(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-509849
(P2023-509849A)
(43)公表日　令和5年3月10日(2023.3.10)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）	
C12Q	*1/68 (2018.01)*	C12Q	1/68	ZNA	4B063
C12N	*15/12 (2006.01)*	C12N	15/12		4B065
C12N	*5/0787(2010.01)*	C12N	5/0787		4C084
C12N	*5/0735(2010.01)*	C12N	5/0735		4C087
C12N	*5/074(2010.01)*	C12N	5/074		4H045

審査請求　未請求　予備審査請求　有　（全137頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-535595(P2022-535595)
(86)(22)出願日　令和2年12月11日(2020.12.11)
(85)翻訳文提出日　令和4年7月29日(2022.7.29)
(86)国際出願番号　PCT/GB2020/053199
(87)国際公開番号　WO2021/116713
(87)国際公開日　令和3年6月17日(2021.6.17)
(31)優先権主張番号　1918313.6
(32)優先日　令和1年12月12日(2019.12.12)
(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　520141933
リフト バイオサイエンシズ リミテッド
イギリス国，ブライトン ビーエヌ１ ３ティービー，バス ストリート ７
(74)代理人　110000774
弁理士法人 もえぎ特許事務所
(72)発明者　ブライス，アレックス
イギリス，ブライトン ビーエヌ１ ３ティービー，バス ストリート ７，リフト バイオサイエンシズ リミテッド

Fターム（参考）　4B063 QA05 QQ08 QR77 QS08 QS36 QS39 QX04
4B065 AA94X AC20 BA30 CA44 CA46
4C084 AA02 AA19 BA44 DA25
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　癌を処置するための細胞

(57)【要約】
本発明は、癌を処置するための顆粒球の適合性を決定する方法に関する。本発明はまた、前記顆粒球、前記顆粒球を同定する方法および前記顆粒球に分化可能な幹細胞、それを含む組成物およびキットならびに癌を処置するためのそれの使用に関する。

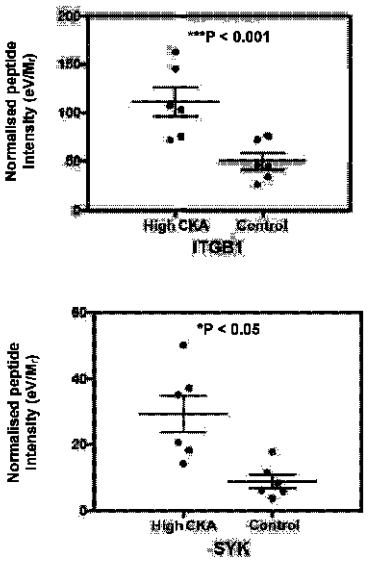


FIGURE 2

【特許請求の範囲】
【請求項１】
癌を処置するための顆粒球の適合性を決定する、以下を含む方法。
a. 顆粒球による1つ以上の遺伝子の測定された発現レベルを、参照標準における同じ1つ以上の遺伝子の発現レベルと比較し、1つ以上の遺伝子が癌を処置するための適合性と関連しており、GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1およびPSMB2から選択されること、ならびに
b. 比較に基づいて、癌を処置するための顆粒球の適合性を決定すること
【請求項２】
ドナーが癌を処置するのに適した顆粒球を産生するか否かを同定する、以下を含む方法。
a. ドナーから得ることができるサンプル中に含まれる顆粒球による1つ以上の遺伝子の測定された発現レベルを、参照標準における同じ1つ以上の遺伝子の発現レベルと比較し、1つ以上の遺伝子は、癌を処置するための適合性と関連しており、GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1およびPSMB2から選択されること、ならびに
b. 比較に基づいて、ドナーが癌を処置するのに適した顆粒球を産生するか否かを同定すること
【請求項３】
ステップbが、以下を含む、請求項1または2に記載の方法:
以下の場合に、顆粒球が癌を処置するのに適していることを決定すること、またはドナーが癌を処置するのに適した顆粒球を産生することを同定すること:
i. GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1およびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に増大する;または
ii. ANXA1および/もしくはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に減少する;または
iii. GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1およびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに適している顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に増大するか、もしくは同一である;または
iv. ANXA1および/もしくはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに適している顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に減少するか、もしくは同一である;あるいは
以下の場合に、顆粒球が癌を処置するのに不適であることを決定すること、またはドナーが癌を処置するのに不適である顆粒球を産生することを同定すること:
v. GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1およびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に減少するか、もしくは同一である;または
vi. ANXA1および/もしくはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に増大するか、もしくは同一である;または
vii. GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1およびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに適している顆粒球から得られる参照標準と比較して減少する;または

viii. ANXA1および/もしくはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに適している顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に増大する。

【請求項４】

対象が癌を処置するための顆粒球または幹細胞を用いる処置に適しているか否かを選択する、以下を含む方法。

a. 対象から得ることができるサンプル中に含まれる顆粒球による1つ以上の遺伝子の測定された発現レベルを、参照標準における同じ1つ以上の遺伝子の発現レベルと比較し、1つ以上の遺伝子は、癌を処置するための適合性と関連しており、GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1およびPSMB2から選択されること、ならびに

b. 比較に基づいて、対象が癌を処置するための顆粒球または幹細胞を用いる処置に適しているか否かを同定すること

【請求項５】

癌を発症する対象のリスクを決定する、以下を含む方法。

a. 対象から得ることができるサンプル中に含まれる顆粒球による1つ以上の遺伝子の測定された発現レベルを、参照標準における同じ1つ以上の遺伝子の発現レベルと比較し、1つ以上の遺伝子は、癌を処置するための適合性と関連しており、GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1およびPSMB2から選択されること、ならびに

b. 比較に基づいて、癌を発症する対象のリスクを決定すること

【請求項６】

ステップbが、以下を含む、請求項4または5に記載の方法:

以下の場合に、対象を癌を処置するための顆粒球または幹細胞を用いる処置に適していると同定すること、または対象が癌を発症するリスクにあると決定すること:

i. GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1およびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に減少するか、もしくは同一である;または

ii. ANXA1および/もしくはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に増大するか、もしくは同一である;または

iii. GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1およびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに適している顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に減少する;または

iv. ANXA1および/もしくはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに適している顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に増大する、あるいは

以下の場合に、対象を癌を処置するための顆粒球または幹細胞を用いる処置に不適であると同定すること、または対象が癌を発症するリスクにないと決定すること:

v. GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1およびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に増大する;または

vi. ANXA1および/もしくはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に減少する;または

vii. GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1およびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに適している顆

粒球から得られる参照標準と比較した場合に増大するか、もしくは同一である;または
　viii. ANXA1および/もしくはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに適している顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に減少するか、もしくは同一である。
【請求項７】
　1つ以上の遺伝子の発現を測定することをさらに含む、前記の請求項のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８】
　顆粒球が好中球である、前記の請求項のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９】
　S100A9およびS100A8から選択される1つ以上の遺伝子の発現レベルを測定することをさらに含む、前記の請求項のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０】
　癌を処置するための適合性と関連する1つ以上の遺伝子が、以下と関連する1つ以上の遺伝子である、前記の請求項のいずれか一項に記載の方法。
　a. 癌細胞を殺滅すること、そして、GM2A、CTSG、CAP37、CYBB、GZMK、ATM、PERM、ACSL1、ATG7、SYK、DOCK8、RAC1およびPSMB2から選択され、ならびに/または
　b. 癌細胞を位置特定することおよび/または結合すること、そして、ANXA1、ITGB1、COMP、SLC2A1およびPLECから選択され、ならびに/または
　c. 免疫メディエーターの動員、そして、BCAP31、TAPBP、IKBKBおよびPPP3CBから選択される
【請求項１１】
　発現レベルが、プロテオミクス技術によって測定される、前記の請求項のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２】
　発現レベルが、トランスクリプトーム技術によって測定される、前記の請求項のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１３】
　顆粒球が癌を処置するのに適していると決定された場合に、顆粒球を選択すること、またはドナーが癌を処置するための顆粒球を産生するドナーとして同定された場合に、ドナーから得ることができるサンプルから顆粒球を選択することをさらに含み、好ましくは、選択することが、顆粒球を単離することを含む、請求項1から3または7から12のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４】
　癌を処置するための顆粒球を得るためのin vitro法であって、ドナーから得ることができるサンプルから顆粒球を得ることを含み、前記ドナーは、以下を含む顆粒球を産生する、方法。
　a. ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2のうち1つ以上の発現の、癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合の増大、ならびに/または
　b. ANXA1および/もしくはPPP3CBの発現の、癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合の減少
【請求項１５】
　癌を処置するための幹細胞を得るためのin vitro法であって、ドナーから得ることができるサンプルから幹細胞を得ることを含み、前記ドナーは、以下を含む顆粒球を産生する、方法。
　a. ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37

およびPSMB2のうち1つ以上の発現の、癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合の増大、ならびに/または
b. ANXA1および/もしくはPPP3CBの発現の、癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合の減少
【請求項１６】
癌を処置するのに適している幹細胞を調製する、以下を含む方法。
a. 請求項2～3または7～13のいずれか一項に記載の方法に従って癌を処置するのに適した顆粒球を産生するドナーを同定すること、および
b. 前記ドナーから得ることができるサンプルから幹細胞を得ること
【請求項１７】
癌を処置するための幹細胞を産生する、以下を含む方法:
a. ドナーから得たサンプルから得ることができる幹細胞を提供すること、ここで、前記ドナーは、以下を含む顆粒球を産生する:
i. ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2のうち1つ以上の発現の、癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合の増大;ならびに/または
ii. ANXA1および/もしくはPPP3CBの発現の、癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合の減少;ならびに
b. 幹細胞を異なる幹細胞(好ましくは、前駆細胞)に分化させること;ならびに
c. 任意選択で、異なる幹細胞(好ましくは、前駆細胞)を単離すること。
【請求項１８】
サンプルが体細胞を含み、サンプルから幹細胞を得ることが、体細胞を幹細胞に再プログラムすることを含む、請求項15から17のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１９】
癌を処置するための顆粒球または幹細胞を単離する、以下を含む方法。
a. 顆粒球のサンプルまたは幹細胞のサンプルを、結合手段と接触させ、結合手段が、GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1およびPSMB2から選択される1つ以上のポリペプチドに結合すること、ならびに
b. 結合手段と、1つ以上のポリペプチドの間の結合の有無に基づいて、それぞれ、顆粒球または幹細胞を単離すること
【請求項２０】
癌を処置するための操作された顆粒球または幹細胞を産生する、以下を含む方法:
a. それぞれ、顆粒球または幹細胞を提供すること;ならびに
b. それぞれ、顆粒球または幹細胞を操作して:
i. GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1およびPSMB2から選択される1つ以上の遺伝子の発現を増大させ;ならびに/または
ii. ANXA1および/もしくはPPP3CBの発現を減少させ;
それによって、それぞれ操作された顆粒球または幹細胞を産生し、それぞれ、操作された顆粒球または幹細胞は、癌を処置するのに適している。
【請求項２１】
請求項15から20のいずれか一項に記載の方法によって得ることができる、癌を処置するための幹細胞。
【請求項２２】
癌を処置するための顆粒球に分化可能である幹細胞であって、顆粒球は、以下を含む、幹細胞。
a. ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、A

TM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2のうち1つ以上の発現の、癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合の増大、ならびに/または

b. ANXA1および/もしくはPPP3CBの発現の、癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合の減少

【請求項２３】

人工多能性幹細胞であるか、または造血幹細胞、共通骨髄系前駆細胞、骨髄芽球、N.前骨髄球、N.骨髄球、N.後骨髄球、N.バンドもしくはこれらの組合せであり、好ましくは、造血幹細胞である、請求項21または22に記載の幹細胞。

【請求項２４】

癌を処置するための顆粒球を産生する、以下を含む方法:

a. 細胞を提供すること;ならびに

b. 細胞を顆粒球に変換すること;ここで

i. GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1およびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に顆粒球において増大する;または

ii. ANXA1および/もしくはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に顆粒球において減少する;または

iii. GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1およびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに適している顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に増大するか、もしくは同一である;または

iv. ANXA1および/もしくはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに適している顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に減少するか、もしくは同一である;ならびに

c. 任意選択で、顆粒球を単離すること。

【請求項２５】

細胞が、請求項21から23のいずれか一項に記載の幹細胞である、請求項24に記載の方法。

【請求項２６】

幹細胞を顆粒球に変換することが、幹細胞を顆粒球に分化させることを含む、請求項25に記載の方法。

【請求項２７】

細胞が、体細胞/分化細胞であり、任意選択で、請求項2から3または7から13のいずれか一項に従って決定されるような、癌を処置するのに適した顆粒球を産生するドナーに由来する、請求項24に記載の方法。

【請求項２８】

体細胞/分化細胞を顆粒球に変換することが、体細胞/分化細胞を顆粒球に分化転換することを含む、請求項27に記載の方法。

【請求項２９】

以下を含む、顆粒球(例えば、請求項13、19から20または24から28のいずれか一項に記載の方法によって得ることができる)。

a. GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1およびPSMB2のうち1つ以上の発現の、癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合の増大、ならびに/または

b. ANXA1および/もしくはPPP3CBの発現の、癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合の減少

【請求項３０】

癌を処置するための組成物(例えば、請求項13、19から20または24から28のいずれか一項に記載の方法によって得ることができる)であって、顆粒球を含み、組成物中に含まれる顆粒球の少なくとも90%は、以下を有する、組成物。

a. GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1およびPSMB2のうち1つ以上の発現の、癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合の増大、ならびに/または

b. ANXA1および/もしくはPPP3CBの発現の、癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合の減少

【請求項３１】

組成物中に含まれる顆粒球の少なくとも95%、99%または100%が、以下を有する、請求項30に記載の組成物。

a. GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1およびPSMB2のうち1つ以上の発現の、癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合の増大、ならびに/または

b. ANXA1および/もしくはPPP3CBの発現の、癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合の減少

【請求項３２】

以下を含む医薬組成物。

a. 請求項29に記載の顆粒球、請求項21から23のいずれか一項に記載の幹細胞または請求項30もしくは31に記載の組成物と、

b. 薬学的に許容される担体、賦形剤、アジュバントおよび/または塩と

【請求項３３】

TNF-αをさらに含む、請求項32に記載の医薬組成物。

【請求項３４】

顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、成長ホルモンおよびセロトニン、ビタミンC、ビタミンD、グルタミン(Gln)、アラキドン酸、AGE-アルブミン、インターロイキン、TNF-α、Flt-3リガンド、トロンボポエチン、ウシ胎児血清(FBS)、レチノイン酸、リポ多糖(LPS)、IFN-ガンマ、IFN-ベータまたはこれらの組合せをさらに含む、請求項32から33のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項３５】

顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)およびIFN-ガンマをさらに含む、請求項32から34のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項３６】

以下を含むキット。

a. 請求項29に記載の顆粒球、請求項21から23のいずれか一項に記載の幹細胞、請求項30もしくは31に記載の組成物または請求項32から35のいずれか一項に記載の医薬組成物と、

b. 医療においてそれを使用するための使用説明書

【請求項３７】

癌の処置において使用するための、請求項29に記載の顆粒球、請求項21から23のいずれか一項に記載の幹細胞、請求項30もしくは31に記載の組成物または請求項32から35のいずれか一項に記載の医薬組成物または請求項36に記載のキット。

【請求項３８】

癌を処置するための医薬の製造における、請求項29に記載の顆粒球、請求項21から23のいずれか一項に記載の幹細胞、請求項30もしくは31に記載の組成物、請求項32から35のいずれか一項に記載の医薬組成物または請求項36に記載のキットの使用。

【請求項３９】

癌を処置する方法であって、それを必要とする対象に、請求項29に記載の顆粒球、請求項21から23のいずれか一項に記載の幹細胞、請求項30もしくは31に記載の組成物、請求項32から35のいずれか一項に記載の医薬組成物または請求項36に記載のキットを投与することを含む、方法。

【請求項４０】

癌が、膵臓癌、肝臓癌、食道癌、胃癌、子宮頸癌、卵巣癌、肺癌、膀胱癌、腎臓癌、脳癌、前立腺癌、骨髄腫癌、非ホジキンリンパ腫(ＮＨＬ)、喉頭癌、子宮癌または乳癌のうち1つ以上であり、好ましくは、癌が膵臓癌である、請求項37に記載の使用、請求項38に記載の使用または請求項39に記載の方法のための、使用のための顆粒球、使用のための幹細胞、使用のための組成物、使用のための医薬組成物またはキット。

【請求項４１】

請求項29に記載の顆粒球、請求項21から23のいずれか一項に記載の幹細胞、請求項30もしくは31に記載の組成物または請求項32から35のいずれか一項に記載の医薬組成物を含む細胞バンク。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、癌を処置するのに適した細胞ベースの療法に関する。

【背景技術】

【０００２】

癌は、世界中で罹病率および死亡率の主要な原因であり、先進国では癌罹患率が毎年増加している。世界保健機構は、2012年単独で、およそ1400万件の新規癌症例(および820万件の関連死)があり、今後20年間かけて2200万件の症例への増加が予測されると述べた。現在の治療戦略は、手術、放射線療法および細胞傷害性化学療法の組合せを含むが、これらの処置の多くは、最終的には効果がなく、有害な副作用を伴う。

【０００３】

腎細胞癌などのある特定の癌を処置するための治療技術として、造血幹細胞移植(ＨＳＣＴ)の安全性および有効性が評価されてきた。しかし、この処置は、レシピエントが、多能性幹細胞の制御されない増殖の結果として重症の移植片対宿主病(ＧＶＨＤ)を示す、潜在的致命的安全性の問題のために、依然として大きくは実験的なものとして見られている。したがって、改善された代替の癌療法が必要である。

【０００４】

癌罹患率の増加にもかかわらず、個体のおよそ50～60％が、その生涯において癌を発症しないということが観察されている。実際、稀な場合に、一部の個体は、自然癌退縮を示す。この観察結果は、自然退縮体個体から得た白血球の研究および白血球注入療法(ＬＩＦＴ)における前記白血球の使用につながった。

【０００５】

従来のＬＩＦＴは、ドナーから採取された顆粒球(例えば、好中球)の、癌患者への直接移動のためにアフェレーシスを使用して実施される。クリニックにおいて現在使用されている従来のアプローチは、信頼できる癌治療法として使用するには実用的でなく、拡張可能でもない。第1に、好中球などの顆粒球は、極めて限定された有効期間(通常、24時間未満)を有し、そのためにそれらを貯蔵することが困難となる。第2に、アフェレーシスは、必要な細胞数を獲得するためにおよそ5人の(きわめて稀な)ドナーを必要とする。第3に、反復曝露からの同種異系免疫応答を避けるために、その後の投与において同一ドナーを使用することはできず、したがって、適切なドナーのプールの増大が必要となる。第4に、ドナーが要求に応じて利用可能になること、またはＬＩＦＴ手順のために顆粒球の無限の供給源を喜んで提供するということは現実的に期待できない。したがって、十分な癌殺滅活性を有する顆粒球を産生する適したドナーを迅速に、確実に同定する必要がある。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００６】
このような顆粒球を産生するドナーを同定することは、殺滅された癌細胞のパーセンテージを測定する機能アッセイを使用して従来実施されてきた。しかし、このようなアッセイは時間のかかるものである場合がある。したがって、このような顆粒球およびドナーを感度良く、特異的に、および/もしくは迅速に同定できる、ならびに/または機能アッセイを使用して得られた任意の結果を確認できる改善された/代替のアッセイが必要である。

【課題を解決するための手段】
【０００７】
本発明は、上記の問題のうち少なくとも1つに対する解決法を提供する。
【０００８】
本発明者らは、驚くべきことに、癌を処置するための顆粒球の適合性と関連するいくつかの遺伝子(およびその発現レベル)を同定した。有利なことに、トランスクリプトームの、プロテオミクスのまたはゲノムの技術を使用してこのような遺伝子の発現レベルを決定して、治療効力を有する顆粒球および/またはこのような顆粒球を産生するドナーを感度良く、特異的に同定できる、および/または迅速に同定できる。
【０００９】
さらに、本明細書で記載される1つ以上の遺伝子の発現を決定することによって、本発明によって、癌を処置するのに適した顆粒球の実質的に均一な集団(例えば、存在する顆粒球の少なくとも90%が癌を処置するのに適した顆粒球である)の調製が可能となる。
【００１０】
一態様では、本発明は、以下を含む、癌を処置するための顆粒球の適合性を決定する方法を提供する:
a. 顆粒球による1つ以上の遺伝子の測定された発現レベルを、参照標準における同じ1つ以上の遺伝子の発現レベルと比較し、1つ以上の遺伝子は、癌を処置するための適合性と関連しており、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2AおよびPSMB2から選択されること;ならびに
b. 比較に基づいて、癌を処置するための顆粒球の適合性を決定すること。
【００１１】
本発明において使用するための遺伝子の代表的な配列は、適切なEnsembl受託番号と一緒に本明細書における配列表に記載されている。本発明において使用するための遺伝子は、配列番号1～24または83～87として示される1つ以上またはそれらのバリアントであり得る。本発明の方法において使用するための遺伝子は、配列番号1～24または83～87のいずれか1つに対して少なくとも70%、80%、90%または95%の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含み得る(またはからなり得る)。好ましくは、本発明の方法において使用するための遺伝子は、配列番号1～24または83～87のいずれか1つを含む(より好ましくは、からなる)。
【００１２】
一態様では、本発明は、以下を含む、癌を処置するための顆粒球の適合性を決定する方法を提供する:
a. 顆粒球による1つ以上の遺伝子の発現レベルを測定し、1つ以上の遺伝子は、癌を処置するための適合性と関連しており、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2から選択されること;
b. 測定された発現レベルを、参照標準における同じ1つ以上の遺伝子の発現レベルと比較すること;ならびに
c. 比較に基づいて、癌を処置するための顆粒球の適合性を決定すること。
【００１３】
別の態様では、本発明は、以下を含む、ドナーが癌を処置するのに適した顆粒球を産生

するか否かを同定する方法を提供する:
a.ドナーから得ることができるサンプル中に含まれる顆粒球による1つ以上の遺伝子の測定された発現レベルを、参照標準における同じ1つ以上の遺伝子の発現レベルと比較し、1つ以上の遺伝子は、癌を処置するための適合性と関連しており、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2AおよびPSMB2から選択されること;ならびに
b.比較に基づいて、ドナーが癌を処置するのに適した顆粒球を産生するか否かを同定すること。

【００１４】

関連態様では、本発明は、以下を含む、ドナーが癌を処置するのに適した顆粒球を産生するか否かを同定する方法を提供する:
a.ドナーから得ることができるサンプル中に含まれる顆粒球による1つ以上の遺伝子の発現レベルを測定し、1つ以上の遺伝子は、癌を処置するための適合性と関連しており、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2から選択されること;
b.測定された発現レベルを、参照標準における同じ1つ以上の遺伝子の発現レベルと比較すること;ならびに
c.比較に基づいて、ドナーが癌を処置するための顆粒球を産生するか否かを同定すること。

【００１５】

好ましい実施形態では、、本明細書において言及される方法は、GM2A、PLEC、CYBB、DOCK8および/またはPPP3CBならびに任意選択で1つ以上のさらなる遺伝子の測定された発現レベルを測定および/または比較することを含む。最も好ましくは、本明細書において言及される方法は、GM2Aおよび任意選択で1つ以上のさらなる遺伝子の測定された発現レベルを測定および/または比較することを含む。有利なことに、前記遺伝子の発現は、癌を処置するのに適している顆粒球と、癌を処置するのに不適である顆粒球の間で高度に統計的に有意に異なっている。したがって、それらの遺伝子のうち少なくとも1つの測定された発現レベルを測定および/または比較することは、特に高い予測的価値を有する。したがって、本明細書で記載される任意の方法において使用される遺伝子は、GM2A、PLEC、CYBB、DOCK8および/またはPPP3CBならびに任意選択で1つ以上のさらなる遺伝子であり得る。したがって、本明細書で記載される任意の方法において使用されるタンパク質は、GM2A、PLEC、CYBB、DOCK8および/またはPPP3CBならびに任意選択で1つ以上のさらなるタンパク質であり得る。最も好ましくは、GM2AまたはGM2Aおよび任意選択で1つ以上のさらなる遺伝子/タンパク質。

【００１６】

一実施形態では、本明細書において言及される方法は、in vitro法、例えば、ex vivo法である。

【００１７】

「ドナー」という用語は、本明細書で使用される場合、サンプルを得ることができる(例えば、得られた)対象(適宜、ヒト対象)を指す。幹細胞または顆粒球細胞を得ることができる任意の適したサンプルは、ドナーから得ることができる。ドナーは、以下の特徴である、性別、年齢、病歴および/または血液型のうち1つ以上に基づいて選択され得る。一実施形態では、ドナーは、前記ドナーが健常ドナーである場合に選択され得る。一実施形態では、ドナーは、前記ドナーが癌を有さない場合に選択され得る。一実施形態では、ドナーは、前記ドナーが男性である場合に選択され得る。別の実施形態では、ドナーは、前記ドナーが18～55歳、好ましくは、18～35歳(より好ましくは、18～24歳)である場合に選択され得る。適宜、ドナーは、前記ドナーが18～55歳、好ましくは、18～35歳(より好ましくは、18～24歳)の間の男性である場合に選択され得る。理論に捉われよ

うとは思わないが、成人早期の男性は、癌を処置するのに適している顆粒球(例えば、好中球)を産生する可能性が高いということが考えられる。

【００１８】

本発明の1つ以上の遺伝子の発現に関連して使用されるような「測定すること」という用語は、負(例えば、発現なし)および正の発現(例えば、発現)の両方を測定することを包含する。一実施形態では、発現は、正の発現である。

【００１９】

発現を測定することは、当業者に公知の任意の手段によって実施され得る。一部の実施形態では、発現は、ハイスループット技術を使用して測定され得る。例えば、発現を測定することは、転写のレベルで(例えば、トランスクリプトーム技術)または翻訳のレベルで(例えば、プロテオミクス技術)であり得る。あるいはまたはさらに、本発明は、例えば、一塩基多型(SNP)、プロモーター配列、遺伝子コピー数(例えば、重複)および/またはエンハンサーまたは他の関連する遺伝子の特徴、好ましくは、本発明の1つ以上の遺伝子の発現レベルを決定するものの有無を検出するために、ゲノミクスの使用を採用できる。ハイスループット技術を使用して、ゲノム全体、プロテオームおよびトランスクリプトームを迅速に分析して、細胞における遺伝子、ポリペプチドおよび転写物のすべての発現レベルを含むデータを提供できる。プロテオミクスは、細胞のプロテオーム(例えば、特定の時点での)を分析するための技術である。プロテオームは、異なる細胞種では異なっている。通常、プロテオミクスは、タンデム質量分析を含む質量分析および示差ゲル内電気泳動を含むゲルベースの技術によって実施される。プロテオミクスを使用して、特定の細胞種において発現されるポリペプチドを検出し、特定の細胞種の同定を可能にするプロテオミクスプロファイルを作成できる。

【００２０】

一実施形態では、例えば、ノーザンブロッティングによって、または定量的逆転写PCR(RT-PCR)によって、標的遺伝子のmRNAを検出および定量化できる。市販のシステム(例えば、Fluidigm Dynamic Array)を使用して単細胞遺伝子発現分析も実施できる。あるいは、またはさらに、例えば、ELISAベースのアッセイなどのウエスタンブロッティング技術を使用して、ポリペプチドレベルを分析することによって、遺伝子発現レベルを決定できる。

【００２１】

したがって、一実施形態では、RNAシーケーシング(RNA-Seq)などの本発明の遺伝子のmRNA/cDNAレベルを測定することによって、遺伝子発現レベルが決定される。

【００２２】

好ましい実施形態では、質量分析、例えば、液体クロマトグラフィーおよび質量分析(LC-MS/MS)などによって、本発明の遺伝子によって産生されたポリペプチドレベルを測定することによって、遺伝子発現レベルが決定される。

【００２３】

一実施形態では、癌を処置するための顆粒球(または幹細胞)は、酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)またはLuminexアッセイ(R&D Systems、米国から市販されている)を使用して検出され得る。

【００２４】

したがって、一実施形態では、本発明の方法は、顆粒球による1つ以上のポリペプチドの発現レベルを測定および/または比較し、1つ以上のポリペプチドが、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2から選択されることを含む。

【００２５】

本発明において使用するためのポリペプチドの代表的な配列は、適切なUniProt受託番号と一緒に本明細書における配列表に記載されている。本発明において使用するためのポリペプチドは、配列番号25～82として示される1つ以上またはそれらのバリアント、

従って、例えば、転写物アイソフォームであり得る。本発明の方法において使用するためのポリペプチドは、配列番号25～82のいずれか1つに対して少なくとも20%、30%、40%、50%または60%の配列同一性を有するポリペプチド配列を含み得る(またはからなり得る)。一実施形態では、本発明の方法において使用するためのポリペプチドは、配列番号25～82のいずれか1つに対して少なくとも70%、80%、90%または95%の配列同一性を有するポリペプチド配列を含み得る(またはからなり得る)。好ましくは、本発明の方法において使用するためのポリペプチドは、配列番号25～82のいずれか1つを含む(より好ましくは、からなる)。

【００２６】

一実施形態では、本発明の方法は、顆粒球によって産生された1つ以上のポリペプチドの量を測定および/または比較することを含み、1以上のポリペプチドは、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2から選択される。

【００２７】

一実施形態では、本発明の方法は、幹細胞による1つ以上のポリペプチドの発現レベルを測定および/または比較することを含み、1つ以上のポリペプチドは、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2から選択される。

【００２８】

一実施形態では、本発明の方法は、幹細胞によって産生された1つ以上のポリペプチドの量を測定および/または比較することを含み、1つ以上のポリペプチドは、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2から選択される。

【００２９】

一実施形態では、本発明の方法は、参照標準(例えば、参照集団から得た参照標準、例えば、本発明の顆粒球もしくは幹細胞を用いる処置にとって、適しているもしくは不適であるドナー、または適したもしくは不適である顆粒球、または適しているもしくは不適である対象、または癌のリスクにあるもしくは癌のリスクにない対象またはこれらの組合せから得た参照標準)と比較される、ゲノムワイド関連研究を採用する。

【００３０】

発現レベルを比較するためのベースラインまたは参照値を確立するのに適した方法は、当業者に公知の従来技術である。

【００３１】

「増大した」という用語は、本発明の1つ以上の遺伝子の発現に関連して本明細書で使用される場合、参照標準と比較した場合に統計的に有意に増大した発現レベルを指す場合がある。このような遺伝子は、上方制御されていると考えることができる。

【００３２】

一実施形態では、増大した発現とは、参照標準に対して、1倍より多い、1.25倍～約10倍、またはそれより多い発現を意味する。一部の実施形態では、増大した発現は、参照標準と比較した場合に、少なくとも約1.1倍、1.2倍、1.25倍、1.5倍、1.75倍、2倍、4倍、5倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、50倍、75倍、100倍、150倍、200倍または少なくとも約300倍より多い発現を意味する。

【００３３】

「減少した」という用語は、本発明の1つ以上の遺伝子の発現に関連して本明細書で使用される場合、参照標準と比較した場合に統計的に有意に減少した発現レベルを指す場合がある。このような遺伝子は、下方制御されていると考えることができる。

【００３４】

一実施形態では、減少した発現とは、参照標準に対して、-1倍より少ない、-1.25倍～約-10倍、またはそれより少ない発現を意味する。一部の実施形態では、減少した発現は、参照標準と比較した場合に、少なくとも約-1.1倍、-1.2倍、-1.25倍、-1.5倍、-1.75倍、-2倍、-4倍、-5倍、-10倍、-15倍、-20倍、25倍、-30倍、-35倍、-40倍、-50倍、-75倍、-100倍、-150倍、-200倍、または少なくとも約-300倍より少ない発現を意味する。

【００３５】

倍数変化の相違は、サンプルにおける発現レベルの絶対用語で(例えば、CPM:100万あたりのカウント)である場合も、Log2CPMで(当技術分野における標準尺度)である場合もある。好ましくは、倍数変化は、Log2の倍数変化である。一実施形態では、Log2の変化は、少なくとも0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6または2.7の増大である。一実施形態では、Log2の変化は、0.1もしくはそれ以上、0.2もしくはそれ以上、0.3もしくはそれ以上、0.4もしくはそれ以上、0.5もしくはそれ以上、0.6もしくはそれ以上、0.7もしくはそれ以上、0.8もしくはそれ以上、0.9もしくはそれ以上、1.0もしくはそれ以上、1.1もしくはそれ以上、1.2もしくはそれ以上または1.3もしくはそれ以上の減少である。減少は、値の前の「-」記号の存在によって示される場合がある。

【００３６】

一実施形態では、前記倍数変化は、例えば、全体として、RNAシーケーシング(RNA-Seq)によって測定される、および/または決定される。

【００３７】

「変更されない」または「同一の」という用語は、本発明の1つ以上の遺伝子の発現に関連して本明細書で使用される場合、参照標準に対して統計的に有意に異ならない発現レベルを指す場合がある。好ましくは、参照標準と同一である発現レベル。

【００３８】

発現レベルは、平均発現レベルなどの平均値であり得る。一実施形態では、統計的有意性は、例えば、nが、少なくとも3であり、データが、平均+/-平均の標準誤差として示される二元配置ANOVAを使用して決定される。

【００３９】

一実施形態では、本発明の方法は、本明細書で記載される遺伝子の組合せの発現を測定することを含む。

【００４０】

「1以上の」という用語は、本明細書で記載される遺伝子との関連で使用される場合、遺伝子のうち少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21または22を意味する場合がある。好ましくは、「1以上の(one of more)」という用語は、すべての遺伝子を意味する。同様に、「1以上の」という用語は、本明細書で記載されるポリペプチドとの関連で使用される場合、ポリペプチドのうち少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21または22を意味する場合がある。好ましくは、「1以上の(one of more)」という用語は、すべてのポリペプチドを意味する。

【００４１】

ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2のうち1つ以上の発現は、癌を処置するための顆粒球の適合性と相関する。したがって、前記遺伝子は、本明細書において、癌を処置するための適合性と関連する遺伝子と呼ばれる。したがって、「癌を処置するための適合性と関連する1つ以上の遺伝子」という用語(および同様のもの)は、「ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSM

B2のうち1つ以上」という用語と同義である(従って、置き換えられる)場合がある。したがって、「癌を処置するための適合性と関連する1つ以上のポリペプチド」という用語(および同様のもの)は、「ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2のうち1つ以上」という用語と同義であり(従って、置き換えられる)場合がある。

【００４２】

理論に捉われようとは思わないが、、本発明者らは、実施例において得られたデータおよび本発明者らの理論化した作用機序に基づいて、1つ以上の遺伝子が、それらを癌を処置するのに適したものにする以下の機能を有し得ると考える:

a. 癌細胞を殺滅する:GM2A、CTSG、CAP37、CYBB、GZMK、ATM、PERM、ACSL1、ATG7、SYK、DOCK8、RAC1およびPSMB2;ならびに/または

b. 癌細胞を位置特定するおよび/または結合する:ANXA1、ITGB1、COMP、SLC2A1およびPLEC;ならびに/または

c. 免疫メディエーターの動員:BCAP31、TAPBP、IKBKBおよびPPP3CB。

【００４３】

好ましい実施形態では、本発明の方法は、ANXA1の発現を測定および/または比較することを含む。有利なことに、本発明者らは、ANXA1発現の低いレベルは、高い癌殺滅活性、従って、癌を処置するための適合性と関連しているということを示した。理論に捉われようとは思わないが、本発明者らは、ANXA1は、顆粒球の走化性および/または運動性をモジュレートする、特に、ANXA1の低発現は、顆粒球運動性を、ひいては、癌細胞への位置特定/結合を促進すると考える。

【００４４】

一実施形態では、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2のうち1つ以上の発現は、癌を処置するのに不適である顆粒球と比較された場合に、癌を処置するのに適している顆粒球では増大する。あるいはまたはさらに、一実施形態では、ANXA1および/またはPPP3CBの発現は、癌を処置するのに不適である顆粒球と比較した場合に、癌を処置するのに適している顆粒球において減少する。

【００４５】

一実施形態では、本発明の方法は、S100A9およびS100A8から選択される1つ以上の遺伝子の発現を測定および/または比較することをさらに含み得る。一実施形態では、S100A9および/またはS100A8の発現は、参照標準が癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる場合に、参照標準と比較した場合に、本発明の顆粒球において増大し得る。

【００４６】

一実施形態では、本発明の方法は、CTSGと、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2AおよびPSMB2から選択される少なくとも1つのさらなる遺伝子の発現を測定および/または比較することを含む。同様に、本発明の顆粒球は、癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に、CTSGの発現の増大と、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2AおよびPSMB2から選択される少なくとも1つのさらなる遺伝子の発現の増大、あるいは、癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に、CTSGの発現の増大と、ANXA1および/もしくはPPP3CBの発現の減少を含み得る。

【００４７】

特に好ましい実施形態では、本発明の方法は、GM2Aと、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAP

BP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、CTSGおよびPSMB2から選択される少なくとも1つのさらなる遺伝子の発現を測定および/または比較することを含む。同様に、本発明の顆粒球は、癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に、GM2Aの発現の増大と、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、CTSGおよびPSMB2から選択される少なくとも1つのさらなる遺伝子の発現の増大、あるいは、癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に、GM2Aの発現の増大と、ANXA1および/もしくはPPP3CBの発現の減少を含み得る。

【００４８】

一実施形態では、本発明の方法は、CAP37と、CTSG、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2AおよびPSMB2から選択される少なくとも1つのさらなる遺伝子の発現を測定および/または比較することを含む。同様に、本発明の顆粒球は、癌を処置するのに不適である顆粒球(または幹細胞)から得られる参照標準と比較した場合に、CAP37の発現の増大と、CTSG、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2AおよびPSMB2から選択される少なくとも1つのさらなる遺伝子の発現の増大、あるいは、癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に、CAP37の発現の増大と、ANXA1および/もしくはPPP3CBの発現の減少を含み得る。

【００４９】

別の実施形態では、本発明の方法は、ANXA1と、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2AおよびPSMB2から選択される少なくとも1つのさらなる遺伝子の発現を測定および/または比較することを含む。同様に、本発明の顆粒球は、癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に、ANXA1の発現の減少と、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2AおよびPSMB2から選択される少なくとも1つのさらなる遺伝子の発現の減少、あるいは、癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に、ANXA1の発現の減少と、PPP3CBの発現の減少を含み得る。

【００５０】

「癌を処置するための」という用語は、本明細書で使用される場合、「癌を処置するのに適している」を意味する。「癌を処置するのに適している」顆粒球は、本明細書で使用される場合、顆粒球が、本明細書で記載される「癌殺滅活性(CKA)アッセイ」において癌細胞の少なくとも51.5％を殺滅可能であることを意味する。一実施形態では、顆粒球は、本明細書で記載される「癌殺滅活性(CKA)アッセイ」において癌細胞の少なくとも70％を殺滅可能である。好ましくは、顆粒球は、本明細書で記載される「癌殺滅活性(CKA)アッセイ」において癌細胞の少なくとも80％(例えば、少なくとも90％または95％)を殺滅可能である。「癌を処置するための」または「癌を処置するのに適している」幹細胞への言及は、前記幹細胞が癌を処置するのに適している顆粒球に分化可能であることを意味する。

【００５１】

対照的に、「癌を処置するのに適していない」または「癌を処置するのに不適である」顆粒球は、本明細書で記載される「癌殺滅活性(CKA)アッセイ」において癌細胞の少なくとも51.5％を殺滅可能ではない顆粒球、すなわち、本明細書で記載される「癌殺滅活性(CKA)アッセイ」において癌細胞の51.5％未満を殺滅する顆粒球である。一実施形態では、「癌を処置するのに適していない」または「癌を処置するのに不適である」顆粒球

は、本明細書で記載される「癌殺滅活性(CKA)アッセイ」において癌細胞の少なくとも70%を殺滅可能ではない顆粒球、すなわち、本明細書で記載される「癌殺滅活性(CKA)アッセイ」において癌細胞の70%未満を殺滅する顆粒球である。同様に、「癌を処置するのに適していない」または「癌を処置するのに不適である」幹細胞への言及は、癌を処置するのに適している顆粒球へ分化しないおよび/または癌を処置するのに不適である顆粒球へ分化する幹細胞である。

【００５２】

「癌殺滅活性(CKA)アッセイ」または「CKAアッセイ」は、ACEA Biosciences xCELLigence RTCA DPアナライザーシステム(登録商標)を製造業者の使用説明書に従って使用して、以下のとおりに実施される:

a. 16ウェルプレートの底に6000個の癌細胞を入れる;

b. 細胞を、細胞指数(CI)値がプラトーに達することによって決定されるようなコンフルエンス(すなわち「正規化点」)まで増殖させる;

c. 60,000個の顆粒球を添加し(すなわち、10の顆粒球対1の癌細胞の比をもたらす)、37℃でインキュベートする;及び

d. 殺滅された癌細胞の%は、以下の式を使用して決定されるような、顆粒球の添加の48時間後までに殺滅された癌細胞の最大%である:((細胞指数エフェクターなし-細胞指数エフェクター)/細胞指数エフェクターなし)×100。

【００５３】

殺滅された癌細胞の最大%は、本明細書において「CKA%」と呼ばれる場合もある。

【００５４】

好ましくは、癌細胞は、PANC-1細胞であり、American Type Culture Collection英国(U.K.)、ガーンジー、アイルランド、ジャージーおよびリヒテンシュタイン、LGC Standards、英国、TW11 0LY、ミドルセックス州、テディントン、クイーンズロードから市販されており、カタログ番号ATCC CRL-1469を有する。

【００５５】

特に好ましい実施形態では、「癌を処置するのに適している」という用語は、本明細書で使用される場合、顆粒球が、本明細書で記載される「非癌殺滅活性(NCKA)アッセイ」において非癌細胞の15%未満を殺滅することをさらに意味する。好ましくは、顆粒球は、本明細書で記載される「非癌殺滅活性(NCKA)アッセイ」において非癌細胞の10%未満(例えば、5%未満または1%未満)を殺滅する。

【００５６】

「非癌殺滅活性(NCKA)アッセイ」または「NCKAアッセイ」は、ACEA Biosciences xCELLigence RTCA DPアナライザーシステム(登録商標)を製造業者の使用説明書に従って使用して、以下のとおりに実施される:

a. 16ウェルプレートの底に6000個の非癌細胞をプレーティングする;

b. 細胞を、細胞指数(CI)値がプラトーに達することによって決定されるようなコンフルエンス(すなわち「正規化点」)まで増殖させる;及び

c. 60,000個の顆粒球を添加し(すなわち、10の顆粒球対1の非癌細胞の比をもたらす)、37℃でインキュベートする;

d. 殺滅された非癌細胞の%は、以下の式を使用して決定されるような顆粒球の添加の48時間後までに殺滅された非癌細胞の最大%である:((細胞指数エフェクターなし-細胞指数エフェクター)/細胞指数エフェクターなし)×100。

【００５７】

好ましくは、非癌細胞は、MCF-12F非癌細胞である、American Type Culture Collection、米国 20110 バージニア州、マナサス、ユニバーシティーブルーバード 10801から市販され、カタログ番号ATCC(登録商標)CRL-10783(商標)を有する。別の実施形態では、非癌細胞は、肝臓細胞(例えば、一次非移植可能肝臓組織細胞)である。

【００５８】

本発明の1つ以上の遺伝子の発現レベルは、参照標準に対して比較され得る。比較は、

当業者に公知の任意の適した技術、例えば、バイオインフォマティクス技術によって実施できる。参照標準において検出された遺伝子発現は、本発明の方法に対して以前に得られている(例えば、定量化されている)場合がある。前記参照標準における本明細書で記載される遺伝子の発現レベルは、適宜公知である。参照標準は、本発明の方法において言及されるものと同一サンプル種に由来することが好ましい。例えば、サンプルおよび参照標準の両方とも、血液サンプルであり得る。

【００５９】

一実施形態では、「サンプル」という用語は、本明細書で使用される場合(例えば、ドナーから得たサンプルに関連して)は、顆粒球および/または幹細胞および/または顆粒球に分化可能な他の細胞を含む、好ましくは、顆粒球を含む任意のサンプルであり得る。サンプルは、顆粒球および/または幹細胞および/または顆粒球に分化可能な他の細胞を得ることができる、好ましくは、顆粒球を得ることができる任意の適した生物流体サンプルであり得る。サンプルは、血液サンプル、例えば、末梢血サンプルであり得る。「血液」という用語は、本明細書で使用される場合、全血、血清および血漿を包含する。血液は、赤血球、白血球および血漿を分離するために遠心分離に付すことができる。遠心分離後、本発明において使用するために単核細胞層を回収できる。

【００６０】

参照標準は、プロテオミクスプロファイル(顆粒球によって発現されたポリペプチドの量を示す)、トランスクリプトームプロファイル(例えば、前記顆粒球によって産生されたRNAによって測定された、顆粒球による遺伝子発現の量を示す)またはゲノムプロファイルであり得る。ゲノムプロファイルを使用して、SNP、プロモーター配列、遺伝子コピー数(例えば、重複)および/またはエンハンサーあるいは他の関連する遺伝子の特徴、好ましくは、本発明の1つ以上の遺伝子の発現レベルを決定するものの有無を検出できる。当業者ならば、プロテオミクスおよびトランスクリプトームプロファイルが遺伝子発現の尺度であることは理解し、本発明に従って遺伝子発現を測定するために使用される技術に応じて適切な参照標準を使用するであろう。例えば、本発明の実施においてプロテオミクスが使用される場合には、当業者は、プロテオミクスプロファイルである参照標準を採用し、本発明の実施においてトランスクリプトームが使用される場合には、当業者は、トランスクリプトームプロファイルである参照標準を採用し、本発明の実施においてゲノミクスが使用される場合には、当業者は、ゲノムプロファイルである参照標準を採用する。参照標準は、例えば、1つ以上の供給源、例えば、1つ以上の対象および/または細胞から得たデータを含み得るデータベース(例えば、ゲノムデータベース)を指す場合がある。

【００６１】

参照標準は、好ましくは、癌を処置するのに適していない顆粒球の参照標準(例えば、癌を処置するのに不適である顆粒球のトランスクリプトームまたはプロテオミクスプロファイル)であることが好ましい。このような参照標準は、癌を有さない対象(健常対象)に由来する場合も、癌を有する対象に由来する場合もある。好ましくは、このような参照標準は、癌を有さない対象に由来する。図1は、癌を有する対象、癌を処置するのに不適である顆粒球を産生する正常対象および癌を処置するのに適している顆粒球を産生する対象から得た細胞の間で異なる特徴の選択を表す。前記特性のいずれか1つを測定して、サンプル中(例えば、参照標準中)に存在する顆粒球を特性付けることができる。

【００６２】

一実施形態では、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2のうち1つ以上の発現が癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に増大する。一実施形態では、ANXA1および/またはPPP3CBの発現が癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に減少する。一実施形態では、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2のうち1つ以上の発現が癌を処置す

るのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に増大し、ANXA1および/またはPPP3CBの発現が癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に減少する。

【００６３】

参照標準は、癌を処置するのに適している顆粒球の参照標準(例えば、癌を処置するのに適している顆粒球のトランスクリプトームまたはプロテオミクスプロファイル)であり得る。一実施形態では、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2のうち1つ以上の発現が癌を処置するのに適している顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に増大するか、または同一である。一実施形態では、ANXA1および/またはPPP3CBの発現が癌を処置するのに適している顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に減少するか、または同一である。

【００６４】

一部の実施形態では、本発明は、癌を処置するのに不適である顆粒球の参照標準および癌を処置するのに適している顆粒球の参照標準の使用を含み得る。

【００６５】

本発明の方法は、本発明の1つ以上の遺伝子の測定された発現レベルと参照標準の間の比較に基づいて、癌を処置するための顆粒球の適合性を決定することを含み得る。

【００６６】

一実施形態では、顆粒球は、以下の場合に、癌を処置するのに適していると決定される:

i. ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に増大する;ならびに/または

ii. ANXA1および/もしくはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に減少する;ならびに/または

iii. ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに適している顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に増大するか、もしくは同一である;ならびに/または

iv. ANXA1および/もしくはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに適している顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に減少するか、もしくは同一である。

【００６７】

一実施形態では、顆粒球は、以下の場合に、癌を処置するのに不適であると決定される:

i. ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に減少するか、もしくは同一である;ならびに/または

ii. ANXA1および/もしくはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に増大するか、もしくは同一である;ならびに/または

iii. ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに適している顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に減少する;ならびに/または

iv. ANXA1および/もしくはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに適している顆粒球から得られる参照標準と比較して増大する。

