(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-515806
(P2023-515806A)
(43)公表日　令和5年4月14日(2023.4.14)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C12N 15/12 (2006.01)		C12N	15/12		4B065
C12N 5/10 (2006.01)		C12N	5/10	ZNA	4C084
C12N 5/0783(2010.01)		C12N	5/0783		4C087
C12N 15/13 (2006.01)		C12N	15/13		
C12N 15/62 (2006.01)		C12N	15/62	Z	

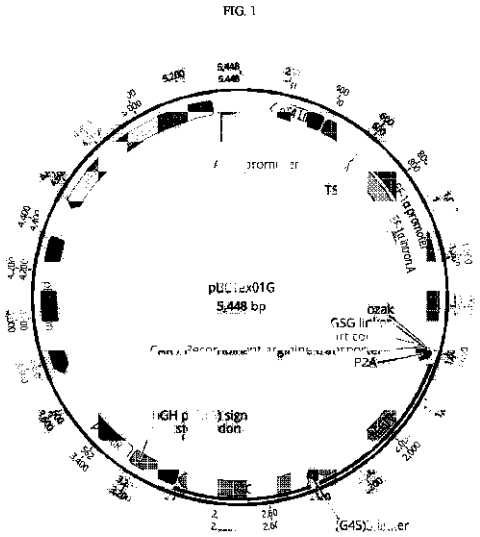
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全132頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-550673(P2022-550673)
(86)(22)出願日　令和3年2月20日(2021.2.20)
(85)翻訳文提出日　令和4年10月14日(2022.10.14)
(86)国際出願番号　PCT/CN2021/077002
(87)国際公開番号　WO2021/164753
(87)国際公開日　令和3年8月26日(2021.8.26)
(31)優先権主張番号　62/979,805
(32)優先日　令和2年2月21日(2020.2.21)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　522331002
スカイ パーフェクト インターナショナル リミテッド
中華人民共和国 香港， セントラル，コノート ロード １６８－２００， チャイナ マーチャンツ タワー， １６ティーエイチ フロア， ルーム １６１７
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田 貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川 大輔
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　免疫細胞においてアルギニン濃度をモジュレートするための方法および組成物

(57)【要約】
例えば、アミノ酸トランスポーター、特にアルギニントランスポーターを過剰発現することによって、必須アミノ酸アルギニンを処理する能力が増加した遺伝子改変Ｔ細胞およびＣＡＲ－Ｔ細胞が提供される。遺伝子改変Ｔ細胞およびＣＡＲ－Ｔ細胞は、アルギニンを処理する能力が増加しているため、しばしば厳しい腫瘍微小環境により良好に生存することができる。Ｔ細胞に利用可能なアルギニンの量を増大させ、したがって、腫瘍微小環境を生存することによって固形腫瘍の処置において有効であり得るＣＡＲ－Ｔ細胞を提供するために使用される方法および組成物も提供される。



【特許請求の範囲】
【請求項１】
遺伝子改変Ｔ細胞であって、
ａ）組換えアルギニントランスポーター、および
ｂ）標的細胞集団上に存在する細胞表面抗原に特異的に結合する少なくとも１つの抗原特異的標的化領域と、膜貫通ドメインと、細胞内シグナル伝達ドメインとを有するキメラ抗原受容体、を発現するように遺伝子改変された、遺伝子改変Ｔ細胞。
【請求項２】
発現ベクターであって、ａ）抗原特異的標的化領域、ｂ）膜貫通ドメイン、ｃ）必要に応じて少なくとも１つの共刺激ドメイン、ｄ）細胞内シグナル伝達ドメイン、およびｅ）アルギニントランスポーターをコードする単離された核酸を含む、発現ベクター。
【請求項３】
請求項２に記載の発現ベクターによってコードされるキメラ抗原受容体を発現するように改変された遺伝子改変Ｔ細胞。
【請求項４】
前記アルギニントランスポーターが、ＣＡＴ－１、ＣＡＴ－２、ＣＡＴ－３、ＣＡＴ－４、y^+ＬＡＴ１および４Ｆ２ｈｃ、y^+ＬＡＴ２および４Ｆ２ｈｃ、$b^{0,+}$ＡＴおよびｒＢＡＴ、ならびにＡＴＢ$^{0,+}$からなる群から選択される、請求項１または３に記載の遺伝子改変Ｔ細胞。
【請求項５】
前記遺伝子改変Ｔ細胞が、配列番号１８０、１８４～１８８、２０４、２０５、２１０、２１４、２１５、２２０～２２２、２２７～２３０、２３４～２３６、２４２および２４６からなる群から選択される核酸配列、またはその断片もしくはバリアントを含む、請求項１、３または４のいずれか一項に記載の遺伝子改変Ｔ細胞。
【請求項６】
前記遺伝子改変Ｔ細胞が、配列番号１８０、１８４～１８８、２０４、２０５、２１０、２１４、２１５、２２０～２２２、２２７～２３０、２３４～２３６、２４２および２４６のうちの１つと約９０％、９５％または９９％の同一性パーセントを有する配列を発現する核酸を含む、請求項１、３または４に記載の遺伝子改変Ｔ細胞。
【請求項７】
請求項１または３～６のいずれか一項に記載の遺伝子改変Ｔ細胞と、薬学的に許容され得る賦形剤とを含む、薬学的に許容され得る組成物。
【請求項８】
請求項１または３～６のいずれか一項に記載の遺伝子改変Ｔ細胞と、Ｌ－アルギニンとを含む、プライミング培地。
【請求項９】
組換えアルギニントランスポーターおよびキメラ抗原受容体タンパク質を発現するキメラ抗原受容体Ｔ細胞（ＣＡＲ－Ｔ細胞）を含む、医薬組成物。
【請求項１０】
前記アルギニントランスポーターがＣＡＴ－１である、請求項９に記載の医薬組成物。
【請求項１１】
前記アルギニントランスポーターがＣＡＴ－２である、請求項９に記載の医薬組成物。
【請求項１２】
前記アルギニントランスポーターがＣＡＴ－３である、請求項９に記載の医薬組成物。
【請求項１３】
前記アルギニントランスポーターがＣＡＴ－４である、請求項９に記載の医薬組成物。
【請求項１４】
前記アルギニントランスポーターが、y^+ＬＡＴ１および４Ｆ２ｈｃである、請求項９に記載の医薬組成物。
【請求項１５】

前記アルギニントランスポーターが、y^+ＬＡＴ２および４Ｆ２ｈｃである、請求項９に記載の医薬組成物。
【請求項１６】
前記アルギニントランスポーターが、$b^{0,+}$ＡＴおよびｒＢＡＴである、請求項９に記載の医薬組成物。
【請求項１７】
前記アルギニントランスポーターがＡＴＢ$^{0,+}$である、請求項９に記載の医薬組成物。
【請求項１８】
前記医薬組成物がキットとして包装されている、請求項９に記載の医薬組成物。
【請求項１９】
固形腫瘍がんの処置を必要とする患者において固形腫瘍がんを処置する方法であって、有効量の請求項７または９に記載の医薬組成物を前記患者に投与することを含む、方法。
【請求項２０】
血液がんの処置を必要とする患者において血液がんを処置する方法であって、有効量の請求項７または９に記載の医薬組成物を前記患者に投与することを含む、方法。
【請求項２１】
Ｔ細胞媒介性免疫応答を達成するために細胞内アルギニンレベルをモジュレートすることを必要とする患者において細胞内アルギニンレベルをモジュレートする方法であって、有効量の請求項７または９に記載の医薬組成物を前記患者に投与することを含む、方法。
【請求項２２】
状態の処置を必要とするヒト患者の状態を処置するための方法であって、組換えアルギニントランスポーターおよびキメラ抗原受容体タンパク質を発現するキメラ抗原受容体Ｔ細胞（ＣＡＲ－Ｔ細胞）を含む治療有効量の組成物を前記ヒト患者に投与することを含む、方法。
【請求項２３】
細胞表面抗原を発現する標的細胞集団に対するＴ細胞媒介性免疫応答をモジュレートすることを必要とする患者において、細胞表面抗原を発現する標的細胞集団に対するＴ細胞媒介性免疫応答をモジュレートする方法であって、ａ）キメラ抗原受容体を発現するように遺伝子改変されており、前記キメラ抗原受容体が、前記標的細胞集団上に存在する前記細胞表面抗原に特異的に結合する少なくとも１つの抗原特異的標的化領域と、膜貫通ドメインと、細胞内シグナル伝達ドメインとを含み、かつｂ）組換えアルギニントランスポーターを発現するように遺伝子改変されている、治療有効量のＴ細胞を前記患者に投与することを含む、方法。
【請求項２４】
前記Ｔ細胞が、投与前にアルギニンを含む培養培地中で培養される、請求項２２または２３に記載の方法。
【請求項２５】
前記アルギニントランスポーターがＣＡＴ－１である、請求項２２～２４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２６】
前記アルギニントランスポーターがＣＡＴ－２である、請求項２２～２４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２７】
前記アルギニントランスポーターがＣＡＴ－３である、請求項２２～２４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２８】
前記アルギニントランスポーターがＣＡＴ－４である、請求項２２～２４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２９】
前記アルギニントランスポーターが、y^+ＬＡＴ１および４Ｆ２ｈｃである、請求項２２

～２４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３０】
前記アルギニントランスポーターが、ｙ$^{+}$ＬＡＴ２および４Ｆ２ｈｃである、請求項２２～２４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３１】
前記アルギニントランスポーターが、ｂ^{0}，$^{+}$ＡＴおよびｒＢＡＴである、請求項２２～２４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３２】
前記アルギニントランスポーターがＡＴＢ^{0}，$^{+}$である、請求項２２～２４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３３】
請求項１および３～６のいずれか一項に記載のＴ細胞を投与することを含む、請求項２２～２４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３４】
第２の治療薬を前記ヒト患者に投与することを更に含む、請求項２２～３３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３５】
前記第２の治療薬が、抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１、または抗ＣＴＬＡ－４抗体である、請求項３４に記載の方法。
【請求項３６】
前記第２の治療薬の前記投与が、前記ＣＡＲ－Ｔ細胞を含む前記組成物の前記投与前、前記投与中または前記投与後に行われる、請求項３４または３５に記載の方法。
【請求項３７】
前記第２の治療薬の前記投与が、前記治療有効量のＴ細胞の前記投与前、前記投与中、または前記投与後に行われる、請求項３４または３５に記載の方法。
【請求項３８】
前記ＣＡＲ－Ｔ細胞を含む前記組成物が、１週間毎に１回、２週間毎に１回、３週間毎に１回または４週間毎に１回、前記ヒト患者に投与される、請求項２２～３７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３９】
前記患者１キログラムあたり10^{7}～10^{10}個のＣＡＲ－Ｔ細胞を投与することを含む、請求項２２～３７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４０】
組換えアルギニントランスポーターを発現する遺伝子改変ＣＡＲ－Ｔ細胞を作製する方法であって、
Ｔ細胞に、特異的キメラ抗原受容体に対するおよびアルギニントランスポーターに対するヌクレオチド配列を含むＤＮＡコンストラクトをトランスフェクトし、それにより、前記キメラ抗原受容体および前記アルギニントランスポーターの両方を発現する遺伝子改変ＣＡＲ－Ｔ細胞を産生すること、ならびに
前記遺伝子改変ＣＡＲ－Ｔ細胞を、アルギニンを含む培養培地中で培養すること
を含む、方法。
【請求項４１】
前記培養することが、前記ＣＡＲ－Ｔ細胞の細胞内アルギニンレベルが一定のレベルに蓄積するまで、前記遺伝子改変ＣＡＲ－Ｔ細胞を前記培養培地中で培養することを含む、請求項４０に記載の方法。
【請求項４２】
組換えアルギニントランスポーターを発現するように遺伝子改変された、遺伝子改変Ｔ細胞。
【請求項４３】
前記アルギニントランスポーターが、ＣＡＴ－１、ＣＡＴ－２、ＣＡＴ－３、ＣＡＴ－４

、ｙ＋ＬＡＴ１および４Ｆ２ｈｃ、ｙ＋ＬＡＴ２および４Ｆ２ｈｃ、ｂ０，＋ＡＴおよびｒＢＡＴ、ならびにＡＴＢ０，＋からなる群から選択される、請求項４２に記載の遺伝子改変Ｔ細胞。

【請求項４４】

前記遺伝子改変Ｔ細胞が、配列番号１８０、１８４～１８８、２０４、２０５、２１０、２１４、２１５、２２０～２２２、２２７～２３０、２３４～２３６、２４２および２４６からなる群から選択される核酸配列、またはその断片もしくはバリアントを含む、請求項４２または４３に記載の遺伝子改変Ｔ細胞。

【請求項４５】

前記遺伝子改変Ｔ細胞が、配列番号１８０、１８４～１８８、２０４、２０５、２１０、２１４、２１５、２２０～２２２、２２７～２３０、２３４～２３６、２４２および２４６のうちの１つと約９０％、９５％または９９％の同一性パーセントを有する配列を発現する核酸を含む、請求項４２または４３に記載の遺伝子改変Ｔ細胞。

【請求項４６】

請求項４２～４５のいずれか一項に記載の遺伝子改変Ｔ細胞と、薬学的に許容され得る賦形剤とを含む、薬学的に許容され得る組成物。

【請求項４７】

請求項４２～４５のいずれか一項に記載の遺伝子改変Ｔ細胞と、Ｌ－アルギニンとを含む、プライミング培地。

【請求項４８】

組換えアルギニントランスポータータンパク質を発現するＴ細胞を含む医薬組成物。

【請求項４９】

前記アルギニントランスポーターがＣＡＴ－１である、請求項４８に記載の医薬組成物。

【請求項５０】

前記アルギニントランスポーターがＣＡＴ－２である、請求項４８に記載の医薬組成物。

【請求項５１】

前記アルギニントランスポーターがＣＡＴ－３である、請求項４８に記載の医薬組成物。

【請求項５２】

前記アルギニントランスポーターがＣＡＴ－４である、請求項４８に記載の医薬組成物。

【請求項５３】

前記アルギニントランスポーターが、ｙ＋ＬＡＴ１および４Ｆ２ｈｃである、請求項４８に記載の医薬組成物。

【請求項５４】

前記アルギニントランスポーターが、ｙ＋ＬＡＴ２および４Ｆ２ｈｃである、請求項４８に記載の医薬組成物。

【請求項５５】

前記アルギニントランスポーターが、ｂ０，＋ＡＴおよびｒＢＡＴである、請求項４８に記載の医薬組成物。

【請求項５６】

前記アルギニントランスポーターがＡＴＢ０，＋である、請求項４８に記載の医薬組成物。

【請求項５７】

前記医薬組成物がキットとして包装されている、請求項４８に記載の医薬組成物。

【請求項５８】

固形腫瘍がんの処置を必要とする患者において固形腫瘍がんを処置する方法であって、有効量の請求項４６または４８に記載の医薬組成物を前記患者に投与することを含む、方法。

【請求項５９】

血液がんの処置を必要とする患者において血液がんを処置する方法であって、有効量の請求項４６または４８に記載の医薬組成物を前記患者に投与することを含む、方法。

【請求項６０】
Ｔ細胞媒介性免疫応答を達成するために細胞内アルギニンレベルをモジュレートすることを必要とする患者において細胞内アルギニンレベルをモジュレートする方法であって、有効量の請求項４６または４８に記載の医薬組成物を前記患者に投与することを含む、方法。
【請求項６１】
状態の処置を必要とするヒト患者において状態を処置するための方法であって、組換えアルギニントランスポーターを発現するＴ細胞を含む治療有効量の組成物を前記ヒト患者に投与することを含む、方法。
【請求項６２】
前記Ｔ細胞が、投与前にアルギニンを含む培養培地中で培養される、請求項６１に記載の方法。
【請求項６３】
前記アルギニントランスポーターがＣＡＴ－１である、請求項６１または６２に記載の方法。
【請求項６４】
前記アルギニントランスポーターがＣＡＴ－２である、請求項６１または６２に記載の方法。
【請求項６５】
前記アルギニントランスポーターがＣＡＴ－３である、請求項６１または６２に記載の方法。
【請求項６６】
前記アルギニントランスポーターがＣＡＴ－４である、請求項６１または６２に記載の方法。
【請求項６７】
前記アルギニントランスポーターが、y^+ＬＡＴ１および４Ｆ２ｈｃである、請求項６１または６２に記載の方法。
【請求項６８】
前記アルギニントランスポーターが、y^+ＬＡＴ２および４Ｆ２ｈｃである、請求項６１または６２に記載の方法。
【請求項６９】
前記アルギニントランスポーターが$b^{0,+}$ＡＴおよびｒＢＡＴである、請求項６１または６２に記載の方法。
【請求項７０】
前記アルギニントランスポーターが$ATB^{0,+}$である、請求項６１または６２に記載の方法。
【請求項７１】
請求項４２～４５のいずれか一項に記載のＴ細胞を投与することを含む、請求項６１または６２記載の方法。
【請求項７２】
第２の治療薬を前記ヒト患者に投与することを更に含む、請求項５８～７１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７３】
前記第２の治療薬が、抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１、または抗ＣＴＬＡ－４抗体である、請求項７２に記載の方法。
【請求項７４】
前記第２の治療薬の前記投与が、前記Ｔ細胞を含む前記組成物の前記投与前、前記投与中または前記投与後に行われる、請求項７２または７３に記載の方法。
【請求項７５】
前記第２の治療薬の前記投与が、前記治療有効量のＴ細胞の前記投与前、前記投与中、ま

たは前記投与後に行われる、請求項７２または７３に記載の方法。
【請求項７６】
組換えアルギニントランスポーターを発現する遺伝子改変Ｔ細胞を作製する方法であって、
Ｔ細胞に、アルギニントランスポーターに対するヌクレオチド配列を含むＤＮＡコンストラクトをトランスフェクトし、それにより、前記アルギニントランスポーターを発現する遺伝子改変Ｔ細胞を産生すること、ならびに
前記遺伝子改変Ｔ細胞を、アルギニンを含む培養培地中で培養すること
を含む、方法。
【請求項７７】
前記培養することが、前記Ｔ細胞の細胞内アルギニンレベルが一定のレベルに蓄積するまで、前記遺伝子改変Ｔ細胞を前記培養培地中で培養することを含む、請求項７６に記載の方法。
【請求項７８】
低アルギニン環境においてＴ細胞の生存を増加させる方法であって、組換えアルギニントランスポーターを含むＴ細胞を低アルギニン環境に投与することを含む、方法。
【請求項７９】
前記投与するステップの前に、前記組換えアルギニントランスポーターをコードするヌクレオチド配列を含むＤＮＡコンストラクトで前記Ｔ細胞をトランスフェクトすることを含む、請求項７８に記載の方法。
【請求項８０】
前記Ｔ細胞が、キメラ抗原受容体および／またはキメラ抗原受容体をコードするヌクレオチド配列を含むＤＮＡコンストラクトを含む、請求項７８または請求項７９に記載の方法。
【請求項８１】
前記投与するステップの前に、前記Ｔ細胞をアルギニンを含む培養培地中で培養することを含む、請求項７８～８０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８２】
前記培養することが、前記Ｔ細胞の細胞内アルギニンレベルが一定のレベルに蓄積するまで、前記Ｔ細胞を前記培養培地中で培養することを含む、請求項８１に記載の方法。
【請求項８３】
前記アルギニントランスポーターが、ＣＡＴ－１、ＣＡＴ－２、ＣＡＴ－３、ＣＡＴ－４、y^+ＬＡＴ１および４Ｆ２ｈｃ、y^+ＬＡＴ２および４Ｆ２ｈｃ、$b^{0,+}$ＡＴおよびｒＢＡＴ、ならびに$ATB^{0,+}$からなる群から選択される、請求項７８～８２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８４】
前記組換えアルギニントランスポーターをコードするヌクレオチド配列を含む前記ＤＮＡコンストラクトが、配列番号１８０、１８４～１８８、２０４、２０５、２１０、２１４、２１５、２２０～２２２、２２７～２３０、２３４～２３６、２４２および２４６からなる群から選択される核酸配列、またはその断片もしくはバリアントを含む、請求項７８～８２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８５】
前記組換えアルギニントランスポーターをコードするヌクレオチド配列を含む前記ＤＮＡコンストラクトが、配列番号１８０、１８４～１８８、２０４、２０５、２１０、２１４、２１５、２２０～２２２、２２７～２３０、２３４～２３６、２４２および２４６のうちの１つと約９０％、９５％または９９％の同一性パーセントを有する配列を発現する核酸を含む、または請求項７８～８２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８６】
前記低アルギニン環境が細胞培養培地である、請求項７８～８５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項８７】
前記低アルギニン環境が腫瘍微小環境である、請求項７８～８５のいずれか一項に記載の方法。
【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、２０２０年２月２１日に出願された米国仮出願第６２／９７９，８０５号の利益および優先権を主張し、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる。
配列表
（０００１．１）
本出願は、ＡＳＣＩＩ形式で電子的に提出された配列表を含有し、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。２０２１年２月１８日に作成された当該ＡＳＣＩＩコピーの名称はＳＫＰ－００１ＷＯ＿ＳＬ．ｔｘｔであり、サイズは３１２，６５７バイトである。
技術分野
【０００２】
本発明は、免疫細胞においてアルギニンレベルをモジュレートし、例えば腫瘍微小環境における細胞生存を延長するための組成物および方法に関する。
【背景技術】
【０００３】
キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法は、がん処置における大きなブレークスルーとして浮上した。ＣＡＲ－Ｔ療法では、患者のＴ細胞を採取し、予め選択された特異的抗原、例えばがん細胞上の膜貫通受容体に結合するＣＡＲを産生するように遺伝子操作する。ＣＡＲ－Ｔ細胞を患者の体内に再導入し、それらが所定の標的、例えばがん細胞を攻撃することを可能にする。ＣＡＲ受容体がその標的抗原と結合すると、ＣＡＲ－Ｔ細胞は活性化され、標的抗原を提示する細胞に対する免疫応答を開始する。ＣＡＲ－Ｔ細胞療法は、患者応答の成功、および場合によっては、標準的な処置に以前に応答することができなかった患者における寛解を誘導した。例えば、白血病のいくつかの形態では、ＣＡＲ－Ｔ療法は９４％もの高い寛解率を示している。
【０００４】
既存のＣＡＲ－Ｔ細胞療法は、現在、血液がんのみでの使用が承認されている。現在、市場には２つのＦＤＡ承認ＣＡＲ－Ｔ細胞療法、キムリア（Ｋｙｍｒｉａｈ）（チサゲンレクルユーセル）およびイエスカルタ（Ｙｅｓｃａｒｔａ）（アキシカブタゲンシロルユーセル）が存在し、これらはいくつかの専門研究病院で血液悪性腫瘍を処置するために使用されている。これらの処置は、以前は標準的な処置レジメンに抵抗性であったがんを有する者を含む、いくつかの対象において完全かつ長期の寛解をもたらした。
【０００５】
以前のＣＡＲの開発は、細胞質シグナル伝達タンパク質を膜に動員し、Ｂ細胞受容体シグナル伝達経路の閾値を低下させる膜貫通タンパク質であるＢリンパ球抗原ＣＤ１９の標的化に焦点を当てていた。これらの必要な機能のために、ＣＤ１９は全てのＢ細胞に遍在し、Ｂ細胞から生じる悪性腫瘍、特にＢ細胞リンパ腫、急性リンパ芽球性白血病、および慢性リンパ球性白血病のバイオマーカーとして使用される。ＣＡＲ－Ｔ療法の標的とされている他のドメインは、成熟Ｂ細胞の表面に見出される糖結合膜貫通タンパク質であるＣＤ２２、急性骨髄性白血病サブタイプにわたって発現されるインターロイキン－３伝達物質であるＣＤ１２３、ならびに様々な白血病、リンパ腫、および多発性骨髄腫に関連するＢ細胞活性化因子を認識する腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーの細胞表面受容体であるＢ細胞成熟抗原である。
【０００６】
固形腫瘍の腫瘍微小環境（ＴＭＥ）は、操作されたＣＡＲ－Ｔ細胞を含む全てのエフェ

クターＴ細胞にとって厳しい。免疫抑制シグナルおよびＴＭＥ内の必須栄養素の不足は、Ｔ細胞疲弊をもたらす。したがって、ＣＡＲ－Ｔ細胞がＴＭＥに侵入し、ＴＭＥにおいて機能的である能力は、限定されたままであった。

【０００７】

したがって、ＴＭＥのチャレンジに耐性であり、ＴＭＥ内のがん細胞破壊において機能することができるＣＡＲ－Ｔ細胞およびＣＡＲ－Ｔ細胞を含む医薬組成物が必要とされている。また、ＣＡＲ－Ｔ細胞でがんを効果的に処置する方法、ならびに患者の応答性および寛解を誘導するのに有効なＣＡＲ－Ｔ細胞を含む医薬組成物も必要とされており、このような患者は、他の形態のがん処置またはＣＡＲ－Ｔ細胞による他の処置方法に対して抵抗性である。さらに、疲弊を受けることなくＴＭＥ内のがん細胞を破壊するのに有効な優れたＣＡＲ－Ｔ細胞を投与することによってがんを処置する方法が必要とされている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００８】

本開示は、少なくとも部分的に、アミノトランスポータータンパク質、例えば、アルギニントランスポータータンパク質を発現するＴ細胞、および標的細胞上の細胞表面抗原に特異的に結合するＣＡＲに関する。そのようなＣＡＲ－Ｔ細胞は、がん等の悪性腫瘍の処置に有用である。本明細書に記載の遺伝子改変Ｔ細胞および発現ベクターは、例えば遺伝子改変を受けていないＴ細胞集団と比較して、腫瘍微小環境および資源が枯渇した、例えばアルギニンが枯渇した微小環境における増強された堅牢性および／または生存を有し得る。記載される遺伝子改変Ｔ細胞および発現ベクターは、特定の細胞集団へのＴ細胞の標的化を必要とするがんおよび他の疾患を処置するのに有用である。

【０００９】

別の態様では、本開示は、アミノ酸トランスポーター、例えばアルギニントランスポーターを発現する遺伝子改変Ｔ細胞に関する。アミノ酸トランスポーターは、組換えアミノ酸トランスポーターヌクレオチド配列の産物であり得る。アミノ酸トランスポーターを発現または過剰発現するように遺伝子改変されている本明細書に記載のＴ細胞は、例えばアミノ酸トランスポーターを発現または過剰発現するように遺伝子改変されていないＴ細胞集団と比較して、腫瘍微小環境および資源枯渇、例えばアルギニン枯渇、微小環境における堅牢性および／または生存性が向上し得る。記載される遺伝子改変Ｔ細胞および発現ベクターは、特定の細胞集団へのＴ細胞の標的化を必要とする、または１またはそれを超えるアミノ酸、例えばアルギニンが枯渇した生物学的環境で生存するためにＴ細胞の増強された堅牢性を必要とするがんおよび他の疾患を処置するために有用である。

【００１０】

一態様では、アルギニントランスポーターおよびキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を発現するように遺伝子改変された遺伝子改変Ｔ細胞が本明細書に開示される。いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、標的細胞集団上に存在する細胞表面抗原に特異的に結合する少なくとも１つの抗原特異的標的化領域と、膜貫通ドメインと、細胞内シグナル伝達ドメインとを有する。いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、少なくとも、標的細胞集団上に存在する細胞表面抗原に特異的に結合する抗原特異的標的化領域と、膜貫通ドメインと、少なくとも１つの共刺激ドメインと、細胞内シグナル伝達ドメインとを有する。

【００１１】

ＣＡＲおよび／またはアミノ酸トランスポーター、例えばアルギニントランスポーターをコードするヌクレオチド配列を含む発現ベクターも本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の発現ベクターの転写は、リボ核酸（ＲＮＡ）、例えばＣＡＲおよび／またはアミノ酸トランスポーター、例えばアルギニントランスポーターヌクレオチド配列をコードするメッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）配列の産生をもたらす。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の発現ベクターは、ＣＡＲおよび／またはアミノ酸トランスポーター、例えばアルギニントランスポーターを発現することができる。いくつかの実施形態では、抗原特異的標的化領域と、膜貫通ドメインと、必要に応じて少なく

とも１つの共刺激ドメインと、細胞内シグナル伝達ドメインと、アルギニントランスポーターとをコードする単離された核酸を含む発現ベクターが本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、抗原特異的標的化領域と、膜貫通ドメインと、必要に応じて少なくとも１つの共刺激ドメインと、細胞内シグナル伝達ドメインとをコードする単離された核酸を含む発現ベクターが本明細書に記載される。本明細書に記載されるいくつかの実施形態では、アルギニントランスポーターをコードする単離された核酸配列を含む発現ベクターである。いくつかの実施形態では、抗原特異的標的化領域と、膜貫通ドメインと、必要に応じて少なくとも１つの共刺激ドメインと、細胞内シグナル伝達ドメインと、アミノ酸トランスポーターとをコードする単離された核酸を含む発現ベクターが本明細書に記載される。本明細書に記載されるいくつかの実施形態では、アミノ酸トランスポーターをコードする単離された核酸配列を含む発現ベクターである。

【００１２】

アミノ酸トランスポーター、例えばアルギニントランスポーターをコードするヌクレオチド配列を含む発現ベクターも本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の発現ベクターの転写は、リボ核酸（ＲＮＡ）、例えばアミノ酸トランスポーター、例えばアルギニントランスポーターヌクレオチド配列をコードするメッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）配列の産生をもたらす。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の発現ベクターは、アミノ酸トランスポーター、例えばアルギニントランスポーターを発現することができる。本明細書に記載されるいくつかの実施形態では、アルギニントランスポーターをコードする単離された核酸配列を含む発現ベクターである。本明細書に記載されるいくつかの実施形態では、アルギニントランスポーターをコードする単離された核酸配列を含む発現ベクターである。本明細書に記載されるいくつかの実施形態では、アミノ酸トランスポーターをコードする単離された核酸配列を含む発現ベクターである。本明細書に記載されるいくつかの実施形態では、アミノ酸トランスポーターをコードする単離された核酸配列を含む発現ベクターである。本明細書に記載の実施形態では、核酸配列は、例えば、リボ核酸（ＲＮＡ）配列、デオキシリボ核酸（ＤＮＡ）配列、またはＤＮＡとＲＮＡの混合配列であり得る。

【００１３】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される発現ベクターは、ＣＡＲおよびアミノ酸トランスポーターをコードするヌクレオチド配列を含み、ＣＡＲおよびアミノ酸トランスポーターヌクレオチド配列は別々のｍＲＮＡ転写産物に転写される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される発現ベクターは、ＣＡＲおよびアミノ酸トランスポーターをコードするヌクレオチド配列を含み、ＣＡＲおよびアミノ酸トランスポーターヌクレオチド配列は共に単一のｍＲＮＡ転写産物に転写される。ＣＡＲおよびアミノ酸トランスポーターヌクレオチド配列が共に単一のｍＲＮＡ転写物に転写される実施形態では、ＣＡＲおよびアミノ酸トランスポーターｍＲＮＡ転写物をコードする発現ベクターヌクレオチド配列は、内部リボソーム進入配列（ＩＲＥＳ）を含み得る。いくつかの実施形態では、ＩＲＥＳは、ＣＡＲをコードするヌクレオチド配列の部分とアミノ酸トランスポーターをコードするヌクレオチド配列の部分との間に配置される。したがって、実施形態では、ＣＡＲヌクレオチド配列およびアミノ酸トランスポーターヌクレオチド配列は、ＩＲＥＳ配列によって分離される。ＣＡＲおよびアミノ酸トランスポーターヌクレオチド配列が一緒に単一のｍＲＮＡ転写物に転写される実施形態では、ＣＡＲをコードする発現ベクターヌクレオチド配列およびアミノ酸トランスポーターｍＲＮＡ転写物は、ＣＡＲをコードするヌクレオチド配列の部分とアミノ酸トランスポーターをコードするヌクレオチド配列の部分との間に配置された２Ａ自己切断配列を含み得る。したがって、いくつかの実施形態では、ＣＡＲヌクレオチド配列およびアミノ酸トランスポーターヌクレオチド配列は、２Ａ自己切断配列によって分離される。いくつかの実施形態では、ＣＡＲヌクレオチド配列、２Ａ自己切断配列、およびアミノ酸トランスポーターヌクレオチド配列を含むｍＲＮＡから翻訳されたペプチドは、翻訳後に２Ａ自己切断部位で切断される。

【００１４】

発現ベクターによってコードされるＣＡＲを発現するように改変された遺伝子改変Ｔ細胞も本明細書に記載される。発現ベクターによってコードされるＣＡＲおよびアミノ酸トランスポーター、例えばアルギニントランスポーターを発現するように改変された遺伝子改変Ｔ細胞も本明細書に記載される。発現ベクターによってコードされるアミノ酸トランスポーター、例えばアルギニントランスポーターを発現するように改変された遺伝子改変Ｔ細胞も本明細書に記載される。第１の発現ベクターによってコードされるＣＡＲおよびアミノ酸トランスポーター、例えば第２の発現ベクターによってコードされるアルギニントランスポーターを発現するように改変された遺伝子改変Ｔ細胞も本明細書に記載される。本明細書に記載される実施形態では、発現ベクターによってコードされるＣＡＲは、抗原特異的標的化領域、膜貫通ドメイン、必要に応じて少なくとも１つの共刺激ドメイン、および細胞内シグナル伝達ドメインを含み得る。発現ベクターによってコードされるアミノ酸トランスポーター、例えばアルギニントランスポーターを発現するように改変された遺伝子改変Ｔ細胞は、組換えアミノ酸トランスポーター、例えば組換えアルギニントランスポーターを発現するように改変された遺伝子改変Ｔ細胞を含み得る。

【００１５】

ウイルス由来導入遺伝子によってコードされるＣＡＲを発現するように改変された遺伝子改変Ｔ細胞も本明細書に記載される。ウイルス由来導入遺伝子によってコードされるＣＡＲおよびアミノ酸トランスポーター、例えばアルギニントランスポーターを発現するように改変された遺伝子改変Ｔ細胞も本明細書に記載される。ウイルス由来導入遺伝子によってコードされるアミノ酸トランスポーター、例えばアルギニントランスポーターを発現するように改変された遺伝子改変Ｔ細胞も本明細書に記載される。第１のウイルス由来導入遺伝子によってコードされるＣＡＲおよびアミノ酸トランスポーター、例えば第２のウイルス由来導入遺伝子によってコードされるアルギニントランスポーターを発現するように改変された遺伝子改変Ｔ細胞も本明細書に記載される。本明細書に記載される実施形態では、ウイルス由来導入遺伝子によってコードされるＣＡＲは、抗原特異的標的化領域、膜貫通ドメイン、必要に応じて少なくとも１つの共刺激ドメイン、および細胞内シグナル伝達ドメインを含み得る。ウイルス由来導入遺伝子によってコードされるアミノ酸トランスポーター、例えばアルギニントランスポーターを発現するように改変された遺伝子改変Ｔ細胞は、組換えアミノ酸トランスポーター、例えば組換えアルギニントランスポーターを発現するように改変された遺伝子改変Ｔ細胞を含み得る。

【００１６】

本明細書に記載の遺伝子改変Ｔ細胞は、特定のアルギニントランスポーターを発現することができる。いくつかの実施形態では、アルギニントランスポータータンパク質は、単一のアルギニントランスポータータンパク質を含む。いくつかの実施形態では、アルギニントランスポータータンパク質は、２つのアルギニントランスポータータンパク質を含む。例えば、本明細書に記載の遺伝子改変Ｔ細胞は、ＣＡＴ－１、ＣＡＴ－２、ＣＡＴ－３、ＣＡＴ－４、y^+ＬＡＴ１、４Ｆ２ｈｃ、y^+ＬＡＴ２、y^+ＬＡＴ１および４Ｆ２ｈｃ、y^+ＬＡＴ２および４Ｆ２ｈｃ、$b^{0,+}$ＡＴ、ｒＢＡＴ、$b^{0,+}$ＡＴおよびｒＢＡＴ、ならびにＡＴＢ$^{0,+}$、またはそれらの組み合わせからなる群から選択されるアルギニントランスポーターを発現し得る。

【００１７】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の発現ベクターは、アルギニントランスポーターをコードする単離された核酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の発現ベクターは、アルギニントランスポーターを共に含むタンパク質をコードする２またはそれを超える単離された核酸配列を含む。いくつかの実施形態では、アルギニントランスポーター核酸配列（複数可）は、ＣＡＴ－１、ＣＡＴ－２、ＣＡＴ－３、ＣＡＴ－４、y^+ＬＡＴ１、４Ｆ２ｈｃ、y^+ＬＡＴ２、y^+ＬＡＴ１および４Ｆ２ｈｃ、y^+ＬＡＴ２および４Ｆ２ｈｃ、$b^{0,+}$ＡＴ、ｒＢＡＴ、$b^{0,+}$ＡＴおよびｒＢＡＴ、ならびにＡＴＢ$^{0,+}$、またはそれらの組み合わせの核酸配列（複数可）からなる群から選択される。

【００１８】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるウイルス由来導入遺伝子は、アルギニントランスポーターをコードする単離された核酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のウイルス由来導入遺伝子は、アルギニントランスポーターを共に含むタンパク質をコードする２またはそれを超える単離された核酸配列を含む。いくつかの実施形態では、アルギニントランスポーター核酸配列（複数可）は、ＣＡＴ－１、ＣＡＴ－２、ＣＡＴ－３、ＣＡＴ－４、ｙ$^{+}$ＬＡＴ１、４Ｆ２ｈｃ、ｙ$^{+}$ＬＡＴ２、ｙ$^{+}$ＬＡＴ１および４Ｆ２ｈｃ、ｙ$^{+}$ＬＡＴ２および４Ｆ２ｈｃ、ｂ$^{0,+}$ＡＴ、ｒＢＡＴ、ｂ$^{0,+}$ＡＴおよびｒＢＡＴ、ならびにＡＴＢ$^{0,+}$、またはそれらの組み合わせからなる群から選択される核酸配列（複数可）からなる群から選択される。

【００１９】
アミノ酸トランスポーター配列をコードする核酸配列を含む発現ベクター、およびアミノ酸トランスポーターをコードする組換え核酸配列を含む遺伝子改変Ｔ細胞も本明細書に記載される。例えば、配列番号１８０、１８４～１８８、２０４、２０５、２１０、２１４、２１５、２２０～２２２、２２７～２３０、２３４～２３６、２４２および２４６からなる群から選択される核酸配列、またはその断片もしくはバリアントを含む発現ベクターが本明細書に記載される。配列番号２２０～２２２のいずれか１つのヌクレオチド配列および配列番号２２７～２３０のいずれか１つのヌクレオチド配列を含む発現ベクターも本明細書に記載される。配列番号２１４および２１５のいずれか１つのヌクレオチド配列、ならびに配列番号２２７～２３０のいずれか１つのヌクレオチド配列を含む発現ベクターも本明細書に記載される。配列番号２３４～２３６のいずれか１つのヌクレオチド配列および配列番号２４２のヌクレオチド配列を含む発現ベクターも本明細書に記載される。

【００２０】
配列番号１８０、１８４～１８８、２０４、２０５、２１０、２１４、２１５、２２０～２２２、２２７～２３０、２３４～２３６、２４２および２４６からなる群から選択される配列を含む組換え核酸配列、またはその断片もしくはバリアントを含む遺伝子改変Ｔ細胞も本明細書に記載される。配列番号２２０～２２２のいずれか１つのヌクレオチド配列および配列番号２２７～２３０のいずれか１つのヌクレオチド配列を含む組換え核酸を含む遺伝子改変Ｔ細胞も本明細書に記載される。配列番号２１４および２１５のいずれか１つのヌクレオチド配列、ならびに配列番号２２７～２３０のいずれか１つのヌクレオチド配列を含む組換え核酸を含む遺伝子改変Ｔ細胞も本明細書に記載される。配列番号２３４～２３６のいずれか１つのヌクレオチド配列および配列番号２４２のヌクレオチド配列を含む組換え核酸を含む遺伝子改変Ｔ細胞も本明細書に記載される。

【００２１】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の遺伝子改変Ｔ細胞は、配列番号１８０、１８４～１８８、２０４、２０５、２１０、２１４、２１５、２２０～２２２、２２７～２３０、２３４～２３６、２４２および２４６からなる群から選択される配列を含む組換え核酸配列、またはその断片もしくはバリアントを含むように遺伝子改変される。例えば、いくつかの実施形態では、本明細書に記載の遺伝子改変Ｔ細胞は、配列番号１８０、１８４～１８８、２０４、２０５、２１０、２１４、２１５、２２０～２２２、２２７～２３０、２３４～２３６、２４２および２４６、またはその断片もしくはバリアントからなる群から選択される核酸配列の１またはそれを超える追加のコピーを含むように改変される。配列番号１８０、１８４～１８８、２０４、２０５、２１０、２１４、２１５、２２０～２２２、２２７～２３０、２３４～２３６、２４２および２４６からなる群から選択される核酸配列を含む発現ベクター、またはその断片もしくはバリアントを含む遺伝子改変Ｔ細胞も本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の発現ベクターを含む発現ベクター、遺伝子改変Ｔ細胞、または遺伝子改変Ｔ細胞は、配列番号１８０、１８４～１８８、２０４、２０５、２１０、２１４、２１５、２２０～２２２、２２７～２３０、２３４～２３６、２４２、および２４６からなる群から選択される核酸配列の組み合わせ、またはその断片もしくはバリアントを含む。本明細書に記載のいくつかの実

施形態では、発現ベクター、組換え核酸配列を含む遺伝子改変Ｔ細胞、組換え核酸配列を含むように遺伝子改変された遺伝子改変Ｔ細胞、核酸配列の１もしくはそれを超える追加のコピーを含むように改変された遺伝子改変Ｔ細胞、または核酸配列を含む発現ベクターを含む遺伝子改変Ｔ細胞は、配列番号１８０、１８４～１８８、２０４、２０５、２１０、２１４、２１５、２２０～２２２、２２７～２３０、２３４～２３６、２４２、および２４６からなる群から選択される少なくとも２つの核酸配列、またはその断片もしくはバリアントを含む。例えば、本明細書に記載のいくつかの実施形態では、発現ベクター、組換え核酸配列を含む遺伝子改変Ｔ細胞、組換え核酸配列を含むように遺伝子改変された遺伝子改変Ｔ細胞、核酸配列の１もしくはそれを超える追加のコピーを含むように改変された遺伝子改変Ｔ細胞、または核酸配列を含む発現ベクターを含む遺伝子改変Ｔ細胞は、以下のヌクレオチド配列ペアのうちの１つを含む：配列番号２２０～２２２のいずれか１つのヌクレオチド配列および配列番号２２７～２３０のいずれか１つのヌクレオチド配列；配列番号２１４および２１５のいずれか１つのヌクレオチド配列、ならびに配列番号２２７～２３０のいずれか１つのヌクレオチド配列；配列番号２３４～２３６のいずれか１つのヌクレオチド配列；配列番号２４２のヌクレオチド配列。

【００２２】

本明細書に記載の遺伝子改変Ｔ細胞は、配列番号１８０、１８４～１８８、２０４、２０５、２１０、２１４、２１５、２２０～２２２、２２７～２３０、２３４～２３６、２４２および２４６のいずれかの核酸配列と類似性を共有する組換え核酸配列を含み得る。例えば、いくつかの実施形態では、本明細書に記載の遺伝子改変Ｔ細胞は、配列番号１８０、１８４～１８８、２０４、２０５、２１０、２１４、２１５、２２０～２２２、２２７～２３０、２３４～２３６、２４２および２４６のうちの１つと約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、約９０％～約９５％、約９５％～約９９％、または約９０％～約９９％の同一性パーセントを有する核酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の遺伝子改変Ｔ細胞は、配列番号１８０、１８４～１８８、２０４、２０５、２１０、２１４、２１５、２２０～２２２、２２７～２３０、２３４～２３６、２４２、および２４６のうちの１つと約９０％、９５％、または９９％の同一性パーセントを有する核酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の遺伝子改変Ｔ細胞は、配列番号１８０、１８４～１８８、２０４、２０５、２１０、２１４、２１５、２２０～２２２、２２７～２３０、２３４～２３６、２４２および２４６のうちの１つと約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、約９０％～約９５％、約９５％～約９９％、または約９０％～約９９％の同一性パーセントを有する核酸配列を含む発現ベクターを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の遺伝子改変Ｔ細胞は、配列番号１８０、１８４～１８８、２０４、２０５、２１０、２１４、２１５、２２０～２２２、２２７～２３０、２３４～２３６、２４２および２４６のうちの１つと約９０％、９５％または９９％の同一性パーセントを有する核酸配列を含む発現ベクターを含む。

【００２３】

別の態様では、本明細書に記載の遺伝子改変Ｔ細胞および薬学的に許容され得る賦形剤を含む薬学的に許容され得る組成物が本明細書に記載される。

【００２４】

遺伝子改変Ｔ細胞、例えば本明細書に記載の遺伝子改変Ｔ細胞をプライミングするためのＬ－アルギニンを含むプライミング培地も本明細書に記載される。本明細書に記載のプライミング培地は、遺伝子改変Ｔ細胞、例えば、アルギニントランスポーターを発現する遺伝子改変Ｔ細胞における細胞内アルギニン濃度を増加させることができる。本明細書に記載のプライミング培地は、処置のために遺伝子改変Ｔ細胞をプライミングすることができる。例えば、本明細書に記載のプライミング培地は、遺伝子改変Ｔ細胞を、それを必要とする患者、例えばがんの処置を必要とする患者に投与する前に、遺伝子改変Ｔ細胞中の細胞内アルギニン濃度を増加させることができる。本明細書に記載のいくつかの実施形態では、本明細書に記載の遺伝子改変Ｔ細胞およびＬ－アルギニンを含むプライミング培地

である。

【００２５】

ＣＡＲ－Ｔ細胞を含む医薬組成物も本明細書に記載される。例えば、組換えアルギニントランスポーターおよびキメラ抗原受容体タンパク質を発現するＣＡＲ－Ｔ細胞を含む医薬組成物が本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は、ＣＡＲ－Ｔ細胞を含み、ＣＡＲ－Ｔ細胞は、アルギニントランスポーターおよび／またはキメラ抗原受容体タンパク質をコードする核酸配列を含む１またはそれを超える発現ベクターを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、アルギニントランスポーターを発現するＣＡＲ－Ｔ細胞を含む。いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は、ＣＡＲ－Ｔ細胞を含み、ＣＡＲ－Ｔ細胞は、アルギニントランスポーターおよび／またはキメラ抗原受容体タンパク質をコードする１またはそれを超える組換え核酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、アルギニントランスポーター、例えば組換えタンパク質アルギニントランスポーターを発現するＣＡＲ－Ｔ細胞を含む。様々な実施形態では、アルギニントランスポーターは、ＣＡＴ－１、ＣＡＴ－２、ＣＡＴ－３、ＣＡＴ－４、ｙ$^{+}$ＬＡＴ１、４Ｆ２ｈｃ、ｙ$^{+}$ＬＡＴ２、ｙ$^{+}$ＬＡＴ１および４Ｆ２ｈｃ、ｙ$^{+}$ＬＡＴ２および４Ｆ２ｈｃ、ｂ^{0}，$^{+}$ＡＴ、ｒＢＡＴ、ｂ^{0}，$^{+}$ＡＴおよびｒＢＡＴ、ならびにＡＴＢ^{0}，$^{+}$、またはそれらの組み合わせからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、アルギニントランスポーターをコードする１またはそれを超える核酸配列は、１またはそれを超える組換えアルギニントランスポーター核酸配列、例えば、組換えＣＡＴ－１核酸配列、組換えＣＡＴ－２核酸配列、組換えＣＡＴ－３核酸配列、組換えＣＡＴ－４核酸配列、組換えｙ$^{+}$ＬＡＴ１核酸配列、組換え４Ｆ２ｈｃ核酸配列、組換えｙ$^{+}$ＬＡＴ２核酸配列、組換えｙ$^{+}$ＬＡＴ１核酸配列および組換え４Ｆ２ｈｃ核酸配列、組換えｙ$^{+}$ＬＡＴ２核酸配列および組換え４Ｆ２ｈｃ核酸配列、組換えｂ^{0}，$^{+}$ＡＴ核酸配列、組換えｒＢＡＴ核酸配列、組換えｂ^{0}，$^{+}$ＡＴ核酸配列および組換えｒＢＡＴ核酸配列、または組換えＡＴＢ^{0}，$^{+}$核酸配列を含む。いくつかの実施形態では、アルギニントランスポータータンパク質は、組換えアルギニントランスポータータンパク質、例えば、組換えＣＡＴ－１、組換えＣＡＴ－２、組換えＣＡＴ－３、組換えＣＡＴ－４、組換えｙ$^{+}$ＬＡＴ１、組換え４Ｆ２ｈｃ、組換えｙ$^{+}$ＬＡＴ２、組換えｙ$^{+}$ＬＡＴ１および組換え４Ｆ２ｈｃ、組換えｙ$^{+}$ＬＡＴ２および組換え４Ｆ２ｈｃ、組換えｂ^{0}，$^{+}$ＡＴ、組換えｒＢＡＴ、組換えｂ^{0}，$^{+}$ＡＴおよび組換えｒＢＡＴ、または組換えＡＴＢ^{0}，$^{+}$である。

【００２６】

別の態様では、本明細書に記載の医薬組成物はキットとして包装される。例えば、いくつかの実施形態では、アルギニントランスポーターおよびキメラ抗原受容体タンパク質を発現するＣＡＲ－Ｔ細胞（例えば、アルギニントランスポーターおよびキメラ抗原受容体タンパク質を発現する遺伝子改変ＣＡＲ－Ｔ細胞）を含む医薬組成物がキットとして包装される。いくつかの実施形態では、アルギニントランスポーター（例えば、アルギニントランスポーター、例えば、組換えアルギニントランスポータータンパク質を発現する遺伝子改変されたＴ細胞）を発現するＴ細胞を含む医薬組成物は、キットとして包装される。本明細書に記載されるキットは、ＣＡＲ－Ｔ細胞を、処置を必要とする患者に投与するための指示を含み得る。本明細書に記載されるキットは、処置を必要とする患者への投与のためにＣＡＲ－Ｔ細胞をプライミングするための指示を含み得る。いくつかの実施形態では、キットは、少なくとも１つの緩衝液（例えば、Ｔ細胞をプライミングするのに十分なレベルのＬ－アルギニンを含む緩衝液）、試薬、およびＣＡＲ－Ｔ細胞を産生するため、投与するため、および／またはプライミングするための詳細な指示を含み得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるキットは、発現ベクター、ウイルスコンストラクト、細胞、トランスフェクション試薬および培地、細胞選択のための作用物質（例えば、抗体）および／または成長培地を含む、ＣＡＲ－Ｔ細胞を産生するための作用物質を含み得る。

【００２７】

本明細書に記載の医薬組成物を使用してがんを処置する方法も本明細書に記載される。例えば、固形腫瘍がんの処置を必要とする患者において固形腫瘍がんを処置する方法であって、有効量の本明細書に記載の医薬組成物を患者に投与することを含む方法が本明細書に記載される。例えば、固形腫瘍がんの処置を必要とする患者において固形腫瘍がんを処置する方法であって、本明細書に記載の遺伝子改変Ｔ細胞（例えば、ＣＡＲ－Ｔ細胞またはアミノ酸トランスポーターを発現するように遺伝子改変されたＴ細胞）および薬学的に許容され得る賦形剤を含む有効量の医薬組成物を患者に投与することを含む方法が本明細書に記載される。

【００２８】

本明細書に記載の医薬組成物を使用して血液がんを処置する方法も本明細書に記載される。例えば、血液がんの処置を必要とする患者において血液がんを処置する方法であって、有効量の本明細書に記載の医薬組成物を患者に投与することを含む方法が本明細書に記載される。例えば、血液がんの処置を必要とする患者において血液がんを処置する方法であって、本明細書に記載の遺伝子改変Ｔ細胞（例えば、ＣＡＲ－Ｔ細胞またはアミノ酸トランスポーターを発現するように遺伝子改変Ｔ細胞）および薬学的に許容され得る賦形剤を含む有効量の医薬組成物を患者に投与することを含む方法が本明細書に記載される。

【００２９】

処置を必要とする患者においてＴ細胞媒介性免疫応答をもたらすために細胞内アルギニンレベル（例えば、細胞内Ｔ細胞アルギニンレベル）をモジュレートする方法も本明細書に記載される。例えば、細胞内アルギニンレベルをモジュレートしてＴ細胞媒介性免疫応答をもたらすことを必要とする患者において細胞内アルギニンレベルをモジュレートしてＴ細胞媒介性免疫応答をもたらす方法であって、遺伝子改変Ｔ細胞の細胞内アルギニンレベルをモジュレートすることを含む方法が本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞媒介性免疫応答を達成するために細胞内アルギニンレベルをモジュレートすることを必要とする患者において、Ｔ細胞媒介性免疫応答を達成するために細胞内アルギニンレベルをモジュレートする方法は、有効量の本明細書に記載の医薬組成物（例えば、本明細書に記載の遺伝子改変Ｔ細胞および薬学的に許容され得る賦形剤を含む医薬組成物であって、遺伝子改変Ｔ細胞が、細胞内アルギニンレベルを上昇させるのに有効な条件に供されている、医薬組成物）を患者に投与することを更に含む。いくつかの実施形態では、細胞内アルギニンレベルをモジュレートしてＴ細胞媒介性免疫応答をもたらすことを必要とする患者において細胞内アルギニンレベルをモジュレートしてＴ細胞媒介性免疫応答をもたらす方法は、遺伝子改変Ｔ細胞の細胞内アルギニンレベルをモジュレートすること、および遺伝子改変Ｔ細胞と薬学的に許容され得る賦形剤とを含む有効量の医薬組成物を患者に投与することを含む。

【００３０】

更に別の態様では、状態を処置することを必要とするヒト患者において状態を処置する方法であって、治療有効量のアルギニントランスポーター（例えば、組換えアルギニントランスポーター）およびキメラ抗原受容体タンパク質を発現するＣＡＲ－Ｔ細胞（例えば、遺伝子改変ＣＡＲ－Ｔ細胞）を含む組成物をヒト患者に投与することを含む方法が本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、状態の処置を必要とするヒト患者において状態を処置するための方法は、治療有効量の本明細書に記載されるＣＡＲ－Ｔ細胞、例えば本明細書に記載される遺伝子改変ＣＡＲ－Ｔ細胞を含む組成物をヒト患者に投与することを含む。例えば、いくつかの実施形態では、状態の処置を必要とするヒト患者において状態を処置するための方法は、治療有効量のＣＡＲ－Ｔ細胞を含む組成物をヒト患者に投与することを含み、ＣＡＲ－Ｔ細胞は、アルギニントランスポーターおよび／またはキメラ抗原受容体タンパク質をコードする１またはそれを超える組換え核酸配列を含む。本明細書に記載のいくつかの実施形態では、状態の処置を必要とするヒト患者において状態を処置するための方法は、アミノ酸トランスポーター、例えばアルギニントランスポーターを発現または過剰発現するように遺伝子改変された遺伝子改変Ｔ細胞を含む治療有効量の組成物をヒト患者に投与することを含む。

【００３１】
細胞表面抗原を発現する標的細胞集団に対するＴ細胞媒介性免疫応答をモジュレートすることを必要とする患者において、細胞表面抗原を発現する標的細胞集団に対するＴ細胞媒介性免疫応答をモジュレートするための方法であって、治療有効量の遺伝子改変Ｔ細胞を患者に投与することを含む方法も本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞は、ａ）キメラ抗原受容体を発現するように遺伝子改変されており、キメラ抗原受容体は、標的細胞集団上に存在する細胞表面抗原に特異的に結合する少なくとも１つの抗原特異的標的化領域と、膜貫通ドメインと、細胞内シグナル伝達ドメインとを含み、またｂ）アルギニントランスポーター（例えば、組換えアルギニントランスポーター）を発現するように遺伝子改変されている。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞は、アルギニントランスポーター（例えば、組換えアルギニントランスポーター）を発現するように遺伝子改変されている。例えば、いくつかの実施形態では、投与のためのＴ細胞は、キメラ抗原受容体をコードする１またはそれを超える組換え核酸配列を含み、キメラ抗原受容体が、標的細胞集団上に存在する細胞表面抗原に特異的に結合する少なくとも１つの抗原特異的標的化領域と、膜貫通ドメインと、細胞内シグナル伝達ドメインと、アルギニントランスポーターとを含む。いくつかの実施形態では、投与のためのＴ細胞は組換えキメラ抗原受容体タンパク質を含み、組換えキメラ抗原受容体タンパク質は、標的細胞集団上に存在する細胞表面抗原に特異的に結合する少なくとも１つの抗原特異的標的化領域と、膜貫通ドメインと、細胞内シグナル伝達ドメインと、組換えアルギニントランスポータータンパク質とを含む。いくつかの実施形態では、投与のためのＴ細胞は、アルギニントランスポーターをコードする１またはそれを超える組換え核酸配列を含む。いくつかの実施形態では、投与のためのＴ細胞は組換えアルギニントランスポータータンパク質を含む。

【００３２】
別の態様では、本開示は、低アルギニン環境においてＴ細胞の生存を増加させる方法であって、組換えアルギニントランスポーターを含むＴ細胞を低アルギニン環境に投与すること、を含む、方法に関する。特定の実施形態では、投与するステップの前に、組換えアルギニントランスポーターをコードするヌクレオチド配列を含むＤＮＡコンストラクトで前記Ｔ細胞をトランスフェクトすることを含む。特定の実施形態では、Ｔ細胞が、キメラ抗原受容体を含む、および／またはキメラ抗原受容体をコードするヌクレオチド配列を含むＤＮＡコンストラクトを含む。特定の実施形態では、Ｔ細胞は、ＣＡＲ－Ｔ細胞である。特定の実施形態では、投与するステップの前に、方法は、例えば、Ｔ細胞またはＣＡＲ－Ｔ細胞の細胞内アルギニンレベルがある特定のレベルまで蓄積するまで、Ｔ細胞またはＣＡＲ－Ｔ細胞を、アルギニンを含む培養培地において培養することを含む。特定の実施形態では、低アルギニン環境は細胞培養培地である。特定の実施形態では、低アルギニン環境は、腫瘍微小環境である。

【００３３】
本明細書に記載される実施形態では、開示される方法は、投与（例えば、処置を必要とする患者に投与する）前にアルギニンを含む培養培地中でＴ細胞を培養するステップを含み得る。例えば、処置を必要とするヒト患者の状態を処置する方法であって、治療有効量のＴ細胞を含む組成物をヒト患者に投与する前に、アルギニンを含む培養培地中でＴ細胞を培養することを含む方法が本明細書に記載される。細胞表面抗原を発現する標的細胞集団に対するＴ細胞媒介性免疫応答をモジュレートすることを必要とする患者において、細胞表面抗原を発現する標的細胞集団に対するＴ細胞媒介性免疫応答をモジュレートするための方法であって、治療有効量のＴ細胞を患者に投与する前に、アルギニンを含む培養培地中で遺伝子改変Ｔ細胞を培養することを含む方法も本明細書に記載される。

【００３４】
本明細書に記載の方法では、アルギニントランスポーターは、ＣＡＴ－１、ＣＡＴ－２、ＣＡＴ－３、ＣＡＴ－４、y^+ＬＡＴ１、４Ｆ２ｈｃ、y^+ＬＡＴ２、y^+ＬＡＴ１および４Ｆ２ｈｃ、y^+ＬＡＴ２および４Ｆ２ｈｃ、$b^{0,+}$ＡＴ、ｒＢＡＴ、$b^{0,+}$ＡＴおよびｒＢＡＴ、ならびにＡＴＢ$^{0,+}$、またはそれらの組み合わせからなる群から選

択される。例えば、状態を処置することを必要とするヒト患者の状態を処置する方法であって、キメラ抗原受容体タンパク質を発現するＣＡＲ－Ｔ細胞と、ＣＡＴ－１、ＣＡＴ－２、ＣＡＴ－３、ＣＡＴ－４、ｙ$^{+}$ＬＡＴ１、４Ｆ２ｈｃ、ｙ$^{+}$ＬＡＴ２、ｙ$^{+}$ＬＡＴ１および４Ｆ２ｈｃ、ｙ$^{+}$ＬＡＴ２および４Ｆ２ｈｃ、ｂ$^{0,+}$ＡＴ、ｒＢＡＴ、ｂ$^{0,+}$ＡＴおよびｒＢＡＴ、ならびにＡＴＢ$^{0,+}$、またはそれらの組み合わせからなる群から選択されるアルギニントランスポーター（例えば、組換えアルギニントランスポーター）とを含む治療有効量の組成物をヒト患者に投与することを含む方法が本明細書に記載される。細胞表面抗原を発現する標的細胞集団に対するＴ細胞媒介性免疫応答をモジュレートすることを必要とする患者において、細胞表面抗原を発現する標的細胞集団に対するＴ細胞媒介性免疫応答をモジュレートするための方法であって、キメラ抗原受容体と、ＣＡＴ－１、ＣＡＴ－２、ＣＡＴ－３、ＣＡＴ－４、ｙ$^{+}$ＬＡＴ１、４Ｆ２ｈｃ、ｙ$^{+}$ＬＡＴ２、ｙ$^{+}$ＬＡＴ１および４Ｆ２ｈｃ、ｙ$^{+}$ＬＡＴ２および４Ｆ２ｈｃ、ｂ$^{0,+}$ＡＴ、ｒＢＡＴ、ｂ$^{0,+}$ＡＴおよびｒＢＡＴ、ならびにＡＴＢ$^{0,+}$、またはそれらの組み合わせからなる群から選択されるアルギニントランスポーター（例えば、組換えアルギニントランスポーター）を発現するように遺伝子改変された治療有効量のＴ細胞を患者に投与することを含む方法も本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、アルギニントランスポータータンパク質は、組換えアルギニントランスポータータンパク質、例えば、組換えＣＡＴ－１、組換えＣＡＴ－２、組換えＣＡＴ－３、組換えＣＡＴ－４、組換えｙ$^{+}$ＬＡＴ１、組換え４Ｆ２ｈｃ、組換えｙ$^{+}$ＬＡＴ２、組換えｙ$^{+}$ＬＡＴ１および組換え４Ｆ２ｈｃ、組換えｙ$^{+}$ＬＡＴ２および組換え４Ｆ２ｈｃ、組換えｂ$^{0,+}$ＡＴ、組換えｒＢＡＴ、組換えｂ$^{0,+}$ＡＴおよび組換えｒＢＡＴ、または組換えＡＴＢ$^{0,+}$である。特定の実施形態では、アルギニントランスポーターは、配列番号１８０、１８４～１８８、２０４、２０５、２１０、２１４、２１５、２２０～２２２、２２７～２３０、２３４～２３６、２４２、および２４６からなる群から選択される核酸配列、またはその断片もしくはバリアントを含む。特定の実施形態では、アルギニントランスポーターは、配列番号１８０、１８４～１８８、２０４、２０５、２１０、２１４、２１５、２２０～２２２、２２７～２３０、２３４～２３６、２４２、および２４６のうちの１つと約９０％、９５％、または９９％の同一性パーセントを有する配列を発現する核酸を含む。

【００３５】

いくつかの実施形態では、方法は、第２の治療薬をヒト患者に投与するステップを更に含む。例えば、状態を処置することを必要とするヒト患者において状態を処置するための方法であって、治療有効量のＣＡＲ－Ｔ細胞を含む組成物を投与すること、および第２の治療薬をヒト患者に投与することを含む方法が本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、ＣＡＲ－Ｔ細胞を含む組成物を投与する前、投与中または投与後に第２の治療薬を投与することを含む。細胞表面抗原を発現する標的細胞集団に対するＴ細胞媒介性免疫応答をモジュレートすることを必要とする患者において、細胞表面抗原を発現する標的細胞集団に対するＴ細胞媒介性免疫応答をモジュレートするための方法であって、治療有効量の遺伝子改変Ｔ細胞を患者に投与すること、および第２の治療薬をヒト患者に投与することを含む方法も本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、治療有効量のＴ細胞を含む組成物を投与する前、投与中または投与後に第２の治療薬を投与することを含む。

【００３６】

いくつかの実施形態では、第２の治療薬は、チェックポイントタンパク質阻害剤、例えば、チェックポイントタンパク質活性またはチェックポイントタンパク質シグナル伝達を阻害するチェックポイントタンパク質阻害剤、例えば、チェックポイントタンパク質またはチェックポイントタンパク質シグナル伝達を阻害する抗体である。例えば、いくつかの実施形態では、第２の治療薬は抗ＰＤ－１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、または抗ＣＴＬＡ－４抗体である。いくつかの実施形態では、第２の治療薬は、ＤＮＡ損傷および修復阻害剤である。例えば、いくつかの実施形態では、ＤＮＡ損傷および修復阻害剤は、ＡＴＭ／ＡＴＲ阻害剤、ＰＡＲＰ阻害剤、ＷＥＥ１阻害剤、Ｃｈｋ１阻害剤、Ｃｈｋ２阻害剤、また

はＤＮＡ依存性プロテインキナーゼ（ＤＮＡ－ＰＫ）阻害剤である。

【００３７】

本明細書に記載される実施形態では、ＣＡＲ－Ｔ細胞を含む組成物は、１週間毎に１回、２週間毎に１回、３週間毎に１回または４週間毎に１回、ヒト患者に投与される。例えば、状態を処置することを必要とする人患者において状態を処置する方法であって、ＣＡＲ－Ｔ細胞を含む治療有効量の組成物を１週間毎に１回、２週間毎に１回、３週間毎に１回または４週間毎に１回ヒト患者に投与することを含む方法が本明細書に記載される。細胞表面抗原を発現する標的細胞集団に対するＴ細胞媒介性免疫応答をモジュレートすることを必要とする患者において、細胞表面抗原を発現する標的細胞集団に対するＴ細胞媒介性免疫応答をモジュレートするための方法であって、治療有効量の遺伝子改変Ｔ細胞を１週間毎に１回、２週間毎に１回、３週間毎に１回または４週間毎に１回患者に投与することを含む方法も本明細書に記載される。

【００３８】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、患者の体重に基づく指定された数のＣＡＲ－Ｔ細胞、または患者の体重に基づく指定された範囲のＣＡＲ－Ｔ細胞を投与することを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、患者１キログラムあたり約10^2個、約10^3個、約10^4個、約10^5個、約10^6個、約10^7個、約10^8個、約10^9個、約10^{10}個、約10^{11}個、約10^{12}個、約10^{13}個、約10^{14}個、約10^{15}個、約10^{16}個、約10^{17}個、約10^{18}個、約10^{19}個、約10^{20}個、約10^{25}個、約10^{30}個、約10^{35}個、約10^{40}個、約10^{45}個、または約10^{50}個のＣＡＲ－Ｔ細胞を投与することを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、患者１キログラムあたり約10^2～10^7個、約10^2～10^{10}個、約10^3～10^{10}個、約10^4～10^{10}個、約10^5～10^{10}個、約10^6～10^{10}個、約10^7～10^{10}個、約10^8～10^{11}個、約10^9～10^{12}個、約10^{10}～10^{13}個、約10^7～10^{15}個、約10^5～10^{15}個、約10^{10}～10^{20}個、約10^{10}～10^{25}個、約10^{10}～10^{30}個、約10^7～10^{20}個、約10^7～10^{25}個、約10^{10}～10^{50}個、または約10^7～10^{50}個のＣＡＲ－Ｔ細胞を投与することを含む。例えば、いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、患者１キログラムあたり約10^7～10^{10}個のＣＡＲ－Ｔ細胞を投与することを含む。

【００３９】

本明細書に記載の実施形態は、アルギニントランスポーターを発現する遺伝子改変ＣＡＲ－Ｔ細胞を作製する方法であって、Ｔ細胞に、特異的キメラ抗原受容体およびアルギニントランスポーターに対するヌクレオチド配列を含むＤＮＡコンストラクトをトランスフェクトし、それにより、キメラ抗原受容体および前記アルギニントランスポーターの両方を発現する遺伝子改変ＣＡＲ－Ｔ細胞を産生すること、ならびに遺伝子改変ＣＡＲ－Ｔ細胞を、アルギニンを含む培養培地中で培養すること、を含む方法を含む。本明細書に記載の実施形態はまた、アルギニントランスポーターを発現する遺伝子改変ＣＡＲ－Ｔ細胞を作製する方法であって、Ｔ細胞に、特異的キメラ抗原受容体およびアルギニントランスポーターに対するヌクレオチド配列を含むヌクレオチドコンストラクトを含むウイルスを形質導入し、それにより、キメラ抗原受容体および前記アルギニントランスポーターの両方を発現する遺伝子改変ＣＡＲ－Ｔ細胞を産生すること、ならびに遺伝子改変ＣＡＲ－Ｔ細胞を、アルギニンを含む培養培地中で培養すること、を含む方法を含む。いくつかの実施形態では、遺伝子改変ＣＡＲ－Ｔ細胞は組換えアルギニントランスポーターヌクレオチド配列を発現する。いくつかの実施形態では、遺伝子改変ＣＡＲ－Ｔ細胞は組換えアルギニントランスポータータンパク質を発現する。幾つかの実施形態では、培養することは、ＣＡＲ－Ｔ細胞の細胞内アルギニンレベルが一定のレベルに蓄積するまで、遺伝子改変ＣＡＲ－Ｔ細胞を培養培地中で培養することを含む。いくつかの実施形態では、ＣＡＲ－Ｔ細胞の細胞内アルギニンレベルは、ＣＡＲ－Ｔ細胞が腫瘍微小環境で生存することを可能にする細胞内アルギニンレベルである。例えば、いくつかの実施形態では、培養することは

、ＣＡＲ－Ｔ細胞の細胞内アルギニンレベルが約５００μＭ、約６００μＭ、約７００μＭ、約８００μＭ、約９００μＭ、約１，０００μＭ、約１，１００μＭ、約１，２００μＭ、約１，３００μＭ、約１，４００μＭ、約１，５００μＭ、約１，６００μＭ、約１，７００μＭ、約１，８００μＭ、約１，９００μＭ、約２，０００μＭ、約２，５００μＭ、約３，０００μＭ、約３，５００μＭ、または約４，０００μＭになるまで、培養培地中で遺伝子改変ＣＡＲ－Ｔ細胞を培養することを含む。いくつかの実施形態では、培養することは、ＣＡＲ－Ｔ細胞の細胞内アルギニンレベルが約５００μＭ～約１，０００μＭ、約８００μＭ～約１，２００μＭ、約１，０００μＭ～約１，５００μＭ、約１，０００μＭ～約２，０００μＭ、約１，５００μＭ～約２，０００μＭ、約７００μＭ～約９００μＭ、約９００μＭ～約１，１００μＭ、約９００μＭ～約１，２００μＭ、または約１，３００μＭ～約１，５００μＭになるまで、培養培地中で遺伝子改変ＣＡＲ－Ｔ細胞を培養することを含む。

【００４０】

本明細書に記載の実施形態は、アルギニントランスポーターを発現する遺伝子改変Ｔ細胞を作製する方法であって、Ｔ細胞に、アルギニントランスポーターに対するヌクレオチド配列を含むＤＮＡコンストラクトをトランスフェクトし、それにより、アルギニントランスポーターを発現する遺伝子改変Ｔ細胞を産生すること、およびアルギニンを含む培養培地中で遺伝子改変Ｔ細胞を培養することを含む方法も含む。本明細書に記載の実施形態は、アルギニントランスポーターを発現する遺伝子改変Ｔ細胞を作製する方法であって、Ｔ細胞に、アルギニントランスポーターに対するヌクレオチド配列を含むヌクレオチドコンストラクトを含むウイルスを形質導入し、それにより、アルギニントランスポーターを発現する遺伝子改変Ｔ細胞を産生すること、およびアルギニンを含む培養培地中で遺伝子改変Ｔ細胞を培養することを含む方法も含む。幾つかの実施形態では、培養することは、Ｔ細胞の細胞内アルギニンレベルが一定のレベルに蓄積するまで、遺伝子改変Ｔ細胞を培養培地中で培養することを含む。いくつかの実施形態では、Ｔ細胞の細胞内アルギニンレベルは、Ｔ細胞が腫瘍微小環境またはアルギニン枯渇環境で生存することを可能にする細胞内アルギニンレベルである。例えば、いくつかの実施形態では、培養することは、Ｔ細胞の細胞内アルギニンレベルが約５００μＭ、約６００μＭ、約７００μＭ、約８００μＭ、約９００μＭ、約１，０００μＭ、約１，１００μＭ、約１，２００μＭ、約１，３００μＭ、約１，４００μＭ、約１，５００μＭ、約１，６００μＭ、約１，７００μＭ、約１，８００μＭ、約１，９００μＭ、約２，０００μＭ、約２，５００μＭ、約３，０００μＭ、約３，５００μＭ、または約４，０００μＭになるまで、培養培地中で遺伝子改変Ｔ細胞を培養することを含む。いくつかの実施形態では、培養することは、Ｔ細胞の細胞内アルギニンレベルが約５００μＭ～約１，０００μＭ、約８００μＭ～約１，２００μＭ、約１，０００μＭ～約１，５００μＭ、約１，０００μＭ～約２，０００μＭ、約１，５００μＭ～約２，０００μＭ、約７００μＭ～約９００μＭ、約９００μＭ～約１，１００μＭ、約９００μＭ～約１，２００μＭ、または約１，３００μＭ～約１，５００μＭになるまで、培養培地中で遺伝子改変Ｔ細胞を培養することを含む。

【図面の簡単な説明】

【００４１】

【図１】図１は、ｐＢＣＴｅｘ０１Ｇ発現ベクターのマップである。図１には、配列番号３０として「（Ｇ４Ｓ）３」が開示されている。

【００４２】

【図２】図２は、ｐＢＣＴｅｘ０２ｍｉｎｉ発現ベクターのマップである。

【００４３】

【図３Ａ】図３Ａは、実施例１に記載される実験のトランスフェクションおよびアルギニン枯渇ステップを示す概略図である。

【００４４】

【図３Ｂ】図３Ｂは、実施例１に記載の実験のセルフィルタリングおよび計数ステップを示す概略図である。

【００４５】
【図３Ｃ】図３Ｃは、アルギニンが豊富な環境（左）またはアルギニンが枯渇した環境（右）において７２時間後に発現コンストラクト（対照、ＣＡＴ、またはＡＳＳ）でトランスフェクトした細胞のパーセントの推定された変化を示すグラフのセットである。各データポイントは、独立してトランスフェクトされた細胞の１つの単離されたウェルの細胞数の推定されたパーセント変化を表す。
【００４６】
【図４】図４は、対照（上）またはアルギニン枯渇（下）培地中の対照（ｍＮｅｏｎＧｒｅｅｎ）またはＣＡＴ（アルギニントランスポーター）ｍＲＮＡでトランスフェクトした初代ヒトＴ細胞のパーセントの推定変化を示すグラフのセットである。アルギニンが豊富な培地中で２４時間後、ＧＦＰ対照（約１００％）およびＣＡＴ（約２００％）トランスフェクト細胞の両方で細胞のパーセンテージの増加が見られた。対照的に、アルギニン枯渇培地では、ＧＦＰ対照細胞の正味の減少が見られたが、ＣＡＴ　ｍＲＮＡをトランスフェクトした細胞では約１５％の増加が見られた。
【発明を実施するための形態】
【００４７】
定義
本明細書で使用される場合、「キメラ抗原受容体」（ＣＡＲ）という用語は、一般に、特異的抗原、例えばがん細胞の表面に提示される抗原に結合するように設計された遺伝子操作された受容体を指す。ＣＡＲを免疫細胞に導入して、免疫細胞が特異的抗原を発現するがん細胞を同定し、死滅させるのを支援することができる。
【００４８】
本明細書で使用される場合、「Ｔリンパ球」または「Ｔ細胞」という用語は、一般に、細胞表面上のＴ細胞受容体の存在によって他のリンパ球と区別される免疫細胞の種類を指す。分化したＴ細胞は、いくつかの免疫関連機能（例えば、免疫媒介性細胞死等）を介して免疫応答を制御および形成すること、サイトカインを介して免疫応答を開始するときに細胞を動員すること、免疫系の他の部分が特定の認識された脅威に応答するかどうかおよびどのように応答するかを決定すること、制御性Ｂ細胞に影響を及ぼすこと、ならびに他の機能の中でも外来細胞をそれ自体から区別することにおいて多くの重要な役割を果たす。
【００４９】
本明細書で使用される場合、「共刺激シグナル伝達領域」という用語は、共刺激分子の細胞内ドメインを含むＣＡＲの一部を指す。共刺激分子は、抗原に対するリンパ球の効率的な応答に必要な抗原受容体またはそれらのリガンド以外の細胞表面分子である。共刺激シグナル伝達分子の例としては、ＣＤ２８、ＩＣＯＳ（ＣＤ２７８）、４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）、ＯＸ４０（ＣＤ１３４）、ＣＤ２７、ＣＤ４０、ＣＤ４０Ｌ、ＴＬＲ（例えば、ＴＬＲ２）、ＤＡＰ１０、ＩＬ－２ＲＢ、ＩＬ－２ＲＡおよびＭＹＤ８８が挙げられる。
【００５０】
本明細書中で使用される場合、「ＣＡＲ－Ｔ細胞療法」という用語とは、一般に、受容体タンパク質が既存のリンパ球に遺伝的に組み込まれている遺伝子操作されたＴ細胞（ＣＡＲ－Ｔ細胞）を指す。そのような受容体タンパク質は、操作されたＣＡＲ－Ｔ細胞に、特定のタンパク質を標的化する能力を与え得る。「ＣＡＲ－Ｔ細胞療法」はまた、ＣＡＲ－Ｔ細胞またはＣＡＲ－Ｔ細胞医薬組成物の投与を含む処置の方法を指すことができる。
【００５１】
本明細書で使用される場合、「宿主細胞」という用語は、細胞による物質の産生、例えば遺伝子、ＤＮＡまたはＲＮＡ配列、タンパク質または酵素の細胞による発現のために選択、修飾、形質転換、成長、使用または扱われる生物の任意の細胞を意味する。本発明の宿主細胞には、キメラ受容体をコードするＤＮＡまたはＲＮＡ配列を含有し、細胞表面にキメラ受容体を発現するＴ細胞およびＮＫ細胞が含まれる。宿主細胞は、がんの処置にお

いてＴリンパ球活性を増強するために使用され得る。

【００５２】

本明細書で使用される場合、「発現する」および「発現」という用語は、遺伝子またはＤＮＡ配列内の情報を明らかにすること、例えば、対応する遺伝子またはＤＮＡ配列の転写および翻訳に関与する細胞機能を活性化することによってＣＡＲまたはアミノ酸トランスポーター等のタンパク質を産生することを可能にするまたは引き起こすことを意味する。本明細書で使用される場合、「過剰発現」および「過剰発現する、過剰発現すること」という用語は、一般に、遺伝子の人工的な誘導または増強、およびその後の正常レベルよりも高い標的モダリティのタンパク質発現をもたらす、操作された異所性発現によるタンパク質の発現増強を指す。ＤＮＡ配列は、細胞内または細胞によって発現され、タンパク質等の「発現産物」を形成する。発現産物自体、例えば得られたタンパク質は、細胞によって「発現」されるとも言われ得る。発現産物は、細胞内、細胞外または膜貫通として特徴付けることができる。「細胞内」という用語は、細胞内にあるものを意味する。「細胞外」という用語は、細胞の外側にあるものを意味する。膜貫通という用語は、細胞外の細胞外ドメイン、細胞膜に埋め込まれた部分、および細胞内の細胞内ドメインを有するものを意味する。

【００５３】

本明細書で使用される場合、「発現コンストラクトをコードする」または「発現ベクター操作」という用語は、細胞における遺伝子発現のために設計されたプラスミドを指す。このベクターは、特定の遺伝子（複数可）を標的細胞に導入するために使用され、その遺伝子によってコードされるタンパク質を産生するためのタンパク質合成のための細胞の機構を操作することができる。ベクターは、典型的には、エンハンサーおよびプロモーター領域として作用し、発現ベクター上に担持された遺伝子の効率的な転写をもたらす調節配列を含有するように操作される。発現ベクターは、タンパク質（複数可）に翻訳され得るメッセンジャーＲＮＡ等のモダリティの産生によって目的のタンパク質を効率的に産生することができる。

