

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7557465号  
(P7557465)

(45)発行日 令和6年9月27日(2024.9.27)

(24)登録日 令和6年9月18日(2024.9.18)

|                         |                                  |          |                                                                                                     |
|-------------------------|----------------------------------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (51)国際特許分類              |                                  | F I      |                                                                                                     |
| C 0 7 K                 | 19/00 (2006.01)                  | C 0 7 K  | 19/00 Z N A                                                                                         |
| C 0 7 K                 | 14/54 (2006.01)                  | C 0 7 K  | 14/54                                                                                               |
| C 0 7 K                 | 14/715 (2006.01)                 | C 0 7 K  | 14/715                                                                                              |
| C 0 7 K                 | 16/00 (2006.01)                  | C 0 7 K  | 16/00                                                                                               |
| C 1 2 N                 | 15/62 (2006.01)                  | C 1 2 N  | 15/62 Z                                                                                             |
| 請求項の数 29 (全259頁) 最終頁に続く |                                  |          |                                                                                                     |
| (21)出願番号                | 特願2021-534270(P2021-534270)      | (73)特許権者 | 521258142                                                                                           |
| (86)(22)出願日             | 令和1年12月13日(2019.12.13)           |          | プロヴィヴァ セラピューティクス (ホ<br>ン コン) リミテッド                                                                  |
| (65)公表番号                | 特表2022-513888(P2022-513888<br>A) |          | 中華人民共和国 香港, アドミラルティ<br>, クイーンズウェイ, ナンバー 8 9 ,<br>タワー トゥー, リッポー センター,<br>4 ティーエイチ フロア, ユニット 4<br>1 7 |
| (43)公表日                 | 令和4年2月9日(2022.2.9)               | (74)代理人  | 100078282                                                                                           |
| (86)国際出願番号              | PCT/US2019/066287                |          | 弁理士 山本 秀策                                                                                           |
| (87)国際公開番号              | WO2020/123980                    | (74)代理人  | 100113413                                                                                           |
| (87)国際公開日               | 令和2年6月18日(2020.6.18)             |          | 弁理士 森下 夏樹                                                                                           |
| 審査請求日                   | 令和4年11月28日(2022.11.28)           | (74)代理人  | 100181674                                                                                           |
| (31)優先権主張番号             | 62/779,793                       |          | 弁理士 飯田 貴敏                                                                                           |
| (32)優先日                 | 平成30年12月14日(2018.12.14)          | (74)代理人  | 100181641                                                                                           |
| (33)優先権主張国・地域又は機関       | 米国(US)                           |          | 最終頁に続く                                                                                              |

(54)【発明の名称】 I L - 1 5 組成物およびその使用方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

第1のポリペプチドおよび第2のポリペプチドを含む活性化可能なプロタンパク質のホモ二量体であって、前記第1のおよび第2のポリペプチドは各々、N末端からC末端に、第1のリンカーを介してI L - 1 5 またはそのバリエントに作動可能に連結されたマスキング部分を含み、前記I L - 1 5 またはそのバリエントは、第2のリンカーを介してI L - 1 5 R α またはそのバリエントに連結され、前記第1のポリペプチドのマスキング部分は、前記第2のポリペプチドの前記マスキング部分と1つもしくは複数の共有結合性ジスルフィド結合を形成し、前記マスキング部分は、抗体定常 ( F c ) 領域の C H 2 C H 3 ドメインを含み、前記マスキング部分は、前記プロタンパク質の活性部分をマスクし、前記第1のおよび第2のポリペプチド両方の前記第2のリンカーは、プロテアーゼの切断部位を含む切断可能なリンカーである、活性化可能なプロタンパク質のホモ二量体。

【請求項2】

前記第1のおよび第2のポリペプチド中の前記マスキング部分が、抗原に結合しない、請求項1に記載の活性化可能なプロタンパク質のホモ二量体。

【請求項3】

前記第1のおよび第2のポリペプチド中の前記マスキング部分が、抗原に結合し、かつ抗原結合性ドメインを含む、請求項1に記載の活性化可能なプロタンパク質のホモ二量体。

【請求項4】

前記第1のおよび第2のポリペプチド中の前記マスキング部分が、抗体定常 ( F c ) 領

域の C H 1 C H 2 C H 3 ドメインを含む、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質のホモ二量体。

【請求項 5】

前記第 1 のおよび第 2 のポリペプチド中の前記マスキング部分が、前記抗原結合性ドメインと、抗体定常 (F c) 領域の C H 2 C H 3 または C H 1 C H 2 C H 3 ドメインとの融合物を含む、請求項 3 に記載の活性化可能なプロタンパク質のホモ二量体。

【請求項 6】

前記抗体 F c 領域が、I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g D、I g A、および I g M から選択される免疫グロブリンクラスに由来する、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質のホモ二量体。

10

【請求項 7】

前記抗原結合性ドメインが、可変重鎖ドメイン (V H)、重鎖抗体由来の可変ドメイン (V H H) または抗原特異的ペプチドである、請求項 3 に記載の活性化可能なプロタンパク質のホモ二量体。

【請求項 8】

前記抗原結合性ドメインが、抗体軽鎖 (L C) および抗体重鎖 (H C) を含む、請求項 3 に記載の活性化可能なプロタンパク質のホモ二量体。

【請求項 9】

前記プロテアーゼが、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、もしくはアスパラギン酸プロテアーゼまたはそれらの任意の組合せから選択される、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質のホモ二量体。

20

【請求項 10】

前記プロテアーゼの切断部位が、MMP 1、MMP 2、MMP 3、MMP 4、MMP 5、MMP 6、MMP 7、MMP 8、MMP 9、MMP 10、MMP 11、MMP 12、MMP 13、MMP 14、T E V、マトリプターゼ、u P A、F A P、レグマイン、P S A、カリクレイン、カテプシン A またはカテプシン B プロテアーゼによって切断可能である、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質のホモ二量体。

【請求項 11】

前記第 1 のおよび／または第 2 のポリペプチド中の前記マスキング部分が、i n v i t r o または i n v i v o で、前記第 1 のおよび／または第 2 のポリペプチド中の I L - 1 5 / I L - 1 5 R α の複合体の、リンパ球または血液細胞の表面に存在する I L - 1 5 R β / γ C への結合を妨げる、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質のホモ二量体。

30

【請求項 12】

前記活性化可能なプロタンパク質のホモ二量体中の前記第 1 のおよび／または第 2 のポリペプチドのいずれか一方中の前記マスキング部分の切断が、前記活性化可能なプロタンパク質のホモ二量体の部分活性化をもたらす、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質のホモ二量体。

【請求項 13】

前記活性化可能なプロタンパク質のホモ二量体中の前記第 1 のおよび第 2 のポリペプチド両方の中の前記マスキング部分の切断が、I L - 1 5 / I L - 1 5 R α またはそのバリエーションの活性複合体への前記活性化可能なプロタンパク質のホモ二量体の完全活性化をもたらす、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質のホモ二量体。

40

【請求項 14】

前記 I L - 1 5 またはそのバリエーションが、ヒト I L - 1 5 またはそれに由来するアミノ酸突然変異体である、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質のホモ二量体。

【請求項 15】

前記 I L - 1 5 R α またはそのバリエーションが、ヒト I L - 1 5 R α、切断型ヒト I L -

50

15 R $\alpha$ またはヒト IL-15 R $\alpha$ に由来するアミノ酸突然変異体を含む、請求項1～12のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質のホモ二量体。

【請求項16】

前記 IL-15 / IL-15 R $\alpha$ またはそのバリエーションが、ヒト IL-15 またはそれに由来するアミノ酸突然変異体およびヒト IL-15 R $\alpha$ 、切断型ヒト IL-15 R $\alpha$ またはヒト IL-15 R $\alpha$ に由来するアミノ酸突然変異体を含む、請求項1～13のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質のホモ二量体。

【請求項17】

前記活性化可能なプロタンパク質のホモ二量体が、配列番号320、326、または332に対して少なくとも90%の同一性を有するそれらのバリエーションを含む、配列番号320、326、または332に示されるアミノ酸配列を含む、請求項1～16のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質のホモ二量体。

【請求項18】

前記第1のおよび第2のポリペプチドの融合タンパク質である、請求項1～17のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質のホモ二量体。

【請求項19】

請求項1～18のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質のホモ二量体をコードする組換え核酸分子。

【請求項20】

請求項19に記載の組換え核酸分子を含むベクター。

【請求項21】

請求項1～18のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質のホモ二量体および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項22】

対象におけるがんの処置における使用のための、請求項1～18のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質のホモ二量体を含む組成物または請求項21に記載の医薬組成物であって、投与に続いて、がん性組織においてプロテアーゼ切断によって前記活性化可能なプロタンパク質のホモ二量体が活性化される、組成物。

【請求項23】

対象における抗腫瘍免疫応答の誘発または増強における使用のための、請求項1～18のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質のホモ二量体を含む組成物または請求項21に記載の医薬組成物であって、投与に続いて、前記腫瘍においてプロテアーゼ切断によって前記活性化可能なプロタンパク質のホモ二量体が活性化される、組成物。

【請求項24】

対象においてがんを処置するための医薬の調製における、請求項1～18のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質のホモ二量体または請求項21に記載の医薬組成物の使用であって、投与に続いて、がん性組織においてプロテアーゼ切断によって前記活性化可能なプロタンパク質のホモ二量体が活性化される、使用。

【請求項25】

対象において抗腫瘍免疫応答を誘発または増強するための医薬の調製における、請求項1～18のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質のホモ二量体または請求項21に記載の医薬組成物の使用であって、投与に続いて、腫瘍においてプロテアーゼ切断によって前記活性化可能なプロタンパク質のホモ二量体が活性化される、使用。

【請求項26】

*in vitro*または*in vivo*で、前記第1のおよび前記第2のポリペプチド中の前記 IL-15 / IL-IL-15 R $\alpha$ 複合体が、リンパ球または血液細胞の表面に存在する IL-15 R $\beta$  /  $\gamma$ Cに結合できるように、プロテアーゼ切断が、前記活性化可能なプロタンパク質のホモ二量体中の前記マスキング部分を部分的にまたは完全に除去する、請求項22または23に記載の使用のための組成物。

【請求項27】

10

20

30

40

50

前記対象が、前立腺がん、結腸がん、腎癌腫、黒色腫、肺がん、乳がん、甲状腺がん、膀胱がん、胃および食道がん、膵臓がん、肝臓がん、脳がん、頭頸部がん、神経芽細胞腫、軟部組織癌腫、リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫およびそれからの任意の転移から選択されるがんを有する、請求項 22 または 23 に記載の使用のための組成物。

【請求項 28】

*in vitro* または *in vivo* で、前記第 1 のおよび前記第 2 のポリペプチド中の前記 IL-15 / IL-15 R $\alpha$  複合体が、リンパ球または血液細胞の表面に存在する IL-15 R $\beta$  /  $\gamma$  C に結合できるように、プロテアーゼ切断が、前記活性化可能なプロタンパク質のホモ二量体中の前記マスキング部分を部分的にまたは完全に除去する、請求項 24 または 25 に記載の使用。

10

【請求項 29】

前記対象が、前立腺がん、結腸がん、腎癌腫、黒色腫、肺がん、乳がん、甲状腺がん、膀胱がん、胃および食道がん、膵臓がん、肝臓がん、脳がん、頭頸部がん、神経芽細胞腫、軟部組織癌腫、リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫およびそれからの任意の転移から選択されるがんを有する、請求項 24 または 25 に記載の使用。

【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、米国特許法第 119 条の下で、参照によりその全文で組み込まれる 2018 年 12 月 14 日に提出された米国特許出願第 62 / 779, 793 号の優先権を主張する。配列表に関する陳述

20

【0002】

本出願と関連する配列表は、紙のコピーの代わりにテキスト形式で提供され、参照により本明細書に組み込まれる。配列表を含有するテキストファイルの名称は、VIVA\_001\_01WO\_ST25.txt である。テキストファイルは、約 1,733 KB であり、2019 年 12 月 14 日に作成され、EFS-Web を介して電子的に提出されている。

【背景技術】

【0003】

IL-15 は、無数の免疫機能を誘導し、調節すると実証されている多面的サイトカインである。特に、IL-15 は、リンパ球発達ならびに自然免疫細胞の末梢維持ならびに T 細胞、具体的には、ナチュラルキラー (NK) および CD8 + T 細胞集団の免疫記憶にとって重要である。しかし、IL-15 は、CD4 + CD25 + FOXP3 + 制御性 T 細胞 (Treg) の維持を促進しないが、IL-2 は、その発達を誘導すると実証されており、IL-15 は、IL-2 媒介性活性化誘導細胞死 (AICD) からエフェクター T 細胞を保護することが示されている。これらの理由のために、IL-15 は、長期の抗腫瘍免疫にとって高い治療可能性を有すると長く推定されてきた。IL-15 は、インターロイキン IL-2、IL-4、IL-7、IL-9 および IL-21 からなるサイトカインのファミリーに属する 4 $\alpha$ -ヘリックスタンパク質である。IL-15 は、IL-2 と共有される IL-2 / IL-15 受容体  $\beta$  (IL-15 R $\beta$ ) (CD122) サブユニットおよびさらなるファミリーメンバーのすべてによっても利用される共通のガンマ鎖 ( $\gamma$  C) (CD132) 受容体サブユニットから構成される受容体複合体を介してシグナル伝達する。IL-15 シグナル伝達においてそれ自体は決定的な直接的な役割を有さないが、IL-15 R $\alpha$  は、IL-15 サイトカイン-受容体複合体の重大な構成成分である。IL-15 R $\alpha$  は、細胞質を通る小胞体 (ER) からの IL-15 輸送および細胞表面での IL-15 / IL-15 R $\alpha$  複合体の提示を促進する、IL-15 に対して極めて高い親和性を有する膜貫通タンパク質である。IL-15 / IL-15 R $\alpha$  は、細胞質中および細胞表面発現で会合したままであることに加え、細胞外空間へも複合体として切断され得る。

30

40

50

## 【0004】

IL-15/IL-15R $\alpha$ 複合体は細胞表面で発現されると、IL-15R $\beta$ / $\gamma$ Cを介してトランスで隣接する細胞または対抗する細胞を刺激し得る。この種のサイトカイン刺激は、細胞-細胞接触を必要とし、トランス提示と呼ばれる。定常状態条件下で、トランス提示は、CD8 T細胞、NK細胞、NKT細胞および上皮内リンパ球のIL-15媒介性発達およびホメオスタシスの主な作用様式であると考えられる。トランス提示は、特定の細胞種へのIL-15の細胞によって指示される送達を提供することによって、分泌されたサイトカインのものよりも厳格な調節を提供する。それにもかかわらず、可溶性(s)IL-15/IL-15R $\alpha$ 複合体もまた、さまざまな炎症性シグナル、例えば、TLRライゲーション、I型インターフェロンおよびCD40ライゲーションに応じて細胞表面から切断される。sIL-15複合体のこの生成は、一般に、本来一過性であり、より早期の免疫応答を支持するためのIL-15活性の短命であるが、強力なバーストを提供し得る。これらの状況の両方において、IL-15のIL-15R $\alpha$ 結合は、IL-15送達のためのプラットフォームであるだけでなく、IL-15の半減期も増大し、IL-15R $\beta$ / $\gamma$ Cに対するIL-15の親和性を増大する場合もある。実際、sIL-15複合体は、会合していないrIL-15と比較して、IL-15応答を刺激するその能力が優れているとわかっている。このことが、IL-15に多くの注目を集め、治療有効性について現在調べられているsIL-15複合体の複数の製剤の生成を引き起こした。

10

## 【0005】

がん患者におけるIL-15の免疫効果は、調べられており、NK細胞の拡大増殖を誘導すると実証されており、ヒトにおいて投与後に $\gamma\delta$ T細胞およびCD8+T細胞の増殖を著しく増大した。

20

## 【0006】

IL-15は、その有望な抗腫瘍免疫能にもかかわらず、短い半減期を示すとわかっており、*in vivo*で生物学的応答を達成するためには高用量が必要であり、それによって結果として、患者において臨床毒性が生じ、抗腫瘍応答が制限された。がんおよび慢性感染症の免疫療法において治療有効性を増大し、IL-15の使用を容易にするために、いくつかの企業がIL-15およびIL-15誘導体を現在開発しているが、言及された薬物候補の主な欠点が存在する：(1)免疫系の過剰活性化を最初に引き起こす高い血清Cmax、(2)IL-15の小さい分子サイズ(13~14kD)または多数の、IL-15のIL-15受容体もしくはIL-15Fc融合タンパク質を発現する免疫細胞による異化による短いPK、(3)短いPK、腫瘍標的化の欠如または無効な腫瘍標的化による標的腫瘍における不十分な蓄積および(4)正常組織における望ましくない蓄積および免疫活性化。

30

## 【0007】

本発明は、がん組織または腫瘍内で活性化されるインターロイキン15(IL-15)を含む活性化可能なプロタンパク質を提供することによって上記された問題のすべてを解決する。このプラットフォームは、がん免疫療法のために現在開発されているIL-15およびその誘導体の欠点に対処する可能性を有する。

40

## 【発明の概要】

## 【課題を解決するための手段】

## 【0008】

一態様では、本発明は、第1のポリペプチドおよび第2のポリペプチドを含む活性化可能なプロタンパク質であって、第1のおよび第2のポリペプチドは各々、C末端の第1のリンカーを介してIL-15またはそのバリエーションに作動可能に連結されたマスキング部分を含み、IL-15またはそのバリエーションは、IL-15R $\alpha$ またはそのバリエーションにC末端の第2のリンカーを介して連結され、マスキング部分は、プロタンパク質の活性部分をマスクする、活性化可能なプロタンパク質に関する。

## 【0009】

50

一態様では、本発明は、第1のポリペプチドおよび第2のポリペプチドを含む活性化可能なプロタンパク質であって、第1のおよび第2のポリペプチドは各々、C末端の第1のリンカーを介してILE-15R $\alpha$ またはそのバリエーションに作動可能に連結されたILE-15またはそのバリエーションを含み、ILE-15R $\alpha$ またはそのバリエーションは、C末端の第2のリンカーを介して第1のおよび第2のポリペプチドの各々に存在するマスキング部分に連結され、マスキング部分は、プロタンパク質の活性部分をマスクする、活性化可能なプロタンパク質に関する。

【0010】

関連態様では、第1のもしくは第2のポリペプチド上の、または第1のおよび第2のポリペプチド両方の第1のリンカーは、切断可能なリンカーである。別の関連態様では、第1のもしくは第2のポリペプチドの、または第1のおよび第2のポリペプチド両方の第2のリンカーは、切断可能なリンカーである。

10

【0011】

関連態様では、第1のポリペプチド中のILE-15またはそのバリエーションおよびILE-15R $\alpha$ またはそのバリエーションならびに第2のポリペプチド中のILE-15またはそのバリエーションおよびILE-15R $\alpha$ またはそのバリエーションは、1つまたは複数のCys置換突然変異を含む。

【0012】

別の関連態様では、1つまたは複数のCys置換突然変異を含む第1のポリペプチド中のILE-15またはそのバリエーションは、第2のポリペプチド中の1つまたは複数のCys置換突然変異を含むILE-15R $\alpha$ またはそのバリエーションとジスルフィド結合を形成する。別の実施形態では、1つまたは複数のCys置換突然変異を含む第2のポリペプチド中のILE-15またはそのバリエーションは、第1のポリペプチド中の1つまたは複数のCys置換突然変異を含むILE-15R $\alpha$ またはそのバリエーションとジスルフィド結合を形成する。

20

【0013】

関連態様では、プロタンパク質は、二量体プロタンパク質である。別の関連態様では、二量体プロタンパク質は、各々、N末端からC末端に、第1のリンカーを介してILE-15またはそのバリエーションに連結されたマスキング部分を含む第1のポリペプチドおよび第2のポリペプチドを含み、ILE-15またはそのバリエーションは、第2のリンカーを介してILE-15R $\alpha$ またはそのバリエーションに連結され、第1のポリペプチドのマスキング部分は、共有結合性ジスルフィド結合を形成するか、または非共有結合性結合が、第2のポリペプチドのマスキング部分に融合される。別の関連態様では、二量体プロタンパク質は、各々、N末端からC末端に、第1のリンカーを介してILE-15またはそのバリエーションに連結されたマスキング部分を含む第1のポリペプチドおよび第2のポリペプチドを含み、ILE-15またはそのバリエーションは、第2のリンカーを介してILE-15R $\alpha$ またはそのバリエーションに連結され、第1のポリペプチドのマスキング部分は、第2のポリペプチドのマスキング部分と1つもしくは複数のジスルフィド結合または非共有結合性結合を形成する。一実施形態では、二量体プロタンパク質は、天然ILE-15と比較して著しく低減された生物活性を含む。別の実施形態では、二量体タンパク質は、二量体プロタンパク質中に存在するILE-15またはそのバリエーションの活性を回復させるためにプロテアーゼ切断によって活性化可能である。

30

40

【0014】

関連態様では、本明細書において開示される活性化可能なプロタンパク質をコードする組換え核酸分子が提供される。別の関連態様では、活性化可能なプロタンパク質をコードする組換え核酸分子を含むベクターが提供される。

【0015】

関連態様では、本明細書において開示される活性化可能なプロタンパク質および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物が提供される。

【0016】

別の態様では、本発明は、対象においてがんを処置するために、がんを有する対象に本

50

明細書において開示される活性化可能なプロタンパク質または活性化可能なプロタンパク質を含む医薬組成物を投与するステップを含む方法であって、投与に続いて、がん性組織においてプロテアーゼ切断によって活性化可能なプロタンパク質が活性化される方法に関する。別の実施形態では、活性化可能なプロタンパク質は、がん性組織においてプロテアーゼ切断に続いて、またはプロテアーゼ切断後に活性化される。

【0017】

関連態様では、本発明は、対象において抗腫瘍免疫応答を誘発または増強するために、それを必要とする対象に本明細書において開示される活性化可能なプロタンパク質または活性化可能なプロタンパク質を含む医薬組成物を投与するステップを含む方法であって、投与に続いて、腫瘍においてプロテアーゼ切断によって活性化可能なプロタンパク質が活性化される方法に関する。別の実施形態では、活性化可能なプロタンパク質は、腫瘍においてプロテアーゼ切断に続いて、またはプロテアーゼ切断後に活性化される。

10

【0018】

別の態様では、本発明は、対象においてがんを処置するための、本明細書において開示される活性化可能なプロタンパク質または活性化可能なプロタンパク質を含む医薬組成物の使用であって、活性化可能なプロタンパク質またはそれを含む医薬組成物を投与するステップを含み、投与に続いて、がん性組織においてプロテアーゼ切断によって活性化可能なプロタンパク質が活性化される使用に関する。

【0019】

別の態様では、本発明は、対象において抗腫瘍免疫応答を誘発または増強するための、本明細書において開示される活性化可能なプロタンパク質または活性化可能なプロタンパク質を含む医薬組成物の使用であって、活性化可能なプロタンパク質または医薬組成物を投与するステップを含み、投与に続いて、腫瘍においてプロテアーゼ切断によって活性化可能なプロタンパク質が活性化される使用に関する。

20

【0020】

本明細書において開示される方法または使用の別の実施形態では、プロテアーゼ切断は、*in vitro*または*in vivo*で、第1のおよび第2のポリペプチド中のIL-15/IL-IL-15R $\alpha$ 複合体が、血液細胞のリンパ球の表面に存在するIL-15R $\beta$ / $\gamma$ Cに結合できるように活性化可能なプロタンパク質中のマスキング部分を部分的または完全に除去する。

30

【0021】

本発明の他の特徴および利点は、以下の詳細な説明実施例および図面から明らかとなる。しかし、本発明の趣旨および範囲内の種々の変法および改変は、この詳細な説明から当業者には明らかとなるので、本発明の実施形態を示しながらの詳細な説明および具体例は、単に例示として与えられるということは理解されるべきである。

【0022】

本発明の種々の目的および利点およびより完全な理解は、添付の図面と併せて解釈される場合に、以下の詳細な説明を、および付随する特許請求の範囲を参照することによって明らかであり、より容易に理解される：

【図面の簡単な説明】

40

【0023】

【図1-1】図1Aは、ヒトインターロイキン15 (IL-15) およびヒトインターロイキン15受容体アルファ鎖 (IL-15R $\alpha$ ) のタンパク質トポロジーを示す図である。

【0024】

【図1-2】図1Bは、ヒト\_\_IL-15\_\_LSP：長いシグナルペプチドを有するIL-15のアミノ酸配列 (1~162)、ヒト\_\_IL-15\_\_成熟：シグナルペプチドを有さないIL-15のアミノ酸配列 (49~162)、ヒト\_\_IL-15R $\alpha$ \_\_FL：シグナルペプチドに下線が引かれたIL-15R $\alpha$ の全長配列 (1~267)、ヒト\_\_IL-15R $\alpha$ -ECD：IL-15R $\alpha$ の細胞外ドメイン配列 (31~205)、ヒト\_\_IL-15R $\alpha$ -sushi+：細胞外sushiドメイン配列およびリンカー領域から最初

50

の13個のアミノ酸(31~98)、ヒト\_\_IL-15R $\alpha$ -sushi:細胞外sushiドメイン配列(31~85)を示す図である。

【0025】

【図1-3】図1Cは、その受容体IL-15R $\alpha$ (CD215)、IL-15R $\beta$ (CD122)および共通ガンマ鎖(CD132)(PDB:4GS7)との複合体中のIL-15の四次構造ならびに受容体の細胞膜および膜貫通およびシグナル伝達ドメインの概略図を示す図である。

【0026】

図1Dは、IL-15および細胞表面IL-15受容体複合体の概略図を例示する図である。

【0027】

【図2-1】図2Aは、IL-15のC末端とIL-15R $\alpha$ -sushiのN末端の間に人工可動性ペプチドリinkerを有する(ILRを形成するため)、その受容体IL-15R $\alpha$ -sushi(PDB:2Z3Q)とのIL-15複合体を例示する図である。そのシグナル伝達性IL-15R $\beta$ / $\gamma$ c受容体とのILR中のIL-15の相互作用部位は、IL-15R $\beta$ / $\gamma$ c相互作用界面に示されている。

【0028】

図2Bは、図2Aに記載されるILR融合タンパク質のホモ二量体会合を例示する図である。そのシグナル伝達性IL-15R $\beta$ / $\gamma$ c受容体とのホモ二量体ILR中のIL-15の相互作用部位は、IL-15R $\beta$ / $\gamma$ c相互作用界面に示されている。ILR融合タンパク質は、RLI融合タンパク質とは異なり、ホモ二量体形成に好都合である。

【0029】

【図2-2】図2Cは、図2Aに記載されるILR構造の概略図を例示する図である。ILR中のIL-15は、IL-15R $\beta$ / $\gamma$ c受容体に結合し、それを介してシグナル伝達できる。

【0030】

図2Dは、図2Bに記載される二量体ILR構造の概略図を例示する図である。二量体ILR中のIL-15は、IL-15R $\beta$ / $\gamma$ c受容体に結合し、それを介してシグナル伝達できる。

【0031】

【図3-1】図3Aは、ILR(図2Bに記載される)のC末端の、融合部分のN末端への融合物を例示する図である。図2Bに記載される構造と同様に、この融合物も二量体形成に好都合である。そのシグナル伝達性IL-15R $\beta$ / $\gamma$ c受容体とのホモ二量体ILR中のIL-15の相互作用部位は、IL-15R $\beta$ / $\gamma$ c相互作用界面に示されている。

【0032】

図3Bは、図3Aに記載される二量体融合物構造の概略図を例示する図である。二量体ILR中のIL-15は、IL-15R $\beta$ / $\gamma$ c受容体に結合し、それを介してシグナル伝達できる。この二量体融合物中のIL-15は、IL-15R $\beta$ / $\gamma$ c受容体に結合し、それを介してシグナル伝達できる。

【0033】

図3Cは、図3Aおよび3Bに記載されるタンパク質のタンパク質配列モチーフおよび立体配置の図を例示する図である。

【0034】

【図3-2】図3Dは、ILR(図2Bに記載される)のN末端の、融合部分(マスキング部分)のC末端への融合物を例示する図である。図2Bに記載される構造と同様に、この融合物も、二量体形成に好都合である。そのシグナル伝達性IL-15R $\beta$ / $\gamma$ c受容体とのホモ二量体ILR中のIL-15の相互作用部位は、IL-15R $\beta$ / $\gamma$ c相互作用界面に示されている。

【0035】

図3Eは、図3Dに記載される二量体融合物構造の概略図を例示する図である。二量体I

10

20

30

40

50

ILR中のIL-15は、IL-15R $\beta$ / $\gamma$ c受容体に結合し、それを介してシグナル伝達できる。この二量体融合物中のIL-15は、マスキング部分およびILRとマスキング部分の間のリンカーに起因する立体障害のために、IL-15R $\beta$ / $\gamma$ c受容体に結合し、それを介してシグナル伝達できない。

【0036】

図3Fは、図3Dおよび3Eに記載されたタンパク質のタンパク質配列モチーフおよび立体配置の図を例示する図である。

【0037】

【図3-3】図3Gは、第1のポリペプチドのIL-15R $\alpha$ のC末端にタンパク質ドメインを有する二量体融合物構造の概略図を例示する図である。

10

【0038】

図3Hは、図3Gに記載されるタンパク質のタンパク質配列モチーフおよび立体配置の図を例示する図である。

【0039】

【図3-4】図3Iは、第2のポリペプチドのIL-15R $\alpha$ のC末端にタンパク質ドメインを有する二量体融合物構造の概略図を例示する図である。

【0040】

図3Jは、図3Iに記載されるタンパク質のタンパク質配列モチーフおよび立体配置の図を例示する図である。

【0041】

20

【図3-5】図3Kは、第1のおよび第2のポリペプチドのIL-15R $\alpha$ のC末端にタンパク質ドメインを有する二量体融合物構造の概略図を例示する図である。

【0042】

図3Lは、図3Kに記載されるタンパク質のタンパク質配列モチーフおよび立体配置の図を例示する図である。

【0043】

【図4-1】図4Aは、それだけには限らないが、図3Fに記載されたものと同様のタンパク質配列モチーフおよび立体配置の図を例示する図である。第1のポリペプチドの図中のタンパク質配列モチーフのうち任意の1つまたは複数は、両矢印によって示されるように、第2のポリペプチド中の対応するモチーフと異なってもよい。図中に示されたリンカー配列は、可動性およびプロテアーゼ切断可能な、または可動性およびプロテアーゼ非切断性、またはそれらの組合せであり得る。

30

【0044】

【図4-2】図4Bは、第1のおよび第2のポリペプチド中のマスキングモチーフの例を例示する図である。第1のポリペプチド中のマスキングモチーフは、第2のポリペプチド中のマスキングモチーフと同一である場合も、異なる場合もある。第1のポリペプチドに由来するマスキングモチーフは、第2のポリペプチド中のマスキングモチーフと、非共有結合性相互作用もしくは共有結合性相互作用のいずれか、または共有結合性および非共有結合性相互作用の両方を形成し得る。

【0045】

40

【図4-3】図4C~4Dは、ILRとのポリペプチド融合物中のマスキング部分としてのFab-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (4C) および Fab-Cys-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (4D) の例を例示する図である。

【0046】

【図4-4】図4E~4Fは、ILRとのポリペプチド融合物中のマスキング部分としてのCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (4E) および Cys-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (4F) の例を例示する図である。

【0047】

【図4-5】図4G~4Hは、ILRとのポリペプチド融合物中のマスキング部分としてのCH<sub>3</sub> (4G) および Cys-CH<sub>3</sub> (4H) の例を示す図である。

【0048】

50

【図4-6】図4I～4Jは、ILRとのポリペプチド融合物中のマスキング部分としてのVH-CH1およびVL-CL（4I）ならびにVH-CH1-CysおよびVL-CL-Cys（4J）の例を示す図である。

【0049】

【図4-7】図4K～4Lは、ILRとのポリペプチド融合物中のマスキング部分としてのヘテロ二量体CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>（4K）およびヘテロ二量体Cys-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>（4L）の例を示す図である。

【0050】

【図4-8】図4M～4Nは、ILRとのポリペプチド融合物中のマスキング部分としてのロイシンジッパー（コイルドコイル）（4M）およびCys-ロイシンジッパー（コイルドコイル）（4N）の例を示す図である。

【0051】

【図4-9】図4Oは、ILRとのポリペプチド融合物中のマスキング部分としての可動性ペプチドを含有するCys（4O）の例を示す図である。

【0052】

【図5】図5は、二量体Cys-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>-ILRの概略図を示す図である。IL15Rβ/γc受容体を介したIL15シグナル伝達活性の欠如は、IL15およびIL15Rの鎖間会合が、IL15のIL15Rβ/γc相互作用部位のマスキングをもたらすIL15およびIL15Rの鎖内会合よりも好都合であるということを示唆する。

【0053】

【図6】図6は、融合ポリペプチド中の基質リンカー配列のプロテアーゼ切断による二量体Cys-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>-ILRの活性化の概略図を示す図である。リンカー1およびリンカー3のプロテアーゼ基質配列の例が示されている。リンカー中のプロテアーゼ基質配列の1つの消化（部分消化）によって、マスキング部分によって課せられた立体障害が開放され、したがって、融合物中のIL-15がIL15Rβ/γc受容体に結合し、それを介してシグナル伝達することを可能にする。両切断可能なリンカーの消化によって、Fc融合物からILRが解放され、IL15Rβ/γc受容体に向けたILRの全活性をもたらす。

【0054】

【図7】図7は、融合ポリペプチド中の基質リンカー配列のプロテアーゼ切断による二量体Cys-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>-ILRの活性化の概略図を示す図である。リンカー2およびリンカー4のプロテアーゼ基質配列の例が示されている。リンカー中の2つのプロテアーゼ基質配列のうち1つの消化は、マスキング部分によって課せられた立体障害を効率的に開放しない。したがって、IL15Rβ/γc受容体を介した融合ポリペプチドシグナル伝達を活性化するには両プロテアーゼリンカーの完全消化が必要である。

【0055】

【図8】図8は、例示的融合タンパク質の配列識別子を示す図である。

【0056】

【図9】図9A～9Fは、精製タンパク質の代表的なSDS-PAGE結果を示す図である。図上の「M」は、タンパク質標準マーカを表す。

【0057】

【図10-1】図10A～10Gは、精製タンパク質の代表的なHPLC分析結果を例示する図である。

【図10-2】図10A～10Gは、精製タンパク質の代表的なHPLC分析結果を例示する図である。

【0058】

【図11】図11A～11Bは、IL-15融合タンパク質P1185のpSTAT5細胞シグナル伝達活性の代表的な蛍光補助細胞選別（FACS）ゲーティングおよびドットプロットを例示する図である。

【0059】

10

20

30

40

50

図11C～11Dは、pSTAT5 FACSアッセイによって測定されるような、IL-15融合タンパク質の細胞シグナル伝達活性を例示する図である。

【0060】

【図12】図12A～12Cは、ヒト全血を使用する細胞シグナル伝達アッセイにおけるIL-15刺激試料の代表的なFACSゲーティングを例示する図である。

【0061】

図12D～12Fは、pSTAT5 FACSアッセイによって測定されるような、ヒト全血を使用する、IL-15融合タンパク質の細胞シグナル伝達活性を例示する図である。

【0062】

【図13-1】図13A～13Hは、比色アッセイ（Cell Counting Kit-8（CCK-8））によって決定される、M-07e増殖に対するIL15融合タンパク質の活性を例示する図である。

10

【図13-2】図13A～13Hは、比色アッセイ（Cell Counting Kit-8（CCK-8））によって決定される、M-07e増殖に対するIL15融合タンパク質の活性を例示する図である。

【図13-3】図13A～13Hは、比色アッセイ（Cell Counting Kit-8（CCK-8））によって決定される、M-07e増殖に対するIL15融合タンパク質の活性を例示する図である。

【0063】

【図14】図14Aは、IL-15刺激試料の側方散乱（SSC）および前方散乱（FSC）でのリンパ球の代表的なゲーティングを例示する図である。

20

【0064】

図14B～14Fは、IL-15融合タンパク質のヒトPBMC増殖アッセイ結果を例示する図である。

【0065】

【図15-1】図15A～15Iは、IL-15融合タンパク質のプロテアーゼ（TEV）切断を例示する図である。図上の「M」は、タンパク質標準マーカー（standard marker）を表す。

【図15-2】図15A～15Iは、IL-15融合タンパク質のプロテアーゼ（TEV）切断を例示する図である。図上の「M」は、タンパク質標準マーカー（standard marker）を表す。

30

【図15-3】図15A～15Iは、IL-15融合タンパク質のプロテアーゼ（TEV）切断を例示する図である。図上の「M」は、タンパク質標準マーカー（standard marker）を表す。

【0066】

【図16-1】図16A～16Gは、uPA、マトリプターゼ、レグマイン、MMP-2およびMMP-9を用いるIL-15融合タンパク質の切断を例示する図である。Mは、タンパク質標準マーカーを表し、Bは、プロテアーゼ切断前の試料を表し、uPAは、uPAプロテアーゼを表し、Matは、マトリプターゼプロテアーゼを表し、Lは、レグマインプロテアーゼを表し、M-2は、MMP-2プロテアーゼを表し、M-9は、MMP-9プロテアーゼを表す。赤色矢印がつけられたバンド：未切断タンパク質；桃色矢印がつけられたバンド：Fc/Fc-L15R；黄色矢印がつけられたバンド：Fc二量体；緑色矢印がつけられたバンド：L15R。

40

【図16-2】図16A～16Gは、uPA、マトリプターゼ、レグマイン、MMP-2およびMMP-9を用いるIL-15融合タンパク質の切断を例示する図である。Mは、タンパク質標準マーカーを表し、Bは、プロテアーゼ切断前の試料を表し、uPAは、uPAプロテアーゼを表し、Matは、マトリプターゼプロテアーゼを表し、Lは、レグマインプロテアーゼを表し、M-2は、MMP-2プロテアーゼを表し、M-9は、MMP-9プロテアーゼを表す。赤色矢印がつけられたバンド：未切断タンパク質；桃色矢印がつけられたバンド：Fc/Fc-L15R；黄色矢印がつけられたバンド：Fc二量体；

50

緑色矢印がつけられたバンド：L 1 5 R。

【図16-3】図16A～16Gは、uPA、マトリプターゼ、レグマイン、MMP-2およびMMP-9を用いるIL-15融合タンパク質の切断を例示する図である。Mは、タンパク質標準マーカを表し、Bは、プロテアーゼ切断前の試料を表し、uPAは、uPAプロテアーゼを表し、Matは、マトリプターゼプロテアーゼを表し、Lは、レグマインプロテアーゼを表し、M-2は、MMP-2プロテアーゼを表し、M-9は、MMP-9プロテアーゼを表す。赤色矢印がつけられたバンド：未切断タンパク質；桃色矢印がつけられたバンド：Fc/Fc-L 1 5 R；黄色矢印がつけられたバンド：Fc二量体；緑色矢印がつけられたバンド：L 1 5 R。

【0067】

【図17-1】図17A～17Bは、pSTAT5 FACSアッセイによって測定されるような、IL15融合タンパク質の細胞シグナル伝達活性を例示する図である。

【図17-2】図17A～17Bは、pSTAT5 FACSアッセイによって測定されるような、IL15融合タンパク質の細胞シグナル伝達活性を例示する図である。

【0068】

【図18-1】図18A～18Iは、比色アッセイ（Cell Counting Kit-8（CCK-8））によって決定される、M-07e増殖に対するIL15融合タンパク質の活性を示す図である。

【図18-2】図18A～18Iは、比色アッセイ（Cell Counting Kit-8（CCK-8））によって決定される、M-07e増殖に対するIL15融合タンパク質の活性を示す図である。

【図18-3】図18A～18Iは、比色アッセイ（Cell Counting Kit-8（CCK-8））によって決定される、M-07e増殖に対するIL15融合タンパク質の活性を示す図である。

【0069】

【図19】図19A～19Dは、TEVプロテアーゼ切断を伴う、および伴わないIL-15融合タンパク質P1256のヒトPBMC増殖アッセイ結果を示す。P1185は、陽性対照として使用した。消化されたP1256は、1対2のTEV対タンパク質比でTEVプロテアーゼによって37℃で一晩消化されたP1256タンパク質を表す。P1256+TEV 1-2は、増殖アッセイのために1対2のTEV対タンパク質でTEVと混合されたP1256を表す。TEV消化反応では細胞培養培地を使用した。

【0070】

【図20】図20A～20Fは、IL-15融合タンパク質のプロテアーゼ（TEV）切断を示す図である。「M」は、タンパク質標準マーカを表し、Bは、TEV切断の前のタンパク質試料を表し、Aは、TEV切断後のタンパク質試料を表す。

【0071】

【図21】図21は、pSTAT5 FACSアッセイによって測定されるような、IL15融合タンパク質の細胞シグナル伝達活性を示す図である。

【0072】

【図22-1】図22A～22Fは、比色アッセイ（Cell Counting Kit-8（CCK-8））によって決定されるような、M-07e増殖に対するIL15融合タンパク質の活性を示す図である。

【図22-2】図22A～22Fは、比色アッセイ（Cell Counting Kit-8（CCK-8））によって決定されるような、M-07e増殖に対するIL15融合タンパク質の活性を示す図である。

【0073】

【図23-1】図23A～23Fは、精製タンパク質の還元SDS-PAGE結果を示す図である。図上の「M」は、タンパク質標準マーカを表す。

【図23-2】図23A～23Fは、精製タンパク質の還元SDS-PAGE結果を示す図である。図上の「M」は、タンパク質標準マーカを表す。

10

20

30

40

50

【図 2 3 - 3】図 2 3 A ~ 2 3 F は、精製タンパク質の還元 SDS - PAGE 結果を示す図である。図上の「M」は、タンパク質標準マーカ―を表す。

【0 0 7 4】

【図 2 4 - 1】図 2 4 A ~ 2 4 F は、精製タンパク質の非還元 SDS - PAGE 結果を示す図である。図上の「M」は、タンパク質標準マーカ―を表す。

【図 2 4 - 2】図 2 4 A ~ 2 4 F は、精製タンパク質の非還元 SDS - PAGE 結果を示す図である。図上の「M」は、タンパク質標準マーカ―を表す。

【図 2 4 - 3】図 2 4 A ~ 2 4 F は、精製タンパク質の非還元 SDS - PAGE 結果を示す図である。図上の「M」は、タンパク質標準マーカ―を表す。

【0 0 7 5】

【図 2 5 - 1】図 2 5 A ~ 2 5 X は、精製タンパク質の代表的な HPLC 分析結果を例示する図である。

【図 2 5 - 2】図 2 5 A ~ 2 5 X は、精製タンパク質の代表的な HPLC 分析結果を例示する図である。

【図 2 5 - 3】図 2 5 A ~ 2 5 X は、精製タンパク質の代表的な HPLC 分析結果を例示する図である。

【図 2 5 - 4】図 2 5 A ~ 2 5 X は、精製タンパク質の代表的な HPLC 分析結果を例示する図である。

【図 2 5 - 5】図 2 5 A ~ 2 5 X は、精製タンパク質の代表的な HPLC 分析結果を例示する図である。

【図 2 5 - 6】図 2 5 A ~ 2 5 X は、精製タンパク質の代表的な HPLC 分析結果を例示する図である。

【0 0 7 6】

【図 2 6 - 1】図 2 6 A ~ 2 6 P は、IL - 1 5 融合タンパク質の切断の SDS - PAGE 結果を示す図である。図上の「M」は、タンパク質標準マーカ―を表す。「B」は、プロテアーゼ切断前のタンパク質を表す。「B - 4」は、切断前の 4 度で保存のタンパク質を表す。「B - 3 7」は、切断前の 3 7 度で保存のタンパク質を表す。「uPA」は、uPA プロテアーゼを表す。「Mat」は、マトリプターゼプロテアーゼを表す。「L」は、レグマインプロテアーゼを表す。「M - 2」は、MMP - 2 プロテアーゼを表す。「M - 9」は、MMP - 9 プロテアーゼを表す。「K 5」は、KLK - 5 プロテアーゼを表す。「K 7」は、KLK - 7 プロテアーゼを表す。

【図 2 6 - 2】図 2 6 A ~ 2 6 P は、IL - 1 5 融合タンパク質の切断の SDS - PAGE 結果を示す図である。図上の「M」は、タンパク質標準マーカ―を表す。「B」は、プロテアーゼ切断前のタンパク質を表す。「B - 4」は、切断前の 4 度で保存のタンパク質を表す。「B - 3 7」は、切断前の 3 7 度で保存のタンパク質を表す。「uPA」は、uPA プロテアーゼを表す。「Mat」は、マトリプターゼプロテアーゼを表す。「L」は、レグマインプロテアーゼを表す。「M - 2」は、MMP - 2 プロテアーゼを表す。「M - 9」は、MMP - 9 プロテアーゼを表す。「K 5」は、KLK - 5 プロテアーゼを表す。「K 7」は、KLK - 7 プロテアーゼを表す。

【図 2 6 - 3】図 2 6 A ~ 2 6 P は、IL - 1 5 融合タンパク質の切断の SDS - PAGE 結果を示す図である。図上の「M」は、タンパク質標準マーカ―を表す。「B」は、プロテアーゼ切断前のタンパク質を表す。「B - 4」は、切断前の 4 度で保存のタンパク質を表す。「B - 3 7」は、切断前の 3 7 度で保存のタンパク質を表す。「uPA」は、uPA プロテアーゼを表す。「Mat」は、マトリプターゼプロテアーゼを表す。「L」は、レグマインプロテアーゼを表す。「M - 2」は、MMP - 2 プロテアーゼを表す。「M - 9」は、MMP - 9 プロテアーゼを表す。「K 5」は、KLK - 5 プロテアーゼを表す。「K 7」は、KLK - 7 プロテアーゼを表す。

【図 2 6 - 4】図 2 6 A ~ 2 6 P は、IL - 1 5 融合タンパク質の切断の SDS - PAGE 結果を示す図である。図上の「M」は、タンパク質標準マーカ―を表す。「B」は、プロテアーゼ切断前のタンパク質を表す。「B - 4」は、切断前の 4 度で保存のタンパク質

10

20

30

40

50

を表す。「B-37」は、切断前の37度で保存のタンパク質を表す。「uPA」は、uPAプロテアーゼを表す。「Mat」は、マトリプターゼプロテアーゼを表す。「L」は、レグマインプロテアーゼを表す。「M-2」は、MMP-2プロテアーゼを表す。「M-9」は、MMP-9プロテアーゼを表す。「K5」は、KLK-5プロテアーゼを表す。「K7」は、KLK-7プロテアーゼを表す。

【図26-5】図26A~26Pは、IL-15融合タンパク質の切断のSDS-PAGE結果を示す図である。図上の「M」は、タンパク質標準マーカ―を表す。「B」は、プロテアーゼ切断前のタンパク質を表す。「B-4」は、切断前の4度で保存のタンパク質を表す。「B-37」は、切断前の37度で保存のタンパク質を表す。「uPA」は、uPAプロテアーゼを表す。「Mat」は、マトリプターゼプロテアーゼを表す。「L」は、レグマインプロテアーゼを表す。「M-2」は、MMP-2プロテアーゼを表す。「M-9」は、MMP-9プロテアーゼを表す。「K5」は、KLK-5プロテアーゼを表す。「K7」は、KLK-7プロテアーゼを表す。

10

【図26-6】図26A~26Pは、IL-15融合タンパク質の切断のSDS-PAGE結果を示す図である。図上の「M」は、タンパク質標準マーカ―を表す。「B」は、プロテアーゼ切断前のタンパク質を表す。「B-4」は、切断前の4度で保存のタンパク質を表す。「B-37」は、切断前の37度で保存のタンパク質を表す。「uPA」は、uPAプロテアーゼを表す。「Mat」は、マトリプターゼプロテアーゼを表す。「L」は、レグマインプロテアーゼを表す。「M-2」は、MMP-2プロテアーゼを表す。「M-9」は、MMP-9プロテアーゼを表す。「K5」は、KLK-5プロテアーゼを表す。「K7」は、KLK-7プロテアーゼを表す。

20

【図26-7】図26A~26Pは、IL-15融合タンパク質の切断のSDS-PAGE結果を示す図である。図上の「M」は、タンパク質標準マーカ―を表す。「B」は、プロテアーゼ切断前のタンパク質を表す。「B-4」は、切断前の4度で保存のタンパク質を表す。「B-37」は、切断前の37度で保存のタンパク質を表す。「uPA」は、uPAプロテアーゼを表す。「Mat」は、マトリプターゼプロテアーゼを表す。「L」は、レグマインプロテアーゼを表す。「M-2」は、MMP-2プロテアーゼを表す。「M-9」は、MMP-9プロテアーゼを表す。「K5」は、KLK-5プロテアーゼを表す。「K7」は、KLK-7プロテアーゼを表す。

【図26-8】図26A~26Pは、IL-15融合タンパク質の切断のSDS-PAGE結果を示す図である。図上の「M」は、タンパク質標準マーカ―を表す。「B」は、プロテアーゼ切断前のタンパク質を表す。「B-4」は、切断前の4度で保存のタンパク質を表す。「B-37」は、切断前の37度で保存のタンパク質を表す。「uPA」は、uPAプロテアーゼを表す。「Mat」は、マトリプターゼプロテアーゼを表す。「L」は、レグマインプロテアーゼを表す。「M-2」は、MMP-2プロテアーゼを表す。「M-9」は、MMP-9プロテアーゼを表す。「K5」は、KLK-5プロテアーゼを表す。「K7」は、KLK-7プロテアーゼを表す。

30

【0077】

【図27-1】図27A~27Nおよび図28A~28Wは、比色アッセイ（Cell Counting Kit-8（CCK-8））によって決定される、M-07e増殖に対するIL-15融合タンパク質の活性を示す図である。

40

【図27-2】図27A~27Nおよび図28A~28Wは、比色アッセイ（Cell Counting Kit-8（CCK-8））によって決定される、M-07e増殖に対するIL-15融合タンパク質の活性を示す図である。

【図27-3】図27A~27Nおよび図28A~28Wは、比色アッセイ（Cell Counting Kit-8（CCK-8））によって決定される、M-07e増殖に対するIL-15融合タンパク質の活性を示す図である。

【図27-4】図27A~27Nおよび図28A~28Wは、比色アッセイ（Cell Counting Kit-8（CCK-8））によって決定される、M-07e増殖に対するIL-15融合タンパク質の活性を示す図である。

50

【図28-1】図27A～27Nおよび図28A～28Wは、比色アッセイ（Cell Counting Kit-8（CCK-8））によって決定される、M-07e増殖に対するIL-15融合タンパク質の活性を示す図である。

【図28-2】図27A～27Nおよび図28A～28Wは、比色アッセイ（Cell Counting Kit-8（CCK-8））によって決定される、M-07e増殖に対するIL-15融合タンパク質の活性を示す図である。

【図28-3】図27A～27Nおよび図28A～28Wは、比色アッセイ（Cell Counting Kit-8（CCK-8））によって決定される、M-07e増殖に対するIL-15融合タンパク質の活性を示す図である。

【図28-4】図27A～27Nおよび図28A～28Wは、比色アッセイ（Cell Counting Kit-8（CCK-8））によって決定される、M-07e増殖に対するIL-15融合タンパク質の活性を示す図である。

10

【図28-5】図27A～27Nおよび図28A～28Wは、比色アッセイ（Cell Counting Kit-8（CCK-8））によって決定される、M-07e増殖に対するIL-15融合タンパク質の活性を示す図である。

【図28-6】図27A～27Nおよび図28A～28Wは、比色アッセイ（Cell Counting Kit-8（CCK-8））によって決定される、M-07e増殖に対するIL-15融合タンパク質の活性を示す図である。

【0078】

【図29】図29A～29Fは、*in vitro*血清安定性の代表的な結果を例示する。ウエスタンブロットは、ビオチン化抗IL-15抗体によって、続いてストレプトアビジン-HRPによってプロービングされた。図29A：ヒト血清におけるP1482の*in vitro*安定性。図29B：マウス血清におけるP1482の*in vitro*安定性。図29C：164時間の時点でのヒト血清における*in vitro*タンパク質安定性。図29D：96時間の時点でのマウス血清における*in vitro*タンパク質安定性。図29E：96時間の時点でのラット血清における*in vitro*タンパク質安定性。図29F：96時間の時点でのカニクイザル（cyno）血清における*in vitro*タンパク質安定性。

20

【0079】

【図30-1】図30A～30Bは、精製タンパク質のSDS-PAGE結果を示す図である。図30Aは、還元SDS-PAGE結果を示し、30Bは、非還元SDS-PAGE結果を示す。図上の「M」は、タンパク質標準マーカを表す。

30

【図30-2】図30A～30Bは、精製タンパク質のSDS-PAGE結果を示す図である。図30Aは、還元SDS-PAGE結果を示し、30Bは、非還元SDS-PAGE結果を示す。図上の「M」は、タンパク質標準マーカを表す。

【0080】

【図31-1】図31A～31Fは、精製タンパク質の代表的なHPLC分析結果を例示する図である。

【図31-2】図31A～31Fは、精製タンパク質の代表的なHPLC分析結果を例示する図である。

40

【0081】

【図32】図32は、IL-15融合タンパク質の切断のSDS-PAGE結果を示す図である。図上の「M」は、タンパク質標準マーカを表す。「B」は、プロテアーゼ切断前のタンパク質を表す。「uPA」は、uPAプロテアーゼを表す。「Mat」は、マトリプターゼプロテアーゼを表す。「L」は、レグマインプロテアーゼを表す。「M-2」は、MMP-2プロテアーゼを表す。「K5」は、KLK-5プロテアーゼを表す。「K7」は、KLK-7プロテアーゼを表す。

【0082】

【図33-1】図33A～33Jは、比色アッセイ（Cell Counting Kit-8（CCK-8））によって決定される、M-07e増殖に対するIL-15融合タン

50

パク質の活性を示す図である。

【図33-2】図33A~33Jは、比色アッセイ (Cell Counting Kit-8 (CCK-8)) によって決定される、M-07e増殖に対するIL-15融合タンパク質の活性を示す図である。

【図33-3】図33A~33Jは、比色アッセイ (Cell Counting Kit-8 (CCK-8)) によって決定される、M-07e増殖に対するIL-15融合タンパク質の活性を示す図である。

【0083】

【図34】図34A~34Bは、*in vitro*血清安定性の代表的な結果を例示する。ウエスタンブロットは、HRP-抗ヒトIgG抗体を使用してプロービングされた。図34A：マウス血清におけるP18121450の*in vitro*安定性。図34B：ラット血清におけるP18121450の*in vitro*安定性。

【発明を実施するための形態】

【0084】

本発明は、マスキング部分および本明細書において「活性ドメイン」とも同義的に呼ばれる活性部分を含む活性化可能なプロタンパク質であって、活性ドメインは、IL-15/IL-15R $\alpha$ の複合体を含む、プロタンパク質を提供する。本発明は、それを含む組成物および腫瘍またはがんを予防または処置するためにそれを投与または使用する方法をさらに提供する。

定義

【0085】

別に定義されない限り、本明細書において使用される技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるような同一の意味を有する。

【0086】

本明細書を解釈する目的で、以下の定義が当てはまり、適当である場合は常に、単数形で使用される用語は、複数形も含み、逆もまた同様である。以下に示される任意の定義が、参照により本明細書において組み込まれる任意の文書と矛盾する事象では、以下に示される定義が支配するものとする。

【0087】

「活性である」という用語は、本明細書で使用される場合、生物活性または生物学的機能を有する部分、ドメインまたは断片を指す。一実施形態では、「活性ドメイン」または「活性部分」という用語は、本明細書において開示される活性化可能なタンパク質との関連内で本明細書において同義的に使用される。一部の実施形態では、活性は、野生型タンパク質の活性と同等であるか、それに近似する。したがって、本明細書において記載されるようなIL-15/IL-15R $\alpha$ 複合体を含む活性化可能なプロタンパク質の活性ドメインは、可溶性形態であろうと、細胞表面に結合されている場合であろうと、野生型IL-15/IL-15R $\alpha$ 複合体の活性と同等の活性を有するか、またはそれに近似すると予測される。

【0088】

「対象」という用語は、本明細書で使用される場合、それだけには限らないが、例えば、ヒト、非ヒト霊長類 (例えば、サル)、マウス、ブタ、ウシ、ヤギ、ウサギ、ラット、モルモット、ハムスター、ウマ、サル、ヒツジまたは他の非ヒト哺乳動物を含む哺乳動物、例えば、非哺乳動物脊椎動物、例えば、トリ (例えば、ニワトリまたはアヒル) または魚を含む非哺乳動物および非哺乳動物無脊椎動物を含む。一部の実施形態では、本発明の方法および組成物は、非ヒト動物を処置する (予防的および/または治療的両方で) ために使用される。

【0089】

「医薬組成物」という用語は、本明細書において、動物またはヒトを含む対象における医薬使用に適した組成物を意味する。医薬組成物は、一般に、活性物質 (例えば、本明細書において提供される活性化可能なプロタンパク質) の有効量および薬学的に許容される

10

20

30

40

50

担体（例えば、緩衝剤、アジュバントなど）を含む。

【0090】

「有効量」という用語は、所望の結果をもたらすのに十分な投与量または量を意味する。所望の結果は、投与量または量のレシピエントにおける客観的または主観的改善（例えば、長期生存、腫瘍の数および／または大きさの減少、疾患状態の有効な予防など）を含み得る。

【0091】

「予防的処置」とは、疾患、病態もしくは医学的障害の徴候もしくは症状を示さない、または疾患、病態もしくは障害の早期徴候または症状のみを示し、その結果、疾患、病態または医学的障害の発生のリスクを減少させる、防ぐまたは低下させる目的で処置が投与される対象に施される処置である。予防的処置は、疾患または障害に対する防止処置として機能する。「予防活性」とは、病態、疾患または障害の徴候または症状を示さない（または病態、疾患または障害の早期徴候または症状のみを示す）対象に投与された場合に、病態、疾患または障害を発生する対象のリスクを減少させる、防ぐまたは低下させる、本明細書において開示される活性化可能なプロタンパク質またはその組成物などの薬剤の活性である。「予防的に有用な」薬剤または化合物（例えば、本明細書において提供される活性化可能なプロタンパク質）とは、病態、疾患または障害の発生を減少させる、防ぐ、処置するまたは低下させるのに有用である薬剤または化合物を指す。

【0092】

「治療的処置」とは、病態、疾患または障害の症状または徴候を示す対象に投与される処置であり、処置は、病態、疾患または障害のこれらの徴候または症状を減少させるか、または排除する目的で対象に投与される。「治療活性」とは、病態、疾患または障害の徴候または症状を、このような徴候または症状に罹患する対象に投与された場合に排除するか、または減少させる、本明細書において提供される活性化可能なプロタンパク質またはその組成物などの薬剤の活性である。「治療上有用な」薬剤または化合物（例えば、本明細書において提供される活性化可能なプロタンパク質）は、薬剤または化合物が、病態、疾患または障害のこのような徴候または症状を減少させる、処置する、または排除することにおいて有用であることを示す。

【0093】

「処置すること」という用語は、本明細書で使用される場合、別に示されない限り、患者において腫瘍の成長、腫瘍転移または他のがんを引き起こす細胞または新生物細胞の再発を部分的または完全に逆転させる、軽減する、または低減することを意味する。「処置」という用語は、本明細書で使用される場合、別に示されない限り、疾患、例えば、がんまたは腫瘍を処置する作用を指す。

【0094】

「予防すること」という用語は、本明細書で使用される場合、別に示されない限り、患者において腫瘍の成長、腫瘍転移または他のがんを引き起こす細胞または新生物細胞を部分的または完全にその進行を阻害する、その開始を遅延させる、またはその発生を低減することを意味する。「予防すること」という用語は、本明細書で使用される場合、別に示されない限り、疾患、例えば、がんまたは腫瘍を予防する作用を指す。

【0095】

2種またはそれより多い核酸またはポリペプチド配列に関連して「同一の」または「同一性パーセント」という用語は、最大対応を求めて比較およびアラインされた場合に、同一であるか、または特定のパーセンテージの同一であるヌクレオチドもしくはアミノ酸残基を有する2種またはそれより多い配列または部分配列を指す。同一性パーセントを決定するために、配列は最適比較目的のためにアラインされる（例えば、第2のアミノまたは核酸配列との最適アラインメントのために、第1のアミノ酸の配列または核酸配列中にギャップが導入されてもよい）。次いで、対応するアミノ酸位置またはヌクレオチド位置のアミノ酸残基またはヌクレオチドが比較される。第1の配列中の位置が、第2の配列中の対応する位置と同一のアミノ酸残基またはヌクレオチドによって占められている場合に、

10

20

30

40

50

分子は、その位置で同一である。2つの配列間の同一性パーセントは、配列によって共有される同一位置の数の関数である（すなわち、同一性% = 同一位置の数 / 位置の総数（例えば、重複する位置）× 100）。一部の実施形態では、2つの配列は、同一の長さである。

#### 【0096】

2つの核酸またはポリペプチドに関連して「実質的に同一の」という用語は、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%の同一性または少なくとも99%の同一性（例えば、前記で示された方法のうちの1つを使用して決定されるような）を有する2つまたはそれより多い配列または部分配列を指す。

10

#### 【0097】

本明細書で使用される場合、「結合する」、「に特異的に結合する」または「に対して特異的である」という用語は、測定可能な、および再現性のある相互作用、例えば、生体分子を含む分子の不均一集団の存在下で標的の存在を決定する標的と抗体の間の結合を指す。例えば、標的（エピトープであり得る）に特異的に結合する抗体は、この標的に、他の標的に結合するよりも、より大きい親和性、アビディティーで、より容易に、および／またはより長い期間結合する抗体である。一実施形態では、無関連標的への抗体の結合の程度は、例えば、ラジオイムノアッセイ（RIA）によって測定されるような標的への抗体の結合の約10%未満である。ある特定の実施形態では、標的に特異的に結合する抗体は、 $< 1 \mu\text{M}$ 、 $< 100 \text{ nM}$ 、 $< 10 \text{ nM}$ 、 $< 1 \text{ nM}$ または $< 0.1 \text{ nM}$ の解離定数（ $K_d$ ）を有する。

20

#### 【0098】

本明細書で使用される場合、単数形「1つの（a）」、「1つの（an）」および「その（the）」は、文脈が別に明確に示さない限り、複数の言及を含む。「製剤」または「方法」への言及は、本明細書において記載される、および／もしくは本開示を読むと当業者には明らかとなるであろう種類の、1種または複数の製剤、方法ならびに／またはステップを含む。

#### 【0099】

「活性化可能なプロタンパク質」、「活性化可能なプロドラッグ」、「プロドラッグ」または「プロタンパク質」は、本明細書において同義的に使用され、本明細書において記載されるように、少なくともマスキング部分および活性ドメインを含む活性化可能なプロタンパク質またはその誘導体／バリエーションを指す。一実施形態では、プロタンパク質はまた、1つまたは複数のタンパク質ドメインを含み得る。

30

#### 【0100】

「ポリペプチド」という用語は、一実施形態では、アミノ酸およびその等価物のポリマーを指し、特定の長さの産物を指すわけではなく、従って、「ペプチド」および「タンパク質」は、ポリペプチドの定義内に含まれる。また、ポリペプチドの定義内に、本明細書において定義されるような「マスキング部分」が含まれる。「ポリペプチド領域」とは、ポリペプチドのセグメントを指し、セグメントは、例えば、1つまたは複数のドメインまたはモチーフを含有し得る（例えば、抗体のポリペプチド領域は、例えば、1つまたは複数の定常ドメインを含有し得る）。「断片」という用語は、好ましくは、ポリペプチドの少なくとも10個の連続するアミノ酸を有するポリペプチドの部分（断片）を指す。別の実施形態では、この用語は、ポリペプチドの少なくとも20、30、40、50、60または70個の連続するアミノ酸を有するポリペプチドの部分（断片）を指す。

40

#### 【0101】

文脈によって別に示されない限り、「誘導体」は、別のポリペプチドに対して1つまたは複数の非保存的または保存的アミノ酸置換を有するポリペプチドもしくはその断片（「バリエーション」とも呼ばれる）または別の分子の共有結合性付着によって、例えば、異種ポリペプチド付着によって、もしくはグリコシル化、アセチル化、リン酸化などによって改変されているポリペプチドもしくはその断片である。例えば、1つまたは複数のアミノ酸

50

のアナログ（例えば、非天然アミノ酸など）を含有するポリペプチド、当技術分野で公知の、天然に存在する、および天然に存在しない非置換連結ならびに他の改変を有するポリペプチドが、「誘導体」の定義内にさらに含まれる。

【0102】

「単離された」ポリペプチドは、その天然環境の構成成分から同定され、分離された、および／または回収されたものである。その天然環境の夾雑構成成分は、ポリペプチドの診断的または治療的使用に干渉する材料であり、酵素、ホルモンおよび他のタンパク質性または非タンパク質性溶質を含み得る。単離ポリペプチドとして、単離抗体またはその断片または誘導体が挙げられる。

【0103】

「抗体」という用語は、免疫グロブリン遺伝子または免疫グロブリン遺伝子の断片によって実質的にまたは部分的にコードされた1つまたは複数のポリペプチドを含むタンパク質を指す。認識された免疫グロブリン遺伝子は、カッパ、ラムダ、アルファ、ガンマ、デルタ、イプシロンおよびミュー定常領域遺伝子ならびに無数の免疫グロブリン可変領域遺伝子を含む。軽鎖は、カッパまたはラムダのいずれかとして分類される。重鎖は、ガンマ、ミュー、アルファ、デルタまたはイプシロンとして分類され、これらは、順に、それぞれ免疫グロブリンクラス、IgG、IgM、IgA、IgDおよびIgEを定義する。通常の免疫グロブリン（例えば、抗体）構造単位は、四量体を含む。各四量体は、ポリペプチド鎖の2つの同一対から構成され、各対は、1つの「軽」（約25kD）鎖および1つの「重」鎖（約50～70kD）を有する。各鎖のN末端は、抗原認識に主に関与する約100～110個またはそれより多いアミノ酸の可変領域を定義する。可変軽鎖（VL）および可変重鎖（VH）という用語は、それぞれこれらの軽および重鎖を指す。

【0104】

抗体は、無傷の免疫グロブリンとして、または種々のペプチダーゼを用いる消化によって生成したいくつかの十分に特性決定された断片として存在する。したがって、例えば、ペプシンは、ヒンジ領域においてジスルフィド連結の下で抗体を消化して、それ自体がジスルフィド結合によってVH-CH1に接続された軽鎖であるFabの二量体であるF(ab')<sub>2</sub>を生成する。F(ab')<sub>2</sub>は、穏やかな条件下で還元される場合があり、ヒンジ領域においてジスルフィド連結を破壊し、それによって、F(ab')<sub>2</sub>二量体をFab'単量体に変換する。Fab'単量体は本質的にヒンジ領域の一部を有するFabである（他の抗体断片のより詳細な説明のためには、Fundamental Immunology, W. E. Paul, ed., Raven Press, New York (1999)を参照されたい）。種々の抗体断片が無傷の抗体の消化の点で定義されているが、このようなFab'断片などは、化学的に、または組換えDNA法を利用することによってde novoで合成され得るということは当業者ならば理解するであろう。したがって、抗体という用語はまた、本明細書で使用される場合、全抗体の改変によって生成された、または組換えDNA法を使用してde novo合成された抗体断片を含む。抗体は、可変重鎖および可変軽鎖と一緒に接続されて（直接的にまたはペプチドリンカーを介して）連続ポリペプチドを形成する一本鎖Fv(sFvまたはscFv)抗体を含む一本鎖抗体を含む。

【0105】

一実施形態では、用語「抗体部分」および「抗体ドメイン」は、本明細書において同義的に使用され、本明細書において記載されるマスキング部分を作成するために使用される抗体の部分／ドメインを指す。

【0106】

「約」という用語は、本明細書で使用される場合、数量的にプラスまたはマイナス5%、または別の実施形態では、プラスまたはマイナス10%、または別の実施形態では、プラスまたはマイナス15%、または別の実施形態では、プラスまたはマイナス20%を意味する。

【0107】

別に定義されない限り、本明細書において使用される技術用語および科学用語は、本発

10

20

30

40

50

明が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるような同一の意味を有する。本発明の実施または試験において本明細書において記載されるものと同様または同等の任意の方法および材料が使用され得るが、好ましい方法および材料はここで記載される。本明細書において記載されたすべての刊行物が、関連して参考文献が引用された材料を開示し、説明する目的で、参照によって本明細書に組み込まれる。

活性化可能なプロタンパク質

【0108】

一実施形態では、本明細書において提供される活性化可能なプロタンパク質は、活性ドメインに連結されたマスキング部分を含む。別の実施形態では、活性化可能なプロタンパク質は二量体である。一実施形態では、活性ドメインは、 $IL-15/IL-15R\alpha$ の二量体複合体を含む。「 $IL-15/IL-15R\alpha$ の複合体」および「 $IL-15/IL-15R\alpha$ 複合体」という用語は、本明細書において同義的に使用され、1つもしくは複数のリンカーおよび／または1つもしくは複数のジスルフィド結合および／または1つもしくは複数の非共有結合性結合を介して $IL-15/IL-15R\alpha$ の別の単量体複合体に接続されて、本明細書において記載される活性化可能なプロタンパク質の活性ドメインを構成する二量体を形成する単量体を指すということは理解されるべきである。

【0109】

一実施形態では、本明細書において提供される活性化可能なプロタンパク質は、第1のポリペプチドおよび第2のポリペプチドを含み、第1のおよび第2のポリペプチドは各々、C末端の第1のリンカーを介して $IL-15$ またはそのバリエーションに作動可能に連結されたマスキング部分を含み、 $IL-15$ またはそのバリエーションは、C末端の第2のリンカーを介して $IL-15R\alpha$ またはそのバリエーションに連結され、マスキング部分は、プロタンパク質の活性部分をマスクする。一実施形態では、このような活性化可能なプロタンパク質は、 $Fc-IL-15-リンカー-IL-15R\alpha$  ( $Fc-ILR$ ) の形式を含み、「 $Fc$ 」は、マスキングドメインに対応する。別の実施形態では、活性化可能なプロタンパク質のホモ二量体は、配列番号26に示されるアミノ酸配列を含む。

【0110】

$Fc-GS-ENLYFQG-GS-IL-15-(GGS)5-IL-15R\alpha$  (ホモ二量体)

【化1】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA  
KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD  
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSENLYFQGGSNWVN  
VISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDASHDTVENLIL  
ANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGSGGSGGSGGSGGSITCP  
PPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPLSKCIRD  
PALVHQRAPPS (配列番号 26).