【００６８】
本発明の方法は、方法の結果に基づいて顆粒球を選択すること(または選択解除する/廃棄すること)をさらに含み得る。一実施形態では、顆粒球が癌を処置するのに適していると決定された場合には、顆粒球を、試験された顆粒球が元々得られたサンプルから得ることができる。あるいは、またはさらに、前記サンプルから幹細胞を得ることができる。
【００６９】
したがって、一態様では、癌を処置するのに適している顆粒球を得るin vitro法が提供され、前記方法は、ドナーから得ることができるサンプルから顆粒球を得ることを含み、前記ドナーは、以下を含む顆粒球を産生する:
a. ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2のうち1つ以上の発現の、癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合の増大;ならびに/または
b. ANXA1および/もしくはPPP3CBの発現の、癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合の減少。
【００７０】
関連態様では、癌を処置するのに適している幹細胞を得るin vitro法が提供され、前記方法は、ドナーから得ることができるサンプルから幹細胞を得ることを含み、前記ドナーは、以下を含む顆粒球を産生する:
a. ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2のうち1つ以上の発現の、癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合の増大;ならびに/または
b. ANXA1および/もしくはPPP3CBの発現の、癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合の減少。
【００７１】
本発明の方法は、本発明の1つ以上の遺伝子の測定された発現レベルと参照標準の間の比較に基づいて、ドナーが癌を処置するのに適した顆粒球を産生するか否かを同定することを含み得る。
【００７２】
一実施形態では、ドナーは、以下の場合に、癌を処置するのに適した顆粒球を産生するドナーであると同定される。
i. ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に増大する、ならびに/または
ii. ANXA1および/もしくはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に減少する、ならびに/または
iii. ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに適している顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に増大するか、もしくは同一である、ならびに/または
iv. ANXA1および/もしくはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに適している顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に減少するか、または同一である
【００７３】
一実施形態では、ドナーは、以下の場合に、癌を処置するのに適した顆粒球を産生するドナーであると同定されない(または癌を処置するのに不適である顆粒球を産生するドナーと同定される)。
i. ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、A

TM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に減少するか、もしくは同一である、ならびに/または

ii. ANXA1および/もしくはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に増大するか、もしくは同一である、ならびに/または

iii. ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに適している顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に減少する、ならびに/または

iv. ANXA1および/もしくはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに適している顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に増大する

【００７４】

本発明の方法は、方法の結果に基づいてドナーを選択すること(または選択解除すること)をさらに含み得る。一実施形態では、ドナーが癌を処置するのに適した顆粒球を産生するドナーであると同定された場合に、顆粒球を、前記ドナーから得ることができるサンプルから得ることができる。

【００７５】

一態様では、本発明は、本発明の方法によって得ることができる顆粒球を提供する。

【００７６】

あるいは、またはさらに、幹細胞を、前記ドナーから得ることができるサンプルから得ることができる。したがって、一態様では、本発明は、以下を含む方法を提供する。

a. 本発明の方法に従って、癌を処置するのに適した顆粒球を産生するドナーを同定すること、および

b. ドナーから得ることができるサンプルから幹細胞を得ること

したがって、一態様では、本発明は、本発明の方法によって得ることができる幹細胞を提供する。幹細胞は、癌を処置するための顆粒球に分化可能であり、顆粒球は、以下を含む。

a. ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2のうち1つ以上の発現の、癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合の増大、ならびに/または

b. ANXA1および/もしくはPPP3CBの発現の、癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合の減少

「得ることができる」という用語はまた、本明細書で使用される場合、「得られた」という用語を包含する。一実施形態では、「得ることができる」という用語は、得られたを意味する。

【００７７】

関連態様では、癌を処置するための顆粒球に分化可能である幹細胞が提供され、顆粒球は、以下を含む。

a. ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2のうち1つ以上の発現の、癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合の、増大、ならびに/または

b. ANXA1および/もしくはPPP3CBの発現の、癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合の減少

【００７８】

「幹細胞」という用語は、本明細書で使用される場合、顆粒球(好ましくは、好中球)に分化可能である任意の細胞を包含する。例えば、「幹細胞」という用語は、全能性、多能

性、複能性または単能性細胞を包含し得る。一実施形態では、「幹細胞」という用語は、造血幹細胞ならびに前駆細胞(例えば、造血幹細胞から分化した)を包含し、前記前駆細胞は、顆粒球(好ましくは、好中球)に分化可能である。好ましくは、「幹細胞」という用語は、本明細書で使用される場合、ヒト胚性幹細胞を包含しない。

【００７９】

幹細胞は、幹細胞培養物の一部であり得る。

【００８０】

「幹細胞」は、天然幹細胞である場合も、人工幹細胞である場合もある。一実施形態では、天然幹細胞は、造血経路の細胞またはそれと等価の細胞であり得る。一実施形態では、人工幹細胞は、人工多能性幹細胞(iPSC)またはそれと同等の細胞であり得る。

【００８１】

一実施形態では、iPSCは、体細胞、例えば、ドナーの体細胞から得ることができる。iPSCの生成は、当技術分野で周知の技術であり、その教示が参照により本明細書に組み込まれる、Yu et al (2007), Science, 318:1917-1920を参照されたい。

【００８２】

別の実施形態では、iPSCは、幹細胞(例えば、ドナーから得ることができる)から、例えば、造血経路の幹細胞から得ることができる。好ましくは、iPSCは、本明細書で記載される造血幹細胞または前駆細胞から得ることができる。

【００８３】

一実施形態では、幹細胞は、核移植胚性幹細胞(NT-ESC)またはそれに対する等価物である。一実施形態では、NT-ESCは、ドナーから得た細胞の核を、元の核が除去されている卵細胞中に注入することによって得ることができる。NT-ESCの生成は、当技術分野で周知の技術であり、その教示が参照により本明細書に組み込まれる、Tachibana M, Amato P, Sparman M, et al (2013), Cell, 154(2): 465-466を参照されたい。

【００８４】

幹細胞がドナーから得たサンプルから得られる一実施形態では、前記幹細胞を、前記サンプルから単離することができる。幹細胞がドナーから得たサンプルから得られる別の実施形態では、前記サンプルは、幹細胞または体細胞を含むサンプルであり、幹細胞は、前記サンプル中の細胞(例えば、体細胞)の多能性を誘導することおよび/またはそれを幹細胞(例えば、iPSC)を得るように再プログラムすることによって得られる。

【００８５】

一実施形態では、細胞は、人工多能性幹に再プログラムされる。Ohmine et al, Stem Cell Res Ther 2011 Nov;2(6):46および/またはRim et al, J Vis Exp 2016; (118)における開示内容に基づく方法を使用して、再プログラムされる細胞は、造血前駆細胞、単核骨髄系細胞または末梢血単核細胞であり得る。

【００８６】

別の実施形態では、細胞は、複能性幹細胞、例えば、造血幹細胞または前駆細胞、例えば、多系列血液前駆体に再プログラムされる。Riddell et al, Cell 2014; 157(3) 549-64および/またはSzabo et al, Nature 2010; 468(7323) 521-526における開示内容に基づく方法を使用して、再プログラムされる細胞は、線維芽細胞または血液細胞であり得る。

【００８７】

幹細胞がドナーから得たサンプルから得られる別の実施形態では、前記サンプルは、幹細胞または体細胞を含むサンプルであり、幹細胞は、前記サンプル中の細胞(例えば、体細胞)の核を、卵細胞(例えば、元の核が除去されている)中に注入して、NT-ESCを得ることによって得られる。

【００８８】

好ましい実施形態では、幹細胞は、造血幹細胞である。造血幹細胞は、一実施形態では、細胞表面ポリペプチドマーカーに基づいて選択され得る、例えば、CD34(例えば、UniProt受託番号P28906)、CD59(例えば、UniProt受託番号P13987)、Thy1(例えば

、UniProt受託番号P04216)、CD38(例えば、UniProt受託番号P28907)、C-kit(例えば、UniProt受託番号P10721)およびlinから選択され得る。一実施形態では、造血幹細胞は、細胞表面ポリペプチドマーカーCD34^{+}、CD59^{+}、Thy1^{+}、CD38$^{low/-}$、C-kit$^{low/-}$およびlin^{-}を含む。好ましくは、造血細胞は、CD34を発現する。前記マーカーの有無を検出する抗体は、市販されており、例えば、BD Biosciences Europe、ebioscience、Beckman CoulterおよびPharmingenから入手できる。

【００８９】

最も好ましくは、幹細胞は、前駆細胞(本明細書において「顆粒球前駆細胞」と呼ばれることもある)である。一実施形態では、前駆細胞は、顆粒球系前駆体、好ましくは、好中球系前駆体である。前駆細胞は、共通骨髄系前駆細胞、骨髄芽球、前骨髄球(例えば、N.前骨髄球)、骨髄球(例えば、N.骨髄球)、後骨髄球(例えば、N.後骨髄球)、バンド(例えば、N.バンド)またはこれらの組合せから選択される1つ以上であり得る。好ましくは、前駆細胞は、N.前骨髄球である。

【００９０】

本発明の幹細胞は、好ましくは、単離された幹細胞、例えば、その生理学的周囲から単離されている幹細胞、例えば、ex vivo幹細胞である。

【００９１】

幹細胞は、顆粒球に分化する可能性がある。幹細胞(例えば、造血幹細胞、iPSCまたはNT-ESC)は、別の種類の幹細胞(例えば、前駆細胞)に分化する可能性がある。分化は、任意の適した方法、例えば、参照により本明細書に組み込まれる、Lengerke et al, Ann N Y Acad Sci, 2009 Sep; 1176:219-217, Pawlowski et al, Stem Cell Reports 2017 Apr 11;8(4):803-812、Doulatov et al, Cell Stem Cell, 2013, Oct 3;13(4)459-470、Lieber et al, Blood, 2004 Feb 1;103(3):852-9および/またはChoi et al, Nat. Protoc., 2011 Mar;6(3):296-313および/またはTimmins et. al. Biotechnology and bioengineering. 2009;104(4):832-40における開示内容に基づく方法を使用して実施できる。

【００９２】

一態様では、本発明は、癌を処置するのに適している幹細胞を調製する、以下を含む方法を提供する。

a. 本発明の方法に従って、癌を処置するための顆粒球を産生するドナーを同定すること、および

b. 前記ドナーから得ることができるサンプルから幹細胞を得ること

【００９３】

別の態様では、本発明は、癌を処置するための幹細胞を産生する、以下を含む方法を提供する。

a. 以下を含む顆粒球を産生するドナーから得たサンプルから得ることができる幹細胞を提供すること

i. ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2のうち1つ以上の発現の、癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合の増大、ならびに/または

ii. ANXA1および/もしくはPPP3CBの発現の、癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合の減少、ならびに

b. 幹細胞を異なる幹細胞(好ましくは、前駆細胞)に分化させること、ならびに

c. 任意選択で、異なる幹細胞(好ましくは、前駆細胞)を単離すること

【００９４】

幹細胞が前駆細胞である実施形態では、異なる幹細胞は、異なる前駆細胞であり得る。

【００９５】

一実施形態では、サンプルは、体細胞を含み、サンプルから幹細胞を得ることは、体細胞を幹細胞に再プログラムすることを含む。

【００９６】
一態様では、本発明は、癌を処理するための顆粒球を産生する、以下を含む方法を提供する。
a．細胞を提供すること、ならびに
b．細胞を、例えば以下の、本明細書で記載される発現プロファイルを有する顆粒球に変換すること
i．GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1およびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に顆粒球において増大する、または
ii．ANXA1および/もしくはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に顆粒球において減少する、または
iii．GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1およびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに適している顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に増大するか、もしくは同一である、または
iv．ANXA1および/もしくはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに適している顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に減少するか、もしくは同一である、ならびに
c．任意選択で、顆粒球を単離すること
【００９７】
一実施形態では、癌を処置するための顆粒球を産生する方法は、以下を含む。
a．細胞を提供すること、ならびに
b．細胞を、例えば以下の、本明細書で記載される発現プロファイルを有する顆粒球に変換すること
i．GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1およびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に顆粒球において増大する、ならびに/または(好ましくは、ならびに)
ii．ANXA1および/もしくはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に顆粒球において減少する、ならびに/または(好ましくは、ならびに)
iii．GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1およびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに適している顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に増大するか、もしくは同一である、ならびに/または(好ましくは、ならびに)
iv．ANXA1および/もしくはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに適している顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に減少するか、もしくは同一である、ならびに
c．任意選択で、顆粒球を単離すること
【００９８】
細胞は、本発明による幹細胞または任意選択で本発明の方法によって決定されるような、癌を処置するのに適した顆粒球を産生するドナーから得た体細胞/分化細胞であり得る。一実施形態では、細胞を、顆粒球に変換することは、当技術分野で公知の標準技術、例えば、Szabo et al, Nature 2010; 468(7323) 521-526に基づくものを使用して、体細胞/分化細胞を、顆粒球に分化転換することを含む。
【００９９】
一実施形態では、細胞を、顆粒球に変換することは、当技術分野で公知の標準技術、例

えば、本明細書において言及されるものに基づいて幹細胞を顆粒球に分化させることを含む。例えば、一実施形態では、幹細胞を分化させる方法は、前記幹細胞を、顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、成長ホルモン、セロトニン、ビタミンC、ビタミンD、グルタミン(Gln)、アラキドン酸、AGE-アルブミン、インターロイキン、TNF-α、Flt-3リガンド、トロンボポエチン、ウシ胎児血清(FBS)、レチノイン酸、リポ多糖(LPS)、IFN-ガンマ、IFN-ベータまたはこれらの組合せと混合することを含む。一部の実施形態では、幹細胞を分化させる方法は、前記幹細胞を、IFN-ガンマおよびGM-CSFと混合することを含む。好ましい実施形態では、幹細胞を分化させる方法は、前記幹細胞をTNF-αと混合することを含む。

【０１００】

一実施形態では、本発明は、幹細胞を分化させる方法であって、前記幹細胞を、顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)および顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)および成長ホルモンおよびセロトニンおよびビタミンCおよびビタミンDおよびグルタミン(Gln)およびアラキドン酸およびAGE-アルブミンおよびインターロイキンおよびTNF-αおよびFlt-3リガンドおよびトロンボポエチンおよびウシ胎児血清(FBS)と混合することを含む、方法を提供する。

【０１０１】

一実施形態では、本発明は、幹細胞を分化させる方法であって、前記幹細胞を、顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)および顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)および成長ホルモンおよびセロトニンおよびビタミンCおよびビタミンDおよびグルタミン(Gln)およびアラキドン酸およびAGE-アルブミンおよびインターロイキンおよびTNF-αおよびFlt-3リガンドおよびトロンボポエチンおよびウシ胎児血清(FBS)およびレチノイン酸およびリポ多糖(LPS)およびIFN-ガンマおよびIFN-ベータと混合することを含む、方法を提供する。

【０１０２】

「混合する」という用語は、本明細書で使用される場合、1つ以上の成分を、逐次であるか同時であるかに関わらず任意の順序で一緒に混合することを意味する。一実施形態では、「混合する」とは、第1の成分を第2の成分と(例えば、幹細胞およびGM-CSF)接触させることを意味する。

【０１０３】

一実施形態では、幹細胞の分化は、前記幹細胞を、1つ以上の支持細胞とともに培養することを含む。適宜、支持細胞はOP9細胞であり得る。OP9細胞(ATCC(登録商標)CRL-2749(商標))は、American Type Culture Collection英国(U.K.)、ガーンジー、アイルランド、ジャージーおよびリヒテンシュタイン、LGC Standards、英国、TW11 0LY、ミドルセックス州、テディントン、クイーンズロードから市販されている。一実施形態では、幹細胞は、1つ以上の支持細胞およびFlt-3リガンド、トロンボポエチン、ウシ胎児血清(FBS)またはこれらの組合せとともに培養される場合もある。

【０１０４】

したがって、一実施形態では、本発明の医薬組成物または細胞培養物は、支持細胞、例えば、OP9細胞をさらに含む場合がある。

【０１０５】

幹細胞は、不死化される場合がある。当業者は、とりわけ、細胞周期を調節解除するウイルス遺伝子(例えば、アデノウイルス5型E1遺伝子)の導入およびテロメラーゼの人工発現を含む、不死化技術に精通している。不死化は、有利なことに、in vitroで安定に培養できる細胞株の調製を可能にする。したがって、一態様では、本発明は、選択された幹細胞から得ることができる(例えば、得られた)不死化細胞株ならびに安定幹細胞培養物を提供する。適宜、不死化細胞株または安定幹細胞培養物は、本発明の方法によって得ることができる(例えば、得られる)。

【０１０６】

「安定な」という用語は、幹細胞培養物または細胞株に関連して、細胞培養物または細

胞株は、未改変の細胞(すなわち、ドナーから得られ、in vitro細胞培養に直接付された細胞)よりもin vitro細胞培養を受け入れられるように改変されていることを意味する。前記「安定な」細胞培養物または細胞株は、未改変の細胞と比較した場合に、より多くのラウンドの複製(好ましくは、より長い期間)を受けることが可能である。

【０１０７】

一態様では、本発明は、対象が癌を処置するための顆粒球または幹細胞を用いる処置に適しているか否かを選択する、以下を含む方法を提供する。

a. 対象から得ることができるサンプル中に含まれる顆粒球による1つ以上の遺伝子の測定された発現レベルを、参照標準における同じ1つ以上の遺伝子の発現レベルと比較し、1つ以上の遺伝子は、癌を処置するための適合性と関連しており、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2AおよびPSMB2から選択されること、ならびに

b. 比較に基づいて、対象が癌を処置するための顆粒球または幹細胞を用いる処置に適しているか否かを同定すること

【０１０８】

一態様では、本発明は、対象が癌を処置するための顆粒球または幹細胞を用いる処置に適しているか否かを選択する、以下を含む方法を提供する。

a. 対象から得ることができるサンプル中に含まれる顆粒球による1つ以上の遺伝子の発現レベルを測定し、1つ以上の遺伝子が癌を処置するための適合性と関連しており、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2から選択されること、

b. 測定された発現レベルを、参照標準における同じ1つ以上の遺伝子の発現レベルと比較すること、ならびに

c. 比較に基づいて、対象が癌を処置するための顆粒球または幹細胞を用いる処置に適しているか否かを同定すること

【０１０９】

前記の方法は、癌を処置するのに不適である顆粒球を有する対象および本発明の顆粒球または幹細胞を用いる処置の適切な候補である対象の同定を可能にする。有利なことに、処置に対して正に応答する可能性が最も高い患者を選択でき、それによって、本発明の顆粒球および/または幹細胞の、対費用効果のより高いおよび/もしくは経済的な処方ならびに/または臨床試験のための間違った患者コホートの選択を避けることが可能となる。

【０１１０】

一実施形態では、対象は、以下の場合に、本発明の顆粒球または幹細胞を用いる処置に適していると同定される。

i. ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に減少するか、もしくは同一である、または

ii. ANXA1および/もしくはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に増大するか、もしくは同一である、または

iii. ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに適している顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に減少する、または

iv. ANXA1および/もしくはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに適している顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に増大する

【０１１１】

一実施形態では、対象は、以下の場合に、本発明の顆粒球または幹細胞を用いる処置にとって不適であると同定される。

i. ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に増大する、または

ii. ANXA1および/またはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に減少する、または

iii. ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに適している顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に増大するか、もしくは同一である、または

iv. ANXA1および/もしくはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに適している顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に減少するか、もしくは同一である

【０１１２】

「対象」および「患者」という用語は、本明細書において同義的に使用される。「対象」は、哺乳動物であり得る、好ましくは、対象は、ヒト対象である。

【０１１３】

別の態様では、本発明は、癌を発症する対象のリスクを決定する、以下を含む方法を提供する。

a. 対象から得ることができるサンプル中に含まれる顆粒球による1つ以上の遺伝子の測定された発現レベルを、参照標準における同じ1つ以上の遺伝子の発現レベルと比較し、1つ以上の遺伝子は、癌を処置するための適合性と関連しており、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2AおよびPSMB2から選択されること、ならびに

b. 比較に基づいて、癌を発症する対象のリスクを決定すること

【０１１４】

関連態様では、癌を発症する対象のリスクを決定する、以下を含む方法が提供される。

a. 対象から得ることができるサンプル中に含まれる顆粒球による1つ以上の遺伝子の発現レベルを測定し、1つ以上の遺伝子が癌を処置するための適合性と関連しており、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2から選択されること、

b. 測定された発現レベルを、参照標準における同じ1つ以上の遺伝子の発現レベルと比較すること、ならびに

c. 比較に基づいて、癌を発症する対象のリスクを決定すること

【０１１５】

一実施形態では、対象は、以下の場合に、癌を発症するリスクにあると決定される。

i. ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に減少するか、もしくは同一である、または

ii. ANXA1および/もしくはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に増大するか、もしくは同一である、または

iii. ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに適している顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に減少する、

iv. ANXA1および/もしくはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに適している顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に増大する

【０１１６】

一実施形態では、対象は、以下の場合に、癌を発症するリスクにないと決定される。

i. ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に増大する、または

ii. ANXA1および/もしくはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に減少する、または

iii. ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに適している顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に増大するか、もしくは同一である、または

iv. ANXA1および/もしくはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに適している顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に減少するか、もしくは同一である

【０１１７】

「顆粒球」という用語は、以下の細胞種、好中球、好塩基球および好酸球を包含する。好ましくは、顆粒球は好中球である。顆粒球は、細胞表面ポリペプチドマーカーCD11b(例えば、UniProt受託番号P11215)およびCD15を発現する場合がある。顆粒球はまた、反応性酸素種(O_2^-)を産生する場合もある。好ましくは、顆粒球$CD11b^{high}$。あるいはまたはさらに、顆粒球は、癌を処置するのに不適である顆粒球よりも高い密度および/または正の細胞表面電荷(例えば、正味の細胞電荷)を有する場合がある。

【０１１８】

本発明の顆粒球は、好ましくは、単離された顆粒球、例えば、その生理学的周囲から単離されている顆粒球、例えば、ex vivo顆粒球である。

【０１１９】

一部の実施形態では、顆粒球は、ドナーから得ることができるサンプルから得ることができる。別の実施形態では、顆粒球は、操作された顆粒球であり得る。このような顆粒球は、以下を含む方法によって産生できる。

a. 顆粒球を提供すること、ならびに

b. 顆粒球を操作して、

i. ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2から選択される1つ以上の遺伝子の発現を増大させ、ならびに/または

ii. ANXA1および/もしくはPPP3CBの発現を減少させ、

それによって、操作された顆粒球を産生すること、ここで、操作された顆粒球は、癌を処置するのに適している。一部の実施形態では、操作された顆粒球は、本発明の方法において参照標準として(すなわち、癌を処置するのに適している顆粒球から得た参照標準として)使用できる。

【０１２０】

方法において使用するために提供される顆粒球は、癌を処置するのに不適である顆粒球であることが好ましい。したがって、一部の実施形態では、本発明の方法は、癌を処置するのに不適である細胞を、癌を処置するのに適している顆粒球に変換する。前記顆粒球は、本明細書で記載される方法によって同定でき、本明細書で記載される方法によって同定されたドナーから(例えば、本発明の顆粒球または幹細胞を用いる処置に適した対象から)、および/または癌を発症するリスクにあると同定された対象から得ることができる。

【０１２１】

関連態様では、本発明は、操作された幹細胞を産生する、以下を含む方法を提供する。

a. 幹細胞を提供すること、ならびに

b．幹細胞を操作して、
i．ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2から選択される1つ以上の遺伝子の発現を増大させ、ならびに/または
ii．ANXA1および/またはPPP3CBの発現を減少させ、
それによって、操作された幹細胞を産生すること、ここで、操作された幹細胞は、癌を処置するのに適している。一部の実施形態では、操作された幹細胞は、本発明の方法において参照標準として(すなわち、癌を処置するのに適している幹細胞から得た参照標準として)使用できる。

【０１２２】

関連態様では、本発明は、操作された幹細胞を産生する、以下を含む方法を提供する。
a．幹細胞を提供すること、ならびに
b．以下を有する顆粒球に分化可能であるように幹細胞を操作して、
i．ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2から選択される1つ以上の遺伝子の発現の増大、ならびに/または
ii．ANXA1および/もしくはPPP3CBの発現の減少、
それによって、操作された幹細胞を産生すること、ここで、操作された幹細胞は、癌を処置するのに適している。一部の実施形態では、操作された幹細胞は、本発明の方法において参照標準として(すなわち、癌を処置するのに適している幹細胞から得た参照標準として)使用できる。

【０１２３】

方法において使用するために提供される幹細胞は、癌を処置するのに不適である幹細胞であることが好ましい。したがって、一部の実施形態では、本発明の方法は、癌を処置するのに不適である幹細胞を、癌を処置するのに適している幹細胞に変換する。前記幹細胞は、本明細書で記載される方法によって同定でき、本明細書で記載される方法によって同定されたドナーから(例えば、本発明の顆粒球または幹細胞を用いる処置に適した対象から)、および/または癌を発症するリスクにあると同定された対象から得ることができる。

【０１２４】

幹細胞または顆粒球を操作することは、in vivoで実施でき、例えば、一態様では、本発明は、対象において幹細胞または顆粒球を操作すること、好ましくは、対象において幹細胞を操作することを含む。一実施形態では、本発明は、対象においてインサイツで(例えば、対象の骨髄において)幹細胞または顆粒球を操作することを含み得る。適宜、前記対象は、幹細胞または癌を処置するのに不適である顆粒球を産生する対象、本発明の顆粒球または幹細胞を用いる処置に適している対象、癌を発症するリスクにある対象またはこれらの組合せであり得る。

【０１２５】

操作することは、当業者に公知の任意の手段を使用して実施できる。一実施形態では、発現は、ゲノム編集を使用して増大または減少され得る。一実施形態では、発現は、CRISPR(例えば、DNAスニッピングCRISPR関連エンドヌクレアーゼCas9ゲノム編集システム)、TALENS、ジンクフィンガータンパク質、アデノウイルス(AV)、レトロウイルス、ベクター(例えば、誘導ベクターおよび/または過剰発現性ベクター)、導入遺伝子挿入、シス遺伝子(cisgene)過剰発現もしくは過少発現、サイレンシングまたはヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害剤によるプロモーター領域のエピジェニックモジュレーションまたはこれらの組合せを使用して増大または減少され得る。癌を処置するための適合性と関連する遺伝子の発現は、幹細胞(例えば、骨髄芽球)において、培養する方法を使用して(Gupta D, Shah HP, Malu K, Berliner N, Gaines P. Differentiation and characterization of myeloid cells. Curr Protoc Immunol. 2014;104:Unit 22F 25.から適応された)、および任意の適した細胞において、CRISPR法(N.E. Sanjana, O. Shalem, F. Zhang Improved vectors and genome-wide libraries for

CRISPR screening Nat. Methods, 11 (2014), pp. 783-784から適応された)、TALENシステム(A.A. Nemudryi, K.R. Valetdinova, S.P. Medvedev, and S.M. Zakian TALEN and CRISPR/Cas genome editing systems: tools of discovery. Acta Naturae. 2014; 6(3); 19-40から適応された)およびジンクフィンガータンパク質(M.C. Keightley et al. The Pu.1 target gene Zbtb11 regulates neutrophil development through its integrase-like HHCC zinc finger. Nat Commun. 2017;8;14911から適応された)を使用して、重要遺伝子がノックインまたはノックアウトされた細胞を生成することによってモジュレートできる。細胞が幹細胞である場合には、前記細胞を顆粒球を産生するように分化させることができる。手短には、シングルガイドCRISPR-Cas9ベクターのレトロウイルス形質導入を使用することによって、レトロウイルスベクターlentiCRISPRv2において癌を処置するための適合性と関連する遺伝子への事前検証CRISPR(ガイド)gRNA配列を、GenScriptまたはAddGeneから注文できる。CRISPRノックアウト実験はエキソン内に標的化配列を使用する場合があるが、CRISPR活性化または抑制実験はプロモーター内に標的を使用する場合がある。例えば、ANXA1を、そのエキソンを標的化する事前検証gRNAを使用して細胞からノックアウトして、癌殺滅活性を改善できる。レトロウイルスベクターを調製し、適した細胞を形質導入できる(これまでに開示されたプロトコールに従って(Satchwell TJ, Hawley BR, Bell AJ, Ribeiro ML, Toye AM. The cytoskeletal binding domain of band 3 is required for multiprotein complex formation and retention during erythropoiesis. Haematologica 2015;100(1):133-142.)。CRISPRオンターゲットおよびオフターゲット効果の検証は、未編集の対照と、改変されたサンプルとの間のゲノムの相違を比較することによって全ゲノムシーケーシングによって確認できる。次いで、Gupta and colleagues (2014)の方法を使用して、改変された骨髄芽球を分化させ、同定することができる。一実施形態では、前記アプローチを顆粒球または幹細胞に適用できる。

【０１２６】

一部の実施形態では、操作することは、幹細胞において系列を駆動する1つ以上のサイトカインおよび/または癌を処置するための適合性と関連する遺伝子のモジュレーションであり得る。

【０１２７】

本発明の一態様では、癌を処置するための顆粒球(または操作された顆粒球)が提供され、顆粒球は、以下を含む。

a. ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2のうち1つ以上の発現の、癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合の増大、ならびに/または

b. ANXA1および/もしくはPPP3CBの発現の、癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合の減少

【０１２８】

一実施形態では、顆粒球は、以下を含む。

a. ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2のうち1つ以上の発現の、癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合の増大、ならびに

b. ANXA1および/もしくはPPP3CBの発現の、癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合の減少

【０１２９】

特に好ましい実施形態では、本発明の顆粒球は、正電荷を有する細胞表面(または癌を処置するのに不適である顆粒球と比較した場合により大きな正電荷を有する細胞表面)を有する。

【０１３０】
当業者ならば、本発明の顆粒球または幹細胞は、癌を処置するのに適しているためにex vivoで活性化される必要がないということは理解するであろう。本発明の顆粒球または幹細胞がex vivoで活性化される限り、当業者は、任意の活性化は、顆粒球または幹細胞の癌殺滅活性をさらに増大するであろうということを理解するであろう。したがって、一部の実施形態では、癌を処置するための顆粒球または幹細胞は、ex vivoで活性化されていない。一部の実施形態では、癌を処置するための顆粒球または幹細胞は、ケモカインまたはサイトカインを用いてex vivoで活性化されていない。例えば、一部の実施形態では、癌を処置するための顆粒球または幹細胞は、TGFβ、CCL2、CCL3、CCL5、CXC1、CXC12および/またはCXC16を用いてex vivoで活性化されていない。好ましい実施形態では、癌を処置するための顆粒球または幹細胞は、CCL2を用いてex vivoで活性化されていない。好ましい実施形態では、癌を処置するための顆粒球または幹細胞は、TGFβを用いてex vivoで活性化されていない。一部の実施形態では、癌を処置するための顆粒球または幹細胞は、顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、成長ホルモン、セロトニン、ビタミンC、ビタミンD、グルタミン(Gln)、アラキドン酸、AGE-アルブミン、インターロイキン、TNF-α、Flt-3リガンド、トロンボポエチン、ウシ胎児血清(FBS)、レチノイン酸、リポ多糖(LPS)、IFN-ガンマ、IFN-ベータまたはこれらの組合せを用いて活性化されていない。したがって、一部の実施形態では、癌を処置するための顆粒球または幹細胞は、活性化されていない顆粒球または幹細胞である。

【０１３１】
したがって、本発明の方法の一部の実施形態では、方法は、癌を処置するための顆粒球または幹細胞をex vivoで活性化することを含まない。例えば、一部の実施形態では、方法は、癌を処置するための顆粒球または幹細胞を活性化することを含まない。一部の実施形態では、方法は、癌を処置するための顆粒球または幹細胞をケモカインまたはサイトカインを用いてex vivoで活性化することを含まない。例えば、一部の実施形態では、方法は、癌を処置するための顆粒球または幹細胞を、TGFβ、CCL2、CCL3、CCL5、CXC1、CXC12および/またはCXC16を用いてex vivoで活性化することを含まない。好ましい実施形態では、方法は、癌を処置するための顆粒球または幹細胞を、CCL2を用いてex vivoで活性化することを含まない。好ましい実施形態では、方法は、癌を処置するための顆粒球または幹細胞を、TGFβを用いてex vivoを活性化することを含まない。一部の実施形態では、方法は、癌を処置するための顆粒球または幹細胞を、顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、成長ホルモン、セロトニン、ビタミンC、ビタミンD、グルタミン(Gln)、アラキドン酸、AGE-アルブミン、インターロイキン、TNF-α、Flt-3リガンド、トロンボポエチン、ウシ胎児血清(FBS)、レチノイン酸、リポ多糖(LPS)、IFN-ガンマ、IFN-ベータまたはこれらの組合せを用いてex vivoで活性化することを含まない。

【０１３２】
代替の実施形態では、癌を処置するための顆粒球または幹細胞は、ex vivoで活性化されている。一部の実施形態では、癌を処置するための顆粒球または幹細胞は、ケモカインまたはサイトカインを用いてex vivoで活性化されている。例えば、一部の実施形態では、癌を処置するための顆粒球または幹細胞は、TGFβ、CCL2、CCL3、CCL5、CXC1、CXC12および/またはCXC16を用いてex vivoで活性化されている。好ましい実施形態では、癌を処置するための顆粒球または幹細胞は、CCL2を用いてex vivoで活性化されている。好ましい実施形態では、癌を処置するための顆粒球または幹細胞は、TGFβを用いてex vivoで活性化されている。一部の実施形態では、顆粒球または幹細胞は、顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、成長ホルモン、セロトニン、ビタミンC、ビタミンD、グルタミン(Gln)、アラキドン酸、AGE-アルブミン、インターロイキン、TNF-α、Flt-3リガンド、トロンボポエチン、ウシ胎児血清(FBS)、レチノイン酸、リポ多糖(LPS)、IFN-ガンマ、IFN-ベータまたは

これらの組合せを用いて活性化されている。一部の実施形態では、癌を処置するための顆粒球または幹細胞は、IFN-ガンマおよびGM-CSFを用いて活性化されている。好ましい実施形態では、癌を処置するための顆粒球または幹細胞は、TNF-αを用いて活性化されている。したがって、一部の実施形態では、癌を処置するための顆粒球または幹細胞は、活性化された顆粒球または幹細胞である。

【０１３３】

したがって、本発明の方法の一部の実施形態では、方法は、癌を処置するための顆粒球または幹細胞をex vivoで活性化することを含む。例えば、一部の実施形態では、方法は、癌を処置するための顆粒球または幹細胞を活性化することを含む。一部の実施形態では、方法は、癌を処置するための顆粒球または幹細胞を、ケモカインまたはサイトカインを用いてex vivoで活性化することを含む。例えば、一部の実施形態では、方法は、癌を処置するための顆粒球または幹細胞を、TGFβ、CCL2、CCL3、CCL5、CXC1、CXC12および/またはCXC16を用いてex vivoで活性化することを含む。一部の実施形態では、方法は、癌を処置するための顆粒球または幹細胞を、CCL2を用いてex vivoで活性化することを含む。一部の実施形態では、方法は、癌を処置するための顆粒球または幹細胞を、TGFβを用いてex vivoを活性化することを含む。一部の実施形態では、方法は、癌を処置するための顆粒球または幹細胞を、顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、成長ホルモン、セロトニン、ビタミンC、ビタミンD、グルタミン(Gln)、アラキドン酸、AGE-アルブミン、インターロイキン、TNF-α、Flt-3リガンド、トロンボポエチン、ウシ胎児血清(FBS)、レチノイン酸、リポ多糖(LPS)、IFN-ガンマ、IFN-ベータまたはこれらの組合せを用いてex vivoで活性化することを含む。

【０１３４】

本発明は、種々の手段による、例えば、細胞表面電荷による、および/または機能アッセイによる、癌を処置するための顆粒球または幹細胞の適合性の検証をさらに含み得る。

【０１３５】

一実施形態では、顆粒球細胞表面電荷は、癌を処置するための適合性と相関し、より多く正電荷を有する(またはより少なく負電荷を有する)顆粒球(例えば、好中球)は、癌を処置するのに適している、および/または癌の処置においてより効果的である。細胞表面電荷のレベルは、参照標準と比較した場合に決定でき、好ましくは、参照標準は、癌を処置するのに不適である顆粒球に由来する。一実施形態では、幹細胞を、より多くの正電荷を有する(またはより少ない負電荷を有する)細胞表面を有する顆粒球に分化可能である場合に、癌を処置するのに適していると考えることができる。細胞表面電荷は、当技術分野で公知の任意の適した技術を使用して決定できる。一実施形態では、細胞表面電荷は、電気泳動を使用して決定される。電気泳動移動度アッセイは、その教示がその全体で本明細書に組み込まれる、Johann Bauerによって編集された「Cell Electrophoresis」(CRC Press, Inc.によって刊行されたISBN 0-8493-8918-6)に記載されるものであり得る。別の実施形態では、細胞表面電荷は、負および/または正電荷を有する手段を使用して決定できる。一実施形態では、顆粒球は、正電荷を有する手段ではなく負電荷を有する手段によって結合され得る場合に、正の細胞表面電荷を有する。一実施形態では、顆粒球は、負電荷を有する手段ではなく正電荷を有する手段によって結合され得る場合に、負の細胞表面電荷を有する。このような負および/または正電荷を有する手段を使用してまた、サンプル中の顆粒球細胞の濃度を測定できる。正電荷を有する手段は、正電荷を有する粒子、ナノプローブまたはナノ粒子または陽イオン交換媒体であり得る。適したナノ粒子は、超常磁性酸化鉄(II,III)(Fe_3O_4)ナノ粒子(NP)を、(3-アミノプロピル)トリエトキシシラン(APTES)とコンジュゲートして、オルトケイ酸テトラエチル(TEOS)および水酸化アンモニウム(NH_4OH)との反応の際にNPの表面上に二酸化ケイ素(SiO_2)シェルの薄層を形成することによって調製できる。フルオレセインイソチオシアネート(FITCs)をSiO_2シェル中に包埋し、したがって、Si結合ヒドロキシル基(SiO_2-OH)を露出させ、負の表面電荷を作出できる。分岐ポリ(エチレンイミン)(PEI)分子を使用して、SiO_2-OH

基を非共有結合によって覆うだけでなく、正電荷を保持するさらなるアミン基を露出させることができる。したがって、一実施形態では、負電荷を有するナノ粒子は、Fe_3O_4ナノ粒子を、APTESとコンジュゲートして、テトラエチルオルトシリケート(TEOS)および水酸化アンモニウム(NH_4OH)との反応の際にナノ粒子表面上にSiO_2シェルの薄層を形成することならびにFITCをSiO_2シェル中に包理し、したがって、SiO_2-OH基を露出させること(負の表面電荷を作出すること)によって調製される。別の実施形態では、正電荷を有するナノ粒子は、負電荷を有するナノ粒子(本明細書で記載されるような)を、PEI分子と接触させること(例えば、正電荷を保持するさらなるアミン基を露出させるために)によって調製される。一実施形態では、負電荷を有する手段(例えば、ナノ粒子)は、少なくとも-5mV、-10mV、-20mV、-30mVまたは-40mVの負の表面電荷を有し得る。好ましくは、負電荷を有する手段(例えば、ナノ粒子)は、少なくとも-35mVの負の表面電荷を有し得る。一実施形態では、正電荷を有する手段(例えば、ナノ粒子)は、少なくとも+5mV、+10mV、+20mV、+30mVまたは+40mVの正の表面電荷を有し得る。好ましくは、正電荷を有する手段(例えば、ナノ粒子)は、少なくとも+35mVの正の表面電荷を有し得る。前記の正または負電荷を有する手段(例えば、ナノ粒子)の表面電荷は、正または負電荷を有する手段(例えば、ナノ粒子)の表面ゼータ電位を指す場合もある。表面ゼータ電位は、動的光散乱粒径アナライザー(例えば、Zetasizer Nano-ZS90、マルバーン、英国)を用いて測定できる。一態様では、本発明は、前記電荷によって(より多い)正の細胞表面電荷を含む顆粒球を単離することを含む。例えば、前記細胞は、負電荷を有する手段、例えば、負電荷を有する粒子、ナノプローブもしくはナノ粒子または陰イオン交換媒体を使用して単離できる。このような技術を使用して、前記の実施形態において顆粒球の細胞表面電荷または正の細胞表面電荷を有する顆粒球の濃度を測定できる。細胞は、負電荷を有する、中性電荷を有する、またはより少ない正電荷を有する顆粒球から単離できる。一実施形態では、正または負電荷を有する手段(例えば、ナノ粒子)は、蛍光によって検出可能であり得る。別の実施形態では、正または負電荷を有する手段(例えば、ナノ粒子)は、磁性によって捕獲可能であり、したがって、前記手段と相互作用する細胞の単離を可能にし得る。

【０１３６】

癌を処置するための顆粒球または幹細胞の適合性を検証するための機能アッセイは、以下を含み得る。

a. 癌細胞を顆粒球と接触させて、試験サンプルを形成すること、

b. 試験サンプルをインキュベートすること、および

c. 試験サンプル中の殺滅された癌細胞の%を測定すること

【０１３７】

幹細胞の適合性を検証するために、前記幹細胞を、上記のアッセイにおいて使用される顆粒球に分化させることができる。

【０１３８】

一実施形態では、顆粒球または幹細胞は、顆粒球が、試験サンプル中の癌細胞の少なくとも70%を殺滅する場合にアッセイに従って検証される。好ましくは、顆粒球または幹細胞は、顆粒球が、試験サンプル中の癌細胞の少なくとも80%または90%を殺滅する場合にアッセイに従って検証される。

【０１３９】

アッセイにおいて使用するための癌細胞は、膵臓癌細胞株、肝臓癌細胞株、食道癌細胞株、胃癌細胞株、子宮頸癌細胞株、卵巣癌細胞株、肺癌細胞株、膀胱癌細胞株、腎臓癌細胞株、脳癌細胞株、前立腺癌細胞株、骨髄腫癌細胞株、非ホジキンリンパ腫(NHL)細胞株、喉頭癌細胞株、子宮癌細胞株または乳癌細胞株から選択される1つ以上であり得る。適した細胞株は、American Type Culture Collection英国(U.K.)、ガーンジー、アイルランド、ジャージーおよびリヒテンシュタイン、LGC Standards、英国、TW11 0LY、ミドルセックス州、テディントン、クイーンズロードから商業的に入手可能である。例えば、膵臓細胞株は、Capan-2、ATCC HTB-80、Panc 10.05、ATCC CRL-

2547、CFPAC-1、ATCC CRL-1918、HPAF-II、ATCC CRL-1997、SW 1990、ATCC CRL-2172、BxPC-3、ATCC CRL-1687、AsPC-1、ATCC CRL-1682、ATCC(登録商標)TCP-1026(商標)、SW1990、ATCC CRL-2172、SU.86.86、ATCC CRL-1837、BXPC-3、ATCC CRL-1687、Panc 10.05、ATCC CRL-2547、MIA-PaCa-2、ATCC CRL-1420、PANC-1、ATCC CRL-1469またはATCC(登録商標)TCP-2060(商標)のうち1つ以上であり得る。好ましくは、癌細胞株は、膵臓癌細胞株、例えば、PANC-1である。一実施形態では、癌細胞株は、子宮頸癌細胞株、例えば、HeLa細胞である。

【０１４０】

インキュベーションステップは、1時間から100時間の間実施され得る。適宜、インキュベーションステップは、5時間から75時間の間、例えば、10時間から20時間の間実施され得る。インキュベーションステップは、6時間から6日間の間実施され得る。適宜、インキュベーションステップは、、6時間から2日間の間、例えば、12時間から36時間の間、例えば、16～24時間の間実施され得る。一実施形態では、インキュベーションステップは、24時間の間実施される。別の実施形態では、インキュベーションステップは、48時間の間実施される。インキュベーションステップは、細胞成長および生存力に適した任意の温度で、例えば、35℃～42℃の間の温度で、適宜、37または39℃で実施され得る。好ましくは、インキュベーションステップは、37または39℃で、24時間の間実施される。好ましくは、インキュベーションステップは、30～40℃(例えば、37℃)で16～24時間の間実施される。

【０１４１】

殺滅された癌細胞の%は、出発癌細胞の総数を参照して測定できる。殺滅された癌細胞数は、任意の適した手段を使用して、例えば、生存力染色(例えば、トリパンブルー染色)および顕微鏡観察によって、または他の自動化手段を使用して、例えば、細胞電子検知装置、例えば、ACEA Biosciences、Inc.(米国92121、カリフォルニア州、サンディエゴ、スイート103、ソレントバレーロード、11585)から入手可能なRT-CES(商標)システムによって測定できる。一部の実施形態では、殺滅された癌細胞の%は、24時間以内に(例えば、癌細胞株および顆粒球をインキュベートすることの)決定できる。殺滅された癌細胞の%は、好ましくは、本発明の方法を実施する場合に殺滅される癌細胞の最大数である。

【０１４２】

殺滅された癌細胞数はまた、ACEA Biosciences xCELLigence RTCA DPアナライザーシステム(登録商標)を使用して測定できる。xCELLigenceシステムは、リアルタイム細胞アナライザーであり、電気インピーダンスを測定することによって、連続的な細胞の表現型変化の標識のない、動的モニタリングを可能にする。このような測定は、実施例11に詳述されるように実施され得る。前記システムは、ACEA Biosciences 米国92121 カリフォルニア州、サンディエゴ、メサリッジロード 100番、6779から市販されている。

【０１４３】

少なくとも1:1、5:1または10:1の比の顆粒球対癌細胞が使用され得る。好ましくは、5:1の比の顆粒球対癌細胞が使用される。より好ましくは、10:1の比の顆粒球対癌細胞が使用される。

【０１４４】

本明細書で記載される顆粒球または幹細胞は、細胞培養物(例えば、in vitro細胞培養物)の一部であり得る。したがって、一態様では、本発明の顆粒球のin vitro培養物が提供される。関連態様では、本発明の幹細胞のin vitro培養物が提供される。

【０１４５】

本発明の顆粒球または幹細胞は、1つ以上のさらなる処理ステップ、例えば、低温凍結に付される場合がある。さらなる処理ステップは、前記顆粒球または幹細胞を、保存媒体、例えば、低温保存媒体と混合することを含み得る。

【０１４６】
一態様では、本発明は、癌を処置するための組成物である顆粒球を含む組成物であって、組成物中に含まれる顆粒球の少なくとも９０％が、以下を有する、組成物を提供する。
ａ．ＩＴＧＢ１、ＣＹＢＢ、ＳＹＫ、ＤＯＣＫ８、ＣＯＭＰ、ＡＴＧ７、ＳＬＣ２Ａ１、ＧＺＭＫ、ＣＴＳＧ、ＡＴＭ、ＩＫＢＫＢ、ＢＣＡＰ３１、ＴＡＰＢＰ、ＰＥＲＭ、ＰＬＥＣ、ＡＣＳＬ１、ＲＡＣ１、ＧＭ２Ａ、ＣＡＰ３７およびＰＳＭＢ２のうち１つ以上の発現の、癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合の増大、ならびに／または
ｂ．ＡＮＸＡ１および／もしくはＰＰＰ３ＣＢの発現の、癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合の減少
【０１４７】
一態様では、本発明は、癌を処置するための組成物である顆粒球を含む組成物であって、組成物中に含まれる顆粒球の少なくとも９５％が、以下を有する、組成物を提供する。
ａ．ＩＴＧＢ１、ＣＹＢＢ、ＳＹＫ、ＤＯＣＫ８、ＣＯＭＰ、ＡＴＧ７、ＳＬＣ２Ａ１、ＧＺＭＫ、ＣＴＳＧ、ＡＴＭ、ＩＫＢＫＢ、ＢＣＡＰ３１、ＴＡＰＢＰ、ＰＥＲＭ、ＰＬＥＣ、ＡＣＳＬ１、ＲＡＣ１、ＧＭ２Ａ、ＣＡＰ３７およびＰＳＭＢ２のうち１つ以上の発現の、癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合の増大、ならびに／または
ｂ．ＡＮＸＡ１および／もしくはＰＰＰ３ＣＢの発現の、癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合の減少
【０１４８】
一態様では、本発明は、癌を処置するための組成物である顆粒球を含む組成物であって、組成物中に含まれる顆粒球の少なくとも９９％が、以下を有する、組成物を提供する。
ａ．ＩＴＧＢ１、ＣＹＢＢ、ＳＹＫ、ＤＯＣＫ８、ＣＯＭＰ、ＡＴＧ７、ＳＬＣ２Ａ１、ＧＺＭＫ、ＣＴＳＧ、ＡＴＭ、ＩＫＢＫＢ、ＢＣＡＰ３１、ＴＡＰＢＰ、ＰＥＲＭ、ＰＬＥＣ、ＡＣＳＬ１、ＲＡＣ１、ＧＭ２Ａ、ＣＡＰ３７およびＰＳＭＢ２のうち１つ以上の発現の、癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合の増大、ならびに／または
ｂ．ＡＮＸＡ１および／もしくはＰＰＰ３ＣＢの発現の、癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合の減少
【０１４９】
一態様では、本発明は、癌を処置するための組成物である顆粒球を含む組成物であって、組成物中に含まれる顆粒球の少なくとも１００％が、以下を有する、組成物を提供する。
ａ．ＩＴＧＢ１、ＣＹＢＢ、ＳＹＫ、ＤＯＣＫ８、ＣＯＭＰ、ＡＴＧ７、ＳＬＣ２Ａ１、ＧＺＭＫ、ＣＴＳＧ、ＡＴＭ、ＩＫＢＫＢ、ＢＣＡＰ３１、ＴＡＰＢＰ、ＰＥＲＭ、ＰＬＥＣ、ＡＣＳＬ１、ＲＡＣ１、ＧＭ２Ａ、ＣＡＰ３７およびＰＳＭＢ２のうち１つ以上の発現の、癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合の増大、ならびに／または
ｂ．ＡＮＸＡ１および／もしくはＰＰＰ３ＣＢの発現の、癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合の減少
【０１５０】
一実施形態では、組成物中に含まれる顆粒球の少なくとも９０％、９５％、９９％または１００％は、以下を有する。
ａ．ＩＴＧＢ１、ＣＹＢＢ、ＳＹＫ、ＤＯＣＫ８、ＣＯＭＰ、ＡＴＧ７、ＳＬＣ２Ａ１、ＧＺＭＫ、ＣＴＳＧ、ＡＴＭ、ＩＫＢＫＢ、ＢＣＡＰ３１、ＴＡＰＢＰ、ＰＥＲＭ、ＰＬＥＣ、ＡＣＳＬ１、ＲＡＣ１、ＧＭ２Ａ、ＣＡＰ３７およびＰＳＭＢ２のうち１つ以上の発現の、癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合の増大、ならびに
ｂ．ＡＮＸＡ１および／またはＰＰＰ３ＣＢの発現の、癌を処置するのに不適である顆粒球から得られる参照標準と比較した場合の減少
【０１５１】
有利なことに、本発明の組成物は、癌を処置するのに適している顆粒球の実質的に均一な集団を含有する。
【０１５２】
本発明はまた、本発明の１つ以上の遺伝子の発現に基づいて、癌を処置するのに適した

