 23-31）。

【0399】

一実施形態では、Fc領域は、抗原結合部位を含むように操作されて、Fcab断片を生成することができる（Wozniak-Knopp et al. (2010) Protein Eng Des 23 (4) : 289-297）。Fcab断片は、Fc領域を取り替えることによって完全免疫グロブリンに挿入され、したがって、二重特異性抗体（別個の結合部位を含むFab領域とFcab領域の両方を有する）を得ることができる。

【0400】

FcRnの結合およびリサイクルを以下に例示することができる。例えば、IgGおよ

10

20

30

40

50

びアルブミンは、ピノサイトーシスを介して血管内皮細胞に内部移行される。エンドソームのpHは6.0であり、膜結合FcRnとの係合を促進する。エンドソームの内容物は、頂端細胞膜へのリサイクル、または頂端側から基底外側へのトランスサイトーシスの二つの方法のいずれかの一つで処理することができる。FcRnに関連しないIgGは、リソソームによって分解される。

【0401】

理論に束縛されることは望まないが、FcRnのIgGとの相互作用はFcを介して媒介されると考えられる。FcのFcRnへの結合はpH特異的であり、例えば、pH7.4での有意な結合はなく、酸性環境では強い結合となる。IgG1分子のFcドメインとの複合体におけるFcRnの構造は、例えば、国際公開第2018/052556号の図1または米国特許出願公開第2018/0037634号に記載されている。各FcRn分子は、一般的にFc単量体に結合する。一実施形態では、Fabドメインはまた、IgGのFcRnへの結合に影響を与えることができる、例えば、FcRnに対するIgGの親和性に悪影響を与えるか、または影響を与えない。

【0402】

Fc領域がポリペプチドの半減期を増強するように操作される場合、複数の考慮事項が存在し得る。例えば、抗体分子または融合タンパク質の半減期の延長および効率的な再循環は、多くの場合、pH特異的親和性増強（例えば、エンドソームの低pHにおいてのみ）を必要とする。FcRnは、Fc領域のCH2ドメインとCH3ドメインとの間のリンカー領域の近位に結合する。リンカーへの修飾は、FcのFcγ受容体との結合に影響を与える可能性がある。Fc領域上の修飾は、ポリペプチドの熱安定性および凝集特性に影響を与える可能性がある。

【0403】

医薬組成物およびキット

本開示は、本明細書に記載のIL-2剤、および任意選択で薬学的に許容可能な担体を含む、組成物、例えば、医薬組成物を提供する。

【0404】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容可能な担体」には、生理学的に適合性のある、ありとあらゆる溶媒、分散媒体、等張剤および吸収遅延剤などが含まれる。担体は、静脈内、筋肉内、皮下、非経口、直腸、脊髄または表皮投与（例えば、注射または点滴による）に好適であり得る。一実施形態では、組成物中のIL-2剤の約5%未満、例えば、約4%、3%、2%、または1%未満は、凝集体として存在する。一実施形態では、組成物中のIL-2剤の少なくとも約95%、例えば、少なくとも約96%、97%、98%、98.5%、99%、99.5%、99.8%、またはそれ以上は、モノマーとして存在する。一実施形態では、組成物中のIL-2剤の少なくとも約95%、例えば、少なくとも約96%、97%、98%、98.5%、99%、99.5%、99.8%、またはそれ以上は、二量体として存在する。一実施形態では、凝集体、二量体、または単量体のレベルは、クロマトグラフィー、例えば、高速液体クロマトグラフィーサイズ排除クロマトグラフィー（HPLC-SEC）によって決定される。一実施形態では、IL-2剤は、薬学的に許容可能な担体と一緒に製剤化される。

【0405】

本明細書に記載の組成物は、様々な形態であってもよい。これらには、例えば、液体溶液（例えば、注射および点滴可能な溶液）、分散液または懸濁液、リポソーム、および座薬などの液体、半固体、および固体剤形が含まれる。好適な形態は、意図される投与様式および治療用途に依存する。典型的な適切な組成物は、注射または点滴溶液の形態である。一つの好適な投与様式は、非経口（例えば、静脈内、皮下、腹腔内、筋肉内）である。一実施形態では、IL-2剤は、静脈内点滴または注射によって投与される。別の実施形態では、IL-2剤は筋肉内または皮下注射によって投与される。一実施形態では、IL-2剤は、皮下投与される（例えば、自動注射器またはプレフィルドシリンジで提供される）。

10

20

30

40

50

【0406】

本明細書で使用される「非経口投与」および「非経口的に投与される」という用語は、通常は注射による、経腸投与および局所投与以外の投与様式を意味し、限定されないが、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下内、脊髄内、硬膜外および胸骨内注射および点滴を含む。

【0407】

医薬組成物（例えば、治療用途のための）は、典型的には、製造および保管の条件下では、滅菌され、安定的であるべきである。組成物は、溶液、マイクロエマルジョン、分散液、リポソーム、または高濃度の抗体に適したその他の秩序構造として配合され得る。滅菌された注射可能な溶液は、必要に応じて、必要な量の活性化合物（すなわち、抗体または抗体部分）を、適切な溶媒中で、先に列挙した成分の一つまたは組み合わせに組み込み、その後に濾過滅菌することによって調製することができる。一般的に、分散液は、活性化合物を、塩基性分散媒体および先に列挙したもののからの必要とされる他の成分を含有する滅菌ビヒクルに組み込むことによって調製される。滅菌された注射可能な溶液の調製のための滅菌粉末の場合、好ましい調製方法は、事前に滅菌濾過されたその溶液から、活性成分と任意の追加の所望の成分との粉末を得る、真空乾燥および凍結乾燥である。溶液の適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用によって、分散の場合に必要な粒子サイズの維持、および界面活性剤の使用によって、維持することができる。注射可能な組成物の持続的な吸収は、例えばモノステアリン酸塩およびゼラチンなどの吸収を遅らせる薬剤を組成物中に含めることによってもたらされ得る。

【0408】

本明細書に記載のIL-2剤は、様々な方法によって投与することができる。当技術分野ではいくつかは公知であり、多くの治療的、予防的、または診断的用途において、適切な投与経路／投与様式は、静脈内注射または点滴である。例えば、IL-2剤は、約1～100mg/m²、好ましくは約5～50mg/m²、約7～25mg/m²、より好ましくは約10mg/m²の用量に達するように、10mg/分未満、好ましくは5mg/分以下の速度で静脈内点滴によって投与することができる。当業者によって理解されるように、投与経路および／または投与様式は、所望の結果に応じて変化するであろう。特定の実施形態では、活性化合物は、インプラント、経皮パッチ、およびマイクロカプセル化送達システムを含む制御放出製剤などの急速放出から化合物を保護する担体を用いて調製されてもよい。生分解性、生体適合性のポリマー、例えばエチレンビニルアセテート、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、およびポリ乳酸を使用することができる。かかる製剤の調製のための多くの方法は、当業者に特許取得されているか、または一般的に公知である。例えば、Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978を参照されたい。

【0409】

一実施形態では、IL-2剤は、例えば、不活性希釈剤または同化可能な食用担体で経口投与される。IL-2剤（および所望される場合、他の成分）はまた、硬質または軟質シェルゼラチンカプセルに封入されてもよく、錠剤に圧縮されてもよく、または対象の食事に直接組み込まれてもよい。経口治療投与のために、IL-2剤は、賦形剤と共に組み込まれ、摂取可能な錠剤、口腔錠剤、トローチ、カプセル、エリキシル、懸濁液、シロップ、ウエハなどの形態で使用され得る。非経口投与以外の方法によってIL-2剤を投与するために、化合物を不活性化を防ぐ物質で被覆するか、または化合物を不活性化を防ぐ物質と共投与する必要がある場合がある。治療用組成物、予防用組成物、または診断用組成物がまた、医療装置で投与することができ、いくつかは当該技術分野で公知である。

【0410】

投与レジメンは、所望の応答（例えば、治療的応答、予防的応答、または診断的応答）

を提供するように調整される。例えば、単回ボラスが投与されてもよく、いくつかの分割用量が経時的に投与されてもよく、または治療状況の緊急性に応じて、用量は比例的に低減または増加されてもよい。投与の容易さおよび投薬量の均一性のために、非経口組成物を単位剤形で製剤化することが特に有利である。本明細書で使用される場合、単位剤形は、治療される対象に対する単位用量として好適な物理的に別個の単位を指し、各単位は、必要な医薬用担体に関連して所望の治療効果をもたらすように計算された所定の量の活性化合物を含有する。単位剤形の仕様は、(a) 抗体分子の固有の特徴、および達成される特定の治療的、予防的、または診断的効果、ならびに (b) 個体における感受性の治療のためのかかる抗体分子を配合する技術に固有の制限によって決定され、かつそれらに直接依存する。

10

【0411】

IL-2 剤の治療有効量、予防有効量、または診断有効量の例示的な非限定的な範囲は、約 0.1 ~ 50 mg/kg、例えば、約 0.1 ~ 30 mg/kg、例えば、約 1 ~ 30、1 ~ 15、1 ~ 10、1 ~ 5、5 ~ 10、または 1 ~ 3 mg/kg、例えば、約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、または 50 mg/kg である。IL-2 剤は、10 mg/分未満、例えば、5 mg/分以下の速度で静脈内点滴によって投与されて、約 1 ~ 100 mg/m²、例えば、約 5 ~ 50 mg/m²、約 7 ~ 25 mg/m²、例えば、約 10 mg/m² の用量に達することができる。投与量値は、緩和される状態のタイプおよび重症度によって変化し得ることに留意されたい。任意の特定の対象について、特定の投与レジメンは、個々の必要性、および組成物を投与する、またはその投与を監督する人物の専門的判断に従って経時的に調整されるべきであり、本明細書に記載の投与範囲は、例示に過ぎず、特許請求される組成物の範囲または実施を限定することを意図するものではないことがさらに理解されるべきである。

20

【0412】

本明細書の医薬組成物は、本明細書に記載の IL-2 剤の「治療有効量」、「予防有効量」、または「診断有効量」を含み得る。

【0413】

「治療有効量」とは、所望の治療結果を達成するために必要な投与量および期間での有効な量を指す。ポリペプチド（例えば、抗体分子または融合タンパク質）の治療有効量は、個体の病態、年齢、性別、および体重、ならびに個体において所望の応答を誘発する抗体または抗体部分の能力などの要因に応じて変化し得る。治療有効量はまた、治療的に有益な効果が、抗体分子の任意の毒性のあるまたは有害な効果を上回る量である。「治療有効用量」は、典型的には、未処置の対象と比較して、測定可能なパラメータを少なくとも約 20%、例えば、少なくとも約 40%、少なくとも約 60%、または少なくとも約 80% 阻害する。測定可能なパラメータは、例えば、治療される障害に基づいて変化し得る。測定可能なパラメータを阻害する IL-2 剤の能力は、本明細書に記載の障害の治療または予防における有効性を予測する動物モデルシステムで評価することができる。代替的に、組成物のこの特性は、例えば、インビトロアッセイによって、標的分子または細胞の生物学的機能を調節する IL-2 剤の能力を調べることによって評価することができる。

30

【0414】

「予防有効量」とは、所望の予防結果を達成するために必要な投与量および期間での有効な量を指す。典型的には、予防用量は、疾患の早期段階前または早期段階で対象で利用されるため、予防有効量は、治療有効量よりも少ないであろう。

40

【0415】

「診断有効量」とは、所望の診断結果を達成するために必要な投与量および期間での有効な量を指す。典型的には、診断有効量は、障害、例えば、本明細書に記載の障害が、インビトロ、エクスピボ、またはインピボで診断され得る量である。

【0416】

一実施形態では、医薬組成物は、優良医薬品製造基準 (GMP) グレードの医薬組成物である。一実施形態では、GMP グレードの組成物は医薬品として使用することができる

50

。本明細書で使用される「GMPグレードの組成物」という用語は、現行の優良医薬品製造基準（cGMP）ガイドラインまたはその他の類似の要件に準拠した組成物を指す。一実施形態では、医薬組成物は、99%を超える純度、例えば、99.5%、99.8%、または99.9%を超える純度を有する。一実施形態では、医薬組成物中の汚染物質の50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、または99%超が除去される。一実施形態では、医薬組成物は、例えば、少なくとも20g、30g、40g、50g、100g、200g、300g、400g、500g、600g、700g、800g、900g、1000g、またはそれ以上の広範囲である。

【0417】

本開示はまた、本明細書に記載のIL-2剤を含むキットを提供する。キットは、使用説明書；その他の試薬、例えば、標識、治療薬、標識または治療薬に結合した抗体分子をキレート化または結合するのに有用な薬剤、または放射線防護組成物；投与のためにIL-2剤を調製する装置もしくは他の材料；薬学的に許容可能な担体；および対象への投与のための装置もしくは他の材料、を含む、一つ以上の他の要素を含み得る。

【0418】

核酸

本開示はまた、本明細書に記載のIL-2剤をコードするヌクレオチド配列を含む核酸を提供する。

【0419】

一実施形態では、核酸は、本明細書に記載のIL-2バリエーションのアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列、またはそれと実質的に同一のヌクレオチド配列（例えば、それと少なくとも約85%、90%、95%、99%以上同一である、および／または本明細書に記載のストリンジェンシー条件下でハイブリダイズすることができる配列）を含む。一実施形態では、核酸は、本明細書に記載の変異のうちの一つ以上を含むIL-2バリエーションをコードするヌクレオチド配列を含む。

【0420】

一実施形態では、核酸は、Fc領域、例えば、本明細書に記載のFc領域をコードするヌクレオチド配列、またはそれと実質的に同一なヌクレオチド配列（例えば、それと少なくとも約85%、90%、95%、99%以上同一である、および／または本明細書に記載のストリンジェンシー条件下でハイブリダイズすることができる配列）を有するヌクレオチド配列をさらに含む。一実施形態では、Fc領域は、一つ以上の変異、例えば、本明細書に記載の一つ以上の変異を含む。一実施形態では、核酸は、5'から3'の方向に、本明細書に記載のIL-2バリエーションをコードするヌクレオチド配列、および本明細書に記載のFc領域をコードするヌクレオチド配列を含む。

【0421】

別の実施形態では、核酸は、例えば、本明細書に記載のリンカーなどのリンカーをコードするヌクレオチド配列、またはそれと実質的に相同なヌクレオチド配列（例えば、それと少なくとも約85%、90%、95%、99%以上同一である、および／または本明細書に記載のストリンジェンシー条件下でハイブリダイズすることができる配列）をさらに含む。一実施形態では、核酸は、5'から3'の方向に、本明細書に記載のIL-2バリエーションをコードするヌクレオチド配列、および本明細書に記載のリンカーをコードするヌクレオチド配列を含む。一実施形態では、核酸は、5'から3'の方向に、本明細書に記載のリンカーをコードするヌクレオチド配列、および本明細書に記載のFc領域をコードするヌクレオチド配列を含む。

【0422】

別の実施形態では、核酸は、例えば、本明細書に記載のIL-2融合タンパク質などのIL-2融合タンパク質をコードするヌクレオチド配列、またはそれと実質的に相同なヌクレオチド配列（例えば、それと少なくとも約85%、90%、95%、99%以上同一である、および／または本明細書に記載のストリンジェンシー条件下でハイブリダイズすることができる配列）を含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質をコードする核

酸は、5'から3'の方向に、本明細書に記載のIL-2バリエーションをコードするヌクレオチド配列、および本明細書に記載のFc領域をコードするヌクレオチド配列を含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質をコードする核酸は、5'から3'の方向に、本明細書に記載のIL-2バリエーションをコードするヌクレオチド配列、本明細書に記載のリンカーをコードするヌクレオチド配列、および本明細書に記載のFc領域をコードするヌクレオチド配列を含む。

【0423】

一実施形態では、核酸は、本明細書に記載のヌクレオチド配列の部分を含む。部分は、例えば、IL-2バリエーション、リンカー、またはFc領域のうちの一つ、二つ、または全てをコードし得る。

【0424】

一実施形態では、核酸は、表9に記載のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、核酸は、表10に記載のヌクレオチド配列を含む。

【0425】

一実施形態では、核酸は、配列番号2～38もしくは1000～1002のいずれかのアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列、またはその機能的断片を含む。一実施形態では、核酸は、配列番号56～359もしくは1004～1009のいずれかのアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列、またはその機能的断片を含む。

【0426】

一実施形態では、核酸は、配列番号361～398もしくは1010～1012のいずれかのヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の配列同一性を有するか、それと1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45、もしくは50個以下のヌクレオチドが異なるヌクレオチド配列を含む。一実施形態では、核酸は、配列番号399～407もしくは1013のいずれかのヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の配列同一性を有するか、それと1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは30個以下のヌクレオチドが異なるヌクレオチド配列をさらに含む。一実施形態では、核酸は、配列番号408～415のいずれかのヌクレオチド配列をさらに含む。

【0427】

一実施形態では、核酸は、配列番号416～481もしくは1014～1019のいずれかのヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の配列同一性を有するか、それと1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、もしくは100個以下のヌクレオチドが異なるヌクレオチド配列を含む。一実施形態では、核酸は、配列番号416～453または1014～1019のいずれかのヌクレオチド配列を含む。一実施形態では、核酸は、配列番号454～491のいずれかのヌクレオチド配列を含む。一実施形態では、核酸は、配列番号492～529のいずれかのヌクレオチド配列を含む。一実施形態では、核酸は、配列番号416～453のいずれかのヌクレオチド配列を含む。一実施形態では、核酸は、配列番号454～491のいずれかのヌクレオチド配列を含む。一実施形態では、核酸は、配列番号492～529のいずれかのヌクレオチド配列を含む。一実施形態では、核酸は、配列番号530～567のいずれかのヌクレオチド配列を含む。一実施形態では、核酸は、配列番号568～605のいずれかのヌクレオチド配列を含む。一実施形態では、核酸は、配列番号606～643のいずれかのヌクレオチド配列を含む。一実施形態では、核酸は、配列番号644～681のいずれかのヌクレオチド配列を含む。

10

20

30

40

50

【0428】

一実施形態では、核酸は、配列番号364、365、371、もしくは1010～1012のいずれかのヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の配列同一性を有するか、それと1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45、もしくは50個以下のヌクレオチドが異なるヌクレオチド配列を含む。一実施形態では、核酸は、配列番号364のヌクレオチド配列を含む。一実施形態では、核酸は、配列番号365のヌクレオチド配列を含む。一実施形態では、核酸は、配列番号371のヌクレオチド配列を含む。一実施形態では、核酸は、配列番号1010のヌクレオチド配列を含む。一実施形態では、核酸は、配列番号1011のヌクレオチド配列を含む。一実施形態では、核酸は、配列番号1012のヌクレオチド配列を含む。

10

【0429】

一実施形態では、核酸は、配列番号1013のヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の配列同一性を有するか、それと1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは30個以下のヌクレオチドが異なるヌクレオチド配列をさらに含む。一実施形態では、核酸は、配列番号48のヌクレオチド配列をさらに含む。

【0430】

一実施形態では、核酸は、配列番号1014～1017のいずれかのヌクレオチド配列、またはそれと少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくはそれ以上の配列同一性を有するか、それと1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45、もしくは50個以下のヌクレオチドが異なるヌクレオチド配列を含む。一実施形態では、核酸は、配列番号1014のヌクレオチド配列を含む。一実施形態では、核酸は、配列番号1015のヌクレオチド配列を含む。一実施形態では、核酸は、配列番号1016のヌクレオチド配列を含む。一実施形態では、核酸は、配列番号1017のヌクレオチド配列を含む。一実施形態では、核酸は、配列番号1018のヌクレオチド配列を含む。一実施形態では、核酸は、配列番号1019のヌクレオチド配列を含む。

20

30

【0431】

一実施形態では、核酸は、配列番号364のヌクレオチド配列を含む。一実施形態では、核酸は、配列番号365のヌクレオチド配列を含む。一実施形態では、核酸は、配列番号371のヌクレオチド配列を含む。一実施形態では、核酸は、配列番号1010のヌクレオチド配列を含む。一実施形態では、核酸は、配列番号1011のヌクレオチド配列を含む。一実施形態では、核酸は、配列番号1012のヌクレオチド配列を含む。一実施形態では、核酸は、配列番号1013のヌクレオチド配列をさらに含む。一実施形態では、核酸は、配列番号48のヌクレオチド配列をさらに含む。一実施形態では、核酸は、配列番号1014のヌクレオチド配列を含む。一実施形態では、核酸は、配列番号1015のヌクレオチド配列を含む。一実施形態では、核酸は、配列番号1016のヌクレオチド配列を含む。一実施形態では、核酸は、配列番号1017のヌクレオチド配列を含む。一実施形態では、核酸は、配列番号1018のヌクレオチド配列を含む。一実施形態では、核酸は、配列番号1019のヌクレオチド配列を含む。

40

【0432】

本明細書に開示の核酸は、デオキシリボヌクレオチドもしくはリボヌクレオチド、またはその類似体を含む。ポリヌクレオチドは、一本鎖または二本鎖のいずれかであってもよく、一本鎖の場合はコード鎖でも非コード（アンチセンス）鎖であってもよい。ポリヌクレオチドは、メチル化ヌクレオチドおよびヌクレオチド類似体などの改変ヌクレオチドを含んでもよい。ヌクレオチドの配列は、非ヌクレオチド成分によって中断されていてもよ

50

い。ポリヌクレオチドは、例えば標識成分とのコンジュゲーションなどにより、重合後にさらに改変されてもよい。核酸は、組換えポリヌクレオチド、または自然界では発生しないか、もしくは非天然配置で別のポリヌクレオチドに連結される、ゲノム、cDNA、半合成、もしくは合成起源のポリヌクレオチドであってもよい。

【0433】

一態様では、本開示は、本明細書に記載の核酸を含む宿主細胞およびベクターを特徴とする。核酸は、以下により詳細に説明するように、同一の宿主細胞または別個の宿主細胞中に存在する単一のベクターまたは別個のベクター中に存在し得る。

【0434】

一態様では、本開示は、障害（例えば、本明細書に記載の障害）を治療する方法であって、それを必要とする対象に、本明細書に記載の核酸の有効量を投与することを含む方法

10

【0435】

ベクター

本開示は、本明細書に記載のIL-2剤をコードするヌクレオチド配列を含むベクターを特徴とする。一実施形態では、ベクターは、本明細書に記載の（例えば、表10の）核酸を含む。

【0436】

一実施形態では、ベクターは、本明細書に記載の（例えば、表9の）IL-2バリエーションのアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列、またはそれと実質的に同一なヌクレオチド配列（例えば、それと少なくとも約85%、90%、95%、99%以上同一である、および／または本明細書に記載のストリンジェンシー条件下でハイブリダイズすることができる配列）を含む。一実施形態では、ベクターは、本明細書に記載の変異のうちの一つ以上を含むIL-2バリエーションをコードするヌクレオチド配列を含む。

20

【0437】

一実施形態では、ベクターは、Fc領域、例えば、本明細書に記載のFc領域をコードするヌクレオチド配列、またはそれと実質的に同一なヌクレオチド配列（例えば、それと少なくとも約85%、90%、95%、99%以上同一である、および／または本明細書に記載のストリンジェンシー条件下でハイブリダイズすることができる配列）を有するヌクレオチド配列をさらに含む。一実施形態では、Fc領域は、一つ以上の変異、例えば、本明細書に記載の一つ以上の変異を含む。一実施形態では、ベクターは、5'から3'の方向に、本明細書に記載のIL-2バリエーションをコードするヌクレオチド配列、および本明細書に記載のFc領域をコードするヌクレオチド配列を含む。

30

【0438】

別の実施形態では、ベクターは、例えば、本明細書に記載のリンカーなどのリンカーをコードするヌクレオチド配列、またはそれと実質的に相同なヌクレオチド配列（例えば、それと少なくとも約85%、90%、95%、99%以上同一である、および／または本明細書に記載のストリンジェンシー条件下でハイブリダイズすることができる配列）をさらに含む。一実施形態では、ベクターは、5'から3'の方向に、本明細書に記載のIL-2バリエーションをコードするヌクレオチド配列、および本明細書に記載のリンカーをコードするヌクレオチド配列を含む。一実施形態では、ベクターは、5'から3'の方向に、本明細書に記載のリンカーをコードするヌクレオチド配列、および本明細書に記載のFc領域をコードするヌクレオチド配列を含む。

40

【0439】

別の実施形態では、ベクターは、例えば、本明細書に記載のIL-2融合タンパク質などのIL-2融合タンパク質をコードするヌクレオチド配列、またはそれと実質的に相同なヌクレオチド配列（例えば、それと少なくとも約85%、90%、95%、99%以上同一である、および／または本明細書に記載のストリンジェンシー条件下でハイブリダイズすることができる配列）を含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質をコードするベクターは、5'から3'の方向に、本明細書に記載のIL-2バリエーションをコードする

50

ヌクレオチド配列、および本明細書に記載のFc領域をコードするヌクレオチド配列を含む。一実施形態では、IL-2融合タンパク質をコードするベクターは、5'から3'の方向に、本明細書に記載のIL-2バリエーションをコードするヌクレオチド配列、本明細書に記載のリンカーをコードするヌクレオチド配列、および本明細書に記載のFc領域をコードするヌクレオチド配列を含む。

【0440】

一実施形態では、ベクターは、抗IL-2抗体分子、例えば、本明細書に記載の抗IL-2抗体分子の重鎖可変領域をコードするヌクレオチド配列をさらに含む。一実施形態では、ベクターは、抗IL-2抗体分子、例えば、本明細書に記載の抗IL-2抗体分子の軽鎖可変領域をコードするヌクレオチド配列をさらに含む。さらに別の実施形態では、ベクターは、抗IL-2抗体分子、例えば、本明細書に記載の抗IL-2抗体分子の重鎖可変領域および軽鎖可変領域をコードするヌクレオチド配列をさらに含む。

10

【0441】

一実施形態では、ベクターは、抗IL-2抗体分子、例えば、本明細書に記載の抗IL-2抗体分子の重鎖可変領域からの少なくとも一つ、二つ、または三つのCDRをコードするヌクレオチド配列をさらに含む。別の実施形態では、ベクターは、抗IL-2抗体分子、例えば、本明細書に記載の抗IL-2抗体分子の軽鎖可変領域からの少なくとも一つ、二つ、または三つのCDRをコードするヌクレオチド配列をさらに含む。さらに別の実施形態では、ベクターは、抗IL-2抗体分子、例えば、本明細書に記載の抗IL-2抗体分子の重鎖可変領域および軽鎖可変領域からの少なくとも一つ、二つ、三つ、四つ、五つ、または六つのCDRをコードするヌクレオチド配列を含む。

20

【0442】

一実施形態では、ベクターは、本明細書に記載のヌクレオチド配列の部分を含む。部分は、例えば、IL-2バリエーション、Fc領域へのリンカー、可変領域（例えば、VHまたはVL）、一つ、二つ、もしくは三つ以上（例えば、四つ、五つ、または六つ）のCDR、または一つ、二つ、三つ、もしくは四つ以上のフレームワーク領域をコードしてもよい。

【0443】

ベクターには、ウイルス、プラスミド、コスミド、ラムダファージ、または酵母人工染色体（YAC）が含まれるが、これらに限定されない。

30

【0444】

数多くのベクターシステムを用いることができる。例えば、ベクターの、一つのクラスは、例えば、ウシ乳頭腫ウイルス、ポリオマウイルス、アデノウイルス、ワクシニアウイルス、バキュロウイルス、レトロウイルス（ラウス肉腫ウイルス、MMTVまたはMOMLV）またはSV40ウイルスなどの動物ウイルスに由来するDNA要素を利用する。ベクターの、別のクラスは、セムリキ森林ウイルス、東部ウマ脳炎ウイルス、およびフラビウイルスなどのRNAウイルスに由来するRNA要素を利用する。

【0445】

さらに、DNAをその染色体内に安定的に組み込んだ細胞は、トランスフェクトされた宿主細胞の選択を可能にする一つ以上のマーカーを導入することによって選択され得る。マーカーは、例えば、栄養要求性宿主に対するプロトトロピー（prototropy）、殺生物剤耐性（例えば、抗生物質）、または銅などの重金属に対する耐性などを提供し得る。選択可能なマーカー遺伝子は、発現されるDNA配列に直接連結されてもよく、または同時形質転換によって同じ細胞に導入されてもよい。mRNAの最適な合成には、追加の要素も必要となる場合がある。これらの要素は、スプライスシグナル、ならびに転写プロモーター、エンハンサー、および終結シグナルを含んでもよい。

40

【0446】

構築物を含む発現ベクターまたはDNA配列が発現のために調製されると、発現ベクターは適切な宿主細胞にトランスフェクトされるかまたは導入され得る。これを達成するために、例えば、原形質融合、リン酸カルシウム沈殿、電気穿孔、レトロウイルス形質

50

導入、ウイルストランスフェクション、遺伝子銃、脂質ベースのトランスフェクション、または他の従来的な技術などの様々な技術が用いられてもよい。原形質融合の場合、細胞は培地中で増殖され、適切な活性についてスクリーニングされる。

【0447】

得られたトランスフェクト細胞を培養し、産生されたポリペプチド（例えば、IL-2 バリエーションまたはIL-2 融合タンパク質）を回収するための方法および条件は、当業者に知られており、本記載に基づいて、使用される特定の発現ベクターおよび哺乳類宿主細胞に応じて、変更または最適化され得る。

【0448】

細胞

本開示はまた、本明細書に記載のIL-2 剤をコードする核酸またはベクターを含む細胞を提供する。

【0449】

一実施形態では、細胞は宿主細胞である。例えば、宿主細胞は、本明細書に記載の方法に従って操作されたIL-2 剤を含み得る。一実施形態では、細胞は単離細胞である。一実施形態では、細胞は培養細胞である。

【0450】

一実施形態では、細胞は、本明細書（例えば、表10）に記載のIL-2 剤をコードするヌクレオチド配列、それと実質的に相同なヌクレオチド配列（例えば、それと少なくとも約85%、90%、95%、99%以上同一である、および／または本明細書に記載のストリンジェンシー条件下でハイブリダイズすることができる配列）、または前述の核酸の一部を含む核酸を含む。一実施形態では、細胞は、本明細書に記載のIL-2 剤をコードするヌクレオチド配列、それと実質的に相同なヌクレオチド配列（例えば、それと少なくとも約85%、90%、95%、99%以上同一である、および／または本明細書に記載のストリンジェンシー条件下でハイブリダイズすることができる配列）、または前述のベクターの一部を含むベクターを含む。

【0451】

一実施形態では、細胞は、本明細書に記載のIL-2 剤をコードする核酸またはベクターを含むように遺伝子操作される。一実施形態では、宿主細胞は、発現カセットを使用して遺伝子操作される。語句「発現カセット」は、そのような配列と適合する宿主における遺伝子の発現に影響を与えることができるヌクレオチド配列を指す。こうしたカセットは、プロモーター、イントロンを有するまたは有さないオープン・リーディング・フレーム、および終結シグナルを含み得る。例えば、誘導性プロモーターなどの、発現に影響を与えるのに必要または有用な追加の因子も使用され得る。

【0452】

細胞は、真核細胞、細菌細胞、昆虫細胞、またはヒト細胞であり得るが、これらに限定されない。好適な真核細胞には、限定されるものではないが、Vero細胞、HeLa細胞、COS細胞、CHO細胞、HEK293細胞、BHK細胞、およびMDCKII細胞が含まれる。好適な昆虫細胞には、限定されるものではないが、Sf9細胞が含まれる。

【0453】

IL-2 剤の使用

本明細書に記載のIL-2 剤（例えば、IL-2 バリエーション、融合ポリペプチド、複合体、または免疫コンジュゲート）、ならびに本明細書に記載の組成物および本明細書に記載の核酸は、インビトロ、エクスピボ、およびインビボで治療的、予防的、および／または診断的有用性を有する。

【0454】

一実施形態では、IL-2 剤は、IL-2 に関連する一つ以上の生物学的活性を調節する（例えば、低減する（例えば、阻害する、遮断する、または中和する）、または増加させる（例えば、活性化する、開始する、または増強する））。例えば、これらのIL-2 剤は、インビトロまたはエクスピボで、培養中の細胞に、または対象に、例えば、ヒト対

10

20

30

40

50

象に、例えば、インビボで投与されて、IL-2に関連する一つ以上の生物学的活性を調節することができる。したがって、一態様では、本開示は、対象における障害、例えば、本明細書に記載の障害を治療、予防、または診断する方法を提供し、障害が治療、予防、または診断されるように、本明細書に記載のIL-2剤を対象に投与することを含む。例えば、本開示は、本明細書に記載のIL-2剤を、培養中の細胞に、例えば、インビトロまたはエクスピボで接触させること、または本明細書に記載のIL-2剤を対象に、例えば、インビボで投与して、障害、例えば、IL-2に関連する障害（例えば、本明細書に記載の障害）を治療、予防、または診断することを含む方法を提供する。

【0455】

本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、ヒトおよび非ヒト動物を含むことが意図される。一実施形態では、対象は、ヒト対象、例えば、本明細書に記載の障害を有するヒト患者、または本明細書に記載の障害を有するリスクがあるヒト患者である。「非ヒト動物」という用語は、哺乳類および非ヒト霊長類などの非哺乳類を含む。一実施形態では、対象はヒトである。本明細書に記載の方法および組成物は、本明細書に記載の障害についてヒト患者を治療するために好適である。本明細書に記載の障害を有する患者には、本明細書に記載の障害を発症したが（少なくとも一時的に）無症候性である患者、本明細書に記載の障害の症状を呈した患者、または本明細書に記載の障害に関連する、もしくは関係している障害を有する患者が含まれる。

【0456】

理論に束縛されることを望むものではないが、一実施形態では、本明細書に記載のIL-2剤は、制御性T細胞（Treg）を選択的に刺激すると考えられる。例えば、本明細書に記載のIL-2剤は、CD3+FoxP3-T細胞よりもCD3+FoxP3+T細胞の増殖、生存、活性、および／または機能を促進することができる。Tregを選択的に刺激する能力を測定する方法は、末梢血白血球のフローサイトメトリーによって測定することができる。ここで、総CD4+T細胞中でFOX P3+CD4+T細胞の割合の増加が観察され、総CD8+T細胞中でFOX P3+CD8+T細胞の割合の増加、NK細胞と比較してFOX P3+T細胞の割合の増加、および／または他のT細胞上のCD25発現の増加と比較して、FOX P3+T細胞の表面上のCD25の発現レベルのより大きな増加が観察される。Treg細胞の優先的な増殖はまた、亜硫酸水素塩処理ゲノムDNAからのポリメラーゼ連鎖反応（PCR）産物の配列決定によって検出されるように、全血から抽出されたDNA中の脱メチル化CD3遺伝子と比較して、脱メチル化FOX P3プロモーターDNA（すなわち、Treg特異的脱メチル化領域、またはTSDR）の表現の増加として検出され得る（J. Sehouli, et al. 2011. Epigenetics 6:2, 236-246）。理論に束縛されることを望むものではないが、一実施形態では、本明細書に記載のIL-2剤は、制御性T細胞の選択的活性化を通して免疫調節を達成し、結果としてTエフェクターおよびNK細胞への最小限の効果でTreg刺激をもたらすことができると考えられる。本明細書に記載のIL-2剤は、例えば、主にエフェクターT細胞活性化によって媒介される、免疫疾患および炎症性疾患（例えば、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、自己免疫性肝炎、乾癬、ネフローゼ症候群、免疫媒介性巣状分節性糸球体硬化症、および円形脱毛症）の治療に特に好適である。一実施形態では、IL-2剤は、免疫抑制なしに免疫調節をもたらし、これはIL-2療法において非常に望ましい。

【0457】

一態様では、本開示は、T細胞集団内の制御性T細胞（Treg）の非制御性T細胞（非Treg）に対する比を増加させる方法を提供し、T細胞集団を有効量の本明細書に記載のIL-2剤と接触させることを含む。

【0458】

一実施形態では、IL-2剤は、非Tregに対するTregの比を、約20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、もしくはそれ以上、または約2、3、4、5、6、7、8、9、10倍以上、選択的に増加させる。一実施形

態では、IL-2 剤は、CD3 + FoxP3 + 細胞の CD3 + FoxP3 - 細胞に対する比を、約 20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、100 %、もしくはそれ以上、または約 2、3、4、5、6、7、8、9、10 倍以上、選択的に増加させる。

【0459】

一態様では、本開示は、対象中（例えば、対象の末梢血中）の制御性 T 細胞（Treg）の非制御性 T 細胞（非 Treg）に対する比を増加させる方法を提供し、対象または試料を有効量の本明細書に記載の IL-2 剤と接触させることを含む。

【0460】

一実施形態では、IL-2 剤は、対象中、または対象からの試料（例えば、末梢血試料）中の Treg の非 Treg に対する比を、約 20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、100 %、もしくはそれ以上、または約 2、3、4、5、6、7、8、9、10 倍以上、選択的に増加させる。一実施形態では、IL-2 剤は、対象中、または対象からの試料（例えば、末梢血試料）中の CD3 + FoxP3 + 細胞の CD3 + FoxP3 - 細胞に対する比を、約 20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、100 %、もしくはそれ以上、または約 2、3、4、5、6、7、8、9、10 倍以上、選択的に増加させる。

【0461】

一態様では、本開示は、対象中（例えば、対象の末梢血中）の制御性 T 細胞（Treg）のナチュラルキラー細胞（NK）に対する比を増加させる方法を提供し、対象または試料を有効量の本明細書に記載の IL-2 剤と接触させることを含む。

【0462】

一実施形態では、IL-2 剤は、対象中の、または対象からの試料（例えば、末梢血試料）中の Treg の NK に対する比を、約 20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、100 %、もしくはそれ以上、または約 2、3、4、5、6、7、8、9、10 倍以上、選択的に増加させる。一実施形態では、IL-2 剤は、対象中の、または対象からの試料（例えば、末梢血試料）中の CD3 + FoxP3 + 細胞の CD56 および／または CD16 を発現する CD3 - CD19 - リンパ球に対する比を、約 20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、100 %、もしくはそれ以上、または約 2、3、4、5、6、7、8、9、10 倍以上、選択的に増加させる。

【0463】

障害の治療または予防方法

本明細書に記載の IL-2 剤（例えば、IL-2 バリエーション、融合ポリペプチド、複合体、または免疫コンジュゲート）、ならびに本明細書に開示の医薬組成物および本明細書に記載の核酸を使用して、様々な障害または状態を治療または予防することができる。

【0464】

一実施形態では、障害は、免疫障害、例えば、自己免疫疾患である。一実施形態では、障害は癌である。一実施形態では、障害は感染性疾患である。

【0465】

本明細書に記載の IL-2 剤は、広範囲の障害または状態を治療または予防するのに望ましい場合がある、最適または改善された半減期を有し得る。理論に束縛されることは望まないが、一実施形態では、本明細書に記載の IL-2 剤は、同じまたは類似の結合親和性および／または特異性を有する別の IL-2 剤（例えば、最適または改善された半減期を有していない、または有するように操作されていない IL-2 剤）よりも一つ以上の利益を提供し得ると考えられる。これらの利益には、治療的もしくは予防的な有効性の増加、投与レジメンの減少、または薬物動態特性の改善が含まれ得るが、これらに限定されない。一実施形態では、IL-2 は、本明細書に記載の変異型 Fc 領域を含む。

【0466】

一実施形態では、対象中（例えば、対象の末梢血中）の制御性 T 細胞（Treg）の非制御性 T 細胞に対する比は、投与後に増加する。一実施形態では、対象中（例えば、対象

10

20

30

40

50

の末梢血中)の制御性T細胞(Treg)の非制御性T細胞に対する比は、投与後に実質的に同じままである。一実施形態では、方法は、Tregのレベルの増加を必要とする対象を特定することをさらに含む。一実施形態では、方法は、投与前および／または投与後の対象におけるTregのレベルを決定することをさらに含む。

【0467】

本明細書に記載のIL-2剤によって治療または予防され得る免疫障害または状態の例としては、以下に限定されないが、アジソン病、無ガンマグロブリン血症、円形脱毛症、アミロイドーシス、強直性脊椎炎、抗GBM／抗TBM腎炎、抗リン脂質症候群(APS)、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患(AIED)、軸索および神経性ニューロパチー(AMAN)、ベーチェット病、水疱性類天疱瘡、キャスルマン病(CD)、セリアック病、シャーガス病、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(CIDP)、慢性再発性多巣性骨髄炎(CRMO)、チャグ・ストラウス症候群、類側類天疱瘡／良性粘膜天疱瘡、コーガン症候群、寒冷凝集素病、先天性心ブロック、コクサッキー心筋炎、CREST症候群、クローン病、疱疹状皮膚炎、皮膚筋炎、デビック病(視神経脊髄炎)、円板状ループス、ドレスラー症候群、子宮内膜症、好酸球性食道(EoE)、好酸球性筋膜炎、結節性紅斑、本態性混合型クリオグロブリン血症、エバンス症候群、線維性筋肉痛、線維性肺炎、巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)(例えば、免疫媒介性FSGS(IM-FSGS))、巨細胞性動脈炎(側頭動脈炎)、巨細胞性心筋炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、多発血管性肉芽腫症、移植片対宿主病(GvHD)、グレーブス病、ギラン・バレー症候群、橋本甲状腺炎、溶血性貧血、ヘノッホ・シェンライン紫斑病(HSP)、妊娠性疱疹または妊娠性類天疱瘡(PG)、低ガンマグロブリン血症、IgA腎症、IgG4関連硬化性疾患、封入体筋炎(IBM)、間質性膀胱炎(IC)、若年性関節炎、若年性糖尿病(1型糖尿病)、若年性筋炎(JM)、川崎病、ランバート・イートン症候群、白血球破碎性血管炎、扁平苔癬、硬化性苔癬、木質性結膜炎、線状IgA疾患(LAD)、ループス(例えば、全身性エリテマトーデス(SLE)またはループス腎炎)、慢性ライム病、膜性ニューロパチー、メニール病、顕微鏡的多発性血管炎(MPA)、混合結合組織疾患(MCTD)、モーレン潰瘍、Mucha-Habermann病、多発性硬化症(MS)、重症筋無力症、筋炎、ナルコレプシー、ネフローゼ症候群、視神経脊髄炎、好中球減少症、眼癬痕性類天疱瘡、視神経炎、回文性リウマチ(PR)、PANDA(連鎖球菌に関連する小児自己免疫性神経精神障害)、腫瘍随伴小脳変性(PCD)、発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)、パリー・ロバート症候群、扁平部炎(末梢性ブドウ膜炎)、パルソンナージ・ターナー症候群、天疱瘡、末梢ニューロパチー、静脈周囲脳脊髄炎、悪性貧血(PA)、POEMS症候群(多発ニューロパチー、臓器肥大症、内分泌障害、モノクローナルガンマグロブリン血症、皮膚の変化)、結節性多発動脈炎、リウマチ性多発筋痛症、多発性筋炎、心筋梗塞後症候群、心膜切開後症候群、原発性胆管肝硬変、原発性強直性胆管炎、プロゲステロン皮膚炎、乾癬、乾癬性関節炎、赤芽球癆(PRCA)、壊疽性膿皮症、レイノー現象、反応性関節炎、反射性交感神経ジストロフィー、ライター症候群、再発性多発性軟骨炎、むずむず脚症候群(RLS)、後腹膜線維症、リウマチ性発熱、関節リウマチ(RA)、サルコイドーシス、シュミット症候群、強膜炎、強皮症、シェーグレン症候群、精子と精巣の自己免疫、スティッフパーソン症候群(SPS)、亜急性細菌性心内膜炎(SBE)、スザック症候群、交感神経性眼科(SO)、高安動脈炎、側頭動脈炎／巨細胞動脈炎、血小板減少性紫斑病(TTP)、トロサ・ハント症候群(THS)、横断性脊髄炎、1型糖尿病、潰瘍性大腸炎(UC)、未分化結合組織疾患(UCTD)、ブドウ膜炎、血管炎、白斑、またはウェゲナー肉芽腫症(多発性血管炎を伴う顆粒腫症(GPA))、が挙げられる。

【0468】

一実施形態では、本明細書に記載のIL-2剤によって治療または予防され得る障害は、ループス腎炎である。一実施形態では、本明細書に記載のIL-2剤によって治療または予防され得る障害は、自己免疫性肝炎である。一実施形態では、本明細書に記載のIL-2剤によって治療または予防され得る障害は、ネフローゼ症候群である。一実施形態で

は、本明細書に記載の I L - 2 剤によって治療または予防され得る障害は、乾癬である。一実施形態では、本明細書に記載の I L - 2 剤によって治療または予防され得る障害は、全身性エリテマトーデス (S L E) である。一実施形態では、本明細書に記載の I L - 2 剤によって治療または予防され得る障害は、巣状分節性糸球体硬化症 (F S G S)、例えば、免疫媒介性 F S G S (I M - F S G S) である。一実施形態では、本明細書に記載の I L - 2 剤によって治療または予防され得る障害は、円形脱毛症 (A A) である。

【 0 4 6 9 】

本明細書に記載の I L - 2 剤によって治療または予防され得る例示的な障害または状態としては、癌 (例えば、固形腫瘍または血液癌)、感染性疾患 (例えば、細菌感染またはウイルス感染)、免疫障害 (例えば、自己免疫疾患)、または臓器移植拒絶反応 (例えば、移植片対宿主病 (G v H D)) が挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態では、障害は、慢性障害である。

【 0 4 7 0 】

本明細書に記載の I L - 2 剤によって治療または予防され得る癌の例としては、以下に限定されないが、急性リンパ性白血病 (A L L)、急性骨髄性白血病 (A M L)、副腎皮質癌、カポジ肉腫、A I D S 関連リンパ腫、原発性中枢神経系 (C N S) リンパ腫、肛門がん、虫垂癌、星状細胞腫、非定型奇形体 / ラブドイド腫瘍、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌 (例えば、ユーイング肉腫または骨肉腫および悪性繊維性組織球腫)、脳腫瘍 (例えば、星状細胞腫、脳幹神経膠腫、中枢神経系非定型奇形体 / ラブドイド腫瘍、中枢神経系胚芽腫、中枢神経系生殖細胞腫瘍、頭蓋咽頭腫、または上衣腫)、乳がん、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍 (例えば、消化管カルチノイド腫瘍)、心臓 (心臓) 腫瘍、胚芽腫、生殖細胞腫瘍、リンパ腫、子宮頸癌、胆管癌、脊索腫、慢性リンパ性白血病 (C L L)、慢性骨髄性白血病 (C M L)、慢性骨髄増殖性腫瘍、結腸がん、大腸がん、頭蓋咽頭腫、皮膚 T 細胞リンパ腫、非浸潤性乳管がん (D C I S)、子宮内膜がん、上衣腫、食道がん、感覚神経芽腫、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外生殖細胞腫瘍、眼癌 (例えば、眼内黒色腫または網膜芽腫)、卵管癌、骨の繊維性組織球腫、骨肉腫、胆嚢癌、胃 (胃) がん、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍 (G I S T)、生殖細胞腫瘍 (例えば、中枢神経系腫瘍、頭蓋外腫瘍、性腺外腫瘍、卵巣癌、または精巣癌)、妊娠性絨毛性疾患、神経膠腫、有毛細胞白血病、頭頸部癌、肝細胞 (肝臓) 癌、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、眼内黒色腫、脾臓細胞腫瘍、脾臓神経内分泌腫瘍、カポジ肉腫、腎臓がん (例えば、腎細胞癌またはウィルムス腫瘍)、ランゲルハンス細胞組織球症 (L C H)、咽頭癌、白血病 (例えば、急性リンパ性白血病 (A L L)、急性骨髄性白血病 (A M L)、慢性リンパ性白血病 (C L L)、慢性骨髄性白血病 (C M L)、または有毛細胞白血病)、唇および口腔癌、肝癌、肺がん (例えば、非小細胞肺癌 (N S C L C) または小細胞肺癌)、リンパ腫 (例えば、A I D S 関連バーキットリンパ腫、皮膚 T 細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、または原発性中枢神経系 (C N S) リンパ腫、W a l d e n s t r o m マクログロブリン血症、男性乳がん、骨肉腫および骨の悪性繊維性組織球腫、黒色腫 (例えば、眼内 (眼) 黒色腫、メルケル細胞癌、中皮腫、転移性頸部扁平上皮がん、正中線癌、口腔癌、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫 / 形質細胞腫、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成 / 骨髄増殖性腫瘍、慢性骨髄増殖性腫瘍、鼻腔および副鼻腔がん、上咽頭癌、神経芽細胞腫、口腔がん、唇および口腔癌、中咽頭癌、骨肉腫および骨の悪性繊維性組織球腫、卵巣癌 (例えば、上皮卵巣癌または生殖細胞卵巣腫瘍)、膀胱がん、膀胱神経内分泌腫瘍 (膀胱細胞腫瘍)、乳頭腫症、傍神経節腫、副鼻腔癌および鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、褐色細胞腫、下垂体腫瘍、胸膜肺芽腫、腹膜癌、前立腺癌、直腸癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺癌、肉腫 (例えば、ユーイング肉腫、カポジ肉腫、骨肉腫、横紋筋肉腫、軟部組織肉腫、または子宮肉腫)、セザリー症候群、皮膚癌 (例えば、黒色腫、メルケル細胞癌、または非黒色腫皮膚がん)、小腸癌、扁平上皮癌、精巣癌、咽頭癌、胸腺腫および胸腺癌、甲状腺癌、腎盂および尿管の移行細胞癌、尿道癌、子宮内膜がん、陰癌、外陰癌、またはその転移性病変が挙げられる。

10

20

30

40

50

【 0 4 7 1 】

本明細書に記載の I L - 2 剤によって治療または予防され得る感染性疾患の例としては、以下に限定されないが、アシネトバクター感染症、アクチノミセス症、アフリカ睡眠病（アフリカトリパノソーマ症）、A I D S（後天性免疫不全症候群）、アメーバ症、住血線虫症、アニサキス症、炭疽病、アルカノバクテリウムヘモリチカム感染症、アルゼンチン出血性発熱、回虫症、アスペルギルス症、アストロウイルス感染症、バベシア症、セレウス菌感染、細菌性肺炎、細菌性膿症、バクテロイデス感染、バランチジウム症、バルトネラ症、ペイリサスカリス感染症、b k ウイルス感染、黒色ピエドラ、胚盤胞症、ブラストミセス症、ポリビア出血性発熱、ボツリヌス中毒症（および乳児ボツリヌス中毒症）、ブラジル出血性発熱、ブルセラ症、腺ペスト、バークホルデリア症感染、ブルーリ潰瘍、カリシウイルス感染（ノロウイルスおよびサポウイルス）、カンピロバクター感染症、カンジダ症（モニリア症；鵝口瘡）、毛細血管炎、腐肉病、猫ひっかき病、蜂巣炎、シャーガス病（米国トリパノソミー症）、軟性下疳、水痘、チクングンヤ熱、クラミジア、クラミドフィラ肺炎感染症（台湾急性呼吸器薬または t w a r）、コレラ、クロモブラストミコース、ツボカビ症、肝吸虫症、クロストリジウム・ディフィシル大腸炎、コクシジオイデス菌症、コロラドマダニ熱（C T F）、風邪（急性ウイルス性鼻咽頭炎；急性コリーザ）、クロイツフェルト・ヤコブ病（C J D）、クリミア・コンゴ出血性発熱（C C H F）、クリプトコッカス症、クリプトスポリジウム症、皮膚幼虫移行症（C L M）、サイクロスポーラ症、神経嚢虫症、サイトメガロウイルス感染、デング熱、デスモデスムス感染、ジエンタメーバ症、ジフテリア、裂頭条虫症、メジナ虫症、エボラ出血熱、エキノコックス症、エーリキア症、蟻虫症（蟻虫感染）、腸球菌感染、エンテロウイルス感染、流行性発疹チフス、感染性紅斑（第五の疾患）、突発性発疹（第六の疾患）、肝蛭症、肥大吸虫症、致命的な家族性不眠症（F F I）、フィラリア症、ウェルシュ菌による食物汚染、自由生存性アメーバ感染、フソバクテリウム感染、ガス壊疽（横紋筋壊死）、ジオトリクム症、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群（G S S）、ジアルジア症、鼻疽、顎口虫症、淋病、鼠径部肉芽腫（ドノバノシス）、A 群連鎖球菌感染、B 群連鎖球菌感染、インフルエンザ菌感染症、手足口病（H F M D）、ハンタウイルス肺症候群（H P S）、心臓ランドウイルス病、ヘリコバクター・ピロリ感染症、溶血性尿毒症症候群（H U S）、腎症候群を伴う出血性発熱（H F R S）、A 型肝炎、B 型肝炎、C 型肝炎、D 型肝炎、E 型肝炎、単純ヘルペス、ヒストプラズマ症、鉤虫感染症、ヒトボカウイルス感染、ヒトエウイング・エールリヒア症、ヒト顆粒球性アナプラズマ症（H G A）、ヒトメタニューモウイルス感染、ヒト単球性エーリキア症、ヒトパピローマウイルス（H P V）感染、ヒトパラインフルエンザウイルス感染、膜様条虫症、エプスタインバーウイルス感染性単核球症（M o n o）、インフルエンザ（f l u）、イソスポーラ症、川崎病、角膜炎、キングセラ・キングセラ感染症、クーラー、ラッサ熱、レジオネラ症（レジオネラ症）、レジオネラ症（ポンティアック熱）、リーシュマニア症、ハンセン病、レプトスピラ症、リステリア症、ライム病（ライムボレリア症）、リンパ管フィラリア症（象皮病）、リンパ球性脈絡髄膜炎、マラリア、マーブルグ出血性発熱（M H F）、はしか、中東呼吸器症候群（M E R S）、類鼻疽（ウィットモア病）、髄膜炎、髄膜炎菌性疾患、メタゴニムス症、微孢子虫症、伝染性軟属腫（M C）、サル痘、おたふく風邪、発疹チフス（風土病性発疹チフス）、マイコプラズマ肺炎、菌腫（曖昧さ回避）、ハエウジ症、新生児結膜炎（新生児眼炎）、（新）変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（v C J D、n v C J D）、ノカルジア症、オンコセルカ症（河川盲目症）、オピストルキス症、パラコクシジオイデス症（南米ブラストミセス症）、肺吸虫症、パスツレラ症、頭部シラミ症（アタマジラミ）、体部シラミ症（コロモジラミ）、陰部シラミ症（陰毛シラミ、カニジラミ）、骨盤内炎症性疾患（P I D）、百日咳（百日咳）、腺ペスト、肺炎球菌感染症、ニューモシスチス肺炎（P C P）、肺炎、ポリオ、プレボテラ感染症、原発性アメーバ性髄膜脳炎（P A M）、進行性多巣性白質脳症、オウム病、Q 熱、狂犬病、回帰熱、R S ウイルス感染症、ライノスポリジウム症、ライノウイルス感染症、リケッチア感染症、リケッチア痘、リフトバレー熱（R V F）、ロッキー山紅斑熱（R M S F）、ロタウイルス感染症、風疹、サル

10

20

30

40

50

モネラ症、SARS（重症急性呼吸器症候群）、疥癬、住血吸虫症、敗血症、細菌性赤痢、带状疱疹、天然痘、スポロトリウム症、ブドウ球菌性食中毒、ブドウ球菌感染症、糞線虫症、亜急性硬化性全脳炎、梅毒、条虫症、破傷風、理髪師白癬、頭部白癬、体部白癬、股部白癬、手白癬、黒色白癬、足白癬、爪白癬、白癬菌症、白癬菌症、回虫症（OLM）、トキソカラ症（内臓幼虫移行症（VLM））、トラコーマ、トキソプラズマ症、旋毛虫症、トリコモナス症、鞭虫症（鞭虫感染症）、結核、野兔病、腸チフス、チフス熱、ウレアプラズマ・ウレアリティカム感染症、溪谷熱、ベネズエラ馬脳炎、ベネズエラ出血熱、ビブリオ・バルニフィカス感染症、腸炎ビブリオ腸炎、ウイルス性肺炎、ウエストナイル熱、白癬（白癬菌）、エルシニア偽結核感染症、エルシニア症、黄熱病、ジカ熱、または接合菌症、が挙げられる。

10

【0472】

本明細書に記載のIL-2剤は、典型的には、患者が回復するまで、患者の体内で治療有効レベルのIL-2剤を維持する頻度で投与される。例えば、IL-2剤は、少なくとも約1、2、5、10、20、30、または40の剤が各標的分子または細胞に結合するのに十分な血清濃度を達成する頻度で投与されてもよい。一実施形態では、IL-2剤は、1、2、3、4、5、6、もしくは7日毎、1、2、3、4、5、もしくは6週間毎、または1、2、3、4、5、もしくは6か月毎に投与される。一実施形態では、IL-2剤は、月に一回投与される。一実施形態では、IL-2剤は、週一回投与される。

【0473】

様々な薬剤（例えば、抗体分子または融合タンパク質）を投与する方法は、当該技術分野で公知であり、以下に記載される。使用される薬剤の適切な投与量は、対象の年齢および体重、ならびに使用される特定の薬剤に依存するであろう。

20

【0474】

一実施形態では、対象中（例えば、対象の末梢血中）の制御性T細胞（Treg）の非制御性T細胞に対する比は、投与後に増加する。一実施形態では、対象中（例えば、対象の末梢血中）の制御性T細胞（Treg）の非制御性T細胞に対する比は、投与後に実質的に同じままである。

【0475】

IL-2剤は、それ自体によって使用され得るか、または第二の薬剤、例えば、タンパク質、例えば、抗体分子、ポリマー（例えば、ポリエチレングリコール（PEG））、またはサイトカインにコンジュゲートされ得る。一実施形態では、第二の薬剤は第二のIL-2剤を含む。この方法は、IL-2剤を単独で、または第二の薬剤にコンジュゲートして、かかる治療を必要とする対象に投与することを含む。

30

【0476】

全身性エリテマトーデス

本明細書に記載のIL-2剤（例えば、IL-2バリエーション、IL-2融合タンパク質（例えば、IL-2-Fc融合タンパク質）、IL-2複合体、またはIL-2コンジュゲート）、ならびに本明細書に開示の医薬組成物を使用して、全身性エリテマトーデス（SLE）を治療することができる。

【0477】

SLEは、自己核抗原に対する自己抗体（抗核抗体（ANA）、抗dsDNA）を含有する免疫複合体、および自己寛容の失敗により典型的に特徴付けられる全身性自己免疫性血管炎疾患である。SLEは、複数の器官系に影響を与える可能性があり、結果として、皮膚、神経、筋骨格、心臓、および腎臓の症状を含む、広範な臨床症状を有する。SLE患者の最大50%がループス腎炎を発症し、これは様々な炎症性腎臓症状を含む。自己反応性T細胞の制御は、免疫寛容に重要であり、IL-2およびTregの低減は、SLEおよびループス腎炎の機序において役割を果たすことができる。理論に束縛されることを望むものではないが、一部の実施形態では、最小限のNK細胞拡大を伴う優先的なTreg拡大は、SLEおよびループス腎炎に臨床的利益をもたらす、有害作用のリスクを低減することができると考えられる。

40

50

【0478】

SLEの例示的な症状には、重度の疲労、関節疼痛、関節腫脹、頭痛、「蝶形紅斑」と呼ばれる頬および鼻の発疹、脱毛、貧血、血液凝固問題、レイノー現象として知られる、指が白または青くなり、冷たいときにちくちくすること、が含まれる。他の例示的な症状は、消化管、心臓、または皮膚などの、疾患が攻撃している身体の部分に依存し得る。

【0479】

SLEの診断は、抗核抗体（ANA）、全血球算定（CBC）、胸部X線、血清クレアチニン、および尿検査に基づいてもよい。

【0480】

一実施形態では、本明細書に記載のIL-2剤は、対象においてSLEを治療するための異なる治療剤またはモダリティと組み合わせて使用される。

【0481】

ループス腎炎

本明細書に記載のIL-2剤（例えば、IL-2バリエーション、IL-2融合タンパク質（例えば、IL-2-Fc融合タンパク質）、IL-2複合体、またはIL-2コンジュゲート）、ならびに本明細書に開示の医薬組成物を使用して、ループス腎炎を治療することができる。ループス腎炎は、全身性エリテマトーデス（SLE）の最も重篤な臓器症状を構成し得る糸球体腎炎の一形態である自己免疫疾患である。ループス腎炎は、腎臓内の自己抗体、例えば、核酸含有粒子に対する抗体（抗核抗体（ANA））をもたらし、これは、炎症、例えば、ネフロンを炎症を引き起こし、腎機能、例えば、廃棄物除去および濾過を損なわせる。これは、腎臓への恒久的な瘢痕化および損傷、ならびに場合によっては末期腎疾患（ESRD）をもたらす。ループス腎炎は、ループスを発症してから五年以内に対象に発症することが多い。一実施形態では、ループス、例えば、SLEおよび／またはループス腎炎は、例えば、遺伝的、環境的、免疫調節的、ホルモンの、および／またはエピジェネティック因子などの因子の組み合わせから生じ得る。

【0482】

IL-2欠乏によるT細胞の不均衡は、マウスループスを増幅することができ、IL-2は、Treg:Tconバランスを回復させ、疾患進行を阻害することができる。エクスピボで増殖した制御性T細胞の養子移入は、ループスを発症しやすいマウスの疾患を抑制することができる。より少ない数のTregは、典型的には、活性SLEを有する患者と関連しており、Tregは、炎症中に低下し、寛解中に増加し得る。

【0483】

ループス腎炎においてより良い治療に対する満たされていないニーズがある。例えば、従来の免疫抑制治療は、均一的に有効ではない。応答した患者においても、35%が再発し得る。ループス腎炎の患者の5~20%は、初期事象から10年以内に末期腎疾患（ESKD）を発症する。薬剤誘発性毒性は依然として懸念されており、最も一般的な死因および罹患原因の一つは感染である。

【0484】

ループス腎炎の例示的な症状としては、以下に限定されないが、尿中の血液（血尿）、蛋白尿、泡状尿（例えば、尿中の過剰なタンパク質に起因する泡状尿）、排尿の増加、浮腫、レイノー症候群、関節の痛み、心膜炎および滲出、関節炎、胸水、高血圧、手、足首、および足の腫れ、血液中の過剰なレベルのクレアチン、筋肉痛、体重増加、病因不明の発熱、神経合併症、顔に典型的に局在する赤色の発疹（例えば、鼻と顔を横切って）が挙げられる。

【0485】

ループス腎炎の診断は、尿検査および血液、細胞円柱（例えば、血液および／または腎臓の細管にしばしば見られる細胞断片）の測定、ならびに尿中のタンパク質レベルの測定に基づいてもよい。診断はまた、腎機能を推定するための血液検査、例えば、血中尿素窒素（BUN）検査の有無にかかわらずクレアチン血液検査に基づいてもよい。さらに、腎機能を試験するために、対象者の推定糸球体濾過率（BMS）を血液サンプルから測定

10

20

30

40

50

することができる。腎生検も実施することができ、ループス腎炎の段階の判定に使用することができる。一実施形態では、ループス腎炎は、国際腎臓学会／腎病理学会（ISN／RPS）分類システムの下で六つの段階のうちの一つに分類され、これには、最小源のメサングイウムループス腎炎（クラスⅠ）、メサングイウム増殖性ループス腎炎（クラスⅡ）、限局性ループス腎炎（全系球体の＜50％）（クラスⅢ）、びまん性分節性または全体性ループス腎炎（全系球体の≥50％）（クラスⅣ）、膜性ループス腎炎（クラスⅤ）、または進行性硬化性ループス腎炎（全系球体の＞90％）（クラスⅥ）が含まれる。

【0486】

一実施形態では、本明細書に記載のIL-2剤は、対象においてループス腎炎を治療するために異なる治療剤またはモダリティと組み合わせて使用される。

【0487】

乾癬

本明細書に記載のIL-2剤（例えば、IL-2バリエーション、IL-2融合タンパク質（例えば、IL-2-Fc融合タンパク質）、IL-2複合体、またはIL-2コンジュゲート）、ならびに本明細書に開示の医薬組成物を使用して、乾癬を治療することができる。乾癬は、先天性および適応性の皮膚免疫応答によって引き起こされる自己免疫疾患であり、皮膚に影響を及ぼす。乾癬は、一般的に、制御不能なケラチノサイト増殖および機能障害性分化につながる持続的な炎症から生じる。乾癬に起因する炎症は、対象における追加の器官および組織に影響を及ぼす可能性があり、乾癬性関節炎に発展する可能性がある。さらに、乾癬患者は、高脂血症、高血圧、冠動脈疾患、2型糖尿病、およびBMIの増加を呈する傾向がある。一実施形態では、乾癬は、例えば、遺伝的、エピジェネティック、および／または免疫調節因子などの因子の組み合わせから生じ得る。

【0488】

乾癬の例示的な症状としては、厚い銀色の鱗屑で覆われた皮膚の赤色の斑点、皮膚上の斑の隆起、小さな鱗屑、乾燥および亀裂した皮膚、痒み、皮膚の出血（例えば、亀裂および乾燥した皮膚による）、厚い／窪んだまたは隆起した爪、ならびに腫脹／硬直した関節が挙げられる。一部の実施形態では、乾癬は、皮膚上または身体上の位置に局在する。一実施形態では、乾癬は、例えば、腰、肘、まぶた、爪、皮膚の折り目、耳、唇、膝、脚、足、頭皮、顔、および／または手掌を含むがこれらに限定されない、身体／皮膚の一つ以上、例えば、複数の領域、および／または広い領域に位置すると、一般化される。

【0489】

乾癬の診断は、皮膚検査および／または皮膚生検に基づいてもよい。一実施形態では、乾癬は、四つの異なるタイプのうちの一つに分類され、これには、尋常性乾癬（皮膚の広い領域を融合し、覆うことができる銀色の鱗屑で覆われた、明確な境界を有する、紅斑性の、掻痒性プラークによって特徴付けられる慢性プラーク型乾癬）；逆乾癬（間擦部位に影響を及ぼす、わずかにびらん性の紅斑性プラークおよびパッチによって臨床的に特徴付けられる）；滴状乾癬（小さな紅斑性プラークの急性発症）；および膿疱性乾癬（複数の、融合性無菌性膿疱によって特徴づけられる）が、含まれる。一実施形態では、滴状乾癬は、尋常性乾癬に進行する。一実施形態では、膿疱性乾癬は局所性または全身性でありうる。一実施形態では、膿疱性乾癬は、掌蹠膿疱症乾癬（PPP）またはハ口ポーの連続性肢端皮膚炎（ACS）を含み得る。一実施形態では、PPPおよびACSの連続性肢端皮膚炎は、手および足に影響を与え、PPPは、手掌および足底に限定され、ACSは、爪などの指および足指の先端により遠位に位置する。一実施形態では、全身性膿疱性乾癬は、びまん性赤みおよび角質下膿疱を特徴とする急性かつ急速に進行の経過を呈し、しばしば全身症状を伴い得る。一実施形態では、乾癬は、典型的には、全身表面の90％超が紅斑性であり炎症を起こしている急性状態である、乾癬性紅皮症として分類することができる。一実施形態では、紅症は、任意の種類の乾癬サブタイプで発症し得る。

【0490】

一実施形態では、本明細書に記載のIL-2剤は、対象において乾癬を治療するために

異なる治療剤またはモダリティと組み合わせて使用される。

【0491】

自己免疫性肝炎

本明細書に記載のIL-2剤（例えば、IL-2バリエーション、IL-2融合タンパク質（例えば、IL-2-Fc融合タンパク質）、IL-2複合体、またはIL-2コンジュゲート）、ならびに本明細書に開示の医薬組成物を使用して、自己免疫性肝炎を治療することができる。自己免疫性肝炎は、肝臓に影響を及ぼす自己免疫疾患であり、進行性および慢性の炎症ならびに肝損傷をもたらす。これは、肝臓の恒久的な瘢痕化および肝硬変ならびに／または肝不全をもたらす。一実施形態では、自己免疫性肝炎は、制御性免疫制御および耐性の喪失から生じる肝臓自己抗原に対するT細胞媒介性免疫応答によって特徴付けられ得る。一実施形態では、自己免疫性肝炎は、例えば、遺伝的、環境的、食餌的、および免疫調節的因子などの因子の組み合わせから生じ得る。一実施形態では、自己免疫性肝炎は、未知の病因から生じ得る。

10

【0492】

サブタイプは三つある。AIH 1型は、ANAおよび／または抗平滑筋抗体（SMA）自己抗体の存在を特徴とする。AIH 2型は、抗LKM-1自己抗体、および抗LKM-3自己抗体のより低い頻度（ANAまたはSMA自己抗体の有無に関わらず）によって特徴付けられる。AIH 3型は、SLA/LPに対する自己抗体（ANAまたはSMA自己抗体の有無に関わらず）によって特徴付けられる。AIH 1型は主に成人で発生し、2型は一般的により若い、小児集団で観察される。AIHは、肝硬変および末期肝疾患に進行し得る急性肝炎を最も一般的に呈する。AIHはまた、甲状腺炎、炎症性腸疾患、1型糖尿病、およびアジソン病などの他の自己免疫疾患と関連し得る。

20

【0493】

肝炎は、典型的には、Tエフェクター細胞とTregとの間のバランスに依存する。生検は、治療の診断および調節に必要であり、インターフェイス肝炎はしばしば生検における顕著な所見である。AIH患者は、より低いIL-2レベルを有することができ、TregはIL-2サプリメントに良好に応答する。理論に束縛されることを望むものではないが、一実施形態では、T細胞（TregおよびTエフェクター細胞の両方）は、AIHの発生および持続において役割を果たすと考えられる。例えば、炎症を起こした肝組織におけるTreg機能障害およびTregとTエフェクター細胞の比は、疾患の潜在的な駆動因子としての役割を果たす。理論に束縛されることを望むものではないが、一部の実施形態では、最小限のNK細胞拡大を伴う優先的なTreg拡大は、AIHに臨床的利益をもたらす、慢性免疫抑制維持治療に関連する有害作用のリスクを低減すると考えられる。

30

【0494】

自己免疫性肝炎におけるより良い治療に対する満たされていないニーズがある。ステロイドベースの療法は標準治療であると考えられている。治療中止後の再発は、ほぼ普遍的（例えば、25%～100%）である。慢性的なアザチオプリンの使用は、感染および癌のリスクと関連し得る。

【0495】

自己免疫性肝炎の例示的な症状としては、以下に限定されないが、関節疼痛、嗜眠、吐き気、食欲不振、上腹部の肝臓上の疼痛、目および皮膚の黄疸、暗色尿、発疹、乾癬、白斑、にきび、疲労、クモ状血管腫、肝腫大、直腸出血または嘔吐、説明のつかない体重減少、掻痒症、下肢、足首、または足の浮腫、および腹部の液体の蓄積からの膨張が挙げられる。一実施形態では、自己免疫性肝炎は、血清トランスアミナーゼ、IgGレベル、自己抗体、インターフェイス肝炎、および／または肝酵素、アラニントランスアミナーゼ（ALT）、およびアスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）のレベルの増加をもたらす。一実施形態では、自己免疫性肝炎は、IL-2のレベルの減少をもたらす。

40

【0496】

自己免疫性肝炎の診断は、臨床検査および／または肝機能検査、例えば、血液検査、肝

50

生検、超音波、ドップラー超音波検査、CTおよび／またはMRIおよび胆管造影（胆管のX線）に基づいてもよい。一実施形態では、血液検査は、凝固検査（例えば、凝固因子を測定する）、全血球算定（CBC）、電解質パネル、血清ビリルビン検査、血清アルブミン試験、血清アルカリホスファターゼ試験、血清アミノトランスフェラーゼ（トランスアミナーゼ）試験、プロトロンビン時間（PTT）試験、アラニントランスアミナーゼ（ALT）検査、アスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）試験、ガンマーグルトミルトランスぺプチダーゼ試験、乳酸デヒドロゲナーゼ試験、5-ヌクレオチダーゼ試験、アルファーフェットタンパク質試験、およびミトコンドリア抗体検査の一つ以上を含む。一実施形態では、自己免疫性肝炎の診断には、自己免疫性抗体、例えば、抗核抗体（ANA）および抗平滑筋抗体（SMA）の測定が含まれる。

10

【0497】

一実施形態では、自己免疫性肝炎の診断は、改訂診断基準（RDC）スコアを定量化することを含む。一実施形態では、RDCスコアの定量化は、以下の基準のうちの一つ以上を含む：性別（例えば、女性である）；アルカリホスファターゼレベルのアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼまたはアラニンアミノトランスフェラーゼレベルに対する比； γ -グロブリンまたはIgGレベル；ANA、SNAおよび抗肝腎ミクロソームI型（抗LKM1）抗体力価、抗ミトコンドリア抗体陽性、ウイルス血清マーカー、肝毒性を有する可能性のある薬剤の使用、アルコールの使用、HLADR3またはHLADR4遺伝子型、同時免疫疾患（例えば、甲状腺炎および／または大腸炎）、および／または組織学的特徴（例えば、インターフェイス肝炎、形質細胞、ロゼット、および／または胆道変化の有無）。一実施形態では、 >15 点のRDCスコアの集計は、自己免疫性肝炎として分類される。一実施形態では、 $10-15$ 点のRDCスコアの集計は、自己免疫性肝炎の可能性ありとして分類される。

20

【0498】

一実施形態では、自己免疫性肝炎の診断は、簡易診断基準（SDC）スコアを定量化することを含む。一実施形態では、 ≥ 7 のSDCスコアの集計は、自己免疫性肝炎として分類される。一実施形態では、 ≥ 6 のSDCスコアの集計は、自己免疫性肝炎の可能性ありとして分類される。一実施形態では、SDCスコアの定量化は、以下の基準の一つ以上を含む：自己抗体（例えば、ANA、SNAおよび／または抗LKM1抗体）の存在、免疫グロブリンレベル（例えば、 γ -グロブリンまたはIgGのレベル）、ウイルス性肝炎、および／または自己免疫性肝炎に適合する組織学的特徴。