【0111】

一実施形態では、本明細書において開示される活性化可能なプロタンパク質は、配列番号26を含む。別の実施形態では、本明細書において開示される活性化可能なプロタンパク質は、配列番号26からなる。別の実施形態では、本明細書において開示される活性化可能なプロタンパク質は、配列番号26のバリエーションまたは相同体を含む。

【0112】

一実施形態では、プロテアーゼ切断部位を含む切断可能なリンカーが提供される。例示的な切断可能なリンカーは、上記の配列番号26において太字及びイタリック体で示されており、配列番号344によって表されるプロテアーゼ (TEV) 切断部位を含み、上記の配列番号26においてイタリック体の下線が引かれた配列は、TEV切断部位の周囲の

リンカー配列を表す。本明細書において開示される、または当技術分野で利用可能な任意のプロテアーゼに由来する任意の切断部位は、本明細書においてさらに記載されるように、活性化可能なプロタンパク質の構成成分のいずれかを連結する切断可能なリンカー中に挿入され得るということは理解されるべきである。一実施形態では、プロテアーゼ切断部位を含まないプロタンパク質の配列は、P 1 1 8 7 (配列番号 1 8)、P 1 1 8 8 (配列番号 1 9)、P 1 2 5 0 (配列番号 2 0)、P 1 2 5 1 (配列番号 2 1) および P 1 2 5 2 (配列番号 2 2)、P 1 2 5 4 (配列番号 2 4)、P 1 2 5 5 (配列番号 2 5)、P 1 2 7 9 (配列番号 4 1) および P 1 2 8 0 (配列番号 4 2) を含み、実施例 1 および本明細書中の以下の配列を参照されたい。

【0 1 1 3】

関連実施形態では、活性化可能なプロタンパク質は、二量体プロタンパク質であり、別の実施形態では、二量体プロタンパク質は、C 末端の第 1 のリンカーを介して I L - 1 5 R  $\alpha$  またはそのバリエーションに作動可能に連結された I L - 1 5 またはそのバリエーションを各々含む、第 1 のおよび第 2 のポリペプチドを含み、I L - 1 5 R  $\alpha$  またはそのバリエーションは、C 末端の第 2 のリンカーを介して、第 1 のおよび第 2 のポリペプチド各々に存在するマスキング部分に連結され、マスキング部分は、プロタンパク質の活性部分をマスクし、第 1 のポリペプチドのマスキング部分は、第 2 のポリペプチドのマスキング部分と、1 つもしくは複数の共有結合性ジスルフィド結合または 1 つもしくは複数の非共有結合性結合を形成する。一実施形態では、このような活性化可能なプロタンパク質は、I L - 1 5 - リンカー - I L - 1 5 R  $\alpha$  - F c (I L R - F c) の形式を含み、「F c」は、マスキングドメインに対応する。

【0 1 1 4】

一実施形態では、活性化可能なプロタンパク質の F c - I L R 形態は、活性化可能なプロタンパク質の第 1 のポリペプチド、第 2 のポリペプチドまたは第 1 のおよび第 2 のポリペプチド両方の I L - 1 5 R  $\alpha$  の C 末端に付着している 1 つもしくは複数のタンパク質ドメインを含む (例えば、図 3 G ~ 図 3 L について参照されたい)。

【0 1 1 5】

一実施形態では、本明細書において提供される活性化可能なプロタンパク質は、腫瘍またはがん組織の内側で (正常組織中ではなく) 優先的に活性化されるように設計される。

【0 1 1 6】

一実施形態では、第 1 のポリペプチドおよび第 2 のポリペプチドを含む活性化可能なプロタンパク質が、本明細書において提供され、第 1 のおよび第 2 のポリペプチドは各々、C 末端の第 1 のリンカーを介して I L - 1 5 R  $\alpha$  またはそのバリエーションに作動可能に連結された I L - 1 5 またはそのバリエーションを含み、I L - 1 5 R  $\alpha$  またはそのバリエーションは、C 末端の第 2 のリンカーを介して、第 1 のおよび第 2 のポリペプチド各々に存在するマスキング部分に連結され、マスキング部分は、プロタンパク質の活性部分をマスクする。別の実施形態では、このような活性化可能なプロタンパク質は、配列番号 1 7 または配列番号 7 3 を含む (本明細書中の図 3 B も参照されたい)。

【0 1 1 7】

別の実施形態では、本明細書において開示される活性化可能なプロタンパク質は、二量体プロタンパク質である。別の実施形態では、本明細書において開示される活性化可能なプロタンパク質は、二量体融合タンパク質である。別の実施形態では、二量体プロタンパク質は、N 末端から C 末端に、C 末端の第 1 のリンカーを介して I L - 1 5 R  $\alpha$  またはそのバリエーションに連結された I L - 1 5 またはそのバリエーションを各々含む、第 1 のポリペプチドおよび第 2 のポリペプチドを含み、I L - 1 5 R  $\alpha$  またはそのバリエーションは、C 末端の第 2 のリンカーを介してマスキング部分に連結され、第 1 のポリペプチドのマスキング部分は、第 2 のポリペプチドのマスキング部分と 1 つまたは複数の共有結合性ジスルフィド結合または非共有結合性結合を形成する。

【0 1 1 8】

別の実施形態では、活性化可能なプロタンパク質は、ヘテロ二量体マスキング部分を含

10

20

30

40

50

むヘテロ二量体タンパク質である。別の実施形態では、活性化可能なプロタンパク質は、ヘテロ二量体活性ドメイン部分を含むヘテロ二量体タンパク質である。別の実施形態では、本明細書において提供される活性化可能なプロタンパク質は、ヘテロ二量体マスキング部分および活性ドメイン部分を含むヘテロ二量体タンパク質である（本明細書中の図を参照されたい）。

活性化可能なプロタンパク質－活性ドメイン

【0119】

一実施形態では、活性化可能なプロタンパク質の活性ドメインは、IL-15/IL-15R $\alpha$ 複合体またはそのバリエーションを含む。一実施形態では、プロテアーゼ切断され、本明細書において開示される活性化可能なプロタンパク質中の活性ドメインが露出すると、IL-15/IL-15R $\alpha$ 複合体のIL-15は、血液細胞のリンパ球の細胞表面のIL-15R $\beta$ / $\gamma$ Cに結合して、細胞成長、アポトーシスの減少、免疫細胞活性化および遊走の増強をもたらす一連の下流経路を活性化する。実際、リガンドが結合すると、IL-2/15R $\beta$ および $\gamma$ Cサブユニットは、ヤヌスキナーゼ（Jak）1、Jak3、およびシグナル伝達性転写因子（STAT）-5経路を刺激する。リン酸化後、STAT5は、ホモ二量体化し、核に転位し、標的遺伝子の転写を促進する。さらに、IL-15は、PI3K-AKTおよびRAS-MAPK経路両方を刺激する。全体として、IL-15シグナル伝達は、CD8<sup>+</sup>T細胞、NK細胞、NKT細胞および腸上皮内リンパ球の発達、機能および生存において決定的な役割を有する応答をもたらす数々の下流経路を刺激する。

【0120】

一部の実施形態では、IL-15またはそのバリエーションは、ヒトIL-15またはそれに由来するアミノ酸突然変異体である。別の実施形態では、IL-15R $\alpha$ またはそのバリエーションは、ヒトIL-15R $\alpha$ 、切断型ヒトIL-15R $\alpha$ またはヒトIL-15R $\alpha$ に由来するアミノ酸突然変異体を含む。別の実施形態では、活性化可能なプロタンパク質の一部として本明細書において開示されるIL-15/IL-15R $\alpha$ 複合体またはそのバリエーションは、ヒトIL-15またはそれに由来するアミノ酸突然変異体およびヒトIL-15R $\alpha$ 、切断型ヒトIL-15R $\alpha$ またはヒトIL-15R $\alpha$ に由来するアミノ酸突然変異体を含む。

【0121】

一実施形態では、ヒトIL-15の前駆体アミノ酸配列は、配列番号1を含むか、またははからなる（以下の実施例を参照されたい；下線が引かれた配列は、シグナル配列またはシグナルペプチドに対応する）。別の実施形態では、配列番号1中の下線が引かれた配列は、シグナル配列またはシグナルペプチドに対応する。一実施形態では、S162Aの点突然変異を有するヒトIL-15の成熟アミノ酸配列は、配列番号3を含むか、またははからなる。

【0122】

別の実施形態では、ヒトIL-15アミノ酸配列は、配列番号1、配列番号2または配列番号3のバリエーションまたは相同体を含む。

【0123】

一実施形態では、IL-15R $\alpha$ の全長アミノ酸配列は、配列番号4を含むか、またははからなる（以下の実施例を参照されたい；下線が引かれた配列は、シグナル配列またはシグナルペプチドに対応する）。別の実施形態では、IL-15R $\alpha$ 細胞外ドメイン（ECD）は、配列番号5を含むか、またははからなる。別の実施形態では、IL-15R $\alpha$  sushidドメインは、配列番号6を含むか、またははからなる。別の実施形態では、IL-15R $\alpha$ 、sushidドメインは、配列番号7を含むか、またははからなる。

【0124】

一実施形態では、第1のポリペプチド中のIL-15またはそのバリエーションおよびIL-15R $\alpha$ またはそのバリエーションならびに第2のポリペプチド中のIL-15またはそのバリエーションおよびIL-15R $\alpha$ またはそのバリエーションは、1つまたは複数のCys置換

突然変異を含む。これらの突然変異を有すると、ジスルフィド結合による第1のポリペプチドのIL-15／IL-15 R $\alpha$ 複合体の、第2のポリペプチドのIL-15／IL-15 R $\alpha$ 複合体との結合が容易になる。

【0125】

別の実施形態では、1つまたは複数のCys置換突然変異を含む第1のポリペプチド中のIL-15またはそのバリエーションは、第2のポリペプチド中の1つまたは複数のCys置換突然変異を含むIL-15 R $\alpha$ またはそのバリエーションとジスルフィド結合を形成する。別の実施形態では、1つまたは複数のCys置換突然変異を含む第2のポリペプチド中のIL-15またはそのバリエーションは、第1のポリペプチド中の1つまたは複数のCys置換突然変異を含むIL-15 R $\alpha$ またはそのバリエーションとジスルフィド結合を形成する。活性化可能なプロタンパク質-リンカー

10

【0126】

一実施形態では、本明細書において開示される活性化可能なプロタンパク質の第1のもしくは第2のポリペプチドの、または同じ第1のおよび第2のポリペプチドの両方の第1のリンカーは、切断可能なリンカーである。別の実施形態では、本明細書において開示される活性化可能なプロタンパク質の第1のもしくは第2のポリペプチドの、または同じ第1のおよび第2のポリペプチドの両方の第2のリンカーは、切断可能なリンカーである。

【0127】

「リンカー」という用語は、技術分野で認識されており、2つの化合物、例えば、2つのポリペプチドをつなぐ分子（それだけには限らないが、未改変または改変核酸またはアミノ酸を含む）または分子の群（例えば、2つまたはそれより多い、例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100またはそれより多い）を指す。リンカーは、単一の連結分子から構成される場合も、連結分子および連結分子と化合物を特定の距離だけ離すように意図される少なくとも1つのスペーサー分子を含む場合もある。

20

【0128】

一実施形態では、リンカーは、切断可能なまたは非切断性リンカーを含む。切断可能なリンカーの例として、プロテアーゼの、例えば、TEVプロテアーゼの切断部位を有するリンカーが挙げられる。非切断性リンカーの例として、除去される、または細胞内で分解される、または切断されないリンカーが挙げられる。

30

【0129】

一実施形態では、本明細書において記載される活性化可能なプロタンパク質およびそれを含む医薬組成物は、標的がん細胞に直接的に使用されてもよく、その結果、活性化可能なプロタンパク質は、プロテアーゼ切断可能なリンカーが切断されて、活性ペイロードを提供すると、または非切断性リンカーが、標的化された細胞種によって細胞内で分解もしくは除去されると、本質的に活性化される。

【0130】

一実施形態では、非切断性リンカーは、本明細書において記載される活性化可能なプロタンパク質の構成成分のいずれかを連結するために使用される。非切断性リンカーの限定されない例は、GGSGSGSGSGSGS（配列番号345）のアミノ酸配列またはその相同体またはバリエーションを含むか、またはからなる。当技術分野で公知の任意の非切断性リンカーが使用されてもよく、本明細書において開示されるものに限定されないということは理解されるべきである。

40

【0131】

一実施形態では、本明細書において記載される活性化可能なプロタンパク質において使用されるリンカーは、免疫グロブリン(Ig)／抗体ヒンジ領域を含む。一実施形態では、ヒンジ領域は、IgG1抗体から得られる。一実施形態では、Ig「ヒンジ」と領域という用語は、ジスルフィド結合が免疫グロブリンの2つの重鎖を連結するシステイン残基を含む、天然に存在するIgヒンジ領域配列の部分と配列同一性または類似性を共有する

50

アミノ酸配列を含むポリペプチドを指す。本発明のヒンジ領域リンカーの、天然に存在する免疫グロブリンヒンジ領域アミノ酸配列との配列類似性は、少なくとも50%～約75%～80%の範囲、通常、約90%より大きいものであり得る。

【0132】

ヒンジ領域の誘導体およびアナログは、突然変異によって得ることができる。本明細書において言及されるような誘導体またはアナログは、欠失、挿入および／または置換に起因し得る1つまたは複数のアミノ酸配列の相違を有する点を除いて、野生型（または天然に存在するタンパク質）の全長配列と配列同一性または類似性を共有するアミノ酸配列を含むポリペプチドである。

【0133】

本発明はまた、リンカーとして使用するためにヒンジ領域の断片も包含する。このような断片は、ヒンジ領域断片によって付着されたタンパク質が生物学的に活性なコンホメーションを達成することを可能にするように十分に長い必要がある。一実施形態では、本明細書において提供される活性化可能なプロタンパク質のヘテロ二量体マスキング部分は、Igヒンジ領域を使用する融合によってヘテロ二量体活性ドメインに接続される。一実施形態では、マスキング部分および活性ドメインは、ホモ二量体である。

【0134】

一実施形態では、切断可能なリンカーは、リンカー配列が隣接するプロテアーゼ切断部位を含むか、またはからなる。一実施形態では、切断可能なリンカーの限定されない例は、GSENL Y F Q G G S（配列番号346）のアミノ酸配列またはその相同体またはバリエーションを含むか、またはからなる。当技術分野で公知の任意の切断可能なリンカーが使用されてもよく、本明細書において開示されるものに限定されないということは理解されるべきである。本明細書において開示されるプロテアーゼの切断部位は、当技術分野で公知であり、本明細書において開示されるプロテアーゼまたは当技術分野で入手可能なプロテアーゼのいずれかとともに使用するために企図される。

【0135】

一実施形態では、非切断性または切断可能なリンカーは、活性化可能なプロタンパク質中（C末端からN末端の順序で）、本明細書において開示される活性化可能なプロタンパク質のマスキング部分とIL-15の間およびIL-15とIL-15 R $\alpha$ の間に挿入される。別の実施形態では、非切断性または切断可能なリンカーは、活性化可能なプロタンパク質中（C末端からN末端の順序で）、本明細書において開示される活性化可能なプロタンパク質のIL-15とIL-15 R $\alpha$ の間およびIL-15 R $\alpha$ とマスキング部分の間に挿入される。一実施形態では、活性化可能なプロタンパク質内の切断可能なリンカーは、プロテアーゼの切断部位を含む。別の実施形態では、本明細書において開示される活性化可能なプロタンパク質の第1のリンカーおよび／または第2のリンカーは、プロテアーゼの切断部位を含む切断可能なリンカーである。別の実施形態では、プロテアーゼは、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またはそれらの任意の組合せから選択される。別の実施形態では、プロテアーゼ切断部位は、MMP 1、MMP 2、MMP 3、MMP 4、MMP 5、MMP 6、MMP 7、MMP 8、MMP 9、MMP 10、MMP 11、MMP 12、MMP 13、MMP 14、TEV、マトリプターゼ、uPA、FAP、レグマイン、PSA、カリクレイン、カテプシンAまたはカテプシンBプロテアーゼまたは当技術分野で入手可能な任意のプロテアーゼによって切断可能である。一実施形態では、プロテアーゼは、当技術分野で公知の任意のプロテアーゼであり、本明細書において開示されるものに限定されない。

【0136】

一実施形態では、本明細書において開示される活性化可能なプロタンパク質のホモ二量体の完全プロテアーゼ（例えばTEVプロテアーゼ）切断後、活性化可能なプロタンパク質は、各々2つの鎖を含む2つの切断産物に切断される：

【0137】

切断産物1）Fc-GSENL Y F Qホモ二量体（完全切断からの産物）（配列番号2

10

20

30

40

50

7)

【0138】

鎖1および2（各々同一配列を有する）

【0139】

【化2】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSENLVFQ**（配列番号 27）.

10

【0140】

一実施形態では、配列番号27は、活性化可能なプロタンパク質のプロテアーゼ切断後にマスキング部分を含む。

【0141】

切断産物2） $GG S - I L - 15 - (GG S) 5 - I L - 15 R \alpha$  ホモ二量体（完全切断の産物、活性ドメイン）（配列番号28）

【0142】

鎖1および2（各々同一配列を有する）

【0143】

【化3】

**GGSNWVN**VISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLQLQVISLES GDASIH  
DTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS**GGSGSGSGSGSGS**ITCPPP  
MSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCI RDPALVHQR PAPS  
（配列番号 28）.

20

【0144】

一実施形態では、配列番号28は、プロテアーゼ切断後に活性化可能なプロタンパク質の活性ドメインを含む。

【0145】

一実施形態では、本明細書において開示される活性化可能なプロタンパク質のホモ二量体の部分プロテアーゼ切断（例えば-T E Vプロテアーゼを使用する）後、活性化可能なプロタンパク質中のマスキング部分は、部分除去されて、 $I L - 15 R \beta / \gamma C$  による結合への活性ドメイン（ $I L - 15 / I L - 15 R \alpha$  複合体）の接近を可能にする（図6を参照されたい）。別の実施形態では、部分切断された活性化可能なプロタンパク質は、配列番号29、30および31を含む。

30

【0146】

切断産物3） $F c - G S - E N L Y F Q G - G S - I L - 15 - (GG S) 5 - I L - 15 R \alpha / F c - G S E N L Y F Q / G G S - I L - 15 - (GG S) 5 - I L - 15 R \alpha$ （部分切断からの産物、活性）（配列番号29、30および31）。

40

【0147】

鎖1： $F c - G S - E N L Y F Q G - G S - I L - 15 - (GG S) 5 - I L - 15 R \alpha$ 

【0148】

【化4】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSENLVFQGGSNWVN**VISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLL

50

## 【化 5】

ELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS **GGSGGS**  
**GGSGSGGS**ITCPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD  
 PALVHQRPAPPS (配列番号 29)

## 【0149】

鎖 2 : F c - G S E N L Y F Q

## 【0150】

## 【化 6】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
 VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
 SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSV  
 MHEALHNHYTQKSLSLSPGK **GSENL Y F Q** (配列番号 30).

10

## 【0151】

鎖 3 : G G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R α

## 【0152】

## 【化 7】

**GGSNWVN**VISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDASIH  
 DTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS **GGSGSGSGSGSGS**ITCPP  
 MSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS  
 (配列番号 31).

20

## 【0153】

本明細書において記載される組成物において使用するのに適しているリンカーは、一般に、マスキング部分または活性化可能なプロタンパク質の可動性を提供して、活性化可能なプロタンパク質の結合活性部分、すなわち、I L - 1 5 / I L - 1 5 R α 複合体の阻害を容易にするものである。このようなリンカーは、一般に、可動性リンカーと呼ばれる。適したリンカーは、容易に選択することができ、4個のアミノ酸～10個のアミノ酸、5個のアミノ酸～9個のアミノ酸、6個のアミノ酸～8個のアミノ酸または7個のアミノ酸～8個のアミノ酸を含む、1個のアミノ酸（例えば、G l y）～20個のアミノ酸、2個のアミノ酸～15個のアミノ酸、3個のアミノ酸～12個のアミノ酸など、種々の長さの適したもののいずれかである可能性があり、1、2、3、4、5、6または7個のアミノ酸であり得る。一実施形態では、リンカーは、26個のアミノ酸長である。別の実施形態では、リンカーは、5～9個、10～15個、16～20個、21～25個、26～30個、31～35個、36～40個、41～45個または46～50個のアミノ酸長である。

30

## 【0154】

例示的可動性リンカーとして、当技術分野で公知のグリシンポリマー (G) n、グリシン-セリンポリマー（例えば、(G S) n、(G S G G S) n および (G G G S) n（ここで、nは、少なくとも1の整数である）を含む）、グリシン-アラニンポリマー、アラニン-セリンポリマーおよび他の可動性リンカーが挙げられる、例えば、その全文で参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願第10,059,762 B2号を参照されたい。グリシンおよびグリシン-セリンポリマーは、比較的構造化されておらず、したがって、構成成分間の中性テザーとして働き得る。グリシンは、アラニンでさえ凌ぐかなり多くの p h i - p s i 空間に接近し、長い側鎖を有する残基よりもはるかに少なくしか制限されない (Scheraga, Rev. Computational Chem. 11173-142 (1992)を参照されたい)。当業者ならば、活性化可能なプロタンパク質の設計は、すべてまたは部分的に可動性であるリンカーを含むことができ、その結果、リンカーは、所望の活性化可能なプロタ

40

50

ンパク質構造を提供するために、可動性リンカーならびにあまり可動性ではない構造を付与する1つまたは複数の部分を含み得るということは認識するであろう。

【0155】

一実施形態では、第1のまたは第2のポリペプチド中の切断可能なリンカーのプロテアーゼ切断は、*in vivo*で第1のまたは第2のポリペプチド中のIL-15/IL-15R $\alpha$ 複合体が、リンパ球または血液細胞の表面に存在するIL-15R $\beta$ / $\gamma$ Cに結合できるように、活性化可能なプロタンパク質中のマスキング部分を部分的に除去する。

一実施形態では、第1のおよび第2のポリペプチド中の切断可能なリンカーのプロテアーゼ切断は、*in vivo*で第1のおよび第2のポリペプチド中のIL-15/IL-IL-15R $\alpha$ 複合体が、リンパ球または血液細胞の表面に存在するIL-15R $\beta$ / $\gamma$ Cに結合できるように、活性化可能なプロタンパク質中のマスキング部分を完全に除去する。

【0156】

一実施形態では、リンカーは、切断可能な要素を、切断に関与する酵素に対してより接近可能にするために、スペーサー要素および切断可能な要素を含み得る。

活性化可能なプロタンパク質-マスキング部分

【0157】

一実施形態では、本発明の活性化可能なプロタンパク質は、活性ドメインをマスクするマスキング部分二量体を含む。したがって、本明細書において提供される活性化可能なプロタンパク質の関連内で、IL-15/IL-IL-15R $\alpha$ 複合体を含む活性ドメインが、マスキング部分の(1つまたは複数の切断可能なリンカーを介する)付加によって改変された場合、標的(IL-15R $\beta$ / $\gamma$ C)の存在下では、マスキング部分の付加によって改変されていない活性ドメインの特異的結合と比較して、活性ドメインのその標的への特異的結合が遮断され、低減され、または阻害される。別の実施形態では、IL-15/IL-IL-15R $\alpha$ 複合体を含む活性ドメインがマスキング部分の(例えば、1つまたは複数の切断可能なリンカーを介する)付加によって改変された場合、標的(IL-15R $\beta$ / $\gamma$ C)の存在下では、活性化可能なプロタンパク質からマスキング部分を部分的または完全に切断するのに十分なプロテアーゼ酵素またはプロテアーゼ酵素活性の存在下での活性プロタンパク質の特異的結合と比較して、活性ドメインのその標的への特異的結合が遮断され、低減され、または阻害される。一部の実施形態では、活性化可能なプロタンパク質中のマスキング部分と活性ドメインの間のリンカーのプロテアーゼ切断は、活性ドメインの活性化(「解放」)をもたらす。この活性化は、好ましくは、腫瘍部位で、またはがん組織において生じる。

【0158】

一実施形態では、マスキング部分は、活性ドメインに融合されて、融合タンパク質を形成する。一実施形態では、融合タンパク質は、組換えによって生成される。別の実施形態では、融合タンパク質は、化学的に生成される(すなわち、化学的に融合される)。

【0159】

一実施形態では、マスキング部分は、活性ドメインに特異的に結合する。別の実施形態では、マスキング部分は、活性ドメインに特異的に結合する能力を欠く。一実施形態では、マスキング部分およびILRとマスキング部分の間のリンカーは、活性ドメイン中のIL-15のIL-15R $\beta$ / $\gamma$ Cに結合し、それを介してシグナル伝達する能力を立体的に妨げる。

【0160】

一実施形態では、本明細書において開示される活性化可能なプロタンパク質のマスキング部分は、配列番号8、配列番号9、配列番号10または配列番号11に示されるアミノ酸配列を含む。別の実施形態では、本明細書において開示される活性化可能なプロタンパク質のマスキング部分は、配列番号8、配列番号9、配列番号10および配列番号11からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。

【0161】

一実施形態では、マスキング部分は、活性化可能なプロタンパク質の活性ドメインの標

10

20

30

40

50

的への結合を立体的に阻害でき、別の実施形態では、標的は、 $IL-15R\beta/\gamma C$ である。別の実施形態では、マスキング部分は、活性化可能なプロタンパク質のその標的への結合をアロステリックに阻害できる。これらの実施形態では、活性ドメインが、（本明細書において記載されるような活性化可能なプロタンパク質を形成するための）マスキング部分へのカップリングによって改変された場合、標的の存在下では、当技術分野で利用可能な *in vivo* または標的置換 *in vitro* アッセイにおいて測定された場合に、少なくとも 2、4、6、8、12、28、24、30、36、48、60、72、84、96 時間、または 5、10、15、30、45、60、90、120、150、180 日間、または 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 か月間またはそれより長くの間、マスキング部分を用いて改変されていない活性ドメインの結合もしくはマスキング部分にカップリングされていない活性ドメインの結合と比較して、活性ドメインの標的への結合はないか、または結合は実質的にない、または 0.001%、0.01%、0.1%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40% もしくは 50% 以下の活性ドメインの標的への結合がある。

#### 【0162】

一実施形態では、活性ドメインが「マスクされた」状態である場合、さらに、標的の存在下でさえ、マスキング部分は、活性ドメインの標的への結合に干渉する、または阻害する。しかし、アンマスクされた状態の活性ドメインでは、マスキング部分の、活性ドメインへの標的結合への干渉は、低減され、それによって、活性ドメインの標的へのより多くの接近が可能となり、標的結合を提供する。

#### 【0163】

一実施形態では、活性化可能なプロタンパク質中の活性ドメインは、好ましい実施形態では、疾患特異的酵素、例えば、がん特異的または腫瘍特異的プロテアーゼである酵素の存在下で、切断の際にアンマスクされ得る。したがって、マスキング部分は、活性化可能なプロタンパク質内の活性ドメインが切断されない場合には、標的結合からの活性ドメインのマスキングを提供するが、活性化可能なプロタンパク質が切断されている場合には、標的の活性ドメインへの結合に実質的にまたは顕著に干渉または競合しないものである。したがって、活性化可能なプロタンパク質は、切り替え可能な／活性化可能な表現型を促進し、活性化可能なプロタンパク質が切断されていない場合には、マスキング部分は標的の結合を低下させ、プロテアーゼによるマスキング部分の切断は、活性ドメインによる標的の結合の増大を提供する。

#### 【0164】

一実施形態では、マスキング部分の構造特性は、標的への活性ドメイン結合に干渉するのに必要な最小アミノ酸配列、マスキング部分と活性ドメインの間のリンカーの長さ、システイン-システインジスルフィド結合の解離を提供するのに適している活性ドメイン内またはそれに隣接するシステインの有無などといったさまざまな因子に従って変わる。

#### 【0165】

一実施形態では、第1のポリペプチド中の、および／または第2のポリペプチド中のマスキング部分は、1つまたは複数のタンパク質ドメインを含む。別の実施形態では、第1のポリペプチド中の、および／または第2のポリペプチド中のマスキング部分は、抗体定常 (Fc) 領域の CH3 バリエーションドメインを含む。別の実施形態では、抗体定常 (Fc) 領域の CH3 バリエーションドメインは、CH1、CH2、CH3、CH2CH3 または CH1CH2CH3 ドメインを含む。別の実施形態では、第1のポリペプチド中の、および／または第2のポリペプチド中のマスキング部分は、抗体定常 (Fc) 領域の CH1、CH2、CH3、CH2CH3 または CH1CH2CH3 ドメインを含む。別の実施形態では、第1のポリペプチド中のマスキング部分は、抗体定常 (Fc) 領域の少なくとも2つの異なる CH3 バリエーションドメインの1つまたは複数のヘテロ二量体を含む。別の実施形態では、第1のポリペプチド中の、および／または第2のポリペプチド中のマスキング部分は、抗体定常 (Fc) 領域の CH3 バリエーションドメインを含み、CH3 バリエーションドメ

インは、1つまたは複数の突然変異を含む。

【0166】

一実施形態では、第1のポリペプチド中の、および／または第2のポリペプチド中のマスキング部分は、抗原結合性ドメインの、抗体定常（Fc）領域のCH3バリエーションドメインとの融合物を含む。別の実施形態では、第1のポリペプチド中の、および／または第2のポリペプチド中のマスキング部分は、抗原結合性ドメインの、抗体定常（Fc）領域のCH1、CH2、CH3、CH2CH3またはCH1CH2CH3ドメインとの融合物を含む。

【0167】

一実施形態では、第1のポリペプチド中の、および／または第2のポリペプチド中のマスキング部分は、抗原に結合しない。別の実施形態では、第1のポリペプチド中の、および／または第2のポリペプチド中のマスキング部分は、抗原に結合する。別の実施形態では、第1のポリペプチド中の、および／または第2のポリペプチド中のマスキング部分は、抗原結合性ドメインを含む。別の実施形態では、抗原結合性ドメインは、可変重鎖ドメイン（VH）、重鎖抗体由来の可変ドメイン（VHH）または抗原特異的ペプチドである。別の実施形態では、抗原結合性ドメインは、抗体軽鎖（LC）および抗体重鎖（HC）を含む。別の実施形態では、マスキング部分は、抗体軽鎖（CL）の定常ドメインを含み、軽鎖は、ラムダまたはカッパ鎖である。

【0168】

本明細書において開示される融合タンパク質の抗体ドメインは、必要に応じて、免疫グロブリン分子のすべてまたは一部を含み、必要に応じて、免疫グロブリン定常ドメイン領域（Fc領域）のすべてまたは一部を含む。

【0169】

本明細書において使用される抗体は、必要に応じて、IgGドメインを含む。しかし、他の実施形態は、代替免疫グロブリン、例えば、IgM、IgA、IgDおよびIgEを含む。さらに、種々の免疫グロブリンのすべての可能性あるアイソタイプもまた、本実施形態に包含される。したがって、IgG1、IgG2、IgG3などは、本発明において使用される抗体-免疫賦活薬融合タンパク質の抗体ドメイン中のすべての可能性ある分子である。免疫グロブリンおよびアイソタイプの種類を選ぶ選択に加えて、本発明の異なる実施形態は、種々のヒンジ領域（またはその機能的等価物）を含む。このようなヒンジ領域は、抗体-免疫賦活薬融合タンパク質の異なるドメイン間の可動性を提供する。例えば、Penichet, et al. 2001 "Antibody-cytokine fusion proteins for the therapy of cancer" J Immunol Methods 248:91-101を参照されたい。一部の実施形態では、本明細書において提供される組成物および方法において使用される抗体部分は、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgD、IgAまたはIgMから選択される免疫グロブリンクラスに由来する。

【0170】

一実施形態では、マスキング部分は、活性化可能なプロタンパク質の関連内の活性ドメインの最適阻害をもたらすマスキング部分と切断可能なリンカーの最適組合せを決定するスクリーニング手順によって選択され得る。

【0171】

一実施形態では、第1のおよび／または第2のポリペプチド中のマスキング部分は、*in vitro*または*in vivo*で、第1のおよび／または第2のポリペプチド中のIL-15/IL-15R $\alpha$ の複合体の、リンパ球または血液細胞の表面に存在するIL-15R $\beta$ / $\gamma$ Cへの結合を妨げる。

【0172】

一実施形態では、活性化可能なプロタンパク質中の第1のおよび／または第2のポリペプチドのいずれか一方中のマスキング部分の切断は、活性化可能なプロタンパク質の部分活性化をもたらす。一実施形態では、マスキング部分は、活性化可能なプロタンパク質の部分活性化（部分切断）後にIL-15/IL-15R $\alpha$ の複合体と相互作用できる、

10

20

30

40

50

または相互作用できない。別の実施形態では、活性化可能なプロタンパク質中の第1および第2のポリペプチド両方の中のマスキング部分の切断は、IL-15/IL-15R $\alpha$ の活性複合体またはそのバリエーションへの活性化可能なプロタンパク質の完全活性化をもたらす。

#### 【0173】

一実施形態では、本明細書において提供される組成物および方法においてヒト化抗体が使用され得る。別の実施形態では、ヒト化抗体は、本明細書において提供されるマスキング部分を生成するために使用され得る。別の実施形態では、ヒト化抗体は、本明細書において提供される抗原結合性ドメインを含むマスキング部分を生成するために使用され得る。別の実施形態では、ヒト化抗体は、本明細書において提供される抗原結合性ドメインを生成するために使用され得る。一部の実施形態では、「ヒト化抗体」または「抗体のヒト化版」という用語は、フレームワークまたは「相補性決定領域」(CDR)が、親免疫グロブリンのものと比較して異なる特異性の免疫グロブリンのCDRを含むように改変されている抗体を指す。他の実施形態では、VHおよびVLのCDRが、ヒト抗体のフレームワーク領域中にグラフトされて、「ヒト化抗体」が調製される。例えば、Riechmann, L., et al, Nature 332 (1988) 323-327およびNeuberger, M.S., et al, Nature 314 (1985) 268-270を参照されたい。重および軽鎖可変フレームワーク領域は、同一または異なるヒト抗体配列に由来し得る。ヒト抗体配列は、天然に存在するヒト抗体の配列であり得る。ヒト重および軽鎖可変フレームワーク領域は、例えば、Lefranc, M.-P., Current Protocols in Immunology (2000) - Appendix IP A.1P.1-A.1P.37に列挙されており、IMGT、国際的なImmunogenetics情報システム(登録商標)(<http://imgt.cines.fr>)を介して、または<http://vbase.mrc-cpe.cam.ac.uk>を介してアクセス可能である。必要に応じて、フレームワーク領域は、さらなる突然変異によって改変され得る。「ヒト化抗体」という用語はまた、本明細書で使用される場合、例えば「クラススイッチ」、すなわち、Fc部の変更または突然変異(例えば、IgG1からIgG4へ、および/またはIgG1/IgG4突然変異)によって、本発明に従う、特に、C1q結合および/またはFcR結合に関する特性を生成するように、定常領域において改変されているような抗体を含む。「ヒト抗体」という用語は、本明細書で使用される場合、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列に由来する可変および定常領域を有する抗体を含むものとする。ヒト抗体は、最先端技術において周知である(vanDijk, M.A., and van de Winkel, J.G., Curr. Opin. Chem. Biol. 5 (2001) 368-374)。ヒト抗体はまた、免疫化すると、内因性免疫グロブリン産生の不在下で全レパートリーまたはヒト抗体の選択を産生可能であるトランスジェニック動物(例えば、マウス)において産生され得る。このような生殖系列突然変異体マウスにおけるヒト生殖系列免疫グロブリン遺伝子アレイの導入は、抗原曝露するとヒト抗体の産生をもたらす(例えば、Jakobovits, A., et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90 (1993) 2551-2555、Jakobovits, A., et al, Nature 362 (1993) 255-258、Brueggemann, M.D., et al., Year Immunol. 7 (1993) 33-40を参照されたい)。ヒト抗体はまた、ファージディスプレイライブラリーにおいて産生され得る(Hoogenboom, H.R., and Winter, G., J. Mol. Biol. 227 (1992) 381-388、Marks, J.D., et al, J. Mol. Biol. 222 (1991) 581-597)。Cole, A., et al.およびBoerner, P., et al.の技術はまた、ヒトモノクローナル抗体の調製のために利用可能である(Cole, A., et al., Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Liss, A.L., p. 77 (1985)およびBoerner, P., et al, J. Immunol. 147 (1991) 86-95)。本発明のヒト化抗体についてすでに記載されたように、「ヒト抗体」という用語はまた、本明細書で使用される場合、本発明に従う特性を生成するように定常領域において改変されているような抗体またはその部分を含む。

#### 【0174】

特定の一実施形態では、本明細書において提供される活性化可能なプロタンパク質によって含まれるmAbは、Fc領域由来の少なくとも1つもしくは複数のドメインおよび/または可変領域由来の1つもしくは複数のドメインを含む。

## 【0175】

一実施形態では、組換えヒト抗体は、開示される活性化可能なプロタンパク質のマスキング部分の供給源であり得る。「組換えヒト抗体」という用語は、本明細書で使用される場合、組換え手段によって調製され、発現され、作出され、または単離されたすべてのヒト抗体、例えば、ヒト免疫グロブリン遺伝子についてトランスジェニックである、宿主細胞、例えば、NSOもしくはCHO細胞から、もしくは動物（例えば、マウス）から単離された抗体または宿主細胞にトランスフェクトされた組換え発現ベクターを使用して発現された抗体を含むものとする。このような組換えヒト抗体は、可変および定常領域を再配列された形態で有する。本発明に従う組換えヒト抗体は、*in vivo* 体細胞高頻度突然変異に付されている。したがって、組換え抗体のVHおよびVL領域のアミノ酸配列は、ヒト生殖系列VHおよびVL配列に由来し、それと関連するが、*in vivo* でヒト抗体生殖系列レパートリー内に天然に存在しない場合もある配列である。

10

## 【0176】

一実施形態では、本明細書において開示されるような抗原に結合する抗原結合性ドメインを含むマスキング部分は、最適結合親和性で抗原に結合する。他の実施形態では、本明細書において開示されるような抗原に結合する抗原結合性ドメインを含むマスキング部分は、25℃で $KD1.0 \times 10^{-8} \text{ mol/l} \sim 1.0 \times 10^{-13} \text{ mol/l}$ の範囲内の結合親和性で抗原に結合する。結合親和性は、25℃で標準結合アッセイ、例えば、表面プラズモン共鳴技術（BIAcore（登録商標）、GE-Healthcare Uppsala, Sweden）を用いて決定される。

20

一実施形態では、本明細書において開示される活性化可能なプロタンパク質によって含まれるマスキング部分は、可変領域重（VH）鎖および／または可変領域軽（VL）鎖を含む。

## 【0177】

本発明の一実施形態では、本明細書において提供される活性化可能なプロタンパク質のマスキング部分中に存在する抗体定常ドメインはグリコシル化されている。一実施形態では、グリコシル化は、N-グリコシル化である。他の実施形態では、グリコシル化は、O-グリコシル化である。

活性化可能なプロタンパク質をコードする構築物

## 【0178】

一実施形態では、本明細書において開示される活性化可能なプロタンパク質をコードする組換え核酸分子またはポリヌクレオチドを含むベクターが、本明細書において提供される。

30

## 【0179】

一実施形態では、本発明の活性化可能なプロタンパク質をコードする組換え核酸分子が、本明細書において提供される。一実施形態では、配列番号1～配列番号346を含む配列表において開示されるアミノ酸配列のいずれかで達するように、1つまたは複数の天然または組換え核酸分子が使用される。

## 【0180】

本開示は、本明細書において開示されるプロタンパク質をコードする配列を含むベクターおよび核酸構築物をさらに提供する。適した核酸構築物として、それだけには限らないが、原核または真核細胞において発現可能である構築物が挙げられる。発現構築物は、一般に、使用されるべき宿主細胞と適合するように選択される。ある特定の実施形態では、ベクターは、活性化可能なプロタンパク質（マスキング部分、IL-15/IL-15R $\alpha$ 複合体および切断可能なリンカー）をコードする。

40

## 【0181】

例えば、プロタンパク質をコードするDNAの複製および／または宿主細胞における発現を提供するプラスミドを含む、非ウイルス性および／またはウイルス性構築物ベクターが調製され、使用され得る。ベクターの選択は、増殖が望まれる細胞の種類および増殖の目的に応じて変わる。ある特定の構築物は、多量の所望のDNA配列を増幅し、作製する

50

ために有用である。他のベクターは、培養中の細胞における発現に適している。適当なベクターの選択は、十分に当業者の技術の範囲内である。多数のこのようなベクターは、商業的に利用可能である。構築物を生成する方法は、当技術分野で周知の方法を使用して達成され得る。

#### 【0182】

宿主細胞における発現を達成するために、本明細書において開示される活性化可能なプロタンパク質またはその構成成分をコードするポリヌクレオチドは、所望の発現特性を促進するために必要に応じて調節配列に作動可能に連結される。これらの調節配列として、プロモーター、エンハンサー、ターミネーター、オペレーター、リプレッサーおよびインデューサーが挙げられる。発現構築物はまた、一般に、必要とされるまたは望ましい場合に、転写および翻訳開始領域を提供し、これは、誘導性である場合も、構成的であり場合もあり、コーディング領域は、転写開始領域ならびに転写および翻訳終結領域の転写制御下に作動可能に連結される。これらの制御領域は、核酸が得られる種にとって天然である場合も、外来供給源に由来する場合もある。本明細書において提供される活性化可能なプロタンパク質に関連して、マスキング部分は、活性化可能なプロタンパク質の第1のポリペプチドおよび第2のポリペプチドのさらなる構成成分（すなわち、IL-15/IL-15 R $\alpha$ およびリンカー）とともに組換え手段によって産生することができ、第1のおよび第2のポリペプチドは、ジスルフィド結合および／または非共有結合性結合によって接続されて、二量体が形成される。このような方法は、最先端技術において広く公知であり、原核および真核細胞におけるタンパク質発現およびその後の活性化可能なプロタンパク質の単離および普通は、薬学的に許容される純度への精製を含む。タンパク質発現のために、活性化可能なプロタンパク質の構成成分（マスキング部分の軽および重鎖またはその断片を含む）をコードする核酸が、標準方法によって発現ベクター中に挿入される。発現は、適当な原核または真核宿主細胞、例えば、CHO細胞、NS0細胞、SP2/O細胞、HEK293細胞、COS細胞、酵母またはE. coli細胞で実施され、活性化可能なプロタンパク質が、細胞から（上清から、または細胞溶解後に）回収される。

#### 【0183】

核酸配列は、別の核酸配列と機能的関係に置かれる場合に「作動可能に連結される」。例えば、核酸ブレ配列または分泌リーダーは、ポリペプチドの分泌に関与するプレタンパク質として発現される場合に、ポリペプチドをコードする核酸に作動可能に連結されており、プロモーターまたはエンハンサーは、配列の転写に影響を及ぼす場合に、コード配列に作動可能に連結されており、またはリボソーム結合部位は、翻訳を促進するように位置づけられる場合に、コード配列に作動可能に連結されている。一般に、「作動可能に連結された」とは、連結されている核酸配列が連続していること、分泌リーダーの場合には、連続しており、リーディングフレームにあることを意味する。しかし、エンハンサーは、必要に応じて、連続している。連結は、例えば、好都合な制限部位でのライゲーションによって達成され得る。このような部位が存在しない場合には、合成オリゴヌクレオチドアダプター、リンカーまたは当技術分野で公知の他の方法が使用され得る。別の実施形態では、「作動可能に連結された」とはまた、同様に本明細書において記載されるリンカー配列を介した本明細書において記載されるマスキング部分およびIL-15の対形成における様な、別個のアミノ酸配列、ペプチドまたはタンパク質の機能的対形成を指す。

#### 【0184】

発現構築物を含む構築物はまた、例えば、目的の構築物を含有する宿主細胞の成長を促進するために宿主において作動性である選択マーカーを含み得る。このような選択マーカー遺伝子は、形質転換された宿主細胞の選択のための表現型形質、例えば、ジヒドロ葉酸レダクターゼまたは真核細胞培養のためのネオマイシン耐性を提供し得る。

#### 【0185】

一実施形態では、本発明のマスキング部分中の重および軽鎖定常ドメインが、プロモーター、翻訳開始、定常領域、3'非翻訳領域、ポリアデニル化および転写終結の配列と組み合わせられて、発現ベクター構築物が形成される。重および軽鎖発現構築物は、単一ベクタ

ーに組み合わせられ、宿主細胞中に同時トランスフェクトされ、逐次トランスフェクトされ、または別個にトランスフェクトされてもよく、これは次いで、両鎖を発現する単一宿主細胞を形成するように融合される。一実施形態では、重および軽鎖は、本明細書において開示される活性化可能なプロタンパク質の他の構成成分と一緒に組換えによって構築される。

#### 【0186】

一部の実施形態では、本発明において利用される活性化可能なプロタンパク質は、必要に応じて、当技術分野で公知の任意の方法によって得るまたは作出することができる。例えば、適当な構成成分をコードする核酸配列が、必要に応じて、適当なベクター（例えば、例えば、原核または真核生物のための発現ベクター）中にクローニングされ、ライゲーションされる。さらに、適当な構成成分をコードする核酸配列は、必要に応じて、ベクターからの発現が本発明の活性化可能なプロタンパク質をもたらすように適当な方向および位置で同一ベクター中にクローニングされる。一部の最適実施形態は、発現後改変、例えば、抗体サブユニットのアセンブリーなどを必要とする。上記の（および同様の）操作のための技術および技能は、当業者には周知である。関連する指示は、例えば、Sambrook et al., Molecular Cloning-A Laboratory Manual (2nd Ed.), Vols. 1-3, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y., 1989およびCurrent Protocols in Molecular Biology, F. M. Ausubel et al., eds., Current Protocols, Greene Publishing Associates, Inc.とJohn Wiley & Sons, Inc.との合併事業（1999年にわたって追補された）に見出される。一部の代替実施形態では、活性化可能なプロタンパク質の構成成分は、例えば、化学的手段によって発現後アセンブルされる。

#### 【0187】

一部の実施形態では、本明細書において提供される活性化可能なプロタンパク質は、研究者、獣医師、医師または他の臨床医によって探究されている組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を誘発する対象化合物または組合せの量である治療有効量で患者に投与される。

活性化可能なプロタンパク質—組成物

#### 【0188】

一実施形態では、本発明は、組成物、例えば、本発明の活性化可能なプロタンパク質を含む医薬組成物を提供する。別の実施形態では、活性化可能なプロタンパク質および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物が、本明細書において提供される。一部の実施形態では、医薬品担体と一緒に製剤化された、本明細書において開示される活性化可能なプロタンパク質を含む医薬組成物が、提供される。

#### 【0189】

一実施形態では、活性化可能なプロタンパク質アミノ酸配列は、本明細書において開示される活性化可能なプロタンパク質をコードする任意のアミノ酸配列と相同である。「相同性」という用語は、70%より大きい、本明細書において開示される配列に対する同一性を指す場合がある。別の実施形態では、「相同性」とは、72%より大きい、本明細書において開示される任意の配列に対する同一性を指す。別の実施形態では、「相同性」とは、75%より大きい、本明細書において開示される任意の配列に対する同一性を指す。別の実施形態では、「相同性」とは、78%より大きい、本明細書において開示される任意の配列に対する同一性を指す。別の実施形態では、「相同性」とは、80%より大きい、配列番号X-Yのいずれかに対する同一性を指す。別の実施形態では、「相同性」とは、82%より大きい、本明細書において開示される任意の配列に対する同一性を指す。別の実施形態では、「相同性」とは、83%より大きい、本明細書において開示される任意の配列に対する同一性を指す。別の実施形態では、「相同性」とは、85%より大きい、本明細書において開示される任意の配列に対する同一性を指す。別の実施形態では、「相同性」とは、87%より大きい、本明細書において開示される任意の配列に対する同一性を指す。別の実施形態では、「相同性」とは、88%より大きい、本明細書において開示される任意の配列に対する同一性を指す。別の実施形態では、「相同性」とは、90%より

り大きい、本明細書において開示される任意の配列に対する同一性を指す。別の実施形態では、「相同性」とは、92%より大きい、本明細書において開示される任意の配列に対する同一性を指す。別の実施形態では、「相同性」とは、93%より大きい、本明細書において開示される任意の配列に対する同一性を指す。別の実施形態では、「相同性」とは、95%より大きい、本明細書において開示される任意の配列に対する同一性を指す。別の実施形態では、「相同性」とは、96%より大きい、本明細書において開示される任意の配列に対する同一性を指す。別の実施形態では、「相同性」とは、97%より大きい、本明細書において開示される任意の配列に対する同一性を指す。別の実施形態では、「相同性」とは、98%より大きい、本明細書において開示される任意の配列に対する同一性を指す。別の実施形態では、「相同性」とは、99%より大きい、本明細書において開示される任意の配列に対する同一性を指す。別の実施形態では、「相同性」とは、100%の、本明細書において開示される任意の配列に対する同一性を指す。

#### 【0190】

2つの配列間の同一性パーセントの決定は、数学的アルゴリズムを使用して達成され得る。2つの配列の比較のために利用される数学的アルゴリズムの限定されない例は、Karlin and Altschul, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA90:5873-5877におけるように改変された、Karlin and Altschul, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. USA87:2264-2268のアルゴリズムである。このようなアルゴリズムは、Altschulet al., 1990, J. Mol. Biol. 215:403-410のNBLASTおよびXBLASTプログラム中に組み込まれている。BLASTヌクレオチド検索を、NBLASTプログラム、スコア=100、ワード長=12を用いて実施して、目的のタンパク質をコードする核酸に対して相同なヌクレオチド配列を得ることができる。BLASTタンパク質検索を、XBLASTプログラム、スコア=50、ワード長=3を用いて実施して、目的のタンパク質に対して相同なアミノ酸配列を得ることができる。比較目的のためにギャップ付きアラインメントを得るために、ギャップ付きBLASTが、Altschulet al., 1997, Nucleic Acids Res.25:3389-3402に記載されるように利用され得る。あるいは、分子間の距離関係を検出する繰り返された検索を実施するためにPSI-BLASTが使用され得る（同著）。BLAST、ギャップ付きBLASTおよびPSI-BLASTプログラムを利用する場合には、それぞれのプログラム（例えば、XBLASTおよびNBLAST）のデフォルトパラメーターが使用され得る。配列の比較のために利用される数学的アルゴリズムの別の限定されない例として、Myers and Miller, CABIOS (1989)のアルゴリズムがある。このようなアルゴリズムは、GCG配列アラインメントソフトウェアパッケージの一部であるALIGNプログラム（バージョン2.0）中に組み込まれる。アミノ酸配列を比較するためのALIGNプログラムを利用する場合には、PAM120重み残基表、12のギャップ長ペナルティーおよび4のギャップペナルティーが使用され得る。配列分析のためのさらなるアルゴリズムが当技術分野で公知であり、Torellis and Robotti, 1994, Comput. Appl. Biosci. 10:3-5に記載されるようなADVANCEおよびADAMならびにPearson and Lipman, 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA85:2444-8に記載されるFASTAが挙げられる。FASTA内で、k t u pは、感度および検索速度を設定する管理選択肢である。k t u p=2である場合には、アラインされた残基の対を調べることによって、比較されている2つの配列中の同様の領域が見出され、k t u p=1である場合には、単一のアラインされたアミノ酸が調べられる。k t u pは、タンパク質配列については2または1に設定することができ、DNA配列については1~6に設定できる。k t u pが指定されていない場合のデフォルトは、タンパク質については2であり、DNAについては6である。あるいは、タンパク質配列アラインメントは、Higginset al., 1996, Methods Enzymol.266:383-402によって記載されるようなCLUSTAL Wアルゴリズムを使用して実施され得る。

#### 【0191】

一部の実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、当業者に公知の手順および方法を使用するPCR技術を使用して調製される。一部の実施形態では、手順は、2つの異なる

DNA配列のライゲーションを含む（例えば、"Current Protocols in Molecular Biology", eds. Ausubel et al., John Wiley & Sons, 1992を参照されたい）。

#### 【0192】

一実施形態では、親和性タグは、本明細書において開示される活性化可能なプロタンパク質中に含まれる。親和性タグは、当技術分野で周知であり、標的に付着され、親和性タグに結合する分子を使用して標的を検出または単離するために使用される。原則として、抗体または他の特異的結合性物質が利用可能である任意のペプチドまたはタンパク質が、親和性タグとして使用され得る。使用するのに適した例示的亲和性タグとして、それだけには限らないが、単球性アダプタータンパク質（MONA）結合性ペプチド、T7結合性ペプチド、ストレプトアビジン結合性ペプチド、ポリヒスチジントラクト、プロテインA（Nilsson et al., EMBO J. 4:1075 (1985)、Nilsson et al., MethodsEnzymol. 198:3 (1991))、グルタチオンSトランスフェラーゼ（Smith and Johnson, Gene 67:31 (1988))、Glu-Glu親和性タグ（Grussenmeyer et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:7952 (1985))、サブスタンスP、FLAGペプチド（Hopp et al., Biotechnology 6:1204 (1988)) または他の抗原性エピトープまたは結合性ドメインが挙げられる。一般には、Ford et al., Protein Expression and Purification 2:95 (1991)を参照されたい。親和性タグをコードするDNA分子は、商業的供給業者から利用可能である（例えば、PharmaciaBiotech, Piscataway, N.J.）。一実施形態では、His6タグは、本明細書において開示される活性化可能なプロタンパク質中に含まれる。

#### 【0193】

一実施形態では、本発明のポリヌクレオチドは、発現ベクター（すなわち、核酸構築物）中に挿入されて、本明細書において記載されるポリペプチドの発現が可能となる。一実施形態では、本発明の発現ベクターは、このベクターを原核生物における複製および組み込みに適したものに作るさらなる配列を含む。一実施形態では、本発明の発現ベクターは、このベクターを真核生物における複製および組み込みに適したものに作るさらなる配列を含む。一実施形態では、本発明の発現ベクターは、このベクターを原核生物および真核生物の両方における複製および組み込みに適したものに作るシャトルベクターを含む。一部の実施形態では、クローニングベクターは、転写および翻訳開始配列（例えば、プロモーター、エンハンサー）ならびに転写および翻訳ターミネーター（例えば、ポリアデニル化シグナル）を含む。

#### 【0194】

一実施形態では、さまざまな原核細胞または真核細胞は、本発明のポリペプチドを発現させるための宿主-発現系として使用され得る。一部の実施形態では、これらとして、それだけには限らないが、微生物、例えば、ポリペプチドコード配列を含有する組換えバクテリオファージDNA、プラスミドDNAまたはコスミドDNA発現ベクターを用いて形質転換された細菌、ポリペプチドコード配列を含有する組換え酵母発現ベクターを用いて形質転換された酵母が挙げられる。

#### 【0195】

一部の実施形態では、本発明のポリペプチドを発現するために非細菌発現系が使用される（例えば、哺乳動物発現系、例えば、CHO細胞などの系）。一実施形態では、哺乳動物細胞において本発明のポリヌクレオチドを発現するために使用される発現ベクターは、CMVプロモーターおよびネオマイシン耐性遺伝子を含むpCIE-DHFRベクターである。

#### 【0196】

一部の実施形態では、本発明の細菌系では、発現されるポリペプチドのために意図された使用に応じて、いくつかの発現ベクターが選択されることが有利である。一実施形態では、多量のポリペプチドが望まれる。一実施形態では、おそらくは、発現された産物を、タンパク質産物が容易に精製される細菌の周辺質または培養培地へと向ける疎水性シグナル配列との融合物として、高レベルのタンパク質産物の発現を指示するベクターが望まれる。一実施形態では、このような操作に適応可能なベクターとして、それだけには限らな

いが、*E. coli* 発現ベクターの pET シリーズが挙げられる [Studier et al., *Methods in Enzymol.* 185:60-89 (1990)]。

【0197】

一実施形態では、酵母発現系が使用される。一実施形態では、米国特許第 5,932,447 号に開示されるように、酵母において構成的または誘導性プロモーターを含有するいくつかのベクターが使用され得る。別の実施形態では、外来 DNA 配列の酵母染色体への組み込みを促進するベクターが使用される。

【0198】

一実施形態では、本発明の発現ベクターは、例えば、内部リボソーム進入部位 (IRES) などの単一 mRNA からのいくつかのタンパク質の翻訳を可能にするさらなるポリヌクレオチド配列およびプロモーター-キメラポリペプチドのゲノム組み込みのための配列をさらに含み得る。

【0199】

一部の実施形態では、哺乳動物発現ベクターとして、それだけには限らないが、Invitrogen から入手可能である、pcDNA3、pcDNA3.1 (+/-)、pGL3、pZeoSV2 (+/-)、pSecTag2、pDisplay、pEF/myc/cyto、pCMV/myc/cyto、pCR3.1、pSinRep5、DH26S、DHBB、pNMT1、pNMT41、pNMT81、Promega から入手可能である pCI、Stratagene から入手可能である pMbac、pPbac、pBK-RSV および pBK-CMV、Clontech から入手可能である pTRES およびそれらの誘導体が挙げられる。

【0200】

一部の実施形態では、真核生物ウイルス、例えば、レトロウイルス由来の調節エレメントを含有する発現ベクターが、本発明によって使用される。SV40 ベクターとして、pSVT7 および pMT2 が挙げられる。一部の実施形態では、ウシ乳頭腫ウイルス由来のベクターとして、pBV-1MTHA が挙げられ、エプスタイン・バーウイルス由来のベクターとして、pHEBO および p205 が挙げられる。他の例示的ベクターとして、pMSG、pAV009/A<sup>+</sup>、pMTO10/A<sup>+</sup>、pMAMneo-5、バキュロウイルス pDSVE および SV-40 初期プロモーター、SV-40 後期プロモーター、メタロチオネインプロモーター、マウス乳癌ウイルスプロモーター、ラウス肉腫ウイルスプロモーター、ポリヘドリンプロモーターまたは真核細胞における発現のために有効と示される他のプロモーターの指示のもとタンパク質の発現を可能にする任意の他のベクターが挙げられる。

【0201】

一部の実施形態では、組換えウイルスベクターは、それらが側方感染および標的化特異性などの利点を提供するので、本発明のポリペプチドの *in vivo* 発現のために有用である。一実施形態では、側方感染は、例えば、レトロウイルスのライフサイクルに固有のものであり、単一の感染細胞が多数の後代ビリオンを生成し、これが発芽し、隣接する細胞に感染するプロセスである。一実施形態では、結果は、大きな領域が迅速に感染することとなり、そのほとんどは、元のウイルス粒子によって最初に感染しなかったということである。一実施形態では、側方に広がることのできないウイルスベクターが生成される。一実施形態では、この特徴は、所望の目的が、特定の遺伝子を限局化された数の標的化された細胞のみの中に導入することである場合に、有用であり得る。

【0202】

一実施形態では、本発明のポリペプチドをコードする発現ベクターを細胞中に導入するために種々の方法が使用され得る。このような方法は、一般に、Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Springs Harbor Laboratory, New York (1989, 1992) に、Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons, Baltimore, Md. (1989), Chang et al., *Somatic Gene Therapy*, CRC Press, Ann Arbor, Mich. (1995)、Vega et al., *Gene Targeting*, CRC Press,

Ann Arbor Mich. (1995)、Vectors: A Survey of Molecular Cloning Vectors and Their Uses, Butterworths, Boston Mass. (1988)およびGilboa et al. [Biotechniques 4 (6): 504-512, 1986]に記載されており、例えば、安定な、または一過性のトランスフェクション、リポフェクション、電気穿孔および組換えウイルスベクターを用いる感染を含む。さらに、正の-負の選択方法については、米国特許第5,464,764号および同5,487,992号を参照されたい。

#### 【0203】

一部の実施形態では、ウイルス感染による核酸の導入は、ウイルスの感染性質のためにより高いトランスフェクション効率を得ることができるので、リポフェクションおよび電気穿孔などの他の方法を上回るいくつかの利点を提供する。

10

#### 【0204】

本発明の活性化可能なプロタンパク質またはそれによって含まれるポリペプチドはまた、上記の本明細書において記載される任意の適した投与様式（すなわち、*in vivo* 遺伝子療法）を使用して個体に投与された核酸構築物から発現され得るということは理解されるであろう。一実施形態では、核酸構築物は、必要に応じて、適当な遺伝子送達媒体／方法（トランスフェクション、トランスダクション、相同組換えなど）および発現系によって適した細胞中に導入され、次いで、改変された細胞が培養で拡大増殖され、個体に戻される（すなわち、*ex vivo* 遺伝子療法）。

#### 【0205】

挿入されたコード配列（ポリペプチドをコードする）の転写および翻訳にとって必要なエレメントを含有すること以外に、本発明の発現構築物はまた、発現されたポリペプチドの安定性、生成、精製、収率または活性を最適化するように操作された配列も含み得るということは理解されるであろう。

20

#### 【0206】

一部の実施形態では、形質転換された細胞は、多量の活性化可能なプロタンパク質またはそれを構成するポリペプチド（すなわち、本明細書においてさらに記載されるような第1のおよび第2のポリペプチド）の発現を可能にする有効な条件下で培養される。一部の実施形態では、有効な培養条件として、それだけには限らないが、タンパク質産生を可能にする、効率的な培地、バイオリアクター、温度、pHおよび酸素条件が挙げられる。一実施形態では、有効な培地とは、細胞が本明細書において提供される活性化可能なプロタンパク質を産生するように培養される任意の培地を指す。一部の実施形態では、培地は、通常、同化可能な炭素、窒素およびリン供給源ならびに適当な塩、ミネラル、金属および他の栄養素、例えば、ビタミンを有する水溶液を含む。一部の実施形態では、本発明の細胞は、従来の発酵バイオリアクター、振盪フラスコ、試験管、マイクロタイターディッシュおよびペトリプレート中で培養され得る。一部の実施形態では、培養は、組換え細胞にとって適当な温度、pHおよび酸素含量で実施される。一部の実施形態では、培養条件は、当業者の専門知識の範囲内である。

30

#### 【0207】

一部の実施形態では、生成に使用されるベクターおよび宿主系に応じて、本明細書において提供される活性化可能なプロタンパク質の得られたポリペプチドは、組換え細胞内のままである、発酵培地中に分泌される、2つの細胞膜の間の空間、例えば、*E. coli* の細胞膜周辺腔中に分泌される、または細胞もしくはウイルス膜の外表面上に保持される。別の実施形態では、培養における所定の時間の後、活性化可能なプロタンパク質またはそれを構成するポリペプチド（任意の前駆体を含む）の回収が達成される。

40

#### 【0208】

一実施形態では、本明細書において使用される、「活性化可能なプロタンパク質またはそれによって含まれる、もしくはそれを構成するポリペプチドを回収すること」という語句は、活性化可能なプロタンパク質／ポリペプチドを含有する全発酵培地を収集することを指し、分離または精製のさらなるステップを暗示する必要はない。

#### 【0209】

50

一実施形態では、本発明の活性化可能なプロタンパク質またはそれを構成するポリペプチドが、さまざまな標準タンパク質精製技術、例えば、それだけには限らないが、親和性クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、濾過、電気泳動、疎水性相互作用クロマトグラフィー、ゲル濾過クロマトグラフィー、逆相クロマトグラフィー、コンカナバリンAクロマトグラフィー、等電点電気泳動および差次的可溶化を使用して精製される。

【0210】

一実施形態では、回収を容易にするために、発現されたコード配列は、本発明の活性化可能なプロタンパク質をコードするように操作され得る。一実施形態では、活性化可能なプロタンパク質は、親和性クロマトグラフィーによって、例えば、切断可能な部分に対して特異的なカラム上に固定化することによって容易に単離され得るように設計され得る。

【0211】

一実施形態では、本発明の活性化可能なプロタンパク質は、「実質的に純粋な」形態で回収される。

【0212】

一実施形態では、「実質的に純粋な」という語句は、本明細書において記載される適用における活性化可能なプロタンパク質の有効な使用を可能にする純度を指す。

【0213】

一実施形態では、本明細書において提供される活性化可能なプロタンパク質はまた、*in vitro*発現系を使用して合成され得る。一実施形態では、*in vitro*合成方法は、当技術分野で周知であり、系の構成成分は、市販されている。

【0214】

一部の実施形態では、本明細書において開示される活性化可能なプロタンパク質が合成され、精製されると、その治療的有効性が*in vivo*または*in vitro*でアッセイされ得る。

【0215】

一実施形態では、本発明の活性化可能なプロタンパク質を含む本明細書において提供される医薬組成物は、医薬担体を用いてさらに製剤化される。本明細書で使用される場合、「医薬担体」は、生理学的に許容される、ありとあらゆる溶媒、分散媒、コーティング、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などを含む。

活性化可能なプロタンパク質—治療的方法

【0216】

本明細書において記載される活性化可能なプロタンパク質は、それを必要とする適した対象の処置の方法において使用するために選択され得る。本明細書において提供される活性化可能なプロタンパク質または医薬組成物は、経口、非経口、皮下、腹腔内、肺内、鼻腔内、脊髄または上皮投与（例えば、注射または注入による）を含む任意の適した手段によって、また望ましい場合には、局所注射（例えば、固形腫瘍の部位での）のために投与されてもよい。非経口投与経路として、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内または皮下投与が挙げられる。

【0217】

一実施形態では、対象においてがんを予防または処置するために、がんを有する対象に本明細書において開示される活性化可能なプロタンパク質または医薬組成物を投与することを含む方法であって、投与に続いて、がん性組織においてプロテアーゼ切断によって活性化可能なプロタンパク質が活性化される方法が、本明細書において提供される。

【0218】

別の実施形態では、対象において抗腫瘍免疫応答を誘発または増強するために、それを必要とする対象に本明細書において開示される活性化可能なプロタンパク質または医薬組成物を投与することを含む方法であって、投与に続いて、腫瘍においてプロテアーゼ切断によって活性化可能なプロタンパク質が活性化される方法が、本明細書において提供される。

【0219】

10

20

30

40

50

一実施形態では、対象においてがんを予防または処置するための、本明細書において開示される活性化可能なプロタンパク質または医薬組成物の使用であって、活性化可能なプロタンパク質または医薬組成物を投与するステップを含み、投与に続いて、がん性組織においてプロテアーゼ切断によって活性化可能なプロタンパク質が活性化される使用が、本明細書において提供される。

#### 【0220】

別の実施形態では、対象において抗腫瘍免疫応答を誘発または増強するための、本明細書において開示される活性化可能なプロタンパク質または医薬組成物の使用であって、活性化可能なプロタンパク質または医薬組成物を投与するステップを含み、投与に続いて、腫瘍においてプロテアーゼ切断によって活性化可能なプロタンパク質が活性化される使用が、本明細書において提供される。

10

#### 【0221】

処置部位または疾患部位という用語は、活性化可能なプロタンパク質が、本明細書において記載されるように切り替え可能であるように設計される部位、例えば、例えば、活性ドメインからマスキング部分が切断される部位を指すように意味する。処置部位には、局所投与（例えば、注射、注入（例えば、カテーテルによる）など）によって、または全身投与（例えば、処置部位から遠隔の部位への投与）によって接近され得る組織が含まれる。処置部位には、比較的生物学的に限定されているもの（例えば、臓器、嚢、腫瘍部位など）が含まれる。

#### 【0222】

20

一実施形態では、本明細書において開示される疾患は、がんである。別の実施形態では、本明細書において開示されるがんは、副腎皮質癌腫、AIDS関連がん、AIDS関連リンパ腫、リンパ腫、甲状腺がん、膵臓がん、肛門がん、肛門直腸がん、肛門管のがん、虫垂がん、小児小脳性星状細胞腫、小児大脳性星状細胞腫、基底細胞癌腫、胆道がん、肝外胆管がん、肝内胆管がん、膀胱がん（*bladder cancer*）、膀胱がん（*urinary bladder cancer*）、骨および関節のがん、骨肉腫および悪性繊維性組織球腫、脳がん、脳腫瘍、脳幹神経膠腫、神経芽細胞腫、小脳性星状細胞腫、大脳性星状細胞腫／悪性神経膠腫、上衣腫、髄芽細胞腫、テント上原始神経外胚葉性腫瘍、視覚路および視床下部神経膠腫、乳がん、気管支腺腫／カルチノイド、カルチノイド腫瘍、消化管の、神経系がん、神経系リンパ腫、中枢神経系がん、中枢神経系リンパ腫、子宮頸がん、小児がん、白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄増殖性疾患、結腸がん、結腸直腸がん、皮膚T細胞リンパ腫、リンパ球新生物、菌状息肉症、セザリ（*Seziary*）症候群、子宮内膜がん、食道がん、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管がん、眼のがん、網膜芽細胞腫、胆嚢がん、胃（*gastric*）（胃（*stomach*））がん、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（*GIST*）、胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛性腫瘍神経膠腫、頭頸部がん、肝細胞（肝臓）がん、ホジキンリンパ腫、下咽頭がん、眼部がん、島細胞腫瘍（内分泌膵臓）、カボジ肉腫、腎臓がん、腎がん、腎臓がん、喉頭がん、急性リンパ性白血病、急性骨髄球性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、ヘアリー細胞白血病、口唇および口腔がん、肺がん、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、AIDS関連リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、ワルデンストレーム高ガンマグロブリン血症、髄芽細胞腫、黒色腫、眼球内（眼の）黒色腫、メルケル細胞癌腫、中皮腫悪性、中皮腫、転移性扁平上皮頸部がん、口腔がん（*mouth cancer*）、舌のがん、多発性内分泌新生物症候群、菌状息肉症、骨髄異形成症候群、骨髄異形成／骨髄増殖性疾患、慢性骨髄性白血病、急性骨髄球性白血病、多発性骨髄腫、慢性骨髄増殖性疾患、鼻咽頭がん、神経芽細胞腫、口腔がん（*oral cancer*）、口腔がん（*oral cavity cancer*）、中咽頭がん、卵巣がん、卵巣上皮がん、卵巣低悪性度潜在的腫瘍、膵臓がん、島細胞膵臓がん、副鼻腔および鼻腔がん、副甲状腺がん、陰茎がん、咽頭がん、褐色細胞腫、松果体芽腫およびテント上原始神経外胚葉性腫瘍、下垂体腫瘍、形質細胞新生物／多発性骨髄腫、胸膜肺芽細胞腫、前立腺がん、直腸がん、腎盂および尿管の、移行細胞がん、網膜芽細

30

40

50

胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺がん、ユーイングファミリーの肉腫腫瘍、カポジ肉腫、軟部組織肉腫、類上皮肉腫、滑膜肉腫、子宮がん、子宮肉腫、皮膚がん（非黒色腫）、皮膚がん（黒色腫）、メルケル細胞皮膚癌腫、小腸がん、軟部組織肉腫、扁平上皮癌、胃（stomach）（胃（gastric））がん、テント上原始神経外胚葉性腫瘍、精巣がん、咽喉がん、胸腺腫、胸腺腫および胸腺癌腫、甲状腺がん、腎盂および尿管および他の泌尿器臓器の移行細胞がん、妊娠性絨毛性腫瘍、尿道がん、子宮内膜子宮がん、子宮肉腫、子宮体がん、膣がん、外陰部がんまたはウィルムス腫瘍またはそれだけには限らないが、上記のがんの種類に関連する任意の腫瘍またはそれだけには限らないが、上記のがんのいずれかに続く任意の転移から選択される。

#### 【0223】

一実施形態では、本発明は、それを必要とする対象において、疾患または状態を処置する方法であって、本明細書において開示される活性化可能なプロタンパク質または医薬組成物の治療有効量を投与することを含む方法を提供する。

#### 【0224】

一実施形態では、本発明は、それを必要とする対象において本明細書において開示されるがんまたは腫瘍を処置する方法であって、本明細書において開示される活性化可能なプロタンパク質または医薬組成物の治療有効量を投与することを含む方法を提供する。

#### 【0225】

一実施形態では、本発明は、対象においてがんまたは腫瘍の開始を防ぐ、阻害する、抑制する、または遅延する方法であって、本明細書において記載される活性化可能なプロタンパク質または医薬組成物の有効量を投与することを含む方法を提供する。

#### 【0226】

一部の実施形態では、本明細書において提供される活性化可能なプロタンパク質を含む医薬組成物を用いて患者を処置することは、本開示の化合物ではない薬物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、アナログまたは誘導体を用いる単剤療法を受けている集団と比較して、処置された対象の集団の平均生存時間の増大をもたらす。本明細書において提供される戦略、処置様式、方法、組合せおよび組成物を用いる処置後に、平均生存時間が30日より多く増大されることが好ましく、より好ましくは、60日より多く、より好ましくは、90、120または365日より多く、より好ましくは、365日より多く増大される。集団の平均生存時間の増大は、任意の再現性のある手段によって測定され得る。集団の平均生存時間の増大は、例えば、集団について、活性化化合物を用いる処置の開始後の生存の平均の長さを算出することによって測定され得る。集団の平均生存時間の増大はまた、例えば、本明細書において開示される医薬組成物を用いる処置の第1のラウンドの完了後の生存の平均の長さを算出することによって測定され得る。

#### 【0227】

一部の実施形態では、本明細書において提供される活性化可能なプロタンパク質を含む医薬組成物を用いて患者を処置することは、担体単独を受け取っている集団と比較して、処置された対象の集団の死亡率の低下をもたらす。がんを処置することは、未処置の集団と比較して、処置された対象の集団の死亡率の低下をもたらす。がんを処置することは、本開示の化合物ではない薬物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、アナログまたは誘導体を用いる単剤療法を受けている集団と比較して、処置された対象の集団の死亡率の低下をもたらす。本明細書において提供される戦略、処置様式、方法、組合せおよび組成物を用いる処置後に、死亡率が、2%より多く低下することが好ましく、より好ましくは、5%より多く、より好ましくは、10%より多く、最も好ましくは、25%より多く低下する。処置された対象の集団の死亡率の低下は、任意の再現性のある手段によって測定され得る。集団の死亡率の低下は、例えば、集団について、活性化化合物を用いる処置の開始後の単位時間あたりの疾患関連死の平均数を算出することによって測定され得る。集団の死亡率の低下はまた、例えば、集団について、本明細書において開示される医薬組成物を用いる処置の第1のラウンドの完了後の単位時間あたりの疾患関連死の平均数を算出することによって測定され得る。

10

20

30

40

50

## 活性化可能なプロタンパク質－投与、投薬

## 【0228】

活性化可能なプロタンパク質またはそれを含む医薬組成物は、それを必要とする対象に非経口的に投与され得る、または当技術分野で公知のさまざまな方法によって投与され得る。当業者には理解されるであろうが、投与の経路および／または様式は、所望の結果に応じて変わる。ある特定の投与経路によって本発明の化合物を投与するために、化合物をその不活性化を防ぐ材料でコーティングすること、または化合物をそれと同時に投与することが必要である場合がある。例えば、化合物は、適当な担体、例えば、リポソームまたは希釈剤中で対象に投与され得る。薬学的に許容される希釈剤として、生理食塩水および水性緩衝剤溶液が挙げられる。医薬担体は、滅菌注射用溶液または分散物の即時調製のための、滅菌水溶液または分散物および滅菌散剤を含む。薬学的に活性な物質のためのこのような媒体および薬剤の使用は、当技術分野で公知である。

10

## 【0229】

通常の実施形態では、対象への投与のための調製物は、滅菌水性または非水性溶液、懸濁液およびエマルジョンを含む。一部の実施形態は、非水性溶媒、例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油（例えば、オリーブオイル）、有機エステル（例えば、オレイン酸エチル）および当業者に公知の他の溶媒を含む。本発明のある特定の実施形態では、生理学的に許容される担体（または賦形剤）が、必要に応じて使用される。このようなものの例として、例えば、生理食塩水、PBS、リンゲル液、乳酸リンゲル液などが挙げられる。さらに、安定性および無菌性を確実にすることを補助するために、組成物に保存料および添加物が必要に応じて付加される。例えば、本明細書における組成物の種々の実施形態において、抗生物質および他の殺菌剤、抗酸化剤、キレート化剤などはすべて、必要に応じて存在する。

20

## 【0230】

「非経口投与」および「非経口的に投与された」という語句は、本明細書で使用される場合、腸内および局所投与以外の、普通、注射による投与の様式を意味し、制限するものではないが、静脈内、筋肉内、動脈内、くも膜下腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、嚢下、くも膜下、脊髄内、硬膜外および胸骨内注射および注入を含む。

## 【0231】

選択された投与の経路にかかわらず、適した水和形態で使用され得る本発明の化合物および／または本発明の医薬組成物は、当業者に公知の従来法によって薬学的に許容される剤形に製剤化される。

30

## 【0232】

活性化可能なプロタンパク質またはそれを含む医薬組成物は、任意の適当な滅菌医薬担体中で、処置を必要とする（治療的にまたは予防的にいずれかで）対象に必要なに応じて投与される。このような医薬担体は、その時点で活性化可能なプロタンパク質の溶解度および作用を維持するように作用する。一部の実施形態では、活性化可能なプロタンパク質と併せて、さらなる構成成分を投与することが望ましい場合がある。例えば、一部の処置レジメン（regimes）では、化学療法剤、抗生物質、本明細書において提供される活性化可能なプロタンパク質を含むさらなる製剤および1種または複数の標準のケア剤などはすべて、必要に応じて、本発明の組成物内に含まれる。

40

## 【0233】

本明細書で使用される場合、用語「併用処置」、「併用療法」および「コセラピー」は、同義的に使用され、一般に、本明細書において提供されるような活性化可能なプロタンパク質またはそれを含む医薬組成物と、さらなる治療剤を特徴とする処置様式を指す。通常、併用処置様式は、治療剤組合せの同時作用から有益な効果を提供するように意図される特定の処置レジメンの一部である。組合せの有益な効果として、それだけには限らないが、治療剤の組合せに起因する薬物動態または薬力学的共同作用を挙げることができる。組合せでのこれらの治療剤の投与は、通常、規定の期間（普通、選択された組合せに応じ

50

て数分、数時間、数日または数週間）にわたって実施される。一部の実施形態では、併用処置は、各治療剤が異なる時間に投与される2種またはそれより多い治療剤の逐次投与ならびにこれらの治療剤の、または治療剤のうち少なくとも2種の実質的に同時の投与を含む。実質的に同時の投与は、例えば、対象に固定比の各治療剤を有する単一剤形または複数回で、治療剤の別々の剤形を投与することによって達成され得る。各治療剤の逐次または実質的に同時の投与は、それだけには限らないが、経口経路、静脈内経路、筋肉内経路および粘膜組織を介する直接吸収を含む任意の適当な経路によって達成され得る。治療剤は、同一経路によって、または異なる経路によって投与され得る。治療剤は、同一のまたは異なる投与間隔に従って投与され得る。例えば、選択された組合せの第1の治療剤は、静脈内注射によって投与され得るが、組合せの他の治療剤は経口的に投与され得る。あるいは、例えば、すべての治療剤は経口的に投与され得る、またはすべての治療剤は、静脈内注射によって投与され得る。

10

#### 【0234】

一部の実施形態では、併用療法はまた、他の生物学的に有効な成分および非薬物療法（例えば、手術または放射線処置）とのさらなる組合せでの、上記のような治療剤の投与を包含する。併用療法が非薬物処置をさらに含む場合には、非薬物処置は、治療剤および非薬物処置の組合せの共同作用から有益な効果が達成される限り、任意の適した時間で実施され得る。例えば、適当な場合には、有益な効果は、非薬物処置が治療剤の投与から時間的に、おそらくは、数日またはさらには数週間までに除去される時点で依然として達成される。

20

#### 【0235】

一部の実施形態では、さらなる治療剤として、化学療法剤（抗悪性腫瘍剤または抗増殖剤とも呼ばれる）、例えば、アルキル化剤、抗生物質、代謝拮抗剤、解毒剤、インターフェロン、ポリクローナルまたはモノクローナル抗体、EGFR阻害剤、HER2阻害剤、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤、ホルモン、有糸分裂阻害剤、MTOR阻害剤、マルチキナーゼ阻害剤、セリン／トレオニンキナーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、VEGF／VEGFR阻害剤、タキサンまたはタキサン誘導体、アロマターゼ阻害剤、アントラサイクリン、微小管標的化薬物、トポイソメラーゼ毒薬、分子標的または酵素の阻害剤（例えば、キナーゼまたはタンパク質メチルトランスフェラーゼ）、シチジンアナログ薬または任意の化学療法剤、免疫チェックポイント阻害剤または当業者に公知の任意の抗悪性腫瘍剤もしくは抗増殖剤がある。

