(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-532963
(P2024-532963A)
(43)公表日　令和6年9月11日(2024.9.11)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
C12N	*15/13*	*(2006.01)*	C12N	15/13	ZNA	4B064
C07K	*16/28*	*(2006.01)*	C07K	16/28		4B065
C12N	*15/63*	*(2006.01)*	C12N	15/63	Z	4C087
C12N	*15/45*	*(2006.01)*	C12N	15/45		4H045
C12N	*15/62*	*(2006.01)*	C12N	15/62	Z	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全213頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-562306(P2023-562306)
(86)(22)出願日　令和4年4月7日(2022.4.7)
(85)翻訳文提出日　令和5年12月7日(2023.12.7)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/023807
(87)国際公開番号　WO2022/216915
(87)国際公開日　令和4年10月13日(2022.10.13)
(31)優先権主張番号　63/172,518
(32)優先日　令和3年4月8日(2021.4.8)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/299,254
(32)優先日　令和4年1月13日(2022.1.13)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　522043688
サナ バイオテクノロジー，インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 ワシントン州 ９８１０２ シアトル イースト ブレイン ストリート １８８ スイート ４００
(74)代理人　100118902
弁理士　山本 修
(74)代理人　100106208
弁理士　宮前 徹
(74)代理人　100196508
弁理士　松尾 淳一
(74)代理人　100188374
弁理士　一宮 維幸
(72)発明者　クルーテ，パトリシア
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＣＤ８特異的抗体コンストラクト及びその組成物

(57)【要約】
ヒトＣＤ８に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片が本明細書において開示される。ＣＤ８発現細胞の標的化及び形質導入のためのヘニパウイルス糖タンパク質Ｇ及びＣＤ８抗体を含む融合タンパク質も開示される。融合タンパク質を含有する、ウイルスベクター及び他の組成物、そして融合タンパク質を使用する方法も開示される。
【選択図】図１１Ａ

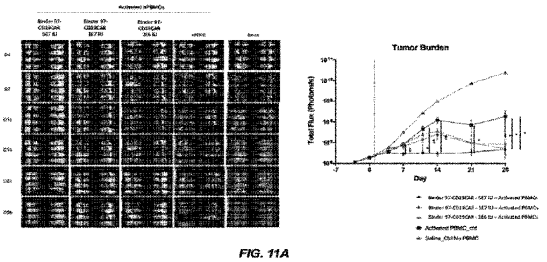


FIG. 11A

【特許請求の範囲】
【請求項１】
重鎖可変領域及び／または軽鎖可変領域を含む、ＣＤ８αまたはＣＤ８βに特異的結合する抗体またはその抗原結合断片であって、前記重鎖可変領域が、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、及びＨＣＤＲ３）を含み、前記軽鎖可変領域が、３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１及びＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を含み、前記それぞれのＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３が、
ａ）それぞれ配列番号１、７０、１４８、２４０、２９４、及び３３３；
ｂ）それぞれ配列番号２、７１、１４９、２４１、２９４、及び３３４；
ｃ）それぞれ配列番号３、７２、１４８、２４０、２９４、及び３３３；
ｄ）それぞれ配列番号４、７３、６４９、２４２、２９５、及び３３５；
ｅ）それぞれ配列番号５、７４、１５０、２４２、２９５、及び３３６；
ｆ）それぞれ配列番号６、７５、１５１、２４３、２９６、及び３３７；
ｇ）それぞれ配列番号７、７６、１５２、２４２、２９５、及び３３８；
ｈ）それぞれ配列番号８、７７、１５３、２４４、２９７、及び３３９；
ｉ）それぞれ配列番号９、７７、１５４、２４５、２９８、及び３４０；
ｊ）それぞれ配列番号１０、７８、６５０、２４６、２９７、及び３４１；
ｋ）それぞれ配列番号１１、７９、１５５、２４７、２９９、及び３４２；
ｌ）それぞれ配列番号１２、８０、１５６、２４８、３００、及び３４３；
ｍ）それぞれ配列番号１３、８１、１５７、２４９、２９４、及び３４４；
ｎ）それぞれ配列番号１４、７６、１５８、２４２、２９５、及び３４５；
ｏ）それぞれ配列番号１５、７６、１５９、２５０、３０１、及び３４６；
ｐ）それぞれ配列番号１１、８２、１６０、２４９、２９４、及び３４７；
ｑ）それぞれ配列番号１６、８３、１６１、２５１、３０２、及び３４０；
ｒ）それぞれ配列番号１７、８４、１６２、２４１、３０３、及び３４８；
ｓ）それぞれ配列番号１８、８５、１６３、２５２、３０４、及び３４９；
ｔ）それぞれ配列番号１９、８６、１６４、２４１、３０５、及び３５０；
ｕ）それぞれ配列番号２０、８７、１６５、２５３、２９９、及び３５１；
ｖ）それぞれ配列番号４、８８、１６６、２４９、２９９、及び３５２；
ｗ）それぞれ配列番号２１、８９、１６７、２４２、３０６、及び３５３；
ｘ）それぞれ配列番号２２、９０、１６８、２４１、３０７、及び３５４；
ｙ）それぞれ配列番号２３、９１、１６９、２４１、２９９、及び３５５；
ｚ）それぞれ配列番号２４、９２、１７０、２４１、２９９、及び３５６；
ａａ）それぞれ配列番号２５、９３、１７１、２５４、３０８、及び３４４；
ｂｂ）それぞれ配列番号２６、９４、１７２、２４０、２９４、及び３３３；
ｃｃ）それぞれ配列番号６１７、９１、１７３、２４１、２９９、及び３５７；
ｄｄ）それぞれ配列番号１、７９、１７４、２５５、２９４、及び３５８；
ｅｅ）それぞれ配列番号２８、９５、１７５、２５６、２９４、及び３５９；
ｆｆ）それぞれ配列番号２９、７９、１７６、２５７、３０９、及び３６０；
ｇｇ）それぞれ配列番号１、９６、１７７、２４０、２９４、及び３３３；
ｈｈ）それぞれ配列番号２０、９７、１４９、２５１、２９９、及び３６１；
ｉｉ）それぞれ配列番号３０、９８、１７８、２４１、３１０、及び３６２；
ｊｊ）それぞれ配列番号３１、９９、１７９、２４０、３１１、及び３６３；
ｋｋ）それぞれ配列番号３２、１００、１８０、２５８、３１２、及び３６４；
ｌｌ）それぞれ配列番号１９、１０１、１８１、２５９、３１３、及び３３３；
ｍｍ）それぞれ配列番号３３、１０２、１８２、２４２、３１４、及び３６５；
ｎｎ）それぞれ配列番号３４、１０３、１８３、２６０、３１５、及び３６６；
ｏｏ）それぞれ配列番号３５、１０４、１８４、２４１、３０２、及び３６７；
ｐｐ）それぞれ配列番号３６、１０５、１８５、２６１、３１６、及び３６８；
ｑｑ）それぞれ配列番号３７、１０６、１８６、２６２、２９４、及び３６９；

ｒｒ）それぞれ配列番号３８、１０７、１８７、２６３、２９４、及び３４４；
ｓｓ）それぞれ配列番号３９、１０８、１８８、２６４、３１７、及び３４４；
ｔｔ）それぞれ配列番号４０、１０９、１８９、２４０、２９４、及び３７０；
ｕｕ）それぞれ配列番号８、１１０、１９０、２６５、２９９、及び３７１；
ｖｖ）それぞれ配列番号４１、１１１、１９１、２６６、２９９、及び３４６；
ｗｗ）それぞれ配列番号１９、１１２、１９２、２４２、３１８、及び３７２；
ｘｘ）それぞれ配列番号４、１１３、１９３、２６７、３０９、及び３７３；
ｙｙ）それぞれ配列番号４、１１４、１９４、２６８、３０２、３４４、及び４５３；
ｚｚ）それぞれ配列番号４２、１１５、１９５、２６９、３１９、３７４、及び４５４；
ａａａ）それぞれ配列番号４３、７７、１９６、２７０、３２０、及び３７５；
ｂｂｂ）それぞれ配列番号４４、１１６、１９７、２７１、２９９、及び３７６；
ｃｃｃ）それぞれ配列番号４０、１１７、１９８、２７２、３０２、及び３７７；
ｄｄｄ）それぞれ配列番号４０、１１８、１９９、２５９、３０２、及び３７８；
ｅｅｅ）それぞれ配列番号４５、１１４、２００、２７３、３２１、及び３７９；
ｆｆｆ）それぞれ配列番号４６、１１９、２０１、２４０、３２２、及び３８０；
ｇｇｇ）それぞれ配列番号４７、１２０、２０２、２７４、３０９、及び３３３；
ｈｈｈ）それぞれ配列番号４８、１２１、２０３、２５２、３０２、及び３３３；
ｉｉｉ）それぞれ配列番号４９、１２２、２０４、２７５、３１１、及び３８１；
ｊｊｊ）それぞれ配列番号４４、１２３、２０５、２７６、３１１、及び３３３；
ｋｋｋ）それぞれ配列番号５０、１２４、２０６、２７７、２９９、及び３８２；
ｌｌｌ）それぞれ配列番号５１、７７、２０７、２７８、２９４、及び３８３；
ｍｍｍ）それぞれ配列番号５２、１２５、２０８、２４０、３２３、及び３８４；
ｎｎｎ）それぞれ配列番号３４、１２６、２０９、２７９、３２４、及び３８５；
ｏｏｏ）それぞれ配列番号５３、１２７、２１０、２８０、２９４、及び３８６；
ｐｐｐ）それぞれ配列番号５４、１２８、２１１、２８１、２９４、及び３８７；
ｑｑｑ）それぞれ配列番号１９、１２９、２１２、２８２、３１７、及び３４２；
ｒｒｒ）それぞれ配列番号１９、１３０、２１３、２４２、２９５、及び３８８；
ｓｓｓ）それぞれ配列番号５５、７７、２１４、２４０、３２５、及び３８９；
ｔｔｔ）それぞれ配列番号８、７７、２１５、２４１、３２６、及び３９０；
ｕｕｕ）それぞれ配列番号５６、１３１、２１６、２８３、２９４、及び３４４；
ｖｖｖ）それぞれ配列番号５７、１３２、２１７、２４９、３２７、及び３３３；
ｗｗｗ）それぞれ配列番号１９、１３３、２１８、２８４、２９７、及び３９１；
ｘｘｘ）それぞれ配列番号５８、７９、２１９、２４０、２９４、及び３３３；
ｙｙｙ）それぞれ配列番号１９、９５、２２０、２８５、２９９、及び３４２；
ｚｚｚ）それぞれ配列番号５８、１３４、２２１、２８６、２９４、及び３９２；
ａａａａ）それぞれ配列番号４０、９３、２２２、２４１、３０９、及び３９３；
ｂｂｂｂ）それぞれ配列番号５９、１３５、２２３、２７５、２９９、及び３４４；
ｃｃｃｃ）それぞれ配列番号１９、１３６、２２４、２８７、３０２、及び３９４；
ｄｄｄｄ）それぞれ配列番号６０、１３７、２２５、２８８、３０９、及び３３３；
ｅｅｅｅ）それぞれ配列番号１０、１３８、２２６、２８９、３２８、及び３９５；
ｆｆｆｆ）それぞれ配列番号１９、１３９、２２７、２４１、３２９、及び３９６；
ｇｇｇｇ）それぞれ配列番号１、１４０、２２８、２４１、２９４、及び３９７；
ｈｈｈｈ）それぞれ配列番号６１、１４１、２２９、２４１、３２８、及び３９５；
ｉｉｉｉ）それぞれ配列番号６２、９３、２３０、２４１、３１６、及び３６２；
ｊｊｊｊ）それぞれ配列番号６３、１４２、２３１、２４９、３３０、３６１、及び４９０；
ｋｋｋｋ）それぞれ配列番号６４、１４３、２３２、２９０、２９９、及び３９９；
ｌｌｌｌ）それぞれ配列番号６５、７９、２３３、２４１、３３１、及び４００；
ｍｍｍｍ）それぞれ配列番号６６、７９、２３４、２４１、２９９、及び４０１；

ｎｎｎｎ）それぞれ配列番号１９、１４４、２３５、２４１、３３２、及び３７１；
ｏｏｏｏ）それぞれ配列番号６７、１４５、２３６、２９１、３３０、及び４０２；
ｐｐｐｐ）それぞれ配列番号１９、１４６、２３７、２９２、２９４、及び３４４；
ｑｑｑｑ）それぞれ配列番号６８、１４７、２３８、２４１、２９９、及び４０３；
ｒｒｒｒ）それぞれ配列番号６９、７７、２３９、２９３、２９９、及び４０４；ならびに
ｓｓｓｓ）それぞれ配列番号１０６１、１０６２、及び１０６３
を含む、前記抗体またはその抗原結合断片。

【請求項２】
配列番号４０５～４９８または１０６０から選択される配列に少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を備えたアミノ酸配列を有する重鎖可変領域（ＶＨ）を含む、請求項１に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項３】
配列番号４９９～５９１から選択される配列に少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を備えたアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む、請求項１または２に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項４】
配列番号４０５～４９８から選択される配列に少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を備えたアミノ酸配列を有するＶＨ、及び配列番号４９９～５９１から選択される配列に少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を備えたアミノ酸配列を有するＶＨを含む、請求項２または３に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項５】
前記ＶＨが、配列番号４０５、４０８、４４８、４５５、及び１０６０から選択され、前記ＶＬが、４９９、５０３、５４２、及び５４９から選択される、請求項２～４のいずれか１項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項６】
前記それぞれのＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３が、
ａ）それぞれ配列番号１、７０、１４８、２４０、２９４、３３３；
ｂ）それぞれ配列番号５、７４、１５０、２４２、２９５、３３６；
ｃ）それぞれ配列番号４０、１０９、１８９、２４０、２９４、３７０；
ｄ）それぞれ配列番号４３、７７、１９６、２７０、３２０、３７５；
を含む、請求項１に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項７】
ヒトＣＤ８αまたはＣＤ８βへ結合する、請求項１～６のいずれか１項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項８】
２つのα鎖から構成されるヒトＣＤ８αホモ二量体へ結合する、請求項１～７のいずれか１項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項９】
１つのα鎖及び１つのβ鎖から構成されるヒトＣＤ８ヘテロ二量体へ結合する、請求項１～７のいずれか１項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項１０】
前記抗原結合断片が、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｄ、ｓｃＦｖ、（ｓｃＦｖ）$_2$、ｓｃＦｖ－Ｆｃ、ｓｄＡｂ、ＶＨＨ、またはＦｖ断片である、請求項１～９のいずれか１項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項１１】
前記抗原結合断片が、ｓｃＦｖである、請求項１０に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項１２】
前記ＶＨが、ＬＨのＮ末端側にある、請求項１１に記載の抗体またはその抗原結合断片。
【請求項１３】
前記ＶＬが、ＶＨのＮ末端側にある、請求項１１に記載の抗体またはその抗原結合断片。
【請求項１４】
前記ｓｃＦｖが、ＶＨ及びＶＬを接続するリンカーを含む、請求項１１～１３のいずれか１項に記載の抗体またはその抗原結合断片。
【請求項１５】
前記リンカーが、配列番号６２５～６２７及び６４５～６４８において示されるアミノ酸配列を含む、請求項１４に記載の抗体またはその抗原結合断片。
【請求項１６】
約４００ｎＭ以下のK_DでヒトＣＤ８αまたはヒトＣＤ８βへ結合する、請求項１～１５のいずれか１項に記載の抗体またはその抗原結合断片。
【請求項１７】
約５ｎＭ～約５００ｎＭのK_DでＭ．ｎｅｍｅｓｔｒｉｎａ　ＣＤ８αまたはＭ．ｎｅｍｅｓｔｒｉｎａ　ＣＤ８βへ結合する、請求項１～１５のいずれか１項に記載の抗体またはその抗原結合断片。
【請求項１８】
約５ｎＭ～約５００ｎＭのK_DでヒトＣＤ８αまたはＣＤ８βへ結合する、請求項１～１５のいずれか１項に記載の抗体またはその抗原結合断片。
【請求項１９】
請求項１～１８のいずれか１項に記載の抗体またはその抗原結合断片をコードする、単離されたポリヌクレオチド。
【請求項２０】
請求項１９に記載のポリヌクレオチドを含む、単離されたベクター。
【請求項２１】
請求項１９に記載のポリヌクレオチド及び／または請求項２０に記載のベクターを含む、単離された宿主細胞。
【請求項２２】
ヘニパウイルス糖タンパク質Ｇ（Ｇタンパク質）またはその生物学的に活性のある部分、及び請求項１～１８のいずれか１項に記載の少なくとも１つの抗体またはその抗原結合断片を含む融合タンパク質であって、前記抗体または抗原結合断片が、前記Ｇタンパク質または前記その生物学的に活性のある部分のＣ末端へ融合される、前記融合タンパク質。
【請求項２３】
前記抗体またはその抗原結合断片が、ペプチドリンカーを介して前記Ｇタンパク質へ融合される、請求項２２に記載の融合タンパク質。
【請求項２４】
前記ペプチドリンカーが、長さが最大６５アミノ酸であるポリペプチドを含む、請求項２３に記載の融合タンパク質。
【請求項２５】
前記ペプチドリンカーが、約２～６５アミノ酸を含む、請求項２２～２４のいずれか１項に記載の融合タンパク質。
【請求項２６】
前記ペプチドリンカーが、長さが３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、または６５

アミノ酸であるポリペプチドを含む、請求項２２～２５のいずれか１項に記載の融合タンパク質。
【請求項２７】
前記ペプチドリンカーが、ＧＳ、ＧＧＳ、ＧＧＧＳ（配列番号６４５）、ＧＧＧＧＳ（配列番号６２６及び６２７）、ＧＧＧＧＧＳ（配列番号６２５）、またはそれらの組み合わせを含む、請求項２２～２６のいずれか１項に記載の融合タンパク質。
【請求項２８】
前記ペプチドリンカーが、（ＧＧＳ）ｎ（配列中、ｎは１～１０である）を含む、請求項２２～２７のいずれか１項に記載の融合タンパク質。
【請求項２９】
前記ペプチドリンカーが、（ＧＧＳ）ｎ（配列中、ｎは１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０である）を含む、請求項２２～２７のいずれか１項に記載の融合タンパク質。
【請求項３０】
前記ペプチドリンカーが、（ＧＧＧＳ）ｎ（配列番号６４５）（配列中、ｎは１～１０である）を含む、請求項２２～２７のいずれか１項に記載の融合タンパク質。
【請求項３１】
前記ペプチドリンカーが、（ＧＧＧＳ）ｎ（配列番号６４５）（配列中、ｎは１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０である）を含む、請求項２２～２７のいずれか１項に記載のタンパク質。
【請求項３２】
前記ペプチドリンカーが、（ＧＧＧＧＳ）ｎ（配列番号６２６）（配列中、ｎは１～１０である）を含む、請求項２２～２７のいずれか１項に記載の融合タンパク質。
【請求項３３】
前記ペプチドリンカーが、（ＧＧＧＧＳ）ｎ（配列番号６２６）（配列中、ｎは１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０である）を含む、請求項２２～２７のいずれか１項に記載の融合タンパク質。
【請求項３４】
前記ペプチドリンカーが、（ＧＧＧＧＧＳ）ｎ（配列番号２７）（配列中、ｎは１～６である）を含む、請求項２２～２７のいずれか１項に記載の融合タンパク質。
【請求項３５】
前記ペプチドリンカーが、（ＧＧＧＧＧＳ）ｎ（配列番号２７）（配列中、ｎは１、２、３、４、５、または６である）を含む、請求項２２～２７のいずれか１項に記載の融合タンパク質。
【請求項３６】
前記抗原結合断片が、ｓｃＦｖである、請求項２２～３５のいずれか１項に記載の融合タンパク質。
【請求項３７】
前記Ｇタンパク質またはその生物学的に活性のある部分が、野生型ニパウイルスＧ糖タンパク質（ＮｉＶ－Ｇ）またはその機能的に活性のあるバリアントもしくは生物学的に活性のある部分である、請求項２２～３６のいずれか１項に記載の融合タンパク質。
【請求項３８】
前記ＮｉＶ－Ｇバリアントまたはその生物学的に活性のある部分が、配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８に少なくとも８０％、少なくとも８１％、少なくとも８２％、少なくとも８３％、少なくとも８４％、少なくとも８５％、少なくとも８６％、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項２２～３７のいずれか１項に記載の融合タンパク質。

【請求項３９】
前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質が、短縮され、前記野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でまたはその付近で最大４０の連続したアミノ酸残基を欠如する、生物学的に活性のある部分である、請求項２２～３８のいずれか１項に記載の融合タンパク質。
【請求項４０】
前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質が、野生型ＮｉＶ－ＧのＮ末端で短縮され、配列番号６０１～６０６もしくは６２９～６３４のうちの任意のものにおいて示される配列、または配列番号６０１～６０６もしくは６２９～６３４に少なくとも８０％、少なくとも８１％、少なくとも８２％、少なくとも８３％、少なくとも８４％、少なくとも８５％、少なくとも８６％、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有する、生物学的に活性のある部分である、請求項２２～３７のいずれか１項に記載の融合タンパク質。
【請求項４１】
前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質が、前記野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でまたはその付近で５アミノ酸の短縮を有する、請求項２２～３９のいずれか１項に記載の融合タンパク質。
【請求項４２】
前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質が、前記野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でまたはその付近で１０アミノ酸の短縮を有する、請求項２２～３９のいずれか１項に記載の融合タンパク質。
【請求項４３】
前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質が、前記野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でまたはその付近で１５アミノ酸の短縮を有する、請求項２２～３９のいずれか１項に記載の融合タンパク質。
【請求項４４】
前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質が、前記野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でまたはその付近で２０アミノ酸の短縮を有する、請求項２２～３９のいずれか１項に記載の融合タンパク質。
【請求項４５】
前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質が、前記野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でまたはその付近で２５アミノ酸の短縮を有する、請求項２２～３９のいずれか１項に記載の融合タンパク質。
【請求項４６】
前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質が、前記野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でまたはその付近で３０アミノ酸の短縮を有する、請求項２２～３９のいずれか１項に記載の融合タンパク質。
【請求項４７】
前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質が、前記野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でまたはその付近で３４アミノ酸の短縮を有する、請求項２２～３９のいずれか１項に記載の融合タンパク質。
【請求項４８】
前記ＮｉＶ－Ｇバリアントまたはその生物学的に活性のある部分が、エフリンＢ２またはエフリンＢ３への低減された結合を呈する、請求項２２～４７のいずれか１項に記載の融合タンパク質。
【請求項４９】
前記ＮｉＶ－Ｇバリアントまたはその生物学的に活性のある部分が、配列番号６１８において示されるナンバリングを参照して、Ｅ５０１Ａ、Ｗ５０４Ａ、Ｑ５３０Ａ、及びＥ

５３３Ａから選択されるアミノ酸置換に対応する１つまたは複数のアミノ酸置換を含む、請求項２２～３９のいずれか１項に記載の融合タンパク質。
【請求項５０】
前記ＮｉＶ－Ｇバリアントまたはその生物学的に活性のある部分が、配列番号６１８において示されるナンバリングを参照して、Ｅ５０１Ａ、Ｗ５０４Ａ、Ｑ５３０Ａ、及びＥ５３３Ａから選択されるアミノ酸置換に対応するアミノ酸置換を含む、請求項２２～３９のいずれか１項に記載の融合タンパク質。
【請求項５１】
前記ＮｉＶ－Ｇバリアントまたはその生物学的に活性のある部分が、配列番号６０７に少なくとも８０％、少なくとも８１％、少なくとも８２％、少なくとも８３％、少なくとも８４％、少なくとも８５％、少なくとも８６％、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項２２～３９のいずれか１項に記載の融合タンパク質。
【請求項５２】
前記ＮｉＶ－Ｇバリアントまたはその生物学的に活性のある部分が、配列番号６３５に少なくとも８０％、少なくとも８１％、少なくとも８２％、少なくとも８３％、少なくとも８４％、少なくとも８５％、少なくとも８６％、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項２２～３９のいずれか１項に記載の融合タンパク質。
【請求項５３】
前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質が、前記野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でまたはその付近で３４のアミノ酸短縮、ならびに配列番号６１８において示されるナンバリングを参照して、Ｅ５０１Ａ、Ｗ５０４Ａ、Ｑ５３０Ａ、及びＥ５３３Ａから選択されるアミノ酸置換に対応する１つまたは複数のアミノ酸置換を有する、請求項２２～３９のいずれか１項に記載の融合タンパク質。
【請求項５４】
前記タンパク質が、レンチウイルス粒子の上へ偽型化される、請求項２２～５４のいずれか１項に記載の融合タンパク質。
【請求項５５】
前記抗体またはその抗原結合断片が、ＣＤ８＋　Ｔ細胞に存在する細胞表面分子へ結合する、請求項２２～５５のいずれか１項に記載の融合タンパク質。
【請求項５６】
ｉ）ヘニパウイルスＦタンパク質分子またはその生物学的に活性のある部分；
ｉｉ）ヘニパウイルスエンベロープ糖タンパク質Ｇ（Ｇタンパク質）またはその生物学的に活性のある部分；及び
ｉｉｉ）請求項１～１８のいずれか１項に記載の少なくとも１つの抗体またはその抗原結合断片
を含む、ウイルスベクターであって、
前記抗体またはその抗原結合断片が、前記Ｇタンパク質または前記その生物学的に活性のある部分のＣ末端へ付着されている、前記ウイルスベクター。
【請求項５７】
前記抗体またはその抗原結合断片が、標的細胞に存在する細胞表面分子に結合する、請求項５６に記載のウイルスベクター。
【請求項５８】
前記標的細胞が、ＣＤ８＋　Ｔ細胞である、請求項５７に記載のウイルスベクター。

【請求項５９】
前記抗体またはその抗原結合断片が、標的細胞に存在する抗原またはその部分に結合する、請求項５６～５８のいずれか１項に記載のウイルスベクター。
【請求項６０】
前記抗原結合断片が、ｓｃＦｖである、請求項５６～５９のいずれか１項に記載のウイルスベクター。
【請求項６１】
前記Ｆタンパク質または前記その生物学的に活性のある部分が、野生型ニパウイルスＦ（ＮｉＶ－Ｆ）タンパク質またはその機能的に活性のあるバリアントもしくは生物学的に活性のある部分である、請求項５６～５９のいずれか１項に記載のウイルスベクター。
【請求項６２】
前記ＮｉＶ－Ｆタンパク質または前記その機能的に活性のあるバリアントもしくは生物学的に活性のある部分が、配列番号５９３において示されるアミノ酸配列、または配列番号５９３に少なくとも８０％、少なくとも８１％、少なくとも８２％、少なくとも８３％、少なくとも８４％、少なくとも８５％、少なくとも８６％、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項５６～５９のいずれか１項に記載のウイルスベクター。
【請求項６３】
前記ＮｉＶ－Ｆタンパク質が、前記野生型ＮｉＶ－Ｆタンパク質（配列番号５９３）のＣ末端でまたはその付近で２０アミノ酸の短縮を有するその生物学的に活性のある部分である、請求項５６～６２のいずれか１項に記載のウイルスベクター。
【請求項６４】
前記ＮｉＶ－Ｆタンパク質が、配列番号５９６に少なくとも８０％、少なくとも８１％、少なくとも８２％、少なくとも８３％、少なくとも８４％、少なくとも８５％、少なくとも８６％、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有する、請求項５６～６２のいずれか１項に記載のウイルスベクター。
【請求項６５】
前記ＮｉＶ－Ｆタンパク質が、
ｉ）野生型ＮｉＶＦタンパク質（配列番号５９３）のＣ末端でまたはその付近での２０アミノ酸の短縮；及び
ｉｉ）Ｎ結合型糖鎖付加部位での点突然変異
を含むその生物学的に活性のある部分である、請求項５６～６２のいずれか１項に記載のウイルスベクター。
【請求項６６】
前記ＮｉＶ－Ｆタンパク質が、前記野生型ＮｉＶ－Ｆタンパク質（配列番号５９３）のＣ末端でまたはその付近で２２アミノ酸の短縮を有するその生物学的に活性のある部分である、請求項５６～６２のいずれか１項に記載のウイルスベクター。
【請求項６７】
前記ＮｉＶ－Ｆタンパク質が、配列番号５９９に少なくとも８０％、少なくとも８１％、少なくとも８２％、少なくとも８３％、少なくとも８４％、少なくとも８５％、少なくとも８６％、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の配列同一性を有する配列をコードするヌクレオチドの配列によってコードされるアミノ酸配列を有する、請求項６６に記載のウイルスベクター。

【請求項６８】
前記ＮｉＶ－Ｆタンパク質が、配列番号６１３に少なくとも８０％、少なくとも８１％、少なくとも８２％、少なくとも８３％、少なくとも８４％、少なくとも８５％、少なくとも８６％、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有する、請求項５７に記載のウイルスベクター。
【請求項６９】
前記Ｆタンパク質または前記その生物学的に活性のある部分が、Ｆ１サブユニットまたはそのフソジェニック部分を含む、請求項５６～６８のいずれか１項に記載のウイルスベクター。
【請求項７０】
前記Ｆ１サブユニットが、Ｆ０前駆体のタンパク質分解的に切断された部分である、請求項６９に記載のウイルスベクター。
【請求項７１】
前記Ｆ１サブユニットが、配列番号５９５において示される配列、または配列番号５９５に少なくとも８０％、少なくとも８１％、少なくとも８２％、少なくとも８３％、少なくとも８４％、少なくとも８５％、少なくとも８６％、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも９％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項７０に記載のウイルスベクター。
【請求項７２】
前記Ｇタンパク質またはその生物学的に活性のある部分が、野生型ニパウイルスＧ糖タンパク質（ＮｉＶ－Ｇ）またはその機能的に活性のあるバリアントもしくは生物学的に活性のある部分である、請求項５６～７１のいずれか１項に記載のウイルスベクター。
【請求項７３】
前記ＮｉＶ－Ｇバリアントまたはその生物学的に活性のある部分が、配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８に少なくとも８０％、少なくとも８１％、少なくとも８２％、少なくとも８３％、少なくとも８４％、少なくとも８５％、少なくとも８６％、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項５６～７２のいずれか１項に記載のウイルスベクター。
【請求項７４】
前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質が、短縮され、前記野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でまたはその付近で最大４０の連続したアミノ酸残基を欠如する、生物学的に活性のある部分である、請求項５６～７３のいずれか１項に記載のウイルスベクター。
【請求項７５】
前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質が、野生型ＮｉＶ－ＧのＮ末端で短縮され、配列番号６０１～６０６もしくは６２９～６３４のうちの任意のものにおいて示される配列、または配列番号６０１～６０６もしくは６２９～６３４に少なくとも８０％、少なくとも８１％、少なくとも８２％、少なくとも８３％、少なくとも８４％、少なくとも８５％、少なくとも８６％、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有する、生物学的に活性のある部分である

、請求項５６～７２のいずれか１項に記載のウイルスベクター。
【請求項７６】
前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質が、前記野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でまたはその付近で５アミノ酸の短縮を有する、請求項５６～７３のいずれか１項に記載のウイルスベクター。
【請求項７７】
前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質が、前記野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でまたはその付近で１０アミノ酸の短縮を有する、請求項５６～７３のいずれか１項に記載のウイルスベクター。
【請求項７８】
前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質が、前記野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でまたはその付近で１５アミノ酸の短縮を有する、請求項５６～７３のいずれか１項に記載のウイルスベクター。
【請求項７９】
前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質が、前記野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でまたはその付近で２０アミノ酸の短縮を有する、請求項５６～７３のいずれか１項に記載のウイルスベクター。
【請求項８０】
前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質が、前記野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でまたはその付近で２５アミノ酸の短縮を有する、請求項５６～７３のいずれか１項に記載のウイルスベクター。
【請求項８１】
前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質が、前記野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でまたはその付近で３０アミノ酸の短縮を有する、請求項５６～７３のいずれか１項に記載のウイルスベクター。
【請求項８２】
前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質が、前記野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でまたはその付近で３４アミノ酸の短縮を有する、請求項５６～７３のいずれか１項に記載のウイルスベクター。
【請求項８３】
前記ＮｉＶ－Ｇバリアントまたはその生物学的に活性のある部分が、エフリンＢ２またはエフリンＢ３への低減された結合を呈する、請求項５６～８２のいずれか１項に記載のウイルスベクター。
【請求項８４】
前記ＮｉＶ－Ｇバリアントまたはその生物学的に活性のある部分が、配列番号６１８において示されるナンバリングを参照して、Ｅ５０１Ａ、Ｗ５０４Ａ、Ｑ５３０Ａ、及びＥ５３３Ａから選択されるアミノ酸置換に対応する１つまたは複数のアミノ酸置換を含む、請求項５６～８３のいずれか１項に記載のウイルスベクター。
【請求項８５】
前記ＮｉＶ－Ｇバリアントまたはその生物学的に活性のある部分が、配列番号６１８において示されるナンバリングを参照して、Ｅ５０１Ａ、Ｗ５０４Ａ、Ｑ５３０Ａ、及びＥ５３３Ａから選択されるアミノ酸置換に対応するアミノ酸置換を含む、請求項５６～８４のいずれか１項に記載のウイルスベクター。
【請求項８６】
前記ＮｉＶ－Ｇバリアントまたはその生物学的に活性のある部分が、配列番号６０７に少なくとも８０％、少なくとも８１％、少なくとも８２％、少なくとも８３％、少なくとも８４％、少なくとも８５％、少なくとも８６％、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含

む、請求項５６～８５のいずれか１項に記載のウイルスベクター。
【請求項８７】
前記ＮｉＶ－Ｇバリアントまたはその生物学的に活性のある部分が、配列番号６３５に少なくとも８０％、少なくとも８１％、少なくとも８２％、少なくとも８３％、少なくとも８４％、少なくとも８５％、少なくとも８６％、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項５６～７３のいずれか１項に記載のウイルスベクター。
【請求項８８】
前記ＮｉＶ－Ｇタンパク質が、前記野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でまたはその付近で３４のアミノ酸短縮、ならびに配列番号６１８において示されるナンバリングを参照して、Ｅ５０１Ａ、Ｗ５０４Ａ、Ｑ５３０Ａ、及びＥ５３３Ａから選択されるアミノ酸置換に対応する１つまたは複数のアミノ酸置換を有する、請求項５６～８７のいずれか１項に記載のウイルスベクター。
【請求項８９】
前記ＮｉＶ－Ｆタンパク質が、前記野生型ＮｉＶ－Ｆタンパク質（配列番号５９３）のＣ末端でまたはその付近で２２アミノ酸の短縮を有するその生物学的に活性のある部分である、請求項８８に記載のウイルスベクター。
【請求項９０】
前記ＮｉＶ－Ｇバリアントまたはその生物学的に活性のある部分が、エフリンＢ２またはエフリンＢ３への低減された結合を呈する、請求項５６～８９のいずれか１項に記載のウイルスベクター。
【請求項９１】
前記ウイルスベクターが、レンチウイルスベクターである、請求項５６～９０のいずれか１項に記載のウイルスベクター。
【請求項９２】
前記ウイルスベクターが、レトロウイルスベクターである、請求項５６～９１のいずれか１項に記載のウイルスベクター。
【請求項９３】
前記ウイルスベクターが、Ｆタンパク質分子及びＧタンパク質以外の１つまたは複数のウイルス構成要素を含む、請求項５６～９２のいずれか１項に記載のウイルスベクター。
【請求項９４】
前記１つまたは複数のウイルス構成要素が、Ｇａｇ、Ｐｏｌ、Ｒｅｖ、及びＴａｔのうちの１つまたは複数から選択されるウイルスタンパク質を含む、請求項９３に記載のウイルスベクター。
【請求項９５】
前記１つまたは複数のウイルス構成要素が、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする１つまたは複数の内因性核酸配列を含む、請求項９３または９４に記載のウイルスベクター。
【請求項９６】
前記１つまたは複数のウイルス構成要素が、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）をコードする１つまたは複数の内因性核酸配列を含む、請求項９３または９４に記載のウイルスベクター。
【請求項９７】
前記１つまたは複数のウイルス構成要素が、以下の核酸配列：５’ＬＴＲ（例えばＵ５を含み、機能的Ｕ３ドメインを欠如する）、Ψパッケージングエレメント（Ψ）、セントラルポリプリントラクト（ｃＰＰＴ）／セントラル終結配列（ＣＴＳ）（例えばＤＮＡフラップ）、ポリＡ尾部配列、転写後調節エレメント（例えばＷＰＲＥ）、Ｒｅｖ応答エレメント（ＲＲＥ）、及び３’ＬＴＲ（例えばＵ５を含み、機能的Ｕ３を欠如する）のうち

の１つまたは複数を含む、請求項９４～９６のいずれか１項に記載のウイルスベクター。
【請求項９８】
請求項５６～９６のいずれか１項に記載のウイルスベクターを、ＣＤ８＋　Ｔ細胞を含む細胞と接触させることを含む、ＣＤ８＋　Ｔ細胞の活性を選択的に調節する方法。
【請求項９９】
請求項５６～９６のいずれか１項に記載のウイルスベクターを対象へ投与することを含み、前記ウイルスベクターがさらに外因性因子を含む、前記対象へ外因性因子を送達する方法。
【請求項１００】
前記外因性因子が、治療剤または診断用薬剤をコードする、請求項９９に記載の方法。
【請求項１０１】
前記治療剤が、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）またはＴ細胞受容体（ＴＣＲ）である、請求項１００に記載の方法。
【請求項１０２】
前記ＣＡＲが、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、またはＢＣＭＡから選択される腫瘍抗原を標的化する、請求項１０１に記載の方法。
【請求項１０３】
前記ＣＡＲが、ＣＤ１３７（４－１ＢＢ）シグナリングドメイン、ＣＤ２８シグナリングドメイン、及びＣＤ３ζシグナリングドメインから選択される１つまたは複数の細胞内ドメインを含む、請求項１０１または１０２に記載の方法。
【請求項１０４】
請求項５６～９７のいずれか１項に記載のウイルスベクターを対象へ投与することを含み、前記ウイルスベクターがさらに外因性因子を含む、前記対象においてがんを治療するする方法。
【請求項１０５】
前記外因性因子が、治療剤または診断用薬剤をコードする、請求項１０４に記載の方法。
【請求項１０６】
前記治療剤が、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）またはＴ細胞受容体（ＴＣＲ）である、請求項１０５に記載の方法。
【請求項１０７】
前記ＣＡＲが、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、またはＢＣＭＡから選択される腫瘍抗原を標的化する、請求項１０６に記載の方法。
【請求項１０８】
前記ＣＡＲが、ＣＤ１３７（４－１ＢＢ）シグナリングドメイン、ＣＤ２８シグナリングドメイン、及びＣＤ３ζシグナリングドメインから選択される１つまたは複数の細胞内ドメインを含む、請求項１０６または１０７に記載の方法。
【請求項１０９】
ＣＤ８を発現する細胞を、請求項５６～９７のいずれか１項に記載のウイルスベクターと接触させることを含む、ＣＤ８を発現する細胞を形質導入する方法。
【請求項１１０】
前記細胞が、ＣＤ８＋　Ｔ細胞である、請求項１０９に記載の方法。
【請求項１１１】
前記ウイルスベクターが、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）またはＴ細胞受容体（ＴＣＲ）を含む、請求項１０９または１１０に記載の方法。
【請求項１１２】
前記ＣＤ８＋　Ｔ細胞が、外因性活性化剤と接触させられない、請求項１１０または１１１に記載の方法。
【請求項１１３】
ＣＤ８＋　Ｔ細胞の活性を選択的に調節するための、請求項５６～９７のいずれか１項

に記載のウイルスベクターの使用。
【請求項１１４】
ＣＤ８＋　Ｔ細胞を選択的に形質導入するための、請求項５６～９７のいずれか１項に記載のウイルスベクターの使用。
【請求項１１５】
医薬品としての使用のための、請求項５６～９７のいずれか１項に記載のウイルスベクター。
【請求項１１６】
遺伝子送達のための、請求項５６～９７のいずれか１項に記載のウイルスベクターの使用。
【請求項１１７】
前記ウイルスベクターが、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）またはＴ細胞受容体（ＴＣＲ）の送達のためである、請求項８９に記載の使用。
【請求項１１８】
非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、急性リンパ球性白血病（ＡＬＬ）、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、及び多発性骨髄腫からなる群から選択されるＢ細胞悪性腫瘍の治療のための、請求項５６～９７のいずれか１項に記載のウイルスベクターの使用。
【請求項１１９】
前記接触または投与が、レンチウイルスベクターを、閉鎖された液体回路を使用して、対象へエクスビボで投与することによって実行される、請求項９８～１１２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１２０】
前記エクスビボの投与が、
（ａ）対象から全血液を得ること；
（ｂ）Ｔ細胞（例えばＣＤ８＋　Ｔ細胞）を含む白血球構成要素を含有する血液の画分を収集すること；
（ｃ）Ｔ細胞（例えばＣＤ８＋　Ｔ細胞）を含む前記白血球構成要素を、前記レンチウイルスベクターを含む組成物と接触させること；及び
（ｄ）Ｔ　細胞（例えばＣＤ８＋　Ｔ細胞）を含む前記接触させた白血球構成要素を前記対象の中へ再点滴すること
を含み、ステップ（ａ）～（ｄ）が、閉鎖された液体回路においてインラインで遂行される、請求項１１９に記載の方法。
【請求項１２１】
ステップ（ｃ）における前記接触が、２４時間以下、１８時間以下、１２時間以下、６時間以下、４時間以下、２時間以下、または１時間以下ある、請求項１２０に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願
本出願は、米国特許法第１１９条（ｅ）の下で、２０２２年１月１３日に出願された米国仮出願第６３／２９９，２５４号及び２０２１年４月８日に出願された米国仮出願第６３／１７２，５１８号の優先権を主張する。これらの出願の内容は、各々参照することによってそれらの全体が本明細書に援用される。
【０００２】
配列表
本出願は、ＡＳＣＩＩフォーマットで電子的に提出された配列表を含有し、当該配列表は、参照することによってその全体が本明細書に援用される。２０２２年４月６日に生成された前記ＡＳＣＩＩコピーは１５１４７＿０００５－００３０４＿ＳＬ．ｔｘｔと命名され、７６０バイトのサイズである。

【０００３】
本開示は、ヒトＣＤ８に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片に関する。ＣＤ８発現細胞の標的化及び形質導入のためのヘニパウイルス糖タンパク質Ｇ及びＣＤ８抗体またはその抗原結合断片を含む融合タンパク質も開示される。融合タンパク質、抗体、またはそれらの抗原結合断片を含有する、ウイルスベクター及び他の組成物、そして融合タンパク質、抗体、またはそれらの抗原結合断片を使用する方法も開示される。
【背景技術】
【０００４】
ＣＤ８（分化抗原群８）は、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）のための共受容体として働く膜貫通糖タンパク質である。ＣＤ８は、外部及び内部の攻撃に対する免疫応答において複数の機能を供する。Ｔ細胞において、ＣＤ８共受容体は、主として主要組織適合性複合体（ＭＨＣ）分子へ結合して、Ｔ細胞シグナリングを促進し、細胞傷害性Ｔ細胞抗原相互作用を援助するように機能する。ＣＤ８共受容体は、細胞傷害性Ｔ細胞の表面で優先的に発現されるが、ナチュラルキラー細胞、胸腺皮質細胞、及び樹状細胞でも見出され得る。ＣＤ８分子もマーカーとして細胞傷害性Ｔ細胞集団について使用される。
【０００５】
ＣＤ８糖タンパク質の２つのアイソフォーム（α及びβ）があり、各々は異なる遺伝子によってコードされる。ＣＤ８は、機能するためには、１ペアのＣＤ８鎖からなる二量体を形成する。ＣＤ８の最もよくみられる形態は、ＣＤ８－α鎖及び　ＣＤ８－β鎖から構成される。ＣＤ８－α鎖のホモ二量体もいくつかの細胞で発現される。各々のＣＤ８鎖の分子量は、約３４ｋＤａである。
【０００６】
Ｔリンパ球は、遺伝子療法における主要な標的の１つであり、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞が臨床に到達して以来、さらにそのようになっている。Ｔ細胞操作のための現在のアプローチは、主にエクスビボ遺伝子トランスファー方法に依拠する。健康なドナーまたは患者のいずれかからのリンパ球の単離に続いて、それらは活性化され、後続してレンチウイルスベクターによって形質導入される。次いで修飾されたリンパ球は増殖され、機能的インビボのアッセイにおいて使用されるか、またはインビボの適用について使用されるかのいずれかである。しかしながら、Ｔリンパ球のエクスビボ修飾は、短所を有する。全体的な手順の複雑さ、製造プロセスの費用、及び長期間のエクスビボ培養は、最終産物の質にネガティブな影響を与える。インビボの送達プラットフォームを使用するＴリンパ球操作を改善する方法が必要である。
【０００７】
ウイルスベクターのフソジェニック糖タンパク質（ｆｕｓｏｇｅｎｉｃ　ｇｌｙｃｏｐｒｏｔｅｉｎ）を使用するインビボの送達プラットフォームは、関心のある細胞を標的化、結合、及び形質導入するために有益であることが示されている。しかしながら、特定のフソジェニック糖タンパク質は十分に安定的でないか、またはウイルスベクターの表面で発現されないかもしれない。したがって、改善されたフソジェニック糖タンパク質及びそれらの糖タンパク質を含有するウイルスベクターが必要とされる。提供される開示は、この必要性に対処する。
【発明の概要】
【０００８】
本開示は、特定の重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、及びＨＣＤＲ３）及び／または軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３）を含む、ＣＤ８αまたはＣＤ８βに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片を提供する。別の実施形態は、特定の重鎖可変領域（ＶＨ）及び／または軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む、ＣＤ８αまたはＣＤ８βに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片である。本開示は同様に、抗ＣＤ８α抗体もしくは抗ＣＤ８β抗体またはその抗原結合断片を含む、単離されたポリヌクレオチド、ベクター、及び宿主細胞を提供する。本開示は、ヘニパウイルス糖タンパク質Ｇ（Ｇタンパク質）またはその生物学的に活性のある部分、及び少なくとも

１つの開示されるＣＤ８抗体または抗原結合断片を含む融合タンパク質であって、抗体または抗原結合断片が、Ｇタンパク質またはその生物学的に活性のある部分のＣ末端へ融合される、前記融合タンパク質も提供する。

【０００９】

本開示は、ヘニパウイルスＦタンパク質分子またはその生物学的に活性のある部分、ヘニパウイルスエンベロープ糖タンパク質Ｇ（Ｇタンパク質）またはその生物学的に活性のある部分、及び少なくとも１つの開示されるＣＤ８抗体またはその抗原結合断片を含むウイルスベクターであって、抗体またはその抗原結合断片がＧタンパク質またはその生物学的に活性のある部分のＣ末端へ付着されている、前記ウイルスベクターも提供する。

【００１０】

本開示は同様に、開示されるウイルスベクターを使用して、選択的にＣＤ８＋　Ｔ細胞を調節及び形質導入する方法に関する。開示されるウイルスベクターを対象へ投与することを含み、ウイルスベクターが外因性因子（ｅｘｏｇｅｎｏｕｓ　ａｇｅｎｔ）をさらに含む、対象へ外因性因子を送達する方法も開示される。本開示は、開示されるウイルスベクターを対象へ投与することを含む、対象においてがんを治療する方法にも関する。

【図面の簡単な説明】

【００１１】

【図１Ａ】複数のヒト細胞株、ならびにＭ．ｎｅｍｅｓｔｒｉｎａのＣＤ８α及びＣＤ８βを発現する細胞株における開示される抗ＣＤ８抗体の形質導入効率を示す。

【図１Ｂ】複数のヒト細胞株、ならびにＭ．ｎｅｍｅｓｔｒｉｎａのＣＤ８α及びＣＤ８βを発現する細胞株における開示される抗ＣＤ８抗体の形質導入効率を示す。

【図２】ＳｕｐＴ１細胞に対する開示される抗ＣＤ８抗体の力価を示す。

【図３】Ｍ．ｎｅｍｅｓｔｒｉｎａのＣＤ８α及びＣＤ８βを発現する細胞に対する開示される抗ＣＤ８抗体の力価を示す。

【図４】ＣＤ８αのみを過剰発現する細胞またはＣＤ８α及びβを過剰発現する細胞に対する選択されたＣＤ８結合物質の力価を示す。

【図５】ヒトまたはＭ．ｎｅｍｅｓｔｒｉｎａ（ＮＨＰ）の末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）に対する本開示のＣＤ８　ｓｃＦｖ（ＣＤ８結合物質５２）の形質導入効率を示す。

【図６】ヒトまたはＭ．ｎｅｍｅｓｔｒｉｎａ（ＮＨＰ）のＰＢＭＣに対する本開示のＣＤ８　ｓｃＦｖ（ＣＤ８結合物質４６）の形質導入効率を示す。

【図７】ヒト及びｎｅｍｅｓｔｒｉｎａのＰＢＭＣ（ヒトドナー９０５Ｃ及びｎｅｍｅｓｔｒｉｎａドナー２４）に対する本開示のＣＤ８結合物質１（Ａ）、ＣＤ８結合物質５（Ｂ）、ＣＤ８結合物質４６（Ｃ）、及びＣＤ８結合物質５２（Ｄ）へ付着されたニパＧ偽型化ウイルスベクターの形質導入効果を示す。

【図８】ヒトＰＢＭＣに対する本開示の複数のＣＤ８　ｓｃＦｖの平均力価（Ａ）及びドナー（９０５Ｃ、７０３Ｃ、または２１０１Ｃ）による力価（Ｂ）を示す。

【図９】ＣＤ８＋細胞（Ａ）及びＣＤ８－細胞（Ｂ）を使用する、インビボのトランスジェニックマウスにおけるヒトＰＢＭＣに対する本開示のＣＤ８結合物質の形質導入効率を図示する。

【図１０】ＣＤ８フソゲン（ｆｕｓｏｇｅｎ）生成ＣＤ１９ＣＡＲ　Ｔ細胞を使用する、インビトロの腫瘍殺傷を図示する。

【図１１Ａ】ＣＤ３／ＣＤ２８複合体により事前にＴ細胞を活性化した、ヒト末梢血単核細胞（ｈＰＢＭＣ）の注射後、及び次いでＣＤ８－ＣＤ１９ＣＡＲ　ＬＶ注射の一日後の経時的な腫瘍増殖を図示する。

【図１１Ｂ】活性化されていないｈＰＢＭＣ（事前のＴ細胞活性化の無い）の注射後、及び次いでＣＤ８－ＣＤ１９ＣＡＲ　ＬＶ注射の一日後の経時的な腫瘍増殖を図示する。

【図１１Ｃ】ＣＤ８－ＣＤ１９ＣＡＲ　ＬＶの注射後の脾臓、骨髄、または末梢血からの回収された総生存リンパ球中のＣＤ８$^{+}$ＣＤ１９ＣＡＲ$^{+}$細胞のパーセントを示し、ＰＢＭＣ対照（上部プロット）及びＣＤ８フソソーム（fusosome）処理された動物（下部プロット）の両方においてＦＡＣｓプロットの上部右側四半部で示す。

【図１２】ＣＤ８＋　Ｔ細胞を標的化する抗ＣＤ８の結合タンパク質により偽型化されたレンチウイルスベクターを投与して、ＣＤ２０　ＣＡＲ導入遺伝子を送達した後の、非ヒト霊長動物（ＮＨＰ）モデルにおけるＢ細胞レベルを図示する。
【図１３】ビヒクル（対照１～２）を投与するか、またはＣＤ８＋Ｔ細胞を標的化する抗ＣＤ８の結合タンパク質により偽型化されたレンチウイルスベクター）を投与して、ＣＤ２０　ＣＡＲ導入遺伝子（処理１～６）を送達した後の、非ヒト霊長動物における正規化されたＢ細胞カウントを図示する。
【図１４】ＣＤ８結合剤を含むレンチウイルスベクターの対象への投与のための例示的な系を図示する。
【発明を実施するための形態】
【００１２】
別段定義されない限り、本明細書において使用される当該技術分野のすべての用語、表記、ならびに他の技術的及び科学的な用語または専門用語は、請求される対象物が属する技術分野の当業者によって共通して理解されるものと同じ意味を有することが意図される。いくつかの事例において、共通して理解される意味の用語は、明瞭性のために及び／または即時参考のために本明細書において定義され、本明細書におけるかかる定義の組入れは、必ずしも、当技術分野において一般に理解されるものを上回る実質的な差異を提示するものとは解釈されるべきでない。
【００１３】
別段定義されない限り、本明細書において使用されるすべての技術的及び科学的な用語、頭字語、及び略称は、本開示が属する当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。別段の指摘のない限り、化学的及び生化学的な名称のための略称及びシンボルは、ＩＵＰＡＣ－ＩＵＢ命名法に従う。別段の指摘のない限り、すべての数値範囲は、範囲を定義する値、そして中間のすべての整数値を包含する。本明細書において使用される時、「ａ」及び「ａｎ」という冠詞は、１つまたは２つ以上（すなわち少なくとも１つ）の冠詞の文法上の対象物を指す。一例として、「要素（ａｎ　ｅｌｅｍｅｎｔ）」は、１つの要素または２つ以上の要素を意味する。
【００１４】
本明細書において使用される時、「約」という用語は、当業者によって理解され、それが使用される文脈に基づいてある程度変動するだろう。いくつかの実施形態において、「約」という用語は、量、時間的な継続期間、及び同種のもの等の測定可能な値を指す場合に、かかる測定を行う際の標準誤差に基づく、当該技術分野で許容される変動を網羅することを意味する。いくつかの実施形態において、「約」という用語は、かかる値を指す場合に、指定された値から±２０％または±１０％、より好ましくは±５％、さらにより好ましくは±１％、及びいっそうより好ましくは±０．１％の変動を網羅することを意味するが、それは、かかる変動が、開示される方法を遂行するのに適切であるからである。
【００１５】
本明細書において使用される時、「ＣＤ８」または「分化抗原群８」は、Ｔ細胞のサブクラス（細胞傷害性Ｔ細胞を含む）についての特異的なマーカーである膜貫通糖タンパク質を指す。ＣＤ８は、ＣＤ８アルファ（「ＣＤ８α」または「ＣＤ８Ａ」）サブユニット及びＣＤ８ベータ（「ＣＤ８β」または「ＣＤ８Ｂ」）サブユニットのヘテロ二量体（「ＣＤ８αβ」または「ＣＤ８ＡＢ」）、またはＣＤ８アルファホモ二量体（「ＣＤ８αα」または「ＣＤ８ＡＡ」）のいずれかとして集合する。集合した二量体ＣＤ８複合体は、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）と一緒に共受容体として作用して、ＭＨＣクラスＩ細胞による抗原提示を認識する。ＣＤ８は、Ｔ細胞の発生及び成熟Ｔ細胞の活性化において役割を果たす。
【００１６】
本明細書において使用される時、「親和性」は、分子（例えば抗体）の単一の結合部位とその結合パートナー（例えば抗原）との間の非共有相互作用の合計の強度を指す。そのパートナーについての分子の親和性は、概して、平衡解離定数（K_D）（またはその逆の

平衡会合定数、K_A）によって表わされ得る。親和性は、本明細書において記載されるものを包含する当技術分野において公知の一般的な方法によって測定され得る。例えばＰｏｐｅ Ｍ．Ｅ．，Ｓｏｓｔｅ Ｍ．Ｖ．，Ｅｙｆｏｒｄ Ｂ．Ａ．，Ａｎｄｅｒｓｏｎ Ｎ．Ｌ．，Ｐｅａｒｓｏｎ Ｔ．Ｗ．，（２００９）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ．３４１（１－２）：８６－９６、及びその中で記載される方法を参照されたい。

【００１７】

本明細書において使用される時、「抗体」は、広義で意味し免疫グロブリン分子を包含し、当該免疫グロブリン分子としては、モノクローナル抗体（マウス抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、及びキメラ抗体を包含する）、抗体断片、少なくとも２つのインタクトな抗体または抗体断片から形成された二重特異性または多重特異性の抗体、二量体、四量体、または多量体の抗体、一本鎖抗体、及び要求される特異性の抗原識別部位を含む免疫グロブリン分子の他の修飾された構成が挙げられる。

【００１８】

免疫グロブリンは、重鎖定常ドメインアミノ酸配列に依存して、５つの主要なクラス（すなわちＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ、ＩｇＭ）へ割り当てられ得る。ＩｇＡ及びＩｇＧは、ＩｇＡ１、ＩｇＡ２、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、及びＩｇＧ４へさらに細分類される。任意の脊椎動物種の抗体軽鎖は、それらの定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、２つの明瞭に別個の型（すなわちκ（Ｋ）及びλ（Ａ））のうちの１つへ割り当てられ得る。

【００１９】

本明細書において使用される時、「抗原結合断片」または「抗体断片」は、重鎖抗原結合部位及び／または軽鎖抗原結合部位を保持する免疫グロブリン分子の一部分（重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ）１（ＨＣＤＲ１）、２（ＨＣＤＲ２）、及び３（ＨＣＤＲ３）、または軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ）１（ＬＣＤＲ１）、２（ＬＣＤＲ２）、及び３（ＬＣＤＲ３）、重鎖可変領域（ＶＨ）、または軽鎖可変領域（ＶＬ）等）を指す。抗体断片としては、Ｆａｂ断片（ＶＬまたはＶＨからなる一価断片）；Ｆ（ａｂ）２断片（ヒンジ領域でジスルフィド架橋によって連結された２つのＦａｂ断片を含む二価断片）；ＶＨ及びＣＨ１のドメインからなるＦｄ断片；抗体の単一アームのＶＬ及びＶＨのドメインからなるＦｖ断片；ｄＡｂ断片（それはＶＨドメインからなる）；ならびに例えばヒトまたはラクダ科動物の起源からの可変ドメイン（ＶＨＨ）が挙げられる。ＶＨドメイン及びＶＬドメインは、操作され、合成リンカーを介して一緒に連結されて、ＶＨドメイン／ＶＬドメインが分子内または分子間で（ＶＨドメイン及びＶＬドメインが分離した一本鎖抗体コンストラクトによって発現される事例において）でペアになる様々な型の一本鎖抗体デザインを形成して、一価抗原結合部位（一本鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）等）またはダイアボディを形成し得る。これらの抗体断片は周知の技法を使用して得られ、断片は、インタクトな抗体と同じ様式で特徴づけられる。

【００２０】

抗体可変領域は、３つの「抗原結合部位」によって中断される「フレームワーク」領域からなる。抗原結合部位は、様々な用語を使用して定義され、当該用語としては、例えば（ｉ）「相補性決定領域」（ＣＤＲ）（ＶＨ中に３つ（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３）及びＶＬ中に３つ（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、ＬＣＤＲ３））（Ｗｕ ａｎｄ Ｋａｂａｔ，Ｊ Ｅｘｐ Ｍｅｄ １３２：２１１－５０，１９７０；Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，５ｔｈ Ｅｄ．Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．，１９９１）、及び（ｉｉ）「超可変領域」、「ＨＶＲ」、または「ＨＶ」（ＶＨ中に３つ（Ｈ１、Ｈ２、Ｈ３）及びＶＬ中に３つ（Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３））（Ｃｈｏｔｈｉａ ａｎｄ Ｌｅｓｋ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ １９６：９０１－１７，１９８７）が挙げられる。他の用語としては「ＩＭＧＴ－ＣＤＲ」（Ｌｅｆｒａｎｃ ｅｔ ａｌ．，Ｄｅｖ Ｃｏｍｐａｒａｔ Ｉｍｍｕｎｏｌ ２７：５５－７７，２００３）及び「特異性決定残

基使用頻度」（ＳＤＲＵ）（Ａｌｍａｇｒｏ Ｍｏｌ Ｒｅｃｏｇｎｉｔ，１７：１３２－４３，２００４）が挙げられる。Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ ＩｍＭｕｎｏＧｅｎｅＴｉｃｓ（ＩＭＧＴ）データベース（ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ＿ｉｍｇｔ ｏｒｇ）は、抗原結合部位の標準化されたナンバリング及び定義を提供する。ＣＤＲとＨＶとＩＭＧＴ描写との間の対応は、Ｌｅｆｒａｎｃ ｅｔ ａｌ．，Ｄｅｖ Ｃｏｍｐａｒａｔ Ｉｍｍｕｎｏｌ ２７：５５－７７，２００３中で記載される。

【００２１】

「フレームワーク」または「ＦＲ」または「フレームワーク配列」という用語は、抗原結合部位であると定義された配列以外の可変領域の残存する配列を指す。上で記載されるように抗原結合部位は様々な用語によって定義され得るので、フレームワークの正確なアミノ酸配列は、抗原結合部位がどのように定義されたかに依存する。

【００２２】

「ＣＤＲ」という用語は、当業者による少なくとも１つの同定の様式によって定義される相補性決定領域を示す。所与のＣＤＲまたはＦＲの正確なアミノ酸配列境界は、多数の周知のスキームのうちの任意のものを使用して容易に決定され得、当該スキームとしては、Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．（１９９１），“Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，”５ｔｈ Ｅｄ．Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，ＭＤ（「Ｋａｂａｔ」のナンバリングスキーム）；Ａｌ－Ｌａｚｉｋａｎｉ ｅｔ ａｌ．，（１９９７）ＪＭＢ ２７３，９２７－９４８（「Ｃｈｏｔｈｉａ」ナンバリングスキーム）；ＭａｃＣａｌｌｕｍ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２６２：７３２－７４５（１９９６），“Ａｎｔｉｂｏｄｙ－ａｎｔｉｇｅｎ ｉｎｔｅｒａｃｔｉｏｎｓ：Ｃｏｎｔａｃｔ ａｎａｌｙｓｉｓ ａｎｄ ｂｉｎｄｉｎｇ ｓｉｔｅ ｔｏｐｏｇｒａｐｈｙ，”Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２６２，７３２－７４５．（「接触」ナンバリングスキーム）；Ｌｅｆｒａｎｃ ＭＰ ｅｔ ａｌ．，“ＩＭＧＴ ｕｎｉｑｕｅ ｎｕｍｂｅｒｉｎｇ ｆｏｒ ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎ ａｎｄ Ｔ ｃｅｌｌ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｖａｒｉａｂｌｅ ｄｏｍａｉｎｓ ａｎｄ Ｉｇ ｓｕｐｅｒｆａｍｉｌｙ Ｖ－ｌｉｋｅ ｄｏｍａｉｎｓ，”Ｄｅｖ Ｃｏｍｐ Ｉｍｍｕｎｏｌ，２００３ Ｊａｎ；２７（１）：５５－７７（「ＩＭＧＴ」ナンバリングスキーム）；Ｈｏｎｅｇｇｅｒ Ａ ａｎｄ Ｐｌｕｃｋｔｈｕｎ Ａ，“Ｙｅｔ ａｎｏｔｈｅｒ ｎｕｍｂｅｒｉｎｇ ｓｃｈｅｍｅ ｆｏｒ ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎ ｖａｒｉａｂｌｅ ｄｏｍａｉｎｓ：ａｎ ａｕｔｏｍａｔｉｃ ｍｏｄｅｌｉｎｇ ａｎｄ ａｎａｌｙｓｉｓ ｔｏｏｌ，”Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ，２００１ Ｊｕｎ ８；３０９（３）：６５７－７０（「Ａｈｏ」ナンバリングスキーム）；及びＭａｒｔｉｎ ｅｔ ａｌ．，“Ｍｏｄｅｌｉｎｇ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｈｙｐｅｒｖａｒｉａｂｌｅ ｌｏｏｐｓ：ａ ｃｏｍｂｉｎｅｄ ａｌｇｏｒｉｔｈｍ，”ＰＮＡＳ，１９８９，８６（２３）：９２６８－９２７２（「ＡｂＭ」ナンバリングスキーム）によって記載されるものが挙げられる。

【００２３】

所与のＣＤＲまたはＦＲの境界は、同定のために使用されたスキームに依存して変動し得る。例えば、Ｋａｂａｔのスキームは構造アライメントに基づく一方で、Ｃｈｏｔｈｉａスキームは構造情報に基づく。Ｋａｂａｔスキーム及びＣｈｏｔｈｉａスキームの両方についてのナンバリングは、挿入文字（例えば「３０ａ」）によって供与される挿入、及びいくつかの抗体において現われる欠失により、最も共通の抗体領域配列の長さに基づく。２つのスキームは、特定の挿入及び欠失（「インデル」）を異なる位置に置き、異なるナンバリングをもたらす。接触スキームは複合体の結晶構造の分析に基づき、Ｃｈｏｔｈｉａナンバリングスキームに多くの点で類似する。ＡｂＭスキームは、Ｏｘｆｏｒｄ ＭｏｌｅｃｕｌａｒのＡｂＭ抗体モデル化ソフトウェアによって使用されるものに基づいた、Ｋａｂａｔ定義とＣｈｏｔｈｉａ定義との間の折衷案である。

【００２４】

いくつかの実施形態において、ＣＤＲは、Ｃｈｏｔｈｉａナンバリングスキーム、Ｋａｂａｔナンバリングスキーム、ＩＭＧＴナンバリングスキーム、Ｋａｂａｔ、ＩＭＧＴ、及びＣｈｏｔｈｉａの組み合わせ、ＡｂＭ定義、及び／または、接触定義のうちの任意のものに従って定義され得る。ｓｄＡｂ可変ドメインは、ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３と指定される３つのＣＤＲを含む。以下の表１は、Ｋａｂａｔスキーム、Ｃｈｏｔｈｉａスキーム、ＡｂＭスキーム、及び接触スキームによってそれぞれ同定されるＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、ＣＤＲ－Ｈ３の例示的な位置境界をリストする。ＣＤＲ－Ｈ１について、残基のナンバリングは、Ｋａｂａｔナンバリングスキーム及びＣｈｏｔｈｉａナンバリングスキームの両方を使用してリストされる。ＦＲはＣＤＲ間に所在し、例えばＦＲ－Ｈ１はＣＤＲ－Ｈ１の前に所在し、ＦＲ－Ｈ２はＣＤＲ－Ｈ１とＣＤＲ－Ｈ２との間に所在し、ＦＲ－Ｈ３はＣＤＲ－Ｈ２とＣＤＲ－Ｈ３との間に所在するなどである。示されたＫａｂａｔのナンバリングスキームが、Ｈ３５Ａ及びＨ３５Ｂで挿入を置くので、Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ－Ｈ１ループの端部は、示されたＫａｂａｔナンバリング規則を使用してナンバリングされた場合に、ループの長さに依存してＨ３２とＨ３４との間で変動することが指摘される。

【表１】

表１。様々なナンバリングスキームに従うCDRの境界。

CDR	Kabat	Chothia	AbM	接触
CDR-H1 (Kabatナンバリング[1])	H31--H35B	H26--H32..34	H26--H35B	H30--H35B
CDR-H1 (Chothiaナンバリング[2])	H31--H35	H26--H32	H26--H35	H30--H35
CDR-H2	H50--H65	H52--H56	H50--H58	H47--H58
CDR-H3	H95--H102	H95--H102	H95--H102	H93--H101

[1] - Kabat *et al.* (1991), “Sequences of Proteins of Immunological Interest,” 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD
[2] - Al-Lazikani *et al.*, (1997) JMB 273,927-948.