顆粒球を単離する方法を提供する。このような方法は、癌を処置するのに適している顆粒球の実質的に均一な集団を提供し得る。一実施形態では、癌を処置するための顆粒球は、ATG7、CYBB、DOCK8、CTSG、S100A9、COMP、S100A8、CTSG、SYK、ITGB1、SLC2A1、GZMK、ANXA1、RAC1およびCAP37から選択される1つ以上の細胞表面に発現されるポリペプチド、好ましくは、ATG7、S100A9、COMP、S100A8、CTSG、SYK、ITGB1、SLC2A1、GZMK、ANXA1、RAC1およびCAP37から選択される1つ以上の発現を使用して単離される。単離は、任意の適した技術を使用して実施され得る。一実施形態では、顆粒球を単離する方法は、本発明のポリペプチドに結合する結合手段の使用を含む。好ましくは、結合手段は、抗体である。本発明のポリペプチドの有無を検出する抗体は、市販されている、抗CYBB抗体(カタログ番号M03328、BosterBio)、抗DOCK8抗体(Ab227529、AbCam)、抗ATG7抗体(カタログ番号HPA007639、Atlas Antibodies)、抗S100A9抗体(HPA004193、Atlas Antibodies)、抗ACSL1抗体(カタログ番号HPA011964、Atlas Antibodies)、抗ATM抗体(カタログ番号HPA067142、Atlas Antibodies)、抗COMP抗体(カタログ番号AF3134、R&D Systems)、抗TAPBP抗体(カタログ番号HPA007066、Atlas Antibodies)、抗S100A8抗体(カタログ番号AF4570、R&D Systems)、抗PLEC抗体(カタログ番号HPA029906、Atlas Antibodies)、抗BCAP31抗体(カタログ番号HPA003906、Atlas Antibodies)、抗CTSG抗体(カタログ番号C35667、Sab Biotech)、抗SYK抗体(カタログ番号Ab40781、AbCam)、抗ITGB1抗体(カタログ番号P260111、Sino Biological)、抗PSMB2抗体(カタログ番号HPA026322、Atlas Antibodies)、抗GM2A抗体(カタログ番号HPA008063、Atlas Antibodies)、抗SLC2A1抗体(カタログ番号HPA031345、Atlas Antibodies)、抗GZMK抗体(カタログ番号HPA063181、Atlas Antibodies)、抗IKBKB抗体(カタログ番号HPA001249、Atlas Antibodies)、抗PPP3CB抗体(カタログ番号HPA008233、Atlas Antibodies)、抗ANXA1抗体(カタログ番号HPA011271、Atlas Antibodies)、抗PERM抗体(カタログ番号HPA021147、Atlas Antibodies)、抗RAC1抗体(カタログ番号HPA047820、Atlas Antibodies)および抗CAP37抗体(カタログ番号HPA055851、Atlas Antibodies)。方法は、フローサイトメトリー技術、好ましくは、蛍光活性化セルソーター(FACS)の、例えば、適切な「ゲーティング」と一緒の使用を含み得る。フローサイトメトリー技術は、方法が、検出可能な標識、例えば、フルオロフォアにカップリングされた結合手段の使用を採る場合に特に適したものであり得る。

【０１５３】

一態様では、癌を処置するための顆粒球を単離する、以下を含む方法が提供される。

a)顆粒球のサンプルを、結合手段と接触させ、結合手段が、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2AおよびPSMB2から選択される1つ以上のポリペプチドに結合すること、ならびに

b)結合手段と、1つ以上のポリペプチドの間の結合の有無に基づいて、顆粒球を単離すること

【０１５４】

結合は、結合の量が統計的に有意である場合に(例えば、「バックグラウンド」対照と比較した場合に)存在すると決定できる。結合は、結合の量が統計的に有意でない場合(例えば、「バックグラウンド」対照と比較した場合に)存在しないと決定できる。好ましくは、結合は、いかなる結合もない場合に、存在しないと決定される。

【０１５５】

一実施形態では、本発明は、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2AおよびPSMB2から選択される1つ以上のポリペプチドの存在を検出することを含む。前記の1つ以上のポリペプチドが検出される場合(すなわち、結合手段とポリペプチドの間の結合がある場合)、顆粒球が単離され得る。適宜、前記単離

顆粒球は、癌を処置するための顆粒球であり得る。

【０１５６】

別の実施形態では、本発明は、ＡＮＸＡ１および/またはＰＰＰ３ＣＢの不在を検出すること(例えば、ＡＮＸＡ１および/またはＰＰＰ３ＣＢを検出しないこと)を含み得る。前記の１つ以上のポリペプチドが検出されない場合(すなわち、結合手段とポリペプチドの間の結合が存在しない場合)、顆粒球は単離され得る。適宜、前記単離顆粒球は、癌を処置するための顆粒球であり得る。

【０１５７】

好ましくは、本発明は、以下を検出することを含む:

ＣＴＳＧ、ＣＡＰ３７、ＩＴＧＢ１、ＣＹＢＢ、ＳＹＫ、ＤＯＣＫ８、ＣＯＭＰ、ＡＴＧ７、ＳＬＣ２Ａ１、ＧＺＭＫ、ＡＴＭ、ＩＫＢＫＢ、ＢＣＡＰ３１、ＴＡＰＢＰ、ＰＥＲＭ、ＰＬＥＣ、ＡＣＳＬ１、ＲＡＣ１、ＧＭ２ＡおよびＰＳＭＢ２から選択される１以上のポリペプチドの存在;ならびに

ＡＮＸＡ１および/またはＰＰＰ３ＣＢの本発明の不在。一実施形態では、前記ポリペプチドが検出される、または検出されない(示されるように)場合、顆粒球が単離される。

【０１５８】

一実施形態では、顆粒球を単離する方法は、本発明の顆粒球を単離するための固定化された結合手段(例えば、ビーズ、例えば、磁性ビーズまたはクロマトグラフィー樹脂にコンジュゲートされた結合手段)の使用を含む。このような方法は、免疫親和性法であり得る。

【０１５９】

方法は、結合手段と１つ以上のポリペプチドの間または結合手段と顆粒球の間の結合の量を定量化することを含み得る。方法は、定量化された結合の量に基づいて、癌を処置するための顆粒球を単離することを含み得る。

【０１６０】

一実施形態では、結合手段と、ＣＴＳＧ、ＣＡＰ３７、ＩＴＧＢ１、ＣＹＢＢ、ＳＹＫ、ＤＯＣＫ８、ＣＯＭＰ、ＡＴＧ７、ＳＬＣ２Ａ１、ＧＺＭＫ、ＡＴＭ、ＩＫＢＫＢ、ＢＣＡＰ３１、ＴＡＰＢＰ、ＰＥＲＭ、ＰＬＥＣ、ＡＣＳＬ１、ＲＡＣ１、ＧＭ２ＡおよびＰＳＭＢ２から選択される１つ以上のポリペプチドの間に高レベルの結合がある場合に、癌を処置するための顆粒球が単離される。

【０１６１】

一実施形態では、結合手段と、ＡＮＸＡ１および/またはＰＰＰ３ＣＢの間に低レベルの結合がある場合に、癌を処置するための顆粒球が単離される。

【０１６２】

好ましくは、以下がある場合に、癌を処置するための顆粒球が単離される。

結合手段と、ＣＴＳＧ、ＣＡＰ３７、ＩＴＧＢ１、ＣＹＢＢ、ＳＹＫ、ＤＯＣＫ８、ＣＯＭＰ、ＡＴＧ７、ＳＬＣ２Ａ１、ＧＺＭＫ、ＡＴＭ、ＩＫＢＫＢ、ＢＣＡＰ３１、ＴＡＰＢＰ、ＰＥＲＭ、ＰＬＥＣ、ＡＣＳＬ１、ＲＡＣ１、ＧＭ２ＡおよびＰＳＭＢ２から選択される１つ以上のポリペプチドの間に高レベルの結合、ならびに

結合手段と、ＡＮＸＡ１および/またはＰＰＰ３ＣＢの間に低レベルの結合

【０１６３】

高/低レベルの結合は、好ましくは、癌を処置するのに不適である顆粒球のための同一条件下で、同一結合手段とポリペプチドの間の結合のレベルに対してである。

【０１６４】

「単離すること」という用語は、少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％または９０％(好ましくは、少なくとも９５％、９９％または１００％)が癌を処置するのに適した顆粒球である顆粒球の集団を提供することを意味する場合がある。言い換えれば、「単離すること」という用語は、顆粒球の集団から癌を処置するのに不適である顆粒球の少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％または９０％(好ましくは、少なくとも９５％、９９％または１００％)を除去することを意味する場合がある。

【０１６５】

したがって、単離する方法は、適宜、癌を処置するのに不適である顆粒球からの、癌を

処置するための顆粒球の分離を可能にする。

【０１６６】

一部の実施形態では、本明細書で記載される方法は、癌を処置するのに不適である顆粒球を廃棄することを含む。

【０１６７】

一態様では、本発明は、以下を含む医薬組成物を提供する。

a．本発明の顆粒球、幹細胞または組成物、および

b．薬学的に許容される担体、賦形剤、アジュバントおよび/または塩

【０１６８】

「薬学的に許容される担体、賦形剤、アジュバントおよび/または塩」という用語は、本明細書で使用される場合、対象(例えば、患者)に、前記対象に害を及ぼすことなく、静脈内に、動脈内に、腹膜内に、腫瘍内に、くも膜下腔内にまたはこれらの組合せ(好ましくは、静脈内に)投与できる担体を意味する。一実施形態では、薬学的に許容される担体は、注射用担体、例えば、滅菌生理食塩水である。一実施形態では、薬学的に許容される担体、賦形剤、アジュバントおよび/または塩は、Plasma-Lyte A(例えば、Baxter、米国から市販されている)、デキストロース、塩化ナトリウム、ヒト血清アルブミン、デキストラン(例えば、デキストラン40(LMD))、デキストロースDMSまたはこれらの組合せであり得る。Plasma-Lyte Aは、10～50% v/v(好ましくは、31.25% v/v)の濃度で存在し得る。5%のデキストロース/0.45%の塩化ナトリウムは、10～50% v/v(好ましくは、31.25% v/v)の濃度で存在し得る。25%のHASは、10～30% v/v(好ましくは、20% v/v)で存在し得る。10%のデキストラン40(LMD)/5%のデキストロースは、1～30% v/v(好ましくは、10% v/v)の濃度で存在し得る。DMSは、1～15% v/v(好ましくは、7.5% v/v)で存在し得る。

【０１６９】

医薬組成物は、顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、成長ホルモン、セロトニン、ビタミンC、ビタミンD、グルタミン(Gln)、アラキドン酸、AGE-アルブミン、インターロイキン、TNF-α、Flt-3リガンド、トロンボポエチン、血清(例えば、ウシ胎児血清[FBS])、レチノイン酸、リポ多糖(LPS)、IFN-ガンマ、IFN-ベータまたはこれらの組合せを含み得る。適宜、医薬組成物は、IFN-ガンマおよびGM-CSFを含む。好ましくは、医薬組成物は、TNF-αを含む。特に好ましくは、医薬組成物は、顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)および顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)および成長ホルモンおよびセロトニンおよびビタミンCおよびビタミンDおよびグルタミン(Gln)およびアラキドン酸およびAGE-アルブミンおよびインターロイキンおよびTNF-αおよびFlt-3リガンドおよびトロンボポエチンおよびウシ胎児血清(FBS)を含む。好ましくは、医薬組成物は、顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)および顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)および成長ホルモンおよびセロトニンおよびビタミンCおよびビタミンDおよびグルタミン(Gln)およびアラキドン酸およびAGE-アルブミンおよびインターロイキンおよびTNF-αおよびFlt-3リガンドおよびトロンボポエチンおよびウシ胎児血清(FBS)およびレチノイン酸およびリポ多糖(LPS)およびIFN-ガンマおよびIFN-ベータを含む。

【０１７０】

関連態様では、本発明は、本発明の顆粒球、幹細胞、組成物または医薬組成物ならびに医療において(例えば、癌の処置において)それを使用するための使用説明書を含むキットを提供する。適宜、使用説明書は、前記の実施形態のいずれか1つにおいて記載される癌の処置においてそれを使用するためのものであり得る。一部の実施形態では、使用説明書はまた、適切な投与計画(例えば、前記の実施形態において記載されるような)を詳述する。一実施形態では、使用説明書は、癌、好ましくは、膵臓癌の処置において前記キットを使用するためのものである。

【０１７１】

本発明は、本発明の顆粒球、幹細胞、組成物または医薬組成物を細胞バンクに寄託する

ことをさらに含む場合があり、したがって、関連態様では、顆粒球、幹細胞、組成物または医薬組成物を提供する。「細胞バンク」という用語は、本明細書で使用される場合、細胞生存力にとって適した条件下で細胞を維持する保存施設を指す。例えば、細胞は、代謝的に休止状態で(例えば、低温凍結されて)貯蔵され得る。適宜、細胞バンク内に含まれる細胞は、適切な検索のためにカタログ化される(例えば、血液型および/またはヒト白血球抗原(HLA)型に基づいて)。一実施形態では、細胞は、それ(またはそれから分化される細胞)が殺滅する癌の種類に基づいてカタログ化され得る。細胞バンクが、顆粒球細胞バンクである場合には、前記細胞バンクは、本発明の幹細胞を使用して補充され得る。一部の実施形態では、ドナーから得た幹細胞または顆粒球は、保存され、前記ドナーに(例えば、前記ドナーが癌を有すると診断される場合に)後に投与され、従って、個別化された医療を構成する場合がある。

【０１７２】

本発明の顆粒球または幹細胞は、その下流の適用(例えば、細胞バンクにおける保存または療法における使用)に基づいて任意の適した方法で製剤化され得る。

【０１７３】

したがって、本発明の一態様は、本発明の幹細胞、顆粒球、組成物または医薬組成物を含む細胞バンクを提供する。

【０１７４】

本発明は、医療において、特に癌の処置において使用するための顆粒球、幹細胞、医薬組成物およびキットを提供する。

【０１７５】

したがって、一態様では、本発明は、癌の処置において使用するための本発明の顆粒球を提供する。別の態様では、本発明は、癌の処置において使用するための本発明の幹細胞を提供する。別の態様では、本発明は、癌の処置において使用するための本発明の組成物を提供する。別の態様では、本発明は、癌の処置において使用するための本発明の医薬組成物を提供する。別の態様では、本発明は、癌の処置において使用するための本発明のキットを提供する。同様に、本発明は、一態様では、癌を処置するための医薬の製造における本発明の顆粒球、幹細胞、組成物、医薬組成物またはキットの使用を提供する。関連態様では、それを必要とする対象に、本発明の顆粒球、幹細胞、組成物、医薬組成物またはキットを投与することを含む癌を処置する方法が提供される。

【０１７６】

一実施形態では、癌は、固形腫瘍癌である。「固形腫瘍癌」という用語は、嚢胞または液体封入体を含まない異常な、悪性の組織塊を指す。固形腫瘍癌の例として、癌腫、肉腫およびリンパ腫が挙げられる。

【０１７７】

固形腫瘍癌は、癌腫であり得る。癌腫は、腺癌、基底細胞癌、扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、腎細胞癌、非浸潤性乳管癌(DCIS)、浸潤性腺管癌、未分化癌、大細胞癌、小細胞癌またはこれらの組合せのうち1つ以上から選択され得る。癌腫はまた、上皮性新生物、扁平細胞新生物、扁平上皮癌、基底細胞新生物、基底細胞癌、移行上皮癌、腺癌(例えば、腺癌特定不能(NOS)、形成性胃組織炎、VIP産生腫瘍、胆管癌、肝細胞癌NOS、腺様嚢胞癌、腎細胞癌、グラウィッツ腫瘍)、皮膚付属器新生物、粘表皮新生物、嚢胞性粘液性および漿液性新生物、乳管小葉および髄質新生物、腺房細胞新生物または複合体上皮性新生物から選択され得る。

【０１７８】

あるいは、固形腫瘍癌は、肉腫であり得る。肉腫は、アスキン腫瘍、肉腫ボトリオイド、軟骨肉腫、ユーイング、悪性血管内皮腫、悪性シュワン腫、骨肉腫または軟部組織肉腫(肺胞軟部肉腫、血管肉腫、嚢胞肉腫フィロデス、隆起性皮膚線維肉腫(DFSP)、デスモイド腫瘍、線維形成性小円形細胞腫瘍、類上皮肉腫、骨外性軟骨肉腫、骨外性骨肉腫、線維肉腫、消化管間質腫瘍(GIST)、血管外皮腫、血管肉腫、カポジ肉腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、リンパ管肉腫、悪性繊維性組織球腫、未分化多形性肉腫、悪性末梢神経鞘腫(M

PNST)、神経線維肉腫、横紋筋肉腫および滑膜肉腫を含む)から選択され得る。

【０１７９】

あるいは、固形腫瘍は、リンパ腫、例えば、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、NK細胞リンパ腫またはホジキンリンパ腫であり得る。

【０１８０】

一実施形態では、本発明の顆粒球、幹細胞、組成物、医薬組成物またはキットは、膵臓癌、肝臓癌、食道癌、胃癌、子宮頸癌、卵巣癌、肺癌、膀胱癌、腎臓癌、脳癌、前立腺癌、骨髄腫癌、非ホジキンリンパ腫(NHL)、喉頭癌、子宮癌または乳癌のうち1つ以上の処置において使用するためのものである。

【０１８１】

好ましくは、本発明の顆粒球、幹細胞、組成物、医薬組成物またはキットは、膵臓癌の処置において使用するためのものである。膵臓癌は、膵臓固形腫瘍癌、例えば、膵臓腺癌(例えば、膵臓導管腺癌)であり得る。

【０１８２】

膵臓癌は、処置することが最も困難な癌の1つであると知られている。しかし、驚くべきことに、本発明者は、膵臓癌細胞に対して特定の有効性を有する顆粒球(および顆粒球に分化する幹細胞)の提供に成功した。

【０１８３】

一部の実施形態では、幹細胞は、投与の前に顆粒球に分化する場合もある。好ましい実施形態では、幹細胞は、投与の前に異なる幹細胞(好ましくは、前駆細胞)に分化する場合もある。他の実施形態では、幹細胞は、対象に投与され得る。幹細胞は、当技術分野で公知の任意の適した技術によって投与され得る。一実施形態では、対象は、幹細胞移植片、例えば、骨髄移植片を与えられる場合がある。

【０１８４】

投与の前に、本発明の医薬(例えば、本発明の顆粒球、幹細胞、組成物、医薬組成物またはキット)と、処置されるべき対象の間の適合ステップがある場合がある。適合は、幹細胞または顆粒球が由来するドナーに由来するデータおよび処置されるべき対象から得られた同様のデータに基づく場合がある。適合は、血液型、ヒト白血球抗原(HLA)型類似性またはこれらの組合せに基づいて達成され得る。

【０１８５】

本発明の顆粒球、幹細胞、組成物、医薬組成物またはキットは、治療上有効量または予防上有効量で対象に投与され得る。

【０１８６】

「処置する」または「処置すること」という用語は、本明細書で使用される場合、予防的処置(例えば、疾患の発症を防ぐため)ならびに矯正的処置(すでに疾患を患っている対象の処置)を包含する。好ましくは、「処置する」または「処置すること」とは、本明細書で使用される場合、矯正的処置を意味する。

【０１８７】

「処置する」または「処置すること」という用語は、本明細書で使用される場合、障害および/またはその症状を指す。

【０１８８】

「治療上有効量」は、癌(またはその症状)を処置するために単独または組合せで対象に投与される場合に、障害またはその症状のこのような処置を達成するのに十分である、本発明の顆粒球、幹細胞、組成物、医薬組成物またはキットの任意の量である。

【０１８９】

「予防上有効量」とは、単独または組合せで対象に投与される場合に、癌(またはその症状)の発症または再発を阻害または遅延する、本発明の顆粒球、幹細胞、組成物、医薬組成物またはキットの任意の量である。一部の実施形態では、予防上有効量は、癌の発症または再発を完全に防ぐ。発症を「阻害すること」は、癌発症(またはその症状)の可能性を減少させること、または発症を完全に防ぐことのいずれかを意味する。

【０１９０】
一実施形態では、顆粒球が、対象に投与される。好ましくは、顆粒球は好中球である。
【０１９１】
一実施形態では、幹細胞が、対象に投与される。好ましくは、幹細胞は、例えば、共通骨髄系前駆細胞、骨髄芽球、前骨髄球(例えば、N.前骨髄球)、骨髄球(例えば、N.骨髄球)、後骨髄球(例えば、N.後骨髄球)、バンド(例えば、N.バンド)またはこれらの組合せから選択される前駆細胞である。
【０１９２】
一部の実施形態では、幹細胞および顆粒球が、対象に投与される。好ましくは、前駆細胞および好中球が、対象に投与される。
【０１９３】
適切な投与量範囲は、所望の治療効果をもたらす(例えば、本発明の顆粒球、幹細胞、組成物、医薬組成物またはキットが、治療上または予防上有効量で投薬される場合に)ものである。
【０１９４】
通常の処置レジメンは、対象に10^6、10^7、10^8もしくは10^9個の細胞(例えば、顆粒球細胞または幹細胞)から、または対象に10^{12}、10^{13}もしくは10^{14}個までの細胞を投与することを含み得る。一実施形態では、処置レジメンは、対象に少なくとも1×10^9個の細胞の用量を投与することを含む。適宜、処置レジメンは、対象に少なくとも2×10^9個の細胞または少なくとも5×10^9個の細胞の用量を投与することを含み得る。一実施形態では、処置レジメンは、対象に少なくとも1×10^{10}個の細胞または少なくとも5×10^{10}個の細胞の用量を投与することを含み得る。対象に少なくとも1×10^{11}個または少なくとも2×10^{11}個の細胞が投与され得る。一部の実施形態では、1×10^9個～3×10^{11}個の間または1×10^{10}個～3×10^{11}個の間の細胞が対象に投与される。適宜、5×10^{10}個～2.5×10^{11}個の間の細胞が対象に投与される。一実施形態では、細胞が幹細胞、例えば、本明細書で定義されるような前駆細胞である場合には、処置レジメンは、投与される顆粒球の用量と比較した場合に、1/100から1/700の間の用量、好ましくは、1/200から1/400の間の用量、例えば、用量の1/300を投与することを含む。
【０１９５】
処置のための対象は、週に1回、2回、3回、4回、5回または6回投薬され得る。あるいは、対象は、毎日投薬され得る(例えば、1日1回または2回)。他の実施形態では、対象は、1週間または2週間に1回投薬され得る。好ましくは、用量は、毎週である。当業者ならば、用量は、対象の必要性および医薬の有効性に基づいて目的に合わせることができるということは理解されよう。例えば、医薬が高度に効果的である場合には、用量を減らすことができる。
【０１９６】
一実施形態では、処置の対象は、少なくとも2×10^9個の細胞または少なくとも2×10^{10}個の細胞を用いて毎週(例えば、週に1回)投薬される。適宜、処置の対象は、少なくとも1×10^{11}個または少なくとも2×10^{11}個の細胞を用いて毎週投薬され得る。
【０１９７】
処置期間は、処置に対する対象の応答ならびに/または癌の種類および/もしくは重症度に基づいて変わり得る。例えば、処置の対象は、少なくとも1または2週間投薬され得る。適宜、処置の対象は、少なくとも3または4週間投薬され得る。一実施形態では、処置の対象は、少なくとも5または6週間、適宜、少なくとも7または8週間投薬される。
【０１９８】
一実施形態では、処置の対象は、少なくとも2×10^9個の細胞を用いて4～8週間投薬され、前記細胞は、週に1回投与される。適宜、処置の対象は、少なくとも2×10^9個の細胞(好ましくは、少なくとも2×10^{10}個または2×10^{11}個の細胞)を用いて8週間投薬され、前記細胞は、週に1回投与される。
【０１９９】

投与は、それだけには限らないが、静脈内注射、動脈内注射、腹腔内注射、腫瘍切除腔への注射、くも膜下腔内注射またはこれらの組合せを含む任意の適した技術または経路によってであり得る。適宜、医薬は静脈内に投与され得る。

【０２００】

白血球増殖因子が、本発明の医薬とともに投与され得る。投与は、逐次または同時(適宜、同時)であり得る。適した白血球増殖因子には、顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、成長ホルモン、セロトニン、ビタミンC、ビタミンD、グルタミン(Gln)、アラキドン酸、AGE-アルブミン、インターロイキン、TNF-α、Flt-3リガンド、トロンボポエチン、ウシ胎児血清(FBS)、レチノイン酸、リポ多糖(LPS)、IFN-ガンマ、IFN-ベータまたはこれらの組合せが含まれ得る。適宜、白血球増殖因子は、IFN-ガンマおよびGM-CSFを含む。好ましくは、白血球増殖因子は、TNF-αを含む。適宜、白血球増殖因子は、顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)および顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)および成長ホルモンおよびセロトニンおよびビタミンCおよびビタミンDおよびグルタミン(Gln)およびアラキドン酸およびAGE-アルブミンおよびインターロイキンおよびTNF-αおよびFlt-3リガンドおよびトロンボポエチンおよびウシ胎児血清(FBS)を含み得る。適宜、白血球増殖因子は、顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)および顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)および成長ホルモンおよびセロトニンおよびビタミンCおよびビタミンDおよびグルタミン(Gln)およびアラキドン酸およびAGE-アルブミンおよびインターロイキンおよびTNF-αおよびFlt-3リガンドおよびトロンボポエチンおよびウシ胎児血清(FBS)およびレチノイン酸およびリポ多糖(LPS)およびIFN-ガンマおよびIFN-ベータを含み得る。前記のものの特定の例として、それだけには限らないが、LEUKINE(登録商標)ブランドのサルグラモスチム、NEUPOGEN(登録商標)ブランドのフィルグラスチムおよびNEULAST A(登録商標)ブランドの5PEG-フィルグラスチムが挙げられる。

【０２０１】

一実施形態では、幹細胞は、顆粒球-コロニー刺激因子および成長ホルモンおよびセロトニンおよびインターロイキンとともに投与される場合がある(例えば、逐次または同時に、好ましくは、同時に)。一実施形態では、顆粒球前駆細胞(例えば、顆粒球前駆細胞培養物)は、顆粒球-コロニー刺激因子および成長ホルモンおよびセロトニンおよびインターロイキンとともに投与される(例えば、逐次または同時に、好ましくは、同時に)。

【０２０２】

一部の実施形態では、本発明の顆粒球または幹細胞は、別の治療薬と組み合わせて、例えば、既存の癌療法、例えば、放射線療法、化学療法および/または免疫療法と組み合わせて使用される場合がある。

【０２０３】

一態様では、本発明は、癌を処置するための幹細胞の適合性を決定する、以下を含む方法を提供する。

a. 幹細胞による1つ以上の遺伝子の測定された発現レベルを、参照標準における同じ1つ以上の遺伝子の発現レベルと比較し、1つ以上の遺伝子が癌を処置するための適合性と関連しており、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2AおよびPSMB2から選択されること、ならびに

b. 比較に基づいて、癌を処置するための幹細胞の適合性を決定すること

【０２０４】

一態様では、本発明は、癌を処置するための幹細胞の適合性を決定する、以下を含む方法を提供する。

a. 幹細胞による1つ以上の遺伝子の発現レベルを測定し、1つ以上の遺伝子が癌を処置するための適合性と関連しており、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2から選択されること、

b．測定された発現レベルを、参照標準における同じ1つ以上の遺伝子の発現レベルと比較すること、ならびに

c．比較に基づいて、癌を処置するための幹細胞の適合性を決定すること

【０２０５】

別の態様では、本発明は、ドナーが癌を処置するのに適している幹細胞を産生するか否かを同定する、以下を含む方法を提供する。

a．ドナーから得られるサンプル中に含まれる幹細胞による1つ以上の遺伝子の測定された発現レベルを、参照標準における同じ1つ以上の遺伝子の発現レベルと比較し、1つ以上の遺伝子は、癌を処置するための適合性と関連しており、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2AおよびPSMB2から選択されること、ならびに

b．比較に基づいて、ドナーが癌を処置するのに適している幹細胞を産生するか否かを同定すること

【０２０６】

関連態様では、本発明は、ドナーが癌を処置するための幹細胞を産生するか否かを同定する、以下を含む方法を提供する。

a．ドナーから得られるサンプル中に含まれる幹細胞による1つ以上の遺伝子の発現レベルを測定し、1つ以上の遺伝子は、癌を処置するための適合性と関連しており、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2から選択されること、

b．測定された発現レベルを、参照標準における同じ1つ以上の遺伝子の発現レベルと比較すること、ならびに

c．比較に基づいて、ドナーが癌を処置するための幹細胞を産生するか否かを同定すること

【０２０７】

一実施形態では、以下の場合に、幹細胞は、癌を処置するのに適していると決定される、またはドナーは、癌を処置するのに適している幹細胞を産生すると同定される。

i．ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに不適である幹細胞から得られる参照標準と比較した場合に増大する、または

ii．ANXA1および/もしくはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに不適である幹細胞から得られる参照標準と比較した場合に減少する、または

iii．ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに適している幹細胞から得られる参照標準と比較した場合に増大するか、もしくは同一である、または

iv．ANXA1および/もしくはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに適している幹細胞から得られる参照標準と比較した場合に減少するか、もしくは同一である

【０２０８】

あるいは、一実施形態では、以下の場合に、幹細胞は、癌を処置するのに不適であると決定される、またはドナーは、癌を処置するのに不適である幹細胞を産生すると同定される。

i．ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに不適である幹細胞から得られる参照標準と比較した場合に減少するか、もしくは同一である、または

ii．ANXA1および/もしくはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに不

適である幹細胞から得られる参照標準と比較した場合に増大するか、もしくは同一である、または

iii. ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに適している幹細胞から得られる参照標準と比較した場合に減少する、または

iv. ANXA1および/もしくはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに適している幹細胞から得られる参照標準と比較した場合に増大する

【０２０９】

一態様では、本発明は、幹細胞を提供し、幹細胞は、以下を含む。

a. ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2のうち1つ以上の発現の、癌を処置するのに不適である幹細胞から得られる参照標準と比較した場合の増大、ならびに/または

b. ANXA1および/もしくはPPP3CBの発現の、癌を処置するのに不適である幹細胞から得られる参照標準と比較した場合の減少

【０２１０】

一態様では、本発明は、対象が癌を処置するための幹細胞または顆粒球を用いる処置に適しているか否かを選択する、以下を含む方法を提供する。

a. 対象から得ることができるサンプル中に含まれる幹細胞による1つ以上の遺伝子の測定された発現レベルを、参照標準における同じ1つ以上の遺伝子の発現レベルと比較し、1つ以上の遺伝子は、癌を処置するための適合性と関連しており、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2AおよびPSMB2から選択されること、ならびに

b. 比較に基づいて、対象が癌を処置するための幹細胞または顆粒球を用いる処置に適しているか否かを同定すること

【０２１１】

一態様では、本発明は、対象が癌を処置するための幹細胞または顆粒球を用いる処置に適しているか否かを選択する、以下を含む方法を提供する。

a. 対象から得ることができるサンプル中に含まれる幹細胞による1つ以上の遺伝子の発現レベルを測定し、1つ以上の遺伝子は、癌を処置するための適合性と関連しており、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2AおよびPSMB2から選択されること、

b. 測定された発現レベルを、参照標準における同じ1つ以上の遺伝子の発現レベルと比較すること、ならびに

c. 比較に基づいて、対象が癌を処置するための幹細胞または顆粒球を用いる処置に適しているか否かを同定すること

【０２１２】

別の態様では、本発明は、癌を発症する対象のリスクを決定する、以下を含む方法を提供する。

a. 対象から得ることができるサンプル中に含まれる幹細胞による1つ以上の遺伝子の測定された発現レベルを、参照標準における同じ1つ以上の遺伝子の発現レベルと比較し、1つ以上の遺伝子は、癌を処置するための適合性と関連しており、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2AおよびPSMB2から選択されること、ならびに

b. 比較に基づいて、癌を発症する対象のリスクを決定すること

【０２１３】

別の態様では、本発明は、癌を発症する対象のリスクを決定する、以下を含む方法を提供する。

a. 対象から得ることができるサンプル中に含まれる幹細胞による1つ以上の遺伝子の発現レベルを測定し、1つ以上の遺伝子は、癌を処置するための適合性と関連しており、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2AおよびPSMB2から選択されること、

b. 測定された発現レベルを、参照標準における同じ1つ以上の遺伝子の発現レベルと比較すること、ならびに

c. 比較に基づいて、癌を発症する対象のリスクを決定すること

【０２１４】

一実施形態では、前記の態様のいずれか1つのステップcは、以下を含む:

以下の場合に、対象を、癌を処置するための顆粒球もしくは幹細胞を用いる処置に適していると同定すること、または対象が癌を発症するリスクにあると決定すること:

i. CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMKATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2AおよびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに不適である幹細胞から得られる参照標準と比較した場合に減少するか、もしくは同一である;または

ii. ANXA1および/もしくはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに不適である幹細胞から得られる参照標準と比較した場合に増大するか、もしくは同一である;または

iii. CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2AおよびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに適している幹細胞から得られる参照標準と比較した場合に減少する;または

iv. ANXA1および/もしくはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに適している幹細胞から得られる参照標準と比較した場合に増大する;あるいは

以下の場合に、対象を、癌を処置するための顆粒球または幹細胞を用いる処置に不適であると同定すること、または対象が癌を発症するリスクにないと決定すること:

v. CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2AおよびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに不適である幹細胞から得られる参照標準と比較した場合に増大する;または

vi. ANXA1および/もしくはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに不適である幹細胞から得られる参照標準と比較した場合に減少する;または

vii. CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2AおよびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに適している幹細胞から得られる参照標準と比較した場合に増大するか、もしくは同一である;または

viii. ANXA1および/もしくはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに適している幹細胞から得られる参照標準と比較した場合に減少するか、もしくは同一である。

【０２１５】

前記の態様のいずれかの一部の実施形態では、方法は、ドナーから得られるサンプル中に含まれる顆粒球または幹細胞によるCD10および/またはCD101の発現レベルを測定することを含まない。前記の態様のいずれかの一部の実施形態では、方法は、CD10および/またはCD101の測定された発現レベルを、参照標準における同一遺伝子を有する発現レベルと比較することを含まない。

【０２１６】

代替の実施形態では、方法は、ドナーから得られるサンプル中に含まれる顆粒球または

幹細胞によるCD10および/またはCD101の発現レベルを測定することを含む。前記の態様のいずれかの一部の実施形態では、方法は、CD10および/またはCD101の測定された発現レベルを、参照標準における同一遺伝子を有する発現レベルと比較することを含む。

【０２１７】

一態様では、本発明は、癌を処置するための組成物である幹細胞を含む組成物であって、組成物中に含まれる幹細胞の少なくとも90%(好ましくは、少なくとも95%、99%または100%)が、以下を有する、組成物を提供する。

a. CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2AおよびPSMB2ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2のうち1つ以上の発現の、癌を処置するのに不適である幹細胞から得られる参照標準と比較した場合の増大、ならびに/または

b. ANXA1および/もしくはPPP3CBの発現の、癌を処置するのに不適である幹細胞から得られる参照標準と比較した場合の減少

【０２１８】

本発明はまた、本発明の1つ以上の遺伝子の発現に基づいて、癌を処置するのに適している幹細胞を単離する方法を提供する。このような方法は、癌を処置するのに適している幹細胞の実質的に均一な集団を提供し得る。一実施形態では、癌を処置するための幹細胞は、ATG7、CYBB、DOCK8、CTSG、S100A9、COMP、S100A8、CTSG、SYK、ITGB1、SLC2A1、GZMK、ANXA1、RAC1およびCAP37から選択される1つ以上の細胞表面に発現されたポリペプチドの発現、好ましくは、ATG7、S100A9、COMP、S100A8、CTSG、SYK、ITGB1、SLC2A1、GZMK、ANXA1、RAC1およびCAP37から選択される1つ以上を使用して単離される。単離は、任意の適した技術を使用して実施され得る。一実施形態では、顆粒球を単離する方法は、本発明のポリペプチドに結合する結合手段の使用を含む。好ましくは、結合手段は、抗体である。本発明のポリペプチドの有無を検出する抗体は、市販されており、本明細書で記載される抗体のうち1つ以上であり得る。方法は、フローサイトメトリー技術、好ましくは、蛍光活性化セルソーター(FACS)の、例えば、適切な「ゲーティング」と一緒の使用を含み得る。フローサイトメトリー技術は、方法が、検出可能な標識、例えば、フルオロフォアにカップリングされた結合手段の使用を採る場合に特に適したものであり得る。

【０２１９】

一態様では、癌を処置するための幹細胞を単離する、以下を含む方法が提供される。

a)幹細胞のサンプルを、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2AおよびPSMB2から選択される1以上のポリペプチドに結合する結合手段と接触させること、ならびに

b)結合手段と、1つ以上のポリペプチドの間の結合の有無に基づいて、幹細胞を単離すること

【０２２０】

結合は、結合の量が統計的に有意である場合に(例えば、「バックグラウンド」対照と比較した場合に)存在すると決定できる。結合は、結合の量が統計的に有意でない場合(例えば、「バックグラウンド」対照と比較した場合に)存在しないと決定できる。好ましくは、結合は、いかなる結合もない場合に、存在しないと決定される。

【０２２１】

一実施形態では、本発明は、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2AおよびPSMB2から選択される1つ以上のポリペプチドの存在を検出することを含む。前記の1つ以上のポリペプチドが検出される場合(すなわち、結合手段とポリペプチドの間の結合がある場合)、幹細胞が単離され得る。適宜、前記単離

幹細胞は、癌を処置するための幹細胞であり得る。

【０２２２】

別の実施形態では、本発明は、ＡＮＸＡ１および/またはＰＰＰ３ＣＢの不在を検出すること(例えば、ＡＮＸＡ１および/またはＰＰＰ３ＣＢを検出しないこと)を含み得る。前記の１つ以上のポリペプチドが検出されない場合(すなわち、結合手段とポリペプチドの間の結合が存在しない場合)、幹細胞が単離され得る。適宜、前記単離幹細胞は、癌を処置するための幹細胞であり得る。

【０２２３】

好ましくは、本発明は、以下を検出することを含む:

ＣＴＳＧ、ＣＡＰ３７、ＩＴＧＢ１、ＣＹＢＢ、ＳＹＫ、ＤＯＣＫ８、ＣＯＭＰ、ＡＴＧ７、ＳＬＣ２Ａ１、ＧＺＭＫ、ＡＴＭ、ＩＫＢＫＢ、ＢＣＡＰ３１、ＴＡＰＢＰ、ＰＥＲＭ、ＰＬＥＣ、ＡＣＳＬ１、ＲＡＣ１、ＧＭ２ＡおよびＰＳＭＢ２から選択される１つ以上のポリペプチドの存在;ならびに

ＡＮＸＡ１および/またはＰＰＰ３ＣＢの本発明の不在。一実施形態では、前記ポリペプチドが検出される、または検出されない(示されるように)場合に、幹細胞が単離される。

【０２２４】

一実施形態では、幹細胞を単離する方法は、本発明の幹細胞を単離するための固定化された結合手段(例えば、ビーズ、例えば、磁性ビーズまたはクロマトグラフィー樹脂にコンジュゲートされた結合手段)の使用を含む。このような方法は、免疫親和性法であり得る。

【０２２５】

方法は、結合手段と１つ以上のポリペプチドの間または結合手段と幹細胞の間の結合の量を定量化することを含み得る。方法は、定量化された結合の量に基づいて、癌を処置するための幹細胞を単離することを含み得る。

【０２２６】

一実施形態では、結合手段と、ＣＴＳＧ、ＣＡＰ３７、ＩＴＧＢ１、ＣＹＢＢ、ＳＹＫ、ＤＯＣＫ８、ＣＯＭＰ、ＡＴＧ７、ＳＬＣ２Ａ１、ＧＺＭＫ、ＡＴＭ、ＩＫＢＫＢ、ＢＣＡＰ３１、ＴＡＰＢＰ、ＰＥＲＭ、ＰＬＥＣ、ＡＣＳＬ１、ＲＡＣ１、ＧＭ２ＡおよびＰＳＭＢ２から選択される１つ以上のポリペプチドの間に高レベルの結合がある場合に、癌を処置するための幹細胞が単離される。

【０２２７】

一実施形態では、結合手段と、ＡＮＸＡ１および/またはＰＰＰ３ＣＢの間に低レベルの結合がある場合に、癌を処置するための幹細胞が単離される。

【０２２８】

好ましくは、以下がある場合に、癌を処置するための幹細胞が単離される。

結合手段と、ＣＴＳＧ、ＣＡＰ３７、ＩＴＧＢ１、ＣＹＢＢ、ＳＹＫ、ＤＯＣＫ８、ＣＯＭＰ、ＡＴＧ７、ＳＬＣ２Ａ１、ＧＺＭＫ、ＡＴＭ、ＩＫＢＫＢ、ＢＣＡＰ３１、ＴＡＰＢＰ、ＰＥＲＭ、ＰＬＥＣ、ＡＣＳＬ１、ＲＡＣ１、ＧＭ２ＡおよびＰＳＭＢ２から選択される１つ以上のポリペプチドの間に高レベルの結合、ならびに

結合手段と、ＡＮＸＡ１および/またはＰＰＰ３ＣＢの間に低レベルの結合

【０２２９】

高/低レベルの結合は、好ましくは、癌を処置するのに不適である幹細胞のための同一条件下で、同一結合手段とポリペプチドの間の結合のレベルに対してである。

【０２３０】

「単離すること」という用語は、少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％または９０％(好ましくは、少なくとも９５％、９９％または１００％)が癌を処置するのに適した幹細胞である幹細胞の集団を提供することを意味する場合がある。言い換えれば、「単離すること」という用語は、幹細胞の集団から癌を処置するのに不適である幹細胞の少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％または９０％(好ましくは、少なくとも９５％、９９％または１００％)を除去することを意味する場合がある。

【０２３１】

したがって、単離する方法は、適宜、癌を処置するのに不適である幹細胞からの、癌を

処置するための幹細胞の分離を可能にする。

【０２３２】

一部の実施形態では、本明細書で記載される方法は、癌を処置するのに不適である幹細胞を廃棄することを含む。

【０２３３】

一態様では、本発明は、本発明の方法によって得ることができる癌を処置するための幹細胞(例えば、癌を処置するのに適している顆粒球に分化可能な幹細胞)を提供する。

【０２３４】

一態様では、癌を処置するための幹細胞を産生する、以下を含む方法が提供される。

a. 細胞を提供すること、ならびに

b. 細胞を、本明細書で記載される発現プロファイルを有する幹細胞、例えば、本明細書で記載される発現プロファイルを有する顆粒球に分化可能である幹細胞、に変換すること、例えば、ここで、

i. 顆粒球におけるGM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1およびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに適していない顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に増大する、または

ii. 顆粒球におけるANXA1および/もしくはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに適していない顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に減少する、または

iii. GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1およびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに適している顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に増大するか、もしくは同一である、または

iv. ANXA1および/もしくはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに適している顆粒球から得られる参照標準と比較した場合に減少するか、もしくは同一である、ならびに

c. 任意選択で、幹細胞を単離すること

【０２３５】

一実施形態では、細胞は、任意選択で、例えば、本発明の方法に従って決定されるような癌を処置するのに適した顆粒球を産生するドナーから得た体細胞/分化細胞である。

【０２３６】

前記の態様のいずれかの一部の実施形態では、癌を処置するのに不適である顆粒球は、生存可能な顆粒球である。

【０２３７】

本発明の種々の方法と関連する実施形態は、他の方法、顆粒球、幹細胞、組成物、医薬組成物または使用に同等に適用されるものとする、および逆もまた同様である。

【０２３８】

配列同一性

【０２３９】

制限するものではないが、グローバル法、ローカル法およびハイブリッド法、例えば、セグメントアプローチ法などを含むさまざまな配列アラインメント法のいずれかを使用して、同一性パーセントを決定できる。同一性パーセントを決定するためのプロトコールは、当業者の範囲内の日常的な手順である。グローバル法は、分子の最初から最後まで配列をアラインし、個々の残基対のスコアを合計することによって、およびギャップペナルティを課すことによって最適なアラインメントを決定する。限定されない方法として、例えば、CLUSTAL W、例えば、Julie D. Thompson et al., CLUSTAL W: Improving the Sensitivity of Progressive Multiple Sequence Alignment Through Sequence Weighting, Position- Specific Gap Penalties and Weight Matrix Choice, 22(22) Nucleic Acids Research 4673-4680 (1994)を参照されたい、

および反復改良、例えば、Osamu Gotoh, Significant Improvement in Accuracy of Multiple Protein. Sequence Alignments by Iterative Refinement as Assessed by Reference to Structural Alignments, 264(4) J. MoI. Biol. 823-838 (1996)を参照されたい、が挙げられる。ローカル法は、すべての入力配列によって共有される1つ以上の保存されたモチーフを同定することによって配列をアラインする。限定されない方法として、例えば、Match-box、例えば、Eric Depiereux and Ernest Feytmans, Match-Box: A Fundamentally New Algorithm for the Simultaneous Alignment of Several Protein Sequences, 8(5) CABIOS 501 -509 (1992)を参照されたい、Gibbsサンプリング、例えば、C. E. Lawrence et al., Detecting Subtle Sequence Signals: A Gibbs Sampling Strategy for Multiple Alignment, 262(5131) Science 208-214 (1993)を参照されたい、Align-M、例えば、Ivo Van Walle et al., Align-M - A New Algorithm for Multiple Alignment of Highly Divergent Sequences, 20(9) Bioinformatics:1428-1435 (2004)を参照されたい、が挙げられる。

【０２４０】

したがって、配列同一性パーセントは、従来法によって決定される。例えば、Altschul et al., Bull. Math. Bio. 48: 603-16, 1986 and Henikoff and Henikoff, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10915-19, 1992を参照されたい。手短には、2つのアミノ酸配列は、10のギャップオープニングペナルティー、1のギャップエクステンションペナルティーおよび以下に示されるようなHenikoff and Henikoff(同書)の「blosum 62」スコアリングマトリックス(アミノ酸が標準1文字コードによって示される)を使用して、アラインメントスコアを最適化するようにアラインされる。

【０２４１】

2つまたはそれ以上の核酸またはアミノ酸配列間の「配列同一性パーセント」は、配列によって共有される同一位置数の関数である。したがって、同一性%は、ヌクレオチド/アミノ酸の総数によって除し、100を乗じた、同一ヌクレオチド/アミノ酸の数として算出できる。配列同一性%の算出はまた、2つまたはそれ以上の配列のアラインメントを最適化するために導入される必要がある、ギャップの数および各ギャップの長さを考慮する場合もある。2つまたはそれ以上の配列間の配列比較および同一性パーセントの決定は、当業者が精通するBLASTなどの特定の数学アルゴリズムを使用して実施できる。

【０２４２】

【数１】

配列同一性を決定するためのアラインメントスコア

	A	R	N	D	C	Q	E	G	H	I	L	K	M	F	P	S	T	W	Y	V
A	4																			
R	-1	5																		
N	-2	0	6																	
D	-2	-2	1	6																
C	0	-3	-3	-3	9															
Q	-1	1	0	0	-3	5														
E	-1	0	0	2	-4	2	5													
G	0	-2	0	-1	-3	-2	-2	6												
H	-2	0	1	-1	-3	0	0	-2	8											
I	-1	-3	-3	-3	-1	-3	-3	-4	-3	4										
L	-1	-2	-3	-4	-1	-2	-3	-4	-3	2	4									
K	-1	2	0	-1	-3	1	1	-2	-1	-3	-2	5								
M	-1	-1	-2	-3	-1	0	-2	-3	-2	1	2	-1	5							
F	-2	-3	-3	-3	-2	-3	-3	-3	-1	0	0	-3	0	6						
P	-1	-2	-2	-1	-3	-1	-1	-2	-2	-3	-3	-1	-2	-4	7					
S	1	-1	1	0	-1	0	0	0	-1	-2	-2	0	-1	-2	-1	4				
T	0	-1	0	-1	-1	-1	-1	-2	-2	-1	-1	-1	-1	-2	-1	1	5			
W	-3	-3	-4	-4	-2	-2	-3	-2	-2	-3	-2	-3	-1	1	-4	-3	-2	11		
Y	-2	-2	-2	-3	-2	-1	-2	-3	2	-1	-1	-2	-1	3	-3	-2	-2	2	7	
V	0	-3	-3	-3	-1	-2	-2	-3	-3	3	1	-2	1	-1	-2	-2	0	-3	-1	4