【００５４】

本明細書で使用される場合、「アミノ酸」という用語は、一般に、少なくとも１つのアミノ基、－NH_2（これはそのイオン化形態で存在してもよい、－NH_3^+）、および１つのカルボキシル基、－ＣＯＯＨ（これはそのイオン化形態で存在してもよい、－COO^-）を含有する有機化合物を指し、カルボン酸は、中性ｐＨで脱プロトン化され、$NH_2CHRCOOH$の基本式を有する。アミノ酸、したがってペプチドは、Ｎ（アミノ）末端残基領域およびＣ（カルボキシ）末端残基領域を有する。アミノ酸の種類には、哺乳動物の生体タンパク質の大部分を構成することから「天然」と見なされる少なくとも２０個のアミノ酸が含まれ、リジン、システイン、チロシン、スレオニン等のアミノ酸が含まれる。アミノ酸はまた、アスパラギン酸またはアスパルテート（Ａｓｐ；Ｄ）およびグルタミン酸またはグルタメート（Ｇｌｕ；Ｅ）を含むカルボン酸基を有するもの；ならびにリジン（Ｌｙｓ；Ｌ）、アルギニン（Ａｒｇ；Ｎ）およびヒスチジン（Ｈｉｓ；Ｈ）を含む塩基性アミノ酸（中性ｐＨ）等、それらの側鎖に基づいてグループ化され得る。

【００５５】

本明細書で使用される場合、「アミノ酸トランスポーター」（ＡＡＴ）という用語は、アミノ酸、例えばアルギニンを輸送することができる膜輸送タンパク質を指す。より具体的には、これらは、細胞または細胞小器官の内外へのアミノ酸の移動を媒介する膜輸送タンパク質である。本明細書で使用される場合、「アルギニントランスポーター」という用語は、細胞膜を横切ってアルギニンを輸送することができる膜輸送タンパク質を指す。「アルギニントランスポーター」は、アルギニンに加えて他のアミノ酸を輸送し得る。アルギニントランスポーターの非限定的な例を表１に示す。それらは、とりわけ代謝リプログラミング、酸塩基バランス、ならびに同化および異化反応をモジュレートすることができる様々な生物学的系において多様な機能的役割を果たす。

【００５６】

本明細書で使用される場合、「腫瘍微小環境」（ＴＭＥ）という用語は、一般に、血管、免疫細胞、線維芽細胞、シグナル伝達分子、および細胞外マトリックスを含む固形腫瘍内および周囲の環境を指す。腫瘍進行は、がん細胞とこの微小環境との相互作用によって大きく影響され、転移、成長および疾患進行を決定することができる。ＴＭＥは、治療因子を物理的または化学的に阻害することによって、または転移に寄与することによって、治療応答および耐性を形成することができる。

【００５７】

本明細書で使用される場合、「Ｔ細胞の代謝リプログラミング」という用語は、明確な分化プロファイルの取得に関連する、活性化の間のそれらの代謝リプログラミングを指す。抗原との遭遇および活性化の間、Ｔ細胞では、それらの迅速な複製および可溶性因子の産生を支援するために、生体エネルギーおよび同化の必要性が増加している。これらのニーズを満たすために、Ｔ細胞は、解糖、グルタミノリシス、分枝鎖アミノ酸の異化、脂肪酸の取り込み、脂質合成、および脂肪酸酸化を含むがこれらに限定されない様々なプロセスを介して、利用のためのグルコースおよびアミノ酸の取り込みを増加させる。Ｔ細胞分化および機能的運命の重要な代謝調節因子としてのアミノ酸の役割は、十分に実証されている。アミノ酸は、これらの代謝要求中の燃料源ならびにタンパク質および核酸の合成のための前駆体の両方として機能することができる。

【００５８】

本明細書で使用される場合、「骨髄由来サプレッサー細胞」という用語は、骨髄系統からの免疫細胞の異種群を指すために使用される。これらの細胞は、変化した造血の結果として病理学的状況において強く拡大増殖する。これらの細胞は強力な免疫抑制活性を有し、Ｔ細胞、樹状細胞、マクロファージ、およびナチュラルキラー細胞等の他の免疫細胞型と相互作用してそれらの機能を調節する。これらの細胞は、その存在および上方調節が患者の予後不良および治療抵抗性に関連するがんに特に関連する。

【００５９】

本出願の明細書および特許請求の範囲で使用される場合、「投与する、投与すること」という用語は、対象個体のＴリンパ球においてキメラ抗原受容体およびアルギニントランスポーター（複数可）の発現をもたらすのに有効な任意の方法を含む。したがって、キメラ抗原受容体を投与するための１つの方法は、本発明による核酸コンストラクトを用いた末梢血Ｔ細胞または造血前駆細胞（最終的には同種異系であろう）のｅｘ　ｖｉｖｏトランスフェクションまたは形質導入、およびトランスフェクションまたは形質導入された細胞を好ましくは拡大増殖（expansion）後に対象個体へと戻すことによるものである。本明細書に記載される実施形態では、薬剤を投与すること、例えば、ＣＡＲ－Ｔ細胞またはＣＡＲ発現ベクターを投与することは、細胞を含有する患者の体液を接触させることを含み得る。例えば、薬剤の投与は、がん細胞（例えば、腫瘍細胞）を含有する患者の体液を薬剤とｅｘ　ｖｉｖｏで接触させることを含み得る。本明細書に記載される実施形態では、薬剤を「投与する、投与すること」、例えば、ＣＡＲ－Ｔ細胞またはＣＡＲ発現ベクターを投与することは、がん細胞（例えば、腫瘍細胞）を含有する患者の体液を薬剤とｉｎ　ｖｉｖｏで接触させることを含み得る。

【００６０】

本明細書で使用される場合、「組み合わせて投与される」、「組み合わせ投与」または「共投与される」という用語は、２またはそれを超える薬剤が同時にまたはある間隔内で対象に投与され、両方が同じ処置レジメンの一部として投与される場合に患者に対する各薬剤の相加的または改善された治療効果があり得ることを意味する。組み合わせて投与される２またはそれを超える薬剤は、同時にまたはほぼ同時に投与することができる。組み合わせて投与される２またはそれを超える薬剤は、一緒に投与される必要はない。いくつかの実施形態では、薬剤は、互いに９０日以内（例えば、８０、７０、６０、５０、４０、３０、２０、１０、５、４、３、２、または１日以内）、２８日以内（例えば、１４、７、６、５、４、３、２、または１日以内）、２４時間以内（例えば、１２、６、５、４、３、２、または１時間）または約６０、３０、１５、１０、５もしくは１分以内に投与

される。いくつかの実施形態では、薬剤の投与は、組み合わせ効果が達成されるように互いに十分に接近した間隔で行われる。

【００６１】

「がん」という用語は、腫瘍、新生物、癌、肉腫、白血病およびリンパ腫等の悪性新生物細胞の増殖によって引き起こされる任意の疾患を指す。「固形腫瘍がん」は、異常な組織塊、例えば肉腫、癌およびリンパ腫を含むがんである。本明細書で互換的に使用される「血液がん」または「液体がん」は、体液中に存在するがん、例えばリンパ腫および白血病である。

【００６２】

「難治性がん」という用語は、現在使用されている抗がん剤または現在の抗がんレジメンによる処置に対して非応答性であるかまたは非応答性であり得るがんの形態を指す。難治性がんは、最初に抗がん剤による処置に対する応答性を示し、その後処置に対して非応答性になり得る。例えば、難治性がんには、がん細胞が処置に応答して増殖を停止できないか、または処置に応答して初期には増殖を停止するが、抗がん剤による更なる処置にもかかわらず増殖を再開するがんの形態が含まれ得る。再発の頻度が高い見かけ上の退縮も、難治性であると考えられる。難治性がんは、第一選択、第二選択、または更には第三選択の現在の処置による特定の抗がん処置に反応しないことがある。難治性がんに罹患している患者は、本明細書では「難治性がん患者」と呼ばれることがある。本明細書に記載される本発明の方法を、難治性がんを処置、予防、もしくは改善するため、または難治性がんに罹患している患者を処置するために使用することができる。

【００６３】

本明細書で使用される薬剤（例えば、遺伝子改変Ｔ細胞）の「有効量」という用語は、臨床結果等の有益なまたは所望の結果をもたらすのに十分な量であり、したがって「有効量」は、それが適用される状況に依存する。

【００６４】

本明細書で使用される場合、「医薬組成物」という用語は、薬学的に許容され得る賦形剤と共に製剤化された本明細書に記載の化合物を含有する組成物を表す。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、哺乳動物の疾患を処置するための処置レジメンの一部として、政府規制機関の承認を得て製造または販売される。医薬組成物は、例えば、非経口、経口、肺、気管内、鼻腔内、経皮、または十二指腸内投与で製剤化することができる。様々な実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、非経口、例えば皮下または静脈内注射を含む１つまたはいくつかの経路によって投与することができる。本明細書で使用される非経口という用語は、皮下注射、膵臓内投与、ならびに静脈内、筋肉内、腹腔内、および胸骨内の注射または注入技術を含む。本明細書に記載の実施形態では、医薬組成物を、がんの処置を必要とする患者に静脈内投与することができる。

【００６５】

本明細書で使用される　「薬学的に許容され得る賦形剤」は、任意の成分（例えば、活性化合物を懸濁または溶解することができるビヒクル）を指し、患者において非毒性および非炎症性であるという特性を有する。賦形剤としては、例えば、付着防止剤、酸化防止剤、結合剤、コーティング、圧縮助剤、崩壊剤、染料（着色剤）、皮膚軟化剤、乳化剤、充填剤（希釈剤）、皮膜形成剤またはコーティング、フレーバー、香料、滑剤（流動促進剤）、滑沢剤、防腐剤、印刷インク、放射線防護剤、吸着剤、懸濁化剤または分散剤、甘味料、または水和水が挙げられ得る。例示的な賦形剤としては、限定されないが、以下が挙げられる：アスコルビン酸、ヒスチジン、リン酸緩衝液、ブチル化ヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム（二塩基性）、ステアリン酸カルシウム、クロスカルメロース、架橋ポリビニルピロリドン、クエン酸、クロスポビドン、システイン、エチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、マルチトール、マンニトール、メチオニン、メチルセルロース、メチルパラベン、微結晶セルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポビドン、アルファ化デンプン、プロピルパラベ

ン、パルミチン酸レチニル、シェラック、二酸化ケイ素、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クエン酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ソルビトール、デンプン（トウモロコシ）、ステアリン酸、ステアリン酸、スクロース、タルク、二酸化チタン、ビタミンＡ、ビタミンＥ、ビタミンＣおよびキシリトール。

【００６６】

本明細書で使用される「ポリペプチド」という用語は、ペプチド結合によって互いに結合した少なくとも２つのアミノ酸のストリングを指す。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、少なくとも３～５個のアミノ酸を含むことができ、その各々は、少なくとも１つのペプチド結合によって他のアミノ酸に結合している。当業者は、ポリペプチドが、１またはそれを超える「非天然」アミノ酸またはそれにもかかわらずポリペプチド鎖に組み込むことができる他の実体を含み得ることを理解する。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、グリコシル化されていてもよく、例えば、ポリペプチドは、１またはそれを超える共有結合した糖部分を含有していてもよい。いくつかの実施形態では、単一の「ポリペプチド」（例えば、抗体ポリペプチド）は、２またはそれを超える個々のポリペプチド鎖を含んでもよく、いくつかの場合、例えば１またはそれを超えるジスルフィド結合または他の手段によって互いに連結されてもよい。

【００６７】

「患者」または「対象」とは、ヒトまたは非ヒト動物（例えば、哺乳動物）を意味する。本明細書に記載のいくつかの実施形態では、患者はがんの処置を必要としている。このような患者は、「がん患者」と呼ばれることもある。

【００６８】

「実質的な同一性」または「実質的に同一」とは、参照配列としてそれぞれ同じポリペプチドまたはヌクレオチド配列を有するか、または２つの配列が最適にアラインメントされたときに参照配列内の対応する位置で同じであるアミノ酸残基またはヌクレオチドをそれぞれ特定のパーセンテージで有するポリペプチドまたはヌクレオチド配列を意味する。例えば、参照配列と「実質的に同一」であるアミノ酸配列は、参照アミノ酸配列と少なくとも５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する。ポリペプチドの場合、比較配列の長さは、一般に、少なくとも５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５、５０、７５、９０、１００、１５０、２００、２５０、３００、または３５０個の連続アミノ酸（例えば、全長配列）である。同様に、参照配列と「実質的に同一」であるヌクレオチド配列は、参照ヌクレオチド配列と少なくとも５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有する。ヌクレオチドの場合、比較配列の長さは、一般に、少なくとも５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５、５０、７５、９０、１００、１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、５００、６００、７００、８００、９００、１０００、１５００、２０００、２５００、３０００、３５００、４０００、４５００、５０００、１００００、または１０，０００超の連続ヌクレオチド（例えば、全長配列）である。配列同一性は、デフォルト設定で配列分析ソフトウェア（例えば、５３７０５、ウィスコンシン州マディソン、ユニバーシティアヴェニュー１７１０のウィスコンシン大学バイオテクノロジーセンター、遺伝子コンピューターグループの配列解析ソフトウェアパッケージ）を使用して測定され得る。そのようなソフトウェアは、様々な置換、欠失および他の改変に対して相同性の程度を割り当てることによって、類似の配列とマッチさせることができる。

【００６９】

本明細書で使用され、当技術分野で十分に理解されているように、状態を「処置する」または状態の「処置」（例えば、がん等の本明細書に記載の状態）は、臨床結果等の有益なまたは所望の結果を得るためのアプローチである。有益なまたは所望の結果には、検出可能であるかどうかにかかわらず、１またはそれを超える症状または状態の緩和または回

復；疾患、障害または状態の程度の減少；疾患、障害、または状態の安定化された（すなわち、悪化しない）状況；疾患、障害、または状態の蔓延を防止すること；疾患、障害、または状態の進行を遅延または遅くすること；疾患、障害または状態の改善またはそれらを和らげること；および（部分または完全に変わらわず）寛解が含まれ得るが、これらに限定されない。疾患、障害、または状態を「和らげる、和らげること」とは、処置がない場合の程度または時間経過と比較して、疾患、障害、または状態の程度および／または望ましくない臨床像（clinical manifestation）が軽減され、および／または進行の時間経過が遅くなるかもしくは長くなることを意味する。

【００７０】

本明細書で使用される場合、（例えば、治療結果または効果に関して）「減少する（ｄｅｃｒｅａｓｅ）」、「減少した（ｄｅｃｒｅａｓｅｄ）」、「増加する（ｉｎｃｒｅａｓｅ）」、「増加した（ｉｎｃｒｅａｓｅｄ）」、または「減少（ｒｅｄｕｃｔｉｏｎ）」、「減少した（ｒｅｄｕｃｅｄ）」という用語は、参照レベルに対する意味を有する。いくつかの実施形態では、参照レベルは、実験動物モデルまたは臨床試験における対照との当該方法の使用によって決定されるレベルである。いくつかの実施形態では、参照レベルは、処置前または処置開始時の同じ対象におけるレベルである。いくつかの実施形態では、参照レベルは、当該処置方法によって処置されていない集団における平均レベルである。

【００７１】

「ＤＮＡ損傷および修復阻害剤」（ＤＤＲｉ）という用語は、内因性または外因性染色体傷害によって引き起こされる細胞ＤＮＡ損傷の修復を防止し、通常発生するＤＮＡ修復機構および細胞生存性の維持に必要な関連プロセスの阻害を介して作用する薬剤を指す。

【００７２】

「免疫チェックポイント阻害剤」または「ＩＣＩ」としても知られる「チェックポイント阻害剤」という用語は、免疫チェックポイントタンパク質の作用を遮断する、例えばそのような免疫チェックポイントタンパク質がそれらのパートナータンパク質に結合するのを遮断する薬剤を指す。がん細胞は免疫チェックポイントタンパク質を発現することが知られており、その結果、Ｔ細胞はそのようながん細胞を破壊のための標的として認識することができない。一般に、チェックポイント阻害剤は、Ｔ細胞上の特異的免疫チェックポイントタンパク質と標的細胞との間の相互作用を遮断することによってＴ細胞によるがん細胞の破壊を促進し、そうでなければそのような相互作用は、Ｔ細胞による標的細胞破壊を阻害するシグナルとして作用する。チェックポイント阻害剤には、ＰＤ－１とＰＤ－Ｌ１との相互作用を遮断する薬剤、またはＣＴＬＡ－４とＢ７－１／Ｂ７－２との相互作用を遮断する薬剤が含まれる。特定のチェックポイント阻害剤の例としては、以下の抗体ベースの薬物が挙げられる：イピリムマブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、およびセミプリマブが挙げられる。

【００７３】

本明細書で使用される場合、「腫瘍関連抗原（ｔｕｍｏｒ－ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ ａｎｔｉｇｅｎ）」または「腫瘍関連抗原（ｔｕｍｏｒ ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ ａｎｔｉｇｅｎ）」という用語は、正常細胞上よりも有意に多い量で腫瘍細胞上に存在する抗原を意味する。

【００７４】

本明細書で使用される場合、「腫瘍特異的抗原（ｔｕｍｏｒ－ｓｐｅｃｉｆｉｃ ａｎｔｉｇｅｎ）」または「腫瘍特異的抗原（ｔｕｍｏｒ ｓｐｅｃｉｆｉｃ ａｎｔｉｇｅｎ）」という用語は、腫瘍細胞上にのみ内因的に存在する抗原を指す。

【００７５】

本明細書で使用される場合、「がん細胞抗原」という用語は、がん（例えば、悪性新生物細胞、例えば、腫瘍、新生物、癌、肉腫、白血病およびリンパ腫）の一部を形成する細胞上に存在する抗原を意味する。個々のがん細胞は、１またはそれを超えるがん細胞抗原を発現することができる。標的化のための好ましいがん細胞抗原は、対象における健康な

細胞に対してがん細胞上に有意に差次的な発現を有するものである。

【００７６】

本明細書で使用される場合、例えば抗体、その抗原結合断片、またはＣＡＲの抗原特異的結合ドメインの「結合する」または「結合すること、結合している」という用語は、標的抗原とのまたは標的抗原に対する少なくとも一時的な相互作用または会合を意味する。例えば、「結合する」または「結合すること、結合している」は、ＣＡＲの抗原結合部分が、がん細胞抗原を発現するがん細胞と一時的または持続的に接触するプロセスを指し得る。本明細書に記載されるいくつかの実施形態では、ＣＡＲはがん細胞抗原に結合することができる。そのような実施形態では、結合は、がん細胞抗原とＣＡＲの抗原特異的結合領域との間の相互作用を介して起こる。

【００７７】

本明細書で使用される場合、「原発性腫瘍」は、原発部位での元の腫瘍成長を指し、転移の産物ではない。

【００７８】

本明細書で使用される場合、「続発性腫瘍」は、原発部位からしばしば転移の過程を経て二次解剖学的部位に広がった腫瘍成長を指す。

【００７９】

「固形腫瘍」は、組織の異常な塊、例えば肉腫、癌およびリンパ腫である。本明細書で使用される「液体腫瘍」は、体液中に存在するがん、例えばリンパ腫および白血病である。

【００８０】

本明細書で使用される「非炎症性腫瘍（ｃｏｌｄ　ｔｕｍｏｒ）」は、Ｔ細胞浸潤の欠如を特徴とする腫瘍を指す。非炎症性腫瘍はまた、単独療法として使用される場合、処置の有効性に関してチェックポイント阻害剤が無効であることを特徴とする。非炎症性腫瘍の例としては、限定されないが、Ｔ細胞浸潤の欠如を特徴とする、神経膠芽腫、卵巣がん、前立腺がん、膵臓がん、および乳がん腫瘍が挙げられる。

発明を実施するための形態

キメラ抗原受容体

【００８１】

キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）は、特定の抗原、例えばがん細胞の表面に提示される抗原に結合するように設計された遺伝子操作された細胞表面受容体タンパク質である。ＣＡＲは、Ｔ細胞を、ＣＡＲ結合抗原を発現する細胞を標的化し、抗原発現細胞を破壊のために標的化するように指示するために、免疫細胞、例えばＴリンパ球細胞（Ｔ細胞（Ｔ　ｃｅｌｌ）またはＴ細胞（Ｔ－ｃｅｌｌ））において発現され得る。本明細書に記載のＣＡＲは、例えば、タンパク質、炭水化物、または糖脂質抗原に結合することができる。例えば、本明細書に記載されるＣＡＲは、以下の抗原のいずれか１つに結合し得る：α－葉酸受容体、ＣＡＩＸ、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、ＣＤ２４、ＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ３８、ＣＤ４４ｖ７／８、癌胎児性抗原（ＣＥＡ）、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、ＥＧＰ－２、ＥＧＰ－４０、ＥｐｈＡ２、ＥｐｈＡ３、Ｅｒｂ－Ｂ２、Ｅｒｂ－Ｂ２，３，４、ＦＢＰ、胎児アセチルコリン受容体、G_{D2}、G_{D3}、ＨＥＲ２、ＨＭＷ－ＭＡＡ、ＩＬ－１１Ｒα、ＩＬ－１３Ｒα２、ＫＤＲ、κ軽鎖、Ｌｅｗｉｓ　Ｙ、Ｌ１細胞接着分子、メラノーマ関連抗原（ＭＡＧＥ）、メソテリン、マウスＣＭＶ感染細胞、ＭＵＣ１、ＭＵＣ１６、ＮＫＧ２Ｄ、ＮＹ－ＥＳＯ－１／ＬＡＧＥ－１、腫瘍胎児抗原、ＰＳＣＡ、ＰＳＭＡ、ＲＯＲ１、ｍＡｂ　ＩｇＥ、ＴＡＧ－７２、ＶＥＧＦ－Ｒ２、インスリン様成長因子１受容体（ＩＧＦ－１Ｒ）、腫瘍内皮マーカー１（ＴＥＭ－１）、アルファ－フェトプロテイン（ＡＦＰ）、がん抗原１２５（ＣＡ１２５）、がん抗原１５－３（ＣＡ１５－３）、炭水化物抗原１９－９（ＣＡ１９－９）、ヒト絨毛性ゴナドトロピン（ｈＣＧまたはβ－ｈＣＧ）、前立腺特異的抗原（ＰＳＡ）、上皮腫瘍抗原（ＥＴＡ）、未成熟ラミニン受容体、ＨＰＶ　Ｅ６、ＨＰＶ　Ｅ７、ＢＩＮＧ－４、カルシウム活性化塩化物チャネル２、サイクリン－Ｂ１、９Ｄ７、Ｅｐ－ＣＡＭ、テロメラーゼ、メソテリン、ＳＡＰ－１、サバイ

ビン、ｌｉｖｉｎ、ＢＡＧＥファミリータンパク質、ＣＡＧＥファミリータンパク質、ＧＡＧＥファミリータンパク質、ＭＡＧＥファミリータンパク質、ＳＡＧＥファミリータンパク質、ＸＡＧＥファミリータンパク質、ＰＲＡＭＥ、ＳＳＸ－２、Ｍｅｌａｎ－Ａ／ＭＡＲＴ－１、ＭＡＲＴ－２、Ｇｐ１００／ｐｍｅｌ１７、チロシナーゼ、ＴＲＰ－１／－２、Ｐ．ポリペプチド、ＭＣ１Ｒ、β－カテニン、β－カテニン－ｍ、β－アクチン／４／ｍ、ミオシン／ｍ、ＨＳＰ７０－２／ｍ、ＧＭ２、ｓＴｎ、グロボ－Ｈ、ＨＬＡ－Ａ２－Ｒ１７ＯＪ、ＢＲＣＡ１／２、ＣＤＫ４、ＣＭＬ６６、フィブロネクチン、ｐ５３、Ｒａｓ、ＴＧＦ－βＲＩＩ、またはマンマグロビン－Ａ。本明細書に記載のＣＡＲは、腫瘍関連抗原または腫瘍特異的抗原を含むがん細胞抗原に結合することができる。

【００８２】

本明細書に記載されるＣＡＲは、少なくとも以下の成分：抗原結合断片、膜貫通ドメイン成分、および細胞質活性化ドメインを含む。ＣＡＲはまた、１またはそれを超える細胞質共刺激ドメインを含み得る。例示的なＣＡＲは、例えば、Ｆｅｉｎｓ ｅｔ ａｌ．（２０１８）‘‘Ａｎ ｉｎｔｒｏｄｕｃｔｉｏｎ ｔｏ ｃｈｉｍｅｒｉｃ ａｎｔｉｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ（ＣＡＲ）Ｔ－ｃｅｌｌ ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒａｐｙ ｆｏｒ ｈｕｍａｎ ｃａｎｃｅｒ’’ Ａｍ．Ｊ．Ｈｅｍａｔｏｌ．９４：Ｓ３－９；Ｓｔｏｉｂｅｒ ｅｔ ａｌ．（２０１９）‘‘Ｌｉｍｉｔａｔｉｏｎｓ ｉｎ ｔｈｅ Ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ Ｃｈｉｍｅｒｉｃ Ａｎｔｉｇｅｎ Ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ ｆｏｒ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ’’ Ｃｅｌｌｓ，８（４７２）：１－２６；およびＳａｄｅｌａｉｎ ｅｔ ａｌ．（２０１３）‘‘Ｔｈｅ Ｂａｓｉｃ Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ Ｃｈｉｍｅｒｉｃ Ａｎｔｉｇｅｎ Ｒｅｃｅｐｔｏｒ Ｄｅｓｉｇｎ’’ Ｃａｎｃｅｒ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ，３（４）：３８８－９８に記載されている。

【００８３】

本明細書に記載される実施形態では、ＣＡＲはヒンジまたはスペーサ領域を含むことができる。ＣＡＲ抗原結合断片は、一般に、ヒンジまたはスペーサー領域（ｓｐａｃｅ ｒｅｇｉｏｎ）を介してＣＡＲ膜貫通ドメインに連結される。ヒンジ領域は、免疫グロブリンＧ（ＩｇＧ）または、ＣＤ８αもしくはＣＤ２８細胞外ドメインのアミノ酸配列またはそれに由来するアミノ酸配列であり得る。例示的なヒンジドメインは、例えば、Ｓｔｏｉｂｅｒ ｅｔ ａｌ．（２０１９）‘‘Ｌｉｍｉｔａｔｉｏｎｓ ｉｎ ｔｈｅ Ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ Ｃｈｉｍｅｒｉｃ Ａｎｔｉｇｅｎ Ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ ｆｏｒ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ’’ Ｃｅｌｌｓ，８（４７２）：１－２６に記載されている。

ＣＡＲ抗原結合断片またはドメイン

【００８４】

ＣＡＲ抗原結合断片は、一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ）、抗原結合断片（Ｆａｂ）、Ｆ（ａｂ’）$_2$ｓ断片、またはリガンド、例えば天然、人工、または操作されたリガンドであり得る。ｓｃＦｖは、免疫グロブリンの重鎖（V_H）および軽鎖（V_L）の可変領域で構成され、ペプチドリンカーによって共に保持された融合タンパク質である。ｓｃＦｖのリンカーは、例えば、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４または２５残基長、例えば、１０～２０、１５～２０、１５～２５または１０～２５残基長であり得る。ｓｃＦｖは、哺乳動物細胞または細菌細胞において一本鎖ペプチドとして発現され得る。ｓｃＦｖをリンカー領域とタンデムにクローニングして、二価および三価のｓｃＦｖを作製することもできる。さらに、２つまたはそれを超えるV_HおよびV_L対を発現させることができ、各V_HおよびV_L対は短いリンカーによって結合され、各V_Hは別の連結されたV_HおよびV_L対のV_Lと二量体化してダイアボディ（すなわち、V_H／V_L二量体化によって形成された２つのｓｃＦｖ’）またはトリアボディ（すなわち、V_H／V_L二量体化によって形成された３つのｓｃＦｖ’）を形成する。ダイアボディおよびトリアボディは、長さが短い、例えば約５アミノ酸のリンカーを含み得る。ｓｃＦｖリンカーは、グリシンおよびセリンリピート、例えばペンタペプチド（Gly_4Ser）（配列番号２７５）、（Gly_4Ser）$_2$（配列番号２７６）、（Gly_4Ser）$_3$（配列番号３０）または（Gly_4Ser）$_4$（配列番号２

７７）を含み得る。ｓｃＦｖアミノ酸配列は、マウス抗体配列、ヒト抗体配列、またはヒト化抗体配列であり得る。いくつかの実施形態では、ＣＡＲは、２つまたは３つの抗原特異的標的化領域、例えば、２つまたは３つのｓｃＦｖ、Ｆａｂ、Ｆ（ａｂ’）$_2$、または異なる細胞表面抗原に結合するリガンド（例えば、ムテイン）を含み得る。

【００８５】

Ｆａｂは、抗体の重鎖および軽鎖のそれぞれの定常ドメインおよび可変ドメインで構成される。Ｆａｂは、パパイン、ペプシンまたはＩｄｅＳ等の酵素を使用した抗体の直接切断によって調製することができる。

【００８６】

ＣＡＲに含まれ得る天然に存在するリガンドの例としては、限定されないが、ＣＤ８、ＣＤ４、ＣＤ２５およびＣＤ１６が挙げられる。

【００８７】

ＣＡＲには、特定の細胞表面抗原を認識して結合する抗原結合断片または抗原結合ドメインが含まれる。例示的なＣＤ３３抗原認識ドメインヌクレオチド配列としては、以下のものが挙げられる：

GAAGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCAGAAGTGAAGAAGCCCGGAAGCAGCGTGAAGGTGTCTTGCAAGGCCAGCGGCTACACCATCACCGACAGCAACATCCATTGGGTCCGGCAGGCTCCAGGACAGTCTCTGGAGTGGATCGGCTACATCTACCCCTACAACGGCGGCACCGACTACAACCAGAAGTTCAAGAACCGGGCCACCCTGACCGTGGATAACCCCACCAACACCGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGAAGCGAGGACACCGCCTTCTACTATTGCGTGAACGGCAACCCTTGGCTGGCCTATTGGGGACAGGGAACACTGGTGACCGTGTCCTCT (配列番号1); and

GACATCCAGCTGACCCAGTCTCCTAGCACCCTGAGCGCTAGCGTGGGAGATAGAGTGACCATCACTTGCAGAGCCAGCGAGAGCCTGGACAACTACGGCATCCGGTTCCTGACTTGGTTCCAGCAGAAACCCGGCAAGGCCCCTAAACTGCTGATGTACGCCGCCTCTAACCAGGGAAGCGGAGTGCCTAGCAGATTCAGCGGCAGCGGAAGCGGAACCGAGTTCACCCTGACCATCAGCTCTCTGCAGCCAGACGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGACCAAGGAGGTGCCTTGGAGCTTCGGCCAGGGAACCAAGGTGGAAGTGAAGCGGACAGTG (配列番号2).

【００８８】

例示的なＣＤ３３抗原結合断片アミノ酸配列としては、以下のものが挙げられる：

抗ＣＤ３３重鎖可変ドメイン：EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTITDSNIHWVRQAPGQSLEWIGYIYPYNGGTDYNQKFKNRATLTVDNPTNTAYMELSSLRSEDTAFYYCVNGNPWLAYWGQGTLVTVSS (配列番号3); and

抗ＣＤ３３軽鎖可変ドメイン：DIQLTQSPSTLSASVGDRVTITCRASESLDNYGIRFLTWFQQKPGKAPKLLMYAASNQGSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQTKEVPWSFGQGTKVEVKRTV (配列番号4).

ＣＡＲヒンジまたはスペーサー領域

【００８９】

例示的なＣＤ８α由来ヒンジ領域ヌクレオチド配列は、以下のものが挙げられる：

ACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACACCGGCGCCCACCATCGCGTCGCAGCCCCTGTCCCTGCGCCCAGAGGCGTGCCGGCCAGCGGCGGGGGGCGCAGTGCACACGAGGGGGCTGGACTTCGCCTGTGAT (配列番号 5); and

GCGAAGCCCACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACACCGGCGCCCACCATCGCGTCGCAGCCCCTGTCCCTGCGCCCAGAGGCGTGCCGGCCAGCGGCGGGGGGCGCAGTGCACACGAGGGGGCTGGACTTCGCCTGTGAT (配列番号 6).

【００９０】

例示的なＣＤ８α由来ヒンジ領域アミノ酸配列としては、以下のものが挙げられる：

TTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD (配列番号 7); and

AKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD (配列番号 8).

【００９１】
例示的なＣＤ２８由来ヒンジ領域ヌクレオチド配列は、配列番号９の配列である：ATTGAAGTTATGTATCCTCCTCCTTACCTAGACAATGAGAAGAGCAATGGAACCATTATCCATGTGAAAGGGAAACACCTTTGTCCAAGTCCCCTATTTCCCGGACCTTCTAAGCCC.
【００９２】
例示的なＣＤ　２８由来ヒンジ領域アミノ酸配列は、配列番号１０の配列である：IEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKP.
【００９３】
例示的なＩｇＧ１由来ヒンジ領域ヌクレオチド配列は、配列番号１１の配列である：GAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCC.
【００９４】
例示的なＩｇＧ１由来ヒンジ領域アミノ酸配列は、配列番号１２の配列である：EPKSCDKTHTCPPCP.
【００９５】
例示的なＩｇＧ２由来ヒンジ領域ヌクレオチド配列は、配列番号１３の配列である：ATTGAAGTTATGTATCCTCCTCCTTACCTAGACAATGAGAAGAGCAATGGAACCATTATCCATGTGAAAGGGAAACACCTTTGTCCAAGTCCCCTATTTCCCGGACCTTCTAAGCCC.
【００９６】
例示的なＩｇＧ２由来ヒンジ領域アミノ酸配列は、配列番号１４の配列である：ERKCCVECPPCP.
【００９７】
例示的なＩｇＧ３由来ヒンジ領域ヌクレオチド配列は、配列番号１５の配列である：GAGCTCAAAACCCCACTTGGTGACACAACTCACACATGCCCACGGTGCCCAGAGCCCAAATCTTGTGACACACCTCCCCCGTGCCCACGGTGCCCAGAGCCCAAATCTTGTGACACACCTCCCCCATGCCCACGGTGCCCAGAGCCCAAATCTTGTGACACACCTCCCCCGTGCCCAAGGTGCCCA.
【００９８】
例示的なＩｇＧ３由来ヒンジ領域アミノ酸配列は、配列番号１６の配列である：ELKTPLGDTTHTCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCP.
【００９９】
例示的なＩｇＧ４由来ヒンジ領域ヌクレオチド配列としては、以下のものが挙げられる：
GAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCATCATGCCCA （配列番号17);
GAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCATCATGCCCAGCA （配列番号18);
GGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA （配列番号19);
GAGAGCAAGTACGGCCCCCCCCTGCCCCCCCCTGCCCCGGCGGCGGCAGCAGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCCCAGCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCCCGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAGACTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGGAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGAGCCTGGGCAAG （配列

番号２０);
GAGAGCAAGTACGGCCCCCCCTGCCCCAGCTGCCCCGCCCCCGAGTTCGAGGGCGG
CCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAA
CCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAGGACCCCGAGGTGCAG
TTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACCAGGCCAAGACCAAGCCCAGAGA
GGAGCAGTTCAACAGCACCTACAGAGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGG
ACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGGCCTGCCCAGC
AGCATCGAGAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTA
CACCCTGCCCCCCAGCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCC
TGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAG
CCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCCCGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTT
CCTGTACAGCAGACTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGGAGGGCAACGTGTTCA
GCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGC
CTGAGCCTGGGCAAG （配列番号２１); and
GAGAGCAAGTACGGCCCCCCCCTGCCCCCCCCTGCCCCGCCCCCGAGTTCGAGGGCGG
CCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAA
CCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAGGACCCCGAGGTGCAG
TTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACCAGGCCAAGACCAAGCCCAGAGA
GGAGCAGTTCAACAGCACCTACAGAGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGG
ACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGGCCTGCCCAGC
AGCATCGAGAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTA
CACCCTGCCCCCCAGCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCC
TGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAG
CCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCCCGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTT
CCTGTACAGCAGACTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGGAGGGCAACGTGTTCA
GCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGC
CTGAGCCTGGGCAAG （配列番号２２).

【０１００】

例示的なＩｇＧ４由来ヒンジ領域アミノ酸配列としては、以下のものが挙げられる：
ESKYGPPCPSCP （配列番号２３);
ESKYGPPCPSCPA （配列番号２４);
GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK （配列
番号２５);
ESKYGPPCPPCPGGGSSGGGSGGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA
LHNHYTQKSLSLSLGK （配列番号２６);
ESKYGPPCPSCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF
NWYVDGVEVHQAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS
SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SLGK （配列番号２７); and
ESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF
NWYVDGVEVHQAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS
SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SLGK （配列番号２８).

【０１０１】

本明細書に記載される実施形態では、ＣＡＲはスペーサー領域を含むことができる。例示的なスペーサー領域ヌクレオチド配列は、以下の通りである：GGCGGCGGAGGATCT

GGCGGAGGTGGAAGCGGAGGCGGTGGAAGC (配列番号29).

【０１０２】

例示的なスペーサー領域アミノ酸配列は以下の通りである：GGGGSGGGGSGGGGS（配列番号３０）。

ＣＡＲ膜貫通ドメイン

【０１０３】

本明細書に記載されるＣＡＲの膜貫通ドメインは、抗原結合ドメインと細胞内シグナル伝達ドメインとを連結する。ＣＡＲ膜貫通ドメインは、例えば、ＣＤ４、ＣＤ８α、ＣＤ２８、ＣＤ３ζ、または誘導性Ｔ細胞共刺激因子（ＩＣＯＳ）に由来するアミノ酸配列であり得る。膜貫通ドメインは、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）複合体によるＣＡＲ二量体化ならびにＣＡＲ表面発現に寄与し得る。例示的なＣＡＲ膜貫通ドメインは、例えば、Ｓｔｏｉｂｅｒ ｅｔ ａｌ．（２０１９）‘‘Ｌｉｍｉｔａｔｉｏｎｓ ｉｎ ｔｈｅ Ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ Ｃｈｉｍｅｒｉｃ Ａｎｔｉｇｅｎ Ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ ｆｏｒ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ’’ Ｃｅｌｌｓ，８（４７２）：１－２６に記載されている。

【０１０４】

本明細書で使用される「ＣＤ４」（Ｔ細胞表面糖タンパク質ＣＤ４およびＣＤ４ｍｕｔとしても知られる）は、Ｅｎｔｒｅｚ遺伝子ＩＤ番号９２０によって特定される遺伝子、その対立遺伝子バリアント、そのオルソログ、そのタンパク質産物、ならびにＮＣＢＩ参照配列：ＮＭ＿０００６１６．５、ＮＭ＿００１１９５０１４．３、ＮＭ＿００１１９５０１５．３，ＮＭ＿００１１９５０１６．３、及びＮＭ＿００１１９５０１７．３のヌクレオチド配列を含む、遺伝子によってコードされるｍＲＮＡ転写産物を指す。ＣＤ４タンパク質産物には、ＣＤ４によってコードされるタンパク質、例えば、ＮＣＢＩ参照配列：ＮＰ＿０００６０７．１、ＮＰ＿００１１８１９４３．１、ＮＰ＿００１１８１９４４．１、ＮＰ＿００１１８１９４５．１、またはＮＰ＿００１１８１９４６．１のアミノ酸配列を含むタンパク質が含まれる。ＣＤ４の膜貫通領域は、例えば、以下のヌクレオチド配列によってコードされるＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０００６０７．１のアミノ酸配列のアミノ酸３９７～４１８を含む：

ATGGCCCTGATTGTGCTGGGGGGCGTCGCCGGCCTCCTGCTTTTCATTGGGCTAGGCATCTTCTTC (配列番号42).

【０１０５】

本明細書で使用される「ＣＤ８α」（ＣＤ８ａ分子、Ｔ細胞表面糖タンパク質ＣＤ８、ｐ３２、Ｌｅｕ２、およびＣＤ８ａとしても知られる）は、Ｅｎｔｒｅｚ遺伝子番号９２５によって特定される遺伝子、その対立遺伝子バリアント、そのオルソログ、そのタンパク質産物、およびＮＣＢＩ参照配列：ＮＭ＿００１１４５８７３．１、ＮＭ＿００１７６８．６、およびＮＭ＿１７１８２７．３のヌクレオチド配列を含む、遺伝子によってコードされるｍＲＮＡ転写産物を指す。ＣＤ８タンパク質産物としては、ＣＤ８によってコードされるタンパク質、例えば、ＮＣＢＩ参照配列：ＮＰ＿００１１３９３４５．１、ＮＰ＿００１７５９．３またはＮＰ＿７４１９６９．１のアミノ酸配列を含むタンパク質が挙げられる。ＣＤ８αの膜貫通領域は、例えば、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００１１３９３４５．１のアミノ酸配列のアミノ酸１８３～２０３、１８３～２０５または１８３～２０６をそれぞれ含む：

IYIWAPLAGTCGVLLLSLVIT (配列番号49);
IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY (配列番号50); and
IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC (配列番号51).

【０１０６】

ＣＤ８αの膜貫通領域は、以下のヌクレオチド配列によってコードされる。

ATCTACATCTGGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGTGGGGTCCTTCTCCTGTCACTGGTTATCACC (配列番号52);
ATCTACATCTGGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGTGGGGTCCTTCTCCTGTCACTGGTTATCACCCTTTAC (配列番号53); and

ATCTACATCTGGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGTGGGGTCCTTCTCCTGTCACTGGTTATCACCCTTTACTGC （配列番号54）.

【０１０７】

本明細書で使用される「ＣＤ２８」（Ｔ細胞特異的表面糖タンパク質ＣＤ２８、ＣＤ２８分子、Ｔｐ４４としても知られる）は、Ｅｎｔｒｅｚ遺伝子番号９４０によって特定される遺伝子、その対立遺伝子バリアント、そのオルソログ、そのタンパク質産物、およびＮＣＢＩ参照配列：ＮＭ＿００１２４３０７７．２、ＮＭ＿００１２４３０７８．１、およびＮＭ＿００６１３９．４のヌクレオチド配列を含む、遺伝子によってコードされるｍＲＮＡ転写産物を指す。ＣＤ２８タンパク質産物としては、ＣＤ２８によってコードされるタンパク質、例えば、ＮＣＢＩ参照配列：ＮＰ＿００１２３０００６．１、ＮＰ＿００１２３０００７．１もしくはＮＰ＿００６１３０．１のアミノ酸配列を含むタンパク質、またはＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００６１３０．１のアミノ酸配列のアミノ酸１９～２２０を含む成熟ＣＤ２８タンパク質が挙げられる。ＣＤ２８の膜貫通領域は、例えば、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００６１３０．１のアミノ酸配列のアミノ酸１５３～１７９を含む：ＦＷＶＬＶＶＶＧＧＶＬＡＣＹＳＬＬＶＴＶＡＦＩＩＦＷＶ（配列番号６２）。

【０１０８】

ＣＤ２８の膜貫通領域は、以下のヌクレオチド配列によってコードされる：TTTTGGGTGCTGGTGGTGGTTGGTGGAGTCCTGGCTTGCTATAGCTTGCTAGTAACAGTGGCCTTTATTATTTTCTGGGTG （配列番号63）.

【０１０９】

本明細書で使用される「ＣＤ３ζ」（ＣＤ２４７、ＣＤ２４７分子、Ｔ細胞表面糖タンパク質ＣＤ３ゼータ鎖、Ｔ３Ｚ、ＣＤ３Ｈ、ＣＤ３Ｑ、ＣＤ３Ｚ、ＴＣＲＺ、ＩＭＤ２５およびＣＤ３－ＺＥＴＡとしても公知）は、Ｅｎｔｒｅｚ遺伝子番号９１９によって特定される遺伝子、その対立遺伝子バリアント、そのオルソログ、そのタンパク質産物、およびＮＣＢＩ参照配列：ＮＭ＿０００７３４．４およびＮＭ＿１９８０５３．２のヌクレオチド配列を含む、遺伝子によってコードされるｍＲＮＡ転写産物を指す。ＣＤ３ζタンパク質産物には、ＣＤ３ζによってコードされるタンパク質、例えば、ＮＣＢＩ参照配列：ＮＰ＿０００７２５．１またはＮＰ＿９３２１７０．１のアミノ酸配列を含むタンパク質が含まれる。ＣＤ３ζの膜貫通領域は、例えば、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０００７２５．１のアミノ酸配列のアミノ酸３１～５１を含む：LCYLLDGILFIYGVILTALFL（配列番号６８）。

【０１１０】

ＣＤ３ζの膜貫通領域は、以下のヌクレオチド配列によってコードされる。CTCTGCTACCTGCTGGATGGAATCCTCTTCATCTATGGTGTCATTCTCACTGCCTTGTTCCTG (配列番号69).

【０１１１】

本明細書で使用される「ＩＣＯＳ」（誘導性Ｔ細胞共刺激、誘導性Ｔ細胞共刺激前駆体としても知られている、ＡＩＬＩＭ、ＣＤ２７８、およびＣＶＩＤ１）は、Ｅｎｔｒｅｚ遺伝子番号２９８５１によって特定される遺伝子、その対立遺伝子バリアント、そのオルソログ、そのタンパク質産物、およびＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０１２０９２．４のヌクレオチド配列を含む、遺伝子によってコードされるｍＲＮＡ転写産物を指す。ＩＣＯＳタンパク質産物としては、ＩＣＯＳによってコードされるタンパク質、例えば、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０３６２２４．１（配列番号７１）のアミノ酸配列を含むタンパク質、またはＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０３６２２４．１（配列番号７２）のアミノ酸配列のアミノ酸２１～１９９を含む成熟ＩＣＯＳタンパク質が挙げられる。ＩＣＯＳの膜貫通領域は、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０３６２２４．１のアミノ酸配列のアミノ酸１４１～１６１を含む：fwlpigcaafvvvcilgcili （配列番号73）.

【０１１２】

本明細書に記載されるいくつかの実施形態では、ＣＡＲは、本明細書に記載される膜貫通ドメインの全体または一部、例えば、本明細書に記載されるＣＤ４、ＣＤ８α、ＣＤ２

８、ＣＤ３ζまたはＩＣＯＳ膜貫通ドメインを含み得る。例えば、本明細書に記載されるいくつかの実施形態では、ＣＡＲは、約１５、約１６、約１７、約１８、約１９、約２０、約２１、約２２、約２３、約２４もしくは約２５アミノ酸、または約１５～約２０、約１５～約２５、約１５～約２２、約１８～約２０、約１８～約２２もしくは約１８～約２５アミノ酸の膜貫通ドメインを含む。例えば、本明細書に記載されるいくつかの実施形態では、ＣＡＲは、本明細書に記載されるＣＤ４、ＣＤ８α、ＣＤ２８、ＣＤ３ζまたはＩＣＯＳ膜貫通ドメインの約１５、約１６、約１７、約１８、約１９、約２０、約２１、約２２、約２３、約２４もしくは約２５アミノ酸、または約１５～約２０、約１５～約２５、約１５～約２２、約１８～約２０、約１８～約２２もしくは約１８～約２５アミノ酸の膜貫通ドメインを含む。

【０１１３】

本明細書に記載のいくつかの実施形態では、ＣＡＲは、本明細書に記載のＣＤ４、ＣＤ８α、ＣＤ２８、ＣＤ３ζ、またはＩＣＯＳ膜貫通ドメインと約９０％、約９１％、約９２％、約９３％、約９４％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、約９９％、約９０％～約９５％、約９５％～約１００％、または約９０％～約１００％同一のアミノ酸配列を有する膜貫通ドメインを含む。

ＣＡＲ細胞内シグナル伝達および共刺激ドメイン

【０１１４】

本明細書に記載されるＣＡＲの細胞内部分は、細胞内シグナル伝達ドメイン、および必要に応じて、１またはそれを超える共刺激ドメインを含み得る。例示的な細胞内シグナル伝達ドメインには、例えば、Ｆｃ受容体γ鎖サブユニット（ＦｃＲγ）またはＣＤ３ζシグナル伝達ドメインのアミノ酸配列が含まれる。例示的な共刺激ドメインには、例えば、４－１ＢＢ（Ｃ１３７；ＴＮＦＲＳ９）、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＣＤ４０、ＣＤ４０Ｌ、ＴＬＲ２、ＤＡＰ１０、ＯＸ４０（ＣＤ１３４）、ＩＬ－２ＲＢ、ＩＬ－２ＲＡ、ＭＹＤ８８、またはＩＣＯＳ（ＣＤ２７８）細胞内ドメインからのまたはそれらに由来するアミノ酸配列が含まれる。例えば、本明細書に記載されるＣＡＲは、以下のシグナル伝達ドメインおよび共刺激ドメインの組み合わせを含み得るが、これらに限定されない：４－１ＢＢ／ＣＤ３ζ、ＣＤ２７／ＣＤ３ζ、ＣＤ２８／ＣＤ３ζ、ＤＡＰ１０／ＣＤ３ζ、ＯＸ４０／ＣＤ３ζ、ＩＣＯＳ／ＣＤ３ζ、４－１ＢＢ／ＦｃＲγ、ＣＤ２７／ＦｃＲγ、ＣＤ２８／ＦｃＲγ、ＤＡＰ１０／ＦｃＲγ、ＯＸ４０／ＦｃＲγ、ＩＣＯＳ／ＦｃＲγ、４－１ＢＢ／ＣＤ２８／ＣＤ３ζ、４－１ＢＢ／ＣＤ２８／ＦｃＲγ、ＯＸ４０／ＣＤ２８／ＣＤ３ζ、ＯＸ４０／ＣＤ２８／ＦｃＲγ、ＩＣＯＳ／４－１ＢＢ／ＣＤ３ζ、およびＩＣＯＳ／４－１ＢＢ／ＦｃＲγ。

【０１１５】

本明細書に記載されるＣＤ３ζシグナル伝達ドメインは、例えば、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０００７２５．１のアミノ酸配列のアミノ酸５２～１６３を含むタンパク質を含み得る：

RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR(配列番号７４).

【０１１６】

ＣＤ３ζシグナル伝達ドメインをコードするヌクレオチド配列は、以下の通りである。

AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACCAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGC(配列番号７５).

【０１１７】

ＦｃＲγタンパク質の例は、Ｅｎｔｒｅｚ遺伝子ＩＤ番号２２０７によって識別されるＩｇＥ受容体Ｉｇ（ＦＣＥＲ１Ｇ、ＦＣＲＧ、および高親和性免疫グロブリンイプシロン受容体サブユニットγとしても知られている）のＦｃ断片である。本明細書に記載されるＦｃＲγヌクレオチド配列は、例えば、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００４１０６．２のヌクレオチド配列を含む、Ｅｎｔｒｅｚ遺伝子ＩＤ番号２２０７によってコードされる対立遺伝子バリアント、オルソログおよびｍＲＮＡ転写物を含み得る。ＦｃＲγタンパク質産物には、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００４１０６．２のヌクレオチド配列によってコードされるタンパク質、例えば、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００４０９７．１のアミノ酸配列を含むタンパク質、またはＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００４０９７．１のアミノ酸配列のアミノ酸１９～８６を含む成熟ＦｃＲγタンパク質が含まれる。ＦｃＲγのシグナル伝達ドメインは、例えば、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００１５５２．２のアミノ酸配列のアミノ酸４５～８６を含む：

cspcppnsfssaggqrtcdicrqckgvfrtrkecsstsnaec （配列番号79）.

【０１１８】

ＦｃＲγサブユニットおよびＣＤ３ζは、複数のＹＸＸＬ免疫受容体活性化チロシンモチーフ（「ＩＴＡＭ」）配列を含有する。理論に拘束されるものではないが、例えばＣＡＲの抗原結合部分による細胞表面抗原結合後のＩＴＡＭのチロシンリン酸化は、Ｔ細胞活性化を促進すると考えられる。ＩＴＡＭ配列を含むＣＤ３ζアミノ酸配列の例は、配列番号７４である。ＩＴＡＭ配列をコードするＣＤ３ζヌクレオチド配列の例は、配列番号７５である。

【０１１９】

ＩＴＡＭ配列を含むＣＤ３ζアミノ酸配列の一例は以下の通りである：

RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (配列番号80).

【０１２０】

本明細書に記載されるいくつかの実施形態では、ＣＡＲは、本明細書に記載されるシグナル伝達ドメイン、例えば、本明細書に記載されるＣＤ３ζまたはＦｃＲγシグナル伝達ドメインの全体または一部を含み得る。例えば、本明細書に記載されるいくつかの実施形態では、ＣＡＲは、約２０、約３０、約４０、約５０、約６０、約７０、約８０、約９０、約１００、約１１０、約１２０もしくは約１３０アミノ酸、または約２０～約４０、約３０～約５０、約４０～約５０、約４０～約６０、約１００～約１２０、約１１０～約１２０もしくは約１１０～約１３０アミノ酸のシグナル伝達ドメインを含む。例えば、本明細書に記載されるいくつかの実施形態では、ＣＡＲは、約２０、約３０、約４０、約５０、約６０、約７０、約８０、約９０、約１００、約１１０、約１２０もしくは約１３０個のアミノ酸、または約２０～約４０、約３０～約５０、約４０～約５０、約４０～約６０、約１００～約１２０、約１１０～約１２０もしくは約１１０～約１３０個のアミノ酸を含み、これらのアミノ酸は、本明細書に記載されるＣＤ３ζもしくはＦｃＲγシグナル伝達ドメイン、またはその一部を含む。

【０１２１】

本明細書に記載のいくつかの実施形態では、ＣＡＲは、本明細書に記載のＣＤ３ζまたはＦｃＲγシグナル伝達ドメインと約９０％、約９１％、約９２％、約９３％、約９４％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、約９９％、約９０％～約９５％、約９５％～約１００％、または約９０％～約１００％同一のアミノ酸配列を有する膜貫通ドメインを含む。

【０１２２】

本明細書で使用される場合、「４－１ＢＢ」（ＴＮＦＲＳＦ９、ＴＮＦ受容体スーパーファミリーメンバー９、ＣＤ１３７、ＩＬＡ、ＣＤｗ１３７、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー９およびＴＮＦＲＳ９としても公知である）は、Ｅｎｔｒｅｚ遺伝子番号３６０４によって特定される遺伝子、その対立遺伝子バリアント、そのオルソログ

、そのタンパク質産物、およびＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００１５６１．６のヌクレオチド配列を含む、遺伝子によってコードされるｍＲＮＡ転写産物を指す。４－１ＢＢタンパク質産物には、４－１ＢＢによってコードされるタンパク質、例えば、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００１５５２．２のアミノ酸配列を含むタンパク質、またはＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００１５５２．２のアミノ酸配列のアミノ酸２４～２５５を含む成熟４－１　ＢＢタンパク質が含まれる。

【０１２３】

４－１ＢＢの膜貫通領域は、例えば、以下のアミノ酸配列を含む：
IISFFLALTSTALLFLLFFLTLRFSVV（配列番号84）.

【０１２４】

４－１ＢＢの膜貫通領域は、以下のヌクレオチド配列によってコードされる：
ATCATCTCCTTCTTTCTTGCGCTGACGTCGACTGCGTTGCTCTTCCTGCTGTTCTTCCTCACGCTCCGTTTCTCTGTTGTT（配列番号85）.

【０１２５】

４－１ＢＢの共刺激ドメインは、例えば、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００１５５２．２のアミノ酸配列のアミノ酸２１４～２５５を含む：
KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL（配列番号86）.

【０１２６】

４－１ＢＢの共刺激ドメインは、以下のヌクレオチド配列によってコードされる。
AAACGGGGCAGAAAGAAACTCCTGTATATATTCAAACAACCATTTATGAGACCAGTACAAACTACTCAAGAGGAAGATGGCTGTAGCTGCCGATTTCCAGAAGAAGAAGAAGGAGGATGTGAACTG（配列番号87）.

【０１２７】

本明細書で使用される場合、「ＣＤ２７」（ＣＤ２７分子、Ｔ１４、Ｓ１５２、Ｔｐ５５、ＴＮＦＲＳＦ７、Ｓ１５２、ＬＰＦＳ２、およびＣＤ２７抗原としても知られている）は、Ｅｎｔｒｅｚ遺伝子番号９３９によって特定される遺伝子、その対立遺伝子バリアント、そのオルソログ、そのタンパク質産物、およびＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００１２４２．４のヌクレオチド配列を含む、遺伝子によってコードされるｍＲＮＡ転写産物を指す。ＣＤ２７タンパク質産物には、ＣＤ２７によってコードされるタンパク質、例えば、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００１２３３．１のアミノ酸配列を含むタンパク質、またはＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００１２３３．１のアミノ酸配列のアミノ酸２１～２６０を含む成熟ＣＤ２７タンパク質が含まれる。ＣＤ２７の共刺激ドメインは、例えば、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００１２３３．１のアミノ酸配列のアミノ酸２１３～２６０を含む：
qrrkyrsnkgespvepaepcryscpreeegstipiqedyrkpepacsp（配列番号91）.

【０１２８】

ＣＤ２８の共刺激ドメインは、例えば、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００６１３０．１のアミノ酸配列のアミノ酸１８０～２２０を含む：
RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS（配列番号92）.

【０１２９】

本明細書に記載のＣＤ２８共刺激ドメインには、以下も含む：
RSKRSRGGHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS（配列番号93）.

【０１３０】

ＣＤ２８共刺激ドメインをコードするヌクレオチド配列は、以下を含む：
AGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGACTACATGAACATGACTCCCCGCCGCCCCGGGCCCACCCGCAAGCATTACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGCAGCCTATCGCTCC（配列番号94）; and
AGGAGTAAGAGGAGCAGGGGCGGCCACAGTGACTACATGAACATGACTCCCCGCCGCCCCGGGCCCACCCGCAAGCATTACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGCAGCCTATCGCTCC（配列番号95）.

【０１３１】

本明細書で使用される場合、「ＣＤ４０」（ＣＤ４０分子、ｐ５０、Ｂｐ５０、ＣＤＷ４０、ＴＮＦＲＳＦ５、および腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー５としても知られる）は、Ｅｎｔｒｅｚ遺伝子番号９５８によって特定される遺伝子、その対立遺伝子バリアント、そのオルソログ、そのタンパク質産物、およびＮＣＢＩ参照配列：ＮＭ＿００１２５０．６、ＮＭ＿００１３０２７５３．２、ＮＭ＿００１３２２４２１．２、ＮＭ＿００１３２２４２２．２、ＮＭ＿００１３６２７５８．２、またはＮＭ＿１５２８５４．４のヌクレオチド配列を含む、遺伝子によってコードされるｍＲＮＡ転写産物を指す。ＣＤ４０タンパク質産物には、ＣＤ４０によってコードされるタンパク質、例えば、ＮＣＢＩ参照配列：ＮＰ＿００１２４１．１、ＮＰ＿００１２８９６８２．１、ＮＰ＿００１３０９３５０．１、ＮＰ＿００１３０９３５１．１、ＮＰ＿００１３４９６８７．１、ＮＰ＿６９０５９３．１のアミノ酸配列を含むタンパク質、または例えば、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００１２４１．１のアミノ酸配列のアミノ酸２１～２７７を含む成熟ＣＤ４０タンパク質が含まれる。ＣＤ４０の共刺激ドメインは、例えば、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００１２４１．１のアミノ酸配列のアミノ酸２１６～２７７を含む：
kkvakkptnkaphpkqepqeinfpddlpgsntaapvqetlhgcqpvtqedgkesrisvqerq （配列番号109）.

【０１３２】

本明細書で使用される「ＣＤ４０Ｌ」（ＣＤ４０リガンド、ＣＤ４０ＬＧ、ＩＧＭ、ＩＭＤ３、ＴＲＡＰ、ｇｐ３９、ＣＤ１５４、ＨＩＧＭ１、Ｔ－ＢＡＭ、ＴＮＦＳＦ５およびｈＣＤ４０Ｌとしても公知）は、Ｅｎｔｒｅｚ遺伝子番号９５９によって特定される遺伝子、その対立遺伝子バリアント、そのオルソログ、そのタンパク質産物、およびＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０００７４．３のヌクレオチド配列を含む、遺伝子によってコードされるｍＲＮＡ転写産物を指す。ＣＤ４０Ｌタンパク質産物には、ＣＤ４０Ｌによってコードされるタンパク質、例えば、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０００００６５．１のアミノ酸配列を含むタンパク質が含まれる。ＣＤ４０Ｌの共刺激ドメインは、例えば、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０００００６５．１のアミノ酸配列のアミノ酸１～２２を含む：
mietynqtsprsaatglpismk （配列番号112）.

【０１３３】

本明細書で使用される「ＴＬＲ２」（ｔｏｌｌ様受容体２、ＴＩＬ４、およびＣＤ２８２としても知られている）は、Ｅｎｔｒｅｚ遺伝子番号７０９７によって特定される遺伝子、その対立遺伝子バリアント、そのオルソログ、そのタンパク質産物、およびＮＣＢＩ参照配列：ＮＭ＿００１３１８７８７．２、ＮＭ＿００１３１８７８９．２、ＮＭ＿００１３１８７９０．２、ＮＭ＿００１３１８７９１．２、ＮＭ＿００１３１８７９３．２、ＮＭ＿００１３１８７９５．２、ＮＭ＿００１３１８７９６．２、およびＮＭ＿００３２６４．５のヌクレオチド配列を含む、遺伝子によってコードされるｍＲＮＡ転写産物を指す。ＴＬＲ　２タンパク質産物には、ＴＬＲ２によってコードされるタンパク質、例えば、ＮＣＢＩ参照配列：ＮＰ＿００１３０５７１６．１、ＮＰ＿００１３０５７１８．１、ＮＰ＿００１３０５７１９．１、ＮＰ＿００１３０５７２０．１、ＮＰ＿００１３０５７２２．１、ＮＰ＿００１３０５７２４．１、ＮＰ＿００１３０５７２５．１、ＮＰ＿００３２５５．２のアミノ酸配列を含むタンパク質、またはＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００１３０５７１６．１のアミノ酸配列のアミノ酸２１～７８４を含む成熟ＴＬＲ２タンパク質が含まれる。ＴＬＲ　２の共刺激ドメインは、例えば、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００１３０５７１６．１のアミノ酸６１０～７８４を含む：
hrfhglwymkmmwawlqakrkprkapsrnicydafvsyserdaywvenlmvqelenfnppfklclhkrdfipgkwiidniidsiekshktvfvlsenfvkewckyeldfshfrlfdenndaaililepiekkaipqrfcklrkimntktylewpmdeaqregfwvnlraaiks （配列番号130）; または

【０１３４】

ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００１３０５７１６．１のアミノ酸配列のアミノ酸６４０～７８４：
cydafvsyserdaywvenlmvqelenfnppfklclhkrdfipgkwiidniidsiekshktvfvlsenf

vksewckyeldfshfrlfdenndaaiilillepiekkaipqrfcklrkimntktylewpmdeaqregfwvnlraaiks（配列番号131）.

【０１３５】

本明細書で使用される「ＤＡＰ１０」（ＨＣＳＴ、造血細胞シグナル伝達物質、ＫＡＰ１０、およびＰＩＫ３ＡＰとしても知られている）は、Ｅｎｔｒｅｚ遺伝子番号１０８７０によって特定される遺伝子、その対立遺伝子バリアント、そのオルソログ、そのタンパク質産物、およびＮＣＢＩ参照配列：ＮＭ＿００１００７４６９．２またはＮＭ＿０１４２６６．４のヌクレオチド配列を含む、遺伝子によってコードされるｍＲＮＡ転写産物を指す。ＤＡＰ１０タンパク質産物には、ＤＡＰ１０によってコードされるタンパク質、例えば、ＮＣＢＩ参照配列：ＮＰ＿００１００７４７０．１もしくはＮＰ＿０５５０８１．１のアミノ酸配列を含むタンパク質、またはＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００１００７４７０．１のアミノ酸配列のアミノ酸２０～９２を含む成熟ＤＡＰ１０タンパク質が含まれる。ＤＡＰ１０の共刺激ドメインは、例えば、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００１００７４７０．１のアミノ酸配列のアミノ酸７０～９２を含む：carprrspaqdgkvyinmpgrg（配列番号137）.

【０１３６】

本明細書で使用される「ＯＸ４０」（ＴＮＦＲＳＦ４、ＴＮＦ受容体スーパーファミリーメンバー４、ＣＤ１３４、ＡＣＴ３５、ＩＭＤ１６、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー４、およびＴＸＧＰ１Ｌとしても公知）は、Ｅｎｔｒｅｚ遺伝子番号７２９３によって特定される遺伝子、その対立遺伝子バリアント、そのオルソログ、そのタンパク質産物、およびＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００３３２７．４のヌクレオチド配列を含む、遺伝子によってコードされるｍＲＮＡ転写産物を指す。ＯＸ４０タンパク質産物には、ＯＸ４０によってコードされるタンパク質、例えば、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００３３１８．１のアミノ酸配列を含むタンパク質、またはＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００３３１８．１のアミノ酸配列のアミノ酸２９～２７７を含む成熟ＯＸ４０タンパク質が含まれる。ＯＸ４０の共刺激ドメインは、例えば、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００３３１８．１のアミノ酸配列のアミノ酸２３６～２７７を含む：ALYLLRRDQRLPPDAHKPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKI（配列番号141）.

【０１３７】

ＯＸ４０の共刺激ドメインは、以下のヌクレオチド配列によってコードされる：GCCCTGTACCTGCTCCGGAGGGACCAGAGGCTGCCCCCCGATGCCCACAAGCCCCCTGGGGGAGGCAGTTTCCGGACCCCCATCCAAGAGGAGCAGGCCGACGCCCACTCCACCCTGGCCAAGATC（配列番号142）.

【０１３８】

ＩＣＯＳの共刺激ドメインは、例えば、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０３６２２４．１のアミノ酸配列のアミノ酸１６２～１９９または１６５～１９９を含み、例えば、以下の通りである：TKKKYSSSYHDPNGEYMFMRAVNTAKKSRLTDVTL（配列番号143）.

【０１３９】

ＩＣＯＳの共刺激ドメインは、以下のヌクレオチド配列によってコードされる：ACAAAAAAGAAGTATTCATCCAGTGTGCACGACCCTAACGGTGAATACATGTTCATGAGAGCAGTGAACACAGCCAAAAAATCTAGACTCACAGATGTGACCCTA（配列番号144）.

【０１４０】

本明細書で使用される「ＩＬ－２Ｒβ」（ＩＬ２ＲＢ、インターロイキン２受容体サブユニットβ、ＣＤ１２２、ＩＭＤ６３、ＩＬ１５ＲＢ、およびＰ７０－７５としても公知である。）は、Ｅｎｔｒｅｚ遺伝子番号３５６０によって特定される遺伝子、その対立遺伝子バリアント、そのオルソログ、そのタンパク質産物、およびＮＣＢＩ参照配列：ＮＭ＿０００８７８．５、ＮＭ＿００１３４６２２２．１、またはＮＭ＿００１３４６２２３．２のヌクレオチド配列を含む、遺伝子によってコードされるｍＲＮＡ転写産物を指す。ＩＬ－２Ｒβタンパク質産物としては、ＩＬ－２Ｒβによってコードされるタンパク質、例えば、ＮＣＢＩ参照配列：ＮＰ＿０００８６９．１、ＮＰ＿００１３３３１５１．１も

しくはＮＰ＿００１３３３１５２．１のアミノ酸配列を含むタンパク質、またはＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０００８６９．１のアミノ酸配列のアミノ酸２７～５５１を含む成熟ＩＬ－２Ｒβタンパク質が挙げられる。ＩＬ－２Ｒβの共刺激ドメインは、例えば、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０００８６９．１のアミノ酸配列のアミノ酸２６６～５５１を含む：
ncrntgpwlkkvlkcntpdpskffsqlssehggdvqkwlsspfpsssfspgglapeisplevlerdk
vtqlllqqdkvpepaslssnhsltscftnqgyfffhlpdaleieacqvyftydpyseedpdegvagap
tgsspqplqplsgeddayctfpsrddlllfspsllggpsppstapgggsgageermppslqervprdw
dpqplgpptpgvpdlvdfqpppelvlreageevpdagpregvsfpwsrppgqggefralnarlplnt
daylslqelqgqdpthlv （配列番号１５２）.

【０１４１】

本明細書で使用される場合、「ＩＬ２ＲＡ」（ＩＬ２ＲＡ、インターロイキン２受容体サブユニットα、ｐ５５、ＣＤ２５、ＩＬ２Ｒ、ＩＭＤ４１、ＴＣＧＦＲおよびＩＤＤＭ１０としても公知）は、Ｅｎｔｒｅｚ遺伝子番号３５５９によって特定される遺伝子、その対立遺伝子バリアント、そのオルソログ、そのタンパク質産物、およびＮＣＢＩ参照配列：ＮＭ＿０００４１７．３、ＮＭ＿００１３０８２４２．２、またはＮＭ＿００１３０８２４３．２のヌクレオチド配列を含む、遺伝子によってコードされるｍＲＮＡ転写産物を指す。ＩＬ２ＲＡタンパク質産物としては、ＩＬ２ＲＡによってコードされるタンパク質、例えば、ＮＣＢＩ参照配列：ＮＰ＿０００４０８．１、ＮＰ＿００１２９５１７１．１もしくはＮＰ＿００１２９５１７２．１のアミノ酸配列を含むタンパク質、またはＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０００４０８．１のアミノ酸配列のアミノ酸２２～２７２を含む成熟ＩＬ２ＲＡタンパク質が挙げられる。ＩＬ２ＲＡの共刺激ドメインは、例えば、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０００４０８．１のアミノ酸配列のアミノ酸２６０～２７２を含む：

【０１４２】

本明細書で使用される場合、「ＭＹＤ８８」（ＭＹＤ８８自然免疫シグナル伝達アダプター、骨髄分化一次応答タンパク質ＭｙＤ８８およびＭＹＤ８８Ｄとしても公知）は、Ｅｎｔｒｅｚ遺伝子番号４６１５によって特定される遺伝子、その対立遺伝子バリアント、そのオルソログ、そのタンパク質産物、およびＮＣＢＩ参照配列：ＮＭ＿００１１７２５６６．２、ＮＭ＿００１１７２５６７．２、ＮＭ＿００１１７２５６８．２、ＮＭ＿００１１７２５６９．３、ＮＭ＿００１３６５８７６．１、ＮＭ＿００１３６５８７７．１、ＮＭ＿００１３７４７８７．１、ＮＭ＿００１３７４７８８．１、またはＮＭ＿０００２４６８．５のヌクレオチド配列を含む、遺伝子によってコードされるｍＲＮＡ転写産物を指す。ＭＹＤ８８タンパク質産物には、ＭＹＤ８８によってコードされるタンパク質、例えば、ＮＣＢＩ参照配列：ＮＰ＿００１１６６０３７．２、ＮＰ＿００１１６６０３８．２、ＮＰ＿００１１６６０３９．２、ＮＰ＿００１１６６０４０．２、ＮＰ＿００１３５２８０５．１、ＮＰ＿００１３５２８０６．１、ＮＰ＿００１３６１７１６．１、ＮＰ＿００１３６１７１７．１およびＮＰ＿０００２４５９．３のアミノ酸配列を含むタンパク質が含まれる。ＭＹＤ　８８の共刺激ドメインには、例えば、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００１１６６０３８．２のアミノ酸配列のアミノ酸１６０～３０４が含まれる：
rfdaficycpsdiqfvqemirqleqtnyrlklcvsdrdvlpgtcvwsiaseliekrlarrprggcrrmv
vvvsddylqskecdfqtkfalslspgahqkrlipikykamkkefpsilrfitvcdytnpctkswfwtrl
akalslp （配列番号１７９）.