【００２５】

したがって、別段の定めのない限り、所与の抗体またはその領域（その可変領域等）の「ＣＤＲ」もしくは「相補性決定領域」または個別の指定されたＣＤＲ（例えばＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、ＣＤＲ－Ｈ３）は、前述のスキームのうちの任意のものによって定義される（または特定の）相補性決定領域を網羅することを理解されたい。例えば、特定のＣＤＲ（例えばＣＤＲ－Ｈ３）が、所与のｓｄＡｂアミノ酸配列中の対応するＣＤＲのアミノ酸配列を含有することが述べられる場合に、かかるＣＤＲは、前述のスキームの任意のものによって定義される、ｓｄＡｂ内の対応するＣＤＲ（例えばＣＤＲ－Ｈ３）の配列を有することが理解される。任意の抗体（ｓｄＡｂ等）は、ＣＤＲを含み、かかるものは、当業者に公知の他の前述のナンバリングスキームまたは他のナンバリングスキームのうちの任意のものに従って同定され得ることが理解される。

【００２６】

本明細書において使用される時、「Ｆｖ」は、完全な抗原認識部位及び抗原結合部位を含有する最小の抗体断片を指す。この領域は、緊密な非共有結合性会合の１つの重鎖及び１つの軽鎖可変ドメインの二量体からなる。この構成において、各々の可変ドメインの３つの超可変領域が相互作用して、ＶＨ－ＶＬ二量体の表面上の抗原結合部位を定義する。集団的に、６つの超可変領域は、抗原結合特異性を抗体へ付与する。しかしながら、単一

可変ドメイン（または抗原について特異的な３つの超可変領域のみを含むＦｖの半分）でさえも、結合部位全体よりも低い親和性であるが、抗原を認識及び結合する能力を有し得る。

【００２７】

本明細書において使用される時、「一本鎖Ｆｖ」抗体断片または「ｓｃＦｖ」抗体断片は、抗体のＶＨドメイン及びＶＬドメインを含み、これらのドメインは単一のポリペプチド鎖である。好ましくは、Ｆｖポリペプチドは、ＶＨドメインとＶＬドメインとの間にポリペプチドリンカーをさらに含み、ｓｃＦｖは、それによって抗原結合のための所望される構造を形成することが可能になる。ｓｃＦｖの総説については、Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ｏｆ Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，ｖｏｌ．１１３，Ｒｏｓｅｎｂｕｒｇ ａｎｄ Ｍｏｏｒｅ ｅｄｓ．，Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ｐｐ．２６９－３１５（１９９４）中のＰｌｕｃｋｔｈｕｎを参照されたい。

【００２８】

本明細書において使用される時、「ＶＨＨ」または「ＶＨＨ抗体」は、ＩｇＧ抗体の重鎖の可変領域からなる単一ドメイン抗体を指す。例えば、「ＶＨＨ」及び「ＶＨＨ抗体」という用語は、ラクダ科哺乳動物（例えばラマ、ラクダ、及びアルパカ）によって産生される重鎖ＩｇＧ（ｈｃＩｇＧ）分子の抗原結合ドメインを指し得る。

【００２９】

本明細書において使用される時、標的分子（抗原等）へ「特異的に結合する」という用語は、結合分子（単一ドメイン抗体等）が、代替の分子よりも、より頻繁に、より急速に、より長い継続期間で、及び／またはより高い親和性で、特定の標的分子と反応または会合することを意味する。結合分子（ｓｄＡｂまたはｓｃＦｖ等）が、他の分子へ結合するよりも、高い親和性、アビディティーで、より容易に、及び／またはより長い継続期間で結合するならば、当該結合分子は、標的分子へ「特異的に結合する」。第１の標的へ特異的に結合する結合分子（ｓｄＡｂまたはｓｃＦｖ等）は、第２の標的へ特異的に結合しても結合しなくてもよいことが理解される。それゆえ、「特異的な結合」は、必ずしも排他的な結合を要求しない（が、それを包含し得る）。

【００３０】

本明細書において使用される時、ペプチド、ポリペプチド、または抗体の配列に関する「パーセント（％）アミノ酸配列同一性」及び「相同性」は、互換的に使用され、配列をアライメントさせ、必要であるならばギャップを導入して最大パーセント配列同一性を達成した後に、配列同一性の一部として任意の保存的置換を考慮せずに、別のペプチドまたはポリペプチドの配列中のアミノ酸残基と同一である、候補配列中のアミノ酸残基またはヌクレオチドのパーセンテージとして定義される。パーセントアミノ酸配列同一性を決定する目的のためのアライメントは、例えば公的に利用可能なコンピューターソフトウェア（ＢＬＡＳＴ、ＢＬＡＳＴ－２、ＡＬＩＧＮ、またはＭＥＧＡＬＩＧＮ（ＤＮＡＳＴＡＲ）ソフトウェア等）を使用して、当業者の範囲内の様々な手法で達成され得る。当業者であれば、比較されている配列の完全長にわたる最大のアライメントを達成するのに必要とされる任意のアルゴリズムを包含する、アライメントを測定するための適切なパラメーターを決定し得る。

【００３１】

アミノ酸置換としては、ポリペプチド中の１つアミノ酸が別のアミノ酸により置き換えられることが挙げられ得るがこれらに限定されない。例示的な置換は、表２中で示される。アミノ酸置換は、関心のある抗体の中へ導入され、産物は、所望される活性（例えば保持された／改善された結合）についてスクリーニングされ得る。

【表２】

表２

元の残基	例示的な置換
Ala (A)	Val；Leu；Ile
Arg (R)	Lys；Gln；Asn
Asn (N)	Gln；His；Asp, Lys；Arg
Asp (D)	Glu；Asn
Cys (C)	Ser；Ala
Gln (Q)	Asn；Glu
Glu (E)	Asp；Gln
Gly (G)	Ala
His (H)	Asn；Gln；Lys；Arg
Ile (I)	Leu；Val；Met；Ala；Phe；ノルロイシン
Leu (L)	ノルロイシン；Ile；Val；Met；Ala；Phe
Lys (K)	Arg；Gln；Asn
Met (M)	Leu；Phe；Ile
Phe (F)	Trp；Leu；Val；Ile；Ala；Tyr
Pro (P)	Ala
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Val；Ser
Trp (W)	Tyr；Phe
Tyr (Y)	Trp；Phe；Thr；Ser
Val (V)	Ile；Leu；Met；Phe；Ala；ノルロイシン

【００３２】

アミノ酸は、共通の側鎖特性に従ってグループ化され得る。

（１）疎水性：ノルロイシン、Ｍｅｔ、Ａｌａ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ；

（２）中性親水性：Ｃｙｓ、Ｓｅｒ、Ｔｈｒ、Ａｓｎ、Ｇｌｎ；

（３）酸性：Ａｓｐ、Ｇｌｕ；

（４）塩基性：Ｈｉｓ、Ｌｙｓ、Ａｒｇ；

（５）鎖配向に影響を及ぼす残基：Ｇｌｙ、Ｐｒｏ；

（６）芳香族：Ｔｒｐ、Ｔｙｒ、Ｐｈｅ。

【００３３】

非保存的置換は、これらのクラスのうちの１つのメンバーを別のクラスと交換することを伴うだろう。ヌクレオチドまたはアミノ酸の配列の位置（配列表中で示されるもの等）を参照して、「に対応する」という用語は、構造配列アライメントに基づくか、または標準的なアライメントアルゴリズム（ＧＡＰアルゴリズム等）を使用する、標的配列とのアライメントに際して同定されるヌクレオチドまたはアミノ酸の位置を指す。例えば、類似の配列（例えば断片または種バリアント）の対応する残基は、構造アライメント方法によって参照配列へのアライメントによって決定され得る。配列をアライメントさせることによって、当業者は、例えば保存されたアミノ酸残基及び同一のアミノ酸残基をガイドとして使用して、対応する残基を同定し得る。

【００３４】

「単離された」という用語は、本明細書において使用される時、典型的には天然で見出

されるかまたは産生される構成要素のうちの少なくともいくつかから分離された分子を指す。例えば、ポリペプチドは、それが産生された細胞の構成要素のうちの少なくともいくつかから分離された場合に、「単離された」と称される。ポリペプチドが発現後に細胞によって分泌される場合に、それを産生した細胞からポリペプチドを含有する上清を物理的に分離することは、ポリペプチドを「単離すること」と判断される。同様に、ポリヌクレオチドは、天然で典型的に見出されるより大きなポリヌクレオチド（例えばＤＮＡポリヌクレオチドの事例において、ゲノムＤＮＡまたはミトコンドリアＤＮＡ等）の一部でないか、またはそれが産生された細胞の構成要素のうちの少なくともいくつかから分離された場合に、「単離された」と称される。したがって、宿主細胞の内部のベクター中で含有されるＤＮＡポリヌクレオチドは、「単離された」と称され得る。

【００３５】

本明細書において使用される時、「脂質粒子」は、内腔または空洞を包囲する両親媒性脂質の二重層を含有する任意の生物学的粒子または合成粒子を指す。典型的には、脂質粒子は核を含有しない。脂質粒子の例としては、ナノ粒子、ウイルス由来粒子、または細胞由来粒子が挙げられる。かかる脂質粒子としては、ウイルス粒子（例えばレンチウイルス粒子）、ウイルス様粒子、ウイルスベクター（例えばレンチウイルスベクター）、エクソソーム、除核細胞、小胞（例えば微小胞、膜小胞、細胞外膜小胞、原形質膜小胞、及び巨大原形質膜小胞）、アポトーシス小体、ミト粒子（ｍｉｔｏｐａｒｔｉｃｌｅ）、ピレノサイト（ｐｙｒｅｎｏｃｙｔｅ）、またはリソソームが挙げられるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態において、脂質粒子は、フソソームであり得る。いくつかの実施形態において、脂質粒子は、血小板ではない。

【００３６】

本明細書において使用される時、例えばタンパク質（ＧタンパクまたはＦタンパク質等）を参照して、「生物学的に活性のある部分」は、タンパク質の全長の活性または特性を呈するかまたは保持するタンパク質の部分を指す。例えば、Ｆタンパク質の生物学的に活性のある部分は、各々が脂質二重層中に埋め込まれている場合に、Ｇタンパク質と共同してフソジェニック活性を保持する。Ｇタンパク質の生物学的に活性のある部分は、各々が脂質二重層中に埋め込まれている場合に、Ｆタンパク質と共同してフソジェニック活性を保持する。保持される活性は、全長または野生型のＦタンパク質またはＧタンパク質の活性の１０％～１５０％またはそれ以上を包含し得る。Ｆタンパク質及びＧタンパク質の生物学的に活性のある部分の例としては、細胞質ドメインの短縮（例えば最大で１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、２０、２２、２５、３０、３３、３４、３５、またはそれ以上の連続したアミノ酸の短縮）が挙げられ、例えばＫｈｅｔａｗａｔ ａｎｄ Ｂｒｏｄｅｒ ２０１０ Ｖｉｒｏｌｏｇｙ Ｊｏｕｒｎａｌ ７：３１２；Ｗｉｔｔｉｎｇ ｅｔ ａｌ．２０１３ Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒａｐｙ ２０：９９７－１００５；公開済み国際特許出願第ＷＯ／２０１３／１４８３２７号を参照されたい。

【００３７】

本明細書において使用される時、「Ｇタンパク質」は、ヘニパウイルスエンベロープ付着糖タンパク質Ｇまたはその生物学的に活性のある部分を指す。「Ｆタンパク質」は、ヘニパウイルス融合タンパク質Ｆまたはその生物学的に活性のある部分を指す。Ｆタンパク質及びＧタンパク質は、ヘンドラウイルス（ＨｅＶ）またはニパウイルス（ＮｉＶ）からであり得、野生型タンパク質であり得るか、または本来の結合パートナーについて低減した結合を呈するそのバリアントであり得る。Ｆ（融合）糖タンパク質及びＧ（付着）糖タンパク質は、ニパウイルスの細胞侵入を媒介する。Ｇタンパク質は、細胞表面受容体エフリン－Ｂ２（ＥｐｈＢ２）またはＥｐｈＢ３へ結合することによって、感染を開始する。後続するウイルスゲノムの細胞質の中への放出は、ウイルスエンベロープと細胞膜との融合を誘導するＦタンパク質の作用によって媒介される。標的化脂質粒子の形質導入の効率は、Ｆタンパク質（ＮｉＶ－Ｆ等）及びＧタンパク質（ＮｉＶ－Ｇ等）のうちの１つまたは両方においてハイパーフソジェニック突然変異を操作することによって改善され得る。

【００３８】
本明細書において使用される時、「フソソーム」は、内腔または空洞を包囲する両親媒性脂質の二重層及び両親媒性脂質二重層と相互作用するフソゲンを含有する粒子を指す。いくつかの実施形態において、フソソームは、核酸を含む。いくつかの実施形態において、フソソームは、膜包囲調製物である。いくつかの実施形態において、フソソームは、ソース細胞に由来する。本明細書において使用される時、「フソソーム組成物」は、１つまたは複数のフソソームを含む組成物を指す。本明細書において使用される時、「フソゲン」は、２つの膜で包囲された内腔間の相互作用を生成する薬剤または分子を指す。複数の実施形態において、フソゲンは、膜の融合を促進する。他の実施形態において、フソゲンは、２つの内腔（例えばレトロウイルスベクターの内腔及び標的細胞の細胞質）間の接続（例えば孔）を生成する。いくつかの実施形態において、フソゲンは、２つ以上のタンパク質の複合体を含み、例えばどちらのタンパク質も単独ではフソジェニック活性を有していない。いくつかの実施形態において、フソゲンは、標的化ドメインを含む。

【００３９】
本明細書において使用される時、「再標的化フソゲン」は、フソゲンの天然に存在する形態の一部でない配列を有する標的化部分を含むフソゲンを指す。複数の実施形態において、フソゲンは、フソゲンの天然に存在する形態における標的化部分に比べて異なる標的化部分を含む。複数の実施形態において、フソゲンの天然に存在する形態は、標的化ドメインを欠如し、再標的化フソゲンは、フソゲンの天然に存在する形態に存在しない標的化部分を含む。複数の実施形態において、フソゲンは、標的化部分を含むように修飾される。複数の実施形態において、フソゲンは、例えば膜貫通ドメイン、フソジェニック活性のあるドメイン、または細胞質ドメインにおいて、フソゲンの天然に存在する形態に比べて、標的化部分の外側で１つまたは複数の配列変異を含む。

【００４０】
本明細書において使用される時、「標的化エンベロープタンパク質」は、分子を所望される細胞型に標的化する、単一ドメイン抗体（ｓｄＡｂ）の可変ドメイン（ＶＬ　ｓｄＡｂまたはＶＨ　ｓｄＡｂ等）、ｓｃＦｖ、ナノボディ、ラクダ科動物のＶＨＨドメイン、サメＩｇＮＡＲ、またはそれらの断片へ付着されたヘニパウイルスＧタンパク質（Ｇタンパク質を含有するポリペプチドを指す。いくつかのかかる実施形態において、付着は、直接的であり得るか、またはリンカー（ペプチドリンカー等）を介して間接的であり得る。「標的化エンベロープタンパク質」は、Ｇタンパク質、及び本開示の抗体または抗原結合断片を含み、抗体または抗原結合断片が、Ｇタンパク質またはその生物学的に活性のある部分のＣ末端へ融合される、「融合タンパク質」とも称され得る。

【００４１】
本明細書において使用される時、「標的化脂質粒子」は、脂質二重層中に埋め込まれた標的化エンベロープタンパク質（例えばＣＤ８を標的化する）を含有する脂質粒子を指す。かかる標的化脂質粒子は、ウイルス粒子、ウイルス様粒子、ナノ粒子、小胞、エクソソーム、デンドリマー、レンチウイルス、ウイルスベクター、除核細胞、微小胞、膜小胞、細胞外膜小胞、原形質膜小胞、巨大原形質膜小胞、アポトーシス小体、ミト粒子、ピレノサイト、リソソーム、別の膜包囲小胞、またはレンチウイルスベクター、ウイルスベースの粒子、ウイルス様粒子（ＶＬＰ）、または細胞由来粒子であり得る。

【００４２】
本明細書において使用される時、「レトロウイルス核酸」は、単独でまたはヘルパー細胞、ヘルパーウイルス、もしくはヘルパープラスミドと組み合わせた、レトロウイルスまたはレトロウイルスベクターへのパッケージングのための少なくとも最小の配列要件を含有する核酸を指す。いくつかの実施形態において、レトロウイルス核酸は、外因性因子、正の標的細胞特異的調節エレメント、非標的細胞特異的調節エレメント、または陰性ＴＣＳＲＥをさらに含むかまたはコードする。いくつかの実施形態において、レトロウイルス核酸は、５’ＬＴＲ（例えば組み込みを増進する）、Ｕ３（例えばウイルスゲノムＲＮＡ転写を活性化する）、Ｒ（例えばＴａｔ結合領域）、Ｕ５、３’ＬＴＲ（例えば組み込み

を増進する）、パッケージング部位（例えばプサイ（Ψ））、及びＲＲＥ（例えばＲｅｖへ結合し、核外輸送を増進する）のうちの１つまたは複数（例えばすべて）を含む。レトロウイルス核酸は、ＲＮＡ（例えばビリオンの一部の場合）またはＤＮＡ（例えばソース細胞の中へ、または逆転写後にレシピエント細胞中に導入される場合）を含み得る。いくつかの実施形態において、レトロウイルス核酸は、ｇａｇ、ｐｏｌ、及びｅｎｖのうちの１つまたは複数（例えばすべて）を含む、ヘルパー細胞、ヘルパーウイルス、またはヘルパープラスミドを使用してパッケージングされる。

【００４３】

本明細書において使用される時、「標的細胞」は、標的化脂質粒子が外因性因子を送達することが所望される細胞型を指す。いくつかの実施形態において、標的細胞は、特異的な組織型またはクラスの細胞（例えば免疫エフェクター細胞、例えばＴ細胞）である。いくつかの実施形態において、標的細胞は、疾患のある細胞（例えばがん細胞）である。いくつかの実施形態において、フソゲン（例えば再標的化フソゲン）は、非標的細胞に比較して、標的細胞への外因性因子の優先的送達を導く。

【００４４】

本明細書において使用される時、「非標的細胞」は、標的化脂質粒子が外因性因子を送達することが所望されない細胞型を指す。いくつかの実施形態において、非標的細胞は、特異的な組織型またはクラスの細胞である。いくつかの実施形態において、非標的細胞は、疾患のない細胞（例えば非がん性細胞）である。いくつかの実施形態において、フソゲン（例えば再標的化フソゲン）は、標的細胞に比較して、非標的細胞への外因性因子のより低い送達を導く。

【００４５】

「有効量」という用語は、本明細書において使用される時、治療される症状及び／または病態を有意且つ肯定的に修飾する（例えば肯定的な臨床応答を提供する）のに十分な医薬組成物の量を意味する。医薬組成物における使用のための本開示の標的化脂質粒子の有効量は、治療されている特定の病態、病態の重症度、治療の継続期間、併用療法の性質、用いられている特定の脂質粒子、利用される特定の薬学的に許容される賦形剤（複数可）及び／または担体（複数可）、ならびに担当医の知識及び専門技術に伴う同種の因子に応じて変動するだろう。

【００４６】

標的化脂質粒子を参照して、「外因性因子」は、本明細書において使用される時、対応する野生型ソース細胞から作製された対応する野生型ウイルスまたはフソゲンに含まれず、コードもされない因子を指す。いくつかの実施形態において、外因性因子は、天然に存在せず、天然に存在するタンパク質に比べて変更された（例えば挿入、欠失、または置換によって）配列を有するタンパク質または核酸等である。いくつかの実施形態において、外因性因子は、天然にソース細胞において存在しない。いくつかの実施形態において、外因性因子は、ソース細胞において天然に存在するが、ウイルスに対して外因性である。いくつかの実施形態において、外因性因子は、レシピエント細胞において天然に存在しない。いくつかの実施形態において、外因性因子は、レシピエント細胞において天然に存在するが、所望されるレベルまたは所望される時間で存在しない。いくつかの実施形態において、外因性因子は、ＤＮＡ、ＲＮＡ、またはタンパク質を含む。

【００４７】

本明細書において使用される時、「プロモーター」は、遺伝子コーディング配列へ作動可能に連結された場合に、遺伝子の転写を駆動するシス調節性のＤＮＡ配列を指す。プロモーターは、１つまたは複数の転写因子結合部位を含み得る。いくつかの実施形態において、プロモーターは、遺伝子に対して遠位にある１つまたは複数のエンハンサーと協調して働く。

【００４８】

本明細書において使用される時、組成物は、２つ以上の産物、物質、または化合物（細胞を包含する）のうちの任意ものの混合物を指す。当該組成物は、溶液、懸濁物、液体、

粉末、ペースト、水性、非水性、またはそれらの任意の組み合わせであり得る。

【００４９】

本明細書において使用される時、「薬学的に許容される」という用語は、治療化合物の生物学的な活性または特性を無効にせず、比較的非毒性の材料（担体または希釈物質等）を指し、すなわち、材料は、所望されない生物学的効果を引き起こさず、それが含有される組成物の構成要素のうちの任意のものと有害な様式で相互作用せずに、個体へ投与され得る。

【００５０】

本明細書において使用される時、「医薬組成物」という用語は、少なくとも１つの本開示の標的化脂質粒子と他の化学成分（担体、安定化物質、希釈物質、分散剤、懸濁化剤、増粘剤、及び／または賦形剤等）との混合物を指す。医薬組成物は、標的化脂質粒子の生物体への投与を促進する。本開示の標的化脂質粒子を投与する複数の技法は、当技術分野において存在し、当該技法としては、静脈内投与、経口投与、エアロゾル投与、非経口投与、眼投与、肺投与、及び局所用投与が挙げられるがこれらに限定されない。

【００５１】

「疾患」または「障害」は、本明細書において使用される時、治療が必要とされる及び／または所望される病態を指す。

【００５２】

本明細書において使用される時、「治療する」、「治療すること」、または「治療」という用語は、疾患または障害を軽快させること、例えば疾患もしくは障害の発症を減速もしくは停止もしくは低減するか、またはその臨床症状のうちの少なくとも１つを低減することを指す。本開示の目的のために、疾患または障害を軽快させることは、１つまたは複数の症状の軽減、疾患の程度の縮小、疾患の蔓延（例えば転移、例えば肺またはリンパ節への転移）の予防または遅延、疾患の再発の予防または遅延、疾患進行の遅延または減速、疾患状態の軽快、疾患の阻害または疾患の進行、疾患またはその進行の阻害または減速、その発症の停止、及び寛解（部分または完全にかかわらず）のうちの任意の１つまたは複数が挙げられるがこれらに限定されない、有益であるかまたは所望される臨床結果を得ることを包含し得る。

【００５３】

「個体」及び「対象」という用語は、動物；例えば哺乳動物を指すように本明細書において互換的に使用される。当該用語は、ヒト及び家畜動物を包含する。いくつかの実施形態において、ヒト、齧歯動物、類人猿、ネコ科の動物、イヌ科の動物、ウマ科の動物、ウシ属の動物、ブタ類の動物、ヒツジ属の動物、ヤギ属の動物、実験用哺乳動物、家畜用哺乳動物、競技用哺乳動物、及びペット用哺乳動物が挙げられるがこれらに限定されない動物を治療する方法が提供される。動物は、オスもしくはメスであり得るか、または、任意の好適な年齢（乳仔期、幼若期、思春期、成体期、及び高齢期が挙げられる）であり得る。いくつかの例において、「個体」または「対象」は、疾患または障害のための治療を必要とする動物を指す。いくつかの実施形態において、治療を受ける動物は「患者」であり得、動物が、治療に関連する障害を有するか、または障害に罹患する十分なリスクがあるとして同定されたという事実を示す。特定の実施形態において、動物は、ヒト（ヒト患者等）である。

【００５４】

ＣＤ８特異的抗体

ＣＤ８αまたはＣＤ８βを特異的に標的化及び結合する、新規の抗体及びその抗原結合断片が本明細書において記載される。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、カニクイザル（または「ｃｙｎｏ」）またはＭ．ｎｅｍｅｓｔｒｉｎａのＣＤ８と交差反応し得る。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、ＩｇＧ分子の重鎖（ＶＨ）及び軽鎖（ＶＬ）に由来し、リンカードメインを介して接続される抗原結合ドメインから構成される一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ）である。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、ＩｇＧ分子のＶＨに対応するＶＨＨで

ある。本開示は、抗体及びその断片をコードするポリヌクレオチド、ベクター、及び宿主細胞、ならびに抗体またはその抗原結合断片を使用する方法を提供する。いくつかの実施形態において、例えば抗体またはその抗原結合断片は、細胞への標的化結合及び形質導入のためにヘニパウイルス糖タンパク質Ｇへ融合され得る。

【００５５】

Ｋａｂａｔのナンバリングスキームを使用する本開示の例示的な抗体及び抗原結合断片についての配列は、以下の表３～４中で示される。本開示の例示的なＨＣＤＲについての配列は、表３中で示される。本開示の例示的なＬＣＤＲについての配列は、表４中で示される。開示されるＶＨ及びＶＬドメインについての配列は、表５～６中で提供される。

【００５６】

本明細書において提供される表８～１１は、Ｃｈｏｔｈｉａナンバリングスキーム及びＩＭＧＴナンバリングスキームの両方を使用して、開示される抗体及びその抗原結合断片のＣＤＲ配列を示す。本開示のバリアントＣＤ８　ｓｃＦｖ及びＶＨＨのＣＤ８結合物質全長配列は、表１２中で示される。

【表３－１】

表３。Ｋａｂａｔナンバリングスキームにおけ るＨＣＤＲ

CD8結合物質	H-CDR1		H-CDR2		H-CDR3	
	配列	配列番号	配列	配列番号	配列	配列番号
1	SYAIS	1	IIDPSDGNTNYAQNFQG	70	ERAAAGYYYYMDV	148
2	TYAIN	2	RIDPSSGGTKYAQNFQG	71	EHAAGTYYYYMDV	149
3	SYAIN	3	IIDPSGGNTNYAQNFQG	72	ERAAAGYYYYMDV	148
4	GYYMH	4	HINPNNGDTNYAQNFQG	73	EGYYYYGMDV	649

【表３－２】

5	DYYIQ	5	WINPNSGGTSYAQKFQG	74	EGDYYYGMDA	150
6	RYDIH	6	VINPNDGSTRYAQNFQG	75	ERGGMPDY	151
7	SYAMN	7	RINPNSGGTNYAQKFQG	76	GHGIPKY	152
8	SYYIH	8	WMNPNSGNTGYAQKFQG	77	VRSGSPQH	153
9	RHYIH	9	WMNPNSGNTGYAQKFQG	77	GGPWIVDAFDI	154
10	SYGIS	10	WISAHNGVTQYAQKFQG	78	GIAVAGTDY	650
11	NTDIN	11	IINPSGGSTSYAQKFQG	79	EATWGPYYYYMDV	155
12	RSYVH	12	WISPYNGNTKYAQKFQG	80	NKDGLQH	156
13	GYYMH	13	IINPNSGDTKYAHQFQG	81	DAKRVGYYYYMDV	157
14	RYYMH	14	RINPNSGGTNYAQKFQG	76	LVGGSPDY	158
15	NYDIN	15	RINPNSGGTNYAENFQG	1057	GAMVDY	159
16	NTDIN	11	IINPSDGDTKYAQEFQG	82	GNYVGSYYYGMDV	160
17	NYYLH	16	WINPNSGDTKYAQKFQG	83	DSRGDWYFDL	161
18	RYSIH	17	VIDPSGGSTSYAQKFQG	84	HGGRGLADY	162
19	SRDIS	18	WIDPKSGDTTYAQKFQG	85	LKELSSILDAFDI	163
20	SYDIN	19	MINPGAGSSTYAQKFQG	86	ERFGTGYYYYMDV	164
21	NSDMN	20	LISGDGGTTYYADSVKG	87	VIGEMVDDAFDL	165
22	GYYMH	4	SINPNSGDTGYAQKFQG	88	ERLFGTYYYYMDV	166
23	TYDIN	21	RIIPIFGTANYAQKFQG	89	ADGELTDY	167
24	SYTMD	22	AIGTGGGIYYADSVKG	90	HHLPAHYYYYMDV	168
25	RYDIN	23	RINPNSGDTNYAQKFQG	91	DVPAGRYYYYMDV	169
26	SYYMH	24	MINPSDGSTRYAQKFQG	92	DRGVGRYYYYMDV	170
27	RYAVS	25	IINPSDGSTTYAQKFQG	93	DSRYGRYYYYMDV	171
28	NYAIS	26	IINPNGGSPSYAQKFQG	94	EIVVGPYYYYMDV	172
29	RYAIS	617	RINPNSGDTNYAQKFQG	91	GMVRGPYYYYMDV	173
30	SYAIS	1	IINPSGGSTSYAQTFQG	1058	EGVTGPYYYYMDV	174
31	RFDIN	28	IINPSDGSTDYAQNFQG	95	DAAAGTRYYYYYGMDV	175
32	SHAIS	29	IINPSGGSTSYAQKFQG	79	ELYSSTYYYYMDV	176
33	SYAIS	1	RINPNTGGTNHAQKFQG	96	ALYSGPYYYYMDV	177
34	NSDMN	20	AISGSGGSTYYADSVKG	97	EHAAGTYYYYMDV	149
35	SYGIN	30	WISGYNGDTDYARKLQG	98	DSLVGRYYYYMDV	178
36	DYDIY	31	WISADNGNTNYEQKVQG	99	RSELDY	179
37	SYHMH	32	WISPNSGATHYAQKFQG	100	GDDNDY	180
38	SYDIN	19	WINPNSGNTGYAKKFQG	101	GEEVDY	181
39	SYPMN	33	IINPSGGSTRYAQKFQG	102	GRRVPDY	182
40	DYYIH	34	WINPKSGATNYAQKFQG	103	GKVTTDY	183
41	SFEMN	35	RISESGDSSFYADSVKG	104	GRELIEY	184
42	DYAMH	36	AIGTGGGTYYADSVKG	105	VYDFPDV	185
43	DSYMH	37	WMNPSNGDTGYARKFQG	106	STYSHIDY	186
44	NYYMH	38	TISPSDGSTTYAQRFQG	107	EDSSGFDY	187
45	NYYIH	39	IINPSGGSTTYAQKFQG	108	DQGGGFDY	188
46	SYYMH	40	GFDPEDGETIYAQKFQG	109	DQGWGMDV	189
47	SYYIH	8	RINPKSGRTYYAQNFQG	110	LTEGIPDY	190
48	DYYIH	41	VINPGGGSTTYAQTFQG	111	DRYGPFDY	191
49	SYDIN	19	LMNPKTGDTNYAEKFQG	112	LVAGGAPDY	192
50	GYYMH	4	IIDPSDGYTSYAQKFQG	113	DGFTGDIAY	193
51	GYYMH	4	WINPNSGGTNYAQKFQG	114	VDDSSSPDY	194
52	GYYLH	42	GIMPISGTTIYAQKFQG	115	GPDGTEVDY	195
52	NHYMH	43	WMNPNSGNTGYAQKFQG	77	SESGSDLDY	196
54	NYYIH	44	WMSPTSGDTGYAQKFQG	116	EVEIEGYMDV	197
55	SYYMH	40	WINPNSGDTSYAQKFQG	117	DLDDDWYMDV	198
56	SYYMH	40	IIDPSGDITSYAQKFQG	118	DSTTWDAFDI	199
57	DYYMH	45	WINPNSGGTNYAQKFQG	114	VLVGSGSPDY	200

【表３－３】

58	ENEMH	46	IIETSGGSTDYAQKFQG	119	EAAAGLDFQH	201
59	SYDMH	47	IINPNSGGTNYAQKLQG	120	ANSWDADY	202
60	NSDMH	48	VISGSGVTTYYADSVKG	121	EHSSSWYTFDY	203
61	AYYMH	49	WINPNSGGTDYAQKFQG	122	DDDSSGYYLDY	204
62	NYYIH	44	MINPSGGSTTYAQKFQG	123	ASGDYMDLIDYMDY	205
63	DYHMH	50	WINPDSGGTNYEQKFQG	124	VGSSGYLAPTH	206
64	DYYMH	51	WMNPNSGNTGYAQKFQG	77	VRGDGYNLGDY	207
65	DYYMH	52	WINPNSGGTNSAQKFQG	125	DVDTAMGAGDY	208
66	DYYIH	34	IINPSGGSASYAQKFQG	126	VARWGYGDYPDY	209
67	THDIN	53	IISPSDGSTSYAQKLQG	127	DRNGDYYYGMDV	210
68	NYYIH	54	WINPISGGTHYAQKFQG	128	EGLGSSWYVLDY	211
69	SYDIN	19	WISADNGDTSFAQKFQG	129	DGSHYGYYGMDV	212
70	SYDIN	19	GISPIYGTPAYAQKFQG	130	PGPEGYYYGMDV	213
71	DNYMH	55	WMNPNSGNTGYAQKFQG	77	YHWDYGDYRFDY	214
72	SYYIH	8	WMNPNSGNTGYAQKFQG	77	VEIDYGDSPPDY	215
73	SYAIS	56	IINPSDGDTSYAQKFQG	131	GAEWELRYAFDI	216
74	TYDIS	57	TINPSGGTTTYAQKFQG	132	ETYYGLYYYGMDV	217
75	SYDIN	19	WMNPKSGNTGYAQKFQG	133	APSLRGYSYGPDY	218
76	SYDIN	58	IINPSGGSTSYAQKFQG	79	DRQERYYYYYMDV	219
77	SYDIN	19	IINPSDGSTDYAQKFQG	1059	DRSYGDYYYGMDV	220
78	SYDIN	58	IINPGGGNARHTQKFQG	134	EVFSENYYYYMDV	221
79	SYYMH	40	IINPSDGSTTYAQKFQG	93	EWDYTHYYYGMDV	222
80	SHWIH	59	GFDPEDGETVYAQNFQG	135	GDSSGYYQYYFDY	223
81	SYDIN	19	GITPVFGIANYAQKFQG	136	GSWDSSSWYIPEY	224
82	DYDIV	60	IINPRGGSTNYAQKFQG	137	LVWGGAYYYYMDV	225
83	SYGIS	10	WMNPNNGDTDYAQKFQG	138	PVFSGSYYWYFDP	226
84	SYDIN	19	IINPSGGGTSYAQKFQG	139	DQAVAGPYYYGMDV	227
85	SYAIS	1	LINPGSGNTNYAQKFQG	140	DRWLAGPYYYGMDV	228
86	GHDMH	61	GIIPIFGTPNYAQKFQG	141	VMGPVDYYYYGMDV	229
87	NYDMH	62	IINPSDGSTTYAQKFQG	93	DLGPFGSYYYYMDV	230
88	SYAMT	63	TINGDGDDTDYADSVKG	142	EGVVVPPYYYYMDV	231
89	TYYMH	64	QIDPNSGDTIYPQKFQG	143	SSGWSRYYYYYMDV	232
90	NYQIH	65	IINPSGGSTSYAQKFQG	79	DNGMTTGYYYYMDV	233
91	SYDIV	66	IINPSGGSTSYAQKFQG	79	DRAMVTGYYYGMDV	234
92	SYDIN	19	IVNPSDGNTNYAQKFQG	144	DRGYGDRGYYYGMDV	235
93	SYDIN	67	WINTYNGNTYYAQKLQG	145	SPKATADYYYYYMDV	236
94	SYDIN	19	IINPSDGITDYAQRFQG	146	STVTPSYYYYYGMDV	237
95	SHAIH	68	IINPRDGDTVYAQKFQG	147	EPVAGTGYYYYYGMDV	238
96	SYGIN	69	WMNPNSGNTGYAQKFQG	77	DNLAGFWSDYYYYGMDV	239
97	GYVMG	1061	AISRGGLSTSYADSVKG	1062	DRSDLYEITAASNIDS	1063

【表４－１】

表４。ＫａｂａｔナンバリングスキームにおけるＬＣＤＲ

CD8結合物質	L-CDR1		L-CDR2		L-CDR3	
	配列	配列番号	配列	配列番号	配列	配列番号
1	RASQSISSYLN	240	AASSLQS	294	QQSYSTPLT	333
2	QASQDISNYLN	241	AASSLQS	294	QQSYSNLVS	334
3	RASQSISSYLN	240	AASSLQS	294	QQSYSTPLT	333
4	RSSQSLLHSNGYNYLD	242	LGSNRAS	295	MQALQTPFT	335
5	RSSQSLLHSNGYNYLD	242	LGSNRAS	295	MQGLQTPHT	336
6	RASQSISRNLN	243	KASNLKG	296	QQTYSAPL	337

【表４－２】

7	RSSQSLLHSNGYNYLD	242	LGSNRAS	295	MQTLQTPLT	338
8	RASQSVSASDLA	244	GASTRAT	297	QQYGDSPGS	339
9	QASQDIGNYLN	245	AASTLQR	298	QQANSFPPT	340
10	RASQSISTHLA	246	GASTRAT	297	QQYGNSRT	341
11	RASQTISNYLN	247	AASTLQS	299	QQSYSTPPT	342
12	RASQGIRNDLG	248	DASTLQS	300	QQSYSSPYT	343
13	RASQSISNYLN	249	AASSLQS	294	QQSYSTPYT	344
14	RSSQSLLHSNGYNYLD	242	LGSNRAS	295	MQGAHWPPT	345
15	RASQGISDSLA	250	GASSLRS	301	QQSYRTPYT	346
16	RASQSISNYLN	249	AASSLQS	294	QESFTTQWT	347
17	QASQDIHNYLN	251	DASNLET	302	QQANSFPPT	340
18	QASQDISNYLN	241	SASSLQS	303	QQRSNWPLYT	348
19	RASQSISDWLA	252	AASSLQT	304	QQAISFPIT	349
20	QASQDISNYLN	241	SASTLQS	305	QQSYSSPFT	350
21	RASQSISTWLA	253	AASTLQS	299	QQAISFPLT	351
22	RASQSISNYLN	249	AASTLQS	299	QQSYTFPIT	352
23	RSSQSLLHSNGYNYLD	242	DASHLET	306	QQYYSYPPT	353
24	QASQDISNYLN	241	AASTLHS	307	QQSYSAPLT	354
25	QASQDISNYLN	241	AASTLQS	299	QQSFSTFYT	355
26	QASQDISNYLN	241	AASTLQS	299	QQSYSIPFT	356
27	RASQSINRFLN	254	AASSLQN	308	QQSYSTPYT	344
28	RASQSISSYLN	240	AASSLQS	294	QQSYSTPLT	333
29	QASQDISNYLN	241	AASTLQS	299	QQSYSTPIT	357
30	RASQSVSTYLN	255	AASSLQS	294	QQSYTIPST	358
31	QASQDIAKYLN	256	AASSLQS	294	QQSYSAPPT	359
32	QASQGITNYLN	257	GASSLQS	309	QQSYSTPWT	360
33	RASQSISSYLN	240	AASSLQS	294	QQSYSTPLT	333
34	QASQDIHNYLN	251	AASTLQS	299	QQSYTTPLT	361
35	QASQDISNYLN	241	SAFSLQS	310	QQSYSAPIT	362
36	RASQSISSYLN	240	SASNLQS	311	QQRSNWPPVT	363
37	QANQDISNFLE	258	DASSLES	312	QQSYSIPIT	364
38	RASQGISNNLN	259	EASTLES	313	QQSYSTPLT	333
39	RSSQSLLHSNGYNYLD	242	GASTLET	314	MQGLQPPGT	365
40	RASQSISRSLV	260	AASTLQT	315	QQSYNHFRT	366
41	QASQDISNYLN	241	DASNLET	302	QRSDSTPLT	367
42	QASHDISKSLN	261	GASTLQS	316	QQLNSYPRT	368
43	RASQDIGAYLA	262	AASSLQS	294	QQSYSIPYT	369
44	RASQSISSYLA	263	AASSLQS	294	QQSYSTPYT	344
45	RASQGIRSYLA	264	GASNLET	317	QQSYSTPYT	344
46	RASQSISSYLN	240	AASSLQS	294	QQTYSTPYT	370
47	RASQNIGTWLA	265	AASTLQS	299	QQSYSTPQT	371
48	RASQTISYYLN	266	AASTLQS	299	QQSYRTPYT	346
49	RSSQSLLHSNGYNYLD	242	MGSNRAS	318	MQGTHWPT	372
50	RASQNINNYLN	267	GASSLQS	309	QQTFSLPYT	373
51	RASQTISTYLN	268	DASNLET	302	QQSYSTPYT	344
52	RASRGIGNDLA	269	DASTLET	319	QQGYNMPLT	374
52	RASQTIGNYVN	270	GASNLHT	320	QQTYSAPLT	375
54	RASQFIGSWLA	271	AASTLQS	299	QQSYSFPWT	376
55	RASQSISSWMA	272	DASNLET	302	QQTYSTPYI	377
56	RASQGISNNLN	259	DASNLET	302	QQSYSSPWT	378
57	KSSQSVLYSSNNKNYLA	273	WASTRES	321	QQYASAPRT	379
58	RASQSISSYLN	240	KTSSLES	322	QQSFTIPYT	380
59	RVSQGISSYLN	274	GASSLQS	309	QQSYSTPLT	333

【表４－３】

60	RASQSISDWLA	252	DASNLET	302	QQSYSTPLT	333
61	RASQGISNYLA	275	SASNLQS	311	QQTYRTPPT	381
62	RASQSIRNYLT	276	SASNLQS	311	QQSYSTPLT	333
63	RASQNIRLYLN	277	AASTLQS	299	QQSLTTPFT	382
64	QASQDIRKFLN	278	AASSLQS	294	QQLNGYPGT	383
65	RASQSISSYLN	240	TASNLQS	323	QQSYSLPLT	384
66	QASQDISNYLS	279	DASNLQS	324	QQTYTTPRT	385
67	RASQNVRSWLA	280	AASSLQS	294	QQSYNTPYT	386
68	RASQGIGNDLG	281	AASSLQS	294	QQSYAPPPT	387
69	RASQSISNWLA	282	GASNLET	317	QQSYSTPPT	342
70	RSSQSLLHSNGYNYLD	242	LGSNRAS	295	MQGLQTPLT	388
71	RASQSISSYLN	240	LASSLQS	325	QQSDSIPVT	389
72	QASQDISNYLN	241	STSSLQS	326	QQSYSTPYN	390
73	RASESIGSWLA	283	AASSLQS	294	QQSYSTPYT	344
74	RASQSISNYLN	249	AASSLQR	327	QQSYSTPLT	333
75	RASQSVTSNYLA	284	GASTRAT	297	QHYGSSPA	391
76	RASQSISSYLN	240	AASSLQS	294	QQSYSTPLT	333
77	RASQGISSYLA	285	AASTLQS	299	QQSYSTPPT	342
78	RASQDIGNYLN	286	AASSLQS	294	QQAYTYPYT	392
79	QASQDISNYLN	241	GASSLQS	309	QQSYTTPNT	393
80	RASQGISNYLA	275	AASTLQS	299	QQSYSTPYT	344
81	RASQGISNGLS	287	DASNLET	302	QQSYSTPFT	394
82	RASQNIRNYLN	288	GASSLQS	309	QQSYSTPLT	333
83	QASLDINNYLN	289	KASSLES	328	QQSYSMPLT	395
84	QASQDISNYLN	241	AASSLQG	329	QQSYTTPWT	396
85	QASQDISNYLN	241	AASSLQS	294	QQSYSSPLT	397
86	QASQDISNYLN	241	KASSLES	328	QQSYSDPLT	398
87	QASQDISNYLN	241	GASTLQS	316	QQSYSAPIT	362
88	RASQSISNYLN	249	AASNLQS	330	QQSYTTPLT	361
89	RASQNIGNYLN	290	AASTLQS	299	QQSYSTPPWT	399
90	QASQDISNYLN	241	AASTLRS	331	QQSYQTPLT	400
91	QASQDISNYLN	241	AASTLQS	299	QQSYTTPPT	401
92	QASQDISNYLN	241	AASSLHS	332	QQSYSTPQT	371
93	RASQGIRNDLN	291	AASNLQS	330	QQANSFPIT	402
94	RASQGINTWLA	292	AASSLQS	294	QQSYSTPYT	344
95	QASQDISNYLN	241	AASTLQS	299	QQSYTVPPT	403
96	RASQFIGSWLA	293	AASTLQS	299	QQDDSFPLT	404

【００５７】

いくつかの実施形態において、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む、ＣＤ８αまたはＣＤ８βに結合可能な抗体またはその抗原結合断片であって、重鎖可変領域が、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、及びＨＣＤＲ３）を含み、軽鎖可変領域が、３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１及びＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を含む、前記抗体またはその抗原結合断片が開示される。いくつかの実施形態において、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、及びＨＣＤＲ３は、表３、８、及び１０中で列挙された配列番号のうちの任意の１つのアミノ酸配列を含み、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ、２及びＬＣＤＲ３は、表３、９、及び１１中で列挙された配列番号のうちの任意の１つのアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態において、重鎖可変領域（ＶＨ）は、配列番号４０５～４９８のうちの任意の１つのアミノ酸配列（表５）を含み、軽鎖可変領域（ＶＬ）は、配列番号４９９～５９１のうちの任意の１つのアミノ酸配列（表６）を含む。

【００５８】

別の実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号４０５～４９８から選択される配列に少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を備えたアミノ酸配列を有するＶＨを含む。

【００５９】
別の実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号４９９～５９１から選択される配列に少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を備えたアミノ酸配列を有するＶＨを含む。
【００６０】
別の実施形態において、抗体または抗原結合断片は、配列番号４０５～４９８から選択される配列に少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を備えたアミノ酸配列を有するＶＨ、及び配列番号４９９～５９１から選択される配列に少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を備えたアミノ酸配列を有するＶＨを含む。
【００６１】
別の実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号１０６０に少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を備えたアミノ酸配列を有するＶＨを含む。
【００６２】
別の実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号４０５のＶＨ及び配列番号４９９のＶＬを含む。
【００６３】
別の実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号４０８のＶＨ及び配列番号５０３のＶＬを含む。
【００６４】
別の実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号４４８のＶＨ及び配列番号５４２のＶＬを含む。
【００６５】
別の実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号４５５のＶＨ及び配列番号５４９のＶＬを含む。
【００６６】
別の実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号１０６０のＶＨを含む。
【００６７】
別の実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号１、７０、１４８、２４０、２９４、及び３３３のＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３をそれぞれ含む。
【００６８】
別の実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号５、７４、１５０、２４２、２９５、及び３３６のＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３をそれぞれ含む。
【００６９】
別の実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号４０、１０９、１８９、２４０、２９４、及び３７０のＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３をそれぞれ含む。
【００７０】
別の実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号４３、７７、１９６、２７０、３２０、及び３７５のＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３をそれぞれ含む。
【００７１】
別の実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、配列番号１０６１、１０６２、及び１０６３のＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、及びＨＣＤＲ３をそれぞれ含む。
【００７２】
いくつかの実施形態において、単一ドメイン抗体は、ヒトのものまたはヒト化されたも

のであり得る。いくつかの実施形態において、単一ドメイン抗体またはその部分は、天然に存在する。いくつかの実施形態において、単一ドメイン抗体またはその部分は、合成によるものである。

【００７３】

いくつかの実施形態において、単一ドメイン抗体は、その相補性決定領域が単一ドメインポリペプチドの一部である抗体である。いくつかの実施形態において、単一ドメイン抗体は、重鎖のみの抗体可変ドメインである。いくつかの実施形態において、単一ドメイン抗体は、軽鎖を含まない。

【００７４】

様々な実施形態において、本明細書において記載される抗体または抗原結合断片のうちの任意のものは、重鎖定常領域及び軽鎖定常領域を含み得る。重鎖定常領域は、ＩｇＧアイソタイプ、ＩｇＭアイソタイプ、ＩｇＡアイソタイプ、ＩｇＤアイソタイプ、もしくはＩｇＥアイソタイプ、またはインタクトな重鎖の少なくとも１つのエフェクター機能を保持するそれらの誘導体もしくは断片であり得る。重鎖定常領域は、ヒトＩｇＧアイソタイプであり得る。重鎖定常領域は、ヒトＩｇＧ１またはヒトＩｇＧ４アイソタイプであり得る。重鎖定常領域は、ヒトＩｇＧ１アイソタイプであり得る。軽鎖定常領域は、ヒトκ軽鎖もしくはλ軽鎖、またはインタクトな軽鎖の少なくとも１つのエフェクター機能を保持するそれらの誘導体もしくは断片であり得る。軽鎖定常領域は、ヒトκ軽鎖であり得る。

【００７５】

様々な実施形態において、開示される抗体または抗原結合断片のうちの任意のものは、齧歯動物の抗体もしくはその抗原結合断片、キメラ抗体もしくはその抗原結合断片、ＣＤＲグラフト抗体もしくはその抗原結合断片、またはヒト化抗体もしくはその抗原結合断片であり得る。別の実施形態において、開示される抗体または抗原結合断片のうちの任意のものは、ヒトフレームワークまたは１つもしくは複数の復帰突然変異の有るヒトフレームワークを含む、ヒトまたはヒト由来の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。様々な実施形態において、開示される抗体または抗原結合断片のうちの任意のものは、Ｆａｂ断片、Ｆａｂ’断片、Ｆ（ａｂ’）２断片、Ｆｄ断片、ｓｃＦｖ断片、（ｓｃＦｖ）２断片、ｓｃＦｖ－Ｆｃ断片、ＶＨＨ断片、またはＦｖ断片であり得る。

【００７６】

その重鎖ＣＤＲ、軽鎖ＣＤＲ、ＶＨ、またはＶＬのアミノ酸配列が、表３～６中で示されるものとは実質的ではなく異なる抗体は、本開示の範囲内に網羅される。典型的には、これは、抗体の特性を不利に変更せずに、抗原結合部位中でまたはフレームワーク中で、類似の電荷、疎水性、または立体化学的特徴を有するアミノ酸による１つまたは複数の保存的アミノ酸置換を伴う。保存的置換は、抗体特性（例えば安定性または親和性）を改善するためにも行われ得る。１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、または１５のアミノ酸置換が、ＶＨ配列またはＶＬ配列へ行われ得る。例えば、「保存的アミノ酸置換」は、その位置でアミノ酸残基の極性または電荷に対する効果がほとんど無いかまたは無いような、非ネイティブ残基によるネイティブアミノ酸残基の置換を包含し得る。所望されるアミノ酸置換は、かかる置換が所望される時点で当業者によって決定され得る。例えば、アミノ酸置換は、分子配列の重要な残基を同定するために、または本明細書において記載される分子の親和性を増加もしくは減少させるために使用され得る。以下の８群：１）アラニン（Ａ）、グリシン（Ｇ）；２）アスパラギン酸（Ｄ）、グルタミン酸（Ｅ）；３）アスパラギン（Ｎ）、グルタミン（Ｑ）；４）アルギニン（Ｒ）、リジン（Ｋ）；５）イソロイシン（Ｉ）、ロイシン（Ｌ）、メチオニン（Ｍ）、バリン（Ｖ）；６）フェニルアラニン（Ｆ）、チロシン（Ｙ）、トリプトファン（Ｗ）；７）セリン（Ｓ）、スレオニン（Ｔ）；及び８）システイン（Ｃ）、メチオニン（Ｍ）は、互いについて保存的アミノ酸置換であるアミノ酸を含有する。

【００７７】

いくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、ヒトＣＤ８αまたはＣＤ８βへ結合する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、２つ

のα鎖から構成されるヒトＣＤ８αホモ二量体へ結合する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合断片は、１つのα鎖及び１つのβ鎖から構成されるヒトＣＤ８ヘテロ二量体へ結合する。

【００７８】

いくつかの実施形態において、ＣＤ８に結合する抗体または抗原結合断片は、一本鎖可変断片である。重鎖可変領域及び軽鎖可変領域の両方を含有する単一ポリペプチドが関与する複数の実施形態において、これらの可変領域の両方の方向性が企図される。いくつかの事例において、重鎖可変領域は、軽鎖可変領域のＮ末端側にあり、これは、重鎖可変領域がポリペプチドのＮ末端へ接近していることを意味する。他の事例において、軽鎖可変領域は、重鎖可変領域のＮ末端側にあり、これは、軽鎖可変領域が重鎖可変領域よりもポリペプチドのＮ末端へ接近していることを意味する。

【００７９】

いくつかの実施形態において、ｓｃＦｖ結合タンパク質は、リンカーを含む。いくつかの実施形態において、リンカーは、重鎖可変領域（ＶＨ）と軽鎖可変領域（ＶＬ）との間（またはその逆）にある。いくつかの実施形態において、リンカーは、ＧＳ、ＧＧＳ、ＧＧＧＳ（配列番号６４５）、ＧＧＧＧＳ（配列番号６２７）、ＧＧＧＧＧＳ（配列番号６２５）、配列番号６４５～６４８のうちの任意の１つの、またはそれらの組み合わせのアミノ酸配列を含む。新しいジスルフィド結合を導入するための置換（例えばＶＨ　ＦＲ２中のＧ４４Ｃ及びＶＬ　ＦＲ４中のＧ１００Ｃの置換を行なうことによる）も、本開示の範囲内である。

【００８０】

いくつかの実施形態において、抗ＣＤ８抗体または抗原結合断片は、約１ｎＭ～約９００ｎＭの親和定数（K_D）でヒトＣＤ８へ結合する。いくつかの実施形態において、ヒトＣＤ８に対するK_Dは、約約５ｎＭ～５００ｎＭ、約６ｎＭ～約１０ｎＭ、約１１ｎＭ～約２０ｎＭ、約２５ｎＭ～約４０ｎＭ、約４０ｎＭ～約６０ｎＭ、約７０ｎＭ～約９０ｎＭ、約１００ｎＭ～約１２０ｎＭ、約１２５ｎＭ～約１４０ｎＭ、約１４５ｎＭ～約１６０ｎＭ、約１７０ｎＭ～約２００ｎＭ、約２１０ｎＭ～約２５０ｎＭ、約２６０ｎＭ～約３００ｎＭ、約３１０ｎＭ～約３５０ｎＭ、約３６０ｎＭ～約４００ｎＭ、約４１０ｎＭ～約４５０ｎＭ、及び約４６０ｎＭ～約５００ｎＭである。いくつかの実施形態において、抗ＣＤ８抗体または抗原結合断片は、５００ｎＭ、４００ｎＭ、３００ｎＭ、２００ｎＭ、１００ｎＭ、５０ｎＭ、２０ｎＭ、または１０ｎＭ以下の親和定数（K_D）でヒトＣＤ８へ結合する。いくつかの実施形態において、抗ＣＤ８抗体または抗原結合断片は、ヒトＣＤ８、及びカニクイザルＣＤ８、Ｍ．ｍｕｌａｔｔａ（アカゲザル）ＣＤ８、またはＭ．ｎｅｍｅｓｔｒｉｎａ　ＣＤ８へ同等の結合親和性（K_D）で結合する。

【００８１】

いくつかの実施形態において、抗ＣＤ８抗体または抗原結合断片は、カニクイザルＣＤ８、Ｍ．ｍｕｌａｔｔａ（アカゲザル）ＣＤ８、またはＮ．ｎｅｍｅｓｔｒｉｎａ　ＣＤ８へ結合する。いくつかの実施形態において、抗ＣＤ８抗体または抗原結合は、マウスＣＤ８、イヌＣＤ８、ブタＣＤ８などへ結合する。いくつかの実施形態において、カニクイザルＣＤ８またはＭ．ｎｅｍｅｓｔｒｉｎａ　ＣＤ８に対するK_Dは、約約５ｎＭ～５００ｎＭ、約６ｎＭ～約１０ｎＭ、約１１ｎＭ～約２０ｎＭ、約２５ｎＭ～約４０ｎＭ、約４０ｎＭ～約６０ｎＭ、約７０ｎＭ～約９０ｎＭ、約１００ｎＭ～約１２０ｎＭ、約１２５ｎＭ～約１４０ｎＭ、約１４５ｎＭ～約１６０ｎＭ、約１７０ｎＭ～約２００ｎＭ、約２１０ｎＭ～約２５０ｎＭ、約２６０ｎＭ～約３００ｎＭ、約３１０ｎＭ～約３５０ｎＭ、約３６０ｎＭ～約４００ｎＭ、約４１０ｎＭ～約４５０ｎＭ、及び約４６０ｎＭ～約５００ｎＭである。いくつかの実施形態において、抗ＣＤ８抗体または抗原結合断片は、５００ｎＭ、４００ｎＭ、３００ｎＭ、２００ｎＭ、１００ｎＭ、５０ｎＭ、２０ｎＭ、または１０ｎＭ以下の親和定数（K_D）でカニクイザルＣＤ８または　Ｍ．ｎｅｍｅｓｔｒｉｎａ　ＣＤ８へ結合する。

【００８２】

ＣＤ８αまたはＣＤ８βに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片は、他の抗原標的を上回って、ＣＤ８αまたはＣＤ８βへ優先的に結合する抗体または結合断片をそれぞれ指す。本明細書において使用される時、当該用語は、「抗ＣＤ８」抗体または「ＣＤ８に結合する抗体」と交換可能である。いくつかの実施形態において、ＣＤ８αまたはＣＤ８βへ結合することが可能な抗体または結合断片は、他のものよりもその抗原について高い親和性で結合し得る。いくつかの実施形態において、ＣＤ８αまたはＣＤ８βに結合することが可能な抗体または結合断片は、例えば表面プラズモン共鳴または当業者に公知の他の方法によって測定されるように、少なくとも約10^{-1}、10^{-2}、10^{-3}、10^{-4}、10^{-5}、10^{-6}、10^{-7}、10^{-8}、10^{-9}、10^{-10}、10^{-11}、10^{-12}、またはそれらを超える（またはその間の任意の値）K_Dでその抗原へ結合し得る。本開示の別の実施形態は、本開示の抗体重鎖可変領域または抗体軽鎖可変領域のうちの任意のものをコードする単離されたポリヌクレオチドである。特定の例示的なポリヌクレオチドが本明細書において開示されるが、所与の発現系における遺伝子のコードまたはコドン優先性の縮重を考慮する、本開示の抗体またはその抗原結合断片をコードする他のポリヌクレオチドも、本開示の範囲内である。本開示の抗体またはその抗原結合断片のＶＨもしくはＶＬまたはそれらの断片をコードするポリヌクレオチド配列は、意図された宿主細胞におけるヌクレオチド配列の発現を可能にする１つまたは複数の調節エレメント（プロモーター及びエンハンサー等）へ作動可能に連結され得る。ポリヌクレオチドは、ｃＤＮＡであり得る。

【００８３】

本開示の別の実施形態は、本開示のポリヌクレオチドを含むベクターである。かかるベクターは、プラスミドベクター、ウイルスベクター、バキュロウイルス発現のためのベクター、トランスポゾンベースのベクター、または任意の手段による所与の生物体もしくは遺伝的背景への本開示のポリヌクレオチドの導入に好適な任意の他のベクターであり得る。例えば、定常領域へ任意選択で連結された本開示の抗体の軽鎖可変領域及び重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチドは、発現ベクターの中へ挿入され得る。軽鎖及び重鎖は、同じ発現ベクターまたは異なる発現ベクター中にクローニングされ得る。免疫グロブリン鎖をコードするＤＮＡセグメントは、免疫グロブリンポリペプチドの発現を確実にする発現ベクター（複数可）中の制御配列へ作動可能に連結され得る。かかる制御配列としては、シグナル配列、プロモーター（例えば天然に付随するプロモーターまたは異種プロモーター）、エンハンサーエレメント、及び転写終結配列が挙げられ、当該配列は、抗体を発現させるために選ばれた宿主細胞と適合するように選ばれる。一旦、ベクターが適切な宿主の中へ取り込まれたならば、宿主は、取り込まれたポリヌクレオチドによってコードされたタンパク質の高レベル発現に好適な条件下で維持される。

【００８４】

好適な発現ベクターは、エピソームとして、または宿主染色体ＤＮＡの組込み部分として、宿主生物中で典型的には複製可能である。一般的には、発現ベクターは、アンピシリン耐性、ハイグロマイシン耐性、テトラサイクリン耐性、カナマイシン耐性、またはネオマイシン耐性等の選択マーカーを含有して、所望されるＤＮＡ配列により転換された細胞の検出を可能にする。好適なベクター、プロモーター、及びエンハンサーエレメントは当技術分野において公知であり、多くが対象の組み換えコンストラクトの生成のために商業的に入手可能である。

【００８５】

本開示の別の実施形態は、本開示のベクターを含む宿主細胞である。「宿主細胞」という用語は、ベクターが導入される細胞を指す。宿主細胞という用語は、特定の対象細胞だけでなくかかる細胞の子孫も指すことが意図されることが理解される。突然変異または環境の影響のいずれかに起因して、ある特定の修飾が次世代において起こり得るので、かかる子孫は親細胞と同一ではないかもしれないが、本明細書において使用される時、依然として「宿主細胞」という用語の範囲内に包含される。かかる宿主細胞は、真核生物細胞、原核生物細胞、植物細胞、または古細菌細胞であり得る。

【００８６】
Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉ、桿菌（Ｂａｃｉｌｌｕｓ ｓｕｂｔｉｌｉｓ等）、及び他の腸内細菌（Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ属、Ｓｅｒｒａｔｉａ属等）、ならびに様々なＰｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ属の種は、原核生物の宿主細胞の例である。他の微生物（酵母等）も発現のために有用である。Ｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ属（例えばＳ．ｃｅｒｅｖｉｓｉａｅ）及びＰｉｃｈｉａ属は、好適な酵母宿主細胞の例である。例示的な真核生物細胞は、哺乳類、昆虫、鳥類、または他の動物の起源であり得る。
【００８７】
融合タンパク質を標的化するＣＤ８
脂質粒子またはウイルスベクターの表面上に露出され得るＣＤ８を標的化する融合タンパク質も本明細書において提供される。いくつかの実施形態において、本明細書において開示されるＣＤ８結合物質は、Ｐａｒａｍｙｘｏｖｉｒｉｄａｅ科のエンベロープ糖タンパク質のＧタンパク質、Ｈタンパク質、及び／またはＦタンパク質へ融合され得る。いくつかの実施形態において、フソゲンは、ニパウイルスＦタンパク質、はしかウイルスＦタンパク質、ツパイのパラミクソウイルスＦタンパク質、パラミクソウイルスＦタンパク質、ヘンドラウイルスＦタンパク質、ヘニパウイルスＦタンパク質、モルビリウイルスＦタンパク質、レスピロウイルスＦタンパク質、センダイウイルスＦタンパク質、ルブラウイルスＦタンパク質、またはアブラウイルスＦタンパク質を含有する。いくつかの実施形態において、脂質粒子は、ヘニパウイルスエンベロープ付着糖タンパク質Ｇ（Ｇタンパク質）もしくはその生物学的に活性のある部分及び／またはヘニパウイルスエンベロープ融合糖タンパク質Ｆ（Ｆタンパク質）もしくはその生物学的に活性のある部分を含有する。
【００８８】
特定の実施形態において、フソゲンは、バキュロウイルスの糖タンパク質ＧＰ６４、または糖タンパク質ＧＰ６４バリアントＥ４５Ｋ／Ｔ２５９Ａである。
【００８９】
いくつかの実施形態において、フソゲンは、呼吸器のパラミクソウイルスからの赤血球凝集素－ノイラミニダーゼ（ＨＮ）及び／または融合（Ｆ）タンパク質（Ｆ／ＨＮ）である。いくつかの実施形態において、呼吸器のパラミクソウイルスは、センダイウイルスである。センダイウイルスのＨＮ及びＦ糖タンパク質は、ＨＮタンパク質を介してシアル酸へ付着し、Ｆタンパク質を介して細胞の中へ侵入するために細胞融合を媒介するように機能する。いくつかの実施形態において、フソゲンは、マウスパラインフルエンザウイルス１型からのＦタンパク質及び／またはＨＮタンパク質である（例えば米国特許第１０７０４０６１号を参照）。
【００９０】
いくつかの実施形態において、脂質粒子（例えばウイルスベクター）は、本明細書において記載されるウイルス糖タンパク質（ＮｉＶ－Ｆタンパク質及び／またはＮｉＶ－Ｇタンパク質等）により偽型化される。いくつかの実施形態において、ウイルスベクターは、標的リガンドへ特異的に結合する、ベクター－表面標的化部分をさらに含む。いくつかの実施形態において、ベクター－表面標的化部分は、ポリペプチドである。いくつかの実施形態において、パラミクソウイルスエンベロープタンパク質（例えばＧタンパク質）をコードする核酸は、標的細胞上の標的分子へ特異的に結合する標的化部分により修飾される。いくつかの実施形態において、標的化部分は、任意の標的化タンパク質であり得、当該タンパク質抗体及びその抗原結合断片が挙げられるが必ずしもこれらに限定されない。
【００９１】
様々な種からのヘニパウイルスＦタンパク質は、融合を誘発するために他の種からのＧタンパク質との適合性を呈することが報告されている（Ｂｒａｎｄｅｌ－Ｔｒｅｔｈｅｗａｙ ｅｔ ａｌ．Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｖｉｒｏｌｏｇｙ．２０１９．９３（１３）：ｅ００５７７－１９）。提供される脂質粒子（例えばレンチウイルスベクター）のいくつかの態様において、Ｆタンパク質は、Ｇタンパク質に対して異種である（すなわちＦタンパク質及びＧタンパク質またはそれらの生物学的に活性のある部分は、異なるヘニパウ

イルス種からである）。例えば、いくつかの実施形態において、Ｇタンパク質はヘンドラウイルスからであり、Ｆタンパク質は記載されるようにＮｉＶ－Ｆである。他の態様において、Ｆタンパク質及び／またはＧタンパク質は、ヘニパウイルスの異なる種からのＦタンパク質及び／またはＧタンパク質の領域を含有する、キメラのＦタンパク質及び／またはＧタンパク質である。いくつかの実施形態において、Ｆタンパク質の一部をヘニパウイルスの異種配列からのアミノ酸と置き換えることは、異種配列を有するＧタンパク質への融合をもたらす（Ｂｒａｎｄｅｌ－Ｔｒｅｔｈｅｗａｙ　ｅｔ　ａｌ．２０１９）。いくつかの事例において、キメラのＦタンパク質及び／またはＧタンパク質は、１つのヘニパウイルス種からの細胞外ドメインならびに異なるヘニパウイルス種からの膜貫通ドメイン及び／または細胞質ドメインを含有する。例えば、いくつかの実施形態において、Ｆタンパク質は、ヘンドラウイルスの細胞外ドメイン及びニパウイルスの膜貫通ドメイン／細胞質ドメインを含有する。

【００９２】

いくつかの実施形態において、融合タンパク質は、ヘニパウイルスエンベロープ付着糖タンパク質Ｇ（Ｇタンパク質）またはその生物学的に活性のある部分及び単一ドメイン抗体（ｓｄＡｂ）可変ドメインまたは一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ）を含有する。ｓｄＡｂ可変ドメインまたはｓｃＦｖは、Ｇタンパク質へ直接的または間接的に連結され得る。特定の実施形態において、ｓｄＡｂ可変ドメインまたはｓｃＦｖは、Ｇタンパク質またはその生物学的に活性のある部分のＣ末端（Ｃ末端アミノ酸）へ連結される。連結は、ペプチドリンカー（柔軟なペプチドリンカー等）を介し得る。表７は、Ｇタンパク質の非限定例のリストを提供する。本開示の例示的な全長融合タンパク質配列は、表１３中で開示される。

【００９３】

いくつかの実施形態において、Ｇタンパク質は、ヘニパウイルスＧタンパク質またはその生物学的に活性のある部分である。いくつかの実施形態において、ヘニパウイルスＧタンパク質は、ヘンドラ（ＨｅＶ）ウイルスＧタンパク質、ニパ（ＮｉＶ）ウイルスＧタンパク質（ＮｉＶ－Ｇ）、シーダー（Ｃｅｄａｒ）（ＣｅｄＰＶ）ウイルスＧタンパク質、モージャン（Ｍｏｊｉａｎｇ）ウイルスＧタンパク質、コウモリパラミクソウイルスＧタンパク質、またはその生物学的に活性のある部分である。Ｇタンパク質の非限定例としては、配列番号６０９、６１８、６１９、６２０、及び６２１に対応するものが挙げられる。

【００９４】

いくつかの実施形態において、付着Ｇタンパク質は、Ｎ末端細胞質尾部（例えば配列番号６００のアミノ酸１～４９に対応する）、膜貫通ドメイン（例えば配列番号６００のアミノ酸５０～７０に対応する）、及び細胞外スタークを含有する細胞外ドメイン（例えば配列番号６００のアミノ酸７１～１８７に対応する）、ならびに球状頭部（配列番号６００のアミノ酸１８８～６０２に対応する）を含有するＩＩ型膜貫通糖タンパク質である。かかる実施形態において、Ｎ末端細胞質ドメインは、脂質二重層の内腔内にあり、Ｃ末端部分は、脂質二重層の外側で露出される細胞外ドメインである。Ｃ末端領域中のスタークの領域（例えばＮｉＶ－Ｇのアミノ酸１５９～１６７に対応する）は、Ｆタンパク質との相互作用に関与することが示され、Ｆタンパク質融合のトリガーである（Ｌｉｕ　ｅｔ　ａｌ．２０１５　Ｊ　ｏｆ　Ｖｉｒｏｌｏｇｙ　８９：１８３８）。野生型Ｇタンパク質において、球状頭部は、ヘニパウイルス侵入受容体のエフリンＢ２及びエフリンＢ３への受容体結合を媒介するが、膜融合のために無くてもよい（Ｂｒａｎｄｅｌ－Ｔｒｅｔｈｅｗａｙ　ｅｔ　ａｌ．Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｖｉｒｏｌｏｇｙ．２０１９．９３（１３）ｅ００５７７－１９）。本明細書における特定の実施形態において、Ｇタンパク質の指向性は、Ｇタンパク質またはその生物学的に活性のある断片（例えば細胞質短縮）をｓｄＡｂ可変ドメインへ連結することによって変更される。結合パートナーへのＧタンパク質の結合は、適合性のあるＦタンパク質またはその生物学的に活性のある部分によって媒介される融合を誘発し得る。本明細書において開示されるＧタンパク質配列は、翻訳の開始

のための要求されるＮ末端メチオニンを含む発現される配列として優先的に開示される。かかるＮ末端メチオニンは、一般的には、翻訳と同時または翻訳の後に切断されるので、本明細書において開示されるすべてのＧタンパク質配列についての成熟タンパク質配列は、Ｎ末端メチオニンの欠如としても企図される。

【００９５】

Ｇ糖タンパク質は、ヘニパウイルス種の中でも高度に保存される。例えば、ＮｉＶウイルス及びＨｅＶウイルスのＧタンパク質は、７９％のアミノ酸同一性を共有する。研究から、異なる型の融合の活性化によって実証されるように、Ｇタンパク質の中でも異なる種のＦタンパク質との高度の適合性が示された（Ｂｒａｎｄｅｌ－Ｔｒｅｔｈｅｗａｙ ｅｔ ａｌ．Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｖｉｒｏｌｏｇｙ．２０１９）。さらに以下で記載されるように、標的化脂質粒子は、異なる種からの異種のＧタンパク質及びＦタンパク質を含有し得る。いくつかの実施形態において、Ｇタンパク質は、配列番号６００、６０９、６１８、６１９、６２０、６２１、６２８、６３６、または６３８～６４０のうちの任意のものにおいて示される配列を有するか、あるいは配列番号６００、６０９、６１８、６１９、６２０、６２１、６２８、６３６、または６３８～６４０のうちの任意の１つに少なくとも８０％もしくは約８０％、少なくとも８１％もしくは約８１％、少なくとも８２％もしくは約８２％、少なくとも８３％もしくは約８３％、少なくとも８４％もしくは約８４％、少なくとも８５％もしくは約８５％、少なくとも８６％もしくは約８６％、少なくとも８７％もしくは約８７％、少なくとも８８％もしくは約８８％、少なくとも８９％もしくは約８９％、少なくとも９０％もしくは約９０％、少なくとも９１％もしくは約９１％、少なくとも９２％もしくは約９２％、少なくとも９３％もしくは約９３％、少なくとも９４％もしくは約９４％、少なくとも９５％もしくは約９５％、少なくとも９６％もしくは約９６％、少なくとも９７％もしくは約９７％、少なくとも９８％もしくは約９８％、または少なくとも９９％もしくは約９９％同一である配列を有するその機能的に活性のあるバリアントまたは生物学的に活性のある部分である。特定の実施形態において、Ｇタンパク質または機能的に活性のあるバリアントもしくは生物学的に活性のある部分は、Ｆタンパク質（例えばＮｉＶ－ＦまたはＨｅＶ－Ｆ）等のヘニパウイルスＦタンパク質と共同してフソジェニック活性を保持するタンパク質である。フソジェニック活性は、２つの膜内腔（その脂質二重層中にヘニパウイルスのＦタンパク質及びＧタンパク質が埋め込まれた標的化脂質粒子の内腔等）及び標的細胞（例えば標的化エンベロープタンパク質によって認識または結合される表面受容体または分子を含有する細胞）の細胞質の融合を増進または促進するためにヘニパウイルスＦタンパク質と共同するＧタンパク質の活性を包含する。いくつかの実施形態において、Ｆタンパク質及びＧタンパク質は、同じヘニパウイルス種からである（例えばＮｉＶ－Ｇ及びＮｉＶ－Ｆ）。いくつかの実施形態において、Ｆタンパク質及びＧタンパク質は異なるヘニパウイルス種からである（例えばＮｉＶ－Ｇ及びＨｅＶ－Ｆ）。

【００９６】

特定の実施形態において、Ｇタンパク質は、配列番号６００、６０９、６１８、６１９、６２０、６２１、６２８、６３６、もしくは６３８～６４０において示されるアミノ酸の配列を有するか、またはフソジェニック活性を保持するその機能的に活性のあるバリアントもしくはその生物学的に活性のある部分である。いくつかの実施形態において、機能的に活性のあるバリアントは、配列番号６００、６０９、６１８、６１９、６２０、６２１、６２８、６３６、または６３８～６４０のうちの任意の１つに少なくとも８０％もしくは約８０％、少なくとも８５％もしくは約８５％、少なくとも９０％もしくは約９０％、少なくとも９１％もしくは約９１％、少なくとも９２％もしくは約９２％、少なくとも９３％もしくは約９３％、少なくとも９４％もしくは約９４％、少なくとも９５％もしくは約９５％、少なくとも９６％もしくは約９６％、少なくとも９７％もしくは約９７％、少なくとも９８％もしくは約９８％、または少なくとも９９％もしくは約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、ヘニパウイルスＦタンパク質（例えばＮｉＶ－ＦまたはＨｅＶ－Ｆ）と共同してフソジェニック活性を保持する。いくつかの実施形態において

、生物学的に活性のある部分は、配列番号６００、６０９、６１８、６１９、６２０、６２１、６２８、６３６、または６３８～６４０のうちの任意の１つに少なくとも８０％もしくは約８０％、少なくとも８５％もしくは約８５％、少なくとも９０％もしくは約９０％、少なくとも９１％もしくは約９１％、少なくとも９２％もしくは約９２％、少なくとも９３％もしくは約９３％、少なくとも９４％もしくは約９４％、少なくとも９５％もしくは約９５％、少なくとも９６％もしくは約９６％、少なくとも９７％もしくは約９７％、少なくとも９８％もしくは約９８％、または少なくとも９９％もしくは約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有し、ヘニパウイルスＦタンパク質（例えばＮｉＶ－ＦまたはＨｅＶ－Ｆ）と共同してフソジェニック活性を保持する。

【００９７】

フソジェニック活性の保持への参照は、対応する野生型Ｇタンパク質（配列番号６００、６０９、６１８、６１９、６２０、６２１、６２８、６３６、または６３８～６４０のうちの任意の１つにおいて示されるもの等）の結合のレベルまたは程度の１０％または約１０％～１５０％以上または約１５０％以上（対応する野生型Ｇタンパク質のフソジェニック活性のレベルもしくは程度の少なくとも１０％もしくは少なくとも約１０％等、対応する野生型Ｇタンパク質のフソジェニック活性のレベルもしくは程度の少なくとも１５％もしくは少なくとも約１５％等、対応する野生型Ｇタンパク質のフソジェニック活性のレベルもしくは程度の少なくとも２０％もしくは少なくとも約２０％等、対応する野生型Ｇタンパク質のフソジェニック活性のレベルもしくは程度の少なくとも２５％もしくは少なくとも約２５％等、対応する野生型Ｇタンパク質のフソジェニック活性のレベルもしくは程度の少なくとも３０％もしくは少なくとも約３０％等、対応する野生型Ｇタンパク質のフソジェニック活性のレベルもしくは程度の少なくとも３５％もしくは少なくとも約３５％等、対応する野生型Ｇタンパク質のフソジェニック活性のレベルもしくは程度の少なくとも４０％もしくは少なくとも約４０％等、対応する野生型Ｇタンパク質のフソジェニック活性のレベルもしくは程度の少なくとも４５％もしくは少なくとも約４５％等、対応する野生型Ｇタンパク質のフソジェニック活性のレベルもしくは程度の少なくとも５０％もしくは少なくとも約５０％等、対応する野生型Ｇタンパク質のフソジェニック活性のレベルもしくは程度の少なくとも５５％もしくは少なくとも約５５％等、対応する野生型Ｇタンパク質のフソジェニック活性のレベルもしくは程度の少なくとも６０％もしくは少なくとも約６０％等、対応する野生型Ｇタンパク質のフソジェニック活性のレベルもしくは程度の少なくとも６５％もしくは少なくとも約６５％等、対応する野生型Ｇタンパク質のフソジェニック活性のレベルもしくは程度の少なくとも７０％もしくは少なくとも約７０％等、対応する野生型Ｇタンパク質のフソジェニック活性のレベルもしくは程度の少なくとも７５％もしくは少なくとも約７５％等、対応する野生型Ｇタンパク質のフソジェニック活性のレベルもしくは程度の少なくとも８０％もしくは少なくとも約８０％等、対応する野生型Ｇタンパク質のフソジェニック活性のレベルもしくは程度の少なくとも８５％もしくは少なくとも約８５％等、対応する野生型Ｇタンパク質のフソジェニック活性のレベルもしくは程度の少なくとも９０％もしくは少なくとも約９０％等、対応する野生型Ｇタンパク質のフソジェニック活性のレベルもしくは程度の少なくとも９５％もしくは少なくとも約９５％等、対応する野生型Ｇタンパク質のフソジェニック活性のレベルもしくは程度の少なくとも１００％もしくは少なくとも約１００％等、または対応する野生型Ｇタンパク質のフソジェニック活性のレベルもしくは程度の少なくとも１２０％もしくは少なくとも約１２０％等）である活性（ヘニパウイルスＦタンパク質と共同して）を包含する。

【００９８】

いくつかの実施形態において、Ｇタンパク質は、１つまたは複数のアミノ酸突然変異（１つまたは複数のアミノ酸の挿入、欠失、置換、または短縮等）を含有する機能的に活性のあるバリアントまたは生物学的に活性のある部分である、突然変異Ｇタンパク質である。いくつかの実施形態において、本明細書において記載される突然変異は、参照Ｇタンパク質配列に比較した、アミノ酸の挿入、アミノ酸の欠失、置換、または短縮に関連する。いくつかの実施形態において、参照Ｇタンパク質配列は、Ｇタンパク質の野生型配列また

はその生物学的に活性のある部分である。いくつかの実施形態において、その機能的に活性のあるバリアントまたは生物学的に活性のある部分は、野生型ヘンドラ（ＨｅＶ）ウイルスＧタンパク質、野生型ニパ（ＮｉＶ）ウイルスＧタンパク質（ＮｉＶ－Ｇ）、野生型シーダー（ＣｅｄＰＶ）ウイルスＧタンパク質、野生型モージャンウイルスＧタンパク質、野生型コウモリパラミクソウイルスＧタンパク質、またはそれらの生物学的に活性のある部分の突然変異である。いくつかの実施形態において、野生型Ｇタンパク質は、配列番号６００、６０９、６１８、６１９、６２０、６２１、６２８、６３６、または６３８～６４０のうちの任意の１つにおいて示される配列を有する。

【００９９】

いくつかの実施形態において、Ｇタンパク質は、野生型ヘンドラ（ＨｅＶ）ウイルスＧタンパク質、野生型ニパ（ＮｉＶ）ウイルスＧタンパク質（ＮｉＶ－Ｇ）、野生型シーダー（ＣｅｄＰＶ）ウイルスＧタンパク質、野生型モージャンウイルスＧタンパク質、または野生型コウモリパラミクソウイルスＧタンパク質のＮ末端及び／またはＣ末端で短縮された断片の生物学的に活性のある部分である、突然変異Ｇタンパク質である。特定の実施形態において、短縮は、細胞質ドメインのすべてまたは一部分のＮ末端短縮である。いくつかの実施形態において、突然変異Ｇタンパク質は、短縮された生物学的に活性のある部分であり、野生型Ｇタンパク質（配列番号６００、６０９、６１８、６１９、６２０、６２１、６２８、６３６、または６３８～６４０のうちの任意の１つにおいて示される野生型Ｇタンパク質等）のＮ末端でまたはその付近で最大４９の連続したアミノ酸残基を欠如する。いくつかの実施形態において、突然変異Ｇタンパク質は短縮され、野生型Ｇタンパク質のＮ末端で最大４９の連続したアミノ酸（最大４９、４８、４７、４６、４５、４４、４３、４２、４１、４０、３０、３８、３７、３６、３５、３４、３３、３２、３１、３０、２９、２８、２７、２６、２５、２４、２３、２２、２１、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、６、５、４、３、２、または１等）の連続したアミノ酸（複数可）を欠如する。

【０１００】

いくつかの実施形態において、Ｇタンパク質は、野生型のニパウイルスＧ（ＮｉＶ－Ｇ）タンパク質もしくはヘンドラウイルスＧタンパク質であるか、またはその機能的に活性のあるバリアントもしくは生物学的に活性のある部分である。いくつかの実施形態において、Ｇタンパク質は、配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８において示される配列を有するＮｉＶ－Ｇタンパク質であるか、あるいは配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８に少なくとも８０％もしくは約８０％、少なくとも８１％もしくは約８１％、少なくとも８２％もしくは約８２％、少なくとも８３％もしくは約８３％、少なくとも８４％もしくは約８４％、少なくとも８５％もしくは約８５％、少なくとも８６％もしくは約８６％、少なくとも８７％もしくは約８７％、少なくとも８８％もしくは約８８％、少なくとも８９％もしくは約８９％、少なくとも９０％もしくは約９０％、少なくとも９１％もしくは約９１％、少なくとも９２％もしくは約９２％、少なくとも９３％もしくは約９３％、少なくとも９４％もしくは約９４％、少なくとも９５％もしくは約９５％、少なくとも９６％もしくは約９６％、少なくとも９７％もしくは約９７％、少なくとも９８％もしくは約９８％、または少なくとも９９％もしくは約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するその機能的バリアントまたは生物学的に活性のある部分である。

【０１０１】

いくつかの実施形態において、Ｇタンパク質は、野生型ＮｉＶ－Ｇの生物学的に活性のある部分である、突然変異ＮｉＶ－Ｇタンパク質である。いくつかの実施形態において、生物学的に活性のある部分は、Ｎ末端で短縮された断片である。いくつかの実施形態において、突然変異ＮｉＶ－Ｇタンパク質は、短縮され、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でもしくはその付近で最大５つの連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でもしくはその付近で最大６つの連続したア

ミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でもしくはその付近で最大７つの連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でもしくはその付近で最大８つの連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でもしくはその付近で最大９つの連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でもしくはその付近で最大１０の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でもしくはその付近で最大１１の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でもしくはその付近で最大１２の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でもしくはその付近で最大１３の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でもしくはその付近で最大１４の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でもしくはその付近で最大１５の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でもしくはその付近で最大１６の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でもしくはその付近で最大１７の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でもしくはその付近で最大１８の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でもしくはその付近で最大１９の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でもしくはその付近で最大２０の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でもしくはその付近で最大２１の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でもしくはその付近で最大２２の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でもしくはその付近で最大２３の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でもしくはその付近で最大２４の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でもしくはその付近で最大２５の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でもしくはその付近で最大２６の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でもしくはその付近で最大２７の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でもしくはその付近で最大２８の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でもしくはその付近で最大２９の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でもしくはその付近で最大３０の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でもしくはその付近で最大３１の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でもしくはその付近で最大３２の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でもしくはその付近で最大３３の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でもしくはその付近で最大３４の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ

－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でもしくはその付近で最大３５の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でもしくはその付近で最大３６の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でもしくはその付近で最大３７の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でもしくはその付近で最大３８の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でもしくはその付近で最大３９の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でもしくはその付近で最大４０の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でもしくはその付近で最大４１の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でもしくはその付近で最大４２の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でもしくはその付近で最大４３の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でもしくはその付近で最大４４の連続したアミノ酸残基、または野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でもしくはその付近で最大４５の連続したアミノ酸残基を欠如する。

【０１０２】

いくつかの実施形態において、ＮｉＶ－Ｇタンパク質は、細胞質ドメインを含有しない生物学的に活性のある部分である。いくつかの実施形態において、細胞質ドメインの無いＮｉＶ－Ｇタンパク質は、配列番号６２２によってコードされる。

【０１０３】

いくつかの実施形態において、突然変異ＮｉＶ－Ｇタンパク質は、配列番号６０１～６０６、６２９～６３４、６１２、６２２、または６３７のうちの任意のものにおいて示される配列を含むか、あるいは配列番号６０１～６０６、６２９～６３４、６１２、６２２、または６３７に少なくとも８０％もしくは約８０％、少なくとも８１％もしくは約８１％、少なくとも８２％もしくは約８２％、少なくとも８３％もしくは約８３％、少なくとも８４％もしくは約８４％、少なくとも８５％もしくは約８５％、少なくとも８６％もしくは約８６％、少なくとも８７％もしくは約８７％、少なくとも８８％もしくは約８８％、少なくとも８９％もしくは約８９％、少なくとも９０％もしくは約９０％、少なくとも９１％もしくは約９１％、少なくとも９２％もしくは約９２％、少なくとも９３％もしくは約９３％、少なくとも９４％もしくは約９４％、少なくとも９５％もしくは約９５％、少なくとも９６％もしくは約９６％、少なくとも９７％もしくは約９７％、少なくとも９８％もしくは約９８％、または少なくとも９９％もしくは約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するその機能的なバリアントである。

【０１０４】

いくつかの実施形態において、突然変異ＮｉＶ－Ｇタンパク質は、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でまたはその付近で５アミノ酸の短縮を有し、配列番号６０１、または配列番号６０１に少なくとも８０％もしくは約８０％、少なくとも８１％もしくは約８１％、少なくとも８２％もしくは約８２％、少なくとも８３％もしくは約８３％、少なくとも８４％もしくは約８４％、少なくとも８５％もしくは約８５％、少なくとも８６％もしくは約８６％、少なくとも８７％もしくは約８７％、少なくとも８８％もしくは約８８％、少なくとも８９％もしくは約８９％、少なくとも９０％もしくは約９０％、少なくとも９１％もしくは約９１％、少なくとも９２％もしくは約９２％、少なくとも９３％もしくは約９３％、少なくとも９４％もしくは約９４％、少なくとも９５％もしくは約９５％、少なくとも９６％もしくは約９６％、少なくとも９７％もしくは約９７％、少なくとも９８％もしくは約９８％、ま

たは少なくとも９９％もしくは約９９％の配列同一性を有するその機能的なバリアント等において示されるか、あるいは配列番号６２９、または配列番号６２９に少なくとも８０％もしくは約８０％、少なくとも８１％もしくは約８１％、少なくとも８２％もしくは約８２％、少なくとも８３％もしくは約８３％、少なくとも８４％もしくは約８４％、少なくとも８５％もしくは約８５％、少なくとも８６％もしくは約８６％、少なくとも８７％もしくは約８７％、少なくとも８８％もしくは約８８％、少なくとも８９％もしくは約８９％、少なくとも９０％もしくは約９０％、少なくとも９１％もしくは約９１％、少なくとも９２％もしくは約９２％、少なくとも９３％もしくは約９３％、少なくとも９４％もしくは約９４％、少なくとも９５％もしくは約９５％、少なくとも９６％もしくは約９６％、少なくとも９７％もしくは約９７％、少なくとも９８％もしくは約９８％、または少なくとも９９％もしくは約９９％の配列同一性を有するその機能的なバリアント等において示されるか、あるいは配列番号６２９に少なくとも８０％もしくは約８０％、少なくとも８１％もしくは約８１％、少なくとも８２％もしくは約８２％、少なくとも８３％もしくは約８３％、少なくとも８４％もしくは約８４％、少なくとも８５％もしくは約８５％、少なくとも８６％もしくは約８６％、少なくとも８７％もしくは約８７％、少なくとも８８％もしくは約８８％、少なくとも８９％もしくは約８９％、少なくとも９０％もしくは約９０％、少なくとも９１％もしくは約９１％、少なくとも９２％もしくは約９２％、少なくとも９３％もしくは約９３％、少なくとも９４％もしくは約９４％、少なくとも９５％もしくは約９５％、少なくとも９６％もしくは約９６％、少なくとも９７％もしくは約９７％、少なくとも９８％もしくは約９８％、または少なくとも９９％もしくは約９９％の配列同一性を有するその機能的なバリアントである。

【０１０５】

いくつかの実施形態において、突然変異ＮｉＶ－Ｇタンパク質は、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でまたはその付近で１０アミノ酸の短縮を有し、配列番号６０２、または配列番号６０２に少なくとも８０％もしくは約８０％、少なくとも８１％もしくは約８１％、少なくとも８２％もしくは約８２％、少なくとも８３％もしくは約８３％、少なくとも８４％もしくは約８４％、少なくとも８５％もしくは約８５％、少なくとも８６％もしくは約８６％、少なくとも８７％もしくは約８７％、少なくとも８８％もしくは約８８％、少なくとも８９％もしくは約８９％、少なくとも９０％もしくは約９０％、少なくとも９１％もしくは約９１％、少なくとも９２％もしくは約９２％、少なくとも９３％もしくは約９３％、少なくとも９４％もしくは約９４％、少なくとも９５％もしくは約９５％、少なくとも９６％もしくは約９６％、少なくとも９７％もしくは約９７％、少なくとも９８％もしくは約９８％、または少なくとも９９％もしくは約９９％の配列同一性を有するその機能的なバリアントである。

【０１０６】

いくつかの実施形態において、突然変異ＮｉＶ－Ｇタンパク質は、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でまたはその付近で１５アミノ酸の短縮を有し、配列番号６０３、または配列番号６０３に少なくとも８０％もしくは約８０％、少なくとも８１％もしくは約８１％、少なくとも８２％も

しくは約８２％、少なくとも８３％もしくは約８３％、少なくとも８４％もしくは約８４％、少なくとも８５％もしくは約８５％、少なくとも８６％もしくは約８６％、少なくとも８７％もしくは約８７％、少なくとも８８％もしくは約８８％、少なくとも８９％もしくは約８９％、少なくとも９０％もしくは約９０％、少なくとも９１％もしくは約９１％、少なくとも９２％もしくは約９２％、少なくとも９３％もしくは約９３％、少なくとも９４％もしくは約９４％、少なくとも９５％もしくは約９５％、少なくとも９６％もしくは約９６％、少なくとも９７％もしくは約９７％、少なくとも９８％もしくは約９８％、または少なくとも９９％もしくは約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するその機能的なバリアント等において示されるか、あるいは配列番号６３１、または配列番号６３１に少なくとも８０％もしくは約８０％、少なくとも８１％もしくは約８１％、少なくとも８２％もしくは約８２％、少なくとも８３％もしくは約８３％、少なくとも８４％もしくは約８４％、少なくとも８５％もしくは約８５％、少なくとも８６％もしくは約８６％、少なくとも８７％もしくは約８７％、少なくとも８８％もしくは約８８％、少なくとも８９％もしくは約８９％、少なくとも９０％もしくは約９０％、少なくとも９１％もしくは約９１％、少なくとも９２％もしくは約９２％、少なくとも９３％もしくは約９３％、少なくとも９４％もしくは約９４％、少なくとも９５％もしくは約９５％、少なくとも９６％もしくは約９６％、少なくとも９７％もしくは約９７％、少なくとも９８％もしくは約９８％、または少なくとも９９％もしくは約９９％の配列同一性を有するその機能的なバリアント等において示される。

【０１０７】

いくつかの実施形態において、突然変異ＮｉＶ－Ｇタンパク質は、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でまたはその付近で２０アミノ酸の短縮を有し、配列番号６０４、または配列番号６０４に少なくとも８０％もしくは約８０％、少なくとも８１％もしくは約８１％、少なくとも８２％もしくは約８２％、少なくとも８３％もしくは約８３％、少なくとも８４％もしくは約８４％、少なくとも８５％もしくは約８５％、少なくとも８６％もしくは約８６％、少なくとも８７％もしくは約８７％、少なくとも８８％もしくは約８８％、少なくとも８９％もしくは約８９％、少なくとも９０％もしくは約９０％、少なくとも９１％もしくは約９１％、少なくとも９２％もしくは約９２％、少なくとも９３％もしくは約９３％、少なくとも９４％もしくは約９４％、少なくとも９５％もしくは約９５％、少なくとも９６％もしくは約９６％、少なくとも９７％もしくは約９７％、少なくとも９８％もしくは約９８％、または少なくとも９９％もしくは約９９％の配列同一性を有するその機能的なバリアント等において示されるか、あるいは配列番号６３２、または配列番号６３２に少なくとも８０％もしくは約８０％、少なくとも８１％もしくは約８１％、少なくとも８２％もしくは約８２％、少なくとも８３％もしくは約８３％、少なくとも８４％もしくは約８４％、少なくとも８５％もしくは約８５％、少なくとも８６％もしくは約８６％、少なくとも８７％もしくは約８７％、少なくとも８８％もしくは約８８％、少なくとも８９％もしくは約８９％、少なくとも９０％もしくは約９０％、少なくとも９１％もしくは約９１％、少なくとも９２％もしくは約９２％、少なくとも９３％もしくは約９３％、少なくとも９４％もしくは約９４％、少なくとも９５％もしくは約９５％、少なくとも９６％もしくは約９６％、少なくとも９７％もしくは約９７％、少なくとも９８％もしくは約９８％、または少なくとも９９％もしくは約９９％の配列同一性を有するその機能的なバリアント等において示される。

【０１０８】

いくつかの実施形態において、突然変異ＮｉＶ－Ｇタンパク質は、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でまたはその付近で２５アミノ酸の短縮を有し、配列番号６０５、または配列番号６０５に少なくとも８０％もしくは約８０％、少なくとも８１％もしくは約８１％、少なくとも８２％もしくは約８２％、少なくとも８３％もしくは約８３％、少なくとも８４％もしくは約８４％、少なくとも８５％もしくは約８５％、少なくとも８６％もしくは約８６％、少なくと

も８７％もしくは約８７％、少なくとも８８％もしくは約８８％、少なくとも８９％もしくは約８９％、少なくとも９０％もしくは約９０％、少なくとも９１％もしくは約９１％、少なくとも９２％もしくは約９２％、少なくとも９３％もしくは約９３％、少なくとも９４％もしくは約９４％、少なくとも９５％もしくは約９５％、少なくとも９６％もしくは約９６％、少なくとも９７％もしくは約９７％、少なくとも９８％もしくは約９８％、または少なくとも９９％もしくは約９９％の配列同一性を有するその機能的なバリアント等において示されるか、あるいは配列番号６３３、または配列番号６３３に少なくとも８０％もしくは約８０％、少なくとも８１％もしくは約８１％、少なくとも８２％もしくは約８２％、少なくとも８３％もしくは約８３％、少なくとも８４％もしくは約８４％、少なくとも８５％もしくは約８５％、少なくとも８６％もしくは約８６％、少なくとも８７％もしくは約８７％、少なくとも８８％もしくは約８８％、少なくとも８９％もしくは約８９％、少なくとも９０％もしくは約９０％、少なくとも９１％もしくは約９１％、少なくとも９２％もしくは約９２％、少なくとも９３％もしくは約９３％、少なくとも９４％もしくは約９４％、少なくとも９５％もしくは約９５％、少なくとも９６％もしくは約９６％、少なくとも９７％もしくは約９７％、少なくとも９８％もしくは約９８％、または少なくとも９９％もしくは約９９％の配列同一性を有するその機能的なバリアント等において示される。

【０１０９】

いくつかの実施形態において、突然変異ＮｉＶ－Ｇタンパク質は、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でまたはその付近で３０アミノ酸の短縮を有し、配列番号６０６、または配列番号６０６に少なくとも８０％もしくは約８０％、少なくとも８１％もしくは約８１％、少なくとも８２％もしくは約８２％、少なくとも８３％もしくは約８３％、少なくとも８４％もしくは約８４％、少なくとも８５％もしくは約８５％、少なくとも８６％もしくは約８６％、少なくとも８７％もしくは約８７％、少なくとも８８％もしくは約８８％、少なくとも８９％もしくは約８９％、少なくとも９０％もしくは約９０％、少なくとも９１％もしくは約９１％、少なくとも９２％もしくは約９２％、少なくとも９３％もしくは約９３％、少なくとも９４％もしくは約９４％、少なくとも９５％もしくは約９５％、少なくとも９６％もしくは約９６％、少なくとも９７％もしくは約９７％、少なくとも９８％もしくは約９８％、または少なくとも９９％もしくは約９９％の配列同一性を有するその機能的なバリアント等において示されるか、あるいは配列番号６３４、または配列番号６３４に少なくとも８０％もしくは約８０％、少なくとも８１％もしくは約８１％、少なくとも８２％もしくは約８２％、少なくとも８３％もしくは約８３％、少なくとも８４％もしくは約８４％、少なくとも８５％もしくは約８５％、少なくとも８６％もしくは約８６％、少なくとも８７％もしくは約８７％、少なくとも８８％もしくは約８８％、少なくとも８９％もしくは約８９％、少なくとも９０％もしくは約９０％、少なくとも９１％もしくは約９１％、少なくとも９２％もしくは約９２％、少なくとも９３％もしくは約９３％、少なくとも９４％もしくは約９４％、少なくとも９５％もしくは約９５％、少なくとも９６％もしくは約９６％、少なくとも９７％もしくは約９７％、少なくとも９８％もしくは約９８％、または少なくとも９９％もしくは約９９％の配列同一性を有するその機能的なバリアント等において示される。

【０１１０】

いくつかの実施形態において、突然変異ＮｉＶ－Ｇタンパク質は、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でまたはその付近で３３アミノ酸の短縮を有し、あるいは配列番号６１２に少なくとも８０％もしくは約８０％、少なくとも８１％もしくは約８１％、少なくとも８２％もしくは約８２％、少なくとも８３％もしくは約８３％、少なくとも８４％もしくは約８４％、少なくとも８５％もしくは約８５％、少なくとも８６％もしくは約８６％、少なくとも８７％もしくは約８７％、少なくとも８８％もしくは約８８％、少なくとも８９％もしくは約８９％、少なくとも９０％もしくは約９０％、少なくとも９１％もしくは約９１％、少なくとも９

２％もしくは約９２％、少なくとも９３％もしくは約９３％、少なくとも９４％もしくは約９４％、少なくとも９５％もしくは約９５％、少なくとも９６％もしくは約９６％、少なくとも９７％もしくは約９７％、少なくとも９８％もしくは約９８％、または少なくとも９９％もしくは約９９％の配列同一性を有するその機能的なバリアントであるか、あるいは配列番号６３５、または配列番号６３５に少なくとも８０％もしくは約８０％、少なくとも８１％もしくは約８１％、少なくとも８２％もしくは約８２％、少なくとも８３％もしくは約８３％、少なくとも８４％もしくは約８４％、少なくとも８５％もしくは約８５％、少なくとも８６％もしくは約８６％、少なくとも８７％もしくは約８７％、少なくとも８８％もしくは約８８％、少なくとも８９％もしくは約８９％、少なくとも９０％もしくは約９０％、少なくとも９１％もしくは約９１％、少なくとも９２％もしくは約９２％、少なくとも９３％もしくは約９３％、少なくとも９４％もしくは約９４％、少なくとも９５％もしくは約９５％、少なくとも９６％もしくは約９６％、少なくとも９７％もしくは約９７％、少なくとも９８％もしくは約９８％、または少なくとも９９％もしくは約９９％の配列同一性を有するその機能的なバリアント等において示される。

【０１１１】

いくつかの実施形態において、突然変異ＮｉＶ－Ｇタンパク質は、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でまたはその付近で３４アミノ酸の短縮を有し、配列番号６１２、または配列番号６１２に少なくとも８０％もしくは約８０％、少なくとも８１％もしくは約８１％、少なくとも８２％もしくは約８２％、少なくとも８３％もしくは約８３％、少なくとも８４％もしくは約８４％、少なくとも８５％もしくは約８５％、少なくとも８６％もしくは約８６％、少なくとも８７％もしくは約８７％、少なくとも８８％もしくは約８８％、少なくとも８９％もしくは約８９％、少なくとも９０％もしくは約９０％、少なくとも９１％もしくは約９１％、少なくとも９２％もしくは約９２％、少なくとも９３％もしくは約９３％、少なくとも９４％もしくは約９４％、少なくとも９５％もしくは約９５％、少なくとも９６％もしくは約９６％、少なくとも９７％もしくは約９７％、少なくとも９８％もしくは約９８％、または少なくとも９９％もしくは約９９％の配列同一性を有するその機能的なバリアント等において示されるか、あるいは配列番号６３５、または配列番号６３５に少なくとも８０％もしくは約８０％、少なくとも８１％もしくは約８１％、少なくとも８２％もしくは約８２％、少なくとも８３％もしくは約８３％、少なくとも８４％もしくは約８４％、少なくとも８５％もしくは約８５％、少なくとも８６％もしくは約８６％、少なくとも８７％もしくは約８７％、少なくとも８８％もしくは約８８％、少なくとも８９％もしくは約８９％、少なくとも９０％もしくは約９０％、少なくとも９１％もしくは約９１％、少なくとも９２％もしくは約９２％、少なくとも９３％もしくは約９３％、少なくとも９４％もしくは約９４％、少なくとも９５％もしくは約９５％、少なくとも９６％もしくは約９６％、少なくとも９７％もしくは約９７％、少なくとも９８％もしくは約９８％、または少なくとも９９％もしくは約９９％の配列同一性を有するその機能的なバリアント等において示される。

【０１１２】

好ましい実施形態において、ＮｉＶ－Ｇタンパク質は、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端でまたはその付近で３４アミノ酸の短縮、ならびに配列番号６１８において示されるナンバリングを参照して、Ｅ５０１Ａ、Ｗ５０４Ａ、Ｑ５３０Ａ、及びＥ５３３Ａから選択されるアミノ酸置換に対応する１つまたは複数のアミノ酸置換を有する。

【０１１３】

いくつかの実施形態において、突然変異ＮｉＶ－Ｇタンパク質は、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８）のＮ末端細胞質ドメインを欠如し、配列番号６２２、または配列番号６２２に少なくとも８０％もしくは約８０％、少なくとも８１％もしくは約８１％、少なくとも８２％もしくは約８２％、少なくとも８３％もしくは約８３％、少なくとも８４％もしくは約８４％、少なくとも８５％

もしくは約８５％、少なくとも８６％もしくは約８６％、少なくとも８７％もしくは約８７％、少なくとも８８％もしくは約８８％、少なくとも８９％もしくは約８９％、少なくとも９０％もしくは約９０％、少なくとも９１％もしくは約９１％、少なくとも９２％もしくは約９２％、少なくとも９３％もしくは約９３％、少なくとも９４％もしくは約９４％、少なくとも９５％もしくは約９５％、少なくとも９６％もしくは約９６％、少なくとも９７％もしくは約９７％、少なくとも９８％もしくは約９８％、または少なくとも９９％もしくは約９９％の配列同一性を有するその機能的なバリアント等において示される。

【０１１４】

いくつかの実施形態において、突然変異Ｇタンパク質は、配列番号６０９または６３６において示される配列を有する突然変異ＨｅＶ－Ｇタンパク質であるか、あるいは配列番号６０９または６３６に少なくとも８０％もしくは約８０％、少なくとも８１％もしくは約８１％、少なくとも８２％もしくは約８２％、少なくとも８３％もしくは約８３％、少なくとも８４％もしくは約８４％、少なくとも８５％もしくは約８５％、少なくとも８６％もしくは約８６％、少なくとも８７％もしくは約８７％、少なくとも８８％もしくは約８８％、少なくとも８９％もしくは約８９％、少なくとも９０％もしくは約９０％、少なくとも９１％もしくは約９１％、少なくとも９２％もしくは約９２％、少なくとも９３％もしくは約９３％、少なくとも９４％もしくは約９４％、少なくとも９５％もしくは約９５％、少なくとも９６％もしくは約９６％、少なくとも９７％もしくは約９７％、少なくとも９８％もしくは約９８％、または少なくとも９９％もしくは約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するその機能的なバリアントまたは生物学的に活性のある部分である。

【０１１５】

いくつかの実施形態において、Ｇタンパク質は、野生型ＨｅＶ－Ｇの生物学的に活性のある部分である、突然変異ＨｅＶ－Ｇタンパク質である。いくつかの実施形態において、生物学的に活性のある部分は、Ｎ末端で短縮された断片である。いくつかの実施形態において、突然変異ＨｅＶ－Ｇタンパク質は、短縮され、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号６０９または６３６）のＮ末端でもしくはその付近で最大５つの連続したアミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号６０９または６３６）のＮ末端でもしくはその付近で最大６つの連続したアミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号６０９または６３６）のＮ末端でもしくはその付近で最大７つの連続したアミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号６０９または６３６）のＮ末端でもしくはその付近で最大８つの連続したアミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号６０９または６３６）のＮ末端でもしくはその付近で最大９つの連続したアミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号６０９または６３６）のＮ末端でもしくはその付近で最大１０の連続したアミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号６０９または６３６）のＮ末端でもしくはその付近で最大１１の連続したアミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号６０９または６３６）のＮ末端でもしくはその付近で最大１２の連続したアミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号６０９または６３６）のＮ末端でもしくはその付近で最大１３の連続したアミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号６０９または６３６）のＮ末端でもしくはその付近で最大１４の連続したアミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号６０９または６３６）のＮ末端でもしくはその付近で最大１５の連続したアミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号６０９または６３６）のＮ末端でもしくはその付近で最大１６の連続したアミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号６０９または６３６）のＮ末端でもしくはその付近で最大１７の連続したアミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号６０９または６３６）のＮ末端でもしくはその付近で最大１８の連続したアミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号６０９または６３６）のＮ末端でもしくはその付近で最大１９の連続したアミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号６０９または６３６）のＮ末端でもしくはその付近で最大２０の連続したアミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号６０９または６３６）のＮ末端でもしくはその付近で最大２１の連

続したアミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号６０９または６３６）のＮ末端でもしくはその付近で最大２２の連続したアミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号６０９または６３６）のＮ末端でもしくはその付近で最大２３の連続したアミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号６０９または６３６）のＮ末端でもしくはその付近で最大２４の連続したアミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号６０９または６３６）のＮ末端でもしくはその付近で最大２５の連続したアミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号６０９または６３６）のＮ末端でもしくはその付近で最大２６の連続したアミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号６０９または６３６）のＮ末端でもしくはその付近で最大２７の連続したアミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号６０９または６３６）のＮ末端でもしくはその付近で最大２８の連続したアミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号６０９または６３６）のＮ末端でもしくはその付近で最大２９の連続したアミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号６０９または６３６）のＮ末端でもしくはその付近で最大３０の連続したアミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号６０９または６３６）のＮ末端でもしくはその付近で最大３１の連続したアミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号６０９または６３６）のＮ末端でもしくはその付近で最大３２の連続したアミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号６０９または６３６）のＮ末端でもしくはその付近で最大３３の連続したアミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号６０９または６３６）のＮ末端でもしくはその付近で最大３４の連続したアミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号６０９または６３６）のＮ末端でもしくはその付近で最大３５の連続したアミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号６０９または６３６）のＮ末端でもしくはその付近で最大３６の連続したアミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号６０９または６３６）のＮ末端でもしくはその付近で最大３７の連続したアミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号６０９または６３６）のＮ末端でもしくはその付近で最大３８の連続したアミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号６０９または６３６）のＮ末端でもしくはその付近で最大３９の連続したアミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号６０９または６３６）のＮ末端でもしくはその付近で最大４０の連続したアミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号６０９または６３６）のＮ末端でもしくはその付近で最大４１の連続したアミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号６０９または６３６）のＮ末端でもしくはその付近で最大４２の連続したアミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号６０９または６３６）のＮ末端でもしくはその付近で最大４３の連続したアミノ酸残基、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号６０９または６３６）のＮ末端でもしくはその付近で最大４４の連続したアミノ酸残基、または野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号６０９または６３６）のＮ末端でもしくはその付近で最大４５の連続したアミノ酸残基を欠如する。

【０１１６】

いくつかの実施形態において、ＨｅＶ－Ｇタンパク質は、細胞質ドメインを含有しない生物学的に活性のある部分である。いくつかの実施形態において、突然変異ＨｅＶ－Ｇタンパク質は、野生型ＨｅＶ－Ｇタンパク質（配列番号６０９または６３６）のＮ末端細胞質ドメインを欠如し、配列番号６２３、または配列番号６２３に少なくとも８０％もしくは約８０％、少なくとも８１％もしくは約８１％、少なくとも８２％もしくは約８２％、少なくとも８３％もしくは約８３％、少なくとも８４％もしくは約８４％、少なくとも８５％もしくは約８５％、少なくとも８６％もしくは約８６％、少なくとも８７％もしくは約８７％、少なくとも８８％もしくは約８８％、少なくとも８９％もしくは約８９％、少なくとも９０％もしくは約９０％、少なくとも９１％もしくは約９１％、少なくとも９２％もしくは約９２％、少なくとも９３％もしくは約９３％、少なくとも９４％もしくは約９４％、少なくとも９５％もしくは約９５％、少なくとも９６％もしくは約９６％、少なくとも９７％もしくは約９７％、少なくとも９８％もしくは約９８％、または少なくとも９９％もしくは約９９％の配列同一性を有するその機能的なバリアント等において示され

る。

【０１１７】

いくつかの実施形態において、Ｇタンパク質またはその機能的に活性のあるバリアントもしくは生物学的に活性のある部分は、エフリンＢ２またはエフリンＢ３へ結合する。いくつかの態様において、Ｇタンパク質は、配列番号６００、配列番号６０９、配列番号６１８、配列番号６１９、配列番号６２８、配列番号６２０、もしくは配列番号６２１のうちの任意の１つにおいて示されるアミノ酸の配列を有するか、またはエフリンＢ２もしくはエフリンＢ３へ結合することが可能なその機能的に活性のあるバリアントもしくはその生物学的に活性のある部分である。いくつかの実施形態において、機能的に活性のあるバリアントもしくは生物学的に活性のある部分は、配列番号６００、配列番号６０９、配列番号６１８、配列番号６１９、配列番号６２８、配列番号６２０、または配列番号６２１、あるいはその機能的に活性のあるバリアントまたは生物学的に活性のある部分に少なくとも８０％もしくは約８０％、少なくとも８５％もしくは約８５％、少なくとも９０％もしくは約９０％、少なくとも９１％もしくは約９１％、少なくとも９２％もしくは約９２％、少なくとも９３％もしくは約９３％、少なくとも９４％もしくは約９４％、少なくとも９５％もしくは約９５％、少なくとも９６％もしくは約９６％、少なくとも９７％もしくは約９７％、少なくとも９８％もしくは約９８％、または少なくとも９９％もしくは約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有し、エフルヒン（Ｅｐｈｒｉｎ）Ｂ２またはＢ３への結合を保持する。

【０１１８】

エフリンＢ２またはＢ３への結合の保持への参照は、対応する野生型Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６０９、配列番号６１８、配列番号６１９、配列番号６２８、配列番号６２０、または配列番号６２１において示されるもの等）またはその機能的に活性のあるバリアントもしくは生物学的に活性のある部分の結合のレベルまたは程度の少なくとも５％または少なくとも約５％、対応する野生型Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６０９、配列番号６１８、配列番号６１９、配列番号６２８、配列番号６２０、または配列番号６２１において示されるもの等）または機能的に活性のあるバリアントの結合もしくはその生物学的に活性のある部分のレベルまたは程度の１０％、対応する野生型Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６０９、配列番号６１８、配列番号６１９、配列番号６２８、配列番号６２０、または配列番号６２１において示されるもの等）または機能的に活性のあるバリアントの結合もしくはその生物学的に活性のある部分のレベルまたは程度の１５％、対応する野生型Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６０９、配列番号６１８、配列番号６１９、配列番号６２８、配列番号６２０、または配列番号６２１において示されるもの等）または機能的に活性のあるバリアントの結合もしくはその生物学的に活性のある部分のレベルまたは程度の２０％、対応する野生型Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６０９、配列番号６１８、配列番号６１９、配列番号６２８、配列番号６２０、または配列番号６２１において示されるもの等）または機能的に活性のあるバリアントの結合もしくはその生物学的に活性のある部分のレベルまたは程度の１０％、対応する野生型Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６０９、配列番号６１８、配列番号６１９、配列番号６２８、配列番号６２０、または配列番号６２１において示されるもの等）または機能的に活性のあるバリアントの結合もしくはその生物学的に活性のある部分のレベルまたは程度の３０％、対応する野生型Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６０９、配列番号６１８、配列番号６１９、配列番号６２８、配列番号６２０、または配列番号６２１において示されるもの等）または機能的に活性のあるバリアントの結合もしくはその生物学的に活性のある部分のレベルまたは程度の３５％、対応する野生型Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６０９、配列番号６１８、配列番号６１９、配列番号６２８、配列番号６２０、または配列番号６２１において示されるもの等）または機能的に活性のあるバリアントの結合もしくはその生物学的に活性のある部分のレベルまたは程度の４０％、対応する野生型Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６０９、配列番号６１８、配列番号６１９、配列番号６２８、配列番号６２０、または配列番号６２１にお

いて示されるもの等）または機能的に活性のあるバリアントの結合もしくはその生物学的に活性のある部分のレベルまたは程度の４５％、対応する野生型Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６０９、配列番号６１８、配列番号６１９、配列番号６２８、配列番号６２０、または配列番号６２１において示されるもの等）または機能的に活性のあるバリアントの結合もしくはその生物学的に活性のある部分のレベルまたは程度の５０％、対応する野生型Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６０９、配列番号６１８、配列番号６１９、配列番号６２８、配列番号６２０、または配列番号６２１において示されるもの等）または機能的に活性のあるバリアントの結合もしくはその生物学的に活性のある部分のレベルまたは程度の５５％、対応する野生型Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６０９、配列番号６１８、配列番号６１９、配列番号６２８、配列番号６２０、または配列番号６２１において示されるもの等）または機能的に活性のあるバリアントの結合もしくはその生物学的に活性のある部分のレベルまたは程度の６０％、対応する野生型Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６０９、配列番号６１８、配列番号６１９、配列番号６２８、配列番号６２０、または配列番号６２１において示されるもの等）または機能的に活性のあるバリアントの結合もしくはその生物学的に活性のある部分のレベルまたは程度の６５％、対応する野生型Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６０９、配列番号６１８、配列番号６１９、配列番号６２８、配列番号６２０、または配列番号６２１において示されるもの等）または機能的に活性のあるバリアントの結合もしくはその生物学的に活性のある部分のレベルまたは程度の７０％、対応する野生型Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６０９、配列番号６１８、配列番号６１９、配列番号６２８、配列番号６２０、または配列番号６２１において示されるもの等）または機能的に活性のあるバリアントの結合もしくはその生物学的に活性のある部分のレベルまたは程度の少なくとも７５％または少なくとも約７５％等、対応する野生型Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６０９、配列番号６１８、配列番号６１９、配列番号６２８、配列番号６２０、または配列番号６２１において示されるもの等）または機能的に活性のあるバリアントの結合もしくはその生物学的に活性のある部分のレベルまたは程度の少なくとも８０％または少なくとも約８０％等、対応する野生型Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６０９、配列番号６１８、配列番号６１９、配列番号６２８、配列番号６２０、または配列番号６２１において示されるもの等）または機能的に活性のあるバリアントの結合もしくはその生物学的に活性のある部分のレベルまたは程度の少なくとも８５％または少なくとも約８５％等、対応する野生型Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６０９、配列番号６１８、配列番号６１９、配列番号６２８、配列番号６２０、または配列番号６２１において示されるもの等）または機能的に活性のあるバリアントの結合もしくはその生物学的に活性のある部分のレベルまたは程度の少なくとも９０％または少なくとも約９０％等、あるいは対応する野生型Ｇタンパク質（配列番号６００、配列番号６０９、配列番号６１８、配列番号６１９、配列番号６２８、配列番号６２０、または配列番号６２１において示されるもの等）または機能的に活性のあるバリアントの結合もしくはその生物学的に活性のある部分のレベルまたは程度の少なくとも９５％または少なくとも約９５％等である結合を包含する。いくつかの実施形態において、Ｇタンパク質は、ＮｉＶ－Ｇまたはその機能的に活性のあるバリアントもしくは生物学的に活性のある部分であり、エフリンＢ２またはエフリンＢ３へ結合する。

【０１１９】

いくつかの態様において、ＮｉＶ－Ｇは、配列番号６００、配列番号６１８、もしくは配列番号６２８において示されるアミノ酸の配列を有するか、またはエフリンＢ２もしくはエフリンＢ３へ結合することが可能なその機能的に活性のあるバリアントもしくはその生物学的に活性のある部分である。いくつかの実施形態において、機能的に活性のあるバリアントまたは生物学的に活性のある部分は、配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８に少なくとも８０％もしくは約８０％、少なくとも８５％もしくは約８５％、少なくとも９０％もしくは約９０％、少なくとも９１％もしくは約９１％、少なくとも９２％もしくは約９２％、少なくとも９３％もしくは約９３％、少なくとも９４％もし

くは約９４％、少なくとも９５％もしくは約９５％、少なくとも９６％もしくは約９６％、少なくとも９７％もしくは約９７％、少なくとも９８％もしくは約９８％、または少なくとも９９％もしくは約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有し、エフルヒン（Ｅｐｒｈｉｎ）Ｂ２またはＢ３への結合を保持する。例示的な生物学的に活性のある部分としては、細胞質ドメインのすべてまたは一部分、例えば１つ以上（１～４９等）の連続したＮ末端アミノ酸残基を欠如するＮ末端で短縮されたバリアント（例えば配列番号６０１～６０６、６２２、及び６２９～６３４のうちの任意の１つにおいて示される）が挙げられる。エフリンＢ２またはＢ３への結合の保持への参照は、対応する野生型ＮｉＶ－Ｇ（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８において示されるもの等）の結合のレベルもしくは程度の少なくとも５％もしくは少なくとも約５％、対応する野生型ＮｉＶ－Ｇ（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８において示されるもの等）の結合のレベルもしくは程度の１０％、対応する野生型ＮｉＶ－Ｇ（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８において示されるもの等）の結合のレベルもしくは程度の１５％、対応する野生型ＮｉＶ－Ｇ（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８４において示されるもの等）の結合のレベルもしくは程度の２０％、対応する野生型ＮｉＶ－Ｇ（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８において示されるもの等）の結合のレベルもしくは程度の２５％、対応する野生型ＮｉＶ－Ｇ（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８において示されるもの等）の結合のレベルもしくは程度の３０％、対応する野生型ＮｉＶ－Ｇ（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８において示されるもの等）の結合のレベルもしくは程度の３５％、対応する野生型ＮｉＶ－Ｇ（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８において示されるもの等）の結合のレベルもしくは程度の４０％、対応する野生型ＮｉＶ－Ｇ（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８において示されるもの等）の結合のレベルもしくは程度の４５％、対応する野生型ＮｉＶ－Ｇ（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８において示されるもの等）の結合のレベルもしくは程度の５０％、対応する野生型ＮｉＶ－Ｇ（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８において示されるもの等）の結合のレベルもしくは程度の５５％、対応する野生型ＮｉＶ－Ｇ（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８において示されるもの等）の結合のレベルもしくは程度の６０％、対応する野生型ＮｉＶ－Ｇ（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８において示されるもの等）の結合のレベルもしくは程度の６５％、対応する野生型ＮｉＶ－Ｇ（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８において示されるもの等）の結合のレベルもしくは程度の７０％、対応する野生型ＮｉＶ－Ｇ（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８において示されるもの等）の結合のレベルもしくは程度の少なくとも７５％もしくは少なくとも約７５％等、対応する野生型ＮｉＶ－Ｇ（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８において示されるもの等）の結合のレベルもしくは程度の少なくとも８０％もしくは少なくとも約８０％等、対応する野生型ＮｉＶ－Ｇ（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８において示されるもの等）の結合のレベルもしくは程度の少なくとも８５％もしくは少なくとも約８５％等、対応する野生型ＮｉＶ－Ｇ（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８において示されるもの等）の結合のレベルもしくは程度の少なくとも９０％もしくは少なくとも約９０％等、または対応する野生型ＮｉＶ－Ｇ（配列番号６００、配列番号６１８、または配列番号６２８において示されるもの等）の結合のレベルもしくは程度の少なくとも９５％もしくは少なくとも約９５％等である結合を包含する。

【０１２０】

いくつかの実施形態において、Ｇタンパク質は、ＨｅＶ－Ｇまたはその機能的に活性のあるバリアントもしくは生物学的に活性のある部分であり、エフリンＢ２またはエフリンＢ３へ結合する。いくつかの態様において、ＨｅＶ－Ｇは、配列番号６０９もしくは６３６において示されるアミノ酸の配列を有するか、またはエフリンＢ２もしくはエフリンＢ３へ結合することが可能なその機能的に活性のあるバリアントもしくはその生物学的に活

性のある部分である。いくつかの実施形態において、機能的に活性のあるバリアントまたは生物学的に活性のある部分は、配列番号６０９または６３６に少なくとも８０％もしくは約８０％、少なくとも８５％もしくは約８５％、少なくとも９０％もしくは約９０％、少なくとも９１％もしくは約９１％、少なくとも９２％もしくは約９２％、少なくとも９３％もしくは約９３％、少なくとも９４％もしくは約９４％、少なくとも９５％もしくは約９５％、少なくとも９６％もしくは約９６％、少なくとも９７％もしくは約９７％、少なくとも９８％もしくは約９８％、または少なくとも９９％もしくは約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有し、エフルヒン（Ｅｐｒｈｉｎ）Ｂ２またはＢ３への結合を保持する。例示的な生物学的に活性のある部分としては、細胞質ドメインのすべてまたは一部分、例えば１つ以上（１～４９等）の連続したＮ末端アミノ酸残基を欠如するＮ末端で短縮されたバリアント（例えば配列番号６２３のうちの任意の１つにおいて示される）が挙げられる。

【０１２１】

エフリンＢ２またはＢ３への結合の保持への参照は、対応する野生型ＨｅＶ－Ｇ（配列番号６０９または６３６において示されるもの等）の結合のレベルもしくは程度の少なくとも５％もしくは少なくとも約５％、対応する野生型ＨｅＶ－Ｇ（配列番号６０９または６３６において示されるもの等）の結合のレベルもしくは程度の１０％、対応する野生型ＨｅＶ－Ｇ（配列番号６０９または６３６において示されるもの等）の結合のレベルもしくは程度の１５％、対応する野生型ＨｅＶ－Ｇ（配列番号６０９または６３６において示されるもの等）の結合のレベルもしくは程度の２０％、対応する野生型ＨｅＶ－Ｇ（配列番号６０９または６３６において示されるもの等）の結合のレベルもしくは程度の２５％、対応する野生型ＨｅＶ－Ｇ（配列番号６０９または６３６において示されるもの等）の結合のレベルもしくは程度の３０％、対応する野生型ＨｅＶ－Ｇ（配列番号６０９または６３６において示されるもの等）の結合のレベルもしくは程度の３５％、対応する野生型ＨｅＶ－Ｇ（配列番号６０９または６３６において示されるもの等）の結合のレベルもしくは程度の４０％、対応する野生型ＨｅＶ－Ｇ（配列番号６０９または６３６において示されるもの等）の結合のレベルもしくは程度の４５％、対応する野生型ＨｅＶ－Ｇ（配列番号６０９または６３６において示されるもの等）の結合のレベルもしくは程度の５０％、対応する野生型ＨｅＶ－Ｇ（配列番号６０９または６３６において示されるもの等）の結合のレベルもしくは程度の５５％、対応する野生型ＨｅＶ－Ｇ（配列番号６０９または６３６において示されるもの等）の結合のレベルもしくは程度の６０％、対応する野生型ＨｅＶ－Ｇ（配列番号６０９または６３６において示されるもの等）の結合のレベルもしくは程度の６５％、対応する野生型ＨｅＶ－Ｇ（配列番号６０９または６３６において示されるもの等）の結合のレベルもしくは程度の７０％、対応する野生型ＨｅＶ－Ｇ（配列番号６０９または６３６において示されるもの等）の結合のレベルもしくは程度の少なくとも７５％もしくは少なくとも約７５％等、対応する野生型ＮＩＶ－Ｇ（配列番号６０９または６３６において示されるもの等）の結合のレベルもしくは程度の少なくとも８０％もしくは少なくとも約８０％等、対応する野生型ＨｅＶ－Ｇ（配列番号６０９または６３６において示されるもの等）の結合のレベルもしくは程度の少なくとも８５％もしくは少なくとも約８５％等、対応する野生型ＨｅＶ－Ｇ（配列番号６０９または６３６において示されるもの等）の結合のレベルもしくは程度の少なくとも９０％もしくは少なくとも約９０％等、または対応する野生型ＨｅＶ－Ｇ（配列番号６０９または６３６において示されるもの等）の結合のレベルもしくは程度の少なくとも９５％もしくは少なくとも約９５％等である結合を包含する。

【０１２２】

いくつかの実施形態において、Ｇタンパク質またはその生物学的なものは、野生型Ｇタンパク質のネイティブな結合パートナーについて低減した結合を呈する突然変異Ｇタンパク質である。いくつかの実施形態において、突然変異Ｇタンパク質またはその生物学的に活性のある部分は野生型Ｎｉｖ－Ｇの突然変異であり、ネイティブな結合パートナーのエフリンＢ２またはエフリンＢ３の１つまたは両方への低減した結合を呈する。いくつかの

実施形態において、突然変異Ｇタンパク質または生物学的に活性のある部分（突然変異ＮｉＶ－Ｇタンパク質等）は、ネイティブな結合パートナーへの低減した結合を呈する。いくつかの実施形態において、エフリンＢ２またはエフリンＢ３への低減した結合は、５％もしくは約５％、１０％もしくは約１０％、１５％もしくは約１５％、２０％もしくは約２０％、２５％もしくは約２５％、３０％もしくは約３０％、４０％もしくは約４０％、５０％もしくは約５０％、６０％もしくは約６０％、７０％もしくは約７０％、８０％もしくは約８０％、９０％もしくは約９０％、または１００％もしくは約１００％超で低減される。

【０１２３】

いくつかの実施形態において、本明細書において記載される突然変異は、形質導入効率を改善し得る。いくつかの実施形態において、本明細書において記載される突然変異は、エフリンＢ２またはエフリンＢ３でない他の所望される細胞型の特異的標的化を可能にする。いくつかの実施形態において、本明細書において記載される突然変異は、少なくとも少なくとも１つの天然受容体への結合を部分的に不能にすること（エフリンＢ２またはエフリンＢ３のうちの少なくとも１つへの結合を低減すること等）をもたらす。いくつかの実施形態において、本明細書において記載される突然変異は、天然受容体認識を妨害する。

【０１２４】

いくつかの実施形態において、突然変異ＮｉＶ－Ｇタンパク質またはその生物学的に活性のある部分は、短縮され、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６１８）のＮ末端でもしくはその付近で最大５つの連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６１８）のＮ末端でもしくはその付近で６つの連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６１８）のＮ末端でもしくはその付近で７つの連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６１８）のＮ末端でもしくはその付近で８つの連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６１８）のＮ末端でもしくはその付近で９つの連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６１８）のＮ末端でもしくはその付近で１０の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６１８）のＮ末端でもしくはその付近で１１の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６１８）のＮ末端でもしくはその付近で１２の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６１８）のＮ末端でもしくはその付近で１３の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６１８）のＮ末端でもしくはその付近で１４の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６１８）のＮ末端でもしくはその付近で１５の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６１８）のＮ末端でもしくはその付近で１６の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６１８）のＮ末端でもしくはその付近で１７の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６１８）のＮ末端でもしくはその付近で１８の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６１８）のＮ末端でもしくはその付近で１９の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６１８）のＮ末端でもしくはその付近で２０の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６１８）のＮ末端でもしくはその付近で２１の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６１８）のＮ末端でもしくはその付近で２２の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６１８）のＮ末端でもしくはその付近で２３の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６１８）のＮ末端でもしくはその付近で２４の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６１８）のＮ末端でもしくはその付近で２５の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６１８）のＮ末端でもしくはその付近で２６の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６１８）のＮ末端でもしくはその付近で２７の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６１８）のＮ末端でもしくはその付近で２８の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６１８）のＮ末

端でもしくはその付近で２９の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６１８）のＮ末端でもしくはその付近で３０の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６１８）のＮ末端でもしくはその付近で３１の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６１８）のＮ末端でもしくはその付近で３２の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６１８）のＮ末端でもしくはその付近で３３の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６１８）のＮ末端でもしくはその付近で３４の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６１８）のＮ末端でもしくはその付近で３５の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６１８）のＮ末端でもしくはその付近で３６の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６１８）のＮ末端でもしくはその付近で３７の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６１８）のＮ末端でもしくはその付近で３８の連続したアミノ酸残基、野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６１８）のＮ末端でもしくはその付近で３９の連続したアミノ酸残基、または野生型ＮｉＶ－Ｇタンパク質（配列番号６１８）のＮ末端でもしくはその付近で４０の連続したアミノ酸残基を欠如する。

【０１２５】

いくつかの実施形態において、Ｇタンパク質は、エフリンＢ２及びエフリンＢ３の１つまたは両方との相互作用に関与する残基中で１つまたは複数のアミノ酸置換を含有する。いくつかの実施形態において、アミノ酸置換は、配列番号６１８において示されるナンバリングを参照して、突然変異Ｅ５０１Ａ、Ｗ５０４Ａ、Ｑ５３０Ａ、及びＥ５３３Ａに対応する。

【０１２６】

いくつかの実施形態において、Ｇタンパク質は、配列番号６１８において示されるナンバリングを参照して、Ｅ５０１Ａ、Ｗ５０４Ａ、Ｑ５３０Ａ、及びＥ５３３Ａからなる群から選択される１つまたは複数のアミノ酸置換を含有する突然変異Ｇタンパク質である。いくつかの実施形態において、Ｇタンパク質は、配列番号６１８を参照してＥ５０１Ａ、Ｗ５０４Ａ、Ｑ５３０Ａ、及びＥ５３３Ａからなる群から選択される１つまたは複数のアミノ酸置換を含有する突然変異Ｇタンパク質、またはＮ末端短縮を含有するその生物学的に活性のある部分である。いくつかの実施形態において、Ｇタンパク質は、配列番号６１８を参照してＥ５０１Ａ、Ｗ５０４Ａ、Ｑ５３０Ａ、及びＥ５３３Ａからなる群から選択される１つまたは複数のアミノ酸置換を、上で開示されるＮ末端短縮のうちの任意の１つと組み合わせて含有する突然変異Ｇタンパク質、またはその生物学的に活性のある部分である。いくつかの実施形態において、上で記載される突然変異Ｇタンパク質のうちの任意のものは、すべてのそれらのペア及び三重の組み合わせで、配列番号６１８において示されるナンバリングを参照して、Ｅ５０１Ａ、Ｗ５０４Ａ、Ｑ５３０Ａ、及びＥ５３３Ａからなる群から選択される１、２、３、または４つすべてのアミノ酸を含有する。

【０１２７】

いくつかの実施形態において、突然変異ＮｉＶ－Ｇタンパク質は、配列番号６０７または６３５において示されるアミノ酸配列、あるいは配列番号６０７または６３５に少なくとも９０％もしくは約９０％、少なくとも９１％もしくは約９１％、少なくとも９２％もしくは約９２％、少なくとも９３％もしくは約９３％、少なくとも９４％もしくは約９４％、少なくとも９５％もしくは約９５％、少なくとも９６％もしくは約９６％、少なくとも９７％もしくは約９７％、少なくとも９８％もしくは約９８％、または少なくとも９９％もしくは約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有する。特定の実施形態において、Ｇタンパク質は、配列番号６０７または６３５において示されるアミノ酸の配列を有する。

【０１２８】

いくつかの実施形態において、標的化されたエンベロープタンパク質は、Ｇタンパク質またはその機能的に活性のあるバリアントもしくは生物学的に活性のある部分及びｓｄＡｂ可変ドメインを含有し、標的化されたエンベロープタンパク質は、野生型Ｇタンパク質

のネイティブな結合パートナーとは異なる別の分子について増加した結合を呈する。いくつかの実施形態において、他の分子は、所望される標的細胞の表面で発現されるタンパク質であり得る。いくつかの実施形態において、他の分子への増加した結合は、２５％もしくは約２５％、３０％もしくは約３０％、４０％もしくは約４０％、５０％もしくは約５０％、６０％もしくは約６０％、７０％もしくは約７０％、８０％もしくは約８０％、９０％もしくは約９０％、または１００％もしくは約１００％超で増加される。特定の実施形態において、結合は、野生型Ｇタンパク質の結合に比較して、再標的化された結合を付与し、そこで、新規のまたは異なる結合活性が付与される。

【０１２９】

いくつかの実施形態において、単一ドメイン抗体のＣ末端は、Ｇタンパク質またはその生物学的に活性のある部分のＣ末端へ付着されている。いくつかの実施形態において、単一ドメイン抗体のＮ末端は、脂質二重層の外部表面に露出される。いくつかの実施形態において、単一ドメイン抗体のＮ末端は、標的細胞の細胞表面分子へ結合する。いくつかの実施形態において、単一ドメイン抗体は、標的細胞に存在する細胞表面分子へ特異的に結合する。いくつかの実施形態において、細胞表面分子は、タンパク質、グリカン、脂質、または低分子量分子である。

【０１３０】

いくつかの実施形態において、標的細胞の細胞表面分子は、抗原またはその部分である。いくつかの実施形態において、単一ドメイン抗体またはその部分は、特異的な抗原へ選択的に結合することが可能な単一の単量体ドメイン抗原結合／認識ドメインを有する抗体である。いくつかの実施形態において、単一ドメイン抗体は、標的細胞に存在する抗原に結合する。

【０１３１】

例示的な細胞としては、免疫エフェクター細胞、リンパ球（Ｔ細胞、Ｂ細胞、ナチュラルキラー細胞）及び単球等の末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）、顆粒球（好中球、好塩基球、好酸球）、マクロファージ、樹状細胞、細胞傷害性Ｔリンパ球、多核白血球（ＰＭＮ、ＰＭＬ、またはＰＭＮＬとしても公知）、幹細胞、胚性幹細胞、神経幹細胞、間充織幹細胞（ＭＳＣ）、造血幹細胞（ＨＳＣ）、ヒト筋原幹細胞、筋肉由来幹細胞（ＭｕＳｔｅｍ）、胚性幹細胞（ＥＳまたはＥＳＣ）、輪部上皮幹細胞、心筋原幹細胞、心筋細胞、祖先細胞（ｐｒｏｇｅｎｉｔｏｒ　ｃｅｌｌ）、同種異系細胞、常在性心臓細胞、人工多能性幹細胞（ｉＰＳ）、脂肪由来もしくは表現型修飾された幹細胞もしくは祖先細胞、ＣＤ１３３＋細胞、アルデヒド脱水素酵素陽性細胞（ＡＬＤＨ＋）、臍帯血（ＵＣＢ）細胞、末梢血幹細胞（ＰＢＳＣ）、ニューロン、神経祖先細胞、膵臓β細胞、グリア細胞、または肝細胞が挙げられる。

【０１３２】

いくつかの実施形態において、標的細胞は、標的組織の細胞である。標的組織としては、肝臓、肺、心臓、脾臓、膵臓、胃腸管、腎臓、精巣、卵巣、脳、生殖器、中枢神経系、末梢神経系、骨格筋、内皮、内耳、または眼が挙げられ得る。

【０１３３】

いくつかの実施形態において、標的細胞は、筋肉細胞（例えば骨格筋細胞）、腎臓細胞、肝臓細胞（例えば肝細胞）、または心臓細胞（例えば心筋細胞）である。いくつかの実施形態において、標的細胞は、心臓細胞、例えば心筋細胞（例えば静止心筋細胞）、肝芽細胞（例えば胆管肝芽細胞）、上皮細胞、Ｔ細胞（例えばナイーブＴ細胞）、マクロファージ（例えばマクロファージ浸潤腫瘍）、または線維芽細胞（例えば心臓線維芽細胞）である。

【０１３４】

いくつかの実施形態において、標的細胞は、腫瘍浸潤リンパ球、Ｔ細胞、新生物性細胞もしくは腫瘍細胞、ウイルス感染細胞、幹細胞、中枢神経系（ＣＮＳ）細胞、造血幹細胞（ＨＳＣ）、肝臓細胞、または完全に分化した細胞である。いくつかの実施形態において、標的細胞は、ＣＤ３＋　Ｔ細胞、ＣＤ４＋　Ｔ細胞、ＣＤ８＋　Ｔ細胞、肝細胞、造血

幹細胞、ＣＤ３４＋造血幹細胞、ＣＤ１０５＋造血幹細胞、ＣＤ１１７＋造血幹細胞、ＣＤ１０５＋内皮細胞、Ｂ細胞、ＣＤ２０＋　Ｂ細胞、ＣＤ１９＋　Ｂ細胞、がん細胞、ＣＤ１３３＋がん細胞、ＥｐＣＡＭ＋がん細胞、ＣＤ１９＋がん細胞、Ｈｅｒ２／Ｎｅｕ＋がん細胞、ＧｌｕＡ２＋ニューロン、ＧｌｕＡ４＋ニューロン、ＮＫＧ２Ｄ＋ナチュラルキラー細胞、ＳＬＣ１Ａ３＋アストロサイト、ＳＬＣ７Ａ１０＋脂肪細胞、またはＣＤ３０＋肺上皮細胞である。

【０１３５】

いくつかの実施形態において、標的細胞は、抗原提示細胞、ＭＨＣクラスＩＩ＋細胞、プロフェッショナル抗原提示細胞、非定型抗原提示細胞、マクロファージ、樹状細胞、骨髄樹状細胞、形質細胞様樹状細胞、ＣＤ１１ｃ＋細胞、ＣＤ１１ｂ＋細胞、脾細胞、Ｂ細胞、肝細胞、内皮細胞、または非がん性細胞である。いくつかの実施形態において、細胞表面分子は、ＣＤ８の任意の１つである。

【０１３６】

いくつかの実施形態において、Ｇタンパク質またはその機能的に活性のあるバリアントもしくは生物学的に活性のある部分は、ｓｄＡｂ可変ドメイン（例えばＶＨＨ）またはｓｃＦｖへ直接連結される。いくつかの実施形態において、標的化されたエンベロープタンパク質は、以下の構造：（Ｎ’－単一ドメイン抗体－Ｃ’）－（Ｃ’－Ｇタンパク質－Ｎ’）を有する融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的化されたエンベロープタンパク質は、以下の構造：（Ｎ’－ｓｃＦｖ－Ｃ’）－（Ｃ’－Ｇタンパク質－Ｎ’）を有する融合タンパク質である。

【０１３７】

いくつかの実施形態において、Ｇタンパク質またはその機能的に活性のあるバリアントもしくは生物学的に活性のある部分は、リンカーを介してｓｄＡｂ可変ドメインまたはｓｃＦｖへ間接的に連結される。いくつかの実施形態において、リンカーは、ペプチドリンカーである。いくつかの実施形態において、リンカーは、化学的リンカーである。

【０１３８】

いくつかの実施形態において、リンカーは、ペプチドリンカーであり、標的化されたエンベロープタンパク質は、ペプチドリンカーを介してｓｄＡｂ可変ドメインまたはｓｖＦｖへ連結されたＧタンパク質またはその機能的に活性のあるバリアントもしくは生物学的に活性のある部分を含有する融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的化されたエンベロープタンパク質は、以下の構造：（Ｎ’－単一ドメイン抗体－Ｃ’）－リンカー－（Ｃ’－Ｇタンパク質－Ｎ’）を有する融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、標的化されたエンベロープタンパク質は、以下の構造：（Ｎ’－ｓｃＦｖ－Ｃ’）－リンカー－（Ｃ’－Ｇタンパク質－Ｎ’）を有する融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、ペプチドリンカーは、長さが最大６５アミノ酸である。いくつかの実施形態において、ペプチドリンカーは、約２～６５アミノ酸、２～６０アミノ酸、２～５６アミノ酸、２～５２アミノ酸、２～４８アミノ酸、２～４４アミノ酸、２～４０アミノ酸、２～３６アミノ酸、２～３２アミノ酸、２～２８アミノ酸、２～２４アミノ酸、２～２０アミノ酸、２～１８アミノ酸、２～１４アミノ酸、２～１２アミノ酸、２～１０アミノ酸、２～８アミノ酸、２～６アミノ酸、６～６５アミノ酸、６～６０アミノ酸、６～５６アミノ酸、６～５２アミノ酸、６～４８アミノ酸、６～４４アミノ酸、６～４０アミノ酸、６～３６アミノ酸、６～３２アミノ酸、６～２８アミノ酸、６～２４アミノ酸、６～２０アミノ酸、６～１８アミノ酸、６～１４アミノ酸、６～１２アミノ酸、６～１０アミノ酸、６～８アミノ酸、８～６５アミノ酸、８～６０アミノ酸、８～５６アミノ酸、８～５２アミノ酸、８～４８アミノ酸、８～４４アミノ酸、８～４０アミノ酸、８～３６アミノ酸、８～３２アミノ酸、８～２８アミノ酸、８～２４アミノ酸、８～２０アミノ酸、８～１８アミノ酸、８～１４アミノ酸、８～１２アミノ酸、８～１０アミノ酸、１０～６５アミノ酸、１０～６０アミノ酸、１０～５６アミノ酸、１０～５２アミノ酸、１０～４８アミノ酸、１０～４４アミノ酸、１０～４０アミノ酸、１０～３６アミノ酸、１０～３２アミノ酸、１０～２８アミノ酸、１０～２４アミノ酸、１０～２０アミノ酸、１０～

１８アミノ酸、１０～１４アミノ酸、１０～１２アミノ酸、１２～６５アミノ酸、１２～６０アミノ酸、１２～５６アミノ酸、１２～５２アミノ酸、１２～４８アミノ酸、１２～４４アミノ酸、１２～４０アミノ酸、１２～３６アミノ酸、１２～３２アミノ酸、１２～２８アミノ酸、１２～２４アミノ酸、１２～２０アミノ酸、１２～１８アミノ酸、１２～１４アミノ酸、１４～６５アミノ酸、１４～６０アミノ酸、１４～５６アミノ酸、１４～５２アミノ酸、１４～４８アミノ酸、１４～４４アミノ酸、１４～４０アミノ酸、１４～３６アミノ酸、１４～３２アミノ酸、１４～２８アミノ酸、１４～２４アミノ酸、１４～２０アミノ酸、１４～１８アミノ酸、１８～６５アミノ酸、１８～６０アミノ酸、１８～５６アミノ酸、１８～５２アミノ酸、１８～４８アミノ酸、１８～４４アミノ酸、１８～４０アミノ酸、１８～３６アミノ酸、１８～３２アミノ酸、１８～２８アミノ酸、１８～２４アミノ酸、１８～２０アミノ酸、２０～６５アミノ酸、２０～６０アミノ酸、２０～５６アミノ酸、２０～５２アミノ酸、２０～４８アミノ酸、２０～４４アミノ酸、２０～４０アミノ酸、２０～３６アミノ酸、２０～３２アミノ酸、２０～２８アミノ酸、２０～２６アミノ酸、２０～２４アミノ酸、２４～６５アミノ酸、２４～６０アミノ酸、２４～５６アミノ酸、２４～５２アミノ酸、２４～４８アミノ酸、２４～４４アミノ酸、２４～４０アミノ酸、２４～３６アミノ酸、２４～３２アミノ酸、２４～３０アミノ酸、２４～２８アミノ酸、２８～６５アミノ酸、２８～６０アミノ酸、２８～５６アミノ酸、２８～５２アミノ酸、２８～４８アミノ酸、２８～４４アミノ酸、２８～４０アミノ酸、２８～３６アミノ酸、２８～３４アミノ酸、２８～３２アミノ酸、３２～６５アミノ酸、３２～６０アミノ酸、３２～５６アミノ酸、３２～５２アミノ酸、３２～４８アミノ酸、３２～４４アミノ酸、３２～４０アミノ酸、３２～３８アミノ酸、３２～３６アミノ酸、３６～６５アミノ酸、３６～６０アミノ酸、３６～５６アミノ酸、３６～５２アミノ酸、３６～４８アミノ酸、３６～４４アミノ酸、３６～４０アミノ酸、４０～６５アミノ酸、４０～６０アミノ酸、４０～５６アミノ酸、４０～５２アミノ酸、４０～４８アミノ酸、４０～４４アミノ酸、４４～６５アミノ酸、４４～６０アミノ酸、４４～５６アミノ酸、４４～５２アミノ酸、４４～４８アミノ酸、４８～６５アミノ酸、４８～６０アミノ酸、４８～５６アミノ酸、４８～５２アミノ酸、５０～６５アミノ酸、５０～６０アミノ酸、５０～５６アミノ酸、５０～５２アミノ酸、５４～６５アミノ酸、５４～６０アミノ酸、５４～５６アミノ酸、５８～６５アミノ酸、５８～６０アミノ酸、または６０～６５アミノ酸、あるいはそれらのおよそのアミノ酸を含む。

【０１３９】

いくつかの実施形態において、ペプチドリンカーは、長さが３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、または６５アミノ酸であるポリペプチドである。特定の実施形態において、リンカーは、柔軟なペプチドリンカーである。いくつかのかかる実施形態において、リンカーは、１～２０のアミノ酸（グリシンから優先的に構成される１～２０アミノ酸等）である。いくつかの実施形態において、リンカーは、１～２０のアミノ酸（グリシン及びセリンから優先的に構成される１～２０アミノ酸等）である。いくつかの実施形態において、リンカーは、ＧＳリンカーと称される、アミノ酸のグリシン及びセリンを含有する柔軟なペプチドリンカーである。いくつかの実施形態において、ペプチドリンカーとしては、配列ＧＳ、ＧＧＳ、ＧＧＧＧＳ（配列番号６２７）、ＧＧＧＧＧＳ（配列番号６２５）、またはそれらの組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態において、ポリペプチドリンカーは、配列（ＧＧＳ）ｎ（配列中、ｎは１～１０である）を有する。いくつかの実施形態において、ポリペプチドリンカーは、配列（ＧＧＧＧＳ）ｎ（配列番号６２６）（配列中、ｎは１～１０である）を有する。いくつかの実施形態において、ポリペプチドリンカーは、配列（ＧＧＧＧＧＳ）ｎ（配列番号２７）（配列中、ｎは１～６である）を有する。

【０１４０】
標的化されたエンベロープタンパク質をコードする核酸配列を含むポリヌクレオチドも本明細書において提供される。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、Ｇタンパク質またはその生物学的に活性のある部分をコードする核酸配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、単一ドメイン抗体（ｓｄＡｂ）可変ドメインまたはｓｃＦｖをコードする核酸配列もしくはその生物学的に活性のある部分をさらに含む。ポリヌクレオチドは、上で記載される標的化されたエンベロープタンパク質のうちの任意のものをコードするヌクレオチドの配列を含み得る。ポリヌクレオチドは、合成核酸であり得る。提供されるポリヌクレオチドのうちの任意のものを含有する発現ベクターも提供される。

【０１４１】
任意の実施形態のうちのいくつかにおいて、天然核酸または合成核酸の発現は、典型的には、関心のある核酸のコードする遺伝子をプロモーターへ作動可能に連結し、コンストラクトを発現ベクターの中へ取り込むことによって達成される。いくつかの実施形態において、ベクターは、真核生物における複製及び組み込みに好適であり得る。いくつかの実施形態において、クローニングベクターは、所望される核酸配列の発現のために有用な転写及び翻訳のターミネーター、開始配列、及びプロモーターを含有する。任意の実施形態のうちのいくつかにおいて、プラスミドは、細胞における発現に好適なプロモーターを含む。

【０１４２】
いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、Ｇタンパク質及び単一ドメイン抗体（ｓｄＡｂ）可変ドメインまたはｓｃＦｖを含有する標的化されたエンベロープタンパク質の発現を制御するために作動可能に連結された少なくとも１つのプロモーターを含有する。標的化されたエンベロープタンパク質の発現のために、各々のプロモーター中の少なくとも１つのモジュールは、ＲＮＡ合成のための開始部位を位置させるように機能する。この最も知られる例はＴＡＴＡボックスであるが、ＴＡＴＡボックスを欠如するいくつかのプロモーター（哺乳動物末端デオキシヌクレオチド転移酵素遺伝子のためのプロモーター及びＳＶ４０遺伝子のためのプロモーター等）において、開始部位自体に重なる個別のエレメントは、開始の場所を固定することを支援する。

【０１４３】
いくつかの実施形態において、追加のプロモーターエレメント（例えばエンハンサー）は、転写開始の頻度を調節する。いくつかの実施形態において、追加のプロモーターエレメントは、開始部位の上流領域３０～１１０ｂｐに所在するが、多数のプロモーターは、開始部位の下流にも同様に機能的なエレメントを含有することが示された。いくつかの実施形態において、プロモーターエレメント間の間隔はしばしばフレキシブルであり、その結果、エレメントが互いに比べて反転されるかまたは移動される場合に、プロモーター機能は維持される。いくつかの実施形態において、チミジンキナーゼ（ｔｋ）プロモーター等では、プロモーターエレメント間の間隔は、活性が減退し始める前に５０ｂｐ間隔まで増加され得る。いくつかの実施形態において、プロモーターに依存して、個別のエレメントは、転写を活性化するために協働的にまたは独立して機能し得る。

【０１４４】
プロモーターは、コーディングセグメント及び／またはエクソンの上流に所在する５’非コーディング配列の単離によって得られ得るような、遺伝子またはポリヌクレオチドの配列に天然に付随するものであり得る。かかるプロモーターは、「内因性」と称され得る。同様に、エンハンサーは、その配列の下流または上流のいずれかに所在するポリヌクレオチド配列に天然に付随するものであり得る。代替的に、組み換えプロモーターまたは異種プロモーター（その天然環境において通常はポリヌクレオチド配列に付随しないプロモーターを指す）の制御下にコーディングポリヌクレオチドセグメントを位置させることによって、特定の利点が獲得されるだろう。組み換えエンハンサーまたは異種エンハンサーは、その天然環境においてポリヌクレオチド配列に通常は付随しないエンハンサーも指す

。かかるプロモーターまたはエンハンサーとしては、他の遺伝子のプロモーターまたはエンハンサー、ならびに他の原核生物細胞、ウイルス、または真核生物細胞から単離されたプロモーターまたはエンハンサー、ならびに「天然に存在しない」、すなわち異なる転写調節領域の異なるエレメント及び／または発現を変更する突然変異を含有する、プロモーターまたはエンハンサーが挙げられ得る。プロモーター及びエンハンサーの核酸配列を合成的に産生することに加えて、配列は、本明細書において開示される組成物と組み合わせて、ＰＣＲを包含する組み換えクローニング及び／または核酸増幅技術を使用して産生され得る。

【０１４５】

いくつかの実施形態において、好適なプロモーターは、最初期サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）プロモーター配列である。いくつかの実施形態において、プロモーター配列は、それへ作動可能に連結された任意のポリヌクレオチド配列の高いレベルの発現を駆動することが可能な強力な構成的プロモーター配列である。いくつかの実施形態において、好適なプロモーターは、伸長成長因子－Ｉａ（ＥＦ－Ｉａ）である。いくつかの実施形態において、他の構成的プロモーター配列も使用され、シミアンウイルス４０（ＳＶ４０）初期プロモーター、マウス乳癌ウイルス（ＭＭＴＶ）、ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）長末端反復（ＬＴＲ）プロモーター、ＭｏＭｕＬＶプロモーター、トリ白血病ウイルスプロモーター、エプスタイン－バーウイルス最初期プロモーター、ラウス肉腫ウイルスプロモーター、そしてヒト遺伝子プロモーター（アクチンプロモーター、ミオシンプロモーター、ヘモグロビンプロモーター、及びクレアチンキナーゼプロモーター等であるがこれらに限定されない）が挙げられるがこれらに限定されない。

【０１４６】

いくつかの実施形態において、プロモーターは、誘導可能プロモーターである。いくつかの実施形態において、誘導可能プロモーターは、かかる発現が所望される場合にそれが作動可能に連結されたポリヌクレオチド配列の発現をオンにすることが可能であるか、または発現が所望されない場合に発現をオフにすることが可能である分子スイッチを提供する。いくつかの実施形態において、誘導可能プロモーターは、メタロチオニン（ｍｅｔａｌｌｏｔｈｉｏｎｉｎｅ）プロモーター、グルココルチコイドプロモーター、プロゲステロンプロモーター、及びテトラサイクリンプロモーターを含む。

【０１４７】

いくつかの実施形態において、外因的に制御される誘導可能プロモーターは、Ｇタンパク質及び単一ドメイン抗体（ｓｄＡｂ）可変ドメインまたはｓｃＦｖの発現を調節するために使用され得る。例えば、放射線誘導可能プロモーター、熱誘導可能プロモーター、及び／または薬物誘導可能プロモーターは、標的化された領域において例えば導入遺伝子発現を選択的に駆動するために使用され得る。かかる実施形態において、導入遺伝子発現の所在位置、継続期間、及びレベルは、誘導の外因性ソースの投与によって調節され得る。

【０１４８】

いくつかの実施形態において、Ｇタンパク質及び単一ドメイン抗体（ｓｄＡｂ）可変ドメインまたはｓｃＦｖを含有する標的化されたエンベロープタンパク質の発現は、薬物誘導可能プロモーターを使用して調節される。例えば、いくつかの事例において、プロモーター、エンハンサー、またはトランス活性化因子は、Ｌａｃオペレーター配列、テトラサイクリンオペレーター配列、ガラクトースオペレーター配列、ドキシサイクリンオペレーター配列、ラパマイシンオペレーター配列、タモキシフェンオペレーター配列、もしくはホルモン応答性のオペレーター配列、またはそれらの類似体を含む。いくつかの実例において、誘導可能プロモーターは、テトラサイクリン応答エレメント（ＴＲＥ）を含む。いくつかの実施形態において、誘導可能プロモーターは、タモキシフェンの存在下において遺伝子発現を活性化し得るエストロゲン応答エレメント（ＥＲＥ）を含む。いくつかの実例において、薬物誘導性エレメント（ＴＲＥ等）は、選択されたプロモーターと組み合わせられて、薬物（ドキシサイクリン等）の存在下において転写を促進し得る。いくつかの実施形態において、薬物誘導可能プロモーターは、小分子誘導可能プロモーターである。

【０１４９】
提供されるポリヌクレオチドのうちの任意のものは、特定の種（ヒト、イヌ、ネコ、ウマ、ヒツジ、ウシなどの種等）における翻訳のために、ＣｐＧモチーフを除去する及び／またはコドンを最適化するように、修飾され得る。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、ヒトコドン使用頻度について最適化される（すなわちヒトコドンに最適化）。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、ＣｐＧモチーフを除去するように修飾されている。他の実施形態において、提供されるポリヌクレオチドは、ＣｐＧモチーフを除去するように修飾され、コドン最適化される（ヒトコドン最適化される等）。コドン最適化ならびにＣｐＧモチーフの検出及び修飾の方法は、周知である。典型的には、ポリヌクレオチド最適化は、導入遺伝子発現を促進し、導入遺伝子安定性を増加し、コードされるポリペプチドのアミノ酸配列を保存する。

【０１５０】
標的化されたエンベロープタンパク質の発現を査定するために、細胞の中へ導入される発現ベクターは、発現粒子（例えばウイルス粒子）の同定及び選択を促進するための選択可能マーカー遺伝子もしくはレポーター遺伝子のいずれかまたは両方も含有し得る。他の実施形態において、選択可能マーカーは、分離したピースのＤＮＡ上に保有され、共トランスフェクション手順において使用され得る。選択マーカー及びレポーター遺伝子の両方は、宿主細胞における発現を可能にするために適切な調節配列に隣接され得る。有用な選択マーカーは当技術分野において公知であり、例えば抗生物質耐性遺伝子（ｎｅｏ及び同種のもの等）が挙げられる。

【０１５１】
レポーター遺伝子は、トランスフェクションされた可能性のある細胞を同定するために及び調節配列の機能性を評価するために使用される。コードされるレポーター遺伝子は、容易に分析可能なタンパク質について当技術分野において周知である。概して、レポーター遺伝子は、レシピエント生物体もしくは組織において存在しないか、またはそれらによって発現されず、その発現がいくつかの容易に検出可能な特性（例えば酵素活性）によって表わされるタンパク質をコードする遺伝子である。レポーター遺伝子の発現は、ＤＮＡがレシピエント細胞の中へ導入された後に、好適な時点でアッセイされる。

【０１５２】
好適なレポーター遺伝子としては、ルシフェラーゼ、β－ガラクトシダーゼ、クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ、分泌性アルカリホスファターゼ、または緑色蛍光タンパク質遺伝子をコードする遺伝子が挙げられ得る（例えばＵｉ－Ｔｅｉ ｅｔａｌ．，２０００，ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔ．４７９：７９－８２を参照）。好適な発現系は周知であり、周知の技法を使用して調製され得るか、または商業的に得られ得る。内部の欠失コンストラクトは、唯一の内部の制限部位を使用して、または唯一でない制限部位の部分消化によって、生成され得る。次いでコンストラクトは、高レベルの所望されるポリヌクレオチド及び／またはポリペプチドの発現を提示する細胞の中へトランスフェクションされ得る。概して、レポーター遺伝子の最も高いレベルの発現を示す最小５’隣接領域を備えたコンストラクトは、プロモーターであると同定される。かかるプロモーター領域は、レポーター遺伝子へ連結され、プロモーター駆動転写を調節する能力について薬剤を評価するために使用され得る。

【０１５３】
ＣＤ８を標的化する脂質粒子
ヘニパウイルスＦタンパク質分子またはその生物学的に活性のある部分、ならびに（ｉ）ヘニパウイルスエンベロープ付着糖タンパク質Ｇ（Ｇタンパク質）またはその生物学的に活性のある部分及び（ｉｉ）単一ドメイン抗体（ｓｄＡｂ）可変ドメインまたはｓｃＦｖを含む融合タンパク質を含む、標的化されたウイルスベクター等の標的化された脂質粒子（例えばＣＤ８を標的化する）であって、単一ドメイン抗体可変ドメインまたはｓｃＦｖが、Ｇタンパク質または生物学的に活性のある部分のＣ末端へ付着され、各々が標的化されたウイルスベクターの外側表面上に露出される、前記標的化された脂質粒子も本明細

書において提供される。特定の実施形態において、提供される標的化された脂質粒子は、フソジェニック活性を呈し、当該フソジェニック活性は、標的化されたエンベロープタンパク質によって媒介され、当該エンベロープタンパク質は、標的細胞への結合を促進し、Ｇタンパク質またはその生物学的に活性のある部分、ならびに脂質粒子及び標的細胞膜の２つの内腔の合併または融合を促進することに関与するＦタンパク質またはその生物学的に活性のある部分を含有する。表７は、本開示の標的化された脂質粒子における使用のためのＧタンパク質及びＦタンパク質の非限定例を提供する。