【０２４３】

同一性パーセントは以下のように算出する:

【数２】

$$\frac{\text{同一マッチの総数}}{[\text{長い方の配列の長さと２つの配列をアラインするために長い方の配列中に導入されたギャップの数の和}]} \times 100$$

【０２４４】

実質的に相同なポリペプチドは、1つ以上のアミノ酸置換、欠失または付加を有すると特徴付けられる。これらの変化は、保存的アミノ酸置換(以下を参照されたい)およびポリペプチドのフォールディングまたは活性に大幅に影響を及ぼさない他の置換、通常、1～約30個のアミノ酸の小さい欠失および小さいアミノ-もしくはカルボキシル-末端伸長、例えば、アミノ-末端メチオニン残基、最大約20～25個の残基の小さいリンカーペプチドまたは親和性タグである小さなものであることが好ましい。

【０２４５】

保存的アミノ酸置換

【０２４６】

塩基性:
アルギニン
リシン
ヒスチジン
酸性:
グルタミン酸
アスパラギン酸
極性:
グルタミン
アスパラギン
疎水性:
ロイシン
イソロイシン
バリン
芳香族:
フェニルアラニン
トリプトファン
チロシン
小さい:
グリシン
アラニン
セリン
トレオニン
メチオニン

【０２４７】

20種の標準アミノ酸に加えて、非標準アミノ酸(例えば、4-ヒドロキシプロリン、6-N-メチルリシン、2-アミノイソ酪酸、イソバリンおよびα-メチルセリン)が、本発明のポリペプチドのアミノ酸残基と置換され得る。限定された数の非保存的アミノ酸、遺伝暗号によってコードされないアミノ酸および非天然アミノ酸が、ポリペプチドアミノ酸残基と置換され得る。本発明のポリペプチドはまた、天然に存在しないアミノ酸残基を含み得る。

【０２４８】

天然に存在しないアミノ酸として、制限するものではないが、トランス-3-メチルプロリン、2,4-メタノ-プロリン、シス-4-ヒドロキシプロリン、トランス-4-ヒドロキシ-プロリン、N-メチルグリシン、アロ-トレオニン、メチル-トレオニン、ヒドロキシ-エチルシステイン、ヒドロキシエチルホモ-システイン、ニトロ-グルタミン、ホモグルタミン、ピペコリン酸、t-ロイシン、ノルバリン、2-アザフェニルアラニン、3-アザフェニル-アラニン、4-アザフェニル-アラニンおよび4-フルオロフェニルアラニンが挙げられる。天然に存在しないアミノ酸残基をタンパク質中に組み込むためのいくつかの方法が当技術分野で公知である。例えば、化学的にアミノアシル化されたサプレッサーtRNAを使用してナンセンス突然変異が抑制されるin vitroシステムを採用できる。アミノ酸を合成し、tRNAをアミノアシル化する方法は、当技術分野で公知である。ナンセンス突然変異を含有するプラスミドの転写および翻訳は、大腸菌(E. coli)S30抽出物および市販の酵素および他の試薬を含む無細胞系で実施される。タンパク質はクロマトグラフィーによって精製される。例えば、Robertson et al., J. Am. Chem. Soc. 113:2722, 1991, Ellman et al., Methods Enzymol. 202:301, 1991, Chung et al., Science 259:806-9, 1993およびChung et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:10145-9, 1993)を参照されたい。第2の方法では、翻訳は、突然変異mRNAおよび化学的にアミノ

アシル化されたサプレッサーtRNAのマイクロインジェクションによってアフリカツメガエル卵母細胞において実施される(Turcatti et al., J. Biol. Chem. 271:19991-8, 1996)。第3の方法内では、大腸菌細胞を、置き換えられるべき天然アミノ酸(例えば、フェニルアラニン)の不在下、および所望の天然に存在しないアミノ酸(複数可)(例えば、2-アザフェニルアラニン、3-アザフェニルアラニン、4-アザフェニルアラニンまたは4-フルオロフェニルアラニン)の存在下で培養する。天然に存在しないアミノ酸は、天然対応物の代わりにポリペプチド中に組み込まれる。Koide et al., Biochem. 33:7470-6, 1994を参照されたい。天然に存在するアミノ酸残基は、in vitro化学修飾によって天然に存在しない種に変換され得る。化学修飾を、位置指定突然変異誘発と組み合わせて、置換の範囲をさらに拡大することができる(Wynn and Richards, Protein Sci. 2: 395-403, 1993)。

【０２４９】

限定された数の非保存的アミノ酸、遺伝暗号によってコードされないアミノ酸、天然に存在しないアミノ酸および非天然アミノ酸を、本発明のポリペプチドのアミノ酸残基と置換できる。

【０２５０】

本発明のポリペプチド中の必須アミノ酸は、当技術分野で公知の手順、例えば、位置指定突然変異誘発またはアラニンスキャニング突然変異誘発(Cunningham and Wells, Science 244: 1081-5, 1989)に従って同定できる。生物学的相互作用の部位はまた、推定接触部位アミノ酸の突然変異とともに、核磁気共鳴、結晶学、電子線回折または光親和性ラベリングなどの技術によって決定されるような構造の物理的解析によって決定できる。例えば、de Vos et al., Science 255:306-12, 1992, Smith et al., J. Mol. Biol. 224:899-904, 1992、Wlodaver et al., FEBS Lett. 309:59-64, 1992を参照されたい。必須アミノ酸の同一性はまた、本発明のポリペプチドの関連成分(例えば、転座またはプロテアーゼ成分)との相同性の分析から推測できる。

【０２５１】

突然変異誘発およびスクリーニングの公知の方法、例えば、Reidhaar-Olson and Sauer (Science 241:53-7, 1988)またはBowie and Sauer(Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:2152-6, 1989)によって開示されるものを使用して、複数のアミノ酸置換を行い、試験することができる。手短には、これらの著者は、ポリペプチド中の2つまたはそれ以上の位置を同時に無作為化し、機能的ポリペプチドを選択し、次いで、突然変異誘発されたポリペプチドをシーケンシングして、各位置での許容可能な置換の範囲を決定する方法を開示する。使用できる他の方法として、ファージディスプレイ(例えば、Lowman et al., Biochem. 30:10832-7, 1991; Ladner et al.、U.S. Patent No. 5,223,409、Huse、WIPO Publication WO 92/06204)および領域特異的突然変異誘発(Derbyshire et al., Gene 46:145, 1986、Ner et al., DNA 7:127, 1988)が挙げられる。

【０２５２】

別に定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。Singleton, et al., DICTIONARY OF MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY, 20 ED., John Wiley and Sons, New York (1994)およびHale & Marham, THE HARPER COLLINS DICTIONARY OF BIOLOGY, Harper Perennial, NY (1991)は、当業者に本開示において使用される用語の多くの一般的な辞書を提供する。

【０２５３】

本開示は、本明細書に開示される例示的な方法および材料によって限定されず、本明細書に記載されるものと類似または同等の任意の方法および材料を、本開示の実施形態の実施または試験に使用できる。数値範囲には、範囲を定義する数値が含まれる。別に明記されていない限り、それぞれ、任意の核酸配列は左から右に5’から3’の方向で書かれており、アミノ酸配列は、左から右にアミノからカルボキシの方向で書かれている。

【０２５４】
本明細書で提供される見出しは、本開示の様々な態様または実施形態を限定するものではない。
【０２５５】
アミノ酸は、アミノ酸の名称、3文字の略語または1文字の略語を使用して本明細書で言及される。「タンパク質」という用語は、本明細書で使用される場合、タンパク質、ポリペプチドおよびペプチドを含む。本明細書で使用される場合、「アミノ酸配列」という用語は、「ポリペプチド」という用語および/または「タンパク質」という用語と同義である。一部の場合では、「アミノ酸配列」という用語は、「ペプチド」という用語と同義である。一部の場合では、「アミノ酸配列」という用語は、「酵素」という用語と同義である。「タンパク質」および「ポリペプチド」という用語は、本明細書において同義的に使用される。本開示および特許請求の範囲では、アミノ酸残基の従来の1文字および3文字コードを使用できる。生化学的命名法に関するIUPACIUB合同委員会(JCBN)に準拠して定義されるようなアミノ酸の3文字のコード。遺伝暗号の縮重により、ポリペプチドが2つより多いヌクレオチド配列によってコードされている可能性があることも理解されている。
【０２５６】
用語の他の定義は、本明細書を通じて現れる場合がある。例示的実施形態がより詳細に記載される前に、本開示は、記載される特定の実施形態に限定されず、そのようなものとして変わり得るということは理解されるべきである。本開示の範囲は添付の特許請求の範囲によってのみ定義されるので、本明細書において使用される技術用語は、単に特定の実施形態を説明することを目的とし、限定するように意図されないことも理解されるべきである。
【０２５７】
値の範囲が提供される場合には、文脈が別に明確に示さない限り、その範囲の上限と下限の間の各介在する値も下限の単位の10分の1まで、具体的に開示されるということは理解される。記載された範囲中の任意の記載された値または介在する値と、その記載された範囲中の任意の他の記載されたまたは介在する値の間の各々より小さい範囲は、本開示内に包含される。これらのより小さい範囲の上限および下限は、範囲中に独立に含まれる、または除外される場合があり、記載された範囲中の任意の具体的に除外される限界次第で、両限界のいずれかがより小さい範囲中に含まれる、いずれも含まれない、または両方とも含まれる各範囲も、本開示内に包含される。記載された範囲が、限界の一方または両方を含む場合には、それらの含まれる限界のいずれかまたは両方を除外する範囲も本開示中に含まれる。
【０２５８】
本明細書で、および添付の特許請求の範囲において使用される場合、単数形の「1つの(a)」、「1つの(an)」および「その(the)」は、文脈が明確に別に示さない限り、複数の指示対象を含むということは注記しなくてはならない。したがって、例えば、「顆粒球」への言及は、複数のこのような候補剤を含み、「顆粒球」への言及は、1つ以上の顆粒球および当業者に公知のその等価物などへの言及を含む。
【０２５９】
本明細書において開示される刊行物は、単に本出願の出願日の前のその開示のために提供される。本明細書においていかなるものも、このような刊行物が添付される特許請求の範囲の先行技術を構成するという承認と考慮されるべきではない。
【０２６０】
本発明の実施形態を、以下の図および例を参照して単に例としてここで説明する。
【図面の簡単な説明】
【０２６１】
【図１】図1は、一般集団における種々の種類の好中球の分布を示す図である。欠陥のある好中球は、抗炎症性および血管新生促進性表現型を特徴とするのに対し、健常好中球は

、炎症促進性および血管新生抑制表現型を特徴とする。最後に、例外的な好中球が一般集団の一定割合で存在し、健常好中球において見られるすべての性質の極限を示す。

【図２】図2は、ITGB1、SYK、DOCK8およびCYBBの、高CKA好中球(〉80% CKA)における、低CKA対照好中球と比較して有意に(***P〈0.001、**P〈0.01、*P〈0.05)上方制御された発現を示す図である。データは、二元配置ANOVAによって比較される、平均(二連でn=3のドナーサンプル)±平均の標準誤差である。

【図３】図3は、PLECおよびCOMPの、高CKA好中球(〉80% CKA)における、低CKA対照好中球と比較して有意に(**P〈0.01、*P〈0.05)上方制御された発現を示す図である。データは、二元配置ANOVAによって比較される、平均(二連でn=3のドナーサンプル)±平均の標準誤差である。

【図４】図4は、ATG7、SLC2A1、S100A9、ACSL1、CTSG、PSMB2、ATMおよびS100A8の、高CKA好中球(〉80% CKA)における、低CKA対照好中球と比較して有意に(**P〈0.01、*P〈0.05)上方制御された発現を示す図である。データは、二元配置ANOVAによって比較された平均(二連でn=3のドナーサンプル)±平均の標準誤差である。

【図５】図5は、ANXA1の、高CKA好中球(〉80% CKA)において、低CKA対照好中球と比較して有意に(**P〈0.01、*P〈0.05)下方制御された発現を示す図である。データは、二元配置ANOVAによって比較された、平均(二連でn=3のドナーサンプル)±平均の標準誤差である。

【図６】図6は、BCAP31およびTAPBPの、高CKA好中球(〉80% CKA)において、低CKA対照好中球と比較して有意に(**P〈0.01、*P〈0.05)上方制御された発現を示す図である。データは、二元配置ANOVAによって比較された、平均(二連でn=3のドナーサンプル)±平均の標準誤差である。

【０２６２】

配列表

【０２６３】

【表Ａ】

遺伝子配列

配列番号	遺伝子	受託番号	Ensembl リリース No.
1	*CTSG*	ENSG00000100448	97
2	*CAP37*	ENSG00000172232	97
3	*ITGB1*	ENSG00000150093	97
4	*CYBB*	ENSG00000165168	97
5	*SYK*	ENSG00000165025	97
6	*DOCK8*	ENSG00000107099	97
7	*COMP*	ENSG00000105664	97
8	*ATG7*	ENSG00000197548	97
9	*SLC2A1*	ENSG00000117394	97
10	*GZMK*	ENSG00000113088	97
11	*S100A9*	ENSG00000163220	97
12	*S100A8*	ENSG00000143546	97
13	*ATM*	ENSG00000149311	97
14	*IKBKB*	ENSG00000104365	97
15	*BCAP31*	ENSG00000185825	97
16	*TAPBP*	ENSG00000231925	97
17	*PPP3CB*	ENSG00000107758	97
18	*ANXA1*	ENSG00000135046	97
19	*PERM*	ENSG00000005381	97
20	*PLEC*	ENSG00000178209	97
21	*ACSL1*	ENSG00000151726	97
22	*RAC1*	ENSG00000136238	97
23	*PSMB2*	ENSG00000126067	97
24	*GM2A*	ENSG00000196743	97

【０２６４】

【表Ｂ－１】

ポリペプチド配列

配列番号	ポリペプチド	アイソフォーム	UniProt ID	UniProt バージョン番号	配列
25	CTSG	1	P08311	Entry version 191 (18 Sep 2019) Sequence version 2 (01 Jan 1990)	MQPLLLLLAF LLPTGAEAGE IIGGRESRPH SRPYMAYLQI QSPAGQSRCG GFLVREDFVL TAAHCWGSNI NVTLGAHNIQ RRENTQQHIT ARRAIRHPQY NQRTIQNDIM LLQLSRRVRR NRNVNPVALP RAQEGLRPGT LCTVAGWGRV SMRRGTDTLR EVQLRVQRDR QCLRIFGSYD PRRQICVGDR RERKAAFKGD SGGPLLCNNV AHGIVSYGKS SGVPPEVFTR VSSFLPWIRT TMRSFKLLDQ METPL
26	CAP37	1	P20160	Entry version 191 (18 Sep 2019) Sequence version 3 (01 Oct 1993)	MTRLTVLALL AGLLASSRAG SSPLLDIVGG RKARPRQFPF LASIQNQGRH FCGGALIHAR FVMTAASCFQ SQNPGVSTVV LGAYDLRRRE RQSRQTFSIS SMSENGYDPQ QNLNDLMLLQ LDREANLTSS VTILPLPLQN ATVEAGTRCQ VAGWGSQRSG GRLSRFPRFV NVTVTPEDQC RPNNVCTGVL TRRGGICNGD GGTPLVCEGL AHGVASFSLG PCGRGPDFFT RVALFRDWID GVLNNPGPGP A
27	ITGB1	1	P05556	Entry version 242 (18 Sep 2019) Sequence version 2 (16 Dec 2008)	MNLQPIFWIG LISSVCCVFA QTDENRCLKA NAKSCGECIQ AGPNCGWCTN STFLQEGMPT SARCDDLEAL KKKGCPPDDI ENPRGSKDIK KNKNVTNRSK GTAEKLKPED ITQIQPQQLV LRLRSGEPQT FTLKFKRAED YPIDLYYLMD LSYSMKDDLE NVKSLGTDLM NEMRRITSDF RIGFGSFVEK TVMPYISTTP AKLRNPCTSE QNCTSPFSYK NVLSLTNKGE VFNELVGKQR ISGNLDSPEG GFDAIMQVAV CGSLIGWRNV TRLLVFSTDA GFHFAGDGKL GGIVLPNDGQ CHLENNMYTM SHYYDYPSIA HLVQKLSENN IQTIFAVTEE FQPVYKELKN LIPKSAVGTL SANSSNVIQL IIDAYNSLSS EVILENGKLS EGVTISYKSY CKNGVNGTGE NGRKCSNISI GDEVQFEISI TSNKCPKKDS DSFKIRPLGF TEEVEVILQY ICECECQSEG IPESPKCHEG NGTFECGACR CNEGRVGRHC ECSTDEVNSE DMDAYCRKEN SSEICSNNGE CVCGQCVCRK RDNTNEIYSG KFCECDNFNC DRSNGLICGG NGVCKCRVCE CNPNYTGSAC DCSLDTSTCE

【表Ｂ－２】

					ASNGQICNGR GICECGVCKC TDPKFQGQTC EMCQTCLGVC AEHKECVQCR AFNKGEKKDT CTQECSYFNI TKVESRDKLP QPVQPDPVSH CKEKDVDDCW FYFTYSVNGN NEVMVHVVEN PECPTGPDII PIVAGVVAGI VLIGLALLLI WKLLMIIHDR REFAKFEKEK MNAKWDTGEN PIYKSAVTTV VNPKYEGK
28	ITGB1	2	P05556-2	Entry version 242 (18 Sep 2019) Sequence version 2 (16 Dec 2008)	MNLQPIFWIG LISSVCCVFA QTDENRCLKA NAKSCGECIQ AGPNCGWCTN STFLQEGMPT SARCDDLEAL KKKGCPPDDI ENPRGSKDIK KNKNVTNRSK GTAEKLKPED ITQIQPQQLV LRLRSGEPQT FTLKFKRAED YPIDLYYLMD LSYSMKDDLE NVKSLGTDLM NEMRRITSDF RIGFGSFVEK TVMPYISTTP AKLRNPCTSE QNCTSPFSYK NVLSLTNKGE VFNELVGKQR ISGNLDSPEG GFDAIMQVAV CGSLIGWRNV TRLLVFSTDA GFHFAGDGKL GGIVLPNDGQ CHLENNMYTM SHYYDYPSIA HLVQKLSENN IQTIFAVTEE FQPVYKELKN LIPKSAVGTL SANSSNVIQL IIDAYNSLSS EVILENGKLS EGVTISYKSY CKNGVNGTGE NGRKCSNISI GDEVQFEISI TSNKCPKKDS DSFKIRPLGF TEEVEVILQY ICECECQSEG IPESPKCHEG NGTFECGACR CNEGRVGRHC ECSTDEVNSE DMDAYCRKEN SSEICSNNGE CVCGQCVCRK RDNTNEIYSG KFCECDNFNC DRSNGLICGG NGVCKCRVCE CNPNYTGSAC DCSLDTSTCE ASNGQICNGR GICECGVCKC TDPKFQGQTC EMCQTCLGVC AEHKECVQCR AFNKGEKKDT CTQECSYFNI TKVESRDKLP QPVQPDPVSH CKEKDVDDCW FYFTYSVNGN NEVMVHVVEN PECPTGPDII PIVAGVVAGI VLIGLALLLI WKLLMIIHDR REFAKFEKEK MNAKWDTVSY KTSKKQSGL
29	ITGB1	3	P05556-3	Entry version 242 (18 Sep 2019) Sequence version 2 (16 Dec 2008)	MNLQPIFWIG LISSVCCVFA QTDENRCLKA NAKSCGECIQ AGPNCGWCTN STFLQEGMPT SARCDDLEAL KKKGCPPDDI ENPRGSKDIK KNKNVTNRSK GTAEKLKPED ITQIQPQQLV LRLRSGEPQT FTLKFKRAED YPIDLYYLMD LSYSMKDDLE NVKSLGTDLM NEMRRITSDF RIGFGSFVEK TVMPYISTTP AKLRNPCTSE QNCTSPFSYK

【表 B － 3 】

					NVLSLTNKGE VFNELVGKQR ISGNLDSPEG GFDAIMQVAV CGSLIGWRNV TRLLVFSTDA GFHFAGDGKL GGIVLPNDGQ CHLENNMYTM SHYYDYPSIA HLVQKLSENN IQTIFAVTEE FQPVYKELKN LIPKSAVGTL SANSSNVIQL IIDAYNSLSS EVILENGKLS EGVTISYKSY CKNGVNGTGE NGRKCSNISI GDEVQFEISI TSNKCPKKDS DSFKIRPLGF TEEVEVILQY ICECECQSEG IPESPKCHEG NGTFECGACR CNEGRVGRHC ECSTDEVNSE DMDAYCRKEN SSEICSNNGE CVCGQCVCRK RDNTNEIYSG KFCECDNFNC DRSNGLICGG NGVCKCRVCE CNPNYTGSAC DCSLDTSTCE ASNGQICNGR GICECGVCKC TDPKFQGQTC EMCQTCLGVC AEHKECVQCR AFNKGEKKDT CTQECSYFNI TKVESRDKLP QPVQPDPVSH CKEKDVDDCW FYFTYSVNGN NEVMVHVVEN PECPTGPDII PIVAGVVAGI VLIGLALLLI WKLLMIIHDR REFAKFEKEK MNAKWDTSLS VAQPGVQWCD ISSLQPLTSR FQQFSCLSLP STWDYRVKIL FIRVP
30	ITGB1	4	P05556-4	Entry version 242 (18 Sep 2019) Sequence version 2 (16 Dec 2008)	MNLQPIFWIG LISSVCCVFA QTDENRCLKA NAKSCGECIQ AGPNCGWCTN STFLQEGMPT SARCDDLEAL KKKGCPPDDI ENPRGSKDIK KNKNVTNRSK GTAEKLKPED ITQIQPQQLV LRLRSGEPQT FTLKFKRAED YPIDLYYLMD LSYSMKDDLE NVKSLGTDLM NEMRRITSDF RIGFGSFVEK TVMPYISTTP AKLRNPCTSE QNCTSPFSYK NVLSLTNKGE VFNELVGKQR ISGNLDSPEG GFDAIMQVAV CGSLIGWRNV TRLLVFSTDA GFHFAGDGKL GGIVLPNDGQ CHLENNMYTM SHYYDYPSIA HLVQKLSENN IQTIFAVTEE FQPVYKELKN LIPKSAVGTL SANSSNVIQL IIDAYNSLSS EVILENGKLS EGVTISYKSY CKNGVNGTGE NGRKCSNISI GDEVQFEISI TSNKCPKKDS DSFKIRPLGF TEEVEVILQY ICECECQSEG IPESPKCHEG NGTFECGACR CNEGRVGRHC ECSTDEVNSE DMDAYCRKEN SSEICSNNGE CVCGQCVCRK RDNTNEIYSG KFCECDNFNC DRSNGLICGG NGVCKCRVCE CNPNYTGSAC DCSLDTSTCE

【表Ｂ－４】

					ASNGQICNGR GICECGVCKC TDPKFQGQTC EMCQTCLGVC AEHKECVQCR AFNKGEKKDT CTQECSYFNI TKVESRDKLP QPVQPDPVSH CKEKDVDDCW FYFTYSVNGN NEVMVHVVEN PECPTGPDII PIVAGVVAGI VLIGLALLLI WKLLMIIHDR REFAKFEKEK MNAKWDTPGV QWCDISSLQP LTSRFQQFSC LSLPSTWDYR VKILFIRVP
31	ITGB1	5	P05556-5	Entry version 242 (18 Sep 2019) Sequence version 2 (16 Dec 2008)	MNLQPIFWIG LISSVCCVFA QTDENRCLKA NAKSCGECIQ AGPNCGWCTN STFLQEGMPT SARCDDLEAL KKKGCPPDDI ENPRGSKDIK KNKNVTNRSK GTAEKLKPED ITQIQPQQLV LRLRSGEPQT FTLKFKRAED YPIDLYYLMD LSYSMKDDLE NVKSLGTDLM NEMRRITSDF RIGFGSFVEK TVMPYISTTP AKLRNPCTSE QNCTSPFSYK NVLSLTNKGE VFNELVGKQR ISGNLDSPEG GFDAIMQVAV CGSLIGWRNV TRLLVFSTDA GFHFAGDGKL GGIVLPNDGQ CHLENNMYTM SHYYDYPSIA HLVQKLSENN IQTIFAVTEE FQPVYKELKN LIPKSAVGTL SANSSNVIQL IIDAYNSLSS EVILENGKLS EGVTISYKSY CKNGVNGTGE NGRKCSNISI GDEVQFEISI TSNKCPKKDS DSFKIRPLGF TEEVEVILQY ICECECQSEG IPESPKCHEG NGTFECGACR CNEGRVGRHC ECSTDEVNSE DMDAYCRKEN SSEICSNNGE CVCGQCVCRK RDNTNEIYSG KFCECDNFNC DRSNGLICGG NGVCKCRVCE CNPNYTGSAC DCSLDTSTCE ASNGQICNGR GICECGVCKC TDPKFQGQTC EMCQTCLGVC AEHKECVQCR AFNKGEKKDT CTQECSYFNI TKVESRDKLP QPVQPDPVSH CKEKDVDDCW FYFTYSVNGN NEVMVHVVEN PECPTGPDII PIVAGVVAGI VLIGLALLLI WKLLMIIHDR REFAKFEKEK MNAKWDTQEN PIYKSPINNF KNPNYGRKAG L
32	CYBB	1	P04839	Entry version 213 (18 Sep 2019) Sequence version 2 (23 Jan 2007)	MGNWAVNEGL SIFVILVWLG LNVFLFVWYY RVYDIPPKFF YTRKLLGSAL ALARAPAACL NFNCMLILLP VCRNLLSFLR GSSACCSTRV RRQLDRNLTF HKMVAWMIAL HSAIHTIAHL FNVEWCVNAR VNNSDPYSVA LSELGDRQNE SYLNFARKRI KNPEGGLYLA VTLLAGITGV

【表Ｂ－５】

					VITLCLILII TSSTKTIRRS YFEVFWYTHH LFVIFFIGLA IHGAERIVRG QTAESLAVHN ITVCEQKISE WGKIKECPIP QFAGNPPMTW KWIVGPMFLY LCERLVRFWR SQQKVVITKV VTHPFKTIEL QMKKKGFKME VGQYIFVKCP KVSKLEWHPF TLTSAPEEDF FSIHIRIVGD WTEGLFNACG CDKQEFQDAW KLPKIAVDGP FGTASEDVFS YEVVMLVGAG IGVTPFASIL KSVWYKYCNN ATNLKLKKIY FYWLCRDTHA FEWFADLLQL LESQMQERNN AGFLSYNIYL TGWDESQANH FAVHHDEEKD VITGLKQKTL YGRPNWDNEF KTIASQHPNT RIGVFLCGPE ALAETLSKQS ISNSESGPRG VHFIFNKENF
33	SYK	1	P43405	Entry version 224 (18 Sep 2019) Sequence version 1 (01 Nov 1995)	MASSGMADSA NHLPFFFGNI TREEAEDYLV QGGMSDGLYL LRQSRNYLGG FALSVAHGRK AHHYTIEREL NGTYAIAGGR THASPADLCH YHSQESDGLV CLLKKPFNRP QGVQPKTGPF EDLKENLIRE YVKQTWNLQG QALEQAIISQ KPQLEKLIAT TAHEKMPWFH GKISREESEQ IVLIGSKTNG KFLIRARDNN GSYALCLLHE GKVLHYRIDK DKTGKLSIPE GKKFDTLWQL VEHYSYKADG LLRVLTVPCQ KIGTQGNVNF GGRPQLPGSH PATWSAGGII SRIKSYSFPK PGHRKSSPAQ GNRQESTVSF NPYEPELAPW AADKGPQREA LPMDTEVYES PYADPEEIRP KEVYLDRKLL TLEDKELGSG NFGTVKKGYY QMKKVVKTVA VKILKNEAND PALKDELLAE ANVMQQLDNP YIVRMIGICE AESWMLVMEM AELGPLNKYL QQNRHVKDKN IIELVHQVSM GMKYLEESNF VHRDLAARNV LLVTQHYAKI SDFGLSKALR ADENYYKAQT HGKWPVKWYA PECINYYKFS SKSDVWSFGV LMWEAFSYGQ KPYRGMKGSE VTAMLEKGER MGCPAGCPRE MYDLMNLCWT YDVENRPGFA AVELRLRNYY YDVVN
34	SYK	2	P43405-2	Entry version 224 (18 Sep 2019) Sequence version 1 (01 Nov 1995)	MASSGMADSA NHLPFFFGNI TREEAEDYLV QGGMSDGLYL LRQSRNYLGG FALSVAHGRK AHHYTIEREL NGTYAIAGGR THASPADLCH YHSQESDGLV CLLKKPFNRP QGVQPKTGPF EDLKENLIRE YVKQTWNLQG QALEQAIISQ KPQLEKLIAT

【表Ｂ－６】

					TAHEKMPWFH GKISREESEQ IVLIGSKTNG KFLIRARDNN GSYALCLLHE GKVLHYRIDK DKTGKLSIPE GKKFDTLWQL VEHYSYKADG LLRVLTVPCQ KIGTQGNVNF GGRPQLPGSH PASSPAQGNR QESTVSFNPY EPELAPWAAD KGPQREALPM DTEVYESPYA DPEEIRPKEV YLDRKLLTLE DKELGSGNFG TVKKGYYQMK KVVKTVAVKI LKNEANDPAL KDELLAEANV MQQLDNPYIV RMIGICEAES WMLVMEMAEL GPLNKYLQQN RHVKDKNIIE LVHQVSMGMK YLEESNFVHR DLAARNVLLV TQHYAKISDF GLSKALRADE NYYKAQTHGK WPVKWYAPEC INYYKFSSKS DVWSFGVLMW EAFSYGQKPY RGMKGSEVTA MLEKGERMGC PAGCPREMYD LMNLCWTYDV ENRPGFAAVE LRLRNYYYDV VN
35	DOCK8	1	Q8NF50	Entry version 160 (18 Sep 2019) Sequence version 3 (21 Aug 2007)	MATLPSAERR AFALKINRYS SAEIRKQFTL PPNLGQYHRQ SISTSGFPSL QLPQFYDPVE PVDFEGLLMT HLNSLDVQLA QELGDFTDDD LDVVFTPKEC RTLQPSLPEE GVELDPHVRD CVQTYIREWL IVNRKNQGSP EICGFKKTGS RKDFHKTLPK QTFESETLEC SEPAAQAGPR HLNVLCDVSG KGPVTACDFD LRSLQPDKRL ENLLQQVSAE DFEKQNEEAR RTNRQAELFA LYPSVDEEDA VEIRPVPECP KEHLGNRILV KLLTLKFEIE IEPLFASIAL YDVKERKKIS ENFHCDLNSD QFKGFLRAHT PSVAASSQAR SAVFSVTYPS SDIYLVVKIE KVLQQGEIGD CAEPYTVIKE SDGGKSKEKI EKLKLQAESF CQRLGKYRMP FAWAPISLSS FFNVSTLERE VTDVDSVVGR SSVGERRTLA QSRRLSERAL SLEENGVGSN FKTSTLSVSS FFKQEGDRLS DEDLFKFLAD YKRSSSLQRR VKSIPGLLRL EISTAPEIIN CCLTPEMLPV KPFPENRTRP HKEILEFPTR EVYVPHTVYR NLLYVYPQRL NFVNKLASAR NITIKIQFMC GEDASNAMPV IFGKSSGPEF LQEVYTAVTY HNKSPDFYEE VKIKLPAKLT VNHHLLFTFY HISCQQKQGA SVETLLGYSW LPILLNERLQ TGSYCLPVAL EKLPPNYSMH SAEKVPLQNP PIKWAEGHKG VFNIEVQAVS SVHTQDNHLE KFFTLCHSLE SQVTFPIRVL

【表Ｂ－７】

					DQKISEMALE	HELKLSIICL
					NSSRLEPLVL	FLHLVLDKLF
					QLSVQPMVIA	GQTANFSQFA
					FESVVAIANS	LHNSKDLSKD
					QHGRNCLLAS	YVHYVFRLPE
					VQRDVPKSGA	PTALLDPRSY
					HTYGRTSAAA	VSSKLLQARV
					MSSSNPDLAG	THSAADEEVK
					NIMSSKIADR	NCSRMSYYCS
					GSSDAPSSPA	APRPASKKHF
					HEELALQMVV	STGMVRETVF
					KYAWFFFELL	VKSMAQHVHN
					MDKRDSFRRT	RFSDRFMDDI
					TTIVNVVTSE	IAALLVKPQK
					ENEQAEKMNI	SLAFFLYDLL
					SLMDRGFVFN	LIRHYCSQLS
					AKLSNLPTLI	SMRLEFLRIL
					CSHEHYLNLN	LFFMNADTAP
					TSPCPSISSQ	NSSSCSSFQD
					QKIASMFDLT	SEYRQQHFLT
					GLLFTELAAA	LDAEGEGISK
					VQRKAVSAIH	SLLSSHDLDP
					RCVKPEVKVK	IAALYLPLVG
					IILDALPQLC	DFTVADTRRY
					RTSGSDEEQE	GAGAINQNVA
					LAIAGNNFNL	KTSGIVLSSL
					PYKQYNMLNA	DTTRNLMICF
					LWIMKNADQS	LIRKWIADLP
					STQLNRILDL	LFICVLCFEY
					KGKQSSDKVS	TQVLQKSRDV
					KARLEEALLR	GEGARGEMMR
					RRAPGNDRFP	GLNENLRWKK
					EQTHWRQANE	KLDKTKAELD
					QEALISGNLA	TEAHLIILDM
					QENIIQASSA	LDCKDSLLGG
					VLRVLVNSLN	CDQSTTYLTH
					CFATLRALIA	KFGDLLFEEE
					VEQCFDLCHQ	VLHHCSSSMD
					VTRSQACATL	YLLMRFSFGA
					TSNFARVKMQ	VTMSLASLVG
					RAPDFNEEHL	RRSLRTILAY
					SEEDTAMQMT	PFPTQVEELL
					CNLNSILYDT	VKMREFQEDP
					EMLMDLMYRI	AKSYQASPDL
					RLTWLQNMAE	KHTKKKCYTE
					AAMCLVHAAA	LVAEYLSMLE
					DHSYLPVGSV	SFQNISSNVL
					EESVVSEDTL	SPDEDGVCAG
					QYFTESGLVG	LLEQAAELFS
					TGGLYETVNE	VYKLVIPILE
					AHREFRKLTL	THSKLQRAFD
					SIVNKDHKRM	FGTYFRVGFF
					GSKFGDLDEQ	EFVYKEPAIT
					KLPEISHRLE	AFYGQCFGAE
					FVEVIKDSTP	VDKTKLDPNK
					AYIQITFVEP	YFDEYEMKDR
					VTYFEKNFNL	RRFMYTTPFT
					LEGRPRGELH	EQYRRNTVLT
					TMHAFPYIKT	RISVIQKEEF
					VLTPIEVAIE	DMKKKTLQLA
					VAINQEPPDA	KMLQMVLQGS
					VGATVNQGPL	EVAQVFLAEI

【表Ｂ－８】

					PADPKLYRHH NKLRLCFKEF IMRCGEAVEK NKRLITADQR EYQQELKKNY NKLKENLRPM IERKIPELYK PIFRVESQKR DSFHRSSFRK CETQLSQGS
36	DOCK8	2	Q8NF50-2	Entry version 160 (18 Sep 2019) Sequence version 3 (21 Aug 2007)	MATLPSAERR AFALKINRYS SAEIRKQFTL PPNLGQYHRQ SISTSGFPSL QLPQFYDPVE PVDFEGLLMT HLNSLDVQLA QELGDFTDDD LDVVFTPKEC RTLQPSLPEE GVELDPHVRD CVQTYIREWL IVNRKNQGSP EICGFKKTGS RKDFHKTLPK QTFESETLEC SEPAAQAGPR HLNVLCDVSG KGPVTACDFD LRSLQPDKRL ENLLQQVSAE DFEKQNEEAR RTNRQAELFA LYPSVDEEDA VEIRPVPECP KEHLGNRILV KLLTLKFEIE IEPLFASIAL YDVKERKKIS ENFHCDLNSD QFKGFLRAHT PSVAASSQAR SAVFSVTYPS SDIYLVVKIE KVLQQGEIGD CAEPYTVIKE SDGGKSKEKI EKLKLQAESF CQRLGKYRMP FAWAPISLSS FFNVSTLERE VTDVDSVVGR SSVGERRTLA QSRRLSERAL SLEENGVGSN FKTSTLSVSS FFKQEGDRLS DEDLFKFLAD YKRSSSLQRR VKSIPGLLRL EISTAPEIIN CCLTPEMLPV KPFPENRTRP HKEILEFPTR EVYVPHTVYR NLLYVYPQRL NFVNKLASAR NITIKIQFMC GEDASNAMPV IFGKSSGPEF LQEVYTAVTY HNKSPDFYEE VKIKLPAKLT VNHHLLFTFY HISCQQKQGA SVETLLGYSW LPILLNERLQ TGSYCLPVAL EKLPPNYSMH SAEKVPLQNP PIKWAEGHKG VFNIEVQAVS SVHTQDNHLE KFFTLCHSLE SQVTFPIRVL DQKISEMALE HELKLSIICL NSSRLEPLVL FLHLVLDKLF QLSVQPMVIA GQTANFSQFA FESVVAIANS LHNSKDLSKD QHGRNCLLAS YVHYVFRLPE VQRDVPKSGA PTALLDPRSY HTYGRTSAAA VSSKLLQARV MSSSNPDLAG THSAADEEVK NIMSSKHFHE ELALQMVVST GMVRETVFKY AWFFFELLVK SMAQHVHNMD KRDSFRRTRF SDRFMDDITT IVNVVTSEIA ALLVKPQKEN EQAEKMNISL AFFLYDLLSL MDRGFVFNLI RHYCSQLSAK LSNLPTLISM RLEFLRILCS HEHYLNLNLF FMNADTAPTS PCPSISSQNS SSCSSFQDQK IASMFDLTSE

【表 B － 9 】

					YRQQHFLTGL LFTELAAALD AEGEGISKVQ RKAVSAIHSL LSSHDLDPRC VKPEVKVKIA ALYLPLVGII LDALPQLCDF TVADTRRYRT SGSDEEQEGA GAINQNVALA IAGNNFNLKT SGIVLSSLPY KQYNMLNADT TRNLMICFLW IMKNADQSLI RKWIADLPST QLNRILDLLF ICVLCFEYKG KQSSDKVSTQ VLQKSRDVKA RLEEALLRGE GARGEMMRRR APGNDRFPGL NENLRWKKEQ THWRQANEKL DKTKAELDQE ALISGNLATE AHLIILDMQE NIIQASSALD CKDSLLGGVL RVLVNSLNCD QSTTYLTHCF ATLRALIAKF GDLLFEEEVE QCFDLCHQVL HHCSSSMDVT RSQACATLYL LMRFSFGATS NFARVKMQVT MSLASLVGRA PDFNEEHLRR SLRTILAYSE EDTAMQMTPF PTQVEELLCN LNSILYDTVK MREFQEDPEM LMDLMYRIAK SYQASPDLRL TWLQNMAEKH TKKKCYTEAA MCLVHAAALV AEYLSMLEDH SYLPVGSVSF QNISSNVLEE SVVSEDTLSP DEDGVCAGQY FTESGLVGLL EQAAELFSTG GLYETVNEVY KLVIPILEAH REFRKLTLTH SKLQRAFDSI VNKDHKRMFG TYFRVGFFGS KFGDLDEQEF VYKEPAITKL PEISHRLEAF YGQCFGAEFV EVIKDSTPVD KTKLDPNKAY IQITFVEPYF DEYEMKDRVT YFEKNFNLRR FMYTTPFTLE GRPRGELHEQ YRRNTVLTTM HAFPYIKTRI SVIQKEEFVL TPIEVAIEDM KKKTLQLAVA INQEPPDAKM LQMVLQGSVG ATVNQGPLEV AQVFLAEIPA DPKLYRHHNK LRLCFKEFIM RCGEAVEKNK RLITADQREY QQELKKNYNK LKENLRPMIE RKIPELYKPI FRVESQKRDS FHRSSFRKCE TQLSQGS
37	DOCK8	3	Q8NF50-3	Entry version 160 (18 Sep 2019) Sequence version 3 (21 Aug 2007)	MTHLNSLDVQ LAQELGDFTD DDLDVVFTPK ECRTLQPSLP EEGVELDPHV RDCVQTYIRE WLIVNRKNQG SPEICGFKKT GSRKDFHKTL PKQTFESETL ECSEPAAQAG PRHLNVLCDV SGKGPVTACD FDLRSLQPDK RLENLLQQVS AEDFEKQNEE ARRTNRQAEL FALYPSVDEE DAVEIRPVPE CPKEHLGNRI LVKLLTLKFE IEIEPLFASI ALYDVKERKK ISENFHCDLN SDQFKGFLRA HTPSVAASSQ ARSAVFSVTY PSSDIYLVVK

【表Ｂ－１０】

					IEKVLQQGEI	GDCAEPYTVI
					KESDGGKSKE	KIEKLKLQAE
					SFCQRLGKYR	MPFAWAPISL
					SSFFNVSTLE	REVTDVDSVV
					GRSSVGERRT	LAQSRRLSER
					ALSLEENGVG	SNFKTSTLSV
					SSFFKQEGDR	LSDEDLFKFL
					ADYKRSSSLQ	RRVKSIPGLL
					RLEISTAPEI	INCCLTPEML
					PVKPFPENRT	RPHKEILEFP
					TREVYVPHTV	YRNLLYVYPQ
					RLNFVNKLAS	ARNITIKIQF
					MCGEDASNAM	PVIFGKSSGP
					EFLQEVYTAV	TYHNKSPDFY
					EEVKIKLPAK	LTVNHHLLFT
					FYHISCQQKQ	GASVETLLGY
					SWLPILLNER	LQTGSYCLPV
					ALEKLPPNYS	MHSAEKVPLQ
					NPPIKWAEGH	KGVFNIEVQA
					VSSVHTQDNH	LEKFFTLCHS
					LESQVTFPIR	VLDQKISEMA
					LEHELKLSII	CLNSSRLEPL
					VLFLHLVLDK	LFQLSVQPMV
					IAGQTANFSQ	FAFESVVAIA
					NSLHNSKDLS	KDQHGRNCLL
					ASYVHYVFRL	PEVQRDVPKS
					GAPTALLDPR	SYHTYGRTSA
					AAVSSKLLQA	RVMSSSNPDL
					AGTHSAADEE	VKNIMSSKIA
					DRNCSRMSYY	CSGSSDAPSS
					PAAPRPASKK	HFHEELALQM
					VVSTGMVRET	VFKYAWFFFE
					LLVKSMAQHV	HNMDKRDSFR
					RTRFSDRFMD	DITTIVNVVT
					SEIAALLVKP	QKENEQAEKM
					NISLAFFLYD	LLSLMDRGFV
					FNLIRHYCSQ	LSAKLSNLPT
					LISMRLEFLR	ILCSHEHYLN
					LNLFFMNADT	APTSPCPSIS
					SQNSSSCSSF	QDQKIASMFD
					LTSEYRQQHF	LTGLLFTELA
					AALDAEGEGI	SKVQRKAVSA
					IHSLLSSHDL	DPRCVKPEVK
					VKIAALYLPL	VGIILDALPQ
					LCDFTVADTR	RYRTSGSDEE
					QEGAGAINQN	VALAIAGNNF
					NLKTSGIVLS	SLPYKQYNML
					NADTTRNLMI	CFLWIMKNAD
					QSLIRKWIAD	LPSTQLNRIL
					DLLFICVLCF	EYKGKQSSDK
					VSTQVLQKSR	DVKARLEEAL
					LRGEGARGEM	MRRRAPGNDR
					FPGLNENLRW	KKEQTHWRQA
					NEKLDKTKAE	LDQEALISGN
					LATEAHLIIL	DMQENIIQAS
					SALDCKDSLL	GGVLRVLVNS
					LNCDQSTTYL	THCFATLRAL
					IAKFGDLLFE	EEVEQCFDLC
					HQVLHHCSSS	MDVTRSQACA
					TLYLLMRFSF	GATSNFARVK
					MQVTMSLASL	VGRAPDFNEE
					HLRRSLRTIL	AYSEEDTAMQ

【表Ｂ－１１】

					MTPFPTQVEE LLCNLNSILY DTVKMREFQE DPEMLMDLMY RIAKSYQASP DLRLTWLQNM AEKHTKKKCY TEAAMCLVHA AALVAEYLSM LEDHSYLPVG SVSFQNISSN VLEESVVSED TLSPDEDGVC AGQYFTESGL VGLLEQAAEL FSTGGLYETV NEVYKLVIPI LEAHREFRKL TLTHSKLQRA FDSIVNKDHK RMFGTYFRVG FFGSKFGDLD EQEFVYKEPA ITKLPEISHR LEAFYGQCFG AEFVEVIKDS TPVDKTKLDP NKAYIQITFV EPYFDEYEMK DRVTYFEKNF NLRRFMYTTP FTLEGRPRGE LHEQYRRNTV LTTMHAFPYI KTRISVIQKE EFVLTPIEVA IEDMKKKTLQ LAVAINQEPP DAKMLQMVLQ GSVGATVNQG PLEVAQVFLA EIPADPKLYR HHNKLRLCFK EFIMRCGEAV EKNKRLITAD QREYQQELKK NYNKLKENLR PMIERKIPEL YKPIFRVESQ KRDSFHRSSF RKCETQLSQG S
38	DOCK8	4	Q8NF50-4	Entry version 160 (18 Sep 2019) Sequence version 3 (21 Aug 2007)	MTHLNSLDVQ LAQELGDFTD DDLDVVFTPK ECRTLQPSLP EEGVELDPHV RDCVQTYIRE WLIVNRKNQG SPEICGFKKT GSRKDFHKTL PKQTFESETL ECSEPAAQAG PRHLNVLCDV SGKGPVTACD FDLRSLQPDK RLENLLQQVS AEDFEKQNEE ARRTNRQAEL FALYPSVDEE DAVEIRPVPE CPKEHLGNRI LVKLLTLKFE IEIEPLFASI ALYDVKERKK ISENFHCDLN SDQFKGFLRA HTPSVAASSQ ARSAVFSVTY PSSDIYLVVK IEKVLQQGEI GDCAEPYTVI KESDGGKSKE KIEKLKLQAE SFCQRLGKYR MPFAWAPISL SSFFNVSTLE REVTDVDSVV GRSSVGERRT LAQSRRLSER ALSLEENGVG SNFKTSTLSV SSFFKQEGDR LSDEDLFKFL ADYKRSSSLQ RRVKSIPGLL RLEISTAPEI INCCLTPEML PVKPFPENRT RPHKEILEFP TREVYVPHTV YRNLLYVYPQ RLNFVNKLAS ARNITIKIQF MCGEDASNAM PVIFGKSSGP EFLQEVYTAV TYHNKSPDFY EEVKIKLPAK LTVNHHLLFT FYHISCQQKQ GASVETLLGY SWLPILLNER LQTGSYCLPV ALEKLPPNYS MHSAEKVPLQ NPPIKWAEGH KGVFNIEVQA VSSVHTQDNH LEKFFTLCHS LESQVTFPIR VLDQKISEMA

