

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-528660
(P2024-528660A)

(43)公表日 令和6年7月30日(2024.7.30)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 K	7/06 (2006.01)	C 0 7 K	7/06	Z N A	4 B 0 6 4
C 0 7 K	7/08 (2006.01)	C 0 7 K	7/08		4 B 0 6 5
C 0 7 K	14/00 (2006.01)	C 0 7 K	14/00		4 C 0 7 6
C 0 7 K	16/18 (2006.01)	C 0 7 K	16/18		4 C 0 8 4
C 0 7 K	16/28 (2006.01)	C 0 7 K	16/28		4 C 0 8 5
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全217頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-503389(P2024-503389)			(71)出願人	522283077
(86)(22)出願日	令和4年7月20日(2022.7.20)				トゥティーノ・バイオサイエンス・
(85)翻訳文提出日	令和6年3月15日(2024.3.15)				インコーポレイテッド
(86)国際出願番号	PCT/US2022/073970				T R U T I N O B I O S C I E N C E S
(87)国際公開番号	WO2023/004368				I N C .
(87)国際公開日	令和5年1月26日(2023.1.26)				アメリカ合衆国9 2 1 2 1カリフォルニ
(31)優先権主張番号	63/224,350				ア州サンディエゴ、ハエネケンス・スト
(32)優先日	令和3年7月21日(2021.7.21)				リート1 0 1 7 9、ナンバー1 0 1
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)			(74)代理人	100145403
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA				弁理士 山尾 憲人
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(			(74)代理人	100122301
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A				弁理士 富田 憲史
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR			(74)代理人	100170520
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,				弁理士 笹倉 真奈美
				(74)代理人	100221545
			最終頁に続く		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 リンカーポリペプチド

(57)【要約】

本開示は、リンカーポリペプチドに関する。一部の実施形態において、リンカーポリペプチドは、第1のターゲティング配列；第2のターゲティング配列；および第1のターゲティング配列と第2のターゲティング配列との間の第1のリンカーであって、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列を含む、リンカーを含む。一部の実施形態において、リンカーポリペプチドは、第1の活性ドメイン；第2の活性ドメイン；薬物動態モジュレーター；および薬物動態モジュレーターと第1の活性ドメインとの間の第1のリンカーであって、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列を含む、第1のリンカーを含む。一部の実施形態において、リンカーポリペプチドは、第1の活性ドメイン；第1の活性ドメインの活性を遮断することが可能な阻害性ポリペプチド配列；第1の活性ドメインと阻害性ポリペプチド配列との間の第1のリンカーであって、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列を含む、リンカー；および第1のターゲティング配列を含む。

【選択図】 1 5 A

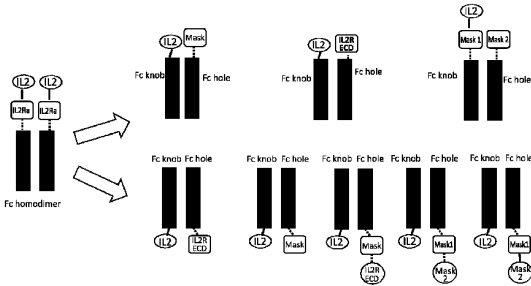


Fig. 15A

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

第 1 のターゲティング配列；

第 2 のターゲティング配列；および

第 1 のターゲティング配列と第 2 のターゲティング配列との間の第 1 のリンカーであって、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列を含む、リンカーを含むリンカーポリペプチド。

【請求項 2】

第 1 の活性ドメインをさらに含み、第 1 の活性ドメインが、第 2 のターゲティング配列と比べて、第 1 のターゲティング配列の近位にあってもよい、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

10

【請求項 3】

さらなるドメインをさらに含み、さらなるドメインが、第 1 の活性ドメインの活性を遮断することが可能な阻害性ポリペプチド配列、薬物動態モジュレーター、および／または第 2 の活性ドメインを含んでもよく、さらなるドメインが、第 1 のターゲティング配列と比べて、第 2 のターゲティング配列の近位にあってもよい、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 4】

N 末端から C 末端へと、または C 末端から N 末端へと、順に、第 1 の活性ドメイン、第 1 のターゲティング配列、第 1 のリンカー、第 2 のターゲティング配列、およびさらなるドメインを含む、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

20

【請求項 5】

第 1 の活性ドメイン；

第 2 の活性ドメイン；

薬物動態モジュレーター；および

薬物動態モジュレーターと第 1 の活性ドメインとの間の第 1 のリンカーであって、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列を含む、第 1 のリンカーを含むリンカーポリペプチド。

【請求項 6】

第 1 のターゲティング配列をさらに含む、請求項 5 に記載のリンカーポリペプチド。

30

【請求項 7】

第 1 の活性ドメイン；

第 1 の活性ドメインの活性を遮断することが可能な阻害性ポリペプチド配列；

第 1 の活性ドメインと阻害性ポリペプチド配列との間の第 1 のリンカーであって、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列を含む、リンカー；および

第 1 のターゲティング配列

を含むリンカーポリペプチド。

【請求項 8】

薬物動態モジュレーターを含む、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 9】

第 1 の活性ドメイン、薬物動態モジュレーターの第 1 のドメイン、および第 1 の活性ドメインと薬物動態モジュレーターの第 1 のドメインとの間の第 1 のリンカーを含み、第 1 の活性ドメインが、薬物動態モジュレーターの第 1 のドメインに対して C 末端側にある、第 1 のポリペプチド鎖；

40

薬物動態モジュレーターの第 2 のドメイン、第 1 の活性ドメインの活性を遮断することが可能な阻害性ポリペプチド配列、および薬物動態モジュレーターの第 2 のドメインと阻害性ポリペプチド配列との間の第 2 のリンカーを含む、第 2 のポリペプチド鎖を含み、

第 1 のリンカーが、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列を含み；

第 1 のポリペプチド鎖または第 2 のポリペプチド鎖が、少なくとも 1 つのターゲティン

50

グ配列をさらに含む、
リンカーポリペプチド。

【請求項 10】

第 1 の活性ドメイン、薬物動態モジュレーターの第 1 のドメイン、および第 1 の活性ドメインと薬物動態モジュレーターの第 1 のドメインとの間の第 1 のリンカーを含み、第 1 の活性ドメインが、薬物動態モジュレーターの第 1 のドメインに対して N 末端側にある、第 1 のポリペプチド鎖；

薬物動態モジュレーターの第 2 のドメイン、第 1 の活性ドメインの活性を遮断することが可能な阻害性ポリペプチド配列、および薬物動態モジュレーターの第 2 のドメインと阻害性ポリペプチド配列との間の第 2 のリンカーを含む、第 2 のポリペプチド鎖

10

を含み、
第 1 のリンカーが、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列を含み；

第 1 のポリペプチド鎖または第 2 のポリペプチド鎖が、少なくとも 1 つのターゲティング配列をさらに含む、
リンカーポリペプチド。

【請求項 11】

阻害性ポリペプチド配列が、薬物動態モジュレーターの第 2 のドメインに対して C 末端側にある、請求項 9 または 10 に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 12】

阻害性ポリペプチド配列が、薬物動態モジュレーターの第 2 のドメインに対して N 末端側にある、請求項 9 または 10 に記載のリンカーポリペプチド。

20

【請求項 13】

ターゲティング配列が、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列と薬物動態モジュレーターの第 1 のドメインとの間にある、請求項 9 から 12 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 14】

ターゲティング配列が、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列と第 1 の活性ドメインとの間にある、請求項 9 から 12 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 15】

ターゲティング配列が、第 1 の活性ドメインに対して C 末端側にある、請求項 9 から 12 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

30

【請求項 16】

ターゲティング配列が、第 1 の活性ドメインに対して N 末端側にある、請求項 9 から 12 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 17】

ターゲティング配列が、阻害性ポリペプチド配列に対して C 末端側にある、請求項 9 から 12 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 18】

ターゲティング配列が、阻害性ポリペプチド配列に対して N 末端側にある、請求項 9 から 12 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

40

【請求項 19】

ターゲティング配列が、阻害性ポリペプチド配列と薬物動態モジュレーターの第 2 のドメインとの間にある、請求項 9 から 12 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 20】

ターゲティング配列が、ヘパリンに結合し、ターゲティング配列が、配列番号 664 を含んでもよい、請求項 9 から 19 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 21】

ターゲティング配列が、I V 型コラーゲンに結合し、ターゲティング配列が、配列番号 200 を含んでもよい、請求項 9 から 19 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド

50

【請求項 22】

ターゲティング配列が、I型コラーゲンに結合し、ターゲティング配列が、配列番号188を含んでもよい、請求項9から19のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 23】

ターゲティング配列が、フィブロネクチンに結合し、ターゲティング配列が、配列番号653を含んでもよい、請求項9から19のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 24】

ターゲティング配列が、第1のターゲティング配列であり、リンカーポリペプチドが、第2のターゲティング配列をさらに含む、請求項9から23のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

10

【請求項 25】

第1のターゲティング配列が、第1のポリペプチド鎖の部分であり、第2のターゲティング配列が、第2のポリペプチド鎖の部分である、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 26】

第1のターゲティング配列が、第1の活性ドメインに対してC末端側にあり、第2のターゲティング配列が、阻害性ポリペプチド配列に対してC末端側にある、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 27】

第2のターゲティング配列が、ヘパリンに結合し、ターゲティング配列が、配列番号664を含んでもよい、請求項24から26のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

20

【請求項 28】

第2のターゲティング配列が、IV型コラーゲンに結合し、ターゲティング配列が、配列番号200を含んでもよい、請求項24から26のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 29】

第2のターゲティング配列が、I型コラーゲンに結合し、ターゲティング配列が、配列番号188を含んでもよい、請求項24から26のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

30

【請求項 30】

第2のターゲティング配列が、フィブロネクチンに結合し、ターゲティング配列が、配列番号653を含んでもよい、請求項24から26のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 31】

第2の活性ドメインをさらに含み、第2の活性ドメインが、第2のポリペプチド鎖の部分であってもよい、請求項9から30のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 32】

阻害性ポリペプチド配列が、第1の阻害性ポリペプチド配列であり、リンカーポリペプチドが、第2の阻害性ポリペプチド配列をさらに含む、請求項9から31のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

40

【請求項 33】

第2の阻害性ポリペプチド配列が、第2のポリペプチド鎖の部分である、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 34】

第2の阻害性ポリペプチド配列が、第1の阻害性ポリペプチド配列に対してC末端側にある、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 35】

第2の阻害性ポリペプチド配列が、免疫グロブリン阻害性ポリペプチド配列である、請

50

求項 3 2 から 3 4 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 3 6】

第 1 の阻害性ポリペプチド配列が、免疫グロブリン阻害性ポリペプチド配列である、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 3 7】

免疫グロブリン阻害性ポリペプチド配列のうちの 1 つまたは各々が、V H H である、請求項 3 5 または 3 6 に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 3 8】

薬物動態モジュレーターが、ヘテロ二量体 F c ドメインまたはヘテロ二量体 C H 3 ドメインを含む、請求項 8 から 3 7 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

10

【請求項 3 9】

ヘテロ二量体 F c ドメインまたはヘテロ二量体 C H 3 ドメインが、ノブ C H 3 ドメインおよびホール C H 3 ドメインを含む、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 4 0】

薬物動態モジュレーターの第 1 のドメインが、ノブ C H 3 ドメインであり、薬物動態モジュレーターの第 2 のドメインが、ホール C H 3 ドメインである、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 4 1】

薬物動態モジュレーターの第 1 のドメインが、ホール C H 3 ドメインであり、薬物動態モジュレーターの第 2 のドメインが、ノブ C H 3 ドメインである、請求項 3 9 に記載のリンカーポリペプチド。

20

【請求項 4 2】

薬物動態モジュレーターが、配列番号 7 5 の配列を含む、請求項 3 8 から 4 1 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 4 3】

薬物動態モジュレーターが、配列番号 7 6 の配列を含む、請求項 3 8 から 4 1 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 4 4】

薬物動態モジュレーターが、配列番号 7 5 6 の配列を含む、請求項 3 8 から 4 1 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

30

【請求項 4 5】

薬物動態モジュレーターが、配列番号 7 7 の配列を含む、請求項 3 8 から 4 4 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 4 6】

薬物動態モジュレーターが、配列番号 7 8 の配列を含む、請求項 3 8 から 4 4 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 4 7】

薬物動態モジュレーターが、配列番号 7 5 7 の配列を含む、請求項 3 8 から 4 4 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 4 8】

第 1 の活性ドメインが、第 1 の免疫グロブリン抗原結合性ドメインを含む、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

40

【請求項 4 9】

第 2 の活性ドメインが、第 2 の免疫グロブリン抗原結合性ドメインを含む、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 5 0】

第 1 の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第 2 の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの 1 つまたは各々が、独立に、V H 領域および V L 領域を含む、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 5 1】

50

第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つまたは各々が、独立に、Fv、scFv、Fab、またはVHHを含む、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項52】

第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つまたは各々が、独立に、ヒト化ドメインまたは完全ヒトドメインである、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項53】

第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つまたは各々が、独立に、がん細胞表面抗原配列、増殖因子配列、および増殖因子受容体配列から選択される1つまたは複数の配列に結合するように構成される、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

10

【請求項54】

第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つまたは各々が、独立に、HER2配列、EGFR細胞外ドメイン配列、PD-1細胞外ドメイン配列、PD-L1細胞外ドメイン配列、またはCD3細胞外ドメイン配列に結合するように構成される、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項55】

第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つが、HER2配列に結合するように構成される、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

20

【請求項56】

第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つが、配列番号910のアミノ酸配列を含む、VH領域の超可変領域（HVRR）HVR-1、HVR-2、およびHVR-3を含むVH領域；ならびに配列番号909のアミノ酸配列を含む、VL領域のHVR-1、HVR-2、およびHVR-3を含むVL領域を含む、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項57】

第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つが、配列番号910のアミノ酸配列を含むVH領域；および配列番号909のアミノ酸配列を含むVL領域を含む、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

30

【請求項58】

第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つが、配列番号909または910の配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有する配列を含む、請求項55または56に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項59】

第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つが、トラスツズマブの抗原結合性ドメインである、請求項55に記載のリンカーポリペプチド。

40

【請求項60】

第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つが、EGFR細胞外ドメイン配列に結合するように構成される、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項61】

第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つが、配列番号914のアミノ酸配列を含む、VH領域のHVR-1、HVR-2、およびHVR-3を含むVH領域；ならびに配列番号913のアミノ酸配列を含む、VL領域のHVR-1、HVR-2、およびHVR-3を含むVL領域を含む、直

50

前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 6 2】

第 1 の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第 2 の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの 1 つが、配列番号 9 1 4 のアミノ酸配列を含む V H 領域；および配列番号 9 1 3 のアミノ酸配列を含む V L 領域を含む、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 6 3】

第 1 の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第 2 の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの 1 つが、配列番号 9 1 3 または 9 1 4 の配列に対して少なくとも 8 0、8 5、9 0、9 5、9 7、9 8、または 9 9 パーセントの同一性を有する配列を含む、請求項 6 0 または 6 1 に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 6 4】

第 1 の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第 2 の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの 1 つが、セツキシマブの抗原結合性ドメインである、請求項 6 0 に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 6 5】

第 1 の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第 2 の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの 1 つが、P D - 1 細胞外ドメイン配列に結合するように構成される、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 6 6】

第 1 の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第 2 の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの 1 つが、配列番号 9 1 7 のアミノ酸配列を含む、V H 領域の H V R - 1、H V R - 2、および H V R - 3 を含む V H 領域；ならびに配列番号 9 1 8 のアミノ酸配列を含む、V L 領域の H V R - 1、H V R - 2、および H V R - 3 を含む V L 領域を含む、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 6 7】

第 1 の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第 2 の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの 1 つが、配列番号 9 1 7 のアミノ酸配列を含む V H 領域；および配列番号 9 1 8 のアミノ酸配列を含む V L 領域を含む、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 6 8】

第 1 の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第 2 の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの 1 つが、配列番号 9 1 7 または 9 1 8 の配列に対して少なくとも 8 0、8 5、9 0、9 5、9 7、9 8、または 9 9 パーセントの同一性を有する配列を含む、請求項 6 5 または 6 6 に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 6 9】

第 1 の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第 2 の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの 1 つが、ニボルマブの抗原結合性ドメインである、請求項 6 5 に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 7 0】

第 1 の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第 2 の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの 1 つが、P D - L 1 細胞外ドメイン配列に結合するように構成される、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 7 1】

第 1 の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第 2 の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの 1 つが、配列番号 9 2 1 のアミノ酸配列を含む、V H 領域の H V R - 1、H V R - 2、および H V R - 3 を含む V H 領域；ならびに配列番号 9 2 2 のアミノ酸配列を含む、V L 領域の H V R - 1、H V R - 2、および H V R - 3 を含む V L 領域を含む、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 7 2】

第 1 の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第 2 の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの 1 つが、配列番号 9 2 1 のアミノ酸配列を含む V H 領域；および配列番号 9 2 2 のアミノ酸配列を含む V L 領域を含む、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 7 3】

第 1 の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第 2 の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの 1 つが、配列番号 9 2 1 または 9 2 2 の配列に対して少なくとも 8 0、8 5、9 0、9 5、9 7、9 8、または 9 9 パーセントの同一性を有する配列を含む、請求項 7 0 または 7 1 に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 7 4】

第 1 の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第 2 の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの 1 つが、アテゾリズマブの抗原結合性ドメインである、請求項 7 0 に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 7 5】

第 1 の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第 2 の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの 1 つが、C D 3 細胞外ドメイン配列に結合するように構成される、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 7 6】

第 1 の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第 2 の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの 1 つが、配列番号 9 2 5、9 2 9、9 3 3、および 9 3 7 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む、V H 領域の H V R-1、H V R-2、および H V R-3 を含む V H 領域；ならびに配列番号 9 2 6、9 3 0、9 3 4、および 9 3 8 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む、V L 領域の H V R-1、H V R-2、および H V R-3 を含む V L 領域を含む、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 7 7】

第 1 の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第 2 の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの 1 つが、配列番号 9 2 5、9 2 9、9 3 3、および 9 3 7 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む V H 領域；ならびに配列番号 9 2 6、9 3 0、9 3 4、および 9 3 8 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む V L 領域を含む、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 7 8】

第 1 の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第 2 の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの 1 つが、配列番号 9 2 5、9 2 6、9 2 9、9 3 0、9 3 3、9 3 4、9 3 7、および 9 3 8 のうちのいずれか 1 つの配列に対して少なくとも 8 0、8 5、9 0、9 5、9 7、9 8、または 9 9 パーセントの同一性を有する配列を含む、請求項 7 5 または 7 6 に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 7 9】

第 1 の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第 2 の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの 1 つが、テプリズマブ、ムロモナブ、オテリキシズマブ、またはビジリズマブの抗原結合性ドメインである、請求項 7 5 に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 8 0】

第 1 の活性ドメインが、受容体結合性ドメインを含む、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 8 1】

受容体結合性ドメインが、サイトカインポリペプチド配列を含む、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 8 2】

受容体結合性ドメインが、ジスルフィド結合の形成を防止する修飾を含み、その他の箇所では野生型配列を含んでもよい、請求項 8 0 から 8 1 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

10

20

30

40

50

【請求項 8 3】

受容体結合性ドメインが、野生型受容体結合性ドメインの配列、または表 1 中の受容体結合性ドメインに対して少なくとも 8 0、8 5、9 0、9 5、9 7、9 8、または 9 9 パーセントの同一性を有する、請求項 8 0 から 8 2 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 8 4】

受容体結合性ドメインが、野生型受容体結合性ドメインである、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 8 5】

受容体結合性ドメインが、単量体のサイトカインであるか、または受容体結合性ドメインが、共有結合的に（ポリペプチドリンカーを介してもよい）、または非共有結合的に会合した単量体を含む、二量体の受容体結合性ドメインである、請求項 8 0 から 8 4 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

10

【請求項 8 6】

受容体結合性ドメインの活性を遮断することが可能な阻害性ポリペプチド配列；および受容体結合性ドメインと阻害性ポリペプチド配列との間の第 2 のリンカーであって、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列を含む、第 2 のリンカーをさらに含む、請求項 8 0 から 8 5 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 8 7】

阻害性ポリペプチド配列が、サイトカイン結合性ドメインを含む、請求項 9 から 2 4 のいずれか一項に従属する限りにおける、請求項 8 0 から 8 6 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

20

【請求項 8 8】

阻害性ポリペプチド配列が、サイトカイン結合性ドメインを含む、請求項 9 から 4 7 または 8 6 から 8 7 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 8 9】

サイトカイン結合性ドメインが、サイトカイン受容体のサイトカイン結合性ドメイン、またはフィブロネクチンのサイトカイン結合性ドメインである、請求項 8 7 または 8 8 に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 9 0】

サイトカイン結合性ドメインが、免疫グロブリンサイトカイン結合性ドメインである、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

30

【請求項 9 1】

免疫グロブリンサイトカイン結合性ドメインが、サイトカインに結合する V L 領域および V H 領域を含む、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 9 2】

免疫グロブリンサイトカイン結合性ドメインが、F v、s c F v、F a b、または V H H である、請求項 9 0 または 9 1 に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 9 3】

ターゲティング配列を含み、ターゲティング配列が、受容体結合性ドメインと、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列または複数のプロテアーゼ切断型ポリペプチド配列のうちの 1 つとの間にある、請求項 8 0 から 9 2 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

40

【請求項 9 4】

受容体結合性ドメインが、インターロイキンポリペプチド配列である、請求項 8 0 から 9 3 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 9 5】

受容体結合性ドメインが、C D 1 3 2 を含む受容体に結合することが可能である、請求項 8 0 から 9 4 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 9 6】

50

受容体結合性ドメインが、C D 1 2 2を含む受容体に結合することが可能である、請求項 8 0 から 9 5 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 9 7】

受容体結合性ドメインが、C D 2 5を含む受容体に結合することが可能である、請求項 8 0 から 9 6 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 9 8】

受容体結合性ドメインが、I L - 1 0 Rを含む受容体に結合することが可能である、請求項 8 0 から 9 7 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 9 9】

受容体結合性ドメインが、I L - 1 5 Rを含む受容体に結合することが可能である、請求項 8 0 から 9 8 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 1 0 0】

受容体結合性ドメインが、C X C R 3を含む受容体に結合することが可能である、請求項 8 0 から 9 9 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 1 0 1】

受容体結合性ドメインが、I L - 2 ポリペプチド配列である、請求項 8 0 から 1 0 0 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 1 0 2】

I L - 2 ポリペプチド配列が、配列番号 1 ~ 4 のうちのいずれか 1 つの配列に対して少なくとも 8 0、8 5、9 0、9 5、9 7、9 8、または 9 9 パーセントの同一性を有する、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 1 0 3】

I L - 2 ポリペプチド配列が、配列番号 1 ~ 4 のうちのいずれか 1 つの配列を含む、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 1 0 4】

I L - 2 ポリペプチド配列が、ヒト I L - 2 ポリペプチド配列である、請求項 1 0 1 から 1 0 3 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 1 0 5】

I L - 2 ポリペプチド配列が、配列番号 1 の配列を含む、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 1 0 6】

I L - 2 ポリペプチド配列が、配列番号 2 の配列を含む、請求項 1 0 1 から 1 0 4 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 1 0 7】

阻害性ポリペプチド配列が、I L - 2 受容体 (I L - 2 R) の I L - 2 結合性ドメインを含む、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 1 0 8】

阻害性ポリペプチド配列が、配列番号 1 0 ~ 2 9 および 4 0 ~ 5 1 のうちのいずれか 1 つの配列に対して少なくとも 8 0、8 5、9 0、9 5、9 7、9 8、または 9 9 パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含む、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 1 0 9】

I L - 2 R が、ヒト I L - 2 R である、請求項 1 0 7 または 1 0 8 に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 1 1 0】

阻害性ポリペプチド配列が、I L - 2 結合性免疫グロブリンドメインを含む、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 1 1 1】

I L - 2 結合性免疫グロブリンドメインが、ヒト I L - 2 結合性免疫グロブリンドメインである、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 1 1 2】

10

20

30

40

50

ＩＬ－２結合性免疫グロブリンドメインが、それぞれ、配列番号３７、３８、および３９の配列を有する、超可変領域（ＨＶＲ）ＨＶＲ－１、ＨＶＲ－２、およびＨＶＲ－３を含むＶＨ領域；ならびにそれぞれ、配列番号３４、３５、および３６の配列を有する、ＨＶＲ－１、ＨＶＲ－２、およびＨＶＲ－３を含むＶＬ領域を含む、請求項１１０または１１１に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項１１３】

ＩＬ－２結合性免疫グロブリンドメインが、配列番号３３の配列に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、もしくは９９パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨ領域、および配列番号３２の配列に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、もしくは９９パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬ領域；または配列番号７４９の配列に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、もしくは９９パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨ領域、および配列番号７４８の配列に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、もしくは９９パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬ領域を含む、請求項１１０から１１２のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

10

【請求項１１４】

ＩＬ－２結合性免疫グロブリンドメインが、配列番号３３の配列を含むＶＨ領域、および配列番号３２の配列を含むＶＬ領域；または配列番号７４９の配列を含むＶＨ領域、および配列番号７４８の配列を含むＶＬ領域を含む、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

20

【請求項１１５】

ＩＬ－２結合性免疫グロブリンドメインが、ｓｃＦｖである、請求項１１０から１１４のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項１１６】

ＩＬ－２結合性免疫グロブリンドメインが、配列番号３０、３１、７４７、８５０～８５６、または８６３～８７０のアミノ酸配列のＣＤＲを含む、請求項１１０、１１１、または１１４に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項１１７】

ＩＬ－２結合性免疫グロブリンドメインが、配列番号３０、３１、７４７、８５０～８５６、または８６３～８７０の配列に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、または９９パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項１１０、１１１、１１４、または１１６に記載のリンカーポリペプチド。

30

【請求項１１８】

ＩＬ－２結合性免疫グロブリンドメインが、配列番号３０、３１、７４７、８５０～８５６、または８６３～８７０の配列を含む、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項１１９】

受容体結合性ドメインが、ＩＬ－１０ポリペプチド配列である、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項１２０】

ＩＬ－１０ポリペプチド配列が、配列番号９００の配列に対して少なくとも８０、８５、９０、９５、９７、９８、または９９パーセントの同一性を有する、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

40

【請求項１２１】

ＩＬ－１０ポリペプチド配列が、配列番号９００の配列を含む、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項１２２】

ＩＬ－１０ポリペプチド配列が、ヒトＩＬ－１０ポリペプチド配列である、請求項１１９から１２１のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項１２３】

50

阻害性ポリペプチド配列が、IL-10受容体（IL-10R）のIL-10結合性ドメインを含む、請求項118から122のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項124】

阻害性ポリペプチド配列が、配列番号1011または1012の配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含む、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項125】

IL-10Rが、ヒトIL-10Rである、請求項123または124に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項126】

阻害性ポリペプチド配列が、IL-10結合性免疫グロブリンドメインを含む、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項127】

IL-10結合性免疫グロブリンドメインが、ヒトIL-10結合性免疫グロブリンドメインである、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項128】

IL-10結合性免疫グロブリンドメインが、それぞれ、配列番号946、947、および948の配列を有する、超可変領域（HVR）HVR-1、HVR-2、およびHVR-3を含むVH領域；ならびにそれぞれ、配列番号942、943、および944の配列を有する、HVR-1、HVR-2、およびHVR-3を含むVL領域を含む、請求項126または127に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項129】

IL-10結合性免疫グロブリンドメインが、配列番号945の配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含むVH領域、および配列番号941の配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含むVL領域を含む、請求項126から128のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項130】

IL-10結合性免疫グロブリンドメインが、配列番号945の配列を含むVH領域、および配列番号941の配列を含むVL領域を含む、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項131】

IL-10結合性免疫グロブリンドメインが、scFvである、請求項126から130のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項132】

IL-10結合性免疫グロブリンドメインが、配列番号939または940の配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含む、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項133】

IL-10結合性免疫グロブリンドメインが、配列番号939または940の配列を含む、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項134】

受容体結合性ドメインが、IL-15ポリペプチド配列である、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項135】

IL-15ポリペプチド配列が、配列番号901の配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有する、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項136】

IL-15ポリペプチド配列が、配列番号901の配列を含む、直前の請求項に記載の

10

20

30

40

50

リンカーポリペプチド。

【請求項 1 3 7】

IL-15 ポリペプチド配列が、ヒト IL-15 ポリペプチド配列である、請求項 1 3 4 から 1 3 6 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 1 3 8】

阻害性ポリペプチド配列が、IL-15 受容体 (IL-15 R) の IL-15 結合性ドメインを含む、請求項 1 3 3 から 1 3 7 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 1 3 9】

阻害性ポリペプチド配列が、配列番号 1 0 1 6 ~ 1 0 1 9 のうちのいずれか 1 つの配列に対して少なくとも 8 0、8 5、9 0、9 5、9 7、9 8、または 9 9 パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含む、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

10

【請求項 1 4 0】

IL-15 R が、ヒト IL-15 R である、請求項 9 7 または 9 8 に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 1 4 1】

阻害性ポリペプチド配列が、IL-15 結合性免疫グロブリンドメインを含む、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 1 4 2】

IL-15 結合性免疫グロブリンドメインが、ヒト IL-15 結合性免疫グロブリンドメインである、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

20

【請求項 1 4 3】

IL-15 結合性免疫グロブリンドメインが、配列番号 9 5 0、9 5 5、9 5 7、9 6 0、9 6 3、9 6 6、9 6 9、9 7 2、9 7 5、9 7 8、9 8 1、9 8 5、および 9 8 8 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む、VH 領域の HVR-1、HVR-2、および HVR-3 を含む VH 領域；ならびに配列番号 9 5 2、9 5 4、9 5 8、9 6 1、9 6 4、9 6 7、9 7 0、9 7 3、9 7 6、9 7 9、9 8 2、9 8 4、および 9 8 7 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む、VL 領域の HVR-1、HVR-2、および HVR-3 を含む VL 領域を含む、請求項 1 4 1 または 1 4 2 に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 1 4 4】

IL-15 結合性免疫グロブリンドメインが、配列番号 9 5 0、9 5 5、9 5 7、9 6 0、9 6 3、9 6 6、9 6 9、9 7 2、9 7 5、9 7 8、9 8 1、9 8 5、および 9 8 8 のうちのいずれか 1 つの配列に対して少なくとも 8 0、8 5、9 0、9 5、9 7、9 8、または 9 9 パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含む VH 領域；ならびに配列番号 9 5 2、9 5 4、9 5 8、9 6 1、9 6 4、9 6 7、9 7 0、9 7 3、9 7 6、9 7 9、9 8 2、9 8 4、および 9 8 7 のうちのいずれか 1 つの配列に対して少なくとも 8 0、8 5、9 0、9 5、9 7、9 8、または 9 9 パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含む VL 領域を含む、請求項 1 4 1 から 1 4 3 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

30

【請求項 1 4 5】

IL-15 結合性免疫グロブリンドメインが、配列番号 9 5 0、9 5 5、9 5 7、9 6 0、9 6 3、9 6 6、9 6 9、9 7 2、9 7 5、9 7 8、9 8 1、9 8 5、および 9 8 8 のうちのいずれか 1 つの配列を含む VH 領域；ならびに配列番号 9 5 2、9 5 4、9 5 8、9 6 1、9 6 4、9 6 7、9 7 0、9 7 3、9 7 6、9 7 9、9 8 2、9 8 4、および 9 8 7 のうちのいずれか 1 つの配列を含む VL 領域を含む、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

40

【請求項 1 4 6】

IL-15 結合性免疫グロブリンドメインが、s c F v である、請求項 1 4 1 から 1 4 5 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 1 4 7】

IL-15 結合性免疫グロブリンドメインが、配列番号 9 5 3、9 5 6、9 5 9、9 6

50

2、965、968、971、974、977、980、983、および986のうちのいずれか1つの配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含む、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項148】

IL-15結合性免疫グロブリンドメインが、配列番号953、956、959、962、965、968、971、974、977、980、983、および986のうちのいずれか1つの配列を含む、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項149】

受容体結合性ドメインが、CXCL9ポリペプチド配列である、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項150】

CXCL9ポリペプチド配列が、配列番号902の配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有する、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項151】

CXCL9ポリペプチド配列が、配列番号902の配列を含む、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項152】

CXCL9ポリペプチド配列が、ヒトCXCL9ポリペプチド配列である、請求項149から150のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項153】

阻害性ポリペプチド配列が、CXCR3のCXCL9結合性ドメインを含む、請求項148から152のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項154】

阻害性ポリペプチド配列が、配列番号1020または1021の配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含む、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項155】

CXCR3が、ヒトCXCR3である、請求項153または154に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項156】

阻害性ポリペプチド配列が、CXCL9結合性免疫グロブリンドメインを含む、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項157】

CXCL9結合性免疫グロブリンドメインが、ヒトCXCL9結合性免疫グロブリンドメインである、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項158】

受容体結合性ドメインが、CXCL10ポリペプチド配列である、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項159】

CXCL10ポリペプチド配列が、配列番号903の配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有する、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項160】

CXCL10ポリペプチド配列が、配列番号903の配列を含む、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項161】

CXCL10ポリペプチド配列が、ヒトCXCL10ポリペプチド配列である、請求項158から160のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

10

20

30

40

50

【請求項 162】

阻害性ポリペプチド配列が、C X C R 3 の C X C L 10 結合性ドメインを含む、請求項 156 から 161 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 163】

阻害性ポリペプチド配列が、配列番号 1020 または 1021 の配列に対して少なくとも 80、85、90、95、97、98、または 99 パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含む、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 164】

C X C R 3 が、ヒト C X C R 3 である、請求項 162 または 163 に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 165】

阻害性ポリペプチド配列が、C X C L 10 結合性免疫グロブリンドメインを含む、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 166】

C X C L 10 結合性免疫グロブリンドメインが、ヒト C X C L 10 結合性免疫グロブリンドメインである、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 167】

C X C L 10 結合性免疫グロブリンドメインが、それぞれ、配列番号 993、994、および 995 の配列を有する、超可変領域 (H V R) H V R-1、H V R-2、および H V R-3 を含む V H 領域；ならびにそれぞれ、配列番号 996、997、および 998 の配列を有する、H V R-1、H V R-2、および H V R-3 を含む V L 領域を含む、請求項 165 または 166 に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 168】

C X C L 10 結合性免疫グロブリンドメインが、配列番号 991 の配列に対して少なくとも 80、85、90、95、97、98、または 99 パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含む V H 領域、および配列番号 992 の配列に対して少なくとも 80、85、90、95、97、98、または 99 パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含む V L 領域を含む、請求項 165 から 167 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 169】

C X C L 10 結合性免疫グロブリンドメインが、配列番号 991 の配列を含む V H 領域、および配列番号 992 の配列を含む V L 領域を含む、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 170】

C X C L 10 結合性免疫グロブリンドメインが、s c F v である、請求項 165 から 169 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 171】

C X C L 10 結合性免疫グロブリンドメインが、配列番号 989 または 990 の配列に対して少なくとも 80、85、90、95、97、98、または 99 パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含む、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 172】

C X C L 10 結合性免疫グロブリンドメインが、配列番号 989 または 990 の配列を含む、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 173】

阻害性ポリペプチド配列が、第 1 の活性ドメインと、第 1 の活性ドメインの受容体との結合、および／または第 2 の活性ドメインと、第 2 の活性ドメインの受容体との結合に干渉する、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 174】

阻害性ポリペプチド配列と、薬物動態モジュレーターとが、リンカーポリペプチドの異なるエレメントである、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 175】

10

20

30

40

50

阻害性ポリペプチド配列が、立体遮断剤を含む、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 176】

阻害性ポリペプチド配列が、薬物動態モジュレーターの少なくとも一部を含む、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 177】

薬物動態モジュレーターが、免疫グロブリン定常ドメインの少なくとも一部を含む、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 178】

薬物動態モジュレーターが、免疫グロブリンFc領域の少なくとも一部を含む、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 179】

薬物動態モジュレーターが、免疫グロブリンFc領域を含む、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 180】

免疫グロブリンが、ヒト免疫グロブリンである、請求項 177 から 179 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 181】

免疫グロブリンが、IgGである、請求項 177 から 180 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 182】

IgGが、IgG1、IgG2、IgG3、またはIgG4である、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 183】

増殖因子結合性ポリペプチド配列、または増殖因子受容体結合性ポリペプチド配列をさらに含む、前記請求項のいずれかに記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 184】

増殖因子結合性ポリペプチド配列が、TGF-βR細胞外ドメイン配列を含む、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 185】

TGF-βR細胞外ドメイン配列が、配列番号1022または1023の配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含む、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 186】

増殖因子結合性ポリペプチド配列が、増殖因子結合性免疫グロブリンドメインを含む、請求項 142 から 144 に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 187】

増殖因子結合性免疫グロブリンドメインが、TGF-βに結合するように構成される、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 188】

増殖因子結合性免疫グロブリンドメインが、配列番号1008のアミノ酸配列を含む、VH領域のHVR-1、HVR-2、およびHVR-3を含むVH領域；ならびに配列番号1010のアミノ酸配列を含む、VL領域のHVR-1、HVR-2、およびHVR-3を含むVL領域を含む、請求項 145 または 146 に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 189】

増殖因子結合性免疫グロブリンドメインが、配列番号1008のアミノ酸配列を含むVH領域；および配列番号1010のアミノ酸配列を含むVL領域を含む、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 190】

増殖因子結合性免疫グロブリンドメインが、配列番号1007または1009の配列に

10

20

30

40

50

対して少なくとも 80、85、90、95、97、98、または 99 パーセントの同一性を有する配列を含む、請求項 185 から 189 に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 191】

増殖因子受容体結合性ポリペプチド配列が、TGF- β 配列を含む、請求項 183 から 190 に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 192】

TGF- β 配列が、配列番号 904～906 のうちのいずれか 1 つの配列に対して少なくとも 80、85、90、95、97、98、または 99 パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含む、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 193】

増殖因子受容体結合性ポリペプチド配列が、増殖因子受容体結合性免疫グロブリンドメインを含む、請求項 183 から 192 に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 194】

増殖因子受容体結合性免疫グロブリンドメインが、TGF- β R 細胞外ドメイン配列に結合するように構成される、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 195】

増殖因子受容体結合性免疫グロブリンドメインが、配列番号 999 または 1003 のアミノ酸配列を含む、VH 領域の HVR-1、HVR-2、および HVR-3 を含む VH 領域；ならびに配列番号 1000 または 1004 のアミノ酸配列を含む、VL 領域の HVR-1、HVR-2、および HVR-3 を含む VL 領域を含む、請求項 193 または 194 に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 196】

増殖因子受容体結合性免疫グロブリンドメインが、配列番号 999 または 1003 のアミノ酸配列を含む VH 領域；および配列番号 1000 または 1004 のアミノ酸配列を含む VL 領域を含む、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 197】

増殖因子受容体結合性免疫グロブリンドメインが、配列番号 1001、1002、1005、および 1006 のうちのいずれか 1 つの配列に対して少なくとも 80、85、90、95、97、98、または 99 パーセントの同一性を有する配列を含む、請求項 152 から 155 に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 198】

複数のプロテアーゼ切断型ポリペプチド配列を含む、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 199】

プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、VH 領域に対して C 末端側、CH1 ドメインの少なくとも一部に対して C 末端側、CH1 ドメインと CH2 ドメインとの間、CH2 ドメインの少なくとも一部に対して N 末端側、重鎖間のジスルフィド結合に対して N 末端側、CH2 ドメイン内のジスルフィド結合に対して N 末端側、もしくはヒンジ領域に対して N 末端側にあるか、またはヒンジ領域内にある、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 200】

プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、第 1 のターゲティング配列および第 2 のターゲティング配列に対して C 末端側にある、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 201】

プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、第 1 のターゲティング配列および第 2 のターゲティング配列に対して N 末端側にある、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 202】

プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、第 1 の複数のターゲティング配列に対して C

10

20

30

40

50

末端側にあり、かつ第2の複数のターゲティング配列に対してN末端側にある、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項203】

プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、複数のターゲティング配列に対してC末端側にあり、かつ少なくとも1つのターゲティング配列に対してN末端側にある、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項204】

プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、複数のターゲティング配列に対してN末端側にあり、かつ少なくとも1つのターゲティング配列に対してC末端側にある、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項205】

プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列に対してC末端側にあり、かつターゲティング配列に対してN末端側でない、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項206】

プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列に対してN末端側にあり、かつターゲティング配列に対してC末端側でない、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項207】

プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列の切断時に、リンカーポリペプチドの残りの部分から第1の活性ドメインを放出するように構成される、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項208】

第1の活性ドメインが、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列の切断時に、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つ、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つ、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つ、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つ、複数のターゲティング配列のうちの1つ、および薬物動態モジュレーターのうち1つまたは複数への接続を維持するように構成される、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項209】

プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列の切断時に、リンカーポリペプチドの残りの部分から第2の活性ドメインを放出するように構成される、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項210】

第2の活性ドメインが、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列の切断時に、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つ、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つ、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つ、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つ、複数のターゲティング配列のうちの1つ、および薬物動態モジュレーターのうち1つまたは複数への接続を維持するように構成される、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項211】

プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、メタロプロテアーゼ、セリンプロテアーゼ、システインプロテアーゼ、アスパラギン酸プロテアーゼ、トレオニンプロテアーゼ、グルタミン酸プロテアーゼ、ゼラチナーゼ、アスパラギンペプチドリナーゼ、カテプシン、カリクレイン、プラスミン、コラゲナーゼ、hK1、hK10、hK15、ストロメリシン、第Xa因子、キモトリプシン様プロテアーゼ、トリプシン様プロテアーゼ、エラスターゼ様プロテアーゼ、スブチリシン様プロテアーゼ、アクチニダイン、プロメライン、カルパイン、カスパーゼ、Mir1-CP、パパイン、HIV-1プロテアーゼ、HSVプロテアーゼ、CMVプロテアーゼ、キモシン、レニン、ペプシン、マトリプターゼ、レグマイン、プラスメプシン、ネペンテシン、メタロエクソペプチダーゼ、メタロエンドペプチ

10

20

30

40

50

ダーゼ、ADAM10、ADAM17、ADAM12、ウロキナーゼプラスミノージェン活性化因子（uPA）、エンテロキナーゼ、前立腺特異性標的（PSA、hK3）、インターロイキン1b転換酵素、トロンビン、FAP（FAP-a）、ジペプチジルペプチダーゼもしくはジペプチジルペプチダーゼIV（DPPIV/CD26）、II型膜貫通セリンプロテアーゼ（TSP）、好中球エラスターゼ、プロテイナーゼ3、マスト細胞キマーゼ、マスト細胞トリプターゼ、またはジペプチジルペプチダーゼにより認識される、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項212】

プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、配列番号701～742のうちのいずれか1つの配列、または配列番号701～742のうちのいずれか1つの配列と比べて1つもしくは2つのミスマッチを有する変異体を含む、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

10

【請求項213】

プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、マトリックスメタロプロテアーゼにより認識される、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項214】

プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、MMP1により認識される、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項215】

プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、MMP2により認識される、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

20

【請求項216】

プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、MMP3により認識される、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項217】

プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、MMP7により認識される、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項218】

プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、MMP8により認識される、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

30

【請求項219】

プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、MMP9により認識される、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項220】

プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、MMP12により認識される、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項221】

プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、MMP13により認識される、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項222】

プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、MMP14により認識される、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

40

【請求項223】

プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、1つを超えるMMPにより認識される、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項224】

プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、MMP2、MMP7、MMP8、MMP9、MMP12、MMP13、およびMMP14のうちの2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、または7つにより認識される、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項225】

50

プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、配列番号 80～94 のうちのいずれか 1 つの配列、または配列番号 80～90 のうちのいずれか 1 つの配列と比べて 1 つもしくは 2 つのミスマッチを有する変異体配列を含む、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 226】

プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、配列番号 80 の配列、またはそれと比べて 1 つもしくは 2 つのミスマッチを有する変異体配列を含む、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 227】

プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、配列番号 81 の配列、またはそれと比べて 1 つもしくは 2 つのミスマッチを有する変異体配列を含む、請求項 1 から 225 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 228】

プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、配列番号 82 の配列、またはそれと比べて 1 つもしくは 2 つのミスマッチを有する変異体配列を含む、請求項 1 から 225 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 229】

プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、配列番号 83 の配列、またはそれと比べて 1 つもしくは 2 つのミスマッチを有する変異体配列を含む、請求項 1 から 225 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 230】

プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、配列番号 84 の配列、またはそれと比べて 1 つもしくは 2 つのミスマッチを有する変異体配列を含む、請求項 1 から 225 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 231】

プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、配列番号 85 の配列、またはそれと比べて 1 つもしくは 2 つのミスマッチを有する変異体配列を含む、請求項 1 から 225 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 232】

プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、配列番号 86 の配列、またはそれと比べて 1 つもしくは 2 つのミスマッチを有する変異体配列を含む、請求項 1 から 225 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 233】

プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、配列番号 87 の配列、またはそれと比べて 1 つもしくは 2 つのミスマッチを有する変異体配列を含む、請求項 1 から 225 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 234】

プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、配列番号 88 の配列、またはそれと比べて 1 つもしくは 2 つのミスマッチを有する変異体配列を含む、請求項 1 から 225 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 235】

プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、配列番号 89 の配列、またはそれと比べて 1 つもしくは 2 つのミスマッチを有する変異体配列を含む、請求項 1 から 225 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 236】

プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、配列番号 90 の配列、またはそれと比べて 1 つもしくは 2 つのミスマッチを有する変異体配列を含む、請求項 1 から 225 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 237】

プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、配列番号 80～90 のうちのいずれか 1 つの

10

20

30

40

50

配列を含む、請求項 1 から 2 2 5 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 2 3 8】

プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、配列番号 9 1 の配列を含む、請求項 1 から 2 2 5 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 2 3 9】

プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、配列番号 9 2 の配列を含む、請求項 1 から 2 2 5 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 2 4 0】

プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、配列番号 9 3 の配列を含む、請求項 1 から 2 2 5 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 2 4 1】

プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、配列番号 9 4 の配列を含む、請求項 1 から 2 2 5 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 2 4 2】

第 1 のターゲティング配列および第 2 のターゲティング配列のうちの 1 つもしくは各々、少なくとも 1 つのターゲティング配列のうちの 1 つもしくは各々、第 1 の複数のターゲティング配列のうちの 1 つもしくは各々、第 2 の複数のターゲティング配列のうちの 1 つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの 1 つもしくは各々が、独立に、細胞外マトリックス成分、ヘパリン、インテグリン、もしくはシンデカンに結合するように構成されるか；あるいは細胞外マトリックス成分、ヘパリン、I g B (C D 7 9 b)、インテグリン、カドヘリン、ヘパラン硫酸プロテオグリカン、シンデカン、もしくはフィブロネクチンに p H 感受性に結合するように構成されるか；あるいはターゲティング配列が、配列番号 1 7 9 ~ 6 6 5 のうちのいずれか 1 つの配列、または配列番号 1 7 9 ~ 6 6 5 のうちのいずれか 1 つの配列と比べて 1 つもしくは 2 つのミスマッチを有する変異体を含む、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 2 4 3】

第 1 のターゲティング配列および第 2 のターゲティング配列のうちの 1 つもしくは各々、少なくとも 1 つのターゲティング配列のうちの 1 つもしくは各々、第 1 の複数のターゲティング配列のうちの 1 つもしくは各々、第 2 の複数のターゲティング配列のうちの 1 つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの 1 つもしくは各々が、独立に、配列番号 1 7 9 ~ 6 6 5 のうちのいずれか 1 つの配列、または配列番号 1 7 9 ~ 6 6 5 のうちのいずれか 1 つの配列と比べて 1 つもしくは 2 つのミスマッチを有する変異体を含む、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 2 4 4】

第 1 のターゲティング配列および第 2 のターゲティング配列のうちの 1 つもしくは各々、少なくとも 1 つのターゲティング配列のうちの 1 つもしくは各々、第 1 の複数のターゲティング配列のうちの 1 つもしくは各々、第 2 の複数のターゲティング配列のうちの 1 つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの 1 つもしくは各々が、独立に、配列番号 1 7 9 ~ 6 6 5 のうちのいずれか 1 つの配列を含む、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 2 4 5】

第 1 のターゲティング配列および第 2 のターゲティング配列のうちの 1 つもしくは各々、少なくとも 1 つのターゲティング配列のうちの 1 つもしくは各々、第 1 の複数のターゲティング配列のうちの 1 つもしくは各々、第 2 の複数のターゲティング配列のうちの 1 つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの 1 つもしくは各々が、独立に、配列番号 2 0 0、3 3 0、6 1 9、6 5 3、および 6 6 3 ~ 6 6 5 のうちのいずれか 1 つの配列、または配列番号 2 0 0、3 3 0、6 1 9、6 5 3、および 6 6 3 ~ 6 6 5 のうちのいずれか 1 つの配列と比べて 1 つもしくは 2 つのミスマッチを有する変異体を含む、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 2 4 6】

第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、配列番号200、330、619、653、および663～665のうちのいずれか1つの配列を含む、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項247】

第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、変性コラーゲンに結合するように構成される、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

10

【請求項248】

第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、コラーゲンに結合するように構成される、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

20

【請求項249】

コラーゲンが、I型コラーゲンである、請求項247または248に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項250】

コラーゲンが、II型コラーゲンである、請求項247または248に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項251】

コラーゲンが、III型コラーゲンである、請求項247または248に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項252】

コラーゲンが、IV型コラーゲンである、請求項247または248に記載のリンカーポリペプチド。

30

【請求項253】

第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、インテグリンに結合するように構成される、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項254】

インテグリンが、 $\alpha 1 \beta 1$ インテグリン、 $\alpha 2 \beta 1$ インテグリン、 $\alpha 3 \beta 1$ インテグリン、 $\alpha 4 \beta 1$ インテグリン、 $\alpha 5 \beta 1$ インテグリン、 $\alpha 6 \beta 1$ インテグリン、 $\alpha 7 \beta 1$ インテグリン、 $\alpha 9 \beta 1$ インテグリン、 $\alpha 4 \beta 7$ インテグリン、 $\alpha v \beta 3$ インテグリン、 $\alpha v \beta 5$ インテグリン、 $\alpha I I b \beta 3$ インテグリン、 $\alpha I I I b \beta 3$ インテグリン、 $\alpha M \beta 2$ インテグリン、または $\alpha I I b \beta 3$ インテグリンのうちの1つまたは複数である、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

40

【請求項255】

第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つ

50

もしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、フォンウィレブランド因子に結合するように構成される、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 2 5 6】

第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、IgBに結合するように構成される、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

10

【請求項 2 5 7】

第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、ヘパリンに結合するように構成される、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 2 5 8】

第1のターゲティング配列が、ヘパリンに結合するように構成され、第2のターゲティング配列が、ヘパリンに結合するように構成されるか、第1のターゲティング配列が、I V型コラーゲンに結合するように構成され、第2のターゲティング配列が、ヘパリンに結合するように構成されるか、または第1のターゲティング配列が、ヘパリンに結合するように構成され、第2のターゲティング配列が、I V型コラーゲンに結合するように構成される、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

20

【請求項 2 5 9】

第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、ヘパリンおよびシンデカン、ヘパラン硫酸プロテオグリカン、またはインテグリンに結合するように構成され、インテグリンが、 $\alpha 1 \beta 1$ インテグリン、 $\alpha 2 \beta 1$ インテグリン、 $\alpha 3 \beta 1$ インテグリン、 $\alpha 4 \beta 1$ インテグリン、 $\alpha 5 \beta 1$ インテグリン、 $\alpha 6 \beta 1$ インテグリン、 $\alpha 7 \beta 1$ インテグリン、 $\alpha 9 \beta 1$ インテグリン、 $\alpha 4 \beta 7$ インテグリン、 $\alpha v \beta 3$ インテグリン、 $\alpha v \beta 5$ インテグリン、 $\alpha I I b \beta 3$ インテグリン、 $\alpha I I I b \beta 3$ インテグリン、 $\alpha M \beta 2$ インテグリン、または $\alpha I I b \beta 3$ インテグリンのうちの1つまたは複数であってもよい、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

30

【請求項 2 6 0】

シンデカンが、シンデカン1、シンデカン4、およびシンデカン2 (w) のうちの1つまたは複数である、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 2 6 1】

40

第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、ヘパラン硫酸プロテオグリカンに結合するように構成される、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 2 6 2】

第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つ

50

もしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、硫酸化糖タンパク質に結合するように構成される、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 2 6 3】

第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、ヒアルロン酸に結合するように構成される、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

10

【請求項 2 6 4】

第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、フィブロネクチンに結合するように構成される、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 2 6 5】

第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、カドヘリンに結合するように構成される、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

20

【請求項 2 6 6】

第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、その標的にpH感受性に結合するように構成される、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

30

【請求項 2 6 7】

第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、正常の生理学的pHより正常の生理学的pHを下回るpHにおいて、その標的に対して高度の親和性を有し、正常の生理学的pHを下回るpHが、7を下回るか、または6を下回ってもよい、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 2 6 8】

第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、正常の生理学的pHより、5～7、例えば、5～5.5、5.5～6、6～6.5、または6.5～7の範囲のpHにおいて、その標的に対して高度の親和性を有する、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

40

【請求項 2 6 9】

第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲ

50

ティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、1つまたは複数のヒスチジン、例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、または10のヒスチジンを含む (o m p r i s e s)、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項270】

第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、配列番号641～663のうちのいずれか1つの配列、または配列番号641～663のうちのいずれか1つの配列と比べて1つもしくは2つのミスマッチを有する変異体を含む、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

10

【請求項271】

第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、配列番号641～665のうちのいずれか1つの配列を含む、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

20

【請求項272】

第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、細胞外マトリックス成分、I g B (C D 7 9 b)、インテグリン、カドヘリン、ヘパラン硫酸プロテオグリカン、シンデカン、またはフィブロネクチンにpH感受性に結合するように構成される、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項273】

細胞外マトリックス成分が、ヒアルロン酸、ヘパリン、ヘパラン硫酸、または硫酸化糖タンパク質である、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

30

【請求項274】

第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、フィブロネクチンにpH感受性に結合するように構成される、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項275】

第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、その標的に、0.1 n M ~ 1 n M、1 n M ~ 1 0 n M、1 0 n M ~ 1 0 0 n M、1 0 0 n M ~ 1 μ M、1 μ M ~ 1 0 μ M、または1 0 μ M ~ 1 0 0 μ Mの親和性で結合するように構成される、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

40

【請求項276】

第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つ

50

もしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、その標的に、 $0.1 \text{ nM} \sim 1 \text{ nM}$ の親和性で結合するように構成される、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 277】

第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、その標的に、 $1 \text{ nM} \sim 10 \text{ nM}$ の親和性で結合するように構成される、請求項 275 に記載のリンカーポリペプチド。

10

【請求項 278】

第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、その標的に、 $10 \text{ nM} \sim 100 \text{ nM}$ の親和性で結合するように構成される、請求項 275 に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 279】

第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、その標的に、 $100 \text{ nM} \sim 1 \mu\text{M}$ の親和性で結合するように構成される、請求項 275 に記載のリンカーポリペプチド。

20

【請求項 280】

第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、その標的に、 $1 \mu\text{M} \sim 10 \mu\text{M}$ の親和性で結合するように構成される、請求項 275 に記載のリンカーポリペプチド。

30

【請求項 281】

第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、その標的に、 $10 \mu\text{M} \sim 100 \mu\text{M}$ の親和性で結合するように構成される、請求項 275 に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 282】

第1のリンカーおよび第2のリンカーのうちの少なくとも1つが、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つ、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つ、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つ、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つ、または複数のターゲティング配列のうちの1つを含む、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

40

【請求項 283】

プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つ、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つ、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つ、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つ、または複数のターゲティング配列のうちの1つを含む、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

50

【請求項 284】

第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、リンカーポリペプチドの血清半減期を増大させる、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 285】

第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、リンカーポリペプチドの血清半減期を、薬物動態モジュレーターと併せて、または第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの別の1つ、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの別の1つ、第1の複数のターゲティング配列のうちの別の1つ、第2の複数のターゲティング配列のうちの別の1つ、もしくは複数のターゲティング配列のうちの別の1つと併せて、相乗作用的に増大させる、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 286】

第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、リンカーポリペプチドの血清半減期を増大させる、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 287】

第1の活性ドメインおよび第2の活性ドメインのうちの1つまたは各々へとコンジュゲートされた遮断剤をさらに含む、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 288】

遮断剤が、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列を介して、第1の活性ドメインおよび第2の活性ドメインのうちの1つまたは各々へとコンジュゲートされる、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 289】

遮断剤が、アルブミンである、請求項 287 または 288 に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 290】

遮断剤が、血清アルブミンである、請求項 287 から 289 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 291】

遮断剤が、ヒトアルブミンである、請求項 287 から 290 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 292】

化学療法薬をさらに含む、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 293】

化学療法薬が、薬物動態モジュレーターへとコンジュゲートされる、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 294】

化学療法薬が、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、クロランブシル、シスプラチン、シクロホスファミド、ダカルバジン、イホ

10

20

30

40

50

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、トラベクテジン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、アザシチジン、5-フルオロウラシル、6-メルカプトプリン、カペシタビン、クラドリビン、クロファラビン、シタラビン、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、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、ペントスタチン、プララトレキサート、チオグアニン、トリフルリジン、チピラシル、ダウノルビシン、ドキシソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、バルルビシン、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、マイトマイシンc、ミトキサントロン、イリノテカン、トポテカン、エトポシド、ミトキサントロン、テニポシド、カバジタキセル、ドセタキセル、パクリタキセル、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、プレドニゾン、メチルプレドニゾン、デキサメタゾン、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、イキサベピロン、ミトタン、オマセタキシン、ペガスパルガーゼ、プロカルバジン、ロミデプシン、およびボリノスタットから選択される、請求項292または293に記載のリンカーポリペプチド。

10

【請求項295】

第1の活性ドメインおよび第2の活性ドメインのうちの1つもしくは各々の分子量が、独立に、約14kDaまたはそれ未満である、前記請求項のいずれかに記載のリンカーポリペプチド。

【請求項296】

分子量が、約12kDa～約14kDaである、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

20

【請求項297】

分子量が、約10kDa～約12kDaである、請求項295に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項298】

分子量が、約8kDa～約10kDaである、請求項295に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項299】

分子量が、約6kDa～約8kDaである、請求項295に記載のリンカーポリペプチド。

30

【請求項300】

分子量が、約4kDa～約6kDaである、請求項295に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項301】

分子量が、約2kDa～約4kDaである、請求項295に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項302】

分子量が、約800Da～約2kDaである、請求項295に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項303】

第1の活性ドメインおよび第2の活性ドメインのうちの1つもしくは各々の分子量が、独立に、約16kDaであるか、または16kDaを超える、請求項1から294のいずれかに記載のリンカーポリペプチド。

40

【請求項304】

分子量が、約16kDa～約18kDaである、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項305】

分子量が、約18kDa～約20kDaである、請求項303に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項306】

50

分子量が、約 20 kDa ～ 約 22 kDa である、請求項 303 に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 307】

分子量が、約 22 kDa ～ 約 24 kDa である、請求項 303 に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 308】

分子量が、約 24 kDa ～ 約 26 kDa である、請求項 303 に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 309】

分子量が、約 26 kDa ～ 約 28 kDa である、請求項 303 に記載のリンカーポリペプチド。

10

【請求項 310】

分子量が、約 28 kDa ～ 約 30 kDa である、請求項 303 に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 311】

分子量が、約 30 kDa ～ 約 50 kDa である、請求項 303 に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 312】

分子量が、約 50 kDa ～ 約 100 kDa である、請求項 303 に記載のリンカーポリペプチド。

20

【請求項 313】

分子量が、約 100 kDa ～ 約 150 kDa である、請求項 303 に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 314】

分子量が、約 150 kDa ～ 約 200 kDa である、請求項 303 に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 315】

分子量が、約 200 kDa ～ 約 250 kDa である、請求項 303 に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 316】

分子量が、約 250 kDa ～ 約 300 kDa である、請求項 303 に記載のリンカーポリペプチド。

30

【請求項 317】

ターゲティング配列と、プロテアーゼ切断型配列との組合せを含み、ターゲティング配列と、プロテアーゼ切断型配列との組合せが、配列番号 667 ～ 673 のうちのいずれか 1 つである、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 318】

配列番号 800 ～ 848 または 1024 ～ 1041 のうちのいずれか 1 つの配列に対して少なくとも 80、85、90、95、97、98、または 99 パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含むリンカーポリペプチド。

40

【請求項 319】

配列番号 800 ～ 848 または 1024 ～ 1041 のうちのいずれか 1 つの配列を含む、直前の請求項に記載のリンカーポリペプチド。

【請求項 320】

前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドを含む医薬組成物。

【請求項 321】

治療における使用のための、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドまたは医薬組成物。

【請求項 322】

がんの処置における使用のための、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペ

50

プチドまたは医薬組成物。

【請求項 3 2 3】

がんを処置する方法であって、前記請求項のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドまたは医薬組成物を、それを必要とする対象へと投与することを含む方法。

【請求項 3 2 4】

がんを処置するための医薬の製造のための、請求項 1 から 3 2 1 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドまたは医薬組成物の使用。

【請求項 3 2 5】

がんが、固形腫瘍である、請求項 3 2 2 から 3 2 4 のいずれか一項に記載の方法、使用、または使用のためのリンカーポリペプチド。

【請求項 3 2 6】

固形腫瘍が、転移性および／または切除不能である、直前の請求項に記載の方法、使用、または使用のためのリンカーポリペプチド。

【請求項 3 2 7】

がんが、PD-L1を発現するがんである、請求項 3 2 2 から 3 2 6 のいずれか一項に記載の方法、使用、または使用のためのリンカーポリペプチド。

【請求項 3 2 8】

がんが、黒色腫、結腸直腸がん、乳がん、膵臓がん、肺がん、前立腺がん、卵巣がん、子宮頸がん、胃がんもしくは胃腸がん、リンパ腫、結腸がんもしくは結腸直腸がん、子宮内膜がん、甲状腺がん、または膀胱がんである、請求項 3 2 2 から 3 2 7 のいずれか一項に記載の方法、使用、または使用のためのリンカーポリペプチド。

【請求項 3 2 9】

がんが、高頻度マイクロサテライト不安定性がんである、請求項 3 2 2 から 3 2 8 のいずれか一項に記載の方法、使用、または使用のためのリンカーポリペプチド。

【請求項 3 3 0】

がんが、ミスマッチ修復機能欠損である、請求項 3 2 2 から 3 2 9 のいずれか一項に記載の方法、使用、または使用のためのリンカーポリペプチド。

【請求項 3 3 1】

請求項 1 から 3 1 9 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドをコードする核酸。

【請求項 3 3 2】

直前の請求項に記載の核酸を含む発現ベクター。

【請求項 3 3 3】

請求項 3 3 1 に記載の核酸または請求項 3 3 2 に記載のベクターを含む宿主細胞。

【請求項 3 3 4】

リンカーポリペプチドを作製する方法であって、リンカーポリペプチドが作製される条件下において、直前の請求項に記載の宿主細胞を培養することを含む方法。

【請求項 3 3 5】

リンカーポリペプチドを単離することをさらに含む、直前の請求項に記載の方法。

【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、全ての目的のために、参照によりその全体において本明細書に組み込まれる、2021年7月21日に出願された、米国仮出願第63／224,350号の優先権の利益を主張する。

【0002】

序説および概要

本開示は、1つまたは複数のターゲティング配列を含むリンカーポリペプチドの分野に関する。リンカーポリペプチドは、例えば、ある特定の種類の細胞外環境へのターゲティングに有用である。

10

20

30

40

50

【背景技術】

【0003】

タンパク質治療剤および他のポリペプチドを、特定の細胞外環境へとターゲティングすることは、有益でありうる。全身性作用および／または有害作用を制限するように、活性および／または薬物動態をモジュレートすることもまた、有益でありうる。

【0004】

例えば、Fv、scFv、Fab、またはVHHなどの免疫グロブリン抗原結合性ドメイン、ならびにIL-2、IL-10、IL-15、TGF- β 、CXCL9、CXCL10などのサイトカインおよびケモカインを含むがこれらに限定されない、多様な形態の活性ドメインは、罹患細胞のターゲティング、および／または効果的な免疫細胞応答の維持において重要な役割を果たす。場合によって、しかし、このような化合物の全身投与は、全身の免疫細胞を活性化させる。全身における活性化は、様々なエピトープ、抗原、および刺激に応答する免疫細胞を含む、免疫細胞の全身毒性および無差別的活性化をもたらす。このような治療の治療的可能性は、これらの重度の毒性の影響を受ける場合がある。

10

【0005】

ペプチド、免疫グロブリン、およびサイトカインによる治療はまた、場合によって、数分間の桁数である、短い血清半減期にも悩まされている。したがって、最適の効果を達成するのに必要でありうる、その高用量は、重度の毒性に寄与する場合がある。

【0006】

さらに、常套的抗体において、免疫グロブリン抗原結合性ドメインは、Fc領域などの薬物動態モジュレーターへと固定されている。このように、Fc領域の活性は、免疫グロブリン抗原結合性ドメインの活性と結びつけられており、これらの領域およびドメインは、これらの活性が、異なる位置および／もしくは異なる時点において必要とされるか、または1つの領域もしくはドメインが、標的破壊のための領域もしくはドメインであり、別の領域もしくはドメインが、免疫刺激のための領域もしくはドメインである場合など、Fc機能について異なる要件を有する場合であってもなお、独立に作動することができない。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

30

【0007】

したがって、機能の全身性または非ターゲティング性、重度の毒性、薬物動態の不良、および活性の分離不可能性を克服するポリペプチドが必要とされている。加えて、がん細胞は、ある特定の増殖因子の存在により刺激されうる。このような刺激に干渉しながら、また、がん細胞に対する免疫応答も増大させるならば、有益であろう。本開示は、これらの必要のうちの1つまたは複数を満たすか、他の利益をもたらすか、または少なくとも公衆に、有用な選択肢を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0008】

一部の態様において、ターゲティング配列の使用を介して、ある特定の種類の細胞外環境へとターゲティングされうる、リンカーポリペプチドが提供される。一部の実施形態において、リンカーポリペプチドは、第1のターゲティング配列；第2のターゲティング配列；および第1のターゲティング配列と第2のターゲティング配列との間の第1のリンカーであって、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列を含む、リンカーを含みうる。一部の実施形態において、リンカーポリペプチドは、第1の活性ドメイン；第2の活性ドメイン；薬物動態モジュレーター；および薬物動態モジュレーターと第1の活性ドメインとの間または第1の活性ドメインと第2の活性ドメインとの間の第1のリンカーであって、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列を含む、第1のリンカーを含みうる。一部の実施形態において、リンカーポリペプチドは、第1の活性ドメイン；第1の活性ドメインの活性を遮断することが可能な阻害性ポリペプチド配列；第1の活性ドメインと阻害性ポリペプチド

40

50

配列との間の第1のリンカーであって、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列を含む、リンカー；および第1のターゲティング配列を含みうる。

【0009】

一部の実施形態において、1つまたは複数のプロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、1つまたは複数のプロテアーゼにより切断されると、リンカーポリペプチドの異なる構成要素の異なる機能は、互いから切り離される場合もあり、かつ／または活性化される場合もある。例えば、プロテアーゼ切断型ポリペプチドの切断は、阻害性ポリペプチド配列が、サイトカインポリペプチド配列から解離することを可能とする場合もあり、かつ／または活性ドメイン（例えば、免疫刺激機能を有しうる）が、リンカーポリペプチドの残りの部分（例えば、標的破壊機能を有しうる）から解離することを可能とする場合もある。

10

【0010】

多くの腫瘍および腫瘍微小環境は、プロテアーゼの、異常な発現および活性化を呈する。本開示は、それらが、腫瘍内または腫瘍微小環境内のプロテアーゼと接触したときに、活性となるように、タンパク質分解性切断を介して、互いから切り離される場合もあり、かつ／または活性化される場合もある構成要素を伴うリンカーポリペプチドを提供する。場合によって、例えば、これは、腫瘍内および腫瘍近傍または腫瘍微小環境内および腫瘍微小環境近傍における、活性ドメイン（例えば、サイトカインまたは免疫グロブリンドメイン）の、対象の身体の残りの部分または健常組織と比した増大をもたらしうる。結果として生じうる、1つの例示的利点は、活性ドメインの勾配の形成である。このような勾配は、リンカーポリペプチドが投与され、腫瘍内または腫瘍微小環境内において選択的にまたは優先的に活性化され、その後、これらの領域から身体の残りの部分へと拡散する場合に形成されうる。これらの勾配は、例えば、免疫細胞の、腫瘍および腫瘍微小環境へのトラフィッキングを増大させうる。腫瘍へとトラフィッキングする免疫細胞は、腫瘍に浸潤しうる。免疫細胞への浸潤は、がんに対する免疫応答を惹起しうる。免疫細胞への浸潤はまた、それら固有のケモカインおよびサイトカインも分泌しうる。サイトカインは、腫瘍内および腫瘍微小環境内において、自己分泌効果および傍分泌効果の一方または両方を及ぼしうる。場合によって、免疫細胞は、エフェクターT細胞もしくは細胞傷害性T細胞などのT細胞、またはNK細胞を含む。

20

【0011】

本明細書においてまた、処置法、および本明細書において記載されるリンカーポリペプチドを投与する方法も記載される。このような投与は、全身性の場合もあり、局所性の場合もある。一部の実施形態において、本明細書において記載されるリンカーポリペプチドは、がんを処置するように、全身投与される場合もあり、局所投与される場合もある。

30

【0012】

以下の実施形態が包含される：

【0013】

実施形態1は、

第1のターゲティング配列；

第2のターゲティング配列；および

第1のターゲティング配列と第2のターゲティング配列との間の第1のリンカーであって、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列を含む、リンカーを含むリンカーポリペプチドである。

40

【0014】

実施形態2は、第1の活性ドメインをさらに含み、第1の活性ドメインが、第2のターゲティング配列と比べて、第1のターゲティング配列の近位にあってもよい、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0015】

実施形態3は、さらなるドメインをさらに含み、さらなるドメインが、第1の活性ドメインの活性を遮断することが可能な阻害性ポリペプチド配列、薬物動態モジュレーター、および／または第2の活性ドメインを含んでもよく、さらなるドメインが、第1のターゲ

50

ティング配列と比べて、第2のターゲティング配列の近位にあってもよい、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0016】

実施形態4は、N末端からC末端へと、またはC末端からN末端へと、順に、第1の活性ドメイン、第1のターゲティング配列、第1のリンカー、第2のターゲティング配列、およびさらなるドメインを含む、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0017】

実施形態5は、

第1の活性ドメイン；

第2の活性ドメイン；

薬物動態モジュレーター；および

薬物動態モジュレーターと第1の活性ドメインとの間の第1のリンカーであって、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列を含む、第1のリンカーを含むリンカーポリペプチドである。

【0018】

実施形態6は、第1のターゲティング配列をさらに含む、実施形態5に記載のリンカーポリペプチドである。

【0019】

実施形態7は、

第1の活性ドメイン；

第1の活性ドメインの活性を遮断することが可能な阻害性ポリペプチド配列；

第1の活性ドメインと阻害性ポリペプチド配列との間の第1のリンカーであって、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列を含む、リンカー；および

第1のターゲティング配列

を含むリンカーポリペプチドである。

【0020】

実施形態8は、薬物動態モジュレーターを含む、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0021】

実施形態9は、

第1の活性ドメイン、薬物動態モジュレーターの第1のドメイン、および第1の活性ドメインと薬物動態モジュレーターの第1のドメインとの間の第1のリンカーを含み、第1の活性ドメインが、薬物動態モジュレーターの第1のドメインに対してC末端側にある、第1のポリペプチド鎖；

薬物動態モジュレーターの第2のドメイン、第1の活性ドメインの活性を遮断することが可能な阻害性ポリペプチド配列、および薬物動態モジュレーターの第2のドメインと阻害性ポリペプチド配列との間の第2のリンカーを含む、第2のポリペプチド鎖を含み、

第1のリンカーが、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列を含み；

第1のポリペプチド鎖または第2のポリペプチド鎖が、少なくとも1つのターゲティング配列をさらに含む、リンカーポリペプチドである。

【0022】

実施形態10は、

第1の活性ドメイン、薬物動態モジュレーターの第1のドメイン、および第1の活性ドメインと薬物動態モジュレーターの第1のドメインとの間の第1のリンカーを含み、第1の活性ドメインが、薬物動態モジュレーターの第1のドメインに対してN末端側にある、第1のポリペプチド鎖；

薬物動態モジュレーターの第2のドメイン、第1の活性ドメインの活性を遮断することが可能な阻害性ポリペプチド配列、および薬物動態モジュレーターの第2のドメインと阻

10

20

30

40

50

害性ポリペプチド配列との間の第 2 のリンカーを含む、第 2 のポリペプチド鎖を含み、

第 1 のリンカーが、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列を含み；

第 1 のポリペプチド鎖または第 2 のポリペプチド鎖が、少なくとも 1 つのターゲティング配列をさらに含む、

リンカーポリペプチドである。

【0023】

実施形態 11 は、阻害性ポリペプチド配列が、薬物動態モジュレーターの第 2 のドメインに対して C 末端側にある、実施形態 9 または 10 に記載のリンカーポリペプチドである。

10

【0024】

実施形態 12 は、阻害性ポリペプチド配列が、薬物動態モジュレーターの第 2 のドメインに対して N 末端側にある、実施形態 9 または 10 に記載のリンカーポリペプチドである。

【0025】

実施形態 13 は、ターゲティング配列が、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列と薬物動態モジュレーターの第 1 のドメインとの間にある、実施形態 9 から 12 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0026】

実施形態 14 は、ターゲティング配列が、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列と第 1 の活性ドメインとの間にある、実施形態 9 から 12 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

20

【0027】

実施形態 15 は、ターゲティング配列が、第 1 の活性ドメインに対して C 末端側にある、実施形態 9 から 12 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0028】

実施形態 16 は、ターゲティング配列が、第 1 の活性ドメインに対して N 末端側にある、実施形態 9 から 12 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0029】

実施形態 17 は、ターゲティング配列が、阻害性ポリペプチド配列に対して C 末端側にある、実施形態 9 から 12 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

30

【0030】

実施形態 18 は、ターゲティング配列が、阻害性ポリペプチド配列に対して N 末端側にある、実施形態 9 から 12 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0031】

実施形態 19 は、ターゲティング配列が、阻害性ポリペプチド配列と薬物動態モジュレーターの第 2 のドメインとの間にある、実施形態 9 から 12 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0032】

実施形態 20 は、ターゲティング配列が、ヘパリンに結合し、ターゲティング配列が、配列番号 664 を含んでもよい、実施形態 9 から 19 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

40

【0033】

実施形態 21 は、ターゲティング配列が、I V 型コラーゲンに結合し、ターゲティング配列が、配列番号 200 を含んでもよい、実施形態 9 から 19 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0034】

実施形態 22 は、ターゲティング配列が、I 型コラーゲンに結合し、ターゲティング配列が、配列番号 188 を含んでもよい、実施形態 9 から 19 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

50

【0035】

実施形態23は、ターゲティング配列が、フィブロネクチンに結合し、ターゲティング配列が、配列番号653を含んでもよい、実施形態9から19のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0036】

実施形態24は、ターゲティング配列が、第1のターゲティング配列であり、リンカーポリペプチドが、第2のターゲティング配列をさらに含む、実施形態9から23のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0037】

実施形態25は、第1のターゲティング配列が、第1のポリペプチド鎖の部分であり、第2のターゲティング配列が、第2のポリペプチド鎖の部分である、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

10

【0038】

実施形態26は、第1のターゲティング配列が、第1の活性ドメインに対してC末端側にあり、第2のターゲティング配列が、阻害性ポリペプチド配列に対してC末端側にある、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0039】

実施形態27は、第2のターゲティング配列が、ヘパリンに結合し、ターゲティング配列が、配列番号664を含んでもよい、実施形態24から26のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

20

【0040】

実施形態28は、第2のターゲティング配列が、IV型コラーゲンに結合し、ターゲティング配列が、配列番号200を含んでもよい、実施形態24から26のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0041】

実施形態29は、第2のターゲティング配列が、I型コラーゲンに結合し、ターゲティング配列が、配列番号188を含んでもよい、実施形態24から26のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0042】

実施形態30は、第2のターゲティング配列が、フィブロネクチンに結合し、ターゲティング配列が、配列番号653を含んでもよい、実施形態24から26のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

30

【0043】

実施形態31は、第2の活性ドメインをさらに含み、第2の活性ドメインが、第2のポリペプチド鎖の部分であってもよい、実施形態9から30のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0044】

実施形態32は、阻害性ポリペプチド配列が、第1の阻害性ポリペプチド配列であり、リンカーポリペプチドが、第2の阻害性ポリペプチド配列をさらに含む、実施形態9から31のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

40

【0045】

実施形態33は、第2の阻害性ポリペプチド配列が、第2のポリペプチド鎖の部分である、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0046】

実施形態34は、第2の阻害性ポリペプチド配列が、第1の阻害性ポリペプチド配列に対してC末端側にある、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0047】

実施形態35は、第2の阻害性ポリペプチド配列が、免疫グロブリン阻害性ポリペプチド配列である、実施形態32から34のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

50

【 0 0 4 8 】

実施形態 36 は、第 1 の阻害性ポリペプチド配列が、免疫グロブリン阻害性ポリペプチド配列である、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【 0 0 4 9 】

実施形態 37 は、免疫グロブリン阻害性ポリペプチド配列のうちの 1 つまたは各々が、V H H である、実施形態 35 または 36 に記載のリンカーポリペプチドである。

【 0 0 5 0 】

実施形態 38 は、薬物動態モジュレーターが、ヘテロ二量体 F c ドメインまたはヘテロ二量体 C H 3 ドメインを含む、実施形態 8 から 37 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

10

【 0 0 5 1 】

実施形態 39 は、ヘテロ二量体 F c ドメインまたはヘテロ二量体 C H 3 ドメインが、ノブ C H 3 ドメインおよびホール C H 3 ドメインを含む、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【 0 0 5 2 】

実施形態 40 は、薬物動態モジュレーターの第 1 のドメインが、ノブ C H 3 ドメインであり、薬物動態モジュレーターの第 2 のドメインが、ホール C H 3 ドメインである、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【 0 0 5 3 】

実施形態 41 は、薬物動態モジュレーターの第 1 のドメインが、ホール C H 3 ドメインであり、薬物動態モジュレーターの第 2 のドメインが、ノブ C H 3 ドメインである、実施形態 39 に記載のリンカーポリペプチドである。

20

【 0 0 5 4 】

実施形態 42 は、薬物動態モジュレーターが、配列番号 75 の配列を含む、実施形態 38 から 41 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【 0 0 5 5 】

実施形態 43 は、薬物動態モジュレーターが、配列番号 76 の配列を含む、実施形態 38 から 41 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【 0 0 5 6 】

実施形態 44 は、薬物動態モジュレーターが、配列番号 756 の配列を含む、実施形態 38 から 41 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

30

【 0 0 5 7 】

実施形態 45 は、薬物動態モジュレーターが、配列番号 77 の配列を含む、実施形態 38 から 44 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【 0 0 5 8 】

実施形態 46 は、薬物動態モジュレーターが、配列番号 78 の配列を含む、実施形態 38 から 44 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【 0 0 5 9 】

実施形態 47 は、薬物動態モジュレーターが、配列番号 757 の配列を含む、実施形態 38 から 44 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

40

【 0 0 6 0 】

実施形態 48 は、第 1 の活性ドメインが、第 1 の免疫グロブリン抗原結合性ドメインを含む、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【 0 0 6 1 】

実施形態 49 は、第 2 の活性ドメインが、第 2 の免疫グロブリン抗原結合性ドメインを含む、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【 0 0 6 2 】

実施形態 50 は、第 1 の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第 2 の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの 1 つまたは各々が、独立に、V H 領域および V L 領域を含む、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

50

【0063】

実施形態51は、第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つまたは各々が、独立に、Fv、scFv、Fab、またはVHHを含む、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0064】

実施形態52は、第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つまたは各々が、独立に、ヒト化ドメインまたは完全ヒトドメインである、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0065】

実施形態53は、第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つまたは各々が、独立に、がん細胞表面抗原配列、増殖因子配列、および増殖因子受容体配列から選択される1つまたは複数の配列に結合するように構成される、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0066】

実施形態54は、第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つまたは各々が、独立に、HER2配列、EGFR細胞外ドメイン配列、PD-1細胞外ドメイン配列、PD-L1細胞外ドメイン配列、またはCD3細胞外ドメイン配列に結合するように構成される、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0067】

実施形態55は、第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つが、HER2配列に結合するように構成される、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0068】

実施形態56は、第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つが、配列番号910のアミノ酸配列を含む、VH領域の超可変領域(HVR)HVR-1、HVR-2、およびHVR-3を含むVH領域；ならびに配列番号909のアミノ酸配列を含む、VL領域のHVR-1、HVR-2、およびHVR-3を含むVL領域を含む、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0069】

実施形態57は、第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つが、配列番号910のアミノ酸配列を含むVH領域；および配列番号909のアミノ酸配列を含むVL領域を含む、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0070】

実施形態58は、第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つが、配列番号909または910の配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有する配列を含む、実施形態55または56に記載のリンカーポリペプチドである。

【0071】

実施形態59は、第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つが、トラスツズマブの抗原結合性ドメインである、実施形態55に記載のリンカーポリペプチドである。

【0072】

実施形態60は、第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つが、EGFR細胞外ドメイン配列に結合するように構成される、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

10

20

30

40

50

【0073】

実施形態61は、第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つが、配列番号914のアミノ酸配列を含む、VH領域のHVR-1、HVR-2、およびHVR-3を含むVH領域；ならびに配列番号913のアミノ酸配列を含む、VL領域のHVR-1、HVR-2、およびHVR-3を含むVL領域を含む、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0074】

実施形態62は、第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つが、配列番号914のアミノ酸配列を含むVH領域；および配列番号913のアミノ酸配列を含むVL領域を含む、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

10

【0075】

実施形態63は、第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つが、配列番号913または914の配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有する配列を含む、実施形態60または61に記載のリンカーポリペプチドである。

【0076】

実施形態64は、第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つが、セツキシマブの抗原結合性ドメインである、実施形態60に記載のリンカーポリペプチドである。