【０１４３】

本明細書に記載のいくつかの実施形態では、ＣＡＲは、本明細書に記載の共刺激ドメイン、例えば、本明細書に記載の４－１ＢＢ、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＣＤ４０、ＣＤ４０Ｌ、ＴＬＲ２、ＤＡＰ１０、ＯＸ４０、ＩＬ－２ＲＢ、ＩＬ－２ＲＡ、ＭＹＤ８８、またはＩＣＯＳ共刺激ドメインの全体または一部を含み得る。例えば、本明細書に記載されるいくつかの実施形態では、ＣＡＲは、長さ、約１０、約１２、約１５、約２０、約２２、約２５、約３０、約３５、約３７、約４０、約４１、約４５、約４７、約５０、約６０、約６１、約７０、約８０、約９０、約１００、約１１０、約１２０、約１３０、約１３４、約１４０、約１４４、約１５０、約１６０、約１７０、約１７４、約１８０、約１９０、

約２００、約２２５、約２５０、約２７５、約２８５、約２９０、または約３００アミノ酸の共刺激ドメインを含む。例えば、本明細書に記載されるいくつかの実施形態では、ＣＡＲは、本明細書に記載される４－１ＢＢ、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＣＤ４０、ＣＤ４０Ｌ、ＴＬＲ２、ＤＡＰ１０、ＯＸ４０、ＩＬ－２ＲＢ、ＩＬ－２ＲＡ、ＭＹＤ８８、もしくはＩＣＯＳ共刺激ドメイン、またはその一部を含む長さ、約１０、約１２、約１５、約２０、約２２、約２５、約３０、約３５、約３７、約４０、約４１、約４５、約４７、約５０、約６０、約６１、約７０、約８０、約９０、約１００、約１１０、約１２０、約１３０、約１３４、約１４０、約１４４、約１５０、約１６０、約１７０、約１７４、約１８０、約１９０、約２００、約２２５、約２５０、約２７５、約２８５、約２９０、または約３００アミノ酸の共刺激ドメインを含む。

【０１４４】

本明細書に記載のいくつかの実施形態では、ＣＡＲは、本明細書に記載の４－１ＢＢ、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＣＤ４０、ＣＤ４０Ｌ、ＴＬＲ２、ＤＡＰ１０、ＯＸ４０、ＩＬ－２ＲＢ、ＩＬ－２ＲＡ、ＭＹＤ８８、またはＩＣＯＳ共刺激ドメインと約９０％、約９１％、約９２％、約９３％、約９４％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、約９９％、約９０％～約９５％、約９５％～約１００％、または約９０％～約１００％同一のアミノ酸配列を有する共刺激ドメインを含む。

【０１４５】

本明細書に記載される遺伝子、ヌクレオチド配列（例えば、ｍＲＮＡ配列）およびタンパク質のオルソログとしては、例えば、限定されないが、マウス（すなわち、Ｍｕｓ ｍｕｓｃｕｌｕｓ）オルソログを含む哺乳動物オルソログが挙げられる。

ＣＡＲ－Ｔ細胞

【０１４６】

ＣＡＲ発現Ｔ細胞（ＣＡＲ－Ｔ細胞）は、単離され、１またはそれを超えるＣＡＲを発現するように遺伝子操作されたＴリンパ球細胞（Ｔ細胞（Ｔ－ｃｅｌｌ）またはＴ細胞（Ｔ ｃｅｌｌ））である。ＣＡＲ－Ｔ細胞は、１またはそれを超えるＣＡＲを発現するように遺伝子操作された、患者、例えば、がんの処置を必要とする患者から単離されたＴ細胞であり得る。細胞は、任意の適切な方法、例えば白血球アフェレーシスまたはアフェレーシスを使用して患者から収集することができ、その後、骨髄細胞および他の汚染細胞を除去するための溶出（elutriation）およびＴ細胞の富化が続く。単離されたら、Ｔ細胞は、任意の適切な手段、例えば、ウイルス形質導入（例えば、レンチウイルスまたはガンマ－レトロウイルス形質導入）、または適切な発現ベクターによるトランスフェクションもしくはエレクトロポレーションによって拡大増殖させ、遺伝子操作することができる。次いで、遺伝子改変Ｔ細胞を、患者に投与する前にｅｘ ｖｉｖｏ で培養して拡大増殖させることができる。

【０１４７】

理論に拘束されるものではないが、ＣＡＲの発現は、標的細胞集団、例えば、ＣＡＲの抗原特異的標的化領域（例えば、ｓｃＦｖ、Ｆａｂ断片、Ｆ（ａｂ’）$_2$断片、またはリガンド）が特異的に結合する特異的細胞表面抗原を発現するがん細胞のＣＡＲ－Ｔ細胞による標的化を可能にすると考えられる。主要組織適合遺伝子複合体分子との複合体における当該特異的細胞表面抗原へのＣＡＲによる結合は、細胞内シグナル伝達ドメイン（例えば、ＦｃＲγまたはＣＤ３ζシグナル伝達ドメイン）、および存在する場合にはＣＡＲの１またはそれを超える共刺激ドメイン（例えば、４－１ＢＢ、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＣＤ４０、ＣＤ４０Ｌ、ＴＬＲ２、ＤＡＰ１０、ＯＸ４０、ＩＬ－２ＲＢ、ＩＬ－２ＲＡ、ＭＹＤ８８、および／またはＩＣＯＳ共刺激ドメイン）を介したシグナル伝達カスケードの活性化をもたらすと考えられている。したがって、Ｔ細胞へのＣＡＲの導入は、Ｔ細胞が、感染細胞または形質転換細胞を排除するために野生型Ｔ細胞によって使用されるのと同じエフェクター機能（例えば、ＦｃＲγ、ＣＤ３ζ、または共刺激タンパク質シグナル伝達）を介して、ＣＡＲによって認識される細胞表面抗原を発現する標的細胞集団を標的化し、死滅させることを可能にすると考えられている。例えば、本明細書に記載されるＣＡ

ＲのＴ細胞への導入は、Ｔ細胞が、ＦｃＲγ、ＣＤ３ζおよび／または共刺激タンパク質シグナル伝達を介して、ＣＡＲ（例えば、がん細胞抗原、腫瘍関連抗原、または腫瘍特異的抗原）によって認識される細胞表面抗原を発現する標的がん細胞集団を標的化し、死滅させるのに有効である。

【０１４８】

本明細書に記載されるいくつかの実施形態では、本発明のＣＡＲ－Ｔ細胞は、１またはそれを超えるウイルスベクターを単離されたＴ細胞または単離されたＴ細胞集団に導入することによって産生され得る。いくつかの実施形態では、ウイルスベクターはＣＡＲヌクレオチド配列をコードする導入遺伝子をＴ細胞に送達する。いくつかの実施形態では、ＣＡＲヌクレオチド配列は、抗原特異的標的化領域、膜貫通ドメインおよび細胞内シグナル伝達ドメインをコードするヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態では、ＣＡＲヌクレオチド配列はまた、１またはそれを超える共刺激ドメイン、ヒンジドメイン、スペーサードメイン、および／またはアミノ酸トランスポータードメイン、例えばアルギニントランスポータードメインをコードするヌクレオチド配列を含む。

【０１４９】

固形腫瘍がんおよび血液がんの処置のために使用することができるアルギニントランスポーターおよびキメラ抗原受容体タンパク質（本明細書では代替的に「ａｒｇ＋ＣＡＲ－Ｔ細胞」と呼ばれる）を発現するＣＡＲ－Ｔ細胞が本明細書で提供される。

【０１５０】

ＣＡＲの発現に加えて、ＣＡＲ－Ｔ細胞はまた、ＣＡＲの機能および持続性を増強するサイトカインを含む１またはそれを超える別個の共刺激タンパク質を共発現するように遺伝子改変され得る。例えば、ＣＡＲ－Ｔ細胞は、ＣＤ２８、ＣＤ８０、４－１ＢＢ、４－１ＢＢＬ、ＣＤ８６、ＯＸ４０Ｌ、ＩＬ－１２、ＩＬ－１５、ＩＬ－１８および／またはＣＤ７０タンパク質を共発現するようにプログラムされ得る。さらに、いくつかの実施形態では、ＣＡＲ－Ｔ細胞は、異なる細胞表面抗原を標的とする２つまたはそれを超えるＣＡＲを発現するように遺伝子改変することができる。いくつかの実施形態では、ＣＡＲ－Ｔ細胞は、単一細胞表面抗原を標的とする単一ＣＡＲを発現するように遺伝子改変することができる。

【０１５１】

本発明のＣＡＲ－Ｔ細胞は、第１、第２、第３、第４および第５世代ＣＡＲを含む。ＣＡＲ－Ｔ技術は、例えば、Ｐｅｔｅｒｓｅｎ ａｎｄ Ｋｒｅｎｃｉｕｔｅ，（２０１９）‘‘Ｎｅｘｔ Ｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ ＣＡＲ Ｔ Ｃｅｌｌｓ ｆｏｒ ｔｈｅ Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒａｐｙ ｏｆ Ｈｉｇｈ－Ｇｒａｄｅ Ｇｌｉｏｍａ’’ Ｆｒｏｎｔｉｅｒｓ ｉｎ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ，９：１－９に記載されている。

【０１５２】

第一世代ＣＡＲには、抗原結合タンパク質ドメイン（例えば、ＣＤ８、ＣＤ４、ＣＤ２５、ＣＤ１６、または抗体由来ｓｃＦｖ）、ヒンジ／スペーサードメイン、膜貫通ドメイン、およびＣＤ３ζまたはＦｃＲγ細胞内シグナル伝達ドメイン等のシグナル伝達ドメインの融合物が含まれる。

【０１５３】

第２世代ＣＡＲには、抗原結合タンパク質ドメイン、ヒンジ／スペーサードメイン、膜貫通ドメインおよびＣＤ３ζまたはＦｃＲγシグナル伝達ドメインが含まれ、更に細胞内共刺激ドメイン（例えば、４－１ＢＢ、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＣＤ４０、ＣＤ４０Ｌ、ＴＬＲ２、ＤＡＰ１０、ＯＸ４０、ＩＬ－２ＲＢ、ＩＬ－２ＲＡ、ＭＹＤ８８、またはＩＣＯＳ細胞内共刺激ドメイン）が含まれる。

【０１５４】

第３世代ＣＡＲは、第２世代ＣＡＲに見られる全ての成分を含むが、複数の共刺激ドメイン（例えば、１つより多い４－１ＢＢ、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＣＤ４０、ＣＤ４０Ｌ、ＴＬＲ２、ＤＡＰ１０、ＯＸ４０、ＩＬ－２ＲＢ、ＩＬ－２ＲＡ、ＭＹＤ８８および／またはＩＣＯＳ細胞内共刺激ドメイン）を含む。

【０１５５】
第４世代および第５世代ＣＡＲ（武装化（ａｒｍｏｒｅｄ）ＣＡＲまたはＴＲＵＣＫとしても知られる）は、ＣＡＲを発現し、１またはそれを超えるシグナル伝達タンパク質、例えばサイトカインまたはサイトカイン受容体タンパク質をコードする導入遺伝子を発現するように更に遺伝子操作される。例えば、いくつかの実施形態では、ＣＡＲ－Ｔ細胞は、ＩＬ－１２、ＩＬ－１５、ＩＬ－１８、ＩＬ－７Ｒ、ＣＤ２８、ＣＤ８０、４－１ＢＢ、４－１ＢＢＬ、ＣＤ８６、ＯＸ４０ＬまたはＣＤ７０を過剰発現するように遺伝子操作される。いくつかの実施形態では、サイトカインまたはサイトカイン受容体タンパク質等のシグナル伝達タンパク質の過剰発現は、持続性、増殖、または抗腫瘍活性が増強されたＣＡＲ－Ｔを提供するのに有効である。

【０１５６】
さらに、ＣＡＲ－Ｔ細胞は、細胞固有のチェックポイントを阻害する遺伝子、例えばＰＤ－１またはＣＴＬＡ４を欠失させるために、例えばＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９遺伝子編集ツールを用いて遺伝子操作され得る。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるＣＡＲ－Ｔ細胞は、ＰＤ－１遺伝子発現またはＣＴＬＡ４遺伝子発現を欠失させるように、または低下させるように遺伝子操作される。ＣＡＲ－Ｔ細胞はまた、ジアシルグリセロールキナーゼ（ＤＧＫ）を欠失させるように遺伝子操作され得る。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるＣＡＲ－Ｔ細胞は、ＤＧＫ遺伝子発現、例えば、ＤＧＫαおよび／またはＤＧＫζイソ型発現を欠失または減少させるように遺伝子操作される。

【０１５７】
いくつかの実施形態では、ＣＡＲ－Ｔ細胞は、Ｔ細胞のゲノムへの標的ＣＡＲ導入遺伝子挿入を可能にするために、例えばＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９遺伝子編集ツールを使用して遺伝子操作することができる。いくつかの実施形態では、ＣＡＲ導入遺伝子挿入は、ＣＡＲヌクレオチド配列をコードするアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベクター、例えばＡＡＶ６ベクターによって媒介される。例えば、いくつかの実施形態では、ＣＡＲ－Ｔ細胞は、内因性ＴＣＲ遺伝子配列、例えばＴＣＲアルファ鎖遺伝子座にＣＡＲ導入遺伝子を挿入するように遺伝子操作される。いくつかの実施形態では、ＣＡＲ－Ｔ細胞は、例えばＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９遺伝子編集ツールを使用して遺伝子操作して、天然のＴ細胞遺伝子配列を変異体遺伝子配列で置き換えることができる。例えば、いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるＣＡＲ－Ｔ細胞は、ＰＤ－１遺伝子配列またはＣＸＣＲ４遺伝子配列をそれぞれ変異体ＰＤ－１遺伝子配列またはＣＸＣＲ４遺伝子配列で置き換えるように遺伝子操作される。

【０１５８】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるＣＡＲ－Ｔ細胞は、ＣＡＲをコードするエピソームを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるＣＡＲ－Ｔ細胞は、ＣＡＲをコードする組み込み導入遺伝子を含む。

【０１５９】
アミノ酸トランスポータータンパク質、例えば、アルギニントランスポータータンパク質を発現するように遺伝子操作されたＣＡＲ－Ｔ細胞も本明細書に記載される。本明細書に記載のいくつかの実施形態では、ＣＡＲ－Ｔ細胞は、ＣＡＴ－１、ＣＡＴ－２、ＣＡＴ－３、ＣＡＴ－４、y^+ＬＡＴ１、４Ｆ２ｈｃ、y^+ＬＡＴ２、y^+ＬＡＴ１および４Ｆ２ｈｃ、y^+ＬＡＴ２および４Ｆ２ｈｃ、$b^{0,+}$ＡＴ、ｒＢＡＴ、$b^{0,+}$ＡＴおよびｒＢＡＴ、ならびにＡＴＢ$^{0,+}$、またはそれらの組み合わせからなる群から選択されるアルギニントランスポータータンパク質を発現するように遺伝子操作される。例えば、いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるＣＡＲ－Ｔ細胞は、アミノ酸トランスポーターをコードするヌクレオチド配列、例えば、アルギニントランスポーターをコードするヌクレオチド配列を含むように遺伝子操作される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるＣＡＲ－Ｔ細胞は、アミノ酸トランスポーター、例えばアルギニントランスポーターをコードするエピソームを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される

ＣＡＲ－Ｔ細胞は、アミノ酸トランスポーター、例えばアルギニントランスポーターをコードする導入遺伝子を含む。

【０１６０】

ＣＡＲおよびアミノ酸トランスポータータンパク質、例えばアルギニントランスポータータンパク質を発現するように遺伝子操作されたＣＡＲ－Ｔ細胞も本明細書に記載される。例えば、いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるＣＡＲ－Ｔ細胞は、ＣＡＲおよびアミノ酸トランスポーターをコードするヌクレオチド配列、例えばアルギニントランスポーターをコードするヌクレオチド配列を含むように遺伝子操作される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるＣＡＲ－Ｔ細胞は、ＣＡＲおよびアミノ酸トランスポーター、例えばアルギニントランスポーターをコードするエピソームを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるＣＡＲ－Ｔ細胞は、ＣＡＲおよびアミノ酸トランスポーター、例えばアルギニントランスポーターをコードする導入遺伝子を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるＣＡＲ－Ｔ細胞は、ＣＡＲをコードするエピソームと、アミノ酸トランスポーター、例えばアルギニントランスポーターをコードするエピソームとを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるＣＡＲ－Ｔ細胞は、ＣＡＲをコードする導入遺伝子と、アミノ酸トランスポーター、例えばアルギニントランスポーターをコードする導入遺伝子とを含む。

アミノ酸トランスポータータンパク質

【０１６１】

１またはそれを超えるアミノ酸トランスポータータンパク質（ＡＡＴ）を発現するように遺伝子改変されているＣＡＲ－Ｔ細胞を本明細書に記載する。アミノ酸トランスポーターは、エネルギー代謝、タンパク質合成、遺伝子発現、レドックスバランスシグナル伝達経路、ならびにアミノ酸の輸送を介した細胞レベルおよび生物全体レベルでの成長を調節することによって重要な役割を果たす膜輸送タンパク質である。アミノ酸は脂質膜を横切って容易に拡散しないため、膜貫通トランスポータータンパク質は、細胞内外および膜結合細胞内区画間でアミノ酸を移動させるために必要である。アミノ酸輸送は、Na^+、H^+、K^+、および／またはCl^-を含むイオンの移動と、ならびにアンチポートによる他のアミノ酸の移動と共役している可能性がある。ＡＡＴの調節不全は、病因に寄与する細胞内アミノ酸レベルを変化させる代謝リプログラミングをもたらす。ＡＡＴの調節不全は、代謝リプログラミングおよびシスチン尿症等の遺伝性ヒト代謝障害を介したオートファジーおよび腫瘍細胞増殖等の様々な病理学的状態に関与しているが、これらに限定されない。これらの代謝能力のために、ＡＡＴは抗がん薬の潜在的な標的を提供し得る。

【０１６２】

アミノ酸トランスポータータンパク質は、溶質キャリア（ＳＬＣ）タンパク質；アミノ酸－ポリアミン－有機カチオン（ＡＰＣ）スーパーファミリー；アミノ酸／オーキシン透過酵素（ＡＡＡＰ）ファミリー；ジカルボキシレート／アミノ酸：カチオン（Ｎａ＋またはＨ＋）シンポーター（ＤＡＡＣＳ）ファミリー；分岐鎖アミノ酸：カチオンシンポーター（ＬＩＶＣＳ）ファミリー；ヒドロキシ／芳香族アミノ酸透過酵素（ＨＡＡＡＰ）ファミリー；分岐鎖アミノ酸エクスポーター（ＬＩＶ－Ｅ）ファミリー；６ＴＭＳ中性アミノ酸トランスポーター（ＮＡＡＴ）ファミリー；塩基性アミノ酸アンチポーター（ＡｒｃＤ）ファミリー；および推定アミノ酸透過酵素（ＰＡＡＰ）ファミリーを含むいくつかのファミリーに属する遺伝子によってコードされる。ＳＬＣタンパク質は、アミノ酸トランスポータータンパク質の最も大きなグループを構成し、６５ファミリーの間に分布する４００を超えるタンパク質を含む。

【０１６３】

アミノ酸トランスポータータンパク質は、ナトリウム依存性中性アミノ酸トランスポーター、ナトリウム非依存性中性アミノ酸トランスポーター、ナトリウム依存性アニオン性アミノ酸トランスポーターシステムX^-_{AG}、ナトリウム非依存性アニオン性アミノ酸トランスポーターシステムx_c^-、ナトリウム依存性カチオン性アミノ酸トランスポーター、およびナトリウム非依存性カチオン性アミノ酸トランスポーターとして分類することが

できる。アミノ酸トランスポータータンパク質は、アルギニン、グルタミン、およびロイシンの輸送、ならびにγ－アミノ酪酸（ＧＡＢＡ）等のシグナル伝達化合物を含む、細胞膜を横切るアミノ酸の輸送を制御する。アミノ酸トランスポータータンパク質の例は、例えば、Ｒｅｎ ｅｔ ａｌ．，（２０１７）‘‘Ａｍｉｎｏ－ａｃｉｄ ｔｒａｎｓｐｏｒｔｅｒｓ ｉｎ Ｔ－ｃｅｌｌ ａｃｔｉｖａｔｉｏｎ ａｎｄ ｄｉｆｆｅｒｅｎｔｉａｔｉｏｎ，’’ Ｃｅｌｌ Ｄｅａｔｈ ａｎｄ Ｄｉｓｅａｓｅ，８，ｅ２６５５に記載されている。

アルギニントランスポータータンパク質

【０１６４】

１またはそれを超えるアルギニントランスポータータンパク質を発現するように遺伝子改変されているＣＡＲ－Ｔ細胞も本明細書に記載される。アルギニントランスポータータンパク質は、溶質キャリア遺伝子（ＳＬＣ）ファミリーに属する遺伝子によってコードされる。ほとんどのＳＬＣは、細胞膜に局在するタンパク質をコードするが、一部のメンバーはミトコンドリアまたは他の細胞内オルガネラに局在する。ＳＬＣファミリータンパク質産物は、例えば、荷電有機分子、非荷電有機分子、無機イオンおよび／またはアンモニアを細胞膜を横切って輸送することができる。細胞膜を横切ってアルギニンを輸送することができるトランスポータータンパク質を特異的にコードするＳＬＣファミリーには、ＳＬＣ３、ＳＬＣ６、およびＳＬＣ７ファミリーが含まれる。

【０１６５】

哺乳動物では、細胞アルギニンの利用可能性はＳＬＣ７ファミリーのメンバーによって大きく調節されているが、溶質キャリア遺伝子スーパーファミリーにはＡＡＴの６つの主要ファミリーが存在する。これらのトランスポーター遺伝子のタンパク質産物は、中央細孔領域の周りに組織化された複数の膜貫通ドメインを有することを特徴とする。原形質膜におけるそれらの効率および能力は、細胞におけるアルギニンの利用可能性を大いに決定する。

【０１６６】

ＳＬＣ７ファミリーは、２つのサブグループ、カチオン性アミノ酸トランスポーター（ＣＡＴ）およびＬ型アミノ酸トランスポーター（ＬＡＴ）に分けられる。ＣＡＴは原形質膜中のモノマーとして機能するが、ＬＡＴは、トランスポーターを原形質膜に輸送し、タンパク質の安定性を助ける単一膜貫通糖タンパク質（ＳＬＣ ３）とジスルフィド結合二量体を形成する偏性ヘテロ二量体である。ＣＡＴおよびＬＡＴファミリーは、ＳＬＣ３ファミリーとの相互作用、基質特異性、および輸送機構において様々な違いを示す。ＣＡＴは、アルギニンを含むカチオン性アミノ酸に特異的である。最初はシステムy^+と呼ばれていたＣＡＴは、Na^+非依存性のカチオン性アミノ酸の取り込みを高親和性で媒介する。哺乳動物では、ＣＡＴは交換体または促進体として作用する。アルギニン代謝は、カチオン性アミノ酸トランスポーターのこれらのy^+システムの発現によって有意に調節される。

【０１６７】

アルギニントランスポータータンパク質には、ＣＡＴ－１、ＣＡＴ－２、ＣＡＴ－３、ＣＡＴ－４、y^+ＬＡＴ２、４Ｆ２ｈｃ、y^+ＬＡＴ１、$b^{0,+}$ＡＴ、ｒＢＡＴ、および$ATB^{0,+}$が含まれる。本明細書に記載のいくつかの実施形態では、アルギニントランスポーターは、単一のＳＬＣファミリータンパク質、例えば、ＣＡＴ－１、ＣＡＴ－２、ＣＡＴ－３、ＣＡＴ－４、または$ATB^{0,+}$で構成される。いくつかの実施形態では、アルギニントランスポーターは、ＳＬＣファミリータンパク質の組み合わせ、例えばy^+ＬＡＴ２と４Ｆ２ｈｃ、y^+ＬＡＴ１と４Ｆ２ｈｃ、または$b^{0,+}$ＡＴとｒＢＡＴで構成される。

【０１６８】

アルギニントランスポータータンパク質は、ナトリウムおよび塩化物依存性またはナトリウム非依存性アミノ酸トランスポータータンパク質であり得る。ナトリウム非依存性アミノ酸トランスポータータンパク質の例としては、y^+（例えば、ＣＡＴ－１、ＣＡＴ－

２、ＣＡＴ－３）、ｙ$^{+}$Ｌ（例えば、ｙ$^{+}$ＬＡＴ１またはｙ$^{+}$ＬＡＴ２と組み合わせた４Ｆ２ｈｃ）、およびｂ$^{0,+}$輸送システムのメンバーが挙げられる。ナトリウム依存性アミノ酸トランスポータータンパク質の例としては、Ｂ$^{0,+}$輸送システムのメンバーが挙げられる。単一のタンパク質から構成されるアルギニントランスポーターシステムには、ｙ$^{+}$およびＢ$^{0,+}$トランスポーターシステムのメンバーが含まれる。対照的に、ｙ$^{+}$Ｌおよびｂ$^{0,+}$アルギニントランスポーターシステムは、糖タンパク質（例えば、４Ｆ２ｈｃ）およびタンパク質で構成される。

【０１６９】

本明細書で使用される「ＳＬＣ７Ａ１」（溶質キャリアファミリー７メンバー１、ＥＲＲ、ＡＴＲＣ１、ＣＡＴ－１、ＨＣＡＴ１およびＲＥＣ１Ｌとしても知られている。）は、Ｅｎｔｒｅｚ遺伝子番号６５４１によって特定される遺伝子、その対立遺伝子バリアント、そのオルソログ、およびＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００３０４５．５（配列番号１８０）のヌクレオチド配列を含む、遺伝子によってコードされるｍＲＮＡ転写物を指す。

【０１７０】

本明細書に記載のカチオン性アミノ酸トランスポーター１（ＣＡＴ－１）タンパク質には、ＳＬＣ７Ａ１によってコードされるタンパク質配列、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００３０３６．１のアミノ酸配列およびＮＣＢＩコンセンサスコーディング配列（ＣＣＤＳ）ＩＤ番号ＣＣＤＳ９３３３．１のアミノ酸配列が含まれる。MGCKVLLNIGQQMLRRKVVDCSREETRLSRCLNTFDLVALGVGSTLGAGVYVLAGAVARENAGPAIVISFLIAALASVLAGLCYGEFGARVPKTGSAYLYSYVTVGELWAFITGWNLILSYIIGTSSVARAWSATFDELIGRPIGEFSRTHMTLNAPGVLAENPDIFAVIIILILTGLLTLGVKESAMVNKIFTCINVLVLGFIMVSGFVKGSVKNWQLTEEDFGNTSGRLCLNNDTKEGKPGVGGFMPFGFSGVLSGAATCFYAFVGFDCIATTGEEVKNPQKAIPVGIVASLLICFIAYFGVSAALTLMMPYFCLDNNSPLPDAFKHVGWEGAKYAVAVGSLCALSASLLGSMFPMPRVIYAMAEDGLLFKFLANVNDRTKTPIIATLASGAVAAVMAFLFDLKDLVDLMSIGTLLAYSLVAACVLVLRYQPEQPNLVYQMASTSDELDPADQNELASTNDSQLGFLPEAEMFSLKTILSPKNMEPSKISGLIVNISTSLIAVLIITFCIVTVLGREALTKGALWAVFLLAGSALLCAVVTGVIWRQPESKTKLSFKVPFLPVLPILSIFVNVYLMMQLDQGTWVRFAVWMLIGFIIYFGYGLWHSEEASLDADQARTPDGNLDQCK (配列番号 182).

【０１７１】

例示的なＣＡＴ－１ヌクレオチド配列は、ＮＣＢＩ ＣＣＤＳ ＩＤ番号ＣＣＤＳ ９３３３．１のヌクレオチド配列である：ATGGGGTGCAAAGTCCTGCTCAACATTGGGCAGCAGATGCTGCGGCGGAAGGTGGTGGACTGTAGCCGGGAGGAGACGCGGCTGTCTCGCTGCCTGAACACTTTTGATCTGGTGGCCCTCGGGGTGGGCAGCACACTGGGTGCTGGTGTCTACGTCCTGGCTGGAGCTGTGGCCCGTGAGAATGCAGGCCCTGCCATTGTCATCTCCTTCCTGATCGCTGCGCTGGCCTCAGTGCTGGCTGGCCTGTGCTATGGCGAGTTTGGTGCTCGGGTCCCCAAGACGGGCTCAGCTTACCTCTACAGCTATGTCACCGTTGGAGAGCTCTGGGCCTTCATCACCGGCTGGAACTTAATCCTCTCCTACATCATCGGTACTTCAAGCGTAGCGAGGGCCTGGAGCGCCACCTTCGACGAGCTGATAGGCAGACCCATCGGGGAGTTCTCACGGACACACATGACTCTGAACGCCCCCGGCGTGCTGGCTGAAAACCCCGACATATTCGCAGTGATCATAATTCTCATCTTGACAGGACTTTTAACTCTTGGTGTGAAAGAGTCGGCCATGGTCAACAAAATATTCACTTGTATTAACGTCCTGGTCCTGGGCTTCATAATGGTGTCAGGATTTGTGAAAGGATCGGTTAAAAACTGGCAGCTCACGGAGGAGGATTTTGGGAACACATCAGGCCGTCTCTGTTTGAACAATGACACAAAAGAAGGGAAGCCCGGTGTTGGTGGATTCATGCCCTTCGGGTTCTCTGGTGTCCTGTCGGGGGCAGCGACTTGCTTCTATGCCTTCGTGGGCTTTGACTGCATCGCCACCACAGGTGAAGAGGTGAAGAACCCACAGAAGGCCATCCCCGTGGGGATCGTGGCGTCCCTCTTGATCTGCTTCATCGCCTACTTTGGGGTGTCGGCTGCCCTCACGCTCATGATGCCCTACTTCTGCCTGGACAATAACAGCCCCCTGCCCGACGCCTTTAAGCACGTGGGCTGGGAAGGTGCCAAGTACGCAGTGGCCGTGGGCTCCCTCTGCGCTCTT

TCCGCCAGTCTTCTAGGTTCCATGTTTCCCATGCCTCGGGTTATCTATGCCATGGCT
GAGGATGGACTGCTATTTAAATTCTTAGCCAACGTCAATGATAGGACCAAAACACC
AATAATCGCCACATTAGCCTCGGGTGCCGTTGCTGCTGTGATGGCCTTCCTCTTTG
ACCTGAAGGACTTGGTGGACCTCATGTCCATTGGCACTCTCCTGGCTTACTCGTTG
GTGGCTGCCTGTGTGTTGGTCTTACGGTACCAGCCAGAGCAGCCTAACCTGGTATA
CCAGATGGCCAGTACTTCCGACGAGTTAGATCCAGCAGACCAAAATGAATTGGCAA
GCACCAATGATTCCCAGCTGGGCTTTTTACCAGAGGCAGAGATGTTCTCTTTGAAA
ACCATACTCTCACCCAAAAACATGGAGCCTTCCAAAATCTCTGGGCTAATTGTGAA
CATTTCAACCAGCCTCATAGCTGTTCTCATCATCACCTTCTGCATTGTGACCGTGCT
TGGAAGGGAGGCTCTCACCAAAGGGGCGCTGTGGGCAGTCTTTCTGCTCGCAGGGT
CTGCCCTCCTCTGTGCCGTGGTCACGGGCGTCATCTGGAGGCAGCCCGAGAGCAAG
ACCAAGCTCTCATTTAAGGTTCCCTTCCTGCCAGTGCTCCCCATCCTGAGCATCTTC
GTGAACGTCTATCTCATGATGCAGCTGGACCAGGGCACCTGGGTCCGGTTTGCTGT
GTGGATGCTGATAGGCTTCATCATCTACTTTGGCTATGGCCTGTGGCACAGCGAGG
AGGCGTCCCTGGATGCCGACCAAGCAAGGACTCCTGACGGCAACTTGGACCAGTGC
AAGTGA (配列番号 183).

【０１７２】

本明細書で使用される「ＳＬＣ７Ａ２」（溶質キャリアファミリー７メンバー２、ＣＡＴ２、ＡＴＲＣ２およびＨＣＡＴ２としても知られている。）は、Ｅｎｔｒｅｚ遺伝子番号６５４２によって特定される遺伝子、その対立遺伝子バリアント、そのオルソログ、およびＮＣＢＩ参照配列：ＮＭ＿００１００８５３９．４（配列番号１８４）、ＮＭ＿００１１６４７７１．２（配列番号１８５）、ＮＭ＿００１３７０３３７．１（配列番号１８６）、ＮＭ＿００１３７０３３８．１（配列番号１８７）、またはＮＭ＿００３０４６．６（配列番号１８８）のヌクレオチド配列を含む、遺伝子によってコードされるｍＲＮＡ転写産物を指す。

【０１７３】

本明細書に記載のカチオン性アミノ酸トランスポーター２（ＣＡＴ－２）タンパク質には、ＳＬＣ７Ａ２によってコードされるタンパク質配列およびＮＣＢＩ参照配列：ＮＰ＿００１００８５３９．３、ＮＰ＿００１１５８２４３．１、ＮＰ＿００１３５７２６６．１、ＮＰ＿００１３５７２６７．１、またはＮＰ＿００３０３７．４のアミノ酸配列が含まれる。ＣＡＴ－２はＣＡＴ－２Ａを含む複数のアイソフォームとして表すことができる（ＮＣＢＩ ＣＣＤＳ ＩＤ番号ＣＣＤＳ６００２．２のアミノ酸配列として同定される）：

MKIETSGYNSDKLICRGFIGTPAPPVCDSKFLLSPSSDVRMIPCRAALTFARCLIRRKI
VTLDSLEDTKLCRCLSTMDLIALGVGSTLGAGVYVLAGEVAKADSGPSIVVSFLIAAL
ASVMAGLCYAEFGARVPKTGSAYLYTYVTVGELWAFITGWNLILSYVIGTSSVARAW
SGTFDELLSKQIGQFLRTYFRMNYTGLAEYPDFFAVCLILLLAGLLSFGVKESAWVN
KVFTAVNILVLLFVMVAGFVKGNVANWKISEEFLKNISASAREPPSENGTSIYGAGGF
MPYGFTGTLAGAATCFYAFVGFDCIATTGEEVRNPQKAIPIGIVTSLLVCFMAYFGVS
AALTLMMPYYLLDEKSPLPVAFEYVGWGPAKYVVAAGSLCALSTSLLGSMFPLPRIL
FAMARDGLLFRFLARVSKRQSPVAATLTAGVISALMAFLFDLKALVDMMSIGTLMA
YSLVAACVLILRYQPGLSYDQPKCSPEKDGLGSSPRVTSKSESQVTMLQRQGFSMRT
LFCPSLLPTQQSASLVSFLVGFLAFLVLGLSVLTTYGVHAITRLEAWSLALLALFLVL
FVAIVLTIWRQPQNQQKVAFMVPFLPFLPAFSILVNIYLMVQLSADTWVRFSIWMAI
GFLIYFSYGIRHSLEGHLRDENNEEDAYPDNVHAAAEEKSAIQANDHHPRNLSSPFIF
HEKTSEF (配列番号194)); and

ＣＡＴ－２Ｂ（ＮＣＢＩ ＣＣＤＳ ＩＤ番号ＣＣＤＳ３４８５２．１のアミノ酸配列として同定される）：MIPCRAALTFARCLIRRKIVTLDSLEDTKLCRCLSTMDLIALGVG
STLGAGVYVLAGEVAKADSGPSIVVSFLIAALASVMAGLCYAEFGARVPKTGSAYLY
TYVTVGELWAFITGWNLILSYVIGTSSVARAWSGTFDELLSKQIGQFLRTYFRMNYT

GLAEYPDFFAVCLILLLAGLLSFGVKESAWVNKVFTAVNILVLLFVMVAGFVKGNVA
NWKISEEFLKNISASAREPPSENGTSIYGAGGFMPYGFTGTLAGAATCFYAFVGFDCI
ATTGEEVRNPQKAIPIGIVTSLLVCFMAYFGVSAALTLMMPYYLLDEKSPLPVAFEY
VGWGPAKYVVAAGSLCALSTSLLGSIFPMPRVIYAMAEDGLLFKCLAQINSKTKTPII
ATLSSGAVAALMAFLFDLKALVDMMSIGTLMAYSLVAACVLILRYQPGLSYDQPKCS
PEKDGLGSSPRVTSKSESQVTMLQRQGFSMRTLFCPSLLPTQQSASLVSFLVGFLAFL
VLGLSVLTTYGVHAITRLEAWSLALLALFLVLFVAIVLTIWRQPQNQQKVAFMVPFL
PFLPAFSILVNIYLMVQLSADTWVRFSIWMAIGFLIYFSYGIRHSLEGHLRDENNEED
AYPDNVHAAAEEKSAIQANDHHPRNLSSPFIFHEKTSEF （配列番号195）.

【０１７４】

ＣＡＴ－２　Ａヌクレオチド配列は、ＣＣＤＳ　ＩＤ番号ＣＣＤＳ６００２．２のヌクレオチド配列である。ATGAAGATAGAAACAAGTGGTTATAACTCAGACAAACTAATT
TGTCGAGGGTTTATTGGAACACCTGCCCCACCGGTTTGCGACAGCAAGTTTCTCCT
GTCGCCTTCGTCAGACGTCAGAATGATTCCTTGCAGAGCCGCGCTGACCTTTGCCC
GATGTCTGATCCGGAGAAAAATCGTGACCCTGGACAGTCTAGAAGACACCAAATTA
TGCCGCTGCTTATCCACCATGGACCTCATTGCCCTGGGCGTTGGAAGCACCCTTGG
GGCCGGGGTTTATGTCCTCGCTGGGGAGGTGGCCAAGGCAGACTCGGGCCCCAGCA
TCGTGGTGTCCTTCCTCATTGCTGCCCTGGCTTCAGTGATGGCTGGCCTCTGCTATG
CCGAATTTGGGGCCCGTGTTCCCAAGACGGGGTCTGCATATTTGTACACCTACGTG
ACTGTCGGAGAGCTGTGGGCCTTCATCACTGGCTGGAATCTCATTTTATCGTATGT
GATAGGTACATCAAGTGTTGCAAGAGCCTGGAGTGGCACCTTTGATGAACTTCTTA
GCAAACAGATTGGTCAGTTTTTGAGGACATACTTCAGAATGAATTACACTGGTCTT
GCAGAATATCCCGATTTTTTTGCTGTGTGCCTTATATTACTTCTAGCAGGTCTTTTG
TCTTTTGGAGTAAAAGAGTCTGCTTGGGTGAATAAAGTCTTCACAGCTGTTAATAT
TCTCGTCCTTCTGTTTGTGATGGTTGCTGGGTTTGTGAAAGGAAATGTGGCAAACT
GGAAGATTAGTGAAGAGTTTCTCAAAAATATATCAGCAAGTGCCAGAGAGCCACCT
TCTGAAAACGGAACAAGTATCTATGGGGCTGGTGGCTTTATGCCTTATGGCTTTAC
GGGAACGTTGGCTGGTGCTGCAACTTGCTTTTATGCCTTTGTGGGATTTGACTGCA
TTGCAACAACTGGTGAAGAAGTTCGGAATCCCCAGAAAGCTATTCCCATTGGAATT
GTGACGTCTTTGCTTGTTTGCTTTATGGCCTATTTTGGGGTCTCTGCAGCTTTAACA
CTTATGATGCCGTACTACCTCCTCGATGAAAAAAGCCCCCTTCCTGTAGCGTTTGA
ATATGTGGGATGGGGTCCTGCCAAATATGTCGTCGCAGCTGGTTCTCTCTGCGCCT
TGTCAACAAGTCTTCTGGGCTCTATGTTTCCTTTACCCCGAATTCTGTTTGCCATGG
CCCGGGATGGCTTACTGTTTAGATTTCTTGCCAGAGTGAGTAAGAGGCAGTCACCA
GTTGCTGCCACGTTGACTGCAGGGGTCATTTCTGCTTTGATGGCCTTTCTGTTTGAC
CTGAAGGCGCTTGTGGACATGATGTCCATTGGCACACTCATGGCCTACTCTCTGGT
GGCAGCCTGTGTTCTCATCCTCAGGTACCAGCCTGGCTTATCTTACGACCAGCCCA
AATGTTCTCCTGAGAAAGATGGTCTGGGATCGTCTCCCAGGGTAACCTCGAAGAGT
GAGTCCCAGGTCACCATGCTGCAGAGACAGGGCTTCAGCATGCGGACCCTCTTCTG
CCCCTCCCTTCTGCCAACACAGCAGTCAGCTTCTCTCGTGAGCTTTCTGGTAGGATT
CCTAGCTTTCCTCGTGTTGGGCCTGAGTGTCTTGACCACTTACGGAGTTCATGCCAT
CACCAGGCTGGAGGCCTGGAGCCTCGCTCTCCTCGCGCTGTTTCTTGTTCTCTTCGT
TGCCATCGTTCTCACCATCTGGAGGCAGCCCCAGAATCAGCAAAAAGTAGCCTTCA
TGGTTCCATTCTTACCATTTTTGCCAGCGTTCAGCATCTTGGTGAACATTTACTTGA
TGGTCCAGTTAAGTGCAGACACTTGGGTCAGATTCAGCATTTGGATGGCAATTGGC
TTCCTGATTTACTTTTCTTATGGCATTAGACACAGCCTGGAGGGTCATCTGAGAGA
TGAAAACAATGAAGAAGATGCTTATCCAGACAACGTTCATGCAGCAGCAGAAGAAA
AATCTGCCATTCAAGCAAATGACCATCACCCAAGAAATCTCAGTTCACCTTTCATA
TTCCATGAAAAGACAAGTGAATTCTAA （配列番号196）.

【０１７５】

ＣＡＴ－２　Ｂヌクレオチド配列は、ＣＣＤＳ　ＩＤ番号ＣＣＤＳ３４８５２．１のヌクレオチド配列である：ATGATTCCTTGCAGAGCCGCGCTGACCTTTGCCCGATGTCT
GATCCGGAGAAAAATCGTGACCCTGGACAGTCTAGAAGACACCAAATTATGCCGCT
GCTTATCCACCATGGACCTCATTGCCCTGGGCGTTGGAAGCACCCTTGGGGCCGGG
GTTTATGTCCTCGCTGGGGAGGTGGCCAAGGCAGACTCGGGCCCCAGCATCGTGGT
GTCCTTCCTCATTGCTGCCCTGGCTTCAGTGATGGCTGGCCTCTGCTATGCCGAATT
TGGGGCCCGTGTTCCCAAGACGGGGTCTGCATATTTGTACACCTACGTGACTGTCG
GAGAGCTGTGGGCCTTCATCACTGGCTGGAATCTCATTTTATCGTATGTGATAGGT
ACATCAAGTGTTGCAAGAGCCTGGAGTGGCACCTTTGATGAACTTCTTAGCAAACA
GATTGGTCAGTTTTTGAGGACATACTTCAGAATGAATTACACTGGTCTTGCAGAAT
ATCCCGATTTTTTTGCTGTGTGCCTTATATTACTTCTAGCAGGTCTTTTGTCTTTTG
GAGTAAAAGAGTCTGCTTGGGTGAATAAAGTCTTCACAGCTGTTAATATTCTCGTC
CTTCTGTTTGTGATGGTTGCTGGGTTTGTGAAAGGAAATGTGGCAAACTGGAAGAT
TAGTGAAGAGTTTCTCAAAAATATATCAGCAAGTGCCAGAGAGCCACCTTCTGAAA
ACGGAACAAGTATCTATGGGGCTGGTGGCTTTATGCCTTATGGCTTTACGGGAACG
TTGGCTGGTGCTGCAACTTGCTTTTATGCCTTTGTGGGATTTGACTGCATTGCAACA
ACTGGTGAAGAAGTTCGGAATCCCCAGAAAGCTATTCCCATTGGAATTGTGACGTC
TTTGCTTGTTTGCTTTATGGCCTATTTTGGGGTCTCTGCAGCTTTAACACTTATGAT
GCCGTACTACCTCCTCGATGAAAAAAGCCCCCTTCCTGTAGCGTTTGAATATGTGG
GATGGGGTCCTGCCAAATATGTCGTCGCAGCTGGTTCTCTCTGCGCCTTGTCAACA
AGTCTTCTTGGATCCATTTTCCCAATGCCTCGTGTAATCTATGCTATGGCGGAGGAT
GGGTTGCTTTTCAAATGTCTAGCTCAAATCAATTCCAAAACGAAGACACCAATAAT
TGCTACTTTATCATCGGGTGCAGTGGCAGCTTTGATGGCCTTTCTGTTTGACCTGAA
GGCGCTTGTGGACATGATGTCCATTGGCACACTCATGGCCTACTCTCTGGTGGCAG
CCTGTGTTCTCATCCTCAGGTACCAGCCTGGCTTATCTTACGACCAGCCCAAATGTT
CTCCTGAGAAAGATGGTCTGGGATCGTCTCCCAGGGTAACCTCGAAGAGTGAGTCC
CAGGTCACCATGCTGCAGAGACAGGGCTTCAGCATGCGGACCCTCTTCTGCCCCTC
CCTTCTGCCAACACAGCAGTCAGCTTCTCTCGTGAGCTTTCTGGTAGGATTCCTAGC
TTTCCTCGTGTTGGGCCTGAGTGTCTTGACCACTTACGGAGTTCATGCCATCACCA
GGCTGGAGGCCTGGAGCCTCGCTCTCCTCGCGCTGTTTCTTGTTCTCTTCGTTGCCA
TCGTTCTCACCATCTGGAGGCAGCCCCAGAATCAGCAAAAAGTAGCCTTCATGGTT
CCATTCTTACCATTTTTGCCAGCGTTCAGCATCTTGGTGAACATTTACTTGATGGTC
CAGTTAAGTGCAGACACTTGGGTCAGATTCAGCATTTGGATGGCAATTGGCTTCCT
GATTTACTTTTCTTATGGCATTAGACACAGCCTGGAGGGTCATCTGAGAGATGAAA
ACAATGAAGAAGATGCTTATCCAGACAACGTTCATGCAGCAGCAGAAGAAAAATCT
GCCATTCAAGCAAATGACCATCACCCAAGAAATCTCAGTTCACCTTTCATATTCCA
TGAAAAGACAAGTGAATTCTAA （配列番号１９７）.

【０１７６】

１またはそれを超える天然に存在するアミノ酸変異または操作されたアミノ酸変異を含むＣＡＴ－２Ａタンパク質も本明細書に記載される。例えば、置換および／または挿入変異を含むＣＡＴ－２Ａタンパク質が本明細書に記載される。ＣＡＴ－２Ａアミノ酸配列は、例えば、アミノ酸変異Ｒ３６９Ｅ、Ｎ３８１ｉまたはＲ３６９ＥおよびＮ３８１ｉを含み得る。Ｒ３６９Ｅ、Ｎ３８１ｉおよびＲ３６９Ｅ／Ｎ３８１ｉ変異を含むＣＡＴ－２Ａアミノ酸配列としては、以下が挙げられる：MIPCRAALTFARCLIRRKIVTLDSLEDTK
LCRCLSTMDLIALGVGSTLGAGVYVLAGEVAKADSGPSIVVSFLIAALASVMAGLCYA
EFGARVPKTGSAYLYTYVTVGELWAFITGWNLILSYVIGTSSVARAWSGTFDELLSK
QIGQFLRTYFRMNYTGLAEYPDFFAVCLILLLAGLLSFGVKESAWVNKVFTAVNILV
LLFVMVAGFVKGNVANWKISEEFLKNISASAREPPSENGTSIYGAGGFMPYGFTGTL
AGAATCFYAFVGFDCIATTGEEVRNPQKAIPIGIVTSLLVCFMAYFGVSAALTLMMP
YYLLDEKSPLPVAFEYVGWGPAKYVVAAGSLCALSTSLLGSMFPLPRILFAMAEDGL

LFRFLARVSKRQSPVAATLTAGVISALMAFLFDLKALVDMMSIGTLMAYSLVAACVL
ILRYQPGLSYDQPKCSPEKDGLGSSPRVTSKSESQVTMLQRQGFSMRTLFCPSLLPT
QQSASLVSFLVGFLAFLVLGLSVLTTYGVHAITRLEAWSLALLALFLVLFVAIVLTIW
RQPQNQQKVAFMVPFLPFLPAFSILVNIYLMVQLSADTWVRFSIWMAIGFLIYFSYG
IRHSLEGHLRDENNEEDAYPDNVHAAAEEKSAIQANDHHPRNLSSPFIFHEKTSEF
(配列番号198);
MIPCRAALTFARCLIRRKIVTLDSLEDTKLCRCLSTMDLIALGVGSTLGAGVYVLAGE
VAKADSGPSIVVSFLIAALASVMAGLCYAEFGARVPKTGSAYLYTYVTVGELWAFIT
GWNLILSYVIGTSSVARAWSGTFDELLSKQIGQFLRTYFRMNYTGLAEYPDFFAVCLI
LLLAGLLSFGVKESAWVNKVFTAVNILVLLFVMVAGFVKGNVANWKISEEFLKNISA
SAREPPSENGTSIYGAGGFMPYGFTGTLAGAATCFYAFVGFDCIATTGEEVRNPQKAI
PIGIVTSLLVCFMAYFGVSAALTLMMPYYLLDEKSPLPVAFEYVGWGPAKYVVAAGS
LCALSTSLLGSMFPLPRILFAMARDGLLFRFLARVNSKRQSPVAATLTAGVISALMAF
LFDLKALVDMMSIGTLMAYSLVAACVLILRYQPGLSYDQPKCSPEKDGLGSSPRVTS
KSESQVTMLQRQGFSMRTLFCPSLLPTQQSASLVSFLVGFLAFLVLGLSVLTTYGVH
AITRLEAWSLALLALFLVLFVAIVLTIWRQPQNQQKVAFMVPFLPFLPAFSILVNIYL
MVQLSADTWVRFSIWMAIGFLIYFSYGIRHSLEGHLRDENNEEDAYPDNVHAAAEE
KSAIQANDHHPRNLSSPFIFHEKTSEF (配列番号199); and
MIPCRAALTFARCLIRRKIVTLDSLEDTKLCRCLSTMDLIALGVGSTLGAGVYVLAGE
VAKADSGPSIVVSFLIAALASVMAGLCYAEFGARVPKTGSAYLYTYVTVGELWAFIT
GWNLILSYVIGTSSVARAWSGTFDELLSKQIGQFLRTYFRMNYTGLAEYPDFFAVCLI
LLLAGLLSFGVKESAWVNKVFTAVNILVLLFVMVAGFVKGNVANWKISEEFLKNISA
SAREPPSENGTSIYGAGGFMPYGFTGTLAGAATCFYAFVGFDCIATTGEEVRNPQKAI
PIGIVTSLLVCFMAYFGVSAALTLMMPYYLLDEKSPLPVAFEYVGWGPAKYVVAAGS
LCALSTSLLGSMFPLPRILFAMAEDGLLFRFLARVNSKRQSPVAATLTAGVISALMAF
LFDLKALVDMMSIGTLMAYSLVAACVLILRYQPGLSYDQPKCSPEKDGLGSSPRVTS
KSESQVTMLQRQGFSMRTLFCPSLLPTQQSASLVSFLVGFLAFLVLGLSVLTTYGVH
AITRLEAWSLALLALFLVLFVAIVLTIWRQPQNQQKVAFMVPFLPFLPAFSILVNIYL
MVQLSADTWVRFSIWMAIGFLIYFSYGIRHSLEGHLRDENNEEDAYPDNVHAAAEE
KSAIQANDHHPRNLSSPFIFHEKTSEF (配列番号200).

【０１７７】

ＲＳ３６９Ｅ、ＮＳ３８１ｉおよびＲＳ３６９Ｅ／ＮＳ３８１ｉ変異をコードする核酸配列としては、以下が挙げられる：ATGATTCCCTGCAGAGCCGCTCTGACCTTCGCCAGATGC
CTGATCAGACGGAAGATCGTGACCCTGGACAGCCTGGAAGATACCAAGCTGTGCCG
GTGCCTGAGCACCATGGATCTGATTGCCCTCGGCGTGGGCTCTACACTTGGAGCTG
GTGTTTATGTGCTGGCTGGCGAGGTGGCCAAGGCCGATTCTGGACCTTCTATCGTG
GTGTCCTTCCTGATCGCCGCTCTGGCCTCTGTTATGGCCGGACTGTGTTACGCCGAG
TTCGGAGCCAGAGTGCCTAAGACAGGCAGCGCCTACCTGTACACCTACGTGACAGT
GGGAGAGCTGTGGGCCTTTATCACCGGCTGGAACCTGATCCTGAGCTACGTGATCG
GCACCTCCTCTGTGGCTAGAGCTTGGAGCGGCACCTTTGACGAGCTGCTGTCTAAG
CAGATCGGCCAGTTCCTGCGGACCTACTTCCGGATGAATTACACCGGCCTGGCCGA
GTATCCCGACTTCTTCGCCGTGTGTCTGATCCTGCTGCTTGCCGGACTGCTGAGCTT
CGGCGTGAAAGAGTCTGCCTGGGTCAACAAGGTGTTCACCGCCGTGAATATCCTGG
TGCTGCTGTTCGTGATGGTGGCCGGCTTCGTGAAGGGCAACGTGGCCAATTGGAAG
ATCAGCGAAGAGTTCCTGAAGAACATCAGCGCCAGCGCCAGAGAGCCTCCTTCTGA
AAACGGCACCAGCATCTATGGCGCAGGCGGCTTTATGCCCTACGGCTTTACTGGAA
CACTGGCAGGCGCCGCTACCTGCTTCTATGCCTTCGTGGGCTTCGACTGTATCGCC
ACCACTGGGGAAGAAGTGCGGAACCCTCAGAAGGCTATCCCCATCGGCATCGTGAC
AAGCCTGCTCGTGTGCTTCATGGCCTACTTCGGAGTGTCCGCCGCACTGACCCTGA
TGATGCCTTACTACCTGCTGGACGAGAAGTCCCCTCTGCCTGTGGCCTTTGAGTAT

GTTGGCTGGGGCCCTGCCAAATACGTGGTGGCTGCTGGATCTCTGTGCGCCCTGTC
TACATCTCTGCTGGGCAGCATGTTCCCTCTGCCAAGAATCCTGTTCGCCATGGCCG
AGGATGGCCTGCTGTTCAGATTCCTGGCCAGAGTGAGCAAGCGGCAGTCTCCTGTG
GCCGCTACACTTACAGCTGGCGTGATCTCTGCCCTGATGGCTTTCCTGTTCGACCTG
AAGGCCCTGGTGGACATGATGAGCATCGGCACACTGATGGCCTACAGCCTGGTGGC
AGCCTGCGTGCTGATTCTGAGATACCAGCCAGGCCTGTCCTACGACCAGCCTAAGT
GTTCCCCTGAGAAGGACGGCCTGGGCAGCTCTCCTAGAGTGACAAGCAAGAGCGAG
AGCCAAGTGACCATGCTGCAGAGACAGGGCTTCAGCATGCGGACCCTGTTCTGCCC
TTCTCTGCTGCCTACACAGCAGTCTGCTAGCCTGGTGTCTTTCCTCGTGGGATTTCT
GGCCTTTCTGGTGCTGGGCCTGAGCGTGCTGACAACATATGGGGTGCACGCCATCA
CCAGACTGGAAGCTTGGAGTCTGGCTCTGCTGGCCCTGTTCCTGGTTCTGTTTGTG
GCCATCGTGCTGACCATTTGGCGGCAGCCCCAGAACCAGCAGAAAGTGGCTTTCAT
GGTGCCCTTTCTGCCTTTCCTGCCAGCCTTCAGCATCCTGGTCAACATCTACCTGAT
GGTGCAGCTGAGCGCCGACACCTGGGTCCGATTTTCCATCTGGATGGCTATCGGCT
TCCTCATCTACTTCAGCTACGGCATCCGGCACTCCCTGGAAGGCCATCTGAGAGAT
GAGAACAACGAAGAGGACGCTTACCCCGACAACGTGCACGCCGCTGCCGAAGAGAA
ATCTGCCATCCAGGCCAACGACCACCATCCAAGAAACCTGAGCAGCCCCTTCATCT
TCCACGAGAAAACCAGCGAGTTT （配列番号２０１）;
ATGATTCCCTGCAGAGCCGCTCTGACCTTCGCCAGATGCCTGATCAGACGGAAGAT
CGTGACCCTGGACAGCCTGGAAGATACCAAGCTGTGCCGGTGCCTGAGCACCATGG
ATCTGATTGCCCTCGGCGTGGGCTCTACACTTGGAGCTGGTGTTTATGTGCTGGCT
GGCGAGGTGGCCAAGGCCGATTCTGGACCTTCTATCGTGGTGTCCTTCCTGATCGC
CGCTCTGGCCTCTGTTATGGCCGGACTGTGTTACGCCGAGTTCGGAGCCAGAGTGC
CTAAGACAGGCAGCGCCTACCTGTACACCTACGTGACAGTGGGAGAGCTGTGGGCC
TTTATCACCGGCTGGAACCTGATCCTGAGCTACGTGATCGGCACCTCCTCTGTGGC
TAGAGCTTGGAGCGGCACCTTTGACGAGCTGCTGTCTAAGCAGATCGGCCAGTTCC
TGCGGACCTACTTCCGGATGAATTACACCGGCCTGGCCGAGTATCCCGACTTCTTC
GCCGTGTGTCTGATCCTGCTGCTTGCCGGACTGCTGAGCTTCGGCGTGAAAGAGTC
TGCCTGGGTCAACAAGGTGTTCACCGCCGTGAATATCCTGGTGCTGCTGTTCGTGA
TGGTGGCCGGCTTCGTGAAGGGCAACGTGGCCAATTGGAAGATCAGCGAAGAGTTC
CTGAAGAACATCAGCGCCAGCGCCAGAGAGCCTCCTTCTGAAAACGGCACCAGCAT
CTATGGCGCAGGCGGCTTTATGCCCTACGGCTTTACTGGAACACTGGCAGGCGCCG
CTACCTGCTTCTATGCCTTCGTGGGCTTCGACTGTATCGCCACCACTGGGGAAGAA
GTGCGGAACCCTCAGAAGGCTATCCCCATCGGCATCGTGACAAGCCTGCTCGTGTG
CTTCATGGCCTACTTCGGAGTGTCCGCCGCACTGACCCTGATGATGCCTTACTACCT
GCTGGACGAGAAGTCCCCTCTGCCTGTGGCCTTTGAGTATGTTGGCTGGGGCCCTG
CCAAATACGTGGTGGCTGCTGGATCTCTGTGCGCCCTGTCTACATCTCTGCTGGGC
AGCATGTTCCCTCTGCCAAGAATCCTGTTCGCCATGGCCCGGGATGGCCTGCTGTT
CAGATTCCTGGCCAGAGTGAACAGCAAGCGGCAGTCTCCTGTGGCCGCTACACTTA
CAGCTGGCGTGATCTCTGCCCTGATGGCTTTCCTGTTCGACCTGAAGGCCCTGGTG
GACATGATGAGCATCGGCACACTGATGGCCTACAGCCTGGTGGCAGCCTGCGTGCT
GATTCTGAGATACCAGCCAGGCCTGTCCTACGACCAGCCTAAGTGTTCCCCTGAGA
AGGACGGCCTGGGCAGCTCTCCTAGAGTGACAAGCAAGAGCGAGAGCCAAGTGACC
ATGCTGCAGAGACAGGGCTTCAGCATGCGGACCCTGTTCTGCCCTTCTCTGCTGCC
TACACAGCAGTCTGCTAGCCTGGTGTCTTTCCTCGTGGGATTTCTGGCCTTTCTGGT
GCTGGGCCTGAGCGTGCTGACAACATATGGGGTGCACGCCATCACCAGACTGGAAG
CTTGGAGTCTGGCTCTGCTGGCCCTGTTCCTGGTTCTGTTTGTGGCCATCGTGCTGA
CCATTTGGCGGCAGCCCCAGAACCAGCAGAAAGTGGCTTTCATGGTGCCCTTTCTG
CCTTTCCTGCCAGCCTTCAGCATCCTGGTCAACATCTACCTGATGGTGCAGCTGAG
CGCCGACACCTGGGTCCGATTTTCCATCTGGATGGCTATCGGCTTCCTCATCTACTT

CAGCTACGGCATCCGGCACTCCCTGGAAGGCCATCTGAGAGATGAGAACAACGAAG
AGGACGCTTACCCCGACAACGTGCACGCCGCTGCCGAAGAGAAATCTGCCATCCAG
GCCAACGACCACCATCCAAGAAACCTGAGCAGCCCCTTCATCTTCCACGAGAAAAC
CAGCGAGTTT (配列番号202); and
ATGATTCCCTGCAGAGCCGCTCTGACCTTCGCCAGATGCCTGATCAGACGGAAGAT
CGTGACCCTGGACAGCCTGGAAGATACCAAGCTGTGCCGGTGCCTGAGCACCATGG
ATCTGATTGCCCTCGGCGTGGGCTCTACACTTGGAGCTGGTGTTTATGTGCTGGCT
GGCGAGGTGGCCAAGGCCGATTCTGGACCTTCTATCGTGGTGTCCTTCCTGATCGC
CGCTCTGGCCTCTGTTATGGCCGGACTGTGTTACGCCGAGTTCGGAGCCAGAGTGC
CTAAGACAGGCAGCGCCTACCTGTACACCTACGTGACAGTGGGAGAGCTGTGGGCC
TTTATCACCGGCTGGAACCTGATCCTGAGCTACGTGATCGGCACCTCCTCTGTGGC
TAGAGCTTGGAGCGGCACCTTTGACGAGCTGCTGTCTAAGCAGATCGGCCAGTTCC
TGCGGACCTACTTCCGGATGAATTACACCGGCCTGGCCGAGTATCCCGACTTCTTC
GCCGTGTGTCTGATCCTGCTGCTTGCCGGACTGCTGAGCTTCGGCGTGAAAGAGTC
TGCCTGGGTCAACAAGGTGTTCACCGCCGTGAATATCCTGGTGCTGCTGTTCGTGA
TGGTGGCCGGCTTCGTGAAGGGCAACGTGGCCAATTGGAAGATCAGCGAAGAGTTC
CTGAAGAACATCAGCGCCAGCGCCAGAGAGCCTCCTTCTGAAAACGGCACCAGCAT
CTATGGCGCAGGCGGCTTTATGCCCTACGGCTTTACTGGAACACTGGCAGGCGCCG
CTACCTGCTTCTATGCCTTCGTGGGCTTCGACTGTATCGCCACCACTGGGGAAGAA
GTGCGGAACCCTCAGAAGGCTATCCCCATCGGCATCGTGACAAGCCTGCTCGTGTG
CTTCATGGCCTACTTCGGAGTGTCCGCCGCACTGACCCTGATGATGCCTTACTACCT
GCTGGACGAGAAGTCCCCTCTGCCTGTGGCCTTTGAGTATGTTGGCTGGGGCCCTG
CCAAATACGTGGTGGCTGCTGGATCTCTGTGCGCCCTGTCTACATCTCTGCTGGGC
AGCATGTTCCCTCTGCCAAGAATCCTGTTCGCCATGGCCGAGGATGGCCTGCTGTT
CAGATTCCTGGCCAGAGTGAACAGCAAGCGGCAGTCTCCTGTGGCCGCTACACTTA
CAGCTGGCGTGATCTCTGCCCTGATGGCTTTCCTGTTCGACCTGAAGGCCCTGGTG
GACATGATGAGCATCGGCACACTGATGGCCTACAGCCTGGTGGCAGCCTGCGTGCT
GATTCTGAGATACCAGCCAGGCCTGTCCTACGACCAGCCTAAGTGTTCCCCTGAGA
AGGACGGCCTGGGCAGCTCTCCTAGAGTGACAAGCAAGAGCGAGAGCCAAGTGACC
ATGCTGCAGAGACAGGGCTTCAGCATGCGGACCCTGTTCTGCCCTTCTCTGCTGCC
TACACAGCAGTCTGCTAGCCTGGTGTCTTTCCTCGTGGGATTTCTGGCCTTTCTGGT
GCTGGGCCTGAGCGTGCTGACAACATATGGGGTGCACGCCATCACCAGACTGGAAG
CTTGGAGTCTGGCTCTGCTGGCCCTGTTCCTGGTTCTGTTTGTGGCCATCGTGCTGA
CCATTTGGCGGCAGCCCCAGAACCAGCAGAAAGTGGCTTTCATGGTGCCCTTTCTG
CCTTTCCTGCCAGCCTTCAGCATCCTGGTCAACATCTACCTGATGGTGCAGCTGAG
CGCCGACACCTGGGTCCGATTTTCCATCTGGATGGCTATCGGCTTCCTCATCTACTT
CAGCTACGGCATCCGGCACTCCCTGGAAGGCCATCTGAGAGATGAGAACAACGAAG
AGGACGCTTACCCCGACAACGTGCACGCCGCTGCCGAAGAGAAATCTGCCATCCAG
GCCAACGACCACCATCCAAGAAACCTGAGCAGCCCCTTCATCTTCCACGAGAAAAC
CAGCGAGTTT (配列番号203).

【０１７８】

本明細書で使用される「ＳＬＣ７Ａ３」（溶質キャリアファミリー７メンバー３、ＣＡＴ３、ＡＴＲＣ３およびＣＡＴ－３としても知られている。）は、Ｅｎｔｒｅｚ遺伝子番号８４８８９によって特定される遺伝子、その対立遺伝子バリアント、そのオルソログ、およびＮＣＢＩ参照配列：ＮＭ＿００１０４８１６４．３（配列番号２０４）またはＮＭ＿０３２８０３．６（配列番号２０５）のヌクレオチド配列を含む、遺伝子によってコードされるｍＲＮＡ転写産物を指す。

【０１７９】

本明細書に記載のカチオン性アミノ酸トランスポーター３（ＣＡＴ－３）タンパク質には、ＳＬＣ７Ａ３によってコードされるタンパク質配列、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００１

０４１６２９．１およびＮＰ＿１１６１９２．４のアミノ酸配列、ならびにＮＣＢＩ　ＣＣＤＳ　ＩＤ番号ＣＣＤＳ１４４０４．１のアミノ酸配列が含まれる。MPWQAFRRFG
QKLVRRRTLESGMAETRLARCLSTLDLVALGVGSTLGAGVYYVLAGEVAKDKAGPSIV
ICFLVAALSSVLAGLCYAEFGARVPRSGSAYLYSYVTVGELWAFTTGWNLILSYVIGT
ASVARAWSSAFDNLIGNHISKTLQGSIALHVPHVLAEYPDFFALGLVLLLTGLLALGA
SESALVTKVFTGVNLLVLGFVMISGFVKGDVHNWKLTEEDYELAMAELNDTYSLGP
LGSGGFVPFGFEGILRGAATCFYAFVGFDCIATTGEEAQNPQRSIPMGIVISLSVCFLA
YFAVSSALTLMMPYYQLQPESPLPEAFLYIGWAPARYVVAVGSLCALSTSLLGSMFP
MPRVIYAMAEDGLLFRVLARIHTGTRTPIIATVVSGIIAAFMAFLFKLTDLVDLMSIG
TLLAYSLVSICVLILRYQPDQETKTGEEVELQEEAITTESEKLTLWGLFFPLNSIPTPL
SGQIVYVCSSLLAVLLTALCLVLAQWSVPLLSGDLLWTAVVVLLLLLIIGIIVVIWRQ
PQSSTPLHFKVPALPLLPLMSIFVNIYLMMQMTAGTWARFGVWMLIGFAIYFGYGI
QHSLEEIKSNQPSRKSRAKTVDLDPGTLYVHSV （配列番号２０８）.

【０１８０】

ＣＡＴ－３ヌクレオチド配列は、ＮＣＢＩ　ＣＣＤＳ　ＩＤ番号ＣＣＤＳ１４４０４．１のヌクレオチド配列を含む：ATGCCGTGGCAAGCATTTCGCAGATTTGGTCAAAAG
CTGGTACGCAGACGTACACTGGAGTCAGGCATGGCTGAGACTCGCCTTGCCAGATG
CCTAAGCACCCTGGATTTAGTGGCCCTGGGTGTGGGCAGCACATTGGGTGCAGGCG
TGTATGTCCTAGCTGGCGAGGTGGCCAAAGATAAAGCAGGGCCATCCATTGTGATC
TGCTTTTTGGTGGCTGCCCTGTCTTCTGTGTTGGCTGGGCTGTGCTATGCGGAGTTT
GGTGCCCGGGTTCCCCGTTCTGGTTCGGCATATCTCTACAGCTATGTCACTGTGGG
TGAACTCTGGGCCTTCACCACTGGCTGGAACCTCATCCTCTCCTATGTCATTGGTAC
AGCCAGTGTGGCCCGGGCCTGGAGCTCTGCTTTTGACAACCTGATTGGGAACCACA
TCTCTAAGACTCTGCAGGGGTCCATTGCACTGCACGTGCCCCATGTCCTTGCAGAA
TATCCAGATTTCTTTGCTTTGGGCCTCGTGTTGCTGCTCACTGGATTGTTGGCTCTC
GGGGCTAGTGAGTCGGCCCTGGTTACCAAAGTGTTCACAGGCGTGAACCTTTTGGT
TCTTGGGTTCGTCATGATCTCTGGCTTCGTTAAGGGGGACGTGCACAACTGGAAGC
TCACAGAAGAGGACTACGAATTGGCCATGGCTGAACTCAATGACACCTATAGCTTG
GGTCCTCTGGGCTCTGGAGGATTTGTGCCTTTCGGCTTCGAGGGAATTCTCCGTGG
AGCAGCGACCTGTTTCTATGCATTTGTTGGTTTCGACTGTATTGCTACCACTGGAG
AAGAAGCCCAGAATCCCCAGCGTTCCATCCCGATGGGCATTGTGATCTCACTGTCT
GTCTGCTTTTTGGCGTATTTTGCTGTCTCTTCTGCACTCACCCTGATGATGCCTTAC
TACCAGCTTCAGCCTGAGAGCCCTTTGCCTGAGGCATTTCTCTACATTGGATGGGC
TCCTGCCCGCTATGTTGTGGCTGTTGGCTCCCTCTGTGCTCTTTCTACCAGCCTCCT
GGGCTCCATGTTCCCCATGCCTCGGGTGATCTACGCGATGGCAGAGGATGGCCTCC
TGTTCCGTGTACTTGCTCGGATCCACACCGGCACACGCACCCCAATCATAGCCACC
GTGGTCTCTGGCATTATTGCAGCATTCATGGCATTCCTCTTCAAACTCACTGATCTT
GTGGACCTCATGTCAATTGGGACCCTGCTTGCTTACTCCCTGGTGTCGATTTGTGTT
CTCATCCTCAGGTATCAACCTGATCAGGAGACAAAGACTGGGGAAGAAGTGGAGTT
GCAGGAGGAGGCAATAACTACTGAATCAGAGAAGTTGACCCTATGGGGACTATTTT
TCCCACTCAACTCCATCCCCACTCCACTCTCTGGCCAAATTGTCTATGTTTGTTCCT
CATTGCTTGCTGTCCTGCTGACTGCTCTTTGCCTGGTGCTGGCCCAGTGGTCAGTTC
CATTGCTTTCTGGAGACCTGCTGTGGACTGCAGTGGTTGTGCTGCTCCTGCTGCTCA
TTATTGGGATCATTGTGGTCATCTGGAGACAGCCACAGAGTTCCACTCCCCTTCAC
TTTAAGGTGCCTGCTTTGCCTCTCCTCCCACTAATGAGCATCTTTGTGAATATTTAC
CTTATGATGCAGATGACAGCTGGTACCTGGGCCCGATTTGGGGTCTGGATGCTGAT
TGGCTTTGCTATCTACTTCGGCTATGGGATCCAGCACAGCCTGGAAGAGATTAAGA
GTAACCAACCCTCACGCAAGTCTAGAGCCAAAACTGTAGACCTTGATCCCGGCACT
CTCTATGTCCACTCAGTTTGA （配列番号２０９）.

【０１８１】

本明細書で使用される「ＳＬＣ７Ａ４」（溶質キャリアファミリー７メンバー４、ＶＨ、ＣＡＴ４、ＣＡＴ－４およびＨＣＡＴ３としても知られている。）は、Ｅｎｔｒｅｚ遺伝子番号６５４５によって特定される遺伝子、その対立遺伝子バリアント、そのオルソログ、およびＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００４１７３．３（配列番号２１０）のヌクレオチド配列を含む、遺伝子によってコードされるｍＲＮＡ転写物を指す。

【０１８２】

本明細書に記載のカチオン性アミノ酸トランスポーター４（ＣＡＴ－４）タンパク質には、ＳＬＣ７Ａ４によってコードされるタンパク質配列、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００４１６４．２のアミノ酸配列、およびＮＣＢＩ　ＣＣＤＳ　ＩＤ番号ＣＣＤＳ３３６０８．１のアミノ酸配列が含まれる。MARGLPTIASLARLCQKLNRLKPLEDSTMETSLRRCL
STLDLTLLGVGGMVGSGLYVLTGAVAKEVAGPAVLLSFGVAAVASLLAALCYAEFGA
RVPRTGSAYLFTYVSMGELWAFLIGWNVLLEYIIGGAAVARAWSGYLDSMFSHSIRN
FTETHVGSWQVPLLGHYPDFLAAGIILLASAFVSCGARVSSWLNHTFSAISLLVILFI
VILGFILAQPHNWSADEGGFAPFGFSGVMAGTASCFYAFVGFDVIAASSEEAQNPRR
SVPLAIAISLAIAAGAYILVSTVLTLMVPWHSLDPDSALADAFYQRGYRWAGFIVAA
GSICAMNTVLLSLLFSLPRIVYAMAADGLFFQVFAHVHPRTQVPVAGTLAFGLLTAF
LALLLDLESLVQFLSLGTLLAYTFVATSIIVLRFQKSSPPSSPGPASPGPLTKQQSSFS
DHLQLVGTVHASVPEPGELKPALRPYLGFLDGYSPGAVVTWALGVMLASAITIGCVL
VFGNSTLHLPHWGYILLLLLTSVMFLLSLLVLGAHQQQYREDLFQIPMVPLIPALSI
VLNICLMLKLSYLTWVRFSIWLLMGLAVYFGYGIRHSKENQRELPGLNSTHYVVFPR
GSLEETVQAMQPPSQAPAQDPGHME （配列番号212）.

【０１８３】

ＣＡＴ－４ヌクレオチド配列は、ＮＣＢＩ　ＣＣＤＳ　ＩＤ番号ＣＣＤＳ　３３６０８．１のヌクレオチド配列を含む：ATGGCCCGGGGGCTGCCCACCATTGCTAGCCTGGC
ACGCTTATGCCAGAAGCTGAACCGCCTGAAGCCGCTGGAGGACTCCACCATGGAGA
CGTCACTGCGGCGCTGCCTGTCCACGCTGGACCTGACTCTTCTGGGCGTGGGTGGC
ATGGTGGGCTCGGGTCTCTACGTGCTCACAGGTGCCGTGGCCAAGGAGGTGGCTGG
CCCTGCTGTGCTCTTGTCCTTCGGTGTGGCCGCTGTGGCCTCCCTGCTGGCAGCCCT
ATGCTATGCAGAATTTGGGGCACGTGTGCCACGCACGGGCTCTGCCTACCTGTTCA
CCTACGTATCCATGGGCGAGCTGTGGGCCTTCCTCATCGGCTGGAATGTTCTCCTC
GAATACATCATCGGTGGCGCCGCCGTGGCCCGTGCCTGGAGTGGCTACCTGGACTC
TATGTTCAGCCACAGCATCCGCAACTTCACTGAGACCCACGTGGGTTCTTGGCAGG
TGCCCCTCCTGGGCCACTACCCGGACTTCCTGGCTGCTGGCATCATCCTCCTGGCCT
CTGCCTTTGTCTCCTGTGGAGCCCGCGTGTCCTCCTGGCTCAATCACACCTTCTCGG
CCATCAGCCTGCTTGTCATTCTCTTCATTGTCATCCTGGGCTTCATCCTGGCCCAGC
CTCACAACTGGAGCGCTGACGAAGGCGGCTTTGCACCCTTCGGCTTCTCCGGCGTC
ATGGCCGGCACTGCCTCCTGCTTCTATGCTTTCGTGGGCTTCGACGTCATTGCCGCC
TCCAGTGAGGAGGCCCAGAACCCACGGCGGTCTGTGCCTCTGGCCATCGCCATCTC
GCTTGCCATTGCAGCTGGTGCCTACATCCTTGTCTCCACCGTGCTAACCCTCATGGT
GCCCTGGCACAGCCTGGACCCCGACTCAGCGCTTGCAGATGCCTTCTACCAGCGGG
GCTACAGGTGGGCTGGCTTCATCGTGGCAGCTGGCTCCATCTGCGCCATGAACACC
GTCCTGCTCAGCCTCCTCTTCTCCCTGCCACGCATTGTCTATGCCATGGCCGCCGAT
GGGCTCTTCTTCCAGGTGTTTGCCCATGTGCACCCCCGGACACAGGTGCCTGTGGC
GGGCACCCTGGCGTTCGGGCTCCTCACGGCCTTCCTGGCACTGCTGCTGGACCTGG
AGTCGCTGGTTCAGTTCCTGTCCCTTGGCACACTCCTGGCCTACACATTCGTGGCCA
CCAGTATCATTGTGCTGCGCTTCCAGAAGTCTTCCCCGCCCAGCTCCCCAGGCCCA
GCCAGCCCTGGCCCCCTGACCAAGCAGCAGAGCTCCTTCTCAGACCACCTACAGCT
GGTGGGCACTGTACACGCCTCCGTCCCTGAGCCAGGGGAGCTGAAGCCAGCCCTGA
GGCCCTACCTGGGCTTCTTGGATGGGTACAGCCCTGGAGCAGTGGTGACTTGGGCG
CTTGGCGTTATGTTGGCCTCAGCCATCACCATAGGCTGCGTGCTTGTCTTTGGGAA

CTCGACCCTGCACCTCCCACACTGGGGTTACATCCTGCTGCTCCTGCTCACCAGTGT
CATGTTTCTGCTCAGCCTCCTTGTCCTGGGGGCTCACCAGCAACAGTATCGGGAAG
ACTTATTTCAGATCCCCATGGTTCCCCTGATTCCAGCCCTGAGCATCGTCCTCAACA
TCTGCCTCATGCTGAAACTTAGCTATCTGACCTGGGTGCGCTTCTCCATCTGGCTGC
TGATGGGACTTGCAGTGTATTTCGGCTATGGCATCCGGCATAGCAAGGAGAACCAG
CGGGAGCTGCCAGGGCTGAACTCCACACACTACGTGGTATTCCCCAGGGGCAGCCT
GGAGGAGACAGTGCAGGCTATGCAGCCCCCCAGCCAGGCACCAGCACAGGACCCTG
GCCATATGGAGTAG (配列番号213).

【０１８４】

本明細書で使用される「ＳＬＣ７Ａ６」（溶質キャリアファミリー７メンバー６、ＬＡＴ３、ＬＡＴ－２およびｙ＋ＬＡＴ－２としても知られている）は、Ｅｎｔｒｅｚ遺伝子ＩＤ番号９０５７によって特定される遺伝子、その対立遺伝子バリアント、そのオルソログ、ＮＣＢＩ参照配列：ＮＭ＿００１０７６７８５．３（配列番号２１４）またはＮＭ＿００３９８３．６（配列番号２１５）のヌクレオチド配列を含む、遺伝子によってコードされるｍＲＮＡ転写産物を指す。

【０１８５】

ｙ＋Ｌアミノ酸トランスポーター２（ｙ＋ＬＡＴ２）タンパク質には、ＳＬＣ７Ａ６によってコードされるタンパク質配列、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００１０７０２５３．１およびＮＰ＿００３９７４．３のアミノ酸配列、ならびにＮＣＢＩ　ＣＣＤＳ　ＩＤ番号ＣＣＤＳ　３２４７０．１のアミノ酸配列が含まれる。MEAREPGRPTPTYHLVPNTSQS
QVEEDVSSPPQRSSETMQLKKEISLLNGVSLVVGNMIGSGIFVSPKGVLVHTASYGM
SLIVWAIGGLFSVVGALCYAELGTTITKSGASYAYILEAFGGFIAFIRLWVSLLVVEPT
GQAIIAITFANYIIQPSFPSCDPPYLACRLLAAACICLLTFVNCAYVKWGTRVQDTFT
YAKVVALIAIIVMGLVKLCQGHSEHFQDAFEGSSWDMGNLSLALYSALFSYSGWDTL
NFVTEEIKNPERNLPLAIGISMPIVTLIYILTNVAYYTVLNISDVLSSDAVAVTFADQT
FGMFSWTIPIAVALSCFGGLNASIFASSRLFFVGSREGHLPDLLSMIHIERFTPIPALL
FNCTMALIYLIVEDVFQLINYFSFSYWFFVGLSVVGQLYLRWKEPKRPRPLKLSVFF
PIVFCICSVFLVIVPLFTDTINSLIGIGIALSGVPFYFMGVYLPESRRPLFIRNVLAAIT
RGTQQLCFCVLTELDVAEEKKDERKTD (配列番号218).

【０１８６】

ｙ＋ＬＡＴ２ヌクレオチド配列は、ＮＣＢＩ　ＣＣＤＳ　ＩＤ番号ＣＣＤＳ　３２４７０．１のヌクレオチド配列を含む：ATGGAAGCCAGGGAGCCTGGGAGGCCCACACCC
ACCTACCATCTTGTCCCTAACACCAGCCAGTCCCAGGTGGAAGAAGATGTCAGCTC
GCCACCTCAAAGGTCCTCCGAAACTATGCAGCTGAAGAAGGAGATCTCCCTGCTGA
ATGGGGTCAGCCTGGTGGTGGGCAACATGATCGGCTCAGGGATCTTTGTCTCACCC
AAGGGTGTGCTGGTACACACTGCCTCCTATGGGATGTCACTGATTGTGTGGGCCAT
TGGTGGGCTCTTCTCTGTTGTGGGTGCCCTTTGTTATGCAGAGCTGGGGACCACCA
TCACCAAGTCGGGAGCCAGCTACGCTTATATTCTAGAGGCCTTTGGGGGCTTCATT
GCCTTCATCCGCCTGTGGGTCTCACTGCTAGTTGTTGAGCCCACCGGTCAGGCCAT
CATCGCCATCACCTTTGCCAACTACATCATCCAGCCGTCCTTCCCCAGCTGTGATCC
CCCATACCTGGCCTGCCGTCTCCTGGCTGCTGCTTGCATATGTCTGCTGACATTTGT
GAACTGTGCCTATGTCAAGTGGGGCACACGTGTGCAGGACACGTTCACTTACGCCA
AGGTCGTAGCGCTCATTGCCATCATTGTCATGGGCCTTGTTAAACTGTGCCAGGGA
CACTCTGAGCACTTTCAGGACGCCTTTGAGGGTTCCTCCTGGGACATGGGAAACCT
CTCTCTTGCCCTCTACTCTGCCCTCTTCTCTTACTCAGGTTGGGACACCCTTAATTT
TGTAACAGAAGAAATCAAAAACCCAGAAAGAAATTTGCCCTTGGCCATTGGGATTT
CTATGCCAATTGTGACGCTCATCTACATCCTGACCAATGTGGCCTATTACACAGTG
CTGAACATTTCAGATGTCCTTAGCAGTGATGCTGTGGCTGTGACATTTGCTGACCA
GACGTTTGGCATGTTCAGCTGGACCATCCCCATTGCTGTTGCCCTGTCCTGCTTTGG
GGGCCTCAATGCATCCATCTTTGCTTCATCAAGGTTGTTCTTCGTGGGCTCCCGGG

AGGGCCACCTACCGGACCTTCTGTCCATGATCCACATTGAGCGTTTTACACCTATC
CCTGCTTTACTGTTCAATTGCACCATGGCACTCATCTACCTCATCGTGGAGGATGTT
TTCCAGCTTATCAACTACTTCAGCTTCAGCTACTGGTTCTTCGTGGGCCTGTCTGTT
GTTGGACAGCTCTACCTCCGCTGGAAGGAGCCCAAGCGGCCCCGGCCTCTCAAGCT
GAGCGTGTTTTTCCCCATCGTGTTCTGCATATGCTCCGTGTTTCTGGTGATAGTGCC
CCTCTTCACTGACACCATTAATTCCCTCATTGGCATCGGGATTGCCCTTTCTGGAGT
CCCTTTCTACTTCATGGGTGTTTACCTGCCAGAGTCCCGGAGGCCATTGTTTATTCG
GAATGTCCTGGCTGCTATCACCAGAGGCACCCAGCAGCTTTGCTTTTGTGTCCTGA
CTGAGCTTGATGTAGCCGAAGAAAAAAAGGATGAGAGGAAAACTGACTAG （配列番号219）.

【０１８７】

本明細書で使用される「ＳＬＣ７Ａ７」（溶質キャリアファミリー７メンバー７、ＬＰＩ、ＬＡＴ３、ＭＯＰ－２、Ｙ＋ＬＡＴ１およびｙ$^+$ＬＡＴ－１としても知られている）は、Ｅｎｔｒｅｚ遺伝子番号９０５６によって特定される遺伝子、その対立遺伝子バリアント、そのオルソログ、ＮＣＢＩ参照配列：ＮＭ＿００１１２６１０５．３（配列番号２２０）、ＮＭ＿００３９８２．４（配列番号２２１）、およびＮＭ＿００１１２６１０６．４（配列番号２２２）のヌクレオチド配列を含む、遺伝子によってコードされるｍＲＮＡ転写産物を指す。

【０１８８】

本明細書に記載されるｙ$^+$Ｌアミノ酸トランスポーター１（ｙ$^+$ＬＡＴ１）タンパク質には、ＳＬＣ７Ａ７によってコードされるタンパク質、ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００１１９５７８．１およびＮＰ＿００３９７３．３のアミノ酸配列、ならびにＮＣＢＩ　ＣＣＤＳ　ＩＤ番号ＣＣＤＳ９５７４．１のアミノ酸配列が含まれる。MVDSTEYEVASQPEVETSPLGDGASPGPEQVKLKKEISLLNGVCLIVGNMIGSGIFVSPKGVLIYSASFGLSLVIWAVGGLFSVFGALCYAELGTTIKKSGASYAYILEAFGGFLAFIRLWTSLLIIEPTSQAIIAITFANYMVQPLFPSCFAPYAASRLLAAACICLLTFINCAYVKWGTLVQDIFTYAKVLALIAVIVAGIVRLGQGASTHFENSFEGSSFAVGDIALALYSALFSYSGWDTLNYVTEEIKNPERNLPLSIGISMPIVTIIYILTNVAYYTVLDMRDILASDAVAVTFADQIFGIFNWIIPLSVALSCFGGLNASIVAASRLFFVGSREGHLPDAICMIHVERFTPVPSLLFNGIMALIYLCVEDIFQLINYYSFSYWFFVGLSIVGQLYLRWKEPDRPRPLKLSVFFPIVFCLCTIFLVAVPLYSDTINSLIGIAIALSGLPFYFLIIRVPEHKRPLYLRRIVGSATRYLQVLCMSVAAEMDLEDGGEMPKQRDPKSN （配列番号225）.

【０１８９】

ｙ$^+$ＬＡＴ１ヌクレオチド配列は、ＮＣＢＩ　ＣＣＤＳ　ＩＤ番号ＣＣＤＳ　９５７４．１のヌクレオチド配列を含む：ATGGTTGACAGCACTGAGTATGAAGTGGCCTCCCAGCCTGAGGTGGAAACCTCCCCTTTGGGTGATGGGGCCAGCCCAGGGCCGGAGCAGGTGAAGCTGAAGAAGGAGATCTCACTGCTTAACGGCGTGTGCCTGATTGTGGGGAACATGATCGGCTCGGGCATCTTTGTTTCCCCCAAGGGTGTGCTCATATACAGTGCCTCCTTTGGTCTCTCTCTGGTCATCTGGGCTGTCGGGGGCCTCTTCTCCGTCTTTGGGGCCCTTTGTTATGCGGAACTGGGCACCACCATTAAGAAATCTGGGGCCAGCTATGCCTATATCCTGGAGGCCTTTGGAGGATTCCTTGCTTTCATCAGACTCTGGACCTCCCTGCTCATCATTGAGCCCACCAGCCAGGCCATCATTGCCATCACCTTTGCCAACTACATGGTACAGCCTCTCTTCCCGAGCTGCTTCGCCCCTTATGCTGCCAGCCGCCTGCTGGCTGCTGCCTGCATTTGTCTCTTAACCTTCATTAACTGTGCCTATGTCAAATGGGGAACCCTGGTACAAGATATTTTCACCTATGCTAAAGTATTGGCACTGATCGCGGTCATCGTTGCAGGCATTGTTAGACTTGGCCAGGGAGCCTCTACTCATTTTGAGAATTCCTTTGAGGGTTCATCATTTGCAGTGGGTGACATTGCCCTGGCACTGTACTCAGCTCTGTTCTCCTACTCAGGCTGGGACACCCTCAACTATGTCACTGAAGAGATCAAGAATCCTGAGAGGAACCTGCCCCTCTCCATTGGCATCTCCATGCCCATTGTCACCATCATCTATATCTTGACCAATGTGGCCTATTATACTGTGCTAGACATGAGAGACATCTTGGCCAGTG

ATGCTGTTGCTGTGACTTTTGCAGATCAGATATTTGGAATATTTAACTGGATAATT
CCACTGTCAGTTGCATTATCCTGTTTTGGTGGCCTCAATGCCTCCATTGTGGCTGCT
TCTAGGCTTTTCTTTGTGGGCTCAAGAGAAGGCCATCTCCCTGATGCCATCTGCAT
GATCCATGTTGAGCGGTTCACACCAGTGCCTTCTCTGCTCTTCAATGGTATCATGG
CATTGATCTACTTGTGCGTGGAAGACATCTTCCAGCTCATTAACTACTACAGCTTC
AGCTACTGGTTCTTTGTGGGGCTTTCTATTGTGGGTCAGCTTTATCTGCGCTGGAAG
GAGCCTGATCGACCTCGTCCCCTCAAGCTCAGCGTTTTCTTCCCGATTGTCTTCTGC
CTCTGCACCATCTTCCTGGTGGCTGTTCCACTTTACAGTGATACTATCAACTCCCTC
ATCGGCATTGCCATTGCCCTCTCAGGCCTGCCCTTTTACTTCCTCATCATCAGAGTG
CCAGAACATAAGCGACCGCTTTACCTCCGAAGGATCGTGGGGTCTGCCACAAGGTA
CCTCCAGGTCCTGTGTATGTCAGTTGCTGCAGAAATGGATTTGGAAGATGGAGGAG
AGATGCCCAAGCAACGGGATCCCAAATCTAACTAA (配列番号226).