【０１５４】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される標的化された脂質粒子（例えば標的化されたレンチウイルスベクター）は、類似のエンベロープタンパク質を取り込むがｓｄＡｂ可変ドメイン（一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ）等）以外の代替の標的化部分へ融合された参照脂質粒子（例えば参照レンチウイルスベクター）に比較して、増加またはより多い標的化されたエンベロープタンパク質の発現を有する。いくつかの実施形態において、標的化されたウイルスベクターは、トランスファープラスミド、エンベローププラスミド、及びｇａｇ－ｐｏｌプラスミドによるパッケージング細胞の共トランスフェクション後の、ウイルスベクター（例えばレンチウイルス粒子）の偽型化によって産生される。

【０１５５】

いくつかの実施形態において、発現は、参照脂質粒子（例えば参照レンチウイルスベクター）、例えば類似のエンベロープタンパク質を含有するがｓｃＦｖへ融合された参照脂質粒子に比較して、５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、１００％、１２５％、１５０％、２００％、３００％、４００％、５００％以上、またはそれを超えて増加される。いくつかの例において、発現は、参照脂質粒子（例えば参照レンチウイルスベクター）、例えば類似のエンベロープタンパク質を含有するがｓｃＦｖへ融合された参照脂質粒子に比較して、１．５倍、２倍、３倍、４倍、５倍、６倍、７倍、８倍、９倍、１０倍、１５倍、２０倍、３０倍以上、またはそれを超えて増加される。いくつかの実施形態において、発現は、フローサイトメトリー（例えばＦＡＣ）を使用して、インビトロでアッセイされ得る。いくつかの実施形態において、発現は、標的化されたウイルスベクター（例えば標的化されたレンチウイルスベクター）の表面上の標的化されたエンベロープタンパク質の数または密度として表され得る。いくつかの実施形態において、発現は、標的化されたウイルスベクター（例えば標的化されたレンチウイルスベクター）の表面上の標的化されたエンベロープタンパク質の表面発現の平均蛍光強度（ＭＦＩ）として表すされ得る。いくつかの実施形態において、発現は、標的化されたエンベロープタンパク質について表面陽性の集団中の脂質粒子（例えばレンチウイルスベクター）のパーセントとして表され得る。

【０１５６】

いくつかの実施形態において、標的化された脂質粒子（例えば標的化されたレンチウイルスベクター）の集団中で、脂質粒子の５０％または約５０％超は、標的化されたエンベロープタンパク質について表面陽性である。例えば、提供される標的化されたウイルスベクター粒子（例えば標的化されたレンチウイルスベクター）の集団中で、集団中のウイルスベクターの５５％もしくは約５５％超、６０％もしくは約６０％超、６５％もしくは約６５％超、７０％もしくは約７０％超、または７５％もしくは約７５％超は、標的化されたエンベロープタンパク質について表面陽性である。

【０１５７】

いくつかの実施形態において、形質導入等によって標的細胞（例えば形質導入された細胞）の中への導入後の標的化された脂質粒子の力価は、（類似のエンベロープタンパク質を取り込むがｓｄＡｂ可変ドメイン（一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ）等）以外の代替の標的化部分へ融合された参照脂質粒子（例えば参照レンチウイルスベクター）の同じ標的細胞の中への力価に比較して増加される。典型的には、代替の標的化部分は、標的化された脂質粒子の標的化されたエンベロープタンパク質のｓｄＡｂ可変ドメインと同じ標的分子を

認識するかまたはそれに結合する。いくつかの実施形態において、力価は、参照脂質粒子（例えば参照レンチウイルスベクター）、例えば類似のエンベロープタンパク質を含有するがｓｃＦｖへ融合された参照脂質粒子の力価に比較して、５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、１００％、１２５％、１５０％、２００％、３００％、４００％、５００％以上、またはそれを超えて増加される。いくつかの例において、力価は、参照脂質粒子（例えば参照レンチウイルスベクター）、例えば類似のエンベロープタンパク質を含有するがｓｃＦｖへ融合された参照ウイルスベクター粒子の力価に比較して、１．５倍、２倍、３倍、４倍、５倍、６倍、７倍、８倍、９倍、１０倍、１５倍、２０倍、３０倍以上、またはそれを超えて増加される。いくつかの実施形態において、標的細胞（例えば形質導入された細胞）における標的化されたウイルスベクターの力価は、1×10^{6}形質導入単位（ＴＵ）／ｍＬまたは約1×10^{6}ＴＵ／ｍＬ超である。例えば、標的細胞（例えば形質導入された細胞）における標的化されたウイルスベクターの力価は、2×10^{6}ＴＵ／ｍＬもしくは約1×10^{6}ＴＵ／ｍＬ超、3×10^{6}ＴＵ／ｍＬもしくは約3×10^{6}ＴＵ／ｍＬ超、4×10^{6}ＴＵ／ｍＬもしくは約4×10^{6}ＴＵ／ｍＬ超、5×10^{6}ＴＵ／ｍＬもしくは約5×10^{6}ＴＵ／ｍＬ超、6×10^{6}ＴＵ／ｍＬもしくは約6×10^{6}ＴＵ／ｍＬ超、7×10^{6}ＴＵ／ｍＬもしくは約7×10^{6}ＴＵ／ｍＬ超、8×10^{6}ＴＵ／ｍＬもしくは約8×10^{6}ＴＵ／ｍＬ超、9×10^{6}ＴＵ／ｍＬもしくは約9×10^{6}ＴＵ／ｍＬ超、または1×10^{7}ＴＵ／ｍＬもしくは約1×10^{7}ＴＵ／ｍＬ超である。

【０１５８】

Ａ．Ｆタンパク質

いくつかの実施形態において、標的化された脂質粒子は、１つまたは複数のフソゲン（例えばヘニパウイルスＦタンパク質）を含む。いくつかの実施形態において、標的化された脂質粒子は、外因性または過剰発現されたフソゲンを含有する。いくつかの実施形態において、フソゲンは、脂質二重層中に配置される。いくつかの実施形態において、フソゲンは、標的化された粒子の脂質二重層が膜へ融合することを促進する。いくつかの実施形態において、膜は、形質細胞膜である。

【０１５９】

いくつかの実施形態において、フソゲンは、タンパク質ベースのフソゲン、脂質ベースのフソゲン、及び化学ベースのフソゲンを含む。いくつかの実施形態において、標的化された脂質粒子は、タンパク質フソゲンを含む第１のフソゲン及び脂質フソゲンまたは化学的フソゲンを含む第２のフソゲンを含む。いくつかの実施形態において、フソゲンは、標的細胞表面上のフソゲン結合パートナーに結合する。

【０１６０】

いくつかの実施形態において、フソゲンは、疎水性融合ペプチドドメインを備えたタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、フソゲンは、ヘニパウイルスＦタンパク質分子またはその生物学的に活性のある部分を含む。いくつかの実施形態において、ヘニパウイルスＦタンパク質は、ヘンドラ（ＨｅＶ）ウイルスＦタンパク質タンパク質、ニパ（ＮｉＶ）ウイルスＦタンパク質、シーダー（Ｃｅｄａｒ）（ＣｅｄＰＶ）ウイルスＦタンパク質、モージャン（Ｍｏｊｉａｎｇ）ウイルスＦタンパク質、コウモリパラミクソウイルスＦタンパク質タンパク質、またはその生物学的に活性のある部分である。

【０１６１】

いくつかの実施形態において、Ｆタンパク質分子またはその生物学的に活性のある部分のＮ末端疎水性融合ペプチドドメインは、脂質二重層の外側に露出される。

【０１６２】

ヘニパウイルスのＦタンパク質は、シグナルペプチド（例えば配列番号５９２のアミノ酸残基１～２６に対応する）を含有するF_0前駆体としてコードされる。シグナルペプチドの切断に続いて、成熟F_0（例えば配列番号５９３）は、細胞表面へ輸送され、次いでエンドシトーシスされ、カテプシンＬによって、成熟フソジェニックサブユニットＦ１（例えば配列番号５９２のアミノ酸１１０～５４６に対応する；配列番号５９５において示

される）及びＦ２（例えば配列番号１のアミノ酸残基２７～１０９に対応する；配列番号５９４において示される）へと切断される（例えば配列番号５９２のアミノ酸１０９～１１０の間）。Ｆ１サブユニット及びＦ２サブユニットは、ジスルフィド結合によって会合され、細胞表面へ戻ってリサイクルされる。Ｆ１サブユニットは、融合を駆動するために細胞膜の中へ挿入されることが可能である、Ｆ１サブユニットの末端に所在する融合ペプチドドメイン（例えば配列番号５９２のアミノ酸１１０～１２９に対応する）を含有する。いくつかの事例において、Ｇタンパク質が標的分子と係合し、Ｆタンパク質からの解離、及び膜融合を媒介する融合ペプチドの曝露をもたらすまで、融合活性は、Ｆタンパク質とＧタンパク質との会合によって遮断される。

【０１６３】

異なるヘニパウイルス種の中でも、Ｆタンパク質の配列及び活性は、高度に保存されている。例えば、ＮｉＶウイルス及びＨｅＶウイルスのＦタンパク質は、８９％のアミノ酸配列同一性を共有する。さらに、いくつかの事例において、ヘニパウイルスＦタンパク質は、融合を誘発するために他の種からのＧタンパク質との適合性を呈する（Ｂｒａｎｄｅｌ－Ｔｒｅｔｈｅｗａｙ ｅｔ ａｌ．Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｖｉｒｏｌｏｇｙ．２０１９．９３（１３）：ｅ００５７７－１９）。提供される標的化された脂質粒子のいくつかの態様において、Ｆタンパク質は、Ｇタンパク質に対して異種である（すなわちＦタンパク質及びＧタンパク質またはそれらの生物学的に活性のある部分は、異なるヘニパウイルス種からである）。例えば、Ｆタンパク質はヘンドラウイルスからであり、Ｇタンパク質はニパウイルスからである。他の態様において、Ｆタンパク質は、ヘニパウイルスの異なる種からのＦタンパク質の領域を含有する、キメラのＦタンパク質であり得る。いくつかの実施形態において、Ｆタンパク質のアミノ酸残基の領域をヘニパウイルスの１つ種から別の種へスイッチすることは、アミノ酸挿入を含む種のＧタンパク質への融合をもたらし得る（Ｂｒａｎｄｅｌ－Ｔｒｅｔｈｅｗａｙ ｅｔ ａｌ．２０１９）。いくつかの事例において、キメラのＦタンパク質は、１つのヘニパウイルス種からの細胞外ドメインならびに異なるヘニパウイルス種からの膜貫通ドメイン及び／または細胞質ドメインを含有する。例えば、Ｆタンパク質は、ヘンドラウイルスの細胞外ドメイン及びニパウイルスの膜貫通ドメイン／細胞質ドメインを含有する。本明細書において開示されるＦタンパク質配列は、Ｎ末端シグナル配列を含む発現される配列として優先的に開示される。かかるＮ末端シグナルは、一般的には、翻訳と同時または翻訳の後に切断され、したがって、本明細書において開示されるすべてのＦタンパク質配列についての成熟タンパク質配列は、Ｎ末端シグナルの欠如としても企図される。

【０１６４】

いくつかの実施形態において、Ｆタンパク質は、配列番号５９２、５９３、６０８、６１４～６１６、もしくは６４１～６４４のうちの任意の１つによって示される配列をコードするヌクレオチド配列によってコードされるか、あるいは配列番号５９２、５９３、６０８、６１４～６１６、もしくは６４１～６４４のうちの任意の１つに少なくとも８０％もしくは約８０％、少なくとも８５％もしくは約８５％、少なくとも９０もしくは約９０％、少なくとも９１％もしくは約９１％、少なくとも９２％もしくは約９２％、少なくとも９３％もしくは約９３％、少なくとも９４％もしくは約９４％、少なくともは９５％もしくは約９５％、少なくとも９６％もしくは約９６％、少なくとも９７％もしくは約９７％、少なくとも９８％もしくは約９８％、または少なくとも９９％もしくは約９９％同一である配列を有するその機能的に活性のあるバリアントまたは生物学的に活性のある部分である。特定の実施形態において、Ｆタンパク質またはその機能的に活性のあるバリアントもしくは生物学的に活性のある部分は、ヘニパウイルスＧタンパク質（本明細書において示されるＧタンパク質等）と共同してフソジェニック活性を保持する。フソジェニック活性は、２つの膜内腔（その脂質二重層中にヘニパウイルスのＦタンパク質及びＧタンパク質が埋め込まれた標的化脂質粒子の内腔等）及び標的細胞（例えば標的化エンベロープタンパク質によって認識または結合される表面受容体または分子を含有する細胞）の細胞質の融合を増進または促進するためにヘニパウイルスＧタンパク質と共同するＦタンパク

質の活性を包含する。いくつかの実施形態において、Ｆタンパク質及びＧタンパク質は、同じヘニパウイルス種からである（例えばＮｉＶ－Ｇ及びＮｉＶ－Ｆ）。いくつかの実施形態において、Ｆタンパク質及びＧタンパク質は異なるヘニパウイルス種からである（例えばＮｉＶ－Ｇ及びＨｅＶ－Ｆ）。特定の実施形態において、機能的に活性のあるバリアントまたは生物学的に活性のある部分のＦタンパク質は、カテプシンＬによって切断される切断部位（例えば配列番号５９２のアミノ酸１０９～１１０の間の切断部位に対応する）を保持する。

【０１６５】

特定の実施形態において、Ｆタンパク質は、配列番号５９２、配列番号５９３、配列番号６０８、配列番号６１４、配列番号６１５、配列番号６１６、配列番号６４１、配列番号６４２、配列番号６４３、もしくは配列番号６４４において示されるアミノ酸の配列を有するか、またはフソジェニック活性を保持するその機能的に活性のあるバリアントもしくはその生物学的に活性のある部分である。いくつかの実施形態において、機能的に活性のあるバリアントは、配列番号５９２、配列番号５９３、配列番号６０８、配列番号６１４、配列番号６１５、配列番号６１６、配列番号６４１、配列番号６４２、配列番号６４３、または配列番号６４４　に少なくとも８０％もしくは約８０％、少なくとも８５％もしくは約８５％、少なくとも９０％もしくは約９０％、少なくとも９１％もしくは約９１％、少なくとも９２％もしくは約９２％、少なくとも９３％もしくは約９３％、少なくとも９４％もしくは約９４％、少なくとも９５％もしくは約９５％、少なくとも９６％もしくは約９６％、少なくとも９７％もしくは約９７％、少なくとも９８％もしくは約９８％、または少なくとも９９％もしくは約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、ヘニパウイルスＧタンパク質（例えばＮｉＶ－ＧまたはＨｅＶ－Ｇ）と共同してフソジェニック活性を保持する。いくつかの実施形態において、生物学的に活性のある部分は、配列番号５９２、配列番号５９３、配列番号６０８、配列番号６１４、配列番号６１５、配列番号６１６、配列番号６４１、配列番号６４２、配列番号６４３、または配列番号６４４　に少なくとも８０％もしくは約８０％、少なくとも８５％もしくは約８５％、少なくとも９０％もしくは約９０％、少なくとも９１％もしくは約９１％、少なくとも９２％もしくは約９２％、少なくとも９３％もしくは約９３％、少なくとも９４％もしくは約９４％、少なくとも９５％もしくは約９５％、９６％もしくは約９６％、少なくとも９７％もしくは約９７％、少なくとも９８％もしくは約９８％、または少なくとも９９％もしくは約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有し、ヘニパウイルスＧタンパク質（例えばＮｉＶ－ＧまたはＨｅＶ－Ｇ）と共同してフソジェニック活性を保持する。フソジェニック活性の保持への参照は、対応する野生型Ｆタンパク質（配列番号５９２、配列番号５９３、配列番号６０８、配列番号６１４、配列番号６１５、配列番号６１６、配列番号６４１、配列番号６４２、配列番号６４３、または配列番号６４４において示されるもの等）の結合のレベルまたは程度の１０％または約１０％～１５０％以上または約１５０％以上（対応する野生型Ｆタンパク質のフソジェニック活性のレベルもしくは程度の少なくとも１０％もしくは少なくとも約１０％等、対応する野生型Ｆタンパク質のフソジェニック活性のレベルもしくは程度の少なくとも１５％もしくは少なくとも約１５％等、対応する野生型Ｆタンパク質のフソジェニック活性のレベルもしくは程度の少なくとも２０％もしくは少なくとも約２０％等、対応する野生型Ｆタンパク質のフソジェニック活性のレベルもしくは程度の少なくとも２５％もしくは少なくとも約２５％等、対応する野生型Ｆタンパク質のフソジェニック活性のレベルもしくは程度の少なくとも３０％もしくは少なくとも約３０％等、対応する野生型Ｆタンパク質のフソジェニック活性のレベルもしくは程度の少なくとも３５％もしくは少なくとも約３５％等、対応する野生型Ｆタンパク質のフソジェニック活性のレベルもしくは程度の少なくとも４０％もしくは少なくとも約４０％等、対応する野生型Ｆタンパク質のフソジェニック活性のレベルもしくは程度の少なくとも４５％もしくは少なくとも約４５％等、対応する野生型Ｆタンパク質のフソジェニック活性のレベルもしくは程度の少なくとも５０％もしくは少なくとも約５０％等、対応する野生型Ｆタンパク質のフソジェニック活性のレベルもしくは程度の少なくとも５５％もし

くは少なくとも約５５％等、対応する野生型Ｆタンパク質のフソジェニック活性のレベルもしくは程度の少なくとも６０％もしくは少なくとも約６０％等、対応する野生型Ｆタンパク質のフソジェニック活性のレベルもしくは程度の少なくとも６５％もしくは少なくとも約６５％等、対応する野生型Ｆタンパク質のフソジェニック活性のレベルもしくは程度の少なくとも７０％もしくは少なくとも約７０％等、対応する野生型Ｆタンパク質のフソジェニック活性のレベルもしくは程度の少なくとも７５％もしくは少なくとも約７５％等、対応する野生型Ｆタンパク質のフソジェニック活性のレベルもしくは程度の少なくとも８０％もしくは少なくとも約８０％等、対応する野生型Ｆタンパク質のフソジェニック活性のレベルもしくは程度の少なくとも８５％もしくは少なくとも約８５％等、対応する野生型Ｆタンパク質のフソジェニック活性のレベルもしくは程度の少なくとも９０％もしくは少なくとも約９０％等、対応する野生型Ｆタンパク質のフソジェニック活性のレベルもしくは程度の少なくとも９５％もしくは少なくとも約９５％等、対応する野生型Ｆタンパク質のフソジェニック活性のレベルもしくは程度の少なくとも１００％もしくは少なくとも約１００％等、または対応する野生型Ｆタンパク質のフソジェニック活性のレベルもしくは程度の少なくとも１２０％もしくは少なくとも約１２０％等）である活性（ヘニパウイルスＧタンパク質と共同して）を包含する。

【０１６６】

いくつかの実施形態において、Ｆタンパク質は、１つまたは複数のアミノ酸突然変異（１つまたは複数のアミノ酸の挿入、欠失、置換、または短縮等）を含有する機能的に活性のある断片または生物学的に活性のある部分である、突然変異Ｆタンパク質である。いくつかの実施形態において、本明細書において記載される突然変異は、参照Ｆタンパク質に比較した、アミノ酸の挿入、アミノ酸の欠失、置換、または短縮に関連する。いくつかの実施形態において、参照Ｆタンパク質配列は、Ｆタンパク質の野生型配列またはその生物学的に活性のある部分である。いくつかの実施形態において、突然変異Ｆタンパク質またはその生物学的に活性のある部分は、野生型ヘンドラ（ＨｅＶ）ウイルスＦタンパク質タンパク質、ニパ（ＮｉＶ）ウイルスＦタンパク質、シーダー（Ｃｅｄａｒ）（ＣｅｄＰＶ）ウイルスＦタンパク質、モージャン（Ｍｏｊｉａｎｇ）ウイルスＦタンパク質、またはコウモリパラミクソウイルスＦタンパク質タンパク質の突然変異体である。いくつかの実施形態において、野生型Ｆタンパク質は、配列番号５９２、５９３、６０８、６１４～６１６、または６４１～６４４のうちの任意の１つをコードするヌクレオチドの配列によってコードされる。

【０１６７】

いくつかの実施形態において、突然変異Ｆタンパク質は、Ｎ末端及び／またはＣ末端で短縮された断片である野生型Ｆタンパク質の生物学的に活性のある部分である。いくつかの実施形態において、突然変異Ｆタンパク質またはその野生型Ｆタンパク質の生物学的に活性のある部分は、１つまたは複数のアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態において、本明細書において記載される突然変異は、形質導入効率を改善し得る。いくつかの実施形態において、本明細書において記載される突然変異は、フソジェニック能力を増加させ得る。例示的な突然変異としては、記載された任意のものが挙げられ、例えばＫｈｅｔａｗａｔ ａｎｄ Ｂｒｏｄｅｒ ２０１０ Ｖｉｒｏｌｏｇｙ Ｊｏｕｒｎａｌ ７：３１２；Ｗｉｔｔｉｎｇ ｅｔ ａｌ．２０１３ Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒａｐｙ ２０：９９７－１００５；公開国際特許出願第ＷＯ／２０１３／１４８３２７号を参照されたい。

【０１６８】

いくつかの実施形態において、突然変異Ｆタンパク質は、短縮された生物学的に活性のある部分であり、野生型Ｆタンパク質（配列番号５９２、５９３、６０８、または６１４～６１６のうちの任意の１つにおいて示されるＦタンパク質をコードするヌクレオチドの配列によってコードされる野生型Ｆタンパク質等）のＣ末端でまたはその付近で最大２０の連続したアミノ酸残基を欠如する。いくつかの実施形態において、突然変異Ｆタンパク質は短縮され、野生型Ｆタンパク質のＣ末端で最大１９の連続したアミノ酸（最大１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、６、５、４、３、２、

または１つの連続したアミノ酸（複数可）等）を欠如する。

【０１６９】

いくつかの実施形態において、Ｆタンパク質またはその機能的に活性のあるバリアントもしくは生物学的に活性のある部分は、Ｆ１サブユニットまたはそのフソジェニック部分を含む。いくつかの実施形態において、Ｆ１サブユニットは、Ｆ０前駆体のタンパク質分解的に切断された部分である。いくつかの実施形態において、Ｆ０前駆体は、不活性である。いくつかの実施形態において、Ｆ０前駆体の切断は、ジスルフィドで連結されたＦ１＋Ｆ２ヘテロ二量体を形成する。いくつかの実施形態において、切断は、融合ペプチドを露出し、成熟Ｆタンパク質を産生する。いくつかの実施形態において、切断は、単一の塩基性残基でまたはその付近で起こる。いくつかの実施形態において、切断は、ＮｉＶ－Ｆタンパク質のアルギニン１０９で起こる。いくつかの実施形態において、切断は、ヘンドラウイルスＦタンパク質のリジン１０９で起こる。

【０１７０】

いくつかの実施形態において、Ｆタンパク質は、野生型ニパウイルスＦ（ＮｉＶ－Ｆ）タンパク質であるか、またはその機能的に活性のあるバリアントもしくは生物学的に活性のあるポーテイオン（ｐｏｒｔｅｉｏｎ）である。いくつかの実施形態において、Ｆ０前駆体は、配列番号５９２において示される配列をコードするヌクレオチドの配列によってコードされる。コード核酸は、配列ＭＶＶＩＬＤＫＲＣＹ　ＣＮＬＬＩＬＩＬＭＩ　ＳＥＣＳＶＧ（配列番号６２４）または別のシグナルペプチド配列を有するシグナルペプチド配列をコードし得る。いくつかの実施形態において、Ｆタンパク質は、配列番号５９３において示される配列を有する。いくつかの例において、Ｆタンパク質は、配列番号５９５において示される配列を含むＦ１サブユニット及び配列番号５９４において示される配列を含むＦ２サブユニットへと切断される。

【０１７１】

いくつかの実施形態において、Ｆタンパク質は、配列番号５９２において示される配列をコードするヌクレオチドの配列によってコードされるＮｉＶ－Ｆタンパク質であるか、あるいは配列番号５９２に少なくとも８０％もしくは約８０％、少なくとも８１％もしくは約８１％、少なくとも８２％もしくは約８２％、少なくとも８３％もしくは約８３％、少なくとも８４％もしくは約８４％、少なくとも８５％もしくは約８５％、少なくとも８６％もしくは約８６％、少なくとも８７％もしくは約８７％、少なくとも８８％もしくは約８８％、少なくとも８９％もしくは約８９％、少なくとも９０％もしくは約９０％、少なくとも９１％もしくは約９１％、少なくとも９２％もしくは約９２％、少なくとも９３％もしくは約９３％、少なくとも９４％もしくは約９４％、少なくとも９５％もしくは約９５％、少なくとも９６％もしくは約９６％、少なくとも９７％もしくは約９７％、少なくとも９８％もしくは約９８％、または少なくとも９９％もしくは約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するその機能的に活性のあるバリアントまたは生物学的に活性のある部分である。いくつかの実施形態において、ＮｉＶ－Ｆタンパク質は、配列番号５９３において示される配列を有するか、あるいは配列番号５９３に少なくとも８０％もしくは約８０％、少なくとも８１％もしくは約８１％、少なくとも８２％もしくは約８２％、少なくとも８３％もしくは約８３％、少なくとも８４％もしくは約８４％、少なくとも８５％もしくは約８５％、少なくとも８６％もしくは約８６％、少なくとも８７％もしくは約８７％、少なくとも８８％もしくは約８８％、少なくとも８９％もしくは約８９％、少なくとも９０％もしくは約９０％、少なくとも９１％もしくは約９１％、少なくとも９２％もしくは約９２％、少なくとも９３％もしくは約９３％、少なくとも９４％もしくは約９４％、少なくとも９５％もしくは約９５％、少なくとも９６％もしくは約９６％、少なくとも９７％もしくは約９７％、少なくとも９８％もしくは約９８％、または少なくとも９９％もしくは約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するその機能的に活性のあるバリアントまたは生物学的に活性のある部分である。特定の実施形態において、Ｆタンパク質または機能的に活性のあるバリアントもしくは生物学的に活性のある部分は、カテプシンＬによって切断される切断部位（例えば配列番号５９２のアミノ酸１０９～１

１０の間の切断部位に対応する）を保持する。

【０１７２】

いくつかの実施形態において、Ｆタンパク質またはその機能的に活性のあるバリアントもしくは生物学的に活性のある部分は、配列番号５９５において示される配列を有するＦ１サブユニット、あるいは配列番号５９５に少なくとも８０％もしくは約８０％、少なくとも８１％もしくは約８１％、少なくとも８２％もしくは約８２％、少なくとも８３％もしくは約８３％、少なくとも８４％もしくは約８４％、少なくとも８５％もしくは約８５％、少なくとも８６％もしくは約８６％、少なくとも８７％もしくは約８７％、少なくとも８８％もしくは約８８％、少なくとも８９％もしくは約８９％、少なくとも９０％もしくは約９０％、少なくとも９１％もしくは約９１％、少なくとも９２％もしくは約９２％、少なくとも９３％もしくは約９３％、少なくとも９４％もしくは約９４％、少なくとも９５％もしくは約９５％、少なくとも９６％もしくは約９６％、少なくとも９７％もしくは約９７％、少なくとも９８％もしくは約９８％、または少なくとも９９％もしくは約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【０１７３】

いくつかの実施形態において、Ｆタンパク質またはその機能的に活性のあるバリアントもしくは生物学的に活性のある部分は、配列番号５９４において示される配列を有するＦ２サブユニット、あるいは配列番号５９４に少なくとも８０％もしくは約８０％、少なくとも８１％もしくは約８１％、少なくとも８２％もしくは約８２％、少なくとも８３％もしくは約８３％、少なくとも８４％もしくは約８４％、少なくとも８５％もしくは約８５％、少なくとも８６％もしくは約８６％、少なくとも８７％もしくは約８７％、少なくとも８８％もしくは約８８％、少なくとも８９％もしくは約８９％、少なくとも９０％もしくは約９０％、少なくとも９１％もしくは約９１％、少なくとも９２％もしくは約９２％、少なくとも９３％もしくは約９３％、少なくとも９４％もしくは約９４％、少なくとも９５％もしくは約９５％、少なくとも９６％もしくは約９６％、少なくとも９７％もしくは約９７％、少なくとも９８％もしくは約９８％、または少なくとも９９％もしくは約９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【０１７４】

いくつかの実施形態において、Ｆタンパク質は、短縮されたその生物学的に活性のある部分であり、野生型ＮｉＶ－Ｆタンパク質（例えば配列番号５９３で示される）のＣ末端でまたはその付近で最大２０の連続したアミノ酸残基を欠如する、突然変異ＮｉＶ－Ｆタンパク質である。いくつかの実施形態において、突然変異ＮｉＶ－Ｆタンパク質は、配列番号５９６において示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態において、突然変異ＮｉＶ－Ｆタンパク質は、配列番号５９６に少なくとも８０％もしくは約８０％、少なくとも８５％もしくは約８５％、少なくとも９０％もしくは約９０％、少なくとも９１％もしくは約９１％、少なくとも９２％もしくは約９２％、少なくとも９３％もしくは約９３％、少なくとも９４％もしくは約９４％、少なくとも９５％もしくは約９５％、少なくとも９６％もしくは約９６％、少なくとも９７％もしくは約９７％、少なくとも９８％もしくは約９８％、または少なくとも９９％もしくは約９９％の配列同一性を有する配列を有する。いくつかの実施形態において、突然変異Ｆタンパク質は、配列番号５９７において配列を示すＦ１タンパク質を含有する。いくつかの実施形態において、突然変異Ｆタンパク質は、配列番号５９７に少なくとも８０％もしくは約８０％、少なくとも８５％もしくは約８５％、少なくとも９０％もしくは約９０％、少なくとも９１％もしくは約９１％、少なくとも９２％もしくは約９２％、少なくとも９３％もしくは約９３％、少なくとも９４％もしくは約９４％、少なくとも９５％もしくは約９５％、少なくとも９６％もしくは約９６％、少なくとも９７％もしくは約９７％、少なくとも９８％もしくは約９８％、または少なくとも９９％もしくは約９９％の配列同一性を有する配列を有する。

【０１７５】

いくつかの実施形態において、Ｆタンパク質は、野生型ＮｉＶ－Ｆタンパク質（配列番号５９３）のＣ末端でまたはその付近で２０アミノ酸の短縮；及びＮ結合型糖鎖付加部位

での点突然変異を含むその生物学的に活性のある部分である突然変異ＮｉＶ－Ｆタンパク質である。いくつかの実施形態において、突然変異ＮｉＶ－Ｆタンパク質は、配列番号５９８において示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態において、突然変異ＮｉＶ－Ｆタンパク質は、配列番号５９８に少なくとも８０％もしくは約８０％、少なくとも８５％もしくは約８５％、少なくとも９０％もしくは約９０％、少なくとも９１％もしくは約９１％、少なくとも９２％もしくは約９２％、少なくとも９３％もしくは約９３％、少なくとも９４％もしくは約９４％、少なくとも９５％もしくは約９５％、少なくとも９６％もしくは約９６％、少なくとも９７％もしくは約９７％、少なくとも９８％もしくは約９８％、または少なくとも９９％もしくは約９９％の配列同一性を有する配列を有する。

【０１７６】

いくつかの実施形態において、Ｆタンパク質は、野生型ＮｉＶ－Ｆタンパク質（配列番号５９３）のＣ末端でまたはその付近で２２アミノ酸の短縮を含むその生物学的に活性のある部分である突然変異ＮｉＶ－Ｆタンパク質である。いくつかの実施形態において、ＮｉＶ－Ｆタンパク質は、配列番号５９９において示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態において、ＮｉＶ－Ｆタンパク質は、配列番号５９９に少なくとも８０％もしくは約８０％、少なくとも８５％もしくは約８５％、少なくとも９０％もしくは約９０％、少なくとも９１％もしくは約９１％、少なくとも９２％もしくは約９２％、少なくとも９３％もしくは約９３％、少なくとも９４％もしくは約９４％、少なくとも９５％もしくは約９５％、少なくとも９６％もしくは約９６％、少なくとも９７％もしくは約９７％、少なくとも９８％もしくは約９８％、または少なくとも９９％もしくは約９９％の配列同一性を備えた配列を有する。いくつかの実施形態において、ＮｉＶ－Ｆタンパク質は、配列番号１０９２において示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態において、ＮｉＶ－Ｆタンパク質は、配列番号１０９２に少なくとも８０％もしくは約８０％、少なくとも８５％もしくは約８５％、少なくとも９０％もしくは約９０％、少なくとも９１％もしくは約９１％、少なくとも９２％もしくは約９２％、少なくとも９３％もしくは約９３％、少なくとも９４％もしくは約９４％、少なくとも９５％もしくは約９５％、少なくとも９６％もしくは約９６％、少なくとも９７％もしくは約９７％、少なくとも９８％もしくは約９８％、または少なくとも９９％もしくは約９９％の配列同一性を備えた配列を有する。いくつかの実施形態において、ＮｉＶ－Ｆタンパク質は、配列番号１０９３において示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態において、ＮｉＶ－Ｆタンパク質は、配列番号１０９３に少なくとも８０％もしくは約８０％、少なくとも８５％もしくは約８５％、少なくとも９０％もしくは約９０％、少なくとも９１％もしくは約９１％、少なくとも９２％もしくは約９２％、少なくとも９３％もしくは約９３％、少なくとも９４％もしくは約９４％、少なくとも９５％もしくは約９５％、少なくとも９６％もしくは約９６％、少なくとも９７％もしくは約９７％、少なくとも９８％もしくは約９８％、または少なくとも９９％もしくは約９９％の配列同一性を備えた配列を有する。特定の実施形態において、バリアントＦタンパク質は、配列番号６１３において示されるアミノ酸の配列を有する突然変異Ｎｉｖ－Ｆタンパク質である。いくつかの実施形態において、ＮｉＶ－Ｆタンパク質は、配列番号６１３に少なくとも８０％もしくは約８０％、少なくとも８５％もしくは約８５％、少なくとも９０％もしくは約９０％、少なくとも９１％もしくは約９１％、少なくとも９２％もしくは約９２％、少なくとも９３％もしくは約９３％、少なくとも９４％もしくは約９４％、少なくとも９５％もしくは約９５％、少なくとも９６％もしくは約９６％、少なくとも９７％もしくは約９７％、少なくとも９８％もしくは約９８％、または少なくとも９９％もしくは約９９％の配列同一性を備えた配列を有する。

【０１７７】

Ｂ．脂質二重層

いくつかの実施形態において、標的化された脂質粒子は、内腔または空洞を包囲する両親媒性脂質の天然に由来する二重層を含む。いくつかの実施形態において、標的化された脂質粒子は、最外表面として脂質二重層を含む。いくつかの実施形態において、脂質二重

層は、内腔を包囲する。いくつかの実施形態において、内腔は、水性である。いくつかの実施形態において、内腔は、脂質二重層の内部上の親水性頭部基と接触する。いくつかの実施形態において、内腔は、細胞質ゾルである。いくつかの実施形態において、細胞質ゾルは、ソース細胞中に存在する細胞構成要素を含有する。いくつかの実施形態において、細胞質ゾルは、ソース細胞中に存在する細胞構成要素を含有しない。いくつかの実施形態において、内腔は、空洞である。いくつかの実施形態において、空洞は、水性環境を含有する。いくつかの実施形態において、空洞は、水性環境を含有しない。

【０１７８】

いくつかの態様において、脂質二重層は、脂質含有粒子を産生するプロセスの間のソース細胞に由来する。いくつかの実施形態において、脂質二重層は、脂質二重層が産生される細胞の膜構成要素（例えばリン脂質、膜タンパク質など）を含む。いくつかの実施形態において、脂質二重層は、脂質二重層が産生される細胞において見出される構成要素（例えば溶質、タンパク質、核酸など）を含む細胞質ゾルを含むが、細胞の構成要素のすべてを含むわけではない（例えばそれは核を欠如する）。いくつかの実施形態において、脂質二重層は、エクソソーム様であると判断される。脂質粒子はサイズが変動し、いくつかの実例において、３０～３００ｎｍ、３０～１５０ｎｍ等の範囲であり、４０～１００ｎｍを包含する直径を有する。

【０１７９】

いくつかの実施形態において、脂質二重層はウイルスエンベロープである。いくつかの実施形態において、ウイルスエンベロープは、ソース細胞から得られる。いくつかの実施形態において、ウイルスエンベロープは、ソース細胞原形質膜からのウイルスカプシドによって得られる。いくつかの実施形態において、脂質二重層は、宿主細胞の原形質膜以外の膜から得られる。いくつかの実施形態において、ウイルスエンベロープ脂質二重層は、ウイルスタンパク質（ウイルス糖タンパク質を包含する）と共に埋め込まれる。他の態様において、脂質二重層は、合成脂質複合体を包含する。いくつかの実施形態において、合成脂質複合体は、リポソームである。いくつかの実施形態において、脂質粒子は、リン脂質二重層膜及び内側の水性媒質によって特徴付けられる小胞構造である。いくつかの実施形態において、脂質二重層は、水性媒質によって分離される複数の脂質層を有する。いくつかの実施形態において、脂質二重層は、リン脂質が過剰量の水溶液中で懸濁される場合に自発的に形成される。いくつかの例において、脂質構成要素は、閉鎖された構造の形成の前に自己再構成を起こし、脂質二重層の間で水及び溶解された溶質をトラップする。

【０１８０】

いくつかの実施形態において、標的化されたエンベロープタンパク質及びフソゲン（上で記載される任意のもの等、ソース細胞に対して外因性または過剰発現された任意のものを包含する）は、脂質二重層中に配置される。

【０１８１】

いくつかの実施形態において、標的化された脂質粒子は、複数の異なる型の脂質を含む。いくつかの実施形態において、脂質は、両親媒性脂質である。いくつかの実施形態において、両親媒性脂質は、リン脂質である。いくつかの実施形態において、リン脂質は、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール、及びホスファチジルセリンを含む。いくつかの実施形態において、脂質は、リン脂質（ホスホコリン及びホスホイノシトール等）を含む。いくつかの実施形態において、脂質は、ＤＭＰＣ、ＤＯＰＣ、及びＤＳＰＣを含む。

【０１８２】

いくつかの実施形態において、二重層は、同じ型または異なる型の１つまたは複数の脂質から構成され得る。いくつかの実施形態において、ソース細胞は、ＣＨＯ細胞、ＢＨＫ細胞、ＭＤＣＫ細胞、Ｃ３Ｈ　１０Ｔ１／２細胞、ＦＬＹ細胞、Ψ－２細胞、ＢＯＳＣ　２３細胞、ＰＡ３１７細胞、ＷＥＨＩ細胞、ＣＯＳ細胞、ＢＳＣ　１細胞、ＢＳＣ　４０細胞、ＢＭＴ　１０細胞、ＶＥＲＯ細胞、Ｗ１３８細胞、ＭＲＣ５細胞、Ａ５４９細胞、ＨＴ１０８０細胞、２９３細胞、２９３Ｔ細胞、Ｂ－５０細胞、３Ｔ３細胞、ＮＩＨ３Ｔ

３細胞、ＨｅｐＧ２細胞、Ｓａｏｓ－２細胞、Ｈｕｈ７細胞、ＨｅＬａ細胞、Ｗ１６３細胞、２１１細胞、及び２１１Ａ細胞から選択される細胞を含む。

【０１８３】

Ｃ．外因性因子

いくつかの実施形態において、標的化された脂質粒子は、ソース細胞に対して外来性である因子（「カーゴ」または「ペイロード」としても本明細書において称される）をさらに含む。いくつかの実施形態において、外因性因子は、小分子、タンパク質、または核酸（例えばＤＮＡ、染色体（例えばヒト人工染色体）、ＲＮＡ（例えばｍＲＮＡまたはｍｉＲＮＡ））である。いくつかの実施形態において、外因性因子またはカーゴは、細胞質タンパク質をコードする。いくつかの実施形態において、外因性因子またはカーゴは、膜タンパク質を含むかまたはコードする。いくつかの実施形態において、外因性因子またはカーゴは、治療剤を含む。いくつかの実施形態において、治療剤は、タンパク質（例えば酵素、膜貫通タンパク質、受容体、抗体）；核酸（例えばＤＮＡ、染色体（例えばヒト人工染色体）、ＲＮＡ、ｍＲＮＡ、ｓｉＲＮＡ、ｍｉＲＮＡ）；または小分子のうちの１つまたは複数から選ばれる。

【０１８４】

いくつかの実施形態において、外因性因子は、少なくとも１０、２０、５０、１００、２００、５００、１，０００、２，０００、５，０００、１０，０００、２０，０００、５０，０００、１００，０００、２００，０００、５００，０００、１，０００，０００、５，０００，０００、１０，０００，０００、５０，０００，０００、１００，０００，０００、５００，０００，０００、もしくは１，０００，０００，０００コピーで、またはそれら以下で存在する。いくつかの実施形態において、標的化された脂質粒子は、例えばｓｉＲＮＡまたは遺伝子編集酵素によるソース細胞（例えば哺乳動物ソース細胞）の処理に起因して、１つまたは複数の内因性分子、例えばタンパク質または核酸（例えばいくつかの実施形態においてソース細胞に対して内因性であり、いくつかの実施形態において標的細胞に対して内因性でである）のレベルの変更（例えば増加または減少）を有する。いくつかの実施形態において、内因性分子は、少なくとも１０、２０、５０、１００、２００、５００、１，０００、２，０００、５，０００、１０，０００、２０，０００、５０，０００、１００，０００、２００，０００、５００，０００、１，０００，０００、５，０００，０００、１０，０００，０００、５０，０００，０００、１００，０００，０００、５００，０００，０００、もしくは１，０００，０００，０００コピーで、またはそれら以下で存在する。いくつかの実施形態において、内因性分子（例えばＲＮＡまたはタンパク質）は、ソース細胞におけるその濃度よりも、少なくとも１、２、３、４、５、１０、２０、５０、１００、５００、10^3、5.0×10^3、10^4、5.0×10^4、10^5、5.0×10^5、10^6、5.0×10^6、1.0×10^7、5.0×10^7、または1.0×10^8超の濃度で存在する。

【０１８５】

いくつかの実施形態において、内因性分子（例えばＲＮＡまたはタンパク質）は、ソース細胞におけるその濃度よりも、少なくとも１、２、３、４、５、１０、２０、５０、１００、５００、10^3、5.0×10^3、10^4、5.0×10^4、10^5、5.0×10^5、10^6、5.0×10^6、1.0×10^7、5.0×10^7、または1.0×10^8未満の濃度で存在する。いくつかの実施形態において、標的化された脂質粒子（例えば標的化されたウイルスベクター）は、標的化された脂質粒子によって含まれるカーゴ（例えば治療剤、例えば外因性治療剤）の少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％を標的細胞へ送達する。いくつかの実施形態において、標的細胞（複数可）と融合する標的化された脂質粒子は、標的細胞（複数可）と融合する標的化された脂質粒子によって含まれるカーゴ（例えば治療剤、例えば外因性治療剤）の平均で少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％を標的細胞へ送達する。いくつかの実施形態において、標的化さ

れた脂質粒子組成物は、標的化された脂質粒子組成物によって含まれるカーゴ（例えば治療剤、例えば外因性治療剤）の少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％を標的組織へ送達する。

【０１８６】

いくつかの実施形態において、外因性因子またはカーゴは、標的化された脂質粒子が由来する細胞において天然に発現されない。いくつかの実施形態において、外因性因子またはカーゴは、ウイルスベクターが由来する細胞において天然に発現される。いくつかの実施形態において、外因性因子またはカーゴは、ウイルスベクターが由来する細胞における発現（例えばトランスフェクション、形質導入、またはエレクトロポレーションを介して導入されたＤＮＡまたはｍＲＮＡからの発現）を介して標的化された脂質粒子の中へロードされる。いくつかの実施形態において、外因性因子またはカーゴは、ゲノムの中へ組み込まれるかまたはエピソームとして維持されるＤＮＡから発現される。いくつかの実施形態において、外因性因子またはカーゴの発現は、構成的である。いくつかの実施形態において、外因性因子またはカーゴの発現は、誘導される。いくつかの実施形態において、外因性因子またはカーゴの発現は、標的化された脂質粒子の生成の直前に誘導される。いくつかの実施形態において、外因性因子またはカーゴの発現は、フソゲンの発現と同時に誘導される。

【０１８７】

いくつかの実施形態において、外因性因子またはカーゴは、ウイルスベクター自体の中へ、またはウイルスベクターが由来する細胞の中へのエレクトロポレーションを介してウイルスベクターの中へロードされる。いくつかの実施形態において、外因性因子またはカーゴは、ウイルスベクター自体の中へ、またはウイルスベクターが由来する細胞の中へのトランスフェクション（例えばカーゴをコードするＤＮＡまたはｍＲＮＡの）を介してウイルスベクターの中へロードされる。いくつかの実施形態において、外因性因子またはカーゴとしては、１つまたは複数の核酸配列、１つまたは複数のポリペプチド、核酸配列及び／またはポリペプチドの組み合わせ、１つまたは複数の細胞内小器官、ならびに任意のそれらの組み合わせが挙げられ得る。いくつかの実施形態において、外因性因子またはカーゴとしては、１つまたは複数の細胞構成要素が挙げられ得る。いくつかの実施形態において、外因性因子またはカーゴとしては、１つまたは複数の細胞質構成要素及び／または核構成要素が挙げられる。

【０１８８】

いくつかの実施形態において、外因性因子またはカーゴとしては、核酸、例えばＤＮＡ、ｎＤＮＡ（核ＤＮＡ）、ｍｔＤＮＡ（ミトコンドリアＤＮＡ）、タンパク質コーディングＤＮＡ、遺伝子、オペロン、染色体、ゲノム、トランスポゾン、レトロトランスポゾン、ウイルスゲノム、イントロン、エクソン、修飾されたＤＮＡ、ｍＲＮＡ（メッセンジャーＲＮＡ）、ｔＲＮＡ（トランスファーＲＮＡ）、修飾されたＲＮＡ、マイクロＲＮＡ、ｓｉＲＮＡ（低分子干渉ＲＮＡ）、ｔｍＲＮＡ（トランスファーメッセンジャーＲＮＡ）、ｒＲＮＡ（リボソームＲＮＡ）、ｍｔＲＮＡ（ミトコンドリアＲＮＡ）、ｓｎＲＮＡ（核内低分子ＲＮＡ）、核小体低分子ＲＮＡ（ｓｎｏＲＮＡ）、ＳｍＹ　ＲＮＡ（ｍＲＮＡトランスス－プライシングＲＮＡ）、ｇＲＮＡ（ガイドＲＮＡ）、ＴＥＲＣ（テロメラーゼＲＮＡ構成要素）、ａＲＮＡ（アンチセンスＲＮＡ）、ｃｉｓ－ＮＡＴ（ｃｉｓ－天然アンチセンス転写物）、クリスパーＲＮＡ（ｃｒＲＮＡ）、ＩｎｃＲＮＡ（長鎖ノンコーディングＲＮＡ）、ｐｉＲＮＡ（ｐｉｗｉ相互作用ＲＮＡ）、ｓｈＲＮＡ（短鎖ヘアピンＲＮＡ）、ｔａｓｉＲＮＡ（トランス作用ｓｉＲＮＡ）、ｅＲＮＡ（エンハンサーＲＮＡ）、サテライトＲＮＡ、ｐｃＲＮＡ（タンパク質コーディングＲＮＡ）、ｄｓＲＮＡ（二本鎖ＲＮＡ）、ＲＮＡｉ（干渉ＲＮＡ）、リプログラミングＲＮＡ、ｃｉｒｃＲＮＡ（環状ＲＮＡ）、アプタマー、及び任意のそれらの組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態において、核酸は、野生型核酸である。いくつかの実施形態において、核酸は、突然変異核酸である。いくつかの実施形態において、核酸は、複数の核酸配列の融合物または

キメラである。

【０１８９】

いくつかの実施形態において、外因性因子またはカーゴとしては、核酸が挙げられ得る。例えば、外因性因子またはカーゴは、内因性タンパク質の発現を促進するＲＮＡ、、または内因性タンパク質のタンパク質発現を阻害するｓｉＲＮＡもしくはｍｉＲＮＡを含み得る。例えば、内因性タンパク質は、標的細胞における構造または機能を調節し得る。いくつかの実施形態において、カーゴとしては、標的細胞における構造または機能を調節する操作されたタンパク質をコードする核酸が挙げられ得る。いくつかの実施形態において、外因性因子またはカーゴは、標的細胞における構造または機能を調節する転写活性化物質を標的化する核酸である。

【０１９０】

いくつかの実施形態において、外因性因子またはカーゴとしては、ポリペプチド、例えば、酵素、構造ポリペプチド、シグナリングポリペプチド、調節ポリペプチド、輸送ポリペプチド、感覚ポリペプチド、運動ポリペプチド、防御ポリペプチド、貯蔵ポリペプチド、転写因子、抗体、サイトカイン、ホルモン、異化ポリペプチド、同化ポリペプチド、タンパク質分解ポリペプチド、代謝ポリペプチド、キナーゼ、トランスフェラーゼ、加水分解酵素、リアーゼ、イソメラーゼ、リガーゼ、酵素モジュレーターポリペプチド、タンパク質結合ポリペプチド、脂質結合ポリペプチド、膜融合ポリペプチド、細胞分化ポリペプチド、エピジェネティックポリペプチド、細胞死ポリペプチド、核輸送ポリペプチド、核酸結合ポリペプチド、リプログラミングポリペプチド、ＤＮＡ編集ポリペプチド、ＤＮＡ修復ポリペプチド、ＤＮＡ組み換えポリペプチド、トランスポゼースポリペプチド、ＤＮＡ組み込みポリペプチド、標的化されたエンドヌクレアーゼ（例えばジンクフィンガーヌクレアーゼ、転写活性化因子様ヌクレアーゼ（ＴＡＬＥＮ）、ｃａｓ９、及びそのホモログ）、リコンビナーゼ、及び任意のそれらの組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態において、タンパク質は、細胞においてタンパク質を分解のために標的化する。いくつかの実施形態において、タンパク質は、タンパク質のプロテアソームへの局在によって細胞においてタンパク質を分解のために標的化する。いくつかの実施形態において、タンパク質は、野生型タンパク質である。いくつかの実施形態において、タンパク質は、突然変異体タンパク質である。いくつかの実施形態において、タンパク質は、融合タンパク質またはキメラタンパク質である。

【０１９１】

いくつかの実施形態において、外因性因子またはカーゴとしては、小分子、例えばイオン（例えばCa^{2+}、Cl^{-}、Fe^{2+}）、炭水化物、脂質、活性酸素種、活性窒素種、イソプレノイド、シグナリング分子、ヘム、ポリペプチドコファクター、電子受容性化合物、電子供与性化合物、代謝物質、リガンド、及び任意のそれらの組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態において、小分子は、細胞において標的と相互作用する薬品である。いくつかの実施形態において、小分子は、細胞においてタンパク質を分解のために標的化する。いくつかの実施形態において、小分子は、タンパク質のプロテアソームへの局在によって細胞においてタンパク質を分解のために標的化する。いくつかの実施形態において、その小分子は、タンパク質分解標的化キメラ分子（ＰＲＯＴＡＣ）である。

【０１９２】

いくつかの実施形態において、外因性因子またはカーゴとしては、タンパク質、核酸、または代謝物質（例えば複数のポリペプチド、複数の核酸、複数の小分子）の混合物；核酸、ポリペプチド、及び小分子の組み合わせ；リボヌクレオタンパク質複合体（例えばＣａｓ９－ｇＲＮＡ複合体）；複数の転写因子、複数のエピジェネティック因子、リプログラミング因子（例えばＯｃｔ４、Ｓｏｘ２、ｃＭｙｃ、及びＫｌｆ４）；複数の調節ＲＮＡ；ならびに任意のそれらの組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態において、外因性因子またはカーゴとしては、１つまたは複数の細胞内小器官、例えばコンドリソーム、ミトコンドリア、リソソーム、核、細胞膜、細胞質、小胞体、リボソーム、液胞、エンドソーム、スプライセオソーム、ポリメラーゼ、カプシド、アクロソーム、オートファゴ

ソーム、中心小体、グリコソーム、グリオキシソーム、ハイドロジェノソーム、メラノソーム、マイトソーム、筋原線維、刺胞、ペルオキシソーム、プロテアソーム、小胞、ストレス顆粒、細胞内小器官のネットワーク、及び任意のそれらの組み合わせが挙げられる。

【０１９３】

いくつかの実施形態において、外因性因子は、治療剤または診断用薬剤をコードする。いくつかの実施形態において、治療剤は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）またはＴ細胞受容体（ＴＣＲ）である。いくつかの実施形態において、ＣＡＲは、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、またはＢＣＭＡから選択される腫瘍抗原を標的化する。別の実施形態において、ＣＡＲは、Ｔ細胞抗原受容体複合体ζ鎖（例えばＣＤ３ζ）の細胞内シグナリングドメインを含むように操作される。好ましい実施形態において、細胞内ドメインは、ＣＤ１３７（４－１ＢＢ）シグナリングドメイン、ＣＤ２８シグナリングドメイン、及びＣＤ３ζシグナリングドメインから選択される。

【０１９４】

Ｄ．ウイルスに由来する標的化された脂質粒子を生成する方法

ウイルスに由来する標的化された脂質粒子（レトロウイルスまたはレンチウイルスに由来するものを包含するウイルス粒子またはウイルス様粒子等）が本明細書において提供される。いくつかの実施形態において、標的化された脂質粒子の両親媒性脂質の二重層は、ウイルスエンベロープであるかまたはそれを含む。いくつかの実施形態において、標的化された脂質粒子の両親媒性脂質の二重層は、産生細胞に由来する脂質であるかまたはそれを含む。いくつかの実施形態において、ウイルスエンベロープは、フソゲン（例えばウイルスに内因性のフソゲンまたは偽型化されたフソゲン）を含み得る。いくつかの実施形態において、標的化された脂質粒子状物質の内腔または空洞は、ウイルス核酸（例えばレトロウイルス核酸、例えばレンチウイルス核酸）を含む。いくつかの実施形態において、ウイルス核酸は、ウイルスゲノムであり得る。いくつかの実施形態において、標的化された脂質粒子は、例えばその空洞または内腔中で１つまたは複数のウイルスの非構造タンパク質をさらに含む。いくつかの実施形態において、標的化された脂質粒子は、ウイルス様粒子（ＶＬＰ）であるかまたはそれを含む。いくつかの実施形態において、ＶＬＰは、エンベロープを含まない。いくつかの実施形態において、ＶＬＰは、エンベロープを含む。

【０１９５】

いくつかの実施形態において、ウイルス粒子またはウイルス様粒子（レトロウイルスまたはレトロウイルス様粒子等）は、Ｇａｇポリタンパク質、ポリメラーゼ（例えばＰｏｌ）、インテグラーゼ（ＩＮ、例えば機能的バリアントまたは非機能的バリアント）、プロテアーゼ（ＰＲ）、及びフソゲンのうちの１つまたは複数を含む。いくつかの実施形態において、標的化された脂質粒子は、Ｒｅｖをさらに含む。いくつかの実施形態において、前述のタンパク質のうちの１つまたは複数は、レトロウイルスゲノム中でコードされ、いくつかの実施形態において、前述のタンパク質のうちの１つまたは複数は、例えばヘルパー細胞、ヘルパーウイルス、またはヘルパープラスミドによってトランスで提供される。いくつかの実施形態において、標的化された脂質粒子核酸（例えばレトロウイルス核酸）は、以下の核酸配列：５’ＬＴＲ（例えばＵ５を含み、機能的Ｕ３ドメインを欠如する）、Ψパッケージングエレメント（Ψ）、ペイロード遺伝子へ作動可能に連結されたセントラルポリプリントラクト（ｃＰＰＴ）プロモーター、ペイロード遺伝子（オープンリーディングフレームの前にイントロンを任意選択で含む）、ポリＡ尾部配列、ＷＰＲＥ、及び３’ＬＴＲ（例えばＵ５を含み、機能的Ｕ３を欠如する）のうちの１つまたは複数を含む。いくつかの実施形態において、標的化された脂質粒子核酸は、１つまたは複数インスレーターエレメントをさらに含む。いくつかの実施形態において、認識部位は、ポリＡ尾部配列とＷＰＲＥとの間に位置する。

【０１９６】

いくつかの実施形態において、標的化された脂質粒子は、カプシドへと自己集合するウイルスタンパク質によって形成された超分子複合体を含む。いくつかの実施形態において、標的化された脂質粒子は、ウイルスカプシドに由来するウイルス粒子またはウイルス様

粒子である。いくつかの実施形態において、標的化された脂質粒子は、ウイルスヌクレオカプシドに由来するウイルス粒子またはウイルス様粒子である。いくつかの実施形態において、標的化された脂質粒子は、核酸をパッケージングする特性を保持するヌクレオカプシド由来タンパク質を含む。いくつかの実施形態において、ウイルス粒子またはウイルス様粒子は、ウイルス構造糖タンパクのみを含む。いくつかの実施形態において、標的化された脂質粒子は、ウイルスゲノムを含有しない。

【０１９７】

いくつかの実施形態において、標的化された脂質粒子は、発現プロセスの間に宿主細胞からの核酸をパッケージングする。いくつかの実施形態において、核酸は、ウイルス複製に関与する遺伝子をコードしない。特定の実施形態において、標的化された脂質粒子は、ウイルス様粒子（例えばレンチウイルス様粒子等の複製欠損のレトロウイルス様粒子）である。

【０１９８】

いくつかの事例において、標的化された脂質粒子は、野生型感染性ウイルスとは形態学的に識別不可能なウイルス粒子である。いくつかの実施形態において、ウイルス粒子は、ウイルスプロテオーム全体を抗原として提示する。いくつかの実施形態において、ウイルス粒子は、プロテオームの一部分のみを抗原として提示する。

【０１９９】

いくつかの実施形態において、ウイルス粒子またはウイルス様粒子は、Ｐａｒａｍｙｘｏｖｉｒｉｄａｅ科内のウイルスからのタンパク質（例えばエンベロープタンパク質）を利用して産生される。いくつかの実施形態において、Ｐａｒａｍｙｘｏｖｉｒｉｄａｅ科は、Ｈｅｎｉｐａｖｉｒｕｓ属内のメンバーを含む。いくつかの実施形態において、ヘニパウイルスは、ヘンドラウイルス（ＨｅＶ）またはニパウイルス（ＮｉＶ）であるかまたはそれらを含む。特定の実施形態において、ウイルス粒子またはウイルス様粒子は、標的化されたエンベロープタンパク質及びフソゲンを取り込む。

【０２００】

いくつかの実施形態において、ウイルス粒子またはウイルス様粒子は、細菌、哺乳動物細胞株、昆虫細胞株、酵母、及び植物細胞を包含する複数の細胞培養系において産生され得る。

【０２０１】

使用され得る好適な細胞株としては、例えばＣＨＯ細胞、ＢＨＫ細胞、ＭＤＣＫ細胞、Ｃ３Ｈ　１０Ｔ１／２細胞、ＦＬＹ細胞、Ψ－２細胞、ＢＯＳＣ　２３細胞、ＰＡ３１７細胞、ＷＥＨＩ細胞、ＣＯＳ細胞、ＢＳＣ　１細胞、ＢＳＣ　４０細胞、ＢＭＴ　１０細胞、ＶＥＲＯ細胞、Ｗ１３８細胞、ＭＲＣ５細胞、Ａ５４９細胞、ＨＴ１０８０細胞、２９３細胞、２９３Ｔ細胞、Ｂ－５０細胞、３Ｔ３細胞、ＮＩＨ３Ｔ３細胞、ＨｅｐＧ２細胞、Ｓａｏｓ－２細胞、Ｈｕｈ７細胞、ＨｅＬａ細胞、Ｗ１６３細胞、２１１細胞、２１１Ａ細胞、ならびにカニクイザル（ｃｙｎｏ）細胞株及びＭａｃａｃａ　ｎｅｍｅｓｔｒｉｎａ細胞株から選択される細胞が挙げられる。複数の実施形態において、パッケージング細胞は、２９３細胞、２９３Ｔ細胞、またはＡ５４９細胞である。

【０２０２】

いくつかの実施形態において、ソース細胞株としては、組み換えレトロウイルス粒子を産生することができる細胞株が挙げられ、当該細胞株は、プロデューサー細胞株及びパッケージングシグナルを含むトランスファーベクターコンストラクトを含む。ウイルスストック溶液を調製する方法は、例えばＹ．Ｓｏｎｅｏｋａ　ｅｔ　ａｌ．（１９９５）Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．２３：６２８－６３３、及びＮ．Ｒ．Ｌａｎｄａｕ　ｅｔ　ａｌ．（１９９２）Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．６６：５１１０－５１１３（それらは、参照することによって本明細書に援用される）によって説明される。

【０２０３】

いくつかの実施形態において、ウイルス粒子またはウイルス様粒子のアセンブリは、コアタンパク質が、ウイルスゲノム内のユニークなカプシド形成配列（例えばステムループ

構造を備えたＵＴＲ）へ結合することによって開始される。いくつかの実施形態において、コアとカプシド形成配列との相互作用は、オリゴマー化を促進する。

【０２０４】

いくつかの実施形態において、標的化された脂質粒子は、ウイルスＲＮＡを欠くかまたは欠如する配列を含むウイルス様粒子である。いくつかの実施形態において、かかる粒子は、配列からウイルスＲＮＡを除去または排除した結果であり得る。いくつかの実施形態において、これは、Ｇａｇ上の内因性パッケージングシグナル結合部位を使用することによって達成され得る。いくつかの実施形態において、内因性パッケージングシグナル結合部位は、Ｐｏｌ上にある。いくつかの実施形態において、送達されるＲＮＡは、同族のパッケージングシグナルを含有するだろう。いくつかの実施形態において、送達されるＲＮＡ上に所在する異種の結合ドメイン（それはＧａｇに対して異種である）、及びＧａｇまたはＰｏｌ上に所在する同族の結合部位は、送達されるＲＮＡのパッケージングを確実にするために使用され得る。いくつかの実施形態において、異種配列は、非ウイルス性であり得るか、またはウイルス性であり得、この事例において、同じウイルスまたは異なるウイルスに由来し得る。いくつかの実施形態において、ベクター粒子は、治療用ＲＮＡを送達するために使用され得、この事例において、機能的なインテグラーゼ及び／または逆転写酵素は、要求されない。いくつかの実施形態において、ベクター粒子は、関心のある治療用遺伝子を送達するために使用され得、この事例において、典型的にはＰｏｌは含まれる。いくつかの実施形態において、レトロウイルス核酸は、５’ロモーター（例えばパッケージングされたＲＮＡ全体の発現を制御する）、５’ＬＴＲ（例えばＲ（ポリアデニル化尾部シグナル）及び／またはＵ５（プライマー活性化シグナルを含む）を含む）、プライマー結合部位、Ψパッケージングシグナル、核外輸送のためのＲＲＥエレメント、導入遺伝子発現を制御するための導入遺伝子のすぐ上流のプロモーター、導入遺伝子（または他の外因性因子エレメント）、ポリプリントラクト、及び３’ＬＴＲ（例えば突然変異させたＵ３、Ｒ、及びＵ５を含む）のうちの１つまたは複数（例えばすべて）を含む。いくつかの実施形態において、レトロウイルス核酸は、ｃＰＰＴ、ＷＰＲＥ、及び／または、インスレーターエレメントのうちの１つまたは複数をさらに含む。

【０２０５】

レトロウイルスは、典型的には、そのゲノムＲＮＡを直鎖状二本鎖ＤＮＡコピーへと逆転写することによって複製し、後続して、そのゲノムＤＮＡを宿主ゲノムの中へ共有結合で組み込む。特定の実施形態における使用に好適な例示的なレトロウイルスとしては、モロニーマウス白血病ウイルス（Ｍ－ＭｕＬＶ）、モロニーマウス肉腫ウイルス（ＭｏＭＳＶ）、ハーベイマウス肉腫ウイルス（ＨａＭｕＳＶ）、マウス乳癌ウイルス（ＭｕＭＴＶ）、テナガザル白血病ウイルス（ＧａＬＶ）、ネコ白血病ウイルス（ＦＬＶ）、スプマウイルス、フレンドマウス白血病ウイルス、マウス幹細胞ウイルス（ＭＳＣＶ）、ラウス肉腫ウイルス（ＲＳＶ）、及び他のレンチウイルスが挙げられるがこれらに限定されない。

【０２０６】

いくつかの実施形態において、レトロウイルスは、Ｇａｍｍａｒｅｔｒｏｖｉｒｕｓ属である。いくつかの実施形態において、レトロウイルスは、Ｅｐｓｉｌｏｎｒｅｔｒｏｖｉｒｕｓ属である。いくつかの実施形態において、レトロウイルスは、Ａｌｐｈａｒｅｔｒｏｖｉｒｕｓ属である。いくつかの実施形態において、レトロウイルスは、Ｂｅｔａｒｅｔｒｏｖｉｒｕｓ属である。いくつかの実施形態において、レトロウイルスは、Ｄｅｌｔａｒｅｔｒｏｖｉｒｕｓ属である。いくつかの実施形態において、レトロウイルスは、Ｌｅｎｔｉｖｉｒｕｓ属である。いくつかの実施形態において、レトロウイルスは、Ｓｐｕｍａｒｅｔｒｏｖｉｒｕｓ属である。いくつかの実施形態において、レトロウイルスは、内因性レトロウイルスである。

【０２０７】

例示的なレンチウイルスは、ＨＩＶ（ヒト免疫不全ウイルス；ＨＩＶ　１型及びＨＩＶ２型が挙げられる）；ビスナ－マエディウイルス（ＶＭＶ）ウイルス；ヤギ関節炎脳炎ウイルス（ＣＡＥＶ）；ウマ感染性貧血ウイルス（ＥＩＡＶ）；ネコ免疫不全ウイルス（Ｆ

ＩＶ）；ウシ免疫不全ウイルス（ＢＩＶ）；及びサル免疫不全ウイルス（ＳＩＶ）が挙げられるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態において、ＨＩＶベースのベクター骨格（すなわちＨＩＶシス作用配列エレメント）が使用される。

【０２０８】

いくつかの実施形態において、本明細書におけるベクターは、別の核酸分子を移行または輸送することが可能な核酸分子である。移行される核酸は、概して、ベクター核酸分子へ連結される（例えばその中へ挿入される）。ベクターは、細胞中で自律的複製を指令する配列を含み得るか、または宿主細胞ＤＮＡの中への組み込みを可能にするのに十分な配列を含み得る。有用なベクターとしては、例えばプラスミド（例えばＤＮＡプラスミドまたはＲＮＡプラスミド）、トランスポゾン、コスミド、細菌人工染色体及びウイルスベクターが挙げられる。有用なウイルスベクターとしては、例えば複製欠損性のレトロウイルス及びレンチウイルスが挙げられる。

【０２０９】

いくつかの実施形態において、ウイルスベクターは、典型的には核酸分子の移行または細胞のゲノムの中への組み込みもしくは核酸移行を媒介するウイルス粒子への組み込みを促進するウイルス由来の核酸エレメントを含む核酸分子（例えばトランスファープラスミド）を含む。ウイルス粒子は、典型的には、様々なウイルス構成要素、及び時には宿主細胞構成要素も、そして核酸（複数可）を含むだろう。いくつかの実施形態において、ウイルスベクターは、例えば核酸を細胞の中へ移行させることを可能にするウイルスもしくはウイルス粒子、または移行される核酸（例えばネイキッドＤＮＡとして）を含む。いくつかの実施形態において、ウイルスベクター及びトランスファープラスミドは、主としてウイルスに由来する構造的エレメント及び／または機能的遺伝子エレメントを含む。レトロウイルスベクターは、主としてレトロウイルスに由来する構造的エレメント及び機能的遺伝子エレメントまたはそれらの部分を含有するウイルスベクターまたはプラスミドを含み得る。レンチウイルスベクターは、主としてレンチウイルスに由来するＬＴＲを含む構造的エレメント及び機能的遺伝子エレメントまたはそれらの部分を含有するウイルスベクターまたはプラスミドを含み得る。

【０２１０】

複数の実施形態において、レンチウイルスベクター（例えばレンチウイルス発現ベクター）は、レンチウイルストランスファープラスミド（例えばネイキッドＤＮＡとして）または感染性レンチウイルス粒子を含み得る。エレメント（クローニング部位、プロモーター、調節エレメント、異種核酸等）に関して、これらのエレメントの配列が、レンチウイルス粒子中でＲＮＡ形態で存在し得ること、及びＤＮＡプラスミド中でＤＮＡ形態で存在し得ることが理解されるべきである。

【０２１１】

いくつかの実施形態において、本明細書において記載されるベクターにおいて、対応する野生型ウイルスに比較して、複製に寄与するかまたは複製に必須の１つまたは複数タンパク質コーディング領域の少なくとも一部は、非存在であり得る。いくつかの実施形態において、ウイルスベクターは、複製欠損性である。いくつかの実施形態において、ベクターは、標的の非分裂宿主細胞を形質導入すること及び／または宿主ゲノムの中へそのゲノムを組み込むことが可能である。

【０２１２】

いくつかの実施形態において、異なる細胞は、特定のコドンの使用頻度が異なる。いくつかの実施形態において、このコドンバイアスは、細胞型における特定のｔＲＮＡの相対存在量のバイアスに対応する。いくつかの実施形態において、配列中のコドンを変更して、対応するｔＲＮＡの相対存在量と一致させるようにそれらを調整することによって、発現を増加させることは可能である。いくつかの実施形態において、対応するｔＲＮＡが、特定の細胞型において稀であることが知られているコドンを意図的に選ぶことによって、発現を減少させることは可能である。いくつかの実施形態において、追加の翻訳制御の程度は利用可能である。コドン最適化の追加の記載は、例えばＷＯ９９／４１３９７（その

全体を参照することによって本明細書に援用される）において見出される。

【０２１３】

パッケージングベクター／ヘルパーベクターの使用有りまたは無しでの、レトロウイルスベクター（及び特にレンチウイルスベクター）の生成のための従来の技法は、当業者に公知であり、本開示に従う標的化された脂質粒子を生成するために使用され得る（例えばＤｅｒｓｅ ａｎｄ Ｎｅｗｂｏｌｄ １９９３ Ｖｉｒｏｌｏｇｙ １９４：５３０－６；Ｍａｕｒｙ ｅｔ ａｌ．１９９４ Ｖｉｒｏｌｏｇｙ ２００：６３２－４２；Ｗａｎｉｓｃｈ ｅｔ ａｌ．２００９．Ｍｏｌ Ｔｈｅｒ．１７９８：１３１６－１３３２；Ｍａｒｔａｒａｎｏ ｅｔ ａｌ．１９９４ Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．６８：３１０２－１１；Ｎａｌｄｉｎｉ ｅｔ ａｌ．，（１９９６ａ、１９９６ｂ、及び１９９８）；Ｚｕｆｆｅｒｅｙ ｅｔ ａｌ．，１９９９，Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．，７３：２８８６；Ｈｕａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．，５：３８６４；Ｌｉｕ ｅｔ ａｌ．，１９９５，Ｇｅｎｅｓ Ｄｅｖ．，９：１７６６；Ｃｕｌｌｅｎ ｅｔ ａｌ．，１９９１．Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．６５：１０５３；及びＣｕｌｌｅｎ ｅｔ ａｌ．，１９９１．Ｃｅｌｌ ５８：４２３；Ｄｕｌｌ ｅｔ ａｌ．，１９９８、米国特許第６，０１３，５１６号；及び同第５，９９４，１３６号；ＰＣＴ特許出願ＷＯ９９／１５６８３、ＷＯ９８／１７８１５、ＷＯ ９９／３２６４６、及びＷＯ ０１／７９５１８を参照）。当技術分野において公知のパッケージングベクター及びプロデューサー細胞に関連する従来の技法も、本開示に従って使用され得る（例えばＹａｏ ｅｔ ａｌ，１９９８；Ｊｏｎｅｓ ｅｔ ａｌ，２００５を参照）。

【０２１４】

天然に由来する膜を含む標的化された脂質粒子が本明細書において提供される。いくつかの実施形態において、天然に由来する膜は、細胞または組織から調製される膜小胞を含む。いくつかの実施形態において、標的化された脂質粒子は、細胞から得ることが可能な小胞を含む。いくつかの実施形態において、標的化された脂質粒子は、微小胞、エクソソーム、膜包囲小体（ｍｅｍｂｒａｎｅ ｅｎｃｌｏｓｅｄ ｂｏｄｙ）、アポトーシス小体（アポトーシス細胞から）、粒子（例えば血小板に由来し得る）、エクトソーム（血清中の例えば好中球及び単球に由来可能）、プロスタソーム（前立腺癌細胞から得ることが可能）、またはカルディオソーム（心臓細胞に由来可能）を含む。

【０２１５】

いくつかの実施形態において、ソース細胞は、内皮細胞、線維芽細胞、血液細胞（例えばマクロファージ、好中球、顆粒球、白血球）、幹細胞（例えば間充織幹細胞、臍帯幹細胞、骨髄幹細胞、造血幹細胞、人工多能性幹細胞、例えば対象の細胞に由来する人工多能性幹細胞）、胚性幹細胞（例えば胚卵黄嚢、胎盤、臍帯、胎児皮膚、青年皮膚、血液、骨髄、脂肪組織、赤血球産生組織、造血組織からの幹細胞）、筋芽細胞、実質細胞（例えば肝細胞）、肺胞細胞、ニューロン（例えば網膜神経細胞）、前駆細胞（例えば網膜前駆細胞、骨髄芽球、骨髄前駆細胞、胸腺細胞、減数母細胞、巨核芽球、前巨核芽球（ｐｒｏｍｅｇａｋａｒｙｏｂｌａｓｔ）、メラニン芽細胞、リンパ芽球、骨髄前駆細胞、正赤芽球、または血管芽細胞）、祖先細胞（例えば心臓祖先細胞、衛星細胞、放射状グリア細胞、骨髄間質細胞、膵臓祖先細胞、内皮祖先細胞、芽細胞）、、または不死化細胞（例えばＨｅＥａ細胞、ＨＥＫ２９３細胞、ＨＦＦ－１細胞、ＭＲＣ－５細胞、ＷＩ－３８細胞、ＩＭＲ ９０細胞、ＩＭＲ ９１細胞、ＰＥＲ．Ｃ６細胞、ＨＴ－１０８０細胞、またはＢＪ細胞）である。いくつかの実施形態において、ソース細胞は、２９３細胞、ＨＥＫ細胞、ヒト内皮細胞、またはヒト上皮細胞、単球、マクロファージ、樹状細胞、もしくは幹細胞以外である。

【０２１６】

いくつかの実施形態において、標的化された脂質粒子は、＜１、１～１．１、１．０５～１．１５、１．１～１．２、１．１５～１．２５、１．２～１．３、１．２５～１．３５、または＞１．３５ｇ／ｍｌの密度を有する。いくつかの実施形態において、標的化された脂質粒子組成物は、タンパク質質量で０．０１％、０．０５％、０．１％、０．５％

、１％、１．５％、２％、２．５％、３％、４％、５％、もしくは１０％未満のソース細胞、または０．０１％、０．０５％、０．１％、０．５％、１％、１．５％、２％、２．５％、３％、４％、５％、もしくは１０％未満の機能的な核を有する細胞を含む。

【０２１７】

複数の実施形態において、標的化された脂質粒子は、ソース細胞のサイズの約０．０１％、０．０５％、０．１％、０．５％、１％、２％、３％、４％、５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％未満であるサイズを有するか、または標的化された脂質粒子の集団は、ソース細胞のサイズの約０．０１％、０．０５％、０．１％、０．５％、１％、２％、３％、４％、５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％未満である平均サイズを有する。