30

#### 【0236】

本明細書において提供される併用処置様式に従う使用に適した例示的アルキル化剤として、それだけには限らないが、シクロホスファミド（Cytosan；Neosar）、クロラムブシル（Leukeran）、メルファラン（Alkeran）、カルムスチン（BiCNU）、ブスルファン（Busulfex）、ロムスチン（CeeNU）、ダカルバジン（DTIC-Dome）、オキサリプラチン（Eloxatin）、カルムスチン（Gliadel）、イホスファミド（Ifex）、メクロレタミン（Mustargen）、ブスルファン（Myleran）、カルボプラチン（Paraplatin）、シスプラチン（CDDP；Platinol）、テモゾロミド（Temodar）、チオテパ（Thioplex）、ベンダムスチン（Treanda）またはストレプトゾシン（Zanosar）が挙げられる。

40

#### 【0237】

例示的な適したアントラサイクリンとして、それだけには限らないが、ドキソルビシン（Adriamycin）、ドキソルビシンリポソーム（Doxil）、ミトキサントロン（Novantrone）、ブレオマイシン（Blenoxane）、ダウノルビシン（Cerubidine）、ダウノルビシンリポソーム（DaunoXome）、ダクチノマイシン（Cosmegen）、エピルビシン（Ellence）、イダルビシン（Idamycin）、プリカマイシン（Mithracin）、マイトマイシン（Mutamycin）、ペントスタチン（Nipent）またはバルルビシン（Valsta

50

r) が挙げられる。

【0238】

例示的代謝拮抗剤として、それだけには限らないが、フルオロウラシル (A d r u c i l)、カペシタビン (X e l o d a)、ヒドロキシ尿素 (H y d r e a)、メルカプトプリン (P u r i n e t h o l)、ペメトレキセド (A l i m t a)、フルダラビン (F l u d a r a)、ネララビン (A r r a n o n)、クラドリビン (C l a d r i b i n e N o v a p l u s)、クロファラビン (C l o l a r)、シタラビン (C y t o s a r - U)、デシタビン (D a c o g e n)、シタラビンリポソーム (D e p o C y t)、ヒドロキシ尿素 (D r o x i a)、プララトレキサート (F o l o t y n)、フロクスウリジン (F U D R)、ゲムシタビン (G e m z a r)、クラドリビン (L e u s t a t i n)、フルダラビン (O f o r t a)、メトトレキサート (M T X ; R h e u m a t r e x)、メトトレキサート (T r e x a l l)、チオグアニン (T a b l o i d)、T S - 1 またはシタラビン (T a r a b i n e P F S) が挙げられる。

10

【0239】

例示的解毒剤として、それだけには限らないが、アミホスチン (E t h y o l) またはメスナ (M e s n e x) が挙げられる。

【0240】

例示的インターフェロンとして、それだけには限らないが、インターフェロンアルファ-2b (I n t r o n A) またはインターフェロンアルファ-2a (R o f e r o n - A) が挙げられる。

20

【0241】

例示的ポリクローナルまたはモノクローナル抗体として、それだけには限らないが、トラスツズマブ (H e r c e p t i n)、オファツムマブ (A r z e r r a)、ベバシズマブ (A v a s t i n)、リツキシマブ (R i t u x a n)、セツキシマブ (E r b i t u x)、パニツムマブ (V e c t i b i x)、トシツモマブ/ヨウ素-131トシツモマブ (B e x x a r)、アレムツズマブ (C a m p a t h)、イブリツモマブ (Z e v a l i n、I n - 1 1 1、Y - 9 0 Z e v a l i n)、ゲムツズマブ (M y l o t a r g)、エクリズマブ (S o l i r i s) またはデノスマブが挙げられる。

【0242】

例示的EGFR阻害剤として、それだけには限らないが、ゲフィチニブ (I r e s s a)、ラパチニブ (T y k e r b)、セツキシマブ (E r b i t u x)、エルロチニブ (T a r c e v a)、パニツムマブ (V e c t i b i x)、PKI-166、カネルチニブ (C I - 1 0 3 3)、マツズマブ (E M D 7 2 0 0 0) またはEKB-569が挙げられる。

30

【0243】

例示的HER2阻害剤として、それだけには限らないが、トラスツズマブ (H e r c e p t i n)、ラパチニブ (T y k e r b) またはAC-480が挙げられる。

【0244】

ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤として、それだけには限らないが、ポリノスタット (Z o l i n z a) が挙げられる。

40

【0245】

例示的ホルモンとして、それだけには限らないが、タモキシフェン (S o l t a m o x、N o l v a d e x)、ラロキシフェン (E v i s t a)、メゲストロール (M e g a c e)、リュープロリド (L u p r o n、L u p r o n D e p o t、E l i g a r d、V i a d u r)、フルベストラント (F a s l o d e x)、レトロゾール (F e m a r a)、トリプトレリン (T r e l s t a r L A、T r e l s t a r D e p o t)、エキセメスタン (A r o m a s i n)、ゴセレリン (Z o l a d e x)、ビカルタミド (C a s o d e x)、アナストロゾール (A r i m i d e x)、フルオキシメステロン (A n d r o x y、H a l o t e s t i n)、メドロキシプロゲステロン (P r o v e r a、D e p o - P r o v e r a)、エストラムスチン (E m c y t)、フルタミド (E u l e x i n)

50

、トレミフェン (Fareston)、デガレリクス (Firmagon)、ニルタミド (Nilandron)、アバレリックス (Plenaxis) またはテストラクトン (Teslac) が挙げられる。

【0246】

例示的有糸分裂阻害剤として、それだけには限らないが、パクリタキセル (Taxol、Onxol、Abraxane)、ドセタキセル (Taxotere)、ビンクリスチン (Oncovin、Vincasar PFS)、ビンブラスチン (Velban)、エトポシド (Toposar、Etopophos、VePesid)、テニボシド (Vumon)、イクサベピロン (Ixempra)、ノコダゾール、エポチロン、ビノレルビン (Navelbine)、カンプトテシン (CPT)、イリノテカン (Camptosar)、トボテカン (Hycamtin)、アムサクリンまたはラメラリンD (LAM-D) が挙げられる。

10

【0247】

例示的MTOR阻害剤として、それだけには限らないが、エベロリムス (Afinitor) またはテムシロリムス (Torisel)、ラパミューン、リダフォロリムスまたはAP23573が挙げられる。

【0248】

例示的マルチキナーゼ阻害剤として、それだけには限らないが、ソラフェニブ (Nexavar)、スニチニブ (Sutent)、BI BW2992、E7080、Zd6474、PKC-412、モテサニブまたはAP24534が挙げられる。

20

【0249】

例示的セリン／トレオニンキナーゼ阻害剤として、それだけには限らないが、ルボキシストーリン、エリル／塩酸ファスジル、フラボピリドール、セリシクリブ (CYC202、Roscovitine)、SNS-032 (BMS-387032)、Pkc412、ブリオスタチン、KAI-9803、SF1126、VX-680、Azd1152、Arry-142886 (AZD-6244)、SCIO-469、GW681323、CC-401、CEP-1347またはPD332991が挙げられる。

【0250】

例示的チロシンキナーゼ阻害剤として、それだけには限らないが、エルロチニブ (Tarceva)、ゲフィチニブ (Iressa)、イマチニブ (Gleevec)、ソラフェニブ (Nexavar)、スニチニブ (Sutent)、トラスツズマブ (Herceptin)、ベバシズマブ (Avastin)、リツキシマブ (Rituxan)、ラパチニブ (Tykerb)、セツキシマブ (Erbix)、パニツムマブ (Vectibix)、エベロリムス (Afinitor)、アレムツズマブ (Campath)、ゲムツズマブ (Mylotarg)、テムシロリムス (Torisel)、パゾパニブ (Votrient)、ダサチニブ (Sprycel)、ニロチニブ (Tasigna)、バタラニブ (PtK787、ZK222584)、CEP-701、SU5614、MLN518、XL999、VX-322、Azd0530、BMS-354825、SKI-606 CP-690、AG-490、WHI-P154、WHI-P131、AC-220またはAMG888が挙げられる。

30

40

【0251】

例示的VEGF／VEGFR阻害剤として、それだけには限らないが、ベバシズマブ (Avastin)、ソラフェニブ (Nexavar)、スニチニブ (Sutent)、ラニビズマブ、ペガブタニブまたはバンデチニブ (vandetinib) が挙げられる。

【0252】

例示的微小管標的化薬として、それだけには限らないが、パクリタキセル、ドセタキセル、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ノコダゾール、エポチロンおよびナベルビンが挙げられる。

【0253】

例示的トポイソメラーゼ毒薬として、それだけには限らないが、テニボシド、エトポシ

50

ド、アドリアマイシン、カンプトテシン、ダウノルビシン、ダクチノマイシン、ミトキサントロン、アムサクリン、エピルビシンおよびイダルビシンが挙げられる。

【0254】

例示的タキサンまたはタキサン誘導体として、それだけには限らないが、パクリタキセルおよびドセタキソールが挙げられる。

【0255】

例示的な一般的化学療法剤、抗悪性腫瘍剤、抗増殖剤として、それだけには限らないが、アルトレタミン (Hexalen)、イソトレチノイン (Accutane、Amnestem、Claravis、Sotret)、トレチノイン (Vesanoïd)、アザシチジン (Vidaza)、ボルテゾミブ (Velcade) アスパラギナーゼ (Elspar)、レバミソール (Ergamisol)、ミトタン (Lysodren)、プロカルバジン (Matulane)、ペガスパルガーゼ (Oncaspar)、デニロイキンジフチトクス (Ontak)、ポルフィマー (Photofrin)、アルデスロイキン (Proleukin)、レナリドミド (Revlimid)、ベキサロテン (Targretin)、サリドマイド (Thalomid)、テムシロリムス (Torisel)、三酸化ヒ素 (Trisenox)、ベルテポルフィン (Visudyne)、ミモシン (Leucenol)、(1Mテガフル〜0.4M5-クロロ-2,4-ジヒドロキシピリミジン-1Mカリウムオキソネート) またはロバスタチンが挙げられる。

【0256】

一部の実施形態では、さらなる治療剤が、サイトカイン、例えば、G-CSF (顆粒細胞コロニー刺激因子) である併用処置様式が、提供される。別の態様では、本明細書において提供される医薬組成物は、放射線療法と組み合わせて投与され得る。放射線療法はまた、多剤療法の一部として本明細書において提供される医薬組成物および本明細書において記載される別の化学療法剤と組み合わせて投与され得る。さらに別の態様では、本明細書において提供される医薬組成物は、CMF (シクロホスファミド、メトトレキサートおよび5-フルオロウラシル)、CAF (シクロホスファミド、アドリアマイシンおよび5-フルオロウラシル)、AC (アドリアマイシンおよびシクロホスファミド)、FEC (5-フルオロウラシル、エピルビシンおよびシクロホスファミド)、ACTまたはATC (アドリアマイシン、シクロホスファミドおよびパクリタキセル)、リツキシマブ、ゼローダ (カペシタビン)、シスプラチン (CDDP)、カルボプラチン、TS-1 (1:0.4:1のモル比のテガフル、ギメスタット (gimstat) およびオタスタットカリウム)、カンプトテシン-11 (CPT-11、イリノテカンまたはCamptosar (商標))、CHOP (シクロホスファミド、ヒドロキシダウノルビシン、オンコビンおよびプレドニゾンまたはプレドニゾロン)、R-CHOP (リツキシマブ、シクロホスファミド、ヒドロキシダウノルビシン、オンコビン、プレドニゾンまたはプレドニゾロン) またはCMFP (シクロホスファミド、メトトレキサート、5-フルオロウラシルおよびプレドニゾン) などの標準化学療法組合せと組み合わせて投与され得るが、それに制限されない。

【0257】

一部の実施形態では、本明細書において提供される医薬組成物は、酵素の阻害剤、例えば、受容体または非受容体キナーゼとともに投与され得る。受容体および非受容体キナーゼとして、例えば、チロシンキナーゼまたはセリン/トレオニンキナーゼがある。本明細書において記載されるキナーゼ阻害剤は、小分子、ポリ核酸、ポリペプチドまたは抗体である。

【0258】

例示的キナーゼ阻害剤として、それだけには限らないが、ベバシズマブ (VEGFを標的とする)、BI BW 2992 (EGFRおよびErb2を標的とする)、セツキシマブ/アービタックス (Erb1を標的とする)、イマチニブ/Gleevec (Bcr-Ablを標的とする)、トラスツズマブ (Erb2を標的とする)、ゲフィチニブ/Iressa (EGFRを標的とする)、ラニビズマブ (VEGFを標的とする)、ペガプタニ

10

20

30

40

50

ブ（VEGFを標的とする）、エルロチニブ／Tarceva（Erb1を標的とする）、ニロチニブ（Bcr-Ablを標的とする）、ラパチニブ（Erb1およびErb2／Her2を標的とする）、GW-572016／ラパチニブジトシレート（HER2／Erb2を標的とする）、パニツムマブ／Vectibix（EGFRを標的とする）、バンデチニブ（RET／VEGFRを標的とする）、E7080（RETおよびVEGFRを含む複数を標的とする）、ハーセプチン（HER2／Erb2を標的とする）、PKI-166（EGFRを標的とする）、カネルチニブ／CI-1033（EGFRを標的とする）、スニチニブ／SU-11464／Sutent（EGFRおよびFLT3を標的とする）、マツズマブ／Emd7200（EGFRを標的とする）、EKB-569（EGFRを標的とする）、Zd6474（EGFRおよびVEGFRを標的とする）、PKC-412（VEGRおよびFLT3を標的とする）、バタラニブ／Ptk787／ZK222584（VEGRを標的とする）、CEP-701（FLT3を標的とする）、SU5614（FLT3を標的とする）、MLN518（FLT3を標的とする）、XL999（FLT3を標的とする）、VX-322（FLT3を標的とする）、Azd0530（SRCを標的とする）、BMS-354825（SRCを標的とする）、SKI-606（SRCを標的とする）、CP-690（JAKを標的とする）、AG-490（JAKを標的とする）、WHI-P154（JAKを標的とする）、WHI-P131（JAKを標的とする）、ソラフェニブ／Nexavar（RAFキナーゼ、VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、PDGFR-β、KIT、FLT-3およびRETを標的とする）、ダサチニブ／Sprycel（BCR／ABLおよびSrc）、AC-220（Flt3を標的とする）、AC-480（すべてのHERタンパク質、「汎HER」を標的とする）、モテサニブニリン酸（VEGF1-3、PDGFRおよびc-kitを標的とする）、デノスマブ（RANKLを標的とし、SRCを阻害する）、AMG888（HER3を標的とする）およびAP24534（Flt3を含む複数を標的とする）が挙げられる。

#### 【0259】

別の実施形態では、本明細書において開示される同一ポリペプチドを含む活性化可能なプロタンパク質または医薬組成物は、1日1回対象に投与される。一部の実施形態では、それを含む活性化可能なプロタンパク質または医薬組成物は、2日毎に1回対象に投与される。別の実施形態では、それを含む活性化可能なプロタンパク質または医薬組成物は、3日毎に1回対象に投与される。別の実施形態では、それを含む活性化可能なプロタンパク質または医薬組成物は、4日毎に1回対象に投与される。別の実施形態では、それを含む活性化可能なプロタンパク質または医薬組成物は、5日毎に1回対象に投与される。別の実施形態では、同一ポリペプチドを含む活性化可能なプロタンパク質または医薬組成物は、6日毎に1回対象に投与される。別の実施形態では、それを含む活性化可能なプロタンパク質または医薬組成物は、週毎に1回対象に投与される。別の実施形態では、それを含む活性化可能なプロタンパク質または医薬組成物は、7～14日毎に1回対象に投与される。別の実施形態では、それを含む活性化可能なプロタンパク質または医薬組成物は、10～20日毎に1回対象に投与される。別の実施形態では、それを含む活性化可能なプロタンパク質または医薬組成物は、5～15日毎に1回対象に投与される。別の実施形態では、それを含む活性化可能なプロタンパク質または医薬組成物は、15～30日毎に1回対象に投与される。

#### 【0260】

一実施形態では、本発明の活性化可能なプロタンパク質の用量は、注射用溶液中に0.005～0.1ミリグラム／kgを含む。別の実施形態では、用量は、0.005～0.5ミリグラム／kgの活性化可能なプロタンパク質を含む。別の実施形態では、用量は、0.05～0.1マイクログラムの活性化可能なプロタンパク質を含む。別の実施形態では、用量は、注射用溶液中に0.005～0.1ミリグラム／kgの活性化可能なプロタンパク質を含む。

#### 【0261】





5日毎に1回投与される。別の実施形態では、それを含む活性化可能なプロタンパク質または医薬組成物の用量が、少なくとも6日毎に1回投与される。別の実施形態では、それを含む活性化可能なプロタンパク質または医薬組成物の用量が、少なくとも7日毎に1回投与される。別の実施形態では、それを含む活性化可能なプロタンパク質または医薬組成物の用量が、少なくとも8～10日毎に1回投与される。別の実施形態では、それを含む活性化可能なプロタンパク質または医薬組成物の用量が、少なくとも10～12日毎に1回投与される。別の実施形態では、それを含む活性化可能なプロタンパク質または医薬組成物の用量が、少なくとも12～15日毎に1回投与される。別の実施形態では、それを含む活性化可能なプロタンパク質または医薬組成物の用量が、少なくとも15～25日毎に1回投与される。別の実施形態では、それを含む活性化可能なプロタンパク質または医薬組成物の用量が、少なくとも20～30日毎に1回投与される。

10

#### 【0269】

一実施形態では、それを含む活性化可能なプロタンパク質または医薬組成物の用量が、少なくとも1ヶ月毎に1回対象に投与される。一実施形態では、それを含む活性化可能なプロタンパク質または医薬組成物の用量が、少なくとも2ヶ月毎に1回投与される。一実施形態では、それを含む活性化可能なプロタンパク質または医薬組成物の用量が、少なくとも3ヶ月毎に1回投与される。一実施形態では、それを含む活性化可能なプロタンパク質または医薬組成物の用量が、少なくとも4ヶ月毎に1回投与される。一実施形態では、それを含む活性化可能なプロタンパク質または医薬組成物の用量が、少なくとも5ヶ月毎に1回投与される。一実施形態では、それを含む活性化可能なプロタンパク質または医薬組成物の用量が、少なくとも6ヶ月毎に1回投与される。一実施形態では、それを含む活性化可能なプロタンパク質または医薬組成物の用量が、少なくとも6～12ヶ月毎に1回投与される。別の実施形態では、それを含む活性化可能なプロタンパク質または医薬組成物の用量が、年に4回投与される。別の実施形態では、用量は、毎日、毎週、隔週に、毎月または毎年投与される。別の実施形態では、用量は、1日に、1週間に、1ヶ月に、または1年に、1回、2回または2回もしくはそれより多く投与される。別の実施形態では、用量は、2、3、4または少なくとも5年毎に投与される。

20

#### 【0270】

一実施形態では、本発明の組成物の反復投与（用量）は、本明細書においてさらに提供されるように（例えば、心血管疾患もしくは状態またはCNS関連疾患もしくは状態を予防または処置するために）、所望の効果を達成するために、処置の第1の過程に続いて直ちに、または数日、数週間もしくは数年の間隔の後に行うことができる。

30

#### 【0271】

一実施形態では、医薬組成物は、液体調製物の静脈内、動脈内、皮下または筋肉内注射によって投与される。別の実施形態では、液体製剤は、溶液、懸濁液、分散物、エマルジョン、オイルなどを含む。一実施形態では、医薬組成物は、静脈内に投与され、したがって、静脈内投与に適した形態で製剤化される。別の実施形態では、医薬組成物は、動脈内に投与され、従って、動脈内投与に適した形態で製剤化される。

#### 【0272】

一部の実施形態では、本明細書において開示される方法において使用するための組成物は、溶液またはエマルジョンを含み、これは、一部の実施形態では、静脈内または皮下投与のために意図される、本明細書において開示される化合物の安全な、有効な量および必要に応じて、他の化合物を含む水性溶液またはエマルジョンである。

40

#### 【0273】

一部の実施形態では、組成物の種々の成分は、事前測定され、および／または事前パッケージングされ、および／または追加の測定を行わずに使用のために準備が整うようになる。本発明はまた、必要に応じて、本発明の方法および／または組成物を実施／使用するためのキットを含む。さらに、このようなキットはまた、本発明の治療的および／または予防的処置を実施するための適当な賦形剤（例えば、薬学的に許容される賦形剤）を含み得る。このようなキットは、必要に応じて、それだけには限らないが、例えば、希釈剤な

50

どを含む、本発明の組成物のアセンブリおよび／または使用のための追加の構成成分を含有する。

【0274】

本明細書において記載される組成物は、必要に応じて、本発明の方法を実施するために、または本発明の組成物を使用するために、すべて（またはほとんどすべて）の必要な構成成分を含むようにパッケージングされる（必要に応じて、例えば、本発明の方法／組成物の使用のための書面の使用説明書を含む）。例えば、キットは、必要に応じて、例えば、緩衝剤、試薬、血清タンパク質、抗体、基質などといった構成成分を含み得る。事前パッケージングされる試薬の場合には、キットは、必要に応じて、測定を行わずに方法に組み込まれる準備が整っている、事前測定された、または事前投薬された量、例えば、事前測定された流体アリコートまたはキットのエンドユーザーによって容易に再構成され得る、事前秤量もしくは事前測定された固体試薬を含む。

【0275】

このようなキットはまた、通常、本発明の方法を実施するための、および／または本発明の組成物を使用するための適当な使用説明書を含む。一部の実施形態では、キット／パッケージの構成成分は、分解または長期保存の間のその他の喪失、例えば、漏出を防ぐために安定形態で提供される。化学的安定化剤（すなわち、酵素的阻害剤、殺菌剤／静菌剤、抗凝固剤）を含めるなど、保存されるべき試薬などのために、いくつかの安定化プロセス／剤が広く使用されている。本発明の医薬組成物中の有効成分の実際の投与量レベルは、患者にとって毒性ではない、個々の患者、組成物および投与様式について、所望の治療的応答を達成するのに有効である有効成分の量を得るために変えてもよい。選択された投与量レベルは、使用される本発明の個々の組成物の活性、投与の経路、投与の時間、使用されている個々の化合物の排出の速度、処置の持続期間、他の薬物、使用される個々の組成物と組み合わせて使用される化合物および／または材料、処置されている患者の年齢、性別、体重、状態、全身の健康および以前の病歴ならびに医学の技術分野で周知の同様の因子を含むさまざまな薬物動態因子に応じて変わる。

【0276】

組成物は、無菌で、組成物がシリンジによって送達可能である程度に流体でなくてはならない。水に加えて、担体は、好ましくは、等張性緩衝食塩水溶液である。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用によって、分散物の場合には必要な粒径の維持によって、および界面活性剤の使用によって維持できる。多数の場合には、組成物中に等張剤、例えば、糖、ポリアルコール、例えば、マンニトールまたはソルビトールおよび塩化ナトリウムを含むことが好ましい。

【0277】

本発明の医薬組成物中の有効成分の実際の投与量レベルは、患者にとって毒性ではない、個々の患者、組成物および投与様式について、所望の治療的応答を達成するのに有効である有効成分の量を得るために変えてもよい。選択された投与量レベルは、使用される本発明の個々の組成物の活性、投与の経路、投与の時間、使用されている個々の化合物の排出の速度、処置の持続期間、他の薬物、使用される個々の組成物と組み合わせて使用される化合物および／または材料、処置されている患者の年齢、性別、体重、状態、全身の健康および以前の病歴ならびに医学の技術分野で周知の同様の因子を含むさまざまな薬物動態因子に応じて変わる。

【0278】

いくつかの発明の実施形態が、本明細書において記載され、例示されているが、当業者ならば、本明細書において記載される機能を実施するための、ならびに／または結果および／もしくは1つもしくは複数の利点を得るためのさまざまな他の手段および／または構造を容易に想起し、このような変法および／または改変の各々は、本明細書において記載される発明の実施形態の範囲内であると見なされる。より一般には、当業者ならば、本明細書において記載されるすべてのパラメーター、寸法、材料および立体配置は例示的であることおよび実際のパラメーター、寸法、材料および／または立体配置は、発明の技術が

使用される特定の適用（単数または複数）に応じて変わるということは容易に理解するであろう。当業者ならば、本明細書において記載される特定の発明の実施形態の多数の等価物を認識し、または日常以下の実験法を使用して確認できる。したがって、前記の実施形態は、単に例として示されていることおよび添付の特許請求の範囲およびその等価物の範囲内で、具体的に記載され、請求されるとおり以外に、発明の実施形態が実行され得ることは理解されるべきである。本開示の発明の実施形態は、本明細書において記載される各個々の特徴、系、物品、材料、キットおよび／または方法を対象とする。さらに、このような特徴、系、物品、材料、キットおよび／または方法のうち2つまたはそれより多くの任意の組合せは、このような特徴、系、物品、材料、キットおよび／または方法が互いに矛盾しない場合には、本開示の発明の範囲内に含まれる。

10

#### 【0279】

本明細書において定義され、使用されるようなすべての定義は、辞書的定義、参照により組み込まれる文書における定義および／または定義される用語の普通の意味を管理すると理解されなければならない。

#### 【0280】

本明細書において開示されるすべての参考文献、特許および特許出願は、各々が引用される主題に関して参照により組み込まれ、一部の場合には文書の全体を包含する場合もある。

#### 【0281】

不定冠詞「a」および「an」は、本明細書においておよび特許請求の範囲において本明細書で使用される場合、反対に明確に示されない限り、「少なくとも1つの」を意味すると理解されなければならない。

20

#### 【0282】

「および／または」という語句は、本明細書においておよび特許請求の範囲において本明細書で使用される場合、そのように結合された要素、すなわち、一部の場合には接続して存在する、他の場合には分離して存在する要素のうち「いずれかまたは両方」を意味すると理解されなければならない。「および／または」とともに列挙される複数の要素は、同一様式で、すなわち、そのように結合された要素のうち「1つまたは複数の」と解釈されなければならない。「および／または」節によって具体的に同定される要素以外他の要素が、具体的に同定されたそれらの要素と関連しているか、無関連であるかに関わらず、必要に応じて存在し得る。したがって、限定されない例として、「Aおよび／またはB」への言及は、「含んでいる」などの制約のない言語と併せて使用される場合には、一実施形態では、Aのみを指す場合があり（必要に応じて、B以外の要素を含む）、別の実施形態では、Bのみを指す場合があり（必要に応じて、A以外の要素を含む）、さらに別の実施形態では、AおよびBの両方（必要に応じて、他の要素を含む）を指す場合があるなど。

30

#### 【0283】

本明細書で使用される場合、本明細書においておよび特許請求の範囲において、1つまたは複数の要素の一覧に関連する「少なくとも1つの」という語句は、要素の一覧中の要素のうちいずれか1つまたは複数から選択される少なくとも1つの要素を意味するが、必ずしも要素の一覧内で具体的に列挙されるありとあらゆる要素のうち少なくとも1つを含まないが、要素の一覧中の要素の任意の組合せを除外しないと理解されなければならない。この定義はまた、「少なくとも1つの」という語句が言及する要素の一覧内で具体的に同定される要素以外の要素が、具体的に同定されたそれらの要素と関連しているか、無関連であるかに関わらず、必要に応じて存在し得ることを可能にする。したがって、限定されない例として、「AおよびBのうち少なくとも1つの」（または同等に「AまたはBのうち少なくとも1つ」または同等に「Aおよび／またはBのうち少なくとも1つ」）は、一実施形態では、少なくとも1つの、必要に応じて1つよりも多くを含むAを指す場合があり、Bは存在せず（必要に応じて、B以外の要素を含む）、別の実施形態では、少なくとも1つの、必要に応じて1つよりも多くを含むBを指す場合があり、Aは存在せず（必

40

50

要に応じて、A以外の要素を含む）、さらに別の実施形態では、少なくとも1つの、必要に応じて1つよりも多くを含むAおよび少なくとも1つの、必要に応じて1つよりも多くを含むBを指す場合がある（必要に応じて、他の要素を含む）など。

【0284】

本発明は、ヒトにおいて心血管疾患または状態を予防、処置または遅延するためのキットをさらに提供し、キットは、心血管疾患または状態を予防、処置または遅延するために使用される、本明細書において開示される活性化可能なプロタンパク質を含む医薬組成物の1回または複数回の用量および医薬調製物または組成物を使用する方法に関する使用説明書を含む。

【0285】

本発明は、ヒトにおいてCNS関連疾患または状態を予防、処置または遅延するためのキットをさらに提供し、キットは、心血管疾患または状態を予防、処置または遅延するために使用される、本明細書において開示される活性化可能なプロタンパク質を含む医薬組成物の1回または複数回の用量および医薬調製物または組成物を使用する方法に関する使用説明書を含む。

【0286】

本発明は、ヒトにおいて駆出率が保たれた心不全を予防、処置または遅延するためのキットをさらに提供し、キットは、駆出率が保たれた心不全を予防、処置または遅延するために使用される、本明細書において開示される活性化可能なプロタンパク質を含む医薬組成物の1回または複数回の用量および医薬調製物または組成物を使用する方法に関する使用説明書を含む。

【0287】

以下の実施例は、本発明の好ましい実施形態をより十分に例示するために提示される。しかし、それらは、本発明の広い範囲を制限するとは決して解釈されてはならない。

【実施例】

【0288】

（実施例1）

Fc-IL-15-リンカー-IL-15R $\alpha$ 融合タンパク質の操作

IL-15関連治療薬の毒性を低減するために、Fc-IL-15-リンカー-IL-15R $\alpha$ 融合タンパク質（本明細書において、Fc-ILR融合タンパク質と呼ばれる）を、プロドラッグ（すなわち、一本明細書において別の場所で記載されるような活性化可能なプロタンパク質）として生成した。プロドラッグは、極めて低い活性を有する。全活性は、プロドラッグ内の設計されたプロテアーゼに特異的なリンカー配列のプロテアーゼ切断の際に回復させることができる。

【0289】

Fc融合を伴うか、または伴わない一本鎖IL-15-リンカー-IL-15R $\alpha$ （ILR）をコードするプラスミドを、標準遺伝子合成と、それに続くpTT5発現ベクターへのサブクロニングによって構築した。例示的Fc-ILR融合タンパク質形式の模式図が、図3E、3F、4Aおよび4Fに表されている。

【0290】

プロテアーゼ切断部位を有さないFc-ILR形式の例示的タンパク質として、P1187（配列番号18）、P1188（配列番号19）、P1250（配列番号20）、P1251（配列番号21）およびP1252（配列番号22）が挙げられる。

【0291】

IL-15-リンカー-IL-15R $\alpha$ -Fc（ILR-Fc）形式の例示的タンパク質（図3B）として、P1186（配列番号17）およびP1331（配列番号73）がある。

【0292】

IL-15R $\alpha$ のC末端にHis6-タグを有するIL-15-リンカー-IL-15R $\alpha$ 形式の例示的タンパク質（図2Cおよび2D）として、P1185（配列番号16）

10

20

30

40

50

および P 1 2 7 5（配列番号 3 9）がある。

【0293】

I L R - F c - a 形式の例示的タンパク質（図 3 B）として、P 1 3 3 2（配列番号 7 4）および P 1 3 3 3（配列番号 7 5）がある。

【0294】

I L - 1 5 融合タンパク質中の I L - 1 5 の C 末端セリン（S 1 6 2）は、I L - 1 5 融合タンパク質中の潜在的なグリコシル化部位であり、S 1 6 2 のグリコシル化は、融合タンパク質の効力に影響を及ぼし得る。標準突然変異誘発技術によって I L - 1 5 - リンカー - I L - 1 5 R  $\alpha$  - F c（I L R - F c）、F c - I L - 1 5 - リンカー - I L - 1 5 R  $\alpha$ （F c - I L R）および I L - 1 5 - リンカー - I L - 1 5 R  $\alpha$ （I L R）中に点突然変異を導入した。S 1 6 2 A を有する I L R - F c の例示的タンパク質として、P 1 2 5 3（配列番号 2 3）がある。S 1 6 2 A を有する F c - I L R の例示的タンパク質として、P 1 2 5 4（配列番号 2 4）、P 1 2 5 5（配列番号 2 5）、P 1 2 7 9（配列番号 4 1）および P 1 2 8 0（配列番号 4 2）がある。S 1 6 2 A を有する I L R - H i s 6 の例示的タンパク質として、P 1 2 7 4（配列番号 3 8）および P 1 2 7 6（配列番号 4 0）がある。

生成、精製および特性決定

【0295】

F c 融合タンパク質を、E x p i 2 9 3 細胞における一過性トランスフェクションによって生成し、M a b S e l e c t S u R e クロマトグラフィー（G E H e a l t h c a r e）およびサイズ排除クロマトグラフィー（S u p e r d e x 2 0 0、G E H e a l t h c a r e）を含む 2 段階精製プロセスによって精製した。

【0296】

H i s タグを有するタンパク質を、E x p i 2 9 3 細胞における一過性トランスフェクションによって生成し、ニッケル親和性クロマトグラフィー（G E H e a l t h c a r e）およびサイズ排除クロマトグラフィー（S u p e r d e x 7 5 または S u p e r d e x 2 0 0、G E H e a l t h c a r e）を含む 2 段階精製プロセスによって精製した。

【0297】

精製タンパク質を、純度および均一性評価について S D S - P A G E および高性能液体クロマトグラフィー（H P L C）によって特性決定した。H P L C 分析を、N a n o f i l m S E C - 2 5 0 カラム（S e p a x）および A g i l e n t 1 2 6 0 を製造業者の使用説明書に従って使用して実施した。代表的な S D S - P A G E および H P L C 結果は、図 9 A ~ 9 F および図 1 0 A ~ 1 0 G に示されている。精製タンパク質は、良好な純度および均一性を示した。I L R - H i s 形式、1 5 個のアミノ酸のリンカーを有する P 1 2 7 4（配列番号 3 8）および 2 6 個のアミノ酸のリンカーを有する P 1 2 7 6（配列番号 4 0）について、単量体の理論 MW は、およそ 2 4 K D であり、二量体は、およそ 5 0 K D である。図 1 0 G に示される H P L C 結果に基づいて、P 1 2 7 4（配列番号 3 8）は、溶液中でホモ二量体として存在し、鎖間 I L - 1 5 / I L - 1 5 R  $\alpha$  複合体形成を示し、P 1 2 7 6（配列番号 4 0）は、単量体として存在し、鎖内 I L - 1 5 / I L - 1 5 R  $\alpha$  複合体形成を示したと思われる。

機能アッセイ—細胞シグナル伝達

【0298】

次いで、i n v i t r o 機能アッセイにおいてタンパク質を試験した。P B M C を使用する細胞シグナル伝達アッセイ（ホスホ - S T A T 5）では、精製された融合タンパク質（F c を有するか、または有さない）を P B M C とともに 3 7 ° C で 1 5 分間インキュベートした。インキュベーション後、固定化緩衝剤の添加によって細胞性刺激を終結して、細胞染色のために細胞を固定化した。その後、製造業者のプロトコールに従う透過処理緩衝剤（B D P e r m I I I 緩衝剤、カタログ番号 5 5 8 0 5 0）の添加によって、細胞を透過処理した。次いで、P B M C を染色し、抗 C D 3 - F I T C（U C H T 1、B D、カタログ番号 5 5 5 9 1 6）およびホスホ - S T A T 5 抗体（p Y 6 9 4、A l e x a 6

10

20

30

40

50

47がコンジュゲートされた、BD、カタログ番号612599)を用いて染色した。図11Aおよび11Bは、P1185(配列番号16)とともにインキュベーションに続く細胞集団の選択を表す。リンパ球は、側方散乱(SSC)および前方散乱(FSC)に基づいて最初にゲート開閉された(図11A)。次いで、リンパ球は、CD3発現およびSTAT5リン酸化に基づいてゲート開閉された(図11B)。シグナル伝達アッセイ結果は、図11Cおよび図11Dにまとめられている。ILR-His(配列番号16を有するP1185、配列番号39を有するP1275、配列番号38を有するP1274および配列番号40を有するP1276)およびILR-Fc(配列番号17を有するP1186、配列番号73を有するP1331、配列番号23を有するP1253、配列番号74を有するP1332および配列番号75を有するP1333)は、細胞シグナル伝達活性(ホスホ-STAT5)を示したが、Fc-ILR(配列番号18を有するP1187、配列番号19を有するP1188、配列番号20を有するP1250、配列番号21を有するP1251、配列番号22を有するP1252、配列番号24を有するP1254、配列番号25を有するP1255、配列番号41を有するP1279および配列番号42を有するP1280)は、刺激性STAT5リン酸化で活性でない。

【0299】

細胞シグナル伝達アッセイはまた、いくつかの精製された融合タンパク質について、ヒト全血を使用して実施した。ヒト全血試料は、健常個体から収集し、署名された同意契約に従ってガイドラインに従って使用した。精製された融合タンパク質を、新鮮ヒト全血とともに37℃で15分間インキュベートした。インキュベーション後、溶解および固定化緩衝剤(BD、カタログ番号558049)の添加によって細胞性刺激を終結して、赤血球を除去し、細胞染色のために残存する細胞を固定化した。細胞懸濁液に抗CD3-FITC(UCHT1、BD、カタログ番号555916)を添加し、染色のために37℃で1時間インキュベートし、その後、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)を使用する2回の洗浄ステップによって除去した。続いて、製造業者のプロトコールに従って透過処理緩衝剤(BD Perm III緩衝剤、カタログ番号558050)の添加によって細胞を透過処理し、ホスホ-STAT5抗体(pY694、Alexa647がコンジュゲートされた、BD、カタログ番号612599)を使用して1時間染色した。結果は、図12A~12Fにまとめられており、PBMCを使用する細胞シグナル伝達アッセイ結果と一致する。ILR-His(配列番号38を有するP1274)は、対照群と比較してPBMCの増殖を刺激したが、Fc-ILR(配列番号24を有するP1254)は、そうしなかった。

機能アッセイ増殖

【0300】

精製タンパク質はまた、増殖アッセイにおいて試験した。M-07e(IL-2R/c)細胞を、20%胎児ウシ血清(FBS)、1%非必須アミノ酸(NEAA)および10%の5637細胞培養上清を補給したRPMI1640中で培養した。サイトカイン依存性細胞増殖を測定するために、M-07e細胞を、その対数増殖期で収集し、PBSを用いて2回洗浄した。90μlの細胞懸濁液(2×10<sup>4</sup>個細胞/ウェル)を96ウェルプレート中に播種し、37℃および5%CO<sub>2</sub>でサイトカイン飢餓のためにアッセイ培地(10%FBSおよび1%NEAAを補給したRPMI1640)中で4時間インキュベートした。アッセイに使用されるIL-15および精製タンパク質試料は、300nMの初期濃度にアッセイ培地で調製し、続いて、1/3段階希釈した。10μlの希釈したタンパク質を、対応するウェルに添加し、37℃および5%CO<sub>2</sub>で72時間インキュベートした。Cell Counting Kit-8(CCK-8、Dojindo、CK04)を使用する比色アッセイを実施して、生存細胞の量を測定し、結果は、図13Aおよび13Cに示されている。ILR-Fc形式については(図13B)、P1186(配列番号17)、P1331(配列番号73)およびP1333(配列番号75)が、P1185(配列番号16)と比較して3~4倍低い活性を示した。

【0301】

S162A突然変異を有する構築物を、S162を有する対応する構築物と効力について比較した(図13D~13H)。Fc-ILR形式について(配列番号24を有するP1254および配列番号25を有するP1255)、S162A突然変異を用いた場合に活性は改善されなかった(図13F~13G)。ILR-Fc(配列番号23を有するP1253)およびIL-15とIL-15R $\alpha$ の間に15個のアミノ酸リンカーを有するILR-His(配列番号38を有するP1274)について、S162A突然変異を用いた場合に、融合タンパク質の効力は、5~7倍改善した(図13D~13E)。IL-15とIL-15R $\alpha$ の間に26個のアミノ酸リンカーを有するILR-His(配列番号40を有するP1276)については、S162A突然変異を用いた場合に効力は改善されず(図13H)、IL-15とIL-15R $\alpha$ の間のリンカーは、鎖内LR二量体形成のためにIL-15への受容体 $\beta\gamma$ 結合に干渉しない可能性があると思われる。

10

#### 【0302】

増殖アッセイはまた、いくつかの精製された融合タンパク質について、ヒト末梢血単核細胞(PBMC)を使用して実施した。ヒトPBMCをフィコール遠心分離によって調製し、5-(6)-カルボキシフルオレセインスクシンイミジルエステル(CFSE、ThermoFisher、カタログ番号C34554)を用い、製造業者の使用説明書に従って染色した。染色されたヒトPBMCを、96ウェルプレート中に播種し(ウェルあたり $5 \times 10^4$ 個細胞)、精製された融合タンパク質とともに37℃および5%CO<sub>2</sub>で5~6日間インキュベートした。ヒトPBMC増殖をフローサイトメトリーによって評価し、結果は、図14A~14Fにまとめられている。ヒトPBMC増殖結果は、他の機能アッセイ結果と一致し、ILR-His(配列番号16を有するP1185)およびILR-Fc(配列番号23を有するP1253)は、PBMCの増殖を刺激できなかった。

20

#### (実施例2)

FcとIL-15の間のリンカー中にプロテアーゼ切断部位を有するFc-IL-15-リンカー-IL-15R $\alpha$ 融合タンパク質の操作

#### 【0303】

IL-15の活性を回復させるために、概念を証明するためにTEVプロテアーゼ切断部位を使用し、Fc-ILR構築物のFcとIL-15の間のリンカー中に導入した。

#### 【0304】

Fc-TEV-ILRをコードするプラスミドを、標準遺伝子合成によって構築し、TEV切断部位に隣接する種々の長さのリンカーを有するpTT5発現ベクター中にサブクローニングした。例示的Fc-TEV-ILR融合タンパク質形式の漫画の模式図が、図6に表されている。Fc-TEV-ILR形式の例示的タンパク質として、P1256(配列番号26)、P1261(配列番号32)、P1281(配列番号43)、P1282(配列番号49)、P1283(配列番号55)、P1284(配列番号61)およびP1285(配列番号67)が挙げられる。

30

#### 【0305】

より厳格なIL-15/IL-15R $\alpha$ 複合体を形成するために、IL-15とIL-15R $\alpha$ の間にジスルフィド結合を導入し、IL-15でのL52C突然変異およびIL-15R $\alpha$ でのS40C突然変異を有していた。この形式の例示的タンパク質として、P1378(配列番号226)およびP1379(配列番号232)が挙げられる。

40

#### 【0306】

活性化可能なプロドラッグ設計のために、実際のプロテアーゼ切断部位(PS)をFc-ILR構築物のFcとIL-15の間のリンカー中に導入した。Fc-PS-ILRをコードするプラスミドを、標準遺伝子合成によって構築し、プロテアーゼ切断部位に隣接するリンカーを有するpTT5発現ベクター中にサブクローニングした。例示的Fc-PS-ILR融合タンパク質形式の漫画の模式図が、図6に表されている。Fc-PS-ILR形式の例示的タンパク質として、P1334(配列番号76)、P1335(配列番号87)、P1336(配列番号98)、P1337(配列番号114)、P1338(配列番号130)、P1339(配列番号146)、P1340(配列番号162)

50

)、P 1 3 4 1 (配列番号 1 7 8)、P 1 3 4 2 (配列番号 1 9 4)、P 1 3 4 3 (配列番号 2 1 0)、P 1 3 8 0 (配列番号 2 3 8)、P 1 3 8 1 (配列番号 2 5 4)、P 1 3 8 2 (配列番号 2 7 0)、P 1 3 8 3 (配列番号 2 8 6)、P 1 4 2 3 (配列番号 3 3 8)、P 1 4 2 4 (配列番号 3 3 9)、P 1 4 2 5 (配列番号 3 4 0)、P 1 4 2 6 (配列番号 3 4 1)、P 1 4 2 7 (配列番号 3 4 2) および P 1 4 2 8 (配列番号 3 4 3) が挙げられる。

#### 【0307】

実施例 1 に記載されるとおりに、F c 融合タンパク質を生成し、精製し、特性決定した。

#### 【0308】

T E V 切断部位を有する精製タンパク質を、T E V 切断によって試験した (図 1 5 A ~ 1 5 I)。T E V 切断部位に隣接する最も短いリンカーを有する P 1 2 5 6 (配列番号 2 6) は、1 対 5 および 1 : 1 0 の T E V 対タンパク質比で、4 °C および 3 7 °C の両方で T E V によって部分的に切断され得る。T E V 切断部位に隣接する P 1 2 5 6 (配列番号 2 6) より長いリンカーを有するタンパク質 (配列番号 3 2 を有する P 1 2 6 1、配列番号 4 3 を有する P 2 1 8 1、配列番号 4 9 を有する P 1 2 8 2、配列番号 5 5 を有する P 1 2 8 3、配列番号 6 1 を有する P 1 2 8 4 および配列番号 6 7 を有する P 1 2 8 5) については、標的タンパク質のほとんどが、1 対 2 0 の T E V 対タンパク質比で 4 °C および 3 7 °C の両方で T E V によって切断され得る。P 1 3 7 8 (配列番号 2 2 6) および P 1 3 7 9 (配列番号 2 3 2) は、1 対 1 の T E V 対タンパク質比で 4 °C で T E V によって部分的に切断され得る。次いで、未切断および T E V 切断されたタンパク質を、実施例 1 に記載されるものと同一方法を使用して *i n v i t r o* 機能アッセイで試験した。細胞シグナル伝達アッセイ (ホスホ-S T A T 5) 結果は、図 1 7 A にまとめられており、M-0 7 e 増殖アッセイ結果は、図 1 8 A ~ 1 8 F にまとめられている。機能アッセイ結果に基づいて、I L-1 5 活性は、F c-T E V-I L R 融合タンパク質の F c と I L-1 5 の間の T E V 切断後に回復されたが、T E V 処置された P 1 1 8 7 (配列番号 1 8) は、機能を示さなかった。

#### 【0309】

精製された F c-P S s-I L R タンパク質を、それぞれ、プロテアーゼ u P A (R & D、カタログ番号 1 3 1 0-S E-0 1 0)、マトリプターゼ (R & D、カタログ番号 3 9 4 6-S E B-0 1 0)、レグマイン (R & D、カタログ番号 2 1 9 9-C Y-0 1 0)、M M P-2 (R & D、カタログ番号 9 0 2-M P-0 1 0) および M M P-9 (R & D、カタログ番号 9 1 1-M P-0 1 0) によるプロテアーゼ切断アッセイについて試験し、結果は、図 1 6 A ~ 1 6 G に示されている。精製タンパク質は、上記のプロテアーゼによって完全にまたは部分的に切断され得る。

#### 【0310】

次いで、未切断およびプロテアーゼによって切断されたタンパク質を、実施例 1 に記載されるものと同一方法を使用して *i n v i t r o* 機能アッセイで試験した。細胞シグナル伝達アッセイ (ホスホ-S T A T 5) 結果は、図 1 7 B にまとめられており、M-0 7 e 増殖アッセイ結果は、図 1 8 G ~ 1 8 I にまとめられており、P B M C 増殖アッセイ結果は、図 1 9 A ~ 1 9 D にまとめられている。I L-1 5 活性は、F c と I L-1 5 の間のプロテアーゼ切断後に回復された。

#### (実施例 3)

I L-1 5 と I L-1 5 R  $\alpha$  の間のリンカー中にプロテアーゼ切断部位を有する F c-I L-1 5-リンカー-I L-1 5 R  $\alpha$  融合タンパク質の操作

#### 【0311】

I L-1 5 の活性を回復させるために、概念を証明するために T E V プロテアーゼ切断部位を使用し、F c-I L R 構築物の I L-1 5 と I L-1 5 R  $\alpha$  の間のリンカー中に導入した。

#### 【0312】

実施例 2 に記載されるものと同一方法を使用してプラスミドを構築した。例示的 F c-

ILR融合タンパク質形式の漫画の模式図が、図8に表されている。Fc-IL-15 (S162A)-TEV-IL-15R $\alpha$ 形式の例示的タンパク質として、P1393 (配列番号302)、P1394 (配列番号308) およびP1395 (配列番号314) が挙げられる。

【0313】

Fc-IL-15 (S162A、L52C)-TEV-IL-15R $\alpha$  (S40C) 形式の例示的タンパク質として、P1396 (配列番号320)、P1397 (配列番号326) およびP1398 (配列番号332) が挙げられる。

【0314】

実施例1に記載されるとおりに、Fc融合タンパク質を生成し、精製し、特性決定した。

10

【0315】

精製タンパク質を、1対1のTEV対タンパク質比でTEV切断によって試験し、結果は、図20A~20Fに示されている。結果は、6種のタンパク質すべてが、1対1のTEV対タンパク質比で4℃でTEVによって完全に切断され得ることを示した。

【0316】

次いで、未切断およびTEV切断タンパク質を、実施例1に記載されるものと同一方法を使用して *in vitro* 機能アッセイで試験した。細胞シグナル伝達アッセイ (ホスホ-STAT5) 結果は、図21にまとめられており、M-07e増殖アッセイ結果は、図22A~22Fにまとめられている。IL-15活性は、IL-15とIL-15R $\alpha$ の間のリンカー配列のプロテアーゼ切断後に回復された。

20

(実施例4)

切断可能なリンカー配列の最適化

【0317】

活性化可能なプロドラッグ設計のために、種々のプロテアーゼ切断配列を、Fc-IL-15-PS-IL-15R $\alpha$ 形式のFcとIL-15の間のリンカー中に導入した。Fc-IL-15-PS-IL-15R $\alpha$ をコードするプラスミドは、標準遺伝子合成によって合成し、pTT5ベクター中にサブクローニングした。

【0318】

Fc-PS-IL-15-安定リンカー-IL-15R $\alpha$ の例示的タンパク質として、P1423、P1424、P1425、P1426、P1427、P1428、P1471、P1472、P1473、P1474、P1475、P1476、P1477、P1478、P1479、P1480、P1481、P1482、P1483、P1484、P1485、P1486、P1487、P1488、P1489、P1490、P1491、P1492、P1493、P1494、P1495、P1496、P1497、P1498、P1499、P1500、P1501、P1502、P1503、P1504、P1505、P1506、P1511、P1540、P1541、P1637、P1638、P1639、P1658およびP1659が挙げられる。

30

【0319】

Fc-PS-IL-15mut-安定リンカー-IL-15R $\alpha$ の例示的タンパク質として、P1652、P1653、P1654、P1655、P1656およびP1657が挙げられる。

40

【0320】

IL-15およびIL-15R $\alpha$ について最適化されたコドンを持つFc-PS-IL-15-安定リンカー-IL-15R $\alpha$ の例示的タンパク質として、P1660、P1661およびP1663が挙げられる。

【0321】

異なる安定リンカー長を持つFc-PS-IL-15-安定リンカー-IL-15R $\alpha$ の例示的タンパク質として、P2162、P2163、P2164、P2165、P2166、P2167、P2168およびP2169が挙げられる。

【0322】

50

Fc-安定リンカー-IL-15-PS-IL-15R $\alpha$ の例示的タンパク質として、P1542、P1636、P1696、P1697、P1698、P1699、P1700、P1701、P1702、P1703、P1704、P1705、P1706およびP1707が挙げられる。

【0323】

2つのIL-15R $\alpha$ 分子の間にジスルフィド結合を有するFc-安定リンカー-IL-15-PS-IL-15R $\alpha$ の例示的タンパク質として、P1973、P1974およびP1975が挙げられる。

【0324】

Fc-PS-IL-15-安定リンカー-IL-15R $\alpha$ -sushiの例示的タンパク質として、P1682およびP1683が挙げられる。

【0325】

実施例1に記載されるとおりに、Fc融合タンパク質を生成し、精製し、特性決定した。代表的なSDS-PAGEおよびHPLC結果は、図23A~23F、図24A~24Fおよび図25A~25Xにまとめられている。精製タンパク質は、SDS-PAGE結果に基づいて良好な純度を示した。精製タンパク質のほとんどは、HPLC結果に基づいて良好な均一性を示した。IL-15とIL-15R $\alpha$ の間により短いリンカーを有する融合タンパク質、例えば、P2163、P2164、P2166およびP2167について、二量体および／またはポリマーが観察された。

【0326】

精製タンパク質を、それぞれ、プロテアーゼuPA（R&D、カタログ番号1310-SE-010）、マトリプターゼ（R&D、カタログ番号3946-SEB-010）、レグマイン（R&D、カタログ番号2199-CY-010）、MMP-2（R&D、カタログ番号902-MP-010）、MMP-9（R&D、カタログ番号911-MP-010）、KLK5（R&D、カタログ番号1108-SE）または／およびKLK7（R&D、カタログ番号2624-SE）によるプロテアーゼ切断アッセイについて試験し、代表的な結果は、図26A~26Pに示されている。

【0327】

次いで、未切断およびプロテアーゼによって切断されたタンパク質を、実施例1に記載されるものと同一方法を使用してM-07e増殖アッセイで試験した。結果は、図27A~27Nおよび図28A~28Wにまとめられている。

【0328】

タンパク質in vitro血清安定性を、ヒト、カニクイザル（cyno）、マウスおよびラットから得た血清で試験した。同量のタンパク質を新鮮血清とともに37℃で種々の時間インキュベートした。タンパク質を12%SDS-PAGEゲルに流し、ニトロセルロース膜に移した。膜を、TBST中の脱脂粉乳またはBSAを用いてブロッキングし、ビオチン化抗IL-15抗体（R&D、カタログ番号BAF247）を用いてプロービングし、その後、ストレプトアビジン-HRPを用いてプロービングした。あるいは、HRP-抗ヒトIgG抗体を用いて膜をプロービングした。代表的なウエスタンブロット結果が、図29A~29Fに示されている。

（実施例5）

抗FAP-IL-15プロドラッグの操作

【0329】

FcとIL-15の間のプロテアーゼ切断可能な配列を有する、または／およびIL-15とIL-15R $\alpha$ の間の切断可能なプロテアーゼ配列を有するIL-15プロドラッグを、抗FAP抗体のC末端に融合した。抗FAP-IL-15プロドラッグをコードするプラスミドは、標準遺伝子合成によって合成し、pTT5ベクター中にサブクローニングした。

【0330】

FcとIL-15の間にプロテアーゼ切断部位を有する例示的タンパク質として、P1

10

20

30

40

50

5 4 3 1 4 5 0 および P 1 6 4 0 1 4 5 0 が挙げられる。

【0331】

I L - 1 5 と I L - 1 5 R  $\alpha$  の間にプロテアーゼ切断部位を有する例示的タンパク質として、P 1 8 1 2 1 4 5 0、P 1 8 1 3 1 4 5 3、P 1 8 1 4 1 5 6 3、P 1 8 1 5 1 4 5 0、P 1 8 1 6 1 4 5 3、P 1 8 1 7 1 5 6 3、P 1 9 6 8 1 4 5 0 および P 1 9 6 9 1 4 5 0 が挙げられる。

【0332】

F c と I L - 1 5 の間にプロテアーゼ切断部位を有し、I L - 1 5 と I L - 1 5 R  $\alpha$  の間にプロテアーゼ切断部位を有する例示的タンパク質として、P 2 4 8 7 2 1 5 8、P 2 4 8 8 2 1 5 8、P 2 4 8 9 2 1 5 8、P 2 4 9 0 2 1 5 8、P 2 4 9 1 2 1 5 8、P 2 5 1 6 2 1 5 8 および P 2 5 1 7 2 1 5 8 が挙げられる。

10

【0333】

実施例 1 に記載されるとおりに、抗 F A P - I L - 1 5 融合タンパク質を生成し、精製し、特性決定した。代表的な S D S - P A G E および H P L C 結果は、図 3 0 A ~ 3 0 B および図 3 1 A ~ 3 1 F にまとめられている。精製タンパク質は、S D S - P A G E 結果に基づいて良好な純度を示した。精製タンパク質のほとんどは、H P L C 結果に基づいて良好な均一性を示した。

【0334】

精製タンパク質を、それぞれ、プロテアーゼ u P A ( R & D、カタログ番号 1 3 1 0 - S E - 0 1 0 )、マトリプターゼ ( R & D、カタログ番号 3 9 4 6 - S E B - 0 1 0 )、レグマイン ( R & D、カタログ番号 2 1 9 9 - C Y - 0 1 0 )、M M P - 2 ( R & D、カタログ番号 9 0 2 - M P - 0 1 0 )、M M P - 9 ( R & D、カタログ番号 9 1 1 - M P - 0 1 0 )、K L K 5 ( R & D、カタログ番号 1 1 0 8 - S E ) または / および K L K 7 ( R & D、カタログ番号 2 6 2 4 - S E ) によるプロテアーゼ切断アッセイについて試験し、結果は、図 3 2 に示されている。

20

【0335】

次いで、未切断およびプロテアーゼによって切断されたタンパク質を、実施例 1 に記載されるものと同一方法を使用して M - 0 7 e 増殖アッセイで試験した。結果は、図 3 3 A ~ 3 3 J にまとめられている。

【0336】

タンパク質 i n v i t r o 血清安定性を、実施例 4 に記載されるように、ヒト、カニクイザル ( c y n o )、マウスおよびラットから得た血清で試験した。代表的な結果は、図 3 4 A ~ 3 4 B に示されている。

30

例示的配列

【0337】

ヒト I L - 1 5 前駆体配列 (配列番号 1)

> ヒト \_ I L - 1 5 \_ L S P ( P 4 0 9 3 3 )

【化 8】

MRISKPHLRISISIQCYLCLLLNSHFLTEAGIHVFI LGCF SAGLPKTEANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYT  
ESDVHPSCCKVTAMKCFLELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLS SNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQS  
FVHIVQMFINTS

40

【0338】

ヒト I L - 1 5 成熟形態配列 (配列番号 2)

> P 4 0 9 3 3 ( N 4 9 - S 1 6 2 ) ( L )

【化 9】

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCCKVTAMKCFLELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLS  
SNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

【0339】

50

**S 1 6 2 A の点突然変異を有するヒト I L - 1 5 成熟形態配列 (配列番号 3)**  
> I L - 1 5 \_ v 1 ( S 1 6 2 A を有する 4 9 ~ 1 6 2 ) ( L )  
【化 1 0】

NWNVVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKV TAMKCFLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS  
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTA

【0 3 4 0】

**ヒト I L - 1 5 R α 全長配列 (配列番号 4)**  
> ヒト \_ I L - 1 5 R α \_ F L ( Q 1 3 2 6 1 )  
【化 1 1】

MAPRRARGCRTLGLPALLLLLLLLRPPATRGITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTEC  
VLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQRPAPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGS  
QLMPKSKPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTTVAISTSTVLLCGLSAVSLLA  
CYLKSRTPTPLASVEMEAMEALPVTWGTSSRDEDLNCSHHL

10

【0 3 4 1】

**ヒト I L - 1 5 R α 細胞外ドメイン (配列番号 5)**  
> ヒト \_ I L - 1 5 R α - E C D  
【化 1 2】

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQRP  
PPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPKSKPSTGTTEISSHESSHGTPSQTT  
KNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTT

20

【0 3 4 2】

**ヒト I L - 1 5 R α、s u s h i + (配列番号 6)**  
> Q 1 3 2 6 1 3 1 - 1 0 8 ( R )  
【化 1 3】

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQRP  
PPS

30

【0 3 4 3】

**ヒト I L - 1 5 R α、s u s h i (配列番号 7)**  
> ヒト \_ I L - 1 5 R α - s u s h i  
【化 1 4】

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

【0 3 4 4】

**F c - I L - 1 5 - I L - 1 5 R α 骨格 1 (配列番号 8)**  
> ヒト I g G 1 F c  
【化 1 5】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK  
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL

40

【化 1 6】

TLCLKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMEALHNHYTQKS  
LSLSPGK

【0 3 4 5】

**F c - I L - 1 5 - I L - 1 5 R α 骨格 2 (配列番号 9)**  
> ヒト I g G 1 F c - a

50

## 【化17】

KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY  
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG  
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG  
K

## 【0346】

Fc-IL-15-IL-15R $\alpha$  骨格3 (配列番号10)

>ヒトIgG1 Fc-b\_L234A/L235A/P329A/M252Y/S254T/T256E

10

## 【化18】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK  
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL  
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKS  
LSLSPGK

## 【0347】

Fc-IL-15-IL-15R $\alpha$  骨格4 (配列番号11)

>ヒトIgG1 Fc-c

20

## 【化19】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK  
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL  
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKS  
LSLSPGK

## 【0348】

IL-15-(GGG)5-IL-15R $\alpha$  (配列番号12)

>L15R

## 【化20】

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLS  
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTEGGSGGGSGGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLS  
YSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCIKIRDPALVHQRPPPS

30

## 【0349】

IL-15 (L52C)-(GGG)5-IL-15R $\alpha$  (S40C) (配列番号13)

>L15R\_ (L:L52C)\_ (R:S40C)

## 【化21】

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISCESGLDASIHDTVENLIILANNSLS  
SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTEGGSGGGSGGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLS  
YSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCIKIRDPALVHQRPPPS

40

## 【0350】

IL-15-(GGG)2-EPKSSDKTHT-(GGG)2-IL-15R $\alpha$  (配列番号14)

>L22R

50

## 【化 2 2】

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDASIHDTVENLIILANN SLS  
SNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGSGGSEPKSSDKTHTGGSGGSITCPPPMSVEHADI  
WVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQRPAPPS

## 【0 3 5 1】

I L - 1 5 - ( G G S ) 2 - E P K S S D K T H T - ( G G S ) 2 G G G S - I L - 1  
5 R  $\alpha$  (配列番号 1 5)

> L 2 6 R

## 【化 2 3】

10

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDASIHDTVENLIILANN SLS  
SNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGSGGSEPKSSDKTHTGGSGGSGGGSITCPPPMSVE  
HADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQRPAPPS

## 【0 3 5 2】

I L - 1 5 - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  - G 4 S - H H H H H H ホモ二量体 (配列  
番号 1 6)

> P 1 1 8 5 \_ L 1 5 R - G 4 S - h i s 6 \_ 鎖 1 および 2

## 【化 2 4】

20

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDASIHDTVENLIILANN SLS  
SNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGSGGSGGSGGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYS  
LSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQRPAPPSGGGGSHHHHHH

## 【0 3 5 3】

I L - 1 5 - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  - G 4 S - F c ホモ二量体 (配列番号 1 7)  
> P 1 1 8 6 \_ L 1 5 R - 安定 - F c \_ 鎖 1 および 2

## 【化 2 5】

30

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDASIHDTVENLIILANN SLS  
SNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGSGGSGGSGGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYS  
LSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQRPAPPSGGGGSEPKSSDKTHTCPP  
CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV  
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA  
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

## 【0 3 5 4】

F c - G G G S K T H T G G G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  ホモ二  
量体 (配列番号 1 8)

> P 1 1 8 7 \_ F c - 安定 S - L 1 5 R \_ 鎖 1 および 2

## 【化 2 6】

40

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK  
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL  
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS  
LSLSPGKGGGSKTHTGGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GD  
ASIHDTVENLIILANN SLSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGSGGSGGSGGGSIT  
CPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQRPAPP  
S

## 【0 3 5 5】

F c - G G G S K T H T G G G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 2 - E P K S S D K T H T

50

－ ( G G S ) 2 － I L － 1 5 R  $\alpha$  ホモ二量体 ( 配列番号 1 9 )

> P 1 1 8 8 \_ \_ F c － 安定 － L 2 2 R \_ 鎖 1 および 2

【化 2 7】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK  
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL  
TCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVSMHEALHNHYTQKS  
LSLSPPGKGGGSKTHTGGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES  
ASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGSGGSEPKSSDKTHTG  
GGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD  
PALVHQRAPPS

10

【 0 3 5 6】

F c － G G G S － I L － 1 5 － ( G G S ) 5 － I L － 1 5 R  $\alpha$  ホモ二量体 ( 配列番号 2 0 )

> P 1 2 5 0 \_ \_ F c － 4 － L 1 5 R \_ 鎖 1 および 2

【化 2 8】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK  
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL

【化 2 9】

TCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVSMHEALHNHYTQKS  
LSLSPPGKGGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES  
ASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGSGSGSGSGSGGSITCPPPMSVE  
HADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD  
PALVHQRAPPS

20

【 0 3 5 7】

F c － G G G S － I L － 1 5 － ( G G S ) 2 － E P K S S D K T H T － ( G G S ) 2 －  
I L － 1 5 R  $\alpha$  ホモ二量体 ( 配列番号 2 1 )

> P 1 2 5 1 \_ \_ F c － 4 － L 2 2 R \_ 鎖 1 および 2

【化 3 0】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK  
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL  
TCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVSMHEALHNHYTQKS  
LSLSPPGKGGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES  
ASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGSGGSEPKSSDKTHTGGSGGSITC  
PPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD  
PALVHQRAPPS

30

【 0 3 5 8】

F c － G G G S K T H T G G G S － I L － 1 5 － ( G G S ) 2 － E P K S S D K T H T  
－ ( G G S ) 2 － G G G S － I L － 1 5 R  $\alpha$  ホモ二量体 ( 配列番号 2 2 )

> P 1 2 5 2 \_ \_ F c － 安定 － L 2 6 R \_ 鎖 1 および 2

【化 3 1】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK  
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL  
TCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVSMHEALHNHYTQKS  
LSLSPPGKGGGSKTHTGGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES  
ASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGSGGSEPKSSDKTHTG  
GGSGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD  
PALVHQRAPPS

40

50

【0359】

IL-15 (S162A) - (GGS) 5 - IL-15 R $\alpha$  - GGGGS - Fc ホモ二量体 (配列番号 23)

> P1253 \_\_ L15R (IL15 - S162A) - 安定 - Fc) \_\_ 鎖1 および 2  
【化32】

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLS  
SNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSGGSGGSGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLS  
YSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCI RDPALVHQRPAPPSGGGSEPKSSDKTHTCPP  
CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV  
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA  
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

【0360】

Fc - GGGSKTHTGGGS - IL-15 (S162A) - (GGS) 5 - IL-15 R $\alpha$  ホモ二量体 (配列番号 24)

> P1254 \_\_ Fc - 安定 S - L15R (IL15 - S162A) \_\_ 鎖1 および 2  
【化33】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK  
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL  
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMEALHNHYTQKS  
LSLSPGKGGGSKTHTGGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GD  
ASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSGGSGGSGSIT

20

【化34】

CPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCI RDPALVHQRPAPPS  
S

【0361】

Fc - GGGSKTHTGGGS - IL-15 (S162A) - (GGS) 2 - EPKSSDKTHT - (GGS) 2 - IL15 R $\alpha$  ホモ二量体 (配列番号 25)

> P1255 \_\_ Fc - 安定 - L22R (IL15 - S162A) \_\_ 鎖1 および 2  
【化35】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK  
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL  
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMEALHNHYTQKS  
LSLSPGKGGGSKTHTGGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GD  
ASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSEPKSSDKTHTG  
GGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCI RDPALV  
HQRPAPPS

40

【0362】

Fc - GS - ENLYFQG - GS - IL-15 - (GGS) 5 - IL-15 R $\alpha$  ホモ二量体 (配列番号 26)

> P1256 \_\_ Fc - TEV - L15R \_\_ 鎖1 および 2  
鎖1 および 2

50

## 【化 3 6】

EPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK  
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL  
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKS  
LSLSPGK**GSENLIFYQGGSN**NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES  
SGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS**GGSGSGSGSGSGS**ITC  
PPPMSEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAHVHQRPAAPS

## 【0 3 6 3】

P 1 2 5 6 の T E V 切断から予測される切断産物

## 【0 3 6 4】

1) F c - G S E N L Y F Q ホモ二量体 (完全切断からの産物) (配列番号 2 7)

## 【0 3 6 5】

鎖 1 および 2

## 【0 3 6 6】

## 【化 3 7】

EPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSENLIFYQ**

## 【0 3 6 7】

2) G G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  ホモ二量体 (完全切断からの  
産物、活性) (配列番号 2 8)

## 【0 3 6 8】

鎖 1 および 2

## 【0 3 6 9】

## 【化 3 8】

**GGSN**NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES  
GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS**GGSGSGSGSGSGS**ITC  
PPPMSEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAHVHQRPAAPS

## 【0 3 7 0】

3) F c - G S - E N L Y F Q G - G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$   
/ F c - G S E N L Y F Q / G G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  (部分  
切断からの産物、活性)

## 【0 3 7 1】

鎖 1 : F c - G S - E N L Y F Q G - G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  
 $\alpha$  (配列番号 2 9)

## 【0 3 7 2】

10

20

30

40

50

## 【化 3 9】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSENL Y F Q G G S**NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLL  
ELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS**GGSGGS**  
**GGSGSGGS**ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCIRD  
PALVHQRPAPPS

10

## 【0 3 7 3】

鎖 2 : F c - G S E N L Y F Q (配列番号 3 0)

## 【0 3 7 4】

## 【化 4 0】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSENL Y F Q**

## 【0 3 7 5】

鎖 3 : G G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R α (配列番号 3 1)

## 【0 3 7 6】

## 【化 4 1】

**GGS**NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLL**ELQVISLES**GDASIH  
DTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS**GGSGGS****GGSGGS****GGSGGS**ITCPPP  
MSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCIRD**PALVHQRPAPPS**

20

## 【0 3 7 7】

F c - G G G G S E N L Y F Q G G G G G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  
α ホモ二量体 (配列番号 3 2)> P 1 2 6 1 \_ \_ 1 5 L R - 1 3 \_ \_ F c - リンカー - T E V - リンカー - L 1 5 R 鎖 1 およ  
び 2

## 【化 4 2】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK  
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL  
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKS  
LSLSPGK**GGGGSENL Y F Q G G G G S**NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLL**ELQVIS**  
LES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS**GGSGGS****GGSGGS**  
**GGSGGS**ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCIRD**PALVHQ**  
**RPAPPS**

30

40

## 【0 3 7 8】

P 1 2 6 1 の T E V 切断から予測される切断産物 :

## 【0 3 7 9】

1) F c - G G G G S E N L Y F Q ホモ二量体 (完全切断からの産物) (配列番号 3 3)

## 【0 3 8 0】

鎖 1 および 2

## 【0 3 8 1】

50

## 【化 4 3】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
CSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSENLYFQ

## 【0 3 8 2】

2) GGGGGS-IL-15-(GGG)5-IL-15R $\alpha$  ホモ二量体 (完全切断  
からの産物、活性) (配列番号 3 4)

## 【0 3 8 3】

鎖 1 および 2

## 【0 3 8 4】

## 【化 4 4】

GGGGGSNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGDA  
SIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGSGSGSGSGSGSITC  
PPPMSEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPA  
LVHQRAPPS

## 【0 3 8 5】

3) Fc-GGGGGS-ENLYFQG-GGGGGS-IL-15-(GGG)5-IL-15R $\alpha$  / Fc-GGGGSENLYFQ / GGGGGS-IL-15-(GGG)5-IL-15R $\alpha$  (部分切断からの産物、活性)

## 【0 3 8 6】

鎖 1 : Fc-GGGGGS-ENLYFQG-GGGGGS-IL-15-(GGG)5-IL-15R $\alpha$  (配列番号 3 5)

## 【0 3 8 7】

## 【化 4 5】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
CSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSENLYFQGGGGGSNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTA  
MKCFLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS  
GGSGSGSGSGSGSITCPPPMSEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPS  
LKCIRDPA  
LVHQRAPPS

## 【0 3 8 8】

鎖 2 : Fc-GGGGSENLYFQ (配列番号 3 6)

## 【0 3 8 9】

## 【化 4 6】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
CSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSENLYFQ

## 【0 3 9 0】

鎖 3 : GGGGGS-IL-15-(GGG)5-IL-15R $\alpha$  (配列番号 3 7)

## 【0 3 9 1】

10

20

30

40

50

## 【化 4 7】

GGGGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGBA  
SIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGGGSGGGSGGSITC  
PPMSVEHADIWKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAAPS

## 【0 3 9 2】

IL-15 (S162A) - (GGS) 5 - IL-15 R $\alpha$  - GGGGSHHHHHH  
(配列番号 38)

## 【0 3 9 3】

> P1274\_\_L15R (IL15 - S162A) - G4S - his 6 鎖1および2

## 【0 3 9 4】

## 【化 4 8】

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGBASIHDTVENLI  
ILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGGGGSGGGSGGSITC  
PPMSVEHADIWKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAAPSGGGGSHHHH  
H

## 【0 3 9 5】

IL-15 - (GGS) 2 - EPKSSDKTHT - (GGS) 2 - GGGGSHHHHHH (配列番号 39)

> P1275\_\_L26R - G4S - his 6

## 【化 4 9】

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGBASIHDTVENLIILANNSLS  
SNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGGSEPKSSDKTHTGGGGSGGGSGGSITC  
PPMSVEHADIWKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAAPSGGGGSHH  
HHH

## 【0 3 9 6】

IL-15 (S162A) - (GGS) 2 - EPKSSDKTHT - (GGS) 2 - GGGGSHHHHHH (配列番号 40)

> P1276\_\_L26R (IL15 - S162A) - G4S - his 6

## 【化 5 0】

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGBASIHDTVENLIILANNSLS  
SNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGGGSEPKSSDKTHTGGGGSGGGSGGSITC  
PPMSVEHADIWKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAAPSGGGGSHH  
HHH

## 【0 3 9 7】

Fc - G - IL-15 (S162A) - (GGS) 5 - IL-15 R $\alpha$  (配列番号 41)

> F1279\_\_Fc - 1 - L15R (IL15 - S162A) 鎖1および2

## 【化 5 1】

EPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK  
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL  
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKS  
LSLSPGKGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGBASIHDTVENLI  
ILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGGGGSGGGSGGSITC  
PPMSVEHADIWKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAAPS

10

20

30

40

50

【0398】

Fc-G-IL-15 (S162A) - (GGG) 2 - EPKSSDKTHT - (GG  
S) 2GGGS-IL-15R $\alpha$  (配列番号42)

> F1280\_\_\_ Fc-1-L26R (IL15\_\_S162A) 鎖1および2

【化52】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK  
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL  
TCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCFSVMHEALHNHYTQKS  
LSLSPGKGNNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGLDASIHDTVENLI  
ILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TAGGSGGSEPKSSDKTHTGGSGSGSGGSIT**  
CPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAVHQRPA  
S

10

【0399】

Fc-GSGGGGSENLYFQGGGGGGSGS-IL-15-(GGG)5-IL-15R $\alpha$  (配列番号43)

> F1281\_\_\_ Fc-7-TEV-7-L15R 鎖1および2

【化53】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK  
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL  
TCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCFSVMHEALHNHYTQKS  
LSLSPGKG**GSGGGGSENLYFQGGGGGGSGS**NNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLEL  
QVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TSGGSGGSGG**  
**SGGSGGSIT**CPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPA  
LVHQRPA

20

【0400】

P1281のTEV切断から予測される切断産物：

【0401】

1) Fc-GSGGGGSENLYFQホモ二量体 (完全切断からの産物) (配列番号44)

【0402】

鎖1および2

【0403】

【化54】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP

30

【化55】

SREEMTKNQVSLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKG**GSGGGGSENLYFQ**

40

【0404】

2) GGGGGSGS-IL-15-(GGG)5-IL-15R $\alpha$ ホモ二量体 (完全切断からの産物、活性) (配列番号45)