20

【0077】

実施形態65は、第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つが、PD-1細胞外ドメイン配列に結合するように構成される、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0078】

実施形態66は、第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つが、配列番号917のアミノ酸配列を含む、VH領域のHVR-1、HVR-2、およびHVR-3を含むVH領域；ならびに配列番号918のアミノ酸配列を含む、VL領域のHVR-1、HVR-2、およびHVR-3を含むVL領域を含む、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

30

【0079】

実施形態67は、第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つが、配列番号917のアミノ酸配列を含むVH領域；および配列番号918のアミノ酸配列を含むVL領域を含む、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0080】

実施形態68は、第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つが、配列番号917または918の配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有する配列を含む、実施形態65または66に記載のリンカーポリペプチドである。

40

【0081】

実施形態69は、第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つが、ニボルマブの抗原結合性ドメインである、実施形態65に記載のリンカーポリペプチドである。

【0082】

実施形態70は、第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つが、PD-L1細胞外ドメイン配列に結合するように構成される、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0083】

実施形態71は、第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン

50

ン抗原結合性ドメインのうちの1つが、配列番号921のアミノ酸配列を含む、VH領域のHVR-1、HVR-2、およびHVR-3を含むVH領域；ならびに配列番号922のアミノ酸配列を含む、VL領域のHVR-1、HVR-2、およびHVR-3を含むVL領域を含む、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0084】

実施形態72は、第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つが、配列番号921のアミノ酸配列を含むVH領域；および配列番号922のアミノ酸配列を含むVL領域を含む、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0085】

実施形態73は、第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つが、配列番号921または922の配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有する配列を含む、実施形態70または71に記載のリンカーポリペプチドである。

【0086】

実施形態74は、第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つが、アテゾリズマブの抗原結合性ドメインである、実施形態70に記載のリンカーポリペプチドである。

【0087】

実施形態75は、第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つが、CD3細胞外ドメイン配列に結合するように構成される、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0088】

実施形態76は、第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つが、配列番号925、929、933、および937のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を含む、VH領域のHVR-1、HVR-2、およびHVR-3を含むVH領域；ならびに配列番号926、930、934、および938のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を含む、VL領域のHVR-1、HVR-2、およびHVR-3を含むVL領域を含む、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0089】

実施形態77は、第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つが、配列番号925、929、933、および937のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を含むVH領域；ならびに配列番号926、930、934、および938のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を含むVL領域を含む、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0090】

実施形態78は、第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つが、配列番号925、926、929、930、933、934、937、および938のうちのいずれか1つの配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有する配列を含む、実施形態75または76に記載のリンカーポリペプチドである。

【0091】

実施形態79は、第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つが、テプリズマブ、ムロモナブ、オテリキシズマブ、またはビジリズマブの抗原結合性ドメインである、実施形態75に記載のリンカーポリペプチドである。

【0092】

実施形態80は、第1の活性ドメインが、受容体結合性ドメインを含む、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

10

20

30

40

50

【0093】

実施形態81は、受容体結合性ドメインが、サイトカインポリペプチド配列を含む、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0094】

実施形態82は、受容体結合性ドメインが、ジスルフィド結合の形成を防止する修飾を含み、その他の箇所では野生型配列を含んでもよい、実施形態80から81のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0095】

実施形態83は、受容体結合性ドメインが、野生型受容体結合性ドメインの配列、または表1中の受容体結合性ドメインに対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有する、実施形態80から82のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

10

【0096】

実施形態84は、受容体結合性ドメインが、野生型受容体結合性ドメインである、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0097】

実施形態85は、受容体結合性ドメインが、単量体のサイトカインであるか、または受容体結合性ドメインが、共有結合的に（ポリペプチドリンカーを介してもよい）、または非共有結合的に会合した単量体を含む、二量体の受容体結合性ドメインである、実施形態80から84のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

20

【0098】

実施形態86は、
受容体結合性ドメインの活性を遮断することが可能な阻害性ポリペプチド配列；および
受容体結合性ドメインと阻害性ポリペプチド配列との間の第2のリンカーであって、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列を含む、第2のリンカー
をさらに含む、実施形態80から85のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0099】

実施形態87は、阻害性ポリペプチド配列が、サイトカイン結合性ドメインを含む、実施形態9から24のいずれか一項に従属する限りにおける、実施形態80から86のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

30

【0100】

実施形態88は、阻害性ポリペプチド配列が、サイトカイン結合性ドメインを含む、実施形態9から47または86から87のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0101】

実施形態89は、サイトカイン結合性ドメインが、サイトカイン受容体のサイトカイン結合性ドメイン、またはフィブロネクチンのサイトカイン結合性ドメインである、実施形態87または88に記載のリンカーポリペプチドである。

【0102】

実施形態90は、サイトカイン結合性ドメインが、免疫グロブリンサイトカイン結合性ドメインである、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

40

【0103】

実施形態91は、免疫グロブリンサイトカイン結合性ドメインが、サイトカインに結合するV_L領域およびV_H領域を含む、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0104】

実施形態92は、免疫グロブリンサイトカイン結合性ドメインが、F_v、s c F_v、F_{ab}、またはV_{HH}である、実施形態90または91に記載のリンカーポリペプチドである。

50

【0105】

実施形態93は、ターゲティング配列を含み、ターゲティング配列が、受容体結合性ドメインと、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列または複数のプロテアーゼ切断型ポリペプチド配列のうちの1つとの間にある、実施形態80から92のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0106】

実施形態94は、受容体結合性ドメインが、インターロイキンポリペプチド配列である、実施形態80から93のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0107】

実施形態95は、受容体結合性ドメインが、CD132を含む受容体に結合することが可能である、実施形態80から94のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

10

【0108】

実施形態96は、受容体結合性ドメインが、CD122を含む受容体に結合することが可能である、実施形態80から95のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0109】

実施形態97は、受容体結合性ドメインが、CD25を含む受容体に結合することが可能である、実施形態80から96のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0110】

実施形態98は、受容体結合性ドメインが、IL-10Rを含む受容体に結合することが可能である、実施形態80から97のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

20

【0111】

実施形態99は、受容体結合性ドメインが、IL-15Rを含む受容体に結合することが可能である、実施形態80から98のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0112】

実施形態100は、受容体結合性ドメインが、CXCR3を含む受容体に結合することが可能である、実施形態80から99のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

30

【0113】

実施形態101は、受容体結合性ドメインが、IL-2ポリペプチド配列である、実施形態80から100のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0114】

実施形態102は、IL-2ポリペプチド配列が、配列番号1～4のうちのいずれか1つの配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有する、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0115】

実施形態103は、IL-2ポリペプチド配列が、配列番号1～4のうちのいずれか1つの配列を含む、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

40

【0116】

実施形態104は、IL-2ポリペプチド配列が、ヒトIL-2ポリペプチド配列である、実施形態101から103のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0117】

実施形態105は、IL-2ポリペプチド配列が、配列番号1の配列を含む、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0118】

実施形態106は、IL-2ポリペプチド配列が、配列番号2の配列を含む、実施形態101から104のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

50

【0119】

実施形態107は、阻害性ポリペプチド配列が、IL-2受容体（IL-2R）のIL-2結合性ドメインを含む、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0120】

実施形態108は、阻害性ポリペプチド配列が、配列番号10～29および40～51のうちのいずれか1つの配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含む、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0121】

実施形態109は、IL-2Rが、ヒトIL-2Rである、実施形態107または108に記載のリンカーポリペプチドである。

【0122】

実施形態110は、阻害性ポリペプチド配列が、IL-2結合性免疫グロブリンドメインを含む、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0123】

実施形態111は、IL-2結合性免疫グロブリンドメインが、ヒトIL-2結合性免疫グロブリンドメインである、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0124】

実施形態112は、IL-2結合性免疫グロブリンドメインが、それぞれ、配列番号37、38、および39の配列を有する、超可変領域（HVR）HVR-1、HVR-2、およびHVR-3を含むVH領域；ならびにそれぞれ、配列番号34、35、および36の配列を有する、HVR-1、HVR-2、およびHVR-3を含むVL領域を含む、実施形態110または111に記載のリンカーポリペプチドである。

【0125】

実施形態113は、IL-2結合性免疫グロブリンドメインが、配列番号33の配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、もしくは99パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含むVH領域、および配列番号32の配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、もしくは99パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含むVL領域；または配列番号749の配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、もしくは99パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含むVH領域、および配列番号748の配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、もしくは99パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含むVL領域を含む、実施形態110から112のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0126】

実施形態114は、IL-2結合性免疫グロブリンドメインが、配列番号33の配列を含むVH領域、および配列番号32の配列を含むVL領域；または配列番号749の配列を含むVH領域、および配列番号748の配列を含むVL領域を含む、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0127】

実施形態115は、IL-2結合性免疫グロブリンドメインが、scFvである、実施形態110から114のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0128】

実施形態116は、IL-2結合性免疫グロブリンドメインが、配列番号30、31、747、850～856、または863～870のアミノ酸配列のCDRを含む、実施形態110、111、または114に記載のリンカーポリペプチドである。

【0129】

実施形態117は、IL-2結合性免疫グロブリンドメインが、配列番号30、31、747、850～856、または863～870の配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含む、

10

20

30

40

50

実施形態 110、111、114、または 116 に記載のリンカーポリペプチドである。

【0130】

実施形態 118 は、IL-2 結合性免疫グロブリンドメインが、配列番号 30、31、747、850～856、または 863～870 の配列を含む、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0131】

実施形態 119 は、受容体結合性ドメインが、IL-10 ポリペプチド配列である、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0132】

実施形態 120 は、IL-10 ポリペプチド配列が、配列番号 900 の配列に対して少なくとも 80、85、90、95、97、98、または 99 パーセントの同一性を有する、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0133】

実施形態 121 は、IL-10 ポリペプチド配列が、配列番号 900 の配列を含む、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0134】

実施形態 122 は、IL-10 ポリペプチド配列が、ヒト IL-10 ポリペプチド配列である、実施形態 119 から 121 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0135】

実施形態 123 は、阻害性ポリペプチド配列が、IL-10 受容体 (IL-10R) の IL-10 結合性ドメインを含む、実施形態 118 から 122 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0136】

実施形態 124 は、阻害性ポリペプチド配列が、配列番号 1011 または 1012 の配列に対して少なくとも 80、85、90、95、97、98、または 99 パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含む、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0137】

実施形態 125 は、IL-10R が、ヒト IL-10R である、実施形態 123 または 124 に記載のリンカーポリペプチドである。

【0138】

実施形態 126 は、阻害性ポリペプチド配列が、IL-10 結合性免疫グロブリンドメインを含む、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0139】

実施形態 127 は、IL-10 結合性免疫グロブリンドメインが、ヒト IL-10 結合性免疫グロブリンドメインである、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0140】

実施形態 128 は、IL-10 結合性免疫グロブリンドメインが、それぞれ、配列番号 946、947、および 948 の配列を有する、超可変領域 (HVR) HVR-1、HVR-2、および HVR-3 を含む VH 領域；ならびにそれぞれ、配列番号 942、943、および 944 の配列を有する、HVR-1、HVR-2、および HVR-3 を含む VL 領域を含む、実施形態 126 または 127 に記載のリンカーポリペプチドである。

【0141】

実施形態 129 は、IL-10 結合性免疫グロブリンドメインが、配列番号 945 の配列に対して少なくとも 80、85、90、95、97、98、または 99 パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含む VH 領域、および配列番号 941 の配列に対して少なくとも 80、85、90、95、97、98、または 99 パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含む VL 領域を含む、実施形態 126 から 128 のいずれか一項に記載のリン

10

20

30

40

50

カーポリペプチドである。

【0142】

実施形態130は、IL-10結合性免疫グロブリンドメインが、配列番号945の配列を含むVH領域、および配列番号941の配列を含むVL領域を含む、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0143】

実施形態131は、IL-10結合性免疫グロブリンドメインが、scFvである、実施形態126から130のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0144】

実施形態132は、IL-10結合性免疫グロブリンドメインが、配列番号939または940の配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含む、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0145】

実施形態133は、IL-10結合性免疫グロブリンドメインが、配列番号939または940の配列を含む、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0146】

実施形態134は、受容体結合性ドメインが、IL-15ポリペプチド配列である、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0147】

実施形態135は、IL-15ポリペプチド配列が、配列番号901の配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有する、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0148】

実施形態136は、IL-15ポリペプチド配列が、配列番号901の配列を含む、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0149】

実施形態137は、IL-15ポリペプチド配列が、ヒトIL-15ポリペプチド配列である、実施形態134から136のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0150】

実施形態138は、阻害性ポリペプチド配列が、IL-15受容体(IL-15R)のIL-15結合性ドメインを含む、実施形態133から137のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0151】

実施形態139は、阻害性ポリペプチド配列が、配列番号1016～1019のうちのいずれか1つの配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含む、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0152】

実施形態140は、IL-15Rが、ヒトIL-15Rである、実施形態97または98に記載のリンカーポリペプチドである。

【0153】

実施形態141は、阻害性ポリペプチド配列が、IL-15結合性免疫グロブリンドメインを含む、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0154】

実施形態142は、IL-15結合性免疫グロブリンドメインが、ヒトIL-15結合性免疫グロブリンドメインである、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0155】

10

20

30

40

50

実施形態 143 は、I L-15 結合性免疫グロブリンドメインが、配列番号 950、955、957、960、963、966、969、972、975、978、981、985、および 988 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む、V H 領域の H V R-1、H V R-2、および H V R-3 を含む V H 領域；ならびに配列番号 952、954、958、961、964、967、970、973、976、979、982、984、および 987 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む、V L 領域の H V R-1、H V R-2、および H V R-3 を含む V L 領域を含む、実施形態 141 または 142 に記載のリンカーポリペプチドである。

【0156】

実施形態 144 は、I L-15 結合性免疫グロブリンドメインが、配列番号 950、955、957、960、963、966、969、972、975、978、981、985、および 988 のうちのいずれか 1 つの配列に対して少なくとも 80、85、90、95、97、98、または 99 パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含む V H 領域；ならびに配列番号 952、954、958、961、964、967、970、973、976、979、982、984、および 987 のうちのいずれか 1 つの配列に対して少なくとも 80、85、90、95、97、98、または 99 パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含む V L 領域を含む、実施形態 141 から 143 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0157】

実施形態 145 は、I L-15 結合性免疫グロブリンドメインが、配列番号 950、955、957、960、963、966、969、972、975、978、981、985、および 988 のうちのいずれか 1 つの配列を含む V H 領域；ならびに配列番号 952、954、958、961、964、967、970、973、976、979、982、984、および 987 のうちのいずれか 1 つの配列を含む V L 領域を含む、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0158】

実施形態 146 は、I L-15 結合性免疫グロブリンドメインが、s c F v である、実施形態 141 から 145 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0159】

実施形態 147 は、I L-15 結合性免疫グロブリンドメインが、配列番号 953、956、959、962、965、968、971、974、977、980、983、および 986 のうちのいずれか 1 つの配列に対して少なくとも 80、85、90、95、97、98、または 99 パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含む、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0160】

実施形態 148 は、I L-15 結合性免疫グロブリンドメインが、配列番号 953、956、959、962、965、968、971、974、977、980、983、および 986 のうちのいずれか 1 つの配列を含む、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0161】

実施形態 149 は、受容体結合性ドメインが、C X C L 9 ポリペプチド配列である、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0162】

実施形態 150 は、C X C L 9 ポリペプチド配列が、配列番号 902 の配列に対して少なくとも 80、85、90、95、97、98、または 99 パーセントの同一性を有する、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0163】

実施形態 151 は、C X C L 9 ポリペプチド配列が、配列番号 902 の配列を含む、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0164】

10

20

30

40

50

実施形態 152 は、C X C L 9 ポリペプチド配列が、ヒト C X C L 9 ポリペプチド配列である、実施形態 149 から 150 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0165】

実施形態 153 は、阻害性ポリペプチド配列が、C X C R 3 の C X C L 9 結合性ドメインを含む、実施形態 148 から 152 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0166】

実施形態 154 は、阻害性ポリペプチド配列が、配列番号 1020 または 1021 の配列に対して少なくとも 80、85、90、95、97、98、または 99 パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含む、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

10

【0167】

実施形態 155 は、C X C R 3 が、ヒト C X C R 3 である、実施形態 153 または 154 に記載のリンカーポリペプチドである。

【0168】

実施形態 156 は、阻害性ポリペプチド配列が、C X C L 9 結合性免疫グロブリンドメインを含む、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0169】

実施形態 157 は、C X C L 9 結合性免疫グロブリンドメインが、ヒト C X C L 9 結合性免疫グロブリンドメインである、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

20

【0170】

実施形態 158 は、受容体結合性ドメインが、C X C L 10 ポリペプチド配列である、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0171】

実施形態 159 は、C X C L 10 ポリペプチド配列が、配列番号 903 の配列に対して少なくとも 80、85、90、95、97、98、または 99 パーセントの同一性を有する、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0172】

実施形態 160 は、C X C L 10 ポリペプチド配列が、配列番号 903 の配列を含む、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

30

【0173】

実施形態 161 は、C X C L 10 ポリペプチド配列が、ヒト C X C L 10 ポリペプチド配列である、実施形態 158 から 160 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0174】

実施形態 162 は、阻害性ポリペプチド配列が、C X C R 3 の C X C L 10 結合性ドメインを含む、実施形態 156 から 161 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

40

【0175】

実施形態 163 は、阻害性ポリペプチド配列が、配列番号 1020 または 1021 の配列に対して少なくとも 80、85、90、95、97、98、または 99 パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含む、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0176】

実施形態 164 は、C X C R 3 が、ヒト C X C R 3 である、実施形態 162 または 163 に記載のリンカーポリペプチドである。

【0177】

実施形態 165 は、阻害性ポリペプチド配列が、C X C L 10 結合性免疫グロブリンド

50

メインを含む、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0178】

実施形態166は、CXC L 10結合性免疫グロブリンドメインが、ヒトCXC L 10結合性免疫グロブリンドメインである、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0179】

実施形態167は、CXC L 10結合性免疫グロブリンドメインが、それぞれ、配列番号993、994、および995の配列を有する、超可変領域（HVR）HVR-1、HVR-2、およびHVR-3を含むVH領域；ならびにそれぞれ、配列番号996、997、および998の配列を有する、HVR-1、HVR-2、およびHVR-3を含むVL領域を含む、実施形態165または166に記載のリンカーポリペプチドである。

10

【0180】

実施形態168は、CXC L 10結合性免疫グロブリンドメインが、配列番号991の配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含むVH領域、および配列番号992の配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含むVL領域を含む、実施形態165から167のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0181】

実施形態169は、CXC L 10結合性免疫グロブリンドメインが、配列番号991の配列を含むVH領域、および配列番号992の配列を含むVL領域を含む、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

20

【0182】

実施形態170は、CXC L 10結合性免疫グロブリンドメインが、scFvである、実施形態165から169のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0183】

実施形態171は、CXC L 10結合性免疫グロブリンドメインが、配列番号989または990の配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含む、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

30

【0184】

実施形態172は、CXC L 10結合性免疫グロブリンドメインが、配列番号989または990の配列を含む、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0185】

実施形態173は、阻害性ポリペプチド配列が、第1の活性ドメインと、第1の活性ドメインの受容体との結合、および／または第2の活性ドメインと、第2の活性ドメインの受容体との結合に干渉する、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0186】

実施形態174は、阻害性ポリペプチド配列と、薬物動態モジュレーターとが、リンカーポリペプチドの異なるエレメントである、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

40

【0187】

実施形態175は、阻害性ポリペプチド配列が、立体遮断剤（steric blocker）を含む、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0188】

実施形態176は、阻害性ポリペプチド配列が、薬物動態モジュレーターの少なくとも一部を含む、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0189】

実施形態177は、薬物動態モジュレーターが、免疫グロブリン定常ドメインの少なく

50

とも一部を含む、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0190】

実施形態178は、薬物動態モジュレーターが、免疫グロブリンFc領域の少なくとも一部を含む、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0191】

実施形態179は、薬物動態モジュレーターが、免疫グロブリンFc領域を含む、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0192】

実施形態180は、免疫グロブリンが、ヒト免疫グロブリンである、実施形態177から179のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0193】

実施形態181は、免疫グロブリンが、IgGである、実施形態177から180のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0194】

実施形態182は、IgGが、IgG1、IgG2、IgG3、またはIgG4である、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0195】

実施形態183は、増殖因子結合性ポリペプチド配列、または増殖因子受容体結合性ポリペプチド配列をさらに含む、前記の実施形態のいずれかに記載のリンカーポリペプチドである。

【0196】

実施形態184は、増殖因子結合性ポリペプチド配列が、TGF- β R細胞外ドメイン配列を含む、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0197】

実施形態185は、TGF- β R細胞外ドメイン配列が、配列番号1022または1023の配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含む、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0198】

実施形態186は、増殖因子結合性ポリペプチド配列が、増殖因子結合性免疫グロブリンドメインを含む、実施形態142から144に記載のリンカーポリペプチドである。

【0199】

実施形態187は、増殖因子結合性免疫グロブリンドメインが、TGF- β に結合するように構成される、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0200】

実施形態188は、増殖因子結合性免疫グロブリンドメインが、配列番号1008のアミノ酸配列を含む、VH領域のHVR-1、HVR-2、およびHVR-3を含むVH領域；ならびに配列番号1010のアミノ酸配列を含む、VL領域のHVR-1、HVR-2、およびHVR-3を含むVL領域を含む、実施形態145または146に記載のリンカーポリペプチドである。

【0201】

実施形態189は、増殖因子結合性免疫グロブリンドメインが、配列番号1008のアミノ酸配列を含むVH領域；および配列番号1010のアミノ酸配列を含むVL領域を含む、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0202】

実施形態190は、増殖因子結合性免疫グロブリンドメインが、配列番号1007または1009の配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有する配列を含む、実施形態185から189に記載のリンカーポリペプチドである。

【0203】

10

20

30

40

50

実施形態 191 は、増殖因子受容体結合性ポリペプチド配列が、TGF- β 配列を含む、実施形態 183 から 190 に記載のリンカーポリペプチドである。

【0204】

実施形態 192 は、TGF- β 配列が、配列番号 904～906 のうちのいずれか 1 つの配列に対して少なくとも 80、85、90、95、97、98、または 99 パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含む、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0205】

実施形態 193 は、増殖因子受容体結合性ポリペプチド配列が、増殖因子受容体結合性免疫グロブリンドメインを含む、実施形態 183 から 192 に記載のリンカーポリペプチドである。

10

【0206】

実施形態 194 は、増殖因子受容体結合性免疫グロブリンドメインが、TGF- β R 細胞外ドメイン配列に結合するように構成される、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0207】

実施形態 195 は、増殖因子受容体結合性免疫グロブリンドメインが、配列番号 999 または 1003 のアミノ酸配列を含む、VH 領域の HVR-1、HVR-2、および HVR-3 を含む VH 領域；ならびに配列番号 1000 または 1004 のアミノ酸配列を含む、VL 領域の HVR-1、HVR-2、および HVR-3 を含む VL 領域を含む、実施形態 193 または 194 に記載のリンカーポリペプチドである。

20

【0208】

実施形態 196 は、増殖因子受容体結合性免疫グロブリンドメインが、配列番号 999 または 1003 のアミノ酸配列を含む VH 領域；および配列番号 1000 または 1004 のアミノ酸配列を含む VL 領域を含む、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0209】

実施形態 197 は、増殖因子受容体結合性免疫グロブリンドメインが、配列番号 1001、1002、1005、および 1006 のうちのいずれか 1 つの配列に対して少なくとも 80、85、90、95、97、98、または 99 パーセントの同一性を有する配列を含む、実施形態 152 から 155 に記載のリンカーポリペプチドである。

30

【0210】

実施形態 198 は、複数のプロテアーゼ切断型ポリペプチド配列を含む、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0211】

実施形態 199 は、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、VH 領域に対して C 末端側、CH1 ドメインの少なくとも一部に対して C 末端側、CH1 ドメインと CH2 ドメインとの間、CH2 ドメインの少なくとも一部に対して N 末端側、重鎖間のジスルフィド結合に対して N 末端側、CH2 ドメイン内のジスルフィド結合に対して N 末端側、もしくはヒンジ領域に対して N 末端側にあるか、またはヒンジ領域内にある、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

40

【0212】

実施形態 200 は、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、第 1 のターゲティング配列および第 2 のターゲティング配列に対して C 末端側にある、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0213】

実施形態 201 は、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、第 1 のターゲティング配列および第 2 のターゲティング配列に対して N 末端側にある、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0214】

50

実施形態 202 は、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、第 1 の複数のターゲティング配列に対して C 末端側にあり、かつ第 2 の複数のターゲティング配列に対して N 末端側にある、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0215】

実施形態 203 は、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、複数のターゲティング配列に対して C 末端側にあり、かつ少なくとも 1 つのターゲティング配列に対して N 末端側にある、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0216】

実施形態 204 は、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、複数のターゲティング配列に対して N 末端側にあり、かつ少なくとも 1 つのターゲティング配列に対して C 末端側にある、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

10

【0217】

実施形態 205 は、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、第 1 のターゲティング配列および第 2 のターゲティング配列に対して C 末端側にあり、かつターゲティング配列に対して N 末端側でない、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0218】

実施形態 206 は、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、第 1 のターゲティング配列および第 2 のターゲティング配列に対して N 末端側にあり、かつターゲティング配列に対して C 末端側でない、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

20

【0219】

実施形態 207 は、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列の切断時に、リンカーポリペプチドの残りの部分から第 1 の活性ドメインを放出するように構成される、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0220】

実施形態 208 は、第 1 の活性ドメインが、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列の切断時に、第 1 のターゲティング配列および第 2 のターゲティング配列のうちの 1 つ、少なくとも 1 つのターゲティング配列のうちの 1 つ、第 1 の複数のターゲティング配列のうちの 1 つ、第 2 の複数のターゲティング配列のうちの 1 つ、複数のターゲティング配列のうちの 1 つ、および薬物動態モジュレーターの中の 1 つまたは複数への接続を維持するように構成される、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

30

【0221】

実施形態 209 は、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列の切断時に、リンカーポリペプチドの残りの部分から第 2 の活性ドメインを放出するように構成される、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0222】

実施形態 210 は、第 2 の活性ドメインが、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列の切断時に、第 1 のターゲティング配列および第 2 のターゲティング配列のうちの 1 つ、少なくとも 1 つのターゲティング配列のうちの 1 つ、第 1 の複数のターゲティング配列のうちの 1 つ、第 2 の複数のターゲティング配列のうちの 1 つ、複数のターゲティング配列のうちの 1 つ、および薬物動態モジュレーターの中の 1 つまたは複数への接続を維持するように構成される、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

40

【0223】

実施形態 211 は、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、メタロプロテアーゼ、セリンプロテアーゼ、システインプロテアーゼ、アスパラギン酸プロテアーゼ、トレオニンプロテアーゼ、グルタミン酸プロテアーゼ、ゼラチナーゼ、アスパラギンペプチドリナーゼ、カテプシン、カリクレイン、プラスミン、コラゲナーゼ、hK1、hK10、hK15、ストロメリシン、第 Xa 因子、キモトリプシン様プロテアーゼ、トリプシン様プロテアーゼ、エラスターゼ様プロテアーゼ、スブチリシン様プロテアーゼ、アクチニジン、

50

ブロメライン、カルパイン、カスパーゼ、M i r 1 - C P、パパイン、H I V - 1 プロテアーゼ、H S V プロテアーゼ、C M V プロテアーゼ、キモシン、レニン、ペプシン、マトリプターゼ、レグマイン、プラスメプシン、ネペンテシン、メタロエクソペプチダーゼ、メタロエンドペプチダーゼ、A D A M 1 0、A D A M 1 7、A D A M 1 2、ウロキナーゼ、プラスミノゲン活性化因子 (u P A)、エンテロキナーゼ、前立腺特異性標的 (P S A、h K 3)、インターロイキン 1 b 転換酵素、トロンビン、F A P (F A P - a)、ジペプチジルペプチダーゼもしくはジペプチジルペプチダーゼ I V (D P P I V / C D 2 6)、I I 型膜貫通セリンプロテアーゼ (T T S P)、好中球エラスターゼ、プロテイナーゼ 3、マスト細胞キマーゼ、マスト細胞トリプターゼ、またはジペプチジルペプチダーゼにより認識される、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

10

【0224】

実施形態 2 1 2 は、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、配列番号 7 0 1 ~ 7 4 2 のうちのいずれか 1 つの配列、または配列番号 7 0 1 ~ 7 4 2 のうちのいずれか 1 つの配列と比べて 1 つもしくは 2 つのミスマッチを有する変異体を含む、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0225】

実施形態 2 1 3 は、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、マトリックスメタロプロテアーゼにより認識される、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0226】

20

実施形態 2 1 4 は、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、M M P 1 により認識される、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0227】

実施形態 2 1 5 は、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、M M P 2 により認識される、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0228】

実施形態 2 1 6 は、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、M M P 3 により認識される、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0229】

実施形態 2 1 7 は、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、M M P 7 により認識される、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

30

【0230】

実施形態 2 1 8 は、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、M M P 8 により認識される、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0231】

実施形態 2 1 9 は、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、M M P 9 により認識される、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0232】

実施形態 2 2 0 は、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、M M P 1 2 により認識される、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

40

【0233】

実施形態 2 2 1 は、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、M M P 1 3 により認識される、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0234】

実施形態 2 2 2 は、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、M M P 1 4 により認識される、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0235】

実施形態 2 2 3 は、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、1 つを超える M M P により認識される、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0236】

50

実施形態 224 は、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、MMP 2、MMP 7、MMP 8、MMP 9、MMP 12、MMP 13、および MMP 14 のうちの 2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、または 7 つにより認識される、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0237】

実施形態 225 は、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、配列番号 80～94 のうちのいずれか 1 つの配列、または配列番号 80～90 のうちのいずれか 1 つの配列と比べて 1 つもしくは 2 つのミスマッチを有する変異体配列を含む、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0238】

実施形態 226 は、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、配列番号 80 の配列、またはそれと比べて 1 つもしくは 2 つのミスマッチを有する変異体配列を含む、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0239】

実施形態 227 は、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、配列番号 81 の配列、またはそれと比べて 1 つもしくは 2 つのミスマッチを有する変異体配列を含む、実施形態 1 から 225 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0240】

実施形態 228 は、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、配列番号 82 の配列、またはそれと比べて 1 つもしくは 2 つのミスマッチを有する変異体配列を含む、実施形態 1 から 225 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0241】

実施形態 229 は、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、配列番号 83 の配列、またはそれと比べて 1 つもしくは 2 つのミスマッチを有する変異体配列を含む、実施形態 1 から 225 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0242】

実施形態 230 は、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、配列番号 84 の配列、またはそれと比べて 1 つもしくは 2 つのミスマッチを有する変異体配列を含む、実施形態 1 から 225 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0243】

実施形態 231 は、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、配列番号 85 の配列、またはそれと比べて 1 つもしくは 2 つのミスマッチを有する変異体配列を含む、実施形態 1 から 225 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0244】

実施形態 232 は、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、配列番号 86 の配列、またはそれと比べて 1 つもしくは 2 つのミスマッチを有する変異体配列を含む、実施形態 1 から 225 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0245】

実施形態 233 は、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、配列番号 87 の配列、またはそれと比べて 1 つもしくは 2 つのミスマッチを有する変異体配列を含む、実施形態 1 から 225 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0246】

実施形態 234 は、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、配列番号 88 の配列、またはそれと比べて 1 つもしくは 2 つのミスマッチを有する変異体配列を含む、実施形態 1 から 225 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0247】

実施形態 235 は、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、配列番号 89 の配列、またはそれと比べて 1 つもしくは 2 つのミスマッチを有する変異体配列を含む、実施形態 1 から 225 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0248】

10

20

30

40

50

実施形態 236 は、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、配列番号 90 の配列、またはそれと比べて1つもしくは2つのミスマッチを有する変異体配列を含む、実施形態 1 から 225 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0249】

実施形態 237 は、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、配列番号 80～90 のうちのいずれか1つの配列を含む、実施形態 1 から 225 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0250】

実施形態 238 は、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、配列番号 91 の配列を含む、実施形態 1 から 225 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

10

【0251】

実施形態 239 は、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、配列番号 92 の配列を含む、実施形態 1 から 225 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0252】

実施形態 240 は、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、配列番号 93 の配列を含む、実施形態 1 から 225 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0253】

実施形態 241 は、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、配列番号 94 の配列を含む、実施形態 1 から 225 のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0254】

20

実施形態 242 は、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、細胞外マトリックス成分、ヘパリン、インテグリン、もしくはシンデカンに結合するように構成されるか；あるいは細胞外マトリックス成分、ヘパリン、IgB (CD79b)、インテグリン、カドヘリン、ヘパラン硫酸プロテオグリカン、シンデカン、もしくはフィブロネクチンにpH感受性に結合するように構成されるか；あるいはターゲティング配列が、配列番号 179～665 のうちのいずれか1つの配列、または配列番号 179～665 のうちのいずれか1つの配列と比べて1つもしくは2つのミスマッチを有する変異体を含む、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

30

【0255】

実施形態 243 は、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、配列番号 179～665 のうちのいずれか1つの配列、または配列番号 179～665 のうちのいずれか1つの配列と比べて1つもしくは2つのミスマッチを有する変異体を含む、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

40

【0256】

実施形態 244 は、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、配列番号 179～665 のうちのいずれか1つの配列を含む、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0257】

実施形態 245 は、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの

50

の1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、配列番号200、330、619、653、および663～665のうちのいずれか1つの配列、または配列番号200、330、619、653、および663～665のうちのいずれか1つの配列と比べて1つもしくは2つのミスマッチを有する変異体を含む、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0258】

実施形態246は、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、配列番号200、330、619、653、および663～665のうちのいずれか1つの配列を含む、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

10

【0259】

実施形態247は、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、変性コラーゲンに結合するように構成される、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

20

【0260】

実施形態248は、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、コラーゲンに結合するように構成される、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0261】

30

実施形態249は、コラーゲンが、I型コラーゲンである、実施形態247または248に記載のリンカーポリペプチドである。

【0262】

実施形態250は、コラーゲンが、II型コラーゲンである、実施形態247または248に記載のリンカーポリペプチドである。

【0263】

実施形態251は、コラーゲンが、III型コラーゲンである、実施形態247または248に記載のリンカーポリペプチドである。

【0264】

実施形態252は、コラーゲンが、IV型コラーゲンである、実施形態247または248に記載のリンカーポリペプチドである。

40

【0265】

実施形態253は、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、インテグリンに結合するように構成される、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0266】

実施形態254は、インテグリンが、 $\alpha 1 \beta 1$ インテグリン、 $\alpha 2 \beta 1$ インテグリン、

50

$\alpha 3 \beta 1$ インテグリン、 $\alpha 4 \beta 1$ インテグリン、 $\alpha 5 \beta 1$ インテグリン、 $\alpha 6 \beta 1$ インテグリン、 $\alpha 7 \beta 1$ インテグリン、 $\alpha 9 \beta 1$ インテグリン、 $\alpha 4 \beta 7$ インテグリン、 $\alpha v \beta 3$ インテグリン、 $\alpha v \beta 5$ インテグリン、 $\alpha I I b \beta 3$ インテグリン、 $\alpha I I I b \beta 3$ インテグリン、 $\alpha M \beta 2$ インテグリン、または $\alpha I I b \beta 3$ インテグリンのうちの1つまたは複数である、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0267】

実施形態255は、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、フォンウィレブラント因子に結合するように構成される、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

10

【0268】

実施形態256は、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、IgBに結合するように構成される、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0269】

実施形態257は、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、ヘパリンに結合するように構成される、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

20

【0270】

実施形態258は、第1のターゲティング配列が、ヘパリンに結合するように構成され、第2のターゲティング配列が、ヘパリンに結合するように構成されるか、第1のターゲティング配列が、IV型コラーゲンに結合するように構成され、第2のターゲティング配列が、ヘパリンに結合するように構成されるか、または第1のターゲティング配列が、ヘパリンに結合するように構成され、第2のターゲティング配列が、IV型コラーゲンに結合するように構成される、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

30

【0271】

実施形態259は、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、ヘパリンおよびシンデカン、ヘパラン硫酸プロテオグリカン、またはインテグリンに結合するように構成され、インテグリンが、 $\alpha 1 \beta 1$ インテグリン、 $\alpha 2 \beta 1$ インテグリン、 $\alpha 3 \beta 1$ インテグリン、 $\alpha 4 \beta 1$ インテグリン、 $\alpha 5 \beta 1$ インテグリン、 $\alpha 6 \beta 1$ インテグリン、 $\alpha 7 \beta 1$ インテグリン、 $\alpha 9 \beta 1$ インテグリン、 $\alpha 4 \beta 7$ インテグリン、 $\alpha v \beta 3$ インテグリン、 $\alpha v \beta 5$ インテグリン、 $\alpha I I b \beta 3$ インテグリン、 $\alpha I I I b \beta 3$ インテグリン、 $\alpha M \beta 2$ インテグリン、または $\alpha I I b \beta 3$ インテグリンのうちの1つまたは複数であってもよい、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

40

【0272】

実施形態260は、シンデカンが、シンデカン1、シンデカン4、およびシンデカン2(w)のうちの1つまたは(of)複数である、直前の実施形態に記載のリンカーポリペ

50

プチドである。

【0273】

実施形態261は、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、ヘパラン硫酸プロテオグリカンに結合するように構成される、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0274】

実施形態262は、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、硫酸化糖タンパク質に結合するように構成される、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

10

【0275】

実施形態263は、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、ヒアルロン酸に結合するように構成される、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

20

【0276】

実施形態264は、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、フィブロネクチンに結合するように構成される、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0277】

実施形態265は、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、カドヘリンに結合するように構成される、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

30

【0278】

実施形態266は、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、その標的にpH感受性に結合するように構成される、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

40

【0279】

実施形態267は、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、正常の生理学的pHより正常の生理学的pHを下回るpHにおいて、その標的に対して高度の親和性を有し、正常の生理学的pHを下回るpHが、7を下回る

50

か、または6を下回ってもよい、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0280】

実施形態268は、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、正常の生理学的pHより、5~7、例えば、5~5.5、5.5~6、6~6.5、または6.5~7の範囲のpHにおいて、その標的に対して高度の親和性を有する、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

10

【0281】

実施形態269は、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、1つまたは複数のヒスチジン、例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、または10のヒスチジンを含む (comprises)、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0282】

実施形態270は、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、配列番号641~663のうちのいずれか1つの配列、または配列番号641~663のうちのいずれか1つの配列と比べて1つもしくは2つのミスマッチを有する変異体を含む、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

20

【0283】

実施形態271は、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、配列番号641~665のうちのいずれか1つの配列を含む、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

30

【0284】

実施形態272は、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、細胞外マトリックス成分、IgB (CD79b)、インテグリン、カドヘリン、ヘパラン硫酸プロテオグリカン、シンデカン、またはフィブロネクチンにpH感受性に結合するように構成される、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

40

【0285】

実施形態273は、細胞外マトリックス成分が、ヒアルロン酸、ヘパリン、ヘパラン硫酸、または硫酸化糖タンパク質である、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0286】

実施形態274は、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、

50

第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、フィブロネクチンにpH感受性に結合するように構成される、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0287】

実施形態275は、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、その標的に、0.1 nM~1 nM、1 nM~10 nM、10 nM~100 nM、100 nM~1 μM、1 μM~10 μM、または10 μM~100 μMの親和性で結合するように構成される、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

10

【0288】

実施形態276は、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、その標的に、0.1 nM~1 nMの親和性で結合するように構成される、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

20

【0289】

実施形態277は、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、その標的に、1 nM~10 nMの親和性で結合するように構成される、実施形態275に記載のリンカーポリペプチドである。

【0290】

実施形態278は、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、その標的に、10 nM~100 nMの親和性で結合するように構成される、実施形態275に記載のリンカーポリペプチドである。

30

【0291】

実施形態279は、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、その標的に、100 nM~1 μMの親和性で結合するように構成される、実施形態275に記載のリンカーポリペプチドである。

40

【0292】

実施形態280は、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、その標的に、1 μM~10 μMの親和性で結合するように構成される、実施形態275に記載のリンカーポリペプチドである。

【0293】

実施形態281は、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの

50

の1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、その標的に、 $10\mu\text{M}\sim 100\mu\text{M}$ の親和性で結合するように構成される、実施形態275に記載のリンカーポリペプチドである。

【0294】

実施形態282は、第1のリンカーおよび第2のリンカーのうちの少なくとも1つが、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つ、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つ、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つ、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つ、または複数のターゲティング配列のうちの1つを含む、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

10

【0295】

実施形態283は、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つ、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つ、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つ、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つ、または複数のターゲティング配列のうちの1つを含む、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0296】

実施形態284は、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、リンカーポリペプチドの血清半減期を増大させる、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

20

【0297】

実施形態285は、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、リンカーポリペプチドの血清半減期を、薬物動態モジュレーターと併せて、または第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの別の1つ、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの別の1つ、第1の複数のターゲティング配列のうちの別の1つ、第2の複数のターゲティング配列のうちの別の1つ、もしくは複数のターゲティング配列のうちの別の1つと併せて、相乗作用的に増大させる、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

30

【0298】

実施形態286は、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々が、独立に、リンカーポリペプチドの血清半減期を増大させる、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

40

【0299】

実施形態287は、第1の活性ドメインおよび第2の活性ドメインのうちの1つまたは各々へとコンジュゲートされた遮断剤をさらに含む、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0300】

実施形態288は、遮断剤が、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列を介して、第1の活性ドメインおよび第2の活性ドメインのうちの1つまたは各々へとコンジュゲートされる、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

50

【0301】

実施形態289は、遮断剤が、アルブミンである、実施形態287または288に記載のリンカーポリペプチドである。

【0302】

実施形態290は、遮断剤が、血清アルブミンである、実施形態287から289のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0303】

実施形態291は、遮断剤が、ヒトアルブミンである、実施形態287から290のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0304】

実施形態292は、化学療法薬をさらに含む、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0305】

実施形態293は、化学療法薬が、薬物動態モジュレーターへとコンジュゲートされる、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0306】

実施形態294は、化学療法薬が、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、クロランブシル、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、トラベクテジン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、アザシチジン、5-フルオロウラシル、6-メルカプトプリン、カペシタビン、クラドリビン、クロファラビン、シタラビン、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、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、ペントスタチン、プララトレキセート、チオグアニン、トリフルリジン、チピラシル、ダウノルビシン、ドキシソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、バルルビシン、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、マイトマイシンc、ミトキサントロン、イリノテカン、トポテカン、エトポシド、ミトキサントロン、テニポシド、カバジタキセル、ドセタキセル、パクリタキセル、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、プレドニゾン、メチルプレドニゾン、デキサメタゾン、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、イキサベピロン、ミトタン、オマセタキシン、ペガスパルガーゼ、プロカルバジン、ロミデプシン、およびボリノスタットから選択される、実施形態292または293に記載のリンカーポリペプチドである。

【0307】

実施形態295は、第1の活性ドメインおよび第2の活性ドメインのうちの1つもしくは各々の分子量が、独立に、約14kDaまたはそれ未満である、前記の実施形態のいずれかに記載のリンカーポリペプチドである。

【0308】

実施形態296は、分子量が、約12kDa～約14kDaである、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0309】

実施形態297は、分子量が、約10kDa～約12kDaである、実施形態295に記載のリンカーポリペプチドである。

【0310】

実施形態298は、分子量が、約8kDa～約10kDaである、実施形態295に記載のリンカーポリペプチドである。

【0311】

実施形態299は、分子量が、約6kDa～約8kDaである、実施形態295に記載のリンカーポリペプチドである。

【0312】

実施形態300は、分子量が、約4kDa～約6kDaである、実施形態295に記載

10

20

30

40

50

のリンカーポリペプチドである。

【0313】

実施形態301は、分子量が、約2kDa～約4kDaである、実施形態295に記載のリンカーポリペプチドである。

【0314】

実施形態302は、分子量が、約800Da～約2kDaである、実施形態295に記載のリンカーポリペプチドである。

【0315】

実施形態303は、第1の活性ドメインおよび第2の活性ドメインのうちの1つもしくは各々の分子量が、独立に、約16kDaであるか、または16kDaを超える、実施形態1から294のいずれかに記載のリンカーポリペプチドである。

10

【0316】

実施形態304は、分子量が、約16kDa～約18kDaである、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0317】

実施形態305は、分子量が、約18kDa～約20kDaである、実施形態303に記載のリンカーポリペプチドである。

【0318】

実施形態306は、分子量が、約20kDa～約22kDaである、実施形態303に記載のリンカーポリペプチドである。

20

【0319】

実施形態307は、分子量が、約22kDa～約24kDaである、実施形態303に記載のリンカーポリペプチドである。

【0320】

実施形態308は、分子量が、約24kDa～約26kDaである、実施形態303に記載のリンカーポリペプチドである。

【0321】

実施形態309は、分子量が、約26kDa～約28kDaである、実施形態303に記載のリンカーポリペプチドである。

【0322】

実施形態310は、分子量が、約28kDa～約30kDaである、実施形態303に記載のリンカーポリペプチドである。

30

【0323】

実施形態311は、分子量が、約30kDa～約50kDaである、実施形態303に記載のリンカーポリペプチドである。

【0324】

実施形態312は、分子量が、約50kDa～約100kDaである、実施形態303に記載のリンカーポリペプチドである。

【0325】

実施形態313は、分子量が、約100kDa～約150kDaである、実施形態303に記載のリンカーポリペプチドである。

40

【0326】

実施形態314は、分子量が、約150kDa～約200kDaである、実施形態303に記載のリンカーポリペプチドである。

【0327】

実施形態315は、分子量が、約200kDa～約250kDaである、実施形態303に記載のリンカーポリペプチドである。

【0328】

実施形態316は、分子量が、約250kDa～約300kDaである、実施形態303に記載のリンカーポリペプチドである。

50

【0329】

実施形態317は、ターゲティング配列と、プロテアーゼ切断型配列との組合せを含み、ターゲティング配列と、プロテアーゼ切断型配列との組合せが、配列番号667～673のうちのいずれか1つである、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドである。

【0330】

実施形態318は、配列番号800～848または1024～1041のうちのいずれか1つの配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含むリンカーポリペプチドである。

【0331】

実施形態319は、配列番号800～848または1024～1041のうちのいずれか1つの配列を含む、直前の実施形態に記載のリンカーポリペプチドである。

【0332】

実施形態320は、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドを含む医薬組成物である。

【0333】

実施形態321は、治療における使用のための、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドまたは医薬組成物である。

【0334】

実施形態322は、がんの処置における使用のための、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドまたは医薬組成物である。

【0335】

実施形態323は、がんを処置する方法であって、前記の実施形態のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドまたは医薬組成物を、それを必要とする対象へと投与することを含む方法である。

【0336】

実施形態324は、がんを処置するための医薬の製造のための、実施形態1～321のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドまたは医薬組成物の使用である。

【0337】

実施形態325は、がんが、固形腫瘍である、実施形態322～324のいずれか一項に記載の方法、使用、または使用のためのリンカーポリペプチドである。

【0338】

実施形態326は、固形腫瘍が、転移性および／または切除不能である、直前の実施形態に記載の方法、使用、または使用のためのリンカーポリペプチドである。

【0339】

実施形態327は、がんが、PD-L1を発現するがんである、実施形態322～326のいずれか一項に記載の方法、使用、または使用のためのリンカーポリペプチドである。

【0340】

実施形態328は、がんが、黒色腫、結腸直腸がん、乳がん、膵臓がん、肺がん、前立腺がん、卵巣がん、子宮頸がん、胃がんもしくは胃腸がん、リンパ腫、結腸がんもしくは結腸直腸がん、子宮内膜がん、甲状腺がん、または膀胱がんである、実施形態322～327のいずれか一項に記載の方法、使用、または使用のためのリンカーポリペプチドである。

【0341】

実施形態329は、がんが、高頻度マイクロサテライト不安定性がんである、実施形態322～328のいずれか一項に記載の方法、使用、または使用のためのリンカーポリペプチドである。

【0342】

実施形態330は、がんが、ミスマッチ修復機能欠損である、実施形態322～329

10

20

30

40

50

のいずれか一項に記載の方法、使用、または使用のためのリンカーポリペプチドである。

【0343】

実施形態331は、実施形態1～319のいずれか一項に記載のリンカーポリペプチドをコードする核酸である。

【0344】

実施形態332は、直前の実施形態に記載の核酸を含む発現ベクターである。

【0345】

実施形態333は、実施形態331に記載の核酸または実施形態332に記載のベクターを含む宿主細胞である。

【0346】

実施形態334は、リンカーポリペプチドを作製する方法であって、リンカーポリペプチドが作製される条件下において、直前の実施形態に記載の宿主細胞を培養することを含む方法である。

【0347】

実施形態335は、リンカーポリペプチドを単離することをさらに含む、直前の実施形態に記載の方法である。

【図面の簡単な説明】

【0348】

【図1A】図1Aは、複数の精製リンカーポリペプチドを特徴付ける、例示的リンカーポリペプチドの構造、およびSDS-PAGEゲル（クーマシー染色を伴う）についての例示を示す。図1B～1Cは、各々、複数の精製リンカーポリペプチドを特徴付ける、SDS-PAGEゲル（クーマシー染色を伴う）を示す。図1Dは、複数の精製リンカーポリペプチドを特徴付ける、別の例示的リンカーポリペプチドの構造、およびSDS-PAGEゲル（クーマシー染色を伴う）についての例示を示す。

【図1B】同上。

【図1C】同上。

【図1D】同上。

【図2A】図2A～2Fは、各々、マトリックスメタロペプチダーゼ9（MMP9）による処理を伴う、複数のリンカーポリペプチド、およびこれを伴わない、複数のリンカーポリペプチドを特徴付ける、1つまたは複数のSDS-PAGEゲルに続く、免疫ブロット法を示す。

【図2B】同上。

【図2C】同上。

【図2D】同上。

【図2E】同上。

【図2F】同上。

【図3A】図3A～3BBは、各々、MMPによる処理を伴う特異的リンカーポリペプチドおよびこれを伴わない特異的リンカーポリペプチドのIL-2活性およびIL-15活性を測定した、HEK Blue IL-2アッセイの結果を示す。

【図3B】同上。

【図3C】同上。

【図3D】同上。

【図3E】同上。

【図3F】同上。

【図3G】同上。

【図3H】同上。

【図3I】同上。

【図3J】同上。

【図3K】同上。

【図3L】同上。

10

20

30

40

50

【図 3 M】 同上。
【図 3 N】 同上。
【図 3 O】 同上。
【図 3 P】 同上。
【図 3 Q】 同上。
【図 3 R】 同上。
【図 3 S】 同上。
【図 3 T】 同上。
【図 3 U】 同上。
【図 3 V】 同上。
【図 3 W】 同上。
【図 3 X】 同上。
【図 3 Y】 同上。
【図 3 Z】 同上。
【図 3 A A】 同上。
【図 3 B B】 同上。

10

20

30

40

50

【図 4 A】 図 4 A は、リンカーポリペプチド内、特に、ヘパリンに結合するリンカーペプチド内における、異なる MMP リンカーペプチドの構造の例示を示す。 図 4 B は、図 4 A のリンカーペプチドの、ヘパリンへの結合を測定したアッセイの結果を示す。 図 4 C は、リンカーポリペプチド内、特に、フィブロネクチンに結合するリンカーペプチド内における、異なる MMP リンカーペプチドの構造の例示を示し、また、リンカーペプチドの、フィブロネクチンへの結合を測定したアッセイの結果も示す。 図 4 D は、リンカーポリペプチド内、特に、コラーゲンに結合するリンカーペプチド内における、異なる MMP リンカーペプチドの構造の例示を示し、また、リンカーペプチドの、コラーゲンへの結合を測定したアッセイの結果も示す。 図 4 E は、異なるリンカーポリペプチドの構造の例示を示し、また、リンカーポリペプチドによる、ヘパリンへの結合を測定したアッセイの結果も示す。 図 4 F は、図 4 E におけるリンカーポリペプチドコンストラクト C C と同じヘパリン結合性モチーフを共有するリンカーポリペプチドを含む、異なるリンカーポリペプチドによる、ヘパリンへの結合を測定したアッセイの結果を示す。アステリスク (*) は、コンストラクト N N について、ソフトウェアが、当てはめに基づき、E C₅₀ を計算できなかったことを表示するが；コンストラクト N N の結合曲線は、コンストラクト C C の結合プロファイルを模倣した。 図 4 G は、図 4 E におけるリンカーポリペプチドコンストラクト C C と同じヘパリン結合性モチーフを共有するリンカーポリペプチドを含む、異なるリンカーポリペプチドによる、ヘパリンへの結合を測定したアッセイの結果を示す。 図 4 H は、図 4 E におけるリンカーポリペプチドコンストラクト Y と同じヘパリン結合性モチーフを共有するリンカーポリペプチドを含む、異なるリンカーポリペプチドによる、ヘパリンへの結合を測定したアッセイの結果を示す。 図 4 I は、図 4 E におけるリンカーポリペプチドコンストラクト Y と同じヘパリン結合性モチーフを共有するリンカーポリペプチドを含む、異なるリンカーポリペプチドによる、ヘパリンへの結合を測定したアッセイの結果を示す。 図 4 J は、異なる I L - 1 5 R α - I L - 1 5 リンカーポリペプチドによる、ヘパリンへの結合を測定したアッセイの結果を示す。 図 4 K は、異なるリンカーポリペプチドによる、フィブロネクチンへの結合を測定したアッセイの結果を示す。 図 4 L は、異なるリンカーポリペプチドによる、コラーゲンへの結合を測定した、プルダウンアッセイの結果を示す。 図 4 M は、ヘパリン結合性部位を伴うか、または伴わない、異なるリンカーポリペプチドによる、ヘパリンへの結合を測定したアッセイの結果を示す。

【図 4 B】 同上。
【図 4 C】 同上。
【図 4 D】 同上。
【図 4 E】 同上。

【図 4 F】 同上。

【図 4 G】 同上。

【図 4 H】 同上。

【図 4 I】 同上。

【図 4 J】 同上。

【図 4 K】 同上。

【図 4 L】 同上。

【図 4 M】 同上。

【図 5 A】 図 5 A は、蛍光標識化タンパク質を使用して、インビボ (in vivo) における、IL-2 融合タンパク質の腫瘍内レベルを測定するための、リアルタイム全身イメージングの結果を示す。図 5 B は、図 5 A 中の融合タンパク質のレベルを示す。

10

【図 5 B】 同上。

【図 6】 図 6 は、B16F10 黒色腫細胞を接種され、異なるリンカーポリペプチドにより処置された、C57BL/6 マウスにおける腫瘍体積の測定を示し、また、異なるリンカーポリペプチドの抗腫瘍活性をランク付けする概略図も示す。

【図 7 A】 図 7 A ~ 7 D は、それぞれ、全長融合タンパク質の腫瘍内レベル (図 7 A)、IL-2 の腫瘍内レベル (図 7 B)、IFN- γ の腫瘍内レベル (図 7 C)、および全長融合タンパク質の血清中レベル (図 7 D) を測定するアッセイの結果を示す。

【図 7 B】 同上。

【図 7 C】 同上。

20

【図 7 D】 同上。

【図 8 A】 図 8 A ~ 8 B は、それぞれ、動物を、異なるリンカーポリペプチドにより処置した後における、TNF- α (図 8 A) および IL-6 (図 8 B) の血清レベルを測定するアッセイの結果を示す。図 8 C は、動物を、異なるリンカーポリペプチドにより処置した後における、AST 活性アッセイの結果を示す。

【図 8 B】 同上。

【図 8 C】 同上。

【図 9 A】 図 9 A ~ 9 D は、各々、本開示のある特定の実施形態に従うリンカーポリペプチドを例示する (AD: 活性ドメイン; PM: 薬物動態モジュレーター; CL: プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列であり、ターゲティング配列であってもよい; IBD: 免疫グロブリン抗原結合性ドメイン; D: 化学療法薬)。

30

【図 9 B】 同上。

【図 9 C】 同上。

【図 9 D】 同上。

【図 10 A】 図 10 A ~ 10 B は、各々、本開示のある特定の実施形態に従うリンカーポリペプチドを例示する (AD: 活性ドメイン; PM: 薬物動態モジュレーター; CL: プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列であり、ターゲティング配列であってもよい; IBD: 免疫グロブリン抗原結合性ドメイン; RBD: 受容体結合性ドメイン; CY: サイトカインポリペプチド配列)。

【図 10 B】 同上。

40

【図 11 A】 図 11 A ~ 11 B は、各々、1 つまたは複数のプロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が切断された後における、リンカーポリペプチドの残りの部分からの、第 1 の活性ドメインの放出を例示する (AD: 活性ドメイン; PM: 薬物動態モジュレーター; CL: プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列であり、ターゲティング配列であってもよい; IBD: 免疫グロブリン抗原結合性ドメイン; D: 化学療法薬)。

【図 11 B】 同上。

【図 12 A】 図 12 A ~ 12 B は、各々、1 つまたは複数のプロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が切断された後における、リンカーポリペプチドの残りの部分からの、第 1 の活性ドメインの放出を例示する (AD: 活性ドメイン; PM: 薬物動態モジュレーター; CL: プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列であり、ターゲティング配列であってもよい;

50

I B D : 免疫グロブリン抗原結合性ドメイン ; R B D : 受容体結合性ドメイン ; C Y : サイトカインポリペプチド配列)。

【図 1 2 B】 同上。

【図 1 3 A】 図 1 3 A ~ 1 3 C は、異なる融合タンパク質の処置による、腫瘍異種移植片に対する効果を示す。平均値腫瘍体積を、図 1 3 A ~ 1 3 B に示し、腫瘍体積に対する阻害を、図 1 3 C に示す。 図 1 3 D は、腫瘍異種移植片を有し、異なる融合タンパク質により処置されたマウスにおける、I F N - γ のレベルを示す。

【図 1 3 B】 同上。

【図 1 3 C】 同上。

【図 1 3 D】 同上。

【図 1 4 A】 図 1 4 A ~ 1 4 E は、マウス同系モデルにおいて採取された腫瘍内の、えり抜きの免疫細胞集団についてのフローサイトメトリー解析からの結果を示す。

【図 1 4 B】 同上。

【図 1 4 C】 同上。

【図 1 4 D】 同上。

【図 1 4 E】 同上。

【図 1 5 A】 図 1 5 A は、E C M ターゲティング配列、および単一マスクまたは二重マスクを含有する、非対称型 I L - 2 F c 融合タンパク質についての概略図を示す。 図 1 5 B は、非対称型 I L - 2 F c 融合タンパク質についての S D S - P A G E 解析の結果を示す。 図 1 5 C ~ 1 5 U は、各々、M M P による処理を伴う、特異的非対称型 I L - 2 F c 融合タンパク質、およびこれを伴わない、特異的非対称型 I L - 2 F c 融合タンパク質の I L - 2 活性を測定した、H E K B l u e I L - 2 アッセイの結果を示す。

図 1 5 V ~ 1 5 X は、ヘパリン結合性部位またはフィブロネクチン結合性部位を伴うか、または伴わない、異なる非対称型 I L - 2 F c 融合タンパク質による、ヘパリンおよびフィブロネクチンへの結合を測定したアッセイからの結果を示す。 図 1 5 Y は、コラーゲン結合性部位を伴うか、または伴わない、異なる非対称型 I L - 2 F c 融合タンパク質による、コラーゲンへの結合を測定したアッセイからの結果を示す。

【図 1 5 B】 同上。

【図 1 5 C】 同上。

【図 1 5 D】 同上。

【図 1 5 E】 同上。

【図 1 5 F】 同上。

【図 1 5 G】 同上。

【図 1 5 H】 同上。

【図 1 5 I】 同上。

【図 1 5 J】 同上。

【図 1 5 K】 同上。

【図 1 5 L】 同上。

【図 1 5 M】 同上。

【図 1 5 N】 同上。

【図 1 5 O】 同上。

【図 1 5 P】 同上。

【図 1 5 Q】 同上。

【図 1 5 R】 同上。

【図 1 5 S】 同上。

【図 1 5 T】 同上。

【図 1 5 U】 同上。

【図 1 5 V】 同上。

【図 1 5 W】 同上。

【図 1 5 X】 同上。

10

20

30

40

50

【図 15 Y】 同上。

【発明を実施するための形態】

【0349】

本明細書は、本開示の例示的实施形態および適用について記載する。しかし、本開示は、これらの例示的实施形態および適用、または本明細書において、例示的实施形態および適用が、実施されるか、もしくは記載される方式に限定されない。「または」という用語は、文脈が、そうでないことを指示しない限りにおいて、包含的意味において、すなわち、「および／または」と同義である意味において使用される。本明細書および付属の特許請求の範囲において使用される通り、単数形の「ある (a)」、「ある (an)」、および「その」、ならびに任意の語の任意の単数形の使用は、明示的に、かつ、一義的に、1つの指示対象に限定されない限りにおいて、複数の指示対象を含むことが注目される。本明細書において使用される、「～を含む (comprise)」、「～を含む (include)」という用語、およびこれらの文法的変化形は、リスト内の項目の列挙が、それらにより置き換えられる場合もあり、列挙される項目へと追加される場合もある、他の同様の項目の除外のための列挙とはならないように、非限定的であることが意図される。本明細書内の節の分割は、読者の便宜のためだけに提供されるものであり、論じられる要素の任意の組合せを限定するものではない。参照により組み込まれる素材と、本明細書において提供される、明示的に記載される内容との間において、矛盾または齟齬が生じた場合、明示的に記載される内容に従う。

【0350】

概観

本明細書において、第1のターゲティング配列；第2のターゲティング配列；および第1のターゲティング配列と第2のターゲティング配列との間の第1のリンカーであって、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列を含む、リンカーを含むリンカーポリペプチドが提供される。一部の实施形態において、リンカーポリペプチドは、第1の活性ドメイン；第2の活性ドメイン；薬物動態モジュレーター；および薬物動態モジュレーターと第1の活性ドメインとの間の第1のリンカーであって、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列を含む、第1のリンカーを含む。一部の实施形態において、リンカーポリペプチドは、第1の活性ドメイン；第1の活性ドメインの活性を遮断することが可能な阻害性ポリペプチド配列；第1の活性ドメインと阻害性ポリペプチド配列との間の第1のリンカーであって、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列を含む、リンカー；および第1のターゲティング配列を含む。

【0351】

プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列によるタンパク質分解は、それが、例えば、腫瘍抗原を中和し、かつ／または免疫細胞を活性化させうるよう、第1の結合性ドメインおよび／または第2の結合性ドメインを放出しうる。加えて、一部の实施形態において、活性ドメインの各々は、増殖因子に結合して、増殖因子が、がん細胞増殖の刺激など、インビボにおいて、活性を及ぼす程度を低減しうる。

【0352】

一部の实施形態において、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列は、腫瘍微小環境 (TME) 内、同じ種類の健常組織より高レベルで発現されるプロテアーゼにより切断可能である。一部の实施形態において、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列は、本明細書において記載される MMP 切断型リンカーのうちのいずれかなどのマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) 切断型リンカーである。いかなる特定の理論にも束縛されずに述べると、腫瘍微小環境 (TME) 内における、MMP を含むが必ずしもこれらに限定されないプロテアーゼの発現および／または活性化の増大は、腫瘍部位またはこの近傍における、リンカーポリペプチドの選択的活性化または優先的活性化を達成するための機構をもたらしうる。本明細書において記載される、ある特定のプロテアーゼ切断型ポリペプチド配列は、このような選択的活性化または優先的活性化を達成するために、特に、適すると考えられる。

【0353】

他の実施形態において、第1のターゲティング配列および／または第2のターゲティング配列は、細胞外マトリックス成分、インテグリン、もしくはシンデカンに結合するか、またはフィブロネクチンにpH感受性に結合するように構成される。一部の実施形態において、ターゲティング配列は、本明細書において記載されるターゲティング配列、例えば、細胞外マトリックス成分、ヘパリン、インテグリン、もしくはシンデカンに結合するように構成されるか；または細胞外マトリックス成分、ヘパリン、IgB(CD79b)、インテグリン、カドヘリン、ヘパラン硫酸プロテオグリカン、シンデカン、もしくはフィブロネクチンにpH感受性に結合するように構成されるターゲティング配列；あるいは配列番号179～665のうちのいずれか1つの配列を含むターゲティング配列である。ターゲティング配列は、細胞外マトリックス(ECM)内におけるリンカーポリペプチドおよび／または放出された活性ドメインの蓄積および／または滞留時間の増大を促進しうる。一部の実施形態において、ターゲティング配列は、TME中高レベルで発現され、かつ／またはMMPにより切断可能である、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列と組み合わせられる。

10

【0354】

一部の実施形態において、薬物動態モジュレーターは、例えば、リンカーポリペプチドの半減期を延長しうる。

【0355】

リンカーポリペプチドの例示的構成要素の配列を、表1および2に示す。表1において、「X_{Hy}」は、疎水性アミノ酸残基を表す。一部の実施形態において、疎水性アミノ酸残基は、グリシン(Gly)、アラニン(Ala)、バリン(Val)、ロイシン(Leu)、イソロイシン(Ile)、プロリン(Pro)、フェニルアラニン(Phe)、メチオニン(Met)、およびトリプトファン(Trp)のうちのいずれか1つである。一部の実施形態において、疎水性アミノ酸残基は、Ala、Leu、Val、Ile、Pro、Phe、Met、およびTrpのうちのいずれか1つである。一部の実施形態において、疎水性アミノ酸残基は、Leu、Val、Ile、Pro、Phe、Met、およびTrpのうちのいずれか1つである。一部の実施形態において、疎水性アミノ酸残基は、Ala、Leu、Val、Ile、Phe、Met、およびTrpのうちのいずれか1つである。一部の実施形態において、疎水性アミノ酸残基は、Leu、Val、Ile、Phe、Met、およびTrpのうちのいずれか1つである。「(Pip)」は、ピペリジンを表す。「(Hof)」は、ホモフェニルアラニンを表す。「(Cit)」は、シトルリンを表す。「(Et)」は、エチオニンを表す。「C(me)」は、メチルシステインを表す。ある特定の配列内において、下線は、突然変異位置を指し示すのに使用される。

20

30

【0356】

本開示は、例えば、がんの処置のための、これらのリンカーポリペプチドの使用をさらに提供する。一部の実施形態において、リンカーポリペプチドは、腫瘍微小環境内において、選択的に、または優先的に切断され、これは、有益な効果、例えば、腫瘍の近傍における免疫細胞の動員および／もしくは活性化の改善、ならびに／またはリンカーポリペプチドのある特定の構成要素に対する全身曝露の低減を結果として及ぼしうる。

40

【0357】

【表 1 - 1】

表1:リンカーポリペプチドおよびその構成要素の配列についての表

配列番号	記載	配列	種	機能	注記
IL-2 配列					
1	hIL-2	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLE LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT	ヒト	サイトカイン	野生型
2	hIL-2 (C125S)	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLE LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT	ヒト	サイトカイン	C125 の、 S125 への突然変異
3	mIL-2	APTSSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYR NLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQ LEDAENFISNIRVTVVKLKGSNTFECQFDDDESATVVDFLRRWIAFC QSIISTSPQ	マウス	サイトカイン	野生型
4	mIL-2 (C140S)	APTSSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYR NLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQ LEDAENFISNIRVTVVKLKGSNTFECQFDDDESATVVDFLRRWIAFSQ SIISTSPQ	マウス	サイトカイン	C140 の、 S140 への突然変異
5~9	未使用				
IL-10 配列					
900	IL-10	SPGQGTQSENSCTHFGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQ LDNLLKESLLEDFKGYLGCAQSEMIQFYLEEVMPPAENQDPDIK AHVNSLGENLKTLLRLRRCHRFPCENKSKAVEQVKNAFNKLQEK GIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	ヒト	サイトカイン	野生型
IL-15 配列					
901	IL-15	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLEEL QVISLESGBASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNI KEFLQSFVHIVQMFINTS	ヒト	サイトカイン	野生型
CXCL9 配列					
902	CXCL9	TPVVRKGRCSCISTNQGTIHLQSLKDLKQFAPSPSCEKIEIATLKNGV QTCLNPDSADVKELIKKEWQVSKKKQKNGKKHQKKKVLKVRK SQRSRQKKTT	ヒト	ケモカイン	野生型

【表 1 - 2】

配列番号	記載	配列	種	機能	注記
IL-2 配列					
1	hIL-2	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLE LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT	ヒト	サイトカイン	野生型
2	hIL-2 (C125S)	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLE LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT	ヒト	サイトカイン	C125 の、 S125 への突然変異
3	mIL-2	APTSSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYR NLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQ LEDAENFISNIRVTVVKLKGSNTFECQFDDDESATVVDFLRRWIAFC QSIISTSPQ	マウス	サイトカイン	野生型
4	mIL-2 (C140S)	APTSSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYR NLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQ LEDAENFISNIRVTVVKLKGSNTFECQFDDDESATVVDFLRRWIAFSQ SIISTSPQ	マウス	サイトカイン	C140 の、 S140 への突然変異
5~9	未使用				
IL-10 配列					
900	IL-10	SPGQGTQSENSCTHFGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQ LDNLLKESLLEDFKGYLGCAQSEMIQFYLEEVMPPAENQDPDIK AHVNSLGENLKTLLRLRRCHRFPCENKSKAVEQVKNAFNKLQEK GIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN	ヒト	サイトカイン	野生型
IL-15 配列					
901	IL-15	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLEEL QVISLESGBASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNI KEFLQSFVHIVQMFINTS	ヒト	サイトカイン	野生型
CXCL9 配列					
902	CXCL9	TPVVRKGRCSCISTNQGTIHLQSLKDLKQFAPSPSCEKIEIATLKNGV QTCLNPDSADVKELIKKEWQVSKKKQKNGKKHQKKKVLKVRK SQRSRQKKTT	ヒト	ケモカイン	野生型

【表 1 - 3】

CXCL10 配列					
903	CXCL10	VPLSRTVRCCTCISISNPVNPRLSEKLEIIPASQFCPRVEIATMKKKGE KRCLNPESKAIKNLLKAVSKERSKRS	ヒト	ケモカイン	野生型
TGF-β 配列					
904	huTGFb1	LSTCKTIDMELVKKRIEAIKRGQILSKRLASPPSQGEVPPGPLPEAVL ALYNSTRDRVAGESAEPEPEPEADYYAKEVTRVLMVETHNEIYDKFK QSTHSIYMFNTSELREAVPEPVLLSRAELRLRLKLVQHVVELYQ KYSNNWSRYLSNRLAPSDSEWLSFDVTGVVRQWLSRGGEIEGFR LSAHCSCDSRDNTLQVDINGFTTGRGDLATIHGMNRPFLMATPL ERAQHLQSSRHRRALDTNYCFSSTEKNCCVRQLYIDFRKDLGWKWI HEPKGYHANFCLGPCPYIWSLDTQYSKVLALYNQHNPGASAAPCCV PQALEPLPIVYYVGRKPKVEQLSNMIVRSCKCS	ヒト	サイトカイン	野生型リガンド
905	huTGFb2	LSTCSTLDMDQFMRKRIEAIKRGQILSKRLTSPPEDYPEPEEVPPEVISI YNSTRDLLQEKASRRAAACERERSDEEYAKEVYKIDMPPFPSENA IPPTFYRPFYFRVDFVSAMEKNASNLVKAEFRVRLQNPKEARVPEQ RIELYQILKSKDLTSPTRQYIDSKVVKTRAEGEWLSFDVTDVAVHEWL HHKDRNLGFKISLHCPCCCTFVPSNNYIIPNKSEELARFAGIDGTSTY TSGDQKTIKSTRKNSGKTPHLLMLLPSYRLESQQTNRKKRALD AAYCFRNVQDNCCLRPLYIDFRDLGWKWIHEPKGYANFCAAGAC PYLWSSDTQHSRVLSLYNTINPEASAPCCVSDLEPLTILYIYGKTPK IEQLSNMIVKSKCS	ヒト	サイトカイン	野生型リガンド
906	huTGFb3	LSTCTTLDGFIKKRVEAIKRGQILSKRLTSPPEPTVMTHVPYQVLA LYNSTRELLEEMHGEREEGCTQENTESEYAKEIHKFDMIQGLAEHN ELAVCPKGTISKVFRFNVSSVEKNRNLFRAEFRVLRVNPSSKRNEQ RIELFQILRPDEHIAKQRYIGGNLPTRGTAEWLSFDVTDVREWLL RRSNLGLIEISIHCPCHTFQPNGDILENIHEVMEIKFKGVNEDDHGR GDLGRLKKQKDHHPHLLMMIPPHRLDNPQGGGQRKKRALDTNY CFRNLEENCCVRPLYIDFRDLGWKWIHEPKGYANFCSGPCPYLR SADTTHSTVLGLYNTLNPEASAPCCVQDLEPLTILYIYVGRTPKVEQ LSNMVVKSKCS	ヒト	サイトカイン	野生型リガンド

10

20

【表 1 - 4】

免疫グロブリン配列					
907	トラスツズ マブの軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLL IYSASFYSGVPSRFSGSRSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQHYHTTPP TFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	ヒト化	生物製剤	抗 Her2
908	トラスツズ マブの重鎖	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLE WVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAV YYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SVVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVQLQDWLNKEYKC KVSNAKALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQGNVVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	ヒト化	生物製剤	抗 Her2
909	トラスツズ マブの VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLL IYSASFYSGVPSRFSGSRSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQHYHTTPP TFGQGTKVEIK	ヒト化	生物製剤	抗 Her2
910	トラスツズ マブの VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLE WVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAV YYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLTLTVSS	ヒト化	生物製剤	抗 Her2
911	セツキシマ マブの軽鎖	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRNGSPRLLIK YASESISGIPSRFSGSGSGTDFLTISNSVESEDIAYYCQNNNNWPTTF GAGTKLELKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	キメラ (マウス/ ヒト)	生物製剤	抗 EGFR
912	セツキシマ マブの重鎖	QVQLKQSGPGLVQPSSQLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLE WLGVWGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKQVFFKMNSLQSNDAIY YCARALTYDYEFAYWGQGLTLTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA	キメラ (マウス/ ヒト)	生物製剤	抗 EGFR

30

40

【表 1 - 5】

		PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK			
913	セツキシマブの VL	DILLTQSPVILSVSPGERVFSFSCRASQSIGTNIHWYQQRNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFLTLSINSVESEDIAYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELK	キメラ (マウス/ヒト)	生物製剤	抗 EGFR
914	セツキシマブの VH	QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWVSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSNDAIYYCARALTYDYEFAYWGQGTLLTVTS	キメラ (マウス/ヒト)	生物製剤	抗 EGFR
915	ニボルマブの重鎖	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWIYDGSKRYADSVKGRFTISRDNSTKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSTSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	ヒト	生物製剤	抗 PD-1
916	ニボルマブの軽鎖	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFLTITSSLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	ヒト	生物製剤	抗 PD-1
917	ニボルマブの VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWIYDGSKRYADSVKGRFTISRDNSTKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGTLLTVSS	ヒト	生物製剤	抗 PD-1

10

20

【表 1 - 6】

918	ニボルマブの VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFLTITSSLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKEIK	ヒト	生物製剤	抗 PD-1
919	アテゾリズマブの重鎖	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWRQAPGKGLEWVAVISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSTSLGKTYTCNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	ヒト化	生物製剤	抗 PD-L1
920	アテゾリズマブの軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	ヒト化	生物製剤	抗 PD-L1
921	アテゾリズマブの VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWRQAPGKGLEWVAVISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLLTVSS	ヒト化	生物製剤	抗 PD-L1
922	アテゾリズマブの VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKEIK	ヒト化	生物製剤	抗 PD-L1
923	デブリズマブの重鎖	QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCKASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGLEWIGYINPSRGYTNYNQKVKDRFTISRDNSTKNTAFLQMDSLRPEDTGYYFCARYYDDHYCLDYWGQGTPTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSTSLGKTYTCNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV	ヒト化	生物製剤	抗 CD3

30

40

【表 1 - 7】

		KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK			
924	テブリズム ブの軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQQTPGKAPKRWIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTDYFTISSLPEDIATYYCQQWSSNPF TFGQGTKLQITRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	ヒト化	生物製剤	抗 CD3
925	テブリズム ブの VH	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCKASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGL EWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTIDKSSSTAYMQLSSLTSEDG VYFCARYDDHYCLDYWGQGTPTVTVSS	ヒト化	生物製剤	抗 CD3
926	テブリズム ブの VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQQTPGKAPKRWIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTDYFTISSLPEDIATYYCQQWSSNPF TFGQGTKLQIT	ヒト化	生物製剤	抗 CD3
927	ムロモナブ の重鎖	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPQGGL EWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTIDKSSSTAYMQLSSLTSEDG AVYYCARYDDHYCLDYWGQGTTLTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGG TFGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTSL SSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRPKSCDKTHTCPPC PAPERLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAAKTTPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	マウス	生物製剤	抗 CD3
928	ムロモナブ の軽鎖	QIVLTQSPAIMASAPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTYSLTISGMEAEDAATYYCQQWSSNP FTFGSGTKLEINRADTAPTVISFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDI NVKWKIDGSEKQNGVLNSWTDQDSKDSSTYSMSSTLTLTCKDEYERH NSYTCEATHKSTSTSPVKSFNREK	マウス	生物製剤	抗 CD3
929	ムロモナブ の VH	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPQGGL LEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTIDKSSSTAYMQLSSLTSEDG AVYYCARYDDHYCLDYWGQGTTLTVSS	マウス	生物製剤	抗 CD3

10

20

【表 1 - 8】

930	ムロモナブ の VL	QIVLTQSPAIMASAPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTYSLTISGMEAEDAATYYCQQWSSNP FTFGSGTKLEIN	マウス	生物製剤	抗 CD3
931	オテリキシ ズマブの重 鎖	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFPMAWVRQAPGKGL EWSVSTISGGRTYYRDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAKFRQYSGGFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	キメラ (マウ ス/ヒ ト)	生物製剤	抗 CD3
932	オテリキシ ズマブの軽 鎖	DIQLTQPNVSVTSLGSTVKLSCTLSGNIENNYVHWYQLYEGRSPTT MIYDDDKRPDGVDPDRFSGSIDRSSNSAFLTIHNVAIEDEAIYFCHSYV SSFNVFGGGTKLTVLRQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDF YPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKSQSNKYAASSYLSLTPEQW KSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	キメラ (マウ ス/ヒ ト)	生物製剤	抗 CD3
933	オテリキシ ズマブの VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFPMAWVRQAPGKGL EWSVSTISGGRTYYRDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAKFRQYSGGFDYWGQGTTLTVSS	キメラ (マウ ス/ヒ ト)	生物製剤	抗 CD3
934	オテリキシ ズマブの VL	DIQLTQPNVSVTSLGSTVKLSCTLSGNIENNYVHWYQLYEGRSPTT MIYDDDKRPDGVDPDRFSGSIDRSSNSAFLTIHNVAIEDEAIYFCHSYV SSFNVFGGGTKLTVLR	キメラ (マウ ス/ヒ ト)	生物製剤	抗 CD3
935	ビジリズム ブの重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFISYTMHWVRQAPGQGL EWMGYINPSRGYTHYNQKFKDKATLTADKSASTAYMELSSLRSEDT AVYYCARSAYDYDGFAYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSNFNGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAP PAAAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVD	ヒト化	生物製剤	抗 CD3

30

40

【表 1 - 9】

		GVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVSLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPSK			
936	ビジリズマブの軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRLIYDTSKLASGVPSRFGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQQWSSNPPTFGGGKTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	ヒト化	生物製剤	抗 CD3
937	ビジリズマブの VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFISYTMHWVRQAPGQGLEWMGYINPRSGYTHYNQKLKDKATLTADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSAYYDYDGFAYWGQGTLTVTSS	ヒト化	生物製剤	抗 CD3
938	ビジリズマブの VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRLIYDTSKLASGVPSRFGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQQWSSNPPTFGGGKTKVEIKR	ヒト化	生物製剤	抗 CD3
遮断剤:IL-2R 配列					
10	hIL-2R アルファ	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSSHSSWDNQCQCTSSATRNNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPOLICTGEMETSQFPGEKPKQASPEGRPESETSLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQ	ヒト	遮断剤	野生型アミノ酸 1~219
11	hIL-2R アルファ(1~63)	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSSHSSWDNQCQCTS	ヒト	遮断剤	スシドメイン 1 野生型
12	hIL-2R アルファ(M25I)	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSSHSSWDNQCQCTSSATRNNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPOLICTGEMETSQFPGEKPKQASPEGRPESETSLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQ	ヒト	遮断剤	M25 の、I25 への突然変異
13	hIL-2R アルファ(L42V)	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSVYMLCTGNSSSHSSWDNQCQCTSSATRNNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRAL	ヒト	遮断剤	L42 の、V42 への突然変異

10

20

【表 1 - 10】

		LHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPOLICTGEMETSQFPGEKPKQASPEGRPESETSLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQ			
14	hIL-2R アルファ(M25I;L42V)	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSVYMLCTGNSSSHSSWDNQCQCTSSATRNNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPOLICTGEMETSQFPGEKPKQASPEGRPESETSLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQ	ヒト	遮断剤	M25 の、I25 への突然変異;L42 の、V42 への突然変異
15	ヒト IL2R ガンマポリペプチド配列	LNTTILTPNGNEDTTADFFLTMTPTDSLVSSTLPLPEVQCFVFNVEYMNCTWNSSSEPQPTNLTLHYWYKNSDNDKVQKCSHYLFSEIITSGCQLQKKEIHLYQTFVVLQDPPREPRRQATQMLKLQNLVIPWAPENLTLHKLSEQLLENWNNRFLNHCLEHLVQYRTDWDHSWTEQSVQYRHKFSLPSVDGQKRYTFRVRSRFPNLCGSAQHWSEWSHPHWSNTSKENPFLFALEA	ヒト	遮断剤	
16	ヒト IL2R ベータポリペプチド配列	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTELLPVQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRMLAPISLQVHVHETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDT	ヒト	遮断剤	
17	キメラ IL-2R アルファ	ELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSSATRNNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPOLICTGEMETSQFPGEKPKQASPEGRPESETSLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQ	ヒト/マウス	遮断剤	マウス IL2R アルファ(1~58) ~hulIL2R アルファ(64~219)
18	mIL-2R アルファ	ELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQEQTTTDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKTGWTPQLTCVDEREHRFLASEESQGSRSNPSESTSCPITTTDFPQPTETTAMTETFTVLTMEYK	マウス	遮断剤	野生型アミノ酸 1~215
19	mIL-2R アルファ(1~58)	ELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTS	マウス	遮断剤	スシドメイン 1 野生型