【０２１８】

いくつかの実施形態において、標的化された脂質粒子は、細胞外小胞（例えば内部空間を包囲し、それが由来する細胞よりも小さな直径を有する膜を含む細胞由来小胞）を含む。複数の実施形態において、細胞外小胞は、２０ｎｍ～１０００ｎｍの直径を有する。複数の実施形態において、標的化された脂質粒子は、アポトーシス小体、細胞の断片、直接的または間接的なマニピュレーションによる細胞に由来する小胞、小胞化細胞内小器官、及び生細胞によって産生された小胞（例えば直接的な原形質膜出芽または後期エンドソームと原形質膜との融合によって）を含む。複数の実施形態において、細胞外小胞は、生きているもしくは死んだ生物体、外植された組織もしくは器官、または培養された細胞に由来する。

【０２１９】

複数の実施形態において、標的化された脂質粒子は、ナノ小胞（例えば内部空間を包囲し、直接的または間接的なマニピュレーションによって細胞から生成される膜を含む前記細胞由来の小さな（例えば直径２０～２５０ｎｍまたは直径３０～１５０ｎｍの）小胞）を含む。ナノ小胞の産生は、いくつかの実例において、ソース細胞の破壊をもたらし得る。ナノ小胞は、脂質または脂肪酸及びポリペプチドを含み得る。

【０２２０】

複数の実施形態において、標的化された脂質粒子は、エクソソームを含む。複数の実施形態において、エクソソームは、内部空間を包囲し、直接的な原形質膜出芽または後期エンドソームと原形質膜との融合によって細胞から生成される膜を含む前記細胞由来の小さな（例えば直径２０～３００ｎｍまたは直径４０～２００ｎｍの）小胞である。複数の実施形態において、エクソソームの産生は、ソース細胞の破壊をもたらさない。複数の実施形態において、エクソソームは、脂質または脂肪酸及びポリペプチドを含む。

【０２２１】

いくつかの実施形態において、標的化された脂質粒子は、免疫修飾剤の発現の増加をもたらす遺伝子修飾のあるソース細胞に由来する。いくつかの実施形態において、免疫抑制剤は、細胞の外部表面上にある。いくつかの実施形態において、免疫抑制剤は、標的化された脂質粒子の外部表面の中へ取り込まれる。いくつかの実施形態において、標的化された脂質粒子は、共有結合または非共有結合によって固体粒子の表面へ付着された免疫修飾剤を含む。

【０２２２】

ａ．細胞由来粒子の生成

いくつかの実施形態において、標的化された脂質粒子は、エクソソーム、微小胞、膜小胞、細胞外膜小胞、原形質膜小胞、巨大原形質膜小胞、アポトーシス小体、ミト粒子、ピレノサイト、リソソーム、または他の膜包囲小胞の出芽の誘導によって生成される。

【０２２３】

いくつかの実施形態において、標的化された脂質粒子は、細胞除核の誘導によって生成される。除核は、遺伝的方法、化学的方法（例えばアクチノマイシンＤを使用する、Ｂａｙｏｎａ－Ｂａｆａｌｕｙｅｔ ａｌ．，“Ａ ｃｈｅｍｉｃａｌ ｅｎｕｃｌｅａｔｉｏｎ ｍｅｔｈｏｄ ｆｏｒ ｔｈｅ ｔｒａｎｓｆｅｒ ｏｆ ｍｉｔｏｃｈｏｎｄｒ

ｉａｌ ＤＮＡ ｔｏ ρ° ｃｅｌｌｓ”Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２００３ Ａｕｇ １５；３１（１６）：ｅ９８を参照）、もしくは機械的方法（例えば圧搾または吸引、Ｌｅｅ ｅｔ ａｌ．，“Ａ ｃｏｍｐａｒａｔｉｖｅ ｓｔｕｄｙ ｏｎ ｔｈｅ ｅｆｆｉｃｉｅｎｃｙ ｏｆ ｔｗｏ ｅｎｕｃｌｅａｔｉｏｎ ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ ｐｉｇ ｓｏｍａｔｉｃ ｃｅｌｌ ｎｕｃｌｅａｒ ｔｒａｎｓｆｅｒ：ｅｆｆｅｃｔｓ ｏｆ ｔｈｅ ｓｑｕｅｅｚｉｎｇ ａｎｄ ｔｈｅ ａｓｐｉｒａｔｉｏｎ ｍｅｔｈｏｄｓ．”Ａｎｉｍ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２００８；１９（２）：７１－９を参照）等のアッセイ、またはそれらの組み合わせを使用して、遂行され得る。

【０２２４】

いくつかの実施形態において、標的化された脂質粒子は、細胞断片化の誘導によって生成される。いくつかの実施形態において、細胞断片化は、以下の：化学的方法、機械的方法（例えば遠心分離（例えば超遠心または密度遠心分離）、凍結融解、または超音波処理）、またはそれらの組み合わせが挙げられるがこれらに限定されない方法を使用して遂行され得る。

【０２２５】

いくつかの実施形態において、標的化された脂質粒子は、微小胞である。いくつかの実施形態において、微小胞の直径は、約１００ｎｍ～約２０００ｎｍである。いくつかの実施形態において、標的化された脂質粒子は、細胞ゴーストを含む。いくつかの実施形態において、小胞は、原形質膜小胞（例えば巨大原形質膜小胞）である。

【０２２６】

いくつかの実施形態において、標的化された脂質粒子の特徴は、参照細胞への比較によって記載される。複数の実施形態において、参照細胞は、ソース細胞である。複数の実施形態において、参照細胞は、ＨｅＬａ細胞、ＨＥＫ２９３細胞、ＨＦＦ－１細胞、ＭＲＣ－５細胞、ＷＩ－３８細胞、ＩＭＲ９０細胞、ＩＭＲ９１細胞、ＰＥＲ．Ｃ６細胞、ＨＴ－１０８０細胞、またはＢＪ細胞である。いくつかの実施形態において、例えば標的化された脂質粒子が作製された後に、標的化された脂質粒子を作製するのに使用されたソース細胞が試験のために入手可能でない場合に、標的化された脂質粒子の集団の特徴は、参照細胞の集団（例えばソース細胞の集団、またはＨｅＬａ細胞、ＨＥＫ２９３細胞、ＨＦＦ－１細胞、ＭＲＣ－５細胞、ＷＩ－３８細胞、ＩＭＲ９０細胞、ＩＭＲ９１細胞、ＰＥＲ．Ｃ６細胞、ＨＴ－１０８０細胞、もしくはＢＪ細胞の集団）への比較によって記載される。

【０２２７】

医薬組成物

本開示は、いくつかの態様において、本明細書において記載される標的化された脂質粒子（例えば標的化されたウイルスベクター）組成物及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物も提供する。医薬組成物は、記載される標的化されたウイルスベクターのうちの任意のものを含み得る。

【０２２８】

いくつかの実施形態において、標的化されたウイルスベクターは、薬学的または適正製造規範（ＧＭＰ）の基準を満たす。いくつかの実施形態において、標的化されたウイルスベクターは、適正製造規範（ＧＭＰ）に従って作製される。いくつかの実施形態において、標的化されたウイルスベクターは、病原体レベルが既定の参照値未満である（例えば病原体が実質的にない）。いくつかの実施形態において、標的化されたウイルスベクターは、汚染物質レベルが既定の参照値未満である（例えば汚染物質が実質的にない）。いくつかの実施形態において、標的化されたウイルスベクターは、低免疫原性を有する。

【０２２９】

いくつかの実施形態において、本開示の方法を実践する医薬組成物の使用が本明細書において提供される。かかる医薬組成物は、対象への投与に好適な形態での本開示の少なくとも１つの標的化された脂質粒子からなり得るか、または医薬組成物は、本開示の少なくとも１つの標的化された脂質粒子、及び１つもしくは複数の薬学的に許容される担体、１

つもしくは複数の追加の成分、もしくはこれらのいくつかの組み合わせを含み得る。

【０２３０】

いくつかの実施形態において、本開示の医薬組成物中の標的化された脂質粒子、薬学的に許容される担体、及び任意の追加の成分の相対量は、治療される対象の同一性、サイズ、及び条件に依存して、ならびに組成物が投与される経路にさらに依存して、変動するだろう。いくつかの実施形態において、組成物は、０．１％～１００％（ｗ／ｗ）の本開示の標的化された脂質粒子を含み得る。

【０２３１】

いくつかの実施形態において、本開示の方法において有用な医薬組成物は、静脈内投与、腫瘍内投与、経口投与、直腸投与、膣投与、非経口投与、局所投与、肺投与、鼻内投与、バッカル投与、眼投与、または別の投与経路のために好適に開発され得る。いくつかの実施形態において、本開示の方法内の有用な組成物は、哺乳動物の皮膚、膣、または他の組織へ直接的に投与され得る。いくつかの実施形態において、製剤としては、リポソーム調製物、本開示の標的化された脂質粒子を含有する再シーリングされた赤血球、及び免疫学ベースの製剤が挙げられる。いくつかの実施形態において、投与経路は、当業者に容易に明らかであり、治療されている疾患の型及び重症度、治療されている動物またはヒトの対象の型及び年齢、ならびに同種のものを包含する任意の数の因子に依存するだろう。

【０２３２】

いくつかの実施形態において、本明細書において記載される医薬組成物の製剤は、薬理学の技術分野において公知であるかまたは今後開発される任意の方法によって調製され得る。いくつかの実施形態において、調製方法は、本開示の標的化された脂質粒子を担体または１つもしくは複数の他の補助成分と一緒にし、次いで必要であるかまたは所望されるならば、産物を所望される単回用量単位または複数回用量単位へと、成形またはパッケージングするステップを含む。

【０２３３】

いくつかの実施形態において、「単位用量」は、本開示の標的化された脂質粒子の既定量を含む不連続量の医薬組成物である。いくつかの実施形態において、量は、概して、対象へ投与される投薬量、またはかかる投薬量の好都合な分数（例えばかかる投薬量の２分の１または３分の１等）に等しい。いくつかの実施形態において、単位投薬形態は、単回の１日用量または複数回の１日用量のうちの１つ（例えば１日あたり約１～４回以上）のためであり得る。いくつかの実施形態において、複数回の１日用量が使用される場合に、単位投薬形態は、各々の用量について同じであり得るかまたは異なり得る。

【０２３４】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される医薬組成物の記載は、主にヒトへの倫理的投与に好適な医薬組成物へ向けられるが、概して、かかる組成物がすべて種類の動物への投与に好適であることは当業者によって理解されるであろう。いくつかの実施形態において、ヒトへの投与に好適な医薬組成物を、様々な動物への投与に好適な組成物にするために修飾することはよく理解されており、通常の技能の獣医薬理学者は、たとえあるにしても通常の実験だけにより、かかる修飾をデザインし遂行し得る。いくつかの実施形態において、本開示の医薬組成物の投与が企図される対象としては、ヒト及び他の霊長動物、哺乳動物（ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ネコ、及びイヌ等の商業関連の哺乳動物を包含する）が挙げられる。

【０２３５】

任意の実施形態のうちのいくつかにおいて、本開示の組成物は、１つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤または担体を使用して製剤化される。一実施形態において、本開示の医薬組成物は、治療有効量の本開示の標的化された脂質粒子及び薬学的に許容される担体を含む。いくつかの実施形態において、有用な薬学的に許容される担体としては、グリセロール、水、食塩水、エタノール、及び他の薬学的に許容される塩溶液（リン酸塩及び有機酸の塩等）が挙げられるがこれらに限定されない。これら及び他の薬学的に許容される担体の例は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃ

ｅｓ（１９９１，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ Ｃｏ．，Ｎｅｗ Ｊｅｒｓｅｙ）中で記載される。

【０２３６】

いくつかの実施形態において、担体は、例えば水、エタノール、ポリオール（例えばグリセロール、プロピレングリコール、及び液体ポリエチレングリコール、ならびに同種のもの）、好適なそれらの混合物、及び植物油を含有する、溶媒または分散媒であり得る。いくつかの実施形態において、適切な流動性は、例えばコーティング（レシチン等）の使用によって、分散物の事例では要求される粒子サイズの維持によって、及び界面活性剤の使用によって、維持され得る。いくつかの実施形態において、微生物の作用の防止は、様々な抗菌剤及び抗真菌剤（例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサール、及び同種のもの）によって達成され得る。いくつかの実施形態において、組成物中に等張剤（例えば糖、塩化ナトリウム、またはマンニトール及びソルビトール等の多価アルコール）を含むことが好ましい。いくつかの実施形態において、注射可能な組成物の長期吸収は、吸収を遅延させる薬剤（例えばモノステアリン酸アルミニウムまたはゼラチン）を組成物中に含めることによって成し遂げられ得る。一実施形態において、薬学的に許容される担体は、ＤＭＳＯ単独ではない。

【０２３７】

いくつかの実施形態において、製剤は、経口投与、膣投与、非経口投与、鼻投与、静脈内投与、皮下投与、腸投与、または当該技術分野で公知の任意の他の好適な投与モードに好適な従来の賦形剤（すなわち薬学的に許容される有機担体物質または無機担体物質）との混和物中で用いられ得る。いくつかの実施形態において、薬学的調製物は滅菌され、所望されるならば、補助剤（例えば潤滑剤、防腐物質、安定化物質、湿潤剤、乳化物質、浸透圧緩衝に影響するための塩、着色料、香味料、及び／または芳香物質、ならびに同種のもの）と混合され得る。いくつかの実施形態において、薬学的調製物は、他の活性剤（例えば他の鎮痛剤）とも組み合わせられ得る。

【０２３８】

いくつかの実施形態において、「追加の成分」としては、以下の：賦形剤；界面活性剤；分散剤；不活性希釈物質；造粒剤及び崩壊剤；結合剤；滑沢剤；甘味剤；香味剤；着色剤；防腐物質；生理学的に分解可能な組成物（ゼラチン等）；水性のビヒクル及び溶媒；油性のビヒクル及び溶媒；懸濁化剤；分散剤または湿潤剤；乳化剤、粘滑物質；バッファー；塩；増粘剤；充填物質；乳化剤；抗酸化物質；抗生物質；抗真菌剤；安定化剤；ならびに薬学的に許容されるポリマー材料または疎水性材料のうちの１つまたは複数が挙げられるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態において、本開示の医薬組成物中に含まれ得る「追加の成分」は、当技術分野において公知であり、例えばＧｅｎａｒｏ，ｅｄ．（１９８５，Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．）（参照することによって本明細書に援用される）中で記載される。

【０２３９】

いくつかの実施形態において、本開示の組成物は、組成物の全重量で約０．００５％～２．０％の防腐物質を含み得る。いくつかの実施形態において、防腐物質は、環境における汚染物質への曝露の事例において、腐敗を予防するために使用される。いくつかの実施形態において、本開示に従う有用な防腐物質の例としては、ベンジルアルコール、ソルビン酸、パラベン、イミド尿素、及びそれらの組み合わせからなる群から選択されるものが挙げられたがこれらに限定されない。いくつかの実施形態において、特に好ましい防腐物質は、約０．５％～２．０％のベンジルアルコールへ及び０．０５％～０．５％のソルビン酸の組み合わせである。

【０２４０】

いくつかの実施形態において、液体懸濁物は、水性ビヒクルまたは油性ビヒクル中での本開示の標的化された脂質粒子の懸濁物を達成するために、従来の方法を使用して調製され得る。いくつかの実施形態において、水性ビヒクルとしては、例えば水及び等張食塩水

が挙げられる。いくつかの実施形態において、油性ビヒクルとしては、例えばアーモンド油、油状エステル、エチルアルコール、植物油（落花生油、オリーブ油、ゴマ油、またはココナッツ油等）、分画された植物油、及び鉱物油（流動パラフィン等）が挙げられる。いくつかの実施形態において、液体懸濁物は、１つまたは複数の追加の成分をさらに含んでもよく、懸濁化剤、分散剤または湿潤剤、乳化剤、粘滑物質、防腐物質、バッファー、塩、香味料、着色剤、及び甘味剤が挙げられるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態において、油性懸濁物は、増粘剤をさらに含み得る。いくつかの実施形態において、懸濁化剤としては、ソルビトールシロップ、水素化食用脂、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム、アカシアゴム、及びセルロース誘導体（カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等）が挙げられるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態において、分散剤または湿潤剤としては、天然に存在するフォスファチド（レシチン等）、アルキレンオキシドと脂肪酸との、長鎖脂肪族アルコールとの、脂肪酸及びヘキシトールから誘導された部分エステルとの、または脂肪酸及びヘキシトール無水物から誘導された部分エステルとの縮合生成物（例えばそれぞれ、ステアリン酸ポリオキシエチレン、ヘプタデカエチレンオキシセタノール、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトール、及びモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン）が挙げられるがこれらに限定されない。公知の乳化剤としては、レシチン及びアカシアが挙げられるがこれらに限定されない。公知の防腐物質としては、メチル－パラ－ヒドロキシベンゾエート、エチル－パラ－ヒドロキシベンゾエート、またはｎ－プロピル－パラ－ヒドロキシベンゾエート、アスコルビン酸、及びソルビン酸が挙げられるがこれらに限定されない。公知の甘味剤としては、例えばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、スクロース、及びサッカリンが挙げられる。油性懸濁物のための公知の増粘剤としては、例えばミツロウ、固形パラフィン、及びセチルアルコールが挙げられる。

【０２４１】

いくつかの実施形態において、水性溶媒または油性溶媒中での本開示の標的化された脂質粒子の溶液は、液体懸濁物と実質的に同じ様式で調製され得るが、主な違いは、本開示の標的化された脂質粒子が、溶媒中で懸濁されるのではなく、溶解されることである。本明細書において使用される時、「油性」液体は、炭素含有液体分子を含み、水よりも低い極性を呈するものである。いくつかの実施形態において、本開示の医薬組成物の溶液は、液体懸濁物に関して記載される構成要素の各々を含み得るが、懸濁化剤は、必ずしも溶媒中での本開示の標的化された脂質粒子の溶解を支援するわけではないことが理解される。いくつかの実施形態において、水性溶媒としては、例えば水及び等張食塩水が挙げられる。いくつかの実施形態において、油性溶媒としては、例えばアーモンド油、油状エステル、エチルアルコール、植物油（落花生油、オリーブ油、ゴマ油、またはココナッツ油等）、分画された植物油、及び鉱物油（流動パラフィン等）が挙げられる。

【０２４２】

いくつかの実施形態において、本開示の薬学的調製物の粉末製剤状及び顆粒製剤は、公知の方法を使用して調製され得る。いくつかの実施形態において、製剤は、対象へ直接的に投与され得、例えば錠剤を形成するために、カプセルを充填するために、または水性ビヒクルもしくは油性ビヒクルのそれへの添加によって水性もしくは油性の懸濁物もしくは溶液を調製するために使用され得る。任意の実施形態のうちのいくつかにおいて、製剤は、分散剤または湿潤剤、懸濁化剤、及び防腐物質のうちの１つまたは複数をさらに含み得る。追加の賦形剤（充填物質及び甘味料、香味料、または着色剤等）も、これらの製剤中に含まれて得る。

【０２４３】

いくつかの実施形態において、本開示の医薬組成物は、水中油型エマルションまたは油中水型エマルションの形態でも、調製、パッケージング、または販売され得る。いくつかの実施形態において、油性相は、植物油（オリーブ油または落花生油等）、鉱物油（流動パラフィン等）、またはこれらの組み合わせであり得る。いくつかの実施形態において、

組成物は、天然に存在するゴム（アカシアゴムまたはトラガカントゴム等）、天然に存在するフォスファチド（ダイズフォスファチドまたはレシチンフォスファチド等）、脂肪酸及びヘキシトール無水物の組み合わせから誘導されるエステルまたは部分エステル（モノオレイン酸ソルビタン等）、及びかかる部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物（モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン等）等の１つまたは複数の乳化剤（をさらに含む。いくつかの実施形態において、エマルションは、例えば甘味剤または香味剤を包含する追加の成分も含有し得る。

【０２４４】

治療の方法

ＣＤ８結合剤を含むレンチウイルスベクターを対象へ投与する方法が本明細書において提供される。いくつかの実施形態において、方法は、ａ）対象から全血を得ること；ｂ）ＣＤ８＋　Ｔ細胞を含む白血球構成要素を含有する血液の画分を収集すること；ｃ）ＣＤ８＋　Ｔ細胞を含む白血球構成要素をレンチウイルスベクターを含む組成物と接触させて、トランスフェクション混合物を生成すること；ならびにｄ）ＣＤ８＋　Ｔ細胞を含む接触させた白血球構成要素及び／またはトランスフェクション混合物を対象へ再点滴し、それによって脂質粒子及び／またはペイロード遺伝子を対象へ投与することを含む。いくつかの実施形態において、Ｔ細胞（例えばＣＤ８＋　Ｔ細胞）は、方法の最中に活性化されない。いくつかの実施形態において、方法のステップ（ｃ）は、２４時間以下（例えば２０、１６、１２、８、６、５、４、３、２、または１時間以下）で実行される。

【０２４５】

いくつかの実施形態において、本開示に従う方法は、レンチウイルス粒子をエクスビボの系へ送達し得る。方法は、治療処方の最大の精度及び安全性を確実にするために、様々なアフェレーシスマシンハードウェア構成要素、ソフトウェア制御モジュール、及びクエン酸塩または他の溶質レベルをインラインで測定するセンサーモジュールの組み合わせの使用、ならびに本方法に従う系のデザインを完全に活用するようにデザインされた代替液体の使用を包含する。本発明に従う１つの系について記載された構成要素は、本発明に従う他の系内でも同様に実装され得ることが理解される。

【０２４６】

いくつかの実施形態において、レンチウイルスベクターを対象へ投与するための方法は、対象からの全血液を得るための血液処理セット、ＣＤ８＋　Ｔ細胞を含む白血球構成要素を含有する血液の画分を収集するための分離チャンバー、ＣＤ８＋　Ｔ細胞をレンチウイルスベクターを含む組成物と接触させるための接触容器、及び患者へＣＤ８＋　Ｔ細胞の再点滴のためのさらなる液体回路の使用を含む。いくつかの実施形態において、方法は、ｉ）Ｔ細胞の濃縮のための洗浄構成要素ならびにｉｉ）細胞密度及び／または濃度のモニタリングのためのセンサー及び／またはモジュールのうちの任意のものをさらに含む。いくつかの実施形態において、方法は、患者からの血液の直接的プロセシング、レンチウイルスベクターによる形質導入、及びＴ細胞またはＣＤ８＋　Ｔ細胞についての選択のステップ無しの患者への直接的再点滴を可能にする。さらに、いくつかの実施形態において、方法は、凍結保護物質（例えばＤＭＳＯ）により細胞を製剤化するステップが無いように、ステップのうちの任意の１つまたは複数の前にまたはそれらの間に任意の細胞を凍結保存または凍結せずに実行される。いくつかの実施形態において、提供される方法は、リンパ球枯渇化レジメンを包含しない。いくつかの実施形態において、ステップ（ａ）～（ｄ）を含む方法は、２４時間以下（２時間～１２時間等、例えば３時間～６時間）で実行される。

【０２４７】

いくつかの実施形態において、方法は、インライン（またはインサイチューで）で遂行される。いくつかの実施形態において、方法は、閉鎖された液体回路、または機能的に閉鎖された液体回路において遂行される。いくつかの実施形態において、各々のステップ（ａ）～（ｄ）は、系のすべての部分が作動可能に接続される（少なくとも１つのチュービングラインを介して等）閉鎖された液体回路においてインラインで遂行される。いくつか

の実施形態において、系は、滅菌される。いくつかの実施形態において、閉鎖された液体回路は、滅菌される。ＣＤ８結合剤を含むレンチウイルスベクターの対象への投与のための系も本明細書において提供される。投与のための例示的な系は、図１４中で示される。

【０２４８】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される標的化された脂質粒子（例えば標的化されたウイルスベクター）、またはその医薬組成物は、本明細書において記載されるような対象（例えば哺乳動物、例えばヒト）へ投与され得る。かかる実施形態において、対象は、特定の疾患もしくは病態のリスクがあり得るか、当該疾患もしくは病態の症状を有し得るか、あるいは当該疾患もしくは病態と診断され得るかまたは当該疾患もしくは病態を有すると同定され得る。一実施形態において、対象は、がんを有する。一実施形態において、対象は、感染性疾患を有する。いくつかの実施形態において、標的化されたウイルスベクターは、対象における疾患または病態の治療のための外因性因子をコードする核酸配列を含有する。例えば、外因性因子は、新生物性細胞のタンパク質を標的化するかまたは当該タンパク質について特異的であるものであり、標的化された脂質粒子は、対象における腫瘍またはがんの治療のために対象へ投与される。別の例において、外因性因子は、炎症性メディエーターまたは免疫分子（サイトカイン等）であり、標的化された脂質粒子は、免疫応答を調節すること（例えば増加させること）が所望される任意の病態（がんまたは感染性疾患等）を治療するために対象へ投与される。いくつかの実施形態において、標的化されたウイルスベクターは、疾患、病態、または障害の治療を果たすために、有効量または有効用量で投与される。かかる方法及び治療における、ならびにかかる治療方法を実行するための医薬品の調製における、提供される標的化されたウイルスベクターのうちの任意のものの使用が本明細書において提供される。いくつかの実施形態において、方法は、標的化されたウイルスベクターまたはそれを含む組成物を、疾患または病態または障害を有するか、有していたか、または有する疑いのある対象へ投与することによって実行される。いくつかの実施形態において、方法は、それによって対象における疾患または病態または障害を治療する。外因性因子によって標的化されたかまたは外因性因子によって提供される特定の遺伝子またはタンパク質に付随する疾患、病態、または障害の治療のための、組成物（本明細書において提供される医薬組成物等）のうちの任意のものの使用も本明細書において提供される。

【０２４９】

いくつかの実施形態において、提供される方法または使用は、経口、吸入、経皮、または非経口（静脈内、腫瘍内、腹腔内、筋肉内、腔内、及び皮下が挙げられる）の投与を含む、医薬組成物の投与を包含する。いくつかの実施形態において、標的化されたウイルスベクターは、単独で投与され得るか、または医薬組成物として製剤化され得る。いくつかの実施形態において、標的化されたウイルスベクターまたは本明細書において記載される組成物は、対象（例えば哺乳動物、例えばヒト）へ投与され得る。任意の実施形態のうちのいくつかにおいて、対象は、特定の疾患もしくは病態（例えば本明細書において記載される疾患または病態）のリスクがあり得るか、当該疾患もしくは病態の症状を有し得るか、あるいは当該疾患もしくは病態と診断され得るかまたは当該疾患もしくは病態を有すると同定され得る。いくつかの実施形態において、疾患は、疾患または障害である。いくつかの実施形態において、疾患は、Ｂ細胞悪性腫瘍である。

【０２５０】

いくつかの実施形態において、標的化されたウイルスベクターは、単位用量の組成物の形態（単位用量の経口、非経口、経皮、または吸入組成物等）投与され得る。いくつかの実施形態において、組成物は、混和によって調製され、経口投与、吸入投与、経皮投与、または非経口投与に適合し、それゆえ、錠剤、カプセル、経口液体調製物、粉末、顆粒、ロゼンジ、再構成可能粉末、注射可能物、及び点滴可能溶液もしくは懸濁物、または坐薬もしくはエアロゾルの形態であり得る。

【０２５１】

いくつかの実施形態において、投与のレジメンは、有効量を構成するものに影響し得る

。いくつかの実施形態において、治療用製剤は、疾患の診断の前にまたはその後に、対象へ投与され得る。いくつかの実施形態において、複数の分割された投薬、そして時間差投薬は、毎日もしくは逐次的に投与され得るか、または用量は、継続的に点滴され得るかもしくはボーラス注射であり得る。いくつかの実施形態において、治療用製剤の投薬は、治療状況または予防状況の緊急性によって指摘されるように、比例して増加または減少され得る。

【０２５２】

いくつかの実施形態において、本開示の組成物の対象（好ましくは哺乳動物、より好ましくはヒト）への投与は、公知の手順を使用して、疾患を予防または治療するのに有効な投与量で及び期間の間実行され得る。いくつかの実施形態において、治療効果を達成するのに必要な本開示の標的化された脂質粒子の有効量は、用いられた特定の脂質粒子の活性；投与の時間；排泄率；治療の継続時間；本開示の標的化された脂質粒子と組み合わせて使用される他の薬物、化合物、または材料；疾患または障害の状態、治療されている対象の年齢、性別、重量、病態、一般的な健康、及び以前の病歴、ならびに医学分野において周知の同様の因子等の因子に従って変動し得る。いくつかの実施形態において、投薬レジメンは、最適な治療応答を提供するように調整され得る。いくつかの実施形態において、複数の分割された用量は、毎日投与され得るか、または用量は、治療状況の緊急性によって指摘されるように、比例して低減され得る。当業者は関連因子を検討し、過度の実験無しに本開示の治療用の標的化された脂質粒子の有効量に関する決定を行うことができるだろう。

【０２５３】

いくつかの実施形態において、本開示の医薬組成物中の標的化された脂質粒子の投薬レベルは、対象への毒性無しに、特定の対象、組成物、及び投与モードについて所望される治療応答を達成するのに有効な量を得るように変動され得る。

【０２５４】

当該技術分野において通常の技能を有する医師（ｍｅｄｉｃａｌ　ｄｏｃｔｏｒ）（例えば医師（ｐｈｙｓｉｃｉａｎ）または獣医師）は、要求される医薬組成物の有効量を容易に決定及び処方し得る。いくつかの実施形態において、医師または獣医師は、医薬組成物中で用いられる本開示の標的化された脂質粒子の用量を、所望される治療効果を達成するために要求されるものよりも低いレベルで開始し、所望される効果が達成されるまで、投薬量を徐々に増加させ得る。

【０２５５】

いくつかの実施形態において、「容器」という用語は、医薬組成物の保持のための任意の入れ物を包含する。いくつかの実施形態において、容器は、医薬組成物を含有するパッケージングである。他の実施形態において、容器は、医薬組成物を含有するパッケージングではない、すなわち、容器は、パッケージングされた医薬組成物またはパッケージングされていない医薬組成物、及び医薬組成物の使用のための指示書を含有するボックスまたはバイアル等の入れ物である。医薬組成物の使用のための指示書は、医薬組成物を含有するパッケージング上で含有され得ること、及びそれゆえ指示書は、パッケージングされた製品と高い機能的関係性を形成することを理解されたい。いくつかの実施形態において、指示書は、意図される機能（例えば対象における疾患を治療もしくは予防すること、または造影剤もしくは診断用薬剤を対象へ送達すること）を遂行する医薬組成物の能力に関する情報を含有し得る。

【０２５６】

いくつかの実施形態において、本明細書において開示される組成物のうちの任意のものの投与経路としては、経口投与、鼻投与、直腸投与、非経口投与、舌下投与、経皮投与、経粘膜（例えば舌下投与、舌投与、（経）バッカル投与、（経）尿道投与、膣投与（例えば経膣投与及び膣周囲投与）、鼻（内）投与、（経）直腸投与）、膀胱内投与、肺内投与、十二指腸内投与、胃内投与、髄腔内、皮下投与、筋肉内投与、皮内投与、動脈内投与、静脈内投与、気管支内投与、吸入投与、及び局所投与が挙げられる。任意の実施形態のう

ちのいくつかにおいて、好適な組成物及び投薬形態としては、例えば錠剤、カプセル、カプレット、ピル、ジェルキャップ、トローチ、分散物、懸濁物、溶液、シロップ、顆粒、ビーズ、経皮パッチ、ゲル、粉末、ペレット、マグマ、ロゼンジ、クリーム、ペースト、プラスター、ローション、ディスク、坐薬、鼻投与または経口投与のための液体スプレー、吸入のための乾燥粉末製剤またはエアロゾル化製剤、膀胱内投与のための組成物及び製剤、ならびに同種のものが挙げられる。

【０２５７】

いくつかの実施形態において、外因性因子またはカーゴを含む標的化された脂質粒子組成物は、かかる外因性因子またはカーゴを細胞組織または対象へ送達するために使用され得る。いくつかの実施形態において、本明細書において記載される標的化された脂質粒子組成物の投与によるカーゴの送達は、細胞タンパク質発現レベルを修飾し得る。ある特定の実施形態において、投与される組成物は、１つまたは複数のカーゴ（例えばポリペプチドまたはｍＲＮＡ）のアップレギュレーション（細胞における発現、細胞における送達、または細胞内での誘導を介して）を指令し、当該カーゴは、ポリペプチドが送達される細胞において実質的に非存在であるかまたは低減された機能的活性を提供する。いくつかの実施形態において、欠けている機能的活性は、酵素的、構造用、または調節性の性質であり得る。いくつかの実施形態において、投与される組成物は、１つまたは複数のポリペプチドのアップレギュレーションを指令し、当該ポリペプチドは、ポリペプチドがアップレギュレートされる細胞において存在するが実質的に欠損する機能的活性を増加させる（例えば相乗的に）。任意の実施形態のうちのいくつかにおいて、投与される組成物は、１つまたは複数のカーゴ（例えばポリペプチド、ｓｉＲＮＡ、またはｍｉＲＮＡ）のダウンレギュレーション（細胞における発現、細胞における送達、または細胞内での誘導を介して）を指令し、当該カーゴは、ポリペプチド、ｓｉＲＮＡ、またはｍｉＲＮＡが送達される細胞において存在するかまたはアップレギュレートされる機能的活性を抑制する。いくつかの実施形態において、アップレギュレーションされる機能的活性は、酵素的、構造用、または調節性の性質であり得る。いくつかの実施形態において、投与される組成物は、１つまたは複数のポリペプチドのダウンレギュレーションを指令し、当該ポリペプチドは、ポリペプチドがダウンレギュレートされる細胞において存在するかまたはアップレギュレートされる機能的活性を減少させる（例えば相乗的に）。いくつかの実施形態において、投与される組成物は、ある特定の機能的活性のアップレギュレーション及び他の機能的活性のダウンレギュレーションを指令する。

【０２５８】

任意の実施形態のうちのいくつかにおいて、標的化された脂質粒子組成物（例えばミトコンドリアまたはＤＮＡを含むもの）は、標的細胞に対する効果を媒介し、効果は、少なくとも１日、２日、３日、４日、５日、６日、もしくは７日、２週間、３週間、もしくは４週間、または１か月、２か月、３か月、６か月、もしくは１２か月の間持続する。いくつかの実施形態において（例えば標的化されたウイルスベクター組成物が外因性タンパク質を含む場合）、効果は、１日、２日、３日、４日、５日、６日、もしくは７日、２週間、３週間、もしくは４週間、または１か月、２か月、３か月、６か月、もしくは１２か月未満の間持続する。

【０２５９】

任意の実施形態のうちのいくつかにおいて、本明細書において記載される標的化された脂質粒子組成物は、細胞または組織（例えばヒトの細胞または組織）へエクスビボで送達される。複数の実施形態において、組成物は、細胞または組織の機能をエクスビボで改善する（例えば細胞生存率、呼吸、または他の機能（例えば本明細書において記載される別の機能）を改善する）。いくつかの実施形態において、組成物は、傷つけられた状態である（例えば外傷、疾患、低酸素症、虚血、または他の損傷から）エクスビボの組織へ送達される。

【０２６０】

いくつかの実施形態において、組成物は、エクスビボの移植片（例えば移植のための組

織外植片もしくは組織、例えばヒト静脈、筋骨格系グラフト（骨または腱等）、角膜、皮膚、心臓弁、神経；または単離もしくは培養された器官、例えばヒトの中へ移植される器官、例えばヒトの心臓、肝臓、肺、腎臓、膵臓、腸、胸腺、眼）へ送達される。いくつかの実施形態において、組成物は、移植の前に、移植の後に、及び／または移植の間に、組織または器官へ送達される。

【０２６１】

いくつかの実施形態において、組成物は、細胞（例えば細胞調製物）と共に送達されるか、それらと共に投与されるか、またはそれらと接触される。いくつかの実施形態において、細胞調製は、細胞療法調製物（ヒト対象への投与のために意図された細胞調製物）であり得る。複数の実施形態において、細胞調製物は、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）またはキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を発現する（例えば組み換えＣＡＲを発現する）細胞を含む。ＣＡＲを発現する細胞は、例えばＴ細胞、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞、細胞傷害性Ｔリンパ球（ＣＴＬ）、制御性Ｔ細胞であり得る。複数の実施形態において、細胞調製物は、神経幹細胞調製物である。複数の実施形態において、細胞調製物は、間充織幹細胞（ＭＳＣ）調製物である。複数の実施形態において、細胞調製物は、造血幹細胞（ＨＳＣ）調製物である。複数の実施形態において、細胞調製物は、膵島細胞調製物である。

【０２６２】

いくつかの実施形態において、本明細書において記載される抗ＣＤ８　ｓｄＡｂまたはｓｃＦｖ組成物を含むウイルスベクターは、ＣＡＲまたはＴＣＲを送達するために使用される。いくつかの実施形態において、ウイルスベクターは、ＣＤ８を発現する細胞（例えばＣＤ８＋　Ｔ細胞）を形質導入し、ＣＡＲまたはＴＣＲを発現し、増幅される。次いで増幅されたＣＡＲまたはＴＣＲ　Ｔ細胞は、標的化された細胞殺傷を媒介する。したがって、本開示は、ＣＡＲまたはＴＣＲの抗原結合部分へ特異的な免疫応答を惹起するための、抗ＣＤ８　ｓｃＦｖフソゲンコンストラクトを含むウイルスベクターの使用を包含する。いくつかの実施形態において、ＣＡＲは、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、またはＢＣＭＡから選択される腫瘍抗原を標的化するために使用される。別の実施形態において、ＣＡＲは、Ｔ細胞抗原受容体複合体ζ鎖（例えばＣＤ３ζ）の細胞内シグナリングドメインを含むように操作される。好ましい実施形態において、細胞内ドメインは、ＣＤ１３７（４－１ＢＢ）シグナリングドメイン、ＣＤ２８シグナリングドメイン、及びＣＤ３ζシグナリングドメインから選択される。

【０２６３】

操作された受容体ペイロード

いくつかの実施形態において、本明細書において開示される標的化された脂質粒子（例えば標的化されたウイルスベクター）は、操作された受容体をコードする。いくつかの実施形態において、提供される方法における使用のための細胞、または当該方法と関連して投与される細胞は、操作された受容体（例えばキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）等の操作された抗原受容体）を含有するか、または当該受容体を含有するように操作される。かかる細胞の集団、かかる細胞を含有する組成物、及び／またはかかる細胞についてエンリッチされた（ある特定の型（Ｔ細胞またはＣＤ８＋　細胞等）の細胞がエンリッチまたは選択される等）組成物も提供される。組成物の中には、投与のための（養子細胞療法等のための）医薬組成物及び製剤がある。提供される方法に沿って、及び／または提供される製造品もしくは組成物に沿って、対象（例えば患者）へ細胞及び組成物を投与する治療方法も提供される。

【０２６４】

いくつかの実施形態において、遺伝子移行は、最初に細胞を刺激せずに、応答（例えばサイトカインまたは活性化マーカーの発現によって測定されるような、分裂増殖、生存、及び／または活性化等）を誘導する刺激と例えば組み合わせて、続いて、例えば形質導入によって核酸を刺激された細胞の中へ導入し、任意選択で臨床適用のために十分な数まで培養においてインキュベーションまたは増殖させることによって達成される。ウイルスベクターは、組み換え受容体（キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を含む抗原受容体等）、及び他

の抗原結合受容体（トランスジェニックＴ細胞受容体（ＴＣＲ）等）を発現し得る。受容体の中には、他のキメラ受容体もある。

【０２６５】

ａ．キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）

提供された方法及び使用のいくつかの実施形態において、キメラ受容体（ＣＡＲ等）は、所望される抗原（例えば腫瘍抗原）についての特異性を提供する抗原結合ドメインまたはリガンド結合ドメイン（例えば抗体または抗体断片）を、細胞内シグナリングドメインと組み合わせる、１つまたは複数のドメインを含有する。いくつかの実施形態において、細胞内シグナリングドメインは、刺激または活性化細胞内ドメイン部分（一次活性化シグナルまたは一次シグナルを提供する、Ｔ細胞刺激または活性化ドメイン等）である。いくつかの実施形態において、細胞内シグナリングドメインは、エフェクター機能を促進するために共刺激シグナリングドメインを含有するかまたは追加で含有する。いくつかの実施形態において、免疫細胞の中へ遺伝子操作された場合のキメラ受容体は、Ｔ細胞活性を調節することができ、いくつかの事例において、Ｔ細胞分化または恒常性を調節することができ、それによって、養子細胞療法方法における使用等のために、インビボでの寿命、生存、及び／または持続性の改善を備えた遺伝子操作細胞をもたらす。

【０２６６】

かかる受容体を操作し細胞の中へ導入するのための例示的な抗原受容体（ＣＡＲを含む）及び方法としては、例えばＷＯ２０００１４２５７、ＷＯ２０１３１２６７２６、ＷＯ２０１２／１２９５１４、ＷＯ２０１４０３１６８７、ＷＯ２０１３／１６６３２１、ＷＯ２０１３／０７１１５４、Ｗ０２０１３／１２３０６１、米国特許出願公開第ＵＳ２００２１３１９６０号、同第ＵＳ２０１３２８７７４８号、同第ＵＳ２０１３０１４９３３７号、米国特許第６，４５１，９９５号、同第７，４４６，１９０号、同第８，２５２，５９２号、同第８，３３９，６４５号、同８，３９８，２８２号、同第７，４４６，１７９号、同第６，４１０，３１９号、同第７，０７０，９９５号、同第７，２６５，２０９号、同第７，３５４，７６２号、同第７，４４６，１９１号、同第８，３２４，３５３号、及び同第８，４７９，１１８号、及びヨーロッパの特許出願第ＥＰ２５３７４１６号中で記載されるもの、及び／またはＳａｄｅｌａｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｄｉｓｃｏｖ．２０１３ Ａｐｒｉｌ；３（４）：３８８－３９８；Ｄａｖｉｌａ ｅｔ ａｌ．（２０１３）ＰＬｏＳ ＯＮＥ ８（４）：ｅ６１３３８；Ｔｕｒｔｌｅ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，２０１２ Ｏｃｔｏｂｅｒ；２４（５）：６３３－３９；Ｗｕ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ，２０１２ Ｍａｒｃｈ １８（２）：１６０－７５によって記載されるものが挙げられる。いくつかの態様において、抗原受容体としては、米国特許第７，４４６，１９０号中で記載されるようなＣＡＲ、及びＷＯ／２０１４０５５６６８中で記載されるものが挙げられる。ＣＡＲの例としては、前述の出版物（ＷＯ２０１４０３１６８７、ＵＳ８，３３９，６４５、ＵＳ７，４４６，１７９、ＵＳ２０１３／０１４９３３７、ＵＳ７，４４６，１９０、ＵＳ８，３８９，２８２、Ｋｏｃｈｅｎｄｅｒｆｅｒ ｅｔ ａｌ．，（２０１３）Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ，１０，２６７－２７６；Ｗａｎｇ ｅｔ ａｌ．（２０１２）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ．３５（９）：６８９－７０１；及びＢｒｅｎｔｊｅｎｓ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉ Ｔｒａｎｓｌ Ｍｅｄ．２０１３ ５（１７７）等）のうちの任意のもの中で開示されるようなＣＡＲが挙げられる。ＷＯ２０１４０３１６８７、ＵＳ８，３３９，６４５、ＵＳ７，４４６，１７９、ＵＳ２０１３／０１４９３３７、ＵＳ７，４４６，１９０、及びＵＳ８，３８９，２８２も参照されたい。組み換え受容体（ＣＡＲ等）は、概して、細胞外抗原結合ドメイン（抗体分子の一部分、概して抗体の可変重（ＶＨ）鎖領域及び／または可変軽（ＶＬ）鎖領域、例えばｓｃＦｖ抗体断片等）を含む。いくつかの実施形態において、ＣＡＲ分子の抗原結合ドメインは、抗体、抗体断片、ｓｃＦｖ、Ｆｖ、Ｆａｂ、（Ｆａｂ’）２、単一ドメイン抗体（ＳｄＡｂ）、ＶＨもしくはＶＬドメイン、またはラクダ科動物のＶＨＨドメインを含む。

【０２６７】

いくつかの実施形態において、受容体によって標的化される抗原は、ポリペプチドである。いくつかの実施形態において、それは、炭水化物または他の分子である。いくつかの実施形態において、抗原は、正常であるかまたは標的化されていない細胞または組織に比較して、疾患または病態の細胞（例えば腫瘍または病原性細胞）で選択的に発現または過剰発現される。他の実施形態において、抗原は、正常細胞で発現される、及び／または操作された細胞で発現される。

【０２６８】

いくつかの実施形態において、受容体によって標的化される抗原としては、Ｂ細胞悪性腫瘍に関連する抗原（多数の公知のＢ細胞マーカーのうちの任意のもの等）が挙げられる。いくつかの実施形態において、受容体によって標的化される抗原は、ＣＤ２０、ＣＤ１９、ＣＤ２２、ＲＯＲ１、ＣＤ４５、ＣＤ４７、ＣＤ２１、ＣＤ５、ＣＤ３３、Ｉｇκ、Ｉｇλ、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、またはＣＤ３０である。

【０２６９】

いくつかの実施形態において、キメラ抗原受容体は、抗体または抗体断片を含有しする細胞外部分を含む。いくつかの態様において、キメラ抗原受容体は、抗体または断片を含有する細胞外部分及び細胞内シグナリングドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗体または断片は、ｓｃＦｖを含む。

【０２７０】

いくつかの実施形態において、抗原結合ドメインによって標的化される抗原は、ＣＤ１９である。いくつかの態様において、組み換え受容体（例えばＣＡＲ）の抗原結合ドメイン、及び抗原結合ドメインは、ＣＤ１９（ヒトＣＤ１９等）を結合する（特異的に結合するかまたは特異的に認識する等）。いくつかの実施形態において、ｓｃＦｖは、ＣＤ１９に特異的な抗体または抗体断片に由来するＶＨ及びＶＬを含有する。いくつかの実施形態において、ＣＤ１９を結合する抗体または抗体断片は、マウス由来抗体（ＦＭＣ６３及びＳＪ２５Ｃ１等）である。いくつかの実施形態において、抗体または抗体断片は、例えば米国特許公開第ＵＳ２０１６／０１５２７２３号中で記載されるようなヒト抗体である。

【０２７１】

いくつかの実施形態において、抗原は、ＣＤ１９である。いくつかの実施形態において、ｓｃＦｖは、ＣＤ１９に特異的な抗体または抗体断片に由来するＶＨ及びＶＬを含有する。いくつかの実施形態において、ＣＤ１９を結合する抗体または抗体断片は、マウス由来抗体（ＦＭＣ６３及びＳＪ２５Ｃ１等）である。いくつかの実施形態において、抗体または抗体断片は、例えば米国特許公開第ＵＳ２０１６／０１５２７２３号中で記載されるようなヒト抗体である。

【０２７２】

いくつかの実施形態において、ｓｃＦｖは、ＦＭＣ６３に由来する。ＦＭＣ６３は、概して、ヒト起源のＣＤ１９を発現するＮａｌｍ－１細胞及びＮａｌｍ－１６細胞に対して作製されたマウスモノクローナルＩｇＧｌ抗体を指す（Ｆｉｎｇ，Ｎ．Ｒ．，ｅｔ　ａｌ．（１９８７）．Ｌｅｕｃｏｃｙｔｅ　ｔｙｐｉｎｇ　ＩＩＩ．３０２）。いくつかの実施形態において、抗原結合ドメインによって標的化される抗原は、ＢＣＭＡである。いくつかの態様において、組み換え受容体（例えばＣＡＲ）の抗原結合ドメイン、及び抗原結合ドメインは、ＢＣＭＡ（ヒトＢＣＭＡ等）を結合する（特異的に結合するかまたは特異的に認識する等）。いくつかの実施形態において、抗原結合ドメインは、ＵＳ２０２０／０１３８８６５（参照することによってその全体が本明細書に開示される）中で開示される完全にヒトのＶＨ　ｓｄＡｂ（例えばＦＨＶＨ７４、ＦＨＶＨ３２、ＦＨＶＨ３３、またはＦＨＶＨ９３）である。

【０２７３】

いくつかの実施形態において、ＣＤ１９特異的ＣＡＲは、抗ＣＤ１９一本鎖抗体断片（ｓｃＦｖ）、膜貫通ドメイン（ヒトＣＤ８αに由来したもの等）、４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）共刺激シグナリングドメイン、及びＣＤ３ζシグナリングドメインを含む。いくつかの実施形態において、ＣＤ２２特異的ＣＡＲは、抗ＣＤ２２　ｓｃＦｖ、膜貫通ドメイン

（ヒトＣＤ８αに由来するもの等）、４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）共刺激シグナリングドメイン、及びＣＤ３ζシグナリングドメインを含む。いくつかの実施形態において、ＣＤ１９／ＣＤ２２二重特異性ＣＡＲは、抗ＣＤ１９　ｓｃＦｖ、抗ＣＤ２２　ｓｃＦｖ、膜貫通ドメイン（ヒトＣＤ８αに由来するもの等）、４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）共刺激シグナリングドメイン、及びＣＤ３ζシグナリングドメインを含む。

【０２７４】

いくつかの実施形態において、ＣＡＲは、Ｔ細胞によって保有される商業用ＣＡＲコンストラクトを含む。商業用ＣＡＲ－Ｔ細胞ベースの治療法の非限定例としては、ブレクスカブタゲン・オートルユーセル（ＴＥＣＡＲＴＵＳ（登録商標））、アキシカブタゲン・シロルユーセル（ＹＥＳＣＡＲＴＡ（登録商標））、イデカブタゲン・ビクルユーセル（ＡＢＥＣＭＡ（登録商標））、リソカブタゲン・マラルユーセル（ＢＲＥＹＡＮＺＩ（登録商標））、チサゲンレクルユーセル（ＫＹＭＲＩＡＨ（登録商標））、Ｃａｒｔｅｓｉａｎ　ＴｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓからのＤｅｓｃａｒｔｅｓ－０８及びＤｅｓｃａｒｔｅｓ－１１、ＮｏｖａｒｔｉｓからのＣＴＬ１１０、Ｐｏｓｅｉｄａ　ＴｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓからのＰ－ＢＭＣＡ－１０１、Ａｕｔｏｌｕｓ　ＬｉｍｉｔｅｄからのＡＵＴＯ４、ＣｅｌｌｅｃｔｉｓからのＵＣＡＲＴＣＳ、Ｐｒｅｃｉｓｉｏｎ　ＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓからのＰＢＣＡＲ１９Ｂ及びＰＢＣＡＲ２６９Ａ、Ｆａｔｅ　ＴｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓからのＦＴ８１９、ならびにＣｌｙａｄ　ＯｎｃｏｌｏｇｙからのＣＹＡＤ－２１１が挙げられる。

【０２７５】

いくつかの実施形態において、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）は、抗原結合ドメインを含む。いくつかの実施形態において、ＣＡＲは、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、及び少なくとも１つのシグナリングドメイン（例えば１つ、２つ、または３つのシグナリングドメイン）を含む第一世代ＣＡＲであるか、または当該第一世代ＣＡＲを含む。いくつかの実施形態において、ＣＡＲは、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、及び少なくとも２つシグナリングドメインを含む第二世代ＣＡＲを含む。いくつかの実施形態において、ＣＡＲは、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、及び少なくとも３つのシグナリングドメインを含む第三世代ＣＡＲを含む。いくつかの実施形態において、第四世代ＣＡＲは、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、３または４のシグナリングドメイン、及びＣＡＲの成功したシグナリングに際してサイトカイン遺伝子の発現を誘導する１つのドメインを含む。いくつかの実施形態において、抗原結合ドメインは、抗体、抗体断片、ｓｃＦｖ、もしくはＦａｂであるか、またはそれらを含む。

【０２７６】

１．抗原結合ドメイン（ＡＢＤ）は、新生物性細胞またはがん細胞に特徴的な抗原を標的化する

いくつかの実施形態において、抗原結合ドメイン（ＡＢＤ）は、新生物性細胞に特徴的な抗原を標的化する。換言すれば、抗原結合ドメインは、新生物性細胞またはがん細胞によって発現される抗原を標的化する。いくつかの実施形態において、ＡＢＤは、腫瘍関連抗原に結合する。いくつかの実施形態において、新生物性細胞に特徴的な抗原（例えば新生物性細胞またはがん細胞に関連する抗原）または腫瘍関連抗原は、細胞表面受容体、イオンチャンネル連結受容体、酵素連結受容体、Ｇタンパク質共役型受容体、受容体チロシンキナーゼ、チロシンキナーゼ関連受容体、受容体様チロシンホスファターゼ、受容体セリン／スレオニンキナーゼ、受容体グアニリルシクラーゼ、ヒスチジンキナーゼ関連受容体、表皮増殖因子受容体（ＥＧＦＲ）（ＥｒｂＢ１／ＥＧＦＲ、ＥｒｂＢ２／ＨＥＲ２、ＥｒｂＢ３／ＨＥＲ３、及びＥｒｂＢ４／ＨＥＲ４が挙げられる）、線維芽細胞増殖因子受容体（ＦＧＦＲ）（ＦＧＦ１、ＦＧＦ２、ＦＧＦ３、ＦＧＦ４、ＦＧＦ５、ＦＧＦ６、ＦＧＦ７、ＦＧＦ１８、及びＦＧＦ２１が挙げられる）、血管内皮増殖因子受容体（ＶＥＧＦＲ）（ＶＥＧＦ－Ａ、ＶＥＧＦ－Ｂ、ＶＥＧＦ－Ｃ、ＶＥＧＦ－Ｄ、及びＰＩＧＦが挙げられる）、ＲＥＴ受容体及びＥｐｈ受容体ファミリー（ＥｐｈＡ１、ＥｐｈＡ２、ＥｐｈＡ３、ＥｐｈＡ４、ＥｐｈＡ５、ＥｐｈＡ６、ＥｐｈＡ７、ＥｐｈＡ８、ＥｐｈＡ９

、ＥｐｈＡ１０、ＥｐｈＢ１、ＥｐｈＢ２、ＥｐｈＢ３、ＥｐｈＢ４、及びＥｐｈＢ６が挙げられる）、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、ＣＸＣＲ３、ＣＸＣＲ４、ＣＸＣＲ６、ＣＣＲ１、ＣＣＲ２、ＣＣＲ３、ＣＣＲ４、ＣＣＲ５、ＣＣＲ６、ＣＣＲ８、ＣＦＴＲ、ＣＩＣ－１、ＣＩＣ－２、ＣＩＣ－４、ＣＩＣ－５、ＣＩＣ－７、ＣＩＣ－Ｋａ、ＣＩＣ－Ｋｂ、ベストロフィン、ＴＭＥＭ１６Ａ、ＧＡＢＡ受容体、グリシン受容体、ＡＢＣ輸送体、ＮＡＶ１．１、ＮＡＶ１．２、ＮＡＶ１．３、ＮＡＶ１．４、ＮＡＶ１．５、ＮＡＶ１．６、ＮＡＶ１．７、ＮＡＶ１．８、ＮＡＶ１．９、スフィンゴシン－１－リン酸受容体（Ｓ１Ｐ１Ｒ）、ＮＭＤＡチャンネル、膜貫通タンパク質、複数回膜貫通タンパク質、Ｔ細胞受容体モチーフ、Ｔ細胞α鎖、Ｔ細胞β鎖、Ｔ細胞γ鎖、Ｔ細胞δ鎖、ＣＣＲ７、ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ５、ＣＤ７、ＣＤ８、ＣＤ１１ｂ、ＣＤ１１ｃ、ＣＤ１６、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２１、ＣＤ２２、ＣＤ２５、ＣＤ２８、ＣＤ３４、ＣＤ３５、ＣＤ４０、ＣＤ４５ＲＡ、ＣＤ４５ＲＯ、ＣＤ５２、ＣＤ５６、ＣＤ６２Ｌ、ＣＤ６８、ＣＤ８０、ＣＤ９５、ＣＤ１１７、ＣＤ１２７、ＣＤ１３３、ＣＤ１３７（４－１ＢＢ）、ＣＤ１６３、Ｆ４／８０、ＩＬ－４Ｒａ、Ｓｃａ－１、ＣＴＬＡ－４、ＧＩＴＲ、ＧＡＲＰ、ＬＡＰ、グランザイムＢ、ＬＦＡ－１、トランスフェリン受容体、ＮＫｐ４６、パーフォリン、ＣＤ４＋、Ｔｈ１、Ｔｈ２、Ｔｈ１７、Ｔｈ４０、Ｔｈ２２、Ｔｈ９、Ｔｆｈ、カノニカルなＴｒｅｇ．ＦｏｘＰ３＋、Ｔｒ１、Ｔｈ３、Ｔｒｅｇ１７、T_{REG}；ＣＤＣＰ、ＮＴ５Ｅ、ＥｐＣＡＭ、ＣＥＡ、ｇｐＡ３３、ムチン、ＴＡＧ－７２、炭酸脱水酵素ＩＸ、ＰＳＭＡ、葉酸結合タンパク質、ガングリオシド（例えばＣＤ２、ＣＤ３、ＧＭ２）、ルイス－γ^2、ＶＥＧＦ、ＶＥＧＦＲ　１／２／３、αＶβ３、α５β１、ＥｒｂＢ１／ＥＧＦＲ、ＥｒｂＢ１／ＨＥＲ２、ＥｒＢ３、ｃ－ＭＥＴ、ＩＧＦ１Ｒ、ＥｐｈＡ３、ＴＲＡＩＬ－Ｒ１、ＴＲＡＩＬ－Ｒ２、ＲＡＮＫＬ、ＦＡＰ、テネイシン、ＰＤＬ－１、ＢＡＦＦ、ＨＤＡＣ、ＡＢＬ、ＦＬＴ３、ＫＩＴ、ＭＥＴ、ＲＥＴ、ＩＬ－１β、ＡＬＫ、ＲＡＮＫＬ、ｍＴＯＲ、ＣＴＬＡ－４、ＩＬ－６、ＩＬ－６Ｒ、ＪＡＫ３、ＢＲＡＦ、ＰＴＣＨ、スムーズンド、ＰＩＧＦ、ＡＮＰＥＰ、ＴＩＭＰ１、ＰＬＡＵＲ、ＰＴＰＲＪ、ＬＴＢＲ、ＡＮＴＸＲ１、葉酸受容体α（ＦＲａ）、ＥＲＢＢ２（Ｈｅｒ２／ｎｅｕ）、ＥｐｈＡ２、ＩＬ－１３Ｒａ２、表皮増殖因子受容体（ＥＧＦＲ）、メソテリン、ＴＳＨＲ、ＣＤ１９、ＣＤ１２３、ＣＤ２２、ＣＤ３０、ＣＤ１７１、ＣＳ－１、ＣＬＬ－１、ＣＤ３３、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、ＧＤ２、ＧＤ３、ＢＣＭＡ、ＭＵＣ１６（ＣＡ１２５）、Ｌ１ＣＡＭ、ＬｅＹ、ＭＳＬＮ、ＩＬ１３Ｒα１、Ｌ１－ＣＡＭ、Ｔｎ　Ａｇ、前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）、ＲＯＲ１、ＦＬＴ３、ＦＡＰ、ＴＡＧ７２、ＣＤ３８、ＣＤ４４ｖ６、ＣＥＡ、ＥＰＣＡＭ、Ｂ７Ｈ３、ＫＩＴ、インターロイキン１１受容体ａ（ＩＬ－１１Ｒａ）、ＰＳＣＡ、ＰＲＳＳ２１、ＶＥＧＦＲ２、ルイスＹ、ＣＤ２４、血小板由来増殖因子受容体β（ＰＤＧＦＲ－β）、ＳＳＥＡ－４、ＣＤ２０、ＭＵＣ１、ＮＣＡＭ、プロスターゼ、ＰＡＰ、ＥＬＦ２Ｍ、エフリンＢ２、ＩＧＦ－１受容体、ＣＡＩＸ、ＬＭＰ２、ｇｐｌ００、ｂｃｒ－ａｂｌ、チロシナーゼ、フコシルＧＭ１、ｓＬｅ、ＧＭ３、ＴＧＳ５、ＨＭＷＭＡＡ、ｏ－アセチル－ＧＤ２、葉酸受容体β、ＴＥＭ１／ＣＤ２４８、ＴＥＭ７Ｒ、ＣＬＤＮ６、ＧＰＲＣ５Ｄ、ＣＸＯＲＦ６１、ＣＤ９７、ＣＤ１７９ａ、ＡＬＫ、ポリシアル酸、ＰＬＡＣｌ、ＧｌｏｂｏＨ、ＮＹ－ＢＲ－１、ＵＰＫ２、ＨＡＶＣＲ１、ＡＤＲＢ３、ＰＡＮＸ３、ＧＰＲ２０、ＬＹ６Ｋ、ＯＲ５１Ｅ２、ＴＡＲＰ、ＷＴ１、ＮＹ－ＥＳＯ－１、ＬＡＧＥ－１ａ、ＭＡＧＥ－Ａ１、レグマイン、ＨＰＶ　Ｅ６、Ｅ７、ＥＴＶ６－ＡＭＬ、精子タンパク質１７、ＸＡＧＥ１、Ｔｉｅ　２、ＭＡＤ－ＣＴ－１、ＭＡＤ－ＣＴ－２、主要組織適合性複合体クラスＩ関連遺伝子タンパク質（ＭＲ１）、ウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化因子受容体（ｕＰＡＲ）、Ｆｏｓ関連抗原１、ｐ５３、ｐ５３突然変異、プロステイン、サバイビン、テロメラーゼ、ＰＣＴＡ－１／ガレクチン８、メランＡ／ＭＡＲＴ１、Ｒａｓ突然変異、ｈＴＥＲＴ、肉腫転座切断点、ＭＬ－ＩＡＰ、ＥＲＧ（ＴＭＰＲＳＳ２　ＥＴＳ融合遺伝子）、ＮＡ１７、ＰＡＸ３、アンドロゲン受容体、サイクリンＢ１、ＭＹＣＮ、Ｒｈｏ　Ｃ、ＴＲＰ－２、ＣＹＰＩＢ　Ｉ、ＢＯＲＩＳ、ＳＡＲＴ３、ＰＡＸ５、ＯＹ－ＴＥＳ１、ＬＣＫ、ＡＫＡＰ－４、ＳＳＸ２、ＲＡＧＥ－１、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素、ＲＵ１、ＲＵ２、腸カルボキシ

ルエステラーゼ、ｍｕｔ　ｈｓｐ７０－２、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＣＤ７２、ＬＡＩＲ１、ＦＣＡＲ、ＬＩＬＲＡ２、ＣＤ３００ＬＦ、ＣＬＥＣ１２Ａ、ＢＳＴ２、ＥＭＲ２、ＬＹ７５、ＧＰＣ３、ＦＣＲＬ５、ＩＧＬＬ１、新生抗原、ＣＤ１３３、ＣＤ１５、ＣＤ１８４、ＣＤ２４、ＣＤ５６、ＣＤ２６、ＣＤ２９、ＣＤ４４、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ｂ、ＨＬＡ－Ｃ（ＨＬＡ－Ａ、Ｂ、Ｃ）、ＣＤ４９ｆ、ＣＤ１５１　ＣＤ３４０、ＣＤ２００、ｔｋｒＡ、ｔｒｋＢ、もしくはｔｒｋＣ、または抗原性断片もしくはその抗原性部分から選択される。

【０２７７】

２．ＡＢＤは、Ｔ細胞に特徴的な抗原を標的化する

いくつかの実施形態において、抗原結合ドメインは、Ｔ細胞に特徴的な抗原を標的化する。いくつかの実施形態において、ＡＢＤは、Ｔ細胞に関連する抗原に結合する。いくつかの実例において、かかる抗原は、Ｔ細胞によって発現されるか、またはＴ細胞の表面上に所在する。いくつかの実施形態において、Ｔ細胞に特徴的な抗原またはＴ細胞関連抗原は、細胞表面受容体、膜輸送タンパク質（例えば能動輸送タンパク質または受動輸送タンパク質、例えばイオンチャンネルタンパク質、孔形成タンパク質等）、膜貫通受容体、膜酵素、及び／またはＴ細胞に特徴的な細胞接着タンパク質から選択される。いくつかの実施形態において、Ｔ細胞に特徴的な抗原は、Ｇタンパク質共役型受容体、受容体チロシンキナーゼ、チロシンキナーゼ関連受容体、受容体様チロシンホスファターゼ、受容体セリン／スレオニンキナーゼ、受容体グアニリルシクラーゼ、ヒスチジンキナーゼ関連受容体、ＡＫＴ１；ＡＫＴ２；ＡＫＴ３；ＡＴＦ２；ＢＣＬ１０；ＣＡＬＭ１；ＣＤ３Ｄ（ＣＤ３δ）；ＣＤ３Ｅ（ＣＤ３ε）；ＣＤ３Ｇ（ＣＤ３γ）；ＣＤ４；ＣＤ８；ＣＤ２８；ＣＤ４５；ＣＤ８０（Ｂ７－１）；ＣＤ８６（Ｂ７－２）；ＣＤ２４７（ＣＤ３ζ）；ＣＴＬＡ－４（ＣＤ１５２）；ＥＬＫ１；ＥＲＫ１（ＭＡＰＫ３）；ＥＲＫ２；ＦＯＳ；ＦＹＮ；ＧＲＡＰ２（ＧＡＤＳ）；ＧＲＢ２；ＨＬＡ－ＤＲＡ；ＨＬＡ－ＤＲＢ１；ＨＬＡ－ＤＲＢ３；ＨＬＡ－ＤＲＢ４；ＨＬＡ－ＤＲＢ５；ＨＲＡＳ；ＩＫＢＫＡ（ＣＨＵＫ）；ＩＫＢＫＢ；ＩＫＢＫＥ；ＩＫＢＫＧ（ＮＥＭＯ）；ＩＬ２；ＩＴＰＲ１；ＩＴＫ；Ｊｕｎ；ＫＲＡＳ２；ＬＡＴ；ＬＣＫ；ＭＡＰ２Ｋ１（ＭＥＫ１）；ＭＡＰ２Ｋ２（ＭＥＫ２）；ＭＡＰ２Ｋ３（ＭＫＫ３）；ＭＡＰ２Ｋ４（ＭＫＫ４）；ＭＡＰ２Ｋ６（ＭＫＫ６）；ＭＡＰ２Ｋ７（ＭＫＫ７）；ＭＡＰ３Ｋ１（ＭＥＫＫ１）；ＭＡＰ３Ｋ３；ＭＡＰ３Ｋ４；ＭＡＰ３Ｋ５；ＭＡＰ３Ｋ８；ＭＡＰ３Ｋ１４（ＮＩＫ）；ＭＡＰＫ８（ＪＮＫ１）；ＭＡＰＫ９（ＪＮＫ２）；ＭＡＰＫ１０（ＪＮＫ３）；ＭＡＰＫ１１（ｐ３８β）；ＭＡＰＫ１２（ｐ３８γ）；ＭＡＰＫ１３（ｐ３８δ）；ＭＡＰＫ１４（ｐ３８α）；ＮＣＫ；ＮＦＡＴ１；ＮＦＡＴ２；ＮＦＫＢ１；ＮＦＫＢ２；ＮＦＫＢＩＡ；ＮＲＡＳ；ＰＡＫ１；ＰＡＫ２；ＰＡＫ３；ＰＡＫ４；ＰＩＫ３Ｃ２Ｂ；ＰＩＫ３Ｃ３（ＶＰＳ３４）；ＰＩＫ３ＣＡ；ＰＩＫ３ＣＢ；ＰＩＫ３ＣＤ；ＰＩＫ３Ｒ１；ＰＫＣＡ；ＰＫＣＢ；ＰＫＣＭ；ＰＫＣＱ；ＰＬＣＹ１；ＰＲＦ１（パーフォリン）；ＰＴＥＮ；ＲＡＣ１；ＲＡＦ１；ＲＥＬＡ；ＳＤＦ１；ＳＨＰ２；ＳＬＰ７６；ＳＯＳ；ＳＲＣ；ＴＢＫ１；ＴＣＲＡ；ＴＥＣ；ＴＲＡＦ６；ＶＡＶ１；ＶＡＶ２；またはＺＡＰ７０であり得る。

【０２７８】

３．ＡＢＤは、自己免疫障害または炎症性障害に特徴的な抗原を標的化する

いくつかの実施形態において、抗原結合ドメインは、自己免疫障害または炎症性障害に特徴的な抗原を標的化する。いくつかの実施形態において、ＡＢＤは、自己免疫障害または炎症性障害と関連する抗原に結合する。いくつかの実例において、抗原は、自己免疫障害または炎症性障害と関連する細胞によって発現される。いくつかの実施形態において、自己免疫性か炎症性障害は、慢性移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）、狼瘡、関節炎、免疫複合体糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、ぶどう膜炎、肝炎または全身性硬化症または硬皮症、Ｉ型糖尿病、多発性硬化症、寒冷凝集素病、尋常性天疱瘡、グレーヴス病、自己免疫溶血性貧血、血友病Ａ、原発性シェーグレン症候群、血栓性血小板減少性紫斑病、視神経脊髄炎、エバンス症候群、ＩｇＭ媒介性ニューロパシー、クリオグロブリン血症皮膚筋炎、特発性血小板減少症、強直性脊椎炎、水疱性類天疱瘡、後天性血管浮腫、慢性蕁麻疹

、抗リン脂質脱髄性多発神経障害、及び自己免疫性血小板減少症または好中球減少症または純赤血球無形成症から選択されるが、同種異系免疫疾患の例示的な非限定例としては、同種異系感作（例えばＢｌａｚａｒ　ｅｔ　ａｌ．，２０１５，Ａｍ．Ｊ．Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔ，１５（４）：９３１－４１を参照）または造血細胞移植もしくは固形臓器移植からの異種感作、輸血、胎児同種異系感作を伴う妊娠、新生児同種異系免疫性血小板減少症、新生児溶血性疾患、外因性抗原への感作（酵素またはタンパク質補充療法、血液製剤、及び遺伝子療法により治療された遺伝性または後天性の欠乏症障害の補充による起こり得るもの等）が挙げられる。いくつかの実施形態において、自己免疫障害または炎症性障害に特徴的な抗原は、細胞表面受容体、イオンチャンネル連結受容体、酵素連結受容体、Ｇタンパク質共役型受容体、受容体チロシンキナーゼ、チロシンキナーゼ関連受容体、受容体様チロシンホスファターゼ、受容体セリン／スレオニンキナーゼ、受容体グアニリルシクラーゼ、またはヒスチジンキナーゼ関連受容体から選択される。

【０２７９】

いくつかの実施形態において、ＣＡＲの抗原結合ドメインは、Ｂ細胞、形質細胞、または形質芽球で発現されるリガンドへ結合する。いくつかの実施形態において、ＣＡＲの抗原結合ドメインは、ＣＤ１０、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、ＣＤ２４、ＣＤ２７、ＣＤ３８、ＣＤ４５Ｒ、ＣＤ１３８、ＣＤ３１９、ＢＡＦＦＲ、ＢＣＭＡ、ＣＤ２８、ＴＮＦ、インターフェロン受容体、ＧＭ－ＣＳＦ、ＺＡＰ－７０、ＬＦＡ－１、ＣＤ３γ、ＣＤ５、またはＣＤ２へ結合する。例えばＵＳ２００３／００７７２４９；を参照されたいＷＯ２０１７／０５８７５３；ＷＯ２０１７／０５８８５０（その内容は参照することによって本明細書に援用される）。

【０２８０】

４．ＡＢＤは、老化細胞に特徴的な抗原を標的化する

いくつかの実施形態において、抗原結合ドメインは、老化細胞に特徴的な抗原（例えばウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化因子受容体（ｕＰＡＲ））を標的化する。いくつかの実施形態において、ＡＢＤは、老化細胞と関連する抗原に結合する。いくつかの実例において、抗原は、老化細胞によって発現される。いくつかの実施形態において、ＣＡＲは、老化細胞の異常な蓄積によって特徴付けられる障害（例えば肝線維症及び肺線維症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病、及び骨関節炎）の治療または予防のために使用され得る。

【０２８１】

５．ＡＢＤは、感染性疾患に特徴的な抗原を標的化する

いくつかの実施形態において、抗原結合ドメインは、感染性疾患に特徴的な抗原を標的化する。いくつかの実施形態において、ＡＢＤは、感染性疾患と関連する抗原に結合する。いくつかの実例において、抗原は、感染性疾患によって影響を受けた細胞によって発現される。いくつかの実施形態において、ここで、感染性疾患は、ＨＩＶ、Ｂ型肝炎ウイルス、Ｃ型肝炎ウイルス、ヒトヘルペスウイルス、ヒトヘルペスウイルス（ＨＨＶ－８、カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス（ＫＳＨＶ））、ヒトＴ－リンパ球向性ウイルス－１（ＨＴＬＶ－１）、メルケル細胞ポリオーマウイルス（ＭＣＶ）、シミアンウイルス４０（ＳＶ４０）、エプスタイン－バーウイルス、ＣＭＶ、ヒトパピローマウイルス８から選択される。いくつかの実施形態において、感染性疾患に特徴的な抗原は、細胞表面受容体、イオンチャンネル連結受容体、酵素連結受容体、Ｇタンパク質共役型受容体、受容体チロシンキナーゼ、チロシンキナーゼ関連受容体、受容体様チロシンホスファターゼ、受容体セリン／スレオニンキナーゼ、受容体グアニリルシクラーゼ、ヒスチジンキナーゼ関連受容体、ＨＩＶ　Ｅｎｖ、ｇｐ１２０、またはＨＩＶ－１　Ｅｎｖ上のＣＤ４誘導エピトープから選択される。

【０２８２】

６．ＡＢＤは、細胞の細胞表面抗原へ結合する

いくつかの実施形態において、抗原結合ドメインは、細胞の細胞表面抗原へ結合する。いくつかの実施形態において、細胞表面抗原は、特定または特異的な細胞型に特徴的であ

る（例えば当該細胞型によって発現される）。いくつかの実施形態において、細胞表面抗原は、２つ以上の型の細胞に特徴的である。

【０２８３】

いくつかの実施形態において、ＣＡＲ抗原結合ドメインは、Ｔ細胞に特徴的な細胞表面抗原（Ｔ細胞上の細胞表面抗原等）に結合する。いくつかの実施形態において、Ｔ細胞に特徴的な抗原は、細胞表面受容体、膜輸送タンパク質（例えば能動輸送タンパク質または受動輸送タンパク質、例えばイオンチャンネルタンパク質、孔形成タンパク質等）、膜貫通受容体、膜酵素、及び／またはＴ細胞に特徴的な細胞接着タンパク質であり得る。いくつかの実施形態において、Ｔ細胞に特徴的な抗原は、Ｇタンパク質共役型受容体、受容体チロシンキナーゼ、チロシンキナーゼ関連受容体、受容体様チロシンホスファターゼ、受容体セリン／スレオニンキナーゼ、受容体グアニリルシクラーゼ、またはヒスチジンキナーゼ関連受容体であり得る。