【表Ｂ－１２】

					LEHELKLSII	CLNSSRLEPL
					VLFLHLVLDK	LFQLSVQPMV
					IAGQTANFSQ	FAFESVVAIA
					NSLHNSKDLS	KDQHGRNCLL
					ASYVHYVFRL	PEVQRDVPKS
					GAPTALLDPR	SYHTYGRTSA
					AAVSSKLLQA	RVMSSSNPDL
					AGTHSAADEE	VKNIMSSKIA
					DRNCSRMSYY	CSGSSDAPSS
					PAAPRPASKK	HFHEELALQM
					VVSTGMVRET	VFKYAWFFFE
					LLVKSMAQHV	HNMDKRDSFR
					RTRFSDRFMD	DITTIVNVVT
					SEIAALLVKP	QKENEQAEKM
					NISLAFFLYD	LLSLMDRGFV
					FNLIRHYCSQ	LSAKLSNLPT
					LISMRLEFLR	ILCSHEHYLN
					LNLFFMNADT	APTSPCPSIS
					SQNSSSCSSF	QDQKIASMFD
					LTSEYRQQHF	LTGLLFTELA
					AALDAEGEGI	SKVQRKAVSA
					IHSLLSSHDL	DPRCVKPEVK
					VKIAALYLPL	VGIILDALPQ
					LCDFTVADTR	RYRTSGSDEE
					QEGAGAINQN	VALAIAGNNF
					NLKTSGIVLS	SLPYKQYNML
					NADTTRNLMI	CFLWIMKNAD
					QSLIRKWIAD	LPSTQLNRIL
					DLLFICVLCF	EYKGKQSSDK
					VSTQVLQKSR	DVKARLEEAL
					LRGEGARGEM	MRRRAPGNDR
					FPGLNENLRW	KKEQTHWRQA
					NEKLDKTKAE	LDQEALISGN
					LATEAHLIIL	DMQENIIQAS
					SALDCKDSLL	GGVLRVLVNS
					LNCDQSTTYL	THCFATLRAL
					IAKFGDLLFE	EEVEQCFDLC
					HQVLHHCSSS	MDVTRSQACA
					TLYLLMRFSF	GATSNFARVK
					MQVTMSLASL	VGRAPDFNEE
					HLRRSLRTIL	AYSEEDTAMQ
					MTPFPTQVEE	LLCNLNSILY
					DTVKMREFQE	DPEMLMDLMY
					RIAKSYQASP	DLRLTWLQNM
					AEKHTKKKCY	TEAAMCLVHA
					AALVAEYLSM	LEDHSYLPVG
					SVSFQNISSN	VLEESVVSED
					TLSPDEDGVC	AGQYFTESGL
					VGLLEQAAEL	FSTGGLYETV
					NEVYKLVIPI	LEAHREFRKL
					TLTHSKLQRA	FDSIVNKDHK
					RMFGTYFRVG	FFGSKFGDLD
					EQEFVYKEPA	ITKLPEISHR
					LEAFYGQCFG	AEFVEVIKDS
					TPVDKTKLDP	NKAYIQITFV
					EPYFDEYEMK	DRVTYFEKNF
					NLRRFMYTTP	FTLEGRPRGE
					LHEQYRRNTV	LTTMHAFPYI
					KTRISVIQKE	EFVLTPIEVA
					IEDMKKKTLQ	LAVAINQEPP
					DAKMLQMVLQ	GSVGATVNQG
					PLEVAQVFLA	EIPADPKLYR

【表Ｂ－１３】

					HHNKLRLCFK EFIMRCGEAV EKNKRLITAD QREYQQELKK NYNKLKENLR PMIERKIPEL YKPIFRVESQ KRDSFHRSSF RKCETQLSQG S
39	COMP	1	P49747	Entry version 195 (18 Sep 2019) Sequence version 2 (14 Oct 2008)	MVPDTACVLL LTLAALGASG QGQSPLGSDL GPQMLRELQE TNAALQDVRE LLRQQVREIT FLKNTVMECD ACGMQQSVRT GLPSVRPLLH CAPGFCFPGV ACIQTESGAR CGPCPAGFTG NGSHCTDVNE CNAHPCFPRV RCINTSPGFR CEACPPGYSG PTHQGVGLAF AKANKQVCTD INECETGQHN CVPNSVCINT RGSFQCGPCQ PGFVGDQASG CQRRAQRFCP DGSPSECHEH ADCVLERDGS RSCVCAVGWA GNGILCGRDT DLDGFPDEKL RCPERQCRKD NCVTVPNSGQ EDVDRDGIGD ACDPDADGDG VPNEKDNCPL VRNPDQRNTD EDKWGDACDN CRSQKNDDQK DTDQDGRGDA CDDDIDGDRI RNQADNCPRV PNSDQKDSDG DGIGDACDNC PQKSNPDQAD VDHDFVGDAC DSDQDQDGDG HQDSRDNCPT VPNSAQEDSD HDGQGDACDD DDDNDGVPDS RDNCRLVPNP GQEDADRDGV GDVCQDDFDA DKVVDKIDVC PENAEVTLTD FRAFQTVVLD PEGDAQIDPN WVVLNQGREI VQTMNSDPGL AVGYTAFNGV DFEGTFHVNT VTDDDYAGFI FGYQDSSSFY VVMWKQMEQT YWQANPFRAV AEPGIQLKAV KSSTGPGEQL RNALWHTGDT ESQVRLLWKD PRNVGWKDKK SYRWFLQHRP QVGYIRVRFY EGPELVADSN VVLDTTMRGG RLGVFCFSQE NIIWANLRYR CNDTIPEDYE THQLRQA
40	COMP	2	P49747-2	Entry version 195 (18 Sep 2019) Sequence version 2 (14 Oct 2008)	MVPDTACVLL LTLAALGASG QGQSPLGSDL GPQMLRELQE TNAALQDVRE LLRQQVREIT FLKNTVMECD ACGMQQSVRT GLPSVRPLLH CAPGFCFPGV ACIQTESGAR CGPCPAGFTG NGSHCTDVNE CETGQHNCVP NSVCINTRGS FQCGPCQPGF VGDQASGCQR RAQRFCPDGS PSECHEHADC VLERDGSRSC VCAVGWAGNG ILCGRDTDLD GFPDEKLRCP ERQCRKDNCV TVPNSGQEDV DRDGIGDACD PDADGDGVPN EKDNCPLVRN PDQRNTDEDK WGDACDNCRS QKNDDQKDTD QDGRGDACDD DIDGDRIRNQ ADNCPRVPNS

【表Ｂ－１４】

					DQKDSDGDGI GDACDNCPQK SNPDQADVDH DFVGDACDSD QDQDGDGHQD SRDNCPTVPN SAQEDSDHDG QGDACDDDDD NDGVPDSRDN CRLVPNPGQE DADRDGVGDV CQDDFDADKV VDKIDVCPEN AEVTLTDFRA FQTVVLDPEG DAQIDPNWVV LNQGREIVQT MNSDPGLAVG YTAFNGVDFE GTFHVNTVTD DDYAGFIFGY QDSSSFYVVM WKQMEQTYWQ ANPFRAVAEP GIQLKAVKSS TGPGEQLRNA LWHTGDTESQ VRLLWKDPRN VGWKDKKSYR WFLQHRPQVG YIRVRFYEGP ELVADSNVVL DTTMRGGRLG VFCFSQENII WANLRYRCND TIPEDYETHQ LRQA
41	ATG7	1	O95352	Entry version 168 (18 Sep 2019) Sequence version 1 (01 May 1999)	MAAATGDPGL SKLQFAPFSS ALDVGFWHEL TQKKLNEYRL DEAPKDIKGY YYNGDSAGLP ARLTLEFSAF DMSAPTPARC CPAIGTLYNT NTLESFKTAD KKLLLEQAAN EIWESIKSGT ALENPVLLNK FLLLTFADLK KYHFYYWFCY PALCLPESLP LIQGPVGLDQ RFSLKQIEAL ECAYDNLCQT EGVTALPYFL IKYDENMVLV SLLKHYSDFF QGQRTKITIG VYDPCNLAQY PGWPLRNFLV LAAHRWSSSF QSVEVVCFRD RTMQGARDVA HSIIFEVKLP EMAFSPDCPK AVGWEKNQKG GMGPRMVNLS ECMDPKRLAE SSVDLNLKLM CWRLVPTLDL DKVVSVKCLL LGAGTLGCNV ARTLMGWGVR HITFVDNAKI SYSNPVRQPL YEFEDCLGGG KPKALAAADR LQKIFPGVNA RGFNMSIPMP GHPVNFSSVT LEQARRDVEQ LEQLIESHDV VFLLMDTRES RWLPAVIAAS KRKLVINAAL GFDTFVVMRH GLKKPKQQGA GDLCPNHPVA SADLLGSSLF ANIPGYKLGC YFCNDVVAPG DSTRDRTLDQ QCTVSRPGLA VIAGALAVEL MVSVLQHPEG GYAIASSSDD RMNEPPTSLG LVPHQIRGFL SRFDNVLPVS LAFDKCTACS SKVLDQYERE GFNFLAKVFN SSHSFLEDLT GLTLLHQETQ AAEIWDMSDD ETI
42	ATG7	2	O95352-2	Entry version 168 (18 Sep 2019) Sequence	MAAATGDPGL SKLQFAPFSS ALDVGFWHEL TQKKLNEYRL DEAPKDIKGY YYNGDSAGLP ARLTLEFSAF DMSAPTPARC CPAIGTLYNT NTLESFKTAD

【表Ｂ－１５】

				version 1 (01 May 1999)	KKLLLEQAAN EIWESIKSGT ALENPVLLNK FLLLTFADLK KYHFYYWFCY PALCLPESLP LIQGPVGLDQ RFSLKQIEAL ECAYDNLCQT EGVTALPYFL IKYDENMVLV SLLKHYSDFF QGQRTKITIG VYDPCNLAQY PGWPLRNFLV LAAHRWSSSF QSVEVVCFRD RTMQGARDVA HSIIFEVKLP EMAFSPDCPK AVGWEKNQKG GMGPRMVNLS ECMDPKRLAE SSVDLNLKLM CWRLVPTLDL DKVVSVKCLL LGAGTLGCNV ARTLMGWGVR HITFVDNAKI SYSNPVRQPL YEFEDCLGGG KPKALAAADR LQKIFPGVNA RGFNMSIPMP GHPVNFSSVT LEQARRDVEQ LEQLIESHDV VFLLMDTRES RWLPAVIAAS KRKLVINAAL GFDTFVVMRH GLKKPKQQGA GDLCPNHPVA SADLLGSSLF ANIPGYKLGC YFCNDVVAPG DSTRDRTLDQ QCTVSRPGLA VIAGALAVEL MVSVLQHPEG GYAIASSSDD RMNEPPTSLG LVPHQVLDQY EREGFNFLAK VFNSSHSFLE DLTGLTLLHQ ETQAAEIWDM SDDETI
43	ATG7	3	O95352-3	Entry version 168 (18 Sep 2019) Sequence version 1 (01 May 1999)	MAAATGDPGL SKLQFAPFSS ALDVGFWHEL TQKKLNEYRL DEAPKDIKGY YYNGDSAGLP ARLTLEFSAF DMSAPTPARC CPAIGTLYNT NTLESFKTAD KKLLLEQAAN EIWESIKSGT ALENPVLLNK FLLLTFAIEA LECAYDNLCQ TEGVTALPYF LIKYDENMVL VSLLKHYSDF FQGQRTKITI GVYDPCNLAQ YPGWPLRNFL VLAAHRWSSS FQSVEVVCFR DRTMQGARDV AHSIIFEVKL PEMAFSPDCP KAVGWEKNQK GGMGPRMVNL SECMDPKRLA ESSVDLNLKL MCWRLVPTLD LDKVVSVKCL LLGAGTLGCN VARTLMGWGV RHITFVDNAK ISYSNPVRQP LYEFEDCLGG GKPKALAAAD RLQKIFPGVN ARGFNMSIPM PGHPVNFSSV TLEQARRDVE QLEQLIESHD VVFLLMDTRE SRWLPAVIAA SKRKLVINAA LGFDTFVVMR HGLKKPKQQG AGDLCPNHPV ASADLLGSSL FANIPGYKLG CYFCNDVVAP GDSTRDRTLD QQCTVSRPGL AVIAGALAVE LMVSVLQHPE GGYAIASSSD DRMNEPPTSL GLVPHQIRGF LSRFDNVLPV SLAFDKCTAC SSKIWDMSDD ETI

【表Ｂ－１６】

44	SLC2A1	1	P11166	Entry version 230 (18 Sep 2019) Sequence version 2 (03 Oct 2006)	MEPSSKKLTG RLMLAVGGAV LGSLQFGYNT GVINAPQKVI EEFYNQTWVH RYGESILPTT LTTLWSLSVA IFSVGGMIGS FSVGLFVNRF GRRNSMLMMN LLAFVSAVLM GFSKLGKSFE MLILGRFIIG VYCGLTTGFV PMYVGEVSPT ALRGALGTLH QLGIVVGILI AQVFGLDSIM GNKDLWPLLL SIIFIPALLQ CIVLPFCPES PRFLLINRNE ENRAKSVLKK LRGTADVTHD LQEMKEESRQ MMREKKVTIL ELFRSPAYRQ PILIAVVLQL SQQLSGINAV FYYSTSIFEK AGVQQPVYAT IGSGIVNTAF TVVSLFVVER AGRRTLHLIG LAGMAGCAIL MTIALALLEQ LPWMSYLSIV AIFGFVAFFE VGPGPIPWFI VAELFSQGPR PAAIAVAGFS NWTSNFIVGM CFQYVEQLCG PYVFIIFTVL LVLFFIFTYF KVPETKGRTF DEIASGFRQG GASQSDKTPE ELFHPLGADS QV
45	GZMK	1	P49863	Entry version 152 (18 Sep 2019) Sequence version 1 (01 Oct 1996)	MTKFSSFSLF FLIVGAYMTH VCFNMEIIGG KEVSPHSRPF MASIQYGGHH VCGGVLIDPQ WVLTAAHCQY RFTKGQSPTV VLGAHSLSKN EASKQTLEIK KFIPFSRVTS DPQSNDIMLV KLQTAAKLNK HVKMLHIRSK TSLRSGTKCK VTGWGATDPD SLRPSDTLRE VTVTVLSRKL CNSQSYYNGD PFITKDMVCA GDAKGQKDSC KGDSGGPLIC KGVFHAIVSG GHECGVATKP GIYTLLTKKY QTWIKSNLVP PHTN
46	S100A9	1	P06702	Entry version 218 (18 Sep 2019) Sequence version 1 (01 Jan 1988)	MTCKMSQLER NIETIINTFH QYSVKLGHPD TLNQGEFKEL VRKDLQNFLK KENKNEKVIE HIMEDLDTNA DKQLSFEEFI MLMARLTWAS HEKMHEGDEG PGHHHKPGLG EGTP
47	S100A8	1	P05109	Entry version 209 (18 Sep 2019) Sequence version 1 (01 Jan 1988)	MLTELEKALN SIIDVYHKYS LIKGNFHAVY RDDLKKLLET ECPQYIRKKG ADVWFKELDI NTDGAVNFQE FLILVIKMGV AAHKKSHEES HKE
48	ATM	1	Q13315	Entry version 236 (18 Sep 2019) Sequence version 4 (22 Jan 2014)	MSLVLNDLLI CCRQLEHDRA TERKKEVEKF KRLIRDPETI KHLDRHSDSK QGKYLNWDAV FRFLQKYIQK ETECLRIAKP NVSASTQASR QKKMQEISSL VKYFIKCANR RAPRLKCQEL LNYIMDTVKD SSNGAIYGAD CSNILLKDIL SVRKYWCEIS QQQWLELFSV YFRLYLKPSQ

【表Ｂ－１７】

					DVHRVLVARI IHAVTKGCCS
					QTDGLNSKFL DFFSKAIQCA
					RQEKSSSGLN HILAALTIFL
					KTLAVNFRIR VCELGDEILP
					TLLYIWTQHR LNDSLKEVII
					ELFQLQIYIH HPKGAKTQEK
					GAYESTKWRS ILYNLYDLLV
					NEISHIGSRG KYSSGFRNIA
					VKENLIELMA DICHQVFNED
					TRSLEISQSY TTTQRESSDY
					SVPCKRKKIE LGWEVIKDHL
					QKSQNDFDLV PWLQIATQLI
					SKYPASLPNC ELSPLLMILS
					QLLPQQRHGE RTPYVLRCLT
					EVALCQDKRS NLESSQKSDL
					LKLWNKIWCI TFRGISSEQI
					QAENFGLLGA IIQGSLVEVD
					REFWKLFTGS ACRPSCPAVC
					CLTLALTTSI VPGTVKMGIE
					QNMCEVNRSF SLKESIMKWL
					LFYQLEGDLE NSTEVPPILH
					SNFPHLVLEK ILVSLTMKNC
					KAAMNFFQSV PECEHHQKDK
					EELSFSEVEE LFLQTTFDKM
					DFLTIVRECG IEKHQSSIGF
					SVHQNLKESL DRCLLGLSEQ
					LLNNYSSEIT NSETLVRCSR
					LLVGVLGCYC YMGVIAEEEA
					YKSELFQKAK SLMQCAGESI
					TLFKNKTNEE FRIGSLRNMM
					QLCTRCLSNC TKKSPNKIAS
					GFFLRLLTSK LMNDIADICK
					SLASFIKKPF DRGEVESMED
					DTNGNLMEVE DQSSMNLFND
					YPDSSVSDAN EPGESQSTIG
					AINPLAEEYL SKQDLLFLDM
					LKFLCLCVTT AQTNTVSFRA
					ADIRRKLLML IDSSTLEPTK
					SLHLHMYLML LKELPGEEYP
					LPMEDVLELL KPLSNVCSLY
					RRDQDVCKTI LNHVLHVVKN
					LGQSNMDSEN TRDAQGQFLT
					VIGAFWHLTK ERKYIFSVRM
					ALVNCLKTLL EADPYSKWAI
					LNVMGKDFPV NEVFTQFLAD
					NHHQVRMLAA ESINRLFQDT
					KGDSSRLLKA LPLKLQQTAF
					ENAYLKAQEG MREMSHSAEN
					PETLDEIYNR KSVLLTLIAV
					VLSCSPICEK QALFALCKSV
					KENGLEPHLV KKVLEKVSET
					FGYRRLEDFM ASHLDYLVLE
					WLNLQDTEYN LSSFPFILLN
					YTNIEDFYRS CYKVLIPHLV
					IRSHFDEVKS IANQIQEDWK
					SLLTDCFPKI LVNILPYFAY
					EGTRDSGMAQ QRETATKVYD
					MLKSENLLGK QIDHLFISNL
					PEIVVELLMT LHEPANSSAS
					QSTDLCDFSG DLDPAPNPPH
					FPSHVIKATF AYISNCHKTK
					LKSILEILSK SPDSYQKILL

【表Ｂ－１８】

					AICEQAAETN	NVYKKHRILK
					IYHLFVSLLL	KDIKSGLGGA
					WAFVLRDVIY	TLIHYINQRP
					SCIMDVSLRS	FSLCCDLLSQ
					VCQTAVTYCK	DALENHLHVI
					VGTLIPLVYE	QVEVQKQVLD
					LLKYLVIDNK	DNENLYITIK
					LLDPFPDHVV	FKDLRITQQK
					IKYSRGPFSL	LEEINHFLSV
					SVYDALPLTR	LEGLKDLRRQ
					LELHKDQMVD	IMRASQDNPQ
					DGIMVKLVVN	LLQLSKMAIN
					HTGEKEVLEA	VGSCLGEVGP
					IDFSTIAIQH	SKDASYTKAL
					KLFEDKELQW	TFIMLTYLNN
					TLVEDCVKVR	SAAVTCLKNI
					LATKTGHSFW	EIYKMTTDPM
					LAYLQPFRTS	RKKFLEVPRF
					DKENPFEGLD	DINLWIPLSE
					NHDIWIKTLT	CAFLDSGGTK
					CEILQLLKPM	CEVKTDFCQT
					VLPYLIHDIL	LQDTNESWRN
					LLSTHVQGFF	TSCLRHFSQT
					SRSTTPANLD	SESEHFFRCC
					LDKKSQRTML	AVVDYMRRQK
					RPSSGTIFND	AFWLDLNYLE
					VAKVAQSCAA	HFTALLYAEI
					YADKKSMDDQ	EKRSLAFEEG
					SQSTTISSLS	EKSKEETGIS
					LQDLLLEIYR	SIGEPDSLYG
					CGGGKMLQPI	TRLRTYEHEA
					MWGKALVTYD	LETAIPSSTR
					QAGIIQALQN	LGLCHILSVY
					LKGLDYENKD	WCPELEELHY
					QAAWRNMQWD	HCTSVSKEVE
					GTSYHESLYN	ALQSLRDREF
					STFYESLKYA	RVKEVEEMCK
					RSLESVYSLY	PTLSRLQAIG
					ELESIGELFS	RSVTHRQLSE
					VYIKWQKHSQ	LLKDSDFSFQ
					EPIMALRTVI	LEILMEKEMD
					NSQRECIKDI	LTKHLVELSI
					LARTFKNTQL	PERAIFQIKQ
					YNSVSCGVSE	WQLEEAQVFW
					AKKEQSLALS	ILKQMIKKLD
					ASCAANNPSL	KLTYTECLRV
					CGNWLAETCL	ENPAVIMQTY
					LEKAVEVAGN	YDGESSDELR
					NGKMKAFLSL	ARFSDTQYQR
					IENYMKSSEF	ENKQALLKRA
					KEEVGLLREH	KIQTNRYTVK
					VQRELELDEL	ALRALKEDRK
					RFLCKAVENY	INCLLSGEEH
					DMWVFRLCSL	WLENSGVSEV
					NGMMKRDGMK	IPTYKFLPLM
					YQLAARMGTK	MMGGLGFHEV
					LNNLISRISM	DHPHHTLFII
					LALANANRDE	FLTKPEVARR
					SRITKNVPKQ	SSQLDEDRTE
					AANRIICTIR	SRRPQMVRSV
					EALCDAYIIL	ANLDATQWKT
					QRKGINIPAD	QPITKLKNLE

【表Ｂ－１９】

					DVVVPTMEIK VDHTGEYGNL VTIQSFKAEF RLAGGVNLPK IIDCVGSDGK ERRQLVKGRD DLRQDAVMQQ VFQMCNTLLQ RNTETRKRKL TICTYKVVPL SQRSGVLEWC TGTVPIGEFL VNNEDGAHKR YRPNDFSAFQ CQKKMMEVQK KSFEEKYEVF MDVCQNFQPV FRYFCMEKFL DPAIWFEKRL AYTRSVATSS IVGYILGLGD RHVQNILINE QSAELVHIDL GVAFEQGKIL PTPETVPFRL TRDIVDGMGI TGVEGVFRRC CEKTMEVMRN SQETLLTIVE VLLYDPLFDW TMNPLKALYL QQRPEDETEL HPTLNADDQE CKRNLSDIDQ SFNKVAERVL MRLQEKLKGV EEGTVLSVGG QVNLLIQQAI DPKNLSRLFP GWKAWV
49	IKBKB	1	O14920	Entry version 217 (18 Sep 2019) Sequence version 1 (01 Jan 1998)	MSWSPSLTTQ TCGAWEMKER LGTGGFGNVI RWHNQETGEQ IAIKQCRQEL SPRNRERWCL EIQIMRRLTH PNVVAARDVP EGMQNLAPND LPLLAMEYCQ GGDLRKYLNQ FENCCGLREG AILTLLSDIA SALRYLHENR IIHRDLKPEN IVLQQGEQRL IHKIIDLGYA KELDQGSLCT SFVGTLQYLA PELLEQQKYT VTVDYWSFGT LAFECITGFR PFLPNWQPVQ WHSKVRQKSE VDIVVSEDLN GTVKFSSSLP YPNNLNSVLA ERLEKWLQLM LMWHPRQRGT DPTYGPNGCF KALDDILNLK LVHILNMVTG TIHTYPVTED ESLQSLKARI QQDTGIPEED QELLQEAGLA LIPDKPATQC ISDGKLNEGH TLDMDLVFLF DNSKITYETQ ISPRPQPESV SCILQEPKRN LAFFQLRKVW GQVWHSIQTL KEDCNRLQQG QRAAMMNLLR NNSCLSKMKN SMASMSQQLK AKLDFFKTSI QIDLEKYSEQ TEFGITSDKL LLAWREMEQA VELCGRENEV KLLVERMMAL QTDIVDLQRS PMGRKQGGTL DDLEEQAREL YRRLREKPRD QRTEGDSQEM VRLLLQAIQS FEKKVRVIYT QLSKTVVCKQ KALELLPKVE EVVSLMNEDE KTVVRLQEKR QKELWNLLKI ACSKVRGPVS GSPDSMNASR LSQPGQLMSQ PSTASNSLPE PAKKSEELVA EAHNLCTLLE NAIQDTVREQ DQSFTALDWS WLQTEEEEHS CLEQAS
50	IKBKB	2	O14920-2	Entry version 217 (18 Sep 2019) Sequence	MFSGGCHSPG FGRPSPAFPA PGSPPPAPRP CRQETGEQIA IKQCRQELSP RNRERWCLEI QIMRRLTHPN VVAARDVPEG

【表Ｂ－２０】

				version 1 (01 Jan 1998)	MQNLAPNDLP LLAMEYCQGG DLRKYLNQFE NCCGLREGAI LTLLSDIASA LRYLHENRII HRDLKPENIV LQQGEQRLIH KIIDLGYAKE LDQGSLCTSF VGTLQYLAPE LLEQQKYTVT VDYWSFGTLA FECITGFRPF LPNWQPVQWH SKVRQKSEVD IVVSEDLNGT VKFSSSLPYP NNLNSVLAER LEKWLQLMLM WHPRQRGTDP TYGPNGCFKA LDDILNLKLV HILNMVTGTI HTYPVTEDES LQSLKARIQQ DTGIPEEDQE LLQEAGLALI PDKPATQCIS DGKLNEGHTL DMDLVFLFDN SKITYETQIS PRPQPESVSC ILQEPKRNLA FFQLRKVWGQ VWHSIQTLKE DCNRLQQGQR AAMMNLLRNN SCLSKMKNSM ASMSQQLKAK LDFFKTSIQI DLEKYSEQTE FGITSDKLLL AWREMEQAVE LCGRENEVKL LVERMMALQT DIVDLQRSPM GRKQGGTLDD LEEQARELYR RLREKPRDQR TEGDSQEMVR LLLQAIQSFE KKVRVIYTQL SKTVVCKQKA LELLPKVEEV VSLMNEDEKT VVRLQEKRQK ELWNLLKIAC SKVRGPVSGS PDSMNASRLS QPGQLMSQPS TASNSLPEPA KKSEELVAEA HNLCTLLENA IQDTVREQDQ SFTALDWSWL QTEEEEHSCL EQAS
51	IKBKB	3	O14920-3	Entry version 217 (18 Sep 2019) Sequence version 1 (01 Jan 1998)	MSWSPSLTTQ TCGAWEMKER LGTGGFGNVI RWHNQETGEQ IAIKQCRQEL SPRNRERWCL EIQIMRRLTH PNVVAARDVP EGMQNLAPND LPLLAMEYCQ GGDLRKYLNQ FENCCGLREG AILTLLSDIA SALRYLHENR IIHRDLKPEN IVLQQGEQRL IHKIIDLGYA KELDQGSLCT SFVGTLQYLA PELLEQQKYT VTVDYWSFGT LAFECITGFR PFLPNWQPVQ CVRMWPGTVA HSCNPSTLGG RGRWIS
52	IKBKB	4	O14920-4	Entry version 217 (18 Sep 2019) Sequence version 1 (01 Jan 1998)	MSSDGTIRLT HPNVVAARDV PEGMQNLAPN DLPLLAMEYC QGGDLRKYLN QFENCCGLRE GAILTLLSDI ASALRYLHEN RIIHRDLKPE NIVLQQGEQR LIHKIIDLGY AKELDQGSLC TSFVGTLQYL APELLEQQKY TVTVDYWSFG TLAFECITGF RPFLPNWQPV QWHSKVRQKS EVDIVVSEDL NGTVKFSSSL PYPNNLNSVL AERLEKWLQL MLMWHPRQRG TDPTYGPNGC FKALDDILNL KLVHILNMVT GTIHTYPVTE DESLQSLKAR

【表Ｂ－２１】

					IQQDTGIPEE DQELLQEAGL ALIPDKPATQ CISDGKLNEG HTLDMDLVFL FDNSKITYET QISPRPQPES VSCILQEPKR NLAFFQLRKV WGQVWHSIQT LKEDCNRLQQ GQRAAMMNLL RNNSCLSKMK NSMASMSQQL KAKLDFFKTS IQIDLEKYSE QTEFGITSDK LLLAWREMEQ AVELCGRENE VKLLVERMMA LQTDIVDLQR SPMGRKQGGT LDDLEEQARE LYRRLREKPR DQRTEGDSQE MVRLLLQAIQ SFEKKVRVIY TQLSKTVVCK QKALELLPKV EEVVSLMNED EKTVVRLQEK RQKELWNLLK IACSKVRGPV SGSPDSMNAS RLSQPGQLMS QPSTASNSLP EPAKKSEELV AEAHNLCTLL ENAIQDTVRE QDQSFTALDW SWLQTEEEEH SCLEQAS
53	BCAP31	1	P51572	Entry version 186 (18 Sep 2019) Sequence version 3 (23 Jan 2007)	MSLQWTAVAT FLYAEVFVVL LLCIPFISPK RWQKIFKSRL VELLVSYGNT FFVVLIVILV LLVIDAVREI RKYDDVTEKV NLQNNPGAME HFHMKLFRAQ RNLYIAGFSL LLSFLLRRLV TLISQQATLL ASNEAFKKQA ESASEAAKKY MEENDQLKKG AAVDGGKLDV GNAEVKLEEE NRSLKADLQK LKDELASTKQ KLEKAENQVL AMRKQSEGLT KEYDRLLEEH AKLQAAVDGP MDKKEE
54	BCAP31	2	P51572-2	Entry version 186 (18 Sep 2019) Sequence version 3 (23 Jan 2007)	MGAEASSSWC PGTALPEERL SVKRASEISG FLGQGSSGEA ALDVLTHVLE GAGNKLTSSC GKPSSNRMSL QWTAVATFLY AEVFVVLLLC IPFISPKRWQ KIFKSRLVEL LVSYGNTFFV VLIVILVLLV IDAVREIRKY DDVTEKVNLQ NNPGAMEHFH MKLFRAQRNL YIAGFSLLLS FLLRRLVTLI SQQATLLASN EAFKKQAESA SEAAKKYMEE NDQLKKGAAV DGGKLDVGNA EVKLEEENRS LKADLQKLKD ELASTKQKLE KAENQVLAMR KQSEGLTKEY DRLLEEHAKL QAAVDGPMDK KEE
55	TAPBP	1	O15533	Entry version 190 (18 Sep 2019) Sequence version 1 (01 Jan 1998)	MKSLSLLLAV ALGLATAVSA GPAVIECWFV EDASGKGLAK RPGALLLRQG PGEPPPRPDL DPELYLSVHD PAGALQAAFR RYPRGAPAPH CEMSRFVPLP ASAKWASGLT PAQNCPRALD GAWLMVSISS PVLSLSSLLR PQPEPQQEPV LITMATVVLT VLTHTPAPRV RLGQDALLDL SFAYMPPTSE AASSLAPGPP PFGLEWRRQH LGKGHLLLAA TPGLNGQMPA AQEGAVAFAA

【表Ｂ－２２】

					WDDDEPWGPW TGNGTFWLPR VQPFQEGTYL ATIHLPYLQG QVTLELAVYK PPKVSLMPAT LARAAPGEAP PELLCLVSHF YPSGGLEVEW ELRGGPGGRS QKAEGQRWLS ALRHHSDGSV SLSGHLQPPP VTTEQHGARY ACRIHHPSLP ASGRSAEVTL EVAGLSGPSL EDSVGLFLSA FLLLGLFKAL GWAAVYLSTC KDSKKKAE
56	TAPBP	2	O15533-2	Entry version 190 (18 Sep 2019) Sequence version 1 (01 Jan 1998)	MKSLSLLLAV ALGLATAVSA GPAVIECWFV EDASGKGLAK RPGALLLRQG PGEPPPRPDL DPELYLSVHD PAGALQAAFR RYPRGAPAPH CEMSRFVPLP ASAKWASGLT PAQNCPRALD GAWLMVSISS PVLSLSSLLR PQPEPQQEPV LITMATVVLT VLTHTPAPRV RLGQDALLDL SFAYMPPTSE AASSLAPGPP PFGLEWRRQH LGKGHLLLAA TPGLNGQMPA AQEGAVAFAA WDDDEPWGPW TGNGTFWLPR VQPFQEGTYL ATIHLPYLQG QVTLELAVYK PPKVSLMPAT LARAAPGEAP PELLCLVSHF YPSGGLEVEW ELRGGPGGRS QKAEGQRWLS ALRHHSDGSV SLSGHLQPPP VTTEQHGARY ACRIHHPSLP ASGRSAEVTL EVAGKSWELC GI
57	TAPBP	3	O15533-3	Entry version 190 (18 Sep 2019) Sequence version 1 (01 Jan 1998)	MKSLSLLLAV ALGLATAVSA GPAVIECWFV EDASGKGLAK RPGALLLRQG PGEPPPRPDL DPELYLSVHD PAGALQAAFR RYPRGAPAPH CEMSRFVPLP ASAKWASGLT PAQNCPRALD GAWLMVSISS PVLSLSSLLR PQPEPQQEPV LITMATVVLT VLTHTPAPRV RLGQDALLDL SFAYMPPTSE AASSLAPGPP PFGLEWRRQH LGKGHLLLAA TPGLNGQMPA AQEGAVAFAA WDDDEPWGPW TGNGTFWLPR VQPFQEGTYL ATIHLPYLQG QVTLELAVYK PPKVSLMPAT LARAAPGEAP PELLCLVSHF YPSGGLEVEW ELRGGPGGRS QKAEGQRWLS ALRHHSDGSV SLSGHLQPPP VTTEQHGARY ACRIHHPSLP ASGRSAEVTL EVAGLSGPSL EDSVGLFLSA FLLLGLFKAL GWAAVYLSTC KDSKKVQCST SLYLSLVTLS PHPISKPMEG GCWCGRQNLG LEFTLIWVKT WHYILTVGLF EHAT
58	TAPBP	4	O15533-4	Entry version 190 (18 Sep 2019)	MKSLSLLLAV ALGLATAVSA GPAVIECWFV EDASGKGLAK RPGALLLRQG PGEPPPRPDL

【表Ｂ－２３】

				Sequence version 1 (01 Jan 1998)	DPELYLSVHV VLTVLTHTPA PRVRLGQDAL LDLSFAYMPP TSEAASSLAP GPPPFGLEWR RQHLGKGHLL LAATPGLNGQ MPAAQEGAVA FAAWDDDEPW GPWTGNGTFW LPRVQPFQEG TYLATIHLPY LQGQVTLELA VYKPPKVSLM PATLARAAPG EAPPELLCLV SHFYPSGGLE VEWELRGGPG GRSQKAEGQR WLSALRHHSD GSVSLSGHLQ PPPVTTEQHG ARYACRIHHP SLPASGRSAE VTLEVAGLSG PSLEDSVGLF LSAFLLLGLF KALGWAAVYL STCKDSKKKA E
59	PPP3CB	1	P16298	Entry version 166 (18 Sep 2019) Sequence version 2 (01 Feb 2005)	MAAPEPARAA PPPPPPPPPP PGADRVVKAV PFPPTHRLTS EEVFDLDGIP RVDVLKNHLV KEGRVDEEIA LRIINEGAAI LRREKTMIEV EAPITVCGDI HGQFFDLMKL FEVGGSPANT RYLFLGDYVD RGYFSIECVL YLWVLKILYP STLFLLRGNH ECRHLTEYFT FKQECKIKYS ERVYEACMEA FDSLPLAALL NQQFLCVHGG LSPEIHTLDD IRRLDRFKEP PAFGPMCDLL WSDPSEDFGN EKSQEHFSHN TVRGCSYFYN YPAVCEFLQN NNLLSIIRAH EAQDAGYRMY RKSQTTGFPS LITIFSAPNY LDVYNNKAAV LKYENNVMNI RQFNCSPHPY WLPNFMDVFT WSLPFVGEKV TEMLVNVLSI CSDDELMTEG EDQFDGSAAA RKEIIRNKIR AIGKMARVFS VLREESESVL TLKGLTPTGM LPSGVLAGGR QTLQSATVEA IEAEKAIRGF SPPHRICSFE EAKGLDRINE RMPPRKDAVQ QDGFNSLNTA HATENHGTGN HTAQ
60	PPP3CB	2	P16298-2	Entry version 166 (18 Sep 2019) Sequence version 2 (01 Feb 2005)	MAAPEPARAA PPPPPPPPPP PGADRVVKAV PFPPTHRLTS EEVFDLDGIP RVDVLKNHLV KEGRVDEEIA LRIINEGAAI LRREKTMIEV EAPITVCGDI HGQFFDLMKL FEVGGSPANT RYLFLGDYVD RGYFSIEHVL GTEDISINPH NNINECVLYL WVLKILYPST LFLLRGNHEC RHLTEYFTFK QECKIKYSER VYEACMEAFD SLPLAALLNQ QFLCVHGGLS PEIHTLDDIR RLDRFKEPPA FGPMCDLLWS DPSEDFGNEK SQEHFSHNTV RGCSYFYNYP AVCEFLQNNN LLSIIRAHEA QDAGYRMYRK SQTTGFPSLI TIFSAPNYLD VYNNKAAVLK YENNVMNIRQ

【表Ｂ－２４】

					FNCSPHPYWL PNFMDVFTWS LPFVGEKVTE MLVNVLSICS DDELMTEGED QFDGSAAARK EIIRNKIRAI GKMARVFSVL REESESVLTL KGLTPTGMLP SGVLAGGRQT LQSGNDVMQL AVPQMDWGTP HSFANNSHNA CREFLLFFSS CLSS
61	PPP3CB	3	P16298-3	Entry version 166 (18 Sep 2019) Sequence version 2 (01 Feb 2005)	MAAPEPARAA PPPPPPPPPP PGADRVVKAV PFPPTHRLTS EEVFDLDGIP RVDVLKNHLV KEGRVDEEIA LRIINEGAAI LRREKTMIEV EAPITVCGDI HGQFFDLMKL FEVGGSPANT RYLFLGDYVD RGYFSIECVL YLWVLKILYP STLFLLRGNH ECRHLTEYFT FKQECKIKYS ERVYEACMEA FDSLPLAALL NQQFLCVHGG LSPEIHTLDD IRRLDRFKEP PAFGPMCDLL WSDPSEDFGN EKSQEHFSHN TVRGCSYFYN YPAVCEFLQN NNLLSIIRAH EAQDAGYRMY RKSQTTGFPS LITIFSAPNY LDVYNNKAAV LKYENNVMNI RQFNCSPHPY WLPNFMDVFT WSLPFVGEKV TEMLVNVLSI CSDDELMTEG EDQFDVGSAA ARKEIIRNKI RAIGKMARVF SVLREESESV LTLKGLTPTG MLPSGVLAGG RQTLQSAIRG FSPPHRICSF EEAKGLDRIN ERMPPRKDAV QQDGFNSLNT AHATENHGTG NHTAQ
62	PPP3CB	4	P16298-4	Entry version 166 (18 Sep 2019) Sequence version 2 (01 Feb 2005)	MAAPEPARAA PPPPPPPPPP PGADRVVKAV PFPPTHRLTS EEVFDLDGIP RVDVLKNHLV KEGRVDEEIA LRIINEGAAI LRREKTMIEV EAPITVCGDI HGQFFDLMKL FEVGGSPANT RYLFLGDYVD RGYFSIECVL YLWVLKILYP STLFLLRGNH ECRHLTEYFT FKQECKIKYS ERVYEACMEA FDSLPLAALL NQQFLCVHGG LSPEIHTLDD IRRLDRFKEP PAFGPMCDLL WSDPSEDFGN EKSQEHFSHN TVRGCSYFYN YPAVCEFLQN NNLLSIIRAH EAQDAGYRMY RKSQTTGFPS LITIFSAPNY LDVYNNKAAV LKYENNVMNI RQFNCSPHPY WLPNFMDVFT WSLPFVGEKV TEMLVNVLSI CSDDELMTEG EDQFDVGSAA ARKEIIRNKI RAIGKMARVF SVLREESESV LTLKGLTPTG MLPSGVLAGG RQTLQSATVE AIEAEKAIRG FSPPHRICSF EEAKGLDRIN ERMPPRKDAV QQDGFNSLNT AHATENHGTG NHTAQ

【表Ｂ－２５】

63	ANXA1	1	P04083	Entry version 244 (18 Sep 2019) Sequence version 2 (23 Jan 2007)	MAMVSEFLKQ AWFIENEEQE YVQTVKSSKG GPGSAVSPYP TFNPSSDVAA LHKAIMVKGV DEATIIDILT KRNNAQRQQI KAAYLQETGK PLDETLKKAL TGHLEEVVLA LLKTPAQFDA DELRAAMKGL GTDEDTLIEI LASRTNKEIR DINRVYREEL KRDLAKDITS DTSGDFRNAL LSLAKGDRSE DFGVNEDLAD SDARALYEAG ERRKGTDVNV FNTILTTRSY PQLRRVFQKY TKYSKHDMNK VLDLELKGDI EKCLTAIVKC ATSKPAFFAE KLHQAMKGVG TRHKALIRIM VSRSEIDMND IKAFYQKMYG ISLCQAILDE TKGDYEKILV ALCGGN
64	PERM	1	P05164	Entry version 221 (18 Sep 2019) Sequence version 1 (13 Aug 1987)	MGVPFFSSLR CMVDLGPCWA GGLTAEMKLL LALAGLLAIL ATPQPSEGAA PAVLGEVDTS LVLSSMEEAK QLVDKAYKER RESIKQRLRS GSASPMELLS YFKQPVAATR TAVRAADYLH VALDLLERKL RSLWRRPFNV TDVLTPAQLN VLSKSSGCAY QDVGVTCPEQ DKYRTITGMC NNRRSPTLGA SNRAFVRWLP AEYEDGFSLP YGWTPGVKRN GFPVALARAV SNEIVRFPTD QLTPDQERSL MFMQWGQLLD HDLDFTPEPA ARASFVTGVN CETSCVQQPP CFPLKIPPND PRIKNQADCI PFFRSCPACP GSNITIRNQI NALTSFVDAS MVYGSEEPLA RNLRNMSNQL GLLAVNQRFQ DNGRALLPFD NLHDDPCLLT NRSARIPCFL AGDTRSSEMP ELTSMHTLLL REHNRLATEL KSLNPRWDGE RLYQEARKIV GAMVQIITYR DYLPLVLGPT AMRKYLPTYR SYNDSVDPRI ANVFTNAFRY GHTLIQPFMF RLDNRYQPME PNPRVPLSRV FFASWRVVLE GGIDPILRGL MATPAKLNRQ NQIAVDEIRE RLFEQVMRIG LDLPALNMQR SRDHGLPGYN AWRRFCGLPQ PETVGQLGTV LRNLKLARKL MEQYGTPNNI DIWMGGVSEP LKRKGRVGPL LACIIGTQFR KLRDGDRFWW ENEGVFSMQQ RQALAQISLP RIICDNTGIT TVSKNNIFMS NSYPRDFVNC STLPALNLAS WREAS
65	PERM	2	P05164-2	Entry version 221 (18 Sep 2019) Sequence	MELLSYFKQP VAATRTAVRA ADYLHVALDL LERKLRSLWR RPFNVTDVLT PAQLNVLSKS SGCAYQDVGV TCPEQDKYRT

【表Ｂ－２６】

				version 1 (13 Aug 1987)	ITGMCNNRRS PTLGASNRAF VRWLPAEYED GFSLPYGWTP GVKRNGFPVA LARAVSNEIV RFPTDQLTPD QERSLMFMQW GQLLDHDLDF TPEPAARASF VTGVNCETSC VQQPPCFPLK IPPNDPRIKN QADCIPFFRS CPACPGSNIT IRNQINALTS FVDASMVYGS EEPLARNLRN MSNQLGLLAV NQRFQDNGRA LLPFDNLHDD PCLLTNRSAR IPCFLAGDTR SSEMPELTSM HTLLLREHNR LATELKSLNP RWDGERLYQE ARKIVGAMVQ IITYRDYLPL VLGPTAMRKY LPTYRSYNDS VDPRIANVFT NAFRYGHTLI QPFMFRLDNR YQPMEPNPRV PLSRVFFASW RVVLEGGIDP ILRGLMATPA KLNRQNQIAV DEIRERLFEQ VMRIGLDLPA LNMQRSRDHG LPGYNAWRRF CGLPQPETVG QLGTVLRNLK LARKLMEQYG TPNNIDIWMG GVSEPLKRKG RVGPLLACII GTQFRKLRDG DRFWWENEGV FSMQQRQALA QISLPRIICD NTGITTVSKN NIFMSNSYPR DFVNCSTLPA LNLASWREAS
66	PERM	3	P05164-3	Entry version 221 (18 Sep 2019) Sequence version 1 (13 Aug 1987)	MGVPFFSSLR CMVDLGPCWA GGLTAEMKLL LALAGLLAIL ATPQPSEGAA PAVLGEVDTS LVLSSMEEAK QLVDKAYKER RESIKQRLRS GSASPMELLS YFKQPVAATR TAVRAADYLH VALDLLERKL RSLWRRPFNV TDVLTPAQLN VLSKSSGCAY QDVGVTCPEQ DKYRTITGMC NNRCGWLGVA AGTGLREASR TPQASRCQRP VLPCRRSPTL GASNRAFVRW LPAEYEDGFS LPYGWTPGVK RNGFPVALAR AVSNEIVRFP TDQLTPDQER SLMFMQWGQL LDHDLDFTPE PAARASFVTG VNCETSCVQQ PPCFPLKIPP NDPRIKNQAD CIPFFRSCPA CPGSNITIRN QINALTSFVD ASMVYGSEEP LARNLRNMSN QLGLLAVNQR FQDNGRALLP FDNLHDDPCL LTNRSARIPC FLAGDTRSSE MPELTSMHTL LLREHNRLAT ELKSLNPRWD GERLYQEARK IVGAMVQIIT YRDYLPLVLG PTAMRKYLPT YRSYNDSVDP RIANVFTNAF RYGHTLIQPF MFRLDNRYQP MEPNPRVPLS RVFFASWRVV LEGGIDPILR GLMATPAKLN RQNQIAVDEI RERLFEQVMR IGLDLPALNM QRSRDHGLPG YNAWRRFCGL PQPETVGQLG TVLRNLKLAR

【表Ｂ－２７】

					KLMEQYGTPN NIDIWMGGVS EPLKRKGRVG PLLACIIGTQ FRKLRDGDRF WWENEGVFSM QQRQALAQIS LPRIICDNTG ITTVSKNNIF MSNSYPRDFV NCSTLPALNL ASWREAS
67	PLEC	1	Q15149	Entry version 224 (18 Sep 2019) Sequence version 3 (14 Oct 2008)	MVAGMLMPRD QLRAIYEVLF REGVMVAKKD RRPRSLHPHV PGVTNLQVMR AMASLRARGL VRETFAWCHF YWYLTNEGIA HLRQYLHLPP EIVPASLQRV RRPVAMVMPA RRTPHVQAVQ GPLGSPPKRG PLPTEEQRVY RRKELEEVSP ETPVVPATTQ RTLARPGPEP APATDERDRV QKKTFTKWVN KHLIKAQRHI SDLYEDLRDG HNLISLLEVL SGDSLPREKG RMRFHKLQNV QIALDYLRHR QVKLVNIRND DIADGNPKLT LGLIWTIILH FQISDIQVSG QSEDMTAKEK LLLWSQRMVE GYQGLRCDNF TSSWRDGRLF NAIIHRHKPL LIDMNKVYRQ TNLENLDQAF SVAERDLGVT RLLDPEDVDV PQPDEKSIIT YVSSLYDAMP RVPDVQDGVR ANELQLRWQE YRELVLLLLQ WMRHHTAAFE ERRFPSSFEE IEILWSQFLK FKEMELPAKE ADKNRSKGIY QSLEGAVQAG QLKVPPGYHP LDVEKEWGKL HVAILEREKQ LRSEFERLEC LQRIVTKLQM EAGLCEEQLN QADALLQSDV RLLAAGKVPQ RAGEVERDLD KADSMIRLLF NDVQTLKDGR HPQGEQMYRR VYRLHERLVA IRTEYNLRLK AGVAAPATQV AQVTLQSVQR RPELEDSTLR YLQDLLAWVE ENQHRVDGAE WGVDLPSVEA QLGSHRGLHQ SIEEFRAKIE RARSDEGQLS PATRGAYRDC LGRLDLQYAK LLNSSKARLR SLESLHSFVA AATKELMWLN EKEEEEVGFD WSDRNTNMTA KKESYSALMR ELELKEKKIK ELQNAGDRLL REDHPARPTV ESFQAALQTQ WSWMLQLCCC IEAHLKENAA YFQFFSDVRE AEGQLQKLQE ALRRKYSCDR SATVTRLEDL LQDAQDEKEQ LNEYKGHLSG LAKRAKAVVQ LKPRHPAHPM RGRLPLLAVC DYKQVEVTVH KGDECQLVGP AQPSHWKVLS SSGSEAAVPS VCFLVPPPNQ EAQEAVTRLE AQHQALVTLW HQLHVDMKSL LAWQSLRRDV QLIRSWSLAT FRTLKPEEQR QALHSLELHY QAFLRDSQDA GGFGPEDRLM AEREYGSCSH HYQQLLQSLE QGAQEESRCQ