【0405】

鎖1および2

【0406】

50

## 【化 5 6】

GGGGGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESG  
DASIHTVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGSGSGSGSGSGSGSI  
TCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKACTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAHVHQRPA  
PS

## 【0 4 0 7】

3) Fc - GSGGGGS - ENLYFQG - GGGGSGS - IL - 15 - (GGS)  
5 - IL - 15 R $\alpha$  / Fc - GSGGGGSENLYFQ / GGGGGSGS - IL -  
15 - (GGS) 5 - IL - 15 R $\alpha$  (部分切断からの産物、活性)

10

## 【0 4 0 8】

鎖 1 : Fc - GSGGGGS - ENLYFQG - GGGGSGS - IL - 15 - (GGS)  
5 - IL - 15 R $\alpha$  (配列番号 46)

## 【0 4 0 9】

## 【化 5 7】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGSGGGGSENLYFQGGGGGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSC  
KVTAMKCFLELQVISLESGDASIHTVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMF  
INTSGSGSGSGSGSGSGSI TCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKACTSSLTECVLNKATNVAHW  
TTPSLKCIRDPAHVHQRPA PPS

20

## 【0 4 1 0】

鎖 2 : Fc - GSGGGGSENLYFQ (配列番号 47)

## 【0 4 1 1】

## 【化 5 8】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGSGGGGSENLYFQ

30

## 【0 4 1 2】

鎖 3 : GGGGGSGS - IL - 15 - (GGS) 5 - IL - 15 R $\alpha$  (配列番号 48)

## 【0 4 1 3】

## 【化 5 9】

GGGGGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESG  
DASIHTVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGSGSGSGSGSGSGSI  
TCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKACTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAHVHQRPA  
PS

40

## 【0 4 1 4】

Fc - GGGSGGGGSENLYFQGGGGGSGGGGS - IL - 15 - (GGS)  
5 - IL - 15 R $\alpha$  (配列番号 49)

> F1282 \_ Fc - 9 - TEV - 9 - L15R 鎖 1 および 2

50

## 【化 6 0】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK  
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL  
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKS  
LSLSPGKGGGSGGGGSENLYFQGGGGSGGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCF

## 【化 6 1】

LLELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS **GGSG**  
**GGSGSGSGGS**ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCI  
RDPALVHQRPPAPS

10

## 【0 4 1 5】

P 1 2 8 2 の T E V 切断から予測される切断産物：

## 【0 4 1 6】

1) F c - G G G S G G G G S E N L Y F Q ホモ二量体 (完全切断からの産物) (配列  
番号 5 0)

## 【0 4 1 7】

鎖 1 および 2

## 【0 4 1 8】

## 【化 6 2】

20

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGGGGSENLYFQ

## 【0 4 1 9】

2) G G G G S G G G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  ホモ二量体 (完全切断からの産物、活性) (配列番号 5 1)

## 【0 4 2 0】

鎖 1 および 2

## 【0 4 2 1】

## 【化 6 3】

30

GGGGSGGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLE  
SGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS **GGSGSGSGSGSGG**  
**SIT**CPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCI RDPALVHQRPP  
APPS

## 【0 4 2 2】

3) F c - G G G S G G G G S - E N L Y F Q G - G G G G S G G G S - I L - 1 5 -  
( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  / F c - G G G S G G G G S E N L Y F Q / G G G G S  
G G G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  (部分切断からの産物、活性)

## 【0 4 2 3】

鎖 1 : F c - G G G S G G G G S - E N L Y F Q G - G G G G S G G G S - I L - 1 5  
- ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  (配列番号 5 2)

## 【0 4 2 4】

40

50

## 【化 6 4】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGGSGGGGSENLYFQGGGGSGGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDV  
HPSCKVTAMKCFLELQVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHI  
VQMFINTSGSGSGSGSGSGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN  
VAHWTTPSLKCIRDPAALVHQRPPPS

10

## 【0 4 2 5】

鎖 2 : F c - G G G S G G G G S E N L Y F Q ( 配列番号 5 3 )

## 【0 4 2 6】

## 【化 6 5】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGGSGGGGSENLYFQ

## 【0 4 2 7】

鎖 3 : G G G G G S G G G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R α ( 配列番号 5 4 )

## 【0 4 2 8】

## 【化 6 6】

GGGGSGGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLE  
SGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGSGSGSGSGSGG  
SITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAALVHQR  
PPPS

## 【0 4 2 9】

F c - G S G G G S G G G G S E N L Y F Q G G G G S G G G S G S - I L - 1 5 -  
( G G S ) 5 - I L - 1 5 R α ( 配列番号 5 5 )

&gt; F 1 2 8 3 \_ F c - 1 1 - T E V - 1 1 - L 1 5 R 鎖 1 および 2

## 【0 4 3 0】

## 【化 6 7】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGGSGGGGSENLYFQGGGGSGGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYT  
ESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQ  
FVHIVQMFINTSGSGSGSGSGSGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLN  
KATNVAHWTTPSLKCIRDPAALVHQRPPPS

40

## 【0 4 3 1】

P 1 2 8 3 の T E V 切断から予測される切断産物 :

## 【0 4 3 2】

1) F c - G S G G G S G G G G S E N L Y F Q ホモ二量体 ( 完全切断からの産物 ) ( 配列番号 5 6 )

## 【0 4 3 3】

50

鎖 1 および 2

【 0 4 3 4 】

【 化 6 8 】

EPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSGGGSGGGGSENLYFQ**

【 0 4 3 5 】

2) **G G G G G S G G G S G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$**  ホモ二量  
体 (完全切断からの産物、活性) (配列番号 5 7)

【 0 4 3 6 】

鎖 1 および 2

【 0 4 3 7 】

【 化 6 9 】

**GSGGGSGGGSGS**NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVIS  
LESGDASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TS****GSGGGSGGGSGGS**  
**GGS**ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKICIRDPALVHQ  
RPAPPS

【 0 4 3 8 】

3) **F c - G S G G G S G G G G S - E N L Y F Q G - G G G G S G G G S G S - I L**  
**- 1 5 - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  / F c - G S G G G S G G G G S E N L Y F Q /**  
**G G G G G S G G G S G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$**  (部分切断から  
の産物、活性)

【 0 4 3 9 】

鎖 1 : **F c - G S G G G S G G G G S - E N L Y F Q G - G G G G S G G G S G S - I**  
**L - 1 5 - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$**  (配列番号 5 8)

【 0 4 4 0 】

【 化 7 0 】

EPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSGGGSGGGGSENLYFQGGGGSGGGSGS**NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYT

【 化 7 1 】

ESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQS  
FVHIVQMFIN**TS****GSGGGSGGGSGGGGS**ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLN  
KATNVAHWTTPSLKICIRDPALVHQRPAPPS

【 0 4 4 1 】

鎖 2 : **F c - G S G G G S G G G G S E N L Y F Q** (配列番号 5 9)

【 0 4 4 2 】

10

20

30

40

50

【 0 4 5 2 】

## 【化 7 6】

GGGGSGGGSGGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLLELQV  
ISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGSGGGSG  
GGGGITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAV  
HQRPAAPS

## 【0 4 5 3】

3) Fc - GGGSGGGSGGGGS - ENLYFQG - GGGSGGGSGGG  
S - IL - 15 - (GGS) 5 - IL - 15 R $\alpha$  / Fc - GGGSGGGSGGGGS E  
NLYFQ / GGGGGSGGGSGGGGS - IL - 15 - (GGS) 5 - IL - 15 R  
 $\alpha$  (部分切断からの産物、活性)

10

## 【0 4 5 4】

鎖 1 : Fc - GGGSGGGSGGGGS - ENLYFQG - GGGSGGGSGGG  
GS - IL - 15 - (GGS) 5 - IL - 15 R $\alpha$  (配列番号 6 4)

## 【0 4 5 5】

## 【化 7 7】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGGSGGGSGGGSENLYFQGGGGSGGGSGGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDA  
TLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNKE  
FLQSFVHIVQMFINTSGGGSGGGSGGGSGITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTE  
CVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAVHQRPAAPS

20

## 【0 4 5 6】

鎖 2 : Fc - GGGSGGGSGGGGS ENLYFQ (配列番号 6 5)

## 【0 4 5 7】

## 【化 7 8】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGGSGGGSGGGSENLYFQ

30

## 【0 4 5 8】

鎖 3 : GGGGGSGGGSGGGGS - IL - 15 - (GGS) 5 - IL - 15 R $\alpha$  (配列番号 6 6)

## 【0 4 5 9】

## 【化 7 9】

GGGGSGGGSGGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLLELQV  
ISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNKEFLQSFVHIVQMFINTSGGGSGGGSG  
GGGGITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAV  
HQRPAAPS

40

## 【0 4 6 0】

## 【0 4 6 1】

Fc - GSGGGSGGGSGGGGS ENLYFQGGGGSGGGSGGGSG  
S - IL - 15 - (GGS) 5 - IL - 15 R $\alpha$  (配列番号 6 7)

> F1285 \_ Fc - 15 - TEV - 15 - L15 R鎖 1 および 2

50

## 【化 8 0】

EPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK  
 PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL  
 TCLVKGFYPSPDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKS  
 LSLSPGK**GGGGSGGGSGGGSENLYFQGGGGSGGGSGGGSGSN**WVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDV  
 HPSCCKVTAMKCFLELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHI  
 VQMFINTS**GGSGSGSGSGSGS**ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN  
 VAHWTTPSLKCIRDPA LVHQR PAPP S

10

## 【0 4 6 2】

P 1 2 8 5 の T E V 切断から予測される切断産物：

## 【0 4 6 3】

1) F c - G S G G G S G G G S G G G S E N L Y F Q ホモ二量体（完全切断からの  
 産物）（配列番号 6 8）

## 【0 4 6 4】

鎖 1 および 2

## 【0 4 6 5】

## 【化 8 1】

EPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
 VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
 SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSPDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
 HEALHNHYTQKSLSLSPGK**GGGGSGGGSGGGSENLYFQ**

20

## 【0 4 6 6】

2) G G G G G S G G G S G G G S G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R α  
 ホモ二量体（完全切断からの産物、活性）（配列番号 6 9）

## 【0 4 6 7】

鎖 1 および 2

## 【0 4 6 8】

## 【化 8 2】

**GGGGSGGGSGGGSGSN**WVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCCKVTAMKCFLEL  
 QVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS**GGSGSGG**  
**SGSGSGS**ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPA  
 LVHQR PAPP S

30

## 【0 4 6 9】

3) F c - G S G G G S G G G S G G G S - E N L Y F Q G - G G G G S G G G S G  
 G G S G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R α / F c - G S G G G S G G G S  
 G G G G S E N L Y F Q / G G G G G S G G G S G G G S G S - I L - 1 5 - ( G G S )  
 5 - I L - 1 5 R α （部分切断からの産物、活性）

40

## 【0 4 7 0】

鎖 1 : F c - G S G G G S G G G S G G G S - E N L Y F Q G - G G G G S G G G S  
 G G S G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R α （配列番号 7 0）

## 【0 4 7 1】

50

## 【化 8 3】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
 VDGEVHNNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
 SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
 HEALHNHYTQKSLSLSPGK**GGGGSGGGSGGGSENLYFQGGGGSGGGSGGGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSM**  
 HIDATLYTESDVHPSCCKVTAMKCFLELQVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEK  
 NIKEFLQSFVHIVQMFINITS**GGSGSGSGSGSGS**ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTS  
 SLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAALVHQRPAAPS

10

## 【0 4 7 2】

鎖 2 : F c - G S G G G S G G G S G G G S E N L Y F Q ( 配列番号 7 1 )

## 【0 4 7 3】

## 【化 8 4】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
 VDGEVHNNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
 SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
 HEALHNHYTQKSLSLSPGK**GGGGSGGGSGGGSENLYFQ**

20

## 【0 4 7 4】

鎖 3 : G G G G G S G G G S G G G S G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  
 $\alpha$  ( 配列番号 7 2 )

## 【0 4 7 5】

## 【化 8 5】

**GGGGSGGGSGGGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSM**HIDATLYTESDVHPSCCKVTAMKCFLEL  
 QVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINITS**GGSGSGSG**  
**SGSGSGS**ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPA  
 ALVHQRPAAPS

30

## 【0 4 7 6】

I L - 1 5 - G G S G G S E P K S S D K T H T G G S G G S G G G S - I L - 1 5 R  
 $\alpha$  - G 4 S - F c ( 配列番号 7 3 )

> P 1 3 3 1 \_ L 2 6 R - 安定 - F c 鎖 1 および 2

## 【化 8 6】

SNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCCKVTAMKCFLELQVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLS  
 SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINITS**GGSGSGSEPKSSDKTHTGGSGSGSGS**ITCPPPMSVE  
 HADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAALVHQRPAAPS**GGGGSEP**

## 【化 8 7】

KSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGEVHNNAKTKPR  
 EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL  
 VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLS  
 LSPGK

40

## 【0 4 7 7】

I L - 1 5 - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  - F c - a ( 配列番号 7 4 )

> P 1 3 3 2 \_ L 1 5 R - F c - a 鎖 1 および 2

## 【0 4 7 8】

50

## 【化 8 8】

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDASIHTVENLI  
ILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS **GGSGSGSGSGSGSGS**ITCPPPMSVEHAD  
IWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPA LVHQRPAPPS **KTHTCPPCPA**  
**PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL**  
**TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW**  
**ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**

## 【0 4 7 9】

I L - 1 5 - G G S G G S E P K S S D K T H T G G S G G S G G G S - I L - 1 5 R  
 $\alpha$  - F c - a (配列番号 7 5)

> P 1 3 3 3 \_ L 2 6 R - F c - a 鎖 1 および 2

## 【0 4 8 0】

## 【化 8 9】

NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDASIHTVENLI  
ILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS **GGSGGSEPKSSDKTHTGGSGSGSGSGS**IT  
CPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPA LVHQRPAP  
**SKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ**  
**YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK**  
**GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP**  
**GK**

## 【0 4 8 1】

F c - b - G S L G G S G R S A N A G S - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - ( G G S ) 5  
- I L - 1 5 R  $\alpha$  (配列番号 7 6)

> P 1 3 3 4 \_ F c - b - P S 1 - L 1 5 R - S 1 6 2 A 鎖 1 および 2

## 【化 9 0】

EPKSSDKTHTCPPCPAPE**A**AGGPSVFLFPPKPKDTLY**IT**REPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK  
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL**A**APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL  
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKS  
LSLSPGK**GSLGGSGRSANAGS**NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES  
GDASIHTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINT**AGSGSGSGSGSGSGS**  
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPA LVHQRP  
PPS

## 【0 4 8 2】

P 1 3 3 4 の u P A またはマトリプターゼ切断から予測される切断産物：

## 【0 4 8 3】

1) F c - b - G S L G G S G R ホモ二量体 (完全切断からの産物) (配列番号 7 7)

## 【0 4 8 4】

鎖 1 および 2

## 【0 4 8 5】

## 【化 9 1】

EPKSSDKTHTCPPCPAPE**A**AGGPSVFLFPPKPKDTLY**IT**REPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL**A**APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP

10

20

30

40

50

## 【化 9 2】

SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSLGSGR**

## 【0 4 8 6】

2) **SANAGS-IL-15-(GGS)5-IL-15R $\alpha$**  ホモ二量体 (完全切断からの産物、活性) (配列番号 7 8)

## 【0 4 8 7】

鎖 1 および 2

## 【0 4 8 8】

## 【化 9 3】

**SANAGSNWVN**VISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES  
GDA SIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TAGGSGSGSGSGSGS**ITC  
PPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPPAPS

## 【0 4 8 9】

3) **Fc-b-GSLGSGRSANAGS-IL-15(S162A)-(GGS)5-IL-15R $\alpha$**  / **Fc-b-GSLGSGR/SANAGS-IL-15-(GGS)5-IL-15R $\alpha$**  (部分切断からの産物、活性)

## 【0 4 9 0】

鎖 1 : **Fc-b-GSLGSGRSANAGS-IL-15(S162A)-(GGS)5-IL-15R $\alpha$**  (配列番号 7 9)

## 【0 4 9 1】

## 【化 9 4】

EPKSSDKTHTCPPCPAPE**AAGGPSVFLFPPKPKDTLYITRE**PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL**AAPI**EKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSLGSGRSANAGSNWVN**VISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMK  
CFLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TAGGS**  
**GSGSGSGSGSGS**ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKC  
IRDPALVHQRPPAPS

## 【0 4 9 2】

鎖 2 : **Fc-b-GSLGSGR** (配列番号 8 0)

## 【0 4 9 3】

## 【化 9 5】

EPKSSDKTHTCPPCPAPE**AAGGPSVFLFPPKPKDTLYITRE**PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL**AAPI**EKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSLGSGR**

## 【0 4 9 4】

鎖 3 : **SANAGS-IL-15-(GGS)5-IL-15R $\alpha$**  (配列番号 8 1)

## 【0 4 9 5】

## 【化 9 6】

**SANAGSNWVN**VISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES  
GDA SIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TAGGSGSGSGSGSGS**ITC  
PPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPPAPS

10

20

30

40

50

【0496】

P1334のレグマイン切断から予測される切断産物：

【0497】

1) Fc-b-GSLGGSGRSANホモ二量体（完全切断からの産物）（配列番号82）

【0498】

鎖1および2

【0499】

【化97】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSLGGSGRSAN**

10

【0500】

2) AGS-IL-15-(GGG)5-IL-15R $\alpha$ ホモ二量体（完全切断からの産物、活性）（配列番号83）

【0501】

鎖1および2

【0502】

【化98】

AGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDASIH  
DTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TAGGSGGSGGSGGSGGSI**TCPPP  
MSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS

20

【0503】

3) Fc-b-GSLGGSGRSANAGS-IL-15(S162A)-(GGG)5-IL-15R $\alpha$ /Fc-b-GSLGGSGRSAN/AGS-IL-15-(GGG)5-IL-15R $\alpha$ （部分切断からの産物、活性）

30

【0504】

鎖1：Fc-b-GSLGGSGRSANAGS-IL-15(S162A)-(GGG)5-IL-15R $\alpha$ （配列番号84）

【0505】

【化99】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSLGGSGRSANAGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDASIH**DTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TAGGSGGSGGSGGSGGSI**TCPPPM  
SVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS

40

【0506】

鎖2：Fc-b-GSLGGSGRSAN（配列番号85）

【0507】

50

## 【化100】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSLGSGRSAN**

## 【0508】

鎖3: AGS-IL-15-(GGS)5-IL-15R $\alpha$  (配列番号86)

## 【0509】

## 【化101】

AGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDASIH  
DTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGSGSGSGSGSGSGSITCPPP  
MSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCIRDPALVHQRPPPS

## 【0510】

## 【0511】

Fc-b-GGSLSGRSANAGGS-IL-15(S162A)-(GGS)5-IL-15R $\alpha$  (配列番号87)

## 【0512】

>P1335\_Fc-b-PS2-L15R-S162A鎖1および2

## 【0513】

## 【化102】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**GGSLSGRSANAGGS**NSWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKC  
FLELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGS  
**GSGSGSGSGSGS**ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKC  
IRDPALVHQRPPPS

## 【0514】

P1335のuPAまたはマトリプターゼ切断から予測される切断産物:

## 【0515】

1) Fc-b-GGSLSGRホモ二量体 (完全切断からの産物) (配列番号88)

## 【0516】

鎖1および2

## 【0517】

## 【化103】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**GGSLSGR**

## 【0518】

2) SANAGGS-IL-15-(GGS)5-IL-15R $\alpha$ ホモ二量体 (完全切断からの産物、活性) (配列番号89)

## 【0519】

鎖1および2

10

20

30

40

50

【0520】

【化104】

**SANAGGS**NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLES  
GD  
ASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINT**AGGSGGSGGSGGSGGS**IT  
CPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPA  
P  
S

【0521】

3) Fc-b-GGSLSGRSANAGGS-IL-15(S162A)-(GG  
S)5-IL-15R $\alpha$ /Fc-b-GGSLSGR/SANAGGS-IL-15-(G  
GS)5-IL-15R $\alpha$  (部分切断からの産物、活性)

10

【0522】

鎖1: Fc-b-GGSLSGRSANAGGS-IL-15(S162A)-(GG  
S)5-IL-15R $\alpha$  (配列番号90)

【0523】

【化105】

EPKSSDKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLYIT**RE**PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL**AA**PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC  
SVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**GGSLSGRSANAGGS**NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMK  
CFLLELQVISLES  
GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINT**AGGS**  
**GGSGGSGGSGGS**ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKC  
IRD  
PALVHQRPA  
P  
S

20

【0524】

鎖2: Fc-b-GGSLSGR (配列番号91)

【0525】

【化106】

EPKSSDKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLYIT**RE**PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL**AA**PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC  
SVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**GGSLSGR**

30

【0526】

鎖3: SANAGGS-IL-15-(GG S)5-IL-15R $\alpha$  (配列番号92)

【0527】

【化107】

**SANAGGS**NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLES  
GD  
ASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINT**AGGSGGSGGSGGSGGS**IT

40

【化108】

CPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPA  
P  
S

【0528】

P1335のレグマイン切断から予測される切断産物:

【0529】

1) Fc-b-GGSLSGRSANホモ二量体 (完全切断からの産物) (配列番号9

50

3)

【0530】

鎖1および2

【0531】

【化109】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGGSLSGRSAN

10

【0532】

2) AGGS-IL-15-(GGG)5-IL-15R $\alpha$ ホモ二量体(完全切断からの産物、活性)(配列番号94)

【0533】

鎖1および2

【0534】

【化110】

AGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGLDASI  
HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTEAGSGSGSGSGSGSGSITCPP  
PMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAAPS

20

【0535】

3) Fc-b-GGSLSGRSANAGGS-IL-15(S162A)-(GGG)5-IL-15R $\alpha$ /Fc-b-GGSLSGRSAN/AGGS-IL-15-(GGG)5-IL-15R $\alpha$ (部分切断からの産物、活性)

【0536】

鎖1: Fc-b-GGSLSGRSANAGGS-IL-15(S162A)-(GGG)5-IL-15R $\alpha$ (配列番号95)

【0537】

【化111】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGGSLSGRSANAGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKC  
FLELQVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTEAGGS  
GGSGSGSGSGSGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKC  
IRDPALVHQRPAAPS

30

【0538】

鎖2: Fc-b-GGSLSGRSAN(配列番号96)

【0539】

【化112】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGGSLSGRSAN

40

【0540】

50

鎖 3 : A G G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  (配列番号 9 7)  
【 0 5 4 1 】  
【 化 1 1 3 】

**AGGS**NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLES GDASI  
HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TAGSGSGSGSGSGSGS**ITCPP  
PMSVEHADIWKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQR PAPS

【 0 5 4 2 】  
【 0 5 4 3 】

F c - b - G P L G L A G R S A N A G S - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - ( G G S ) 5  
- I L - 1 5 R  $\alpha$  (配列番号 9 8)

【 0 5 4 4 】

> P 1 3 3 6 \_ F c - b - P S 3 - L 1 5 R - S 1 6 2 A 鎖 1 および 2

【 0 5 4 5 】  
【 化 1 1 4 】

EPKSSDKTHTCPPCPAPE**A**AGGPSVFLFPPKPKDTLY**ITRE**PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL**A**APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**GPLGLAGRSANAGS**NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKC  
FLLELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TAGGS**  
**GSGSGSGSGSGS**ITCPPPMSVEHADIWKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKC  
IRDPALVHQR PAPS

【 0 5 4 6 】

P 1 3 3 6 の u P A またはマトリプターゼ切断から予測される切断産物 :

【 0 5 4 7 】

1) F c - b - G P L G L A G R ホモ二量体 (完全切断からの産物) (配列番号 9 9)

【 0 5 4 8 】

鎖 1 および 2

【 0 5 4 9 】

【 化 1 1 5 】

EPKSSDKTHTCPPCPAPE**A**AGGPSVFLFPPKPKDTLY**ITRE**PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL**A**APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**GPLGLAGR**

【 0 5 5 0 】

2) S A N A G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  ホモ二量体 (完全切断  
からの産物、活性) (配列番号 1 0 0)

【 0 5 5 1 】

鎖 1 および 2

【 0 5 5 2 】

【 化 1 1 6 】

**SANAGS**NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLES GD  
SIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TAGSGSGSGSGSGSGS**ITC  
PPPMSVEHADIWKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQR PAPS

【 0 5 5 3 】

3) F c - b - G P L G L A G R S A N A G S - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - ( G G S

10

20

30

40

50

) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  / F c - b - G P L G L A G R / S A N A G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  (部分切断からの産物、活性)

【0554】

鎖1 : F c - b - G P L G L A G R S A N A G S - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  (配列番号101)

【0555】

【化117】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGPLGLAGRSANAGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKC  
FLELEQVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGS  
GGSGGGSGGGGSIITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKC  
IRDPALVHQRPAPPS

10

【0556】

鎖2 : F c - b - G P L G L A G R (配列番号102)

【0557】

【化118】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGPLGLAGR

20

【0558】

鎖3 : S A N A G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  (配列番号103)

【0559】

【化119】

SANAGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELEQVISLESGLD  
ASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGS  
GGSGGGSGGGGSIITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKC  
IRDPALVHQRPAPPS

30

【0560】

P 1 3 3 6 のレグマイン切断から予測される切断産物 :

【0561】

1) F c - b - G P L G L A G R S A N ホモ二量体 (完全切断からの産物) (配列番号104)

【0562】

鎖1および2

【0563】

【化120】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGPLGLAGRSAN

40

【0564】

J

50

2) **AGS-IL-15-(GGS)5-IL-15R $\alpha$**  ホモ二量体 (完全切断からの産物、活性) (配列番号105)

【0565】

鎖1および2

【0566】

【化121】

**AGSNWVN**VISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLES GDASIH  
DTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TAGSGSGSGSGSGSGS**ITCPPP  
MSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQR PAPP S

10

【0567】

3) **Fc-b-GPLGLAGRSANAGS-IL-15(S162A)-(GGS)5-IL-15R $\alpha$**  / **Fc-b-GPLGLAGRSAN** / **AGS-IL-15-(GGS)5-IL-15R $\alpha$**  (部分切断からの産物、活性)

【0568】

鎖1: **Fc-b-GPLGLAGRSANAGS-IL-15(S162A)-(GGS)5-IL-15R $\alpha$**  (配列番号106)

【0569】

【化122】

EPKSSDKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLY**ITRE**PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL**AA**PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**GPLGLAGRSANAGS**NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKC  
FLLELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TAGSGSGSGSGSGSGS**ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKC  
IRDPALVHQR PAPP S

20

【0570】

鎖2: **Fc-b-GPLGLAGRSAN** (配列番号107)

【0571】

【化123】

EPKSSDKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLY**ITRE**PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL**AA**PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**GPLGLAGRSAN**

30

【0572】

鎖3: **AGS-IL-15-(GGS)5-IL-15R $\alpha$**  (配列番号108)

【0573】

【化124】

**AGSNWVN**VISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLES GDASIH  
DTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TAGSGSGSGSGSGSGS**ITCPPP  
MSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQR PAPP S

40

【0574】

P1336のMMP-2またはMMP-9切断から予測される切断産物:

【0575】

1) **Fc-b-GPLG** ホモ二量体 (完全切断からの産物) (配列番号109)

【0576】

50

鎖 1 および 2

【 0 5 7 7 】

【 化 1 2 5 】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**GPLG**

【 0 5 7 8 】

2) L A G R S A N A G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  ホモ二量体 ( 完全切断からの産物、活性 ) ( 配列番号 1 1 0 )

【 0 5 7 9 】

鎖 1 および 2

【 0 5 8 0 】

【 化 1 2 6 】

L A G R S A N A G S N W V N V I S D L K K I E D L I Q S M H I D A T L Y T E S D V H P S C K V T A M K C F L L E L Q V I S L E  
S G D A S I H D T V E N L I I L A N N S L S S N G N V T E S G C K E C E E L E E K N I K E F L Q S F V H I V Q M F I N T A G G S G G S G G S G G S G G  
S I T C P P P M S V E H A D I W V K S Y S L Y S R E R Y I C N S G F K R K A G T S S L T E C V L N K A T N V A H W T T P S L K C I R D P A L V H Q R P  
A P P S

【 0 5 8 1 】

3) F c - b - G P L G L A G R S A N A G S - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  / F c - b - G P L G / L A G R S A N A G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( 部分切断からの産物、活性 )

【 0 5 8 2 】

鎖 1 : F c - b - G P L G L A G R S A N A G S - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( 配列番号 1 1 1 )

【 0 5 8 3 】

【 化 1 2 7 】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**GPLGLAGRSANAGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKC**  
F L L E L Q V I S L E S G D A S I H D T V E N L I I L A N N S L S S N G N V T E S G C K E C E E L E E K N I K E F L Q S F V H I V Q M F I N T A G G S  
G G S G G S G G S G G S I T C P P P M S V E H A D I W V K S Y S L Y S R E R Y I C N S G F K R K A G T S S L T E C V L N K A T N V A H W T T P S L K C  
I R D P A L V H Q R P A P P S

【 0 5 8 4 】

鎖 2 : F c - b - G P L G ( 配列番号 1 1 2 )

【 0 5 8 5 】

【 化 1 2 8 】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**GPLG**

【 0 5 8 6 】

鎖 3 : L A G R S A N A G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( 配列番号

1 1 3)  
【0 5 8 7】  
【化1 2 9】

**L**AGRSANAGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLE  
SGDASIHTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TAGGSGGSGGSGGSGG**  
**S**ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAVHQRP  
APPS

【0 5 8 8】  
【0 5 8 9】

F c - b - P L G L S G R S A N A G P A - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - ( G G S ) 5  
- I L - 1 5 R  $\alpha$  (配列番号 1 1 4)

> P 1 3 3 7 \_ F c - b - P S 4 - L 1 5 R - S 1 6 2 A 鎖 1 および 2

【化1 3 0】

EPKSSDKTHTCPPCPAPE**A**AGGPSVFLFPPKPKDTLYIT**RE**PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK  
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL**A**APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL  
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKS  
LSLSPGK**PLGLSGRSANAGPAN**WVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES  
GDASIHTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TAGGSGGSGGSGGSGGSGG**  
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAVHQRP  
PPS

【0 5 9 0】

P 1 3 3 7 の u P A またはマトリプターゼ切断から予測される切断産物：

【0 5 9 1】

1) F c - b - P L G L S G R ホモ二量体 (完全切断からの産物) (配列番号 1 1 5)

【0 5 9 2】

鎖 1 および 2

【0 5 9 3】

【化1 3 1】

EPKSSDKTHTCPPCPAPE**A**AGGPSVFLFPPKPKDTLYIT**RE**PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL**A**APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**PLGLSGR**

【0 5 9 4】

2) S A N A G P A - I L - 1 5 - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  ホモ二量体 (完全切  
断からの産物、活性) (配列番号 1 1 6)

【0 5 9 5】

鎖 1 および 2

【0 5 9 6】

【化1 3 2】

**SANAGPAN**WVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES  
GDASIHTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TAGGSGGSGGSGGSGGSGG**  
SITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAVHQRP  
S

【0 5 9 7】

3) F c - b - P L G L S G R S A N A G P A - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - ( G G S )  
5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  / F c - b - P L G L S G R / S A N A G P A - I L - 1 5 - ( G

G S) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  (部分切断からの産物、活性)

【0598】

鎖1: F c - b - P L G L S G R S A N A G P A - I L - 1 5 (S 1 6 2 A) - (G G S) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  (配列番号117)

【0599】

【化133】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKPLGLSGRSANAGPANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKC  
FLELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGS  
GGSGGSGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKC  
IRDPALVHQRPAPPS

10

【0600】

鎖2: F c - b - P L G L S G R (配列番号118)

【0601】

【化134】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKPLGLSGR

20

【0602】

鎖3: S A N A G P A - I L - 1 5 - (G G S) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  (配列番号119)

【0603】

【化135】

SANAGPANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GD  
ASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGS GGSGGSGGSGGSIT  
CPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPP  
S

30

【0604】

P 1 3 3 7 のレグマイン切断から予測される切断産物:

【0605】

1) F c - b - P L G L S G R S A N ホモ二量体 (完全切断からの産物) (配列番号120)

【0606】

鎖1および2

【0607】

【化136】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKPLGLSGRSAN

40

【0608】

2) A G P A - I L - 1 5 - (G G S) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  ホモ二量体 (完全切断からの産物、活性) (配列番号121)

50

【0609】

鎖1および2

【0610】

【化137】

AGPANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLES GDASI  
HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSGGSGGSGSITCPP  
PMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQRPAPPS

【0611】

3) Fc-b-PLGLSGRSANAGPA-IL-15(S162A)-(GGS)  
5-IL-15R $\alpha$ /Fc-b-PLGLSGRSAN/AGPA-IL-15-(GGS)  
5-IL-15R $\alpha$  (部分切断からの産物、活性)

【0612】

鎖1: Fc-b-PLGLSGRSANAGPA-IL-15(S162A)-(GGS)  
5-IL-15R $\alpha$  (配列番号122)

【0613】

【化138】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKPLGLSGRSANAGPANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKC  
FLELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSGGSGGSGSITCPP  
PMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQRPAPPS

【0614】

鎖2: Fc-b-PLGLSGRSAN (配列番号123)

【0615】

【化139】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKPLGLSGRSAN

【0616】

鎖3: AGPA-IL-15-(GGS)5-IL-15R $\alpha$  (配列番号124)

【0617】

【化140】

AGPANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLES GDASI  
HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSGGSGGSGSITCPP  
PMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQRPAPPS

【0618】

P1337のMMP-2またはMMP-9切断から予測される切断産物:

【0619】

1) Fc-b-PLGホモ二量体 (完全切断からの産物) (配列番号125)

【0620】

鎖1および2

【0621】

【化141】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKPLG

【0622】

2) LSGRSANAGPA-IL-15-(GGS)5-IL-15R $\alpha$  ホモ二量体  
(完全切断からの産物、活性) (配列番号126)

10

【0623】

鎖1および2

【0624】

【化142】

LSGRSANAGPANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISL  
ESGDASIHTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSGGSGGSG  
GSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQR  
PAPPS

【0625】

3) Fc-b-PLGLSGRSANAGPA-IL-15(S162A)-(GGS)  
)5-IL-15R $\alpha$ /Fc-b-PLG/LSGRSANAGPA-IL-15-(GGS)  
)5-IL-15R $\alpha$  (部分切断からの産物、活性)

20

【0626】

鎖1: Fc-b-PLGLSGRSANAGPA-IL-15(S162A)-(GGS)  
)5-IL-15R $\alpha$  (配列番号127)

【0627】

【化143】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKPLGLSGRSANAGPANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKC  
FLELQVISLSESGDASIHTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGS  
GGSGGSGGSGGSGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKC  
IRDPALVHQRAPPPS

30

【0628】

鎖2: Fc-b-PLG (配列番号128)

【0629】

【化144】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKPLG

40

【0630】

鎖3: LSGRSANAGPA-IL-15-(GGS)5-IL-15R $\alpha$  (配列番  
号129)

【0631】

50

## 【化 1 4 5】

**LSGRSANAGPANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISL**  
**ESGDASIHTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSGGSGGSG**  
**GSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAHVHQR**  
 PAPPS

## 【0 6 3 2】

**F c - b - P L G L A G R S A N A G P A - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - ( G G S ) 5**  
**- I L - 1 5 R  $\alpha$  (配列番号 1 3 0)**  
**> P 1 3 3 8 \_ F c - b - P S 5 - L 1 5 R - S 1 6 2 A 鎖 1 および 2**

10

## 【化 1 4 6】

**EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK**  
**FREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL**  
**TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKS**  
**LSLSPGKPLGLAGRSANAGPANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES**  
**GDASIHTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSGGSGGSGGSG**  
**ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAHVHQRPA**  
 PPS

20

## 【0 6 3 3】

**P 1 3 3 8 の u P A またはマトリプターゼ切断から予測される切断産物：**

## 【0 6 3 4】

**1) F c - b - P L G L A G R ホモ二量体 (完全切断からの産物) (配列番号 1 3 1)**

## 【0 6 3 5】

**鎖 1 および 2**

## 【0 6 3 6】

## 【化 1 4 7】

**EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY**  
**VDGVEVHNAKTKFREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP**

30

## 【化 1 4 8】

**SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM**  
**HEALHNHYTQKSLSLSPGKPLGLAGR**

## 【0 6 3 7】

**2) S A N A G P A - I L - 1 5 - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  ホモ二量体 (完全切**  
**断からの産物、活性) (配列番号 1 3 2)**

## 【0 6 3 8】

**鎖 1 および 2**

## 【0 6 3 9】

## 【化 1 4 9】

**SANAGPANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES**  
**ASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSGGSGGSGGSG**  
**CPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAHVHQRPA**  
 PS

## 【0 6 4 0】

**3) F c - b - P L G L A G R S A N A G P A - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - ( G G S**  
**) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  / F c - b - P L G L A G R / S A N A G P A - I L - 1 5 - ( G**

50

G S) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  (部分切断からの産物、活性)

【0641】

鎖1: F c - b - P L G L A G R S A N A G P A - I L - 1 5 (S 1 6 2 A) - (G G S) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  (配列番号133)

【0642】

【化150】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKPLGLAGRSANAGPANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKC  
FLEELQVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGS  
GGSGSGSGSGSGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKC  
IRDPALVHQRPAPPS

10

【0643】

鎖2: F c - b - P L G L A G R (配列番号134)

【0644】

【化151】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKPLGLAGR

20

【0645】

鎖3: S A N A G P A - I L - 1 5 - (G G S) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  (配列番号135)

【0646】

【化152】

SANAGPANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLEELQVISLESGLD  
ASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGSGSGSGSGSGSIT  
CPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS

30

【0647】

P 1 3 3 8 のレグマイン切断から予測される切断産物:

【0648】

1) F c - b - P L G L A G R S A N ホモ二量体 (完全切断からの産物) (配列番号136)

【0649】

鎖1および2

【0650】

【化153】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP

40

【化154】

SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKPLGLAGRSAN

【0651】

50

2) **AGPA-IL-15-(GGS)5-IL-15R $\alpha$**  ホモ二量体 (完全切断からの産物、活性) (配列番号 137)

【0652】

鎖1および2

【0653】

【化155】

**AGPANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLES**GDASI  
HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TAGGSGGSGGSGGSGGS**ITCPP  
PMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTT**PSLKC**IRDPALVHQRPPPS

10

【0654】

3) **Fc-b-PLGLAGRSANAGPA-IL-15(S162A)-(GGS)5-IL-15R $\alpha$**  / **Fc-b-PLGLAGRSAN** / **AGPA-IL-15-(GGS)5-IL-15R $\alpha$**  (部分切断からの産物、活性)

【0655】

鎖1: **Fc-b-PLGLAGRSANAGPA-IL-15(S162A)-(GGS)5-IL-15R $\alpha$**  (配列番号 138)

【0656】

【化156】

EPKSSDKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLY**ITRE**PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL**AA**PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**PLGLAGRSANAGPANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMK**  
**CFLLELQVISLES**GDASI**HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN****TAGG**  
**SGGSGGSGGSGGS**ITCPP**PMSVEHADIWKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTT****PSLKC**  
**IRDPALVHQRPPPS**

20

【0657】

鎖2: **Fc-b-PLGLAGRSAN** (配列番号 139)

【0658】

【化157】

EPKSSDKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLY**ITRE**PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL**AA**PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**PLGLAGRSAN**

30

【0659】

鎖3: **AGPA-IL-15-(GGS)5-IL-15R $\alpha$**  (配列番号 140)

【0660】

【化158】

**AGPANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLES**GDASI  
HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TAGGSGGSGGSGGSGGS**ITCPP  
PMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTT**PSLKC**IRDPALVHQRPPPS

40

【0661】

P1338のMMP-2またはMMP-9切断から予測される切断産物:

【0662】

1) **Fc-b-PLG** ホモ二量体 (完全切断からの産物) (配列番号 141)

【0663】

50

鎖 1 および 2

【 0 6 6 4 】

【 化 1 5 9 】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP

【 化 1 6 0 】

SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKPLG

10

【 0 6 6 5 】

2) L A G R S A N A G P A - I L - 1 5 - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  ホモ二量体  
(完全切断からの産物、活性) (配列番号 1 4 2)

【 0 6 6 6 】

鎖 1 および 2

【 0 6 6 7 】

【 化 1 6 1 】

LAGRSANAGPANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISL  
ESGDASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSGGSGGSG  
GSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCIRDPAHVHQR  
PAPPS

20

【 0 6 6 8 】

3) F c - b - P L G L A G R S A N A G P A - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - ( G G S )  
5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  / F c - b - P L G / L A G R S A N A G P A - I L - 1 5 - ( G  
G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  (部分切断からの産物、活性)

【 0 6 6 9 】

鎖 1 : F c - b - P L G L A G R S A N A G P A - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - ( G G  
S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  (配列番号 1 4 3)

【 0 6 7 0 】

【 化 1 6 2 】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKPLGLAGRSANAGPANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKC  
FLELQVISLESBGDASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGS  
GGSGGSGGSGGSGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKC  
IRDPALVHQRAPPS

30

【 0 6 7 1 】

鎖 2 : F c - b - P L G (配列番号 1 4 4)

【 0 6 7 2 】

【 化 1 6 3 】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKPLG

40

【 0 6 7 3 】

50

鎖3: LAGRSANAGPA-IL-15-(GGS)5-IL-15R $\alpha$  (配列番号145)

【0674】

【化164】

LAGRSANAGPANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISL  
ESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSGGSGGSG  
GSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQ  
PAPPS

【0675】

Fc-b-GPLGLSGRSANAGPASG-IL-15(S162A)-(GGS)5-IL-15R $\alpha$  (配列番号146)

>P1339\_Fc-b-PS6-L15R-S162A鎖1および2

【化165】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK  
FREEQYNSTYRVVSVLTVQLHQLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL  
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKS  
LSLSPGKGPLGLSGRSANAGPASGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVIS

【化166】

LESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSGGSGGSG  
GGSTITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQ  
RPAPPS

【0676】

P1339のuPAまたはマトリプターゼ切断から予測される切断産物:

【0677】

1) Fc-b-GPLGLSGRホモ二量体 (完全切断からの産物) (配列番号147)

【0678】

鎖1および2

【0679】

【化167】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKFREEQYNSTYRVVSVLTVQLHQLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGPLGLSGR

【0680】

2) SANAGPASG-IL-15-(GGS)5-IL-15R $\alpha$ ホモ二量体 (完全切断からの産物、活性) (配列番号148)

【0681】

鎖1および2

【0682】

【化168】

SANAGPASGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES  
GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSGGSGGSGGS  
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQ  
PPS

【0683】

3)  $Fc-b-GPLGLSGRSANAGPASG-IL-15(S162A)-(GGS)5-IL-15R\alpha/Fc-b-GPLGLSGR/SANAGPASG-IL-15-(GGS)5-IL-15R\alpha$  (部分切断からの産物、活性)

【0684】

鎖1:  $Fc-b-PLGLAGRSANAGPA-IL-15(S162A)-(GGS)5-IL-15R\alpha$  (配列番号149)

【0685】

【化169】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**GPLGLSGRSANAGPASG**NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTA  
MKCFLLELQVISLESGLDASIHDTVENLIILANSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TA**  
**GGSGSGSGSGSGSGS**ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTTPS  
LKCIRDPAALVHQRAPPS

10

【0686】

鎖2:  $Fc-b-GPLGLSGR$  (配列番号150)

【0687】

【化170】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**GPLGLSGR**

20

【0688】

鎖3:  $SANAGPASG-IL-15-(GGS)5-IL-15R\alpha$  (配列番号151)

【0689】

【化171】

**SANAGPASG**NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLES  
GDASIHDTVENLIILANSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**AGSGSGSGSGSGSGS**  
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAALVHQRPA  
PPS

30

【0690】

P1339のレグマイン切断から予測される切断産物:

【0691】

1)  $Fc-b-GPLGLSGRSAN$  ホモ二量体 (完全切断からの産物) (配列番号152)

40

【0692】

鎖1および2

【0693】

【化172】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**GPLGLSGRSAN**

50

【0694】

2) AGPASG-IL-15-(GGG)5-IL-15R $\alpha$  ホモ二量体 (完全切断からの産物、活性) (配列番号153)

【0695】

鎖1および2

【0696】

【化173】

AGPASGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES  
SGDA SIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSGGSGGSGGSGITC  
PPPMSEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPPPS

10

【0697】

3) Fc-b-GLGLSGRSANAGPASG-IL-15(S162A)-(GGG)5-IL-15R $\alpha$ /Fc-b-GLGLSGRSAN/AGPA

【0698】

鎖1: Fc-b-PLGLAGRSANAGPA-IL-15(S162A)-(GGG)5-IL-15R $\alpha$  (配列番号154)

【0699】

【化174】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGLGLSGRSANAGPASGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTA  
MKCFLELQVISLES  
SGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSGGSGGSGGSGITC  
PPPMSEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPPPS

20

【0700】

鎖2: Fc-b-GLGLSGRSAN (配列番号155)

30

【0701】

【化175】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGLGLSGRSAN

【0702】

鎖3: AGPASG-IL-15-(GGG)5-IL-15R $\alpha$  (配列番号156)

40

【0703】

【化176】

AGPASGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES  
SGDA SIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSGGSGGSGGSGITC  
PPPMSEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPPPS

【0704】

P1339のMMP-2またはMMP-9切断から予測される切断産物:

【0705】

1) Fc-b-GLGLG ホモ二量体 (完全切断からの産物) (配列番号157)

50

【0706】

鎖1および2

【0707】

【化177】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGPLG

【0708】

2) LSGRSANAGPASG-IL-15-(GGS)5-IL-15Rαホモ二  
量体(完全切断からの産物、活性)(配列番号158)

【0709】

鎖1および2

【0710】

【化178】

LSGRSANAGPASGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVI  
SLESGDASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINAAGSGSGSGSGG  
SGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPA  
LHVHQRPAAPS

【0711】

3) Fc-b-GLGLSGRSANAGPASG-IL-15(S162A)-(GGS)5-IL-15Rα/Fc-b-GLGL/LSGRSANAGPASG-IL-15-(GGS)5-IL-15Rα(部分切断からの産物、活性)

【0712】

鎖1: Fc-b-PLGLAGRSANAGPA-IL-15(S162A)-(GGS)5-IL-15Rα(配列番号159)

【0713】

【化179】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGPLGLSGRSANAGPASGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVT  
AMKCFLELQVISLESGDASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINA  
AGSGSGSGSGSGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPS  
LKCIRDPAHVHQRPAAPS

【0714】

鎖2: Fc-b-GLGL(配列番号160)

【0715】

【化180】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGPLG

【0716】

鎖3：LSGRSANAGPASG-IL-15-(GGS)5-IL-15R $\alpha$  (配  
列番号161)  
【0717】  
【化181】

LSGRSANAGPASGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVI  
SLESGDASIHTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSGGSGG  
SGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPA  
LHVHQRPA

10

【0718】

Fc-b-GPLGLAGRSANAGPASG-IL-15(S162A)-(GGS)  
5-IL-15R $\alpha$  (配列番号162)

>P1340\_Fc-b-PS7-L15R-S162A鎖1および2

【化182】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK  
FREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL  
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKS  
LSLSPGKGPLGLAGRSANAGPASGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVIS  
LES

20

【0719】

P1340のuPAまたはマトリプターゼ切断から予測される切断産物：

【0720】

1) Fc-b-GPLGLAGRホモ二量体 (完全切断からの産物) (配列番号163)

【0721】

鎖1および2

【0722】

【化183】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKFREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGPLGLAGR

30

【0723】

2) SANAGPASG-IL-15-(GGS)5-IL-15R $\alpha$ ホモ二量体 (完  
全切断からの産物、活性) (配列番号164)

40

【0724】

鎖1および2

【0725】

【化184】

SANAGPASGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES  
GDASIHTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSGGSGGSGGS  
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPA  
LHVHQRPA

50

【0726】

3)  $Fc-b-GPLGLAGRSANAGPASG-IL-15(S162A)-(GGS)5-IL-15R\alpha/Fc-b-GPLGLAGR/SANAGPASG-IL-15-(GGS)5-IL-15R\alpha$  (部分切断からの産物、活性)

【0727】

鎖1:  $Fc-b-GPLGLAGRSANAGPASG-IL-15(S162A)-(GGS)5-IL-15R\alpha$  (配列番号165)

【0728】

【化185】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM

10

【化186】

HEALHNHYTQKSLSLSPGKGPLGLAGRSANAGPASGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTA  
MKCFLELQVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTA  
GGSGSGSGSGSGSGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSITECVLNKATNVAHWTPPS  
LKCIRDPAHVHQRPA

【0729】

鎖2:  $Fc-b-GPLGLAGR$  (配列番号166)

【0730】

【化187】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGPLGLAGR

20

【0731】

鎖3:  $SANAGPASG-IL-15-(GGS)5-IL-15R\alpha$  (配列番号167)

30

【0732】

【化188】

SANAGPASGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTA  
MKCFLELQVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTA  
GGSGSGSGSGSGSGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSITECVLNKATNVAHWTPPS  
LKCIRDPAHVHQRPA

【0733】

P1340のレグマイン切断から予測される切断産物:

40

【0734】

1)  $Fc-b-GPLGLAGRSAN$  ホモ二量体 (完全切断からの産物) (配列番号168)

【0735】

鎖1および2

【0736】

50

## 【化189】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**GPLGLAGRSAN**

## 【0737】

2) **AGPASG-IL-15-(GGS)5-IL-15R $\alpha$**  ホモ二量体 (完全切断  
からの産物、活性) (配列番号169)

## 【0738】

鎖1および2

## 【0739】

## 【化190】

**AGPASGN**WVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES  
SGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TAGSGSGSGSGSGSGS**ITC  
PPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTT**PSLKCIRDPALVHQRPAPPS**

## 【0740】

3) **Fc-b-GPLGLAGRSANAGPASG-IL-15(S162A)-(**  
**GGS)5-IL-15R $\alpha$ /Fc-b-GPLGLAGRSAN/AGPASG-IL**  
**-15-(GGS)5-IL-15R $\alpha$**  (部分切断からの産物、活性)

## 【0741】

鎖1: **Fc-b-GPLGLAGRSANAGPASG-IL-15(S162A)-**  
**(GGS)5-IL-15R $\alpha$**  (配列番号170)

## 【0742】

## 【化191】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**GPLGLAGRSANAGPASGN**WVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTA

## 【化192】

MKCFLELQVISLES  
SGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TAGSGSGSGSGSGSGS**ITC  
PPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTT**PSLKCIRDPALVHQRPAPPS**

## 【0743】

鎖2: **Fc-b-GPLGLAGRSAN** (配列番号171)

## 【0744】

## 【化193】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**GPLGLAGRSAN**

## 【0745】

鎖3: **AGPASG-IL-15-(GGS)5-IL-15R $\alpha$**  (配列番号172)

## 【0746】

10

20

30

40

50

## 【化 1 9 4】

AGPASGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGBA  
SIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINAAGSGSGSGSGSGSITC  
PPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAHVHQRPAAPS

## 【0 7 4 7】

P 1 3 4 0 の MMP - 2 または MMP - 9 切断から予測される切断産物：

## 【0 7 4 8】

1) F c - b - G P L G ホモ二量体 (完全切断からの産物) (配列番号 1 7 3)

## 【0 7 4 9】

鎖 1 および 2

## 【0 7 5 0】

## 【化 1 9 5】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGPLG

## 【0 7 5 1】

2) L A G R S A N A G P A S G - I L - 1 5 - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R α ホモ二  
量体 (完全切断からの産物、活性) (配列番号 1 7 4)

## 【0 7 5 2】

鎖 1 および 2

## 【0 7 5 3】

## 【化 1 9 6】

LAGRSANAGPASGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVI  
SLESGBASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINAAGSGSGSGSGG  
SGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAHVH  
QRPAAPS

## 【0 7 5 4】

3) F c - b - G P L G L A G R S A N A G P A S G - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R α / F c - b - G P L G / L A G R S A N A G P A S G - I L - 1 5 - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R α (部分切断からの産物、活性)

## 【0 7 5 5】

鎖 1 : F c - b - G P L G L A G R S A N A G P A S G - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R α (配列番号 1 7 5)

## 【0 7 5 6】

## 【化 1 9 7】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGPLGLAGRSANAGPASGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTA

## 【化 1 9 8】

MKCFLELQVISLESGBASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINA  
GGSGSGSGSGSGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPS  
LKCIRDPAHVHQRPAAPS

10

20

30

40

50

【0757】

鎖2：Fc-b-GPLG（配列番号176）

【0758】

【化199】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**GPLG**

【0759】

鎖3：LAGRSANAGPASG-IL-15-(GGG)5-IL-15R $\alpha$ （配列番号177）

【0760】

【化200】

**LAGRSANAGPAS**GNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVI  
SLESGDASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**AGGSGGSGGSGG**  
**SGGS**ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCIRDPAHVH  
QRPAPPS

【0761】

Fc-b-SGPLGLAGRSANAGPAS-IL-15(S162A)-(GGG)5-IL-15R $\alpha$ （配列番号178）

&gt;P1341\_\_Fc-b-PS8-L15R-S162A）鎖1および2

【化201】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK  
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL  
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKS  
LSLSPGK**SGPLGLAGRSANAGPAS**GNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVIS  
LESGDASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**AGGSGGSGGSGGS**  
**GGG**ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCIRDPAHVH  
QRPAPPS

【0762】

P1341のuPAまたはマトリプターゼ切断から予測される切断産物：

【0763】

1) Fc-b-SGPLGLAGRホモ二量体（完全切断からの産物）（配列番号179）

【0764】

鎖1および2

【0765】

【化202】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**SGPLGLAGR**

【0766】

2) SANAGPAS-IL-15-(GGG)5-IL-15R $\alpha$ ホモ二量体（完全切断からの産物、活性）（配列番号180）

【0767】

鎖 1 および 2

【0768】

【化203】

**SANAGPAS**NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES  
G  
DASIHTVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINT**AGGSGGSGGSGGSGGSI**

【化204】

TCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPA  
LVHQRPA  
PS

10

【0769】

3)  $Fc - b - SGPLGLAGRSANAGPAS - IL - 15 (S162A) - (GGS) 5 - IL - 15 R\alpha / Fc - b - SGPLGLAGR / SANAGPAS - IL - 15 - (GGS) 5 - IL - 15 R\alpha$  (部分切断からの産物、活性)

【0770】

鎖 1 :  $Fc - b - SGPLGLAGRSANAGPAS - IL - 15 (S162A) - (GGS) 5 - IL - 15 R\alpha$  (配列番号 181)

【0771】

【化205】

EPKSSDKTHTCPPCPAPE**AAGGPS**VFLFPPKPKDTLYIT**RE**PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL**AAPI**EKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
CSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**SGPLGLAGRSANAGPAS**NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVT  
AMKCFLELQVISLES  
GDASIHTVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINT**AGGSGGSGGSGGSGGSI**  
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPS  
LKCIRDPA  
LVHQRPA  
PPS

20

【0772】

鎖 2 :  $Fc - b - SGPLGLAGR$  (配列番号 182)

30

【0773】

【化206】

EPKSSDKTHTCPPCPAPE**AAGGPS**VFLFPPKPKDTLYIT**RE**PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL**AAPI**EKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
CSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**SGPLGLAGR**

【0774】

鎖 3 :  $SANAGPAS - IL - 15 - (GGS) 5 - IL - 15 R\alpha$  (配列番号 183)

40

【0775】

【化207】

**SANAGPAS**NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES  
G  
DASIHTVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINT**AGGSGGSGGSGGSGGSI**  
TCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPA  
LVHQRPA  
PS

【0776】

P1341のレグマイン切断から予測される切断産物：

【0777】

50

1) Fc-b-SGPLGLAGRSANホモ二量体(完全切断からの産物)(配列番号184)

【0778】

鎖1および2

【0779】

【化208】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
CSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**SGPLGLAGRSAN**

10

【0780】

2) AGPAS-IL-15-(GGS)5-IL-15R $\alpha$ ホモ二量体(完全切断からの産物、活性)(配列番号185)

【0781】

鎖1および2

【0782】

【化209】

**AGPAS**NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGDAS  
IHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TAGGSGGSGGSGGSGGS**ITCP  
PPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTT**PSLKCIRDPALVHQR**PAPPS

20

【0783】

3) Fc-b-SGPLGLAGRSANAGPAS-IL-15(S162A)-(GGS)5-IL-15R $\alpha$ /Fc-b-SGPLGLAGRSAN/AGPAS-IL-15-(GGS)5-IL-15R $\alpha$ (部分切断からの産物、活性)

【0784】

鎖1: Fc-b-SGPLGLAGRSANAGPAS-IL-15(S162A)-(GGS)5-IL-15R $\alpha$ (配列番号186)

30

【0785】

【化210】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
CSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**SGPLGLAGRSANAGPAS**NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTA  
MKCFLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TAGGSGGSGGSGGSGGS**ITCP  
PPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTT**PSLKCIRDPALVHQR**PAPPS

40

【0786】

鎖2: Fc-b-SGPLGLAGRSAN(配列番号187)

【0787】

【化211】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
CSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**SGPLGLAGRSAN**

50

【0788】

鎖3：AGPAS-IL-15-(GGG)5-IL-15R $\alpha$  (配列番号188)

【0789】

【化212】

AGPASNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGDAS  
IHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSGGSGGSGGSGITCP  
PPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAHVHQRPPPS

【0790】

P1341のMMP-2またはMMP-9切断から予測される切断産物：

10

【0791】

1)Fc-b-SGPLGホモ二量体 (完全切断からの産物) (配列番号189)

【0792】

鎖1および2

【0793】

【化213】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKSGPLG

20

【0794】

2)LAGRSANAGPAS-IL-15-(GGG)5-IL-15R $\alpha$ ホモ二量体 (完全切断からの産物、活性) (配列番号190)

【0795】

鎖1および2

【0796】

【化214】

LAGRSANAGPASNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVIS  
LESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSGGSGGSGGSGITCP  
PPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAHVHQRPPPS

30

【0797】

3)Fc-b-SGPLGLAGRSANAGPAS-IL-15(S162A)-(GGG)5-IL-15R $\alpha$ /Fc-b-SGPLG/LAGRSANAGPAS-IL-15-(GGG)5-IL-15R $\alpha$  (部分切断からの産物、活性)

【0798】

鎖1：Fc-b-SGPLGLAGRSANAGPAS-IL-15(S162A)-(GGG)5-IL-15R $\alpha$  (配列番号191)

40

【0799】

## 【化 2 1 5】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKSGPLGLAGRSANAGPASNWNVNISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTA  
MKCFLELQVISLESGLASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTA  
GGSGSGSGSGSGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPS  
LKCIRDPAALVHQRPAPPS

10

## 【0 8 0 0】

鎖 2 : F c - b - S G P L G (配列番号 1 9 2)

## 【0 8 0 1】

## 【化 2 1 6】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKSGPLG

20

## 【0 8 0 2】

鎖 3 : L A G R S A N A G P A S - I L - 1 5 - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  (配列  
番号 1 9 5 3)

## 【0 8 0 3】

## 【化 2 1 7】

L A G R S A N A G P A S N W N V N I S D L K K I E D L I Q S M H I D A T L Y T E S D V H P S C K V T A M K C F L L E L Q V I S  
L E S G D A S I H D T V E N L I I L A N N S L S S N G N V T E S G C K E C E E L E E K N I K E F L Q S F V H I V Q M F I N T A G G S G G S G G S G G S  
G G S I T C P P P M S V E H A D I W V K S Y S L S Y R E R Y I C N S G F K R K A G T S S L T E C V L N K A T N V A H W T T P S L K C I R D P A L V H Q  
R P A P P S

30

## 【0 8 0 4】

F c - b - S G P A S G R S A N A P L G L A G - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - ( G G  
S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  (配列番号 1 9 4)

&gt; P 1 3 4 2 \_ F c - b - P S 9 - L 1 5 R - S 1 6 2 A 鎖 1 および 2

## 【化 2 1 8】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK  
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL  
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKS  
LSLSPGKSGPASGRSANAPLGLAGNWNVNISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVIS  
LESGLASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAAGSGSGSGSGSGS  
GGSI TCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAALVHQ  
RPAPPS

40

## 【0 8 0 5】

P 1 3 4 2 の u P A またはマトリプターゼ切断から予測される切断産物：

## 【0 8 0 6】

1) F c - b - S G P A S G R ホモ二量体 (完全切断からの産物) (配列番号 1 9 5)

## 【0 8 0 7】

鎖 1 および 2

## 【0 8 0 8】

50

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGSPSVFLFPPKPKD**TLYITRE**PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**SGPASGR**

2) SANAP L G L A G - I L - 15 - ( G G S ) 5 - I L - 15 R  $\alpha$  ホモ二量体 (完全切断からの産物、活性) (配列番号 196)

**【 0 8 1 0 】**

## 鎖 1 および 2

**【 0 8 1 1 】**

【化 2 2 0】

**SANAPLGLAG**NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCVKVTAMKCFLLLELQVISLE  
SGDASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINT**AGGSGGSGGSGGSGG**  
**SITC**PPPMsVEHADIWKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRP  
APPS

**【 0 8 1 2 】**

3) Fc-b-SGPASGRSANAPLAG-IL-15 (S162A) - (GGS) 5-IL-15R $\alpha$  / Fc-b-SGPASGR / SANAPLAG-IL-15 - (GGS) 5-IL-15R $\alpha$  (部分切断からの産物、活性)

**【 0 8 1 3 】**

鎖1：Fc-b-SGPASGRSANAPLGLAG-IL-15(S162A)-(GGS)5-IL-15R $\alpha$ (配列番号197)

**【 0 8 1 4 】**

**【化 2 2 1】**

EPKSSDKTHTCPPCPAPE**AAGG**PSVFLFPPKPKD**LTLYITRE**PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL**AAPI**EKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**SGPASGRSANAPLGLAGN**WVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTA  
MKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TA**  
**GGSGGSGGSGGSGGS**ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPS  
LKCIRDPALVHORPAPPS

**【 0 8 1 5 】**

鎖 2 : F c - b - S G P A S G R (配列番号 1 9 8)

**【 0 8 1 6 】**

【化 2 2 2】

EPKSSDRHTHTCPPCPAPEAAGGSPVFLFPPKPKD**TLTYITRE**PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAAKTPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVM  
HEALHNHYTOKSLSLSPGK**SGPASGR**

**【 0 8 1 7 】**

鎖 3 : S A N A P L G L A G - I L - 1 5 - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R α ( 配列番号 199 )

**【 0 8 1 8 】**

## 【化 2 2 3】

**SANAPLAGLAG**NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLE  
SGDASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TAGGSGGSGGSGGSGG**  
**SIT**CPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTT**PSL**KCIRD**PALVHQ**RP  
APPS

## 【0 8 1 9】

P 1 3 4 2 のレグマイン切断から予測される切断産物：

## 【0 8 2 0】

1) F c - b - S G P A S G R S A N ホモ二量体（完全切断からの産物）（配列番号 2 0 0）

## 【0 8 2 1】

鎖 1 および 2

## 【0 8 2 2】

## 【化 2 2 4】

EPKSSDKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLY**ITRE**PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL**AA**PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV**FSC**SVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**SGPASGRSAN**

## 【0 8 2 3】

2) A P L G L A G - I L - 1 5 - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  ホモ二量体（完全切断からの産物、活性）（配列番号 2 0 1）

## 【0 8 2 4】

鎖 1 および 2

## 【0 8 2 5】

## 【化 2 2 5】

**APLAGLAG**NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES**GD**  
ASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TAGGSGGSGGSGGSGG****SIT**  
CPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTT**PSL**KCIRD**PALVHQ**RPAPP  
S

## 【0 8 2 6】

3) F c - b - S G P A S G R S A N A P L G L A G - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  / F c - b - S G P A S G R S A N / A P L G L A G - I L - 1 5 - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$ （部分切断からの産物、活性）

## 【0 8 2 7】

鎖 1 : F c - b - S G P A S G R S A N A P L G L A G - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$ （配列番号 2 0 2）

## 【0 8 2 8】

## 【化 2 2 6】

EPKSSDKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLY**ITRE**PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL**AA**PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV**FSC**SVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**SGPASGRSANAPLAGLAG**NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTA  
MKCFLELQVISLES**GD**ASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TAGGSGGSGGSGGSGG****SIT**CPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTT**PSL**KCIRD**PALVHQ**RPAPP  
S

10

20

30

40

50

【0829】

鎖2: Fc-b-SGPASGRSAN (配列番号203)

【0830】

【化227】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKSGPASGRSAN

10

【0831】

鎖3: APLGLAG-IL-15-(GGS)5-IL-15Rα (配列番号204)

【0832】

【化228】

APLGLAGNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES  
GDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGSGSGSGSGSGSIT  
CPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCIRDPAVHQRPA  
S

【0833】

P1342のMMP-2またはMMP-9切断から予測される切断産物:

【0834】

1) Fc-b-SGPASGRSANAPLGホモ二量体 (完全切断からの産物) (配  
列番号205)

【0835】

鎖1および2

【0836】

【化229】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKSGPASGRSANAPLG

30

【0837】

2) LAG-IL-15-(GGS)5-IL-15Rαホモ二量体 (完全切断からの  
産物、活性) (配列番号206)

【0838】

鎖1および2

【0839】

【化230】

LAGNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES  
GDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGSGSGSGSGSGSITCPP  
PMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCIRDPAVHQRPA  
P

40

【0840】

3) Fc-b-SGPASGRSANAPLGLAG-IL-15(S162A)-(GGS)5-IL-15Rα / Fc-b-SGPASGRSANAPLG / LAG-IL-15-(GGS)5-IL-15Rα (部分切断からの産物、活性)

【0841】

50

鎖 1 : F c - b - S G P A S G R S A N A P L G L A G - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R α ( 配列番号 2 0 7 )

【 0 8 4 2 】

【 化 2 3 1 】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKSGPASGRSANAPLGLAGNWNVNISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTA  
MKCFLELQVISLSEGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTA  
GGSGSGSGSGSGSGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPS  
LKCIRDPAIVHQRAPPS

10

【 0 8 4 3 】

鎖 2 : F c - b - S G P A S G R S A N A P L G ( 配列番号 2 0 8 )

【 0 8 4 4 】

【 化 2 3 2 】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKSGPASGRSANAPLG

20

【 0 8 4 5 】

鎖 3 : L A G - I L - 1 5 - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R α ( 配列番号 2 0 9 )

【 0 8 4 6 】

【 化 2 3 3 】

LAGNWNVNISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLSEGDASIH  
DTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGSGSGSGSGSGSITCPPP  
MSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCIRDPAIVHQRAPPS

30

【 0 8 4 7 】

F c - b - G S G P A S G R S A N A P L G L A G S - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R α ( 配列番号 2 1 0 )

> P 1 3 4 3 \_ F c - b - P S 1 0 - L 1 5 R - S 1 6 2 A 鎖 1 および 2

【 化 2 3 4 】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK  
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL  
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKS  
LSLSPGKSGPASGRSANAPLGLAGSNWNVNISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQV  
ISLSEGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGSGSGSGSGSG  
SGSGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCIRDPAIV  
HQRAPPS

40

【 0 8 4 8 】

P 1 3 4 3 の u P A またはマトリプターゼ切断から予測される切断産物 :

【 0 8 4 9 】

1) F c - b - G S G P A S G R ホモ二量体 ( 完全切断からの産物 ) ( 配列番号 2 1 1 )

【 0 8 5 0 】

鎖 1 および 2

50

【0851】

【化235】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSV  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGSGPASGR

【0852】

2) SANAPLGLAGS-IL-15-(GGG)5-IL-15R $\alpha$  ホモ二量体  
(完全切断からの産物、活性) (配列番号212)

10

【0853】

鎖1および2

【0854】

【化236】

SANAPLGLAGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLLELQVISL  
ESGDASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTEGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSGGSGGSG  
GSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAHVHQR  
PAPPS

【0855】

3) Fc-b-GSGPASGRSANAPLGLAGS-IL-15(S162A)  
-(GGG)5-IL-15R $\alpha$ /Fc-b-GSGPASGR/SANAPLGLAG  
S-IL-15-(GGG)5-IL-15R $\alpha$  (部分切断からの産物、活性)

20

【0856】

鎖1: Fc-b-GSGPASGRSANAPLGLAGS-IL-15(S162A)  
)-(GGG)5-IL-15R $\alpha$  (配列番号213)

【0857】

【化237】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSV  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGSGPASGRSANAPLGLAGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKV  
TAMKCFLLLELQVISLESGDASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTEGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN  
TAGGSGGSGGSGGSGGSGITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTT  
PSLKCIRDPAHVHQRAPPS

30

【0858】

鎖2: Fc-b-GSGPASGR (配列番号214)

【0859】

【化238】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSV  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGSGPASGR

40

【0860】

鎖3: SANAPLGLAGS-IL-15-(GGG)5-IL-15R $\alpha$  (配列番  
号215)

【0861】

50

## 【化 2 3 9】

**SANAPLGLAGSN**WVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISL  
ESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TAGGSGGSGGSGGSG**  
**GSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRP**  
**PAPPS**

## 【0 8 6 2】

P 1 3 4 3 のレグマイン切断から予測される切断産物：

## 【0 8 6 3】

1) F c - b - G S G P A S G R S A N ホモ二量体（完全切断からの産物）（配列番号 2 1 6）

## 【0 8 6 4】

鎖 1 および 2

## 【0 8 6 5】

## 【化 2 4 0】

EPKSSDKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLY**ITRE**PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL**AA**PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSGPASGRSAN**

## 【0 8 6 6】

2) A P L G L A G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  ホモ二量体（完全切断からの産物、活性）（配列番号 2 1 7）

## 【0 8 6 7】

鎖 1 および 2

## 【0 8 6 8】

## 【化 2 4 1】

**APLGLAGSN**WVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES  
DASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TAGGSGGSGGSGGSGGSI**  
TCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAP  
PS

## 【0 8 6 9】

3) F c - b - G S G P A S G R S A N A P L G L A G S - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A )  
- ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  / F c - b - G S G P A S G R S A N / A P L G L A G  
S - I L - 1 5 - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$ （部分切断からの産物、活性）

## 【0 8 7 0】

鎖 1 : F c - b - G S G P A S G R S A N A P L G L A G S - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A )  
) - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$ （配列番号 2 1 8）

## 【0 8 7 1】

## 【化 2 4 2】

EPKSSDKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLY**ITRE**PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL**AA**PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSGPASGRSANAPLGLAGSN**WVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKV  
TAMKCFLELQVISLES  
ESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN  
**TAGGSGGSGGSGGSGGSI**TCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTT  
PSLKCIRDPALVHQRPAPPS

10

20

30

40

50

【0872】

鎖2: Fc-b-GSGPASGRSAN (配列番号219)

【0873】

【化243】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSV  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGSGPASGRSAN

10

【0874】

鎖3: APLGLAGS-IL-15-(GGS)-5-IL-15Rα (配列番号220)

【0875】

【化244】

APLGLAGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCVKVTAMKCFLELQVISLES  
DASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGSGSGSGSGSI  
TCPPPMSEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAHVHQRPA  
PS

20

【0876】

P1343のMMP-2またはMMP-9切断から予測される切断産物:

【0877】

1) Fc-b-GSGPASGRSANAPLGホモ二量体 (完全切断からの産物) (配列番号221)

【0878】

鎖1および2

【0879】

【化245】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSV  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGSGPASGRSANAPLG

30

【0880】

2) LAGS-IL-15-(GGS)-5-IL-15Rαホモ二量体 (完全切断からの産物、活性) (配列番号222)

【0881】

鎖1および2

【0882】

【化246】

LAGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCVKVTAMKCFLELQVISLES  
DASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGSGSGSGSGSI  
TCPPPMSEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAHVHQRPA  
PS

40

【0883】

3) Fc-b-GSGPASGRSANAPLGLAGS-IL-15(S162A)-  
(GGS)-5-IL-15Rα / Fc-b-GSGPASGRSANAPLG / LAGS-IL-15-(GGS)-5-IL-15Rα (部分切断からの産物、活性)

【0884】

50

鎖 1 : F c - b - G S G P A S G R S A N A P L G L A G S - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  (配列番号 2 2 3)

【 0 8 8 5 】

【 化 2 4 7 】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGSGPASGRSANAPLGLAGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKV  
TAMKCFLELQVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN  
TAGGSGGSGGSGGSGGSGITCPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTT  
PSLKCIRDPAALVHQRPAAPS

10

【 0 8 8 6 】

鎖 2 : F c - b - G S G P A S G R S A N A P L G (配列番号 2 2 4)

【 0 8 8 7 】

【 化 2 4 8 】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGSGPASGRSANAPLG

20

【 0 8 8 8 】

鎖 3 : L A G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  (配列番号 2 2 5)

【 0 8 8 9 】

【 化 2 4 9 】

LAGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGLDASI  
HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSGGSGGSGGSGITCPP  
MSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAALVHQRPAAPS

30

【 0 8 9 0 】

【 0 8 9 1 】

F c - G S E N L Y F Q G G S - I L - 1 5 ( L 5 2 C ) - ( G G S ) 5 - I L - 1 5  
R  $\alpha$  ( S 4 0 C ) (配列番号 2 2 6)

> P 1 3 7 8 \_ F c - T E V - L 1 5 R \_ ( L : L 5 2 C ) \_ ( R : S 4 0 C ) 鎖 1 およ  
び 2

【 化 2 5 0 】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK  
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL  
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKS  
LSLSPGKGSENLIFYQGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISCESGLD  
ASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGSGGSGGSGGSGGSGITC  
PPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAALVHQRPAAPS

40

【 0 8 9 2 】

P 1 3 7 8 の T E V 切断から予測される切断産物 :

【 0 8 9 3 】

1) F c - G S E N L Y F Q ホモ二量体 (完全切断からの産物) (配列番号 2 2 7)

【 0 8 9 4 】

鎖 1 および 2

50

【0895】

【化251】

EPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSENLIFYQ**

【0896】

2)  $GG S - I L - 15 (L 5 2 C) - (GG S) 5 - I L - 15 R \alpha (S 4 0 C)$  ホ  
モ二量体 (完全切断からの産物、活性) (配列番号 228)

10

【0897】

鎖1および2

【0898】

【化252】

**GGSNWVN**VISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLQLQVISCESGDASIH  
DTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINITS**GGSGGSGGSGGSGGSI**TCPP  
MSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCIRD PALVHQR PAPS

【0899】

3)  $F c - G S E N L Y F Q G G S - I L - 15 (L 5 2 C) - (GG S) 5 - I L -$   
 $15 R \alpha (S 4 0 C) / F c - G S E N L Y F Q / G G S - I L - 15 (L 5 2 C) - ($   
 $GG S) 5 - I L - 15 R \alpha (S 4 0 C)$  (部分切断からの産物、活性)

20

【0900】

鎖1:  $F c - G S E N L Y F Q G G S - I L - 15 (L 5 2 C) - (GG S) 5 - I L$   
 $- 15 R \alpha (S 4 0 C)$  (配列番号 229)

【0901】

【化253】

EPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSENLIFYQGGSNWVN**VISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLL  
ELQVISCESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINITS**GGSGGS**  
**GGSGGSGGSI**TCPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCIRD  
PALVHQR PAPS

30

【0902】

鎖2:  $F c - G S E N L Y F Q$  (配列番号 230)