【０２８４】

いくつかの実施形態において、ＣＡＲの抗原結合ドメインは、Ｔ細胞受容体に結合する。いくつかの実施形態において、Ｔ細胞受容体は、ＡＫＴ１；ＡＫＴ２；ＡＫＴ３；ＡＴＦ２；ＢＣＬ１０；ＣＡＬＭ１；ＣＤ３Ｄ（ＣＤ３δ）；ＣＤ３Ｅ（ＣＤ３ε）；ＣＤ３Ｇ（ＣＤ３γ）；ＣＤ４；ＣＤ８；ＣＤ２８；ＣＤ４５；ＣＤ８０（Ｂ７－１）；ＣＤ８６（Ｂ７－２）；ＣＤ２４７（ＣＤ３ζ）；ＣＴＬＡ－４（ＣＤ１５２）；ＥＬＫ１；ＥＲＫ１（ＭＡＰＫ３）；ＥＲＫ２；ＦＯＳ；ＦＹＮ；ＧＲＡＰ２（ＧＡＤＳ）；ＧＲＢ２；ＨＬＡ－ＤＲＡ；ＨＬＡ－ＤＲＢ１；ＨＬＡ－ＤＲＢ３；ＨＬＡ－ＤＲＢ４；ＨＬＡ－ＤＲＢ５；ＨＲＡＳ；ＩＫＢＫＡ（ＣＨＵＫ）；ＩＫＢＫＢ；ＩＫＢＫＥ；ＩＫＢＫＧ（ＮＥＭＯ）；ＩＬ２；ＩＴＰＲ１；ＩＴＫ；ＪＵＮ；ＫＲＡＳ２；ＬＡＴ；ＬＣＫ；ＭＡＰ２Ｋ１（ＭＥＫ１）；ＭＡＰ２Ｋ２（ＭＥＫ２）；ＭＡＰ２Ｋ３（ＭＫＫ３）；ＭＡＰ２Ｋ４（ＭＫＫ４）；ＭＡＰ２Ｋ６（ＭＫＫ６）；ＭＡＰ２Ｋ７（ＭＫＫ７）；ＭＡＰ３Ｋ１（ＭＥＫＫ１）；ＭＡＰ３Ｋ３；ＭＡＰ３Ｋ４；ＭＡＰ３Ｋ５；ＭＡＰ３Ｋ８；ＭＡＰ３Ｋ１４（ＮＩＫ）；ＭＡＰＫ８（ＪＮＫ１）；ＭＡＰＫ９（ＪＮＫ２）；ＭＡＰＫ１０（ＪＮＫ３）；ＭＡＰＫ１１（ｐ３８β）；ＭＡＰＫ１２（ｐ３８γ）；ＭＡＰＫ１３（ｐ３８δ）；ＭＡＰＫ１４（ｐ３８α）；ＮＣＫ；ＮＦＡＴ１；ＮＦＡＴ２；ＮＦＫＢ１；ＮＦＫＢ２；ＮＦＫＢＩＡ；ＮＲＡ；ＰＡＫ１；ＰＡＫ２；ＰＡＫ３；ＰＡＫ４；ＰＩＫ３Ｃ２Ｂ；ＰＩＫ３Ｃ３（ＶＰＳ３４）；ＰＩＫ３ＣＡ；ＰＩＫ３ＣＢ；ＰＩＫ３ＣＤ；ＰＩＫ３Ｒ１；ＰＫＣＡ；ＰＫＣＢ；ＰＫＣＭ；ＰＫＣＱ；ＰＬＣＹ１；ＰＲＦ１（パーフォリン）；ＰＴＥＮ；ＲＡＣ１；ＲＡＦ１；ＲＥＬＡ；ＳＤＦ１；ＳＨＰ２；ＳＬＰ７６；ＳＯＳ；ＳＲＣ；ＴＢＫ１；ＴＣＲＡ；ＴＥＣ；ＴＲＡＦ６；ＶＡＶ１；ＶＡＶ２；またはＺＡＰ７０であり得る。

【０２８５】

７．膜貫通ドメイン

いくつかの実施形態において、ＣＡＲ膜貫通ドメインは、少なくともＴ細胞受容体のα鎖、β鎖、もしくはζ鎖、ＣＤ２８、ＣＤ３ε、ＣＤ４５、ＣＤ４、ＣＤ５、ＣＤ８、ＣＤ９、ＣＤ１６、ＣＤ２２、ＣＤ３３、ＣＤ３７、ＣＤ６４、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ１３４、ＣＤ１３７、ＣＤ１５４、またはそれらの機能的バリアントの膜貫通領域を含む。いくつかの実施形態において、膜貫通ドメインは、少なくともＣＤ８α、ＣＤ８β、４－１ＢＢ／ＣＤ１３７、ＣＤ２８、ＣＤ３４、ＣＤ４、ＦｃεＲＩγ、ＣＤ１６、ＯＸ４０／ＣＤ１３４、ＣＤ３ζ、ＣＤ３ε、ＣＤ３γ、ＣＤ３δ、ＴＣＲα、ＴＣＲβ、ＴＣＲζ、ＣＤ３２、ＣＤ６４、ＣＤ６４、ＣＤ４５、ＣＤ５、ＣＤ９、ＣＤ２２、ＣＤ３７、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ４０、ＣＤ４０Ｌ／ＣＤ１５４、ＶＥＧＦＲ２、ＦＡＳ、及びＦＧＦＲ２Ｂ、またはそれらの機能的バリアントの膜貫通領域（複数可）を含む。抗原結合ドメインは、結合する。

【０２８６】

８．シグナリングドメイン、または複数のシグナリングドメイン

いくつかの実施形態において、本明細書において記載されるＣＡＲは、Ｂ７－１／ＣＤ

８０；Ｂ７－２／ＣＤ８６；Ｂ７－Ｈ１／ＰＤ－Ｌ１；Ｂ７－Ｈ２；Ｂ７－Ｈ３；Ｂ７－Ｈ４；Ｂ７－Ｈ６；Ｂ７－Ｈ７；ＢＴＬＡ／ＣＤ２７２；ＣＤ２８；ＣＴＬＡ－４；Ｇｉ２４／ＶＩＳＴＡ／Ｂ７－Ｈ５；ＩＣＯＳ／ＣＤ２７８；ＰＤ－１；ＰＤ－Ｌ２／Ｂ７－ＤＣ；ＰＤＣＤ６；４－１ＢＢ／ＴＮＦＳＦ９／ＣＤ１３７；４－１ＢＢリガンド／ＴＮＦＳＦ９；ＢＡＦＦ／ＢＬｙＳ／ＴＮＦＳＦ１３Ｂ；ＢＡＦＦ　Ｒ／ＴＮＦＲＳＦ１３Ｃ；ＣＤ２７／ＴＮＦＲＳＦ７；ＣＤ２７リガンド／ＴＮＦＳＦ７；ＣＤ３０／ＴＮＦＲＳＦ８；ＣＤ３０リガンド／ＴＮＦＳＦ８；ＣＤ４０／ＴＮＦＲＳＦ５；ＣＤ４０／ＴＮＦＳＦ５；ＣＤ４０リガンド／ＴＮＦＳＦ５；ＤＲ３／ＴＮＦＲＳＦ２５；ＧＩＴＲ／ＴＮＦＲＳＦ１８；ＧＩＴＲリガンド／ＴＮＦＳＦ１８；ＨＶＥＭ／ＴＮＦＲＳＦ１４；ＬＩＧＨＴ／ＴＮＦＳＦ１４；リンホトキシン－α／ＴＮＦ－β；ＯＸ４０／ＴＮＦＲＳＦ４；ＯＸ４０リガンド／ＴＮＦＳＦ４；ＲＥＬＴ／ＴＮＦＲＳＦ１９Ｌ；ＴＡＣＩ／ＴＮＦＲＳＦ１３Ｂ；ＴＬ１Ａ／ＴＮＦＳＦ１５；ＴＮＦ－α；ＴＮＦ　ＲＩＩ／ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ；２ｂ４／ＣＤ２４４／ＳＬＡＭＦ４；ＢＬＡＭＥ／ＳＬＡＭＦ８；ＣＤ２；ＣＤ２Ｆ－１０／ＳＬＡＭＦ９；ＣＤ４８／ＳＬＡＭＦ２；ＣＤ５８／ＬＦＡ－３；ＣＤ８４／ＳＬＡＭＦ５；ＣＤ２２９／ＳＬＡＭＦ３；ＣＲＡＣＣ／ＳＬＡＭＦ７；ＮＴＢ－Ａ／ＳＬＡＭＦ６；ＳＬＡＭ／ＣＤ１５０）；ＣＤ２；ＣＤ７；ＣＤ５３；ＣＤ８２／Ｋａｉ－１；ＣＤ９０／Ｔｈｙ１；ＣＤ９６；ＣＤ１６０；ＣＤ２００；ＣＤ３００ａ／ＬＭＩＲ１；ＨＬＡクラスＩ；ＨＬＡ－ＤＲ；イカロス；インテグリンα４／ＣＤ４９ｄ；インテグリンα４β１；インテグリンα４β７／ＬＰＡＭ－１；ＬＡＧ－３；ＴＣＬ１Ａ；ＴＣＬ１Ｂ；ＣＲＴＡＭ；ＤＡＰ１２；デクチン－１／ＣＬＥＣ７Ａ；ＤＰＰＩＶ／ＣＤ２６；ＥｐｈＢ６；ＴＩＭ－１／ＫＩＭ－１／ＨＡＶＣＲ；ＴＩＭ－４；ＴＳＬＰ；ＴＳＬＰＲ；リンパ球機能関連抗原－１（ＬＦＡ－１）；ＮＫＧ２Ｃ、ＣＤ３ζドメイン、免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）、ＣＤ２７、ＣＤ２８、４－１ＢＢ、ＣＤ１３４／ＯＸ４０、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＰＤ－１、ＩＣＯＳ、リンパ球機能関連抗原－１（ＬＦＡ－１）、ＣＤ２、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、Ｂ７－Ｈ３、ＣＤ８３と特異的に結合するリガンド、またはそれらの機能的断片のうちの１つまたは複数から選択される、１つのまたは少なくとも１つのシグナリングドメインを含む。

【０２８７】

いくつかの実施形態において、少なくとも１つのシグナリングドメインはＣＤ３ζドメインもしくは免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）、またはそれらの機能的バリアントを含む。他の実施形態において、少なくとも１つのシグナリングドメインは、（ｉ）ＣＤ３ζドメイン、もしくは免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）、またはそれらの機能的バリアント；及び（ｉｉ）ＣＤ２８ドメイン、もしくは４－１ＢＢドメイン、またはそれらの機能的バリアントを含む。さらに他の実施形態において、少なくとも１つのシグナリングドメインは、（ｉ）ＣＤ３ζドメイン、もしくは免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）、またはそれらの機能的バリアント；（ｉｉ）ＣＤ２８ドメインまたはその機能的バリアント；及び（ｉｉｉ）４－１ＢＢドメイン、もしくはＣＤ１３４ドメイン、またはそれらの機能的バリアントを含む。いくつかの実施形態において、少なくとも１つのシグナリングドメインは、（ｉ）ＣＤ３ζドメイン、もしくは免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）、またはそれらの機能的バリアント；（ｉｉ）ＣＤ２８ドメインまたはその機能的バリアント；（ｉｉｉ）４－１ＢＢドメイン、もしくはＣＤ１３４ドメイン、またはそれらの機能的バリアント；及び（ｉｖ）サイトカインまたは共刺激リガンド導入遺伝子を含む。

【０２８８】

いくつかの実施形態において、少なくとも２つシグナリングドメインは、ＣＤ３ζドメインもしくは免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）、またはそれらの機能的バリアントを含む。他の実施形態において、少なくとも２つのシグナリングドメインは、（ｉ）ＣＤ３ζドメイン、もしくは免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）、またはそれらの機能的バリアント；及び（ｉｉ）ＣＤ２８ドメイン、もしくは４－１ＢＢドメイン、またはそれらの機能的バリアントを含む。さらに他の実施形態に

おいて、少なくとも１つのシグナリングドメインは、（ｉ）ＣＤ３ζドメイン、もしくは免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）、またはそれらの機能的バリアント；（ｉｉ）ＣＤ２８ドメインまたはその機能的バリアント；及び（ｉｉｉ）４－１ＢＢドメイン、もしくはＣＤ１３４ドメイン、またはそれらの機能的バリアントを含む。いくつかの実施形態において、少なくとも２つのシグナリングドメインは、（ｉ）ＣＤ３ζドメイン、もしくは免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）、またはそれらの機能的バリアント；（ｉｉ）ＣＤ２８ドメインまたはその機能的バリアント；（ｉｉｉ）４－１ＢＢドメイン、もしくはＣＤ１３４ドメイン、またはそれらの機能的バリアント；及び（ｉｖ）サイトカインまたは共刺激リガンド導入遺伝子を含む。

【０２８９】

いくつかの実施形態において、少なくとも３つシグナリングドメインは、ＣＤ３ζドメインもしくは免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）、またはそれらの機能的バリアントを含む。他の実施形態において、少なくとも３つのシグナリングドメインは、（ｉ）ＣＤ３ζドメイン、もしくは免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）、またはそれらの機能的バリアント；及び（ｉｉ）ＣＤ２８ドメイン、もしくは４－１ＢＢドメイン、またはそれらの機能的バリアントを含む。さらに他の実施形態において、少なくとも３つのシグナリングドメインは、（ｉ）ＣＤ３ζドメイン、もしくは免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）、またはそれらの機能的バリアント；（ｉｉ）ＣＤ２８ドメインまたはその機能的バリアント；及び（ｉｉｉ）４－１ＢＢドメイン、もしくはＣＤ１３４ドメイン、またはそれらの機能的バリアントを含む。いくつかの実施形態において、少なくとも３つのシグナリングドメインは、（ｉ）ＣＤ３ζドメイン、もしくは免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）、またはそれらの機能的バリアント；（ｉｉ）ＣＤ２８ドメインまたはその機能的バリアント；（ｉｉｉ）４－１ＢＢドメイン、もしくはＣＤ１３４ドメイン、またはそれらの機能的バリアント；及び（ｉｖ）サイトカインまたは共刺激リガンド導入遺伝子を含む。

【０２９０】

いくつかの実施形態において、ＣＡＲは、ＣＤ３ζドメインもしくは免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）、またはその機能的バリアントを含む。いくつかの実施形態において、ＣＡＲは、（ｉ）ＣＤ３ζドメイン、もしくは免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）、またはそれらの機能的バリアント；及び（ｉｉ）ＣＤ２８ドメイン、もしくは４－１ＢＢドメイン、またはそれらの機能的バリアントを含む。いくつかの実施形態において、ＣＡＲは、（ｉ）ＣＤ３ζドメイン、もしくは免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）、またはそれらの機能的バリアント；（ｉｉ）ＣＤ２８ドメインまたはその機能的バリアント；及び（ｉｉｉ）４－１ＢＢドメイン、もしくはＣＤ１３４ドメイン、またはそれらの機能的バリアントを含む。いくつかの実施形態において、ＣＡＲは、（ｉ）ＣＤ３ζドメイン、もしくは免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）、またはそれらの機能的バリアント；（ｉｉ）ＣＤ２８ドメイン、もしくは４－１ＢＢドメイン、またはそれらの機能的バリアント、及び／または（ｉｉｉ）４－１ＢＢドメイン、もしくはＣＤ１３４ドメイン、またはそれらの機能的バリアントを含む。いくつかの実施形態において、ＣＡＲは、（ｉ）ＣＤ３ζドメイン、もしくは免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）、またはそれらの機能的バリアント；（ｉｉ）ＣＤ２８ドメインまたはその機能的バリアント；（ｉｉｉ）４－１ＢＢドメイン、もしくはＣＤ１３４ドメイン、またはそれらの機能的バリアント；及び（ｉｖ）サイトカインまたは共刺激リガンド導入遺伝子を含む。

【０２９１】

９．ＣＡＲのシグナリングの成功に際してサイトカイン遺伝子の発現を誘導するドメイン

いくつかの実施形態において、第一世代、第二世代、第三世代、または第四世代のＣＡＲは、ＣＡＲのシグナリングの成功に際してサイトカイン遺伝子の発現を誘導するドメインをさらに含む。いくつかの実施形態において、サイトカイン遺伝子は、ＣＡＲのシグナ

リングの成功に際してサイトカイン遺伝子の発現を誘導するドメインを含むＣＡＲを含む標的細胞に対して、内因性または外因性である。いくつかの実施形態において、サイトカイン遺伝子は、炎症促進性サイトカインをコードする。いくつかの実施形態において、サイトカイン遺伝子は、ＩＬ－１、ＩＬ－２、ＩＬ－９、ＩＬ－１２、ＩＬ－１８、ＴＮＦ、もしくはＩＦＮ－γ、またはその機能的断片をコードする。いくつかの実施形態において、ＣＡＲのシグナリングの成功に際してサイトカイン遺伝子の発現を誘導するドメインは、転写因子またはその機能的ドメインもしくは断片であるか、あるいはそれらを含む。いくつかの実施形態において、ＣＡＲのシグナリングの成功に際してサイトカイン遺伝子の発現を誘導するドメインは、転写因子またはその機能的ドメインもしくは断片であるか、あるいはそれらを含む。いくつかの実施形態において、転写因子またはその機能的ドメインもしくは断片は、活性化Ｔ細胞の核内因子（ＮＦＡＴ）、ＮＦ－ｋＢ、またはその機能的ドメインもしくは断片であるか、あるいはそれらを含む。例えばＺｈａｎｇ．Ｃ．ｅｔ ａｌ．，Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ ＣＡＲ－Ｔ ｃｅｌｌｓ．Ｂｉｏｍａｒｋｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ．５：２２（２０１７）；ＷＯ ２０１６１２６６０８；Ｓｈａ，Ｈ．ｅｔ ａｌ．Ｃｈｉｍａｅｒｉｃ ａｎｔｉｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ Ｔ－ｃｅｌｌ ｔｈｅｒａｐｙ ｆｏｒ ｔｕｍｏｕｒ ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒａｐｙ．Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ Ｒｅｐｏｒｔｓ Ｊａｎ ２７，２０１７，３７（１）を参照されたい。

【０２９２】

いくつかの実施形態において、ＣＡＲは、１つまたは複数のスペーサーをさらに含み、例えばスペーサーは、抗原結合ドメインと膜貫通ドメインとの間の第１のスペーサーである。いくつかの実施形態において、第１のスペーサーは、少なくとも免疫グロブリン定常領域の一部分またはバリアントもしくは修飾バージョンを含む。いくつかの実施形態において、スペーサーは、膜貫通ドメインとシグナリングドメインとの間の第２のスペーサーである。いくつかの実施形態において、第２のスペーサーはオリゴペプチドであり、例えば配列中、オリゴペプチドは、グリシン及びセリン残基（グリシン－セリンダブレット等であるがこれらに限定されない）を含む。いくつかの実施形態において、ＣＡＲは、２つ以上のスペーサー（例えば抗原結合ドメインと膜貫通ドメインとの間のスペーサー及び膜貫通ドメインとシグナリングドメインとの間のスペーサー）を含む。

【０２９３】

いくつかの実施形態において、本明細書において記載される細胞のうちの任意の１つは、ＣＡＲまたは第一世代ＣＡＲをコードする核酸を含む。いくつかの実施形態において、第一世代ＣＡＲは、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、及びシグナリングドメインを含む。いくつかの実施形態において、シグナリングドメインは、Ｔ細胞活性化の最中の下流シグナリングを媒介する。

【０２９４】

いくつかの実施形態において、本明細書において開示される方法及び組成物は、ＣＡＲまたは第二世代ＣＡＲをコードする核酸を含む。いくつかの実施形態において、第二世代ＣＡＲは、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、及び２つのシグナリングドメインを含む。いくつかの実施形態において、シグナリングドメインは、Ｔ細胞活性化の最中の下流シグナリングを媒介する。いくつかの実施形態において、シグナリングドメインは、共刺激ドメインである。いくつかの実施形態において、共刺激ドメインは、Ｔ細胞活性化の最中の、サイトカイン産生、ＣＡＲ－Ｔ細胞分裂増殖、及び／またはＣＡＲ－Ｔ細胞持続性を促進する。いくつかの実施形態において、本明細書において記載される組成物及び方法のうちの任意の１つは、ＣＡＲまたは第三世代ＣＡＲをコードする核酸を含む。いくつかの実施形態において、第三世代ＣＡＲは、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、及び少なくとも３つのシグナリングドメインを含む。いくつかの実施形態において、シグナリングドメインは、Ｔ細胞活性化の最中の下流シグナリングを媒介する。いくつかの実施形態において、シグナリングドメインは、共刺激ドメインである。いくつかの実施形態において、共刺激ドメインは、Ｔ細胞活性化の最中の、サイトカイン産生、ＣＡＲ－Ｔ細胞分裂増殖、及び／またはＣＡＲ－Ｔ細胞持続性を促進する。

【０２９５】
いくつかの実施形態において、第三世代ＣＡＲは、少なくとも２つの共刺激ドメインを含む。いくつかの実施形態において、少なくとも２つの共刺激ドメインは、同じではない。いくつかの実施形態において、本明細書において記載される組成物及び方法のうちの任意の１つは、ＣＡＲまたは第四世代ＣＡＲをコードする核酸を含む。いくつかの実施形態において、第四世代ＣＡＲは、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、及び少なくとも２、３、または４つのシグナリングドメインを含む。いくつかの実施形態において、シグナリングドメインは、Ｔ細胞活性化の最中の下流シグナリングを媒介する。いくつかの実施形態において、シグナリングドメインは、共刺激ドメインである。いくつかの実施形態において、共刺激ドメインは、Ｔ細胞活性化の最中の、サイトカイン産生、ＣＡＲ－Ｔ細胞分裂増殖、及び／またはＣＡＲ－Ｔ細胞持続性を促進する。

【０２９６】
１０．抗体またはその抗原結合部分を含むＡＢＤ
いくつかの実施形態において、ＣＡＲ抗原結合ドメインは、抗体もしくはその抗原結合部分であるか、またはそれらを含む。いくつかの実施形態において、ＣＡＲ抗原結合ドメインは、ｓｃＦｖもしくはＦａｂであるか、またはそれらを含む。いくつかの実施形態において、ＣＡＲ抗原結合ドメインは、ＣＤ１９抗体；ＣＤ２２抗体；Ｔ細胞α鎖抗体；Ｔ細胞β鎖抗体；Ｔ細胞γ鎖抗体；Ｔ細胞δ鎖抗体；ＣＣＲ７抗体；ＣＤ３抗体；ＣＤ４抗体；ＣＤ５抗体；ＣＤ７抗体；ＣＤ８抗体；ＣＤ１１ｂ抗体；ＣＤ１１ｃ抗体；ＣＤ１６抗体；ＣＤ２０抗体；ＣＤ２１抗体；ＣＤ２５抗体；ＣＤ２８抗体；ＣＤ３４抗体；ＣＤ３５抗体；ＣＤ４０抗体；ＣＤ４５ＲＡ抗体；ＣＤ４５ＲＯ抗体；ＣＤ５２抗体；ＣＤ５６抗体；ＣＤ６２Ｌ抗体；ＣＤ６８抗体；ＣＤ８０抗体；ＣＤ９５抗体；ＣＤ１１７抗体；ＣＤ１２７抗体；ＣＤ１３３抗体；ＣＤ１３７（４－１ＢＢ）抗体；ＣＤ１６３抗体；Ｆ４／８０抗体；ＩＬ－４Ｒａ抗体；Ｓｃａ－１抗体；ＣＴＬＡ－４抗体；ＧＩＴＲ抗体、ＧＡＲＰ抗体；ＬＡＰ抗体；グランザイムＢ抗体；ＬＦＡ－１抗体；ＭＲ１抗体；ｕＰＡＲ抗体；またはトランスフェリン受容体抗体のｓｃＦｖまたはＦａｂ断片を含む。

【０２９７】
いくつかの実施形態において、ＣＡＲは、共刺激ドメインであるシグナリングドメインを含む。いくつかの実施形態において、ＣＡＲは第２の共刺激ドメインを含む。いくつかの実施形態において、ＣＡＲは、少なくとも２つの共刺激ドメインを含む。いくつかの実施形態において、ＣＡＲは、少なくとも３つの共刺激ドメインを含む。いくつかの実施形態において、ＣＡＲは、ＣＤ２７、ＣＤ２８、４－１ＢＢ、ＣＤ１３４／ＯＸ４０、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＰＤ－１、ＩＣＯＳ、リンパ球機能関連抗原－１（ＬＦＡ－１）、ＣＤ２、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、Ｂ７－Ｈ３、ＣＤ８３と特異的に結合するリガンドのうちの１つまたは複数から選択される共刺激ドメインを含む。いくつかの実施形態において、ＣＡＲが２つ以上の共刺激ドメインを含むならば、２つの共刺激ドメインは、異なる。いくつかの実施形態において、ＣＡＲが２つ以上の共刺激ドメインを含むならば、２つの共刺激ドメインは、同じである。本明細書において記載されるＣＡＲに加えて、様々なキメラ抗原受容体及びそれをコードするヌクレオチド配列は、当技術分野において公知であり、本明細書において記載されるようなインビボ及びインビトロでの標的細胞のフソソーム送達及びリプログラミングに好適だろう。例えばＷＯ２０１３０４０５５７；ＷＯ２０１２０７９０００；ＷＯ２０１６０３０４１４；Ｓｍｉｔｈ Ｔ，ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｎａｎｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ．２０１７．ＤＯＩ：１０．１０３８／ＮＮＡＮＯ．２０１７．５７（それらの開示は、参照することによって本明細書に援用される）を参照されたい。

【０２９８】
１１．ＣＡＲの追加の記載
ある特定の実施形態において、組成物及び方法は、ＣＡＲをコードするポリヌクレオチドを含み得る。ＣＡＲ（キメラ免疫受容体、キメラＴ細胞受容体、または人工Ｔ細胞受容体としても公知である）は、宿主細胞（例えばＴ細胞）に特異的タンパク質を標的化する

新しい能力を与えるように操作された受容体タンパク質である。受容体は単一の受容体へと抗原結合及びＴ細胞活性化機能の両方を組み合わせるので、当該受容体はキメラである。本開示のポリシストロン性ベクターは、様々な標的抗原に対する治療法における使用のために、宿主細胞（例えばＴ細胞）において１つまたは複数のＣＡＲを発現するために使用され得る。１つまたは複数の発現カセットによって発現されるＣＡＲは、同じまたは異なり得る。これらの実施形態において、ＣＡＲは、標的抗原、膜貫通ドメイン、及び細胞内シグナリングドメインを特異的に結合する、細胞外結合ドメイン（「結合物質」とも称される）を含み得る。ある特定の実施形態において、ＣＡＲは、１つまたは複数の追加のエレメントをさらに含み、当該エレメントとしては、１つもしくは複数のシグナルペプチド、１つもしくは複数の細胞外ヒンジドメイン、及び／または１つもしくは複数の細胞内共刺激ドメインが挙げられ得る。ドメインは、互いに直接隣接し得るか、またはドメインを連結する１つもしくは複数のアミノ酸が存在し得る。ＣＡＲをコードするヌクレオチド配列は、哺乳動物配列（例えばマウス配列、霊長動物配列、ヒト配列、またはそれらの組み合わせ）に由来し得る。ＣＡＲをコードするヌクレオチド配列が非ヒトの事例において、ＣＡＲの配列は、ヒト化され得る。ＣＡＲをコードするヌクレオチド配列は、哺乳動物細胞（例えばヒト細胞）における発現のためにコドン最適化もされ得る。これらの実施形態のうちの任意のものにおいて、ＣＡＲをコードするヌクレオチド配列は、本明細書において開示されるヌクレオチド配列のうちの任意のものに少なくとも８０％同一（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であり得る。配列変動は、コドン最適化、ヒト化、制限酵素ベースのクローニングスカー、及び／または機能的ドメインを連結する追加のアミノ酸残基などに起因し得る。ある特定の実施形態において、ＣＡＲは、Ｎ末端でシグナルペプチドを含み得る。

【０２９９】

シグナルペプチドの非限定例としては、ＣＤ８αシグナルペプチド、ＩｇＫシグナルペプチド、及び顆粒球マクロファージコロニー刺激因子受容体サブユニットα（ＧＭＣＳＦＲ－α、コロニー刺激因子２受容体サブユニットα（ＣＳＦ２ＲＡ）としても公知）シグナルペプチド、ならびにそれらのバリアントが挙げられ、そのアミノ酸配列は、以下の表Ａ中で提供される。

【表５】

表Ａ。シグナルペプチドの例示的な配列

配列番号	配列	記載
1106	MALPVTALLLPLALLLHAARP	CD8α シグナルペプチド
1107	METDTLLLWVLLLWVPGSTG	IgK シグナルペプチド
1108	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP	GMCSFR-α(CSF2RA)シグナルペプチド
1090	MEFGLSWLFLVAILKGVQCSR	免疫グロブリン重鎖シグナルペプチド

【０３００】

ある特定の実施形態において、ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、１つの標的抗原または複数の標的抗原に特異的な１つまたは複数の抗体を含み得る。抗体は、抗体断片（例えばｓｃＦｖ）または単一ドメイン抗体断片（例えばＶＨＨ）であり得る。ある特定の実施形態において、ｓｃＦｖは、リンカーによって接続された抗体の重鎖可変領域（V_H）及び軽鎖可変領域（V_L）を含み得る。V_H及びV_Lは、いずれかの順序（すなわちV_H－リンカー－V_LまたはV_L－リンカー－V_H）で接続され得る。リンカーの非限定例としては、Ｗｈｉｔｌｏｗリンカー、（Ｇ４Ｓ）ｎ（ｎは、正の整数、例えば１、２、３、４、５、６などであり得る）リンカー、及びそのバリアントが挙げられる。ある特定の実施形態において、抗原は、腫瘍細胞でもっぱらまたは優先的に発現される抗原、または自己免

疫疾患もしくは炎症性疾患に特徴的な抗原であり得る。例示的な標的抗原としては、ＣＤ５、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、ＣＤ２３、ＣＤ３０、ＣＤ７０、κ、λ、及びＢ細胞成熟因子（ＢＣＭＡ）、Ｇタンパク質共役型受容体ファミリーＣグループ５メンバーＤ（ＧＰＲＣ５Ｄ）（白血病と関連）；ＣＳ１／ＳＬＡＭＦ７、ＣＤ３８、ＣＤ１３８、ＧＰＲＣ５Ｄ、ＴＡＣＩ、及びＢＣＭＡ（骨髄腫と関連）；ＧＤ２、ＨＥＲ２、ＥＧＦＲ、ＥＧＦＲｖＩＩＩ、Ｂ７Ｈ３、ＰＳＭＡ、ＰＳＣＡ、ＣＡＩＸ、ＣＤ１７１、ＣＥＡ、ＣＳＰＧ４、ＥＰＨＡ２、ＦＡＰ、ＦＲα、ＩＬ－１３Ｒα、メソテリン、ＭＵＣ１、ＭＵＣ１６、及びＲＯＲ１（固形腫瘍と関連）が挙げられるがこれらに限定されない。これらの実施形態のうちの任意のものにおいて、ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、宿主細胞における発現のためにコドン最適化され得るか、または細胞外結合ドメインの機能を増加させるためにバリアント配列を有し得る。

【０３０１】

ある特定の実施形態において、ＣＡＲは、スペーサーとも称されるヒンジドメインを含み得る。「ヒンジ」及び「スペーサー」という用語は、本開示において互換的に使用され得る。ヒンジドメインの非限定例としては、ＣＤ８αヒンジドメイン、ＣＤ２８ヒンジドメイン、ＩｇＧ４ヒンジドメイン、ＩｇＧ４ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３ドメイン、及びそのバリアントが挙げられ、そのアミノ酸配列は、以下の表Ｂ中で提供される。

【表６】

表Ｂ。ヒンジドメインの例示的な配列

配列番号	配列	記載
1109	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD	CD8α ヒンジドメイン
1110	IEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKP	CD28 ヒンジドメイン
1091	AAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKP	CD28 ヒンジドメイン
1111	ESKYGPPCPPCP	IgG4 ヒンジドメイン
1112	ESKYGPPCPSCP	IgG4 ヒンジドメイン
1113	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	IgG4 ヒンジ-CH2-CH3 ドメイン

【０３０２】

ある特定の実施形態において、ＣＡＲの膜貫通ドメインは、Ｔ細胞受容体のα鎖、β鎖、もしくはζ鎖、ＣＤ２８、ＣＤ３ε、ＣＤ４５、ＣＤ４、ＣＤ５、ＣＤ８、ＣＤ９、ＣＤ１６、ＣＤ２２、ＣＤ３３、ＣＤ３７、ＣＤ６４、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ１３４、ＣＤ１３７、ＣＤ１５４、またはそれらの機能的バリアントの膜貫通領域を含み、これらの配列の各々のヒトバージョンを含み得る。他の実施形態において、膜貫通ドメインは、ＣＤ８α、ＣＤ８β、４－１ＢＢ／ＣＤ１３７、ＣＤ２８、ＣＤ３４、ＣＤ４、ＦｃεＲＩγ、ＣＤ１６、ＯＸ４０／ＣＤ１３４、ＣＤ３ζ、ＣＤ３ε、ＣＤ３γ、ＣＤ３δ、ＴＣＲα、ＴＣＲβ、ＴＣＲζ、ＣＤ３２、ＣＤ６４、ＣＤ６４、ＣＤ４５、ＣＤ５、ＣＤ９、ＣＤ２２、ＣＤ３７、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ４０、ＣＤ４０Ｌ／ＣＤ１５４、ＶＥＧＦＲ２、ＦＡＳ、及びＦＧＦＲ２Ｂ、またはそれらの機能的バリアントの膜貫通領域

を含み、これらの配列の各々のヒトバージョンを含み得る。表Ｃは、少数の例示的な膜貫通ドメインのアミノ酸配列を提供する。

【表７】

表Ｃ。膜貫通ドメインの例示的な配列

配列番号	配列	記載
1114	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC	CD8α膜貫通ドメイン
1115	FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV	CD28膜貫通ドメイン
1214	MFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV	CD28膜貫通ドメイン

【０３０３】

ある特定の実施形態において、ＣＡＲの細胞内シグナリングドメイン及び／または細胞内共刺激ドメインは、Ｂ７－１／ＣＤ８０、Ｂ７－２／ＣＤ８６、Ｂ７－Ｈ１／ＰＤ－Ｌ１、Ｂ７－Ｈ２、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４、Ｂ７－Ｈ６、Ｂ７－Ｈ７、ＢＴＬＡ／ＣＤ２７２、ＣＤ２８、ＣＴＬＡ－４、Ｇｉ２４／ＶＩＳＴＡ／Ｂ７－Ｈ５、ＩＣＯＳ／ＣＤ２７８、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ２／Ｂ７－ＤＣ、ＰＤＣＤ６、４－１ＢＢ／ＴＮＦＳＦ９／ＣＤ１３７、４－１ＢＢリガンド／ＴＮＦＳＦ９、ＢＡＦＦ／ＢＬｙＳ／ＴＮＦＳＦ１３Ｂ、ＢＡＦＦ　Ｒ／ＴＮＦＲＳＦ１３Ｃ、ＣＤ２７／ＴＮＦＲＳＦ７、ＣＤ２７リガンド／ＴＮＦＳＦ７、ＣＤ３０／ＴＮＦＲＳＦ８、ＣＤ３０リガンド／ＴＮＦＳＦ８、ＣＤ４０／ＴＮＦＲＳＦ５、ＣＤ４０／ＴＮＦＳＦ５、ＣＤ４０リガンド／ＴＮＦＳＦ５、ＤＲ３／ＴＮＦＲＳＦ２５、ＧＩＴＲ／ＴＮＦＲＳＦ１８、ＧＩＴＲリガンド／ＴＮＦＳＦ１８、ＨＶＥＭ／ＴＮＦＲＳＦ１４、ＬＩＧＨＴ／ＴＮＦＳＦ１４、リンホトキシン－α／ＴＮＦβ、ＯＸ４０／ＴＮＦＲＳＦ４、ＯＸ４０リガンド／ＴＮＦＳＦ４、ＲＥＬＴ／ＴＮＦＲＳＦ１９Ｌ、ＴＡＣＩ／ＴＮＦＲＳＦ１３Ｂ、ＴＬ１Ａ／ＴＮＦＳＦ１５、ＴＮＦα、ＴＮＦ　ＲＩＩ／ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ、２Ｂ４／ＣＤ２４４／ＳＬＡＭＦ４、ＢＬＡＭＥ／ＳＬＡＭＦ８、ＣＤ２、ＣＤ２Ｆ－１０／ＳＬＡＭＦ９、ＣＤ４８／ＳＬＡＭＦ２、ＣＤ５８／ＬＦＡ－３、ＣＤ８４／ＳＬＡＭＦ５、ＣＤ２２９／ＳＬＡＭＦ３、ＣＲＡＣＣ／ＳＬＡＭＦ７、ＮＴＢ－Ａ／ＳＬＡＭＦ６、ＳＬＡＭ／ＣＤ１５０、ＣＤ２、ＣＤ７、ＣＤ５３、ＣＤ８２／Ｋａｉ－１、ＣＤ９０／Ｔｈｙ１、ＣＤ９６、ＣＤ１６０、ＣＤ２００、ＣＤ３００ａ／ＬＭＩＲ１、ＨＬＡクラスＩ、ＨＬＡ－ＤＲ、イカロス、インテグリンα４／ＣＤ４９ｄ、インテグリンα４β１、インテグリンα４β７／ＬＰＡＭ－１、ＬＡＧ－３、ＴＣＬ１Ａ、ＴＣＬ１Ｂ、ＣＲＴＡＭ、ＤＡＰ１２、デクチン－１／ＣＬＥＣ７Ａ、ＤＰＰＩＶ／ＣＤ２６、ＥｐｈＢ６、ＴＩＭ－１／ＫＩＭ－１／ＨＡＶＣＲ、ＴＩＭ－４、ＴＳＬＰ、ＴＳＬＰ　Ｒ、リンパ球機能関連抗原－１（ＬＦＡ－１）、ＮＫＧ２Ｃ、ＣＤ３ζ、免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）、ＣＤ２７、ＣＤ２８、４－１ＢＢ、ＣＤ１３４／ＯＸ４０、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＰＤ－１、ＩＣＯＳ、リンパ球機能関連抗原－１（ＬＦＡ－１）、ＣＤ２、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、Ｂ７－Ｈ３、ＣＤ８３と特異的に結合するリガンド、及びそれらの機能的バリアントから選択される１つまたは複数のシグナリングドメインを含み、これらの配列の各々のヒトバージョンを含み得る。いくつかの実施形態において、細胞内シグナリングドメイン及び／または細胞内共刺激ドメインは、ＣＤ３ζドメイン、ＩＴＡＭ、ＣＤ２８ドメイン、４－１ＢＢドメイン、またはその機能的バリアントから選択される１つまたは複数のシグナリングドメインを含む。表Ｄは、少数の例示的な細胞内共刺激及び／またはシグナリングドメインのアミノ酸配列を提供する。ある特定の実施形態において、以下に記載されるチサゲンレクルユーセルの事例におけるように、配列番号１１１８のＣＤ３ζシグナリングドメインは、突然変異（例えばアミノ酸位置１４でのグルタミン（Ｑ）からリジン（Ｋ）への突然変異）を有し得る（配列番号１２１５を参照）。

【表８】

表Ｄ。細胞内共刺激及び／またはシグナリングドメインの例示的な配列

配列番号	配列	記載
1116	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCR FPEEEEGGCEL	4-1BB 共刺激ドメイン
1117	RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPY APPRDFAAYRS	CD28 共刺激ドメイン
1091	RSKRSRGGHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPY APPRDFAAYRS	CD28 共刺激ドメイン (LL>GG 突然変異)
1118	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALPPR	CD3ζ シグナリングドメイン
1215	RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALPPR	CD3ζ シグナリングドメイン(位置 14 での Q から K への突然変異を備える)

【０３０４】

ポリシストロン性ベクターが２つ以上のＣＡＲをコードする特定の実施形態において、２つ以上のＣＡＲは、記載されるように、同じ機能的ドメインまたは１つもしくは複数の異なる機能的ドメインを含み得る。例えば、２つ以上のＣＡＲは、配列類似性に起因する組み換えのリスクを最小限にするために異なるシグナルペプチド、細胞外結合ドメイン、ヒンジドメイン、膜貫通ドメイン、共刺激ドメイン、及び／または細胞内シグナリングドメインを含み得る。または代替的に、２つ以上のＣＡＲは、同じドメインを含み得る。同じドメイン（複数可）及び／または骨格が使用される事例において、組み換えのリスクを最小限にするために、ヌクレオチド配列レベルで、コドン逸脱（ｄｉｖｅｒｇｅｎｃｅ）を導入することは任意選択である。

【０３０５】

ＣＤ１９　ＣＡＲ

いくつかの実施形態において、ＣＡＲは、ＣＤ１９　ＣＡＲ（「ＣＤ１９－ＣＡＲ」）であり、これらの実施形態において、ポリシストロン性ベクターは、ＣＤ１９　ＣＡＲをコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。いくつかの実施形態において、ＣＤ１９　ＣＡＲは、シグナルペプチド、ＣＤ１９に特異的に結合する細胞外結合ドメイン、ヒンジドメイン、膜貫通ドメイン、細胞内共刺激ドメイン、及び／または細胞内シグナリングドメインをタンデムに含み得る。

【０３０６】

いくつかの実施形態において、ＣＤ１９　ＣＡＲのシグナルペプチドは、ＣＤ８αシグナルペプチドを含む。いくつかの実施形態において、ＣＤ８αシグナルペプチドは、配列番号１１０６において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１０６において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態において、シグナルペプチドは、ＩｇＫシグナルペプチドを含む。いくつかの実施形態において、ＩｇＫシグナルペプチドは、配列番号１１０７において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１０７において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも

９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態において、シグナルペプチドは、ＧＭＣＳＦＲ－αシグナルペプチドまたはＣＳＦ２ＲＡシグナルペプチドを含む。いくつかの実施形態において、ＧＭＣＳＦＲ－αシグナルペプチドまたはＣＳＦ２ＲＡシグナルペプチドは、配列番号１１０８において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１０８において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。

【０３０７】

いくつかの実施形態において、ＣＤ１９　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、ＣＤ１９（例えばヒトＣＤ１９）に特異的である。ＣＤ１９　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、宿主細胞における発現のためにコドン最適化され得るか、または細胞外結合ドメインの機能を増加させるためにバリアント配列を有し得る。いくつかの実施形態において、細胞外結合ドメインは、免疫グロブリン分子の免疫原的に活性のある部分（例えばｓｃＦｖ）を含む。

【０３０８】

いくつかの実施形態において、ＣＤ１９　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、リンカーによって接続されたＦＭＣ６３の重鎖可変領域（V_H）及び軽鎖可変領域（V_L）を含む、ＦＭＣ６３モノクローナル抗体（ＦＭＣ６３）に由来するｓｃＦｖを含む。ＦＭＣ６３及び由来するｓｃＦｖは、Ｎｉｃｈｏｌｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｉｍｍｕｎ．３４（１６－１７）：１１５７－１１６５（１９９７）及びＰＣＴ出願公開第ＷＯ２０１８／２１３３３７号（それらの各々の全体の内容は、参照することによって本明細書に援用される）中で記載される。いくつかの実施形態において、ＦＭＣ６３由来ｓｃＦｖの全体（ＦＭＣ６３　ｓｃＦｖとも称される）及びその異なる部分のアミノ酸配列は、以下の表Ｅ中で提供される。いくつかの実施形態において、ＣＤ１９特異的ｓｃＦｖは、配列番号１０７５、１１１９、１１２０、もしくは１１２５において示されるアミノ酸配列、または配列番号１０７５、１１１９、１１２０、もしくは１１２５において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態において、ＣＤ１９特異的ｓｃＦｖは、配列番号１１２１～１１２３及び１１２６～１１２８において示されるアミノ酸配列を有する１つまたは複数のＣＤＲを含み得る。いくつかの実施形態において、ＣＤ１９特異的ｓｃＦｖは、配列番号１１２１～１１２３において示されるアミノ酸配列を有する１つまたは複数のＣＤＲを備えた軽鎖を含み得る。いくつかの実施形態において、ＣＤ１９特異的ｓｃＦｖは、配列番号１１２６～１１２８において示されるアミノ酸配列を有する１つまたは複数のＣＤＲを備えた重鎖を含み得る。これらの実施形態のうちの任意のものにおいて、ＣＤ１９特異的ｓｃＦｖは、１つもしくは複数のアミノ酸置換を含むか、または同定された配列のうちの任意のものに少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）配列を含む、１つまたは複数のＣＤＲを含み得る。いくつかの実施形態において、ＣＤ１９　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、本明細書において記載されるような１つまたは複数のＣＤＲを含むか、またはそれからなる。

【０３０９】

いくつかの実施形態において、ｓｃＦｖのV_H部分及びV_L部分を連結するリンカーは、配列番号１１２４において示されるアミノ酸配列を有するＷｈｉｔｌｏｗリンカーである。いくつかの実施形態において、Ｗｈｉｔｌｏｗリンカーは、異なるリンカー（例えば

配列番号１１３０において示されるアミノ酸配列を有する３×Ｇ４Ｓリンカーであって、配列番号１１２９において示されるアミノ酸配列を有する異なるＦＭＣ６３由来ｓｃＦｖを生じさせるもの）によって置き換えられ得る。これらの実施形態のうちの特定のものにおいて、ＣＤ１９特異的ｓｃＦｖは、配列番号１１２９において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１２９において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。

【表９－１】

表Ｅ。抗ＣＤ１９　ｓｃＦｖ及び構成要素の例示的な配列

配列番号	配列	記載
1119	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSS	Whitlow リンカーを備えた、抗 CD19 FMC63 scFv 全体の配列
1120	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEIT	抗 CD19 FMC63 scFv 軽鎖可変領域
1121	QDISKY	抗 CD19 FMC63 scFv 軽鎖 CDR1
1122	HTS	抗 CD19 FMC63 scFv 軽鎖 CDR2
1123	QQGNTLPYT	抗 CD19 FMC63 scFv 軽鎖 CDR3
1124	GSTSGSGKPGSGEGSTKG	Whitlow リンカー
1125	EVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSS	抗 CD19 FMC63 scFv 重鎖可変領域
1126	GVSLPDYG	抗 CD19 FMC63 scFv 重鎖 CDR1
1127	IWGSETT	抗 CD19 FMC63 scFv 重鎖 CDR2
1128	AKHYYYGGSYAMDY	抗 CD19 FMC63 scFv 重鎖 CDR3

【表９－２】

配列番号	配列	記載
1129	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDI SKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHS GVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIAT YFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGGGGS GGGGSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQS LSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGL EWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDN SKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYY YGGSYAMDYWGQGTSVTVSS	3×G_4S リンカー(配列番号1130)を備えた、抗 CD19 FMC63 scFv 全体の配列
1130	GGGGSGGGGSGGGGS	3×G_4S リンカー

【０３１０】

いくつかの実施形態において、ＣＤ１９　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、ＣＤ１９に特異的な抗体に由来し、例えばＳＪ２５Ｃ１（Ｂｅｊｃｅｋ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．５５：２３４６－２３５１（１９９５））、ＨＤ３７（Ｐｅｚｕｔｔｏ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１３８（９）：２７９３－２７９９（１９８７））、４Ｇ７（Ｍｅｅｋｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｈｙｂｒｉｄｏｍａ　３：３０５－３２０（１９８４））、Ｂ４３（Ｂｅｊｃｅｋ（１９９５））、ＢＬＹ３（Ｂｅｊｃｅｋ（１９９５））、Ｂ４（Ｆｒｅｅｄｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．，７０：４１８－４２７（１９８７））、Ｂ４　ＨＢ１２ｂ（Ｋａｎｓａｓ　＆　Ｔｅｄｄｅｒ，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４７：４０９４－４１０２（１９９１）；Ｙａｚａｗａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　１０２：１５１７８－１５１８３（２００５）；Ｈｅｒｂｓｔ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｅｘｐ．Ｔｈｅｒ．３３５：２１３－２２２（２０１０））、ＢＵ１２（Ｃａｌｌａｒｄ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，１４８（１０）：２９８３－２９８７（１９９２））、及びＣＬＢ－ＣＤ１９（Ｄｅ　Ｒｉｅ　Ｃｅｌｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１１８：３６８－３８１（１９８９））が挙げられる。これらの実施形態のうちの任意のものにおいて、ＣＤ１９　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、抗体のうちの任意のもののＶ$_H$、Ｖ$_L$、及び／または１つまたは複数のＣＤＲを含むか、それらからなり得る。

【０３１１】

いくつかの実施形態において、ＣＤ１９　ＣＡＲのヒンジドメインは、ＣＤ８αヒンジドメイン（例えばヒトＣＤ８αヒンジドメイン）を含む。いくつかの実施形態において、ＣＤ８αヒンジドメインは、配列番号１１０９において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１０９において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態において、ヒンジドメインは、ＣＤ２８ヒンジドメイン（例えばヒトＣＤ２８ヒンジドメイン）を含む。いくつかの実施形態において、ＣＤ２８ヒンジドメインは、配列番号１１１０において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１１０において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態において、ヒンジドメインは、ＩｇＧ４ヒンジドメイン（例えばヒトＩｇＧ４ヒンジドメイン）を含む。いくつかの実施形態において、ＩｇＧ４ヒンジドメインは、配列番号１１１１もしくは配列番号１１１２において示されるアミノ酸配列、または配列番号１

１１１もしくは配列番号１１１２において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態において、ヒンジドメインは、ＩｇＧ４ヒンジ－Ｃｈ２－Ｃｈ３ドメイン（例えばヒトＩｇＧ４ヒンジ－Ｃｈ２－Ｃｈ３ドメイン）を含む。いくつかの実施形態において、ＩｇＧ４ヒンジ－Ｃｈ２－Ｃｈ３ドメインは、配列番号１１１３において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１１３において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。

【０３１２】

いくつかの実施形態において、ＣＤ１９　ＣＡＲの膜貫通ドメインは、ＣＤ８α膜貫通ドメイン（例えばヒトＣＤ８α膜貫通ドメイン）を含む。いくつかの実施形態において、ＣＤ８α膜貫通ドメインは、配列番号１１１４において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１１４において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態において、膜貫通ドメインは、ＣＤ２８膜貫通ドメイン（例えばヒトＣＤ２８膜貫通ドメイン）を含む。いくつかの実施形態において、ＣＤ２８膜貫通ドメインは、配列番号１１１５において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１１５において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。

【０３１３】

いくつかの実施形態において、ＣＤ１９　ＣＡＲの細胞内共刺激ドメインは、４－１ＢＢ共刺激ドメインを含む。４－１ＢＢ（ＣＤ１３７としても公知）は、Ｔ細胞に強力な共刺激シグナルを伝達し、分化を増進し、Ｔリンパ球の長期生存を促進する。いくつかの実施形態において、４－１ＢＢ共刺激ドメインは、ヒトのものである。いくつかの実施形態において、４－１ＢＢ共刺激ドメインは、配列番号１１１６において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１１６において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態において、細胞内共刺激ドメインは、ＣＤ２８共刺激ドメインを含む。ＣＤ２８は、Ｔ細胞上の別の共刺激分子である。いくつかの実施形態において、ＣＤ２８共刺激ドメインは、ヒトのものである。いくつかの実施形態において、ＣＤ２８共刺激ドメインは、配列番号１１１７において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１１７において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態において、ＣＤ１９　ＣＡＲの細胞内共刺激ドメインは、記載されるような４－１ＢＢ共刺激ドメイン及びＣＤ２８共刺激ドメインを含む。

【０３１４】

いくつかの実施形態において、ＣＤ１９　ＣＡＲの細胞内シグナリングドメインは、ＣＤ３ゼータ（ζ）シグナリングドメインを含む。ＣＤ３ζは、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）と会合してシグナルを産生し、免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）を含有する。ＣＤ３ζシグナリングドメインは、Ｔ細胞活性化のために必要な初期シグナルを機能的に伝達するのに十分なζ鎖の細胞質ドメインからのアミノ酸残基を指す。いくつ

かの実施形態において、ＣＤ３ζシグナリングドメインは、ヒトのものである。いくつかの実施形態において、ＣＤ３ζシグナリングドメインは、配列番号１１１８において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１１８において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。

【０３１５】

いくつかの実施形態において、ポリシストロン性ベクターは、ＣＤ１９　ＣＡＲ（例えば配列番号１１１９もしくは配列番号１１２９において示される配列を有するＣＤ１９特異的ｓｃＦｖ、配列番号１１０９のＣＤ８αヒンジドメイン、配列番号１１１４のＣＤ８α膜貫通ドメイン、配列番号１１１６の４－１ＢＢ共刺激ドメイン、配列番号１１１８のＣＤ３ζシグナリングドメイン、及び／またはそれらのバリアント（すなわち、少なくとも８０％同一の、例えば開示される配列に少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９同一の配列を有する）を含む、ＣＤ１９　ＣＡＲが挙げられる）をコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。これらの実施形態のうちの任意のものにおいて、ＣＤ１９　ＣＡＲは、記載されるようなシグナルペプチド（例えばＣＤ８αシグナルペプチド）を追加で含み得る。

【０３１６】

いくつかの実施形態において、ポリシストロン性ベクターは、ＣＤ１９　ＣＡＲ（例えば配列番号１１１９もしくは配列番号１１２９において示される配列を有するＣＤ１９特異的ｓｃＦｖ、配列番号１１１１もしくは配列番号１１１２のＩｇＧ４ヒンジドメイン、配列番号１１１５のＣＤ２８膜貫通ドメイン、配列番号１１１６の４－１ＢＢ共刺激ドメイン、配列番号１１１８のＣＤ３ζシグナリングドメイン、及び／またはそれらのバリアント（すなわち、少なくとも８０％同一の、例えば開示される配列に少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９同一の配列を有する）を含む、ＣＤ１９　ＣＡＲが挙げられる）をコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。これらの実施形態のうちの任意のものにおいて、ＣＤ１９　ＣＡＲは、記載されるようなシグナルペプチド（例えばＣＤ８αシグナルペプチド）を追加で含み得る。

【０３１７】

いくつかの実施形態において、ポリシストロン性ベクターは、ＣＤ１９　ＣＡＲ（例えば配列番号１０７５、配列番号１１１９、または配列番号１１２９において示される配列を有するＣＤ１９特異的ｓｃＦｖ、配列番号１１１０のＣＤ２８ヒンジドメイン、配列番号１１１５のＣＤ２８膜貫通ドメイン、配列番号１１１７のＣＤ２８共刺激ドメイン、配列番号１１１８のＣＤ３ζシグナリングドメイン、及び／またはそれらのバリアント（すなわち、少なくとも８０％同一の、例えば開示される配列に少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９同一の配列を有する）を含む、ＣＤ１９　ＣＡＲが挙げられる）をコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。これらの実施形態のうちの任意のものにおいて、ＣＤ１９　ＣＡＲは、記載されるようなシグナルペプチド（例えばＣＤ８αシグナルペプチド）を追加で含み得る。

【０３１８】

いくつかの実施形態において、ポリシストロン性ベクターは、配列番号１０７５（表１４を参照）において示される配列を有するＣＤ１９特異的ｓｃＦｖ、配列番号１１０９のＣＤ８ヒンジドメイン、配列番号１１１４のＣＤ８膜貫通ドメイン、配列番号１１１６の４－１ＢＢ共刺激ドメイン、配列番号１１１８のＣＤ３ζシグナリングドメイン、及び／またはそれらのバリアント（すなわち、少なくとも８０％同一の、例えば開示される配列に少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９同一の配列を

有する）を含む、ＣＤ１９　ＣＡＲをコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。これらの実施形態のうちの任意のものにおいて、ＣＤ１９　ＣＡＲは、記載されるようなシグナルペプチド（例えばＣＤ８αシグナルペプチド）を追加で含み得る。

【０３１９】

いくつかの実施形態において、ポリシストロン性ベクターは、配列番号１２１６において示されるか、または配列番号１２１６において示されるヌクレオチド配列に少なくとも８０％同一（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、もしくは１００％同一）である、ＣＤ１９　ＣＡＲをコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む（表Ｆを参照）。コードされるＣＤ１９　ＣＡＲは、配列番号１２１７において示される対応するアミノ酸配列を有するか、または配列番号１２１７において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であり、以下の構成要素：ＣＤ８αシグナルペプチド、ＦＭＣ６３　ｓｃＦｖ（V_L－Ｗｈｉｔｌｏｗリンカー－V_H）、ＣＤ８αヒンジドメイン、ＣＤ８α膜貫通ドメイン、４－１ＢＢ共刺激ドメイン、及びＣＤ３ζシグナリングドメインを備える。

【０３２０】

いくつかの実施形態において、ポリシストロン性ベクターは、ＣＤ１９　ＣＡＲの商業的に入手可能な実施形態をコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。Ｔ細胞によって発現される及び／またはコードされるＣＤ１９　ＣＡＲの商業的に入手可能な実施形態の非限定例としては、チサゲンレクルユーセル、リソカブタゲン・マラルユーセル、アキシカブタゲン・シロルユーセル、及びブレクスカブタゲン・オートルユーセルが挙げられる。いくつかの実施形態において、ポリシストロン性ベクターは、チサゲンレクルユーセルまたはその部分をコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。チサゲンレクルユーセルは、以下の構成要素：ＣＤ８αシグナルペプチド、ＦＭＣ６３　ｓｃＦｖ（V_L－３×Ｇ４Ｓリンカー－V_H）、ＣＤ８αヒンジドメイン、ＣＤ８α膜貫通ドメイン、４－１ＢＢ共刺激ドメイン、及びＣＤ３ζシグナリングドメインを備えたＣＤ１９　ＣＡＲを含む。チサゲンレクルユーセルにおけるＣＤ１９　ＣＡＲのヌクレオチド配列及びアミノ酸配列は、表Ｇ中で提供される配列のアノテーションと共に、表Ｆ中で提供される。いくつかの実施形態において、ポリシストロン性ベクターは、リソカブタゲン・マラルユーセルまたはその部分をコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。リソカブタゲン・マラルユーセルは、以下の構成要素：ＧＭＣＳＦＲ－αシグナルペプチドまたはＣＳＦ２ＲＡシグナルペプチド、ＦＭＣ６３　ｓｃＦｖ（V_L－Ｗｈｉｔｌｏｗリンカー－V_H）、ＩｇＧ４ヒンジドメイン、ＣＤ２８膜貫通ドメイン、４－１ＢＢ共刺激ドメイン、及びＣＤ３ζシグナリングドメインを備えたＣＤ１９　ＣＡＲを含む。リソカブタゲン・マラルユーセルにおけるＣＤ１９　ＣＡＲのヌクレオチド配列及びアミノ酸配列は、表Ｈ中で提供される配列のアノテーションと共に、表Ｆ中で提供される。

【０３２１】

いくつかの実施形態において、ポリシストロン性ベクターは、アキシカブタゲン・シロルユーセルまたはその部分をコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。アキシカブタゲン・シロルユーセルは、以下の構成要素：ＧＭＣＳＦＲ－αシグナルペプチドまたはＣＳＦ２ＲＡシグナルペプチド、ＦＭＣ６３　ｓｃＦｖ（V_L－Ｗｈｉｔｌｏｗリンカー－V_H）、ＣＤ２８ヒンジドメイン、ＣＤ２８膜貫通ドメイン、ＣＤ２８共刺激ドメイン、及びＣＤ３ζシグナリングドメインを備えたＣＤ１９　ＣＡＲを含む。アキシカブタゲン・シロルユーセルにおけるＣＤ１９　ＣＡＲのヌクレオチド配列及びアミノ酸配列は、表Ｉにおいて提供される配列のアノテーションと共に表Ｆ中で提供される。

【０３２２】

いくつかの実施形態において、ポリシストロン性ベクターは、ブレクスカブタゲン・オートルユーセルまたはその部分をコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。ブレクスカブタゲン・オートルユーセルは、以下の構成要素：ＧＭＣＳＦＲ－αシグナルペプチド、ＦＭＣ６３　ｓｃＦｖ、ＣＤ２８ヒンジドメイン、ＣＤ２８膜貫通ドメイン、ＣＤ２８共刺激ドメイン、及びＣＤ３ζシグナリングドメインを備えたＣＤ１９ＣＡＲを含む。いくつかの実施形態において、ポリシストロン性ベクターは、配列番号１１３１、１１３３、もしくは１１３５において示されるか、または配列番号１１３１、１１３３、もしくは１１３５において示されるヌクレオチド配列に少なくとも８０％同一（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、もしくは１００％同一）である、ＣＤ１９　ＣＡＲをコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。コードされるＣＤ１９　ＣＡＲは、配列番号１１３２、１１３４、もしくは１１３６においてそれぞれ示される対応するアミノ酸配列を有するか、または配列番号１１３２、１１３４、もしくは１１３６においてそれぞれ示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）である。

【表１０－１】

表Ｆ。ＣＤ１９　ＣＡＲの例示的な配列

配列番号	配列	記載
1216	atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccgg acatccagatgacacagactacatcctccctgtctgcctctctgggagacagagtcaccatcagt tgcagggcaagtcaggacattagtaaatatttaaattggtatcagcagaaaccagatggaactgt taaactcctgatctaccatacatcaagattacactcaggagtcccatcaaggttcagtggcagtgg gtctggaacagattattctctcaccattagcaacctggagcaagaagatattgccacttacttttgc caacagggtaatacgcttccgtacacgttcggaggggggaccaagctggagatcacaggctc cacctctggatccggcaagcccggatctggcgagggatccaccaagggcgaggtgaaactg caggagtcaggacctggcctggtggcgccctcacagagcctgtccgtcacatgcactgtctca ggggtctcattacccgactatggtgtaagctggattcgccagcctccacgaaagggtctggagt ggctgggagtaatatggggtagtgaaaccacatactataattcagctctcaaatccagactgacc atcatcaaggacaactccaagagccaagttttcttaaaaatgaacagtctgcaaactgatgacac agccatttactactgtgccaaacattattactacggtggtagctatgctatggactactggggcca aggaacctcagtcaccgtctcctcaaccacgacgccagcgccgcgaccaccaacaccggcg cccaccatcgcgtcgcagcccctgtccctgcgcccagaggcgtgccggccagcggcgggggg gcgcagtgcacacgagggggctggacttcgcctgtgatatctacatctgggcgcccttggccg ggacttgtggggtccttctcctgtcactggttatcacccttactgcaaacggggcagaaagaaa ctcctgtatatattcaaacaaccatttatgagaccagtacaaactactcaagaggaagatggctgt agctgccgatttccagaagaagaagaaggaggatgtgaactgagagtgaagttcagcaggag cgcagacgcccccgcgtaccagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatctaggac gaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaa gccgagaaggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcg gaggcctacagtgagattgggatgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggc ctttaccagggtctcagtacagccaccaaggacacctacgacgcccttcacatgcaggccctgc cccctcgc	例示的なCD19 CARヌクレオチド配列
1217	MALPVTALLLPLALLLHAARPDIQMTQTTSSLSASLGDRVTI SCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFS GSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEI TGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCT VSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALK SRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSY AMDYWGQGTSVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEAC RPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRG RDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGER RRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	例示的なCD19 CARアミノ酸配列

【表１０－２】

配列番号	配列	記載
1231	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDG TVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIAT YFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEV KLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKG LEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQ TDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSTTTPAP RPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIW APLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTT QEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLY NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTY DALHMQALPPR	例示的なCD19 CARアミノ酸配列(シグナル配列無し)
1131	atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccgg acatccagatgacacagactacatcctccctgtctgcctctctgggagacagagtcaccatcagt tgcagggcaagtcaggacattagtaaatatttaaattggtatcagcagaaaccagatggaactgt taaactcctgatctaccatacatcaagattacactcaggagtcccatcaaggttcagtggcagtgg gtctggaacagattattctctcaccattagcaacctggagcaagaagatattgccacttacttttgc caacagggtaatacgcttccgtacacgttcggaggggggaccaagctggagatcacaggtgg cggtggctcgggcggtggtgggtcgggtggcggcggatctgaggtgaaactgcaggagtca ggacctggcctggtggcgccctcacagagcctgtccgtcacatgcactgtctcaggggtctcat tacccgactatggtgtaagctggattcgccagcctccacgaaagggtctggagtggctgggagt aatatggggtagtgaaaccacatactataattcagctctcaaatccagactgaccatcatcaagg acaactccaagagccaagttttcttaaaaatgaacagtctgcaaactgatgacacagccatttact actgtgccaaacattattactacggtggtagctatgctatggactactggggccaaggaacctca gtcaccgtctcctcaaccacgacgccagcgccgcgaccaccaacaccggcgcccaccatcgc gtcgcagcccctgtccctgcgcccagaggcgtgccggccagcggcgggggggcgcagtgca cacgagggggctggacttcgcctgtgatatctacatctgggcgcccttggccgggacttgtggg gtccttctcctgtcactggttatcacccctttactgcaaacggggcagaaagaaactcctgtatatat tcaaacaaccatttatgagaccagtacaaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttt ccagaagaagaagaaggaggatgtgaactgagagtgaagttcagcaggagcgcagacgccc ccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatctaggacgaagagaggag tacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgagaagga agaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagt gagattgggatgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtc tcagtacagccaccaaggacacctacgacgcccttcacatgcaggccctgcccctcgc	チサゲンレクルユーセルCD19 CAR ヌクレオチド配列

【表１０－３】

配列番号	配列	記載
1132	MALPVTALLLPLALLLHAARPDIQMTQTTSSLSASLGDRVTI SCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFS GSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEI TGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVS GVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSR LTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAM DYWGQGTSVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPA AGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKR GRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRV KFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRD PEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	チサゲンレクルユーセル CD19 CAR アミノ酸配列
1133	atgctgctgctggtgaccagcctgctgctgtgcgagctgccccacccgcctttctgctgatccc cgacatccagatgacccagaccacctccagcctgagcgccagcctgggcgaccgggtgacc atcagctgccgggccagccaggacatcagcaagtacctgaactggtatcagcagaagcccga cggcaccgtcaagctgctgatctaccacaccagccggctgcacagcggcgtgcccagccggt ttagcggcagcggctccggcaccgactacagcctgaccatctccaacctggaacaggaagata tcgccacctacttttgccagcagggcaacacactgccctacacctttggcggcggaacaaagct ggaaatcaccggcagcacctccggcagcggcaagcctggcagcggcgagggcagcaccaa gggcgaggtgaagctgcaggaaagcggccctggcctggtggcccccagccagagcctgag cgtgacctgcaccgtgagcggcgtgagcctgcccgactacggcgtgagctggatccggcagc cccccaggaagggcctggaatggctgggcgtgatctggggcagcgagaccacctactacaa cagcgccctgaagagccggctgaccatcatcaaggacaacagcaagagccaggtgttcctga agatgaacagcctgcagaccgacgacaccgccatctactactgcgccaagcactactactacg gcggcagctacgccatggactactggggccagggcaccagcgtgaccgtgagcagcgaatc taagtacggaccgccctgccccccttgccctatgttctgggtgctggtggtggtcggaggcgtg ctggcctgctacagcctgctggtcaccgtggccttcatcatcttttgggtgaaacggggcagaaa gaaactcctgtatatattcaaacaaccatttatgagaccagtacaaactactcaagaggaagatg gctgtagctgccgatttccagaagaagaagaaggaggatgtgaactgcgggtgaagttcagca gaagcgccgacgcccctgcctaccagcagggccagaatcagctgtacaacgagctgaacctg ggcagaagggaagagtacgacgtcctggataagcggagaggccgggaccctgagatgggc ggcaagcctcggcggaagaaccccaggaaggcctgtataacgaactgcagaaagacaaga tggccgaggcctacagcgagatcggcatgaagggcgagcggaggcggggcaagggccac gacggcctgtatcagggcctgtccaccgccaccaaggatacctacgacgccctgcacatgcag gccctgcccccaagg	リソカブタゲン・マラルユーセル CD19 CAR ヌクレオチド配列

【表１０－４】

配列番号	配列	記載
1134	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPDIQMTQTTSSLSASLGDRVTIS CRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFS GSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEI TGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCT VSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALK SRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSY AMDYWGQGTSVTVSSESKYGPPCPPCPMFWVLVVVGGVLA CYSLLVTVAFIIFWVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDG CSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNL GRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK MAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR	リソカブタゲン・マラルユーセル CD19 CAR アミノ酸配列
1135	atgcttctcctggtgacaagccttctgctctgtgagttaccacacccagcattcctcctgatcccag acatccagatgacacagactacatcctccctgtctgcctctctgggagacagagtcaccatcagt tgcagggcaagtcaggacattagtaaatatttaaattggtatcagcagaaaccagatggaactgt taaactcctgatctaccatacatcaagattacactcaggagtcccatcaaggttcagtggcagtgg gtctggaacagattattctctcaccattagcaacctggagcaagaagatattgccacttacttttgc caacagggtaatacgcttccgtacacgttcggaggggggactaagttggaaataacaggctcc acctctggatccggcaagcccggatctggcgagggatccaccaagggcgaggtgaaactgc aggagtcaggacctggcctggtggcgccctcacagagcctgtccgtcacatgcactgtctcag gggtctcattacccgactatggtgtaagctggattcgccagcctccacgaaagggtctggagtg gctgggagtaatatggggtagtgaaaccacatactataattcagctctcaaatccagactgacca tcatcaaggacaactccaagagccaagttttcttaaaaatgaacagtctgcaaactgatgacaca gccatttactactgtgccaaacattattactacggtggtagctatgctatggactactggggtcaag gaacctcagtcaccgtctcctcagcggccgcaattgaagttatgtatcctcctccttacctagaca atgagaagagcaatggaaccattatccatgtgaaagggaaacacctttgtccaagtcccctatttc ccggaccttctaagccctttgggtgctggtggtggttgggggagtcctggcttgctatagcttgc tagtaacagtggcctttattattttctgggtgaggagtaagaggagcaggctcctgcacagtgact acatgaacatgactccccgccgccccgggcccacccgcaagcattaccagccctatgcccca ccacgcgacttcgcagcctatcgctccagagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgc gtaccagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatctaggacgaagagaggagtacg atgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgagaaggaagaa ccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgaga ttgggatgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagt acagccaccaaggacacctacgacgcccttcacatgcaggccctgcccccctcgc	アキシカブタゲン・シロルユーセル CD19 CAR ヌクレオチド配列

【表１０－５】

配列番号	配列	記載
1136	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPDIQMTQTTSSLSASLGDRVTIS CRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFS GSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEI TGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCT VSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALK SRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSY AMDYWGQGTSVTVSSAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVK GKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFW VRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAY RSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKR RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKG ERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	アキシカブタゲン・シロルユーセル CD19 CAR アミノ酸配列

【表１１】

表Ｇ。チサゲンレクルユーセルＣＤ１９　ＣＡＲ配列のアノテーション

特色	ヌクレオチド配列位置	アミノ酸配列位置
CD8α シグナルペプチド	1～63	1～21
FMC63 scFv (V_L-3×G_4S リンカー-V_H)	64～789	22～263
CD8α ヒンジドメイン	790～924	264～308
CD8α 膜貫通ドメイン	925～996	309～332
4-1BB 共刺激ドメイン	997～1122	333～374
CD3ζ シグナリングドメイン	1123～1458	375～486

【表１２】

表Ｈ。リソカブタゲン・マラルユーセルＣＤ１９　ＣＡＲ配列のアノテーション

特色	ヌクレオチド配列位置	アミノ酸配列位置
GMCSFR-α シグナルペプチド	1～66	1～22
FMC63 scFv (V_L-Whitlow リンカー-V_H)	67～801	23～267
IgG4 ヒンジドメイン	802～837	268～279
CD28 膜貫通ドメイン	838～921	280～307
4-1BB 共刺激ドメイン	922～1047	308～349
CD3ζ シグナリングドメイン	1048～1383	350～461

【表１３】

表Ｉ。アキシカブタゲン・シロルユーセルＣＤ１９　ＣＡＲ配列のアノテーション

特色	ヌクレオチド配列位置	アミノ酸配列位置
CSF2RA シグナルペプチド	1～66	1～22
FMC63 scFv (V_L-Whitlow リンカー-V_H)	67～801	23～267
CD28 ヒンジドメイン	802～927	268～309
CD28 膜貫通ドメイン	928～1008	310～336
CD28 共刺激ドメイン	1009～1131	337～377
CD3ζ シグナリングドメイン	1132～1467	378～489

【０３２３】
いくつかの実施形態において、ポリシストロン性ベクターは、配列番号１１３１、１１３３、または１１３５において示されるか、または配列番号１１３１、１１３３、または１１３５において示されるヌクレオチド配列に少なくとも８０％同一（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、もしくは１００％同一）である、ＣＤ１９　ＣＡＲをコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。コードされるＣＤ１９　ＣＡＲは、配列番号１１３２、１１３４、もしくは１１３６においてそれぞれ示される対応するアミノ酸配列を有し、配列番号１１３２、１１３４、もしくは１１３６においてそれぞれ示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）である。
【０３２４】
ＣＤ２０　ＣＡＲ
いくつかの実施形態において、ＣＡＲは、ＣＤ２０　ＣＡＲ（「ＣＤ２０－ＣＡＲ」）であり、これらの実施形態において、ポリシストロン性ベクターは、ＣＤ２０　ＣＡＲをコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。ＣＤ２０は、前Ｂ相の初期にＢ細胞の表面上に見出される抗原であり、Ｂ細胞成熟までにレベルが漸進的に増加し、そして大部分のＢ細胞新生物の細胞上にも見出される。ＣＤ２０陽性細胞は、時にはホジキン病、骨髄腫、及び胸腺腫の症例においても見出される。いくつかの実施形態において、ＣＤ２０　ＣＡＲは、シグナルペプチド、ＣＤ２０に特異的に結合する細胞外結合ドメイン、ヒンジドメイン、膜貫通ドメイン、細胞内共刺激ドメイン、及び／または細胞内シグナリングドメインをタンデムに含み得る。
【０３２５】
いくつかの実施形態において、ＣＤ２０　ＣＡＲのシグナルペプチドは、ＣＤ８αシグナルペプチドを含む。いくつかの実施形態において、ＣＤ８αシグナルペプチドは、配列番号１１０６において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１０６において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態において、シグナルペプチドは、ＩｇＫシグナルペプチドを含む。いくつかの実施形態において、ＩｇＫシグナルペプチドは、配列番号１１０７において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１０７において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも

９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態において、シグナルペプチドは、ＧＭＣＳＦＲ－αシグナルペプチドまたはＣＳＦ２ＲＡシグナルペプチドを含む。いくつかの実施形態において、ＧＭＣＳＦＲ－αシグナルペプチドまたはＣＳＦ２ＲＡシグナルペプチドは、配列番号１１０８において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１０８において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。

【０３２６】

いくつかの実施形態において、ＣＤ２０　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、ＣＤ２０（例えばヒトＣＤ２０）に特異的である。ＣＤ２０　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、宿主細胞における発現のためにコドン最適化され得るか、または細胞外結合ドメインの機能を増加させるためにバリアント配列を有し得る。いくつかの実施形態において、細胞外結合ドメインは、免疫グロブリン分子の免疫原的に活性のある部分（例えばｓｃＦｖ）を含む。

【０３２７】

いくつかの実施形態において、ＣＤ２０　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、ＣＤ２０に特異的な抗体に由来し、例えばＬｅｕ１６、ＩＦ５、１．５．３，リツキシマブ、オビヌツズマブ、イブリツモマブ、オファツムマブ、トシツムマブ（ｔｏｓｉｔｕｍｕｍａｂ）、オドロネクスタマブ、ベルツズマブ、ウブリツキシマブ、及びオクレリズマブが挙げられる。これらの実施形態のうちの任意のものにおいて、ＣＤ２０　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、抗体のうちの任意のもののＶ$_H$、Ｖ$_L$、及び／または１つまたは複数のＣＤＲを含むか、それらからなり得る。