10

20

30

40

50

【表Ｂ－２８】

					RCISELKDIR	LQLEACETRT
					VHRLRLPLDK	EPARECAQRI
					AEQQKAQAEV	EGLGKGVARL
					SAEAEKVLAL	PEPSPAAPTL
					RSELELTLGK	LEQVRSLSAI
					YLEKLKTISL	VIRGTQGAEE
					VLRAHEEQLK	EAQAVPATLP
					ELEATKASLK	KLRAQAEAQQ
					PTFDALRDEL	RGAQEVGERL
					QQRHGERDVE	VERWRERVAQ
					LLERWQAVLA	QTDVRQRELE
					QLGRQLRYYR	ESADPLGAWL
					QDARRRQEQI	QAMPLADSQA
					VREQLRQEQA	LLEEIERHGE
					KVEECQRFAK	QYINAIKDYE
					LQLVTYKAQL	EPVASPAKKP
					KVQSGSESVI	QEYVDLRTHY
					SELTTLTSQY	IKFISETLRR
					MEEEERLAEQ	QRAEERERLA
					EVEAALEKQR	QLAEAHAQAK
					AQAEREAKEL	QQRMQEEVVR
					REEAAVDAQQ	QKRSIQEELQ
					QLRQSSEAEI	QAKARQAEAA
					ERSRLRIEEE	IRVVRLQLEA
					TERQRGGAEG	ELQALRARAE
					EAEAQKRQAQ	EEAERLRRQV
					QDESQRKRQA	EVELASRVKA
					EAEAAREKQR	ALQALEELRL
					QAEEAERRLR	QAEVERARQV
					QVALETAQRS	AEAELQSKRA
					SFAEKTAQLE	RSLQEEHVAV
					AQLREEAERR	AQQQAEAERA
					REEAERELER	WQLKANEALR
					LRLQAEEVAQ	QKSLAQAEAE
					KQKEEAEREA	RRRGKAEEQA
					VRQRELAEQE	LEKQRQLAEG
					TAQQRLAAEQ	ELIRLRAETE
					QGEQQRQLLE	EELARLQREA
					AAATQKRQEL	EAELAKVRAE
					MEVLLASKAR	AEEESRSTSE
					KSKQRLEAEA	GRFRELAEEA
					ARLRALAEEA	KRQRQLAEED
					AARQRAEAER	VLAEKLAAIG
					EATRLKTEAE	IALKEKEAEN
					ERLRRLAEDE	AFQRRRLEEQ
					AAQHKADIEE	RLAQLRKASD
					SELERQKGLV	EDTLRQRRQV
					EEEILALKAS	FEKAAAGKAE
					LELELGRIRS	NAEDTLRSKE
					QAELEAARQR	QLAAEEERRR
					REAEERVQKS	LAAEEEAARQ
					RKAALEEVER	LKAKVEEARR
					LRERAEQESA	RQLQLAQEAA
					QKRLQAEEKA	HAFAVQQKEQ
					ELQQTLQQEQ	SVLDQLRGEA
					EAARRAAEEA	EEARVQAERE
					AAQSRRQVEE	AERLKQSAEE
					QAQARAQAQA	AAEKLRKEAE
					QEAARRAQAE	QAALRQKQAA
					DAEMEKHKKF	AEQTLRQKAQ
					VEQELTTLRL	QLEETDHQKN
					LLDEELQRLK	AEATEAARQR

【表Ｂ－２９】

					SQVEEELFSV	RVQMEELSKL
					KARIEAENRA	LILRDKDNTQ
					RFLQEEAEKM	KQVAEEAARL
					SVAAQEAARL	RQLAEEDLAQ
					QRALAEKMLK	EKMQAVQEAT
					RLKAEAELLQ	QQKELAQEQA
					RRLQEDKEQM	AQQLAEETQG
					FQRTLEAERQ	RQLEMSAEAE
					RLKLRVAEMS	RAQARAEEDA
					QRFRKQAEEI	GEKLHRTELA
					TQEKVTLVQT	LEIQRQQSDH
					DAERLREAIA	ELEREKEKLQ
					QEAKLLQLKS	EEMQTVQQEQ
					LLQETQALQQ	SFLSEKDSLL
					QRERFIEQEK	AKLEQLFQDE
					VAKAQQLREE	QQRQQQQMEQ
					ERQRLVASME	EARRRQHEAE
					EGVRRKQEEL	QQLEQQRRQQ
					EELLAEENQR	LREQLQLLEE
					QHRAALAHSE	EVTASQVAAT
					KTLPNGRDAL	DGPAAEAEPE
					HSFDGLRRKV	SAQRLQEAGI
					LSAEELQRLA	QGHTTVDELA
					RREDVRHYLQ	GRSSIAGLLL
					KATNEKLSVY	AALQRQLLSP
					GTALILLEAQ	AASGFLLDPV
					RNRRLTVNEA	VKEGVVGPEL
					HHKLLSAERA	VTGYKDPYTG
					QQISLFQAMQ	KGLIVREHGI
					RLLEAQIATG	GVIDPVHSHR
					VPVDVAYRRG	YFDEEMNRVL
					ADPSDDTKGF	FDPNTHENLT
					YLQLLERCVE	DPETGLCLLP
					LTDKAAKGGE	LVYTDSEARD
					VFEKATVSAP	FGKFQGKTVT
					IWEIINSEYF	TAEQRRDLLR
					QFRTGRITVE	KIIKIIITVV
					EEQEQKGRLC	FEGLRSLVPA
					AELLESRVID	RELYQQLQRG
					ERSVRDVAEV	DTVRRALRGA
					NVIAGVWLEE	AGQKLSIYNA
					LKKDLLPSDM	AVALLEAQAG
					TGHIIDPATS	ARLTVDEAVR
					AGLVGPEFHE	KLLSAEKAVT
					GYRDPYTGQS	VSLFQALKKG
					LIPREQGLRL	LDAQLSTGGI
					VDPSKSHRVP	LDVACARGCL
					DEETSRALSA	PRADAKAYSD
					PSTGEPATYG	ELQQRCRPDQ
					LTGLSLLPLS	EKAARARQEE
					LYSELQARET	FEKTPVEVPV
					GGFKGRTVTV	WELISSEYFT
					AEQRQELLRQ	FRTGKVTVEK
					VIKILITIVE	EVETLRQERL
					SFSGLRAPVP	ASELLASGVL
					SRAQFEQLKD	GKTTVKDLSE
					LGSVRTLLQG	SGCLAGIYLE
					DTKEKVSIYE	AMRRGLLRAT
					TAALLLEAQA	ATGFLVDPVR
					NQRLYVHEAV	KAGVVGPELH
					EQLLSAEKAV	TGYRDPYSGS
					TISLFQAMQK	GLVLRQHGIR

【表Ｂ－３０】

					LLEAQIATGG IIDPVHSHRV PVDVAYQRGY FSEEMNRVLA DPSDDTKGFF DPNTHENLTY RQLLERCVED PETGLRLLPL KGAEKAEVVE TTQVYTEEET RRAFEETQID IPGGGSHGGS TMSLWEVMQS DLIPEEQRAQ LMADFQAGRV TKERMIIIII EIIEKTEIIR QQGLASYDYV RRRLTAEDLF EARIISLETY NLLREGTRSL REALEAESAW CYLYGTGSVA GVYLPGSRQT LSIYQALKKG LLSAEVARLL LEAQAATGFL LDPVKGERLT VDEAVRKGLV GPELHDRLLS AERAVTGYRD PYTEQTISLF QAMKKELIPT EEALRLLDAQ LATGGIVDPR LGFHLPLEVA YQRGYLNKDT HDQLSEPSEV RSYVDPSTDE RLSYTQLLRR CRRDDGTGQL LLPLSDARKL TFRGLRKQIT MEELVRSQVM DEATALQLRE GLTSIEEVTK NLQKFLEGTS CIAGVFVDAT KERLSVYQAM KKGIIRPGTA FELLEAQAAT GYVIDPIKGL KLTVEEAVRM GIVGPEFKDK LLSAERAVTG YKDPYSGKLI SLFQAMKKGL ILKDHGIRLL EAQIATGGII DPEESHRLPV EVAYKRGLFD EEMNEILTDP SDDTKGFFDP NTEENLTYLQ LMERCITDPQ TGLCLLPLKE KKRERKTSSK SSVRKRRVVI VDPETGKEMS VYEAYRKGLI DHQTYLELSE QECEWEEITI SSSDGVVKSM IIDRRSGRQY DIDDAIAKNL IDRSALDQYR AGTLSITEFA DMLSGNAGGF RSRSSSVGSS SSYPISPAVS RTQLASWSDP TEETGPVAGI LDTETLEKVS ITEAMHRNLV DNITGQRLLE AQACTGGIID PSTGERFPVT DAVNKGLVDK IMVDRINLAQ KAFCGFEDPR TKTKMSAAQA LKKGWLYYEA GQRFLEVQYL TGGLIEPDTP GRVPLDEALQ RGTVDARTAQ KLRDVGAYSK YLTCPKTKLK ISYKDALDRS MVEEGTGLRL LEAAAQSTKG YYSPYSVSGS GSTAGSRTGS RTGSRAGSRR GSFDATGSGF SMTFSSSSYS SSGYGRRYAS GSSASLGGPE SAVA
68	PLEC	2	Q15149-2	Entry version 224 (18 Sep 2019) Sequence version 3 (14 Oct 2008)	MSGEDAEVRA VSEDVSNGSS GSPSPGDTLP WNLGKTQRSR RSGGGAGSNG SVLDPAERAV IRIADERDRV QKKTFTKWVN KHLIKAQRHI SDLYEDLRDG HNLISLLEVL SGDSLPREKG RMRFHKLQNV QIALDYLRHR

【表Ｂ－３１】

					QVKLVNIRND DIADGNPKLT
					LGLIWTIILH FQISDIQVSG
					QSEDMTAKEK LLLWSQRMVE
					GYQGLRCDNF TSSWRDGRLF
					NAIIHRHKPL LIDMNKVYRQ
					TNLENLDQAF SVAERDLGVT
					RLLDPEDVDV PQPDEKSIIT
					YVSSLYDAMP RVPDVQDGVR
					ANELQLRWQE YRELVLLLLQ
					WMRHHTAAFE ERRFPSSFEE
					IEILWSQFLK FKEMELPAKE
					ADKNRSKGIY QSLEGAVQAG
					QLKVPPGYHP LDVEKEWGKL
					HVAILEREKQ LRSEFERLEC
					LQRIVTKLQM EAGLCEEQLN
					QADALLQSDV RLLAAGKVPQ
					RAGEVERDLD KADSMIRLLF
					NDVQTLKDGR HPQGEQMYRR
					VYRLHERLVA IRTEYNLRLK
					AGVAAPATQV AQVTLQSVQR
					RPELEDSTLR YLQDLLAWVE
					ENQHRVDGAE WGVDLPSVEA
					QLGSHRGLHQ SIEEFRAKIE
					RARSDEGQLS PATRGAYRDC
					LGRLDLQYAK LLNSSKARLR
					SLESLHSFVA AATKELMWLN
					EKEEEEVGFD WSDRNTNMTA
					KKESYSALMR ELELKEKKIK
					ELQNAGDRLL REDHPARPTV
					ESFQAALQTQ WSWMLQLCCC
					IEAHLKENAA YFQFFSDVRE
					AEGQLQKLQE ALRRKYSCDR
					SATVTRLEDL LQDAQDEKEQ
					LNEYKGHLSG LAKRAKAVVQ
					LKPRHPAHPM RGRLPLLAVC
					DYKQVEVTVH KGDECQLVGP
					AQPSHWKVLS SSGSEAAVPS
					VCFLVPPPNQ EAQEAVTRLE
					AQHQALVTLW HQLHVDMKSL
					LAWQSLRRDV QLIRSWSLAT
					FRTLKPEEQR QALHSLELHY
					QAFLRDSQDA GGFGPEDRLM
					AEREYGSCSH HYQQLLQSLE
					QGAQEESRCQ RCISELKDIR
					LQLEACETRT VHRLRLPLDK
					EPARECAQRI AEQQKAQAEV
					EGLGKGVARL SAEAEKVLAL
					PEPSPAAPTL RSELELTLGK
					LEQVRSLSAI YLEKLKTISL
					VIRGTQGAEE VLRAHEEQLK
					EAQAVPATLP ELEATKASLK
					KLRAQAEAQQ PTFDALRDEL
					RGAQEVGERL QQRHGERDVE
					VERWRERVAQ LLERWQAVLA
					QTDVRQRELE QLGRQLRYYR
					ESADPLGAWL QDARRRQEQI
					QAMPLADSQA VREQLRQEQA
					LLEEIERHGE KVEECQRFAK
					QYINAIKDYE LQLVTYKAQL
					EPVASPAKKP KVQSGSESVI
					QEYVDLRTHY SELTTLTSQY
					IKFISETLRR MEEEERLAEQ

【表Ｂ－３２】

					QRAEERERLA	EVEAALEKQR
					QLAEAHAQAK	AQAEREAKEL
					QQRMQEEVVR	REEAAVDAQQ
					QKRSIQEELQ	QLRQSSEAEI
					QAKARQAEAA	ERSRLRIEEE
					IRVVRLQLEA	TERQRGGAEG
					ELQALRARAE	EAEAQKRQAQ
					EEAERLRRQV	QDESQRKRQA
					EVELASRVKA	EAEAAREKQR
					ALQALEELRL	QAEEAERRLR
					QAEVERARQV	QVALETAQRS
					AEAELQSKRA	SFAEKTAQLE
					RSLQEEHVAV	AQLREEAERR
					AQQQAEAERA	REEAERELER
					WQLKANEALR	LRLQAEEVAQ
					QKSLAQAEAE	KQKEEAEREA
					RRRGKAEEQA	VRQRELAEQE
					LEKQRQLAEG	TAQQRLAAEQ
					ELIRLRAETE	QGEQQRQLLE
					EELARLQREA	AAATQKRQEL
					EAELAKVRAE	MEVLLASKAR
					AEEESRSTSE	KSKQRLEAEA
					GRFRELAEEA	ARLRALAEEA
					KRQRQLAEED	AARQRAEAER
					VLAEKLAAIG	EATRLKTEAE
					IALKEKEAEN	ERLRRLAEDE
					AFQRRRLEEQ	AAQHKADIEE
					RLAQLRKASD	SELERQKGLV
					EDTLRQRRQV	EEEILALKAS
					FEKAAAGKAE	LELELGRIRS
					NAEDTLRSKE	QAELEAARQR
					QLAAEEERRR	REAEERVQKS
					LAAEEEAARQ	RKAALEEVER
					LKAKVEEARR	LRERAEQESA
					RQLQLAQEAA	QKRLQAEEKA
					HAFAVQQKEQ	ELQQTLQQEQ
					SVLDQLRGEA	EAARRAAEEA
					EEARVQAERE	AAQSRRQVEE
					AERLKQSAEE	QAQARAQAQA
					AAEKLRKEAE	QEAARRAQAE
					QAALRQKQAA	DAEMEKHKKF
					AEQTLRQKAQ	VEQELTTLRL
					QLEETDHQKN	LLDEELQRLK
					AEATEAARQR	SQVEEELFSV
					RVQMEELSKL	KARIEAENRA
					LILRDKDNTQ	RFLQEEAEKM
					KQVAEEAARL	SVAAQEAARL
					RQLAEEDLAQ	QRALAEKMLK
					EKMQAVQEAT	RLKAEAELLQ
					QQKELAQEQA	RRLQEDKEQM
					AQQLAEETQG	FQRTLEAERQ
					RQLEMSAEAE	RLKLRVAEMS
					RAQARAEEDA	QRFRKQAEEI
					GEKLHRTELA	TQEKVTLVQT
					LEIQRQQSDH	DAERLREAIA
					ELEREKEKLQ	QEAKLLQLKS
					EEMQTVQQEQ	LLQETQALQQ
					SFLSEKDSLL	QRERFIEQEK
					AKLEQLFQDE	VAKAQQLREE
					QQRQQQQMEQ	ERQRLVASME
					EARRRQHEAE	EGVRRKQEEL
					QQLEQQRRQQ	EELLAEENQR

【表Ｂ－３３】

					LREQLQLLEE	QHRAALAHSE
					EVTASQVAAT	KTLPNGRDAL
					DGPAAEAEPE	HSFDGLRRKV
					SAQRLQEAGI	LSAEELQRLA
					QGHTTVDELA	RREDVRHYLQ
					GRSSIAGLLL	KATNEKLSVY
					AALQRQLLSP	GTALILLEAQ
					AASGFLLDPV	RNRRLTVNEA
					VKEGVVGPEL	HHKLLSAERA
					VTGYKDPYTG	QQISLFQAMQ
					KGLIVREHGI	RLLEAQIATG
					GVIDPVHSHR	VPVDVAYRRG
					YFDEEMNRVL	ADPSDDTKGF
					FDPNTHENLT	YLQLLERCVE
					DPETGLCLLP	LTDKAAKGGE
					LVYTDSEARD	VFEKATVSAP
					FGKFQGKTVT	IWEIINSEYF
					TAEQRRDLLR	QFRTGRITVE
					KIIKIIITVV	EEQEQKGRLC
					FEGLRSLVPA	AELLESRVID
					RELYQQLQRG	ERSVRDVAEV
					DTVRRALRGA	NVIAGVWLEE
					AGQKLSIYNA	LKKDLLPSDM
					AVALLEAQAG	TGHIIDPATS
					ARLTVDEAVR	AGLVGPEFHE
					KLLSAEKAVT	GYRDPYTGQS
					VSLFQALKKG	LIPREQGLRL
					LDAQLSTGGI	VDPSKSHRVP
					LDVACARGCL	DEETSRALSA
					PRADAKAYSD	PSTGEPATYG
					ELQQRCRPDQ	LTGLSLLPLS
					EKAARARQEE	LYSELQARET
					FEKTPVEVPV	GGFKGRTVTV
					WELISSEYFT	AEQRQELLRQ
					FRTGKVTVEK	VIKILITIVE
					EVETLRQERL	SFSGLRAPVP
					ASELLASGVL	SRAQFEQLKD
					GKTTVKDLSE	LGSVRTLLQG
					SGCLAGIYLE	DTKEKVSIYE
					AMRRGLLRAT	TAALLLEAQA
					ATGFLVDPVR	NQRLYVHEAV
					KAGVVGPELH	EQLLSAEKAV
					TGYRDPYSGS	TISLFQAMQK
					GLVLRQHGIR	LLEAQIATGG
					IIDPVHSHRV	PVDVAYQRGY
					FSEEMNRVLA	DPSDDTKGFF
					DPNTHENLTY	RQLLERCVED
					PETGLRLLPL	KGAEKAEVVE
					TTQVYTEEET	RRAFEETQID
					IPGGGSHGGS	TMSLWEVMQS
					DLIPEEQRAQ	LMADFQAGRV
					TKERMIIIII	EIIEKTEIIR
					QQGLASYDYV	RRRLTAEDLF
					EARIISLETY	NLLREGTRSL
					REALEAESAW	CYLYGTGSVA
					GVYLPGSRQT	LSIYQALKKG
					LLSAEVARLL	LEAQAATGFL
					LDPVKGERLT	VDEAVRKGLV
					GPELHDRLLS	AERAVTGYRD
					PYTEQTISLF	QAMKKELIPT
					EEALRLLDAQ	LATGGIVDPR
					LGFHLPLEVA	YQRGYLNKDT

【表Ｂ－３４】

					HDQLSEPSEV RSYVDPSTDE RLSYTQLLRR CRRDDGTGQL LLPLSDARKL TFRGLRKQIT MEELVRSQVM DEATALQLRE GLTSIEEVTK NLQKFLEGTS CIAGVFVDAT KERLSVYQAM KKGIIRPGTA FELLEAQAAT GYVIDPIKGL KLTVEEAVRM GIVGPEFKDK LLSAERAVTG YKDPYSGKLI SLFQAMKKGL ILKDHGIRLL EAQIATGGII DPEESHRLPV EVAYKRGLFD EEMNEILTDP SDDTKGFFDP NTEENLTYLQ LMERCITDPQ TGLCLLPLKE KKRERKTSSK SSVRKRRVVI VDPETGKEMS VYEAYRKGLI DHQTYLELSE QECEWEEITI SSSDGVVKSM IIDRRSGRQY DIDDAIAKNL IDRSALDQYR AGTLSITEFA DMLSGNAGGF RSRSSSVGSS SSYPISPAVS RTQLASWSDP TEETGPVAGI LDTETLEKVS ITEAMHRNLV DNITGQRLLE AQACTGGIID PSTGERFPVT DAVNKGLVDK IMVDRINLAQ KAFCGFEDPR TKTKMSAAQA LKKGWLYYEA GQRFLEVQYL TGGLIEPDTP GRVPLDEALQ RGTVDARTAQ KLRDVGAYSK YLTCPKTKLK ISYKDALDRS MVEEGTGLRL LEAAAQSTKG YYSPYSVSGS GSTAGSRTGS RTGSRAGSRR GSFDATGSGF SMTFSSSSYS SSGYGRRYAS GSSASLGGPE SAVA
69	PLEC	3	Q15149-3	Entry version 224 (18 Sep 2019) Sequence version 3 (14 Oct 2008)	MSGEDAEVRA VSEDVSNGSS GSPSPGDTLP WNLGKTQRSR RSGGGAGSNG SVLDPAERAV IRIADERDRV QKKTFTKWVN KHLIKAQRHI SDLYEDLRDG HNLISLLEVL SGDSLPREKG RMRFHKLQNV QIALDYLRHR QVKLVNIRND DIADGNPKLT LGLIWTIILH FQISDIQVSG QSEDMTAKEK LLLWSQRMVE GYQGLRCDNF TSSWRDGRLF NAIIHRHKPL LIDMNKVYRQ TNLENLDQAF SVAERDLGVT RLLDPEDVDV PQPDEKSIIT YVSSLYDAMP RVPDVQDGEL QLRWQEYREL VLLLLQWMRH HTAAFEERRF PSSFEEIEIL WSQFLKFKEM ELPAKEADKN RSKGIYQSLE GAVQAGQLKV PPGYHPLDVE KEWGKLHVAI LEREKQLRSE FERLECLQRI VTKLQMEAGL CEEQLNQADA LLQSDVRLLA AGKVPQRAGE VERDLDKADS MIRLLFNDVQ TLKDGRHPQG EQMYRRVYRL HERLVAIRTE YNLRLKAGVA

【表Ｂ－３５】

					APATQVAQVT	LQSVQRRPEL
					EDSTLRYLQD	LLAWVEENQH
					RVDGAEWGVD	LPSVEAQLGS
					HRGLHQSIEE	FRAKIERARS
					DECQLSPATR	GAYRDCLGRL
					DLQYAKLLNS	SKARLRSLES
					LHSFVAAATK	ELMWLNEKEE
					EEVGFDWSDR	NTNMTAKKES
					YSALMRELEL	KEKKIKELQN
					AGDRLLREDH	PARPTVESFQ
					AALQTQWSWM	LQLCCCIEAH
					LKENAAYFQF	FSDVREAEGQ
					LQKLQEALRR	KYSCDRSATV
					TRLEDLLQDA	QDEKEQLNEY
					KGHLSGLAKR	AKAVVQLKPR
					HPAHPMRGRL	PLLAVCDYKQ
					VEVTVHKGDE	CQLVGPAQPS
					HWKVLSSSGS	EAAVPSVCFL
					VPPPNQEAQE	AVTRLEAQHQ
					ALVTLWHQLH	VDMKSLLAWQ
					SLRRDVQLIR	SWSLATFRTL
					KPEEQRQALH	SLELHYQAFL
					RDSQDAGGFG	PEDRLMAERE
					YGSCSHHYQQ	LLQSLEQGAQ
					EESRCQRCIS	ELKDIRLQLE
					ACETRTVHRL	RLPLDKEPAR
					ECAQRIAEQQ	KAQAEVEGLG
					KGVARLSAEA	EKVLALPEPS
					PAAPTLRSEL	ELTLGKLEQV
					RSLSAIYLEK	LKTISLVIRG
					TQGAEEVLRA	HEEQLKEAQA
					VPATLPELEA	TKASLKKLRA
					QAEAQQPTFD	ALRDELRGAQ
					EVGERLQQRH	GERDVEVERW
					RERVAQLLER	WQAVLAQTDV
					RQRELEQLGR	QLRYYRESAD
					PLGAWLQDAR	RRQEQIQAMP
					LADSQAVREQ	LRQEQALLEE
					IERHGEKVEE	CQRFAKQYIN
					AIKDYELQLV	TYKAQLEPVA
					SPAKKPKVQS	GSESVIQEYV
					DLRTHYSELT	TLTSQYIKFI
					SETLRRMEEE	ERLAEQQRAE
					ERERLAEVEA	ALEKQRQLAE
					AHAQAKAQAE	REAKELQQRM
					QEEVVRREEA	AVDAQQQKRS
					IQEELQQLRQ	SSEAEIQAKA
					RQAEAAERSR	LRIEEEIRVV
					RLQLEATERQ	RGGAEGELQA
					LRARAEEAEA	QKRQAQEEAE
					RLRRQVQDES	QRKRQAEVEL
					ASRVKAEAEA	AREKQRALQA
					LEELRLQAEE	AERRLRQAEV
					ERARQVQVAL	ETAQRSAEAE
					LQSKRASFAE	KTAQLERSLQ
					EEHVAVAQLR	EEAERRAQQQ
					AEAERAREEA	ERELERWQLK
					ANEALRLRLQ	AEEVAQQKSL
					AQAEAEKQKE	EAEREARRRG
					KAEEQAVRQR	ELAEQELEKQ
					RQLAEGTAQQ	RLAAEQELIR
					LRAETEQGEQ	QRQLLEEELA

【表Ｂ－３６】

					RLQREAAAAT	QKRQELEAEL
					AKVRAEMEVL	LASKARAEEE
					SRSTSEKSKQ	RLEAEAGRFR
					ELAEEAARLR	ALAEEAKRQR
					QLAEEDAARQ	RAEAERVLAE
					KLAAIGEATR	LKTEAEIALK
					EKEAENERLR	RLAEDEAFQR
					RRLEEQAAQH	KADIEERLAQ
					LRKASDSELE	RQKGLVEDTL
					RQRRQVEEEI	LALKASFEKA
					AAGKAELELE	LGRIRSNAED
					TLRSKEQAEL	EAARQRQLAA
					EEERRRREAE	ERVQKSLAAE
					EEAARQRKAA	LEEVERLKAK
					VEEARRLRER	AEQESARQLQ
					LAQEAAQKRL	QAEEKAHAFA
					VQQKEQELQQ	TLQQEQSVLD
					QLRGEAEAAR	RAAEEAEEAR
					VQAEREAAQS	RRQVEEAERL
					KQSAEEQAQA	RAQAQAAAEK
					LRKEAEQEAA	RRAQAEQAAL
					RQKQAADAEM	EKHKKFAEQT
					LRQKAQVEQE	LTTLRLQLEE
					TDHQKNLLDE	ELQRLKAEAT
					EAARQRSQVE	EELFSVRVQM
					EELSKLKARI	EAENRALILR
					DKDNTQRFLQ	EEAEKMKQVA
					EEAARLSVAA	QEAARLRQLA
					EEDLAQQRAL	AEKMLKEKMQ
					AVQEATRLKA	EAELLQQQKE
					LAQEQARRLQ	EDKEQMAQQL
					AEETQGFQRT	LEAERQRQLE
					MSAEAERLKL	RVAEMSRAQA
					RAEEDAQRFR	KQAEEIGEKL
					HRTELATQEK	VTLVQTLEIQ
					RQQSDHDAER	LREAIAELER
					EKEKLQQEAK	LLQLKSEEMQ
					TVQQEQLLQE	TQALQQSFLS
					EKDSLLQRER	FIEQEKAKLE
					QLFQDEVAKA	QQLREEQQRQ
					QQQMEQERQR	LVASMEEARR
					RQHEAEEGVR	RKQEELQQLE
					QQRRQQEELL	AEENQRLREQ
					LQLLEEQHRA	ALAHSEEVTA
					SQVAATKTLP	NGRDALDGPA
					AEAEPEHSFD	GLRRKVSAQR
					LQEAGILSAE	ELQRLAQGHT
					TVDELARRED	VRHYLQGRSS
					IAGLLLKATN	EKLSVYAALQ
					RQLLSPGTAL	ILLEAQAASG
					FLLDPVRNRR	LTVNEAVKEG
					VVGPELHHKL	LSAERAVTGY
					KDPYTGQQIS	LFQAMQKGLI
					VREHGIRLLE	AQIATGGVID
					PVHSHRVPVD	VAYRRGYFDE
					EMNRVLADPS	DDTKGFFDPN
					THENLTYLQL	LERCVEDPET
					GLCLLPLTDK	AAKGGELVYT
					DSEARDVFEK	ATVSAPFGKF
					QGKTVTIWEI	INSEYFTAEQ
					RRDLLRQFRT	GRITVEKIIK
					IIITVVEEQE	QKGRLCFEGL

【表Ｂ－３７】

					RSLVPAAELL	ESRVIDRELY
					QQLQRGERSV	RDVAEVDTVR
					RALRGANVIA	GVWLEEAGQK
					LSIYNALKKD	LLPSDMAVAL
					LEAQAGTGHI	IDPATSARLT
					VDEAVRAGLV	GPEFHEKLLS
					AEKAVTGYRD	PYTGQSVSLF
					QALKKGLIPR	EQGLRLLDAQ
					LSTGGIVDPS	KSHRVPLDVA
					CARGCLDEET	SRALSAPRAD
					AKAYSDPSTG	EPATYGELQQ
					RCRPDQLTGL	SLLPLSEKAA
					RARQEELYSE	LQARETFEKT
					PVEVPVGGFK	GRTVTVWELI
					SSEYFTAEQR	QELLRQFRTG
					KVTVEKVIKI	LITIVEEVET
					LRQERLSFSG	LRAPVPASEL
					LASGVLSRAQ	FEQLKDGKTT
					VKDLSELGSV	RTLLQGSGCL
					AGIYLEDTKE	KVSIYEAMRR
					GLLRATTAAL	LLEAQAATGF
					LVDPVRNQRL	YVHEAVKAGV
					VGPELHEQLL	SAEKAVTGYR
					DPYSGSTISL	FQAMQKGLVL
					RQHGIRLLEA	QIATGGIIDP
					VHSHRVPVDV	AYQRGYFSEE
					MNRVLADPSD	DTKGFFDPNT
					HENLTYRQLL	ERCVEDPETG
					LRLLPLKGAE	KAEVVETTQV
					YTEEETRRAF	EETQIDIPGG
					GSHGGSTMSL	WEVMQSDLIP
					EEQRAQLMAD	FQAGRVTKER
					MIIIIIEIIE	KTEIIRQQGL
					ASYDYVRRRL	TAEDLFEARI
					ISLETYNLLR	EGTRSLREAL
					EAESAWCYLY	GTGSVAGVYL
					PGSRQTLSIY	QALKKGLLSA
					EVARLLLEAQ	AATGFLLDPV
					KGERLTVDEA	VRKGLVGPEL
					HDRLLSAERA	VTGYRDPYTE
					QTISLFQAMK	KELIPTEEAL
					RLLDAQLATG	GIVDPRLGFH
					LPLEVAYQRG	YLNKDTHDQL
					SEPSEVRSYV	DPSTDERLSY
					TQLLRRCRRD	DGTGQLLLPL
					SDARKLTFRG	LRKQITMEEL
					VRSQVMDEAT	ALQLREGLTS
					IEEVTKNLQK	FLEGTSCIAG
					VFVDATKERL	SVYQAMKKGI
					IRPGTAFELL	EAQAATGYVI
					DPIKGLKLTV	EEAVRMGIVG
					PEFKDKLLSA	ERAVTGYKDP
					YSGKLISLFQ	AMKKGLILKD
					HGIRLLEAQI	ATGGIIDPEE
					SHRLPVEVAY	KRGLFDEEMN
					EILTDPSDDT	KGFFDPNTEE
					NLTYLQLMER	CITDPQTGLC
					LLPLKEKKRE	RKTSSKSSVR
					KRRVVIVDPE	TGKEMSVYEA
					YRKGLIDHQT	YLELSEQECE
					WEEITISSSD	GVVKSMIIDR
					RSGRQYDIDD	AIAKNLIDRS

【表Ｂ－３８】

					ALDQYRAGTL SITEFADMLS GNAGGFRSRS SSVGSSSSYP ISPAVSRTQL ASWSDPTEET GPVAGILDTE TLEKVSITEA MHRNLVDNIT GQRLLEAQAC TGGIIDPSTG ERFPVTDAVN KGLVDKIMVD RINLAQKAFC GFEDPRTKTK MSAAQALKKG WLYYEAGQRF LEVQYLTGGL IEPDTPGRVP LDEALQRGTV DARTAQKLRD VGAYSKYLTC PKTKLKISYK DALDRSMVEE GTGLRLLEAA AQSTKGYYSP YSVSGSGSTA GSRTGSRTGS RAGSRRGSFD ATGSGFSMTF SSSSYSSSGY GRRYASGSSA SLGGPESAVA
70	PLEC	4	Q15149-4	Entry version 224 (18 Sep 2019) Sequence version 3 (14 Oct 2008)	MSQHQLRVPQ PEGLGRKRTS SEDNLYLAVL RASEGKKDER DRVQKKTFTK WVNKHLIKAQ RHISDLYEDL RDGHNLISLL EVLSGDSLPR EKGRMRFHKL QNVQIALDYL RHRQVKLVNI RNDDIADGNP KLTLGLIWTI ILHFQISDIQ VSGQSEDMTA KEKLLLWSQR MVEGYQGLRC DNFTSSWRDG RLFNAIIHRH KPLLIDMNKV YRQTNLENLD QAFSVAERDL GVTRLLDPED VDVPQPDEKS IITYVSSLYD AMPRVPDVQD GVRANELQLR WQEYRELVLL LLQWMRHHTA AFEERRFPSS FEEIEILWSQ FLKFKEMELP AKEADKNRSK GIYQSLEGAV QAGQLKVPPG YHPLDVEKEW GKLHVAILER EKQLRSEFER LECLQRIVTK LQMEAGLCEE QLNQADALLQ SDVRLLAAGK VPQRAGEVER DLDKADSMIR LLFNDVQTLK DGRHPQGEQM YRRVYRLHER LVAIRTEYNL RLKAGVAAPA TQVAQVTLQS VQRRPELEDS TLRYLQDLLA WVEENQHRVD GAEWGVDLPS VEAQLGSHRG LHQSIEEFRA KIERARSDEG QLSPATRGAY RDCLGRLDLQ YAKLLNSSKA RLRSLESLHS FVAAATKELM WLNEKEEEEV GFDWSDRNTN MTAKKESYSA LMRELELKEK KIKELQNAGD RLLREDHPAR PTVESFQAAL QTQWSWMLQL CCCIEAHLKE NAAYFQFFSD VREAEGQLQK LQEALRRKYS CDRSATVTRL EDLLQDAQDE KEQLNEYKGH LSGLAKRAKA VVQLKPRHPA HPMRGRLPLL AVCDYKQVEV TVHKGDECQL VGPAQPSHWK VLSSSGSEAA VPSVCFLVPP PNQEAQEAVT RLEAQHQALV

【表Ｂ－３９】

					TLWHQLHVDM	KSLLAWQSLR
					RDVQLIRSWS	LATFRTLKPE
					EQRQALHSLE	LHYQAFLRDS
					QDAGGFGPED	RLMAEREYGS
					CSHHYQQLLQ	SLEQGAQEES
					RCQRCISELK	DIRLQLEACE
					TRTVHRLRLP	LDKEPARECA
					QRIAEQQKAQ	AEVEGLGKGV
					ARLSAEAEKV	LALPEPSPAA
					PTLRSELELT	LGKLEQVRSL
					SAIYLEKLKT	ISLVIRGTQG
					AEEVLRAHEE	QLKEAQAVPA
					TLPELEATKA	SLKKLRAQAE
					AQQPTFDALR	DELRGAQEVG
					ERLQQRHGER	DVEVERWRER
					VAQLLERWQA	VLAQTDVRQR
					ELEQLGRQLR	YYRESADPLG
					AWLQDARRRQ	EQIQAMPLAD
					SQAVREQLRQ	EQALLEEIER
					HGEKVEECQR	FAKQYINAIK
					DYELQLVTYK	AQLEPVASPA
					KKPKVQSGSE	SVIQEYVDLR
					THYSELTTLT	SQYIKFISET
					LRRMEEEERL	AEQQRAEERE
					RLAEVEAALE	KQRQLAEAHA
					QAKAQAEREA	KELQQRMQEE
					VVRREEAAVD	AQQQKRSIQE
					ELQQLRQSSE	AEIQAKARQA
					EAAERSRLRI	EEEIRVVRLQ
					LEATERQRGG	AEGELQALRA
					RAEEAEAQKR	QAQEEAERLR
					RQVQDESQRK	RQAEVELASR
					VKAEAEAARE	KQRALQALEE
					LRLQAEEAER	RLRQAEVERA
					RQVQVALETA	QRSAEAELQS
					KRASFAEKTA	QLERSLQEEH
					VAVAQLREEA	ERRAQQQAEA
					ERAREEAERE	LERWQLKANE
					ALRLRLQAEE	VAQQKSLAQA
					EAEKQKEEAE	REARRRGKAE
					EQAVRQRELA	EQELEKQRQL
					AEGTAQQRLA	AEQELIRLRA
					ETEQGEQQRQ	LLEEELARLQ
					REAAAATQKR	QELEAELAKV
					RAEMEVLLAS	KARAEEESRS
					TSEKSKQRLE	AEAGRFRELA
					EEAARLRALA	EEAKRQRQLA
					EEDAARQRAE	AERVLAEKLA
					AIGEATRLKT	EAEIALKEKE
					AENERLRRLA	EDEAFQRRRL
					EEQAAQHKAD	IEERLAQLRK
					ASDSELERQK	GLVEDTLRQR
					RQVEEEILAL	KASFEKAAAG
					KAELELELGR	IRSNAEDTLR
					SKEQAELEAA	RQRQLAAEEE
					RRRREAEERV	QKSLAAEEEA
					ARQRKAALEE	VERLKAKVEE
					ARRLRERAEQ	ESARQLQLAQ
					EAAQKRLQAE	EKAHAFAVQQ
					KEQELQQTLQ	QEQSVLDQLR
					GEAEAARRAA	EEAEEARVQA
					EREAAQSRRQ	VEEAERLKQS

【表Ｂ－４０】

					AEEQAQARAQ	AQAAAEKLRK
					EAEQEAARRA	QAEQAALRQK
					QAADAEMEKH	KKFAEQTLRQ
					KAQVEQELTT	LRLQLEETDH
					QKNLLDEELQ	RLKAEATEAA
					RQRSQVEEEL	FSVRVQMEEL
					SKLKARIEAE	NRALILRDKD
					NTQRFLQEEA	EKMKQVAEEA
					ARLSVAAQEA	ARLRQLAEED
					LAQQRALAEK	MLKEKMQAVQ
					EATRLKAEAE	LLQQQKELAQ
					EQARRLQEDK	EQMAQQLAEE
					TQGFQRTLEA	ERQRQLEMSA
					EAERLKLRVA	EMSRAQARAE
					EDAQRFRKQA	EEIGEKLHRT
					ELATQEKVTL	VQTLEIQRQQ
					SDHDAERLRE	AIAELEREKE
					KLQQEAKLLQ	LKSEEMQTVQ
					QEQLLQETQA	LQQSFLSEKD
					SLLQRERFIE	QEKAKLEQLF
					QDEVAKAQQL	REEQQRQQQQ
					MEQERQRLVA	SMEEARRRQH
					EAEEGVRRKQ	EELQQLEQQR
					RQQEELLAEE	NQRLREQLQL
					LEEQHRAALA	HSEEVTASQV
					AATKTLPNGR	DALDGPAAEA
					EPEHSFDGLR	RKVSAQRLQE
					AGILSAEELQ	RLAQGHTTVD
					ELARREDVRH	YLQGRSSIAG
					LLLKATNEKL	SVYAALQRQL
					LSPGTALILL	EAQAASGFLL
					DPVRNRRLTV	NEAVKEGVVG
					PELHHKLLSA	ERAVTGYKDP
					YTGQQISLFQ	AMQKGLIVRE
					HGIRLLEAQI	ATGGVIDPVH
					SHRVPVDVAY	RRGYFDEEMN
					RVLADPSDDT	KGFFDPNTHE
					NLTYLQLLER	CVEDPETGLC
					LLPLTDKAAK	GGELVYTDSE
					ARDVFEKATV	SAPFGKFQGK
					TVTIWEIINS	EYFTAEQRRD
					LLRQFRTGRI	TVEKIIKIII
					TVVEEQEQKG	RLCFEGLRSL
					VPAAELLESR	VIDRELYQQL
					QRGERSVRDV	AEVDTVRRAL
					RGANVIAGVW	LEEAGQKLSI
					YNALKKDLLP	SDMAVALLEA
					QAGTGHIIDP	ATSARLTVDE
					AVRAGLVGPE	FHEKLLSAEK
					AVTGYRDPYT	GQSVSLFQAL
					KKGLIPREQG	LRLLDAQLST
					GGIVDPSKSH	RVPLDVACAR
					GCLDEETSRA	LSAPRADAKA
					YSDPSTGEPA	TYGELQQRCR
					PDQLTGLSLL	PLSEKAARAR
					QEELYSELQA	RETFEKTPVE
					VPVGGFKGRT	VTVWELISSE
					YFTAEQRQEL	LRQFRTGKVT
					VEKVIKILIT	IVEEVETLRQ
					ERLSFSGLRA	PVPASELLAS
					GVLSRAQFEQ	LKDGKTTVKD
					LSELGSVRTL	LQGSGCLAGI

【表Ｂ－４１】

					YLEDTKEKVS IYEAMRRGLL RATTAALLLE AQAATGFLVD PVRNQRLYVH EAVKAGVVGP ELHEQLLSAE KAVTGYRDPY SGSTISLFQA MQKGLVLRQH GIRLLEAQIA TGGIIDPVHS HRVPVDVAYQ RGYFSEEMNR VLADPSDDTK GFFDPNTHEN LTYRQLLERC VEDPETGLRL LPLKGAEKAE VVETTQVYTE EETRRAFEET QIDIPGGGSH GGSTMSLWEV MQSDLIPEEQ RAQLMADFQA GRVTKERMII IIIEIIEKTE IIRQQGLASY DYVRRRLTAE DLFEARIISL ETYNLLREGT RSLREALEAE SAWCYLYGTG SVAGVYLPGS RQTLSIYQAL KKGLLSAEVA RLLLEAQAAT GFLLDPVKGE RLTVDEAVRK GLVGPELHDR LLSAERAVTG YRDPYTEQTI SLFQAMKKEL IPTEEALRLL DAQLATGGIV DPRLGFHLPL EVAYQRGYLN KDTHDQLSEP SEVRSYVDPS TDERLSYTQL LRRCRRDDGT GQLLLPLSDA RKLTFRGLRK QITMEELVRS QVMDEATALQ LREGLTSIEE VTKNLQKFLE GTSCIAGVFV DATKERLSVY QAMKKGIIRP GTAFELLEAQ AATGYVIDPI KGLKLTVEEA VRMGIVGPEF KDKLLSAERA VTGYKDPYSG KLISLFQAMK KGLILKDHGI RLLEAQIATG GIIDPEESHR LPVEVAYKRG LFDEEMNEIL TDPSDDTKGF FDPNTEENLT YLQLMERCIT DPQTGLCLLP LKEKKRERKT SSKSSVRKRR VVIVDPETGK EMSVYEAYRK GLIDHQTYLE LSEQECEWEE ITISSSDGVV KSMIIDRRSG RQYDIDDAIA KNLIDRSALD QYRAGTLSIT EFADMLSGNA GGFRSRSSSV GSSSSYPISP AVSRTQLASW SDPTEETGPV AGILDTETLE KVSITEAMHR NLVDNITGQR LLEAQACTGG IIDPSTGERF PVTDAVNKGL VDKIMVDRIN LAQKAFCGFE DPRTKTKMSA AQALKKGWLY YEAGQRFLEV QYLTGGLIEP DTPGRVPLDE ALQRGTVDAR TAQKLRDVGA YSKYLTCPKT KLKISYKDAL DRSMVEEGTG LRLLEAAAQS TKGYYSPYSV SGSGSTAGSR TGSRTGSRAG SRRGSFDATG SGFSMTFSSS SYSSSGYGRR YASGSSASLG GPESAVA

【表Ｂ－４２】

71	PLEC	5	Q15149-5	Entry version 224 (18 Sep 2019) Sequence version 3 (14 Oct 2008)	MEPSGSLFPS LVVVGHVVTL AAVWHWRRGR RWAQDEQDER DRVQKKTFTK WVNKHLIKAQ RHISDLYEDL RDGHNLISLL EVLSGDSLPR EKGRMRFHKL QNVQIALDYL RHRQVKLVNI RNDDIADGNP KLTLGLIWTI ILHFQISDIQ VSGQSEDMTA KEKLLLWSQR MVEGYQGLRC DNFTSSWRDG RLFNAIIHRH KPLLIDMNKV YRQTNLENLD QAFSVAERDL GVTRLLDPED VDVPQPDEKS IITYVSSLYD AMPRVPDVQD GVRANELQLR WQEYRELVLL LLQWMRHHTA AFEERRFPSS FEEIEILWSQ FLKFKEMELP AKEADKNRSK GIYQSLEGAV QAGQLKVPPG YHPLDVEKEW GKLHVAILER EKQLRSEFER LECLQRIVTK LQMEAGLCEE QLNQADALLQ SDVRLLAAGK VPQRAGEVER DLDKADSMIR LLFNDVQTLK DGRHPQGEQM YRRVYRLHER LVAIRTEYNL RLKAGVAAPA TQVAQVTLQS VQRRPELEDS TLRYLQDLLA WVEENQHRVD GAEWGVDLPS VEAQLGSHRG LHQSIEEFRA KIERARSDEG QLSPATRGAY RDCLGRLDLQ YAKLLNSSKA RLRSLESLHS FVAAATKELM WLNEKEEEEV GFDWSDRNTN MTAKKESYSA LMRELELKEK KIKELQNAGD RLLREDHPAR PTVESFQAAL QTQWSWMLQL CCCIEAHLKE NAAYFQFFSD VREAEGQLQK LQEALRRKYS CDRSATVTRL EDLLQDAQDE KEQLNEYKGH LSGLAKRAKA VVQLKPRHPA HPMRGRLPLL AVCDYKQVEV TVHKGDECQL VGPAQPSHWK VLSSSGSEAA VPSVCFLVPP PNQEAQEAVT RLEAQHQALV TLWHQLHVDM KSLLAWQSLR RDVQLIRSWS LATFRTLKPE EQRQALHSLE LHYQAFLRDS QDAGGFGPED RLMAEREYGS CSHHYQQLLQ SLEQGAQEES RCQRCISELK DIRLQLEACE TRTVHRLRLP LDKEPARECA QRIAEQQKAQ AEVEGLGKGV ARLSAEAEKV LALPEPSPAA PTLRSELELT LGKLEQVRSL SAIYLEKLKT ISLVIRGTQG AEEVLRAHEE QLKEAQAVPA TLPELEATKA SLKKLRAQAE AQQPTFDALR DELRGAQEVG ERLQQRHGER DVEVERWRER VAQLLERWQA VLAQTDVRQR ELEQLGRQLR YYRESADPLG AWLQDARRRQ EQIQAMPLAD

【表Ｂ－４３】

					SQAVREQLRQ	EQALLEEIER
					HGEKVEECQR	FAKQYINAIK
					DYELQLVTYK	AQLEPVASPA
					KKPKVQSGSE	SVIQEYVDLR
					THYSELTTLT	SQYIKFISET
					LRRMEEEERL	AEQQRAEERE
					RLAEVEAALE	KQRQLAEAHA
					QAKAQAEREA	KELQQRMQEE
					VVRREEAAVD	AQQQKRSIQE
					ELQQLRQSSE	AEIQAKARQA
					EAAERSRLRI	EEEIRVVRLQ
					LEATERQRGG	AEGELQALRA
					RAEEAEAQKR	QAQEEAERLR
					RQVQDESQRK	RQAEVELASR
					VKAEAEAARE	KQRALQALEE
					LRLQAEEAER	RLRQAEVERA
					RQVQVALETA	QRSAEAELQS
					KRASFAEKTA	QLERSLQEEH
					VAVAQLREEA	ERRAQQQAEA
					ERAREEAERE	LERWQLKANE
					ALRLRLQAEE	VAQQKSLAQA
					EAEKQKEEAE	REARRRGKAE
					EQAVRQRELA	EQELEKQRQL
					AEGTAQQRLA	AEQELIRLRA
					ETEQGEQQRQ	LLEEELARLQ
					REAAAATQKR	QELEAELAKV
					RAEMEVLLAS	KARAEEESRS
					TSEKSKQRLE	AEAGRFRELA
					EEAARLRALA	EEAKRQRQLA
					EEDAARQRAE	AERVLAEKLA
					AIGEATRLKT	EAEIALKEKE
					AENERLRRLA	EDEAFQRRRL
					EEQAAQHKAD	IEERLAQLRK
					ASDSELERQK	GLVEDTLRQR
					RQVEEEILAL	KASFEKAAAG
					KAELELELGR	IRSNAEDTLR
					SKEQAELEAA	RQRQLAAEEE
					RRRREAEERV	QKSLAAEEEA
					ARQRKAALEE	VERLKAKVEE
					ARRLRERAEQ	ESARQLQLAQ
					EAAQKRLQAE	EKAHAFAVQQ
					KEQELQQTLQ	QEQSVLDQLR
					GEAEAARRAA	EEAEEARVQA
					EREAAQSRRQ	VEEAERLKQS
					AEEQAQARAQ	AQAAAEKLRK
					EAEQEAARRA	QAEQAALRQK
					QAADAEMEKH	KKFAEQTLRQ
					KAQVEQELTT	LRLQLEETDH
					QKNLLDEELQ	RLKAEATEAA
					RQRSQVEEEL	FSVRVQMEEL
					SKLKARIEAE	NRALILRDKD
					NTQRFLQEEA	EKMKQVAEEA
					ARLSVAAQEA	ARLRQLAEED
					LAQQRALAEK	MLKEKMQAVQ
					EATRLKAEAE	LLQQQKELAQ
					EQARRLQEDK	EQMAQQLAEE
					TQGFQRTLEA	ERQRQLEMSA
					EAERLKLRVA	EMSRAQARAE
					EDAQRFRKQA	EEIGEKLHRT
					ELATQEKVTL	VQTLEIQRQQ
					SDHDAERLRE	AIAELEREKE
					KLQQEAKLLQ	LKSEEMQTVQ