【０１９０】

本明細書で使用される「ＳＬＣ３Ａ２」（溶質キャリアファミリー３メンバー２、４Ｆ２、ＣＤ９８、ＭＤＵ１、４Ｆ２ＨＣ、４Ｔ２ＨＣ、ＮＡＣＡＥ、およびＣＤ９８ＨＣとしても知られている）は、Ｅｎｔｒｅｚ遺伝子番号６５２０によって特定される遺伝子、その対立遺伝子バリアント、そのオルソログ、ＮＣＢＩ参照配列：ＮＭ＿００１０１２６６２．３（配列番号２２７）、ＮＭ＿００１０１２６６４．３（配列番号２２８）、ＮＭ＿００１０１３２５１．３（配列番号２２９）、またはＮＭ＿００２３９４．６（配列番号２３０）のヌクレオチド配列を含む、遺伝子によってコードされるｍＲＮＡ転写産物を指す。

【０１９１】

本明細書に記載の４Ｆ２細胞表面抗原重鎖（４Ｆ２ｈｃ）タンパク質には、ＳＬＣ３Ａ２によってコードされるタンパク質、ならびにＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００２３８５．３およびＮＣＢＩ　ＣＣＤＳ　ＩＤ番号ＣＣＤＳ８０３９．２のアミノ酸配列が含まれる。
MELQPPEASIAVVSIPRQLPGSHSEAGVQGLSAGDDSELGSHCVAQTGLELLASGDP
LPSASQNAEMIETGSDCVTQAGLQLLASSDPPALASKNAEVTGTMSQDTEVDMKEV
ELNELEPEKQPMNAASGAAMSLAGAEKNGLVKIKVAEDEAEAAAAAKFTGLSKEELL
KVAGSPGWVRTRWALLLLFWLGWLGMLAGAVVIIVRAPRCRELPAQKWWHTGALY
RIGDLQAFQGHGAGNLAGLKGRLDYLSSLKVKGLVLGPIHKNQKDDVAQTDLLQIDP
NFGSKEDFDSLLQSAKKKSIRVILDLTPNYRGENSWFSTQVDTVATKVKDALEFWLQ
AGVDGFQVRDIENLKDASSFLAEWQNITKGFSEDRLLIAGTNSSDLQQILSLLESNKD
LLLTSSYLSDSGSTGEHTKSLVTQYLNATGNRWCSWSLSQARLLTSFLPAQLLRLYQ
LMLFTLPGTPVFSYGDEIGLDAAALPGQPMEAPVMLWDESSFPDIPGAVSANMTVK
GQSEDPGSLLSLFRRLSDQRSKERSLLHGDFHAFSAGPGLFSYIRHWDQNERFLVVL
NFGDVGLSAGLQASDLPASASLPAKADLLLSTQPGREEGSPLELERLKLEPHEGLLLR
FPYAA (配列番号232).

【０１９２】

４Ｆ２ｈｃヌクレオチド配列は、ＮＣＢＩ　ＣＣＤＳ　ＩＤ　番号ＣＣＤＳ　８０３９．２のヌクレオチド配列を含む：ATGGAGCTACAGCCTCCTGAAGCCTCGATCGCCGT
CGTGTCGATTCCGCGCCAGTTGCCTGGCTCACATTCGGAGGCTGGTGTCCAGGGTC
TCAGCGCGGGGGACGACTCAGAGTTGGGGTCTCACTGTGTTGCCCAGACTGGTCTC
GAACTCTTGGCCTCAGGTGATCCTCTTCCCTCAGCTTCCCAGAATGCCGAGATGAT
AGAGACGGGGTCTGACTGTGTTACCCAGGCTGGTCTTCAACTCTTGGCCTCAAGTG
ATCCTCCTGCCTTAGCTTCCAAGAATGCTGAGGTTACAGGCACCATGAGCCAGGAC
ACCGAGGTGGATATGAAGGAGGTGGAGCTGAATGAGTTAGAGCCCGAGAAGCAGCC
GATGAACGCGGCGTCTGGGGCGGCCATGTCCCTGGCGGGAGCCGAGAAGAATGGTC
TGGTGAAGATCAAGGTGGCGGAAGACGAGGCGGAGGCGGCAGCCGCGGCTAAGTTC
ACGGGCCTGTCCAAGGAGGAGCTGCTGAAGGTGGCAGGCAGCCCCGGCTGGGTACG
CACCCGCTGGGCACTGCTGCTGCTCTTCTGGCTCGGCTGGCTCGGCATGCTTGCTG

GTGCCGTGGTCATAATCGTGCGAGCGCCGCGTTGTCGCGAGCTACCGGCGCAGAAG
TGGTGGCACACGGGCGCCCTCTACCGCATCGGCGACCTTCAGGCCTTCCAGGGCCA
CGGCGCGGGCAACCTGGCGGGTCTGAAGGGGCGTCTCGATTACCTGAGCTCTCTGA
AGGTGAAGGGCCTTGTGCTGGGTCCAATTCACAAGAACCAGAAGGATGATGTCGCT
CAGACTGACTTGCTGCAGATCGACCCCAATTTTGGCTCCAAGGAAGATTTTGACAG
TCTCTTGCAATCGGCTAAAAAAAAGAGCATCCGTGTCATTCTGGACCTTACTCCCA
ACTACCGGGGTGAGAACTCGTGGTTCTCCACTCAGGTTGACACTGTGGCCACCAAG
GTGAAGGATGCTCTGGAGTTTTGGCTGCAAGCTGGCGTGGATGGGTTCCAGGTTCG
GGACATAGAGAATCTGAAGGATGCATCCTCATTCTTGGCTGAGTGGCAAAATATCA
CCAAGGGCTTCAGTGAAGACAGGCTCTTGATTGCGGGGACTAACTCCTCCGACCTT
CAGCAGATCCTGAGCCTACTCGAATCCAACAAAGACTTGCTGTTGACTAGCTCATA
CCTGTCTGATTCTGGTTCTACTGGGGAGCATACAAAATCCCTAGTCACACAGTATT
TGAATGCCACTGGCAATCGCTGGTGCAGCTGGAGTTTGTCTCAGGCAAGGCTCCTG
ACTTCCTTCTTGCCGGCTCAACTTCTCCGACTCTACCAGCTGATGCTCTTCACCCTG
CCAGGGACCCCTGTTTTCAGCTACGGGGATGAGATTGGCCTGGATGCAGCTGCCCT
TCCTGGACAGCCTATGGAGGCTCCAGTCATGCTGTGGGATGAGTCCAGCTTCCCTG
ACATCCCAGGGGCTGTAAGTGCCAACATGACTGTGAAGGGCCAGAGTGAAGACCCT
GGCTCCCTCCTTTCCTTGTTCCGGCGGCTGAGTGACCAGCGGAGTAAGGAGCGCTC
CCTACTGCATGGGGACTTCCACGCGTTCTCCGCTGGGCCTGGACTCTTCTCCTATAT
CCGCCACTGGGACCAGAATGAGCGTTTTCTGGTAGTGCTTAACTTTGGGGATGTGG
GCCTCTCGGCTGGACTGCAGGCCTCCGACCTGCCTGCCAGCGCCAGCCTGCCAGCC
AAGGCTGACCTCCTGCTCAGCACCCAGCCAGGCCGTGAGGAGGGCTCCCCTCTTGA
GCTGGAACGCCTGAAACTGGAGCCTCACGAAGGGCTGCTGCTCCGCTTCCCCTACG
CGGCCTGA （配列番号233）.

【０１９３】

本明細書で使用される「ＳＬＣ７Ａ９」（溶質キャリアファミリー７メンバー９、ＢＡＴ１、およびＣＳＮＵ３としても知られている）は、Ｅｎｔｒｅｚ遺伝子ＩＤ番号１１１３６によって特定される遺伝子、その対立遺伝子バリアント、そのオルソログ、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００１１２６３３５．２（配列番号２３４）、ＮＭ＿００１２４３０３６．２（配列番号２３５）、ＮＭ＿０１４２７０．５（配列番号２３６）のヌクレオチド配列を含む、遺伝子によってコードされるｍＲＮＡ転写産物を指す。

【０１９４】

本明細書に記載のナトリウム依存性中性アミノ酸トランスポーターＢＡＴ１（ｂ$^{0,+}$ＡＴ）タンパク質には、ＳＬＣ７Ａ９によってコードされるタンパク質、ならびにＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００１１１９８０７．１、ＮＰ＿００１２２９９６５．１、ＮＰ＿０５５０８５．１およびＮＣＢＩ　ＣＣＤＳ　ＩＤ番号ＣＣＤＳ１２４２５．１のアミノ酸配列が含まれる。MGDTGLRKRREDEKSIQSQEPKTTSLQKELGLISGISIIVGTIIGSGIFV
SPKSVLSNTEAVGPCLIIWAACGVLATLGALCFAELGTMITKSGGEYPYLMEAYGPIP
AYLFSWASLIVIKPTSFAIICLSFSEYVCAPFYVGCKPPQIVVKCLAAAAILFISTVNSL
SVRLGSYVQNIFTAAKLVIVAIIIISGLVLLAQGNTKNFDNSFEGAQLSVGAISLAFYN
GLWAYDGWNQLNYITEELRNPYRNLPLAIIIGIPLVTACYILMNVSYFTVMTATELL
QSQAVAVTFGDRVLYPASWIVPLFVAFSTIGAANGTCFTAGRLIYVAGREGHMLKVL
SYISVRRLTPAPAIIFYGIIATIYIIPGDINSLVNYFSFAAWLFYGLTILGLIVMRFTRK
ELERPIKVPVVIPVLMTLISVFLVLAPIISKPTWEYLYCVLFILSGLLFYFLFVHYKFG
WAQKISKPITMHLQMLMEVVPPEEDPE （配列番号240）.

【０１９５】

ｂ$^{0,+}$ＡＴヌクレオチド配列は、ＮＣＢＩ　ＣＣＤＳ　ＩＤ番号ＣＣＤＳ　１２４２５．１のヌクレオチド配列を含む：ATGGGGGATACTGGCCTGAGAAAGCGGAGAGAG
GATGAGAAGTCGATCCAGAGCCAAGAGCCTAAGACCACCAGTCTCCAAAAGGAGCT
GGGCCTCATCAGTGGCATCTCCATCATCGTGGGCACCATCATTGGCTCTGGGATCT

TCGTTTCCCCCAAGTCTGTGCTCAGCAACACGGAAGCTGTGGGGCCCTGCCTCATC
ATATGGGCGGCTTGCGGGGTCCTCGCGACGCTGGGTGCCCTGTGCTTTGCGGAGCT
TGGCACAATGATCACCAAGTCAGGGGGAGAGTATCCCTACCTGATGGAGGCCTACG
GGCCCATCCCCGCCTACCTCTTCTCCTGGGCCAGCCTGATCGTCATTAAGCCCACGT
CCTTCGCCATCATCTGCCTCAGCTTCTCCGAGTATGTGTGTGCGCCCTTCTATGTGG
GCTGCAAGCCTCCTCAAATCGTTGTGAAATGCCTGGCCGCCGCCGCCATCTTGTTC
ATCTCGACAGTGAACTCACTGAGCGTGCGGCTGGGAAGCTACGTCCAGAACATCTT
CACCGCGGCCAAGCTGGTGATCGTGGCCATCATCATCATCAGCGGGCTGGTGCTCC
TGGCCCAAGGAAACACAAAGAATTTTGATAATTCTTTCGAGGGCGCCCAGCTGTCT
GTGGGAGCCATCAGCCTGGCGTTTTACAATGGACTCTGGGCCTATGATGGATGGAA
TCAACTCAATTACATCACAGAAGAACTTAGAAACCCTTACAGAAACCTGCCTTTGG
CCATTATCATCGGGATCCCCCTGGTGACGGCGTGCTACATCCTCATGAACGTGTCC
TACTTCACCGTGATGACTGCCACCGAACTCCTGCAGTCCCAGGCGGTGGCTGTGAC
ATTTGGTGACCGTGTTCTCTATCCTGCTTCTTGGATCGTTCCACTTTTTGTGGCATT
TTCAACCATCGGTGCTGCTAACGGGACCTGCTTCACAGCGGGCAGACTCATTTACG
TGGCGGGCCGGGAGGGTCACATGCTCAAAGTGCTTTCTTACATCAGCGTCAGGCGC
CTCACTCCAGCCCCCGCCATCATCTTTTATGGTATCATAGCAACGATTTATATCATC
CCTGGTGACATAAACTCGTTAGTCAATTATTTCAGCTTTGCCGCATGGCTGTTTTAT
GGCCTGACGATTCTAGGACTCATCGTGATGAGATTTACAAGGAAAGAGCTGGAAAG
GCCTATCAAGGTGCCCGTAGTCATTCCCGTCTTGATGACACTCATCTCTGTGTTTTT
GGTTCTGGCTCCAATCATCAGCAAGCCCACCTGGGAGTACCTCTACTGTGTGCTGT
TTATATTAAGCGGCCTTTTATTTTACTTCCTGTTTGTCCACTACAAGTTTGGATGGG
CTCAGAAAATCTCAAAGCCGATTACCATGCACCTTCAGATGCTAATGGAAGTGGTC
CCACCGGAGGAAGACCCTGAGTAA （配列番号241）.

【０１９６】

本明細書で使用される場合、「ＳＬＣ３Ａ１」（溶質キャリアファミリー３メンバー１、Ｄ２Ｈ、ＡＴＲ１、ＮＢＡＴ、ＲＢＡＴ、およびＣＳＮＵ１としても知られている）は、Ｅｎｔｒｅｚ遺伝子ＩＤ番号６５１９によって特定される遺伝子、その対立遺伝子バリアント、そのオルソログ、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０００３４１．４（配列番号２４２）のヌクレオチド配列を含む、遺伝子によってコードされるｍＲＮＡ転写物を指す。

【０１９７】

本明細書に記載の中性および塩基性アミノ酸輸送タンパク質ｒＢＡＴ（ｒＢＡＴ）タンパク質には、ＳＬＣ３Ａ１によってコードされるタンパク質、ならびにＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿０００３３２．２およびＮＣＢＩ　ＣＣＤＳ　ＩＤ番号ＣＣＤＳ１８１９．１のアミノ酸配列が含まれる。MAEDKSKRDSIEMSMKGCQTNNGFVHNEDILEQTPDPGSST
DNLKHSTRGILGSQEPDFKGVQPYAGMPKEVLFQFSGQARYRIPREILFWLTVASVL
VLIAATIAIIALSPKCLDWWQEGPMYQIYPRSFKDSNKDGNGDLKGIQDKLDYITAL
NIKTVWITSFYKSSLKDFRYGVEDFREVDPIFGTMEDFENLVAAIHDKGLKLIIDFIPN
HTSDKHIWFQLSRTRTGKYTDYYIWHDCTHENGKTIPPNNWLSVYGNSSWHFDEV
RNQCYFHQFMKEQPDLNFRNPDVQEEIKEILRFWLTKGVDGFSLDAVKFLLEAKHL
RDEIQVNKTQIPDTVTQYSELYHDFTTTQVGMHDIVRSFRQTMDQYSTEPGRYRFM
GTEAYAESIDRTVMYYGLPFIQEADFPFNNYLSMLDTVSGNSVYEVITSWMENMPE
GKWPNWMIGGPDSSRLTSRLGNQYVNVMNMLLFTLPGTPITYYGEEIGMGNIVAAN
LNESYDINTLRSKSPMQWDNSSNAGFSEASNTWLPTNSDYHTVNVDVQKTQPRSAL
KLYQDLSLLHANELLLNRGWFCHLRNDSHYVVYTRELDGIDRIFIVVLNFGESTLLN
LHNMISGLPAKMRIRLSTNSADKGSKVDTSGIFLDKGEGLIFEHNTKNLLHRQTAFR
DRCFVSNRACYSSVLNILYTSC （配列番号244）.

【０１９８】

ｒＢＡＴヌクレオチド配列は、ＮＣＢＩ　ＣＣＤＳ　ＩＤ番号ＣＣＤＳ　１８１９．１のヌクレオチド配列を含む：ATGGCTGAAGATAAAAGCAAGAGAGACTCCATCGAGAT

GAGTATGAAGGGATGCCAGACAAACAACGGGTTTGTCCATAATGAAGACATTCTGG
AGCAGACCCCGGATCCAGGAAGCTCAACAGACAACCTGAAGCACAGCACCAGGGGC
ATCCTTGGCTCCCAGGAGCCCGACTTCAAGGGCGTCCAGCCCTATGCGGGGATGCC
CAAGGAGGTGCTGTTCCAGTTCTCTGGCCAGGCCCGCTACCGCATACCTCGGGAGA
TCCTCTTCTGGCTCACAGTGGCTTCTGTGCTGGTGCTCATCGCGGCCACCATAGCCA
TCATTGCCCTCTCTCCAAAGTGCCTAGACTGGTGGCAGGAGGGGCCCATGTACCAG
ATCTACCCAAGGTCTTTCAAGGACAGTAACAAGGATGGGAACGGAGATCTGAAAGG
TATTCAAGATAAACTGGACTACATCACAGCTTTAAATATAAAAACTGTTTGGATTA
CTTCATTTTATAAATCGTCCCTTAAAGATTTCAGATATGGTGTTGAAGATTTCCGG
GAAGTTGATCCCATTTTTGGAACGATGGAAGATTTTGAGAATCTGGTTGCAGCCAT
ACATGATAAAGGTTTAAAATTAATCATCGATTTCATACCAAACCACACGAGTGATA
AACATATTTGGTTTCAATTGAGTCGGACACGGACAGGAAAATATACTGATTATTAT
ATCTGGCATGACTGTACCCATGAAAATGGCAAAACCATTCCACCCAACAACTGGTT
AAGTGTGTATGGAAACTCCAGTTGGCACTTTGACGAAGTGCGAAACCAATGTTATT
TTCATCAGTTTATGAAAGAGCAACCTGATTTAAATTTCCGCAATCCTGATGTTCAA
GAAGAAATAAAAGAAATTTTACGGTTCTGGCTCACAAAGGGTGTTGATGGTTTTAG
TTTGGATGCTGTTAAATTCCTCCTAGAAGCAAAGCACCTGAGAGATGAGATCCAAG
TAAATAAGACCCAAATCCCGGACACGGTCACACAATACTCGGAGCTGTACCATGAC
TTCACCACCACGCAGGTGGGAATGCACGACATTGTCCGCAGCTTCCGGCAGACCAT
GGACCAATACAGCACGGAGCCCGGCAGATACAGGTTCATGGGGACTGAAGCCTATG
CAGAGAGTATTGACAGGACCGTGATGTACTATGGATTGCCATTTATCCAAGAAGCT
GATTTTCCCTTCAACAATTACCTCAGCATGCTAGACACTGTTTCTGGGAACAGCGT
GTATGAGGTTATCACATCCTGGATGGAAAACATGCCAGAAGGAAAATGGCCTAACT
GGATGATTGGTGGACCAGACAGTTCACGGCTGACTTCGCGTTTGGGGAATCAGTAT
GTCAACGTGATGAACATGCTTCTTTTCACACTCCCTGGAACTCCTATAACTTACTAT
GGAGAAGAAATTGGAATGGGAAATATTGTAGCCGCAAATCTCAATGAAAGCTATGA
TATTAATACCCTTCGCTCAAAGTCACCAATGCAGTGGGACAATAGTTCAAATGCTG
GTTTTTCTGAAGCTAGTAACACCTGGTTACCTACCAATTCAGATTACCACACTGTG
AATGTTGATGTCCAAAAGACTCAGCCCAGATCGGCTTTGAAGTTATATCAAGATTT
AAGTCTACTTCATGCCAATGAGCTACTCCTCAACAGGGGCTGGTTTTGCCATTTGA
GGAATGACAGCCACTATGTTGTGTACACAAGAGAGCTGGATGGCATCGACAGAATC
TTTATCGTGGTTCTGAATTTTGGAGAATCAACACTGTTAAATCTACATAATATGAT
TTCGGGCCTTCCCGCTAAAATGAGAATAAGGTTAAGTACCAATTCTGCCGACAAAG
GCAGTAAAGTTGATACAAGTGGCATTTTTCTGGACAAGGGAGAGGGACTCATCTTT
GAACACAACACGAAGAATCTCCTTCATCGCCAAACAGCTTTCAGAGATAGATGCTT
TGTTTCCAATCGAGCATGCTATTCCAGTGTACTGAACATACTGTATACCTCGTGTTA
G (配列番号245).

【０１９９】

本明細書で使用される場合、「ＳＬＣ６Ａ１４」（溶質キャリアファミリー６メンバー１４、及びＢＭＩＱ１１としても知られている）は、Ｅｎｔｒｅｚ遺伝子ＩＤ番号１１２５４によって特定される遺伝子、その対立遺伝子バリアント、そのオルソログ、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００７２３１．５（配列番号２４６）のヌクレオチド配列を含む、遺伝子によってコードされるｍＲＮＡ転写物を指す。

【０２００】

本明細書に記載のナトリウムおよび塩化物依存性中性および塩基性アミノ酸トランスポーターＢ$^{0,+}$（ＡＴＢ$^{0,+}$）タンパク質には、ＳＬＣ６Ａ１４によってコードされるタンパク質、ならびにＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿００９１６２．１およびＮＣＢＩ　ＣＣＤＳ　ＩＤ番号ＣＣＤＳ１４５７０．１のアミノ酸配列が含まれる。MDKLKCPSFFKCRE
KEKVSASSENFHVGENDENQDRGNWSKKSDYLLSMIGYAVGLGNVWRFPYLTYSNG
GGAFLIPYAIMLALAGLPLFFLECSLGQFASLGPVSVWRILPLFQGVGITMVLISIFVT

IYYNVIIAYSLYYMFASFQSELPWKNCSSWSDKNCSRSPIVTHCNVSTVNKGIQEIIQ
MNKSWVDINNFTCINGSEIYQPGQLPSEQYWNKVALQRSSGMNETGVIVWYLALCL
LLAWLIVGAALFKGIKSSGKVVYFTALFPYVVLLILLVRGATLEGASKGISYYIGAQSN
FTKLKEAEVWKDAATQIFYSLSVAWGGLVALSSYNKFKNNCFSDAIVVCLTNCLTSV
FAGFAIFSILGHMAHISGKEVSQVVKSGFDLAFIAYPEALAQLPGGPFWSILFFFMLL
TLGLDSQFASIETITTTIQDLFPKVMKKMRVPITLGCCLVLFLLGLVCVTQAGIYWVH
LIDHFCAGWGILIAAILELVGIIWIYGGNRFIEDTEMMIGAKRWIFWLWWRACWFVI
TPILLIAIFIWSLVQFHRPNYGAIPYPDWGVALGWCMIVFCIIWIPIMAIIKIIQAKGN
IFQRLISCCRPASNWGPYLEQHRGERYKDMVDPKKEADHEIPTVSGSRKPE （配列番
号248）.

【０２０１】

ＡＴＢ$^{0,+}$ヌクレオチド配列は、ＮＣＢＩ　ＣＣＤＳ　ＩＤ番号ＣＣＤＳ１４５７０
．１のヌクレオチド配列を含む：ATGGACAAGTTGAAATGCCCGAGTTTCTTCAAGTG
CAGGGAGAAGGAGAAAGTGTCGGCTTCATCAGAGAATTTCCATGTTGGTGAAAATG
ATGAGAATCAGGACCGTGGTAACTGGTCCAAAAAAATCGGATTATCTTCTATCTATG
ATTGGATACGCAGTGGGATTAGGAAATGTGTGGAGATTTCCATATCTGACCTACAG
CAATGGTGGAGGCGCCTTCTTGATACCTTATGCAATTATGTTAGCATTGGCTGGTT
TACCTTTGTTCTTTCTGGAGTGTTCACTGGGACAATTTGCTAGCTTAGGTCCAGTTT
CAGTTTGGAGGATTCTTCCATTGTTTCAAGGTGTGGGAATTACAATGGTCCTGATC
TCCATTTTTGTGACAATCTATTACAATGTCATAATTGCCTATAGTCTTTACTACATG
TTTGCTTCTTTTCAAAGTGAACTACCATGGAAAAATTGTTCTTCGTGGTCAGATAA
AAACTGTAGCAGATCACCAATAGTAACTCACTGTAATGTGAGTACAGTGAATAAAG
GAATACAAGAGATCATCCAAATGAATAAAAGCTGGGTAGACATCAACAATTTTACC
TGCATCAACGGCAGTGAAATTTATCAGCCAGGGCAGCTTCCCAGTGAACAATATTG
GAATAAAGTGGCGCTCCAACGGTCAAGTGGAATGAATGAGACTGGAGTAATTGTTT
GGTATTTAGCACTTTGTCTTCTTCTGGCTTGGCTCATAGTTGGAGCAGCACTATTTA
AAGGAATCAAATCGTCTGGCAAGGTGGTATATTTTACAGCTCTTTTCCCCTATGTG
GTCCTACTCATCCTGTTAGTACGAGGTGCAACTCTGGAGGGTGCTTCAAAAGGCAT
TTCATACTATATTGGAGCCCAGTCAAATTTTACAAAACTTAAGGAAGCTGAGGTAT
GGAAAGATGCTGCCACTCAGATATTTTACTCCCTTTCAGTGGCTTGGGGTGGCTTA
GTTGCTCTATCATCTTACAATAAGTTCAAAAACAACTGCTTCTCTGATGCCATTGTG
GTTTGTTTGACAAACTGTCTCACTAGCGTGTTTGCTGGATTTGCTATTTTTTCTATA
TTGGGACACATGGCCCATATATCTGGAAAGGAAGTTTCTCAAGTTGTAAAATCAGG
TTTTGATTTGGCATTCATTGCCTATCCAGAGGCTCTAGCCCAACTCCCAGGTGGTCC
ATTTTGGTCCATATTATTTTTTTTCATGCTTTTAACTTTGGGTCTCGATTCTCAGTT
TGCTTCGATTGAAACGATCACAACAACAATTCAAGATTTATTTCCCAAAGTGATGA
AGAAAATGAGGGTTCCCATAACTTTGGGCTGCTGCTTGGTTTTGTTTCTCCTTGGTC
TCGTCTGTGTGACTCAGGCTGGAATTTACTGGGTTCATCTGATTGACCACTTCTGTG
CTGGATGGGGCATTTTAATTGCAGCTATACTGGAGCTAGTTGGAATCATCTGGATT
TATGGAGGGAACAGATTCATTGAGGATACAGAAATGATGATTGGAGCAAAGAGGTG
GATATTCTGGCTATGGTGGAGAGCTTGCTGGTTTGTAATTACGCCTATCCTTTTGAT
TGCAATATTTATCTGGTCATTGGTGCAATTTCATAGACCTAATTATGGCGCAATTC
CATACCCTGACTGGGGAGTTGCTTTAGGCTGGTGTATGATTGTTTTCTGCATTATTT
GGATTCCAATTATGGCTATCATAAAAATAATTCAGGCTAAAGGAAACATCTTTCAA
CGCCTTATAAGTTGCTGCAGACCAGCTTCTAACTGGGGTCCATACCTGGAACAACA
TCGTGGGGAAAGATATAAAGACATGGTAGATCCTAAAAAAGAGGCTGACCATGAAA
TACCTACTGTTAGTGGCAGCAGAAAACCGGAATGA （配列番号249）.

【０２０２】

活性化Ｔ細胞は、カチオン性アミノ酸トランスポーターの上方調節を介してアルギニン移入を劇的に増加させる。ＣＡＴの上方調節はＴ細胞増殖を促進する。アルギニン欠乏は

、炎症およびがんに関連する免疫抑制において基本的であり、Ｔ細胞機能の深刻な障害を引き起こす。アルギニン欠乏に応答して、Ｔ細胞はオートファジーを誘導して細胞内のアルギニンへのアクセスを増加させる。この細胞防御機構はＴ細胞生存率を維持するが、細胞増殖を維持することはできない。

【０２０３】

骨髄由来サプレッサー細胞は、Ｔ細胞からアルギニン等の必須代謝産物を奪うことによって、またはＴ細胞の生存性、遊走もしくは活性化を妨げることによって、免疫機能障害を直接促進し得る。ＭＤＳＣはまた、Ｔ制御性細胞および腫瘍関連マクロファージ等の他の免疫調節細胞を誘導し、資源に対する競合を増加させることによって、Ｔ細胞を間接的に抑制することができる。アルギニンの利用可能性は、これらの活性の多くをモジュレートする。腫瘍担持宿主におけるアルギナーゼ１の主要な供給源である多形核ＭＤＳＣは、アルギナーゼ１を分泌し、カチオン性アミノ酸トランスポーターを介してアルギニン取り込みを増強することによって細胞外アルギニンを減少させる。アルギニン媒介性腫瘍免疫回避の状況における適応免疫機能の再構築は、免疫学的抗腫瘍応答をブーストするための潜在的な治療戦略である。

【０２０４】

骨髄細胞およびがん細胞がアルギニンについてＴ細胞に打ち勝つときに生じるアルギニンの利用可能性が限られている環境において（例えば、ＴＭＥにおいて）、Ｔ細胞の増殖および活性を救済する方法が本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、特定のアミノ酸トランスポーターまたはアミノ酸トランスポーターの組み合わせを過剰発現するＣＡＲ－Ｔ細胞が本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、アルギニントランスポーターを過剰発現するＣＡＲ－Ｔ細胞が本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、アルギニンを細胞外空間からＣＡＲ－Ｔ細胞の細胞質ゾルに輸送することができるアミノ酸トランスポーターを発現または過剰発現するＣＡＲ－Ｔ細胞が本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、アミノ酸トランスポーターは、免疫原性を低下させるためのヒトアミノ酸トランスポーターであるが、他の種から改変されていてもよい。例えば、いくつかの実施形態では、アミノ酸トランスポーターはヒト化アミノ酸トランスポーターである。表１は、アルギニン等のカチオン性アミノ酸の双方向輸送が可能なヒトアミノ酸トランスポーターを記載する。

【表１】

表1 タンパク質	遺伝子 （複数可）	mRNA配列 アクセッション番号 （配列番号）	見かけのK_M (mmol/L)	Na^+依存性	トランス促進
CAT-1	SLC7A1	NM_003045.5 (配列番号 180)	.1-.16	なし	あり
CAT-2	SLC7A2	NM_001008539.4 (配列番号 184) NM_001164771.2 (配列番号 185) NM_001370337.1 (配列番号 186) NM_001370338.1 (配列番号 187) NM_003046.6 (配列番号 188)	3.4-3.9	なし	なし
CAT-3	SLC7A3	NM_001048164.3 (配列番号 204) NM_032803.6 (配列番号 205)	.2-.5	なし	中程度
CAT-4	SLC7A4	NM_004173.3 (配列番号 210)	NA	NA	NA
y^+LAT1 & 4F2hc	SLC7A7 & SLC3A2	NM_001126105.3 (配列番号 220) NM_003982.4 (配列番号 221) NM_001126106.4 (配列番号 222) & NM_001012662.3 (配列番号 227) NM_001012664.3 (配列番号 228) NM_001013251.3 (配列番号 229) NM_002394.6 (配列番号 230)	.34	なし	あり
y^+LAT2 & 4F2hc	SLC7A6 & SLC3A2	NM_001076785.3 (配列番号 214) NM_003983.6 (配列番号 215) & NM_001012662.3 (配列番号 227) NM_001012664.3 (配列番号 228) NM_001013251.3 (配列番号 229) NM_002394.6 (配列番号 230)	.12-.14	なし	あり
$b^{0,+}$AT & rBAT	SLC7A9 & SLC3A1	NM_001126335.2 (配列番号 234) NM_001243036.2 (配列番号 235) NM_014270.5 (配列番号 236) & NM_000341.4 (配列番号 242)	.08-.2	なし	あり
ATB^{0+}	SLC6A14	NM_007231.5 (配列番号 246)	.1-.15	あり	なし

【０２０５】

ＣＡＴファミリーのメンバーは、細胞内基質による異なるトランス促進による拡散の促進によって本質的にカチオン性のアミノ酸を輸送する。いくつかの細胞では、それらは、一酸化窒素シンターゼの基質としてのＬ－アルギニンの取り込みを制御することによってＮＯ合成速度を調節し得る。通常の生理学的濃度では、主にカチオン性アミノ酸トランスポーター１型（ＣＡＴ－１）によって表される生化学系ｙ＋担体が、原形質膜を通る主要な細胞トランスポーターシステムである。ＣＡＴ－１は、ＳＬＣ７Ａ１遺伝子によってコードされ、多くの系に広く分布しており、様々な細胞機能に重要である。ＣＡＴ－１はＮａ＋非依存性トランスポーターであり、アルギニンに対して最も高い親和性（最も低いＫ

$_M$）を有し、アルギニン濃度が低い場合でも効率的な輸送を可能にする。ＣＡＴ－１の強いトランス促進は、それがユニポートモードよりも交換において良好に機能することを示す。

【０２０６】

本開示はまた、ＣＡＴ－２Ａ^{R369E}、ＣＡＴ－２Ａ^{N381i}およびＣＡＴ－２Ａ$^{R369E/N381i}$等のＣＡＴ－２Ａアイソフォームの人工バリアントを企図する。カチオン性アミノ酸の見かけのK_M値およびＣＡＴ－１、ＣＡＴ－２ＢおよびＣＡＴ－３のトランス促進に対する感受性はシステムy^+に特徴的であるが、ＣＡＴ－２Ａは１０倍低い基質親和性を示し、膜のトランス側の基質にほとんど依存しない。このバリアントは、ＣＡＴ－１の細胞内ドメインからＣＡＴ－２Ａの相同ドメインに２つのアミノ酸を移植することによって人工的に作製される。具体的には、３６９位のＡｒｇ残基はＧｌｕ残基（Ｒ３６９Ｅ）で置き換えられ、一方３８１位にＡｓｎ残基が挿入される。得られたバリアントは、トランス促進を受けないが、ＣＡＴ－１に匹敵するK_Mを有する。

【０２０７】

ＣＡＲ－Ｔ細胞は、モノクローナル抗体に匹敵する標的特異性を示し、細胞傷害性Ｔ細胞のエフェクター機能を示し、ＣＡＲ－Ｔ処置を様々な疾患にとって魅力的にする。これらの特徴は、主要組織適合遺伝子複合体とは独立した抗原認識を可能にし、抗原の保存された必須エピトープを特異的に標的化するように設計することができる。

【０２０８】

固形腫瘍におけるＴＭＥは、免疫抑制シグナルの連発および必須栄養素の不足がＴ細胞疲弊をもたらす厳しい環境である。特に、アルギニンは、活性ながん細胞によって急速に消費され、浸潤した骨髄由来サプレッサー細胞から分泌される様々なアルギナーゼによって分解される。さらに、Ｔ細胞は、他のアミノ酸からアルギニンを再生することができず、外因性アルギニン供給に依存する。本発明者らは、ＣＡＲ－Ｔ細胞をアルギニントランスポーター（複数可）により増強することにより、これらの細胞がこれらの厳しい微小環境においてアルギニンについてより良好に競合することができることを発見した。

【０２０９】

アルギニントランスポーターの過剰発現はまた、例えば、患者に再注入される前に、増大したＣＡＲ－Ｔ細胞をプライミングするために利用され得る。アルギニントランスポーターを発現するＣＡＲ－Ｔ細胞を、ＴＭＥ内で発現およびその後の抗腫瘍活性を維持するのに十分なアルギニンを獲得するまで、アルギニンが豊富な条件でｅｘ　ｖｉｖｏで培養することができる。Ｔ細胞のｉｎ　ｖｉｔｒｏプライミングを介した細胞内アルギニン富化は、ＣＡＲ－Ｔ細胞の生存、寿命、活性および治療有効性を促進することができる。

【０２１０】

例示的なアルギニントランスポーターとしては、ＣＡＴ－１、ＣＡＴ－２、ＣＡＴ－３、およびＡＴＢ$^{0,+}$が挙げられ、これらはサブユニットを全く必要としなくてもよい。アルギニントランスポーター、y^+ＬＡＴ１＋４Ｆ２ｈｃ、y^+ＬＡＴ２＋４Ｆ２ｈｃ、または$b^{0,+}$ＡＴ＋ｒＢＡＴも企図される。例えば、ＣＡＴ－１、ＣＡＴ－２およびＣＡＴ－３はNa^+またはCl^-を共輸送せず、過剰発現された場合、膜電位に対する影響は最小限であり得る。ＣＡＴ－１はアルギニンに対して高い親和性（すなわち、最低K_m）を有し、これはアルギニン濃度が低い場合でも効率的な輸送を可能にし得る。ＣＡＴ－２の活性は、トランス促進によって影響されない場合がある。

【０２１１】

ａｒｇ＋ＣＡＲ－Ｔ細胞は、１またはそれを超える変異を含むアルギニントランスポーターを発現し得る。アルギニントランスポーターの発現を改善するための適切なアミノ酸修飾は、保存的または非保存的変異であり得る。コードされたトランスポーターが極性、非極性、塩基性または酸性アミノ酸トランスポーターに改変されるように変異を生じさせることができる。操作されたＣＡＲ－Ｔ細胞は、Ｔ細胞が全血産物から分離され、目的の抗原を特異的に標的とするキメラ抗原受容体をその表面上に生じさせるためにベクターを介して細胞に遺伝子を挿入することによって実験室で再操作される対象の全血から生成さ

れ得る。これらの改変されたＴ細胞を増加させ、対象の血流に戻し、そこで増加し続ける。理論に拘束されるものではないが、ＣＡＲ－Ｔ細胞は、対象に投与されると、がん細胞の表面上の標的に引きつけられると考えられる。理論に拘束されるものではないが、ＣＡＲ－Ｔ細胞は、標的抗原を発現する細胞を同定し、それらを死滅させると考えられる。ＣＡＲ－Ｔ細胞は、急性攻撃後に体内に留まり、標的細胞が戻るのを防ぐことができる。

ＣＡＲ－Ｔ細胞の産生方法

【０２１２】

本明細書に記載のＣＡＲ－Ｔ細胞は、対象、例えば処置を必要とする患者から採取された免疫細胞、例えばＣＤ４＋およびＣＤ８＋Ｔ細胞から産生され得る。適切なＴ細胞集団は、細胞分離法、例えば向流遠心溶出と組み合わせてアフェレーシス／白血球アフェレーシスを使用して全血から採取および単離することができる。Ｔ細胞集団を単離する方法は当該分野で公知であり、適切な機器、例えばＨａｅｍｏｎｅｔｉｃｓ Ｃｅｌｌ Ｓａｖｅｒ（Ｈａｅｍｏｎｅｔｉｃｓ、マサチューセッツ州ボストン）および／またはＣｌｉｎｉＭＡＣＳ Ｐｒｏｄｉｇｙ（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ Ｂｉｏｔｅｃ、ドイツ）を使用して実施することができる。単離されたＴ細胞は、例えば、フィーダー細胞および／またはバイオリアクターを用いて、例えば、抗ＣＤ３抗体、抗ＣＤ２８抗体、磁気ビーズコンジュゲート抗ＣＤ３抗体、磁気ビーズコンジュゲート抗ＣＤ２８抗体、成長因子（例えば、ＩＬ－２）および人工抗原提示細胞の存在下で培養することを含む当技術分野で公知の方法を使用して、拡大増殖および刺激され得る。適切なバイオリアクタシステムとしては、ＣｌｉｎｉＭＡＣＳ Ｐｒｏｄｉｇｙ（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ Ｂｉｏｔｅｃ、ドイツ）、ＷＡＶＥ Ｂｉｏｒｅａｃｔｏｒ（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、ペンシルバニア州ピッツバーグ）、およびＧ－Ｒｅｘ（Ｗｉｌｓｏｎ Ｗｏｌｆ Ｍａｎｕｆａｃｔｕｒｉｎｇ、ミネソタ州セントポール）が挙げられる。例えば、単離されたＴ細胞は、２００ＩＵ／ｍＬのＩＬ－２およびＴｒａｎｓＡｃｔビーズ（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ Ｂｉｏｔｅｃ、ドイツ）を補充したＴｅｘＭＡＣＳ培地（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ Ｂｉｏｔｅｃ、ドイツ）中、３７℃、５％CO_2で拡大増殖させることができる。Ｔ細胞集団を単離および拡大増殖する方法は、例えば、Ｌｅｖｉｎｅ ｅｔ ａｌ．，（２０１７）‘‘Ｇｌｏｂａｌ Ｍａｎｕｆａｃｔｕｒｉｎｇ ｏｆ ＣＡＲ Ｔ Ｃｅｌｌ Ｔｈｅｒａｐｙ’’ Ｍｏｌ Ｔｈｅｒ Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｃｌｉｎ Ｄｅｖ．４：９２－１０１に記載されている。

【０２１３】

本明細書に記載のＣＡＲ－Ｔ細胞を産生する方法はまた、ＣＡＲ、アミノ酸トランスポーター、またはＣＡＲおよびアミノ酸トランスポーターをコードする１またはそれを超える発現ベクターで拡大増殖Ｔ細胞集団をトランスフェクトするステップを含み得る。適切なトランスフェクション方法は当技術分野で公知であり、例えば、リン酸カルシウムトランスフェクション、リポフェクション、ポリマートランスフェクション、Ｆｕｇｅｎｅ産物ベースのトランスフェクション（Ｐｒｏｍｅｇａ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ、ウィスコンシン州マディソン）、および例えばＣｌｉｎｉＭＡＣＳ Ｅｌｅｃｔｒｏｐｏｒａｔｏｒ（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ Ｂｉｏｔｅｃ、ドイツ）を使用するエレクトロポレーションが挙げられる。本明細書に記載のいくつかの実施形態では、ＣＡＲ－Ｔ細胞を産生する方法は、拡大増殖Ｔ細胞集団に、１またはそれを超えるトランスポゾン含有プラスミド、例えばＳｌｅｅｐｉｎｇ ＢｅａｕｔｙトランスポゾンおよびＣＡＲ、アミノ酸トランスポーター、またはＣＡＲおよびアミノ酸トランスポーターをコードするプラスミドをトランスフェクトするステップを含み得る。

【０２１４】

本明細書に記載のいくつかの実施形態では、ＣＡＲ－Ｔ細胞を産生する方法は、ウイルス（例えば、レンチウイルス、レトロウイルス、アデノウイルス、またはアデノ随伴ウイルス）を使用して、ＣＡＲ、アミノ酸トランスポーター、またはＣＡＲおよびアミノ酸トランスポーターをコードする１またはそれを超える発現ベクターで拡大増殖Ｔ細胞集団を形質導入するステップを含み得る。

【０２１５】
適切なヌクレオチドコンストラクトでトランスフェクトまたは形質導入されたＴ細胞は、適切な培地（例えば、１ｍＭのＬ－アルギニン（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ、米国）を補充したＴｅｘＭＡＣＳ培地（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ　Ｂｉｏｔｅｃ、ドイツ））で更に栄養を与え、生存率についてアッセイすることができる。
【０２１６】
Ｔ細胞純度およびヘルパーＴ細胞対キラーＴ細胞の比は、適切な抗体（例えば、抗ＣＤ１９、ＣＤ１４、ＣＤ４５、ＣＤ３、ＣＤ４およびＣＤ８抗体）を使用するフローサイトメトリーおよび蛍光支援細胞選別（ＦＡＣＳ）法を使用して決定することができる。ＣＡＲおよびアルギニントランスポータータンパク質の発現は、ＣＡＲの抗原認識ドメインに特異的な、またはアルギニントランスポーターに特異的なカスタム抗体を使用して決定することができる。
【０２１７】
ＣＡＲ－Ｔ細胞内アルギニン含量は、Ｌ－アルギニンＥＬＩＳＡキット（ＡＬＰＣＯ、米国）を使用して決定することができる。
【０２１８】
本明細書に記載される方法は、得られた細胞の数に基づいて下流適用のためにＣＡＲ－Ｔ細胞を採取するステップを含み得る。例えば、いくつかの実施形態では、採取するためのＣＡＲ－Ｔ細胞の量としては、対象の体重１ｋｇあたり、約1×10^{3}個、約1×10^{4}個、約1×10^{5}個、約1×10^{6}個、約1×10^{7}個、約1×10^{8}個、約1×10^{9}個、約1×10^{10}個、約2×10^{10}個、約3×10^{10}個、約4×10^{10}個、約5×10^{10}個、約6×10^{10}個、約7×10^{10}個、約8×10^{10}個、約9×10^{10}個、約1×10^{11}個、約1×10^{12}個、約1×10^{13}個、約1×10^{14}個、約1×10^{15}個、約1×10^{3}～約3×10^{10}個、約1×10^{5}～約3×10^{10}個、約1×10^{3}～約1×10^{5}個、約1×10^{5}～約1×10^{15}個、約1×10^{5}～約1×10^{10}個、約1×10^{7}～約1×10^{12}個、約1×10^{5}～約1×10^{7}個、約1×10^{10}～約9×10^{10}個、または約1×10^{9}～約1×10^{11}個の細胞が挙げられる。いくつかの実施形態では、採取のためのＣＡＲ－Ｔ細胞の量としては、約1×10^{5}個、約1×10^{6}個、約1×10^{7}個、約1×10^{8}個、約1×10^{9}個、約1×10^{10}個、約1×10^{11}個、約1×10^{12}個、約1×10^{5}～約1×10^{12}個、約1×10^{5}～約1×10^{10}個、約1×10^{5}～約1×10^{7}個、約1×10^{7}～約1×10^{10}個、約1×10^{7}～約1×10^{12}個、約1×10^{9}～約1×10^{10}個、約1×10^{6}～約1×10^{8}個、約1×10^{7}～約1×10^{9}個、または約1×10^{9}～約1×10^{11}個の細胞が挙げられる。
【０２１９】
本明細書に記載される方法は、得られた細胞のアルギニン含有量に基づいて下流適用のためにＣＡＲ－Ｔ細胞を採取するステップを含み得る。例えば、いくつかの実施形態では、採取のためのＣＡＲ－Ｔ細胞は、細胞あたり、約１０μＭ、約２０μＭ、約３０μＭ、約４０μＭ、約５０μＭ、約６０μＭ、約７０μＭ、約８０μＭ、約９０μＭ、約１００μＭ、約２００μＭ、約３００μＭ、約４００μＭ、約５００μＭ、約６００μＭ、約７００μＭ、約８００μＭ、約９００μＭ、約１０００μＭ、約１５００μＭ、約２０００μＭ、約２５００μＭ、約３０００μＭ、約３５００μＭ、約４０００μＭ、約１００μＭ～約４０００μＭ、約１００μＭ～約１０００μＭ、約１００μＭ～約２０００μＭ、約１０００μＭ～約２０００μＭ、約１０００μＭ～約３０００μＭ、約１０００μＭ～約４０００μＭ、約５００μＭ～約１０００μＭ、約３０００μＭ～約４０００μＭ、約２０００μＭ～約４０００μＭ、または約５００μＭ～約２０００μＭのアルギニンの細胞内アルギニン含有量を有する細胞を含む。
【０２２０】
本明細書に記載されるＣＡＲ－Ｔ細胞は、特定のＣＡＲおよび／またはアミノ酸トランスポータータンパク質、例えば、アルギニントランスポータータンパク質を発現するよう

に遺伝子改変される。いくつかの実施形態では、アルギニントランスポーターをコードする発現カセットは、ＣＡＲをコードする発現カセットの前、後、または同時にＴ細胞に（例えば、遺伝子操作によって）導入される。アミノ酸トランスポーターをコードするヌクレオチド配列は、同じベクター上のＣＡＲをコードするヌクレオチド配列と共に配置することができる（例えば、ＣＡＲおよびトランスポーターの両方について１つのベクター）。これにより、ＣＡＲとトランスポーターの両方が同じ細胞に同時に導入され、その結果、得られた全てのａｒｇ＋ＣＡＲ－Ｔ細胞がトランスポーターによって増強される。いくつかの実施形態では、アミノ酸トランスポーターをコードするヌクレオチドコンストラクトは、ＣＡＲをコードするものとは別個のベクター（例えば、ＣＡＲおよびトランスポーターの両方について個々のベクター）に配置される。

【０２２１】

本明細書に記載されるＣＡＲ－Ｔ細胞は、ＣＡＲおよび／またはアミノ酸トランスポータータンパク質、例えば、アルギニントランスポータータンパク質に対する核酸配列をコードする１またはそれを超える特異的発現ベクターによるＴ細胞のトランスフェクション、エレクトロポレーションまたは形質転換によって産生され得る。本明細書に記載されるＣＡＲ－Ｔ細胞はまた、ＣＡＲに対する核酸配列および／またはアミノ酸トランスポータータンパク質、例えば、アルギニントランスポータータンパク質をコードする特異的発現ベクターを有する１またはそれを超えるウイルスをＴ細胞に形質導入することによって産生され得る。単離されたＴ細胞は、１またはそれを超えるレトロウイルスベクター、例えば組み込みγ－レトロウイルスベクターまたはレンチウイルスベクターで形質導入することができる。γ－レトロウイルスベクターおよびレンチウイルスベクターは、ランダムにＴ細胞ゲノムに組み込まれる。単離されたＴ細胞はまた、１またはそれを超える組み込み人工トランスポゾンで、または非組み込みＲＮＡ分子によるトランスフェクションを介して形質転換され得る。いくつかの実施形態では、単離されたＴ細胞にＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ－９発現コンストラクトをエレクトロポレーションし、特定のＣＡＲおよび／またはアミノ酸トランスポータータンパク質、例えばアルギニントランスポータータンパク質をコードする１またはそれを超えるアデノウイルスまたはＡＡＶベクターをトランスフェクトすることができる。

【０２２２】

例えば、ＣＡＲをコードする核酸配列およびアミノ酸トランスポーター、例えばアルギニントランスポーターをコードする核酸配列を含む発現ベクターでＴ細胞をトランスフェクトすることを含む、遺伝子改変Ｔ細胞（例えば、ＣＡＲ－Ｔ細胞）を産生する方法が本明細書に記載される。ＣＡＲをコードする核酸配列を含む第１の発現ベクターおよびアミノ酸トランスポーター、例えばアルギニントランスポーターをコードする核酸配列を含む第２の発現ベクターでＴ細胞をトランスフェクトすることを含む、遺伝子改変Ｔ細胞（例えば、ＣＡＲ－Ｔ細胞）を産生する方法も本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、トランスフェクションは、トランスフェクションの化学的方法（例えば、リン酸カルシウムトランスフェクション、リポフェクション、ポリマートランスフェクション（例えば、ＤＥＡＥ－デキストランまたはポリエチレンイミン（ＰＥＩ）トランスフェクション）、またはＦｕｇｅｎｅによって開発されたトランスフェクション試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ、ウィスコンシン州マディソン；例えば、ＦｕＧＥＮＥ　ＨＤまたはＦｕＧＥＮＥ　６トランスフェクション試薬））、トランスフェクションの非化学的方法（例えば、エレクトロポレーション、細胞圧搾、ソノポレーション、光トランスフェクション、プロトプラスト融合、インパルフェクション（ｉｍｐａｌｅｆｅｃｔｉｏｎ）、または流体力学的送達）、粒子ベースのトランスフェクション（遺伝子銃トランスフェクション、磁性補助トランスフェクション）、ヌクレオフェクション、または熱ショックトランスフェクションによって行うことができる。いくつかの実施形態では、方法は、Ｔ細胞に第１の発現ベクターおよび第２の発現ベクターを同時にまたは順次にトランスフェクトすることを含む。

【０２２３】

ＣＡＲをコードする核酸配列およびアミノ酸トランスポーター、例えばアルギニントランスポーターをコードする核酸配列を保有するウイルス（例えば、アデノウイルス、ＡＡＶ、レンチウイルス、またはレトロウイルス）でＴ細胞を形質導入することを含む、遺伝子改変Ｔ細胞（例えば、ＣＡＲ－Ｔ細胞）を産生する方法も本明細書に記載される。ＣＡＲをコードする核酸配列を保有する第１のウイルス（例えば、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、レンチウイルス、またはレトロウイルス）でＴ細胞を形質導入すること、およびアミノ酸トランスポーター、例えばアルギニントランスポーターをコードする核酸配列を保有する第２のウイルス（例えば、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、レンチウイルス、またはレトロウイルス）でＴ細胞を形質導入することを含む、遺伝子改変Ｔ細胞（例えば、ＣＡＲ－Ｔ細胞）を産生する方法も本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、方法は、Ｔ細胞に第１のウイルスおよび第２のウイルスを同時にまたは順次に形質導入することを含む。

【０２２４】

いくつかの実施形態では、遺伝子改変Ｔ細胞を産生する方法が、Ｔ細胞に発現ベクターをトランスフェクトすること、または細胞にウイルスを形質導入することを含む場合、この方法は、例えば抗生物質耐性によってトランスフェクタントを選択するステップも含み得る。

【０２２５】

いくつかの実施形態では、遺伝子改変Ｔ細胞を産生する方法が、Ｔ細胞に第１の発現ベクターおよび第２の発現ベクターを順次トランスフェクトすることを含む場合、この方法は、例えば抗生物質耐性または蛍光タンパク質等のＦＡＣＳに適した選択マーカーの発現によって、トランスフェクタントを選択するステップも含み得る。例えば、そのような方法は、第１の発現ベクターのトランスフェクタントを選択するステップを含み得る。そのような方法は、第２の発現ベクターのトランスフェクタントを選択するステップを更に含み得る。そのような方法は、第１および第２の発現ベクターのトランスフェクタントを選択するステップを更に含み得る。いくつかの実施形態では、第１の発現ベクターのトランスフェクタントに対する選択は、第２の発現ベクターによる形質移入の前に行われる。

【０２２６】

いくつかの実施形態では、遺伝子改変Ｔ細胞を産生する方法が、Ｔ細胞に第１のウイルスおよび第２のウイルスを順次形質導入することを含む場合、この方法はまた、形質導入された細胞を、例えば抗生物質耐性またはＦＡＣＳによって選択するステップを含み得る。例えば、そのような方法は、第１のウイルスで形質導入された細胞を選択するステップを含み得る。そのような方法は、第２のウイルスで形質導入された細胞を選択するステップを更に含み得る。そのような方法は、第１および第２のウイルスで形質導入された細胞を選択するステップを更に含み得る。いくつかの実施形態では、第１のウイルスで形質導入された細胞の選択は、第２のウイルスで形質導入する前に行われる。

【０２２７】

いくつかの実施形態では、遺伝子改変Ｔ細胞を産生する方法は、Ｔ細胞にウイルスを形質導入すること、およびＴ細胞に発現ベクターをトランスフェクトすることを含み、形質導入およびトランスフェクトはいずれかの順序で行うことができる（例えば、形質導入した後にトランスフェクトすること、または形質導入した後に形質導入すること）。例えば、いくつかの実施形態では、遺伝子改変Ｔ細胞を産生する方法は、ＣＡＲをコードする核酸配列を有するウイルスでＴ細胞を形質導入すること、およびアミノ酸トランスポーター、例えばアルギニントランスポーターをコードする核酸配列を含む発現ベクターでＴ細胞をトランスフェクトすることを含む。いくつかの実施形態では、遺伝子改変Ｔ細胞を産生する方法は、アミノ酸トランスポーター、例えばアルギニントランスポーターをコードする核酸配列を有するウイルスでＴ細胞を形質導入すること、およびＣＡＲをコードする核酸配列を含む発現ベクターでＴ細胞をトランスフェクトすることを含む。

ＣＡＲおよびアミノ酸トランスポーター発現ベクターおよび導入遺伝子

【０２２８】

本明細書に記載されるＣＡＲ－Ｔヌクレオチドコンストラクト（例えば、ヌクレオチド発現ベクターおよびウイルスヌクレオチドコンストラクト）は、標準的な成分、例えば、限定されないが、プロモーター、Ｋｏｚａｋ配列、遺伝子発現カセット、自己切断部位、選択のためのマーカー（例えば、蛍光タンパク質発現カセットまたは抗生物質耐性カセット）、逆位縦列反復配列、転写終結およびポリＡシグナル配列を含み得る。

【０２２９】

例示的なプロモーター配列としては、以下が挙げられる：

EF1α: GGCTCCGGTGCCCGTCAGTGGGCAGAGCGCACATCGCCCACAGTCCCCGA
GAAGTTGGGGGGAGGGGTCGGCAATTGAACCGGTGCCTAGAGAAGGTGGCGCGGGG
TAAACTGGGAAAGTGATGTCGTGTACTGGCTCCGCCTTTTTCCCGAGGGTGGGGGA
GAACCGTATATAAGTGCAGTAGTCGCCGTGAACGTTCTTTTTCGCAACGGGTTTGC
CGCCAGAACACAGGTAAGTGCCGTGTGTGGTTCCCGCGGGCCTGGCCTCTTTACGG
GTTATGGCCCTTGCGTGCCTTGAATTACTTCCACCTGGCTGCAGTACGTGATTCTTG
ATCCCGAGCTTCGGGTTGGAAGTGGGTGGGAGAGTTCGAGGCCTTGCGCTTAAGGA
GCCCCTTCGCCTCGTGCTTGAGTTGAGGCCTGGCCTGGGCGCTGGGGCCGCCGCGT
GCGAATCTGGTGGCACCTTCGCGCCTGTCTCGCTGCTTTCGATAAGTCTCTAGCCAT
TTAAAATTTTTGATGACCTGCTGCGACGCTTTTTTTCTGGCAAGATAGTCTTGTAAA
TGCGGGCCAAGATCTGCACACTGGTATTTCGGTTTTTGGGGCCGCGGGCGGCGACG
GGGCCCGTGCGTCCCAGCGCACATGTTCGGCGAGGCGGGGCCTGCGAGCGCGGCCA
CCGAGAATCGGACGGGGGTAGTCTCAAGCTGGCCGGCCTGCTCTGGTGCCTGGCCT
CGCGCCGCCGTGTATCGCCCCGCCCTGGGCGGCAAGGCTGGCCCGGTCGGCACCAG
TTGCGTGAGCGGAAAGATGGCCGCTTCCCGGCCCTGCTGCAGGGAGCTCAAAATGG
AGGACGCGGCGCTCGGGAGAGCGGGCGGGTGAGTCACCCACACAAAGGAAAAGGGC
CTTTCCGTCCTCAGCCGTCGCTTCATGTGACTCCACGGAGTACCGGGCGCCGTCCA
GGCACCTCGATTAGTTCTCGAGCTTTTGGAGTACGTCGTCTTTAGGTTGGGGGGAG
GGGTTTTATGCGATGGAGTTTCCCCACACTGAGTGGGTGGAGACTGAAGTTAGGCC
AGCTTGGCACTTGATGTAATTCTCCTTGGAATTTGCCCTTTTTGAGTTTGGATCTTG
GTTCATTCTCAAGCCTCAGACAGTGGTTCAAAGTTTTTTTCTTCCATTTCAGGTGTC
GTGA (配列番号２５０);

PGK: GGGTAGGGGAGGCGCTTTTCCCAAGGCAGTCTGGAGCATGCGCTTTAGCAG
CCCCGCTGGGCACTTGGCGCTACACAAGTGGCCTCTGGCCTCGCACACATTCCACA
TCCACCGGTAGGCGCCAACCGGCTCCGTTCTTTGGTGGCCCCTTCGCGCCACCTTCT
ACTCCTCCCCTAGTCAGGAAGTTCCCCCCCGCCCCGCAGCTCGCGTCGTGCAGGAC
GTGACAAATGGAAGTAGCACGTCTCACTAGTCTCGTGCAGATGGACAGCACCGCTG
AGCAATGGAAGCGGGTAGGCCTTTGGGGCAGCGGCCAATAGCAGCTTTGCTCCTTC
GCTTTCTGGGCTCAGAGGCTGGGAAGGGGTGGGTCCGGGGGCGGGCTCAGGGGCGG
GCTCAGGGGCGGGGCGGGCGCCCGAAGGTCCTCCGGAGGCCCGGCATTCTGCACGC
TTCAAAAGCGCACGTCTGCCGCGCTGTTCTCCTCTTCCTCATCTCCGGGCCTTTCG
(配列番号２５１);

CMV: CGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCC
CCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTT
TCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACAT
CAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCC
CGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACA
TCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGATGCGGTTTTGGCAGTACATCAAT
GGGCGTGGATAGCGGTTTGACTCACGGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCATTGACGT
CAATGGGAGTTTGTTTTGGCACCAAAATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAACA
ACTCCGCCCCATTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTCTATATA
AGCAGAGCT (配列番号２５２); and

CAG: GCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACC

CCCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACT
TTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACA
TCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGC
CCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTAC
ATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTCGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTC
ACTCTCCCCATCTCCCCCCCCTCCCCACCCCCAATTTTGTATTTATTTATTTTTTAA
TTATTTTGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGGGGCGCGCGCCAGGCGGGGC
GGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATC
AGAGCGGCGCGCTCCGAAAGTTTCCTTTTATGGCGAGGCGGCGGCGGCGGCGGCCC
TATAAAAAGCGAAGCGCGCGGCGGGCG (配列番号253).

【０２３０】

例示的な転写終結およびポリＡシグナル配列としては、以下が挙げられる：

ｂＧＨ ｐＡ：CTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGT
GCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGG
AAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGG
CAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGT
GGGCTCTATGG (配列番号254);

rbHBB pA: AATAAAAGATCTTTATTTTCATTAGATCTGTGTGTTGGTTTTTTGTG
TG (配列番号255);

SV40 pA: CTAGAGCTCGCTGATCAGCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCAT
CTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTG
TCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCT
ATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAG
CAGGCATGCTGGGGATATGCA (配列番号256); and

hGH pA: GACGGGTGGCATCCCTGTGACCCCTCCCCAGTGCCTCTCCTGGCCCTG
GAAGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGCCTTGTCCTAATAAAATTAAGTTGCATCAT
TTTGTCTGACTAGGTGTCCTTCTATAATATTATGGGGTGGAGGGGGGTGGTATGGA
GCAAGGGGCAAGTTGGGAAGACAACCTGTAGGGCCTGCGGGGTCTATTGGGAACCA
AGCTGGAGTGCAGTGGCACAATCTTGGCTCACTGCAATCTCCGCCTCCTGGGTTCA
AGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTTGTTGGGATTCCAGGCATGCATGACCA
GGCTCAGCTAATTTTTGTTTTTTTGGTAGAGACGGGGTTTCACCATATTGGCCAGG
CTGGTCTCCAACTCCTAATCTCAGGTGATCTACCCACCTTGGCCTCCCAAATTGCTG
GGATTACAGGCGTGAACCACTGCTCCCTTCCCTGTCCTTT (配列番号257).

【０２３１】

例示的な逆位縦列反復（ＴＩＲ）配列としては、以下のｐＴ４左逆位反復（ＬＩＲ）配列および右逆位反復（ＲＩＲ）配列が挙げられる：

pT4 LIR: TACAGTTGAAGTCGGAAGTTTACATACACTTAAGTTGGAGTCATTAAA
ACTCGTTTTTCAACTACTCCACAAATTTCTTGTTAACAAACAATAGTTTTGGCAAGT
CAGTTAGGACATCTACTTTGTGCATGACACAAGTCATTTTTCCAACAATTGTTTAC
AGACAGATTATTTCACTTATAATTCACTGTATCACAATTCCAGTGGGTCAGAAGTG
TACATACACGCGCTTGACTGTGCCTTT (配列番号258); and

pT4 RIR: TTAAACAATTTAAAGGCAATGCTACCAAATACTAAGCGCGTGTATGTA
CACTTCTGACCCACTGGGAATGTGATGAAAGAAATAAAAGCTGAAATGAATCATTC
TCTCTACTATTATTCTGATATTTCACATTCTTAAAATAAAGTGGTGATCCTAACTGA
CCTTAAGACAGGGAATCTTTACTCGGATTAAATGTCAGGAATTGTGAAAAAGTGAG
TTTAAATGTATTTGGCTAAGGTGTATGTAAACTTCCGACTTCAACTGTA (配列番号
259).

【０２３２】

例示的な自己切断部位ヌクレオチド配列としては、以下が挙げられる：

P2A: GCCACCAATTTCAGCCTGCTGAAACAGGCTGGCGACGTGGAAGAGAACCCT

GGACCT (配列番号260);
T2A: GGCAGCGGCGAGGGCAGAGGCAGCCTGCTGACCTGCGGCGACGTGGAGGAG
AACCCCGGCCCC (配列番号261);
E2A: GGCAGCGGCCAGTGCACCAACTACGCCCTGCTGAAGCTGGCCGGCGACGTG
GAGAGCAAC (配列番号262); and
F2A: GGCAGCGGCGTGAAGCAGACCCTGAACTTCGACCTGCTGAAGCTGGCCGGC
GACGTGGAGAGCAACCCCGGCCCC (配列番号263).

【0233】

例示的な選択マーカーヌクレオチド配列には、以下の蛍光タンパク質および抗生物質耐性タンパク質をコードする配列挙げられる：

mEGFP（蛍光タンパク質コード配列）：GTGTCCAAGGGCGAAGAACTGTTTAC
CGGCGTGGTGCCCATCCTGGTGGAACTGGATGGGGATGTGAACGGCCACAAGTTCA
GCGTTAGCGGAGAAGGCGAAGGCGACGCCACATACGGAAAGCTGACACTGAAGTTC
ATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCTGTGCCATGGCCAACACTGGTCACCACACTGAC
ATACGGCGTGCAGTGCTTCAGCAGATACCCCGACCATATGAAGCAGCATGACTTCT
TCAAGAGCGCCATGCCTGAGGGCTACGTGCAAGAGCGGACCATCTTCTTTAAGGAC
GACGGCAACTACAAGACCAGGGCCGAAGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTCGTGAA
CCGGATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAAGAGGACGGCAACATCCTGGGCCACA
AGCTCGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTGTACATCATGGCCGACAAGCAGAAA
AACGGCATCAAAGTGAACTTCAAGATCCGGCACAACATCGAGGACGGCTCAGTGCA
GCTGGCCGACCACTATCAGCAGAACACACCCATCGGAGATGGCCCCGTTCTGCTGC
CCGATAACCACTACCTGAGCACACAGAGCAAGCTGAGCAAGGACCCCAACGAGAAG
CGGGACCACATGGTCCTGCTGGAATTTGTGACAGCCGCCGGAATCACCCTCGGCAT
GGACGAGCTTTACAAA (配列番号264);

mEmerald（蛍光タンパク質コード配列）：GTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGT
TCACCGGCGTGGTGCCCATCCTGGTGGAGCTGGACGGCGACGTGAACGGCCACAAG
TTCAGCGTGAGCGGCGAGGGCGAGGGCGACGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAA
GTTCATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTGGTGACCACCC
TGACCTACGGCGTGCAGTGCTTCGCCAGATACCCCGACCACATGAAGCAGCACGAC
TTCTTCAAGAGCGCCATGCCCGAGGGCTACGTGCAGGAGAGAACCATCTTCTTCAA
GGACGACGGCAACTACAAGACCAGAGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGG
TGAACAGAATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGC
CACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAAGGTGTACATCACCGCCGACAAGCA
GAAGAACGGCATCAAGGTGAACTTCAAGACCAGACACAACATCGAGGACGGCAGCG
TGCAGCTGGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTG
CTGCCCGACAACCACTACCTGAGCACCCAGAGCAAGCTGAGCAAGGACCCCAACGA
GAAGAGAGACCACATGGTGCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGCATCACCCTGG
GCATGGACGAGCTGTACAAG (配列番号265);

mCherry 2（蛍光タンパク質コード配列）：GTGTCTAAGGGCGAAGAGGAC
AACATGGCCATCATCAAAGAATTCATGCGGTTCAAGGTGCACATGGAAGGCAGCGT
GAACGGCCACGAGTTCGAGATTGAAGGCGAAGGCGAGGGCAGACCTTACGAGGGAA
CACAGACCGCCAAGCTGAAAGTCACCAAAGGCGGCCCTCTGCCTTTTGCCTGGGAC
ATTCTGAGCCCTCAGTTTATGTACGGCTCCAAGGCCTACGTGAAGCACCCCGCCGA
TATTCCCGACTATCTGAAGCTGAGCTTCCCCGAGGGCTTCAACTGGGAGCGCGTGA
TGAATTTCGAGGACGGCGGCGTGGTCACCGTGACTCAAGATAGCTCTCTGCAGGAC
GGCGAGTTCATCTACAAAGTGAAGCTGCGGGGCACAAACTTCCCCAGCGACGGACC
TGTGATGCAGTGCAGAACAATGGGCTGGGAAGCCAGCACCGAGAGAATGTACCCAG
AAGATGGCGCCCTGAAGGGCGAGATTAAGCAGCGGCTGAAACTCAAGGATGGCGGC
CACTACGACGCCGAAGTGAAAACCACCTACAAGGCCAAGAAACCCGTGCAGCTGCC
TGGCGCCTACAACGTGGACATCAAGCTGGATATCCTGAGCCACAATGAGGACTACA

CCATCGTCGAGCAGTACGAGAGAGCCGAGGGGAGACATTCTACCGGCGGAATGGAC
GAGCTGTACAAA （配列番号266）;

mScarlet－i（蛍光タンパク質コード配列）：GTGTCTAAGGGCGAAGCCG
TGATCAAAGAATTCATGCGGTTCAAGGTGCACATGGAAGGCAGCATGAACGGCCAC
GAGTTCGAGATCGAAGGCGAAGGCGAGGGCAGACCTTATGAGGGAACACAGACCGC
CAAGCTGAAAGTGACCAAAGGCGGCCCTCTGCCTTTCAGCTGGGACATTCTGAGCC
CTCAGTTTATGTACGGCAGCCGGGCCTTCATCAAGCACCCTGCCGATATTCCCGAC
TACTACAAGCAGAGCTTCCCCGAGGGCTTCAAGTGGGAGAGAGTGATGAACTTCGA
GGACGGCGGAGCCGTGACCGTGACACAGGATACAAGCCTGGAAGATGGCACCCTGA
TCTACAAAGTGAAGCTGCGGGGCACCAACTTTCCACCTGATGGCCCCGTGATGCAG
AAAAAGACCATGGGCTGGGAAGCCAGCACCGAGAGACTGTATCCTGAGGATGGCGT
GCTGAAGGGCGACATCAAGATGGCCCTGAGACTGAAGGATGGCGGCAGATACCTGG
CCGACTTCAAGACCACCTACAAGGCCAAGAAACCCGTGCAGATGCCTGGCGCCTAC
AACGTGGACAGAAAGCTGGACATCACCAGCCACAACGAGGACTACACCGTGGTGGA
ACAGTACGAGCGGAGCGAAGGCAGACACTCTACAGGCGGAATGGACGAGCTGTACA
AA （配列番号267）;

ピューロマイシンN－アセチルトランスフェラーゼ（ピューロマイシン耐性コード配列）：ACAGAGTACAAACCTACAGTGCGCCTGGCCACCAGGGACGATGTTCCTAGAGC
CGTCAGAACTCTGGCCGCTGCCTTCGCCGATTATCCAGCCACAAGACACACCGTGG
ATCCCGACAGACACATCGAGAGAGTGACCGAGCTGCAAGAGCTGTTTCTGACCAGA
GTCGGCCTGGACATCGGCAAAGTGTGGGTTGCAGATGATGGCGCCGCTGTGGCTGT
GTGGACAACACCTGAATCTGTGGAAGCCGGCGCAGTGTTTGCCGAGATCGGACCTA
GAATGGCCGAGCTGAGCGGATCTAGACTGGCTGCTCAACAGCAGATGGAAGGCCTG
CTGGCTCCCCACAGACCAAAAGAGCCTGCTTGGTTTCTGGCCACCGTGGGCGTTAG
CCCTGACCACCAAGGCAAAGGACTGGGATCTGCTGTGGTGCTGCCTGGCGTTGAAG
CCGCTGAAAGAGCTGGCGTTCCAGCCTTCCTGGAAACAAGCGCCCCTCGGAACCTG
CCTTTCTACGAGAGACTGGGCTTTACCGTGACCGCCGATGTGGAAGTGCCAGAGGG
ACCAAGAACCTGGTGCATGACCAGAAAGCCTGGCGCC （配列番号268）;

アミノグリコシド３’－ホスホトランスフェラーゼII（G418耐性コード配列）：ATTGAACAAGATGGATTGCACGCAGGTTCTCCGGCCGCTTGGGTGGAGAGGCTATT
CGGCTATGACTGGGCACAACAGACAATCGGCTGCTCTGATGCCGCCGTGTTCCGGC
TGTCAGCGCAGGGGCGCCCGGTTCTTTTTGTCAAGACCGACCTGTCCGGTGCCCTG
AATGAACTGCAGGACGAGGCAGCGCGGCTATCGTGGCTGGCCACGACGGGCGTTCC
TTGCGCAGCTGTGCTCGACGTTGTCACTGAAGCGGGAAGGGACTGGCTGCTATTGG
GCGAAGTGCCGGGGCAGGATCTCCTGTCATCTCACCTTGCTCCTGCCGAGAAAGTA
TCCATCATGGCTGATGCAATGCGGCGGCTGCATACGCTTGATCCGGCTACCTGCCC
ATTCGACCACCAAGCGAAACATCGCATCGAGCGAGCACGTACTCGGATGGAAGCCG
GTCTTGTCGATCAGGATGATCTGGACGAAGAGCATCAGGGGCTCGCGCCAGCCGAA
CTGTTCGCCAGGCTCAAGGCGCGCATGCCCGACGGCGAGGATCTCGTCGTGACCCA
TGGCGATGCCTGCTTGCCGAATATCATGGTGGAAAATGGCCGCTTTTCTGGATTCA
TCGACTGTGGCCGGCTGGGTGTGGCGGACCGCTATCAGGACATAGCGTTGGCTACC
CGTGATATTGCTGAAGAGCTTGGCGGCGAATGGGCTGACCGCTTCCTCGTGCTTTA
CGGTATCGCCGCTCCCGATTCGCAGCGCATCGCCTTCTATCGCCTTCTTGACGAGTT
CTTC （配列番号269）；および

ハイグロマイシンBホスホトランスフェラーゼ（ハイグロマイシン耐性コード配列）：CCTGAACTCACCGCGACGTCTGTCGAGAAGTTTCTGATCGAAAAGTTCGACAGCGT
CTCCGACCTGATGCAGCTCTCGGAGGGCGAAGAATCTCGTGCTTTCAGCTTCGATG
TAGGAGGGCGTGGATATGTCCTGCGGGTAAATAGCTGCGCCGATGGTTTCTACAAA
GATCGTTATGTTTATCGGCACTTTGCATCGGCCGCGCTCCCGATTCCGGAAGTGCT
TGACATTGGGGAATTCAGCGAGAGCCTGACCTATTGCATCTCCCGCCGTGCACAGG

GTGTCACGTTGCAAGACCTGCCTGAAACCGAACTGCCCGCTGTTCTGCAGCCGGTC
GCGGAGGCCATGGATGCGATCGCTGCGGCCGATCTTAGCCAGACGAGCGGGTTCGG
CCCATTCGGACCGCAAGGAATCGGTCAATACACTACATGGCGTGATTTCATATGCG
CGATTGCTGATCCCCATGTGTATCACTGGCAAACTGTGATGGACGACACCGTCAGT
GCGTCCGTCGCGCAGGCTCTCGATGAGCTGATGCTTTGGGCCGAGGACTGCCCCGA
AGTCCGGCACCTCGTGCACGCGGATTTCGGCTCCAACAATGTCCTGACGGACAATG
GCCGCATAACAGCGGTCATTGACTGGAGCGAGGCGATGTTCGGGGATTCCCAATAC
GAGGTCGCCAACATCTTCTTCTGGAGGCCGTGGTTGGCTTGTATGGAGCAGCAGAC
GCGCTACTTCGAGCGGAGGCATCCGGAGCTTGCAGGATCGCCGCGGCTCCGGGCGT
ATATGCTCCGCATTGGTCTTGACCAACTCTATCAGAGCTTGGTTGACGGCAATTTC
GATGATGCAGCTTGGGCGCAGGGTCGATGCGACGCAATCGTCCGATCCGGAGCCGG
GACTGTCGGGCGTACACAAATCGCCCGCAGAAGCGCGGCCGTCTGGACCGATGGCT
GTGTAGAAGTACTCGCCGATAGTGGAAACCGACGCCCCAGCACTCGTCCGAGGGCA
AAGGAA (配列番号270).