【0903】

【化254】

40

EPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSENLIFYQ**

【0904】

鎖3:  $GG S - I L - 15 (L 5 2 C) - (GG S) 5 - I L - 15 R \alpha (S 4 0 C)$   
(配列番号 231)

【0905】

50

## 【化 2 5 5】

GGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISCESGDASIH  
DTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGSGGSGGSGGSGGSI TCPPP  
MSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPPAPS

## 【0 9 0 6】

SSFc - GSENL Y F Q G G S - I L - 1 5 ( L 5 2 C ) - ( G G S ) 5 - I L - 1  
5 R α ( S 4 0 C ) ( 配列番号 2 3 2 )

## 【0 9 0 7】

> P 1 3 7 9 \_ S S F c - T E V - L 1 5 R \_ ( L : L 5 2 C ) \_ ( R : S 4 0 C ) 鎖  
1 および 2

## 【0 9 0 8】

## 【化 2 5 6】

EPKSSDKTHTSPPSPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGGSENL Y F Q G G S N W V N V I S D L K K I E D L I Q S M H I D A T L Y T E S D V H P S C K V T A M K C F L L  
ELQVISCESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGSGGS  
GGSGGSGGSI TCPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDP  
PALVHQRPPAPS

## 【0 9 0 9】

P 1 3 7 9 の T E V 切断から予測される切断産物：

## 【0 9 1 0】

1) S S F c - G S E N L Y F Q ホモ二量体 ( 完全切断からの産物 ) ( 配列番号 2 3 3 )

## 【0 9 1 1】

鎖 1 および 2

## 【0 9 1 2】

## 【化 2 5 7】

EPKSSDKTHTSPPSPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGGSENL Y F Q

## 【0 9 1 3】

2) G G S - I L - 1 5 ( L 5 2 C ) - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R α ( S 4 0 C ) ホ  
モ二量体 ( 完全切断からの産物、活性 ) ( 配列番号 2 3 4 )

## 【0 9 1 4】

鎖 1 および 2

## 【0 9 1 5】

## 【化 2 5 8】

GGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISCESGDASIH  
DTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGSGGSGGSGGSGGSI TCPPP  
MSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPPAPS

## 【0 9 1 6】

3) S S F c - G S E N L Y F Q G G S - I L - 1 5 ( L 5 2 C ) - ( G G S ) 5 - I  
L - 1 5 R α ( S 4 0 C ) / S S F c - G S E N L Y F Q / G G S - I L - 1 5 ( L 5 2  
C ) - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R α ( S 4 0 C ) ( 部分切断からの産物、活性 )

【0917】

鎖1: S S F c - G S E N L Y F Q G G S - I L - 1 5 ( L 5 2 C ) - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R α ( S 4 0 C ) ( 配列番号 2 3 5 )

【0918】

【化259】

EPKSSDKTHTSPSPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSENLIFYQGGSN**WVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCVKVTAMKCFLL  
ELQVISCESGDASIHTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TSGGSGGS**  
**GGSGSGGS**ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD  
PALVHQRPAPPS

10

【0919】

鎖2: S S F c - G S E N L Y F Q ( 配列番号 2 3 6 )

【0920】

【化260】

EPKSSDKTHTSPSPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSENLIFYQ**

20

【0921】

鎖3: G G S - I L - 1 5 ( L 5 2 C ) - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R α ( S 4 0 C )  
( 配列番号 2 3 7 )

【0922】

【化261】

**GGSN**WVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCVKVTAMKCFLL**ELQVISCESGDASI**  
DTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TSGGSGSGSGSGSGS**ITCPPP  
MSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS

30

【0923】

【0924】

F c - b - P L G L S G R S A N A G P A - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A , L 5 2 C ) - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R α ( S 4 0 C ) ( 配列番号 2 3 8 )

> P 1 3 8 0 \_ F c - b - P S 4 - L 1 5 R - S 1 6 2 A \_ ( L : L 5 2 C ) \_ ( R : S 4 0 C ) 鎖1および2

【化262】

EPKSSDKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLY**ITRE**PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK  
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL**AA**PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL  
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**PLGLSGRSANAGPAN**WVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCVKVTAMKCFLL**ELQVISCES**  
GDASIHTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TAGSGSGSGSGSGSGS**  
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS

40

【0925】

P 1 3 8 0 の u P A またはマトリプターゼ切断から予測される切断産物:

50

【0926】

1) Fc-b-PLGLSGR ホモ二量体 (完全切断からの産物) (配列番号239)

【0927】

鎖1および2

【0928】

【化263】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**PLGLSGR**

10

【0929】

2) SANAGPA-IL-15 (S162A, L52C) - (GGS) 5-IL-15 R $\alpha$  (S40C) ホモ二量体 (完全切断からの産物、活性) (配列番号240)

【0930】

鎖1および2

【0931】

【化264】

**SANAGPAN**WVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISCESGD  
ASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TAGGSGGSGGSGGSGGS**IT  
CPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGT**CSL**TECVLNKATNVAHWTT**PSL**KCIRDPA**L**VHQR**P**APP  
S

20

【0932】

3) Fc-b-PLGLSGRSANAGPA-IL-15 (S162A, L52C) - (GGS) 5-IL-15 R $\alpha$  (S40C) / Fc-b-PLGLSGR / SANAGPA-IL-15 (S162A, L52C) - (GGS) 5-IL-15 R $\alpha$  (S40C) (部分切断からの産物、活性)

【0933】

鎖1: Fc-b-PLGLSGRSANAGPA-IL-15 (S162A, L52C) - (GGS) 5-IL-15 R $\alpha$  (S40C) (配列番号241)

30

【0934】

【化265】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**PLGLSGRSANAGPAN**WVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKC  
FLELQVISCESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TAGGS**  
**GGSGGSGGSGGS**ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGT**CSL**TECVLNKATNVAHWTT**PSL**KC  
IRDPA**L**VHQR**P**APPS

40

【0935】

鎖2: Fc-b-PLGLSGR (配列番号242)

【0936】

50

## 【化 2 6 6】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**PLGLSGR**

## 【0 9 3 7】

鎖 3 : **SANAGPA-IL-15 (S162A, L52C) - (GGG)5-IL-15R $\alpha$  (S40C)** (配列番号 243)

## 【0 9 3 8】

## 【化 2 6 7】

**SANAGPAN**WVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISCESGD  
ASIHTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**AGGSGGSGGSGGSGGSIT**

## 【化 2 6 8】

CPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAIVHQRPA  
S

## 【0 9 3 9】

P1380のレグマイン切断から予測される切断産物：

## 【0 9 4 0】

1) **Fc-b-PLGLSGRSAN** ホモ二量体 (完全切断からの産物) (配列番号 244)

## 【0 9 4 1】

鎖 1 および 2

## 【0 9 4 2】

## 【化 2 6 9】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**PLGLSGRSAN**

## 【0 9 4 3】

2) **AGPA-IL-15 (S162A, L52C) - (GGG)5-IL-15R $\alpha$  (S40C)** ホモ二量体 (完全切断からの産物、活性) (配列番号 245)

## 【0 9 4 4】

鎖 1 および 2

## 【0 9 4 5】

## 【化 2 7 0】

**AGPAN**WVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISCESGDASI  
HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**AGGSGGSGGSGGSGGSIT**CPP  
PMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAIVHQRPA

## 【0 9 4 6】

3) **Fc-b-PLGLSGRSANAGPA-IL-15 (S162A, L52C) - (GGG)5-IL-15R $\alpha$  (S40C) / Fc-b-PLGLSGRSAN / AGPA-IL-15 (S162A, L52C) - (GGG)5-IL-15R $\alpha$  (S40C)** (部分切断からの産物、活性)

## 【0 9 4 7】

鎖 1 : F c - b - P L G L S G R S A N A G P A - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A , L 5 2 C ) - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( S 4 0 C ) ( 配列番号 2 4 6 )  
【 0 9 4 8 】  
【 化 2 7 1 】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**PLGLSGRSANAGPAN**WVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKC  
FLELEQVISCESGDASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TAGGS**  
**GGSGSGSGSGS**ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTTPSLK  
CIRDPALVHQRPAAPS

10

【 0 9 4 9 】  
鎖 2 : F c - b - P L G L S G R S A N ( 配列番号 2 4 7 )  
【 0 9 5 0 】  
【 化 2 7 2 】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**PLGLSGRSAN**

20

【 0 9 5 1 】  
鎖 3 : A G P A - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A , L 5 2 C ) - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  
 $\alpha$  ( S 4 0 C ) ( 配列番号 2 4 8 )  
【 0 9 5 2 】  
【 化 2 7 3 】

**AGPAN**WVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELEQVISCESGDASI  
HDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TAGSGSGSGSGSGS**ITCPP  
PMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTTPSLK**CIRDPALVHQRPAAPS**

30

【 0 9 5 3 】  
P 1 3 8 0 の M M P - 2 または M M P - 9 切断から予測される切断産物 :

【 0 9 5 4 】  
1) F c - b - P L G ホモ二量体 ( 完全切断からの産物 ) ( 配列番号 2 4 9 )

【 0 9 5 5 】  
鎖 1 および 2

【 0 9 5 6 】  
【 化 2 7 4 】

40

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**PLG**

【 0 9 5 7 】  
2) L S G R S A N A G P A - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A , L 5 2 C ) - ( G G S ) 5 -  
I L - 1 5 R  $\alpha$  ( S 4 0 C ) ホモ二量体 ( 完全切断からの産物、活性 ) ( 配列番号 2 5 0 )  
【 0 9 5 8 】  
鎖 1 および 2

50

【0959】

【化275】

**LSGRSANAGPAN**WVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISC  
ESGDASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINT**AGGSGGSGGSGGSG**  
**GSITCPPPMS**VEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGT**CSL**TECVLNKATNVAHWTT**PSLKC**IRDPALVHQR  
PAPPS

【0960】

3) **Fc-b-PLGLSGRSANAGPA-IL-15 (S162A, L52C)**  
- (**GGG**) 5-**IL-15R $\alpha$  (S40C)** / **Fc-b-PLG/LSGRSANAG**  
**PA-IL-15 (S162A, L52C)** - (**GGG**) 5-**IL-15R $\alpha$  (S40C)**  
(部分切断からの産物、活性)

10

【0961】

鎖1: **Fc-b-PLGLSGRSANAGPA-IL-15 (S162A, L52C)**  
- (**GGG**) 5-**IL-15R $\alpha$  (S40C)** (配列番号251)

【0962】

【化276】

EPKSSDKTHTCPPCPAPE**AAGG**PSVFLFPPKPKDTLYIT**RE**PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL**AAPI**EKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**PLGLSGRSANAGPAN**WVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISC  
ESGDASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINT**AGGSGGSGGSGGSG**  
**GSITCPPPMS**VEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGT**CSL**TECVLNKATNVAHWTT**PSLKC**  
IRDPALVHQR**PAPPS**

20

【0963】

鎖2: **Fc-b-PLG** (配列番号252)

【0964】

【化277】

EPKSSDKTHTCPPCPAPE**AAGG**PSVFLFPPKPKDTLYIT**RE**PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL**AAPI**EKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**PLG**

30

【0965】

鎖3: **LSGRSANAGPA-IL-15 (S162A, L52C)** - (**GGG**) 5  
- **IL-15R $\alpha$  (S40C)** (配列番号253)

【0966】

【化278】

**LSGRSANAGPAN**WVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISC  
ESGDASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINT**AGGSGGSGGSGGSG**  
**GSITCPPPMS**VEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGT**CSL**TECVLNKATNVAHWTT**PSLKC**IRDPALVHQR  
PAPPS

40

【0967】

**SSFc-b-PLGLSGRSANAGPA-IL-15 (S162A, L52C)**  
- (**GGG**) 5-**IL-15R $\alpha$  (S40C)** (配列番号254)

>P1381\_\_**SSFc-b-PS4-L15R-S162A**\_\_ (L:L52C)\_\_ (R

50

: S 4 0 C) 鎖 1 および 2

【化 2 7 9】

EPKSSDKTHTSPSPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK  
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL  
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKS  
LSLSPGK**PLGLSGRSANAGPAN**WVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISCES  
GDASIHTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSGGSGGSGGSGG  
ITCPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAVHQRPAPPS

10

【0 9 6 8】

P 1 3 8 1 の u P A またはマトリプターゼ切断から予測される切断産物：

【0 9 6 9】

1) S S F c - b - P L G L S G R ホモ二量体 (完全切断からの産物) (配列番号 2 5 5)

【0 9 7 0】

鎖 1 および 2

【0 9 7 1】

【化 2 8 0】

20

EPKSSDKTHTSPSPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**PLGLSGR**

【0 9 7 2】

2) S A N A G P A - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A , L 5 2 C ) - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( S 4 0 C ) ホモ二量体 (完全切断からの産物、活性) (配列番号 2 5 6)

【0 9 7 3】

鎖 1 および 2

【0 9 7 4】

【化 2 8 1】

30

**SANAGPAN**WVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISCESGD  
ASIHTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSGGSGGSGGSGGSGIT  
CPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAVHQRPAPP  
S

【0 9 7 5】

3) S S F c - b - P L G L S G R S A N A G P A - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A , L 5 2 C ) - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( S 4 0 C ) / S S F c - b - P L G L S G R / S A N A G P A - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A , L 5 2 C ) - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( S 4 0 C ) (部分切断からの産物、活性)

【0 9 7 6】

鎖 1 : S S F c - b - P L G L S G R S A N A G P A - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A , L 5 2 C ) - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( S 4 0 C ) (配列番号 2 5 7)

【0 9 7 7】

40

50

## 【化 2 8 2】

EPKSSDKTHTSPPSPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**PLGLSGRSANAGPAN**WVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKC  
FLEELQVIS**CESGD**ASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TAGGS**  
**GGSGSGSGSGS**ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGT**CSL**TECVLNKATNVAHWTT**PSLKC**  
IRDPALVHQRPAAPS

10

## 【0 9 7 8】

鎖 2 : S S F c - b - P L G L S G R (配列番号 2 6 0 5 8)

## 【0 9 7 9】

## 【化 2 8 3】

EPKSSDKTHTSPPSPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**PLGLSGR**

## 【0 9 8 0】

鎖 3 : S A N A G P A - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A , L 5 2 C ) - ( G G S ) 5 - I L -  
1 5 R  $\alpha$  ( S 4 0 C ) (配列番号 2 5 9)

## 【0 9 8 1】

## 【化 2 8 4】

**SANAGPAN**WVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLEELQVIS**CESGD**  
ASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TAGSGSGSGSGSGSGS**IT  
CPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGT**CSL**TECVLNKATNVAHWTT**PSLKC**IRDPALVHQRPAAP  
S

20

## 【0 9 8 2】

P 1 3 8 1 のレグマイン切断から予測される切断産物：

## 【0 9 8 3】

1) S S F c - b - P L G L S G R S A N ホモ二量体 (完全切断からの産物) (配列番  
号 2 6 0)

## 【0 9 8 4】

鎖 1 および 2

## 【0 9 8 5】

## 【化 2 8 5】

EPKSSDKTHTSPPSPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**PLGLSGRSAN**

30

## 【0 9 8 6】

2) A G P A - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A , L 5 2 C ) - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$   
( S 4 0 C ) ホモ二量体 (完全切断からの産物、活性) (配列番号 2 6 1)

## 【0 9 8 7】

鎖 1 および 2

40

50

【0988】

【化286】

AGPANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISCESGDASI  
HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSGGSGGSGGSIITCPP  
PMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS

【0989】

3) SSFc-b-PLGLSGRSANAGPA-IL-15 (S162A, L52C) - (GGS) 5-IL-15R $\alpha$  (S40C) / SSFc-b-PLGLSGRSAN / AGPA-IL-15 (S162A, L52C) - (GGS) 5-IL-15R $\alpha$  (S40C) (部分切断からの産物、活性)

10

【0990】

鎖1: SSFc-b-PLGLSGRSANAGPA-IL-15 (S162A, L52C) - (GGS) 5-IL-15R $\alpha$  (S40C) (配列番号262)

【0991】

【化287】

EPKSSDKTHTSPSPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKPLGLSGRSANAGPANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKC  
FLELQVISCESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSGGSGGSGGSIITCPP  
PMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS

20

【0992】

鎖2: SSFc-b-PLGLSGRSAN (配列番号263)

【0993】

【化288】

EPKSSDKTHTSPSPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKPLGLSGRSAN

30

【0994】

鎖3: AGPA-IL-15 (S162A, L52C) - (GGS) 5-IL-15R $\alpha$  (S40C) (配列番号264)

【0995】

【化289】

AGPANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISCESGDASI  
HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSGGSGGSGGSIITCPP  
PMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS

40

【0996】

P1381のMMP-2またはMMP-9切断から予測される切断産物:

【0997】

1) SSFc-b-PLGホモ二量体 (完全切断からの産物) (配列番号265)

【0998】

50

鎖 1 および 2

【 0 9 9 9 】

【 化 2 9 0 】

EPKSSDKTHTSPPSPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKPLG

【 1 0 0 0 】

2) LSGRSANAGPA-IL-15 (S162A, L52C) - (GGG) 5-  
IL-15R $\alpha$  (S40C) ホモ二量体 (完全切断からの産物、活性) (配列番号 266)

【 1 0 0 1 】

鎖 1 および 2

【 1 0 0 2 】

【 化 2 9 1 】

LSGRSANAGPANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISC  
ESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSGGSGGSG  
GSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTCSLTCVLNKATNVAHWTPSLKCI RDPALVHQR  
PAPPS

【 1 0 0 3 】

3) SSFc-b-PLGLSGRSANAGPA-IL-15 (S162A, L52  
C) - (GGG) 5-IL-15R $\alpha$  (S40C) / SSFc-b-PLG / LSGRS  
ANAGPA-IL-15 (S162A, L52C) - (GGG) 5-IL-15R $\alpha$  (  
S40C) (部分切断からの産物、活性)

【 1 0 0 4 】

鎖 1 : SSFc-b-PLGLSGRSANAGPA-IL-15 (S162A, L5  
2C) - (GGG) 5-IL-15R $\alpha$  (S40C) (配列番号 267)

【 1 0 0 5 】

【 化 2 9 2 】

EPKSSDKTHTSPPSPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKPLGLSGRSANAGPANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKC  
FLELQVISCESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNKEFLQSFVHIVQMFINTAGGS  
GGSGGSGGSGGSGITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTCSLTCVLNKATNVAHWTPSLKC  
IRDPALVHQR PAPPS

【 1 0 0 6 】

鎖 2 : SSFc-b-PLG (配列番号 268)

【 1 0 0 7 】

【 化 2 9 3 】

EPKSSDKTHTSPPSPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKPLG

【 1 0 0 8 】

鎖 3 : LSGRSANAGPA-IL-15 (S162A, L52C) - (GGG) 5  
-IL-15R $\alpha$  (S40C) (配列番号 269)

10

20

30

40

50

【1009】

【化294】

**LSGRSANAGPAN**WVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISC  
ESGDASIHTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINT**AGGSGGSGGSGGSG**  
**GSIT**CPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGT**CSL**TECVLNKATNVAHWTT**PSL**KCIRD**PALVHQR**  
PAPPS

【1010】

【1011】

Fc-b-PLGLSGRSANAG-IL-15(S162A, L52C)-(GG  
S)5-IL-15R $\alpha$ (S40C)(配列番号270)

10

>P1382\_Fc-b-PS4-L15R-S162A\_(L:L52C)\_(R:S  
40C)(PLGLSGRSANAGPA→PLGLSGRSANAG)鎖1および2

【化295】

EPKSSDKTHTCPPCPAPE**AAG**GPSVFLFPPKPKD**TLYITRE**PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK  
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL**AAPI**EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL  
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKS  
LSLSPGK**PLGLSGRSANAG**NWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISCESGD  
ASIHTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINT**AGGSGGSGGSGGSGGSGSIT**  
CPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGT**CSL**TECVLNKATNVAHWTT**PSL**KCIRD**PALVHQR**PAPP  
S

20

【1012】

P1382のuPAまたはマトリプターゼ切断から予測される切断産物：

【1013】

1) Fc-b-PLGLSGRホモ二量体(完全切断からの産物)(配列番号271)

【1014】

鎖1および2

【1015】

【化296】

30

EPKSSDKTHTCPPCPAPE**AAG**GPSVFLFPPKPKD**TLYITRE**PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL**AAPI**EKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSV  
MEALHNHYTQKSLSLSPGK**PLGLSGR**

【1016】

2) SANAG-IL-15(S162A, L52C)-(GGS)5-IL-15R  
 $\alpha$ (S40C)ホモ二量体(完全切断からの産物、活性)(配列番号272)

【1017】

40

鎖1および2

【1018】

【化297】

**SANAG**NWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISCESGDAS  
IHTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINT**AGGSGGSGGSGGSGGSGSIT**CP  
PPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGT**CSL**TECVLNKATNVAHWTT**PSL**KCIRD**PALVHQR**PAPPS

【1019】

3) Fc-b-PLGLSGRSANAG-IL-15(S162A, L52C)-(GGS)5-IL-15R $\alpha$ (S40C)/Fc-b-PLGLSGR/SANAG-I

50

L-15 (S162A, L52C) - (GGS) 5-IL-15R $\alpha$  (S40C) (部分切断からの産物、活性)

【1020】

鎖1: Fc-b-PLGLSGRSANAG-IL-15 (S162A, L52C) - (GGS) 5-IL-15R $\alpha$  (S40C) (配列番号273)

【1021】

【化298】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKPLGLSGRSANAGNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLL  
LELQVISCESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGG  
SGGSGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR  
DPALVHQRPAPPS

10

【1022】

鎖2: Fc-b-PLGLSGR (配列番号274)

【1023】

【化299】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKPLGLSGR

20

【1024】

鎖3: SANAG-IL-15 (S162A, L52C) - (GGS) 5-IL-15R $\alpha$  (S40C) (配列番号275)

【1025】

【化300】

SANAGNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLLELQVISCESGDAS  
IHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSGGSGGSGGSITCP  
PPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS

30

【1026】

P1382のレグマイン切断から予測される切断産物:

【1027】

1) Fc-b-PLGLSGRSANホモ二量体 (完全切断からの産物) (配列番号276)

【1028】

鎖1および2

【1029】

【化301】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKPLGLSGRSAN

40

【1030】

2) AG-IL-15 (S162A, L52C) - (GGS) 5-IL-15R $\alpha$  (S

50

## 40C) ホモ二量体 (完全切断からの産物、活性) (配列番号277)

【1031】

鎖1および2

【1032】

【化302】

AGNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISCESGDASIHD  
TVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSGGSGGSGGSIITCPPPM  
SVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAHVHQRPAAPS

【1033】

3) Fc-b-PLGLSGRSANAG-IL-15 (S162A, L52C) - (GGG)5-IL-15R $\alpha$  (S40C) / Fc-b-PLGLSGRSAN / AG-IL-15 (S162A, L52C) - (GGG)5-IL-15R $\alpha$  (S40C) (部分切断からの産物、活性)

【1034】

鎖1: Fc-b-PLGLSGRSANAG-IL-15 (S162A, L52C) - (GGG)5-IL-15R $\alpha$  (S40C) (配列番号278)

【1035】

【化303】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKPLGLSGRSANAGNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISCESGDASIHD  
TVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSGGSGGSGGSIITCPPPM  
SVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAHVHQRPAAPS

【1036】

鎖2: Fc-b-PLGLSGRSAN (配列番号279)

【1037】

【化304】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKPLGLSGRSAN

【1038】

鎖3: AG-IL-15 (S162A, L52C) - (GGG)5-IL-15R $\alpha$  (S40C) (配列番号280)

【1039】

【化305】

AGNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISCESGDASIHD  
TVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSGGSGGSGGSIITCPPPM  
SVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAHVHQRPAAPS

【1040】

P1382のMMP-2またはMMP-9切断から予測される切断産物:

【1041】

1) Fc-b-PLGホモ二量体 (完全切断からの産物) (配列番号281)

10

20

30

40

50

【1042】

鎖1および2

【1043】

【化306】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
CSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**PLG**

10

【1044】

2) LSGRSANAG-IL-15 (S162A, L52C) - (GGG)5-IL-15R $\alpha$  (S40C) ホモ二量体 (完全切断からの産物、活性) (配列番号282)

【1045】

鎖1および2

【1046】

【化307】

**LSGRSANAG**NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISCES  
GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TAGGSGGSGGSGGSGGS**  
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPA  
LVHQRPA  
PPS

20

【1047】

3) Fc-b-PLGLSGRSANAG-IL-15 (S162A, L52C) - (GGG)5-IL-15R $\alpha$  (S40C) / Fc-b-PLG / LSGRSANAG-IL-15 (S162A, L52C) - (GGG)5-IL-15R $\alpha$  (S40C) (部分切断からの産物、活性)

【1048】

鎖1: Fc-b-PLGLSGRSANAG-IL-15 (S162A, L52C) - (GGG)5-IL-15R $\alpha$  (S40C) (配列番号283)

30

【1049】

【化308】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
CSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**PLGLSGRSANAG**NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCF  
LELQVISCESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TAGGSGG**  
**SGGSGGSGGSGGS**ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR  
DPALVHQRPA  
PPS

40

【1050】

鎖2: Fc-b-PLG (配列番号284)

【1051】

【化309】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
CSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**PLG**

50

【1052】

鎖3：LSGRSANAG-IL-15 (S162A, L52C) - (GGG)5-IL-15R $\alpha$  (S40C) (配列番号285)

【1053】

【化310】

LSGRSANAGNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLLELQVISCES  
GDASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSGGSGGSGGS  
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQRPAPPS

10

【1054】

Fc-b-PLGLSGRSANA-IL-15 (S162A, L52C) - (GGG)5-IL-15R $\alpha$  (S40C) (配列番号286)

【1055】

>P1383\_Fc-b-PS4-L15R-S162A\_(L:L52C)\_(R:S40C)(PLGLSGRSANAGPA→PLGLSGRSANA)鎖1および2

【1056】

【化311】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKPLGLSGRSANANWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLL  
ELQVISCESGDASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGS  
GGSGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD  
PALVHQRPAPPS

20

【1057】

P1383のuPAまたはマトリプターゼ切断から予測される切断産物：

【1058】

1) Fc-b-PLGLSGRホモ二量体 (完全切断からの産物) (配列番号287)

【1059】

鎖1および2

【1060】

【化312】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKPLGLSGR

40

【1061】

2) SANA-IL-15 (S162A, L52C) - (GGG)5-IL-15R $\alpha$  (S40C) ホモ二量体 (完全切断からの産物、活性) (配列番号288)

【1062】

鎖1および2

【1063】

50

## 【化 3 1 3】

**SANANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISCESGDASI**  
HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINT**AGGSGGSGGSGGSGGSI**TCPP  
PMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGT**CSL**TECVLNKATNVAHWTT**PSL**KCIRD**PALVHQRPAPPS**

## 【1 0 6 4】

3)  $Fc - b - PLGLSGRSANA - IL - 15 (S162A, L52C) - (GGS) 5 - IL - 15 R\alpha (S40C) / Fc - b - PLGLSGR / SANA - IL - 15 (S162A, L52C) - (GGS) 5 - IL - 15 R\alpha (S40C)$  (部分切断からの産物、活性)

10

## 【1 0 6 5】

鎖 1:  $Fc - b - PLGLSGRSANA - IL - 15 (S162A, L52C) - (GGS) 5 - IL - 15 R\alpha (S40C)$  (配列番号 289)

## 【1 0 6 6】

## 【化 3 1 4】

EPKSSDKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKD**TL****YITRE**PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL**AA**PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**PLGLSGRSANANWVN**ISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLL  
ELQVISCESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINT**AGGSGGSGGSGGSGGSI**TCPP  
**GGSGGSGGSGGSI**TCPP**PMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTCSL**TECVLNKATNVAHWTT**PSL**KCIRD  
**PALVHQRPAPPS**

20

## 【1 0 6 7】

鎖 2:  $Fc - b - PLGLSGR$  (配列番号 290)

## 【1 0 6 8】

## 【化 3 1 5】

EPKSSDKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKD**TL****YITRE**PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL**AA**PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP

30

## 【化 3 1 6】

SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**PLGLSGR**

## 【1 0 6 9】

鎖 3:  $SANA - IL - 15 (S162A, L52C) - (GGS) 5 - IL - 15 R\alpha (S40C)$  (配列番号 291)

## 【1 0 7 0】

## 【化 3 1 7】

40

**SANANWVN**ISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISCESGDASI  
HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINT**AGGSGGSGGSGGSGGSI**TCPP  
PMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGT**CSL**TECVLNKATNVAHWTT**PSL**KCIRD**PALVHQRPAPPS**

## 【1 0 7 1】

P 1 3 8 3 のレグマイン切断から予測される切断産物:

## 【1 0 7 2】

1)  $Fc - b - PLGLSGRSAN$  ホモ二量体 (完全切断からの産物) (配列番号 292)

## 【1 0 7 3】

50

鎖 1 および 2

【1074】

【化318】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**PLGLSGRSAN**

【1075】

2) A-IL-15 (S162A, L52C) - (GGS) 5-IL-15R $\alpha$  (S40C) ホモ二量体 (完全切断からの産物、活性) (配列番号293)

【1076】

鎖 1 および 2

【1077】

【化319】

ANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVIS**CESGDASIHDT**  
VENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TAGGSGGSGGSGGSGGS**ITCPPPMS  
VEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGT**CSL**TECVLNKATNVAHWTPSLKCIIRDPA**L**VHQRPAPPS

【1078】

3) Fc-b-PLGLSGRSANA-IL-15 (S162A, L52C) - (GGS) 5-IL-15R $\alpha$  (S40C) / Fc-b-PLGLSGRSAN / A-IL-15 (S162A, L52C) - (GGS) 5-IL-15R $\alpha$  (S40C) (部分切断からの産物、活性)

【1079】

鎖 1 : Fc-b-PLGLSGRSANA-IL-15 (S162A, L52C) - (GGS) 5-IL-15R $\alpha$  (S40C) (配列番号294)

【1080】

【化320】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**PLGLSGRSAN**ANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLL  
ELQVIS**CESGDASIHDT**VENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TAGGSGGS**  
**GGSGGSGGS**ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGT**CSL**TECVLNKATNVAHWTPSLKCIIRD  
PALVHQRPAPPS

【1081】

鎖 2 : Fc-b-PLGLSGRSAN (配列番号295)

【1082】

【化321】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP

10

20

30

40

50

## 【化 3 2 2】

SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**PLGLSGRSAN**

## 【1 0 8 3】

鎖 3 : A - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A , L 5 2 C ) - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( S 4 0 C ) ( 配列番号 2 9 6 )

## 【1 0 8 4】

## 【化 3 2 3】

ANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISCESGDASIHTD  
VENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINT**AGGSGGSGGSGGSGGSI**TCPPPMS  
VEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGT**CSL**TECVLNKATNVAHWTPSLKCIRDPAHVHQRPAAPS

10

## 【1 0 8 5】

P 1 3 8 3 の M M P - 2 または M M P - 9 切断から予測される切断産物 :

## 【1 0 8 6】

1) F c - b - P L G ホモ二量体 ( 完全切断からの産物 ) ( 配列番号 2 9 7 )

## 【1 0 8 7】

鎖 1 および 2

## 【1 0 8 8】

## 【化 3 2 4】

EPKSSDKTHTCPPCPAPE**AA**AGGPSVFLFPPKPKDTL**YITRE**PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVKVSNKAL**AA**PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**PLG**

20

## 【1 0 8 9】

2) L S G R S A N A - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A , L 5 2 C ) - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( S 4 0 C ) ホモ二量体 ( 完全切断からの産物、活性 ) ( 配列番号 2 9 8 )

30

## 【1 0 9 0】

鎖 1 および 2

## 【1 0 9 1】

## 【化 3 2 5】

**LSGRSANA**ANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISCESG  
DASIHTDVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINT**AGGSGGSGGSGGSGGSI**  
TCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGT**CSL**TECVLNKATNVAHWTPSLKCIRDPAHVHQRPAAP  
PS

## 【1 0 9 2】

3) F c - b - P L G L S G R S A N A - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A , L 5 2 C ) - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( S 4 0 C ) / F c - b - P L G / L S G R S A N A - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A , L 5 2 C ) - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( S 4 0 C ) ( 部分切断からの産物、活性 )

40

## 【1 0 9 3】

鎖 1 : F c - b - P L G L S G R S A N A - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A , L 5 2 C ) - ( G G S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( S 4 0 C ) ( 配列番号 2 9 9 )

## 【1 0 9 4】

50

## 【化 3 2 6】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEA**AAGG**PSVFLFPPKPKDTLYIT**RE**PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
 VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
 SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
 HEALHNHYTQKSLSLSPGK**PLGLSGRSANAN**WVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLL  
 ELQVISCESGDASIHTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TAGGSGGS**  
**GGSGSGGS**ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGT**CSL**TECVLNKATNVAHWTT**PSL**KCIRD  
 PALVHQRPAPPS

10

## 【1 0 9 5】

鎖 2 : F c - b - P L G (配列番号 3 0 0)

## 【1 0 9 6】

## 【化 3 2 7】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEA**AAGG**PSVFLFPPKPKDTLYIT**RE**PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
 VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
 SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
 HEALHNHYTQKSLSLSPGK**PLG**

## 【1 0 9 7】

鎖 3 : L S G R S A N A - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A , L 5 2 C ) - ( G G S ) 5 - I L  
 - 1 5 R  $\alpha$  ( S 4 0 C ) (配列番号 3 0 1)

## 【1 0 9 8】

## 【化 3 2 8】

**LSGRSANAN**WVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISCESG  
 DASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TAGGSGGS**  
 TCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGT**CSL**TECVLNKATNVAHWTT**PSL**KCIRD  
 PALVHQRPAPPS

20

## 【1 0 9 9】

F c - G - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G S G G S E P K E N L Y F Q G G G S G G  
 S G G G S - I L - 1 5 R  $\alpha$  (配列番号 3 0 2)  
 > P 1 3 9 3 \_ F c - 1 - L 2 6 - P S - R ( I L 1 5 \_ S 1 6 2 A ) 鎖 1 および 2

## 【1 1 0 0】

## 【化 3 2 9】

EPKSSDKTHTCPPCPAPE**LLGG**PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
 VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
 SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
 HEALHNHYTQKSLSLSPGK**GNWVN**VISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESG  
 DASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TAGGSGGSEPKENLYFQG**  
**GGSGSGSGGS**ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGT**SSL**TECVLNKATNVAHWTT**PSL**KCIR  
 DPALVHQRPAPPS

30

40

## 【1 1 0 1】

P 1 3 9 3 の T E V 切断から予測される切断産物 :

## 【1 1 0 2】

1) F c - G - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G S G G S E P K E N L Y F Q ホモ二量  
 体 (完全切断からの産物) (配列番号 3 0 3)

## 【1 1 0 3】

50

鎖 1 および 2

【 1 1 0 4 】

【 化 3 3 0 】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESG  
DASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSEPKENLYFQ

10

【 1 1 0 5 】

2) G G G S G G S G G G S - I L - 1 5 R  $\alpha$  ホモ二量体 (完全切断からの産物、活性)  
(配列番号 3 0 4)

【 1 1 0 6 】

鎖 1 および 2

【 1 1 0 7 】

【 化 3 3 1 】

GGGSGGSGGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN  
VAHWTTPSLKCIRDPAHVHQRPAAPS

20

【 1 1 0 8 】

3) F c - G - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G S G G S E P K E N L Y F Q G G G S  
G G S G G G S - I L - 1 5 R  $\alpha$  / F c - G - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G S G G S  
E P K E N L Y F Q / G G G S G G S G G G S - I L - 1 5 R  $\alpha$  (部分切断からの産物、  
活性)

【 1 1 0 9 】

鎖 1 : F c - G - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G S G G S E P K E N L Y F Q G G G  
S G G S G G G S - I L - 1 5 R  $\alpha$  (配列番号 3 0 5)

【 1 1 1 0 】

【 化 3 3 2 】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESG  
DASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSEPKENLYFQ  
GGSGGSGGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR  
DPALVHQRPAAPS

30

【 1 1 1 1 】

鎖 2 : F c - G - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G S G G S E P K E N L Y F Q (配列  
番号 3 0 6)

【 1 1 1 2 】

【 化 3 3 3 】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESG  
DASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSEPKENLYFQ

40

50

【1 1 1 3】

鎖3：GGGSGGSGGGS-IL-15R $\alpha$ （配列番号307）

【1 1 1 4】

【化3 3 4】

GGGSGGSGGGSITCPPPMSVEHADIWKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN

VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAAPS

【1 1 1 5】

【1 1 1 6】

Fc-GGSGGGS-IL-15(S162A)-GGSGGSEPKENLYFQG  
GGSGGSGGGS-IL-15R $\alpha$ （配列番号308）

10

&gt;P1394\_Fc-6-L26-PS-R(IL15\_S162A)鎖1および2

【化3 3 5】

EPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK  
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL  
TCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKS  
LSLSPGKGGSGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDASIHDT  
VENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSEPKENLYFQGGSGGSG  
GGITCPPPMSVEHADIWKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQ  
RPAPPS

20

【1 1 1 7】

P1394のTEV切断から予測される切断産物：

【1 1 1 8】

1) Fc-GGSGGGS-IL-15(S162A)-GGSGGSEPKENLYF  
Qホモ二量体（完全切断からの産物）（配列番号309）

【1 1 1 9】

鎖1および2

【1 1 2 0】

【化3 3 6】

EPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGGSGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVI

30

【化3 3 7】

SLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSEPKEN  
LYFQ

40

【1 1 2 1】

2) GGGSGGSGGGS-IL-15R $\alpha$ ホモ二量体（完全切断からの産物、活性）  
（配列番号310）

【1 1 2 2】

鎖1および2

【1 1 2 3】

50

## 【化 3 3 8】

**GGGSGGSGGGS**ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN  
VAHWTTPSLKCIRDPAHVHQRPAAPS

## 【1 1 2 4】

3) **Fc - GGS GGS - IL - 15 (S162A) - GGS GGS E P K E N L Y F**  
**Q G G G S G G S G G G S - IL - 15 R  $\alpha$  / Fc - GGS GGS - IL - 15 (S16**  
**2 A) - GGS GGS E P K E N L Y F Q / G G G S G G S G G G S - IL - 15 R  $\alpha$  (**  
部分切断からの産物、活性)

## 【1 1 2 5】

鎖 1 : **Fc - GGS GGS - IL - 15 (S162A) - GGS GGS E P K E N L Y**  
**F Q G G G S G G S G G G S - IL - 15 R  $\alpha$  (配列番号 3 1 1)**

## 【1 1 2 6】

## 【化 3 3 9】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**GGSGGS**NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVI  
SLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**AGSGGSEPKEN**  
**LYFQGGGSGGSGGGS**ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPS  
LKCIRDPAHVHQRPAAPS

## 【1 1 2 7】

鎖 2 : **Fc - GGS GGS - IL - 15 (S162A) - GGS GGS E P K E N L Y**  
**F Q (配列番号 3 1 2)**

## 【1 1 2 8】

## 【化 3 4 0】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**GGSGGS**NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVI  
SLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**AGSGGSEPKEN**  
**LYFQ**

## 【1 1 2 9】

鎖 3 : **G G G S G G S G G G S - IL - 15 R  $\alpha$  (配列番号 3 1 3)**

## 【1 1 3 0】

## 【化 3 4 1】

**GGGSGGSGGGS**ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN  
VAHWTTPSLKCIRDPAHVHQRPAAPS

## 【1 1 3 1】

## 【1 1 3 2】

**Fc - GGS GGS GGS GGS - IL - 15 (S162A) - GGS GGS E P K E**  
**N L Y F Q G G G S G G S G G G S - IL - 15 R  $\alpha$  (配列番号 3 1 4)**  
> P 1 3 9 5 \_ **Fc - 1 2 - L 2 6 - PS - R (IL 1 5 \_ S 1 6 2 A) 鎖 1 および 2**

10

20

30

40

50

## 【化 3 4 2】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK  
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL  
TCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKS  
LSLSPGKGGSGSGSGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES  
GDA SIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSEPKENLYFQGG

## 【化 3 4 3】

GGSGSGSGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD  
PALVHQRPAAPS

10

## 【1 1 3 3】

P 1 3 9 5 の T E V 切断から予測される切断産物：

## 【1 1 3 4】

1) F c - G G S G G S G G S G G S - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G S G G S E P  
K E N L Y F Q ホモ二量体 (完全切断からの産物) (配列番号 3 1 5)

## 【1 1 3 5】

鎖 1 および 2

## 【1 1 3 6】

## 【化 3 4 4】

20

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGGSGSGSGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLE  
LELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGG  
SEPKENLYFQ

## 【1 1 3 7】

2) G G S G G S G G S G G S - I L - 1 5 R α ホモ二量体 (完全切断からの産物、活性  
) (配列番号 3 1 6)

30

## 【1 1 3 8】

鎖 1 および 2

## 【1 1 3 9】

## 【化 3 4 5】

GGSGSGSGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN  
VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAAPS

## 【1 1 4 0】

3) F c - G G S G G S G G S G G S - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G S G G S E P  
K E N L Y F Q G G S G G S G G S G G S - I L - 1 5 R α / F c - G G S G G S G G S G  
G S - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G S G G S E P K E N L Y F Q / G G S G G S G  
G S - I L - 1 5 R α (部分切断からの産物、活性)

40

## 【1 1 4 1】

鎖 1 : F c - G G S G G S G G S G G S - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G S G G S E  
P K E N L Y F Q G G S G G S G G S G G S - I L - 1 5 R α (配列番号 3 1 7)

## 【1 1 4 2】

50

## 【化 3 4 6】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**GGSGGSGGSGG**SNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFL  
LELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TAGGSGG**  
**SEPKENLYFQGGSGGSGGGS**ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVA  
HWTTPSLKCIRDPALVHQRPAAPS

10

## 【1 1 4 3】

鎖 2 : F c - G G S G G S G G S G G S - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G S G G S E  
P K E N L Y F Q ( 配列番号 3 1 8 )

## 【1 1 4 4】

## 【化 3 4 7】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**GGSGGSGGSGG**SNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFL  
LELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TAGGSGG**  
**SEPKENLYFQ**

20

## 【1 1 4 5】

鎖 3 : G G G S G G S G G G S - I L - 1 5 R α ( 配列番号 3 1 9 )

## 【1 1 4 6】

## 【化 3 4 8】

**GGSGGSGGGS**ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN  
VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAAPS

## 【1 1 4 7】

F c - G - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A , L 5 2 C ) - G G S G G S E P K E N L Y F Q G  
G G S G G S G G G S - I L - 1 5 R α ( S 4 0 C ) ( 配列番号 3 2 0 )

## 【1 1 4 8】

> P 1 3 9 6 \_ F c - 1 - L 2 6 - P S - R ( I L 1 5 : S 1 6 2 A , L 5 2 C \_ I  
L 1 5 R : S 4 0 C ) 鎖 1 および 2

## 【1 1 4 9】

## 【化 3 4 9】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**GNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCF**LLELQVISCE  
SGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**AGGSGGSEPKENLYFQ**  
**GGSGGSGGGS**ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR  
DPALVHQRPAAPS

40

## 【1 1 5 0】

P 1 3 9 6 の T E V 切断から予測される切断産物 :

## 【1 1 5 1】

1) F c - G - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A , L 5 2 C ) - G G S G G S E P K E N L Y F

50

## Q ホモ二量体（完全切断からの産物）（配列番号 3 2 1）

【1 1 5 2】

鎖 1 および 2

【1 1 5 3】

【化 3 5 0】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKPDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVIS  
CESGDASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSEPKENLYFQ

10

【1 1 5 4】

2) G G G S G G S G G G S - I L - 1 5 R  $\alpha$  (S 4 0 C) ホモ二量体（完全切断からの産物、活性）（配列番号 3 2 2）

【1 1 5 5】

鎖 1 および 2

【1 1 5 6】

【化 3 5 1】

GGGSGGSGGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATN  
VAHWTTPSLKCIRDPAHVHQRPAAPS

20

【1 1 5 7】

3) F c - G - I L - 1 5 (S 1 6 2 A, L 5 2 C) - G G S G G S E P K E N L Y F  
Q G G G S G G S G G G S - I L - 1 5 R  $\alpha$  (S 4 0 C) / F c - G - I L - 1 5 (S 1  
6 2 A, L 5 2 C) - G G S G G S E P K E N L Y F Q / G G G S G G S G G G S - I L  
- 1 5 R  $\alpha$  (S 4 0 C) （部分切断からの産物、活性）

【1 1 5 8】

鎖 1 : F c - G - I L - 1 5 (S 1 6 2 A, L 5 2 C) - G G S G G S E P K E N L Y  
F Q G G G S G G S G G G S - I L - 1 5 R  $\alpha$  (S 4 0 C) （配列番号 3 2 3）

30

【1 1 5 9】

【化 3 5 2】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKPDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVIS  
CESGDASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSEPKENLYFQ

【化 3 5 3】

40

GGSGGSGGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR  
DPALVHQRPAAPS

【1 1 6 0】

鎖 2 : F c - G - I L - 1 5 (S 1 6 2 A, L 5 2 C) - G G S G G S E P K E N L Y  
F Q （配列番号 3 2 4）

【1 1 6 1】

50

## 【化 3 5 4】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISCESG  
DASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TAGGSGGSEPKENLYFQ**

## 【1 1 6 2】

鎖 3 : **GGGSGGS** **GGGS** - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( S 4 0 C ) ( 配列番号 3 2 5 )

## 【1 1 6 3】

## 【化 3 5 5】

**GGGSGGSGGGS**ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGT**CSL**TECVLNKATN  
VAHWTTPSLKCIRDPAHVHQPAPPS

## 【1 1 6 4】

F c - **GGSGGS** - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A , L 5 2 C ) - **GGSGGSEPKEN**  
L Y F Q **GGSGGS** **GGGS** - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( S 4 0 C ) ( 配列番号 3 2 6 )  
> P 1 3 9 7 \_ F c - 6 - L 2 6 - P S - R ( I L 1 5 : 1 6 2 A , L 5 2 C \_ I L 1  
5 R : S 4 0 C ) 鎖 1 および 2

## 【1 1 6 5】

## 【化 3 5 6】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**GGSGGS**NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVI  
SCESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TAGGSGGSEPKEN**  
**LYFQGGGSGGSGGGS**ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGT**CSL**TECVLNKATNVAHWTTPS  
LKCIRDPAHVHQPAPPS

## 【1 1 6 6】

P 1 3 9 7 の T E V 切断から予測される切断産物 :

## 【1 1 6 7】

1) F c - **GGSGGS** - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A , L 5 2 C ) - **GGSGGSEPK**  
E N L Y F Q ホモ二量体 ( 完全切断からの産物 ) ( 配列番号 3 2 7 )

## 【1 1 6 8】

鎖 1 および 2

## 【1 1 6 9】

## 【化 3 5 7】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK**GGSGGS**NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVI  
SCESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TAGGSGGSEPKEN**  
**LYFQ**

## 【1 1 7 0】

2) **GGGSGGS** **GGGS** - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( S 4 0 C ) ホモ二量体 ( 完全切断から  
の産物、活性 ) ( 配列番号 3 2 8 )

【1171】

鎖1および2

【1172】

【化358】

GGSGSGSGSGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATN

VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAAPS

【1173】

3) Fc-GGSGGS-IL-15(S162A, L52C)-GGSGGSEPK  
ENLYFQGGGSGGSGGGS-IL-15R $\alpha$ (S40C)/Fc-GGSGG  
S-IL-15(S162A, L52C)-GGSGGSEPKENLYFQ/GGGSG  
GGSGGGS-IL-15R $\alpha$ (S40C)(部分切断からの産物、活性)

10

【1174】

鎖1: Fc-GGSGGS-IL-15(S162A, L52C)-GGSGGSEPK  
ENLYFQGGGSGGSGGGS-IL-15R $\alpha$ (S40C)(配列番号329)

【1175】

【化359】

EPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY

VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP

SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM

20

HEALHNHYTQKSLSLSPGKGGSGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVI

SCESGDASIHDTVENLIILANNSLSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSEPKEN

LYFQGGGSGGSGSGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTTPS

LKCIRDPALVHQRPAAPS

【1176】

鎖2: Fc-GGSGGS-IL-15(S162A, L52C)-GGSGGSEPK  
ENLYFQ(配列番号330)

【1177】

【化360】

30

EPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY

VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP

SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM

HEALHNHYTQKSLSLSPGKGGSGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVI

SCESGDASIHDTVENLIILANNSLSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSEPKEN

LYFQ

【1178】

鎖3: GGGSGGSGGGS-IL-15R $\alpha$ (S40C)(配列番号331)

40

【1179】

【化361】

GGSGSGSGSGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATN

VAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAAPS

【1180】

【1181】

Fc-GGSGGSGGSGGGS-IL-15(S162A, L52C)-GGSGG  
SEPKENLYFQGGGSGGSGGGS-IL-15R $\alpha$ (S40C)(配列番号

50

3 3 2)

【1 1 8 2】

> P 1 3 9 8 \_ F c - 1 2 - L 2 6 - P S - R ( I L 1 5 : S 1 6 2 A , L 5 2 C \_  
I L 1 5 R : S 4 0 C ) 鎖 1 および 2

【1 1 8 3】

【化 3 6 2】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGGSGSGSGSGSNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFL  
LELQVISCESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGVNTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGG  
SEPKENLYFQGGSGSGSGSGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVA  
HWTTPSLKCIKDPALVHQRPAAPS

10

【1 1 8 4】

P 1 3 9 8 の T E V 切断から予測される切断産物：

【1 1 8 5】

1) F c - G G S G G S G G S G G S - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A , L 5 2 C ) - G G S  
G G S E P K E N L Y F Q ホモ二量体 ( 完全切断からの産物 ) ( 配列番号 3 3 3 )

20

【1 1 8 6】

鎖 1 および 2

【1 1 8 7】

【化 3 6 3】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGGSGSGSGSGSNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFL  
LELQVISCESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGVNTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGG  
SEPKENLYFQ

30

【1 1 8 8】

2) G G S G G S G G S G G S - I L - 1 5 R α ( S 4 0 C ) ホモ二量体 ( 完全切断から  
の産物、活性 ) ( 配列番号 3 3 4 )

【1 1 8 9】

鎖 1 および 2

【1 1 9 0】

【化 3 6 4】

GGSGSGSGSGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATN  
VAHWTTPSLKCIKDPALVHQRPAAPS

40

【1 1 9 1】

3) F c - G G S G G S G G S G G S - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A , L 5 2 C ) - G G S  
G G S E P K E N L Y F Q G G S G G S G G S G G S - I L - 1 5 R α ( S 4 0 C ) / F c  
- G G S G G S G G S G G S - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A , L 5 2 C ) - G G S G G S E P  
K E N L Y F Q / G G S G G S G G S G G S - I L - 1 5 R α ( S 4 0 C ) ( 部分切断か  
らの産物、活性 ) (

【1 1 9 2】

鎖 1 : F c - G G S G G S G G S G G S - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A , L 5 2 C ) - G G

50

**S G G S E P K E N L Y F Q G G G S G G S G G S - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( S 4 0 C ) ( 配  
列番号 3 3 5 )**

**【 1 1 9 3 】**

**【 化 3 6 5 】**

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GGSGSGSGSGSN**WVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCF  
LLELQVIS**CS**GDASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TAGGSGG**  
**SEPKENLYFQGGSGSGSGSGS**ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVA  
HWTTPSLKCIRDPAHVHQRPAAPS

10

**【 1 1 9 4 】**

**鎖 2 : F c - G G S G G S G G S G G S - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A , L 5 2 C ) - G G  
S G G S E P K E N L Y F Q ( 配列番号 3 3 6 )**

**【 1 1 9 5 】**

**【 化 3 6 6 】**

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GGSGSGSGSGSN**WVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCF  
LLELQVIS**CS**GDASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TAGGSGG**  
**SEPKENLYFQ**

20

**【 1 1 9 6 】**

**鎖 3 : G G G S G G S G G G S - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( S 4 0 C ) ( 配列番号 3 3 7 )**

**【 1 1 9 7 】**

**【 化 3 6 7 】**

**GGSGSGSGSGS**ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATN  
VAHWTTPSLKCIRDPAHVHQRPAAPS

30

**【 1 1 9 8 】**

**F c - b - G P L G L A G R S A N P G P A S G - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - ( G G  
S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( 配列番号 3 4 3 8 )**

**> P 1 4 2 3 \_ F c - b - P S 1 1 - L 1 5 R - S 1 6 2 A 鎖 1 および 2**

**【 化 3 6 8 】**

EPKSSDKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLYIT**RE**PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK  
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL**AA**PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL  
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GPLGLAGRSANPGPASG**WVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCF  
LLELQVIS**LES**GDASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN**TAGGSGSGSGSGSGS**  
**GG**ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAHVHQR  
PAAPS

40

**【 1 1 9 9 】**

**F c - b - G P L G L A G R S D N H G P A S G - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - ( G G  
S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( 配列番号 3 3 9 )**

**> P 1 4 2 4 \_ F c - b - P S 1 2 - L 1 5 R - S 1 6 2 A 鎖 1 および 2**

50

## 【化 3 6 9】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK  
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL  
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKS  
LSLSPGKGPLGLAGRSDNHGPASGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVIS  
LESGDASIHTVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAAGSGSGSGSGSGS  
GGSTITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAALVHQ  
RPAPPS

10

## 【1 2 0 0】

F c - b - G P L G L A G R S D N P G P A S G - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - ( G G  
S ) 5 - I L - 1 5 R α ( 配列番号 3 4 0 )

> P 1 4 2 5 \_ F c - b - P S 1 3 - L 1 5 R - S 1 6 2 A 鎖 1 および 2

## 【化 3 7 0】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK  
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL  
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKS  
LSLSPGKGPLGLAGRSDNHGPASGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVIS  
LESGDASIHTVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAAGSGSGSGSGSGS  
GGSTITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAALVHQ  
RPAPPS

20

## 【1 2 0 1】

F c - b - G P L G L A G R S E N P G P A S G - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - ( G G  
S ) 5 - I L - 1 5 R α ( 配列番号 3 4 1 )

> P 1 4 2 6 \_ F c - b - P S 1 4 - L 1 5 R - S 1 6 2 A 鎖 1 および 2

## 【化 3 7 1】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK  
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL  
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKS  
LSLSPGKGPLGLAGRSENPGPASGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVIS  
LESGDASIHTVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAAGSGSGSGSGSGS

30

## 【化 3 7 2】

GGSTITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAALVHQ  
RPAPPS

## 【1 2 0 2】

F c - b - G P L G L A G R S D N L G P A S G - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - ( G G  
S ) 5 - I L - 1 5 R α ( 配列番号 3 4 2 )

> P 1 4 2 7 \_ F c - b - P S 1 5 - L 1 5 R - S 1 6 2 A 鎖 1 および 2

40

50

## 【化 3 7 3】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK  
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL  
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVCSVMHEALHNHYTQKS  
LSLSPGKGPLGLAGRSDNLGPASGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLLELQVIS  
LESGDASIHTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSGGSGGS  
GGSTITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQ  
RPAPPS

10

## 【1 2 0 3】

F c - b - G P L G L A G R N A Q V G P A S G - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - ( G G  
S ) 5 - I L - 1 5 R  $\alpha$  (配列番号 3 4 3)

> P 1 4 2 8 \_ F c - b - P S 1 6 - L 1 5 R - S 1 6 2 A 鎖 1 および 2

## 【化 3 7 4】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK  
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL  
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVCSVMHEALHNHYTQKS  
LSLSPGKGPLGLAGRNAQVGPASGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLLELQVIS  
LESGDASIHTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSGGSGGS  
GGSTITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQ  
RPAPPS

20

## 【1 2 0 4】

T E V 切断部位 (配列番号 3 4 4)

## 【1 2 0 5】

ENLYFQG

## 【1 2 0 6】

リンカー配列 (配列番号 3 4 5)

## 【1 2 0 7】

GGSGGSGGSGGSGGS

## 【1 2 0 8】

例示的切断可能なリンカー (配列番号 3 4 6)

## 【1 2 0 9】

GSENLIFYQGG

## 【1 2 1 0】

F c - G S L S G R S D N A G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 3 - I L - 1 5 R  $\alpha$  (配列  
番号 3 4 7)

## 【1 2 1 1】

> P 1 4 7 1 \_ F c - P S 1 7 - L 1 5 R 鎖 1 および 2

## 【1 2 1 2】

30

40

50

## 【化 3 7 5】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGSLSGRSDNAGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCF  
LELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN  
TSGGSGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLK  
CIRDPALVHQRPAPPS

## 【1 2 1 3】

F c - G S L S G R S D N D G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 3 - I L - 1 5 R α ( 配列  
番号 3 4 8 )

## 【1 2 1 4】

> P 1 4 7 2 \_ F c - P S 1 8 - L 1 5 R 鎖 1 および 2

## 【1 2 1 5】

## 【化 3 7 6】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGSLSGRSDNDGSDNAGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCF  
LELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN  
TSGGSGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLK  
CIRDPALVHQRPAPPS

## 【1 2 1 6】

F c - G S L S G R S D N E G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 3 - I L - 1 5 R α ( 配列  
番号 3 4 9 )

## 【1 2 1 7】

> P 1 4 7 3 \_ F c - P S 1 9 - L 1 5 R 鎖 1 および 2

## 【1 2 1 8】

## 【化 3 7 7】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGSLSGRSDNEGSDNAGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCF  
LELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN  
TSGGSGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLK  
CIRDPALVHQRPAPPS

## 【1 2 1 9】

F c - G S L S G R S D N F G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 3 - I L - 1 5 R α ( 配列  
番号 3 5 0 )

## 【1 2 2 0】

> P 1 4 7 4 \_ F c - P S 2 0 - L 1 5 R 鎖 1 および 2

## 【1 2 2 1】

10

20

30

40

50

## 【化 3 7 8】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGSLSGRSDNFGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFL  
LELQVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTESSGGSGG  
SGGSGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPLKCIKIR  
DPALVHQRPAPPS

10

## 【1 2 2 2】

F c - G S L S G R S D N G G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 3 - I L - 1 5 R α (配列  
番号 3 5 1)

## 【1 2 2 3】

> P 1 4 7 5 \_ F c - P S 2 1 - L 1 5 R 鎖 1 および 2

## 【1 2 2 4】

## 【化 3 7 9】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGSLSGRSDNNGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFL  
LELQVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTESSGGSGG  
SGGSGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPLKCIKIR  
DPALVHQRPAPPS

20

## 【1 2 2 5】

F c - G S L S G R S D N I G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 3 - I L - 1 5 R α (配列  
番号 3 5 2)

## 【1 2 2 6】

> P 1 4 7 6 \_ F c - P S 2 2 - L 1 5 R 鎖 1 および 2

## 【1 2 2 7】

## 【化 3 8 0】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGSLSGRSDNIGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFL  
LELQVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTESSGGSGG  
SGGSGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPLKCIKIR  
DPALVHQRPAPPS

40

## 【1 2 2 8】

F c - G S L S G R S D N K G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 3 - I L - 1 5 R α (配列  
番号 3 5 3)

## 【1 2 2 9】

> P 1 4 7 7 \_ F c - P S 2 3 - L 1 5 R 鎖 1 および 2

## 【1 2 3 0】

50

## 【化 3 8 1】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGSLSGRSDNKGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCF  
LELQVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTEGSGG  
SGGSGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCI  
DPALVHQRPAPPS

10

## 【1 2 3 1】

F c - G S L S G R S D N L G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 3 - I L - 1 5 R α (配列  
番号 3 5 4)

## 【1 2 3 2】

> P 1 4 7 8 \_ F c - P S 2 4 - L 1 5 R 鎖 1 および 2

## 【1 2 3 3】

## 【化 3 8 2】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGSLSGRSDNLGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCF  
LELQVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTEGSGG  
SGGSGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCI  
DPALVHQRPAPPS

20

## 【1 2 3 4】

F c - G S L S G R S D N M G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 3 - I L - 1 5 R α (配列  
番号 3 5 5)

## 【1 2 3 5】

> P 1 4 7 9 \_ F c - P S 2 5 - L 1 5 R

## 【1 2 3 6】

## 【化 3 8 3】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGSLSGRSDNMGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCF  
LELQVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTEGSGG  
SGGSGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCI  
DPALVHQRPAPPS

40

## 【1 2 3 7】

F c - G S L S G R S D N N G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 3 - I L - 1 5 R α (配列  
番号 3 5 6)

## 【1 2 3 8】

> P 1 4 8 0 \_ F c - P S 2 6 - L 1 5 R

## 【1 2 3 9】

50

## 【化 3 8 4】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP

## 【化 3 8 5】

SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSV  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGSLSGRSDNNGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCF  
LELQVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTEGGSGG  
SGGSGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR  
DPALVHQRPAPPS

10

## 【1 2 4 0】

$Fc - G S L S G R S D N P G S - I L - 1 5 - (G G S) 3 - I L - 1 5 R \alpha$  (配列  
番号 3 5 7)

## 【1 2 4 1】

> P 1 4 8 1 \_\_ F c - P S 2 7 - L 1 5 R

## 【1 2 4 2】

## 【化 3 8 6】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSV  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGSLSGRSDNPGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCF  
LELQVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTEGGSGG  
SGGSGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR  
DPALVHQRPAPPS

20

## 【1 2 4 3】

$Fc - G S L S G R S D N Q G S - I L - 1 5 - (G G S) 3 - I L - 1 5 R \alpha$  (配列  
番号 3 5 8)

## 【1 2 4 4】

> P 1 4 8 2 \_\_ F c - P S 2 8 - L 1 5 R

## 【1 2 4 5】

## 【化 3 8 7】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSV  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGSLSGRSDNQGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCF  
LELQVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTEGGSGG  
SGGSGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR  
DPALVHQRPAPPS

40

## 【1 2 4 6】

$Fc - G S L S G R S D N R G S - I L - 1 5 - (G G S) 3 - I L - 1 5 R \alpha$  (配列  
番号 3 5 9)

## 【1 2 4 7】

> P 1 4 8 3 \_\_ F c - P S 2 9 - L 1 5 R

## 【1 2 4 8】

50

## 【化 3 8 8】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGSLSGRSDNRGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFL  
LELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTESSGGSGG  
SGGSGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCIR  
DPALVHQRPAPPS

10

## 【1 2 4 9】

$Fc - G S L S G R S D N S G S - I L - 1 5 - (G G S) 3 - I L - 1 5 R \alpha$  (配列  
番号 3 6 0)

## 【1 2 5 0】

$> P 1 4 8 4 \_ F c - P S 3 0 - L 1 5 R$

## 【1 2 5 1】

## 【化 3 8 9】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGSLSGRSDNSGNSWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFL

20

## 【化 3 9 0】

LELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTESSGGSGG  
SGGSGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCIR  
DPALVHQRPAPPS

## 【1 2 5 2】

$Fc - G S L S G R S D N T G S - I L - 1 5 - (G G S) 3 - I L - 1 5 R \alpha$  (配列  
番号 3 6 1)

## 【1 2 5 3】

$> P 1 4 8 5 \_ F c - P S 3 1 - L 1 5 R$

## 【1 2 5 4】

## 【化 3 9 1】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGSLSGRSDNTGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFL  
LELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTESSGGSGG  
SGGSGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCIR  
DPALVHQRPAPPS

40

## 【1 2 5 5】

$Fc - G S L S G R S D N V G S - I L - 1 5 - (G G S) 3 - I L - 1 5 R \alpha$  (配列  
番号 3 6 2)

## 【1 2 5 6】

$> P 1 4 8 6 \_ F c - 3 2 - L 1 5 R$

## 【1 2 5 7】

50

## 【化 3 9 2】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGSLSGRSDNVGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMK  
LELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN  
TSGGSGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTT  
PSLKCIRDPALVHQRPAPPS

10

## 【1 2 5 8】

F c - G S L S G R S D N W G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 3 - I L - 1 5 R α (配列  
番号 3 6 3)

## 【1 2 5 9】

> P 1 4 8 7 \_ F c - P S 3 3 - L 1 5 R

## 【1 2 6 0】

## 【化 3 9 3】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGSLSGRSDNWGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMK  
LELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN  
TSGGSGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTT  
PSLKCIRDPALVHQRPAPPS

20

## 【1 2 6 1】

F c - G S L S G R S D N Y G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 3 - I L - 1 5 R α (配列  
番号 3 6 4)

## 【1 2 6 2】

> P 1 4 8 8 \_ F c - P S 3 4 - L 1 5 R

## 【1 2 6 3】

## 【化 3 9 4】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGSLSGRSDNYGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMK  
LELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN  
TSGGSGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTT  
PSLKCIRDPALVHQRPAPPS

30

## 【化 3 9 5】

SGGSGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTT  
PSLKCIRDPALVHQRPAPPS

40

## 【1 2 6 4】

F c - G S L S G R S A N D G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 3 - I L - 1 5 R α (配列  
番号 3 6 5)

## 【1 2 6 5】

> P 1 4 8 9 \_ F c - P S 3 5 - L 1 5 R

## 【1 2 6 6】

50

## 【化 3 9 6】

EPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGSLSGRSANDGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFL  
LELQVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTEGGSGG  
SGGSGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPLKCIKIR  
DPALVHQRPAPPS

10

## 【1 2 6 7】

$Fc - G S L S G R S A N E G S - I L - 15 - (G G S) 3 - I L - 15 R \alpha$  (配列  
番号 3 6 6)

## 【1 2 6 8】

> P 1 4 9 0 \_\_  $Fc - P S 3 6 - L 15 R$

## 【1 2 6 9】

## 【化 3 9 7】

EPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGSLSGRSANEGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFL  
LELQVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTEGGSGG  
SGGSGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPLKCIKIR  
DPALVHQRPAPPS

20

## 【1 2 7 0】

$Fc - G S L S G R S A N F G S - I L - 15 - (G G S) 3 - I L - 15 R \alpha$  (配列  
番号 3 6 7)

## 【1 2 7 1】

> P 1 4 9 1 \_\_  $Fc - P S 3 7 - L 15 R$

## 【1 2 7 2】

## 【化 3 9 8】

EPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGSLSGRSANFGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFL  
LELQVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTEGGSGG  
SGGSGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPLKCIKIR  
DPALVHQRPAPPS

30

40

## 【1 2 7 3】

$Fc - G S L S G R S A N G G S - I L - 15 - (G G S) 3 - I L - 15 R \alpha$  (配列  
番号 3 6 8)

## 【1 2 7 4】

> P 1 4 9 2 \_\_  $Fc - P S 3 8 - L 15 R$

## 【1 2 7 5】

50

## 【化 3 9 9】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGSLSGRSANGGSNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFL  
LELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TSGGSGG  
SGGSGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR  
DPALVHQRPAPPS

10

## 【1 2 7 6】

F c - G S L S G R S A N H G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 3 - I L - 1 5 R α (配列  
番号 3 6 9)

## 【1 2 7 7】

> P 1 4 9 3 \_ F c - P S 3 9 - L 1 5 R

## 【1 2 7 8】

## 【化 4 0 0】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGSLSGRSANHGSNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFL  
LELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TSGGSGG  
SGGSGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR  
DPALVHQRPAPPS

20

## 【1 2 7 9】

F c - G S L S G R S A N I G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 3 - I L - 1 5 R α (配列  
番号 3 7 0)

## 【1 2 8 0】

> P 1 4 9 4 \_ F c - P S 4 0 - L 1 5 R

## 【1 2 8 1】

## 【化 4 0 1】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGSLSGRSANIGSNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFL  
LELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TSGGSGG  
SGGSGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR  
DPALVHQRPAPPS

30

40

## 【1 2 8 2】

F c - G S L S G R S A N K G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 3 - I L - 1 5 R α (配列  
番号 3 7 1)

## 【1 2 8 3】

> P 1 4 9 5 \_ F c - P S 4 1 - L 1 5 R

## 【1 2 8 4】

50

## 【化 4 0 2】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGSLSGRSANKGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCF  
LELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TSGGSGG  
SGGSGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR  
DPALVHQRPAPPS

## 【1 2 8 5】

$Fc - G S L S G R S A N L G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 3 - I L - 1 5 R \alpha$  (配列  
番号 3 7 2)

## 【1 2 8 6】

> P 1 4 9 6 \_ F c - P S 4 2 - L 1 5 R

## 【1 2 8 7】

## 【化 4 0 3】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGSLSGRSANLGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCF  
LELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TSGGSGG  
SGGSGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR  
DPALVHQRPAPPS

## 【1 2 8 8】

$Fc - G S L S G R S A N M G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 3 - I L - 1 5 R \alpha$  (配列  
番号 3 7 3)

## 【1 2 8 9】

> P 1 4 9 7 \_ F c - P S 4 3 - L 1 5 R

## 【1 2 9 0】

## 【化 4 0 4】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGSLSGRSANMGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCF  
LELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TSGGSGG  
SGGSGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR  
DPALVHQRPAPPS

## 【1 2 9 1】

$Fc - G S L S G R S A N N G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 3 - I L - 1 5 R \alpha$  (配列  
番号 3 7 4)

## 【1 2 9 2】

> P 1 4 9 8 \_ F c - P S 4 4 - L 1 5 R

## 【1 2 9 3】

10

20

30

40

50

## 【化 4 0 5】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKSLSGRSANNGSNWVNISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFL  
LELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN  
SGGSGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTT  
PSLKCIR  
DPALVHQRPAPPS

10

## 【1 2 9 4】

F c - G S L S G R S A N P G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 3 - I L - 1 5 R α ( 配列  
番号 3 7 5 )

## 【1 2 9 5】

> P 1 4 9 9 \_ F c - P S 4 5 - L 1 5 R

## 【1 2 9 6】

## 【化 4 0 6】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKSLSGRSANPGSNWVNISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFL  
LELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN  
SGGSGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTT  
PSLKCIR  
DPALVHQRPAPPS

20

## 【1 2 9 7】

F c - G S L S G R S A N Q G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 3 - I L - 1 5 R α ( 配列番  
号 3 7 6 )

## 【1 2 9 8】

> P 1 5 0 0 \_ F c - P S 4 6 - L 1 5 R

## 【1 2 9 9】

## 【化 4 0 7】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKSLSGRSANQGSNWNVNISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFL  
LELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN  
SGGSGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTT  
PSLKCIR  
DPALVHQRPAPPS

30

40

## 【1 3 0 0】

F c - G S L S G R S A N R G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 3 - I L - 1 5 R α ( 配列  
番号 3 7 7 )

## 【1 3 0 1】

> P 1 5 0 1 \_ F c - P S 4 7 - L 1 5 R

## 【1 3 0 2】

50

## 【化 4 0 8】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
SCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSLSGRSANGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCF  
LLELQVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN  
TSGGSGGSGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTT  
PSLK CIRDPALVHQRPAPPS

10

## 【1 3 0 3】

F c - G S L S G R S A N S G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 3 - I L - 1 5 R α (配列  
番号 3 7 8)

## 【1 3 0 4】

> P 1 5 0 2 \_ F c - P S 4 8 - L 1 5 R

## 【1 3 0 5】

## 【化 4 0 9】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
SCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSLSGRSANGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCF  
LLELQVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN  
TSGGSGGSGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTT  
PSLK CIRDPALVHQRPAPPS

20

## 【1 3 0 6】

F c - G S L S G R S A N T G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 3 - I L - 1 5 R α (配列  
番号 3 7 9)

## 【1 3 0 7】

> P 1 5 0 3 \_ F c - P S 4 9 - L 1 5 R

## 【1 3 0 8】

## 【化 4 1 0】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
SCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSLSGRSANTGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCF  
LLELQVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN  
TSGGSGGSGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTT  
PSLK CIRDPALVHQRPAPPS

40

## 【1 3 0 9】

F c - G S L S G R S A N V G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 3 - I L - 1 5 R α (配列  
番号 3 8 0)

## 【1 3 1 0】

> P 1 5 0 4 \_ F c - P S 5 0 - L 1 5 R

## 【1 3 1 1】

50

## 【化 4 1 1】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKSLSGRSANVGSNWVVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCF  
LELQVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN  
SGSGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTT  
PSLKCIR  
DPALVHQRPAPPS

10

## 【1 3 1 2】

$Fc - G S L S G R S A N W G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 3 - I L - 1 5 R \alpha$  (配列  
番号 3 8 1)

## 【1 3 1 3】

$> P 1 5 0 5 \_ F c - P S 5 1 - L 1 5 R$

## 【1 3 1 4】

## 【化 4 1 2】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP

20

## 【化 4 1 3】

SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKSLSGRSANWGSNWVVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCF  
LELQVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN  
SGSGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTT  
PSLKCIR  
DPALVHQRPAPPS

## 【1 3 1 5】

$F c - G S L S G R S A N Y G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 3 - I L - 1 5 R \alpha$  (配列  
番号 3 8 2)

## 【1 3 1 6】

$> P 1 5 0 6 \_ F c - P S 5 2 - L 1 5 R$

## 【1 3 1 7】

## 【化 4 1 4】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKSLSGRSANYGSNWVVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCF  
LELQVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN  
SGSGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTT  
PSLKCIR  
DPALVHQRPAPPS

40

## 【1 3 1 8】

$F c - b - G P L G L A G R S D N H S G - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - ( G G S ) 3$   
 $- I L - 1 5 R \alpha$  (配列番号 3 8 3)

## 【1 3 1 9】

$> P 1 5 1 1 \_ F c - b - P S 1 2 b - L 1 5 R - S 1 6 2 A$

## 【1 3 2 0】

50

## 【化 4 1 5】

EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKPLGLAGRSNHSNWNVVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKC  
FLEELQVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINAGGS  
GGSGSGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPLKLC  
IRDPALVHQRPAPPS

## 【1 3 2 1】

F c - P L G L A G S G R S D N R - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - ( G G S ) 3 - I L  
- 1 5 R α (配列番号 3 8 4)

## 【1 3 2 2】

> P 1 5 4 0 \_ F c - P S 5 3 - L 1 5 R

## 【1 3 2 3】

## 【化 4 1 6】

EPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKPLGLAGSGRSDNRNWNVVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCF  
LLELQVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINAGGS  
GGSGSGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPLKCI  
RDPALVHQRPAPPS

## 【1 3 2 4】

F c - P L G L A G S G R S D N R G S - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - ( G G S ) 3 -  
I L - 1 5 R α (配列番号 3 8 5)

## 【1 3 2 5】

> P 1 5 4 1 \_ F c - P S 5 4 - L 1 5 R

## 【1 3 2 6】

## 【化 4 1 7】

EPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKPLGLAGSGRSDNRGSNWNVVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMK

## 【化 4 1 8】

CFLELQVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINAGG  
SGSGSGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPLK  
CIRDPALVHQRPAPPS

## 【1 3 2 7】

F c - G G G S K T H T G G G S - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G S P L G L A G S G  
R S D N R G S - I L - 1 5 R α (配列番号 3 8 6)

## 【1 3 2 8】

> P 1 5 4 2 \_ F c - 安定 S - L - P S 5 5 - R

## 【1 3 2 9】

10

20

30

40

50

## 【化 4 1 9】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSKTHTGGGSNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLL  
LELQVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGSPLG  
LAGSGRSDNRGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPLSLKC  
IRDPALVHQRPAAPS

10

## 【1 3 3 0】

F c - d e l K - G G G S K T H T G G G S - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G S P L G  
L A G S G R S D N R G S - I L - 1 5 R  $\alpha$  (配列番号 3 8 7)