30

40

【表 1 - 1 1】

20	hIL-2R アル ファ(1～ 219)M25I/D4 L/D5Y	ELCLYDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTG GNSSSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQ VDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALH RGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEKPKQASPEGRP ESETSLVTITDFQ IQTEMAATMETSIFTTEYQ	ヒト	遮断剤	D4 の、L4 への突然変 異;D5 の、 Y5 への突 然変異;M25 の、I25 へ の突然変異
21	hIL-2R アル ファ(1～ 219)L42V/D4 L/D5Y	ELCLYDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSVYMLCT GNSSSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQ PVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRAL HRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEKPKQASPEG RPESETSLVTITDFQ IQTEMAATMETSIFTTEYQ	ヒト	遮断剤	D4 の、L4 への突然変 異;D5 の、 Y5 への突 然変異;L42 の、V42 へ の突然変異
22	hIL-2R アル ファ(1～ 219)M25I/L4 2V/D4L/D5Y	ELCLYDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSVYMLCT GNSSSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQ PVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRAL HRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEKPKQASPEG RPESETSLVTITDFQ IQTEMAATMETSIFTTEYQ	ヒト	遮断剤	D4 の、L4 への突然変 異;D5 の、 Y5 への突 然変異;M25 の、I25 へ の突然変 異;L42 の、 V42 への突 然変異
23	hIL-2R アル ファ(1～ 219)D4L/D5 Y	ELCLYDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCT GNSSSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQ PVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRAL HRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEKPKQASPEG RPESETSLVTITDFQ IQTEMAATMETSIFTTEYQ	ヒト	遮断剤	D4 の、L4 への突然変 異;D5 の、 Y5 への突 然変異

10

20

【表 1 - 1 2】

24	hIL-2R アル ファ(1～ 219)SGSL ₃₉₋₄₂ ELV	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKELVYMLCTGNSSH SSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPG HCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTH GKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEKPKQASPEGRPESETSLVTITDFQ IQTEMAATMETSIFTTEYQ	ヒト	遮断剤	ELV で置き かえられ た、野生型 残基 39～42
25	hIL-2R アル ファ(1～192)	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCT GNSSSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQ PVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRAL HRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEKPKQASPEG RPESETSC	ヒト	遮断剤	野生型アミ ノ酸 1～192
26	hIL-2R アル ファ(1～ 192)M25I	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSLYMLCT GNSSSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQ PVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRAL HRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEKPKQASPEG RPESETSC	ヒト	遮断剤	M25 の、 I25 への突 然変異
27	hIL-2R アル ファ(1～ 192)L42V	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSVYMLC TGNSSSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPM QPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRA LHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEKPKQASPE GRPESETSC	ヒト	遮断剤	L42 の、 V42 への突 然変異
28	hIL-2R アル ファ(1～ 192)D4L/D5 Y	ELCLYDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCT GNSSSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQ PVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRAL HRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEKPKQASPEG RPESETSC	ヒト	遮断剤	D4 の、L4 への突然変 異;D5 の、 Y5 への突 然変異
29	hIL-2R アル ファ(1～ 192)SGSL ₃₉₋₄₂ ELV	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKELVYMLCT GNSSSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQ PVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRAL HRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEKPKQASPEG RPESETSC	ヒト	遮断剤	ELV で置き かえられ た、野生型 残基 39～42

30

40

IL-2 遮断剤:抗 IL-2 配列

【表 1 - 1 3】

30	scFv2	QSVLTQPPSVSGAPGQQRVTISCTGTSSNIGAHYDVHWYQQFPGTAPK RLIYGNNNRPSGVPARFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYD RSLRGWVFGGGKLTVLGEGKSSGSGSESKASEVQLVESGGGLVQP GRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIG YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDVNWN YYYFDYWGQGLTVTVSS	ヒト	遮断剤	野生型
31	scFv2(18マ ーのリンカ ー)	QSVLTQPPSVSGAPGQQRVTISCTGTSSNIGAHYDVHWYQQFPGTAPK RLIYGNNNRPSGVPARFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYD RSLRGWVFGGGKLTVLGEGKSGSGKPGSGEGSTKGEVQLVESGGG LVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNS GSIGYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDVN WNYYYFDYWGQGLTVTVSS	ヒト	遮断剤	VL と VH との間の、 18 マーのリ ンカー
32	scFv2 の VL 領域	QSVLTQPPSVSGAPGQQRVTISCTGTSSNIGAHYDVHWYQQFPGTAPK RLIYGNNNRPSGVPARFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYD RSLRGWVFGGGKLTVLG	ヒト	遮断剤	野生型
33	scFv2 の VH 領域	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGL EWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCAKDVNWNYYYFDYWGQGLTVTVSS	ヒト	遮断剤	野生型
34	scFv2 の VL HVR1	TGTSSNIGAHYDVH			
35	scFv2 の VL HVR2	GNNNRPS			
36	scFv2 の VL HVR3	QSYDRSLRGWV			
37	scFv2 の VH HVR1	DDYAMH			
38	scFv2 の VH HVR2	GISWNSGSIGYADSVKG			
39	scFv2 の VH HVR3	KDVNWNYYYFDY			

10

20

【表 1 - 1 4】

747	scFv183	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSNNNKNYLAWYQQKP GQPPKLLIYGASTRESWVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDEVAVYYC QQWYYYPTFGQGTKVEIKGGGGSGGGSGGGSGGGGSEVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYYMSWVRQAPGKGLEWVSDISG RGGQTNADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARG GGSFANWGRGTLTVTVSS	ヒト	遮断剤	VL と VH との間のリ ンカー
748	scFv183 の VL 領域	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSNNNKNYLAWYQQKP GQPPKLLIYGASTRESWVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDEVAVYYC QQWYYYPTFGQGTKVEIK	ヒト	遮断剤	
749	scFv183 の VH 領域	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYYMSWVRQAPGKGL WVSDISGRGGQTNADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARGGSFANWGRGTLTVTVSS	ヒト	遮断剤	
750	scFv183 の VL HVR1	KSSQSVLYSNNNKNYLA			
751	scFv183 の VL HVR2	GASTRES			
752	scFv183 の VL HVR3	QQWYYYPT			
753	scFv183 の VH HVR1	SSYYMS			
754	scFv183 の VH HVR2	DISGRGGQTNADSVKG			
755	scFv183 の VH HVR3	RGGGSFAN			
850	794B1P3B1	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASERTENMNMVGWFRQAPGKER EFVAAISWSTGGTSYGNFVKGRFTISGDNAKNTVYLEMNSLKPEDTA EYYCAAARFFTSLGAGEYAYRGQGTQTVTVSS	ラクダ 科動物	遮断剤	VHH
851	794B1P3A3	QVQLVESGGGLVQAGDSLRLSCAPSGRTFGTYAPSRRTFGTYAMGW FRQAPGKEREFVADITWSGDRTYADSVKGRFTISRDNPKSTVYLQ MSSSLKPEDTAVYYCAADSFMSKVLGSAEYWGQGTQTVTVSS	ラクダ 科動物	遮断剤	VHH

30

40

50

【表 1 - 1 5】

852	794B1P3C3	EVQLVESGGGLVQPGESLRLSCLASRTLSTFNMAWYRQAPEKERE LVAHVTNGTTLVADSVKGRFTISRDTYKNTVDLQMSKLPEDTAVY YCRFWRGREYEWGQGTQVTVSS	ラクダ 科動物	遮断剤	VHH
853	794B1P3A4	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASVRTDSHNVVGWIRQAPGKERE FVAASISRGYSYTDVSKDRFTISRDNRSNTVYLQMNLSKPEDTALY YCAGRTFFSEFNVPARNSGQGTQVTVSS	ラクダ 科動物	遮断剤	VHH
854	794B1P3B7	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTFGTYAPSRRTFGTYAMGW FRQAPGKEREVADITWSGDRTYYADSVKGRFTISRDNPKSTVYLQ MSSKLPEDTAVYYCAADSFMSKVLASAEYWGQGTQVTVSS	ラクダ 科動物	遮断剤	VHH
855	794B1P3C7	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRALYLMGWFRQVPGKERE VAGILWSSRYADSVKGRFTISRDNKNTVSLQMNLSKPEDTAVYYC AAAIRRGQDIATITSEYDYWGQGTQVTVSS	ラクダ 科動物	遮断剤	VHH
856	794B1P3G11	QVQLVESGGGLVQAGGSPRLSCAASGRITLYFMGWFRQVPGKERE FVAGILWSSRTYADSVKGRFTISRDNKNTASLQMNLSKPEDTAVYYC AAIRRGQDIPTMTSEYAYWGQGTQVTVSS	ラクダ 科動物	遮断剤	VHH
863	794B1P3E1	EVQLVESGGXLVQAGGSLRLSCAASERTFNMNVMGWFRQAPGKER EFVAAMSWSISGTSYGNVSKGRFTISGDNAKNTVYLEMNSKLPEDT AEYYCVAGRFSSLAGDYAYRGQGTQVTVSS	ラクダ 科動物	遮断剤	VHH
864	794B1P3G7	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFADGVMAWVRQAPGKGH EWWSSISVSGTSYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSKLPEDTAV YYCAKARFFLQAGRLDFEYRGRGTQVTVSS	ラクダ 科動物	遮断剤	VHH
865	794B1P3G9	EVQLVESGGGLVQAGDSLRLSCAPSGRTFGTYAPSRRTFGTCAMGW FRPATGREGDFVSYINWSGDRTYYAHSVKGRFTISRDNPKRTEYLQM NNRAPEDTAVYYCAANTIMCKVVTGSAEYWEQGTQVTVSS	ラクダ 科動物	遮断剤	VHH
866	794B2P3G1	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRFTFSNYFAGWFRQPPGEERE FVASISWGGDRMFYTDVAVKGRFTISRDNKNTVDLQMNLSKPEDTA VYYCSADRFATALYNGNGNYWGQGTQVTVSS	ラクダ 科動物	遮断剤	VHH
867	794B2P3D2A	EVQLVESGGGLVQAGDSLRLSCAASGRVTSNYAMGWFRQAPGKGR EWIVTSWTSGDARYEDSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNLSKPEDTG VYYCVADQFGSAILNGRAEYWGQGTQVTVSS	ラクダ 科動物	遮断剤	VHH
868	794B2P3D2B	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRFTFIGYTMGWFRQAPGKERE FVASIWRGDRTRYADSVKGRFTISGDNAKNTVYLRMNSMKPEDTAV YYCAARSGSHFPSFDYWGQGTQVSVSS	ラクダ 科動物	遮断剤	VHH

10

20

【表 1 - 1 6】

869	794B2P3C10	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCEVSGRILYIMGWFRQVPGKDREFVA GILWSSTKYGDVFNGRFTISRDNVKNVTLQMNLSKLPEDTAVYYCA AAIRRGQDIPTISSEYNYWGQGTQVTVSS	ラクダ 科動物	遮断剤	VHH
870	794B2P3F11	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSISSMNVMGWYRQAPGKQR EFVAGMNSRSVTSYDDSVQGRFTVSRDHTKNMVYLMNSKLPEDT AIYYCAYSTWWSTLGNDVWGQGTQVTVSS	ラクダ 科動物	遮断剤	VHH
IL-10 遮断剤:抗 IL-10 配列					
939	scFv(VL-VH)	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQNIVHSNGNTYLEWYLQRPQG SPRLLIYKVSNNRFGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQGTKEIKGGGGSGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAASGFSEATYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWRGGSTDY SAAFMSRLTISKDNSKNTVYLQMNLSRAEDTAVYFCAKQAYGHY DYWGQGTSTVTVSS	ヒト	遮断剤	抗 IL10
940	scFv(VH-VL)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSEATYGVHWVRQSPGKGLE WLGVIWRGGSTDYSAAFMSRLTISKDNSKNTVYLQMNLSRAEDTAV YFCAKQAYGHYMDYWGQGTSTVTVSSGGGGSGGGSGGGSDVV MTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQNIVHSNGNTYLEWYLQRPQGSPR LLIYKVSNNRFGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGS HVPWTFGQGTKEIK	ヒト	遮断剤	抗 IL10
941	scFv の VL 領域	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQNIVHSNGNTYLEWYLQRPQG SPRLLIYKVSNNRFGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQ GSHVPWTFGQGTKEIK	ヒト	遮断剤	抗 IL10 の VL
942	VL CDR1	SSQNIVHSNGNTY	ヒト	遮断剤	抗 IL10 の VL
943	VL CDR2	KVSNRFGVDPD	ヒト	遮断剤	抗 IL10 の VL
944	VL CDR3	GSHVPW	ヒト	遮断剤	抗 IL10 の VL
945	scFv の VH 領域	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSEATYGVHWVRQSPGKGLE WLGVIWRGGSTDYSAAFMSRLTISKDNSKNTVYLQMNLSRAEDTAV YFCAKQAYGHYMDYWGQGTSTVTVSS	ヒト	遮断剤	抗 IL10 の VH

30

40

【表 1 - 1 7】

946	VH CDR1	ASGFSFATYG	ヒト	遮断剤	抗 IL10 の VH
947	VH CDR2	IWRGGSTDYSAAFMSR	ヒト	遮断剤	抗 IL10 の VH
948	VH CDR3	QAYGHYMD	ヒト	遮断剤	抗 IL10 の VH
IL-15 遮断剤:抗 IL-15 配列					
949	抗 IL15 重鎖	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKVSGYFFTTYWIGWVRQMPGKGLE YMGIIYPGDS DTRYSPSFQGGVITISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMY YCARGGNWNCFDYWGQGT LVT VSSASTKGPVSFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLVHQLDNLNGKEYCKCKVSN KALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	ヒト	遮断剤	抗 IL15
950	抗 IL15 の VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKVSGYFFTTYWIGWVRQMPGKGLE YMGIIYPGDS DTRYSPSFQGGVITISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMY YCARGGNWNCFDYWGQGT LVT VSS	ヒト	遮断剤	VH
951	抗 IL15 の軽鎖	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL IYGASRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQRYGSSHT FGQGTKLEISRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	ヒト	遮断剤	抗 IL15
952	抗 IL15 の VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL IYGASRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQRYGSSHT FGQGTKLEISR	ヒト	遮断剤	VL
953	ADL108-R3-09	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSNALAWYQQKPGQAPRL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQAGSYPI TFGQGTKVEIKGGGGSGGGSGGGSGGGGSEVQLLESGLVQPGG SLRLSCAASGFTFTDYAMSWVRQAPGKGLEWVSGISGGGGSTRYAD	ヒト	遮断剤	scFv

10

20

【表 1 - 1 8】

		SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVVRGVISPYW YFDLWGRGTLVT VSS			
954	ADL108-R3-09 の VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSNALAWYQQKPGQAPRL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQAGSYPI TFGQGTKVEIK	ヒト	遮断剤	scFv
955	ADL108-R3-09 の VH	EVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYAMSWVRQAPGKGLE WVSGISGGGGSTRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARVVRGVISPYWYFDLWGRGTLVT VSS	ヒト	遮断剤	scFv
956	ADL108-R3-61	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYSSSPF TFGQGTKVEIKGGGGSGGGSGGGSGGGGSEVQLLESGLLVQPGG SLRLSCAASGFTFTDYWMSWVRQAPGKGLEWVSGIDGYGGGTNYA DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKARDSYADY WGQGT LVT VSS	ヒト	遮断剤	scFv
957	ADL108-R3-61 の VH	EVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYWMSWVRQAPGKGL EWVSGIDGYGGGTNYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCAKARDSYADYWGQGT LVT VSS	ヒト	遮断剤	scFv
958	ADL108-R3-61 の VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYSSSPF TFGQGTKVEIK	ヒト	遮断剤	scFv
959	ADL108-R3-79	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNENDLAWYQQKPG QPPKLLIYDASTRESGVPRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQ QYSYRPLTFGQGTKVEIKGGGGSGGGSGGGSGGGGSEVQLLESGL GLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDTAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSG GSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCANEWI PYGDYAFWGQGS LVT VSS	ヒト	遮断剤	scFv
960	ADL108-R3-79 の VH	EVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDTAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCANEWIPYGDYAFWGQGS LVT VSS	ヒト	遮断剤	scFv
961	ADL108-R3-79 の VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNENDLAWYQQKPG QPPKLLIYDASTRESGVPRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQ QYSYRPLTFGQGTKVEIK	ヒト	遮断剤	scFv

30

40

50

【表 1 - 19】

962	ADL108-R3-07	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPG QPPKLLIYGASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQ QGYSAFTFGQGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGG GLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDTYMSWVRQAPGKGLEWVSAISGYG DTTKYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC CARDRT ASRFGYWGQGLT LVTVSS	ヒト	遮断剤	scFv
963	ADL108-R3-07 の VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDTYMSWVRQAPGKGLE WVS AISGYGDTTKYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYC CARDRTASRFGYWGQGLT LVTVSS	ヒト	遮断剤	scFv
964	ADL108-R3-07 の VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPG QPPKLLIYGASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQ QGYSAFTFGQGTKVEIK	ヒト	遮断剤	scFv
965	ADL108-R3-10	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSGNNENYLAWYQQKPG QPPKLLIYAASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQ QYQENPITFGQGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGG GLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSGISGGG GSTDYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARWPY GHWGQGLT LVTVSS	ヒト	遮断剤	scFv
966	ADL108-R3-10 の VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLE WVS GISGGGSTDYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYC ARWPYGHWGQGLT LVTVSS	ヒト	遮断剤	scFv
967	ADL108-R3-10 の VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSGNNENYLAWYQQKPG QPPKLLIYAASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQ QYQENPITFGQGTKVEIK	ヒト	遮断剤	scFv
968	ADL108-R3-30	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLD SYNKNNDLAWYQQKPG QPPKLLIYAASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC QYYEAPYTFGQGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESG GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYMSWVRQAPGKGLEWVSEISG SGDSTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ASY YYYGSGFDYWGQGLT LVTVSS	ヒト	遮断剤	scFv
969	ADL108-R3-30 の VH	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLD SYNKNNDLAWYQQKPG QPPKLLIYAASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC QYYEAPYTFGQGTKVEIK	ヒト	遮断剤	scFv

10

20

【表 1 - 20】

970	ADL108-R3-30 の VL	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYMSWVRQAPGKGLE WVS EISGSGDSTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCASYYYGSGFDYWGQGLT LVTVSS	ヒト	遮断剤	scFv
971	ADL108-R3-38	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLHSSNNENDLAWYQQKPG QPPKLLIYAASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQ QWYSEPYTFGQGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESG GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYMSWVRQAPGKGLEWVSGIYGG GTSYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARENNY DILTGYYTQTETWGQGLT LVTVSS	ヒト	遮断剤	scFv
972	ADL108-R3-38 の VH	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLHSSNNENDLAWYQQKPG QPPKLLIYAASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQ QWYSEPYTFGQGTKVEIK	ヒト	遮断剤	scFv
973	ADL108-R3-38 の VL	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYMSWVRQAPGKGLE WVS GIYGGGTSYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAV YCARENNYDILTGYYTQTETWGQGLT LVTVSS	ヒト	遮断剤	scFv
974	ADL108-R3-43	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSNALAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYSEAPI TFGQGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGG SLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIDGYGGSTYAD SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARAGIHLDYWG QGLT LVTVSS	ヒト	遮断剤	scFv
975	ADL108-R3-43 の VH	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSNALAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYSEAPI TFGQGTKVEIK	ヒト	遮断剤	scFv
976	ADL108-R3-43 の VL	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKGLE XVS GIDGYGGSTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYC ARAGIHLDYWGQGLT LVTVSS	ヒト	遮断剤	scFv
977	ADL108-R3-53	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSLAWYQQKPGQAPRLL IYAASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQDSSSPFT FGQGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGG SLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGRGDYTKYADS VKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARGTTIFGVTAFFV YWGQGLT LVTVSS	ヒト	遮断剤	scFv

30

40

50

【表 1 - 2 1】

978	ADL108-R3-53 の VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWWSAISGRGDYTKYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGTTIFGVTAFFVYWGQGLTIVTSS	ヒト	遮断剤	scFv
979	ADL108-R3-53 の VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSLAWYQQKPGQAPRLLIYAASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQDSSSPFTFGQGTKVEIK	ヒト	遮断剤	scFv
980	ADL108-R3-60	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVQSSALAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQDGSWPLTFGQGTKVEIKGGGGSGGGSGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMSWVRQAPGKGLEWVSRIDGGGGYTDYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHGSATIFGVVIHGYWYFDLWGRGTLTIVTSS	ヒト	遮断剤	scFv
981	ADL108-R3-60 の VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMSWVRQAPGKGLEWVSRIDGGGGYTDYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHGSATIFGVVIHGYWYFDLWGRGTLTIVTSS	ヒト	遮断剤	scFv
982	ADL108-R3-60 の VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVQSSALAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQDGSWPLTFGQGTKVEIK	ヒト	遮断剤	scFv
983	ADL108-R3-87	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLRSSNNKNNLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVDPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQSQSYEPITFGQGTKVEIKGGGGSGGGSGGGSGGGGSEVQLLESGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDTAMSWVRQAPGKGLEWVSGISGGGYTNYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPDYDRRNYDHWGQGLTIVTSS	ヒト	遮断剤	scFv
984	ADL108-R3-87 の VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLRSSNNKNNLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVDPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQSQSYEPITFGQGTKVEIK	ヒト	遮断剤	scFv
985	ADL108-R3-87 の VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDTAMSWVRQAPGKGLEWVSGISGGGYTNYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPDYDRRNYDHWGQGLTIVTSS	ヒト	遮断剤	scFv
986	ADL108-R3-90	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSGNNENYLAWYQQKPGQPPKLLIYDASTRESGVDPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQWSNYPYTFGQGTKVEIKGGGGSGGGSGGGSGGGGSEVQLLESG	ヒト	遮断剤	scFv

10

20

【表 1 - 2 2】

		GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDTYMSWVRQAPGKGLEWVSRIDGRGGGTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGGSYGYWGQGLTIVTSS			
987	ADL108-R3-90 の VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSGNNENYLAWYQQKPGQPPKLLIYDASTRESGVDPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQWSNYPYTFGQGTKVEIK	ヒト	遮断剤	scFv
988	ADL108-R3-90 の VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDTYMSWVRQAPGKGLEWVSRIDGRGGGTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGGSYGYWGQGLTIVTSS	ヒト	遮断剤	scFv
CXCL10 遮断剤:抗 CXCL10 配列					
989	抗 CXCL10 scFv の VL-VH	GIQCEVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGFTFTDYMSWVRQPPGKALEWLGFI RNKANGYTTEYSASVKGRFTISRDNQSIYLYQMNTLRAEDSATYYCARDPTIGTVLCYGLLSRNLSGGGGSGGGSGGGGSEVQLQSGPELEKPGASVKISCKASGYSTGYNMNWVKQSNKGSLEWIGNIDPYYGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCARSGTAWFAYWGQGLV	ヒト	遮断剤	抗 CXCL10 scFv
990	抗 CXCL10 scFv の VH-VL	EVQLQSGPELEKPGASVKISCKASGYSTGYNMNWVKQSNKGSLEWIGNIDPYYGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCARSGTAWFAYWGQGLVGGGGSGGGSGGGSGGGSGIQCEVKLVEGGGLVQPGGSLRLSCATSGFTFTDYMSWVRQPPGKALEWLGFI RNKANGYTTEYSASVKGRFTISRDNQSIYLYQMNTLRAEDSATYYCARDPTIGTVLCYGLLSRNLS	ヒト	遮断剤	抗 CXCL10 scFv
991	抗 CXCL10 scFv の VH	EVQLQSGPELEKPGASVKISCKASGYSTGYNMNWVKQSNKGSLEWIGNIDPYYGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCARSGTAWFAYWGQGLV	ヒト	遮断剤	抗 CXCL10
992	抗 CXCL10 scFv の VL	GIQCEVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGFTFTDYMSWVRQPPGKALEWLGFI RNKANGYTTEYSASVKGRFTISRDNQSIYLYQMNTLRAEDSATYYCARDPTIGTVLCYGLLSRNLS	ヒト	遮断剤	抗 CXCL10
993	VH CDR1	GYNMN	ヒト	遮断剤	抗 CXCL10
994	VH CDR2	NIDPYYGGTSYNQKFK	ヒト	遮断剤	抗 CXCL10
995	VH CDR3	SGTAWFAYW	ヒト	遮断剤	抗 CXCL10
996	VL CDR1	ATSGFTFTDYMS	ヒト	遮断剤	抗 CXCL10

30

40

50

【表 1 - 2 3】

997	VL CDR2	IRNKANGYTTEYSA	ヒト	遮断剤	抗 CXCL10
998	VL CDR3	ARDPTIGTV	ヒト	遮断剤	抗 CXCL10
TGF-β 遮断剤:抗 TGF-β 配列					
999	TGF1 に対する VH 領域	QLQVQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISNSYFSWGWIRQPPGKGLE WIGSFYYG EKTYYNPSLKSRTATISIDTSKQFSLKLSVTAADTAVYYCPRGPTMIR GVIDSWG QGTLTVSS	ヒト	TGFβ トラップ	TGF ベータ受容体 II に対する抗体断片
1000	TGF1 に対する VL 領域	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRSYLAWYQQKPGQAPRLLI YDASNRAT GIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTV EIK	ヒト	TGFβ トラップ	TGF ベータ受容体 II に対する抗体断片
1001	TGF1 に対する scFv(VH-VL)	QLQVQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISNSYFSWGWIRQPPGKGLE WIGSFYYG EKTYYNPSLKSRTATISIDTSKQFSLKLSVTAADTAVYYCPRGPTMIR GVIDSWG QGTLTVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCR ASQSVRSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRAT GIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTV EIK	ヒト	TGFβ トラップ	TGF ベータ受容体 II に対する抗体断片
1002	TGF1 に対する scFv(VL-VH)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRSYLAWYQQKPGQAPRLLI YDASNRAT GIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTV EIKGGGGSGGGSGGGGSQLQVQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSI SNSYFSWGWIRQPPGKGLEWIGSFYYG EKTYYNPSLKSRTATISIDTSKQFSLKLSVTAADTAVYYCPRGPTMIR GVIDSWG QGTLTVSS	ヒト	TGFβ トラップ	TGF ベータ受容体 II に対する抗体断片
1003	TGF3 に対する VH 領域	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYSWGWIRQPPGKGL EWIGSFYYSGITYYSPSLKSRIIISDTSKNQFSLKLSVTAADTAVY YCASGFTMIRGALDYWGQGLTVTVSS	ヒト	TGFβ トラップ	TGF ベータ受容体 II に対する抗体断片

10

20

【表 1 - 2 4】

1004	TGF3 に対する VL 領域	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRSFLAWYQQKPGQAPRLLI YD ASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQRSNWPPTFG Q GTKVEIK	ヒト	TGFβ トラップ	TGF ベータ受容体 II に対する抗体断片
1005	TGF3 に対する scFv(VH-VL)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYSWGWIRQPPGKGL EWIGSFYYSGITYYSPSLKSRIIISDTSKNQFSLKLSVTAADTAVY YCASGFTMIRGALDYWGQGLTVTVSSAGGSGGGSGGGGSEIVLT QSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRSFLAWYQQKPGQAPRLLIYD ASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQRSNWPPTFG Q GTKVEIK	ヒト	TGFβ トラップ	TGF ベータ受容体 II に対する抗体断片
1006	TGF3 に対する scFv(VL-VH)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRSFLAWYQQKPGQAPRLLI YD ASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQRSNWPPTFG Q GTKVEIKGGGGSGGGSGGGGSQLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVS GGSISSSSYSWGWIRQPPGKGL EWIGSFYYSGITYYSPSLKSRIIISDTSKNQFSLKLSVTAADTAVY YCASGFTMIRGALDYWGQGLTVTVSS	ヒト	TGFβ トラップ	TGF ベータ受容体 II に対する抗体断片
1007	フレゾリムマブの重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSSNVISWVRQAPGQGLE WMGGVPIVDIANYAQRFGKRVITITADESTSTYMESSLRSEDATVY YCASTLGLVLDAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK	ヒト	TGFβ トラップ	TGFβ1、2、3 をターゲットにする抗体
1008	フレゾリムマブの VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSSNVISWVRQAPGQGLE WMGGVPIVDIANYAQRFGKRVITITADESTSTYMESSLRSEDATVY YCASTLGLVLDAMDYWGQGLTVTVSS	ヒト	TGFβ トラップ	TGFβ1、2、3 をターゲットにする抗体

30

40

50

【表 1 - 2 5】

1009	フレソリム マブの軽鎖	ETVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSLGSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRAPGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYADSP ITFGQGTREIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSSLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	ヒト	TGFb ト ラップ	TGFb1、 2、3 をター ゲティング する抗体
1010	フレソリム マブの VL	ETVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSLGSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRAPGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYADSP ITFGQGTREIK	ヒト	TGFb ト ラップ	TGFb1、 2、3 をター ゲティング する抗体
遮断剤:IL-2R 配列					
40	hIL-2R アル ファ(1~ 192)M25I/D4 L/D5Y	ELCLYDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTG NSSHSSWDNQCQCTSSATRNNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQ PVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALH RGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEKPKQASPEG RPESETSC	ヒト	遮断剤	D4 の、L4 への突然変 異;D5 の、 Y5 への突 然変異;M25 の、I25 へ の突然変異
41	hIL-2R アル ファ(1~ 192)M25I/L4 2V	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSYMLCT GNSSHSSWDNQCQCTSSATRNNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQ PVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRAL HRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEKPKQASPEG RPESETSC	ヒト	遮断剤	M25 の、 I25 への突 然変異;L42 の、V42 へ の突然変異
42	hIL-2R アル ファ(1~ 192)D4L/D5 Y/L42V	ELCLYDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSYMLCT GNSSHSSWDNQCQCTSSATRNNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQ PVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRAL HRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEKPKQASPEG RPESETSC	ヒト	遮断剤	D4 の、L4 への突然変 異;D5 の、 Y5 への突 然変異;L42 の、V42 へ の突然変異

【表 1 - 2 6】

43	hIL-2R アル ファ(1~ 192)M25I/D4 L/D5Y/L42V	ELCLYDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSYMLCT GNSSHSSWDNQCQCTSSATRNNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQ PVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRAL HRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEKPKQASPEG RPESETSC	ヒト	遮断剤	D4 の、L4 への突然変 異;D5 の、 Y5 への突 然変異;M25 の、I25 へ の突然変 異;L42 の、 V42 への突 然変異
44	hIL-2R アル ファ(1~178)	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCT GNSSHSSWDNQCQCTSSATRNNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQ PVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRAL HRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEKPK	ヒト	遮断剤	野生型アミ ノ酸 1~178
45	hIL-2R アル ファ(1~ 178)M25I	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSLYMLCT GNSSHSSWDNQCQCTSSATRNNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQ PVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRAL HRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEKPK	ヒト	遮断剤	M25 の、 I25 への突 然変異
46	hIL-2R アル ファ(1~ 178)L42V	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSYMLCT GNSSHSSWDNQCQCTSSATRNNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQ PVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRAL HRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEKPK	ヒト	遮断剤	L42 の、 V42 への突 然変異
47	hIL-2R アル ファ(1~ 178)D4L/D5 Y	ELCLYDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCT GNSSHSSWDNQCQCTSSATRNNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQ PVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRAL HRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEKPK	ヒト	遮断剤	D4 の、L4 への突然変 異;D5 の、 Y5 への突 然変異
48	hIL-2R アル ファ(1~ 178)SGSL ₃₉₋₄₂ ELV	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKELVYMLCT GNSSHSSWDNQCQCTSSATRNNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQ PVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRAL HRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEKPK	ヒト	遮断剤	ELV で置き かえられ た、野生型 残基 39~42

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 7】

49	hIL-2R アル ファ(1~ 178)M25I/L4 2V	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSVYMLCT GNSSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQ PVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRAL HRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGECKP	ヒト	遮断剤	M25 の、 I25 への突 然変異;L42 の、V42 へ の突然変異
50	hIL-2R アル ファ(1~ 178)D4L/D5 Y/L42V	ELCLYDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSVYMLCT GNSSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQ PVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRAL HRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGECKP	ヒト	遮断剤	D4 の、L4 への突然変 異;D5 の、 Y5 への突 然変異;L42 の、V42 へ の突然変異
51	hIL-2R アル ファ(1~ 178)D4L/D5 Y/M25I/L42 V	ELCLYDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSVYMLCT GNSSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQ PVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRAL HRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGECKP	ヒト	遮断剤	D4 の、L4 への突然変 異;D5 の、 Y5 への突 然変異;M25 の、I25 へ の突然変 異;L42 の、 V42 への突 然変異
52~ 69	未使用				
遮断剤:IL-10R 配列					
1011	IL-10R ベー タ	MVPPPENVRMNSVNFKNILQWESPAFAKGNLTFTAQYLSYRIFQDKC MNTTLTECDFSSLSKYGDHILRVRAEFADEHSDWVNITFCPVDDTII GPPGMQVEVLADSLHMRFLAPKIENEYETWTMKNVYNSWTYNVQ	ヒト	遮断剤	野生型細胞 外ドメイン (ECD)

【表 1 - 2 8】

		YWKNGTDEKFQITPQYDFEVLRLNLEPWTTYCVQVRGFLPDRNKAG EWSEPVCEQTHDETVP			
1012	IL-10R アル ファ	HGTELPSPPSVWFEEFFHHILHWTPIPNQSESTCYEVALLRYGIESW NSISNCSQTLSDYDLTAVTLDLHSNGYRARVRAVDGSRHSNWTVTNT RFSVDEVTLTVGSVNLEIHNGFILGKIQLPRPKMAPANDTYESIFSHF REYEIAIRKVPGNFTFTHKKVKHENFSLTSGEVGEFCVQVKPSVASR SNKGMWSKEECISLTRQYFTVTN	ヒト	遮断剤	野生型細胞 外ドメイン
エンハンサー:IL-15R 配列					
1013	IL-15R アル ファ(1~175)	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLN KATNVAHWTTPSLKCIRDPAHVHQRPAAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSG KEPAASSPSSNNTAATTAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTP SQTAKNWELTASASHQPPGVYQGHSDTT	ヒト	サイトカ インエン ハンサー	野生型細胞 外ドメイン
1014	IL-15R アル ファ(1~170)	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLN KATNVAHWTTPSLKCIRDPAHVHQRPAAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSG KEPAASSPSSNNTAATTAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTP SQTAKNWELTASASHQPPGVYQGHSDTT	ヒト	サイトカ インエン ハンサー	野生型細胞 外ドメイン
1015	IL-15R アル ファ(1~77)	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLN KATNVAHWTTPSLKCIRDPAHVHQRPAAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSG KEPAASSPSSNNTAATTAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTP SQTAKNWELTASASHQPPGVYQGHSDTT	ヒト	サイトカ インエン ハンサー	野生型スシ ドメイン
遮断剤:IL-15R 配列					
1016	ヒト IL2R ベ ータ(1~214)	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRRWN QTECELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRV MAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHL EFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDTPQYEFQVRVKP LQGEFTTWSPPWSQPLAFRTKPAALGKDT	ヒト	遮断剤	全長細胞外 ドメイン
1017	ヒト IL2R ガ ンマ(1~240)	LNTTILTPNGNEDTTADFFLTMTPTDSLSVSTLPLPEVQCFVFNVEYM NCTWNSSSEPQPTNLTLYHYWYKNSDNDKVQKCSHYLFSEITSGCQ LQKKEIHLQYTFVVQLQDPREPRRQATQMLKLQNLVIPWAPENLTLH KLSESQLELNWNNRFLNHCLEHLVQYRTDWDHSWTEQSVDRHKF SLPSVDGQKRYTFRVRSRFLNPLCGSAQHWSEWSHPHWSNTSKEN PFLFALEA	ヒト	遮断剤	全長細胞外 ドメイン

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 9】

1018	ヒト IL2R ベータ(1~162)	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRRWN QTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRV MAIQDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHL EFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQ	ヒト	遮断剤	切断型細胞外ドメイン
1019	ヒト IL2R ベータ(1~120)	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRRWN QTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRV MAIQDFKPFENLRMAPISLQVVHVETH	ヒト	遮断剤	切断型細胞外ドメイン
遮断剤: CXCR3 配列					
1020	CXCR3	MVLEVSDHQVLNDAEVAALLENFSSSYDYGENSESDSCCTSPPCPD FSLNFDRAFLPALYSLLFLLGLLGNGAVAALLSRRTALSTDTFLLH LAVADTLVLTLPLWAVDAAVQWVFGSGLCKVAGALFNINFYAGALL LACISFDRLNIVHATQLYRRGPPARVTLTCLAVWGLCLLFALPDFIFL SAHHDERLNATHCQYNFPQVGRALRVLQLVAGFLLPLLVMAYCYA HILAVLLVSRGQRRRLRAMRLVVVVVAFALCWTPYHLVVLVDILMD LGALARNCGRESRVDVAKSVTSGLYMHCCNPLLYAFVGVKFRER MWMLLLRLGCPNQRGLQRQPSRRDSSWSETSEASYSG	ヒト	遮断剤	野生型
1021	CXCR3(22~42)	NFSSSYDYGENSEDSSSTSP	ヒト	遮断剤	N 末端断片
遮断剤: TGF- β R 配列					
1022	mTGF β RII(1~161)	IPPHVPK SDVEMEAQKD ASIHLSNRT IHPLKHFNSD VMASDNGGAV KLPQLCKFCD VRLSTCDNQK SCMSNCSITA ICEKPHEVCV AVWRKNDKNI TLETVCHDPK LTYHGFTLED AASPKCVMKE KKRAGETFFM CACNMEECND YIIFSEYTT SSPD	マウス	TGF β トラップ	リガンド受容体の野生型細胞外ドメイン
1023	huTGF β RII(1~136)	TIPPHVQK SVNNDMIVTD NNGAVKFPQL CKFCDVRFST CDNQKSCMSN CSITSICEKQ QEVCAVWRK NDENITLET CHDPKLPYHD FILEDAASPK CIMKEKKKPG ETFFMCSCSS DECNDNIIFS EEYNTSNPD	ヒト	TGF β トラップ	リガンド受容体の野生型細胞外ドメイン

10

20

【表 1 - 3 0】

薬物動態モデレーター					
70	hlgG1 の Fc	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	ヒト	半減期の延長	C 末端 K 残基の欠失
71	ヒト IgG1 K392D K409D の Fc ドメインポリペプチド配列	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPVLDSDGSFFLY SDLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	ヒト	半減期の延長	
72	ヒト血清アルブミン	RGVFRRDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIA FAQYLQCCPFEDHVKLNVETEFKTCVADESAENCDSLHTLFGD KLCT VATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFQHKDDNPPLRLVRPEVDV MCTA FHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTCCQAAD KAACLLPKLDELRLDEGKASSAKQRLKCSLQKFGERAFKAWAVARL SQRFPKA EFAEVSKLVTDLTQVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISS KLK ECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEA KDVF LGMFLYEYARRHPDYSVVLRLAKTYETTLKCCAAADPHECYAK VFDE FKPLVEEPQNLKQNCLEFQELGEYKFNALLVRYTKKVPQVSTPTL VEV SRNLGKVGSKCKHPEAKRMPACEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSD RVTKC CTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIK KQ	ヒト	半減期の延長	野生型

30

40

【表 1 - 3 1】

		TALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKETCFAEEG KKLV AASQAALGL			
73	mIgG1 の Fc	GCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTPKVTCTVVVDISKDDPEVQ FSWFVDDVEVHTAQTPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFK CRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTC MITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVNQ KSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNNHTEKSLSHSPGK	マウス	半減期の 延長	野生型
74	マウス IgG1 T252M の Fc ドメインボ リペプチド 配列	GCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTPKVTCTVVVDISKDDPEV QFSWFVDDVEVHTAQTPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFK KCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTC MITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVNQ KSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNNHTEKSLSHSPG	マウス	半減期の 延長	
75	hIgG1 の Fc ノブ L234A/L235 A	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVHLQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLV CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	ヒト	薬物動態 延長剤	FcγR への結 合を欠損さ せた、ヘテ ロ二量体の F c 融合アーム 1
76	hIgG1 の Fc ノブ (L234A/L235 A、H435R、 Y436F)	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVHLQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLV CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	ヒト	薬物動態 延長剤	FcγR への結 合を欠損さ せた/プロテ イン A への結 合を欠損さ せた、ヘテ ロ二量体の F c 融合アーム 1
77	hIgG1 の Fc ホール	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVHLQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLV	ヒト	薬物動態 延長剤	FcγR への結 合を欠損さ せた、ヘテ

【表 1 - 3 2】

	L234A/L235 A	CAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG			ロ二量体の F c 融合アーム 2
78	hIgG1 の Fc ホール (L234A/L235 A、H435R、 Y436F)	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVHLQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLV CAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG			FcγR への結 合を欠損さ せた/プロテ イン A への結 合を欠損さ せた、ヘテ ロ二量体の F c 融合アーム 2
79	未使用				
756	IgG1 の Fc(K360E/K4 09W)ノブ	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVHLQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTE NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLY SWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	ヒト	半減期の 延長	ノブ突然変 異
757	hIgG1 の Fc(Q347R/D 399V/F405T) ホール	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVHLQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFTLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	ヒト	半減期の 延長	ホール突然 変異
857	hIgG1 の Fc(L234A/L2 35A/P329G)	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVHLQD WLNGLKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	ヒト	薬物動態 延長剤	FcγR/CIq への結合低 下、エフェ クターレス
858	ヒト IgG1 の Fc(D356K;D)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVHLQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKELTK	ヒト	薬物動態 延長剤	ヘテロ二量 体の Fc 融 合アーム 2

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 3】

	399K)電荷変異体 2	NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG			
859	hlgG1 のFc(L234A/L235A/P329G/K360E/K409W)ノブ	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVHLQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELLENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	ヒト	薬物動態延長剤	FcgR/C1q への結合を低下させた、ヘテロ二量体の Fc 融合アーム 1
860	hlgG1 のFc(L234A/L235A/P329G/Q347R/D399V/F405T)ホール	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVHLQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	ヒト	薬物動態延長剤	FcgR/C1q への結合を低下させた、ヘテロ二量体の Fc 融合アーム 2
861	ヒト IgG1 のFc(L234A/L235A/P329G/K392D/K409D)電荷変異体 1	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVHLQDWWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	ヒト	薬物動態延長剤	FcgR/C1q への結合を低下させた、ヘテロ二量体の Fc 融合アーム 1
862	ヒト IgG1 のFc(L234A/L235A/P329G/D356K/D399K)電荷変異体 2	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVHLQDWWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	ヒト	薬物動態延長剤	FcgR/C1q への結合を低下させた、ヘテロ二量体の Fc

10

20

【表 1 - 3 4】

					融合アーム 2
871 ~ 899	未使用				
MMP 切断型セグメント					
80	MMP 切断部位のポリペプチド配列	GPLGVRG			
81	G112631 のポリペプチド配列	GPLGVRG			
82	G112632 のポリペプチド配列	GPLGLRG			
83	G112633 のポリペプチド配列	GPLGLAR			
84	G112634 のポリペプチド配列	GPAALVGA			
85	G112635 のポリペプチド配列	GPAALIGG			
86	G112636 のポリペプチド配列	GPLNLVGR			

30

40

50

【表 1 - 3 5】

87	G112637 の ポリペプチ ド配列	GPAGLVAD			
88	G112638 の ポリペプチ ド配列	GPANLVAP			
89	G112639 の ポリペプチ ド配列	VPLSLYSG			
90	G112640 の ポリペプチ ド配列	SGESPAYYTA			
91	MMP のコン センサスモ チーフ	PXXX _{Hy}			
92	MMP2 のコ ンセンサス モチーフ	(L/I)XXX _{Hy}			
93	MMP2 のコ ンセンサス モチーフ	X _{Hy} SXL			
94	MMP2 のコ ンセンサス モチーフ	HXXX _{Hy}			
95～ 119	未使用				
その他					
120	Gly-Ser リッ チリンカー	SGGGSGGGG			

10

20

【表 1 - 3 6】

	のポリペプ チド配列				
121 ～ 178	未使用				
179 ～ 700	表 2 を参照 されたい				
さらなるプロテアーゼ切断型配列					
配列 番号	切断するプ ロテアーゼ	配列			
701	MMP7	KRALGLPG			
702	MMP7	(DE) _{8R} PLALWRS(DR) ₈			
703	MMP9	PR(S/T)(L/I)(S/T)			
704	MMP9	LEATA			
705	MMP11	GGAANLVRGG			
706	MMP14	SGRIGFLRTA			
707	MMP	PLGLAG			
708	MMP	PLGLAX			
709	MMP	PLGC(me)AG			
710	MMP	ESPAYYTA			
711	MMP	RLQLKL			
712	MMP	RLQLKAC			
713	MMP、 MMP9、 MMP14	EP(Cit)G(Hof)YL			
714	ウロキナー ゼプラスミ ノーゲン活 性化因子 (uPA)	SGRSA			

30

40

50

【表 1 - 3 7】

715	ウロキナーゼプラスミノーゲン活性化因子 (uPA)	DAFK			
716	ウロキナーゼプラスミノーゲン活性化因子 (uPA)	GGGRR			
717	リソソーム (Lysosomal) 酵素	GFLG			
718	リソソーム 酵素	ALAL			
719	リソソーム 酵素	FK			
720	カテプシン B	NLL			
721	カテプシン D	PIC(Et)FF			
722	カテプシン K	GGPRGLPG			
723	前立腺特異的抗原	HSSKLQ			
724	前立腺特異的抗原	HSSKLQL			
725	前立腺特異的抗原	HSSKLQEDA			

10

20

【表 1 - 3 8】

726	単純ヘルペスウイルスプロテアーゼ	LVLASSSFGY			
727	HIV プロテアーゼ	GVSQNYPIVG			
728	CMV プロテアーゼ	GVVQASCRLA			
729	トロンビン	F(Pip)RS			
730	トロンビン	DPRSFL			
731	トロンビン	PPRSFL			
732	カスパーゼ 3	DEV D			
733	カスパーゼ 3	DEVDP			
734	カスパーゼ 3	KGSGDVEG			
735	インターロイキン 1 β 転換酵素	GWEHDG			
736	エンテロキナーゼ	EDDDDKA			
737	FAP	KQEQNPGST			
738	カリクレイン 2	GKAFRR			
739	プラスミン	DAFK			
740	プラスミン	DVLK			
741	プラスミン	DAFK			
742	TOP	ALLLALL			

30

40

50

【表 1 - 3 9】

増殖因子結合性ポリペプチド配列および増殖因子受容体結合性ポリペプチド配列					
配列番号	記載	配列	種	機能	注記
760	mTGFβRII (1~161)	IPPHVVK SDVEMEAQKD ASIHLSCNRT IHPLKHFNSD VMASDNGGAV KLPQLCKFCD VRLSTCDNQK SCMSNCS ITA ICEKPHEVCV AVWRKNDKNI TLETVCHDPK LTYHGFTLED AASPKCV MKE KKRAGETFFM CACNMEECND YIIFSEEYTT SSPD	マウス	TGF β ト ラップ	リガンド受 容体の野生 型細胞外ド メイン
761	huTGFβRII (1~136)	TIPPHVQK SVNNDMIVTD NNGAVKFPQL CKFCDVRFST CDNQKSCMS N CSITSICEKP QEVCVAVWRK NDENITLETV CHDPKLPYHD FILEDAA SPK CIMKEKKKPG ETFFMCS CSS DECNDNIIFS EEYNTSNPD	ヒト	TGF β トラップ	リガンド受 容体の野生 型細胞外ド メイン
773	抗 TGF β RII の VH 配列	QLQVQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISNSYFSWGWRQPPGKGLEWIGS FYYG EKYTYNPSLKSRTISIDTSKSQFSLKLSVTAADTAVYYCPRGPTMI RGVIDSWG QGTLVTVSS	ヒト	TGF β RII アンタゴ ニスト	TGF ベータ 受容体 II に 対する抗体 断片
774	抗 TGF β RII の VL 配列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRSYLAWYQQKPGQAPRLIYDAS NRAT GIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTKV EIK	ヒト	TGF β RII アンタゴ ニスト	TGF ベータ 受容体 II に 対する抗体 断片
775	抗 TGF β RII の scFv 配列	QLQVQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISNSYFSWGWRQPPGKGLEWIGS FYYG EKYTYNPSLKSRTISIDTSKSQFSLKLSVTAADTAVYYCPRGPTMI RGVIDSWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERA TLSCRASQSVRSYLAWYQQKPGQAPRLIYDASNRAT GIPARFSGSGSGTD FTLTSSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTKVEIK	ヒト	TGF β RII アンタゴ ニスト	TGF ベータ 受容体 II に 対する抗体 断片
776	抗 TGF β RII の scFv 配列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRSYLAWYQQKPGQAPRLIYDAS NRAT GIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTKV EIKGGGGSGGGSGGGGSQLQVQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISNSYF SWGWRQPPGKGLEWIGSFYYG EKYTYNPSLKSRTISIDTSKSQFSLKLS	ヒト	TGF β RII アンタゴ ニスト	TGF ベータ 受容体 II に 対する抗体 断片

【表 1 - 4 0】

		VTAADTAVYYCPRGPTMIRGVDSWG QGTLVTVSS			
777	抗 TGF β RII の VH 配列	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYSWGWRQPPGKGL EWIGS FYYSGITYYSPSLKSRIISEDTSKNQFSLKLSVTAADTAVY YCASGFTMIR GALDYWGQGTLLTVSS	ヒト	TGF β RII アンタゴ ニスト	TGF ベータ 受容体 II に 対する抗体 断片
778	抗 TGF β RII の VL 配列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRSFLAWYQQKPGQAPRLIYD AS NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQ GTKV EIK	ヒト	TGF β RII アンタゴ ニスト	TGF ベータ 受容体 II に 対する抗体 断片
779	抗 TGF β RII の scFv 配列	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYSWGWRQPPGKGL EWIGS FYYSGITYYSPSLKSRIISEDTSKNQFSLKLSVTAADTAVY YCASGFTMIR GALDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERAT LSCRASQSVRSFLAWYQQKPGQAPRLIYD ASNRATGIPARFSGSGSGTD FTLTSSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQ GTKVEIK	ヒト	TGF β RII アンタゴ ニスト	TGF ベータ 受容体 II に 対する抗体 断片
780	抗 TGF β RII の scFv 配列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRSFLAWYQQKPGQAPRLIYD AS NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQ GTKV EIKGGGGSGGGSGGGGSQLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSY SWGWRQPPGKGL EWIGSFYYSGITYYSPSLKSRIISEDTSKNQFSLKLSV TAADTAVY YCASGFTMIRGALDYWGQGTLLTVSS	ヒト	TGF β RII アンタゴ ニスト	TGF ベータ 受容体 II に 対する抗体 断片
炎症促進性サイトカインのポリペプチド					
配列番号	記載	配列	種	機能	注記
800	コンストラ クト B のポ リペプチド 配列:mIL2-2 ×(SG4)(配 列番号 1143)- MMPes1-2× (G4S)(配列	APTSSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYR NLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGLRHVLDLTQSKSFQ LEDAENFISNIRVTVVKLKGSDNTFECQFDDSEATVVDFLRRWIAFCQ SIISTSPQSGGGGGSGGGGGLGVRRGGGGSGGGGSELCLYDPPEVPN ATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTS NSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREP PPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKT GWTQPQLTCVDEREHHRLASEESQGSRSNPSESETSCPIITTTDFPQP TETAMTETFTVLTMEYKGCPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITITLTP KVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSV			

10

20

30

40

50

【表 1 - 4 1】

	番号 1142)- IL2R アルブ ア-mIgG1 Fe	SELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPI MDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLS HSPGK			
801	コンストラ クト GGG	APTSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYR NLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQ LEDAENFISNIRVTVVKLKGSNTFECQFDDDESATVVDFLRRWIAFSQ SIISTSPQSGGGGGGGGGVRLGPGGGGGGGGGGSELCLYDPPEVPN ATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTS NSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREP PPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKT GWTQPOLTCVDEREHHRLASEESQGSRNSSPESETSCPIITTTDFPQP TETTAMTETFTVLTMEYKGCPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTLTLP KVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTPREEQFNSTFRSV SELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPI MDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLS HSPGK			10
802	コンストラ クト AAA	APTSSTTKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISINIVILE LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTSGGGGGGGGGG PLGVRGGGGGGGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECK RGFRRIKSGSLYMLCTGNSSSHSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPE EQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVG QMVYYQCQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPOLICTGEMET SQFPGEKPAQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEY QSGGGGGDKTHTCPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG			20
803	コンストラ クト Y	APTSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYR NLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQ			

【表 1 - 4 2】

		LEDAENFISNIRVTVVKLKGSNTFECQFDDDESATVVDFLRRWIAFSQ SIISTSPQVRIQRKKEKMKETGPLGVRGGGGGGGGGGSELCLYDPPE VPNATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQ CTSNHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHC REPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKC GKTGWTQPOLTCVDEREHHRLASEESQGSRNSSPESETSCPIITTTDF PQPTETTAMTETFTVLTMEYKIEGRMDGCKPCICTVPEVSSVFIFPPK KDVLTLTLPKVTCTVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTPREE QFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGR PKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAE NYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHN HHTKSLSHSPGK			30
804	コンストラ クト AA	APTSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYR NLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQ LEDAENFISNIRVTVVKLKGSNTFECQFDDDESATVVDFLRRWIAFCQ SIISTSPQSGGFHRRKAGPLGVRGGGGGGGGGGSELCLYDPPEVPNA TFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSN SHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREPP WKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKTG WTQPOLTCVDEREHHRLASEESQGSRNSSPESETSCPIITTTDFPQPT TTAMTETFTVLTMEYKGCPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTLTLPKV TCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTPREEQFNSTFRSVSEL PIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPP KEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDT DGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLSHSPG K			40
805	コンストラ クト BB	APTSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYR NLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQ LEDAENFISNIRVTVVKLKGSNTFECQFDDDESATVVDFLRRWIAFCQ SIISTSPQSGGFHRRKAGVRLGPGGGGGGGGGGGSELCLYDPPEVPNA TFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSN SHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREPP WKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKTG			

【表 1 - 4 3】

		WTQPQLTCVDEREHHRLFLASEESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQPTE TTAMTETFVLTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTTITLTPKV TCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSEL PIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPP KEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDT DGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLSHSPG K			
806	コンストラ クト CC	APTSSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQHLEQLMDLQELLSRMENYR NLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQ LEDAENFISNIRVTVVKLKGSNTFECQFDDDESATVVDFLRRWIAFCQ SIISTSPQGGHHPHGHHPHGLGVRGGGGGSGGGGSELCLYDPPEVPN ATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTS NSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREP PPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKT GWTQPQLTCVDEREHHRLFLASEESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQP TETTAMTETFVLTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTTITLTP KVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSV SELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPKKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPI MDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLSHSPG K			
807	コンストラ クト DD	APTSSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQHLEQLMDLQELLSRMENYR NLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQ LEDAENFISNIRVTVVKLKGSNTFECQFDDDESATVVDFLRRWIAFCQ SIISTSPQGGHHPHGHHPHGLGVRGGGGGSGGGGSELCLYDPPEVPN ATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTS NSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREP PPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKT GWTQPQLTCVDEREHHRLFLASEESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQP TETTAMTETFVLTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTTITLTP KVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSV SELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPKKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPI			

10

20

【表 1 - 4 4】

		MDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLSHSPG K			
808	コンストラ クト EE	APTSSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQHLEQLMDLQELLSRMENYR NLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQ LEDAENFISNIRVTVVKLKGSNTFECQFDDDESATVVDFLRRWIAFCQ SIISTSPQSGGGGWSHWGVLGVRGGGGGSGGGGSELCLYDPPEVPNA TFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTS SHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREPP WKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKTG WTQPQLTCVDEREHHRLFLASEESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQPTE TTAMTETFVLTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTTITLTPKV TCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSEL PIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPP KEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDT DGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLSHSPG K			
809	コンストラ クト FF	APTSSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQHLEQLMDLQELLSRMENYR NLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQ LEDAENFISNIRVTVVKLKGSNTFECQFDDDESATVVDFLRRWIAFCQ SIISTSPQSGGGGWSHWGVLGVRGGGGGSGGGGSELCLYDPPEVPNA TFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTS SHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREPP WKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKTG WTQPQLTCVDEREHHRLFLASEESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQPTE TTAMTETFVLTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTTITLTPKV TCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSEL PIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPP KEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDT DGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLSHSPG K			
810	コンストラ クト GG	APTSSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQHLEQLMDLQELLSRMENYR NLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQ LEDAENFISNIRVTVVKLKGSNTFECQFDDDESATVVDFLRRWIAFCQ			

30

40

【表 1 - 4 5】

		SIISTSPQSGGKLWVLPKGPLGVRGGGGGSGGGGSELCLYDPPEVPN ATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRLGNSWSSNCQCTS NSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREP PPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKT GWTQPOLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSCPIITTTDFPQP TETTAMTETFLVTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTP KVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDDEVHTAQTQPREEQFNSTFRSV SELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPI MDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLS HSPGK			
811	コンストラ クト HH	APTSSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYR NLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQ LEDAENFISNIRVTVVKLKGSNTFECQFDDDESATVVDFLRRWIAFCQ SIISTSPQSGGKLWVLPKGVRLGPGGGGGSGGGGSELCLYDPPEVPN ATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRLGNSWSSNCQCTS NSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREP PPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKT GWTQPOLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSCPIITTTDFPQP TETTAMTETFLVTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTP KVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDDEVHTAQTQPREEQFNSTFRSV SELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPI MDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLS HSPGK			10
812	コンストラ クト II	APTSSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYR NLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQ LEDAENFISNIRVTVVKLKGSNTFECQFDDDESATVVDFLRRWIAFCQ SIISTSPQSLHERHLNNGPLGVRGGGGGSGGGGSELCLYDPPEVPN ATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRLGNSWSSNCQCTS NSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREP PPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKT GWTQPOLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSCPIITTTDFPQP			20

【表 1 - 4 6】

		TETTAMTETFLVTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTP KVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDDEVHTAQTQPREEQFNSTFRSV SELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPI MDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLS HSPGK			
813	コンストラ クト JJ	APTSSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYR NLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQ LEDAENFISNIRVTVVKLKGSNTFECQFDDDESATVVDFLRRWIAFCQ SIISTSPQSLHERHLNNGVRLGPGGGGGSGGGGSELCLYDPPEVPN ATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRLGNSWSSNCQCTS NSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREP PPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKT GWTQPOLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSCPIITTTDFPQP TETTAMTETFLVTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTP KVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDDEVHTAQTQPREEQFNSTFRSV SELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPI MDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLS HSPGK			30
814	コンストラ クト KK	APTSSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYR NLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQ LEDAENFISNIRVTVVKLKGSNTFECQFDDDESATVVDFLRRWIAFCQ SIISTSPQVRIQRKKEKMKETGVRLGPGGGGGSGGGGSELCLYDPPE VPNATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRLGNSWSSNCQ CTSNHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHC REPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKC GKTGWTQPOLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSCPIITTTDF PQPTETAMTETFLVTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLIT LTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDDEVHTAQTQPREEQFNSTFR SVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQV YTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNT			40

【表 1 - 4 7】

		QPIMDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKS LSHSPGK			
815	コンストラ クト LL	APTSSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYR NLKLPRLMTFFKYLKQATELKDLCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQ LEDAENFISNIRVTVVKLKGSNTFECQFDDDESATVVDFLRRWIAFCQ SIISTSPQSGGGGSGGGGGLGVRGFHRRKAGGSELCLYDPPEVPNA TFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTS SHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPP WKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKTG WTQPQLTCDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQPT TTAMTETFLVLTMEYKCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTPKV TCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDDEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSEL PIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPP KEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDT DGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPG K			10
816	コンストラ クト MM	APTSSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYR NLKLPRLMTFFKYLKQATELKDLCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQ LEDAENFISNIRVTVVKLKGSNTFECQFDDDESATVVDFLRRWIAFCQ SIISTSPQSGGGGSGGGGGLGVRGFHRRKAGGSELCLYDPPEVPNA TFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTS SHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPP WKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKTG WTQPQLTCDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQPT TTAMTETFLVLTMEYKCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTPKV TCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDDEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSEL PIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPP KEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDT DGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPG K			20
817	コンストラ クト NN	APTSSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYR NLKLPRLMTFFKYLKQATELKDLCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQ LEDAENFISNIRVTVVKLKGSNTFECQFDDDESATVVDFLRRWIAFCQ			

【表 1 - 4 8】

		SIISTSPQSGGGGSGGGGGLGVRGGHHHPHGHHPHELCLYDPPEVPN ATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTS NSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREP PPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKT GWTQPQLTCDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQ TETAMTETFLVLTMEYKCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTP KVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDDEVHTAQTQPREEQFNSTFRSV SELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPI MDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLS HSPGK			30
818	コンストラ クト OO	APTSSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYR NLKLPRLMTFFKYLKQATELKDLCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQ LEDAENFISNIRVTVVKLKGSNTFECQFDDDESATVVDFLRRWIAFCQ SIISTSPQSGGGGSGGGGGLGVRGGHHHPHGHHPHELCLYDPPEVPN ATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTS NSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREP PPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKT GWTQPQLTCDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQ TETAMTETFLVLTMEYKCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTP KVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDDEVHTAQTQPREEQFNSTFRSV SELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPI MDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLS HSPGK			40
819	コンストラ クト PP	APTSSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYR NLKLPRLMTFFKYLKQATELKDLCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQ LEDAENFISNIRVTVVKLKGSNTFECQFDDDESATVVDFLRRWIAFCQ SIISTSPQSGGGGSGGGGGLGVRGGGWSHWGGSELCLYDPPEVPNA TFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTS SHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPP WKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKTG WTQPQLTCDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQPT			

【表 1 - 4 9】

		TTAMTETFLVTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITITLTPKV TCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSEL PIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPP KEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDT DGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLSHSPG K			
820	コンストラ クト QQ	APTSSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYR NLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQ LEDAENFISNIRVTVVKLKGSNTFECQFDDDESATVVDFLRRWIAFCQ SIISTSPQSGGGGSGGGGGVRLGPGGGWSHWGGSELCLYDPPEVPNA TFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTS SHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPP WKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKTG WTQPQLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSCPIITTTDFPQPT TTAMTETFLVTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITITLTPKV TCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSEL PIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPP KEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDT DGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLSHSPG K			10
821	コンストラ クト RR	APTSSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYR NLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQ LEDAENFISNIRVTVVKLKGSNTFECQFDDDESATVVDFLRRWIAFCQ SIISTSPQSGGGGSGGGGGPLGVRGKLWVLPKGGSELCLYDPPEVPN ATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTS NSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREP PPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKT GWTQPQLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSCPIITTTDFPQ TETAMTETFLVTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITITLTP KVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSV SEL PIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPK EQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPI			20

【表 1 - 5 0】

		MDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLSH HSPGK			
822	コンストラ クト SS	APTSSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYR NLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQ LEDAENFISNIRVTVVKLKGSNTFECQFDDDESATVVDFLRRWIAFCQ SIISTSPQSGGGGSGGGGGVRLGPGKLWVLPKGGSELCLYDPPEVPN ATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTS NSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREP PPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKT GWTQPQLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSCPIITTTDFPQ TETAMTETFLVTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITITLTP KVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSV SEL PIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPK EQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPI MDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLSH HSPGK			30
823	コンストラ クト TT	APTSSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYR NLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQ LEDAENFISNIRVTVVKLKGSNTFECQFDDDESATVVDFLRRWIAFCQ SIISTSPQSGGGGSGGGGGPLGVRGLHERHLNNGELCLYDPPEVPN ATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTS NSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREP PPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKT GWTQPQLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSCPIITTTDFPQ TETAMTETFLVTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITITLTP KVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSV SEL PIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPK EQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPI MDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLSH HSPGK			40
824	コンストラ クト UU	APTSSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYR NLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQ LEDAENFISNIRVTVVKLKGSNTFECQFDDDESATVVDFLRRWIAFCQ			

【表 1 - 5 1】

		SIISTSPQSGGGGSGGGGSGVRLGPGHERHLNNNGELCLYDPPEVPN ATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRLGNSWSSNCQCTS NSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREP PPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKT GWTQPOLTCVDEREHHRLFLASEESQGSRNSSPESETSCPIITTTDFPQP TETTAMTETFLVTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTP KVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSV SELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPI MDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLS HSPGK			
825	コンストラ クト VV	APTSSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYR NLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQ LEDAENFISNIRVTVVKLKGSNTFECQFDDDESATVVDFLRRWIAFCQ SIISTSPQSGGGGHHHPHGLGVRGGGGGSGGGGSELCLYDPPEVPN ATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRLGNSWSSNCQCTS NSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREP PPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKT GWTQPOLTCVDEREHHRLFLASEESQGSRNSSPESETSCPIITTTDFPQP TETTAMTETFLVTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTP KVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSV SELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPI MDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLS HSPGK			10
826	コンストラ クト WW	APTSSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYR NLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQ LEDAENFISNIRVTVVKLKGSNTFECQFDDDESATVVDFLRRWIAFCQ SIISTSPQGGHHPSGGGGGGLGVRGGGGGSGGGGSELCLYDPPEVPN ATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRLGNSWSSNCQCTS NSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREP PPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKT GWTQPOLTCVDEREHHRLFLASEESQGSRNSSPESETSCPIITTTDFPQP			20

【表 1 - 5 2】

		TETTAMTETFLVTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTP KVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSV SELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPI MDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLS HSPGK			
827	コンストラ クト XX	APTSSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYR NLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQ LEDAENFISNIRVTVVKLKGSNTFECQFDDDESATVVDFLRRWIAFCQ SIISTSPQSGGGGSGGGGGLGVRGGHHHPHGGGSELCLYDPPEVPN ATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRLGNSWSSNCQCTS NSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREP PPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKT GWTQPOLTCVDEREHHRLFLASEESQGSRNSSPESETSCPIITTTDFPQP TETTAMTETFLVTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTP KVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSV SELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPI MDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLS HSPGK			30
828	コンストラ クト YY	APTSSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYR NLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQ LEDAENFISNIRVTVVKLKGSNTFECQFDDDESATVVDFLRRWIAFCQ SIISTSPQSGGGGSGGGGGLGVRGGGGGSGGGGSELCLYDPPEVPN ATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRLGNSWSSNCQCTS NSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREP PPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKT GWTQPOLTCVDEREHHRLFLASEESQGSRNSSPESETSCPIITTTDFPQP TETTAMTETFLVTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTP KVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSV SELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPI			40

【表 1 - 5 3】

		MDTDGSYFVYSKLNQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLSHSPGKGHHPHGHHPH			
829	コンストラクト ZZ	APTSSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQHLEQLMDLQELLSRMENYRNLKLPRLMTFFKYLKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLKGSNTFECQFDDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQSGGGGSGGGGGPLGVRGGGGGSGGGGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKTGWTPQLTCVDEREHHRLASEESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQPTETTAMTETFLVTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTPKVTVCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPMMDTDGSYFVYSKLNQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLSHSPGKGHHPH			10
830	コンストラクト UUU	APTSSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQHLEQLMDLQELLSRMENYRNLKLPRLMTFFKYLKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLKGSNTFECQFDDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQSGGGGSGGGGGPLGVRGVRIQRKKEKMKETGSELCLYDPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKTGWTPQLTCVDEREHHRLASEESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQPTETTAMTETFLVTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTPKVTVCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPMMDTDGSYFVYSKLNQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLSHSPGK			20
831	コンストラクト HHH	APTSSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQHLEQLMDLQELLSRMENYRNLKLPRLMTFFKYLKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLKGSNTFECQFDDDESATVVDFLRRWIAFCQ			

【表 1 - 5 4】

		SIISTSPQSGGGGSGGGGGPLGVRGGGGGSGGGGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKTGWTPQLTCVDEREHHRLASEESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQPTETTAMTETFLVTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTPKVTVCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPMMDTDGSYFVYSKLNQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLSHSPGKGSGVRIQRKKEKMKET			30
832	コンストラクト III	APTSSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQHLEQLMDLQELLSRMENYRNLKLPRLMTFFKYLKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLKGSNTFECQFDDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQVRIQRKKEKMKETGPLGVRGGGSKLWVLPKGSELCLYDPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKTGWTPQLTCVDEREHHRLASEESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQPTETTAMTETFLVTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTPKVTVCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPMMDTDGSYFVYSKLNQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLSHSPGK			40
833	コンストラクト JJJ	APTSSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQHLEQLMDLQELLSRMENYRNLKLPRLMTFFKYLKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLKGSNTFECQFDDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQKLWVLPKGGSGPLGVRGVRIQRKKEKMKETGSELCLYDPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKTGWTPQLTCVDEREHHRLASEESQGSRNSSPESETSCPITTTD			

【表 1 - 5 5】

		FPQPTETTAMTETFTVLTMEYKGCPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTI TLTPK VTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTF RSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQ VYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKN TQPIMDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTK SLSHSPGK			
834	コンストラ クト KKK	APTSSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYR NLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQ LEDAENFISNIRVTVVKLKGSNTFECQFDDDESATVVDFLRRWIAFCQ SIISTSPQTLTYTWSGGGSGPLGVRGGGGGGGGGGSELCLYDPPEVPN ATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTS NSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREP PPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQGRPAISICKMKCGKT GWTQPQLTCVDEREHRFLASEESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQP TETTAMTETFTVLTMEYKGCPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTI KVTCTVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSV SELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPI MDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSL HSPGK			10
835	コンストラ クト LLL	APTSSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYR NLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQ LEDAENFISNIRVTVVKLKGSNTFECQFDDDESATVVDFLRRWIAFCQ SIISTSPQVRIQRKKEKMKETGGSGPLGVRGVRIQRKKEKMKETGSE LCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGN SWSSNCQCTSNHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQ ENLTGHCREPPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQGRPAI SICKMKCGKTGWTQPQLTCVDEREHRFLASEESQGSRNSSPESETS CPITTTDFPQPETTAMTETFTVLTMEYKGCPCICTVPEVSSVFIFPPK PKDVLTI TLTPK VTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPRE EQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKG RPAQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPA			20

【表 1 - 5 6】

		ENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLH NHHTEKSLSHSPGK			
836	コンストラ クト MMM	APTSSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYR NLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQ LEDAENFISNIRVTVVKLKGSNTFECQFDDDESATVVDFLRRWIAFCQ SIISTSPQLHERHLNNGGSGPLGVRGVRIQRKKEKMKETGSELCLY DPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSS NCQCTSNHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLT GHCREPPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQGRPAISICK MKCGKTGWTQPQLTCVDEREHRFLASEESQGSRNSSPESETSCPIT TTDFPQPETTAMTETFTVLTMEYKGCPCICTVPEVSSVFIFPPKPKD VLTI TLTPK VTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQF NSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPK APQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAEN YKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNH HTEKSLSHSPGK			30
837	コンストラ クト CCC	APTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISINIVILE LKGETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGHHPHGHHPHG VRLGPGGGGGSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECK RGFRRIKSGSLYMLCTGNSSSHSSWDNQCCQCTSSATRNNTKQVTPQPE EQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVG QMYYYQCVOGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTPOLICTGEMET SQFPGEKPKQASPEGRPESETSLVTITDFIQTEMAATMETSIFTTEY QSGGGGGDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG			40
838	コンストラ クト DDD	APTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISINIVILE LKGETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGHHPHGHHPHG PLGVRGGGGGGSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECK			

【表 1 - 5 7】

		RGFRRIKSGSLYMLCTGNSSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPE EQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVG QM VYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMET SQFPGEKPKQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEY QGS GGGGDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG			
839	コンストラ クト EEE	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLCLEEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISININVILE LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTVRIQRKKEKMK ETGPLGVRGGGGSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNC ECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTP QPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHF VVGQM VYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGE METSQFPGEKPKQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIF TTEYQGS GGGGDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSGSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLS LSPG			10
840	コンストラ クト FFF	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLCLEEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISININVILE LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTVRIQRKKEKMK ETGPLGVRGGGGSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNC ECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTP QPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHF VVGQM VYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGE METSQFPGEKPKQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIF TTEYQGS GGGGDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV			20

【表 1 - 5 8】

		VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSGSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLS LSPG			
841	コンストラ クト NNN	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLCLEEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISININVILE LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTSGGKLWVLPKG PLGVRGGGGSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECK RGFRRIKSGSLYMLCTGNSSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPE EQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVG QM VYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMET SQFPGEKPKQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEY QGS GGGGDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG			30
842	コンストラ クト OOO	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLCLEEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISININVILE LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTVRIQRKKEKMK ETGPLGVRGGGSKLWVLPKGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTIL NCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQ VTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIY HFVVGQM VYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICT GEMETSQFPGEKPKQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETS IFTTEYQGS GGGGDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQK SLSLSPG			40
843	コンストラ クト PPP	APTSSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYR NLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQ			

【表 1 - 5 9】

		LEDAENFISNIRVTVVKLKGSNDTFECQFDDDESATVVDFLRRWIAFCQ SIISTSPQVRIQRKKEKMKETGGSGPLGVRGLHERHLNNGSELCLY DPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSS NCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTTTDMQKPTQSMHQENLT GHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICK MKCGKTGWTQPQLTCVDEREHHRLFLASEESQGSRNSSPESETSCPIT TTDFPQPTETTAMTETFTVLTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKD VLTITLTPKVTVCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQF NSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAFAFPAIEKTISKTKGRPK APQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAEN YKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNH HTEKSLSHSPGK			
844	コンストラ クト QQQ	APTSSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYR NLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQ LEDAENFISNIRVTVVKLKGSNDTFECQFDDDESATVVDFLRRWIAFCQ SIISTSPQSLRELHLDNNGGGLGVRGGGGGSGGGGSELCLYDPPEVPN ATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTS NSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTTTDMQKPTQSMHQENLTGHCREP PPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKT GWTQPQLTCVDEREHHRLFLASEESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQP TETTAMTETFTVLTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTP KVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSV SELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAFAFPAIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPKQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPI MDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSL HSPGK			10
845	コンストラ クト RRR	APTSSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYR NLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQ LEDAENFISNIRVTVVKLKGSNDTFECQFDDDESATVVDFLRRWIAFCQ SIISTSPQSGGGGGGGGGGGLGVRGLRELHLDNNGELCLYDPPEVPN ATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTS NSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTTTDMQKPTQSMHQENLTGHCREP PPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKT			20

【表 1 - 6 0】

		GWTQPQLTCVDEREHHRLFLASEESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQP TETTAMTETFTVLTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTP KVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSV SELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAFAFPAIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPKQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPI MDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSL HSPGK			
846	コンストラ クト SSS	APTSSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYR NLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQ LEDAENFISNIRVTVVKLKGSNDTFECQFDDDESATVVDFLRRWIAFCQ SIISTSPQLRELHLDNNGGSGPLGVRGVRIQRKKEKMKETGSELCLY DPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSS NCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTTTDMQKPTQSMHQENLT GHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICK MKCGKTGWTQPQLTCVDEREHHRLFLASEESQGSRNSSPESETSCPIT TTDFPQPTETTAMTETFTVLTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKD VLTITLTPKVTVCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQF NSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAFAFPAIEKTISKTKGRPK APQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAEN YKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNH HTEKSLSHSPGK			30
847	コンストラ クト TTT	APTSSSTSSSTAEEAQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYR NLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQ LEDAENFISNIRVTVVKLKGSNDTFECQFDDDESATVVDFLRRWIAFCQ SIISTSPQVRIQRKKEKMKETGGSGPLGVRGLRELHLDNNGSELCLY DPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSS NCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTTTDMQKPTQSMHQENLT GHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICK MKCGKTGWTQPQLTCVDEREHHRLFLASEESQGSRNSSPESETSCPIT TTDFPQPTETTAMTETFTVLTMEYKGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKD VLTITLTPKVTVCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQF NSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAFAFPAIEKTISKTKGRPK APQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAEN			40

10

20

30

40

【表 1 - 6 3】

		EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG			
1029	コンストラ クト AAAA	ITCPPMMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLN KATNVAHWTTPSLKCIRDPAHVQRPAAPSGSGSGSGSGSGSGSGSGS LQNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLL ELQVISLESGDASIHTVENLILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEK NIKEFLQSFVHIVQMFINTSSGGGGPLGVRGGGLRELHLDNNGGGGSG GGGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDR RRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGV RWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYF ERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDTPQYEFQV RVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDTGGGGSGEPKSSDKT HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG			10
1030	コンストラ クト BBBB	ITCPPMMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLN KATNVAHWTTPSLKCIRDPAHVQRPAAPSGSGSGSGSGSGSGSGSGS LQNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLL ELQVISLESGDASIHTVENLILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEK NIKEFLQSFVHIVQMFINTSSGGGGPLGVRGVRIQRKKEKMKETGGS KLWVLPKAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAW PDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCR EGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQAS HYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDTPQY FQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDTGGGGSGEPKSS DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK			20

【表 1 - 6 4】

		NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG			
1031	コンストラ クト CCCC	ITCPPMMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLN KATNVAHWTTPSLKCIRDPAHVQRPAAPSGSGSGSGSGSGSGSGSGS LQNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLL ELQVISLESGDASIHTVENLILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEK NIKEFLQSFVHIVQMFINTSSGGGGPLGVRGGSKLWVLPKGGSKLWV LPKGGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPD RRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREG VRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHY FERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDTPQYEFQ VRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDTGGGGSGEPKSSDK THTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG			30
1032	コンストラ クト GGGG	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGVRI QRKKEKMKETGPLGVRGTPVVRKGRCSCISTNQGTIHLQSLKDLKQ FAPSPCEKIEIATLKNQVQTCLNPDADVKELIKKWEKQVSQKKKQ KNGKKHQQKKVVKVRKSQRSRQKKT			40
1033	コンストラ クト HHHH	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKL WVLPKGGGGLGVRGTPVVRKGRCSCISTNQGTIHLQSLKDLKQFAPS PCEKIEIATLKNQVQTCLNPDADVKELIKKWEKQVSQKKKQKNG KKHQQKKVVKVRKSQRSRQKKT			

【表 1 - 6 5】

1034	コンストラクト III	HHHHHHGGSGDAHSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQCCPF EDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRET YGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDMCTAFH DNEETFLKKYLYEIAARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFECCQAADKA ACLLPKLDELDEGKASSAKQRLKASLQKFGERAFAKAWAVARLSQ RFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADRADLAKYICEN QDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKD VCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLRLAKTYETTLKCK CAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGEYKFQNAL LVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYL SVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK EFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAV MDDFAAFVEKCKKADDKETCFEEGKKLVAASQAALGLGGKLWVL PKGSGPLGVRGTPVVRKGRCSCISTNQGTIHLQSLKDLKQFAPSPSC KIEIATLKNGVQTCLNPDSADVKELIKKEKQVVSQKKKQKNGKKH QKKKVLKVRKSQRSRQKKT			
1035	コンストラクト JJJ	HHHHHHGGSGDAHSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQCCPF EDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRET YGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDMCTAFH DNEETFLKKYLYEIAARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFECCQAADKA ACLLPKLDELDEGKASSAKQRLKASLQKFGERAFAKAWAVARLSQ RFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADRADLAKYICEN QDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKD VCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLRLAKTYETTLKCK CAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGEYKFQNAL LVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYL SVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK EFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAV MDDFAAFVEKCKKADDKETCFEEGKKLVAASQAALGLVRIQRKKE KMKETGPLGVRGTPVVRKGRCSCISTNQGTIHLQSLKDLKQFAPSPS CEKIEIATLKNGVQTCLNPDSADVKELIKKEKQVVSQKKKQKNGK KHQKKKVLKVRKSQRSRQKKT			

10

20

【表 1 - 6 6】

1036	コンストラクト KKKK のアーム 1	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLL IYSASFLYSGVPSRFSRSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQHYHTTP TFGQGTKVEIKGGGGSGGGSGGGGASEVQLVESGGGLVQPGGSLRL SCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKG RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWG QGTLVTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVVLHQQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQK LSLSPG			トラスツズ マブ scFv(VL- VH)-hulG1 Fc ノブ
1037	コンストラクト KKKK のアーム 2	APTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVLE LKGSETTFMCEYADETATVEFLNRWITFSQSIISTLTSGGKLWVLPKG PLGVRGGGGSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECK RGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCCQTSSATRNITKQVTPQPE EQKERKTTMQSPMQPVDQASLPGHCREPPWENEATERIYHFVVG QMYYYQCQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMET SQFPGEKPKASPEGRPESETSLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEY QGGGGGGEKSSDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPR VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT PPVLDSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKS LSLSPG			ヒトリンカ ーポリペプ チド- IL2(TME)- hulG1 Fc ホール
1038	コンストラクト LLLL のアーム 1	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLL IYSASFLYSGVPSRFSRSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQHYHTTP TFGQGTKVEIKGGGGSGGGSGGGGASEVQLVESGGGLVQPGGSLRL SCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKG RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWG QGTLVTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP			トラスツズ マブ scFv(VL- VH)-hulG1 Fc ノブ

30

40

【表 1 - 6 7】

		QVYTLPPSRDELLENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSGDSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQK SLSLSPG		
1039	コンストラ クト LLLL の アーム 2	APTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLCLEEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLE LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTVRIQRKKEKMK ETGPLGVRRGGGGSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNC ECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSSHSSWDNQCQCTSSATRNNTTKQVTP QPPEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHF VVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTPQLICTGE METSQFPGEKPKQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIF TTEYQSGGGGEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPRVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHY TQKSLSLSPG		ヒトリンカ ーポリペプ チド- IL2(TME)- hulG1 Fc ホール
1040	コンストラ クト MMMM の アーム 1	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRNGSPRLLIK YASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLNSNSVESEDIADYCYQNNNWPTTF GAGTKLELKRGGGGSGGGGSGGGASQVQLKQSGPGLVQPSQSL CTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKLEWLGVIWSGGNTDYNTPTFSRL SINKDNSKSQVFFKMNSLQSNDAIYYCARALTYDYEFAYWGQGT LVTVSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELLENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGDSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSL SPG		セツキシマ ブ scFv(VL- VH)-hulG1 Fc ノブ
1041	コンストラ クト MMMM の アーム 2	APTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLCLEEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLE LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTVSGGKLWVLPKG PLGVRRGGGGSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECK RGFRRIKSGSLYMLCTGNSSSHSSWDNQCQCTSSATRNNTTKQVTPQPE		ヒトリンカ ーポリペプ チド- IL2(TME)-