30

【0499】

一実施形態では、自己免疫性肝炎は、I型自己免疫性肝炎として分類することができる。I型自己免疫性肝炎は、任意の年齢で起こり得る。一実施形態では、I型自己免疫性肝炎は、例えば、甲状腺炎、炎症性腸疾患、I型糖尿病、アジソン病などの他の自己免疫疾患と関連し得ることが多い。一実施形態では、自己免疫性肝炎は、II型自己免疫性肝炎として分類することができる。II型自己免疫性肝炎は、小児および若年成人においてより一般的であり得る。一実施形態では、II型自己免疫性肝炎は、例えば甲状腺炎、炎症性腸疾患、I型糖尿病、アジソン病などの他の自己免疫疾患と関連し得る。

40

【0500】

一実施形態では、本明細書に記載のIL-2剤は、対象において自己免疫性肝炎を治療するために異なる治療剤またはモダリティと組み合わせて使用される。

【0501】

ネフローゼ症候群

本明細書に記載のIL-2剤（例えば、IL-2バリエーション、IL-2融合タンパク質（例えば、IL-2-Fc融合タンパク質）、IL-2複合体、またはIL-2コンジュゲート）、ならびに本明細書に開示の医薬組成物を使用して、ネフローゼ症候群、例えば、特発性ネフローゼ症候群を治療することができる。ネフローゼ症候群は、腎損傷を示す症状の収集であり、これにはアルブミン尿（尿中のタンパク質の増加）、高脂血症（血液中の正常よりも高い脂肪およびコレステロールレベル）、浮腫（例えば、通常、脚、足、

50

足首およびより低頻度で手または顔)、および／または低アルブミン血症(血液中のアルブミンレベルが低い)が含まれるが、これらに限定されない。一実施形態では、ネフローゼ症候群は、腎機能、例えば、廃棄物の除去および濾過などを損なう、腎臓の糸球体への損傷から生じる。一実施形態では、ネフローゼ症候群では、損傷した糸球体は、24時間にわたって測定されるように、少なくとも約3グラム以上のタンパク質を尿に漏出させ得る。一実施形態では、ネフローゼ症候群は、他の健康問題、例えば、貧血、心疾患、高血圧、体液貯留、血栓、感染、栄養失調、脳卒中、心臓発作、急性腎損傷、慢性腎臓病、腎不全、および／または末期腎疾患(ESRD)につながる可能性がある。

【0502】

一実施形態では、ネフローゼ症候群は、全身T細胞調節不全、例えば、CD4+Tヘルパー細胞の低減およびCD8+細胞傷害性T細胞の有病率の増加、IL-13の産生の増加を伴うTh2とTh1細胞との間の不均衡、ならびに／またはT制御性細胞の頻度および／もしくは機能の低減から生じる。

【0503】

一実施形態では、ネフローゼ症候群は、腎臓に影響を及ぼす他の疾患、例えば、巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)、微小変化型疾患(MCD)、IgA腎症、ループス腎炎、および膜性腎症の結果である。一実施形態では、ネフローゼ症候群は、例えば、糖尿病、アミロイドーシス、および／またはループス(例えば、全身性エリテマトーデス(SLE)および／またはループス腎炎)などの腎臓を含むがそれに限定されない、全身に影響を及ぼす全身性疾患の結果である。一実施形態では、特発性ニューロパチーは、MCDまたは原発性FSGSに起因する。一実施形態では、巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)は、成人における特発性ネフローゼ症候群の最も一般的な病因である。一実施形態では、微小変化型疾患(MCD)は、小児における特発性ネフローゼ症候群の最も一般的な病因である。一実施形態では、MCDは、T制御性細胞、T制御性細胞関連サイトカイン(例えば、TGF-β1およびIL-10)、およびT制御性細胞関連転写因子(例えば、FOX P3)のレベルの減少をもたらす。一実施形態では、T制御性細胞の数を増加させることにより、FSGSの寛解を誘導することができる。

【0504】

ネフローゼ症候群の例示的な症状としては、浮腫、泡状尿(例えば、尿中の過剰なタンパク質による泡状尿)、体重増加(例えば、過剰な体液貯留による体重増加)、疲労、および食欲不振が挙げられるが、これらに限定されない。

【0505】

ネフローゼ症候群の診断は、尿検査、ならびに血液、細胞円柱(例えば、腎臓の血液および／または細管にしばしば見られる細胞断片)、尿中のアルブミンおよび／またはクレアチンレベル、ならびに尿中のタンパク質レベルの測定に基づいてもよい。診断はまた、腎機能を推定するための血液検査、例えば、血中尿素窒素(BUN)検査の有無にかかわらずクレアチン血液検査に基づいてもよい。さらに、腎機能を試験するために、対象者の推定糸球体濾過率(BMS)を血液サンプルから測定することができる。腎臓生検を実施することもできる。

【0506】

ネフローゼ症候群は、典型的にはステロイドによって治療することができるが、再発は一般的であり、多くの場合、一つ以上の追加の療法の使用を必要とする。

【0507】

一実施形態では、本明細書に記載のIL-2剤は、対象におけるネフローゼ症候群の治療のために異なる治療剤またはモダリティと組み合わせて使用される。

【0508】

免疫媒介性巣状分節性糸球体硬化症(IM-FSGS)

本明細書に記載のIL-2剤(例えば、IL-2バリエーション、IL-2融合タンパク質(例えば、IL-2-Fc融合タンパク質)、IL-2複合体、またはIL-2コンジュゲート)、ならびに本明細書に開示の医薬組成物を使用して、巣状分節性糸球体硬化症(

10

20

30

40

50

FSGS)、例えば、免疫媒介性FSGS(IM-FSGS)を治療することができる。FSGSは、腎臓の明確な局所領域における分節的糸球体瘢痕を説明する組織病理学的損傷であり、典型的には、さまざまな根底にある病因から生じる。免疫媒介性FSGS(IM-FSGS)は、ヒト免疫不全ウイルスまたは特異的腎毒性剤などの既知の原因の非存在下で生じるFSGSの亜集団であり、一般的に免疫抑制に対する不完全な応答を特徴とする。免疫抑制療法に持続的に依存するFSGS患者は、血漿交換を用いた移植前および移植周囲の療法の積極的な標準治療にもかかわらず、末期腎臓疾患への進行のリスクが高く、また移植後(多くの場合、移植後一年以内に)FSGSの再発を経験する確率が高い。対照的に、非IM-FSGS(例えば、重要な糸球体構造タンパク質の遺伝子変異から生じる)は、典型的には免疫抑制に耐性があり、典型的には移植後に再発しない。

10

【0509】

免疫抑制耐性FSGSは、典型的には、糸球体濾過バリアに構造的欠陥を引き起こす単一遺伝子変異から生じる。多くのそのような変異が既知である(80を超える変異、例えば、NPHS1, NPHS2, ACTN4, TRPC6, CD2AP, PLCE1が特定されている)が、一部の家族性FSGSコホートは、まだ発見されていない変異を保持する可能性が高い。

【0510】

対照的に、免疫抑制応答性FSGSは、IM-FSGS患者の亜集団を表す可能性が高い。この群は、ステロイド療法および他の第二免疫抑制剤(例えば、カルシニューリン阻害剤、シクロホスファミド、リツキシマブ、およびミコフェノール酸モフェチル)の初期経過に対する応答によってさらに定義される。ステロイド感受性ネフローゼ症候群(SSNS)のIM-FSGS患者は、ステロイド療法の経過および漸減後も寛解を維持し、一方でステロイド依存性またはIM-FSGSの頻繁に再発するネフローゼ症候群(SDNS/FRNS)型の患者は、寛解を繰り返し達成または維持するために慢性ステロイド療法を必要とする。FRNSは、しばしば、第二免疫抑制剤に応答し得る二次ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群(SRNS)に進行する。

20

【0511】

「FSGS」および「微小変化型疾患」(MCD)という用語は、典型的には、それぞれSRNSおよびSSNSと関連しているが、多くの矛盾例がある。おそらく、MCDの組織学的診断は、腎臓のより広範な局所的関与前の疾患の初期段階を反映しており、腎臓生検の限界を考慮すると、統計サンプリングの結果であり得る(Schachter, *Pediatr Nephrol* 21, 953-957, 2006; Maas et al., *Nat Rev Nephrol* (12): 768-776, 2016)。したがって、MCDまたはFSGSのいずれかを示す生検所見を有するSSNS/SDNS/FRNS患者は、IM-FSGSの定義に含まれ、以降、「IM-FSGS」という用語は、免疫媒介性MCDを暗示的に含むことになる。

30

【0512】

Tregは、IM-FSGSの機序において重要な役割を果たしている。理論に束縛されることを望むものではないが、一部の実施形態では、Treg拡大は、IM-FSGS(天然腎臓および移植後の両方)において有意な臨床的利益を提供し得、低減されたステロイド療法またはステロイドを用いない療法でより高い寛解率を可能にすると考えられる。

40

【0513】

FSGSの例示的な症状には、脚、足首、および眼の周りなどの身体部分の腫脹(浮腫)、身体内の余分な体液の蓄積による体重増加、尿中の高タンパク質レベル(蛋白尿)によって引き起こされる泡状尿、血中の高脂肪レベル(高コレステロール)、および血中の低タンパク質レベルが含まれる。FSGSは、ネフローゼ症候群を引き起こす可能性がある。

【0514】

FSGSの診断は、尿検査、血液検査、糸球体濾過率(GFR)、および腎臓生検に基

50

づき得る。

【0515】

一実施形態では、本明細書に記載のIL-2剤は、対象におけるIM-FSGSを治療するために異なる治療剤またはモダリティと組み合わせて使用される。

【0516】

円形脱毛症

本明細書に記載のIL-2剤（例えば、IL-2バリエーション、IL-2融合タンパク質（例えば、IL-2-Fc融合タンパク質）、IL-2複合体、またはIL-2コンジュゲート）、ならびに本明細書に開示の医薬組成物を使用して、円形脱毛症（AA）を治療することができる。AAは、典型的には炎症誘発性脱毛をもたらす自己免疫疾患である。最も一般的なパターンには、斑状の円形脱毛症（小さな丸型または斑状の脱毛病変、通常は頭皮上）、全頭脱毛症（頭髮のみの総喪失）、および全身性脱毛症（全身体毛の総喪失）が含まれる。円形脱毛症は、米国において主に30歳未満の約450万人に影響を与え、この主に若い成人集団に著しい感情的苦痛を与え得る。免疫抑制療法を用いた全身療法は、より広範なAAに対する主要な標準治療であるが、局所療法もまた同時投与され得る。JAK阻害剤は、AAの臨床試験における主要な治療薬であるが、慢性的な使用は、白血球減少、肝酵素の上昇、および血栓塞栓事象などの安全性への懸念によって制限され得る。理論に束縛されることを望むものではないが、一部の実施形態では、優先的なTreg拡大は、AAにおいて臨床的利益を提供し得、JAK阻害剤療法に付随し得る有害作用のリスクを低減すると考えられる。

【0517】

AAの例示的な症状には、脱毛が含まれる。

【0518】

AAの診断は、脱毛の程度、頭皮生検、および血液検査に基づいてもよい。

【0519】

一実施形態では、本明細書に記載のIL-2剤は、対象においてAAを治療するために異なる治療剤またはモダリティと組み合わせて使用される。

【0520】

併用療法

本明細書に記載のIL-2剤（例えば、IL-2バリエーション、IL-2融合タンパク質、IL-2複合体、またはIL-2コンジュゲート）、ならびに本明細書に開示の医薬組成物は、他の療法と組み合わせて使用することができる。

【0521】

例えば、併用療法は、一つ以上の追加の治療剤、例えば、本明細書に記載の一つ以上の追加の治療剤と共製剤化された、および／または共投与される、本明細書に記載のIL-2剤を含み得る。他の実施形態では、IL-2剤は、他の治療モダリティ、例えば、本明細書に記載の他の治療モダリティと組み合わせて投与される。こうした併用療法は、有利なことに、より低い用量の投与される治療薬を利用し、それ故に様々な単剤療法に関連する可能性のある毒性または合併症を回避しうる。

【0522】

本明細書で使用される場合、「組み合わせて」投与されるは、二つ（またはそれ以上）の異なる治療が、対象の障害への罹患の前、または過程の間に対象に送達されることを意味する。一実施形態では、二つ以上の治療は、例えば、対象が障害を有する前、または障害を有すると診断される前に、予防的に送達される。別の実施形態では、二つ以上の治療は、対象が障害を発症または障害を有すると診断された後に送達される。一実施形態では、一つの治療の送達は、第二の送達が始まった時に依然として起こっており、その結果、重複がある。これは、本明細書で「同時」または「同時送達」と呼ばれることがある。他の実施形態では、一方の治療の送達は、他方の治療の送達が始まる前に終了する。いずれの場合の一実施形態でも、併用投与により、治療はより効果的である。例えば、第二の治療は、より効果的である、例えば、第二の治療が第一の治療なしで投与される、または類

似の状況が第一の治療で見られる場合と比べて、同等の効果がより少ない量の第二の治療で見られる、または第二の治療が、症状をより大きな程度で低減する。一実施形態では、送達は、症状、または障害に関連する他のパラメータの減少が、他方の非存在下で送達される一方のみの治療で観察されるよりも大きいようであり得る。二つの治療の効果は、部分的に付加的、全体的に付加的、または付加的よりも大きくてもよい。送達は、送達される第一の治療の効果が、第二の治療が送達された時に依然として検出可能であるようであり得る。

【0523】

一実施形態では、IL-2 剤は、本明細書に記載の障害を治療または予防するために、第二の療法（例えば、追加の薬剤）と組み合わせて投与される。一実施形態では、追加の薬剤は、第二の IL-2 剤、例えば、第一の IL-2 剤とは異なる IL-2 剤である。組み合わせて使用することができる例示的な IL-2 剤としては、限定されないが、本明細書に記載の IL-2 剤の任意の組み合わせが挙げられる。別の実施形態では、追加の薬剤は IL-2 剤以外のものである。例えば、追加の薬剤は、小分子または核酸分子であってもよい。さらに別の実施形態では、第二の療法は、手術、放射線療法、細胞療法（例えば、幹細胞療法）、または器官もしくは組織移植から選択される。

【0524】

一実施形態では、第二の療法は、以下から選択される療法の一つ以上を含む：アンドロゲン補充療法、抗ホルモン療法、抗血清療法、自己免疫増強療法、生物学的療法、血液照射療法、近接照射療法、心臓再同期療法、細胞療法、細胞移植療法、キレート化療法、化学療法、クリソ療法、コバルト療法、冷圧縮療法、凍結療法、電気痙攣療法、電磁療法、電子療法、電気治療、酵素補充療法、エビジェネティック療法、エストロゲン補充療法、体外ショック波療法、高速ニュートロン療法、フッ化物療法、遺伝子治療、熱療法、蠕虫療法、ホルモン療法、ホルモン補充療法、宿主調節療法、高圧酸素療法、温熱療法、免疫抑制療法、免疫療法、術中電子放射線療法、術中放射線療法、逆位療法、レーザー療法、光治療、リチウム療法、低レベルのレーザー治療、磁石療法、磁気共鳴療法、医療ガス療法、医療栄養療法、分子シャペロン療法、分子療法、モノクローナル抗体療法、負の空気イオン化療法、ニュートロン捕捉療法、ニュートロン療法、経口補水療法、浸透圧療法、酸素療法、オゾン療法、緩和療法、粒子療法、ファージ療法、音韻神経学的低色素療法、光線力学的療法、光線療法、光熱療法、理学療法、増殖治療、タンパク質療法、プロトン療法、パルス電磁場療法、PUVA 療法、放射線療法、再補水療法、呼吸療法、サルベージ療法、血清療法、幹細胞療法、定位放射線療法、標的療法、熱療法、TK 細胞療法、寛容誘導療法、経皮連続酸素療法、紫外線光療法、またはウイルス療法。

【0525】

他の障害を治療または予防するための本明細書に記載の IL-2 剤と組み合わせて使用され得る例示的な療法はまた、本明細書の「障害を治療または予防する方法」のセクションに記載される。

【0526】

他の態様および実施形態はまた、国際出願公開第 2021/021606 号、および米国出願公開第 20210024601 号にも開示されており、その内容は参照によりその全体が組み込まれる。

【0527】

列挙された実施形態

1. ヒト対象における自己免疫疾患を治療する方法に使用するための IL-2 剤であって、IL-2 剤が、 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 300 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で投与され、IL-2 剤が、IL-2 バリエントまたは IL-2 バリエントを含む IL-2 融合タンパク質であり、IL-2 バリエントが、ヒト IL-2（配列番号 1031）に対して、

(i) アミノ酸置換 H16L もしくは H16N、および／またはアミノ酸置換 I92S、ならびに

(ii) アミノ酸置換 V69A、Q74P、および C125S、を含む、IL-2 剤。

2. 自己免疫疾患を治療する方法であって、それを必要とするヒト対象に、 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 300 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量でIL-2剤を投与することを含み、IL-2剤が、IL-2バリエーションまたはIL-2バリエーションを含むIL-2融合タンパク質であり、IL-2バリエーションが、ヒトIL-2（配列番号1031）に対して、

(i) アミノ酸置換H16LもしくはH16N、および/またはアミノ酸置換I92S、ならびに

(ii) アミノ酸置換V69A、Q74P、およびC125S、を含み、それによって自己免疫疾患を治療する、方法。

3. IL-2剤が、 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 100 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $1 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 50 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $2 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 40 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $3 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 30 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $4 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 25 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $5 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 20 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $10 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 15 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $1 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 40 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $1 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 30 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $1 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 20 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $1 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $1 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $5 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 50 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $10 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 50 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $20 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 50 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $30 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 50 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $40 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 50 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 2 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $3 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $6 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $12 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 20 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、または $25 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 40 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で投与される、実施形態1に記載の使用のためのIL-2剤、または実施形態2に記載の方法。

4. IL-2剤が、 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $4 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $8 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $16 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、または $32 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で投与される、実施形態1もしくは3に記載の使用のためのIL-2剤、または実施形態2もしくは3に記載の方法。

5. IL-2剤が、週一回、二週間に一回、または四週間に一回投与される、実施形態1もしくは3～4のいずれかに記載の使用のためのIL-2剤、または実施形態2～4のいずれかに記載の方法。

6. IL-2剤が皮下投与される、実施形態1もしくは3～5のいずれかに記載の使用のためのIL-2剤、または実施形態2～5のいずれかに記載の方法。

7. 自己免疫障害が、全身性エリテマトーデス（SLE）、自己免疫性肝炎（AIH）、免疫媒介性巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）、または円形脱毛症（AA）である、実施形態1もしくは3～6のいずれかに記載の使用のためのIL-2剤、または実施形態2～6のいずれかに記載の方法。

8. IL-2バリエーションが、アミノ酸置換T3Aをさらに含む、実施形態1もしくは3～7のいずれかに記載の使用のためのIL-2剤、または実施形態2もしくは5～7のいずれかに記載の方法。

9. IL-2バリエーションが、配列番号4、5、11、1000、1001、もしくは1002のいずれかのアミノ酸配列、それと少なくとも95%同一であるか、それと1、2、3、4、もしくは5個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む、実施形態1もしくは3～8のいずれかに記載の使用のためのIL-2剤、または実施形態2～8のいずれかに記載の方法。

10. IL-2剤が、IL-2バリエーションを含むIL-2融合タンパク質を含む、実施形態1もしくは3～9のいずれかに記載の使用のためのIL-2剤、または実施形態2～9のいずれかに記載の方法。

11. IL-2融合タンパク質が、Fc領域をさらに含む、実施形態10に記載の使用のためのIL-2剤または方法。

12. Fc領域が、EU番号によるN297G置換を含むIgG1アロタイプm3のFc領域を含む、実施形態11に記載の使用のためのIL-2剤または方法。

13. Fc領域が、配列番号1003のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも95%同一であるか、それと1、2、3、4、5、6、7、8、9、もしくは10個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む、実施形態11または12に記載の使用のためのIL-2剤。

14. Fc領域が、IL-2バリエーションのC末端に融合されている、実施形態11～1

10

20

30

40

50

3のいずれかに記載の使用のためのIL-2剤または方法。

15. IL-2融合タンパク質が、リンカーをさらに含む、実施形態11～14のいずれかに記載の使用のためのIL-2剤または方法。

16. リンカーが、(G₄S)₄(配列番号48)を含む、実施形態15に記載の使用のためのIL-2剤または方法。

17. 融合タンパク質が、配列番号1004、1005、1006、1007、1008、もしくは1009のいずれかのアミノ酸配列、それと少なくとも95%同一であるか、それと1、2、3、4、5、6、7、8、9、もしくは10個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列、またはその機能的断片を含む、実施形態11～16のいずれかに記載の使用のためのIL-2剤または方法。

18. 融合タンパク質が、二量体を形成する、実施形態11～17のいずれかに記載の使用のためのIL-2剤または方法。

【実施例】

【0528】

実施例1. 健康な参加者および自己免疫疾患を有する参加者におけるIL-2融合タンパク質の安全性、忍容性、薬力学、および薬物動態を評価する試験

本実施例は、健康な参加者および自己免疫疾患を有する参加者におけるIL-2融合タンパク質の安全性、忍容性、薬力学、および薬物動態を評価するための、第1相、ヒト初回投与、2部構成、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回漸増用量、および連続的、非盲検、複数回漸増用量試験を記載する。

【0529】

例示的なIL-2融合タンパク質である、変異H16L/V69A/Q74P/C125S(配列番号1008)を含むIL2-Fc融合タンパク質(IgG1 Fc N297Gアロタイプm3に融合されたIL2-118)は、単回漸増用量(SAD)試験において健康な患者に投与され、ならびに複数回漸増用量試験(MAD)において自己免疫疾患を有する患者に投与される。パートB(MAD)に含まれる自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス(SLE)、自己免疫性肝炎(AIH)、免疫媒介性巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)、および円形脱毛症(AA)である。

【0530】

SLE、AIH、FSGS、およびAAは、疾患機序に寄与するT_{reg}応答の減少の根底にある機構を共有する。これらの疾患は、典型的には、健康な組織の破壊を引き起こす免疫系の過剰活性化を特徴とする。減衰したT_{reg}応答または集団サイズ、および臨床的改善を呈するこれらの疾患は、T_{reg}の増幅を介して媒介され得る。これらの細胞は、抗炎症性サイトカインを放出し、CD4⁺およびCD8⁺エフェクターT細胞(T_{eff})の活性化を抑制することによって免疫応答を緩和する分化クラスター(CD4⁺)Tヘルパー細胞の亜集団である。理論に束縛されることを望むものではないが、この試験で使用されるIL-2融合タンパク質は、生理学的関連用量でのT_{eff}の増殖を最小限の拡大から拡大しないまでに留めて、T_{reg}の堅牢な拡大を引き起こすと考えられる。

【0531】

目標と評価項目

パートAおよびパートBの目的および評価項目を表2～3に要約する。

表2. SAD試験の目的および評価項目

10

20

30

40

50

【表 2】

目標	評価項目
プライマリ： ・ IL-2融合の安全性および 忍容性を評価する。	プライマリ： ・ TEAEの発生率および重症度。
セカンダリ： ・ IL-2融合のPD効果を決定 する。 ・ IL-2融合のPKを評価す る。	セカンダリ： ・ 以下を含む、免疫細胞型におけるベースラインからの 平均倍率変化： ・ T_{reg} の絶対数（細胞/ μ L）および頻度（%）。 ・ ヘルパーT細胞、細胞傷害性T細胞、およびナチュラル キラー細胞の絶対数（細胞/ μ L）および頻度（%）。 ・ 薬物動態パラメータ： ・ C_{max} 、 t_{max} 、 AUC_{last} 、および AUC_{∞} 。
・ IL-2融合の免疫原性を評 価する。	・ 経時的なADAのIL-2融合に対する特徴評価。
その他： ・ IL-2融合の免疫細胞生物 学に対する効果を評価す る。 ・ IL-2融合の血漿サイトカ インプロファイルに対する 効果を評価する。	その他： ・ 以下を含むが、それに限定されない、免疫細胞型にお けるベースラインからの変化： ・ FOXP3およびCD25の発現レベル(MFI)。 ・ 血漿サイトカインレベル。

10

20

A D A = 抗薬剤抗体；A U C ∞ = 時間ゼロから無限大までの濃度－時間曲線下面積；A U C $_{last}$ = 時間ゼロから最終観察可能濃度までの濃度－時間曲線下面積；C D = 分化クラスター；C $_{max}$ = 最大（ピーク）血清薬剤濃度；F O X P 3 = フォークヘッドボックスタンパク質 P 3；M F I = 蛍光強度中央値；T E A E = 治療－発生した有害事象；t $_{max}$ = 最大（ピーク）血清薬剤濃度時間。

表 3．M A D 試験の目的および評価項目

30

40

50

【表 3 - 1】

プライマリ： ・ IL-2融合の安全性および 忍容性を評価する。	プライマリ： ・ TEAEの発生率および重症度。
セカンダリ： ・ IL-2融合のPD効果を決定 する。 ・ IL-2融合のPKを評価す る。 ・ IL-2融合の免疫原性を評 価する。	セカンダリ： ・ 以下を含む、免疫細胞型におけるベースラインからの 平均倍率変化： ・ T_{reg} の絶対数（細胞/ μ L）および頻度（%）。 ・ ヘルパーT細胞、細胞傷害性T細胞、およびナチュラル キラー細胞の絶対数（細胞/ μ L）および頻度（%）。 ・ 薬物動態パラメータ： ・ C_{max} 、 t_{max} 、および AUC_{tau} 。 ・ 経時的なADAのIL-2融合タンパク質に対する特徴評価。
その他： ・ IL-2融合の免疫細胞生物 学に対する効果を評価す る。 ・ IL-2融合の血漿サイトカ インプロファイルに対する 効果を評価する。 ・ 臨床反応の傾向を評価す る。	その他： ・ 以下を含むが、それ限定されない、適応症によって階 層化された免疫細胞型におけるベースラインからの変 化： ・ FOXP3およびCD25の発現レベル(MFI)。 ・ 血漿サイトカインレベル。 ・ 4つの適応症にわたる T_{reg} の反応傾向を評価する。 ・ T_{reg} と4つの適応症にわたる早期有効性反応傾向との関 係を評価する。 ・ 最大8週間のIL-2融合タンパク質療法を受けた免疫媒介 性疾患を有する参加者における初期臨床応答傾向を評価 する： ・ SLE： ・ SELENA-SLEDAIのベースラインからの変化。 ・ 朝一番の排尿検体から測定した、uPCRおよびuACRの ベースラインからの変化。 ・ uPCR<0.5を有する参加者の割合。 ・ eGFRのベースラインからの変化。 ・ ds-DNA力価のベースラインからの変化。 ・ C3、C4、およびCH50のベースラインからの変化。 ・ AIH： ・ 血清ALTおよびASTレベルのベースラインからの変 化。 ・ ALP:AST比およびALP:ALT比の変化。 ・ 総血清IgGレベルのベースラインからの変化。 ・ FSGS： ・ 24時間尿採取から測定した、uPCRのベースラインか らの変化。 ・ 総アルブミンレベルのベースラインからの変化。 ・ 完全寛解または部分寛解を達成した参加者数。 ^a ・ eGFRのベースラインからの変化。 ^b ・ AA：

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

・病態の尿および血液バイオマーカーを評価する。	・ SALTスコアのベースラインからの変化。 ・ ClinROによって評価される、まつげおよびまぶたの成長のベースラインからの変化。 ・ 標準化された写真に基づいて罹患した頭皮の割合のベースラインからの変化。 ・ 頭皮生検における炎症のマーカーのベースラインからの変化。^o ・ 経時的な病態の尿および血液バイオマーカーの絶対値の変化。

10

A L P = アルカリホスファターゼ、A L T = アラントランスアミナーゼ、A S T = アスパラギン酸トランスアミナーゼ、A U C _{t a u} = 定常状態での投与間隔にわたる濃度－時間曲線下面積；C K D - E P I = 慢性腎臓病疫学的協力；C l i n R O = まゆげおよびまぶたについての医師報告結果；d s - D N A = 二本鎖デオキシリボ核酸；e G F R = 推定糸球体濾過率；I g G = 免疫グロブリン G；S A L T = 脱毛症ツールの重症度；S E L E N A - S L E D A I = エリテマトーデスにおけるエストロゲンの安全性：全国評価－全身性エリテマトーデス疾患活性インデックス；u A C R = 尿アルブミン／クレアチニン比；u P C R = 尿タンパク質対クレアチニン比。

a 完全寛解は、 $< 0.3 \text{ g/d}$ または $< 300 \text{ mg/g}$ ($< 30 \text{ mg/mmoll}$) への蛋白尿の減少、正常な血清クレアチニン、および血清アルブミン $> 3.5 \text{ g/dL}$ (35 g/L) として定義され、部分寛解は、 $0.3 \sim 3.5 \text{ g/d}$ ($300 \sim 3500 \text{ mg/g}$ [$30 \sim 350 \text{ mg/mmoll}$]) への蛋白尿の減少、および安定血清クレアチニン（血清クレアチニン $< 25\%$ の増加）として定義される。

20

b 推定糸球体濾過率は、C K D - E P I 式 (2021) を使用して計算される。

c 頭皮生検に同意した参加者のみに適用される。

【0532】

試験デザイン

これは、健康な参加者（パート A - S A D）、および自己免疫性炎症性疾患（S L E、A I H、F S G S、または A A）（パート B - M A D）を有する参加者における I L - 2 融合タンパク質の S C 投与の安全性、忍容性、P D、および P K を調査するための、第 1 相、多施設、2 部の組み合わさった S A D および M A D F I H 試験である。

30

【0533】

パート A は、健康な参加者における I L - 2 融合タンパク質の S C 投与の無作為化、二重盲検、プラセボ対照 S A D 評価である。最大 5 つのコホートが計画され、各々が 8 人の参加者を含む（6 人の I L - 2 融合タンパク質および 2 人のプラセボ）。不十分な T r e g 拡大が観察される場合、追加のコホートを加えてもよい。

【0534】

I L - 2 融合タンパク質またはプラセボへの無作為化は、スクリーニング後、全ての選択／除外基準が満たされていることが確認された後、1 日目に行われる。参加者は、1 日目に試験センターで I L - 2 融合タンパク質（またはプラセボ）を S C 投与される。少なくとも最初の 3 つのコホートにおける初回投薬（パート A）は、潜在的な重度／重篤な A E について観察される「監視参加者」として機能する 3 人の参加者（2 人の I L - 2 融合タンパク質および 1 人のプラセボ）に限定される。コホートからの残りの参加者のその後の投与は、最初の 3 人の参加者の 24 時間の観察が完了した後にのみ進行する。参加者は、投与後約 72 時間、4 日目に退院する。投与後の追跡期間は 28 日間である。

40

【0535】

参加者は最初にコホート 1（パート A）に登録され、提案される開始用量は $1 \mu \text{g/kg}$ である。次の投与レベルコホートへのエスカレーションは、安全性および P D データのレビュー後に行われる。用量漸増は、表 4 に要約されるように決定される。

50

表 4 . S A D 試験における用量漸増基準

【表 4】

試験の進行	用量選択プロセス	分析のトリガー	エスカレーション基準
SADコホートX ～SADコホート X+1	PK/PDモデルから決定された初期用量；SADコホートXにおける観察された T_{reg} の拡大($\%T_{reg}/CD4^+$) および安全性に基づいて決定された後続用量。	参加者の100%がSADコホートXで ≥ 17 日を完了した	・コホートXデータに基づいて、続行するための許容可能な安全性プロファイルを決定する ・コホートX+1の用量の承認

10

【0536】

用量が合理的に安全かつ忍容性があると判断された場合、次のコホートに進むという決定がなされる。コホート1～5（パートA）の推定用量レベルを表5に要約する。

表 5 . S A D 試験のコホート

【表 5】

コホート	用量レベル
コホート1	$1 \mu\text{g/kg}$
コホート2	$4 \mu\text{g/kg}$
コホート3	$8 \mu\text{g/kg}$
コホート4	$16 \mu\text{g/kg}$
コホート5	$32 \mu\text{g/kg}$

20

【0537】

各参加者に対する臨床試験の合計期間は、最大約57日である。

【0538】

パートBは、自己免疫性炎症性疾患（SLE、AIH、FSGS、および／またはAA）を有する参加者におけるIL-2融合タンパク質のSC投与の非盲検、MADバスケット評価である。2～3コホートが計画され、各々が12人の参加者を含む。コホート1および2では、適応症当たり少なくとも2人の参加者を登録する。4つの適応症の各々について、各コホートに少なくとも2人の参加者を登録する必要がある、4つの適応症のいずれかからの追加の4人の参加者が、コホート1および2の各々における合計12人の参加者に登録される。コホート3への登録は、適応症および適応症当たりの参加者数に関して柔軟であり得る。

30

【0539】

コホート1および2（パートB）の用量は、以下に記載されるように、パートAに由来する。コホート3（パートB）の用量は、パートAおよびパートBの以前のコホートに由来する。コホート1および2（パートB）における投与頻度は、2週間に一回、8週間である。コホート3（パートB）における投与頻度は、2週間に一回、8週間であるが、一週間に一回、8週間にまで増加し得る。最終投与後の追跡期間は28日間である。

40

【0540】

パートBの開始およびパートB内の次の投与レベルコホートへのエスカレーションは、利用可能な安全性データのレビュー後に行われる。用量漸増は、表6に要約されるように決定される。

表 6 . M A D 試験における用量漸増基準

50

【表 6】

試験の進行	用量選択プロセス	分析のトリガー	エスカレーション基準
SAD～MADコホート1、約2倍の T_{reg} 拡大を示すSADコホートに基づく	T_{reg} 拡大について観察されたSADデータ（ $\%T_{reg}/CD4^+$ ）；MADコホート1用量は、ベースラインと比較して $\%T_{reg}/CD4^+$ の約2倍の増加を示すSADコホートから選択される。	参加者の $\geq 100\%$ がSADコホートXで ≥ 17 日を完了した	・SADコホートにおける許容可能な安全性プロファイルを決定する（SADコホートにおける用量$\geq$MADコホート1に対して提案された用量） ・MADコホート1の用量の承認
MADコホート1～MADコホート2	MADコホート2用量は、ベースラインと比較して $\%T_{reg}/CD4^+$ の約5倍の増加を示すSADコホートから選択される。	参加者の $\geq 50\%$ が、MADコホート1の最終投与から ≥ 17 日後に完了した	・SAD試験における許容可能な安全性プロファイル$\geq$提案された用量、ならびにMADコホート1における安全性および忍容性を決定する ・MADコホート2の用量の承認
MADコホート2～MADコホート3	用量は、MADコホート1および2の評価から決定される。例えば、コホート3は、用量および/または頻度の変化を試験してもよく、その安全性は先行するSADまたはMADコホートで確立されている。	$\geq 50\%$ の参加者が、MADコホート2の最終投与から ≥ 17 日後に完了した	・MADコホート1および2のデータレビューは、安全性または忍容性の懸念を報告しない ・MADコホート1および2からのPD結果は、さらなる試験または追加の参加者が必要であることを示唆している。

10

20

【0541】

パートB（MAD）の各参加者に対する臨床試験の合計期間は、最大約99日である。

【0542】

IL-2融合タンパク質は、パートAのコホート1の健康な参加者に、 $1\mu g/kg$ SCのヒト初回投与開始用量で投与される。理論に束縛されることを望むものではないが、開始用量は、IL-2融合タンパク質の標的および作用機序、インビトロ活性データ、インビトロ／インビボ毒性データ、ピボ毒性試験で有害作用レベルが観察されないこと（NOAEL）、ならびにヒトにおける最小活性生物学的効果レベル（MABEL）用量のPK/PDモデルから導出された推定を考慮して選択されたと考えられる。

30

【0543】

カニクイザルは、カニクイザルおよびヒトCD25受容体に対するIL-2融合タンパク質の類似の結合親和性に起因して、IL-2融合タンパク質の毒性および用量翻訳の評価のための関連種とみなされる。IL-2融合タンパク質の複数回用量の効果を、健康なカニクイザルにおけるGLP毒性試験において、100、300、および1000 $\mu g/kg$ のSCで週一回、8週間評価した。最大300 $\mu g/kg$ まではIL-2融合タンパク質関連有害所見はなく、この試験からのNOAELは300 $\mu g/kg$ であった。

40

【0544】

ヒトにおいて予想されるMABELを、IL-2融合タンパク質のカニクイザルPKの翻訳PK/PDモデル、およびヒトに対する相対成長原理に基づいてスケーリングされた結果として生じる薬剤効果（ T_{reg} の拡大、 $CD4^+$ 細胞の割合、 $\%T_{reg}/CD4^+$ として報告される）を使用して評価した。1 $\mu g/kg$ の単回SC用量は、インビボMABELとして識別されるベースライン値4.7%よりも約2倍大きい9.6%の最大 $\%T_{reg}/CD4^+$ をもたらすと予測される。これは、ヒト T_{reg} におけるIL-2シグ

50

ナル伝達アッセイ（インビトロ pSTAT5 アッセイ）において、 2.8 ng/ml の EC_{25} として特定されたインビトロ MABEL とさらに一致する。 $1 \mu\text{g/kg}$ の単回 SC 用量に対する IL-2 融合タンパク質の血清濃度は、インビトロ pSTAT5 アッセイの半最大有効濃度（ EC_{50} ； $0.1 \text{ nM} = 8.4 \text{ ng/ml}$ ）を超えるとは予想されない。 $1 \mu\text{g/kg}$ 用量での最大（ピーク）血漿薬物濃度（ C_{max} ）は、インビトロ EC_{25} （ 2.8 ng/ml ）と一致する 2.9 ng/ml であると予測され、 EC_{25} での予測時間は 1 日未満である。MABEL は EC_{25} に基づいて定義されたため、 $1 \mu\text{g/kg}$ の用量は EC_{50} を超えると予想されず、 C_{max} は一過性で EC_{25} であると予想される。したがって、シュミレーションヒト濃度、インビトロ薬理アッセイ、および予測 $\%T_{\text{reg}}/\text{CD}4^{+}$ への影響に基づいて、 $1 \mu\text{g/kg}$ を MABEL、および SAD の開始用量として特定した。

10

【0545】

パート A のコホート 2、3、4、および 5 それぞれについての、4、8、16、および $32 \mu\text{g/kg}$ の計画用量レベルも、PK/PD モデルから選択された。任意の 2 つの連続コホート間の用量増加は、4 倍を超えず、最大用量は、 $100 \mu\text{g/kg}$ を超えない。

【0546】

参加者数

パート A では、約 40 人の健康な参加者（8 人の参加者の 5 つのコホート）が無作為に試験介入に割り当てられる。パート B では、自己免疫疾患を有する最大 36 人の参加者（12 人の参加者の 3 コホート）を登録する。試験中、追加の参加者が含まれる場合がある。

20

【0547】

介入群および期間

パート A では、各コホートの参加者は、1 日目に IL-2 融合タンパク質またはプラセボの単回 SC 投与を受ける。パート A の開始用量は、 $1 \mu\text{g/kg}$ である。パート A について提案される用量は、コホート 1、2、3、4、および 5 でそれぞれ 1、4、8、16、および $32 \mu\text{g/kg}$ である。単位用量強度は 5 mg/mL である。

【0548】

パート B のコホート 1 および 2 における投与頻度は、2 週間に一回、8 週間（合計 4 回の投与）である。パート B のコホート 1 および 2 の用量は、パート A に由来する。パート B のコホート 3 の投与頻度は、パート B のコホート 1 および 2 から決定され、毎週一回で 8 週間（最大 8 回の投与）まで増加され得る。単位用量強度は 5 mg/mL である。

30

【0549】

主要な選択および除外基準の概要

選択基準

スクリーニング来院時（パート A およびパート B [AIH、FSGS、および AA を有する参加者]）に 18～55 歳の男性または女性参加者、またはスクリーニング来院時（パート B [SLE を有する参加者]）に 18～75 歳の男性または女性参加者。スクリーニング来院時に $17 \sim 35 \text{ kg/m}^2$ の BMI。

【0550】

追加の選択基準

- ・パート A：治験責任医師の判断により、治験前の医学的評価（病歴、身体検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、および臨床検査評価）により決定されるように、健康である。

- ・パート B（SLE のみを有する参加者）：インフォームド Consent フォーム（ICF）に署名する少なくとも 6 か月前の 2019 年米国リウマチ学会の分類基準に従った成人 SLE の診断、および推定糸球体濾過率（ eGFR ） $\geq 30 \text{ mL/分/1.73 m}^2$ （Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration [CKD-EPI] 式 [2021] を使用して計算）。

40

- ・パート B（AIH のみを有する参加者）：自己免疫性肝炎の基準（簡素化された診断

50

基準)を満たしている成人であって、標準治療(ステロイドなど)を用いた導入療法を完了し、維持療法(アザチオプリンおよび／または低用量ステロイドなど)中でなければならない。

・パートB(FSGSのみを有する参加者):生検で実証されたFSGSまたは微小変換型疾患の病歴、ネフローゼ症候群の少なくとも一回の既往歴(24時間尿タンパク質 $>3.5\text{ g/日}$ および血清アルブミン $<3.0\text{ g/dL}$ と定義される)、およびコルチコステロイド療法に应答する部分的または完全な寛解の少なくとも一回の既往歴。推定糸球体濾過率 $\geq 30\text{ mL/分/1.73 m}^2$ 。スクリーニング時、24時間尿タンパク質 $\geq 1\text{ g/日}$ または尿タンパク質／クレアチニン比(uPCR) $>0.75\text{ g/g}$ 。

・パートB(AAのみを有する参加者):スクリーニング時の脱毛症ツールスコアの重症度が25～95。AAの現在の発症は、 >24 週間(スクリーニング時および最初の処置時に自然発生的な硬毛の再生の証拠がない、すなわち、10%以下の再生率)であるが、 ≤ 5 年(現在の重度の頭皮脱毛の発症の開始から)である。

【0551】

主な除外基準

スクリーニング前の4週間以内に、(a)静脈内(IV)パルスコルチコステロイド療法、または(b) $\geq 1\text{ mg/kg}$ の毎日の経口コルチコステロイド療法もしくは 80 mg/日 のプレドニゾン(もしくは同等物)、スクリーニング前の6か月以内のベリムマブの受領、スクリーニング前の12か月以内のリツキシマブまたはオクレリズマブ(または他のB細胞枯渇剤)での治療歴、過去12か月以内の細胞傷害性薬物(例えば、シクロホスファミド)の既往、およびスクリーニング前6か月以内の血液産物を受領、のいずれかとして、高用量コルチコステロイド療法を受けている、制御不能な高血圧(収縮期血圧[SBP] $>140\text{ mmHg}$ 、拡張期血圧[DBP] $>90\text{ mmHg}$ の任意の位置)または症状性低血圧、任意の慢性感染性疾患を有する参加者、またはスクリーニング時もしくは-1日目に尿薬物もしくはアルコール呼吸スクリーニング検査結果が陽性である参加者。

【0552】

現在の感染の症状、スクリーニングの21日以内のコロナウイルス病2019(COVID-19)の診断(逆転写ポリメラーゼ連鎖反応[RT-PCR]、抗原検査、または臨床診断)、または以前のCOVID-19感染による「Long-COVID」症状の継続的な診断。

【0553】

COVID-19ワクチン以外のワクチン接種を、試験介入の最初の用量の投与の30日以内の間に受けた。COVID-19ワクチン接種は、試験介入の初回投与前7日以内、および最終投与後14日未満に受けることはできない。

【0554】

追加の除外基準

・パートB(SLEのみを有する参加者):強力な免疫抑制療法、臓器支持システム、または血漿交換を必要とする生命を脅かすまたは臓器を脅かすループスの症状の存在。ループス脳炎、または活動性の重度もしくは不安定な神経精神性SLE。

・パートB(AIHのみを有する参加者):進行性肝硬変／肝疾患。

・パートB(FSGSのみを有する参加者):少なくとも12週間の全用量コルチコステロイド療法後の完全または部分寛解の非存在として定義される、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群。FSGSの既知の二次的原因(例えば、遺伝／家族性、ウイルス性、還流性尿路疾患性、毒性の原因[例えば、ビスホスフォネート])。

・パートB(AAのみを有する参加者):参加者は、牽引性脱毛症、中心遠心性瘢痕性脱毛症、扁平毛孔成苔癬、前頭部線維性脱毛症、またはアンドロゲン性脱毛症を含むがこれらに限定されない、別の形態の同時脱毛を有する。他の重度の自己免疫疾患の存在－追加の免疫抑制治療を必要とする。

【0555】

参照による組み込み

本明細書に記載の刊行物、特許、および受入番号は、各個々の刊行物または特許が、参照により組み込まれることが具体的かつ個別に示されているかのように、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【 0 5 5 6 】

等価物

本発明の特定の実施形態について考察してきたが、上記の明細書は例示であって、限定するものではない。本明細書および以下の特許請求の範囲を検討すると、本発明の多くの変形が、当業者には明らかになるであろう。本発明の全範囲は、それらの均等物の全範囲、および明細書と併せて、こうした変形とともに、特許請求の範囲を参照することによって決定されるべきである。

10

表 9 . 配列表 (アミノ酸)

20

30

40

50

【表 9 - 1】

配列番号	説明	置換	配列 (アミノ酸)
例示的なIL-2バリエーション (ムテイン)			
1	IL2 C125S	C125S	APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNKNPKLTRMLTFKGYMPKKATELKHLCQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNPHLRP RDLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIIISTLT
2	安定化IL-2	V69A/Q74P/C125S	APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNKNPKLTRMLTFKGYMPKKATELKHLCQCLEEELKPLEEALNLAAPSNNPHLRP RDLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIIISTLT
3	IL2-037	H16D/V69A/Q74P/C125S	APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNKNPKLTRMLTFKGYMPKKATELKHLCQCLEEELKPLEEALNLAAPSNNPHLRP RDLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIIISTLT
4	IL2-062	H16N/V69A/Q74P/C125S	APTSSTKKTQLQLENLLDLQMLNGINNKNPKLTRMLTFKGYMPKKATELKHLCQCLEEELKPLEEALNLAAPSNNPHLRP RDLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIIISTLT
5	IL2-118	H16L/V69A/Q74P/C125S	APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNKNPKLTRMLTFKGYMPKKATELKHLCQCLEEELKPLEEALNLAAPSNNPHLRP RDLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIIISTLT
6	IL2-035	I28T/V69A/Q74P/C125S	APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNKNPKLTRMLTFKGYMPKKATELKHLCQCLEEELKPLEEALNLAAPSNNPHLRP RDLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIIISTLT
7	IL2-073	V69A/Q74P/D84V/C125S	APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNKNPKLTRMLTFKGYMPKKATELKHLCQCLEEELKPLEEALNLAAPSNNPHLRP RVLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIIISTLT
8	IL2-077	V69A/Q74P/S87R/C125S	APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNKNPKLTRMLTFKGYMPKKATELKHLCQCLEEELKPLEEALNLAAPSNNPHLRP RDLIRNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIIISTLT
9	IL2-043	V69A/Q74P/N88L/C125S	APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNKNPKLTRMLTFKGYMPKKATELKHLCQCLEEELKPLEEALNLAAPSNNPHLRP RDLISLINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIIISTLT
10	IL2-036	V69A/Q74P/N88S/C125S	PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNKNPKLTRMLTFKGYMPKKATELKHLCQCLEEELKPLEEALNLAAPSNNPHLRP DLISSINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIIISTLT
11	IL2-068	V69A/Q74P/T92S/C125S	APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNKNPKLTRMLTFKGYMPKKATELKHLCQCLEEELKPLEEALNLAAPSNNPHLRP RDLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIIISTLT
12	IL2-106	K35E/V69A/Q74P/C125S	APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNKNPELTRMLTFKGYMPKKATELKHLCQCLEEELKPLEEALNLAAPSNNPHLRP RDLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIIISTLT
13	IL2-107	K35E/H16N/V69A/Q74P/C125S	APTSSTKKTQLQLENLLDLQMLNGINNKNPELTRMLTFKGYMPKKATELKHLCQCLEEELKPLEEALNLAAPSNNPHLRP RDLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIIISTLT

10

20

30

40

50

【表 9 - 2】

14	IL2-119	K35E/H16L/V69A/Q 74P/C125S	APTSSTKTKTQLEHLLLDLQMLNGINNKNPCLTMLTKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEALNAPSKNPHLR RDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNR#ITFSQSIISTLT
15	K35E/D84V △テ-イ-ン	K35E/D84V/V69A/Q 74P/C125S	APTSSTKTKTQLEHLLLDLQMLNGINNKNPCLTMLTKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEALNAPSKNPHLR RVLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNR#ITFSQSIISTLT
16	IL2-115	K35E/I92S/V69A/Q 74P/C125S	APTSSTKTKTQLEHLLLDLQMLNGINNKNPCLTMLTKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEALNAPSKNPHLR RDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNR#ITFSQSIISTLT
17	IL2-109	R38Q/V69A/Q74P/C 125S	APTSSTKTKTQLEHLLLDLQMLNGINNKNPKLTQMLTKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEALNAPSKNPHLR RDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNR#ITFSQSIISTLT
18	IL2-113	R38Q/H16N/V69A/Q 74P/C125S	APTSSTKTKTQLEHLLLDLQMLNGINNKNPKLTQMLTKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEALNAPSKNPHLR RDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNR#ITFSQSIISTLT
19	IL2-120	R38Q/H16L/V69A/Q 74P/C125S	APTSSTKTKTQLEHLLLDLQMLNGINNKNPKLTQMLTKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEALNAPSKNPHLR RDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNR#ITFSQSIISTLT
20	R38Q/D84V △テ-イ-ン	R38Q/D84V/V69A/Q 74P/C125S	APTSSTKTKTQLEHLLLDLQMLNGINNKNPKLTQMLTKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEALNAPSKNPHLR RVLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNR#ITFSQSIISTLT
21	IL2-116	R38Q/I92S/Q74P/C 125S	APTSSTKTKTQLEHLLLDLQMLNGINNKNPKLTQMLTKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEALNAPSKNPHLR RDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNR#ITFSQSIISTLT
22	IL2-088	R38N/V69A/Q74P/C 125S	APTSSTKTKTQLEHLLLDLQMLNGINNKNPKLTQMLTKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEALNAPSKNPHLR RDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNR#ITFSQSIISTLT
23	IL2-097	R38N/H16N/V69A/Q 74P/C125S	APTSSTKTKTQLEHLLLDLQMLNGINNKNPKLTQMLTKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEALNAPSKNPHLR RDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNR#ITFSQSIISTLT
24	R38N/H16L △テ-イ-ン	R38N/H16L/V69A/Q 74P/C125S	APTSSTKTKTQLEHLLLDLQMLNGINNKNPKLTQMLTKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEALNAPSKNPHLR RDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNR#ITFSQSIISTLT
25	IL2-098	R38N/D84V/V69A/Q 74P/C125S	APTSSTKTKTQLEHLLLDLQMLNGINNKNPKLTQMLTKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEALNAPSKNPHLR RVLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNR#ITFSQSIISTLT
26	IL2-100	R38N/I92S/Q74P/C 125S	APTSSTKTKTQLEHLLLDLQMLNGINNKNPKLTQMLTKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEALNAPSKNPHLR RDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNR#ITFSQSIISTLT
27	IL2-090	R38E/V69A/Q74P/C 125S	APTSSTKTKTQLEHLLLDLQMLNGINNKNPKLTQMLTKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEALNAPSKNPHLR RDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNR#ITFSQSIISTLT
28	IL2-092	F42K/V69A/Q74P/C 125S	APTSSTKTKTQLEHLLLDLQMLNGINNKNPKLTQMLTKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEALNAPSKNPHLR RDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNR#ITFSQSIISTLT

10

20

30

40

50

【表 9 - 3】

29	IL2-110	F42Q/V69A/Q74P/C125S	APTSSTKKTQLEHLLDLQMLNGINNKNPKL.TMLTQKFYMPKKATELKHLCQLEELKPLEEALNAPSKNFHLRP RDLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIISTLT
30	IL2-不活性	F42A/Y45A/L72G/N88D/V69A/Q74P/C125S	APTSSTKKTQLEHLLDLQMLNGINNKNPKL.TMLTAKFAMPKKATELKHLCQLEELKPLEEALNGAPSKNFHLRP RDLISDINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIISTLT
31	IL2-99	R38N/S87R/V69A/Q74P/C125S	APTSSTKKTQLEHLLDLQMLNGINNKNPKL.TNMLTFKFYMPKKATELKHLCQLEELKPLEEALNAPSKNFHLRP RDLIRNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIISTLT
32	IL2-101	R38E/H16N/V69A/Q74P/C125S	APTSSTKKTQLEHLLDLQMLNGINNKNPKL.TEMLTFKFYMPKKATELKHLCQLEELKPLEEALNAPSKNFHLRP RDLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIISTLT
33	IL2-102	R38E/D84V/V69A/Q74P/C125S	APTSSTKKTQLEHLLDLQMLNGINNKNPKL.TEMLTFKFYMPKKATELKHLCQLEELKPLEEALNAPSKNFHLRP RVLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIISTLT
34	IL2-103	R38E/S87R/V69A/Q74P/C125S	APTSSTKKTQLEHLLDLQMLNGINNKNPKL.TEMLTFKFYMPKKATELKHLCQLEELKPLEEALNAPSKNFHLRP RDLIRNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIISTLT
35	IL2-104	R38E/I92S/V69A/Q74P/C125S	APTSSTKKTQLEHLLDLQMLNGINNKNPKL.TEMLTFKFYMPKKATELKHLCQLEELKPLEEALNAPSKNFHLRP RDLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIISTLT
36	IL2-114	F42Q/H16N/V69A/Q74P/C125S	APTSSTKKTQLEHLLDLQMLNGINNKNPKL.TMLTQKFYMPKKATELKHLCQLEELKPLEEALNAPSKNFHLRP RDLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIISTLT
37	IL2-117	F42Q/I92S/V69A/Q74P/C125S	APTSSTKKTQLEHLLDLQMLNGINNKNPKL.TMLTQKFYMPKKATELKHLCQLEELKPLEEALNAPSKNFHLRP RDLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIISTLT
38	IL2-108	K35E/R38N/H16N/V69A/Q74P/C125S	APTSSTKKTQLEHLLDLQMLNGINNKNPEL.TNMLTFKFYMPKKATELKHLCQLEELKPLEEALNAPSKNFHLRP RDLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIISTLT
1000	IL2-124	T3A/H16N/V69A/Q74P/C125S	APASSSTKKTQLEHLLDLQMLNGINNKNPKL.TMLTFKFYMPKKATELKHLCQLEELKPLEEALNAPSKNFHLRP RDLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIISTLT
1001	IL2-127	T3A/H16L/V69A/Q74P/C125S	APASSSTKKTQLEHLLDLQMLNGINNKNPKL.TMLTFKFYMPKKATELKHLCQLEELKPLEEALNAPSKNFHLRP RDLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIISTLT
1002	IL2-130	T3A/I92S/V69A/Q74P/C125S	APASSSTKKTQLEHLLDLQMLNGINNKNPKL.TMLTFKFYMPKKATELKHLCQLEELKPLEEALNAPSKNFHLRP RDLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIISTLT
例示的なFc領域			

10

20

30

40

50

【表 9 - 4】

39	IgG1 Fc		DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPKPKDITLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKTPREEQVNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGCSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
40	IgG1 Fc N297G	N297G	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPKPKDITLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKTPREEQVNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGCSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
41	IgG1 Fc LALAPG	L234A/L235A/P329 G	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPKPKDITLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKTPREEQVNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGCSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
42	IgG1 Fc N297G Mut215	N297G/T307Q/Q311 V/A378V	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPKPKDITLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKTPREEQVNSTYRV VSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGCSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
43	IgG1 Fc LALAPG Mut215	L234A/L235A/P329 G/T307Q/Q311V/A3 78V	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPKPKDITLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKTPREEQVNSTYRV VSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGCSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
44	IgG4 Fc S228P	S228P	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPKPKDITLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKTPREEQVNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTTISKAKGQPREPQVYTLPPSQQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGCSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
45	IgG4 Fc S228P/R409 K	S228P/R409K	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPKPKDITLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKTPREEQVNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTTISKAKGQPREPQVYTLPPSQQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGCSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
46	IgG4 Fc S228P Mut215	S228P/T307Q/Q311 V/A378V	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPKPKDITLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKTPREEQVNSTY RVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTTISKAKGQPREPQVYTLPPSQQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGCSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 9 - 5】

47	IgG4 Fc S228P/R409 K Mut215	S228P/R409K/T307 Q/Q311V/A378V	ESKVGPPCPCPAPEFLGGPSVFLPPPKKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLQVHLVDWLNKGEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAGQPREPVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIIVWEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKSLSLSLGK
1003	IgG1 Fc N297G m3ア ロタイプ		DKTHTCTCPAPELLGGPSVFLPPPKKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQGYSTYRV VSVLTVLHQDWLNKGEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAGQPREPVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIIAWEWSN GQPENNYKTTTPVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKSLSLSLSPGK
リンカー			
48	(G4S)4リン カー		GGGGGGGGGGGGGGGGGG
49	リンカー-v1		AGSGSGSGSGSPVPTPTNSSSTPTTPSPSASGS
50	リンカー-v2		AGSGSGSGSGSPVPTPTTPSPSPSTPTTPSPSGSGSGSGS
51	リンカー-v3		AGSGNSGSGSGSGSGSGSGSPVPTPTTPSPSTPTTPSPSASGS
52	リンカー-v4		AEAAAKEAAAKEAAAKEAAKAG
53	リンカー-v5		GTTNPFPASSSTTGSSTPTNPPAGS
54	リンカー-v6		AGSPGAGNGGNGGNPPPTTTTSSAPATTTTASAGS
55	リンカー-v7		GGGSAGGSGAGGSGAGGSGAGS
例示的なIL-2-Fc融合タンパク質 (IgG1 Fc N297G)			
56	IgG1 Fc N297Gに融合されたIL2 C125S		APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMLNGINNKNPKLTRMLTFKFMPPKKATELKHLCLEELKPLEEVNLAQSKNFHLRP RDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATVEFLNRWITFSQSIIISTLTGGSGSGSGSGSGSGGSDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLPPPKKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQGYSTYRVSVLTVLHQDW LNKGEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIIAWEWSNGQPENNYKTTTP PVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKSLSLSLSPGK
57	IgG1 Fc N297Gに融合された安定 化IL-2		APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMLNGINNKNPKLTRMLTFKFMPPKKATELKHLCLEELKPLEEALNAPSKNFHLRP RDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATVEFLNRWITFSQSIIISTLTGGSGSGSGSGSGSGGSDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLPPPKKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQGYSTYRVSVLTVLHQDW LNKGEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIIAWEWSNGQPENNYKTTTP PVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKSLSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 9 - 6】

58	IgG1 Fc N297Gに融合されたIL2-037	APTSSTTKTKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKPYMPKKATELKHLQCLEELKPLEEALNLAPSKNFHLR RDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIIISLTGGGGGGGGGGGGGGGSKDTHTCPPCPA PELLGGPSVFLPPPKDKDTLMTSRTPETVCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDW LNKEYIKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKSLSLSPGK
59	IgG1 Fc N297Gに融合されたIL2-062	APTSSTTKTKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKPYMPKKATELKHLQCLEELKPLEEALNLAPSKNFHLR RDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIIISLTGGGGGGGGGGGGGGGSKDTHTCPPCPA PELLGGPSVFLPPPKDKDTLMTSRTPETVCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDW LNKEYIKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKSLSLSPGK
60	IgG1 Fc N297Gに融合されたIL2-118	APTSSTTKTKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKPYMPKKATELKHLQCLEELKPLEEALNLAPSKNFHLR RDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIIISLTGGGGGGGGGGGGGGGSKDTHTCPPCPA PELLGGPSVFLPPPKDKDTLMTSRTPETVCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDW LNKEYIKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKSLSLSPGK
61	IgG1 Fc N297Gに融合されたIL2-035	APTSSTTKTKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKPYMPKKATELKHLQCLEELKPLEEALNLAPSKNFHLR RDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIIISLTGGGGGGGGGGGGGGGSKDTHTCPPCPA PELLGGPSVFLPPPKDKDTLMTSRTPETVCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDW LNKEYIKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKSLSLSPGK
62	IgG1 Fc N297Gに融合されたIL2-073	APTSSTTKTKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKPYMPKKATELKHLQCLEELKPLEEALNLAPSKNFHLR RDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIIISLTGGGGGGGGGGGGGGGSKDTHTCPPCPA PELLGGPSVFLPPPKDKDTLMTSRTPETVCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDW LNKEYIKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKSLSLSPGK

【表 9 - 7】

63	IgG1 Fc N297Gに融合されたIL2-077	APTSSTTKTKQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFMYPKKA TELKHLQCLEELKPLEEALNLAPSKNFHLRP RDLIRNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSII STL TGGGSGGGGGGGGGGSKDTHTCPPCPA PELLGGPSVFLPPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS TYRVSVLTVLHQDW LNGREYKCKVSNKALPAPTEKTTISKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
64	IgG1 Fc N297Gに融合されたIL2-043	APTSSTTKTKQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFMYPKKA TELKHLQCLEELKPLEEALNLAPSKNFHLRP RDLISLINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSII STL TGGGSGGGGGGGGGGSKDTHTCPPCPA PELLGGPSVFLPPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS TYRVSVLTVLHQDW LNGREYKCKVSNKALPAPTEKTTISKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
65	IgG1 Fc N297Gに融合されたIL2-036	APTSSTTKTKQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFMYPKKA TELKHLQCLEELKPLEEALNLAPSKNFHLRP RDLISSINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSII STL TGGGSGGGGGGGGGGSKDTHTCPPCPA PELLGGPSVFLPPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS TYRVSVLTVLHQDW LNGREYKCKVSNKALPAPTEKTTISKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
66	IgG1 Fc N297Gに融合されたIL2-068	APTSSTTKTKQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFMYPKKA TELKHLQCLEELKPLEEALNLAPSKNFHLRP RDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSII STL TGGGSGGGGGGGGGGSKDTHTCPPCPA PELLGGPSVFLPPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS TYRVSVLTVLHQDW LNGREYKCKVSNKALPAPTEKTTISKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
67	IgG1 Fc N297Gに融合されたIL2-106	APTSSTTKTKQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPELTRMLTFKFMYPKKA TELKHLQCLEELKPLEEALNLAPSKNFHLRP RDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSII STL TGGGSGGGGGGGGGGSKDTHTCPPCPA PELLGGPSVFLPPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS TYRVSVLTVLHQDW LNGREYKCKVSNKALPAPTEKTTISKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 9 - 8】

68	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-107	APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNVKNPDLTRMLTFKFYMPKKA TELKHLQCLEELKPLEEALNAPS KNFHLRP RDLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFNLNRWITFSQSIISTLTGGGGGGGGGGGGGSDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLPPPKPD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPTEKTTISKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGSPFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
69	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-119	APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNVKNPDLTRMLTFKFYMPKKA TELKHLQCLEELKPLEEALNAPS KNFHLRP RDLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFNLNRWITFSQSIISTLTGGGGGGGGGGGGGSDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLPPPKPD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPTEKTTISKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGSPFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
70	IgG1 Fc N297Gに融合された K35E/D84V ムテイン	APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNVKNPDLTRMLTFKFYMPKKA TELKHLQCLEELKPLEEALNAPS KNFHLRP RVLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFNLNRWITFSQSIISTLTGGGGGGGGGGGGGSDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLPPPKPD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPTEKTTISKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGSPFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
71	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-115	APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNVKNPDLTRMLTFKFYMPKKA TELKHLQCLEELKPLEEALNAPS KNFHLRP RDLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFNLNRWITFSQSIISTLTGGGGGGGGGGGGGSDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLPPPKPD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPTEKTTISKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGSPFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
72	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-109	APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNVKNPKLTQMLTFKFYMPKKA TELKHLQCLEELKPLEEALNAPS KNFHLRP RDLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFNLNRWITFSQSIISTLTGGGGGGGGGGGGGSDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLPPPKPD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPTEKTTISKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGSPFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 9 - 10】

78	IgG1 Fc N297Gに融合されたIL2-097	APTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMLNGINNVKNPKLTNMLTFKFMPPKKA TELKHLQCLEEELKPLEEALN LAPSKNFHLRP RDLISNINVTIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSII STL TGGGGSGGGSGGGSGGSDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPPKDITLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
79	IgG1 Fc N297Gに融合されたR38N/H16Lムテイン	APTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMLNGINNVKNPKLTNMLTFKFMPPKKA TELKHLQCLEEELKPLEEALN LAPSKNFHLRP RDLISNINVTIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSII STL TGGGGSGGGSGGGSGGSDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPPKDITLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
80	IgG1 Fc N297Gに融合されたIL2-098	APTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMLNGINNVKNPKLTNMLTFKFMPPKKA TELKHLQCLEEELKPLEEALN LAPSKNFHLRP RVLISNINVTIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSII STL TGGGGSGGGSGGGSGGSDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPPKDITLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
81	IgG1 Fc N297Gに融合されたIL2-100	APTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMLNGINNVKNPKLTNMLTFKFMPPKKA TELKHLQCLEEELKPLEEALN LAPSKNFHLRP RDLISNINVTIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSII STL TGGGGSGGGSGGGSGGSDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPPKDITLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
82	IgG1 Fc N297Gに融合されたIL2-090	APTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMLNGINNVKNPKLTNMLTFKFMPPKKA TELKHLQCLEEELKPLEEALN LAPSKNFHLRP RDLISNINVTIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSII STL TGGGGSGGGSGGGSGGSDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPPKDITLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 9 - 1 4】

1008	IgG1 Fc N297Gアロタイブ _{m3} に融合されたIL2-118	APTSSSTKTKQLLELLLDLQMLNGINNKNPKLTRMLTFKFMPPKATELKHLCLEELKPLEEALNLAQSKNPHLRP RDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIISTLTGGGGGGGGGGGGGGGSDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLPPPKPDLTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDW LNGKEYCKVSNKALPAPTEKTTISKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
1009	IgG1 Fc N297Gアロタイブ _{m3} に融合されたIL2-068	APTSSSTKTKQLLELLLDLQMLNGINNKNPKLTRMLTFKFMPPKATELKHLCLEELKPLEEALNLAQSKNPHLRP RDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIISTLTGGGGGGGGGGGGGGGSDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLPPPKPDLTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDW LNGKEYCKVSNKALPAPTEKTTISKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
IL-2-Fc融合タンパク質 (IgG1 Fc LALAPG)		
94	IgG1 Fc LALAPGに融合されたIL2 C125S	APTSSSTKTKQLLELLLDLQMLNGINNKNPKLTRMLTFKFMPPKATELKHLCLEELKPLEEALNLAQSKNPHLRP RDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIISTLTGGGGGGGGGGGGGGGSDKTHTCPPCPA PEAGGSPVFLPPPKPDLTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDW LNGKEYCKVSNKALCAPTEKTTISKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
95	IgG1 Fc LALAPGに融合された安定化IL-2	APTSSSTKTKQLLELLLDLQMLNGINNKNPKLTRMLTFKFMPPKATELKHLCLEELKPLEEALNLAQSKNPHLRP RDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIISTLTGGGGGGGGGGGGGGGSDKTHTCPPCPA PEAGGSPVFLPPPKPDLTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDW LNGKEYCKVSNKALCAPTEKTTISKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
96	IgG1 Fc LALAPGに融合されたIL2-037	APTSSSTKTKQLLELLLDLQMLNGINNKNPKLTRMLTFKFMPPKATELKHLCLEELKPLEEALNLAQSKNPHLRP RDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIISTLTGGGGGGGGGGGGGGGSDKTHTCPPCPA PEAGGSPVFLPPPKPDLTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDW LNGKEYCKVSNKALCAPTEKTTISKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 9 - 1 6】

102	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-043	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKA TELKHLQCLEELKPLEEALN LAPSKNFHLRP RDLISLINVTIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIISTLTGGGGSGGGSGGGSDKTHTCPPCPA PEAAGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMH EALHNHYTQKSLSLSPCK
103	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-036	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKA TELKHLQCLEELKPLEEALN LAPSKNFHLRP RDLISLINVTIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIISTLTGGGGSGGGSGGGSDKTHTCPPCPA PEAAGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMH EALHNHYTQKSLSLSPCK
104	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-068	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKA TELKHLQCLEELKPLEEALN LAPSKNFHLRP RDLISLINVTIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIISTLTGGGGSGGGSGGGSDKTHTCPPCPA PEAAGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMH EALHNHYTQKSLSLSPCK
105	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-106	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPELTRMLTFKFYMPKKA TELKHLQCLEELKPLEEALN LAPSKNFHLRP RDLISLINVTIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIISTLTGGGGSGGGSGGGSDKTHTCPPCPA PEAAGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMH EALHNHYTQKSLSLSPCK
106	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-107	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPELTRMLTFKFYMPKKA TELKHLQCLEELKPLEEALN LAPSKNFHLRP RDLISLINVTIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIISTLTGGGGSGGGSGGGSDKTHTCPPCPA PEAAGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMH EALHNHYTQKSLSLSPCK

10

20

30

40

50

【表 9 - 17】

107	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-119	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNNKPNELTRMLTFKFYMPKKATELKLHQLCEELKPLEEALNLA PSKNFHLRP RDLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIIISTLTGGGGSGGGSGGGSGGSDKTHTCPPCPA PEAAGGPSVFLFPPPKDITLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYCKVSNKALGAP IEKTTISKAKGQPREPQVYITLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGSPFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
108	IgG1 Fc LALAPGに融合された K35E/D84Vムテイン	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNNKPNELTRMLTFKFYMPKKATELKLHQLCEELKPLEEALNLA PSKNFHLRP RVLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIIISTLTGGGGSGGGSGGGSGGSDKTHTCPPCPA PEAAGGPSVFLFPPPKDITLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYCKVSNKALGAP IEKTTISKAKGQPREPQVYITLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGSPFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
109	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-115	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNNKPNELTRMLTFKFYMPKKATELKLHQLCEELKPLEEALNLA PSKNFHLRP RDLISNINIVSVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIIISTLTGGGGSGGGSGGGSGGSDKTHTCPPCPA PEAAGGPSVFLFPPPKDITLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYCKVSNKALGAP IEKTTISKAKGQPREPQVYITLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGSPFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
110	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-109	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNNKPNELTQMLTFKFYMPKKATELKLHQLCEELKPLEEALNLA PSKNFHLRP RDLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIIISTLTGGGGSGGGSGGGSGGSDKTHTCPPCPA PEAAGGPSVFLFPPPKDITLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYCKVSNKALGAP IEKTTISKAKGQPREPQVYITLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGSPFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
111	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-113	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNNKPNELTQMLTFKFYMPKKATELKLHQLCEELKPLEEALNLA PSKNFHLRP RDLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIIISTLTGGGGSGGGSGGGSGGSDKTHTCPPCPA PEAAGGPSVFLFPPPKDITLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYCKVSNKALGAP IEKTTISKAKGQPREPQVYITLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGSPFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 9 - 1 8】

112	IgG1 Fc LALAPgに融合された IL2-120	APTSSTKTKTQLQLEHLLDLQMLINGINNKNPKLTQMLTFKFYMPKKA TELKHLQCLEELKPLLEEALNLAPSKNFHLRP RDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIIISTLTGGGGSGGGSGGGSGGGSDKTHTCPPCPA PEAAGGFSVFLFPKPKDITLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALGAPTEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSMVEALHNYHTQKLSLSLSPCK
113	IgG1 Fc LALAPgに融合された R38Q/D84VΔテイン	APTSSTKTKTQLQLEHLLDLQMLINGINNKNPKLTQMLTFKFYMPKKA TELKHLQCLEELKPLLEEALNLAPSKNFHLRP RVLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIIISTLTGGGGSGGGSGGGSGGGSDKTHTCPPCPA PEAAGGFSVFLFPKPKDITLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALGAPTEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSMVEALHNYHTQKLSLSLSPCK
114	IgG1 Fc LALAPgに融合された IL2-116	APTSSTKTKTQLQLEHLLDLQMLINGINNKNPKLTQMLTFKFYMPKKA TELKHLQCLEELKPLLEEALNLAPSKNFHLRP RDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIIISTLTGGGGSGGGSGGGSGGGSDKTHTCPPCPA PEAAGGFSVFLFPKPKDITLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALGAPTEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSMVEALHNYHTQKLSLSLSPCK
115	IgG1 Fc LALAPgに融合された IL2-088	APTSSTKTKTQLQLEHLLDLQMLINGINNKNPKLTQMLTFKFYMPKKA TELKHLQCLEELKPLLEEALNLAPSKNFHLRP RDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIIISTLTGGGGSGGGSGGGSGGGSDKTHTCPPCPA PEAAGGFSVFLFPKPKDITLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALGAPTEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSMVEALHNYHTQKLSLSLSPCK
116	IgG1 Fc LALAPgに融合された IL2-097	APTSSTKTKTQLQLEHLLDLQMLINGINNKNPKLTQMLTFKFYMPKKA TELKHLQCLEELKPLLEEALNLAPSKNFHLRP RDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIIISTLTGGGGSGGGSGGGSGGGSDKTHTCPPCPA PEAAGGFSVFLFPKPKDITLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALGAPTEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSMVEALHNYHTQKLSLSLSPCK