【表Ｂ－４４】

					QEQLLQETQA	LQQSFLSEKD
					SLLQRERFIE	QEKAKLEQLF
					QDEVAKAQQL	REEQQRQQQQ
					MEQERQRLVA	SMEEARRRQH
					EAEEGVRRKQ	EELQQLEQQR
					RQQEELLAEE	NQRLREQLQL
					LEEQHRAALA	HSEEVTASQV
					AATKTLPNGR	DALDGPAAEA
					EPEHSFDGLR	RKVSAQRLQE
					AGILSAEELQ	RLAQGHTTVD
					ELARREDVRH	YLQGRSSIAG
					LLLKATNEKL	SVYAALQRQL
					LSPGTALILL	EAQAASGFLL
					DPVRNRRLTV	NEAVKEGVVG
					PELHHKLLSA	ERAVTGYKDP
					YTGQQISLFQ	AMQKGLIVRE
					HGIRLLEAQI	ATGGVIDPVH
					SHRVPVDVAY	RRGYFDEEMN
					RVLADPSDDT	KGFFDPNTHE
					NLTYLQLLER	CVEDPETGLC
					LLPLTDKAAK	GGELVYTDSE
					ARDVFEKATV	SAPFGKFQGK
					TVTIWEIINS	EYFTAEQRRD
					LLRQFRTGRI	TVEKIIKIII
					TVVEEQEQKG	RLCFEGLRSL
					VPAAELLESR	VIDRELYQQL
					QRGERSVRDV	AEVDTVRRAL
					RGANVIAGVW	LEEAGQKLSI
					YNALKKDLLP	SDMAVALLEA
					QAGTGHIIDP	ATSARLTVDE
					AVRAGLVGPE	FHEKLLSAEK
					AVTGYRDPYT	GQSVSLFQAL
					KKGLIPREQG	LRLLDAQLST
					GGIVDPSKSH	RVPLDVACAR
					GCLDEETSRA	LSAPRADAKA
					YSDPSTGEPA	TYGELQQRCR
					PDQLTGLSLL	PLSEKAARAR
					QEELYSELQA	RETFEKTPVE
					VPVGGFKGRT	VTVWELISSE
					YFTAEQRQEL	LRQFRTGKVT
					VEKVIKILIT	IVEEVETLRQ
					ERLSFSGLRA	PVPASELLAS
					GVLSRAQFEQ	LKDGKTTVKD
					LSELGSVRTL	LQGSGCLAGI
					YLEDTKEKVS	IYEAMRRGLL
					RATTAALLLE	AQAATGFLVD
					PVRNQRLYVH	EAVKAGVVGP
					ELHEQLLSAE	KAVTGYRDPY
					SGSTISLFQA	MQKGLVLRQH
					GIRLLEAQIA	TGGIIDPVHS
					HRVPVDVAYQ	RGYFSEEMNR
					VLADPSDDTK	GFFDPNTHEN
					LTYRQLLERC	VEDPETGLRL
					LPLKGAEKAE	VVETTQVYTE
					EETRRAFEET	QIDIPGGGSH
					GGSTMSLWEV	MQSDLIPEEQ
					RAQLMADFQA	GRVTKERMII
					IIIEIIEKTE	IIRQQGLASY
					DYVRRRLTAE	DLFEARIISL
					ETYNLLREGT	RSLREALEAE
					SAWCYLYGTG	SVAGVYLPGS
					RQTLSIYQAL	KKGLLSAEVA

【表Ｂ－４５】

					RLLLEAQAAT GFLLDPVKGE RLTVDEAVRK GLVGPELHDR LLSAERAVTG YRDPYTEQTI SLFQAMKKEL IPTEEALRLL DAQLATGGIV DPRLGFHLPL EVAYQRGYLN KDTHDQLSEP SEVRSYVDPS TDERLSYTQL LRRCRRDDGT GQLLLPLSDA RKLTFRGLRK QITMEELVRS QVMDEATALQ LREGLTSIEE VTKNLQKFLE GTSCIAGVFV DATKERLSVY QAMKKGIIRP GTAFELLEAQ AATGYVIDPI KGLKLTVEEA VRMGIVGPEF KDKLLSAERA VTGYKDPYSG KLISLFQAMK KGLILKDHGI RLLEAQIATG GIIDPEESHR LPVEVAYKRG LFDEEMNEIL TDPSDDTKGF FDPNTEENLT YLQLMERCIT DPQTGLCLLP LKEKKRERKT SSKSSVRKRR VVIVDPETGK EMSVYEAYRK GLIDHQTYLE LSEQECEWEE ITISSSDGVV KSMIIDRRSG RQYDIDDAIA KNLIDRSALD QYRAGTLSIT EFADMLSGNA GGFRSRSSSV GSSSSYPISP AVSRTQLASW SDPTEETGPV AGILDTETLE KVSITEAMHR NLVDNITGQR LLEAQACTGG IIDPSTGERF PVTDAVNKGL VDKIMVDRIN LAQKAFCGFE DPRTKTKMSA AQALKKGWLY YEAGQRFLEV QYLTGGLIEP DTPGRVPLDE ALQRGTVDAR TAQKLRDVGA YSKYLTCPKT KLKISYKDAL DRSMVEEGTG LRLLEAAAQS TKGYYSPYSV SGSGSTAGSR TGSRTGSRAG SRRGSFDATG SGFSMTFSSS SYSSSGYGRR YASGSSASLG GPESAVA
72	PLEC	6	Q15149-6	Entry version 224 (18 Sep 2019) Sequence version 3 (14 Oct 2008)	MSGAGGAFAS PREVLLERPC WLDGGCEPAR RGYLYQQLCC VDERDRVQKK TFTKWVNKHL IKAQRHISDL YEDLRDGHNL ISLLEVLSGD SLPREKGRMR FHKLQNVQIA LDYLRHRQVK LVNIRNDDIA DGNPKLTLGL IWTIILHFQI SDIQVSGQSE DMTAKEKLLL WSQRMVEGYQ GLRCDNFTSS WRDGRLFNAI IHRHKPLLID MNKVYRQTNL ENLDQAFSVA ERDLGVTRLL DPEDVDVPQP DEKSIITYVS SLYDAMPRVP DVQDGVRANE LQLRWQEYRE LVLLLLQWMR HHTAAFEERR FPSSFEEIEI LWSQFLKFKE MELPAKEADK NRSKGIYQSL EGAVQAGQLK VPPGYHPLDV EKEWGKLHVA

【表Ｂ－４６】

					ILEREKQLRS	EFERLECLQR
					IVTKLQMEAG	LCEEQLNQAD
					ALLQSDVRLL	AAGKVPQRAG
					EVERDLDKAD	SMIRLLFNDV
					QTLKDGRHPQ	GEQMYRRVYR
					LHERLVAIRT	EYNLRLKAGV
					AAPATQVAQV	TLQSVQRRPE
					LEDSTLRYLQ	DLLAWVEENQ
					HRVDGAEWGV	DLPSVEAQLG
					SHRGLHQSIE	EFRAKIERAR
					SDEGQLSPAT	RGAYRDCLGR
					LDLQYAKLLN	SSKARLRSLE
					SLHSFVAAAT	KELMWLNEKE
					EEEVGFDWSD	RNTNMTAKKE
					SYSALMRELE	LKEKKIKELQ
					NAGDRLLRED	HPARPTVESF
					QAALQTQWSW	MLQLCCCIEA
					HLKENAAYFQ	FFSDVREAEG
					QLQKLQEALR	RKYSCDRSAT
					VTRLEDLLQD	AQDEKEQLNE
					YKGHLSGLAK	RAKAVVQLKP
					RHPAHPMRGR	LPLLAVCDYK
					QVEVTVHKGD	ECQLVGPAQP
					SHWKVLSSSG	SEAAVPSVCF
					LVPPPNQEAQ	EAVTRLEAQH
					QALVTLWHQL	HVDMKSLLAW
					QSLRRDVQLI	RSWSLATFRT
					LKPEEQRQAL	HSLELHYQAF
					LRDSQDAGGF	GPEDRLMAER
					EYGSCSHHYQ	QLLQSLEQGA
					QEESRCQRCI	SELKDIRLQL
					EACETRTVHR	LRLPLDKEPA
					RECAQRIAEQ	QKAQAEVEGL
					GKGVARLSAE	AEKVLALPEP
					SPAAPTLRSE	LELTLGKLEQ
					VRSLSAIYLE	KLKTISLVIR
					GTQGAEEVLR	AHEEQLKEAQ
					AVPATLPELE	ATKASLKKLR
					AQAEAQQPTF	DALRDELRGA
					QEVGERLQQR	HGERDVEVER
					WRERVAQLLE	RWQAVLAQTD
					VRQRELEQLG	RQLRYYRESA
					DPLGAWLQDA	RRRQEQIQAM
					PLADSQAVRE	QLRQEQALLE
					EIERHGEKVE	ECQRFAKQYI
					NAIKDYELQL	VTYKAQLEPV
					ASPAKKPKVQ	SGSESVIQEY
					VDLRTHYSEL	TTLTSQYIKF
					ISETLRRMEE	EERLAEQQRA
					EERERLAEVE	AALEKQRQLA
					EAHAQAKAQA	EREAKELQQR
					MQEEVVRREE	AAVDAQQQKR
					SIQEELQQLR	QSSEAEIQAK
					ARQAEAAERS	RLRIEEEIRV
					VRLQLEATER	QRGGAEGELQ
					ALRARAEEAE	AQKRQAQEEA
					ERLRRQVQDE	SQRKRQAEVE
					LASRVKAEAE	AAREKQRALQ
					ALEELRLQAE	EAERRLRQAE
					VERARQVQVA	LETAQRSAEA
					ELQSKRASFA	EKTAQLERSL
					QEEHVAVAQL	REEAERRAQQ

【表Ｂ－４７】

					QAEAERAREE	AERELERWQL
					KANEALRLRL	QAEEVAQQKS
					LAQAEAEKQK	EEAEREARRR
					GKAEEQAVRQ	RELAEQELEK
					QRQLAEGTAQ	QRLAAEQELI
					RLRAETEQGE	QQRQLLEEEL
					ARLQREAAAA	TQKRQELEAE
					LAKVRAEMEV	LLASKARAEE
					ESRSTSEKSK	QRLEAEAGRF
					RELAEEAARL	RALAEEAKRQ
					RQLAEEDAAR	QRAEAERVLA
					EKLAAIGEAT	RLKTEAEIAL
					KEKEAENERL	RRLAEDEAFQ
					RRRLEEQAAQ	HKADIEERLA
					QLRKASDSEL	ERQKGLVEDT
					LRQRRQVEEE	ILALKASFEK
					AAAGKAELEL	ELGRIRSNAE
					DTLRSKEQAE	LEAARQRQLA
					AEEERRRREA	EERVQKSLAA
					EEEAARQRKA	ALEEVERLKA
					KVEEARRLRE	RAEQESARQL
					QLAQEAAQKR	LQAEEKAHAF
					AVQQKEQELQ	QTLQQEQSVL
					DQLRGEAEAA	RRAAEEAEEA
					RVQAEREAAQ	SRRQVEEAER
					LKQSAEEQAQ	ARAQAQAAAE
					KLRKEAEQEA	ARRAQAEQAA
					LRQKQAADAE	MEKHKKFAEQ
					TLRQKAQVEQ	ELTTLRLQLE
					ETDHQKNLLD	EELQRLKAEA
					TEAARQRSQV	EEELFSVRVQ
					MEELSKLKAR	IEAENRALIL
					RDKDNTQRFL	QEEAEKMKQV
					AEEAARLSVA	AQEAARLRQL
					AEEDLAQQRA	LAEKMLKEKM
					QAVQEATRLK	AEAELLQQQK
					ELAQEQARRL	QEDKEQMAQQ
					LAEETQGFQR	TLEAERQRQL
					EMSAEAERLK	LRVAEMSRAQ
					ARAEEDAQRF	RKQAEEIGEK
					LHRTELATQE	KVTLVQTLEI
					QRQQSDHDAE	RLREAIAELE
					REKEKLQQEA	KLLQLKSEEM
					QTVQQEQLLQ	ETQALQQSFL
					SEKDSLLQRE	RFIEQEKAKL
					EQLFQDEVAK	AQQLREEQQR
					QQQQMEQERQ	RLVASMEEAR
					RRQHEAEEGV	RRKQEELQQL
					EQQRRQQEEL	LAEENQRLRE
					QLQLLEEQHR	AALAHSEEVT
					ASQVAATKTL	PNGRDALDGP
					AAEAEPEHSF	DGLRRKVSAQ
					RLQEAGILSA	EELQRLAQGH
					TTVDELARRE	DVRHYLQGRS
					SIAGLLLKAT	NEKLSVYAAL
					QRQLLSPGTA	LILLEAQAAS
					GFLLDPVRNR	RLTVNEAVKE
					GVVGPELHHK	LLSAERAVTG
					YKDPYTGQQI	SLFQAMQKGL
					IVREHGIRLL	EAQIATGGVI
					DPVHSHRVPV	DVAYRRGYFD
					EEMNRVLADP	SDDTKGFFDP

【表Ｂ－４８】

					NTHENLTYLQ LLERCVEDPE
					TGLCLLPLTD KAAKGGELVY
					TDSEARDVFE KATVSAPFGK
					FQGKTVTIWE IINSEYFTAE
					QRRDLLRQFR TGRITVEKII
					KIIITVVEEQ EQKGRLCFEG
					LRSLVPAAEL LESRVIDREL
					YQQLQRGERS VRDVAEVDTV
					RRALRGANVI AGVWLEEAGQ
					KLSIYNALKK DLLPSDMAVA
					LLEAQAGTGH IIDPATSARL
					TVDEAVRAGL VGPEFHEKLL
					SAEKAVTGYR DPYTGQSVSL
					FQALKKGLIP REQGLRLLDA
					QLSTGGIVDP SKSHRVPLDV
					ACARGCLDEE TSRALSAPRA
					DAKAYSDPST GEPATYGELQ
					QRCRPDQLTG LSLLPLSEKA
					ARARQEELYS ELQARETFEK
					TPVEVPVGGF KGRTVTVWEL
					ISSEYFTAEQ RQELLRQFRT
					GKVTVEKVIK ILITIVEEVE
					TLRQERLSFS GLRAPVPASE
					LLASGVLSRA QFEQLKDGKT
					TVKDLSELGS VRTLLQGSGC
					LAGIYLEDTK EKVSIYEAMR
					RGLLRATTAA LLLEAQAATG
					FLVDPVRNQR LYVHEAVKAG
					VVGPELHEQL LSAEKAVTGY
					RDPYSGSTIS LFQAMQKGLV
					LRQHGIRLLE AQIATGGIID
					PVHSHRVPVD VAYQRGYFSE
					EMNRVLADPS DDTKGFFDPN
					THENLTYRQL LERCVEDPET
					GLRLLPLKGA EKAEVVETTQ
					VYTEEETRRA FEETQIDIPG
					GGSHGGSTMS LWEVMQSDLI
					PEEQRAQLMA DFQAGRVTKE
					RMIIIIIEII EKTEIIRQQG
					LASYDYVRRR LTAEDLFEAR
					IISLETYNLL REGTRSLREA
					LEAESAWCYL YGTGSVAGVY
					LPGSRQTLSI YQALKKGLLS
					AEVARLLLEA QAATGFLLDP
					VKGERLTVDE AVRKGLVGPE
					LHDRLLSAER AVTGYRDPYT
					EQTISLFQAM KKELIPTEEA
					LRLLDAQLAT GGIVDPRLGF
					HLPLEVAYQR GYLNKDTHDQ
					LSEPSEVRSY VDPSTDERLS
					YTQLLRRCRR DDGTGQLLLP
					LSDARKLTFR GLRKQITMEE
					LVRSQVMDEA TALQLREGLT
					SIEEVTKNLQ KFLEGTSCIA
					GVFVDATKER LSVYQAMKKG
					IIRPGTAFEL LEAQAATGYV
					IDPIKGLKLT VEEAVRMGIV
					GPEFKDKLLS AERAVTGYKD
					PYSGKLISLF QAMKKGLILK
					DHGIRLLEAQ IATGGIIDPE
					ESHRLPVEVA YKRGLFDEEM
					NEILTDPSDD TKGFFDPNTE

【表Ｂ－４９】

					ENLTYLQLME RCITDPQTGL CLLPLKEKKR ERKTSSKSSV RKRRVVIVDP ETGKEMSVYE AYRKGLIDHQ TYLELSEQEC EWEEITISSS DGVVKSMIID RRSGRQYDID DAIAKNLIDR SALDQYRAGT LSITEFADML SGNAGGFRSR SSSVGSSSSY PISPAVSRTQ LASWSDPTEE TGPVAGILDT ETLEKVSITE AMHRNLVDNI TGQRLLEAQA CTGGIIDPST GERFPVTDAV NKGLVDKIMV DRINLAQKAF CGFEDPRTKT KMSAAQALKK GWLYYEAGQR FLEVQYLTGG LIEPDTPGRV PLDEALQRGT VDARTAQKLR DVGAYSKYLT CPKTKLKISY KDALDRSMVE EGTGLRLLEA AAQSTKGYYS PYSVSGSGST AGSRTGSRTG SRAGSRRGSF DATGSGFSMT FSSSSYSSSG YGRRYASGSS ASLGGPESAV A
73	PLEC	7	Q15149-7	Entry version 224 (18 Sep 2019) Sequence version 3 (14 Oct 2008)	MKIVPDERDR VQKKTFTKWV NKHLIKAQRH ISDLYEDLRD GHNLISLLEV LSGDSLPREK GRMRFHKLQN VQIALDYLRH RQVKLVNIRN DDIADGNPKL TLGLIWTIIL HFQISDIQVS GQSEDMTAKE KLLLWSQRMV EGYQGLRCDN FTSSWRDGRL FNAIIHRHKP LLIDMNKVYR QTNLENLDQA FSVAERDLGV TRLLDPEDVD VPQPDEKSII TYVSSLYDAM PRVPDVQDGV RANELQLRWQ EYRELVLLLL QWMRHHTAAF EERRFPSSFE EIEILWSQFL KFKEMELPAK EADKNRSKGI YQSLEGAVQA GQLKVPPGYH PLDVEKEWGK LHVAILEREK QLRSEFERLE CLQRIVTKLQ MEAGLCEEQL NQADALLQSD VRLLAAGKVP QRAGEVERDL DKADSMIRLL FNDVQTLKDG RHPQGEQMYR RVYRLHERLV AIRTEYNLRL KAGVAAPATQ VAQVTLQSVQ RRPELEDSTL RYLQDLLAWV EENQHRVDGA EWGVDLPSVE AQLGSHRGLH QSIEEFRAKI ERARSDEGQL SPATRGAYRD CLGRLDLQYA KLLNSSKARL RSLESLHSFV AAATKELMWL NEKEEEEVGF DWSDRNTNMT AKKESYSALM RELELKEKKI KELQNAGDRL LREDHPARPT VESFQAALQT QWSWMLQLCC CIEAHLKENA AYFQFFSDVR EAEGQLQKLQ EALRRKYSCD RSATVTRLED LLQDAQDEKE QLNEYKGHLS GLAKRAKAVV

【表Ｂ－５０】

					QLKPRHPAHP	MRGRLPLLAV
					CDYKQVEVTV	HKGDECQLVG
					PAQPSHWKVL	SSSGSEAAVP
					SVCFLVPPPN	QEAQEAVTRL
					EAQHQALVTL	WHQLHVDMKS
					LLAWQSLRRD	VQLIRSWSLA
					TFRTLKPEEQ	RQALHSLELH
					YQAFLRDSQD	AGGFGPEDRL
					MAEREYGSCS	HHYQQLLQSL
					EQGAQEESRC	QRCISELKDI
					RLQLEACETR	TVHRLRLPLD
					KEPARECAQR	IAEQQKAQAE
					VEGLGKGVAR	LSAEAEKVLA
					LPEPSPAAPT	LRSELELTLG
					KLEQVRSLSA	IYLEKLKTIS
					LVIRGTQGAE	EVLRAHEEQL
					KEAQAVPATL	PELEATKASL
					KKLRAQAEAQ	QPTFDALRDE
					LRGAQEVGER	LQQRHGERDV
					EVERWRERVA	QLLERWQAVL
					AQTDVRQREL	EQLGRQLRYY
					RESADPLGAW	LQDARRRQEQ
					IQAMPLADSQ	AVREQLRQEQ
					ALLEEIERHG	EKVEECQRFA
					KQYINAIKDY	ELQLVTYKAQ
					LEPVASPAKK	PKVQSGSESV
					IQEYVDLRTH	YSELTTLTSQ
					YIKFISETLR	RMEEEERLAE
					QQRAEERERL	AEVEAALEKQ
					RQLAEAHAQA	KAQAEREAKE
					LQQRMQEEVV	RREEAAVDAQ
					QQKRSIQEEL	QQLRQSSEAE
					IQAKARQAEA	AERSRLRIEE
					EIRVVRLQLE	ATERQRGGAE
					GELQALRARA	EEAEAQKRQA
					QEEAERLRRQ	VQDESQRKRQ
					AEVELASRVK	AEAEAAREKQ
					RALQALEELR	LQAEEAERRL
					RQAEVERARQ	VQVALETAQR
					SAEAELQSKR	ASFAEKTAQL
					ERSLQEEHVA	VAQLREEAER
					RAQQQAEAER	AREEAERELE
					RWQLKANEAL	RLRLQAEEVA
					QQKSLAQAEA	EKQKEEAERE
					ARRRGKAEEQ	AVRQRELAEQ
					ELEKQRQLAE	GTAQQRLAAE
					QELIRLRAET	EQGEQQRQLL
					EEELARLQRE	AAAATQKRQE
					LEAELAKVRA	EMEVLLASKA
					RAEEESRSTS	EKSKQRLEAE
					AGRFRELAEE	AARLRALAEE
					AKRQRQLAEE	DAARQRAEAE
					RVLAEKLAAI	GEATRLKTEA
					EIALKEKEAE	NERLRRLAED
					EAFQRRRLEE	QAAQHKADIE
					ERLAQLRKAS	DSELERQKGL
					VEDTLRQRRQ	VEEEILALKA
					SFEKAAAGKA	ELELELGRIR
					SNAEDTLRSK	EQAELEAARQ
					RQLAAEEERR	RREAEERVQK
					SLAAEEEAAR	QRKAALEEVE
					RLKAKVEEAR	RLRERAEQES

【表Ｂ－５１】

					ARQLQLAQEA	AQKRLQAEEK
					AHAFAVQQKE	QELQQTLQQE
					QSVLDQLRGE	AEAARRAAEE
					AEEARVQAER	EAAQSRRQVE
					EAERLKQSAE	EQAQARAQAQ
					AAAEKLRKEA	EQEAARRAQA
					EQAALRQKQA	ADAEMEKHKK
					FAEQTLRQKA	QVEQELTTLR
					LQLEETDHQK	NLLDEELQRL
					KAEATEAARQ	RSQVEEELFS
					VRVQMEELSK	LKARIEAENR
					ALILRDKDNT	QRFLQEEAEK
					MKQVAEEAAR	LSVAAQEAAR
					LRQLAEEDLA	QQRALAEKML
					KEKMQAVQEA	TRLKAEAELL
					QQQKELAQEQ	ARRLQEDKEQ
					MAQQLAEETQ	GFQRTLEAER
					QRQLEMSAEA	ERLKLRVAEM
					SRAQARAEED	AQRFRKQAEE
					IGEKLHRTEL	ATQEKVTLVQ
					TLEIQRQQSD	HDAERLREAI
					AELEREKEKL	QQEAKLLQLK
					SEEMQTVQQE	QLLQETQALQ
					QSFLSEKDSL	LQRERFIEQE
					KAKLEQLFQD	EVAKAQQLRE
					EQQRQQQQME	QERQRLVASM
					EEARRRQHEA	EEGVRRKQEE
					LQQLEQQRRQ	QEELLAEENQ
					RLREQLQLLE	EQHRAALAHS
					EEVTASQVAA	TKTLPNGRDA
					LDGPAAEAEP	EHSFDGLRRK
					VSAQRLQEAG	ILSAEELQRL
					AQGHTTVDEL	ARREDVRHYL
					QGRSSIAGLL	LKATNEKLSV
					YAALQRQLLS	PGTALILLEA
					QAASGFLLDP	VRNRRLTVNE
					AVKEGVVGPE	LHHKLLSAER
					AVTGYKDPYT	GQQISLFQAM
					QKGLIVREHG	IRLLEAQIAT
					GGVIDPVHSH	RVPVDVAYRR
					GYFDEEMNRV	LADPSDDTKG
					FFDPNTHENL	TYLQLLERCV
					EDPETGLCLL	PLTDKAAKGG
					ELVYTDSEAR	DVFEKATVSA
					PFGKFQGKTV	TIWEIINSEY
					FTAEQRRDLL	RQFRTGRITV
					EKIIKIIITV	VEEQEQKGRL
					CFEGLRSLVP	AAELLESRVI
					DRELYQQLQR	GERSVRDVAE
					VDTVRRALRG	ANVIAGVWLE
					EAGQKLSIYN	ALKKDLLPSD
					MAVALLEAQA	GTGHIIDPAT
					SARLTVDEAV	RAGLVGPEFH
					EKLLSAEKAV	TGYRDPYTGQ
					SVSLFQALKK	GLIPREQGLR
					LLDAQLSTGG	IVDPSKSHRV
					PLDVACARGC	LDEETSRALS
					APRADAKAYS	DPSTGEPATY
					GELQQRCRPD	QLTGLSLLPL
					SEKAARARQE	ELYSELQARE
					TFEKTPVEVP	VGGFKGRTVT
					VWELISSEYF	TAEQRQELLR

【表Ｂ－５２】

					QFRTGKVTVE	KVIKILITIV
					EEVETLRQER	LSFSGLRAPV
					PASELLASGV	LSRAQFEQLK
					DGKTTVKDLS	ELGSVRTLLQ
					GSGCLAGIYL	EDTKEKVSIY
					EAMRRGLLRA	TTAALLLEAQ
					AATGFLVDPV	RNQRLYVHEA
					VKAGVVGPEL	HEQLLSAEKA
					VTGYRDPYSG	STISLFQAMQ
					KGLVLRQHGI	RLLEAQIATG
					GIIDPVHSHR	VPVDVAYQRG
					YFSEEMNRVL	ADPSDDTKGF
					FDPNTHENLT	YRQLLERCVE
					DPETGLRLLP	LKGAEKAEVV
					ETTQVYTEEE	TRRAFEETQI
					DIPGGGSHGG	STMSLWEVMQ
					SDLIPEEQRA	QLMADFQAGR
					VTKERMIIII	IEIIEKTEII
					RQQGLASYDY	VRRRLTAEDL
					FEARIISLET	YNLLREGTRS
					LREALEAESA	WCYLYGTGSV
					AGVYLPGSRQ	TLSIYQALKK
					GLLSAEVARL	LLEAQAATGF
					LLDPVKGERL	TVDEAVRKGL
					VGPELHDRLL	SAERAVTGYR
					DPYTEQTISL	FQAMKKELIP
					TEEALRLLDA	QLATGGIVDP
					RLGFHLPLEV	AYQRGYLNKD
					THDQLSEPSE	VRSYVDPSTD
					ERLSYTQLLR	RCRRDDGTGQ
					LLLPLSDARK	LTFRGLRKQI
					TMEELVRSQV	MDEATALQLR
					EGLTSIEEVT	KNLQKFLEGT
					SCIAGVFVDA	TKERLSVYQA
					MKKGIIRPGT	AFELLEAQAA
					TGYVIDPIKG	LKLTVEEAVR
					MGIVGPEFKD	KLLSAERAVT
					GYKDPYSGKL	ISLFQAMKKG
					LILKDHGIRL	LEAQIATGGI
					IDPEESHRLP	VEVAYKRGLF
					DEEMNEILTD	PSDDTKGFFD
					PNTEENLTYL	QLMERCITDP
					QTGLCLLPLK	EKKRERKTSS
					KSSVRKRRVV	IVDPETGKEM
					SVYEAYRKGL	IDHQTYLELS
					EQECEWEEIT	ISSSDGVVKS
					MIIDRRSGRQ	YDIDDAIAKN
					LIDRSALDQY	RAGTLSITEF
					ADMLSGNAGG	FRSRSSSVGS
					SSSYPISPAV	SRTQLASWSD
					PTEETGPVAG	ILDTETLEKV
					SITEAMHRNL	VDNITGQRLL
					EAQACTGGII	DPSTGERFPV
					TDAVNKGLVD	KIMVDRINLA
					QKAFCGFEDP	RTKTKMSAAQ
					ALKKGWLYYE	AGQRFLEVQY
					LTGGLIEPDT	PGRVPLDEAL
					QRGTVDARTA	QKLRDVGAYS
					KYLTCPKTKL	KISYKDALDR
					SMVEEGTGLR	LLEAAAQSTK
					GYYSPYSVSG	SGSTAGSRTG
					SRTGSRAGSR	RGSFDATGSG

【表Ｂ－５３】

					FSMTFSSSSY SSSGYGRRYA SGSSASLGGP ESAVA
74	PLEC	8	Q15149-8	Entry version 224 (18 Sep 2019) Sequence version 3 (14 Oct 2008)	MDPSRAIQNE ISSLKDERDR VQKKTFTKWV NKHLIKAQRH ISDLYEDLRD GHNLISLLEV LSGDSLPREK GRMRFHKLQN VQIALDYLRH RQVKLVNIRN DDIADGNPKL TLGLIWTIIL HFQISDIQVS GQSEDMTAKE KLLLWSQRMV EGYQGLRCDN FTSSWRDGRL FNAIIHRHKP LLIDMNKVYR QTNLENLDQA FSVAERDLGV TRLLDPEDVD VPQPDEKSII TYVSSLYDAM PRVPDVQDGV RANELQLRWQ EYRELVLLLL QWMRHHTAAF EERRFPSSFE EIEILWSQFL KFKEMELPAK EADKNRSKGI YQSLEGAVQA GQLKVPPGYH PLDVEKEWGK LHVAILEREK QLRSEFERLE CLQRIVTKLQ MEAGLCEEQL NQADALLQSD VRLLAAGKVP QRAGEVERDL DKADSMIRLL FNDVQTLKDG RHPQGEQMYR RVYRLHERLV AIRTEYNLRL KAGVAAPATQ VAQVTLQSVQ RRPELEDSTL RYLQDLLAWV EENQHRVDGA EWGVDLPSVE AQLGSHRGLH QSIEEFRAKI ERARSDEGQL SPATRGAYRD CLGRLDLQYA KLLNSSKARL RSLESLHSFV AAATKELMWL NEKEEEEVGF DWSDRNTNMT AKKESYSALM RELELKEKKI KELQNAGDRL LREDHPARPT VESFQAALQT QWSWMLQLCC CIEAHLKENA AYFQFFSDVR EAEGQLQKLQ EALRRKYSCD RSATVTRLED LLQDAQDEKE QLNEYKGHLS GLAKRAKAVV QLKPRHPAHP MRGRLPLLAV CDYKQVEVTV HKGDECQLVG PAQPSHWKVL SSSGSEAAVP SVCFLVPPPN QEAQEAVTRL EAQHQALVTL WHQLHVDMKS LLAWQSLRRD VQLIRSWSLA TFRTLKPEEQ RQALHSLELH YQAFLRDSQD AGGFGPEDRL MAEREYGSCS HHYQQLLQSL EQGAQEESRC QRCISELKDI RLQLEACETR TVHRLRLPLD KEPARECAQR IAEQQKAQAE VEGLGKGVAR LSAEAEKVLA LPEPSPAAPT LRSELELTLG KLEQVRSLSA IYLEKLKTIS LVIRGTQGAE EVLRAHEEQL KEAQAVPATL PELEATKASL KKLRAQAEAQ QPTFDALRDE LRGAQEVGER LQQRHGERDV EVERWRERVA QLLERWQAVL AQTDVRQREL

【表Ｂ－５４】

					EQLGRQLRYY	RESADPLGAW
					LQDARRRQEQ	IQAMPLADSQ
					AVREQLRQEQ	ALLEEIERHG
					EKVEECQRFA	KQYINAIKDY
					ELQLVTYKAQ	LEPVASPAKK
					PKVQSGSESV	IQEYVDLRTH
					YSELTTLTSQ	YIKFISETLR
					RMEEEERLAE	QQRAEERERL
					AEVEAALEKQ	RQLAEAHAQA
					KAQAEREAKE	LQQRMQEEVV
					RREEAAVDAQ	QQKRSIQEEL
					QQLRQSSEAE	IQAKARQAEA
					AERSRLRIEE	EIRVVRLQLE
					ATERQRGGAE	GELQALRARA
					EEAEAQKRQA	QEEAERLRRQ
					VQDESQRKRQ	AEVELASRVK
					AEAEAAREKQ	RALQALEELR
					LQAEEAERRL	RQAEVERARQ
					VQVALETAQR	SAEAELQSKR
					ASFAEKTAQL	ERSLQEEHVA
					VAQLREEAER	RAQQQAEAER
					AREEAERELE	RWQLKANEAL
					RLRLQAEEVA	QQKSLAQAEA
					EKQKEEAERE	ARRRGKAEEQ
					AVRQRELAEQ	ELEKQRQLAE
					GTAQQRLAAE	QELIRLRAET
					EQGEQQRQLL	EEELARLQRE
					AAAATQKRQE	LEAELAKVRA
					EMEVLLASKA	RAEEESRSTS
					EKSKQRLEAE	AGRFRELAEE
					AARLRALAEE	AKRQRQLAEE
					DAARQRAEAE	RVLAEKLAAI
					GEATRLKTEA	EIALKEKEAE
					NERLRRLAED	EAFQRRRLEE
					QAAQHKADIE	ERLAQLRKAS
					DSELERQKGL	VEDTLRQRRQ
					VEEEILALKA	SFEKAAAGKA
					ELELELGRIR	SNAEDTLRSK
					EQAELEAARQ	RQLAAEEERR
					RREAEERVQK	SLAAEEEAAR
					QRKAALEEVE	RLKAKVEEAR
					RLRERAEQES	ARQLQLAQEA
					AQKRLQAEEK	AHAFAVQQKE
					QELQQTLQQE	QSVLDQLRGE
					AEAARRAAEE	AEEARVQAER
					EAAQSRRQVE	EAERLKQSAE
					EQAQARAQAQ	AAAEKLRKEA
					EQEAARRAQA	EQAALRQKQA
					ADAEMEKHKK	FAEQTLRQKA
					QVEQELTTLR	LQLEETDHQK
					NLLDEELQRL	KAEATEAARQ
					RSQVEEELFS	VRVQMEELSK
					LKARIEAENR	ALILRDKDNT
					QRFLQEEAEK	MKQVAEEAAR
					LSVAAQEAAR	LRQLAEEDLA
					QQRALAEKML	KEKMQAVQEA
					TRLKAEAELL	QQQKELAQEQ
					ARRLQEDKEQ	MAQQLAEETQ
					GFQRTLEAER	QRQLEMSAEA
					ERLKLRVAEM	SRAQARAEED
					AQRFRKQAEE	IGEKLHRTEL
					ATQEKVTLVQ	TLEIQRQQSD

【表Ｂ－５５】

					HDAERLREAI	AELEREKEKL
					QQEAKLLQLK	SEEMQTVQQE
					QLLQETQALQ	QSFLSEKDSL
					LQRERFIEQE	KAKLEQLFQD
					EVAKAQQLRE	EQQRQQQQME
					QERQRLVASM	EEARRRQHEA
					EEGVRRKQEE	LQQLEQQRRQ
					QEELLAEENQ	RLREQLQLLE
					EQHRAALAHS	EEVTASQVAA
					TKTLPNGRDA	LDGPAAEAEP
					EHSFDGLRRK	VSAQRLQEAG
					ILSAEELQRL	AQGHTTVDEL
					ARREDVRHYL	QGRSSIAGLL
					LKATNEKLSV	YAALQRQLLS
					PGTALILLEA	QAASGFLLDP
					VRNRRLTVNE	AVKEGVVGPE
					LHHKLLSAER	AVTGYKDPYT
					GQQISLFQAM	QKGLIVREHG
					IRLLEAQIAT	GGVIDPVHSH
					RVPVDVAYRR	GYFDEEMNRV
					LADPSDDTKG	FFDPNTHENL
					TYLQLLERCV	EDPETGLCLL
					PLTDKAAKGG	ELVYTDSEAR
					DVFEKATVSA	PFGKFQGKTV
					TIWEIINSEY	FTAEQRRDLL
					RQFRTGRITV	EKIIKIIITV
					VEEQEQKGRL	CFEGLRSLVP
					AAELLESRVI	DRELYQQLQR
					GERSVRDVAE	VDTVRRALRG
					ANVIAGVWLE	EAGQKLSIYN
					ALKKDLLPSD	MAVALLEAQA
					GTGHIIDPAT	SARLTVDEAV
					RAGLVGPEFH	EKLLSAEKAV
					TGYRDPYTGQ	SVSLFQALKK
					GLIPREQGLR	LLDAQLSTGG
					IVDPSKSHRV	PLDVACARGC
					LDEETSRALS	APRADAKAYS
					DPSTGEPATY	GELQQRCRPD
					QLTGLSLLPL	SEKAARARQE
					ELYSELQARE	TFEKTPVEVP
					VGGFKGRTVT	VWELISSEYF
					TAEQRQELLR	QFRTGKVTVE
					KVIKILITIV	EEVETLRQER
					LSFSGLRAPV	PASELLASGV
					LSRAQFEQLK	DGKTTVKDLS
					ELGSVRTLLQ	GSGCLAGIYL
					EDTKEKVSIY	EAMRRGLLRA
					TTAALLLEAQ	AATGFLVDPV
					RNQRLYVHEA	VKAGVVGPEL
					HEQLLSAEKA	VTGYRDPYSG
					STISLFQAMQ	KGLVLRQHGI
					RLLEAQIATG	GIIDPVHSHR
					VPVDVAYQRG	YFSEEMNRVL
					ADPSDDTKGF	FDPNTHENLT
					YRQLLERCVE	DPETGLRLLP
					LKGAEKAEVV	ETTQVYTEEE
					TRRAFEETQI	DIPGGGSHGG
					STMSLWEVMQ	SDLIPEEQRA
					QLMADFQAGR	VTKERMIIII
					IEIIEKTEII	RQQGLASYDY
					VRRRLTAEDL	FEARIISLET
					YNLLREGTRS	LREALEAESA

【表Ｂ－５６】

					WCYLYGTGSV AGVYLPGSRQ TLSIYQALKK GLLSAEVARL LLEAQAATGF LLDPVKGERL TVDEAVRKGL VGPELHDRLL SAERAVTGYR DPYTEQTISL FQAMKKELIP TEEALRLLDA QLATGGIVDP RLGFHLPLEV AYQRGYLNKD THDQLSEPSE VRSYVDPSTD ERLSYTQLLR RCRRDDGTGQ LLLPLSDARK LTFRGLRKQI TMEELVRSQV MDEATALQLR EGLTSIEEVT KNLQKFLEGT SCIAGVFVDA TKERLSVYQA MKKGIIRPGT AFELLEAQAA TGYVIDPIKG LKLTVEEAVR MGIVGPEFKD KLLSAERAVT GYKDPYSGKL ISLFQAMKKG LILKDHGIRL LEAQIATGGI IDPEESHRLP VEVAYKRGLF DEEMNEILTD PSDDTKGFFD PNTEENLTYL QLMERCITDP QTGLCLLPLK EKKRERKTSS KSSVRKRRVV IVDPETGKEM SVYEAYRKGL IDHQTYLELS EQECEWEEIT ISSSDGVVKS MIIDRRSGRQ YDIDDAIAKN LIDRSALDQY RAGTLSITEF ADMLSGNAGG FRSRSSSVGS SSSYPISPAV SRTQLASWSD PTEETGPVAG ILDTETLEKV SITEAMHRNL VDNITGQRLL EAQACTGGII DPSTGERFPV TDAVNKGLVD KIMVDRINLA QKAFCGFEDP RTKTKMSAAQ ALKKGWLYYE AGQRFLEVQY LTGGLIEPDT PGRVPLDEAL QRGTVDARTA QKLRDVGAYS KYLTCPKTKL KISYKDALDR SMVEEGTGLR LLEAAAQSTK GYYSPYSVSG SGSTAGSRTG SRTGSRAGSR RGSFDATGSG FSMTFSSSSY SSSGYGRRYA SGSSASLGGP ESAVA
75	PLEC	9	Q15149-9	Entry version 224 (18 Sep 2019) Sequence version 3 (14 Oct 2008)	MAGPLPDEQD FIQAYEEVRE KYKDERDRVQ KKTFTKWVNK HLIKAQRHIS DLYEDLRDGH NLISLLEVLS GDSLPREKGR MRFHKLQNVQ IALDYLRHRQ VKLVNIRNDD IADGNPKLTL GLIWTIILHF QISDIQVSGQ SEDMTAKEKL LLWSQRMVEG YQGLRCDNFT SSWRDGRLFN AIIHRHKPLL IDMNKVYRQT NLENLDQAFS VAERDLGVTR LLDPEDVDVP QPDEKSIITY VSSLYDAMPR VPDVQDGVRA NELQLRWQEY RELVLLLLQW MRHHTAAFEE RRFPSSFEEI EILWSQFLKF KEMELPAKEA DKNRSKGIYQ SLEGAVQAGQ LKVPPGYHPL DVEKEWGKLH

【表Ｂ－５７】

					VAILEREKQL	RSEFERLECL
					QRIVTKLQME	AGLCEEQLNQ
					ADALLQSDVR	LLAAGKVPQR
					AGEVERDLDK	ADSMIRLLFN
					DVQTLKDGRH	PQGEQMYRRV
					YRLHERLVAI	RTEYNLRLKA
					GVAAPATQVA	QVTLQSVQRR
					PELEDSTLRY	LQDLLAWVEE
					NQHRVDGAEW	GVDLPSVEAQ
					LGSHRGLHQS	IEEFRAKIER
					ARSDEGQLSP	ATRGAYRDCL
					GRLDLQYAKL	LNSSKARLRS
					LESLHSFVAA	ATKELMWLNE
					KEEEEVGFDW	SDRNTNMTAK
					KESYSALMRE	LELKEKKIKE
					LQNAGDRLLR	EDHPARPTVE
					SFQAALQTQW	SWMLQLCCCI
					EAHLKENAAY	FQFFSDVREA
					EGQLQKLQEA	LRRKYSCDRS
					ATVTRLEDLL	QDAQDEKEQL
					NEYKGHLSGL	AKRAKAVVQL
					KPRHPAHPMR	GRLPLLAVCD
					YKQVEVTVHK	GDECQLVGPA
					QPSHWKVLSS	SGSEAAVPSV
					CFLVPPPNQE	AQEAVTRLEA
					QHQALVTLWH	QLHVDMKSLL
					AWQSLRRDVQ	LIRSWSLATF
					RTLKPEEQRQ	ALHSLELHYQ
					AFLRDSQDAG	GFGPEDRLMA
					EREYGSCSHH	YQQLLQSLEQ
					GAQEESRCQR	CISELKDIRL
					QLEACETRTV	HRLRLPLDKE
					PARECAQRIA	EQQKAQAEVE
					GLGKGVARLS	AEAEKVLALP
					EPSPAAPTLR	SELELTLGKL
					EQVRSLSAIY	LEKLKTISLV
					IRGTQGAEEV	LRAHEEQLKE
					AQAVPATLPE	LEATKASLKK
					LRAQAEAQQP	TFDALRDELR
					GAQEVGERLQ	QRHGERDVEV
					ERWRERVAQL	LERWQAVLAQ
					TDVRQRELEQ	LGRQLRYYRE
					SADPLGAWLQ	DARRRQEQIQ
					AMPLADSQAV	REQLRQEQAL
					LEEIERHGEK	VEECQRFAKQ
					YINAIKDYEL	QLVTYKAQLE
					PVASPAKKPK	VQSGSESVIQ
					EYVDLRTHYS	ELTTLTSQYI
					KFISETLRRM	EEEERLAEQQ
					RAEERERLAE	VEAALEKQRQ
					LAEAHAQAKA	QAEREAKELQ
					QRMQEEVVRR	EEAAVDAQQQ
					KRSIQEELQQ	LRQSSEAEIQ
					AKARQAEAAE	RSRLRIEEEI
					RVVRLQLEAT	ERQRGGAEGE
					LQALRARAEE	AEAQKRQAQE
					EAERLRRQVQ	DESQRKRQAE
					VELASRVKAE	AEAAREKQRA
					LQALEELRLQ	AEEAERRLRQ
					AEVERARQVQ	VALETAQRSA
					EAELQSKRAS	FAEKTAQLER
					SLQEEHVAVA	QLREEAERRA

【表Ｂ－５８】

					QQQAEAERAR	EEAERELERW
					QLKANEALRL	RLQAEEVAQQ
					KSLAQAEAEK	QKEEAEREAR
					RRGKAEEQAV	RQRELAEQEL
					EKQRQLAEGT	AQQRLAAEQE
					LIRLRAETEQ	GEQQRQLLEE
					ELARLQREAA	AATQKRQELE
					AELAKVRAEM	EVLLASKARA
					EEESRSTSEK	SKQRLEAEAG
					RFRELAEEAA	RLRALAEEAK
					RQRQLAEEDA	ARQRAEAERV
					LAEKLAAIGE	ATRLKTEAEI
					ALKEKEAENE	RLRRLAEDEA
					FQRRRLEEQA	AQHKADIEER
					LAQLRKASDS	ELERQKGLVE
					DTLRQRRQVE	EEILALKASF
					EKAAAGKAEL	ELELGRIRSN
					AEDTLRSKEQ	AELEAARQRQ
					LAAEEERRRR	EAEERVQKSL
					AAEEEAARQR	KAALEEVERL
					KAKVEEARRL	RERAEQESAR
					QLQLAQEAAQ	KRLQAEEKAH
					AFAVQQKEQE	LQQTLQQEQS
					VLDQLRGEAE	AARRAAEEAE
					EARVQAEREA	AQSRRQVEEA
					ERLKQSAEEQ	AQARAQAQAA
					AEKLRKEAEQ	EAARRAQAEQ
					AALRQKQAAD	AEMEKHKKFA
					EQTLRQKAQV	EQELTTLRLQ
					LEETDHQKNL	LDEELQRLKA
					EATEAARQRS	QVEEELFSVR
					VQMEELSKLK	ARIEAENRAL
					ILRDKDNTQR	FLQEEAEKMK
					QVAEEAARLS	VAAQEAARLR
					QLAEEDLAQQ	RALAEKMLKE
					KMQAVQEATR	LKAEAELLQQ
					QKELAQEQAR	RLQEDKEQMA
					QQLAEETQGF	QRTLEAERQR
					QLEMSAEAER	LKLRVAEMSR
					AQARAEEDAQ	RFRKQAEEIG
					EKLHRTELAT	QEKVTLVQTL
					EIQRQQSDHD	AERLREAIAE
					LEREKEKLQQ	EAKLLQLKSE
					EMQTVQQEQL	LQETQALQQS
					FLSEKDSLLQ	RERFIEQEKA
					KLEQLFQDEV	AKAQQLREEQ
					QRQQQQMEQE	RQRLVASMEE
					ARRRQHEAEE	GVRRKQEELQ
					QLEQQRRQQE	ELLAEENQRL
					REQLQLLEEQ	HRAALAHSEE
					VTASQVAATK	TLPNGRDALD
					GPAAEAEPEH	SFDGLRRKVS
					AQRLQEAGIL	SAEELQRLAQ
					GHTTVDELAR	REDVRHYLQG
					RSSIAGLLLK	ATNEKLSVYA
					ALQRQLLSPG	TALILLEAQA
					ASGFLLDPVR	NRRLTVNEAV
					KEGVVGPELH	HKLLSAERAV
					TGYKDPYTGQ	QISLFQAMQK
					GLIVREHGIR	LLEAQIATGG
					VIDPVHSHRV	PVDVAYRRGY
					FDEEMNRVLA	DPSDDTKGFF