10

20

【表 1 - 6 8】

		EQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVG QMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTPQLICTGEMET SQFPGEKPKQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEY QSGGGGEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPR VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PPVLDSGDSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSL LSLSPG		hulG1 Fc ホール
1042	コンストラ クト NNNN	APTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLCLEEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLE LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTVRIQRKKEKMK ETGPLGVRRGGGGSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNC ECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSSHSSWDNQCQCTSSATRNNTTKQVTP QPPEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHF VVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTPQLICTGE METSQFPGEKPKQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIF TTEYQSGGGGDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP VLDSDGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSL LSPGGGSGKLWVLPK		hulL2(C125 S)- VRIQRKKE KMKET(配 列番号 1139)- MMPes1_(G 4S)(配列番 号 1142)× 2-hulL2Ra(1 ~ 219;M25I)- GSGGGG(配列番号 1138)- hulG1Fc- GGSGKLW VLPK(配列 番号 1164)
1043	コンストラ クト SSSS	APTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLCLEEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLE LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTVRIQRKKEKMK ETGPLGVRRGGGGSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNC		hulL2(C125 S)- VRIQRKKE KMKET(配

30

40

【表 1 - 6 9】

		ECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNNTTKQVTP QPPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHF VVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGE METSQFPGEKPKQASPEGRPESETSLVTTTDFQIQTEMAATMETSIF TTEYQSGGGGDKTHTCPPCAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGSGLRELHLDDNN		列番号 1139)- MMPes1_(G 4S)(配列番 号 1142)× 2-huL2Ra(1 ~ 219;M25I)- GSGGGG(配列番号 1138)- hulG1Fc- GSGGLREL HLDDNN(配 列番号 1165)
1044	コンストラ クト OOOO	APTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLE LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTSGGGGSGGGGG PLGVRGLRELHLDDNNGELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECK RGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNNTTKQVTPQPE EQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVG QMYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMET SQFPGEKPKQASPEGRPESETSLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEY QSGGGGDKTHTCPPCAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G		huL2(C125 S)-2× (SG4)(配列 番号 1143)- MMPes1- LRELHLDDN N(配列番号 188)- huL2Ra(1 ~ 219;M25I)- GSGGGG(配列番号 1138)- hulG1Fc

10

20

【表 1 - 7 0】

1045	コンストラ クト IIIII	APTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLE LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTSGGKLWVLPKG PLGVRGGGGSGGGGSELDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECK RGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNNTTKQVTPQPE EQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVG QMYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMET SQFPGEKPKQASPEGRPESETSLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEY QSGGGGDKTHTCPPCAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GGGSGVRIQRKKEKMKET		huL2(C125 S)- SGGKLWV LPK(配列番 号 1154)- MMPes1-2 ×(G4S)(配 列番号 1142)- huL2Ra(1 ~ 219;M25I)- GSGGGG(配列番号 1138)- hulG1- VRIQRKKE KMKET(配 列番号 1139)
1046	コンストラ クト JJJJ	APTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLE LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTSGGKLWVLPKG PLGVRGGGGSGGGGSELDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECK RGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNNTTKQVTPQPE EQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVG QMYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMET SQFPGEKPKQASPEGRPESETSLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEY QSGGGGDKTHTCPPCAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLD		huL2(C125 S)- SGGKLWV LPK(配列番 号 1154)- MMPes1-2 ×(G4S)(配 列番号 1142)- huL2Ra(1 ~

30

40

【表 1 - 7 1】

		SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GGGSGLRELHLDNN			219;M251)- GSGGGG(配列番号 1138)- huIgG1- LRELHLDN N(配列番号 188)
1047	コンストラ クト KKKKK	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELLENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSG SFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRTQKSLSLSPGGG GSGGGGGPLGVRGGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGI NNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQ SKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWIT FSQSIISTLT			Fe ノブ- MMPes1- hull2
1048	コンストラ クトLLLL	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLE LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTVRIQRKKEKMK ETGPLGVRGGGGGSGGGGSGGGGSELDDDPPEIPHATFKAMAYKE GTILNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRN TKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEAT ERIYHFVVGQMVVYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQP QLICTGEMETSQFPGEKPKQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAA TMTSIFTTEYQSGGGGEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELLENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPVLDSGFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNRTQKSLSLSPG			hIL2(C125S) - VRIQRKKE KMKET(配 列番号 1139)- MMPes1-3 ×(G4S)(配 列番号 1142)- hIL2Ra(M25 1)- GSGGGG(配列番号 1138)-

10

20

【表 1 - 7 2】

					huIgG1 Fe ノブ
1049	コンストラ クト MMMMM	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLE LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTSGGKLWVLPKG PLGVRGGGGGSGGGGSGGGGSELDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTI LNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRN TKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIY HFVVGQMVVYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICT GEMETSQFPGEKPKQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETS IFTTEYQSGGGGEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELLENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPVLDSGFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRT TQKSLSLSPG			hIL2(C125S) - SGGKLWV LPK(配列番 号 1154)- MMPes1-3 ×(G4S)(配 列番号 1142)- hIL2Ra(M25 1)- GSGGGG(配列番号 1138)- huIgG1 Fe ノブ
1050	コンストラ クト NNNNN	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLE LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTVRIQRKKEKMK ETGPLGVRGGGGGSGGGGSGGGGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVW SQDGLAQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAP DSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQV VHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLK QKQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSQPLAFRTKPA ALGKDGSGGGGEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELLENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPVLDSGFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRT QKSLSLSPG			huil2- VRIQRKKE KMKET(配 列番号 1139)- mmpes1- il2Rb-Fe ノ ブ

30

40

50

【表 1 - 7 3】

1051	コンストラクト OOOOO	APTSSSTKKTLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLE LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTSGGKLWVLPKG PLGVRGGGGSGGGSGGGSSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQD GALQDTSQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQ KLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQVVHV ETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQE WICLETLPDQTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSQPLAFRTKPAALGK DGSGGGEPKSSDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQV YTLPPSRDELLENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP VLDSGGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFQKSLSL SPG			huil2- KLWVLPK(配列番号 200)- mmpcs1- il2Rb-Fc ノ ブ
1052	コンストラクト PPPPP	EPKSSDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPRVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVVSDG SFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG			空の Fe ホ ール
1053	コンストラクト QQQQQ	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSQVHAWPDRRRWN QTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRV MAIQDFKPFENLRMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHL EFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDQTQYEFQVRVKP LQGEFTTWSQPLAFRTKPAALGKDGSGGGSGGGSGGGSEPES SDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPRVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVVSDG SFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG			huil2Rb 細 胞外ドメイ ン-3× (G4S)(配列 番号 1142)- Fc ホール
1054	コンストラクト TTTTT	EPKSSDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPRVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVVSDG			Fe ホール- B2G1

10

20

【表 1 - 7 4】

		SFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG GGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGVQLVESGGGLVQAGGSLRLSC AASGRTFSNYFAGWFRQPPGEEREFVASISWGGDRMFYTDVKGRT TISRDNKNTVDLQMNLSKPEDTAVYYCSADRFATALYNGNGNYWG QGTQVTVSS			
1055	コンストラクト RRRRR	EPKSSDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPRVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVVSDG SFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG GGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSC AASGRTFIGYTMGWFRQAPGKEREFVASIWRGDRTRYADSVKGRFT ISGDNKNTVYLRMNSMKPEDTAVYYCAARSGSHFSPFDYWGQGT QVSVSS			Fe ホール- B2d2b
1056	コンストラクト SSSSS	EPKSSDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPRVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVVSDG SFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG GGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCE VSGRILYIMGWFRQVPGKDREFVAGILWSSTKYGDFVNGRFTISRDN VKNTVSLQMNLSKPEDTAVYYCAAIRRGQDIPTISSEYNYWGQGT QVTVSS			Fe ホール- B2C10
1057	コンストラクト UUUUU	EPKSSDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPRVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVVSDG SFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG GGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCE VSGRILYIMGWFRQVPGKDREFVAGILWSSTKYGDFVNGRFTISRDN VKNTVSLQMNLSKPEDTAVYYCAAIRRGQDIPTISSEYNYWGQGT QVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQA GGSLRLSCAASGRTFIGYTMGWFRQAPGKEREFVASIWRGDRTRYA			Fe ホール- B2C10-5× (G4S)(配列 番号 1142)- B2D2b

30

40

【表 1 - 7 5】

		DSVKGRFTISGDNAKNTVYLRMNSMKPEDTAVYYCAARSGSHFPSF DYWGQGTQVSVSS			
1058	コンストラ クト VVVVV	EPKSSDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAGGQPREPRVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLVSDG SFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG GGSGGGGGSGGGGGSGGGGGSGGGGGSGVQLVESGGGLVQAGGSLRLSC AASGRTFSNYFAGWFRQPPGEEREFVASISWGGDRMFYTDVAVKGRF TISRDNANTVDLQMNLSKPEDTAVYYCSADRFATALYNGNGNYWG QGTQVTVSSGGGGSGGGGGSGGGGGSGGGGGSGGGGGSEVQLVESGGGL VQAGGSLRLSCAASGRTFIGYTMGWFRQAPGKEREFVASIWRGDRTRY ADSVKGRFTISGDNAKNTVYLRMNSMKPEDTAVYYCAARSGSHF PSFDYWGQGTQVSVSS			Fe ホール- B2G1-5× (G4S)(配列 番号 1142)- B2D2b
1059	コンストラ クト WWWWW	EPKSSDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAGGQPREPRVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLVSDG SFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG GGSLRLSCAASGRTFSNYFAGWFRQPPGEEREFVASISWGGDRMFY TDAVKGRFTISRDNANTVDLQMNLSKPEDTAVYYCSADRFATALYN GNGNYWGQGTQVTVSS			Fe ホール- B2D2b-5× (G4S)(配列 番号 1142)- B2G1
1060	コンストラ クト XXXXX	EPKSSDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAGGQPREPRVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLVSDG SFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG GGSGGGGGSGGGGGSGGGGGSGGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSC AASGRTFIGYTMGWFRQAPGKEREFVASIWRGDRTRYADSVKGRFT ISGDNAKNTVYLRMNSMKPEDTAVYYCAARSGSHFPSFDYWGQGT QVSVSSGGGGSGGGGGSGGGGGSGGGGGSGGGGGSGVQLVESGGGLVQ AGGSLRLSCAASGRTFSNYFAGWFRQPPGEEREFVASISWGGDRMFY TDAVKGRFTISRDNANTVDLQMNLSKPEDTAVYYCSADRFATALYN GNGNYWGQGTQVTVSS			Fe ホール- B2D2b-5× (G4S)(配列 番号 1142)- B2C10

10

20

【表 1 - 7 6】

		ISGDNAKNTVYLRMNSMKPEDTAVYYCAARSGSHFPSFDYWGQGT QVSVSSGGGGSGGGGGSGGGGGSGGGGGSGGGGGSEVQLVESGGGLVQ PAGGSLRLSCEVSGRILYIMGWFRQVPGKDREFVAGILWSSTKYGDFVN GRFTISRDNVKNVSLQMNLSKPEDTAVYYCAAIRRGQDIPTISSEY NYWGQGTQVTVSS			
1061	コンストラ クト YYYYY	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCEVSGRILYIMGWFRQVPGKDREFVA GILWSSTKYGDFVNGRFTISRDNVKNVSLQMNLSKPEDTAVYYCA AAIRRGQDIPTISSEYNYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGGSGGGGGSGG GGSGGGGSEPKSSDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAGGQPREPR VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPG			B2C10-5× (G4S)(配列 番号 1142)- Fe ホール
1062	コンストラ クト ZZZZ	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSNYFAGWFRQPPGEEREF VASISWGGDRMFYTDVAVKGRFTISRDNANTVDLQMNLSKPEDTAV YYCSADRFATALYNGNGNYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGGSGGGGG GGGGSGGGGSEPKSSDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAGGQPR EPRVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG			B2G1-5× (G4S)(配列 番号 1142)- Fe ホール
1063	コンストラ クト AAAAA	EPKSSDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAGGQPREPRVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLVSDG SFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG GGSGGGGGSGGGGGSGGGGGSGGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSC AASGRTFIGYTMGWFRQAPGKEREFVASIWRGDRTRYADSVKGRFT ISGDNAKNTVYLRMNSMKPEDTAVYYCAARSGSHFPSFDYWGQGT QVSVSS			B2D2b-5× (G4S)(配列 番号 1142)- Fe ホール

30

40

【表 1 - 7 7】

1064	コンストラクト BBBBBB	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELLENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSLWTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNRFQKSLSLSPGGGSGGGGGGGLGVRGGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT			Fe ノブ-MMPcs1-huIL2(C125S)
1065	コンストラクト CCCCC	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTSGGGGSGGGGGPLGVRGLRELHLNNGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSSHSSWDNQCQCTSSATRNNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEKPKQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQSGGGGEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELLENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSLWTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNRFQKSLSLSPG			hIL2(C125S)-2×(SG4)(配列番号 1143)-MMPcs1-LRELHLDN(配列番号 188)-1×(G4S)(配列番号 1142)-hIL2Ra(M25I)-GSGGGG(配列番号 1138)-huIgG1 Fe ノブ
1066	コンストラクト DDDDDD	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTVRIQRKKEKMKETGPLGVRGGGGSGGGGSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSSHSSWDNQCQCTSSATRNNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPWENEAT			hIL2(C125S)-VRIQRKKEKMKET-MMPcs1-3×(G4S)(配

10

20

【表 1 - 7 8】

		ERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEKPKQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQSGGGGEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELLENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSLWTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG			列番号 1142)-hIL2Ra(M25I)-GSGGGG(配列番号 1138)-huIgG1 Fe
1067	コンストラクト EEEEEE	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTSGGKLWVLPKGPLGVRGGGGGSGGGGSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSSHSSWDNQCQCTSSATRNNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEKPKQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQSGGGGEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELLENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSLWTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG			hIL2(C125S)-SGGKLWVLPK(配列番号 1154)-MMPcs1-3×(G4S)(配列番号 1142)-hIL2Ra(M25I)-GSGGGG(配列番号 1138)-huIgG1 Fe
1068	コンストラクト FFFFFF	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTSGGGGSGGGGGPLGVRGLRELHLNNGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSSHSSWDNQCQCTSSATRNNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEKPKQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQSGGGGEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELLENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSLWTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG			hIL2(C125S)-2×(SG4)(配列番号 1143)-MMPcs1-LRELHLDN(配列番号 188)-1×

30

40

10

20

30

40

【表 1 - 8 1】

		KAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSSHSSWDNQCCQCTSSATRNNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEKPKQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQ			
1074	コンストラクト LLLLLL	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGGSGGGGGSGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCEVSGRILYIMGWFRQVPGKDREFVAGILWSSTKYGDFVNGRFTISRDNVKNTVSLQMNSLKPEDTAVYYCAAIRRGQDIPITISSEYNYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGGSGGGGGSGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCLASRTLSTFNVMAYWRQAPEKERELVAHVNTNGTTLVADSVKGRFTISRDTYKNTVDLQMSKLPEDTAVYYCRFWRGRYEWGQGTQVTVSS			Fe ホール- B2C10-5× (G4S)(配列 番号 1142)- B1C3
1075	コンストラクト MMMMMM	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGGSGGGGGSGGGGGSQVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRFTSNYFAGWFRQPPGEEREFVASISWGGDRMFYTDVAVKGRFTISRDNKNTVDLQMNSLKPEDTAVYYCSADRFATALYNGNGNYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGGSGGGGGSGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGESLRLSCLASRTLSTFNVMAYWRQAPEKERELVAHVNTNGTTLVADSVKGRFTISRDTYKNTVDLQMSKLPEDTAVYYCRFWRGRYEWGQGTQVTVSS			Fe ホール- B2G1-5× (G4S)(配列 番号 1142)- B1C3
1076	コンストラクト NNNNNN	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDG			Fe ホール- B2D2b-5× (G4S)(配列

10

20

【表 1 - 8 2】

		SFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGGSGGGGGSGGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRFTFIGYTMGWFRQAPGKEREFVASIWRGDRTRYADSVKGRFTISGDNAKNTVYLRMNSMKPEDTAVYYCAARSGSHFSPFDYWGQGTQVSVSSGGGGSGGGGGSGGGGGSGGGGGSQVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRFTSNYFAGWFRQPPGEEREFVASISWGGDRMFYTDVAVKGRFTISRDNKNTVDLQMNSLKPEDTAVYYCSADRFATALYNGNGNYWGQGTQVTVSS			番号 1142)- B1C3
1077	コンストラクト OOOOOO	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSSHSSWDNQCCQCTSSATRNNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEKPKQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQGGGGSGGGGGSGGGGGSGGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCLASRTLSTFNVMAYWRQAPEKERELVAHVNTNGTTLVADSVKGRFTISRDNKNTVDLQMNSLKPEDTAVYYCSADRFATALYNGNGNYWGQGTQVTVSS			hulL2Ra(M2 51;1~219)-3 ×(G4S)(配 列番号 1142)-Fe ホール
1078	コンストラクト PPPPPP	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTILNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSSHSSWDNQCCQCTSSATRNNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEKPKQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQGGGGSGGGGGSGGGGGSGGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCLASRTLSTFNVMAYWRQAPEKERELVAHVNTNGTTLVADSVKGRFTISRDNKNTVDLQMNSLKPEDTAVYYCSADRFATALYNGNGNYWGQGTQVTVSS			hulL2Ra(M2 51;1~219)-5 ×(G4S)(配 列番号 1142)-Fe ホール
1079	コンストラクト QQQQQQ	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVNLAKSNFHLRPRDLISINIVILELKGSETTFMCEYADETATIEFLNRWITFSQSIISTLTSGGGGGSGGGGGPLGVRGGGGGGSGGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK			hulL2(C125 S)-3× (G4S)(配列

30

40

【表 1 - 8 3】

		KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELLENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEA LHNRFTQKSLSLSPG			番号 1142)- Fc ノブ
1080	コンストラ クト RRRRRR	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELLENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGG GSVRIQRKKEKMKETGGGGGGLGVRGGGGGSAPTSSSTKKTQLQLE HLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEE LKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADE TATIVEFLNRWITFSQSIISTLT			Fc ノブ- VRIQRKKE KMKET(配 列番号 1139)- MMPesI- hulL2(C125 S)
1081	コンストラ クト SSSSSS	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELLENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGG GSKLWVLPKGGGGGGLGVRGGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLDL QMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEE VLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFSQSIISTLT			Fc ノブ- SGGKLWV LPK(配列番 号 1154)- MMPesI- hulL2(C125 S)
1082	コンストラ クト TTTTTT	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELLENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGG GSLRELHLDNNGGGGGGLGVRGGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLL DLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPL EEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFSQSIISTLT			Fc ノブ- LRELHLDN N(配列番号 188)- MMPesI- hulL2(C125 S)

10

20

【表 1 - 8 4】

1083	コンストラ クト UUUUUU	APTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVIVLE LKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGGGGGP LGVRGGGSLRELHLDNNGGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELLENQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFCSC VMHEALHNRFTQKSLSLSPG			hulL2(C125 S)-2× (G4S)(配列 番号 1142)- MMPesI- LRELHLDN N(配列番号 188)-1× (G4S)(配列 番号 1142)- Fc ノブ
1084	コンストラ クト VVVVVV	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKSLSLSPGGG GGSGGGSGGGSGGGSGGGGSQVQLVESGGGLVQAGGSLRLSC AASGRFTSNYFAGWFRQPPGEERFVASISWGGDRMFYTDVAVKGRF TISRDAKNTVDLQMNLSLKPEDTAVVYCSADRFATALYNGNGNYWG QGTQVTVSSGSGGVRIQRKKEKMKET			Fc ホール- B2G1- GSGG(配列 番号 1166)- VRIQRKKE KMKET(配 列番号 1139)
1085	コンストラ クト WWWWWW	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKSLSLSPGGG GGSGGGSGGGSGGGSGGGGSQVQLVESGGGLVQAGGSLRLSC AASGRFTSNYFAGWFRQPPGEERFVASISWGGDRMFYTDVAVKGRF TISRDAKNTVDLQMNLSLKPEDTAVVYCSADRFATALYNGNGNYWG QGTQVTVSSGSGGLRELHLDNN			Fc ホール- B2G1- GSGG(配列 番号 1166)- LRELHLDN N(配列番号 188)
1086	コンストラ クト XXXXXX	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPSR			Fc ホール- B2G1- GSGG(配列

30

40

【表 1 - 8 5】

		DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDG SFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG GGSGGGGGSGGGGGSGGGGGSGGGGGSGVQLVESGGGLVQAGGSLRLSC AASGRTFSNYFAGWFRQPPGEEREFVASISWGGDRMFYTDVAKGRF TISRDNAKNTVDLQMNLSKPEDTAVYYCSADRFATALYNGNGNYWG QGTQVTVSSSGSGGKLWVLPK		番号 1166)- KLWVLPK(配列番号 200)
1087	コンストラ クト YYYYYY	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPRVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDG SFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG GGSGGGGGSGGGGGSGGGGGSGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCE VSGRILYIMGWFRQVPGKDREFVAGILWSSTKYGDFVNGRFTISRDN VKNTVSLQMNLSKPEDTAVYYCAAIRRGQDIPTISSEYNYWGQGT QVTVSSSGSGGVRIQRKKEKMKET		Fe ホール- B2C10- GSGG(配列 番号 1166)- VRIQRKKE KMKET(配 列番号 1139)
1088	コンストラ クト ZZZZZ	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPRVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDG SFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG GGSGGGGGSGGGGGSGGGGGSGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCE VSGRILYIMGWFRQVPGKDREFVAGILWSSTKYGDFVNGRFTISRDN VKNTVSLQMNLSKPEDTAVYYCAAIRRGQDIPTISSEYNYWGQGT QVTVSSSGGGLRELHLDNN		Fe ホール- B2C10- GSGG(配列 番号 1166)- LRELHLDN N(配列番号 188)
1089	コンストラ クト AAAAAAA	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPRVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDG SFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG GGSGGGGGSGGGGGSGGGGGSGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCE VSGRILYIMGWFRQVPGKDREFVAGILWSSTKYGDFVNGRFTISRDN VKNTVSLQMNLSKPEDTAVYYCAAIRRGQDIPTISSEYNYWGQGT QVTVSSSGSGGKLWVLPK		Fe ホール- B2C10- GSGG(配列 番号 1166)- KLWVLPK(配列番号 200)

10

20

【表 1 - 8 6】

1090	コンストラ クト BBBBBBB	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPRVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDG SFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG GGSGGGGGSGGGGGSGGGGGSGGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSC AASGRTFIGYTMGWFRQAPGKEREFVASIWRGDRTRYADSVKGRFT ISGDNAKNTVYLRMNSMKPEDTAVYYCAARSGSHFPSFDYWGQGT QVSVSSSGSGGVRIQRKKEKMKET		Fe ホール- B2D2b- GSGG(配列 番号 1166)- VRIQRKKE KMKET(配 列番号 1139)
1091	コンストラ クト CCCCCCC	SEPSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPRVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDG SFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG GGSGGGGGSGGGGGSGGGGGSGGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSC AASGRTFIGYTMGWFRQAPGKEREFVASIWRGDRTRYADSVKGRFT ISGDNAKNTVYLRMNSMKPEDTAVYYCAARSGSHFPSFDYWGQGT QVSVSSSGGGLRELHLDNN		Fe ホール- B2D2b- GSGG(配列 番号 1166)- LRELHLDN N(配列番号 188)
1092	コンストラ クト DDDDDDD	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPRVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDG SFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG GGSGGGGGSGGGGGSGGGGGSGGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSC AASGRTFIGYTMGWFRQAPGKEREFVASIWRGDRTRYADSVKGRFT ISGDNAKNTVYLRMNSMKPEDTAVYYCAARSGSHFPSFDYWGQGT QVSVSSSGSGGKLWVLPK		Fe ホール- B2D2b- GSGG(配列 番号 1166)- KLWVLPK(配列番号 200)
1093	コンストラ クト EEEEEEE	MGWSCILFLVATATGVHSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKIS KAKGQPREPRVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGSGGGGGSGGGGGSGGGGGSGGGGGSEVQL		Fe ホール- B2D2b-2× (G4S)(配列 番号 1142)- MMPes1-3

30

40

【表 1 - 8 7】

		VESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRFTIGYTMGWFRQAPGKEREFVASI IWRGDRTRYADSVKGRFTISGDNAKNTVYLRMNSMKPEDTAVYYCA ARSGSHFPSFDYWGQGTQVSVSSGGGGSGGGGSGPLGVRGGGGSG GGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCEVSGRILYIMGWFRQ VPGKDREFVAGILWSSSTKYGDFVNGRFTISRDNVKNVSLQMNLSLKP EDTAVYYCAAIRRGQDIPTISSEYNYWGQGTQVTVSS			×(G4S)(配 列番号 1142)- B2C10
1094	コンストラ クト FFFFFFF	MGWSCILFLVATATGVHSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPRVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLRLSCEVSGRILYIMGWFRQVPGKDREFVAGILW SSSTKYGDFVNGRFTISRDNVKNVSLQMNLSLKPEDTAVYYCAAIRR GQDIPTISSEYNYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSGPLGVRGGGGSG GGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRFTIGYTMGWFR QAPGKEREFVASIWRGDRTRYADSVKGRFTISGDNAKNTVYLRMN SMKPEDTAVYYCAARSGSHFPSFDYWGQGTQVSVSS			Fe ホール- B2C10-2× (G4S)(配列 番号 1142)- MMPesI-3 ×(G4S)(配 列番号 1142)- B2D2b
1095	コンストラ クト GGGGGGG	MGWSCILFLVATATGVHSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPRVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRFTSNFYAGWFRQPPGEEREFVASI SWGDRMFYTDVAVKGRFTISRDNKNTVDLQMNLSLKPEDTAVYYC SADRFATALYNGNGNYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSGPLGVRGG GGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRFTIGYT MGWFRQAPGKEREFVASIWRGDRTRYADSVKGRFTISGDNAKNTV YLRMNSMKPEDTAVYYCAARSGSHFPSFDYWGQGTQVSVSS			Fe ホール- B2G1-2× (G4S)(配列 番号 1142)- MMPesI-3 ×(G4S)(配 列番号 1142)- B2D2b
1096	コンストラ クト HHHHHHH	MGWSCILFLVATATGVHSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS			Fe ホール- B2D2b-2× (G4S)(配列

10

20

【表 1 - 8 8】

		KAKGQPREPRVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRFTIGYTMGWFRQAPGKEREFVASI ARSGSHFPSFDYWGQGTQVSVSSGGGGSGGGGSGPLGVRGGGGSG GGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRFTSNFYAGWFR QPPGEEREFVASISWGDRMFYTDVAVKGRFTISRDNKNTVDLQMN NSLKPEDTAVYYCSADRFATALYNGNGNYWGQGTQVTVSS			番号 1142)- MMPesI-3 ×(G4S)(配 列番号 1142)-B2G1
1097	コンストラ クト IIIII	MGWSCILFLVATATGVHSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGPLGVRGGGGSGAPTS SSTKKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKAT ELKHLQCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIHSTLTGSGGVRIQRKKEKMK ET			Fe ノブ- MMPesI- huIL2(C125 S)- VRIQRKKE KMKET(配 列番号 1139)
1098	コンストラ クト JJJJJ	MGWSCILFLVATATGVHSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGPLGVRGGGGSGAPTS SSTKKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKAT ELKHLQCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIHSTLTGSGGKLWVLPK			Fe ノブ- MMPesI- huIL2(C125 S)- KLWVLPK(配列番号 200)
1099	コンストラ クト KKKKKKK	MGWSCILFLVATATGVHSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE			Fe ノブ- MMPesI- huIL2(C125 S)- LRELHLDN

30

40

【表 1 - 8 9】

		ALHNRFTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGGPLGVRGGGGGSAPTS SSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKAT ELKHLQCLEEELKPLEEVNLNAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGSGGLRELHLDNN			N(配列番号 188)
1100	コンストラ クト LLLLLLL	EPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTENQVSLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGG GGSGGGGSGGGGGPLGVRGGGGGSAPTSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEV NLNAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFSQSIISTLTGSGGGGWSHW			Fc ノブ- MMPcs1- huIL2(C125 S)- GWSHW(配 列番号 1167)
1101	コンストラ クト MMMMMM M	EPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTENQVSLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGG GGSGGGGSGGGGGPLGVRGGGGGSAPTSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEV NLNAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFSQSIISTLT			Fc ノブ- MMPcs1- huIL2(C125 S)
1102	コンストラ クト NNNNNNN	MGWSCILFLVATATGVHSEPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTENQVSLTCLVKGFPYSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNRFTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGPLGVRGGGGGSGGGGAPTS SSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKAT ELKHLQCLEEELKPLEEVNLNAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT			Fc ノブ- MMPcs1- huIL2(C125 S)

10

20

【表 1 - 9 0】

1103	コンストラ クト OOOOOOO	MGWSCILFLVATATGVHSEPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTENQVSLTCLVKGFPYSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNRFTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGPLGVRGGGGGSGGGGAPTS SSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKAT ELKHLQCLEEELKPLEEVNLNAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGSGGKLWVLPK			Fc ノブ- MMPcs1- huIL2(C125 S)- KLWVLPK(配列番号 200)
1104	コンストラ クト PPPPPPP	MGWSCILFLVATATGVHSEPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTENQVSLTCLVKGFPYSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNRFTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGPLGVRGGGGGSGGGGAPTS SSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKAT ELKHLQCLEEELKPLEEVNLNAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGSGGLRELHLDNN			Fc ノブ- MMPcs1- huIL2(C125 S)- LRELHLDN N(配列番号 188)
1105	コンストラ クト QQQQQQQ	MGWSCILFLVATATGVHSVRIQRKKEKMKETGGGGSEPKSSDKTHT CPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTENQVSL TCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGGGGSGGGGGPL GVRGGGGGSAPTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTR MLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVNLNAQSKNFHLRPRDL ISNINVIVLELKGSSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT			VRIQRKKE KMKET(配 列番号 1139)-Fc ノ ブ-MMPcs1- huIL2(C125 S)
1106	コンストラ クト RRRRRRR	MGWSCILFLVATATGVHSLRELHLDNNGGGGSEPKSSDKTHTCPPCP APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTENQVSLTCLV GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGGGGGSGGGGGPLGVRGG			LRELHLDN N(配列番号 188)-Fc ノ ブ-MMPcs1- huIL2(C125 S)

30

40

【表 1 - 9 1】

		GGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFK FYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVNLNAQSKNFHLRPRDLISNIN VIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEEFLNRWITFSQSIISTLT			
1107	コンストラ クト SSSSSSS	MGWSCILFLVATATGVHSLKWVLPKGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELLENQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNRTQKSLSLSPGGGGSGGGGGPLGVRGGG GGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVNLNAQSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEEFLNRWITFSQSIISTLT			KLWVLPK(配列番号 200)-Fc ノ ブ-MMPcs1- huIL2(C125 S)
1108	コンストラ クト TTTTTTT	MGWSCILFLVATATGVHSGGWSHWGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELLENQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNRTQKSLSLSPGGGGSGGGGGPLGVRGGG GGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVNLNAQSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEEFLNRWITFSQSIISTLT			フィブロネ クチン-Fc ノブ- MMPcs1- huIL2(C125 S)
1109	コンストラ クト UUUUUUU	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELLENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRTQKSLSLSPGGG GGGGGGVRLPGGGGGGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGI NNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVNLNAQ SKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEEFLNRWIT FSQSIISTLT			Fc ノブ- MMPscr- huIL2(C125 S)
1110	コンストラ クト VVVVVVV	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR			Fc ノブ- MMPscr- huIL2(C125

10

20

【表 1 - 9 2】

		DELLENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRTQKSLSLSPGGG GGGGGGSGGGGGVRLPGGGGGGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEV NLNAQSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEEFL NRWITFSQSIISTLTGSGGVRIQRKKEKMKET			S)- VRIQRKKE KMKET(配 列番号 1139)
1111	コンストラ クト WWWWW W	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELLENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRTQKSLSLSPGGG GGGGGGSGGGGGVRLPGGGGGGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEV NLNAQSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEEFL NRWITFSQSIISTLTGSGGKLWVLPK			Fc ノブ- MMPscr- huIL2(C125 S)- KLWVLPK(配列番号 200)
1112	コンストラ クト XXXXXXX	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELLENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRTQKSLSLSPGGG GGGGGGSGGGGGVRLPGGGGGGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEV NLNAQSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEEFL NRWITFSQSIISTLTGSGGLRELHLDNN			Fc ノブ- MMPscr- huIL2(C125 S)- LRELHLDN N(配列番号 188)
1113	コンストラ クト YYYYYYY	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELLENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRTQKSLSLSPGGG GGGGGGSGGGGGVRLPGGGGGGAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEV NLNAQSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEEFL NRWITFSQSIISTLTGSGGGGWSHW			Fc ノブ- MMPscr- huIL2(C125 S)- GWSHW(配 列番号 1167)

30

40

【表 1 - 9 3】

1114	コンストラクト ZZZZZZZ	EPKSSDKTHTCPPCAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLVSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLVESGGGLVQAGGSLRLS CAASGRFTSNFYAGWFRQPPGEERFVASISWGGDRMFYTDVKGR FTISRDNANTVDLQMNSLKPEDTAVYYCSADRFATALYNGNGNYW GGGTQVTVSS			Fe ホール- B2G1
1115	コンストラクト AAAAAAA A	EPKSSDKTHTCPPCAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLVSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLVESGGGLVQAGGSLRLS CAASGRFTSNFYAGWFRQPPGEERFVASISWGGDRMFYTDVKGR FTISRDNANTVDLQMNSLKPEDTAVYYCSADRFATALYNGNGNYW GGGTQVTVSSGGGGSGGGGSGPLGVRGGGGSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRFTFIGYTMGWRQAPGKEREFVASI IWRGDRTRYADSVKGRFTISGDNAKNTVYLRMNSMKPEDTAVYYCA ARSGSHFSPFDYWGGGTQVSVSS			Fe ホール- B2G1-2× (G4S)(配列 番号 1142)- MMPes1-3 ×(G4S)(配 列番号 1142)- B2D2b
1116	コンストラクト BBBBBBBB	EPKSSDKTHTCPPCAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLVCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGG GGSGGGGGPLGVRGGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNG INNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVNLAAQ SKNFHLRPRDLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWIT FSQSIISTLT			Fe ノブ- MMPes1- huIL2(C125 S)
1117	コンストラクト CCCCCCCC	EPKSSDKTHTCPPCAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR			Fe ノブ- MMPes1- huIL2(C125

10

20

【表 1 - 9 4】

		EEMTKNQVSLVCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGG GGGSGGGGSGGGGSGPLGVRGGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDL QMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEE VLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFSQSIISTLTGSGGGLRELHLDNN			S)- LRELHLDN N(配列番号 188)
1118	コンストラクト DDDDDDDD D	EPKSSDKTHTCPPCAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLVCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGG GGGSGGGGSGGGGSGPLGVRGGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDL QMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEE VLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFSQSIISTLTGSGGGGWWSHW			Fe ノブ- MMPes1- huIL2(C125 S)- GWSHW(配 列番号 1167)
1119	コンストラクト EEEEEEEE	EPKSSDKTHTCPPCAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLVCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGG GGGSGGGGSGGGGSGPLGVRGGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDL QMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEE VLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEF LNRWITFSQSIISTLTGSGGVRIQRKKEKMKET			Fe ノブ- MMPes1- huIL2(C125 S)- VRIQRKKE KMKET(配 列番号 1139)
1120	コンストラクト TTTT	ITCPPMMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLN KATNVAHWTTPSLKCIKDPALVHQRAPPSSGGGGSGGGSGGGGGS LQNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCVTAMKCFLL ELQVISLESGLASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEK NIKEFLQSFVHIVQMFINTSAGGGGSGPLGVRGGGGSGGGGSGGGGGS GGGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSCQVHAWPD RRRWNTQCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREG VRWRVMAIQDFKPFENLRMLAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHY FERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDQTQYEFQ			huIL15Ra(1 ~77)-リン カー- huIL15- (SG3)(配列 番号 1158)- GPLGVRG(配列番号

30

40

【表 1 - 9 5】

		VRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDTGGGSGGEPKSSDK THTCPPCPAPEAAGGSPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG			80)-4× (G4S)(配列 番号 1142)- IL2Rb(1~ 214)- (G4SG)(配 列番号 1162)- HulG1 Fe
1121	コンストラ クト QQQQ	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLN KATNVAHWTTPSLKCIRDPAHVHQRPAAPSGSGGGGSGGGSGGGGS LQNWNVNISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLL ELQVISLESQDASIHDTVENLILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEK NIKEFLQSFVHIVQMFINTSSGGGGPLGVRGGGGSGGWSHWGGGGS GGGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSCQVHAWPD RRRWNTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRVLCREG VRWRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQVHVHETHRCNISWEISQASHY FERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDTQYEFQ VRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDTGGGSGGEPKSSDK THTCPPCPAPEAAGGSPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG			hulL15Ra(1 ~77)-リン カー- hulL15- (SG3)(配列 番号 1158)- GPLGVRG(配列番号 80)-(G3S)- GGWSHW(配列番号 653)-2× (G4S)(配列 番号 1142)- IL2Rb(1~ 214)- (G4SG)(配 列番号 1162)- HulG1 Fe

10

20

【表 1 - 9 6】

1122	コンストラ クト UUUU	MGWSCIIIFLVATATGVHSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICN SGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAHVHQRPAAPPS GGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWNVNISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTE SDVHPSCKVTAMKCFLLLELQVISLESQDASIHDTVENLILANNSLSS NGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSSGGGGVRLG PGGGGSGGWSHWGGGGSGGGGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWS QDQALQDTSCQVHAWPDRRRWNTCELLPVSQASWACNLILGAPD SQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQV HVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQ KQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPA LGKDTGGGSGGEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGSPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NYKTTPVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNH YTQKSLSLSPG			hulL15Ra(1 ~77)-リン カー- hulL15- (SG3)(配列 番号 1158)- MMPscr- (G3S)- GGWSHW(配列番号 653)-2× (G4S)(配列 番号 1142)- IL2Rb(1~ 214)- (G4SG)(配 列番号 1162)- HulG1 Fe
1123	コンストラ クト RRRR	MGWSCIIIFLVATATGVHSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICN SGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAHVHQRPAAPPS GGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWNVNISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTE SDVHPSCKVTAMKCFLLLELQVISLESQDASIHDTVENLILANNSLSS NGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSSGGGGPLGV RGGGSLRELHLDNNGGGGSGGGGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVW SQDQALQDTSCQVHAWPDRRRWNTCELLPVSQASWACNLILGAP DSQKLTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRMAPISLQV HVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLK QKQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPA ALGKDTGGGSGGEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGSPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKG			hulL15Ra(1 ~77)-リン カー- hulL15- (SG3)(配列 番号 1158)- GPLGVRG(配列番号 80)-(G3S)- LRELHLDN N(配列番号 188)-2×

30

40

【表 1 - 9 7】

		QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPG		(G4S)(配列 番号 1142)- IL2Rb(1~ 214)- (G4SG)(配 列番号 1162)- HuIgG1 Fc
1124	コンストラ クト VVVV	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLN KATNVAHWTTPSLK CIRD PALVHQR PAPPSSGGSGGGSGGGSGGGGS LQNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFL ELQVISLES GDASIHDTVENLILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEK NIKEFLQSFVHVQMFINTSSGGGGVRLPGGGSLRELHLDNNGGGG SGGGGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQD GALQDTSCQVHAWPD RRRWNTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLT TVDIVTLRVLCREG VRWRVMAIQDFKPFENLR LMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHY FERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLPDTQYEFQ VRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDTGGGGSGEPKSSDK THTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLVHQLDNLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG		huIL15Ra(1 ~77)-リン カー- huIL15- (SG3)(配列 番号 1158)- MMPscr- (G3S)- LRELHLDN N(配列番号 188)-2× (G4S)(配列 番号 1142)- IL2Rb(1~ 214)- (G4SG)(配 列番号 1162)- HuIgG1 Fc
1125	コンストラ クト WWW	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT LVHQLDNLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLVSDG		Fc ホール-5 ×(G4S)(配 列番号 1142)-

10

20

【表 1 - 9 8】

		SFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG GGSGGGGGGGGGGGGGGGGGGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWS QD GALQDTSCQVHAWPD RRRRWNTCELLPVSQASWACNLILGAPD SQKLT TVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLR LMAPISLQVV HVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQ KQEWICLETLPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAAL LGKD		IL2Rb(1~ 213)
1126	コンストラ クト XXXX	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT LVHQLDNLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLVSDG SFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG GGSGGGGGGGGGGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQD GALQDTSC QVHAWPD RRRRWNTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLT TVDIVT LRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLR LMAPISLQVVHVETHRCNIS WEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLP PDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKD		Fc ホール-3 ×(G4S)(配 列番号 1142)- IL2Rb(1~ 213)
1127	コンストラ クト YYYY	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT LVHQLDNLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSG SFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRTQKSLSLSPGGG GSGGGGGGLGVRGGGGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYIC NSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLK CIRD PALVHQR P PSGGGGGGGGGGGGSLQNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLY TESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLES GDASIHDTVENLILANNSL SSNGNVTESGCKECELEEKNKEFLQSFVHVQMFINTS		Fc ノブ- MMPcsI- huIL15Ra(1 ~77)-リン カー-huIL15
1128	コンストラ クト ZZZZ	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLN KATNVAHWTTPSLK CIRD PALVHQR PAPPSSGGSGGGSGGGSGGGGS LQNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFL ELQVISLES GDASIHDTVENLILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEK NIKEFLQSFVHVQMFINTSSGGGGPLGVRGGGGGGGGGGSEPKSSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED		huIL15Ra(1 ~77)-リン カー- huIL15- (SG3)(配列 番号 1158)-

30

40

50

【表 1 - 9 9】

		DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELLENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFQKSLSLSPG			GPLGVRG(配列番号 80)-2×(G4S)(配列番号 1142)-hIgG1 Fc ノブ
1129	コンストラクト AAAAA	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELLENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFQKSLSLSPGGGGSGGGGGGGLGVRGGGGGSITCPPMMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAHVHQRPAAPSGGGSGGGSGGGSGGGGSLQNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLQLQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNKEFLQSFVHVQMFINTEGSGGKLVLPK			Fc ノブ-MMPes1-huIL15Ra(1~77)-リンカー-huIL15-KLWVLPK(配列番号 200)
1130	コンストラクト BBBB	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELLENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFQKSLSLSPGGGGSGGGGGGVLGPGGGGGGSITCPPMMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAHVHQRPAAPSGGGSGGGSGGGSGGGGSLQNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLQLQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNKEFLQSFVHVQMFINTEGSGGKLVLPK			Fc ノブ-MMPes1-huIL15Ra(1~77)-リンカー-huIL15-KLWVLPK(配列番号 200)
1131	コンストラクト CCCCC	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR			Fc ノブ-MMPes1-huIL15Ra(1

10

20

【表 1 - 1 0 0】

		DELLENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFQKSLSLSPGGGGSGGGGGGGLGVRGGGGGSITCPPMMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAHVHQRPAAPSGGGSGGGSGGGSGGGGSLQNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLQLQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNKEFLQSFVHVQMFINTEGSGGLRELHLDNN			~77)-リンカー-huIL15-LRELHLDNN(配列番号 188)
1132	コンストラクト DDDDD	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELLENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFQKSLSLSPGGGGSGGGGGGVLGPGGGGGGSITCPPMMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAHVHQRPAAPSGGGSGGGSGGGSGGGGSLQNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLQLQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNKEFLQSFVHVQMFINTEGSGGLRELHLDNN			Fc ノブ-MMPes1-huIL15Ra(1~77)-リンカー-huIL15-LRELHLDNN(配列番号 188)
1133	コンストラクト EEEEE	ITCPPMMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAHVHQRPAAPSGGGSGGGSGGGSGGGGSLQNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLQLQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNKEFLQSFVHVQMFINTEGSGGKLVLPKGGGGGLGVRGGGGSGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELLENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFQKSLSLSPG			huIL15Ra(1~77)-リンカー-huIL15-KLWVLPK(配列番号 200)-MMPes1-Fc ノブ
1134	コンストラクト FFFFF	ITCPPMMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAHVHQRPAAPSGGGSGGGSGGGSGGGGSLQNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLQLQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNKEFLQSFVHVQMFINTEGSGGKLVLPKGGGGGLGVRGGGGSGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELLENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFQKSLSLSPG			huIL15Ra(1~77)-リンカー-huIL15-

30

40

【表 1 - 1 0 1】

		NIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGKLWVLPKGGGGVRLGPGGGGGSG GGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLTP PSRDELLENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS DGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFQKSLSLSPG			KLWVLPK(配列番号 200)- MMPscr-Fc ノブ
1135	コンストラ クト GGGGG	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRAGTSSLTECVLN KATNVAHWTTPSLKCIRDPAHVQRPAAPSGGGGGGGGGGGGGGGG LQNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLL ELQVISLES GDASHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEEEEK NIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGLRELHLDNNGGGGGLGVRGGGGG SGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRDELLENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LSDSGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFQKSLSL SPG			huL15Ra(1 ~77)-リン カー- huL15- LRELHLDN N(配列番号 188)- MMPsc1-Fc ノブ
1136	コンストラ クト HHHHH	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRAGTSSLTECVLN KATNVAHWTTPSLKCIRDPAHVQRPAAPSGGGGGGGGGGGGGGGG LQNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLL ELQVISLES GDASHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEEEEK NIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGLRELHLDNNGGGGGLGVRGGGGG SGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRDELLENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LSDSGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFQKSLSL SPG			huL15Ra(1 ~77)-リン カー- huL15- LRELHLDN N(配列番号 188)- MMPscr-Fc ノブ
1137	コンストラ クト PPPP	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRAGTSSLTECVLN KATNVAHWTTPSLKCIRDPAHVQRPAAPSGGGGGGGGGGGGGGGG LQNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLL ELQVISLES GDASHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEEEEK NIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGGGLGVRGGGGGGGGGGGGGGG			huL15Ra(1 ~77)-リン カー- huL15- (SG3)(配列

10

20

【表 1 - 1 0 2】

		GGGSAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDQALQDTSCQVHAWPD RRRWNTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTVDIVTLRLVLCREG VRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVHVHETHRCNISWEISQASHY FERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLTLKQKQEWICLETLPDTQYEFQ VRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDTGGGGSGEPKSSDK THTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG			番号 1158)- GPLGVRG(配列番号 80)-4× (G4S)(配列 番号 1142)- IL2Rb(1~ 214)- (G4SG)(配 列番号 1162)- huIgG1 Fc
--	--	---	--	--	---

30

【 0 3 5 8 】

40

50

【表 2 - 1】

表2:ターゲティング配列についての表

配列番号	配列	結合先	注記 1	注記 2
179	(TLTYTWS) _n	変性 IV 型コラーゲン	MMP により分解されたコラーゲンに結合する	
180	(CREKA) _n	変性 IV 型コラーゲン	MMP により分解されたコラーゲンに結合する	腫瘍血管系の形成を阻害する
181	(GXY) _n	変性コラーゲン	Gly=グリシン/X=プロリンまたは修飾プロリン/Y=プロリンまたは修飾プロリン	このペプチドは、MMP を介するタンパク質分解により消化されたコラーゲンに結合する
182	GHCVTDSGVVYSVGM QWLKTQGNKQMLCTC LGNGVSCQET	変性コラーゲン	フィブロネクチンドメイン 1-6 に由来する	
183	EICTTNEGVMYRIGDQ WDKQHDMMHMRCT CVGNRGGEWTCIAY	変性コラーゲン	フィブロネクチンドメイン 1-7 に由来する	
184	DQCIVDDITYNVNDTF HKRHEEGHMLNCTCF GQGRGRWKCDPV	変性コラーゲン	フィブロネクチンドメイン 1-8 に由来する	
185	DQCQDSETGTFYQIGD SWEKYVHGVRYQCYC YGRGIGEWHCQPL	変性コラーゲン	フィブロネクチンドメイン 1-9 に由来する	
186	SNGEPCVLPFTYNGRT FYSCTEGRQDGHLCW STTSNYEQDQKYSFCT D	変性コラーゲン	フィブロネクチンドメイン 2-1 に由来する	
187	SNGALCHFPLYNNHN YDCTSEGRRDNMKW CGTTQNYDADQKFGF CPM	変性コラーゲン	フィブロネクチンドメイン 2-2 に由来する	
188	LRELHLNND	I 型コラーゲン		

10

20

【表 2 - 2】

189	RRANAALKAGELYKSI LYGC	I 型コラーゲン	Kd:0.86uM//860nM	コラーゲンに対する示差的結合親和性
190	RRANAALKAGELYKCI LYGC	I 型コラーゲン	Kd:10nM(強結合)	コラーゲンに対する示差的結合親和性
191	MIVIELGTNPLKSSGIE NGAFQGMKK	I 型コラーゲン	Kd:0.394uM//394nM	コラーゲンに対する示差的結合親和性
192	LRELHLNND	I 型コラーゲン	Kd:0.17uM//170nM	コラーゲンに対する示差的結合親和性
193	WREPSFCALS	I 型コラーゲン	Kd:100uM//100,000nM	コラーゲンに対する示差的結合親和性
194	TKKTLRT	I 型コラーゲン	Kd: ≤100uM	コラーゲンに対する示差的結合親和性
195	CPKESCNLFVLKD	I 型コラーゲン	Kd:0.681uM//681nM	コラーゲンに対する示差的結合親和性
196	WREPSFCALS	I 型コラーゲン	Kd:100uM//100,000nM	コラーゲンに対する示差的結合親和性
197	HVWMQAPGGGK	I 型コラーゲン	Kd:61uM//61,000nM	H-V-F/W-Q/M-Q-P/A-P/K モチーフ
198	HVWMQAPGGGC	I 型コラーゲン		
199	WYRGRL	II 型コラーゲン		
200	KLWVLPK	IV 型コラーゲン		
201	RRANAALKAGELYKSI LY	コラーゲン		
202	GELYKSILY	コラーゲン		
203	RRANAALKAGELYKCI LY	コラーゲン		
204	GELYKCILY	コラーゲン		
205	RLDGNEIKR	コラーゲン		
206	AHEEISTTNEGVM	コラーゲン		

30

40

50

【表 2 - 3】

207	NGVFKYRPRYFLYKHA YFYPPLKRFPVQ	コラーゲン		
208	CQDSETRTFY	コラーゲン		
209	TKKTLRT	コラーゲン		
210	GLRSKSKKFRRPDIQYP DATDEDITSHM	コラーゲン		
211	SQNPVQP	コラーゲン		
212	SYIRIADTNIT	コラーゲン		
213	KELNLVYT	コラーゲン		
214	GSIT	コラーゲン		
215	GSITTIDVPWNV	コラーゲン		
216	GQLYKSILY	コラーゲン		
217	RRANAALKAGQLYKSI LY	コラーゲン		
218	WREPSFCALS	コラーゲン		
219	WHCTTKFPHHYCLY	コラーゲン		
220	AHKCPWHLTYTHYCF T	コラーゲン		
221	PAHKCPWHLTYTHYCF	コラーゲン		
222	GROGER	コラーゲン	O は、4-ヒドロキシプロリンである(Raynal, N., et al., J. Biol. Chem., 2006, 281(7), 3821-3831 を参照されたい)	
223	GMOGER	コラーゲン	O は、4-ヒドロキシプロリンである(Raynal, N., et al., J. Biol. Chem., 2006, 281(7), 3821-3831 を参照されたい)	
224	GLOGEN	コラーゲン	O は、4-ヒドロキシプロリンである(Raynal, N., et al., J. Biol. Chem., 2006, 281(7), 3821-3831 を参照されたい)	
225	GLOGER	コラーゲン	O は、4-ヒドロキシプロリンである(Raynal, N., et al., J. Biol. Chem., 2006, 281(7), 3821-3831 を参照されたい)	
226	GLKGEN	コラーゲン	O は、4-ヒドロキシプロリンである(Raynal, N., et al., J. Biol. Chem., 2006, 281(7), 3821-3831 を参照されたい)	

10

20

【表 2 - 4】

227	GFOGERGVEGPOGPA	コラーゲン	O は、4-ヒドロキシプロリンである(Raynal, N., et al., J. Biol. Chem., 2006, 281(7), 3821-3831 を参照されたい)	
228	WREPSFCALS	コラーゲン		Takagi, J., et al, Biochemistry, 1992, 31, 8530-8534
229	WYRGRL	コラーゲン		Rothenfluh D.A., et al, Nat Mater. 2008, 7(3), 748-54
230	WTCSGDEYTWHC	コラーゲン		
231	WTCVGDHKTWKC	コラーゲン		
232	QWHCTTRFPHHYCLY G	コラーゲン		U.S.2007/0293656)
233	STWTWNGSAWTWNE GK	コラーゲン		
234	STWTWNGTNWTRNDG GK	コラーゲン		WO2014/059530
235	CVWLWEQC	コラーゲン		
236	CMTSPWRC	コラーゲン		Vanhoorelbeke, K., et al, J. Biol. Chem., 2003, 278, 37815-37821
237	CPGRVMHGLHLGDDE GPC	コラーゲン		Muzzard, J., et al, PLoS one, 4 (e5585) 1- 10)
238	KLWLLPK	コラーゲン		Chan, J. M., et al, Proc Natl Acad Sci U.S.A., 2010, 107, 2213- 2218)
239	CQDSETRTFY	コラーゲン		U.S.2013/0243700
240	LSELRLHEN	コラーゲン		Fredrico, S., Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 37, 10980-10984
241	LTELHLDNN	コラーゲン		Fredrico, S., Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 37, 10980-10985
242	LSELRLHNN	コラーゲン		Fredrico, S., Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 37, 10980-10986
243	LSELRLHAN	コラーゲン		Fredrico, S., Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 37, 10980-10987

30

40

50

【表 2 - 5】

244	LRELHLNNN	コラーゲン		Fredrico, S., Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 37, 10980-10988
245	RVMHGLHLGDDE	コラーゲン		
246	RVMHGLHLGNNQ	コラーゲン		
247	RVMHGLHLGNNQ	コラーゲン		
248	GQLYKSILYSGS-4K2K	コラーゲン	融合ポリペプチドへとコンジュゲートされうる(4 分枝型ペプチド)	
249	GSGQLYKSILY	コラーゲン		
250	GSGGQLYKSILY	コラーゲン		
251	KQLNLVYT	コラーゲン		
252	CVWLWQQC	コラーゲン		
253	WREPSFSALS	コラーゲン		
254	GHRPLDKKREEAPSLR PAPPISGGGYR	コラーゲン		
255	GHRPLNKKRQQ APSLRPAPPISGGGYR	コラーゲン		
256	GELYKSILYSGS	コラーゲン		
257	GQLYKSILYSGS	コラーゲン		
258	RYPISRPRKRGSG	コラーゲン		
259	GELYKSILYGC	コラーゲン		
260	RLDGNEIKRGC	コラーゲン		
261	AHEEISTNEGVMGC	コラーゲン		
262	GCGGELYKSILY	コラーゲン		
263	NGVFKYRPRYFLYKHA YFYPPLKRFPVQGC	コラーゲン		
264	CQDSETRTFYGC	コラーゲン		
265	TKKTLRTGC	コラーゲン		
266	GLRSKSKKFRRPDIQYP DATDEDITSHMGC	コラーゲン		
267	SQNPVQPGC	コラーゲン		

【表 2 - 6】

268	SYIRIADTNITGC	コラーゲン		
269	KELNLVYTGC	コラーゲン		
270	GSITTIDVPWNVGC	コラーゲン		
271	GCGGELYKSILYGC	コラーゲン		
272	RRANAALKAGELYKSI LYSGS	コラーゲン		
273	環状 CVWLWENC	コラーゲン	融合ポリペプチドへとコンジュゲートされうる環状ペプチド	
274	環状 CVWLWEQC	コラーゲン	融合ポリペプチドへとコンジュゲートされうる環状ペプチド	Depraetere H., et al, Blood. 1998, 92, 4207-421 1;および Duncan R., Nat Rev Drug Discov, 2003, 2(5), 347-360
275	D-アミノ酸 EDDGLHLGHMVR	コラーゲン	リンカーポリペプチドへとコンジュゲートされうる D-アミノ酸含有ペプチド	
276	D-アミノ酸 QNNGLHLGHMVR	コラーゲン	リンカーポリペプチドへとコンジュゲートされうる D-アミノ酸含有ペプチド	
277	PPTDLRFTNIGPDTMRV TWAPPSIDLTNFLVRY SPVKNEEDVAELSISPS DNAVVLTNLLPGTEYV VSVSSVYEQHESTPLR GRQKTGLDSP	インテグリン	フィブロネクチンドメイン III-9 に由来する	
278	TGIDFSDITANSFTVHW IAPRATITGYRIRHHPE HFSGRPREDRVPHSRN SITLTNLTGTEYVVS VALNGREESPLLIGQQS TVSD	インテグリン	フィブロネクチンドメイン III-10 に由来する	
279	PGCYDNGKHQINQQ WERTYLGNALVCTCY GSGRGFNCEK	インテグリン	フィブロネクチンドメイン I-1 に由来する	

10

20

30

40

50

【表 2 - 7】

280	ETCFDKYTGNTYRVGD TYERPKDSMIWDCTCI GAGRGRISCTIA	インテグリン	フィブロネクチンドメイン 1-2 に由来する	
281	NRCHEGGQSYKIGDT WRRPHETGGYMLECV CLGNGKGEWTCKPI	インテグリン	フィブロネクチンドメイン 1-3 に由来する	
282	EKCFDHAAGTSYVVGE TWEKPYQGWMVDC TCLGEGSGRITCTSR	インテグリン	フィブロネクチンドメイン 1-4 に由来する	
283	NRCNDQDTRTSYRIGD TWSKKDNRGNNLLQCIC TGNGRGEWK CERH	インテグリン	フィブロネクチンドメイン 1-5 に由来する	
284	GHCVTDSGVVYSVGM QWLKTQGNKQMLCTC LGNGVSCQET	変性コラーゲン/インテグリン	フィブロネクチンドメイン 1-6 に由来する	コラーゲン内で重複する
285	EICTTNEGVMYRIGDQ WDKQHDMMGHMMRCT CVGNGRGEWTCTIAY	変性コラーゲン/インテグリン	フィブロネクチンドメイン 1-7 に由来する	コラーゲン内で重複する
286	DQCIVDDITYNVNDTF HKRHEEGHMLNCTCF GQGRGRWKCDPV	変性コラーゲン/インテグリン	フィブロネクチンドメイン 1-8 に由来する	コラーゲン内で重複する
287	DQCQDSETGTFYQIGD SWEKYVHGVRYYCYC YGRGIGEWHCQPL	変性コラーゲン/インテグリン	フィブロネクチンドメイン 1-9 に由来する	コラーゲン内で重複する
288	APTDLKFTQVTPSLSA QWTPPNVQLTG YRVR VTPKEKTGPMKEINLA PDSSSVVVSGLMVATK YEVSVYALKDTLTSRP AQGVVTTLENVSP	インテグリン	フィブロネクチンドメイン III-14 に由来する	
289	APTNLQFVNETDSTVL VRWTPPRAQITGYRLT VGLTRRGQPRQYNVGP	インテグリン	フィブロネクチンドメイン III-5 に由来する	

10

20

【表 2 - 8】

	SVSKYPLRNLQPASEY TVSLVAIKGNQESPKA TGVFTTLQPG			
290	KGHRGF	インテグリン	I 型コラーゲンに由来する	
291	GFPGER	インテグリン	I 型コラーゲンに由来する	
292	GTPGPQGIAGQRDVV	インテグリン	コラーゲン(I 型)アルファ 1 に由来する	
293	EKGPD	インテグリン	II 型コラーゲンに由来する	
294	EKGPD	インテグリン	II 型コラーゲンに由来する	
295	EKGPDPL	インテグリン	II 型コラーゲンに由来する	
296	TAGSCLRKFSTM	インテグリン	IV 型コラーゲンに由来する	
297	TAIPSCPEGTVP LYS	インテグリン	コラーゲン(IV 型)アルファ 3:NC1 に由来する	
298	TDIPPCPHGWISLWK	インテグリン	IV 型コラーゲンに由来する	
299	PHSRN	インテグリン	フィブロネクチンに由来する	
300	RGD	インテグリン	フィブロネクチンに由来する	
301	GRGDSP	インテグリン	フィブロネクチンに由来する	
302	YRVRVTPKEKTGPMKE	インテグリン	フィブロネクチンに由来する	
303	SPPRRARVT	インテグリン	フィブロネクチンに由来する	
304	WQPPRARI	インテグリン	フィブロネクチンに由来する	
305	KNNQKSEPLIGRKKT	インテグリン	フィブロネクチンに由来する	
306	EILDVPST	インテグリン	フィブロネクチンに由来する	
307	REDV	インテグリン	フィブロネクチンに由来する	
308	RQVFQVAYIIKA	インテグリン	ラミニンアルファ 1 鎖に由来する	
309	SINNTAVMQRLT	インテグリン	ラミニンアルファ 1 鎖に由来する	
310	IKVAV	インテグリン	ラミニンアルファ 1 鎖に由来する	
311	NRWHSIYITRFG	インテグリン	ラミニンアルファ 1 鎖に由来する	
312	TWYKIAFQRNRK	インテグリン	ラミニンアルファ 1 鎖に由来する	
313	RKRLQVQLSIRT	インテグリン	ラミニンアルファ 1 鎖に由来する	
314	KNRLTIELEVRT	インテグリン	ラミニンアルファ 2 鎖に由来する	
315	SYWYRIEASRTG	インテグリン	ラミニンアルファ 2 鎖に由来する	

30

40

50

【表 2 - 9】

316	DFGTVQLRNGFPFFSY DLG	インテグリン	ラミニンアルファ 2 鎖に由来する
317	GQLFHVAYILIKF	インテグリン	ラミニンアルファ 3 鎖に由来する
318	KNSFMALYLSKG	インテグリン	ラミニンアルファ 3 鎖に由来する
319	TLFLAHGRLVFM	インテグリン	ラミニンアルファ 4 鎖に由来する
320	GQVFHVAYVLIK	インテグリン	ラミニンアルファ 5 鎖に由来する
321	GIIFFL	インテグリン	ラミニンアルファ 5 鎖に由来する
322	LALFLSNGHFVA	インテグリン	ラミニンアルファ 5 鎖に由来する
323	RYVVLPR	インテグリン	ラミニンベータ 1 鎖に由来する
324	PDSGR	インテグリン	ラミニンベータ 1 鎖に由来する
325	YIGSR	インテグリン	ラミニンベータ 1 鎖に由来する
326	KAFDITYVRLKF	インテグリン	ラミニンガンマ 1 鎖に由来する
327	RNIAEIKDI	インテグリン	ラミニンガンマ 1 鎖に由来する
328	FRHRNRKGY	インテグリン	ビトロネクチンに由来する
329	KKQFRHRNRKGYRS Q	インテグリン	ビトロネクチンに由来する
330	FHRIKA	インテグリン	シアロタンパク質に由来する
331	KRSR	インテグリン	シアロタンパク質に由来する
332	GLPGER	$\alpha 1 \beta 1$ 、 $\alpha 2 \beta 1$	コラーゲン(I 型) $\alpha 1 7S$ に由来する
333	GFPGER	$\alpha 1 \beta 1$ 、 $\alpha 2 \beta 1$	コラーゲン(I 型)アルファ 1 に由来する
334	GLSGER	$\alpha 2 \beta 1$	コラーゲン(I 型)アルファ 1 に由来する
335	DGEA	$\alpha 2 \beta 1$	コラーゲン(I 型)アルファ 1 に由来する
336	GPAGKDGEAGAQG	$\alpha 2 \beta 1$	コラーゲン(I 型)アルファ 1 に由来する
337	GPKGAAEPGKP	$\alpha 1 \beta 1$ 、 $\alpha 3 \beta 1$	コラーゲン(I 型)アルファ 1 に由来する
338	GAPGPKGARGSA	$\alpha 1 \beta 1$ 、 $\alpha 3 \beta 1$	コラーゲン(I 型)アルファ 1 に由来する
339	GPQGIAGQRGVVGLP	$\alpha 1 \beta 1$	コラーゲン(I 型)アルファ 1 に由来する
340	PKGQKGEKG	ポリ(I)	コラーゲン(I 型)アルファ 1 に由来する
341	GASGER	$\alpha 2 \beta 1$	コラーゲン(I 型)アルファ 1 に由来する
342	GQRGER	$\alpha 2 \beta 1$	コラーゲン(I 型)アルファ 1 に由来する

10

20

【表 2 - 10】

343	GMPGER	インテグリン	コラーゲン(I 型)アルファ 1 に由来する
344	RGQPGVMGF	VWF	コラーゲン(III 型)アルファ 1 に由来する
345	GKDGES	$\alpha 2 \beta 1$	コラーゲン(III 型)アルファ 1 に由来する
346	GLKGEN	$\alpha 2 \beta 1$	コラーゲン(III 型)アルファ 1 に由来する
347	GLPGEN	$\alpha 2 \beta 1$	コラーゲン(III 型)アルファ 1 に由来する
348	GLPGEA	$\alpha 2 \beta 1$	コラーゲン(III 型)アルファ 1 に由来する
349	GPPGDQGPPIP	$\alpha 1 \beta 1$	コラーゲン(IV 型)アルファ 1 に由来する
350	GAKGRAGFPGLP	$\alpha 1 \beta 1$	コラーゲン(IV 型)アルファ 1 に由来する
351	MFKKPTSTLKAGELR	インテグリン	コラーゲン(IV 型)アルファ 1 に由来する
352	GFPGSRGDTGPP	インテグリン	コラーゲン(IV 型)アルファ 1 に由来する
353	GVKGDKNPGWPGAP	インテグリン	コラーゲン(IV 型)アルファ 1 に由来する
354	FYFDLR	$\alpha 1 \beta 1$ 、 $\alpha 2 \beta 1$	コラーゲン(IV 型)アルファ 1 に由来する
355	MFKKPTSTLKAGELR	インテグリン	コラーゲン(IV 型)アルファ 1 に由来する
356	GFPGSRGDTGPP	インテグリン	コラーゲン(IV 型)アルファ 1 に由来する
357	GVKGDKNPGWPGAP	インテグリン	コラーゲン(IV 型)アルファ 1 に由来する
358	FYFDLR	$\alpha 1 \beta 1$ 、 $\alpha 2 \beta 1$	コラーゲン(IV 型)アルファ 1 に由来する
359	RGQPGVPGVPGMKGD	インテグリン	コラーゲン(IV 型)アルファ 2 に由来する
360	TDIPPCPHGWISLWK	インテグリン	コラーゲン(IV 型)アルファ 3:NC1 に由来する
361	MNYYSNS	インテグリン	コラーゲン(IV 型)アルファ 3:NC1 に由来する
362	CNYYSNSYSFWLASLN PER	インテグリン	コラーゲン(IV 型)アルファ 3:NC1 に由来する
363	ISRCQVCMKKRH	インテグリン	コラーゲン(IV 型)アルファ 3:NC1 に由来する
364	TLGSCLQRFTTM	インテグリン	コラーゲン(IV 型)アルファ 3:NC1 に由来する
365	GRRGKT	インテグリン	コラーゲン(IV 型)アルファ 3:NC1 に由来する
366	RGQPGRKGL	インテグリン	コラーゲン(IV 型)アルファ 3:NC1 に由来する
367	MFRKPIPVKA	インテグリン	コラーゲン(IV 型)アルファ 3:NC1 に由来する
368	IISRCQVCMKMRP	インテグリン	コラーゲン(IV 型)アルファ 3:NC1 に由来する
369	LAGSCLPVFSTL	インテグリン	コラーゲン(IV 型)アルファ 4:NC1 に由来する
370	TAGSCLRRFSTM	インテグリン	コラーゲン(IV 型)アルファ 5:NC1 に由来する

30

40

50

【表 2 - 1 1】

371	NKRAHG	インテグリン	コラーゲン(IV 型)アルファ 5:NC2 に由来する
372	WTPPRAQITGYRLTVG LTRR	$\alpha 5 \beta 1$	フィブロネクチン III-5 に由来する
373	KLDAPT	$\alpha 4 \beta 1$ 、 $\alpha 4 \beta 7$	フィブロネクチン III-5 に由来する
374	PHSRN	$\alpha 5 \beta 1$	フィブロネクチン III-9 に由来する
375	RGD	$\alpha 5 \beta 1$ 、 $\alpha v \beta 3$	フィブロネクチン III-10 に由来する
376	RGDS	$\alpha \text{IIb} \beta 3$	フィブロネクチン III-10 に由来する
377	GRGDSP	$\alpha 5 \beta 1$	フィブロネクチン III-10 に由来する
378	EDGIHEL	$\alpha 4 \beta 1$ 、 $\alpha 9 \beta 1$	フィブロネクチン EDA に由来する
379	PRARITGYIIKYEKPGSP PREVVPRPRPGV	インテグリン	フィブロネクチン III-14 に由来する
380	IDAPS	$\alpha 4 \beta 1$	フィブロネクチン IIICS-1 に由来する
381	VVIDASTAIDAPSNL	$\alpha 4 \beta 1$	フィブロネクチン IIICS-1 に由来する
382	LDVPS	$\alpha 4 \beta 1$	フィブロネクチン IIICS-1 に由来する
383	REDV	$\alpha 4 \beta 1$	フィブロネクチン IIICS-5 に由来する
384	PHSRN-RGDSP	$\alpha 5 \beta 1$	フィブロネクチン III-10 に由来する
385	PLDREIAIKY	インテグリン	E-カドヘリン EC1 に由来する
386	HAVDI	インテグリン	E-カドヘリン EC1(グループ)に由来する
387	LFSHAVSSNG	インテグリン	E-カドヘリン EC1(グループ)に由来する
388	ADTPPV	インテグリン	E-カドヘリン EC1(バルジ)に由来する
389	QGADTPVGV	インテグリン	E-カドヘリン EC1(バルジ)に由来する
390	PLDREIAIKY	インテグリン	E-カドヘリン EC1 に由来する
391	DQNDN	インテグリン	E-カドヘリン EC1 に由来する
392	HAVDI	インテグリン	E-カドヘリン EC1 に由来する
393	LRAHAVDING	インテグリン	E-カドヘリン EC1 に由来する
394	LRAHAVDVNG	インテグリン	E-カドヘリン EC1 に由来する
395	VITVKDINDN	インテグリン	E-カドヘリン EC2 に由来する
396	GLDRESYPY	インテグリン	E-カドヘリン EC2 に由来する
397	MKVSATDADD	インテグリン	E-カドヘリン EC2 に由来する

10

20

【表 2 - 1 2】

398	QDPELPDKNM	インテグリン	E-カドヘリン EC2(バルジ)に由来する
399	LVVQAADLQG	インテグリン	E-カドヘリン EC2(グループ)に由来する
400	NDDGGQFVVT	インテグリン	E-カドヘリン EC3(バルジ)に由来する
401	LVVQAADLQG	インテグリン	E-カドヘリン EC2(グループ)に由来する
402	TYRIWRDTAN	インテグリン	E-カドヘリン EC4(バルジ)に由来する
403	YILHVAVTNY	インテグリン	E-カドヘリン EC3(グループ)に由来する
404	YITALIATDN	インテグリン	E-カドヘリン EC4(グループ)に由来する
405	QDPELPDKNM	インテグリン	E-カドヘリン EC2(バルジ)に由来する
406	RGDV	$\alpha v \beta 3$ 、 $\alpha v \beta 5$	ソマトメジン B
407	PQVTRGDVFTMP	$\alpha v \beta 3$ 、 $\alpha v \beta 5$	ソマトメジン B
408	LNQELFPFG	インテグリン	ニドゲン G2
409	SIGFRGDGQTC	インテグリン	ニドゲン G2
410	TWSKVGHLRPGIVQS G	IgB	ベルルカン IV
411	VAEIDGIEL	$\alpha 9 \beta 1$	テネイシン C
412	VFDNFVLK	$\alpha 7 \beta 1$	テネイシン C
413	VGAPG	インテグリン	エラスチン
414	PGVGV	インテグリン	エラスチン
415	TTSWSQCSKS	$\alpha 6 \beta 1$	CCN-1
416	SVVYGLR	$\alpha 9 \beta 1$	オステオポンチン
417	DGRGDSVAYG	$\alpha v \beta 3$	オステオポンチン
418	LALERKDHSG	$\alpha 6 \beta 1$	トロンボスポンジン
419	RGDF	$\alpha \text{IIIb} \beta 3$	フィブリノーゲン
420	KRLDGSV	$\alpha \text{M} \beta 2$	フィブリノーゲン
421	HHLGGAQAGDV	$\alpha \text{IIb} \beta 3$	フィブリノーゲン
422	YSMKKTTMKIIPNRLT IG	$\alpha \text{IIb} \beta 3$	フィブリノーゲン
423	GVYYQGGTYSKAS	$\alpha \text{M} \beta 2$	フィブリノーゲン
424	LWVTVRSQQRGLF	$\alpha 5 \beta 1$	ラミニン $\alpha 1 \text{LN(A3)}$

30

40

50

【表 2 - 1 3】

425	GTNNWWQSPSIQN	$\alpha 4 \beta 1$ 、 $\alpha 4 \beta 7$	ラミニン $\alpha 1$ LN(A10)	
426	WVTVTLDLRQVFQ	$\alpha 5 \beta 1$	ラミニン $\alpha 1$ LN(A12)	
427	RQVFQVAYIIHKA	$\alpha 1 \beta 1$ 、 $\alpha 2 \beta 1$	ラミニン $\alpha 1$ LN(A13)	
428	LTRYKITPRRGPT	$\alpha 5 \beta 1$	ラミニン $\alpha 1$ LN(A18)	
429	LLEFTSARYIRL	インテグリン	ラミニン(Laminin Laminin) $\alpha 1$ LN(A24)	
430	YIRLRLQIRRTL	インテグリン	ラミニン $\alpha 1$ LN(A25)	
431	RRYYYSIKDISV	インテグリン	ラミニン $\alpha 1$ V?(A29)	
432	GGFLKYTVSYDI	インテグリン	ラミニン $\alpha 1$ L4a(A55)	
433	RDQLMTVLANVT	インテグリン	ラミニン $\alpha 1$ L4a(A64)	
434	VLIKGGRRARKHV	$\alpha 5 \beta 1$	ラミニン $\alpha 1$ L4a(A112)	
435	NLLLLLVKANLK	インテグリン	ラミニン $\alpha 1$ L1(A167)	
436	HRDELLWARKI	インテグリン	ラミニン $\alpha 1$ L1(A174)	
437	KRRARDLVHRAE	インテグリン	ラミニン $\alpha 1$ L1(A177)	
438	SQFQESVDNITK	インテグリン	ラミニン $\alpha 1$ L1(A191)	
439	PGGMREKGRKAR	インテグリン	ラミニン $\alpha 1$ L1(A194)	
440	MEMQANLLDLRL	インテグリン	ラミニン $\alpha 1$ L1(A203)	
441	LSEIKLLISRAR	インテグリン	ラミニン $\alpha 1$ L1(A206)	
442	IKVAV	$\alpha v \beta 3$	ラミニン $\alpha 1$ L1(A208)	
443	AASIKVAVSADR	$\alpha v \beta 3$	ラミニン $\alpha 1$ L1(A208)	
444	NRWHSIYITRFG	$\alpha 6 \beta 1$	ラミニン $\alpha 1$ LG1(AG10)	
445	SSFHFDGSGYAM	インテグリン	ラミニン $\alpha 1$ LG2(AG22)	
446	IAFQRN	$\alpha 6 \beta 1$	ラミニン $\alpha 1$ LG2(AG32)	
447	TWYKIAFQRNRK	$\alpha 6 \beta 1$	ラミニン $\alpha 1$ LG2(AG32)	
448	SLVRNRRVITIQ	インテグリン	ラミニン $\alpha 1$ LG2(AG56)	
449	DYATLQLQEGRLHFMF DLG	$\alpha 2 \beta 1$	ラミニン EF-1	
450	KKGSYNNIVVHV	インテグリン	ラミニン $\alpha 2$ LG(A2G2)	
451	ADNLLFYLGSAK	インテグリン	ラミニン $\alpha 2$ LG(A2G4)	
452	GSAKFIDFLAIE	インテグリン	ラミニン $\alpha 2$ LG(A2G5)	

【表 2 - 1 4】

453	KVSFLWWVGSQV	インテグリン	ラミニン $\alpha 2$ LG(A2G7)	
454	SYWYRIEASRTG	インテグリン	ラミニン $\alpha 2$ LG(A2G10)	
455	ISTVMFKFRTFS	インテグリン	ラミニン $\alpha 2$ LG(A2G25)	
456	KQANISIVDIDSN	インテグリン	ラミニン $\alpha 2$ LG(A2G34)	
457	FSTRNESGILL	インテグリン	ラミニン $\alpha 2$ LG(A2G48)	
458	RRQTTQAYYAI	インテグリン	ラミニン $\alpha 2$ LG(A2G51)	
459	YAIPLNKGRLV	インテグリン	ラミニン $\alpha 2$ LG(A2G52)	
460	KNRLTIELEVRT	インテグリン	ラミニン $\alpha 2$ LG(A2G76)	
461	GLLFYMARINHA	インテグリン	ラミニン $\alpha 2$ LG(A2G78)	
462	VQLRNGFPYFSY	インテグリン	ラミニン $\alpha 2$ LG(A2G80)	
463	HKIKIVRVKQEG	インテグリン	ラミニン $\alpha 2$ LG(A2G84)	
464	DFGTVQLRNGFPFSY DLG	インテグリン	ラミニン EF-2	
465	YFDGTGFAKAVG	インテグリン	ラミニン $\alpha 2$ LG(A2G94)	
466	NGQWHKVTAKKI	インテグリン	ラミニン $\alpha 2$ LG(A2G103)	
467	AKKIKNRLELVV	インテグリン	ラミニン $\alpha 2$ LG(A2G104)	
468	GFPGLNQFGLTTN	インテグリン	ラミニン $\alpha 2$ LG(A2G109)	
469	IRSLKLTGKTGKP	インテグリン	ラミニン $\alpha 2$ LG(A2G111)	
470	AKALELRGVQPV	インテグリン	ラミニン $\alpha 2$ LG(A2G113)	
471	GQLFHVAYILIKF	インテグリン	ラミニン $\alpha 3$ (A3~10)	
472	SQRIYQFAKLNYT	インテグリン	ラミニン $\alpha 3$ LG(MA3G13)	
473	NVLSLYNFKTTF	インテグリン	ラミニン $\alpha 3$ LG(MA3G22)	
474	NAPFPKLSWTIQ	インテグリン	ラミニン $\alpha 3$ LG(MA3G27)	
475	WTIQTTVDRGLL	インテグリン	ラミニン $\alpha 3$ LG(MA3G28)	
476	DTINNGRDHMILI	インテグリン	ラミニン $\alpha 3$ LG(MA3G34)	
477	MILISIGKSQKRM	インテグリン	ラミニン $\alpha 3$ LG(MA3G35)	
478	PPFLMLLKGST	インテグリン	ラミニン $\alpha 3$ LG(A3GXX)	
479	NQRLASFNSAQQS	インテグリン	ラミニン $\alpha 3$ LG(MA3G57)	

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 5】

480	ISNVFVQRMSQSPEVL D	インテグリン	ラミニン α 3 LG(MA3G59)	
481	KARSFNVNQLLDQD	インテグリン	ラミニン α 3 LG(MA3G63)	
482	KNSFMALYLSKG	インテグリン	ラミニン α 3 LG A3G75	
483	KNSFMALYLSKGRLVF ALG	インテグリン	ラミニン α 3 LG A3G756	
484	RDSFVALYLSEGHVIFA LG	インテグリン	ラミニン EF-3	
485	KPRLQFSLDIQT	インテグリン	ラミニン α 3 LG MA3G70	
486	DGQWHSVTVSIK	インテグリン	ラミニン α 3 LG MA3G97	
487	FVLYLGSKNAKK	インテグリン	ラミニン α 4 LG(A4G4)	
488	LAIKNDNLVYVY	インテグリン	ラミニン α 4 LG(A4G6)	
489	AYFSIVKIERVG	インテグリン	ラミニン α 4 LG(A4G10)	
490	DVISLYNFKHIY	インテグリン	ラミニン α 4 LG(A4G20)	
491	FFDGSSYAVVRD	インテグリン	ラミニン α 4 LG(A4G24)	
492	LHVFYDFGFSNG	インテグリン	ラミニン α 4 LG(A4G31)	
493	LKKAQINDAKYREISII YHN	インテグリン		
494	RAYFNGQSFIAAS	インテグリン	ラミニン α 4 LG(A4G47)	
495	SRLRGKNPTKGK	インテグリン	ラミニン α 4 LG(A4G59)	
496	LHKKGKNSSSKPK	インテグリン	ラミニン α 4 LG(A4G69)	
497	RLKTRSSHGMIF	インテグリン		
498	GEKSQFSIRLKT	インテグリン	ラミニン α 4 LG(A4G78)	
499	TLFLAHGRLVFM	インテグリン	ラミニン α 4 LG(A4G82)	
500	LVFMFNVGHKKL	インテグリン	ラミニン α 4 LG(A4G83)	
501	TLFLAHGRLVFMFNVG HKKL	インテグリン	ラミニン α 4 LG(A4G823)	
502	DFMTLFLAHGRLVFMF NVG	インテグリン	ラミニン EF-4	
503	HKKLKIRSQEKY	インテグリン	ラミニン α 4 LG(A4G84)	