【０３２８】

いくつかの実施形態において、ＣＤ２０　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、リンカーによって接続されたＬｅｕ１６の重鎖可変領域（Ｖ$_H$）及び軽鎖可変領域（Ｖ$_L$）を含む、Ｌｅｕ１６モノクローナル抗体（ＦＭＣ６３）に由来するｓｃＦｖを含む。Ｗｕ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ．１４（１２）：１０２５－１０３３（２００１）を参照されたい。いくつかの実施形態において、リンカーは、３×Ｇ４Ｓリンカー（配列番号１１３０）である。他の実施形態において、リンカーは、本明細書において記載されるようなＷｈｉｔｌｏｗリンカーである。いくつかの実施形態において、Ｌｅｕ１６由来ｓｃＦｖの全体（Ｌｅｕ１６　ｓｃＦｖとも称される）の異なる部分及びその異なる部分のアミノ酸配列は、以下の表Ｊ中で提供される。いくつかの実施形態において、ＣＤ２０特異的ｓｃＦｖは、配列番号１１３７、１１３８、もしくは１１４２において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１３７、１１３８、もしくは１１４２において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態において、ＣＤ２０特異的ｓｃＦｖは、配列番号１１３９～１１４１、１１４３及び１１４４において示されるアミノ酸配列を有する１つまたは複数のＣＤＲを含み得る。いくつかの実施形態において、ＣＤ２０特異的ｓｃＦｖは、配列番号１１３９～１１４１において示されるアミノ酸配列を有する１つまたは複数のＣＤＲを備えた軽鎖を含み得る。いくつかの実施形態において、ＣＤ２０特異的ｓｃＦｖは、配列番号１１４３～１１４４において示されるアミノ酸配列を有する１つまたは複数のＣＤＲを備えた重鎖を含み得る。これらの実施形態のうちの任意のものにおいて、ＣＤ２０特異的ｓｃＦｖは、１つもしくは複数のアミノ酸置換を含むか、または同定された配列のうちの任意のものに少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも

９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）配列を含む、１つまたは複数のＣＤＲを含み得る。いくつかの実施形態において、ＣＤ２０　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、本明細書において記載されるような１つまたは複数のＣＤＲを含むか、またはそれからなる。

【表１４】

表Ｊ。抗ＣＤ２０　ｓｃＦｖ及び構成要素の例示的な配列

配列番号	アミノ酸配列	記載
1137	DIVLTQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVNY MDWYQKKPGSSPKPWIYATSNLASGVPARF SGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWSF NPPTFGGGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKG EVQLQQSGAELVKPGASVKMSCKASGYTFT SYNMHWVKQTPGQGLEWIGAIYPGNGDTSY NQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDS ADYYCARSNYYGSSYWFFDVWGAGTTVTV SS	Whitlow リンカーを備えた、抗 CD20 Leu16 scFv 全体の配列
1138	DIVLTQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVNY MDWYQKKPGSSPKPWIYATSNLASGVPARF SGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWSF NPPTFGGGTKLEIK	抗 CD20 Leu16 scFv 軽鎖可変領域
1139	RASSSVNYMD	抗 CD20 Leu16 scFv 軽鎖 CDR1
1140	ATSNLAS	抗 CD20 Leu16 scFv 軽鎖 CDR2
1141	QQWSFNPPT	抗 CD20 Leu16 scFv 軽鎖 CDR3
1142	EVQLQQSGAELVKPGASVKMSCKASGYTFT SYNMHWVKQTPGQGLEWIGAIYPGNGDTSY NQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDS ADYYCARSNYYGSSYWFFDVWGAGTTVTV SS	抗 CD20 Leu16 scFv 重鎖
1143	SYNMH	抗 CD20 Leu16 scFv 重鎖 CDR1
1144	AIYPGNGDTSYNQKFKG	抗 CD20 Leu16 scFv 重鎖 CDR2

【０３２９】

いくつかの実施形態において、ＣＤ２０　ＣＡＲのヒンジドメインは、ＣＤ８αヒンジドメイン（例えばヒトＣＤ８αヒンジドメイン）を含む。いくつかの実施形態において、ＣＤ８αヒンジドメインは、配列番号１１０９において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１０９において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態において、ヒンジドメインは、ＣＤ２８ヒンジドメイン（例えばヒトＣＤ２８ヒンジドメイン）を含む。いくつかの実施形態において、ＣＤ２８ヒンジドメインは、配列番号１１１０において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１１０において示されるアミノ酸配列に少なくとも８

０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態において、ヒンジドメインは、ＩｇＧ４ヒンジドメイン（例えばヒトＩｇＧ４ヒンジドメイン）を含む。いくつかの実施形態において、ＩｇＧ４ヒンジドメインは、配列番号１１１１もしくは配列番号１１１２において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１１１もしくは配列番号１１１２において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態において、ヒンジドメインは、ＩｇＧ４ヒンジ－Ｃｈ２－Ｃｈ３ドメイン（例えばヒトＩｇＧ４ヒンジ－Ｃｈ２－Ｃｈ３ドメイン）を含む。いくつかの実施形態において、ＩｇＧ４ヒンジ－Ｃｈ２－Ｃｈ３ドメインは、配列番号１１１３において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１１３において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。

【０３３０】

いくつかの実施形態において、ＣＤ２０　ＣＡＲの膜貫通ドメインは、ＣＤ８α膜貫通ドメイン（例えばヒトＣＤ８α膜貫通ドメイン）を含む。いくつかの実施形態において、ＣＤ８α膜貫通ドメインは、配列番号１１１４において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１１４において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態において、膜貫通ドメインは、ＣＤ２８膜貫通ドメイン（例えばヒトＣＤ２８膜貫通ドメイン）を含む。いくつかの実施形態において、ＣＤ２８膜貫通ドメインは、配列番号１１１５において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１１５において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。

【０３３１】

いくつかの実施形態において、ＣＤ２０　ＣＡＲの細胞内共刺激ドメインは、４－１ＢＢ共刺激ドメイン（例えばヒト４－１ＢＢ共刺激ドメイン）を含む。いくつかの実施形態において、４－１ＢＢ共刺激ドメインは、配列番号１１１６において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１１６において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態において、細胞内共刺激ドメインは、ＣＤ２８共刺激ドメイン（例えばヒトＣＤ２８共刺激ドメイン）を含む。いくつかの実施形態において、ＣＤ２８共刺激ドメインは、配列番号１１１７において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１１７において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。

【０３３２】

いくつかの実施形態において、ＣＤ２０　ＣＡＲの細胞内シグナリングドメインは、ＣＤ３ゼータ（ζ）シグナリングドメイン（例えばヒトＣＤ３ζシグナリングドメイン）を含む。いくつかの実施形態において、ＣＤ３ζシグナリングドメインは、配列番号１１１

８において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１１８において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。

【０３３３】

いくつかの実施形態において、ポリシストロン性ベクターは、ＣＤ２０　ＣＡＲ（例えば配列番号１１３７において示される配列を有するＣＤ２０特異的ｓｃＦｖ、配列番号１１０９のＣＤ８αヒンジドメイン、配列番号１１１４のＣＤ８α膜貫通ドメイン、配列番号１１１６の４－１ＢＢ共刺激ドメイン、配列番号１１１８のＣＤ３ζシグナリングドメイン、及び／またはそれらのバリアント（すなわち、少なくとも８０％同一の、例えば開示される配列に少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９同一の配列を有する）を含む、ＣＤ２０　ＣＡＲが挙げられる）をコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。

【０３３４】

いくつかの実施形態において、ポリシストロン性ベクターは、ＣＤ２０　ＣＡＲ（例えば配列番号１１３７において示される配列を有するＣＤ２０特異的ｓｃＦｖ、配列番号１１１０のＣＤ２８ヒンジドメイン、配列番号１１１４のＣＤ８α膜貫通ドメイン、配列番号１１１６の４－１ＢＢ共刺激ドメイン、配列番号１１１８のＣＤ３ζシグナリングドメイン、及び／またはそれらのバリアント（すなわち、少なくとも８０％同一の、例えば開示される配列に少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９同一の配列を有する）を含む、ＣＤ２０　ＣＡＲが挙げられる）をコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。

【０３３５】

いくつかの実施形態において、ポリシストロン性ベクターは、ＣＤ２０　ＣＡＲ（例えば配列番号１１３７において示される配列を有するＣＤ２０特異的ｓｃＦｖ、配列番号１１１１もしくは配列番号１１１２のＩｇＧ４ヒンジドメイン、配列番号１１１４のＣＤ８α膜貫通ドメイン、配列番号１１１６の４－１ＢＢ共刺激ドメイン、配列番号１１１８のＣＤ３ζシグナリングドメイン、及び／またはそれらのバリアント（すなわち、少なくとも８０％同一の、例えば開示される配列に少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９同一の配列を有する）を含む、ＣＤ２０　ＣＡＲが挙げられる）をコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。

【０３３６】

いくつかの実施形態において、ポリシストロン性ベクターは、ＣＤ２０　ＣＡＲ（例えば配列番号１１３７において示される配列を有するＣＤ２０特異的ｓｃＦｖ、配列番号１１０９のＣＤ８αヒンジドメイン、配列番号１１１５のＣＤ２８膜貫通ドメイン、配列番号１１１６の４－１ＢＢ共刺激ドメイン、配列番号１１１８のＣＤ３ζシグナリングドメイン、及び／またはそれらのバリアント（すなわち、少なくとも８０％同一の、例えば開示される配列に少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９同一の配列を有する）を含む、ＣＤ２０　ＣＡＲが挙げられる）をコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。

【０３３７】

いくつかの実施形態において、ポリシストロン性ベクターは、ＣＤ２０　ＣＡＲ（例えば配列番号１１３７において示される配列を有するＣＤ２０特異的ｓｃＦｖ、配列番号１１１０のＣＤ２８ヒンジドメイン、配列番号１１１５のＣＤ２８膜貫通ドメイン、配列番号１１１６の４－１ＢＢ共刺激ドメイン、配列番号１１１８のＣＤ３ζシグナリングドメ

インン、及び／またはそれらのバリアント（すなわち、少なくとも８０％同一の、例えば開示される配列に少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９同一の配列を有する）を含む、ＣＤ２０　ＣＡＲが挙げられる）をコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。

【０３３８】

いくつかの実施形態において、ポリシストロン性ベクターは、ＣＤ２０　ＣＡＲ（例えば配列番号１１３７において示される配列を有するＣＤ２０特異的ｓｃＦｖ、配列番号１１１１もしくは配列番号１１１２のＩｇＧ４ヒンジドメイン、配列番号１１１５のＣＤ２８膜貫通ドメイン、配列番号１１１６の４－１ＢＢ共刺激ドメイン、配列番号１１１８のＣＤ３ζシグナリングドメイン、及び／またはそれらのバリアント（すなわち、少なくとも８０％同一の、例えば開示される配列に少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９同一の配列を有する）を含む、ＣＤ２０　　ＣＡＲが挙げられる）をコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。

【０３３９】

ＣＤ２２　ＣＡＲ

いくつかの実施形態において、ＣＡＲは、ＣＤ２２　ＣＡＲ（「ＣＤ２２－ＣＡＲ」）であり、これらの実施形態において、ポリシストロン性ベクターは、ＣＤ２２　ＣＡＲをコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。ＣＤ２２は、Ｂ細胞受容体（ＢＣＲ）シグナリングの阻害性受容体として機能する、主に成熟Ｂ細胞の表面上に見出される膜貫通タンパク質である。ＣＤ２２は、Ｂ細胞リンパ腫及び白血病（例えば慢性Ｂリンパ球性白血病、有毛細胞性白血病、急性リンパ球性白血病（ＡＬＬ）、及びバーキットリンパ腫）の６０～７０％で発現され、Ｂ細胞発生の早期ステージの細胞表面でまたは幹細胞で存在しない。いくつかの実施形態において、ＣＤ２２　ＣＡＲは、シグナルペプチド、ＣＤ２２に特異的に結合する細胞外結合ドメイン、ヒンジドメイン、膜貫通ドメイン、細胞内共刺激ドメイン、及び／または細胞内シグナリングドメインをタンデムに含み得る。

【０３４０】

いくつかの実施形態において、ＣＤ２２　ＣＡＲのシグナルペプチドは、ＣＤ８αシグナルペプチドを含む。いくつかの実施形態において、ＣＤ８αシグナルペプチドは、配列番号１１０６において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１０６において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態において、シグナルペプチドは、ＩｇＫシグナルペプチドを含む。いくつかの実施形態において、ＩｇＫシグナルペプチドは、配列番号１１０７において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１０７において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態において、シグナルペプチドは、ＧＭＣＳＦＲ－αシグナルペプチドまたはＣＳＦ２ＲＡシグナルペプチドを含む。いくつかの実施形態において、ＧＭＣＳＦＲ－αシグナルペプチドまたはＣＳＦ２ＲＡシグナルペプチドは、配列番号１１０８において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１０８において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。

【０３４１】

いくつかの実施形態において、ＣＤ２２　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、ＣＤ２２（例えばヒトＣＤ２２）に特異的である。ＣＤ２２　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、宿主細胞における発現のためにコドン最適化され得るか、または細胞外結合ドメインの機能を増加させるためにバリアント配列を有し得る。いくつかの実施形態において、細胞外結合ドメインは、免疫グロブリン分子の免疫原的に活性のある部分（例えばｓｃＦｖ）を含む。

【０３４２】

いくつかの実施形態において、ＣＤ２２　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、例えばＳＭ０３、イノツズマブ、エプラツズマブ、モキセツモマブ、及びピナツズマブを包含する、ＣＤ２２に特異的な抗体に由来する。これらの実施形態のうちの任意のものにおいて、ＣＤ２２　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、抗体のうちの任意のもののＶ$_H$、Ｖ$_L$、及び／または１つまたは複数のＣＤＲを含むか、それらからなり得る。

【０３４３】

いくつかの実施形態において、ＣＤ２２　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、リンカーによって接続されたｍ９７１の重鎖可変領域（Ｖ$_H$）及び軽鎖可変領域（Ｖ$_L$）を含む、ｍ９７１モノクローナル抗体（ｍ９７１）に由来するｓｃＦｖを含む。いくつかの実施形態において、リンカーは、３×Ｇ４Ｓリンカーである。他の実施形態において、その代りにＷｈｉｔｌｏｗリンカーが使用され得る。いくつかの実施形態において、ｍ９７１由来ｓｃＦｖの全体（ｍ９７１　ｓｃＦｖとも称される）及びその異なる部分のアミノ酸配列は、以下の表Ｋ中で提供される。いくつかの実施形態において、ＣＤ２２特異的ｓｃＦｖは、配列番号１１４５、１１４６、もしくは１１５０において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１４５、１１４６、もしくは１１５０において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態において、ＣＤ２２特異的ｓｃＦｖは、配列番号１１４７～１１４９及び１１５１～１１５３において示されるアミノ酸配列を有する１つまたは複数のＣＤＲを含み得る。いくつかの実施形態において、ＣＤ２２特異的ｓｃＦｖは、配列番号１１４７～１１４９において示されるアミノ酸配列を有する１つまたは複数のＣＤＲを備えた重鎖を含み得る。いくつかの実施形態において、ＣＤ２２特異的ｓｃＦｖは、配列番号１１５１～１１５３において示されるアミノ酸配列を有する１つまたは複数のＣＤＲを備えた軽鎖を含み得る。これらの実施形態のうちの任意のものにおいて、ＣＤ２２特異的ｓｃＦｖは、１つもしくは複数のアミノ酸置換を含むか、または同定された配列のうちの任意のものに少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）配列を含む、１つまたは複数のＣＤＲを含み得る。いくつかの実施形態において、ＣＤ２２　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、本明細書において記載されるような１つまたは複数のＣＤＲを含むか、またはそれからなる。

【０３４４】

いくつかの実施形態において、ＣＤ２２　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、ｍ９７１－Ｌ７に由来するｓｃＦｖを含み、それは、親抗体ｍ９７１に比較して、有意に改善された（約２ｎＭ～５０ｐＭ未満に改善された）ＣＤ２２結合親和性を備えたｍ９７１の親和性成熟バリアントである。いくつかの実施形態において、ｍ９７１－Ｌ７　に由来するｓｃＦｖは、３×Ｇ４Ｓリンカー（配列番号１１３０）によって接続されるｍ９７１－Ｌ７のＶ$_H$及びＶ$_L$を含む。他の実施形態において、その代りにＷｈｉｔｌｏｗリンカーが使用され得る。いくつかの実施形態において、ｍ９７１－Ｌ７由来ｓｃＦｖの全体（ｍ９７１－Ｌ７　ｓｃＦｖとも称される）及びその異なる部分のアミノ酸配列は、以下の表Ｋ中で提供される。いくつかの実施形態において、ＣＤ２２特異的ｓｃＦｖは、配列番号１１５４、１１５５、もしくは１１５９において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１５４、１１５５、もしくは１１５９において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一

の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態において、ＣＤ２２特異的ｓｃＦｖは、配列番号１１５６～１１５８及び１１６０～１１６２において示されるアミノ酸配列を有する１つまたは複数のＣＤＲを含み得る。いくつかの実施形態において、ＣＤ２２特異的ｓｃＦｖは、配列番号１１５６～１１５８において示されるアミノ酸配列を有する１つまたは複数のＣＤＲを備えた重鎖を含み得る。いくつかの実施形態において、ＣＤ２２特異的ｓｃＦｖは、配列番号１１６０～１１６２において示されるアミノ酸配列を有する１つまたは複数のＣＤＲを備えた軽鎖を含み得る。これらの実施形態のうちの任意のものにおいて、ＣＤ２２特異的ｓｃＦｖは、１つもしくは複数のアミノ酸置換を含むか、または同定された配列のうちの任意のものに少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）配列を含む、１つまたは複数のＣＤＲを含み得る。いくつかの実施形態において、ＣＤ２２　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、本明細書において記載されるような１つまたは複数のＣＤＲを含むか、またはそれからなる。

【表１５－１】

表Ｋ。抗ＣＤ２２　ｓｃＦｖ及び構成要素の例示的な配列

配列番号	アミノ酸配列	記載
1145	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNS AAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYNDYA VSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVY YCAREVTGDLEDAFDIWGQGTMVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQTIWSYLNWYQQRPGKAPNLLIYAASSL QSGVPSRFSGRGSGTDFTLTISSLQAEDFATYYC QQSYSIPQTFGQGTKLEIK	3×G_4S リンカー(配列番号 1130)を備えた、抗 CD22 m971 scFv 全体の配列
1146	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNS AAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYNDYA VSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVY YCAREVTGDLEDAFDIWGQGTMVTVSS	抗 CD22 m971 scFv 重鎖可変領域
1147	GDSVSSNSAA	抗 CD22 m971 scFv 重鎖 CDR1
1148	TYYRSKWYN	抗 CD22 m971 scFv 重鎖 CDR2
1149	AREVTGDLEDAFDI	抗 CD22 m971 scFv 重鎖 CDR3
1150	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTIWSYL NWYQQRPGKAPNLLIYAASSLQSGVPSRFSGR GSGTDFTLTISSLQAEDFATYYCQQSYSIPQTFG QGTKLEIK	抗 CD22 m971 scFv 軽鎖
1151	QTIWSY	抗 CD22 m971 scFv 軽鎖 CDR1
1152	AAS	抗 CD22 m971 scFv 軽鎖 CDR2
1153	QQSYSIPQT	抗 CD22 m971 scFv 軽鎖 CDR3
1154	QVQLQQSGPGMVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNS VAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSTWYNDYA VSMKSRITINPDTNKNQFSLQLNSVTPEDTAVY YCAREVTGDLEDAFDIWGQGTMVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMIQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQTIWSYLNWYRQRPGEAPNLLIYAASSL QSGVPSRFSGRGSGTDFTLTISSLQAEDFATYYC QQSYSIPQTFGQGTKLEIK	3×G_4S リンカー(配列番号 1130)を備えた、抗 CD22 m971-L7 scFv 全体の配列

【表１５－２】

配列番号	アミノ酸配列	記載
1155	QVQLQQSGPGMVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNS VAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSTWYNDYA VSMKSRITINPDTNKNQFSLQLNSVTPEDTAVY YCAREVTGDLEDAFDIWGQGTMVTVSS	抗 CD22 m971-L7 scFv 重鎖可変領域
1156	GDSVSSNSVA	抗 CD22 m971-L7 scFv 重鎖 CDR1
1157	TYYRSTWYN	抗 CD22 m971-L7 scFv 重鎖 CDR2
1158	AREVTGDLEDAFDI	抗 CD22 m971-L7 scFv 重鎖 CDR3
1159	DIQMIQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTIWSYLN WYRQRPGEAPNLLIYAASSLQSGVPSRFSGRGS GTDFTLTISSLQAEDFATYYCQQSYSIPQTFGQG TKLEIK	抗 CD22 m971-L7 scFv 軽鎖可変領域
1160	QTIWSY	抗 CD22 m971-L7 scFv 軽鎖 CDR1
1161	AAS	抗 CD22 m971-L7 scFv 軽鎖 CDR2
1162	QQSYSIPQT	抗 CD22 m971-L7 scFv 軽鎖 CDR3

【０３４５】

いくつかの実施形態において、ＣＤ２２　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、抗毒素ＨＡ２２またはＢＬ２２を含む。抗毒素ＢＬ２２及びＨＡ２２は、細菌毒素へ融合されるＣＤ２２について特異的なｓｃＦｖを含み、したがってＣＤ２２を発現するがん細胞の表面に結合し、がん細胞を殺傷し得る治療剤である。ＢＬ２２は、緑膿菌外毒素Ａの３８ｋＤａの短縮形態へ融合された、抗ＣＤ２２抗体（ＲＦＢ４）のｄｓＦｖを含む（Ｂａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．，１１：１５４５－５０（２００５））。ＨＡ２２（ＣＡＴ８０１５、モキセツモマブ・パスドトクス）は、ＢＬ２２を突然変異させた、より高親和性のバージョンである（Ｈｏ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．，２８０（１）：６０７－１７（２００５））。ＣＤ２２に特異的なＨＡ２２及びＢＬ２２の抗原結合ドメインの好適な配列は、例えば米国特許第７，５４１，０３４号；同第７，３５５，０１２号；及び同第７，９８２，０１１号（それらの全体を参照することによって本明細書に援用される）中で開示される。

【０３４６】

いくつかの実施形態において、ＣＤ２２　ＣＡＲのヒンジドメインは、ＣＤ８αヒンジドメイン（例えばヒトＣＤ８αヒンジドメイン）を含む。いくつかの実施形態において、ＣＤ８αヒンジドメインは、配列番号１１０９において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１０９において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態において、ヒンジドメインは、ＣＤ２８ヒンジドメイン（例えばヒトＣＤ２８ヒンジドメイン）を含む。いくつかの実施形態において、ＣＤ２８ヒンジドメインは、配列番号１１１０において示され

るアミノ酸配列、または配列番号１１１０において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態において、ヒンジドメインは、ＩｇＧ４ヒンジドメイン（例えばヒトＩｇＧ４ヒンジドメイン）を含む。いくつかの実施形態において、ＩｇＧ４ヒンジドメインは、配列番号１１１１もしくは配列番号１１１２において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１１１もしくは配列番号１１１２において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態において、ヒンジドメインは、ＩｇＧ４ヒンジ－Ｃｈ２－Ｃｈ３ドメイン（例えばヒトＩｇＧ４ヒンジ－Ｃｈ２－Ｃｈ３ドメイン）を含む。いくつかの実施形態において、ＩｇＧ４ヒンジ－Ｃｈ２－Ｃｈ３ドメインは、配列番号１１１３において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１１３において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。

【０３４７】

いくつかの実施形態において、ＣＤ２２　ＣＡＲの膜貫通ドメインは、ＣＤ８α膜貫通ドメイン（例えばヒトＣＤ８α膜貫通ドメイン）を含む。いくつかの実施形態において、ＣＤ８α膜貫通ドメインは、配列番号１１１４において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１１４において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態において、膜貫通ドメインは、ＣＤ２８膜貫通ドメイン（例えばヒトＣＤ２８膜貫通ドメイン）を含む。いくつかの実施形態において、ＣＤ２８膜貫通ドメインは、配列番号１１１５において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１１５において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。

【０３４８】

いくつかの実施形態において、ＣＤ２２　ＣＡＲの細胞内共刺激ドメインは、４－１ＢＢ共刺激ドメイン（例えばヒト４－１ＢＢ共刺激ドメイン）を含む。いくつかの実施形態において、４－１ＢＢ共刺激ドメインは、配列番号１１１６において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１１６において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態において、細胞内共刺激ドメインは、ＣＤ２８共刺激ドメイン（例えばヒトＣＤ２８共刺激ドメイン）を含む。いくつかの実施形態において、ＣＤ２８共刺激ドメインは、配列番号１１１７において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１１７において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。

【０３４９】

いくつかの実施形態において、ＣＤ２２　ＣＡＲの細胞内シグナリングドメインは、ＣＤ３ゼータ（ζ）シグナリングドメイン（例えばヒトＣＤ３ζシグナリングドメイン）を

含む。いくつかの実施形態において、ＣＤ３ζシグナリングドメインは、配列番号１１１８において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１１８において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。

【０３５０】

いくつかの実施形態において、ポリシストロン性ベクターは、ＣＤ２２　ＣＡＲ（例えば配列番号１１４５もしくは配列番号１１５４において示される配列を有するＣＤ２２特異的ｓｃＦｖ、配列番号９のＣＤ８αヒンジドメイン、配列番号１１１４のＣＤ８α膜貫通ドメイン、配列番号１１１６の４－１ＢＢ共刺激ドメイン、配列番号１１１８のＣＤ３ζシグナリングドメイン、及び／またはそれらのバリアント（すなわち、少なくとも８０％同一の、例えば開示される配列に少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９同一の配列を有する）を含む、ＣＤ２２　ＣＡＲが挙げられる）をコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。

【０３５１】

いくつかの実施形態において、ポリシストロン性ベクターは、ＣＤ２２　ＣＡＲ（例えば配列番号１１４５もしくは配列番号１１５４において示される配列を有するＣＤ２２特異的ｓｃＦｖ、配列番号１１１０のＣＤ２８ヒンジドメイン、配列番号１１１４のＣＤ８α膜貫通ドメイン、配列番号１１１６の４－１ＢＢ共刺激ドメイン、配列番号１１１８のＣＤ３ζシグナリングドメイン、及び／またはそれらのバリアント（すなわち、少なくとも８０％同一の、例えば開示される配列に少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９同一の配列を有する）を含む、ＣＤ２２　ＣＡＲが挙げられる）をコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。

【０３５２】

いくつかの実施形態において、ポリシストロン性ベクターは、ＣＤ２２　ＣＡＲ（例えば配列番号１１４５もしくは配列番号１１５４において示される配列を有するＣＤ２２特異的ｓｃＦｖ、配列番号１１１１もしくは配列番号１１１２のＩｇＧ４ヒンジドメイン、配列番号１１１４のＣＤ８α膜貫通ドメイン、配列番号１１１６の４－１ＢＢ共刺激ドメイン、配列番号１１１８のＣＤ３ζシグナリングドメイン、及び／またはそれらのバリアント（すなわち、少なくとも８０％同一の、例えば開示される配列に少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９同一の配列を有する）を含む、ＣＤ２２　ＣＡＲが挙げられる）をコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。いくつかの実施形態において、ポリシストロン性ベクターは、ＣＤ２２　ＣＡＲ（例えば配列番号１１４５もしくは配列番号１１５４において示される配列を有するＣＤ２２特異的ｓｃＦｖ、配列番号９のＣＤ８αヒンジドメイン、配列番号１１１５のＣＤ２８膜貫通ドメイン、配列番号１１１６の４－１ＢＢ共刺激ドメイン、配列番号１１１８のＣＤ３ζシグナリングドメイン、及び／またはそれらのバリアント（すなわち、少なくとも８０％同一の、例えば開示される配列に少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９同一の配列を有する）を含む、ＣＤ２２　ＣＡＲが挙げられる）をコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。

【０３５３】

いくつかの実施形態において、ポリシストロン性ベクターは、ＣＤ２２　ＣＡＲ（例えば配列番号１１４５もしくは配列番号１１５４において示される配列を有するＣＤ２２特異的ｓｃＦｖ、配列番号１１１０のＣＤ２８ヒンジドメイン、配列番号１１１５のＣＤ２８膜貫通ドメイン、配列番号１１１６の４－１ＢＢ共刺激ドメイン、配列番号１１１８の

ＣＤ３ζシグナリングドメイン、及び／またはそれらのバリアント（すなわち、少なくとも８０％同一の、例えば開示される配列に少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９同一の配列を有する）を含む、ＣＤ２２　ＡＲが挙げられる）をコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。

【０３５４】

いくつかの実施形態において、ポリシストロン性ベクターは、ＣＤ２２　ＣＡＲ（例えば配列番号１１４５もしくは配列番号１１５４において示される配列を有するＣＤ２２特異的ｓｃＦｖ、配列番号１１１１もしくは配列番号１１１２のＩｇＧ４ヒンジドメイン、配列番号１１１５のＣＤ２８膜貫通ドメイン、配列番号１１１６の４－１ＢＢ共刺激ドメイン、配列番号１１１８のＣＤ３ζシグナリングドメイン、及び／またはそれらのバリアント（すなわち、少なくとも８０％同一の、例えば開示される配列に少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９同一の配列を有する）を含む、ＣＤ２２　ＣＡＲが挙げられる）をコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。

【０３５５】

ＢＣＭＡ　ＣＡＲ

いくつかの実施形態において、ＣＡＲは、ＢＣＭＡ　ＣＡＲ（「ＢＣＭＡ－ＣＡＲ」）であり、これらの実施形態において、ポリシストロン性ベクターは、ＢＣＭＡ　ＣＡＲをコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。ＢＣＭＡは、Ｂ細胞系譜の細胞で発現される腫瘍壊死ファミリー受容体（ＴＮＦＲ）メンバーであり、終末分化させたＢ細胞または成熟Ｂリンパ球で最も高く発現する。ＢＣＭＡは、長期的な液性免疫の維持のための形質細胞の生存の媒介に関与する。ＢＣＭＡの発現は、最近、多数のがん（多発性骨髄腫、ホジキンリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫、様々な白血病、ならびに神経膠芽腫等）に結びつけられた。いくつかの実施形態において、ＢＣＭＡ　ＣＡＲは、シグナルペプチド、ＢＣＭＡに特異的に結合する細胞外結合ドメイン、ヒンジドメイン、膜貫通ドメイン、細胞内共刺激ドメイン、及び／または細胞内シグナリングドメインをタンデムに含み得る。

【０３５６】

いくつかの実施形態において、ＢＣＭＡ　ＣＡＲのシグナルペプチドは、ＣＤ８αシグナルペプチドを含む。いくつかの実施形態において、ＣＤ８αシグナルペプチドは、配列番号１１０６において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１０６において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態において、シグナルペプチドは、ＩｇＫシグナルペプチドを含む。いくつかの実施形態において、ＩｇＫシグナルペプチドは、配列番号１１０７において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１０７において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態において、シグナルペプチドは、ＧＭＣＳＦＲ－αシグナルペプチドまたはＣＳＦ２ＲＡシグナルペプチドを含む。いくつかの実施形態において、ＧＭＣＳＦＲ－αシグナルペプチドまたはＣＳＦ２ＲＡシグナルペプチドは、配列番号１１０８において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１０８において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。

【０３５７】
いくつかの実施形態において、ＢＣＭＡ　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、ＢＣＭＡ（例えばヒトＢＣＭＡ）に特異的である。ＢＣＭＡ　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、宿主細胞における発現のためにコドン最適化され得るか、または細胞外結合ドメインの機能を増加させるためにバリアント配列を有し得る。
【０３５８】
いくつかの実施形態において、細胞外結合ドメインは、免疫グロブリン分子の免疫原的に活性のある部分（例えばｓｃＦｖ）を含む。いくつかの実施形態において、ＢＣＭＡ　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、例えばベランタマブ、エルラナタマブ（ｅｒｌａｎａｔａｍａｂ）、テクリスタマブ、ＬＣＡＲ－Ｂ３８Ｍ、及びシルタカブタゲンを含む、ＢＣＭＡに特異的な抗体に由来する。これらの実施形態のうちの任意のものにおいて、ＢＣＭＡ　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、抗体のうちの任意のもののＶ$_H$、Ｖ$_L$、及び／または１つまたは複数のＣＤＲを含むか、それらからなり得る。
【０３５９】
いくつかの実施形態において、ＢＣＭＡ　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、Ｃ１１Ｄ５．３（Ｃａｒｐｅｎｔｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．１９（８）：２０４８－２０６０（２０１３）中で記載されるマウスモノクローナル抗体）に由来するｓｃＦｖを含む。ＰＣＴ出願公開第ＷＯ２０１０／１０４９４９号も参照されたい。Ｃ１１Ｄ５．３由来ｓｃＦｖは、Ｗｈｉｔｌｏｗリンカーによって接続されたＣ１１Ｄ５．３の重鎖可変領域（Ｖ$_H$）及び軽鎖可変領域（Ｖ$_L$）を含み得る。そのアミノ酸配列は、以下の表Ｌ中で提供される。いくつかの実施形態において、ＢＣＭＡ特異的細胞外結合ドメインは、配列番号１１６３、１１６４、もしくは１１６８において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１６３、１１６４、もしくは１１６８において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態において、ＢＣＭＡ特異的細胞外結合ドメインは、配列番号１１６５～１１６７及び１１６９～１１７１において示されるアミノ酸配列を有する１つまたは複数のＣＤＲを含み得る。いくつかの実施形態において、ＢＣＭＡ特異的細胞外結合ドメインは、配列番号１１６５～１１６７において示されるアミノ酸配列を有する１つまたは複数のＣＤＲを備えた軽鎖を含み得る。いくつかの実施形態において、ＢＣＭＡ特異的細胞外結合ドメインは、配列番号１１６９～１１７１において示されるアミノ酸配列を有する１つまたは複数のＣＤＲを備えた重鎖を含み得る。これらの実施形態のうちの任意のものにおいて、ＢＣＭＡ特異的ｓｃＦｖは、１つもしくは複数のアミノ酸置換を含むか、または同定された配列のうちの任意のものに少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）配列を含む、１つまたは複数のＣＤＲを含み得る。いくつかの実施形態において、ＢＣＭＡ　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、本明細書において記載されるような１つまたは複数のＣＤＲを含むか、またはそれからなる。
【０３６０】
いくつかの実施形態において、ＢＣＭＡ　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、Ｃａｒｐｅｎｔｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．１９（８）：２０４８－２０６０（２０１３）及びＰＣＴ出願公開第ＷＯ２０１０／１０４９４９号中で記載される他のマウスモノクローナル抗体（Ｃ１２Ａ３．２）に由来するｓｃＦｖを含み、そのアミノ酸配列は、以下の表Ｌ中でも提供される。いくつかの実施形態において、ＢＣＭＡ特異的細胞外結合ドメインは、配列番号１１７２、１１７３、もしくは１１７７において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１７２、１１７３、もしくは１１７７において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少な

くとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態において、ＢＣＭＡ特異的細胞外結合ドメインは、配列番号１１７４～１１７６及び１１７８～１１８０において示されるアミノ酸配列を有する１つまたは複数のＣＤＲを含み得る。いくつかの実施形態において、ＢＣＭＡ特異的細胞外結合ドメインは、配列番号１１７４～１１７６において示されるアミノ酸配列を有する１つまたは複数のＣＤＲを備えた軽鎖を含み得る。いくつかの実施形態において、ＢＣＭＡ特異的細胞外結合ドメインは、配列番号１１７８～１１８０において示されるアミノ酸配列を有する１つまたは複数のＣＤＲを備えた重鎖を含み得る。これらの実施形態のうちの任意のものにおいて、ＢＣＭＡ特異的ｓｃＦｖは、１つもしくは複数のアミノ酸置換を含むか、または同定された配列のうちの任意のものに少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）配列を含む、１つまたは複数のＣＤＲを含み得る。いくつかの実施形態において、ＢＣＭＡ　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、本明細書において記載されるような１つまたは複数のＣＤＲを含むか、またはそれからなる。

【０３６１】

いくつかの実施形態において、ＢＣＭＡ　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、Ｆｒｉｅｄｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｈｕｍ．Ｇｅｎｅ　Ｔｈｅｒ．２９（５）：５８５－６０１（２０１８））中でＢＢ２１２１と称される、ヒトＢＣＭＡへの高特異性を備えたマウスモノクローナル抗体を含む。ＰＣＴ出願公開第ＷＯ２０１２１６３８０５号も参照されたい。

【０３６２】

いくつかの実施形態において、ＢＣＭＡ　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、Ｚｈａｏ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｈｅｍａｔｏｌ．Ｏｎｃｏｌ．１１（１）：１４１（２０１８）中で記載されるような、ＢＣＭＡの２つのエピトープへ結合し得る２つの重鎖（ＶＨＨ）の単一可変断片を含み、ＬＣＡＲ－Ｂ３８Ｍとも称される。ＰＣＴ出願公開第ＷＯ２０１８／０２８６４７号も参照されたい。

【０３６３】

いくつかの実施形態において、ＢＣＭＡ　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、Ｌａｍ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔ．Ｃｏｍｍｕｎ．１１（１）：２８３（２０２０）中で記載されるような、完全にヒトの重鎖可変ドメイン（ＦＨＶＨ）を含み、ＦＨＶＨ３３とも称される。ＰＣＴ出願公開第ＷＯ２０１９／００６０７２号も参照されたい。ＦＨＶＨ３３及びそのＣＤＲのアミノ酸配列は、以下の表Ｌ中で提供される。いくつかの実施形態において、ＢＣＭＡ特異的細胞外結合ドメインは、配列番号１１８１において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１８１において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態において、ＢＣＭＡ特異的細胞外結合ドメインは、配列番号１１８２～１１８４において示されるアミノ酸配列を有する１つまたは複数のＣＤＲを含み得る。これらの実施形態のうちの任意のものにおいて、ＢＣＭＡ特異的細胞外結合ドメインは、１つもしくは複数のアミノ酸置換を含むか、または同定された配列のうちの任意のものに少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）配列を含む、１つまたは複数のＣＤＲを含み得る。いくつかの実施形態において、ＢＣＭＡ　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、本明細書において記載されるような１つまたは複数のＣＤＲを含むか、またはそれからなる。いくつかの実施形態において、ＢＣＭＡ　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、米国特許第１１，０２６，９７５Ｂ２号中で記載されるＣＴ１０３Ａ（またはＣＡＲ００８５）に由来するｓｃＦｖを含み、そのアミノ酸配列は、以下の表Ｌ中で提供される。いくつかの実施形態において、ＢＣＭＡ特異的細胞外結合ドメインは、配列番号１２１８、１２１９、もしくは１２２３において示されるアミ

ノ酸配列、または配列番号１２１８、１２１９、もしくは１２２３において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態において、ＢＣＭＡ特異的細胞外結合ドメインは、配列番号１２２０～１２２２及び１２２４～１２２６において示されるアミノ酸配列を有する１つまたは複数のＣＤＲを含み得る。いくつかの実施形態において、ＢＣＭＡ特異的細胞外結合ドメインは、配列番号１２２０～１２２２において示されるアミノ酸配列を有する１つまたは複数のＣＤＲを備えた軽鎖を含み得る。いくつかの実施形態において、ＢＣＭＡ特異的細胞外結合ドメインは、配列番号１２２４～１２２６において示されるアミノ酸配列を有する１つまたは複数のＣＤＲを備えた重鎖を含み得る。これらの実施形態のうちの任意のものにおいて、ＢＣＭＡ特異的ｓｃＦｖは、１つもしくは複数のアミノ酸置換を含むか、または同定された配列のうちの任意のものに少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）配列を含む、１つまたは複数のＣＤＲを含み得る。いくつかの実施形態において、ＢＣＭＡ　ＣＡＲの細胞外結合ドメインは、本明細書において記載されるような１つまたは複数のＣＤＲを含むか、またはそれからなる。

【０３６４】

追加で、ＢＣＭＡへ指向性のＣＡＲ及び結合物質は、米国出願公開第２０２０／０２４６３８１Ａ１号及び同第２０２０／０３３９６９９Ａ１号（その各々の全体の内容は、参照することによって本明細書に援用される）中で記載される。

【表１６－１】

表Ｌ。抗ＢＣＭＡ結合物質及び構成要素の例示的な配列

配列番号	アミノ酸配列	記載
1163	DIVLTQSPASLAMSLGKRATISCRASESVSVIGAHL IHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLETGVPARFSGSGS GTDFTLTIDPVEEDDVAIYSCLQSRIFPRTFGGGTK LEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQIQLVQSGPELKKP GETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLKW MGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYL QINNLKYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTSVT VSS	Whitlow リンカーを備えた、抗 BCMA C11D5.3 scFv 全体の配列
1164	DIVLTQSPASLAMSLGKRATISCRASESVSVIGAHL IHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLETGVPARFSGSGS GTDFTLTIDPVEEDDVAIYSCLQSRIFPRTFGGGTK LEIK	抗 BCMA C11D5.3 scFv 軽鎖可変領域
1165	RASESVSVIGAHLIH	抗 BCMA C11D5.3 scFv 軽鎖 CDR1
1166	LASNLET	抗 BCMA C11D5.3 scFv 軽鎖 CDR2
1167	LQSRIFPRT	抗 BCMA C11D5.3 scFv 軽鎖 CDR3
1168	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSIN WVKRAPGKGLKWMGWINTETREPAYAYDFRGRF AFSLETSASTAYLQINNLKYEDTATYFCALDYSYA MDYWGQGTSVTVSS	抗 BCMA C11D5.3 scFv 重鎖可変領域
1169	DYSIN	抗 BCMA C11D5.3 scFv 重鎖 CDR1
1170	WINTETREPAYAYDFRG	抗 BCMA C11D5.3 scFv 重鎖 CDR2
1171	DYSYAMDY	抗 BCMA C11D5.3 scFv 重鎖 CDR3
1172	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLI YWYQQKPGQPPTLLIQLASNVQTGVPARFSGSGS RTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGT KLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQIQLVQSGPELK KPGETVKISCKASGYTFRHYSMNWVKQAPGKGL KWMGRINTESGVPIYADDFKGRFAFSVETSASTA YLVINNLKDEDTASYFCSNDYLYSLDFWGQGTAL TVSS	Whitlow リンカーを備えた、抗 BCMA C12A3.2 scFv 全体の配列

【表１６－２】

配列番号	アミノ酸配列	記載
1173	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPGQPPTLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIK	抗 BCMA C12A3.2 scFv 軽鎖可変領域
1174	RASESVTILGSHLIY	抗 BCMA C12A3.2 scFv 軽鎖 CDR1
1175	LASNVQT	抗 BCMA C12A3.2 scFv 軽鎖 CDR2
1176	LQSRTIPRT	抗 BCMA C12A3.2 scFv 軽鎖 CDR3
1177	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFRHYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINTESGVPIYADDFKGRFAFSVETSASTAYLVINNLKDEDTASYFCSNDYLYSLDFWGQGTALTVSS	抗 BCMA C12A3.2 scFv 重鎖可変領域
1178	HYSMN	抗 BCMA C12A3.2 scFv 重鎖 CDR1
1179	RINTESGVPIYADDFKG	抗 BCMA C12A3.2 scFv 重鎖 CDR2
1180	DYLYSLDF	抗 BCMA C12A3.2 scFv 重鎖 CDR3
1181	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGDYIYYADSVKGRFTISRDISKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKEGTGANSSLADYRGQGTLVTVSS	抗 BCMA FHVH33 全体の配列
1182	GFTFSSYA	抗 BCMA FHVH33 CDR1
1183	ISGSGDYI	抗 BCMA FHVH33 CDR2
1184	AKEGTGANSSLADY	抗 BCMA FHVH33 CDR3
1218	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQKYDLLTFGGGTKVEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSISYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRGDTILDVWGQGTMVTVSS	Whitlow リンカーを備えた、抗 BCMA CT103A scFv 全体の配列

【表１６－３】

配列番号	アミノ酸配列	記載
1219	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQKYDLLTFGGGTKVEIK	抗 BCMA CT103A scFv 軽鎖可変領域
1220	QSISSY	抗 BCMA CT103A scFv 軽鎖 CDR1
1221	AAS	抗 BCMA CT103A scFv 軽鎖 CDR2
1222	QQKYDLLT	抗 BCMA CT103A scFv 軽鎖 CDR3
1223	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYW GWIRQPPGKGLEWIGSISYSGSTYYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRGDTIL DVWGQGTMVTVSS	抗 BCMA CT103A scFv 重鎖可変領域
1224	GGSISSSSYY	抗 BCMA CT103A scFv 重鎖 CDR1
1225	ISYSGST	抗 BCMA CT103A scFv 重鎖 CDR2
1226	ARDRGDTILDV	抗 BCMA CT103A scFv 重鎖 CDR3

【０３６５】

いくつかの実施形態において、ＢＣＭＡ　ＣＡＲのヒンジドメインは、ＣＤ８αヒンジドメイン（例えばヒトＣＤ８αヒンジドメイン）を含む。いくつかの実施形態において、ＣＤ８αヒンジドメインは、配列番号１１０９において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１０９において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態において、ヒンジドメインは、ＣＤ２８ヒンジドメイン（例えばヒトＣＤ２８ヒンジドメイン）を含む。いくつかの実施形態において、ＣＤ２８ヒンジドメインは、配列番号１１１０において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１１０において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態において、ヒンジドメインは、ＩｇＧ４ヒンジドメイン（例えばヒトＩｇＧ４ヒンジドメイン）を含む。いくつかの実施形態において、ＩｇＧ４ヒンジドメインは、配列番号１１１１もしくは配列番号１１１２において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１１１もしくは配列番号１１１２において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態において、ヒンジドメインは、ＩｇＧ４ヒンジ－Ｃｈ２－Ｃｈ３ドメイン（例えばヒトＩｇＧ４ヒンジ－Ｃｈ２－Ｃｈ３ドメイン）を含む。いくつかの実施形態において、ＩｇＧ４ヒンジ－Ｃｈ２－Ｃｈ３ドメインは、配列番号１１１３において示されるアミノ酸配列、

または配列番号１１１３において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。

【０３６６】

いくつかの実施形態において、ＢＣＭＡ　ＣＡＲの膜貫通ドメインは、ＣＤ８α膜貫通ドメイン（例えばヒトＣＤ８α膜貫通ドメイン）を含む。いくつかの実施形態において、ＣＤ８α膜貫通ドメインは、配列番号１１１４において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１１４において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態において、膜貫通ドメインは、ＣＤ２８膜貫通ドメイン（例えばヒトＣＤ２８膜貫通ドメイン）を含む。いくつかの実施形態において、ＣＤ２８膜貫通ドメインは、配列番号１１１５において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１１５において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。

【０３６７】

いくつかの実施形態において、ＢＣＭＡ　ＣＡＲの細胞内共刺激ドメインは、４－１ＢＢ共刺激ドメイン（例えばヒト４－１ＢＢ共刺激ドメイン）を含む。いくつかの実施形態において、４－１ＢＢ共刺激ドメインは、配列番号１１１６において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１１６において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態において、細胞内共刺激ドメインは、ＣＤ２８共刺激ドメイン（例えばヒトＣＤ２８共刺激ドメイン）を含む。いくつかの実施形態において、ＣＤ２８共刺激ドメインは、配列番号１１１７において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１１７において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。

【０３６８】

いくつかの実施形態において、ＢＣＭＡ　ＣＡＲの細胞内シグナリングドメインは、ＣＤ３ゼータ（ζ）シグナリングドメイン（例えばヒトＣＤ３ζシグナリングドメイン）を含む。いくつかの実施形態において、ＣＤ３ζシグナリングドメインは、配列番号１１１８において示されるアミノ酸配列、または配列番号１１１８において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一の（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一の）アミノ酸配列を含むか、またはそれらからなる。

【０３６９】

いくつかの実施形態において、ポリシストロン性ベクターは、ＢＣＭＡ　ＣＡＲ（例えば記載されるようなＢＣＭＡ特異的細胞外結合ドメインのうちの任意のもの、配列番号１１０９のＣＤ８αヒンジドメイン、配列番号１１１４のＣＤ８α膜貫通ドメイン、配列番号１１１６の４－１ＢＢ共刺激ドメイン、配列番号１１１８のＣＤ３ζシグナリングドメイン、及び／またはそれらのバリアント（すなわち、少なくとも８０％同一の、例えば開示される配列に少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９

同一の配列を有する）を含む、ＢＣＭＡ　ＣＡＲが挙げられる）をコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。これらの実施形態のうちの任意のものにおいて、ＢＣＭＡ　ＣＡＲは、記載されるようなシグナルペプチド（例えばＣＤ８αシグナルペプチド）を追加で含み得る。

【０３７０】

いくつかの実施形態において、ポリシストロン性ベクターは、ＢＣＭＡ　ＣＡＲ（例えば記載されるようなＢＣＭＡ特異的細胞外結合ドメインのうちの任意のもの、配列番号１１０９のＣＤ８αヒンジドメイン、配列番号１１１４のＣＤ８α膜貫通ドメイン、配列番号１１１７のＣＤ２８共刺激ドメイン、配列番号１１１８のＣＤ３ζシグナリングドメイン、及び／またはそれらのバリアント（すなわち、少なくとも８０％同一の、例えば開示される配列に少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９同一の配列を有する）を含む、ＢＣＭＡ　ＣＡＲが挙げられる）をコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。これらの実施形態のうちの任意のものにおいて、ＢＣＭＡ　ＣＡＲは、記載されるようなシグナルペプチドを追加で含み得る。

【０３７１】

いくつかの実施形態において、ポリシストロン性ベクターは、配列番号１２２７において示されるか、または配列番号１２２７において示されるヌクレオチド配列に少なくとも８０％同一（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、もしくは１００％同一）である、ＢＣＭＡ　ＣＡＲをコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む（表Ｍを参照）。コードされるＢＣＭＡ　ＣＡＲは、配列番号１２２８において示される対応するアミノ酸配列を有するか、または配列番号１２２８において示されるアミノ酸配列に少なくとも８０％同一（例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一）であり、以下の構成要素：ＣＤ８αシグナルペプチド、ＣＴ１０３Ａ　ｓｃＦｖ（V_LＷｈｉｔｌｏｗリンカーV_H）、ＣＤ８αヒンジドメイン、ＣＤ８α膜貫通ドメイン、４－１ＢＢ共刺激ドメイン、及びＣＤ３ζシグナリングドメインを備える。

【０３７２】

いくつかの実施形態において、ポリシストロン性ベクターは、ＢＣＭＡ　ＣＡＲの商業的に入手可能な実施形態をコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含み、例えばイデカブタゲン・ビクルユーセル（ｉｄｅ－ｃｅｌ、ｂｂ２１２１とも呼ばれる）が挙げられる。いくつかの実施形態において、ポリシストロン性ベクターは、イデカブタゲン・ビクルユーセルまたはその部分をコードするヌクレオチド配列を含有する発現カセットを含む。イデカブタゲン・ビクルユーセルは、以下の構成要素：ＢＢ２１２１結合物質、ＣＤ８αヒンジドメイン、ＣＤ８α膜貫通ドメイン、４－１ＢＢ共刺激ドメイン、及びＣＤ３ζシグナリングドメインを備えたＢＣＭＡ　ＣＡＲを含む。

【表１７】

表M。ＢＣＭＡ　ＣＡＲの例示的な配列

配列番号	配列	記載
1227	atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccgccaggccgga catccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgc cgggcaagtcagagcattagcagctatttaaattggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaa gctcctgatctatgctgcatccagtttgcaaagtggggtcccatcaaggttcagtggcagtggatct gggacagatttcactctcaccatcagcagtctgcaacctgaagattttgcaacttactactgtcagca aaaatacgacctcctcacttttggcggagggaccaaggttgagatcaaaggcagcaccagcggc tccggcaagcctggctctggcgagggcagcacaaagggacagctgcagctgcaggagtcggg cccaggactggtgaagccttcggagaccctgtccctcacctgcactgtctctggtggctccatcag cagtagtagttactactggggctggatccgccagccccccagggaaggggctggagtggattggg agtatctcctatagtgggagcacctactacaacccgtccctcaagagtcgagtcaccatatccgtag acacgtccaagaaccagttctccctgaagctgagttctgtgaccgccgcagacacggcggtgtac tactgcgccagagatcgtggagacaccatactagacgtatggggtcagggtacaatggtcaccgt cagctcattcgtgcccgtgttcctgcccgccaaacctaccaccacccctgcccctagacctcccac cccagccccaacaatcgccagccagcctctgtctctgcggcccgaagcctgtagacctgctgcc ggcggagccgtgcacaccagaggcctggacttcgcctgcgacatctacatctgggcccctctgg ccggcacctgtggcgtgctgctgctgagcctggtgatcaccctgtactgcaaccaccggaacaaa cggggcagaaagaaactcctgtatatattcaaacaaccatttatgagaccagtacaaactactcaa gaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaagaaggaggatgtgaactgagagtga agttcagcagatccgccgacgcccctgcctaccagcagggacagaaccagctgtacaacgagct gaacctgggcagacgggaagagtacgacgtgctggacaagcggagaggccgggaccccgag atgggcggaaagcccagacggaagaaccccccaggaaggcctgtataacgaactgcagaaaga caagatggccgaggcctacagcgagatcggcatgaagggcgagcggaggcgcggcaagggc cacgatggcctgtaccagggcctgagcaccgccaccaaggacacctacgacgcccctgcacatg caggccctgcccccccaga	例示的なBCMA CAR ヌクレオチド配列
1228	MALPVTALLLPLALLLHAARPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQKYDLLTFGGGTKVEIKGS TSGSGKPGSGEGSTKGQLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGG SISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSISYSGSTYYNPSLKSRVTI SVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRGDTILDVWGQG TMVTVSSFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACR PAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCN HRNKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGG CELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKR RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGE RRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	例示的なBCMA CAR アミノ酸配列

【０３７３】

いくつかの実施形態において、組み換え受容体（例えばＣＡＲ）の抗体部分は、膜貫通ドメインと細胞外抗原結合ドメインとの間にスペーサーをさらに含む。いくつかの実施形態において、スペーサーは、少なくとも免疫グロブリン定常領域の一部分（ヒンジ領域、例えばＩｇＧ４ヒンジ領域、及び／またはＣＨ１／ＣＬ領域及び／またはＦｃ領域等）を含む。いくつかの実施形態において、定常領域または部分は、ヒトＩｇＧ（ＩｇＧ４またはＩｇＧｌ等）である。いくつかの態様において、定常領域の部分は、抗原認識構成要素（例えばｓｃＦｖ）と膜貫通ドメインとの間のスペーサー領域として供される。スペーサーは、スペーサーの非存在下と比較されるように、抗原結合に続く細胞の応答性の増加を

提供する長さであり得る。例示的なスペーサーは、Ｈｕｄｅｃｅｋ　ｅｔ　ａｌ．（２０１３）Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．，１９：３１５３、ＷＯ２０１４０３１６８７、米国特許第８，８２２，６４７号、または公開済み出願第ＵＳ２０１４／０２７１６３５号中で記載されるものが挙げられるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態において、定常領域または部分は、ヒトＩｇＧ（ＩｇＧ４またはＩｇＧｌ等）である。

【０３７４】

いくつかの実施形態において、抗原受容体は、細胞外ドメインに直接的または間接的に連結された細胞内ドメインを含む。いくつかの実施形態において、キメラ抗原受容体は、細胞外ドメイン及び細胞内シグナリングドメインを連結する膜貫通ドメインを含む。いくつかの実施形態において、細胞内シグナリングドメインは、ＩＴＡＭを含む。例えばいくつかの態様において、抗原認識ドメイン（例えば細胞外ドメイン）は、概して、１つまたは複数の細胞内シグナリング構成要素（抗原受容体複合体（ＣＡＲの事例においてＴＣＲ複合体等）を介する活性化及び／または別の細胞表面受容体を介するシグナルを模倣するシグナリング構成要素等）と連結される。いくつかの実施形態において、キメラ受容体は、細胞外ドメイン（例えばｓｃＦｖ）と細胞内シグナリングドメインとの間で連結または融合する膜貫通ドメインを含む。したがって、いくつかの実施形態において、抗原結合構成要素（例えば抗体）は、１つまたは複数の膜貫通及び細胞内シグナリングドメインへ連結される。

【０３７５】

一実施形態において、受容体（例えばＣＡＲ）中のドメインのうちの１つに天然に付随する膜貫通ドメインが使用される。いくつかの実例において、膜貫通ドメインは、選択されているか、またはアミノ酸置換によって修飾されて、同じかまたは異なる表面膜タンパク質の膜貫通ドメインへのかかるドメインの結合を回避して、受容体複合体の他のメンバーとの相互作用を最小限にする。

【０３７６】

膜貫通ドメインは、いくつかの実施形態において、天然のソースまたは合成ソースのいずれかに由来する。ソースが天然である場合に、いくつかの態様における当該ドメインは任意の膜結合タンパク質または膜貫通タンパク質に由来する。膜貫通領域としては、Ｔ細胞受容体のα鎖、β鎖、もしくはζ鎖、ＣＤ２８、ＣＤ３ε、ＣＤ４５、ＣＤ４、ＣＤ５、ＣＤ８、ＣＤ９、ＣＤ１６、ＣＤ２２、ＣＤ３３、ＣＤ３７、ＣＤ６４、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ１３４、ＣＤ１３７、ＣＤ１５４に由来するもの（すなわち少なくともそれらの膜貫通領域を含む）が挙げられる。代替的に、膜貫通ドメインは、いくつかの実施形態において、合成である。いくつかの態様において、合成膜貫通ドメインは、疎水性残基（ロイシン及びバリン等）を優先的に含む。いくつかの態様において、フェニルアラニン、トリプトファン、及びバリンのトリプレットは合成膜貫通ドメインの各々の端部で見出されるだろう。いくつかの実施形態において、連結は、リンカー、スペーサー、及び／または膜貫通ドメインによるものである。いくつかの態様において、膜貫通ドメインは、ＣＤ２８の膜貫通部分を含有する。

【０３７７】

いくつかの実施形態において、細胞外ドメイン及び膜貫通ドメインは、直接的または間接的に連結され得る。いくつかの実施形態において、細胞外ドメイン及び膜貫通は、本明細書において記載される任意のスペーサー等のスペーサーによって連結される。いくつかの実施形態において、受容体は、膜貫通ドメインが由来する分子の細胞外部分（ＣＤ２８の細胞外部分等）を含有する。細胞内シグナリングドメインの中には、自然抗原受容体を介するシグナル、共刺激受容体と組み合わせたかかる受容体を介するシグナル、及び／または共刺激受容体単独を介するシグナルを模倣または近似するドメインがある。いくつかの実施形態において、短いオリゴペプチドリンカーまたはポリペプチドリンカー、例えば２～１０のアミノ酸の長さのリンカー（グリシン及びセリン、例えばグリシン－セリンダブレットを含有するもの等）は存在し、ＣＡＲの膜貫通ドメインと細胞質シグナリングドメインとの間の連結を形成する。

【０３７８】
Ｔ細胞活性化は、いくつかの態様において、２つのクラスの細胞質シグナリング配列：ＴＣＲを介して抗原依存性一次活性化を開始するもの（一次細胞質シグナリング配列）、及び抗原非依存性様式で作用して、二次シグナルまたは共刺激シグナルを提供するもの（二次細胞質シグナリング配列）によって媒介されると記載されている。いくつかの態様において、ＣＡＲは、かかるシグナリング構成要素の１つまたは両方を含む。
【０３７９】
受容体（例えばＣＡＲ）は、概して、少なくとも１つの細胞内シグナリング構成要素（複数可）を含む。いくつかの態様において、ＣＡＲは、ＴＣＲ複合体の一次活性化を調節する一次細胞質シグナリング配列を含む。刺激様式で作用する一次細胞質シグナリング配列は、免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフまたはＩＴＡＭのような公知のシグナリングモチーフを含有し得る。一次細胞質シグナリング配列を含有するＩＴＡＭの例としては、ＣＤ３ζ鎖、ＦｃＲγ、ＣＤ３γ、ＣＤ３δ、及びＣＤ３εに由来するものが挙げられる。いくつかの実施形態において、ＣＡＲ中の細胞質シグナリング分子（複数可）は、細胞質シグナリングドメイン、その部分、またはＣＤ３ζに由来する配列を含有する。
【０３８０】
いくつかの実施形態において、受容体は、ＴＣＲ複合体の細胞内構成要素（Ｔ細胞活性化及び細胞傷害性を媒介するＴＣＲ　ＣＤ３鎖等、例えばＣＤ３ζ鎖）を含む。したがっていくつかの態様において、抗原結合部分は、１つまたは複数の細胞シグナリングモジュールへ連結される。いくつかの実施形態において、細胞シグナリングモジュールは、ＣＤ３膜貫通ドメイン、ＣＤ３細胞内シグナリングドメイン、及び／または他のＣＤ膜貫通ドメインを含む。いくつかの実施形態において、細胞内構成要素は、ＣＤ３ζ細胞内シグナリングドメインであるか、またはそれを含む。いくつかの実施形態において、細胞内構成要素は、Ｆｃ受容体γ鎖からのシグナリングドメインであるか、またはそれを含む。いくつかの実施形態において、受容体（例えばＣＡＲ）は、細胞内シグナリングドメインを含み、１つまたは複数の追加の分子（ＣＤ８、ＣＤ４、ＣＤ２５、またはＣＤ１６等）の部分（膜貫通ドメイン及び／またはヒンジ部分等）をさらに含む。例えばいくつかの態様において、ＣＡＲまたは他のキメラ受容体は、ＣＤ３ζ（ＣＤ３－ｚ）またはＦｃ受容体ｇ、及びＣＤ８、ＣＤ４、ＣＤ２５、またはＣＤ１６のうちの１つの部分のキメラ分子である。
【０３８１】
いくつかの実施形態において、ＣＡＲまたは他のキメラ受容体のライゲーションに際して、受容体の細胞質ドメインまたは細胞内シグナリングドメインは、免疫細胞（例えばＣＡＲを発現するように操作されたＴ細胞）の正常なエフェクター機能または応答のうちの少なくとも１つを活性化する。例えばいくつかの状況において、ＣＡＲは、Ｔ細胞の機能（細胞溶解活性またはＴ－ヘルパー活性、例えばサイトカインまたは他の因子の分泌等）を誘導する。いくつかの実施形態において、抗原受容体構成要素または共刺激分子の細胞内シグナリングドメインの短縮された部分は、例えばエフェクター機能シグナルを伝達するならば、インタクトな免疫刺激鎖の代わりに使用される。いくつかの実施形態において、細胞内シグナリングドメイン（複数可）は、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）の細胞質配列を含み、いくつかの態様において、抗原受容体係合に続いて、シグナル伝達を開始するために天然の状況においてかかる受容体と協調して作用する共受容体の細胞質配列も含む。
【０３８２】
天然ＴＣＲの状況において、完全な活性化は、概して、ＴＣＲを介するシグナリングだけでなくまた共刺激シグナルも要求する。したがって、いくつかの実施形態において、完全な活性化を増進するために、二次シグナルまたは共刺激シグナルの生成のための構成要素も、ＣＡＲ中に含まれる。他の実施形態において、ＣＡＲは、共刺激シグナルの生成のための構成要素を含まない。いくつかの態様において、追加のＣＡＲは、同じ細胞において発現され、二次シグナルまたは共刺激シグナルの生成のための構成要素を提供する。
【０３８３】

いくつかの実施形態において、キメラ抗原受容体は、Ｔ細胞共刺激分子の細胞内ドメインを含有する。いくつかの実施形態において、ＣＡＲは、共刺激受容体（ＣＤ２８、４－１ＢＢ、０Ｘ４０、ＤＡＰ１０、及びＩＣＯＳ等）のシグナリングドメイン及び／または膜貫通部分を含む。いくつかの態様において、同じＣＡＲは、活性化構成要素及び共刺激構成要素の両方を含む。いくつかの実施形態において、キメラ抗原受容体は、Ｔ細胞共刺激分子またはその機能的バリアントに由来した細胞内ドメイン（膜貫通ドメインと細胞内シグナリングドメインとの間のもの等）を含有する。いくつかの態様において、Ｔ細胞共刺激分子は、ＣＤ２８または４１ＢＢである。

【０３８４】

いくつかの実施形態において、活性化ドメインは１つのＣＡＲ内に含まれるが、共刺激構成要素は別の抗原を認識する別のＣＡＲによって提供される。いくつかの実施形態において、ＣＡＲとしては、活性化ＣＡＲまたは刺激ＣＡＲ、共刺激ＣＡＲが挙げられ、両方とも同じ細胞で発現される（ＷＯ２０１４／０５５６６８を参照）。いくつかの態様において、細胞は、１つまたは複数の刺激ＣＡＲもしくは活性化ＣＡＲ及び／または共刺激ＣＡＲを含む。いくつかの実施形態において、細胞は、阻害ＣＡＲをさらに含む（ｉＣＡＲ、Ｆｅｄｏｒｏｖ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉ．Ｔｒａｎｓｌ．Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，５（２１５）（Ｄｅｃｅｍｂｅｒ，２０１３）を参照。疾患または病態と関連する及び／またはそれらについて特異的なもの以外の抗原を認識し、それによって、疾患標的化ＣＡＲを介して送達される活性化シグナルは、阻害ＣＡＲがそのリガンドへ結合することによって減退または阻害されて、例えば標的外効果を低減させる、ＣＡＲ等）。

【０３８５】

ある特定の実施形態において、細胞内シグナリングドメインは、ＣＤ３（例えばＣＤ３ζ）細胞内ドメインへ連結されたＣＤ２８膜貫通ドメイン及びシグナリングドメインを含む。いくつかの実施形態において、細胞内シグナリングドメインは、ＣＤ３ζ細胞内ドメインへ連結された、キメラＣＤ２８及びＣＤ１３７（４－１ＢＢ、ＴＮＦＲＳＦ９）共刺激ドメインを含む。

【０３８６】

いくつかの実施形態において、ＣＡＲは、細胞質部分中で１つまたは複数の（例えば２つ以上の）共刺激ドメイン及び活性化ドメイン（例えば一次活性化ドメイン）を含む。例示的なＣＡＲは、ＣＤ３ζ、ＣＤ２８、及び４－１ＢＢの細胞内構成要素を含む。

【０３８７】

いくつかの実施形態において、細胞内シグナリングドメインは、４－１ＢＢシグナリングドメイン及びＣＤ３ζシグナリングドメインの細胞内構成要素を含む。いくつかの実施形態において、細胞内シグナリングドメインは、ＣＤ２８シグナリングドメイン及びＣＤ３ζシグナリングドメインの細胞内構成要素を含む。

【０３８８】

いくつかの実施形態において、ＣＡＲは、抗原（例えば腫瘍抗原）へ結合する細胞外抗原結合ドメイン（例えば抗体またはｓｃＦｖ等の抗体断片）、スペーサー（例えば本明細書において記載される任意のヒンジドメイン等を含有する）、膜貫通ドメイン（例えば本明細書において記載される任意のもの等）、及び細胞内シグナリングドメイン（例えば本明細書において記載されるような一次シグナリングドメインまたは共刺激シグナリングドメイン等の任意の細胞内シグナリングドメイン）を含む。いくつかの実施形態において、細胞内シグナリングドメインは、一次細胞質シグナリングドメインであるか、またはそれを含む。いくつかの実施形態において、細胞内シグナリングドメインは、共刺激分子（例えば共刺激ドメイン）の細胞内シグナリングドメインを追加で含む。ＣＡＲの例示的な構成要素の例は、表１４中で記載される。提供される態様において、ＣＡＲ中の各々の構成要素の配列は、表１４中でリストされる任意の組み合わせを包含し得る。

【表１８－１】

表１４

構成要素 細胞外結合ドメイン	配列	配列番号
抗 CD19 scFv (FMC63)	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGT VKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYF CQQGNTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQ ESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWL GVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTA IYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSS	1075
抗 CD19 scFv (FMC63)	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGT VKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYF CQQGNTLPYTFGGGTKLEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQES GPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLG VIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAI YYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSS	1076
抗 BCMA sdAb (FHVH74)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTNHAMSWVRQAP GKGLELVSSISGNGRTTYYADSVKGRFTISRDISKNTLDLQMN SLRAEDTAVYYCAKDGGETLVDSRGQGTLVTVSS	1077
抗 BCMA sdAb (FHVH32)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSHAMTWVRQAP GKGLEWVAAISGSGDFTHYADSVKGRFTISRDNSKNTVSLQM NNLRAEDTAVYYCAKDEDGGSLLGYRGQGTLVTVSS	1078
抗 BCMA sdAb (FHVH33)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGDYIYYADSVKGRFTISRDISKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKEGTGANSSLADYRGQGTLVTVSS	1079
抗 BCMA sdAb (FHVH93)	EVQLLESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTFSSHAMTWVRQAPG KGLEWVSAISGSGDYTHYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMN SLRAEDSAVYYCAKDEDGGSLLGHRGQGTLVTVSS	1080
スペーサー (例えばヒンジ)		
IgG4 ヒンジ	ESKYGPPCPPCP	1081

【表１８－２】

CD8 ヒンジ	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPE	1082
CD28	IEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKP	1083
膜貫通		
CD8	ACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC	1084
CD28	FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV	1085
CD28	MFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV	1214
共刺激ドメイン		
CD28	RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS	1086
4-1BB	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL	1087
一次シグナリングドメイン		
CD3ζ	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	1088
CD3ζ(Q>K)	RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	1089

【０３８９】

いくつかの実施形態において、抗原受容体は、マーカーをさらに含む、及び／またはＣＡＲもしくは他の抗原受容体を発現する細胞は、代理マーカー（細胞表面マーカー等）をさらに含み、それらは、受容体を発現させるための細胞の形質導入または操作を確認するために使用され得る。いくつかの態様において、マーカーとしては、ＣＤ３４、ＮＧＦＲ、または表皮増殖因子受容体のすべてもしくは一部（例えば短縮された形態）、例えばかかる細胞表面受容体の短縮されたバージョン（例えばｔＥＧＦＲ）が挙げられる。いくつかの実施形態において、マーカーをコードする核酸は、リンカー配列（切断可能なリンカー配列等、例えばＴ２Ａ）をコードするポリヌクレオチドへ作動可能に連結される。例えば、公開済み特許出願第ＷＯ２０１４０３１６８７号中で開示されるように、マーカー、及び任意選択でリンカー配列は、任意のものであり得る。例えば、マーカーは、リンカー配列（Ｔ２Ａ切断可能リンカー配列等）へ任意選択で連結される、短縮されたＥＧＦＲ（ｔＥＧＦＲ）であり得る。

【０３９０】

いくつかの実施形態において、マーカーは、分子、例えば天然にＴ細胞で見出されないかもしくは天然にＴ細胞の表面で見出されない細胞表面タンパク質、またはその部分である。いくつかの実施形態において、分子は非自己分子（例えば非自己タンパク質）、すなわち細胞が養子移入される宿主の免疫系によって「自己」として認識されないものである。

【０３９１】

いくつかの実施形態において、マーカーは、治療機能を果たさない、及び／または遺伝子操作のための（例えば成功裡に操作された細胞の選択のための）マーカーとして使用される以外の効果を生じない。他の実施形態において、マーカーは、治療分子またはそうで

なければいくつかの所望される効果を発揮する分子（インビボで細胞に遭遇するリガンド等、養子移入及びリガンドとの遭遇に際して細胞の応答を促進する及び／または弱めるための共刺激分子または免疫チェックポイント分子等）であり得る。

【０３９２】

いくつかの事例において、ＣＡＲは、第一世代ＣＡＲ、第二世代ＣＡＲ、及び／または第三世代ＣＡＲと称される。いくつかの態様において、第一世代ＣＡＲは、抗原結合に際してもっぱらＣＤ３鎖誘導シグナルを提供するものであり；いくつかの態様において、第二世代ＣＡＲは、かかるシグナル及び共刺激シグナルを提供するもの（共刺激受容体（ＣＤ２８またはＣＤ１３７等）からの細胞内シグナリングドメインを含むもの等）であり；いくつかの態様において、第三世代ＣＡＲは、異なる共刺激受容体の複数の共刺激ドメインを含むものである。

【０３９３】

例えばいくつかの実施形態において、ＣＡＲは、抗体（例えば抗体断片）、ＣＤ２８の膜貫通部分であるかもしくはそれを含有する膜貫通ドメインまたはその機能的バリアント、ならびにＣＤ２８のシグナリング部分を含有する細胞内シグナリングドメインまたはその機能的バリアント及びＣＤ３ζのシグナリング部分またはその機能的バリアントを含有する。いくつかの実施形態において、ＣＡＲは、抗体（例えば抗体断片）、ＣＤ２８の膜貫通部分であるかもしくはそれを含有する膜貫通ドメインまたはその機能的バリアント、ならびに４－ＩＢＢのシグナリング部分を含有する細胞内シグナリングドメインまたはその機能的バリアント及びＣＤ３ζのシグナリング部分またはその機能的バリアントを含有する。いくつかのかかる実施形態において、受容体は、Ｉｇ分子（ヒトＩｇ分子等）の部分（Ｉｇヒンジ等、例えばＩｇＧ４ヒンジ）を含有するスペーサー（ヒンジのみのスペーサー等）をさらに含む。

【０３９４】

いくつかの態様において、スペーサーは、ＩｇＧのヒンジ領域のみ（ＩｇＧ４またはＩｇＧのヒンジのみ等）を含有する。他の実施形態において、スペーサーは、ＣＨ２及び／またはＣＨ３ドメインへ任意選択で連結されたＩｇヒンジ（例えばＩｇＧ４由来ヒンジ）であるか、またはそれを含有する。いくつかの実施形態において、スペーサーは、ＣＨ２及びＣＨ３のドメインへ連結されたＩｇヒンジ（例えばＩｇＧ４ヒンジ）である。いくつかの実施形態において、スペーサーは、ＣＨ３ドメインのみへ連結されたＩｇヒンジ（例えばＩｇＧ４ヒンジ）である。いくつかの実施形態において、スペーサーは、グリシン－セリンリッチ配列または公知の柔軟なリンカー等の他の柔軟なリンカーであるか、またはそれらを含む。例えばいくつかの実施形態において、ＣＡＲは抗体（ｓｃＦｖを含む抗体断片等）、スペーサー（免疫グロブリン分子の一部分を含有するスペーサー、重鎖分子のヒンジ領域及び／または１つまたは複数の定常領域、Ｉｇヒンジ含有スペーサー等）、ＣＤ２８由来膜貫通ドメインのすべてまたは一部分を含有する膜貫通ドメイン、ＣＤ２８由来細胞内シグナリングドメイン、及びＣＤ３ζシグナリングドメインを含む。いくつかの実施形態において、ＣＡＲは、抗体または断片（ｓｃＦｖ等）、スペーサー（Ｉｇヒンジ含有スペーサーのうちの任意のもの等）、ＣＤ２８由来膜貫通ドメイン、４－ＩＢＢ由来細胞内シグナリングドメイン、及びＣＤ３ζ由来シグナリングドメインを含む。

【０３９５】

対象へ投与される細胞によって発現される組み換え受容体（ＣＡＲ等）は、概して、治療されている疾患もしくは病態またはそれらの細胞において発現される、それらに関連する、及び／またはそれらについて特異的である分子を認識するか、あるいは当該分子へ特異的に結合する。分子（例えば抗原）への特異的な結合に際して、受容体は、概して、免疫刺激シグナル（ＩＴＡＭ伝達シグナル等）を細胞の中へ送達し、それによって、疾患または病態へ標的化された免疫応答を増進する。例えばいくつかの実施形態において、細胞は、疾患もしくは病態の細胞もしくは組織によって発現されるか、または疾患もしくは病態と関連する、抗原へ特異的に結合するＣＡＲを発現する。

【０３９６】

ｂ．Ｔ細胞受容体抗原受容体（ＴＣＲ）

いくつかの実施形態において、提供される方法、使用、製造品、または組成物に関連して使用される操作された細胞（Ｔ細胞等）は、標的ポリペプチドのペプチドエピトープまたはＴ細胞エピトープ（腫瘍タンパク質、ウイルスタンパク質、または自己免疫タンパク質の抗原等）を認識するＴ細胞受容体（ＴＣＲ）またはその抗原結合部分を発現する細胞である。