【表Ｂ－５９】

					DPNTHENLTY	LQLLERCVED
					PETGLCLLPL	TDKAAKGGEL
					VYTDSEARDV	FEKATVSAPF
					GKFQGKTVTI	WEIINSEYFT
					AEQRRDLLRQ	FRTGRITVEK
					IIKIIITVVE	EQEQKGRLCF
					EGLRSLVPAA	ELLESRVIDR
					ELYQQLQRGE	RSVRDVAEVD
					TVRRALRGAN	VIAGVWLEEA
					GQKLSIYNAL	KKDLLPSDMA
					VALLEAQAGT	GHIIDPATSA
					RLTVDEAVRA	GLVGPEFHEK
					LLSAEKAVTG	YRDPYTGQSV
					SLFQALKKGL	IPREQGLRLL
					DAQLSTGGIV	DPSKSHRVPL
					DVACARGCLD	EETSRALSAP
					RADAKAYSDP	STGEPATYGE
					LQQRCRPDQL	TGLSLLPLSE
					KAARARQEEL	YSELQARETF
					EKTPVEVPVG	GFKGRTVTVW
					ELISSEYFTA	EQRQELLRQF
					RTGKVTVEKV	IKILITIVEE
					VETLRQERLS	FSGLRAPVPA
					SELLASGVLS	RAQFEQLKDG
					KTTVKDLSEL	GSVRTLLQGS
					GCLAGIYLED	TKEKVSIYEA
					MRRGLLRATT	AALLLEAQAA
					TGFLVDPVRN	QRLYVHEAVK
					AGVVGPELHE	QLLSAEKAVT
					GYRDPYSGST	ISLFQAMQKG
					LVLRQHGIRL	LEAQIATGGI
					IDPVHSHRVP	VDVAYQRGYF
					SEEMNRVLAD	PSDDTKGFFD
					PNTHENLTYR	QLLERCVEDP
					ETGLRLLPLK	GAEKAEVVET
					TQVYTEEETR	RAFEETQIDI
					PGGGSHGGST	MSLWEVMQSD
					LIPEEQRAQL	MADFQAGRVT
					KERMIIIIIE	IIEKTEIIRQ
					QGLASYDYVR	RRLTAEDLFE
					ARIISLETYN	LLREGTRSLR
					EALEAESAWC	YLYGTGSVAG
					VYLPGSRQTL	SIYQALKKGL
					LSAEVARLLL	EAQAATGFLL
					DPVKGERLTV	DEAVRKGLVG
					PELHDRLLSA	ERAVTGYRDP
					YTEQTISLFQ	AMKKELIPTE
					EALRLLDAQL	ATGGIVDPRL
					GFHLPLEVAY	QRGYLNKDTH
					DQLSEPSEVR	SYVDPSTDER
					LSYTQLLRRC	RRDDGTGQLL
					LPLSDARKLT	FRGLRKQITM
					EELVRSQVMD	EATALQLREG
					LTSIEEVTKN	LQKFLEGTSC
					IAGVFVDATK	ERLSVYQAMK
					KGIIRPGTAF	ELLEAQAATG
					YVIDPIKGLK	LTVEEAVRMG
					IVGPEFKDKL	LSAERAVTGY
					KDPYSGKLIS	LFQAMKKGLI
					LKDHGIRLLE	AQIATGGIID
					PEESHRLPVE	VAYKRGLFDE
					EMNEILTDPS	DDTKGFFDPN

【表Ｂ－６０】

					TEENLTYLQL MERCITDPQT GLCLLPLKEK KRERKTSSKS SVRKRRVVIV DPETGKEMSV YEAYRKGLID HQTYLELSEQ ECEWEEITIS SSDGVVKSMI IDRRSGRQYD IDDAIAKNLI DRSALDQYRA GTLSITEFAD MLSGNAGGFR SRSSSVGSSS SYPISPAVSR TQLASWSDPT EETGPVAGIL DTETLEKVSI TEAMHRNLVD NITGQRLLEA QACTGGIIDP STGERFPVTD AVNKGLVDKI MVDRINLAQK AFCGFEDPRT KTKMSAAQAL KKGWLYYEAG QRFLEVQYLT GGLIEPDTPG RVPLDEALQR GTVDARTAQK LRDVGAYSKY LTCPKTKLKI SYKDALDRSM VEEGTGLRLL EAAAQSTKGY YSPYSVSGSG STAGSRTGSR TGSRAGSRRG SFDATGSGFS MTFSSSSYSS SGYGRRYASG SSASLGGPES AVA
76	ACSLI	1	P33121	Entry version 186 (18 Sep 2019) Sequence version 1 (01 Oct 1993)	MQAHELFRYF RMPELVDFRQ YVRTLPTNTL MGFGAFAALT TFWYATRPKP LKPPCDLSMQ SVEVAGSGGA RRSALLDSDE PLVYFYDDVT TLYEGFQRGI QVSNNGPCLG SRKPDQPYEW LSYKQVAELS ECIGSALIQK GFKTAPDQFI GIFAQNRPEW VIIEQGCFAY SMVIVPLYDT LGNEAITYIV NKAELSLVFV DKPEKAKLLL EGVENKLIPG LKIIVVMDAY GSELVERGQR CGVEVTSMKA MEDLGRANRR KPKPPAPEDL AVICFTSGTT GNPKGAMVTH RNIVSDCSAF VKATENTVNP CPDDTLISFL PLAHMFERVV ECVMLCHGAK IGFFQGDIRL LMDDLKVLQP TVFPVVPRLL NRMFDRIFGQ ANTTLKRWLL DFASKRKEAE LRSGIIRNNS LWDRLIFHKV QSSLGGRVRL MVTGAAPVSA TVLTFLRAAL GCQFYEGYGQ TECTAGCCLT MPGDWTAGHV GAPMPCNLIK LVDVEEMNYM AAEGEGEVCV KGPNVFQGYL KDPAKTAEAL DKDGWLHTGD IGKWLPNGTL KIIDRKKHIF KLAQGEYIAP EKIENIYMRS EPVAQVFVHG ESLQAFLIAI VVPDVETLCS WAQKRGFEGS FEELCRNKDV KKAILEDMVR LGKDSGLKPF EQVKGITLHP ELFSIDNGLL TPTMKAKRPE LRNYFRSQID DLYSTIK
77	ACSLI	2	P33121-2	Entry version 186 (18 Sep 2019) Sequence	MQAHELFRYF RMPELVDFRQ YVRTLPTNTL MGFGAFAALT TFWYATRPKP LKPPCDLSMQ SVEVAGSGGA RRSALLDSDE

【表Ｂ－６１】

				version 1 (01 Oct 1993)	PLVYFYDDVT TLYEGFQRGI QVSNNGPCLG SRKPDQPYEW LSYKQVAELS ECIGSALIQK GFKTAPDQFI GIFAQNRPEW VIIEQGCFAY SMVIVPLYDT LGNEAITYIV NKAELSLVFV DKPEKAKLLL EGVENKLIPG LKIIVVMDAY GSELVERGQR CGVEVTSMKA MEDLGRANRR KPKPPAPEDL AVICFTSGTT GNPKGAMVTH RNIVSDCSAF VKATENTVNP CPDDTLISFL PLAHMFERVV ECVMLCHGAK IGFFQGDIRL LMDDLKVLQP TVFPVVPRLL NRMFDRIFGQ ANTTLKRWLL DFASKRKEAE LRSGIIRNNS LWDRLIFHKV QSSLGGRVRL MVTGAAPVSA TVLTFLRAAL GCQFYEGYGQ TECTAGCCLT MPGDWTAGHV GAPMPCNLIK LVDVEEMNYM AAEGEGEGYL KDPAKTAEAL DKDGWLHTGD IGKWLPNGTL KIIDRKKHIF KLAQGEYIAP EKIENIYMRS EPVAQVFVHG ESLQAFLIAI VVPDVETLCS WAQKRGFEGS FEELCRNKDV KKAILEDMVR LGKDSGLKPF EQVKGITLHP ELFSIDNGLL TPTMKAKRPE LRNYFRSQID DLYSTIKV
78	ACSLI	3	P33121-3	Entry version 186 (18 Sep 2019) Sequence version 1 (01 Oct 1993)	MQAHELFRYF RMPELVDFRQ YVRTLPTNTL MGFGAFAALT TFWYATRPKP LKPPCDLSMQ SVEVAGSGGA RRSALLDSDE PLVYFYDDVT TLYEGFQRGI QVSNNGPCLG SRKPDQPYEW LSYKQVAELS ECIGSALIQK GFKTAPDQFI GIFAQNRPEW VIIEQGCFAY SMVIVPLYDT LGNEAITYIV NKAELSLVFV DKPEKAKLLL EGVENKLIPG LKIIVVMDAY GSELVERGQR CGVEVTSMKA MEDLGRANRR KPKPPAPEDL AVICFTSGTT GNPKGAMVTH RNIVSDCSAF VKATEKALPL SASDTHISYL PLAHIYEQLL KCVMLCHGAK IGFFQGDIRL LMDDLKVLQP TVFPVVPRLL NRMFDRIFGQ ANTTLKRWLL DFASKRKEAE LRSGIIRNNS LWDRLIFHKV QSSLGGRVRL MVTGAAPVSA TVLTFLRAAL GCQFYEGYGQ TECTAGCCLT MPGDWTAGHV GAPMPCNLIK LVDVEEMNYM AAEGEGEVCV KGPNVFQGYL KDPAKTAEAL DKDGWLHTGD IGKWLPNGTL KIIDRKKHIF KLAQGEYIAP EKIENIYMRS EPVAQVFVHG ESLQAFLIAI VVPDVETLCS WAQKRGFEGS

【表Ｂ－６２】

					FEELCRNKDV KKAILEDMVR LGKDSGLKPF EQVKGITLHP ELFSIDNGLL TPTMKAKRPE LRNYFRSQID DLYSTIKV
79	RAC1	1	P63000	Entry version 192 (18 Sep 2019) Sequence version 1 (31 Aug 2004)	MQAIKCVVVG DGAVGKTCLL ISYTTNAFPG EYIPTVFDNY SANVMVDGKP VNLGLWDTAG QEDYDRLRPL SYPQTDVFLI CFSLVSPASF ENVRAKWYPE VRHHCPNTPI ILVGTKLDLR DDKDTIEKLK EKKLTPITYP QGLAMAKEIG AVKYLECSAL TQRGLKTVFD EAIRAVLCPP PVKKRKRKCL LL
80	RAC1	2	P63000-2	Entry version 192 (18 Sep 2019) Sequence version 1 (31 Aug 2004)	MQAIKCVVVG DGAVGKTCLL ISYTTNAFPG EYIPTVFDNY SANVMVDGKP VNLGLWDTAG QEDYDRLRPL SYPQTVGETY GKDITSRGKD KPIADVFLIC FSLVSPASFE NVRAKWYPEV RHHCPNTPII LVGTKLDLRD DKDTIEKLKE KKLTPITYPQ GLAMAKEIGA VKYLECSALT QRGLKTVFDE AIRAVLCPPP VKKRKRKCLL L
81	PSMB2	1	P49721	Entry version 201 (18 Sep 2019) Sequence version 1 (01 Oct 1996)	MEYLIGIQGP DYVLVASDRV AASNIVQMKD DHDKMFKMSE KILLLCVGEA GDTVQFAEYI QKNVQLYKMR NGYELSPTAA ANFTRRNLAD CLRSRTPYHV NLLLAGYDEH EGPALYYMDY LAALAKAPFA AHGYGAFLTL SILDRYYTPT ISRERAVELL RKCLEELQKR FILNLPTFSV RIIDKNGIHD LDNISFPKQG S
82	GM2A	1	P17900	Entry version 190 (18 Sep 2019) Sequence version 4 (13 Nov 2007)	MQSLMQAPLL IALGLLLAAP AQAHLKKPSQ LSSFSWDNCD EGKDPAVIRS LTLEPDPIIV PGNVTLSVMG STSVPLSSPL KVDLVLEKEV AGLWIKIPCT DYIGSCTFEH FCDVLDMLIP TGEPCPEPLR TYGLPCHCPF KEGTYSLPKS EFVVPDLELP SWLTTGNYRI ESVLSSSGKR LGCIKIAASL KGI

【０２６５】
【表Ｃ】

バリアント遺伝子配列

配列番号	遺伝子	受託番号	Ensembl リリース No.
83	*CAP37*	ENSG00000278624	98
84	*TAPBP*	ENSG00000112493	98
85	*TAPBP*	ENSG00000206281	98
86	*TAPBP*	ENSG00000112493	98
87	*TAPBP*	ENSG00000236490	98

【実施例】
【０２６６】
材料および方法
【０２６７】
幹細胞由来好中球の単離
【０２６８】
幹細胞由来好中球(SCDN)を標準技術に従って合成し、フィコール分離後ex vivoで25日間培養して、10個の1回限りのドナーバフィー白血球コーンからPBMCおよびCD34+分離株を得た。SCDNのアリコート(50×10^6/ml)を、凍結保存料(DMSO中10% FBS)中で-80℃で凍結した。
【０２６９】
xCelligenceアッセイを使用する癌殺滅活性(CKA)の評価
【０２７０】
SCDNを解凍し、完全ダルベッコ改変イーグル培地(DMEM)中にデカントし、その後、膵臓癌(PANC-1)細胞および「健常」乳房上皮細胞(MCF-12F)(American Type Culture Collection-英国(U.K.)、ガーンジー、アイルランド、ジャージーおよびリヒテンシュタイン、LGC Standards、英国、TW11 0LY、ミドルセックス州、テディントン、クイーンズロードから市販されている)とともに72時間インキュベートした。xCelligenceアッセイによって72時間の培養期間にわたってCKAを定期的に記録した。
【０２７１】
ACEA Biosciences xCELLigence RTCA DPアナライザーシステム(登録商標)を使用し、製造業者の使用説明書に従った。xCELLigence Systemは、リアルタイム細胞アナライザーであり、電気インピーダンスを測定することによって、連続的な細胞の表現型変化の標識のない、動的モニタリングを可能にする。このシステムは、組織培養E-プレートの各ウェルの底に組み込まれた互いに組み合わされた金微小電極を使用してインピーダンスを測定する。インピーダンス測定値は細胞指数(CI)値として示され、生存力を含む細胞の生物学的状態についての定量的情報を提供する。細胞生存力のインピーダンスベースのモニタリングは、細胞数およびMTTベースの読み出し情報と相関する。インピーダンスベースの細胞生存力測定値の速度論的面は、好中球が、細胞傷害性効果を誘導するために使用される場合に必要な時間的情報を提供する。特に、xCELLigenceシステムはまた、好中球が、細胞傷害性および細胞死において最低のCI値によって示されるようなその最大効果を達成する(このようなデータが望まれる場合)最適時点を特定することができる。6,000個の癌細胞(PANC-1)または健常な非癌性細胞(MCF-12F)を、16ウェルプレートの底に入れる(このシステムは、最大3プレートを同時に読むことができる)。細胞がウェルに添加された後の最初の数時間の間、インピーダンスの迅速な増大がある。これは、細胞が懸濁液から出て、電極上に堆積し、接着斑を形成することによって引き起こされる。添加された最初の細胞数が少ない場合および、ウェルの底に空き空間がある場合、細胞は増殖し、CIの徐々にではあるが着実な増大を引き起こす。細胞がコンフルエンスに到達すると、CI値はプラトーに達し、バルク媒体に接触可能である電極表面積がもはや変化しないという事実を反映する。「正規化点」と呼ばれるこの時点で、好中球(60,000個の細胞)を添加し(10:1のエフェクター:標的比をもたらす)、37℃でインキュベートする。細胞溶解のパーセンテージは、簡単な式:細胞溶解のパーセンテージ=((細胞指数エフェクターなし-細胞指数エフェクター)/細胞指数エフェクターなし)×100を使用して容易に算出される。
【０２７２】
添加後48時間までに〉80% CKA(PANC-1に対して)および〈10%のオフターゲット殺滅(すなわち、添加後48時間までに〈10%の「健常」乳房上皮細胞(MCF-12F)を殺滅した)を実証したSCDNを、高CKA好中球と呼び、〈51.5% CKAを実証した細胞を低CKA対照好中球と呼んだ。
【０２７３】

プロテオミクス分析

【０２７４】

好中球を溶解し、超音波処理を施し、ビシンコニン酸(BCA)タンパク質アッセイを、製造業者の使用説明書に従って使用して分析して(ThermoFisher、マサチューセッツ州、ウォルサムから市販されている、カタログ番号:23225)、タンパク質濃度を決定した。通常、サンプルは、〈500μl中におよそ20マイクログラムのタンパク質を含有していた。Thermo Q-Exactive(Orbitrap)および質量分析機(Thermo Scientific(商標))を使用する液体クロマトグラフィーおよび質量分析(LC-MS/MS)の前に、サンプルを消化し、脱塩し、凍結乾燥した。最初に、クロマトグラフィーによって溶液中のペプチドを分離し、より小さい親水性のペプチドが、カラムから外れて第1の画分中に入り、より大きい疎水性のペプチドは、2時間にかけて最後に外れる。第2に、より強酸性のpH2溶液によって、すべてのペプチドがプロトンを有し、ひいては、正電荷を与えられることを確実にし、質量分析機が所与の画分の正電荷を有するイオンを介してのみ、検出器をヒットすることを可能にする。Orbitrapデバイスは、単離されたものと断片の間で、およそ20Hzで変動し、そのため、所与の質量/電荷比の最も「粘着性の」低いペプチドが最初に定量化される。変動は、検出されたペプチドの強度に比例し、従って、各細胞種のタンパク質量を提供する。

【０２７５】

バイオインフォマティクスは、オンラインDAVIDシステム(Huang DW, Sherman BT, Lempicki RA. Bioinformatics enrichment tools: paths toward the comprehensive functional analysis of large gene lists. Nucleic Acids Res. 2009;37:1-13.、およびHuang DW, Sherman BT, Lempicki RA. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources. Nat Protoc. 2009;4:44-57)を使用して実施した。

【０２７６】

[実施例1]

【０２７７】

プロテオミクス分析は、本明細書における材料および方法の節に従って実施した。有利なことに、いくつかのタンパク質は、高CKA好中球において、低CKA対照と比較した場合に有意に上方制御された。

【０２７８】

以下のタンパク質(およびひいては遺伝子)は、低CKA対照と比較して上方制御された:

S100A9、S100A8、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37およびPSMB2。

【０２７９】

以下のタンパク質(およびひいては遺伝子)は、低CKA対照と比較した場合に有意に下方制御された:

ANXA1およびPPP3CB。

【０２８０】

表1は、高CKA細胞において、通常の低CKA細胞と比較して発現が変化したいくつかのタンパク質を示す。

【表１】

タンパク質	log2(高 CKA/通常)	p 値(t 検定)
GM2A	1.943649	7.66E-06
PLEC	0.855651	0.000199
CYBB	1.609576	0.00024
DOCK8	1.454172	0.000455
ATG7	1.163505	0.000737
SLC2A1	1.4505	0.001259
S100A9	1.435349	0.001681
ACSL1	1.065324	0.001746
CTSG	2.155855	0.002295
PSMB2	1.058384	0.002481
ATM	2.011409	0.002754
BCAP31	2.707073	0.003322
S100A8	0.699763	0.003776
ITGB1	1.143777	0.005138
TAPBP	1.277103	0.005596
COMP	0.99287	0.005695
SYK	1.722188	0.006851
GZMK	1.8696069	0.040591
IKBKB	2.2958852	0.017181
PPP3CB	-1.36037	0.000127
ANXA1	-1.17725	0.000792
PERM	2.00962408	0.0379030
RAC1	1.9456240	0.0100812
CAP37	2.70390702	0.01459156

【０２８１】

結果は、いくつかのタンパク質について図2～6において図示されており、二元配置ANOVA統計分析を含む。有利なことに、前記タンパク質レベル(およびひいては遺伝子発現レベル)は、高CKA細胞を低CKA細胞から同定および識別する頑強な手段を提供した。

【０２８２】

有利なことに、高CKA細胞と低CKA細胞の間で、遺伝子の多くの発現(すなわち、タンパク質レベルで)は高度に統計的に有意に異なっており(例えば、GM2A)、高CKA顆粒球は、示された遺伝子のうちただ1つを使用して同定されるであろうということを示した。

【０２８３】

上記の明細書中で記載されたすべての刊行物は、参照によって本明細書に組み込まれる。記載される本発明の方法およびシステムの種々の改変および変法は、本発明の範囲および趣旨から逸脱することなく当業者に明らかとなろう。本発明は、特定の好ましい実施形態に関連して記載されているが、特許請求されるような本発明は、このような特定の実施形態に過度に限定されるべきではないということは理解されるべきである。実際、生化学およびバイオテクノロジーまたは関連分野の当業者に明らかである本発明を実施するための記載された様式の種々の改変は、以下の特許請求の範囲内にあると意図される。

【符号の説明】

【０２８４】

[図1]

Prevalence in population (%): 集団中の有病率(%)

Patient: 患者

Normal: 正常

Exceptional: 例外

Cancer killing ability: 癌殺滅能

Defective neutrophils: 欠陥のある好中球

(以下、上から順に)

・大きい(FSC-A^{high})

・低密度

・未熟で留まる

・帯状/環状核

・RB-CD11b^{low}

・抗炎症性

・血管新生促進性

・T細胞刺激なし

・抗アポトーシス性

・負電荷

Healty neutrophils: 健常好中球

(以下、上から順に)

・小さい(FSC-A^{high})

・高密度

・成熟

・分葉核

・RB+

・細胞傷害性(CD11b^{high})

・炎症促進性

・血管新生抑制性

・T細胞刺激性

・アポトーシス促進性

・負電荷が少ない

Exceptional neutrophils: 例外好中球

(以下、上から順に)

・すべての「健常好中球」性質の極限

・例外的選択的癌細胞傷害性

・顆粒およびカチオンペプチド(〉50%質量)

・極めて高密度

・細胞傷害性(CD11b^{high})

・炎症促進性

・活性化された場合に正の正味の細胞電荷

Distribution of different types of neutrophils in the general populati

on. FSC-A, forward scatter A; RB1, retinoblastoma protein 1: 一般集団中の種々の種類の好中球の分布。FSC-A、前方散乱A、RB1、網膜芽細胞腫タンパク質1。

[図2～6]

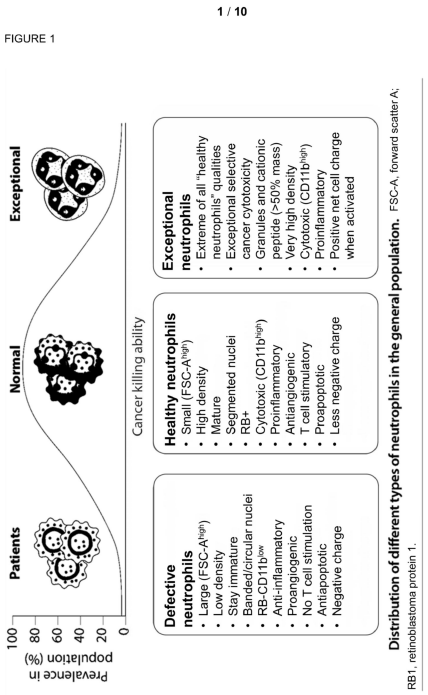
Normalised peptide intensity: 正規化されたペプチド強度

High CKA: 高CKA

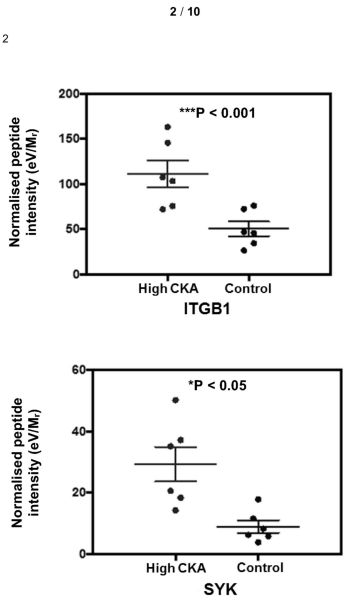
Control: 対照

【図面】

【図１】

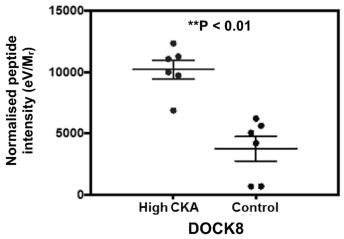


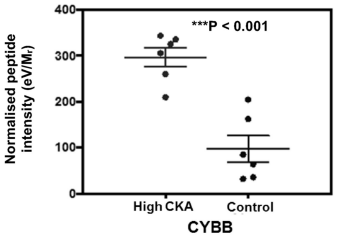
【図２－１】



【図２－２】

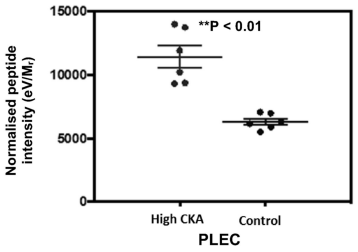
FIGURE 2 Continued

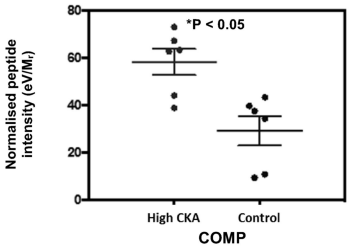




【図３】

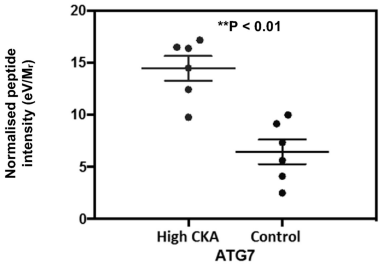
FIGURE 3

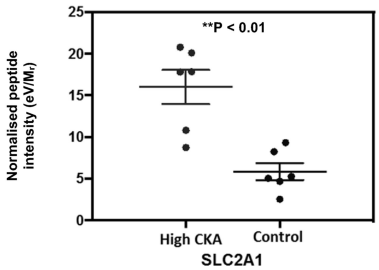




【図４－１】

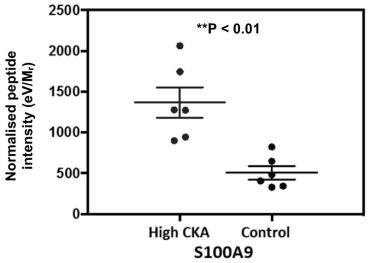
FIGURE 4

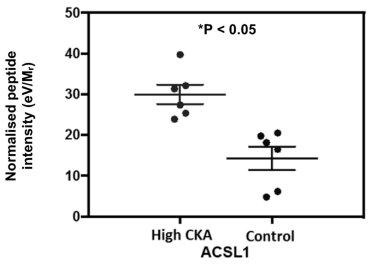




【図４－２】

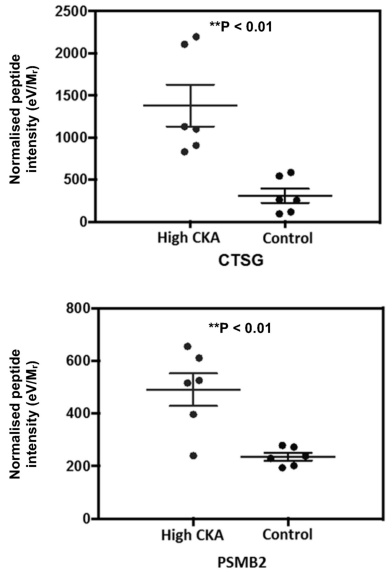
FIGURE 4 Continued





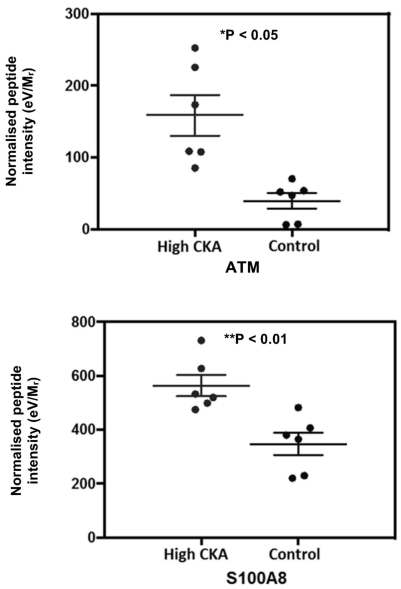
【図４－３】

FIGURE 4 Continued



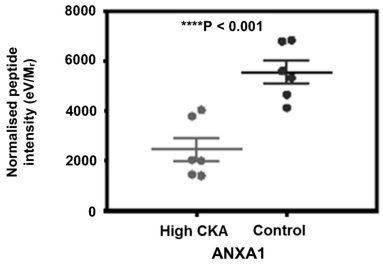
【図４－４】

FIGURE 4 Continued



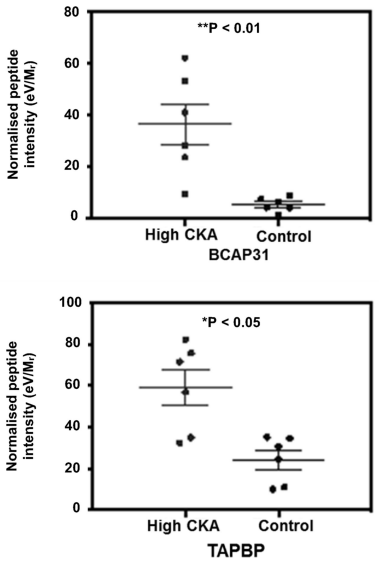
【図５】

FIGURE 5



【図６】

FIGURE 6



【配列表】
20235098490000001.app

【手続補正書】
【提出日】令和3年11月23日(2021.11.23)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
癌を処置するための好中球の適合性を決定する、以下を含む方法。
a.好中球による1つ以上の遺伝子の測定された発現レベルを、参照標準における同じ1つ以上の遺伝子の発現レベルと比較し、1つ以上の遺伝子が癌を処置するための適合性と関連しており、GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1およびPSMB2から選択されること、ならびに
b.比較に基づいて、癌を処置するための好中球の適合性を決定すること
【請求項２】
ドナーが癌を処置するのに適した好中球を産生するか否かを同定する、以下を含む方法。
a.ドナーから得られるサンプル中に含まれる好中球による1つ以上の遺伝子の測定された発現レベルを、参照標準における同じ1つ以上の遺伝子の発現レベルと比較し、1つ以上の遺伝子は、癌を処置するための適合性と関連しており、GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1およびPSMB2から選択されること、ならびに
b.比較に基づいて、ドナーが癌を処置するのに適した好中球を産生するか否かを同定すること
【請求項３】
ステップbが、以下を含む、請求項1または2に記載の方法:
以下の場合に、好中球が癌を処置するのに適していることを決定すること、またはドナーが癌を処置するのに適した好中球を産生することを同定すること:
i.GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1およびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに不適である好中球から得られる参照標準と比較した場合に増大する;または
ii.ANXA1および/もしくはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに不適である好中球から得られる参照標準と比較した場合に減少する;または
iii.GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1およびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに適している好中球から得られる参照標準と比較した場合に増大するか、もしくは同一である;または
iv.ANXA1および/もしくはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに適している好中球から得られる参照標準と比較した場合に減少するか、もしくは同一である;あるいは
以下の場合に、好中球が癌を処置するのに不適であることを決定すること、またはドナーが癌を処置するのに不適である好中球を産生することを同定すること:
v.GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1およびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに不適である好中球から得られる参照標準と比較した場合に減少するか、もしくは同一である;または

vi. ANXA1および/もしくはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに不適である好中球から得られる参照標準と比較した場合に増大するか、もしくは同一である;または

vii. GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1およびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに適している好中球から得られる参照標準と比較して減少する;または

viii. ANXA1および/もしくはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに適している好中球から得られる参照標準と比較した場合に増大する。

【請求項４】

対象が癌を処置するための好中球または幹細胞を用いる処置に適しているか否かを選択する、以下を含む方法。

a. 対象から得ることができるサンプル中に含まれる好中球による1つ以上の遺伝子の測定された発現レベルを、参照標準における同じ1つ以上の遺伝子の発現レベルと比較し、1つ以上の遺伝子は、癌を処置するための適合性と関連しており、GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1およびPSMB2から選択されること、ならびに

b. 比較に基づいて、対象が癌を処置するための好中球または幹細胞を用いる処置に適しているか否かを同定すること

【請求項５】

癌を発症する対象のリスクを決定する、以下を含む方法。

a. 対象から得ることができるサンプル中に含まれる好中球による1つ以上の遺伝子の測定された発現レベルを、参照標準における同じ1つ以上の遺伝子の発現レベルと比較し、1つ以上の遺伝子は、癌を処置するための適合性と関連しており、GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1およびPSMB2から選択されること、ならびに

b. 比較に基づいて、癌を発症する対象のリスクを決定すること

【請求項６】

ステップbが、以下を含む、請求項4または5に記載の方法:

以下の場合に、対象を癌を処置するための好中球または幹細胞を用いる処置に適していると同定すること、または対象が癌を発症するリスクにあると決定すること:

i. GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1およびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに不適である好中球から得られる参照標準と比較した場合に減少するか、もしくは同一である;または

ii. ANXA1および/もしくはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに不適である好中球から得られる参照標準と比較した場合に増大するか、もしくは同一である;または

iii. GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1およびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに適している好中球から得られる参照標準と比較した場合に減少する;または

iv. ANXA1および/もしくはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに適している好中球から得られる参照標準と比較した場合に増大する;あるいは

以下の場合に、対象を癌を処置するための好中球または幹細胞を用いる処置に不適であると同定すること、または対象が癌を発症するリスクにないと決定すること:

v. GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1

およびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに不適である好中球から得られる参照標準と比較した場合に増大する;または
vi. ANXA1および/もしくはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに不適である好中球から得られる参照標準と比較した場合に減少する;または
vii. GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1およびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに適している好中球から得られる参照標準と比較した場合に増大するか、もしくは同一である;または
viii. ANXA1および/もしくはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに適している好中球から得られる参照標準と比較した場合に減少するか、もしくは同一である。

【請求項７】
1つ以上の遺伝子の発現を測定することをさらに含む、前記の請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項８】
S100A9およびS100A8から選択される1つ以上の遺伝子の発現レベルを測定することをさらに含む、前記の請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項９】
癌を処置するための適合性と関連する1つ以上の遺伝子が、以下と関連する1つ以上の遺伝子である、前記の請求項のいずれか一項に記載の方法。
a. 癌細胞を殺滅すること、そして、GM2A、CTSG、CAP37、CYBB、GZMK、ATM、PERM、ACSL1、ATG7、SYK、DOCK8、RAC1およびPSMB2から選択される、ならびに/または
b. 癌細胞を位置特定することおよび/または結合すること、そして、ANXA1、ITGB1、COMP、SLC2A1およびPLECから選択される、ならびに/または
c. 免疫メディエーターの動員、そして、BCAP31、TAPBP、IKBKBおよびPPP3CBから選択される

【請求項１０】
発現レベルが、プロテオミクス技術によって測定される、前記の請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１１】
発現レベルが、トランスクリプトーム技術によって測定される、前記の請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１２】
好中球が癌を処置するのに適していると決定された場合に、好中球を選択すること、またはドナーが癌を処置するための好中球を産生するドナーとして同定された場合に、ドナーから得ることができるサンプルから好中球を選択することをさらに含み、好ましくは、選択することが、好中球を単離することを含む、請求項1から3または7から11のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１３】
癌を処置するための好中球を得るためのin vitro法であって、ドナーから得ることができるサンプルから好中球を得ることを含み、前記ドナーは、以下を含む好中球を産生する、方法。
a. GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1およびPSMB2のうち1つ以上の発現の、癌を処置するのに不適である好中球から得られる参照標準と比較した場合の増大、ならびに/または
b. ANXA1および/もしくはPPP3CBの発現の、癌を処置するのに不適である好中球から得られる参照標準と比較した場合の減少

【請求項１４】

癌を処置するための幹細胞を得るためのin vitro法であって、ドナーから得ることができるサンプルから幹細胞を得ることを含み、前記ドナーは、以下を含む好中球を産生する、方法。

a. GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1およびPSMB2のうち1つ以上の発現の、癌を処置するのに不適である好中球から得られる参照標準と比較した場合の増大、ならびに/または

b. ANXA1および/もしくはPPP3CBの発現の、癌を処置するのに不適である好中球から得られる参照標準と比較した場合の減少

【請求項１５】

癌を処置するのに適している幹細胞を調製する、以下を含む方法。

a. 請求項2～3または7～12のいずれか一項に記載の方法に従って癌を処置するのに適した好中球を産生するドナーを同定すること、および

b. 前記ドナーから得ることができるサンプルから幹細胞を得ること

【請求項１６】

癌を処置するための幹細胞を産生する、以下を含む方法:

a. ドナーから得たサンプルから得ることができる幹細胞を提供すること、ここで、前記ドナーは、以下を含む好中球を産生する:

i. GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1およびPSMB2のうち1つ以上の発現の、癌を処置するのに不適である好中球から得られる参照標準と比較した場合の増大;ならびに/または

ii. ANXA1および/もしくはPPP3CBの発現の、癌を処置するのに不適である好中球から得られる参照標準と比較した場合の減少;ならびに

b. 幹細胞を異なる幹細胞(好ましくは、前駆細胞)に分化させること;ならびに

c. 任意選択で、異なる幹細胞(好ましくは、前駆細胞)を単離すること。

【請求項１７】

サンプルが体細胞を含み、サンプルから幹細胞を得ることが、体細胞を幹細胞に再プログラムすることを含む、請求項14から16のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１８】

癌を処置するための好中球または幹細胞を単離する、以下を含む方法。

a. 好中球のサンプルまたは幹細胞のサンプルを、結合手段と接触させ、結合手段が、GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1およびPSMB2から選択される1つ以上のポリペプチドに結合すること、ならびに

b. 結合手段と、1つ以上のポリペプチドの間の結合の有無に基づいて、それぞれ、好中球または幹細胞を単離すること

【請求項１９】

癌を処置するための操作された好中球または幹細胞を産生する、以下を含む方法:

a. それぞれ、好中球または幹細胞を提供すること;ならびに

b. それぞれ、好中球または幹細胞を操作して:

i. GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1およびPSMB2から選択される1つ以上の遺伝子の発現を増大させ;ならびに/または

ii. ANXA1および/もしくはPPP3CBの発現を減少させ;

それによって、それぞれ操作された好中球または幹細胞を産生し、それぞれ、操作された好中球または幹細胞は、癌を処置するのに適している。

【請求項２０】

請求項14から19のいずれか一項に記載の方法によって得ることができる、癌を処置す

るための幹細胞。
【請求項２１】
癌を処置するための好中球に分化可能である幹細胞であって、好中球は、以下を含む、幹細胞。
a. GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1およびPSMB2のうち1つ以上の発現の、癌を処置するのに不適である好中球から得られる参照標準と比較した場合の増大、ならびに/または
b. ANXA1および/もしくはPPP3CBの発現の、癌を処置するのに不適である好中球から得られる参照標準と比較した場合の減少
【請求項２２】
人工多能性幹細胞であるか、または造血幹細胞、共通骨髄系前駆細胞、骨髄芽球、N.前骨髄球、N.骨髄球、N.後骨髄球、N.バンドもしくはこれらの組合せであり、好ましくは、造血幹細胞である、請求項20または21に記載の幹細胞。
【請求項２３】
癌を処置するための好中球を産生する、以下を含む方法:
a. 細胞を提供すること;ならびに
b. 細胞を好中球に変換すること:ここで
i. GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1およびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに不適である好中球から得られる参照標準と比較した場合に好中球において増大する;または
ii. ANXA1および/もしくはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに不適である好中球から得られる参照標準と比較した場合に好中球において減少する;または
iii. GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1およびPSMB2のうち1つ以上の測定された発現レベルが癌を処置するのに適している好中球から得られる参照標準と比較した場合に増大するか、もしくは同一である;または
iv. ANXA1および/もしくはPPP3CBの測定された発現レベルが癌を処置するのに適している好中球から得られる参照標準と比較した場合に減少するか、もしくは同一である;ならびに
c. 任意選択で、好中球を単離すること。
【請求項２４】
細胞が、請求項20から22のいずれか一項に記載の幹細胞である、請求項23に記載の方法。
【請求項２５】
幹細胞を好中球に変換することが、幹細胞を好中球に分化させることを含む、請求項24に記載の方法。
【請求項２６】
細胞が、体細胞/分化細胞であり、任意選択で、請求項2から3または7から12のいずれか一項に従って決定されるような、癌を処置するのに適した好中球を産生するドナーに由来する、請求項23に記載の方法。
【請求項２７】
体細胞/分化細胞を好中球に変換することが、体細胞/分化細胞を好中球に分化転換することを含む、請求項26に記載の方法。
【請求項２８】
以下を含む、好中球(例えば、請求項12、18から19または23から27のいずれか一項に記載の方法によって得ることができる)。
a. GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1

およびPSMB2のうち1つ以上の発現の、癌を処置するのに不適である好中球から得られる参照標準と比較した場合の増大、ならびに/または
b．ANXA1および/もしくはPPP3CBの発現の、癌を処置するのに不適である好中球から得られる参照標準と比較した場合の減少
【請求項２９】
癌を処置するための組成物(例えば、請求項12、18から19または23から27のいずれか一項に記載の方法によって得ることができる)であって、好中球を含み、組成物中に含まれる好中球の少なくとも90％は、以下を有する、組成物。
a．GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1およびPSMB2のうち1つ以上の発現の、癌を処置するのに不適である好中球から得られる参照標準と比較した場合の増大、ならびに/または
b．ANXA1および/もしくはPPP3CBの発現の、癌を処置するのに不適である好中球から得られる参照標準と比較した場合の減少
【請求項３０】
組成物中に含まれる好中球の少なくとも95％、99％または100％が、以下を有する、請求項29に記載の組成物。
a．GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1およびPSMB2のうち1つ以上の発現の、癌を処置するのに不適である好中球から得られる参照標準と比較した場合の増大、ならびに/または
b．ANXA1および/もしくはPPP3CBの発現の、癌を処置するのに不適である好中球から得られる参照標準と比較した場合の減少
【請求項３１】
以下を含む医薬組成物。
a．請求項28に記載の好中球、請求項20から22のいずれか一項に記載の幹細胞または請求項29もしくは30に記載の組成物と、
b．薬学的に許容される担体、賦形剤、アジュバントおよび/または塩と
【請求項３２】
TNF-αをさらに含む、請求項31に記載の医薬組成物。
【請求項３３】
顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、成長ホルモンおよびセロトニン、ビタミンC、ビタミンD、グルタミン(Gln)、アラキドン酸、AGE-アルブミン、インターロイキン、TNF-α、Flt-3リガンド、トロンボポエチン、ウシ胎児血清(FBS)、レチノイン酸、リポ多糖(LPS)、IFN-ガンマ、IFN-ベータまたはこれらの組合せをさらに含む、請求項31から32のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項３４】
顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)およびIFN-ガンマをさらに含む、請求項31から33のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項３５】
以下を含むキット。
a．請求項28に記載の好中球、請求項20から22のいずれか一項に記載の幹細胞、請求項29もしくは30に記載の組成物または請求項31から34のいずれか一項に記載の医薬組成物と、
b．医療においてそれを使用するための使用説明書
【請求項３６】
癌の処置において使用するための、請求項28に記載の好中球、請求項20から22のいずれか一項に記載の幹細胞、請求項29もしくは30に記載の組成物、請求項31から34のいずれか一項に記載の医薬組成物または請求項35に記載のキット。

【請求項３７】
癌を処置するための医薬の製造における、請求項28に記載の好中球、請求項20から22のいずれか一項に記載の幹細胞、請求項29もしくは30に記載の組成物、請求項31から34のいずれか一項に記載の医薬組成物または請求項35に記載のキットの使用。
【請求項３８】
癌を処置する方法であって、それを必要とする対象に、請求項28に記載の好中球、請求項20から22のいずれか一項に記載の幹細胞、請求項29もしくは30に記載の組成物、請求項31から34のいずれか一項に記載の医薬組成物または請求項35に記載のキットを投与することを含む、方法。
【請求項３９】
癌が、膵臓癌、肝臓癌、食道癌、胃癌、子宮頸癌、卵巣癌、肺癌、膀胱癌、腎臓癌、脳癌、前立腺癌、骨髄腫癌、非ホジキンリンパ腫(ＮＨＬ)、喉頭癌、子宮癌または乳癌のうち1つ以上であり、好ましくは、癌が膵臓癌である、請求項36に記載の使用、請求項37に記載の使用または請求項38に記載の方法のための、使用のための好中球、使用のための幹細胞、使用のための組成物、使用のための医薬組成物またはキット。
【請求項４０】
請求項28に記載の好中球、請求項20から22のいずれか一項に記載の幹細胞、請求項29もしくは30に記載の組成物または請求項31から34のいずれか一項に記載の医薬組成物を含む細胞バンク。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2020/053199

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. G01N33/50 G01N33/569 A61K35/15 C12N5/0787 C12Q1/6886
A61P35/00
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
G01N A61K C12N C12Q A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MERAV E. SHAUL ET AL: "Tumor-associated neutrophils display a distinct N1 profile following TGF[beta] modulation: A transcriptomics analysis of pro- vs. antitumor TANs", ONCOIMMUNOLOGY, vol. 5, no. 11, 1 November 2016 (2016-11-01), pages 1-14, XP055713512, DOI: 10.1080/2162402X.2016.1232221 abstract; figures 1,2; table S2 page 5, paragraph 3 page 6, column 2, paragraph 2 page 7, column 1, paragraph 2 - column 2, paragraph 1 -/--	1-41

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
8 March 2021	11/05/2021

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Gundlach, Björn

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2020/053199

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	-& Shaul, Merav E. et al-: "SUPPLEMENTARY Data Tumor-associated neutrophils display a distinct N1 profile following TGF[beta] modulation: A transcriptomics analysis of pro- vs. antitumor TANs", , 13 September 2016 (2016-09-13), XP055713627, Retrieved from the Internet: URL:https://www.tandfonline.com/doi/suppl/10.1080/2162402X.2016.1232221?scroll=top [retrieved on 2020-07-10]	
A	YASMIN A. LYONS ET AL: "Immune cell profiling in cancer: molecular approaches to cell-specific identification", NPJ PRECISION ONCOLOGY, vol. 1, no. 1, 15 August 2017 (2017-08-15), XP055527521, DOI: 10.1038/s41698-017-0031-0 abstract; table 1	1-41
A	CAMERON ET AL: "A comparison of the cytotoxic potential in polymorphonuclear leukocytes obtained from normal donors and cancer patients", CLINICAL IMMUNOLOGY AND IMMUNOPATHOLOGY, SAN DIEGO, CA, US, vol. 28, no. 1, 1 July 1983 (1983-07-01), pages 115-124, XP026198294, ISSN: 0090-1229, DOI: 10.1016/0090-1229(83)90194-0 [retrieved on 1983-07-01] page 122, paragraph 2 - paragraph 3	1-41
X	WO 2011/088402 A2 (SLOAN KETTERING INST CANCER [US]; GRANOT ZVI [US]; BENEZRA ROBERT [US]) 21 July 2011 (2011-07-21)	16-41
A	page 44, paragraph 2	1-11

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2020/053199

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

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. [X] forming part of the international application as filed:

      [X] in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      [ ] on paper or in the form of an image file.

   b. [ ] furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      [ ] in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      [ ] on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

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

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2020/053199

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

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

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

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

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

see additional sheet

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

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

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

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

1-41(partially)

Remark on Protest

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

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

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (April 2005)

International Application No. PCT/GB2020/053199

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-41(partially)

Methods for determining suitability of a granulocyte for treating cancer, methods for preparing, isolating or producing stem cells or granulocytes or cells and other products deriving therefrom, whereby the marker of that the expression level is measured is GM2A.

2-22. claims: 1-41(partially)

Methods for determining suitability of a granulocyte for treating cancer, methods for preparing, isolating or producing stem cells or granulocytes or cells and other products deriving therefrom, whereby the marker of that the expression level is measured is at least one of the other markers in the claims belonging to the list of markers comprising CTSG, CAP37, ITGB1, CYBB, SYK, DOCK8, COMP, ATG7, SLC2A1, GZMK, ATM, IKBKB, BCAP31, TAPBP, PPP3CB, ANXA1, PERM, PLEC, ACSL1, RAC1, and PSMB2.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2020/053199

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011088402 A2	21-07-2011	US 2013072844 A1	21-03-2013
		WO 2011088402 A2	21-07-2011

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C12N 5/10 (2006.01)		C12N	5/10	
C12N 5/0789(2010.01)		C12N	5/0789	
A61P 35/00 (2006.01)		A61P	35/00	
A61K 35/15 (2015.01)		A61K	35/15	Z
A61K 38/19 (2006.01)		A61K	38/19	
A61K 38/21 (2006.01)		A61K	38/21	
A61K 45/00 (2006.01)		A61K	45/00	
G01N 33/574(2006.01)		G01N	33/574	A
C07K 14/525 (2006.01)		C07K	14/525	
C07K 14/57 (2006.01)		C07K	14/57	
C07K 14/535 (2006.01)		C07K	14/535	

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

Fターム（参考） DA52 MA02 NA05 ZB261 ZC752
4C087 AA01 AA02 AA03 BB37 NA05 ZB26
4H045 AA10 AA20 AA30 BA10 CA40 DA12 DA14 DA18 EA28 FA74