## 【1 3 3 1】

> P 1 6 3 6 \_ ( F c ) S P G - 安定 \_ リンカー - L - P S 5 5 - R

## 【1 3 3 2】

## 【化 4 2 0】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSKTHTGGGSNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLL  
ELQVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGSPLGL  
AGSGRSDNRGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPLSLKCI  
RDPALVHQRPAAPS

20

## 【1 3 3 3】

F c - G G G S A P T S S G S L S G R S D N H G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 3 - I  
L - 1 5 R  $\alpha$  (配列番号 3 8 8)

## 【1 3 3 4】

> P 1 6 3 7 \_ ( F c ) S P G K - G G G S A P T S S - G S L S G R S D N H G S -  
L 1 5 R

## 【1 3 3 5】

## 【化 4 2 1】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSAPTSSGSLSGRSDNHGSNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCK  
VTAMKCFLLLELQVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMF  
INTSGGSGGSGGSGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHW  
TTPLSLKCIRDPALVHQRPAAPS

40

## 【1 3 3 6】

F c - G S L S G R S D N R G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 3 - I L - 1 5 R  $\alpha$  (配列  
番号 3 8 9)

## 【1 3 3 7】

> P 1 6 3 8 \_ ( F c ) S P G K - G S L S G R S D N R G S - L 1 5 R

## 【1 3 3 8】

50

## 【化 4 2 2】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKSLSGRSDNRGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLL

## 【化 4 2 3】

LELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTEGGSGG  
SGSGSGSGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPLKCI  
RDPALVHQRPAAPS

10

## 【1 3 3 9】

F c - d e l K - G S L S G R S D N H G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 3 - I L - 1 5  
R α (配列番号 3 9 0)

## 【1 3 4 0】

> P 1 6 3 9 \_ ( F c ) S P G - G S L S G R S D N H G S - L 1 5 R

## 【1 3 4 1】

## 【化 4 2 4】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKSLSGRSDNRGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLL  
ELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTEGGSGG  
GGSGSGSGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPLKCI  
RDPALVHQRPAAPS

20

## 【1 3 4 2】

F c - d e l K - P L G L A G S G R S D N R G A - I L - 1 5 ( D 8 N , S 1 6 2 A ) - ( G G S ) 3 - I L - 1 5 R α (配列番号 3 9 1)

## 【1 3 4 3】

> P 1 6 5 2 \_ F c \_ d e l K \_ P S 1 0 3 \_ L 1 5 R ( I L 1 5 - D 8 N - S 1 6 2 A )

## 【1 3 4 4】

## 【化 4 2 5】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKSLSGRSDNRGANWVNVISNLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLL  
ELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTEGGSGG  
GGSGSGSGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPLKCI  
RDPALVHQRPAAPS

40

## 【1 3 4 5】

F c - d e l K - P L G L A G S G R S D N R G A - I L - 1 5 ( E 6 4 Q , S 1 6 2 A ) - ( G G S ) 3 - I L - 1 5 R α (配列番号 3 9 2)

## 【1 3 4 6】

> P 1 6 5 3 \_ F c \_ d e l K \_ P S 1 0 3 \_ L 1 5 R ( I L 1 5 - E 6 4 Q - S 1 6 2 A )

## 【1 3 4 7】

50

## 【化 4 2 6】

EPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGPLGLAGSGRSDNRGANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKC  
FLLELQVISLESQDASIHDTVQNLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TAGGS  
GGSGGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKC  
IRDPALVHQRPAPPS

## 【1 3 4 8】

F c - d e l K - P L G L A G S G R S D N R G A - I L - 1 5 ( E 6 4 K , S 1 6 2  
A ) - ( G G S ) 3 - I L - 1 5 R  $\alpha$  (配列番号 3 9 3)

## 【1 3 4 9】

> P 1 6 5 4 \_ F c \_ d e l K \_ P S 1 0 3 \_ L 1 5 R ( I L 1 5 - E 6 4 K - S 1 6  
2 A )

## 【1 3 5 0】

## 【化 4 2 7】

EPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM

## 【化 4 2 8】

HEALHNHYTQKSLSLSPGPLGLAGSGRSDNRGANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKC  
FLLELQVISLESQDASIHDTVKNLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TAGGS  
GGSGGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKC  
IRDPALVHQRPAPPS

## 【1 3 5 1】

F c - d e l K - P L G L A G S G R S D N R G A - I L - 1 5 ( N 6 5 A , S 1 6 2  
A ) - ( G G S ) 3 - I L - 1 5 R  $\alpha$  (配列番号 3 9 4)

## 【1 3 5 2】

> P 1 6 5 5 \_ F c \_ d e l K \_ P S 1 0 3 \_ L 1 5 R ( I L 1 5 - N 6 5 A - S 1 6  
2 A )

## 【1 3 5 3】

## 【化 4 2 9】

EPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGPLGLAGSGRSDNRGANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKC  
FLLELQVISLESQDASIHDTVEALIIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TAGGS  
GGSGGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKC  
IRDPALVHQRPAPPS

## 【1 3 5 4】

F c - d e l K - P L G L A G S G R S D N R G A - I L - 1 5 ( N 6 5 D , S 1 6 2  
A ) - ( G G S ) 3 - I L - 1 5 R  $\alpha$  (配列番号 3 9 5)

## 【1 3 5 5】

> P 1 6 5 6 \_ F c \_ d e l K \_ P S 1 0 3 \_ L 1 5 R ( I L 1 5 - N 6 5 D - S 1 6

2 A)

【1 3 5 6】

【化 4 3 0】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
HEALHNHYTQKSLSLSPGPLGLAGSGRSDNRGANWVNISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKC  
FLEELQVISLES GDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN  
TAGGS  
GGSGSGSGSGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTT  
PSLKC  
IRDPALVHQRPAPPS

10

【1 3 5 7】

F c - d e l K - P L G L A G S G R S D N R G A - I L - 1 5 ( I 6 8 D , S 1 6 2  
A ) - ( G G S ) 3 - I L - 1 5 R α ( 配列番号 3 9 6 )

【1 3 5 8】

> P 1 6 5 7 \_ F c \_ d e l K \_ P S 1 0 3 \_ L 1 5 R ( I L 1 5 - I 6 8 D - S 1 6  
2 A )

【1 3 5 9】

【化 4 3 1】

20

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
HEALHNHYTQKSLSLSPGPLGLAGSGRSDNRGANWVNISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKC  
FLEELQVISLES GDASIHDTVENLIDLANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN  
TAGGS  
GGSGSGSGSGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTT  
PSLKC  
IRDPALVHQRPAPPS

【1 3 6 0】

F c - d e l K - P L G L A G S G R S D N Q G A - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - ( G  
G S ) 3 - I L - 1 5 R α ( 配列番号 3 9 7 )

30

【1 3 6 1】

> P 1 6 5 8 \_ F c \_ d e l K \_ P S 1 0 4 \_ L 1 5 R ( I L 1 5 - S 1 6 2 A )

【1 3 6 2】

【化 4 3 2】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
HEALHNHYTQKSLSLSPGPLGLAGSGRSDNQGANWVNISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKC  
FLEELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN  
TAGGS  
GGSGSGSGSGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTT  
PSLKC  
IRDPALVHQRPAPPS

40

【1 3 6 3】

F c - d e l K - P L G L A G S G R S D N Y G A - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - ( G  
G S ) 3 - I L - 1 5 R α ( 配列番号 3 9 8 )

【1 3 6 4】

> P 1 6 5 9 \_ F c \_ d e l K \_ P S 1 0 5 \_ L 1 5 R ( I L 1 5 - S 1 6 2 A )

【1 3 6 5】

50

## 【化 4 3 3】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSV  
HEALHNHYTQKSLSLSPGPLGLAGSGRSDNYGANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKC  
FLELEQVISLESQDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINAGGS  
GGSGSGSGSGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPPSLKC  
IRDPALVHQRPAPPS

10

## 【1 3 6 6】

Fc-delK-PLGLAGSGRSDNYGA-IL-15 (S162A) - (G  
GS) 3-IL-15R $\alpha$  (IL-15opt1、IL-15Ropt) (配列番号39  
9)

## 【1 3 6 7】

>P1660\_1659a\_Fc-delK-PS105-L15R (IL-15-S  
162A、IL-15opt1、IL-15Ropt)

## 【1 3 6 8】

## 【化 4 3 4】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSV  
HEALHNHYTQKSLSLSPGPLGLAGSGRSDNYGANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKC  
FLELEQVISLESQDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINAGGS  
GGSGSGSGSGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPPSLKC  
IRDPALVHQRPAPPS

20

## 【1 3 6 9】

## 【化 4 3 5】

GAGCCCAAATCTTCTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGG  
GGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGC  
GTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGACGGCGTGAGGTGCATAAT  
GCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCCACCGTCTGCACCA  
GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC  
TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCACGGGAGGAGATGACCAAGAAC  
CAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCGTGAGTGGGAGAGCAATGGGCAG  
CCGGAGAACAATAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACC  
GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTAC  
ACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTCCATTGGGACTGGCTGGGAGCGGTAGATCCGACAATTACGGAGCC  
AACTGGGTGAACGTGATCTCGGACCTGAAGAAGATCGAGGACCTCATCCAGTCGATGCACATCGACGCGACGCTG

30

40

50

## 【化 4 3 6】

TACACGGAGTCGGACGTCCACCCGTCGTGCAAGGTCACGGCGATGAAGTGCTTCCTCCTGGAGCTCCAAGTCATC  
TCGCTCGAGTCGGGGGACGCGTCGATCCACGACACGGTGGAGAACCTGATCATCCTGGCGAACAACTCGCTGTCTG  
TCGAACGGGAACGTCACGGAGTCGGGCTGCAAGGAGTGCGAGGAGCTGGAGGAGAAGAACATCAAGGAGTTCCTG  
CAGTCGTTTCGTGCACATCGTCCAGATGTTTCATCAACACGGCCGGTGGCTCCGGCGGAAGCGGAGGTTCCGGCGGT  
AGCGGTGGATCCATCACGTGCCCCCCCCCATGTCCGTGGAGCACGCAGACATCTGGGTCAAGAGCTACAGCTTG  
TACTCCCGGGAGCGGTACATCTGCAACTCGGGTTTCAAGCGGAAGCGCGGCACGTCCAGCCTGACGGAGTGCGTG  
TTGAACAAGGCCACGAATGTCGCCCACTGGACGACCCCTCGCTCAAGTGCATCCGCGACCCGGCCCTGGTTTAC  
CAGCGGCCCCGCGCCACCCTCC (配列番号 400)

10

## 【1 3 7 0】

Fc-delK-PLGLAGSGRSDNYGA-IL-15(S162A)-(GS)3-IL-15R $\alpha$ (IL-15opt2, IL-15Ropt)(配列番号401)

## 【1 3 7 1】

>P1661\_1659b\_Fc-delK-PS105-L15R(IL-15-S162A、IL-15opt2、IL-15Ropt)

## 【1 3 7 2】

## 【化 4 3 7】

20

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGPLGLAGSGRSDNYGANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKC  
FLELEQVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN  
TAGGSGSGSGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNV  
AHWTTPSLKCIKDPALVHQRPAAPS

## 【1 3 7 3】

30

40

50

## 【化 4 3 8】

GAGCCCAAATCTTCTGACAAAACACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGG  
GGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGC  
GTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCATAAT  
GCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG  
GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATC  
TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCACGGGAGGAGATGACCAAGAAC  
CAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAG  
CCGGAGAACAACATAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACC  
GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTAC  
ACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTCCATTGGGACTGGCTGGGAGCGGTAGATCCGACAATTACGGAGCC  
AATTGGGTGAACGTGATCAGCGACCTGAAGAAGATCGAGGACCTCATCCAGAGCATGCACATCGACGCCACCCCTG  
TACACCGAGAGCGATGTGCACCCAGCTGTAAGGTGACCGCCATGAAGTGCTTTCTGCTGGAGCTGCAAGTGATC  
AGCCTGGAGAGCGGCGACGCCAGCATCCACGACACCGTGGAGAACCTGATCATCTTGGCCAAACAGCCTGAGC  
AGCAACGGCAATGTGACCGAGAGCGGCTGTAAGGAGTGTGAGGAGCTGGAGGAGAAGAACATCAAGGAGTTTCTG  
CAGAGCTTCGTGCACATCGTGCAGATGTTTCATCAACACCGCCGGTGGCTCCGGCGGAAGCGGAGGTTCCGGCGGT  
AGCGGTGGATCCATCACGTGCCGCCCCCCCATGTCCGTGGAGCACGCAGACATCTGGGTCAAGAGCTACAGCTTG  
TACTCCCGGGAGCGGTACATCTGCAACTCGGGTTTCAAGCGGAAGCGCGCACGTCCAGCCTGACGGAGTGCGTG  
TTGAACAAGGCCACGAATGTGCCCCACTGGACGACCCCTCGCTCAAGTGCATCCGCGACCCGCGCCCTGGTTTAC  
CAGCGGCCCGCGCCACCCTCC (配列番号 402)

10

20

## 【1 3 7 4】

Fc-delK-PLGLAGSGRSDNYGA-IL-15(S162A)-(GS)3-IL-15R $\alpha$ (IL-15co, IL-15Raco)(配列番号403)

## 【1 3 7 5】

>P1663\_1659c\_Fc-delK-PS105-L15R(IL-15-S162A、IL15co、IL15Raco)

## 【1 3 7 6】

## 【化 4 3 9】

EPKSSDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVTLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSV  
HEALHNHYTQKSLSLSPGPLGLAGSGRSDNYGANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKC  
ELLEQLVISLESGLDASIHDTVENLIILANSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINAGGS  
GGSGSGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKC  
IRDPALVHQRPAPPS

30

## 【1 3 7 7】

40

50

## 【化 4 4 0】

GAGCCCAAATCTTCTGACAAACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGG  
GGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGC  
GTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCATAAT  
GCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG  
GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC  
TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCACGGGAGGAGATGACCAAGAAC  
CAGGTCAGCCTGACCTGCTTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAG  
CCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACC  
GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTAC  
ACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTCCATTGGGACTGGCTGGGAGCGGTAGATCCGACAATTACGGAGCC  
AACTGGGTGAACGTGATCAGCGACCTGAAGAAGATCGAGGACCTGATCCAGAGCATGCACATCGACGCCACCCTG  
TACACCGAGAGCGACGTGCACCCAGCTGCAAGGTGACCGCCATGAAGTGCTTCTGCTGGAGCTGCAGGTGATC  
AGCCTGGAGAGCGGGCAGCCAGCATCCACGACACCGTGGAGAACCTGATCATCCTGGCCAACAACAGCCTGAGC  
AGCAACGGCAACGTGACCGAGAGCGGCTGCAAGGAGTGCGAGGAGCTGGAGGAGAAGAACATCAAGGAGTTCCTG  
CAGAGCTTCGTGCACATCGTGCAGATGTTTCATCAACACCGCCGGTGGCTCCGGCGGAAGCGGAGGTTCCGGCGGT  
AGCGGTGGATCCATCACCTGCCCTCCTCCAATGAGCGTGGAGCACGCCGACATCTGGGTGAAGAGCTACAGCCTG  
TACAGCCGGGAGCGGTACATCTGCAACAGCGGCTTCAAGCGGAAGGCTGGCACCAGCAGCCTGACCGAGTGCCTG  
CTGAACAAGGGCCACCAACGTGGCCCACTGGACCACCCCCAGCCTGAAGTGCATCCGGGACCCTGCCCTGGTGCAT  
CAACGGCCTGCTCCTCCTAGC (配列番号 404)

10

20

## 【1 3 7 8】

Fc-delK-PLGLAGSGRSDNYGA-IL-15 (S162A) - (GS) 3-IL-15R $\alpha$ -sushi (T2A) (配列番号 405)

## 【1 3 7 9】

>P1682\_Fc\_delK-PS105-L15Rsushi (IL15\_S162A-IL15Rsushi\_T2A)

## 【1 3 8 0】

## 【化 4 4 1】

EPKSSDKHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSV  
HEALHNHYTQKSLSLSPGPLGLAGSGRSDNYGANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKC  
FLLELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TAGGS  
GGSGSGSGSGSIACPPPMSEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKC  
IR

30

## 【1 3 8 1】

Fc-delK-PLGLAGSGRSDNYGA-IL-15 (L52C, S162A) - (GGS) 3-IL-15R $\alpha$ -sushi (T2A, S40C) (配列番号 406)

## 【1 3 8 2】

>P1683\_Fc\_delK-PS105-L15Rsushi (IL15\_L52C\_S162A-IL15Rsushi\_T2A\_S40C)

## 【1 3 8 3】

40

50

## 【化 4 4 2】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGLAGSGRSDNYGANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHP  
SCKVTAMKCFLLELQVISLSCSGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQ  
SFVHIVQMFINTAGGSGSGSGSGSSIACPPPMSEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTCSL  
TECVLNKATNVAHWTTPSLKIR

## 【1 3 8 4】

F c - d e l K - G G - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G P L G L A G S G R S D N Q G  
- I L - 1 5 R  $\alpha$  ( T 2 A ) ( 配列番号 4 0 7 )

## 【1 3 8 5】

> P 1 6 9 6 \_ F c \_ d e l K - G G - L \_ S 1 6 2 A - G P L G L A G S G R S D N  
Q G - R \_ T 2 A ( 2 / 1 5 Q )

## 【1 3 8 6】

## 【化 4 4 3】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHP  
SCKVTAMKCFLLELQVISLES GDASIHTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQ  
SFVHIVQMFINTAGPLGLAGSGRSDNQGIACPPPMSEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSS  
LTECVLNKATNVAHWTTPSLKICIRDPALVHQRPAPPS

## 【1 3 8 7】

F c - d e l K - G G - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G S P L G L A G S G R S D N Q  
G A - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( T 2 A ) ( 配列番号 4 0 8 )

## 【1 3 8 8】

> P 1 6 9 7 \_ F c \_ d e l K - G G - L \_ S 1 6 2 A - G S P L G L A G S G R S D  
N Q G A - R \_ T 2 A ( 2 / 1 7 Q )

## 【1 3 8 9】

## 【化 4 4 4】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHP  
SCKVTAMKCFLLELQVISLES GDASIHTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQ  
SFVHIVQMFINTAGSPLGLAGSGRSDNQGAIAACPPPMSEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSS  
LTECVLNKATNVAHWTTPSLKICIRDPALVHQRPAPPS

## 【1 3 9 0】

F c - d e l K - G G - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G S P L G L A G S G R S D N  
Q G G A - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( T 2 A ) ( 配列番号 4 0 9 )

## 【1 3 9 1】

> P 1 6 9 8 \_ F c \_ d e l K - G G - L \_ S 1 6 2 A - G G S P L G L A G S G R S  
D N Q G G A - R \_ T 2 A ( 2 / 1 9 Q )

## 【1 3 9 2】

## 【化 4 4 5】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGSGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVPHPCKVTAMKCFLELQVISLESG  
DASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TAGGSPLGLAGSGRSDNQ

## 【化 4 4 6】

GGAIACPPPMSEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPA LVHQ  
RPA PPS

10

## 【1 3 9 3】

F c - d e l K - G G - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G G S P L G L A G S G R S D  
N Q G G G A - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( T 2 A ) ( 配列番号 4 1 0 )

## 【1 3 9 4】

> P 1 6 9 9 \_ 1 5 L R - 1 1 9 \_ F c \_ d e l K - G G - L \_ S 1 6 2 A - G G G S  
P L G L A G S G R S D N Q G G G A - R \_ T 2 A ( 2 / 2 1 Q )

## 【1 3 9 5】

## 【化 4 4 7】

20

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGSGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVPHPCKVTAMKCFLELQVISLESG  
DASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TAGGSPLGLAGSGRSDN  
QGGGAIACPPPMSEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPA LV  
HQRPA PPS

## 【1 3 9 6】

F c - d e l K - G G - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G S G S P L G L A G S G R S  
D N Q G G G G A - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( T 2 A ) ( 配列番号 4 1 1 )

## 【1 3 9 7】

> P 1 7 0 0 \_ F c \_ d e l K - G G - L \_ S 1 6 2 A - G G S G S P L G L A G S G  
R S D N Q G G G G A - R \_ T 2 A ( 2 / 2 3 Q )

## 【1 3 9 8】

## 【化 4 4 8】

30

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGSGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVPHPCKVTAMKCFLELQVISLESG  
DASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TAGGSPLGLAGSGRSD  
NQGGGAIACPPPMSEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALV  
HQRPA PPS

40

## 【1 3 9 9】

F c - d e l K - G G - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G S G G S P L G L A G S G R  
S D N Q G G S G G A - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( T 2 A ) ( 配列番号 4 1 2 )

## 【1 4 0 0】

> P 1 7 0 1 \_ F c \_ d e l K - G G - L \_ S 1 6 2 A - G G S G G S P L G L A G S

50

GRSDNQGGS GGA-R\_\_T2A (2/25Q)

【1401】

【化449】

EPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESG  
DASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TAGGSGGSPGLAGSGRS  
DNQGGSGGAIACPPPMSEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD  
PALVHQRPAPPS

10

【1402】

Fc-delK-GG-IL-15 (S162A) -GPLGLAGSGRSDNRG  
-IL-15R $\alpha$  (T2A) (配列番号413)

【1403】

>P1702\_Fc\_delK-GG-L\_S162A-GPLGLAGSGRSDN  
RG-R\_\_T2A (2/15R)

【1404】

【化450】

EPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP

20

【化451】

SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESG  
DASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TAGPLGLAGSGRSDNRGI  
ACPPPMSEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAP  
PS

30

【1405】

Fc-delK-GG-IL-15 (S162A) -GSPLGLAGSGRSDNR  
GA-IL-15R $\alpha$  (T2A) (配列番号414)

【1406】

>P1703\_Fc\_delK-GG-L\_S162A-GSPLGLAGSGRSD  
NRGA-R\_\_T2A (2/17R)

【1407】

【化452】

EPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESG  
DASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TAGSPLGLAGSGRSDNRG  
AIACPPPMSEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRP  
APPS

40

【1408】

Fc-delK-GG-IL-15 (S162A) -GGSPGLAGSGRSDN  
RGGA-IL-15R $\alpha$  (T2A) (配列番号415)

【1409】

50

> P 1 7 0 4 \_ F c \_ d e l K - G G - L \_ S 1 6 2 A - G G S P L G L A G S G R S  
D N R G G A - R \_ T 2 A ( 2 / 1 9 R )

[ 1 4 1 0 ]

[ 化 4 5 3 ]

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
HEALHNHYTQKSLSLSPGGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESG  
DASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TAGGSPLGLAGSGRSDNR  
GGAIACPPPMSEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQ  
RPAPPS

10

[ 1 4 1 1 ]

F c - d e l K - G G - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G G S P L G L A G S G R S D  
N R G G G A - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( T 2 A ) ( 配列番号 4 1 6 )

[ 1 4 1 2 ]

> P 1 7 0 5 \_ F c \_ d e l K - G G - L \_ S 1 6 2 A - G G G S P L G L A G S G R  
S D N R G G G A - R \_ T 2 A ( 2 / 2 1 R )

[ 1 4 1 3 ]

[ 化 4 5 4 ]

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
HEALHNHYTQKSLSLSPGGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESG  
DASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TAGGGSPGLAGSGRSDN  
RGGGAIACPPPMSEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALV  
HQRPAPPS

20

[ 1 4 1 4 ]

F c - d e l K - G G - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G S G S P L G L A G S G R S  
D N R G G G G A - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( T 2 A ) ( 配列番号 4 1 7 )

[ 1 4 1 5 ]

> P 1 7 0 6 \_ F c \_ d e l K - G G - L \_ S 1 6 2 A - G G S G S P L G L A G S G  
R S D N R G G G G A - R \_ T 2 A ( 2 / 2 3 R )

[ 1 4 1 6 ]

[ 化 4 5 5 ]

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
HEALHNHYTQKSLSLSPGGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESG  
DASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TAGGSGSPGLAGSGRSD  
NRGGGAIACPPPMSEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPA  
LVHQRPAPPS

40

[ 1 4 1 7 ]

F c - d e l K - G G - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G S G G S P L G L A G S G R  
S D N R G G S G G A - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( T 2 A ) ( 配列番号 4 1 8 )

[ 1 4 1 8 ]

> P 1 7 0 7 \_ F c \_ d e l K - G G - L \_ S 1 6 2 A - G G S G G S P L G L A G S

50

GRSDNRGGSGGA-R\_\_T2A (2/25R)

[1419]

[化456]

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES  
DASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSPGLAGSGRS  
DNRGGSGGAIACPPPMSEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCIRD  
PALVHQRPAPPS

10

[1420]

Fc-G-IL-15(S162A)-GGSGGSEPKENLYFQGGGSGG  
SGGGS-IL-15R $\alpha$ (A50C, T58C)(配列番号419)

[1421]

>P1973\_Fc-1-L26-PS-R(IL15\_S162A, IL15R $\alpha$   
\_A50C\_T58C)

[1422]

[化457]

20

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES  
DASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSEPKENLYFQ  
GGSGGSGGGSITCPPPMSEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKCTNVAHWTCPSLKCI  
RDPALVHQRPAPPS

[1423]

Fc-GGSGGS-IL-15(S162A)-GGSGGSEPKENLYFQG  
GGSGGS-IL-15R $\alpha$ (A50C, T58C)(配列番号420)

[1424]

>P1974\_Fc-6-L26-PS-R(IL15\_S162A, IL15R $\alpha$   
\_A50C\_T58C)

[1425]

[化458]

30

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGGSGGSNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVI  
SLES GDASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSEPKEN  
LYFQGGGSGGGSITCPPPMSEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKCTNVAHWTCPS  
LKCI RDPALVHQRPAPPS

40

[1426]

Fc-GGSGGSGGSGGS-IL-15(S162A)-GGSGGSEPKEN  
NLYFQGGGSGGSGGGS-IL-15R $\alpha$ (A50C, T58C)(配列番号  
421)

[1427]

>P1975\_Fc-12-L26-PS-R(IL15\_S162A, IL15R

50

$\alpha$  \_\_ A 5 0 C \_\_ T 5 8 C )

[ 1 4 2 8 ]

[ 化 4 5 9 ]

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGGSGGSGGSGGSGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCF  
LLELQVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINAGGSGG  
SEPKENLYFQGGGSGGSGGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKCTNVA  
HWTCPSLKCIKIRDPALVHQRPAAPS

10

[ 1 4 2 9 ]

F c - d e l K - P L G L A G S G R S D N Q G A - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G  
S G G S G G S G G S - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( 配列番号 4 2 2 )

[ 1 4 3 0 ]

> P 2 1 6 2 \_\_ F c \_\_ d e l K - P S 1 0 4 - L 1 2 R ( I L 1 5 - S 1 6 2 A )

[ 1 4 3 1 ]

[ 化 4 6 0 ]

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGGLAGSGRSDNQGANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKC  
FLELQVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINAGGSG  
GGSGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPLKCIKIR  
PALVHQRPAAPS

20

[ 1 4 3 2 ]

F c - d e l K - P L G L A G S G R S D N Q G A - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G  
S G G S G G S - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( 配列番号 4 2 3 )

[ 1 4 3 3 ]

> P 2 1 6 3 \_\_ F c \_\_ d e l K - P S 1 0 4 - L 9 R ( I L 1 5 - S 1 6 2 A )

[ 1 4 3 4 ]

[ 化 4 6 1 ]

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGGLAGSGRSDNQGANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKC  
FLELQVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINAGGSG  
GGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPLKCIKIRDPAL  
VHQRPAAPS

40

[ 1 4 3 5 ]

F c - d e l K - P L G L A G S G R S D N Q G A - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G  
S G G S - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( 配列番号 4 2 4 )

[ 1 4 3 6 ]

> P 2 1 6 4 \_\_ F c \_\_ d e l K - P S 1 0 4 - L 6 R ( I L 1 5 - S 1 6 2 A )

[ 1 4 3 7 ]

50

## 【化 4 6 2】

EPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGGLAGSGRSDNQGANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKC  
FLEELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TAGGS

## 【化 4 6 3】

GGSTITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQ  
RPAPPS

10

## 【1 4 3 8】

F c - d e l K - P L G L A G S G R S D N Q G A - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G  
S - I L - 1 5 R  $\alpha$  (配列番号 4 2 5)

## 【1 4 3 9】

> P 2 1 6 5 \_ F c \_ d e l K - P S 1 0 4 - L 3 R ( I L 1 5 - S 1 6 2 A )

## 【1 4 4 0】

## 【化 4 6 4】

EPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGGLAGSGRSDNQGANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKC  
FLEELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TAGGS  
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQ RPA  
PPS

20

## 【1 4 4 1】

F c - d e l K - G S P L G L A G S G R S D N Q G S G A - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A  
) - G G S G G S G G S G G S - I L - 1 5 R  $\alpha$  (配列番号 4 2 6)

30

## 【1 4 4 2】

> P 2 1 6 6 \_ F c \_ d e l K - P S 1 0 6 - L 1 2 R ( I L 1 5 - S 1 6 2 A )

## 【1 4 4 3】

## 【化 4 6 5】

EPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGGSPLGLAGSGRSDNQSGANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVT  
AMKCFLEELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN T  
AGGSGGSGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLK  
CIRD PALVHQ RPAPPS

40

## 【1 4 4 4】

F c - d e l K - G S P L G L A G S G R S D N Q G S G A - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A  
) - G G S G G S G G S - I L - 1 5 R  $\alpha$  (配列番号 4 2 7)

## 【1 4 4 5】

> P 2 1 6 7 \_ F c \_ d e l K - P S 1 0 6 - L 9 R ( I L 1 5 - S 1 6 2 A )

## 【1 4 4 6】

50

## 【化 4 6 6】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
HEALHNHYTQKSLSLSPGGSPLGLAGSGRSDNQSGANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVT  
AMKCFLELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN  
T AGGSGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR  
DPALVHQRPAPPS

10

## 【1 4 4 7】

F c - d e l K - G S P L G L A G S G R S D N Q G S G A - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A )  
- G G S G G S - I L - 1 5 R  $\alpha$  (配列番号 4 2 8)

## 【1 4 4 8】

> P 2 1 6 8 \_ F c \_ d e l K - P S 1 0 6 - L 6 R ( I L 1 5 - S 1 6 2 A )

## 【1 4 4 9】

## 【化 4 6 7】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS

20

## 【化 4 6 8】

HEALHNHYTQKSLSLSPGGSPLGLAGSGRSDNQSGANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVT  
AMKCFLELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN  
T AGGSGGSGITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDP  
A LVHQRPAPPS

## 【1 4 5 0】

F c - d e l K - G S P L G L A G S G R S D N Q G S G A - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A )  
- G G S - I L - 1 5 R  $\alpha$  (配列番号 4 2 9)

30

## 【1 4 5 1】

> P 2 1 6 9 \_ F c \_ d e l K - P S 1 0 6 - L 3 R ( I L 1 5 - S 1 6 2 A )

## 【1 4 5 2】

## 【化 4 6 9】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
HEALHNHYTQKSLSLSPGGSPLGLAGSGRSDNQSGANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVT  
AMKCFLELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN  
T AGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALV  
H QRPAPPS

40

## 【1 4 5 3】

プロテアーゼ切断産物の例

## 【1 4 5 4】

P 1 4 8 2 の u P A / マトリプターゼ切断から予測される切断産物：

## 【1 4 5 5】

1) F c - G S L S G R (完全切断からの産物) (配列番号 4 3 0)

## 【1 4 5 6】

50

## 鎖 1 および 2

【 1 4 5 7 】

【 化 4 7 0 】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGSLSGR

【 1 4 5 8 】

2)  $SDNQGS - IL - 15 - (GGS) 3 - IL - 15 R \alpha$  (完全切断からの産物  
、活性) (配列番号 4 3 1)

【 1 4 5 9 】

## 鎖 1 および 2

【 1 4 6 0 】

【 化 4 7 1 】

SDNQGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGBA  
SIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTEGGSGGGSGGGSGGSITC  
PPPMSEHADIWVKSYSLYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS

【 1 4 6 1 】

3)  $Fc - GSLSGRSDNQGS - IL - 15 - (GGS) 3 - IL - 15 R \alpha /$   
 $Fc - GSLSGR / SDNQGS - IL - 15 - (GGS) 3 - IL - 15 R \alpha$  (部分  
切断からの産物、活性)

【 1 4 6 2 】

鎖 1 :  $Fc - GSLSGRSDNQGS - IL - 15 - (GGS) 3 - IL - 15 R \alpha$   
(配列番号 4 3 2)

【 1 4 6 3 】

【 化 4 7 2 】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGSLSGRSDNQGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFL  
LELQVISLESGBASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTEGGSGG

【 化 4 7 3 】

SGGSGGGSGGSITCPPPMSEHADIWVKSYSLYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCIR  
DPALVHQRPAPPS

【 1 4 6 4 】

鎖 2 :  $Fc - GSLSGR$  (配列番号 4 3 3)

【 1 4 6 5 】

【 化 4 7 4 】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGSLSGR

【 1 4 6 6 】

鎖 3 : S D N Q G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 3 - I L - 1 5 R  $\alpha$  (配列番号 4 3 4)  
【 1 4 6 7 】  
【 化 4 7 5 】

SDNQGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCCKVTAMKCFLELQVISLESGBA  
SIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGSGGSGGSGGSITC  
PPPMSEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAHVHQRPAAPS

【 1 4 6 8 】

P 1 4 8 2 のレグマイン切断から予測される切断産物 :

【 1 4 6 9 】

1) F c - G S L S G R S D N (完全切断からの産物) (配列番号 4 3 5)

【 1 4 7 0 】

鎖 1 および 2

【 1 4 7 1 】

【 化 4 7 6 】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPFVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGSLSGRSDN

【 1 4 7 2 】

2) Q G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 3 - I L - 1 5 R  $\alpha$  (完全切断からの産物、活性)  
(配列番号 4 3 6)

【 1 4 7 3 】

鎖 1 および 2

【 1 4 7 4 】

【 化 4 7 7 】

QGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCCKVTAMKCFLELQVISLESGBASIH  
DTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGSGGSGGSGGSGGSITCPPP  
MSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAHVHQRPAAPS

【 1 4 7 5 】

3) F c - G S L S G R S D N Q G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 3 - I L - 1 5 R  $\alpha$  /  
F c - G S L S G R S D N / Q G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 3 - I L - 1 5 R  $\alpha$  (部分  
切断からの産物、活性)

【 1 4 7 6 】

鎖 1 : F c - G S L S G R S D N Q G S - I L - 1 5 - ( G G S ) 3 - I L - 1 5 R  $\alpha$   
(配列番号 4 3 7)

【 1 4 7 7 】

【 化 4 7 8 】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPFVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKGSLSGRSDNQGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCCKVTAMKCF  
LELQVISLESGBASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSGGSGG  
SGGSGGSGGSITCPPPMSEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR  
DPALVHQRPAAPS

【 1 4 7 8 】

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

## 【化 4 8 4】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKPLGLAGSGRSDNRNWNVNISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCF  
LLELQVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINAGGSG  
SGSGSGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCI  
RDPALVHQRPAPPS

## 【1 4 9 2】

10

鎖 2 : F c - P L G L A G S G R ( 配列番号 4 4 3 )

## 【1 4 9 3】

## 【化 4 8 5】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKPLGLAGSGR

## 【1 4 9 4】

鎖 3 : S D N R - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - ( G G S ) 3 - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( 配列番号 4 4 )

20

## 【1 4 9 5】

## 【化 4 8 6】

SDNRNWNVNISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGLDASI  
HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINAGGSGSGSGSGGSITCPP  
PMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCI RDPALVHQRPAPPS

## 【1 4 9 6】

P 1 5 4 0 の M M P - 2 / M M P - 9 切断から予測される切断産物 :

## 【1 4 9 7】

30

1) F c - P L G ( 完全切断からの産物 ) ( 配列番号 4 4 5 )

## 【1 4 9 8】

鎖 1 および 2

## 【1 4 9 9】

## 【化 4 8 7】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGKPLG

40

## 【1 5 0 0】

2) L A G S G R S D N R - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - ( G G S ) 3 - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( 完全切断からの産物、活性 ) ( 配列番号 4 4 6 )

## 【1 5 0 1】

鎖 1 および 2

## 【1 5 0 2】

50

## 【化 4 8 8】

LAGSGRSDNRNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLE  
SGDASIHTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSGGSGGSGG  
SITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAHVHQR  
PAPS

## 【1 5 0 3】

3)  $Fc-PLGLAGSGRSDNR-IL-15(S162A)-(GGS)3-IL-15R\alpha / Fc-PLG / LAGSGRSDNR-IL-15(S162A)-(GGS)3-IL-15R\alpha$  (部分切断からの産物、活性)

10

## 【1 5 0 4】

鎖 1:  $Fc-PLGLAGSGRSDNR-IL-15(S162A)-(GGS)3-IL-15R\alpha$  (配列番号 4 4 7)

## 【1 5 0 5】

## 【化 4 8 9】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKPLGLAGSGRSDNRNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCF  
LLELQVISLES  
SGDASIHTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSG  
GSGGSGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKC  
IRDPAHVHQR  
PAPS

20

## 【1 5 0 6】

鎖 2:  $Fc-PLG$  (配列番号 4 4 8)

## 【1 5 0 7】

## 【化 4 9 0】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKPLG

30

## 【1 5 0 8】

鎖 3:  $LAGSGRSDNR-IL-15(S162A)-(GGS)3-IL-15R\alpha$  (配列番号 4 4 9)

## 【1 5 0 9】

## 【化 4 9 1】

LAGSGRSDNRNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLE  
SGDASIHTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSGGSGGSGG  
SITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAHVHQR  
PAPS

40

## 【1 5 1 0】

P1636のuPA／マトリプターゼ切断から予測される切断産物：

## 【1 5 1 1】

1)  $Fc-delK-GGGSKTHTGGGS-IL-15(S162A)-GSP$   
 $LGLAGSGR$  (完全切断からの産物) (配列番号 4 5 0)

50

【1 5 1 2】

鎖1および2

【1 5 1 3】

【化4 9 2】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGGGSKTHTGGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLL  
ELQVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNKEFLQSFVHIVQMFINAGSPLGL  
AGSGR

10

【1 5 1 4】

2) SDNRGS-IL-15R $\alpha$  (完全切断からの産物、活性) (配列番号4 5 1)

【1 5 1 5】

鎖1および2

【1 5 1 6】

【化4 9 3】

SDNRGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHW  
TPSLKCI RDPALVHQRPPPS

20

【1 5 1 7】

3) Fc-delK-GGGSKTHTGGGS-IL-15 (S162A)-GSP  
LGLAGSGRSDNRGS-IL-15R $\alpha$ /Fc-delK-GGGSKTHTG  
GGGS-IL-15 (S162A)-GSPLGLAGSGR/DNRGS-IL-15  
R $\alpha$  (部分切断からの産物、活性)

【1 5 1 8】

鎖1: Fc-delK-GGGSKTHTGGGS-IL-15 (S162A)-GS  
PLGLAGSGRSDNRGS-IL-15R $\alpha$  (配列番号4 5 2)

【1 5 1 9】

【化4 9 4】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGGGSKTHTGGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLL  
ELQVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNKEFLQSFVHIVQMFINAGSPLGL  
AGSGRSDNRGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCI  
RDPALVHORPPPS

30

【1 5 2 0】

鎖2: Fc-delK-GGGSKTHTGGGS-IL-15 (S162A)-GS  
PLGLAGSGR (配列番号4 5 3)

【1 5 2 1】

【化4 9 5】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGGGSKTHTGGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLL

40

50

## 【化 4 9 6】

ELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGSPLGI  
AGSGR

## 【1 5 2 2】

鎖 3 : S D N R G S - I L - 1 5 R  $\alpha$  (配列番号 4 5 4)

## 【1 5 2 3】

## 【化 4 9 7】

SDNRGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWT  
TPSLKCIRD PALVHQR PAPP S

10

## 【1 5 2 4】

P 1 6 3 6 の M M P - 2 / M M P - 9 切断から予測される切断産物 :

## 【1 5 2 5】

1) F c - d e l K - G G G S K T H T G G G S - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G S P  
L G (完全切断からの産物) (配列番号 4 5 5)

## 【1 5 2 6】

鎖 1 および 2

## 【1 5 2 7】

## 【化 4 9 8】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
CSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGGGSKTHTGGGSNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLL  
ELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGSPLG

20

## 【1 5 2 8】

2) L A G S G R S D N R G S - I L - 1 5 R  $\alpha$  (完全切断からの産物、活性) (配列  
番号 4 5 6)

## 【1 5 2 9】

鎖 1 および 2

## 【1 5 3 0】

## 【化 4 9 9】

LAGSGRSDNRGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKAT  
NVAHWTTPSLKCIRD PALVHQR PAPP S

30

## 【1 5 3 1】

3) F c - d e l K - G G G S K T H T G G G S - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G S P  
L G L A G S G R S D N R G S - I L - 1 5 R  $\alpha$  / F c - d e l K - G G G S K T H T G  
G G S - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G S P L G / L A G S G R S D N R G S - I L - 1  
5 R  $\alpha$  (部分切断からの産物、活性)

## 【1 5 3 2】

鎖 1 : F c - d e l K - G G G S K T H T G G G S - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G S  
P L G L A G S G R S D N R G S - I L - 1 5 R  $\alpha$  (配列番号 4 5 7)

## 【1 5 3 3】

40

50

## 【化 5 0 0】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGGGSKTHTGGGSNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLL  
ELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TAGSPLGL  
AGSGRSDNRGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSL KCI  
RDPALVHQRPAPPS

10

## 【1 5 3 4】

鎖 2 : F c - d e l K - G G G S K T H T G G G S - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G S  
P L G ( 配列番号 4 5 8 )

## 【1 5 3 5】

## 【化 5 0 1】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM

## 【化 5 0 2】

20

HEALHNHYTQKSLSLSPGGGSKTHTGGGSNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLL  
ELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TAGSPLG

## 【1 5 3 6】

鎖 3 : L A G S G R S D N R G S - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( 配列番号 4 5 9 )

## 【1 5 3 7】

## 【化 5 0 3】

L A G S G R S D N R G S I T C P P P M S V E H A D I W V K S Y S L Y S R E R Y I C N S G F K R K A G T S S L T E C V L N K A T  
NVAHWTTPSL KCI RDPALVHQRPAPPS

30

## 【1 5 3 8】

P 1 6 5 8 の u P A / マトリプターゼ切断から予測される切断産物 :

## 【1 5 3 9】

1) F c - d e l K - P L G L A G S G R ( 完全切断からの産物 ) ( 配列番号 4 6 0 )

## 【1 5 4 0】

鎖 1 および 2

## 【1 5 4 1】

## 【化 5 0 4】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGPLGLAGSGR

40

## 【1 5 4 2】

2) S D N Q G A - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - ( G G S ) 3 - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( 完全  
切断からの産物、活性 ) ( 配列番号 4 6 1 )

## 【1 5 4 3】

鎖 1 および 2

## 【1 5 4 4】

50

## 【化505】

SDNQGANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGBA  
SIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSGGSGGSGSITC  
PPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS

## 【1545】

3) Fc-delK-PLGLAGSGRSDNQGA-IL-15 (S162A) -  
(GGS) 3-IL-15R $\alpha$  / Fc-delK-PLGLAGSGR / SDNQGA-  
IL-15 (S162A) - (GGS) 3-IL-15R $\alpha$  (部分切断からの産物、活性)

## 【1546】

鎖1: Fc-delK-PLGLAGSGRSDNQGA-IL-15 (S162A)  
- (GGS) 3-IL-15R $\alpha$  (配列番号462)

## 【1547】

## 【化506】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGPLGLAGSGRSDNQGANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKC  
FLELQVISLESGBASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGS  
GGSGGSGGSGSITCPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKC  
IRDPALVHQRPAPPS

## 【1548】

鎖2: Fc-delK-PLGLAGSGR (配列番号463)

## 【1549】

## 【化507】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGPLGLAGSGR

## 【1550】

鎖3: SDNQGA-IL-15 (S162A) - (GGS) 3-IL-15R $\alpha$  (配  
列番号464)

## 【1551】

## 【化508】

SDNQGANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGBA  
SIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSGGSGGSGSITC  
PPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS

## 【1552】

P1658のMMP-2 / MMP-9切断から予測される切断産物:

## 【1553】

1) Fc-delK-PLG (完全切断からの産物) (配列番号465)

## 【1554】

鎖1および2

## 【1555】

10

20

30

40

50

## 【化 5 0 9】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGGLG

## 【1 5 5 6】

2) LAGSGRSDNQGA-IL-15 (S162A) - (GGS) 3-IL-15 R $\alpha$  (完全切断からの産物、活性) (配列番号 4 6 6)

10

## 【1 5 5 7】

鎖 1 および 2

## 【1 5 5 8】

## 【化 5 1 0】

LAGSGRSDNQGANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVIS  
LESGDASIHTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSGGSGGS  
GGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQ  
RPAPPS

## 【1 5 5 9】

20

3) Fc-delK-PLGLAGSGRSDNQGA-IL-15 (S162A) - (GGS) 3-IL-15 R $\alpha$  / Fc-delK-PLG / LAGSGRSDNQGA-IL-15 (S162A) - (GGS) 3-IL-15 R $\alpha$  (部分切断からの産物、活性)

## 【1 5 6 0】

鎖 1 : Fc-delK-PLGLAGSGRSDNQGA-IL-15 (S162A) - (GGS) 3-IL-15 R $\alpha$  (配列番号 4 6 7)

## 【1 5 6 1】

## 【化 5 1 1】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGGLAGSGRSDNQGANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKC  
FLELQVISLESGDASIHTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGS  
GGSGGSGGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKC  
IRDPALVHQRPAPPS

30

## 【1 5 6 2】

鎖 2 : Fc-delK-PLG (配列番号 4 6 8)

## 【1 5 6 3】

40

## 【化 5 1 2】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGGLG

## 【1 5 6 4】

鎖 3 : LAGSGRSDNQGA-IL-15 (S162A) - (GGS) 3-IL-15 R $\alpha$  (配列番号 4 6 9)

50

【1565】

【化513】

LAGSGRSDNQGANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVIS  
LESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSGGSGGS  
GGITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAHVHQR  
PAPPS

【1566】

P1701のuPA／マトリブターゼ切断から予測される切断産物：

10

【1567】

1) Fc-delK-GG-IL-15 (S162A) - GGS GGSP LGLAGS  
GR (完全切断からの産物) (配列番号470)

【1568】

鎖1および2

【1569】

【化514】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSV  
HEALHNHYTQKSLSLSPGSGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESG  
DASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSP LGLAGSGR

20

【1570】

2) SDNQGGS GGA-IL-15R $\alpha$  (T2A) (完全切断からの産物、活性)  
(配列番号471)

【1571】

鎖1および2

【1572】

30

【化515】

SDNQGSGGAIACPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNV  
AHWTTPSLKCIRDPAHVHQRPAPPS

【1573】

3) Fc-delK-GG-IL-15 (S162A) - GGS GGSP LGLAGS  
GRSDNQGGS GGA-IL-15R $\alpha$  (T2A) / Fc-delK-GG-IL-  
15 (S162A) - GGS GGSP LGLAGSGR / SDNQGGS GGA-IL-  
15R $\alpha$  (T2A) (部分切断からの産物、活性)

【1574】

40

鎖1：Fc-delK-GG-IL-15 (S162A) - GGS GGSP LGLAG  
SGRSDNQGGS GGA-IL-15R $\alpha$  (T2A) (配列番号472)

【1575】

## 【化 5 1 6】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES  
G  
DASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN  
TAGGSGGSPLGLAGSGRS  
DNQGGSGGAIACPPPMSEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLK  
CIRD  
PALVHQRPAPPS

10

## 【1 5 7 6】

鎖 2 : F c - d e l K - G G - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G S G G S P L G L A G  
S G R ( 配列番号 4 7 3 )

## 【1 5 7 7】

## 【化 5 1 7】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES  
G  
DASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN  
TAGGSGGSPLGLAGSGR

20

## 【1 5 7 8】

鎖 3 : S D N Q G G S G G A - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( T 2 A ) ( 配列番号 4 7 4 )

## 【1 5 7 9】

## 【化 5 1 8】

SDNQGGSGGAIACPPPMSEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN  
VAHWTPSLKCIDPALVHQRPAPPS

## 【1 5 8 0】

P 1 7 0 1 の M M P - 2 / M M P - 9 切断から予測される切断産物 :

## 【1 5 8 1】

1) F c - d e l K - G G - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G S G G S P L G ( 完全切  
断からの産物 ) ( 配列番号 4 7 5 )

## 【1 5 8 2】

鎖 1 および 2

## 【1 5 8 3】

## 【化 5 1 9】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES  
G  
DASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN  
TAGGSGGSPLG

40

## 【1 5 8 4】

2) L A G S G R S D N Q G G S G G A - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( T 2 A ) ( 完全切断からの  
産物、活性 ) ( 配列番号 4 7 6 )

## 【1 5 8 5】

鎖 1 および 2

50

【1586】

【化520】

LAGSGRSDNQGGSGGAIACPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVL  
NKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQR PAPP S

【1587】

3) Fc-delK-GG-IL-15 (S162A) - GGS GG S P L G L A G S  
G R S D N Q G G S G G A - I L - 1 5 R  $\alpha$  (T2A) / Fc-delK-GG-IL-  
15 (S162A) - GGS GG S P L G / L A G S G R S D N Q G G S G G A - I L -  
15 R  $\alpha$  (T2A) (部分切断からの産物、活性)

10

【1588】

鎖1: Fc-delK-GG-IL-15 (S162A) - GGS GG S P L G L A G  
S G R S D N Q G G S G G A - I L - 1 5 R  $\alpha$  (T2A) (配列番号477)

【1589】

【化521】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVPSCKVTAMKCFLELQVISLES  
G DASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNKEFLQSFVHIVQMFIN TAGGSGGSP LGLAGSGRS  
DNQGGSGGAIACPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD  
PALVHQR PAPP S

20

【1590】

鎖2: Fc-delK-GG-IL-15 (S162A) - GGS GG S P L G (配列  
番号478)

【1591】

【化522】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVPSCKVTAMKCFLELQVISLES  
G DASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNKEFLQSFVHIVQMFIN TAGGSGGSP L G

30

【1592】

鎖3: L A G S G R S D N Q G G S G G A - I L - 1 5 R  $\alpha$  (T2A) (配列番号47  
9)

【1593】

【化523】

LAGSGRSDNQGGSGGAIACPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVL  
NKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQR PAPP S

40

【1594】

P1973のTEV切断から予測される切断産物:

【1595】

1) Fc-G-IL-15 (S162A) - GGS GG S E P K E N L Y F Q (完全切  
断からの産物) (配列番号480)

【1596】

50

鎖 1 および 2

【1597】

【化524】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVPHPCKVTAMKCFLELQVIS  
LESGDASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSEPKENLYFQ

10

【1598】

2) GGGSGGGSGGGG-IL-15R $\alpha$  (A50C, T58C) (完全切断からの産物、活性) (配列番号481)

【1599】

鎖 1 および 2

【1600】

【化525】

GGGSGGGGGGSGITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKCTN  
VAHWTCPSLKCIRDPAHVHQRPPPS

20

【1601】

3) Fc-G-IL-15 (S162A) - GGGSGGSEPKENLYFQGGGSGGGSGGGG-IL-15R $\alpha$  (A50C, T58C) / Fc-G-IL-15 (S162A) - GGGSGGSEPKENLYFQ / GGGSGGGSGGGG-IL-15R $\alpha$  (A50C, T58C) (部分切断からの産物、活性)

【1602】

鎖 1 : Fc-G-IL-15 (S162A) - GGGSGGSEPKENLYFQGGGSGGGSGGGG-IL-15R $\alpha$  (A50C, T58C) (配列番号482)

【1603】

【化526】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVPHPCKVTAMKCFLELQVIS  
LESGDASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSEPKENLYFQ  
GGSGGGGGGSGITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKCTNVAHWTCPSLKCIR  
DPALVHQRPPPS

30

【1604】

鎖 2 : Fc-G-IL-15 (S162A) - GGGSGGSEPKENLYFQ (配列番号483)

【1605】

【化527】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVPHPCKVTAMKCFLELQVIS  
LESGDASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSEPKENLYFQ

50

【1606】

鎖3: G G G S G G S G G G S - I L - 15 R  $\alpha$  (A 50 C, T 58 C) (配列番号 484)

【1607】

【化528】

GGSGSGSGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKCTN

VAHWTCPSLKCIRDPAHVHQRPAAPS

【1608】

P 2169のu P A /マトリプターゼ切断から予測される切断産物:

10

【1609】

1) F c - d e l K - G S P L G L A G S G R (完全切断からの産物) (配列番号 485)

【1610】

鎖1および2

【1611】

【化529】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY

VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP

SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM

20

HEALHNHYTQKSLSLSPGGSPGLAGSGR

【1612】

2) S D N Q G S G A - I L - 15 (S 162 A) - G G S - I L - 15 R  $\alpha$  (完全切断からの産物、活性) (配列番号 486)

【1613】

鎖1および2

【1614】

【化530】

30

SDNQSGANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESG

DASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSITCPPPMSVEHAD

IWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAHVHQRPAAPS

【1615】

3) F c - d e l K - G S P L G L A G S G R S D N Q G S G A - I L - 15 (S 162 A) - G G S - I L - 15 R  $\alpha$  / F c - d e l K - G S P L G L A G S G R / S D N Q G S G A - I L - 15 (S 162 A) - G G S - I L - 15 R  $\alpha$  (部分切断からの産物、活性)

40

【1616】

鎖1: F c - d e l K - G S P L G L A G S G R S D N Q G S G A - I L - 15 (S 162 A) - G G S - I L - 15 R  $\alpha$  (配列番号 487)

【1617】

## 【化 5 3 1】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
HEALHNHYTQKSLSLSPGGSPLGLAGSGRSDNQSGGANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVT  
AMKCFLELQVISLESGLASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN  
TAGGSITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVH  
QRPAPPS

## 【1 6 1 8】

鎖 2 : F c - d e l K - G S P L G L A G S G R ( 配列番号 4 8 8 )

## 【1 6 1 9】

## 【化 5 3 2】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
HEALHNHYTQKSLSLSPGGSPLGLAGSGR

## 【1 6 2 0】

鎖 3 : S D N Q G S G A - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G S - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( 配列  
番号 4 8 9 )

## 【1 6 2 1】

## 【化 5 3 3】

SDNQSGGANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGL  
ASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN  
TAGGSITCPPPMSVEHAD  
IWKSYSLYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVH  
QRPAPPS

## 【1 6 2 2】

P 2 1 6 9 の M M P - 2 / M M P - 9 切断から予測される切断産物 :

## 【1 6 2 3】

1) F c - d e l K - G S P L G ( 完全切断からの産物 ) ( 配列番号 4 9 0 )

## 【1 6 2 4】

鎖 1 および 2

## 【1 6 2 5】

## 【化 5 3 4】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
HEALHNHYTQKSLSLSPGGSPLG

## 【1 6 2 6】

2) L A G S G R S D N Q G S G A - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G S - I L - 1 5  
R  $\alpha$  ( 完全切断からの産物、活性 ) ( 配列番号 4 9 1 )

## 【1 6 2 7】

鎖 1 および 2

## 【1 6 2 8】

10

20

30

40

50

## 【化535】

LAGSGRSDNQSGGANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQV  
ISLESGDASIHTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSITCPPPM  
SVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQRPAPPS

## 【1629】

3)  $Fc-delK-GSPLGLAGSGRSDNQSGA-IL-15$  (S162A) -  $GGs-IL-15R\alpha$  /  $Fc-delK-GSPLG/LAGSGRSDNQSGA-IL-15$  (S162A) -  $GGs-IL-15R\alpha$  (部分切断からの産物、  
活性)

10

## 【1630】

鎖1:  $Fc-delK-GSPLGLAGSGRSDNQSGA-IL-15$  (S162A) -  $GGs-IL-15R\alpha$  (配列番号492)

## 【1631】

## 【化536】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVHLQDNLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGGSPGLAGSGRSDNQSGGANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVT  
AMKCFLELQVISLESGDASIHTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINT  
AGGSITCPPPMSEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQRPAPPS

20

## 【1632】

鎖2:  $Fc-delK-GSPLG$  (配列番号493)

## 【1633】

## 【化537】

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVHLQDNLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGGSPGL

30

## 【1634】

鎖3:  $LAGSGRSDNQSGA-IL-15$  (S162A) -  $GGs-IL-15R\alpha$  (配列番号494)

## 【1635】

## 【化538】

LAGSGRSDNQSGGANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQV  
ISLESGDASIHTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSITCPPPM  
SVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQRPAPPS

40

## 【1636】

P15431450:  $FAP-H1L1-huIgG1-PLGLAGSGRSDNR-IL-15$  (S162A) -  $GGSGGSGGSGGSGGS-IL-15R\alpha$  (配列番号495)

## 【1637】

> 鎖1および2:  $FAP-H1-hG1-PS53-L15R$

## 【1638】

50

## 【化 5 3 9】

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTENIHWRQMPGKGLEWIGWFHPGSGSIKYNEKFKDQ  
VTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARHGGTGRGAMDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT  
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK  
VEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT  
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS  
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQK  
SLSLSPGKPLGLAGSGRSDNRNwvvisdlkkiedliqsmhidatlytesdvhpsckvtamkcfllelqvisles  
gdasihdtvenliilannslssngnvtesgckeceeleeknikeflqsfvhivqmfinAGGSGSGSGSGSGSGS  
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQRPAPPS

10

## 【1 6 3 9】

&gt; 鎖 3 および 4 : F A P - L 1 - h u I g K L C ( 配列番号 4 9 6 )

## 【1 6 4 0】

## 【化 5 4 0】

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRASKSVSTSAYSYMHWYLQKPGQSPQLLIYLASNLESGVP  
DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQHSRELPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC  
LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF  
NRGEC

20

## 【1 6 4 1】

P 1 6 4 0 1 4 5 0 : F A P - H 1 L 1 - h u I g G 1 - d e l K - P L G L A G S G  
R S D N R - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G S G G S G G S G G S G G S - I L - 1 5  
R α ( 配列番号 4 9 7 )

## 【1 6 4 2】

&gt; 鎖 1 および 2 : F A P - H 1 - h G 1 - d e l K - P S 5 3 - L 1 5 R

## 【1 6 4 3】

## 【化 5 4 1】

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTENIHWRQMPGKGLEWIGWFHPGSGSIKYNEKFKDQ  
VTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARHGGTGRGAMDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT  
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK  
VEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT  
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS  
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQK  
SLSLSPGKPLGLAGSGRSDNRNwvvisdlkkiedliqsmhidatlytesdvhpsckvtamkcfllelqvislesg  
dasihdtvenliilannslssngnvtesgckeceeleeknikeflqsfvhivqmfinAGGSGSGSGSGSGSGSI  
TCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQRPAPPS

30

40

## 【1 6 4 4】

&gt; 鎖 3 および 4 : F A P - L 1 - h u I g K L C ( 配列番号 4 9 8 )

## 【1 6 4 5】

50

## 【化 5 4 2】

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRASKSVSTSAYSYMHWYLQKPGQSPQLLIYLASNLESGVPDRFS  
GSGSGTDFTLKISRVEAEDVGYYCQHSRELPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN  
FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

## 【1 6 4 6】

P 1 8 1 2 1 4 5 0 : F A P - H 1 L 1 - h u I g G 1 ( L 2 3 4 A , L 2 3 5 A , P  
3 2 9 A ) - d e l K - G G - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G S G G S P L G L A G S  
G R S D N Q G G S G G A - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( T 2 A )

10

## 【1 6 4 7】

> 鎖 1 および 2 : F A P - H 1 - h u I g G 1 ( A A A ) \_ \_ d e l K - G G - L \_ \_ ( S  
1 6 2 A ) - G G S G G S P L G L A G S G R S D N Q G G S G G A - R \_ \_ T 2 A ( 配列  
番号 4 9 9 )

## 【1 6 4 8】

## 【化 5 4 3】

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTENIIHWVRQMPGKGLEWIGWFHPGSGSIKYNEK  
FKDQVTISADKSIISTAYLQWSSSLKASDTAMYFCARHGGTGRGAMDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST  
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK  
VDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH  
YTQKSLSLSPGGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDASIHT  
VENLIILANNSLSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TAGGSGGSPLGLAGSGRSDNQGGSG  
GAIACFP PMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQR  
PAPPS

20

## 【1 6 4 9】

> 鎖 3 および 4 : F A P - L 1 - h u I g K L C ( 配列番号 5 0 0 )

30

## 【1 6 5 0】

## 【化 5 4 4】

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRASKSVSTSAYSYMHWYLQKPGQSPQLLIYLASNLESGVP  
DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGYYCQHSRELPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC  
LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN  
NRGEC

## 【1 6 5 1】

P 1 8 1 3 1 4 5 3 : F A P - H 2 L 2 - h u I g G 1 ( L 2 3 4 A , L 2 3 5 A , P  
3 2 9 A ) - d e l K - G G - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G S G G S P L G L A G S  
G R S D N Q G G S G G A - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( T 2 A )

40

## 【1 6 5 2】

> 鎖 1 および 2 : F A P - H 2 - h u I g G 1 ( A A A ) \_ \_ d e l K - G G - L \_ \_ ( S  
1 6 2 A ) - G G S G G S P L G L A G S G R S D N Q G G S G G A - R \_ \_ T 2 A ( 配列  
番号 5 0 1 )

## 【1 6 5 3】

50

## 【化 5 4 5】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF TENIIHWVRQAPGQGLEWMGW FHPGSGSIKYNEK  
FKDRVMTMTADTSTSTVYME LSSLRSEDTAVYYCARHGGTGRGAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST  
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK  
VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNH  
YTQKSLSLSPGGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDASIHDT  
VENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSP LGLAGSGRSDNQGGSG  
GAIACPPPMSEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRP  
PAPPS

10

## 【1 6 5 4】

> 鎖 3 および 4 : F A P - L 2 - h u I g K L C ( 配列番号 5 0 2 )

## 【1 6 5 5】

## 【化 5 4 6】

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSVSTSAYSIMHWYQQKPGKAPKLLIYLASNLESGVP  
SRFSGSGSGTDFTLTITSSLPEDFATYYCQHSRELPTYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC  
LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF  
NRGEC

20

## 【1 6 5 6】

P 1 8 1 4 1 5 6 3 : F A P - H 4 L 4 - h u I g G 1 ( L 2 3 4 A , L 2 3 5 A , P  
3 2 9 A ) - d e l K - G G - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G S G G S P L G L A G S  
G R S D N Q G G S G G A - I L - 1 5 R α ( T 2 A )

## 【1 6 5 7】

> 鎖 1 および 2 : F A P - H 4 - h u I g G 1 ( A A A ) \_ \_ d e l K - G G - L \_ \_ ( S  
1 6 2 A ) - G G S G G S P L G L A G S G R S D N Q G G S G G A - R \_ \_ T 2 A ( 配列  
番号 5 0 3 )

30

## 【1 6 5 8】

## 【化 5 4 7】

EVQLLES GGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKLEWVSAIIGSGASTYYADS  
VKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGWFGGFNYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG  
TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK  
KVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK  
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV  
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQ  
KSLSLSPGGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDASIHDTVEN  
LIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSP LGLAGSGRSDNQGGSGGAI  
ACPPPMSEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAP  
PS

40

## 【1 6 5 9】

> 鎖 3 および 4 : F A P - L 4 - h u I g K L C ( 配列番号 5 0 4 )

## 【1 6 6 0】

50

## 【化 5 4 8】

EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVTSSYLAWYQQKPGQAPRLINVGSRRTATGIPDRF  
SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQGIMLPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN  
NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG  
EC

## 【1 6 6 1】

P 1 8 1 5 1 4 5 0 : F A P - H 1 L 1 - h u I g G 1 ( L 2 3 4 A , L 2 3 5 A , P  
3 2 9 A ) - d e l K - G G - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G S G G S P L G L A G S  
G R S D N H G G S G G A - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( T 2 A )

10

## 【1 6 6 2】

> 鎖 1 および 2 : F A P - H 1 - h u I g G 1 ( A A A ) \_ \_ d e l K - G G - L \_ \_ ( S  
1 6 2 A ) - G G S G G S P L G L A G S G R S D N H G G S G G A - R \_ \_ T 2 A ( 配列  
番号 5 0 5 )

## 【1 6 6 3】

## 【化 5 4 9】

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTENIIHWVRQMPGKGLEWIGWFHPGSGSIKYNEK  
FKDQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARHGGTGRGAMDYWGQGTILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST  
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK  
VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNH  
YTQKSLSLSPGGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDASIHDT  
VENLIILANNLSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TAGGSGGSP LGLAGSGRSDNHGGSG  
GAIACP PPSVEHADIWKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQR  
PAPPS

20

## 【1 6 6 4】

> 鎖 3 および 4 : F A P - L 1 - h u I g K L C ( 配列番号 5 0 6 )

30

## 【1 6 6 5】

## 【化 5 5 0】

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRASKSVSTSAYS SYMHWYLQKPGQSPQLLIYLASNLESGVP  
DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQHSRELPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC  
LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF  
NRGEC

## 【1 6 6 6】

P 1 8 1 6 1 4 5 3 : F A P - H 2 L 2 - h u I g G 1 ( L 2 3 4 A , L 2 3 5 A , P  
3 2 9 A ) - d e l K - G G - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G S G G S P L G L A G S  
G R S D N H G G S G G A - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( T 2 A )

40

## 【1 6 6 7】

> 鎖 1 および 2 : F A P - H 2 - h u I g G 1 ( A A A ) \_ \_ d e l K - G G - L \_ \_ ( S  
1 6 2 A ) - G G S G G S P L G L A G S G R S D N H G G S G G A - R \_ \_ T 2 A ( 配列  
番号 5 0 7 )

## 【1 6 6 8】

50

## 【化 5 5 1】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTENIIHWVRQAPGQGLEWMGW FHPGSGSIKYNEK  
FKDRVMTMTADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARHGGTGRGAMDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST  
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK  
VDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNNH  
YTQKSLSLSPGGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDASIHDT  
VENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQS FVHIVQMFIN TAGGSGGSPLGLAGSGRSDNHGGSG  
GAIACPPPM SVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQRP  
APPS

10

## 【1 6 6 9】

&gt; 鎖 3 および 4 : F A P - L 1 - h u I g K L C ( 配列番号 5 0 8 )

## 【1 6 7 0】

## 【化 5 5 2】

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASKSVSTSAYS SYMHWYQQKPKAPKLLIYLASNLESGVP  
SRFSGSGSGTDFTLTITSSLPEDFATYYCQHSREL PYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVC  
LLNNFYFPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF  
NRGEC

20

## 【1 6 7 1】

P 1 8 1 7 1 5 6 3 : F A P - H 4 L 4 - h u I g G 1 ( L 2 3 4 A , L 2 3 5 A , P  
3 2 9 A ) - d e l K - G G - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G S G G S P L G L A G S  
G R S D N H G G S G G A - I L - 1 5 R α ( T 2 A )

## 【1 6 7 2】

> 鎖 1 および 2 : F A P - H 4 - h u I g G 1 ( A A A ) \_ \_ d e l K - G G - L \_ \_ ( S  
1 6 2 A ) - G G S G G S P L G L A G S G R S D N H G G S G G A - R \_ \_ T 2 A ( 配列  
番号 5 0 9 )

30

## 【1 6 7 3】

## 【化 5 5 3】

EVQLLES GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIIGSGASTYYADS  
VKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAKGWFGGFNYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG  
TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK  
KVEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK  
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV  
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNNHYTQ  
KSLSLSPGGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDASIHDTVEN  
LIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQS FVHIVQMFIN TAGGSGGSPLGLAGSGRSDNHGGSGGAI  
ACPPPM SVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQRPAP  
PS

40

## 【1 6 7 4】

&gt; 鎖 3 および 4 : F A P - L 4 - h u I g K L C ( 配列番号 5 1 0 )

## 【1 6 7 5】

50

## 【化 5 5 4】

EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVTSSYLAWYQQKPGQAPRLLINVGSRRTATGIPDRF  
SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQGIMLPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN  
NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG  
EC

## 【1 6 7 6】

P 1 9 6 8 1 4 5 0 : F A P - H 1 L 1 - h u I g G 1 ( L 2 3 4 A , L 2 3 5 A , P  
3 2 9 A ) - d e l K - G G - I L - 1 5 ( K 8 6 A , S 1 6 2 A ) - G G S G G S P L  
G L A G S G R S D N Q G G S G G A - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( T 2 A )

10

## 【1 6 7 7】

>鎖1および2 : F A P - H 1 - h u I g G 1 ( A A A ) \_ \_ d e l K - G G - L \_ \_ ( K  
8 6 A , S 1 6 2 A ) - G G S G G S P L G L A G S G R S D N Q G G S G G A - R \_ \_  
T 2 A ( 配列番号 5 1 1 )

## 【1 6 7 8】

## 【化 5 5 5】

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTENIIHWVRQMPGKGLEWIGWFHPGSGSIKYNEK  
FKDQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARHGGTGRGAMDYWGQGTILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST  
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK  
VDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH  
YTQKSLSLSPGGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDASI HDT  
VENLIILANNSLSSNGNVTESGCAECEEELEEKNIKEFLQS FVHIVQMFIN TAGGSGGSPLGLAGSGRSDNQGGSG  
GAICAPFPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCI RDPALVHQ R  
PAPPS

20

## 【1 6 7 9】

>鎖3および4 : F A P - L 1 - h u I g K L C ( 配列番号 5 1 2 )

30

## 【1 6 8 0】

## 【化 5 5 6】

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRASKSVSTSAYSIMHWYLQKPGQSPQLLIYLASNLESGVP  
DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQHSRELPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC  
LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF  
NRGEC

## 【1 6 8 1】

P 1 9 6 9 1 4 5 0 : F A P - H 1 L 1 - h u I g G 1 ( L 2 3 4 A , L 2 3 5 A , P  
3 2 9 A ) - d e l K - G G - I L - 1 5 ( K 8 6 R , S 1 6 2 A ) - G G S G G S P L  
G L A G S G R S D N Q G G S G G A - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( T 2 A )

40

## 【1 6 8 2】

>鎖1および2 : F A P - H 1 - h u I g G 1 ( A A A ) \_ \_ d e l K - G G - L \_ \_ ( K  
8 6 R , S 1 6 2 A ) - G G S G G S P L G L A G S G R S D N Q G G S G G A - R \_ \_  
T 2 A ( 配列番号 5 1 3 )

## 【1 6 8 3】

## 【化 5 5 7】

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTENIIHWVRQMPGKGLEWIGWFHPGSGSIKYNEK  
FKDQVTISADKSIISTAYLQWSSSLKASDTAMYFCARHGGTGRGAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST  
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK  
VDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNH  
YTQKSLSLSPGGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDASIHDT  
VENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TAGGSGGSPGLAGSGRSDNQGGSG  
GAIACFP PMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQ  
R PAPP S

10

## 【1 6 8 4】

&gt; 鎖3 および 4 : F A P - L 1 - h u I g K L C ( 配列番号 5 1 4 )

## 【1 6 8 5】

## 【化 5 5 8】

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRASKSVSTSAYSIMHWYLQKPGQSPQLLIYLASNLESGVP  
DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQHSRELPTYFGQGTKLEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVC  
LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF  
NRGEC

20

## 【1 6 8 6】

P 2 4 8 7 2 1 5 8 : F A P - H 6 L 7 - h u I g G 1 ( L 2 3 4 A , L 2 3 5 A , P  
3 2 9 A ) - d e l K - G G S P L G L A G G G S - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G G  
S G G G S G R S D N Q G G G S G - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( T 2 A )

## 【1 6 8 7】

> 鎖1 および 2 : F A P - H 6 \_ h u I g G 1 ( A A A ) \_ d e l K - G G S - P L G  
L A G - G G S - L \_ ( S 1 6 2 A ) - G G G S G G G - S G R S D N Q - G G G S G -  
R \_ T 2 A ( 配列番号 5 1 5 )

## 【1 6 8 8】

## 【化 5 5 9】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTENIIHWVRQAPGQGLEWMGWIHPGSGSIKYAQK  
LQGRVTMTTDTSTSTAYMELRLSRDDTAVYYCARHGGTGRGAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST  
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK  
VDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNH  
YTQKSLSLSPGGGSPGLAGGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISL  
ESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TAGGSGGGGSGRSDN  
QGGGSGIACFP PMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PAL  
VHQRPAPP S

40

## 【1 6 8 9】

&gt; 鎖3 および 4 : F A P - L 7 - h u I g K L C ( 配列番号 5 1 6 )

## 【1 6 9 0】

50

## 【化560】

EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSTSAYSIMHWYQQKPGQAPRLLIYLASNLESGIP  
DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSRELPTYFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC  
LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF  
NRGEC

## 【1691】

P24882158: FAP-H6L7-huIgG1 (L234A, L235A, P  
329A) - de l K - G G S P L G L A G G G S - I L - 15 (S162A) - G G G  
S G G G S G R S D N Q G G G S G G G - I L - 15 R α (T2A)

10

## 【1692】

>鎖1および2: FAP-H6\_\_huIgG1 (AAA) \_\_de l K - G G S - P L G  
L A G - G G S - L \_\_ (S162A) - G G G S G G G - S G R S D N Q - G G G S G G  
G - R \_\_ T 2 A (配列番号517)

## 【1693】

## 【化561】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTENIHWRQAPGGLEWMGWIHPGSGSIKYAQK  
LQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARHGGTGRGAMDYWGQGTILTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST  
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK  
VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNH  
YTQKSLSLSPGGGSPGLAGGGSNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISL  
ESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TAGGGSGGGSGRSDN  
QGGGSGGGIACPPPMSEVHADIWKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCIDP  
ALVHQRPAPPS\*

20

## 【1694】

>鎖3および4: FAP-L7-huIgKLC (配列番号518)

30

## 【1695】

## 【化562】

EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSTSAYSIMHWYQQKPGQAPRLLIYLASNLESGIP  
DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSRELPTYFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC  
LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF  
NRGEC\*

## 【1696】

P24892158: FAP-H6L7-huIgG1 (L234A, L235A, P  
329A) - de l K - G G S P L G L A G G G S - I L - 15 (S162A) - G G G  
S G G G S G R S D N Q G G G S G G G S G - I L - 15 R α (T2A)

40

## 【1697】

>鎖1および2: FAP-H6\_\_huIgG1 (AAA) \_\_de l K - G G S - P L G  
L A G - G G S - L \_\_ (S162A) - G G G S G G G - S G R S D N Q - G G G S G G  
G S G - R \_\_ T 2 A (配列番号519)

## 【1698】

50

## 【化 5 6 3】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTENIIHWVRQAPGQGLEWMGWIHPGSGSIKYAQK  
LQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARHGGTGRGAMDYWGQGTILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST  
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK  
VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNH  
YTQKSLSLSPGGGSPGLAGGGSNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISL  
ESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TAGGGSGGGSGRSDN  
QGGGSGGGSGIACPPPMSEVHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPLSKCIR  
DPALVHORPAPPS\*

10

## 【1 6 9 9】

&gt; 鎖 3 および 4 : F A P - L 7 - h u I g K L C ( 配列番号 5 2 0 )