10

20

【表 2 - 1 6】

504	GAAWKIKGPIYL	インテグリン	ラミニン α 4 LG(A4G90)	
505	VIRDSNVVQLDV	インテグリン	ラミニン α 4 LG(A4G107)	
506	EVNVTLDLGQVFH	α 5 β 1	ラミニン α 5 LN(S1)	
507	GQVFHVAYVLIKF	α 4 β 1、 α 4 β 7	ラミニン α 5 LN(S2)	
508	RDFTKATNIRLRLFLR	α 5 β 1	ラミニン α 5 LN(S6)	
509	NIRLRLRTNTL	α 5 β 1	ラミニン α 5 LN(S7)	
510	GKNTGDHFLVLYM	α 5 β 1	ラミニン α 5 LG1(A5G3)	
511	VVSLYNFEQTFML	インテグリン	ラミニン α 5 LG1(A5G19)	
512	RFDQELRLVSYN	インテグリン	ラミニン α 5 LG2(A5G26)	
513	ASKAIQVFLGG	インテグリン	ラミニン α 5 LG2(A5G33)	
514	TVFSVDQDNMLE	インテグリン	ラミニン α 5 LG2(A5G36)	
515	RLRGPQRVFDLH	α 5 β 1	ラミニン α 5 LG3(A5G63)	
516	SRATAQKVSRRS	インテグリン	ラミニン α 5 LG3(A5G66)	
517	GSLSSHLEFVGI	インテグリン	ラミニン α 5 LG4(A5G71)	
518	RNRLHLSMLVRP	インテグリン	ラミニン α 5 LG4(A5G73)	
519	APMSGRSPSLVLK	インテグリン	ラミニン α 5 LG4(A5G76)	
520	LALFLSNGHFVA	インテグリン	ラミニン α 5 LG4(A5G77)	
521	PGRWHKVSVRWE	インテグリン	ラミニン α 5 LG4(A5G81)	
522	VRWGMQQIQLVV	インテグリン	ラミニン α 5 LG4(A5G82)	
523	KMPYVSLEEMR	インテグリン	ラミニン α 5 LG5(A5G94)	
524	VLLQANDGAGEF	インテグリン	ラミニン α 5 LG5(A5G99)	
525	DGRWHRVAVIMG	インテグリン	ラミニン α 5 LG5(A5G101)	
526	APVNVNTASVQIQ	インテグリン	ラミニン α 5 LG5(A5G109)	
527	KQGKALTQRHAK	インテグリン	ラミニン α 5 LG5(A5G112)	
528	AFGVLALWGTRV	インテグリン	ラミニン VI(B-7)	
529	IENVVTTFAPNR	インテグリン	ラミニン VI(B-15)	
530	LEAEFHFTHLIM	インテグリン	ラミニン VI(B-19)	
531	HLIMTFKTRPA	インテグリン	ラミニン VI(B-20)	

30

40

50

【表 2 - 1 7】

532	KTWGVYRYFAYD	インテグリン	ラミニン VI(B-23)	
533	TNLRKIFVKLHT	インテグリン	ラミニン VI(B-31)	
534	REKYYYAVYDMV	インテグリン	ラミニン VI(B-34)	
535	KRLVTGQR	インテグリン	ラミニン V(B-54)	
536	KDISEKVAVYST	インテグリン	I(B-187)	
537	PDSGR	インテグリン	ラミニン III(B-96)	
538	YIGSR	$\alpha 1 \beta 1$ 、 $\alpha 3 \beta 1$	ラミニン III(B-98)	
539	DPGYIGSR	$\alpha 1 \beta 1$ 、 $\alpha 3 \beta 1$	ラミニン III(B-98)	
540	FALWDAIIGEL	インテグリン	ラミニン III(B-116)	
541	AAEPLKNIGILF	インテグリン	ラミニン II(B-123)	
542	DSITKYFQMSLE	インテグリン	ラミニン II(B-133)	
543	VILQQSAADIAR	インテグリン	ラミニン I(B-160)	
544	SPYTFIDSLVLMFY	インテグリン	ラミニン IV(B-77)	
545	KDISEKVAVYST	インテグリン	ラミニン I(B-187)	
546	LGTIPG	インテグリン		
547	LWPLLAVLAAVA	インテグリン	ラミニン VI(C-3)	
548	KAFDITYVRLKF	$\alpha v \beta 3$ 、 $\alpha 5 \beta 1$	ラミニン VI(C-16)	
549	AFSTLEGRPSAY	インテグリン	ラミニン VI(C-25)	
550	TDIRVTLNRLNTF	インテグリン	ラミニン VI(C-28)	
551	NEPKVLSYYYAI	インテグリン	ラミニン VI(C-30)	
552	YYAISDFAVGGR	インテグリン	ラミニン VI(C-31)	
553	LPFFNDRPWRRAT	インテグリン	ラミニン VI(C-35)	
554	FDPELYRSTGHGGH	インテグリン	ラミニン V(C-38)	
555	TNAVGVSVYDIS	インテグリン	ラミニン V(C-50)	
556	APVKFLGNQVLSY	インテグリン	ラミニン IV(C-57)	
557	SFSFRVDRRDTR	インテグリン	ラミニン IV(C-59)	
558	SETTVKYIFRLHE	インテグリン	ラミニン IV(C-64)	
559	FQKLLNLTSLIK	インテグリン	ラミニン IV(C-67)	

【表 2 - 1 8】

560	TSIKIRGTYSER	インテグリン	ラミニン IV(C-68)	
561	DPETGV	インテグリン	ラミニン III(C75)	
562	TSAEAYNLLLR	インテグリン	ラミニン II(C-118)	
563	KEAEREVTDLR	インテグリン	ラミニン II(C102)	
564	SLLSQLNNLLDQ	インテグリン	ラミニン II(C-155)	
565	RNIAEIIKDI	インテグリン	ラミニン	
566	RDIAEIIKDI	インテグリン	ラミニン	
567	GAPGER	インテグリン	コラーゲン(I型)アルファ 1 に由来する	
568	FNKHTIIEEDTNKDKP SYQFGGHNSVDFEEDT LPKV	フィブロネクチン	(FAB D3:1~37):最高度の親和性	コラーゲンに対する示差的結合親和性
569	PSYQFGGHNSVDFEED TLPK	フィブロネクチン	(FAB D3:16~36):高度の親和性	コラーゲンに対する示差的結合親和性
570	SYQFGGHNSVDFEEDT	フィブロネクチン	(FAB D3:17~33):中程度の親和性	コラーゲンに対する示差的結合親和性
571	QFGGHNSVDFEEDTL PK	フィブロネクチン	(FAB D3:20~36):中程度の親和性	コラーゲンに対する示差的結合親和性
572	FGGHNSVDFEEDTL PK	フィブロネクチン	(FAB D3:21~36):低度の親和性	コラーゲンに対する示差的結合親和性
573	NAPQPSHISKYILRWRP KNSVGRWKEATIPGHL NSYTIKGLKPGVVEG QLISIQYGHQEVTRFD FTTTSTSTPVTSTNTVTG ETTPFSPLVATSESVTEI TASSFVVS	フィブロネクチン	フィブロネクチン III 型(I)	
574	NAPQPSHISKYILRWRP KNSVGRWKEATIPG	フィブロネクチン	フィブロネクチン III 型(I)断片	
575	EATIPGHLNSYTIKGLK PGVVEGQLISIIQ	フィブロネクチン	フィブロネクチン III 型(I)断片	

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 9】

576	LISIQQYGHQEVTRFDF TTTSTSTPVTSNTV	フィブロネクチン	フィブロネクチン III 型(I)断片	
577	VTSNTVTGETTPFSPLV ATSESVTEITASSFVVS	フィブロネクチン	フィブロネクチン III 型(I)断片	
578	RWSDHNGVNYKIGEK WDRQGENGQMMSSTS LGNGKGEFKSDPHE	フィブロネクチン	フィブロネクチン III 型(I)断片(合成)	
579	ATSYDDGKTYHVGEQ WQKEYLGAISSTSTFG GQRGWRSDNSR	フィブロネクチン	フィブロネクチン III 型(I)断片(合成)	
580	DKPSYQFGGHNSVDFE EDT	フィブロネクチン		
581	DKPSYQFGGHNSVDFE EDTL	フィブロネクチン		
582	DKPSYQFGGHNSVDFE EDTLP	フィブロネクチン		
583	DKPSYQFGGHNSVDFE EDTLPK	フィブロネクチン		
584	KPSYQFGGHNSVDFEE DT	フィブロネクチン		
585	KPSYQFGGHNSVDFEE DTL	フィブロネクチン		
586	KPSYQFGGHNSVDFEE DTLP	フィブロネクチン		
587	KPSYQFGGHNSVDFEE DTLPK	フィブロネクチン		
588	PSYQFGGHNSVDFEED T	フィブロネクチン		
589	PSYQFGGHNSVDFEED TL	フィブロネクチン		
590	PSYQFGGHNSVDFEED TLP	フィブロネクチン		

10

20

【表 2 - 2 0】

591	PSYQFGGHNSVDFEED TLPK	フィブロネクチン		
592	PPFLMLLKGGSTRFNKT KTFR	ヘパリン/シンデカン	ラミニンのヘパリン結合性ドメイン(Domans)に由来する	ヘパリン/シンデカンに対する示差的結合親和性
593	RLVFALGTDGKKLRIK SKEKNDGK	ヘパリン/シンデカン	ラミニンのヘパリン結合性ドメインに由来する	ヘパリン/シンデカンに対する示差的結合親和性
594	PLFLLHKKGKNLSKPK ASQNKKGKSK	ヘパリン/シンデカン	ラミニンのヘパリン結合性ドメインに由来する	ヘパリン/シンデカンに対する示差的結合親和性
595	TLFLAHGRLVYMFNV GHKKLKIR	ヘパリン/シンデカン	ラミニンのヘパリン結合性ドメインに由来する	ヘパリン/シンデカンに対する示差的結合親和性
596	TPGLGPRGLQATARKA SRRSRQPARHPACML	ヘパリン/シンデカン	ラミニンのヘパリン結合性ドメインに由来する	ヘパリン/シンデカンに対する示差的結合親和性
597	RQRSRPGRWHKVSVR WEKNR	ヘパリン/シンデカン	ラミニンのヘパリン結合性ドメインに由来する	ヘパリン/シンデカンに対する示差的結合親和性
598	LAGSCLARFSTM	$\alpha 2 \beta 1$ 、ヘパリン	コラーゲン(IV 型)アルファ 1 HepII に由来する	
599	KGHRGF	ヘパリン	コラーゲン(I 型)アルファ 1 に由来する	
600	GDRGIKGHRGFSG	ヘパリン	コラーゲン(I 型)アルファ 1 に由来する	
601	GDLGRPGRKGRPGPP	ヘパリン	コラーゲン(I 型)アルファ 1 に由来する	
602	GHRGPTGRPGKRGKQ GQKGDS	ヘパリン	コラーゲン(I 型)アルファ 1 に由来する	
603	KGIRGH	ヘパリン	コラーゲン(I 型)アルファ 2 に由来する	
604	GEFYFDLRLKGDK	$\alpha 2 \beta 1$ 、ヘパリン	コラーゲン(IV 型)アルファ 1 HepIII に由来する	
605	KYILRWRPKNS	ヘパリン	フィブロネクチン III-1 に由来する	
606	YRVRVTPKEKTGPMKE	ヘパリン	フィブロネクチン III-13(FN-C/H-III)に由来する	
607	SPPRRARVT	$\alpha 5 \beta 1$ 、ヘパリン	フィブロネクチン III-13(FN-C/H-IV)に由来する	
608	ATETTITIS	ヘパリン	フィブロネクチン III-13 に由来する	
609	VSPRRARVTDATETII TISWRTKTETITGFG	$\alpha 5 \beta 1$ 、ヘパリン	フィブロネクチン III-13 に由来する	
610	KPDVRSYITIG	$\alpha 4 \beta 1$ 、ヘパリン	フィブロネクチン III-13 に由来する	

30

40

50

【表 2 - 2 1】

611	ANGQTPIQRYIK	$\alpha 4 \beta 1$ 、ヘパリン	フィブロネクチン III-13 に由来する	
612	YEKPGSPPREVVPRPRPGV	ヘパリン	フィブロネクチン III-14(FN-C/H-I)に由来する	
613	KNNQKSEPLIGRKKT	ヘパリン	フィブロネクチン III-14(FN-C/H-II)に由来する	
614	EILDVPST	インテグリン	フィブロネクチン IIICS-1 に由来する	
615	TAGSCLRKFTSM	$\alpha 2 \beta 1$ 、ヘパリン	コラーゲン(IV 型)アルファ 1 HepI に由来する	
616	FRHRNRKGY	ヘパリン	HPV	
617	KKQRFRRNRKGYRSQ	ヘパリン	HPV	
618	KRSR	ヘパリン	骨シアロタンパク質	
619	FHRIKA	ヘパリン、HSP	骨シアロタンパク質	
620	SINNTAVMQRLT	ヘパリン	ラミニン $\alpha 1$ L4a(A51)	
621	ANVTHLLIRANY	ヘパリン	ラミニン $\alpha 1$ L4a(A65)	
622	AGTFALRGDNPQG	インテグリン	ラミニン $\alpha 1$ L4a(A99)	
623	RLVSYSGLVFLK	ヘパリン	ラミニン $\alpha 5$ LG2(A5G27)	
624	GIIFFL	ヘパリン	ラミニン $\alpha 5$ LG2(A5G)	
625	VLVRVERATVFS	ヘパリン	ラミニン $\alpha 5$ LG2(A5G35)	
626	RIQNLLKITNLRKFKVK	ヘパリン	ラミニン VI(B-30)	
627	GPVVVVVERQYI	ヘパリン	ラミニン IV(B-62)	
628	RYVVLPR	ヘパリン	ラミニン IV(B-73)	
629	LSNIDYILIKAS	SDC-4	ラミニン $\alpha 1$ L4a(A119)	
630	LQQSRIANISME	SDC-4	ラミニン $\alpha 1$ L4a(A121)	
631	LQVQLSIR	SDC-1、SDC-4	ラミニン $\alpha 1$ LG4(AG73)	
632	RKRLQVQLSIRT	SDC-1、SDC-4	ラミニン $\alpha 1$ LG4(AG73)	
633	GLIYYVAHQNM	SDC-1、SDC-4	ラミニン $\alpha 1$ LG4(AG75)	
634	FDLHQNMGSVN	SDC-4	ラミニン $\alpha 5$ LG3(A5G64)	
635	QQNLGSVNVTG	SDC-4	ラミニン $\alpha 5$ LG3(A5G65)	
636	WQPPRARI	SDC-4	フィブロネクチン III-14(FN-C/H-V)に由来する	

【表 2 - 2 2】

637	WQPPRARITGYIKEYEKG	SDC-4	フィブロネクチン III-14(FN-C/H-V)に由来する	
638	KNSFMALYLSKGR	シンデカン 2(w)	ラミニンのヘパリン結合性ドメインに由来する	ヘパリン/シンデカンに対する示差的結合親和性
639	NGRKIRMRCRAIDGD	ヘパラン硫酸プロテオグリカン	高度の親和性で、HSGP に結合する(DTx タンパク質)	
640	DVIRDKTKTKIESLK	ヘパラン硫酸プロテオグリカン	低度の親和性で、HSGP に結合する(DTx タンパク質)	
pH 感受性ターゲティング配列				
641	GVYHREARSGKYKLT YAEAKAVCEFEGLH ATYKGLEAARKIGFHV CAAGWMAKGRVGYPI VKPGPPNCGFGKTGID YGIRLNRSERWDAYCY NPHA	ヒアルロン酸	pH 依存型(Link_TGS6)	より低 pH で、より良好に結合する
642	KHAHLKKQVSDHIAVY	ヘパリン	低 pH でヘパリンに結合する(高度の親和性)	
643	TTEPSEEHNHHK	ヘパリン	低 pH でヘパリンに結合する(低度の親和性)	
644	KHAHL	ヘパリン	低 pH でヘパリンに結合する(より低度の親和性)	
645	TTEPSEEHNHHK	ヘパリン	低 pH でヘパリンに結合する(より低度の親和性)	
646	TTEPSEEHNHHKHHDK	ヘパリン	低 pH でヘパリンに結合する(より低度の親和性)	
647	HKGQHR	ヘパリン	低 pH でヘパリンに結合する(より低度の親和性)	
648	KVEHRVKKRPPTWRH NVRAKYT	ヘパリン	低 pH でヘパリンに結合する	
649	GGKVEHRVKKRPPTWRH NVRAKYT	ヘパリン	低 pH でヘパリンに結合する	
650	KKRPPTWRHNV	ヘパリン	低 pH でヘパリンに結合する	
651	GTWSEW	ヘパリン	トロンボスポンジンに由来する	
652	GFWSEW	ヘパリン	トロンボスポンジンに由来する	

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 3】

653	GGWSHW	フィブロネクチン	トロンボスポンジンに由来する(最 高度の親和性)	より低 pH で、より良好に結 合する
654	KRFKQDGGWSHWSPW SS	フィブロネクチン	トロンボスポンジンに由来する(低度の親和性)	
655	KRFKQDGGWSHWSP	フィブロネクチン	トロンボスポンジンに由来する(中程度の親和性)	
656	GGWSHWSPWSS	フィブロネクチン	トロンボスポンジンに由来する(中程度の親和性)	
657	WSXWS	硫酸化糖タンパク質	トロンボスポンジンに由来する(X=任意のアミノ酸)	
658	WSHW	硫酸化糖タンパク質	トロンボスポンジンに由来する	
659	Xaa Xaa Pro His Glu	ヘパリン/ヘパラン硫 酸	Xaa=任意のアミノ酸	
660	(H/P)(H/P)PHG	ヘパリン/ヘパラン硫 酸	タンデムリピート-pH 依存型 HRGP(ヒスチジンリッチ糖タンパク 質)	
661	HPHKHHSHEQHHPHG HPHAHHPHEHDTHRQ HPHGHHHPGHHPHG HPHGHHHPGHHPCH DFQDYGPCDPPPHNQ HCCHGHGPPPGHLRRR GPGKGPRPFHCRQIGS VYRLPPLRKGEVLPLPE ANFPSFPLPHHKHPLKP DNQFPF	ヘパリン/ヘパラン硫 酸	ヒスチジンリッチ糖タンパク質(ヒスチジンリッチドメイン)	
662	DLHPKHHSHEQHHPG HHPHAHHPHEHDTHR QHPH	ヘパリン/ヘパラン硫 酸	ヒスチジンリッチ糖タンパク質(ヒスチジンリッチドメイン)	
663	GHHPH	ヘパリン		
他のターゲティング配列				
664	VRIQRKKEKMKET	ヘパリン		
665	LHERHLNNN	I型コラーゲン		
666 ~ 673	表 5 を参照されたい			

10

20

【表 2 - 2 4】

680 ~ 700	未使用			
--------------	-----	--	--	--

【0359】

I. 定義

本明細書において使用される、「活性ドメイン」とは、1つもしくは複数のポリペプチド、核酸、糖、および／またはそれらの組合せでありうる標的に対する親和性を有する、ポリペプチドまたはポリペプチドの集合体を指す。一部の実施形態において、活性ドメインは、その標的のアゴニストもしくはアンタゴニストであるか、または標的に関するシグナル伝達をもたらし、かつ／もしくはそれを阻害するであろう。活性ドメインは、標的に対する専一的親和性を有する必要はなく、ドメインの、標的以外に対する親和性より著明に大きな（例えば、10倍またはそれを超える）、標的に対する親和性を有することだけを必要とする。活性ドメインと、標的との間の解離定数（ K_D ）は、 pM 、 nM 、 μM 、または mM の範囲でありうる。活性ドメインは、各々が、顕著に異なる機能を有し、活性ドメインの機能を併せて有する、1つまたは複数のサブドメインまたはサブユニットを含みうる。例えば、IL-12ポリペプチド配列を含む活性ドメインは、2つのサブユニットを含みうる。

30

40

【0360】

本明細書において使用される、「免疫グロブリン抗原結合性ドメイン」とは、免疫グロブリン、またはFv、scFv、Fab、もしくはVHHなど、その断片であるドメインを指す。例示的な免疫グロブリン抗原結合性ドメインを、表1に提供する。

【0361】

本明細書において使用される、「受容体結合性ドメイン」とは、免疫グロブリン抗原結合性ドメインではない、サイトカインポリペプチド配列などの活性ドメインを指す。

【0362】

50

本明細書において使用される、「サイトカインポリペプチド配列」とは、野生型サイトカインに対して、著明な配列同一性を伴い、サイトカイン受容体（例えば、阻害性ポリペプチド配列から隔てられた場合）に結合し、これを活性化させうる、ポリペプチド配列（大型の配列、例えば、融合ポリペプチドの部分でありうる）を指す。一部の実施形態において、サイトカインポリペプチド配列は、野生型サイトカイン、例えば、野生型ヒトサイトカインの配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有する。一部の実施形態において、サイトカインポリペプチド配列は、野生型サイトカイン、例えば、野生型ヒトサイトカインからの、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、または10以下のアミノ酸差違を有する。サイトカインは、ケモカインを含むがこれらに限定されない。例示的なサイトカインポリペプチド配列を、表1に提供する。この定義は、「IL-2」を、「サイトカイン」により置き換えた、IL-2ポリペプチド配列に当てはまる。

10

【0363】

本明細書において使用される、「阻害性ポリペプチド配列」とは、リンカーポリペプチド内の活性ドメインの活性を阻害する、ポリペプチドまたはポリペプチドの集合体を指す。阻害性ポリペプチド配列は、活性ドメインに結合する場合もあり、これを、立体的に妨げる場合もある。一部の実施形態において、このような結合は、リンカーポリペプチドのプロテアーゼ切断型ポリペプチド配列に対する適切なプロテアーゼの作用により低減または消失される。例示的な阻害性ポリペプチド配列を、表1に提供する。阻害性ポリペプチド配列は、例えば、活性ドメインの野生型標的の部分に対して、著明な配列同一性を伴うポリペプチド、あるいは免疫グロブリン、またはFv、scFv、Fab、もしくはVHなど、その部分を含みうる。

20

【0364】

本明細書において使用される、「プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列」とは、プロテアーゼによる切断のための基質である配列である。プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列は、その切断が、リンカーポリペプチドの1つもしくは複数のエレメントを、リンカーポリペプチドの残りの部分から放出するか、または阻害性ポリペプチド配列の、活性ドメインへの結合を低減するか、もしくはそれを消失させるように、リンカーポリペプチド内に配置される。

【0365】

本明細書において使用される、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列は、プロテアーゼによる切断を許容する条件下における、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列を含むポリペプチドの、プロテアーゼへの曝露が、非類縁配列を有する対照ポリペプチドについて見られるより、著明に大きな量の切断を結果としてもたらし、かつ／またはプロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が、プロテアーゼのための、公知の認識配列に対応する（例えば、本明細書の別の箇所において、多様な例示的プロテアーゼについて記載されている通り）場合に、所与のプロテアーゼまたはそのクラス「により認識される」。

30

【0366】

本明細書において使用される、「薬物動態モジュレーター」とは、インビボにおける、リンカーポリペプチドまたはリンカーポリペプチドのエレメントの半減期を延長する部分である。薬物動態モジュレーターは、リンカーポリペプチド内の融合ドメインの場合もあり、翻訳後に接合される化学的実体の場合もある。接合は、共有結合的接合でありうるが、必ずしもそうではない。例示的薬物動態モジュレーターのポリペプチド配列を、表1に提供する。例示的なポリペプチド以外の薬物動態モジュレーターについては、本明細書の別の箇所に記載する。

40

【0367】

本明細書において使用される、「ターゲティング配列」とは、リンカーポリペプチドのうちの大部分の、目的の領域、例えば、腫瘍微小環境への局在化を結果としてもたらす配列である。ターゲティング配列は、目的の領域内に見出される細胞外マトリックス成分または他の実体、例えば、インテグリンまたはシンデカンに結合しうる。例示的ターゲティ

50

ング配列を、表 2 に提供する。

【0368】

本明細書において使用される、「細胞外マトリックス成分」とは、インビボにおいて見出される、細胞外タンパク質または多糖を指す。フィブロネクチン、カドヘリン、インテグリン、およびシンデカンを含む、内在性膜タンパク質および細胞上の表在性膜タンパク質は、細胞外マトリックス成分と考えられない。

【0369】

本明細書において使用される、「免疫グロブリン定常ドメイン」とは、IgG など、免疫グロブリンの定常領域のドメイン内において生じるか、またはそれに対して、著明な配列同一性を有するドメインを指す。例示的定常ドメインは、C_H2 ドメインおよび C_H3 ドメインである。そうでないことが指し示されない限りにおいて、免疫グロブリン定常ドメインを含むリンカーポリペプチドは、1つを超える免疫グロブリン定常ドメインを含みうる。一部の実施形態において、免疫グロブリン定常ドメインは、野生型免疫グロブリン定常ドメイン、例えば、野生型ヒト免疫グロブリン定常ドメインの配列に対して少なくとも 80、85、90、95、97、98、または 99 パーセントの同一性を有する。一部の実施形態において、免疫グロブリン定常ドメインは、野生型免疫グロブリン定常ドメイン、例えば、野生型ヒト免疫グロブリン定常ドメインからの、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、または 10 以下のアミノ酸差違を有する。一部の実施形態において、免疫グロブリン定常ドメインは、野生型免疫グロブリン定常ドメイン、例えば、野生型ヒト免疫グロブリン定常ドメインと同一である配列を有する。例示的な免疫グロブリン定常ドメインは、表 1 に提供された配列内に含有される。この定義は、C_H2 ドメイン配列が、C_H2 以外の免疫グロブリン定常ドメインの野生型配列に対して、C_H2 ドメインの野生型配列より大きなパーセント同一性を有さず、C_H3 ドメイン配列が、C_H3 以外の免疫グロブリン定常ドメインの野生型配列に対して、C_H3 ドメインの野生型配列より大きなパーセント同一性を有さないことを条件として、「C_H2」または「C_H3」を、「免疫グロブリン定常」により置き換えた、C_H2 ドメインおよび C_H3 ドメインのそれぞれに当てはまる。これらの定義はまた、切断型が、実質的に正常であるドメインフォールディングを失効化させない程度において、野生型配列と比べて稀少な切断型を有するドメインも含む。

【0370】

本明細書において使用される、「免疫グロブリン Fc 領域」とは、上記において規定された、C_H2 ドメインおよび C_H3 ドメインを含む、免疫グロブリン重鎖の領域を指す。Fc 領域は、可変ドメインまたは C_H1 ドメインを含まない。

【0371】

本明細書において使用される、所与の構成要素は、例えば、ポリペプチドの一次配列内において、第 1 の構成要素が、所与の構成要素の一方の側にあり、第 2 の構成要素が、所与の構成要素の他方の側にある場合に、第 1 の構成要素と第 2 の構成要素と「の間」にある。この用語は、直接的な隣接を要求しない。したがって、構造である、1-2-3-4 内において、2 は、1 と 4 との間にあるが、また、1 と 3 との間にもある。

【0372】

本明細書において使用される、「ドメイン」とは、文脈に応じて、ポリペプチドの構造ドメイン、または少なくとも 1 つのドメイン（しかし、おそらく、複数の構造ドメイン）の機能的アセンブリーを指しうる。例えば、C_H2 ドメインとは、このようにみなされる配列の部分を指す。免疫グロブリンサイトカイン結合性ドメインは、VH 構造ドメインおよび VL 構造ドメインを含みうる。

【0373】

本明細書において使用される、「変性コラーゲン」は、ゼラチンと、MMP の、コラーゲンに対する作用から得られる切断産物とを包含し、より一般に、コラーゲンまたはその断片の、全長コラーゲンの天然構造内に存在しない形態を指す。

【0374】

本明細書において使用される、「～に pH 感受性に結合するように構成される」とは、ポリペプチド配列（例えば、ターゲティング配列）が、その結合パートナーに対して、pH に応じた、示差的結合親和性を示すことを意味する。例えば、ポリペプチド配列は、正常の生理学的 pH（約 7.4）より比較的酸性の pH において高度の親和性を有しうる。高度の親和性は、7 を下回る pH において、例えば、pH 5.5～7、6～7、もしくは 5.5～6.5、または pH 6 を下回る範囲において生じうる。

【0375】

本明細書において使用される、「サイトカイン受容体のサイトカイン結合性ドメイン」とは、サイトカインポリペプチド配列に結合しうる、サイトカイン受容体の細胞外部分、またはその断片もしくは切断型を指す。一部の実施形態において、サイトカイン受容体のサイトカイン結合性ドメインの配列は、野生型サイトカイン受容体のサイトカイン結合性ドメイン、例えば、野生型ヒトサイトカイン受容体のサイトカイン結合性ドメインの配列に対して少なくとも 80、85、90、95、97、98、または 99 パーセントの同一性を有する。サイトカイン受容体のサイトカイン結合性ドメインの例示的配列を、表 1 に提供する。この定義は、「IL-2」、「IL-10」、「IL-15」、「CXCL9」、「CXCL10」、および「TGF- β 」のそれぞれを、「サイトカイン」により置き換えた、IL-2、IL-10、IL-15、CXCL9、CXCL10、ならびに IL-2、IL-10、IL-15、CXCL9、CXCL10、および TGF- β 受容体の TGF- β 結合性ドメインに当てはまる。

【0376】

本明細書において使用される、「免疫グロブリンサイトカイン結合性ドメイン」とは、サイトカインポリペプチド配列に結合しうる、1 つまたは複数の免疫グロブリン可変ドメイン（例えば、VH 領域および VL 領域）を指す。サイトカイン結合性免疫グロブリンドメインの例示的配列を、表 1 に提供する。この定義は、「IL-2」、「IL-10」、「IL-15」、「CXCL9」、「CXCL10」、および「TGF- β 」のそれぞれを、「サイトカイン」により置き換えた、IL-2、IL-10、IL-15、CXCL9、CXCL10、ならびに IL-2、IL-10、IL-15、CXCL9、CXCL10、および TGF- β 受容体の TGF- β 結合性ドメインに当てはまる。

【0377】

本明細書において使用される、リンカーポリペプチドの第 1 のエレメントが、第 3 のエレメントと比べて、第 2 のエレメント「に対して近位」であるとは、リンカーポリペプチドがフォールディングされた場合に、第 1 のエレメントが、第 3 のエレメントより、第 2 のエレメントに、空間的に近接するのかどうかに関わらず、リンカーポリペプチドの一次ポリペプチド配列内において、第 1 のエレメントが、第 3 のエレメントより、第 2 のエレメントに近接することを意味する。

【0378】

本明細書において使用される、「実質的に」およびその他の文法的形態は、意図された目的を果たすのに十分であることを意味する。したがって、「実質的に」という用語は、当業者により予測され、全体的な性能に、感知可能な影響を与えない変動など、絶対的状态または完全な状態、次元、測定、結果などからの、わずかな、非有意である変動を許容する。数値もしくはパラメータ、または数値として表されうる特徴に関して使用される場合、「実質的に」とは、10 パーセント以内を意味する。

【0379】

本明細書において使用される、「複数」という用語は、2、3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれを超える数でありうる。

【0380】

本明細書において使用されるように、第 1 の配列の第 2 の配列に対するアライメントが、その全体における第 2 の配列の位置のうちの X % またはそれを超える位置が第 1 の配列にマッチすることを示す場合、第 1 の配列は、第 2 の配列「に対する、少なくとも X % の同一性を伴う配列を含む」と考えられる。例えば、アライメントは、第 2 の配列の 3 つの

位置全てに対するマッチが存在する場合に、100%の同一性をもたらすため、配列であるQ L Y V（配列番号1168）は、配列であるQ L Yに対する、100%の同一性を伴う配列を含む。例示的なアライメントアルゴリズムは、当技術分野において周知である、Smith-Watermanアルゴリズム、およびNeedleman-Wunschアルゴリズムである。当業者は、アルゴリズムおよびパラメータ設定のどのような選択が、アライメントされる所与の配列対に適切であるのかを理解するであろう；一般に、長さが同様であり、予測される同一性が、アミノ酸について>50%であるか、またはヌクレオチドについて、>75%である配列のためには、www.ebi.ac.ukのウェブサーバーにおいて、EBIにより提供される、Needleman-Wunschアルゴリズムインターフェイスのデフォルト設定による、Needleman-Wunschアルゴリズムが、一般に適切である。

10

【0381】

本明細書において使用される、「対象」とは、動物界の任意のメンバーを指す。一部の実施形態において、「対象」とは、ヒトを指す。一部の実施形態において、「対象」とは、非ヒト動物を指す。一部の実施形態において、「対象」とは、霊長動物を指す。一部の実施形態において、対象は、哺乳動物、鳥類、爬虫類、両生類、魚類、昆虫、および／または蠕虫を含むがこれらに限定されない。ある特定の実施形態において、非ヒト対象は、哺乳動物（例えば、齧歯動物、マウス、ラット、ウサギ、サル、イヌ、ネコ、ヒツジ、ウシ、霊長動物、および／またはブタ）である。一部の実施形態において、対象は、トランスジェニック動物、遺伝子操作動物、および／またはクローンでありうる。本発明のある特定の実施形態において、対象は、成人、青少年、または幼児である。一部の実施形態において、「個体」または「患者」という用語が使用され、「対象」と互換的であることが意図される。

20

【0382】

II. リンカーポリペプチド

リンカーポリペプチドは、第1のターゲティング配列；第2のターゲティング配列；および第1のターゲティング配列と第2のターゲティング配列との間の第1のリンカーであって、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列を含む、リンカーを含みうる。一部の実施形態において、第1のターゲティング配列および／または第2のターゲティング配列は、各々、各々が標的に結合する、2つまたはそれを超えるターゲティング部分配列を含みうる。一部の実施形態において、2つまたはそれを超えるターゲティング部分配列の一部または全部は、同じ標的（例えば、タンデムリピート）に結合しうる。一部の実施形態において、リンカーポリペプチドは、第1の活性ドメイン；第2の活性ドメイン；薬物動態モジュレーター；および薬物動態モジュレーターと第1の活性ドメインとの間の第1のリンカーであって、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列を含む、第1のリンカーを含む。一部の実施形態において、リンカーポリペプチドは、第1の活性ドメイン；第1の活性ドメインの活性を遮断することが可能な阻害性ポリペプチド配列；第1の活性ドメインと阻害性ポリペプチド配列との間の第1のリンカーであって、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列を含む、リンカー；および第1のターゲティング配列を含む。

30

【0383】

リンカーポリペプチドのこれらのエレメントは、単一のポリペプチド鎖を形成するように、共有結合的に接続される場合もあり、非共有結合的に連結される場合もあり、共有結合的に（例えば、1つまたは複数のジスルフィド結合を介して）連結される場合もある、複数の会合ポリペプチド鎖内に存在する場合もある。

40

【0384】

一部の実施形態において、リンカーポリペプチドは、第1の活性ドメイン、薬物動態モジュレーターの第1のドメイン、および第1の活性ドメインと薬物動態モジュレーターの第1のドメインとの間の第1のリンカーを含み、第1の活性ドメインが、薬物動態モジュレーターの第1のドメインに対してC末端側にある、第1のポリペプチド鎖；薬物動態モジュレーターの第2のドメイン、第1の活性ドメインの活性を遮断することが可能な阻害

50

性ポリペプチド配列、および薬物動態モジュレーターの第2のドメインと阻害性ポリペプチド配列との間の第2のリンカーを含む、第2のポリペプチド鎖を含み；この場合、第1のリンカーは、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列を含み；第1のポリペプチド鎖または第2のポリペプチド鎖は、少なくとも1つのターゲティング配列をさらに含む。

【0385】

一部の実施形態において、リンカーポリペプチドは、第1の活性ドメイン、薬物動態モジュレーターの第1のドメイン、および第1の活性ドメインと薬物動態モジュレーターの第1のドメインとの間の第1のリンカーを含み、第1の活性ドメインが、薬物動態モジュレーターの第1のドメインに対してN末端側にある、第1のポリペプチド鎖；薬物動態モジュレーターの第2のドメイン、第1の活性ドメインの活性を遮断することが可能な阻害性ポリペプチド配列、および薬物動態モジュレーターの第2のドメインと阻害性ポリペプチド配列との間の第2のリンカーを含む、第2のポリペプチド鎖を含み；この場合、第1のリンカーは、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列を含み；第1のポリペプチド鎖または第2のポリペプチド鎖は、少なくとも1つのターゲティング配列をさらに含む。

【0386】

A. 活性ドメイン

1. 免疫グロブリン抗原結合性ドメイン

一部の実施形態において、第1の活性ドメインは、免疫グロブリン抗原結合性ドメインを含む。一部の実施形態において、第2の活性ドメインは、免疫グロブリン抗原結合性ドメインを含む。

【0387】

一部の実施形態において、免疫グロブリン抗原結合性ドメインは、VH領域およびVL領域を含む。一部の実施形態において、免疫グロブリン抗原結合性ドメインは、Fv、scFv、Fab、またはVHHを含む。免疫グロブリン抗原結合性ドメインは、ヒト化ドメインの場合もあり、完全ヒトドメインの場合もある。

【0388】

一部の実施形態において、免疫グロブリン抗原結合性ドメインは、がん細胞表面抗原配列、増殖因子配列、および増殖因子受容体配列から選択される1つまたは複数の配列に結合する。

【0389】

生理学的条件下において、細胞は、周囲組織から、増殖因子の形態において、シグナルを受け取る。増殖因子は、正常の細胞分化に影響を及ぼしうるほか、がん細胞内の増殖促進経路を構成的に活性化させる。本明細書において開示されるリンカーポリペプチドは、増殖因子に結合して、例えば、腫瘍の近傍において、少なくともある程度まで、増殖因子の活性の中和を促進しうる。したがって、一部の実施形態において、本明細書において開示されるリンカーポリペプチドは、免疫グロブリン抗原結合性ドメインを介して、がん細胞、ならびに線維芽細胞および内皮細胞を含む間質細胞により受け取られる、増殖促進性シグナル伝達を低減しうる一方、また、免疫細胞の活性化、またはそれらの腫瘍への動員も行いうる。一部の実施形態において、免疫グロブリン抗原結合性ドメインはまた、特定の増殖因子を特異的に発現する組織、または特定の増殖因子を高量で発現する組織、例えば、腫瘍内および腫瘍近傍の組織へのリンカーポリペプチドの局在化も促進しうる。

【0390】

増殖因子受容体は、一般に、特異的増殖因子に結合し、細胞外面上の因子により、細胞内腔へと伝えられる命令を発信する、膜貫通タンパク質である。一般に、増殖因子受容体は、細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞質ドメインを含む。一部の実施形態において、本明細書において開示されるリンカーポリペプチド、免疫グロブリン抗原結合性ドメインを介しては、増殖因子の、増殖因子受容体への結合を阻害しうる。これは、増殖因子によるシグナル伝達の、例えば、腫瘍の近傍における、少なくともある程度までの低減を促進しうる。

【0391】

一部の実施形態において、リンカーポリペプチドの第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つまたは各々は、独立に、HER2配列に結合するように構成される。一部の実施形態において、リンカーポリペプチドの第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つまたは各々は、独立に、配列番号910のアミノ酸配列を含む、VH領域の超可変領域(HVR)HVR-1、HVR-2、およびHVR-3；ならびに配列番号909のアミノ酸配列を含む、VL領域のHVR-1、HVR-2、およびHVR-3を含むVL領域を含む。一般に、当業者は、例えば、Kabat et al. in Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., US Dept. of Health and Human Services, PHS, NIH, NIH Publication no. 91-3242, 1991の定義に従い、アミノ酸を、VH配列内およびVL配列内の、フレームワークドメインおよびHVRドメインへと割り当てることにより、VH配列内およびVL配列内のHVRを同定しうる。免疫グロブリン鎖内のアミノ酸のための、他の番号付けシステムは、IMGT(商標)(international Immunogenetics information system; Lefranc et al, Dev. Comp. Immunol. 29:185-203; 2005)、およびAHO [Honegger and Pluckthun, J. Mol. Biol. 309(3):657-670; 2001]を含む。一部の実施形態において、第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つまたは各々は、独立に、配列番号910のアミノ酸配列を含むVH領域；および配列番号909のアミノ酸配列を含むVL領域を含む。一部の実施形態において、第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つまたは各々は、独立に、配列番号909または910の配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有する配列を含む。一部の実施形態において、第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つまたは各々は、独立に、トラスツズマブの抗原結合性ドメインである。

10

20

【0392】

一部の実施形態において、リンカーポリペプチドの第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つまたは各々は、独立に、EGFR細胞外ドメイン配列に結合するように構成される。一部の実施形態において、第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメイン、および第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインの各々は、独立に、配列番号914のアミノ酸配列を含む、VH領域のHVR-1、HVR-2、およびHVR-3を含むVH領域；ならびに配列番号913のアミノ酸配列を含む、VL領域のHVR-1、HVR-2、およびHVR-3を含むVL領域を含む。一般に、当業者は、例えば、Kabat et al. in Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., US Dept. of Health and Human Services, PHS, NIH, NIH Publication no. 91-3242, 1991の定義に従い、アミノ酸を、VH配列内およびVL配列内の、フレームワークドメインおよびHVRドメインへと割り当てることにより、VH配列内およびVL配列内のHVRを同定しうる。免疫グロブリン鎖内のアミノ酸のための、他の番号付けシステムは、IMGT(商標)(international Immunogenetics information system; Lefranc et al, Dev. Comp. Immunol. 29:185-203; 2005)、およびAHO [Honegger and Pluckthun, J. Mol. Biol. 309(3):657-670; 2001]を含む。一部の実施形態において、第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つまたは各々は、独立に、配列番号914のアミノ酸配列を含むVH領域；および配列番号913のアミノ酸配列を含むVL領域を含む。一部の実施形態において、第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つまたは各々は、独立に、配列番号913または914の配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有する配列を含む。一部の実施形態において、第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つまたは各々は、セ

30

40

50

ツキシマブの抗原結合性ドメインである。

【0393】

一部の実施形態において、リンカーポリペプチドの第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つまたは各々は、独立に、PD-1細胞外ドメイン配列に結合するように構成される。一部の実施形態において、第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つまたは各々は、独立に、配列番号917のアミノ酸配列を含む、VH領域のHVR-1、HVR-2、およびHVR-3を含むVH領域；ならびに配列番号918のアミノ酸配列を含む、VL領域のHVR-1、HVR-2、およびHVR-3を含むVL領域を含む。一般に、当業者は、例えば、Kabat et al. in Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., US Dept. of Health and Human Services, PHS, NIH, NIH Publication no. 91-3242, 1991の定義に従い、アミノ酸を、VH配列内およびVL配列内の、フレームワークドメインおよびHVRドメインへと割り当てることにより、VH配列内およびVL配列内のHVRを同定しうる。免疫グロブリン鎖内のアミノ酸のための、他の番号付けシステムは、IMGT（商標）（international Immunogenetics information system; Lefranc et al, Dev. Comp. Immunol. 29:185-203; 2005）、およびA Ho [Honegger and Pluckthun, J. Mol. Biol. 309(3):657-670; 2001]を含む。一部の実施形態において、第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つまたは各々は、独立に、配列番号917のアミノ酸配列を含むVH領域；および配列番号918のアミノ酸配列を含むVL領域を含む。一部の実施形態において、第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つまたは各々は、独立に、配列番号917または918の配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有する配列を含む。一部の実施形態において、第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つまたは各々は、独立に、ニボルマブの抗原結合性ドメインである。

【0394】

一部の実施形態において、リンカーポリペプチドの第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つまたは各々は、独立に、PD-L1細胞外ドメイン配列に結合するように構成される。一部の実施形態において、第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つまたは各々は、独立に、配列番号921のアミノ酸配列を含む、VH領域のHVR-1、HVR-2、およびHVR-3を含むVH領域；ならびに配列番号922のアミノ酸配列を含む、VL領域のHVR-1、HVR-2、およびHVR-3を含むVL領域を含む。一般に、当業者は、例えば、Kabat et al. in Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., US Dept. of Health and Human Services, PHS, NIH, NIH Publication no. 91-3242, 1991の定義に従い、アミノ酸を、VH配列内およびVL配列内の、フレームワークドメインおよびHVRドメインへと割り当てることにより、VH配列内およびVL配列内のHVRを同定しうる。免疫グロブリン鎖内のアミノ酸のための、他の番号付けシステムは、IMGT（商標）（international Immunogenetics information system; Lefranc et al, Dev. Comp. Immunol. 29:185-203; 2005）、およびA Ho [Honegger and Pluckthun, J. Mol. Biol. 309(3):657-670; 2001]を含む。一部の実施形態において、第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つまたは各々は、独立に、配列番号921のアミノ酸配列を含むVH領域；および配列番号922のアミノ酸配列を含むVL領域を含む。一部の実施形態において、第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つまたは各々は、独立に、配列番号921または922の配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または9

9 パーセントの同一性を有する配列を含む。一部の実施形態において、第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つまたは各々は、独立に、アテゾリズマブの抗原結合性ドメインである。

【0395】

一部の実施形態において、リンカーポリペプチドの第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つまたは各々は、独立に、CD3細胞外ドメイン配列に結合するように構成される。一部の実施形態において、第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つまたは各々は、独立に、配列番号925、929、933、および937のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を含む、VH領域のHVR-1、HVR-2、およびHVR-3を含むVH領域；ならびに配列番号926、930、934、および938のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を含む、VL領域のHVR-1、HVR-2、およびHVR-3を含むVL領域を含む。一般に、当業者は、例えば、Kabat et al. in Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., US Dept. of Health and Human Services, PHS, NIH, NIH Publication no. 91-3242, 1991の定義に従い、アミノ酸を、VH配列内およびVL配列内の、フレームワークドメインおよびHVRドメインへと割り当てることにより、VH配列内およびVL配列内のHVRを同定しうる。免疫グロブリン鎖内のアミノ酸のための、他の番号付けシステムは、IMGT（商標）（international Immunogenetics information system; Lefranc et al, Dev. Comp. Immunol. 29:185-203; 2005）、およびAHO [Honegger and Pluckthun, J. Mol. Biol. 309(3):657-670; 2001]を含む。一部の実施形態において、第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つまたは各々は、独立に、配列番号925、929、933、および937のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を含むVH領域；ならびに配列番号926、930、934、および938のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を含むVL領域を含む。一部の実施形態において、第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つまたは各々は、独立に、配列番号925、926、929、930、933、934、937、および938のうちのいずれか1つの配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有する配列を含む。一部の実施形態において、第1の免疫グロブリン抗原結合性ドメインおよび第2の免疫グロブリン抗原結合性ドメインのうちの1つまたは各々は、独立に、テプリズマブ、ムロモナブ、オテリキシマブ、またはビジリズマブの抗原結合性ドメインである。

【0396】

2. 受容体結合性ドメイン

一部の実施形態において、第1の活性ドメインは、受容体結合性ドメインを含む。受容体結合性ドメインは、例えば、サイトカインポリペプチド配列を含みうる。

【0397】

受容体結合性ドメインは、野生型受容体結合性ドメイン、または野生型受容体結合性ドメインからの、1つまたは複数の差を伴う配列でありうる。一部の実施形態において、受容体結合性ドメインは、ヒト受容体結合性ドメイン（野生型の場合もあり、1つまたは複数の差を有する場合もある）である。一部の実施形態において、受容体結合性ドメインは、ジスルフィド結合の形成を防止する修飾を含み、その他の箇所では野生型配列を含んでもよい。一部の実施形態において、受容体結合性ドメインは、野生型受容体結合性ドメインの配列、または表1中の受容体結合性ドメインに対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有する。一部の実施形態において、受容体結合性ドメインは、二量体の受容体結合性ドメイン、例えば、ヘテロ二量体のサイトカインである。一部の実施形態において、受容体結合性ドメインは、ホモ二量体の受容体結合性ドメイン、例えば、ホモ二量体のサイトカインである。単量体は、例えば、リンカーにより、融合タンパク質として連結される場合もあり、共有結合（例えば、ジス

ルフィド結合)により連結される場合もあり、または非共有結合的相互作用により連結される場合もある。一部の実施形態において、受容体結合性ドメインは、インターロイキンポリペプチド配列である。一部の実施形態において、受容体結合性ドメインは、CD132を含む受容体に結合することが可能である。一部の実施形態において、受容体結合性ドメインは、CD122を含む受容体に結合することが可能である。一部の実施形態において、受容体結合性ドメインは、CD25を含む受容体に結合することが可能である。

【0398】

一部の実施形態において、受容体結合性ドメインは、IL-2ポリペプチド配列である。IL-2ポリペプチド配列は、野生型IL-2ポリペプチド配列、または野生型IL-2ポリペプチド配列からの、1つまたは複数の差を伴う配列でありうる。一部の実施形態において、IL-2ポリペプチド配列は、ヒトIL-2ポリペプチド配列(野生型の場合もあり、1つまたは複数の差を有する場合もある)である。一部の実施形態において、IL-2は、ジスルフィド結合の形成を防止する修飾[例えば、(Proleukin(登録商標)として市販されているアルデスロイキンの配列)]を含み、その他の箇所では野生型配列を含んでもよい。一部の実施形態において、IL-2ポリペプチド配列は、野生型IL-2ポリペプチド配列の配列、または表1内のIL-2ポリペプチド配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有する。

10

【0399】

一部の実施形態において、IL-2ポリペプチド配列は、配列番号1~4のうちのいずれか1つの配列を含む。一部の実施形態において、IL-2ポリペプチド配列は、配列番号1の配列を含む。一部の実施形態において、IL-2ポリペプチド配列は、配列番号2の配列を含む。

20

【0400】

一部の実施形態において、受容体結合性ドメインは、IL-10ポリペプチド配列である。IL-10ポリペプチド配列は、野生型IL-10ポリペプチド配列、または野生型IL-10ポリペプチド配列からの、1つまたは複数の差を伴う配列でありうる。一部の実施形態において、IL-10ポリペプチド配列は、ヒトIL-10ポリペプチド配列(野生型の場合もあり、1つまたは複数の差を有する場合もある)である。一部の実施形態において、IL-10は、ジスルフィド結合の形成を防止する修飾を含み、その他の箇所では野生型配列を含んでもよい。一部の実施形態において、IL-10ポリペプチド配列は、野生型IL-10ポリペプチド配列の配列、または表1内のIL-10ポリペプチド配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有する。一部の実施形態において、IL-10ポリペプチド配列は、配列番号900の配列を含む。

30

【0401】

一部の実施形態において、受容体結合性ドメインは、IL-15ポリペプチド配列である。IL-15ポリペプチド配列は、野生型IL-15ポリペプチド配列、または野生型IL-15ポリペプチド配列からの、1つまたは複数の差を伴う配列でありうる。一部の実施形態において、IL-15ポリペプチド配列は、ヒトIL-15ポリペプチド配列(野生型の場合もあり、1つまたは複数の差を有する場合もある)である。一部の実施形態において、IL-15は、ジスルフィド結合の形成を防止する修飾を含み、その他の箇所では野生型配列を含んでもよい。一部の実施形態において、IL-15ポリペプチド配列は、野生型IL-15ポリペプチド配列の配列、または表1内のIL-15ポリペプチド配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有する。一部の実施形態において、IL-15ポリペプチド配列は、配列番号901の配列を含む。

40

【0402】

一部の実施形態において、受容体結合性ドメインは、CXCL9ポリペプチド配列である。CXCL9ポリペプチド配列は、野生型CXCL9ポリペプチド配列、または野生型

50

C X C L 9 ポリペプチド配列からの、1つまたは複数の差違を伴う配列でありうる。一部の実施形態において、C X C L 9 ポリペプチド配列は、ヒト C X C L 9 ポリペプチド配列（野生型の場合もあり、1つまたは複数の差違を有する場合もある）である。一部の実施形態において、C X C L 9 は、ジスルフィド結合の形成を防止する修飾を含み、その他の箇所では野生型配列を含んでもよい。一部の実施形態において、C X C L 9 ポリペプチド配列は、野生型 C X C L 9 ポリペプチド配列の配列、または表 1 内の C X C L 9 ポリペプチド配列に対して少なくとも 80、85、90、95、97、98、または 99 パーセントの同一性を有する。一部の実施形態において、C X C L 9 ポリペプチド配列は、配列番号 902 の配列を含む。

【0403】

一部の実施形態において、受容体結合性ドメインは、C X C L 10 ポリペプチド配列である。C X C L 10 ポリペプチド配列は、野生型 C X C L 10 ポリペプチド配列、または野生型 C X C L 10 ポリペプチド配列からの、1つまたは複数の差違を伴う配列でありうる。一部の実施形態において、C X C L 10 ポリペプチド配列は、ヒト C X C L 10 ポリペプチド配列（野生型の場合もあり、1つまたは複数の差違を有する場合もある）である。一部の実施形態において、C X C L 10 は、ジスルフィド結合の形成を防止する修飾を含み、その他の箇所では野生型配列を含んでもよい。一部の実施形態において、C X C L 10 ポリペプチド配列は、野生型 C X C L 10 ポリペプチド配列の配列、または表 1 内の C X C L 10 ポリペプチド配列に対して少なくとも 80、85、90、95、97、98、または 99 パーセントの同一性を有する。一部の実施形態において、C X C L 10 ポリペプチド配列は、配列番号 903 の配列を含む。

【0404】

3. 活性ドメインのサイズ

一部の実施形態において、第 1 の活性ドメインおよび第 2 の活性ドメインのうちの 1 つもしくは各々の分子量は、独立に、約 14 kDa またはそれ未満である。一部の実施形態において、分子量は、約 12 kDa ～約 14 kDa である。一部の実施形態において、分子量は、約 10 kDa ～約 12 kDa である。一部の実施形態において、分子量は、約 8 kDa ～約 10 kDa である。一部の実施形態において、分子量は、約 6 kDa ～約 8 kDa である。一部の実施形態において、分子量は、約 4 kDa ～約 6 kDa である。一部の実施形態において、分子量は、約 2 kDa ～約 4 kDa である。一部の実施形態において、分子量は、約 800 Da ～約 2 kDa である。

【0405】

一部の実施形態において、第 1 の活性ドメインおよび第 2 の活性ドメインのうちの 1 つもしくは各々の分子量は、独立に、約 16 kDa であるか、または 16 kDa を超える。一部の実施形態において、分子量は、約 16 kDa ～約 18 kDa である。一部の実施形態において、分子量は、約 18 kDa ～約 20 kDa である。一部の実施形態において、分子量は、約 20 kDa ～約 22 kDa である。一部の実施形態において、分子量は、約 22 kDa ～約 24 kDa である。一部の実施形態において、分子量は、約 24 kDa ～約 26 kDa である。一部の実施形態において、分子量は、約 26 kDa ～約 28 kDa である。一部の実施形態において、分子量は、約 28 kDa ～約 30 kDa である。一部の実施形態において、分子量は、約 30 kDa ～約 50 kDa である。一部の実施形態において、分子量は、約 50 kDa ～約 100 kDa である。一部の実施形態において、分子量は、約 100 kDa ～約 150 kDa である。一部の実施形態において、分子量は、約 150 kDa ～約 200 kDa である。一部の実施形態において、分子量は、約 200 kDa ～約 250 kDa である。一部の実施形態において、分子量は、約 250 kDa ～約 300 kDa である。

【0406】

B. 阻害性ポリペプチド配列

一部の実施形態において、リンカーポリペプチドは、受容体結合性ドメインなど、活性ドメインの活性を遮断することが可能である、阻害性ポリペプチド配列を含む。一部の実

10

20

30

40

50

施形態において、リンカーポリペプチドは、受容体結合性ドメインと阻害性ポリペプチド配列との間の第2のリンカーであって、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列を含む、第2のリンカーをさらに含む。

【0407】

本開示に従うリンカーポリペプチド内において、多様な種類の阻害性ポリペプチド配列が使用されうる。一部の実施形態において、阻害性ポリペプチド配列は、受容体に由来するリガンド結合性ドメイン、または免疫グロブリンドメインなどの活性ドメインに結合する配列である。一部の実施形態において、阻害性ポリペプチド配列は、立体遮断剤、すなわち、活性ドメインを立体的に妨げる配列である。例えば、立体遮断剤は、活性ドメインが、切断により、阻害性ポリペプチド配列から遊離されるまで、活性ドメインのアクセス可能性を低下させるように、活性ドメインに対して近位に配置されうる、免疫グロブリンFc領域、アルブミンドメイン、または他の比較的不活性であるドメインでありうる。一部の実施形態において、阻害性ポリペプチド配列は、第1の活性ドメインと第1の活性ドメインの受容体との結合、および／または第2の活性ドメインと第2の活性ドメインの受容体との結合に干渉する。一部の実施形態において、阻害性ポリペプチド配列と、薬物動態モジュレーターとは、リンカーポリペプチドの異なるエレメントである。一部の実施形態において、阻害性ポリペプチド配列は、薬物動態モジュレーターの少なくとも一部を含む。

10

【0408】

一部の実施形態において、阻害性ポリペプチド配列は、サイトカイン結合性ドメインを含む。サイトカイン結合性ドメインは、サイトカイン受容体のサイトカイン結合性ドメインでありうる。サイトカイン受容体のサイトカイン結合性ドメインは、サイトカイン受容体の細胞外部分、またはリンカーポリペプチドのサイトカインポリペプチド配列に結合するのに十分なその部分として組み込まれうる。一部の実施形態において、阻害性ポリペプチド配列は、サイトカイン受容体の野生型サイトカイン結合性ドメイン、例えば、ヒトサイトカイン受容体の野生型サイトカイン結合性ドメインの配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有する。

20

【0409】

サイトカイン結合性ドメインは、フィブロネクチンのサイトカイン結合性ドメインでありうる。一部の実施形態において、阻害性ポリペプチド配列は、サイトカイン受容体の野生型フィブロネクチンのサイトカイン結合性ドメイン、例えば、野生型ヒトフィブロネクチンのサイトカイン結合性ドメインの配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有する。

30

【0410】

一部の実施形態において、阻害性ポリペプチド配列は、配列番号10～29、40～51、747、748および749、850～856、939、940、941および945、950および952、953、954および955、956、957および958、959、960および961、962、963および964、965、966および967、968、969および970、971、972および973、974、975および976、977、978および979、980、981および982、983、984および985、986、987および988、989、990、991および992、999および1000、1001、1002、1003および1004、1005、1006、1008および1010（ここで、「および」によりつなぎ合わされた配列番号の対は、例えば、別個の鎖として、またはリンカーにより接続された単鎖として、併せて、阻害性ポリペプチド配列を形成しうる、VH／VL対を指し示す）のうちのいずれか1つの配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態において、阻害性ポリペプチド配列は、配列番号1011または1012の配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態において、阻害性ポリペプチド配列は、配列番号1016～1019のうちのいずれか

40

50

1つの配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態において、阻害性ポリペプチド配列は、配列番号1020、1021、または1023の配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含む。前出の実施形態のうちのいずれかにおいて、VHドメインおよびVLドメインは、参照された配列番号（複数可）のCDRと同一であるCDRを含みうる。CDRは、Kabat [books.google.co.uk/books?id=3jMvZYW2ZtwC&pg=PA1137-1A1&pg=PP1#v=onepage&q&f=falseにおいて入手可能である、Kabat et al., (5th Ed. 1991) Sequences of Proteins of Immunological Interestにおいて記載されている]、またはChothia [Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273, 927-948において記載されている]の方法など、任意の適切な方法により同定されうる。一部の実施形態において、阻害性ポリペプチド配列は、配列番号747、748および749、939、940、941および945、950および952、953、954および955、956、957および958、959、960および961、962、963および964、965、966および967、968、969および970、971、972および973、974、975および976、977、978および979、980、981および982、983、984および985、986、987および988、989、990、991および992、999および1000、1001、1002、1003および1004、1005、1006、1008および1010のうちのいずれかのCDRを含む、VHドメインおよびVLドメインを含む。一部の実施形態において、阻害性ポリペプチド配列は、配列番号747、748および749、939、940、941および945、950および952、953、954および955、956、957および958、959、960および961、962、963および964、965、966および967、968、969および970、971、972および973、974、975および976、977、978および979、980、981および982、983、984および985、986、987および988、989、990、991および992、999および1000、1001、1002、1003および1004、1005、1006、1008および1010のうちのいずれかの配列を含む。

10

20

30

40

50

【0411】

一部の実施形態において、阻害性ポリペプチド配列は、配列番号850～856および863～870のうちのいずれか1つの配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含む。前出の実施形態のうちのいずれかにおいて、VHHドメインは、配列番号850～856および863～870のうちのいずれか1つのCDRと同一であるCDRを含みうる。一部の実施形態において、阻害性ポリペプチド配列は、配列番号850～856および863～870のうちのいずれか1つのCDRを含むVHHを含む。一部の実施形態において、阻害性ポリペプチド配列は、配列番号850～856および863～870のうちのいずれか1つの配列を含む。

【0412】

一部の実施形態において、サイトカイン結合性ドメインは、免疫グロブリンサイトカイン結合性ドメインでありうる。一部の実施形態において、免疫グロブリンサイトカイン結合性ドメインは、サイトカインに結合する、VH領域およびVL領域を含む。一部の実施形態において、免疫グロブリンサイトカイン結合性ドメインは、サイトカインポリペプチド配列に対して抗原結合活性を有する、Fv、scFv、Fab、VHH、または他の免疫グロブリン配列でありうる。VHH抗体（またはナノボディー）は、重鎖だけによる抗体の抗原結合性断片である。

【0413】

リンカーポリペプチドのサイトカインポリペプチド配列を阻害するように組み込まれうる、阻害性ポリペプチド配列のさらなる例は、アンチカリン、アフィリン、アフィボディー分子、アフィマー、アフィチン、アルファボディー、アビマー、DARPin、フィノ

マー、クニツドメインペプチド、モノボディー、ならびに足場である、SpA、GroEL、リボカリン、およびCTLA4など、他の操作足場に基づく結合性ドメインである。

【0414】

IL-2ポリペプチド配列を含むリンカーポリペプチド内において、阻害性ポリペプチド配列は、上記で記載された種類のうちのいずれかの、IL-2阻害性ポリペプチド配列でありうる。一部の実施形態において、IL-2阻害性ポリペプチド配列は、免疫グロブリンのIL-2阻害性ポリペプチド配列である。

【0415】

一部の実施形態において、IL-2阻害性ポリペプチド配列は、抗IL-2抗体またはその機能的断片を含む。一部の実施形態において、阻害性ポリペプチド配列は、IL-2結合性免疫グロブリンドメインを含む。一部の実施形態において、IL-2結合性免疫グロブリンドメインは、ヒトIL-2結合性免疫グロブリンドメインである。

【0416】

一部の実施形態において、IL-2結合性免疫グロブリンドメインは、scFvである。一部の実施形態において、IL-2結合性免疫グロブリンドメインは、表1（例えば、配列番号34～39または750～755）に明示された、6つの抗IL-2超可変領域（HVR）のセットを含む。一部の実施形態において、IL-2結合性免疫グロブリンドメインは、個別の配列、またはscFvの部分として、表1に明示された配列を含む、抗IL-2 V_H領域および抗IL-2 V_L領域のセットの配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有する配列を含む、抗IL-2 V_H領域および抗IL-2 V_L領域のセットを含む。一部の実施形態において、IL-2結合性免疫グロブリンドメインは、個別の配列、またはscFvの部分として、表1に明示された配列である、抗IL-2 V_Hおよび抗IL-2 V_Lのセットの配列を有する、抗IL-2 V_H領域および抗IL-2 V_L領域のセットを含む。

【0417】

例示的なIL-2阻害性ポリペプチド配列は、配列番号10～31、40～51、747、および850～856、ならびに配列番号32および33の組合せ、または配列番号748および749の組合せを含む。一部の実施形態において、IL-2阻害性ポリペプチド配列は、配列番号33の配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含むV_H領域、および配列番号32の配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含むV_L領域を含む、IL-2結合性免疫グロブリンドメインを含む。一部の実施形態において、IL-2結合性免疫グロブリンドメインは、配列番号33の配列を含むV_H領域、および配列番号32の配列を含むV_L領域を含む。

【0418】

一部の実施形態において、IL-2結合性免疫グロブリンドメインは、それぞれ、配列番号37、38、および39の配列を有する、超可変領域HVR-1、HVR-2、およびHVR-3を含むV_H領域；ならびにそれぞれ、配列番号34、35、および36の配列を有する、HVR-1、HVR-2、およびHVR-3を含むV_L領域を含む。一部の実施形態において、IL-2結合性免疫グロブリンドメインは、配列番号30または31の配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態において、IL-2結合性免疫グロブリンドメインは、配列番号30または31の配列を含む。

【0419】

一部の実施形態において、阻害性ポリペプチド配列は、IL-2受容体（IL-2R）のIL-2結合性ドメインを含む。一部の実施形態において、IL-2Rは、ヒトIL-2Rである。

【0420】

10

20

30

40

50

IL-10 ポリペプチド配列を含むリンカーポリペプチド内において、阻害性ポリペプチド配列は、上記で記載された種類のうちのいずれかの、IL-10 阻害性ポリペプチド配列でありうる。一部の実施形態において、IL-10 阻害性ポリペプチド配列は、免疫グロブリンのIL-10 阻害性ポリペプチド配列である。

【0421】

一部の実施形態において、IL-10 阻害性ポリペプチド配列は、抗IL-10 抗体またはその機能的断片を含む。一部の実施形態において、阻害性ポリペプチド配列は、IL-10 結合性免疫グロブリンドメインを含む。一部の実施形態において、IL-10 結合性免疫グロブリンドメインは、ヒトIL-10 結合性免疫グロブリンドメインである。

【0422】

一部の実施形態において、IL-10 結合性免疫グロブリンドメインは、scFvである。一部の実施形態において、IL-10 結合性免疫グロブリンドメインは、表1（例えば、配列番号942～944または946～948）に明示された、6つの抗IL-10 超可変領域（HVR）のセットを含む。一部の実施形態において、IL-10 結合性免疫グロブリンドメインは、個別の配列、またはscFvの部分として、表1に明示された配列を含む、抗IL-10 VH領域および抗IL-10 VL領域のセットの配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有する配列を含む、抗IL-10 VH領域および抗IL-10 VL領域のセットを含む。一部の実施形態において、IL-10 結合性免疫グロブリンドメインは、個別の配列、またはscFvの部分として、表1に明示された配列である、抗IL-10 VHおよび抗IL-10 VLのセットの配列を有する、抗IL-10 VH領域および抗IL-10 VL領域のセットを含む。

【0423】

例示的なIL-10 阻害性ポリペプチド配列は、配列番号939～948、1011、および1012を含む。一部の実施形態において、IL-10 阻害性ポリペプチド配列は、配列番号945の配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含むVH領域、および配列番号941の配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含むVL領域を含む、IL-10 結合性免疫グロブリンドメインを含む。一部の実施形態において、IL-10 結合性免疫グロブリンドメインは、配列番号945の配列を含むVH領域、および配列番号941の配列を含むVL領域を含む。

【0424】

一部の実施形態において、IL-10 結合性免疫グロブリンドメインは、それぞれ、配列番号946、947、および948の配列を有する、超可変領域HVR-1、HVR-2、およびHVR-3を含むVH領域；ならびにそれぞれ、配列番号942、943、および944の配列を有する、HVR-1、HVR-2、およびHVR-3を含むVL領域を含む。一部の実施形態において、IL-10 結合性免疫グロブリンドメインは、配列番号939または940の配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態において、IL-10 結合性免疫グロブリンドメインは、配列番号939または940の配列を含む。

【0425】

一部の実施形態において、阻害性ポリペプチド配列は、IL-10 受容体（IL-10 R）のIL-10 結合性ドメインを含む。一部の実施形態において、IL-10 Rは、ヒトIL-10 Rである。

【0426】

IL-15 ポリペプチド配列を含むリンカーポリペプチド内において、阻害性ポリペプチド配列は、上記で記載された種類のうちのいずれかの、IL-15 阻害性ポリペプチド配列でありうる。一部の実施形態において、IL-15 阻害性ポリペプチド配列は、免疫

グロブリンの I L - 1 5 阻害性ポリペプチド配列である。

【 0 4 2 7 】

一部の実施形態において、I L - 1 5 阻害性ポリペプチド配列は、抗 I L - 1 5 抗体またはその機能的断片を含む。一部の実施形態において、阻害性ポリペプチド配列は、I L - 1 5 結合性免疫グロブリンドメインを含む。一部の実施形態において、I L - 1 5 結合性免疫グロブリンドメインは、ヒト I L - 1 5 結合性免疫グロブリンドメインである。

【 0 4 2 8 】

一部の実施形態において、I L - 1 5 結合性免疫グロブリンドメインは、s c F v である。一部の実施形態において、I L - 1 5 結合性免疫グロブリンドメインは、配列番号 9 5 0、9 5 5、9 5 7、9 6 0、9 6 3、9 6 6、9 6 9、9 7 2、9 7 5、9 7 8、9 8 1、9 8 5、および 9 8 8 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む、V H 領域の H V R - 1、H V R - 2、および H V R - 3 を含む V H 領域；ならびに配列番号 9 5 2、9 5 4、9 5 8、9 6 1、9 6 4、9 6 7、9 7 0、9 7 3、9 7 6、9 7 9、9 8 2、9 8 4、および 9 8 7 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む、V L 領域の H V R - 1、H V R - 2、および H V R - 3 を含む V L 領域を含む。一般に、当業者は、例えば、Kabat et al. in Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., US Dept. of Health and Human Services, PHS, NIH, NIH Publication no. 91-3242, 1991 の定義に従い、アミノ酸を、V H 配列内および V L 配列内の、フレームワークドメインおよび H V R ドメインへと割り当てることにより、V H 配列内および V L 配列内の H V R を同定しうる。免疫グロブリン鎖内のアミノ酸のための、他の番号付けシステムは、IMGT (商標) (international Immunogenetics information system; Lefranc et al, Dev. Comp. Immunol. 29:185-203; 2005)、および A H o [Honegger and Pluckthun, J. Mol. Biol. 309(3):657-670; 2001] を含む。一部の実施形態において、I L - 1 5 結合性免疫グロブリンドメインは、個別の配列、または s c F v の部分として、表 1 に明示された配列を含む、抗 I L - 1 5 V H 領域および抗 I L - 1 5 V L 領域のセットの配列に対して少なくとも 8 0、8 5、9 0、9 5、9 7、9 8、または 9 9 パーセントの同一性を有する配列を含む、抗 I L - 1 5 V H 領域および抗 I L - 1 5 V L 領域のセットを含む。一部の実施形態において、I L - 1 5 結合性免疫グロブリンドメインは、個別の配列、または s c F v の部分として、表 1 に明示された配列である、抗 I L - 1 5 V H および抗 I L - 1 5 V L のセットの配列を有する、抗 I L - 1 5 V H 領域および抗 I L - 1 5 V L 領域のセットを含む。

【 0 4 2 9 】

例示的な I L - 1 5 阻害性ポリペプチド配列は、配列番号 9 5 3、9 5 6、9 5 9、9 6 2、9 6 5、9 6 8、9 7 1、9 7 4、9 7 7、9 8 0、9 8 3、および 9 8 6 を含む。一部の実施形態において、I L - 1 5 阻害性ポリペプチド配列は、配列番号 9 5 0、9 5 5、9 5 7、9 6 0、9 6 3、9 6 6、9 6 9、9 7 2、9 7 5、9 7 8、9 8 1、9 8 5、および 9 8 8 のうちのいずれか 1 つに対して少なくとも 8 0、8 5、9 0、9 5、9 7、9 8、または 9 9 パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含む V H 領域；ならびに配列番号 9 5 2、9 5 4、9 5 8、9 6 1、9 6 4、9 6 7、9 7 0、9 7 3、9 7 6、9 7 9、9 8 2、9 8 4、および 9 8 7 のうちのいずれか 1 つに対して少なくとも 8 0、8 5、9 0、9 5、9 7、9 8、または 9 9 パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含む V L 領域を含む、I L - 1 5 結合性免疫グロブリンドメインを含む。一部の実施形態において、I L - 1 5 結合性免疫グロブリンドメインは、配列番号 9 5 0、9 5 5、9 5 7、9 6 0、9 6 3、9 6 6、9 6 9、9 7 2、9 7 5、9 7 8、9 8 1、9 8 5、および 9 8 8 のうちのいずれか 1 つの配列を含む V H 領域；ならびに配列番号 9 5 2、9 5 4、9 5 8、9 6 1、9 6 4、9 6 7、9 7 0、9 7 3、9 7 6、9 7 9、9 8 2、9 8 4、および 9 8 7 のうちのいずれか 1 つの配列を含む V L 領域を含む。

【 0 4 3 0 】

一部の実施形態において、阻害性ポリペプチド配列は、I L - 1 5 受容体 (I L - 1 5

R) の I L - 1 5 結合性ドメインを含む。一部の実施形態において、I L - 1 5 R は、ヒト I L - 1 5 R である。

【0431】

C X C L 9 ポリペプチド配列を含むリンカーポリペプチド内において、阻害性ポリペプチド配列は、上記で記載された種類のうちのいずれかの、C X C L 9 阻害性ポリペプチド配列でありうる。一部の実施形態において、C X C L 9 阻害性ポリペプチド配列は、免疫グロブリンの C X C L 9 阻害性ポリペプチド配列である。

【0432】

一部の実施形態において、C X C L 9 阻害性ポリペプチド配列は、抗 C X C L 9 抗体またはその機能的断片を含む。一部の実施形態において、阻害性ポリペプチド配列は、C X C L 9 結合性免疫グロブリンドメインを含む。一部の実施形態において、C X C L 9 結合性免疫グロブリンドメインは、ヒト C X C L 9 結合性免疫グロブリンドメインである。

【0433】

例示的な C X C L 9 阻害性ポリペプチド配列は、配列番号 1 0 2 0 ~ 1 0 2 1 を含む。一部の実施形態において、阻害性ポリペプチド配列は、C X C L 9 受容体 (C X C R 3) の C X C L 9 結合性ドメインを含む。一部の実施形態において、C X C R 3 は、ヒト C X C R 3 である。

【0434】

C X C L 1 0 ポリペプチド配列を含むリンカーポリペプチド内において、阻害性ポリペプチド配列は、上記で記載された種類のうちのいずれかの、C X C L 1 0 阻害性ポリペプチド配列でありうる。一部の実施形態において、C X C L 1 0 阻害性ポリペプチド配列は、免疫グロブリンの C X C L 1 0 阻害性ポリペプチド配列である。

【0435】

一部の実施形態において、C X C L 1 0 阻害性ポリペプチド配列は、抗 C X C L 1 0 抗体またはその機能的断片を含む。一部の実施形態において、阻害性ポリペプチド配列は、C X C L 1 0 結合性免疫グロブリンドメインを含む。一部の実施形態において、C X C L 1 0 結合性免疫グロブリンドメインは、ヒト C X C L 1 0 結合性免疫グロブリンドメインである。

【0436】

一部の実施形態において、C X C L 1 0 結合性免疫グロブリンドメインは、s c F v である。一部の実施形態において、C X C L 1 0 結合性免疫グロブリンドメインは、表 1 (例えば、配列番号 9 9 3 ~ 9 9 8) に明示された、6 つの抗 C X C L 1 0 超可変領域 (H V R) のセットを含む。一部の実施形態において、C X C L 1 0 結合性免疫グロブリンドメインは、個別の配列、または s c F v の部分として、表 1 に明示された配列を含む、抗 C X C L 1 0 の V H 領域および V L 領域のセットの配列に対して少なくとも 8 0、8 5、9 0、9 5、9 7、9 8、または 9 9 パーセントの同一性を有する配列を含む、抗 C X C L 1 0 の V H 領域および V L 領域のセットを含む。一部の実施形態において、C X C L 1 0 結合性免疫グロブリンドメインは、個別の配列、または s c F v の部分として、表 1 に明示された配列である、抗 C X C L 1 0 V H および抗 C X C L 1 0 V L のセットの配列を有する、抗 C X C L 1 0 V H 領域および抗 C X C L 1 0 V L 領域のセットを含む。

【0437】

例示的な C X C L 1 0 阻害性ポリペプチド配列は、配列番号 9 8 9 および 9 9 0 を含む。一部の実施形態において、C X C L 1 0 阻害性ポリペプチド配列は、配列番号 9 9 1 の配列に対して少なくとも 8 0、8 5、9 0、9 5、9 7、9 8、または 9 9 パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含む V H 領域、および配列番号 9 9 2 の配列に対して少なくとも 8 0、8 5、9 0、9 5、9 7、9 8、または 9 9 パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含む V L 領域を含む、C X C L 1 0 結合性免疫グロブリンドメインを含む。一部の実施形態において、C X C L 1 0 結合性免疫グロブリンドメインは、配列番号 9 9 1 の配列を含む V H 領域、および配列番号 9 9 2 の配列を含む V L 領域を含む。

【0438】

10

20

30

40

50

一部の実施形態において、C X C L 1 0 結合性免疫グロブリンドメインは、それぞれ、配列番号 9 9 3、9 9 4、および 9 9 5 の配列を有する、超可変領域 H V R - 1、H V R - 2、および H V R - 3 を含む V H 領域；ならびにそれぞれ、配列番号 9 9 6、9 9 7、および 9 9 8 の配列を有する、H V R - 1、H V R - 2、および H V R - 3 を含む V L 領域を含む。一部の実施形態において、C X C L 1 0 結合性免疫グロブリンドメインは、配列番号 9 8 9 または 9 9 0 の配列に対して少なくとも 8 0、8 5、9 0、9 5、9 7、9 8、または 9 9 パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態において、C X C L 1 0 結合性免疫グロブリンドメインは、配列番号 9 8 9 または 9 9 0 の配列を含む。

【0439】

一部の実施形態において、阻害性ポリペプチド配列は、C X C L 1 0 受容体 (C X C R 3) の C X C L 1 0 結合性ドメインを含む。一部の実施形態において、C X C R 3 は、ヒト C X C R 3 である。

【0440】

C. リンカー

本開示に従い、様々なリンカーが使用されうる。多くの実施形態において、リンカーは、リンカーポリペプチド内の任意の 2 つのドメインを接続するのに使用されうる。一部の実施形態において、リンカーポリペプチドは、1 つのリンカーを含む。他の実施形態において、リンカーポリペプチドは、2 つまたはそれを超えるリンカーを含みうる。一部の実施形態において、第 1 のリンカーは、薬物動態モジュレーターと第 1 の活性ドメインとの間に存在する。一部の実施形態において、第 2 のリンカーは、受容体結合性ドメインと阻害性ポリペプチド配列との間に存在する。一部の実施形態において、第 1 のリンカーおよび／または第 2 のリンカーは、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列を含む。一部の実施形態において、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が切断された後において、第 1 の活性ドメインおよび／または第 2 の活性ドメインは、リンカーポリペプチドの残りの部分から放出される。一部の実施形態において、リンカーポリペプチドは、複数のプロテアーゼ切断型ポリペプチド配列を含む。

【0441】

これらの実施形態において、異なるリンカーは、連結された異なるドメインについて、異なる放出特性をもたらすのに使用されうる。例えば、免疫グロブリン抗原結合性ドメインなど、標的結合性ドメインを放出するためのリンカーは、サイトカインポリペプチド配列など、受容体結合性ドメインを放出する (releasing) ためのリンカーと異なりうる。リンカーは、本明細書の、例えば、表 1 で開示された例示的リンカー配列のうちのいずれかを含みうる。

【0442】

1. プロテアーゼ切断型配列

プロテアーゼ切断型配列は、多様な種類のプロテアーゼ、例えば、メタロプロテアーゼ、セリンプロテアーゼ、システインプロテアーゼ、アスパラギン酸プロテアーゼ、トレオニンプロテアーゼ、グルタミン酸プロテアーゼ、ゼラチナーゼ、アスパラギンペプチドリアーゼ、カテプシン、カリクレイン、プラスミン、コラゲナーゼ、h K 1、h K 1 0、h K 1 5、ストロメリシン、第 X a 因子、キモトリプシン様プロテアーゼ、トリプシン様プロテアーゼ、エラスターゼ様プロテアーゼ、スブチリシン様プロテアーゼ、アクチニダイイン、プロメライン、カルパイン、カスパーゼ、M i r 1 - C P、パパイン、H I V - 1 プロテアーゼ、H S V プロテアーゼ、C M V プロテアーゼ、キモシン、レニン、ペプシン、マトリプターゼ、レグマイン、プラスメプシン、ネペンテシン、メタロエクソペプチダーゼ、メタロエンドペプチダーゼ、A D A M 1 0、A D A M 1 7、A D A M 1 2、ウロキナーゼプラスミノゲン活性化因子 (u P A)、エンテロキナーゼ、前立腺特異性標的 (P S A、h K 3)、インターロイキン 1 b 転換酵素、トロンビン、F A P (F A P - a)、ジペプチジルペプチダーゼもしくはジペプチジルペプチダーゼ I V (D P P I V / C D 2 6)、I I 型膜貫通セリンプロテアーゼ (T T S P)、好中球エラスターゼ、プロテイナ

ーゼ 3、マスト細胞キマーゼ、マスト細胞トリプターゼ、またはジペプチジルペプチダーゼにより切断可能であり、かつ／または認識される配列を含みうる。一部の実施形態において、プロテアーゼ切断型配列は、表 1 内のプロテアーゼ切断型配列（例えば、配列番号 80～94 および 701～742）のうちのいずれか 1 つの配列、または表 1 内のプロテアーゼ切断型配列（例えば、配列番号 80～90 および 701～742）のうちのいずれか 1 つの配列と比べて 1 つもしくは 2 つのミスマッチを有する変異体を含む。プロテアーゼは、一般に、認識配列の正確なコピーを要求せず、このように、例示的配列は、それらのアミノ酸位置の、1 つまたは複数の部分において変動する場合がある。一部の実施形態において、プロテアーゼ切断型配列は、配列番号 91～94 のうちのいずれか 1 つなど、MMP コンセンサス配列にマッチする配列を含む。

10

【0443】

当業者は、これらの種類のプロテアーゼにより認識される、さらなる配列に精通しているであろう。

【0444】

i. マトリックスメタロプロテアーゼ切断型配列

一部の実施形態において、プロテアーゼ切断型配列は、マトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）切断型配列であり、マトリックスメタロプロテアーゼにより認識される。例示的な MMP 切断型配列を、表 1 に提供する。一部の実施形態において、MMP 切断型配列は、複数の MMP、および／または MMP 1、MMP 2、MMP 3、MMP 7、MMP 8、MMP 9、MMP 12、MMP 13、および／もしくは MMP 14 のうちの 1 つもしくは複数により切断可能であり、かつ／または認識される。一部の実施形態において、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列は、MMP 2、MMP 7、MMP 8、MMP 9、MMP 12、MMP 13、および MMP 14 のうちの 2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、または 7 つにより切断可能であり、かつ／または認識される。表 1、例えば、配列番号 80～90 は、例示的な MMP 切断型配列を提供する。