【表 9 - 1 9】

117	IgG1 Fc LALAPGに融合された R38N/H16Lムテイン	APTSSTKTKQLQLEHLLDLQMLNGINNYKPKLTNMLTFKPYMPKKATELKHLCLEELKPLEEALNAPSKNFHLRP RDLISNINIVILELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIISTLTGGGGSGGGSGGGSGGSDKTHTCPPCPA PEAAGGPSVFLPPPKPKDTLMTSRTPETCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGREYKCKVSNKALGAPTEKTSKAGGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
118	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-098	APTSSTKTKQLQLEHLLDLQMLNGINNYKPKLTNMLTFKPYMPKKATELKHLCLEELKPLEEALNAPSKNFHLRP RVLISNINIVILELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIISTLTGGGGSGGGSGGGSGGSDKTHTCPPCPA PEAAGGPSVFLPPPKPKDTLMTSRTPETCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGREYKCKVSNKALGAPTEKTSKAGGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
119	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-100	APTSSTKTKQLQLEHLLDLQMLNGINNYKPKLTNMLTFKPYMPKKATELKHLCLEELKPLEEALNAPSKNFHLRP RDLISNINIVILELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIISTLTGGGGSGGGSGGGSGGSDKTHTCPPCPA PEAAGGPSVFLPPPKPKDTLMTSRTPETCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGREYKCKVSNKALGAPTEKTSKAGGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
120	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-090	APTSSTKTKQLQLEHLLDLQMLNGINNYKPKLTNMLTFKPYMPKKATELKHLCLEELKPLEEALNAPSKNFHLRP RDLISNINIVILELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIISTLTGGGGSGGGSGGGSGGSDKTHTCPPCPA PEAAGGPSVFLPPPKPKDTLMTSRTPETCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGREYKCKVSNKALGAPTEKTSKAGGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
121	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-092	APTSSTKTKQLQLEHLLDLQMLNGINNYKPKLTNMLTFKPYMPKKATELKHLCLEELKPLEEALNAPSKNFHLRP RDLISNINIVILELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIISTLTGGGGSGGGSGGGSGGSDKTHTCPPCPA PEAAGGPSVFLPPPKPKDTLMTSRTPETCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGREYKCKVSNKALGAPTEKTSKAGGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 9 - 2 1】

127	IgG1 Fc LALAP6に融合された IL2-103	APTSSTKTKTQLQLEHLLDLQMLINGINNNKPKLTMLTFKPYMPKKATELKHLQCLEELKPTLEEALNLAAPSKNNFHLRPL RDLIRNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSII STL TGGGSGGGGGGGGGGGGGGSGGSGDKTHTCPPCPA PEAAGGPSVFLPPPKPKDITLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKTPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSMVHEALHNHYTQKSLSLSPCK
128	IgG1 Fc LALAP6に融合された IL2-104	APTSSTKTKTQLQLEHLLDLQMLINGINNNKPKLTMLTFKPYMPKKATELKHLQCLEELKPTLEEALNLAAPSKNNFHLRPL RDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSII STL TGGGSGGGGGGGGGGGGGGSGGSGDKTHTCPPCPA PEAAGGPSVFLPPPKPKDITLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKTPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSMVHEALHNHYTQKSLSLSPCK
129	IgG1 Fc LALAP6に融合された IL2-114	APTSSTKTKTQLQLEHLLDLQMLINGINNNKPKLTMLTFKPYMPKKATELKHLQCLEELKPTLEEALNLAAPSKNNFHLRPL RDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSII STL TGGGSGGGGGGGGGGGGGGSGGSGDKTHTCPPCPA PEAAGGPSVFLPPPKPKDITLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKTPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSMVHEALHNHYTQKSLSLSPCK
130	IgG1 Fc LALAP6に融合された IL2-117	APTSSTKTKTQLQLEHLLDLQMLINGINNNKPKLTMLTFKPYMPKKATELKHLQCLEELKPTLEEALNLAAPSKNNFHLRPL RDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSII STL TGGGSGGGGGGGGGGGGGGSGGSGDKTHTCPPCPA PEAAGGPSVFLPPPKPKDITLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKTPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSMVHEALHNHYTQKSLSLSPCK
131	IgG1 Fc LALAP6に融合された IL2-108	APTSSTKTKTQLQLEHLLDLQMLINGINNNKPKLTMLTFKPYMPKKATELKHLQCLEELKPTLEEALNLAAPSKNNFHLRPL RDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSII STL TGGGSGGGGGGGGGGGGGGSGGSGDKTHTCPPCPA PEAAGGPSVFLPPPKPKDITLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKTPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSMVHEALHNHYTQKSLSLSPCK

例示的なIL-2-Fc融合タンパク質 (IgG1 Fc N297G Mut215)

2-Fc融合タンパク質 (IgG1 Fc N297G Mut215)

【表 9 - 2 4】

142	IgG1 Fc N297G Mut215に融合されたIL2-068	APTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMLINGINNKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEALNLA PSKNFHLRP RDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSII STL TGGSGGGGGGGGGGSKDTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDYSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVHLVDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVEVESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
143	IgG1 Fc N297G Mut215に融合されたIL2-106	APTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMLINGINNKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEALNLA PSKNFHLRP RDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSII STL TGGSGGGGGGGGGGSKDTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDYSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVHLVDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVEVESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
144	IgG1 Fc N297G Mut215に融合されたIL2-107	APTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMLINGINNKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEALNLA PSKNFHLRP RDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSII STL TGGSGGGGGGGGGGSKDTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDYSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVHLVDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVEVESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
145	IgG1 Fc N297G Mut215に融合されたIL2-119	APTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMLINGINNKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEALNLA PSKNFHLRP RDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSII STL TGGSGGGGGGGGGGSKDTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDYSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVHLVDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVEVESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
146	IgG1 Fc N297G Mut215に融合されたK35E/D84V ムテイン	APTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMLINGINNKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEALNLA PSKNFHLRP RVLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSII STL TGGSGGGGGGGGGGSKDTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDYSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVHLVDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVEVESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 9 - 2 6】

152	IgG1 Fc N297G Mut215に融合されたIL2-116	APTSSTKTKTQLLEHLLDLQMLNGINNKNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEALNAPSKNFHLRP RDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNR#ITFSQSII STL TGGGSGGGSGGGSGGSDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLPPPKPDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS TYRVSVLQVLHVDW LNGKEYCKVSNKALPAPTEKTTISKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDII VVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGSPFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
153	IgG1 Fc N297G Mut215に融合されたIL2-088	APTSSTKTKTQLLEHLLDLQMLNGINNKNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEALNAPSKNFHLRP RDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNR#ITFSQSII STL TGGGSGGGSGGGSGGSDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLPPPKPDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS TYRVSVLQVLHVDW LNGKEYCKVSNKALPAPTEKTTISKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDII VVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGSPFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
154	IgG1 Fc N297G Mut215に融合されたIL2-097	APTSSTKTKTQLLEHLLDLQMLNGINNKNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEALNAPSKNFHLRP RDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNR#ITFSQSII STL TGGGSGGGSGGGSGGSDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLPPPKPDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS TYRVSVLQVLHVDW LNGKEYCKVSNKALPAPTEKTTISKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDII VVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGSPFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
155	IgG1 Fc N297G Mut215に融合されたR38N/H16Lムテイン	APTSSTKTKTQLLEHLLDLQMLNGINNKNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEALNAPSKNFHLRP RDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNR#ITFSQSII STL TGGGSGGGSGGGSGGSDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLPPPKPDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS TYRVSVLQVLHVDW LNGKEYCKVSNKALPAPTEKTTISKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDII VVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGSPFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
156	IgG1 Fc N297G Mut215に融合されたIL2-098	APTSSTKTKTQLLEHLLDLQMLNGINNKNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEALNAPSKNFHLRP RVLI SNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNR#ITFSQSII STL TGGGSGGGSGGGSGGSDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLPPPKPDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS TYRVSVLQVLHVDW LNGKEYCKVSNKALPAPTEKTTISKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDII VVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGSPFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 9 - 2 7】

157	IgG1 Fc N297G Mut-215に融合されたIL2-100	APTSSTKTKTQLQLEHLLDLQMLINGINNKNPKLTMLTKFYPMPKKATELKHLQCLEELKPLLEEALNLA PSKNNFHLRP RDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSII STL TGGGSGGGSGGGSGGGSGGSKDTHTCPPCPA PELLGGPSVFLPPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQV LHVHDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDII VVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
158	IgG1 Fc N297G Mut-215に融合されたIL2-090	APTSSTKTKTQLQLEHLLDLQMLINGINNKNPKLTMLTKFYPMPKKATELKHLQCLEELKPLLEEALNLA PSKNNFHLRP RDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSII STL TGGGSGGGSGGGSGGGSGGSKDTHTCPPCPA PELLGGPSVFLPPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQV LHVHDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDII VVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
159	IgG1 Fc N297G Mut-215に融合されたIL2-092	APTSSTKTKTQLQLEHLLDLQMLINGINNKNPKLTMLTKFYPMPKKATELKHLQCLEELKPLLEEALNLA PSKNNFHLRP RDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSII STL TGGGSGGGSGGGSGGGSGGSKDTHTCPPCPA PELLGGPSVFLPPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQV LHVHDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDII VVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
160	IgG1 Fc N297G Mut-215に融合されたIL2-110	APTSSTKTKTQLQLEHLLDLQMLINGINNKNPKLTMLTKFYPMPKKATELKHLQCLEELKPLLEEALNLA PSKNNFHLRP RDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSII STL TGGGSGGGSGGGSGGGSGGSKDTHTCPPCPA PELLGGPSVFLPPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQV LHVHDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDII VVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
161	IgG1 Fc N297G Mut-215に融合されたIL2-不活性	APTSSTKTKTQLQLEHLLDLQMLINGINNKNPKLTMLTKFAMPKKATELKHLQCLEELKPLLEEALNLA PSKNNFHLRP RDLISDINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSII STL TGGGSGGGSGGGSGGGSGGSKDTHTCPPCPA PELLGGPSVFLPPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQV LHVHDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDII VVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK

【表 9 - 3 1】

176	IgG1 Fc LALAPG Mut215に融合された IL2-073	APTSSTTKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFMYPKKA TELKHLQCLEEEELKPLEEALNLAPSKNFHLRP RVLSININVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSII STL TGGGSGGGGGGGGGGSDKTHTCPPCPA PEAAGGPSVFLPPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVHLHVDW LNGKEYCKVSNKALGAPTEKTSKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDII VVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
177	IgG1 Fc LALAPG Mut215に融合された IL2-077	APTSSTTKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFMYPKKA TELKHLQCLEEEELKPLEEALNLAPSKNFHLRP RDLIRNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSII STL TGGGSGGGGGGGGGGSDKTHTCPPCPA PEAAGGPSVFLPPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVHLHVDW LNGKEYCKVSNKALGAPTEKTSKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDII VVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
178	IgG1 Fc LALAPG Mut215に融合された IL2-043	APTSSTTKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFMYPKKA TELKHLQCLEEEELKPLEEALNLAPSKNFHLRP RDLISLINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSII STL TGGGSGGGGGGGGGGSDKTHTCPPCPA PEAAGGPSVFLPPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVHLHVDW LNGKEYCKVSNKALGAPTEKTSKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDII VVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
179	IgG1 Fc LALAPG Mut215に融合された IL2-036	APTSSTTKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFMYPKKA TELKHLQCLEEEELKPLEEALNLAPSKNFHLRP RDLISSININVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSII STL TGGGSGGGGGGGGGGSDKTHTCPPCPA PEAAGGPSVFLPPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVHLHVDW LNGKEYCKVSNKALGAPTEKTSKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDII VVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
180	IgG1 Fc LALAPG Mut215に融合された IL2-068	APTSSTTKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFMYPKKA TELKHLQCLEEEELKPLEEALNLAPSKNFHLRP RDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSII STL TGGGSGGGGGGGGGGSDKTHTCPPCPA PEAAGGPSVFLPPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVHLHVDW LNGKEYCKVSNKALGAPTEKTSKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDII VVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 9 - 3 2】

181	IgG1 Fc LALAPG Mut215に融合されたIL2-106	APTSSTKTKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPELTRMLTFKFMYPKKA TELKHLQCLEEEELKPLEEALNLAPSKNFHLRP RDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLLNRWITFSQSII STL TGGGSGGGGGGGGGGSDKTHTCPPCPA PEAAGGPSVFLPPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVSVLQVLHVDW LNGREYKCKVSNKALGAPTEKTSKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDII VVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
182	IgG1 Fc LALAPG Mut215に融合されたIL2-107	APTSSTKTKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPELTRMLTFKFMYPKKA TELKHLQCLEEEELKPLEEALNLAPSKNFHLRP RDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLLNRWITFSQSII STL TGGGSGGGGGGGGGGSDKTHTCPPCPA PEAAGGPSVFLPPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVSVLQVLHVDW LNGREYKCKVSNKALGAPTEKTSKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDII VVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
183	IgG1 Fc LALAPG Mut215に融合されたIL2-119	APTSSTKTKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPELTRMLTFKFMYPKKA TELKHLQCLEEEELKPLEEALNLAPSKNFHLRP RDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLLNRWITFSQSII STL TGGGSGGGGGGGGGGSDKTHTCPPCPA PEAAGGPSVFLPPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVSVLQVLHVDW LNGREYKCKVSNKALGAPTEKTSKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDII VVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
184	IgG1 Fc LALAPG Mut215に融合されたK35E/D84Vムテイン	APTSSTKTKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPELTRMLTFKFMYPKKA TELKHLQCLEEEELKPLEEALNLAPSKNFHLRP RVLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLLNRWITFSQSII STL TGGGSGGGGGGGGGGSDKTHTCPPCPA PEAAGGPSVFLPPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVSVLQVLHVDW LNGREYKCKVSNKALGAPTEKTSKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDII VVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
185	IgG1 Fc LALAPG Mut215に融合されたIL2-115	APTSSTKTKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPELTRMLTFKFMYPKKA TELKHLQCLEEEELKPLEEALNLAPSKNFHLRP RDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLLNRWITFSQSII STL TGGGSGGGGGGGGGGSDKTHTCPPCPA PEAAGGPSVFLPPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVSVLQVLHVDW LNGREYKCKVSNKALGAPTEKTSKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDII VVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 9 - 3 3】

186	IgG1 Fc LALAPG Mut215に融合されたIL2-109	APTSSTKTKTQLQLEHLLLDLQMLINGINNYKNPKLTQMLTFKFYMPKKA TELKHLQCLEELKPLEEALNLAPSKNFHLRP RDLISNINVTIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIISTLTGGGSGGGGGGGGSDKTHTCPPCPA PEAAAGGPSVFLFPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVHLVDW LNKGEYKCKVSNKALGAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIIVWESNGQPENNYKTTP PVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHAEALHNHYTQKSLSLSPGK
187	IgG1 Fc LALAPG Mut215に融合されたIL2-113	APTSSTKTKTQLQLEHLLLDLQMLINGINNYKNPKLTQMLTFKFYMPKKA TELKHLQCLEELKPLEEALNLAPSKNFHLRP RDLISNINVTIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIISTLTGGGSGGGGGGGGSDKTHTCPPCPA PEAAAGGPSVFLFPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVHLVDW LNKGEYKCKVSNKALGAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIIVWESNGQPENNYKTTP PVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHAEALHNHYTQKSLSLSPGK
188	IgG1 Fc LALAPG Mut215に融合されたIL2-120	APTSSTKTKTQLQLEHLLLDLQMLINGINNYKNPKLTQMLTFKFYMPKKA TELKHLQCLEELKPLEEALNLAPSKNFHLRP RDLISNINVTIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIISTLTGGGSGGGGGGGGSDKTHTCPPCPA PEAAAGGPSVFLFPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVHLVDW LNKGEYKCKVSNKALGAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIIVWESNGQPENNYKTTP PVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHAEALHNHYTQKSLSLSPGK
189	IgG1 Fc LALAPG Mut215に融合されたR38Q/D84Vムテイン	APTSSTKTKTQLQLEHLLLDLQMLINGINNYKNPKLTQMLTFKFYMPKKA TELKHLQCLEELKPLEEALNLAPSKNFHLRP RDLISNINVTIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIISTLTGGGSGGGGGGGGSDKTHTCPPCPA PEAAAGGPSVFLFPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVHLVDW LNKGEYKCKVSNKALGAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIIVWESNGQPENNYKTTP PVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHAEALHNHYTQKSLSLSPGK
190	IgG1 Fc LALAPG Mut215に融合されたIL2-116	APTSSTKTKTQLQLEHLLLDLQMLINGINNYKNPKLTQMLTFKFYMPKKA TELKHLQCLEELKPLEEALNLAPSKNFHLRP RDLISNINVTIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIISTLTGGGSGGGGGGGGSDKTHTCPPCPA PEAAAGGPSVFLFPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVHLVDW LNKGEYKCKVSNKALGAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIIVWESNGQPENNYKTTP PVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHAEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 9 - 3 4】

191	IgG1 Fe LALAPG Mut215に融合されたIL2-088	APTSSSTKTKQLQLEHLLDLQMLNGINNKNPKLTNMLTFKFMPPKATKELKHLQCLEELKPLEEALNLA PSKNFHLRP RDLISNINIVILELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSII STL TGGGGSGGGSGGGSGGSDKTHTCPPCPA PEAAGGPSVFLPPPKPDILMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVHLHYD LNGKEYCKKVSNNKALCAPTEKTTISKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIIVVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGSPFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
192	IgG1 Fe LALAPG Mut215に融合されたIL2-097	APTSSSTKTKQLQLEHLLDLQMLNGINNKNPKLTNMLTFKFMPPKATKELKHLQCLEELKPLEEALNLA PSKNFHLRP RDLISNINIVILELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSII STL TGGGGSGGGSGGGSGGSDKTHTCPPCPA PEAAGGPSVFLPPPKPDILMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVHLHYD LNGKEYCKKVSNNKALCAPTEKTTISKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIIVVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGSPFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
193	IgG1 Fe LALAPG Mut215に融合されたR38N/H16Lムテイン	APTSSSTKTKQLQLEHLLDLQMLNGINNKNPKLTNMLTFKFMPPKATKELKHLQCLEELKPLEEALNLA PSKNFHLRP RDLISNINIVILELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSII STL TGGGGSGGGSGGGSGGSDKTHTCPPCPA PEAAGGPSVFLPPPKPDILMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVHLHYD LNGKEYCKKVSNNKALCAPTEKTTISKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIIVVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGSPFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
194	IgG1 Fe LALAPG Mut215に融合されたIL2-098	APTSSSTKTKQLQLEHLLDLQMLNGINNKNPKLTNMLTFKFMPPKATKELKHLQCLEELKPLEEALNLA PSKNFHLRP RVLISNINIVILELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSII STL TGGGGSGGGSGGGSGGSDKTHTCPPCPA PEAAGGPSVFLPPPKPDILMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVHLHYD LNGKEYCKKVSNNKALCAPTEKTTISKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIIVVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGSPFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
195	IgG1 Fe LALAPG Mut215に融合されたIL2-100	APTSSSTKTKQLQLEHLLDLQMLNGINNKNPKLTNMLTFKFMPPKATKELKHLQCLEELKPLEEALNLA PSKNFHLRP RDLISNINIVILELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSII STL TGGGGSGGGSGGGSGGSDKTHTCPPCPA PEAAGGPSVFLPPPKPDILMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVHLHYD LNGKEYCKKVSNNKALCAPTEKTTISKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIIVVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGSPFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 9 - 3 6】

201	IgG1 Fe LALAPG Mut215に融合されたIL2-101	APTSSSTKKTQLQLENLLDLQMLNGINNYKNPKLTEMLTFRFYMPPKKAATELKHLCLEELKPLEEALNAPSKNFHLRP RDLISNINVTIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIISTLTGGGGGGGGGGGGGGGSDKTHTCPPCPA PEAAGGSPSVFLFPPPKDITLMSIRTPETVCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLQVLHVDW LNGKEYCKVSNKALGAPIEKTIISKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIIVVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFTSCSYMHEALHNHYTQKSLSLSPCK
202	IgG1 Fe LALAPG Mut215に融合されたIL2-102	APTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTEMLTFRFYMPPKKAATELKHLCLEELKPLEEALNAPSKNFHLRP RVLISNINVTIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIISTLTGGGGGGGGGGGGGGGSDKTHTCPPCPA PEAAGGSPSVFLFPPPKDITLMSIRTPETVCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLQVLHVDW LNGKEYCKVSNKALGAPIEKTIISKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIIVVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFTSCSYMHEALHNHYTQKSLSLSPCK
203	IgG1 Fe LALAPG Mut215に融合されたIL2-103	APTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTEMLTFRFYMPPKKAATELKHLCLEELKPLEEALNAPSKNFHLRP RDLIRNINVTIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIISTLTGGGGGGGGGGGGGGGSDKTHTCPPCPA PEAAGGSPSVFLFPPPKDITLMSIRTPETVCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLQVLHVDW LNGKEYCKVSNKALGAPIEKTIISKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIIVVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFTSCSYMHEALHNHYTQKSLSLSPCK
204	IgG1 Fe LALAPG Mut215に融合されたIL2-104	APTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTEMLTFRFYMPPKKAATELKHLCLEELKPLEEALNAPSKNFHLRP RDLISNINVTIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIISTLTGGGGGGGGGGGGGGGSDKTHTCPPCPA PEAAGGSPSVFLFPPPKDITLMSIRTPETVCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLQVLHVDW LNGKEYCKVSNKALGAPIEKTIISKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIIVVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFTSCSYMHEALHNHYTQKSLSLSPCK
205	IgG1 Fe LALAPG Mut215に融合されたIL2-114	APTSSSTKKTQLQLENLLDLQMLNGINNYKNPKLTEMLTFRFYMPPKKAATELKHLCLEELKPLEEALNAPSKNFHLRP RDLISNINVTIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIISTLTGGGGGGGGGGGGGGGSDKTHTCPPCPA PEAAGGSPSVFLFPPPKDITLMSIRTPETVCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLQVLHVDW LNGKEYCKVSNKALGAPIEKTIISKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIIVVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFTSCSYMHEALHNHYTQKSLSLSPCK

10

20

30

40

50

【表 9 - 3 7】

206	IgG1 Fc LALAPG Mut215に融合されたIL2-117	APTSSSTKTKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNKNPKLTRMLTFKFMPPKATLKHLCLEELKPLEEALNLPKSNPHLRP RDLISNINIVVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIISTLTGGGGSGGGSGGGSGGSDKTHTCPPCPA PEAAGGPSVFLPPPKDILMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVHLHVDW LNGKEYKCKVSNKALCAPTEKTTISKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
207	IgG1 Fc LALAPG Mut215に融合されたIL2-108	APTSSSTKTKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNKNPKLTRMLTFKFMPPKATLKHLCLEELKPLEEALNLPKSNPHLRP RDLISNINIVVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIISTLTGGGGSGGGSGGGSGGSDKTHTCPPCPA PEAAGGPSVFLPPPKDILMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVHLHVDW LNGKEYKCKVSNKALCAPTEKTTISKAGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
例示的なIL-2-Fc融合タンパク質 (IgG4 Fc S228P)		
208	IgG4 Fc S228Pに融合されたIL2 C125S	APTSSSTKTKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNKNPKLTRMLTFKFMPPKATLKHLCLEELKPLEEALNLPKSNPHLRP RDLISNINIVVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIISTLTGGGGSGGGSGGGSGGSESKYGPCCPC PAPEFLGGPSVFLPPPKDILMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTTISKAGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSYMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
209	IgG4 Fc S228Pに融合された安定化IL-2	APTSSSTKTKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNKNPKLTRMLTFKFMPPKATLKHLCLEELKPLEEALNLPKSNPHLRP RDLISNINIVVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNRWITFSQSIISTLTGGGGSGGGSGGGSGGSESKYGPCCPC PAPEFLGGPSVFLPPPKDILMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTTISKAGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSYMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 9 - 3 8】

[illegible]

【表 9 - 4 4】

[illegible]

【表 9 - 5 8】

309	IgG4 Fc S228P Mut-215に融合されたIL2-100	APTSSTKTKTQLQLEHLLDLQMLINGINNYKNPKLTMLTFFKYPMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEALNLA PSKNFHLR RDLSININVIVLELGSETTFMCEYADETATIIVEFLNRWITFSQSIIISTLTGGGGSGGGSGGGSGGGSESKYGPPCPCPC PAPEFLGGPSVFLFPPTPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVFQNWVDGVGVHNNAKTTPREGFNSTYRVSVLVQLVHV DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTTISKAKQQPREPVYTLPSPQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVERVEESNCQPENNTYKT TPPYLDSDGSSEFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
310	IgG4 Fc S228P Mut-215に融合されたIL2-090	APTSSTKTKTQLQLEHLLDLQMLINGINNYKNPKLTEMLTFFKYPMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEALNLA PSKNFHLR RDLSININVIVLELGSETTFMCEYADETATIIVEFLNRWITFSQSIIISTLTGGGGSGGGSGGGSGGGSESKYGPPCPCPC PAPEFLGGPSVFLFPPTPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVFQNWVDGVGVHNNAKTTPREGFNSTYRVSVLVQLVHV DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTTISKAKQQPREPVYTLPSPQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVERVEESNCQPENNTYKT TPPYLDSDGSSEFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
311	IgG4 Fc S228P Mut-215に融合されたIL2-092	APTSSTKTKTQLQLEHLLDLQMLINGINNYKNPKLTRMLTFFKYPMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEALNLA PSKNFHLR RDLSININVIVLELGSETTFMCEYADETATIIVEFLNRWITFSQSIIISTLTGGGGSGGGSGGGSGGGSESKYGPPCPCPC PAPEFLGGPSVFLFPPTPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVFQNWVDGVGVHNNAKTTPREGFNSTYRVSVLVQLVHV DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTTISKAKQQPREPVYTLPSPQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVERVEESNCQPENNTYKT TPPYLDSDGSSEFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
312	IgG4 Fc S228P Mut-215に融合されたIL2-110	APTSSTKTKTQLQLEHLLDLQMLINGINNYKNPKLTRMLTQTFFKYPMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEALNLA PSKNFHLR RDLSININVIVLELGSETTFMCEYADETATIIVEFLNRWITFSQSIIISTLTGGGGSGGGSGGGSGGGSESKYGPPCPCPC PAPEFLGGPSVFLFPPTPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVFQNWVDGVGVHNNAKTTPREGFNSTYRVSVLVQLVHV DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTTISKAKQQPREPVYTLPSPQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVERVEESNCQPENNTYKT TPPYLDSDGSSEFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
313	IgG4 Fc S228P Mut-215に融合されたIL2-不活性	APTSSTKTKTQLQLEHLLDLQMLINGINNYKNPKLTRMLTAKFAMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEALNLA PSKNFHLR RDLSININVIVLELGSETTFMCEYADETATIIVEFLNRWITFSQSIIISTLTGGGGSGGGSGGGSGGGSESKYGPPCPCPC PAPEFLGGPSVFLFPPTPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVFQNWVDGVGVHNNAKTTPREGFNSTYRVSVLVQLVHV DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTTISKAKQQPREPVYTLPSPQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVERVEESNCQPENNTYKT TPPYLDSDGSSEFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

【表 9 - 6 0】

[illegible]

【表 9 - 6 1】

[illegible]

【表 9 - 6 5】

[illegible]

【表 9 - 6 6】

[illegible]

【表 1 0 - 1】

配列番号	説明	置換	配列 (スクレオチド)
例示的なIL-2バリアント (ムテイン)			
361	IL2 C125S	C125S	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGCGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAAT CAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGATGCTCAGCTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCACCTTCAGGAAGTATTGAATCTTGCTCAGTCCAAAAAATTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGCTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGGACAAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGCTTGACT
362	安定化IL- 2	V69A/Q74P/C125S	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGCGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAAT CAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGATGCTCAGCTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCACCTTCAGGAAGCTTTGAATCTTGCTCCGTCGCAAAAAATTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGCTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGGACAAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGCTTGACT

10

20

30

40

50

【表 10 - 2】

363	IL2-037	H16D/V69A/Q74P/C 125S	GCCCCTAGTCCTCCTCAACTAAAGAGCGCAACTTCAGCTTGAGGATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCGCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCACTTTCAGGAAGCCTTGAATCTTGTCTCGTCCAAAAAAGCTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAGCGAAACGCGTTTATGTGCGAATATGCGACGCAAAAC TGGGACAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATCAGCACCGTTGACT
364	IL2-062	H16N/V69A/Q74P/C 125S	GCCCCTAGTCCTCCTCAACTAAAGAGCGCAACTTCAGCTTGAGGATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCGCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCACTTTCAGGAAGCCTTGAATCTTGTCTCGTCCAAAAAAGCTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAGCGAAACGCGTTTATGTGCGAATATGCGACGCAAAAC TGGGACAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATCAGCACCGTTGACT
365	IL2-118	H16L/V69A/Q74P/C 125S	GCCCCTAGTCCTCCTCAACTAAAGAGCGCAACTTCAGCTTGAGGATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCGCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCACTTTCAGGAAGCCTTGAATCTTGTCTCGTCCAAAAAAGCTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAGCGAAACGCGTTTATGTGCGAATATGCGACGCAAAAC TGGGACAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATCAGCACCGTTGACT
366	IL2-035	I28T/V69A/Q74P/C 125S	GCCCCTAGTCCTCCTCAACTAAAGAGCGCAACTTCAGCTTGAGGATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAC CAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCGCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCACTTTCAGGAAGCCTTGAATCTTGTCTCGTCCAAAAAAGCTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAGCGAAACGCGTTTATGTGCGAATATGCGACGCAAAAC TGGGACAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATCAGCACCGTTGACT
367	IL2-073	V69A/Q74P/D84V/C 125S	GCCCCTAGTCCTCCTCAACTAAAGAGCGCAACTTCAGCTTGAGGATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCGCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCACTTTCAGGAAGCCTTGAATCTTGTCTCGTCCAAAAAAGCTTTCATTTGCGGCCACGA GTTCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAGCGAAACGCGTTTATGTGCGAATATGCGACGCAAAAC TGGGACAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATCAGCACCGTTGACT
368	IL2-077	V69A/Q74P/S87R/C 125S	GCCCCTAGTCCTCCTCAACTAAAGAGCGCAACTTCAGCTTGAGGATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCGCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCACTTTCAGGAAGCCTTGAATCTTGTCTCGTCCAAAAAAGCTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAGCGAAACGCGTTTATGTGCGAATATGCGACGCAAAAC TGGGACAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATCAGCACCGTTGACT

10

20

30

40

50

【表 10 - 3】

369	IL2-043	V69A/Q74P/N88L/C 125S	GCCCCTAGCTCCTCAACTAAAGAGCGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAGATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCGCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTTGGAGGAGGAACCTTAAACCACTTCAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACCTTTCATTTGGGCCACGA GATCTGATAAGCCCTGATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAAGCGAAACGAGCTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGGACAAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCACGTTGACT
370	IL2-036	V69A/Q74P/N88S/C 125S	GCCCCTAGCTCCTCAACTAAAGAGCGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAGATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCGCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTTGGAGGAGGAACCTTAAACCACTTCAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACCTTTCATTTGGGCCACGA GATCTGATAAGCAGCATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAAGCGAAACGAGCTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGGACAAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCACGTTGACT
371	IL2-068	V69A/Q74P/I92S/C 125S	GCCCCTAGCTCCTCAACTAAAGAGCGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAGATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCGCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTTGGAGGAGGAACCTTAAACCACTTCAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACCTTTCATTTGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAAGCGAAACGAGCTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGGACAAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCACGTTGACT
372	IL2-106	K35E/V69A/Q74P/C 125S	GCCCCTAGCTCCTCAACTAAAGAGCGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTGAACCTTACTAGATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCGCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTTGGAGGAGGAACCTTAAACCACTTCAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACCTTTCATTTGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAAGCGAAACGAGCTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGGACAAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCACGTTGACT
373	IL2-107	K35E/H16N/V69A/Q 74P/C125S	GCCCCTAGCTCCTCAACTAAAGAGCGCAACTTCAGCTTGAGCAACTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTGAACCTTACTAGATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCGCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTTGGAGGAGGAACCTTAAACCACTTCAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACCTTTCATTTGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAAGCGAAACGAGCTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGGACAAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCACGTTGACT
374	IL2-119	K35E/H16L/V69A/Q 74P/C125S	GCCCCTAGCTCCTCAACTAAAGAGCGCAACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTGAACCTTACTAGATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCGCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTTGGAGGAGGAACCTTAAACCACTTCAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACCTTTCATTTGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAAGCGAAACGAGCTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGGACAAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCACGTTGACT

10

20

30

40

50

【表 10 - 4】

375	K35E/D84V ムテイン	K35E/D84V/V69A/Q 74P/C125S	GGCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTGAACCTTACTAGATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCCCCAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCACTTCAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCTCAAAAACCTTTTCATTTGCGGCCACGA GTGCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGAACGGAACGAGCTTTATGTGCGAATATGACACGGAAC TGGGACAAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAAATCTATCATCAGCACCGTTGACT
376	IL2-115	K35E/192S/V69A/Q 74P/C125S	GGCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTGAACCTTACTAGATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCCCCAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCACTTCAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCTCAAAAACCTTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCTGGAACCTGAAAGAACGGAACGAGCTTTATGTGCGAATATGACACGGAAC TGGGACAAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAAATCTATCATCAGCACCGTTGACT
377	IL2-109	R38Q/V69A/Q74P/C 125S	GGCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCCCCAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCACTTCAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCTCAAAAACCTTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGAACGGAACGAGCTTTATGTGCGAATATGACACGGAAC TGGGACAAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAAATCTATCATCAGCACCGTTGACT
378	IL2-113	R38Q/H16N/V69A/Q 74P/C125S	GGCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCCCCAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCACTTCAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCTCAAAAACCTTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGAACGGAACGAGCTTTATGTGCGAATATGACACGGAAC TGGGACAAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAAATCTATCATCAGCACCGTTGACT
379	IL2-120	R38Q/H16L/V69A/Q 74P/C125S	GGCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCCCCAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCACTTCAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCTCAAAAACCTTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGAACGGAACGAGCTTTATGTGCGAATATGACACGGAAC TGGGACAAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAAATCTATCATCAGCACCGTTGACT
380	R38Q/D84V ムテイン	R38Q/D84V/V69A/Q 74P/C125S	GGCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCCCCAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCACTTCAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCTCAAAAACCTTTTCATTTGCGGCCACGA GTGCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGAACGGAACGAGCTTTATGTGCGAATATGACACGGAAC TGGGACAAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAAATCTATCATCAGCACCGTTGACT

10

20

30

40

50

【表 10 - 5】

381	IL2-116	R38Q/192S/Q74P/C 125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAGAGCGCAACTTCAGCTTCAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCGCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTTGGAGGAGGAACCTTAACCACTTGAAGAGCCTTGAATCTTGTCTCGTCCAAAACCTTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCTGGAACTGAAAGGAGCGAAACGCGTTTATGTGGAAATATGCACACGAAAC TGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATCAGCACCGTTGACT
382	IL2-088	R38N/V69A/Q74P/C 125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAGAGCGCAACTTCAGCTTCAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAACAATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCGCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTTGGAGGAGGAACCTTAACCACTTGAAGAGCCTTGAATCTTGTCTCGTCCAAAACCTTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACTGAAAGGAGCGAAACGCGTTTATGTGGAAATATGCACACGAAAC TGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATCAGCACCGTTGACT
383	IL2-097	R38N/H16N/V69A/Q 74P/C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAGAGCGCAACTTCAGCTTCAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAACAATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCGCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTTGGAGGAGGAACCTTAACCACTTGAAGAGCCTTGAATCTTGTCTCGTCCAAAACCTTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACTGAAAGGAGCGAAACGCGTTTATGTGGAAATATGCACACGAAAC TGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATCAGCACCGTTGACT
384	R38N/H16L ムテイン	R38N/H16L/V69A/Q 74P/C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAGAGCGCAACTTCAGCTTCAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAACAATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCGCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTTGGAGGAGGAACCTTAACCACTTGAAGAGCCTTGAATCTTGTCTCGTCCAAAACCTTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACTGAAAGGAGCGAAACGCGTTTATGTGGAAATATGCACACGAAAC TGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATCAGCACCGTTGACT
385	IL2-098	R38N/D84V/V69A/Q 74P/C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAGAGCGCAACTTCAGCTTCAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAACAATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCGCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTTGGAGGAGGAACCTTAACCACTTGAAGAGCCTTGAATCTTGTCTCGTCCAAAACCTTTTCATTTGGGGCCACGA GTCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACTGAAAGGAGCGAAACGCGTTTATGTGGAAATATGCACACGAAAC TGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATCAGCACCGTTGACT
386	IL2-100	R38N/192S/Q74P/C 125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAGAGCGCAACTTCAGCTTCAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAACAATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCGCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTTGGAGGAGGAACCTTAACCACTTGAAGAGCCTTGAATCTTGTCTCGTCCAAAACCTTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCTGGAACTGAAAGGAGCGAAACGCGTTTATGTGGAAATATGCACACGAAAC TGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATCAGCACCGTTGACT

10

20

30

40

50

【表 10 - 6】

387	IL2-090	R38E/V69A/Q74P/C 125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGCGCAACTTCAGCTTGAGGATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTACGTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACACTTGAGGAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCACAAACTTTTCAITTTGGCGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACTGAAAGAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCGACACGAAAC TGGGACAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATCAGCAGCTTGACT
388	IL2-092	F42K/V69A/Q74P/C 125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGCGCAACTTCAGCTTGAGGATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTACGAGAAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACACTTGAGGAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCACAAACTTTTCAITTTGGCGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACTGAAAGAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCGACACGAAAC TGGGACAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATCAGCAGCTTGACT
389	IL2-110	F42Q/V69A/Q74P/C 125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGCGCAACTTCAGCTTGAGGATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTACGAGAAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACACTTGAGGAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCACAAACTTTTCAITTTGGCGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACTGAAAGAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCGACACGAAAC TGGGACAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATCAGCAGCTTGACT
390	IL2-不活性	F42A/V45A/L72G/N 88D/V69A/Q74P/C1 25S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGCGCAACTTCAGCTTGAGGATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTACGAGAAAGTTTCTATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACACTTGAGGAGCCTTGAATGCTGCTCCGTCACAAACTTTTCAITTTGGCGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACTGAAAGAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCGACACGAAAC TGGGACAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATCAGCAGCTTGACT
391	IL2-99	R38N/S87R/V69A/Q 74P/C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGCGCAACTTCAGCTTGAGGATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAACAATGCTACGTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACACTTGAGGAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCACAAACTTTTCAITTTGGCGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACTGAAAGAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCGACACGAAAC TGGGACAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATCAGCAGCTTGACT
392	IL2-101	R38E/H16N/V69A/Q 74P/C125S	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGCGCAACTTCAGCTTGAGGATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTACGTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACACTTGAGGAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCACAAACTTTTCAITTTGGCGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACTGAAAGAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCGACACGAAAC TGGGACAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATCAGCAGCTTGACT

10

20

30

40

50

【表 10 - 7】

393	IL2-102	R38E/D84V/V69A/Q 74P/C125S	GGCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAGAGCGCAACTTCAGCTTCAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCAAGTTTAAGTTTATATGCGCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCACTTCAGGAAGCCTTGAATCTTGTCCGTCGCAAAACCTTTCATTTGGGGCCACGA GTCTGTATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACTGAAAGGAAGCAACGAGCTTTATGTGCGAATATGCGACGCAAAAC TGGGACAATCGTTGAAATTTCTCAATTCGATGGATCACTTTTAGCCAAATCTATCATCAGCACCGTTGACT
394	IL2-103	R38E/S87R/V69A/Q 74P/C125S	GGCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAGAGCGCAACTTCAGCTTCAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCAAGTTTAAGTTTATATGCGCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCACTTCAGGAAGCCTTGAATCTTGTCCGTCGCAAAACCTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGTATAAGGAACATCAACGTGATCGTCTGGAACTGAAAGGAAGCAACGAGCTTTATGTGCGAATATGCGACGCAAAAC TGGGACAATCGTTGAAATTTCTCAATTCGATGGATCACTTTTAGCCAAATCTATCATCAGCACCGTTGACT
395	IL2-104	R38E/I92S/V69A/Q 74P/C125S	GGCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAGAGCGCAACTTCAGCTTCAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCAAGTTTAAGTTTATATGCGCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCACTTCAGGAAGCCTTGAATCTTGTCCGTCGCAAAACCTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGTATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCTGGAACCTGAAAGGAAGCAACGAGCTTTATGTGCGAATATGCGACGCAAAAC TGGGACAATCGTTGAAATTTCTCAATTCGATGGATCACTTTTAGCCAAATCTATCATCAGCACCGTTGACT
396	IL2-114	F42Q/H16N/V69A/Q 74P/C125S	GGCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAGAGCGCAACTTCAGCTTCAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATGCTCAGCAGCAAGTTTATATGCGCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCACTTCAGGAAGCCTTGAATCTTGTCCGTCGCAAAACCTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGTATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAAGCAACGAGCTTTATGTGCGAATATGCGACGCAAAAC TGGGACAATCGTTGAAATTTCTCAATTCGATGGATCACTTTTAGCCAAATCTATCATCAGCACCGTTGACT
397	IL2-117	F42Q/I92S/V69A/Q 74P/C125S	GGCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAGAGCGCAACTTCAGCTTCAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATGCTCAGCAGCAAGTTTATATGCGCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCACTTCAGGAAGCCTTGAATCTTGTCCGTCGCAAAACCTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGTATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCTGGAACCTGAAAGGAAGCAACGAGCTTTATGTGCGAATATGCGACGCAAAAC TGGGACAATCGTTGAAATTTCTCAATTCGATGGATCACTTTTAGCCAAATCTATCATCAGCACCGTTGACT
398	IL2-108	K35E/R38N/H16N/V 69A/Q74P/C125S	GGCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAGAGCGCAACTTCAGCTTCAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTGAACTTACTAAACATGCTCAAGTTTAAGTTTATATGCGCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCACTTCAGGAAGCCTTGAATCTTGTCCGTCGCAAAACCTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGTATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAAGCAACGAGCTTTATGTGCGAATATGCGACGCAAAAC TGGGACAATCGTTGAAATTTCTCAATTCGATGGATCACTTTTAGCCAAATCTATCATCAGCACCGTTGACT

10

20

30

40

50

【表 10 - 8】

1010	IL2-124	T3A/H16N/ V69A/Q74P/C125S	GCCCCTGCATCCTCCTCAACTAAAGAGCAACTTCAGCTTGAGAACTCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGAAATGCTCAGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTTCATTGGCGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTAAAGGAAGCAAGACGCTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGACAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGCTTGACT
1011	IL2-127	T3A/H16L/ V69A/Q74P/I92S/C 125S	GCCCCTGCATCCTCCTCAACTAAAGAGCAACTTCAGCTTGAGAACTCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGAAATGCTCAGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTTCATTGGCGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTAAAGGAAGCAAGACGCTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGACAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGCTTGACT
1012	IL2-130	T3A/V69A/Q74P/C1 25S	GCCCCTGCATCCTCCTCAACTAAAGAGCAACTTCAGCTTGAGCACTCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGAAATGCTCAGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTTCATTGGCGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCTGGAACCTCAAGGAAGCAAGACGCTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGACAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGCTTGACT
例示的なFc領域			
399	IgG1 Fc		GATAAAATCATACGTGCCACCCCTGCCCGCACCGGAGCTGCTTGGGGTCTCTTCGTAATCTTGTTCGCCGCAAGCCGAA GGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGAGCTGCGTGTAGTGGACGTGCGCATGAGGACCGGAGGTCAAGTTCA ACTGGTATCTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAAGACTAAACCCCGGAAGACAGTACAATTCCACATACAGAGTAGTG AGGCTCTTCACTGTGCTGCACGAGGACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGAAGTATCGAATAAGGCACCTTCCCGCACC TATCGAGAAAACCATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAAGAGAACCCCAAGCTTACACTCTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTA CGAAAAACCCAGGTGTCGCTCACTTGTGTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAAACGGGCAG CCAGAGAACAAATTACAAGACGACGCCACCGAGTGGATTCCGATGGGAGCTTTTCTTGTACTCAAGTTGACCGTGGATAA AAGCCGCTGGCAGGAGGTAAATGTGTTTTCATGCTCGGTAATGCACGAGGCCCTCCATAACCATATTACGACAGAAAAGCCTTT CGCTCTCACCCCGGAAA

10

20

30

40

50

10

20

30

40

10

20

【表 10 - 12】

	号48)		
409	リンカー v1		GGGGCTCAGCGGCTCAGCGGAAGGGGGGTCTCCAGTGCTTCAACCCCTCCCAACCAATTCAAGCTCCACCCACCGAC ACCATCACCCTCAGCCTCTGGAAGC
410	リンカー v2		GCAGGAAGTGGCGGATCCGGCGGTTCCTGGTGGTTCTCTGTGGCTTCTACTCTCTCCAACTCCACAGTCCAGTACCCACCCAC TCCGTACCTTCCGGTGTAGCGGTAAATTCTAGTGGCAGTGGGGATCA
411	リンカー v3		GCAGGCTCTGGGAATTCATCCGGCTCTGGTGAAGTGGCGGCTCAGGTAAATCAAGCGGGTCTGGCGGTAGCCCTCTGCGCATC CACACGCCAACTCCATCTCCCTACTCTCCCAACGCCAAGCCCTCAGCATCGGATCT
412	リンカー v4		GGGGAAGCGCGGCTAAAGAGGCGCCGCTAAGGAAGCAGCCGCTAAGGAAGCGGCGACGGAAGGCTGGTAGC
413	リンカー v5		GGCAACACCCCAAAATCCCCCGGCCAGTAGCTCCACACAGGCTATCCACCCCAACGAAACCCCGCGCAGGTTCA
414	リンカー v6		GCTGGGTACCTGGTGTGGCAACGGTGGTAACAACGGTGGTAATCCTCTCCCGGACTACACGACTAGCAGCGCCCGCGG TAGCACCACTACGGGCTCCGCGGGTCA
415	リンカー v7		GGGGCGGTACTGGCGAGGGGGATCTGCCGGCGTGGATCAGCGGCTGGCGGCTCTGCGGGAAGC
例示的なIL-2-Fe融合タンパク質 (IgG1 Fe N297G)			
416	IgG1 Fe N297Gに融合された IL2 C125S		GGCCCTACGCTCCTCAACTAAAAGACGCAACTTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCCACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTAGAAATGCTCAGCTTTAAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCACTTGAGGAAGTATTGAATCTTGTCTCAGTCCAAAAAATTTTCATTTGGCGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACTGAAAGGAAGCAACGACGTTTATGTGGGAATATGCACACGAAAC TGGCAATCGTTGAAATTTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGGAGGATCGG GAGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGGATCGGCTGGAGGAGGATCCGATAAACTCATACCTGCCACCTGCCCGCCACCGGAG CTGCTTGGGGTCTTCCGTATTTCTGTTTCCCGCAAGCCGAGGACCGCTTATGATTAGCAGCACTCCCGAAGTACGTG CGTGTAGTGGACGTGCGCATGAGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGCGTAGAAGTACAAATGCAAGA CTAAACCCCGGAAGACAGTAGGTTCCACATACAGAGTAGTGAGCGCTCTTGACTGTGTGCTGACCCAGCACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAGTATCGAATAAGGCACCTCCCGCACCTATCGAAAAACAGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGGCCAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCTTAGCCCGGACGAGCTTACGAAAAACAGGTCTGCTCACTTCTTGGTGAAGGTT TCTATCCGAGCGATATTGGCGGTAGAGTGGGAATCCAAACGGGCGACGAGAAACAATTACAAGACGACCCACGAGTGTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTACTCAAAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGCTGGAGAGGCTAATGTGTTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTTATACGAGAAAAAGCCTTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 13】

417	IgG1 Fe N297Gに融合された安定化IL-2	GCCCCTACGTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAGATGCTCAGCTTTAAGTTTTATATGCCAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCTTGAATCTTGCTCGCTCCAAAACCTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTGAAGGAAAGCAAGCTTTATGTCGGAATATGCAGACGAAAC TGGACAAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGATCGGCTGAGGAGGATCGGATAAACTCATCTGCTCCACCTGCCCCGCCACCGGAG CTGCTTGGGGTCTCTCGTATTTCTTTTCCCGCAAGCCGAGGACACCTTATGATTACGAGACTCCCGAAGTGAAGTG CGTGTAGTGGACGTGTCGATGAGGACCGGAGGTCAAGTTCACTGGTATGTCGATGGCTAGAGTACACAATGCAAAAGA CTAACCCCGGAAGAACAGTACGGTTCCACATACAGAGTAGTACGGTCTTGACTGTGCTCACCCAGACTGGCTCAACCGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCCAAGGTAAAGGTGAGCCAAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCTAGCCGCGACAGCTTACGAAAAACAGAGTGTGCTCACTTGTGTTGGTGAAGGTT TCTATCCGAGGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGACGCCAGAGAACAAATTACAGACGAGCCACGAGTGTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGGTGGAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATATACGCAGAAAAAGCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
418	IgG1 Fe N297Gに融合されたIL2-037	GCCCCTACGTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGGATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGATGCTCAGCTTTAAGTTTTATATGCCAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCTTGAATCTTGCTCGCTCCAAAACCTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTGAAGGAAAGCAAGCTTTATGTCGGAATATGCAGACGAAAC TGGACAAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGATCGGCTGAGGAGGATCGGATAAACTCATCTGCTCCACCTGCCCCGCCACCGGAG CTGCTTGGGGTCTCTCGTATTTCTTTTCCCGCAAGCCGAGGACACCTTATGATTACGAGACTCCCGAAGTGAAGTGCAAAAGA CGTGTAGTGGACGTGTCGATGAGGACCCGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCTAGAGTACACAATGCAAAAGA CTAACCCCGGAAGAACAGTACGGTTCCACATACAGAGTAGTACGGGCTTTGACTGTGCTGCACCCAGACTGGCTCAACCGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCCAAGGTAAAGGTGAGCCAAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCTAGCCGCGACAGCTTACGAAAAACAGAGTGTGCTCACTTGTGTTGGTGAAGGTT TCTATCCGAGGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGACGCCAGAGAACAAATTACAGACGAGCCACGAGTGTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGGTGGAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATATACGCAGAAAAAGCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 14】

419	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-062	GGGCTACGTCCTCACTAAAGACGCACTTCAGCTGAGAACTTCTTCTCCACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGAACTGCTACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACCTGAGGAAGCCTTGAATCTTCTCCGTCGCAAAAACCTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGCTCGAACTGAAAGGAAGCAACGAGTTTATGTGCGAATATGCACAGAAAC TGGACAAATCCTTCAATTTCTCAATCGATGGAATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGTGGAGGATCTGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGATCCGATAAACTCATAGTGGCCACCTGCCCCGACCGGAG CTGTTGGGGTCTTCCGTATTTCTTTCGCGCAAGCCGAGGACAGCTTATGATAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTG CGTGTAGTGGACGTGTCGATGAGAACCCGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGCTAGAACTACACAATGCAAAAGA CTAAACCCCGGAGAACAGAGTACGGTTGACATACAGAGTAGTAGGCTTGTGACTGTGTCACAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTATAAGTATCGAATAAGGCACCTTCCCGCACTATCGAGAAAACGATCTCCAAGGCTAAGGCTCAGCCAAAG AGAACCCCAAGCTTACACTTGGCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAACACAGGCTCGCTCACTGTTTGGTGAAGGTT TCTATCCGAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAAAGGCGACCCAGAGAACTTACAGACGACGCCACGCTGCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTACTCAAAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGGTGGCAGGAGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCAGAGGCCCTCCATAACCATATACGAGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
420	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-118	GGGCTACGTCCTCACTAAAGACGCACTTCAGCTGAGCTGCTTCTTCTCCACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGAACTGCTACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACCTGAGGAAGCCTTGAATCTTCTCCGTCGCAAAAACCTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGCTCGAACTGAAAGGAAGCAACGAGTTTATGTGCGAATATGCACAGAAAC TGGACAAATCCTTCAATTTCTCAATCGATGGAATCACTTTTAGCCAACTCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGATAAACTCATAGTGGCCACCTGCCCCGACCGGAG CTGCTTGGGGTCTTCCGTATTTCTTTCGCGCAAGCCGAGGACAGCTTATGATAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTG CGTGTAGTGGACGTGTCGATGAGAACCCGAGGTCAGTTCAACTGGTATGTGATGGCTAGAACTACACAATGCAAAAGA CTAAACCCCGGAGAACAGAGTACGGTTGACATACAGAGTAGTAGGCTTGTGACTGTGTCACAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTATAAGTATCGAATAAGGCACCTTCCCGCACTTCCGAGAAAACGATCTCCAAGGCTAAGGCTCAGCCAAAG AGAACCCCAAGCTTACACTTGGCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAACAGGCTCGCTCACTGTTTGGTGAAGGTT TCTATCCGAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAAAGGCGACCCAGAGAACTTACAGACGACGCCACGCTGCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTACTCAAAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGGTGGCAGGAGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCAGAGGCCCTCCATAACCATATACGAGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 15】

421	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-035	GGCCTAGTCTCTCCTCACTAAAAGACCACTTCAGCTTGACCATCTCTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAAC CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGAATGCTCAGGTTTAAGTTTATATGCCAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTGCTCCGTCGCAAAACTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTGAAGGAGGAAAGCAGGTTTATGTGGAATATGCAGACGAAAC TGGACAAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAAATCTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGATCCGATAAAATACATACGTGCCACCTGCCCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCTCTTCGTTTTCGCGCGAAGCCGAGGACGCTTATGATTAGCAGACTCCCGAAGTGACGTG CGTCGTAGTGACGTGCGCATGAGGACCGGAGGTCGAGTTCACTGGTATGTGATGGGTAGAGTACACAAATGCAAGA CTAAACCCGCGAGACAGTACGTTTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGTCGACAGGACTGGCTCAACGGA AAGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTCCCGCACCTATCGAATAACAGATCTCCAAGCTAAGGCTCAGCCAAAG AGAACCCCAAGTCTACCTGCCCCCTAGCCGGACGAGTTAGGAAACCAAGGTGTCGCTCAGCTTGTGTTGTAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGACCCAGAGAACAAATTACAAGACGAGCCACCAGTGCCTGGAT TGGATGGGAGCTTTTCTTGTTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTAACGAGAAAAGCCTTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
422	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-073	GGCCTAGTCTCTCCTCACTAAAAGACCACTTCAGCTTGACCATCTCTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGAATGCTCAGGTTTAAGTTTATATGCCAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTGCTCCGTCGCAAAACTTTCATTTGGGGCCACGA GTTCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTGAAGGAGGAAAGCAGGTTTATGTGGAATATGCAGACGAAAC TGGACAAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAAATCTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGATCCGATAAAATCACTATACGTGCCACCTGCCCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCTCTTCGTTTTCGCGCGAAGCCGAGGACGCTTATGATTAGCAGACTCCCGAAGTGACGTG CGTCGTAGTGACGTGCGCATGAGGACCGGAGGTCGAGTTCACTGGTATGTGATGGGTAGAGTACACAAATGCAAGA CTAAACCCGCGAGACAGTACGTTTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGTCGACAGGACTGGCTCAACGGA AAGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTCCCGCACCTATCGAATAACAGATCTCCAAGCTAAGGCTCAGCCAAAG AGAACCCCAAGTCTACCTGCCCCCTAGCCGGACGAGTTAGGAAACCAAGGTGTCGCTCAGCTTGTGTTGTAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGACCCAGAGAACAAATTACAAGACGAGCCACCAGTGCCTGGAT TGGATGGGAGCTTTTCTTGTTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTAACGAGAAAAGCCTTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

423	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-077	GGCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTCTCTCGACATCTTCAGATGATTTTGAACCGGAAT CAATAATACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATGCTACGTTTAAGTTTATATGCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACCC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCGCAAAAACTTTTCATTTCGGGCCACGA GATCTGATACGTAACATCAACGTCATCGTCTGGAACCTGAAAGGACGCAACGAGCTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAC TCGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATCAGCAGCTTTCATCGTGGTGGAGAGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGATAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCCGACCCGGAG CTGCTTGGGGTCTCTCGTATTCTTGTTCCGGCGAAGCCGAGGACACGCTTATTAGTAGGAGACTCCCGAAGTCACGCTG CGTGTAGTGGAGCTGTGCGATAGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTGCGATGGCTGAGAATACACAATGCAAAAGA CTAAACCCCGGAAGACAGTACGGTTTCGACATACAGAGTAGTACGCTTTCGACTGTGCTGCAACAGGACTGGCTCAACCGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACTTCCCGCACCTTCGAGAAAAAGCTCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCCAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCTTAGCGGACGAGCTTACGAAAAACAGGTGCTCGCTCACTTGTGTGGTGAAGGGTT TCTATCCGAGCGGATATTGGCGTAGAGTGGGAAATCCACGGGACGACAGAGAACAAATTACAAGACGCCACCCAGTCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGAATAAAGCCGGTGGCAGAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAAACCAATTATACGACAAAAAGCCCTTCGCTCTCAACCCGGGAAA
424	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-043	GGCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTCTCTCGACATCTTCAGATGATTTTGAACCGGAAT CAATAATACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATGCTACGTTTAAGTTTATATGCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACCC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCGCAAAAACTTTTCATTTCGGGCCACGA GATCTGATAAGCCTGATCAACGTCATCGTCTGGAACCTGAAAGGACGCAACGAGCTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAC TCGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATCAGCAGCTTTCATCGTGGTGGAGAGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGATAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCCGACCCGGAG CTGCTTGGGGTCTCTCGTATTCTTGTTCCGGCGAAGCCGAGGACACGCTTATTAGTAGGAGACTCCCGAAGTCACGCTG CGTGTAGTGGAGCTGTGCGATAGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTGCGATGGCTGAGAATACACAATGCAAAAGA CTAAACCCCGGAAGAACAGTACGGTTTCGACATACAGAGTAGTACGCTTTCGACTGTGCTGCAACAGGACTGGCTCAACCGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACTTCCCGCACCTTCGAGAAAAAGCTCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCCAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCTTAGCGGACGAGCTTACGAAAAACAGGTGCTCGCTCACTTGTGTGGTGAAGGGTT TCTATCCGAGCGGATATTGGCGTAGAGTGGGAAATCCACGGGACGACAGAGAACAAATTACAAGACGCCACCCAGTCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGAATAAAGCCGGTGGCAGAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAAACCAATTATACGACAAAAAGCCCTTCGCTCTCAACCCGGGAAA

40

【表 10 - 17】

425	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-036	GGCCTAGCTCCTCACTAAAGAGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGATGCTCAGCTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTCAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCACTTAAACCACCTTCAGGAAGCTTGAATCTTCTCCGTCGCAAAACCTTTCATTTGGGCCACGA GATCTGATAAGCAGCATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCACGAAAC TGGCACAATCCTTCAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGATAAACTCATAGTGCCTCCCTGCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGTCTCTCGTATTTCTTTCGCGCAAGCGGAGGACGCTTATGATAGCAGGACTCCCGCAAGTGACGTG CGTCGTAGTGACCGTGTGCGATGAGGACCCGAGGTCGAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGGTAGCAAGTACAAATGCAAGA CTAACCCCGGAGAGACAGACTAGGCTTCGACATACAGAGTAGTAGGCTTCTTGACTGTGTCAGCAGGACTGGGTCAACGGA AAGGAGTATAGTGTAAGTATCGAATAGGCACTTCCCGCACTTCGGAAGAACGATCTCCAAAGGTAAGGGTCAGCCAAG AGAACCCCAAGCTTACACTCTGCCCCCTAGCCGCGAGCAGCTTCAGAAAACGAGTGTGCTCACTTGTCTTGGTGAAGGTT TCTATCCGAGGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAAACGGGACGCCAGAGAACAAATTACAAGACGACCCAGTGTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTTACTCAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGCTGGCAGGAGTAAATGTCTTTCATGCTCGGT AATGCAGAGGCCCTCCATAACCATATACGAGAAAAGCCTTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
426	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-068	GGCCTAGCTCCTCACTAAAGAGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGATGCTCAGCTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTCAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCACTTAAACCACCTTCAGGAAGCTTGAATCTTGTCTCGTCCAAAAACCTTTCATTTGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCTGGAACCTGAAAGGAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGCACAATCCTTCAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGATAAACTCATAGTGCCTCCCTGCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGTCTCTCCGTATTTCTTTCGCGCAAGCGGAGGACGCTTATGATAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTG CGTCGTAGTGAGCGTGTGCGATGAGGACCCGAGGTCGAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGGTAGCAAGTACAAATGCAAGA CTAACCCCGGAGAGACAGTACGCTTCGACATACAGAGTAGTAGGCTTTCGCTGTGCTGACCCAGGACTGGGTCAACGGA AAGGAGTATAGTGTAAAGTATCGAATAGGCACTTCCCGCACTTCGAGAACCGATCTCCAAAGGTAAGGGTCAGCCAAG AGAACCCCAAGCTTACACTCTCCCCCTAGCCGCGAGCAGCTTACGAAAACGAGTGTGCTCACTTGTCTTGGTGAAGGTT TCTATCCGAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAAACGGGACGCCAGAGAACAAATTACAAGACGACCCAGTGTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTTACTCAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGCTGGCAGGAGTAAATGTCTTTCATGCTCGGT AATGCAGAGGCCCTCCATAACCATATACGAGAAAAGCCTTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 18】

427	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-106	GCCCTAGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGACGGAAT CAATAATTACAAAATCTGAACCTTACTAGATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCAACTTAAACCACCTTGAGGAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCTCAAAAACCTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTGAAGGAAAGCAAGCAAGCTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGACAATCCGTGAAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCGGATAAAATCATAGTGGCCACCTCTGCCCCGACCGGAG CTGCTTGGGGTCTCTTCGTATTTCTGTTTCCGCCGAAGCCGAGGACACCTTATGATATAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTG CTGCTAGTGACCGTGTGCGATGAGGAGCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGCTTAGAAGTACACAATGCAAAAGA CTTAAACCCGCGAAGAACAGACTAGCTTCCGATACAGAGTAGTGAGGCTCTTGACTGTGTCACAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTTCCCGCACCTATCGAGAAACAGCATCTCCAAAGCTAAGGGTCAGCCAAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCTAGCCGGAGAGCTTACGAAAAACAGCTGCTGCTCACTTGTGTTGGTGAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGGGGTAGAGTGGGAATCCAAACGGGACGCCAGAGAAACAATTACACGACGACCCACGAGTCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGCTACTCAAAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGGTGGCAGGAGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGACGAGGCCCTCCATAACCAATTATACGAGAAAAAGCCTTTCCGCTCTCACCCGGGAAA
428	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-107	GCCCTAGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGACGGAAT CAATAATTACAAAATCTGAACCTTACTAGATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCAACTTAAACCACCTTGAGGAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCTCAAAAACCTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAGCAAGCAAGCTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGACAATCCGTGAAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGGATCCGATAAACTCATAGTGGCCACCTGCCCCGACCGGAG CTGCTTGGGGTCTCTTCGTATTTCTGTTTCCGCCGAAGCCGAGGACAGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTG CGTGTAGTGGACGTGTCGATGAGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGGTAGAGGTACACAATGCAAAAGA CTTAAACCCGCGAAGAACAGACTAGCTTCCGATACAGATAGTAGGCTCTTGACTGTGTCACGAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTTCCCGCACCTATCGAGAAACAGCATCTCCAAAGCTAAGGGTCAGCCAAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCTAGCCGGAGAGCTTACGAAAAACAGCTGCTGCTCACTTGTGTTGGTGAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGGGGTAGAGTGGGAATCCAAACGGGACGCCAGAGAAACAATTACACGACGACCCACGAGTCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGCTACTCAAAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGGTGGCAGGAGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGACGAGGCCCTCCATAACCAATTATACGAGAAAAAGCCTTTCCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 19】

429	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-119	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTCAGCTGCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTCAACGGAAAT CAATAATTACAAAATCCTGAACCTACTAGAAATGCTCAGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAAGAACCTTGAATCTTGCTCCGTCACAAAACCTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACTGAAGGAAGCGAACGACGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGAATCACTTTTAGCCAACTATATCATCAGCAGCTTCACCTGGTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGATAAACTATATACGTGCCACCCCTGCCCCGACCCGGAG CTGCTTGGGGGTCTCTCCGTATCTTGTTCGCCCGAAGCGAAGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTG CGTGTAGTGGACGTGCGATGAGGACCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGCTGATGGGTAGAGTACACAATGCAACAAG CTAAACCCCGGAAGACAGTACGGTTCGACATACAGATGAGTGGCTTCGACTGCTGACACGAGGCTGGCTCAACGGA AAGAGTATAAGTCTAAGTATCGAATAAGGCATCTCCCGCACTTCGAGAAAACCATCTCCAAGGTAAAGGTCAGCCAAAG AGAACCCCAAGCTCTACACTCTGCCCTTAGCCGACGAGCTTACGAAAACAGAGTGTGCTCCTCTGTTTGGTGAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGGGTAGAGTGGGAATCCACGGGACGCCAGACAATACAAAGCAGCCACCACTGCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTCTACTCAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGGTGGCAGAGGGTAAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
430	IgG1 Fc N297Gに融合された K35E/D84Vムデイン	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTCAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAAT CAATAATTACAAAATCCTGAACCTACTAGAAATGCTCAGCTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAAGAACCTTGAATCTTGCTCCGTCACAAAACCTTTCATTTGGGGCCACGA GTGCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACTGAAAGGAAGCGAACGACGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGCACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTCGACTGGTGGGAGGATCGG GAGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGATAAACTATACGTGCCACCCCTGCCCCGACCCGGAG CTGCTTGGGGGTCTCTCCGTATCTTGTTCGCCCGAAGCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGGTAGAGTACACAATGCAACA CGTGTAGTGGACGTGCGATGAGGACCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGGTAGAGTACACAATGCAACA CTAAACCCCGGAAGACAGTACGGTTCGACATACAGACTAGTACGCTTCGCTGCTGACACGAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCATCTCCCGCACTATCGAGAAAACCATCTCCAAGGTAAAGGTCAGCCAAAG AGAACCCCAAGCTCTACACTCTGCCCTTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAACCCAGGTCGCTCCTGTTTGGTGAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCGAGCGAACAATTAAGAGCAGCCACCACTGCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTACTCAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGGTGGCAGAGGGTAAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10-20】

431	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-115	GGCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGCAACTTCAGCTTGAGCATCTCTCTCGACATCTTCAGATGATTTTGAACCGGAAT CAATAATACAAAATCCTGAACCTTAGAATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCAAAAAAGGCCACTGAGTTTGAACACCC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCCTTGAATCTTGCTCCGTCGCAAAAACCTTTTCATTTGGCGGCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTCGAGCGCTCTGGAACCTGAAAGGAAGCAACGACGCTTATGTGCCAATATGCAGACGAAC TCGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTACCAATCTATCATCAGCAGCTTGCTGCTGCTGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGCTGGAGGAGGATCCGATAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCCGCCACCGGAG CTGCTTGGGGTCTCTCGTATTCTGTTTCGGCGAAGCCCAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTCACGCTG CGTCTAGTGAGCGTGTGCGATAGGAGCCCGAGGTCGAAGTTCAAGTTCACTGGTATGTGCTAGGCTAGAACTACACAATGCAAGA CTAAACCCCGGAAGAACAGTACGCTTCGACATACAGAGTAGTGAGCGCTTGTGACTGTGCTGCACAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACTTCCGCACTTACGAGAAACGATCTCCAAGGCTAGGGTCAGCCCAAG AGAACCCCAAGCTACACTCTGCCCTTAGCGGACGAGCTTACGAAAAACGAGTCTCGCTCATCTTGTGTTGGTGAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGGCGTAGAGTGGGAATCCACGGGACGACGAGAACATTTACAAGACGACGCCACCGACTGCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTACTCAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGGTGGCAGCAGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCAGAGGGCCCTCCATAAACCATTATACGACAGAAAAGCCCTTCGCTCTACCCGGGAAA
432	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-109	GGCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGCAACTTCAGCTTGAGCATCTCTCTCGACATCTTCAGATGATTTTGAACCGGAAT CAATAATACAAAATCCTAAACCTTACTCAGATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCAAAAAAGGCCACTGAGTTTGAACACCC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCCTTGAATCTTGCTCCGTCGCAAAAACCTTTTCATTTGGCGGCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTCGTCCTGGAACTGAAAGGAAGCAACGACGCTTATGTGCCAATATGCAGACGAAC TCGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTACCAATCTATCATCAGCAGCTTGCTGCTGCTGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGCTGGAGGAGGATCCGATAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCCGCCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCTCTCGTATTCTGTTTCGGCGAAGCCCAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTCAGCTG CGTCTAGTGAGCGTGTGCGATAGGAGCCCGAGGTCGAAGTTCAAGTTCACTGGTATGTGCTAGGCTAGAACTACACAATGCAAGA CTAAACCCCGGAAGAACAGTACGCTTCGACATACAGAGTAGTGAGCGCTTGTGACTGTGCTGCACAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACTTCCGCACTTACGAGAAACGATCTCCAAGGCTAGGGTCAGCCCAAG AGAACCCCAAGCTACACTCTGCCCTTAGCGGACGAGCTTACGAAAAACGAGTCTCGCTCATCTTGTGTTGGTGAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGGCGTAGAGTGGGAATCCACGGGACGACGAGAACATTTACAAGACGACGCCACCGACTGCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTACTCAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGGTGGCAGCAGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCAGAGGGCCCTCCATAAACCATTATACGACAGAAAAGCCCTTCGCTCTACCCGGGAAA

【表 10 - 21】

433	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-113	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCTTGAATCTTGCTCCGTCGCAAAAACCTTTCATTTGGCGCAAGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACTGAAAGGAGCGAAACGACGTTTATGTCCGAATATGCAGACGAAAC TGGCACAATCGTTCAATTTCTCATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCACCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGATCGGGTGGAGGATCCGATAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGTCTTCCGTATCTTGTTCGCGCAAGCGAGGTCAGTTCACTGGTATGTGATGGCGTAGAAGTACAAATGCAAGA CGTCGTAGTGGACGTGCGCATGAGACCGGAGGTCAGTTCACTGGTATGTGATGGCGTAGAAGTACAAATGCAAGA CTAACCCCGGAAGACAGTACGGTTCCGACATACAGAGTAGTAGGCTTCTGACTGTGTCACACGAGCTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCATCTCCCGCACCTTCGAGAAAAACCATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCTTAGCGCGGACGAGCTTACGAAAAACCAAGGTCGCTCACTTGTGGTGAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAAACGGGCAAGCCAGACAGACAAATTAAGACAGACGCGCAGTGTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGCTACTCAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGCTGACGAGGGTAAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATATACGAGAAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
434	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-120	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCTTGAATCTTGCTCCGTCGCAAAAACCTTTCATTTGGCGCAAGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACTGAAAGGAGCGAAACGACGTTTATGTCCGAATATGCAGACGAAAC TGGCACAATCGTTCAATTTCTCATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCACCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGATCGGGTGGAGGATCCGATAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGTCTTCCGTATCTTGTTCGCGCAAGCGAGGTCAGCTTATGATAGCAGGACTCCCGAAGTGAAGTG CGTCGTAGTGGACGTGTGCGATGAGGACCCGAGGTCAGTTCAACTGGTATGTGATGGCGTAGAAGTACAAATGCAAGA CTAACCCCGGAAGACAGTACGGTTCCGACATACAGAGTAGTAGGCTTTCGACTGTGCTGCACCCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCATCTCCCGCACCTTCGAGAAAAACCGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCTTAGCGCGGACGAGCTTACGAAAAACCAAGGTCGCTCACTTGTGGTGAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAAACGGGCAAGCCAGACAGACAAATTAAGACAGACGCGCAGTGTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGCTACTCAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGCTGACGAGGGTAAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATATAGCAGAAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 22】

435	IgG1 Fc N297Gに融合された R38Q/D84Vムテイン	GCCCTACGTCCTCCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTCAGATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCTTGAATCTTGCTCGCTCCAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GTGCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAGGAAAGCAACGCTTTATGTGGAAATATGCACGAAAC TGGCACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGATCGGTGGAGGAGATCGGATAAATCTCATCTGCCACCTGCCCCGACCCGAG CTGCTTGGGGCTCTTCGTAATTTCTGCTTCCGCGAAGCCGAGGACCGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGAGTG CGTCTAGTGACGCTGCGATGAGGACCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGGTAGAAGTACAAATGCAAGA CTAAACCCCGCAAGAACAGTACGTTCCACATACAGAGTAGTGGGCTCTTGACTGTGCTGCACGAGACTGGGCTCAACGGA AAGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCCAAGGCTAAGGCTCAGCCAAG AGAACCCCAAGCTCTACACTCTGCCCCCTAGCCGCGAGAGCTTACGAAAAACAGAGTCTCGTCACTTGTGTTGGTGAAGGTT TCTATCCGAGCGATATTGGGGTAGAGTGGGAATCCAAACGGGACAGAGAGAAACAATTACAAGACGAGCCACAGTGTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGACTCAAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGTTGGACGAGGTAAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGAGAAAAAGCTTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
436	IgG1 Fc N297Gに融合された H2-116	GCCCTACGTCCTCCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTCAGATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCTTGAATCTTGCTCGCTCCAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGGCTCGTGGAACTGAAAGGAAAGCAACGCTTTATGTGGAAATATGCACGAAAC TGGCACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGGATCGGATAAACTCATACGTGCCACCTGCCCGCACCCGAG CTGCTTGGGGCTCTTCGTAATTTCTGCTTCCGCGAAGCCGAGGACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGAGTG CGTGTAGTGGAGCTGCGCATGAGGACCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGGTAGAAGTACAAATGCAAGA CTAAACCCCGCAAGAACAGTACGTTCCACATACAGAGTAGTGGGCTCTTGACTGTGCTGCACGAGACTGGGCTCAACGGA AAGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCCAAGGCTAAGGCTCAGCCAAG AGAACCCCAAGCTCTACACTCTGCCCCCTAGCCGCGAGAGCTTACGAAAAACAGAGTCTCGTCACTTGTGTTGGTGAAGGTT TCTATCCGAGCGATATTGGGGTAGAGTGGGAATCCAAACGGGACAGAGAGAAACAATTACAAGACGAGCCACAGTGTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGACTCAAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGTTGGACGAGGTAAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGAGAAAAAGCTTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 23】