## 【1 7 0 0】

## 【化 5 6 4】

EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSTSAYSIMHWYQQKPGQAPRLLIYLANLESIGIP  
DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSRELPTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC  
LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSF  
NRGEC\*

20

## 【1 7 0 1】

P 2 4 9 0 2 1 5 8 : F A P - H 6 L 7 - h u I g G 1 ( L 2 3 4 A , L 2 3 5 A , P  
3 2 9 A ) - d e l K - G G P L G L A G G - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G G S G G  
G S G R S D N Q G G G S G G G S G - I L - 1 5 R α ( T 2 A )

## 【1 7 0 2】

> 鎖 1 および 2 : F A P - H 6 \_ \_ h u I g G 1 ( A A A ) \_ \_ d e l K - G G - P L G L  
A G - G - L \_ \_ ( S 1 6 2 A ) - G G G S G G G - S G R S D N Q - G G G S G G G S G  
- R \_ \_ T 2 A ( 配列番号 5 2 1 )

## 【1 7 0 3】

## 【化 5 6 5】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTENIIHWVRQAPGQGLEWMGWIHPGSGSIKYAQK  
LQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARHGGTGRGAMDYWGQGTILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST  
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK  
VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNH  
YTQKSLSLSPGGGSPGLAGGGSNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES  
DASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TAGGGSGGGSGRSDNQGG  
GSGGGSGGIACPPPMSEVHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPLSKCIRDP  
LVHQRAPAPPS

40

## 【1 7 0 4】

&gt; 鎖 3 および 4 : F A P - L 7 - h u I g K L C ( 配列番号 5 2 2 )

## 【1 7 0 5】

50

## 【化 5 6 6】

EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSTSAYSIMHWYQQKPGQAPRLLIYLASNLESGIP  
DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSRELPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC  
LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF  
NRGEC

## 【1 7 0 6】

## 【1 7 0 7】

P 2 4 9 1 2 1 5 8 : F A P - H 6 L 7 - h u I g G 1 ( L 2 3 4 A , L 2 3 5 A , P  
3 2 9 A ) - d e l K - G G S G G S G G S G G S - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G G  
S G G G S G R S D N Q G G G S G G G S G - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( T 2 A )

10

## 【1 7 0 8】

> 鎖 1 および 2 : F A P - H 6 \_ h u I g G 1 ( A A A ) \_ d e l K - G G S - G G S  
G G S - G G S - L \_ ( S 1 6 2 A ) - G G G S G G G - S G R S D N Q - G G G S G G  
G S G - R \_ T 2 A ( 配列番号 5 2 3 )

## 【1 7 0 9】

## 【化 5 6 7】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTENIIHWVRQAPGQGLEWMGWIHPGSGSIKYAQK  
LQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARHGGTGRGAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST  
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK  
VDKKVEPKSCDKHTCTPPCPAPEAAGGPSVFLEFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSHEALHNNH  
YTQKSLSLSPGGSGSGSGSGSNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISL  
ESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGGSGRSDN  
QGGGSGGGSGGIACPPPMSEVHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPLKCI  
RDPALVHQRPAPPS

20

## 【1 7 1 0】

> 鎖 3 および 4 : F A P - L 7 - h u I g K L C ( 配列番号 5 2 4 )

30

## 【1 7 1 1】

## 【化 5 6 8】

EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSTSAYSIMHWYQQKPGQAPRLLIYLASNLESGIP  
DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSRELPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC  
LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF  
NRGEC

## 【1 7 1 2】

プロテアーゼ切断産物の例

40

## 【1 7 1 3】

P 1 5 4 3 1 4 5 0 の u P A / マトリプターゼ切断から予測される切断産物 :

## 【1 7 1 4】

1) F A P - H 1 L 1 - h u I g G 1 - P L G L A G S G R / S D N R - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G S G G S G G S G G S G G S - I L - 1 5 R  $\alpha$  / F A P - L 1 - h u I g K L C ( 完全切断からの産物 )

## 【1 7 1 5】

鎖 1 および 2 : F A P - H 1 L 1 - h u I g G 1 - P L G L A G S G R ( 配列番号 5 2 5 )

50

【1716】

【化569】

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTENIIHWVRQMPGKGLEWIGWFHPGSGSIKYNEK  
FKDQVTISADKSISTAYLQWSSSLKASDTAMYFCARHGGTGRGAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST  
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK  
VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNH  
YTQKSLSLSPGKPLGLAGSGR

10

【1717】

鎖3および4：SDNR-IL-15 (S162A) - GGS GGS GGS GGS GGS  
S-IL-15R $\alpha$  (配列番号526)

【1718】

【化570】

SDNRNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDASI  
HDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSGGSGGSGSITCPP  
PMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS

20

【1719】

鎖5および6：FAP-L1-huIgKLC (配列番号527)

【1720】

【化571】

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRASKSVSTSAYSIMHWYLQKPGQSPQLLIYLASNLESGVP  
DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQHSRELPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC  
LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF  
NRGEC

【1721】

2) FAP-H1L1-huIgG1-PLGLAGSGRSDNR-IL-15 (S162A) - GGS GGS GGS GGS GGS -IL-15R $\alpha$  / FAP-H1L1-huIgG1-PLGLAGSGR / SDNR-IL-15 (S162A) - GGS GGS GGS GGS GGS -IL-15R $\alpha$  / FAP-L1-huIgKLC (部分切断からの産物、活性)

【1722】

鎖1：FAP-H1L1-huIgG1-PLGLAGSGRSDNR-IL-15 (S162A) - GGS GGS GGS GGS GGS -IL-15R $\alpha$  (配列番号528)

【1723】

40

50

## 【化 5 7 2】

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTENIIHWVRQMPGKGLEWIGWFHPGSGSIKYNEKFKDQ  
VTISADKSISTAYLQWSSSLKASDTAMYFCARHGGTGRGAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT  
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK  
VEPKSCDKHTCTPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT  
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS  
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK  
SLSLSPGKPLGLAGSGRSDNRNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES  
GDASIHTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSGGSGGSGGS  
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS

10

## 【1 7 2 4】

鎖 2 : F A P - H 1 L 1 - h u I g G 1 - P L G L A G S G R ( 配列番号 5 2 9 )

## 【1 7 2 5】

## 【化 5 7 3】

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTENIIHWVRQMPGKGLEWIGWFHPGSGSIKYNEK  
FKDQVTISADKSISTAYLQWSSSLKASDTAMYFCARHGGTGRGAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST  
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK  
VDKKVEPKSCDKHTCTPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH  
YTQKSLSLSPGKPLGLAGSGR

20

## 【1 7 2 6】

鎖 3 : S D N R - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G S G G S G G S G G S G G S - I L  
- 1 5 R  $\alpha$  ( 配列番号 5 3 0 )

## 【1 7 2 7】

## 【化 5 7 4】

SDNRNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES  
GDASIHTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSGGSGGSGGSITCPP  
PMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCIRDPALVHQRPAPPS\*

30

## 【1 7 2 8】

鎖 4 および 5 : F A P - L 1 - h u I g K L C ( 配列番号 5 3 1 )

## 【1 7 2 9】

## 【化 5 7 5】

DIVMTQTPLSLSVTPGQFPASISCRASKSVSTSAYSIMHWYLQKPGQSPQQLIYLASNLES  
GVFDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQHSRELPTYFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC  
LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSF  
NRGEC

40

## 【1 7 3 0】

P 1 5 4 3 1 4 5 0 の MMP - 2 / MMP - 9 切断から予測される切断産物 :

## 【1 7 3 1】

1) F A P - H 1 L 1 - h u I g G 1 - P L G / L A G S G R S D N R - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G S G G S G G S G G S G G S - I L - 1 5 R  $\alpha$  / F A P - L 1 - h u I g K L C ( 完全切断からの産物 )

## 【1 7 3 2】

50

鎖1および2: FAP-H1L1-huIgG1-PLG (配列番号532)  
【1733】  
【化576】

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTENIIHWVRQMPGKGLEWIGWFHPGSGSIKYNEK  
FKDQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARHGGTGRGAMDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST  
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK  
VDKKVEPKSCDKHTCTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFNCSVMHEALHNH  
YTQKSLSLSPGKPLG

10

【1734】

鎖3および4: LAGSGRSDNR-IL-15 (S162A) -GGSGGSGG  
SGSGGSGS-IL-15R $\alpha$  (配列番号533)

【1735】

【化577】

LAGSGRSDNRNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLE  
SGDASIHTVENLIILANNSSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TAGGSGGSGGSGGSGG  
SITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQRP  
APPS

20

【1736】

鎖5および6: FAP-L1-huIgKLC (配列番号534)

【1737】

【化578】

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRASKSVSTSAYSIMHWYLQKPGQSPQLLIYLASNLESGVP  
DRFSGSGSGTDFTLTKISRVEAEDGVYYCQHSRELPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC  
LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF  
NRGEC

30

【1738】

2) FAP-H1L1-huIgG1-PLGLAGSGRSDNR-IL-15 (S162A) -GGSGGSGGSGGSGGSGGS-IL-15R $\alpha$  / FAP-H1L1-huIgG1-PLG / LAGSGRSDNR-IL-15 (S162A) -GGSGGSGGSGGSGGSGGS-IL-15R $\alpha$  / FAP-L1-huIgKLC (部分切断からの産物、活性)

【1739】

鎖1: FAP-H1L1-huIgG1-PLGLAGSGRSDNR-IL-15 (S162A) -GGSGGSGGSGGSGGSGGS-IL-15R $\alpha$  (配列番号535)

40

【1740】

50

## 【化 5 7 9】

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTEENIIHWVRQMPGKGLEWIGWFHPGSGSIKYNEKFKDQ  
 VTISADKSISTAYLQWSSSLKASDTAMYFCARHGGTGRGAMDYWGQGTTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT  
 AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK  
 VEPKSCDKHTCTPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT  
 KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS  
 LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQK  
 SLSLSPGKPLGLAGSGRSDNRNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES  
 GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TAGGSGGSGGSGGSGGS  
 ITCPPPMSEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRP  
 APPS

10

## 【1 7 4 1】

鎖 2 : F A P - H 1 L 1 - h u I g G 1 - P L G ( 配列番号 5 3 6 )

## 【1 7 4 2】

## 【化 5 8 0】

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTEENIIHWVRQMPGKGLEWIGWFHPGSGSIKYNEK  
 FKDQVTISADKSISTAYLQWSSSLKASDTAMYFCARHGGTGRGAMDYWGQGTTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST  
 SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK  
 VDKKVEPKSCDKHTCTPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
 NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
 NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNH  
 YTQKSLSLSPGKPLG

20

## 【1 7 4 3】

鎖 3 : L A G S G R S D N R - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G S G G S G G S G G S  
 G G S - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( 配列番号 5 3 7 )

## 【1 7 4 4】

## 【化 5 8 1】

LAGSGRSDNRNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLE  
 SGDAIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TAGGSGGSGGSGGSGG  
 SITCPPPMSEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRP  
 APPS

30

## 【1 7 4 5】

鎖 4 および 5 : F A P - L 1 - h u I g K L C ( 配列番号 5 3 8 )

## 【1 7 4 6】

## 【化 5 8 2】

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRASKSVSTSAYSIMHWYLQKPGQSPQLLIYLASNLESQVP  
 DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYQCQHSRELPTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC  
 LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF  
 NRGEC

40

## 【1 7 4 7】

P 1 8 1 2 1 4 5 0 の u P A / マトリプターゼ切断から予測される切断産物 :

## 【1 7 4 8】

1) F A P - H 1 - h u I g G 1 ( A A A ) \_ \_ d e l K - G G - L \_ \_ ( S 1 6 2 A ) -

50

GGSGGSPLGLAGSGR / SDNQGGS GGA - IL - 15 R $\alpha$  (T2A) /  
FAP - L1 - hu Ig KLC (完全切断からの産物)

【1749】

鎖1および2 : FAP - H1 - hu Ig G1 (AAA) \_\_ del K - GG - L \_\_ (S162A) - GGS GGSPLGLAGSGR (配列番号539)

【1750】

【化583】

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTF TENIIHWVRQMPGKLEWIGWFHPGSGSIKYNEK  
FKDQVTISADKSISTAYLQWSSSLKASDTAMYFCARHGGTGRGAMDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST  
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK  
VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMEALHNH  
YTQKSLSLSPGGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDASIHDT  
VENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TAGGSGGSPLGLAGSGR

10

【1751】

鎖3および4 : SDNQGGS GGA - IL - 15 R $\alpha$  (T2A) (配列番号540)

【1752】

【化584】

SDNQGGS GGA IACPPPMSEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNV  
AHWTTPSLKCI RDPALVHQRPAPPS

20

【1753】

鎖5および6 : FAP - L1 - hu Ig KLC (配列番号541)

【1754】

【化585】

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRASKSVSTSAYS SYMHWYLQKPGQSPQLLIY LASNLESGVP  
DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQHSREL PYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC  
LLNNFYFPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF  
NRGEC

30

【1755】

2) FAP - H1 - hu Ig G1 (AAA) \_\_ del K - GG - L \_\_ (S162A) -  
GGSGGSPLGLAGSGRSDNQGGS GGA - IL - 15 R $\alpha$  (T2A) / F  
AP - H1 - hu Ig G1 (AAA) \_\_ del K - GG - L \_\_ (S162A) - GGS G  
GSPLGLAGSGR / SDNQGGS GGA - IL - 15 R $\alpha$  (T2A) / FAP -  
L1 - hu Ig KLC (部分切断からの産物、活性)

【1756】

鎖1 : FAP - H1 - hu Ig G1 (AAA) \_\_ del K - GG - L \_\_ (S162A)  
- GGS GGSPLGLAGSGRSDNQGGS GGA - IL - 15 R $\alpha$  (T2A) (配列番号542)

【1757】

40

50

## 【化 5 8 6】

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTENIIHWVRQMPGKGLEWIGWFHPGSGSIKYNEK  
FKDQVTISADKSISTAYLQWSSSLKASDTAMYFCARHGGTGRGAMDYWGQGTTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST  
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK  
VDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVTLHQLDNLNGKEYCKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNH  
YTQKSLSLSPGGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGLDASIHDT  
VENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSPGLAGSGRSDNQGGSG  
GAIACFPMPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTTPSLKCIKIRDPALVHQR  
PAPPS

10

## 【1 7 5 8】

鎖 2 : F A P - H 1 - h u I g G 1 ( A A A ) \_ \_ d e l K - G G - L \_ \_ ( S 1 6 2 A )  
- G G S G G S P L G L A G S G R ( 配列番号 5 4 3 )

## 【1 7 5 9】

## 【化 5 8 7】

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTENIIHWVRQMPGKGLEWIGWFHPGSGSIKYNEK  
FKDQVTISADKSISTAYLQWSSSLKASDTAMYFCARHGGTGRGAMDYWGQGTTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST  
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK  
VDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVTLHQLDNLNGKEYCKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNH  
YTQKSLSLSPGGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGLDASIHDT  
VENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGSGGSPGLAGSGR

20

## 【1 7 6 0】

鎖 3 : S D N Q G G S G G A - I L - 1 5 R α ( T 2 A ) ( 配列番号 5 4 4 )

30

## 【1 7 6 1】

## 【化 5 8 8】

SDNQGGSGGAIACFPMPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATN  
VAHWTTTPSLKCIKIRDPALVHQR

## 【1 7 6 2】

鎖 4 および 5 : F A P - L 1 - h u I g K L C ( 配列番号 5 4 5 )

## 【1 7 6 3】

## 【化 5 8 9】

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRASKSVSTSAISYMHWYLQKPGQSPQLLIYLASNLESGVP  
DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQHSRELPTFTGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC  
LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSF  
NRGEC

40

## 【1 7 6 4】

P 1 8 1 2 1 4 5 0 の M M P - 2 / M M P - 9 切断から予測される切断産物 :

## 【1 7 6 5】

1) F A P - H 1 - h u I g G 1 ( A A A ) \_ \_ d e l K - G G - L \_ \_ ( S 1 6 2 A ) -  
G G S G G S P L G / L A G S G R S D N Q G G S G G A - I L - 1 5 R α ( T 2 A ) /  
F A P - L 1 - h u I g K L C ( 完全切断からの産物 )

50

【1766】

鎖1および2：FAP-H1-huIgG1(AAA) \_\_delK-GG-L\_\_ (S162A) -GGSGGSP LG (配列番号546)

【1767】

【化590】

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTENIIHWVRQMPGKGLEWIGWFHPGSGSIKYNEK  
FKDQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARHGGTGRGAMDYWGQGT LVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKST  
SGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK  
VDKKVEPKSCDKHTCTPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNH  
YTQKSLSLSPGGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDASIHDT  
VENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQS FVHIVQMFIN TAGGSGGSP LG

10

【1768】

鎖3および4：LAGSGRSDNQGGSGGA-IL-15R $\alpha$  (T2A) (配列番号547)

【1769】

【化591】

20

LAGSGRSDNQGGSGGAIACPPFMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVL  
NKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQRPAPPS

【1770】

鎖5および6：FAP-L1-huIgKLC (配列番号548)

【1771】

【化592】

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRASKSVSTSAYS YMHWYLQKPGQSPQLLIYLASNLESGVP  
DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQHSREL PYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC  
LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF  
NRGEC

30

【1772】

2) FAP-H1-huIgG1(AAA) \_\_delK-GG-L\_\_ (S162A) -  
GGSGGSP LGLAGSGRSDNQGGSGGA-IL-15R $\alpha$  (T2A) / F  
AP-H1-huIgG1(AAA) \_\_delK-GG-L\_\_ (S162A) -GGSG  
GSPLG / LAGSGRSDNQGGSGGA-IL-15R $\alpha$  (T2A) / FAP-  
L1-huIgKLC (部分切断からの産物、活性)

【1773】

鎖1：FAP-H1-huIgG1(AAA) \_\_delK-GG-L\_\_ (S162A)  
-GGSGGSP LGLAGSGRSDNQGGSGGA-IL-15R $\alpha$  (T2A) (配列番号549)

40

【1774】

50

## 【化 5 9 3】

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTENIIHWVRQMPGKGLEWIGWFHPGSGSIKYNEK  
FKDQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARHGGTGRGAMDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST  
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK  
VDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNH  
YTQKSLSLSPGGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESQDASIHDT  
VENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TAGGSGGSPGLAGSGRSDNQGGSG  
GAIACPPPMSEVHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQR  
PAPPS

10

## 【1 7 7 5】

鎖 2 : F A P - H 1 - h u I g G 1 ( A A A ) \_ \_ d e l K - G G - L \_ \_ ( S 1 6 2 A )  
- G G S G G S P L G ( 配列番号 5 5 0 )

## 【1 7 7 6】

## 【化 5 9 4】

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTENIIHWVRQMPGKGLEWIGWFHPGSGSIKYNEK  
FKDQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARHGGTGRGAMDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST  
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK  
VDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNH  
YTQKSLSLSPGGGNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESQDASIHDT  
VENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TAGGSGGSPGLG

20

## 【1 7 7 7】

鎖 3 : L A G S G R S D N Q G G S G G A - I L - 1 5 R α ( T 2 A ) ( 配列番号 5 5  
1 )

## 【1 7 7 8】

## 【化 5 9 5】

LAGSGRSDNQGGSGGAIACPPPMSEVHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVL  
NKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRAPPS

30

## 【1 7 7 9】

鎖 4 および 5 : F A P - L 1 - h u I g K L C ( 配列番号 5 5 2 )

## 【1 7 8 0】

## 【化 5 9 6】

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRASKSVSTSAISYMHWYLQKPGQSPQLLIYLASNLESGVP  
DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQHSRELPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC  
LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF  
NRGEC

40

## 【1 7 8 1】

P 2 4 8 7 2 1 5 8 の u P A / マトリプターゼ切断から予測される切断産物 :

## 【1 7 8 2】

1) F A P - H 6 L 7 - h u I g G 1 ( L 2 3 4 A , L 2 3 5 A , P 3 2 9 A ) - d e  
l K - G G S P L G L A G G G S - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G G S G G G S G R /

50

**SDNQGGGSG-IL-15R $\alpha$  (T2A) / FAP-L7-huIgKLC (完全切断からの産物)**

**【1783】**

**鎖1および2: FAP-H6L7-huIgG1 (L234A, L235A, P329A) - de lK-GGSPLGLAGGGS-IL-15 (S162A) -GGGSGGGSGR (配列番号553)**

**【1784】**

**【化597】**

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTENIIHWVRQAPGQGLEWMGWIHPGSGSIKYAQK  
LQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARHGGTGRGAMDYWGQGTILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST  
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK  
VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNH  
YTQKSLSLSPGGGSPLGLAGGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISL  
ESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGGSGGGSGR

10

**【1785】**

**鎖3および4: SDNQGGGSG-IL-15R $\alpha$  (T2A) (配列番号554)**

**【1786】**

**【化598】**

SDNQGGSGIACPPPMSEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVA  
HWTTPSLKCIRDPAVHQRPAPS

20

**【1787】**

**鎖5および6: FAP-L7-huIgKLC (配列番号555)**

**【1788】**

**【化599】**

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSTSAISYMHWYQQKPGQAPRLLIYLASNLESGIP  
DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSRELPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC  
LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF  
NRGEC

30

**【1789】**

**2) FAP-H6L7-huIgG1 (L234A, L235A, P329A) - de lK-GGSPLGLAGGGS-IL-15 (S162A) -GGGSGGGSGRS  
DNQGGGSG-IL-15R $\alpha$  (T2A) / FAP-H6L7-huIgG1 (L234A, L235A, P329A) - de lK-GGSPLGLAGGGS-IL-15 (S162A) -GGGSGGGSGR / SDNQGGGSG-IL-15R $\alpha$  (T2A) / FAP-L7-huIgKLC (部分切断からの産物、活性)**

40

**【1790】**

**鎖1: FAP-H6L7-huIgG1 (L234A, L235A, P329A) - de lK-GGSPLGLAGGGS-IL-15 (S162A) -GGGSGGGSGR  
SDNQGGGSG-IL-15R $\alpha$  (T2A) (配列番号556)**

**【1791】**

50

## 【化 6 0 0】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF TENIIHWVRQAPGQGLEWMGWIHPGSGSIKYAQK  
LQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARHGGTGRGAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST  
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK  
VDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNH  
YTQKSLSLSPGGGSPGLAGGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISL  
ESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TAGGGSGGGSGRSDN

10

## 【化 6 0 1】

QGGGSGIACPPPMSEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PAL  
VHQRPAAPS

## 【1 7 9 2】

鎖 2 : F A P - H 6 L 7 - h u I g G 1 ( L 2 3 4 A , L 2 3 5 A , P 3 2 9 A ) - d  
e l K - G G S P L G L A G G G S - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G G S G G G S G R  
(配列番号 5 5 7)

## 【1 7 9 3】

20

## 【化 6 0 2】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF TENIIHWVRQAPGQGLEWMGWIHPGSGSIKYAQK  
LQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARHGGTGRGAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST  
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK  
VDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNH  
YTQKSLSLSPGGGSPGLAGGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISL  
ESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TAGGGSGGGSGR

30

## 【1 7 9 4】

鎖 3 : S D N Q G G G S G - I L - 1 5 R α ( T 2 A ) (配列番号 5 5 8)

## 【1 7 9 5】

## 【化 6 0 3】

SDNQGGGSGIACPPPMSEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVA  
HWTTPSLKCIRD PALVHQRPAAPS

## 【1 7 9 6】

鎖 4 および 5 : F A P - L 7 - h u I g K L C (配列番号 5 5 9)

40

## 【1 7 9 7】

## 【化 6 0 4】

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSTSA SYMHWYQQKPGQAPRLLIYLASNLESGIP  
DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSRELPTFGQGTKLEIKRTVAAPS FIFPPSDEQLKSGTASVVC  
LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF  
NRGEC

## 【1 7 9 8】

P 2 4 8 7 2 1 5 8 の M M P - 2 / M M P - 9 切断から予測される切断産物 :

## 【1 7 9 9】

50

1) FAP-H6L7-huIgG1 (L234A, L235A, P329A) - de  
LK-GGSPLG/LAGGGS-IL-15 (S162A) - GGGSGGGSGR  
SDNQGGGSG-IL-15R $\alpha$  (T2A) / FAP-L7-huIgKLC (完全  
切断からの産物)

【1800】

鎖1および2: FAP-H6L7-huIgG1 (L234A, L235A, P329  
A) - de LK-GGSPLG (配列番号560)

【1801】

【化605】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTENIIHWVRQAPGQGLEWMGWIHPGSGSIKYAQK  
LQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARHGGTGRGAMDYWGQGTILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST  
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK  
VDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH  
YTQKSLSLSPGGGSPLG

10

【1802】

鎖3および4: LAGGGS-IL-15 (S162A) - GGGSGGGSGRSD  
NQGGGSG-IL-15R $\alpha$  (T2A) (配列番号561)

20

【1803】

【化606】

LAGGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGBA  
SIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGGSGGGSGRSDNQGGGS

【化607】

GIACPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCI RDPALVHQRP  
APFS

30

【1804】

鎖5および6: FAP-L7-huIgKLC (配列番号562)

【1805】

【化608】

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSTSAISYMHYQQKPGQAPRLLIYLASNLESGIP  
DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSRELPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC  
LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF  
NRGEC

【1806】

40

2) FAP-H6L7-huIgG1 (L234A, L235A, P329A) - de  
LK-GGSPLGLAGGGS-IL-15 (S162A) - GGGSGGGSGRSD  
NQGGGSG-IL-15R $\alpha$  (T2A) / FAP-H6L7-huIgG1 (L2  
34A, L235A, P329A) - de LK-GGSPLG/LAGGGS-IL-1  
5 (S162A) - GGGSGGGSGRSDNQGGGSG-IL-15R $\alpha$  (T2A  
) / FAP-L7-huIgKLC (部分切断からの産物、活性)

【1807】

鎖1: FAP-H6L7-huIgG1 (L234A, L235A, P329A) - d  
e LK-GGSPLGLAGGGS-IL-15 (S162A) - GGGSGGGSGR  
SDNQGGGSG-IL-15R $\alpha$  (T2A) (配列番号563)

50

【1808】

【化609】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTENIIHWVRQAPGQGLEWMGWIHPGSGSIKYAQK  
LQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARHGGTGRGAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST  
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK  
VDKKVEPKSCDKHTCTPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH  
YTQKSLSLSPGGGSPGLAGGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISL  
ESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGGSGGSGRSDN  
QGGGSGIACPPPMSEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPLKCIKIRDPAL  
VHQRPAPPS

10

【1809】

鎖2：FAP-H6L7-huIgG1(L234A, L235A, P329A)-d  
e l K-GGSPLG (配列番号564)

【1810】

【化610】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTENIIHWVRQAPGQGLEWMGWIHPGSGSIKYAQK  
LQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARHGGTGRGAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST  
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK  
VDKKVEPKSCDKHTCTPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH  
YTQKSLSLSPGGGSPLG

20

【1811】

鎖3：LAGGGS-IL-15(S162A)-GGGSGGGSGRSDNQGG  
GSG-IL-15R $\alpha$ (T2A) (配列番号565)

30

【1812】

【化611】

LAGGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES  
GDA  
SIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGGSGGSGRSDNQGGG

【化612】

GIACPPPMSEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPLKCIKIRDPALVHQRP  
APPS

40

【1813】

鎖4および5：FAP-L7-huIgKLC (配列番号566)

【1814】

【化613】

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSTSAYSYMHWYQQKPGQAPRLLIYLASNLES  
GIP  
DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSRELPTFTGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC  
LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF  
NRGEC

【1815】

50

P 2 4 8 7 2 1 5 8 の u P A / マトリプターゼおよび MMP - 2 / MMP - 9 切断から予測される切断産物：

【1816】

1) F A P - H 6 L 7 - h u I g G 1 ( L 2 3 4 A , L 2 3 5 A , P 3 2 9 A ) - d e l K - G G S P L G / L A G G G S - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G G S G G G S G R / S D N Q G G G S G - I L - 1 5 R α ( T 2 A ) / F A P - L 7 - h u I g K L C ( 完全切断からの産物)

【1817】

鎖1および2：F A P - H 6 L 7 - h u I g G 1 ( L 2 3 4 A , L 2 3 5 A , P 3 2 9 A ) - d e l K - G G S P L G ( 配列番号567)

【1818】

【化614】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTENIIHWVRQAPGQGLEWMGWIHPGSGSIKYAQK  
LQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARHGGTGRGAMDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST  
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK  
VDKKVEPKSCDKTHTCTPCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNH  
YTQKSLSLSPGGGSPLG

【1819】

鎖3および4：L A G G G S - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G G S G G G S G R S D N Q G G G S G - I L - 1 5 R α ( T 2 A ) ( 配列番号568)

【1820】

【化615】

L A G G G S N W N V I S D L K K I E D L I Q S M H I D A T L Y T E S D V H P S C K V T A M K C F L L E L Q V I S L E S G D A  
S I H D T V E N L I I L A N N S L S S N G N V T E S G C K E C E E L E E K N I K E F L Q S F V H I V Q M F I N T A G G G S G G G S G R

【1821】

鎖5および6：S D N Q G G G S G - I L - 1 5 R α ( T 2 A ) ( 配列番号569)

【1822】

【化616】

S D N Q G G G S G I A C P P P M S V E H A D I W K S Y S L Y S R E R Y I C N S G F K R K A G T S S L T E C V L N K A T N V A  
H W T P S L K C I R D P A L V H Q R P A P P S

【1823】

鎖7および8：F A P - L 7 - h u I g K L C ( 配列番号570)

【1824】

【化617】

E I V L T Q S P G T L S L S P G E R A T L S C R A S Q S V S T S A Y S Y M H W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y L A S N L E S G I P  
D R F S G S G S G T D F T L T I S R L E P E D F A V Y Y C Q Q S R E L P Y T F G Q G T K L E I K R T V A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S V V C  
L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q G L S S P V T K S F  
N R G E C

【1825】

2) F A P - H 6 L 7 - h u I g G 1 ( L 2 3 4 A , L 2 3 5 A , P 3 2 9 A ) - d e l K - G G S P L G L A G G G S - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G G S G G G S G R S D N Q G G G S G - I L - 1 5 R α ( T 2 A ) / F A P - H 6 L 7 - h u I g G 1 ( L 2 3 4 A , L 2 3 5 A , P 3 2 9 A ) - d e l K - G G S P L G / L A G G G S - I L - 1

10

20

30

40

50

5 (S162A) - GGGSGGGSGR / SDNQG GGGSG - IL - 15 R $\alpha$  (T2A) / FAP - L7 - huIgKLC (部分切断からの産物、活性)

【1826】

鎖1: FAP - H6L7 - huIgG1 (L234A, L235A, P329A) - de lK - GGSPLGLAGGGS - IL - 15 (S162A) - GGGSGGGSGR SDNQG GGGSG - IL - 15 R $\alpha$  (T2A) (配列番号571)

【1827】

【化618】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTENIIHWVRQAPGQGLEWMGWIHPGSGSIKYAQK  
LQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARHGGTGRGAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST  
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK  
VDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNH  
YTQKSLSLSPGGGSPGLAGGGSNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISL  
ESGDASIHTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGGSGGGSGRSDN  
QGGGSGIACPPPMSEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPA  
LVHQRPAAPS

10

【1828】

鎖2: FAP - H6L7 - huIgG1 (L234A, L235A, P329A) - de lK - GGSPLG (配列番号572)

【1829】

【化619】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTENIIHWVRQAPGQGLEWMGWIHPGSGSIKYAQK  
LQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARHGGTGRGAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST  
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK  
VDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNH  
YTQKSLSLSPGGGSPGLG

30

【1830】

鎖3: LAGGGS - IL - 15 (S162A) - GGGSGGGSGR (配列番号573)

【1831】

【化620】

LAGGGSNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES  
GDA SIHTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGGSGGGSGR

40

【1832】

鎖4: SDNQG GGGSG - IL - 15 R $\alpha$  (T2A) (配列番号574)

【1833】

【化621】

SDNQG GGGSGIACPPPMSEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVA  
HWTTPSLKCIRDPA LVHQRPAAPS

【1834】

50

鎖5および6：FAP-L7-huIgKLC（配列番号575）

【1835】

【化622】

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSTSAISYMHWYQQKPGQAPRLLIYLASNLESGIP  
DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSRELPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC  
LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF  
NRGEC

【1836】

3) FAP-H6L7-huIgG1 (L234A, L235A, P329A) - de  
lK-GGSPLGLAGGGS-IL-15 (S162A) - GGGSGGGSGRS  
DNQGGGSG-IL-15R $\alpha$  (T2A) / FAP-H6L7-huIgG1 (L2  
34A, L235A, P329A) - de lK-GGSPLGLAGGGS-IL-15  
(S162A) - GGGSGGGSGR / SDNQGGGSG-IL-15R $\alpha$  (T2A)  
/ FAP-L7-huIgKLC（部分切断からの産物、活性）

10

【1837】

鎖1：FAP-H6L7-huIgG1 (L234A, L235A, P329A) - de  
lK-GGSPLGLAGGGS-IL-15 (S162A) - GGGSGGGSGR  
SDNQGGGSG-IL-15R $\alpha$  (T2A)（配列番号576）

【1838】

20

【化623】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTENIIHWVRQAPGQGLEWMGWIHPGSGSIKYAQK  
LQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARHGGTGRGAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST  
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK  
VDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALHNH  
YTQKSLSLSPGGGSPGLAGGGSNWVNISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISL  
ESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TAGGGSGGGSGRSDN  
QGGGSGIACPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PAL  
VHQRPAPPS

30

【1839】

鎖2：FAP-H6L7-huIgG1 (L234A, L235A, P329A) - de  
lK-GGSPLGLAGGGS-IL-15 (S162A) - GGGSGGGSGR  
（配列番号577）

【1840】

【化624】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTENIIHWVRQAPGQGLEWMGWIHPGSGSIKYAQK  
LQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARHGGTGRGAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST  
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK  
VDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALHNH  
YTQKSLSLSPGGGSPGLAGGGSNWVNISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISL  
ESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFIN TAGGGSGGGSGR

40

【1841】

鎖3：SDNQGGGSG-IL-15R $\alpha$  (T2A)（配列番号578）

50

【1842】

【化625】

SDNQGGSGIACPPPMSEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVA  
HWTTPSLKCIIRDPAHVHQRPAAPS

【1843】

鎖4および5：FAP-L7-huIgKLC（配列番号579）

【1844】

【化626】

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSTSAISYMHVYQQKPGQAPRLIYLASNLESGIP  
DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSRELPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVEFIAPPDEQLKSGTASVVC  
LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF  
NRGEC

10

【1845】

4) FAP-H6L7-huIgG1 (L234A, L235A, P329A) - de  
lK-GGSPLGLAGGGS-IL-15 (S162A) - GGGSGGGSGRS  
DNQGGGSG-IL-15R $\alpha$  (T2A) / FAP-H6L7-huIgG1 (L2  
34A, L235A, P329A) - delK-GGSPLG / LAGGGS-IL-1  
5 (S162A) - GGGSGGGSGRS DNQGGGSG-IL-15R $\alpha$  (T2A  
/ FAP-L7-huIgKLC（部分切断からの産物、活性）

20

【1846】

鎖1：FAP-H6L7-huIgG1 (L234A, L235A, P329A) - d  
elK-GGSPLGLAGGGS-IL-15 (S162A) - GGGSGGGSGR  
SDNQGGGSG-IL-15R $\alpha$  (T2A)（配列番号580）

【1847】

【化627】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTENIIHWVRQAPGQGLEWMGWIHPGSGSIKYAQK  
LQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARHGGTGRGAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST  
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK  
VDKKVEPKSCDKTHCTCPPEAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNH  
YTQKSLSLSPGGGSPGLAGGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISL  
ESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGGSGGGSGRS DN  
QGGGSGIACPPPMSEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIIRDPA  
LVHQRPAAPS

30

【1848】

鎖2：FAP-H6L7-huIgG1 (L234A, L235A, P329A) - d  
elK-GGSPLG（配列番号581）

【1849】

40

## 【化 6 2 8】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTEENIIHWVRQAPGQGLEWMGWIHPGSGSIKYAQK  
LQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARHGGTGRGAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST  
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK  
VDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVCSVMHEALHNH  
YTQKSLSLSPGGGSPLG

10

## 【1 8 5 0】

鎖 3 : L A G G G S - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G G S G G G S G R S D N Q G G  
G S G - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( T 2 A ) ( 配列番号 5 8 2 )

## 【1 8 5 1】

## 【化 6 2 9】

LAGGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGBA  
SIHDTVENLIIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGGSGGGSGRSDNQGGGS  
GIACPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCI RDPALVHQR  
PPS

20

## 【1 8 5 2】

鎖 4 および 5 : F A P - L 7 - h u I g K L C ( 配列番号 5 8 3 )

## 【1 8 5 3】

## 【化 6 3 0】

EIVLTQSPGTLTLSPGERATLSCRASQSVSTSAISYMHVYQQKPGQAPRLIYLASNLESGIP  
DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSRELPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC  
LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSF  
NRGEC

30

## 【1 8 5 4】

5) F A P - H 6 L 7 - h u I g G 1 ( L 2 3 4 A , L 2 3 5 A , P 3 2 9 A ) - d e  
l K - G G S P L G / L A G G G S - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G G S G G G S G R  
S D N Q G G G S G - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( T 2 A ) / F A P - H 6 L 7 - h u I g G 1 ( L  
2 3 4 A , L 2 3 5 A , P 3 2 9 A ) - d e l K - G G S P L G L A G G G S - I L - 1  
5 ( S 1 6 2 A ) - G G G S G G G S G R / S D N Q G G G S G - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( T 2  
A ) / F A P - L 7 - h u I g K L C ( 部分切断からの産物、活性)

## 【1 8 5 5】

鎖 1 : F A P - H 6 L 7 - h u I g G 1 ( L 2 3 4 A , L 2 3 5 A , P 3 2 9 A ) - d  
e l K - G G S P L G ( 配列番号 5 8 4 )

40

## 【1 8 5 6】

## 【化 6 3 1】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTEENIIHWVRQAPGQGLEWMGWIHPGSGSIKYAQK  
LQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARHGGTGRGAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST  
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK  
VDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVCSVMHEALHNH  
YTQKSLSLSPGGGSPLG

50

【1857】

鎖2：LAGGGS-IL-15 (S162A) -GGGSGGGSGRSDNQGG  
GSG-IL-15R $\alpha$  (T2A) (配列番号585)

【1858】

【化632】

LAGGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGDA  
SIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGGSGGGSGRSDNQGGGS  
GIACPPPMSEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCI RDPALVHQRP  
APPS

10

【1859】

鎖3：FAP-H6L7-huIgG1 (L234A, L235A, P329A) -d  
e l K-GGSPLGLAGGGS-IL-15 (S162A) -GGGSGGGSGR  
(配列番号586)

【1860】

【化633】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTENIIHWVRQAPGQGLEWMGWIHPGSGSIKYAQK  
LQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARHGGTGRGAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST  
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK  
VDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSHEALHNH  
YTQKSLSLSPGGSPGLAGGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISL  
ESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGGSGGGSGR

20

【1861】

鎖4：SDNQGGGSG-IL-15R $\alpha$  (T2A) (配列番号587)

【1862】

【化634】

SDNQGGGSGIACPPPMSEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVA  
HWTTPSLKCI RDPALVHQRPAPPS

30

【1863】

鎖5および6：FAP-L7-huIgKLC (配列番号588)

【1864】

【化635】

EIVLTQSPGTLTLSPGERATLSCRASQSVSTSAISYMHVYQQKPGQAPRLLIYLASNLESGIP  
DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSRELPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC  
LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF  
NRGEC

40

【1865】

6) FAP-H6L7-huIgG1 (L234A, L235A, P329A) -d  
e l K-GGSPLG/LAGGGS-IL-15 (S162A) -GGGSGGGSGR  
SDNQGGGSG-IL-15R $\alpha$  (T2A) / FAP-H6L7-huIgG1 (L  
234A, L235A, P329A) -d e l K-GGSPLG/LAGGGS-IL-  
15 (S162A) -GGGSGGGSGR / SDNQGGGSG-IL-15R $\alpha$  (T  
2A) / FAP-L7-huIgKLC (部分切断からの産物、活性)

【1866】

50

鎖 1 : F A P - H 6 L 7 - h u I g G 1 ( L 2 3 4 A , L 2 3 5 A , P 3 2 9 A ) - d  
e l K - G G S P L G ( 配列番号 5 8 9 )

【 1 8 6 7 】

【 化 6 3 6 】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTENIIHWVRQAPGQGLEWMGWIHPGSGSIKYAQK  
LQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARHGGTGRGAMDYWGQGTTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST  
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK  
VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNH  
YTQKSLSLSPGGGSPLG

10

【 1 8 6 8 】

鎖 2 : L A G G G S - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G G S G G G S G R S D N Q G G  
G S G - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( T 2 A ) ( 配列番号 5 9 0 )

【 1 8 6 9 】

【 化 6 3 7 】

LAGGGSNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGBA  
SIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINAGGGSGGGSGRSDNQGGG  
GIACPPPMSEVHADIWKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKICIRDPALVHQRP  
APPS

20

【 1 8 7 0 】

鎖 3 : F A P - H 6 L 7 - h u I g G 1 ( L 2 3 4 A , L 2 3 5 A , P 3 2 9 A ) - d  
e l K - G G S P L G L A G G G S - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G G S G G G S G R  
( 配列番号 5 9 1 )

【 1 8 7 1 】

【 化 6 3 8 】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTENIIHWVRQAPGQGLEWMGWIHPGSGSIKYAQK  
LQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARHGGTGRGAMDYWGQGTTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST  
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK  
VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNH  
YTQKSLSLSPGGGSPLG

30

【 1 8 7 2 】

鎖 4 : L A G G G S - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G G S G G G S G R ( 配列番号 5  
9 2 )

【 1 8 7 3 】

【 化 6 3 9 】

LAGGGSNWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGBA  
SIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINAGGGSGGGSGR

40

【 1 8 7 4 】

鎖 5 : S D N Q G G G S G - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( T 2 A ) ( 配列番号 5 9 3 )

【 1 8 7 5 】

50

## 【化 6 4 0】

SDNQGGSGGIACPPPMSEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVA  
HWTTPSLKCIRDPAHVHQRPPPS

## 【1 8 7 6】

鎖 6 および 7 : F A P - L 7 - h u I g K L C (配列番号 5 9 4)

## 【1 8 7 7】

## 【化 6 4 1】

EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSCRASQSVSTSAISYMHVYQQKPGQAPRLLIYLANLESIGIP  
DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSRELPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC  
LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF  
NRGEC

10

## 【1 8 7 8】

7) F A P - H 6 L 7 - h u I g G 1 ( L 2 3 4 A , L 2 3 5 A , P 3 2 9 A ) - d e  
l K - G G S P L G L A G G G S - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G G S G G G S G R /  
S D N Q G G G S G - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( T 2 A ) / F A P - H 6 L 7 - h u I g G 1 ( L  
2 3 4 A , L 2 3 5 A , P 3 2 9 A ) - d e l K - G G S P L G / L A G G G S - I L -  
1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G G S G G G S G R / S D N Q G G G S G - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( T  
2 A ) / F A P - L 7 - h u I g K L C (部分切断からの産物、活性)

20

## 【1 8 7 9】

鎖 1 : F A P - H 6 L 7 - h u I g G 1 ( L 2 3 4 A , L 2 3 5 A , P 3 2 9 A ) - d  
e l K - G G S P L G L A G G G S - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G G S G G G S G R  
(配列番号 5 9 5)

## 【1 8 8 0】

## 【化 6 4 2】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTENIIHWVRQAPGQGLEWMGWIHPGSGSIKYAQK  
LQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARHGGTGRGAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST  
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK  
VDKKVEPKSCDKHTCTPPCPAPEAAGGPSVFLEFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFNFSVMHEALHNH  
YTQKSLSLSPGGGSPLGLAGGGSNWVVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISL  
ESGDASIHDTVENLIILANNLSNNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGGSGGGSGR

30

## 【1 8 8 1】

鎖 2 : S D N Q G G G S G - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( T 2 A ) (配列番号 5 9 6)

## 【1 8 8 2】

## 【化 6 4 3】

SDNQGGSGGIACPPPMSEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVA  
HWTTPSLKCIRDPAHVHQRPPPS

40

## 【1 8 8 3】

鎖 3 : F A P - H 6 L 7 - h u I g G 1 ( L 2 3 4 A , L 2 3 5 A , P 3 2 9 A ) - d  
e l K - G G S P L G L A G G G S - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G G S G G G S G R  
(配列番号 5 9 7)

## 【1 8 8 4】

50

## 【化 6 4 4】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTENIHWRQAPGQGLEWMGWIHPGSGSIKYAQK  
LQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARHGGTGRGAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST  
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK  
VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNH  
YTQKSLSLSPGGGSPLG

10

## 【1 8 8 5】

鎖 4 : L A G G G S - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G G S G G G S G R ( 配列番号 5 9 8 )

## 【1 8 8 6】

## 【化 6 4 5】

LAGGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGBA  
SIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGGSGGGSGR

## 【1 8 8 7】

鎖 5 : S D N Q G G G S G - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( T 2 A ) ( 配列番号 5 9 9 )

## 【1 8 8 8】

## 【化 6 4 6】

SDNQGGGSGIACPPPMSEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVA  
HWTTPSLKCIRDPAHVHQRPAAPS

20

## 【1 8 8 9】

鎖 6 および 7 : F A P - L 7 - h u I g K L C ( 配列番号 6 0 0 )

## 【1 8 9 0】

## 【化 6 4 7】

EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVTSAYSIMHWYQQKPGQAPRLLIYLASNLESGIP  
DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSRELPTYFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC  
LLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF  
NRGEC

30

## 【1 8 9 1】

8) F A P - H 6 L 7 - h u I g G 1 ( L 2 3 4 A , L 2 3 5 A , P 3 2 9 A ) - d e  
l K - G G S P L G L A G G G S - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G G S G G G S G R /  
S D N Q G G G S G - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( T 2 A ) / F A P - L 7 - h u I g K L C ( 部分  
切断からの産物、活性)

## 【1 8 9 2】

鎖 1 および 2 : F A P - H 6 L 7 - h u I g G 1 ( L 2 3 4 A , L 2 3 5 A , P 3 2 9  
A ) - d e l K - G G S P L G L A G G G S - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G G S G G  
G S G R ( 配列番号 6 0 1 )

## 【1 8 9 3】

40

50

## 【化 6 4 8】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTENIIHWVRQAPGQGLEWMGWIHPGSGSIKYAQK  
LQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARHGGTGRGAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST  
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK  
VDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFNCSVMHEALHNNH  
YTQKSLSLSPGGGSPLGLAGGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLLELQVISL  
ESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGGSGGGSGR

10

## 【1 8 9 4】

鎖 3 および 4 : S D N Q G G G S G - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( T 2 A ) ( 配列番号 6 0 2 )

## 【1 8 9 5】

## 【化 6 4 9】

SDNQGGSGGIACPPPMSEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVA  
HWTTPSLKCIKIRDPALVHQRPAPPS

## 【1 8 9 6】

鎖 5 および 6 : F A P - L 7 - h u I g K L C ( 配列番号 6 0 3 )

20

## 【1 8 9 7】

## 【化 6 5 0】

EIVLTQSPGTLSTLSPGERATLSCRASQSVSTSAISYMHWYQQKPGQAPRLIYLASNLESGIP  
DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSRELPTYFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC  
LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSF  
NRGEC

## 【1 8 9 8】

9) F A P - H 6 L 7 - h u I g G 1 ( L 2 3 4 A , L 2 3 5 A , P 3 2 9 A ) - d e  
l K - G G S P L G / L A G G G S - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G G S G G G S G R  
S D N Q G G G S G - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( T 2 A ) / F A P - L 7 - h u I g K L C ( 部分  
切断からの産物、活性)

30

## 【1 8 9 9】

鎖 1 および 2 : F A P - H 6 L 7 - h u I g G 1 ( L 2 3 4 A , L 2 3 5 A , P 3 2 9  
A ) - d e l K - G G S P L G ( 配列番号 6 0 4 )

## 【1 9 0 0】

## 【化 6 5 1】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTENIIHWVRQAPGQGLEWMGWIHPGSGSIKYAQK  
LQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARHGGTGRGAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST  
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK  
VDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFNCSVMHEALHNNH  
YTQKSLSLSPGGGSPLG

40

## 【1 9 0 1】

鎖 3 および 4 : L A G G G S - I L - 1 5 ( S 1 6 2 A ) - G G G S G G G S G R S D  
N Q G G G S G - I L - 1 5 R  $\alpha$  ( T 2 A ) ( 配列番号 6 0 5 )

50

【1902】

【化652】

LAGGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGBA  
SIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGGSGGSGRSDNQGGGS  
GIACPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCI RDPALVHQRP  
APPS

【1903】

鎖5および6：FAP-L7-huIgKLC（配列番号606）

10

【1904】

【化653】

EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSTSAISYMHYQQKPGQAPRLLIYLASNLESGIP  
DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSRELPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC  
LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF  
NRGEC

【1905】

P24912158のuPA／マトリプターゼ切断から予測される切断産物：

【1906】

20

1) FAP-H6L7-huIgG1 (L234A, L235A, P329A) - de  
lK-GGSGGSGGSGGS-IL-15 (S162A) - GGSGGSGSGR/  
SDNQGGGSGGSGGS-IL-15R $\alpha$  (T2A) / FAP-L7-huIgKLC  
C（完全切断からの産物）

【1907】

鎖1および2：FAP-H6L7-huIgG1 (L234A, L235A, P329  
A) - de lK-GGSGGSGGSGGS-IL-15 (S162A) - GGSGG  
GSGR（配列番号607）

【1908】

【化654】

30

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTENIIHWVRQAPGQGLEWMGWIHPGSGSIKYAQK  
LQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARHGGTGRGAMDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST  
SGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK  
VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNNH  
YTQKSLSLSPGGSGGSGGSGGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISL  
ESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTAGGGSGGSGR

40

【1909】

鎖3および4：SDNQGGGSGGSGGS-IL-15R $\alpha$  (T2A)（配列番号6  
08）

【1910】

【化655】

SDNQGGGSGGSGGIACPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKA  
TNVAHWTTPSLKCI RDPALVHQRPAPPS

【1911】

鎖5および6：FAP-L7-huIgKLC（配列番号609）

50

【1912】

【化656】

EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSTSAISYMHWYQQKPGQAPRLLIYLASNLESGIP  
DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSRELPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC  
LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF  
NRGEC

【1913】

2) FAP-H6L7-huIgG1 (L234A, L235A, P329A) - de  
lK-GGSGGSGGSGGS-IL-15 (S162A) - GGSGGSGGSGRS  
DNQGGGSGGSGGSG-IL-15R $\alpha$  (T2A) / FAP-H6L7-huIgG  
1 (L234A, L235A, P329A) - delK-GGSGGSGGSGGS-IL-  
15 (S162A) - GGSGGSGGSGR / SDNQGGGSGGSGGSG-IL-  
15R $\alpha$  (T2A) / FAP-L7-huIgKLC (部分切断からの産物、活性)

10

【1914】

鎖1: FAP-H6L7-huIgG1 (L234A, L235A, P329A) - d  
elK-GGSGGSGGSGGSGGS-IL-15 (S162A) - GGSGGSGGSGR  
SDNQGGGSGGSGGSG-IL-15R $\alpha$  (T2A) (配列番号610)

【1915】

【化657】

20

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTEENIIHWVRQAPGQGLEWMGWIHPGSGSIKYAQK  
LQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARHGCTGRGAMDYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST  
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK  
VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH

【化658】

NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNH  
YTQKSLSLSPGGSGGSGGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISL  
ESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINAGGGSGGSGRSDN  
QGGGSGGSGGIACPPPMSEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTPSLKCI  
RDPALVHQRPAPPS

30

【1916】

鎖2: FAP-H6L7-huIgG1 (L234A, L235A, P329A) - d  
elK-GGSGGSGGSGGSGGS-IL-15 (S162A) - GGSGGSGGSGR  
(配列番号611)

【1917】

【化659】

40

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTEENIIHWVRQAPGQGLEWMGWIHPGSGSIKYAQK  
LQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARHGCTGRGAMDYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST  
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK  
VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNH  
YTQKSLSLSPGGSGGSGGSGSNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISL  
ESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINAGGGSGGSGR

50

【1918】

鎖3：SDNQGGGSGGGSG-IL-15R $\alpha$  (T2A) (配列番号612)

【1919】

【化660】

SDNQGGGSGGGSGIACPPPMSEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKA

TNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPPPS

【1920】

鎖4および5：FAP-L7-huIgKLC (配列番号613)

【1921】

【化661】

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSTSAISYMHVYQKPGQAPRLLIYLASNLESGIP

DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSRELPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC

LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF

NRGEC

【1922】

添付の図面を参照して本発明の実施形態を説明したが、本発明は、正確な実施形態に限定されず、添付の特許請求の範囲において定義されるような本発明の範囲または趣旨から逸脱することなく当業者によってそれに種々の変法および改変をもたらすことができるということは理解されるべきである。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

第1のポリペプチドおよび第2のポリペプチドを含む活性化可能なプロタンパク質であって、前記第1のおよび第2のポリペプチドは各々、C末端の第1のリンカーを介してIL-15またはそのバリエーションに作動可能に連結されたマスキング部分を含み、前記IL-15またはそのバリエーションは、C末端の第2のリンカーを介してIL-15R $\alpha$ またはそのバリエーションに連結され、前記マスキング部分は、前記プロタンパク質の活性部分をマスクする、活性化可能なプロタンパク質。

(項目2)

前記第1のもしくは第2のポリペプチド上の、または前記第1のおよび第2のポリペプチド両方の前記第1のリンカーが、切断可能なリンカーである、項目1に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目3)

前記第1のまたは第2のポリペプチド上の、または前記第1のおよび第2のポリペプチド両方の前記第2のリンカーが、切断可能なリンカーである、項目1から2のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目4)

前記第1のポリペプチド中の前記IL-15またはそのバリエーションおよび前記IL-15R $\alpha$ またはそのバリエーションならびに前記第2のポリペプチド中の前記IL-15またはそのバリエーションおよび前記IL-15R $\alpha$ またはそのバリエーションが、1つまたは複数のCys置換突然変異を含む、項目1から3のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目5)

1つまたは複数のCys置換突然変異を含む前記第1のポリペプチド中の前記IL-15またはそのバリエーションが、前記第2のポリペプチド中の1つまたは複数のCys置換突然変異を含む前記IL-15R $\alpha$ またはそのバリエーションとジスルフィド結合を形成するか、または1つまたは複数のCys置換突然変異を含む前記第2のポリペプチド中の前記IL-15またはそのバリエーションが、前記第1のポリペプチド中の1つまたは複数のCys置換突然変異を含む前記IL-15R $\alpha$ またはそのバリエーションとジスルフィド結合を形成

10

20

30

40

50

する、項目 4 に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目 6)

二量体プロタンパク質である、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目 7)

前記二量体プロタンパク質が、各々、N末端からC末端に、前記第 1 のリンカーを介して前記 IL-15 またはそのバリエーションに連結された前記マスキング部分を含む第 1 のポリペプチドおよび第 2 のポリペプチドを含み、前記 IL-15 またはそのバリエーションが、前記第 2 のリンカーを介して前記 IL-15 R $\alpha$  またはそのバリエーションに連結され、前記第 1 のポリペプチドの前記マスキング部分が、前記第 2 のポリペプチドの前記マスキング部分と 1 つもしくは複数の共有結合性ジスルフィド結合または 1 つもしくは複数の非共有結合性結合を形成する、項目 6 に記載の活性化可能なプロタンパク質。

10

(項目 8)

前記第 1 のポリペプチド中の前記マスキング部分が、1 つまたは複数のタンパク質ドメインを含む、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目 9)

前記第 2 のポリペプチド中の前記マスキング部分が、1 つまたは複数のタンパク質ドメインを含む、項目 1 から 8 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目 10)

前記第 1 のポリペプチド中の前記マスキング部分が、抗原に結合しない、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

20

(項目 11)

前記第 1 のポリペプチド中の前記マスキング部分が、抗原に結合する、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目 12)

前記第 2 のポリペプチド中の前記マスキング部分が、抗原に結合しない、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目 13)

前記第 2 のポリペプチド中の前記マスキング部分が抗原に結合する、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

30

(項目 14)

前記第 1 のポリペプチド中の前記マスキング部分が、抗体定常 (Fc) 領域の CH1、CH2、CH3、CH2CH3 または CH1CH2CH3 ドメインを含む、項目 1 から 13 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目 15)

前記第 1 のポリペプチド中の前記マスキング部分が、抗体定常 (Fc) 領域の少なくとも 2 つの異なる CH3 バリエーションドメインの 1 つまたは複数のヘテロ二量体を含む、項目 1 から 14 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目 16)

前記第 1 のポリペプチド中の前記マスキング部分が、抗原結合性ドメインの、抗体定常 (Fc) 領域の CH1、CH2、CH3、CH2CH3 または CH1CH2CH3 ドメインとの融合物を含む、項目 1 から 9 および 11 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

40

(項目 17)

前記第 2 のポリペプチド中の前記マスキング部分が、抗体定常 (Fc) 領域の CH1、CH2、CH3、CH2CH3 または CH1CH2CH3 ドメインを含む、項目 1 から 13 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目 18)

前記第 2 のポリペプチド中の前記マスキング部分が、抗体定常 (Fc) 領域の少なくとも 2 つの異なる CH3 バリエーションドメインの 1 つまたは複数のヘテロ二量体を含む、項目

50

1 から 1 3 または 1 7 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目 1 9)

前記第 2 のポリペプチド中の前記マスキング部分が、抗原結合性ドメインの抗体定常 (F c) 領域の C H 1、C H 2、C H 3、C H 2 C H 3 または C H 1 C H 2 C H 3 ドメインとの融合物を含む、項目 1 から 9 および 1 3 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目 2 0)

前記抗体 F c 領域が、I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g D、I g A または I g M から選択される免疫グロブリンクラスに由来する、項目 1 4 から 1 9 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

10

(項目 2 1)

前記マスキング部分が、抗体軽鎖 (C L) の定常ドメインを含み、前記軽鎖は、ラムダまたはカッパ鎖である、項目 1 0 または 1 2 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目 2 2)

前記第 1 のポリペプチド中の前記マスキング部分が、抗原結合性ドメインを含む、項目 1 1 に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目 2 3)

前記第 2 のポリペプチド中の前記マスキング部分が、抗原結合性ドメインを含む、項目 1 3 に記載の活性化可能なプロタンパク質。

20

(項目 2 4)

前記抗原結合性ドメインが、可変重鎖ドメイン (V H)、重鎖抗体由来の可変ドメイン (V H H) または抗原特異的ペプチドである、項目 2 2 から 2 3 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目 2 5)

前記抗原結合性ドメインが、抗体軽鎖 (L C) および抗体重鎖 (H C) を含む、項目 2 2 から 2 3 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目 2 6)

前記切断可能なリンカーが、プロテアーゼの切断部位を含む、項目 2 から 2 5 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

30

(項目 2 7)

前記プロテアーゼが、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またはそれらの任意の組合せから選択される、項目 2 6 に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目 2 8)

前記プロテアーゼの切断部位が、M M P 1、M M P 2、M M P 3、M M P 4、M M P 5、M M P 6、M M P 7、M M P 8、M M P 9、M M P 1 0、M M P 1 1、M M P 1 2、M M P 1 3、M M P 1 4、T E V、マトリプターゼ、u P A、F A P、レグマイン、P S A、カリクレイン、カテプシン A またはカテプシン B プロテアーゼによって切断可能である、項目 2 6 から 2 7 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

40

(項目 2 9)

前記第 1 のおよび／または第 2 のポリペプチド中の前記マスキング部分が、i n v i t r o または i n v i v o で、前記第 1 のおよび／または第 2 のポリペプチド中の I L - 1 5 / I L - 1 5 R  $\alpha$  の複合体の、リンパ球または血液細胞の表面に存在する I L - 1 5 R  $\beta$  /  $\gamma$  C への結合を妨げる、項目 1 から 2 8 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目 3 0)

前記活性化可能なプロタンパク質中の前記第 1 のおよび／または第 2 のポリペプチドのいずれか一方中の前記マスキング部分の切断が、前記活性化可能なプロタンパク質の部分活性化をもたらす、項目 2 から 2 9 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

50

(項目 3 1)

前記活性化可能なプロタンパク質中の前記第 1 のおよび第 2 のポリペプチド両方の中の前記マスキング部分の切断が、 $IL-15/IL-15R\alpha$  の活性複合体またはそのバリエーションへの前記活性化可能なプロタンパク質の完全活性化をもたらす、項目 2 から 3 0 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目 3 2)

前記  $IL-15$  またはそのバリエーションが、ヒト  $IL-15$  またはそれに由来するアミノ酸突然変異体である、項目 1 から 3 0 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目 3 3)

前記  $IL-15R\alpha$  またはそのバリエーションが、ヒト  $IL-15R\alpha$ 、切断型ヒト  $IL-15R\alpha$  またはヒト  $IL-15R\alpha$  に由来するアミノ酸突然変異体を含む、項目 1 から 3 0 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目 3 4)

前記  $IL-15/IL-15R\alpha$  またはそのバリエーションが、ヒト  $IL-15$  またはそれに由来するアミノ酸突然変異体およびヒト  $IL-15R\alpha$ 、切断型ヒト  $IL-15R\alpha$  またはヒト  $IL-15R\alpha$  に由来するアミノ酸突然変異体を含む、項目 1 から 3 1 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目 3 5)

前記活性化可能なプロタンパク質が、配列番号 2 6 もしくは配列番号 2 2 8 に示されるアミノ酸配列または配列表中の配列に対して少なくとも 8 0、8 5、9 0、9 5、9 7、9 8、9 9 % の同一性を有するそのバリエーションを含む前記配列表中の配列を含む、項目 1 から 3 4 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目 3 6)

項目 1 から 3 5 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質をコードする組換え核酸分子。

(項目 3 7)

項目 3 6 に記載の組換え核酸分子を含むベクター。

(項目 3 8)

項目 1 から 3 5 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

(項目 3 9)

第 1 のポリペプチドおよび第 2 のポリペプチドの融合物を含む活性化可能なプロタンパク質であって、前記第 1 のおよび第 2 のポリペプチドは、各々、C 末端の第 1 のリンカーを介して  $IL-15R\alpha$  またはそのバリエーションに作動可能に連結された  $IL-15$  またはそのバリエーションを含み、前記  $IL-15R\alpha$  またはそのバリエーションは、前記第 1 のおよび第 2 のポリペプチドの各々に存在するマスキング部分に C 末端の第 2 のリンカーを介して連結され、前記マスキング部分は、前記プロタンパク質の活性部分をマスクする、活性化可能なプロタンパク質。

(項目 4 0)

前記第 1 のもしくは第 2 のポリペプチド上の、または前記第 1 のおよび前記第 2 のポリペプチド両方の前記第 1 のリンカーが、切断可能なリンカーである、項目 3 9 に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目 4 1)

前記第 1 のもしくは第 2 のポリペプチド上の、または前記第 1 のおよび前記第 2 のポリペプチド両方の前記第 2 のリンカーが、切断可能なリンカーである、項目 3 9 から 4 0 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目 4 2)

前記第 1 のポリペプチド中の前記  $IL-15$  またはそのバリエーションおよび前記  $IL-15R\alpha$  またはそのバリエーションならびに前記第 2 のポリペプチド中の前記  $IL-15$  または

10

20

30

40

50

そのバリエーションおよび前記 I L - 1 5 R  $\alpha$  またはそのバリエーションが、1 つまたは複数の C y s 置換突然変異を含む、項目 4 0 から 4 1 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目 4 3)

1 つまたは複数の C y s 置換突然変異を含む前記第 1 のポリペプチド中の前記 I L - 1 5 またはそのバリエーションが、前記第 2 のポリペプチド中の 1 つまたは複数の C y s 置換突然変異を含む前記 I L - 1 5 R  $\alpha$  またはそのバリエーションとジスルフィド結合を形成するか、または 1 つまたは複数の C y s 置換突然変異を含む前記第 2 のポリペプチド中の前記 I L - 1 5 またはそのバリエーションが、前記第 1 のポリペプチド中の 1 つまたは複数の C y s 置換突然変異を含む前記 I L - 1 5 R  $\alpha$  またはそのバリエーションとジスルフィド結合を形成する、項目 4 2 に記載の活性化可能なプロタンパク質。

10

(項目 4 4)

二量体プロタンパク質である、項目 3 9 から 4 3 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目 4 5)

前記二量体プロタンパク質が、各々、N 末端から C 末端に、前記 C 末端の前記第 1 のリンカーを介して前記 I L - 1 5 R  $\alpha$  またはそのバリエーションに連結された前記 I L - 1 5 またはそのバリエーションを含む第 1 のポリペプチドおよび第 2 のポリペプチドを含み、前記 I L - 1 5 R  $\alpha$  またはそのバリエーションが、前記 C 末端の第 2 のリンカーを介して前記マスキング部分に連結され、前記第 1 のポリペプチドの前記マスキング部分が、前記第 2 のポリペプチドの前記マスキング部分と 1 つもしくは複数の共有結合性ジスルフィド結合または非共有結合性結合を形成する、項目 4 4 に記載の活性化可能なプロタンパク質。

20

(項目 4 6)

前記第 1 のポリペプチド中の前記マスキング部分が、1 つまたは複数のタンパク質ドメインを含む、項目 3 9 から 4 5 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目 4 7)

前記第 2 のポリペプチド中の前記マスキング部分が、1 つまたは複数のタンパク質ドメインを含む、項目 3 9 から 4 5 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目 4 8)

前記第 1 のポリペプチド中の前記マスキング部分が、抗原に結合しない、項目 3 9 から 4 7 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

30

(項目 4 9)

前記第 1 のポリペプチド中の前記マスキング部分が、抗原に結合する、項目 3 9 から 4 7 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目 5 0)

前記第 2 のポリペプチド中の前記マスキング部分が、抗原に結合しない、項目 3 9 から 4 7 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目 5 1)

前記第 2 のポリペプチド中の前記マスキング部分が、抗原に結合する、項目 3 9 から 4 7 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

40

(項目 5 2)

前記第 1 のポリペプチド中の前記マスキング部分が、抗体定常 (F c) 領域の C H 1、C H 2、C H 3、C H 2 C H 3 または C H 1 C H 2 C H 3 ドメインを含む、項目 4 0 から 5 2 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目 5 3)

前記第 1 のポリペプチド中の前記マスキング部分が、抗体定常 (F c) 領域の少なくとも 2 つの異なる C H 3 バリエーションドメインの 1 つまたは複数のヘテロ二量体を含む、項目 3 9 から 5 2 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目 5 4)

前記第 1 のポリペプチド中の前記マスキング部分が、抗原結合性ドメインの、抗体定常

50

( F c ) 領域の C H 1、C H 2、C H 3、C H 2 C H 3 または C H 1 C H 2 C H 3 ドメインとの融合物を含む、項目 3 9 から 4 7 および 4 9 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目 5 5)

前記第 2 のポリペプチド中の前記マスキング部分が、抗体定常 ( F c ) 領域の C H 1、C H 2、C H 3、C H 2 C H 3 または C H 1 C H 2 C H 3 ドメインを含む、項目 3 9 から 5 1 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目 5 6)

前記第 1 のポリペプチド中の前記マスキング部分が、抗体定常 ( F c ) 領域の少なくとも 2 つの異なる C H 3 バリエーションドメインの 1 つまたは複数のヘテロ二量体を含む、項目 3 9 から 5 1 または 5 5 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目 5 7)

前記第 2 のポリペプチド中の前記マスキング部分が、抗原結合性ドメインの、抗体定常 ( F c ) 領域の C H 1、C H 2、C H 3、C H 2 C H 3 または C H 1 C H 2 C H 3 ドメインとの融合物を含む、項目 3 9 から 5 1 および 5 1 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目 5 8)

前記抗体 F c 領域が、I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g D、I g A または I g M から選択される免疫グロブリンクラスに由来する、項目 5 2 から 5 7 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目 5 9)

前記マスキング部分が、抗体軽鎖 ( C L ) の定常ドメインを含み、前記軽鎖は、ラムダまたはカッパ鎖である、項目 4 8 または 5 0 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目 6 0)

前記第 1 のポリペプチド中の前記マスキング部分が、抗原結合性ドメインを含む、項目 5 4 に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目 6 1)

前記第 2 のポリペプチド中の前記マスキング部分が、抗原結合性ドメインを含む、項目 5 7 に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目 6 2)

前記抗原結合性ドメインが、可変重鎖ドメイン ( V H )、重鎖抗体由来の可変ドメイン ( V H H ) または抗原特異的ペプチドである、項目 6 0 から 6 1 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目 6 3)

前記抗原結合性ドメインが、抗体軽鎖 ( L C ) および抗体重鎖 ( H C ) を含む、項目 6 0 から 6 1 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目 6 4)

前記第 1 のリンカーが、26 個のアミノ酸を含む、項目 4 0 から 6 3 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目 6 5)

前記切断可能なリンカーが、プロテアーゼの切断部位を含む、項目 4 0 から 6 4 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目 6 6)

プロテアーゼが、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またはそれらの任意の組合せから選択される、項目 6 4 に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目 6 7)

前記プロテアーゼの切断部位が、MMP 1、MMP 2、MMP 3、MMP 4、MMP 5、MMP 6、MMP 7、MMP 8、MMP 9、MMP 10、MMP 11、MMP 12、M

10

20

30

40

50

MP13、MMP14、TEV、マトリプターゼ、uPA、FAP、レグマイン、PSA、カリクレイン、カテプシンAまたはカテプシンBプロテアーゼによって切断可能である、項目65から66のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目68)

前記第1のおよび／または第2のポリペプチド中の前記マスキング部分が、in vitroまたはin vivoで、前記第1のおよび／または第2のポリペプチド中のIL-15／IL-15R $\alpha$ の複合体の、リンパ球または血液細胞の表面に存在するIL-15R $\beta$ ／ $\gamma$ Cへの結合を妨げる、項目39から67のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目69)

前記活性化可能なプロタンパク質中の前記第1のおよび／または第2のポリペプチドのいずれか一方中の前記マスキング部分の切断が、前記活性化可能なプロタンパク質の部分活性化をもたらす、項目40から68のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目70)

前記活性化可能なプロタンパク質中の前記第1のおよび第2のポリペプチド両方の中の前記マスキング部分の切断が、IL-15／IL-15R $\alpha$ の活性複合体またはそのバリエーションへの前記活性化可能なプロタンパク質の完全活性化をもたらす、項目40から69のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目71)

前記IL-15またはそのバリエーションが、ヒトIL-15またはそれに由来するアミノ酸突然変異体である、項目39から69のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目72)

前記IL-15R $\alpha$ またはそのバリエーションが、ヒトIL-15R $\alpha$ 、切断型ヒトIL-15R $\alpha$ またはヒトIL-15R $\alpha$ に由来するアミノ酸突然変異体を含む、項目39から69のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目73)

前記IL-15／IL-15R $\alpha$ またはそのバリエーションが、ヒトIL-15またはそれに由来するアミノ酸突然変異体およびヒトIL-15R $\alpha$ 、切断型ヒトIL-15R $\alpha$ またはヒトIL-15R $\alpha$ に由来するアミノ酸突然変異体を含む、項目39から70のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目74)

前記活性化可能なプロタンパク質が、配列番号17または配列番号73に示されるアミノ酸配列または配列表中の配列に対して少なくとも80、85、90、95、97、98、99%の同一性を有するそのバリエーションを含む前記配列表中の配列を含む、項目39から73のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質。

(項目75)

項目39から74のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質をコードする組換え核酸分子。

(項目76)

項目75に記載の組換え核酸分子を含むベクター。

(項目77)

項目39から74のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

(項目78)

対象においてがんを処置するために、がんを有する対象に項目1から35、39から74のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質または項目39もしくは79のいずれか一項に記載の医薬組成物を投与することを含む方法であって、投与に続いて、がん性組織においてプロテアーゼ切断によって前記活性化可能なプロタンパク質が活性化され

10

20

30

40

50

る、方法。

(項目 7 9)

対象において抗腫瘍免疫応答を誘発または増強するために、それを必要とする対象に項目 1 から 3 5、3 9 から 7 4 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質または項目 3 9 もしくは 7 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物を投与することを含む方法であって、投与に続いて、前記腫瘍においてプロテアーゼ切断によって前記活性化可能なプロタンパク質が活性化される、方法。

(項目 8 0)

対象においてがんを処置するための、項目 1 から 3 5、3 9 から 7 4 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質または項目 3 9 もしくは 7 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用であって、前記活性化可能なプロタンパク質または医薬組成物を投与するステップを含み、投与に続いて、がん性組織においてプロテアーゼ切断によって前記活性化可能なプロタンパク質が活性化される、使用。

10

(項目 8 1)

対象において抗腫瘍免疫応答を誘発または増強するための、項目 1 から 3 5、3 9 から 7 4 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質または項目 3 9 もしくは 7 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用であって、前記活性化可能なプロタンパク質または医薬組成物を投与するステップを含み、投与に続いて、腫瘍においてプロテアーゼ切断によって前記活性化可能なプロタンパク質が活性化される、使用。

(項目 8 2)

*in vitro* または *in vivo* で、前記第 1 のおよび前記第 2 のポリペプチド中の前記 IL-15 / IL-15 R $\alpha$  複合体が、リンパ球または血液細胞の表面に存在する IL-15 R $\beta$  /  $\gamma$  C に結合できるように、プロテアーゼ切断が、前記活性化可能なプロタンパク質中の前記マスキング部分を部分的にまたは完全に除去する、項目 7 8 から 7 9 のいずれか一項に記載の方法または項目 8 0 から 8 1 のいずれか一項に記載の使用。

20

(項目 8 3)

前記がんが、前立腺がん、結腸がん、腎癌腫、黒色腫、肺がん、乳がん、甲状腺がん、膀胱がん、胃および食道がん、膵臓がん、肝臓がん、脳がん、頭頸部がん、神経芽細胞腫、軟部組織癌腫、リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫またはそれからの任意の転移から選択される、項目 7 8 から 7 9 のいずれか一項に記載の方法または項目 8 0 から 8 1 のいずれか一項に記載の使用。

30

(項目 8 4)

前記リンパ球または血液細胞が、CD4 $^{+}$ T細胞、CD8 $^{+}$ T細胞、ナチュラルキラー (NK) 細胞またはB細胞である、項目 2 9 もしくは 6 8 のいずれか一項に記載の活性化可能なプロタンパク質または項目 8 4 に記載の方法もしくは使用。