20

【0445】

一部の実施形態において、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列は、配列番号 80～90 のうちのいずれか 1 つの配列を含む。一部の実施形態において、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列は、配列番号 80 の配列、またはそれと比べて 1 つもしくは 2 つのミスマッチを有する変異体配列を含む。一部の実施形態において、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列は、配列番号 81 の配列、またはそれと比べて 1 つもしくは 2 つのミスマッチを有する変異体配列を含む。一部の実施形態において、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列は、配列番号 82 の配列、またはそれと比べて 1 つもしくは 2 つのミスマッチを有する変異体配列を含む。一部の実施形態において、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列は、配列番号 83 の配列、またはそれと比べて 1 つもしくは 2 つのミスマッチを有する変異体配列を含む。一部の実施形態において、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列は、配列番号 84 の配列、またはそれと比べて 1 つもしくは 2 つのミスマッチを有する変異体配列を含む。一部の実施形態において、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列は、配列番号 85 の配列、またはそれと比べて 1 つもしくは 2 つのミスマッチを有する変異体配列を含む。一部の実施形態において、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列は、配列番号 86 の配列、またはそれと比べて 1 つもしくは 2 つのミスマッチを有する変異体配列を含む。一部の実施形態において、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列は、配列番号 87 の配列、またはそれと比べて 1 つもしくは 2 つのミスマッチを有する変異体配列を含む。一部の実施形態において、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列は、配列番号 88 の配列、またはそれと比べて 1 つもしくは 2 つのミスマッチを有する変異体配列を含む。一部の実施形態において、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列は、配列番号 89 の配列、またはそれと比べて 1 つもしくは 2 つのミスマッチを有する変異体配列を含む。一部の実施形態において、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列は、配列番号 90 の配列、またはそれと比べて 1 つもしくは 2 つのミスマッチを有する変異体配列を含む。一部の実施形態において、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列は、配列番号 91 の配列、またはそれと比べて 1 つもしくは

30

40

50

は2つのミスマッチを有する変異体配列を含む。一部の実施形態において、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列は、配列番号92の配列、またはそれと比べて1つもしくは2つのミスマッチを有する変異体配列を含む。一部の実施形態において、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列は、配列番号93の配列、またはそれと比べて1つもしくは2つのミスマッチを有する変異体配列を含む。一部の実施形態において、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列は、配列番号94の配列、またはそれと比べて1つもしくは2つのミスマッチを有する変異体配列を含む。

【0446】

D. ターゲティング配列

一部の実施形態において、リンカーポリペプチドは、第1のターゲティング配列および／または第2のターゲティング配列を含む。一部の実施形態において、第1のターゲティング配列および／または第2のターゲティング配列は、受容体結合性ドメインと、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列、または複数のプロテアーゼ切断型ポリペプチド配列のうちの1つとの間にある。一部の実施形態において、第1のリンカーおよび第2のリンカーのうちの少なくとも1つは、ターゲティング配列、例えば、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つ、少なくとも1つのターゲティング配列、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つ、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つ、または複数のターゲティング配列のうちの1つを含む。一部の実施形態において、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列は、ターゲティング配列、例えば、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つ、少なくとも1つのターゲティング配列、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つ、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つ、または複数のターゲティング配列のうちの1つを含む。

【0447】

一部の実施形態において、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々は、リンカーポリペプチドの血清半減期を増大させる。一般に、血清半減期の増大は、例えば、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々を欠くリンカーポリペプチドの血清半減期と比べた増大でありうる。一部の実施形態において、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々は、リンカーポリペプチドの血清半減期を、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの別の1つ、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの別の1つ、第1の複数のターゲティング配列のうちの別の1つ、第2の複数のターゲティング配列のうちの別の1つ、または複数のターゲティング配列のうちの別の1つと併せて、相乗作用的に増大させる。一部の実施形態において、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々は、リンカーポリペプチドの血清半減期を、薬物動態モジュレーターと併せて、相乗作用的に増大させる。一部の実施形態において、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、ま

たは複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々は、独立に、リンカーポリペプチドの血清半減期を増大させる。

【0448】

血清半減期は、例えば、リンカーポリペプチドの投与の後において、経過時間にわたり、リンカーポリペプチドの血清レベルを測定することにより測定されうる。一部の実施形態において、上記のターゲティング配列のうちのいずれか1つは、血清半減期が、1つのターゲティング配列を欠くが、その他の箇所ではリンカーポリペプチドと同一であるリンカーポリペプチドの血清半減期を超え、増大が、別のターゲティング配列に由来する、他の増大に依存しない場合に、独立に、リンカーポリペプチドの血清半減期を増大させうる。一部の実施形態において、上記のターゲティング配列のうちのいずれか1つは、血清半減期の増大が、1つのターゲティング配列に由来する増大と、ターゲティング配列のうちの他の1つに由来する増大との合計、または1つのターゲティング配列に由来する増大と薬物動態モジュレーターに由来する増大との合計を超える場合に、ターゲティング配列のうちの他の1つ、または薬物動態モジュレーターと併せて、リンカーポリペプチドの血清半減期を、相乗作用的に増大させうる。

10

【0449】

ターゲティング配列は、目的の領域内、例えば、腫瘍微小環境（TME）内における、リンカーポリペプチドおよび／または第1の活性ドメインおよび／または第2の活性ドメインの局在化、蓄積、および／または保持（例えば、プロテアーゼ切断型配列のタンパク質分解の後における）を促進しうる。ターゲティング配列は、細胞外マトリックス成分に結合する配列でありうる。例示的な細胞外マトリックス成分は、例えば、コラーゲンまたは変性コラーゲン（いずれの場合にも、コラーゲンは、I型コラーゲンの場合もあり、II型コラーゲンの場合もあり、III型コラーゲンの場合もあり、IV型コラーゲンの場合もある）、ポリ（I）、フォンウィレブラント因子、IgB（CD79b）、ヘパリン、ヘパラン硫酸、硫酸化糖タンパク質、またはヒアルロン酸を含みうる。一部の実施形態において、細胞外マトリックス成分は、ヒアルロン酸、ヘパリン、ヘパラン硫酸、または硫酸化糖タンパク質である。

20

【0450】

一部の実施形態において、ターゲティング配列は、細胞外マトリックス成分以外の標的に結合する。一部の実施形態において、ターゲティング配列は、IgB（CD79b）、フィブロネクチン、インテグリン、カドヘリン、ヘパラン硫酸プロテオグリカン、およびシンデカンのうちの1つまたは複数に結合する。一部の実施形態において、ターゲティング配列は、 $\alpha 1 \beta 1$ インテグリン、 $\alpha 2 \beta 1$ インテグリン、 $\alpha 3 \beta 1$ インテグリン、 $\alpha 4 \beta 1$ インテグリン、 $\alpha 5 \beta 1$ インテグリン、 $\alpha 6 \beta 1$ インテグリン、 $\alpha 7 \beta 1$ インテグリン、 $\alpha 9 \beta 1$ インテグリン、 $\alpha 4 \beta 7$ インテグリン、 $\alpha v \beta 3$ インテグリン、 $\alpha v \beta 5$ インテグリン、 $\alpha I I b \beta 3$ インテグリン、 $\alpha I I I b \beta 3$ インテグリン、 $\alpha M \beta 2$ インテグリン、または $\alpha I I b \beta 3$ インテグリンのうちの1つまたは複数など、少なくとも1つのインテグリンに結合する。一部の実施形態において、ターゲティング配列は、シンデカン1、シンデカン4、およびシンデカン2（w）のうちの1つまたは複数など、少なくとも1つのシンデカンに結合する。このようなターゲティング配列を含むリンカーポリペプチドはまた、配列番号80～90のうちのいずれか1つ、または配列番号80～90のうちのいずれか1つの配列と比べて1つもしくは2つのミスマッチを有する変異体を含むMMP切断型リンカーなど、本明細書の別の箇所で明示されるMMP切断型リンカーも含みうる。

30

40

【0451】

一部の実施形態において、ターゲティング配列は、表2に明示された配列（例えば、配列番号179～640など、配列番号179～665のうちのいずれか1つ）、またはこのような配列と比べて1つもしくは2つのミスマッチを有する変異体を含む。

【0452】

第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列を含む、一部の実施形態に

50

において、第1のターゲティング配列は、ヘパリンに結合するように構成され、第2のターゲティング配列は、ヘパリンに結合するように構成されるか、第1のターゲティング配列は、I V型コラーゲンに結合するように構成され、第2のターゲティング配列は、ヘパリンに結合するように構成されるか、または第1のターゲティング配列は、ヘパリンに結合するように構成され、第2のターゲティング配列は、I V型コラーゲンに結合するように構成される。

【0453】

一部の実施形態において、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々は、独立に、その標的に、 $0.1 \text{ nM} \sim 1 \text{ nM}$ 、 $1 \text{ nM} \sim 10 \text{ nM}$ 、 $10 \text{ nM} \sim 100 \text{ nM}$ 、 $100 \text{ nM} \sim 1 \mu\text{M}$ 、 $1 \mu\text{M} \sim 10 \mu\text{M}$ 、または $10 \mu\text{M} \sim 100 \mu\text{M}$ の親和性で結合するように構成される。一部の実施形態において、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々は、独立に、その標的に、 $0.1 \text{ nM} \sim 1 \text{ nM}$ の親和性で結合するように構成される。一部の実施形態において、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々は、独立に、その標的に、 $1 \text{ nM} \sim 10 \text{ nM}$ の親和性で結合するように構成される。一部の実施形態において、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々は、独立に、その標的に、 $10 \text{ nM} \sim 100 \text{ nM}$ の親和性で結合するように構成される。一部の実施形態において、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々は、独立に、その標的に、 $100 \text{ nM} \sim 1 \mu\text{M}$ の親和性で結合するように構成される。一部の実施形態において、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々は、独立に、その標的に、 $1 \mu\text{M} \sim 10 \mu\text{M}$ の親和性で結合するように構成される。一部の実施形態において、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、少なくとも1つのターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第1の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、第2の複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々、または複数のターゲティング配列のうちの1つもしくは各々は、独立に、その標的に、 $10 \mu\text{M} \sim 100 \mu\text{M}$ の親和性で結合するように構成される。一部の実施形態において、親和性は、例えば、表面プラズモン共鳴 (SPR)、酵素免疫測定アッセイ (ELISA)、または偏光変調斜入射反射率差 (polarization-modulated oblique-incidence reflectivity difference) (OIR-D) を介して測定されうる、解離定数 (K_D) でありうる。

【0454】

1. pH感受性ターゲティング配列

一部の実施形態において、ターゲティング配列は、その標的にpH感受性に結合するように構成される。一部の実施形態において、ターゲティング配列は、正常の生理学的pH（約7.4）より比較的酸性のpHにおいて、その標的に対して高度の親和性を有する。高度の親和性は、7を下回るpHにおいて、例えば、pH5.5～7、6～7、もしくは5.5～6.5、またはpH6を下回る範囲において生じうる。ターゲティング配列内のヒスチジンの存在は、pH感受性結合を付与しうる。いかなる特定の理論にも束縛されずに述べると、ヒスチジンは、低値のpHにおいて、プロトン化しやすいと考えられ、負に帯電した標的への結合を、エネルギー的により好適としうる。したがって、一部の実施形態において、ターゲティング配列は、1つまたは複数のヒスチジン、例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、または10のヒスチジンを含む。pH感受性ターゲティング配列の組入れは、リンカーポリペプチドが、腫瘍微小環境内において、正常の細胞外マトリックスと比較して、より優先的に保持されるように、リンカーポリペプチドによる、腫瘍組織と、正常組織との間の識別を増強しうる。したがって、pH感受性ターゲティングエレメントは、リンカーポリペプチドの腫瘍特異的デリバリーをさらに促進することが可能であり、これにより、正常の細胞外マトリックス内のリンカーポリペプチドの活性から生じる毒性をさらに低減するか、またはそれを消失させうる。

【0455】

標的への、pH感受性の結合は、リンカーポリペプチドおよび／またはそのサイトカインポリペプチド配列を、pHが、正常の生理学的pHと異なる領域内に局在化させるか、または保持することが所望である場合に、有用でありうる。例えば、腫瘍微小環境は、血液および／または健常組織より酸性でありうる。このように、標的への、pH感受性の結合は、目的の領域内における、リンカーポリペプチドおよび／またはそのサイトカインポリペプチド配列の保持を改善することが可能であり、これは、そうでない場合に必要とされるより低度の用量を促進し、かつ／または全身曝露および／もしくは有害作用を低減することができる。

【0456】

一部の実施形態において、ターゲティング配列は、本明細書で記載される任意の標的にpH感受性に結合するように構成される。特定の実施形態において、標的は、細胞外マトリックス成分、IgB（CD79b）、インテグリン、カドヘリン、ヘパラン硫酸プロテオグリカン、シンデカン、またはフィブロネクチンである。一部の実施形態において、細胞外マトリックス成分は、ヒアルロン酸、ヘパリン、ヘパラン硫酸、または硫酸化糖タンパク質である。別の特定の実施形態において、標的は、フィブロネクチンである。

【0457】

標的へのpH感受性の結合を付与するための、例示的ターゲティング配列を、表2（例えば、配列番号641～663）に提供する。一部の実施形態において、ターゲティング配列は、配列番号641～663のうちのいずれか1つの配列、または配列番号641～663のうちのいずれか1つの配列と比べて1つもしくは2つのミスマッチを有する変異体を含む。

【0458】

一部の実施形態において、リンカーポリペプチドは、プロテアーゼ切断型配列に隣接するターゲティング配列を含む。ターゲティング配列およびプロテアーゼ切断型配列は、本明細書で記載されるターゲティング配列およびプロテアーゼ切断型配列のうちのいずれかでありうる。ターゲティング配列と、プロテアーゼ切断型配列との例示的組合せは、配列番号667～673である。

【0459】

E. 薬物動態モジュレーター

一部の実施形態において、リンカーポリペプチドは、薬物動態モジュレーターを含む。薬物動態モジュレーターは、リンカーポリペプチドと、共有結合的に会合する場合もあり、非共有結合的に会合する場合もある。薬物動態モジュレーターは、例えば、必要な用量

10

20

30

40

50

が少量となり、所望の結果を達成するのに、経過時間にわたり投与されることを必要とするリンカーポリペプチドが、より少なくなるように、リンカーポリペプチドの半減期を延長しうる。当技術分野において、多様な形態の薬物動態モジュレーターが公知であり、本開示のリンカーポリペプチド内において使用されうる。一部の実施形態において、薬物動態モジュレーターは、ポリペプチドを含む（下記の実施例を参照されたい）。一部の実施形態において、薬物動態モジュレーターは、非ポリペプチド部分（例えば、ポリエチレングリコール、多糖、またはヒアルロン酸）を含む。非ポリペプチド部分は、公知の手法、例えば、リンカーポリペプチドとのコンジュゲーションを使用して、リンカーポリペプチドと会合する場合があり；例えば、コンジュゲーションを促進するように、反応性のアミノ酸残基が使用される場合もあり、リンカーポリペプチドへと付加される場合もある。

10

【0460】

一部の実施形態において、薬物動態モジュレーターは、例えば、クリアランスを低減する形で、リンカーポリペプチドのサイズ、形状、および／または電荷を変更する。例えば、負の電荷を伴う薬物動態モジュレーターは、腎クリアランスを阻害しうる。一部の実施形態において、薬物動態モジュレーターは、リンカーポリペプチドの流体力学容量を増大させる。一部の実施形態において、薬物動態モジュレーターは、例えば、リンカーポリペプチドの流体力学容量を増大させることにより、腎クリアランスを低減する。

【0461】

一部の実施形態において、薬物動態モジュレーター（例えば、本明細書において記載される薬物動態モジュレーターのうちのいずれか）を含むリンカーポリペプチドは、少なくとも70 kDa、例えば、少なくとも75または80 kDaの分子量を有する。

20

【0462】

薬物動態モジュレーターを組み込むための多様な手法に対する、さらなる議論については、例えば、Strohl, BioDrugs 29:215-19 (2015)；およびPodust et al., J. Controlled Release 240:52-66 (2016)を参照されたい。

【0463】

1. ポリペプチドによる薬物動態モジュレーター

一部の実施形態において、薬物動態モジュレーターは、ポリペプチド、例えば、免疫グロブリン配列（下記の例示の実施形態を参照されたい）、アルブミン、CTP（インビボおよび適切な宿主細胞内においてシアル化を受ける、絨毛性ゴナドトロピンβ鎖の負帯電カルボキシ末端ペプチド）、不活性ポリペプチド（例えば、残基Ala、Glu、Gly、Pro、Ser、およびThrを含むポリペプチドである、XTENなどの非構造化ポリペプチド）、トランスフェリン、ホモアミノ酸ポリペプチド、またはエラスチン様ポリペプチドを含む。

30

【0464】

薬物動態モジュレーターとしての使用に適する、例示的ポリペプチド配列を、表1（例えば、配列番号70～74のうちのいずれか1つ）に提供する。一部の実施形態において、薬物動態モジュレーターは、表1内の薬物動態モジュレーター（例えば、配列番号70～74のうちのいずれか1つ）の配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有する。

40

【0465】

薬物動態モジュレーターが、生物に由来するポリペプチド配列を含む、任意の実施形態において、ポリペプチド配列は、ヒトポリペプチド配列でありうる。

【0466】

2. 免疫グロブリンによる薬物動態モジュレーター

一部の実施形態において、薬物動態モジュレーターは、免疫グロブリン配列、例えば、1つまたは複数の免疫グロブリン定常ドメインの少なくとも一部を含む。一部の実施形態において、薬物動態モジュレーターは、免疫グロブリン定常ドメインを含む。一部の実施形態において、薬物動態モジュレーターは、免疫グロブリンFc領域の少なくとも一部を含む。一部の実施形態において、薬物動態モジュレーターは、免疫グロブリンFc領域を

50

含む。

【0467】

免疫グロブリン配列（例えば、1つまたは複数の免疫グロブリン定常ドメインまたはFc領域の少なくとも一部）は、ヒト免疫グロブリン配列でありうる。免疫グロブリン配列（例えば、1つまたは複数の免疫グロブリン定常ドメインまたはFc領域の少なくとも一部）は、野生型ヒト免疫グロブリン配列など、野生型免疫グロブリン配列（例えば、1つまたは複数の免疫グロブリン定常ドメインまたはFc領域の少なくとも一部）の配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有する。このような実施形態のうちのいずれかにおいて、免疫グロブリン配列は、1つまたは複数の免疫グロブリン定常ドメインまたはそのFc領域の少なくとも一部などのIgG配列（例えば、IgG1、IgG2、IgG3、またはIgG4、例えば1つまたは複数の免疫グロブリン定常ドメインまたはそれらのアイソタイプのうちのいずれかのFc領域の少なくとも一部）でありうる。例示的な免疫グロブリンによる薬物動態モジュレーター配列は、配列番号70～74、857、858、861、および862、ならびに配列番号756および757；75および77；75および78；76および77；76および78；ならびに859および860の組合せを含む。

10

【0468】

一部の実施形態において、免疫グロブリンによる薬物動態モジュレーター配列（Fc領域など）は、下記の表3に記載される、ある特定の標的と相互作用することにより、ある特定の機能および効果を果たしうる。

20

【0469】

F. 増殖因子結合性ポリペプチド配列、および増殖因子受容体結合性ポリペプチド配列

一部の実施形態において、リンカーポリペプチドは、増殖因子結合性ポリペプチド配列、または増殖因子受容体結合性ポリペプチド配列を含む。このような配列は、活性ドメインとして用いられうる。

【0470】

一部の実施形態において、増殖因子結合性ポリペプチド配列は、TGF- β R細胞外ドメイン配列を含む。一部の実施形態において、TGF- β R細胞外ドメイン配列は、配列番号1022または1023の配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、または99パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含む。

30

【0471】

一部の実施形態において、増殖因子結合性ポリペプチド配列は、増殖因子結合性免疫グロブリンドメインを含む。一部の実施形態において、増殖因子結合性免疫グロブリンドメインは、TGF- β に結合するように構成される。一部の実施形態において、増殖因子結合性免疫グロブリンドメインは、配列番号1008のアミノ酸配列を含む、VH領域のHVR-1、HVR-2、およびHVR-3を含むVH領域；ならびに配列番号1010のアミノ酸配列を含む、VL領域のHVR-1、HVR-2、およびHVR-3を含むVL領域を含む。一般に、当業者は、例えば、Kabat et al. in Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., US Dept. of Health and Human Services, PHS, NIH, NIH Publication no. 91-3242, 1991の定義に従い、アミノ酸を、VH配列内およびVL配列内の、フレームワークドメインおよびHVRドメインへと割り当てることにより、VH配列内およびVL配列内のHVRを同定しうる。免疫グロブリン鎖内のアミノ酸のための、他の番号付けシステムは、IMGT（商標）（international Immunogenetics information system；Lefranc et al, Dev. Comp. Immunol. 29:185-203; 2005）、およびAHO [Honegger and Pluckthun, J. Mol. Biol. 309(3):657-670; 2001]を含む。一部の実施形態において、増殖因子結合性免疫グロブリンドメインは、配列番号1008のアミノ酸配列を含むVH領域；および配列番号1010のアミノ酸配列を含むVL領域を含む。一部の実施形態において、増殖因子結合性免疫グロブリンドメインは、配列番号1007または1009の配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98

40

50

、または 99 パーセントの同一性を有する配列を含む。一部の実施形態において、増殖因子受容体結合性ポリペプチド配列は、TGF- β 配列を含む。一部の実施形態において、TGF- β 配列は、配列番号 904～906 のうちのいずれか 1 つの配列に対して少なくとも 80、85、90、95、97、98、または 99 パーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0472】

一部の実施形態において、増殖因子受容体結合性ポリペプチド配列は、増殖因子受容体結合性免疫グロブリンドメインを含む。一部の実施形態において、増殖因子受容体結合性免疫グロブリンドメインは、TGF- β R 細胞外ドメイン配列に結合するように構成される。一部の実施形態において、増殖因子受容体結合性免疫グロブリンドメインは、配列番号 999 または 1003 のアミノ酸配列を含む、VH 領域の HVR-1、HVR-2、および HVR-3 を含む VH 領域；ならびに配列番号 1000 または 1004 のアミノ酸配列を含む、VL 領域の HVR-1、HVR-2、および HVR-3 を含む VL 領域を含む。一部の実施形態において、増殖因子受容体結合性免疫グロブリンドメインは、配列番号 999 または 1003 のアミノ酸配列を含む VH 領域；および配列番号 1000 または 1004 のアミノ酸配列を含む VL 領域を含む。一部の実施形態において、増殖因子受容体結合性免疫グロブリンドメインは、配列番号 1001、1002、1005、および 1006 のうちのいずれか 1 つの配列に対して少なくとも 80、85、90、95、97、98、または 99 パーセントの同一性を有する配列を含む。

【0473】

【表 3】

表3:薬物動態モジュレーターの機能、効果、および標的

機能方式	標的	効果
抗体依存性細胞媒介性細胞傷害作用(ADCC)	Fc γ R 結合性部位	Fab 結合細胞の殺滅
抗体依存性細胞媒介性食作用(ADCP)	Fc γ R 結合性部位	Fab 結合細胞の殺滅
相補体依存性細胞傷害作用(CDC)	C1q 結合性部位	Fab 結合細胞の殺滅
抗体薬物コンジュゲート(ADC)	Fab	Fab 結合細胞の殺滅
Fc リサイクル	FcRn 結合性部位	半減期の延長

【0474】

A. 遮断剤

一部の実施形態において、リンカーポリペプチドは、遮断剤を含みうる。一部の実施形態において、遮断剤は、第 1 の活性ドメインおよび第 2 の活性ドメインのうちの 1 つまたは各々へとコンジュゲートされうる。一部の実施形態において、遮断剤は、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列を介して、第 1 の活性ドメインおよび第 2 の活性ドメインのうちの 1 つまたは各々へとコンジュゲートされる。

【0475】

遮断剤は、免疫グロブリン抗原結合性ドメインが、抗原（例えば、増殖因子または増殖因子受容体）に結合することを妨げうる。一部の実施形態において、遮断剤は、免疫グロブリン抗原結合性ドメインの重鎖または軽鎖の N 末端を介して、免疫グロブリン抗原結合性ドメインへと連結される。

【0476】

一部の実施形態において、遮断剤は、アルブミンを含む。一部の実施形態において、遮断剤は、血清 (serum) アルブミンを含む。一部の実施形態において、遮断剤は、ヒト血清アルブミン (HAS) (例えば、配列番号 72) またはその断片を含む。

【0477】

B. 化学療法薬

一部の実施形態において、リンカーポリペプチドは、1つまたは複数の化学療法薬を含みうる。薬物は、例えば、リンカーポリペプチドの異なるエレメントへとコンジュゲートされうる。一部の実施形態において、化学療法薬は、リンカーポリペプチドの薬物動態モジュレーターへとコンジュゲートされる。

【0478】

一部の実施形態において、化学療法薬は、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、クロランブシル、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、トラベクテジン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、アザシチジン、5-フルオロウラシル、6-メルカプトプリン、カペシタビン、クラドリビン、クロファラビン、シタラビン、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、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、ペントスタチン、プララトレキセート、チオグアニン、トリフルリジン、チピラシル、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、バルルビシン、プレオマイシン、ダクチノマイシン、マイトマイシンc、ミトキサントロン、イリノテカン、トポテカン、エトポシド、ミトキサントロン、テニポシド、カバジタキセル、ドセタキセル、パクリタキセル、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、プレドニゾン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、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、イキサベピロン、ミトタン、オマセタキシン、ペガスパルガーゼ、プロカルバジン、ロミデプシン、およびボリノスタットから選択される。

10

20

【0479】

III. 構成要素の配置およびその放出

本明細書におけるリンカーポリペプチドの構成要素の列挙は、明示的に言明された内容を越えた、特定の順序を含意しない（例えば、プロテアーゼ切断型配列が、サイトカインポリペプチド配列と阻害性ポリペプチド配列との間にあることが、明示的に言明されうる）。リンカーポリペプチドの構成要素は、特定の使用に適する特性をもたらしように、多様な形において配置されうる。リンカーポリペプチドの構成要素は、全てが1つのポリペプチド鎖内にある場合もあり、ジスルフィド結合などの共有結合により架橋された、複数のポリペプチド鎖内にある場合もある。

30

【0480】

例えば、薬物動態モジュレーターが、Fcを含む、一部の実施形態において、1つまたは複数の構成要素（例えば、化学療法薬）が、一方の鎖に結合されうるのに対し、1つまたは複数の他の構成要素は、他方の鎖に結合されうる。Fcは、ノブイントゥーホール（knob-intohole）Fc（Fcの一方の鎖が、ノブ突然変異を含み、Fcの他方の鎖が、ホール突然変異を含む）などのヘテロ二量体Fcでありうる。ノブ突然変異およびホール突然変異に対する、例示的な一般的議論については、例えば、Xu et al., mAbs 7:1, 231-242 (2015)を参照されたい。例示的ノブ突然変異（例えば、ヒトIgG1のFcのための）は、K360E/K409Wである。例示的ホール突然変異（例えば、ヒトIgG1のFcのための）は、Q347R/D399V/F405Tである。配列番号756および757を参照されたい。

40

【0481】

一部の実施形態において、1つまたは複数のプロテアーゼ切断型ポリペプチド配列の一部または全部は、VH領域に対してC末端側、CH1ドメインの少なくとも一部に対してC末端側、CH1ドメインとCH2ドメインとの間、CH2ドメインの少なくとも一部に対してN末端側、重鎖間のジスルフィド結合に対してN末端側、CH2ドメイン内のジスルフィド結合に対してN末端側、もしくはヒンジ領域に対してN末端側にありうるか、またはヒンジ領域内にある。一部の実施形態において、1つまたは複数のプロテアーゼ切断型ポリペプチド配列の一部または全部は、薬物動態モジュレーターと第2の活性ドメイン

50

との間の場合もあり、かつ／または遮断剤と第1の活性ドメインおよび第2の活性ドメインのうちの1つもしくは各々との間の場合もある。

【0482】

一部の実施形態において、ターゲティング配列は、受容体結合性ドメインと、1つまたは複数のプロテアーゼ切断型ポリペプチド配列との間にありうる。一部の実施形態において、第1のリンカーおよび第2のリンカーのうちの少なくとも1つは、ターゲティング配列を含み、かつ／またはプロテアーゼ切断型ポリペプチド配列は、ターゲティング配列を含む。

【0483】

一部の実施形態において、ターゲティング配列が、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列の、受容体結合性ドメイン（例えば、サイトカインポリペプチド配列）と同じ側に存在しうることは、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列の切断が、ターゲティング配列を、受容体結合性ドメインから隔てないことを意味する。このような実施形態は、リンカーポリペプチド、および目的の領域内、例えば、腫瘍微小環境内に放出された受容体結合性ドメインの両方の局在化または保持を促進するのに有用でありうる。

【0484】

一部の実施形態において、ターゲティング配列が、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列の、阻害性ポリペプチド配列と同じ側に存在しうることは、このプロテアーゼ切断型ポリペプチド配列の切断が、ターゲティング配列を、サイトカインポリペプチド配列から隔てないことを意味する。このような実施形態は、目的の領域から、サイトカインの勾配を生じさせるか、またはこのような勾配を、ターゲティング配列が、プロテアーゼ切断型配列の同じ側に存在した場合に生じるよりも急速にもたらすのに有用でありうる。

【0485】

一部の実施形態において、第1の活性ドメインは、第2のターゲティング配列と比べて、第1のターゲティング配列の近位にある。他の実施形態において、第2の活性ドメインは、第2のターゲティング配列と比べて、第1のターゲティング配列の近位にある。一部の実施形態において、リンカーポリペプチドは、N末端からC末端へと、またはC末端からN末端へと、順に、第1の活性ドメイン、第1のターゲティング配列、第1のリンカー、第2のターゲティング配列、およびさらなるドメインを含む。

【0486】

一部の実施形態において、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列は、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列に対してC末端側にある。一部の実施形態において、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列は、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列に対してN末端側にある。一部の実施形態において、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列は、第1の複数のターゲティング配列に対してC末端側にあり、かつ第2の複数のターゲティング配列に対してN末端側にある。一部の実施形態において、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列は、複数のターゲティング配列に対してC末端側にあり、かつ少なくとも1つのターゲティング配列に対してN末端側にある。一部の実施形態において、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列は、複数のターゲティング配列に対してN末端側にあり、かつ少なくとも1つのターゲティング配列に対してC末端側にある。一部の実施形態において、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列は、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列に対してC末端側にあり、かつターゲティング配列に対してN末端側にない。一部の実施形態において、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列は、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列に対してN末端側にあり、かつターゲティング配列に対してC末端側にない。

【0487】

一部の実施形態において、リンカーポリペプチドは、第1の活性ドメイン、第2の活性ドメイン、薬物動態モジュレーター、および薬物動態モジュレーターと第1の活性ドメインとの間の第1のリンカーを含む。一部の実施形態において、第1のリンカーは、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列を含み、ターゲティング配列を含んでもよい。ある特定の

実施形態において、活性ドメインは、免疫グロブリン抗原結合性ドメインを含む。ある特定の実施形態において、標的結合性ドメインは、重鎖および軽鎖、または重鎖だけを含む。一部の実施形態において、リンカーポリペプチドは、化学療法薬を含む。

【0488】

一部の実施形態において、第1の活性ドメインは、1つまたは複数のプロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が切断された後において、リンカーポリペプチドの残りの部分から放出される。一部の実施形態において、リンカーポリペプチドは、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列を介して、第1の活性ドメインおよび第2の活性ドメインのうちの1つもしくは各々へとコンジュゲートされた遮断剤をさらに含む。一部の実施形態において、第1の活性ドメインを、リンカーポリペプチドの残りの部分へと接続するプロテアーゼ切断型ポリペプチド配列と、遮断剤を、活性ドメインへと接続するプロテアーゼ切断型ポリペプチド配列とは、併せて（例えば、同じプロテアーゼにより）切断されうる。一部の実施形態において、第1の活性ドメインを、リンカーポリペプチドの残りの部分へと接続するプロテアーゼ切断型ポリペプチド配列と、遮断剤を、活性ドメインへと接続するプロテアーゼ切断型ポリペプチド配列とは、別個に（例えば、異なるプロテアーゼにより）切断されうる。

10

【0489】

一部の実施形態において、リンカーポリペプチドは、第1の活性ドメイン、第2の活性ドメイン、薬物動態モジュレーター、および薬物動態モジュレーターと第1の活性ドメインとの間の第1のリンカーであって、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列を含む、第1のリンカーを含み、ターゲティング配列を含んでもよい。ある特定の実施形態において、第1の活性ドメインは、受容体結合性ドメインを含み、第2の活性ドメインは、サイトカインポリペプチド配列を含みうる、免疫グロブリン抗原結合性ドメインを含む。一部の実施形態において、リンカーポリペプチドは、受容体結合性ドメインの活性を遮断することが可能な阻害性ポリペプチド配列、および受容体結合性ドメインと阻害性ポリペプチド配列との間の第2のリンカーであって、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列を含む、第2のリンカーを含む。

20

【0490】

一部の実施形態において、第1の活性ドメインは、1つまたは複数のプロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が切断された後において、リンカーポリペプチドの残りの部分から放出される。一部の実施形態において、第1の活性ドメインは、サイトカインポリペプチド配列を含みうる、受容体結合性ドメインを含み、第2の活性ドメインは、免疫グロブリン抗原結合性ドメインを含む。一部の実施形態において、リンカーポリペプチドは、受容体結合性ドメインの活性を遮断することが可能な阻害性ポリペプチド配列、および受容体結合性ドメインと阻害性ポリペプチド配列との間の第2のリンカーであって、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列を含む、第2のリンカーをさらに含む。一部の実施形態において、第1のリンカーのプロテアーゼ切断型ポリペプチド配列と、第2のリンカーのプロテアーゼ切断型ポリペプチド配列とは、併せて（例えば、同じプロテアーゼにより）切断されうる。一部の実施形態において、第1のリンカーのプロテアーゼ切断型ポリペプチド配列と、第2のリンカーのプロテアーゼ切断型ポリペプチド配列とは、別個に（例えば、異なるプロテアーゼにより）切断されうる。

30

40

【0491】

一部の実施形態、例えば、それぞれ、薬物動態モジュレーターの第1のドメインおよび第2のドメインを含む、第1のポリペプチド鎖および第2のポリペプチド鎖が存在する実施形態のうちのいずれかにおいて、阻害性ポリペプチド配列は、薬物動態モジュレーターの第2のドメインに対してC末端側にあるか、または阻害性ポリペプチド配列は、薬物動態モジュレーターの第2のドメインに対してN末端側にある。ターゲティング配列は、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列と薬物動態モジュレーターの第1のドメインとの間の場合もあり、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列と第1の活性ドメインとの間の場合もあり、第1の活性ドメインに対してC末端側の場合もあり、第1の活性ドメインに対して

50

N末端側の場合もあり、阻害性ポリペプチド配列に対してC末端側の場合もあり、阻害性ポリペプチド配列に対してN末端側の場合もあり、阻害性ポリペプチド配列と薬物動態モジュレーターの第2のドメインとの間の場合もある。

【0492】

一部の実施形態、例えば、それぞれ、薬物動態モジュレーターの第1のドメインおよび第2のドメインを含む、第1のポリペプチド鎖および第2のポリペプチド鎖が存在する実施形態のうちのいずれかにおいて、リンカーポリペプチドは、第1のターゲティング配列および第2のターゲティング配列を含みうる。一部のこのような実施形態において、第1のターゲティング配列は、第1のポリペプチド鎖の部分であり、第2のターゲティング配列は、第2のポリペプチド鎖の部分である。一部のこのような実施形態において、第1のターゲティング配列は、第1の活性ドメインに対してC末端側にあり、第2のターゲティング配列は、阻害性ポリペプチド配列に対してC末端側にある。

10

【0493】

一部の実施形態、例えば、それぞれ、薬物動態モジュレーターの第1のドメインおよび第2のドメインを含む、第1のポリペプチド鎖および第2のポリペプチド鎖が存在する実施形態のうちのいずれかにおいて、リンカーポリペプチドは、第2の活性ドメインをさらに含み、第2の活性ドメインは、第2のポリペプチド鎖の部分でもよく、かつ／またはリンカーポリペプチドは、第1の阻害性ポリペプチド配列を含み、リンカーポリペプチドは、第2の阻害性ポリペプチド配列をさらに含む。一部の実施形態において、第2の阻害性ポリペプチド配列は、第2のポリペプチド鎖の部分である。一部の実施形態において、第2の阻害性ポリペプチド配列は、第1の阻害性ポリペプチド配列に対してC末端側にある。第1の阻害性ポリペプチド配列および／または第2の阻害性ポリペプチド配列は、V H Hなどの免疫グロブリン阻害性ポリペプチド配列でありうる。

20

【0494】

一部の実施形態、例えば、それぞれ、薬物動態モジュレーターの第1のドメインおよび第2のドメインを含む、第1のポリペプチド鎖および第2のポリペプチド鎖が存在する実施形態のうちのいずれかにおいて、薬物動態モジュレーターは、ヘテロ二量体Fcドメインまたはヘテロ二量体CH3ドメインを含む。ヘテロ二量体Fcドメインまたはヘテロ二量体CH3ドメインは、別個のポリペプチド鎖内にありうる。一部の実施形態において、ヘテロ二量体Fcドメインまたはヘテロ二量体CH3ドメインは、ノブCH3ドメインおよびホールCH3ドメインを含む。

30

【0495】

一部の実施形態において、リンカーポリペプチドは、配列番号800～848および1024～1041のうちのいずれか1つのポリペプチド配列を含む。一部の実施形態において、リンカーポリペプチドは、配列番号1042～1137のうちのいずれか1つのポリペプチド配列を含む。

【0496】

IV. 医薬製剤または組成物

本明細書において記載されるリンカーポリペプチドの医薬製剤または組成物は、所望の純度を有するこのようなリンカーポリペプチドを、凍結乾燥製剤もしくは凍結乾燥組成物、または水溶液の形態にある1つまたは複数の適宜の薬学的に許容される担体 [Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)] と混合することにより調製されうる。薬学的に許容される担体は、一般に、援用される投与量および濃度において、レシピエントに対して非毒性であり、リン酸緩衝液、クエン酸緩衝液、および他の有機酸などの緩衝液；アスコルビン酸およびメチオニンを含む抗酸化剤；防腐剤（オクタデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド；塩化ヘキサメトニウム；塩化ベンザルコニウム；塩化ベンゼトニウム；フェノール、ブチルアルコール、もしくはベンジルアルコール；メチルパラベンもしくはプロピルパラベンなどのアルキルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；3-ペンタノール；およびm-クレゾールなど）；低分子量（約10残基未満の）ポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチン

40

50

、もしくは免疫グロブリンなどのタンパク質；ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、もしくはリジンなどのアミノ酸；単糖、二糖、およびグルコース、マンノース、もしくはデキストリンを含む他の炭水化物；EDTAなどのキレート剤；スクロース、マンニトール、トレハロース、もしくはソルビトールなどの糖；ナトリウムなどの塩形成対イオン；金属錯体（例えば、Zn-タンパク質錯体）；ならびに／またはポリエチレングリコール（PEG）などの非イオン性界面活性剤を含むがこれらに限定されない。

【0497】

インビボにおける投与のために使用される製剤または組成物は、一般に滅菌である。滅菌性は、例えば、滅菌濾過膜を介する濾過によりたやすく達せられうる。

【0498】

V. 使用

一部の実施形態において、本明細書において記載されるリンカーポリペプチド、組成物、または医薬製剤のうちのいずれか1つまたは複数は、がんなど、対象における疾患または障害を処置または防止するための医薬の調製における使用など、治療における使用のためである。一部の実施形態において、本明細書において記載されるリンカーポリペプチド、組成物、または医薬製剤のうちのいずれか1つまたは複数は、がんを処置する方法であって、例えば、リンカーポリペプチドまたは医薬組成物を、それを必要とする対象へと投与することを含む方法における使用のためである。

【0499】

一部の実施形態において、対象における疾患または障害を処置または防止する方法であって、対象へと、本明細書において記載されるリンカーポリペプチドまたは医薬組成物のうちのいずれかを投与することを含む方法が提供される。一部の実施形態において、疾患または障害は、がん、例えば、固形腫瘍である。一部の実施形態において、がんは、黒色腫、結腸直腸がん、乳がん、膵臓がん、肺がん、前立腺がん、卵巣がん、子宮頸がん、胃がんもしくは胃腸がん、リンパ腫、結腸がんもしくは結腸直腸がん、子宮内膜がん、甲状腺がん、または膀胱がんである。がん（例えば、前出のがんのうちのいずれか）は、以下の特徴：PD-L1陽性であること；転移性であること；切除不能であること；ミスマッチ修復機能欠損（MMRd）であること；および／または高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-H）であることのうちの1つまたは複数を含む。一部の実施形態において、がんは、TGFβRを発現するがんである。一部の実施形態において、がんは、TGFβを発現するがんである。一部の実施形態において、がんは、TGFβ依存性がんである。がんは、がんの細胞が、増殖因子の非存在下において、その存在下よりも著明に緩徐に増殖する場合に、TGFβなどの増殖因子に依存すると考えられる。

【0500】

一部の実施形態において、調節性T細胞を強化し、かつ／または炎症活性もしくは自己免疫活性を低減する方法であって、リンカーポリペプチドを、目的の領域、例えば、炎症領域へと投与することを含む方法が提供される。このような方法における使用のためのリンカーポリペプチドは、IL-2ポリペプチド配列を含みうる。一部の実施形態において、自己免疫疾患および／または炎症性疾患を処置する方法であって、リンカーポリペプチドを、目的の領域、例えば、炎症活性または自己免疫活性を有する領域へと投与することを含む方法が提供される。このような方法における使用のためのリンカーポリペプチドは、IL-2ポリペプチド配列を含みうる。これらの方法は、比較的低レベルで調節性T細胞を刺激する、ある特定のサイトカインの能力を利用し、調節性T細胞は、抗炎症性効果を及ぼし、自己免疫活性を低減または抑制しうる。

【0501】

前出の方法および使用のうちのいずれかにおけるリンカーポリペプチドは、任意の適切な投与経路を使用して、対象へとデリバリーされうる。一部の実施形態において、リンカーポリペプチドは、非経口的にデリバリーされる。一部の実施形態において、リンカーポリペプチドは、静脈内においてデリバリーされる。

10

20

30

40

50

【0502】

本明細書において提供されるリンカーポリペプチドは、治療において、単独で使用される場合もあり、他の薬剤と組み合わせて使用される場合もある。例えば、本明細書において提供されるリンカーポリペプチドは、少なくとも1つのさらなる治療剤と共に、共投与されうる。

【0503】

上記において言及された、このような組合せ療法は、組合せ投与（2つまたはそれを超える治療剤が、同じであるか、または個別である製剤中に含まれる）と、本明細書において提供されるリンカーポリペプチドの投与が、さらなる治療剤および／またはアジュバントの投与の前に、これと同時に、かつ／またはこの後になされうる、個別投与とを包含する。

10

【0504】

リンカーポリペプチドは、適正診療規範（good medical practice）と合致する形で製剤化、投薬、および投与される。この文脈における検討のための因子は、処置される特定の障害、処置される特定の哺乳動物、個別の患者の臨床状態、障害の原因、薬剤のデリバリー部位、投与方法、投与日程、および医療従事者に公知である他の因子を含む。一部の実施形態において、リンカーポリペプチドは、問題の障害を防止または処置するのに現在使用されている、1つまたは複数の薬剤と共に製剤化されてもよい。このような他の薬剤の有効量は、製剤中に存在するリンカーポリペプチドの量、障害または処置の種類、および上記において論じられた他の因子に依存する。これらは、本明細書において記載されるものと同じ投与量で同じ投与経路により、または本明細書において記載される投与量の約1～99%で、または適切であると経験的に／臨床的に決定される、任意の投与量で任意の経路により一般に使用される。

20

【0505】

疾患の防止または処置のために、リンカーポリペプチドの適切な投与量（単独において、または1つもしくは複数の他のさらなる治療剤と組み合わせて使用される場合の）は、処置される疾患の種類、リンカーポリペプチドの種類、疾患の重症度および経過、リンカーポリペプチドが、予防目的のために投与されるのか、治療目的のために投与されるのか、既往の治療、患者の臨床既往歴、ならびにリンカーポリペプチドと共通のエLEMENTおよび／または配列を共有する治療剤（例えば、抗体、免疫コンジュゲート、サイトカイン）への応答、ならびに主治医の裁量に依存するであろう。リンカーポリペプチドは、患者へと、一度に、または一連の処置にわたり投与されると適切である。

30

【0506】

V I . 核酸、宿主細胞、および作製法

リンカーポリペプチドまたはその前駆体は、組換え法および組換え組成物を使用して作製されうる。一部の実施形態において、本明細書において記載されるリンカーポリペプチドをコードする単離核酸が提供される。このような核酸は、活性ドメイン（例えば、免疫グロブリン抗原結合性ドメイン、受容体結合性ドメイン、および／またはサイトカインポリペプチド配列を含む）、薬物動態モジュレーター、リンカー、および阻害性ポリペプチド配列、ならびに存在しうる、リンカーポリペプチドの他の任意のポリペプチド構成要素を含むアミノ酸配列をコードしうる。さらなる実施形態において、このような核酸を含む、1つまたは複数のベクター（例えば、発現ベクター）が提供される。さらなる実施形態において、このような核酸を含む宿主細胞が提供される。一部のこのような実施形態において、宿主細胞は、本開示に従うリンカーポリペプチドをコードする核酸を含むベクターを含む（例えば、これにより形質転換されている）。一部の実施形態において、宿主細胞は、真核細胞、例えば、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞、またはリンパ系細胞（例えば、Y0細胞、NS0細胞、Sp20細胞）である。一部の実施形態において、本明細書において開示されるリンカーポリペプチドを作製する方法であって、上記で提供された通り、リンカーポリペプチドの発現に適する条件下において、リンカーポリペプチドをコードする核酸を含む宿主細胞を培養することを含み、抗体を、宿主細胞（または宿

40

50

主細胞の培養培地) から回収することを含んでもよい方法がもたらされる。

【0507】

組換えによるリンカーポリペプチドの作製のために、例えば、上記において記載された、リンカーポリペプチドをコードする核酸は、調製および／または単離され（例えば、合成法および／または分子クローニング法を使用する構築に従い）、宿主細胞内のさらなるクローニングおよび／または発現のために、1つまたは複数のベクターへと挿入される。このような核酸は、公知の技法を使用して、たやすく調製および／または単離されうる。

【0508】

リンカーポリペプチドをコードするベクターのクローニングまたは発現に適する宿主細胞は、本明細書において記載される原核細胞または真核細胞を含む。例えば、リンカーポリペプチドは、特に、グリコシル化が必要とされない場合、細菌内において作製されうる。細菌内のポリペプチドの発現については、例えば、米国特許第5,648,237号、同第5,789,199号、および同第5,840,523号を参照されたい。発現の後、リンカーポリペプチドは、可溶性画分中の細菌細胞ペーストから単離され、さらに精製されうる。

【0509】

原核生物に加えて、糸状真菌または酵母などの真核微生物も、リンカーポリペプチドをコードするベクターに適するクローニング宿主または発現宿主であって、グリコシル化経路が「ヒト化」されている結果として、部分的または完全なヒトグリコシル化パターンを伴うポリペプチドの産生をもたらす真菌株および酵母株を含む、クローニング宿主または発現宿主である。Gerngross, Nat. Biotech. 22:1409-1414 (2004); および Li et al., Nat. Biotech. 24:210-215 (2006)を参照されたい。

【0510】

リンカーポリペプチドの発現に適する宿主細胞はまた、多細胞生物（植物、無脊椎動物、および脊椎動物）にも由来する。無脊椎動物細胞の例は、昆虫細胞を含む。特に、ツマジロクサヨトウ (*Spodoptera frugiperda*) 細胞のトランスフェクションのための昆虫細胞と共に使用されうる、多数のバキュロウイルス株が同定されている。

【0511】

植物細胞培養物もまた、宿主として利用されうる。例えば、米国特許第5,959,177号、同第6,040,498号、同第6,420,548号、同第7,125,978号、および同第6,417,429号を参照されたい。

【0512】

脊椎動物細胞もまた、宿主として使用されうる。例えば、懸濁液中において増殖するように適合された哺乳動物細胞系は、有用でありうる。有用な哺乳動物宿主細胞系の他の例は、SV40により形質転換されたサル腎臓CV1細胞系(COS-7); ヒト胎児腎臓細胞系[例えば、Graham et al., J. Gen Virol. 36:59 (1977)において記載されている、293細胞または293細胞]; ベビーハムスター腎臓細胞(BHK); マウスセルトリ細胞[例えば、Mather, Biol. Reprod. 23:243-251 (1980)において記載されている、TM4細胞]; サル腎臓細胞(CV1); アフリカングリーンモンキー腎臓細胞(VERO-76); ヒト子宮頸癌細胞(HELA); イヌ腎臓細胞(MDCK); バッファローラット肝臓細胞(BRL3A); ヒト肺細胞(W138); ヒト肝臓細胞(HepG2); マウス乳腺腫瘍(MMT060562); 例えば、Mather et al., Annals N.Y. Acad. Sci. 383:44-68 (1982)において記載されている、TRI細胞; MRC5細胞; およびFS4細胞である。他の有用な哺乳動物宿主細胞系は、DHFR-CHO細胞(Urlaub et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216 (1980))を含む、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞; ならびにY0、NS0、およびSp2/0などの骨髓腫細胞系を含む。

【0513】

本記載および例示的实施形態は、限定的なものとして理解されるべきではない。本明細

10

20

30

40

50

書および付属の特許請求の範囲の目的のために、そうでないことが指し示されない限りにおいて、数量、百分率、または比率を表す、全ての数、ならびに本明細書および特許請求の範囲において使用される他の数値は、全ての場合において、それらが、未だ、そのように修飾されていない程度において、「約」という用語により修飾されていると理解されるものとする。「約」とは、記載される対象物の特性に、実質的に影響を及ぼさない程度の変動、例えば、10%、5%、2%、または1%以内の変動を指し示す。したがって、逆のことが指し示されない限りにおいて、以下の明細書および付属の特許請求の範囲に明示される数的パラメータは、得ることが求められる所望の特性に応じて変動しうる近似である。少なくとも、かつ、特許請求の範囲に対する同等物の原則の適用を制限しようとする試みとしてではなく述べると、各数的パラメータは、少なくとも、報告される有効数字の数に照らして、かつ、常套的な丸めの技法を適用することにより解釈されるべきである。

10

【実施例】

【0514】

以下の実施例は、開示されるある特定の実施形態を例示するために提供されるものであり、いかなる形においてであれ、本開示の範囲を限定するものとしてはみなされないものとする。

【実施例1】

【0515】

融合タンパク質をコードする、哺乳動物発現ベクターの構築

リンカー配列を含む全てのタンパク質ドメインのコード配列を、全遺伝子として合成した (Genscript, NJ)。全ての合成遺伝子は、N末端シグナルペプチドのコード配列 (タンパク質の分泌を促進する)、5'側コザック配列、ならびに5'末端および3'末端における固有の制限部位を含有するようにデザインした。次いで、これらの遺伝子を、哺乳動物発現ベクターである pCDNA3.1 (Invitrogen; Carlsbad, CA) へと定方向クローニングした。融合タンパク質コンストラクトの例を、表4に列挙する。

20

【0516】

30

40

50

【表 4 - 1】

表4:リンカーポリペプチドコンストラクト

実験室ID	特色
コンストラクトB(TMEなし)	mIL2-2×(SG4)(配列番号1143)-MMPcs1-2×(G4S)(配列番号1142)-mIL2Rアルファ(1～215)-mIgG1のFc
コンストラクトGGG(TMEなし)	mIL2-2×(SG4)(配列番号1143)-MMPscr-2×(G4S)(配列番号1142)-mIL2Rアルファ(1～215)-mIgG1のFc
コンストラクトAAA(TMEなし)	hIL2(C125S)-2×(SG4)(配列番号1143)-MMPcs1-2×(G4S)(配列番号1142)-hIL2Ra(M25I)-GSGGGG(配列番号1138)-huIgG1 Fc(LALA)
コンストラクトBBB(TMEなし)	hIL2(C125S)-2×(SG4)(配列番号1143)-MMPscr-2×(G4S)(配列番号1142)-hIL2Ra(M25I)-GSGGGG(配列番号1138)-huIgG1 Fc(LALA)
コンストラクトY(ヘパリン)	mIL2(C140S)-VRIQRKKEKMKET(配列番号1139)-MMPcs1-2×(G4S)(配列番号1142)-mIL2Ra(1～215)-muIgG1のFc
コンストラクトAA(ヘパリン)	mIL2-SGG-FHRRKA(配列番号1140)-MMPcs1-2×(G4S)(配列番号1142)-mIL2Ra(1～215)-muIgG1のFc
コンストラクトBB(ヘパリン)	mIL2-SGG-FHRRKA(配列番号1140)-MMPscr-2×(G4S)(配列番号1142)-mIL2Ra(1～215)-muIgG1のFc
コンストラクトCC(pHヘパリン)	mIL2-2×(GHHPH)(配列番号1141)-MMPcs1-2×(G4S)(配列番号1142)-mIL2Ra(1～215)-muIgG1のFc
コンストラクトDD(pHヘパリン)	mIL2-2×(GHHPH)(配列番号1141)-MMPscr-2×(G4S)(配列番号1142)-mIL2Ra(1～215)-muIgG1のFc
コンストラクトEE(pHフィブロネクチン)	mIL2-SGG-GGWSHW(配列番号653)-MMPcs1-2×(G4S)(配列番号1142)-mIL2Ra(1～215)-muIgG1のFc
コンストラクトFF(pHフィブロネクチン)	mIL2-SGG-GGWSHW(配列番号653)-MMPscr-2×(G4S)(配列番号1142)-mIL2Ra(1～215)-muIgG1のFc
コンストラクトGG(IV型コラーゲン)	mIL2-SGG-KLWVLPK(配列番号200)-MMPcs1-2×(G4S)(配列番号1142)-mIL2Ra(1～215)-muIgG1のFc
コンストラクトHH(IV型コラーゲン)	mIL2-SGG-KLWVLPK(配列番号200)-MMPscr-2×(G4S)(配列番号1142)-mIL2Ra(1～215)-muIgG1のFc
コンストラクトII(I型コラーゲン)	mIL2-LHERHLNNN(配列番号665)-MMPcs1-2×(G4S)(配列番号1142)-mIL2Ra(1～215)-muIgG1のFc
コンストラクトJJ(I型コラーゲン)	mIL2-LHERHLNNN(配列番号665)-MMPscr-2×(G4S)(配列番号1142)-mIL2Ra(1～215)-muIgG1のFc
コンストラクトKK(ヘパリン)	mIL2-VRIQRKKEKMKET(配列番号1139)-MMPscr-2×(G4S)(配列番号1142)-mIL2Ra(1～215)-muIgG1のFc
コンストラクトLL(ヘパリン)	mIL2-2×(SG4)(配列番号1143)-MMPcs1-FHRRKAGGS(配列番号1144)-mIL2Rアルファ(1～215)-muIgG1のFc

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

コンストラクトMM(ヘパリン)	mIL2-2×(SG4)(配列番号1143)-MMPscr-FHRRKAGGS(配列番号1144)-mIL2Rアルファ(1～215)-muIgG1のFc
コンストラクトNN(pHヘパリン)	mIL2-2×(SG4)(配列番号1143)-MMPcs1-2×(GHHPH)(配列番号1141)-mIL2Ra(1～215)-muIgG1のFc
コンストラクトOO(pHヘパリン)	mIL2-2×(SG4)(配列番号1143)-MMPscr-2×(GHHPH)(配列番号1141)-mIL2Ra(1～215)-muIgG1のFc
コンストラクトPP(pHフィブロネクチン)	mIL2-2×(SG4)(配列番号1143)-MMPcs1-GGWSHWGGS(配列番号1145)-mIL2Rアルファ(1～215)-muIgG1のFc
コンストラクトQQ(pHフィブロネクチン)	mIL2-2×(SG4)(配列番号1143)-MMPscr-GGWSHWGGS(配列番号1145)-mIL2Rアルファ(1～215)-muIgG1のFc
コンストラクトRR(IV型コラーゲン)	mIL2-2×(SG4)(配列番号1143)-MMPcs1-KLWVLPKGG S(配列番号1146)-mIL2Rアルファ(1～215)-muIgG1のFc
コンストラクトSS(IV型コラーゲン)	mIL2-2×(SG4)(配列番号1143)-MMPscr- KLWVLPKGG S(配列番号1146)-mIL2Rアルファ(1～215)-muIgG1のFc
コンストラクトTT(I型コラーゲン)	mIL2-2×(SG4)(配列番号1143)-MMPcs1-LHERHLNNG G(配列番号1147)-mIL2Rアルファ(1～215)-muIgG1のFc
コンストラクトUU(I型コラーゲン)	mIL2-2×(SG4)(配列番号1143)-MMPscr-LHERHLNNG G(配列番号1147)-mIL2Rアルファ(1～215)-muIgG1のFc
コンストラクトVV(pHヘパリン)	mIL2-SGGGGGHHPH(配列番号1148)-MMPcs1-2×(G4S)(配列番号1142)-mIL2Ra-muIgG1のFc
コンストラクトWW(pHヘパリン)	mIL2-GHHPHSGGGG(配列番号1149)-MMPcs1-2×(G4S)(配列番号1142)-mIL2Ra-muIgG1のFc
コンストラクトXX(pHヘパリン)	mIL2-2×(SG4)(配列番号1143)-MMPcs1-GHHPHGGGG S(配列番号1150)-mIL2Ra-muIgG1のFc
コンストラクトYY(pHヘパリン)	mIL2-2×(SG4)(配列番号1143)-MMPcs1-2×(G4S)(配列番号1142)-mIL2Ra-muIgG1のFc-2×(GHHPH)(配列番号1141)
コンストラクトZZ(pHヘパリン)	mIL2-2×(SG4)(配列番号1143)-MMPcs1-2×(G4S)(配列番号1142)-mIL2Ra-muIgG1のFc-(GHHPH)(配列番号1141)
コンストラクトUUU(ヘパリン)	mIL2-2×(SG4)(配列番号1143)-MMPcs1-VRIQRKKEKM KETGS(配列番号1151)-mIL2Ra-muIgG1のFc
コンストラクトHHH(ヘパリン)	mIL2-2×(SG4)(配列番号1143)-MMPcs1-2×(G4S)(配列番号1142)-mIL2Ra-muIgG1のFc -GGSGVRIQRKKEKM KET(配列番号1152)
コンストラクトIII(ヘパリン/IV型コラーゲン)	mIL2-VRIQRKKEKMKET(配列番号1139)-MMPcs1-GGS KLWVLPKGS(配列番号1155)-mIL2Ra-muIgG1のFc
コンストラクトJJJ(IV型コラーゲン/ヘパリン)	mIL2-KLWVLPKGGGS(配列番号1146)-MMPcs1-VRIQRK KEKMKETGS(配列番号1151)-mIL2Ra-muIgG1のFc

10

20

30

40

50

【表 4 - 3】

コンストラクトKKK(変性コラーゲン)	mIL2-TLTYTWSGGGS(配列番号1153)-MMPcs1-2×(G4S)(配列番号1142)-mIL2Ra(1~215)-muIgG1のFc
コンストラクトLLL	mIL2-VRIQRKKEKMKET(配列番号1139)-MMPcs1-VRIQRKKEKMKET(配列番号1139)-mIL2Ra-muIgG1のFc
コンストラクトMMM	mIL2-LHERHLNNG(配列番号1147)-MMPcs1-VRIQRKKEKMKET(配列番号1139)-mIL2Ra-muIgG1のFc
コンストラクトCCC(pHヘパリン)	hIL2(C125S)-2×(GHHPH)(配列番号1141)-MMPscr-2×(G4S)(配列番号1142)-hIL2Ra(M25I)-GSGGGG(配列番号1138)-huIgG1 Fc(LALA)
コンストラクトDDD(pHヘパリン)	hIL2(C125S)-2×(GHHPH)(配列番号1141)-MMPcs1-2×(G4S)(配列番号1142)-hIL2Ra(M25I)-GSGGGG(配列番号1138)-huIgG1 Fc(LALA)
コンストラクトEEE(ヘパリン)	hIL2(C125S)-VRIQRKKEKMKET(配列番号1139)-MMPcs1-2×(G4S)(配列番号1142)-hIL2Ra(M25I)-GSGGGG(配列番号1138)-huIgG1 Fc(LALA)
コンストラクトFFF(ヘパリン)	hIL2(C125S)-VRIQRKKEKMKET(配列番号1139)-MMPscr-2×(G4S)(配列番号1142)-hIL2Ra(M25I)-GSGGGG(配列番号1138)-huIgG1 Fc(LALA)
コンストラクトNNN(IV型コラーゲン)	huIL2(C125S)-SGGKLWVLPK(配列番号1154)-MMPcs1-2×(G4S)(配列番号1142)-huIL2Ra(1~219;M25I)-GSGGGG(配列番号1138)-huIgG1(LALA)
コンストラクトOOO(ヘパリン/IV型コラーゲン)	huIL2(C125S)-VRIQRKKEKMKET(配列番号1139)-MMPcs1-GGSKLWVLPKGS(配列番号1155)-huIL2Ra(1~219;M25I)-GSGGGG(配列番号1138)-huIgG1(LALA)
コンストラクトPPP	mIL2-VRIQRKKEKMKET(配列番号1139)-MMPcs1-LHERHLNNG(配列番号1147)-mIL2Ra-muIgG1のFc
コンストラクトQQQ	mIL2-LRELHLDNN(配列番号188)-MMPcs1-2×(G4S)(配列番号1142)-mIL2Ra(1~215)-muIgG1のFc
コンストラクトRRR	mIL2-2×(SG4)(配列番号1143)-MMPcs1-LRELHLDNNG(配列番号1156)-mIL2Rアルファ(1~215)-muIgG1のFc
コンストラクトSSS	mIL2-LRELHLDNNG(配列番号1157)-MMPcs1-VRIQRKKEKMKET(配列番号1139)-mIL2Ra-muIgG1のFc
コンストラクトTTT	mIL2-VRIQRKKEKMKET(配列番号1139)-MMPcs1-LRELHLDNNG(配列番号1157)-mIL2Ra-muIgG1のFc
コンストラクトVVV(TMEなし)	huIL15Ra(1~77)-リンカー-huIL15-(SG3)(配列番号1158)-GPLGVRG(配列番号80)-4×(G4S)(配列番号1142)-IL2Rb(1~214)-6×His(配列番号1159)
コンストラクトWWW	huIL15Ra(1~77)-リンカー-huIL15-(SG3)(配列番号1158)-GPLGVRG(配列番号80)-gsVRIQRKKEKMKET(配列番号1160)-3×(G4S)(配列番号1142)-IL2Rb(1~214)-6×His(配列番号1159)

10

20

30

40

50

【表 4 - 4】

コンストラクトXXX	huIL15Ra(1~77)-リンカー-huIL15-(SG3)(配列番号1158)-GPLGVRG(配列番号80)-ggsKLWVLPK(配列番号1161)-2×(G4S)(配列番号1142)-IL2Rb(1~214)-6×His(配列番号1159)
コンストラクトYYY	huIL15Ra(1~77)-リンカー-huIL15-(SG3)(配列番号1158)-GPLGVRG(配列番号80)-VRIQRKKEKMKET(配列番号1139)-2×(G4S)(配列番号1142)-IL2Rb(1~214)-(G4SG)(配列番号1162)-HuIgG1 Fc
コンストラクトZZZ	huIL15Ra(1~77)-リンカー-huIL15-(SG3)(配列番号1158)-GPLGVRG(配列番号80)-ggsKLWVLPK(配列番号1161)-2×(G4S)(配列番号1142)-IL2Rb(1~214)-(G4SG)(配列番号1162)-HuIgG1 Fc
コンストラクトAAAA	huIL15Ra(1~77)-リンカー-huIL15-(SG3)(配列番号1158)-GPLGVRG(配列番号80)-gLRELHLDNN(配列番号1163)-2×(G4S)(配列番号1142)-IL2Rb(1~214)-(G4SG)(配列番号1162)-HuIgG1 Fc
コンストラクトBBBB	huIL15Ra(1~77)-リンカー-huIL15-(SG3)(配列番号1158)-GPLGVRG(配列番号80)-VRIQRKKEKMKET(配列番号1139)-ggsKLWVLPK(配列番号1161)-IL2Rb(1~214)-(G4SG)(配列番号1162)-HuIgG1 Fc
コンストラクトCCCC	huIL15Ra(1~77)-リンカー-huIL15-(SG3)(配列番号1158)-GPLGVRG(配列番号80)-ggsKLWVLPK(配列番号1161)-ggsKLWVLPK(配列番号1161)-IL2Rb(1~214)-(G4SG)(配列番号1162)-HuIgG1 Fc
コンストラクトGGGG	huIgG1のFc-VRIQRKKEKMKET(配列番号1139)-GPLGVRG(配列番号80)-hCXCL9
コンストラクトHHHH	huIgG1のFc-KLWVLPK(配列番号200)-GPLGVRG(配列番号80)-hCXCL9
コンストラクトIIII	6×His(配列番号1159)-HSA-(G4S)(配列番号1142)-KLWVLPK(配列番号200)-GPLGVRG(配列番号80)-hCXCL9
コンストラクトJJJJ	6×His(配列番号1159)-HSA-VRIQRKKEKMKET(配列番号1139)-GPLGVRG(配列番号80)-hCXCL9
コンストラクトKKKK	ハーセプチンによるscFv(VL-VH)-huIgG1ノブ/huODC-IL2(TME IV型コラーゲン)-huIgG1Fcホール
コンストラクトLLLL	ハーセプチンによるscFv(VL-VH)-huIgG1ノブ/huODC-IL2(TMEヘパリン)-huIgG1Fcホール
コンストラクトMMMM	scFv セツキシマブ(VL-VH)-huIgG1ノブ/huODC-IL2(TME IV型コラーゲン)-huIgG1Fcホール

10

20

30

40

【実施例 2】

【0517】

融合タンパク質の発現および精製

融合タンパク質の一過性発現

異なる哺乳動物細胞発現系を使用して、融合タンパク質を作製した [Exp i CHO-S (商標)、Exp i 293 F (商標)、Freestyle CHO-S (商標)、および Freestyle 293 (商標)、Life Technologies]。略述すると、製造元のプロトコルに従い、それぞれの発現キットにより提供された試薬を使用して、発現コンストラクトを細胞に一過性にトランスフェクトした。次いで、融合タ

50

ンパク質を発現させ、細胞培養上清へと分泌させた。試料を、作製用培養物から、毎日回収し、細胞密度および細胞生存率について評価した。細胞培養上清中における、タンパク質の発現力価および産物の完全性について、SDS-PAGEにより解析して、最適の採取時点を決定した。細胞培養上清は、一般に、培養物生存率が、典型的に、 $>75\%$ となる、4～12日後の間に採取した。採取日において、遠心分離により、細胞培養上清を清明化させ、さらなる使用の前に、真空濾過を行った。

【0518】

融合タンパク質の精製

融合タンパク質は、1工程手順または2工程手順により、細胞培養上清から精製した。略述すると、Fcドメイン含有タンパク質は、プロテインAアフィニティークロマトグラフィー (HiTrap MabSelect SuRe、GE Healthcare) により精製した。場合によって、Fcドメイン含有タンパク質は、サイズ除外クロマトグラフィー (HPLC SEC5 300A 7.8×300mm、5 μ m；型番：5190-2526、Agilent BioまたはHiLoad 26/60 Superdex 200) により、さらに精製した。Hisタグ付けタンパク質は、まず、ニッケル-アガロースカラム [Ni-Penta (商標) Agarose 6 Fast Flow column、PROTEINDEX (商標)] 上において精製するのに続き、サイズ除外クロマトグラフィー (HPLC SEC5 300A 7.8×300mm、5 μ m；型番：5190-2526、Agilent Bio) にかけた。全ての精製試料は、緩衝液交換し、典型的濃度を $>1\text{mg/mL}$ とする限外濾過により濃縮した。最終試料の純度および同質性 (典型的に、 $>90\%$) は、還元条件下および非還元条件下におけるSDS-PAGEにより評価した。精製されたタンパク質は、アリコート分割し、さらなる使用まで、 -80°C において保存した。図1A～1Dは、融合タンパク質の精製に成功した例を示す。図1A～1Dにおいて、プロテインAカラムにより精製された融合タンパク質についての解析 (クーマシー染色) は、高純度の標的タンパク質、および最小限の高分子量実体を示した。

【実施例3】

【0519】

MMP9プロテアーゼによる、融合タンパク質の切断

まず、組換えMMP9 (R&D Systems) を、p-アミノフェニル水銀酢酸塩により活性化させ、この活性化プロテアーゼまたはプロテアーゼを伴わない、等量の活性化溶液を使用して、融合タンパク質を、 37°C において、一晩にわたり (18～22時間)、消化またはモック消化した。切断アッセイは、TCNB緩衝液：50mMのトリス、10mMの CaCl_2 、150mMの NaCl 、0.05%のBrij-35 (w/v)、pH7.5中において用意した。消化されたタンパク質は、アリコート分割し、試験の前に、 -80°C において保存した。その後、SDS-PAGEに続く、ウェスタンブロット法により、消化物のアリコートを解析して、切断の程度について査定した。消化物はまた、HEK-Blue Interleukinレポーターアッセイなどの機能アッセイによっても評価した。図2A～2Fに示される通り、一晩にわたるインキュベーションの後、MMP9プロテアーゼによる、機能的部位を伴う融合タンパク質の、本質的に完全な切断を看取した。これに対し、スクランブルMMP切断部位を含有するタンパク質は、切断されなかった (図2D)。

【実施例4】

【0520】

IL-2およびIL-15についての免疫ブロット解析

未処理であり、かつ、消化された融合タンパク質を、ウェスタンブロットにより、切断産物について査定した。以下の抗体：ヤギ抗マウスIL-2ポリクローナル抗体 (AF-402-NA；R&D Systems)、抗ヒトIL-2抗体 (Invitrogen；型番：MA5-17097、マウスIgG1)、およびウサギ抗ヒトIL-15ポリクローナル抗体 (ThermoFisher；型番：PA5-79466) を使用した。検

出は、ロバ抗ヤギHRPコンジュゲート抗体、ヤギ抗ウサギHRPコンジュゲート抗体、またはヤギ抗マウスHRPコンジュゲート（Jackson Immuno Research、West Grove、PA）を使用して実施し、製造元の推奨に従い、SuperSignal West Femto Maximum sensitivity detection reagent（ThermoFisher）を使用して発色させた。

【実施例5】

【0521】

ELISAによる、マウスIL-2／IL-2Ra融合タンパク質の検出

IL-2／IL-2Ra部分を含む、プロドラッグ融合タンパク質を検出および定量するために、ELISAアッセイを開発した。96ウェルプレートのウェルを、PBS中に1mg/mLのラット抗マウスIL-2モノクローナル抗体（JES6-1A12；ThermoFisher）100μLにより、一晚にわたりコーティングした。洗浄の後、ウェルを、TBS／0.05% Tween 20／1% BSAによりブロッキングし、次いで、融合タンパク質および／または未知の生体試料を、室温において、1時間にわたり添加した。洗浄の後、抗マウスIL-2Raビオチン標識化検出抗体（BAF2438、R&D systems）を添加し、Ultra Strepavidin HRP（ThermoFisher）を使用して、結合を検出した。発色性テトラメチルベンジジン基質（Ultra TMB；ThermoFisher）を添加することにより、ELISAプレートを発色させた。0.5MのH₂SO₄の添加により、反応を停止させ、450～650nmにおいて、吸光度を読み取った。

10

20

【実施例6】

【0522】

IL-2およびIL-15についての、細胞ベースの機能アッセイ

IL-2およびIL-15は、サイトカインの4つのαヘリックスバンドルファミリーのメンバーであり、同じシグナル伝達受容体であるIL2-Rβおよび共通のγ鎖を共有する。このため、これらのサイトカインの活性は、同じレポーター細胞系である、HEK Blue IL-2（InvivoGen、San Diego）を使用して測定した。HEK-Blue（商標）IL-2細胞は、リガンドの、IL2-Rβおよび共通のγ鎖受容体への結合により誘導される、JAK-STAT経路の活性化をモニタリングするように、特異的にデザインされた。適切なサイトカインによる刺激は、JAK／STAT5経路を誘発し、分泌型胚性アルカリホスファターゼ（secreted embryonic alkaline phosphatase）（SEAP）の産生を誘導した。SEAPは、SEAP検出用培地である、Quant i-Blue（商標）を使用して、たやすくモニタリングされた。これらの細胞は、ヒト／マウスIL-2／IL-15に応答した。HEK Blueアッセイのために、未処理であり、かつ、消化された試料を滴定し、96ウェルプレート内の培地200μL中に、ウェル1つ当たりのHEK Blue細胞50,000個へと添加し、5%のCO₂中、37℃において、20～24分間にわたりインキュベートした。翌日、20μLの細胞上清を、Quant iBlue試薬へと添加すること続き、37℃において、1～3時間にわたるインキュベーションを行い、630nmにおける吸光度を読み取ることにより、SEAPのレベルを測定した。図3A～3Vおよび図3W～3BBは、それぞれ、HEK Blue IL-2細胞アッセイにおいて調べられた、IL-2／IL-15融合タンパク質から得られた結果を示す。

30

40

【実施例7】

【0523】

次世代ターゲティング配列のリンカーペプチドについての結合アッセイ

ターゲティング配列の付加を伴うか、または伴わない、MMP切断型部位を含む、一連のペプチドを合成し、フルオロフォアであるEDANS [5- {(2-アミノエチル) アミノ} ナフタレン-1-スルホン酸]（特注合成；ThermoFisher）へとコンジュゲートさせた。表5は、ペプチドのリストを示す。次いで、これらのペプチドを、腫

50

瘍間質内において夥多に見出される、ヘパリン、フィブロネクチン、およびコラーゲンなどのECMタンパク質に結合するそれらの能力について調べた。表5において、太字の文字列は、MMP切断部位を示し、下線を付した文字列は、存在する場合の保持モチーフ（ターゲティング配列）を示し、斜字体のアスタリスク（*）は、ペプチドへとコンジュゲートされたフルオロフォアである、Edansを示す。

【0524】

【表5】

表5:ターゲティング配列を伴う、次世代MMP切断型リンカー

ペプチド	配列	配列番号	ターゲティング配列の標的
1	GGSGGGG PLGVRG -*	666	なし(第一世代)
2	GGG HHPH G PLGVRG -*	667	pH依存型ヘパリン
3	G VRIQRKKEKMKET -*	668	ヘパリン
4	FHRRIKAG PLGVRG-*	669	ヘパリン
7	GGSGGG GPAALIGG -*	670	なし(第一世代)
13	GGG WSHWG PLGVRG-*	671	pH依存型フィブロネクチン
14	KLWVLPKG PLGVRG-*	672	IV型コラーゲン
15	GGSG LHERHLNNN -*	673	I型コラーゲン

【0525】

全ての結合アッセイは、10mMのトリスHCl、pH7.5中、および／または10mMのトリスHCl、pH6中において用意した。ペプチド（20μM）を、シェーカー上、室温において、2時間にわたり、ヘパリンへと架橋されたアガロースビーズ、または対照アガロースビーズ（それぞれ、SigmaおよびPierce）と共にインキュベートした。次いで、ビーズを、4回にわたり洗浄し、黒色96ウェルプレート内の、結合緩衝液100μL中に再懸濁させた。ペプチドの結合は、EDANSの励起／発光スペクトル（Ex340／Em490）を使用して、試料の蛍光を測定することにより定量した。図4A～4Bは、ヘパリン結合性モチーフを含有する、いくつかの次世代MMPリンカーペプチドが、ヘパリンーアガロースビーズに結合したのに対し、これらのターゲティング配列を欠く、第1世代のMMPリンカーは、ヘパリンーアガロースビーズに結合しなかったことを示す。提供されるこのようなペプチドの1つは、ヘパリンへの結合を、pH6（腫瘍のpH）において、pH7.5（正常組織のpH）と対比して増強した（図4B）。

【0526】

フィブロネクチン／コラーゲン結合ペプチドアッセイのために、まず、静かに振盪しながら、1時間にわたり、ストレプトアビジンカップリング磁気ビーズ（それぞれ、MagSephrose、Cytiva；およびDynabeads、ThermoFisher）を、ビオチン標識化フィブロネクチン（Cytoskeleton）またはビオチン標識化IV型コラーゲン（Prospec）と共にインキュベートした。次いで、複数回にわたる洗浄の後、中性または酸性の結合緩衝液中、室温において、振盪しながら、2時間にわたり、ECMコーティングビーズを、Edansペプチド（20μM）と共にインキュベートした。次いで、ビーズを洗浄し、黒色96ウェルプレート内の、結合緩衝液100μL中に再懸濁させた。ペプチドの結合は、EDANSの励起／発光スペクトル（Ex340／Em490）を使用して、試料の蛍光を測定することにより定量した。図4Cは、ペプチド13が、フィブロネクチンへ結合することができ、pH6（腫瘍のpH）における、pH7.5（正常組織のpH）と対比した増強をもたらしたことを示す。図4Dは、ペプチド14が、IV型コラーゲンに、強く結合したのに対し、ペプチド15による結合は低度であったことを示す。

〔実施例 8〕

〔0527〕

次世代 IL-2 / IL-15 融合タンパク質についての結合アッセイ

リンカー領域内または他の位置において、単一のターゲティング配列、または複数のターゲティング配列を含む、一連の IL-2 / IL-15 融合タンパク質をデザインし、製造に成功した（表 4、および図 1A～1D）。次いで、これらのタンパク質を、腫瘍間質内において夥多に見出される、ヘパリン、フィブロネクチン、およびコラーゲンなどの ECM タンパク質に結合するそれらの能力について調べた。

〔0528〕

96 ウェルプレート（シェーカー（350 rpm）上、室温において、18～22 時間にわたり、10 μ g/mL のヘパリン-BSA コンジュゲート（Boehringer Ingelheim の Mueller 博士により恵与された）または対照 BSA によりコーティングした。洗浄の後、ウェルを、PBS-0.05% Tween 20 中、または PBS-0.05% Tween 20 / 1% BSA 中に 2% の粉乳により、90 分間にわたりブロッキングした。次いで、融合タンパク質を、PBS-0.05% Tween 20 または 1% BSA / PBS-0.05% Tween 20、pH 7.5 中および / または pH 6 中に 2% の粉乳中において滴定し、室温において、振盪しながら、2 時間にわたり添加した。洗浄の後、抗マウス IL-2 ビオチン標識化検出抗体（JES6-5H4; ThermoFisher）、抗 6 $\times$ His タグ HRP コンジュゲート抗体（Invitrogen; 1mg/mL; 型番: MA1-21315-HRP）、または抗ヒト IgG HRP コンジュゲート抗体（Southern Biotech）を添加し、Ultra Streptavidin HRP（ThermoFisher）を使用して、結合を検出した。発色性テトラメチルベンジジン基質（Ultra TMB; ThermoFisher）を添加することにより、プレートを発色させた。0.5 M の H₂SO₄ の添加により、反応を停止させ、450～650 nm において、吸光度を読み取った。IL-2 融合タンパク質である、コンストラクト Y およびコンストラクト CC は、酸性 pH において、ヘパリンに、用量依存的に、かつ、コンストラクト B より高度の親和性により結合した（図 4E）。目覚ましいことに、コンストラクト CC が、酸性 pH において、ヘパリンに優先的に結合し、EC₅₀ を約 10 nM とする、最も頑健な結合を示したのに対し、コンストラクト B の結合は、はるかに弱く、EC₅₀ 値は、100 倍を超えた。さらに、同じ pH 依存型ヘパリン結合性モチーフを、IL-2 融合タンパク質の異なる位置へと挿入したところ、結果として得られる全てのタンパク質は、pH 6 において、同様の高親和性によりヘパリンに結合した（図 4F および 4G）。同様に、別のヘパリンターゲティング配列を、IL-2 融合タンパク質の異なる部位へと操作した場合にも、同様の結合親和性が観察された（図 4H～4I）。図 4J は、リンカーポリペプチド-IL-15 融合タンパク質（コンストラクト VVV）の文脈において、IL-15 R α -IL-15 融合タンパク質が、ヘパリンに対して、サイトカインが、遮断剤により結合した場合に失われる、低度の内因性結合（EC₅₀ を、約 0.4 μ M とする）、および相互作用を有することを示す。ヘパリンへの結合活性は、ヘパリン結合性モチーフを、リンカーポリペプチド-IL-15 融合タンパク質（コンストラクト WWW）へと操作する場合に回復される。最後に、ヘパリン結合性部位により操作されたリンカーポリペプチド-IL-2 融合タンパク質は、図 4M に示される通り、インビトロ（in vitro）におけるヘパリンへの結合の、ヘパリン結合性部位を欠くコンストラクト（それぞれ、コンストラクト AAA およびコンストラクト NNN と対比された、コンストラクト EEE およびコンストラクト NNN）と比較した、約 30 倍の増強を示す。

〔0529〕

IL-2 融合変異体の、フィブロネクチンへの結合を精査するために、同様のプレートベースのアッセイを開発した。96 ウェルプレート（シェーカー（350 rpm）上、室温において、18～22 時間にわたり、フィブロネクチン（4～10 μ g/mL; Sigma）または対照 BSA によりコーティングした。洗浄の後、ウェルを、PBS-0.