437	IgG1 Fc N2976に融合された IL2-088	GCCCTACGTCCTCCTCAAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCTAAACTTACTAAACATGCTACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACCC TTCAATGCTTGGAGGAGCAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTCTGGAACCTGAAGGAAGCAAGACGCTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCATCTATCATACGACGTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGATAAACTATACATACAGTGCCTCCGCCACCCGCGGAG CTGCTTGGGGTCTCTCCGTATCTTCTTCCGCCGAAGCCGAGGCTCAAGTTCACTGGTATGTCGATGGCTAGAACATACACATGCAACAA CGTCTAGTGGAGCTGTGCGATGAGGACCGGAGGCTCAAGTTCACTGGTATGTCGATGGCTAGACGCTTCTGCTGCTGACAGGACTGGCTCAAGGA CTAACCCCGGAAGAACAGTACGCTTCCGACATACAGACTAGTACGCTTCTGCTGCTGACAGGACTGGCTCAAGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTCCCGCACCTATCGAGAAAAAGCATCTCAAGGCTAAGGCTCAGCCAAG AGAACCCCAAGCTACACTCTGCCCTTAGCGGACGAGCTTACAAAAACAGGCTGCTGCTCACTTGTGTGTAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCACGGGCGAGCAGACAATTAACAAGCAGCGCCACCTGCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTGACTCAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGCTGGCAGCGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCAATTATACGAGAAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
438	IgG1 Fc N2976に融合された IL2-097	GCCCTACGTCCTCCTCAAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCTAAACTTACTAAACATGCTACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACCC TTCAATGCTTGGAGGAGCAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTCTGGAACCTGAAGGAAGCAAGACGCTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCATCTATCATACGACGTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGATAAACTATACATACAGTGCCTCCGCCACCCGCGGAG CTGCTTGGGGTCTCTCCGTATCTTCTTCCGCCGAAGCCGAGGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTCAAGTG CGTGTAGTGGAGCTGTGCGATGAGGACCGGAGGCTCAAGTTCACTGGTATGTCGATGGCTAGAACATACACATGCAACAA CTAACCCCGGAAGAACAGTACGCTTCCGACATACAGACTAGTACGCTTCTGCTGCTGACAGGACTGGCTCAAGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTCCCGCACCTATCGAGAAAAAGCATCTCAAGGCTAAGGCTCAGCCAAG AGAACCCCAAGCTACACTCTGCCCTTAGCGGACGAGCTTCCCGCACCTTCCGAGAAAAAGCATCTCAAGGCTAAGGCTCAGCCAAG TCTATCCGAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCACGGGCGAGCAGACAATTAACAAGCAGCGCCACCTGCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTGACTCAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGCTGGCAGCGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCAATTATACGAGAAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 24】

439	IgG1 Fc N297Gに融合された R38N/H16Lムテイン	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGCAACTTCAGCTTGAGTTGAGTTGCTTCTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAACATGCTACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAAGCCACTGAGTTGAAAACACC TTCATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCTTGAATCTTGCTCCGTCGCAAAAACCTTTCATTTGCGGCCAAGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAGCGAAACGACGCTTATGTCGGAATATGCAGACGAAAC TGGCACAATCGTTCAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCACCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGATAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCGCCACCCGAG CTGCTTGGGGTCTCTCCGTATCTTGTTCGCGCAAGCGGAGGTCAGTTCACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAAATGCAAGA CGTCGTAGTGGACGTGCGCATGAGACCGGAGGTCAGTTCACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAAATGCAAGA CTAACCCCGGAAGACAGTACGGTTCCGACATACAGAGTAGTAGGCTTCTGACTGCTGTCACCGAGCTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTCTAAAGTATCGAATAAGGCATCTCCCGCACCTTCGAGAAAAACCATCTCCAGGCTAAGGGTCAGCCAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCTTAGCGCGGACGAGCTTACGAAAAACCAAGGCTCGCTCACTTGTGTTGGTGAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAAACGGGACCGCAGAGACAATTTACAAGACGACGCCACGAGTGTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGCTACTCAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGCTGACGAGGGTAAATGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATATACGAGAAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
440	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-098	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAACATGCTACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAAGCCACTGAGTTGAAAACACC TTCATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCTTGAATCTTGCTCCGTCGCAAAAACCTTTCATTTGCGGCCAAGA GTCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAGCGAAACGACGCTTATGTCGGAATATGCAGACGAAAC TGGCACAATCGTTCAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCACCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGATAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCGCCACCCGAG CTGCTTGGGGTCTCTCCGTATCTTGTTCGCGCAAGCGGAGGACGCTTATGATAGCAGGACTCCCGAAGTGAAGTGA CGTCGTAGTGGACGTGTCGATGAGGACCGGAGGTCAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAAATGCAAGA CTAACCCCGGAAGACAGTACGGTTCCGACATACAGAGTAGTAGGCTTCTGACTGCTGCGACCCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGAAGTATCGAATAAGGCATCTCCCGACCTTCGAGAAAAACGAGTCTCCAGGCTAAGGGTCAGCCAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCTTAGCGCGGACGAGCTTACGAAAAACCAAGGCTCGCTCACTTGTGTTGGTGAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAAACGGGACCGCAGAGACAATTTACAAGACGACGCCACGAGTGTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGCTACTCAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGCTGACGAGGGTAAATGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATATAGCAGAAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 25】

441	IgG1 Fe N297Gに融合された IL2-100	GGCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAATGCTCAAGTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAATTTTCAITTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAAGCTGAGCGTCTGGAACTCAAGAGAGCGAAACGACGTTTATGTCGAAATATGCACACAAAC TGGACAATCGTTCAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGATAAATCATAGTCCCAACCTGCCCCGACCCGGAG CTGCTTGGGGTCTCTCCGTAATCTTGTTCGCCCAAGCGAGGACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTG CGTGTAGTGGAGGTGTGCGATGAGACCGGAGGTCAAGTTCAACTGTGATGTGCGTGAAGTGAAGTACAAATGCAAGA CTAACCCCGGAGAACAGTACGCTTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAGTATCGAATAAGGCACTTCCCGCACTATCGAGAAAAACGATCTCCAGGCTAAGGTCAGGCAAG AGAAGCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCGCGAGAGCTTACGAAAAACAGAGTGTGCTCACTTTGTTGGTGAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAGCGGAGAGCAGAGAACAAATTACAGAGCAGCCACGAGTGTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGCTCAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGCTGGCAGGAGTAAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTAAGCAGAAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
442	IgG1 Fe N297Gに融合された IL2-090	GGCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAATGCTCAAGTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAATTTTCAITTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAAGCTGAGCGTCTGGAACTCAAGAGAGCGAAACGACGTTTATGTCGAAATATGCACACAAAC TGGACAATCGTTCAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGTCCGATAAATCATAGTCCCAACCTGCCCCGACCCGGAG CTGCTTGGGGTCTCTCCGTAATCTTGTTCGCCCAAGCGAGGACAGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTG CGTGTAGTGGAGGTGTGCGATGAGGAGCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGGTGAGAACTACAAATGCAAGA CTAACCCCGGAGAACAGTACGCTTCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAGTATCGAATAAGGCACTTCCCGCACTATCGAGAAAAACGATCTCCAGGCTAAGGTCAGGCAAG AGAAGCCCAAGTCTACACTCTGCCCCCTAGCGCGAGAGCTTACGAAAAACAGGTTGCTCACTTTGTTGGTGAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAGCGGAGAGCAGAGAACAAATTACAGAGCAGCCACGAGTGTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGCTCAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGCTGGCAGGAGTAAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTAAGCAGAAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 26】

443	IgG1 Fe N297Gに融合された IL2-092	GGCCTAGTCCTCCTCACTAAAGACGCACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGATGCTCAGCAAGATTTTATATGCCAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCACTTAAACCACCTTCAGGAAGCTTCAATCTCTCGTCCAAAACTTTCAATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTGAAGAGCAAGAGAGGTTTATGTGGAATATGCAGACGAAAC TGGCACAATCGTTGAAITTTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCGGATAAACTCATAGCTGCCACCTCCGCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCTCTCGTATTCTTTTCCGCCGAAGCCGAGGACAGCTTATGATTAGCAGACCTCCCGAAGTGACGTG CGTCGTAGTGACGTGTCGATGAGGACCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTGCGTGTAGAGTACACAATGCAAGA CTAAACCCCGCAGACAGACAGGTAGGTTCCGATACAGAGTGTAGAGGCTCTTGACTGTGACCCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGATATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTCCCGCACCTTCGCAAAAACGATCTCAAGGCTAAGGGTACGCCAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCTAGCCCGGAGAGCTTACGAAAAACAGCTGTGCTCACTTGTGGTGAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGACGCCAGAGAACATTAACAAGACGACCCACAGTCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGCTACTCAAGTTCAACGTGGATAAAGCCGCTGGCAGGAGTAAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATATACGCAAAAAGCCTTTCCGCTCTCACCCGGGAAA
444	IgG1 Fe N297Gに融合された IL2-110	GGCCTAGTCCTCCTCACTAAAGACGCACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGATGCTCAGCAGAGTTTTATATGCCAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCACTTAAACCACCTTCAGGAAGCTTCAATCTCTCGTCCAAAACTTTCAATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTGAAGAGGAGGAGGATTTATGTGGAATATGCAGACGAAAC TGGCACAATCGTTGAAITTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCCGATAAACTCATAGCTGCCACCTCCGCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCTCTCGTATTCTTTTCCGCCGAAGCCGAGGACAGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTG CGTCGTAGTGACGTGTCGATGAGGACCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTGCGTGTAGAGTACACAATGCAAGA CTAAACCCCGCAGACAGACAGGTAGGTTCCGACATACAGAGTGTAGAGGCTCTTGACTGTGCTGCCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGATATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTCCCGCACCTTCGCAAAAACGATCTCAAGGCTAAGGGTACGCCAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCTAGCCCGGAGAGCTTACGAAAAACAGCTGTGCTCACTTGTGGTGAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGACGCCAGAGAACATTAACAAGACGACCCACAGTCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGCTACTCAAGTTCAACGTGGATAAAGCCGCTGGCAGGAGTAAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATATACGCAAAAAGCCTTTCCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 27】

445	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-非活性	GCCCTAGTCCTCCTCAACTAAAAGACGCACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGAATGCTCAGGCAAGTTTGTATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACCC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATGGTCTCGTCCGTCGCAAAACTTTTCATTTGGGCCACGA GATCTGATAAGCGATATCAACGTGATCGTCTGGAAGTGAAGGAAGCAAGACGAGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGCACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTAGCCAACTATCATCAGCAGTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGTGGGTGGAGGAGTCCGATAAACTATACGTGCCACCTGCCCGCCACCGGAG CTGCTTGGGGTCTCTTCGTTTTCGCGGAAGCGGACGCTTATGATTAGGAGACTCCCGAAGTGACGTG CGCTAGTGACGTGTCGATGAGGACCGGAGTCAAGTTCAGTGGTATGCTGATGGGTAGAGTAGACAAATGCAAGA CTAAACCCCGCAAGACAGTACGTTTCGACATACAGAGTAGTACGCTTTCGCTGTCGCCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACTTCGCGCACTTTCGCAAAAACGATCTCCAAGGCTAAGGCTCAGCCAAAG AGAACCCCAAGTCTACCTTCGCCCCTAGCCGACGAGCTTACGAAAAACGAGTGTGGTCTCCTTGTGGTGAAGGTT TCTATCCGAGCGATATTGGGTAGAGTGGGAATCCAGCGGCGACGCAAGACAATTACAAGACGAGCCACCAGTGTGGAT TCGGATGGAGCTTTTCTTGACTCAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCAATTATACGCAAAAAGCCTTTCGCTCTCAGCCGGGAAA
446	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-99	GCCCTAGTCCTCCTCAACTAAAAGACGCACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTACATGCTCAGCTTAACTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACCC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTGCTCGTCCGTCGCAAAACTTTTCATTTGGGCCACGA GATCTGATAAGGAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTGAAGGAAGCAAGACGAGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGCACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTAGCCAACTATCATCAGCAGTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGTGGGTGGAGGAGTCCGATAAACTATACGTGCCACCTGCCCGCCACCGGAG CTGCTTGGGGTCTCTTCGTTTTCGCGGAAGCGGACGCTTATGATTAGGAGACTCCCGAAGTGACGTG CGTCTAGTGACGTGTCGATGAGGACCGGAGTCAAGTTCAGTGGTATGCTGATGGGTAGAGTAGACAAATGCAAGA CTAAACCCCGCAAGACAGTACGTTTCGACATACAGAGTAGTACGCTTTCGCTGTCGCCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACTTCGCGCACTTTCGCAAAAACGATCTCCAAGGCTAAGGCTCAGCCAAAG AGAACCCCAAGTCTACCTTCGCCCCTAGCCGACGAGCTTACGAAAAACGAGTGTGGTCTCCTTGTGGTGAAGGTT TCTATCCGAGCGATATTGGGTAGAGTGGGAATCCAGCGGCGACGCAAGACAATTACAAGACGAGCCACCAGTGTGGAT TCGGATGGAGCTTTTCTTGACTCAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCAATTATACGCAAAAAGCCTTTCGCTCTCAGCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 28】

447	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-101	GGCCTACGTCCTCCTCACTAAAGACGCACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTGAAATGCTCAGCTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCACTTAAACCACCTTGAGGAAGCCTTCAATCTGCTCGTCCAAAACTTTCATTTTCGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTAAAGAGGAAAGCAAGAGCTTTATGTGGAATATGCAGACGAAAC TGGGACAAATCGTTGAAITTTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCGGATAAACTCTATAGTGGCCCTCCCGCCGACCGGAG CTGCTTGGGGTCTCTCCGTATTTCTTGTTCGCCGAAAGCGGAGCAGCTTATGATTAGCAGCACTCCCGAAGTGACGTG GTGCTAGTGGACGTGTCGATGAGAACCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTGCTGGCTAGAACTACACAATGCAAGA CTAAACCCCGGAGAGACAGTACGGTTCCGATACAGAGTAGTGGCTCTTGTGCTGCACCCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTCCCGCACCTTCCGAGAAACAGTCTCAAGGCTAAGGCTAGCCAAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCTAGCCGGAGAGCTTACGAAAAACAGCTGTCGCTCACTTGTGGTGAAGGGTT TCTATCCAGCGATATTGGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGACCCAGAGAACATTAACAACAGCGCCACCAGTCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTGTACTCAAAAGTTCAACGTGGATAAAGCCGGTGGCAGGAGTAAATGTGTTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTTATACGCAGAAAAAGCCTTTCCGCTCTCACCCGGGAAA
448	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-102	GGCCTACGTCCTCCTCACTAAAGACGCACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTGAAATGCTCAGCTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCACTTAAACCACCTTGAGGAAGCCTTCAATCTGCTCGTCCAAAACTTTCATTTTCGGGCCACGA GTCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTAAAGAGGAAAGCAAGAGCTTTATGTGGAATATGCAGACGAAAC TGGGACAAATCGTTGAAITTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGATAAACTCTATAGTGGCCCTCCCGCCGACCGGAG CTGCTTGGGGTCTCTCCGTATTTCTTGTTCGCCGAAAGCGGAGCAGCTTATGATTAGCAGCACTCCCGAAGTGACGTG CGTGTAGTGGACGTGTCGATGAGAACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTGCTGGCTAGAACTACACAATGCAAGA CTAAACCCCGGAGAGACAGTACGGTTCCGATACAGAGTAGTGGCTCTTGTGCTGCACCCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTCCCGCACCTTCCGAGAAACAGTCTCAAGGCTAAGGCTAGCCAAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCTAGCCGGAGAGCTTACGAAAAACAGCTGTCGCTCACTTGTGGTGAAGGGTT TCTATCCAGCGATATTGGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGACCCAGAGAACATTAACAACAGCGCCACCAGTCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTGTACTCAAAAGTTCAACGTGGATAAAGCCGGTGGCAGGAGTAAATGTGTTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTTATACGCAGAAAAAGCCTTTCCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 29】

449	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-103	GGCCTAGTCTCCTCAACTAAAGACGCACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTGAATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCACTTAAACCACCTTGAGGAAGCCTTGAATCTTCCTCGTCCAAAAACTTTCATTTGGGCCACGA GATCTGATAAGGAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTGAAGGAAGCAAGCAAGCAAGTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGCACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGTGTGACTGGTGGTGGAGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGATCGGTGGAGGAGATCGGATAAACTCATAGTGGCCACCTTATGATTACAGGACTCCCGAAGTGACGTG CTGCTTGGGGTCTCTTCGTATTCTTTCGCCGAAGCCGAGGACACCTTATGATTACAGGACTCCCGAAGTGACGTG CGTGTAGTGACGTGTCGATGAGGAGCCGGAGGTCAAGTTCAAGTTGATGTGCGGTAGAAAGTACACAATGCAAGA CTAAACCCCGCAAGAACAGTACGGTTTCGACATACAGAGTAGTGAAGGCTCTTGTGCTGCACACAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTTCCCGCACCTTCGAGAAAAACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAG AGAACCCCAAGCTTACACTTGCCTAGCCGCGAGAGCTTACGAAAAACGAGTCTGCTCCTGCTCACTTGTGGTGAAGGTT TCTATCCGAGCGATATTGGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCGAGCCAGAGAACATTAACAACGAGCCACCCAGTCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTACTCAAACTTGACCGTGGATAAAGCCGGTGGCAGGAGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAAGCCTTTCGGCTCACCCTGGGAAA
450	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-104	GGCCTAGTCTCCTCAACTAAAGACGCACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTGAATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCACTTAAACCACCTTGAGGAAGCCTTGAATCTTCCTCGTCCAAAAACTTTCATTTGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGGCTCGGAACTGAAAGCAAGCAAGCAAGTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGCACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGTGTGACTGGTGGTGGAGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCGGATAAACTCATAGTGGCCACCTCCCGCCGACCGGAG CTGCTTGGGGTCTCTTCGTATTCTTTCGCCGAAGCCGAGGACACCGCTTATGATTACAGGACTCCCGAAGTGACGTG CGTGTAGTGGACGTGTCGATGAGGACCCGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTGCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAAGA CTAAACCCCGCAAGAACAGTACGGTTTCGACATACAGAGTAGTGAAGGCTCTTGTGCTGCACAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTTCCCGCACCTTCGAGAAAAACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAG AGAACCCCAAGCTTACACTTGCCTAGCCGCGAGAGCTTACGAAAAACGAGTCTGCTCCTGCTCACTTGTGGTGAAGGTT TCTATCCGAGCGATATTGGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCGAGCCAGAGAACATTAACAACGAGCCACCCAGTCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTACTCAAACTTGACCGTGGATAAAGCCGGTGGCAGGAGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAAGCCTTTCGGCTCACCCTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 30】

451	IgG1 Fe N297Gに融合された IL2-114	GGCCCTACGTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGAAATGCTCAGCAGAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACCTTACGGAAGCTTGAATCTTCTCGCTCCAAAACTTTCAATTTGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCGGAACCTGAAAGGACGCAACGAGTTTATGTGCGAATATGCAGACCAAC TGGCACAATCGTTCAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATCAGCACCTTGTGCTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGATCCGATAAACTCATAGTCCCAACCTGCCCCGACCCGAG CTGCTTGGGGTCTTCCGTATTTCTTGTTCGCCGAAGCCGAGGACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTG CGTCGTAGTGACGCTGCGATGAGACCCGAGGTCAGTTCAACTGGTATGTGAGTGGGTAGAGGTACAAATGCAAGA CTAAACCCCGCAGAACAGTACGGTTCCGACATACAGAGTAGTACGGCTCTTGACTGTGTCACCCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTTCCCGCACCTATCGAGAAACGATCTCCAAAGGCTAAGGGTCAGGCAAG AGAACCCCAAGCTCTACACTCTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACGAGGTGTCGCTCACTTGTGTTGGTGAAGGTT TCTATCCGAGGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAAAGGCGAGCCAGCAAACTTACAGACGACGCCACGAGTGTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTACTCAAAAGTTACCGTGGATAAAGCCGGTGGCAGGAGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATATACGCAAGAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
452	IgG1 Fe N297Gに融合された IL2-117	GGCCCTACGTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCACTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGAAATGCTCAGCAGAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACCTTACGGAAGCTTGAATCTTCTCGCTCCAAAACTTTCAATTTGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGGCTCTGGAACCTGAAAGGACGCAACGAGTTTATGTGCGAATATGCAGACCAAC TGGCACAATCGTTCAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATCAGCACCTTCACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGATCCGATAAACTCATAGTCCCAACCTGCCCCGACCCGAG CTGCTTGGGGTCTTCCGTATTTCTTGTTCGCCGAAGCCGAGGACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTG CGTCGTAGTGAGCGGTGCGATGAGGACCCGAGGTCAGTTCAACTGGTATGTGATGGGTAGAGGTACAAATGCAAGA CTAAACCCCGCAGAACAGTACGGTTCCGACATACAGAGTAGTACGGCTTGTGCTGCTGACCCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTTCCCGCACCTATCGAGAAACGAGGTGTCGCTCACTTGTGTTGGTGAAGGTT AGAACCCCAAGCTCTACACTCTGCCCCCTAGCCGCGAGGAGCTTACGAAAAACGAGGTGTCGCTCACTTGTGTTGGTGAAGGTT TCTATCCGAGGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAAAGGCGAGCCAGCAAACTTACAGACGACGCCACGAGTGTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTACTCAAAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGGTGGCAGGAGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATATACGCAAGAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 31】

453	IgG1 Fe N297Gに融合された IL2-108	GCCCTACGTCCTCCTCACTAAAGAGCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTGAACCTTACTAAATGCTACGCTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAAGTGATCGTCTGGAACTCAAGGAAGCAACGACGCTTATGTGGAAATATGCAGACCAAAAC TGCGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCACCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGATAAAATCATACGTGCCACCTGCCCGCCAGCCGGAG CTGCTTGGGGTCTTCCGTAATCTTGTTCGCGCAAGCCGAGGACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTG CGTCGTAGTGGACGTGTCGATGAGGACCCGGAGGTCAAGTTCACTGGTATGTCGATGGCTAGAACTAGCAATGCAAAAGA CTAAACCCCGCAAGACAGTACGGTTCCGACATACAGAGTAGGAGCTTGAATGCTGTCGACAGGACTGGCTCAACGGA AAGAGTATAAGTGTAAGTATCGAATAAGGCACTTCCCGCACTTCGAGAAAAACGATCTCCAAGGCTAAGGTCAGGCCAAG AGAACCCCAAGCTACACTCTGCCCCCTAGCGCGGACGAGCTTACGAAAAACAGGCTGCGCTCACTTGTGTGGTGAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCACGGGAGCCAGCAACAATTAACAGACGCCACCCAGCTGCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGACTCAAAAGTTGACGTGGATAAAGCCGTGGCAGAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTAACGAGAAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
1014	IgG1 Fe N297Gプロタイプm3に 融合されたIL2-124	GCCCTGCATCCTCCTCACTAAAGAGCAACTTCAGCTTGAGAACTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAGAACTGCTACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACTCAAGGAAGCCGAAACGACGCTTATGTGGAAATATGCAGACCAAAAC TGCGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCACCTTCACTGGTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGATAAAATCATACGTGCCACCTGCCCGCCAGCCGGAG CTGCTTGGGGTCTTCCGTAATCTTGTTCGCGCAAGCCGAAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTG CGTCGTAGTGGACGTGTCGATGAGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCTAGAACTAGCAATGCAAAAGA CTAAACCCCGAAGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGGAGCTTGAATGCTGTCGACAGGACTGGCTCAAGGGA AAGAGTATAAGTGTAAGTATCGAATAAGGCACTTCCCGCACTATCGAGAAAAACGATCTCCAAGGCTAAGGTCAGGCCAAG AGAACCCCAAGCTACACTCTGCCCCCTAGCGCGAAGAGATGACCAAAAAACAGGCTGCGCTCACTTGTGTGGTGAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCACGGGAGCCAGCAACAATTAACAGACGCCACCCAGCTGCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGACTCAAAAGTTGACGTGGATAAAGCCGTGGCAGAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTAACGAGAAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 32】

1015	IgG1 Fc N297Gアロタイプm3に 融合されたIL2-127	GCCCTGCATCCTCCTCAACTAAAAGAGCGCAACTTCAGCTGAGTGCCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGATGCTCAGCTTTAAAGTTTTATATGCCCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCACCTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCGCTCCAAAAAATTTTCATTTGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAGGAAAGCAGCTTTATGTGGAATATGCAGACGAAAC TGGACAATCGTTCAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGATAAACTCATCTAGCAGACTCCCGAAGTGACGTG CTGCTTGGGGTCTCTCGTATTTCTGTTTCCCGGAGCCGAGGTCAGTTCACTGGTATGTGATGGCTAGAGTACACAATGCAAGA CGTCTAGTGGACGTGCGCATGAGGACCCGAGGTCAAGTTCACTGGTATGTGATGGCTAGAGTACACAATGCAAGA CTAACCCCGGAGAACAGTAGGTTCACATACAGATAGTGGCTCTGAGCTGCTGACCCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTCCCGCACCTATCGAGAAAAAGCATCTCAAGGCTAAGGCTCAGCCAAAG AGAACCCCAAGCTTACACTCTGCCCTAGCCGCGAAGAGATGACAAAAACAGGTGTCGCTCACTTGTTCGTAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCGAGCAGAGAACAAATTACAACGACGCCACCGTCTGGAT TCGGATGGAGCTTTTCTTGTACTCAAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGCTGGCAGGCTAATGTGTTTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTAACGAGAAAAAGCCTTTCGCTCTCAOCCGGGAAA
1016	IgG1 Fc N297Gアロタイプm3に 融合されたIL2-130	GCCCTGCATCCTCCTCAACTAAAAGAGCGCAACTTCAGCTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTAGATGCTCAGCTTTAAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCACCTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCGCTCCAAAAAATTTTCATTTGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCTCTGGAACCTGAAAGGAGGAAAGCAGCTTTATGTGGAATATGCAGACGAAAC TGGACAATCGTTCAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGATAAACTCATCTAGCAGACTCCCGAAGTGACGTG CTGCTTGGGGTCTCTCGTATTTCTGTTTCCCGGAGCCGAGGTCAGTTCACTGGTATGTGATGGCTAGAGTACACAATGCAAGA CGTCTAGTGGACGTGCGCATGAGGACCCGAGGTCAAGTTCACTGGTATGTGATGGCTAGAGTACACAATGCAAGA CTAACCCCGGAGAACAGTAGGTTCACATACAGATAGTGGCTCTTGCCTGCTGACCCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTCCCGCACCTATCGAGAAAAAGCATCTCAAGGCTAAGGCTCAGCCAAAG AGAACCCCAAGCTTACACTCTGCCCTAGCCGCGAAGAGATGACAAAAACAGGTGTCGCTCACTTGTTCGTAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCGAGCAGAGAACAAATTACAACGACGCCACCGTCTGGAT TCGGATGGAGCTTTTCTTGTACTCAAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGCTGGCAGGCTAATGTGTTTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTAACGAGAAAAAGCCTTTCGCTCTCAOCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 33】

1017	IgG1 Fc N297Gアロタイプm3に 融合されたIL2-062	GGCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGAAATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTAGAAATGCTCAGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAACTTGCTCCGTCGCAAAAACCTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAAGCTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAAGCAAGCGTTTATGTGCGAATATGCAGAGAAAC TGGCAATCCTTTCAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTTCATCGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGATAAACTCATACGTGCCACCTGCCCGCCACCGGAG CTGCTTGGGGTCTCTCCGTATCTGTTTCGGCGAAGCCGAGGACAGCTTATGATTAGGAGACTCCCGAAGTCAAGTG CGTGTAGTGGAGCTGTCGATGAGGACCGGAGGTCAAGTTCACTGCTATGTCATGGCGTAGAAGTACACAATGCAAGA CTAACCCCGGAGAACAGTACGCTTCGACATACAGAGTACTGAGCGCTTTCACCTGCTGCAACAGGACTGGCTCAACCGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTTCGCGCACCTATCGAGAAACGATCTCCAAGGCTAAGGCTCAGCCAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCGCCCTTAGCGCGAAGAGATGACGAAACAGGTGCTCAGCTTGTGGTGAAGGTT TCTATCCGAGCGATATTGGGTAGAGTGGGAATCCACGGGACCGCAGAGACAAATTACAAGACGCCACCACTGCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTCTACTCAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGCTGGCAGCGGTAATGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCAATTATACGAGAAAGCCCTTCGCTCTACCCCGGAAA
1018	IgG1 Fc N297Gアロタイプm3に 融合されたIL2-118	GGCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGTGTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTAGAAATGCTCAGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAACTTGCTCCGTCGCAAAAACCTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAAGCTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAAGCAAGCGTTTATGTGCGAATATGCAGAGAAAC TGGCAATCCTTTCAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTTCACCTGCTGGAAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGATAAACTCATACGTGCCACCTGCCCGCCACCGGAG CTGCTTGGGGTCTCTCCGTATCTTCTTTCGGCGAAGCCGAGGACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGAAGTG CGTGTAGTGGAGCTGCGCATGAGGACCGGAGGTCAAGTTCACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAAGA CTAACCCCGGAGAACAGTACGCTTCGATTAAGGCACCTTCGCGCACCTATCCAGAAAACGATCTCCAAGGCTAAGGCTCAGCCAAAG AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTTCGCGCACCTATCCAGAAAACGATCTCCAAGGCTAAGGCTCAGCCAAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCTTAGCGCGAAGAGATGACGAAACAGGTGCTCAGCTTGTGGTGAAGGTT TCTATCCGAGCGATATTGGGTAGAGTGGGAATCCACGGGACCGCAGAGACAAATTACAAGACGCCACCACTGCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTCTACTCAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGCTGGCAGCGGTAATGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCAATTATACGAGAAAGCCCTTCGCTCTACCCCGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 34】

1019	IgG1 Fe N297Gアロタイプ _{m3} に融合されたIL2-068	GCCCTAGTCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAGATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACCTTGAGGAAGCTTGAATCTTGCTCGTCCAAAACCTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAACAACATCAACGTGACGCTCTGGAACCTGAAAGAGCAAGCAAGCTTTATGTGCGAATATGCAGAGAAAC TGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGATCCGATAAACTCATACGTGCCACCTGCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGTCTCTCCGTATTTCTTTCGCGGAAAGCGAGGACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGCAGTG CGTCTAGTGACGCTGTCGATGAGGACCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCTAGAGTACACAATGCAAGA CTAACCCCGCGAGAACAGTACGCTTCGACATACAGAGTAGTCAGGCTCTTGACTGCTGCACCAGGACTGCTCAACCGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCCAAGGCTAAGGCTAGCCAAAG AGAACCCCAAGCTCTACACTTGCCTCCCTAGCCGGAAGAGATACGAAAAACACGAGTGTGCTCACTTGTGTAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGGGTAGAGTGGGAATCCAAACGGGACGCCAGAGAACAAATTACAAGACAGCCACCAGTGTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGACTCAAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTGGCAGAGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTTATACGAGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
例示的なIL-2-Fe融合タンパク質 (IgG1 Fe LALPG)		
454	IgG1 Fe LALPGに融合されたIL2 C125S	GCCCTAGTCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAGATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACCTTGAGGAAGTATTGAATCTTGCTCAGTCCAAAACCTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAACAACATCAACGTGATCGCTCTGGAACCTGAAAGAGCAAGCAAGCTTTATGTGCGAATATGCAGAGAAAC TGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGATCCGATAAACTCATACGTGCCACCTGCCCGCACCGGAG GCAGAGGGGTCTCTCCGTATTTCTTTCGCGGAAAGCGAGGACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGCAGTG CGTCTAGTCCAGCTGTCCATGAGGACCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCTAGAGTACACAATGCAAGA CTAACCCCGCGAGAACAGTACAATTCCGACATACAGAGTAGTCAGGCTCTTGACTGCTGCACCAGGACTGCTCAACCGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCCAAGGCTAAGGCTAGCCCAAG AGAACCCCAAGCTCTACACTTGCCTCCCTAGCCGGAAGAGTACGAAAAACACGAGTGTGCTCACTTGTGTAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGGGTAGAGTGGGAATCCAAACGGGACGCCAGAGAACAAATTACAAGACAGCCACCAGTGTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGACTCAAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTGGCAGAGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTTATACGAGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 35】

455	IgG1 Fc LALAPGに融合された 安定化IL-2	GCGCTACGTCCTCACTAAAGACGCAACTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTAGAATGCTCAGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTGCTCGTCCAAAACCTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAAGGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAGGAAAGAGAGTTTATGTGCGAATATGCACGAAAC TCGGCAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTAGCCAACTATATCAGCAGCTTGACTGCTGTTGGAGGATCGG GAGGTGGAGATCTGGAGGAGGATCGGTGGAGGAGATCGGATAAACTCATAGTGGCCACCTGCCCCGCCACCGGAG GCAGAGGGGCTCTTCGGTATTTCTTTCGGCCGAAGCCGCAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCGGAAGTACGCTG CGTGTAGTCGAGCTGTCGATAGGACCCGGAGTCAAGTTCACTGATGAGTGTGCTGCTGAGGCTAGCAATGCAAAAGA CTAAACCCCGGAAGAACAGTACAAATTCGACATACAGTAGTACAGCTCTTGCACTATCGAGAAACGATCTCAAGGCTAAGGTGAGCGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGCACTTGGTGCACCTACGAGAAACAGCTTACAGCTCACTTCTTGGTCAAGGTT AGAACCCCAAGTCTACACTGCCCCCTAGCGGACGAGCTTACGAGAAACAGCTTACAGCTCACTTCTTGGTCAAGGTT TCTATCCGAGCGATATTGGGTAGAGTGGGAATCCACGGGACGACAGAAACAATTACAGCAGAGCCACAGTGTCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGTGGCAGAGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAAOCATTATACGCAGAAAAGCCTTTCGCTCTCAACCCGGGAAA
456	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-037	GCGCTACGTCCTCACTAAAGACGCAACTCAGCTTGAGGATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTAGAATGCTCAGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTGCTCGTCCAAAACCTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAAGGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAGGAAAGAGAGTTTATGTGCGAATATGCACGAAAC TCGGCAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTAGCCAACTATATCAGCAGCTTGACTGCTGTTGGAGGATCGG GAGGTGGAGATCTGGAGGAGGAGTCCGGTGGAGGAGATCCATAAACTCATAGCTGCCACCTGCCGCCACCGGAG GCAGCAGGGGCTCTTCGGTATTTCTTTCGGCCGAAGCCGCAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTACGCTG CGTGTAGTCGAGCTGTCGATAGGACCCGGAGTCAAGTTCACTGATGCGGTAGAGTACAGATGCAATGCAAAAGA CTAAACCCCGGAAGAACAGTACAAATTCGACATACAGTAGTACAGCTCTTGCACTATCGAGAAACGATCTCAAGGCTAAGGTGAGCGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGCACTTGGTGCACCTACGAGAAACAGCTTACAGCTCACTTCTTGGTCAAGGTT AGAACCCCAAGTCTACACTGCCCCCTAGCGGACGAGCTTACGAGAAACAGCTTACAGCTCACTTCTTGGTCAAGGTT TCTATCCGAGCGATATTGGGTAGAGTGGGAATCCACGGGACGACAGAAACAATTACAGCAGAGCCACAGTGTCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGTGGCAGAGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAAOCATTATACGCAGAAAAGCCTTTCGCTCTCAACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 36】

457	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-062	GGCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGCGCAACTTCAGCTTCAGAAATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAGAAATGCTCAGCTTTTAAGTTTATATGCGCAAAAAGGCCACTGAGTTCAAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCAACTTAAACCACTTCAGGAAGCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACCTTTCATTTGGGCCAAGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGCTCGGAACGAAAGGAGCGAAACGACGTTTATGTGGAAATATGCAGACGAAAC TGGGACAAATCGTTCAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCAGCAGCTTCAGTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGATAAATCATACGTGCCCCCCTGCCCCGACCGGAG GCAGACGGGTCTTCCGTATTTCTTTTCCGCCGAAGCCGAGGACAGCTTTAGTATAGCAGGACTCCCGAAGTGAAGT CGTGTAGTCAGCTGCGATGAGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTCATGGGTGAGAGTACACAATGCAAAAGA CTAAACCCCGGAGAGACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGTAGGCTCTTGACTGTGCTGCACAGGACTGGCTCAAGGGA AAGGAGTATAGTGTAAAGTATCGAATAGGCATCTGGTGCACTTCGAGAAAACCGATCCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCTAGCCGCGAGAGCTTACGAAAACAGAGTCTCGCTCACTTGTCTTTGGTGAAGGTT TCTATCCGAGCGATATTGGGTAGAGTGGGAATCCAAACGGGACGCCAGAGACAATTAAGAGACGACGCCACAGTGTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTCTACTCAAAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGGTGGCAGAGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTAAGCAGAAAAGCCTTTTCGCTCTCAACCCGGGAAA
458	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-118	GGCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGCGCAACTTCAGCTTCAGCTGCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAGAAATGCTCAGCTTTTAAGTTTATATGCGCAAAAAGGCCACTGAGTTCAAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCAACTTAAACCACTTCAGGAAGCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACCTTTCATTTGGGCCAAGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGCTCGGAACGAAAGGAGCGAAACGACGTTTATGTGGAAATATGCAGACGAAAC TGGGACAAATCGTTCAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCAGCAGCTTCAGTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGATAAATCATACGTGCCCCCCTGCCCCGACCGGAG GCAGACGGGTCTTCCGTATTTCTTTTCCGCCGAAGCCGAGGACAGCTTTAGTATAGCAGGACTCCCGAAGTGAAGT CGTGTAGTCAGCTGCGATGAGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTCATGGGTGAGAGTACACAATGCAAAAGA CTAAACCCCGGAGAGACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGTAGGCTCTTGACTGTGCTGCACAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAGTGTAAAGTATCGAATAGGCATCTGGTGCACTTCGAGAAAACCGATCCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCTAGCCGCGAGAGCTTACGAAAACAGAGTCTCGCTCACTTGTCTTTGGTGAAGGTT TCTATCCGAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAAACGGGACGCCAGAGACAATTAAGAGACGACGCCACAGTGTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTCTACTCAAAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGGTGGCAGAGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTAAGCAGAAAAGCCTTTTCGCTCTCAACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 37】

459	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-035	GCCCCAGCTCCTCCTCAACTAAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAC CAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTAGAAATGCTCACGTTTAAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTCAAAACACC TTCAATGCTTGAGGAGGAACCTTAAACCACTTCAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAAATTTCAITTTGGCGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGATGATCGCTGGAATGAAAGGAGCAACACGCTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TCGGACAAATCGTGTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCGCAATCTATCATCAGCACCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCCGATAAACATCATAGTGGCCACCTGCCCGCAGCCGGAG GCAGAGGGGTCCTTCGGTATTTCTTCTTCGGCGAAGCGGAGGACAGCTTATGATTAGCAGCACTTCCGAAAGTGAACGTG CGTGTAGTCGACGTGCGCATGAGAACCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAGTACACAAATGCAAGA CTAACCCCGCAACACAGTACATTCGACATACAGAGTAGTACGGCTCTTGACTGTGCTGCACACGAGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGGTAAAGTATCGAATAAGGCATTTGGTGCACCTATCGAAGAACGATCTCCAGGGCTAAGGGTCAGCCGAG AGACCCCAAGTCTACACTCTGCCCTAGCCCGGACGAGCTTACGAAACACAGGCTCGCTCACTTGTGTTGGTGAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAGGGCAGCCAGAGCAATATACAAGACGACGCCACAGTGTCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTAATCAAGTTGACCGTGGATGATAAAGCGGTGGCAGCAGGTAATGTGTTTTCATGTCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAAGCATTATAGCGAGAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
460	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-073	GCCCCAGCTCCTCCTCAACTAAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTAGAAATGCTCACGTTTAAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGAGGAGGAACCTTAAACCACTTCAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAAATTTCAITTTGGCGCCACGA GTTCTGATAAGCAACATCAACGATGATCGCTGGAATGAAAGGAGCAACGCTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TCGGACAAATCGTGTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCACCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGATCCGATAAACCTCATAGTGGCCACCTGCCCGCAGCCGGAG GCAGCAGGGGTCCTTCGGTATTTCTTGTTCGGCGAAGCGGAGGACAGCTTATGATTAGCAGCACTTCCGAAAGTGAACGTG CGTCTAGTCGACGTGTCGATGAGCACCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAATGCAAGA CTAAACCCCGCAACACAGTACAAATTCGACATACAGAGTAGTACGGCTCTTGACTGTGCTGCACACGAGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGGTAAAGTATCGAATAAGGCATTTGGTGCACCTATCGAAGAACGATCTCCAGGGCTAAGGGTCAGCCGAG AGACCCCAAGTCTACACTCTGCCCTAGCCCGGACGAGCTTACGAAACACAGGCTCGCTCACTTGTGTTGGTGAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAGGGCAGCCAGAGCAATATACAAGACGACGCCACAGTGTCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTAATCAAGTTGACCGTGGATAAAAGCGGTGGCAGCAGGTAATGTGTTTTCATGTCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAAGCATTATAGCGAGAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 38】

461	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-077	GGCCCTAGTCCTCAACTAAAGAGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAGAAATGCTACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAGGCCACTGAGTTGAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACCTTGAGGAGCCCTTGAATCTTGCTCCGTCACAAAACCTTTCATTTGGGCCACGA GATCTGATACCTAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTCAAGGAGCGAAACGACCTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAC TGGACAAATCGTTCAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGCTTCAGTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGATCGGTGGAGGATCCGATAAACTATACGTGCCACCTGCCCCACCGGAG GCAGAGGGGTCCTTCGGTATTTCTTCGCCGAGCCGAGGACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTCAAGTG GCTGTAGTCGACGCTGCGCATGAGGAGCCGAGGTCAAGTTCACTGGTATGTGATGGGTAGAGTACACAATGCAAAAGA CTAAACCCCGGAGAGACAGTACAAATTCGACATACAGAGTGTGACGCTGTGACCCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGATATAAGTAAAGTATCGAATAAGGCATTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCCAAGGTAAAGGTACGCCAAG AGAACCCCACTTACACTCTGCCCTTAGCCGAGCAGCTTACGAAAACAGAGTGTGCTCACTTGTGTGTAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTCCGGTAGAGTGGGAATCCAAAGGAGCAGCAGACAAATTACAAGCAGCCACAGTGTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTGTACTCAAAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGTTGGCAGCAGGTAAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCAGAGGCCCTCCATAACCAATTATACGAGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
462	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-043	GGCCCTAGTCCTCAACTAAAGAGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAGAAATGCTACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAGGCCACTGAGTTGAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACCTTGAGGAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCACAAAACCTTTCATTTGGGCCACGA GATCTGATAAGCCCTGATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAGCGAAAGCGCTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAC TGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGCTTTCAGTGGTGGAGGATCGG GAGTGGAGGATCTGGAGGAGGATCGGTGGAGGATCCGATAAACTATACGTGCCACCTGCCCCGACCGGAG GCAGAGGGGTCCTTCGGTATTTCTTCGCCGAGCCGAGGACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTCAAGTG CGTGTAGTCGACGTGCGCATGAGGAGCCGAGGTCAAGTTCACTGGTATGTGATGGGTAGAGTACACAATGCAAAAGA CTAAACCCCGGAGAGACAGTACAAATTCGACATACAGAGTGTGACGCTTTCAGTGTGACCCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTCAAAAGTATCGAATAAGGCATTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAAGCAG AGAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCTTAGCCGAGCAGCTTACGAAAACCGAGGTGCGTCACTTGTGTGTAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAAAGGAGCAGCAGACAAATTACAAGCAGCCACAGTGTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTGTACTCAAAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGTTGGCAGCAGGTAAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCAGAGGCCCTCCATAACCAATTATACGAGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 39】

463	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-036	GCCCTAGTCTCTCAACTAAAAGACGCAACTTCAGCTTGACATCTTCTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGAATGCTCAAGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTGCTCCGTCGCAAAACTTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAGCATCAACGTCATGCTGGAACCTGAAAGGAGGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGACAAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAAATATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGATCCGATAAAATACATACGTGCCACCCCTGCCCGCACCGGAG GCAGCAGGGGCTCTTCGGTATTTCTGGTTCGCGCGAAGCCGAGGACAGCGTTATGATTAGCAGACTCCCGAAGTGCACGTG CGTCGTAGTCACGTGTCGATGAGGACCGGAGGTCGAAGTTCAACTGATGTGCTGATGGCTAGAGGTACACAATGCAAGA CTAACCCCGCAGAACACAGTACAATTGACATACAGAGTACTGACGGTCTTGACTGTGCTGCACAGGACTGGCTCAACCGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCATTTGGTGCACCTATCGAAAAACGATCTCCAAGGCTAAGGCTCAGCCAA AGAACCCCAAGTCTACACTCGCCCTAGCCCGCAGAGCTTACGAAAAACAGGTGTCGCTCAGCTTGTGGTGAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCACCCAGAACCAATTACAAGACGACGCCACCACTGCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTAACAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCAGAGGCCCTCCATAACCAATTATAGCGAGAAAAGCCTTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
464	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-068	GCCCTAGTCTCTCAACTAAAAGACGCAACTTCAGCTTGACATCTTCTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGAATGCTCAAGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTGCTCCGTCGCAAAACTTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCTGGAACCTGAAAGGAGGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGACAAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAAATATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGATCCGATAAACTATACGTGCCACCCCTGCCCGCACCGGAG GCAGCAGGGGCTCTTCGGTATTTCTGTTTCGCGCGAAGCCGAGGACAGCGTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGCACGTG CGTCGTAGTCACGTGTCGATGAGGACCGGAGGTCGAAGTTCAACTGATGTGCTGCGGTAGAGGTACACAATGCAAGA CTAACCCCGCAGAACACAGTACAATTGACATACAGAGTACTGACGGTCTTGACTGTGCTGCACAGGACTGGCTCAACCGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCATTTGGTGCACCTATCGAAAAACGATCTCCAAGGCTAAGGCTCAGCCAA AGAACCCCAAGTCTACACTCGCCCTAGCCCGCAGAGCTTACGAAAAACAGGTGTCGCTCAGCTTGTGGTGAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCACCCAGAACCAATTACAAGACGACGCCACCACTGCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTAACAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCAGAGGCCCTCCATAACCAATTATAGCGAGAAAAGCCTTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 40】

465	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-106	GCCCTACGTCCTCTCACTAAAGACGCAACTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGAAT CAATAATTACAAAAATCCTGAACCTACTAGAACTCTACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCACCTTGAGGAAGCCTTGAATCTTCTCGCTCCAAAACCTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAAGGTGATGCTCTGGAACCTGAAAGGAGGAAAGAGAGGTTTATGTGCGAATATGCACGAAAC TGGCACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGTTGACTGTGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGTCCGGTGGAGGAGATCCGATAAAACTCATAGTCCCAACCTGCCCGCCACCGGAG GCAGAGGGGTCTTCCGTTATTTCTTTCGCGCGAAGCCGAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAAGTACGCTG CGTCGTAGTCGAGCTGTCGATAGGACCCGAGGTCAAGTTCACTGGTATGTCGCTGAGGCTAGAACTACACAATGCAAGA CTAAACCCCGGAAGAACAGATACAATTCGACATACAGAGTAGTAGGCTCTTGCTGTCGACCCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTAAAGTAAAGTATCGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCAAGGTAAAGGTGAGCCAAAG AGAACCCCAAGTCTACACTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACAGGTGTCGCTCACTTGTGTTGGTGAAGGTTT TCTATCCGAGCGATATTGGGTAGAGTGGGAATCCACGGGCAGCCAGAGAACAAATTACAACAGAGCCACCCAGTGTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGTGGCAGGAGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAAOCATTATACGCAGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
466	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-107	GCCCTACGTCCTCTCACTAAAGACGCAACTCAGCTTGAGAACCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGAAT CAATAATTACAAAAATCCTGAACCTACTAGAACTCTACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCACCTTGAGGAAGCCTTGAATCTTCTCGCTCCAAAACCTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAAGGTGATGCTCTGGAACCTGAAAGGAGGAAAGAGAGGTTTATGTGCGAATATGCACGAAAC TGGCACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCAGTTGACTGTGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGTCCGGTGGAGGAGATCCGATAAAACTCATACGTGCCACCTGCCCGCCACCGGAG GCAGCAGGGGGTCTTCCGTTATTTCTTTCGCGCGAAGCCGAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAAGTACGCTG CGTCGTAGTCGAGCTGTCGATCAGGACCCGAGGTCAAGTTCACTGATGTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAAGA CTAAACCCCGGAAGAACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGTAGGCTCTTGCTGTCGACCCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTAAAGTAAAGTATCGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCAAGGTAAAGGTGAGCCAAAG AGAACCCCAAGTCTACACTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACAGGTGTCGCTCACTTGTGTTGGTGAAGGTTT TCTATCCGAGCGATATTGGGTAGAGTGGGAATCCACGGGCAGCCAGAGAACAAATTACAACAGAGCCACCCAGTGTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGTGGCAGGAGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAAOCATTATACGCAGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 41】

467	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-119	GCGCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTGAACCTACTAGAACTGCTCAGGTTAAAGTTTATATGCCAAAAGGCCACTGAGTTGAACACCC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTCTCGCTCGCTCAAAAACCTTTCATTTGGCGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTGAAGGAGGAAAGGAGGTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TCGGACAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTGACTGCTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGTCCGGTGGAGGAGATCGGATAAACTCATACGTGCCACCTGCCCCGACCCGAG GCAGCAGGGGCTCTTCGGTATTTCTTTCGGCCGAAGCCGAAGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTACGTG GCTCGTAGTCGACGTGTGGATGAGGACCCGGAGTCAAGTTCAAGTGTATGCTGAGGCTAGAGTACACAATGCAAAAGA CTAACCCCGGAGAACAGACAGTACAAATTCGACATACAGAGTAGTGAGGCTCTTGCTGTGACCCAGGACTGGGTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACTTGGTGCACTATCGAAGAACGATCTCAAGGCTAAGGCTCAGCCAAG AGAACCCCAAGCTACACTGCTCCCTAGCCGACGAGCTTACGAAAACAGCTGCTGCTCACTTGTGTTGGTGAAGGGTT TCTATCCGAGCGGATATTGGGTAGAGTGGGAATCCACGGGCAGCCAGAGAACAAATTACAGACGAGCCACAGTGTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGCTGGCAGCAGGTAATGTCTTTTCATGCTCGGT AATGCAGAGGGCCCTCCATAAACCATTATACGCAGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
468	IgG1 Fc LALAPGに融合された K35E/D84V ムテイン	GCGCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTGAACCTACTAGAACTGCTCAGGTTAAAGTTTATATGCCAAAAGGCCACTGAGTTGAACACCC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTCTCGCTCGCTCAAAAACCTTTCATTTGGCGCCACGA GTGCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTGAAGGAGGAAAGGAGGTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TCGGACAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTGACTGCTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGTCCGGTGGAGGAGATCCGATAAACTCATACGTGCCACCTGCCCCGACCCGAG GCAGCAGGGGCTCTTCGGTATTTCTTTCGGCCGAAGCCGAAGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTACGTG CGTGTGATGTCGAGTGTGGCATGAGGACCCGGAGTCAAGTTCAAGTGTATGCTGAGGCTGCTGCTGCTGACAGGACTGGGTCAACGGA CTAACCCCGGAGAACAGTACAAATTCGACATACAGAGTAGTGAGGCTTTCGCTGCTGACCAAGGAGTCAAGGCTCAGCCAAG AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACTTGGTGCACTATCGAAGAACGATCTCAAGGCTAAGGCTCAGCCAAG AGAACCCCAAGCTACACTGCTCCCTAGCCGACGAGCTTACGAAAACAGGCTTACGAAAACAGGCTGCTGCTCACTTGTGTTGGTGAAGGGTT TCTATCCGAGCGGATATTGGGTAGAGTGGGAATCCACGGGCAGCCAGAGAACAAATTACAGACGAGCCACAGTGTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGCTGGCAGCAGGTAATGTCTTTTCATGCTCGGT AATGCAGAGGGCCCTCCATAAACCATTATACGCAGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 42】

469	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-115	GCCCTAGTCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCTCGAATCTACTAGATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCTTGAATCTTCTCGCTCCAAAACTTTTCATTTTCGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTAGCGTCTGGAAGTGAAGAAAGGAAACGACGTTTATGTGCAATATGCAGACGAAAC TGGCACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCGATAAACTCATACGTGCCACCTCCGCCCGCACCGGAG GCAGACGGGGTCTTCCGTATTTCTTCCGCCGAAGCCGAGGATCGATTAAGTTAGCAGGACTCCCGAAGTGAAGTGA CGTGTAGTCGACGTGTCGATGAGGACCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAAGA CTAACCCCGCAAGACAGTACAATTTCACATACAGAGTAGTCAGGCTCTTGACGTGCTGCACAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTTGGTGCACCTATCGAGAAAAACGATCTCCAAAGGCTAAGGCTACGCCAAG AGAACCCCAAGCTCTACACTCTGCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACGAGGTGCGCTCACTTGTGGTGAAGGTT TCTATCCGAGCGATATTGGGGTAGAGTGGGAATCCACGGGACGCCAGAGAACAAATTACAAGCAGACGCCACGAGTCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGACTCAAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGTTGGCAGGAGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTTATAGCGAGAAAAAGCCTTTCCGCTCTCACCCGGGAAA
470	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-109	GCCCTAGTCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCTAAACTTACTCAGATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCTTGAATCTTCTCGCTCCAAAACTTTTCATTTTCGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTAGCTGCTGGAAGTGAAGAAAGGAAACGACGTTTATGTGCAATATGCAGACGAAAC TGGCACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCGATAAAACTCATACGTGCCACCTCCGCCCGCACCGGAG GCAGCAGGGGTCTTCCGTATTTCTTGTTCGCCGAAGCCGAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGAAGTGA CGTGTAGTCCACGTGTCGATGAGGACCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAAGA CTAACCCCGCAAGACAGTACAATTTCACATACAGAGTAGTCAGGCTCTTGAAGTGTGCTGCACCGAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTTGGTGCACCTATCGAGAAAAACGATCTCCAAAGGCTAAGGCTACGCCAAG AGAACCCCAAGCTCTACACTCTGCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACGAGGTGCGCTCACTTGTGGTGAAGGTT TCTATCCGAGCGATATTGGGGTAGAGTGGGAATCCACGGGACGCCAGAGAACAAATTACAAGCAGACGCCACGAGTCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGACTCAAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGTTGGCAGGAGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTTATAGCGAGAAAAAGCCTTTCCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 43】

471	IgG1 Fe LALAPGに融合された IL2-113	GCCCTAGTCTCCTCACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTCAGATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCCAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACCTTCAGGAAGCCTTCAATCTGCTCCGTCCAAAACCTTTCATTTTCGGGCCAGGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTGAAGGAAAGGAAAGGAGCTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGGACAAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAAATCTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGATAAAACTCATAGCTGCCACCCTCCCGCGCACCGGAG GCAGCAGGGGTCTCTCCGTATTTCTGTTTCCGCCGAAGCGAAGGACAGCTTATAGTAGCAGACCTCCCGAAGTGACGTG CGTGTAGTCAGCTGTCGATGAGGAGCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTGCGATGGCTAGAACTACACAATGCAAGA CTAACCCCGCAGACAGACATCAATTCCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTTGGTGCACCTATCGCAAAAACGATCTCAAGGCTAAGGCTAGGCCAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCTAGCCGGGACGAGCTTACGAAAAACGAGCTGTCGCTCACTTGTGGTGAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCGACCCAGAGAACAAATTACAAGACAGCCACCAGTCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTAATCAAGTTCAACGTGGAATAAAAGCCGGTGGCAGGAGTAAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTAACGCAGAAAAAGCCTTTTCGCTCTCAACCGGGAAA
472	IgG1 Fe LALAPGに融合された IL2-120	GCCCTAGTCTCCTCACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTCAGATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCCAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACCTTCAGGAAGCCTTCAATCTGCTCCGTCCAAAACCTTTCATTTTCGGGCCAGGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTGAAGGAAAGGAGCTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGGACAAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAAATCTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGATAAACTCATAGCTGCCACCCTCCCGCGCACCGGAG GCAGCAGGGGTCTCTCCGTATTTCTGTTTCCGCCGAAGCGAAGGACAGCTTATAGTAGCAGACCTCCCGAAGTGACGTG CGTGTAGTCGAGCTGCGATGAGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTGCGATGGCTAGAACTACACAATGCAAGA CTAACCCCGCAGACAGACATCAATTCCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTTGGTGCACCTATCGCAAAAACGATCTCAAGGCTAAGGCTAGGCCAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCTAGCCGGGACGAGCTTACGAAAAACGAGCTGTCGCTCACTTGTGGTGAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCGACCCAGAGAACAAATTACAAGACAGCCACCAGTCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTAATCAAGTTCAACGTGGAATAAAAGCCGGTGGCAGGAGTAAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTAACGCAGAAAAAGCCTTTTCGCTCTCAACCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 44】

473	IgG1 Fc LALAPGに融合された R38Q/D84Vムテイン	GGCCCTAGCTCCTCCTCACTAAAGAGCGCAACTTCAGCTTCAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACCGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCCCCAAAAGGCCACTGAGTTCAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAAGAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCTCAAAACCTTTCATTTGGGCCAAGA GTGCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACTGAAAGGAGCGAAACGAGCTTTATGTGGAAATATGCAGACGAAAC TGGGACAATCGTTCAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTCAGTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGATAAACTATACGTGCCCACTGCCCCGACCCGGAG GAGCAGGGGCTCCTTCGGTATTTCTTTCCGCCGAAGCCGAGGACAGCTTTATGATTAGCAGACTCCCGAAGCTGACGTG CGTCGTAGTCAGCTGTCGATGAGGACCGGAGGTCAGTTCAACTGGTATGTCGATGGGTGAGAGTACACAATGCAAGA CTAAACCCCGGAGAACAGTACAACTCGACATACAGAGTAGTGGGCTCTTGACTGTGTCGACACAGGACTGGCTCAAGGGA AAGGAGTATAAGTCTAAGTATCGAATAAGGCATCTGTCACCTATCGAGAAAACCATCTCCAGGCTAAGGGTCAGCCAAAG AGAACCCCACTTACACTCTGCCCTTAGCCGCGAGAGCTTACGAAAACAGAGTCTCGCTCACTTTGTTGGTGAAGGTT TCTATCCGAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAAAGGCGAGCAGAGACAATTACAAGACGACCCACAGTGGCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGACTCAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGGTGGCAGAGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCAGAGGCCCTCCATAACCAATTATAGCAGAAAAGCCTTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
474	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-116	GGCCCTAGCTCCTCCTCACTAAAGAGCGCAACTTCAGCTTCAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACCGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCCAAAAGGCCACTGAGTTGAAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAAGAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCTCAAAAACCTTTCATTTGGGCCAAGA GATCTGATAAGCAACATCAAGGTGAGCGTCTGGAACTGAAAGGAGCGGAAACGAGCTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGCACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTCAGTGGTGGAGGATCGG GAGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGATAAACTCATACGTGCCCACTGCCCCGACCCGGAG GCAGCAGGGGCTCCTTCGGTATTTCTTTCCGCCGAAGCCGAGGACAGCTTATGATTAGCAGACTCCCGAAGTGAAGTG CGTCGTAGTCAGCTGCGCATGAGGACCGGAGGTCAGTTCAACTGGTATGTCGATGGGTGAGAGTACACAATGCAAGA CTAAACCCCGGAGAACAGTACAACTCGACATACAGAGTAGTGGGCTCTTGACTGTGTCGACACAGGACTGGCTCAAGGGA AAGGAGTATAAGTCTAAGTATCGAATAAGGCATCTGTCACCTATCGAGAAAACCATCTCCAGGCTAAGGGTCAGCCAAAG AGAACCCCACTTACACTCTGCCCTTAGCCGCGAGAGCTTACGAAAACAGAGTCTCGCTCACTTTGTTGGTGAAGGTT TCTATCCGAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAAAGGCGAGCAGCAGAGCAATTTACAAGACGACCCACAGTGGCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGACTCAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGGTGGCAGAGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCAGAGGCCCTCCATAACCAATTATAGCAGAAAAGCCTTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 45】

475	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-088	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAACATGCTACGCTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGCCACTGAGTTGAACACC TTCAATGCTTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTTCAITTCGCGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAAGTGATCGTCTGGAACTCAAGGAAGCAACGACGTTTATGTGCGAATATGCACACCAAC TCGACAAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCAATCTATCATACGACCTTACGTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCGGATAAAATCATACGTGCCACCTGCCCCGACCCGGAG GCAGCAGGGGCTCTCCGTAATCTTGTTCGCGCAAGCCGAGGACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTG CGTCGTAGTCGACGTGCGCATGAGGACCCGAGGTCGAAGTTCAACTGGTATGTGATGGGTAGCAAGTACACAATGCAAAAGA CTAACCCCGCGAAGACAGTACAAATTCGACATACAGACTAGTACGCTTGAAGTGTGCTGACCCAGGACTGGCTCAACGGA AAGAGTATAAGTGTAAGTATCGAATAAGGCACTTGGTGCACTATCGAGAAACGATCTCCAGGCTAAGGCTCAGCCAAAG AGAACCCCAAGCTACACTCTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAACACAGGTGTCGCTCACTTGTTCGTTGAAGGTT TCTATCCGAGCGATATTCGGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGACGCCAGACAATTTACAAGACGCCACCCAGTGTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGACTCAAGTTGACGTGGATAAAAGCCGTTGGCAGCAGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTAACGAGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
476	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-097	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAACATGCTACGCTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGCCACTGAGTTGAACACC TTCAATGCTTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTTCAITTCGCGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAAGTGATCGTCTGGAACTCAAGGAAGCAACGACGTTTATGTGCGAATATGCACACCAAC TCGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCAATCTATCATACGACCTTACGTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCGGATAAAATCATACGTGCCACCTGCCCCGACCCGGAG GCAGCAGGGGCTCTCCGTAATCTTGTTCGCGCAAGCCGAGGACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTG CGTCGTAGTCGACGTGCGCATGAGGACCCGAGGTCGAAGTTCAACTGGTATGTGATGGGTAGCAAGTACACAATGCAAAAGA CTAACCCCGGAAGAACAGTACAAATTCGACATACAGACTAGTACGCTTGAAGTGTGCTGACCCAGGACTGGCTCAACGGA AAGAGTATAAGTGTAAGTATCGAATAAGGCACTTGGTGCACTATCGAGAAACGATCTCCAGGCTAAGGCTCAGCCAAAG AGAACCCCAAGCTACACTCTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAACACAGGTGTCGCTCACTTGTTCGTTGAAGGTT TCTATCCGAGCGATATTCGGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGACGCCAGACAATTTACAAGACGCCACCCAGTGTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGACTCAAGTTGACGTGGATAAAAGCCGTTGGCAGCAGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTAACGAGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 46】

477	IgG1 Fc LALPGに融合された R38N/H16Lムテイン	GGCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGCAACTTCAGCTTGAGTTGCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCAGCTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCGCAAAAACTTTCAATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGCAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCATCTATCATCAGCACCTTGACTGGTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGATAAACCTCATAGTCCACCCCTGCCCGGACCCGAG GCAGAGGGGGTCTCTCCGTATTCTTTTCGCGCAAGCGGAGGTCAGTTCACTGGTATGTGATGGCGTACAGATGCAATGCAAGA CGTCTAGTCGACGTGCGCATGAGGACCGGAGGTCAGTTCACTGGTATGTGATGGCGTACAGATGCAATGCAAGA CTAACCCCGGAAGAACAGTACAAATCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGTGACCCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAGGTATCGAATAAGGCACTTGTGCACTATCGAGAAAAACCATCTCCAGGGCTAAGGGTCAGGCAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCTTAGCGCGGACGAGCTTACGAAAAACCAAGGTCTCGCTCACTTGTGTTGGTGAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAAACGGGCAAGCCAGAGAACAAATTACAAGACGACGCCACGAGTGTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGCTACTCAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGCTGGCAGAGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCAGAGGCCCTCCATAACCATTATACGAGAAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
478	IgG1 Fc LALPGに融合された IL2-098	GGCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCAGCTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCGCAAAAACTTTCAATTTGCGGCCACGA GTCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGCAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCATCTATCATCAGCACCTTGACTGGTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGATAAACCTCATAGTCCACCCCTGCCCGGACCCGAG GCAGAGGGGGTCTCTCCGTATTCTTTTCGCGCAAGCGGAGGTCAGTTCACTGGTATGTGATGGCGTACAGATGCAATGCAAGA CGTCTAGTCGACGTGTCGATGAGGACCGGAGGTCAGTTCACTGGTATGTGATGGCGTACAGATGCAATGCAAGA CTAACCCCGGAAGAACAGTACAAATCGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGTGACCCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAGGTATCGAATAAGGCACTTGTGCACTATCGAGTAGTGAGGCTTTGACTGTGCTGCACCCAGGACTGGCTCAACGGA AGGAGTATAAGTGTAAGGTATCGAATAAGGCACTTGTGCACTATCGAGAACCAATCTCCAAAGGCTAAGGGTCAGGCAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCTTAGCGCGGACGAGCTTACGAAAAACCAAGGTCTCGCTCACTTGTGTTGGTGAAGGGTT TCTATCCGAGGAGTATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAAACGGGCAAGCCAGAGAACAAATTACAAGACGACGCCACGAGTGTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGCTACTCAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGCTGGCAGAGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCAGAGGCCCTCCATAACCATTATACGAGAAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 47】

479	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-100	GCGCCTAGTCTCCTCAACTAAAGAGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAAATGCTCAGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACC TTCAATGCTTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAAGTGAGCGTCTCGAACTCAAGGAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAC TGGACAAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCAGCAGCTTACAGCTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGTCGGGTGGAGGAGTCCGATAAACTCATACGTGCCACCTGCCCGCACCGGAG GCAGAGGGGTCCTCCGTAATCTTGTTTCGCCGAGCCGAGCAAGCAAGCATTTAGTAGGAGACTCCCGAAGTGACCGTG GTTCGTAGTCGACGTGCGCATGAGGACCCGAGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGCTGAGAGTACACAATGCCAAGA CTAACCCCGGAGAGACAGTACAAATTCGACATACAGAGTAGTAGCGCTTTCGACTGTGCTGCACAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGAAGTATCGAATAAGGCATTTGGTGCACTTCGAGAAAAAGATCTCAAGGCTAAGGGTCAGCCCAAG AGAACCCCACTACACTCTGCCCTTAGCCGACGAGCTTACAAAAACAGAGTGCCTCACTTGTGTGGTGAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTTCGGGTAGAGTGGGAATCCACGGGACGACAGCAAAATACAAAGACGCCACCACTGCTGGAT TCGGATGGAGCTTTTCTTCTACTCAAAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGGTGGCAGAGGTAATGTGTTTCATGCTCGGT AATGCAGAGGCCCTCCATAACCATTAACGAGAAAAAGCCTTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
480	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-090	GCGCCTAGTCTCCTCAACTAAAGAGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCAGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACC TTCAATGCTTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAAGTGATCGTCTCGAACTGAAAGGAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAC TGGACAAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGTTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGTCGGGTGGAGGAGTCCGATAAACTCATACAGCAGCTTACAGTGGTGGAGGATCGG GCAGAGGGGTCCTTCGTAATCTTGTTTCGCCGAGCCGAGGAGTCCGATAAACTCATACAGCAGCTCCCGCCACCGGAG CGTCGTAGTCGACGTGCGCATGAGGACCCGAGGTCAGTTCAACTGGTATGTGATGGCTGAGAGTACACAATGCCAAGA CTAACCCCGGAGAGACAGTACAAATTCGACATACAGACTAGTAGCGCTTTCGACTGTGCTGCACAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGAAGTATCGAATAAGGCATTTGGTGCACTTCGAGAAAAAGATCTCAAGGCTAAGGGTCAGCCCAAG AGAACCCCACTACACTCTGCCCTTAGCCGACGAGCTTACAAAAACAGGTCGCTCACTTGTGTGAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTTCGGGTAGAGTGGGAATCCACGGGACGACAGCAAAATACAAAGACGCCACCACTGCTGGAT TCGGATGGAGCTTTTCTTCTACTCAAAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGGTGGCAGAGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCAGAGGCCCTCCATAACCATTAACGAGAAAAAGCCTTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 48】

481	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-092	GGCCTACGTCCTCACTAAAGAGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGATGCTCAGCAAGCTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTCAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCACTTAAACCACCTTACGAAAGCTTGAATCTTCTCCGTCCTCAAAAACCTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAAGCTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAGCGAAACGACGTTTATGTGGAAATATGCACGAAAC TGGCACAATCCTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGATAAACTCATAGTGCCTCCCTGCCCGCACCGGAG GCAGAGGGGTCTCTCGTATTTCTTTCGCGCAAGCCGAGGACAGCTTATGATAGCAGGACTCCCGAAGCTGACGTG CGTCGTAGTCGACGTCGATGAGGACCCGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTGAGTGGGTAGAAGTACACAATGCAAAAGA CTAAACCCCGGAGACAGACTACAATTCGACATACAGAGTAGTAGGGCTCTTGACTGTGTCACCCAGGACTGGGTCAACGGA AAGGAGTATAGTGTAAAGTATCGAATAGGCACCTTGGTGACCTATCGAGAAACGATCTCCAAAGGTAAGGTGACGCCAAG AGAACCCCAAGCTTACACTCTGCCCTAGCCGCGAGGAGCTTACGAAACAGGCTCGCTCACTTGTCTTGGTGAAGGTTT TCTATCCGAGGATATTGGCGTAGAGTGGGAATCCAAACGGGACCCAGAGAAACAATTACAAGACCGCCACAGTGTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGCTACTCAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGGTGGCAGGAGTAAATGTCTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATATACGAGAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
482	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-110	GGCCTACGTCCTCACTAAAGAGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGATGCTCAGCAGAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTCAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCACTTAAACCACCTTACGAAAGCTTGAATCTTCTCCGTCCTCAAAAACCTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAAGCTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAGCGAAACGACGTTTATGTGGAAATATGCACGAAAC TGGCACAATCCTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTCATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGATAAACTCATAGTGCCTCCCTGCCCGCACCGGAG GCAGCAGGGGTCTCTCGTATTTCTTTCGCGCAAGCCGAGGACAGCTTATGATAGCAGGACTCCCGAAGCTGACGTG CGTCGTAGTCGACGTCGATGAGGACCCGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGGTAGAAGTACACAATGCAAAAGA CTAAACCCCGGAGACAGACTACAATTCGACATACAGAGTAGTAGGCTCTTGACTGTGCTGACCCAGGACTGGGTCAACGGA AAGGAGTATAGTGTAAAGTATCGAATAGGCACCTTGGTGACCTATCGAGAAACGATCTCCAAAGGTAAGGTGACGCCAAG AGAACCCCAAGCTTACACTCTGCCCTAGCCGCGAGGAGCTTACGAAACAGGCTCGCTCACTTGTCTTGGTGAAGGTTT TCTATCCGAGCGATATTGGGGTAGAGTGGGAATCCAAACGGGACCCAGAGAAACAATTACAAGACCGCCACAGTGTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGCTACTCAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGGTGGCAGGAGTAAATGTCTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATATACGAGAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 49】