【０２３４】

例えば、本明細書に記載されるＣＡＲ－Ｔ発現ベクターは、以下のヌクレオチド成分を含むことができる：プロモーター配列（例えば、ＥＦ１α、クメート、ＣＡＧ、ＣＭＶ、ＵｂＣまたはＰＧＫプロモータ配列）、抗原特異的標的化配列、膜貫通ドメイン配列（例えば、ＣＤ４、ＣＤ８α、ＣＤ２８、ＣＤ３ζまたはＩＣＯＳヌクレオチド配列）、膜貫通ドメイン配列（例えば、ＣＤ４、ＣＤ８α、ＣＤ２８、ＣＤ３ζまたはＩＣＯＳ膜貫通ドメインヌクレオチド配列）、および細胞内シグナル伝達ドメイン配列（例えば、ＦｃＲγまたはＣＤ３ζ細胞内シグナル伝達ドメイン配列）。本明細書に記載されるＣＡＲ－Ｔ発現ベクターは、以下の１またはそれを超える成分を更に含むことができる：１またはそれを超える共刺激ドメイン配列（例えば、４－１ＢＢ、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＣＤ４０、ＣＤ４０Ｌ、ＴＬＲ２、ＤＡＰ１０、ＯＸ４０、ＩＬ－２ＲＢ、ＩＬ－２ＲＡ、ＭＹＤ８８、またはＩＣＯＳ共刺激ドメイン配列）、アルギニントランスポーター配列（例えば、ＳＬＣ７Ａ１、ＳＬＣ７Ａ２、ＳＬＣ７Ａ３、ＳＬＣ７Ａ４、ＳＬＣ７Ａ６、ＳＬＣ７Ａ７、ＳＬＣ３Ａ２、ＳＬＣ３Ａ１、ＳＬＣ７Ａ９、またはＳＬＣ６Ａ１４ヌクレオチド配列）、およびヒンジまたはスペーサードメイン配列（複数可）。

【０２３５】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるＣＡＲ－Ｔ発現ベクターは、プロモーター配列（例えば、ＥＦ１α、ｃｕｍａｔｅ、ＣＭＶ、ＣＡＧ、ＵｂＣまたはＰＧＫプロモータ配列）およびアルギニントランスポーター配列（例えば、ＳＬＣ７Ａ１、ＳＬＣ７Ａ２、ＳＬＣ７Ａ３、ＳＬＣ７Ａ４、ＳＬＣ７Ａ６、ＳＬＣ７Ａ７、ＳＬＣ３Ａ２、ＳＬＣ３Ａ１、ＳＬＣ７Ａ９、またはＳＬＣ６Ａ１４ヌクレオチド配列）を含む。

【０２３６】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるＣＡＲ－Ｔ発現ベクターはまた、以下のものの１またはそれより多くを含むことができる：抗生物質選択カセット（例えば、アンピシリン、ジェネティシン、ゼオシン、ハイグロマイシン、ブラストサイジン、ピューロマイシン、またはカナマイシン耐性カセット）、および複製起点配列（例えば、ｐＵＣ、ｐＭＢ１、ｐＢＲ３２２、ＣｏｌＥ１、Ｒ６Ｋ、ｐ１５Ａ、ｐＳＣ１０１、ｐＭＳＣＶまたはＦ１配列）。本明細書に記載のレンチウイルスベクターおよびγ－レトロウイルスベクターは、以下のものの１またはそれより多くを含むことができる：５’長鎖末端反復（ＬＴＲ）配列（Ｕ３、Ｒ、およびＵ５配列のうち１またはそれより多くを含む）、３’ＬＴＲ配列（Ｕ３、Ｒ、およびＵ５配列のうち１またはそれより多くを含む）、ｐｓｉ（Ψ）配列、トランス活性化応答（ＴＡＲ）エレメント配列、中央ポリプリントラクト（ｃＰＰＴ）配列、ウッドチャック肝炎ウイルス転写後調節エレメント（ＷＰＲＥ）配列、およびＲｅｖ応答エレメント（ＲＲＥ）配列。本明細書に記載のアデノウイルスおよびＡＡＶベクターはまた、逆位末端反復（ＩＴＲ）配列を含み得る。

【０２３７】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるＣＡＲ－Ｔ発現ベクターは、下記の順の成分を含み得る：プロモーター配列、Ｋｏｚａｋ配列、開始コドン、目的のタンパク質をコードする１またはそれを超えるヌクレオチド配列（例えば、ＣＡＲヌクレオチド配列および／またはアミノ酸トランスポーターヌクレオチド配列、例えばアルギニントランスポーターヌクレオチド配列）、２Ａ自己切断部位、１またはそれを超える選択マーカーヌクレオチド配列（例えば、抗生物質耐性ヌクレオチド配列および／または蛍光タンパク質ヌクレオチド配列）、終止コドン、ならびに終結およびポリＡシグナルヌクレオチド配列。例示的なＣＡＲ－Ｔ発現ベクターは、図１に示されるｐＢＣＴｅｘ０１Ｇ，である。ｐＢＣＴｅｘ０１Ｇのヌクレオチド配列は以下の通りである：GCCACCTGACGTCTAAGA
AACCATTATTATCATGACATTAACCTATAAAAATAGGCGTATCACGAGGCCCTTTC
GTTGTAAAACGACGGCCAGTCGAACCACGCAATGCGTCTCGATCCGCAGTGTCTTG
CGTCTCTTACAGTTGAAGTCGGAAGTTTACATACACTTAAGTTGGAGTCATTAAAA
CTCGTTTTTCAACTACTCCACAAATTTCTTGTTAACAAACAATAGTTTTGGCAAGTC
AGTTAGGACATCTACTTTGTGCATGACACAAGTCATTTTTCCAACAATTGTTTACA
GACAGATTATTTCACTTATAATTCACTGTATCACAATTCCAGTGGGTCAGAAGTGT
ACATACACGCGCTTGACTGTGCCTTTGCTCTTCAATGGGAGGGCTCCGGTGCCCGT
CAGTGGGCAGAGCGCACATCGCCCACAGTCCCCGAGAAGTTGGGGGGAGGGGTCGG
CAATTGAACCGGTGCCTAGAGAAGGTGGCGCGGGGTAAACTGGGAAAGTGATGTCG
TGTACTGGCTCCGCCTTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCGTATATAAGTGCAGTA
GTCGCCGTGAACGTTCTTTTTCGCAACGGGTTTGCCGCCAGAACACAGGTAAGTGC
CGTGTGTGGTTCCCGCGGGCCTGGCCTCTTTACGGGTTATGGCCCTTGCGTGCCTTG
AATTACTTCCACCTGGCTGCAGTACGTGATTCTTGATCCCGAGCTTCGGGTTGGAA
GTGGGTGGGAGAGTTCGAGGCCTTGCGCTTAAGGAGCCCCTTCGCCTCGTGCTTGA
GTTGAGGCCTGGCCTGGGCGCTGGGGCCGCCGCGTGCGAATCTGGTGGCACCTTCG
CGCCTGTCTCGCTGCTTTCGATAAGTCTCTAGCCATTTAAAATTTTTGATGACCTGC
TGCGACGCTTTTTTTCTGGCAAGATAGTCTTGTAAATGCGGGCCAAGATCTGCACA
CTGGTATTTCGGTTTTTGGGGCCGCGGGCGGCGACGGGGCCCGTGCGTCCCAGCGC
ACATGTTCGGCGAGGCGGGGCCTGCGAGCGCGGCCACCGAGAATCGGACGGGGGTA
GTCTCAAGCTGGCCGGCCTGCTCTGGTGCCTGGCCTCGCGCCGCCGTGTATCGCCC
CGCCCTGGGCGGCAAGGCTGGCCCGGTCGGCACCAGTTGCGTGAGCGGAAAGATGG
CCGCTTCCCGGCCCTGCTGCAGGGAGCTCAAAATGGAGGACGCGGCGCTCGGGAGA
GCGGGCGGGTGAGTCACCCACACAAAGGAAAAGGGCCTTTCCGTCCTCAGCCGTCG
CTTCATGTGACTCCACGGAGTACCGGGCGCCGTCCAGGCACCTCGATTAGTTCTCG
AGCTTTTGGAGTACGTCGTCTTTAGGTTGGGGGGAGGGGTTTTATGCGATGGAGTT
TCCCCACACTGAGTGGGTGGAGACTGAAGTTAGGCCAGCTTGGCACTTGATGTAAT
TCTCCTTGGAATTTGCCCTTTTTGAGTTTGGATCTTGGTTCATTCTCAAGCCTCAGA
CAGTGGTTCAAAGTTTTTTTCTTCCATTTCAGGTGTCGTGATACTGCCGCCACCATG
GGCTCCGGCGCCACCAACTTTAGCCTGCTGAAACAGGCAGGCGACGTGGAAGAGAA
CCCTGGACCTGTGTCCAAGGGCGAAGAACTGTTTACCGGCGTGGTGCCCATCCTGG
TGGAACTGGATGGGGATGTGAACGGCCACAAGTTCAGCGTTAGCGGAGAAGGCGAA
GGCGACGCCACATACGGAAAGCTGACACTGAAGTTCATCTGCACCACCGGCAAGCT
GCCTGTGCCATGGCCAACACTGGTCACCACACTGACATACGGCGTGCAGTGCTTCA
GCAGATACCCCGACCATATGAAGCAGCATGACTTCTTCAAGAGCGCCATGCCTGAG
GGCTACGTGCAAGAGCGGACCATCTTCTTTAAGGACGACGGCAACTACAAGACCAG
GGCCGAAGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTCGTGAACCGGATCGAGCTGAAGGGCA
TCGACTTCAAAGAGGACGGCAACATCCTGGGCCACAAGCTCGAGTACAACTACAAC
AGCCACAACGTGTACATCATGGCCGACAAGCAGAAAAACGGCATCAAAGTGAACTT
CAAGATCCGGCACAACATCGAGGACGGCTCAGTGCAGCTGGCCGACCACTATCAGC
AGAACACACCCATCGGAGATGGCCCCGTTCTGCTGCCCGATAACCACTACCTGAGC
ACACAGAGCAAGCTGAGCAAGGACCCCAACGAGAAGCGGGACCACATGGTCCTGCT

GGAATTTGTGACAGCCGCCGGAATCACCCTCGGCATGGACGAGCTTTACAAAGGCG
GCGGAGGATCTGGCGGAGGTGGAAGCGGAGGCGGTGGAAGCACAGAGTACAAACCT
ACAGTGCGCCTGGCCACCAGGGACGATGTTCCTAGAGCCGTCAGAACTCTGGCCGC
TGCCTTCGCCGATTATCCAGCCACAAGACACACCGTGGATCCCGACAGACACATCG
AGAGAGTGACCGAGCTGCAAGAGCTGTTTCTGACCAGAGTCGGCCTGGACATCGGC
AAAGTGTGGGTTGCAGATGATGGCGCCGCTGTGGCTGTGTGGACAACACCTGAATC
TGTGGAAGCCGGCGCAGTGTTTGCCGAGATCGGACCTAGAATGGCCGAGCTGAGCG
GATCTAGACTGGCTGCTCAACAGCAGATGGAAGGCCTGCTGGCTCCCCACAGACCA
AAAGAGCCTGCTTGGTTTCTGGCCACCGTGGGCGTTAGCCCTGACCACCAAGGCAA
AGGACTGGGATCTGCTGTGGTGCTGCCTGGCGTTGAAGCCGCTGAAAGAGCTGGCG
TTCCAGCCTTCCTGGAAACAAGCGCCCCTCGGAACCTGCCTTTCTACGAGAGACTG
GGCTTTACCGTGACCGCCGATGTGGAAGTGCCAGAGGGACCAAGAACCTGGTGCAT
GACCAGAAAGCCTGGCGCCTGAGCTTCTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTG
TTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTT
CCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTG
GGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCA
TGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGCGCTGCATGAAGAGCTTAAACAATTTAAAG
GCAATGCTACCAAATACTAAGCGCGTGTATGTACACTTCTGACCCACTGGGAATGT
GATGAAAGAAATAAAAGCTGAAATGAATCATTCTCTCTACTATTATTCTGATATTT
CACATTCTTAAAATAAAGTGGTGATCCTAACTGACCTTAAGACAGGGAATCTTTAC
TCGGATTAAATGTCAGGAATTGTGAAAAAGTGAGTTTAAATGTATTTGGCTAAGGT
GTATGTAAACTTCCGACTTCAACTGTAAGAGACGGAGTCACTGCCAACCGAGACGG
TCATAGCTGTTTCCTGTGTGCCGCTTCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTCGT
TCGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAATACGGTTACCCACAG
AATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGG
AACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCCTGACGA
GCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAA
GATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGC
CGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATA
GCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTCGCTCCAAGCTGGGCTGT
GTGCACGAACCCCCCGTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCT
TGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACA
GGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCT
AACTACGGCTACACTAGAAGGACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGT
TACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTA
GCGGTGGTTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAA
GAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACTCACG
TTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAA
ATTAAAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTTGGTCTGAC
AGTTAGAAAAACTCATCGAGCATCAAATGAAACTGCAATTTATTCATATCAGGATT
ATCAATACCATATTTTTGAAAAAGCCGTTTCTGTAATGAAGGAGAAAACTCACCGA
GGCAGTTCCATAGGATGGCAAGATCCTGGTATCGGTCTGCGATTCCGACTCGTCCA
ACATCAATACAACCTATTAATTTCCCCTCGTCAAAAATAAGGTTATCAAGTGAGAA
ATCACCATGAGTGACGACTGAATCCGGTGAGAATGGCAAAAGTTTATGCATTTCTT
TCCAGACTTGTTCAACAGGCCAGCCATTACGCTCGTCATCAAAATCACTCGCATCA
ACCAAACCGTTATTCATTCGTGATTGCGCCTGAGCGAGTCGAAATACGCGATCGCT
GTTAAAAGGACAATTACAAACAGGAATCGAATGCAACCGGCGCAGGAACACGGCCA
GCGCATCAACAATATTTTCACCTGAATCAGGATATTCTTCTAATACCTGGAATGCT
GTTTTCCCGGGGATCGCTGTGGTGAGTAACCATGCATCATCAGGAGTACGGATAAA
ATGCTTGATGGTCGGAAGAGGCATAAATTCCGTCAGCCAGTTTAGTCTGACCATCT

CATCTGTAACATCATTGGCAACGCTACCTTTGCCATGTTTCAGAAACAACTCTGGC
GCATCGGGCTTCCCATACAATCGATAGATTGTCGCACCTGATTGCCCGACATTATC
GCGAGCCCATTTATACCCATATAAATCAGCATCCATGTTGGAATTTAATCGCGGCC
TAGAGCAAGACGTTTCCCGTTGAATATGGCTCATACTCTTCCTTTTTCAATATTATT
GAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAG
AAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGT （配列番号２７１）.

【０２３８】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるＣＡＲ－Ｔ発現ベクターは、以下の順序の成分を含み得る：プロモーター配列、Ｋｏｚａｋ配列、開始コドン、目的のタンパク質をコードする１またはそれを超えるヌクレオチド配列（例えば、ＣＡＲヌクレオチド配列および／またはアミノ酸トランスポーターヌクレオチド配列、例えばアルギニントランスポーターヌクレオチド配列）、終止コドン、終結およびポリＡシグナルヌクレオチド配列。

【０２３９】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるＣＡＲ－Ｔ発現ベクターは、以下の順序の成分を含み得る：左逆位反復配列、プロモーター配列（例えば、ＥＦ－１αプロモーター配列）、Ｋｏｚａｋ配列、開始コドン、目的のタンパク質をコードする１またはそれを超えるヌクレオチド配列（例えば、ＣＡＲヌクレオチド配列および／またはアミノ酸トランスポーターヌクレオチド配列、例えばアルギニントランスポーターヌクレオチド配列）、終止コドン、終結およびポリＡシグナルヌクレオチド配列（例えば、ｂＧＨ　ｐｏｌｙＡシグナル配列）、ならびに右逆位末端反復配列。例示的なＣＡＲ－Ｔ発現ベクターは、図２に示されるｐＢＣＴｅｘ０２ｍｉｎｉである。ｐＢＣＴｅｘ０２ｍｉｎｉのヌクレオチド配列は以下の通りである：CCAATGATTACAGTTGAAGTCGGAAGTTTACATAC
ACTTAAGTTGGAGTCATTAAAACTCGTTTTTCAACTACTCCACAAATTTCTTGTTAA
CAAACAATAGTTTTGGCAAGTCAGTTAGGACATCTACTTTGTGCATGACACAAGTC
ATTTTTCCAACAATTGTTTACAGACAGATTATTTCACTTATAATTCACTGTATCACA
ATTCCAGTGGGTCAGAAGTGTACATACACGCGCTTGACTGTGCCTTTGCTCTTCAA
TGGGAGGGCTCCGGTGCCCGTCAGTGGGCAGAGCGCACATCGCCCACAGTCCCCGA
GAAGTTGGGGGGAGGGGTCGGCAATTGAACCGGTGCCTAGAGAAGGTGGCGCGGGG
TAAACTGGGAAAGTGATGTCGTGTACTGGCTCCGCCTTTTTCCCGAGGGTGGGGGA
GAACCGTATATAAGTGCAGTAGTCGCCGTGAACGTTCTTTTTCGCAACGGGTTTGC
CGCCAGAACACAGGTAAGTGCCGTGTGTGGTTCCCGCGGGCCTGGCCTCTTTACGG
GTTATGGCCCTTGCGTGCCTTGAATTACTTCCACCTGGCTGCAGTACGTGATTCTTG
ATCCCGAGCTTCGGGTTGGAAGTGGGTGGGAGAGTTCGAGGCCTTGCGCTTAAGGA
GCCCCTTCGCCTCGTGCTTGAGTTGAGGCCTGGCCTGGGCGCTGGGGCCGCCGCGT
GCGAATCTGGTGGCACCTTCGCGCCTGTCTCGCTGCTTTCGATAAGTCTCTAGCCAT
TTAAAATTTTTGATGACCTGCTGCGACGCTTTTTTTCTGGCAAGATAGTCTTGTAAA
TGCGGGCCAAGATCTGCACACTGGTATTTCGGTTTTTGGGGCCGCGGGCGGCGACG
GGGCCCGTGCGTCCCAGCGCACATGTTCGGCGAGGCGGGGCCTGCGAGCGCGGCCA
CCGAGAATCGGACGGGGGTAGTCTCAAGCTGGCCGGCCTGCTCTGGTGCCTGGCCT
CGCGCCGCCGTGTATCGCCCCGCCCTGGGCGGCAAGGCTGGCCCGGTCGGCACCAG
TTGCGTGAGCGGAAAGATGGCCGCTTCCCGGCCCTGCTGCAGGGAGCTCAAAATGG
AGGACGCGGCGCTCGGGAGAGCGGGCGGGTGAGTCACCCACACAAAGGAAAAGGGC
CTTTCCGTCCTCAGCCGTCGCTTCATGTGACTCCACGGAGTACCGGGCGCCGTCCA
GGCACCTCGATTAGTTCTCGAGCTTTTGGAGTACGTCGTCTTTAGGTTGGGGGGAG
GGGTTTTATGCGATGGAGTTTCCCCACACTGAGTGGGTGGAGACTGAAGTTAGGCC
AGCTTGGCACTTGATGTAATTCTCCTTGGAATTTGCCCTTTTTGAGTTTGGATCTTG
GTTCATTCTCAAGCCTCAGACAGTGGTTCAAAGTTTTTTTCTTCCATTTCAGGTGTC
GTGATACTGCCGCCACCATGTAAGCTTCTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTG
TTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTT

CCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTG
GGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCA
TGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGCGCTGCATGAAGAGCTTAAACAATTTAAAG
GCAATGCTACCAAATACTAAGCGCGTGTATGTACACTTCTGACCCACTGGGAATGT
GATGAAAGAAATAAAAGCTGAAATGAATCATTCTCTCTACTATTATTCTGATATTT
CACATTCTTAAAATAAAGTGGTGATCCTAACTGACCTTAAGACAGGGAATCTTTAC
TCGGATTAAATGTCAGGAATTGTGAAAAAGTGAGTTTAAATGTATTTGGCTAAGGT
GTATGTAAACTTCCGACTTCAACTGTAATCGGAAAGAACATGTGAGCAAAAGGCCA
GCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCC
GCCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCG
ACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCC
TGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGT
GGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTCGCTC
CAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCG
GTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCA
GCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTT
GAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTC
TGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAA
ACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAA
AAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGA
ACGAAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACC
TAGATCCTTTTAAATTAAAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTA
AACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCT
GTCTATTTCGTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATAC
GGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGACCCACGCTCA
CCGGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACCAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAG
TGGTCCTGCAACTTTATCCGCCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAG
AGTAAGTAGTTCGCCAGTTAATAGTTTGCGCAACGTTGTTGCCATTGCTACAGGCA
TCGTGGTGTCACGCTCGTCGTTTGGTATGGCTTCATTCAGCTCCGGTTCCCAACGAT
CAAGGCGAGTTACATGATCCCCCATGTTGTGCAAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGT
CCTCCGATCGTTGTCAGAAGTAAGTTGGCCGCAGTGTTATCACTCATGGTTATGGC
AGCACTGCATAATTCTCTTACTGTCATGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGACTGG
TGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGCTCTT
GCCCGGCGTCAATACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAAGTGCTC
ATCATTGGAAAACGTTCTTCGGGGCGAAAACTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAG
ATCCAGTTCGATGTAACCCACTCGTGCACCCAACTGATCTTCAGCATCTTTTACTTT
CACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAAGGGAA
TAAGGGCGACACGGAAATGTTGAATACTCATACTCTTCCTTTTTCAATATTATTGA
AGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAA
AAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTGACGTC
(配列番号２７２).

【０２４０】

本明細書に記載されるＣＡＲ－Ｔ組み込みレンチウイルス由来導入遺伝子は、以下のヌクレオチド成分を含むことができる：５’長鎖末端反復（ＬＴＲ）配列（Ｕ３、Ｒ、およびＵ５配列のうち１またはそれより多くを含む）、プロモーター配列（例えば、ＥＦ１α、ｃｕｍａｔｅ、ＣＡＧ、ＣＭＶ、ＵｂＣまたはＰＧＫプロモータ配列）、抗原特異的標的化配列、膜貫通ドメイン配列（例えば、ＣＤ４、ＣＤ８α、ＣＤ２８、ＣＤ３ζまたはＩＣＯＳ膜貫通ドメインヌクレオチド配列）、細胞内シグナル伝達ドメイン配列（例えば、ＦｃＲγまたはＣＤ３ζ細胞内シグナル伝達ドメイン配列）、および３’ＬＴＲ配列（Ｕ３、Ｒ、およびＵ５配列のうち１またはそれより多くを含む）。本明細書に記載される

ＣＡＲ－Ｔ組み込み導入遺伝子は、以下の１またはそれを超える成分を更に含むことができる：ｐｓｉ（Ψ）配列、ＲＲＥ配列、１またはそれを超える共刺激ドメイン配列（例えば、４－１ＢＢ、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＣＤ４０、ＣＤ４０Ｌ、ＴＬＲ２、ＤＡＰ１０、ＯＸ４０、ＩＬ－２ＲＢ、ＩＬ－２ＲＡ、ＭＹＤ８８、またはＩＣＯＳ共刺激ドメイン配列）、アルギニントランスポーター配列（例えば、ＳＬＣ７Ａ１、ＳＬＣ７Ａ２、ＳＬＣ７Ａ３、ＳＬＣ７Ａ４、ＳＬＣ７Ａ６、ＳＬＣ７Ａ７、ＳＬＣ３Ａ２、ＳＬＣ３Ａ１、ＳＬＣ７Ａ９、またはＳＬＣ６Ａ１４ヌクレオチド配列）、またはヒンジもしくはスペーサードメイン配列。

【０２４１】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるＣＡＲ－Ｔ組み込み導入遺伝子は、以下のヌクレオチド成分を含む：５’長鎖末端反復（ＬＴＲ）配列（Ｕ３、Ｒ、およびＵ５配列のうち１またはそれより多くを含む）、プロモーター配列（例えば、ＥＦ１α、ｃｕｍａｔｅ、ＣＭＶ、ＣＡＧ、ＵｂＣまたはＰＧＫプロモータ配列）、アルギニントランスポーター配列（例えば、ＳＬＣ７Ａ１、ＳＬＣ７Ａ２、ＳＬＣ７Ａ３、ＳＬＣ７Ａ４、ＳＬＣ７Ａ６、ＳＬＣ７Ａ７、ＳＬＣ３Ａ２、ＳＬＣ３Ａ１、ＳＬＣ７Ａ９、またはＳＬＣ６Ａ１４ヌクレオチド配列）および３’ＬＴＲ配列（Ｕ３、Ｒ、およびＵ５配列のうち１またはそれより多くを含む）。本明細書に記載されるＣＡＲ－Ｔ組み込み導入遺伝子は、１またはそれを超えるｐｓｉ（Ψ）配列およびＲＲＥ配列を更に含み得る。

【０２４２】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の発現カセットは、Ｔ細胞で機能する真核生物プロモーター（例えば、ＥＦ－１α、ＰＧＫ、ＣＡＧまたはＣＭＶプロモーター）、先行するコザック配列を含むまたは含まないアミノ酸トランスポーターのコード配列、ならびに真核生物転写ターミネーターおよびポリＡシグナル（例えば、ＳＶ４０、ｈＧＨ、ｂＧＨ、ｒｂＨＢＢおよびｒｂＧｌｏｂ）を含み得る。発現カセットは、レンチウイルスまたはレトロウイルスを使用せずにゲノム組み込みを可能にするために、トランスポゾン（例えば、Ｓｌｅｅｐｉｎｇ　Ｂｅａｕｔｙ、ｐｉｇｇｙＢａｃ、Ｔｏｌ２）に埋め込むことができる。

【０２４３】

抗生物質耐性遺伝子（例えば、ピューロマイシンＮ－アセチルトランスフェラーゼ）、タンパク質タグ（例えば、６×Ｈｉｓ（配列番号２７８）、ＦＬＡＧ）、および／またはレポーター、例えば限定されないが、蛍光タンパク質もまた、下流選択を容易にするために、アミノ酸トランスポーター（例えば、融合タンパク質の形態で）とタンデムに、または別個の実体（例えば、アミノ酸トランスポーターコード配列からＩＲＥＳまたは２Ａ切断配列によって分離される）として本明細書に記載の発現ベクターに含めることができる。

【０２４４】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のアミノ酸トランスポーター発現ベクターは、以下の順序で成分を有することができるＩＲ／ＤＲ（ＳＢ）－$P_{EF1\alpha}$：：Ｋｏｚａｋ－ｔｒａｎｓｐｏｒｔｅｒ－Ｐ２Ａ－ＰＡＣ－$(G_4S)_3$－ｍＥＧＦＰ－ＢＧＨｐｏｌｙＡ－ＤＲ／ＩＲ（ＳＢ）（配列番号３０として開示される「$(G_4S)_3$」）。

腫瘍微小環境

【０２４５】

がん細胞は、その周囲から必須栄養素を枯渇させることによって、部分的に腫瘍の成長および増殖を許容する腫瘍微小環境（ＴＭＥ）を作り出す。ＴＭＥの代謝状況は、グルコース、脂質およびアミノ酸等の微小環境における栄養素の利用可能性を変化させるがん細胞の代謝活性によって調節される。例えば、ＴＭＥは、低レベルのアミノ酸アルギニンを特徴とする。アルギニン枯渇は、部分的には、腫瘍細胞によるＴＭＥからのアルギニンの取り込みによって引き起こされる。アルギニン枯渇はまた、腫瘍細胞、局所マクロファージ、顆粒球および骨髄由来サプレッサー細胞におけるアルギナーゼおよび誘導性一酸化窒素シンターゼ（ｉＮＯＳ）の活性化によって媒介される。

【０２４６】
特に、天然に存在するＴ細胞はアルギニンを合成することができない。したがって、Ｔ細胞は、外因性アルギニンの持続的供給に依存する。しかしながら、Ｔ細胞の活性化、生存、および持続性は、ＴＭＥ中の比較的低レベルのアルギニンによって損なわれる。特に、低いアルギニンレベルを含むＴＭＥの状態は、Ｔ細胞受容体シグナル伝達、解糖代謝、アミノ酸取り込み、および代謝を損ない、腫瘍特異的Ｔエフェクター細胞の抗腫瘍エフェクター機能を損なう。さらに、アミノ酸取り込みとは対照的に主に脂肪酸酸化に依存するＴｒｅｇ細胞は、ＴＭＥ条件下で生存し、腫瘍特異的Ｔエフェクター細胞に対して免疫抑制効果を発揮することができる。したがって、ＴＭＥの状態は、Ｔエフェクター細胞の分化を抑制し、免疫抑制を促進する。現在入手可能なＣＡＲ－Ｔ細胞は、それらの天然のＴ細胞対応物と同じＴＭＥにおける逆境に影響を受け易く、その結果、固形腫瘍におけるＣＡＲ－Ｔ処置の有効性が低下している。本発明は、アルギニンについてがん細胞およびＭＤＳＣと競合することができ、当該分野で公知のＣＡＲ－Ｔ細胞と比較して、固形腫瘍におけるそれらの生存、持続性および抗腫瘍活性を増加させるＣＡＲ－Ｔ細胞を提供する。
【０２４７】
特に、本発明は、アミノ酸、特にアルギニンを細胞外空間から細胞質ゾルに輸送する能力が増強されたＣＡＲ－Ｔ細胞を提供する。例えば、本明細書に記載されるＣＡＲ－Ｔ細胞は、アミノ酸（例えば、アルギニン）をＣＡＲ－Ｔ細胞に輸送することができるアミノ酸トランスポーターを発現するように遺伝子操作される。アミノ酸トランスポーターを発現するように遺伝子操作された本明細書に記載のＣＡＲ－Ｔ細胞は、アミノ酸トランスポーターを発現するように遺伝子操作されていないＴ細胞およびＣＡＲ－Ｔ細胞と比較して、より高いＴ細胞活性化、持続性、増殖および／または抗腫瘍活性を特徴とする。さらに、アミノ酸トランスポーターを発現するように遺伝子操作された本明細書に記載のＣＡＲ－Ｔ細胞は、アミノ酸トランスポーターを発現するように遺伝子操作されていないＴ細胞およびＣＡＲ－Ｔ細胞と比較して、ＴＭＥにおけるより高い生存率および持続性を特徴とする。
ＣＡＲ－Ｔ細胞プライミング
【０２４８】
一態様では、本発明は、ＣＡＲ－Ｔ細胞（例えば、本明細書に記載されるＣＡＲ－Ｔ細胞）における細胞内アルギニンレベルをモジュレートして、Ｔ細胞媒介性の免疫応答を、それを必要とする患者においてもたらす方法を含む。例えば、いくつかの実施形態では、本発明は、アルギニントランスポーターおよびＣＡＲを発現するＣＡＲ－Ｔ細胞を、アルギニンを含む培地に曝露することを含み、ＣＡＲ－Ｔ細胞を培地に曝露することは、ＣＡＲ－Ｔ細胞の細胞内アルギニン濃度を増加させるために効果的である。アルギニントランスポーターおよびＣＡＲを発現するＣＡＲ－Ｔ細胞をアルギニンを含む培地に曝露すること、例えば、そのようなＣＡＲ－Ｔ細胞をアルギニンが豊富な培地中でｉｎ　ｖｉｔｒｏ培養することにより、培地に曝露されていないＣＡＲ－Ｔ細胞に対して、ＣＡＲ－Ｔ細胞内アルギニン濃度を増加させることができる。そのような細胞内アルギニン富化ＣＡＲ－Ｔ細胞は、例えば、ＴＭＥの細胞外空間において、細胞外アルギニンについてがん細胞およびＭＤＳＣと競合することができる。したがって、いくつかの実施形態では、本発明は、アルギニントランスポーターおよびＣＡＲを発現するＣＡＲ－Ｔ細胞を、アルギニンを含む培地に曝露することを含み、ＣＡＲ－Ｔ細胞を培地に曝露することは、ＣＡＲ－Ｔの生存、寿命および機能的活性を増加させるために有効である。例えば、いくつかの実施形態では、ＣＡＲ－Ｔ細胞を培地に曝露することは、ＣＡＲ－Ｔ抗腫瘍活性（例えば、ＣＡＲ－Ｔ細胞を培地に曝露することは、固形腫瘍のＴＭＥにおけるＣＡＲ－Ｔ抗腫瘍活性を増加させるのに有効である）を増加させるために有効である。したがって、細胞内アルギニンが富化されたＣＡＲ－Ｔ細胞を投与する方法であって、血液悪性腫瘍ならびに固形腫瘍を処置するのに有効な方法も本明細書に記載される。
【０２４９】
いくつかの実施形態では、ＣＡＲ－Ｔ細胞の細胞内アルギニン濃度を増加させるために

効果的である培地は、生理学的レベルのＬ－アルギニン（０．２ｇ／Ｌまたは１００μｍｏｌ／Ｌが含まれるが、これらに限定されない）、または限定されないが、１００μｍｏｌ／Ｌ、２００μｍｏｌ／Ｌ、３００μｍｏｌ／Ｌ、４００μｍｏｌ／Ｌ、５００μｍｏｌ／Ｌ、６００μｍｏｌ／Ｌ、７００μｍｏｌ／Ｌ、８００μｍｏｌ／Ｌ、９００μｍｏｌ／Ｌ、１０００μｍｏｌ／Ｌもしくは１０００μｍｏｌ／Ｌ超等の超生理学的レベルのＬ－アルギニンを含有する。培地は、補充の有無にかかわらずＲＰＭＩ－１６４０であり得る。培地には、限定されないが、ウシ胎児血清、ヒトＡＢ血清、またはヒト血小板溶解物等の血清および／または栄養素を補充することができる。操作されたＴ細胞を培養し、細胞内アルギニンが、限定されないが、２０μｍｏｌ、３０μｍｏｌ、４０μｍｏｌ、５０μｍｏｌ、６０μｍｏｌ、７０μｍｏｌ、８０μｍｏｌ、９０μｍｏｌ、１００μｍｏｌ、２００μｍｏｌ、２０００μｍｏｌもしくは２０００μｍｏｌより多くなどの十分なレベルに蓄積するまで、Ｌ－アルギニンに富む培地においてプライミングすることができる。いくつかの実施形態では、ＣＡＲ－Ｔ細胞を、細胞内アルギニンが、細胞あたり、約１０μＭ、約２０μＭ、約３０μＭ、約４０μＭ、約５０μＭ、約６０μＭ、約７０μＭ、約８０μＭ、約９０μＭ、約１００μＭ、約２００μＭ、約３００μＭ、約４００μＭ、約５００μＭ、約６００μＭ、約７００μＭ、約８００μＭ、約９００μＭ、約１０００μＭ、約１５００μＭ、約２０００μＭ、約２５００μＭ、約３０００μＭ、約３５００μＭ、約４０００μＭ、約１００μＭ～約４０００μＭ、約１００μＭ～約１０００μＭ、約１００μＭ～約２０００μＭ、約１０００μＭ～約２０００μＭ、約１０００μＭ～約３０００μＭ、約１０００μＭ～約４０００μＭ、約５００μＭ～約１０００μＭ、約３０００μＭ～約４０００μＭ、約２０００μＭ～約４０００μＭ、または約５００μＭ～約２０００μＭのアルギニンに蓄積するまで、Ｌ－アルギニンが豊富な培地において培養し、プライミングすることができる。

キット

【０２５０】

本明細書に記載の医薬組成物を含むキットも本明細書に記載される。例えば、いくつかの実施形態では、アルギニントランスポーターを発現するＣＡＲ－Ｔ細胞およびＣＡＲを含む医薬組成物がキットとして包装される。本明細書に記載されるキットは、ＣＡＲ－Ｔ細胞を、処置を必要とする患者に投与するための指示を含み得る。本明細書に記載されるキットは、処置を必要とする患者への投与のためにＣＡＲ－Ｔ細胞をプライミングするための指示を含み得る。本明細書に記載されるキットは、アルギニントランスポーターおよびＣＡＲを発現するＣＡＲ－Ｔ細胞を産生するための指示を含み得る。いくつかの実施形態では、キットは、少なくとも１つのバッファー（例えば、Ｔ細胞をプライミングするのに十分なレベルのＬ－アルギニンを含むバッファー）、試薬、およびＣＡＲ－Ｔ細胞を産生するため、拡大するため、投与するため、および／またはプライミングするための詳細な指示を含み得る。

【０２５１】

ＣＡＲ－Ｔ細胞を産生するための本明細書に記載のキットは、ＣＡＲをコードする発現ベクター、アルギニントランスポーターをコードする発現ベクター、ＣＡＲおよびアルギニントランスポーターをコードする発現ベクター、および／またはＣＡＲおよび／またはアルギニントランスポーターの安定な組み込みのためのトランスポザーゼをコードする発現ベクターを含み得る。キットは、ＣＡＲおよびアルギニントランスポーターを発現することができるポリシストロニック発現ベクターを含み得る。

【０２５２】

ＣＡＲ－Ｔ細胞を作製するための本明細書に記載されるキットは、培養培地、細胞、トランスフェクション試薬、バッファー、ならびにＣＡＲ、アルギニントランスポーター、またはＣＡＲおよびアルギニントランスポーターをコードするヌクレオチドコンストラクトを含むウイルスを産生するためのヌクレオチドコンストラクトを含み得る。キットは、ＣＡＲおよびアルギニントランスポーターを発現することができるポリシストロニック発現ベクターを含み得る。

【０２５３】
本明細書に記載されるキットは、ＣＡＲ－Ｔ細胞におけるＣＡＲおよび／またはアルギニントランスポータータンパク質発現をアッセイするための試薬を含み得る。例えば、本明細書に記載のキットは、アルギニントランスポーターに特異的な抗体（例えば、ポリクローナル抗体）を含み得る。本明細書に記載されるキットは、ＣＡＲ抗原認識ドメインに特異的な抗体（例えば、ポリクローナル抗体）を含み得る。

がんを処置する方法

【０２５４】
この開示の方法は、疾患を処置、予防、停止、逆転または回復させる方法を含む。本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態では、疾患はがんである。いくつかの実施形態では、処置、予防、停止、逆転または回復の方法は、治療有効用量の本明細書に記載のＣＡＲ－Ｔ細胞、例えば本明細書に記載のａｒｇ＋ＣＡＲ－Ｔ細胞を投与することによって達成される。例えば、固形腫瘍がんの処置を必要とする患者において固形腫瘍がんを処置する方法であって、有効量の本明細書に記載のＣＡＲ－Ｔ細胞または本明細書に記載のＣＡＲ－Ｔ細胞を含む医薬組成物を患者に投与することを含む方法が本明細書に記載される。また、血液がんの処置を必要とする患者において血液がんを処置する方法であって、有効量の本明細書に記載のＣＡＲ－Ｔ細胞または本明細書に記載のＣＡＲ－Ｔ細胞を含む医薬組成物を患者に投与することを含む方法が本明細書に記載される。また、状態の処置を必要とするヒト患者において状態を処置する方法であって、治療有効量のアルギニントランスポーターおよびキメラ抗原受容体タンパク質を発現するＣＡＲ－Ｔ細胞を含む組成物、またはアルギニントランスポーターおよびキメラ抗原受容体タンパク質を発現するＣＡＲ－Ｔ細胞を含む医薬組成物をヒト患者に投与することを含む方法も本明細書に記載される。

【０２５５】
免疫系における複数の細胞の活性は、アルギニン、例えば、マクロファージ、Ｂ細胞、Ｔ細胞、ナチュラルキラー細胞、好中球および樹状細胞によってモジュレートされ得る。細胞内アルギニンのモジュレートは、Ｔ細胞媒介性免疫応答性をもたらし得る。したがって、細胞内アルギニンレベルをモジュレートしてＴ細胞媒介性免疫応答をもたらすことを必要とする患者において、細胞内アルギニンレベルをモジュレートしてＴ細胞媒介性免疫応答をもたらす方法であって、有効量の本明細書に記載のＣＡＲ－Ｔ細胞または本明細書に記載のＣＡＲ－Ｔ細胞を含む医薬組成物を患者に投与することを含む方法が本明細書に記載される。

【０２５６】
疾患の処置、予防、停止、逆転または緩和を必要とする対象または患者における疾患の処置、予防、停止、逆転または回復方法が本明細書に記載される。本明細書に記載の実施形態では、患者および対象は、ヒト、非ヒト霊長類、例えばチンパンジー、ならびに他の類人猿およびサル種；ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ等の家畜；ウサギ、イヌ、ネコ等の飼育動物；ラット、マウスおよびモルモット等のげっ歯類を包含する実験動物であり得る。対象または患者は、任意の年齢であり得る。対象および患者は、例えば、高齢成人、成人、青年、青年期前の子供（ｐｒｅ－ａｄｏｌｅｓｃｅｎｔ）、小児、幼児、または乳児であり得る。

【０２５７】
表１のアルギニントランスポーターを過剰発現する操作されたＣＡＲ－Ｔ細胞を含む、アルギニントランスポーターを過剰発現する操作されたＣＡＲ－Ｔ細胞で処置することができる疾患または状態の例としては、血液悪性腫瘍、固形腫瘍悪性腫瘍、転移性がん、良性腫瘍、非炎症性腫瘍、原発性腫瘍、および続発性腫瘍が挙げられる。

【０２５８】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の操作されたＣＡＲ－Ｔ細胞、例えば、表１のアルギニントランスポーターを過剰発現する操作されたＣＡＲ－Ｔ細胞を含む、アルギニントランスポーターを過剰発現するＣＡＲ－Ｔ細胞でがんを処置する方法が本明細書に

開示される。本明細書に記載のがんを処置する方法は、例えば、以下のいずれかを処置する方法を含む：急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、副腎皮質癌、ＡＩＤＳ関連がん、ＡＩＤＳ関連リンパ腫、肛門がん、虫垂がん、星細胞腫、神経芽細胞腫、基底細胞癌、胆管がん、膀胱がん、骨がん、脳腫瘍、例えば小脳星細胞腫、大脳星細胞腫／悪性神経膠腫、上衣腫、髄芽腫、テント上原始神経外胚葉腫瘍、視経路および視床下部神経膠腫、乳がん、気管支腺腫、バーキットリンパ腫、原発不明の癌、中枢神経系リンパ腫、小脳星細胞腫、子宮頸がん、小児がん、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄増殖性障害、結腸がん、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、線維形成性小円形細胞腫瘍、子宮内膜がん、上衣腫、食道がん、ユーイング肉腫、胚細胞性腫瘍、胆嚢がん、胃がん、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍、神経膠腫、有毛細胞白血病、頭頸部がん、心臓がん、肝細胞（肝臓）がん、ホジキンリンパ腫、下咽頭がん、眼球内黒色腫、膵島細胞癌、カポジ肉腫、腎臓がん、喉頭がん、口唇および口腔がん（ｏｒａｌ　ｃａｖｉｔｙ　ｃａｎｃｅｒ）、脂肪肉腫、肝臓がん、肺がん、例えば非小細胞および小細胞肺がん、リンパ腫、白血病、マクログロブリン血症、骨の悪性線維性組織球腫／骨肉腫、髄芽腫、黒色腫、中皮腫、原発不明転移性扁平上皮性頸部がん、口腔がん（ｍｏｕｔｈ　ｃａｎｃｅｒ）、多発性内分泌新生物症候群、骨髄異形成症候群、骨髄性白血病、鼻腔および副鼻腔がん、鼻咽頭癌、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺がん、口腔がん、中咽頭がん、骨肉腫／骨の悪性線維性組織球腫、卵巣がん、卵巣上皮がん、卵巣胚細胞腫瘍、膵臓がん、膵島細胞がん（ｐａｎｃｒｅａｔｉｃ　ｃａｎｃｅｒ　ｉｓｌｅｔ　ｃｅｌｌ）、副鼻腔がんおよび鼻腔がん、副甲状腺がん、陰茎がん、咽頭がん、褐色細胞腫、松果体星細胞腫、松果体胚腫、下垂体腺腫、胸膜肺芽腫、形質細胞新生物、原発性中枢神経系リンパ腫、前立腺がん、直腸がん、腎細胞癌、腎盂および尿管移行細胞がん、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺がん、肉腫、皮膚がん、メルケル細胞皮膚癌、小腸がん、軟部組織肉腫、扁平上皮癌、胃がん、Ｔ細胞リンパ腫、咽喉がん、胸腺腫、胸腺癌、甲状腺がん、栄養膜腫瘍（妊娠性）、原発部位が不明のがん、尿道がん、子宮肉腫、膣がん、外陰がん、ワルデンストロームマクログロブリン血症、ならびにウィルムス腫瘍。

【０２５９】

いくつかの実施形態では、ＣＡＲ－Ｔ細胞を投与するステップを含むがんを処置する方法において、ＣＡＲの抗原特異的標的領域は細胞表面抗原を認識して結合することができる。いくつかの実施形態では、ＣＡＲを、特異的モノクローナル抗体が存在するかまたはそれを生成することができるがんを処置する方法で使用することができる。特に、神経芽細胞腫、小細胞肺がん、黒色腫、卵巣がん、腎細胞癌、結腸がん、ホジキンリンパ腫、および小児急性リンパ芽球性白血病等のがんは、本明細書に記載のＣＡＲによって認識される抗原を有する。

【０２６０】

本明細書に記載される処置方法は、アルギニントランスポーターを過剰発現する操作されたＣＡＲ－Ｔ細胞を含めて、アミノ酸トランスポーターを過剰発現する遺伝子操作されたＣＡＲ－Ｔ細胞で対象（例えば、疾患を有する患者および／または状態を有する実験動物）を処置することを含み得る。疾患は、血液悪性腫瘍であり得る。疾患は、固形腫瘍悪性腫瘍であり得る。対象はヒトであり得る。処置は、疾患の臨床的発症前に対象に提供され得る。処置は、疾患の臨床的発症後に対象に提供され得る。

【０２６１】

処置は、疾患の臨床的発症の約１日後、１週間後、２週間後、３週間後、４週間後、５週間後、６週間後、７週間後、８週間後、１ヶ月後、２ヶ月後、３ヶ月後、４ヶ月後、５ヶ月後、６ヶ月後、７ヶ月後、８ヶ月後、９ヶ月後、１０ヶ月後、１１ヶ月後、１２ヶ月後、１年後、２年後、３年後、４年後、５年後、またはそれを超える期間後に対象に提供され得る。処置は、疾患の臨床的発症後約１時間、２時間、３時間、４時間、５時間、６時間、１２時間、１５時間、１８時間、１日、２日、３日、４日、５日、６日、１週間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、１ヶ月、２ヶ月、３ヶ月、４ヶ月、５ヶ月、６ヶ月、７ヶ月、８ヶ月、９ヶ月、１０ヶ月、１１ヶ月、１２ヶ月、１

年、２年、３年、４年、５年またはそれを超える期間、対象に提供され得る。処置は、疾患の臨床的発症後１時間より長く、２時間より長く、３時間より長く、４時間より長く、５時間より長く、６時間より長く、１２時間より長く、１５時間より長く、１８時間より長く、１日より長く、２日より長く、３日より長く、４日より長く、５日より長く、６日より長く、１週間より長く、２週間より長く、３週間より長く、４週間より長く、５週間より長く、６週間より長く、７週間より長く、８週間より長く、１ヶ月より長く、２ヶ月より長く、３ヶ月より長く、４ヶ月より長く、５ヶ月より長く、６ヶ月より長く、７ヶ月より長く、８ヶ月より長く、９ヶ月より長く、１０ヶ月より長く、１１ヶ月より長く、１２ヶ月より長く、１年より長く、２年より長く、３年より長く、４年より長く、５年より長くまたはそれを超える期間より長く、対象に提供され得る。処置は、疾患の臨床的発症後１時間未満、２時間未満、３時間未満、４時間未満、５時間未満、６時間未満、１２時間未満、１５時間未満、１８時間未満、１日未満、２日未満、３日未満、４日未満、５日未満、６日未満、１週間未満、２週間未満、３週間未満、４週間未満、５週間未満、６週間未満、７週間未満、８週間未満、１ヶ月未満、２ヶ月未満、３ヶ月未満、４ヶ月未満、５ヶ月未満、６ヶ月未満、７ヶ月未満、８ヶ月未満、９ヶ月未満、１０ヶ月未満、１１ヶ月未満、１２ヶ月未満、１年未満、２年未満、３年未満、４年未満、５年未満、またはそれを超える期間未満、対象に提供され得る。処置はまた、臨床試験においてヒトを処置することを含み得る。処置は、医薬組成物、例えば本開示を通して記載される１またはそれを超える医薬組成物を対象に投与することを含み得る。処置は、内因性アルギニンのレベルをｉｎ　ｖｉｖｏでモジュレートすることを含み得る。

【０２６２】

細胞成分を再導入する方法は当技術分野で公知であり、米国特許第４，８４４，８９３号および同第４，６９０，９１５号に例示されるような手順を含む。使用される活性化Ｔ細胞の量は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ使用とｉｎ　ｖｉｖｏ使用との間、ならびに標的細胞の量およびタイプによって異なり得る。投与される量はまた、患者の状態に応じて変化し、従事者によって全ての適切な要因を考慮することによって決定されるべきである。

操作されたＣＡＲ－Ｔ細胞との免疫チェックポイント治療の組み合わせ

【０２６３】

操作されたＣＡＲ－Ｔ細胞（またはその医薬組成物）、例えば、アミノ酸トランスポーターを過剰発現するＣＡＲ－Ｔ細胞、例えば、本明細書に開示されるアルギニントランスポーターを第２の治療薬と組み合わせて投与することを含む、併用療法およびその使用方法も本明細書に開示される。例えば、ＣＡＲおよびアミノ酸トランスポーター、例えばアルギニントランスポーターを発現するように改変された遺伝子改変Ｔ細胞を投与することを含む、がんを処置する方法、および免疫チェックポイントを標的とする免疫療法（例えば、免疫チェックポイント阻害剤）が本明細書に記載される。例えば、ＣＡＲおよびアミノ酸トランスポーター、例えばアルギニントランスポーターを発現するように改変された遺伝子改変Ｔ細胞と、ＰＤ－１とＰＤ－Ｌ１との相互作用を遮断する、またはＣＴＬＡ－４とＢ７－１／Ｂ７－２との相互作用を遮断する薬剤とを投与することを含む、がんを処置する方法が本明細書に記載される。例えば、ＣＡＲおよびアミノ酸トランスポーター、例えばアルギニントランスポーターを発現するように改変された遺伝子改変Ｔ細胞と、抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＣＴＬＡ－４抗体とを投与することを含む、がんを処置する方法が本明細書に記載される。ＣＡＲおよびアミノ酸トランスポーター、例えばアルギニントランスポーターを発現するように改変された遺伝子改変Ｔ細胞と、イピリムマブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブおよびセミプリマブからなる群から選択される化合物とを投与することを含む、がんを処置する方法も本明細書に記載される。本開示の併用療法は、がん処置の転帰を改善するために対象に共投与され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のＣＡＲ－Ｔ細胞および免疫チェックポイント阻害剤は、処置を必要とする患者に同時にまたは順次投与される。

【０２６４】

ほとんどの免疫学的チェックポイント分子は免疫グロブリンスーパーファミリーのメン

バーであり、制御されない免疫反応を防ぐ阻害性受容体であることが多い。適応免疫応答は、自己寛容を維持し、免疫応答中に起こり得る二次的組織損傷を最小限に抑えるために重要なそのようなチェックポイント分子によって制御される。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイントを標的とし、ＣＡＲ－Ｔ細胞によるアミノ酸取り込み、特にアルギニン取り込みを促進する併用療法は、固形悪性腫瘍および血液悪性腫瘍に罹患した対象に対してより良好な転帰をもたらし得る。

【０２６５】

免疫チェックポイントは、免疫系に固有の共刺激要素および阻害要素である。免疫チェックポイントは、自己寛容を維持し、生理学的免疫応答の持続時間および振幅をモジュレートして、免疫系が病原性感染に応答するときの組織への傷害を防ぐのに役立つ。免疫応答はまた、Ｔ細胞が腫瘍細胞に特徴的な抗原を認識すると開始され得る。Ｔ細胞からの免疫応答を制御するために使用される共刺激シグナルと阻害シグナルとの間の平衡は、免疫チェックポイントタンパク質によってモジュレートされ得る。Ｔ細胞が成熟して胸腺で活性化した後、Ｔ細胞は炎症および損傷の部位に移動して修復機能を果たすことができる。Ｔ細胞機能は、直接的な作用を介して、または免疫系に関与するサイトカインおよび膜リガンドの動員を介して起こり得る。Ｔ細胞の成熟、活性化、増殖、および機能に関与するステップは、共刺激シグナルおよび阻害シグナル、すなわち免疫チェックポイントタンパク質を介して調節することができる。腫瘍は、免疫耐性機構としてチェックポイントタンパク質の機能を調節不全にする可能性がある。したがって、チェックポイントタンパク質のモジュレーターの開発は治療的価値を有し得る。免疫チェックポイント分子の非限定的な例としては、ＣＴＬＡ４およびＰＤ－１が挙げられる。これらのチェックポイント分子を、経路中のＩＬ－２の上流で作用することができる。チェックポイント阻害剤には、ＰＤ－１とＰＤ－Ｌ１との相互作用を遮断する薬剤、またはＣＴＬＡ－４とＢ７－１／Ｂ７－２との相互作用を遮断する薬剤が含まれる。特定のチェックポイント阻害剤の例としては、以下の抗体ベースの薬物が挙げられる：イピリムマブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、およびセミプリマブが挙げられる。

【０２６６】

いくつかの場合において、本開示は、ヒト対象において状態を処置するための方法であって、（ａ）アルギニントランスポーター（複数可）およびキメラ抗原受容体タンパク質を異所的に発現するＣＡＲ－Ｔ細胞を含む治療有効量の組成物をヒト対象に投与すること、ならびに（ｂ）第２の治療薬をヒト対象に投与することを含み、第２の治療薬が、抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ　１、または抗ＣＴＬＡ－４抗体である、方法を提供する。第２の治療薬の投与は、ＣＡＲ－Ｔ細胞組成物を含む組成物の投与前、投与中または投与後に行うことができる。

【０２６７】

ＰＤ１は、ＣＤ２８／ＣＴＬＡ－４ファミリーに属する阻害性受容体であり、活性化Ｔ細胞、Ｂ細胞、単球、ＤＣおよびナチュラルキラー（ＮＫ）細胞の表面に発現される。ＣＴＬＡ－４とは対照的に、ＰＤ－１の主な役割は、感染に対する炎症応答のときの末梢組織におけるＴ細胞の活性の制限および自己免疫の制限である。慢性的な抗原曝露は、持続的に高レベルのＰＤ－１発現をもたらす可能性があり、これは、抗原特異的Ｔ細胞の疲弊またはアネルギーの状況を誘導し得、ＰＤ－１遮断によって少なくとも部分的に逆転され得る。いくつかの実施形態では、本開示の操作されたＣＡＲ－Ｔ細胞と、抗ＰＤ－１抗体または抗ＰＤ－Ｌ１抗体とが、状態に苦しんでいる対象に共投与される。

【０２６８】

ＣＴＬＡ－４（細胞傷害性Ｔリンパ球抗原４）は、ＣＤ１５２（分化抗原群１５２）としても知られている。ＣＴＬＡ－４は、共刺激分子ＣＤ２８と配列相同性およびリガンド（ＣＤ８０／Ｂ７－１およびＣＤ８６／Ｂ７－２）を共有するが、受容体としてＣＴＬＡ－４を発現するＴ細胞に阻害シグナルを送達することによって異なる。ＣＴＬＡ－４は、両方のリガンドに対してはるかに高い全体的親和性を有し、リガンド密度が制限的である場合、結合についてＣＤ２８と競合することができる。ＣＴＬＡ－４は、ＣＤ８＋エフェ

クターＴ細胞の表面に発現され、ナイーブＴ細胞およびメモリーＴ細胞の両方の初期活性化段階において機能的役割を果たす。ＣＴＬＡ－４は、Ｔ細胞活性化の初期段階中にＣＤ８０およびＣＤ８６に対する親和性の増加を介してＣＤ２８の活性を打ち消す。ＣＴＬＡ－４の主な機能には、ヘルパーＴ細胞のダウンモジュレーションおよび調節性Ｔ細胞免疫抑制活性の増強が含まれる。

【０２６９】

ＣＴＬＡ－４はまた、ＩＬ－２産生およびＩＬ－２受容体発現の阻害を介して免疫系機能を下方調節することができる。ＣＴＬＡ－４は、ＩＬ－２のＣＤ２８依存性上方調節を阻害することができ、ＩＬ－２産生の阻害は、細胞周期停止をもたらし得る。ＩＬ－２の減少およびその後の細胞周期停止は、ＣＴＬＡ－４の存在下で観察されるＴ細胞増殖の減少の原因となり得る。

他の併用療法

【０２７０】

上記のように、操作されたＣＡＲ－Ｔ細胞、例えばアミノ酸トランスポーターを過剰発現するＣＡＲ－Ｔ細胞、例えば本明細書に開示されるアルギニントランスポーターまたはその医薬組成物を第２の治療薬と組み合わせて投与することを含む、併用療法およびそれを使用する方法も本明細書に開示される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のＣＡＲ－Ｔ細胞、またはその医薬組成物、および第２の治療薬は、処置を必要とする患者に同時にまたは順次投与される。いくつかの実施形態では、方法は、治療有効量のＴ細胞または治療有効量のＣＡＲ－Ｔ細胞を含む組成物の投与前、投与中または投与後に第２の治療薬を投与することを含む。

【０２７１】

例えば、ＣＡＲおよびアミノ酸トランスポーター、例えばアルギニントランスポーターを発現するように改変された遺伝子改変Ｔ細胞、またはその医薬組成物、およびＤＮＡ損傷応答阻害剤（ＤＤＲｉ）を投与することを含む、がんを処置する方法が本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、ＤＤＲｉは、ＡＴＭ阻害剤、ＰＡＲＰ阻害剤、ＡＴＲ阻害剤、ＷＥＥ１阻害剤、Ｃｈｋ１阻害剤、Ｃｈｋ２阻害剤、およびＤＮＡ－プロテインキナーゼ阻害剤からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ＤＤＲｉは、ニラパリブ、オラパリブ、パミパリブ、ルカパリブ（カンシラート）、タラゾパリブ、ベリパリブおよびその類縁体からなる群から選択されるＰＡＲＰ阻害剤（ＰＡＲＰｉ）である。いくつかの実施形態では、ＤＤＲｉは、ＡＴＭ／ＡＴＲ阻害剤である。いくつかの実施形態では、ＡＴＭ／ＡＴＲ阻害剤は、ＡＺ２０、ＡＺＤ０１５６、ＡＺＤ１３９０、ＡＺＤ６７３８、ＢＡＹ－１８９５３４４、ＥＰＴ－４６４６４、Ｍ３５４１、Ｍ４３４４、Ｍ６６２０（以前はＶＥ－９２２またはＶＸ－９７０として知られていた）、ＮＵ６０２７、ＶＥ－８２１およびそれらの類縁体からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ＰＡＲＰｉは、アダボセルチブ、ＡＺＤ２８１１、またはそれらの類縁体である。いくつかの実施形態では、ＤＤＲｉは、ＷＥＥ１阻害剤、Ｃｈｋ１阻害剤、またはＣｈｋ２阻害剤である。いくつかの実施形態では、ＤＤＲｉは、ＡＺＤ７６４８、ＫＵ－０００６０６４８、ＮＵ７０２６、ＮＵ７４４１（ＫＵ－５７７８８）、ＰＩ－１０３、ＰＩＫ－７５　ＨＣＩ、ＰＰ１２１、ＳＦ２５２３およびそれらの類縁体からなる群より選択されるＤＮＡ依存性プロテインキナーゼ（ＤＮＡ－ＰＫ）阻害剤である。

【０２７２】

いくつかの実施形態では、方法は、ＣＡＲおよびアミノ酸トランスポーター、例えばアルギニントランスポーターを発現するように改変された遺伝子改変Ｔ細胞、またはその医薬組成物、ならびに放射線療法、化学療法、免疫療法、ホルモン療法、血管新生阻害剤、幹細胞移植療法、骨髄移植療法、または標的療法を投与すること含む。

【０２７３】

放射線療法の例としては、体外照射療法、体内照射療法、小線源療法および全身照射療法が挙げられる。

【０２７４】

化学療法剤の例としては、アルキル化剤（例えば、アルトレタミン、ベンダムスチン、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、シクロホスファミド、ダカルバジン、イホスファミド、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、オキサリプラチン、テモゾロミド、チオテパ、およびトラベクテジン）、ニトロソウレア（例えば、カルムスチン、ロムスチンおよびストレプトゾシン）、代謝拮抗薬（例えば、アザシチジン、５－フルオロウラシル（５－ｆｕ）、６－メルカプトプリン（６－ｍｐ）、カペシタビン（ゼローダ）、クラドリビン、クロファラビン、シタラビン（ａｒａ－ｃ）、デシタビン、フロクスウリジン、フルダラビン、ゲムシタビン（ジェムザール）、ヒドロキシ尿素、メトトレキサート、ネララビン、ペメトレキセド（アリムタ）、ペントスタチン、プララトレキセート、チオグアニンおよびトリフルリジン（trifluridien）／チピラシル）、アントラサイクリン（例えば、ダウノルビシン、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、ドキソルビシンリポソーム、エピルビシン、イダルビシンおよびバルルビシン）、非アントラサイクリン系抗腫瘍抗生物質（例えば、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、マイトマイシン－ｃおよびミトキサントロン）、トポイソメラーゼ阻害剤（例えば、イリノテカン、イリノテカンリポソーム、トポテカンエトポシド（ｖｐ－１６）、ミトキサントロン、テニポシド）、タキサンおよびビンカアルカロイド等の有糸分裂阻害剤（例えば、カバジタキセル、ドセタキセル、ｎａｂ－パクリタキセル、パクリタキセル、ビンカアルカロイドには、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンクリスチンリポソーム、ビノレルビンが含まれる）コルチコステロイド（例えば、プレドニゾン、メチルプレドニゾロンおよびデキサメタゾン）、全トランス型レチノイン酸、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、エリブリン、ヒドロキシ尿素、イクサベピロン、ミトタン、オマセタキシン、ペグアスパラギナーゼ、プロカルバジン、ロミデプシンおよびボリノスタットが挙げられる。

【０２７５】

免疫療法剤の例としては、免疫チェックポイント阻害剤、がん処置ワクチン（例えば、ヒトパピローマウイルスワクチン、Ｂ型肝炎ワクチン、Ｓｉｐｕｌｅｕｃｅｌ－Ｔ（Ｐｒｏｖｅｎｇｅ）およびＴａｌｉｍｏｇｅｎｅ　ｌａｈｅｒｐａｒｅｐｖｅｃ（Ｔ－ＶＥＣ））、モノクローナル抗体（例えば、アレムツズマブ、ベバシズマブ、セツキシマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、イピリムマブ、オファツムマブ、パニツムマブ、ペンブロリズマブ、ラニビズマブ、リツキシマブおよびトラスツズマブ）、および免疫系モジュレーター（例えば、インターロイキン（例えば、ＩＬ－２、ＩＬ－７、ＩＬ－２１およびＩＬ－１２）、サイトカイン（例えば、インターフェロン（ＩＦＮ－α、ＩＦＮ－βおよびＩＦＮ－γ）およびＧ－ＣＳＦ）、ケモカイン（例えば、ＣＣＬ３、ＣＣＬ２６、およびＣＸＣＬ７）、免疫調節性イミド薬物（例えば、サリドマイドおよびその類縁体（レナリドミド、ポマリドミド、およびアプレミラスト））、イミキモド、バチルス・カルメット・ゲリン（ＢＣＧ）、シトシンリン酸グアノシン、オリゴデオキシヌクレオチドおよびグルカン）が挙げられる。

【０２７６】

ホルモン療法の例としては、アビラテロン（Ｚｙｔｉｇａ（登録商標））、アナストロゾール（Ａｒｉｍｉｄｅｘ（登録商標））、エキセメスタン（Ａｒｏｍａｓｉｎ（登録商標））、フルベストラント（Ｆａｓｌｏｄｅｘ（登録商標））、レトロゾール（Ｆｅｍａｒａ（登録商標））、ロイプロリド（Ｅｌｉｇａｒｄ（登録商標）、Ｌｕｐｒｏｎ　Ｄｅｐｏｔ（登録商標））、トレミフェン（Ｆａｒｅｓｔｏｎ（登録商標））、フルオキシメステロン（Ｈａｌｏｔｅｓｔｉｎ（登録商標））、酢酸メゲストロール（Ｍｅｇａｃｅ（登録商標））、ビカルタミド（Ｃａｓｅｄ（登録商標））、ニルタミド（Ｎｉｌａｎｄｒｏｎ（登録商標））、フルタミド（Ｅｕｌｅｘｉｎ（登録商標））、ゴセレリン（Ｚｏｌａｄｅｘ（登録商標））、デガレリクス（Ｆｉｒｍａｇｏｎ（登録商標））およびタモキシフェン（Ｎｏｌｖａｄｅｘ（登録商標））が挙げられる。

【０２７７】

血管新生阻害剤の例としては、アキシチニブ（Ｉｎｌｙｔａ（登録商標））、ベバシズ

マブ（Ａｖａｓｔｉｎ（登録商標））、カボザンチニブ（Ｃｏｍｅｔｒｉｑ（登録商標））、エベロリムス（Ａｆｉｎｉｔｏｒ（登録商標））、レナリドミド（Ｒｅｖｌｉｍｉｄ（登録商標））、レンバチニブメシラート（Ｌｅｎｖｉｍａ（登録商標））、パゾパニブ（Ｖｏｔｒｉｅｎｔ（登録商標））、ラムシルマブ（Ｃｙｒａｍｚａ（登録商標））、レゴラフェニブ（Ｓｔｉｖａｒｇａ（登録商標））、ソラフェニブ（Ｎｅｘａｖａｒ（登録商標））、スニチニブ（Ｓｕｔｅｎｔ（登録商標））、サリドマイド（Ｓｙｎｏｖｉｒ、Ｔｈａｌｏｍｉｄ（登録商標））、バンデタニブ（Ｃａｐｒｅｌｓａ（登録商標））、およびジブ－アフリベルセプト（Ｚａｌｔｒａｐ（登録商標））が挙げられる。

【０２７８】

標的療法の例としては以下が挙げられる：ＥＧＦＲ阻害剤（例えば、セツキシマブ（Ｅｒｂｉｔｕｘ（登録商標））およびパニツムマブ（Ｖｅｃｔｉｂｉｘ（登録商標））、ＨＥＲ２阻害薬（例えば、トラスツズマブ（Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ（登録商標））、ペルツズマブ（Ｐｅｒｊｅｔａ（登録商標））、およびＡｄｏ－トラスツズマブエムタンシン（Ｋａｄｃｙｌａ（登録商標））、キナーゼ阻害薬（例えば、アキシチニブ（Ｉｎｌｙｔａ（登録商標））、ボスチニブ（Ｂｏｓｕｌｉｆ（登録商標））、カボザンチニブ（Ｃｏｍｅｔｒｉｑ（登録商標））、クリゾチニブ（Ｘａｌｋｏｒｉ（登録商標））、ダブラフェニブ（Ｔａｆｉｎｌａｒａ）、ダサチニブ（Ｓｐｒｙｃｅｌ（登録商標））、エルロチニブ（Ｔａｒｃｅｖａ（登録商標））、イブルチニブ（Ｉｍｂｒｕｖｉｃａ（登録商標））、イマチニブ（Ｇｌｅｅｖｅｃ（登録商標））、ラパチニブ（Ｔｙｋｅｒｂ（登録商標））、ニロチニブ（Ｔａｓｉｇｎａ（登録商標））、パゾパニブ（Ｖｏｔｒｉｅｎｔ（登録商標））、ポナチニブ（Ｉｃｌｕｓｉｇ（登録商標））、レゴラフェニブ（Ｓｔｉｖａｒｇａ（登録商標））、ソラフェニブ（Ｎｅｘａｖａｒ（登録商標））、スニチニブ（Ｓｕｔｅｎｔ（登録商標））、トラメチニブ（Ｍｅｋｉｎｉｓｔ（登録商標））、バンデタニブ（Ｃａｐｒｅｌｓａ（登録商標））およびベムラフェニブ（Ｚｅｌｂｏｒａｆ（登録商標））、ｍＴＯＲ阻害剤（例えば、シロリムス（Ｒａｐａｍｕｎｅ（登録商標））、エベロリムス（Ａｆｉｎｉｔｏｒ（登録商標））、およびテムシロリムス（Ｔｏｒｉｃｅｌ（登録商標））、ヘッジホッグ（ｈｅｄｇｅｈｏｄ）経路阻害剤（例えば、ビスモデギブ（Ｅｒｉｖｅｄｇｅ（登録商標））、免疫系標的阻害剤（例えば、アレムツズマブ（Ｃａｍｐａｔｈ（登録商標））、ブレンツキシマブベドチン（Ａｄｃｅｔｒｉｓ（登録商標））、イピリムマブ（Ｙｅｒｖｏｙ（登録商標））、イブリツモマブチウキセタン（Ｚｅｖａｌｉｎ（登録商標））、オビヌツズマブ（Ｇａｚｙｖａ（商標））、オファツムマブ（Ａｚｅｒｒａ（登録商標））およびリツキシマブ（Ｒｉｔｕｘａｎ（登録商標））、ＶＥＧＦ受容体阻害剤（例えば、ベバシズマブ（Ａｖａｓｔｉｎ（登録商標））およびｚｉｖ－アフリベルセプト（Ｚａｌｔｒａｐ（登録商標））、エストロゲン標的阻害剤（例えば、アナストロゾール（Ａｒｉｍｉｄｅｘ（登録商標））、エキセメスタン（Ａｒｏｍａｓｉｎ）、フルベストラント（Ｆａｓｌｏｄｅｘ（登録商標））、レトロゾール（Ｆｅｍａｒａ（登録商標））、ラロキシフェン（Ｅｖｉｓｔａ（登録商標））、クエン酸タモキシフェンおよびクエン酸トレミフェン（Ｆａｒｅｓｔｏｎ（登録商標））、アンドロゲン標的阻害剤（例えば、アビラテロン酢酸塩（Ｚｙｔｉｇａ（登録商標））、ビカルタミド（Ｃａｓｏｄｅｘ（登録商標））、エンザルタミド（Ｘｔａｎｄｉ（登録商標））、フルタミドおよびニルタミド（Ｎｉｌａｎｄｒｏｎ（登録商標））、プロテアソーム標的阻害剤（例えば、ボルテゾミブ（Ｖｅｌｃａｄｅ（登録商標））およびカルフィルゾミブ（Ｋｙｐｒｏｌｉｓ（商標））、ヒストンデアセチラーゼ標的阻害剤（例えば、ロミデプシン（Ｉｓｔｏｄａｘ（登録商標））およびボリノスタット（Ｚｏｌｉｎｚａ（登録商標））、葉酸標的阻害剤（例えば、プララトレキセート（Ｆｏｌｏｔｙｎ（登録商標））およびレチノイン酸受容体標的阻害剤（例えば、イソトレチノイン、トレチノイン、アシトレチン（Ｓｏｒｉａｔａｎｅ（登録商標））、およびベキサロテン（Ｔａｒｇｒｅｔｉｎ（登録商標））。

【０２７９】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、ＣＡＲおよびアミノ酸トラン

スポーター、例えばアルギニントランスポーターを発現するように改変された遺伝子改変Ｔ細胞、またはその医薬組成物を投与すること、ならびに患者に手術を行うことを含む。いくつかの実施形態では、方法は、ＣＡＲおよびアミノ酸トランスポーター、例えばアルギニントランスポーターを発現するように改変された遺伝子改変Ｔ細胞、またはその医薬組成物を投与することを含み、投与は、抗がん手術を受けたことがある患者、抗がん手術を受ける患者、または抗がん手術の候補である患者に対するものである。抗がん手術には、例えば、凍結手術、レーザー手術、温熱療法、光線力学的療法、開放手術、低侵襲手術が含まれる。

医薬組成物

【０２８０】

本発明の医薬組成物は、本明細書に記載のＣＡＲ－Ｔ細胞を過剰発現する任意のアルギニントランスポーターと、他の化学成分、例えば担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤および／または賦形剤との組み合わせであり得る。医薬組成物は、本明細書に記載される操作されたＣＡＲ－Ｔ細胞の生物への投与を容易にする。医薬組成物は、例えば、静脈内、皮下、筋肉内、直腸、エアロゾル、非経口、眼（ophthalmic）、肺、経皮、膣、眼（optic）、鼻および局所投与を含む様々な形態および経路によって医薬組成物として治療有効量で投与することができる。医薬組成物は、例えば、臓器へのＣＡＲ－Ｔ細胞の直接注入を介して、局所的または全身的に投与することができる。

【０２８１】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるＣＡＲ－Ｔ医薬組成物は、静脈内に、例えば、静脈内点滴によって投与される。いくつかの実施形態では、ＣＡＲ－Ｔ医薬組成物の用量は、約２０～約３０分間の間に投与される。いくつかの実施形態では、ＣＡＲ－Ｔ医薬組成物の用量は、約５分、約１０分、約１５分、約２０分、約２５分、約３０分、約３５分、約４０分、約４５分、約５０分、約５５分、約１時間、約２時間、約３時間、約４時間、約５時間、約１０～約２０分、約１０～約３０分、約１０～約６０分、約３０～約６０分、約４０～約６０分、約２０～約３０分、約２０～約４０分、約１時間～約２時間、約１時間～約３時間、約１時間～約４時間、約１時間～約５時間、約１時間～約６時間、約２時間～約３時間、約２時間～約４時間、または約３時間～約６時間の間に投与される。

【０２８２】

いくつかの実施形態では、ＣＡＲ－Ｔ医薬組成物の用量が、１、２、３、４、５、６または７日間にわたって毎日、対象に投与される。いくつかの実施形態では、ＣＡＲ－Ｔ医薬組成物の用量は、１週間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、１１週間、１２週間、約１ヶ月、約２ヶ月、約３ヶ月、約４ヶ月、約５ヶ月、約６ヶ月、約７ヶ月、約８ヶ月、約９ヶ月、約１０ヶ月、約１１ヶ月、約１２ヶ月、約１～約２週間、約１～約３週間、約２～約３週間、約１～約４週間、約２～約４週間、約３～約４週間、約１～約１２週間、約４～約１２週間、約６～約１２週間、約８～約１２週間、約１０～約１２週間、約６～約２４週間、約８～約２４週間、約１０～約２４週間、約１２～約２４週間、約６～約１８週間、約８～約１８週間、約１０～約１８週間、約１２～約１８週間、約１４～約１８週間、または約１６～約１８週間にわたり毎週対象に投与される。いくつかの実施形態では、ＣＡＲ－Ｔ医薬組成物の用量は、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、１１週間、１２週間、約１ヶ月、約２ヶ月、約３ヶ月、約４ヶ月、約５ヶ月、約６ヶ月、約７ヶ月、約８ヶ月、約９ヶ月、約１０ヶ月、約１１ヶ月、約１２ヶ月、約１～約２週間、約４～約１２週間、約６～約１２週間、約８～約１２週間、約１０～約１２週間、約６～約２４週間、約８～約２４週間、約１０～約２４週間、約１２～約２４週間、約６～約１８週間、約８～約１８週間、約１０～約１８週間、約１２～約１８週間、約１４～約１８週間、または約１６～約１８週間にわたり２週ごとに対象に投与される。

【０２８３】

本明細書に提供される処置方法または使用方法を実施する際に、本明細書に記載される

ＣＡＲ－Ｔ細胞を過剰発現する治療有効量のアルギニントランスポーターは、免疫系に影響を及ぼす状態に罹患している対象に対し、医薬組成物で投与される。いくつかの実施形態では、対象は、ヒト等の哺乳動物である。治療有効量は、疾患の重症度、対象の年齢および相対的な健康状態、使用される化合物の効力、および他の要因に応じて大きく変化し得る。

【０２８４】

本明細書に記載の医薬組成物は、遺伝子操作された生細胞、例えば、アルギニントランスポーターを過剰発現するＣＡＲ－Ｔ細胞を含み得る。本明細書に記載されるＣＡＲ－Ｔ医薬組成物は、対象に個別の用量で投与され得る。例えば、本明細書に記載されるＣＡＲ－Ｔ細胞医薬組成物は、10^4～10^{11}細胞／ｋｇ対象の体重、10^5～10^{11}細胞／ｋｇ対象の体重、10^6～10^{11}細胞／ｋｇ対象の体重、10^7～10^{11}細胞／ｋｇ対象の体重、10^8～10^{11}細胞／ｋｇ対象の体重、10^9～10^{11}細胞／ｋｇ対象の体重、10^{10}～10^{11}細胞／ｋｇ対象の体重、10^4～10^{10}細胞／ｋｇ対象の体重、10^5～10^{10}細胞／ｋｇ対象の体重、10^6～10^{10}細胞／ｋｇ対象の体重、10^7～10^{10}細胞／ｋｇ対象の体重、10^8～10^{10}細胞／ｋｇ対象の体重、10^9～10^{10}細胞／ｋｇ対象の体重、10^4～10^9細胞／ｋｇ対象の体重、10^5～10^9細胞／ｋｇ対象の体重、10^6～10^9細胞／ｋｇ対象の体重、10^7～10^9細胞／ｋｇ対象の体重、10^8～10^9細胞／ｋｇ対象の体重、10^4～10^8細胞／ｋｇ対象の体重、10^5～10^8細胞／ｋｇ対象の体重、10^6～10^8細胞／ｋｇ対象の体重、10^7～10^8細胞／ｋｇ対象の体重、10^4～10^7細胞／ｋｇ対象の体重、10^5～10^7細胞／ｋｇ対象の体重、10^6～10^7細胞／ｋｇ対象の体重、10^4～10^6細胞／ｋｇ対象の体重、10^5～10^6細胞／ｋｇ対象の体重、または10^4～10^5細胞／ｋｇ対象の体重の投与量で投与され得る。

【０２８５】

いくつかの実施形態では、ＣＡＲ－Ｔ細胞医薬組成物の用量は、対象の体重１ｋｇあたり、約1×10^3個、約1×10^4個、約1×10^5個、約1×10^6個、約1×10^7個、約1×10^8個、約1×10^9個、約1×10^{10}個、約2×10^{10}個、約3×10^{10}個、約4×10^{10}個、約5×10^{10}個、約6×10^{10}個、約7×10^{10}個、約8×10^{10}個、約9×10^{10}個、約1×10^{11}個、約1×10^{12}個、約1×10^{13}個、約1×10^{14}個、約1×10^{15}個、約1×10^3～約3×10^{10}個、約1×10^5～約3×10^{10}個、約1×10^3～約1×10^5個、約1×10^5～約1×10^{15}個、約1×10^5～約1×10^{10}個、約1×10^7～約1×10^{12}個、約1×10^5～約1×10^7個、約1×10^{10}～約9×10^{10}個、または約1×10^9～約1×10^{11}個の細胞を含む。

【０２８６】

いくつかの実施形態では、ＣＡＲ－Ｔ細胞医薬組成物の用量は、約1×10^5個、約1×10^6個、約1×10^7個、約1×10^8個、約1×10^9個、約1×10^{10}個、約1×10^{11}個、約1×10^{12}個、約1×10^{13}個、約1×10^{14}個、約1×10^{15}個、約1×10^5～約1×10^{12}個、約1×10^5～約1×10^{10}個、約1×10^5～約1×10^7個、約1×10^7～約1×10^{10}個、約1×10^7～約1×10^{12}個、約1×10^9～約1×10^{10}個、約1×10^6～約1×10^8個、約1×10^7～約1×10^9個、約1×10^5～約1×10^{14}個、約1×10^{10}～約1×10^{15}個、または約1×10^9～約1×10^{11}個の細胞を含む。

【０２８７】

いくつかの実施形態では、患者には、漸増用量のＣＡＲ－Ｔ細胞医薬組成物が投与される。例えば、いくつかの実施形態では、処置する方法は、対象の体重１ｋｇあたり指定された数の細胞を含むＣＡＲ－Ｔ医薬組成物の初回用量を投与すること、および初回用量と比較して、対象の体重１ｋｇあたりより多くのＣＡＲ－Ｔ細胞を含むＣＡＲ－Ｔ医薬組成物の後続用量を投与することを含む。例えば、いくつかの実施形態では、処置する方法は、対象の体重１ｋｇあたり約1×10^5個の細胞を含むＣＡＲ－Ｔ医薬組成物の初回用量

を投与すること、および対象の体重１ｋｇあたり約１×１０^{6}個、約１×１０^{7}個、約１×１０^{8}個、約１×１０^{9}個、約１×１０^{10}個、約２ｘ１０^{10}個、約３ｘ１０^{10}個、約４ｘ１０^{10}個、約５ｘ１０^{10}個、約６ｘ１０^{10}個、約７ｘ１０^{10}個、約８ｘ１０^{10}個、約９ｘ１０^{10}個、約１×１０^{11}個、約１×１０^{12}個、約１×１０^{13}個、約１×１０^{14}個、約１×１０^{15}個、約１×１０^{6}～約３ｘ１０^{10}個、約１×１０^{6}～約３ｘ１０^{10}個、約１×１０^{6}～約１×１０^{7}個、約１×１０^{6}～約１×１０^{15}個、約１×１０^{6}～約１×１０^{10}個、約１×１０^{7}～約１×１０^{12}個、約１×１０^{6}～約１×１０^{8}個、約１×１０^{10}～約９ｘ１０^{10}個、または約１×１０^{9}～約１×１０^{11}個の細胞を含むＣＡＲ－Ｔ医薬組成物の１またはそれを超える後続用量を投与することを含む。

【０２８８】

いくつかの実施形態では、ＣＡＲ－Ｔ細胞医薬組成物の初回用量は、対象の体重１ｋｇあたり、約１×１０^{3}個、約１×１０^{4}個、約１×１０^{5}個、約１×１０^{6}個、約１×１０^{7}個、約１×１０^{8}個、約１×１０^{9}個、約１×１０^{10}個、約２×１０^{10}個、約３×１０^{10}個、約４×１０^{10}個、約５×１０^{10}個、約６×１０^{10}個、約７×１０^{10}個、約８×１０^{10}個、約９×１０^{10}個、約１×１０^{11}個、約１×１０^{12}個、約１×１０^{13}個、約１×１０^{14}個、約１×１０^{15}個、約１×１０^{3}～約３×１０^{10}個、約１×１０^{5}～約３×１０^{10}個、約１×１０^{3}～約１×１０^{5}個、約１×１０^{5}～約１×１０^{15}個、約１×１０^{5}～約１×１０^{10}個、約１×１０^{7}～約１×１０^{12}個、約１×１０^{5}～約１×１０^{7}個、約１×１０^{10}～約９×１０^{10}個、または約１×１０^{9}～約１×１０^{11}個の細胞を含む。

【０２８９】

いくつかの実施形態では、ＣＡＲ－Ｔ細胞医薬組成物の後続用量は、対象の体重１ｋｇあたり、約１×１０^{3}個、約１×１０^{4}個、約１×１０^{5}個、約１×１０^{6}個、約１×１０^{7}個、約１×１０^{8}個、約１×１０^{9}個、約１×１０^{10}個、約２×１０^{10}個、約３×１０^{10}個、約４×１０^{10}個、約５×１０^{10}個、約６×１０^{10}個、約７×１０^{10}個、約８×１０^{10}個、約９×１０^{10}個、約１×１０^{11}個、約１×１０^{12}個、約１×１０^{13}個、約１×１０^{14}個、約１×１０^{15}個、約１×１０^{3}～約３×１０^{10}個、約１×１０^{5}～約３×１０^{10}個、約１×１０^{3}～約１×１０^{5}個、約１×１０^{5}～約１×１０^{15}個、約１×１０^{5}～約１×１０^{10}個、約１×１０^{7}～約１×１０^{12}個、約１×１０^{5}～約１×１０^{7}個、約１×１０^{10}～約９×１０^{10}個、または約１×１０^{9}～約１×１０^{11}個の細胞を含む。

【０２９０】

本明細書に記載されるＣＡＲ－Ｔ細胞を含む医薬組成物はまた、これらの投与量で複数回投与してよい。細胞は、免疫療法において一般に知られている注入技術（例えば、Ｒｏｓｅｎｂｅｒｇ ｅｔ ａｌ，Ｎｅｗ Ｅｎｇ．Ｊ．ｏｆ Ｍｅｄ．３１９：１６７６，１９８８を参照）を使用することによって投与することができる。薬学的に許容され得る賦形剤の非限定的な例は、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，Ｎｉｎｅｔｅｅｎｔｈ Ｅｄ（Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．：Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，１９９５）；Ｈｏｏｖｅｒ，Ｊｏｈｎ Ｅ．，Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐｅｎｎｓｙｌｖａｎｉａ １９７５；Ｌｉｂｅｒｍａｎ，Ｈ．Ａ．ａｎｄ Ｌａｃｈｍａｎ，Ｌ．，Ｅｄｓ．，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｃｋｅｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．，１９８０；およびＰｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ，Ｓｅｖｅｎｔｈ Ｅｄ．（Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ＆Ｗｉｌｋｉｎｓ１９９９）に記載されており、その各々は参照によりその全体が組み込まれる。

投与方法

【０２９１】

本明細書に記載される、アルギニントランスポーターを過剰発現するＣＡＲ－Ｔ細胞またはアルギニントランスポーターを過剰発現するＣＡＲ－Ｔ細胞の機能的断片を含有する医薬組成物は、予防的処置および／または治療的処置のために投与され得る。治療用途では、組成物は、疾患または状態に既に罹患している対象に、疾患または状態の症状を治癒または少なくとも部分的に停止するのに十分な量で、または状態を治癒（ｃｕｒｅ）、治癒（ｈｅａｌ）、改善、または回復するのに十分な量で投与することができる。アルギニントランスポーター過剰発現ＣＡＲ－Ｔ細胞はまた、状態を発症する、罹患する、または悪化させる尤度を低下させるために投与され得る。この使用に有効な量は、疾患または状態の重症度および経過、以前の治療、対象の健康状態、体重、および薬物に対する応答、ならびに処置する医師の判断に基づいて変更し得る。

【０２９２】

本明細書に記載されるアルギニントランスポーター過剰発現ＣＡＲ－Ｔ細胞は、疾患または状態の発生前、発生中または発生後に投与することができ、アルギニントランスポーター過剰発現ＣＡＲ－Ｔ細胞を含有する組成物を投与するタイミングは変更し得る。例えば、アルギニントランスポーターを過剰発現するＣＡＲ－Ｔ細胞は、予防薬として使用することができ、疾患または状態の発生の尤度を低下させるために、状態または疾患の傾向を有する対象に連続して投与することができる。アルギニントランスポーターを過剰発現するＣＡＲ－Ｔ細胞は、症状の発症中、または発症後はできるだけ早く対象に投与することができる。アルギニントランスポーターを過剰発現するＣＡＲ－Ｔ細胞の投与は、症状の発症の直後に、症状の発症の最初の３時間以内に、症状の発症の最初の６時間以内に、症状の発症の最初の２４時間以内に、症状の発症の４８時間以内に、または症状の発症から任意の期間内に開始することができる。初期投与は、本明細書に記載の任意の製剤を使用して、本明細書に記載の任意の経路等、実用的な任意の経路を介して行うことができる。アルギニントランスポーター過剰発現ＣＡＲ－Ｔ細胞は、免疫疾患または状態の発症が検出または疑われた後、実施可能な限り速やかに、免疫疾患の処置のために必要な期間、例えば、例えば、約２４時間～約４８時間、約４８時間～約１週間、約１週間～約２週間、約２週間～約１ヶ月間、約１ヶ月～約３ヶ月間投与することができる。いくつかの実施形態では、アルギニントランスポーターを過剰発現するＣＡＲ－Ｔ細胞は、少なくとも２４時間、少なくとも４８時間、少なくとも７２時間、少なくとも９６時間、少なくとも１週間、少なくとも２週間、少なくとも３週間、少なくとも４週間、少なくとも１ヶ月、少なくとも２ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも４ヶ月、少なくとも５ヶ月、少なくとも６ヶ月、少なくとも７ヶ月、少なくとも８ヶ月、少なくとも９ヶ月、少なくとも１０ヶ月、少なくとも１１ヶ月、少なくとも１２ヶ月、少なくとも１年、少なくとも２年、少なくとも３年、少なくとも４年、または少なくとも５年にわたって投与することができる。処置の長さは、対象ごとに異なり得る。

【０２９３】

本明細書に記載されるＣＡＲ－Ｔ細胞の組換えヌクレオチド配列に対する参照ヌクレオチド配列の相同性は、配列相同性のパーセントとして表され得る。いくつかの実施形態では、参照配列の相同性は、組換え配列の約６０％の塩基～約１００％の塩基である。いくつかの実施形態では、参照配列の相同性は、組換え配列の約６０％の塩基～約７０％の塩基、約６０％の塩基～約８０％の塩基、約６０％の塩基～約９０％の塩基、約６０％の塩基～約１００％の塩基、約７０％の塩基～約８０％の塩基、約７０％の塩基～約９０％の塩基、約７０％の塩基～約１００％の塩基、約８０％の塩基～約９０％の塩基、約８０％の塩基～約１００％の塩基、または約９０％の塩基～約１００％の塩基である。いくつかの実施形態では、参照配列の相同性は、組換え配列の約６０％の塩基、約７０％の塩基、約８０％の塩基、約９０％の塩基、または約１００％の塩基である。いくつかの実施形態では、配列の相同性は、組換え配列の少なくとも約６０％の塩基、約７０％の塩基、約８０％の塩基、または約９０％の塩基である。いくつかの実施形態では、参照配列の相同性は、組換え配列の約７０％以下の塩基、約８０％の塩基、約９０％の塩基、または約１００％の塩基である。

【実施例】

【０２９４】

本開示は、以下の実施例によって更に説明される。実施例は、例示のみを目的として提供されており、決して本開示の範囲または内容を限定するものと解釈されるべきではない。

実施例１．Ｔ細胞生存に対するアルギニントランスポーターおよびアルギニン合成タンパク質発現の効果。

【０２９５】

外因性アルギニントランスポータータンパク質およびアルギニン合成タンパク質の効果を評価するために、低環境アルギニン条件下でＴ細胞生存を分析した。リポフェクタミンＬＴＸ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、マサチューセッツ州ウォルサム）を用いて、急性Ｔ細胞白血病患者の末梢血から単離したヒトＴリンパ球細胞株であるＪｕｒｋａｔ　Ｅ　６－１細胞をトランスフェクトした。発現コンストラクトを、カチオン性アミノ酸トランスポーター－２（ＣＡＴ－２、「ＣＡＴ」と略記）およびアルギノサクシネート合成酵素－１（ＡＳＳ－１、「ＡＳＳ」と略記）のコード配列を、Ｐ２Ａ自己切断配列および蛍光タンパク質の直前およびそれらとインフレームで、ｐＢＣＴｅｘ０１Ｇ蛍光発現ベクターにクローニングすることによって作製した。細胞を、非修飾ｐＢＣＴｅｘ０１Ｇ（「対照」）、またはＣＡＴもしくはＡＳＳをコードする発現コンストラクトでトランスフェクトした。使用されるＣＡＴ－２ヌクレオチド配列は、Ｒ３６９Ｅ置換変異およびＮ３８１ｉ挿入変異をコードする変異を含み、配列番号２０３に対応する。使用されるＡＳＳ－１ヌクレオチド配列は以下の通りである：ATGAGCAGCAAGGGATCTGTGGTGCTGGCCTACTCTGGCGGCCTGGATACCTCTTGTATCCTCGTGTGGCTGAAAGAACAGGGCTACGACGTGATCGCCTACCTGGCCAACATCGGCCAGAAAGAGGACTTCGAGGAAGCCCGGAAGAAGGCCCTGAAGCTGGGAGCCAAGAAGGTGTTCATCGAGGACGTGTCCCGCGAGTTCGTGGAAGAGTTTATCTGGCCCGCCATCCAGTCTAGCGCCCTGTACGAGGATAGATACCTGCTGGGCACCAGCCTGGCCAGACCTTGTATCGCCAGAAAGCAGGTCGAGATCGCCCAGAGAGAAGGCGCCAAATACGTGTCCCATGGCGCCACAGGCAAGGGCAACGATCAAGTTCGCTTCGAGCTGAGCTGCTACTCTCTGGCCCCTCAGATCAAAGTGATCGCCCCTTGGAGAATGCCCGAGTTCTACAACAGATTCAAGGGCCGCAACGACCTGATGGAATACGCCAAGCAGCACGGCATCCCCATTCCAGTGACACCCAAGAATCCTTGGAGCATGGACGAGAACCTGATGCACATCAGCTACGAGGCCGGCATCCTGGAAAACCCTAAGAATCAGGCCCCTCCTGGCCTGTACACCAAGACACAGGATCCAGCCAAGGCTCCCAACACACCCGACATTCTGGAAATCGAGTTCAAGAAAGGCGTGCCCGTGAAAGTGACCAACGTGAAGGATGGCACCACACACCAGACAAGCCTGGAACTGTTCATGTACCTGAACGAGGTGGCCGGCAAGCACGGCGTGGGAAGAATCGACATCGTGGAAAATCGGTTCATCGGCATGAAGTCCCGGGGCATCTATGAGACACCAGCCGGCACCATTCTGTATCACGCCCACCTGGACATTGAGGCCTTCACCATGGACCGGGAAGTGCGGAAGATCAAGCAAGGCCTGGGCCTGAAGTTTGCCGAACTGGTGTATACCGGCTTCTGGCACTCTCCTGAGTGCGAGTTTGTGCGGCACTGCATTGCCAAGAGCCAAGAGCGCGTGGAAGGCAAGGTGCAGGTTTCCGTGCTGAAAGGCCAGGTGTACATTCTGGGCAGAGAGAGCCCTCTGAGCCTGTATAACGAGGAACTCGTGTCCATGAACGTGCAGGGCGATTACGAGCCTACCGATGCCACCGGCTTCATCAACATCAACAGCCTGAGACTGAAAGAGTACCACCGCCTGCAGTCCAAAGTGACCGCCAAA (配列番号273).