10

20

30

40

50

0.5% Tween 20中、またはタンパク質非含有ブロッキング緩衝液 (Pierce) 中に2%の粉乳により、90分間にわたりブロッキングし、次いで、融合タンパク質を、ブロッキング緩衝液 (0.1% Tween 20、pH 7.5および/またはpH 6) 中において滴定し、室温において、振盪しながら、1時間にわたり添加した。洗浄の後、抗マウスIL-2ビオチン標識化検出抗体 (JES6-5H4; ThermoFisher)、または抗ヒトIgG HRPコンジュゲート抗体 (Southern Biotech) を添加し、Ultra Streptavidin HRP (ThermoFisher) を使用して、結合を検出した。発色性テトラメチルベンジジン基質 (Ultra TMB; ThermoFisher) を添加することにより、プレートを発色させた。0.5 MのH₂SO₄の添加により、反応を停止させ、450~650 nmにおいて、吸光度を読み取った。コンストラクトEEは、酸性pHにおいて、フィブロネクチンに、優先的に結合し、用量依存的結合を示したが、pH 7.5において、結合は観察されなかった (図4K)。中性条件下または酸性条件下において、コンストラクトBの著明な結合は見られなかった。

10

【0530】

コラーゲンへの結合について調べるために、コラーゲンへと架橋されたアガロース (Sigma) を使用する、プルダウンアッセイを実施した。IL-2融合タンパク質を、1% BSA / PBS-0.05% Tween 20中、4℃において、静かに回転させながら、18~22時間にわたり、コラーゲン-アガロースビーズ、または対照アガロースビーズと共にインキュベートした。洗浄の後、ビーズを、SDS試料緩衝液 (Life Technologies) 中に再懸濁させることにより、ビーズに結合したタンパク質を溶出させた。次いで、結合したタンパク質を、4~12%ビス/トリス勾配ゲル上のSDS-PAGEにより分離するのに続き、ヤギ抗マウスIL-2ポリクローナル抗体 (AF-402-NA; R&D systems) による免疫ブロット法にかけた。検出のために、ロバ抗ヤギHRPコンジュゲート抗体 (Jackson Immuno Research, West Grove, PA) を使用し、製造元の推奨に従い、Super Signal West Femto Maximum sensitivity detection reagent (ThermoFisher) を使用して、ブロットを発色させた。ブロット画像を、図4Lに示す。コンストラクトGGおよびコンストラクトIIが、コラーゲン-アガロースビーズにより特異的に結合したのに対し、対照アガロースビーズにより結合するIL-2融合タンパク質は見られなかった。iBrightイメージングシステム (Invitrogen) を使用するブロットの定量は、結合したコンストラクトGGおよびコンストラクトIIの割合が、低値 (インプットのうちの<1%) であるにも関わらず、結合したコンストラクトBの割合の、2.5および1.4倍であることを示した。

20

30

【実施例9】

【0531】

次世代保持リンカーによるIL-2融合タンパク質は、インビボにおける腫瘍内の保持の増大を示した

インビボの腫瘍内に存在するIL-2融合タンパク質のレベルは、蛍光標識化タンパク質、およびリアルタイム全身イメージングを利用することにより評価した。非切断型のコンストラクトGGGおよびコンストラクトDDを、製造元のプロトコルに従い、Dylight 650プローブ (Dylight 650 Antibody 標識化キット; ThermoFisher) へとコンジュゲートさせた。コンジュゲーションは、タンパク質の、ヘパリンへの結合を、著明に変更しなかった。BALB/cマウスに、EMT6乳がん同系モデルを皮下接種し、平均腫瘍体積が、240 mm³に達したら、動物を、腫瘍体積に基づき、3つの群へと無作為化した (処置群1つ当たりのマウスのn=2)。下記の表6は、研究デザインを示す。

40

【0532】

50

【表 6】

表6:IL-2融合タンパク質について評価するための研究デザイン

群	処置	例数	投与経路	投与頻度 および 投与期間	投与 レベル (mg/kg)	投与容量 (mL/kg)
1	対照(PBS)	2	静脈内	1回	該当なし	4
2	コンストラ クト GGG-DY650	2	静脈内	1回	8	4
3	コンストラ クト DD-DY650	2	静脈内	1回	8	4

10

【0533】

単回投与用量の、標識化IL-2融合タンパク質の、腫瘍保有マウスへの投与の後、蛍光画像(DyLight 650プロブのex/emスペクトルと符合する、励起:640/発光:680)を、IVISシステム(PerkinElmer、IVIS Lumina Series III)上において、96時間にわたり捕捉し、これを、図5Aに示す。腫瘍領域内の蛍光強度は、群間において定量し、各時点において、平均バックグラウンド腫瘍蛍光(群1)を、群2および群3の値から控除し、データを、同量の各標識化タンパク質の初期蛍光強度に対して正規化した。図5Bは、被験時点の各々において、群3による腫瘍関連蛍光が、群2の腫瘍関連蛍光のほぼ2倍であったことを示す。これは、次世代保持リンカーによるコンストラクトDDが、腫瘍内において、ターゲティング配列を欠くIL-2融合タンパク質である、コンストラクトGGGと比較して、2倍のレベルで蓄積され、保持されたことを意味する。

20

【実施例10】

【0534】

IL-2融合タンパク質リンカー内の、複数のターゲティング配列は、インビボにおいて、最大の抗腫瘍効能をもたらした

C57BL/6マウスに、B16F10黒色腫細胞を皮下接種し、平均腫瘍体積が、平均70~90mm³に達したら、動物を、腫瘍体積に基づき、6つの群へと無作為化した(処置群1つ当たりのマウスのn=8)。表7に従い、マウスに、3日ごとに1回(Q3D)、合計5回にわたり、静脈内投与した。

30

【0535】

40

50

【表 7】

表7:複数のターゲティング配列を伴うIL-2融合タンパク質について評価するための研究デザイン

群	処置	例数	投与経路	投与頻度および投与期間	投与レベル(mg/kg)	投与容量(mL/kg)
1	PBS (媒体)	8	静脈内	3日ごとに1回、14日間にわたる	該当なし	5
3	コンストラクトY	8	静脈内	3日ごとに1回、14日間にわたる	20	5
4	コンストラクトGG	8	静脈内	3日ごとに1回、14日間にわたる	20	5
5	コンストラクトRR	8	静脈内	3日ごとに1回、14日間にわたる	20	5
6	コンストラクトUUU	8	静脈内	3日ごとに1回、14日間にわたる	20	5
7	コンストラクトIII	8	静脈内	3日ごとに1回、14日間にわたる	20	5

10

20

【0536】

腫瘍体積は、研究期間にわたり、毎週2回測定した。平均値腫瘍体積を、図6に示す。抗腫瘍活性は、全ての処置群において観察されたが、最も頑健な腫瘍増殖抑制率(TGI)は、単一ターゲティング型リンカー融合タンパク質における52%~66%のTGIと比較して、マルチターゲティング型リンカーコンストラクトであるコンストラクトIII(83.5%)において観察された。14日目に、動物を殺し、組織および血液(血清)へと処理された)を、最終投与(投与5回目)の24時間後に回収し、さらなる試験まで、-80℃において保存した。

【実施例11】

【0537】

IL-2融合タンパク質リンカー内の、複数のターゲティング配列は、単一ターゲティング型リンカーコンストラクトと比較した、薬物、IL-2、およびIFN-γの腫瘍内レベルの上昇のほか、循環中の薬物レベルの増強をもたらした

全長IL-2-IL-2Ra融合タンパク質、IL-2、およびIFN-γのレベルは、保持リンカー/IL-2融合薬のパネルを比較する前臨床効能研究(実施例10を参照されたい)時に回収された腫瘍試料中において定量した。

40

【0538】

腫瘍(群1つ当たりのn=3)は、最終回投与である注射の24時間後に回収し、瞬時凍結させ、さらなる処理まで、-80℃において保存した。腫瘍溶解物は、プロテアーゼ阻害剤およびホスファターゼ阻害剤を補充された組織抽出試薬(ThermoFisher)を使用して作出した。標準的技法およびタンパク質濃度は、BCAアッセイ(Pierce)を使用して決定した。

【0539】

溶解物は、全長IL-2融合タンパク質を測定する自社開発のELISA(実施例5を参照されたい)(IL-2の捕捉/IL-2Raの検出)により調べた。結果を、1mgの腫瘍溶解物に対して正規化し、平均値を、図7Aに示す。最高度の薬物レベルは、マル

50

チターゲティング型リンカー薬物であるコンストラクトⅡⅡⅡにより検出された（他の被験保持リンカー薬物と比較して、約2倍～5倍の高レベル）。同様に、適切なLuminexキット〔IL-2 Mouse ProcartaPlex（商標）Simplex Kit；型番：EPX01A-20601-901；ThermoFisher〕により測定されたIL-2腫瘍内レベルも、コンストラクトⅡⅡⅡ処置群において、他のアームと比較して最高度であった（図7B）。これは、マルチ部位ターゲティング型リンカー技術が、TME内における、全長薬物および切断後に放出された活性IL-2のいずれの保持も改善したことを裏付ける。さらに、主要なTh1型サイトカインである、IFN-γのレベルも、コンストラクトⅡⅡⅡ動物において増強された〔図7C；Essential Th1/Th2 Cytokine 6-Plex Mouse Procarta Plex（商標）Panel；型番：EPX060-20831-901；ThermoFisher〕。

10

【0540】

同等の血清試料（群1つ当たりのn=3）も、全長IL-2融合薬物を定量する自社製ELISAにより調べ、結果を、図7Dに示す。投与の24時間後、コンストラクトⅡⅡⅡの循環薬物レベルは、他のターゲティング薬の血清レベルの約1.5倍～4倍高度である。これは、複数のターゲティング配列の、IL-2融合薬物への操作が、腫瘍内および循環中のいずれにおいても、薬物レベルを上昇させたことを裏付ける。さらに、複数のターゲティング配列（例えば、ヘパリンをターゲティングするターゲティング配列、およびIV型コラーゲンをターゲティングするターゲティング配列）は、リンカーポリペプチドの血清半減期の増大をもたらさうる。

20

【実施例12】

【0541】

IL-2融合タンパク質リンカー内の、複数のターゲティング配列は、全身毒性と関連しなかった

炎症性サイトカインレベルは、血清中において、マルチプレックスLuminexアッセイ〔Essential Th1/Th2 Cytokine 6-Plex Mouse ProcartaPlex（商標）Panel；型番：EPX060-20831-901；ThermoFisher〕を使用して測定した。低レベルのTNF-αおよびIL-6（図8A～8B；それぞれ、群1つ当たりの平均値を、10pg/mLおよび27pg/mL以下とする）が検出されたのに対し、IL-12は、全ての群において検出不能であった。加えて、処置アームにおいて、アスパラギン酸トランスアミナーゼレベルの、対照動物と比較して上昇が観察されなかったことは、肝臓損傷の非存在を指し示す（図8C；AST活性アッセイ；Sigma）。

30

【実施例13】

【0542】

免疫グロブリン抗原結合性ドメインを、活性ドメインとして伴う、リンカーポリペプチド

図9A～9Dは、各々、本開示のある特定の実施形態に従うリンカーポリペプチドを示す。図9Aのリンカーポリペプチドは、第1の活性ドメイン（AD1）；第2の活性ドメイン（AD2）；薬物動態モジュレーター（PM）；および薬物動態モジュレーターと第1の活性ドメインとの間の第1のリンカーであって、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列（CL）を含む、第1のリンカーを含む。一部の実施形態において、第1のリンカーは、ターゲティング配列をさらに含む（comprises）。ある特定の実施形態において、活性ドメインは、異なる標的へと方向付けられうる、免疫グロブリン抗原結合性ドメイン（IBD1およびIBD2）を含む。ある特定の実施形態において、標的結合性ドメインは、重鎖および軽鎖（図9A）、またはVHHなど、重鎖だけ（図9B）を含む。図9Aのリンカーポリペプチドと比較して、図9Dのリンカーポリペプチドは、化学療法薬（D）をさらに含む。

40

【0543】

図11A～11Bは、各々、1つまたは複数のプロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が

50

切断された後における、リンカーポリペプチドの残りの部分からの、第1の活性ドメインの放出を例示する。これらの図において、活性ドメインは、免疫グロブリン抗原結合性ドメイン（IBD1およびIBD2）を含みうる。図11Aのリンカーポリペプチドと比較して、図11Bのリンカーポリペプチドは、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列（CL）を介して、第1の活性ドメインおよび第2の活性ドメインの各々へとコンジュゲートされた遮断剤（B）をさらに含む。一部の実施形態において、第1の活性ドメインを、リンカーポリペプチドの残りの部分へと接続するプロテアーゼ切断型ポリペプチド配列と、遮断剤を、活性ドメインへと接続するプロテアーゼ切断型ポリペプチド配列とは、併せて（例えば、同じプロテアーゼにより）切断されうる。一部の実施形態において、第1の活性ドメインを、リンカーポリペプチドの残りの部分へと接続するプロテアーゼ切断型ポリペプチド配列と、遮断剤を、活性ドメインへと接続するプロテアーゼ切断型ポリペプチド配列とは、別個に（例えば、異なるプロテアーゼにより）切断されうる。

10

【実施例14】

【0544】

免疫グロブリン抗原結合性ドメインを、一方の活性ドメインとして伴い、非免疫グロブリンポリペプチドを、他方の活性ドメインとして伴う、リンカーポリペプチド

図10A～10Bは、各々、本開示のある特定の実施形態に従うリンカーポリペプチドを例示する。図10Aのリンカーポリペプチドは、第1の活性ドメイン（AD1）；第2の活性ドメイン（AD2）；薬物動態モジュレーター（PM）；および薬物動態モジュレーターと第1の活性ドメインとの間の第1のリンカーであって、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列（CL）を含む、第1のリンカーを含む。一部の実施形態において、第1のリンカーは、ターゲティング配列をさらに含む。ある特定の実施形態において、第1の活性ドメインは、受容体結合性ドメイン（RBD）を含み、第2の活性ドメインは、免疫グロブリン抗原結合性ドメイン（IBD）を含む。一部の実施形態において、RBDは、サイトカインポリペプチド配列（CY）を含む。図10Aのリンカーポリペプチドと比較して、図10Bのリンカーポリペプチドは、第1の活性ドメインの活性を遮断することが可能である、阻害性ポリペプチド配列（IN）；および受容体結合性ドメインと阻害性ポリペプチド配列との間の第2のリンカーであって、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列（CL）を含む、第2のリンカーをさらに含む。

20

【0545】

図12A～12Bは、各々、1つまたは複数のプロテアーゼ切断型ポリペプチド配列が切断された後における、リンカーポリペプチドの残りの部分からの、第1の活性ドメインの放出を例示する。これらの図において、第1の活性ドメインは、サイトカインポリペプチド配列（CY）を含みうる、受容体結合性ドメイン（RBD）を含み、第2の活性ドメインは、免疫グロブリン抗原結合性ドメイン（IBD）を含む。図12Aのリンカーポリペプチドと比較して、図12Bのリンカーポリペプチドは、受容体結合性ドメインの活性を遮断することが可能である、阻害性ポリペプチド配列（IN）；および受容体結合性ドメインと阻害性ポリペプチド配列との間の第2のリンカーであって、プロテアーゼ切断型ポリペプチド配列（CL）を含む、第2のリンカーをさらに含む。一部の実施形態において、第1のリンカーのプロテアーゼ切断型ポリペプチド配列と、第2のリンカーのプロテアーゼ切断型ポリペプチド配列とは、併せて（例えば、同じプロテアーゼにより）切断されうる。一部の実施形態において、第1のリンカーのプロテアーゼ切断型ポリペプチド配列と、第2のリンカーのプロテアーゼ切断型ポリペプチド配列とは、別個に（例えば、異なるプロテアーゼにより）切断されうる。

30

40

【実施例15】

【0546】

IL-2融合タンパク質リンカー内の、腫瘍間質ターゲティング配列は、インビボにおける抗腫瘍効能の増強をもたらした

C57BL/6マウスに、MC38結腸直腸がん細胞を皮下接種した。平均腫瘍体積が、70～90mm³に達したら、動物を、腫瘍体積に基づき、10の群へと無作為化した

50

(処置群 1 つ当たりのマウスの $n = 7$ または 6)。下記の表 8 に示されたデザインに従い、マウスに、毎週 2 回 (B I W)、合計 5 回にわたり、腹腔内 (I P) 投与した：

【 0 5 4 7 】

【 表 8 】

表8:MC38細胞を接種されたC57BL/6マウスにおける投与

群	処置	例数	投与経路	投与頻度および投与期間	投与レベル (mg/kg)	投与容量 (mL/kg)	
1	PBS(媒体)	7	腹腔内	毎週2回、14日間にわたる(5回にわたる投与1日目、4日目、8日目、11日目、15日目)	該当なし	5	10
2	コンストラクト AAA	7	腹腔内	毎週2回、14日間にわたる(5回にわたる投与1日目、4日目、8日目、11日目、15日目)	5	5	
3	コンストラクト AAA	6	腹腔内	毎週2回、14日間にわたる(5回にわたる投与1日目、4日目、8日目、11日目、15日目)	1	5	
4	コンストラクト EEE	7	腹腔内	毎週2回、14日間にわたる(5回にわたる投与1日目、4日目、8日目、11日目、15日目)	5	5	20
5	コンストラクト EEE	6	腹腔内	毎週2回、14日間にわたる(5回にわたる投与1日目、4日目、8日目、11日目、15日目)	1	5	
6	コンストラクト NNN	7	腹腔内	毎週2回、14日間にわたる(5回にわたる投与1日目、4日目、8日目、11日目、15日目)	5	5	
7	コンストラクト NNN	6	腹腔内	毎週2回、14日間にわたる(5回にわたる投与1日目、4日目、8日目、11日目、15日目)	1	5	30
8	コンストラクト NNNN	7	腹腔内	毎週2回、14日間にわたる(5回にわたる投与1日目、4日目、8日目、11日目、15日目)	5	5	
9	コンストラクト NNNN	6	腹腔内	毎週2回、14日間にわたる(5回にわたる投与1日目、4日目、8日目、11日目、15日目)	1	5	
10	コンストラクト OOOO	7	腹腔内	毎週2回、14日間にわたる(5回にわたる投与1日目、4日目、8日目、11日目、15日目)	5	5	40

【 0 5 4 8 】

腫瘍体積は、研究期間にわたり、毎週 2 回測定した。平均値腫瘍体積を、図 1 3 A ~ 1 3 B に示し、腫瘍体積に対する阻害を、図 1 3 C に示す。抗腫瘍活性は、用量を $5 \text{ mg} / \text{kg}$ とする、全ての処置群において観察されたが；最も頑健な腫瘍増殖抑制率 (T G I) は、腫瘍間質ターゲティング型コンストラクトである、コンストラクト N N N N、コンストラクト E E E、コンストラクト N N N、およびコンストラクト O O O O により観察され

た（TGIを、74%～86%の範囲とする）。低用量処置群において、より低度のTGIが観察されたが、腫瘍間質ターゲティング型コンストラクトである、コンストラクトE E EおよびコンストラクトNNNは、親の非ターゲティング型コンストラクトより優れた効能を示し続けた。

【0549】

16日目に、動物を殺し、腫瘍（群1つ当たりのn=3）は、最終回投与である注射の24時間後に回収し、瞬時凍結させ、さらなる処理まで、-80℃において保存した。腫瘍溶解物は、プロテアーゼ阻害剤およびホスファターゼ阻害剤を補充された組織抽出試薬（ThermoFisher）、および標準的技法を使用して作出し、タンパク質濃度は、BCAアッセイ（Pierce）を使用して決定した。主要なTh1型サイトカインである、IFN-γ（IFNg）の腫瘍内レベルは、図13Dに示される通り、ターゲティング型コンストラクト（constructed）により処置された群において、親の非ターゲティング型コンストラクトにより処置された群と比較して最も上昇した。IFN-γは、Essential Th1/Th2 Cytokine 6-Plex Mouse ProcartaPlex（商標）Panel（型番：EPX060-20831-901；ThermoFisher）を使用して測定した。

【実施例16】

【0550】

TME結合性モチーフを伴うIL-2融合タンパク質は、免疫細胞の腫瘍内浸潤の増強を示した

C57BL/6マウスに、B16F10黒色腫細胞を皮下接種した。平均腫瘍体積が、70～90mm³に達したら、動物を、腫瘍体積に基づき、5つの群へと無作為化した（処置群1つ当たりのマウスのn=3）。マウスに、1日目および4日目において、えり抜きのODC-IL2融合体を、2回にわたり腹腔内投与した。6日目に、腫瘍を採取し、標準的技法（酵素的解離と、機械的解離との組合せを伴う、Miltentyi法）を使用して、単一細胞懸濁液へと処理した。単一細胞試料は、さらなる処理の前に、-80℃において低温保存した。融解時に、細胞を洗浄し、表9に列挙された抗体を使用して、表面および細胞内標的について染色した。

【0551】

【表9】

表9:免疫細胞マーカーを染色するための抗体

マーカー	フォーマット	クローン	型番	製造元
CD3	AF700	17A2	100216	Biolegend
CD4	AF488	GK1.5	100423	Biolegend
CD8a	BV785	53-6.7	100750	Biolegend
CD25	PE-Cy7	3C7	101916	Biolegend
DX5	PCp/Cy5.5	DX5	108916	Biolegend
CD44	BV650	IM7	103049	Biolegend
PD-1	BV510	29F.1A12	135241	Biolegend
CD45	BV421	30-F11	103134	Biolegend
Ki-67	PE	11F6	151210	Biolegend
FoxP3	APC	FJK-16s	17-5773-82	ThermoFisher

【0552】

図14A～14Eは、えり抜きの免疫細胞集団についてのフローサイトメトリー解析を示す。目覚ましいことに、腫瘍間質ターゲティング部位により操作されたIL-2融合タンパク質により処置された群は、親の非ターゲティング型融合タンパク質により処置された群、または媒体群と比較した、腫瘍内T細胞浸潤（CD3+細胞）の増強を示す。より

具体的に述べると、このT細胞の増大は、全T細胞および活性化細胞傷害性T細胞（CD8+サブセットおよびCD8+CD25+サブセット）の両方の増大により、主に駆動されたと考えられた。

【実施例17】

【0553】

腫瘍ターゲティング配列、および単一マスクまたは二重マスクを伴う、IL-2非対称型Fc融合タンパク質の例

ECMターゲティング配列、および単一マスクまたは二重マスクを含有する、さらなる非対称型IL-2Fc融合タンパク質を、既に記載されている通りに製造し、精製し、機能的に特徴付けた。図15Aは、このようなタンパク質の例を示す：矩形は、Fcドメイン（FcノブまたはFcホール）を指し示し、実線は、プロテアーゼ切断型リンカーペプチドを指し示し、破線は、可撓性リンカー配列を指し示す。Fc融合タンパク質の純度は、非還元条件下におけるSDS-PAGEにより評価した（図15B）。タンパク質は、37℃において、組換えMMP9プロテアーゼにより、一晩にわたり切断し、消化物は、既に記載されている通り、HEK-Blue IL-2レポーターアッセイにおいて評価した。結果を、図15C～15Uに示す。既に記載されている結合アッセイを使用して、えり抜きのIL-2融合タンパク質を、ヘパリンおよびフィブロネクチンなどのECM成分に結合する、それらの能力について査定し、結果を、図15V～15Xに示す。ヘパリン結合性モチーフを、分子の異なる位置に挿入された融合タンパク質は、全て、腫瘍間質ターゲティング部位を伴わない親分子と比較して、ヘパリンへの結合の増強を示した（図15V～15W）。同様に、pH依存型フィブロネクチン結合性モチーフにより操作されたIL-2融合タンパク質だけが、腫瘍間質ターゲティング部位を伴わない親分子、またはI型コラーゲン結合性モチーフにより操作された融合タンパク質と比較して、フィブロネクチンに結合することが可能であった（図15X）。さらに、フィブロネクチンへの結合は、酸性条件下において、わずかに増強される。

【0554】

コラーゲンに結合する融合タンパク質の能力について評価するために、画像ベースの保持アッセイを実施した。製造元の推奨手順に従い、還元スルフヒドリル基において、融合タンパク質を、DyLight 650 Maleimide（ThermoFisher；型番：62295）により標識した。次いで、蛍光標識化融合タンパク質を、ウシI型コラーゲン（Advanced Biomatrix；TeloCol-10；型番：5226）、および10倍濃度のPBS緩衝液、pH7.4（Invitrogen；REFAM9624）と混合して、試料ミックスのpHを中性とした。ミックス中の各成分の最終濃度を、下記の表10に示す。

【0555】

【表10】

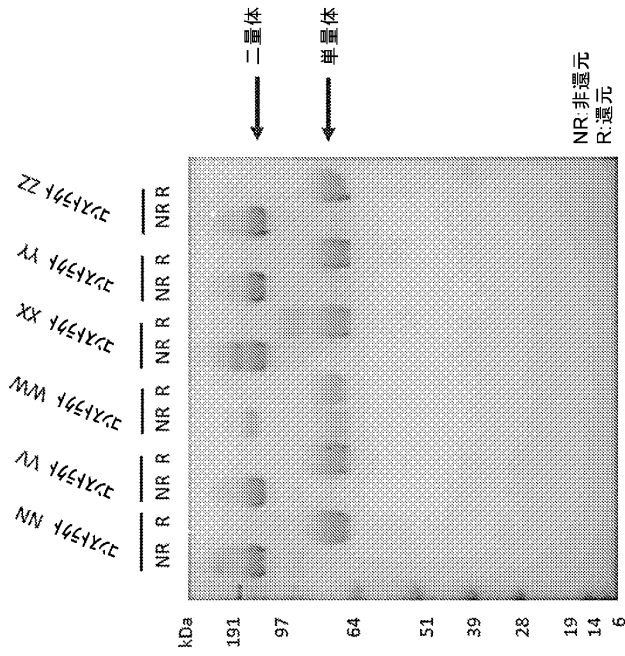
表10:融合タンパク質-コラーゲンミックス中の成分濃度

成分	濃度
コンストラクトBBBBBB/コンストラクトTTTTT	5.4 μ M(右パネル)
コンストラクトKKKKKKK/コンストラクトTTTTT	3.4 μ M(右パネル)
ウシI型コラーゲン	4mg/ml
PBS	1倍濃度

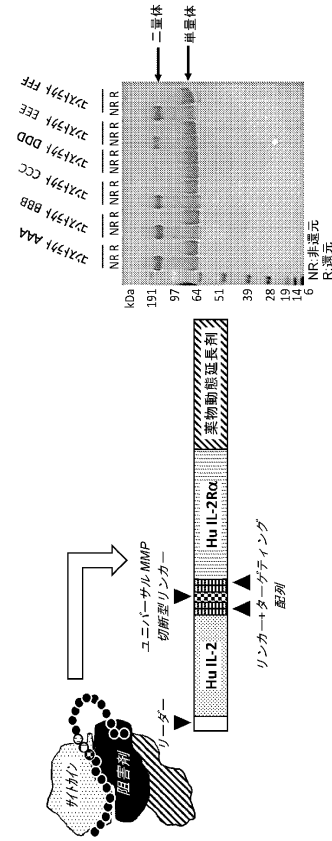
【0556】

5 μ Lの融合タンパク質-コラーゲンミックスを、ゼラチン溶液（H₂O中に2%；Sigma；型番：G1393-20ML）により前処理された、ibidi u-Sli

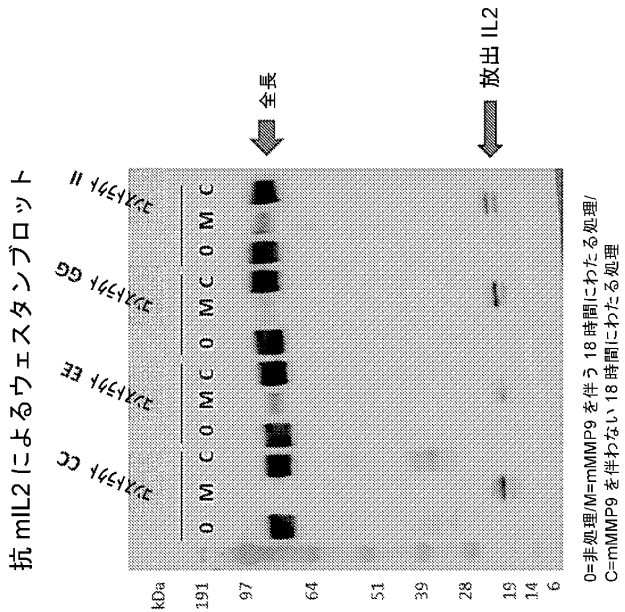
【図 1 C】



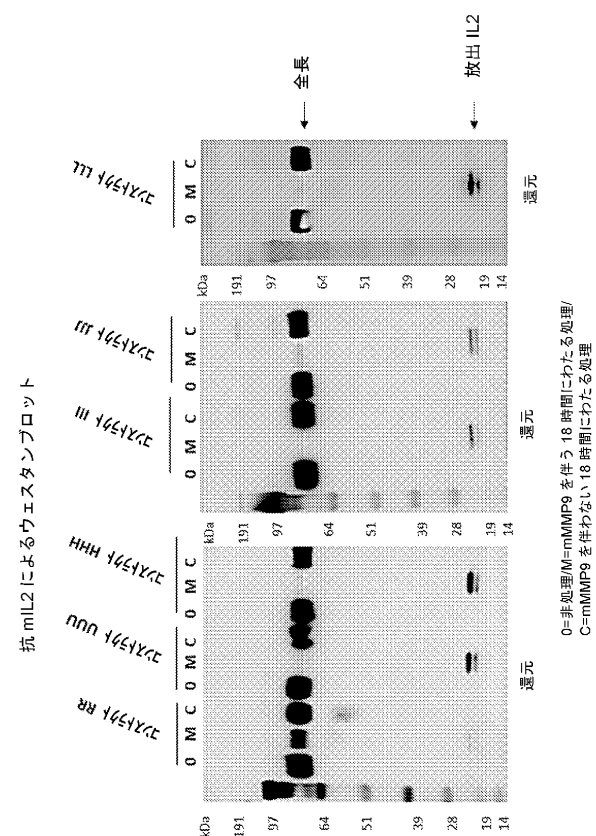
【図 1 D】



【図 2 A】



【図 2 B】



10

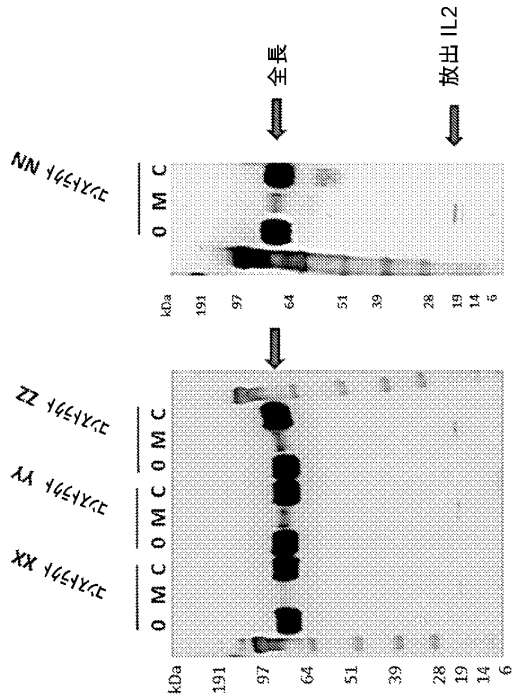
20

30

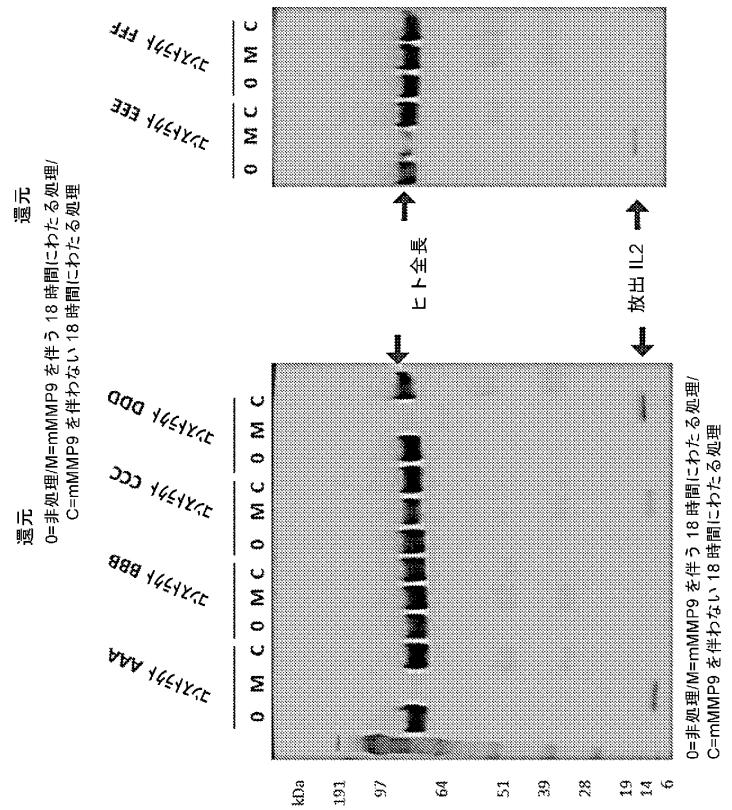
40

50

【図 2 C】

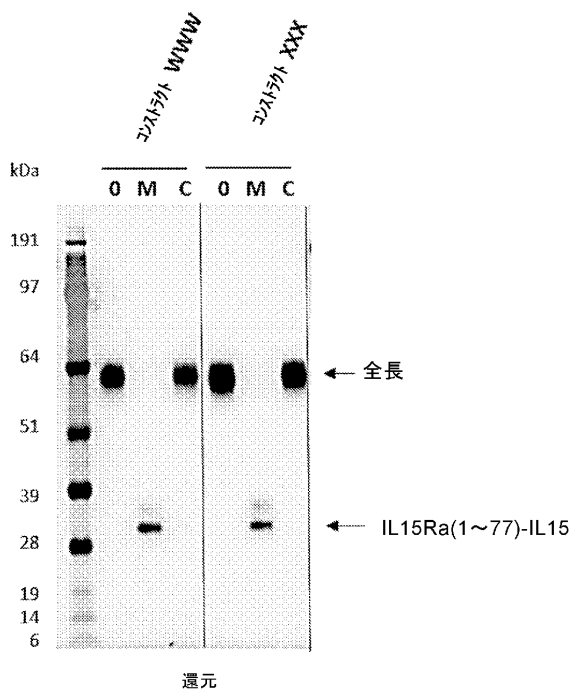


【図 2 D】



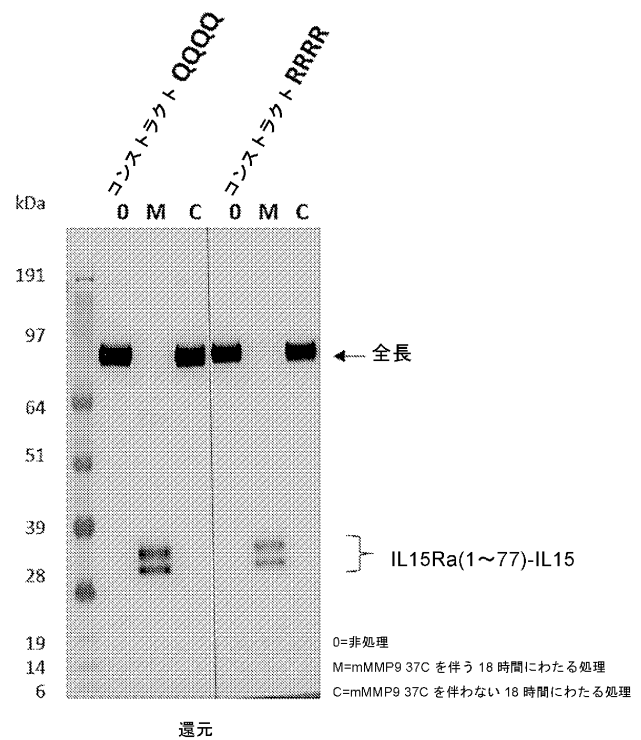
【図 2 E】

抗 huIL15 による
ウェスタンブロット



0=非処理/M=mMMP9を伴う18時間にわたる処理/
C=mMMP9を伴わない18時間にわたる処理

【図 2 F】



10

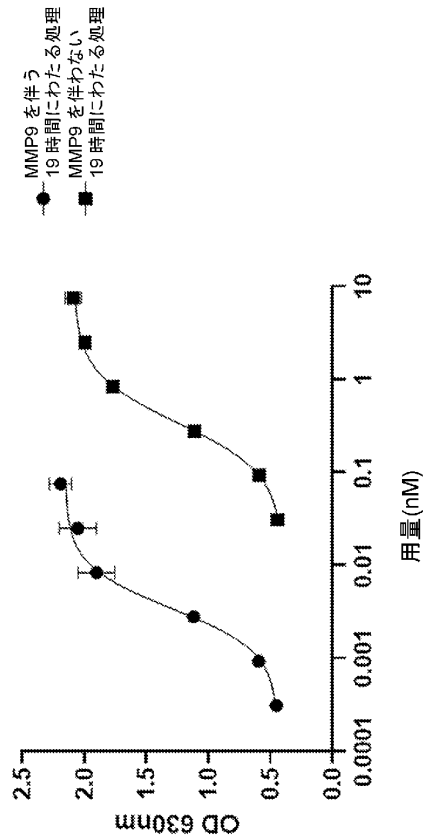
20

30

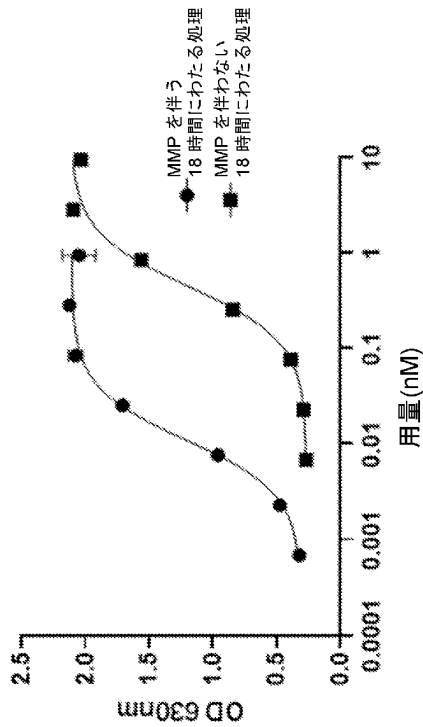
40

50

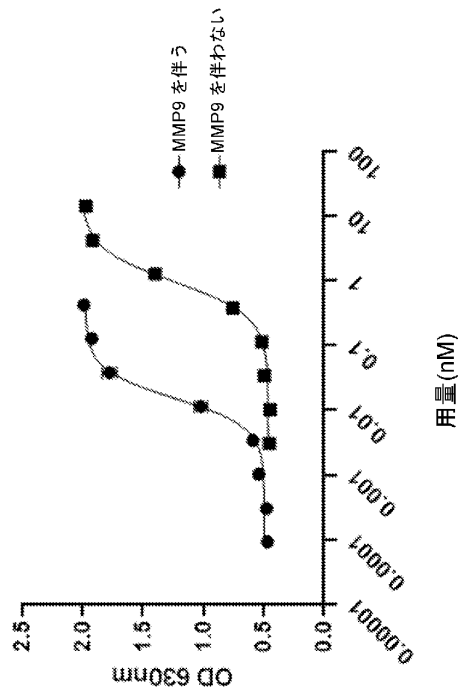
【図 3 A】



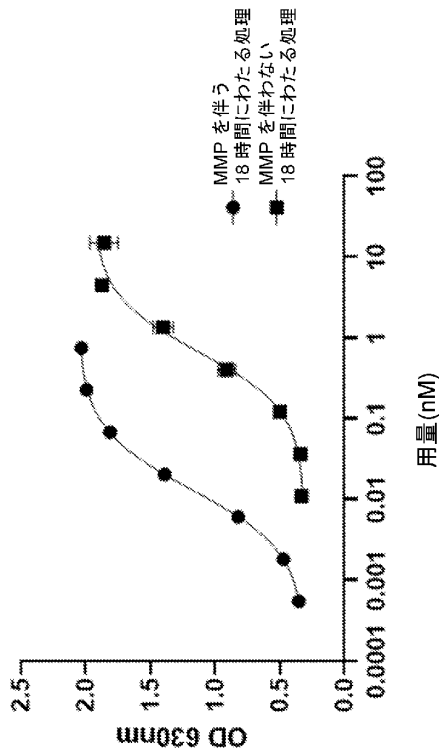
【図 3 B】



【図 3 C】



【図 3 D】



10

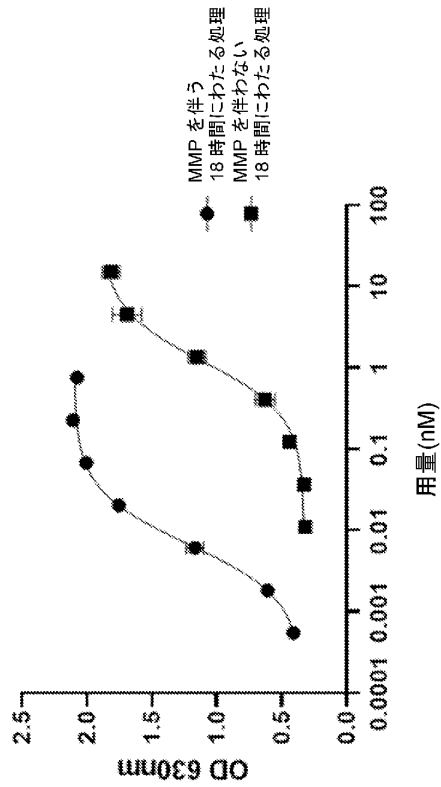
20

30

40

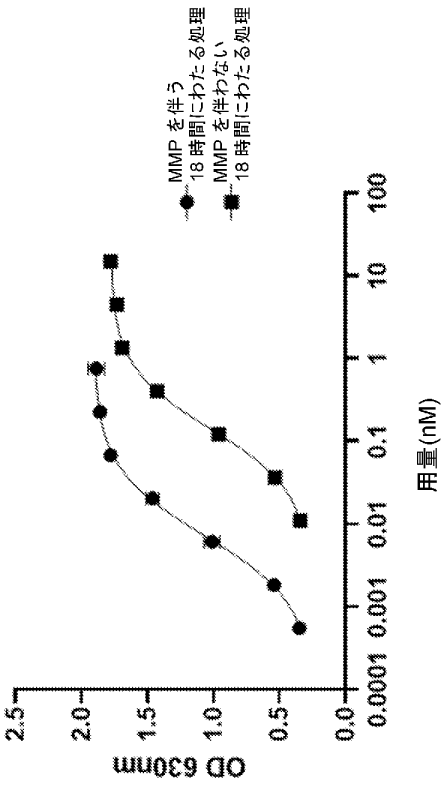
50

【図 3 E】



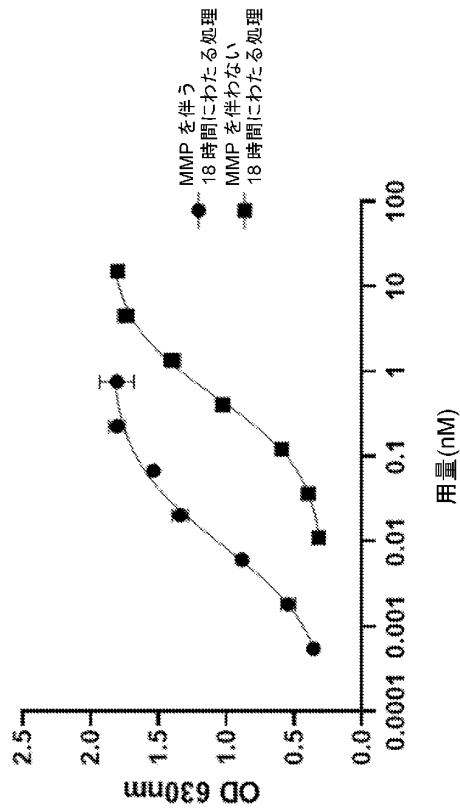
EC50 nM	MMP9 を伴う	MMP9 を伴わない
コンストラクト EE	0.0066	1.18

【図 3 F】



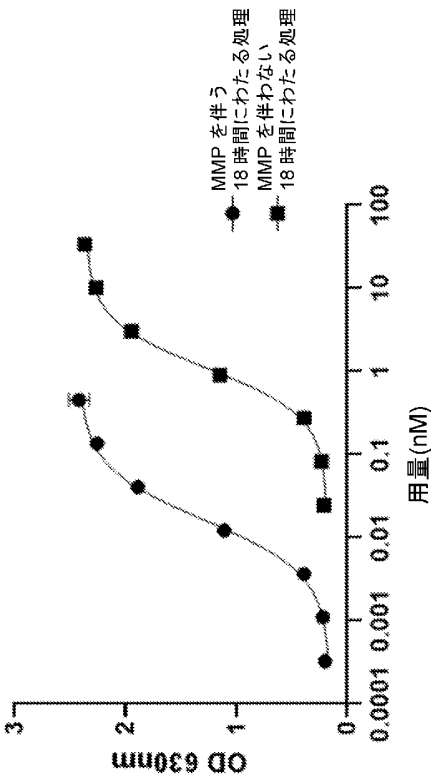
EC50 nM	MMP9 を伴う	MMP9 を伴わない
コンストラクト GG	0.0072	0.14

【図 3 G】



EC50 nM	MMP9 を伴う	MMP9 を伴わない
コンストラクト II	0.009	0.489

【図 3 H】



EC50 nM	MMP9 を伴う	MMP9 を伴わない
コンストラクト RR	0.01596	1.082

10

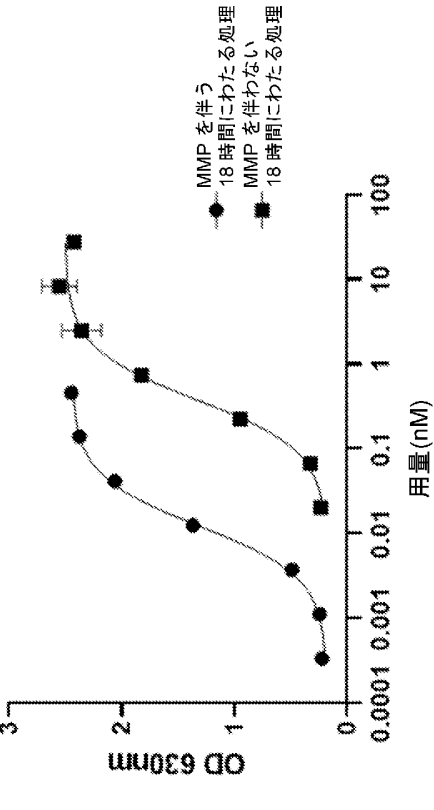
20

30

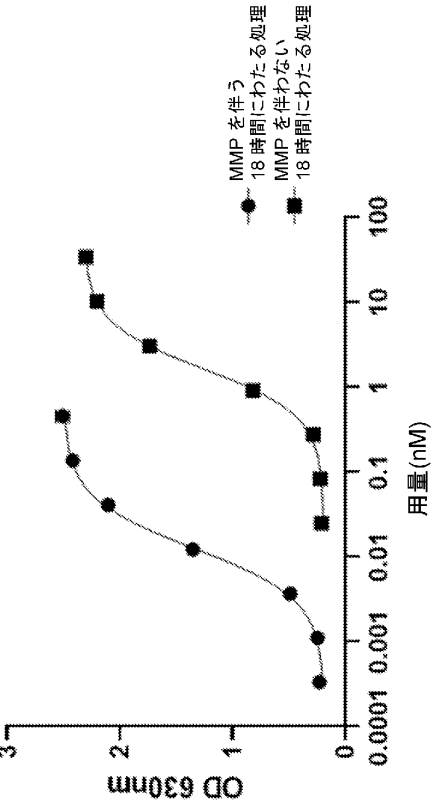
40

50

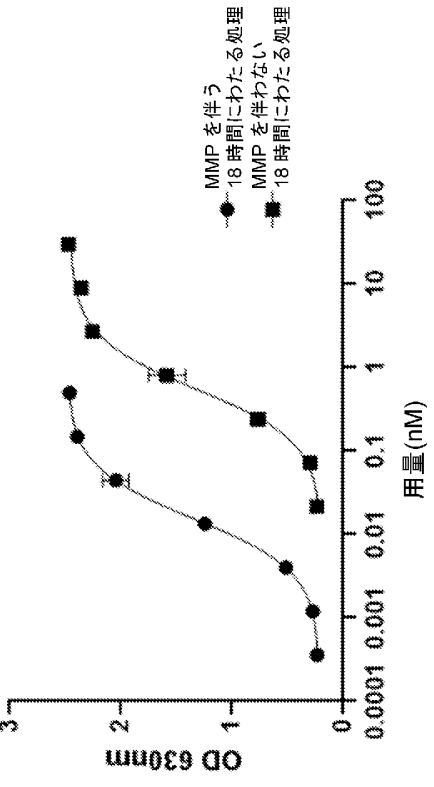
【図 3 I】



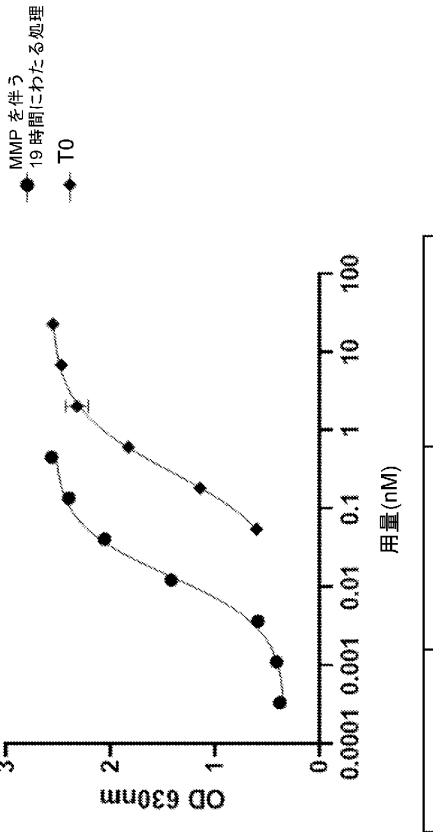
【図 3 J】



【図 3 K】



【図 3 L】



10

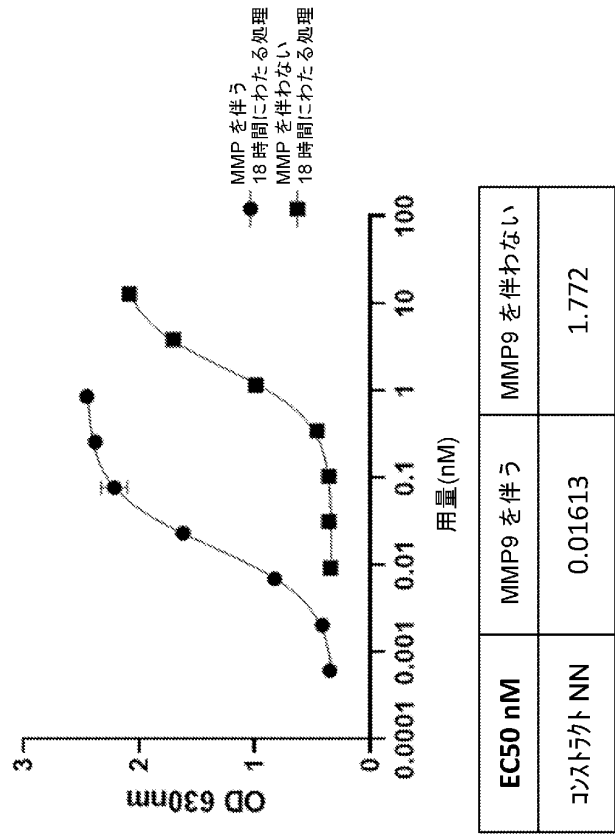
20

30

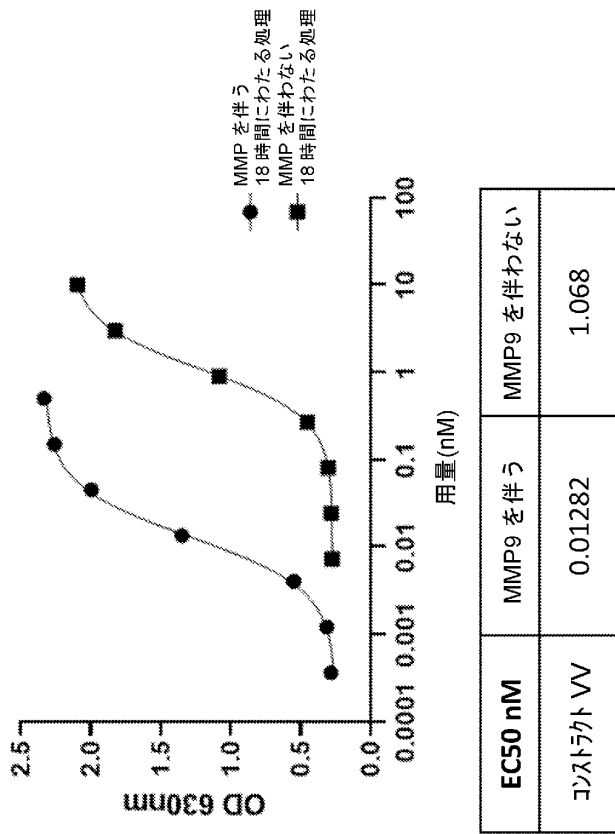
40

50

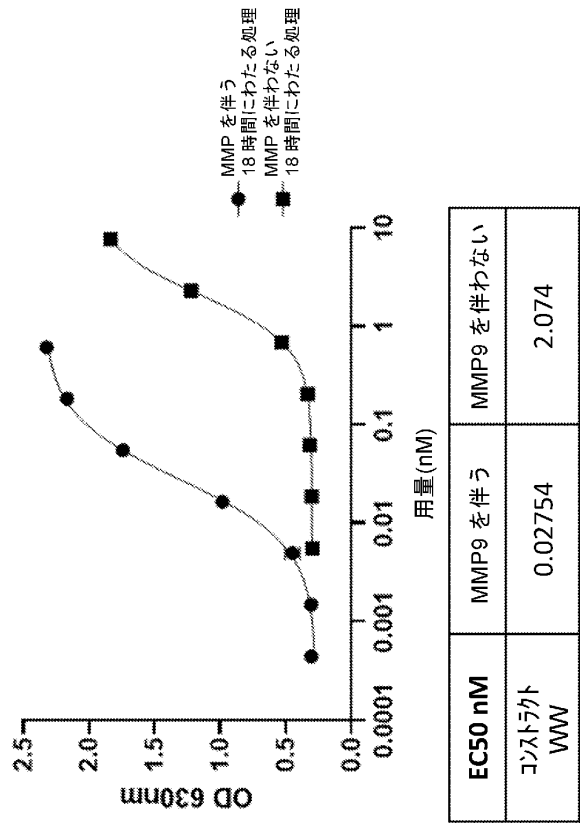
【図 3 M】



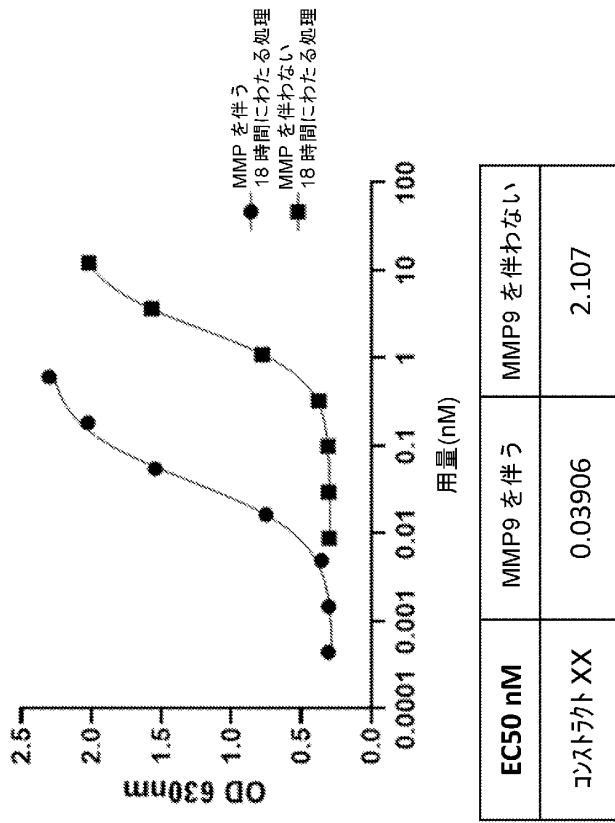
【図 3 N】



【図 3 O】



【図 3 P】



10

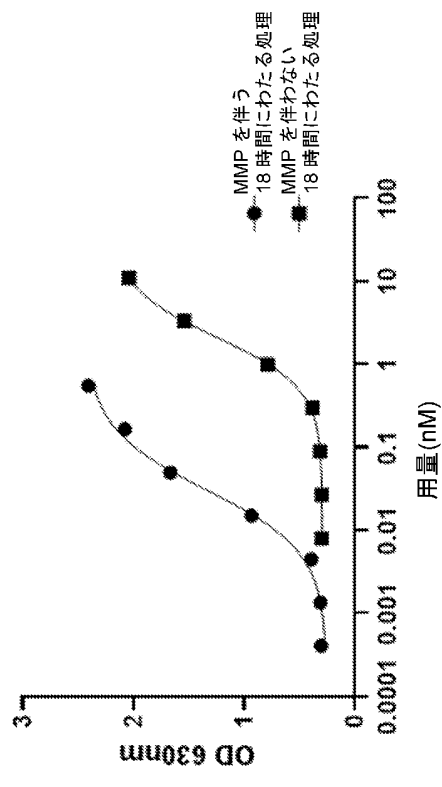
20

30

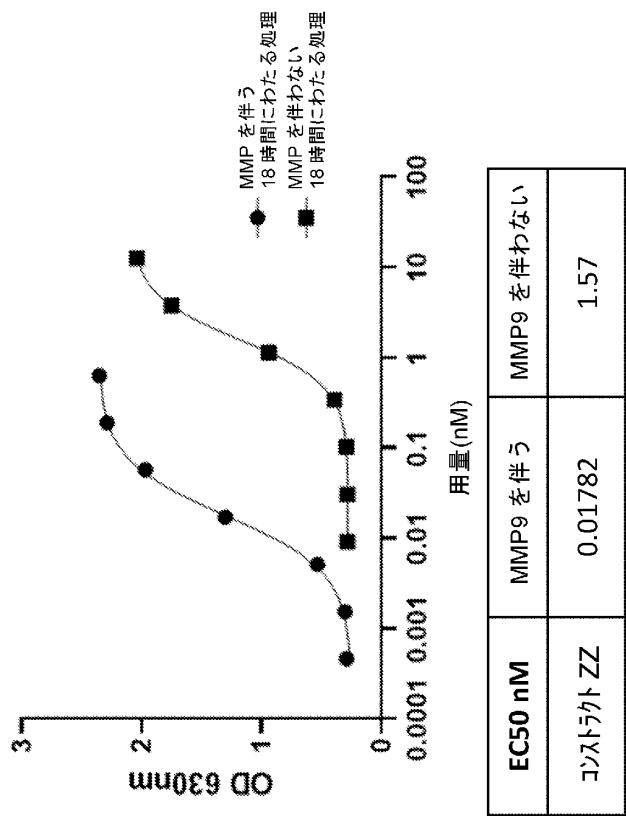
40

50

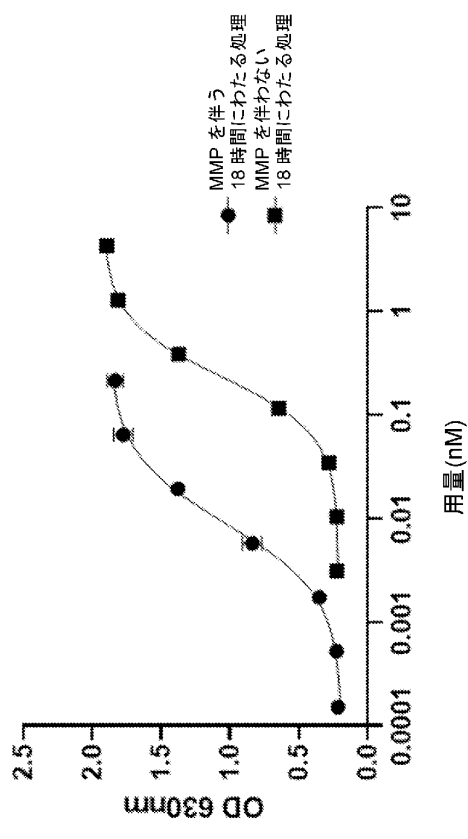
【図 3 Q】



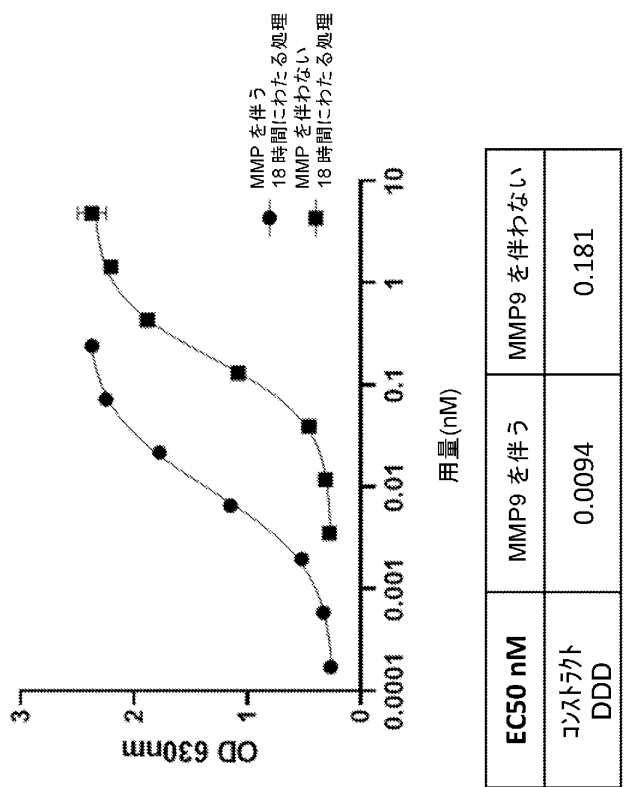
【図 3 R】



【図 3 S】



【図 3 T】



10

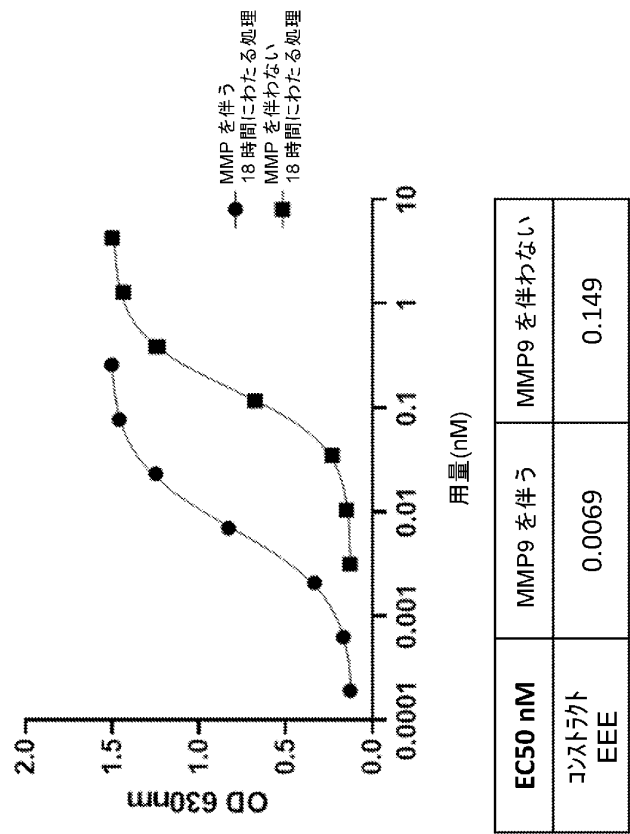
20

30

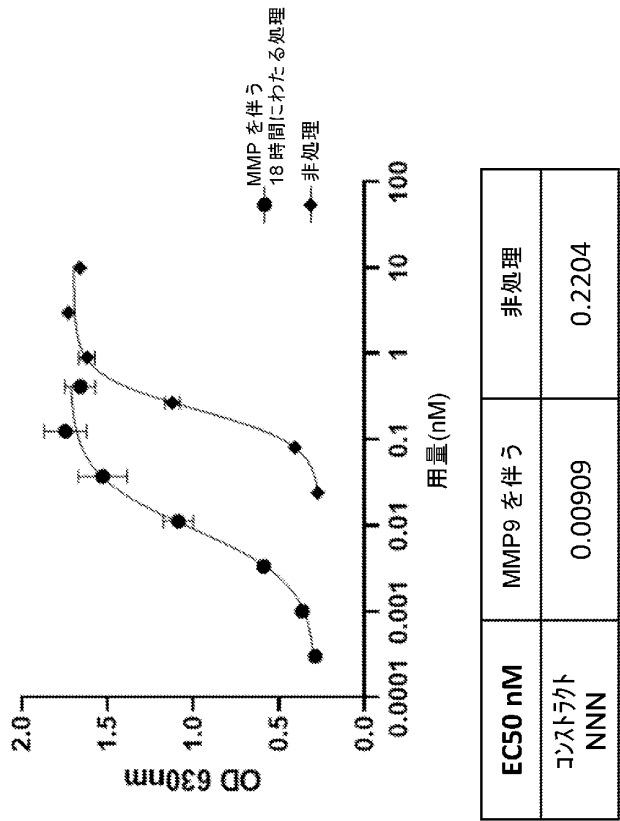
40

50

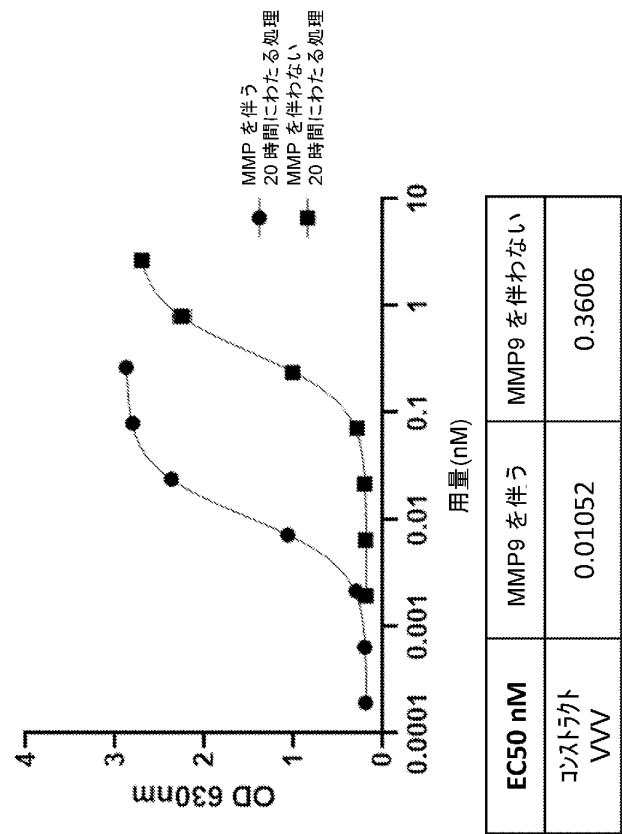
【図 3 U】



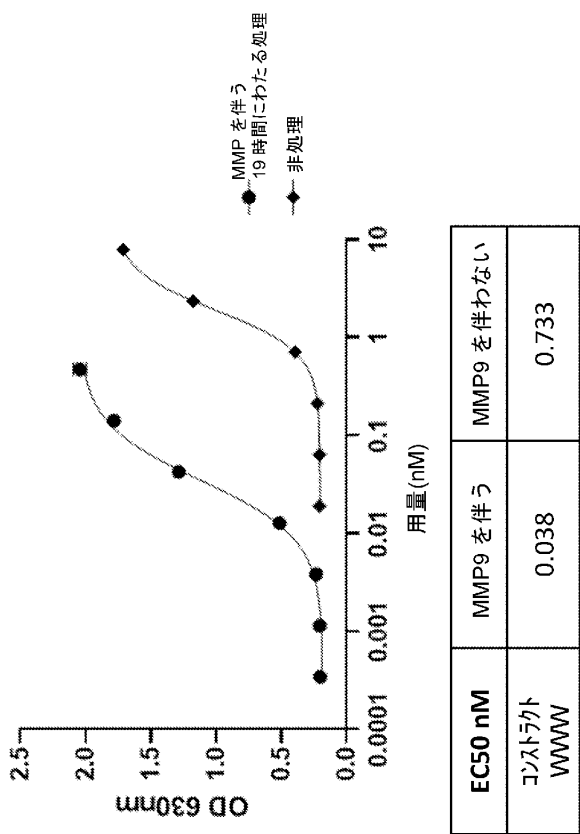
【図 3 V】



【図 3 W】



【図 3 X】



10

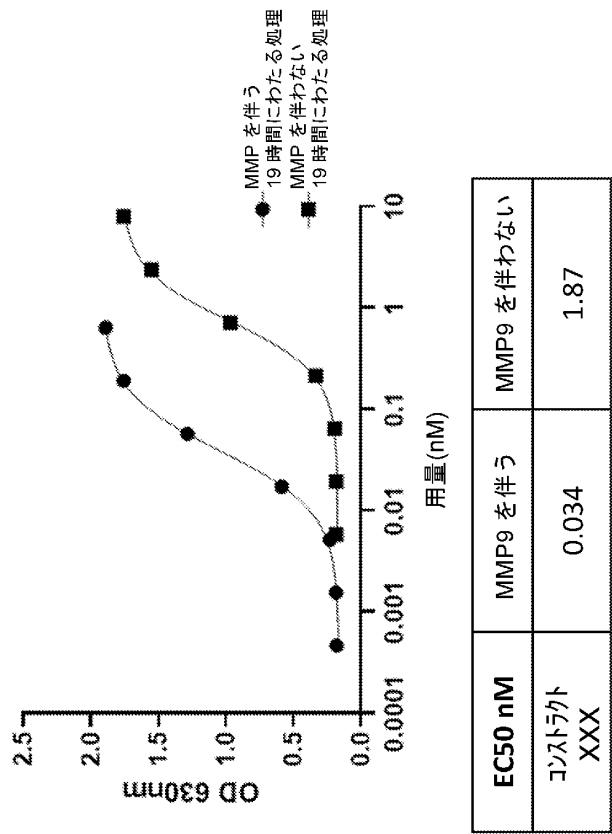
20

30

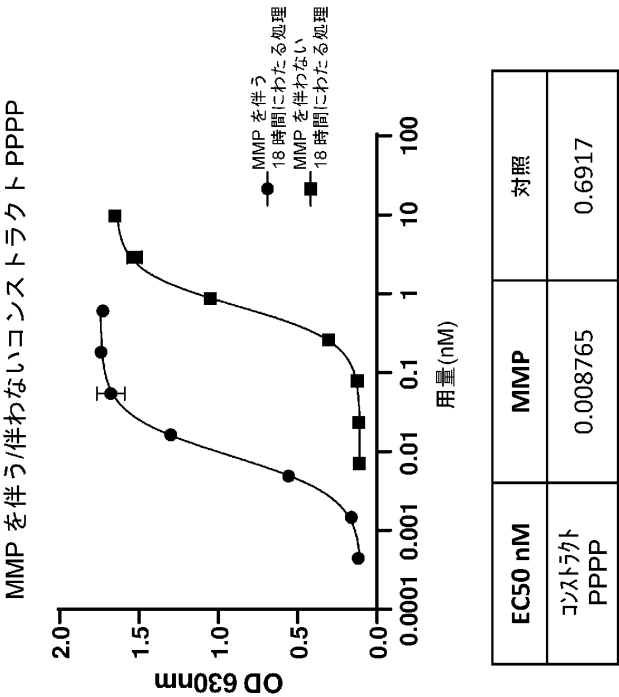
40

50

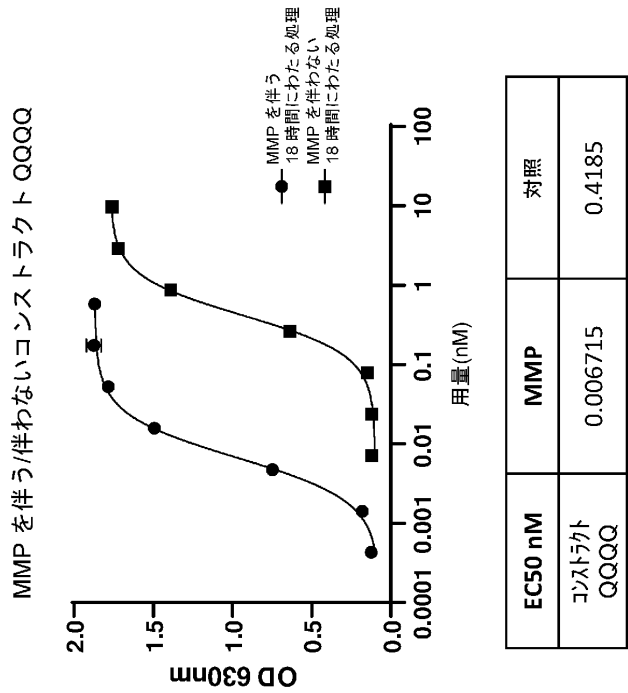
【 図 3 Y 】



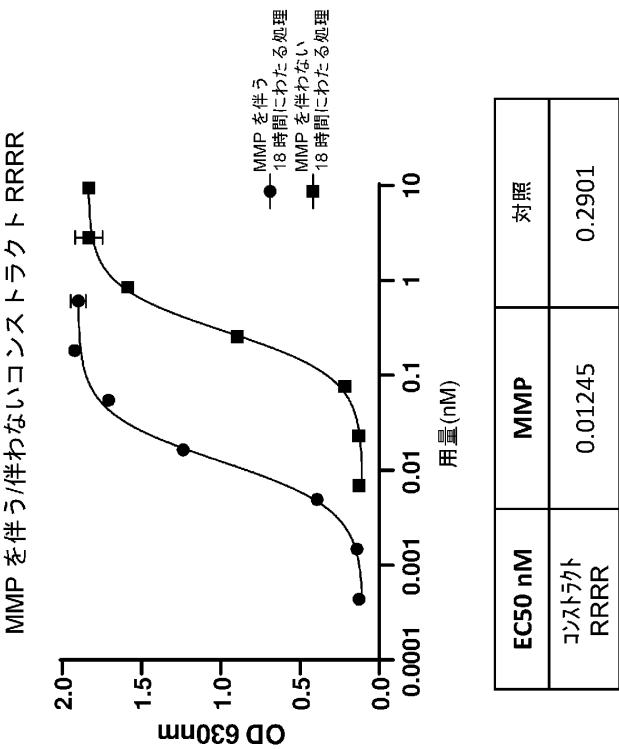
【 図 3 Z 】



【 図 3 A A 】



【 図 3 B B 】



10

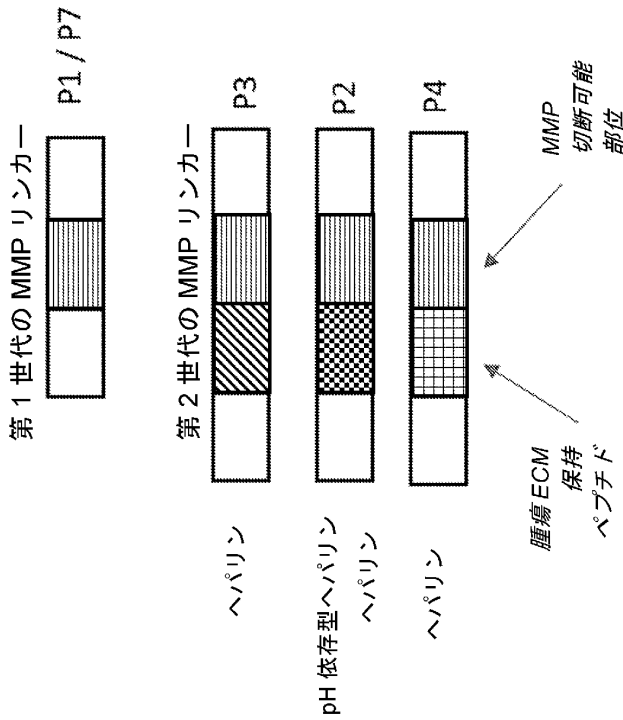
20

30

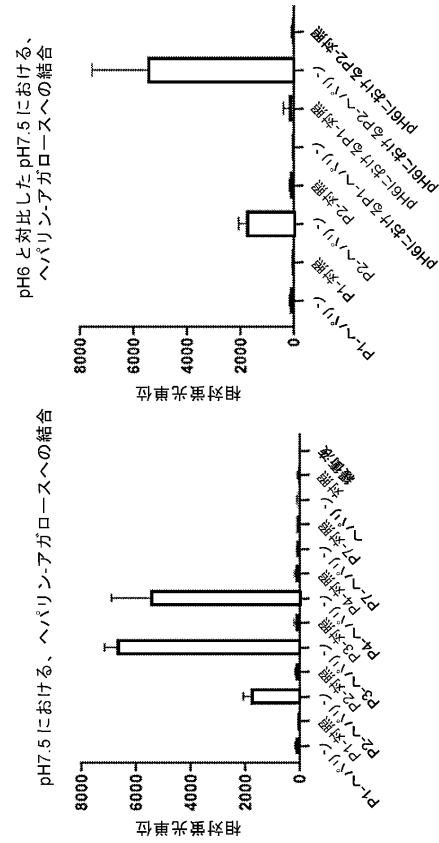
40

50

【図 4 A】



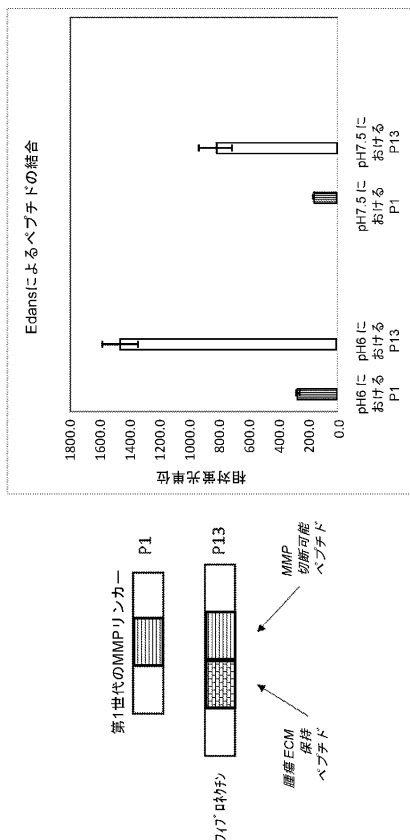
【図 4 B】



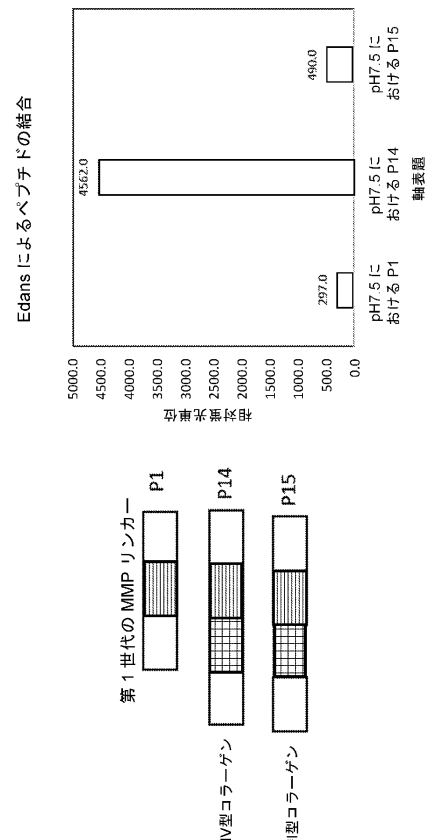
10

20

【図 4 C】



【図 4 D】

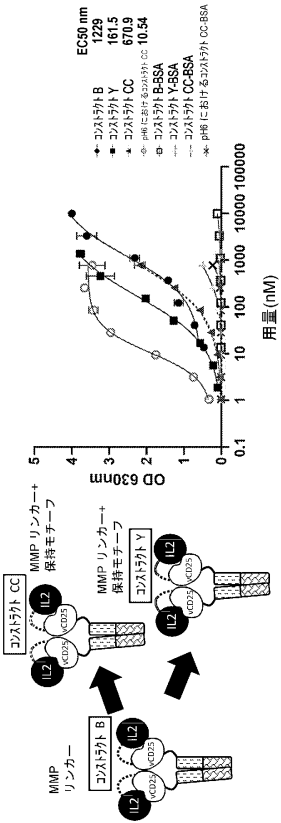


30

40

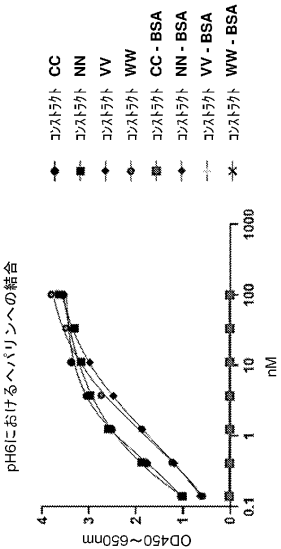
50

【図 4 E】



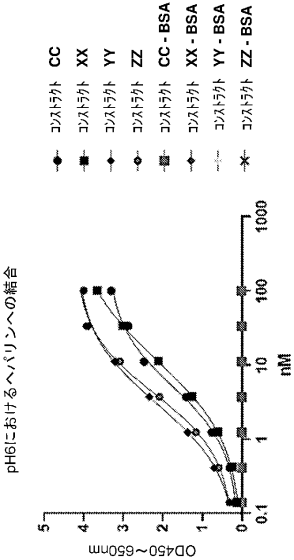
【図 4 F】

EC50 nM	pH6
コンストラクト CC	0.448
コンストラクト NN	該当なし *
コンストラクト VV	0.944
コンストラクト WW	0.994



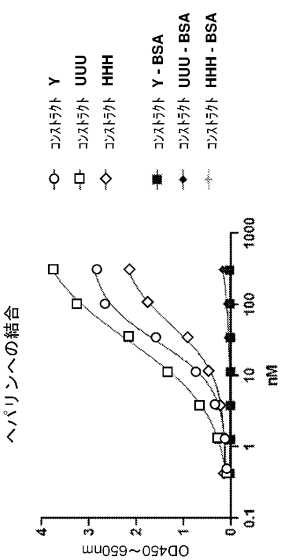
【図 4 G】

EC50 nM	pH6
コンストラクト CC	5.06
コンストラクト XX	11.57
コンストラクト VV	3.0
コンストラクト ZZ	4.12



【図 4 H】

EC50 nM	pH6
コンストラクト Y	29.52
コンストラクト UU	30.44
コンストラクト HH	50.15



10

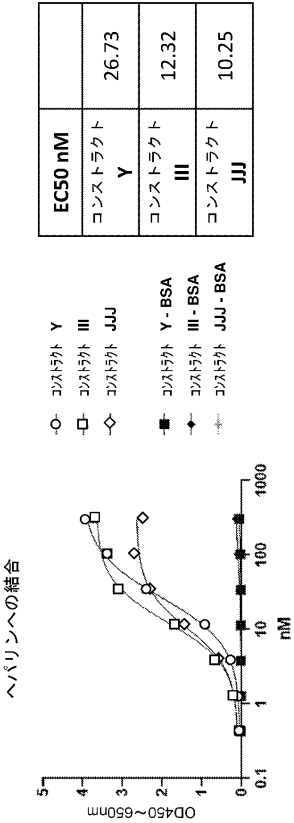
20

30

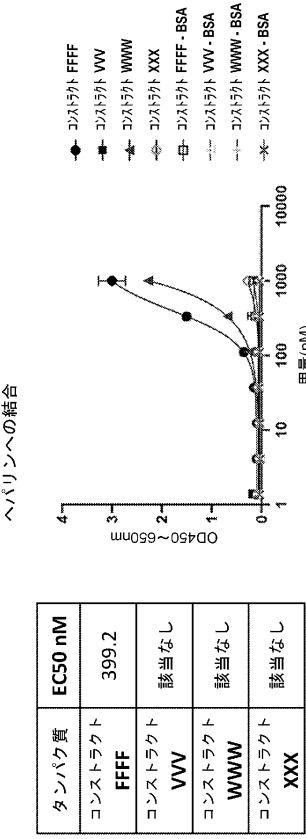
40

50

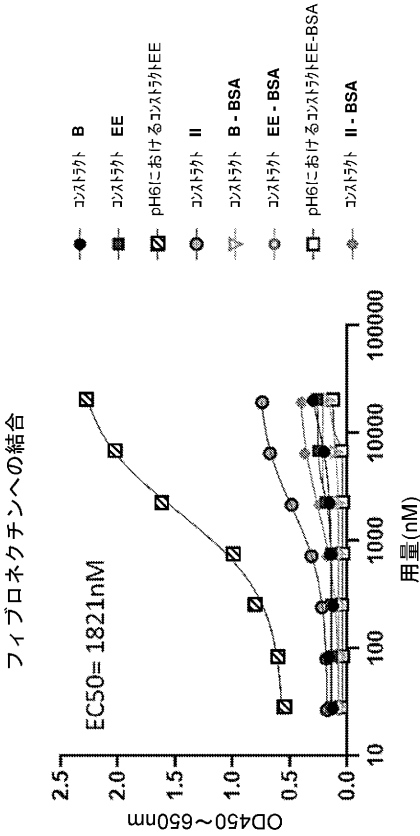
【図 4 I】



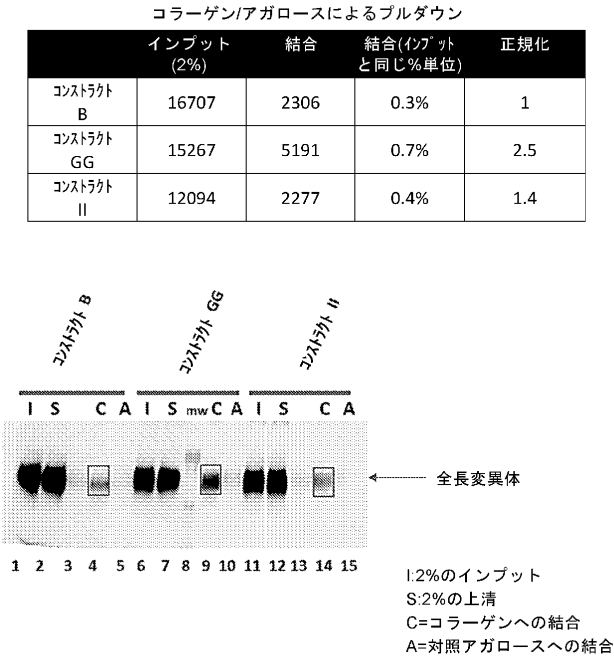
【図 4 J】



【図 4 K】



【図 4 L】



10

20

30

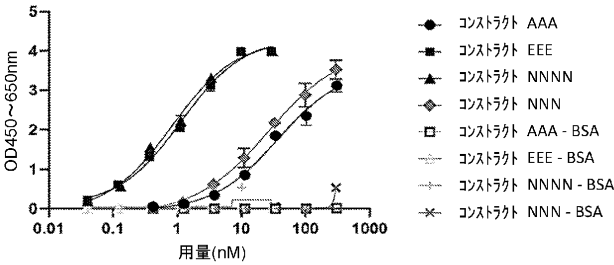
40

50

【図 4 M】

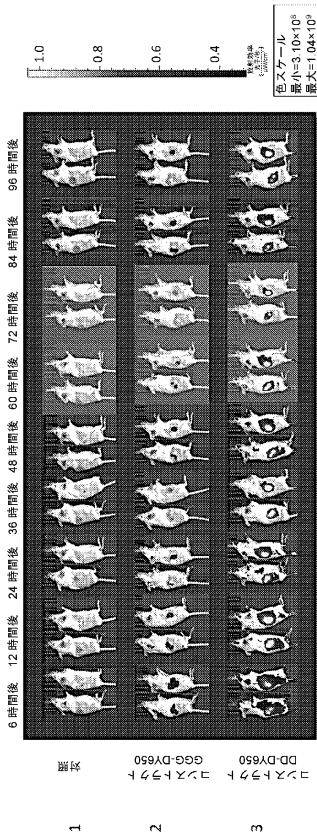
	マスク	TME 結合性部位
コンストラクト AAA	IL2Ra(1~219)	なし
コンストラクト EEE	IL2Ra(1~219)	ヘパリン VRIQRKKEKMKET
コンストラクト NNN	IL2Ra(1~219)	IV型コラーゲン KLWVLPK
コンストラクト NNNN	IL2Ra(1~219)	ヘパリン+ IV型コラーゲン