483	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-不活性	GCGCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGAAATGCTCAGCGCAAGTTTCTATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACCC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATGGTGTCTCCGTCCAAAAAATTTTCATTTGGCGCCACGA GATCTGATAAGCGATATCAACGTGATCGTCTGGAACTCAAGGAAGCGAAACGACCTTATGTGCGAATATGACAGACCAAC TGGCAACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTAGCCAACTCTATCATGACACGTTGCTGCTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGATAAACTCATACGTGCCACCTGCCCGCCACCGGAG GCAGCAGGGGTCTTCCGTATTCTTCTCCGCCGAAGCCCAAGCACAGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTCAACGTG CGCTGATGTCAGCGTGTGCAATGAGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCTAGCAAGTACACAATGCAAAAGA CTAACCCCGGAGAACAGTACAAATTGCGACATACAGACTAGTACGCTTTCGACTGTCTGACCCAGGACTGGCTCAACGGA AAGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTTGGTGCACCTATCGAGAAAAAGATCTCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAAG AGAAGCCCAAGTCTACACTCTGCCCTTAGCCGACGAGCTTACGAAAAACAGGTGCTGCTCCTCTTGTGGTGAAGGTT TCTATCCGAGCGATATTGGGTAGATGGGAATCCACGGGACGACGAGCAACATTAAGACGACGCCACCTGCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTCTACTCAAAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGTTGGCAGAGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCAATTATACGAGAAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
484	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-99	GCGCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAACTGCTCAGCTTAACTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACCC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTGTCTCCGTCCAAAAAATTTTCATTTGGCGCCACGA GATCTGATAAGGAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAAGCGAAACGACCTTATGTCGCAATATGACAGACGAAAC TGGCAACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCAATCTATCATGACACGTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGGATCCGATAAACTCATACGTGCCACCTGCCCGCCACCGGAG GCAGCAGGGGTCTTCCGTATTCTTCTCCGCCGAAGCCCAAGCACAGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTCAACGTG CGTCTGATGTCAGCTGTGCGATGAGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGGTAGAGTACACAATGCAAAAGA CTAACCCCGGAGAACAGTACAAATTCGACATACAGACTAGTACGCTTTCGCTGTGCTGACCCAGGACTGGCTCAACGGA AAGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTTGGTGCACCTATCGAGAAAAAGATCTCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAAG AGAAGCCCAAGTCTACACTCTGCCCTTAGCCGACGAGCTTACGAAAAACAGGTGCTGCTCCTCTTGTGGTGAAGGTT TCTATCCGAGCGATATTGGGTAGATGGGAATCCACGGGACGACGAGCAACATTAAGACGACGCCACCTGCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTCTACTCAAAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGTTGGCAGAGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCAATTATACGAGAAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 50】

485	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-101	GGCCTACGTCCTCAACTAAAGAGCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTGAATGCTACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCACAAAACCTTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTCAAGGAAGCGAAACGACGTTTATGTCGGAATATGCAGACCAAAAC TGGACAAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGTGGAGGATCTGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGATCCGATAAACTCATAGTCCCACTGCTCCCGCACCGGAG GCAGAGGGGTCCTTCCGTATCTTGTTCGCGCAAGCGGAGGACGCTTATGATTAGAGGACTCCCGAAGTCAGGTG CGTCGTAGTCGACGTGTCGATGAGACCGGAGGTCAGTTCAACTGTTATGTCGATGGGTAGAAGTACAAATGCAAAAGA CTAACCCCGGAGAACAGTACAAATTCGACATACAGAGTGTGACGCTTTCGACTGTGTCACCGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACTTGTGACCTATCGAGAAAAACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAAG AGAACCCCAAGCTTACACTCTGCCCCCTAGCCGCGAGAGCTTACGAAAAACAGAGTGTGCTCATCTTGTGTTGGAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGACGACGAGAACAAATTACAGACGACGCCACGAGTGTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGCTACTCAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGCTGGCAGCAGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCAGAGGCCCTCCATAACCATATACGAGAAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCCGGAAAA
486	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-102	GGCCTACGTCCTCAACTAAAGAGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTGAATGCTACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCACAAAACCTTTTCATTTGCGGCCACGA GTCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTCAAGGAAGCGAAACGACGTTTATGTCGGAATATGCAGACGAAAC TGGACAAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCACGTTTCAGTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGATCCGATAAACTCATAACTCATAGTCCCACTGCCCCGACCGGAG GCAGCAGGGGTCCTTCCGTATCTTGTTCGCGCAAGCGGAGGATCAAGTTCACTGGTATGTCGATGGGTAGAAGTACAAATGCAAAAGA CGTCGTAGTCGACGTGTCGATGAGGACCGGAGGTCAGTTCAACTGGTATGTCGATGGGTAGAAGTACAAATGCAAAAGA CTAACCCCGGAGAACAGTACAAATTCGACATACAGAGTGTGACGCTTTCGACTGTGTCACCGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACTTGTGACCTATCGAGAAAAACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAAG AGAACCCCAAGCTTACACTCTGCCCCCTAGCCGCGAGAGCTTACGAAAAACAGAGTGTGCTCATCTTGTGTTGGAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGACGACGAGAACAAATTACAGACGACGCCACGAGTGTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGCTACTCAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGCTGGCAGCAGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCAGAGGCCCTCCATAACCATATACGAGAAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCCGGAAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 51】

487	IgG1 Fe LALPGに融合された IL2-103	GGCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCAGCTTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCACTTAAACCACTTGAGGAGCCTTGAATCTTCTCGCTCCAAAAACTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGGAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGACGGAACCGAGTTTATGCGGAATATGCCACGAAAC TGGCAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGATAAACTCATAGTCCCACTGCCCCGACCCGAG GCAGAGGGGGTCTTCCGTATCTTGTTCGCGAAGCGGAGGACCGTTATGATTAGCAGGACTCCCGCAAGTGAGCTG CGTGTAGTCGACGTGCGCATGAGGACCGGAGGTCAAGTTCACTGGTATGTGATGGCGTAGAGCTCTGCTGTCACAGGACTGGCTCAACGGA CTAACCCCGGAGAACAGTACAAATTCGACATACAGAGTAGTAGGCTCTGCTGTCACAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACTTGTGCACTTTCGAGAAAAAGTCTCCAAGGCTAAGGCTCAGCCAAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCTTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAAGGTGCTGCTACTTGTGTTGGAAGGTT TCTATCCGAGCGATATTGGGTAGAGTGGGAATCCAAACGGGACGCCAGAGAAACAATTACAAGCAGCCACCAAGTGTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGACTCAAAAGTTGACGTGGATAAAGCCGTTGGCAGGAGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCAGAGGCCCTCCATAACCATATACGAGAAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
488	IgG1 Fe LALPGに融合された IL2-104	GGCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCAGCTTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCACTTAAACCACTTGAGGAGCCTTGAATCTTCTCGCTCCAAAAACTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGGAACATCAACGTGAGCGTCTGGAACCTGAAAGGACGGAACCGAGTTTATGCGGAATATGCCACGAAAC TGGCAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGATAAACTCATAGTCCCACTGCCCCGACCCGAG GCAGAGGGGGTCTTCCGTATCTTGTTCGCGAAGCGGAGGACCGTTATGATTAGCAGGACTCCCGCAAGTGAGCTG CGTGTAGTCGACGTGCGCATGAGGACCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAAAAGA CTAACCCCGGAGAACAGTACAAATTCGACATACAGAGTAGTAGGCTCTTGACTGTGCTGCACCCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACTTGTGCACTTTCGAGAAAAAGTCTCCAAGGCTAAGGCTCAGCCAAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCTTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCGAGGTGCTGCTACTTGTGTTGGAAGGTT TCTATCCGAGCGATATTGGGTAGAGTGGGAATCCAAACGGGACGCCAGAGAAACAATTACAAGCAGCCACCAAGTGTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGACTCAAAAGTTGACGTGGATAAAGCCGTTGGCAGGAGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCAGAGGCCCTCCATAACCATATACGAGAAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 52】

489	IgG1 Fc LALAP6に融合された IL2-114	GCCCTACGTCCTCACTAAAAGACCACTTCAGCTTGACAACCTCTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGAACTGCTCAGCAGAGTTTATATGCCAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTGCTCCCTCCAAAACCTTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGCTGATCGTCTGGAAGTGAAGGAGGAAAGACGTTTATGTCGAATATGCAGACGAAAC TGGACAACTCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCACGTTTACTGCTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGATCGCATAAAACCTATACGTCGCCACCTGCCCGCACCGGAG GCAGAGGGGTCCTTCGCTATTCTTTCCGCCGAAGCCGAGGACACGCTTATGATTAGCAGACTCCCGAAGTGCACGTG CGTCTAGTCCAGCTGTCGATGAGGACCGGAGGTCAAGTTCACTGGTATGTCGATGGCTGAGAGTACACAAATGCAAGA CTAACCCCGCAGAACAGTACAATTGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTCGCCACGAGACTGGCTCAACCGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTTGGTGCACTATCAGAAAAACGATCTCCAAGCTAAGGGTCAAGCCAAAG AGAAGCCCAAGTCTACACTCGCCCTAGCCGGACGAGCTTACGAAAAACCGAGTGTGCTCACTTGTGGTGAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGGGTAGAGTGGGAATCCACGGGACGCCAGAGAACAAATTACAAGACGAGCCACCAGTGTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCAATTATACGAGAAAAGCCTTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
490	IgG1 Fc LALAP6に融合された IL2-117	GCCCTACGTCCTCACTAAAAGACCACTTCAGCTTGACATCTCTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGAACTGCTCAGCAGAGTTTATATGCCAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTGCTCCCTCCAAAACCTTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGCTGAGCGTCTGGAAGTGAAGGAGGAAAGACGTTTATGTCGAATATGCAGACGAAAC TGGACAACTCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTACTGCTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGATAAACTCATACGTCGCCACCTGCCCGCACCGGAG GCAGAGGGGTCCTTCGCTATTCTTTCCGCCGAAGCCGAGGACGCTTATGATTAGCAGACTCCCGAAGTGCACGTG CGTCTAGTCCAGCTGTCGATGAGGACCGGAGTCAAGTTCACTGGTATGTCGATGGCTGAGAGTACACAAATGCAAGA CTAACCCCGCAGAACAGTACAATTGACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGCTGCCACGAGACTGGCTCAACCGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTTGGTGCACTATCAGAAAAACGATCTCCAAGCTAAGGGTCAAGCCAAAG AGAAGCCCAAGTCTACACTCGCCCTAGCCGGACGAGCTTACGAAAAACCGAGTGTGCTCACTTGTGGTGAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGGGTAGAGTGGGAATCCACGGGACGCCAGAGAACAAATTACAAGACGAGCCACCAGTGTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCAATTATACGAGAAAAGCCTTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 53】

491	IgG1 Fe LALAPGに融合された IL2-108	GCCCTAGTCTCCTCAACTAAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTGAACCTTACTAACATGCTCAGCTTAACTTTAATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACCTTCAGGAAGCTTGAATCTTCTGCTCCGTCCTCAAAAACCTTCATTTGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTGAAGAAAGCAAGAGCTTTATGTGGAATATGCAGACGAAAC TGGCACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGTTGACTGGTGGTGGAGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGATCGGTGGAGGAGATCGGATAAACTCATACGTGCCACCTGCCCGGACCGGAG GCAGCAGGGGTCTCTTCGTATTCTTTCCGCCGAAGCCGAGGACAGCTTATGATTAGCAGCACTCCCGAAGTGACGTG CGTCTAGTCACGTGTCGATGAGGACCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAAAAGA CTAAACCCCGCAGACAGATACAAATTGACATACAGAGTAGTGAGGCTCTTGACTGTCTGACCCAGGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTTGGTGCACCTTCGAGAAAACGACTCTCCAAAGCTAAGGGTCAGCCAAAG AGAACCCCAAGCTACACTCTGCCCTAGCCGGAGAGCTTACGAAAACCAAGCTTCGCTCCTCACTTTGTTGGTGAAGGGTT TCTATCCAGCGATATTGGGTAGAGTGGGAATCCAAACGGGACCCAGAGAACAAATTACAAGCAGACGCCACCGAGTCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTTACTCAAACTTCAACGTGCAATAAAAGCCGGTGGCAGGAGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGACGAGGCCCTCCATAACCAATTATACGCAGAAAAGGCTTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
492	例示的なIL-2-Fe融合タンパク質 (IgG1 Fe N297G Mut215)に融合 されたIL2 C125S	GCCCTAGTCTCCTCAACTAAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCACTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTGAACCTTACTAGAATGCTCAGCTTAACTTTAATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACCTTCAGGAAGTATTGAATCTTCTGCTCAGTCCAAAACCTTCATTTGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTGAAGAAAGCAAGAGCTTTATGTGGAATATGCAGACGAAAC TGGCACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGTTGACTGGTGGTGGAGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGATCGGTGGAGGAGATCGGATAAACTCATACGTGCCACCTGCCCGGACCGGAG CTGCTTGGGGTCTCTTCGTATTCTTTCCGCCGAAGCCGAGGACACGCTTATGATTAGCAGCACTCCCGAAGTGACGTG CGTCTAGTCACGTGTCGATGAGGACCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTGCTGAGTGGCGTAGAAGTACACAATGCAAAAGA CTAAACCCCGCAGACAGTACGGTTCCACATACAGAGTAGTGAGGCTTTTGAGGCTGCTGACGCTTCACTGGCTCAGCGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTCCCGACCTTCGAGAAAACGACTCTCCAAAGCTAAGGGTCAGCCAAAG AGAACCCCAAGCTACACTCTGCCCTAGCCGGAGAGCTTACGAAAACCAAGCTTCGCTCCTCACTTTGTTGGTGAAGGGTT TCTATCCAGCGATATTGGGTAGAGTGGGAATCCAAACGGGACCCAGAGAACAAATTACAAGCAGACGCCACCGAGTCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTTACTCAAACTTCAACGTGCAATAAAAGCCGGTGGCAGGAGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGACGAGGCCCTCCATAACCAATTATACGCAGAAAAGGCTTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 54】

493	IgG1 Fe N297G Mut215に融合 された安定化IL-2	GGCCTAGTCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGATGCTCAGCTTAAGTTTATATGCGCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCAACTTAAACCACTTGAGGAAGCTTGAATCTGCTCCGTCGCAAACTTTTCATTTGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTGAAGGAAAGCAACGACGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGCACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCATCTATCATCAGCAGTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGATCGGTGGAGGAGATCGGATAAACTATACGTGCCACCTGCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGTCTTCCGTATTTCTTTCGCGAAGCGGAGGACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGGT CGTCGTAGTCGACGTGCGATGAGGACCGGAGGTCAGTTCAACTGATGTGCGATGGCTAGAGTAGACAAATGCAAGA CTAAACCCCGAAGACAGTACGGTTCCGACATACAGAGTAGTGAGGCTCTTTCAGGCTGTCACCGTTGACTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAGTATCGAATAAGGCACCTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCCAAGCTAAGGCTACGCCAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCTAGCCGCGAGAGCTTACGAAAACACGAGTGTGCTCACTTTGTTGGTGAGGGTT TCTATCCGAGGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCACAGGGCAGCCAGAGAACAAATTACAAGACGACCCACCACTGCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGACTCAAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGTGGCAGAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGAGAAAAGCCTTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
494	IgG1 Fe N297G Mut215に融合 されたIL2-037	GGCCTAGTCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGGATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGATGCTCAGCTTAAGTTTATATGCGCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCAACTTAAACCACTTGAGGAAGCTTGAATCTGCTCCGTCGCAAACTTTTCATTTGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTGAAGGAAAGCAACGACGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGCACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCATCTATCATCAGCAGTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGATCGGTGGAGGAGATCGGATAAACTATACGTGCCACCTGCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGTCTTCCGTATTTCTTTCGCGAAGCGGAGGACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGGT CGTCGTAGTCGACGTGCGATGAGGACCGGAGGTCAGTTCAACTGATGTGCGATGGCTAGAGTAGACAAATGCAAGA CTAAACCCCGAAGACAGTACGGTTCCGACATACAGAGTAGTGAGGCTCTTTCAGGCTGTCACCGTTGACTGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAGTATCGAATAAGGCACCTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCCAAGCTAAGGCTACGCCAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCTAGCCGCGAGAGCTTACGAAAACACGAGTGTGCTCACTTTGTTGGTGAGGGTT TCTATCCGAGGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCACAGGGCAGCCAGAGAACAAATTACAAGACGACCCACCACTGCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGACTCAAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGTGGCAGAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGAGAAAAGCCTTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

40

50

【表 10 - 56】

497	IgG1 Fc N297G Mut215に融合 されたIL2-035	GGCCTACGTCCTCCTCACTAAAGACGCACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAAC CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCAACTTAAACCACCTTCAGGAAGCCTTCAATCTGCTCGTCCAAAACCTTTCATTTTCGGGCCACGA GATCTGATAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTAAAGAGGAAAGCAAGAGCTTATGTGGAATATGCAGACGAAAC TGGGACAAATCGTTGAAITTTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCGGATAAACTCTATAGTGGCCCTCCCGCCGACCGGAG CTGCTTGGGGTCTCTCCGTATTTCTTGTTCGCCGGAAGCGGAGGACGCTTATGATTAGCAGACCTCCCGAAGTGACGTG GTGCTAGTCGACGTGTCGATGAGGAGCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTGCGATGGCTAGAACTACACAATGCAAGA CTAAACCCGCGAAGACAGTACGGTTCCGATACAGAGTAGTAGGCTCTTGGAGGTGCTGACGCTTGAAGTCAACGGA AAGGAGTATAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTTCCCGCACCTTCCGAGAAACGATCTCCAGGCTAAGGCTAGCCAAAG AGAACCCCAAGCTTACACTCTGCCCTAGCCGGAGAGCTTACGAAAAACAGCTGTCGCTCACTTGTGGTGAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGTGTAGAGTGGGAATCCAACGGGACCCAGAGAACAAATTACAAGACGAGCCACCAGTCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTGTACTCAAAAGTTCAACGCTGCAATAAAGCCGGTGGCAGGAGTAAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTTATACGAGAAAAAGCCTTTCCGCTCTCACCCGGGAAA
498	IgG1 Fc N297G Mut215に融合 されたIL2-073	GGCCTACGTCCTCCTCACTAAAGACGCACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCAACTTAAACCACCTTCAGGAAGCCTTCAATCTGCTCGTCCAAAACCTTTCATTTTCGGGCCACGA GTTCTGATAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTAAAGAGGAAAGCAAGAGCTTATGTGGAATATGCAGACGAAAC TGGGACAAATCGTTGAAITTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGGATCCGATAAACTCTATAGTGGCCCTCCCGCCGACCGGAG CTGCTTGGGGTCTCTCCGTATTTCTTGTTCGCCGGAAGCGGAGGACGCTTATGATTAGCAGACCTCCCGAAGTGACGTG CGTGTAGTCGACGTGTCGATGAGGAGCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTGCGATGGCTGCAAGCTTGAAGTACACAATGCAAGA CTAAACCCGCGAAGACAGTACGGTTCCGATACAGAGTAGTAGGCTCTTGGAGGTGCTGCAAGCTTGAAGTCAACGGA AAGGAGTATAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTTCCCGCACCTTCCGAGAAACGATCTCCAGGCTAAGGCTAGCCAAAG AGAACCCCAAGCTTACACTCTGCCCTAGCCGGAGAGCTTACGAAAAACAGCTGTCGCTCACTTGTGGTGAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGTGTAGAGTGGGAATCCAACGGGACCCAGAGAACAAATTACAAGACGAGCCACCAGTCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTGTACTCAAAAGTTCAACGCTGCAATAAAGCCGGTGGCAGGAGTAAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTTATACGAGAAAAAGCCTTTCCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 57】

499	IgG1 Fc N297G Mut+215に融合 されたIL2-077	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAGACCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAAT CAATAATTACAAAATCCTAAAGTTACTAGAACTCTCAGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACCTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATACGTAAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTGAAGGAGGCAAGACGAGCTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGTGGGTGGAGGAGGATCCGATAAACTATACGTGCCACCCCTGCCCGCACCCGAG CTGCTTGGGGTCTCTCCGTATTTCTTCCGCGAAGCCGAGGACGCTTATGATTAGCAGACTCCCGAAGTCACTGTG CGTCTAGTCGACGTCTCGCATCAGACCCCGAGGTCAAGTTCAGTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAAAAG CTAAACCCCGGAAGACAGTAGCTTGCACATACAGAGTAGTAGGCGCTTTCGACGTGCTGCACGTTGCTGCTCAACCGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTCCCGCACTATCAGAAAAACGATCTCCAAGCTAAGGTCAAGCCAAAG AGAACCCCAAGTCTACACTGCCCCCTAGCCGGACGAGCTTACGAAAAACGAGGTGCTGCTCACTTGTGGTGAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGTGTAGATGGGAATCCACGGGACGCCAGACACAATTACAAGACGAGCCACCACTGCTGGAT TCGGATGGAGGCTTTTCTTGACTCAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCAIGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCAATTATACGCAGAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
500	IgG1 Fc N297G Mut+215に融合 されたIL2-043	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAGACCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAAT CAATAATTACAAAATCCTAAAGTTACTAGAACTCTCAGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACCTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCCTGATCAACGTGATCGTCTGGAAGTGAAGGAGGCAAGACGCTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGTGGGTGGAGGAGGATCCGATAAACTCAATACGTGCCACCCCTGCCCGCACCCGAG CTGCTTGGGGTCTCTCCGTATTTCTTCCGCGAAGCCGAGGACGCTTATGATTAGCAGACTCCCGAAGTCACTGTG CGTCTAGTCGACGTGTCGATGAGGACCCGAGGTCAAGTTCACTGGTATGTGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAAAAG CTAAACCCCGGAAGACAGTAGCTTGCACATACAGAGTAGTAGGCGCTTTCGACGTGCTGCAAGTTCGACGCTCAACCGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTCCCGCACTTCCCGCACTTCCGAAACCGAGTCTCCAAGCTAAGGTCAAGCCAAAG AGAACCCCAAGTCTACACTGCCCCCTAGCCGGACGAGCTTACGAAAAACGAGGTGCTGCTCACTTGTGGTGAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGTGTAGATGGGAATCCACGGGACGCCAGACACAATTACAAGACGAGCCACCACTGCTGGAT TCGGATGGAGGCTTTTCTTGACTCAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCAIGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCAATTATACGCAGAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 58】

501	IgG1 Fc N297G Mut215に融合 されたIL2-036	GCCCTACGTCCTCCTCACTAAAGAGCAACTTCAGCTTCAGATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGAAATGCTCAGTTTAACTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACC TTCAATGCTTGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAGCATCAAGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAAGCAACGACGTTTATGTGGAATATGCAGACGAAC TGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCAATCTATACGACGTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGATAAAACTCATACGTGCCACCCCTCCCGCCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCTTCCGTAATCTTGTTCGGCCGAAGCCGAAGCAAGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTG CGTGTAGTCGACGTGTCGATGAGGACCCGGAGGTCAAGTTCACTGGTATGCTAGTGGGTAGAGTACACAATGCAAAAGA CTAACCCCGGAAGAACAGTACGGTTCCGACATACAGAGTAGTGACGCTTCGACGCTGCTGACGTTGAGTGGTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGAAGTATCGAATAAGGCACTTCCCGCACTATCCAGAAAAAGATCCAAAGCTAAGGCTACGCCAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCTAGCCGGCAGCAGCTTACGAAAAACAGGTGCTGCTCACTTGTGTGGTGAAGGTT TCTATCCGAGCGATATTGTGTAGTGGGAATCCACGGGCGACGAGACAATACAAAGCAGCAGCCACCTGCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTACTCAAAAGTTGACGTGGATAAAAGCCGCTGGCAGAGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCAATTATACGAGAAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
502	IgG1 Fc N297G Mut215に融合 されたIL2-068	GCCCTACGTCCTCCTCACTAAAGAGCAACTTCAGCTTCAGATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGAAATGCTCAGTTTAACTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACC TTCAATGCTTGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAAGTGAGGTCCTGGAACCTGAAAGGAAGCAACGACGTTTATGTGGAATATGCAGACGAAC TGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGATAAAACTCATACGTGCCACCCCTCCCGCCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCTTCCGTAATCTTGTTCGGCCGAAGCCGAAGCAAGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTG CGTGTAGTCGACGTGTCGATGAGGACCCGGAGGTCAAGTTCACTGGTATGCTGATGGGTAGAGTACACAATGCAAAAGA CTAACCCCGGAAGAACAGTACGGTTCCGACATACAGAGTAGTGACGCTTCCAGGTGCTGACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGAAGTATCGAATAAGGCACTTCCCGCACTATCCGAGAAAAAGATCCAAAGCTAAGGCTACGCCAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCTAGCCGGCAGCAGCTTACGAAAAACAGGTGCTGCTCACTTGTGTGGTGAAGGTT TCTATCCGAGCGATATTGTGTAGTGGGAATCCACGGGCGACGAGACAATACAAAGCAGCAGCCACCTGCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTACTCAAAAGTTGACGTGGATAAAAGCCGCTGGCAGAGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCAATTATACGAGAAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 59】

503	IgG1 Fc N297G Mut215に融合 されたIL2-106	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTGAACCTACTAGATAGCTCAGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCGCAAAACCTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAAGCAACGAGCTTTATGTGCGAATATGACAGCAAAAC TGGCACAATCGTTCAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCACCTTCACCTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGATAAACTCATACGTGCCACCTGCCGCCACCCGAG CTGCTTGGGGTCTCTCCGTATCTTGTTCGCGCAAGCCGAGGAGGAGTCAAGTTCAGTGTGCTGAGAGTCCCGAAGTCAAGTG CGTGTAGTCGACGTGCGATGAGGACCGGAGGTCAAGTTCACTGTGATGTGCTGAGTGAAGTACACAATGCAAGA CTAAACCCCGGAAGACAGTACGCTCGACATACAGAGTACGACGCTTCGACGTGCTGACGTTGACTGCTCAACCGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTTCGCGACCTATCGAGAAACAGATCTCCAAGGCTAAGGCTCAGCCAAAG AGAACCCCAAGCTACACTCTGCCCCCTAGCGCGAGAGCTTACGAAACAGAGTGTGCTCAGCTTGTGTGAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGTGTAGAGTGGGAATCCACGGGAGCCAGAGACAATTAACAAGACGCGCCACCACTGCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTGTACTCAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGCTGGCAGCGGTAAATGTGTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTAACGAGAAAGCCCTTTCGCTCTACCCCGGAAA
504	IgG1 Fc N297G Mut215に融合 されたIL2-107	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTGAACCTACTAGATAGCTCAGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCGCAAAACCTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAAGCAACGAGCTTTATGTGCGAATATGACAGCAAAAC TGGCACAATCGTTCAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCACCTTCACCTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGATAAACTCATACGTGCCACCTGCCGCCACCCGAG CTGCTTGGGGTCTCTCCGTATCTTGTTCGCGCAAGCCGAGGAGTCAAGTTCACTGGTATGCTGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAAGA CGTGTAGTCGACGTGCGCATGAGGACCGGAGGTCAGTTCACTGGTATGCTGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAAGA CTAAACCCCGGAAGACAGTACGCTTCGACATACAGAGTACGACGCTTCGACGCTGCTGACGTTGACTGGCTCAACCGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTTCGCGACCTATCCGAGCAACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAAGCCAAAG AGAACCCCAAGCTCTACACTCTGCCCCCTAGCGCGAGAGCTTACGAAACAGAGTGTGCTCAGCTTGTGTGAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGTGTAGAGTGGGAATCCACGGGAGCCAGAGACAATTAACAAGACGCGCCACCACTGCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTGTACTCAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGCTGGCAGCGGTAAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTAACGAGAAAGCCCTTTCGCTCTACCCCGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 60】

505	IgG1 Fc N297G Mut215に融合 されたIL2-119	GCCCTAGTCCTCCTCAACTAAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCTGAACCTTACTAGAATGCTCAGCTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACCTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCGCTCCAAAACCTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAAAGCAACGAGCTTTATGTCGGAATATGCAGACGAAAC TGGCACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGATCGGTGGAGGAGATCGATAAAACTCATCGTCCCACTGCCCGCCGACCGGAG CTGCTTGGGGTCTCTCGGTATTTCTTCCGCGAAGCCGAGGACACCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTG CGTCTAGTCAGCGTGCATGAGGACCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCTAGAACTACACAATGCAAAAGA CTAACCCCGCGAAGACAGTACGGTTCCACATACAGAGTAGTGAAGTCTTTCAGGCTGCTCAGCTTCACTGGCTCAACGGA AAGAGTATAAGTGTAAGTATCGAATAAGGCACCTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCCAAGGCTAAGGCTCAGCCAAAG AGAACCCCAAGCTCTACACTCTGCCCCCTAGCCGCGAGCAGCTTACGAAAAACGAGCTGCTGCTCACTTCTTTGGTGAAGGCTT TCTATCCGAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCCAACGGGCGACCCAGAGAACAAATTACAACGACGACCCACGAGTCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGACTCAAACTTCAACCTGCGTGAATAAAGCCGTGGCAGGAGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCAATTATACGCAGAAAAGCCTTTGCGCTCACCCTGGGAAA
506	IgG1 Fc N297G Mut215に融合 されたK35E/D84V ムテイン	GCCCTAGTCCTCCTCAACTAAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCTGAACCTTACTAGAATGCTCAGCTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACCTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCGCTCCAAAACCTTTCATTTGCGGCCACGA GTGCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAAAGCAACGAGCTTTATGTCGGAATATGCAGACGAAAC TGGCACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGTCCGGTGGAGGAGGATCCGATAAAACTCATACGTGCCCACTGCCCGCCGACCGGAG CTGCTTGGGGTCTCTCGGTATTTCTTTCGCGAAGCCGAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTG CGTCTAGTCAGCGTTCGCATGAGGACCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCTGAGGCTGCTGAGTACACAATGCAAAAGA CTAACCCCGCGAAGACAGTACGGTTCCACATACAGAGTAGTGAAGTCTTTCAGGCTGCTGAGGCTGCTGAGTCAACGGA AAGAGTATAAGTGTAAGTATCGAATAAGGCACCTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCCAAGGCTAAGGCTCAGCCAAAG AGAACCCCAAGCTCTACACTCTGCCCCCTAGCCGCGAGCAGCTTACGAAAAACGAGCTGCTGCTCACTTCTTTGGTGAAGGCTT TCTATCCGAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCCAACGGGCGACCCAGAGAACAAATTACAACGACGACCCACGAGTCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGACTCAAACTTCAACCTGCGTGAATAAAGCCGTGGCAGGAGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCAATTATACGCAGAAAAGCCTTTGCGCTCACCCTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 61】

507	IgG1 Fe N297G Mut215に融合 されたIL2-115	GGCCCTACGTCCTCCTCACTAAAAGACCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAAT CAATAATTACAAAAATCCTGAAGTTACTAGATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACCTTTTCATTTTCGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCTGGAAGTGAAGGAGGAAAGGAGGAGGTTTATGTGCGAATATGACAGCAAAAC TGCCACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGTGGGTGGAGGAGATCCGATAAACTATACGTGCCACCCCTGCCCGCACCCGAG CTGCTGGGGGTCTTCGTATTTCTTCGCGAAGCGGAGGACAGCGTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGCAGTG CGTCTAGTCGACGTCTGCATGAGACCCGGAGGTCAAGTTCAGTCTGATGGCGGTAGAGTACACAATGCAAAAGA CTAAACCCCGCAAGACAGTAGCTTGCACATACAGAGTAGTGAGGCTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACCGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTCCCGCACTATGACGAAAACGATCTCCAAAGGCTAAGGCTAGCCCAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCTAGCCGGACGAGCTTACGAAAACCCAGGCTGCTGCTCACTTGTGGTGAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAAAGGGCAGCCAGAGACAATTAAGACGAGCCACCACTGCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGACTCAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTAACGCAGAAAAGCCTTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
508	IgG1 Fe N297G Mut215に融合 されたIL2-109	GGCCCTACGTCCTCCTCACTAAAAGACCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAAT CAATAATTACAAAAATCCTGAAGTTACTAGATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACCTTTTCATTTTCGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTGAAGGAGGAAAGGAGGTTTATGTGCGAATATGACAGCAAAAC TGCGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGTGGGTGGAGGAGATCCGATAAACTATACGTGCCACCCCTGCCCGCACCCGAG CTGCTTGGGGGTCTTCGTATTTCTTCGCGCAAGCCGAGGACAGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGCAGTG CGTCTAGTCGACGTGCGATGAGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTGCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAAAAGA CTAAACCCCGCAAGACAGTAGCTTGCACATACAGAGTAGTGAGCGCTTTCGAGGTGCTGCACGCTGACTGGCTCAACCGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTCCCGCACTTCCCGCACTTCCGAAAACGATCTCCAAAGGCTAAGGCTAGCCCAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCTAGCCGGACGAGCTTACGAAAACCCAGGCTGCTGCTCACTTGTGGTGAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAAAGGGCAGCCAGAGACAATTAAGACGAGCCACCACTGCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGACTCAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTAACGCAGAAAAGCCTTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 62】

509	IgG1 Fc N297G Mut215に融合 されたIL2-113	GCCCTACGCTCCTCCTCACTAAAGACGCACTTCAGCTTGAGAACCTTCTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTCAGATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCACTTGAGGAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTTCATTTGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTAAAGAGGAAAGCAAGCTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGCACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATCGATCACTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTACTGCTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGTGGGTGGAGGAGATCGGATAAACTCATACGTGCCACCTGCCCGCCACCGGAG CTGCTTGGGGTCTTCCGTATTTCTCCGCCGAAGCCGAAGCAGCAGCTTATGATAGCAGCACTCCCGAAGTGACGTG CGTCTAGTCGACGTGTCGATGAGGACCCGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCTAGAACTACACAATGCAAGA CTAACCCCGGGAAGACAGTAGCTTGGACATACAGAGTAGTGAGCGCTTTCGAGGTGCTGCACTGCTGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAGTATCGAATAAGGCACCTCCCGCACTATCGAGAAAACGATCTCAAGGCTAAGGCTAGCCAAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCGCCCTAGCCGGACGAGCTTACGAAAAACCAAGCTGCTGCTCACTTGTGGTGAAGGTT TCTATCCGAGCGATATTGTGTAGAGTGGGAATCCACGGCCAGCCACAGAACAAATTACAAGACGAGCCACCGTCTGGAT TCGGATGGAGCTTTTCTTGTAATCAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTGGCAGAGGTTAATGTGTTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCAATTATACGAGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
510	IgG1 Fc N297G Mut215に融合 されたIL2-120	GCCCTACGCTCCTCCTCACTAAAGACGCACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTCAGATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCACTTGAGGAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTTCATTTGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTAAAGGAGGAAAGCAAGCTTATGTCGGAATATGCAGACGAAAC TGGCACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTACTGCTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGATCCGATAAACTCATACGTGCCACCTGCCCGCCACCGGAG CTGCTTGGGGTCTTCCGTATTTCTTCCGCCGAAGCCGAAGGACACCGTTATGATTAGCAGCACTCCCGAAGTGACGTG CGTCTAGTCGACGTGTCGATGAGGACCCGAGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCTGAGGAGTACACAATGCAAGA CTAACCCCGGGAAGACAGTAGCTAGGTTTCGACATACAGAGTAGTGAGCGCTTTCGAGGTGCTGCACTGCTGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAGTATCGAATAAGGCACCTCCCGCACTTCCCGCACTTCCAGAAAACGATCTCAAGGCTAAGGCTAGCCAAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCGCCCTAGCCGGACGAGCTTACGAAAAACCAAGCTGCTGCTCACTTGTGGTGAAGGTT TCTATCCGAGCGATATTGTGTAGAGTGGGAATCCACGGCCAGCCACAGAACAAATTACAAGACGAGCCACCGTCTGGAT TCGGATGGAGCTTTTCTTGTAATCAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTGGCAGAGGTTAATGTGTTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCAATTATACGAGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 63】

511	IgG1 Fc N297G Mut215に融合 されたR38Q/D84Vムデイン	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACCC TTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTCTCGCTCCGCTCAAAAACCTTTCATTTGCGGCCACGA GTGCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTAAAGGAGGAAAGCAAGAGCTTATGTGCGAATATGCACACGAAAC TCGGCAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCATCTATCATCAGCAGCTTGACTGCTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGCTGGAGGAGATCGGATAAACTCATACGTGCCACCTCGCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGTCTTCCGCTATTCTTCTTCGCGCGAAGCGCAAGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGGAAGTACGCTG CGTGTAGTCGACGTGTGCGATGAGGACCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGAGTGGCTAGAGTACACAAATGCAAGA CTAACCCCGCGAAGAACAGTACGCTTTCGACATACAGAGTAGTGAGGCTCTTGCGAGTGGCTGCGAGCTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTTAAAGTATCGAATAAGGCACTTCCCGCACTATCGAAGAACGATCTCAAGGCTAAGGCTCAGCCAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCGCCCTAGCGGACGAGCTTACGAAAAACAGCTGCTGCTCACTTGTGTTGGTCAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGTGTAGAGTGGGAATCCACGGGACCCAGAGAACAAATTACAGCAGGCCACAGTGTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAGCGGTGGCAGGAGTAATGTCTTTTCATGCTCGGT AATGACGAGGCCCTCCATAACCATTAACGCAAGAACGCTTTCGCTCTCACCGGGAAA
512	IgG1 Fc N297G Mut215に融合 されたIL2-116	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACCC TTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTCTCGCTCCGCTCAAAAACCTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGGCTCTGGAAGTAAAGGAGGAAAGCAAGAGCTTATGTGCGAATATGCACACGAAAC TCGGACATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCATCTATCATCAGCAGCTTGACTGCTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGCTGGAGGAGATCCGATAAACTCATACGTGCCACCTCGCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGTCTTCCGCTATTCTTCTTCGCGCGAAGCGGAGGATCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCTAGAGTACAAATGCAAGA CGTGTAGTCGAGCTGTGCGATGAGGACCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCTAGAGTACAAATGCAAGA CTAACCCCGCGAAGAACAGTACGCTTTCGACATACAGAGTAGTGAGGCTCTTTCGAGGTGCTGCAGCTTCACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTTAAAGTATCGAATAAGGCACTTCCCGCACTATCGAAGAACGATCTCAAGGCTAAGGCTCAGCCAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCGCCCTAGCGGACGAGCTTACGAAAAACAGCTGCTGCTCACTTGTGTTGGTCAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGTGTAGAGTGGGAATCCACGGGACCCAGAGAACAAATTACAGCAGGCCACAGTGTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAGCGGTGGCAGGAGTAATGTCTTTTCATGCTCGGT AATGACGAGGCCCTCCATAACCATTAACGCAAGAACGCTTTCGCTCTCACCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 64】

513	IgG1 Fc N297G Mut215に融合 されたIL2-088	GGCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACCC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTGCTCCGTCCAAAACCTTTCAATTTGGCGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTAAAGGAGGAAAGGAGGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAC TGGGACAATCGTTGAATTTCTAATCGATGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGGATCGGTGGAGGAGATCCGATAAACTCATAGCTGCCACCCTGCCCGCACCGGAG CTGCTTTGGGGTCTTCCGTAATCTTCTTTCGCGCGAAGCGCAAGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGAAGTG CGTCTAGTCGACGTGTCGATGAGGACCCGAGGTCAAGTTCACTGATGATGCGATGGGTAGAGGTACACAAATGCAAGA CTAACCCCGCGAAGAACAGTACGTTTCGACATACAGAGTAGTCAGGCTTTGAGGCTCTGCGACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGAAGTATCGAATAAGCACTTCCCGCACTATCGAAGAACGATCTCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCTAGCGGACGAGCTTACGAAAAACAGGTGTGCTCTACTGTTTGGTCAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGTGTAGGTGGAAATCCACGGGACGACAGAAACAATTACAAGCAGCCACAGTGTGCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTACTCAAGTTGACCGTGGATAAAAGCGGTGGCAGCAGGCTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCAAGGCGCTCCATAAACCATTATAGCAGAAAGCCTTTTCGCTCTCAACCGGAAA
514	IgG1 Fc N297G Mut215に融合 されたIL2-097	GGCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGAACTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACCC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTGCTCCGTCCAAAACCTTTCAATTTGGCGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTAAAGGAGGAAAGGAGGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAC TGGGACAATCGTTGAATTTCTAATCGATGATCACTTTTAGCCAACTCATCAGCAGCTTGACTGGTGGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGGATCGGTGGAGGAGATCCGATAAACTCATACGTGCCACCCTGCCCGCACCGGAG CTGCTTTGGGGTCTTCCGTAATCTTCTTTCGCGCGAAGCGCAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGAAGTG CGTCTAGTCGACGTGTCGATGAGGACCCGAGGTCAAGTTCAACTGATGATGCGATGGGTAGAGGTACACAAATGCAAGA CTAACCCCGCGAAGAACAGTACGTTTCGACATACAGAGTAGTCAGGCTTTGAGGCTCTGCGACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGAAGTATCGAATAAGCACTTCCCGCACTATCGAAGAACGATCTCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCTAGCGGACGAGCTTACGAAAAACAGGTGTGCTCTACTGTTTGGTGAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGTGTAGGTGGAAATCCACGGGACGACAGAAACAATTACAAGCAGCCACAGTGTGCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTACTCAAGTTGACCGTGGATAAAAGCGGTGGCAGCAGGCTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCAAGGCGCTCCATAAACCATTATAGCAGAAAGCCTTTTCGCTCTCAACCGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 66】

517	IgG1 Fc N297G Mut215に融合 されたIL2-100	GGCCTACGTCCTCAACTAAAAAGACGAACCTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACAATGCTCAGCTTTAAGCTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACCTTAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCTCTCGAACTGAAAGGAAGCAACGCTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAC TGGACAATCGTCAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGCTTACATGGTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCCGATAAACTCATACGTGCCACCTTATGATTAGCAGGACTCCCGCCGACCCGAG CTGCTTGGGGTCTCTCCGTATTCTTTCCGCCAAGCCGAGGAGTCAAGTTCACTGGTATGTCGATGGGTAGAGTACACAATGCAAGA CGTCGTAGTCGACGTGCGATGAGGACCCGAGGTCAGTTCACTGGTATGTCGATGGGTAGAGTACACAATGCAAGA CTAACCCCGGAAGAACAGTACGGTTCCGACATACAGAGTAGTGAGCGCTTCGACAGTGTGACGGTCAACCGGA AAGGAGTATAAGTGAAGTATCGAATAAGGCACCTTCGCCACCTATCCGAAAAAGCAATCTCAAGGCTAAGGCTCAGCCCAAG AGAACCCCAAGCTCTACACTCTGCCCTTAGCCGCGAGAGCTTACGAAAAACAGAGCTCGCTCACTTTGTTGGTGAAGGGTT TCTATCCGAGGATATTGTGTAGAGTGGGAATCCACGGGAGCCAGAGACAATTTACAAGACGCGCCACAGTGTGTGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGCTACTCAAAAGTTACCGTGGATAAAGCCGCTGGCAGCGGTAATGTGTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTTACGAGAAAAAGCCTTTCCGCTCTACCCCGGAAA
518	IgG1 Fc N297G Mut215に融合 されたIL2-090	GGCCTACGTCCTCAACTAAAAAGACGAACCTTCACTTCAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAATGCTCAGCTTTAAGCTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACCTTAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGCTCGAACTGAAAGGAAGCAACGCTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAC TGGACAATCGTCAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGCTTACATGGTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGATAAACTCATACGTGCCACCTTCGCTGCCGCGCCGAG CTGCTTGGGGTCTCTCCGTATTCTTTCCGCCAAGCCGAGGAGACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAAGTGAAGT CGTCGTAGTCGACGTGCGATGAGGACCCGAGGTCAGTTCACTGGTATGTCGATGGGTAGAGTACACAATGCAAGA CTAACCCCGGAAGAACAGTACGGTTCCGACATACAGAGTAGTGAGCGCTTCGACAGTGTGACGGTCAACCGGA AAGGAGTATAAGTGAAGTATCGAATAAGGCACCTTCGCCACCTATCCGAAAAACGATCTCAAGGCTAAGGGTCAACCAAG AGAACCCCAAGCTCTACACTCTGCCCTTAGCCGCGAGAGCTTACGAAAAACAGGCTTCGCTCACTTTGTTGGTGAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGTGTAGAGTGGGAATCCACGGGAGCCAGAGACAATTTACAAGACGCGCCACAGTGTGTGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGCTACTCAAAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGCTGGCAGCGGTAATGTGTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTTACGAGAAAAAGCCTTTCCGCTCTACCCCGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 67】

519	IgG1 Fc N297G Mut215に融合 されたIL2-092	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGCGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGAAATGCTACGAGAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAACCACTTGAGGAAGCCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAAGCAACGAGCTTTATGTGCAATATGCAGACGAAAC TGCGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATGACAGCTTGAGTGTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGGATCGGTGGAGGAGGATCCGATAAAACTCATACGTGCCACCTGCCCGCCACCGGAG CTGCTTGGGGTCTTCCGTATJCTTCTTCCGCCGAAGCCGAAAGCACGCTTATGATTAGCAGACTCCCGAAGTGACGTG CGTCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCGGAGGTCAAGTTCACTGGTATGTGCGATGGGTGAGGTACACAATGCAAGA CTAAACCCCGGAAGAACAGTACGGTTTCGACATACAGAGTAGTGAGCGCTTCCTGAGCGTGTGCACTTGCTGAGTCAACGGA AAGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACTTCCGCACTTACGAGAAACGATCTCCAAGGCTAAGGTCAGCCAAAG AGAACCCCAAGCTACACTCTGCCCCCTAGCGCGACGAGCTTACGAAAAACAGGTGTGCTCACTTGTGTGAAGGTT TCTATCCGAGCGATATTGTGTAGTGGGAATCCAACGGGCGAGCAGAGAACAAATTAAGACGAGCCACCAAGTCTGGAT TCGGATGGAGCTTTTCTTCTACTCAAGTTGACGTGGATAAAGCGGTGGCAGCAGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCAGAGGCCCTCCATAACCAATTATACGAGAAAAAGCCTTCGCTCTACCCGGGAAA
520	IgG1 Fc N297G Mut215に融合 されたIL2-110	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGCGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGAAATGCTACGAGAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAACCACTTGAGGAAGCCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAAGCAACGAGCTTTATGTGCAATATGCAGACGAAAC TGCGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGGATCGGTGGAGGAGGATCCGATAAACTATACGTGCCACCTGCCCGCCACCGGAG CTGCTTGGGGTCTTCCGTATCTTCTTCCGCCGAAGCCGAGCAGCGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTG CGTCGTAGTCGACGTGTGCGATGAGGACCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTCCATGGCGTAGAAGTACACAATGCAAGA CTAAACCCCGGAAGAACAGTACGGTTTCGACATACAGAGTAGTGAGCGCTTCGCGCACTTCCGAGAAACGATCTCCAAGGCTAAGGTCAGCCAAAG AGAACCCCAAGCTACACTCTGCCCCCTAGCGCGACGAGCTTACGAAAAACAGGTGTGCTCACTTGTGTGAAGGTT TCTATCCGAGCGATATTGTGTAGTGGGAATCCAACGGGCGAGCAGAGAACAAATTAAGACGAGCCACCAAGTCTGGAT TCGGATGGAGCTTTTCTTCTACTCAAGTTGACGTGGATAAAGCGGTGGCAGCAGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCAGAGGCCCTCCATAACCAATTATACGAGAAAAAGCCTTCGCTCTACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 68】

521	IgG1 Fc N297G Mut215に融合 されたIL2-不活性	GCCCCAGTCTCCTCAACTAAAGAGGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACCGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAGATGCTACGGCAAGGTTTCTATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATGGTCTCCGTCCTCAAAACTTTTCAATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCGATATCAACGTGATCGTCTCGTGGAACTGAAAGGAGCGAAACGACGTTTATGTGGGAATATGCAGACCAAAAC TGGGACAAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGATCGGTGGAGGATCCGATAAAACTCATACGTGCCACCTGCCCGCCAGCCCGAG CTGCTTGGGGTCCCTCCGTAJTCTGTTCCGCCGAAGCCGAAGCACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAAGTGACGTG CGTCGTAGTCGACGCTGCGATGAGGACCCGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGCTGAGAAGTACACAATGCAAAAGA CTAAACCCCGGAAGACAGTACGCTTCGACATACAGAGTAGTACGCTTTCGAGGTGCTGACGCTTCAACCGGA AAGGAGTATAAGTGAAGTATCGAATAAGGCACTTCCCGCACTTCGAGAAAAACGATCTCCAGGCTAAGGGTCAGGCAAG AGAACCCCAAGCTTACACTCTGCCCTTAGCCGACGAGCTTACGAAAAACAGGTGCTGCTCACTTGTGTTGGTGAAGGTTT TCTATCCGAGCGATATTGTGTAGAGTGGGAATCCACGGGACGACGAGACAAATTTACAAGACGACCCACGAGTGTGGAT TCGGATGGAGCTTTTCTTGCTACTCAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGCTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCAGAGGCCCTCCATAACCATATAGCGAGAAAGCCTTTCCGCTCTCACCCGGGAAA
522	IgG1 Fc N297G Mut215に融合 されたIL2-99	GCCCCAGTCTCCTCAACTAAAGAGGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACCGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAATGCTACGCTTACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCGAAAAACTTTCAATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGGAACATCAACGTGATCGTCTCGTGGAACTGAAAGGAGCGAAACGACGTTTATGTCCGAATATGCAGACCAAAAC TGGCACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCACGTTTCACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGATAAACTCATACGTGCCACCTGCCCGCCAGCCCGAG CTGCTTGGGGTCCCTCCGTAJTCTGTTCCGCCGAAGCCGAGGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTG CGTCGTAGTCGACGTGCGCATGAGGACCCGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGCTGAGAAGTACACAATGCAAAAGA CTAAACCCCGGAAGACAGTACGCTTCGACATACAGAGTAGTACGCTTTCGAGGTGCTGACGCTTCACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGAAGTATCGAATAAGGCACTTCCCGCACTTCGAGAAAAACGATCTCCAGGCTAAGGGTCAGGCAAG AGAACCCCAAGCTTACACTCTGCCCTTAGCCGACGAGCTTACGAAAAACAGGTGCTGCTCACTTGTGTTGGTGAAGGTTT TCTATCCGAGCGATATTGTGTAGAGTGGGAATCCACGGGACGACGAGACAAATTTACAAGACGACCCACGAGTGTGGAT TCGGATGGAGCTTTTCTTGCTACTCAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGCTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCAGAGGCCCTCCATAACCATATAGCGAGAAAGCCTTTCCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 69】

523	IgG1 Fc N297G Mut215に融合 されたIL2-101	GCGCTACGTCCTCACTAAAGAGCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTGAATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCCAAAAGGCCACTGAGTTGAACACC TTCATGCTTTGGAGGAGCACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCGCAAAAACCTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAAGTGATCGTCTGGAACCTCAAGGAAGCGAAACGACCTTTATGTGGAAATATGCAGACGAAAC TGGACAAATCGTTGAATTTCTCAATGATGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGTGGAGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGATCCGATAAAACTCATACGTGCCACCTGCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGTCTCCGTAATCTTGTTCGCCGAAAGCCGAGGACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGCAGTG CGTGTAGTCGACGTGTCGATGAGGACCCGAGGTCAGTTCAAGTTCACTGGTATGTCGATGGCTAGCAAGTACACAATGCAAAAGA CTAAGCCCGGAGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTACGAGCTTGGAGGTGCTGACGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTATAAGTATCGAATAAGGACATTCGCCGACCTATCGAGAAAACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAG AGAACCCCAAGCTACACTCTGCCCTTAGCCGACGAGCTTACGAAAACAGGTGCTGCTCACTTGTGTTGGTGAAGGTT TCTATCCGAGCGATATTGTGTAGAGTGGGAATCCACGGGACGACGAGACAAATTACAGACGACGCCACCTGCTGGAT TCGGATGGAGCTTTTCTTGACTCAAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGTGGCAGAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCAGAGGCCCTCCATAACCATTTAGCGAGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
524	IgG1 Fc N297G Mut215に融合 されたIL2-102	GCGCTACGTCCTCACTAAAGAGCAACTTCAGCTTGAGCACTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTGAATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCCAAAAGGCCACTGAGTTGAACACC TTCATGCTTTGGAGGAGCACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCGCAAAAACCTTTCATTTGCGGCCACGA GTCTGATAAGCAACATCAAGCTGATCGTCTGGAACCTCAAGGAAGCGAACGCTTTATGTCCGAAATATGCAGACGAAAC TGGACAAATCGTTGAATTTCTCAATGATGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGCTTCAGCTGGTGGAGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGATAAACTCATACGTGCCACCTGCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGTCTCCGTAATCTTGTTCGCCGAAAGCCGAGGACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGCAGTG CGTGTAGTCGACGTGTCGATGAGGACCCGAGGTCAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCTAGCAAGTACACAATGCAAAAGA CTAAGCCCGGAGAACAGTACGGTTCGACATACAGAGTAGTACGAGCTTTCGAGGTGCTGACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTATAAGTATCGAATAAGGCACTTCGCCGACCTATCGAGAAAACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAG AGAACCCCAAGCTACACTCTGCCCTTAGCCGACGAGCTTACGAAAACAGGTGCTGCTCACTTGTGTTGGTGAAGGTT TCTATCCGAGCGATATTGTGTAGAGTGGGAATCCACGGGACGACGAGACAAATTACAGACGACGCCACCTGCTGGAT TCGGATGGAGCTTTTCTTGACTCAAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGTGGCAGAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCAGAGGCCCTCCATAACCATTTAGCGAGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 70】

525	IgG1 Fe N297G Mut215に融合 されたIL2-103	GCCCTAGTCTCCTCAACTAAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAAT CAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCGCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTCAGGAAGCTTGAATCTTGCTCCGTCGCAAACTTTTCATTTGGCGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTGAAGGAAAGCAAGACGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGCACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGTGGGTGGAGGAGATCCGATAAACTCATACGTGCCACCTGCCCGCCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCTTCCGTATTTCTTTCGCGGAAGCGAGGACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTCACTGTG CGTGTAGTCGACGTGTGCGATGAGCACCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCTAGAGTAGACAAATGCAAGA CTAACCCCGCGAACAACAGTAGCTTCGACATACAGAGTAGTCAGGCTTTCGACGTGTGACCTCAACCGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCCAAGGCTAAGGCTACGCCAAG AGAACCCCAAGCTTACACTTGCCTCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAACACAGGTGTGCTCACTTGTGTGAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGTGTAGAGTGGGAATCCAAAGGGCAGCCAGAGAACAAATACAGACAGCCACCGTGTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGTGGCAGGAGGTAAATGTGTTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGAGAAAAGCCTTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
526	IgG1 Fe N297G Mut215に融合 されたIL2-104	GCCCTAGTCTCCTCAACTAAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAAT CAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCGCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTCAGGAAGCTTGAATCTTGCTCCGTCGCAAACTTTTCATTTGGCGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGGCTCTGGAAGTGAAGGAAAGCAAGACGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGCACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGTGGGTGGAGGAGATCCGATAAACTCATACGTGCCACCTGCCCGCCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCTTCCGTATTTCTTTCGCGGAAGCGAGGACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTCACTGTG CGTGTAGTCGACGTGTGCGATGAGCACCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCTAGAGTAGACAAATGCAAGA CTAACCCCGCGAACAACAGTAGCTTCGACATACAGAGTAGTCAGGCTTTCGACGTGTGACCTCAACCGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCCAAGGCTAAGGCTACGCCAAG AGAACCCCAAGCTTACACTTGCCTCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAACACAGGTGTGCTCACTTGTGTGAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGTGTAGAGTGGGAATCCAAAGGGCAGCCAGAGAACAAATACAGACAGCCACCGTGTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGTGGCAGGAGGTAAATGTGTTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGAGAAAAGCCTTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 71】

527	IgG1 Fe N297G Mut215に融合 されたIL2-114	GCCCTACGTCCTCCTCACTAAAAAGACGCAACTCAGCTTGAGAACCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTAGAACTGCTCAGCGAGAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGAGGAGGAACCTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCGCTCCAAACACTTTCATTTGGCGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTAAAGGAAGCAAGAGCTTATGTCGGAATATGACAGACGAAC TCGGACATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCAGTTGATGCTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGATCTGGAGGAGGAGTGGGTGGAGGAGATCCGATAAACTCATAGTCCCACTGCTGCCCGCCACCGGAG CTGCTTGGGGTCTTCCGTAITCTTGTTCGCGCGAAGCGCAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTG CGCTGTAGTCAGCTGTCGATGAGGACCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAAGA CTAACCCCGGAAGAACAGTACGCTTGCATACAGAGTAGTCAGGCTCTTGAGGCTGCTGCACGCTGACTGGCTCAACGGA AAGAGTATAAGTGTAAGTATCGAATAAGGCACCTCCCGCACTATCGAGAAACGATCTCCAAGCTAAGGTCAGCCAAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCTAGCGGCGAGCTTACGAAAAACAGGTGCTGCTACCTTGTGGTGAAGGTT TCTATCCGAGCGATATTGTGTAGGTGGAATCCACGGCGAGCCAGAGCAATTAACAAGCAGCCACCAGTCTGGAT TCGGATGGAGCTTTTCTGTACTCAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGCTGGCAGCAGGTAATGTGTTTTCATCTCGGT AATGACGAGGCCCTCCATAACCAATTATACGCAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
528	IgG1 Fe N297G Mut215に融合 されたIL2-117	GCCCTACGTCCTCCTCACTAAAAAGACGCAACTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTAGAACTGCTCAGCGAGAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGAGGAGGAACCTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCGCTCCAAACACTTTCATTTGGCGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCTCTTGAAGTGAAGGAAGCAAGAGCTTATGTCGGAATATGACAGACGAAC TGGCACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCAGTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGATAAACTCATACGTGCCACCTGCCCGCCACCGGAG CTGCTTGGGGTCTTCCGTAITCTTGTTCGCGCGAAGCGCGAGGACAGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTG CGTGTAGTCGAGTGTGCGATGAGGACCGGAGTCAAGTTCACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAAGA CTAACCCCGGAAGAACAGTACGTTTCGACATACAGAGTAGTCAGGCTCTTGAGGCTCTTGAGGCTGCTGCACCTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAGTATCGAATAAGGCACCTCCCGCACTATCGAGAAACAGGCTCCAGGCTAAGGTTGAGGCTCAACGGA AGAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCTAGCGGCGAGGCTTACGAAAAACAGGTGCTGCTACTTGTGGTGAAGGTT TCTATCCGAGCGATATTGTGTAGGTGGAATCCACGGCGAGCCAGAGCAATTAACAAGCAGCCACCAGTCTGGAT TCGGATGGAGCTTTTCTGTACTCAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGCTGGCAGCAGGTAATGTGTTTTCATCTCGGT AATGACGAGGCCCTCCATAACCAATTATACGCAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 72】

529	IgG1 Fe N297G Mut215に融合 されたIL2-108	GCCCCACGTCCTCCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAAT CAATAATTACAAAAATCCTGAACCTACTACATGCTCAGCTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCCTTGAATCTTGCTCCGTCGCAAAACCTTTCATTTCCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGCTGAAAGGAGCAAGAGCGTTTATGTCGCAATATGCAGACGAAAC TGGCAACATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTGATGCTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGATAAACCTATACGTGCCACCTGCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGTCTTCCGTAATCTTCTTCCGCGAAGCCGAGGACAGCGCTTATGATTAGGAGACTCCCGAAAGTGACGTG CGTCTAGTCGAGCTGTGCATGAGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTCATGGCGTAGAAGTACACAATGCAAGA CTAAACCCCGCAAGAACAGTACGCTTTCGACATACAGAGTAGTACAGCTTTCGACGCTGTCAGCTGGCTCAACCGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGCACTTCCGCAACCTATCGAGAAACAGGATCTCCAAGGCTAAGGCTCAGCCAAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCTAGCCGCGAGAGCTTACGAAAAACAGGTGTCGCTCACTTGTGTAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGTGTAGAGTGGGAATCCACGGGACGCGAGAGAACATTAACAGCAGCCACAGTCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTACTCAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTAACGCAAAAGCCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
例示的なIL-2-Fe融合タンパク質 (IgG1 Fe LALAPG Mut215)		
530	IgG1 Fe LALAPG Mut215に融合 されたIL2 C125S	GCCCCACGTCCTCCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCACTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAAT CAATAATTACAAAAATCCTGAACCTACTAGAAATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGTATTGAATCTTGCTCAGTCGCAAAACCTTTCATTTCCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGCTGAAAGGAGCAAGAGCGTTTATGTCGCAATATGCAGACGAAAC TGGCAACATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTGACCTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGTCCGGTGGAGGAGATCCGATAAACCTCAATACGTCGCCACCTGCCCGCACCGGAG GCAGAGGTGGTCTTCCGTAATCTTCTTCCGCGAAGCCGAGGACAGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGCAGCTG CGTCTAGTCGAGCTGTGCATGAGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGGTAGAGTACACAATGCAAGA CTAAACCCCGCAAGAACAGTACAAATTCGACATACAGAGTAGTACGCTTTCGAGCGTCTGCACGTTGACTGGCTCAACCGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAACAGGATCTCCAAGGCTAAGGCTCAGCCAAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCTAGCCGCGAGAGCTTACGAAAAACAGGTGTCGCTCACTTGTGTAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGTGTAGAGTGGGAATCCACGGGACGCGAGAGAACATTAACAGCAGCCACAGTCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTACTCAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTAACGCAAAAGCCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 73】

531	IgG1 Fc LALAPG Mut215に融合 された安定化IL-2	GCCCTACGTCCTCACTAAAGAGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAGAAATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACACTTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCACAAAACCTTTCATTTGGCGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAAGTGATCGTCTGGAACCTCAAGGAAGCAAGAACGCTTATGTGCGAATATGCAGACCAAAAC TGGACAAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCACGTTCACTGGTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGATCCGATAAAACTCATACGTGCCACCTGCCCCGACCGGAG GCAGCAGGTGGTCTCCGTAATCTTGTTCGCCGGAAGCCGAAGCACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTCACTGTG CGTGTAGTCGACGTGTCGATAGAGACCCGAGAGTCAAGTTCACTGGTATGTCGATGGCTGAGAGTACACAATGCAAAAGA CTAACCCCGGAAGAACAGTACAAATTCGACATACAGAGTACAGAGTCTGACGCTGTCGAGGCTGCTGAGTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTTGGTGACCTATCGAGAAAAACGATCTCCAAGGCTAAGGTCAGCCAAAG AGAACCCCAAGCTACACTCTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACAGAGTCTGCTCACTTGTTTGGTGAAGGTT TCTATCCGAGCGATATTGTGTAGAGTGGGAATCCACGGGACGACGAGCAAAATFACAAGCAGCCACCACTGCTGGAT TCGGATCGGAGCTTTTCTTGTACTCAAAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGTTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCAGAGGCCCTCCATAACCAATTATACGAGAAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
532	IgG1 Fc LALAPG Mut215に融合 されたIL2-037	GCCCTACGTCCTCACTAAAGAGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAGAAATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACACTTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCACAAAACCTTTCATTTGGCGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAAGCAAGACGCTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGCACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCACGTTCACTGGTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGGATCCGATAAAACTCATACGTGCCACCTGCCCCGACCGGAG GCAGCAGGTGGTCTCCGTAATCTTGTTCGCCGGAAGCCGAAGCACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTCACTGTG CGTGTAGTCGACGTGTCGATAGAGACCCGAGGTCAGTTCACTGGTATGTCGATGGCTGAGAGTACACAATGCAAAAGA CTAACCCCGGAAGAACAGTACAAATTCGACATACAGAGTACAGAGTCTGACGCTTTCGAGTGGCTGACGTTGCTGAGTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTTGGTGACCTATCGAGAAAAACGATCTCCAAGGCTAAGGTCAGCCAAAG AGAACCCCAAGCTACACTCTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACAGAGTCTGCTCACTTGTTTGGTGAAGGTT TCTATCCGAGCGATATTGTGTAGAGTGGGAATCCACGGGACGACGAGCAAAATFACAAGCAGCCACCACTGCTGGAT TCGGATGGAGCTTTTCTTGTACTCAAAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGTTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCAGAGGCCCTCCATAACCAATTATACGAGAAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 74】

533	IgG1 Fe LALAPG Mut215に融合 されたIL2-062	GCCCTAGCTCCTCCTCACTAAAAGACCCAACTTCAGCTTGACAATCTTCTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGAATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTGCTCCGTCCAAAACCTTTCATTTGGGCCACCA GATCTGATAAGCAACATCAACGCTGATCGTCTGGAAGTGAAGGAGGAAAGAGAGTTTATGCGCAATATGCAGAGAAAC TGGCACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGTGGGTGGAGGAGTCCGATAAACTATACGTGCCACCCCTGCCCGCACCGGAG GCACAGGTGCTCCTCCGTAATTTCTTGTTCGGCCGAAGCCGAGGACAGCACTTATGATTAGCAGACTCCCCGAAGTGACGTG CGTGTAGTCAGCTGTCGATGAGGACCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCTAGAGTAGACAAATGCAAAAGA CTAACCCCGCGAGAGACAGTACAATTGACATACAGAGTAGTGCAGCGCTTGCACGCTTGACTGGCTCAACCGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTTGGTGACCTATCGAGAAAAACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAAGCAAG AGAACCCCAAGTCTACACTTGGCCCTAGCCGGGACGAGCTTACGAAAAACCAAGGTGTCGCTCACTTGTGTGGAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGTGTAGAGTGGGAATCCACGGGACGCCAGAGAACAAATTACAAGACGCGCCACCACTGCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTAACAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCAATTATACGCAGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
534	IgG1 Fe LALAPG Mut215に融合 されたIL2-118	GCCCTAGCTCCTCCTCACTAAAAGACCACTTCAGCTTGACTGCTTCTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGAATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTGCTCCGTCCAAAACCTTTCATTTGGGCCACCA GATCTGATAAGCAACATCAACGCTGATCGTCTGGAAGTGAAGGAGGAAAGAGCTTATGCGCAATATGCAGAGAAAC TGGCACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGTGGGTGGAGGAGTCCGATAAAACCTCATACGTGCCACCCCTGCCCGCACCGGAG GCACAGGTGCTCCTCCGTAATTTCTTGTTCGGCCGAAGCCGAGGACAGCTTATGATTAGCAGACTCCCCGAAGTGACGTG CGTGTAGTCAGCTGTCGATGAGGACCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACCGGA CTAACCCCGCGAGAACAGTACAATTGACATACAGAGTAGTGCAGCGCTTTCGAGGTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGGCTCAACCGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTTGGTGACCTATCGAGAAAAACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAAGCAAG AGAACCCCAAGTCTACACTTGGCCCTAGCCGGGACGAGCTTACGAAAAACCAAGGTGTCGCTCACTTGTGTGGAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGTGTAGAGTGGGAATCCACGGGACGCCAGAGAACAAATTACAAGACGCGCCACCACTGCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTAACAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCAATTATACGCAGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 75】

535	IgG1 Fc LALAPG Mut215に融合 されたIL2-035	GGCCTACGTCCTCACTAAAGAGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAC CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGATGCTCAGCTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTCAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCACTTAAACCACCTTACGAAAGCCTTGAATCTTCTCCGTCGCAAAACCTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAAGCTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAGCGAAACGAGTTTATGTGGAAATATGCACACGAAAC TGGCACAATCCTTCAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGATAAACTCATAGTGCCTCCCTGCCCGCACCGGAG GCAGCAGGTGCTCCTTCGCTATCTTCTTCCGCGCAAGCGGAGGACGCTTATGATAGCAGGACTCCCGAAGTGAAGTG CGTCGTAGTCGACGTCGATGAGGACCCGAGGTCGAAGTTCAACTGGTATGTGCGGTAGAGGTACAAATGCAAAAGA CTAAACCCCGGAGAGACAGTACAAATTCGACATACAGAGTAGTGAGGCTTCTTGAGGTGCTGCGACTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAGTGTAAAGTATCGAATAGGCACCTTGGTGCACTTCGAGAAACACGATCTCCAAAGGTAAAGGTACGCCAAG AGAACCCCAAGCTTACACTCTGCCCTAGCCGCGAGCAGCTTACGAAACACGAGTCTGCTCACTTGTCTTGGTGAAGGTT TCTATCCGAGGATATTGTGTAGAGTGGGAATCCAAACGGGACGCCAGAGAAACAATTACAAGACGACCCACAGTCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTGTACTCAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGGTGGCAGGAGTAAATGTCTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATATACGAGAAAGCCTTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
536	IgG1 Fc LALAPG Mut215に融合 されたIL2-073	GGCCTACGTCCTCACTAAAGAGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGATGCTCAGCTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTCAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCACTTAAACCACCTTACGAAAGCCTTGAATCTTCTCCGTCGCAAAACCTTTCATTTGGGGCCACGA GTTCTGATAAGCAACATCAAGCTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAGCGAAACGCTTTATGTGGAATATGCACACGAAAC TGGCACAATCCTTCAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGATAAACTCATAGTGCCTCCCTGCCCGCACCGGAG GCAGCAGGTGCTCCTTCGCTATCTTCTTCCGCGAAGCCGAGGACGCTTATGATAGCAGGACTCCCGAAGTGAAGTG CGTCGTAGTCGACGTCGATGAGGACCCGAGGTCGAAGTTCAACTGGTATGTGCGGTAGAGGTGCAATGCAATGCAAAAGA CTAAACCCCGGAGAGACAGTACAAATTCGACATACAGAGTAGTGAGGCTTTCGAGGTGCTGCGACTTCAAGGCTAAAGGTACGCCAAG AAGGAGTATAGTGTAAAGTATCGAATAGGCACCTTGGTGCACTTCGAGCAAAACGATCTCCAAAGGTAAAGGTACGCCAAG AGAACCCCAAGCTTACACTCTGCCCTAGCCGCGAGCAGCTTACGAAACACGAGTCTGCTCACTTGTCTTGGTGAAGGTT TCTATCCGAGGATATTGTGTAGAGTGGGAATCCAAACGGGACGCCAGAGAAACAATTACAAGACGACCCACAGTCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTGTACTCAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGGTGGCAGGAGTAAATGTCTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATATACGAGAAAGCCTTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10-76】

537	IgG1 Fc LALAPG Mut215に融合 されたIL2-077	GGCCCTACGTCCTCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGGAAT CAATAAATTACAAAATCTAACTTACTAGAAATGCTCAGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAGGCCACTGAGTTGAACACCC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTTCAGGAAGCCCTTGAATCTTGCTCCGTCGCAAAAACCTTTCATTTGGCGGCACGA GATCTGATACGTAACATCAACGTGATCGTCTGGAACTCAAGGAAGCGCAACGCTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TCCGCAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTACCAATCTATCATCAGCAGCTTCAGCTGGTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGGATCGGCTGGAGGAGGATCCGATAAACTCATACGTGCCACCTGCCCCGCCACCGGAG GCAGCAGGTGGTCTTCCTCGTATCTTGTTCCGCCGAAGCCGAGGACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTCAGCGTG CGCTGATGTCAGCGTGTGCGATGAGGACCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCTGACAGTACACAATGCAAAAGA CTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAAATTCGACATACAGAGTAGTACGCTCTTGACAGTCTGCAAGTTCAGCTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCATCTTGGTCACCTATCGAAGAACAGATCTCCAAGGTAAAGGTCACGCCAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCTTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACAGGTCTCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTT TCTATCCGACCGATATTGTGCTAGAGTGGGAATCCACGGGACGACGAGCAACATTAACAAGACGCCACCACTGCTGCGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTCTACTCAAAAGTTGACCGTGATAAAGCCGCTGGCAGCAGGTAAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAAACCATTATACGCAGAAAAGCCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
538	IgG1 Fc LALAPG Mut215に融合 されたIL2-043	GGCCCTACGTCCTCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGGAAT CAATAAATTACAAAATCTAACTTACTAGAAATGCTCAGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAGGCCACTGAGTTGAACACCC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTTCAGGAAGCCCTTGAATCTTGCTCCGTCGCAAAAACCTTTCATTTGGCGGCACGA GATCTGATAAGCCGTGATCAACGTGATCGTCTGGAACTCAAGGAAGCGCAACGCTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TCCGCAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTACCAATCTATCATCAGCAGCTTCAGCTGGTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGGATCGGCTGGAGGAGGATCCGATAAACTCATACGTGCCACCTGCCCCGCCACCGGAG GCAGCAGGTGGTCTTCCTCGTATCTTGTTCCGCCGAAGCCGAGGACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTCAGCGTG CGCTGATGTCAGCGTGTGCGATGAGGACCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCTGAGAGTACACAATGCAAAAGA CTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAAATTCGACATACAGAGTAGTACGCTCTTGACAGTCTGCAAGTTCAGCTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCATCTTGGTCACCTATCGAAGAACAGATCTCCAAGGTAAAGGTCACGCCAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCTTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACAGGTCTCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTT TCTATCCGACCGATATTGTGCTAGAGTGGGAATCCACGGGACGACGAGCAACATTAACAAGACGCCACCACTGCTGCGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTCTACTCAAAAGTTGACCGTGATAAAGCCGCTGGCAGCAGGTAAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAAACCATTATACGCAGAAAAGCCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