【０２９６】

ＪｕｒｋａｔクローンＥ　６－１細胞（ＡＴＣＣ、米国）を、２ｍＭ　Ｌ－アラニル－Ｌ－グルタミン（Ｔｒａｎｓｇｅｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈ、中国）、１０％の濾過した非熱不活化ウシ胎児血清（ＴｒａｎｓＳｅｒｕｍ　ＥＱウシ胎児血清；Ｔｒａｎｓｇｅｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈ、中国）、１００Ｕ／ｍＬペニシリンおよび１００μｇ／ｍＬストレプトマイシン（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、米国）を含有するＲＰＭＩ－１６４０培地中、３７℃、５％CO_2で培養した。約８０％のコンフルエンスに達した

後、細胞を２×１０^{5}細胞／ｍＬの密度で新鮮な完全培地に再懸濁した。細胞を２４ウェル培養プレート（５００μＬ／ウェル、１×１０^{5}細胞／ウェル）に播種した。

【０２９７】

４ウェルの細胞に各コンストラクト（対照、ＣＡＴ、またはＡＳＳ）をトランスフェクトした。５μｇの各精製プラスミドを、１μＬのＰＬＵＳ試薬を含む１ｍＬのＯｐｔｉＭＥＭ還元血清培地（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、マサチューセッツ州ウォルサム）に希釈した。混合物を室温で１５分間インキュベートし、その後、２．７５μＬのＬＴＸ試薬を添加して複合体形成を開始した。複合体を室温で２５分間形成させた。ベクターリポソーム複合体１００μＬを各ウェルに添加した。トランスフェクション複合体を添加した後、プレートを２分間揺動させた。次いで、細胞を３７℃、５％CO_2で２４時間インキュベートした。トリパンブルー染色（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、マサチューセッツ州ウォルサム）を使用して細胞の生存率（＞９０％）を測定し、顕微鏡（Ｚｅｉｓｓ Ａｘｉｏ Ｏｂｓｅｒｖｅｒ、ドイツ）下で蛍光タンパク質発現を分析することによってトランスフェクション効率を測定した。

【０２９８】

Ｊｕｒｋａｔ Ｅ ６－１細胞のトランスフェクション効率は７％～１４％であった（平均トランスフェクション効率１０％）。トランスフェクション後、細胞を、４００ｎｇ／ｍＬのＢＣＴ－１００を補充または補充していない同じ培地中、３７℃、５CO_2で７２時間培養して、培地中のアルギニン枯渇を達成した（図３Ａ）。生存トランスフェクト細胞の総数を各試料で計数した。蛍光を示す細胞のみを計数するため、デフォルトのゲーティングパラメーターを用いてＣｏｕｎｔｅｓｓ ＩＩ ＦＬ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、マサチューセッツ州ウォルサム）を使用して各ウェルについて細胞計数を行った（図３Ｂ）。

【０２９９】

対照コンストラクト、ＣＡＴコンストラクトまたはＡＳＳコンストラクトでトランスフェクトした細胞について、アルギニンが豊富な培地およびアルギニンが枯渇した培地での７２時間の培養後の細胞数のパーセント変化を計算した（図３Ｃ）。細胞数のパーセント変化を、培養７２時間後のトランスフェクト細胞の数からトランスフェクト細胞の初期数を引いた数をトランスフェクトされた細胞の初期数で除し、全て１００を乗じて計算した（１００×（（７２時間後のトランスフェクト細胞数－トランスフェクト細胞数）／（トランスフェクト細胞数））。トランスフェクト細胞の初期数を、生細胞の初期数に推定トランスフェクション効率を乗じて推定した（初期生細胞数×トランスフェクション効率）。図３Ｃにプロットされた各データポイントは、独立してトランスフェクトされた細胞の１つの単離されたウェルの細胞数の推定されたパーセント変化を示す。対照コンストラクト、ＣＡＴコンストラクトまたはＡＳＳコンストラクトによる細胞のトランスフェクションは全て、アルギニンが豊富な培地において７２時間後に細胞数の増加をもたらした（図３Ｃ、左）。対照的に、対照コンストラクトによる細胞のトランスフェクションは、アルギニン枯渇培地において７２時間後に細胞数の全体的な減少をもたらしたが、ＣＡＴまたはＡＳＳ発現コンストラクトによる細胞のトランスフェクションは両方とも、アルギニン枯渇培地において７２時間後に細胞数の全体的な増加をもたらした（図３Ｃ、右）。

【０３００】

これらの結果は、細胞内アルギニン取り込みまたは細胞内アルギニン合成を促進するタンパク質の発現が、低い細胞外アルギニン濃度の条件下でＴ細胞の生存および増殖を増加させることを実証している。

実施例２．初代ヒトＴ細胞生存に対するアルギニントランスポーターの効果。

【０３０１】

外因性アルギニントランスポータータンパク質の効果を評価するために、低環境アルギニン条件下でヒト初代Ｔ細胞生存を分析した。凍結初代ヒトＣＤ４＋Ｔ細胞をＳｔｅｍ Ｅｘｐｒｅｓｓ（米国カリフォルニア州）から入手し、解凍し、ＧｌｕｔａＭＡＸおよびＨＥＰＥＳを補充したＲＰＭＩ－１６４０（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔ

ｉｆｉｃ）中に１×１０^{6}細胞／ｍＬで再懸濁した。細胞を２５μＬ／ｍＬのＩｍｍｕｎｏＣｕｌｔ　Ｈｕｍａｎ　ＣＤ３／ＣＤ２８　Ｔ　Ｃｅｌｌ　Ａｃｔｉｖａｔｏｒ（ＳＴＥＭＣＥＬＬ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、カナダ）および１０ｎｇ／ｍＬのｒＩＬ－２（Ｓｏｌａｒｂｉｏ、中国）で３７℃、５％CO_2で３日間刺激した。活性化Ｔ細胞を採取し、１×１０^{7}細胞／ｍＬの密度でＯｐｔｉ－ＭＥＭ　Ｉ還元血清培地（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）に再懸濁した。１００マイクロリットルの細胞懸濁液をＦｉｓｈｅｒｂｒａｎｄ　Ｅｌｅｃｔｒｏｐｏｒａｔｉｏｎ　Ｃｕｖｅｔｔｅｓ　Ｐｌｕｓ（Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ米国ペンシルバニア州）に移し、対照としてのｍＮｅｏｎＧｒｅｅｎ（配列番号２７４）またはＣＡＴ（配列番号２０３）をコードするｉｎ　ｖｉｔｒｏ転写ｍＲＮＡをＥＣＭ　８３０方形波電気穿孔システム（米国ＢＴＸ）において電気穿孔した。使用されるｍＮｅｏｎＧｒｅｅｎヌクレオチド配列は以下の通りである：

[0298] ATGGTGTCCAAGGGTGAAGAGGACAACATGGCTTCCTTGCCTGCCACCCATGAACTCCATATCTTCGGGTCTATTAACGGAGTCGACTTTGATATGGTGGGGCAGGGTACGGGCAACCCTAACGACGGCTACGAAGAGCTGAACCTGAAGTCCACTAAGGGCGACCTCCAGTTTTCTCCTTGGATTCTGGTGCCACACATCGGTTATGGTTTTCATCAGTACCTTCCATACCCGGACGGCATGTCCCCGTTCCAGGCGGCTATGGTCGACGGATCTGGCTACCAGGTGCACCGCACTATGCAGTTTGAAGACGGCGCATCTCTGACCGTGAACTACCGTTACACTTATGAGGGCTCCCATATCAAGGGTGAGGCGCAAGTCAAGGGCACCGGTTTCCCGGCGGATGGACCAGTGATGACCAACAGTCTTACCGCAGCCGACTGGTGTCGCAGCAAAAAGACATATCCCAACGACAAGACCATTATCAGCACCTTTAAATGGTCTTACACGACCGGGGAACGGTAAACGCTATAGGAGCACAGCCCGCACTACCTATACCTTTGCAAAACCTATGGCCGCGAACTATCTGAAAAACCAGCCGATGTACGTCTTCCGGAAGACCGAGCTGAAGCACAGTAAGACAGAGCTGAACTTCAAAGAGTGGCAAAAAGCTTTTACGGACGTGATGGGCATGGATGAATTGTACAAG (配列番号274)

【０３０２】

電気穿孔した細胞を、ＧｌｕｔａＭＡＸ、ＨＥＰＥＳおよびｒＩＬ－２を補充した９００μＬのＲＰＭＩ－１６４０を含有する６ウェルプレート中の１つのウェルに移し、一晩培養した。トリパンブルー染色（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を使用して細胞の生存率（５０～６０％）を測定し、顕微鏡（Ｚｅｉｓｓ　Ａｘｉｏ　Ｏｂｓｅｒｖｅｒ）下で蛍光タンパク質発現を分析することによってトランスフェクション効率を測定した。トランスフェクション効率は８０％を超えた。５００マイクロリットルの培養物を隣接する空のウェルに分注し、４００ｎｇ／ｍｌのＢＣＴ－１００を補充し、アルギニン枯渇を達成した。プレートを３７℃、５％CO_2で一晩培養した。細胞生存率を上記のように再度決定した。

【０３０３】

対照またはＣＡＴ　ｍＲＮＡでトランスフェクトした細胞について、アルギニンが豊富な培地およびアルギニンが枯渇した培地での２４時間の培養後の細胞数のパーセント変化を計算した（図４）。細胞数のパーセント変化は、培養２４時間後の細胞数から初期細胞数を差し引いたものを初期細胞数で除し、全て１００を乗じて計算した。

【０３０４】

初代ヒトＴ細胞の対照またはＣＡＴ　ｍＲＮＡによるトランスフェクションは全て、アルギニンが豊富な培地において２４時間後に細胞数の増加をもたらした（図４、上部）。対照的に、ＧＦＰ対照ｍＲＮＡによる細胞のトランスフェクションは、アルギニン枯渇培地では２４時間後に細胞数の正味の減少をもたらしたが、ＣＡＴ　ｍＲＮＡによる細胞のトランスフェクションは、アルギニン枯渇培地では２４時間後に細胞数の全体的な増加をもたらした（図４、下部）。

【０３０５】

これらの結果は、細胞内アルギニン取り込みを促進するアルギニントランスポータータンパク質の発現が、低い細胞外アルギニン濃度の条件下で初代ヒトＴ細胞の生存および増

殖を増加させることを実証する。

実施例３．ＣＡＲ－Ｔ細胞の産生

【０３０６】

この実施例は、本明細書に記載されるＣＡＲ－Ｔ細胞を産生するための方法を企図する。

【０３０７】

チューブセットＴＳ５２０およびＣＤ４／ＣＤ８マイクロビーズを含むＣｌｉｎｉＭＡＣＳ Ｐｒｏｄｉｇｙ（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ Ｂｉｏｔｅｃ、ドイツ）を使用して、全血からＣＤ４＋およびＣＤ８＋Ｔ細胞を単離する。約１×１０^{8}個の単離細胞を、２００ＩＵ／ｍＬのＩＬ－２およびＴｒａｎｓＡｃｔビーズ（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ Ｂｉｏｔｅｃ、ドイツ）を補充した７０ｍＬのＴｅｘＭＡＣＳ培地中で、３７℃、５％CO_2で３日間培養して拡大増殖させる。

【０３０８】

拡大増殖した細胞を、ＣｌｉｎｉＭＡＣＳ Ｅｌｅｃｔｒｏｐｏｒａｔｏｒ（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ Ｂｉｏｔｅｃ、ドイツ）を用いて、ＣＡＲ、アルギニントランスポーター、またはＣＡＲおよびアルギニントランスポーターをコードする発現ベクターでトランスフェクトする。拡大増殖した細胞を、ＣＡＲをコードする第１の発現ベクターおよびアルギニントランスポーターをコードする第２の発現ベクターで共トランスフェクトすることもできる。トランスフェクトされると、細胞を、１ｍＭのＬ－アルギニン（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ、米国）を補充したＴｅｘＭＡＣＳ培地（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ Ｂｉｏｔｅｃ、ドイツ）中で培養する。Ｌｉｖｅ／Ｄｅａｄ Ｃｅｌｌ Ｄｏｕｂｌｅ Ｓｔａｉｎｉｎｇ Ｋｉｔ（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ、米国）を使用して細胞数および生存率を測定するために、細胞を毎日サンプリングする。新鮮な培地を毎日添加して、１ｍＬあたり２×１０^{5}～１×１０^{6}細胞の細胞密度を維持する。培地の半分は、１日おきに交換される。

【０３０９】

Ｔ細胞純度およびヘルパーＴ細胞対キラーＴ細胞の比を、ＢＤ ＦＡＣＳＡｒｉａ ＩＩＩフローサイトメーターおよび標識抗ＣＤ１９、ＣＤ１４、ＣＤ４５、ＣＤ３、ＣＤ４およびＣＤ８抗体（ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、米国）を使用して決定する。ＣＡＲおよびアルギニントランスポータータンパク質発現は、それぞれＣＡＲおよびアルギニントランスポーターの抗原認識ドメインに特異的なカスタム抗体を使用して決定される（ＧｅｎＳｃｒｉｐｔ、米国）。

【０３１０】

細胞内アルギニン含量を、約１×１０^{5}個のＣＡＲ－Ｔ細胞のアリコートを収集することによって決定する。細胞をペレット化し、１０ｍＬのＰＢＳ中で２回洗浄し、次いで、１００μＬのＲＩＰＡ緩衝液中で溶解する。細胞溶解物のアルギニンレベルを、Ｌ－アルギニンＥＬＩＳＡキット（ＡＬＰＣＯ、米国）を使用して決定する。総アルギニンレベルを、溶解した細胞の数に対して正規化する。

【０３１１】

対象の体重１ｋｇあたり約１×１０^{5}～約３×１０^{10}個の細胞が得られると、細胞を下流の適用のために回収し、このとき細胞は細胞あたり約１００μＭ～約４０００μＭの細胞内アルギニン含有量を有する。

実施例４．アルギニントランスポーターを過剰発現するＣＡＲ－Ｔ細胞のｅｘ ｖｉｖｏ栄養およびプライミング

【０３１２】

この実施例では、アルギニントランスポータータンパク質を発現する遺伝子改変ＣＡＲ－Ｔ細胞での処置のためのプライミング方法が企図される。

【０３１３】

アルギニントランスポーターを発現するように遺伝子改変されたＣＡＲ－Ｔ細胞およびＣＡＲを、Ｌ－アルギニンを含有するか、またはそれを補充した培養培地で培養する。こ

の培地は、０．２ｇ／Ｌ～１０００μｍｏｌ／ＬのＬ－アルギニンを含有する。操作されたＴ細胞は、細胞内アルギニンレベルが１００μｍｏｌ～４０００μｍｏｌになるまでＬ－アルギニン培地中で培養される。

【０３１４】

他に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。

【０３１５】

本明細書を通して、組成物およびキットが特定の成分を有する、包含する、または含むものとして記載される場合、またはプロセスおよび方法が特定のステップを有する、包含する、または含むものとして記載される場合、さらに、列挙された成分から本質的になる、またはそれからなる本発明の組成物およびキットがあり、列挙された処理ステップから本質的になる、またはそれからなる本発明によるプロセスおよび方法があることが企図される。

【０３１６】

本出願において、要素もしくは構成要素が列挙された要素もしくは構成要素のリストに含まれるおよび／または列挙された要素もしくは構成要素のリストから選択されると言われる場合、要素もしくは構成要素は列挙された要素もしくは構成要素のいずれか１つであり得るか、または要素もしくは構成要素は列挙された２もしくはそれを超える要素もしくは構成要素からなる群から選択され得ることを理解されたい。

【０３１７】

さらに、本明細書に記載の組成物または方法の要素および／または特徴は、本明細書において明示的であろうと暗黙的であろうと、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく様々な方法で組み合わせることができることを理解されたい。例えば、特定の化合物に言及する場合、その化合物は、文脈から別段の理解がない限り、本発明の組成物の様々な実施形態および／または本発明の方法において使用することができる。言い換えれば、本出願内では、明確かつ簡潔な出願の記述および描画を可能にする方法で実施形態を説明および図示してきたが、本教示および本発明（複数可）から逸脱することなく、実施形態を様々に組み合わせたり分離したりすることができることが意図され、理解される。例えば、本明細書に記載および図示された全ての特徴は、本明細書に記載および図示された本発明（複数可）の全ての態様に適用可能であり得ることが理解されよう。

【０３１８】

冠詞「１つの（ａ）」および「１つの（ａｎ）」は、文脈が不適切でない限り、冠詞の文法的対象の１またはそれを超える（すなわち、少なくとも１まで）を指すために本開示で使用される。例として、「要素」は、１つの要素またはそれを超える要素を意味する。

【０３１９】

「および／または」という用語は、本開示では、特に指示しない限り、「および」または「または」のいずれかを意味するために使用される。

【０３２０】

「～の少なくとも１つの」という表現は、文脈および使用から別段の理解がない限り、表現後の列挙された対象のそれぞれ、および列挙された対象の２つまたはそれを超える様々な組み合わせを個別に含むことを理解されたい。３またはそれを超える列挙された対象に関連する「および／または」という表現は、文脈から別段の理解がない限り、同じ意味を有すると理解されるべきである。

【０３２１】

「含む（ｉｎｃｌｕｄｅ）」、「含む（ｉｎｃｌｕｄｅｓ）」、「含む、含むこと（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」、「有する（ｈａｖｅ）」、「有する（ｈａｓ）」、「有する、有すること（ｈａｖｉｎｇ）」、「含有する（ｃｏｎｔａｉｎ）」、「含有する（ｃｏｎｔａｉｎｓ）」、または「含有する、含有すること（ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ）」という用語の使用は、その文法上の等価物を含めて、一般に、制限のない非限定的なものとして理解されるべきであり、例えば、別段明記しない限り、または文脈から別段の理解がない限り

、列挙されていない更なる要素またはステップを除外しない。
【０３２２】
「約」という用語の使用が定量的値の前である場合、本開示は、別段明記しない限り、特定の定量的値自体も含む。
【０３２３】
例えばポリマーの絶対値ではなく分子量が提供される場合、その分子量は、別段明記されない限り、または文脈から別段の理解がない限り、平均分子量であると理解されるべきである。
【０３２４】
本発明が操作可能なままである限り、ステップの順序または特定のアクションを実行するための順序は重要ではないことを理解されたい。さらに、２またはそれを超えるステップまたはアクションが同時に行われてもよい。
【０３２５】
本明細書の様々な箇所で、置換基はグループまたは範囲で開示されている。本明細書は、このようなグループおよび範囲のメンバーのありとあらゆる個々の部分的組み合わせを含むことを具体的に意図する。例えば、０～４０の範囲の整数は、具体的には、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、および４０を個別に開示することを意図しており、１～２０の範囲の整数は、具体的には、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、および２０を個別に開示することを意図している。
【０３２６】
本明細書におけるありとあらゆる例、または例示的な言語、例えば「等（ｓｕｃｈ　ａｓ）」または「包含する（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」の使用は、単に本発明をよりよく説明することを意図しており、特許請求されない限り、本発明の範囲を限定するものではない。本明細書中のいかなる言語も、本発明の実施に必須の特許請求されていない要素を示すと解釈されるべきではない。
【０３２７】
一般的な事項として、パーセンテージを特定する組成物は、特に明記しない限り重量基準である。さらに、変数が定義を伴わない場合、変数の以前の定義が優先する。
参照による組み込み
【０３２８】
本明細書で言及される全ての科学論文、刊行物、および特許文献は、あたかも各個々の刊行物または特許が具体的かつ個別に参照により組み込まれているかのように、あらゆる目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる。矛盾する場合、本明細書における任意の定義を含む本出願が優先する。
等価物
【０３２９】
本発明の特定の実施形態を考察してきたが、上記の明細書は例示的なものであり、限定的なものではない。本明細書を検討することにより、本発明の多くの変形が当業者に明らかになる。本発明の全範囲は、特許請求の範囲、その均等物の全範囲、および明細書、ならびにそのような変形を参照することによって決定されるべきである。
【０３３０】
別段の指示がない限り、本明細書および特許請求の範囲で使用される成分の量、反応条件等を表す全ての数字は、全ての場合において「約」という用語によって修飾されていると理解されるべきである。したがって、反対のことが示されない限り、本明細書および添付の特許請求の範囲に記載の数値パラメーターは、本発明によって得ようとする所望の特性に応じて変化し得る近似値である。

【表２－１】

配列番号	配列
180	GCACTGCTGATGAAACCTGGCGCCGGAACCCGCCAGCCCTCGGCGCCCATTCAGTCCGCG CAGGCAGGTGTGAGCAGCGGGTCAACTACCTGGCAGGCGCGCACGCGGCCGCGGGCTCCC GCTAACCGCAGCCTCCACTCCTCTCCCCGCGCGCCGCGCCCCCGCCCCGCCCCGCCCCGCC CGGTCTCGCCGGCCGAGCGTCCGTTGGTCCTTGAGCGCGTCCGACAGTCTGTCTGTTCGCG ATCCTGCCGGAGCCCCGCCGCCGCCGGCTTGGATTCTGAAACCTTCCTTGTATCCCTCCTG AGACATCTTTGCTGCAAGATCGAGGCTGTCCTCTGGTGAGAAGGTGGTGAGGCTTCCCGTC ATATTCCAGCTCTGAACAGCAACATGGGGTGCAAAGTCCTGCTCAACATTGGGCAGCAGA TGCTGCGGCGGAAGGTGGTGGACTGTAGCCGGGAGGAGACGCGGCTGTCTCGCTGCCTGA ACACTTTTGATCTGGTGGCCCTCGGGGTGGGCAGCACACTGGGTGCTGGTGTCTACGTCCT GGCTGGAGCTGTGGCCCGTGAGAATGCAGGCCCTGCCATTGTCATCTCCTTCCTGATCGCT GCGCTGGCCTCAGTGCTGGCTGGCCTGTGCTATGGCGAGTTTGGTGCTCGGGTCCCCAAGA CGGGCTCAGCTTACCTCTACAGCTATGTCACCGTTGGAGAGCTCTGGGCCTTCATCACCGG CTGGAACTTAATCCTCTCCTACATCATCGGTACTTCAAGCGTAGCGAGGGCCTGGAGCGCC ACCTTCGACGAGCTGATAGGCAGACCCATCGGGGAGTTCTCACGGACACACATGACTCTG AACGCCCCCGGCGTGCTGGCTGAAAACCCCGACATATTCGCAGTGATCATAATTCTCATCT TGACAGGACTTTTAACTCTTGGTGTGAAAGAGTCGGCCATGGTCAACAAAATATTCACTTG TATTAACGTCCTGGTCCTGGGCTTCATAATGGTGTCAGGATTTGTGAAAGGATCGGTTAAA AACTGGCAGCTCACGGAGGAGGATTTTGGGAACACATCAGGCCGTCTCTGTTTGAACAAT GACACAAAAGAAGGGAAGCCCGGTGTTGGTGGATTCATGCCCTTCGGGTTCTCTGGTGTCC TGTCGGGGGCAGCGACTTGCTTCTATGCCTTCGTGGGCTTTGACTGCATCGCCACCACAGG TGAAGAGGTGAAGAACCCACAGAAGGCCATCCCCGTGGGGATCGTGGCGTCCCTCTTGAT CTGCTTCATCGCCTACTTTGGGGTGTCGGCTGCCCTCACGCTCATGATGCCCTACTTCTGCC TGGACAATAACAGCCCCCTGCCCGACGCCTTTAAGCACGTGGGCTGGGAAGGTGCCAAGT ACGCAGTGGCCGTGGGCTCCCTCTGCGCTCTTTCCGCCAGTCTTCTAGGTTCCATGTTTCCC ATGCCTCGGGTTATCTATGCCATGGCTGAGGATGGACTGCTATTTAAATTCTTAGCCAACG TCAATGATAGGACCAAAACACCAATAATCGCCACATTAGCCTCGGGTGCCGTTGCTGCTGT GATGGCCTTCCTCTTTGACCTGAAGGACTTGGTGGACCTCATGTCCATTGGCACTCTCCTGG CTTACTCGTTGGTGGCTGCCTGTGTGTTGGTCTTACGGTACCAGCCAGAGCAGCCTAACCT GGTATACCAGATGGCCAGTACTTCCGACGAGTTAGATCCAGCAGACCAAAATGAATTGGC AAGCACCAATGATTCCCAGCTGGGCTTTTTACCAGAGGCAGAGATGTTCTCTTTGAAAACC ATACTCTCACCCAAAAACATGGAGCCTTCCAAAATCTCTGGGCTAATTGTGAACATTTCAA CCAGCCTCATAGCTGTTCTCATCATCACCTTCTGCATTGTGACCGTGCTTGGAAGGGAGGC TCTCACCAAAGGGGCGCTGTGGGCAGTCTTTCTGCTCGCAGGGTCTGCCCTCCTCTGTGCC GTGGTCACGGGCGTCATCTGGAGGCAGCCCGAGAGCAAGACCAAGCTCTCATTTAAGGTT CCCTTCCTGCCAGTGCTCCCCATCCTGAGCATCTTCGTGAACGTCTATCTCATGATGCAGCT GGACCAGGGCACCTGGGTCCGGTTTGCTGTGTGGATGCTGATAGGCTTCATCATCTACTTT GGCTATGGCCTGTGGCACAGCGAGGAGGCGTCCCTGGATGCCGACCAAGCAAGGACTCCT GACGGCAACTTGGACCAGTGCAAGTGACGCACAGCCCCGCCCCCCGGAGGTGGCAGCAGC CCCGAGGGACGCCCCCAGAGGACCGGGAGGCACCCCACCCTCCCCACCAGTGCAACAGAA ACCACCTGCGTCCACACCCTCACTGCAGCCAAAGGTGCAATTACTTGACCTGCAGCCCCAG CCCACCCTCGGCTCTGCAGCCGGTTCTCCGGGCCCTGGTCACCTCCAGACAGCTGCCTGGC CGGGGCCACTAGGCTGCGGCTGGCCACTGTGTCTCCTCACTTCTCTGAACAAAGCAGTTCC TCCCCTACCAGCTCAGCCCCGAGCTGCCGCAGCCTCAGGCAGAACGGAGGTCACCTTCTCT CCTTATCTTGGGAACCAGGCCTTCCTCCCGGGGACTGTTCTGGGATTGAAATTGTGCATAC TCCAAACTTTCGCAGCCATCTTCCCGCTCAGCCCCAGACACCCAGCAATCAAGCCAGATGA GTACCACAAAACAGTGTGTCCCCAGCAGCTCCCCACCCCAGAGCCAAATGACAGTAGTGC ACTTAAAAAGGAAAATCAGGCCTGTTGTCCTTCTCCGGTTGCATTCAGATGGGTCATTAGG GCCGGACCCTGCCTGCCCCTTGGCTTCTCAGGGCTTTGCTCTGACACCATGACAGCTGCCC GGGGCTGAGGGCAGCTGGCTCCACTCAAATGAGGAAGAAGGGATCACTCCCATTAGGGCC

【表２－２】

	TGCTTTGCTTATGCATGTGTGTGCACATGCATGTAAACCAGGGACCTTCAGCTCACGGCCT CCAGGCCTGGGCCAGTTCTTGCTGCTCCTGCCGTCTCCCCCGACTGGCTGTGTCCTGAGTA ACTGGAACATGAGACAGTATCTGCAGGACTGGCCCCATGGTGGCCGAGTCAGAAGTCTGT TTCCTGTGAGTCGCCACCGTTCACTCAGTCTTGCCCTCCCATGCTTTGGAGCCAGTCTGGTG GCTCCTGTAAGGTTCTCAAGGCTGGTGGCAGCTCAGTCTGGGGTCAGGACATGTCGGGGTC ATGCGTTTCTGGCCCTGACATAAGCTGTCTGGCCTCTCTGTGACATGATGAAATTGAAATC AATCCACAGTCCATGAAATTGTGACACTCCACCAGATTAAGTTAGGGCATAACATTAACTT GGAAATGGCCATGTCATCACCCCTGCGGCTGTCCTATAGCTGAGATGCGTGGGTCGCAGG GGAGGTGATTTCTAGGCATATTGCTGTCCCTTTTGTGTATCTGTCATCCGGATGCTTCGGAC CCCACGCCTCTGCAAGTGGGAGAGACCCGAGCATCCTCCCCACCCCCATAGCTCCAGTGCA CGCCACCCCCGTCTTGCCTGGGTCGGGGCCTGCGGCCAGCACCATTTCACACACACTCCTT GTAGATGGGAGCCAGAGGAAACCTGAACGTGGGTGGAGCGTTCCACTGAGTCTACTTCAG GAGACAGAAGGCCCATGCTGATGGGGGAGGAGGAGGGATGTGGGCATTTTGGACACCAG GGGAAATGGAAATGCTGCTTTCAAAACTTAGTTTCCTTTCCATTTCTTCCTAGTCTGGCCTT TGACACAAATCTGGTAGAAAGAAGCCTGATAAATTGAGGGCACTTGTACCCTCCCTGTGCC CCCAGAAGGTTCTTGGAGAGAAGTGCAAGAATTTGTGAACACGGCGGTGGAGGGCGGGTG GATGGCCATGGGCTGAGCCTCCGTATCAGGCCTGCTCACCTTGCTGGGAGCTTTATTCTGA TCTCATTTTGAATGTTCCAGAGGGAGCATCATAAGAGCCCAGAGCTCCGATTTCCAAAGAG TGATATTGACATTTATGGAGATTGGTGTTGTAACATATTTTGATAAATACTAACTTATTTTG TTGGGGTTTTGGTTGTCTCTTGTCTTAGGACCTGGTAGTTATTTGCTTGATTTTTTTTTCCGT TATTTTCTACATAGGCAAAGAGAATTCGAGGGATAGACAGTCTCCAAGAAAAGTGAAGTG GTGGGAGAGAATTGCTTTTTTCTTTTTTTTCTTTTCTCTAGTTTTTCTTTCTGGCTGAGATTT CCGTGCAAGACAGCACCCAATAGACTATTTAGAGTTGACATTTGACATTTTAATGGGCGCC ATGGCTCATTTTGTAGATTGAGAAGGTGCGTCTCCCCTGCTCCAAGTCTCATCATGACAGC GTGCTGACAGCTGGGAGTCTGTGGCCTTCCTCACGCAGAGGCCTTAAAGCTGGACACAGA AGCACGCCTAGGCTGGGCAGGGATGGGACCCATGCCCCCTCCTTAGAGGACGGGCTTCCT GGTTAGGAAAGGACACGTGGGGGTGCCTTGCATAATAGTTCACTGGTCACCGTGCTTTTAT GAGTAGTGTTTTTGTGCACTTGCCAGGGGTTTTCTCTCTGTGTGAGAGGGGAGTGATTTAA GCAATGGTGTCTGGAGTAAGCCTTACAATTTTAATAGACTTTTTCTTATCATATCCCTCATT TCTTTCCCTGAAATAAAAATACACACAAGCAAAAAAAAAAATGATAGTTTCACATCTCTTAG TTCCCTTGCCCAAACAAGAATATTCTTAGTTCCACTGGCCAGGATTTTCCTACATAGTCAG AACTTACACATTACTAGAGGCACACCCACCAAGGAGTATTGTGTCTACTTTTATCTGTGCA CCAGCCACAAATACCCACATTGGAAAGACCCATTTGTGATGGGTAAACATCCCTTCCTGTC TCCCACAACCCCTGTGACTGCCCTGCATGTGTTCATGACCTCCGAAGGCCCAAATTCATGA AGCAGCAAACCCAGCAGATCTCCACCCCCCTGCCTCAGGACCTCTGCTGAAGAGGGGGAT GAAGTGGGTCTCCAGGGAGGCAGTGGGGGCCTTGTTGGCAGCTGGCTCGGGAGCCGGCTT ACAGGAGGGCAGCTCTGCAGTTGGGAGGGGCACCGTCCGGAGGAGACCAGGCCTCTACAC ACCCCCCACTCTACTTATCATCCCTGCTCACACACCCTTGTCCAAGGCTTTATGCATCGGAT TTATTTTTCCAAATCAAGAGGACAGTGATAGATGCATTTTCCCCAGGCTGTCTCAGAAAGG TCGCTAAATGTATACTGTTGTCAGAATTGCTGAGATCTCCCCCCACTTTTGGTTTTTGCAGC AGTAAAAACTCTTTCCACTGTGACTTATTTTCTCTCTCAGGCAGCCAGCCACCTGGTCCCTT GTGCTGACTCTAGCACAGTGGCCAGGATCCAATACGAGTCCAGGGGTGACCGCAGGATGG TGGGGGCAGCGGGCTTCTCCACCTACCCCAGCCACCAAGGCCCTGACGCACTGCCTCCTGC ACCTTCAGCACATCCCTGTGCACAGCTGGAAGGGTGCATGGCCCGCTCACCTTTGTTCAGA TGGGTGGAAACGCTGATGATACCAGCTCCTCCCTGCCGTGCCCCTGCCACGGAGCAGGCAT TGTGAACTGGCTGGTGTTTGCAGTCCCACGTGGCATGGCCTCCAGCCCAACCCACAGTGGA GACTGGAGACAGGGCAATGAGTCTGGTGGGGGGCACGTGGACATGCCCCATAGGGGCCCC ACCCAGACTTAACAGGCAAGGTCCTGGGCATTGCGCGACGCAGGACTCAATGCTAAAGCA AGCCTGCCTGGCTCTGTGCCAGGGCCCCTCTTCTGATTCACACATCCCATTTTTACACAGAC CCTTCCTTCTTAATAAAGGCTGACAGTTCTGTTGGCAGCCAAGAACCCACACCATGAAGAC AGGGAGTGAGGGGCCTTTGTGCCCAACTCCAGCACAGCTGCGTTCTGGGGTGTGTGAGAG GCATGTTCGTGTCTGTGCGCTGGTGGTCTCGTGAGACAGTTCCGAGGACGGGGAAATTGCA GGGTGGTGGGGGCGTGAGGCTTATATGTGGAACTGATGCAGAGTTCGCCTGCAGACGGAT

10

20

30

40

50

【表２－３】

	CTGGATATACACTATGTATAATTGTTACGTGTAATTTAAAATATATCTGTTTGCCATCGTCA TGAGAAGATTATATGTAAGGCTCTGAAGGGAGAGGGAGATGTACATTCTGCCAGGCTCCT GGGGACCTTATCCGAGTCATGAAATTGATTACTGTTGATCCAGTGGTGCAAGAAGCTACAC TCCATGTGTCATCACGCTTATGACTCCTAATGTATTTTTAAGGCAAAAAATGTCAGCCGAC TCCATCTTCACCCCTCGATTCCTCGAGTCCAGCCTTTCTGTGCCAGTGCTTCACTGAGCCAC AACGCTCTCGCCATCGGGACCCGGCTGGGCCTGGAGTCTCGGGGCACAGTTGCCATGGAG CCCTCCTGGGTCATTCTACAAATGTGCTGAGTGCCAGCTGAAAACCCCACAGGAGATGGA GTACCTTGGCCAAGCTTAAAGAGAAGATTTTCTCAGGGTATTTATTAGTGTGTCCAGCAGG GTCAGGAAGCAGGATGGAAAGATGCACTCAGACTGTTAATTTATTAACAAGGCAAATGAT TTTGTGTTTCTTGATGACAGACTATTAAGTTTGGGACTTATTTTCCCATTTGAGAAGTTATA ATATATATTTAAGATGATAAGTTTCCTGCTTAAGTTGTGCCTTTCAGCTTCAATGAGTTTAA GGAGCACTAAGGGTAATGATACCAATGAGGGTTGGTTTATTATCAAACCTGAATAGCTGT GGTTTCTCCAGTAAATATTTTCTTCTACTGAACATGGAGCCATTATTAAGAGTTGTGTGTTT TTTATTATGTACATTTGTATATTTTTTTGCTTGTTTGATGTTCTATTTTTCTAATAGTTTTCTT TTAGTTTCTTAAAGTTGTGATACTAGATTTAGATTCTGATGCTAACTGCAAATCAGGTTGGT CTCTGCTGGGTCTCTCCTGCTTTTATTTTACTTTAAGGACAAGTGTAGTTGTCGTCCACCAC CTTTCAAAAAATGTGAAACTGCCCTGCCTCCCCTTTTTGCTGACAACACTGTGTACATTGAC CACTTCCTACCATACTTTATGTTGTAAAATCAAACTCTTTTGTGGTACATTATCTCATGCTT CTGCAAATTCGAATAAATTCTATGGCTTCCA
184	CTCCTTCTGCAGCGCGGCCGGCGGGCGCTCCTCTTCGCGGGACCAGCGAGGCGGCGGCCG CTGCTCCAGCGTCCCCCAGCCGCGGGCCCCCGACGCGCTGCAGCCGGCAGCCCACCGCCG CCTTCTTGGCGCGACCCCAACCCAGCCCCAGTCGCCTTCGTCAGACGTCAGAATGATTCCT TGCAGAGCCGCGCTGACCTTTGCCCGATGTCTGATCCGGAGAAAAATCGTGACCCTGGAC AGTCTAGAAGACACCAAATTATGCCGCTGCTTATCCACCATGGACCTCATTGCCCTGGGCG TTGGAAGCACCCTTGGGGCCGGGGTTTATGTCCTCGCTGGGGAGGTGGCCAAGGCAGACT CGGGCCCCAGCATCGTGGTGTCCTTCCTCATTGCTGCCCTGGCTTCAGTGATGGCTGGCCTC TGCTATGCCGAATTTGGGGCCCGTGTTCCCAAGACGGGGTCTGCATATTTGTACACCTACG TGACTGTCGGAGAGCTGTGGGCCTTCATCACTGGCTGGAATCTCATTTTATCGTATGTGAT AGGTACATCAAGTGTTGCAAGAGCCTGGAGTGGCACCTTTGATGAACTTCTTAGCAAACA GATTGGTCAGTTTTTGAGGACATACTTCAGAATGAATTACACTGGTCTTGCAGAATATCCC GATTTTTTTGCTGTGTGCCTTATATTACTTCTAGCAGGTCTTTTGTCTTTTGGAGTAAAAGA GTCTGCTTGGGTGAATAAAGTCTTCACAGCTGTTAATATTCTCGTCCTTCTGTTTGTGATGG TTGCTGGGTTTGTGAAAGGAAATGTGGCAAACTGGAAGATTAGTGAAGAGTTTCTCAAAA ATATATCAGCAAGTGCCAGAGAGCCACCTTCTGAAAACGGAACAAGTATCTATGGGGCTG GTGGCTTTATGCCTTATGGCTTTACGGGAACGTTGGCTGGTGCTGCAACTTGCTTTTATGCC TTTGTGGGATTTGACTGCATTGCAACAACTGGTGAAGAAGTTCGGAATCCCCAGAAAGCTA TTCCCATTGGAATTGTGACGTCTTTGCTTGTTTGCTTTATGGCCTATTTTGGGGTCTCTGCA GCTTTAACACTTATGATGCCGTACTACCTCCTCGATGAAAAAAGCCCCCTTCCTGTAGCGT TTGAATATGTGGGATGGGGTCCTGCCAAATATGTCGTCGCAGCTGGTTCTCTCTGCGCCTT GTCAACAAGTCTTCTTGGATCCATTTTCCCAATGCCTCGTGTAATCTATGCTATGGCGGAG GATGGGTTGCTTTTCAAATGTCTAGCTCAAATCAATTCCAAAACGAAGACACCAATAATTG CTACTTTATCATCGGGTGCAGTGGCAGCTTTGATGGCCTTTCTGTTTGACCTGAAGGCGCTT GTGGACATGATGTCCATTGGCACACTCATGGCCTACTCTCTGGTGGCAGCCTGTGTTCTCA TCCTCAGGTACCAGCCTGGCTTATCTTACGACCAGCCCAAATGTTCTCCTGAGAAAGATGG TCTGGGATCGTCTCCCAGGGTAACCTCGAAGAGTGAGTCCCAGGTCACCATGCTGCAGAG ACAGGGCTTCAGCATGCGGACCCTCTTCTGCCCCTCCCTTCTGCCAACACAGCAGTCAGCT TCTCTCGTGAGCTTTCTGGTAGGATTCCTAGCTTTCCTCGTGTTGGGCCTGAGTGTCTTGAC CACTTACGGAGTTCATGCCATCACCAGGCTGGAGGCCTGGAGCCTCGCTCTCCTCGCGCTG TTTCTTGTTCTCTTCGTTGCCATCGTTCTCACCATCTGGAGGCAGCCCCAGAATCAGCAAAA AGTAGCCTTCATGGTTCCATTCTTACCATTTTTGCCAGCGTTCAGCATCTTGGTGAACATTT ACTTGATGGTCCAGTTAAGTGCAGACACTTGGGTCAGATTCAGCATTTGGATGGCAATTGG CTTCCTGATTTACTTTTCTTATGGCATTAGACACAGCCTGGAGGGTCATCTGAGAGATGAA

【表２－４】

	AACAATGAAGAAGATGCTTATCCAGACAACGTTCATGCAGCAGCAGAAGAAAAATCTGCC ATTCAAGCAAATGACCATCACCCAAGAAATCTCAGTTCACCTTTCATATTCCATGAAAAGA CAAGTGAATTCTAACACTTGCAGGAGCAGAGCTGGTCATCGTCTTAGCATACATATCCTAC ACTGAGTAAACCGTAACGGGATGTCATCAGCATGCTGGGTTGTCATGGGTTTGCTGCATAC ATAGTTCACCCTAATTTATACTTACTCATCTGGACAGCATCTCCTCAGATGGTGAATTATGT GCACGGGGAAACCTCCTGAGTGGAAGTTTCATTCATCAGTGATGAATAGCCCCCAAACAG TGGGAGTGTGTATGTATGTGTGTATGTATGTATCTATGTATATGCTTGGGAACATGAGTGT TACAAGTTAGCTGGTGTTTTACTATTATTGTGTTACATTTTTCCAGTGTCGTCATTAATCGG TGGCATATACTGCACATACTGAAATAGAGGGAAATCACTGAATGTAAAGAGGTTTCATCT ATGCCCCCTGCAGTTGGGGAAATACTAGTAGCTTTACCTTGTTTGACTTCATTAATGTCAGT TTAGGGGATGCCAAAAATGCAGTTACTCATCATGGTGTCTGTCACTGGTTAGGGGTAAGAT GAGGGGATAAGGAAAGAGACTTTTCAATAAGTTGTGAATGCCAACAGTGGGTTTAATGCA AATTTTTTTTCCTGTGAGGTATGACAGTTTGCTCAAACTTCAGCCAACAGGGGTGTCTGCTT CTGCTGCACTACACAGGCCAGGAGTGGCATTCCATGCCACTAGTTGGCATCCTTTTGAACT TTTGTCTCCTTTGCAAACAGTGGTCCTAAAATACGAGGTCTTCACTTGCTGTGAATGACGT ATCCCCAGTCAGGGACTTAAGAGAGGCACTGTGATATACTTGGGACCCTTTAAATTAAAA AGTGAAGATAGTCACCAGGGCCAGAAAGCTCATGGAGTGGCCGTAATGAGAATATGTTTG AAGATCAAAGAGTTAGACCAATGCTTGAATAAGTAGACCCCAAGCATCCTTTTCTAAAAA GTGACTTAAAATAAGCCAACAGACTCTCCCAGACCACACAACTAGTGGAATGATTCCTCCT TTTTCCATTACTTACTTAATCACAGTTTAGTTTTTTTCTTAACCTCGTCAGGCCCAGAGTTCA CTTCTTTGTTTCTCTGTTTCTTTTGTCTTGTCTTAGAGATGAGGGGGCTACAGCAGCATCAT GCAAAGAGGGAAAGATGAAGGGATAGAAGAAGAGAAAATCCCCCTGTTCTGATAGGAAC GGCCTGTTCCATTGTTAAATGGCAAATGGCCCAATTTAAGGGCTTTGGATCTAATTTGCCT CTGATGTTTCCTTTGGAAACATTTAGGAATATTTTTCTCCCCCTACCCCATAAATTGTGTAG CACTTTTTATTCCATTTGCTTTCAAATGACTACACTAAGCCTAATAATACAAGCTCCAGTGT TATACAATAACCCATCAGTGATTGGGGAATCAAACATTTTGGTTTAAAAAACATGATTATT TAAAACTGGAAACTAAAAAGAATCAAATTGAATTAAAGCTATATAAACACAGTTAACCCT TGTAAATGAGTAAACAAATTTTTACATGTAAGATTCTCTAATTGTCATATTTTACTTTTTAG GATTCCCTAATAGTGGACTGTTTATTTGCAGTGTATTTGCTTCTCATGAACTATTTCTCGTA CAAATCATTAAATAGTTCATTGGATGAGGCTGGGTGACATTTCCCAGGACAGCATGGTGA ACATTACCAGGCATGCTAGCTGGCCCGTGTAATCCCAAGACAAGGAAAACATTCGTTTTCC TCATGGGTCTTCCAAGAAATGAGCTATTTTATTGATGCCATTAAAAAGCAAGTTGCGATGG TTTTGTATAGCCAGGAGTTTATTGTGATTAAACATCAAAGAAACAGGTAGAAAGCCTGGGT TTCTGGCTGCTAGCGTTATAGCATCCATGACACAGAACTCATTACGGACATTCCACAACTT CCAGGGTGCACATGGTAAAATCTGAAGCCCAGAATTTTCTCTCAAGCTGCGTGGTTTACTG GAGAGAAGGAGTTGGATAAGCACAGGCTCGGGTATTTTGGTAGGGACTGTAGGCATGCTC ATAAATCCTTGCTGTTGTCACAGTACGCTGAAAACCCGTTTGATTCTATACCCAATCAAGA ATAGACCCTTCACACAGGAAATGTGAACAATTGTTATATATGAACACTCAAATCTTTTACT GTAACGAAACCAAGAAACTTGTTTAGAATGTGATAGGCAGCTAAAACTGTTATGCCCACT GTGCTCAATTTGAAGCAGAATTTAGTGAAAAATTATTTTTCCACATTGAAACACTTTGCAG ACACAAATATCTATGAAAAGATGCTTTGTCAGCCACTGTGCCTTTTTTTCTGTGAAGACTC AACGGATGTGTGTGTTTGTATGTTTGTTAACAGTTACATATGTTTGTATGAGTGTATATATA TATCTGTGTGTGTGTATCTCTAACGTCAGTGTATAAGTAAGTTGGGTTTATGGTGGGCTTTG ACTATGTCATTAGGTGGGTACAAAACCCAACTGATGTGGAGAAAAATTGATGTTTGATGTT GATAGATATGCTTATACCTAATTTTTAGTTTTTAAACTATTTTAAAATATACTATGATTTTA TATGTATATTTCCTATAGACTCTTTAAGACGTATTTATAATGTTTCTAATATGAAATCACTA AACTCTAGTACATTATAGCAGGTGCTTTGTAATCTGGAATGGAGAAGAGGTAGGGGCATTT GGGGATTCCTGTTTACTTGCTGCTGCCACACCTTTTCCGACTGATCTGTCCTGGTAGGTGTT TATTAGCAAAAGTCAGTATCACCAGCTCTTTGGCACCTTTCTGTTTCTGCTTGTGAATTCAT AATGTTTTCAACTAAATTTTTTTTTTCTTTCTCAGAATTACCTAAATGTTTTGTAGAGTTTTG ACTAGTAATCAATCAAAATTATATAAAGTCTTCTCCAGTAATTAAGAAATACATATGCAAA TTCTTTTGTGATTGAGTAAAAGCAGCTTAAATTACTTTTCTTTTCTACATTAAGAAATATAT TCTCAACATTTTCAGTGAGAATTTCTTGTAATGGCACCTCAAATTTTATACTCTTAAAAAAA

10 20 30 40 50

【表２－５】

	AACAATAATTTGTGAATTACCACCAAAAGGCAATGGCAGTCCTACATTTAAGAATAGAGC TATGCAAACTCTGTTAAAAACTATGAGGAAAACTTATATTAGAACTTTTGATATATACTAA AATACTGATTATCTTAATCACATTTTCCCCAGAGATAAACATTGAGAGAACGAAAGCCAA AGTGTCATTTAAGAGAGATATATATGAAAAAGTAACATTAATATATAGAACTTTACCATCA CCAGCCGTAGTTGATAGAAAATATTAGTTTCAGAATTACCCTCCTTTAAAAAATAAGAGAC TATTTGTTTTCTTTTAATTTCTATGAATAAAAGAAATTTTTAAAAACTTTAAAATTTTAAAT ATTAGTCAAAATACTTTTTAAGTCCTGAGTGCTTACAGGTAGTTGTTAAAAAAATTTTAAG GCCAGGCATGGTGGCTCGCTCACACCTATAATCCTAGGATCTTGGGAGGTCGAGGCAAGC TGATCGCTTGAGCCCAGGAGTTTAAGACCGGCCTGAGTAGCATAGCAAGACCCTGTCTCTA CAAAAAAAACAAAAATTAGCTGGGCATGGTGGCATGCACATGTAGTCAGAGCTACTGGGG GTGCTGAGGTGGGAGGATCGCTTGAGCCCAGGAGAGTGAGGCTGCAGTGAGCTGAGATTA CGCCACTGCACTCTAGCCTGGGCAACGGTGAGACCCTGCCTCAAAAAAAATAAAAATAAA AATAAAACACTTTAATTAGAATCTATTTTTACCTATTTTCTAAATTTATTTAAATGCTTAGC AGGAAGCATAAGGAAAAGCCATCGGCCTCCAATACCCATGATGACAGAGGGAGCACTTGA GCCTTGCCTTCCCTCCTCTTAAATCAGGGTGTGTTCCGAGATTACAGAACATCACACCTTG GCGTGATGAAATCATGCCAAGATTCTGACTCTCCCTTTCCGGTGATACTGCTCATGATTTCT CCTAATACGCTTCAAGCAACTGTTACCACAAAAAATACAGTTTCCGCAGGGCTTTAAAGGA TTGAGTTTAGCATGTATATCATGCGTTATTAAAGTTCACGTGATTCATGTGAAATTAACTGT CCTTTTTGCTAGTGCCAAAACAGTGCCTTCTCTGCACACTTTACTTGTTTATAAAGTTCTCC CACATGTCCTTAAATATCAAGGGGGAAAGTATGGATATTCGCGTAGCAATAATGCCAGCA AAGGTCATTTTCATTTTTTAGTCATATAGATATGAAAATAAGTTCATATAGATATGAAATT GCTTGACTTTATTGTTTTGGGGAGATTTTTTTTCCTTACATGATTATATTAAACACTTTAAA ATAGCCTTCCGGTTTCTGGATTTTGAGAAGCCTGATCTGTTATTGTTGTGGTTGTTGGTGTT TGTAATATTCATTATTGTTTGTATATACACGGTTTAGTCTTACTGATTTCAAATGCATTTTGT TATTGCTCAACCCAACTGGTAACACTGTTTGCTGGGAGCATTATACTTAACTTTGATTCACC ATGGTTGATGCCACTGCCATGATCGCTGGGTCTTAAAGAGCTTTCCCTAGCCACTGACAGC CCCGTGGAGATCATAATCAGGGCCCCAGGCTGGTTCCAGGATCAGGCAGCCTATAGAGTG TGAGCATCTATGTGTAGCTACCCTTGTTGGGTGGGCTCTTAGACTGATGGGGTAGGATATG AAGTGAAAGACTTCAAATGCAAGTAAGGTAGTTTGGGCTCCTTAATTCCAAACATCCCATG AGTATATCAAGATGAATAAGGACCAAGGGACCTCTGTGACTCATAGAAGGGCTGGCTGAA TCCTGAAGTAGCATAGTGGGACCTGGTCTACAATTTATGCACATGCACTGACAGCCTTGCT GTGCCACGTGTCTCACCAAGACCCAGTTGGGAAAGAGCGTCATATTGCCAACAGGTTGGG TTTCTCTGGCCTACACCTGATTAATGGGCCCTTTATCTTTGGTGTCCCCTAGGAGTGTCCAG TTGTTTTATTGCTGTATTTTGTTATTGCAGTACTTAATAAAAATTGTTGATAGGGCCCAAAA CCCTACAGAAATTCTATGTCTGTAAAAACCAACAAAGGCATTGGACTTGTGTGAATGTACA GGGTTTTTTTAGTAGTAATTTTAAATTTAAATGTTTTAAGTGATCATCAGTGTTCCTTTTTAC TTATAAAGTTGGATTCTTTTTTAGAATTTGTAATAAATAAAAACTGCTGCTTTACCACTGTA AAATATGCTTTCTGATGTGGTGTATTTTTAAAATAAATTTTAATATGTAATAA
185	TCCCAAAACAGAAAGAGCAGATGTCTCACCACGAAACTAGCAACTGGAATGAAGATAGA AACAAGTGGTTATAACTCAGACAAACTAATTTGTCGAGGGTTTATTGGAACACCTGCCCCA CCGGTTTGCGACAGCAAGTTTCTCCTGTCGCCTTCGTCAGACGTCAGAATGATTCCTTGCA GAGCCGCGCTGACCTTTGCCCGATGTCTGATCCGGAGAAAAATCGTGACCCTGGACAGTCT AGAAGACACCAAATTATGCCGCTGCTTATCCACCATGGACCTCATTGCCCTGGGCGTTGGA AGCACCCTTGGGGCCGGGGTTTATGTCCTCGCTGGGGAGGTGGCCAAGGCAGACTCGGGC CCCAGCATCGTGGTGTCCTTCCTCATTGCTGCCCTGGCTTCAGTGATGGCTGGCCTCTGCTA TGCCGAATTTGGGGCCCGTGTTCCCAAGACGGGGTCTGCATATTTGTACACCTACGTGACT GTCGGAGAGCTGTGGGCCTTCATCACTGGCTGGAATCTCATTTTATCGTATGTGATAGGTA CATCAAGTGTTGCAAGAGCCTGGAGTGGCACCTTTGATGAACTTCTTAGCAAACAGATTGG TCAGTTTTTGAGGACATACTTCAGAATGAATTACACTGGTCTTGCAGAATATCCCGATTTTT TTGCTGTGTGCCTTATATTACTTCTAGCAGGTCTTTTGTCTTTTGGAGTAAAAGAGTCTGCT TGGGTGAATAAAGTCTTCACAGCTGTTAATATTCTCGTCCTTCTGTTTGTGATGGTTGCTGG GTTTGTGAAAGGAAATGTGGCAAACTGGAAGATTAGTGAAGAGTTTCTCAAAAATATATC

【表２－６】

	AGCAAGTGCCAGAGAGCCACCTTCTGAAAACGGAACAAGTATCTATGGGGCTGGTGGCTT TATGCCTTATGGCTTTACGGGAACGTTGGCTGGTGCTGCAACTTGCTTTTATGCCTTTGTGG GATTTGACTGCATTGCAACAACTGGTGAAGAAGTTCGGAATCCCCAGAAAGCTATTCCCAT TGGAATTGTGACGTCTTTGCTTGTTTGCTTTATGGCCTATTTTGGGGTCTCTGCAGCTTTAA CACTTATGATGCCGTACTACCTCCTCGATGAAAAAAGCCCCCTTCCTGTAGCGTTTGAATA TGTGGGATGGGGTCCTGCCAAATATGTCGTCGCAGCTGGTTCTCTCTGCGCCTTGTCAACA AGTCTTCTTGGATCCATTTTCCCAATGCCTCGTGTAATCTATGCTATGGCGGAGGATGGGTT GCTTTTCAAATGTCTAGCTCAAATCAATTCCAAAACGAAGACACCAATAATTGCTACTTTA TCATCGGGTGCAGTGGCAGCTTTGATGGCCTTTCTGTTTGACCTGAAGGCGCTTGTGGACA TGATGTCCATTGGCACACTCATGGCCTACTCTCTGGTGGCAGCCTGTGTTCTCATCCTCAGG TACCAGCCTGGCTTATCTTACGACCAGCCCAAATGTTCTCCTGAGAAAGATGGTCTGGGAT CGTCTCCCAGGGTAACCTCGAAGAGTGAGTCCCAGGTCACCATGCTGCAGAGACAGGGCT TCAGCATGCGGACCCTCTTCTGCCCCTCCCTTCTGCCAACACAGCAGTCAGCTTCTCTCGTG AGCTTTCTGGTAGGATTCCTAGCTTTCCTCGTGTTGGGCCTGAGTGTCTTGACCACTTACGG AGTTCATGCCATCACCAGGCTGGAGGCCTGGAGCCTCGCTCTCCTCGCGCTGTTTCTTGTTC TCTTCGTTGCCATCGTTCTCACCATCTGGAGGCAGCCCCAGAATCAGCAAAAAGTAGCCTT CATGGTTCCATTCTTACCATTTTTGCCAGCGTTCAGCATCTTGGTGAACATTTACTTGATGG TCCAGTTAAGTGCAGACACTTGGGTCAGATTCAGCATTTGGATGGCAATTGGCTTCCTGAT TTACTTTTCTTATGGCATTAGACACAGCCTGGAGGGTCATCTGAGAGATGAAAACAATGAA GAAGATGCTTATCCAGACAACGTTCATGCAGCAGCAGAAGAAAAATCTGCCATTCAAGCA AATGACCATCACCCAAGAAATCTCAGTTCACCTTTCATATTCCATGAAAAGACAAGTGAAT TCTAACACTTGCAGGAGCAGAGCTGGTCATCGTCTTAGCATACATATCCTACACTGAGTAA ACCGTAACGGGATGTCATCAGCATGCTGGGTTGTCATGGGTTTGCTGCATACATAGTTCAC CCTAATTTATACTTACTCATCTGGACAGCATCTCCTCAGATGGTGAATTATGTGCACGGGG AAACCTCCTGAGTGGAAGTTTCATTCATCAGTGATGAATAGCCCCCAAACAGTGGGAGTGT GTATGTATGTGTGTATGTATGTATCTATGTATATGCTTGGGAACATGAGTGTTACAAGTTA GCTGGTGTTTTACTATTATTGTGTTACATTTTTCCAGTGTCGTCATTAATCGGTGGCATATA CTGCACATACTGAAATAGAGGGAAATCACTGAATGTAAAGAGGTTTCATCTATGCCCCCTG CAGTTGGGGAAATACTAGTAGCTTTACCTTGTTTGACTTCATTAATGTCAGTTTAGGGGAT GCCAAAAATGCAGTTACTCATCATGGTGTCTGTCACTGGTTAGGGGTAAGATGAGGGGAT AAGGAAAGAGACTTTTCAATAAGTTGTGAATGCCAACAGTGGGTTTAATGCAAATTTTTTT TCCTGTGAGGTATGACAGTTTGCTCAAACTTCAGCCAACAGGGGTGTCTGCTTCTGCTGCA CTACACAGGCCAGGAGTGGCATTCCATGCCACTAGTTGGCATCCTTTTGAACTTTTGTCTCC TTTGCAAACAGTGGTCCTAAAATACGAGGTCTTCACTTGCTGTGAATGACGTATCCCCAGT CAGGGACTTAAGAGAGGCACTGTGATATACTTGGGACCCTTTAAATTAAAAAGTGAAGAT AGTCACCAGGGCCAGAAAGCTCATGGAGTGGCCGTAATGAGAATATGTTTGAAGATCAAA GAGTTAGACCAATGCTTGAATAAGTAGACCCCAAGCATCCTTTTCTAAAAAGTGACTTAAA ATAAGCCAACAGACTCTCCCAGACCACACAACTAGTGGAATGATTCCTCCTTTTTCCATTA CTTACTTAATCACAGTTTAGTTTTTTTCTTAACCTCGTCAGGCCCAGAGTTCACTTCTTTGTT TCTCTGTTTCTTTTGTCTTGTCTTAGAGATGAGGGGGCTACAGCAGCATCATGCAAAGAGG GAAAGATGAAGGGATAGAAGAAGAGAAAATCCCCCTGTTCTGATAGGAACGGCCTGTTCC ATTGTTAAATGGCAAATGGCCCAATTTAAGGGCTTTGGATCTAATTTGCCTCTGATGTTTCC TTTGGAAACATTTAGGAATATTTTTCTCCCCCTACCCCATAAATTGTGTAGCACTTTTTATT CCATTTGCTTTCAAATGACTACACTAAGCCTAATAATACAAGCTCCAGTGTTATACAATAA CCCATCAGTGATTGGGGAATCAAACATTTTGGTTTAAAAAACATGATTATTTAAAACTGGA AACTAAAAAGAATCAAATTGAATTAAAGCTATATAAACACAGTTAACCCTTGTAAATGAG TAAACAAATTTTTACATGTAAGATTCTCTAATTGTCATATTTTACTTTTTAGGATTCCCTAA TAGTGGACTGTTTATTTGCAGTGTATTTGCTTCTCATGAACTATTTCTCGTACAAATCATTA AATAGTTCATTGGATGAGGCTGGGTGACATTTCCCAGGACAGCATGGTGAACATTACCAG GCATGCTAGCTGGCCCGTGTAATCCCAAGACAAGGAAAACATTCGTTTTCCTCATGGGTCT TCCAAGAAATGAGCTATTTTATTGATGCCATTAAAAAGCAAGTTGCGATGGTTTTGTATAG CCAGGAGTTTATTGTGATTAAACATCAAAGAAACAGGTAGAAAGCCTGGGTTTCTGGCTG CTAGCGTTATAGCATCCATGACACAGAACTCATTACGGACATTCCACAACTTCCAGGGTGC

50

【表２－７】

	ACATGGTAAAATCTGAAGCCCAGAATTTTCTCTCAAGCTGCGTGGTTTACTGGAGAGAAGG AGTTGGATAAGCACAGGCTCGGGTATTTTGGTAGGGACTGTAGGCATGCTCATAAATCCTT GCTGTTGTCACAGTACGCTGAAAACCCGTTTGATTCTATACCCAATCAAGAATAGACCCTT CACACAGGAAATGTGAACAATTGTTATATATGAACACTCAAATCTTTTACTGTAACGAAAC CAAGAAACTTGTTTAGAATGTGATAGGCAGCTAAAACTGTTATGCCCACTGTGCTCAATTT GAAGCAGAATTTAGTGAAAAATTATTTTTCCACATTGAAACACTTTGCAGACACAAATATC TATGAAAAGATGCTTTGTCAGCCACTGTGCCTTTTTTTCTGTGAAGACTCAACGGATGTGT GTGTTTGTATGTTTGTTAACAGTTACATATGTTTGTATGAGTGTATATATATATCTGTGTGT GTGTATCTCTAACGTCAGTGTATAAGTAAGTTGGGTTTATGGTGGGCTTTGACTATGTCATT AGGTGGGTACAAAACCCAACTGATGTGGAGAAAAATTGATGTTTGATGTTGATAGATATG CTTATACCTAATTTTTAGTTTTTAAACTATTTTAAAATATACTATGATTTTATATGTATATTT CCTATAGACTCTTTAAGACGTATTTATAATGTTTCTAATATGAAATCACTAAACTCTAGTAC ATTATAGCAGGTGCTTTGTAATCTGGAATGGAGAAGAGGTAGGGGCATTTGGGGATTCCT GTTTACTTGCTGCTGCCACACCTTTTCCGACTGATCTGTCCTGGTAGGTGTTTATTAGCAAA AGTCAGTATCACCAGCTCTTTGGCACCTTTCTGTTTCTGCTTGTGAATTCATAATGTTTTCA ACTAAATTTTTTTTTTCTTTCTCAGAATTACCTAAATGTTTTGTAGAGTTTTGACTAGTAATC AATCAAAATTATATAAAGTCTTCTCCAGTAATTAAGAAATACATATGCAAATTCTTTTGTG ATTGAGTAAAAGCAGCTTAAATTACTTTTCTTTTCTACATTAAGAAATATATTCTCAACATT TTCAGTGAGAATTTCTTGTAATGGCACCTCAAATTTTATACTCTTAAAAAAAAAACAATAAT TTGTGAATTACCACCAAAAGGCAATGGCAGTCCTACATTTAAGAATAGAGCTATGCAAAC TCTGTTAAAAACTATGAGGAAAACTTATATTAGAACTTTTGATATATACTAAAATACTGAT TATCTTAATCACATTTTCCCCAGAGATAAACATTGAGAGAACGAAAGCCAAAGTGTCATTT AAGAGAGATATATATGAAAAAGTAACATTAATATATAGAACTTTACCATCACCAGCCGTA GTTGATAGAAAATATTAGTTTCAGAATTACCCTCCTTTAAAAAATAAGAGACTATTTGTTT TCTTTTAATTTCTATGAATAAAAGAAATTTTTAAAAACTTTAAAATTTTAAATATTAGTCAA AATACTTTTTAAGTCCTGAGTGCTTACAGGTAGTTGTTAAAAAAATTTTAAGGCCAGGCAT GGTGGCTCGCTCACACCTATAATCCTAGGATCTTGGGAGGTCGAGGCAAGCTGATCGCTTG AGCCCAGGAGTTTAAGACCGGCCTGAGTAGCATAGCAAGACCCTGTCTCTACAAAAAAAA CAAAAATTAGCTGGGCATGGTGGCATGCACATGTAGTCAGAGCTACTGGGGGTGCTGAGG TGGGAGGATCGCTTGAGCCCAGGAGAGTGAGGCTGCAGTGAGCTGAGATTACGCCACTGC ACTCTAGCCTGGGCAACGGTGAGACCCTGCCTCAAAAAAAAATAAAAATAAAAATAAAACA CTTTAATTAGAATCTATTTTTACCTATTTTCTAAATTTATTTAAATGCTTAGCAGGAAGCAT AAGGAAAAGCCATCGGCCTCCAATACCCATGATGACAGAGGGAGCACTTGAGCCTTGCCT TCCCTCCTCTTAAATCAGGGTGTGTTCCGAGATTACAGAACATCACACCTTGGCGTGATGA AATCATGCCAAGATTCTGACTCTCCCTTTCCGGTGATACTGCTCATGATTTCTCCTAATACG CTTCAAGCAACTGTTACCACAAAAAATACAGTTTCCGCAGGGCTTTAAAGGATTGAGTTTA GCATGTATATCATGCGTTATTAAAGTTCACGTGATTCATGTGAAATTAACTGTCCTTTTTGC TAGTGCCAAAACAGTGCCTTCTCTGCACACTTTACTTGTTTATAAAGTTCTCCCACATGTCC TTAAATATCAAGGGGGAAAGTATGGATATTCGCGTAGCAATAATGCCAGCAAAGGTCATT TTCATTTTTTAGTCATATAGATATGAAAATAAGTTCATATAGATATGAAATTGCTTGACTTT ATTGTTTTGGGGAGATTTTTTTTCCTTACATGATTATATTAAACACTTTAAAATAGCCTTCC GGTTTCTGGATTTTGAGAAGCCTGATCTGTTATTGTTGTGGTTGTTGGTGTTTGTAATATTC ATTATTGTTTGTATATACACGGTTTAGTCTTACTGATTTCAAATGCATTTTGTTATTGCTCA ACCCAACTGGTAACACTGTTTGCTGGGAGCATTATACTTAACTTTGATTCACCATGGTTGA TGCCACTGCCATGATCGCTGGGTCTTAAAGAGCTTTCCCTAGCCACTGACAGCCCCGTGGA GATCATAATCAGGGCCCCAGGCTGGTTCCAGGATCAGGCAGCCTATAGAGTGTGAGCATC TATGTGTAGCTACCCTTGTTGGGTGGGCTCTTAGACTGATGGGGTAGGATATGAAGTGAAA GACTTCAAATGCAAGTAAGGTAGTTTGGGCTCCTTAATTCCAAACATCCCATGAGTATATC AAGATGAATAAGGACCAAGGGACCTCTGTGACTCATAGAAGGGCTGGCTGAATCCTGAAG TAGCATAGTGGGACCTGGTCTACAATTTATGCACATGCACTGACAGCCTTGCTGTGCCACG TGTCTCACCAAGACCCAGTTGGGAAAGAGCGTCATATTGCCAACAGGTTGGGTTTCTCTGG CCTACACCTGATTAATGGGCCCTTTATCTTTGGTGTCCCCTAGGAGTGTCCAGTTGTTTTAT TGCTGTATTTTGTTATTGCAGTACTTAATAAAAATTGTTGATAGGGCCCAAAACCCTACAG