ヘパリンへの結合



タンパク質	EC50 (nM)
コンストラクト AAA	36.38
コンストラクト EEE	1.144
コンストラクト NNN	26.85
コンストラクト NNNN	0.821

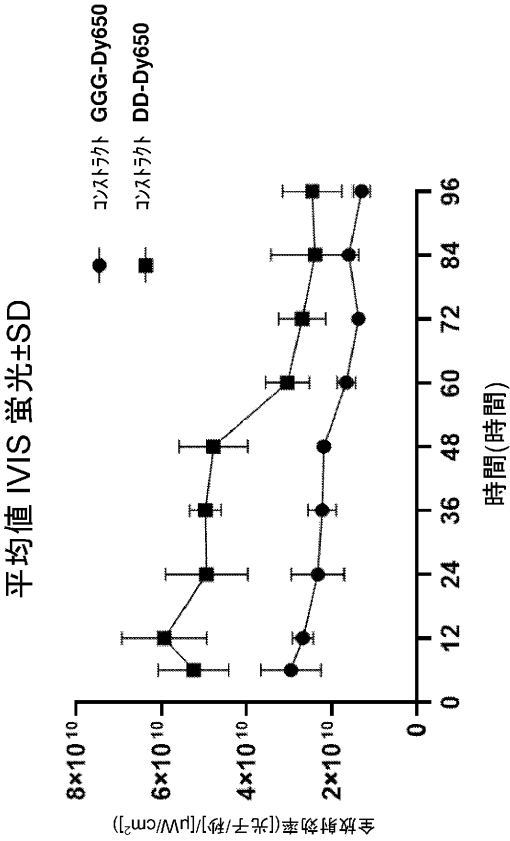
【図 5 A】



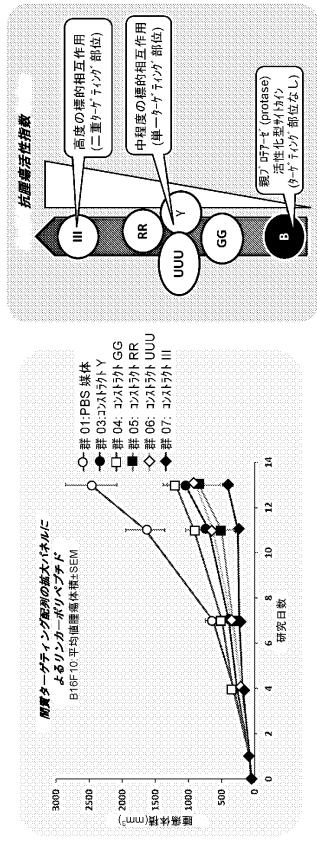
10

20

【図 5 B】



【図 6】



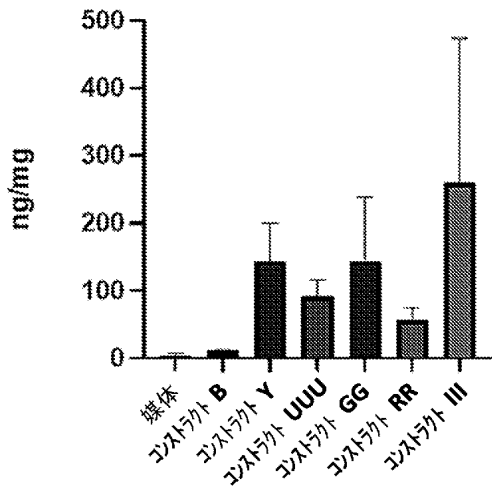
30

40

50

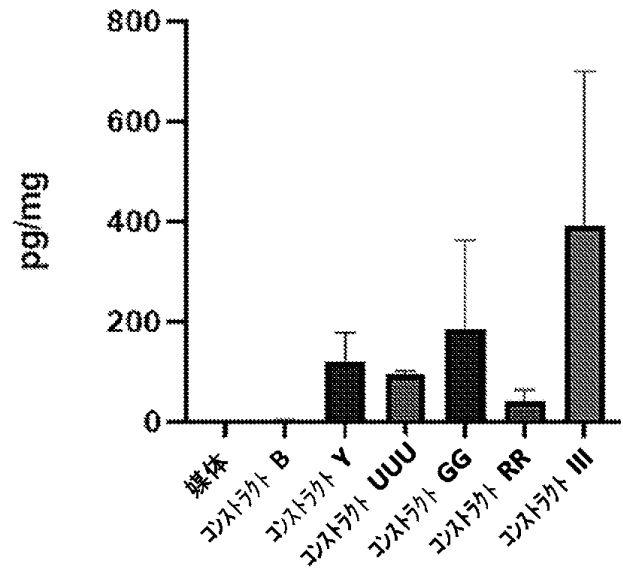
【図 7 A】

全長リンカーポリペプチドの腫瘍内レベル



【図 7 B】

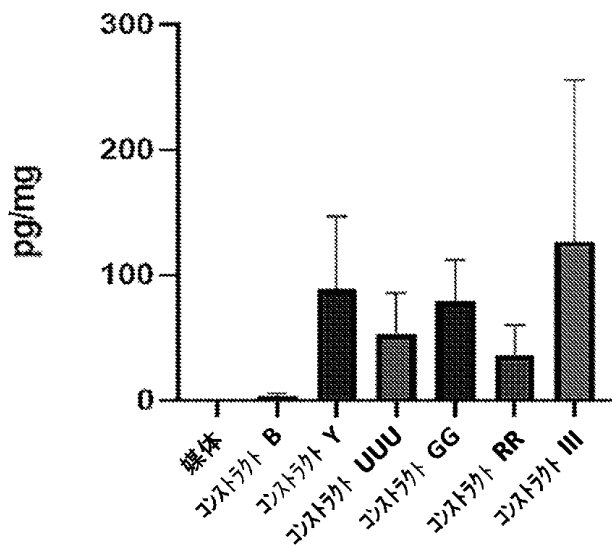
mIL2 の腫瘍内レベル



10

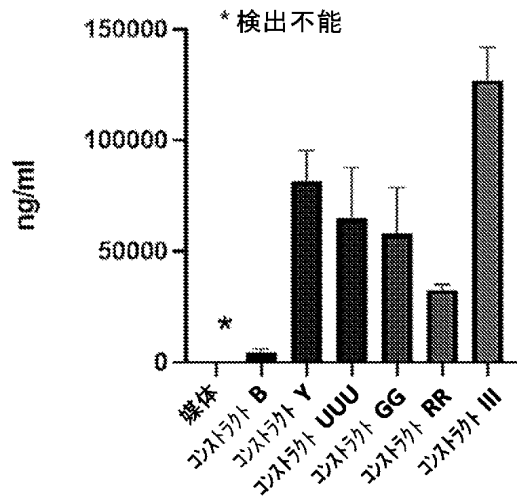
20

【図 7 C】

IFN γ の腫瘍内レベル

【図 7 D】

全長リンカーポリペプチドの血清レベル

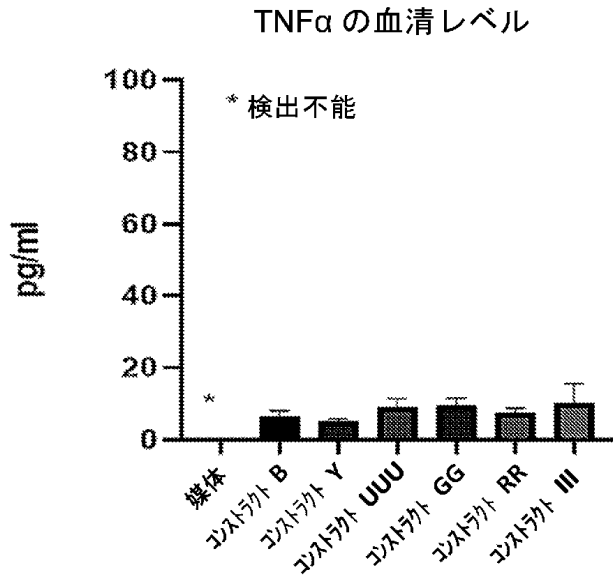


30

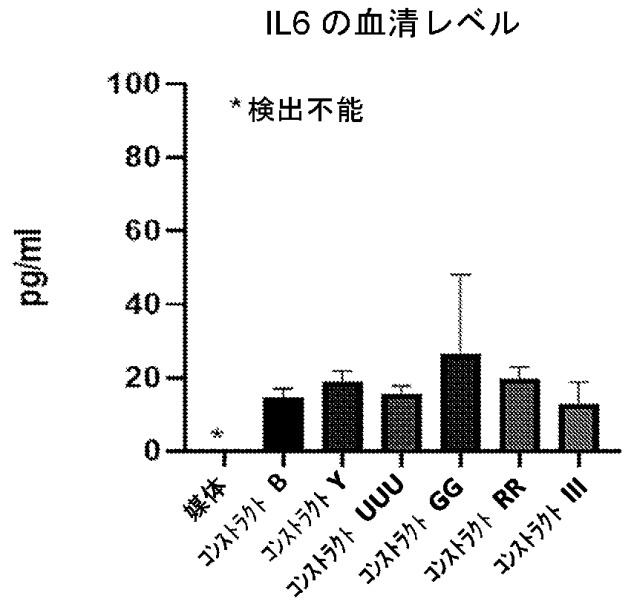
40

50

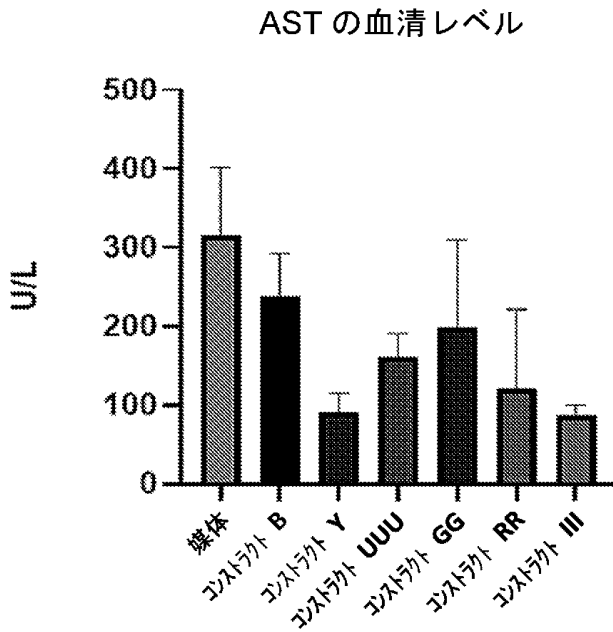
【図 8 A】



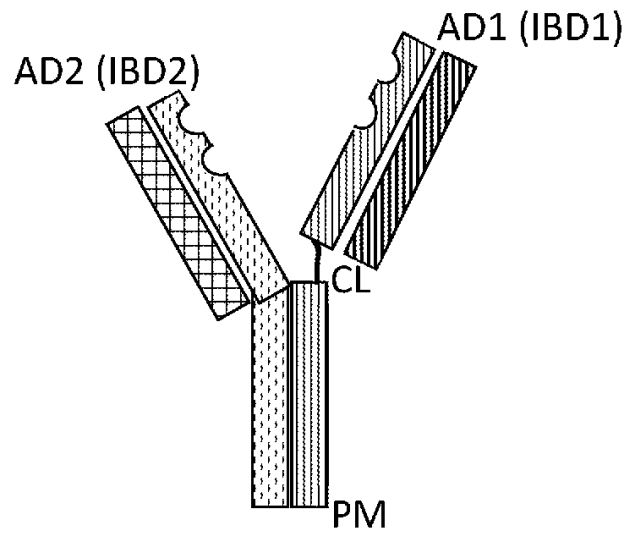
【図 8 B】



【図 8 C】



【図 9 A】



10

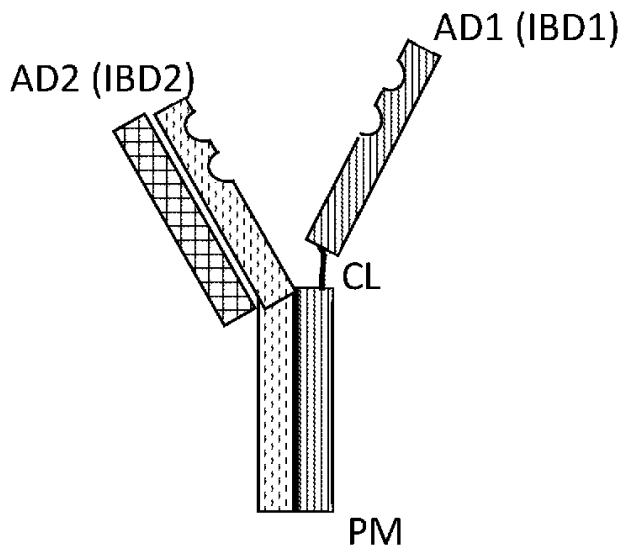
20

30

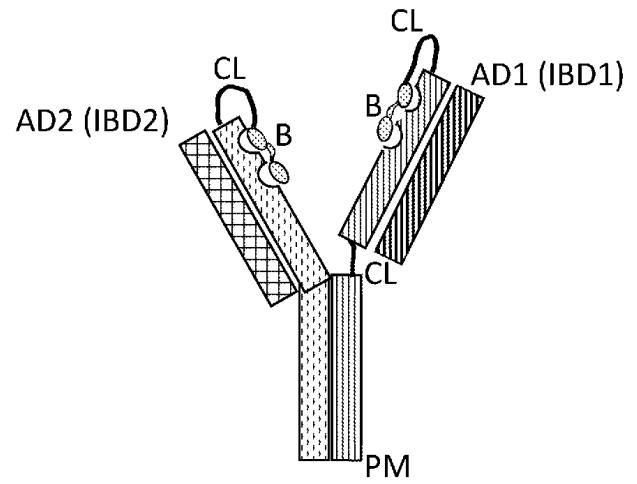
40

50

【図 9 B】

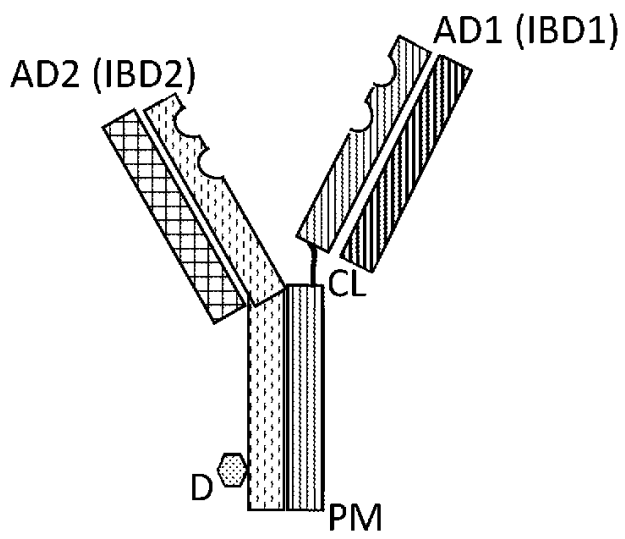


【図 9 C】

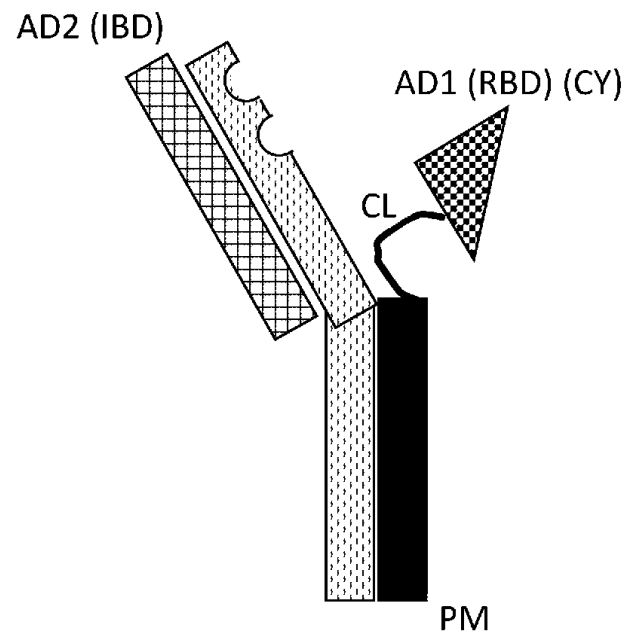


10

【図 9 D】



【図 10 A】



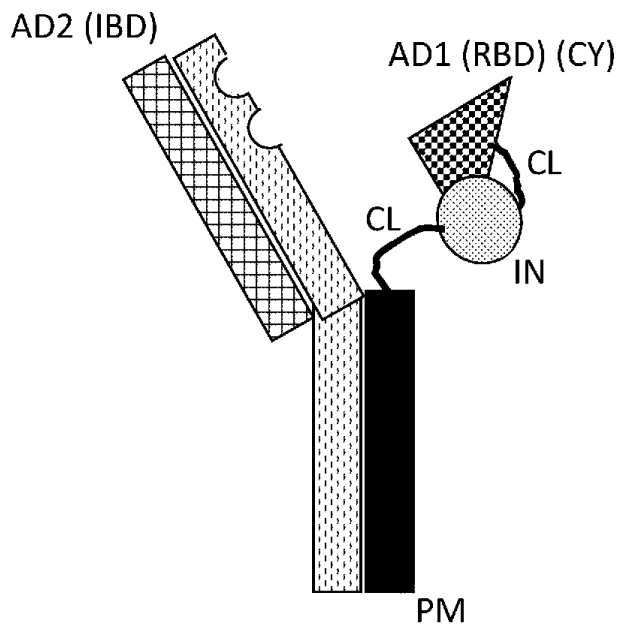
20

30

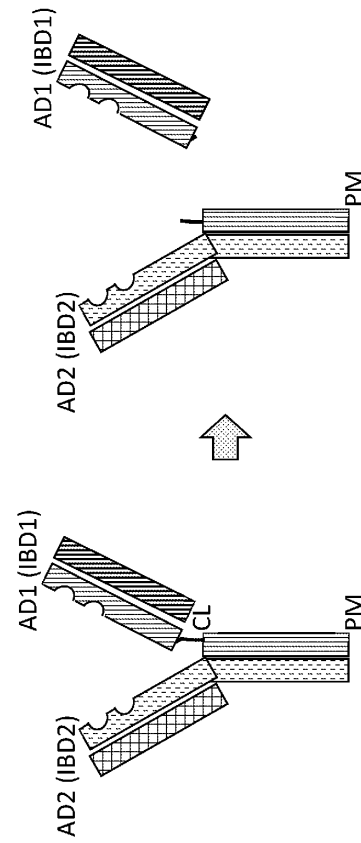
40

50

【図 10 B】



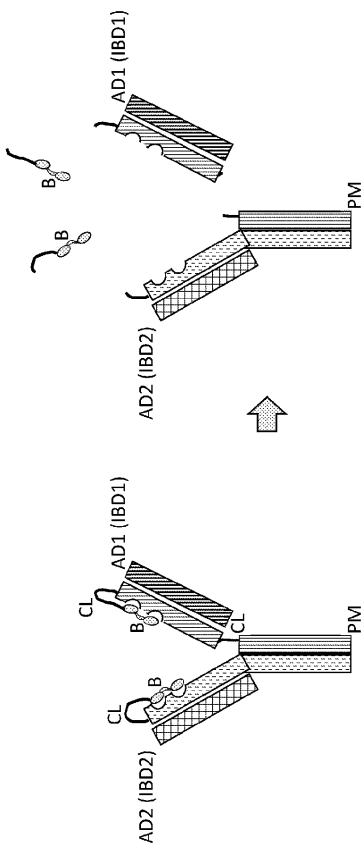
【図 11 A】



10

20

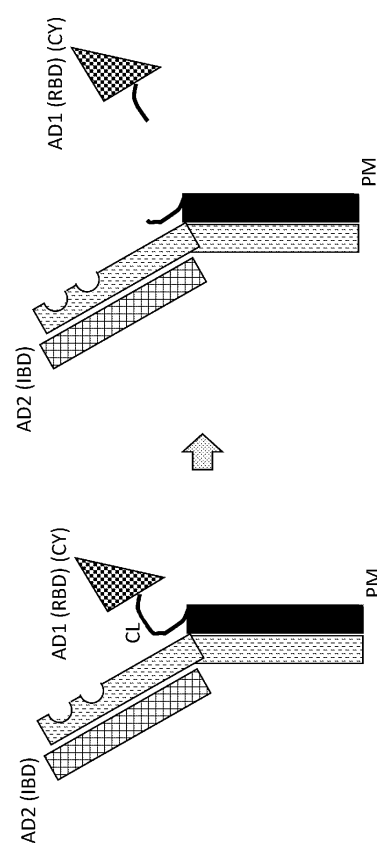
【図 11 B】



30

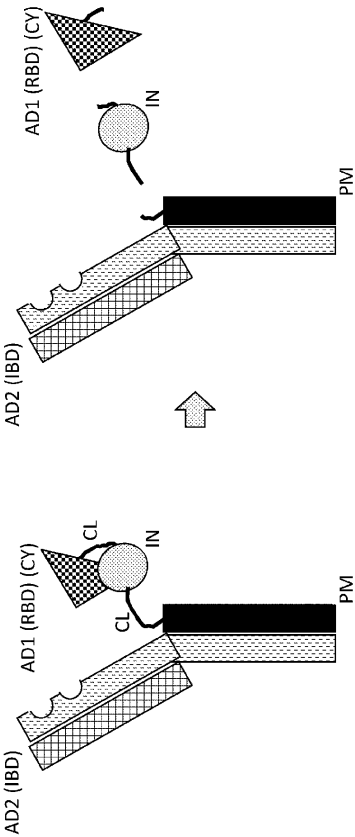
40

【図 12 A】

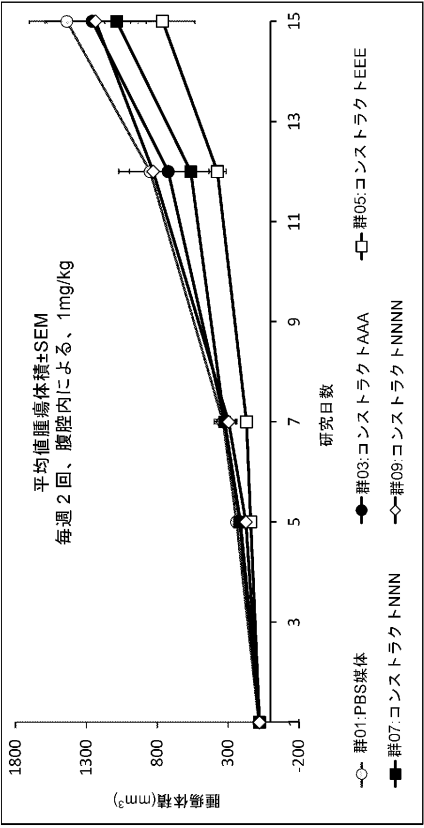


50

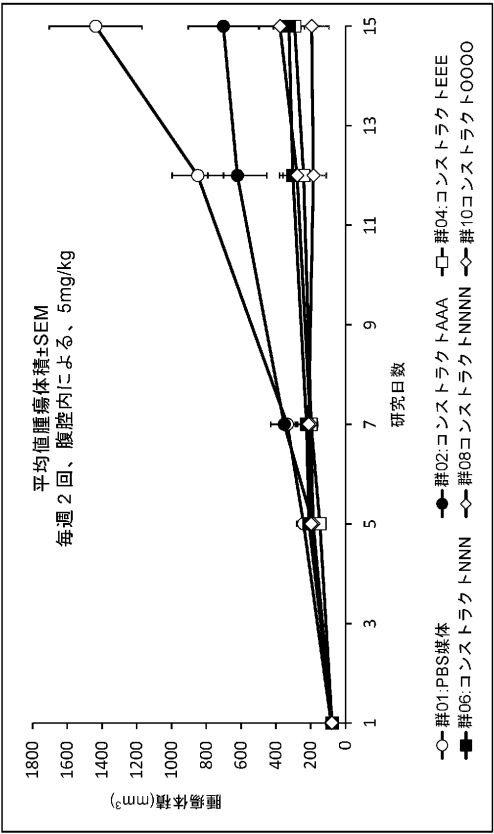
【図 1 2 B】



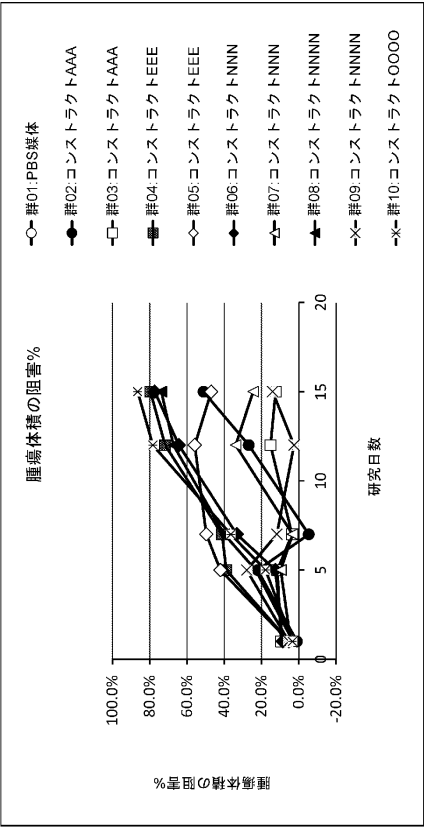
【図 1 3 A】



【図 1 3 B】



【図 1 3 C】



10

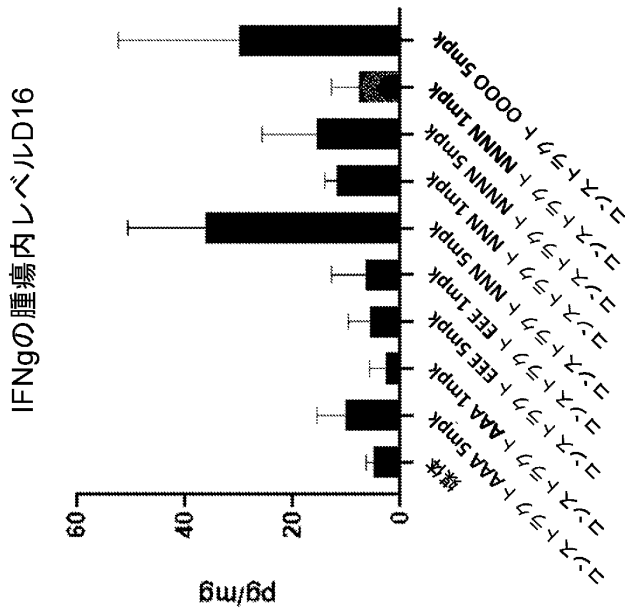
20

30

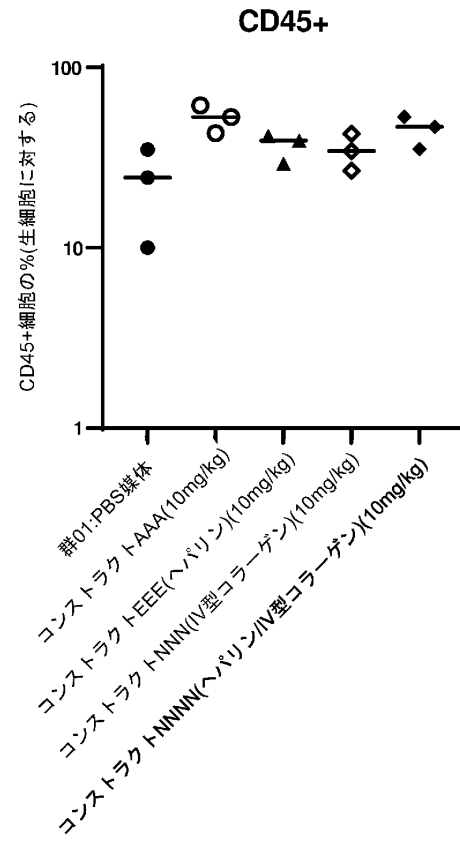
40

50

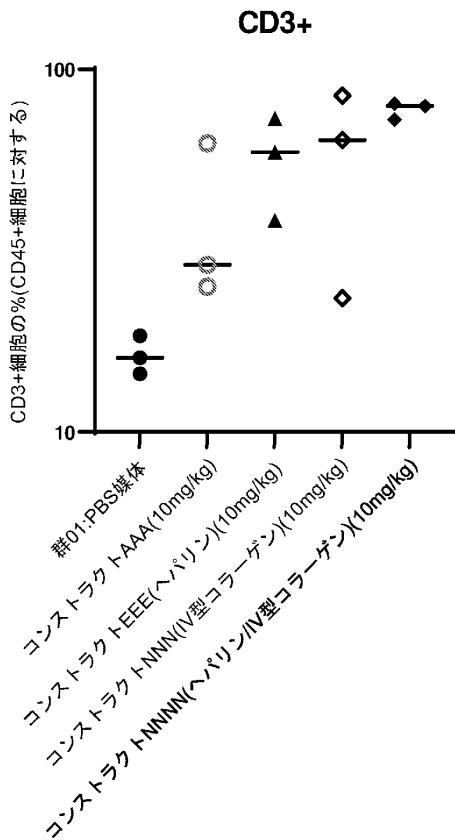
【図 1 3 D】



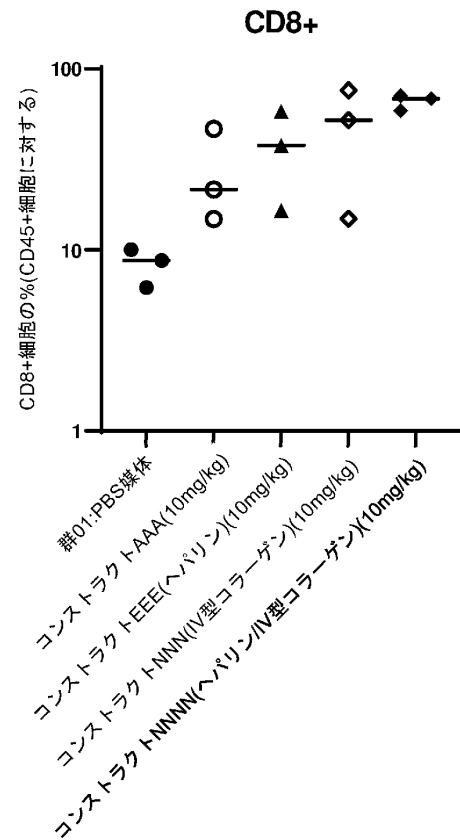
【図 1 4 A】



【図 1 4 B】



【図 1 4 C】



10

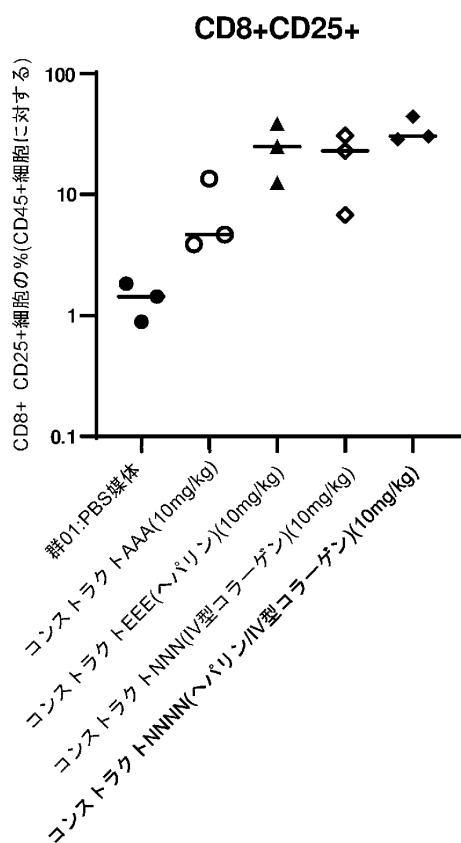
20

30

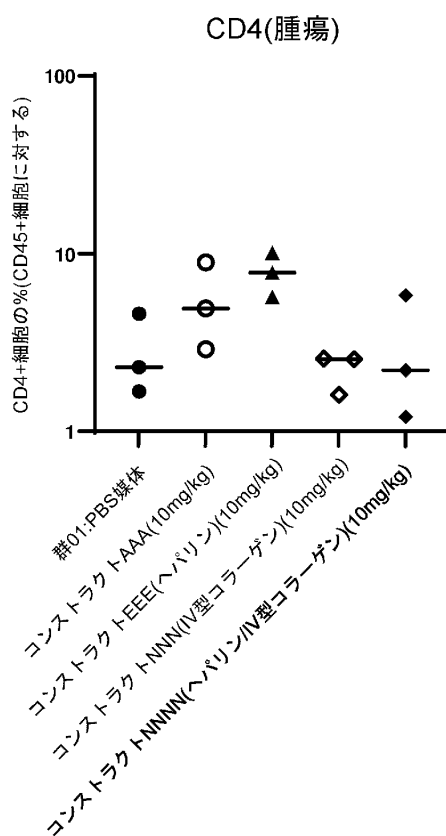
40

50

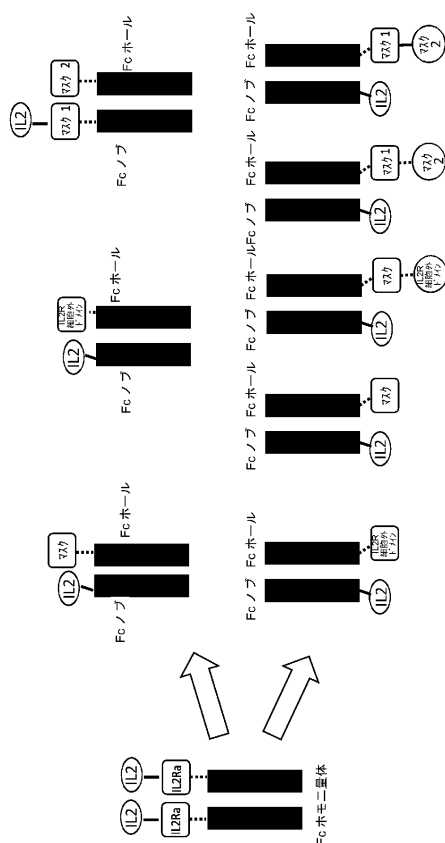
【図 14 D】



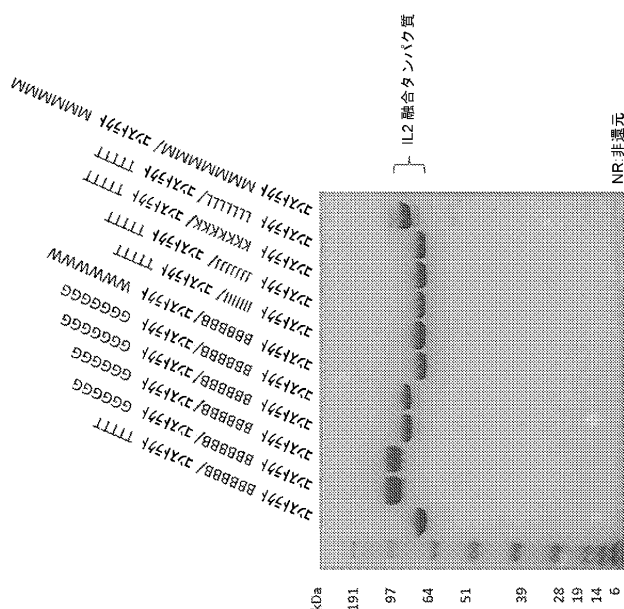
【図 14 E】



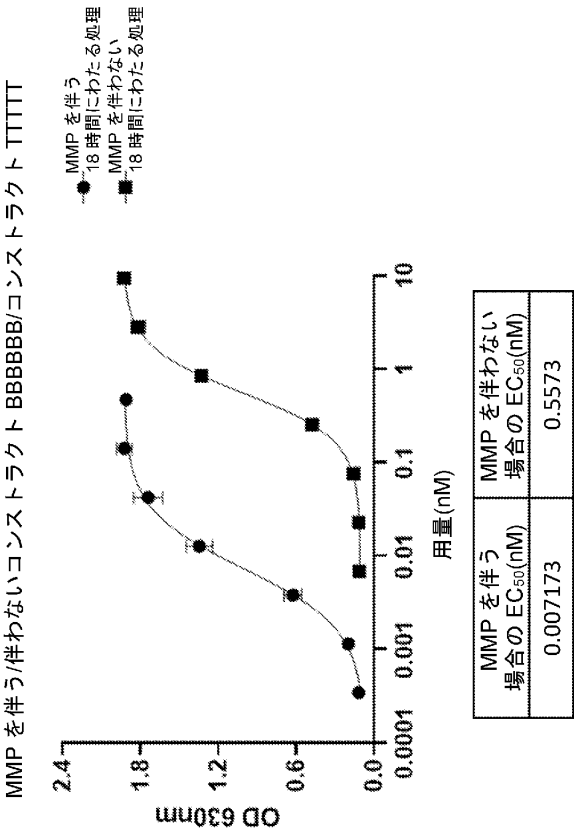
【図 15 A】



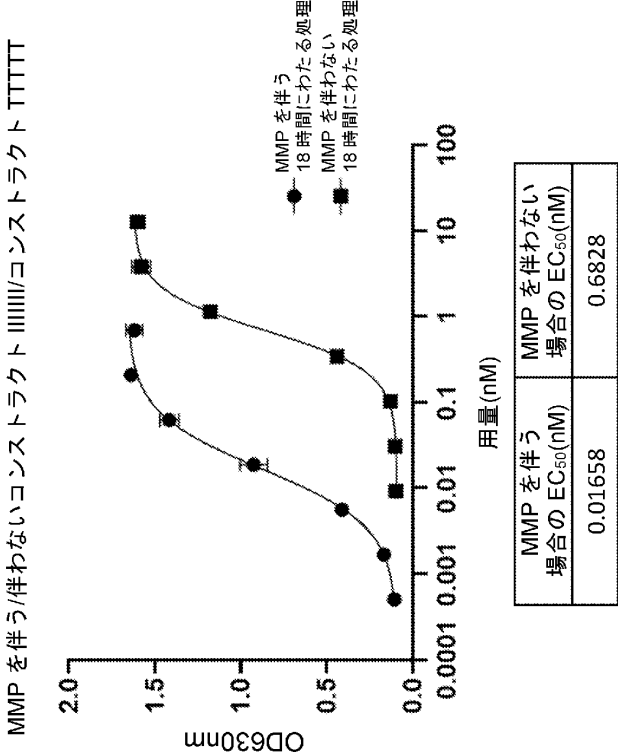
【図 15 B】



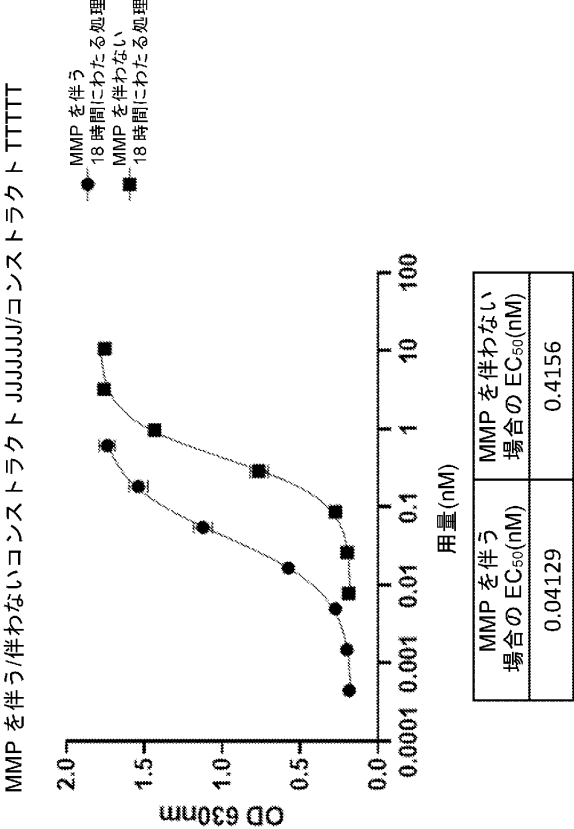
【図 1 5 C】



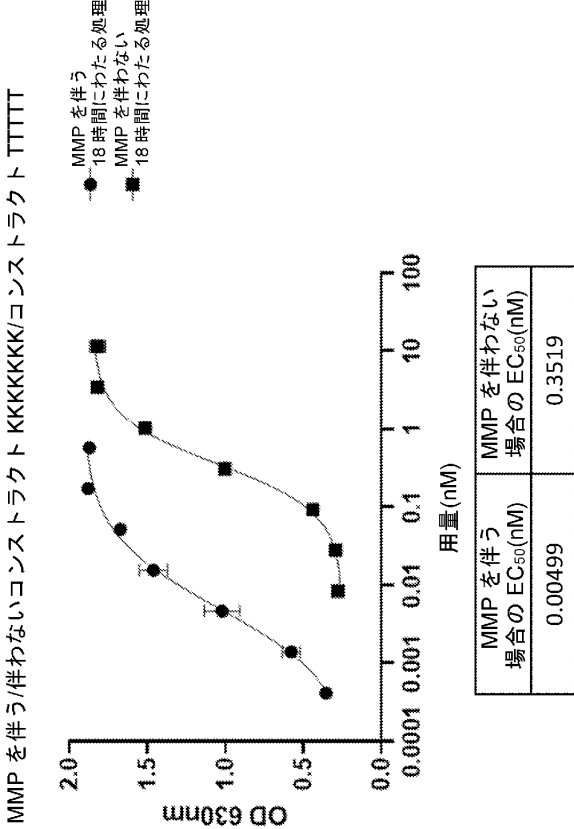
【図 1 5 D】



【図 1 5 E】



【図 1 5 F】



10

20

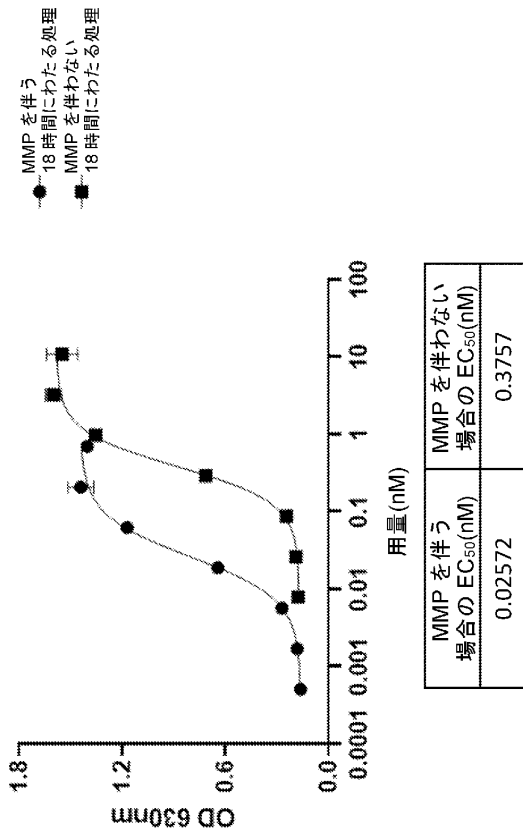
30

40

50

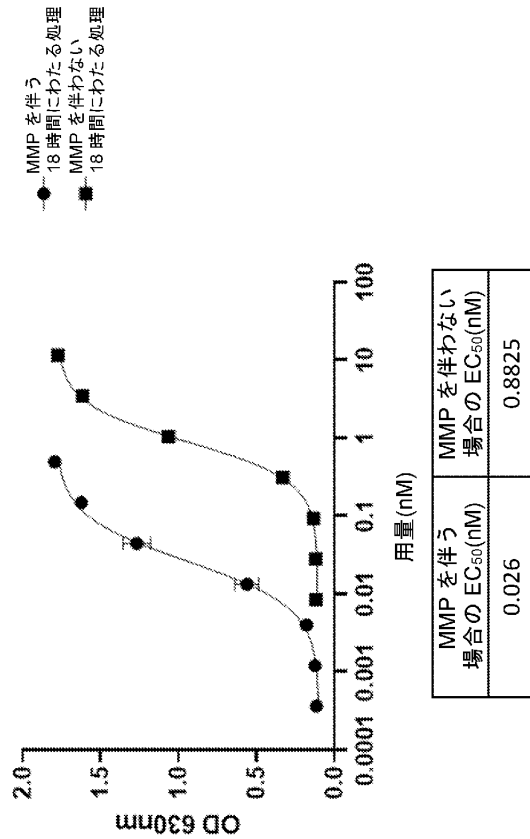
【図 1 5 G】

MMP を伴う/伴わないコンストラクト LLLLLLL/コンストラクト TTTTT



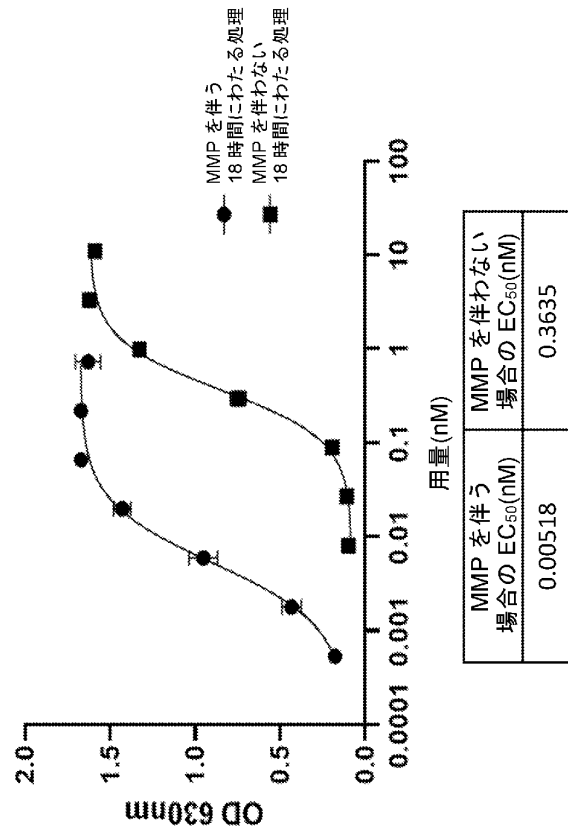
【図 1 5 H】

MMP を伴う/伴わないコンストラクト BBBB/コンストラクト VVVVV



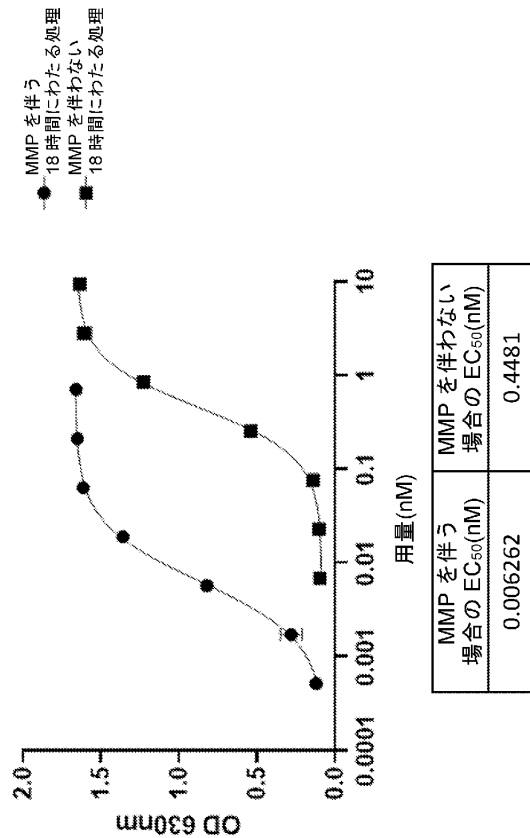
【図 1 5 I】

MMP を伴う/伴わないコンストラクト BBBB/コンストラクト WVVVVVV



【図 1 5 J】

MMP を伴う/伴わないコンストラクト IIIIIII/コンストラクト WVVVVVV



10

20

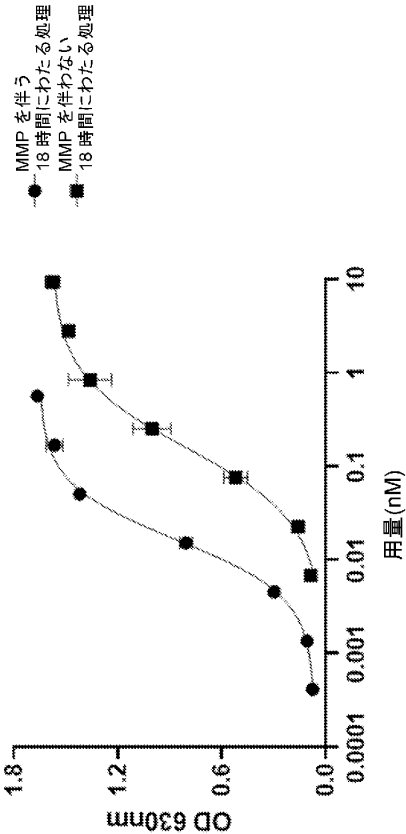
30

40

50

【図 1 5 K】

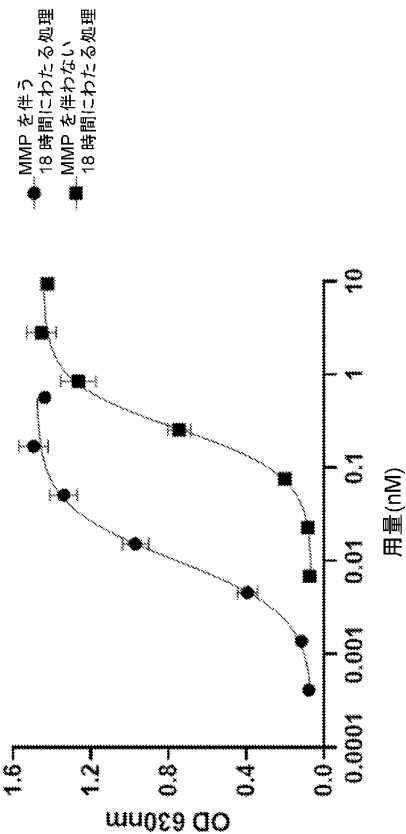
MMP を伴う/伴わないコンストラクト QQQQQQQ/コンストラクト TTTT



MMP を伴う 場合の EC ₅₀ (nM)	MMP を伴わない 場合の EC ₅₀ (nM)
0.0162	0.1546

【図 1 5 L】

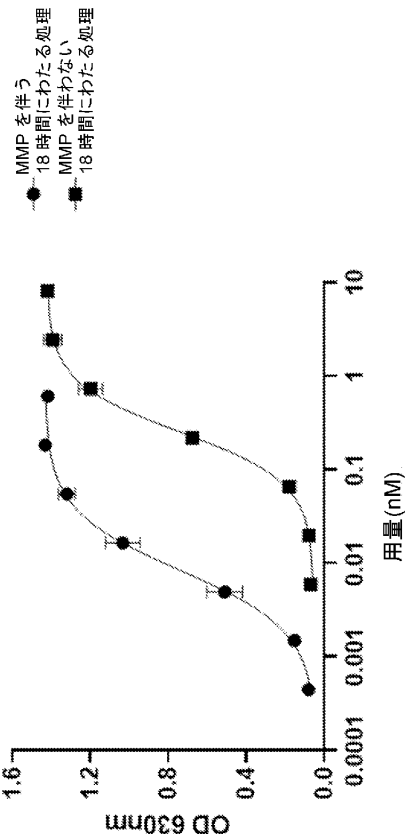
MMP を伴う/伴わないコンストラクト RRRRRRR/コンストラクト TTTT



MMP を伴う 場合の EC ₅₀ (nM)	MMP を伴わない 場合の EC ₅₀ (nM)
0.01017	0.2598

【図 1 5 M】

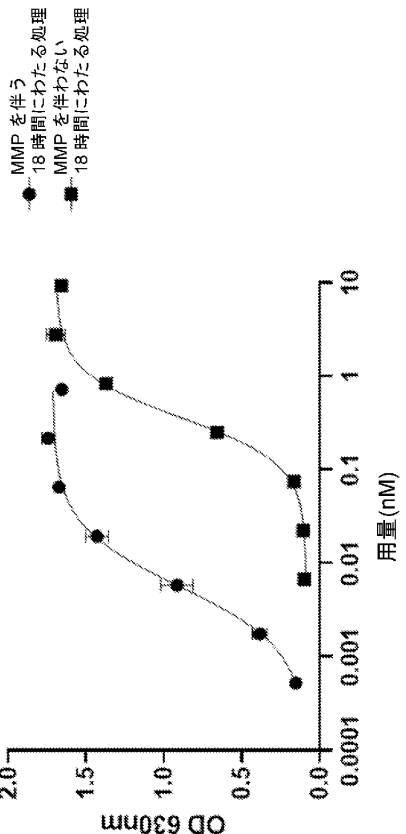
MMP を伴う/伴わないコンストラクト SSSSSSS/コンストラクト TTTT



MMP を伴う 場合の EC ₅₀ (nM)	MMP を伴わない 場合の EC ₅₀ (nM)
0.008295	0.25

【図 1 5 N】

MMP を伴う/伴わないコンストラクト KKKKKKK/コンストラクト TTTT



MMP を伴う 場合の EC ₅₀ (nM)	MMP を伴わない 場合の EC ₅₀ (nM)
0.005597	0.3558

10

20

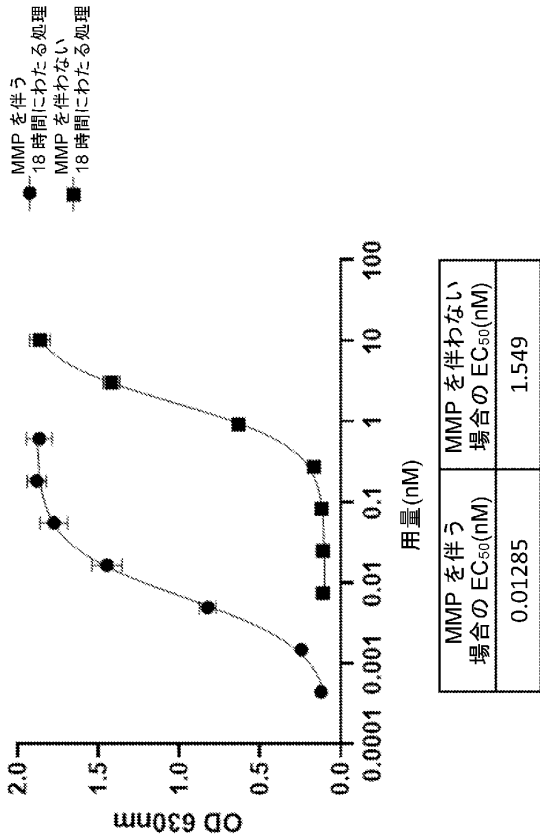
30

40

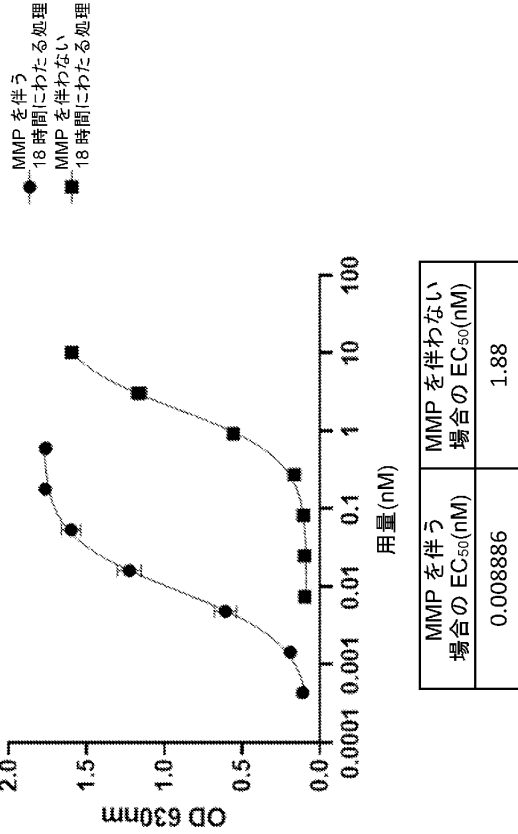
50

【図 1 5 Q】

MMP を伴う/伴わないコンストラクト LLLLLLL/コンストラクト GGGGGGG

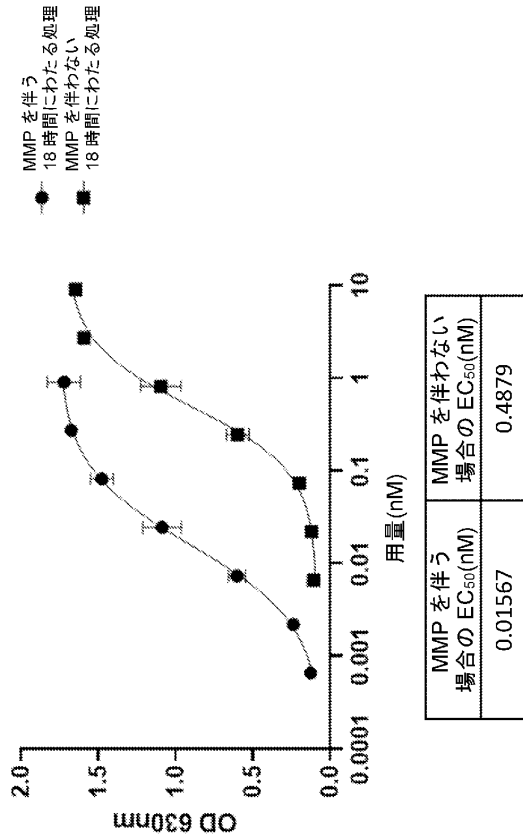


MMP を伴う/伴わないコンストラクト BBBBBB/コンストラクト GGGGGGG

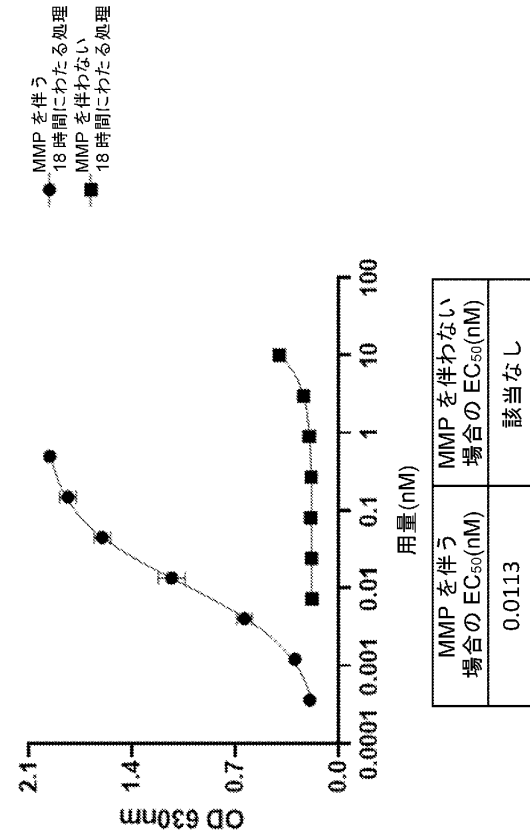


【図 1 5 R】

MMP を伴う/伴わないコンストラクト MMMMMMMM/コンストラクト MMMMMMM



MMP を伴う/伴わないコンストラクト KKKKKKK/コンストラクト GGGGGGG



10

20

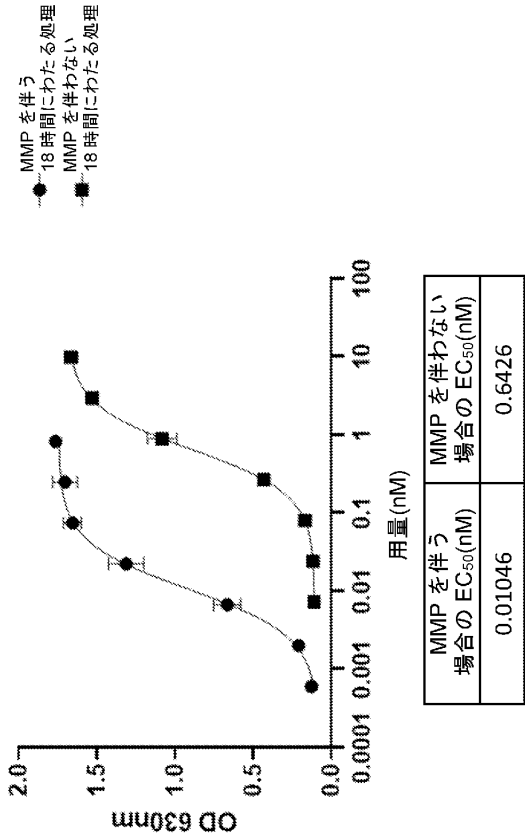
30

40

50

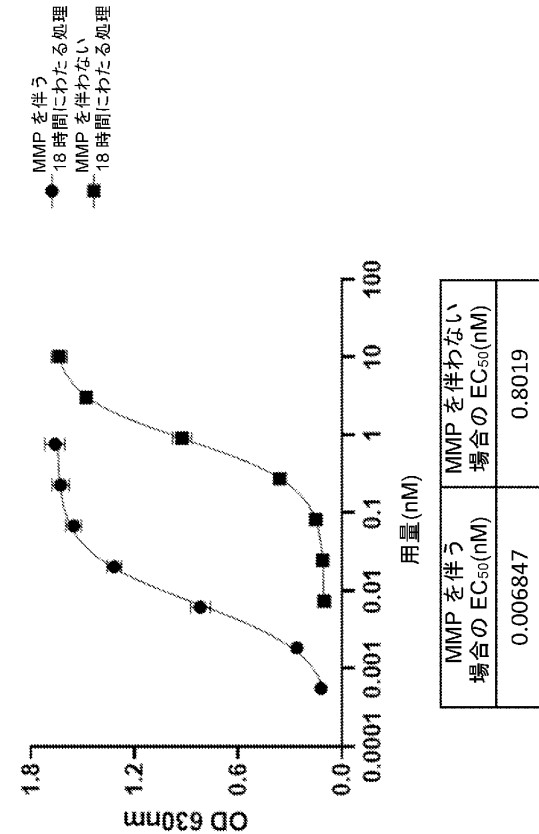
【図 1 5 S】

MMP を伴う/伴わないコンストラクト IIIIII/コンストラクト MMMMMMM



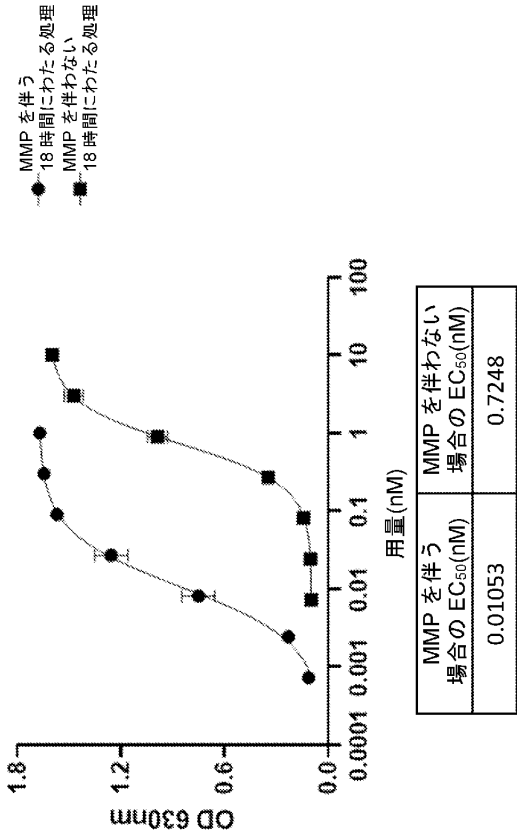
【図 1 5 T】

MMP を伴う/伴わないコンストラクト KKKKKKK/コンストラクト MMMMMMM

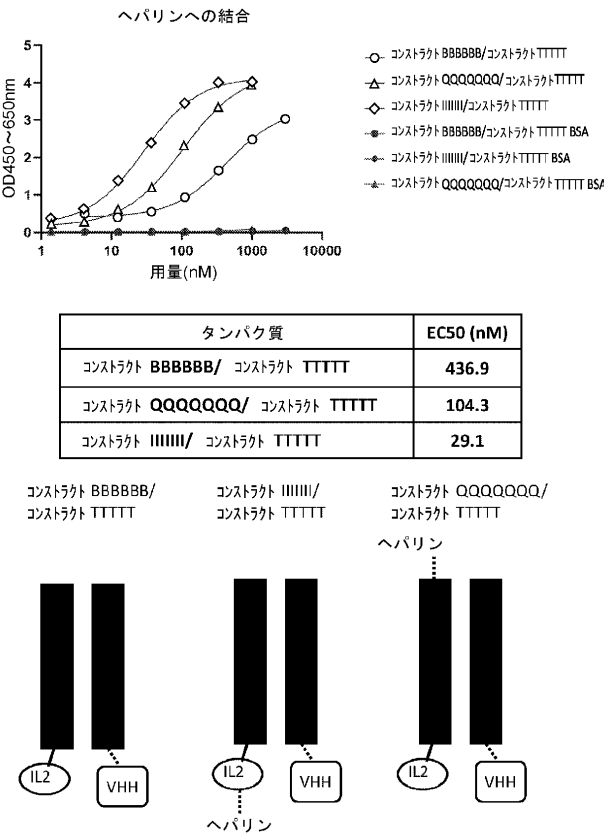


【図 1 5 U】

MMP を伴う/伴わないコンストラクト LLLLLLL/コンストラクト MMMMMMM



【図 1 5 V】



10

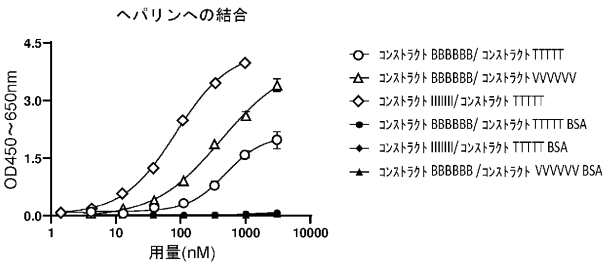
20

30

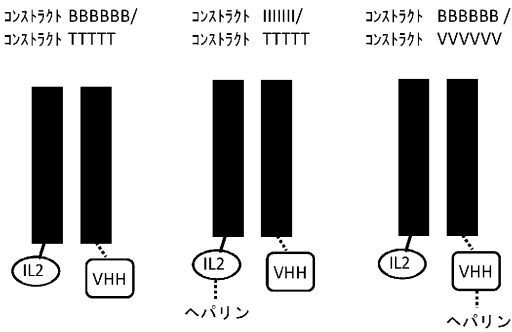
40

50

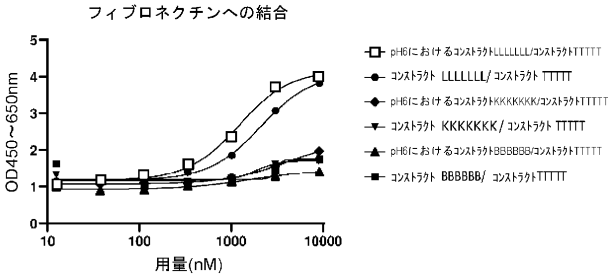
【図 1 5 W】



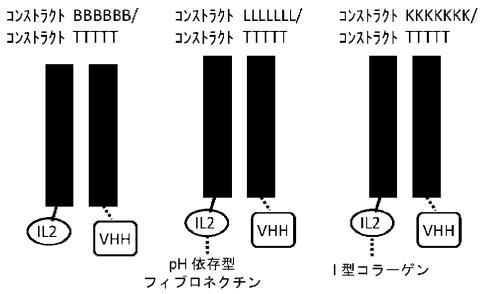
タンパク質	EC50 (nM)
コンストラクト BB BBBB/ コンストラクト TTTTT	491.8
コンストラクト IIIIII/ コンストラクト TTTTT	84.3
コンストラクト BB BBBB/ コンストラクト VVVVV	424.8



【図 1 5 X】

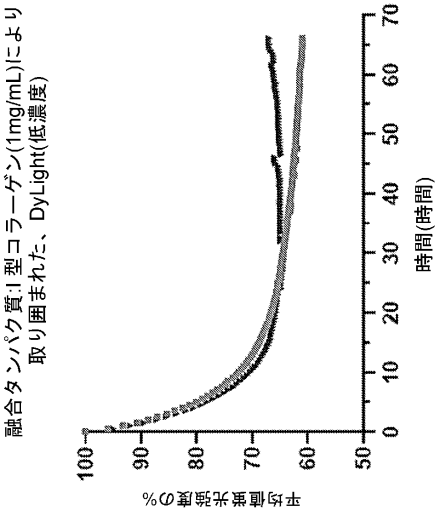


タンパク質	EC50 (nM)	配列
コンストラクトBB BBBB/コンストラクトTTTTT	該当なし	Fcノ プ-MMP-huIL2 (C125S)/Fcホール-B2G1
コンストラクトKKKKKKK/コンストラクトTTTTT	該当なし	Fcノ プ-MMP-huIL2 (C125S)-I型 コラーゲン/ Fcホール-B2G1
コンストラクトLLLLLLL/コンストラクトTTTTT	pH 7.4 2102 pH 6 1219	Fcノ プ-MMP-huIL2 (C125S)-フィブロネクチン/Fcホール-B2G1



【図 1 5 Y】

■ コンストラクト BB BBBB/コンストラクト TTTTT
▼ コンストラクト KKKKKKK/コンストラクト TTTTT



10

20

30

40

50

【配列表】
2024528660000001.xml

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/073970

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07K14/55 C07K14/715 A61P35/00 C07K16/00 A61K47/65
ADD. C07K19/00 A61K38/00

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)

A61P A61K C07K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021/016599 A1 (TRUTINO BIOSCIENCES INC [US]) 28 January 2021 (2021-01-28) paragraph [0115]; claims 1-97; figures 1A, 2A; compound Construct B; sequence 101 -----	1-335
X	WO 2019/246392 A1 (CUGENE INC [US]) 26 December 2019 (2019-12-26) claims 1-20, 22-47; figures 1, 2 -----	1
X	WO 2015/042707 A1 (MEDICENNA THERAPEUTICS PTE LTD [SG]; MERCHANT FAHAR [CA]) 2 April 2015 (2015-04-02) paragraphs [0075], [0076]; claims 1-3, 13 -----	1
X	WO 2019/222295 A1 (WEREWOLF THERAPEUTICS INC [US]; WINSTON WILLIAM [US] ET AL.) 21 November 2019 (2019-11-21) claims 1, 2; figure 6 ----- -/-	1

☒ 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

13 October 2022

Date of mailing of the international search report

12/12/2022

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schmidt-Yodlee, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2022/073970

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

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☒ forming part of the international application as filed.
- b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)).
- ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/073970**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: **1-317, 320-335(all partially)**
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:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
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).

10

20

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:

see additional 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 an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.:
1-335 (partially)

30

40

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/073970

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020/132574 A1 (CENTRYMED PHARMACEUTICAL INC [US]) 25 June 2020 (2020-06-25) claims 1,7,8; figure 1A -----	1
X	XIAOYING CHEN ET AL: "Fusion protein linkers: Property, design and functionality", NIH PUBLIC ACCESS AUTHOR MANUSCRIPT, 1 October 2013 (2013-10-01), pages 1-32, XP055341428, DOI: 10.1016/j.addr.2012.09.039 abstract section 3.3; figures 2,3; tables 2,3 -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/073970

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2021016599 A1	28-01-2021	EP 4004026 A1	01-06-2022
		US 2022267400 A1	25-08-2022
		WO 2021016599 A1	28-01-2021
WO 2019246392 A1	26-12-2019	AU 2019288484 A1	21-01-2021
		CA 3102823 A1	26-12-2019
		CN 112654633 A	13-04-2021
		EP 3810624 A1	28-04-2021
		JP 2021528493 A	21-10-2021
		KR 20210038548 A	07-04-2021
		US 2021139553 A1	13-05-2021
		WO 2019246392 A1	26-12-2019
WO 2015042707 A1	02-04-2015	CA 2925421 A1	02-04-2015
		CN 105722860 A	29-06-2016
		EP 3049445 A1	03-08-2016
		JP 2016533167 A	27-10-2016
		JP 2020005655 A	16-01-2020
		US 2016229901 A1	11-08-2016
		US 2021246183 A1	12-08-2021
		WO 2015042707 A1	02-04-2015
WO 2019222295 A1	21-11-2019	AU 2019271148 A1	24-12-2020
		BR 112020023160 A2	02-02-2021
		CA 3100007 A1	21-11-2019
		CN 113840832 A	24-12-2021
		EP 3794024 A1	24-03-2021
		JP 2021524757 A	16-09-2021
		KR 20210021467 A	26-02-2021
		SG 11202011349P A	30-12-2020
		US 2020040052 A1	06-02-2020
		US 2020283490 A1	10-09-2020
		US 2021403524 A1	30-12-2021
		US 2022056096 A1	24-02-2022
		WO 2019222295 A1	21-11-2019
WO 2020132574 A1	25-06-2020	CN 113260379 A	13-08-2021
		CN 113603783 A	05-11-2021
		EP 3897719 A1	27-10-2021
		EP 3954707 A1	16-02-2022
		US 2021388118 A1	16-12-2021
		WO 2020132574 A1	25-06-2020

International Application No. PCT/US2022 /073970

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-335 (partially)

linker polypeptide comprising an amino acid sequence having at least 80% sequence identity with SEQ ID NO: 800; pharmaceutical composition comprising said linker polypeptide, its medical use, methods, nucleic acid, expression vector and host cell

2-49. claims: 1-335 (partially)

linker polypeptide comprising an amino acid sequence having at least 80% sequence identity with any one of SEQ ID NO: 801 (invention 2) to SEQ ID NO: 848 (invention 49); pharmaceutical composition comprising said linker polypeptide, its medical use, methods, nucleic acid, expression vector and host cell

50-66. claims: 1-335 (partially)

linker polypeptide comprising an amino acid sequence having at least 80% sequence identity with any one of SEQ ID NO: 1024 (invention 50) to SEQ ID NO: 1041 (invention 66); pharmaceutical composition comprising said linker polypeptide, its medical use, methods, nucleic acid, expression vector and host cell

International Application No. PCT/US2022 /073970

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 1-317, 320-335(all partially)

The reasons as to why a meaningful complete search cannot be carried out are specified in the explanations with regard to the citations of the documents to be relevant and/or scope of the search.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guidelines C-IV, 7.2), should the problems which led to the Article 17(2) PCT declaration be overcome.

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

4 H 0 4 5

C 0 7 K 16/24 (2006.01)
 C 1 2 N 15/63 (2006.01)
 C 1 2 N 15/12 (2006.01)
 C 1 2 N 15/13 (2006.01)
 C 1 2 N 1/15 (2006.01)
 C 1 2 N 1/19 (2006.01)
 C 1 2 N 1/21 (2006.01)
 C 1 2 N 5/10 (2006.01)
 C 1 2 P 21/02 (2006.01)
 A 6 1 K 47/65 (2017.01)
 A 6 1 K 47/68 (2017.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 K 45/06 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/04 (2006.01)
 A 6 1 K 39/395 (2006.01)
 A 6 1 K 38/38 (2006.01)

C 0 7 K 16/24
 C 1 2 N 15/63
 C 1 2 N 15/12
 C 1 2 N 15/13
 C 1 2 N 1/15
 C 1 2 N 1/19
 C 1 2 N 1/21
 C 1 2 N 5/10
 C 1 2 P 21/02
 A 6 1 K 47/65
 A 6 1 K 47/68
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 K 45/06
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 35/04
 A 6 1 K 39/395
 A 6 1 K 38/38

Z

C

Y

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,N
 E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
 CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,J
 M,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,T
 H,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. B R I J

2. T W E E N

弁理士 白江 雄介

(72)発明者 キム, フィリップ エス

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州サンディエゴ、ハエネケンズ・ストリート 1 0 1 7 9
 、ナンバー 1 0 1

(72)発明者 ラングレー, エマ

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州サンディエゴ、ハエネケンズ・ストリート 1 0 1 7 9
 、ナンバー 1 0 1

(72)発明者 ルー, シエン

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州サンディエゴ、ハエネケンズ・ストリート 1 0 1 7 9
 、ナンバー 1 0 1

(72)発明者 リウ, シンジュン

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州サンディエゴ、ハエネケンズ・ストリート 1 0 1 7 9
 、ナンバー 1 0 1

(72)発明者 リー・チェン

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州サンディエゴ、ハエネケンズ・ストリート 1 0 1 7 9
 、ナンバー 1 0 1

F ターム (参考) 4B064 AG01 AG26 AG27 CA19 CC24 CE12 DA01

4B065 AA01X AA57X AA83X AA87X AA90X AA90Y AB01 AC14 BA02 CA24
 CA25 CA44

4C076 AA95 CC27 CC41 EE41 EE59

4C084 AA02 AA17 AA20 BA01 DA37 MA02 NA05 NA13 NA14 ZB261
 ZB262 ZC75

4C085 AA21 BB01 BB31 BB41 CC22 EE01 EE03

F ターム (参考)

4H045 AA10 AA11 AA20 AA30 BA10 BA41 CA40 DA75 DA76 EA20
FA74 GA26