【表 10 - 77】

539	IgG1 Fc LALAP6 Mut215に融合 されたIL2-036	GCCCTAGTCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGATGCTCAGCTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCACTTAAACCACTTTCAGGAAGCTTGAATCTTCTCCGTCCTCAAAACCTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAGCATCAACGTGATCGTCTGGAATGAAAGGAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCACAGCAAC TGGCACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATCAGCAGCTTGACTGCTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGCTGGAGGAGATCGGATAAACTCATAGTGCCTCCCTGCCCCGACCGGAG GCAGCAGTGTCTCTCCGTATTTCTTGTTCGCGCCGAAGCCGAGGACACGCTTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGAAGTG CGTCGTAGTCGACGTGCGCATGAGGACCCGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGGTGAGAGTACACAATGCAAGA CTAAACCCGCGAAGACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGTAGGCTTTCGAGGTGCTGCGAGCTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAGGCACCTTGGTGCACCTTCGAGAAAACGATCTCCAGGGCTAAGGGTCAGCCAAG AGAACCCCAAGCTTACACTCTGCCCCCTAGCCGCGAGCAGCTTACGAAAAACGAGGTGCTGCTCACTTTGTTGGTGAAGGTT TCTATCCGAGCGATATTGTGTAGAGTGGGAATCCAAACGGGACGCCAGAGAACAAATTACAAGACGACGCCACCACTGCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTGTACTCAAAGTTACCGTGGATAAAGCCGCTGGCAGCAGGTAATGTCTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATATACGAGAAAAAGCCTTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
540	IgG1 Fc LALAP6 Mut215に融合 されたIL2-068	GCCCTAGTCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGATGCTCAGCTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCACTTAAACCACTTTCAGGAAGCTTGAATCTTCTCCGTCCTCAAAACCTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGCTCTGGAATGAAAGGAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCACAGCAAC TGGCACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGCTGGAGGAGGATCGGATAAACTCATAGTGCCTCCCTGCCCCGACCGGAG GCAGCAGTGTCTCTCCGTATTTCTTGTTCGCGCCGAAGCCGAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGAAGTG CGTCGTAGTCGACGTGCGCATGAGGACCCGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGGTGAGAGTACACAATGCAAGA CTAAACCCGCGAAGACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGTAGGCTTTCGAGGTGCTGCGAGCTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAGGCACCTTGGTGCACCTTCGAGAAAACGATCTCCAGGGCTAAGGGTCAGCCAAG AGAACCCCAAGCTTACACTCTGCCCCCTAGCCGCGAGCAGCTTACGAAAAACGAGGTGCTGCTCACTTTGTTGGTGAAGGTT TCTATCCGAGCGATATTGTGTAGAGTGGGAATCCAAACGGGACGCCAGAGAACAAATTACAAGACGACGCCACCACTGCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGCTGGCAGCAGGTAATGTCTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATATACGAGAAAAAGCCTTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 78】

541	IgG1 Fc LALAP6 Mut215に融合 されたIL2-106	GCCCTAGTCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTGAACCTTACTAGATGCTCAGCTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCACTTAAACCACTTTCAGGAAGCTTGAATCTTCTCCGTCCTCAAAACCTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAATGAAAGGAGCGAAACGACGTTTATGTGGAAATATGCAGACGAAAC TGGCACAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATGACACGTTGACTGCTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTTGGAGGAGATCGGATAAACTCATAGTGCCTCCCTGCCCCGACCGGAG GCAGCAGGTGCTCTCCGTATTTCTTGTTCGCGCCCAAGCCGAGGACACGCTTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGAAGTG CGTCGTAGTCGACGTCGCGATGAGGACCCGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGGTGAGAGTACACAATGCAAGA CTAAACCCGCGAAGACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGTAGGCTTTCGAGCGTCTTGGAGTGTGCGACTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAGTGTAAAGTATCGAATAGGCACCTTGGTGCACCTTCGAGAAAACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGGCAAG AGAACCCCAAGCTTACACTCTGCCCTAGCCGCGAGCAGCTTACGAAAAACGAGGTGCTCGCTCACTTTGTTGGTGAAGGTTT TCTATCCGAGCGATATTGTGTAGAGTGGGAATCCAAACGCGCAGCCAGAGAACAAATTACAAGACGACCGCCACGAGTGTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTGTACTCAAAGTTACCGTGGATAAAGCCGCTGGCAGCAGGTAATGTCTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATATACGGAGAAAAGCCTTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
542	IgG1 Fc LALAP6 Mut215に融合 されたIL2-107	GCCCTAGTCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTGAACCTTACTAGATGCTCAGCTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCACTTAAACCACTTTCAGGAAGCTTGAATCTTCTCCGTCCTCAAAACCTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAATGAAAGGAGCGAAACGACGTTTATGTGGAAATATGCAGACGAAAC TGGCACAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATGACACGTTGACTGCTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTTGGAGGAGGATCGGATAAACTCATAGTGCCTCCCTGCCCCGACCGGAG GCAGCAGGTGCTCTCCGTATTTCTTGTTCGCGCCCAAGCCGAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGAAGTG CGTCGTAGTCGACGTCGCGATGAGGACCCGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGGTGAGAGTACACAATGCAAGA CTAAACCCGCGAAGACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGTAGGCTTTCGAGGAGTGTGCGACTTCCAGGCTAAGGGTCAGGCAAG AAGGAGTATAGTGTAAAGTATCGAATAGGCACCTTGGTGCACCTTCGAGAAAACGAGGTGCTCGCTCACTTTGTTGGTGAAGGTTT AGAACCCCAAGCTTACACTCTGCCCTAGCCGCGAGCAGCTTACGAAAAACGAGGTGCTCGCTCACTTTGTTGGTGAAGGTTT TCTATCCGAGCGATATTGTGTAGAGTGGGAATCCAAACGCGCAGCCAGAGAACAAATTACAAGACGACCGCCACGAGTGTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGCTGGCAGCAGGTAATGTCTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATATACGGAGAAAAGCCTTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 79】

543	IgG1 Fc LALAPG Mut215に融合 されたIL2-119	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTGAACCTACTAGAAATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACCTTGAGGAAGCCCTTGAATCTTGCTCCGCTCCAAAACTTTCATTTGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTCTGGAAGTAAAGGAGGCAAGACGAGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TCGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTGAGTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGATAAACTCATACGTGCCACCTGCCCGGCACCGGAG GCAGCAGGTGGCTCTTCGCTATTCTTCTCGCCGAGCCGAGGACACGCTTATGATTAGCAGACTCCCGAAGTGACGTG CGTGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGAGGTCAAAGTTCAAGTGTGATGTCATGGCTGAGAGTACACAATGCAAGA CTAACCCCGCGAAGAACACTACAAITTCGACATACAGAGTAGTGAGGCTCTTCGAGCTGCTGCACCTTGCACTGGCTCAACGGA AAGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGCAGCTTGGTGCACCTATCGAGAAAAAGTCTCCAAGGCTAAGGTCAGCCAAAG AGAACCCCAAGCTACACTCTGCCCTAGCCGCGAGAGCTTACGAAAAACAGGTGTGCTCACTTGTGGTGAAGGTT TCTATCCGAGCGATATTGTGTAGAGTGGGAAATCCACGGGCGAGCCAGAGAACATTAAGACAGACGCCACAGTCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTACTCAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGCTGGCAGCAGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCAATTATACGACAGAAAGCCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
544	IgG1 Fc LALAPG Mut215に融合 されたK35E/D84Vムテイン	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTGAACCTACTAGAAATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACCTTGAGGAAGCCCTTGAATCTTGCTCCGCTCCAAAACTTTCATTTGGGCCACGA GTGCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTCGAAGTGAAGGAGGAAACGAGCTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTGAGTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGATAAACTCATCAGCAGCTTGAGTGGTGGAGGATCGG GCAGCAGGTGGCTCTTCGCTATTCTTCTCGCCGAGCCGAGGTCAAAGTTCAAGTGTGATGTCGAGGAGTACACAATGCAAGA CGTGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGAGGTCAAAGTTCAAGTGTGATGTCGAGGAGTCTTCAGCTGCTCAACGGA CTAACCCCGCGAAGAACACTACAAITTCGACATACAGAGTAGTGAGGCTTTCAGCTGCTGCACCTTCGAGAAACGATCTCCAAGGCTAAGGTCAGCCAAAG AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAACGATCTCCAAGGCTAAGGTCAGCCAAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCTAGCCGCGAGGAGCTTACGAAAAACAGGTGTGCTGCTCACTTGTTCGTAAGGTT TCTATCCGAGCGATATTGTGTAGAGTGGGAAATCCACGGGCGAGCCAGAGAACATTAAGACAGACGCCACAGTCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTACTCAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGCTGGCAGCAGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCAATTATACGACAGAAAGCCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 80】

545	IgG1 Fc LALAP6 Mut215に融合 されたIL2-115	GCCCTAGTCTCCTCACTAAAGACGCACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGCAAT CAATAATTACAAAATCTGAACCTTACTAGATGCTCAGCTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCACTTAACCACTTCAGGAAGCCTTGAATCTTCTGCTCCGTCCTCAAAACATTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGCTGAGCGTCTGGAACCTGAAAGGAAAGCAACGAGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGACAAATCCTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATCAGCAGCTTGACTGCTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGGATCCGATAAACTCATACGTGCCCCCTGCCGCCACCCGAG GCAGCAGGTGCTCTTCGCTATTCTTTTCCGCCGAAGCCGAGGACAGCTTATGATTTAGCAGGACTCCCGAAGTGAGCTG CGTGTAGTCAGCTGTCGATGAGGACCCGAGGTCAGTTCAAGTCGGTATGTCGAGGTAGAGGTAGAACATACACAATGCACAAGA CTAACCCCGCAGAGACAGTACAATTCCACATACAGAGTAGTGAAGCTCTTGCAGGTGTCGAGCTTCAAGGCTAAGGCTCAGCCGGA AAGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTTGGTGCACCTTCGAGAAACAGCATCTCAAGGCTAAGGCTCAGCCGAG AGAACCCCAAGCTACACTCTGCCCTAGCCCGGAGAGCTTACGAAAAACAGGTGTCGCTCACTTCTTGGTGAAGGCTT TCTATCCGAGCGATATTGTGTAGAGTGGGAATCCAAAGGGCAGCCAGAGAACAAATTACAACGAGGCCACCGTCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTACTCAAGTTGACCGTGCATAAAGCCGCTGAGAGGCTAATGTCTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCAATTATACGAGAAAAAGCCTTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
546	IgG1 Fc LALAP6 Mut215に融合 されたIL2-109	GCCCTAGTCTCCTCACTAAAGACGCACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGCAAT CAATAATTACAAAATCTGAACCTTACTAGATGCTCAGCTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCACTTAACCACTTCAGGAAGCCTTGAATCTTCTGCTCCGTCCTCAAAACATTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGCTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAAAGCAACGAGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGACAAATCCTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATCAGCAGCTTGACTGCTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGGATCCGATAAACTCATACGTGCCCCCTGCCGCCACCCGAG GCAGCAGGTGCTCTTCGCTATTCTTTTCCGCCGAAGCCGAGGACAGCTTATGATTTAGCAGGACTCCCGAAGTGAGCTG CGTGTAGTCAGCTGTCGATGAGGACCCGAGGTCAGTTCAAGTCGGTATGTCGAGGTAGAGGTAGAACATACACAATGCACAAGA CTAACCCCGCAGAGACAGTACAATTCCACATACAGAGTAGTGAAGCTCTTGCAGGTGTCGAGCTTCAAGGCTAAGGCTCAGCCGAG AAGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTTGGTGCACCTTCGAGAAACAGCATCTCAAGGCTAAGGCTCAGCCGAG AGAACCCCAAGCTACACTCTGCCCTAGCCCGGAGAGCTTACGAAAAACAGGTGTCGCTCACTTCTTGGTGAAGGCTT TCTATCCGAGCGATATTGTGTAGAGTGGGAATCCAAAGGGCAGCCAGAGAACAAATTACAACGAGGCCACCGTCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTACTCAAGTTGACCGTGCATAAAGCCGCTGAGAGGCTAATGTCTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCAATTATACGAGAAAAAGCCTTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 81】

547	IgG1 Fe LALAPG Mut215に融合 されたIL2-113	GGCCTAGTCTCCTCAACTAAAAGACGCACTTCAGCTTGAGAACTTCTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTCAGATGCTCAGCTTAACTTTAATATGCCAAAAAGGCCACTCAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTCAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACCTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAGGAAGCAACGACGCTTATGTGCCAATATGCAGACGAAAC TGGCACAATCGTTGAATTTCAATCGATGGATCACTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTCACCTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGATCCGATAAACCTATACGTGCCACCCCTGCCCGCCACCGGAG GCAGCAGGTGCTCCTTCGTATTCTTTCGCCGGAAGCCGAGGACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTG CGTCGTAGTCGACGTGTCGATGAGCACCGGAGTCAAGTTCAGTGGTATGTCGATGGGTAGAAAGTACACAATGCAAGA CTAACCCCGCAAGAACAGTACAATTTCGACATACAGAGTAGTCAGCGCTTCGACGTGCTGCACGTTCAGCTGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAGTATCGAATAAGGCACCTTGGTGCACTATCGAGAAAACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAG AGAACCCCAAGCTACACTCTGCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAACAGGCTGGCTCAGCTTGTGGTGAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGTGTAGAGTGGGAATCCAAAGGGCAGCCAGAGACAATTACAAGACGACGCCACCTGCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGACTCAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTGGCAGAGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTTACGCAAGAAAGCCTTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
548	IgG1 Fe LALAPG Mut215に融合 されたIL2-120	GGCCTAGTCTCCTCAACTAAAAGACGCACTTCAGCTTGAGAACTTCTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTCAGATGCTCAGCTTAACTTTAATATGCCAAAAAGGCCACTCAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTCAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACCTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAGGAAGCAACGACGCTTATGTGCCAATATGCAGACGAAAC TGGCACAATCGTTGAATTTCAATCGATGGATCACTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTCACCTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGATCCGATAAACCTATACGTGCCACCCCTGCCCGCCACCGGAG GCAGCAGGTGCTCCTTCGTATTCTTTCGCCGGAAGCCGAGGACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTG CGTCGTAGTCGACGTGTCGATGAGCACCGGAGTCAAGTTCAGTGGTATGTCGATGGGTAGAAAGTACACAATGCAAGA CTAACCCCGCAAGAACAGTACAATTTCGACATACAGAGTAGTCAGCGCTTCGACGTGCTGCACGTTCAGCTGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAGTATCGAATAAGGCACCTTGGTGCACTATCGAGAAAACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAG AGAACCCCAAGCTACACTCTGCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAACAGGCTGGCTCAGCTTGTGGTGAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGTGTAGAGTGGGAATCCAAAGGGCAGCCAGAGACAATTACAAGACGACGCCACCTGCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGACTCAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTGGCAGAGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTTACGCAAGAAAGCCTTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 82】

549	IgG1 Fc LALAP6 Mut215に融合 されたR38Q/D84V ムドイン	GGCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCAGCTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGACTTGAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCAACTTAAACCACTTCAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTTTCATTTGGGGCCACGA GTGCTGATAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGACGGAACGACGCTTTATGTGCGAATATGCACGAAAC TGGACAAATCGTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGATAAACTATCATCTGCCCCCCTGCCCGCCACCGGAG GCAGCAGGTGCTCTTCGCTATTCTTTTCCGCCGAAGCCGAGGACAGCTTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGAAGTG CGTGTAGTCGACGTGCGATGAGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGGTGAGAACTACAACTGCAAAAGA CTAAACCCCGCAGACAGACTACAATTCCACATACAGAGTAGTACGCTTTGAGGTGCTGCAAGCTTGAAGTCAAGCTCAAGGA AAGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCATCTGGTGCACCTACGAGAAACAGCTTCCAAAGGCTAAGGGTCAAGCAAG AGAACCCCAAGCTTACACTCTGCCCTAGCCCGGAGAGCTTACGAAAAACAGGTGCTCGCTCACTTGTCTTGGTGAAGGTT TCTATCCGAGCGATATTGCTGTAGAGTGGGAATCCAAAGGCGACCCAGAGAACTTACAAGACGACCCACAGTGTCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGCTGGCAGGAGTAATGTCTTTCATGCTCGGT AATGACGAGGCCCTCCATAACCATATACGAGAAAAAGCCTTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
550	IgG1 Fc LALAP6 Mut215に融合 されたIL2-116	GGCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCAGCTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCAACTTAAACCACTTCAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAAGCTGAGCGTCTGGAACCTGAAAGGAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCACGAAAC TGGCACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGATAAACTATACGTGCCACCCCTGCCCGCCACCGGAG GCAGCAGGTGCTCTCCGTATTCTTTTCCGCCGAAGCCGAGGACAGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGAAGTG CGTGTAGTCGACGTGCGATGAGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGGTGCTGCAAGTACAACTGCAAGA CTAAACCCCGCAGACAGTACAATTCCACATACAGAGTAGTACGCTTTGAGGTGCTGCAAGCTTGAAGTCAAGCTCAAGGA AAGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCATCTGGTGCACCTACGAGAAACAGCTTCCAAAGGCTAAGGGTCAAGCAAG AGAACCCCAAGCTTACACTCTGCCCTAGCCCGGAGAGCTTACGAAAAACAGGTGCTCGCTCACTTGTCTTGGTGAAGGTT TCTATCCGAGCGATATTGCTGTAGAGTGGGAATCCAAAGGCGACCCAGAGAACTTACAAGACGACCCACAGTGTCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGCTGGCAGGAGTAATGTCTTTCATGCTCGGT AATGACGAGGCCCTCCATAACCATATACGAGAAAAAGCCTTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

10

20

30

40

【表 10 - 84】

553	IgG1 Fc LALAPG Mut215に融合 されたR38N/H16Lムレイン	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGCAACTTCAGCTTCAGTTGCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTTCACCGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAAACATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAAGCAACGACGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAC TGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCAATCTATATCAGCAGCTTCAGTGTGTTGGAGGATCGG GAGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGATAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCGCACCCGAG GCAGAGGTGGTCTTCCGTAATTTCTGTTCCGCCGAAGCCGAAGACACGCTTATGATTAGGAGGACTCCCGAAGTGACGTG CGTGTAGTCGACGTGCGCATGAGGACCCGGAGGTCAAGTTCACTGGTATCTCGATGGGTAGAGGTACACAATGCCAAGA CTAACCCCGGAAGAACAGTACAAATTCGACATACAGAGTGTGACGCTCTTCGACGTGTGACGCTGCTCAACCGGA AAGGAGTATAAGTGAAGTATCGAATAAGGCACTTGGTGCACTATCCAGAAAACGATCTCCAAGGCTAAGGCTACGCCAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCTAGCCGCGACGAGTTACGAAAAACAGGTGCTGCTCAGTTGTTGGTGAAGGGTT TCTATCCGAGCGGATATTGTGTAGGTGGGAATCCACGGGCGAGCAGAGACAATACAAAGACGCGCCACGAGTGTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTAACAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTGGCAGAGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCAATTATACGAGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
554	IgG1 Fc LALAPG Mut215に融合 されたIL2-098	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTTCACCGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAAACATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GTCCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAAGCAACGACGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAC TGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATCAGCAGCTTCAGTGTGTTGGAGGATCGG GAGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGATAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCGCACCCGAG GCAGCAGGTGCTCTCCGTAATTTCTGTTCCGCCGAAGCCGAAGACACGCTTATGATTAGGAGGACTCCCGAAGTGACGTG CGTGTAGTCGACGTGCGCATGAGGACCCGGAGGTCAAGTTCACTGGTATCTCGATGGGTAGAGGTACACAATGCCAAGA CTAACCCCGGAAGAACAGTACAAATTCGACATACAGAGTGTGACGCTTCGAGGTGCTGCAAGTGTGCTCAACCGGA AAGGAGTATAAGTGAAGTATCGAATAAGGCACTTGGTGCACTATCCAGAAAACGATCTCCAAGGCTAAGGCTACGCCAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCTAGCCGCGAGCAGGTTACGAAAAACAGGTGCTGCTCAGTTGTTGGTGAAGGGTT TCTATCCGAGCGGATATTGTGTAGGTGGGAATCCACGGGCGAGCAGAGACAATACAAAGACGCGCCACGAGTGTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTAACAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTGGCAGAGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCAATTATACGAGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 86】

557	IgG1 Fe LALAPG Mut215に融合 されたIL2-092	GGCCTAGTCTCCTCAACTAAAGACGCACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGATGCTCAGCAAGATTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCACTTAAACCACTTGAGGAAGCTTGAATCTGCTCCGTCGCAAACTTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTGAAGGAAAGCAACGACGTTTATGTGCAATATGCAGACGAAAC TGGCACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGATCGGTGGAGGAGATCGGATAAACTATACGTGCCACCTGCCCGCACCGGAG GCAGCAGGTGCTCTCCGTAATTTCTGCGCGAAGCGGAGGACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGCTG CGTCGTAGTCGACGTGCGCATGAGGACCGGAGGTCAAGTTCAACTGATGTGCGATGGCTAGAGTAGACAAATGCAAGA CTAAACCCCGAAGACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGTGAGCGCTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAGTATCGAATAAGGCACCTTGGTGCACTATCGAGAAAACGATCTCCAAGCTAAGGCTACGCCAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCTAGCCGCGAGCAGCTTACGAAAACACGAGTGTGCTCCTTGTGTTGAGGGTT TCTATCCGAGGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCACAGGGCAGCCAGAGAACAAATTACAAGCAGCCACCACTGCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTGTACTCAAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCGGTGGCAGAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGAGAAAAGCCTTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
558	IgG1 Fe LALAPG Mut215に融合 されたIL2-110	GGCCTAGTCTCCTCAACTAAAGACGCACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGATGCTCAGCAAGATTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCACTTAAACCACTTGAGGAAGCTTGAATCTGCTCCGTCGCAAACTTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTGAAGGAAAGCAACGACGTTTATGTGCAATATGCAGACGAAAC TGGCACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGATCGGTGGAGGAGATCGGATAAACTATACGTGCCACCTGCCCGCACCGGAG GCAGCAGGTGCTCTCCGTAATTTCTGCGCGAAGCGGAGGACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGCTG CGTCGTAGTCGACGTGCGCATGAGGACCGGAGGTCAAGTTCAACTGATGTGCGATGGCTAGAGTAGACAAATGCAAGA CTAAACCCCGAAGACAGTACAATTCGACATACAGAGTAGTGAGCGCTCTTGCAGGTGCTGCACGTTGACTGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAGTATCGAATAAGGCACCTTGGTGCACTATCGAGAAAACGATCTCCAAGCTAAGGCTACGCCAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCTAGCCGCGAGCAGCTTACGAAAACACGAGTGTGCTCCTTGTGTTGAGGGTT TCTATCCGAGGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCACAGGGCAGCCAGAGAACAAATTACAAGCAGCCACCACTGCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTGTACTCAAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCGGTGGCAGAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGAGAAAAGCCTTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 87】

559	IgG1 Fc LALAPG Mut215vに融合 されたIL2-不活性	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAGATGCTCAGCGCAAGTTTGCTATGCCAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCATGCTTGGAGGAGAACTTAAACACTTGAAGAGCCTTGAATGGTGCTCCGTCCTCAAAAACCTTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCGATATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGAGCGAAACGACGTTTATGTCCGAATATGCAGACGAAAC TGGCACAATCGTTCAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGCTTCACTGGTGGAGGATCGG GAGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGATAAACTATACGTGCCACCCCTGCCGCCACCGGAG GCAGAGGTGGTCTCTCCGTATTTCTTTCGCGCAAGCGAGGACGCTTATATTAGCAGGACTCCCGAAGTGAAGTG CGTGTAGTCGACGTGTCGATGAGGACCGGAGGTCAGTTCAACTGGTATGTGAGTGGCTGACGTTGACTGGCTCAACGGA CTAACCCCGGAAGAACAGTACAAATTCGACATACAGACTAGTGAGCGCTTTCGAGGTGTCAGTTGACTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTTGTGTCACCTATCGAGAAAAACCATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCTTAGCCGCGACGAGCTTACGAAACCAAGAGTGTGCTCACTTTGTTGGTGAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGTGTAGAGTGGGAATCCAAAGGCGAGCCAGAGACAAATTTACAGACGACGCCACGAGTGTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTACTCAAAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGCTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGAGAAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
560	IgG1 Fc LALAPG Mut215vに融合 されたIL2-99	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAGATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCCAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCATGCTTGGAGGAGAACTTAAACACTTGAAGAGCCTTGAATCTTGTCCGTCCTCAAAAACCTTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGGAAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGAGCGAAACGACGTTTATGTCCGAATATGCAGACGAAAC TGGCACAATCGTTCAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGCTTCACTGGTGGAGGATCGG GAGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGATAAACTATACGTGCCACCCCTGCCGCCACCGGAG GCAGAGGTGGTCTCTCCGTATTTCTTTCGCGCAAGCGAGGACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGAAGTG CGTGTAGTCGACGTGTCGATGAGGACCGGAGGTCAGTTCAACTGGTATGTGATGGCTGAGAGTACACAATGCAAAAGA CTAACCCCGGAGAACAGTACAAATTCGACATACAGACTAGTGAGCGCTTTCGAGGTGCTGACGTTGAGTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTTGTGTCACCTATCGAGAAAAACCATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCTTAGCCGCGACGAGCTTACGAAACCAAGAGTGTGCTCACTTTGTTGGTGAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGTGTAGAGTGGGAATCCAAAGGCGAGCCAGAGACAAATTTACAGACGACGCCACGAGTGTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTACTCAAAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGCTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGAGAAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 88】

561	IgG1 Fc LALAPG Mut215に融合 されたIL2-101	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTGAAATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCCAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCTTGAATCTGCTCCGTCCAAAACCTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTGAAGAGGAAAGCAAGAGCTTTATGTGGAATATGCAGACGAAAC TGGCACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATCGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGTTGACTGGTGGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGTGGGTGGAGGAGATCGGATAAACTCATACGTGCCACCTGCCCGCCACCGGAG GCAGCAGGTGCTCTTCGTATTTCTCCGCGAAGCGAAGGACAGCTTATGATTAGCAGCACTCCCGAAGTGACGTG CGTCTAGTCCAGCTGTCGATGAGGACCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAAAAGA CTAACCCCGCGAAGACAGTACAATTGACATACAGAGTAGTGAGGCTCTTGAGGCTGCTGACCTGAGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTTGGTGCACTTCGACAGAAACGATCTCCAAGGCTAAGGGTCAGCCAAAG AGAAGCCCAAGTCTACACTTGCCTGCGGACGAGCTTACGAAACCAAGGCTGCGCTCACTTGTGGTGAAGGGTT TCTATCCAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCACGGGCGCCAGAGAACCAATTACAAGCAGAGCCACCACTGCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTGGCAGAGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCAATTATACGCAAAAAGCCTTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
562	IgG1 Fc LALAPG Mut215に融合 されたIL2-102	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTGAAATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCCAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCTTGAATCTGCTCCGTCCAAAACCTTTCATTTGCGGCCACGA GTCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTGAAGGAAAGCAAGAGCTTTATGTGGAATATGCAGACGAAAC TGGCACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATCGATCACTTTTAGCCCAATCTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGGAGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGATAAACTCATACGTGCCACCTGCCCGCCACCGGAG GCAGCAGGTGCTCTTCGTATTTCTGTTTCCGCGAAGCGGAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTG CGTCTAGTCCAGCTGTCGATGAGGACCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACACAATGCAAAAGA CTAACCCCGCGAAGACAGTACAATTGACATACAGAGTAGTGAGGCTCTTGAGGCTGCTGACCTGAGCTGGCTCAACGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTTGGTGCACTTCGACCTATCGAAGAACCAAGGCTGAGGCTCAGCCAAAG AGAAGCCCAAGTCTACACTTGCCTGCGGACGAGCTTACGAAACCAAGGCTGCGCTCACTTGTGGTGAAGGGTT TCTATCCAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCACGGGCGCCAGAGAACCAATTACAAGCAGAGCCACCACTGCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTGGCAGAGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCAATTATACGCAAAAAGCCTTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 89】

563	IgG1 Fe LALAPG Mut215に融合 されたIL2-103	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCCACCTTCACATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTGAATGCTCAGCTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTCAGGAAGCCTTGAATCTTGTCTCGTCCAAAAACTTTCATTTTGGGCCACGA GATCTGATAAGGAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAGGAACGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGGACAAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGCTTGACTGTGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGATAAACTCATACGTGCCACCTGCCCGCACCCGAG GCAGAGGTGGTCTTCGGTATTTCTTTCGGCCGAAGCCGAGGACAGCTTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTG CGTGTAGTCGACGTGCGCATGAGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGCTAGAGGTACACAATGCAAGA CTAAACCCCGGAGAACAGTACAAATTCGACATACAGAGTAGTGAGCGCTTTGGAGGTGCGACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGAGTATAAGTGTAAGTATCGAATAAGGCATCTTGGTGCACCTACGAGAAACAGATCTCCAAGGTTAAGGTCAGCCAAAG AGAACCCCAAGCTTACACTCTGCCCTTAGCCGCGAGGAGCTTACGAAAAACAGGTGCTGCTCACTTGTGTGAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAAACGGGACCCAGAGAACAAATTACAGACGACGCCACCGTCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTACTCAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTGGCAGGAGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATATACGCGAGAAAGCCTTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
564	IgG1 Fe LALAPG Mut215に融合 されたIL2-104	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCCACCTTCACATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTGAATGCTCAGCTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTCAGGAAGCCTTGAATCTTGTCTCGTCCAAAAACTTTCATTTTGGGCCACGA GATCTGATAAGGAACATCAACGTGAGCGTCTGGAACCTGAAGGAACGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGGACAAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGCTTGACTGTGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGATAAACTCATACGTGCCACCTGCCCGCACCCGAG GCAGCAGGTGGTCTTCGGTATTTCTTTCGGCCGAAGCCGAGGACAGCTTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTGACGTG CGTGTAGTCGACGTGCGCATGAGGACCCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGCTTGCGAGGTGCGACGTTGACTGGCTCAACGGA CTAAACCCCGGAGAACAGTACAAATTCGACATACAGAGTAGTGAGCGCTTTGGAGGTGCGACGTTGCGAGGTGCGACGTTGACTGGCTCAACGGA AAGAGTATAAGTGTAAGTATCGAATAAGGCATCTTGGTGCACCTATCGAGAAACAGATCTCCAAGGTTAAGGTCAGCCAAAG AGAACCCCAAGCTTACACTCTGCCCTTAGCCGCGAGGAGCTTACGAAAAACAGGTGCTGCTCACTTGTGTGAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAAACGGGACCCAGAGAACAAATTACAGACGACGCCACCGTCTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGTACTCAAGTTGACCGTGGATAAAAGCCGGTGGCAGGAGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATATACGCGAGAAAGCCTTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 90】

565	IgG1 Fe LALAPG Mut215に融合 されたIL2-114	GGCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGCGCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAGATGTCTACGACAGAGTTTATATGCCCCAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCACCTTGAGGAAGCTTGAATCTTGCTCGCTCCAAAACCTTTGATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCCTGGAACCTGAAAGGAGCGAAACGACGTTTATGTGGGAATATGCACAGCAAAC TGGCACAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCGGATAAACTCATACGTGCCCCACCTTACGAGGACTCCCGAAGTGACGTG GCAGCAGGTGCTCCTTCGGTATTTCTTGTTCGCCGAGCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGCTAGCAATGCAAAAGA CTAAACCCCGCAAGACAGTACAATTGACATACAGAGTAGTGAGGCTCTTGACGCTTCTCAAGGCTAAGGCTCAGGCCAAG AAGAGGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTTGGTCACCTATCGAGAAAACGAGTCTCGCTCACTTGTGTCGAAGGTT AGAACCCCAAGCTCTACACTCTGCCCTTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAACGAGTCTCGCTCACTTGTGTCGAAGGTT TCTATCCGAGCGATATTGTGTAGAGTGGGAATCCAAACGGGACGCCAGAGAACAAATTACAAGACGACGCCACAGTGTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGGTGGACAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATATACGAGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA
566	IgG1 Fe LALAPG Mut215に融合 されたIL2-117	GGCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGCGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAGATGTCTACGACAGAGTTTATATGCCAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCACCTTGAGGAAGCTTGAATCTTGCTCCGTCGCAAAACCTTTGATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCTCTGGAACCTGAAAGGAGCGAAACGACGTTTATGTGGGAATATGCACAGCAAAC TGGCACAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCGGATAAACTCATACGTGCCCCACCTTACGAGGACTCCCGAAGTGACGTG GCAGCAGGTGCTCCTTCGGTATTTCTTGTTCGCCGAGCGGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGCTAGCAATGCAAAAGA CGTCGTAGTCGACGTCGATGAGGACCCGAGGTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGCTAGCAATGCAAAAGA CTAAACCCCGCAAGACAGTACAATTGACATACAGAGTAGTGAGGCTCTTGCAAGGTGCTGACGTTGACTGGCTCAACCGGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTTGGTGACCTATCGAGAAAACGATCTCCAAGGCTAAGGCTCAGGCCAAG AGAACCCCAAGCTCTACACTCTGCCCTTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAACGAGGCTCGCTCACTTGTGTCGAAGGTT TCTATCCGAGCGATATTGTGTAGAGTGGGAATCCAAACGGGACGCCAGAGAACAAATTACAAGACGACGCCACAGTGTGGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAGCCGGTGGACAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCATATACGAGAAAAGCCTTTCGCTCTCACCCGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 91】

567	IgG1 Fe LALAPg Mut215に融合されたIL2-108	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTGAACCTTACTACTAGCTCAGCTTCAAGTTTATATGCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTCAGGAAGCTTGAATCTGTCGGTCCAAACACTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGCTGATCGCTCGAAGCTGAAAGGAGCAAGACGCTTATGTGCGAATATGACAGCAAAAC TGCCACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGATAAACCTATACGTGCCACCTGCCCGCCACCGGAG GCACAGGTGGTCTTCCGTATTTCTTCCGCCGAAGCCGAGGACGCTTATGATAGGAGACTCCCGAAGTCAAGTG CGTCTAGTCAGCGTGTCCGATGAGGACCGGAGGTCAAGTTCAAGTGGATGTCGATGGGTAGAGTACACAAATGCAAGA CTAAACCCCGCAACACAGTACAATTGCGATACAGAGTAGTACGCGTCTTCAGGTGCTGACGCTCAACCGA AAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCGAATAAGGCACCTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCCAAGGCTAAGGGTACGCCAAG AGAACCCCAAGTCTACACTCTGCCCTAGCCGCGAGGAGCTTACGAAACACGAGTGTGCTCAGCTTGTGTGAAGGGTT TCTATCCGAGCGATATTGTGTAGAGTGGGAATCCAGCGGCGAGCCAGAGAACAAATTACAAGACGAGCCACAGTGTGAT TCGGATGGGAGCTTTTCTTGACTCAAGTTGACCGTGGATAAAAGCGGTGGCAGAGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGT AATGCACGAGGCCCTCCATAACCAATTATACGAGAAAAGCCTTTCCGCTCTCACCCGGGAAA
例示的なIL-2-Fe融合タンパク質 (IgG4 Fe S228P)		
568	IgG4 Fe S228Pに融合されたIL2 C125S	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTGAACCTTACTAGAACTCCTCAGCTTCAAGTTTATATGCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTCAGGAAGTATGAACTCTGCTCAGTCCAAACACTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGCTGATCGCTCGAAGCTGAAAGGAGCAAGACGCTTATGTGCGAATATGACAGCAAAAC TGCCACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGGCCCTCGCTGCA CCTCAGTTCCCTCGGCGGTCTTCAGTGTCTTGTTCACCCAAACCTAAACACACCTTATGATCTCTCAACACCTGCAAGT AACCTGTAGTTGTGTGCTCACAGGAAGATCCGAGGTTCATTTAATTGGTACGTGCTGTTGTTGCAAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTCAAATCCACTTATCGCGTGTTCAGTCTTACAGTCTTGACCAAGATTGGCTT AAGGAAAGGAATATAAGTGCAGGTAAAGTAATAAGGGCTTCCATCAAGCAATTGAAAAACCAATAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCCCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACCCAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGAGGATCTTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACAGCAGAAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 92】

569	IgG4 Fc S228Pに融合された安定化IL-2	GGCCCTAGCTCCTCCTCAACTAAAGAGCGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAGATGCTCAGCTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCACTTGAGGAAGCTTGAATCTTGCTCGCTCCAAAACCTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGCTGAAAGGAAGCAAGACGCTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGACAAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCAGTTGACTGGTGGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCGGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGTCTTCAGTGTTTCTCCACCAACCTAAAGACACCTTATCATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGTAGTTGTTGATGCTCAGAGGAGATCGGAGGTTCAATTAATGTTGATCGTGTGTTGAAGTGATTAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGGAGAACAGTTCAATTCACCTTATCGGCTGCTTACAGCTTTGACCAAGATTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGAAGTAAGTAATAAGGGCTTCCATCAAGCATTCGAAAAACCATAAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCAAGTCTACAGCTTCTCTCTCAGGAGGAGTACAAAAACAGGTAAAGTTTACAGCTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGTCGAAATGGGAGTCTAATGGTCAAGCTGAGACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGACGATCTTCTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAAGCCGTGGCAAGAGGCAATGTCTTCAAGTTG TTCTGTAATGCACGAGCCCTCCATAATCACTACACGACAGAAATCTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA
570	IgG4 Fc S228Pに融合されたIL2-037	GGCCCTAGCTCCTCCTCAACTAAAGAGCGCAACTTCAGCTTGAGGATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAGATGCTCAGCTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCACTTGAGGAAGCTTGAATCTTGCTCGCTCCAAAACCTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGCTGAAAGGAAGCAAGACGCTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGACAAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCAGTTGACTGGTGGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCGGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGTCTTCAGTGTTTCTTCTCCACCAACCTAAAGACACCTTATCATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGTAGTTGTTGATGCTCAGAGGAGATCGGAGGTTCAATTAATGTTGATCGTGTGTTGAAGTGATTAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGGAGAACAGTTCAATTCACCTTATCGGCTGCTTACAGCTTTGACCAAGATTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGAAGTAAGTAATAAGGGCTTCCATCAAGCATTCGAAAAACCATAAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCAAGTCTACAGCTTCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACAGGTAAAGTTTACAGCTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGTCGAAATGGGAGTCTAATGGTCAAGCTGAGACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGAGGATCTTCTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAAGCCGTGGCAAGAGGCAATGTCTTCAAGTTG TTCTGTAATGCACGAGCCCTCCATAATCACTACACGACAGAAATCTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10-93】

571	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-062	GGCCCTACGTCCTCCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGAAATCTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACCGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATGCTACGTTTAAGTTTATATGCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACCC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCCTTGAATCTTGCTCCGTCGCAAAAACCTTTCATTTCGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAGGAAGCGCAACGACGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAC TGGCAACATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATCAGCAGCTTCACCTGGTGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGTCCGGTGGAGGAGATCCGAAACTAGTATGGCCCTCCTTCGCCCTCCGTGCCCTCGCATGA CCTGAGTTCTCGCGGTCCTTCAGTGTGTTTGTTCACCCCAACCTTAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAAGT AACCTGTAGTTGTTCATGCTCTCACAGGAAGATCCGAGGTTCAATTTAATTTGTCAGTCGATGTTGTGTTGAAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCGGAGAGAGGAACAGTTCAATTCACCTATCGCGTGGTTTCAGTCTCTTACAGCTTTGTCACCAAGATTTGGCTT AACGGAAAGGAATATAAGTGCAGGTAACTAATAAGGGCTTCCATCAAGCATTAAGAAAAACCATAGTAAGCAAAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGCTCTACAGCTTCTCCTTCTCAGGAGGAGATCACAAAAACCAAGTAAAGTTGACGTGTTTGGTTAA AGGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGTGAAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCTGAGCAAACTTACAAGACTAAGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCTCTACAGCAGATTGACGTAGACAAAAAGCCGTGCAAGAGGGCAATGTTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCAGAAAGCCCTCCATTAATCACTACAGCAGAAATCTCTCAGCTTGCTCTCTTGGGAAA
572	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-118	GGCCCTACGTCCTCCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGTGCCTCTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACCGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATGCTACGTTTAAGTTTATATGCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACCC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCCTTGAATCTTGCTCCGTCGCAAAAACCTTTCATTTCGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAGGAAGCGCAACGACGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAC TGGCAACATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATCAGCAGCTTCACCTGGTGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGTCCGGTGGAGGAGATCCGAAACTAGTATGGCCCTCCTTCGCCCTCCGTGCCCTCGCATGA CCTGAGTTCTCGCGGTCCTTCAGTGTGTTTGTTCACCCCAACCTTAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAAGT AACCTGTAGTTGTTCATGCTCTCACAGGAAGATCCGAGGTTCAATTTAATTTGTCAGTCGATGTTGTGTTGAAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGGAACAGTTCAATTCACCTATCGCGTGGTTTCAGTCTCTTACAGCTTTGTCACCAAGATTTGGCTT AACGGAAAGGAATATAAGTGCAGGTAACTAATAAGGGCTTCCATCAAGCATTAAGAAAAACCATAGTAAGCAAAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGCTCTACAGCTTCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACAAAAACCAAGTAAAGTTGACGTGTTTGGTTAA AGGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGTGAAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCTGAGCAAACTTACAAGACTAAGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCTCTACAGCAGATTGACGGTACAGAAAAAGCCGTGCAAGAGGGCAATGTTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCAGAAAGCCCTCCATTAATCACTACAGCAGAAATCTCTCAGCTTGCTCTCTTGGGAAA

【表 10-94】

573	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-035	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTCTTCGACATGATTTTGAACCGGAAC CAATAATTACAAAAATCTAAACTTACTAGAAATGCTCAGTTTAAAGTTTATATGCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACG TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCGCAAAAACCTTTCATTTCGGCGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TCCGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTACCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGAGAGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGGCCCTCCGTCGCCCTGCA CCTGAGTCTCTCGCGGTCTTCAGTGTTTTGTGTTTCCACCCAACTTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAAGT AAACCTGTAGTTGTTCATGTCTCACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAAATTTGTTACGTCGATGGTGTGTTGAAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTTCAATTCACATTCGCGTGTTTCAGTCTTTACAGCTTTGCAACCAAGATTGGGCTT AAGCGAAAGGAATATAAGTGCAGGTAAAGTAATAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACCAATAGTAAAGCAAAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGCTTACAGCCTTCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACAGGTAAAGTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCTCAGATATGCTGCGAAATGGGAGTCTAAATGGTCAGCCTGAGAACAAATTACAAGCACTAAGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCCTCTACAGCAGATTACGGTAGACAAAAAGCCGCTGCAACAGGGCAATGTTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCAGGAAGCCCTCCATAATCACTACAGCAGAAATCTCTGAGCTTGCTCTCTTGGGAAA
574	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-073	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACCGGAAT CAATAATTACAAAAATCTAAACTTACTAGAAATGCTCAGTTTAAAGTTTATATGCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACG TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCGCAAAAACCTTTCATTTCGGCGCCACGA GTTCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TCCGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTACCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGAGAGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGGCCCTCCGTCGCCCTGCA CCTGAGTCTCTCGCGGTCTTCAGTGTTTTGTGTTTCCACCCAACTTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAAGT AAACCTGTAGTTGTTCATGTCTCACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAAATTTGTTACGTCGATGGTGTGTTGAAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTTCAATTCACATTCGCGTGTTTTCAGTCTTTCAGCTTTGCAACCAAGATTGGGCTT AAGCGAAAGGAATATAAGTGCAGGTAAAGTAATAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACCAATAGTAAAGCAAAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGCTTACAGCCTTCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAACAGGTAAAGTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCTCAGATATGCTGCGAAATGGGAGTCTAAATGGTCAGCCTGAGAACAAATTACAAGCACTAAGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCCTCTACAGCAGATTACGGTAGACAAAAAGCCGCTGCAACAGGGCAATGTTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCAGGAAGCCCTCCATAATCACTACAGCAGAAATCTCTGAGCTTGCTCTCTTGGGAAA

【表 10 - 95】

575	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-077	GCCCTACGTCCTCACTAAAAAGCAGCACTTCAGCTTGACATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAAACTACTAGAAATGCTCAGGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATACGTAACATCAAGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAGCAACGAGCTTATGTCGGAATATGCAGACGAAAC TGGCAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCATTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGTGGGTGGAGGAGATCCCAAGTAAGTATGGCCCTCTTGGCCCTCGCTGCA CCTGAGTTCTCGGGCTCTCAGTGTCTTGTTCACCCAACTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAAGT AACCTGTAGTTGTGATCTCACAGGAGATCCGGAGGTTTCAATTAATTTGGTACGTGATGTTGAAAGTGCATAATG CGAAGCTAAGCCGACAGAGAACAGTTCATCCACTTATCGCGTGGTTTACAGCTCTTCACCAAGATTTGGCTT AACGGAAGCAATATAAGTCAAGGTAAGTAATAAGGGCTTCCATCAGCACTTCAAGCAATGAAAAACCATAGTAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGCTACAGGCTTCTCCTCTCAGGAGAGATGACCAAAACAGGTAAGTTTACAGTGTCTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTCGAATGGGAGTCTAATGGTACGCTGACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGCTCTCAGTTG TTCTGTAATGCAGAGCCCTCCATAATCACTACACGAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
576	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-043	GCCCTACGTCCTCACTAAAAAGCAGCACTTCAGCTTGACATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATGCTCAGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCCTGATCAACGTGATCGTCTGGAAGTGAAGGAGGAAAGCAGCTTATGTCGGAATATGCAGACGAAAC TGGCAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCATTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGTGGGTGGAGGAGATCCCAAGTAAGTATGGCCCTCTTGGCCCTCGCTGCA CCTGAGTTCTCGGGCTCTCAGTGTCTTGTTCACCCAACTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAAGT AACCTGTAGTTGTGATCTCACAGGAGATCCGGAGGTTCAATTAATTTGGTACGTGATGTTGAAAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCCGACAGAGAACAGTTCATCCACTTATCGCGTGGTTTCACTCTTACGCTCTTGACCAAGATTGGCTT AACGGAAGCAATATAAGTCAAGGTAAGTAATAAGGGCTTCCATCAGCACTTCAAAAAACCATAGTAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGCTCTACAGCTTCTCCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACAGGTAAGTTTACAGTGTCTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTCGAATGGGAGTCTAATGGTACGCTGACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGCTCTCAGTTG TTCTGTAATGCAGAGCCCTCCATAATCACTACACGAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 96】

577	IgG4 Fe S228Pに融合された IL2-036	GGCCTACGTCCTCAACTAAAGAGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAGATGCTCAGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACCC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCACAAAACCTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAGCATCAACGTGATCGTCTGGAACCTCAAGGAAGCAAGACGCTTATATGCGAATATGCAGACGAAAC TGGACAATCGTTCAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGACGCTTCACTGGTGGAGGATCGG GAGTGGAGGATCTGGAGGAGGATCGGGTGGAGGATCGGAAAGTAAGTAGGCCCTCCTTGCCCTCGCTGCGCTGCA CCTGAGTTCTGGGGGCTCTTCACTGTTTGTGTTTCCACCAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGATGTTGTCATGTCACAGGAAGATCCGAGGTTCAATTTAAATTTGTTACGTCGATGCTGTTCAAGTGCATAATG CGAAGCTAAGCCGAGAGAGAAACAGTTTCAATTTCCACTTATCGCGTGGTTTCACTGCTTACAGCTTTCACCAAGATTTGGCTT AACGAAAGGAATAAAGTGAAGTAAGTAATAAGGGCTTCCATCAAGCATTTGAATAAACCCATAAGTAAAGCAAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGTCTACAGCTTCTCTCTCTCAGGAGGATGACCAAAACAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGCAATGGAGTCTAATGCTCAGCTGACCAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGATTACAGGATCTTCTCTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAACCGCTGGCAAGGGCAATGCTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAGCCCTCCATAATCACTACAGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTTTGGGAAA
578	IgG4 Fe S228Pに融合された IL2-068	GGCCTACGTCCTCAACTAAAGAGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAGATGCTCAGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACCC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCACAAAACCTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCTCTGGAACCTGAAAGGAAGCAAGACGCTTATATGCGAATATGCAGACGAAAC TGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGCTTCACTGGTGGAGGATCGG GAGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCGCTGCGCTGCA CCTGAGTTCTCGGGGCTCTTCACTGTTTGTGTTTCCACCAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGATGTTGATGTCACAGGAAGATCCGAGGTTCAATTTAAATTTGTTACGTCGATGCTTGAAGTGCATAATG CGAAGCTAAGCCGAGAGAGCAAGTTCAATTTCCACTTATCGCGTGGTTTCACTCCTTACAGCTTTCACCAAGATTTGGCTT AACGAAAGGAATAAAGTGAAGTAAGTAATAAGGGCTTCCATCAAGCATTTGAAATAAACCCATAAGTAAAGCAAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGTCTACAGCTTCTCTCTCTCAGGAGGATGACCAAAACAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGCAATGGAGTCTAATGCTCAGCTGAGAACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGATTACAGGATCTTCTCTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAACCGCTGGCAAGGGCAATGCTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAGCCCTCCATAATCACTACAGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 97】

579	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-106	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAACAGCAACTTCAGCTTGACATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTCAACTACTAGAAATGCTCAGGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCGAAAAACTTTCATTTGGGCGCCAGCA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAAGCAACGAGCTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGCAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCAGTTCGACTGGTGGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGATAGGCCCTCTTGGCCCTCGCTGCCTGCA CCTGAGTCTCTCGGCGGTCTTCAGTGTCTTGTTCGACCCAACTAAAGACCCCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAAGT AACCTGTGATGTTGATGCTCTACAGGAGATCCGAGGTTCAATTAATTTGATGCTGCGATGGTGTGAAGTGCATATG CGAAGACTAAGCCGAGAGGAGACAGTTCAATCCACTTATCGCGTGGTTTCACTTCAGCTCTTCACCAAGATTGGCTT AACGGAAGCAATATAAGTCAAGTAAGTAATAAGGGCTTCCATCAAGCATTTGAAAAACCATAAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGCTACAGCTTCTCCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACCAAGGTAAGTTTCACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTCGAATGGGAGTCTAATGGTCAAGCTGAGCAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTTCAGTTG TTCTGTAATGCAGAGCCCTCCATAATCACTACACGAGAAATCTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA
580	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-107	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAACAGCAACTTCAGCTTGAAACCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTCAACTACTAGAAATGCTCAGTGTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCGAAAAACTTTCATTTGGGCGCCAGCA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAAGCAACGAGCTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGCAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCAGTTGACTGGTGGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTAAAGTAAAGCAAAAGGACA CCTGAGTCTCTCGGCGGTCTTCAGTGTCTTGTTCGACCCAACTAAAGACCCCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAAGT AACCTGTGATGTTGATGCTCTACAGGAGATCCGAGGTTCAATTAATTTGATGCTGCGATGGTGTGAAGTGCATATG CGAAGACTAAGCCGAGAGGAGACAGTTCAATCCACTTATCGCGTGGTTTCACTTCAGTCTTCACCAAGATTGGCTT AACGGAAGGAAATATAAGTCAAGTAAGTAATAAGGGCTTCCATCAAGCATTTGAAAAACCATAAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGCTACAGCTTCTCCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACCAAGGTAAGTTTCACCGTGTGTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTCGAATGGGAGTCTAATGGTCAAGCTGAGCAATTAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTTCAGTTG TTCTGTAATGCAGAGCCCTCCATAATCACTACACGAGAAATCTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 98】

581	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-119	GGGCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGTGCCTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAAT CAATAATTACAAAAATCCTGAACCTACTAGAAATGCTCAGTTTATAGTTTATATGCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACCC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGAAAGCCCTTGAATCTTGCTCCGTCGCAAAACTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTAAAGGAGCGCAACGACGTTTATGTGCGAATATGCAGACCAAAAC TGGACAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGATCACTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTCAGTGGTGGAGGATCGG GAGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGGCCCTCCGTCGCTCGCA CCTGAGTTCCTGGGGCTCCTTCAGTGTCTTGTTCACCCAACTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTAGTTGTGATGTCTCAGAGGAGATCGGAGGTTCAATTTAATTTGTTACGTGATGTTGTTGAAGTGCATAATG CCAAGACTAAGCCGAGAGGAGAACAGTTCAATTCACCTTATCGCGTGGTTTACGTCTTACAGCTTTCACCAAGATTTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTCAAGGTAGTATAAAGGGCTTCCATCAAGCACTTGAATAAAGCAACCAATAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAGCTTACAGCTTCTCCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACCCAGGTAAAGTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGTGAAATGGGAGTCTAATGGTCAGCTGAGAACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTTCTCTACAGCAGATTGACCGTAGACAAAACCCGCTGGCAAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAGCCCTCCATAATCACTACAGCGAGAAATCTCTGAGTTGTCTCTTGGGAAA
582	IgG4 Fc S228Pに融合された K35E/D84Vムネイン	GGGCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGTGCCTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAAT CAATAATTACAAAAATCCTGAACCTACTAGAAATGCTCAGTTTATAGTTTATATGCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACCC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGAAAGCCCTTGAATCTTGCTCCGTCGCAAAACTTTCATTTGGGGCCACGA GTGCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTAAAGGAGCGCAACGACGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGACAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGATCACTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTCAGTGGTGGAGGATCGG GAGGTGCAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGGCCCTCCGTCGCTCGCA CCTGAGTTCTCGGGCTCCTTCAGTGTCTTGTTCACCCAACTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTAGTTGTGATGTCTCAGAGGAGATCGGAGGTTCAATTTAATTTGTTACGTGATGTTGAAAGTGCATAATG CCAAGACTAAGCCGAGAGGAGAACAGTTCAATTCACCTTATCGCGTGGTTTACGTCTTACAGCTTTCGACCAAGATTTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTCAAGGTAGTATAAAGGGCTTCCATCAAGCACTTGAATAAAGCAACCAATAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAGCTTACAGCTTCTCCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACCCAGGTAAAGTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGTGAAATGGGAGTCTAATGGTCAGCTGAGAACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTTCTCTACAGCAGATTGACCGTAGACAAAACCCGCTGGCAAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAGCCCTCCATAATCACTACAGCGAGAAATCTCTGAGTTGTCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 99】

583	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-115	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCTCGACTTACTAGATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTGCTCGCTCCAAAACCTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGGCTCTGGAACCTGAAGGAAGCAAGAGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCATTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCAAAGTAGTATGGCCCTCTTCGCCCTCGGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGCTTTCAGTCTTTTGTTCACCCAAACCTTAACACACCCTTATCATCTCGAACACCTGAACT AACCTGTGATGTTGATGCTCACAGGAAGATCCGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTGGTGTGGAAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGAACAGTTCAATTCACCTTATCGGCTGCTTCAGTCTTACAGCTTGACCAAGATTGGCTT AACGAAAGGAATATAAGTCAAGGTAAATAAAGGCTTCCATCAAGCATTAAGTAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGCTACACGCTTCCCTCTCAGGAGAGATGACCAAAACCCAGGTAAAGTTTCACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGGCTGAGAACAAATACAGACTACGCCACCCGTT CTGATTCAGACGGATCTTTCTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAGCCCTCCATATCATCTACACGAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
584	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-109	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTGCTCGCTCCAAAACCTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAGGAAGCAAGAGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCATTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCAAAGTAGTATGGCCCTCTTCGCCCTCGGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGCTTTCAGTCTTTTGTTCACCCAAACCTTAACACACCCTTATCATCTCGAACACCTGAACT AACCTGTGATGTTGATGCTCACAGGAAGATCCGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTGGTGTGGAAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGAACAGTTCAATTCACCTTATCGGCTGCTTCAGTCTTACAGCTTGACCAAGATTGGCTT AACGAAAGGAATATAAGTCAAGGTAAATAAAGGCTTCCATCAAGCTTTCAGCTTGACCAAGATTGGCTT AACGAAAGGAATATAAGTCAAGGTAAATAAAGGCTTCCATCAAGCTTTCAGCTTGACCAAGATTGGCTT ACCGAGGAGGCCCAAGCTACACGCTTCCCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTG AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGGCTGAGAACAAATACAGACTACGCCACCCGTT CTGATTCAGACGGATCTTTCTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAGCCCTCCATATCATCTACACGAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 100】

585	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-113	GCGCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGCAGCAACTTCAGCTTGAGAACCTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAACTTCTGCTCCGTCCAAAAAATTTTCAATTTGGGGCCAGGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTGAAGGAAGCAAGCAGCTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCAGCTTTTACCCAACTATCATCAGCAGTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGATCGGTGGAGGAGGATCCGAAAGTAAGTAAAGACCCCTTATGATCTCTCGAACACCTGAACT CCTGAGTTCTCGGGCTCTTCTCAGTGTTTTGTTCACCCAACTAAAGACCCCTTATGATCTCTCGAACACCTGAACT AACCTGTAGTTGTTGATGCTCAGAGGAGATCCGGAGGTTCAATTTAATTTGTTACGTGCGATGGTGTTCAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCGGAGAGGAAACAGTTCAATTCACCTTATCGCGTGGTTTCTGCTTCTTACAGTCTTGCACCAAGATTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTCAAGGTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAGGATTTGAAAAAACCAATAGTAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGGCCCAAGCTCAGCGCTTCTCTCTCAGGAGGAGTACCAAAAAACAGGTAAGTTTCAGCTGTGTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGTGTAATGGGAGTCTAATGGTCAAGCTGAGCAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCAGAGCCCTCCATAATCACTACAGCGAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
586	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-120	GCGCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGCAGCAACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAACTTCTGCTCCGTCCAAAAAATTTTCAATTTGGGGCCAGGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTGAAGGAAGCAAGCAGCTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCAGCTTTTACCCAACTATCATCAGCAGTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGATCGGTGGAGGAGGATCCGAAAGTAAGTAAAGACCCCTTATGATCTCTCGAACACCTGAACT CCTGAGTTCTCGGGCTCTTCTCAGTGTTTTGTTCACCCAACTAAAGACCCCTTATGATCTCTCGAACACCTGAACT AACCTGTGAGTTGTTGATGCTCAGAGGAGATCCGGAGGTTCAATTTAATTTGTTACGTGCGATGGTGTTCAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCGGAGAGGAAACAGTTCAATTCACCTTATCGCGTGGTTTCTCAGCTTTGCAAGCAAGTAAGTAAGCAAAAGGACA AACGGAAGGAATATAAGTCAAGGTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAGGAGGAGTACCAAAAAACAGGTAAGTTTGCAGCTGTTGGTAA ACCGAGGAGGCCCAAGCTCAGCGCTTCTCTCTCAGAGGAGGATCGGAGGAGGATCCGAAAGTAAGTAAAGCAAAAGGACA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGTGTAATGGGAGTCTAATGGTCAAGCTGAGCAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCAGAGCCCTCCATAATCACTACAGCGAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 101】

587	IgG4 Fc S228Pに融合された R38Q/D84V ムテイン	GGCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAAT CAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTCAGATGCTCAGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCAAAAAATCTTCATTTGGGGCCACGA GTGCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTCGGAACCTGAAAGGAAGCAACGACGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAC TGGCAATATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGGCCCTCGCTGCGCTGCA CCTGAGTTCTCGGGGCTCTCAGTGTTTTTGTTCACCCCAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTAGTTGTGATGCTCAGAGGAGATCCGGAGGTTCAATTTAATTTGTTAGCTGATGGTGTGCAAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCGGAGAGAGGAGATCAATTCACCTTATCGCGTGGTTTTCAGTCTTACAGTCTTGCCAAAGATTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTCAAGGTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCAATTGAAAAACCAATAAGTAAGCAAAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGCTTACACGCTTCTCCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAACAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCTGAGAACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTTCTCCTCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAAGCCGCTGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACAGCGAGAAATCTCTCAGCTTGCTCTCTGGGAAA
588	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-116	GGCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAAT CAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTCAGATGCTCAGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCAAAAAATCTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGGCTCTCGGAACCTGAAAGGAAGCAACGACGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAC TGGCAATATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGGCCCTCGCTGCGCTGCA CCTGAGTTCTCGGGGCTCTCAGTGTTTTTGTTCACCCCAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTAGTTGTGATGCTCAGAGGAGATCGGAGGTTCAATTTAATTTGTTAGCTGATGGTGTGCAAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCGGAGAGGAGACAGTTCAATTCACCTTATCGCGTGGTTTTCAGTCTTACAGCTTGCCACCAAGATTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTCAAGGTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCAATTGAAAAACCAATAAGTAAGCAAAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGCTTACACGCTTCTCCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAACAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCTGAGAACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTTCTCCTCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAAGCCGCTGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACAGCGAGAAATCTCTCAGCTTGCTCTCTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 102】

589	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-088	GGCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTCAGCATCTTCTTCTCCACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAACATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCCCCAAAAGGCCACTGACTTGAACACC TTCATGCTTGGAGGAGCACTTAAACCACCTTGAGGAAGCCTTGAATCTTCTCGCTCCGTCAAAACCTTTCATTTGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACGAAAGGACGAAACGACGTTTATGTGGGAATATGCACGAAAC TGGGACAAATCGTTCAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCTTGGCCTCGGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGGGTCCTTCAGTGTGTTTTGTTTCCACCCAAACCTTAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGTAGTTGTGATGCTCACAGGAAGATCCGAGGTTCATTTAATTTAGTCTGCTGATGCTGTTGAAGTGCATATG CGAAGACTAAGCCAGAGAGGAACAGTTCAATTCACCTTATCGGTGGTTTTCAGTCTTTCAGTCTTGACCAAGATTTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTCAAGTAAGTAATAAGGGCTTCATCAAGATTGAAAACCAATAGTAAGTAAAGCAAAAGACA ACCAGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCTCCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACCCAGGTAACTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGCGAATGGAGTCTAATGGTCAAGCTGAGAACAAATTAAGACTACGCCACCGTT CTGGATTTCAGAGGATCTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCGTGGCAAGAGGCAATGTCTTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAGATCTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA
590	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-097	GGCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGCAACTTCAGCTTCAGAACCTTCTTCTCCACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAACATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCCAAAAGGCCACTGAGTTGAACACC TTCATGCTTGGAGGAGCACTTAAACCACCTTGAGGAAGCCTTGAATCTTCTCGCTCCGTCAAAACCTTTCATTTGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACGAAAGGAGCAACGACGTTTATGTGGGAATATGCACGCAAAAC TGGGACAAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCTTGGCCTCGGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGGGTCCTTCAGTGTGTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGTAGTTGTGATGCTCACAGGAAGATCCGAGGTTCATTTAATTTGGTAGCTGATGCTTGAAGTGCATATG CGAAGACTAAGCCAGAGAGGAACAGTTCAATTCACCTTATCGGTGGTTTTCAGTCTTTCAGTCTTGACCAAGATTTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTCAAGTAAGTAATAAGGGCTTCATCAAGATTGAAAACCAATAGTAAGTAAAGCAAAAGACA ACCAGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCTCCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACCCAGGTAACTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGCGAATGGAGTCTAATGGTCAAGCTGAGAACAAATTAAGACTACGCCACCGTT CTGGATTTCAGAGGATCTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCGTGGCAAGAGGCAATGTCTTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAGATCTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 103】

591	IgG4 Fc S228Pに融合された R38N/H16Lムテイン	GCCCTACGTCCTCCTCACTAAAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGTTCCTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTACATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGAGGAGGAACCTTAAACCACCTTGAGGAGCCCTTGAATCTTGCTCGCTCCAAAACTTTCATTTGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAAGGTGATCGTCTGGAAGTAAAGGAGGAGGAAAGGAGGCTTATGTCGGAATATCGACAGAAAC TCGGCAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGATCCTTTAGCCCAATCTATCATCGCAGTGTGCTGCTGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGTGGGTGGAGGAGATCCAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGGCCCTCGCTGCCCCTGCA CTTGAGTTCTCGGGCTCCTTCAGTGTCTTTTGTTCACCCCAACCTTAAAGACACCCCTTATGATCTCTGGAACACCTGAAGT AACCTGTGTAGTTGTGATGCTTCACAGGAAGATCCGGAGGTTCAAATTTAATGTGCTAGCTGTGTTGAAGTGCATATG CGAACATAAGCCGAGAGGAGAACAGTTCAATTCACCTTATCGCGTGGTTTCAGCTCTTACAGCTTTCACCAAGATTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTCAAGGTAAATAAAGGGCTTCATCAAGCATTCGAAACCAATCAAGTAAGTAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGCTACAGCTTCTCCTCTTCAGGAGAGATGACCAAAACAGGTAAAGTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTCGAATGGGAGTCTAATGCTCAGCTGAGCAATTACAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAGCCGCTGGCAAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTCTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGAGAAATCTCTGAGCTTCTCTTGGGAAA
592	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-098	GCCCTACGTCCTCCTCACTAAAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGAGGAGGAACCTTAAACCACCTTGAGGAGCCCTTGAATCTTGCTCGCTCCAAAACTTTCATTTGGGCCACGA GTCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTGAAGGAGGAAACGAGCTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGCAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCCAATCTATCATCAGCAGTTGAGTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGTCCGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGGCCCTCGCTGCCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGGCTCCTTCAGTGTCTTTTGTTCACCCCAACCTTAAAGACACCCCTTATGATCTCTGGAACACCTGAAGT AACCTGTGTAGTTGTGATGCTTCACAGGAAGATCCGGAGGTTCAAATTAATTTGATCGTCCGATGGTGTGAAGTGCATATG CGAACATAAGCCGAGAGGAGAACAGTTCAATTCACCTTATCGCTGCTGTTTTCAGTCTTTCAGTCTTTCAGCAGGATTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTCAAGGTAAATAAAGGGCTTCATCAAGCATTCGAAACCAATCAAGTAAGTAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGCTACAGCTTCTCCTCTTCAGGAGGAGATGACCAAAACAGGTAAAGTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTCGAATGGGAGTCTAATGCTCAGCTGAGCAATTACAGACTACGCCACCCGTT TTCTCTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGAGAAATCTCTGAGCTTCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

【表 10 - 104】

593	IgG4 Fe S228Pに融合された IL2-100	GCCCCTACGTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAATGCTCAGCTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACCTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCGCTCCAAAACCTTTCATTTGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAAGTGAGCGTCTGGAAGTAAAGGAAAGGAAACGACGTTTATGTCGGAATATGCAGACGAAAC TGGCACAATCGTTCAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGTTGACTGGTGGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGATCGGCTGAGGAGGATCGGAAAGTAAAGTATGCCCTCCCTTGCCCTCGTGGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGCTCTCAGTGTTTTTCTTCCACCCAAACCTTAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGTAGTTGTGTGATGCTCAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATTTGGTACGTCCGATGGTGTGAAGTGCATAATG CGAAGACTAAAGCCGAGAGGAGAACAGTTCAATTTCCACTTATCGCGTGGTTTACGTCTTGACCAAGATTTGGCTT AACGAAAGGAATATAAGTGAAGGTAAGTAAAGGGCTTCATCAAGCATTTGAAAAACCATAAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCAAGTCTACACGCTTCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACAGGCTAAGTTTGACGCTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGCGAATGGAGTCTAATGGTCAGCTGAGAACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCGGTGGCAAGAGGGCAATGTCTTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
594	IgG4 Fe S228Pに融合された IL2-090	GCCCCTACGTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAATGCTCAGCTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACCTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCGCTCCAAAACCTTTCATTTGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAAGTGATCGTCTGGAAGTAAAGGAAAGGAAACGACGTTTATGTCGGAATATGCAGACGAAAC TGGCACAATCGTTCAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGTTGACTGGTGGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGCTGAGGAGGATCGGAAAGTAAAGTATGCCCTCCCTTGCCCTCGTGGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGCTCTCAGTGTTTTTGTTCACCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGTAGTTGTGTGATGCTCAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATTTGGTACGTCCGATGGTGTGAAGTGCATAATG CGAAGACTAAAGCCGAGAGGAGAACAGTTCAATTTCCACTTATCGCGTGGTTTTCAGTCTTACAGCTTTCGACCAAGATTGGCTT AACGAAAGGAATATAAGTGAAGGTAAGTAAAGGGCTTCATCAAGCATTTGAAAAACCATAAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCAAGTCTACACGCTTCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACAGGCTAAGTTTGACGCTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGCGAATGGAGTCTAATGGTCAGCTGAGAACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCGGTGGCAAGAGGGCAATGTCTTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 105】

595	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-092	GCCCCTAGTCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCCACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGATGCTCAGCAAGATTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACCTTCAAGGAGCTTGAATCTTCTCGTCCAAAAAATTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAGCGAAACGAGCTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGGACAATCGCTTCAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCGGAAAGTAAGTATGGCCCTCTTGGCCCTCGCTGCGCTGCA CCTGAGTTCTCGGGGCTCTTCACTGCTTGTGTTTCTCCACCAAACTTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGTAGTTGTGATGCTCACAGGAAGATCGGAGGTTCAATTTAAATGGTAGCTCGATGGTGTGAGTGGCATATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTCAATTCACCTTATCGGCTGGTTTACGTCCTTACAGCTTGCAACCAAGATTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGAAGGTAAAGTAATAAAGGGCTTCATCAAGCTTTGAAAAAAACCAATAGTAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGGCCCAAGTTACACGCTTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACAGGTAAAGTTGACGTGTTTGGTAA AGGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCTGAGACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGGATCTTCTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCGTGGCAAGAGGGCAATGCTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAGCCCTCCATAATCACTACACGAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
596	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-110	GCCCCTAGTCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCCACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGATGCTCAGCAGAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACCTTCAAGGAGCTTGAATCTTCTCGTCCAAAAAATTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAGCGAAACGAGCTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGGACAATCGCTTCAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGGATCGGAAAGTAAGTATGGCCCTCTTGGCCCTCGCTGCGCTGCA CCTGAGTTCTCGGGGCTCTTCACTGCTTGTGTTTCTCCACCAAACTTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGTAGTTGTGATGCTCACAGGAAGATCGGAGGTTCAATTTAAATGGTAGCTCGATGGTGTGAGTGGCATATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTCAATTCACCTTATCGGCTGGTTTACGTCCTTACAGCTTGCAACCAAGATTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGAAGGTAAAGTAATAAAGGGCTTCATCAAGCTTTGAAAAAAACCAATAGTAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGGCCCAAGTTACACGCTTCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACAGGTAAAGTTGACGTGTTTGGTAA AGGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCTGAGACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGGATCTTCTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCGTGGCAAGAGGGCAATGCTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAGCCCTCCATAATCACTACACGAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 106】

597	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-不活性	GCCCTACGTCCTCACTAAAGAGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAGATGCTACGGCAAGTTTCTATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATGGTGCTCCGTCGCAAAACTTTTCATTTGGGCCACGA GATCTGATAAGCGATATCAAGTGATCGTCTGGAACTCAAGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGGAAATATGCAGACCAAC TCGACAAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTAGCCAACTATCATCAGCACCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCGGAAAGTAAGTATGGCCCTCTTGGCCCTCGGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGGCTCTCTCAGTGTGTTTGTTCACCCAACTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCTCAAGT AACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCAGGAAGATCGGAGGTTCAATTTAATTTGGTACGTGCGTGTGAAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAGACAGTTCAATTCACCTTATCGGTGGTTTACGTCTTGCACCAAGATTGGCTT AACGAAAGGAATATAAGTGAAGTAAGTAATAAGGGCTTCCATCAAGCTTGAAATAAACCACTAAGTAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCAAGTCTACGCTTCCCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACCAAGCTTGTGAGCTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATGCTGCAATGGAGTCTAATGGTCAGCTCAGAACCAATTACAAGCACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGATCTTTCTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCGTGGCAAGGGCAATGTCTTCAAGTTG TTCGTAAATGCAGAACCCCTCCATAATCACTACAGCAGAAATCTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA
598	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-99	GCCCTACGTCCTCACTAAAGAGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAGATGCTACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGTCTCCGTCGCAAAACTTTTCATTTGGGCCACGA GATCTGATAAGGAACATCAAGTGATCGTCTGGAACTGAAAGGAAGCGAACGACGTTTATGTGGAAATATGCAGACCAAC TCGACAAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACCTTTAGCCAACTATCATCAGCACCTTCACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCGGAAAGTAAGTATGGCCCTCTTGGCCCTCGGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGGCTCTCTCAGTGTGTTTGTTCACCCAACTAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAAT AACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCAGGAAGATCGGAGGTTCAATTTAATTTGGTACGTGCTGTTGAAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAGACAGTTCAATTCACCTTATCGGTGGTTTCACTCCTTACAGCTTGCACCAAGATTGGCTT AACGAAAGGAATATAAGTGAAGTAAGTAATAAGGGCTTCCATCAAGCTTGAAATAAACCACTAAGTAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCAAGTCTACGCTTCCCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACCAAGCTTGAAGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATGCTGCAATGGAGTCTAATGGTCAGCTCAGAACCAATTACAAGCACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGATCTTTCTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCGTGGCAAGGGCAATGTCTTCAAGTTG TTCGTAAATGCAGGAAGCCCTCCATAATCACTACAGCAGAAATCTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 107】