【表２－８】

	AAATTCTATGTCTGTAAAAACCAACAAAGGCATTGGACTTGTGTGAATGTACAGGGTTTTT TTAGTAGTAATTTTAAATTTAAATGTTTTAAGTGATCATCAGTGTTCCTTTTTACTTATAAA GTTGGATTCTTTTTTAGAATTTGTAATAAATAAAAACTGCTGCTTTACCACTGTAAAATATG CTTTCTGATGTGGTGTATTTTTAAAATAAATTTTAATATGTAATAA
186	CTCCTTCTGCAGCGCGGCCGGCGGGCGCTCCTCTTCGCGGGACCAGCGAGGCGGCGGCCG CTGCTCCAGCGTCCCCCAGCCGCGGGCCCCCGACGCGCTGCAGCCGGCAGCCCACCGCCG CCTTCTTGGCGCGACCCCAACCCAGCCCCACAGGAGACTCTCTGAAGACCAGCAGGAAAG CAGTGAGCCCTTACAGGTCGCCTTCGTCAGACGTCAGAATGATTCCTTGCAGAGCCGCGCT GACCTTTGCCCGATGTCTGATCCGGAGAAAAATCGTGACCCTGGACAGTCTAGAAGACAC CAAATTATGCCGCTGCTTATCCACCATGGACCTCATTGCCCTGGGCGTTGGAAGCACCCTT GGGGCCGGGGTTTATGTCCTCGCTGGGGAGGTGGCCAAGGCAGACTCGGGCCCCAGCATC GTGGTGTCCTTCCTCATTGCTGCCCTGGCTTCAGTGATGGCTGGCCTCTGCTATGCCGAATT TGGGGCCCGTGTTCCCAAGACGGGGTCTGCATATTTGTACACCTACGTGACTGTCGGAGAG CTGTGGGCCTTCATCACTGGCTGGAATCTCATTTTATCGTATGTGATAGGTACATCAAGTGT TGCAAGAGCCTGGAGTGGCACCTTTGATGAACTTCTTAGCAAACAGATTGGTCAGTTTTTG AGGACATACTTCAGAATGAATTACACTGGTCTTGCAGAATATCCCGATTTTTTTGCTGTGT GCCTTATATTACTTCTAGCAGGTCTTTTGTCTTTTGGAGTAAAAGAGTCTGCTTGGGTGAAT AAAGTCTTCACAGCTGTTAATATTCTCGTCCTTCTGTTTGTGATGGTTGCTGGGTTTGTGAA AGGAAATGTGGCAAACTGGAAGATTAGTGAAGAGTTTCTCAAAAATATATCAGCAAGTGC CAGAGAGCCACCTTCTGAAAACGGAACAAGTATCTATGGGGCTGGTGGCTTTATGCCTTAT GGCTTTACGGGAACGTTGGCTGGTGCTGCAACTTGCTTTTATGCCTTTGTGGGATTTGACTG CATTGCAACAACTGGTGAAGAAGTTCGGAATCCCCAGAAAGCTATTCCCATTGGAATTGTG ACGTCTTTGCTTGTTTGCTTTATGGCCTATTTTGGGGTCTCTGCAGCTTTAACACTTATGAT GCCGTACTACCTCCTCGATGAAAAAAGCCCCCTTCCTGTAGCGTTTGAATATGTGGGATGG GGTCCTGCCAAATATGTCGTCGCAGCTGGTTCTCTCTGCGCCTTGTCAACAAGTCTTCTGGG CTCTATGTTTCCTTTACCCCGAATTCTGTTTGCCATGGCCCGGGATGGCTTACTGTTTAGAT TTCTTGCCAGAGTGAGTAAGAGGCAGTCACCAGTTGCTGCCACGTTGACTGCAGGGGTCAT TTCTGCTTTGATGGCCTTTCTGTTTGACCTGAAGGCGCTTGTGGACATGATGTCCATTGGCA CACTCATGGCCTACTCTCTGGTGGCAGCCTGTGTTCTCATCCTCAGGTACCAGCCTGGCTTA TCTTACGACCAGCCCAAATGTTCTCCTGAGAAAGATGGTCTGGGATCGTCTCCCAGGGTAA CCTCGAAGAGTGAGTCCCAGGTCACCATGCTGCAGAGACAGGGCTTCAGCATGCGGACCC TCTTCTGCCCCTCCCTTCTGCCAACACAGCAGTCAGCTTCTCTCGTGAGCTTTCTGGTAGGA TTCCTAGCTTTCCTCGTGTTGGGCCTGAGTGTCTTGACCACTTACGGAGTTCATGCCATCAC CAGGCTGGAGGCCTGGAGCCTCGCTCTCCTCGCGCTGTTTCTTGTTCTCTTCGTTGCCATCG TTCTCACCATCTGGAGGCAGCCCCAGAATCAGCAAAAAGTAGCCTTCATGGTTCCATTCTT ACCATTTTTGCCAGCGTTCAGCATCTTGGTGAACATTTACTTGATGGTCCAGTTAAGTGCA GACACTTGGGTCAGATTCAGCATTTGGATGGCAATTGGCTTCCTGATTTACTTTTCTTATGG CATTAGACACAGCCTGGAGGGTCATCTGAGAGATGAAAACAATGAAGAAGATGCTTATCC AGACAACGTTCATGCAGCAGCAGAAGAAAAATCTGCCATTCAAGCAAATGACCATCACCC AAGAAATCTCAGTTCACCTTTCATATTCCATGAAAAGACAAGTGAATTCTAACACTTGCAG GAGCAGAGCTGGTCATCGTCTTAGCATACATATCCTACACTGAGTAAACCGTAACGGGAT GTCATCAGCATGCTGGGTTGTCATGGGTTTGCTGCATACATAGTTCACCCTAATTTATACTT ACTCATCTGGACAGCATCTCCTCAGATGGTGAATTATGTGCACGGGGAAACCTCCTGAGTG GAAGTTTCATTCATCAGTGATGAATAGCCCCCAAACAGTGGGAGTGTGTATGTATGTGTGT ATGTATGTATCTATGTATATGCTTGGGAACATGAGTGTTACAAGTTAGCTGGTGTTTTACTA TTATTGTGTTACATTTTTCCAGTGTCGTCATTAATCGGTGGCATATACTGCACATACTGAAA TAGAGGGAAATCACTGAATGTAAAGAGGTTTCATCTATGCCCCCTGCAGTTGGGGAAATA CTAGTAGCTTTACCTTGTTTGACTTCATTAATGTCAGTTTAGGGGATGCCAAAAATGCAGTT ACTCATCATGGTGTCTGTCACTGGTTAGGGGTAAGATGAGGGGATAAGGAAAGAGACTTT TCAATAAGTTGTGAATGCCAACAGTGGGTTTAATGCAAATTTTTTTTCCTGTGAGGTATGA CAGTTTGCTCAAACTTCAGCCAACAGGGGTGTCTGCTTCTGCTGCACTACACAGGCCAGGA GTGGCATTCCATGCCACTAGTTGGCATCCTTTTGAACTTTTGTCTCCTTTGCAAACAGTGGT

【表２－９】

	CCTAAAATACGAGGTCTTCACTTGCTGTGAATGACGTATCCCCAGTCAGGGACTTAAGAGA GGCACTGTGATATACTTGGGACCCTTTAAATTAAAAAGTGAAGATAGTCACCAGGGCCAG AAAGCTCATGGAGTGGCCGTAATGAGAATATGTTTGAAGATCAAAGAGTTAGACCAATGC TTGAATAAGTAGACCCCAAGCATCCTTTTCTAAAAAGTGACTTAAAATAAGCCAACAGACT CTCCCAGACCACACAACTAGTGGAATGATTCCTCCTTTTTCCATTACTTACTTAATCACAGT TTAGTTTTTTTCTTAACCTCGTCAGGCCCAGAGTTCACTTCTTTGTTTCTCTGTTTCTTTTGT CTTGTCTTAGAGATGAGGGGGCTACAGCAGCATCATGCAAAGAGGGAAAGATGAAGGGAT AGAAGAAGAGAAAATCCCCCTGTTCTGATAGGAACGGCCTGTTCCATTGTTAAATGGCAA ATGGCCCAATTTAAGGGCTTTGGATCTAATTTGCCTCTGATGTTTCCTTTGGAAACATTTAG GAATATTTTTCTCCCCCTACCCCATAAATTGTGTAGCACTTTTTATTCCATTTGCTTTCAAAT GACTACACTAAGCCTAATAATACAAGCTCCAGTGTTATACAATAACCCATCAGTGATTGGG GAATCAAACATTTTGGTTTAAAAAACATGATTATTTAAAACTGGAAACTAAAAAGAATCA AATTGAATTAAAGCTATATAAACACAGTTAACCCTTGTAAATGAGTAAACAAATTTTTACA TGTAAGATTCTCTAATTGTCATATTTTACTTTTTAGGATTCCCTAATAGTGGACTGTTTATTT GCAGTGTATTTGCTTCTCATGAACTATTTCTCGTACAAATCATTAAATAGTTCATTGGATGA GGCTGGGTGACATTTCCCAGGACAGCATGGTGAACATTACCAGGCATGCTAGCTGGCCCG TGTAATCCCAAGACAAGGAAAACATTCGTTTTCCTCATGGGTCTTCCAAGAAATGAGCTAT TTTATTGATGCCATTAAAAAGCAAGTTGCGATGGTTTTGTATAGCCAGGAGTTTATTGTGA TTAAACATCAAAGAAACAGGTAGAAAGCCTGGGTTTCTGGCTGCTAGCGTTATAGCATCC ATGACACAGAACTCATTACGGACATTCCACAACTTCCAGGGTGCACATGGTAAAATCTGA AGCCCAGAATTTTCTCTCAAGCTGCGTGGTTTACTGGAGAGAAGGAGTTGGATAAGCACA GGCTCGGGTATTTTGGTAGGGACTGTAGGCATGCTCATAAATCCTTGCTGTTGTCACAGTA CGCTGAAAACCCGTTTGATTCTATACCCAATCAAGAATAGACCCTTCACACAGGAAATGTG AACAATTGTTATATATGAACACTCAAATCTTTTACTGTAACGAAACCAAGAAACTTGTTTA GAATGTGATAGGCAGCTAAAACTGTTATGCCCACTGTGCTCAATTTGAAGCAGAATTTAGT GAAAAATTATTTTTCCACATTGAAACACTTTGCAGACACAAATATCTATGAAAAGATGCTT TGTCAGCCACTGTGCCTTTTTTTCTGTGAAGACTCAACGGATGTGTGTGTTTGTATGTTTGT TAACAGTTACATATGTTTGTATGAGTGTATATATATATCTGTGTGTGTGTATCTCTAACGTC AGTGTATAAGTAAGTTGGGTTTATGGTGGGCTTTGACTATGTCATTAGGTGGGTACAAAAC CCAACTGATGTGGAGAAAAATTGATGTTTGATGTTGATAGATATGCTTATACCTAATTTTT AGTTTTTAAACTATTTTAAAATATACTATGATTTTATATGTATATTTCCTATAGACTCTTTA AGACGTATTTATAATGTTTCTAATATGAAATCACTAAACTCTAGTACATTATAGCAGGTGC TTTGTAATCTGGAATGGAGAAGAGGTAGGGGCATTTGGGGATTCCTGTTTACTTGCTGCTG CCACACCTTTTCCGACTGATCTGTCCTGGTAGGTGTTTATTAGCAAAAGTCAGTATCACCA GCTCTTTGGCACCTTTCTGTTTCTGCTTGTGAATTCATAATGTTTTCAACTAAATTTTTTTTT TCTTTCTCAGAATTACCTAAATGTTTTGTAGAGTTTTGACTAGTAATCAATCAAAATTATAT AAAGTCTTCTCCAGTAATTAAGAAATACATATGCAAATTCTTTTGTGATTGAGTAAAAGCA GCTTAAATTACTTTTCTTTTCTACATTAAGAAATATATTCTCAACATTTTCAGTGAGAATTT CTTGTAATGGCACCTCAAATTTTATACTCTTAAAAAAAAACAATAATTTGTGAATTACCAC CAAAAGGCAATGGCAGTCCTACATTTAAGAATAGAGCTATGCAAACTCTGTTAAAAACTA TGAGGAAAACTTATATTAGAACTTTTGATATATACTAAAATACTGATTATCTTAATCACAT TTTCCCCAGAGATAAACATTGAGAGAACGAAAGCCAAAGTGTCATTTAAGAGAGATATAT ATGAAAAAGTAACATTAATATATAGAACTTTACCATCACCAGCCGTAGTTGATAGAAAAT ATTAGTTTCAGAATTACCCTCCTTTAAAAAATAAGAGACTATTTGTTTTCTTTTAATTTCTA TGAATAAAAGAAATTTTTAAAAACTTTAAAATTTTAAATATTAGTCAAAATACTTTTTAAG TCCTGAGTGCTTACAGGTAGTTGTTAAAAAAATTTTAAGGCCAGGCATGGTGGCTCGCTCA CACCTATAATCCTAGGATCTTGGGAGGTCGAGGCAAGCTGATCGCTTGAGCCCAGGAGTTT AAGACCGGCCTGAGTAGCATAGCAAGACCCTGTCTCTACAAAAAAAAACAAAAATTAGCTG GGCATGGTGGCATGCACATGTAGTCAGAGCTACTGGGGGTGCTGAGGTGGGAGGATCGCT TGAGCCCAGGAGAGTGAGGCTGCAGTGAGCTGAGATTACGCCACTGCACTCTAGCCTGGG CAACGGTGAGACCCTGCCTCAAAAAAAAATAAAAATAAAAATAAAACACTTTAATTAGAAT CTATTTTTACCTATTTTCTAAATTTATTTAAATGCTTAGCAGGAAGCATAAGGAAAAGCCA TCGGCCTCCAATACCCATGATGACAGAGGGAGCACTTGAGCCTTGCCTTCCCTCCTCTTAA

10

20

30

40

50

【表２－１０】

	ATCAGGGTGTGTTCCGAGATTACAGAACATCACACCTTGGCGTGATGAAATCATGCCAAG ATTCTGACTCTCCCTTTCCGGTGATACTGCTCATGATTTCTCCTAATACGCTTCAAGCAACT GTTACCACAAAAAATACAGTTTCCGCAGGGCTTTAAAGGATTGAGTTTAGCATGTATATCA TGCGTTATTAAAGTTCACGTGATTCATGTGAAATTAACTGTCCTTTTTGCTAGTGCCAAAAC AGTGCCTTCTCTGCACACTTTACTTGTTTATAAAGTTCTCCCACATGTCCTTAAATATCAAG GGGGAAAGTATGGATATTCGCGTAGCAATAATGCCAGCAAAGGTCATTTTCATTTTTTAGT CATATAGATATGAAAATAAGTTCATATAGATATGAAATTGCTTGACTTTATTGTTTTGGGG AGATTTTTTTTCCTTACATGATTATATTAAACACTTTAAAATAGCCTTCCGGTTTCTGGATT TTGAGAAGCCTGATCTGTTATTGTTGTGGTTGTTGGTGTTTGTAATATTCATTATTGTTTGT ATATACACGGTTTAGTCTTACTGATTTCAAATGCATTTTGTTATTGCTCAACCCAACTGGTA ACACTGTTTGCTGGGAGCATTATACTTAACTTTGATTCACCATGGTTGATGCCACTGCCATG ATCGCTGGGTCTTAAAGAGCTTTCCCTAGCCACTGACAGCCCCGTGGAGATCATAATCAGG GCCCCAGGCTGGTTCCAGGATCAGGCAGCCTATAGAGTGTGAGCATCTATGTGTAGCTACC CTTGTTGGGTGGGCTCTTAGACTGATGGGGTAGGATATGAAGTGAAAGACTTCAAATGCA AGTAAGGTAGTTTGGGCTCCTTAATTCCAAACATCCCATGAGTATATCAAGATGAATAAGG ACCAAGGGACCTCTGTGACTCATAGAAGGGCTGGCTGAATCCTGAAGTAGCATAGTGGGA CCTGGTCTACAATTTATGCACATGCACTGACAGCCTTGCTGTGCCACGTGTCTCACCAAGA CCCAGTTGGGAAAGAGCGTCATATTGCCAACAGGTTGGGTTTCTCTGGCCTACACCTGATT AATGGGCCCTTTATCTTTGGTGTCCCCTAGGAGTGTCCAGTTGTTTTATTGCTGTATTTTGTT ATTGCAGTACTTAATAAAAATTGTTGATAGGGCCCAAAACCCTACAGAAATTCTATGTCTG TAAAAACCAACAAAGGCATTGGACTTGTGTGAATGTACAGGGTTTTTTTAGTAGTAATTTT AAATTTAAATGTTTTAAGTGATCATCAGTGTTCCTTTTTACTTATAAAGTTGGATTCTTTTTT AGAATTTGTAATAAATAAAAACTGCTGCTTTACCACTGTAAAATATGCTTTCTGATGTGGT GTATTTTTAAAATAAATTTTAATATGTAATAA
187	CTCCTTCTGCAGCGCGGCCGGCGGGCGCTCCTCTTCGCGGGACCAGCGAGGCGGCGGCCG CTGCTCCAGCGTCCCCCAGCCGCGGGCCCCCGACGCGCTGCAGCCGGCAGCCCACCGCCG CCTTCTTGGCGCGACCCCAACCCAGCCCCACAGGAGACTCTCTGAAGACCAGCAGGAAAG CAGTGAGCCCTTACAGGTCGCCTTCGTCAGACGTCAGAATGATTCCTTGCAGAGCCGCGCT GACCTTTGCCCGATGTCTGATCCGGAGAAAAATCGTGACCCTGGACAGTCTAGAAGACAC CAAATTATGCCGCTGCTTATCCACCATGGACCTCATTGCCCTGGGCGTTGGAAGCACCCTT GGGGCCGGGGTTTATGTCCTCGCTGGGGAGGTGGCCAAGGCAGACTCGGGCCCCAGCATC GTGGTGTCCTTCCTCATTGCTGCCCTGGCTTCAGTGATGGCTGGCCTCTGCTATGCCGAATT TGGGGCCCGTGTTCCCAAGACGGGGTCTGCATATTTGTACACCTACGTGACTGTCGGAGAG CTGTGGGCCTTCATCACTGGCTGGAATCTCATTTTATCGTATGTGATAGGTACATCAAGTGT TGCAAGAGCCTGGAGTGGCACCTTTGATGAACTTCTTAGCAAACAGATTGGTCAGTTTTTG AGGACATACTTCAGAATGAATTACACTGGTCTTGCAGAATATCCCGATTTTTTTGCTGTGT GCCTTATATTACTTCTAGCAGGTCTTTTGTCTTTTGGAGTAAAAGAGTCTGCTTGGGTGAAT AAAGTCTTCACAGCTGTTAATATTCTCGTCCTTCTGTTTGTGATGGTTGCTGGGTTTGTGAA AGGAAATGTGGCAAACTGGAAGATTAGTGAAGAGTTTCTCAAAAATATATCAGCAAGTGC CAGAGAGCCACCTTCTGAAAACGGAACAAGTATCTATGGGGCTGGTGGCTTTATGCCTTAT GGCTTTACGGGAACGTTGGCTGGTGCTGCAACTTGCTTTTATGCCTTTGTGGGATTTGACTG CATTGCAACAACTGGTGAAGAAGTTCGGAATCCCCAGAAAGCTATTCCCATTGGAATTGTG ACGTCTTTGCTTGTTTGCTTTATGGCCTATTTTGGGGTCTCTGCAGCTTTAACACTTATGAT GCCGTACTACCTCCTCGATGAAAAAAGCCCCCTTCCTGTAGCGTTTGAATATGTGGGATGG GGTCCTGCCAAATATGTCGTCGCAGCTGGTTCTCTCTGCGCCTTGTCAACAAGTCTTCTTGG ATCCATTTTCCCAATGCCTCGTGTAATCTATGCTATGGCGGAGGATGGGTTGCTTTTCAAAT GTCTAGCTCAAATCAATTCCAAAACGAAGACACCAATAATTGCTACTTTATCATCGGGTGC AGTGGCAGCTTTGATGGCCTTTCTGTTTGACCTGAAGGCGCTTGTGGACATGATGTCCATT GGCACACTCATGGCCTACTCTCTGGTGGCAGCCTGTGTTCTCATCCTCAGGTACCAGCCTG GCTTATCTTACGACCAGCCCAAATGTTCTCCTGAGAAAGATGGTCTGGGATCGTCTCCCAG GGTAACCTCGAAGAGTGAGTCCCAGGTCACCATGCTGCAGAGACAGGGCTTCAGCATGCG GACCCTCTTCTGCCCCTCCCTTCTGCCAACACAGCAGTCAGCTTCTCTCGTGAGCTTTCTGG

【表２－１１】

	TAGGATTCCTAGCTTTCCTCGTGTTGGGCCTGAGTGTCTTGACCACTTACGGAGTTCATGCC ATCACCAGGCTGGAGGCCTGGAGCCTCGCTCTCCTCGCGCTGTTTCTTGTTCTCTTCGTTGC CATCGTTCTCACCATCTGGAGGCAGCCCCAGAATCAGCAAAAAGTAGCCTTCATGGTTCCA TTCTTACCATTTTTGCCAGCGTTCAGCATCTTGGTGAACATTTACTTGATGGTCCAGTTAAG TGCAGACACTTGGGTCAGATTCAGCATTTGGATGGCAATTGGCTTCCTGATTTACTTTTCTT ATGGCATTAGACACAGCCTGGAGGGTCATCTGAGAGATGAAAACAATGAAGAAGATGCTT ATCCAGACAACGTTCATGCAGCAGCAGAAGAAAAATCTGCCATTCAAGCAAATGACCATC ACCCAAGAAATCTCAGTTCACCTTTCATATTCCATGAAAAGACAAGTGAATTCTAACACTT GCAGGAGCAGAGCTGGTCATCGTCTTAGCATACATATCCTACACTGAGTAAACCGTAACG GGATGTCATCAGCATGCTGGGTTGTCATGGGTTTGCTGCATACATAGTTCACCCTAATTTAT ACTTACTCATCTGGACAGCATCTCCTCAGATGGTGAATTATGTGCACGGGGAAACCTCCTG AGTGGAAGTTTCATTCATCAGTGATGAATAGCCCCCAAACAGTGGGAGTGTGTATGTATGT GTGTATGTATGTATCTATGTATATGCTTGGGAACATGAGTGTTACAAGTTAGCTGGTGTTTT ACTATTATTGTGTTACATTTTTCCAGTGTCGTCATTAATCGGTGGCATATACTGCACATACT GAAATAGAGGGAAATCACTGAATGTAAAGAGGTTTCATCTATGCCCCCTGCAGTTGGGGA AATACTAGTAGCTTTACCTTGTTTGACTTCATTAATGTCAGTTTAGGGGATGCCAAAAATG CAGTTACTCATCATGGTGTCTGTCACTGGTTAGGGGTAAGATGAGGGGATAAGGAAAGAG ACTTTTCAATAAGTTGTGAATGCCAACAGTGGGTTTAATGCAAATTTTTTTTCCTGTGAGGT ATGACAGTTTGCTCAAACTTCAGCCAACAGGGGTGTCTGCTTCTGCTGCACTACACAGGCC AGGAGTGGCATTCCATGCCACTAGTTGGCATCCTTTTGAACTTTTGTCTCCTTTGCAAACAG TGGTCCTAAAATACGAGGTCTTCACTTGCTGTGAATGACGTATCCCCAGTCAGGGACTTAA GAGAGGCACTGTGATATACTTGGGACCCTTTAAATTAAAAAGTGAAGATAGTCACCAGGG CCAGAAAGCTCATGGAGTGGCCGTAATGAGAATATGTTTGAAGATCAAAGAGTTAGACCA ATGCTTGAATAAGTAGACCCCAAGCATCCTTTTCTAAAAAGTGACTTAAAATAAGCCAACA GACTCTCCCAGACCACACAACTAGTGGAATGATTCCTCCTTTTTCCATTACTTACTTAATCA CAGTTTAGTTTTTTTCTTAACCTCGTCAGGCCCAGAGTTCACTTCTTTGTTTCTCTGTTTCTT TTGTCTTGTCTTAGAGATGAGGGGGCTACAGCAGCATCATGCAAAGAGGGAAAGATGAAG GGATAGAAGAAGAGAAAATCCCCCTGTTCTGATAGGAACGGCCTGTTCCATTGTTAAATG GCAAATGGCCCAATTTAAGGGCTTTGGATCTAATTTGCCTCTGATGTTTCCTTTGGAAACAT TTAGGAATATTTTTCTCCCCCTACCCCATAAATTGTGTAGCACTTTTTATTCCATTTGCTTTC AAATGACTACACTAAGCCTAATAATACAAGCTCCAGTGTTATACAATAACCCATCAGTGAT TGGGGAATCAAACATTTTGGTTTAAAAAACATGATTATTTAAAACTGGAAACTAAAAAGA ATCAAATTGAATTAAAGCTATATAAACACAGTTAACCCTTGTAAATGAGTAAACAAATTTT TACATGTAAGATTCTCTAATTGTCATATTTTACTTTTTAGGATTCCCTAATAGTGGACTGTT TATTTGCAGTGTATTTGCTTCTCATGAACTATTTCTCGTACAAATCATTAAATAGTTCATTG GATGAGGCTGGGTGACATTTCCCAGGACAGCATGGTGAACATTACCAGGCATGCTAGCTG GCCCGTGTAATCCCAAGACAAGGAAAACATTCGTTTTCCTCATGGGTCTTCCAAGAAATGA GCTATTTTATTGATGCCATTAAAAAGCAAGTTGCGATGGTTTTGTATAGCCAGGAGTTTAT TGTGATTAAACATCAAAGAAACAGGTAGAAAGCCTGGGTTTCTGGCTGCTAGCGTTATAG CATCCATGACACAGAACTCATTACGGACATTCCACAACTTCCAGGGTGCACATGGTAAAAT CTGAAGCCCAGAATTTTCTCTCAAGCTGCGTGGTTTACTGGAGAGAAGGAGTTGGATAAGC ACAGGCTCGGGTATTTTGGTAGGGACTGTAGGCATGCTCATAAATCCTTGCTGTTGTCACA GTACGCTGAAAACCCGTTTGATTCTATACCCAATCAAGAATAGACCCTTCACACAGGAAAT GTGAACAATTGTTATATATGAACACTCAAATCTTTTACTGTAACGAAACCAAGAAACTTGT TTAGAATGTGATAGGCAGCTAAAACTGTTATGCCCACTGTGCTCAATTTGAAGCAGAATTT AGTGAAAAATTATTTTTCCACATTGAAACACTTTGCAGACACAAATATCTATGAAAAGATG CTTTGTCAGCCACTGTGCCTTTTTTTCTGTGAAGACTCAACGGATGTGTGTGTTTGTATGTT TGTTAACAGTTACATATGTTTGTATGAGTGTATATATATATCTGTGTGTGTGTATCTCTAAC GTCAGTGTATAAGTAAGTTGGGTTTATGGTGGGCTTTGACTATGTCATTAGGTGGGTACAA AACCCAACTGATGTGGAGAAAAATTGATGTTTGATGTTGATAGATATGCTTATACCTAATT TTTAGTTTTTAAACTATTTTAAAATATACTATGATTTTATATGTATATTTCCTATAGACTCTT TAAGACGTATTTATAATGTTTCTAATATGAAATCACTAAACTCTAGTACATTATAGCAGGT GCTTTGTAATCTGGAATGGAGAAGAGGTAGGGGCATTTGGGGATTCCTGTTTACTTGCTGC

10 20 30 40 50

【表２－１２】

	TGCCACACCTTTTCCGACTGATCTGTCCTGGTAGGTGTTTATTAGCAAAAGTCAGTATCACC AGCTCTTTGGCACCTTTCTGTTTCTGCTTGTGAATTCATAATGTTTTCAACTAAATTTTTTTT TTCTTTCTCAGAATTACCTAAATGTTTTGTAGAGTTTTGACTAGTAATCAATCAAAATTATA TAAAGTCTTCTCCAGTAATTAAGAAATACATATGCAAATTCTTTTGTGATTGAGTAAAAGC AGCTTAAATTACTTTTCTTTTCTACATTAAGAAATATATTCTCAACATTTTCAGTGAGAATT TCTTGTAATGGCACCTCAAATTTTATACTCTTAAAAAAAAAACAATAATTTGTGAATTACCA CCAAAAGGCAATGGCAGTCCTACATTTAAGAATAGAGCTATGCAAACTCTGTTAAAAACT ATGAGGAAAACTTATATTAGAACTTTTGATATATACTAAAATACTGATTATCTTAATCACA TTTTCCCCAGAGATAAACATTGAGAGAACGAAAGCCAAAGTGTCATTTAAGAGAGATATA TATGAAAAAGTAACATTAATATATAGAACTTTACCATCACCAGCCGTAGTTGATAGAAAAT ATTAGTTTCAGAATTACCCTCCTTTAAAAAATAAGAGACTATTTGTTTTCTTTTAATTTCTA TGAATAAAAGAAATTTTTAAAAACTTTAAAATTTTAAATATTAGTCAAAATACTTTTTAAG TCCTGAGTGCTTACAGGTAGTTGTTAAAAAAATTTTAAGGCCAGGCATGGTGGCTCGCTCA CACCTATAATCCTAGGATCTTGGGAGGTCGAGGCAAGCTGATCGCTTGAGCCCAGGAGTTT AAGACCGGCCTGAGTAGCATAGCAAGACCCTGTCTCTACAAAAAAAACAAAAATTAGCTG GGCATGGTGGCATGCACATGTAGTCAGAGCTACTGGGGGTGCTGAGGTGGGAGGATCGCT TGAGCCCAGGAGAGTGAGGCTGCAGTGAGCTGAGATTACGCCACTGCACTCTAGCCTGGG CAACGGTGAGACCCTGCCTCAAAAAAAATAAAAATAAAAATAAAACACTTTAATTAGAAT CTATTTTTACCTATTTTCTAAATTTATTTAAATGCTTAGCAGGAAGCATAAGGAAAAGCCA TCGGCCTCCAATACCCATGATGACAGAGGGAGCACTTGAGCCTTGCCTTCCCTCCTCTTAA ATCAGGGTGTGTTCCGAGATTACAGAACATCACACCTTGGCGTGATGAAATCATGCCAAG ATTCTGACTCTCCCTTTCCGGTGATACTGCTCATGATTTCTCCTAATACGCTTCAAGCAACT GTTACCACAAAAAATACAGTTTCCGCAGGGCTTTAAAGGATTGAGTTTAGCATGTATATCA TGCGTTATTAAAGTTCACGTGATTCATGTGAAATTAACTGTCCTTTTTGCTAGTGCCAAAAC AGTGCCTTCTCTGCACACTTTACTTGTTTATAAAGTTCTCCCACATGTCCTTAAATATCAAG GGGGAAAGTATGGATATTCGCGTAGCAATAATGCCAGCAAAGGTCATTTTCATTTTTTAGT CATATAGATATGAAAATAAGTTCATATAGATATGAAATTGCTTGACTTTATTGTTTTGGGG AGATTTTTTTTCCTTACATGATTATATTAAACACTTTAAAATAGCCTTCCGGTTTCTGGATT TTGAGAAGCCTGATCTGTTATTGTTGTGGTTGTTGGTGTTTGTAATATTCATTATTGTTTGT ATATACACGGTTTAGTCTTACTGATTTCAAATGCATTTTGTTATTGCTCAACCCAACTGGTA ACACTGTTTGCTGGGAGCATTATACTTAACTTTGATTCACCATGGTTGATGCCACTGCCATG ATCGCTGGGTCTTAAAGAGCTTTCCCTAGCCACTGACAGCCCCGTGGAGATCATAATCAGG GCCCCAGGCTGGTTCCAGGATCAGGCAGCCTATAGAGTGTGAGCATCTATGTGTAGCTACC CTTGTTGGGTGGGCTCTTAGACTGATGGGGTAGGATATGAAGTGAAAGACTTCAAATGCA AGTAAGGTAGTTTGGGCTCCTTAATTCCAAACATCCCATGAGTATATCAAGATGAATAAGG ACCAAGGGACCTCTGTGACTCATAGAAGGGCTGGCTGAATCCTGAAGTAGCATAGTGGGA CCTGGTCTACAATTTATGCACATGCACTGACAGCCTTGCTGTGCCACGTGTCTCACCAAGA CCCAGTTGGGAAAGAGCGTCATATTGCCAACAGGTTGGGTTTCTCTGGCCTACACCTGATT AATGGGCCCTTTATCTTTGGTGTCCCCTAGGAGTGTCCAGTTGTTTTATTGCTGTATTTTGTT ATTGCAGTACTTAATAAAAATTGTTGATAGGGCCCAAAACCCTACAGAAATTCTATGTCTG TAAAAACCAACAAAGGCATTGGACTTGTGTGAATGTACAGGGTTTTTTTAGTAGTAATTTT AAATTTAAATGTTTTAAGTGATCATCAGTGTTCCTTTTTACTTATAAAGTTGGATTCTTTTTT AGAATTTGTAATAAATAAAAACTGCTGCTTTACCACTGTAAAATATGCTTTCTGATGTGGT GTATTTTTAAAATAAATTTTAATATGTAATAA
188	TCCCAAAACAGAAAGAGCAGATGTCTCACCACGAAACTAGCAACTGGAATGAAGATAGA AACAAGTGGTTATAACTCAGACAAACTAATTTGTCGAGGGTTTATTGGAACACCTGCCCCA CCGGTTTGCGACAGCAAGTTTCTCCTGTCGCCTTCGTCAGACGTCAGAATGATTCCTTGCA GAGCCGCGCTGACCTTTGCCCGATGTCTGATCCGGAGAAAAATCGTGACCCTGGACAGTCT AGAAGACACCAAATTATGCCGCTGCTTATCCACCATGGACCTCATTGCCCTGGGCGTTGGA AGCACCCTTGGGGCCGGGGTTTATGTCCTCGCTGGGGAGGTGGCCAAGGCAGACTCGGGC CCCAGCATCGTGGTGTCCTTCCTCATTGCTGCCCTGGCTTCAGTGATGGCTGGCCTCTGCTA TGCCGAATTTGGGGCCCGTGTTCCCAAGACGGGGTCTGCATATTTGTACACCTACGTGACT

10 20 30 40 50

【表２－１３】

	GTCGGAGAGCTGTGGGCCTTCATCACTGGCTGGAATCTCATTTTATCGTATGTGATAGGTA CATCAAGTGTTGCAAGAGCCTGGAGTGGCACCTTTGATGAACTTCTTAGCAAACAGATTGG TCAGTTTTTGAGGACATACTTCAGAATGAATTACACTGGTCTTGCAGAATATCCCGATTTTT TTGCTGTGTGCCTTATATTACTTCTAGCAGGTCTTTTGTCTTTTGGAGTAAAAGAGTCTGCT TGGGTGAATAAAGTCTTCACAGCTGTTAATATTCTCGTCCTTCTGTTTGTGATGGTTGCTGG GTTTGTGAAAGGAAATGTGGCAAACTGGAAGATTAGTGAAGAGTTTCTCAAAAATATATC AGCAAGTGCCAGAGAGCCACCTTCTGAAAACGGAACAAGTATCTATGGGGCTGGTGGCTT TATGCCTTATGGCTTTACGGGAACGTTGGCTGGTGCTGCAACTTGCTTTTATGCCTTTGTGG GATTTGACTGCATTGCAACAACTGGTGAAGAAGTTCGGAATCCCCAGAAAGCTATTCCCAT TGGAATTGTGACGTCTTTGCTTGTTTGCTTTATGGCCTATTTTGGGGTCTCTGCAGCTTTAA CACTTATGATGCCGTACTACCTCCTCGATGAAAAAAGCCCCCTTCCTGTAGCGTTTGAATA TGTGGGATGGGGTCCTGCCAAATATGTCGTCGCAGCTGGTTCTCTCTGCGCCTTGTCAACA AGTCTTCTGGGCTCTATGTTTCCTTTACCCCGAATTCTGTTTGCCATGGCCCGGGATGGCTT ACTGTTTAGATTTCTTGCCAGAGTGAGTAAGAGGCAGTCACCAGTTGCTGCCACGTTGACT GCAGGGGTCATTTCTGCTTTGATGGCCTTTCTGTTTGACCTGAAGGCGCTTGTGGACATGAT GTCCATTGGCACACTCATGGCCTACTCTCTGGTGGCAGCCTGTGTTCTCATCCTCAGGTACC AGCCTGGCTTATCTTACGACCAGCCCAAATGTTCTCCTGAGAAAGATGGTCTGGGATCGTC TCCCAGGGTAACCTCGAAGAGTGAGTCCCAGGTCACCATGCTGCAGAGACAGGGCTTCAG CATGCGGACCCTCTTCTGCCCCTCCCTTCTGCCAACACAGCAGTCAGCTTCTCTCGTGAGCT TTCTGGTAGGATTCCTAGCTTTCCTCGTGTTGGGCCTGAGTGTCTTGACCACTTACGGAGTT CATGCCATCACCAGGCTGGAGGCCTGGAGCCTCGCTCTCCTCGCGCTGTTTCTTGTTCTCTT CGTTGCCATCGTTCTCACCATCTGGAGGCAGCCCCAGAATCAGCAAAAAGTAGCCTTCATG GTTCCATTCTTACCATTTTTGCCAGCGTTCAGCATCTTGGTGAACATTTACTTGATGGTCCA GTTAAGTGCAGACACTTGGGTCAGATTCAGCATTTGGATGGCAATTGGCTTCCTGATTTAC TTTTCTTATGGCATTAGACACAGCCTGGAGGGTCATCTGAGAGATGAAAACAATGAAGAA GATGCTTATCCAGACAACGTTCATGCAGCAGCAGAAGAAAAATCTGCCATTCAAGCAAAT GACCATCACCCAAGAAATCTCAGTTCACCTTTCATATTCCATGAAAAGACAAGTGAATTCT AACACTTGCAGGAGCAGAGCTGGTCATCGTCTTAGCATACATATCCTACACTGAGTAAACC GTAACGGGATGTCATCAGCATGCTGGGTTGTCATGGGTTTGCTGCATACATAGTTCACCCT AATTTATACTTACTCATCTGGACAGCATCTCCTCAGATGGTGAATTATGTGCACGGGGAAA CCTCCTGAGTGGAAGTTTCATTCATCAGTGATGAATAGCCCCCAAACAGTGGGAGTGTGTA TGTATGTGTGTATGTATGTATCTATGTATATGCTTGGGAACATGAGTGTTACAAGTTAGCT GGTGTTTTACTATTATTGTGTTACATTTTTCCAGTGTCGTCATTAATCGGTGGCATATACTG CACATACTGAAATAGAGGGAAATCACTGAATGTAAAGAGGTTTCATCTATGCCCCCTGCA GTTGGGGAAATACTAGTAGCTTTACCTTGTTTGACTTCATTAATGTCAGTTTAGGGGATGC CAAAAATGCAGTTACTCATCATGGTGTCTGTCACTGGTTAGGGGTAAGATGAGGGGATAA GGAAAGAGACTTTTCAATAAGTTGTGAATGCCAACAGTGGGTTTAATGCAAATTTTTTTTC CTGTGAGGTATGACAGTTTGCTCAAACTTCAGCCAACAGGGGTGTCTGCTTCTGCTGCACT ACACAGGCCAGGAGTGGCATTCCATGCCACTAGTTGGCATCCTTTTGAACTTTTGTCTCCTT TGCAAACAGTGGTCCTAAAATACGAGGTCTTCACTTGCTGTGAATGACGTATCCCCAGTCA GGGACTTAAGAGAGGCACTGTGATATACTTGGGACCCTTTAAATTAAAAAGTGAAGATAG TCACCAGGGCCAGAAAGCTCATGGAGTGGCCGTAATGAGAATATGTTTGAAGATCAAAGA GTTAGACCAATGCTTGAATAAGTAGACCCCAAGCATCCTTTTCTAAAAAGTGACTTAAAAT AAGCCAACAGACTCTCCCAGACCACACAACTAGTGGAATGATTCCTCCTTTTTCCATTACT TACTTAATCACAGTTTAGTTTTTTTCTTAACCTCGTCAGGCCCAGAGTTCACTTCTTTGTTTC TCTGTTTCTTTTGTCTTGTCTTAGAGATGAGGGGGCTACAGCAGCATCATGCAAAGAGGGA AAGATGAAGGGATAGAAGAAGAGAAAATCCCCCTGTTCTGATAGGAACGGCCTGTTCCAT TGTTAAATGGCAAATGGCCCAATTTAAGGGCTTTGGATCTAATTTGCCTCTGATGTTTCCTT TGGAAACATTTAGGAATATTTTTCTCCCCCTACCCCATAAATTGTGTAGCACTTTTTATTCC ATTTGCTTTCAAATGACTACACTAAGCCTAATAATACAAGCTCCAGTGTTATACAATAACC CATCAGTGATTGGGGAATCAAACATTTTGGTTTAAAAAACATGATTATTTAAAACTGGAAA CTAAAAAGAATCAAATTGAATTAAAGCTATATAAACACAGTTAACCCTTGTAAATGAGTA AACAAATTTTTACATGTAAGATTCTCTAATTGTCATATTTTACTTTTTAGGATTCCCTAATA

【表２－１４】

	GTGGACTGTTTATTTGCAGTGTATTTGCTTCTCATGAACTATTTCTCGTACAAATCATTAAA TAGTTCATTGGATGAGGCTGGGTGACATTTCCCAGGACAGCATGGTGAACATTACCAGGC ATGCTAGCTGGCCCGTGTAATCCCAAGACAAGGAAAACATTCGTTTTCCTCATGGGTCTTC CAAGAAATGAGCTATTTTATTGATGCCATTAAAAAGCAAGTTGCGATGGTTTTGTATAGCC AGGAGTTTATTGTGATTAAACATCAAAGAAACAGGTAGAAAGCCTGGGTTTCTGGCTGCT AGCGTTATAGCATCCATGACACAGAACTCATTACGGACATTCCACAACTTCCAGGGTGCAC ATGGTAAAATCTGAAGCCCAGAATTTTCTCTCAAGCTGCGTGGTTTACTGGAGAGAAGGA GTTGGATAAGCACAGGCTCGGGTATTTTGGTAGGGACTGTAGGCATGCTCATAAATCCTTG CTGTTGTCACAGTACGCTGAAAACCCGTTTGATTCTATACCCAATCAAGAATAGACCCTTC ACACAGGAAATGTGAACAATTGTTATATATGAACACTCAAATCTTTTACTGTAACGAAACC AAGAAACTTGTTTAGAATGTGATAGGCAGCTAAAACTGTTATGCCCACTGTGCTCAATTTG AAGCAGAATTTAGTGAAAAATTATTTTTCCACATTGAAACACTTTGCAGACACAAATATCT ATGAAAAGATGCTTTGTCAGCCACTGTGCCTTTTTTTCTGTGAAGACTCAACGGATGTGTG TGTTTGTATGTTTGTTAACAGTTACATATGTTTGTATGAGTGTATATATATATCTGTGTGTG TGTATCTCTAACGTCAGTGTATAAGTAAGTTGGGTTTATGGTGGGCTTTGACTATGTCATTA GGTGGGTACAAAACCCAACTGATGTGGAGAAAAATTGATGTTTGATGTTGATAGATATGC TTATACCTAATTTTTAGTTTTTAAACTATTTTAAAATATACTATGATTTTATATGTATATTTC CTATAGACTCTTTAAGACGTATTTATAATGTTTCTAATATGAAATCACTAAACTCTAGTACA TTATAGCAGGTGCTTTGTAATCTGGAATGGAGAAGAGGTAGGGGCATTTGGGGATTCCTGT TTACTTGCTGCTGCCACACCTTTTCCGACTGATCTGTCCTGGTAGGTGTTTATTAGCAAAAG TCAGTATCACCAGCTCTTTGGCACCTTTCTGTTTCTGCTTGTGAATTCATAATGTTTTCAACT AAATTTTTTTTTTCTTTCTCAGAATTACCTAAATGTTTTGTAGAGTTTTGACTAGTAATCAAT CAAAATTATATAAAGTCTTCTCCAGTAATTAAGAAATACATATGCAAATTCTTTTGTGATT GAGTAAAAGCAGCTTAAATTACTTTTCTTTTCTACATTAAGAAATATATTCTCAACATTTTC AGTGAGAATTTCTTGTAATGGCACCTCAAATTTTATACTCTTAAAAAAAAACAATAATTTG TGAATTACCACCAAAAGGCAATGGCAGTCCTACATTTAAGAATAGAGCTATGCAAACTCT GTTAAAAACTATGAGGAAAACTTATATTAGAACTTTTGATATATACTAAAATACTGATTAT CTTAATCACATTTTCCCCAGAGATAAACATTGAGAGAACGAAAGCCAAAGTGTCATTTAA GAGAGATATATATGAAAAAGTAACATTAATATATAGAACTTTACCATCACCAGCCGTAGTT GATAGAAAATATTAGTTTCAGAATTACCCTCCTTTAAAAAATAAGAGACTATTTGTTTTCTT TTAATTTCTATGAATAAAAGAAATTTTTAAAAACTTTAAAATTTTAAATATTAGTCAAAAT ACTTTTTAAGTCCTGAGTGCTTACAGGTAGTTGTTAAAAAAATTTTAAGGCCAGGCATGGT GGCTCGCTCACACCTATAATCCTAGGATCTTGGGAGGTCGAGGCAAGCTGATCGCTTGAGC CCAGGAGTTTAAGACCGGCCTGAGTAGCATAGCAAGACCCTGTCTCTACAAAAAAAACAA AAATTAGCTGGGCATGGTGGCATGCACATGTAGTCAGAGCTACTGGGGGTGCTGAGGTGG GAGGATCGCTTGAGCCCAGGAGAGTGAGGCTGCAGTGAGCTGAGATTACGCCACTGCACT CTAGCCTGGGCAACGGTGAGACCCTGCCTCAAAAAAAATAAAAATAAAAATAAAACACTT TAATTAGAATCTATTTTTACCTATTTTCTAAATTTATTTAAATGCTTAGCAGGAAGCATAAG GAAAAGCCATCGGCCTCCAATACCCATGATGACAGAGGGAGCACTTGAGCCTTGCCTTCC CTCCTCTTAAATCAGGGTGTGTTCCGAGATTACAGAACATCACACCTTGGCGTGATGAAAT CATGCCAAGATTCTGACTCTCCCTTTCCGGTGATACTGCTCATGATTTCTCCTAATACGCTT CAAGCAACTGTTACCACAAAAAATACAGTTTCCGCAGGGCTTTAAAGGATTGAGTTTAGC ATGTATATCATGCGTTATTAAAGTTCACGTGATTCATGTGAAATTAACTGTCCTTTTTGCTA GTGCCAAAACAGTGCCTTCTCTGCACACTTTACTTGTTTATAAAGTTCTCCCACATGTCCTT AAATATCAAGGGGGAAAGTATGGATATTCGCGTAGCAATAATGCCAGCAAAGGTCATTTT CATTTTTTAGTCATATAGATATGAAAATAAGTTCATATAGATATGAAATTGCTTGACTTTAT TGTTTTGGGGAGATTTTTTTTCCTTACATGATTATATTAAACACTTTAAAATAGCCTTCCGG TTTCTGGATTTTGAGAAGCCTGATCTGTTATTGTTGTGGTTGTTGGTGTTTGTAATATTCATT ATTGTTTGTATATACACGGTTTAGTCTTACTGATTTCAAATGCATTTTGTTATTGCTCAACC CAACTGGTAACACTGTTTGCTGGGAGCATTATACTTAACTTTGATTCACCATGGTTGATGC CACTGCCATGATCGCTGGGTCTTAAAGAGCTTTCCCTAGCCACTGACAGCCCCGTGGAGAT CATAATCAGGGCCCCAGGCTGGTTCCAGGATCAGGCAGCCTATAGAGTGTGAGCATCTAT GTGTAGCTACCCTTGTTGGGTGGGCTCTTAGACTGATGGGGTAGGATATGAAGTGAAAGA

【表２－１５】

	CTTCAAATGCAAGTAAGGTAGTTTGGGCTCCTTAATTCCAAACATCCCATGAGTATATCAA GATGAATAAGGACCAAGGGACCTCTGTGACTCATAGAAGGGCTGGCTGAATCCTGAAGTA GCATAGTGGGACCTGGTCTACAATTTATGCACATGCACTGACAGCCTTGCTGTGCCACGTG TCTCACCAAGACCCAGTTGGGAAAGAGCGTCATATTGCCAACAGGTTGGGTTTCTCTGGCC TACACCTGATTAATGGGCCCTTTATCTTTGGTGTCCCCTAGGAGTGTCCAGTTGTTTTATTG CTGTATTTTGTTATTGCAGTACTTAATAAAAATTGTTGATAGGGCCCAAAACCCTACAGAA ATTCTATGTCTGTAAAAACCAACAAAGGCATTGGACTTGTGTGAATGTACAGGGTTTTTTT AGTAGTAATTTTAAATTTAAATGTTTTAAGTGATCATCAGTGTTCCTTTTTACTTATAAAGT TGGATTCTTTTTTAGAATTTGTAATAAATAAAAACTGCTGCTTTACCACTGTAAAATATGCT TTCTGATGTGGTGTATTTTTAAAATAAATTTTAATATGTAATAA
204	AAGCCGCAGCTTTGAAGCCTGAGCGGCCGAACTCGGCAGCTCCAACCCAACTCGGCTTAA CTCCGCCTCACCGAGCCCAGTCCAAGACTCTGTGCTCCCTAGGTTTGCAACAGCTCTCTGG ATGCCGTGGCAAGCATTTCGCAGATTTGGTCAAAAGCTGGTACGCAGACGTACACTGGAG TCAGGCATGGCTGAGACTCGCCTTGCCAGATGCCTAAGCACCCTGGATTTAGTGGCCCTGG GTGTGGGCAGCACATTGGGTGCAGGCGTGTATGTCCTAGCTGGCGAGGTGGCCAAAGATA AAGCAGGGCCATCCATTGTGATCTGCTTTTTGGTGGCTGCCCTGTCTTCTGTGTTGGCTGGG CTGTGCTATGCGGAGTTTGGTGCCCGGGTTCCCCGTTCTGGTTCGGCATATCTCTACAGCTA TGTCACTGTGGGTGAACTCTGGGCCTTCACCACTGGCTGGAACCTCATCCTCTCCTATGTCA TTGGTACAGCCAGTGTGGCCCGGGCCTGGAGCTCTGCTTTTGACAACCTGATTGGGAACCA CATCTCTAAGACTCTGCAGGGGTCCATTGCACTGCACGTGCCCCATGTCCTTGCAGAATAT CCAGATTTCTTTGCTTTGGGCCTCGTGTTGCTGCTCACTGGATTGTTGGCTCTCGGGGCTAG TGAGTCGGCCCTGGTTACCAAAGTGTTCACAGGCGTGAACCTTTTGGTTCTTGGGTTCGTC ATGATCTCTGGCTTCGTTAAGGGGGACGTGCACAACTGGAAGCTCACAGAAGAGGACTAC GAATTGGCCATGGCTGAACTCAATGACACCTATAGCTTGGGTCCTCTGGGCTCTGGAGGAT TTGTGCCTTTCGGCTTCGAGGGAATTCTCCGTGGAGCAGCGACCTGTTTCTATGCATTTGTT GGTTTCGACTGTATTGCTACCACTGGAGAAGAAGCCCAGAATCCCCAGCGTTCCATCCCGA TGGGCATTGTGATCTCACTGTCTGTCTGCTTTTTGGCGTATTTTGCTGTCTCTTCTGCACTCA CCCTGATGATGCCTTACTACCAGCTTCAGCCTGAGAGCCCTTTGCCTGAGGCATTTCTCTAC ATTGGATGGGCTCCTGCCCGCTATGTTGTGGCTGTTGGCTCCCTCTGTGCTCTTTCTACCAG CCTCCTGGGCTCCATGTTCCCCATGCCTCGGGTGATCTACGCGATGGCAGAGGATGGCCTC CTGTTCCGTGTACTTGCTCGGATCCACACCGGCACACGCACCCCAATCATAGCCACCGTGG TCTCTGGCATTATTGCAGCATTCATGGCATTCCTCTTCAAACTCACTGATCTTGTGGACCTC ATGTCAATTGGGACCCTGCTTGCTTACTCCCTGGTGTCGATTTGTGTTCTCATCCTCAGGTA TCAACCTGATCAGGAGACAAAGACTGGGGAAGAAGTGGAGTTGCAGGAGGAGGCAATAA CTACTGAATCAGAGAAGTTGACCCTATGGGGACTATTTTTCCCACTCAACTCCATCCCCAC TCCACTCTCTGGCCAAATTGTCTATGTTTGTTCCTCATTGCTTGCTGTCCTGCTGACTGCTCT TTGCCTGGTGCTGGCCCAGTGGTCAGTTCCATTGCTTTCTGGAGACCTGCTGTGGACTGCA GTGGTTGTGCTGCTCCTGCTGCTCATTATTGGGATCATTGTGGTCATCTGGAGACAGCCAC AGAGTTCCACTCCCCTTCACTTTAAGGTGCCTGCTTTGCCTCTCCTCCCACTAATGAGCATC TTTGTGAATATTTACCTTATGATGCAGATGACAGCTGGTACCTGGGCCCGATTTGGGGTCT GGATGCTGATTGGCTTTGCTATCTACTTCGGCTATGGGATCCAGCACAGCCTGGAAGAGAT TAAGAGTAACCAACCCTCACGCAAGTCTAGAGCCAAAACTGTAGACCTTGATCCCGGCAC TCTCTATGTCCACTCAGTTTGACATCGTCACACCTAAATGCTGTCTGGTCCCCTGCACAATA ATGGAGAGTACTCCTGACCCCAGTGACAGCTAGCCCTCCCCTGTGATGGTGGTGGTGGATA CTAATACAGTTCTGTACGATGTGAAGGATGTGTCTTTGCTATTTCTTGTCTATTTTAACCCG TCTGCTTCTAAATGATGTCTAGCTGCTTACCAACTTTAAAAAATGATATTAAAAGAAAGTA GAAAAATAAA
205	AAGCCGCAGCTTTGAAGCCTGAGCGGCCGAACTCGGCAGCTCCAACCCAACTCGGCTTAA CTCCGCCTCACCGAGCCCAGTCCAAGACTCTGTGCTCCCTAGGTTTGCAACAGCTCTCTGA TCATCTTCTTCAATTCCTGCTAGGATGCCGTGGCAAGCATTTCGCAGATTTGGTCAAAAGC TGGTACGCAGACGTACACTGGAGTCAGGCATGGCTGAGACTCGCCTTGCCAGATGCCTAA

【表２－１６】

	GCACCCTGGATTTAGTGGCCCTGGGTGTGGGCAGCACATTGGGTGCAGGCGTGTATGTCCT AGCTGGCGAGGTGGCCAAAGATAAAGCAGGGCCATCCATTGTGATCTGCTTTTTGGTGGCT GCCCTGTCTTCTGTGTTGGCTGGGCTGTGCTATGCGGAGTTTGGTGCCCGGGTTCCCCGTTC TGGTTCGGCATATCTCTACAGCTATGTCACTGTGGGTGAACTCTGGGCCTTCACCACTGGC TGGAACCTCATCCTCTCCTATGTCATTGGTACAGCCAGTGTGGCCCGGGCCTGGAGCTCTG CTTTTGACAACCTGATTGGGAACCACATCTCTAAGACTCTGCAGGGGTCCATTGCACTGCA CGTGCCCCATGTCCTTGCAGAATATCCAGATTTCTTTGCTTTGGGCCTCGTGTTGCTGCTCA CTGGATTGTTGGCTCTCGGGGCTAGTGAGTCGGCCCTGGTTACCAAAGTGTTCACAGGCGT GAACCTTTTGGTTCTTGGGTTCGTCATGATCTCTGGCTTCGTTAAGGGGGACGTGCACAAC TGGAAGCTCACAGAAGAGGACTACGAATTGGCCATGGCTGAACTCAATGACACCTATAGC TTGGGTCCTCTGGGCTCTGGAGGATTTGTGCCTTTCGGCTTCGAGGGAATTCTCCGTGGAG CAGCGACCTGTTTCTATGCATTTGTTGGTTTCGACTGTATTGCTACCACTGGAGAAGAAGC CCAGAATCCCCAGCGTTCCATCCCGATGGGCATTGTGATCTCACTGTCTGTCTGCTTTTTGG CGTATTTTGCTGTCTCTTCTGCACTCACCCTGATGATGCCTTACTACCAGCTTCAGCCTGAG AGCCCTTTGCCTGAGGCATTTCTCTACATTGGATGGGCTCCTGCCCGCTATGTTGTGGCTGT TGGCTCCCTCTGTGCTCTTTCTACCAGCCTCCTGGGCTCCATGTTCCCCATGCCTCGGGTGA TCTACGCGATGGCAGAGGATGGCCTCCTGTTCCGTGTACTTGCTCGGATCCACACCGGCAC ACGCACCCCAATCATAGCCACCGTGGTCTCTGGCATTATTGCAGCATTCATGGCATTCCTC TTCAAACTCACTGATCTTGTGGACCTCATGTCAATTGGGACCCTGCTTGCTTACTCCCTGGT GTCGATTTGTGTTCTCATCCTCAGGTATCAACCTGATCAGGAGACAAAGACTGGGGAAGA AGTGGAGTTGCAGGAGGAGGCAATAACTACTGAATCAGAGAAGTTGACCCTATGGGGACT ATTTTTCCCACTCAACTCCATCCCCACTCCACTCTCTGGCCAAATTGTCTATGTTTGTTCCTC ATTGCTTGCTGTCCTGCTGACTGCTCTTTGCCTGGTGCTGGCCCAGTGGTCAGTTCCATTGC TTTCTGGAGACCTGCTGTGGACTGCAGTGGTTGTGCTGCTCCTGCTGCTCATTATTGGGATC ATTGTGGTCATCTGGAGACAGCCACAGAGTTCCACTCCCCTTCACTTTAAGGTGCCTGCTTT GCCTCTCCTCCCACTAATGAGCATCTTTGTGAATATTTACCTTATGATGCAGATGACAGCTG GTACCTGGGCCCGATTTGGGGTCTGGATGCTGATTGGCTTTGCTATCTACTTCGGCTATGG GATCCAGCACAGCCTGGAAGAGATTAAGAGTAACCAACCCTCACGCAAGTCTAGAGCCAA AACTGTAGACCTTGATCCCGGCACTCTCTATGTCCACTCAGTTTGACATCGTCACACCTAA ATGCTGTCTGGTCCCCTGCACAATAATGGAGAGTACTCCTGACCCCAGTGACAGCTAGCCC TCCCCTGTGATGGTGGTGGTGGATACTAATACAGTTCTGTACGATGTGAAGGATGTGTCTT TGCTATTTCTTGTCTATTTTAACCCGTCTGCTTCTAAATGATGTCTAGCTGCTTACCAACTTT AAAAAATGATATTAAAAGAAAGTAGAAAAATAAA
210	AGAGCGGAGGCAGCGGCTGCGGCAGCAGCAGGTTCCAGTAGCTGGCTCGGTGCTCTTCTC GGCCACCTGCCATGGCCCGGGGGCTGCCCACCATTGCTAGCCTGGCACGCTTATGCCAGAA GCTGAACCGCCTGAAGCCGCTGGAGGACTCCACCATGGAGACGTCACTGCGGCGCTGCCT GTCCACGCTGGACCTGACTCTTCTGGGCGTGGGTGGCATGGTGGGCTCGGGTCTCTACGTG CTCACAGGTGCCGTGGCCAAGGAGGTGGCTGGCCCTGCTGTGCTCTTGTCCTTCGGTGTGG CCGCTGTGGCCTCCCTGCTGGCAGCCCTATGCTATGCAGAATTTGGGGCACGTGTGCCACG CACGGGCTCTGCCTACCTGTTCACCTACGTATCCATGGGCGAGCTGTGGGCCTTCCTCATC GGCTGGAATGTTCTCCTCGAATACATCATCGGTGGCGCCGCCGTGGCCCGTGCCTGGAGTG GCTACCTGGACTCTATGTTCAGCCACAGCATCCGCAACTTCACTGAGACCCACGTGGGTTC TTGGCAGGTGCCCCTCCTGGGCCACTACCCGGACTTCCTGGCTGCTGGCATCATCCTCCTG GCCTCTGCCTTTGTCTCCTGTGGAGCCCGCGTGTCCTCCTGGCTCAATCACACCTTCTCGGC CATCAGCCTGCTTGTCATTCTCTTCATTGTCATCCTGGGCTTCATCCTGGCCCAGCCTCACA ACTGGAGCGCTGACGAAGGCGGCTTTGCACCCTTCGGCTTCTCCGGCGTCATGGCCGGCAC TGCCTCCTGCTTCTATGCTTTCGTGGGCTTCGACGTCATTGCCGCCTCCAGTGAGGAGGCCC AGAACCCACGGCGGTCTGTGCCTCTGGCCATCGCCATCTCGCTTGCCATTGCAGCTGGTGC CTACATCCTTGTCTCCACCGTGCTAACCCTCATGGTGCCCTGGCACAGCCTGGACCCCGAC TCAGCGCTTGCAGATGCCTTCTACCAGCGGGGCTACAGGTGGGCTGGCTTCATCGTGGCAG CTGGCTCCATCTGCGCCATGAACACCGTCCTGCTCAGCCTCCTCTTCTCCCTGCCACGCATT GTCTATGCCATGGCCGCCGATGGGCTCTTCTTCCAGGTGTTTGCCCATGTGCACCCCCGGA

【表２－１７】

	CACAGGTGCCTGTGGCGGGCACCCTGGCGTTCGGGCTCCTCACGGCCTTCCTGGCACTGCT GCTGGACCTGGAGTCGCTGGTTCAGTTCCTGTCCCTTGGCACACTCCTGGCCTACACATTC GTGGCCACCAGTATCATTGTGCTGCGCTTCCAGAAGTCTTCCCCGCCCAGCTCCCCAGGCC CAGCCAGCCCTGGCCCCCTGACCAAGCAGCAGAGCTCCTTCTCAGACCACCTACAGCTGGT GGGCACTGTACACGCCTCCGTCCCTGAGCCAGGGGAGCTGAAGCCAGCCCTGAGGCCCTA CCTGGGCTTCTTGGATGGGTACAGCCCTGGAGCAGTGGTGACTTGGGCGCTTGGCGTTATG TTGGCCTCAGCCATCACCATAGGCTGCGTGCTTGTCTTTGGGAACTCGACCCTGCACCTCC CACACTGGGGTTACATCCTGCTGCTCCTGCTCACCAGTGTCATGTTTCTGCTCAGCCTCCTT GTCCTGGGGGCTCACCAGCAACAGTATCGGGAAGACTTATTTCAGATCCCCATGGTTCCCC TGATTCCAGCCCTGAGCATCGTCCTCAACATCTGCCTCATGCTGAAACTTAGCTATCTGAC CTGGGTGCGCTTCTCCATCTGGCTGCTGATGGGACTTGCAGTGTATTTCGGCTATGGCATCC GGCATAGCAAGGAGAACCAGCGGGAGCTGCCAGGGCTGAACTCCACACACTACGTGGTAT TCCCCAGGGGCAGCCTGGAGGAGACAGTGCAGGCTATGCAGCCCCCCAGCCAGGCACCAG CACAGGACCCTGGCCATATGGAGTAGCTGATCAGCCCACACTTGCCCCGCCCTCCCACACC TGCTTGGGAGGCCAGAGAGGCCAGACAAGCCGAGAGCCCCTTCTGTTGTGGGCAGCCTGG GTTTGCAGGCCTGCACAGGCTGGGGAGTCCTCAGGACCTTAGGACCTTCATCCAGGGGCTG GGCTTCGGGTCTTCAGGAGTGGGCCTTGGCTGGTGCTGGTGCCATGGACTCTGCCCAGAGC CTTCTTGTTTATGATCAGCTCCAGCTACCTGGGCAGTTGTGGTGGGGTGGATGGGAAGGCC CACAGCCCAAGGGATCCATAATAATAATTGCTTGGCCAGCCATGTGGCCTGCTGGCGTA
214	GCGGCGGCGGCGGCGCGACCGAGCATCCTGGCGGCGCCGGGCCACTGGGAGAGTTTATGT GGCCGAGGCAGACAAGTGGAATTAGGCCTTGCTGCAGGGGACTTCATTTCCTTCTCAGTAC TGGACCCATTTATGAGGAGGTGGCTTATGAAAGTGTGATGTTCGCGTATTTCTTGACAGGC AGTGGCGTGATCTTGGCTCACTGCAACCTCCGACTCCCTGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTC AGCCTCCTGAGTGGGGATTACAGGCCACAGCAAACACAGGTGTGCAGGAACCGTTTGTCA TGGAAGCCAGGGAGCCTGGGAGGCCCACACCCACCTACCATCTTGTCCCTAACACCAGCC AGTCCCAGGTGGAAGAAGATGTCAGCTCGCCACCTCAAAGGTCCTCCGAAACTATGCAGC TGAAGAAGGAGATCTCCCTGCTGAATGGGGTCAGCCTGGTGGTGGGCAACATGATCGGCT CAGGGATCTTTGTCTCACCCAAGGGTGTGCTGGTACACACTGCCTCCTATGGGATGTCACT GATTGTGTGGGCCATTGGTGGGCTCTTCTCTGTTGTGGGTGCCCTTTGTTATGCAGAGCTGG GGACCACCATCACCAAGTCGGGAGCCAGCTACGCTTATATTCTAGAGGCCTTTGGGGGCTT CATTGCCTTCATCCGCCTGTGGGTCTCACTGCTAGTTGTTGAGCCCACCGGTCAGGCCATC ATCGCCATCACCTTTGCCAACTACATCATCCAGCCGTCCTTCCCCAGCTGTGATCCCCCATA CCTGGCCTGCCGTCTCCTGGCTGCTGCTTGCATATGTCTGCTGACATTTGTGAACTGTGCCT ATGTCAAGTGGGGCACACGTGTGCAGGACACGTTCACTTACGCCAAGGTCGTAGCGCTCA TTGCCATCATTGTCATGGGCCTTGTTAAACTGTGCCAGGGACACTCTGAGCACTTTCAGGA CGCCTTTGAGGGTTCCTCCTGGGACATGGGAAACCTCTCTCTTGCCCTCTACTCTGCCCTCT TCTCTTACTCAGGTTGGGACACCCTTAATTTTGTAACAGAAGAAATCAAAAACCCAGAAAG AAATTTGCCCTTGGCCATTGGGATTTCTATGCCAATTGTGACGCTCATCTACATCCTGACCA ATGTGGCCTATTACACAGTGCTGAACATTTCAGATGTCCTTAGCAGTGATGCTGTGGCTGT GACATTTGCTGACCAGACGTTTGGCATGTTCAGCTGGACCATCCCCATTGCTGTTGCCCTGT CCTGCTTTGGGGGCCTCAATGCATCCATCTTTGCTTCATCAAGGTTGTTCTTCGTGGGCTCC CGGGAGGGCCACCTACCGGACCTTCTGTCCATGATCCACATTGAGCGTTTTACACCTATCC CTGCTTTACTGTTCAATTGCACCATGGCACTCATCTACCTCATCGTGGAGGATGTTTTCCAG CTTATCAACTACTTCAGCTTCAGCTACTGGTTCTTCGTGGGCCTGTCTGTTGTTGGACAGCT CTACCTCCGCTGGAAGGAGCCCAAGCGGCCCCGGCCTCTCAAGCTGAGCGTGTTTTTCCCC ATCGTGTTCTGCATATGCTCCGTGTTTCTGGTGATAGTGCCCCTCTTCACTGACACCATTAA TTCCCTCATTGGCATCGGGATTGCCCTTTCTGGAGTCCCTTTCTACTTCATGGGTGTTTACC TGCCAGAGTCCCGGAGGCCATTGTTTATTCGGAATGTCCTGGCTGCTATCACCAGAGGCAC CCAGCAGCTTTGCTTTTGTGTCCTGACTGAGCTTGATGTAGCCGAAGAAAAAAAGGATGAG AGGAAAACTGACTAGAGGTCAGAGGTGGCTTTCTGAGGCCTGGAAGGCAGGCCAACCAGC AAAATCCTGATAACAAGACTCTGTGGGCCCAACTCTCCTGAATTAAAGGAGCCTTTTGACC CAATCATATAGTGGGGCTCAGGGCCAGTGCTCACTCTTATTGGTAAGCTATAGGAGACTCA

【表２－１８】

	GGATCTGGGCCAACCTCAAGGTGGGGGGCTTCAGAGGGTGGGGGGGAAGATTGGGGAACGG GGGGAATGGTCATTTAGTTTTACTCCTGATAGGTAGATGCAGCTCTTACAGATATTTACTT GGTAAAGTGCAGTGGGGAAGAGGGAATGCTAGGTTGATAGGGCTGGTGGCTTCTGAATTT GGTATTTGAACTAGGAGTCCCTATAGAGGGGCTGCTTTATGGGAAGTTTTTCTCTGACCAG GTACAACACCTGACTTTAAAGGCCTGAAATGCTACCATTTCTTCCTCTGGCTCAAAATTCTT CCCTGGGGAGAGAGTTATATTCCCTTATTTATTGATATTTAGTCCAGAACACCAGTTCTAA CGAAGCATGCGTGTCTCTTCATCTACAGGATGCAATAGGCTGATTGTATTTAAAAATCAAA GTACCCAAAACTGAGTCCCTTTGGGCTCAGAAATGTCTGTGGTATTGGGTCAGACTCTGAC CACAGGTTTTATGCTGTTTAGCACAATTTCTATTGAGTCTTACCTGCAACAATGAACCTTAA AGATTTTTTTACTCACGTACCTGTTACACTTTAGCATACAGATAGATCATAGATCACGTTAC AAGCACTTGGCTCAGGTCCAGCAAGGACAGATGAACAAATTCCTGAGTCAGAAGTCTGTT AATATTGCTGTTTTGAAGGACAATCCTTTATTTTACTTGAGACCTTACATCTTTGTTCTAGC TGACAGTAAATCTCTGGGTTTCTGTTACGAACTCTAAGAGGGCTGAAACTTCTGATATTCA GGTGGATCACCTGAATTCTCTCAGCTGTCAATGGCTTGGAGAACATCTCATGGGCCCAAGT CATCAAATAACCTGTTCCTCTCTGTAAGGGCAGTGTGAGGGACTGCTGTGCAGACCCAAGC AATCCCAACCTGGTGCTAGGTCATTTCACTTTTCTGAAAACCTCACATCAGGCTGCATCCTC TTCTGTCCCTGGCACCAGGCTTTGTTTACACTTGGAGCCACCTTGGTGTGGGTCACCGGGA CAGTGTACTCCTCTCCTGCCAGCCTCCCCTTCCCCGAGGTGTGGTGGCTGCAGTCTCAGGA AGAGCTTGGTACTTGTGGGGACTTCTGTTTTCTCCCTGTGGAGATCAGTGAAGACTGGGAG GAAAGCTGCTTCAACCTGAGTCCGGCTCTTCAGCAGGCTGCACAAGTGGAAGCAACTAAT TCTGGTGCTCAGGCTGGGCTCTCCACCCAAGTTAGGCCTGCTCTGGCCTAATGGATCTTAC TGTATGAGCAGGACGGCTGCATTGGATTGTACAACTGTTTTGTGATGCCCCCAGACACTGT CATCCTGGGCCGAGAAGAACCTGCTAGCTTGACATACCCCATGGGCTTATCCTTAGGTTTT GGAATTGGTCAACAGTGAGGCAGTCTCCCTTCCTGACCATTCTTCTCCACCCAGTCACAGA TAAGGGAATAACCTTGGCCATATATTTGCTCAATAAAGATTGAAGGAAGCATGGTCATAG TTGCCCTGGGTTCAGAGCATAATGCATATGTGAAGCATGGGGTGACATTCCTACTGTCATG GGTTTGGGATTTGTAACGGCAAATTCCTGCCCGACGACAGGGTGTCTTATGCAAAGGCTGA CTTGCCTGAACGCTAAGAACATGACTTCTGTCTGAGCTAAGCTGGCACCCATCCCAGGGCT CCTCTGGAGCTAATCCTTTAAGCAAAATGTGCTTGCCTTTTAAAGATCCCTGACCCCAGCTT TAGCTTTCTCCACCAGATAACCAGCTAATCCCAGGAATTTGCTGCCCCCCACCAGTGGCTT CTAGGGAAAGCAAGGACCTCACATGCCAGGTGCCCTAGTACTTGCTTAGTGAGCCATGTC ATCCTCCTTTCATTTTTGGATGGTGACAGCATTTTTCCCCTCTGTGCTGGATACAGACTTCT CCCAGGATCCTCTCTTTGGGAGCGAAGCCAGAGGATCCCTACAGCACTCAAGCTTCATGGT GGAATTAATTTCTGCCAGCTCTTTGTTGTCTGTCTCCTTAAATCCTTTTCCTGGTGTGCTTAT TATCCCTTTTGCAGTGAGTACAGTTTATTAAGTTGTCAGCCCTTTAATATTGGGGAAACTTA ATGAGTATAAATAGCAGGGAGCACATTGTAACAGCACAGTGTTTTGTTTTTTTCACCCGGT TGCTGTATGAGAATGGCTTTCAATCCTTTGTTTCTATGCCTACAGACAGAAAGCAAGATGT CTAATATTAGACATACAAGTTGCTGCCTGTTATAACGGTGAATTATACCTTTGTGCATGCCT AGGATGTTTGTTGTTTTAATTAGCTGCAATATATACGGCCTGTGTACACAGAATTTAATCA CTTCGGCAGGTTGAACAACTCCATGTAGATAAGAGCAAGTGTAGGCAAAGGTTTAGAAAA TGGACATAAAGTCAAAGAATGATGGCAGGTAGGATGAAGGAGAGATACTTAGGAAATCCT AAAAGAGGCGGCAAGAAGGTACCTCCCTGTGTAACTCACCTTCCCCCATGACAGTGAGTA AGAGACACTCACAGGCTATGAGGGTACACCCCTAGCTGAATGTTCTGTGTTGTTTCCTTAG ACCTGTGGTGTCCGCTGCAACAGCTACTAGCCACGTGTAGCTAATTACATTAAAATGAAAT AAAATTAAAAGCTCAGTTTCTCAGTTGCGCTAATCACATTTCAAGTGCTCAGCAGCCACCC GTGTCTACTACTACACAGTGCAGACACAGAACATATCATCACTGCAGATAGTTCTACTGGA CAATGTTACGCTAGAATAAACACCAAGGCAGTCAGTTAAGGCAGCTATGGTTTGGAAAGG CATACGGACAGAGTCTGCTTAGAAGAGATACAAGTTGTTAATAAAATTGATCCTGTTGATA GTAGTTTGTTTTTGTGGTGGGTGCTGTGAAGAGTAAACATTACTCAGTGGAAAGCTAAGTT CAGAAGGTACTTTGTTTTTCCTCCCTTGCCTTAAGTCCTTGGTATTTATAATCAATGCTGAA CCTTCTATTTCACTACCGCTCCCTGTTTTAGATATTCAGATTTAAAAGGTTTTCAAAGAATT ACTTTCTTCCATGTTCAAAGCTAGATTTTACTAAACACATGTATCACATTCATATATATTGT TTCTTGGCCCCACTGCCAAAGGAAGTCAGTCAGTAATTTCACAACCGTTATCAGAGTTTGG

【表２－１９】

	AAGCAGAAATAGCTGTTAACTAAAATCTCCCACTGCTCAGACTACTTTCTGCCCTAATGGC CATTACTATCCAGTCTGTATTGCTACAAGGGACCCACTGGTACCCCTTTTAGATTCTATCAA AAGGAACAGGGTTTTCCTAGAGGCAGGCAGCCTGGTGGTATGGCACAGCAGAAGCTTACT GCTAATGAAATGGGAACCTCCCCCTCCCTTGTGGTTTCAGCACAGAACCTGAATGCCAGGA AAAATTCCTGGGCCAAGAAGCTAAAGCTAAAGAAACCTTCCTTTTTTCAACGTTTTTTTTTC TTTCAAACTGTAGGGTCACTTTTGATTGAGGCAAAGGGGTCCTACTGTAAGTGGAAAAGAC TCACTCCCCTAACATAAGTTTTCACTGTGGTGGGATGGTGCCGCCCGATATGCTTGATATG CTTTTCCTTCCACATGTTAAGCTAGGAAACCTAACAGGATGTCAGCAGGGCAGTTAACTCT GGACTCAGAGCCCTCAAGGGCATGTGGCAGAACCTCATGGACATCACAAGACCATCAGTC TGAATCCAGGTCGTGGGGGCTGTCATAGCCGAACTCCTTCTGCACATCCAGAGGGTACTTG CTCCACATCCGCTGTCTGCTGCTGCCTCTTTCCTCCTCACTCAGGCTGTTGTAGTCAGCAGA GCCTAGAATGACATCCCGGGAGTGGATTCTAAATGTGATTTTCCTAGGCTACTGCAGGAGC CCCTTCTCTTCTCAGAAAGGTCTGTTTTTGTTCCCGATTGTAATGCAAAATCCTTGCTCAAT AAATAAAAAAGAATATAGAATTCTTTTTTTTTTAAAGAAGGAATCACTTTCCTATCATCTA AACCAAGTTCCTTCACACTGGAGTATTTTGTCACTTCTCCCCTCCGTGGAGTATTTTGTCAC TTCTCCCCTCCGTATAGGATTTTTTGTTGTTGTAAGAGTTGTAGTCATATTGTAAATATTTTT GTACCTTTCTCCTTTTAACGTGTTATTGACAAACCTCCCCAAAAGAATATGCAATTGTTTGA TTCATTTCTCTGTTATCAGACACCAATAAATTCTTTTTGTTGGGC
215	GCGGCGGCGGCGGCGCGACCGAGCATCCTGGCGGCGCCGGGCCACTGGGAGAGTTTATGT GGCCGAGGCAGACAAGTGGAATTAGGCCTTGCTGCAGGGGACTTCATTTCCTTCTCAGTAC TGGACCCATTTATGAGGAGGTGGCTTATGAAAGTGTGATGTTCGCGTATTTCTTGACAGGC CACAGCAAACACAGGTGTGCAGGAACCGTTTGTCATGGAAGCCAGGGAGCCTGGGAGGCC CACACCCACCTACCATCTTGTCCCTAACACCAGCCAGTCCCAGGTGGAAGAAGATGTCAGC TCGCCACCTCAAAGGTCCTCCGAAACTATGCAGCTGAAGAAGGAGATCTCCCTGCTGAAT GGGGTCAGCCTGGTGGTGGGCAACATGATCGGCTCAGGGATCTTTGTCTCACCCAAGGGT GTGCTGGTACACACTGCCTCCTATGGGATGTCACTGATTGTGTGGGCCATTGGTGGGCTCT TCTCTGTTGTGGGTGCCCTTTGTTATGCAGAGCTGGGGACCACCATCACCAAGTCGGGAGC CAGCTACGCTTATATTCTAGAGGCCTTTGGGGGCTTCATTGCCTTCATCCGCCTGTGGGTCT CACTGCTAGTTGTTGAGCCCACCGGTCAGGCCATCATCGCCATCACCTTTGCCAACTACAT CATCCAGCCGTCCTTCCCCAGCTGTGATCCCCCATACCTGGCCTGCCGTCTCCTGGCTGCTG CTTGCATATGTCTGCTGACATTTGTGAACTGTGCCTATGTCAAGTGGGGCACACGTGTGCA GGACACGTTCACTTACGCCAAGGTCGTAGCGCTCATTGCCATCATTGTCATGGGCCTTGTT AAACTGTGCCAGGGACACTCTGAGCACTTTCAGGACGCCTTTGAGGGTTCCTCCTGGGACA TGGGAAACCTCTCTCTTGCCCTCTACTCTGCCCTCTTCTCTTACTCAGGTTGGGACACCCTT AATTTTGTAACAGAAGAAATCAAAAACCCAGAAAGAAATTTGCCCTTGGCCATTGGGATT TCTATGCCAATTGTGACGCTCATCTACATCCTGACCAATGTGGCCTATTACACAGTGCTGA ACATTTCAGATGTCCTTAGCAGTGATGCTGTGGCTGTGACATTTGCTGACCAGACGTTTGG CATGTTCAGCTGGACCATCCCCATTGCTGTTGCCCTGTCCTGCTTTGGGGGCCTCAATGCAT CCATCTTTGCTTCATCAAGGTTGTTCTTCGTGGGCTCCCGGGAGGGCCACCTACCGGACCTT CTGTCCATGATCCACATTGAGCGTTTTACACCTATCCCTGCTTTACTGTTCAATTGCACCAT GGCACTCATCTACCTCATCGTGGAGGATGTTTTCCAGCTTATCAACTACTTCAGCTTCAGCT ACTGGTTCTTCGTGGGCCTGTCTGTTGTTGGACAGCTCTACCTCCGCTGGAAGGAGCCCAA GCGGCCCCGGCCTCTCAAGCTGAGCGTGTTTTTCCCCATCGTGTTCTGCATATGCTCCGTGT TTCTGGTGATAGTGCCCCTCTTCACTGACACCATTAATTCCCTCATTGGCATCGGGATTGCC CTTTCTGGAGTCCCTTTCTACTTCATGGGTGTTTACCTGCCAGAGTCCCGGAGGCCATTGTT TATTCGGAATGTCCTGGCTGCTATCACCAGAGGCACCCAGCAGCTTTGCTTTTGTGTCCTG ACTGAGCTTGATGTAGCCGAAGAAAAAAAGGATGAGAGGAAAACTGACTAGAGGTCAGA GGTGGCTTTCTGAGGCCTGGAAGGCAGGCCAACCAGCAAAATCCTGATAACAAGACTCTG TGGGCCCAACTCTCCTGAATTAAAGGAGCCTTTTGACCCAATCATATAGTGGGGCTCAGGG CCAGTGCTCACTCTTATTGGTAAGCTATAGGAGACTCAGGATCTGGGCCAACCTCAAGGTG GGGGCTTCAGAGGGTGGGGGGAAGATTGGGGAACGGGGGGAATGGTCATTTAGTTTTACT CCTGATAGGTAGATGCAGCTCTTACAGATATTTACTTGGTAAAGTGCAGTGGGGAAGAGG