40

50

【図面】

【図 1 - 1】

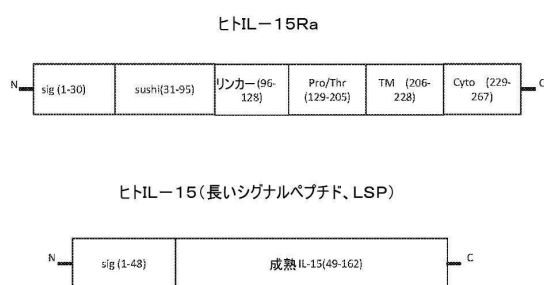


**Figure 1A**

【図 1 - 2】

```
>   Ёт_1L-15Rq_FL
M4PRRARGRGRTGLPGLALLLLLRPPATRGITCPPPPMSVEHADIVKWSYLSYSRERYICN
SGFKKKGATSSLTCEVLNKATINVAHWITTPSLKCIKRDPAVLHQRPAPPSTVTITAGVTPQPE
SLSPSGKPEFASSPSPVNTAAATAIIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISHESSHGTFSGTTA
KNWEATASASPPSPVYQGHSDITTPQSTSTVLVLCGLSAVSLACYLKSRQTPPLASVE
MEAMEALFVTCSTSSNDLKYCSHHI
>   Ёт_1L-15Rq-ECB
TICPPPPMSVEHADIVKWSYLSYSRERYICNSGFKKKGATSSLTCEVLNKATINVAHWITTPSLKCIKRDPA
LVHQRPAPPSTVTITAGVTPCPPEPSLSPSGKEPASPSPSNNTAATTAIIVPGSQLMPSKSPSTGTTEIS
SHESSHGTFSGTTAKNWEALTASASHQPPGVYQGHSDTT
>   Ёт_1L-15Rq-sushi*
TICPPPPMSVEHADIVKWSYLSYSRERYICNSGFKKKGATSSLTCEVLNKATINVAHWITTPSLKCIKRDPA
LVHQRPAPPSP
>   Ёт_1L-15Rq-sushi
TICPPPPMSVEHADIVKWSYLSYSRERYICNSGFKKKGATSSLTCEVLNKATINVAHWITTPSLKCIK
>   Ёт_1L-15_LSP
MRISPKPILRSITTCQCYCLLNSHFLTACGHVFLGCGFAGLEKPTANWVNVISDLKKIEDILQSMH
DATIYTESDVHPSKCPKEDLVLQTLVTSLESGDASHDTVENLILANNSLQNMVITESGCKEC
EELEENKIQLQSPVHIVQMFINTS
>   Ёт_1L-15_成熟
NWNVNVISDLKKIEDILQSMHDAITYTESDVHPSKCPKEDLVLQTLVTSLESGDASHDTVENLIL
LANNSLQNMVITESGCKECFEIKENKFEILOSCHVITAMCPINTS
```

**Figure 1B**

【图 1-3】

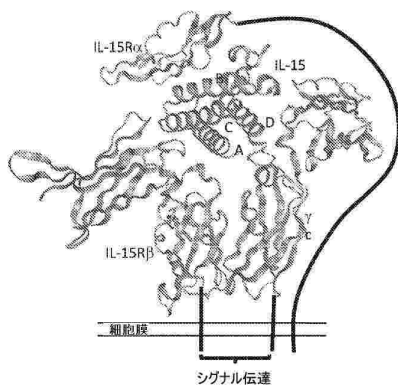


**Figure 1C**

【図 2-1】

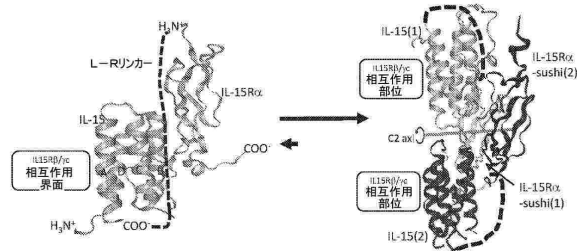


Figure 2A

**Figure 2B**

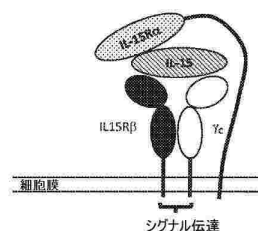


**Figure 1D**



## 【図 3 - 4】

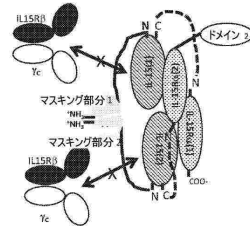


Figure 3I

## 【図 3 - 5】

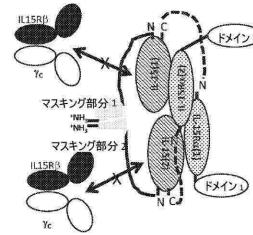


Figure 3K



Figure 3J

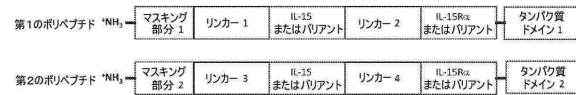


Figure 3L

## 【図 4 - 1】



Figure 4A

## 【図 4 - 2】

| マスキング部分 1                | マスキング部分 2                |
|--------------------------|--------------------------|
| 短いペプチド                   | 短いペプチド                   |
| ロイシンジッパーペプチド             | ロイシンジッパーペプチド             |
| VH                       | VH                       |
| VL                       | VL                       |
| VH-CH1                   | VH-CH1                   |
| VL-CL                    | VL-CL                    |
| VH-CL                    | VH-CL                    |
| VL-CH1                   | VL-CH1                   |
| CH3                      | CH3                      |
| CH2CH3                   | CH2CH3                   |
| Fab-CH3                  | Fab-CH3                  |
| Fab-CH2CH3               | Fab-CH2CH3               |
| 抗原結合性ドメイン-CH3            | 抗原結合性ドメイン-CH3            |
| 抗原結合性ドメイン-CH2CH3         | 抗原結合性ドメイン-CH2CH3         |
| CH3/バリエーション              | CH3/バリエーション              |
| CH2CH3/バリエーション           | CH2CH3/バリエーション           |
| Fab-CH3/バリエーション          | Fab-CH3/バリエーション          |
| Fab-CH2CH3/バリエーション       | Fab-CH2CH3/バリエーション       |
| 抗原結合性ドメイン-CH3/バリエーション    | 抗原結合性ドメイン-CH3/バリエーション    |
| 抗原結合性ドメイン-CH2CH3/バリエーション | 抗原結合性ドメイン-CH2CH3/バリエーション |

Figure 4B

10

20

30

40

50

【図 4 - 3】

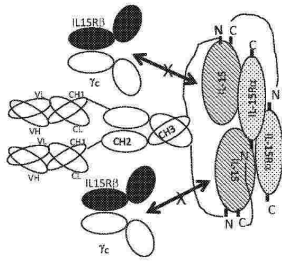


Figure 4C

【図 4 - 4】

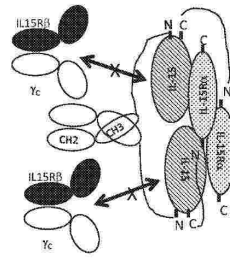


Figure 4E

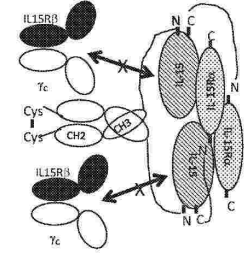


Figure 4F

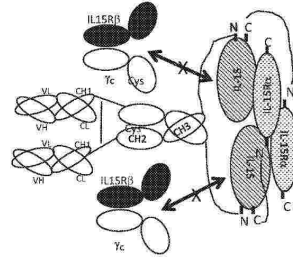


Figure 4D

【図 4 - 5】

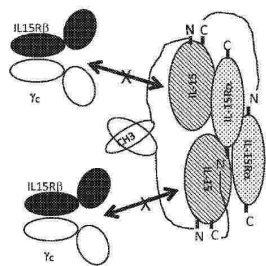


Figure 4G

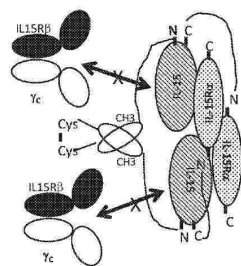


Figure 4H

【図 4 - 6】

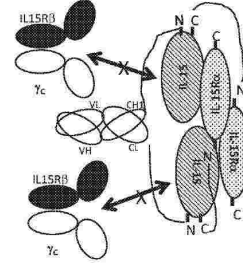


Figure 4I

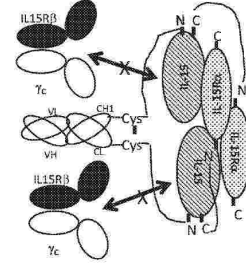


Figure 4J

10

20

30

40

50

【図 4 - 7】

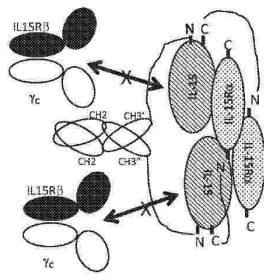


Figure 4K

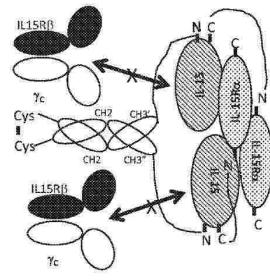


Figure 4L

【図 4 - 8】

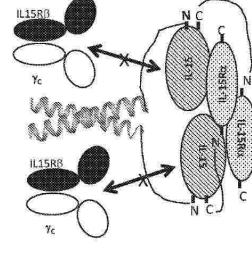


Figure 4M

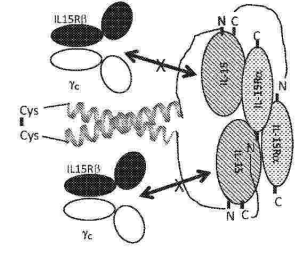


Figure 4N

10

【図 4 - 9】

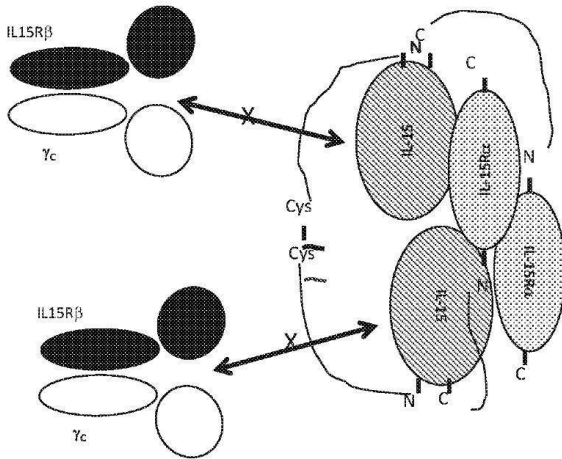


Figure 4O

【図 5】

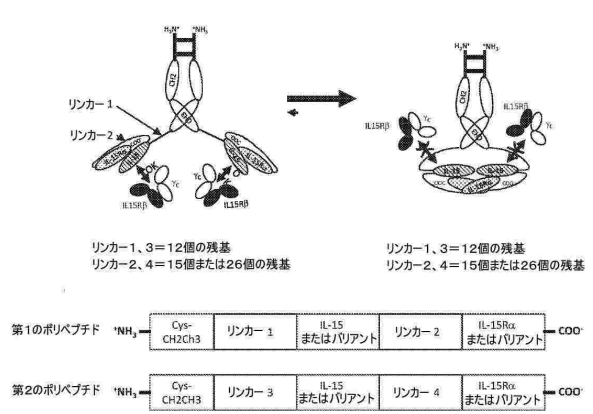


Figure 5

20

30

40

50

【図 6】

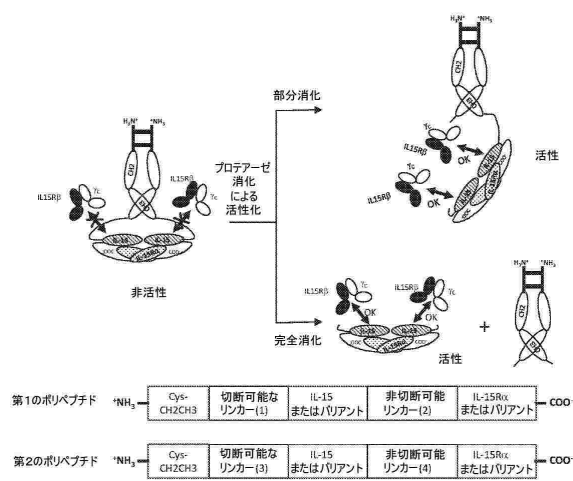


Figure 6

【図 7】

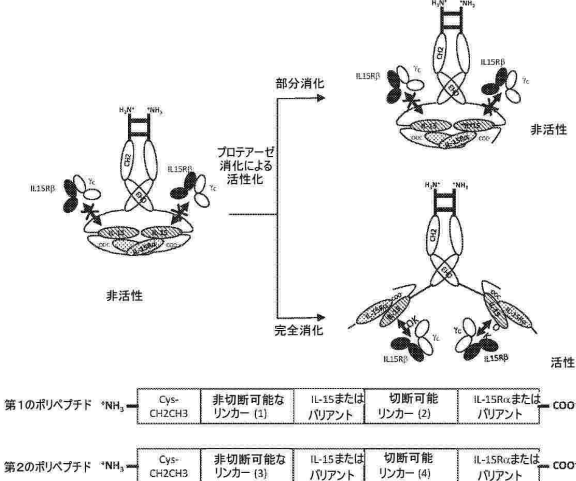


Figure 7

【図 8】

| タンパク質 | 配列番号 | タンパク質 | 配列番号 |
|-------|------|-------|------|
| P1185 | 16   | P1335 | 87   |
| P1186 | 17   | P1336 | 98   |
| P1187 | 18   | P1337 | 114  |
| P1188 | 19   | P1338 | 130  |
| P1250 | 20   | P1339 | 146  |
| P1251 | 21   | P1340 | 162  |
| P1252 | 22   | P1341 | 178  |
| P1253 | 23   | P1342 | 194  |
| P1254 | 24   | P1343 | 210  |
| P1255 | 25   | P1378 | 226  |
| P1256 | 26   | P1379 | 232  |
| P1261 | 32   | P1380 | 238  |
| P1274 | 38   | P1381 | 254  |
| P1275 | 39   | P1382 | 270  |
| P1276 | 40   | P1383 | 286  |
| P1279 | 41   | P1393 | 302  |
| P1280 | 42   | P1394 | 308  |
| P1281 | 43   | P1395 | 314  |
| P1282 | 49   | P1396 | 320  |
| P1283 | 55   | P1397 | 326  |
| P1284 | 61   | P1398 | 332  |
| P1285 | 67   | P1423 | 338  |
| P1331 | 73   | P1424 | 339  |
| P1332 | 74   | P1425 | 340  |
| P1333 | 75   | P1426 | 341  |
| P1334 | 76   | P1427 | 342  |
|       |      | P1428 | 343  |

Figure 8

【図 9】

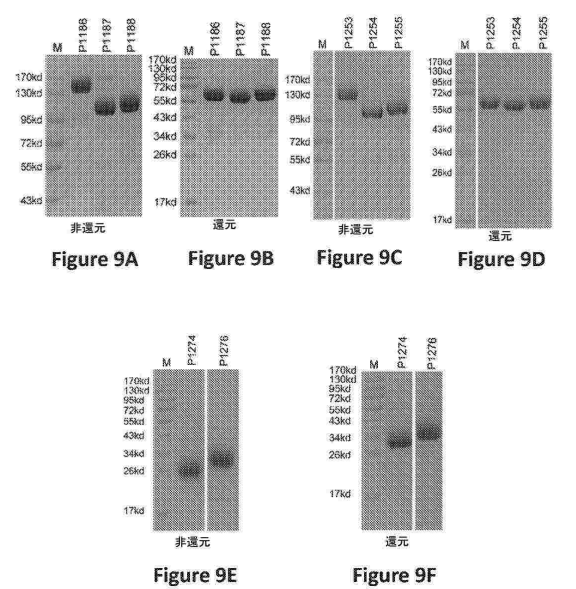


Figure 8

10

20

30

40

50

## 【図 10-1】

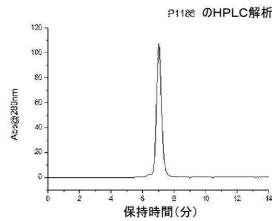


Figure 10A

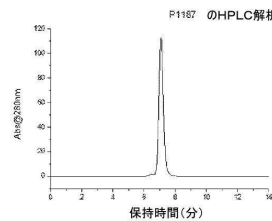


Figure 10B

## 【図 10-2】

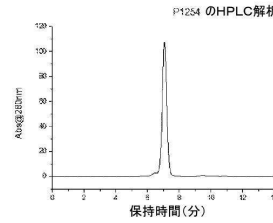


Figure 10E

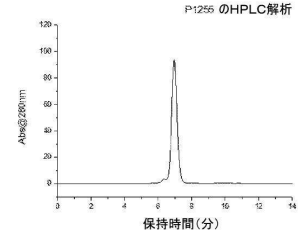


Figure 10F

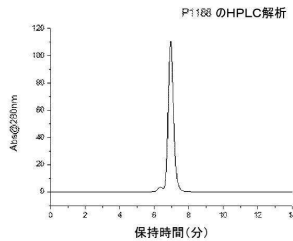


Figure 10C

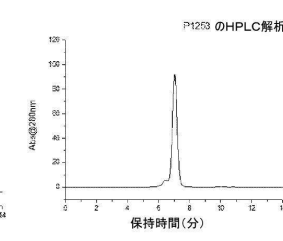


Figure 10D

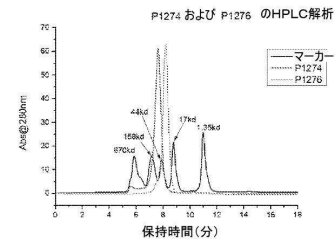


Figure 10G

## 【図 11】

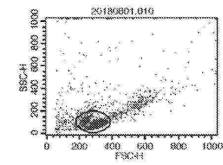


Figure 11A

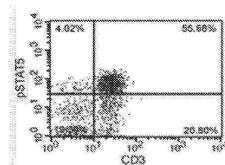


Figure 11B

| タンパク質      | CD3 <sup>+</sup> pSTAT5 <sup>+</sup> 細胞のパーセンテージ(%) | 注釈           |
|------------|----------------------------------------------------|--------------|
| 培養培地 (NC)  | 5.3 ± 1.39                                         | バッチ1~4の平均±SD |
| IL-15 (PC) | 52.52 ± 4.87                                       |              |
| P1185      | 53.10                                              | バッチ 1        |
| P1186      | 49.27                                              |              |
| P1187      | 4.90                                               |              |
| P1188      | 4.80                                               |              |
| P1250      | 2.15                                               | バッチ 2        |
| P1251      | 2.14                                               |              |
| P1252      | 2.52                                               |              |
| P1275      | 47.23                                              | バッチ 3        |
| P1331      | 42.02                                              |              |
| P1332      | 57.58                                              | バッチ 4        |
| P1333      | 45.14                                              |              |

Figure 11C

| タンパク質      | CD3 <sup>+</sup> pSTAT5 <sup>+</sup> 細胞のパーセンテージ(%) | 注釈           |
|------------|----------------------------------------------------|--------------|
| 培養培地 (NC)  | 4.76 ± 2.09                                        | バッチ1~2の平均±SD |
| IL-15 (PC) | 51.42 ± 7.75                                       |              |
| P1253      | 39.16                                              | バッチ 1        |
| P1254      | 2.38                                               |              |
| P1255      | 1.69                                               |              |
| P1274      | 54.97                                              | バッチ 2        |
| P1276      | 44.95                                              |              |
| P1279      | 5.1                                                |              |
| P1280      | 4.89                                               |              |

Figure 11D

## 【図 12】

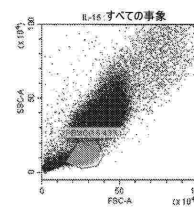


Figure 12A

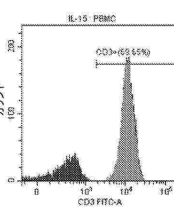


Figure 12B

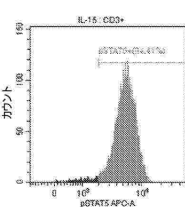


Figure 12C

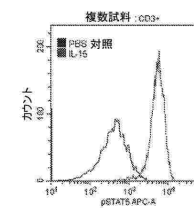


Figure 12D

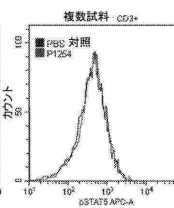


Figure 12E

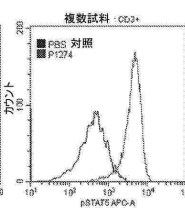


Figure 12F

10

20

30

40

50

【図 13-1】

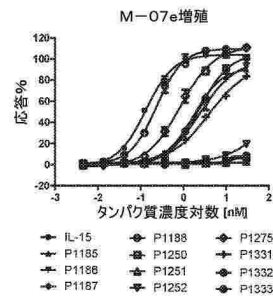


Figure 13A

【図 13-2】

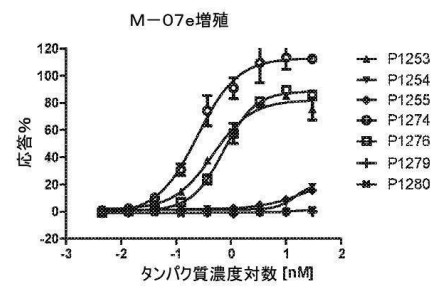
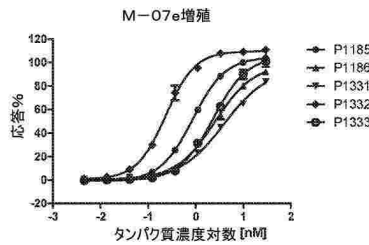
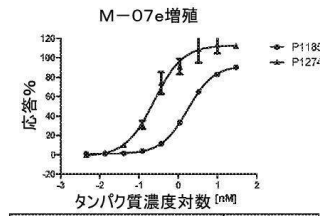


Figure 13C



| 対数(アゴニスト)対応答-可変傾斜 | P1185    | P1186  | P1331  | P1332   | P1333   |
|-------------------|----------|--------|--------|---------|---------|
| ベストフィット値          |          |        |        |         |         |
| ボトム               | -1.005   | 0.3146 | 0.4262 | 0.5598  | -0.0521 |
| トップ               | 104.7    | 98.80  | 94.71  | 109.7   | 105.6   |
| LOGEC50           | -0.05719 | 0.4073 | 0.5969 | -0.6224 | 0.3742  |
| ヒルスロープ            | 1.272    | 1.062  | 0.9582 | 1.418   | 1.214   |
| EC50              | 0.6766   | 2.555  | 3.952  | 0.2386  | 2.367   |
| スパン               | 105.7    | 98.49  | 94.28  | 109.2   | 106.2   |

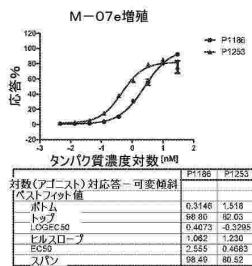
Figure 13B



| 対数(アゴニスト)対応答-可変傾斜 | P1185  | P1274   |
|-------------------|--------|---------|
| ベストフィット値          |        |         |
| ボトム               | 0.6203 | -1.748  |
| トップ               | 91.98  | 112.9   |
| LOGEC50           | 0.2445 | -0.6077 |
| ヒルスロープ            | 1.304  | 1.191   |
| EC50              | 1.758  | 0.2468  |
| スパン               | 91.08  | 114.7   |

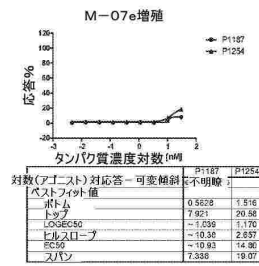
Figure 13D

【図 13-3】



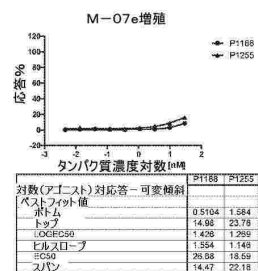
| 対数(アゴニスト)対応答-可変傾斜 | P1186  | P1253   |
|-------------------|--------|---------|
| ベストフィット値          |        |         |
| ボトム               | 6.3146 | 1.318   |
| トップ               | 98.80  | 102.03  |
| LOGEC50           | 0.4073 | -0.3285 |
| ヒルスロープ            | 1.062  | 1.230   |
| EC50              | 2.555  | 0.4063  |
| スパン               | 98.49  | 80.52   |

Figure 13E



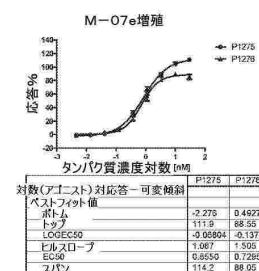
| 対数(アゴニスト)対応答-可変傾斜 | P1187  | P1254 |
|-------------------|--------|-------|
| ベストフィット値          |        |       |
| ボトム               | 0.3528 | 1.516 |
| トップ               | 7.921  | 20.58 |
| LOGEC50           | -1.038 | 1.170 |
| ヒルスロープ            | -10.36 | 2.837 |
| EC50              | -10.83 | 14.86 |
| スパン               | 7.335  | 19.07 |

Figure 13F



| 対数(アゴニスト)対応答-可変傾斜 | P1188  | P1255 |
|-------------------|--------|-------|
| ベストフィット値          |        |       |
| ボトム               | 0.5104 | 1.584 |
| トップ               | 14.98  | 23.76 |
| LOGEC50           | 1.426  | 1.269 |
| ヒルスロープ            | 1.554  | 1.148 |
| EC50              | 26.58  | 18.59 |
| スパン               | 14.47  | 22.18 |

Figure 13G



| 対数(アゴニスト)対応答-可変傾斜 | P1275    | P1276   |
|-------------------|----------|---------|
| ベストフィット値          |          |         |
| ボトム               | -2.276   | 0.4927  |
| トップ               | 111.9    | 89.55   |
| LOGEC50           | -0.08924 | -0.1370 |
| ヒルスロープ            | 1.067    | 1.505   |
| EC50              | 0.6930   | 0.7266  |
| スパン               | 114.2    | 89.05   |

Figure 13H

【図 14】

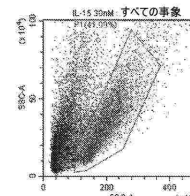


Figure 14A

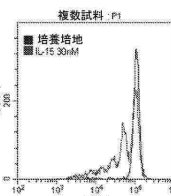


Figure 14B

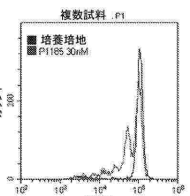


Figure 14C

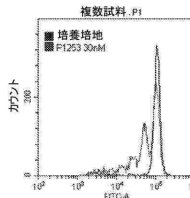


Figure 14D

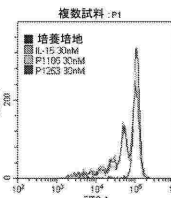


Figure 14E

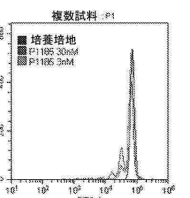


Figure 14F

10

20

30

40

50

【図 15 - 1】

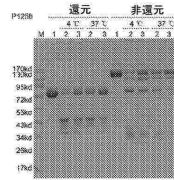


Figure 15A

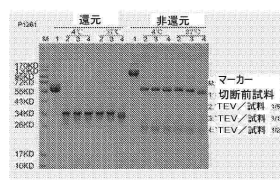


Figure 15B

【図 15 - 2】

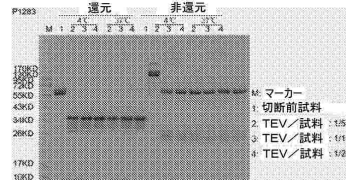


Figure 15E

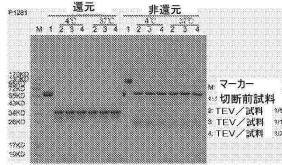


Figure 15C

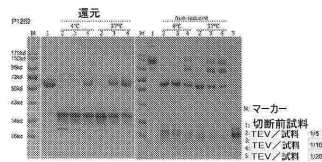


Figure 15D

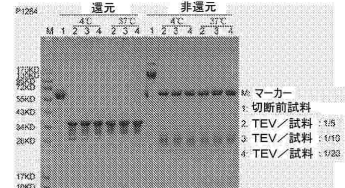


Figure 15F

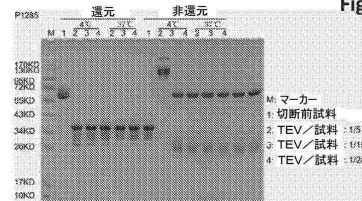


Figure 15G

【図 15 - 3】

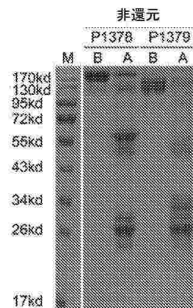


Figure 15H

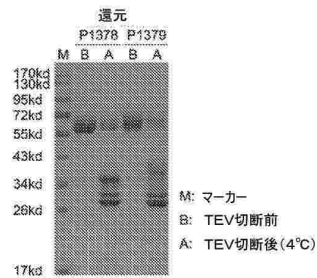


Figure 15I

【図 16 - 1】

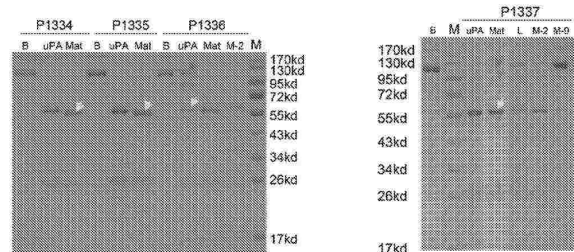


Figure 16A

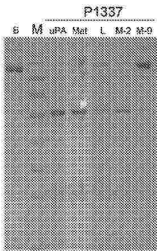


Figure 16B

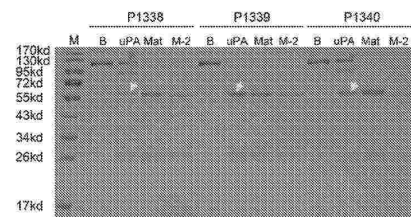


Figure 16C

10

20

30

40

50

【図 16 - 2】

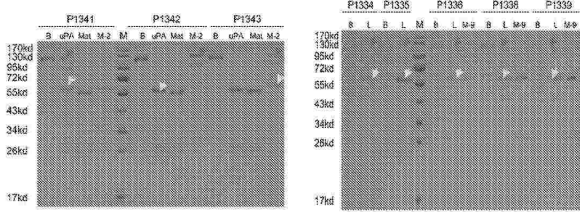


Figure 16D

【図 16 - 3】

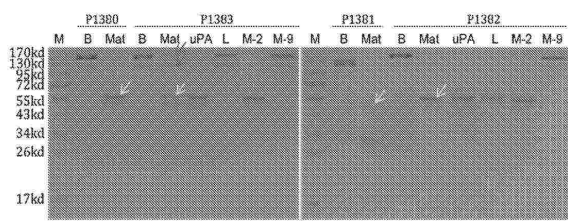


Figure 16G

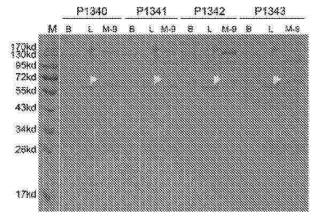


Figure 16F

【図 17 - 1】

| タンパク質      | プロテアーゼ切断前                        | プロテアーゼ切断後                        | 注釈                 |
|------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
|            | CD3* $\beta$ STAT5*細胞のパーセンテージ(%) | CD3* $\beta$ STAT5*細胞のパーセンテージ(%) |                    |
| 培養培地 (NC)  | 6.60 $\pm$ 2.23                  | /                                | バッチ1〜5の平均 $\pm$ SD |
| IL-15 (PC) | 51.59 $\pm$ 5.49                 | /                                | バッチ1〜3の平均 $\pm$ SD |
| P1274 (PC) | 78.62 $\pm$ 4.27                 | /                                | バッチ4〜5の平均 $\pm$ SD |
| P1187      | 1.4                              | 2.71                             | バッチ 1              |
| P1256      | 2.17                             | 37.57                            |                    |
| P1261      | 7.67                             | /                                |                    |
| P1281      | 7.65                             | /                                | バッチ 2              |
| P1282      | 15.28                            | /                                | バッチ 3              |
| P1283      | 8.8                              | /                                |                    |
| P1284      | 7.37                             | /                                |                    |
| P1285      | 8.45                             | /                                | バッチ 2              |
| P1378      | 8.04                             | /                                | バッチ 4              |
| P1379      | 7.74                             | 70.73                            |                    |
|            |                                  |                                  | バッチ4およびバッチ5        |

Figure 17A

【図 17 - 2】

| タンパク質      | プロテアーゼ切断前                                   | プロテアーゼ切断後                                   | 注釈                 |
|------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------|
|            | CD3* $\rho$ STAT5* $\rho$ 細胞<br>のパーセンテージ(%) | CD3* $\rho$ STAT5* $\rho$ 細胞<br>のパーセンテージ(%) |                    |
| 培養培地 (NC)  | 6.95 $\pm$ 2.96                             | /                                           | バッチ1〜3の平均 $\pm$ SD |
| P1185 (PC) | 56.27                                       | /                                           | バッチ1のデータ           |
| P1274 (PC) | 78.62 $\pm$ 4.27                            | /                                           | バッチ2〜3の平均 $\pm$ SD |
| P1334      | 4.06                                        | /                                           | バッチ 1              |
| P1335      | 4.02                                        | /                                           |                    |
| P1336      | 5.18                                        | /                                           |                    |
| P1337      | 3.63                                        | /                                           |                    |
| P1338      | 4.55                                        | /                                           |                    |
| P1339      | 3.62                                        | /                                           |                    |
| P1340      | 4.45                                        | /                                           |                    |
| P1341      | 3.32                                        | /                                           |                    |
| P1342      | 3.91                                        | /                                           |                    |
| P1343      | 4.19                                        | /                                           |                    |
| P1380      | 8.42                                        | 72.95                                       | バッチ2およびバッチ3        |
| P1381      | 10.44                                       | /                                           | バッチ 2              |
| P1382      | 8.5                                         | /                                           |                    |
| P1383      | 14.6                                        | /                                           |                    |

Figure 17B

【図 18-1】

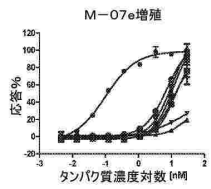


Figure 18A

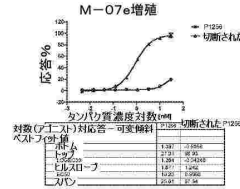


Figure 18B

【図 18-2】

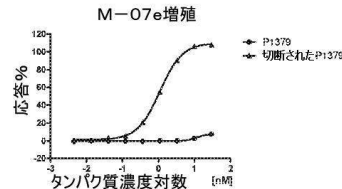


Figure 18E

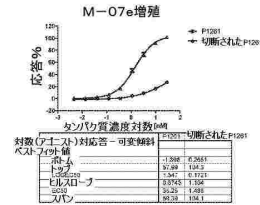


Figure 18C

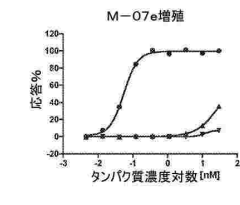


Figure 18D

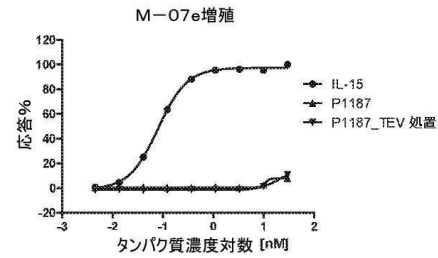


Figure 18F

【図 18-3】

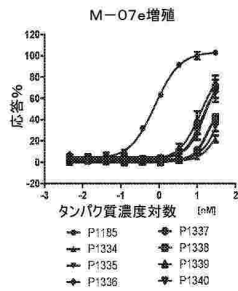


Figure 18G

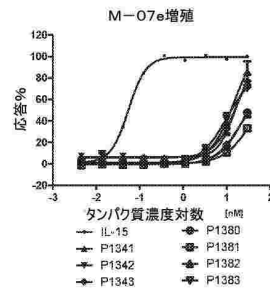


Figure 18H

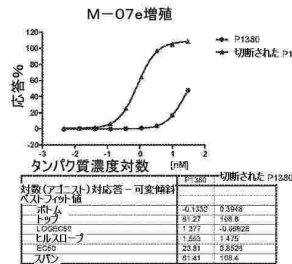


Figure 18I

【図 19】

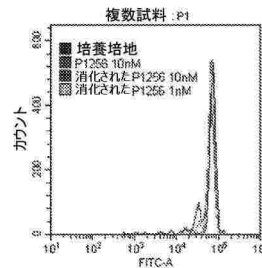


Figure 19A

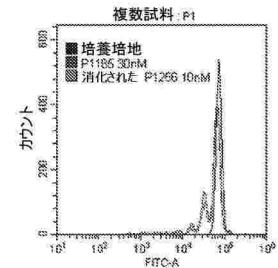


Figure 19B

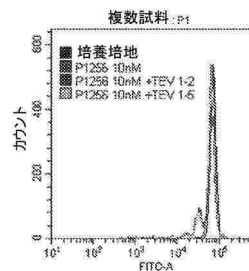


Figure 19C

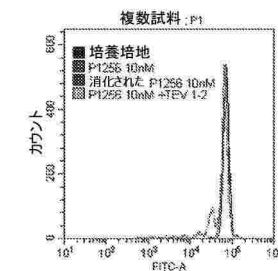


Figure 19D

10

20

30

40

50

【図 20】

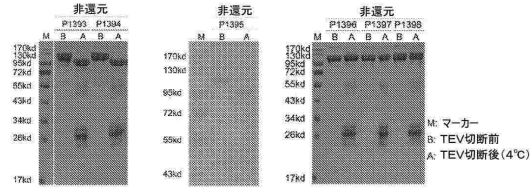


Figure 20A

Figure 20B

Figure 20C

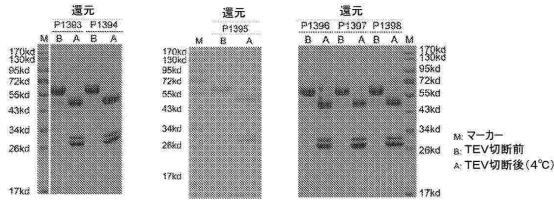


Figure 20D

Figure 20E

Figure 20F

【図 21】

| タンパク質     | プロテアーゼ切断前                                           | プロテアーゼ切断後                                           | 注釈           |
|-----------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------|
|           | CD3 <sup>+</sup> pSTAT5 <sup>+</sup> 細胞のパーセンテージ (%) | CD3 <sup>+</sup> pSTAT5 <sup>+</sup> 細胞のパーセンテージ (%) |              |
| 培養培地 (NC) | 8.64 ± 0.58                                         |                                                     | バッチ1~2の平均±SD |
| P1274     | 78.62 ± 4.27                                        | /                                                   | バッチ1~2の平均±SD |
| P1393     | 7.1                                                 | 65.17                                               | バッチ1および2     |
| P1394     | 7.59                                                | 71.94                                               |              |
| P1396     | 8.58                                                | 59.65                                               |              |
| P1397     | 8                                                   | 72.68                                               |              |
| P1398     | 10.87                                               | 73.27                                               |              |

Figure 21

10

【図 22-1】

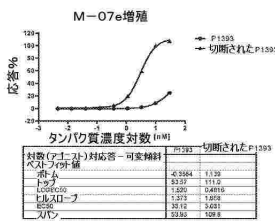


Figure 22A

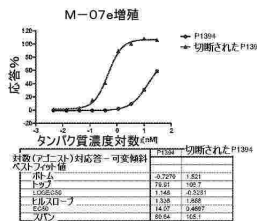


Figure 22B

【図 22-2】

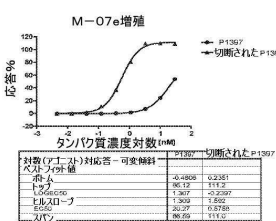


Figure 22E

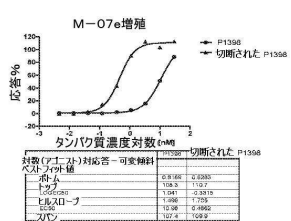


Figure 22F

20

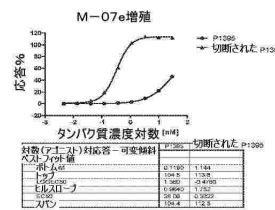


Figure 22C

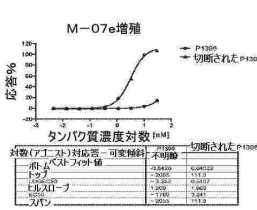


Figure 22D

30

40

50

【図 2 3 - 1】

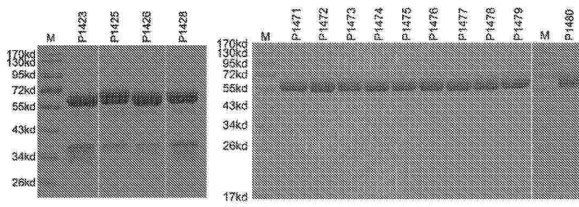


Figure 23A

【図 2 3 - 2】

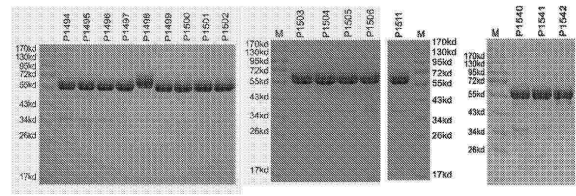


Figure 23C

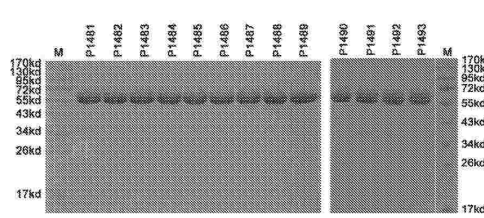


Figure 23B

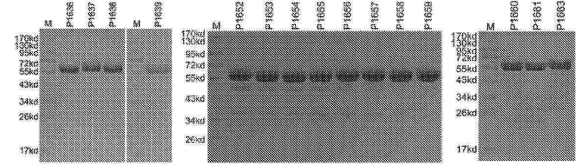


Figure 23D

【図 2 3 - 3】

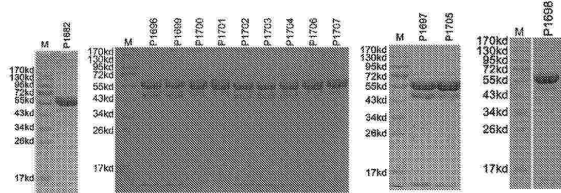


Figure 23E

【図 2 4 - 1】

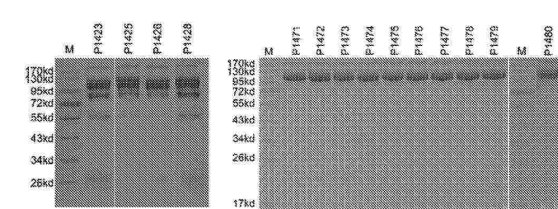


Figure 24A

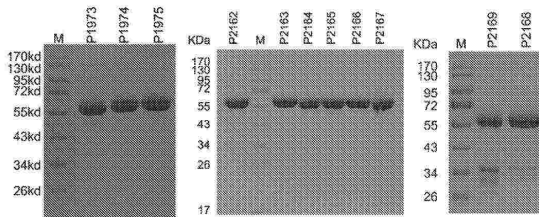


Figure 23F

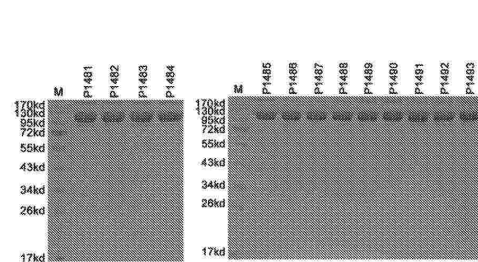


Figure 24B

10

20

30

40

50

【图 24-2】

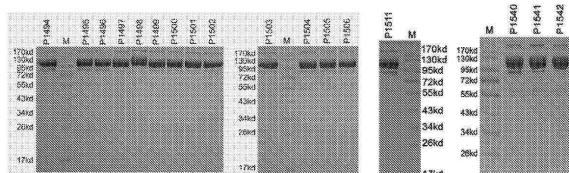


**Figure 24C**

【图 24-3】

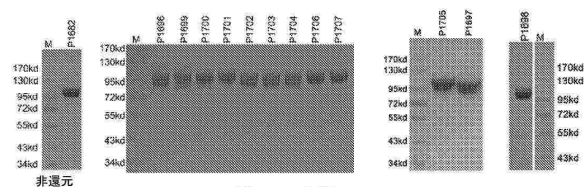


**Figure 24E**

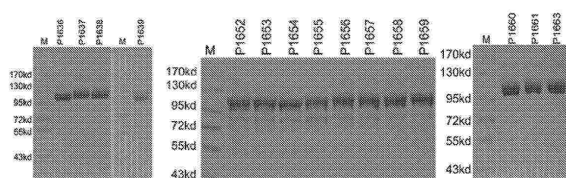


**Figure 24D**

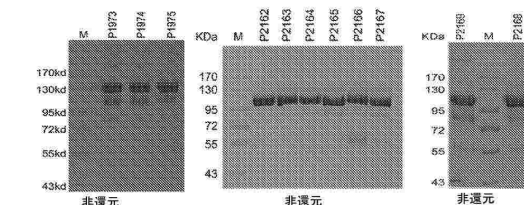
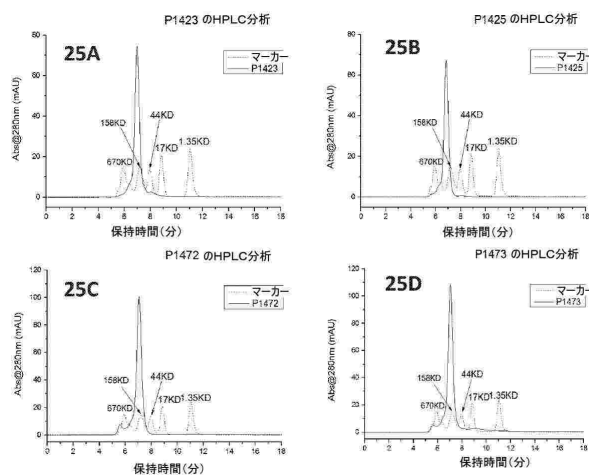


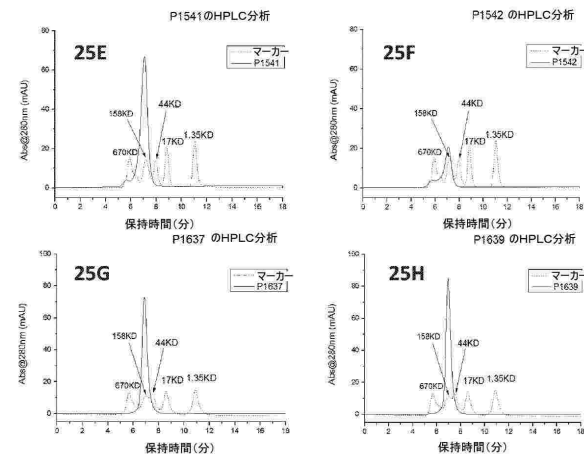
Figure 24F

【图 25-1】



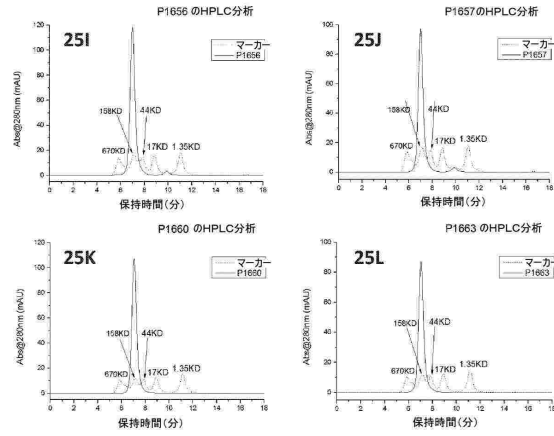
**Figures 25A-25D**

【图 25-2】



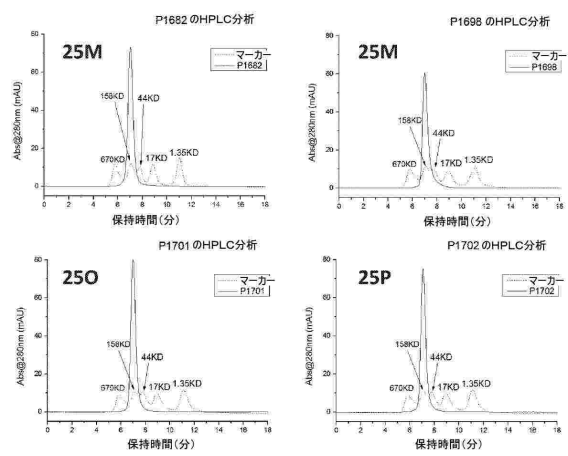
**Figures 25E-25H**

【図 25-3】



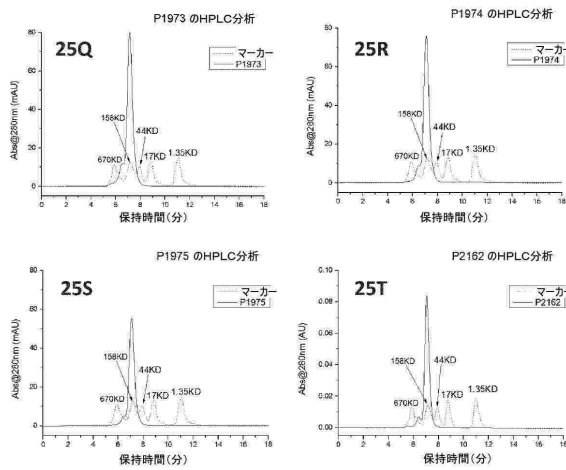
Figures 25I-25L

【図 25-4】



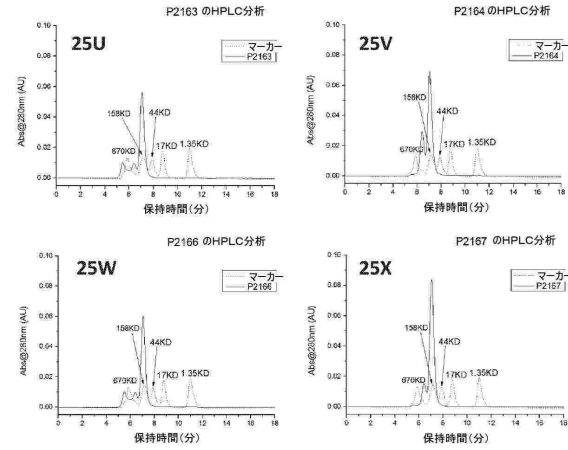
Figures 25M-25P

【図 25-5】



Figures 25Q-25T

【図 25-6】



Figures 25U-25X

10

20

30

40

50

【図 26 - 1】

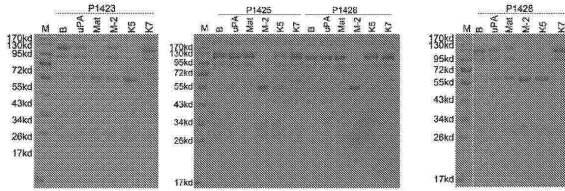


Figure 26A

【図 26 - 2】

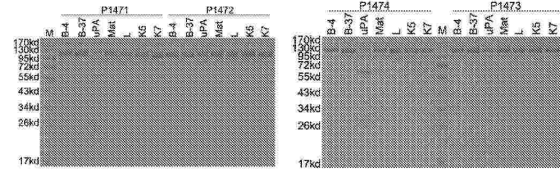


Figure 26C

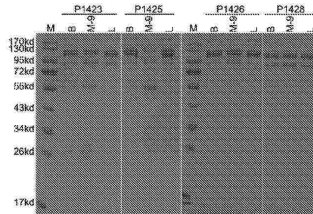


Figure 26B

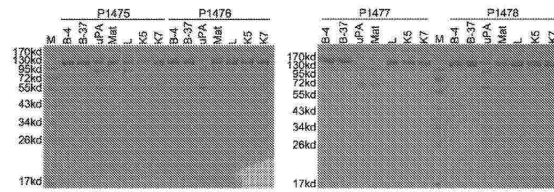


Figure 26D

【図 26 - 3】

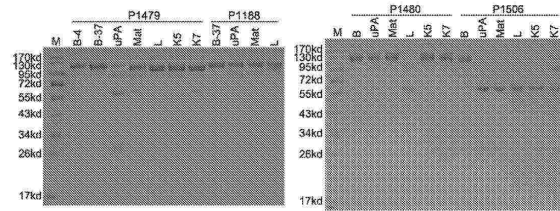


Figure 26E

【図 26 - 4】

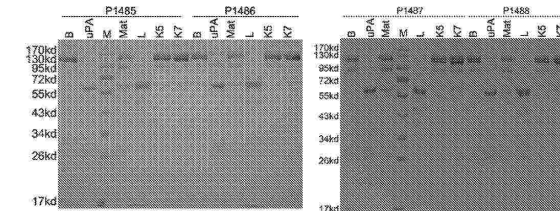


Figure 26G

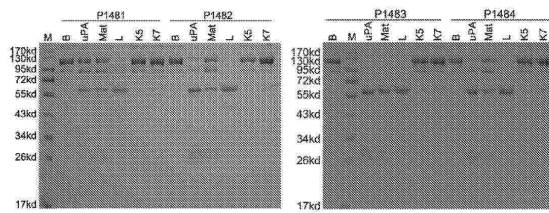


Figure 26F

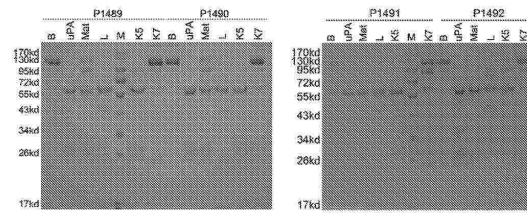


Figure 26H

10

20

30

40

50

【図 26-5】

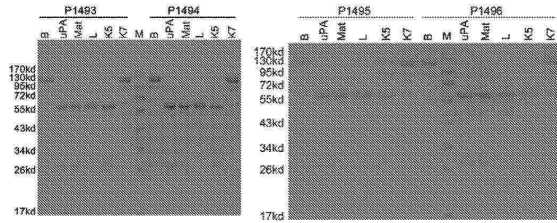


Figure 26I

【図 26-6】

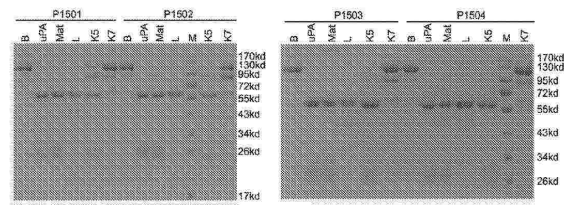


Figure 26K

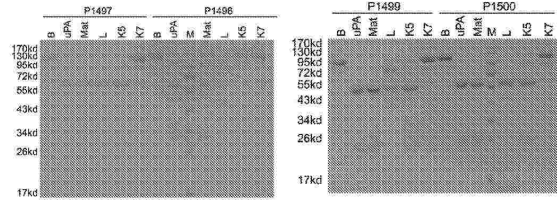


Figure 26J

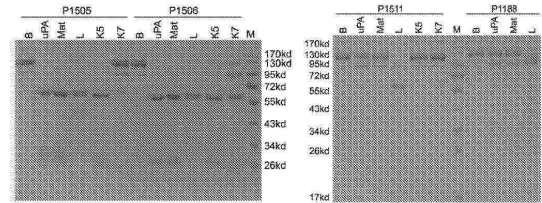


Figure 26L

【図 26-7】

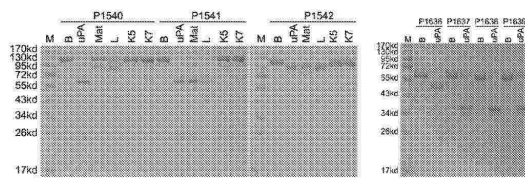


Figure 26M

【図 26-8】

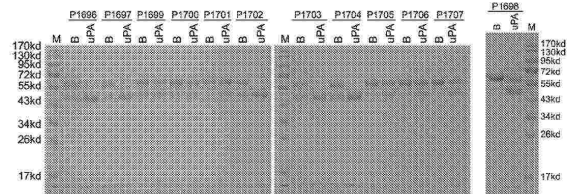


Figure 26O

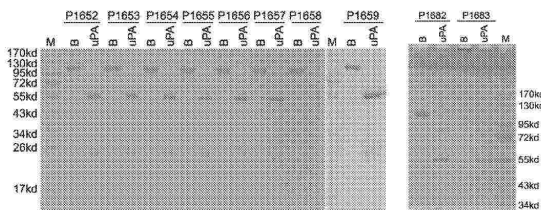


Figure 26N

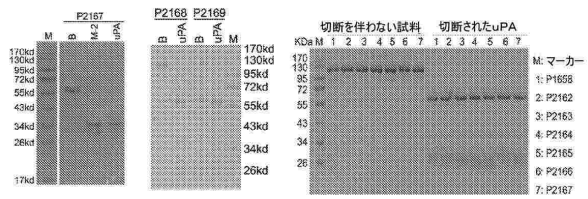


Figure 26P

10

20

30

40

50

【図 27-1】

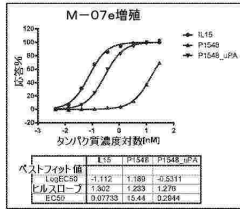


Figure 27A

【図 27-2】

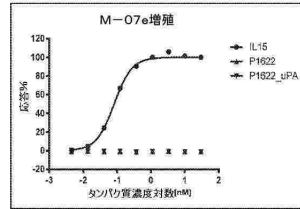


Figure 27B

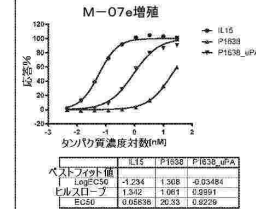


Figure 27E

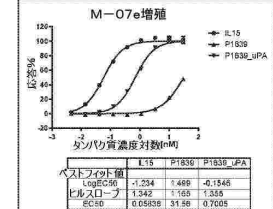


Figure 27F

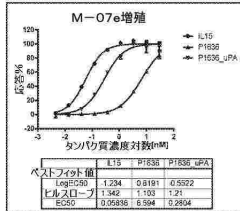


Figure 27C

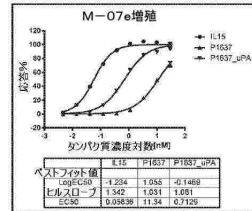


Figure 27D

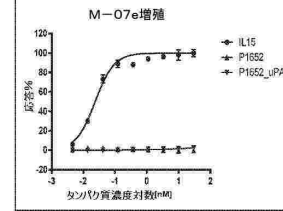


Figure 27G

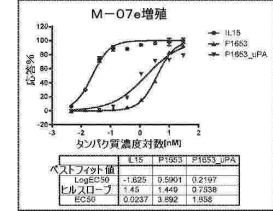


Figure 27H

【図 27-3】

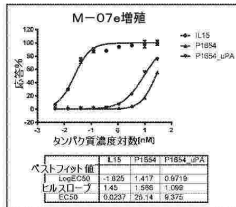


Figure 27I

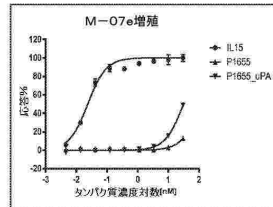


Figure 27J

【図 27-4】

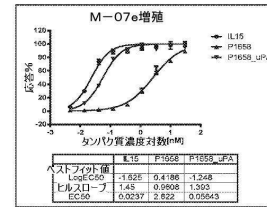


Figure 27M

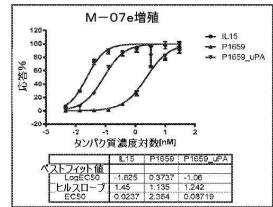


Figure 27N

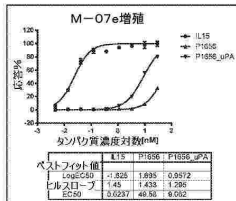


Figure 27K

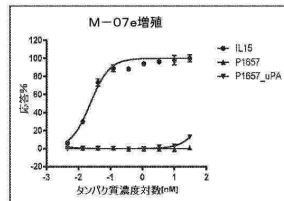


Figure 27L

10

20

30

40

50

【図 28-1】

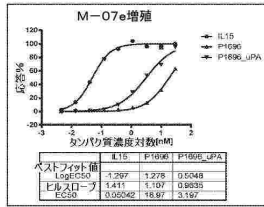


Figure 28A

【図 28-2】

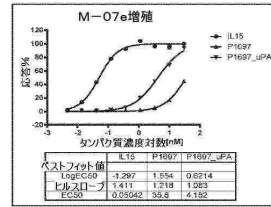


Figure 28B

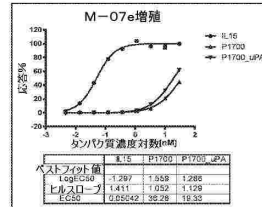


Figure 28E

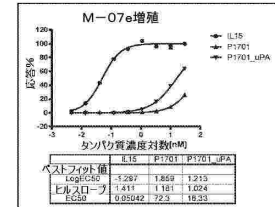


Figure 28F

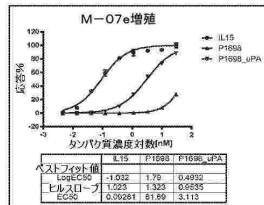


Figure 28C

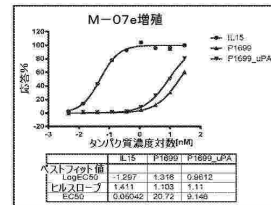


Figure 28D

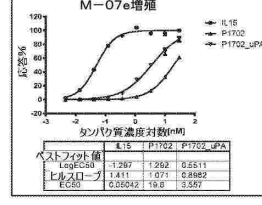


Figure 28G

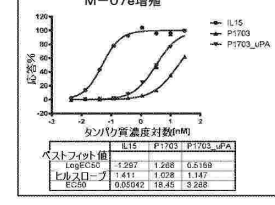


Figure 28H

【図 28-3】

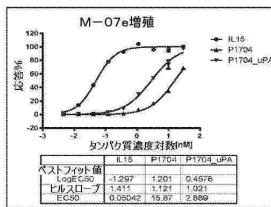


Figure 28I

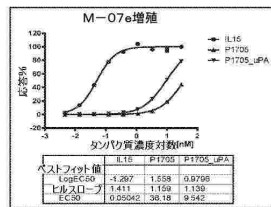


Figure 28J

【図 28-4】

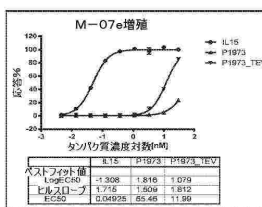


Figure 28M

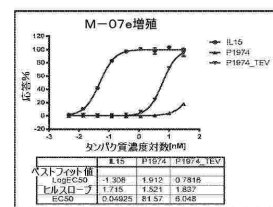


Figure 28N

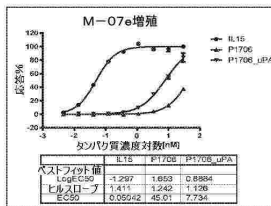


Figure 28K

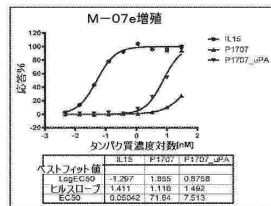


Figure 28L

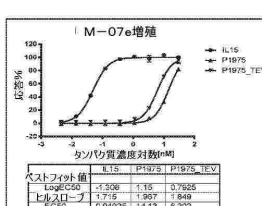


Figure 28O

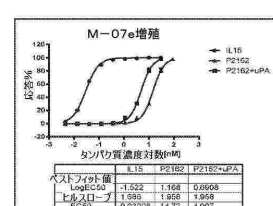


Figure 28P

10

20

30

40

50

【図 28-5】

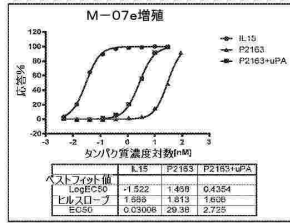


Figure 28Q

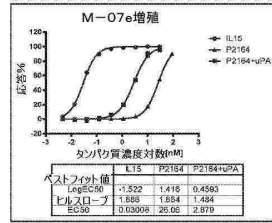


Figure 28R

【図 28-6】

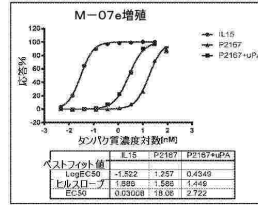


Figure 28U

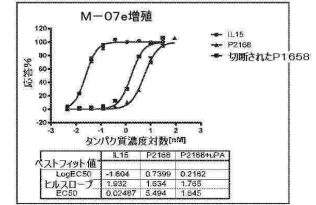


Figure 28V

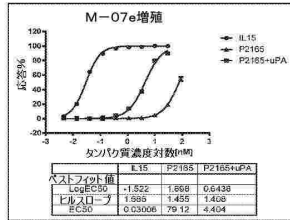


Figure 28S

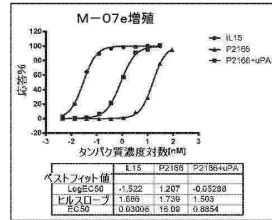


Figure 28T

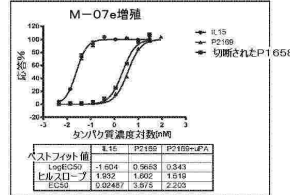


Figure 28W

【図 29】

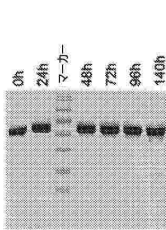


Figure 29A

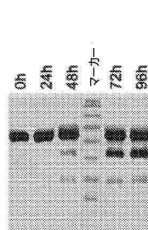


Figure 29B

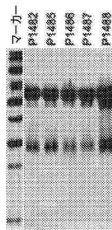


Figure 29C

【図 30-1】

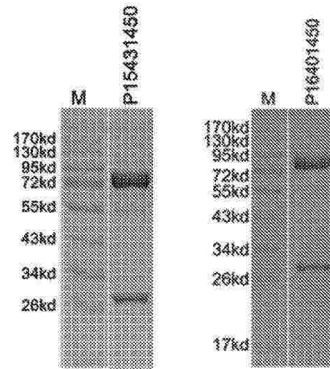


Figure 30A

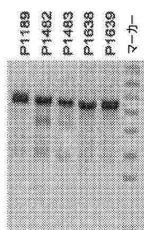


Figure 29D

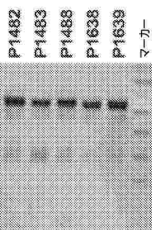


Figure 29E

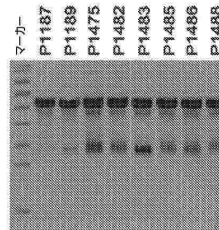
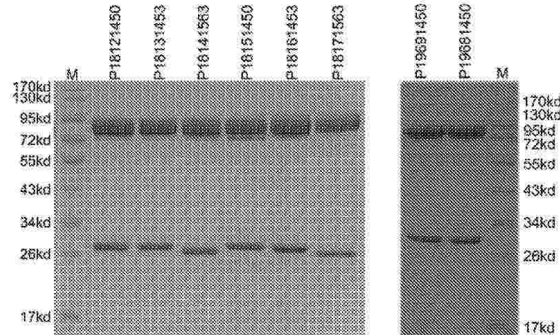


Figure 29F



10

20

30

40

50

【図 30 - 2】

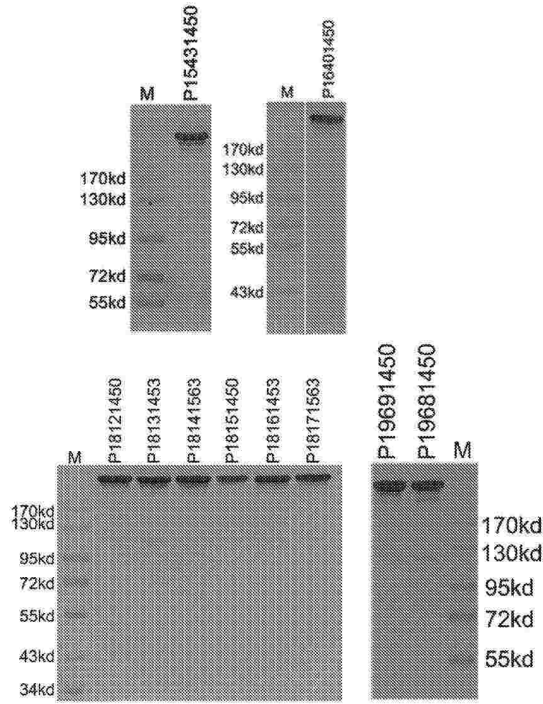
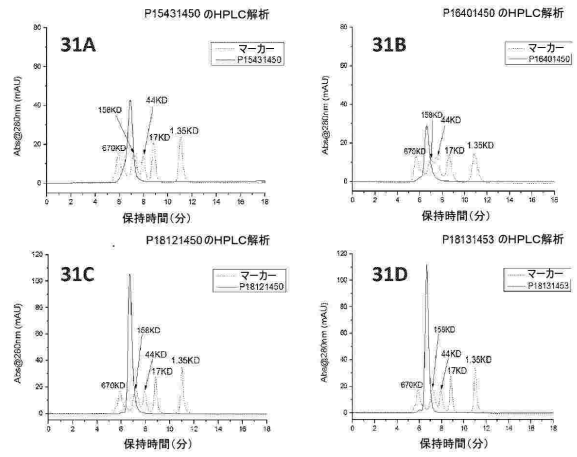


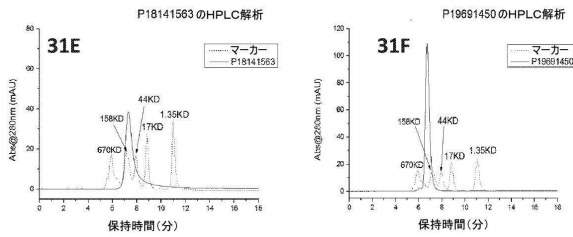
Figure 30B

【図 31 - 1】



Figures 31A-31D

【図 31 - 2】



Figures 31E-31F

【図 32】

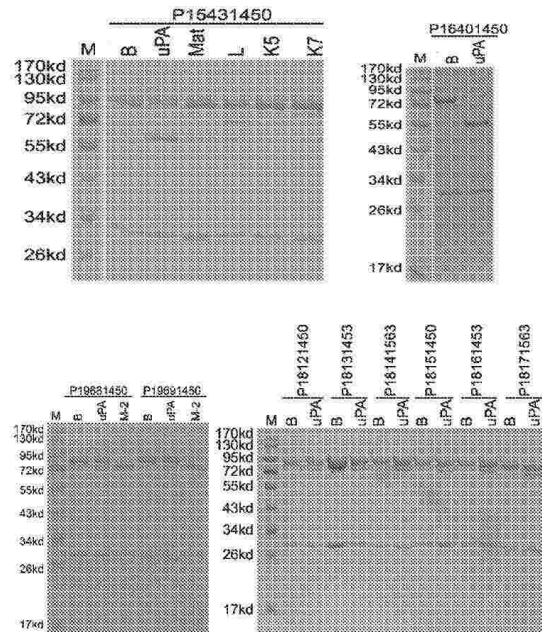


Figure 32

【図 3 3 - 1】

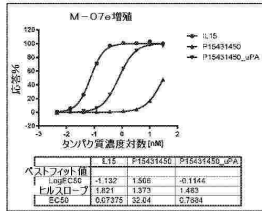


Figure 33A

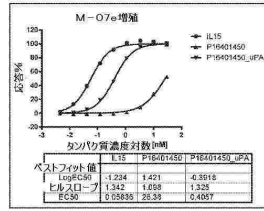


Figure 33B

【図 3 3 - 2】

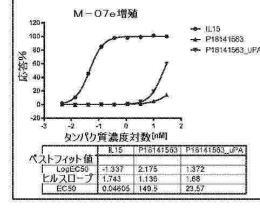


Figure 33E

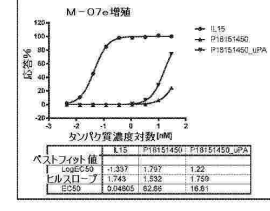


Figure 33F

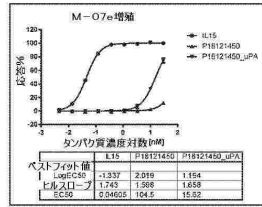


Figure 33C

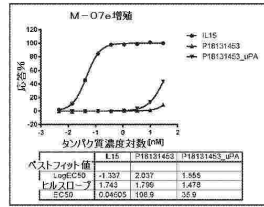


Figure 33D

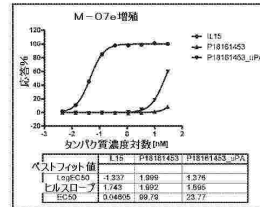


Figure 33G

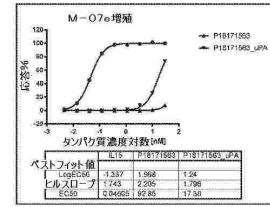


Figure 33H

【図 3 3 - 3】

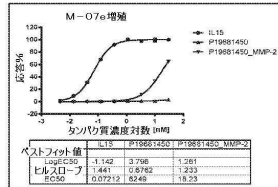


Figure 33I

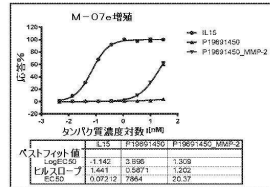


Figure 33J

【図 3 4】

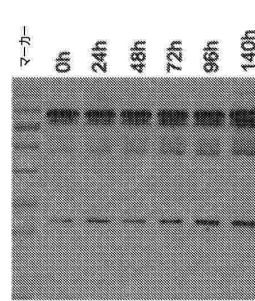


Figure 34A

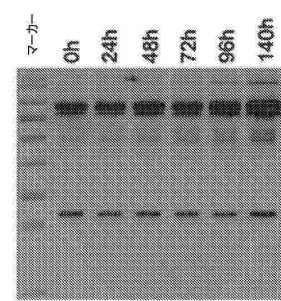


Figure 34B

【配列表】

0007557465000001.app

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

|                |                |                  |                |                |          |
|----------------|----------------|------------------|----------------|----------------|----------|
| <b>C 1 2 N</b> | <b>15/63</b>   | <b>(2006.01)</b> | <b>C 1 2 N</b> | <b>15/63</b>   | <b>Z</b> |
| <b>C 1 2 N</b> | <b>15/13</b>   | <b>(2006.01)</b> | <b>C 1 2 N</b> | <b>15/13</b>   |          |
| <b>A 6 1 K</b> | <b>38/20</b>   | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 K</b> | <b>38/20</b>   |          |
| <b>A 6 1 K</b> | <b>48/00</b>   | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 K</b> | <b>48/00</b>   |          |
| <b>A 6 1 K</b> | <b>31/7088</b> | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 K</b> | <b>31/7088</b> |          |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>37/04</b>   | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>37/04</b>   |          |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>35/02</b>   | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>35/02</b>   |          |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>35/00</b>   | <b>(2006.01)</b> | <b>A 6 1 P</b> | <b>35/00</b>   |          |

弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 リー, ジージュアン

中華人民共和国 201299 シャンハイ, チンシア ロード 226, ナンバー 1, ルーム 401

審査官 平林 由利子

(56)参考文献 特表2015-509952 (JP, A)

特表2012-514982 (JP, A)

特表2018-518972 (JP, A)

Mol. Cancer Ther, Vol.8, No.9, 2009年, pp.2736-2745

Scientific Reports, 2018年, Vol.8, No.7675, pp.1-11

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 1 2 N 15/00-15/90

C 0 7 K 1/00-19/00

A 6 1 K 38/00-38/58

A 6 1 K 39/00-39/44

CAPLUS/MEDLINE/BIOSIS/EMBASE (STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)