599	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-101	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGCGCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTGAATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACCC TTCAATGCTTTGGAGGAGGAACCTTAAACCCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCTCAAAACCTTTCAATTTGGCGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACTGAAGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGACAAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCACCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGCCCCCTTGGCCCTCGGTGCCCCGCA CCTGAGTTCTCGGCGCTCTCAGTGTGTTTGTTCACCCCAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTCAAGT AACCTGTGATGTTGTTGATGTCTACAGGAAGATCCGAGGTTCAATTTAATTTGAGTGCATGGTGTGAAGTGCCATAATG CGAAGACTAAGCGGAGAGAGGAACAGTTCAATTCACCTTATCCGCTGTTTACGCTCTTACAGCTTTGACCCAAAGATTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGAAGTAAGTAATAAGGGCTTCACATCAAGCATTTGAAAAACCAATAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGTCTACAGCTTCTCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACCAAGCTAGTGTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGCAATGGAGTCTAATGGTCAAGCTAGAGCAATTAACAAGACTAGGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTTCTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAAGCCGTGGCAAGAGGCAATGTCTCTCAGTTG TTCGTAAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACAGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTTGGGAAA
600	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-102	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGCGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTGAATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTCAACACCC TTCAATGCTTTGGAGGAGGAACCTTAAACCCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCTCAAAACCTTTCAATTTGGCGCCACGA GTCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATGCGAATATGCAGACGAAAC TGGACAAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTTATCATCAGCACCTTCACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGCCCCCTCTTGGCCCTCGGTGCCCCGCA CCTGAGTTCTCGGCGCTCTCAGTGTGTTTTTTTTCACCCCAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTCAAGT AACCTGTGATGTTGATGTCTACAGGAAGATCCGAGGTTCAATTTAATTTGAGTGCATGGTGTGAAGTGCCATAATG CGAAGACTAAGCGGAGAGAGGAACAGTTCAATTCACCTTATCCGCTGTTTCACTCAAGCATTTGAAAAACCAATAGTAAAGCAAAAGGACA AACGGAAGGAATATAAGTGAAGTAAGTAATAAGGGCTTCACATCAAGCATTTGAAAAACCAATAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGTCTACAGCTTCTCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACCAAGCTAGTGTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGCAATGGAGTCTAATGGTCAAGCTAGAGCAATTAACAAGACTAGGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTTCTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAAGCCGTGGCAAGAGGCAATGTCTCTCAGTTG TTCGTAAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACAGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 108】

601	IgG4 Fe S228Pに融合された IL2-103	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGCGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTGAAATGCTACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACCTTGAGGAAGCCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTTCAATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGGAACATCAACGCTGATCGTCTCGAACTGAAAGGAAGCAACGACGTTTATGTGCAATATGCAGACGAAAC TCGCAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATCAGCAGTTGATGCTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTAGTGGCCCTCTTGGCCCTCGTGGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTCTAGTGTTTTGTTCACCCCAACCTTAAAGCACCCCTTATGATCTCTGAAACACCTGAAAGT AACCTGTGTAGTTGTGATGTCTCAGGAAGATCCGAGGTTCAATTTAATTTGTTACGTCGATGGTGTGATGATGATGATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGGACAGTTCAATTCACCTTATGCGCTGGTTTTCAGTCTTACAGCTTTCACCAAGATTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGAAGGTAAATAAAGGCTTCCATCAAGCAATGGAATAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGTCTACAGCTTCCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACAGGTAAGTTTCAGCTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGTGAAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCCTGACAACATTTACAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCGTAAATGCACGAAGCCCTCCATATCACTACAGCAGAAATCTCGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
602	IgG4 Fe S228Pに融合された IL2-104	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGCGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTGAAATGCTACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACCTTGAGGAAGCCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTTCAATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGGTCCTGGAACCTGAAAGGAAGCAACGACGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TCGCAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATCAGCAGTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTAGTGGCCCTCTTGGCCCTCGTGGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTCAGTGTTTTGTTCACCCCAACCTTAAAGCACCCCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGTAGTTGTGATGTCTCAGGAAGATCCGAGGTTCAATTTAATTTGTTACGTCGATGGTGTGATGATGATGATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGACAGTTCAATTCACCTTATCGCGTGGTTTTCAGTCTTACAGCTTTCACCAAGATTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGAAGGTAAATAAAGGCTTCCATCAAGCAATGGAATAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGTCTACAGCTTCCCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACAGGTAAGTTTCAGCTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGTGAAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCCTGACAACATTTACAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCGTAAATGCACGAAGCCCTCCATATCACTACAGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 109】

603	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-114	GGCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATGCTACGCGAGAAGTTTATATGCGCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTTCATTTGGCGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGCTGATCGCTCGTGAACGAAAGGACGACGCTTATGTGCGAATATGCAAGACGAAAC TGGGCAATCGTTCAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCATCTATCATGACAGCTTCACCTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCGGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGGCTCTCAGTGTGTTTTTGTTCACCCCAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGTAGTTGATGTCTCAGGGAAGATCGGAGGTTCAATTTAATTTGAGTACGTCGATGGTGTGAAGTGCATAATG CGAAGACTAACCCGAGAGGAAACAGTTCAATTCACCTTATCGGTGGTTTCACTCCCTACAGTCTTCGACCAAGATTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGAAGTAAGTATAAAGGCTTCATCAAGCATTAAGAAACCAATAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCAAGTCTACACCTTCCCTCTCAGGAGAGATGACCAAAACAGGTAAAGTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGCGAATGGAGTCTAATGTGACGCTGAGAACATTAACAAGACTAGGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCTCTACAGCAGATTGACGCTAGACAAAAGCCGTGGCAAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCACCAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAGAAATCTCTGAGCTTGTCTTTGGCAAA
604	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-117	GGCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTAGAAATGCTACGCGAGAAGTTTATATGCGCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTTCATTTGGCGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGCTGAGCTCTGGAACTGAAAGGACGCAAGACGCTTATGTGCGAATATGCAAGACGAAAC TGGCACAATCGTTCAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCATCTATCATGACAGCTTCACCTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCGGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGGCTCTCAGTGTGTTTTTGTTCACCCCAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGTAGTTGATGTCTCAGGGAAGATCGGAGGTTCAATTTAATTTGAGTACGTCGATGGTGTGAAGTGCATAATG CGAAGACTTAAGCCGAGAGGAAACAGTTCAATTCACCTTATCGGTGGTTTCACTCCCTACAGTCTTCGACCAAGATTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGAAGTAAGTATAAAGGCTTCATCAAGCATTAAGAAACCAATAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCAAGTCTACACCTTCCCTCTCAGGAGAGATGACCAAAACAGGTAAAGTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGCGAATGGAGTCTAATGGTACGCTGAGAACATTAACAAGACTAGGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCTCTACAGCAGATTGACGCTAGACAAAAGCCGTGGCAAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCACCAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAGAAATCTCTGAGCTTGTCTTTGGCAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 111】

607	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された安定化IL-2	GCCCTACGTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTCAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTCAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGCAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCTCAAAAACTTTCAITTTGCGGCAAGA GATCTGATAAGCAACATCAAGTGATCGTCTGGAACGAAAGGAGGAAACGACGTTTATGTGGAAATATGCAGACGAAAC TGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGAATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGAGAGGAGATCGGGTGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTCGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGGGCTCCTTCACTGCTTTTGGTTTCCACCAACCAAGCAACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCAGGAGATCGGAGGTTCAATTTAATTTAGTGTGCTGCTTGAAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGAACAGTTCAATTCACCTTATCGGTGGTTTACGTCTTCAGCTTTCGACCAAGATTTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTCAAGTAAGTAATAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAGCAATTAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGTCTACCGCTTCCCTCTCAGGAGGATGACCAAAACAGCTAAGTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGCGAATGGAGTCTAATGGTCAGCTGAGAACCAATTACAAGACTAGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCTCTACAGCAATTCAGGTAGACAAAAGCCGTGGCAAGAGGCAATGTCTTCACTTG TTCGTAAATGCAGAGCCCTCCATAATCACTACAGCAGAAATCTCTGAGCTTGCTCTTTGGGAAA
608	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合されたIL2-037	GCCCTACGTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTCAGGATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTCAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGCAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCTCAAAAACTTTCAITTTGCGGCAAGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAATGAAAGGAGCGAAACGACGTTTATGTGGAAATATGCAGACGAAAC TGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGAATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGAGGAGGAGATCGGGTGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTCGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGGGCTCCTCAGTGTGTTTTGTTTCCACCAACCTTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCAGGAGATCGGAGGTTCAATTTAATTTAGTGTGCTGCTTGAAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGAACAGTTCAATTCACCTTATCGGTGGTTTACGTCTTCAGCTTTCGACCAAGATTTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTCAAGTAAGTAATAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAGCAATTAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGTCTACCGCTTCCCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACAGCTAAGTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGCGAATGGAGTCTAATGGTCAGCTGAGAACCAATTACAAGACTAGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCTCTACAGCAATTCAGGTAGACAAAAGCCGTGGCAAGAGGCAATGTCTTCACTTG TTCGTAAATGCAGAGCCCTCCATAATCACTACAGCAGAAATCTCTGAGCTTGCTCTTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 112】

609	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合され たIL2-062	GCCCTAGCTCCTCCTCACTAAAAGACGCACTTCAGCTTGAGAACTCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGATGCTCAGCTTAAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACCTTCAGGAAGCCTTGAATCTTGCCTCGTCCAAAAACTTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGCTCGAACTGAAAGAAAGCAACGAGTTTATGTGGAATATGCACACGAAAC TGGCAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCGGAAAGTAAAGTATGGCCCTCTTGCCTCGCTGCGCTGCA CTTGAGTTCTCGGGGCTCTCAGTGTTTTTGTTCACCCAACTTAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGAGTTGTGATCTCAGAGGAGATCCGAGGTTCAATTTAATGGTAGCTGGTGTGAGTGGATGAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGGAACTCAATTCACCTTATCGCGTGTTCAGTCTTACAGTCTTGCCACCAAGATTGGCTT AACGAAAGGAATATAAGTCAAGGTAAATAAAGGCTTCCATCAGCATTCGAAATCAAAAAACATAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGTCAACGCTTCTCTCTCAGGAGAGATGACAAAAACAGGTAACTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCTGAGAACATTCAGAGACTACGCCACCCGTT CTGGAATCAGACGGATCTTCTTCTCTACAGCAATTGACGGTAGACAAAAAGCGCTGGCAAGAGGCAATGCTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCAGGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAAATCTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA
610	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合され たIL2-118	GCCCTAGCTCCTCCTCACTAAAAGACGCACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGATGCTCAGCTTAAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACCTTCAGGAAGCCTTGAATCTTGCCTCGTCCAAAAACTTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGCTCGAACTGAAAGAAAGCAACGAGTTTATGTGGAATATGCACACGAAAC TGGCAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCGGAAAGTAAAGTATGGCCCTCTTGCCTCGCTGCGCTGCA CTTGAGTTCTCGGGGCTCTCAGTGTTTTTGTTCACCCAACTTAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGAGTTGTGATCTCAGAGGAGATCCGAGGTTCAATTTAATGGTAGCTGGTGTGAGTGGATGAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGGAACTCAATTCACCTTATCGCGTGGTTTTCAGTCTTACAGTCTTGCCACCAAGATTGGCTT AACGAAAGGAATATAAGTCAAGGTAAATAAAGGCTTCCATCAGCATTCGAAATCAAAAAACATAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGTCAACGCTTCTCTCTCAGGAGAGATCCGAGGTTCAATTTAATGGTAGCTGGTGTGAGTGGATGAATG AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCTGAGAACATTCAGAGACTACGCCACCCGTT CTGGAATCAGACGGATCTTCTTCTCTACAGCAATTGACGGTAGACAAAAAGCGCTGGCAAGAGGCAATGCTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCAGGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAAATCTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 113】

611	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合され れたIL2-035	GGCCTAGTCCTCCTCACTAAAAGACGCACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCCACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAC CAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGATGCTCACGCTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCACTTAAACCACCTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGTCTCCGTCCAAAAACTTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAAAGCAACGCTTTATGTGCGAATATGACACGAAAC TGGCACAATCGTTCAATTCGATCGATGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCACGTTGACTGCTGGAGGATCGG GAGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCGGAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGGCCCTCGGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCTCGGGGTCTTTCAGTGTGTTTGTTCACCCCAACCTTAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGATGTTGATGCTCACAGGAAGATCCGGAGTTCAATTTAATTCGCTGCTGATGCTTGAAGTGCATTAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGGAAACAGTTCATATCCACTTATCCGCTGCTTACGCTTACAGCTTGCACCAAGATTGGCTT AACGAAAGGAATATAAGTCAGGTAACTAATAAGGGCTTCCATCAGCATTTCAAAAAACCAAGTAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGTCTACAGCTTCTCTCTCAGGAGGAGTACCAAAACAGGTAACTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGCGAATGGAGTCTAATGCTCAGCTGAGACAAATTACAGACTACGCCACCCGTT CTGGAATTCAGACGGATCTTCTTCTCTACAGCAATTTGACGCTAGACAAAAGCCGTGGCAAGAGGCAATGCTCTTCACTTG TTCTGTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
612	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合され れたIL2-073	GGCCTAGTCCTCCTCACTAAAAGACGCACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCCACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGATGCTCACGCTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCACTTAAACCACCTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGTCTCCGTCCAAAAACTTTTCATTTGGGGCCACGA GTTCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAAAGCAACGCTTTATGTGCGAATATGACACGAAAC TGGCACAATCGTTCAATTCGATCGATGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCACGTTGACTGCTGGAGGATCGG GAGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCGGAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGGCCCTCGGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCTCGGGGTCTTTCAGTGTGTTTGTTCACCCCAACCTTAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGATGTTGATGCTCACAGGAAGATCCGGAGTTCAATTTAATTCGCTGCTGATGCTTGAAGTGCATTAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGGAAACAGTTCATATCCACTTATCCGCTGCTTACGCTTACAGCTTGCACCAAGATTGGCTT AACGAAAGGAATATAAGTCAGGTAACTAATAAGGGCTTCCATCAGCATTTCAAAAAACCAAGTAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGTCTACAGCTTCTCTCTCAGGAGGAGTACCAAAACAGGTAACTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGCGAATGGAGTCTAATGCTCAGCTGAGACAAATTACAGACTACGCCACCCGTT CTGGAATTCAGACGGATCTTCTTCTCTACAGCAATTTGACGCTAGACAAAAGCCGTGGCAAGAGGCAATGCTCTTCACTTG TTCTGTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 114】

613	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合されたIL2-077	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTCAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAGAAATGCTCAGCTTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTTGGAGGAGGAACCTTAAACCACTTGAAGAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTTCAITTTGGGCCACGA GATCTGATACGTAAACATCAACGTGATCGTCTGGAACGAAAGGAGGAAACGACGTTTATGTGGAAATATGCAGACGAAAC TGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGATCGGGTGAGGAGGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGGCCCTCGGTCGCCCTGCA CCTGAGTTTCTCGGGGCTCCTTCACTGTTTGTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATTTAGTCTGCTGATGCTGTGAAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAGACAGTTCAATTCCACTTATCGGTGGTTTTCAGTCTTTCAGCTTTCGACCAAGATTTGGCTT ACCGAAAGGAATATAAGTCAAGGTAACTAATAAGGGCTTCCATCAAGCATTTGAAAAACCAAGTAAAGCAAAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGTCTACCGCTTCCCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACCCAGCTAAGTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAAGCTGAGAACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCTCTACAGCAAAATTGACGGTAGACAAAAAGCCGCTGGCAAGAGGCAATGTCTTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAGATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
614	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合されたIL2-043	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTCAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAGAAATGCTCAGCTTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTTGGAGGAGGAACCTTAAACCACTTGAAGAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTTCAITTTGGGCCACGA GATCTGATAAGCCCTGATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAAATATGCAGACGAAAC TGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGAGGAGGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGGCCCTCGGTCGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGGGCTCCTTCACTGTTTGTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATTTAGTCTGCTGATGCTGTGAAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAGACAGTTCAATTCCACTTATCGGTGGTTTTCAGTCTTTCAGCTTTCGACCAAGATTTGGCTT ACCGAAAGGAATATAAGTCAAGGTAACTAATAAGGGCTTCCATCAAGCATTTGAAAAACCAAGTAAAGCAAAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGTCTACCGCTTCCCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACCCAGCTAAGTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAAGCTGAGAACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCTCTACAGCAAAATTGACGGTAGACAAAAAGCCGCTGGCAAGAGGCAATGTCTTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAGATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 115】

615	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合され たIL2-036	GCCCTAGTCCTCAACTAAAGAGCGCACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCGCAAAAAGGCCACTGAGTTCAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCACTTAAACCACTTGAGGAAGCTTGAATCTTCTCCGTCGCAAAACTTTTCATTTGGCGCCACGA GATCTGATAAGCAGCATCAAGCTGATCGTCTGGAAGTGAAGGAGCGAAACGACGTTTATGTGGGAATATGCACGAAAC TGGCACAATCGTTCAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGATCGGAAAGTAAGTATGCCCCCTTGGCCCTCGTGGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGGGCTCTCAGTGTTTTTGTTCACCCCAAACTAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCTCAAGT AACCTGTGTAGTTGTGATGCTCACAGGAAGATCCGAGGTTCAATTTAATTTAGCTGATGGTGTGAAGTGCTAATG CGAAGCTAAGCCAGAGAGGAACAGTTCAATTCACCTTATTCGGTGGTTTCACTGCTTACAGTCTTGACCCAAAGATTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGAAGTAAGTAATAAAGGGTTCCATCAAGATTGAATAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACA ACGAGGGAGCCCAAGTTACACGCTTCTCTCTCAGGAGGAGTACCAAAACCAAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGCGAATGGAGTCTAATGGTCAGCTGAGACCAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCTCTACAGCAATTGACGGAATGACGGTAGACAAAAGCCGTGGCAAGAGGCAATGCTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAACTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
616	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合され たIL2-068	GCCCTAGTCCTCAACTAAAGAGCGCACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCGCAAAAAGGCCACTGAGTTCAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCACTTAAACCACTTGAGGAAGCTTGAATCTTCTCCGTCGCAAAACTTTTCATTTGGCGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAAGCTGAGCGCTCGGAACGAAAGGAGCGAAACGACGTTTATGTGGGAATATGCACGCAAAAC TGGCACAATCGTTCAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCTTGGCCCTCGTGGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGGGTCCTTCACTGTTTTTGTTCACCCCAAACTAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCTCAAGT AACCTGTGTAGTTGTGATGCTCACAGGAAGATCCGAGGTTCAATTTAATTTGGTACGTCGATGGTGTGAAGTGCTAATG CGAAGACTAAGCCAGAGAGGAACAGTTCAATTCACCTTATCGGTGCTTTCAGTCTTACGCTTGACCCAAAGATTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGAAGTAAGTAATAAAGGGTTCCATCAAGATTGAATAAACCATAAGTAAAGCAAAAGGACA ACGAGGAGCCCAAGTTACACGCTTCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACCAAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGCGAATGGAGTCTAATGGTCAGCTGAGACCAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGAGGATCTTCTCTCTACAGCAATTGACGGAATGACGGTAGACAAAAGCCGTGGCAAGAGGCAATGCTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAACTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 116】

617	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合されたIL2-106	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGCGCAACTTCAGCTTCAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTCAACTTACTAGAAATGCTCAGTTTAACTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTCAGTTGAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTTTCAATTTGGGCCACCA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAAGCAAGACGCTTTATGTGCCAATATGCAGACGAAC TGGCAATATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCAATCTATCATAGCAGCTTCAGCTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGAAAGCTAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGGCCCTCGCTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGGCTCCTTCAGTGTTTTGTTCACCCCAAACTTAAAGACACCTTTATGATCTCTCGAACACCTGGAAGT AACCTGTAGTTGTTGATGCTCTCAGAGGAGATCCGGAGGTTCAATTTAATTTGATGCTGATGCTGATGCTGCAATATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGAACAGTTCAATTCACCTTATCGCGTGGTTTCACTCTTACAGCTTTCACCAAGATTTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTCAAGTAAATAAAGGGCTTCCATCAGCACTTAAAGCAATCAAGTAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGCTACAGCTTCCCTCTCAGGAGGAGATCAGCAAAACCAAGTAAGTTGACGTGTTTGGTAA AGGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGTGAAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCTCTACAGCAAAATGACGGTAGACAAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCAGGAAGCCCTCCATAATCACTACAGCAGAAATCTCTCAGCTTGTCTCTTGGAAA
618	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合されたIL2-107	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGCGCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTCAACTTACTAGAAATGCTCAGTTTAACTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTCAGTTGAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTTTCAATTTGGGCCACCA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTCGAACTGAAAGGAGCGAAACGAGCTTTATGTGCCAATATGCAGACGAAC TGGCAATATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCCAATCTATCATAGCAGCTTCAGCTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGGCCCTCGCTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGGCTCCTTCAGTGTTTTGTTCACCCCAAACTTAAAGACACCTTTATGATCTCTCGAACACCTGGAAGT AACCTGTAGTTGTTGATGCTCTCAGAGGAGATCCGGAGGTTCAATTTAATTTGATGCTGATGCTGATGCTGCAATATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGAACAGTTCAATTCACCTTATCGCGTGGTTTCACTCTTACAGCTTTCACCAAGATTTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTCAAGTAAATAAAGGGCTTCCATCAGCACTTAAAGCAATCAAGTAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGCTACAGCTTCCCTCTCAGGAGGAGATCAGCAAAACCAAGTAAGTTGACGTGTTTGGTAA AGGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGTGAAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCTCTACAGCAAAATGACGGTAGACAAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCAGGAAGCCCTCCATAATCACTACAGCAGAAATCTCTCAGCTTGTCTCTTGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 117】

619	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合されたIL2-119	GCCCTAGTCTCCTCACTAAAAGACCACTTCAGCTTGACCTCTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACCGGAAT CAATAATTACAAAATCCTGAACCTTACTAGAATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTCAGTTGAACACCC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAGCCTTGAATCTGCTCCGTCCAAAACCTTTCATTTGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGAGCGAAAGAGCTTATGTGCAATATGCAGACGAAC TGGGACAAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCAGTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCCTGCTGCA CCTGAGTTCTCGCGGTCTTCAAGTGTTTTCTCCACCCAACTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAAGT AACCTGTGATGTTGTGATGCTCACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGTGTGCAATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGAACAGTTCAATTTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCTTTACAGCTTTGCACCAAGATTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGAAGGTAAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAACCAATAGTAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCAAGTCTACAGCTTCTCTCTCAGGAGAGATGACCAAAACCAGGTAAAGTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGAGTCTAATGGTCAGCTGAGCAAAATTACAGACTACGCCACCCGTT CTGAATTCAGACGGATCTTCTTCTCTACAGCAAAATTGACGGTAGACAAAAGCCCTGGCAAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGAGAAATCTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA
620	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合されたK35E/D84Vムテイン	GCCCTAGTCTCCTCACTAAAAGACCACTTCAGCTTGACCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACCGGAAT CAATAATTACAAAATCCTGAACCTTACTAGAATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTCAGTTGAACACCC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAGCCTTGAATCTGCTCCGTCCAAAACCTTTCATTTGGGCCACGA GTGCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGAGCGAAAGAGCTTATGTGCAATATGCAGACGAAC TGGACAAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTACTGGTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCCTGCTGCA CCTGAGTTCTCGCGGTCTTCAAGTGTTTTCTCCACCCAACTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAAGT AACCTGTGATGTTGTGATGCTCACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGTGTGCAATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGAACAGTTCAATTTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCTTTACAGCTTTGCACCAAGATTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGAAGGTAAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAACCAATAGTAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCAAGTCTACAGCTTCTCTCTCAGGAGAGATGACCAAAACCAGGTAAAGTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGTCGAATGGAGTCTAATGGTCAGCTGAGCAAAATTACAGACTACGCCACCCGTT CTGAATTCAGACGGATCTTCTTCTCTACAGCAAAATTGACGGTAGACAAAAGCCCTGGCAAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGAGAAATCTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 118】

621	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合され たIL2-115	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTCAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAAT CAATAATTACAAAAATCCTGAACCTTACTAGAAATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTTCATTTGGCGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCTCGAACTGAAAGGAACGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCACAGCAAAAC TGGACAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATCGATCACCTTTTAGCCAACTATCATCAGCACGTTTCACCTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGGTCTTCAGTGTTTTGTGTTCCACCAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGGAAGT AACCTGTGATGTTGATGTCTCAGAGGAAGATCCGGAGGTTCATTTAATTTGGTACGTGCGTTCCTTACAGTTTGAAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGAACAGTTCAATTCACCTTATCCGCTGGTTTACGCTCCTTACAGTTTGCACCAAGATTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGCAGGTAACTATAAAGGCTTCCATCAACGATTTGAAAAAACCAATAAGTAAAGCAAAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGTCTACAGCTTCCCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAACCAAGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGTGAAATGGAGTCTAATGTGTCAGCTGAGAACAAATTACAAGACTAGGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTTCTCCTCTACAGCAAAATTGACGCTAGACAAAAAGCCGTGGCAAGAGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAAGCCCTCCATATAATCACTACACGCAAGAAATCTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA
622	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合され たIL2-109	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTCAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAAT CAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTTCATTTGGCGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTCGAACTGAAAGGAACGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCACAGCAAAAC TGGACAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGGATCACCTTTTAGCCAACTCTATCAGCACGTTTCACCTGGTGGAGGATCGG GAGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGGTCTTCAGTGTTTTGTGTTCCACCAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGGAAGT AACCTGTGATGTTGATGTCTCAGAGGAAGATCCGGAGGTTCATTTAATTTGGTACGTGCGTTCCTTGAAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGAACAGTTCAATTCACCTTATCCGCTGGTTTACGCTCCTTACAGTTTGCACCAAGATTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGCAGGTAACTATAAAGGCTTCCATCAACGATTTGAAAAAACCAATAAGTAAAGCAAAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGTCTACAGCTTCCCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAACCAAGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGTGAAATGGAGTCTAATGTGTCAGCTGAGAACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTTCTCCTCTACAGCAAAATTGACGCTAGACAAAAAGCCGTGGCAAGAGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAAGCCCTCCATATAATCACTACACGCAAGAAATCTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 119】

623	IgG4 Fe S228P/R409Kに融合されたIL2-113	GGCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCAGCTTTTAAGTTTATATGCCCCAAAAGGCCACTGAGTTGAAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCTTGAATCTTGCTCCGTCCTCAAAAACCTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAGGAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCACACGAAAC TGGCAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCGGAAAGTAAGTATGCCCCCTCTTGCCTCGTGGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGGGCTCTTCACTGTTTGTTCACCCAAACCTTAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGATGTTGATGCTCAGAGGAAGATCGGAGGTTCAATTAATGGTACGTCGATGGTGTGAAGTGCAATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGGAACAGTTCAATTCACCTTATCGCGTGTTCAGTCCTTACAGTCTTGCAACCAAGATTGGCTT AACGAAAGGAATATAAGTGAAGTAAGTAATAAAGGGCTTCATCAAGCATTTGAAAAACCAATAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGTCTACAGCTTCTCCTCTCAGGAGGAGATGACAAAAACCAAGCTAAGTTTTCAGCTGTTTGGTAA AGGGGTTTTATCCCTCAGATAATTGCTGCGAATGGAGTCTAATGGTACGCTGAGAACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGACGATCTTCTCTCTACAGCAAAATTGACGGTAGACAAAAAGCGGTGGCAAGAGGCAATGTCTTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
624	IgG4 Fe S228P/R409Kに融合されたIL2-120	GGCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGGCAACTTCAGCTTGAGTGTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTCAGATGCTCAGCTTTTAAGTTTATATGCCCCAAAAGGCCACTGAGTTGAAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCTTGAATCTTGCTCCGTCCTCAAAAACCTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAGGAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCACACGAAAC TGGCAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCGGAAAGTAAGTATGCCCCCTCTTGCCTCGTGGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGGGCTCTTCACTGTTTGTTCACCCAAACCTTAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGATGTTGATGCTCAGAGGAAGATCGGAGGTTCAATTAATGGTACGTCGATGGTGTGAAGTGCAATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGGAGAACTTCAATTCACCTTATCGCGTGTTCAGTCCTTACAGTCTTGCAACCAAGATTGGCTT AACGAAAGGAATATAAGTGAAGTAAGTAATAAAGGGCTTCATCAAGCATTTGAAAAACCAATAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGTCTACAGCTTCTCCTCTCAGGAGGAGATGACAAAAACCAAGCTAAGTTTTCAGCTGTTTGGTAA AGGGGTTTTATCCCTCAGATAATTGCTGCGAATGGAGTCTAATGGTACGCTGAGAACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGACGATCTTCTCTCTACAGCAAAATTGACGGTAGACAAAAAGCGGTGGCAAGAGGCAATGTCTTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 120】

625	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合されたR38Q/D84Vムテイン	GCCCTAGTCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCTAACTTACTCAGATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCAACTTAAACCACCTTCAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCACAAAACCTTCATTTGCGGCCACGA GTGCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACGAAAGCAAGCAAGCTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGCACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGATCGGTGGAGGAGATCGGAAGTAAGTATGCCCCCTCTTGCCCCCTCGCTGCCCCGCA CCTGAGTTCTCGCGGCTCTTCACTGTTTCTTCCACCCCAACCTTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGATGTTGATGCTCACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAAATGCTGCTCCATGTTGAAAGTGATTAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTCAATTCACCTTATCGCGTGGTTTTCAGTCTTTCAGCTTGCCACCAAGATTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGCAGGTAAAGTAAAGGGCTTCATCAAGCATTTGAAAAAACCATAAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGGAGCCCAAGTCTACACGCTTCCCTCTCTCAGGAGAGATGACCAAAACAGGTAAAGTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGCGATGGGAGTCTAATGGTGACCTGAGACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTCAGACGGATCTTCTTCTCTACAGCAATTGACGGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGCTTTCAGTTG TTCTGTAATGCAGAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
626	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合されたIL2-116	GCCCTAGTCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCTAACTTACTCAGATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCAACTTAAACCACCTTCAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCACAAAACCTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCTGGAACGAAAGGAAAGCAAGCTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGCACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGGATCCGAAAGTAAAGTATGGCCCTCCTTGCCCCCTCGCTGCCCCGCA CCTGAGTTCTCGCGGCTCTTCACTGTTTTTGTTCACCCCAACCTAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGATGTTGATGCTCACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAAATGGTACGTCGATGGTGTGAAAGTGATTAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTCAATTCACCTTATCGCGTGGTTTTCAGTCTTTCAGCTTGCCACCAAGATTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGCAGGTAAAGTAAAGGGCTTCATCAAGCATTTGAAAAAACCATAAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGGAGCCCAAGTCTACACGCTTCCCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACAGGTAAAGTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGCGATGGGAGTCTAATGGTGACCTGAGACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTCAGACGGATCTTCTTCTCTACAGCAATTGACGGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGCTTTCAGTTG TTCTGTAATGCAGAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 121】

627	IgG4 Fe S228P/R409Kに融合され た IL2-088	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGGAGATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAACTTAACTTAACATGCTCAGCTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCGCAAACTTTCATTGGGGCCACGA GATCTGATAGCAACATCAACGCTGATCGTCTGGAACTGAAGGAGCGCAACGACGTTTATGCGCAATATGCAGACGAAAC TGGCAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGATCACTTTAGCCATCTATCATCAGCAGTTTCTACTGGTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGGCCCTCGCTGCCCCTGCA CCTGAGTTCCTCGGGCTCCTTCAGTGTGTTTGTGTTTCCACCAACCTTAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAAT AACCTGTGATGTTGTCATGTCACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATTTGGTACGTCGATGGTGTGAAGTGCAATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTCAATTCACCTTATCGCGTGGTTTCAAGTCTTACAGTCTTGCACCAAGATTTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGAAGGTAGTAAATAAGGGCTTCCATCAAGCTTGAATAAACCAATAAGTAAAGCAAAAAAGGACA ACGAGGAGCCCCAGCTTACAGCTTCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACAGGTTAAGTTTACAGTGTGTTGGTAA AGGGTTTTATCCTCAGATATTGCTGCGAATGGGAGTCTAATGGTACGCTGAGAACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCCTCTACAGCAATTCACGCTAGACAAAACCCGCTGGCAAGAGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACAGCGAGAAATCTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA
628	IgG4 Fe S228P/R409Kに融合され た IL2-097	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAAGAACCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAACTTAACTTAACATGCTCAGCTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCGCAAACTTTCATTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGCTGATCGTCTGGAACTGAAGGAGCGCAACGCTTATGCGCAATATGCAGACGAAAC TGGCAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGTTTCACTGGTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGGCCCTCGCTGCCCCTGCA CCTGAGTTCCTCGGGCTCCTTCAGTGTGTTTGTGTTTCCACCAACCTTAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAAT AACCTGTGATGTTGATGTCACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATTTGGTACGTCGATGGTGTGAAGTGCAATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGAACAGTTCAATTCACCTTATCGCGTGGTTTCACTCTTACAGTCTTGCACCAAGATTTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGAAGGTAGTAAATAAGGGCTTCCATCAAGCTTGAATAAACCAATAAGTAAAGCAAAAAAGGACA ACGAGGAGCCCCAGCTTACAGCTTCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACAGGTTAAGTTTACAGTGTGTTGGTAA AGGGTTTTATCCTCAGATATTGCTGCGAATGGGAGTCTAATGGTACGCTGAGAACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCCTCTACAGCAATTTGACGGTACACAAAACCCGCTGGCAAGAGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACAGCGAGAAATCTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 122】

629	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合されたR38N/H161ムテイン	GCCCCTACGTCCTCAACTAAAGAGGCAACTTCAGCTTGAGTTGCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACC TTCATGCTTTGGAGGAGAACTTAAACACTTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCACAAAACCTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAAGTGATCGTCTCGTGAACCTCAAGGAAGCGAAACGACGCTTATGTGGAAATATGCAGACGAAAC TGGACAAATCGTTGAATTTCTCAATGATGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGATCGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGCCCTCCTTGCCCTCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGCGGTCTCTCAGTGTTTGTTCACCCCAACTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGTAGTTGTCATGCTCACAGGAAGATCGGAGGTTCAATTAATTTGGTAGCTGAGTGCTTCAAGTGCATTAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTCAATTCACCTTATCGGTGGTTTACGTCTTACAGCTTGACACCAAGATTTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGAAGTAAGTAATAAGGGCTTCCATCAAGCATTAAGAAAACCATAGTAAGCAAAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCAAGTCTACAGCTTCCCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGCAATGGAGTCTAATGCTCAGCTCAGAACCAATTACAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGGATCTTCTCTCTACAGCAATTCAGGTAGACAAAAAGCCGTGGCAAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCGTAAATGCAGAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAGATCTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA
630	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合されたIL2-098	GCCCCTACGTCCTCAACTAAAGAGGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACC TTCATGCTTTGGAGGAGAACTTAAACACTTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCACAAAACCTTTCATTTGCGGCCACGA GTCCTGATAAGCAACATCAAGTGATCGTCTCGTGAACCTCAAGGAAGCGAAACGACCTTATGTGCCAAATATGCAGACGAAAC TGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATCAGCAGCTTCAGCTGGTGGAGGATCGG GAGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCGGTGCCCCTGCA CCTGAGTTCTCGCGGTCTCTCAGTGTTTGTTCACCCCAACTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGTAGTTGTCATGCTCACAGGAAGATCGGAGGTTCAATTAATTTGGTAGCTGAGTTGGAAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTCAATTCACCTTATCGGTGGTTTACGTCTTACAGCTTGACCAAGATTTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGAAGTAAGTAATAAGGGCTTCCATCAAGCATTAAGAAAACCATAGTAAGCAAAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCAAGTCTACAGCTTCCCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGCAATGGAGTCTAATGCTCAGCTCAGAACCAATTACAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGGATCTTCTCTCTACAGCAATTCAGGTAGACAAAAAGCCGTGGCAAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCGTAAATGCAGAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAGATCTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 123】

631	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合され た IL2-100	GCCCTACGTCCTCCTCACTAAAAAGACCACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAAT CAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTACATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCTTGAATCTTGCTCCGTCGCAAACTTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCTGGAAGTGAAGGAGGAAAGACGCTTATGTCGAATATGCAGACGAAAC TGGCACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTAGCCATCTATCATCAGCAGTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGATCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGGCCCTCGCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGCTTCAGTGTTTGTTCACCCAAACCTTAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAAGT AACCTGTAGTTGTGATGCTCACAGGAAGATCCGAGGTTCAAATTAATGTTGACGTGCGATGGTTGAAAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGAAACAGTTCAATTCCTACTTATCGCGTGGTTTCAGTCTTTACAGCTTTGCAACCAAGATTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGAAGGTAAATATAAGGGCTTCCATCAAGCATTAAGTAAAGCAAAAGCAAGGACA ACCGAGGAGCCCAAGTCTACAGCTTCTCTCTCAGGAGGAGTACCCAAACCCAGGTAAAGTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTCGAATGGGAGTCTAATGGTCAAGCTGAGCTGAGCAATTTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTTCTCTACAGCAATTTGACGGTAGACAAAAGCCCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCAGAGCCCTCCATAATCACTACACGAGAAATCTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA
632	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合され た IL2-090	GCCCTACGTCCTCCTCACTAAAAAGACCACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAAT CAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTGAAATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCTTGAATCTTGCTCCGTCGCAAACTTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTGAAGGAGGAAAGACGCTTATGTCGAATATGCAGACGAAAC TGGCACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTAGCCAAATCTATCATCAGCAGTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGGCCCTCGCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGCTCTCAGTGTTTGTTCACCCAAACCTTAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAAGT AACCTGTAGTTGTGATGCTCACAGGAAGATCCGAGGTTCAAATTAATGTTGACGTGCGATGGTTGAAAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGGAAACAGTTCAATTCCTACTTATCGCGTGGTTTCAGTCTTTACAGCTTTGCAACCAAGATTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGAAGGTAAATATAAGGGCTTCCATCAAGCATTAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCAAGTCTACAGCTTCTCTCTCAGGAGGAGTACCCAAACCCAGGTAAAGTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTCGAATGGGAGTCTAATGGTCAAGCTGAGCTGAGCAATTTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTTCTCTACAGCAATTTGACGGTAGACAAAAGCCCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCAGAGCCCTCCATAATCACTACACGAGAAATCTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 125】

635	IgG4 Fe S228P/R409Kに融合されたIL2-不活性	GCGCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTACTAGAACTGCTCAGCGCAAGTTTGCTATGCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATGGTGCCTCCGTCCTCAAAAACCTTTCATTTGGGCCACGA GATCTGATAAGCGCATATCAACGTGATCGTCTGGAAGCTGAAAGGAGCAAAACGAGCTTTATGTGCAATATGCAGACGAAAC TGGCACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGGCCCTCCGTCGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGCGGTCTTCAGTGTCTTGTGTTCCACCCAAACCTTAAACACACCCCTTATGATCTCTGGAACACCTGAAATG AACCTGTAGTTGTTGATGTTCTCACAGGAAGATCCGGAGGTTCAAATTAATTTGTTACGTCGATGGTGTGAAAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCGGAGAGAGAAACAGTTCAATTCACCTTATCGCGTGGTTCCAGTCTTACAGCTTTCGACCAAGATTTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTCAAGGTAACTAATAAGGGCTTCCATCAAGCAATGCAAAAAACCATAGTAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGCTACAGCCTTCCCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTATCCCTCAGATATTCCTGCGAATGGGAGTCTAATGCTCAGCCTGACAAATACAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCTCTACAGCAATTTGACGGTAGACAAAAGCCCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCAGAAAGCCCTCCATAATCACTACAGCAGAAATCTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA
636	IgG4 Fe S228P/R409Kに融合されたIL2-99	GCGCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTACTAACTGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCGCAAAAACCTTTCATTTGGGCCACGA GATCTGATAAGGAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTGAAGGAAGCAAGACGCTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGCACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGGCCCTCCGTCGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGCGGTCTTCAGTGTCTTGTGTTCCACCAACCTTAAACACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTAGTTGTTGATGTTCTCACAGGAAGATCCGGAGGTTCAAATTAATTTGTTACGTCGATGGTGTGAAAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCGGAGAGAGAAACAGTTCAATTCACCTTATCGCGTGGTTCCAGTCTTTCAGTCTTTCACCAAGATTTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTCAAGGTAACTAATAAGGGCTTCCATCAAGCAATGCAAAAAACCATAGTAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGCTACAGCCTTCCCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTATCCCTCAGATATTCCTGCGAATGGGAGTCTAATGCTCAGCCTGAGAAATTAAGAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCTCTACAGCAATTTGACGGTAGACAAAAGCCCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCAGAAAGCCCTCCATAATCACTACAGCAGAAATCTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 126】

637	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合されたIL2-101	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGAACCTCTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAAT CAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTGAAATGCTCAGGTTTAAAGTTTATATGCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACCC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCGCAAAACTTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTCATCGTCTGGAACCTCAAGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TCGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTCAGCTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGGCCCTCCGTCGCCCTGCA CCTGAGTTCCTCGGCGCTCTCAGTGTTTTTTTTCACCCAACTAAAGACACCTTTATGATCTCTCGAACACCTGAACT AACCTGTAGTTGTTGATGTCACAGGAAGATCCGAGGTTCAATTTAAITGGTACGTCGATGGTGTGAAGTGCATAATG CCAAGACTAAGCCGAGAGAGAACAGTTCATTTCCACTTATCGCGTGGTTTTCAGTCTCTACAGCTTCGCACCAAGATTGGCTT AACGGAAAGGAATATAAGTCAAGGTAGTATAAAGGCTTCCATCAAGCACTTGAATAAAGCAATAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAGCTTACAGCTTCTCCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACCCAGGTAAAGTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCTGAGAACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCTCTACAGCAAAATTACCGGTAGACAAAACCCGCTGGCAAGGGCAATGCTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACAGCGAGAAATCTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA
638	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合されたIL2-102	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAAT CAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTGAAATGCTCAGGTTTAAAGTTTATATGCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACCC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCGCAAAACTTTTCATTTGGGGCCACGA GTCTGATAAGCAACATCAACGTCATCGTCTGGAACCTGAAAGGAAGCAACGACGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TCGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTCAGCTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGGCCCTCCGTCGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGCTCTCAGTGTTTTTTTTCACCCAACTAAAGACACCTTTATGATCTCTCGAACACCTGAACT AACCTGTAGTTGTTGATGTCACAGGAAGATCCGAGGTTCAATTTAAITGGTACGTCGATGGTGTGAAGTGCATAATG CCAAGACTAAGCCGAGAGAGAACAGTTCATTTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCTCTACAGCTTCGCACCAAGATTGGCTT AACGGAAAGGAATATAAGTCAAGGTAGTATAAAGGCTTCCATCAAGCACTTGAATAAAGCAATAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAGCTTACAGCTTCTCCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACCCAGGTAAAGTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCTGAGAACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCTCTACAGCAAAATTACCGGTAGACAAAACCCGCTGGCAAGGGCAATGCTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACAGCGAGAAATCTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

10

20

30

40

【表 10-128】

641	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合されたIL2-114	GGCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACCAACTTCAGCTTCGAGAACCTTCTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGGAAT CAATAATATACAAAAATGCTAAACTTTAGTAATGCTCAGCGAGAAGTTTATATGCGAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACCC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACCTTGAAGAGCCCTTGAATCTTGCTCCGTCGACCAAAAACTTTCAATTTGGCGGCCACGA GATCTGATAGCAACATCAAGTGATCGTCTGGAACTGAAAGGAGCGAAGACGCTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGCAACATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATCAGCAGCTTCAGCTGCTGAGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGCTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTCGCCCTGCA CCTGAGTTCCTCGCGGCTCTTCAGTGTGTTTTGTTTCCACCCAAACTTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAAGT AACCTGTGTAGTTGTGATGTCTCAGAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATTTGGTACGTCGATGGTGTCTCAAGTGCATATAATG CGAAGACTAAGCCGACAGAGGAAACAGTTTCAATTCOCATTTACGGTGTTTCAGTCTTTACGCTTTGACCAACAAGTTGGGCTT AAGCGAAAAGGAATATAGTGCAGGTAGTAATAAAGGGCTTCCATCAGCACTTGAAATAAACCAATAGTAAGAACAAAAAGGACA ACGGAGGAGCCCCAAGCTACACGCTTCCTCCTTTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGTAAGTTGACGTGTTTGGTAA AGGGGTTTTATCCCTCAGATATGCTGCGAATGGAGTCTAATGCTCAGCTGAGAACAAATTACAAGACTAAGCCACCCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCCTCTACAGCAAAATTCACGCTAGACAAAAGCCGCTGGCAACAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGACGAGGCCCTCOCATAATCACTACAGCAGAAATCTCTGAGCTTGCTCTTTGGCAAA
642	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合されたIL2-117	GGCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACCAACTTCAGCTTCGAGATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGGAAT CAATAATATACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATGCTCAGCGAGAAGTTTATATGCGAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACCC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACCTTGAAGAGCCCTTGAATCTTGCTCCGTCGACCAAAAACTTTCAATTTGGCGGCCACGA GATCTGATAGCAACATCAAGTGAGCGTCTGGAACTGAAAGGAGCGAAGACGCTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGCAACATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATCAGCAGCTTCAGCTGCTGAGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGCTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTCGCCCTGCA CCTGAGTTCCTCGCGGCTCTTCAGTGTGTTTTGTTTCCACCCAAACTTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAAGT AACCTGTGTAGTTGTGATGTCTCAGAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATTTGGTACGTCGATGGTGTCTCAAGTGCATATAATG CGAAGACTAAGCCGACAGAGGAACAGTTTCAATTCOCATTTACGGTGTTTTCAGTCTTTCAGCTTTGACCAACAAGTTGGGCTT AAGCGAAAAGGAATATAGTGCAGGTAGTAATAAAGGGCTTCCATCAGCACTTGAAATAAACCAATAGTAAGAACAAAAAGGACA ACGGAGGAGCCCCAAGCTACACGCTTCCTCCTTTCAGGAGGAGATGACCAAAAACCAGTAAGTTGACGTGTTTGGTAA AGGGGTTTTATCCCTCAGATATGCTGCGAATGGAGTCTAATGCTCAGCTGAGAACAAATTACAAGACTAAGCCACCCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCCTCTACAGCAAAATTCACGCTAGACAAAAGCCGCTGGCAACAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGACGAGGCCCTCOCATAATCACTACAGCAGAAATCTCTGAGCTTGCTCTTTGGCAAA

10

20

30

40

【表 10 - 129】

643	IgG4 Fe S228P/R409Kに融合された IL2-108	GGCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGCGCAACTTCAGCTTCAGAACCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTGAACCTTACTAACTGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCGCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCAACTTAAACCACTTGAGGAAGCTTGAATCTTCTCGTCCGTCAAAACCTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACGAAAGGAGCGAAACGAGCTTTATGTGCGAATATGACAGCAAAAC TGGGCAATCGTTCAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGCGCCCTCTTGGCCCTCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGGGCTCTTCACTGCTTCTTCTTCCACCCAAACCTAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGTAGTTGTGATGTCTACAGGAAGATCCGAGGTTCATTTAATGTAGCTGCTGATGCTGTGAAGTGCAATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGAACAGTTCAATTCACCTTATCGGTGGTTTTCAGTCTTTCAGCTGCTTGACCAAGATTTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTCAAGTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAACCACTAAGTAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGTCTACAGCTTCCCTCTCTCAGGAGAGATGACCAAAACCCAGGTAACTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGCGAATGGAGTCTAATGGTCAGCTCAGAACCAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGAGGATCTTCTCTCTCTACAGCAATTGACGGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGCAATGTCTCTCAGTTG TTCTGTAATGCACCAAGCCCTCCATAATCACTACACGACAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
例示的な IL-2-Fe 融合タンパク質 (IgG4 Fe S228P Mut+215)		
644	IgG4 Fe S228P Mut215に融合された IL2 C125S	GGCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGCGCAACTTCAGCTTCAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGAATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCGCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCAACTTAAACCACTTGAGGAAGTATTGAATCTTGTCTCAGTCCAAAACCTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACGAAAGGAGCGAAACGCTTTATGTGCGAATATGACAGCAAAAC TGGGCAATCGTTCAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGCGCCCTCTTGGCCCTCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGGGCTCTTCACTGCTTCTTCTTCCACCCAAACCTAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGTAGTTGTGATGTCTACAGGAAGATCCGAGGTTCATTTAATGTGTAGCTGCTGATGCTGTGAAGTGCAATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGAACAGTTCAATTCACCTTATCGGTGGTTTTCAGTCTTTCAGCTGCTTGACCGTGGATTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTCAAGTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAACCACTAAGTAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGTCTACAGCTTCCCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACCCAGGTAACTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGCGAATGGAGTCTAATGGTCAGCTCAGAACCAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGAGGATCTTCTCTCTCTACAGCAATTGACGGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGCAATGTCTCTCAGTTG TTCTGTAATGCACCAAGCCCTCCATAATCACTACACGACAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 130】

645	IgG4 Fc S228P Mut215に融合 された安定化IL-2	GCCCTAGCTCCTCACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACCGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATGCTACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTCAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTTCAITTTGCGGCAAGA GATCTGATAAGCAACATCAAGTGATCGTCTGGAACTCAAGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGGAAATATGCAGACGAAAC TGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGCTTCAGTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGGCCCTCCGTCGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGGGCTCCTCAGTGTTTTTGTTCACCCAAACCAAGCAACCTTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGATGTTGATGTCTCAGGAGAGATCCGAGGTTCAATTTAATTTGGTAGCTGGTGTTCGAAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGAACAGTTCAATTCACCTTATCGCGTGGTTCTCAGGCTTCGACGTTGATGAGTTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTCAAGTAAGTATAAAGGCTTCCATCAAGCATTGAAACCAATAAGTAAGCAAAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGCTACACGCTTCCCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACACGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTTGCAATGGAGTCTAATGGTCAGCTGAGAACCAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCCTCTACAGCAGATTCAAGCTAGACAAAAAGCCGTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCAGAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAGAAATCTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA
646	IgG4 Fc S228P Mut215に融合 されたIL2-037	GCCCTAGCTCCTCACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGGATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACCGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATGCTACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTTCAITTTGCGGCAAGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACTGAAAGAGCGAAACGACGTTTATGTGGAAATATGCAGACGAAAC TGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGCTTCAGTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGGCCCTCCGTCGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGGGCTCCTCAGTGTTTTTGTTCACCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGATGTTGATGTCTCAGGAGAGATCCGAGGTTCAATTTAATTTGGTAGCTGGTGTTCGAAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGAACAGTTCAATTCACCTTATCGCGTGGTTTCAAGCTTCAGTCTTCGACGTTGGATTTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTCAAGTAAGTATAAAGGCTTCCATCAAGCATTGAAACCAATAAGTAAGCAAAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGCTACACGCTTCCCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACACGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTTGCAATGGAGTCTAATGGTCAGCTGAGAACCAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCCTCTACAGCAGATTCAAGCTAGACAAAAAGCCGTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCAGAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAGAAATCTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 131】

647	IgG4 Fe S228P Mut215に融合 されたIL2-062	GGCCTACGTCCTCACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGAAATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAGATGCTCAGCTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTCAGGAAGCCTTCAATCTTCTCGTCCGTCCTCAAAACTTCATTTGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACGAAAGGAGGAAAGACGTTTATGTGGAATATGCAGACGAAAC TGGGACAATCGTTCAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTGACTGTGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCGCTGCGCTGCA CCTGAGTTCTCGGGGCTCTCAGTGTGTTTGTTCACCCCAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGTAGTTGTGATGCTCACAGGAAGATCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTGCTGATGTTGAAGTGCAATATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGAAACAGTTCAATTCACCTTATCGGTGGTTTTCAGTCTTCAGCTTTCAGCTGGATTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGAAGTAAGTATAAAGGGCTTCATCAAGCATTTGAAAAACCATAAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGTCTACAGCTTCTCTCTCAGAGGAGATGACAAAAACAGGTAAAGTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTTGCAATGGAGTCTAATGGTCAGCTGAGACAATACAAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGGATCTTCTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCGTGGCAAGGGCAATGTCTTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAAATCTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA
648	IgG4 Fe S228P Mut215に融合 されたIL2-118	GGCCTACGTCCTCACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGTGTCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGATGCTCAGCTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTCAGGAAGCCTTCAATCTTCTCGTCCGTCCTCAAAACTTCATTTGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACGAAAGGAGGAAAGACGTTTATGTGGAATATGCAGACGAAAC TGGGACAATCGTTCAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTGACTGTGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCGCTGCGCTGCA CCTGAGTTCTCGGGGCTCTCAGTGTGTTTGTTCACCCCAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGTAGTTGTGATGCTCACAGGAAGATCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTGCTGATGTTGAAGTGCAATATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGAAACAGTTCAATTCACCTTATCGGTGGTTTTCAGTCTTCAGCTTTCAGCTGGATTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGAAGTAAGTATAAAGGGCTTCATCAAGCATTTGAAAAACCATAAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGTCTACAGCTTCTCTCTCAGAGGAGATGACAAAAACAGGTAAAGTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTTGCAATGGAGTCTAATGGTCAGCTGAGACAATACAAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGGATCTTCTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCGTGGCAAGGGCAATGTCTTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAAATCTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 132】

649	IgG4 Fe S228P Mut215に融合 されたIL2-035	GCCCTAGTCTCCTCAACTAAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAAC CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAGATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCGCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACCTGAGGAAGCTTCAATCTTGCTCCGTCCAAAACCTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTGAAGGAGGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGACAATCGTTGAATTTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGATCGAAGTAAGTATGAGTATGAGTATGAGTATGAGTATGAGTATGAGT CCTGAGTTCTCGGCGGCTTCAAGTGTCTACAGGAGATCGGAGGTTCAATTTAATGTTAGTCTGATGCTGATGCTGATGCTGATG AACCTGTGATGTTGATGCTACAGGAGATCGGAGGTTCAATTTAATGTTAGTCTGATGCTGATGCTGATGCTGATGCTGATGCTG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAAACAGTTCAATTTCCACTTATCGGCTTTCAGTCTTCAGCTTTCAGCTTTCAGCTTTCAGCTT AACGAAAGGAATATAAGTGAAGGTAAGTAAAGGGCTTCCATCAAGCAATTCAAAACCATAAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGGCCCAAGTCTACAGCTTCTCTCTCAGGAGGAGTACGCAAAACCAAGGTAAGTAAAGGTAAGTAAAGGTAAG AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATGGTACGCTGAGACAAATTTACAGACTACGCCACCCGTT CTGATTACAGCGGATCTTCTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAGCCGTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAAATCTCTGAGCTTCTCTGGGAAA
650	IgG4 Fe S228P Mut215に融合 されたIL2-073	GCCCTAGTCTCCTCAACTAAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAGATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCGCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACCTGAGGAAGCTTCAATCTTGCTCCGTCCAAAACCTTTCATTTGCGGCCACGA GTTCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTGAAGGAGGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGACAATCGTTGAATTTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGTCCGAAAGTAAGTATGAGTATGAGTATGAGTATGAGTATGAGTATGAGT CCTGAGTTCTCGGCGGCTTCAAGTGTCTACAGGAGATCGGAGGTTCAATTTAATGTTAGTCTGATGCTGATGCTGATGCTGATGCTG AACCTGTGATGTTGATGCTACAGGAGATCGGAGGTTCAATTTAATGTTAGTCTGATGCTGATGCTGATGCTGATGCTGATGCTG CGAAGACTAAGCCGAGAGGAAACAGTTCAATTTCCACTTATCGGCTGAGTCTTCAGTCTTCAGCTTTCAGCTTTCAGCTTTCAGCTT AACGAAAGGAATATAAGTGAAGGTAAGTAAAGGGCTTCCATCAAGCAATTCAAAACCATAAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGGCCCAAGTCTACAGCTTCTCTCTCAGGAGGAGTACGCAAAACCAAGGTAAGTAAAGGTAAGTAAAGGTAAG AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATGGTACGCTGAGACAAATTTACAGACTACGCCACCCGTT CTGATTACAGCGGATCTTCTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAGCCGTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAAATCTCTGAGCTTCTCTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 133】

651	IgG4 Fc S228P Mut215に融合 されたIL2-077	GGCCCTAGTCCTCCTCAACTAAAGAGCGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCCCCAAAAGGCCACTGAGTTGAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCAACTTAAACCACCTTGAGGAAGCCTTGAATCTTCTCCGTCCTGCTTCAATTTGCGGCCACGA GATCTGATACGTACATCAACGTGATCGTCTGGAACGAAAGGAAAGCAAGCTTTATGTCGGAATATGCAACGAAAC TGGCACAATCGTCTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGCCCCCTCTTGGCCCTCGTGGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGGGCTCTCAGTGTGTTTCTTCCACCCAAACCTAAGAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTCAAGT AACCTGTGTAGTTGTGATGCTCACAGGAAGATCCGAGGTTCAATTTAATTTAGCTGCTGATGGTGTGAAGTGCATAATG CGAAGCTAAGCCAGAGAGGAACAGTTCAATTCACCTTATTCGGTGGTTCCTTCAAGTCTTGACGCTTGACGCTGGAATGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGAAGTAAGTAATAAAGGGTTCCTCATCAAGATTTGAAACCAATAGTAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGTCTACAGCTTCTCTCTCAGGAGGAGATGACAAAACCAAGTAAAGTAAAGCAAAAGGATAA AGGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTGTGCAATGGAGTCTAATGTGTCAGCTGAGCAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTCAGAGGATCTTCTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCGTGGCAAGAGGCAATGCTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAACTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
652	IgG4 Fc S228P Mut215に融合 されたIL2-043	GGCCCTAGTCCTCCTCAACTAAAGAGCGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCCCCAAAAGGCCACTGAGTTGAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCAACTTAAACCACCTTGAGGAAGCCTTGAATCTTCTCCGTCCTGCTTCAATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCCTGATCAACGTGATCGTCTGGAACGAAAGGAAAGCAAGCTTTATGTCGGAATATGCAACGAAAC TGGCACAATCGTCTCAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGCCCCCTCTTGGCCCTCGTGGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGGGCTCTTCACTGTTTCTTCTCCACCCAAACCTAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTCAAGT AACCTGTGTAGTTGTGATGCTCACAGGAAGATCCGAGGTTCAATTTAATTTGGTACGTGCTGATGGTGTGAAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCCAGAGAGGAACAGTTCAATTCACCTTATCGGCTGCTTCAAGCTTTCAGCTTTCAGCTTTCAGCTGGATGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGAAGTAAGTAATAAAGGGTTCCTCATCAAGATTTGAAACCAATAGTAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGTCTACAGCTTCTCTCTCAGGAGGAGATGACAAAACCAAGTAAAGTAAAGCAAAAGGATAA AGGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTGTGCAATGGAGTCTAATGTGTCAGCTGAGCAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTCAGAGGATCTTCTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCGTGGCAAGAGGCAATGCTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAACTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 134】

653	IgG4 Fc S228P Mut215に融合 されたIL2-036	GGCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGCGCACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTAGAAATGCTCAGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGAAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCACAAAACCTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAGCATCAACGTCATCGTCTGGAACTCAAGGAAGCGAAAGACGCTTATGTGCGAATATGCAGACGAAC TGGCAACATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTAGCCAACTCTATCATCAGCACGTTCTGCTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTCCCAACACCTGAAAT CCTGAGTTCTCGCGGCTCTCAGTGTTTTTTTCCACCCAACTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCCGAACACCTGAAAT AACCTGTAGTTGTTGATGTCACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAAATTTGTTACGTCGATGGTGTTCGAAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGAACAGTTCAATTCACCTTATCGGTGGTTTCCAGTCTTCGACGTGCTTCGACGTGATTTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGAAGGTAAATAAGGGCTTCCATCAAGCATGAAACCAACCATAGTAAGCAACAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCAAGCTACAGCTTCTCCTTCTCAGGAGGATGACCAAAACAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTTGCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCTCAGAACCAATTACAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCTCTACAGCAGATTACGCTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCAGAACCCCTCCATAATCACTACAGCGAGAAATCTCTGAGCTTGCTCTTTGGGAAA
654	IgG4 Fc S228P Mut215に融合 されたIL2-068	GGCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGCGCACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTAGAAATGCTCAGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGAAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCACAAAACCTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTCAGGCTCCTGGAACTGAAAGGAAGCGAACGCTTATGTGCGAATATGCAGACGAAC TGGCAACATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTAGCCAACTCTATCATCAGCACGTTCTGCTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTCCGCTCCGTCGCTGCA CCTGAGTTCTCGCGGCTCTCAGTGTTTTTTTCCACCCAACTAAAGACACCTTATGATCTCTCCGAACACCTGAAAT AACCTGTAGTTGTTGATGTCACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAAATTTGTTACGTCGATGGTGTTCGAAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGAACAGTTCAATTCACCTTATCGGTGGTTTCCATCAAGCATGAAACCAACATAGTAAGCAACAAAAGGACA AACGGAAGGAATATAAGTGAAGGTAAATAAGGGCTTCCATCAAGCATGAAACCAACCATAGTAAGCAACAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCAAGCTACAGCTTCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTTGCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCTCAGAACCAATTACAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCTCTACAGCAGATTACGCTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCAGAACCCCTCCATAATCACTACAGCGAGAAATCTCTGAGCTTGCTCTTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 135】

655	IgG4 Fc S228P Mut215に融合 されたIL2-106	GCCCTAGCTCCTCACTAAAGACGCACTTCAGCTTCAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACCGAAT CAATAATTACAAAAATCCTGAACCTACTAGAAATGCTCAGCTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTCAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACCTTGAGGAGCCCTTGAATCTTGCTCCGTCACAAAACCTTTCAITTTGGCCCAOGA GATCTGATAAGCAACATCAAGTGATCGCTCGGAACGAAAGGAGGAAACGACGCTTATGTGGAAATATGCAGACGAAAC TGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGAATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGCTTCAGCTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGGCCCTCCGTCGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGGGCTCCTCAGTGTTTTTGTTCACCCAAACCTTAAGAACCCCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGATGTTGATGTCTCAGGAGAGATCGGAGGTTCAATTTAATTTGAGTGTGCTGCTTGAAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGAACAGTTCAATTCACCTTATCGCGTGGTTTCAGCTCCTTCAGCTGTGATGAGCTTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTCAAGGTAAGTATAAAGGCTTCCATCAAGCATTGAAACCAATAGTAAGCAAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGCTACACGCTTCCCTCTCAGGAGGATACCAAAAACAGCTAAGTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTTGCGAATGGAGTCTAATGGTCAGCTGAGAACCAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCCTCTACAGCAGATTCAAGCTAGCAAAAACCCGCTGGCAAGAGGCAATGTCTTCACTTG TTCTGTAATGCAGAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAGAAATCTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA
656	IgG4 Fc S228P Mut215に融合 されたIL2-107	GCCCTAGCTCCTCACTAAAGACGCACTTCAGCTTCAGAACCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACCGAAT CAATAATTACAAAAATCCTGAACCTACTAGAAATGCTCAGCTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACCTTGAGGAGCCCTTGAATCTTGCTCCGTCACAAAACCTTTCAITTTGGCCCAOGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGCTCGGAACCTGAAAGGAGCGAAACGACGCTTATGTGGAAATATGCAGACGAAAC TGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGAATCACTTTTAGCCAACTCTATCATCAGCAGCTTCAGCTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGGCCCTCCGTCGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGGGCTCCTCAGTGTTTTTGTTCACCCAAACCTTAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGATGTTGATGTCTCAGGAGATCCGAGGTTCAATTTAATTTGAGTGTGCTGCTTGAAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGAACAGTTCAATTCACCTTATCGCGTGGTTTCAGCTCCTTCAGCTGTGATGAGCTTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTCAAGGTAAGTATAAAGGCTTCCATCAAGCATTGAAACCAATAGTAAGCAAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGCTACACGCTTCCCTCTCAGGAGGAGATACCAAAAACAGCTAAGTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTTGCGAATGGAGTCTAATGGTCAGCTGAGAACCAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCCTCTACAGCAGATTCAAGCTAGCAAAAACCCGCTGGCAAGAGGCAATGTCTTCACTTG TTCTGTAATGCAGAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAGAAATCTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 136】

657	IgG4 Fc S228P Mut215に融合 されたIL2-119	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGACGCAACTTCAGCTTGAGCTGCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTGAGCTTACTAGATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTGCTCGCTCCAAAGCTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGCTCGAACTGAAGGAAGCAAGAGCTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTGACGTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGTGGGTGGAGGAGATCCAAAGTAAGTATGGCCCTCTTCGCCCTCGGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGCTCTCAGTCTTTTGTTCACCCAACTTAACACACCTTATCATCTCGAACACCTGAACT AACCTGTGTAGTTGTGTGCTCACAGGAAGATCCGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTGGTGTGTTGAAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGAACAGTTCAATTCACCTTATCGCTGCTTTCAGTCTTCAGCTTCGACGTGGATTGGCTT AACGAAAGGAATATAAGTCAAGTAAGTAATAAAGGCTTCCATCAAGCAATTCAAAAACCAAGTAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGCTACACGCTTCCTCTCTCAGGAGAGATGACCAAAACAGGTAAGTTTCACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAAATTACAGACTACGCCACCCGTT CTGGAATCAGACGATCTTTCTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAGCCCTCCATATCACTACACGAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTGGGAAA
658	IgG4 Fc S228P Mut215に融合 されたK35E/D84Vムテイン	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTGAGCTTACTAGATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTGCTCGCTCCAAAGCTTTCATTTGGGGCCACGA GTGCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGCTCGAACTGAAGGAAGCAAGAGCTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTGACGTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGTGGGTGGAGGAGATCCAAAGTAAGTATGGCCCTCTTCGCCCTCGGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGCTCTCAGTCTTTTGTTCACCCAACTTAACACACCTTATCATCTCGAACACCTGAACT AACCTGTGTAGTTGTGTGCTCACAGGAAGATCCGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTGGTGTGTTGAAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGAACAGTTCAATTCACCTTATCGCTGCTTTCAGTCTTCAGCTTCGACGTGGATTGGCTT AACGAAAGGAATATAAGTCAAGGTAAGTAATAAAGGCTTCCATCAAGCAATTCAAAAACCAAGTAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGGCCCAAGCTACACGCTTCCTCTCTCAGGAGAGATGACCAAAACAGGTAAGTTTCACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCTGAGAACAAATTACAGACTACGCCACCCGTT CTGGAATCAGAGGATCTTTCTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAGCCCTCCATATCACTACACGAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 137】

659	IgG4 Fc S228P Mut215に融合 されたIL2-115	GCCCTAGCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCCACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTGAACCTTACTAGATGCTCAGCTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTCAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCTCAAAACCTTTTCATTTGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCTGGAACCTGAAAGGAGGAAACGACGCTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCACGTTGACTGCTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGAGGAGGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCTTGGCCCTCCGTCGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGGGCTCTTCACTGTTTGTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGATGTTCTGATGCTCACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATGGTACGTTCGATGGTGTGAAGTGCATATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGAACAGTTCAATTCACCTTATCGGTGGTTCAGTCTTCAGCTTCGACGTGGATTGGCTT ACGGAAAGGAATATAAGTCAAGTAAGTAATAAGGGCTTCATCAAGCATTAAGAAACCAATAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGTCTACAGCTTCCCTCTCTCAGGAGGAGTACCAAAACCCAGGTAACTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTGCGAATGGAGTCTAATGGTCAGCTCAGAACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGGATCTTCTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCGTGGCAAGAGGGCAATGCTCTTCAGTTG TTCGTAAATGCACCAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAACTCTGAGCTTGCTCTTTGGGAAA
660	IgG4 Fc S228P Mut215に融合 されたIL2-109	GCCCTAGCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCCACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTCAGATGCTCAGCTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTCAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCTCAAAACCTTTTCATTTGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTCGGAACCTGAAAGGAGGAAACGACGCTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCAACTTATCATCAGCACCTTGAATGCTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGAGGAGGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCTTGGCCCTCCGTCGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGGGCTCTTCACTGTTTGTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGATGTTCTGATGCTCACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATGGTACGTTCGATGGTGTGAAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGAACAGTTCAATTCACCTTATCGGTGGTTCAGTCTTCAGCTTCGACGTGGATTGGCTT ACGGAAAGGAATATAAGTCAAGTAAGTAATAAGGGCTTCATCAAGCATTAAGAAACCAATAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGTCTACAGCTTCCCTCTCTCAGGAGGAGTACCAAAACCCAGGTAACTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTGCGAATGGAGTCTAATGGTCAGCTCAGAACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGGATCTTCTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCGTGGCAAGAGGGCAATGCTCTTCAGTTG TTCGTAAATGCACCAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAACTCTGAGCTTGCTCTTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 138】

661	IgG4 Fc S228P Mut215に融合 されたIL2-113	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGAACCTCTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAAT CAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTCAGATGCTCAGTTTAAAGTTTATATGCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACCC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACCTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGCTGATCGTCTGGAACTCAAGGAAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TCGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTCAGTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGGCCCTCCGTCGCCCTGCA CCTGAGTTCCTCGGCGCTCTCAGTGTTTTTTTTCACCCAACTAAAGACACCTTTATGATCTCTCGAACACCTGAACT AACCTGTGATGTTGTCATGTCACAGGAAGATCCGAGGTTCAATTTAAITGGTACGTGAGTGGTGTGAAGTGCATAATG CCAAGACTAAGCCGAGAGAGGAAACAGTTCAATTCACCTTATCGCGTGGTTTTCAGTCCCTTCACGCTGTCACGTTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGAAGGTAGTAAATAAGGGCTTCCATCAAGCACTTGAATAAACCAATAGTAAAGCAAAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGCTTACAGCTTCTCCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAACAGGTAAAGTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTTGCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCTGAGAACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCTCTACAGCAGATTACCGGTAGACAAAAACCGGTGCAAGGGCAATGCTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACAGCGAGAAATCTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA
662	IgG4 Fc S228P Mut215に融合 されたIL2-120	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCTGCTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAAT CAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTCAGATGCTCAGTTTAAAGTTTATATGCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACCC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACCTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGCTGATCGTCTGGAACTGAAAGGAAGCAACGACGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TCGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTCAGTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTCGACCTCCGTCGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGCTCTCAGTGTTTTTTTTCACCCAACTAAAGACACCTTTATGATCTCTCGAACACCTGAACT AACCTGTGATGTTGATGTCACAGGAAGATCCGAGGTTCAATTTAAITGGTACGTGAGTGGTGTGAAGTGCATAATG CCAAGACTAAGCCGAGAGGAGAACAGTTCAATTCACCTTATCGCGTGGTTTCAGTCCCTTCAGGCTTTCACGCTGGATTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGAAGGTAGTAAATAAGGGCTTCCATCAAGCACTTGAATAAACCAATAGTAAAGCAAAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGCTTACAGCTTCTCCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAACAGGTAAAGTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTTGCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCTGAGAACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCTCTACAGCAGATTACCGGTAGACAAAAACCGGTGCAAGGGCAATGCTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACAGCGAGAAATCTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 139】

663	IgG4 Fc S228P Mut215に融合 されたR38Q/D84Vムテイン	GGCCTAGTCCTCCTCAACTAAAGAGCGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTCAGATGCTCAGCTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCACTTAAACCACTTCAGGAAGCTTGAATCTTCTCCGTCCTCAAAACCTTTCATTTGGCGCCACGA GTGCTGATAAGCAACATCAAGCTGATCGTCTGGAAGTGAAGGAGCGAAACGCGTTTATGTGGAAATATGCACACGAAAC TGGCACAATCCTTCAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCTTGGCCCTCGTGGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGGGCTCTTCACTGTTTTTCTTCCACCCAAACCTAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCTCAAGT AACCTGTGTAGTTGTGATGCTCACAGGAAGATCCGAGGTTCAATTTAATTCGCTCGATGGTGTGAAGTGCATAATG CGAAGCTAAGCCAGAGAGGAAACAGTTCAATTCACCTTATCGCGTGGTTTCAGCTTTCAGGCTTCGACGCTGGAATGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGAAGTAAGTAATAAGGGCTTCACATCAAGATTTGAATAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGGAGCCCAAGTTACAGCTTCTCTCTCAGGAGGAGTACCAAAACCAAGTAAAGTAAAGCAAAAGGACA AGGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTGTGCAATGGAGTCTAATGTGTCAGCTCAGACCAATTAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGAGGATCTTCTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCGTGGCAAGAGGCAATGTCTTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAGCCCTCCATAATCACTACACGCAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
664	IgG4 Fc S228P Mut215に融合 されたIL2-116	GGCCTAGTCCTCCTCAACTAAAGAGCGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTCAGATGCTCAGCTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCACTTAAACCACTTCAGGAAGCTTGAATCTTCTCCGTCCTCAAAACCTTTCATTTGGCGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAAGCTGAGCGTCTCGGAACCTGAAAGGAGCGAAACGCGTTTATGTGGAAATATGCACACGAAAC TGGCACAATCCTTCAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTTATCATCAGCACCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCTTGGCCCTCGTGGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGGGCTCTTCACTGTTTTTGTTCACCCAAACCTAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCTCAAGT AACCTGTGTAGTTGTGATGCTCACAGGAAGATCCGAGGTTCAATTTAATTTGGTACGTCGATGGTGTGAAGTGCATAATG CGAAGCTAAGCCAGAGAGGAAACAGTTCAATTCACCTTATCGCGTGGTTTCAGTCTTCAGGCTTCGACGCTGGATTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGAAGTAAGTAATAAGGGCTTCACATCAAGATTTGAATAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCAAGTTACAGCTTCTCTCTCAGGAGGAGTACCAAAACCAAGTAAAGTAAAGCAAAAGGACA AGGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTGTGCAATGGAGTCTAATGTGTCAGCTCAGACCAATTAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGAGGATCTTCTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCGTGGCAAGAGGCAATGTCTTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAGCCCTCCATAATCACTACACGCAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 140】