【表２－２０】

	GAATGCTAGGTTGATAGGGCTGGTGGCTTCTGAATTTGGTATTTGAACTAGGAGTCCCTAT AGAGGGGCTGCTTTATGGGAAGTTTTTCTCTGACCAGGTACAACACCTGACTTTAAAGGCC TGAAATGCTACCATTTCTTCCTCTGGCTCAAAATTCTTCCCTGGGGAGAGAGTTATATTCCC TTATTTATTGATATTTAGTCCAGAACACCAGTTCTAACGAAGCATGCGTGTCTCTTCATCTA CAGGATGCAATAGGCTGATTGTATTTAAAAATCAAAGTACCCAAAACTGAGTCCCTTTGGG CTCAGAAATGTCTGTGGTATTGGGTCAGACTCTGACCACAGGTTTTATGCTGTTTAGCACA ATTTCTATTGAGTCTTACCTGCAACAATGAACCTTAAAGATTTTTTTACTCACGTACCTGTT ACACTTTAGCATACAGATAGATCATAGATCACGTTACAAGCACTTGGCTCAGGTCCAGCAA GGACAGATGAACAAATTCCTGAGTCAGAAGTCTGTTAATATTGCTGTTTTGAAGGACAATC CTTTATTTTACTTGAGACCTTACATCTTTGTTCTAGCTGACAGTAAATCTCTGGGTTTCTGTT ACGAACTCTAAGAGGGCTGAAACTTCTGATATTCAGGTGGATCACCTGAATTCTCTCAGCT GTCAATGGCTTGGAGAACATCTCATGGGCCCAAGTCATCAAATAACCTGTTCCTCTCTGTA AGGGCAGTGTGAGGGACTGCTGTGCAGACCCAAGCAATCCCAACCTGGTGCTAGGTCATT TCACTTTTCTGAAAACCTCACATCAGGCTGCATCCTCTTCTGTCCCTGGCACCAGGCTTTGT TTACACTTGGAGCCACCTTGGTGTGGGTCACCGGGACAGTGTACTCCTCTCCTGCCAGCCT CCCCTTCCCCGAGGTGTGGTGGCTGCAGTCTCAGGAAGAGCTTGGTACTTGTGGGGACTTC TGTTTTCTCCCTGTGGAGATCAGTGAAGACTGGGAGGAAAGCTGCTTCAACCTGAGTCCGG CTCTTCAGCAGGCTGCACAAGTGGAAGCAACTAATTCTGGTGCTCAGGCTGGGCTCTCCAC CCAAGTTAGGCCTGCTCTGGCCTAATGGATCTTACTGTATGAGCAGGACGGCTGCATTGGA TTGTACAACTGTTTTGTGATGCCCCCAGACACTGTCATCCTGGGCCGAGAAGAACCTGCTA GCTTGACATACCCCATGGGCTTATCCTTAGGTTTTGGAATTGGTCAACAGTGAGGCAGTCT CCCTTCCTGACCATTCTTCTCCACCCAGTCACAGATAAGGGAATAACCTTGGCCATATATTT GCTCAATAAAGATTGAAGGAAGCATGGTCATAGTTGCCCTGGGTTCAGAGCATAATGCAT ATGTGAAGCATGGGGTGACATTCCTACTGTCATGGGTTTGGGATTTGTAACGGCAAATTCC TGCCCGACGACAGGGTGTCTTATGCAAAGGCTGACTTGCCTGAACGCTAAGAACATGACTT CTGTCTGAGCTAAGCTGGCACCCATCCCAGGGCTCCTCTGGAGCTAATCCTTTAAGCAAAA TGTGCTTGCCTTTTAAAGATCCCTGACCCCAGCTTTAGCTTTCTCCACCAGATAACCAGCTA ATCCCAGGAATTTGCTGCCCCCCACCAGTGGCTTCTAGGGAAAGCAAGGACCTCACATGCC AGGTGCCCTAGTACTTGCTTAGTGAGCCATGTCATCCTCCTTTCATTTTTGGATGGTGACAG CATTTTTCCCCTCTGTGCTGGATACAGACTTCTCCCAGGATCCTCTCTTTGGGAGCGAAGCC AGAGGATCCCTACAGCACTCAAGCTTCATGGTGGAATTAATTTCTGCCAGCTCTTTGTTGT CTGTCTCCTTAAATCCTTTTCCTGGTGTGCTTATTATCCCTTTTGCAGTGAGTACAGTTTATT AAGTTGTCAGCCCTTTAATATTGGGGAAACTTAATGAGTATAAATAGCAGGGAGCACATT GTAACAGCACAGTGTTTTGTTTTTTTCACCCGGTTGCTGTATGAGAATGGCTTTCAATCCTT TGTTTCTATGCCTACAGACAGAAAGCAAGATGTCTAATATTAGACATACAAGTTGCTGCCT GTTATAACGGTGAATTATACCTTTGTGCATGCCTAGGATGTTTGTTGTTTTAATTAGCTGCA ATATATACGGCCTGTGTACACAGAATTTAATCACTTCGGCAGGTTGAACAACTCCATGTAG ATAAGAGCAAGTGTAGGCAAAGGTTTAGAAAATGGACATAAAGTCAAAGAATGATGGCA GGTAGGATGAAGGAGAGATACTTAGGAAATCCTAAAAGAGGCGGCAAGAAGGTACCTCC CTGTGTAACTCACCTTCCCCCATGACAGTGAGTAAGAGACACTCACAGGCTATGAGGGTAC ACCCCTAGCTGAATGTTCTGTGTTGTTTCCTTAGACCTGTGGTGTCCGCTGCAACAGCTACT AGCCACGTGTAGCTAATTACATTAAAATGAAATAAAATTAAAAGCTCAGTTTCTCAGTTGC GCTAATCACATTTCAAGTGCTCAGCAGCCACCCGTGTCTACTACTACACAGTGCAGACACA GAACATATCATCACTGCAGATAGTTCTACTGGACAATGTTACGCTAGAATAAACACCAAG GCAGTCAGTTAAGGCAGCTATGGTTTGGAAAGGCATACGGACAGAGTCTGCTTAGAAGAG ATACAAGTTGTTAATAAAATTGATCCTGTTGATAGTAGTTTGTTTTTGTGGTGGGTGCTGTG AAGAGTAAACATTACTCAGTGGAAAGCTAAGTTCAGAAGGTACTTTGTTTTTCCTCCCTTG CCTTAAGTCCTTGGTATTTATAATCAATGCTGAACCTTCTATTTCACTACCGCTCCCTGTTTT AGATATTCAGATTTAAAAGGTTTTCAAAGAATTACTTTCTTCCATGTTCAAAGCTAGATTTT ACTAAACACATGTATCACATTCATATATATTGTTTCTTGGCCCCACTGCCAAAGGAAGTCA GTCAGTAATTTCACAACCGTTATCAGAGTTTGGAAGCAGAAATAGCTGTTAACTAAAATCT CCCACTGCTCAGACTACTTTCTGCCCTAATGGCCATTACTATCCAGTCTGTATTGCTACAAG GGACCCACTGGTACCCCTTTTAGATTCTATCAAAAGGAACAGGGTTTTCCTAGAGGCAGGC

【表２－２１】

	AGCCTGGTGGTATGGCACAGCAGAAGCTTACTGCTAATGAAATGGGAACCTCCCCCTCCCT TGTGGTTTCAGCACAGAACCTGAATGCCAGGAAAAATTCCTGGGCCAAGAAGCTAAAGCT AAAGAAACCTTCCTTTTTTCAACGTTTTTTTTTCTTTCAAACTGTAGGGTCACTTTTGATTGA GGCAAAGGGGTCCTACTGTAAGTGGAAAAGACTCACTCCCCTAACATAAGTTTTCACTGTG GTGGGATGGTGCCGCCCGATATGCTTGATATGCTTTTCCTTCCACATGTTAAGCTAGGAAA CCTAACAGGATGTCAGCAGGGCAGTTAACTCTGGACTCAGAGCCCTCAAGGGCATGTGGC AGAACCTCATGGACATCACAAGACCATCAGTCTGAATCCAGGTCGTGGGGGCTGTCATAG CCGAACTCCTTCTGCACATCCAGAGGGTACTTGCTCCACATCCGCTGTCTGCTGCTGCCTCT TTCCTCCTCACTCAGGCTGTTGTAGTCAGCAGAGCCTAGAATGACATCCCGGGAGTGGATT CTAAATGTGATTTTCCTAGGCTACTGCAGGAGCCCCTTCTCTTCTCAGAAAGGTCTGTTTTT GTTCCCGATTGTAATGCAAAATCCTTGCTCAATAAATAAAAAAGAATATAGAATTCTTTTT TTTTTAAAGAAGGAATCACTTTCCTATCATCTAAACCAAGTTCCTTCACACTGGAGTATTTT GTCACTTCTCCCCTCCGTGGAGTATTTTGTCACTTCTCCCCTCCGTATAGGATTTTTTGTTGT TGTAAGAGTTGTAGTCATATTGTAAATATTTTTGTACCTTTCTCCTTTTAACGTGTTATTGA CAAACCTCCCCAAAAGAATATGCAATTGTTTGATTCATTTCTCTGTTATCAGACACCAATA AATTCTTTTTGTTGGGC
220	GTCACACTGTGCAACCTTCCTCCCTTTCTTAAATGCTTGGGGCATTTGTCTGGCCTTCCCTT TTACTGCTGGCTGGGAAGGAGGAGCATCAGACCACAGATCCTGGAAGGCACTTCTCTCCCT GACTGCTGCTCACACTGCCGTGAGAACCTGCTTATATCCAGGACCAAGGAGGCAATGCCA GGAAGCTGGTGAAGGGTTTCCTCTCCTCCACCATGGTTGACAGCACTGAGTATGAAGTGGC CTCCCAGCCTGAGGTGGAAACCTCCCCTTTGGGTGATGGGGCCAGCCCAGGGCCGGAGCA GGTGAAGCTGAAGAAGGAGATCTCACTGCTTAACGGCGTGTGCCTGATTGTGGGGAACAT GATCGGCTCGGGCATCTTTGTTTCCCCCAAGGGTGTGCTCATATACAGTGCCTCCTTTGGTC TCTCTCTGGTCATCTGGGCTGTCGGGGGCCTCTTCTCCGTCTTTGGGGCCCTTTGTTATGCG GAACTGGGCACCACCATTAAGAAATCTGGGGCCAGCTATGCCTATATCCTGGAGGCCTTTG GAGGATTCCTTGCTTTCATCAGACTCTGGACCTCCCTGCTCATCATTGAGCCCACCAGCCA GGCCATCATTGCCATCACCTTTGCCAACTACATGGTACAGCCTCTCTTCCCGAGCTGCTTCG CCCCTTATGCTGCCAGCCGCCTGCTGGCTGCTGCCTGCATTTGTCTCTTAACCTTCATTAAC TGTGCCTATGTCAAATGGGGAACCCTGGTACAAGATATTTTCACCTATGCTAAAGTATTGG CACTGATCGCGGTCATCGTTGCAGGCATTGTTAGACTTGGCCAGGGAGCCTCTACTCATTT TGAGAATTCCTTTGAGGGTTCATCATTTGCAGTGGGTGACATTGCCCTGGCACTGTACTCA GCTCTGTTCTCCTACTCAGGCTGGGACACCCTCAACTATGTCACTGAAGAGATCAAGAATC CTGAGAGGAACCTGCCCCTCTCCATTGGCATCTCCATGCCCATTGTCACCATCATCTATATC TTGACCAATGTGGCCTATTATACTGTGCTAGACATGAGAGACATCTTGGCCAGTGATGCTG TTGCTGTGACTTTTGCAGATCAGATATTTGGAATATTTAACTGGATAATTCCACTGTCAGTT GCATTATCCTGTTTTGGTGGCCTCAATGCCTCCATTGTGGCTGCTTCTAGGCTTTTCTTTGTG GGCTCAAGAGAAGGCCATCTCCCTGATGCCATCTGCATGATCCATGTTGAGCGGTTCACAC CAGTGCCTTCTCTGCTCTTCAATGGTATCATGGCATTGATCTACTTGTGCGTGGAAGACATC TTCCAGCTCATTAACTACTACAGCTTCAGCTACTGGTTCTTTGTGGGGCTTTCTATTGTGGG TCAGCTTTATCTGCGCTGGAAGGAGCCTGATCGACCTCGTCCCCTCAAGCTCAGCGTTTTCT TCCCGATTGTCTTCTGCCTCTGCACCATCTTCCTGGTGGCTGTTCCACTTTACAGTGATACT ATCAACTCCCTCATCGGCATTGCCATTGCCCTCTCAGGCCTGCCCTTTTACTTCCTCATCAT CAGAGTGCCAGAACATAAGCGACCGCTTTACCTCCGAAGGATCGTGGGGTCTGCCACAAG GTACCTCCAGGTCCTGTGTATGTCAGTTGCTGCAGAAATGGATTTGGAAGATGGAGGAGA GATGCCCAAGCAACGGGATCCCAAATCTAACTAAACACCATCTGGAATCCTGATGTGGAA AGCAGGGGTTTCTGGTCTACTGGCTAGAGCTAAGGAAGTTGAAAAGGAAAGCTCACTTCT TTGGAGGCACCTGTCCAGAAGCCTGGCCTAGGCAGCTTCAACCTTTGAACTTACTTTTTGA AATGAAAAGTAATTTATTTGTTTTGCTACATACTGTTCCAGACTTTTAAAGGGGACAATGA AGGTGACTGTGGGGAGGAGCATGTCAGGTTTGGGCTTGGTTGTTTTAGAAGCACCTGGGTG TGCCTACCTACTCCTCTTTTCTTTTAAAAGGGCCCACAATGCTCCAATTTCCTGTCTCCTTTA GAGAGACATGAAACTATCACAGGTGCTGGATGACAATAAAAGTTTATGTTCCTAAA

【表２－２２】

221	CCCTTTTACTGCTGGCTGGGAAGGAGGAGCATCAGACCACAGATCCTGGAAGGCACTTCTC TCCCTGACTGCTGCTCACACTGCCGTGAGAACCTGCTTATATCCAGGACCAAGGAGGCAAT GCCAGGAAGCTGGTGAAGGGTTTCCTCTCCTCCACCATGGTTGACAGCACTGAGTATGAAG TGGCCTCCCAGCCTGAGGTGGAAACCTCCCCTTTGGGTGATGGGGCCAGCCCAGGGCCGG AGCAGGTGAAGCTGAAGAAGGAGATCTCACTGCTTAACGGCGTGTGCCTGATTGTGGGGA ACATGATCGGCTCGGGCATCTTTGTTTCCCCCAAGGGTGTGCTCATATACAGTGCCTCCTTT GGTCTCTCTCTGGTCATCTGGGCTGTCGGGGGCCTCTTCTCCGTCTTTGGGGCCCTTTGTTA TGCGGAACTGGGCACCACCATTAAGAAATCTGGGGCCAGCTATGCCTATATCCTGGAGGC CTTTGGAGGATTCCTTGCTTTCATCAGACTCTGGACCTCCCTGCTCATCATTGAGCCCACCA GCCAGGCCATCATTGCCATCACCTTTGCCAACTACATGGTACAGCCTCTCTTCCCGAGCTG CTTCGCCCCTTATGCTGCCAGCCGCCTGCTGGCTGCTGCCTGCATTTGTCTCTTAACCTTCA TTAACTGTGCCTATGTCAAATGGGGAACCCTGGTACAAGATATTTTCACCTATGCTAAAGT ATTGGCACTGATCGCGGTCATCGTTGCAGGCATTGTTAGACTTGGCCAGGGAGCCTCTACT CATTTTGAGAATTCCTTTGAGGGTTCATCATTTGCAGTGGGTGACATTGCCCTGGCACTGTA CTCAGCTCTGTTCTCCTACTCAGGCTGGGACACCCTCAACTATGTCACTGAAGAGATCAAG AATCCTGAGAGGAACCTGCCCCTCTCCATTGGCATCTCCATGCCCATTGTCACCATCATCT ATATCTTGACCAATGTGGCCTATTATACTGTGCTAGACATGAGAGACATCTTGGCCAGTGA TGCTGTTGCTGTGACTTTTGCAGATCAGATATTTGGAATATTTAACTGGATAATTCCACTGT CAGTTGCATTATCCTGTTTTGGTGGCCTCAATGCCTCCATTGTGGCTGCTTCTAGGCTTTTC TTTGTGGGCTCAAGAGAAGGCCATCTCCCTGATGCCATCTGCATGATCCATGTTGAGCGGT TCACACCAGTGCCTTCTCTGCTCTTCAATGGTATCATGGCATTGATCTACTTGTGCGTGGAA GACATCTTCCAGCTCATTAACTACTACAGCTTCAGCTACTGGTTCTTTGTGGGGCTTTCTAT TGTGGGTCAGCTTTATCTGCGCTGGAAGGAGCCTGATCGACCTCGTCCCCTCAAGCTCAGC GTTTTCTTCCCGATTGTCTTCTGCCTCTGCACCATCTTCCTGGTGGCTGTTCCACTTTACAGT GATACTATCAACTCCCTCATCGGCATTGCCATTGCCCTCTCAGGCCTGCCCTTTTACTTCCT CATCATCAGAGTGCCAGAACATAAGCGACCGCTTTACCTCCGAAGGATCGTGGGGTCTGC CACAAGGTACCTCCAGGTCCTGTGTATGTCAGTTGCTGCAGAAATGGATTTGGAAGATGGA GGAGAGATGCCCAAGCAACGGGATCCCAAATCTAACTAAACACCATCTGGAATCCTGATG TGGAAAGCAGGGGTTTCTGGTCTACTGGCTAGAGCTAAGGAAGTTGAAAAGGAAAGCTCA CTTCTTTGGAGGCACCTGTCCAGAAGCCTGGCCTAGGCAGCTTCAACCTTTGAACTTACTTT TTGAAATGAAAAGTAATTTATTTGTTTTGCTACATACTGTTCCAGACTTTTAAAGGGGACA ATGAAGGTGACTGTGGGGAGGAGCATGTCAGGTTTGGGCTTGGTTGTTTTAGAAGCACCTG GGTGTGCCTACCTACTCCTCTTTTCTTTTAAAAGGGCCCACAATGCTCCAATTTCCTGTCTC CTTTAGAGAGACATGAAACTATCACAGGTGCTGGATGACAATAAAAGTTTATGTTCCTAAA
222	AGTCCCCGTTACCCTCTGCTTTTTCTGCTCCTCAGAGTCAACAGCTGTTGCAGCATGAGCGA TACGCTTGGTTCTCCTAACTAGCACCTTCCCCTCTCCCCTGACTCAGCTGGTAGCCCCTCCT CCCCGCACCTGCCCAAAGGTCACTGGACAGGCATTTGTCTGGCCTTCCCTTTTACTGCTGG CTGGGAAGGAGGAGCATCAGACCACAGATCCTGGAAGGCACTTCTCTCCCTGACTGCTGC TCACACTGCCGTGAGAACCTGCTTATATCCAGGACCAAGGAGGCAATGCCAGGAAGCTGG TGAAGGGTTTCCTCTCCTCCACCATGGTTGACAGCACTGAGTATGAAGTGGCCTCCCAGCC TGAGGTGGAAACCTCCCCTTTGGGTGATGGGGCCAGCCCAGGGCCGGAGCAGGTGAAGCT GAAGAAGGAGATCTCACTGCTTAACGGCGTGTGCCTGATTGTGGGGAACATGATCGGCTC GGGCATCTTTGTTTCCCCCAAGGGTGTGCTCATATACAGTGCCTCCTTTGGTCTCTCTCTGG TCATCTGGGCTGTCGGGGGCCTCTTCTCCGTCTTTGGGGCCCTTTGTTATGCGGAACTGGGC ACCACCATTAAGAAATCTGGGGCCAGCTATGCCTATATCCTGGAGGCCTTTGGAGGATTCC TTGCTTTCATCAGACTCTGGACCTCCCTGCTCATCATTGAGCCCACCAGCCAGGCCATCATT GCCATCACCTTTGCCAACTACATGGTACAGCCTCTCTTCCCGAGCTGCTTCGCCCCTTATGC TGCCAGCCGCCTGCTGGCTGCTGCCTGCATTTGTCTCTTAACCTTCATTAACTGTGCCTATG TCAAATGGGGAACCCTGGTACAAGATATTTTCACCTATGCTAAAGTATTGGCACTGATCGC GGTCATCGTTGCAGGCATTGTTAGACTTGGCCAGGGAGCCTCTACTCATTTTGAGAATTCC TTTGAGGGTTCATCATTTGCAGTGGGTGACATTGCCCTGGCACTGTACTCAGCTCTGTTCTC CTACTCAGGCTGGGACACCCTCAACTATGTCACTGAAGAGATCAAGAATCCTGAGAGGAA

10 20 30 40 50

【表２－２３】

	CCTGCCCCTCTCCATTGGCATCTCCATGCCCATTGTCACCATCATCTATATCTTGACCAATG TGGCCTATTATACTGTGCTAGACATGAGAGACATCTTGGCCAGTGATGCTGTTGCTGTGAC TTTTGCAGATCAGATATTTGGAATATTTAACTGGATAATTCCACTGTCAGTTGCATTATCCT GTTTTGGTGGCCTCAATGCCTCCATTGTGGCTGCTTCTAGGCTTTTCTTTGTGGGCTCAAGA GAAGGCCATCTCCCTGATGCCATCTGCATGATCCATGTTGAGCGGTTCACACCAGTGCCTT CTCTGCTCTTCAATGGTATCATGGCATTGATCTACTTGTGCGTGGAAGACATCTTCCAGCTC ATTAACTACTACAGCTTCAGCTACTGGTTCTTTGTGGGGCTTTCTATTGTGGGTCAGCTTTA TCTGCGCTGGAAGGAGCCTGATCGACCTCGTCCCCTCAAGCTCAGCGTTTTCTTCCCGATT GTCTTCTGCCTCTGCACCATCTTCCTGGTGGCTGTTCCACTTTACAGTGATACTATCAACTC CCTCATCGGCATTGCCATTGCCCTCTCAGGCCTGCCCTTTTACTTCCTCATCATCAGAGTGC CAGAACATAAGCGACCGCTTTACCTCCGAAGGATCGTGGGGTCTGCCACAAGGTACCTCC AGGTCCTGTGTATGTCAGTTGCTGCAGAAATGGATTTGGAAGATGGAGGAGAGATGCCCA AGCAACGGGATCCCAAATCTAACTAAACACCATCTGGAATCCTGATGTGGAAAGCAGGGG TTTCTGGTCTACTGGCTAGAGCTAAGGAAGTTGAAAAGGAAAGCTCACTTCTTTGGAGGCA CCTGTCCAGAAGCCTGGCCTAGGCAGCTTCAACCTTTGAACTTACTTTTTGAAATGAAAAG TAATTTATTTGTTTTGCTACATACTGTTCCAGACTTTTAAAGGGGACAATGAAGGTGACTGT GGGGAGGAGCATGTCAGGTTTGGGCTTGGTTGTTTTAGAAGCACCTGGGTGTGCCTACCTA CTCCTCTTTTCTTTTAAAAGGGCCCACAATGCTCCAATTTCCTGTCTCCTTTAGAGAGACAT GAAACTATCACAGGTGCTGGATGACAATAAAAGTTTATGTTCCTAAA
227	GCATTGCGGCTTGGTTTTCTCACCCAGTGCATGTGGCAGGAGCGGTGAGATCACTGCCTCA CGGCGATCCTGGACTGACGGTCACGACTGCCTACCCTCTAACCCTGTTCTGAGCTGCCCCT TGCCCACACACCCCAAACCTGTGTGCAGGATCCGCCTCCATGGAGCTACAGCCTCCTGAAG CCTCGATCGCCGTCGTGTCGATTCCGCGCCAGTTGCCTGGCTCACATTCGGAGGCTGGTGT CCAGGGTCTCAGCGCGGGGGACGACTCAGAGACGGGGTCTGACTGTGTTACCCAGGCTGG TCTTCAACTCTTGGCCTCAAGTGATCCTCCTGCCTTAGCTTCCAAGAATGCTGAGGTTACAG TAGAAACGGGGTTTCACCATGTTAGCCAGGCTGATATTGAATTCCTGACCTCAATTGATCC GACTGCCTCGGCCTCCGGAAGTGCTGGGATTACAGGCACCATGAGCCAGGACACCGAGGT GGATATGAAGGAGGTGGAGCTGAATGAGTTAGAGCCCGAGAAGCAGCCGATGAACGCGG CGTCTGGGGCGGCCATGTCCCTGGCGGGAGCCGAGAAGAATGGTCTGGTGAAGATCAAGG TGGCGGAAGACGAGGCGGAGGCGGCAGCCGCGGCTAAGTTCACGGGCCTGTCCAAGGAG GAGCTGCTGAAGGTGGCAGGCAGCCCCGGCTGGGTACGCACCCGCTGGGCACTGCTGCTG CTCTTCTGGCTCGGCTGGCTCGGCATGCTTGCTGGTGCCGTGGTCATAATCGTGCGAGCGC CGCGTTGTCGCGAGCTACCGGCGCAGAAGTGGTGGCACACGGGCGCCCTCTACCGCATCG GCGACCTTCAGGCCTTCCAGGGCCACGGCGCGGGCAACCTGGCGGGTCTGAAGGGGCGTC TCGATTACCTGAGCTCTCTGAAGGTGAAGGGCCTTGTGCTGGGTCCAATTCACAAGAACCA GAAGGATGATGTCGCTCAGACTGACTTGCTGCAGATCGACCCCAATTTTGGCTCCAAGGAA GATTTTGACAGTCTCTTGCAATCGGCTAAAAAAAAGAGCATCCGTGTCATTCTGGACCTTA CTCCCAACTACCGGGGTGAGAACTCGTGGTTCTCCACTCAGGTTGACACTGTGGCCACCAA GGTGAAGGATGCTCTGGAGTTTTGGCTGCAAGCTGGCGTGGATGGGTTCCAGGTTCGGGA CATAGAGAATCTGAAGGATGCATCCTCATTCTTGGCTGAGTGGCAAAATATCACCAAGGG CTTCAGTGAAGACAGGCTCTTGATTGCGGGGACTAACTCCTCCGACCTTCAGCAGATCCTG AGCCTACTCGAATCCAACAAAGACTTGCTGTTGACTAGCTCATACCTGTCTGATTCTGGTT CTACTGGGGAGCATACAAAATCCCTAGTCACACAGTATTTGAATGCCACTGGCAATCGCTG GTGCAGCTGGAGTTTGTCTCAGGCAAGGCTCCTGACTTCCTTCTTGCCGGCTCAACTTCTCC GACTCTACCAGCTGATGCTCTTCACCCTGCCAGGGACCCCTGTTTTCAGCTACGGGGATGA GATTGGCCTGGATGCAGCTGCCCTTCCTGGACAGCCTATGGAGGCTCCAGTCATGCTGTGG GATGAGTCCAGCTTCCCTGACATCCCAGGGGCTGTAAGTGCCAACATGACTGTGAAGGGC CAGAGTGAAGACCCTGGCTCCCTCCTTTCCTTGTTCCGGCGGCTGAGTGACCAGCGGAGTA AGGAGCGCTCCCTACTGCATGGGGACTTCCACGCGTTCTCCGCTGGGCCTGGACTCTTCTC CTATATCCGCCACTGGGACCAGAATGAGCGTTTTCTGGTAGTGCTTAACTTTGGGGATGTG GGCCTCTCGGCTGGACTGCAGGCCTCCGACCTGCCTGCCAGCGCCAGCCTGCCAGCCAAG GCTGACCTCCTGCTCAGCACCCAGCCAGGCCGTGAGGAGGGCTCCCCTCTTGAGCTGGAAC

【表２－２４】

	GCCTGAAACTGGAGCCTCACGAAGGGCTGCTGCTCCGCTTCCCCTACGCGGCCTGACTTCA GCCTGACATGGACCCACTACCCTTCTCCTTTCCTTCCCAGGCCCTTTGGCTTCTGATTTTTCT CTTTTTTAAAAACAAACAAACAAACTGTTGCAGATTATGAGTGAACCCCCAAATAGGGTGT TTTCTGCCTTCAAATAAAAGTCACCCCTGCATGGTGAA
228	GCATTGCGGCTTGGTTTTCTCACCCAGTGCATGTGGCAGGAGCGGTGAGATCACTGCCTCA CGGCGATCCTGGACTGACGGTCACGACTGCCTACCCTCTAACCCTGTTCTGAGCTGCCCCT TGCCCACACACCCCAAACCTGTGTGCAGGATCCGCCTCCATGGAGCTACAGCCTCCTGAAG CCTCGATCGCCGTCGTGTCGATTCCGCGCCAGTTGCCTGGCTCACATTCGGAGGCTGGTGT CCAGGGTCTCAGCGCGGGGGACGACTCAGGCACCATGAGCCAGGACACCGAGGTGGATAT GAAGGAGGTGGAGCTGAATGAGTTAGAGCCCGAGAAGCAGCCGATGAACGCGGCGTCTG GGGCGGCCATGTCCCTGGCGGGAGCCGAGAAGAATGGTCTGGTGAAGATCAAGGTGGCGG AAGACGAGGCGGAGGCGGCAGCCGCGGCTAAGTTCACGGGCCTGTCCAAGGAGGAGCTG CTGAAGGTGGCAGGCAGCCCCGGCTGGGTACGCACCCGCTGGGCACTGCTGCTGCTCTTCT GGCTCGGCTGGCTCGGCATGCTTGCTGGTGCCGTGGTCATAATCGTGCGAGCGCCGCGTTG TCGCGAGCTACCGGCGCAGAAGTGGTGGCACACGGGCGCCCTCTACCGCATCGGCGACCT TCAGGCCTTCCAGGGCCACGGCGCGGGCAACCTGGCGGGTCTGAAGGGGCGTCTCGATTA CCTGAGCTCTCTGAAGGTGAAGGGCCTTGTGCTGGGTCCAATTCACAAGAACCAGAAGGA TGATGTCGCTCAGACTGACTTGCTGCAGATCGACCCCAATTTTGGCTCCAAGGAAGATTTT GACAGTCTCTTGCAATCGGCTAAAAAAAAAGAGCATCCGTGTCATTCTGGACCTTACTCCCA ACTACCGGGGTGAGAACTCGTGGTTCTCCACTCAGGTTGACACTGTGGCCACCAAGGTGA AGGATGCTCTGGAGTTTTGGCTGCAAGCTGGCGTGGATGGGTTCCAGGTTCGGGACATAG AGAATCTGAAGGATGCATCCTCATTCTTGGCTGAGTGGCAAAATATCACCAAGGGCTTCAG TGAAGACAGGCTCTTGATTGCGGGGACTAACTCCTCCGACCTTCAGCAGATCCTGAGCCTA CTCGAATCCAACAAAGACTTGCTGTTGACTAGCTCATACCTGTCTGATTCTGGTTCTACTGG GGAGCATACAAAATCCCTAGTCACACAGTATTTGAATGCCACTGGCAATCGCTGGTGCAG CTGGAGTTTGTCTCAGGCAAGGCTCCTGACTTCCTTCTTGCCGGCTCAACTTCTCCGACTCT ACCAGCTGATGCTCTTCACCCTGCCAGGGACCCCTGTTTTCAGCTACGGGGATGAGATTGG CCTGGATGCAGCTGCCCTTCCTGGACAGCCTATGGAGGCTCCAGTCATGCTGTGGGATGAG TCCAGCTTCCCTGACATCCCAGGGGCTGTAAGTGCCAACATGACTGTGAAGGGCCAGAGT GAAGACCCTGGCTCCCTCCTTTCCTTGTTCCGGCGGCTGAGTGACCAGCGGAGTAAGGAGC GCTCCCTACTGCATGGGGACTTCCACGCGTTCTCCGCTGGGCCTGGACTCTTCTCCTATATC CGCCACTGGGACCAGAATGAGCGTTTTCTGGTAGTGCTTAACTTTGGGGATGTGGGCCTCT CGGCTGGACTGCAGGCCTCCGACCTGCCTGCCAGCGCCAGCCTGCCAGCCAAGGCTGACC TCCTGCTCAGCACCCAGCCAGGCCGTGAGGAGGGCTCCCCTCTTGAGCTGGAACGCCTGA AACTGGAGCCTCACGAAGGGCTGCTGCTCCGCTTCCCCTACGCGGCCTGACTTCAGCCTGA CATGGACCCACTACCCTTCTCCTTTCCTTCCCAGGCCCTTTGGCTTCTGATTTTTCTCTTTTT TAAAAACAAACAAACAAACTGTTGCAGATTATGAGTGAACCCCCAAATAGGGTGTTTTCT GCCTTCAAATAAAAGTCACCCCTGCATGGTGAA
229	AGATGCAGTAGCCGAAACTGCGCGGAGGCACAGAGGCCGGGGAGAGCGTTCTGGGTCCG AGGGTCCAGGTAGGGGTTGAGCCACCATCTGACCGCAAGCTGCGTCGTGTCGCCGGTTCTG CAGGCACCATGAGCCAGGACACCGAGGTGGATATGAAGGAGGTGGAGCTGAATGAGTTA GAGCCCGAGAAGCAGCCGATGAACGCGGCGTCTGGGGCGGCCATGTCCCTGGCGGGAGCC GAGAAGAATGGTCTGGTGAAGATCAAGGTGGCGGAAGACGAGGCGGAGGCGGCAGCCGC GGCTAAGTTCACGGGCCTGTCCAAGGAGGAGCTGCTGAAGGTGGCAGGCAGCCCCGGCTG GGTACGCACCCGCTGGGCACTGCTGCTGCTCTTCTGGCTCGGCTGGCTCGGCATGCTTGCT GGTGCCGTGGTCATAATCGTGCGAGCGCCGCGTTGTCGCGAGCTACCGGCGCAGAAGTGG TGGCACACGGGCGCCCTCTACCGCATCGGCGACCTTCAGGCCTTCCAGGGCCACGGCGCG GGCAACCTGGCGGGTCTGAAGGGGCGTCTCGATTACCTGAGCTCTCTGAAGGTGAAGGGC CTTGTGCTGGGTCCAATTCACAAGAACCAGAAGGATGATGTCGCTCAGACTGACTTGCTGC AGATCGACCCCAATTTTGGCTCCAAGGAAGATTTTGACAGTCTCTTGCAATCGGCTAAAAA AAAGAGCATCCGTGTCATTCTGGACCTTACTCCCAACTACCGGGGTGAGAACTCGTGGTTC

【表２－２５】

	TCCACTCAGGTTGACACTGTGGCCACCAAGGTGAAGGATGCTCTGGAGTTTTGGCTGCAAG CTGGCGTGGATGGGTTCCAGGTTCGGGACATAGAGAATCTGAAGGATGCATCCTCATTCTT GGCTGAGTGGCAAAATATCACCAAGGGCTTCAGTGAAGACAGGCTCTTGATTGCGGGGAC TAACTCCTCCGACCTTCAGCAGATCCTGAGCCTACTCGAATCCAACAAAGACTTGCTGTTG ACTAGCTCATACCTGTCTGATTCTGGTTCTACTGGGGAGCATACAAAATCCCTAGTCACAC AGTATTTGAATGCCACTGGCAATCGCTGGTGCAGCTGGAGTTTGTCTCAGGCAAGGCTCCT GACTTCCTTCTTGCCGGCTCAACTTCTCCGACTCTACCAGCTGATGCTCTTCACCCTGCCAG GGACCCCTGTTTTCAGCTACGGGGATGAGATTGGCCTGGATGCAGCTGCCCTTCCTGGACA GCCTATGGAGGCTCCAGTCATGCTGTGGGATGAGTCCAGCTTCCCTGACATCCCAGGGGCT GTAAGTGCCAACATGACTGTGAAGGGCCAGAGTGAAGACCCTGGCTCCCTCCTTTCCTTGT TCCGGCGGCTGAGTGACCAGCGGAGTAAGGAGCGCTCCCTACTGCATGGGGACTTCCACG CGTTCTCCGCTGGGCCTGGACTCTTCTCCTATATCCGCCACTGGGACCAGAATGAGCGTTTT CTGGTAGTGCTTAACTTTGGGGATGTGGGCCTCTCGGCTGGACTGCAGGCCTCCGACCTGC CTGCCAGCGCCAGCCTGCCAGCCAAGGCTGACCTCCTGCTCAGCACCCAGCCAGGCCGTG AGGAGGGCTCCCCTCTTGAGCTGGAACGCCTGAAACTGGAGCCTCACGAAGGGCTGCTGC TCCGCTTCCCCTACGCGGCCTGACTTCAGCCTGACATGGACCCACTACCCTTCTCCTTTCCT TCCCAGGCCCTTTGGCTTCTGATTTTTCTCTTTTTTAAAAACAAACAAACAAACTGTTGCAG ATTATGAGTGAACCCCCAAATAGGGTGTTTTCTGCCTTCAAATAAAAGTCACCCCTGCATG GTGAA
230	GCATTGCGGCTTGGTTTTCTCACCCAGTGCATGTGGCAGGAGCGGTGAGATCACTGCCTCA CGGCGATCCTGGACTGACGGTCACGACTGCCTACCCTCTAACCCTGTTCTGAGCTGCCCCT TGCCCACACACCCCAAACCTGTGTGCAGGATCCGCCTCCATGGAGCTACAGCCTCCTGAAG CCTCGATCGCCGTCGTGTCGATTCCGCGCCAGTTGCCTGGCTCACATTCGGAGGCTGGTGT CCAGGGTCTCAGCGCGGGGGACGACTCAGAGTTGGGGTCTCACTGTGTTGCCCAGACTGG TCTCGAACTCTTGGCCTCAGGTGATCCTCTTCCCTCAGCTTCCCAGAATGCCGAGATGATA GAGACGGGGTCTGACTGTGTTACCCAGGCTGGTCTTCAACTCTTGGCCTCAAGTGATCCTC CTGCCTTAGCTTCCAAGAATGCTGAGGTTACAGGCACCATGAGCCAGGACACCGAGGTGG ATATGAAGGAGGTGGAGCTGAATGAGTTAGAGCCCGAGAAGCAGCCGATGAACGCGGCG TCTGGGGCGGCCATGTCCCTGGCGGGAGCCGAGAAGAATGGTCTGGTGAAGATCAAGGTG GCGGAAGACGAGGCGGAGGCGGCAGCCGCGGCTAAGTTCACGGGCCTGTCCAAGGAGGA GCTGCTGAAGGTGGCAGGCAGCCCCGGCTGGGTACGCACCCGCTGGGCACTGCTGCTGCT CTTCTGGCTCGGCTGGCTCGGCATGCTTGCTGGTGCCGTGGTCATAATCGTGCGAGCGCCG CGTTGTCGCGAGCTACCGGCGCAGAAGTGGTGGCACACGGGCGCCCTCTACCGCATCGGC GACCTTCAGGCCTTCCAGGGCCACGGCGCGGGCAACCTGGCGGGTCTGAAGGGGCGTCTC GATTACCTGAGCTCTCTGAAGGTGAAGGGCCTTGTGCTGGGTCCAATTCACAAGAACCAG AAGGATGATGTCGCTCAGACTGACTTGCTGCAGATCGACCCCAATTTTGGCTCCAAGGAAG ATTTTGACAGTCTCTTGCAATCGGCTAAAAAAAAGAGCATCCGTGTCATTCTGGACCTTAC TCCCAACTACCGGGGTGAGAACTCGTGGTTCTCCACTCAGGTTGACACTGTGGCCACCAAG GTGAAGGATGCTCTGGAGTTTTGGCTGCAAGCTGGCGTGGATGGGTTCCAGGTTCGGGAC ATAGAGAATCTGAAGGATGCATCCTCATTCTTGGCTGAGTGGCAAAATATCACCAAGGGC TTCAGTGAAGACAGGCTCTTGATTGCGGGGACTAACTCCTCCGACCTTCAGCAGATCCTGA GCCTACTCGAATCCAACAAAGACTTGCTGTTGACTAGCTCATACCTGTCTGATTCTGGTTCT ACTGGGGAGCATACAAAATCCCTAGTCACACAGTATTTGAATGCCACTGGCAATCGCTGGT GCAGCTGGAGTTTGTCTCAGGCAAGGCTCCTGACTTCCTTCTTGCCGGCTCAACTTCTCCGA CTCTACCAGCTGATGCTCTTCACCCTGCCAGGGACCCCTGTTTTCAGCTACGGGGATGAGA TTGGCCTGGATGCAGCTGCCCTTCCTGGACAGCCTATGGAGGCTCCAGTCATGCTGTGGGA TGAGTCCAGCTTCCCTGACATCCCAGGGGCTGTAAGTGCCAACATGACTGTGAAGGGCCA GAGTGAAGACCCTGGCTCCCTCCTTTCCTTGTTCCGGCGGCTGAGTGACCAGCGGAGTAAG GAGCGCTCCCTACTGCATGGGGACTTCCACGCGTTCTCCGCTGGGCCTGGACTCTTCTCCT ATATCCGCCACTGGGACCAGAATGAGCGTTTTCTGGTAGTGCTTAACTTTGGGGATGTGGG CCTCTCGGCTGGACTGCAGGCCTCCGACCTGCCTGCCAGCGCCAGCCTGCCAGCCAAGGCT GACCTCCTGCTCAGCACCCAGCCAGGCCGTGAGGAGGGCTCCCCTCTTGAGCTGGAACGC

10 20 30 40 50

【表２－２６】

	CTGAAACTGGAGCCTCACGAAGGGCTGCTGCTCCGCTTCCCCTACGCGGCCTGACTTCAGC CTGACATGGACCCACTACCCTTCTCCTTTCCTTCCCAGGCCCTTTGGCTTCTGATTTTTCTCT TTTTTAAAAACAAACAAACAAACTGTTGCAGATTATGAGTGAACCCCCAAATAGGGTGTTT TCTGCCTTCAAATAAAAGTCACCCCTGCATGGTGAA
234	GCCATTTCTAGGGTTGGACCGTGCAGGCACGGGCGGTCAGCTGGGCCGCAGCTCCTCCGG CTCTGCAGGGTCACGGAGGAAGTCTCCTGGAACCAGCAGGAGGAAACATGGGGGATACTG GCCTGAGAAAGCGGAGAGAGGATGAGAAGTCGATCCAGAGCCAAGAGCCTAAGACCACC AGTCTCCAAAAGGAGCTGGGCCTCATCAGTGGCATCTCCATCATCGTGGGCACCATCATTG GCTCTGGGATCTTCGTTTCCCCCAAGTCTGTGCTCAGCAACACGGAAGCTGTGGGGCCCTG CCTCATCATATGGGCGGCTTGCGGGGTCCTCGCGACGCTGGGTGCCCTGTGCTTTGCGGAG CTTGGCACAATGATCACCAAGTCAGGGGGAGAGTATCCCTACCTGATGGAGGCCTACGGG CCCATCCCCCGCCTACCTCTTCTCCTGGGCCAGCCTGATCGTCATTAAGCCCACGTCCTTCGC CATCATCTGCCTCAGCTTCTCCGAGTATGTGTGTGCGCCCTTCTATGTGGGCTGCAAGCCTC CTCAAATCGTTGTGAAATGCCTGGCCGCCGCCGCCATCTTGTTCATCTCGACAGTGAACTC ACTGAGCGTGCGGCTGGGAAGCTACGTCCAGAACATCTTCACCGCGGCCAAGCTGGTGAT CGTGGCCATCATCATCATCAGCGGGCTGGTGCTCCTGGCCCAAGGAAACACAAAGAATTTT GATAATTCTTTCGAGGGCGCCCAGCTGTCTGTGGGAGCCATCAGCCTGGCGTTTTACAATG GACTCTGGGCCTATGATGGATGGAATCAACTCAATTACATCACAGAAGAACTTAGAAACC CTTACAGAAACCTGCCTTTGGCCATTATCATCGGGATCCCCCTGGTGACGGCGTGCTACAT CCTCATGAACGTGTCCTACTTCACCGTGATGACTGCCACCGAACTCCTGCAGTCCCAGGCG GTGGCTGTGACATTTGGTGACCGTGTTCTCTATCCTGCTTCTTGGATCGTTCCACTTTTTGT GGCATTTTCAACCATCGGTGCTGCTAACGGGACCTGCTTCACAGCGGGCAGACTCATTTAC GTGGCGGGCCGGGAGGGTCACATGCTCAAAGTGCTTTCTTACATCAGCGTCAGGCGCCTCA CTCCAGCCCCCGCCATCATCTTTTATGGTATCATAGCAACGATTTATATCATCCCTGGTGAC ATAAACTCGTTAGTCAATTATTTCAGCTTTGCCGCATGGCTGTTTTATGGCCTGACGATTCT AGGACTCATCGTGATGAGATTTACAAGGAAAGAGCTGGAAAGGCCTATCAAGGTGCCCGT AGTCATTCCCGTCTTGATGACACTCATCTCTGTGTTTTTGGTTCTGGCTCCAATCATCAGCA AGCCCACCTGGGAGTACCTCTACTGTGTGCTGTTTATATTAAGCGGCCTTTTATTTTACTTC CTGTTTGTCCACTACAAGTTTGGATGGGCTCAGAAAATCTCAAAGCCGATTACCATGCACC TTCAGATGCTAATGGAAGTGGTCCCACCGGAGGAAGACCCTGAGTAACAAGCTCCGTCTC TTGTAGCCAAGTCAGCTGAATTTATTTTCTTAAGCAATATTTGTGGTTATTTCTTCCTTTTTT TCTTACGAATAAAATATACTCAGATGTTTAAAA
235	GCCATTTCTAGGGTTGGACCGTGCAGGCACGGGCGGTCAGCTGGGCCGCAGCTCCTCCGG CTCTGCAGGGTCACGGAGGAAGGTAAGTAAGCCAGCTCCCCTAGTCCAGGCCGAGCTTGC ACTTGCGTCTTGTCTGCTGCTGCTGAACCAAGATTTAGCTGTGCGCCCTCCTTGCAGTCTCC TGGAACCAGCAGGAGGAAACATGGGGGATACTGGCCTGAGAAAGCGGAGAGAGGATGAG AAGTCGATCCAGAGCCAAGAGCCTAAGACCACCAGTCTCCAAAAGGAGCTGGGCCTCATC AGTGGCATCTCCATCATCGTGGGCACCATCATTGGCTCTGGGATCTTCGTTTCCCCCAAGTC TGTGCTCAGCAACACGGAAGCTGTGGGGCCCTGCCTCATCATATGGGCGGCTTGCGGGGTC CTCGCGACGCTGGGTGCCCTGTGCTTTGCGGAGCTTGGCACAATGATCACCAAGTCAGGGG GAGAGTATCCCTACCTGATGGAGGCCTACGGGCCCATCCCCGCCTACCTCTTCTCCTGGGC CAGCCTGATCGTCATTAAGCCCACGTCCTTCGCCATCATCTGCCTCAGCTTCTCCGAGTATG TGTGTGCGCCCTTCTATGTGGGCTGCAAGCCTCCTCAAATCGTTGTGAAATGCCTGGCCGC CGCCGCCATCTTGTTCATCTCGACAGTGAACTCACTGAGCGTGCGGCTGGGAAGCTACGTC CAGAACATCTTCACCGCGGCCAAGCTGGTGATCGTGGCCATCATCATCATCAGCGGGCTGG TGCTCCTGGCCCAAGGAAACACAAAGAATTTTGATAATTCTTTCGAGGGCGCCCAGCTGTC TGTGGGAGCCATCAGCCTGGCGTTTTACAATGGACTCTGGGCCTATGATGGATGGAATCAA CTCAATTACATCACAGAAGAACTTAGAAACCCTTACAGAAACCTGCCTTTGGCCATTATCA TCGGGATCCCCCTGGTGACGGCGTGCTACATCCTCATGAACGTGTCCTACTTCACCGTGAT GACTGCCACCGAACTCCTGCAGTCCCAGGCGGTGGCTGTGACATTTGGTGACCGTGTTCTC TATCCTGCTTCTTGGATCGTTCCACTTTTTGTGGCATTTTCAACCATCGGTGCTGCTAACGG

【表２－２７】

	GACCTGCTTCACAGCGGGCAGACTCATTTACGTGGCGGGCCGGGAGGGTCACATGCTCAA AGTGCTTTCTTACATCAGCGTCAGGCGCCTCACTCCAGCCCCCGCCATCATCTTTTATGGTA TCATAGCAACGATTTATATCATCCCTGGTGACATAAACTCGTTAGTCAATTATTTCAGCTTT GCCGCATGGCTGTTTTATGGCCTGACGATTCTAGGACTCATCGTGATGAGATTTACAAGGA AAGAGCTGGAAAGGCCTATCAAGGTGCCCGTAGTCATTCCCGTCTTGATGACACTCATCTC TGTGTTTTTGGTTCTGGCTCCAATCATCAGCAAGCCCACCTGGGAGTACCTCTACTGTGTGC TGTTTATATTAAGCGGCCTTTTATTTTACTTCCTGTTTGTCCACTACAAGTTTGGATGGGCT CAGAAAATCTCAAAGCCGATTACCATGCACCTTCAGATGCTAATGGAAGTGGTCCCACCG GAGGAAGACCCTGAGTAACAAGCTCCGTCTCTTGTAGCCAAGTCAGCTGAATTTATTTTCT TAAGCAATATTTGTGGTTATTTCTTCCTTTTTTTCTTACGAATAAAATATACTCAGATGTTT AAAA
236	GCCATTTCTAGGGTTGGACCGTGCAGGCACGGGCGGTCAGCTGGGCCGCAGCTCCTCCGG CTCTGCAGGGTCACGGAGGAAGCCAGCTCCCCTAGTCCAGGCCGAGCTTGCACTTGCGTCT TGTCTGCTGCTGCTGAACCAAGATTTAGCTGTGCGCCCTCCTTGCAGTCTCCTGGAACCAG CAGGAGGAAACATGGGGGATACTGGCCTGAGAAAGCGGAGAGAGGATGAGAAGTCGATC CAGAGCCAAGAGCCTAAGACCACCAGTCTCCAAAAGGAGCTGGGCCTCATCAGTGGCATC TCCATCATCGTGGGCACCATCATTGGCTCTGGGATCTTCGTTTCCCCCAAGTCTGTGCTCAG CAACACGGAAGCTGTGGGGCCCTGCCTCATCATATGGGCGGCTTGCGGGGTCCTCGCGAC GCTGGGTGCCCTGTGCTTTGCGGAGCTTGGCACAATGATCACCAAGTCAGGGGGAGAGTA TCCCTACCTGATGGAGGCCTACGGGCCCATCCCCGCCTACCTCTTCTCCTGGGCCAGCCTG ATCGTCATTAAGCCCACGTCCTTCGCCATCATCTGCCTCAGCTTCTCCGAGTATGTGTGTGC GCCCTTCTATGTGGGCTGCAAGCCTCCTCAAATCGTTGTGAAATGCCTGGCCGCCGCCGCC ATCTTGTTCATCTCGACAGTGAACTCACTGAGCGTGCGGCTGGGAAGCTACGTCCAGAACA TCTTCACCGCGGCCAAGCTGGTGATCGTGGCCATCATCATCATCAGCGGGCTGGTGCTCCT GGCCCAAGGAAACACAAAGAATTTTGATAATTCTTTCGAGGGCGCCCAGCTGTCTGTGGG AGCCATCAGCCTGGCGTTTTACAATGGACTCTGGGCCTATGATGGATGGAATCAACTCAAT TACATCACAGAAGAACTTAGAAACCCTTACAGAAACCTGCCTTTGGCCATTATCATCGGGA TCCCCCTGGTGACGGCGTGCTACATCCTCATGAACGTGTCCTACTTCACCGTGATGACTGC CACCGAACTCCTGCAGTCCCAGGCGGTGGCTGTGACATTTGGTGACCGTGTTCTCTATCCT GCTTCTTGGATCGTTCCACTTTTTGTGGCATTTTCAACCATCGGTGCTGCTAACGGGACCTG CTTCACAGCGGGCAGACTCATTTACGTGGCGGGCCGGGAGGGTCACATGCTCAAAGTGCT TTCTTACATCAGCGTCAGGCGCCTCACTCCAGCCCCCGCCATCATCTTTTATGGTATCATAG CAACGATTTATATCATCCCTGGTGACATAAACTCGTTAGTCAATTATTTCAGCTTTGCCGCA TGGCTGTTTTATGGCCTGACGATTCTAGGACTCATCGTGATGAGATTTACAAGGAAAGAGC TGGAAAGGCCTATCAAGGTGCCCGTAGTCATTCCCGTCTTGATGACACTCATCTCTGTGTTT TTGGTTCTGGCTCCAATCATCAGCAAGCCCACCTGGGAGTACCTCTACTGTGTGCTGTTTAT ATTAAGCGGCCTTTTATTTTACTTCCTGTTTGTCCACTACAAGTTTGGATGGGCTCAGAAAA TCTCAAAGCCGATTACCATGCACCTTCAGATGCTAATGGAAGTGGTCCCACCGGAGGAAG ACCCTGAGTAACAAGCTCCGTCTCTTGTAGCCAAGTCAGCTGAATTTATTTTCTTAAGCAA TATTTGTGGTTATTTCTTCCTTTTTTTCTTACGAATAAAATATACTCAGATGTTTAAAA
242	ACTCTTCCACCTCCCTTACTGCAGGAAGGCACTCCGAAGACATAAGTCGGTGAGACATGGC TGAAGATAAAAGCAAGAGAGACTCCATCGAGATGAGTATGAAGGGATGCCAGACAAACA ACGGGTTTGTCCATAATGAAGACATTCTGGAGCAGACCCCGGATCCAGGAAGCTCAACAG ACAACCTGAAGCACAGCACCAGGGGCATCCTTGGCTCCCAGGAGCCCGACTTCAAGGGCG TCCAGCCCTATGCGGGGATGCCCAAGGAGGTGCTGTTCCAGTTCTCTGGCCAGGCCCGCTA CCGCATACCTCGGGAGATCCTCTTCTGGCTCACAGTGGCTTCTGTGCTGGTGCTCATCGCG GCCACCATAGCCATCATTGCCCTCTCTCCAAAGTGCCTAGACTGGTGGCAGGAGGGGCCCA TGTACCAGATCTACCCAAGGTCTTTCAAGGACAGTAACAAGGATGGGAACGGAGATCTGA AAGGTATTCAAGATAAACTGGACTACATCACAGCTTTAAATATAAAAACTGTTTGGATTAC TTCATTTTATAAATCGTCCCTTAAAGATTTCAGATATGGTGTTGAAGATTTCCGGGAAGTTG ATCCCATTTTTGGAACGATGGAAGATTTTGAGAATCTGGTTGCAGCCATACATGATAAAGG

【表２－２８】

	TTTAAAATTAATCATCGATTTCATACCAAACCACACGAGTGATAAACATATTTGGTTTCAA TTGAGTCGGACACGGACAGGAAAATATACTGATTATTATATCTGGCATGACTGTACCCATG AAAATGGCAAAACCATTCCACCCAACAACTGGTTAAGTGTGTATGGAAACTCCAGTTGGC ACTTTGACGAAGTGCGAAACCAATGTTATTTTCATCAGTTTATGAAAGAGCAACCTGATTT AAATTTCCGCAATCCTGATGTTCAAGAAGAAATAAAAGAAATTTTACGGTTCTGGCTCACA AAGGGTGTTGATGGTTTTAGTTTGGATGCTGTTAAATTCCTCCTAGAAGCAAAGCACCTGA GAGATGAGATCCAAGTAAATAAGACCCAAATCCCGGACACGGTCACACAATACTCGGAGC TGTACCATGACTTCACCACCACGCAGGTGGGAATGCACGACATTGTCCGCAGCTTCCGGCA GACCATGGACCAATACAGCACGGAGCCCGGCAGATACAGGTTCATGGGGACTGAAGCCTA TGCAGAGAGTATTGACAGGACCGTGATGTACTATGGATTGCCATTTATCCAAGAAGCTGAT TTTCCCTTCAACAATTACCTCAGCATGCTAGACACTGTTTCTGGGAACAGCGTGTATGAGG TTATCACATCCTGGATGGAAAACATGCCAGAAGGAAAATGGCCTAACTGGATGATTGGTG GACCAGACAGTTCACGGCTGACTTCGCGTTTGGGGAATCAGTATGTCAACGTGATGAACAT GCTTCTTTTCACACTCCCTGGAACTCCTATAACTTACTATGGAGAAGAAATTGGAATGGGA AATATTGTAGCCGCAAATCTCAATGAAAGCTATGATATTAATACCCTTCGCTCAAAGTCAC CAATGCAGTGGGACAATAGTTCAAATGCTGGTTTTTCTGAAGCTAGTAACACCTGGTTACC TACCAATTCAGATTACCACACTGTGAATGTTGATGTCCAAAAGACTCAGCCCAGATCGGCT TTGAAGTTATATCAAGATTTAAGTCTACTTCATGCCAATGAGCTACTCCTCAACAGGGGCT GGTTTTGCCATTTGAGGAATGACAGCCACTATGTTGTGTACACAAGAGAGCTGGATGGCAT CGACAGAATCTTTATCGTGGTTCTGAATTTTGGAGAATCAACACTGTTAAATCTACATAAT ATGATTTCGGGCCTTCCCGCTAAAATGAGAATAAGGTTAAGTACCAATTCTGCCGACAAAG GCAGTAAAGTTGATACAAGTGGCATTTTTCTGGACAAGGGAGAGGGACTCATCTTTGAAC ACAACACGAAGAATCTCCTTCATCGCCAAACAGCTTTCAGAGATAGATGCTTTGTTTCCAA TCGAGCATGCTATTCCAGTGTACTGAACATACTGTATACCTCGTGTTAGGCACCTTTATGA AGAGATGAAGACACTGGCATTTCAGTGGGATTGTAAGCATTTGTAATAGCTTCATGTACAG CATGCTGCTTGGTGAACAATCATTAATTCTTCGATATTTCTGTAGCTTGAATGTAACTGCTT TAAGAAAGGTTCTCAAATGTTTTGAAAAAAATAAAATGTTTAAAAGTAAATTATGGCTTAT AGGAGCTTATAACTTTATTCAGATAGCATCAATCAGGGATGACCAGAACACATTAGGACC CCAGATTATTCAAAAACTTTAACGAATTTTAAGGGGAAGAATTTTATCTTTTCCCTTAAAA TGCAGTCATAGAAATTAGAGGATGACTCACTGCCACAGTGTCTAAAAGCATTTGCTAGCA AAGAGGCAGGACACTAATTTGTAAACTGCTCAACTGTTCTGACTGGAAGGGAGGCCTGGA GCTCTGCTATCACCAATCCTTCCCTTCCCTCTACTCCACATCCTTCTAAGGAGCATGATTTG AAAATTACTTTCCTAGGTTAATGGGCATGTGCATCAATGGAGAGAATAGTATAAGCAAGT GAGATGTAGACTAAGCAAAATTTAGATGGAGAAGCACATTTTAAAAAATTAATAACTTAA AAGTCTCAAGTTATTAATTTTTTTTTTGCTAACTCAATTGGAAGTAAGACTATGAAATATTT CAGTGTGTTTCCAATTCCCAGTTGAATGCAGTGTTTCAGAATTTCAGGTATTTCTTAAGATC CTCGAAAACACTGGTGCTGTCAAGTCCAAGTTCCTCGTACAGGAATTTAATTTGGGCTGTA ATCTAAAAGAAACACATTAAAAAAATTAAATAGAAGGCCTTTGTAGTAAAA
246	GGCTCACTCTGGCAGGTAGGAACAGGGGAGAGTGCACCTGCTACCAGTCAAGCTCAGCCA GACTGCAAGAGGAGGCGAGGCGGAGCCAGCCGAGGGAGTGAACCATGGACAAGTTGAAA TGCCCGAGTTTCTTCAAGTGCAGGGAGAAGGAGAAAGTGTCGGCTTCATCAGAGAATTTC CATGTTGGTGAAAATGATGAGAATCAGGACCGTGGTAACTGGTCCAAAAAATCGGATTAT CTTCTATCTATGATTGGATACGCAGTGGGATTAGGAAATGTGTGGAGATTTCCATATCTGA CCTACAGCAATGGTGGAGGCGCCTTCTTGATACCTTATGCAATTATGTTAGCATTGGCTGG TTTACCTTTGTTCTTTCTGGAGTGTTCACTGGGACAATTTGCTAGCTTAGGTCCAGTTTCAG TTTGGAGGATTCTTCCATTGTTTCAAGGTGTGGGAATTACAATGGTCCTGATCTCCATTTTT GTGACAATCTATTACAATGTCATAATTGCCTATAGTCTTTACTACATGTTTGCTTCTTTTCA AAGTGAACTACCATGGAAAAATTGTTCTTCGTGGTCAGATAAAAACTGTAGCAGATCACC AATAGTAACTCACTGTAATGTGAGTACAGTGAATAAAGGAATACAAGAGATCATCCAAAT GAATAAAAGCTGGGTAGACATCAACAATTTTACCTGCATCAACGGCAGTGAAATTTATCA GCCAGGGCAGCTTCCCAGTGAACAATATTGGAATAAAGTGGCGCTCCAACGGTCAAGTGG AATGAATGAGACTGGAGTAATTGTTTGGTATTTAGCACTTTGTCTTCTTCTGGCTTGGCTCA

【表２－２９】

	TAGTTGGAGCAGCACTATTTAAAGGAATCAAATCGTCTGGCAAGGTGGTATATTTTACAGC TCTTTTCCCCTATGTGGTCCTACTCATCCTGTTAGTACGAGGTGCAACTCTGGAGGGTGCTT CAAAAGGCATTTCATACTATATTGGAGCCCAGTCAAATTTTACAAAACTTAAGGAAGCTGA GGTATGGAAAGATGCTGCCACTCAGATATTTTACTCCCTTTCAGTGGCTTGGGGTGGCTTA GTTGCTCTATCATCTTACAATAAGTTCAAAAACAACTGCTTCTCTGATGCCATTGTGGTTTG TTTGACAAACTGTCTCACTAGCGTGTTTGCTGGATTTGCTATTTTTTCTATATTGGGACACA TGGCCCATATATCTGGAAAGGAAGTTTCTCAAGTTGTAAAATCAGGTTTTGATTTGGCATT CATTGCCTATCCAGAGGCTCTAGCCCAACTCCCAGGTGGTCCATTTTGGTCCATATTATTTT TTTTCATGCTTTTAACTTTGGGTCTCGATTCTCAGTTTGCTTCGATTGAAACGATCACAACA ACAATTCAAGATTTATTTCCCAAAGTGATGAAGAAAATGAGGGTTCCCATAACTTTGGGCT GCTGCTTGGTTTTGTTTCTCCTTGGTCTCGTCTGTGTGACTCAGGCTGGAATTTACTGGGTT CATCTGATTGACCACTTCTGTGCTGGATGGGGCATTTTAATTGCAGCTATACTGGAGCTAG TTGGAATCATCTGGATTTATGGAGGGAACAGATTCATTGAGGATACAGAAATGATGATTG GAGCAAAGAGGTGGATATTCTGGCTATGGTGGAGAGCTTGCTGGTTTGTAATTACGCCTAT CCTTTTGATTGCAATATTTATCTGGTCATTGGTGCAATTTCATAGACCTAATTATGGCGCAA TTCCATACCCTGACTGGGGAGTTGCTTTAGGCTGGTGTATGATTGTTTTCTGCATTATTTGG ATTCCAATTATGGCTATCATAAAAATAATTCAGGCTAAAGGAAACATCTTTCAACGCCTTA TAAGTTGCTGCAGACCAGCTTCTAACTGGGGTCCATACCTGGAACAACATCGTGGGGAAA GATATAAAGACATGGTAGATCCTAAAAAAGAGGCTGACCATGAAATACCTACTGTTAGTG GCAGCAGAAAACCGGAATGAGATCTCATTGAAAAAAATATATGATTGTATAATGTGATTT TTTTTAGAATAGGGGGAACCTTATTTATTTGTGTGTTAACTGAATAGGAAAATGTACATAC TATGTTCATGATAGTGTGATTTTTTTCACATTTAAGCAGGAATGCAATATAAAAATGTGAA TCTCTTAATTCTCAGCCATGTGCTTATTATATTTCTTTTTAGATTGTCTATCTGTATAACACA CACACACACACCTAAGAGTCTCTATTTCACAATTATATTTTTGTAAATAGTATATGCATTTT TAATACATTGGAGGCTTTATTTTGAACTAATTTCTTAGAGAATAGTTATATTTTCTATTACA CAAGTTTAAAAATATTATTAACTTGTATTTTCTTAATATACAATCTATCTTTTCCACAAATA TGAGTGGGAAATAAATCAGCACATTTGAAAGAAAGTGTTAAAACTGAAGGCCTCACTTAA TTAGAAACGTGATAAATATATGGACAAATGGACTATACATACTATAAGAGGACTGTAGTT TAATACTTTTTACCCAAATATGTTTAAAAACTTCGTGCATTTGTTACAGCTCATGTTTTCTA TATGAACTTAGTCATTAATGTTCTTTATAAAAAGTGAAATAAGATGGAAAAATAAGGATCC TACAGCCAGTAAGTGATAAATCTAGAAAATTGAGTTTTGAGTACCTCTTTTCCCATATACA ATCTTCCTTCCTTAGGTAATTTGGAAGAAAACTATGACCCATTTAATTTCTATTGTGTTTCA CAAAATTAAGTGTTGTTCATTATACTCTCTGAAATATAGGTTTAATTTCAAATAGAATATG GACTTAAATGTTAATGAGAAAATGGCTTTAATCAATTCTAGCATTTTATTACTGTAATACA GGGCTGATAGAGTGATTTTGTCTTATATGAGTAAGTTACTACTTACAGGTGATAACTTGCA TACTATTGGAAGATAAACTTGTCAAACTTGTCAAGAATGAGAAAAGCCAAATTAGAAAAT CCTATGTCCTAGTTTCCTTACCAAGGATAATTAAATATATCACTAAGAGCTTTATATATTGA TTATATATTGTTGACAACTGGTTTAAGCATCATAGCCTATGATGATAAACACTGCCTATAT ATGTAAATAGCTTTTCATCAATTCTTAAATTTCTTAACCTAGGCTTCAGGGAGCATATGAA ACCAAAATTATATGGAACATTTTCTGTGTGTACATGTACATGCATTTTTCTAGGGAGAGAG TCCGTAGGTTTATCAGAATATCAAGGAAAACTGTGACCCAAAGAAGTTTAAGAATCACAT ACACTGCTGCTGGCTTTTTGTGCTTGGCAAATGAGTGACAATAGAAGAAATAATTTTTCTT ACACATTTTAAAACGTTTTCTCTTCCTTGTGATTGAAGATGAAAGGAGTAAGAAATTAAGG CATTTGTTTAATTTATACTGGTAACTTATTTAGGGGGGAGGGGACATGAAGGTAGGTAAAT AGGTAGGCCTCTAATTGAACCACCTCTCTAAGTTATGTACGTATATATAAGCTGAAATTGT GTTTGACATTCTGAGGGTTTTCTTTTTCTTTTTCCTTTTTTTTTTTTTTGGTGGGGGGCTGGG GGTCAGAGTCTTGTTCTGTTGCCCGGGCTGGAGTGCAGTGGCATGATCTCAGCTCACTGCA ACCTCTGCCTTCTGGATTCAAGTGATTCTCCTGCCTCAGCCTCTTGAGTAGCTGGGACTACA GGTGCCCGCCACCACACCAGCTAATTTTTGTATTTTTAGTAGAGGCGAAGTTTCCCCATGTT GGCCAGGCTGGTCTTGAACTCCCGACCTCAAGTGATCTGTCTACCTCGGCCTCCTAAAGTG CTGAGATTACAGGTGTGAGCCACCGTGCCCGGCCCATTCTAAGGGTTTTCTTTGAAGACAG GTCAAATGCTGTTAGTAAGTTTCAGGAGATTGTTAATTCCTCAGTTATACCAGATTTTATAA AATATTTGAGAATAGATGGCTAACAAGAGGTTAGAAATACTTTTCCTTAATTTTAATCCAC

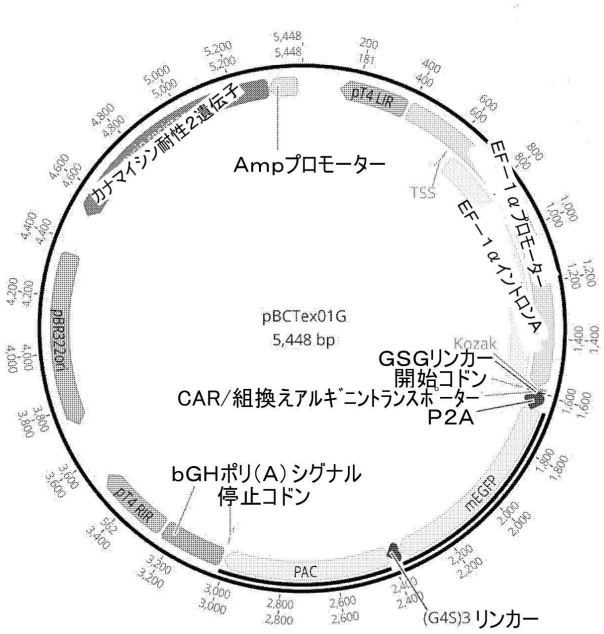
【表２－３０】

	AGTATGTTACATGCATTCTACCACTACATTTTGGTGCTATTTAAGGTGTGCAATTTTCTATA GGTGACTTTTGCAATTCAGGGAAGATTTGGGCATATTAAATGAAAGAATATCTAATTGGGG GAGGTGTGAAGGGAAAGAAATTCTTTTCAAAAGCTGACCACAAAGAGTAGTTAAAAGTTT TTGTCACTATCTTCACAAGTGTGTAAAGCACAGATTTCAACAGAGTGCTTGGCATATTGTA GGGTGCTCAATGGTGGTTTTTATTATTATTACTCAGATTCCACAGTGGCAAGAAACATCAT TCTACATAATGGAAAACATTTACATCAAATCCCACTTACTTTAATGCGAACTTGGAGATAA TTTATGGTATTGTATTGTAAACCATTAATGAAAACTTTTTCACAGTTGAGTGAAATTAAAA TCACTATATCTCAA

【図面】

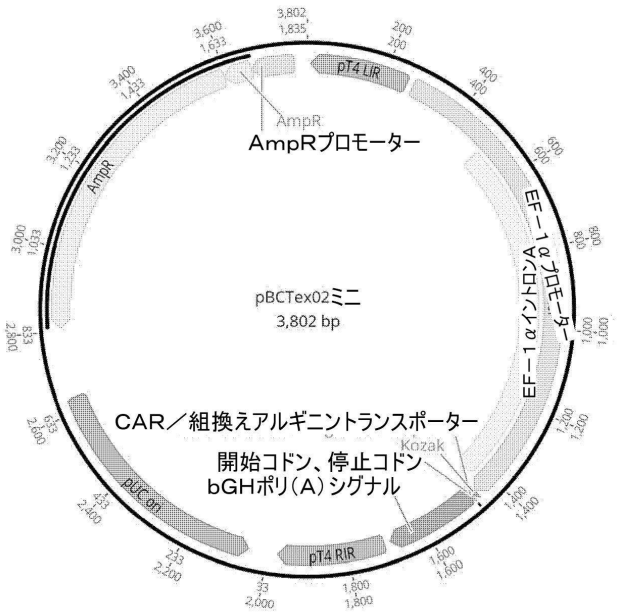
【図１】

FIG. 1



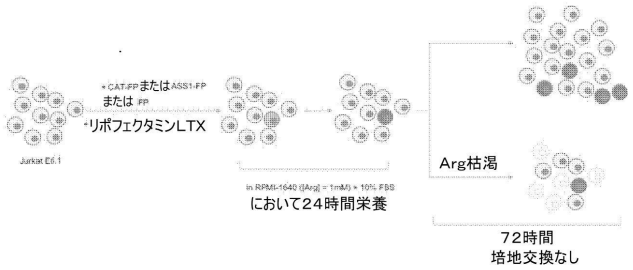
【図２】

FIG. 2



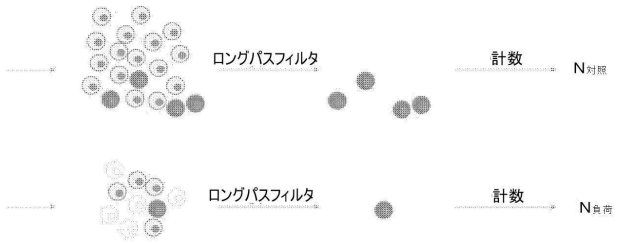
【図３Ａ】

FIG. 3A



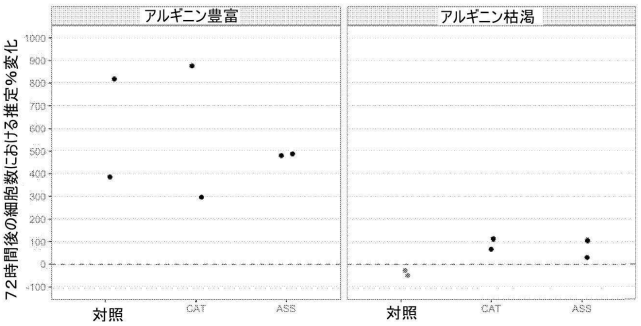
【図３Ｂ】

FIG. 3B



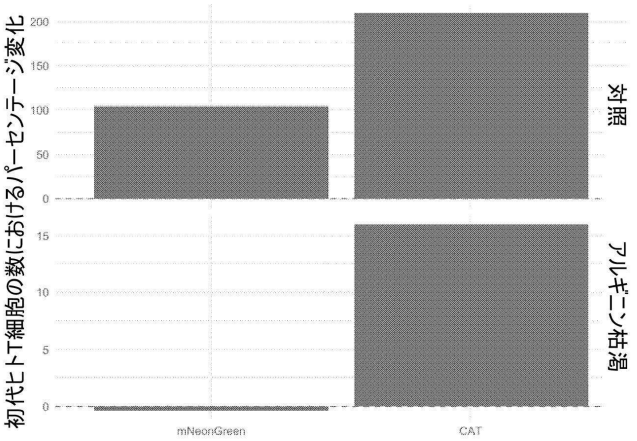
【図３Ｃ】

FIG. 3C



【図４】

FIG. 4



【配列表】

2023515806000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2021/077002

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C12N 5/0783(2010.01)i; A61K 35/17(2015.01)i; A61K 48/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

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)

C12N; 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)

DATABASES: CPRSABS, CNABS, CJFD, CSCD, SIPONPL, DWPI, SIPOABS, CPEA,CNTXT,USTXT,WOTXT,EPTXT, CNKI, ISI WEB OF KNOWLEDGE, CA, BA, MEDLINE, PUBMED: T-cell, arginine transporter, CAR, chimeric antigen receptor, cationic amino acid, SLC, solute carrier. GenBank+EMBL+Retrieving System for Biological Sequence of Chinese Patent: SEQUENCE SEARCH ON SEQ ID NOs: 180 and 186.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 110225970 A (TC BIOPHARM LTD) 10 September 2019 (2019-09-10) see claims 1-26	1-77 and 87 (all partially)
Y	"Accession NO: NM_003045" *Genbank database*, 17 November 2019 (2019-11-17), see the sequence and related information	1-77 and 87 (all partially)
Y	"Accession NO: NM_001370337" *Genbank database*, 07 May 2019 (2019-05-07), see the sequence and related information	1-77 and 87 (all partially)
A	"The prognostic biomarker L-homoarginine is a substrate of the cationic amino acid transporters CAT1, CAT2A and CAT2B" *Scientific Reports*, Vol. 7, 06 July 2017 (2017-07-06), ISSN: 2045-2322, page 4767, see the whole document	1-87(all partially)

☐ 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	Date of mailing of the international search report
07 May 2021	**27 May 2021**
Name and mailing address of the ISA/CN **National Intellectual Property Administration, PRC** **6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing** **100088** **China** Facsimile No. **(86-10)62019451**	Authorized officer **WU,Tingchen** Telephone No. **86-(010)-62089319**

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2021/077002

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

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
   a. ☑ forming part of the international application as filed:
      ☑ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
      ☐ on paper or in the form of an image file.
   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
   c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).
      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

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

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2021/077002

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

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

1. ☑ Claims Nos.: **19-39,58-75,87**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] The subject matter of claims 19-39,58-75,87 relates to a method for treatment of the human or animal body by therapy, thus these claims do not meet the requirements of rule39.1(iv). The search report and opinion of claims 19-39,58-75,87 are based on the subject matter of "use of T-cell or its composition in the manufacture of the medicament for tumor or cancer".

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

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

[1] Inventions 1-23: claims 1-87(all partially) relates to a genetically modified T-cell which comprises a nucleic acid sequence or having about 90%, 95%, or 99% identity to one of the group consisting of SEQ ID NOs: 180, 184-188, 204, 205, 210, 214, 215, 220-222, 227-230, 234-236, 242 or 246, respectively and the subject-matter relating thereto.

[2] There is no common or corresponding special technical feature among inventions 1-23. The reasons are as follows: 1).The common or corresponding technical feature among inventions 1-23 is "a genetically modified T-cell expressing a recombinant arginine transporter". However, such technical feature has been disclosed by the prior art, such as CN 110225970 A (10 September 2019 (10.09.2019)), which discloses a genetically modified T-cell expressing a recombinant arginine transporter. 2). The amino acid sequences and the structure units of the tumor antigen peptides among inventions 1-23 are different. Therefore, inventions 1-23 are not linked by a single general inventive concept, hence do not meet the requirements of unity of invention as defined in PCT Rule 13.1.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2021/077002

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

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

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

3. ☑ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.: **claims 1-87 (all partially), related to SEQ ID NOs: 180 and 186**

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

Remark on Protest

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

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

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2021/077002

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN 110225970 A	10 September 2019	BR 112019010839 A2	01 October 2019
		JP 2020505913 A	27 February 2020
		GB 201701332 D0	15 March 2017
		US 2020384020 A1	10 December 2020
		WO 2018138522 A1	02 August 2018
		IL 267766 D0	26 September 2019
		EA 201991060 A1	30 December 2019
		KR 20190141119 A	23 December 2019
		EP 3574087 A1	04 December 2019
		CA 3044801 A1	02 August 2018
		AU 2018213125 A1	13 June 2019

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｎ	*15/85*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/85	Ｚ	
Ｃ１２Ｎ	*15/63*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/63	Ｚ	
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		
Ａ６１Ｐ	*35/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/02		
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１０５	
Ａ６１Ｋ	*35/17*	*(2015.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	
Ａ６１Ｋ	*45/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	35/17		
			Ａ６１Ｋ	45/00		

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

(74)代理人　230113332
弁護士　山本 健策
(72)発明者　チュン， クウォク ミン
中華人民共和国 香港， セントラル， コノート ロード １６８－２００， チャイナ マーチャンツ タワー， １６ティーエイチ フロア， ルーム １６１７， スカイ パーフェクト インターナショナル リミテッド 気付

Ｆターム（参考）　4B065　AA93Y AA94X AA94Y AB01 AC12 AC14 AC20 BA01 BB08 BB12 CA24 CA44
4C084　AA19 MA02 MA13 MA55 MA56 MA58 MA59 MA60 MA63 MA66 NA05 ZB211 ZB212 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZC751
4C087　AA01 AA02 AA03 BB64 BB65 MA02 MA13 MA55 MA56 MA58 MA59 MA60 MA63 MA66 NA05 NA14 ZB21 ZB26 ZB27 ZC75