665	IgG4 Fe S228P Mut215に融合 されたIL2-088	GGGCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGCGCAACTTCAGCTTGAGGATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACAATGCTACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGTCTCCGTCACAAAACCTTTTCAATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTCGGAACTGAAAGAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCCAGCAAAAC TGGCAACAATCGTTGCAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCTGCTGCAACACCTGAAGT CCTGAGTTCTCGGGGCTCTTCAGTGTGTTTGTGTTTCCACCAAACTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTAGTTGTGATGTCTCAGAGGAAGATCGGAGGTTCAATTAATGGTAGTCGATGGTGTGAAGTGCATAATG CGAAGACTAAAGCCGAGAGGAAACAGTTCAATTCACCTTATCCGGTGGTTTTCAGTCTTCAGGCTTGCACCTGGATTGGCTT AACGGAAAGGAATATAAGTGCAGGTAAAGTAAAGGGCTTCATCAAGCATTTGAAAAAACCAATAAGTAAAGCAAAAAAGGACA ACCGAGGGAGCCCAAGTCTACAGCTTCTCCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACACAGGTAAAGTTTGAGCTGTTTGGTAA AGGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTTGCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCTGAGAACAAATTACAAGACTAGGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCCTCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAAGCCGTGGCAAGAGGGCAATGTCTTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACAGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
666	IgG4 Fe S228P Mut215に融合 されたIL2-097	GGGCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGCGCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACAATGCTACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGTCTCCGTCACAAAACCTTTTCAATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTCGGAACTGAAAGAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCCAGCAAAAC TGGCAACAATCGTTGCAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCTGCTGCAACACCTGAAGT CCTGAGTTCTCGGGGCTCTTCAGTGTGTTTGTGTTTCCACCAAACTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGATGTTGTGATGTCTCAGAGGAAGATCGGAGGTTCAATTAATGGTAGTCGATGGTGTGAAGTGCATAATG CGAAGACTAAAGCCGAGAGGAAACAGTTCAATTCACCTTATCCGGTGGTTTTCAGTCTTCAGGCTTGCACCTGGATTGGCTT AACGGAAAGGAATATAAGTGCAGGTAAAGTAAAGGGCTTCATCAAGCATTTGAAAAAACCAATAAGTAAAGCAAAAAAGGACA ACCGAGGGAGCCCAAGTCTACAGCTTCTCCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACACAGGTAAAGTTTGAGCTGTTTGGTAA AGGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTTGCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCTGAGAACAAATTACAAGACTAGGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCCTCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAAGCCGTGGCAAGAGGGCAATGTCTTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACAGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 141】

667	IgG4 Fe S228P Mut215に融合 されたR38N/H16Lムテイン	GGCCCTACGTCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGTTGCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAATACATGCTCAGCTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCGTCCAAAACTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAACACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTGAAGGAAAGGAAACGAGTTTATGTGGGAATATGCACACGAAAC TGGACAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGATCGGTGGAGGAGATCGGAAAGTAAGTATGCCCTTCCCTCGCTCGCTCGCTCGCTCGCA CCTGAGTTCTCGGGCTTCTAGTGTTCCTCCACCCAAACCTTAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGTAGTTGTGATGCTCAGGAAGATCGGAGGTTCAATTTAATGCTGCTGATGCTGTTGAAGTGCATTAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAAACAGTTCAATTCACCTTATCGGCTGGTTTCAGTCTTCAGGCTTCGACCTGGATTTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGAAGGTAAGTATAAAGGGCTTCATCAAGAGTTGAAAAAAACCAATAGTAAAGCAAAAGGACA ACGAGGAGGAGCCCAAGTCTACACGCTTCCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTTGCGAATGGAGTCTAATGGTCAGCTGAGACAATTAACAAGACTAGGCCACCGCTT CTGGAATTCAGAGGATCTTCTCTCTACAGGAGATTGACGGTAGACAAAAGCCGTGGCAAGAGGCAATGTCTTCACTTG TTCTGTAATGCACGAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
668	IgG4 Fe S228P Mut215に融合 されたIL2-098	GGCCCTACGTCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAATACATGCTCAGCTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCGTCCAAAACTTTCATTTGGGGCCACGA GTCCTGATAACCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACGAAAGGAAAGGAAACGAGTTTATGTGGGAATATGCACACGAAAC TGGACAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGGATCGGAAAGTAAAGTATGCCCTTCCTTCGCTCGCTCGCTCGCA CCTGAGTTCTCGGGCTCTTCAGTGTGTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGTAGTTGTGATGCTCAGGAAGATCGGAGGTTCAATTTAATGGTACGTCGATGGTGTGAGTGCATTAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAAACAGTTCAATTCACCTTATCGGCTGGTTTCAGTCTTCAGCTGGGATTTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGAAGGTAAGTATAAAGGGCTTCCATCAAGATTTGAAAAAACCAATAGTAAAGCAAAAGGACA ACGAGGAGGAGCCCAAGTCTACACGCTTCCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTTGCGAATGGAGTCTAATGGTCAGCTGAGACAATTAACAAGACTAGGCCACCGCTT CTGGAATTCAGAGGATCTTCTCTCTACAGGAGATTGACGGTAGACAAAAGCCGTGGCAAGAGGCAATGTCTTCACTTG TTCTGTAATGCACGAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 142】

669	IgG4 Fc S228P Mut215に融合 されたIL2-100	GCGCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGCGAACTTCAGCTTCAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAAT CAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTAACTAGCTCAGCTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACCC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCCTTGAATCTTGCTCCGTCACAAAACCTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTCAGGCTCTGGAACTCAAGGAAGCGAAACGACCTTATGTGCGAATATGCAGACGAAC TGGCAACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTAGCCAACTCTATCATGACGCTTCAGTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGCTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGGCCCTCGCTGCGCTGCA CCTGAGTTCTCTCGGCGGTCCTTCAGTGTTTTTTTCCACCCAAACCTTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACGGAAGATCCGAGGTTCAATTTAATTTGCTACGTCGATGGTGTGCAATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAGACAGTTCAATTCACCTTATCGGTGGTTTTCAGCTCTTCGACGCTGGATTTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGAAGGTAAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTTGAAAACCACTAAGTAAGCAAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAGCTTACAGCTTCCCTTCTCAGGAGGATGACCAAAACCCAGTAAGTTTACGCTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTTGCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCTGAGAACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCTCTACAGCAGATTACGCTAGACAAAACCCGCTGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACAGCAGAAATCTCTGAGCTTGCTCTTTGGGAAA
670	IgG4 Fc S228P Mut215に融合 されたIL2-090	GCGCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGCGAACTTCAGCTTCAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAAT CAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTGAAATGCTCAGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACCC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCCTTGAATCTTGCTCCGTCACAAAACCTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTCATCGCTCTGGAACCTGAAAGGAGCGAAACGACCTTATGTGCGAATATGCAGACGAAC TGGCAACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCAACTTATCATCAGCAGCTTCAGTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGCTGGAGGAGGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGGCCCTCGCTGCGCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCCTCAGTGTTTTTTTCCACCCAAACCTTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACGGAAGATCCGAGGTTCAATTTAATTTGCTACGTCGATGGTGTGCAATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAGACAGTTCAATTCACCTTATCGGCTGGTTTCACTCTTCAGGCTTTCACGCTGGATTTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGAAGGTAAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTTGAAAACCACTAAGTAAGCAAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAGCTTACAGCTTCCCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACCCAGTAAGTTTACGCTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTTCTCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCTGAGAACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCTCTACAGCAGATTACGCTAGACAAAACCCGCTGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACAGCAGAAATCTCTGAGCTTGCTCTTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 143】

671	IgG4 Fc S228P Mut215に融合 されたIL2-092	GCCCCTACGTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAGATGCTCAGCAAGATTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCAAAAAATTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACGAAAGGAAAGCAAGCGTTTATGTGCGAATATGACAGCAAAAC TGGGACAATCCTTCAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCGGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGGGCTCTTCACTGTTTGTTCACCCAAACCTTAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACTGTGTAGTTGTGATGCTCACAGGAAGATCCGAGGTTCAATTTAAATGGTAGCTGCATGGTGTGAAGTGCATAAATG CGAAGCTAAGCCGAGAGAGAAACAGTTCAATTCACCTTATCGCGTGGTTTCAGTCCCTTCAGCTTCGACGTGGATTGGCTT AACGGAAAGGAATAAAGTGAAGTAAGTAATAAAGGGCTTCATCAAGACTTTGAAAAAAACCAATAGTAAGCAAAAGACA ACGAGGGAGCCCCAAGTTACACGCTTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAAGCTGAGACAATTAACAAGACTAGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGATCTTCTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCGTGGCAAGAGGGCAATGTCTTTCAGTTG TTCGTAAATGCACGAGCCCTCCATAATCACTACACGAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
672	IgG4 Fc S228P Mut215に融合 されたIL2-110	GCCCCTACGTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAGATGCTCAGCAGAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCAAAAAATTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACGAAAGGAAAGCAAGCGTTTATGTGCGAATATGACAGCAAAAC TGGGACAATCCTTCAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCGGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGGGCTCTTCACTGTTTGTTCACCCAAACCTAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGTAGTTGTGATGCTCACAGGAAGATCCGAGGTTCAATTTAAATGGTAGCTGCATGGTGTGAAGTGCATAAATG CGAAGCTAAGCCGAGAGAGAAACAGTTCAATTCACCTTATCGCGTGGTTTCAGTCCCTTCAGCTTCGACGTGGATTGGCTT AACGGAAAGGAATAAAGTGAAGTAAGTAATAAAGGGCTTCATCAAGACTTTGAAAAAAACCAATAGTAAGCAAAAGACA ACGAGGGAGCCCCAAGTTACACGCTTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAAGCTGAGACAATTAACAAGACTAGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGATCTTCTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCGTGGCAAGAGGGCAATGTCTTTCAGTTG TTCGTAAATGCACGAGCCCTCCATAATCACTACACGAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 144】

673	IgG4 Fc S228P Mut215に融合 されたIL2-不活性	GCCCTACGTCCTCCTCACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGATGCTCAGGCAAGTTTGTATATGCCAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCAACTTAAACCACCTTCAGGAAGCTTCAATGGTCTCCGTCCAAAACCTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGGATATCAACGTGATCGTCTGGAAGTGAAGAGCAAGCAAGAGCTTTATGTGCAATATGCAGACGAAAC TGGGACAAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAAATCATCATCAGCAGTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGTGGGTGGAGGAGTCCGAAAGTAAAGTATGGCCCTCCTTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGCGGTCCTTTCAGTGTTTTGTTCACCCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAAGT AACCTGTGTAGTTGTGTGATCTCAGAGGAAGATCCGAGGTTCAATTTAATTGATGCTCGATGGTGTGTAAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCGAGAGAGGAACAGTTCOAATTCACCTTATCGCGTGTGTTTCAGCTTCACAGTGTGATGGCTT AACGAAAGGAATATAAGTGCAGGTAAAGTAAAGGGCTTCATCAAGCTGATGAAAGCAATCAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCTCTCTCAGGAGAGATGACCAAAACCCAGGTAAAGTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTTCGAATGGGAGTCTAATGGTCAAGTGCAGCAACAATTACAAAGACTACCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAAATCTCTGAGCTTGTCTTGGGAAA
674	IgG4 Fc S228P Mut215に融合 されたIL2-99	GCCCTACGTCCTCCTCACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAACTGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCCAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCAACTTAAACCACCTTCAGGAAGCTTCAATCTGCTCCGTCCAAAACCTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGGAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTGAAGAGCAAGCAAGAGCTTTATGTGCAATATGCAGACGAAAC TGGGACAAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAAATCATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGTCCGAGGAGGATCCGAAAGTAAAGTATGGCCCTCCTTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGCGGTCCTTTCAGTGTTTTGTTCACCCAAACCTTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAAGT AACCTGTGTAGTTGTGTGATCTCAGAGGAAGATCCGAGGTTCAATTTAATTGATGCTCGATGGTGTGTAAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCGAGAGAGGAACAGTTCOAATTCACCTTATCGCGTGTGTTTCAGCTTCAGCTTTCAGCTGGGATTTGGCTT AACGAAAGGAATATAAGTGCAGGTAAAGTAAAGGGCTTCCATCAAGCTTCAAAAACCATAAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCTCTCTCAGGAGAGATGACCAAAACCCAGGTAAAGTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTTCGAATGGGAGTCTAATGGTCAAGTGCAGCAACAATTACAAAGACTACCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAAATCTCTGAGCTTGTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 145】

675	IgG4 Fe S228P Mut215に融合 されたIL2-101	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTGAAATGCTACCGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTCTGCTCGTCCAAAACCTTTCATTTGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTAAAGAAAGGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGCACAATCGTTGAAATTTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAAATCTATCATCAGCAGTTGACTGGTGGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCGAAAGTAAGTATGCCCCCTTCCCTGCGCTCCGTCGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGCTCTCAGTGTTTTGTTCACCCAAACCTTAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGATGTTGATGCTCAGAGGAAGATCGGAGGTTCAATTTAATTTGTTAGTCTGATGCTGTTGAAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTCAATTCCTTATCGCGTGTTCAGTCTTCAGGCTTCGACGTTGAGTTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGAAGTAAGTAATAAAGGGCTTCATCAAGCATTTGAAAAACCAATAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGGCCCAAGTCTACACGCTTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACAGGTAACTTTGACGCTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTTGCGAATGGAGTCTAATGGTACGCTGAGACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGAATTCAGACGGATCTTCTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAAATCTCTGAGCTTGTCTCTGGGAAA
676	IgG4 Fe S228P Mut215に融合 されたIL2-102	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTGAAATGCTACCGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTCTGCTCGTCCAAAACCTTTCATTTGGGCCACGA GTCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTAAAGAAAGGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGCACAATCGTTGAAATTTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAAATCTATCATCAGCAGTTGACTGGTGGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCGAAAGTAAGTATGCCCCCTTCCCTGCGCTCCGTCGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGCTCTCAGTGTTTTGTTCACCCAAACCTTAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGATGTTGATGCTCAGAGGAAGATCGGAGGTTCAATTTAATTTGTTAGTCTGATGCTGTTGAAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTCAATTCCTTATCGCGTGGTTTCAGTCTTCAGGCTTCGACGTTGGATTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGAAGTAAGTAATAAAGGGCTTCATCAAGCATTTGAAAAACCAATAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGGCCCAAGTCTACACGCTTCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACAGGTAACTTTGACGCTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTTGCGAATGGAGTCTAATGGTACGCTGAGACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGAATTCAGACGGATCTTCTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAAATCTCTGAGCTTGTCTCTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 146】

677	IgG4 Fc S228P Mut215に融合 されたIL2-103	GCCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAAT CAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTGAATGCTCAGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACCC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCGCAAAAACCTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGGAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAGGAAGCAAGACGCTTATATGCGCAATATGCAGACGAAAC TGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTAGCCAACTATCATCAGCACGTTCTGCTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGGATCGGCTGGAGGAGGATCGGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCGCTGCCCCGCA CCTGAGTTCCCTGGGGCTCCTTCAGTGTTTTGTTCACCCCAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGTAGTTGTTCATGTCTCAGGAAGATCGGAGGTTCAATTTAAATTTGTTACGTGATGTTGTTCAAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACTCAATTTCCACTTATCGCGTGGTTTTCAGTCCCTTCAGGTCCTTCAGCTGGATTTGGCTT AACGGAAAGGAATATAAGTGCAGGTAGTATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTTGAAAAAACCAATAAGTAAAGCAAAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGCTTACAGCTTCTCCTCTCTCAGGAGGAGTACCAAAAAACAGGTAAAGTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTTGCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCTGAGAACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTTCTCCTCTACAGCAGATTACCGGTAGACAAAAAGCCGTGGCAAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAAGCCCTCCATATCACTACAGCGAGAAATCTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA
678	IgG4 Fc S228P Mut215に融合 されたIL2-104	GCCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAAT CAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTGAATGCTCAGTTTAAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACCC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCGCAAAAACCTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGGCTCCTGGAACTTTAGCCAACTATCATCAGCACGTTCTGCGCAATATGCAGACGAAAC TGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTAGCCAACTATCATCAGCACGTTCTGCTGGTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGGATCGGCTGGAGGAGGATCGGAAAGTAAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCGCTGCCCCGCA CCTGAGTTCTCGGGCTCCTTCAGTGTTTTGTTCACCCCAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGTAGTTGTTCATGTCTCAGGAGGATCGGAGGTTCAATTTAAATTTGGTACGTGATGTTGTTGAAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACTCAATTCACCTTATCGCGTGGTTTCAGTCCCTTCAGGCTTTCGACGTGGATTGGCTT AACGGAAAGGAATATAAGTGCAGGTAGTATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTTGAAAAAACCAATAAGTAAAGCAAAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGCTTACAGCTTCTCCTCTCTCAGGAGGAGTACCAAAAAACAGGTAAAGTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTTGCGAATGGGAGTCTAATGGTCAAGCTGAGAACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTTCTCCTCTACAGCAGATTACCGGTAGACAAAAAGCCGTGGCAAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAAGCCCTCCATATCACTACAGCGAGAAATCTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 147】

679	IgG4 Fc S228P Mut215に融合 されたIL2-114	GCCCTACGTCCTCAACTAAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAGAAATGCTACGCCAGAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTCAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCAACTTAAACCACTTGAGGAAGCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAAAGCTTTCATTTGGCGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAAGCAACGACGTTTATGTGGAATATGCACAGCAAAC TGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCCAATCTATCATCAGCACCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCTTGGCCCTCGGTGCCCTGCA CTTGAGTTCTCGGGGCTCTTCACTGTTTGTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTAGTTGATGTCTACAGGAAGATCCGAGGTTCAATTTAATGTAGCTGATGCTGAGTGTGTAAGTGCATTAATG CGAAGACTAAGCCAGAGAGCAAGCTTCAATTCACCTTATCGGTGTTTCACTGCTTCAAGTCTTGCACGTGGATTGGCTT AACGAAAGGAATATAAGTGAAGTAAGTAATAAGGGCTTCCATCAAGCATTTGAAACCAATTAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCAAGTCTACCGCTTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACCCAGGTAACTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTTGCGAATGGAGTCTAATGGTCAGCTCAGAACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGGATCTTCTCTCTACAGCAGATTGACGCTAGACAAAAGCCGTGGCAAGAGGCAATGTCTTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAGAAATCTCTGAGCTTGTCTTTGGGAAA
680	IgG4 Fc S228P Mut215に融合 されたIL2-117	GCCCTACGTCCTCAACTAAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCACTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAGAAATGCTACGCCAGAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTCAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCAACTTAAACCACTTGAGGAAGCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAAAGCTTTCATTTGGCGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGGCTCTGGAATCTGAAAGCAAGCAACGAGTTTATGTGCGAATATGCACAGCAAAC TGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCCAATCTATCATCAGCACCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCTTGGCCCTCGGTGCCCTGCA CTTGAGTTCTCGGGGCTCTTCACTGTTTGTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTAGTTGATGTCTACAGGAAGATCCGAGGTTCAATTTAATGTAGCTGATGCTGAGTGTGTAAGTGCATTAATG CGAAGACTAAGCCAGAGAGCAAGTTCATTTCCACTTATCCGTGTTTCACTGCTTCAAGTCTTGCACGTGGATTGGCTT AACGAAAGGAATATAAGTGAAGTAAGTAATAAGGGCTTCCATCAAGCATTTGAAACCAATTAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCAAGTCTACCGCTTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACCCAGGTAACTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTTGCGAATGGAGTCTAATGGTCAGCTCAGAACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGGATCTTCTCTCTACAGCAGATTGACGCTAGACAAAAGCCGTGGCAAGAGGCAATGTCTTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAGAAATCTCTGAGCTTGTCTTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 148】

681	IgG4 Fc S228P Mut215に融合されたIL2-108	GGGCTACGTCCTCCTCAACTAAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTGAACCTTACTAACAATGCTCAAGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGAAAGCCTTGAATCTTGCCGTCACAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAAGCTGATCGTCTGGAACCTGAAAGAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGCAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGACGTTGACTGCTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTCGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGCGGCTCCTTCAGTGTGTTTTCACAGGAAGATCCGAGGTTCAATTAATTTGGTACGTCGATGGTGTGAAGTGCATAATG AACCTGTAGTTGTTGATGCTCAGAGGAATCCGAGGTTCAATTTCCACTTATCGCGTGTTCAGTCCCTCAGCTGATTTGGCTT CGAAGACTAAGCGGAGAGAGAACATTCATTTCCACTTATCGCGTGTTCAGTCCCTCAGCTGATTTGGCTTTCAGCTGATTTGGCTT AACGAAAGGAATATAAGTGAAGTGAAGTAAATAAGGGCTTCCATCAAGCATTTGAAAAAACCAATAAGTAAAGCAAAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGCTCTACAGCGTTCTCCTCTCTCAGGAGGATGACAAAAACAGGTAAAGTTTGAGCTGTTGGTAA AGGGGTTTTATCCCTCAGATAATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATGGTCAAGCTGAGAACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCCTCTACAGCAGATTGACGGTAGACAAAAAGCCGTGGCAAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAGCCCTCCATAATCACTACAGCAGAAATCTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA
例示的なIL-2-Fc融合タンパク質 (IgG4 Fc S228P/R409K Mut215)		
682	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215に融合されたIL2 C125S	GGGCTACGTCCTCCTCAACTAAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTGAACCTTACTAGAAATGCTCAGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGAAAGTATTGAATCTTGCTCAGTCCAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAAGCTGATCGTCTGGAACCTGAAAGAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGCAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGACGTTGACTGCTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTCGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGCGGCTCCTTCAGTGTGTTTTCACAGGAAGATCCGAGGTTCAATTTAATTTGGTACGTCGATGGTGTGAAGTGCATAATG AACCTGTAGTTGTTGATGCTCAGAGGAATCCGAGGTTCAATTTCCACTTATCGCGTGTTCAGTCCCTCAGCTGATTTGGCTT CGAAGACTAAGCGGAGAGAGAACATTCATTTCCACTTATCGCGTGTTCAGTCCCTCAGCTGATTTGGCTTTCAGCTGATTTGGCTT AACGAAAGGAATATAAGTGAAGTGAAGTAAATAAGGGCTTCCATCAAGCATTTGAAAAAACCAATAAGTAAAGCAAAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGCTCTACAGCGTTCTCCTCTCTCAGGAGGATGACAAAAACAGGTAAAGTTTGAGCTGTTGGTAA AGGGGTTTTATCCCTCAGATAATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATGGTCAAGCTGAGAACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCCTCTACAGCAATTTGACGGTAGACAAAAAGCCGTGGCAAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAGCCCTCCATAATCACTACAGCAGAAATCTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 149】

683	IgG4 Fe S228P/R409K Mut215 に融合された安定化IL-2	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGCGCAACTTCAGCTTCAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAGATGCTCAGCTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTCAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCAACTTAAACCACTTTCAGGAAGCCTTGAATCTTCTCGTCCGTCAAAACCTTTCATTTGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACGAAAGGAGCGAAACGCGTTTATGTGCGAATATGCACGGAAC TGGGCAATCGTTCAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATGGG GAGGTGAGGATCTGGAGAGGAGGATCGGTGGAGGAGATCGGAAAGTAAGTATGCGCCCTCTTGCCTCGTCCCTCGCA CTTGAGTTCTCGGGGCTCTTACGTGTTTTTGTTCACCCAAACCTAAAGACACCTTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGATGTTGATGCTCACAGGAAGATCGGAGGTTCAATTTAATGTAGTCGATGCTGTGTGAAGTGCAATAATG CGAAGACTAAGCCAGAGAGGAACAGTTCAATTCACCTTACGCGTGTTCAGTCCCTTCAGGCTTCGACGCTGGATTTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTCAAGTAAGTAATAAGGGCTTCATCAAGCATTGAAACCAATAGTAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGTCTACAGCTTCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACCCAGGTAACTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTGCGAATGGAGTCTAATGGTCAGCTCAGAACCAATTACAAGACTACGCCACCGTT CTGGATTACAGGATCTTCTCTCTACAGCAATTGACGCTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGCAATGTCTCTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAGAACTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA
684	IgG4 Fe S228P/R409K Mut215 に融合されたIL2-037	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGAGCGCAACTTCAGCTTCAGGATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAGATGCTCAGCTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCAACTTAAACCACTTTCAGGAAGCCTTGAATCTTCTCGTCCGTCAAAACCTTTCATTTGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAGCGAAACGCGTTTATGTGCGAATATGCACGGAAC TGGCACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCGGAAAGTAAGTATGCGCCCTCTTGCCTCGTCCCTCGCA CCTGAGTTCTCGGGGCTCTTACGTGTTTTTGTTCACCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGATGTTGATGCTCACAGGAAGATCGGAGGTTCAATTTAATGTAGTCGATGCTGTGTGAAGTGCAATAATG CGAAGACTAAGCCAGAGAGGAACAGTTCAATTCACCTTACGCGTGTTCAGTCCCTTCAGGCTTCGACGCTGGATTTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTCAAGTAAGTAATAAGGGCTTCATCAAGCATTGAAACCAATAGTAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGTCTACAGCTTCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACCCAGGTAACTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTGCGAATGGAGTCTAATGGTCAGCTCAGAACCAATTACAAGACTACGCCACCGTT CTGGATTACAGGATCTTCTCTCTACAGCAATTGACGCTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGCAATGTCTCTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAGAACTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 150】

685	IgG4 Fc S228P/R409K Mut.215 に融合されたIL2-062	GGCCTACGTCCTCCTCACTAAAGAGCGCAACTTCAGCTTGAGAACTCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTCAACGGAAAT CAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGAAAGCCTTGAACTCTGCTCCGTCACAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAAGCTGATCGTCTCTGGAACTGAAAGGAGCGCAACGCTTTATGTGCCAATATGCAGACGAAAC TGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGCATCACTTTTAGCCAACTATCATAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGTGGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTCGCCCTGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGCTCTCAGTGTTTTTGTCTCCACCAAGCTTAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGATTTGTCATGTCTCAGGAGATCCGGAGGTTCAATTTAATTTGATACGTCGATGGTGTGGAAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGAACAGTTCAATTCACCTATCCGCTGGTTTCAATTTAATTTGATACGTCGATGGTGTGGAAGTGCATAATG AACGGAAGGAATATAAGTGAAGTAAATAAGGGCTTCCATCAACCACTGAAAAACCAATAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGCTACAGCTTCCCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACCAAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTTGCGAATGGAGTCTAATGGTCAAGCTGAGAACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCTCTACAGCAAAATTGACGGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAGCCCTCCATAATCACTACACGAGAAATCTCTCAGCTTGCTCTTGGGAAA
686	IgG4 Fc S228P/R409K Mut.215 に融合されたIL2-118	GGCCTACGTCCTCCTCACTAAAGAGCGCAACTTCAGCTTGAGCTTCTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAAT CAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAGAAAGCCTTGAACTCTGCTCCGTCACAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAAGCTGATCGTCTCTGGAACTGAAAGGAGCGCAACGCTTTATGTGCCAATATGCAGACGAAAC TGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGCATCACTTTAGCCAACTATCATAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGTCCGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTCGCCCTGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGCTCTCAGTGTTTTTGTCTCCACCAAGCTTAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGATTTGTCATGTCTCAGGAAAGTCCGGAGGTTCAATTTAATTTGATGCTGATGGTGTGGAAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGAACAGTTCAATTCACCTTATCGGCTGGTTTCACTCTTCAGGCTTTCAGCTGGATTTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGAAGTAAATAAGGGCTTCCATCAAGCAATTGAAAAACCAATAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGCTACAGCTTCCCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACCAAGTAAAGTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGAGTCTAATGGTCAAGCTGAGAACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCTCTACAGCAAAATTGACGGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAGCCCTCCATAATCACTACAGGAGAAATCTCTCAGCTTGCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 151】

687	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合されたIL2-035	GGCCCTAGTCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAC CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGATGCTACGCTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAAGCCACTGAGTTGAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCACTTAAACCACTTTCAGGAGCCTTGAATCTTCTCCGTCGCAAAACCTTTCATTTGGCGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACGAAAGGAGCGAAACGCTTTATGTGCGAATATGCACACGAAC TGGCACAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATACGACGTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCGGAAAGTAAGTATGCCCCCTCTTGGCCTCCGTCGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGGGCTCTTCACTGTTTGTGTTCCACCCAAACCTTAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAACT AACCTGTGTAGTTGTGATGCTCACAGGAAGATCCGAGGTTCAATTTAATTAGTACGTCGATGGTGTGAAGTGCAATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTCAATTCACCTTATCGCGTGGTTTCACTGCTTCAGGCTTTCGACCTGGATTTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTCAAGGTAAATAAAGGGCTTCACATCAAGATTAAGAAACCAATAAGTAAAGCAAAAGGACA ACGAGGAGGCCCAAGTCTACAGCTTCCCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACCAAGCTAAGTTTGACGTGTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAAGCTGAGCACAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCTCTACAGCAATTGACGGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGCAATGTCTTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAGATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
688	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合されたIL2-073	GGCCCTAGTCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGATGCTACGCTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAAGCCACTGAGTTGAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCACTTAAACCACTTTCAGGAGCCTTGAATCTTCTCCGTCGCAAAACCTTTCATTTGGCGCCACGA GTTCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTCGAACTGAAAGGAGCGAAACGCTTTATGTGCGAATATGCACACGCAAAAC TGGCACAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCAACTCTATCATCAGACGCTTTCAGTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCTTGGCCTCCGTCGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGGGCTCTCAGTGTGTTTGTGTTCCACCCAAACCTAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAACT AACCTGTGTAGTTGTGATGCTCACAGGAAGATCCGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGTGTGAAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTCAATTCACCTTATCGCGTGGTTTCACTGCTTCAGCTTTCGACCTGGATTTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTCAAGGTAAATAAAGGGCTTCACATCAAGCTTGAAGGCTTCCATCAAGCTTGAAGCAAAAGGACA ACGAGGAGGCCCAAGTCTACAGCTTCCCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACCAAGCTAAGTAAAGCAAAAGGACA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAAGCTGAGCACAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCTCTACAGCAATTGACGGTAGACAAAAGCCGCTGGCAAGAGGCAATGTCTTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAGATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 152】

689	IgG4 Fe S228P/R409K Mut215 に融合されたIL2-077	GCCCTACGTCCTCTCAACTAAAGAGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGACCGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAGATGCTCAGCTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAAGAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCTCAAAAACCTTTCAATTTGGGCCACGA GATCTGATACCTAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTGAAGAGAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCACACGAAAC TGGCAAAATCGTTCAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCGGAAAGTAAGTATGGCCCTCTGCTGCTCCGTCGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGGGCTCTTCACTGTTTTTTTCCACCAAACTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGATGTTGATGTCTACAGGAAGATCGGAGGTTCAATTTAATGGTAGCTCGATGGTGTGAAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGCAAGTTCATTTCCACTTATCCGCTGTTTCACTCTCAGGCTTTCACCTGGGATTTGGCTT AACGAAAGGAATATAAGTGAAGTAAGTAATAAGGGCTTCATCAAGCATTTGAAACCAATAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCAAGTCTACAGCTTCTCTCTCAGGAGAGATGACCAAAACCAAGTAAAGTTGACGTGTTTGGTAA AGGGGTTTATCCCTCAGATATTGTGTGAATGGAGTCTAATGGTCAGCTGAGAACAAATACAGACTAGGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGATCTTCTCTCTACAGCAATTCAGCGTAGACAAAAGCCGTGGCAAGAGGCAATGTCTTTCAGTTG TTCGTAAATGCACGAGCCCTCCATAATCACTACAGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
690	IgG4 Fe S228P/R409K Mut215 に融合されたIL2-043	GCCCTACGTCCTCTCAACTAAAGAGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGACCGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAGATGCTCAGCTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTGAAGAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCTCAAAAACCTTTCAATTTGGGCCACGA GATCTGATAAGCCGTGATCAACGTGATCGTCTGGAAGTGAAGAGAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCACACGAAAC TGGCAAAATCGTTCAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGATCGGAAAGTAAGTATGGCCCTCTGCTGCTCCGTCGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGGGCTCTTCACTGTTTTTTTTCACCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGATGTTGATGTCTACAGGAAGATCGGAGGTTCAATTTAATGGTAGCTCGATGGTGTGAAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGGAGACAGTTCAATTCACCTTATCGGCTGTTTCACTCCTTCAGCTTTCGACCTGGATTTGGCTT AACGAAAGGAATATAAGTGAAGTAAGTAATAAGGGCTTCATCAAGCATTTGAAACCAATAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCAAGTCTACAGCTTCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACCAAGTAAAGTTGACGTGTTTGGTAA AGGGGTTTATCCCTCAGATATTGTGTGAATGGAGTCTAATGGTCAGCTGAGAACAAATACAGACTAGGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGATCTTCTCTCTACAGCAATTCAGCGTAGACAAAAGCCGTGGCAAGAGGCAATGTCTTTCAGTTG TTCGTAAATGCACGAGCCCTCCATAATCACTACAGCAGAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 153】

691	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合されたIL2-036	GGCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCCAATTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCCACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTAGATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCAACTTAAACCACTTCAGGAAGCCTTCAATCTTCTCGTCCGTCGAAAAAATCTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAGCATCAAGCTGATCGTCTGGAACGAAAGGAGGAAAGCAGCTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGGACAAATCGTTGAAATTTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAAATCTATCATCAGCAGCTTGACTGCTGGAGGATCGG GAGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGCTGGAGGAGGATCGGAAAGTATGAGCCCTCTTGGCCCTCGCTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGGCTCTTACGTGTTTTTGTTCACCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGTAGTTGTGATGCTCACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATTAGTCTGCTGATGCTGAGTGCATATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTCAATTCACCTTATCGGTGGTTTCAGTCTTTCAGCTTTCAGCTGGATTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGAAGTAAGTATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTTGAAAAACCAATAGTAAGTAAAGCAAAAGACA ACCGAGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCTCTCTCAGAGAGATGACCAAAACAGGTAAGTTTCAGCTGTTTGGTAA AGGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTGTGCAATGGAGTCTAATGGTCAAGCTGAGACAATTAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGAGGATCTTCTCTCTACAGCAATTTGACGGTAGACAAAGCCGTGGCAAGAGGCAATGTCTTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
692	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合されたIL2-068	GGCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCCAATTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCCACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTAGATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCAACTTAAACCACTTCAGGAAGCCTTGAATCTTCTCGTCCGTCGAAAAAATCTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAAGCTGAGCGTCTGGAACGAAAGGAGGAAAGCAGCTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGGACAAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAAATCTATCATCAGCAGCTTGAAGTGGAGGATCGG GAGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGCTGGAGGAGGATCGGAAAGTAAAGTATGGCCCTCTTGGCCCTCGCTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGGCTCTCAGTGTTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGTAGTTGTGATGCTCACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGCTGATGGTGTGAAGTGCATATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTCAATTCACCTTATCGGTGGTTTCAGTCTTTCAGCTTTCAGCTGGATTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGAAGTAAGTATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTTGAAAAACCAATAGTAAGTAAAGCAAAAGACA ACCGAGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCTCTCTCAGAGGAGATGACCAAAACAGGTAAGTTTCAGCTGTTTGGTAA AGGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTGTGCAATGGAGTCTAATGGTCAAGCTGAGACAATTAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGAGGATCTTCTCTCTACAGCAATTTGACGGTAGACAAAGCCGTGGCAAGAGGCAATGTCTTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAAATCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 154】

693	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合されたIL2-106	GCCCCAGTCTCCTCAACTAAAGAGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTGAACCTTAGAATGCTCAGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTAGAGAAAGCCTTGAATCTTGCTCCGCCCAAAAACCTTTCATTTGGCGCCACGA GATCTGATAGCAACATCAACGCTGATCGTCTCGAACTGAAAGGAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGCTTACGTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCGGTGCGCTGCA CCTGAGTTCTCGGGGCTCTCAGTGTGTTTGTGTTTCCACCAAGATCCGAGGTTCAATTTAATGGTAGCTGATGGTGTGAAGTGCATAATG AACTGTGATGTTGTCATGTCACAGGAAGATCCGAGGTTCAATTTAATGGTAGCTGATGGTGTGAAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGAACAGTTCAATTTCCACTTATCGGGTGGTTTTCAGTCTTCAGGTCTTCACGTTGATTTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTCAAGGTAAGTAAATAAGGGCTTCCATCAAGCAATGAAAAAACCAATAAGTAAAGCAAAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGCTTACAGCGTTCTCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAACAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATGGTCAAGCTGAGAACAAATTACAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTTCTCTACAGCAAAATTGACGGTAGACAAAAAGCCGTGGCAAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACAGCGAGAAATCTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA
694	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合されたIL2-107	GCCCCAGTCTCCTCAACTAAAGAGCGCAACTTCAGCTTGAGAACTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTGAACCTTAGAATGCTCAGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTAGAGAAAGCCTTGAATCTTGCTCCGCCCAAAAACCTTTCATTTGGCGCCACGA GATCTGATAGCAACATCAACGCTGATCGTCTCGAACTGAAAGGAGCGAAACGACGTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGCAGCTTTCAGTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCGGTGCGCTGCA CCTGAGTTCTCGGGGCTCTCAGTGTGTTTGTGTTTCCACCAAGATCCGAGGAGTAAAGTATGATCTCTCGAACACCTGAAAGT AACCTGTGATGTTGTCATGTCACAGGAAGATCCGAGGTTCAATTTAATGGTAGCTGATGGTGTGAAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGAACAGTTCAATTTCCACTTATCGGGTGGTTTTCAGTCTTCAGGTCTTCGACGTGGATTTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTCAAGGTAAGTAAATAAGGGCTTCCATCAAGCAATGAAAAAACCAATAAGTAAAGCAAAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGCTTACAGCGTTCTCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAACAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATGGTCAAGCTGAGAACAAATTACAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTTCTCTACAGCAAAATTGACGGTAGACAAAAAGCCGTGGCAAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACAGCGAGAAATCTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 155】

695	IgG4 Fe S228P/R409K Mut+215 に融合されたIL2-119	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGTGCCTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTGAACCTACTAGATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAACTTGTCTCCGTCGCAAACTTTCATTTCGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAGCGCAACGACGTTTATGTGCGAATATGCAGCAAAAC TGGACAATCGTTCAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTACCAATCTATCATCAGCAGTTGCTGAGTGGTGGAGGATCGG GAGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGGATCGGCTGAGGAGGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGGCCCTCGCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGCTCTCAGTGTGTTTGTTCACCCAACTTAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAAGT AACCTGTGATGTTGTCATGTCTCAGGAAGATCCGAGGTTCAATTTAATTTGACGTGCTGATGTTGCAAGTGAATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGAACAGTTCAATTCACCTTATCGCGTGGTTTCAGCTTTCGACGTTCGACGTGGATGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGAAGGTAGTATAAAGGGCTTCCATCAGCAATGTAAGCAAAACCAATAGTAAAGCAAAAGGACA ACGAGGGAGCCCCAAGTCTACAGCTTCCCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACAGGTAAAGTTTACAGTGTGTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTTGCGAATGGAGTCTAATGGTCAGCCCTGACAACTTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGATCTTCTCTCTACAGCAATTCACGCTAGACAAAGCCGCTGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCAGAACCCCTCCATATACTACAGCAGAAATCTCTCAGCTTGTCTCTTGGGAAA
696	IgG4 Fe S228P/R409K Mut+215 に融合されたK35E/D84Vムナイ ン	GCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTGAACCTACTAGAAATGCTCAGTTTAAAGTTTATATGCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAACTTAAACCACTTGAGGAAGCCTTGAACTTGTCTCCGTCGCAAACTTTCATTTCGGGCCACGA GTGCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTCGAACTGAAAGGAGCGCAACGAGCTTTATGTGCGAATATGCAGCAAAAC TGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTACCAATCTATCATCAGCAGCTTTCAGCTGGTGGAGGATCGG GAGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGGATCGGCTGAGGAGGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGGCCCTCGCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGCTCTCAGTGTGTTTGTTCACCCAACTTAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAAGT AACCTGTGATGTTGTCATGTCTCAGGAAGATCCGAGGTTCAATTTAATTTGACGTGCTGATGTTGCAAGTGAATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGAACAGTTCAATTCACCTTATCGCGTGGTTTCAAGTCTTCAGCTTTCGACGTGGATGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGAAGGTAAAGTAAAGGGCTTCCATCAGCAATGTAAGCAAAACCAATAGTAAAGCAAAAGGACA ACGAGGGAGCCCCAAGTCTACAGCTTCCCTCTCTCAGGAGGAGTCCCAAAAGGAGTAAAGTAAAGCAAAAGGACA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTTGCGAATGGAGTCTAATGGTCAGCCCTGACAACTTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGATCTTCTCTCTACAGCAATTCACGCTAGACAAAGCCGCTGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCAGAACCCCTCCATATACTACAGCAGAAATCTCTCAGCTTGTCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10-156】

697	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-115	GGCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTCTCTCGACATCTTCAGATGATTTTGGAAACCGAAT CAATAATTACAAAAATCCTCGAATCTACTAGAAATGCTCAGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACAC TTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCACCTTGAGGAAGCCCTTGAATCTTGCTCCGTGCCAAAACCTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAAGCTGAGCGCTCTGGAACCTGAAAGGAAGCGAACGAGCTTTATGTGCCAATATGCAGACGAACAC TGGCAACATCGTTGAATTTCTCAATCGATGCATCTTTTAGCCCAATCTATCATCAGCAGCTTCATCTGGTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCTCTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTCTCTGGCGGTCTCTCAGTGTCTTGTGTTTCCACCCAAACCTTAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCTGAACT AACTCTGTAGTTGTGATGCTCTCACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATTTGTCAGCTGATGGTGTTCGACGTGCAATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTTCAATTCACCTTATCGCGTGTTCAGTCTTCAGCTTTCGACGTTCGACGTGGATTTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGC AAGGTAAATAAAGGGCTTCCATCAGCACTTGAAATGAAACCAATAGTAAGCAAGCAAAAGGACA ACGAGGGAGCCCCAAGCTCTACAGCTTCTCCTCTCTCAGGAGGAGATGACCCAAAACAGGCTAAGTTGACGTGTTTGGTAA AGGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGTGGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCTGACGAACAATTACAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCTCTACAGCAAAATTGACGTGACAAAAAGCCGCTGCAAGAGGGCAATGTCCTTCAGTTG TTCTGTAATGCAGGAAGCCCTGCATAATCACTACAGCAGAAATCTCTCAGCTTGTCCTCTCTGGGAAA
698	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-109	GGCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTCTCTCGACCTTCAGATGATTTTGGAAACCGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAAACCTTACTCAGATGCTCAGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACAC TTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCACCTTGAGGAAGCCCTTGAATCTTGCTCCGTGCCAAAACCTTTCATTTGGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAAGCTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAAGCGAACGAGCTTTATGTGCCAATATGCAGACGAACAC TGGCAACATCGTTGAATTTCTCAATCGATGCATCTTTTAGCCCAATCTATCATCAGCAGCTTCATCTGGTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCTCTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTCTCTGGCGGTCTCTCAGTGTCTTGTGTTTCCACCCAAACCTTAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCTGAACT AACTCTGTAGTTGTGATGCTCTCACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATTTGTCAGCTGATGGTGTTCGACGTGCAATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGGAACAGTTTCAATTCACCTTATCGCGTGTTCAGTCTTCAGCTTTCGACGTTCGACGTGGATTTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGC AAGGTAAATAAAGGGCTTCCATCAGCACTTGAAATGAAACCAATAGTAAGCAAGCAAAAGGACA ACGAGGGAGCCCCAAGCTCTACAGCTTCTCCTCTCTCAGGAGGAGATGACCCAAAACAGGCTAAGTTGACGTGTTTGGTAA AGGGGTTTTATCCCTCAGATATTGCTGTGGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCTGACGAACAATTACAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCTCTACAGCAAAATTGACGTGACAAAAAGCCGCTGCAAGAGGGCAATGTCCTTCAGTTG TTCTGTAATGCAGGAAGCCCTGCATAATCACTACAGCAGAAATCTCTCAGCTTGTCCTCTCTGGGAAA

10

20

30

40

【表 10 - 159】

703	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-088	GCCCTAGTCTCTCACTAAAAGACGCACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAACATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTCAGGAAGCTTCAATCTGCTCCGTCCAAAACCTTTCATTTTGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTAAAGGAGGAAAGGACGTTTATGTGGAATATGCAGACGAAAC TGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAAATCTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAAGTATGGCCCTCTTGGCCCTCGCTGGCCCTGCA CCGTGTCTCGCGGCTCTTCAGTGTCTTTCAGTGTCTTTCACCCAAACCTTAAAGACACCTTATGATCTCTGGAACACCTGAAGT AACCTGTGATGTTGATGCTCACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATTTGATGCTCGATGGTGTGAAAGTGATATATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACTTCAATTCACCTTATCGCGTGGTTTCAGCTTCAGGCTCTTGACGCTGGATGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTCAAGGTAAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATGAAAGAAACATAAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGTACACGCTTCTCTCTCAGGAGAGATGACCAAAACCCAGGTAACTTTGACGCTGTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTTGTCGATGGGAGTCTAATGGTCAAGCTGAGACAATTACAAGACTACGCCACCGCTT CTGATTCAGACGGATCTTCTCTCTACAGCAATTTAGCGGTAGACAAAAGCGCTGGCAAGGGCAATGTCTTTCAGTTG TTCTGTAATGCAGAAAGCCCTCCATAAATCACTACACGCAAAATCTCTGAGCTTCTCTTGGGAAA
704	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-097	GCCCTAGTCTCTCACTAAAAGACGCACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAACATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTCAGGAAGCTTCAATCTGCTCCGTCCAAAACCTTTCATTTTGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTAAAGGAGGAAAGGACGTTTATGTGGAATATGCAGACGAAAC TGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAAGTATGGCCCTCTTGGCCCTCGCTGGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGCGGCTCTTCAGTGTCTTTCGACCCAAACCTTAAAGACACCTTATGATCTCTGGAACACCTGAAGT AACCTGTGATGTTGATGCTCACAGGAAGATCCGGAGGTTCAATTTAATTTGATGCTCGATGGTGTGAAAGTGATATATG CGAAGACTAAGCCGAGAGGAACTTCAATTCACCTTATCGCGTGGTTTCAGCTTCAGGCTCTTGACGCTGGATGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTCAAGGTAAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATGAAAGAAACATAAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGTACACGCTTCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACCCAGGTAACTTTGACGCTGTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTTGTCGATGGGAGTCTAATGGTCAAGCTGAGACAATTTACAAGACTACGCCACCGCTT CTGATTCAGACGGATCTTCTCTCTACAGCAATTTAGCGGTAGACAAAAGCGCTGGCAAGGGCAATGTCTTTCAGTTG TTCTGTAATGCAGAAAGCCCTCCATAAATCACTACACGCAAAATCTCTGAGCTTCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 160】

705	IgG4 Fc S228P/R409K Mut.215 に融合されたR38N/H16Lムテイン	GGCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGTTGCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCACTTAAACCACTTGAGGAAGCTTGAATCTTGCTCGTCCAAAACTTTTCATTTTGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAAGCTGATCGTCTGGAACTGAAAGGAAGCAACGAGCTTTATGTGCGAATATGACAGACGAAC TGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGACAGTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCGGAAGTAAGTAAGTATGGCCCTCTTGCCCTCGTGGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGGGCTCTCAGTGTTTTGTTCACCCCAACCTAAACACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGATGTTGTGATGCTCACAGGAAGATCGGAGGTTCAATTTAATTGATCGTCAAGTGGTGTGAAGTGCATAATG CGAAGACTAACCCGAGAGGAACAGTTCAATTCCTTATCGGCTGGTTTTCAGTCTTCAGGCTTCAGCTGGATTTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGAAGGTAACTAATAAGGGCTTCATCAAGCATTCAAAAACCATAAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGTCTACAGCTTCTCTCTCAGGAGGAGATGACAAAAACAGGTAACTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTTGCGAATGGGAGTCTAATGGTCAAGCTGAGCAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTCAAGCGGATCTTCTCTCTACAGCAAAATTGACGGTAGACAAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGCTTTCAGTTG TTCGTAAATGCACGAGCCCTCCATAATCACTACACGACGAAATCTCTGAGCTTGCTCTGGGAAA
706	IgG4 Fc S228P/R409K Mut.215 に融合されたIL2-098	GGCCTACGTCCTCCTCAACTAAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAACATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCACTTAAACCACTTGAGGAAGCTTGAATCTTGCTCGTCCAAAACTTTTCATTTTGGGCCACGA GTCTGATAAGCAACATCAAGCTGATCGTCTGGAACTGAAAGGAAGCAACGAGCTTTATGTGCGAATATGACAGACGAAC TGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGACAGTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTGGAGGAGATCGGAAGTAAGTAAGTATGGCCCTCTTGCCCTCGTGGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGGGCTCTCAGTGTTTTGTTCACCCCAACCTAAACACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGATGTTGTGATGCTCACAGGAAGATCGGAGGTTCAATTTAATTGATCGTCAAGTGGTGTGAAGTGCATAATG CGAAGACTAACCCGAGAGGAACAGTTCAATTCCTTATCGGCTGGTTTTCAGTCTTCAGGCTTCAGCTGGATTTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGAAGGTAACTAATAAGGGCTTCATCAAGCATTCAAAAACCATAAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGTCTACAGCTTCTCTCTCAGGAGGAGATGACAAAAACAGGTAACTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTTGCGAATGGGAGTCTAATGGTCAAGCTGAGCAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTCAAGCGGATCTTCTCTCTACAGCAAAATTGACGGTAGACAAAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGCTTTCAGTTG TTCGTAAATGCACGAGCCCTCCATAATCACTACACGACGAAATCTCTGAGCTTGCTCTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 161】

707	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合されたIL2-100	GCCCTAGTCTCTCACTAAAGACGCACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAAAGTTACTACATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCACTTAAACCACTTGAGGAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCGCAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGACGCTCTGGAACCTGAAGAGCAAGACGCTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGCACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTAGCCCAATCTATCATCAGCAGCTTGCTGCTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGTGGGTGGAGGAGTCCCAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGGCCCTCCGTTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTCAGTGTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGATGTTGATGCTCTACAGGAAGATCCGAGGTTCAATTTAAITTTGATGATGATGGTGTTCGAAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGCAAGTTCATTTCCACTTATCGCCGTGTTTCAGTCTTCAGGCTTTCACGCTGGATTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTCAAGGTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTTGAAAAACCAATAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGGCCCAAGTCTACAGCTTCTCTCTCTCAGGAGGATGACCAAAACCAAGGTAAGTTTACGCTGTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTTGTTGCGAATGGGAGTCTAATGCTCAGCTGAGCAAAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCTCTACAGCAAAATTGACGCTAGACAAAACCCGCTGGCAAGAGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAGCCCTCCATAATCACTACACGAGAAATCTCAGCTTGCTCTTGGGAAA
708	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合されたIL2-090	GCCCTAGTCTCTCACTAAAGACGCACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAAAGTTACTACATGCTCAGCTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCACTTAAACCACTTGAGGAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCGCAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGCTCTGGAACCTGAAGAGCAAGACGCTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAAC TGGCACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTAGCCCAATCTATCATCAGCAGCTTGCTGCTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGTGGGTGGAGGAGTCCCAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGGCCCTCCGTTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTCAGTGTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGATGTTGATGCTCTACAGGAAGATCCGAGGTTCAATTTAAITTTGATGATGATGGTGTTCGAAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGCAAGTTCATTTCCACTTATCGCCGTGTTTCAGTCTTCAGGCTTTCACGCTGGATTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTCAAGGTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTTGAAAAACCAATAAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGGCCCAAGTCTACAGCTTCTCTCTCTCAGGAGGATGACCAAAACCAAGGTAAGTTTACGCTGTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTTGTTGCGAATGGGAGTCTAATGCTCAGCTGAGCAAAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTCTCTACAGCAAAATTGACGCTAGACAAAACCCGCTGGCAAGAGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAGCCCTCCATAATCACTACACGAGAAATCTCAGCTTGCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 162】

709	IgG4 Fc S228P/R409K Mut+215 に融合されたIL2-092	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGATGCTCACGAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCAACTTAAACCACTTCAGGAAGCCTTGAATCTTGCCTCGTCCAAAACTTTCATTTGGGCCAGGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACGAAAGGAGGAAAGCAGCTTATGTGGAATATGCAGACGAAAC TGGACAAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGGAATCACTTTTAGCCATCTATCATCAGACGTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGATCGGTTGGAGGAGGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCTTGGCCCTCGGTGCGCTGCA CCTGAGTTCTCGGGGTCCTTCAGTGTGTTTGTTCACCCAACTTAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACTGTGTAGTTGTGATGCTCACAGGAAGATCCGAGGTTTCAATTTAAATGAGTGTGATGGTGTGAAGTGCATATATG CGAAGCTAAGCCGAGAGAGAACAGTTCATTCACCTTATCGGCTGGTTTCAGCTTCAGGTCTTGACGTGGATTGGCTT AACGAAAGGAATATAAGTCAAGGTAAATAAAGGGCTTCATCAAGCATTAAGAAACATAAGTAAAGCAAAAGGACA ACGAGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCTCTCTCAGGAGAGATGACCAAAACCCAGGTAACTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCTTGAGACAAATTACAAGACTACGCCACCGTT CTGGATTACAGAGGATCTTCTTCTCTACAGCAATTTGACGGTAGACAAAAGCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCGTAAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAAATCTCTGAGCTTGTCTCTGGGAAA
710	IgG4 Fc S228P/R409K Mut+215 に融合されたIL2-110	GCCCCTACGTCCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTAGATGCTCACGAGAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCAACTTAAACCACTTCAGGAAGCCTTGAATCTTGCCTCGTCCAAAACTTTCATTTGGGCCAGGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACGAAAGGAGGAAAGCAGCTTATGTGGAATATGCAGACGAAAC TGGACAAATCGTTGAAATTTCTCAATCGATGGAATCACTTTTAGCCAACTTATCATCAGCACGTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGTTGGAGGAGGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCTTGGCCCTCGGTGCGCTGCA CCTGAGTTCTCGGGGTCCTTCAGTGTGTTTGTTCACCCAACTTAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACTGTGTAGTTGTGATGCTCACAGGAAGATCCGAGGTTCAATTTAAATGGTACGTCCGATGGTGTGAAGTGCATATATG CGAAGCTAAGCCGAGAGAGAACAGTTCATTCACCTTATCGGCTGGTTTCAGCTTCAGGTCTTGACGTGGATTGGCTT AACGAAAGGAATATAAGTCAAGGTAAATAAAGGGCTTCATCAAGCATTAAGAAACATAAGTAAAGCAAAAGGACA ACGAGGAGCCCCAAGTCTACACGCTTCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACCCAGGTAACTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCTTGAGACAAATTACAAGACTACGCCACCGTT CTGGATTACAGAGGATCTTCTTCTCTACAGCAATTTGACGGTAGACAAAAGCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCGTAAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAAATCTCTGAGCTTGTCTCTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 163】

711	IgG4 Fe S228P/R409K Mut+215 に融合されたIL2-不活性	GGCCTACGTCCTCAACTAAAGAGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAGATGCTACGGCAAGTTTGTCTATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTCAGGAAGCCTTGAATGGTGCTCCGTCACAAAACCTTTCATTTGGCGCCACGA GATCTGATAAGCGATATCAACGTGATCGTCTGGAACCTCAAGGAAGCGAAACGACGTTTATGCGCAATATGACAGACGAAC TGGACAAATCGTTCAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGACGTTTCACTGGTGGAGGATCGG GAGTGGAGGATCTGGAGGAGGATCGGGTGGAGGATCGGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGGCCCTCGCTGCGCTGCA CCTGAGTTCTGGCGGCTCCTTCAGTGTTTTGTTCACCCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCTGAACT AACCTGTGTAGTTGTTGATGCTCACAGGAAGATCCGAGGTTCAATTTAATTTGAGCTGCTGATGCTGTTCAAGTGAATG CGAAGCTAAGCCGAGAGGAGCAAGTTCAATTCACCTTATCGCGTGGTTTCACTGCTTCAGGCTTTCACGCTGATTTGGCTT AACGAAAGGAATAAAGTGAAGTAAGTAATAAGGGCTTCACATCAAGCTTGAAGAAACCATAGTAAGCAAAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCAAGTCTACAGCTTCTCTCTCTCAGGAGGATGACCAAAACAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTTGCAATGGAGTCTAATGTCAGCTCAGACCAATTAACAAGCTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGGATCTTCTCTCTACAGCAATTCAGGTACACAAAGCCGCTGGCAAGGGCAATGCTTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAGCCCTCCATAATCACTACAGCAGAAATCTCTGAGTTGCTCTTGGGAAA
712	IgG4 Fe S228P/R409K Mut+215 に融合されたIL2-99	GGCCTACGTCCTCAACTAAAGAGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTAGATGCTACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTCAGGAAGCCTTGAATCTTGTCTCCGTCACAAAACCTTTCATTTGGCGCCACGA GATCTGATAAGGAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATGCGCAATATGACAGACGAAC TGGACAAATCGTTCAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGACGTTTCACTGGTGGAGGATCGG GAGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGGCCCTCGCTGCGCTGCA CCTGAGTTCTCGCGGCTCTCAGTGTTTTGTTCACCCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCTGAACT AACCTGTGTAGTTGTTGATGCTCACAGGAAGTCCGAGGTTCAATTTAATTTGAGCTGCTGATGCTTGAAGTGCATAATG CGAAGCTAAGCCGAGAGGAGCAAGTTCAATTCACCTTATCGCGTGGTTTCACTCCTTCAGGCTTTCACGCTGATTTGGCTT AACGAAAGGAATAAAGTGAAGTAAGTAATAAGGGCTTCACATCAAGCAATTTGAAACCAATAGTAAGCAAAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCAAGTCTACAGCTTCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTTGCAATGGAGTCTAATGTCAGCTCAGACCAATTAACAAGCTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGGATCTTCTCTCTACAGCAATTCAGGTACACAAAGCCGCTGGCAAGGGCAATGCTTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAGCCCTCCATAATCACTACAGCAGAAATCTCTGAGTTGCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 164】

713	IgG4 Fe S228P/R409K Mut215 に融合されたIL2-101	GCCCCTACGTCCTCAACTAAAGAGCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTGAATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCCTTCAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCACAAAACCTTTCATTTGGCGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTCAAGGAAGCAAGACCTTTATGCGAATATGACAGACGAAC TGGACAATCGTTCAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGACCTTCAGTGGTGGAGGATCGG GAGTGGAGGATCTGGAGGAGGATCGGGTGGAGGATCGGAAAGTAAGTATGCCCCCTCTTGGCCCTCGCTGCCCCGCA CCTGAGTTCTGGCGGTCTTCAAGTGTGTTTGTTCACCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAACT AACCTGTGTAGTTGTTGATGCTCAGAGGAGATCCGAGGTTCAATTTAATTTGCTAGCTGCTGATGCTGTTCAAGTGAATG CGAAGCTAAGCCGAGAGGAGCAAGTTCAATTCACCTTATCGCGTGGTTTCACTGCTTCAGGCTTTCAGCTGCTGATTTGGCTT AACGAAAGGAATAAAGTGAAGTAAGTAATAAGGGCTTCACATCAAGCTTGAATAAAGCAATAGTAAGCAAAAAGGACA ACGAGGGAGCCCCAAGTCTACAGCTTCTCTCTCTCAGGAGGATGACCAAAACAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTTGCAATGGAGTCTAATGTCAGCTCAGACCAATTAACAAGCTACGCCACCCGTT CTGGATTCAGAGGATCTTCTCTCTACAGCAATTCAGGTACACAAAAGCCGTGGCAAGGGCAATGCTTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAGCCCTCCATAATCACTACAGCAGAAATCTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA
714	IgG4 Fe S228P/R409K Mut215 に融合されたIL2-102	GCCCCTACGTCCTCAACTAAAGAGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAAACTTACTGAATGCTCAGCTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCCTTCAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCACAAAACCTTTCATTTGGCGCCACGA GTCTCTATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAAGGAAGCAAGACCTTTATGTCGAATATGACAGACGAAC TGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGACCTTCAGCTGCTGATGAGGATCGG GAGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCTTGGCCCTCGCTGCCCCGCA CCTGAGTTCTCGCGGTCTCTCAGTGTGTTTTGTTTCCACCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAACT AACCTGTGTAGTTGTTGATGCTCAGAGGAGATCGGAGGTTCAATTTAATTTGCTAGCTGCTGATGCTGATGCTGATG CGAAGCTAAGCCGAGAGGAGCAAGTTCAATTCACCTTATCGCGTGGTTTCACTCCTTCAGCTTTCACCTGCTGATTTGGCTT AACGAAAGGAATAAAGTGAAGTAAGTAATAAGGGCTTCACATCAAGCAATTTGAAACCAATAAGTAAGCAAAAAGGACA ACGAGGGAGCCCCAAGTCTACAGCTTCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTTGCAATGGAGTCTAATGTCAGCTCAGACCAATTAACAAGCTACGCCACCCGTT CTGGATTCAGAGGATCTTCTCTCTACAGCAATTCAGGTACACAAAAGCCGTGGCAAGGGCAATGCTTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAGCCCTCCATAATCACTACAGCAGAAATCTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 165】

715	IgG4 Fe S228P/R409K Mut+215 に融合されたIL2-103	GGCCTAGTCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTGAAATGCTCAGCTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCAACTTAAACCCTTCAGGAAGCCTTGAATCTGCTCCGTCGCAAACTTTTCATTTGGGCCACGA GATCTGATAAGGAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTGAAGGAAGCAAGCAAGCTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAC TGGCACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCATCTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGATCGGTGGAGGAGTCCGAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTCGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGCTTTCAGTGTTTCTTCCACCAACCTTAAGACACCTTATCATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGTAGTTGTGATGCTCACAGGAAGATCGGAGGTTCAATTTAAATTGTTAGCTGCGATGGTTGAACTGCAATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTCAATTCACCTTATCGGCTGGTTTCAGTCTTCAGCTTTCAGCTGGATTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGAAGGTAAGTAATAAGGGCTTCATCAAGCATTAAGTAAGTAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCAAGTCTACACGCTTCCTCTCTCAGGAGAGATGACCAAAACCAAGGTAAGTTTTCAGCTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTGTCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCTGAGCAAAATTACAGACTACGCCACCGTT CTGGATTCAGACGGATCTTCTCTCTACAGCAAAATTGACGGTAGACAAGCCGCTGGCAAGAGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAAATCTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA
716	IgG4 Fe S228P/R409K Mut+215 に融合されたIL2-104	GGCCTAGTCTCCTCAACTAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAATCCTAACTTACTGAAATGCTCAGCTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGCAACTTAAACCCTTCAGGAAGCCTTGAATCTGCTCCGTCGCAAACTTTTCATTTGGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGACGCTCTGGAAGTGAAGGAAGCAAGCAAGCTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAC TGGCACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCATCTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGATCGGTGGAGGAGTCCGAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTCGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGCTTTCAGTGTTTCTTCCACCAACCTTAAGACACCTTATCATCTCTCGAACACCTGAAGT AACCTGTGTAGTTGTGATGCTCACAGGAAGATCGGAGGTTCAATTTAAATTGTTAGCTGCGATGGTTGAACTGCAATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTCAATTCACCTTATCGGCTGGTTTCAGTCTTCAGCTTTCAGCTGGATTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGAAGGTAAGTAATAAGGGCTTCATCAAGCATTAAGTAAGTAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCAAGTCTACACGCTTCCTCTCTCAGGAGAGATGACCAAAACCAAGGTAAGTTTTCAGCTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTGTCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCTGAGCAAAATTACAGACTACGCCACCGTT CTGGATTCAGACGGATCTTCTCTCTACAGCAAAATTGACGGTAGACAAGCCGCTGGCAAGAGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTAATGCACGAGCCCTCCATAATCACTACACGCAAAATCTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 166】

717	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合されたIL2-114	GGCCCTACGTCCTCCTCACTAAAAACAGCCCACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACCGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTAGATGCTCAGCAGAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTCAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTCAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCGCAAAACTTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAAGTGAAGGAGGAAAGCAGGTTTATGTGCAATATGCAGACGAAAC TGCGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGTGGGTGGAGGAGATCCCAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCTCCGTCGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGCTCTTCAGTGTTTTTGTTCACCCCAACCTAAACACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAAGT AACCTGTGATGTTGTGATGCTCAGAGGAAGATCCGGAGGTTTCAATTTAATTTGGTAGCTCGATGGTGTGAGTGAATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGAACAGTTCAATTCACCTTATCGGCTGGTTTCAGGCTTTCAGGCTTGACGTTGGATTTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGAAGGTAAATAAAGGGCTTCATCAAGCAATTGAAACCAATAGTAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCAAGCTACACGCTTCTCCTTCTCAGGAGAGATGACCAAAACACGAGTAAGTTTCACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTTGTCGAATGGGACTCTAATGGTCAAGCTGAGACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGACGGATCTTCTCCTCTACAGCAATTTACGGTAGACAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGCTTTCAGTTG TTCTGTAATGCAGAGCCCTCCATAATCACTACACGAGAAATCTCAGCTTGCTCTTGGGAAA
718	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合されたIL2-117	GGCCCTACGTCCTCCTCACTAAAAACAGCCCACTTCAGCTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAACCGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTAGATGCTCAGCAGAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTCAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGAACTTAAACCACTTCAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCGCAAAACTTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTGATAAGCAACATCAACGTGAGCGTCTGGAACTGAAAGGAGGAAAGCAGGTTTATGTGCAATATGCAGACGAAAC TGCGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGAGGATCTGGAGGAGGAGATCGGGTGGAGGAGATCCGAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCTCCGTCGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGCTCTTCAGTGTTTTTGTTCACCCCAACCTAAACACACCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAAGT AACCTGTGATGTTGTGATGCTCAGAGGAAGATCCGGAGGTTTCAATTTAATTTGGTAGCTCGATGGTGTGAGTGAATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGGAGAACAGTTCAATTCACCTTATCGGCTGGTTTCAGTCTTTCAGGCTTGACGTTGGATTTGGCTT AACGGAAGGAATATAAGTGAAGGTAAATAAAGGGCTTCATCAAGCAATTGAAACCAATAGTAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCAAGCTACACGCTTCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAACACGAGTAAGTTTCACGTGTTTGGTAA AGGGTTTTATCCCTCAGATATTTGTCGAATGGGACTCTAATGGTCAAGCTGAGACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGACGGATCTTCTCCTCTACAGCAATTTACGGTAGACAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGCTTTCAGTTG TTCTGTAATGCAGAGCCCTCCATAATCACTACACGAGAAATCTCAGCTTGCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 1 0 - 1 6 7】

719	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-108	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAGCTTGAGAACCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAACGGAAT CAATAATTACAAAAATCCTGAACCTTACTAACATGCTCAGCTTACAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAGTTGAAACACC TTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCACTTGAGGAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTTCATTTGCGGCCACGA GATCTCATAGCAACATCAACGTGATCGTCTGGAACCTGAAGGAAGCAACGAGCTTTATGTGCGAATATGCAGACGAAC TGGACAATCGTTGAATTTCTCAATCGATGGATCACTTTAGCCCAATCTATCATCAGCAGCTTGACTGGTGGAGGATCGG GAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGAGGATCGGGTGAGGAGGATCCAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCGGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGGCTCCTTCAGTGTTTTGTTCACCCAAACCTTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCTGAAGT AACTGTGTAGTTGTGATGCTCACAGGAAGATCCGGAGGTTCAAATTTAATTGGTAGCTCGATGGTGTGAAGTGCATAATG CGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTCAATTCACCTTATCGCGTGGTTTCAGTCTTCAGGTCTTGCACGTGGATTGGCTT AACGGAAAGGAATATAAGTGCAGGTAACTAATAAGGGCTTCATCAAGCAATTGAAAAACCATAGTAAAGCAAAAGGACA ACCGAGGAGCCCCAAGCTCACGCTTCCCTCTTCAGGAGGAGATGACCAAAAAACAGGTAACTTACAGCTGTTTGGTAA AGGGGTTTTATCCCTCAGATATTGTGTCGAATGGGAGTCTAATGCTCAGCTGAGACAATTACAAGACTACGCCACCCGTT CTGGATTACAGCGGATCTTCTTCTCTACAGCAATTGACGGTAGACAAAGCCGCTGGCAAGGGGCAATGTCTTCAGTTG TTCTGTATGCAGAGCCCTCCATATATCACTACACGAGAAATCTCTGAGCTTCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

【配列表】

2025506173000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/062395

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K38/20 A61P37/06

ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

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

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

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2021/024601 A1 (CARLSON SCOTT MOORE [US] ET AL) 28 January 2021 (2021-01-28) cited in the application paragraphs [0007], [0610], [0611], [0617], [0678]; claims -----	1-18
Y	US 2021/139554 A1 (BUTZ ERIC ALAN [US] ET AL) 13 May 2021 (2021-05-13) paragraphs [0203], [0208], [0218] -----	1-18
Y	US 2021/070828 A1 (GREVE JEFFREY [US]) 11 March 2021 (2021-03-11) paragraphs [0087], [0088]; claims -----	1-18

☐ 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

"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

16 May 2023

Date of mailing of the international search report

26/05/2023

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Durrenberger, Anne

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2023/062395

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:

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2023/062395

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2021024601 A1	28-01-2021	AU 2020323893 A1	17-02-2022
		BR 112022001415 A2	07-06-2022
		CA 3147757 A1	04-02-2021
		CN 114450298 A	06-05-2022
		EP 4004025 A1	01-06-2022
		IL 290118 A	01-03-2022
		JP 2022541657 A	26-09-2022
		KR 20220051177 A	26-04-2022
		TW 202118774 A	16-05-2021
		US 2021024601 A1	28-01-2021
		WO 2021021606 A1	04-02-2021
US 2021139554 A1	13-05-2021	BR 112017021696 A2	10-07-2018
		CO 2017011487 A2	31-01-2018
		CR 20170510 A	26-02-2018
		EA 201792250 A1	31-05-2018
		IL 283764 A	29-07-2021
		SA 517390134 B1	19-04-2022
		TN 2017000432 A1	12-04-2019
		UA 126270 C2	14-09-2022
		US 2020024319 A1	23-01-2020
		US 2021139554 A1	13-05-2021
US 2021070828 A1	11-03-2021	AU 2017210187 A1	19-07-2018
		AU 2021257949 A1	25-11-2021
		BR 112018014671 A2	11-12-2018
		CA 3010621 A1	27-07-2017
		CL 2018001951 A1	28-12-2018
		CN 108602871 A	28-09-2018
		CO 2018008558 A2	21-08-2018
		EA 201891656 A1	28-12-2018
		EC SP18062614 A	31-10-2018
		EP 3405482 A1	28-11-2018
		JP 6983787 B2	17-12-2021
		JP 2019507589 A	22-03-2019
		JP 2022058337 A	12-04-2022
		KR 20180100237 A	07-09-2018
		SG 11201805784P A	30-08-2018
		US 2017204154 A1	20-07-2017
		US 2018037624 A1	08-02-2018
		US 2019153058 A1	23-05-2019
		US 2019202881 A1	04-07-2019
		US 2019202882 A1	04-07-2019
		US 2020115429 A1	16-04-2020
		US 2021070828 A1	11-03-2021
		WO 2017127514 A1	27-07-2017
		ZA 201804458 B	25-09-2019

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
C 0 7 K	14/55	(2006.01)	C 0 7 K	14/55	Z N A
C 0 7 K	16/00	(2006.01)	C 0 7 K	16/00	
C 0 7 K	19/00	(2006.01)	C 0 7 K	19/00	
C 1 2 N	15/13	(2006.01)	C 1 2 N	15/13	
C 1 2 N	15/26	(2006.01)	C 1 2 N	15/26	
C 1 2 N	15/62	(2006.01)	C 1 2 N	15/62	Z

,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,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁護士 山本 健策

(72)発明者

シャクター, アッシャー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 5 1, ウォルサム, 2エヌディー アベニュー 2 7 5, 4ティーエイチ フロア

(72)発明者

マトール, モヒット

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 5 1, ウォルサム, 2エヌディー アベニュー 2 7 5, 4ティーエイチ フロア

(72)発明者

オルダッチ, デイビッド ウィリアム

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 5 1, ウォルサム, 2エヌディー アベニュー 2 7 5, 4ティーエイチ フロア

(72)発明者

スローン, スーザン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 5 1, ウォルサム, 2エヌディー アベニュー 2 7 5, 4ティーエイチ フロア

(72)発明者

ヤーブロー, ジル

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 5 1, ウォルサム, 2エヌディー アベニュー 2 7 5, 4ティーエイチ フロア

(72)発明者

アクラモフ, ニコル

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 5 1, ウォルサム, 2エヌディー アベニュー 2 7 5, 4ティーエイチ フロア

(72)発明者

マ, ダイアン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 5 1, ウォルサム, 2エヌディー アベニュー 2 7 5, 4ティーエイチ フロア

(72)発明者

タブス, ウィリアム シー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 5 1, ウォルサム, 2エヌディー アベニュー 2 7 5, 4ティーエイチ フロア

(72)発明者

シュルツ, ミカエラ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 5 1, ウォルサム, 2エヌディー アベニュー 2 7 5, 4ティーエイチ フロア

F ターム (参考)

4C076 AA95 BB16 CC07 CC41 EE59

4C084 AA02 BA01 BA08 BA22 BA23 DA14 MA66 ZA75 ZA81 ZA92
ZB08

4H045 AA10 AA11 AA20 AA30 BA10 BA41 CA40 DA04 DA76 EA22
FA74