【０３９７】

いくつかの実施形態において、「Ｔ細胞受容体」または「ＴＣＲ」は、可変ａ鎖及びｂ鎖（それぞれＴＣＲα及びＴＣＲβとしても公知である）または可変ｇ鎖及びｄ鎖（それぞれＴＣＲα及びＴＣＲβとしても公知である）を含有する分子またはその抗原結合部分であり、ＭＨＣ分子へ結合されたペプチドへ特異的に結合するが可能である。いくつかの実施形態において、ＴＣＲは、ａｂ形態である。典型的には、ａｂ形態及びｇｄ形態で存在するＴＣＲは、概して、構造的に類似するが、それらを発現するＴ細胞は別個の解剖学的部位または機能を有し得る。ＴＣＲは、細胞の表面上にまたは可溶性形態で見出され得る。概して、ＴＣＲは、Ｔ細胞（またはＴリンパ球）の表面上に見出され、概して、主要組織適合性複合体（ＭＨＣ）分子へ結合された抗原の認識を担う。

【０３９８】

別段述べられない限り、「ＴＣＲ」という用語は、完全なＴＣＲ、そして抗原結合部分またはその抗原結合断片を網羅することを理解されたい。いくつかの実施形態において、ＴＣＲは、インタクトなＴＣＲまたは全長ＴＣＲであり、ａｂ形態またはｇｄ形態でのＴＣＲを包含する。いくつかの実施形態において、ＴＣＲは、全長ＴＣＲ未満であるが、ＭＨＣ分子中で結合された特異的なペプチドへ結合する（ＭＨＣペプチド複合体へ結合する等）、抗原結合部分である。いくつかの事例において、ＴＣＲの抗原結合部分または断片は、全長またはインタクトなＴＣＲの構造ドメインの部分のみを含有し得るが、完全なＴＣＲが結合するペプチドエピトープ（ＭＨＣ－ペプチド複合体等）をさらに結合することが可能である。いくつかの事例において、抗原結合部分は、特異的なＭＨＣペプチド複合体へ結合するための結合部位を形成するのに十分なＴＣＲの可変ドメイン（ＴＣＲの可変ａ鎖及び可変ｂ鎖等）を含有する。概して、ＴＣＲの可変鎖は、ペプチド、ＭＨＣ、及び／またはＭＨＣペプチド複合体の認識に関与する相補性決定領域を含有する。

【０３９９】

ｃ．マルチ標的化

いくつかの実施形態において、提供される方法、使用、製造品、及び組成物に関連して使用される細胞は、マルチ標的化戦略を用いる細胞を含み、当該戦略は、細胞上の２つ以上の遺伝子操作受容体の発現等であり、各々が、同じ抗原または異なる抗原を認識し、典型的には各々が異なる細胞内シグナリング構成要素を含むものである。かかるマルチ標的化戦略は、例えばＷＯ２０１４０５５６６８（例えば、標的外の例えば正常な細胞上に個別に存在するが、治療される疾患または病態の細胞上のみに一緒に存在する２つの異なる抗原を標的化する、活性化ＣＡＲ及び共刺激の組み合わせを記載する）、及びＦｅｄｏｒｏｖ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉ．Ｔｒａｎｓｌ．Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，５（２１５）（２０１３）（活性化ＣＡＲが、正常または非疾患の細胞及び治療される疾患または病態の細胞の両方で発現される１つの抗原へ結合し、阻害ＣＡＲが、正常細胞（または治療が所望されない細胞でのみ発現される別の抗原へ結合するような、活性化ＣＡＲ及び阻害ＣＡＲを発現する細胞を記載する）中で記載される。

【０４００】

例えばいくつかの実施形態において、細胞は、概して、第１の受容体によって認識される抗原（例えば第１の抗原）への特異的結合に際して、細胞へ活性化シグナルまたは刺激シグナルを誘導することが可能な、第１の遺伝子操作抗原受容体（例えばＣＡＲ）を発現する受容体を含む。いくつかの実施形態において、細胞は、概して、第２の受容体によって認識される第２の抗原への特異的結合に際して、第２の遺伝子操作抗原受容体（例えばＣＡＲ）、例えば免疫細胞へ共刺激シグナルを誘導することが可能なキメラ共刺激受容体

をさらに含む。いくつかの実施形態において、第１の抗原及び第２の抗原は、同じである。いくつかの実施形態において、第１の抗原及び第２の抗原は、異なる。

【０４０１】

いくつかの実施形態において、第１及び／または第２の遺伝子操作抗原受容体（例えばＣＡＲ）は、活性化シグナルを細胞へ誘導することが可能である。いくつかの実施形態において、受容体は、ＩＴＡＭまたはＩＴＡＭ様モチーフを含有する細胞内シグナリング構成要素を含む。いくつかの実施形態において、第１の受容体による活性化誘導は、免疫応答の開始をもたらす細胞においてシグナル伝達、またはタンパク質発現の変化（ＩＴＡＭリン酸化及び／またはＩＴＡＭ媒介性シグナル伝達カスケードの開始、免疫学的シナプスの形成及び／または結合された受容体（例えばＣＤ４またはＣＤ８など）付近の分子のクラスタリング、１つもしくは複数の転写因子の活性化（ＮＦ－ＫＢ及び／またはＡＰ－１等）、及び／または因子（サイトカイン等）の遺伝子発現、分裂増殖、及び／または生存の誘導等）を伴う。

【０４０２】

いくつかの実施形態において、第１及び／または第２の受容体は、共刺激受容体（ＣＤ２８、ＣＤ１３７（４－１ＢＢ）、ＯＸ４０、及び／またはＩＣＯＳ等）の細胞内シグナリングのドメインまたは領域を含む。いくつかの実施形態において、第１及び第２の受容体は、共刺激受容体の細胞内シグナリングドメインを含み、それらは異なる。一実施形態において、第１の受容体は、ＣＤ２８の共刺激シグナリング領域を含有し、第２の受容体は、４－ＩＢＢ共刺激シグナリング領域を含有し、またはその逆もまた同様である。

【０４０３】

いくつかの実施形態において、第１及び／または第２の受容体は、ＩＴＡＭまたはＩＴＡＭ様モチーフを含有する細胞内シグナリングドメイン及び共刺激受容体の細胞内シグナリングドメインの両方を含む。

【０４０４】

いくつかの実施形態において、第１の受容体は、ＩＴＡＭまたはＩＴＡＭ様モチーフを含有する細胞内シグナリングドメインを含有し、第２の受容体は、共刺激受容体の細胞内シグナリングドメインを含有する。同じ細胞において誘導された活性化シグナルと組み合わせた共刺激シグナルは、着実で持続的な免疫応答（遺伝子発現、サイトカインの分泌、及び他の因子の増加等）及びＴ細胞媒介性エフェクター機能（細胞殺傷等）などの免疫応答をもたらすものである。

【０４０５】

いくつかの実施形態において、第１の受容体単独のライゲーションも、第２の受容体単独のライゲーションも、着実な免疫応答を誘導しない。いくつかの態様において、１つの受容体のみがライゲーションされるならば、細胞は、抗原に対して寛容化もしくは無応答性になるかまたは阻害されるようになる、及び／または分裂増殖、因子の分泌、もしくはエフェクター機能の実行は誘導されない。いくつかのかかる実施形態において、しかしながら、複数の受容体がライゲーションされる場合に（第１及び第２の抗原を発現する細胞の遭遇に際して等）、例えば１つまたは複数のサイトカインの分泌、分裂増殖、持続性、及び／または免疫エフェクター機能の実行（標的細胞の細胞傷害性殺傷等）によって指摘されるような完全な免疫活性化または刺激等の所望される応答が達成される。

【０４０６】

いくつかの実施形態において、２つの受容体は、それぞれ、受容体の１つがその抗原へ結合することが、細胞を活性化または応答を誘導するが、第２の阻害性受容体がその抗原へ結合することが、その応答を抑制または弱めるシグナルを誘導するように、細胞への活性化シグナル及び阻害シグナルを誘導する。例は、活性化ＣＡＲ及び阻害ＣＡＲまたはｉＣＡＲの組み合わせである。例えば活性化ＣＡＲが、疾患または病態で発現されるが、正常細胞でも発現される抗原に結合し、阻害性受容体が、疾患または病態の細胞ではなく正常細胞で発現される分離した抗原へ結合するような戦略が、使用され得る。

【０４０７】

いくつかの実施形態において、マルチ標的化戦略は、特定の疾患または病態と関連する抗原が、一過性（例えば遺伝子操作と関連する刺激に際して）または恒久的のいずれかで、疾患のない細胞で発現される、及び／または操作された細胞自体で発現される事例において用いられる。かかる事例において、２つの分離した個別に特異的な抗原受容体のライゲーションの要求によって、特異性、選択性、及び／または有効性は改善され得る。

【０４０８】

いくつかの実施形態において、複数の抗原（例えば第１及び第２の抗原）が、標的化された細胞、組織、または疾患もしくは病態で（がん細胞等で）発現される。いくつかの態様において、細胞、組織、疾患、または病態は、多発性骨髄腫または多発性骨髄腫細胞である。いくつかの実施形態において、複数の抗原のうちの１つまたは複数は、概して、細胞療法により標的化することが所望されない細胞（正常細胞もしくは非疾患細胞または組織、及び／または操作された細胞自体等）でも発現される。かかる実施形態において、細胞の応答を達成するために複数の受容体のライゲーションを要求することによって、特異性及び／または有効性が達成される。

【０４０９】

ｄ．キメラ自己抗体受容体（ＣＡＡＲ）

いくつかの実施形態において、組み換え受容体は、キメラ自己抗体受容体（ＣＡＡＲ）である。いくつかの実施形態において、ＣＡＡＲは、自己抗体に結合する（例えば特異的に結合するか、または認識する）。いくつかの実施形態において、ＣＡＡＲを発現する細胞（ＣＡＡＲを発現するように操作されたＴ細胞等）は、正常抗体を発現する細胞ではなく自己抗体を発現する細胞へ結合し、殺傷するために使用され得る。いくつかの実施形態において、ＣＡＡＲを発現する細胞は、自己免疫疾患等の自己抗原の発現と関連する自己免疫疾患を治療するために使用され得る。いくつかの実施形態において、ＣＡＡＲ発現細胞は、最終的に自己抗体を産生し、それらの細胞表面で自己抗体を提示するＢ細胞を標的化し、治療介入のための疾患特異的標的としてこれらのＢ細胞をマークし得る。いくつかの実施形態において、ＣＡＡＲを発現する細胞は、抗原特異的キメラ自己抗体受容体を使用して、疾患を引き起こすＢ細胞を標的化することによって、自己免疫疾患における病因のＢ細胞を効率的に標的化し殺傷することに使用され得る。いくつかの実施形態において、組み換え受容体は、米国特許出願公開第ＵＳ２０１７／００５１０３５号中で記載される任意のもの等のＣＡＡＲである。

【０４１０】

いくつかの実施形態において、ＣＡＡＲは、自己抗体結合ドメイン、膜貫通ドメイン、及び１つまたは複数の細胞内シグナリング領域またはドメイン（互換的に細胞質シグナリングドメインまたは領域とも呼ばれる）を含む。いくつかの実施形態において、細胞内シグナリング領域は、細胞内シグナリングドメインを含む。いくつかの実施形態において、細胞内シグナリングドメインは、一次シグナリングドメイン、Ｔ細胞中の一次活性化シグナルを刺激及び／または誘導することが可能なシグナリングドメイン、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）構成要素のシグナリングドメイン（例えばＣＤ３ζ鎖の細胞内シグナリングドメインもしくは領域、またはその機能的バリアントもしくはシグナリング部分）、及び／または免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）を含むシグナリングドメインであるか、あるいはそれらを含む。

【０４１１】

いくつかの実施形態において、自己抗体の結合ドメインは、自己抗原またはその断片を含む。自己抗原の選択は、標的化される自己抗体の型に依存し得る。例えば、自己抗原は、特定の疾患状態（例えば自己免疫疾患、例えば自己抗体媒介性自己免疫疾患）と関連する標的細胞（Ｂ細胞等）上の自己抗体を認識するので、選ばれ得る。いくつかの実施形態において、自己免疫疾患としては、尋常性天疱瘡（ＰＶ）が挙げられる。例示的な自己抗原しては、デスモグレイン１（Ｄｓｇｌ）及びＤｓｇ３が挙げられる。

【０４１２】

いくつかの実施形態において、コードされる核酸は、「正の標的細胞特異的調節エレメ

ント」（または正のＴＣＳＲＥ）へ作動可能に連結される。いくつかの実施形態において、正のＴＣＳＲＥは、機能的核酸配列である。いくつかの実施形態において、正のＴＣＳＲＥは、プロモーターまたはエンハンサーを含む。いくつかの実施形態において、ＴＣＳＲＥは、標的細胞における外因性因子のレベルを増加させる核酸配列である。いくつかの実施形態において、正の標的細胞特異的調節エレメントは、Ｔ細胞特異的プロモーター、Ｔ細胞特異的エンハンサー、Ｔ細胞特異的スプライス部位、ＲＮＡまたはタンパク質の半減期を伸長するＴ細胞特異的部位、Ｔ細胞特異的ｍＲＮＡの核外輸送増進部位、Ｔ細胞特異的翻訳促進部位、またはＴ細胞特異的翻訳後修飾部位を含む。いくつかの実施形態において、Ｔ細胞特異的プロモーターは、Ｉｍｍｇｅｎ　ｃｏｎｓｏｒｔｉｕｍ（参照することによってその全体が本明細書に援用される）中で記載されるプロモーターであり、例えばＴ細胞特異的プロモーターは、ＩＬ２ＲＡ（ＣＤ２５）、ＬＲＲＣ３２、ＦＯＸＰ３、またはＩＫＺＦ２プロモーターである。いくつかの実施形態において、Ｔ細胞特異的なプロモーターまたはエンハンサーは、Ｓｃｈｍｉｄｌ　ｅｔ　ａ，Ｂｌｏｏｄ．２０１４　Ａｐｒ　２４；１２３（１７）：ｅ６８－７８．（参照することによってその全体が本明細書に援用される）中で記載されるプロモーターまたはエンハンサーである。いくつかの実施形態において、Ｔ細胞特異的プロモーターは、上記のうちの任意のものの転写的に活性のある断片である。いくつかの実施形態において、Ｔ細胞特異的プロモーターは、上記ののうちの任意のものに少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の同一性を有するバリアントである。

【０４１３】

いくつかの実施形態において、コードされる核酸は、「負の標的細胞特異的調節エレメント」（または負のＴＣＳＲＥ）へ作動可能に連結される。いくつかの実施形態において、負のＴＣＳＲＥは、機能的核酸配列である。いくつかの実施形態において、負のＴＣＳＲＥは、非標的細胞におけるウイルスベクターの分解または阻害を引き起こすｍｉＲＮＡ認識部位である。いくつかの実施形態において、外因性因子は、「非標的細胞特異的調節エレメント」（またはＮＴＣＳＲＥ）へ作動可能に連結される。いくつかの実施形態において、ＮＴＣＳＲＥは、標的細胞に比較して、非標的細胞における外因性因子のレベルを減少させる核酸配列を含む。いくつかの実施形態において、ＮＴＣＳＲＥは、非標的細胞特異的ｍｉＲＮＡ認識配列、非標的細胞特異的プロテアーゼ認識部位、非標的細胞特異的ユビキチンリガーゼ部位、非標的細胞特異的転写抑制部位、または非標的細胞特異的エピジェネティック抑制部位を含む。いくつかの実施形態において、ＮＴＣＳＲＥは、組織特異的ｍｉＲＮＡ認識配列、組織特異的プロテアーゼ認識部位、組織特異的ユビキチンリガーゼ部位、組織特異的転写抑制部位、または組織特異的エピジェネティック抑制部位を含む。いくつかの実施形態において、ＮＴＣＳＲＥは、非標的細胞特異的ｍｉＲＮＡ認識配列、非標的細胞特異的プロテアーゼ認識部位、非標的細胞特異的ユビキチンリガーゼ部位、非標的細胞特異的転写抑制部位、または非標的細胞特異的エピジェネティック抑制部位を含む。いくつかの実施形態において、ＮＴＣＳＲＥは、非標的細胞特異的ｍｉＲＮＡ認識配列を含み、ｍｉＲＮＡ認識配列は、ｍｉＲ３　１、ｍｉＲ３６３、またはｍｉＲ２９ｃのうちの１つまたは複数によって結合され得る。いくつかの実施形態において、ＮＴＣＳＲＥは、外因性因子をコードする転写領域内に位置するかまたは当該領域内にコードされ、任意選択で、転写領域によって産生されたＲＮＡは、ＵＴＲまたはコーディング領域内にｍｉＲＮＡ認識配列を含む。

【０４１４】

いくつかの実施形態において、本明細書において記載される抗ＣＤ８　ｓｃＦｖまたはｓｄＡｂ組成物を含むウイルスベクターは、対象（例えば哺乳動物、例えばヒト）へ投与され得る。かかる実施形態において、対象は、特定の疾患もしくは病態（例えば本明細書において記載される疾患または病態）のリスクがあり得るか、当該疾患もしくは病態の症状を有し得るか、あるいは当該疾患もしくは病態と診断され得るかまたは当該疾患もしくは病態を有すると同定され得る。

【０４１５】

いくつかの態様において、休止細胞または非活性化Ｔ細胞は、ＣＤ８結合剤を含む本開示のウイルスベクター（例えばレトロウイルスベクターまたはレンチウイルスベクター）と接触させられる。接触は、インビトロで（例えば健康なドナーまたは細胞療法を必要とするドナーに由来するＴ細胞による）、またはウイルスベクターを対象へ投与することによってインビボで遂行され得る。

【０４１６】

いくつかの実施形態において、休止細胞または非活性化Ｔ細胞は、１つもしくは複数のＴ細胞刺激分子（例えば抗ＣＤ－３抗体）、１つもしくは複数のＴ細胞共刺激分子、及び／または１つもしくは複数のＴ細胞活性化サイトカインにより処理されない。いくつかの実施形態において、休止細胞または非活性化Ｔ細胞は、１つもしくは複数のＴ細胞刺激分子（例えば抗ＣＤ－３抗体）、１つもしくは複数のＴ細胞共刺激分子、及び／または１つもしくは複数のＴ細胞活性化サイトカインのうちの任意のものにより処理されない。

【０４１７】

追加の態様において、適用は、抗ＣＤ８結合薬剤を含むウイルスベクターの対象への投与の方法を含み、そこで、対象は投与されず、Ｔ細胞活性化治療を施されていない。いくつかの実施形態において、Ｔ細胞活性化治療は、１つもしくは複数のＴ細胞刺激分子（例えば抗ＣＤ－３抗体）、１つもしくは複数のＴ細胞共刺激分子、及び／または１つもしくは複数のＴ細胞活性化サイトカインを含む。いくつかの実施形態において、対象は、１つもしくは複数のＴ細胞刺激分子（例えば抗ＣＤ－３抗体）、１つもしくは複数のＴ細胞共刺激分子、及び／または１つもしくは複数のＴ細胞活性化サイトカインのうちの任意のものを投与されないか、または投与されていない。いくつかの実施形態において、Ｔ細胞活性化治療は、リンパ球枯渇化である。ある特定の実施形態において、対象は、ウイルスベクターの投与の前後１か月以内にＴ細胞活性化治療を施されないか、または施されていない。いくつかの実施形態において、対象は、ウイルスベクターの投与の前１か月以内に（ウイルスベクターの投与の前４週間、３週間、２週間、もしくは１週間以内に、または４週間、３週間、２週間、もしくは１週間で等、１日、２日、３日、４日、５日、６日、もしくは７日で、または約１日、２日、３日、４日、５日、６日、もしくは７日で等）Ｔ細胞活性化治療を施されないか、または施されていない。いくつかの実施形態において、対象は、ウイルスベクターの投与の後１か月以内に（ウイルスベクターの投与の後４週間、３週間、２週間、もしくは１週間以内に、または４週間、３週間、２週間、もしくは１週間で等、１日、２日、３日、４日、５日、６日、もしくは７日で、または約１日、２日、３日、４日、５日、６日、もしくは７日で等）Ｔ細胞活性化治療を施されない。いくつかの態様において、本開示のウイルスベクターは、１つもしくは複数のＴ細胞刺激分子（例えば抗ＣＤ－３抗体）、１つもしくは複数のＴ細胞共刺激分子、及び／または１つもしくは複数のＴ細胞活性化サイトカインを含まない。

【０４１８】

抗ＣＤ３抗体の使用は、Ｔ細胞の活性化のために周知である。抗ＣＤ３抗体は、任意の種（例えばマウス、ウサギ、ヒト、ヒト化されたもの、またはラクダ科動物）であり得る。例示的な抗体としては、ＯＫＴ３、ＣＲＩＳ－７、ＤＹＮＡＢＥＡＤＳヒトＴ－活性化物質ＣＤ３／ＣＤ２８（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ）中に含まれるＩ２Ｃ抗ＣＤ３抗体、及び承認され臨床的に研究された分子の抗ＣＤ３ドメイン（ブリナツモマブ、カツマキソマブ、フォテツズマブ（ｆｏｔｅｔｕｚｕｍａｂ）、テクリスタマブ、エルツマキソマブ、エプコリタマブ、タルケタマブ、オドロネクスタマブ、シビスタマブ（ｃｉｂｉｓｔａｍａｂ）、オブリンダタマブ、チデュタマブ、デュボルツキシズマブ、ソリトマブ、エルビクスタマブ、パブルタマブ、テポディタマブ（ｔｅｐｏｄｉｔａｍａｂ）、ビベコタマブ、プラモタマブ、グロフィタマブ、エテブリタマブ（ｅｔｅｖｒｉｔａｍａｂ）、及びタルラタマブ等）が挙げられる。

【０４１９】

いくつかの実施形態において、１つまたは複数のＴ細胞共刺激分子としては、ＣＤ２８リガンド（例えばＣＤ８０及びＣＤ８６）；ＣＤ２８（ＣＤ２８．２等）へ結合する抗体

、ＤＹＮＡＢＥＡＤＳヒトＴ－活性化物質ＣＤ３／ＣＤ２８（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ）中に含まれる抗ＣＤ２８抗体、ならびにＵＳ２０２０／０１９９２３４、ＵＳ２０２０／０２２３９２５、ＵＳ２０２０／０１８１２６０、ＵＳ２０２０／０２３９５７６、ＵＳ２０２０／０１９９２３３、ＵＳ２０１９／０３８９９５１、ＵＳ２０２０／０２９９３８８、ＵＳ２０２０／０３９９３６９、及びＵＳ２０２０／０１４０５５２中で開示される抗ＣＤ２８ドメイン；ＣＤ１３７リガンド（ＣＤ１３７Ｌ）；抗ＣＤ１３７抗体（ウレルマブ及びウトミルマブ等）；ＩＣＯＳリガンド（ＩＣＯＳ－Ｌ）；及び抗ＩＣＯＳ抗体（フェラジリマブ、ボプラテリマブ、及びイズラリマブの抗ＩＣＯＳドメイン等）が挙げられる。

【０４２０】

いくつかの実施形態において、１つまたは複数のＴ細胞活性化サイトカインとしては、ＩＬ－２、ＩＬ－７、ＩＬ－１５、ＩＬ－２１、インターフェロン（例えばインターフェロンγ）、そのならびに機能的バリアント及び修飾バージョンが挙げられる。

【０４２１】

リンパ球枯渇化は、対象におけるリンパ球及びＴ細胞を破壊する様々な処理によって誘導され得る。例えば、リンパ球枯渇化としては、骨髄破壊化学療法（フルダラビン、シクロホスファミド、ベンダムスチン、及びそれらの組み合わせ等）が挙げられ得る。リンパ球枯渇化は、対象の照射（例えば全身照射）によっても誘導され得る。

【０４２２】

いくつかの実施形態において、標的化された脂質粒子のソースは、標的化されたウイルスベクター組成物を投与される同じ対象からである。他の実施形態において、それらは、異なる。いくつかの実施形態において、標的化されたウイルスベクター及びレシピエント組織のソースは、自己由来であり得る（同じ対象から）か、または異種であり得る（異なる対象から）。いくつかの実施形態において、本明細書において記載される標的化されたウイルスベクター組成物についてのドナー組織は、レシピエント組織とは異なる組織型であり得る。いくつかの実施形態において、ドナー組織は、筋組織であり得、レシピエント組織は、結合組織（例えば脂肪組織）あり得る。他の実施形態において、ドナー組織及びレシピエント組織は、同じ型または異なる型であるが、異なる器官系からであり得る。

【０４２３】

いくつかの実施形態において、本明細書において記載される標的化された脂質粒子（例えばウイルスベクター）組成物は、がん、自己免疫疾患、感染性疾患、代謝疾患、神経変性疾患、または遺伝性疾患（例えば酵素欠損症）を有する対象へ投与され得る。いくつかの実施形態において、対象は、再生を必要とする。

【０４２４】

いくつかの実施形態において、がんは、Ｔ細胞媒介性癌である。別の実施形態において、ＣＡＲの抗原結合部分部分は、特定のがんを治療するようにデザインされる。いくつかの実施形態において、標的化されたウイルスベクターは、がん及び障害を治療するために使用され得、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、急性リンパ球性白血病（ＡＬＬ）、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、多発性骨髄腫、及び同種のものが挙げられるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態において、標的化されたウイルスベクターは、Ｂ細胞悪性腫瘍（例えば難治性Ｂ細胞悪性腫瘍）を治療するために使用され得る。

【０４２５】

いくつかの実施形態において、標的化されたウイルスベクターは、膜融合を阻害するタンパク質の阻害物質と共投与される。例えば、サプレシンは細胞－細胞融合を阻害するヒトタンパク質である（Ｓｕｇｉｍｏｔｏ　ｅｔ　ａｌ．，“Ａ　ｎｏｖｅｌ　ｈｕｍａｎ　ｅｎｄｏｇｅｎｏｕｓ　ｒｅｔｒｏｖｉｒａｌ　ｐｒｏｔｅｉｎ　ｉｎｈｉｂｉｔｓ　ｃｅｌｌ－ｃｅｌｌ　ｆｕｓｉｏｎ”Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　Ｒｅｐｏｒｔｓ　３：１４６２　ＤＯＩ：１０．１０３８／ｓｒｅｐ０１４６２）。いくつかの実施形態において、標的化された脂質粒子は、シプレシン（ｓｙｐｒｅｓｓｙｎ）の阻害物質（例えばｓｉＲＮＡまたは阻害性抗体）と共投与される。

【実施例】
【０４２６】
本開示は、以下の非限定実施例によってさらに記載され、当業者に公知の標準的な技法及びこれらの実施例中に記載されるものに類似した技法が、適切な場合に使用され得る。当業者であれば、本明細書において提供される開示と一致する追加の実施形態を想定するであろうことが理解される。
【０４２７】
実施例１：ＣＤ８　ｓｃＦｖ及びＶＨＨの特徴評価
この実施例は、ＣＤ８特異的ｓｃＦｖまたはＶＨＨにより官能化したニパＧ／Ｆ偽型化レンチウイルスの機能的力価を生成し特徴づける方法を記載する。ニパＧのエフリンＢ２／Ｂ３への結合を消失させ、ＣＤ８特異的結合物質によりニパＧを官能化することは、レンチウイルスベクターによるＣＤ８発現細胞の標的化を可能にする。
【０４２８】
レンチウイルス産生を、以下の通りに遂行した。ＨＥＫ－２９３ＬＸ細胞を、トランスフェクションの２４時間前にプレーティングした。トランスフェクションの日に、ＨＥＫ－２９３ＬＸ細胞に、レンチウイルスパッケージングプラスミド、ＧＦＰをコードするレンチウイルストランスファープラスミド（ｐＳＦＦＶ－ＧＦＰ）、ならびにＣＤ８受容体標的化のために再標的化されたニパＧタンパク質（ＮｉＶ－Ｇ（ＣＤ８））及びニパＦ融合タンパク質（ＮｉＶ－Ｆｄ２２）をコードするプラスミドをトランスフェクションした。２４時間後に、培地交換を遂行し、さらに２４時間後に、レンチウイルスを収集した。レンチウイルスを収集するために、上清をＨＥＫ２９３ＬＸ細胞から取り出し、１０００×ｇで５分間遠心した。上清を取り出し、直ちにＣＤ８陽性標的細胞もしくはＴ細胞へ添加するか、または後の使用のために－８０℃で凍結した。
【０４２９】
複数の細胞株を使用して、上で記載されるレンチウイルスベクターの特異性及び形質導入効率を特徴づける。ＳｕｐＴ１　ＣＤ８αβノックアウト株を、ＳｕｐＴ１ヒトＴリンパ芽球細胞から生成した。形質導入の日に、ＳｕｐＴ１細胞及びＳｕｐＴ１のＣＤ８αβノックアウト細胞、Ｍ．ｎｅｍｅｓｔｒｉｎａ　ＣＤ８αβを発現するＨＥＫ２９３ＬＸ細胞及びＨＥＫ２９３ＬＸバックグラウンド株を、９６ウェル細胞プレート中でプレーティングした。２時間後に、レンチウイルスを連続希釈し、レシピエント細胞へ添加した。レンチウイルス及び細胞を５％のＣＯ２で３７℃で３日間インキュベーションし、ＧＦＰ発現についてフローサイトメトリーによって分析した。簡潔には、ＨＥＫ２９３ＬＸ細胞及びＭ．ｎｅｍｅｓｔｒｉｎａ　ＣＤ８αβを過剰発現するＨＥＫ２９３ＬＸ細胞を、トリプシン処理によって９６ウェル細胞プレートから収集し、９６ウェルＵ底サンプルプレートへ移し、１０００×ｇで５分間の遠心分離によってペレットにした。次いで細胞を、フローサイトメトリー分析の前に、２００μＬのＰＢＳ中で再懸濁した。ＳｕｐＴ１細胞及びＳｕｐＴ１のＣＤ８αβノックアウト細胞を、遠心分離によってペレットにし、フローサイトメトリー分析のために２００ｕＬのＰＢＳ＋２％のＦＢＳ中で再懸濁した。
【０４３０】
細胞を、ＢＤ　Ｃｅｌｅｓｔａサイトメーターを使用して、ＧＦＰ蛍光について測定した。ＧＦＰを４８８ｎｍのレーザーにより励起し、放射を５１３±２６ｎｍで捕捉した。前方散乱ゲーティング及び側方散乱ゲーティングを、最初に、細胞サイズの事象を捕捉し、小さな残屑を棄却するために使用した。陰性対照細胞サンプル（レンチウイルスにより処理されない細胞）が、ＧＦＰ発現の陽性事象の＜０．５％を示す、最小レベルでゲートすることによって、ＧＦＰについての陽性事象を決定した。次いでＧＦＰ蛍光について陽性のゲートされた細胞を、全細胞のうちのＧＦＰ陽性細胞の％について査定した。レンチウイルスの機能的力価を計算するために、細胞の５％～２０％がＧＦＰ％陽性を示す形質導入された細胞ウェルを、力価を決定するために使用した。ウイルス力価計算のための式：力価＝｛（Ｆ×Ｃｎ）／Ｖ｝×ＤＦ。Ｆは、フローサイトメトリーによって決定されたＧＦＰ陽性細胞の頻度である。Ｃｎ＝感染した標的細胞の総数。Ｖ＝接種物の体積、及び

ＤＦ＝希釈係数（図１を参照）。

【０４３１】

ＣＤ８結合物質９７（ＶＨＨ）及び４６（ｓｃＦｖ）を備えたレンチウイルスを、追加のＣＤ８非発現細胞株及びＣＤ８陽性細胞株ＳｕｐＴ１で、上記のようにさらに試験した（図２を参照）。様々な希釈係数に関する細胞の最大の形質導入を、以下で示す（表１５）。ＶＳＶ－Ｇを非細胞特異的対照として使用した。これらの結果から、結合物質がＣＤ８について特異的であることが示される。

【表１９】

表１５

	CD8 結合物質 97	CD8 結合物質 46	VSV-G
SupT1	87.0	99.0	98.0
293 Lenti-X	6.0	3.0	81.0
Ramos	9.0	4.0	68.0
HUVEC	10.0	5.0	94.0
C2C12	0	0	63.0
HEL 92.1.7	0	2.0	100.0
HeLa	1.0	0	97.0
HepG2	0	0	99.0
hFOB	0.1	0.6	68.3
HULEC-5a	2.0	4.0	83.0
Kasumi 1	0	3.0	74.0
SK-N-AS	1.0	2.0	99.0
U-937	0	0	100.0

【０４３２】

ヒトＣＤ８及びＭ．ｎｅｍｅｓｔｒｉｎａ　ＣＤ８への結合も評価した。形質導入の日に、ＳｕｐＴ１細胞株及びＳｕｐＴ１のＣＤ８αβノックアウト細胞株、Ｍ．ｎｅｍｅｓｔｒｉｎａ　ＣＤ８αβを発現するＨＥＫ２９３ＬＸ細胞及びＨＥＫ２９３ＬＸバックグラウンド株を、９６ウェル細胞プレート中でプレーティングした。２時間後に、レンチウイルスを連続希釈し、レシピエント細胞へ添加した。レンチウイルス及び細胞を５％のＣＯ２で３７℃で３日間インキュベーションし、ＧＦＰ発現についてフローサイトメトリーによって分析した。簡潔には、ＨＥＫ２９３ＬＸ細胞及びＭ．ｎｅｍｅｓｔｒｉｎａ　ＣＤ８αβを過剰発現するＨＥＫ２９３ＬＸ細胞を、トリプシン処理によって９６ウェル細胞プレートから収集し、９６ウェルＵ底サンプルプレートへ移し、１０００×ｇで５分間の遠心分離によってペレットにした。次いで細胞を、フローサイトメトリー分析の前に、２００μＬのＰＢＳ中で再懸濁した。ＳｕｐＴ１細胞及びＳｕｐＴ１のＣＤ８αβノックアウト細胞を、遠心分離によってペレットにし、フローサイトメトリー分析のために２００ｕＬのＰＢＳ＋２％のＦＢＳ中で再懸濁した。

【０４３３】

細胞を、ＢＤ　Ｃｅｌｅｓｔａサイトメーターを使用して、ＧＦＰ蛍光について測定した。ＧＦＰを４８８ｎｍのレーザーにより励起し、放射を５１３±２６ｎｍで捕捉した。前方散乱ゲーティング及び側方散乱ゲーティングを、最初に、細胞サイズの事象を捕捉し、小さな残屑を棄却するために使用した。陰性対照細胞サンプル（レンチウイルスにより処理されない細胞）が、ＧＦＰ発現の陽性事象の＜０．５％を示す、最小レベルでゲートすることによって、ＧＦＰについての陽性事象を決定した。次いでＧＦＰ蛍光について陽性のゲートされた細胞を、全細胞のうちのＧＦＰ陽性細胞の％について査定した。レンチ

ウイルスの機能的力価を計算するために、細胞の５％～２０％がＧＦＰ％陽性を示す形質導入された細胞ウェルを、力価を決定するために使用した。ウイルス力価計算のための式：力価＝｛（Ｆ×Ｃｎ）／Ｖ｝×ＤＦ。Ｆは、フローサイトメトリーによって決定されたＧＦＰ陽性細胞の頻度である。Ｃｎ＝感染した標的細胞の総数。Ｖ＝接種物の体積、及びＤＦ＝希釈係数。ヒトＣＤ８（ＳｕｐＴ１）についての力価を、図２中で示す。Ｍ．ｎｅｍｅｓｔｒｉｎａ　ＣＤ８（Ｍ．ｎｅｍｅｓｔｒｉｎａ　ＣＤ８αβを発現するＨＥＫ２９３ＬＸ細胞）についての力価を、図３中で示す。

【０４３４】

レンチウイルス産生を、以下の通りに遂行した。ＬＶ－Ｍａｘ　ＨＥＫ２９３細胞を、トランスフェクションの２４時間前に播種した。トランスフェクションの日に、ＬＶ－Ｍａｘ　ＨＥＫ２９３ＬＸ細胞に、レンチウイルスパッケージングプラスミド、ＧＦＰをコードするレンチウイルストランスファープラスミド（ｐＳＦＦＶ－ＧＦＰ）、ならびにＣＤ８受容体標的化のために再標的化されたニパＧタンパク質（ＮｉＶ－Ｇ（ＣＤ８））及びニパＦ融合タンパク質（ＮｉＶ－Ｆｄ２２）をコードするプラスミドをトランスフェクションした。２日後に、トランスフェクションした細胞からの上清を収集し、０．４５μｍのフィルターを介して通過させ、１２０，０００×ｇで９０分間超遠心によって濃縮した。超遠心後に、レンチウイルスペレットをＰＢＳ中で再懸濁し、形質導入のために直ちに使用したか、または後の使用のために－８０℃で小分して凍結した。

【０４３５】

ヒトＣＤ８α過剰発現細胞株及びヒトＣＤ８αβ過剰発現細胞株を、ＨＥＫ２９３ＬＸ細胞から生成した。形質導入の日に、ヒトＣＤ８α過剰発現細胞株、ヒトＣＤ８αβ過剰発現細胞株、及びＨＥＫ２９３ＬＸバックグラウンド細胞株を、９６ウェル細胞プレート中でプレーティングした。２時間後に、レンチウイルスを連続希釈し、レシピエント細胞へ添加した。レンチウイルス及び細胞を５％のＣＯ２で３７℃で３日間インキュベーションし、ＧＦＰ発現についてフローサイトメトリーによって分析した。簡潔には、ヒトＣＤ８α過剰発現細胞株、ヒトＣＤ８αβ過剰発現細胞株、及びＨＥＫ２９３ＬＸバックグラウンド細胞株を、トリプシン処理によって９６ウェル細胞プレートから収集し、９６ウェルＵ底サンプルプレートへ移し、１０００×ｇで５分間の遠心分離によってペレットにした。次いで細胞を、フローサイトメトリー分析の前に、２００μＬのＰＢＳ中で再懸濁した。

【０４３６】

細胞を、ＢＤ　Ｃｅｌｅｓｔａサイトメーターを使用して、ＧＦＰ蛍光について測定した。ＧＦＰを４８８ｎｍのレーザーにより励起し、放射を５１３±２６ｎｍで捕捉した。前方散乱ゲーティング及び側方散乱ゲーティングを、最初に、細胞サイズの事象を捕捉し、小さな残屑を棄却するために使用した。陰性対照細胞サンプル（レンチウイルスにより処理されない細胞）が、ＧＦＰ発現の陽性事象の＜０．５％を示す、最小レベルでゲートすることによって、ＧＦＰについての陽性事象を決定した。次いでＧＦＰ蛍光について陽性のゲートされた細胞を、全細胞のうちのＧＦＰ陽性細胞の％について査定した。レンチウイルスの機能的力価を計算するために、細胞の５％～２０％がＧＦＰ％陽性を示す形質導入された細胞ウェルを、力価を決定するために使用した。ウイルス力価計算のための式：力価＝｛（Ｆ×Ｃｎ）／Ｖ｝×ＤＦ。Ｆは、フローサイトメトリーによって決定されたＧＦＰ陽性細胞の頻度である。Ｃｎ＝感染した標的細胞の総数。Ｖ＝接種物の体積、及びＤＦ＝希釈係数。図４中で示されるように、ＣＤ８結合物質４６、１、５２、及び１７は、ヒトＣＤ８α過剰発現細胞株及びヒトＣＤ８αβ過剰発現細胞株において類似の力価を示し、それらの結合物質がＣＤ８αについて特異的であることを指摘した。しかしながら、ＣＤ８結合物質９７は、ＣＤ８αのみを発現する細胞株に比較して、ヒトＣＤ８αβ過剰発現細胞株に対して有意により高い力価を有し、ＣＤ８結合物質９７はＣＤ８βについて特異的であることを指摘した。

【０４３７】

ヒトＣＤ８αβヘテロ二量体に対する結合査定及び親和性

結合物質を、ｖ５タグを備えたｓｃＦｖの粗製調製物として生成し、ＦｏｒｔｅＢｉｏ Ｏｃｔｅｔ ＨＴＸ装置を介する分析のために、抗Ｖ５タグ抗体により官能化したストレプトアビジンＢＬＩセンサーの上へ捕捉した。センサーを、３００ｎＭのヒトＣＤ８αβへ曝露し、続いてアッセイバッファーの中で解離させた。陽性結合応答を、陰性対照のｓｃＦｖによるバッファーサブトラクションによって参照し、１：１ラングミュアモデルを使用してフィッティングさせて、解離速度を決定した。

【０４３８】

ｓｃＦｖのサブセットを、ｍＩｇＧ２ａ Ｆｃタグを備えた組み換えの精製ｓｃＦｖとして産生した。ｓｃＦｖ－ｍＩｇＧ２ａタンパク質を、ＦｏｒｔｅＢｉｏ Ｏｃｔｅｔ ＲＥＤ９６装置を介する分析のために、抗マウスのＦｃ捕捉センサーの上へロードした。センサーを、５００ｎＭから開始するヒトＣＤ８αβの連続希釈物へ曝露し、続いてアッセイバッファーの中で解離させた。陽性結合応答を、バッファーサブトラクションによって参照し、１：１ラングミュアモデルを使用してフィッティングさせて、結合速度及び解離速度を決定し、K_Dを計算した。

【０４３９】

ヒトＣＤ８αに対する結合査定

結合物質を、ｖ５タグを備えたｓｃＦｖの粗製調製物として生成し、ＣａｒｔｅｒｒａＬＳＡ装置を介する分析のために、抗Ｖ５タグ抗体により官能化したＨＣ２００Ｍ ＳＰＲｉセンサーの上へ捕捉した。５ｕＭで開始するヒトＣＤ８αの連続希釈物を、センサーの上に注入し、続いて解離のためのアッセイバッファーを注入した。陽性結合応答を、陰性対照のｓｃＦｖによるバッファーサブトラクションによって参照し、１：１ラングミュアモデルを使用してフィッティングさせて、結合応答を決定した。

【０４４０】

ヒトＣＤ８βに対する結合査定

ｓｃＦｖのサブセットを、ｍＩｇＧ２ａ Ｆｃタグを備えた組み換えの精製ｓｃＦｖまたはＶＨＨとして産生した。ヒトＣＤ８βタンパク質をビオチン化し、ＦｏｒｔｅＢｉｏ Ｏｃｔｅｔ ＲＥＤ９６装置を介する分析のために、ストレプトアビジンセンサーの上へロードした。センサーを、５００ｎＭから開始する濃度のｓｃＦｖ－ｍＩｇＧ２ａ ｏｒ ＶＨＨ－ｍＩｇＧ２ａの連続希釈物へ曝露し、続いてアッセイバッファーの中で解離させた。陽性結合応答を、バッファーサブトラクションによって参照し、１：１ラングミュアモデルを使用してフィッティングさせて、結合速度及び解離速度を決定し、K_Dを計算した。

【０４４１】

カニクイザルＣＤ８αホモ二量体に対する結合査定

結合物質を、ｖ５タグを備えたｓｃＦｖの粗製調製物として生成し、ＣａｒｔｅｒｒａＬＳＡ装置を介する分析のために、抗Ｖ５タグ抗体により官能化したＨＣ２００Ｍ ＳＰＲｉセンサーの上へ捕捉した。１ｕＭで開始するカニクイザルＣＤ８α－ｈＦｃの連続希釈物を、センサーの上に注入し、続いて解離のためのアッセイバッファーを注入した。陽性結合応答を、陰性対照のｓｃＦｖによるバッファーサブトラクションによって参照し、１：１ラングミュアモデルを使用してフィッティングさせて、解離速度を決定した。

【０４４２】

ｓｃＦｖ及びＶＨＨのサブセットを、ｍＩｇＧ２ａ Ｆｃタグを備えた組み換えの精製ｓｃＦｖまたはＶＨＨとして産生した。ｓｃＦｖ－ｍＩｇＧ２ａタンパク質またはＶＨＨ－ｍＩｇＧ２ａタンパク質を、ＦｏｒｔｅＢｉｏ Ｏｃｔｅｔ ＲＥＤ９６装置を介する分析のために、抗マウスのＦｃ捕捉センサーの上へロードした。センサーを、５００ｎＭから開始する濃度のカニクイザルＣＤ８α－ｈＦｃの連続希釈物へ曝露し、続いてアッセイバッファーの中で解離させた。陽性結合応答を、バッファーサブトラクションによって参照し、１：１ラングミュアモデルを使用してフィッティングさせて、結合速度及び解離速度を決定し、K_Dを計算した。

【０４４３】

選択したＣＤ８結合物質の結合親和性を、表１６中で示す。

【表２０】

表１６。選択したＣＤ８　ｓｃＦｖの結合の要約。

CD8結合物質	粗力価 Sup1T1 (Tu/ml)	最大応答 (nm)	K_D (M)	k_{on} (1/Ms)	k_{off} (1/s)
46	4.90E+06	0.4906	9.52E-08	8.63E+04	8.21E-03
1	1.05E+06	0.1334	2.03E-08	3.08E+04	6.23E-04
5	1.83E+06	0.2201	4.01E-07	3.84E+04	1.54E-02
97	3.47E+06	0.4651	5.30E-09	5.14E+04	2.72E-04

【０４４４】

実施例２：ＣＤ８結合物質により偽型化されたウイルスベクターの生成及び特徴評価

ニパＧ偽型化ウイルスを生成する方法

この実施例は、ＣＤ８特異的ｓｃＦｖまたはＶＨＨにより官能化したニパＧ／Ｆ偽型化レンチウイルスの機能的力価を生成し特徴づける方法を記載する。ニパＧのエフリンＢ２／Ｂ３への結合を消失させ、ＣＤ８特異的結合物質によりニパＧを官能化することは、レンチウイルスベクターによるＣＤ８発現細胞の標的化を可能にする。ニパＧ（ｄ３４、Ｅ５０１Ａ；Ｗ５０４Ａ；Ｑ５３０Ａ；Ｅ５３３Ａ）を、Ｃ末端で、グリシン／セリンリンカー（Ｇ４Ｓ×３）の後にＣＤ８特異的結合物質（ｓｃＦｖまたはＶＨＨ）を添加することによって修飾した。ニパＧ－リンカー－結合物質コンストラクトを、ヒト細胞における発現のためにコドン最適化し、レンチウイルス発生のために発現ベクターの中へサブクローニングした。

【０４４５】

粗製レンチウイルス産生を、以下の通りに遂行した。ＨＥＫ－２９３ＬＸ細胞を、トランスフェクションの２４時間前にプレーティングした。トランスフェクションの日に、ＨＥＫ－２９３ＬＸ細胞に、レンチウイルスパッケージングプラスミド（ｐｓＰＡＸ２）、ＧＦＰをコードするレンチウイルストランスファープラスミド（ｐＳＦＦＶ－ＧＦＰ）、ならびにＣＤ８受容体標的化のために再標的化されたニパＧタンパク質（ＮｉＶ－Ｇ（ＣＤ８））及びニパＦ融合タンパク質（ＮｉＶ－Ｆｄ２２）をコードするプラスミドをトランスフェクションした。２４時間後に、培地交換を遂行し、さらに２４時間後に、レンチウイルスを収集した。レンチウイルスを収集するために、上清をＨＥＫ２９３ＬＸ細胞から取り出し、１０００×ｇで５分間遠心した。上清を取り出し、直ちにＣＤ８陽性標的細胞もしくはＴ細胞へ添加するか、または後の使用のために－８０℃で凍結した。

【０４４６】

濃縮されたレンチウイルス産生を、以下の通りに遂行した。ＬＶ－Ｍａｘ　ＨＥＫ２９３細胞を、トランスフェクションの２４時間前に播種した。トランスフェクションの日に、ＬＶ－Ｍａｘ　ＨＥＫ２９３細胞に、レンチウイルスパッケージングプラスミド（ｐｓＰＡＸ２）、ＧＦＰをコードするレンチウイルストランスファープラスミド（ｐＳＦＦＶ－ＧＦＰ）、ならびにＣＤ８受容体標的化のために再標的化されたニパＧタンパク質（ＮｉＶ－Ｇ（ＣＤ８））及びニパＦ融合タンパク質（ＮｉＶ－Ｆｄ２２）をコードするプラスミドをトランスフェクションした。２日後に、トランスフェクションした細胞からの上清を収集し、０．４５μｍのフィルターを介して通過させ、１２０，０００×ｇで９０分間超遠心によって濃縮した。超遠心後に、レンチウイルスペレットをＰＢＳ中で再懸濁し、形質導入のために直ちに使用したか、または後の使用のために－８０℃で小分して凍結した。

【０４４７】

ヒト及びｎｅｍｅｓｔｒｉｎａの初代細胞に対する形質導入効率

レンチウイルス産生を、以下の通りに遂行した。ＬＶ－Ｍａｘ　ＨＥＫ２９３細胞を、トランスフェクションの２４時間前に播種した。トランスフェクションの日に、ＬＶ－Ｍａｘ　ＨＥＫ２９３細胞に、レンチウイルスパッケージングプラスミド（ｐｓＰＡＸ２）、ＧＦＰをコードするレンチウイルストランスファープラスミド（ｐＳＦＦＶ－ＧＦＰ）、ならびにＣＤ８受容体標的化のために再標的化されたニパＧタンパク質（ＮｉＶ－Ｇ（ＣＤ８））及びニパＦ融合タンパク質（ＮｉＶ－Ｆｄ２２）をコードするプラスミドをトランスフェクションした。２日後に、トランスフェクションした細胞からの上清を収集し、０．４５μｍのフィルターを介して通過させ、１２０，０００×ｇで９０分間超遠心によって濃縮した。超遠心後に、レンチウイルスペレットをＰＢＳ中で再懸濁し、形質導入のために直ちに使用したか、または後の使用のために－８０℃で小分して凍結した。

【０４４８】

初代の単離されたヒト汎Ｔ細胞またはＰＢＭＣを、ＳｔｅｍＣｅｌｌ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓから入手し、培地中に補足したＩＬ－２と共に抗ヒトＣＤ３／ＣＤ２８により活性化した。Ｍ．ｎｅｍｅｓｔｒｉｎａ　ＰＢＭＣをＢｉｏＩＶＴから入手し、培地中に補足したＩＬ－２と共にＭｉｌｔｅｎｙｉ　Ｂｉｏｔｅｃからの抗ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズを使用して活性化した。活性化の７２時間後に、細胞を収集し、９６ウェルプレート中にプレーティングした。レンチウイルスの連続希釈を遂行し、初代の汎Ｔ細胞またはＰＢＭＣ細胞へ添加した。スピンフェクションを、１０００×ｇで２５℃で９０分間遂行した。次いで細胞を、５％のＣＯ２により３７℃で７２時間インキュベーションした。７２時間後に、細胞を１０００×ｇで５分間の遠心分離を介して収集し、生／死排他染色及び抗体パネルにより染色して、ＣＤ３陽性、ＣＤ８陽性、及びＣＤ４陽性の集団を同定した。

【０４４９】

細胞を、ＢＤ　Ｃｅｌｅｓｔａサイトメーターを使用して、ＧＦＰ蛍光について測定した。前方散乱ゲーティング及び側方散乱ゲーティングを、最初に、細胞サイズの事象を捕捉し、小さな残屑を棄却するために使用した。前方散乱高及び前方散乱幅を使用して、単一細胞を捕捉した。生／死染色について陰性の事象を選択した。汎Ｔ細胞について、細胞を、ＣＤ８陽性及びＧＦＰ陽性またはＣＤ４陰性及びＧＦＰ陽性のいずれかでゲートして、ＣＤ８発現細胞における形質導入を査定した。ＣＤ８陽性細胞におけるＧＦＰ発現を、ＣＤ８陽性集団またはＣＤ４陰性集団からのＧＦＰを発現する細胞のパーセントに基づいて計算した。陰性対照細胞サンプル（レンチウイルスにより処理されない細胞）が、ＧＦＰ発現の陽性事象の＜０．５％を示す、最小レベルでゲートすることによって、ＧＦＰについての陽性事象を決定した。レンチウイルスの機能的力価を計算するために、細胞の５％～２０％がＣＤ８陽性細胞のＧＦＰ％陽性を示す形質導入された細胞ウェルを、力価を決定するために使用した。ウイルス力価計算のための式：力価＝｛（Ｆ×Ｃｎ）／Ｖ｝×ＤＦ。Ｆは、フローサイトメトリーによって決定されたＧＦＰ陽性細胞の頻度である。Ｃｎ＝感染した標的細胞の総数。Ｖ＝接種物の体積、及びＤＦ＝希釈係数。

【０４５０】

ＰＢＭＣ細胞について、細胞を、ＢＤ　Ｆｏｒｔｅｓｓａサイトメーターを使用して、ＧＦＰ蛍光について測定した。細胞を、ＣＤ３陽性でゲートし、次いでＣＤ８陽性及びＧＦＰ陽性またはＣＤ４陰性及びＧＦＰ陽性のいずれかでゲートして、ＣＤ８発現細胞における形質導入を査定した。ＣＤ８陽性細胞におけるＧＦＰ発現を、ＣＤ８陽性集団またはＣＤ４陰性集団からのＧＦＰを発現する細胞のパーセントに基づいて計算した。陰性対照細胞サンプル（レンチウイルスにより処理されない細胞）が、ＧＦＰ発現の陽性事象の＜０．５％を示す、最小レベルでゲートすることによって、ＧＦＰについての陽性事象を決定した。レンチウイルスの機能的力価を計算するために、細胞の５％～２０％がＣＤ８陽性細胞のＧＦＰ陽性％を示す形質導入された細胞ウェルを、力価を決定するために使用した。ウイルス力価計算のための式：力価＝｛（Ｆ×Ｃｎ）／Ｖ｝×ＤＦ。Ｆは、フローサイトメトリーによって決定されたＧＦＰ陽性細胞の頻度である。Ｃｎ＝感染した標的細胞の総数。Ｖ＝接種物の体積、及びＤＦ＝希釈係数（図５～８を参照）。

【０４５１】
インビボの特異性
特異的なインビボの形質導入を実証するために、ＣＤ８結合物質９７及び４６と共にＧＦＰを発現するレンチウイルスを、上記のように産生し、マウスへ投与した。ヒトＰＢＭＣ中のＴ細胞を、ＣＤ３／ＣＤ２８処理を介して３日間活性化し、1×10^{7}の細胞を、ＮＯＤ－ｓｃｉｄ－ＩＬ２ｒ－γヌルマウスの腹腔内に注射した。１日後に、1×10^{7}ＴＵのＣＤ８フソソーム（結合物質９７または４６）またはビヒクル対照を、腹腔内に注射した。７日後に、腹膜細胞を腹膜洗浄によって収集し、標的のＧＦＰ発現及び標的外の発現についてフローサイトメトリーによって分析した。マウスにおけるＣＤ８＋細胞のおよそ３５～５５％は、ＣＤ８標的化されたレンチウイルスベクターによる処理後にＧＦＰ陽性であった（図９Ａ）が、０．２％未満がＧＦＰ陽性であり（図９Ｂ）、マウスにおけるＣＤ８に特異的な形質導入を示す。
【０４５２】
腫瘍殺傷
インビトロで腫瘍殺傷を評価するために、ヒトＰＢＭＣを、抗ＣＤ３／ＣＤ２８試薬により活性化し、細胞に、ＣＤ１９ＣＡＲまたはＧＦＰを発現するＣＤ８標的化フソソーム（ＶＨＨ結合物質９７またはｓｃＦｖ結合物質４６）を形質導入した。ＲＦＰ＋　Ｎａｌｍ６細胞を３日目の培養へ添加し、ＣＤ１９ＣＡＲ発現が、形質導入の４日後の両方のＣＤ８フソゲンによるＣＤ８＋細胞において特異的に検出された１８時間後に、Ｎａｌｍ６細胞の消失を、フローサイトメトリーによって評価した（図１０Ａ）。フソゲン生成ＣＤ１９ＣＡＲ　Ｔ細胞（塗りつぶしたシンボル）は、ＣＤ１９発現Ｎａｌｍ６細胞の強力且つフソソーム用量依存的な殺傷を媒介した。これとは対照的に、フソゲン生成ＧＦＰ＋　Ｔ細胞（白抜きのシンボル）は標的細胞殺傷を示さなかった（図１０Ｂ）。
【０４５３】
実施例３：Ｔ細胞活性化状態の関数としてのＮａｌｍ６腫瘍モデルにおけるＣＤ８標的化フソゲンのインビボの送達
この実施例は、ＣＤ８再標的化ニパフソゲン及びＶＳＶ－Ｇの形質導入効率の査定を記載する。
【０４５４】
簡潔には、６２匹のメスＮＳＧマウスに静脈内（ＩＶ）注射を介して1×10^{6}のＮａｌｍ６－Ｌｕｃ白血病Ｂ細胞を注射し、続く３日後に、ＣＤ３／ＣＤ２８複合体によるＴ細胞前活性化有りまたは無しの2×10^{6}のヒト末梢血単核細胞（ｈＰＢＭＣ）をＩＶ注射した。ｈＰＢＭＣ注射の一日後に、ＣＤ１９　ＣＡＲを発現するＣＤ８結合物質９７ニパフソゲン偽型化レンチウイルスベクター（ＬＶ））を、2×10^{6}～5×10^{7}の範囲の組み込み単位（ＩＵ）で、分離した動物群へ注射した。Ｎａｌｍ６腫瘍進行を、研究の継続期間を通してＬａｇｏ　Ｘ画像化システムを毎週使用して、生物発光画像化（ＢＬＩ）を介して追跡した。ＣＤ１９ＣＡＲは、ＣＤ１９に対して指向性の抗ｓｃＦｖ、ならびに４－１ＢＢ及びＣＤ３ζの細胞内構成要素を含有する細胞内シグナリングドメインを含有していた。末梢血分析を各々の群からのマウスの半分で遂行して、循環Ｔ細胞及び循環Ｂ細胞の頻度、循環ＣＡＲ－Ｔ細胞頻度、ならびに研究の継続期間を通じてのサイトカイン値を査定した。ｈＰＢＭＣ注射の２８日後に、または個別の動物の健康に基づいてそれより早期に、研究を終えた。動物を　　殺し、末梢血、脾臓、及び骨髄組織からの細胞を収集し、ＣＤ１９ＣＡＲ発現細胞及びサイトカイン分析のためにフローサイトメトリーによって分析した。
【０４５５】
図１１Ａ中で示されるように、ＣＤ８－ＣＤ１９ＣＡＲ　ＬＶ及び活性化されたｈＰＢＭＣの処理は、Ｎａｌｍ６腫瘍増殖の着実な制御を時間の経過と共にもたらした。図１１Ｂ中で示されるように、高用量ＣＤ８－ＣＤ１９ＣＡＲ　ＬＶ及び非活性化ｈＰＢＭＣの処理は、Ｎａｌｍ６腫瘍増殖をわずかに遅延させたが、それでもなお着実な制御をもたらした。図１１Ｃは、回収された総生存リンパ球中の標的のＣＤ１９ＣＡＲ発現細胞（ＣＤ

８$^{+}$ＣＤ１９ＣＡＲ$^{+}$）のパーセントを示し、ＰＢＭＣ対照（上部プロット）及びＣＤ８フソソーム処理された動物（下部プロット）の両方においてＦＡＣｓプロットの上部右側四半部で示す。ｈＰＢＭＣ活性化有りまたは無しにかかわらず、５×１０^{7}ＩＵのＣＤ８－ＣＤ１９ＣＡＲ　ＬＶを投与された動物の骨髄においてＣＡＲ－Ｔ細胞の頻度において統計的な差異はなかった。結果から、末梢血、脾臓、及び骨髄において、処理後の２８日目までのＣＤ８＋　Ｔ細胞中で、ＣＤ１９特異的ＣＡＲ－Ｔ細胞を検出できることが示される。

【０４５６】

実施例４：幼若期メスＮｅｍｅｓｔｒｉｎａマカクザルにおける静脈内注入によるＣＤ８－ＳＦＦＶ－ＣＤ２０ＣＡＲの５週間及び７週間の単回用量の薬物動態学的及び薬力学的研究

この実施例は、ＣＤ２０　ＣＡＲ導入遺伝子（ＣＤ８－ＳＦＦＶ－ＣＤ２０ＣＡＲ）を送達するために、ＣＤ８＋　Ｔ細胞を標的化する抗ＣＤ８結合タンパク質（結合物質４６）により偽型化したレンチウイルスベクターを記載する。ＣＤ２０ＣＡＲは、ＣＤ２０に対して指向性の抗ｓｃＦｖ、ならびに４－１ＢＢ及びＣＤ３ζの細胞内構成要素を含有する細胞内シグナリングドメインを含有していた。この研究の目的は、ＣＤ８－ＳＦＦＶ－ＣＤ２０ＣＡＲが、Ｔ細胞を形質導入し、正常で健康なＣＤ２０＋　Ｂ細胞を枯渇させる能力、ウイルス組み込みの体内分布、及び静脈内投与の忍容性を特徴づけることであった。８匹の幼若期メスｎｅｍｅｓｔｒｉｎａマカクザルに、７．６９×１０^{8}ＩＵ／ｋｇの単回の最大の実行可能な用量でＣＤ８－ＳＦＦＶ－ＣＤ２０ＣＡＲ（ｎ＝６）を、または１０ｍｌ／ｋｇで食塩水対照（ｎ＝２）を、１時間にわたって静脈内投与した。血液学的パラメーター及び臨床化学的パラメーターの査定と一緒に、Ｂ細胞及びＴ細胞の頻度について、ベースライン（－３５日目、－２８及び－２１）で、動物を評価した。研究中の動物を、臨床観察については毎日、体重、体温、神経学的バッテリー、ならびに血液学及び臨床化学における変化にとっては毎週モニタリングした。ＣＳＦサンプルを、研究前、７日目、及び終了（３５～５２日目）で収集した。すべて動物に、３、５、７、１０、１４、１７、２１、２８、及び３５日目に、ルーチンの血液サンプリング、及びＢ細胞及びＴ細胞の頻度における変化についてフローサイトメトリー免疫表現型決定を行った。終了時に、動物に完全な剖検を行い、血液、ＣＳＦ、及び組織を、リンパ性組織のフローサイトメトリー、Ｌｕｍｉｎｅｘによるサイトカイン分析、ＰＣＲによる導入遺伝子発現、ｄｄＰＣＲによるベクターコピー数（ＶＣＮ）、ディープシーケンシングによる挿入部位分布（ＩＳＤ）、臨床病理学（血液学及び臨床化学）、組織の免疫組織化学、及び解剖学的な組織病理学のために収集した。

【０４５７】

３５日目までの中間のデータは、７．６９×１０^{8}ＩＵ／ｋｇの単回の最大の実行可能な用量でのＣＤ８－ＳＦＦＶ－ＣＤ２０ＣＡＲの投与が、すべて動物において良好な忍容性を示すことを実証した。すべてのサンプリング時間にわたって、神経徴候、体温、及び臨床化学値を包含する臨床観察において、化合物関連変化はなかった。７～１０日目に血小板及び好中球の一過性の最小限の低減があり、１４日目までにベースラインへ戻った。２匹の動物においてヘマトクリットの一過性の最小限の減少及び網赤血球カウントの関連する増加があり、これは反復する血液サンプリングに起因するだろう。図１２中で示されるように、フローサイトメトリーによる分析から、動物内投薬前に比較して、６匹の治療動物のうちの４匹の末梢血においてＣＤ２０＋　Ｂ細胞の有意な減少が７日目に開始し、それは３５日目まで持続したことが実証された。２８／３５日目までの正規化されたＢ細胞カウントを、図１３中で示す。これらのデータは、抗ＣＤ２０ＣＡＲの予想された薬理活性と合致する。

【０４５８】

ｄｄＰＣＲを使用する予備的ＶＣＮ測定を、２匹の対照動物及び４匹の処理動物からの、－３５日目及び１４日目及び３５日目の末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）のサンプル、ならびに終了時の脾臓及び骨髄のサンプルで遂行した。－３５日目及び注射後３５日目に、Ｐ

ＢＭＣにおいてＶＣＮが観察されたが、値は、すべて動物において定量限界未満（ＢＬＱ）であった。脾臓における比較によって、ＶＣＮは、治療動物において検出されたが、対照動物ではＢＬＱであった。３５日目に、検査されたＣＤ８－ＳＦＦＶ－ＣＤ２０ＣＡＲ治療動物において、脾細胞の０．０４～１．３％（つまり６７～１，９７０細胞）は、少なくとも１つの挿入コピーを含有していた。ＣＤ２０　ＣＡＲ　ｍＲＮＡも、対照動物ではなく処理されたサルの脾臓において検出された。

【０４５９】

ゲノム中の導入遺伝子組み込みの追加のＶＣＮ測定を、ＷＰＲＥ（ウッドチャック肝炎ウイルス転写後応答エレメント）アンプリコンを使用して、ドロップレットデジタルポリメラーゼ連鎖反応（ｄｄＰＣＲ）を介して測定した。導入遺伝子は、研究の３～９／１０日目に収集されたすべての（６匹のうちの６匹）フソソーム投薬動物のＰＢＭＣにおいて定量化可能または検出可能であり（表１７）、動物１、４、及び６のＰＢＭＣサンプルにおいて１４日目～２７／２８日目に検出可能であった。

【表２１】

表１７：生前収集したＰＢＭＣサンプルについてベクターコピー数（ＶＣＮ）によって測定された導入遺伝子の組み込み。

動物	-28日目	3日目	5日目	7日目	9/10日目	14日目	16～18日目	21日目	27/28日目	35日目
対照1	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U
対照2	U	U	U	U	U	サンプル無し	U	U	U	U
1	U	0.00342	0.00273	D	0.00220	U	D	D	D	U
2	U	D	D	0.00207	0.00263	U	U	U	U	U
3	U	D	D	D	0.00283	U	U	U	U	U
4	U	0.00331	D	0.00326	0.00230	D	D	U	U	U
5	U	0.00254	0.00179	0.00289	0.00131	U	U	U	U	U
6	U	0.00820	0.00718	サンプル無し	サンプル無し	D	D	D	U	U

ＷＰＲＥコピーが定量化の範囲（１反応あたり５０～１２０，０００コピー）であった場合にのみ、ベクターコピー数（ＶＣＮ）を報告した。ＶＣＮをＷＰＲＥコピー×２／ＴＥＲＴとして計算し、ＶＣＮ（２倍体ゲノムあたりの組み込み）として報告した。ＷＰＲＥ　ＶＣＮコピーが、ＬＬＯＱ（１反応あたり＜５０コピーの定量下限）未満であるが、ＬＬＯＤ（１反応あたり＜１０コピーの検出下限）を超えるならば、ＷＰＲＥ　ＶＣＮを検出可能であるとして報告した。ＷＰＲＥコピーがＷＰＲＥ未満であったならば、ＶＣＮを検出不可能であると報告した。Ｄ、検出可能；Ｕ、検出不可能。

【０４６０】

これらのデータから、免疫適格動物におけるＣＤ８－ＳＦＦＶ－ＣＤ２０ＣＡＲの標的活性が、良好な忍容性を示し、Ｔ細胞活性化処理の投与の非存在下においてでさえ脾臓細胞中のベクターの存在と相関していたことが実証される。

【表２２－１】

表５。ＶＨ配列

CD8結合物質	VH配列	配列番号
1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGIIDPSDGNTNYAQ NFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKERAAAGYYYYMDVWGQGTTVTVSS	405
2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFNTYAINWVRQAPGQGLEWMGRIDPSSGGTKYAQ NFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKEHAAGTYYYYMDVWGKGTTVTVSS	406
3	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFSSYAINWVRQAPGQGLEWMGIIDPSGGNTNYAQ NFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKERAAAGYYYYMDVWGQGTTVTVSS	407
4	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGHINPNNGDTNY AQNFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKEGYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	651
5	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYIQWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTSYA QKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKEGDYYYGMDAWGQGTMVTVSS	408
6	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYDIHWVRQAPGQGLEWMGVINPNDGSTRYAQ NFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARERGGMPDYWGQGTLVTVSS	409
7	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYAMNWVRQAPGQGLEWMGRINPNSGGTNYA QKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGHGIPKYWGQGTLVTVSS	410
8	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYIHWVRQAPGQGLEWMGWMNPNSGNTGY AQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVRSGSPQHWGQGTLVTVSS	411
9	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHTFSRHYIHWVRQAPGQGLEWMGWMNPNSGNTGY AQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGPWIVDAFDIWGQGTMVTVSS	412
10	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAHNGVTQYA QKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGIAVAGTDYWGQGTLVTVSS	652
11	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFSNTDINWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQ KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREATWGPYYYYMDVWGKGTTVTVSS	413
12	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRSYVHWVRQAPGQGLEWMGWISPYNGNTKYA QKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCVRNKDGLQHWGQGTLVTVSS	414
13	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGDTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPNSGDTKYA HQFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKDAKRVGYYYYMDVWGKGTTVTVSS	415
14	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYYMHWVRQAPGQGLEWMGRINPNSGGTNYA QKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLVGGSPDYWGQGTLVTVSS	416
15	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYDINWVRQAPGQGLEWMGRINPNSGGTNYAE NFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGAMVDYWGQGTLVTVSS	417
16	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFSNTDINWVRQAPGQGLEWMGIINPSDGDTKYAQ EFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGNYVGSYYYGMDVWGQGTTVTVSS	418
17	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYLHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGDTKYA QKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDSRGDWYFDLWGRGTLVTVSS	419
18	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYGFTRYSIHWVRQAPGQGLEWMGVIDPSGGSTSYAQ KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCTRHGGRGLADYWGQGTLVTVSS	420
19	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSRDISWVRQAPGQGLEWMGWIDPKSGDTTYAQ KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLKELSSILDAFDIWGQGTMVTVSS	421
20	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDINWVRQAPGQGLEWMGMINPGAGSSTYAQ KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARERFGTGYYYYMDVWGQGTMVTVSS	422
21	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNSDMNWVRQAPGKGLEWVSLISGDGGTTYYADS VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVIGEMVDDAFDLWGQGTTVTVSS	423
22	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGSINPNSGDTGYA QKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARERLFGTYYYYMDVWGKGTTVTVSS	424
23	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTTYDINWVRQAPGQGLEWMGRIIPIFGTANYAQKF QGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARADGELTDYWGQGTLVTVSS	425
24	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTMDWVRQAPGKGLEWVSAIGTGGGIYYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHHLPAHYYYYMDVWGKGTTVTVSS	426
25	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFSRYDINWVRQAPGQGLEWMGRINPNSGDTNYA QKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDVPAGRYYYYMDVWGKGTLVTVSS	427

【表２２－２】

26	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGNTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGMINPSDGSTRYA QKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKDRGVGRYYYYMDVWGKGTTVTVSS	428
27	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFSRYAVSWVRQAPGQGLEWMGIINPSDGSTTYAQ KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKDSRYGRYYYYMDVWGKGTTVTVSS	429
28	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSNYAISWVRQAPGQGLEWMGIINPNGGSPSYAQK FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAKEIVVGPYYYYMDVWGKGTTVTVSS	430
29	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFTRYAISWVRQAPGQGLEWMGRINPNSGDTNYAQ KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGMVRGPYYYYMDVWGKGTTVTVSS	431
30	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQTF QGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGVTGPYYYYMDVWGQGTTVTVSS	432
31	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFSRFDINWVRQAPGQGLEWMGIINPSDGSTDYAQ NFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDAAAGTRYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	433
32	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFSSHAISWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQK FQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARELYSSTYYYYMDVWGKGTTVTVSS	434
33	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRINPNTGGTNHAQ KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARALYSGPYYYYMDVWGKGTTVTVSS	435
34	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNSDMNWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADS VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKEHAAGTYYYYMDVWGKGTTVTVSS	436
35	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFGSYGINWVRQAPGQGLEWMGWISGYNGDTDYA RKLQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDSLVGRYYYYMDVWGKGTTVTVSS	437
36	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTDYDIYWVRQAPGQGLEWLGWISADNGNTNYEQ KVQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARRSELDYWGQGTLVTVSS	438
37	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYHMHWVRQAPGQGLEWMGWISPNSGATHYA QKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGDDNDYWGQGTLVTVSS	439
38	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDINWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGNTGYA KKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGEEVDYWGQGTLVTVSS	440
39	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYPMNWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTRYAQ KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGRRVPDYWGQGTLVTVSS	441
40	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGWINPKSGATNYA QKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGKVTTDYWGQGTLVTVSS	442
41	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFEMNWVRQAPGKGLEWVSRISESGDSSFYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASGRELIEYWGQGTLVTVSS	443
42	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAIGTGGGTYYADS VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVYDFPDVWGQGTTVTVSS	444
43	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMHWVRQAPGQGLEWMGWMNPSNGDTG YARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSTYSHIDYWGQGTLVTVSS	445
44	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVRQAPGQGLEWMGTISPSDGSTTYAQ RFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDSSGFDYWGQGTLVTVSS	446
45	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFMNYYIHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTTYAQ KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQGGGFDYWGQGTLVTVSS	447
46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGGFDPEDGETIYA QKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQGWGMDVWGQGTTVTVSS	448
47	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYIHWVRQAPGQGLEWMGRINPKSGRTYYAQ NFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLTEGIPDYWGQGTLVTVSS	449
48	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTLNDYYIHWVRQAPGQGLEWMGVINPGGGSTTYAQ TFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDRYGPFDYWGQGTLVTVSS	450
49	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDINWVRQAPGQGLEWMGLMNPKTGDTNYA EKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCTRLVAGGAPDYWGQGTLVTVSS	451
50	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGIIDPSDGYTSYAQ KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGFTGDIAYWGQGTLVTVSS	452
51	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNY AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARVDDSSSPDYWGQGTLVTVSS	453
52	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTGYYLHWVRQAPGQGLEWMGGIMPISGTTIYAQK FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTTGPDGTEVDYWGQGTLVTVSS	454

【表２２－３】

52	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHYMHWVRQAPGQGLEWMGWMNPNSGNTG YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASSESGSDLDYWGQGTLVTVSS	455
54	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYIHWVRQAPGQGLEWMGWMSPTSGDTGYA QKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREVEIEGYMDVWGQGTTVTVSS	456
55	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGDTSYA QKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKDLDDDWYMDVWGKGTTVTVSS	457
56	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIIDPSGDITSYAQK FQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCTTDSTTWDAFDIWGQGTMVTVSS	458
57	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNY AQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVLVGSGSPDYWGQGTLVTVSS	459
58	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTENEMHWVRQAPGQGLEWMGIIETSGGSTDYAQ KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREAAAGLDFQHWGQGTLVTVSS	460
59	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFASYDMHWVRQAPGQGLEWMGIINPNSGGTNYA QKLQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARANSWDAMVIDYWGQGTLVTVSS	461
60	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNSDMHWVRQAPGKGLEWVSVISGSGVTTYYADS VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREHSSSWYTFDYWGQGTLVTVSS	462
61	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTAYYMHWVRQAPGQGLEWLGWINPNSGGTDYA QKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDDDSSGYYLDYWGQGTLVTVSS	463
62	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYIHWVRQAPGQGLEWMGMINPSGGSTTYAQ KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARASGDYMDLIDYWGQGTLVTVSS	464
63	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYHMHWVRQAPGQGLEWLGWINPDSGGTNYE QKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCALVGSSGYLAPTHWGQGTLVTVSS	465
64	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYPFTDYYMHWVRQAPGQGLEWMGWMNPNSGNTG YAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARVRGDGYNLGDYWGQGTLVTVSS	466
65	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSDYYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNS AQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDVDTAMGAGDYWGQGTLVTVSS	467
66	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYIHWVRQAPGQGLEWIGIINPSGGSASYAQKF QGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVARWGYGDYPDYWGQGTLVTVSS	468
67	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGDTFTTHDINWVRQAPGQGLEWMGIISPSDGSTSYAQK LQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDRNGDYYYGMDVWGQGTTVTVSS	469
68	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGDTFTNYYIHWVRQAPGQGLEWMGWINPISGGTHYA QKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREGLGSSWYVLDYWGQGTLVTVSS	470
69	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDINWVRQAPGQGLEWMGWISADNGDTSFA QKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGSHYGYYGMDVWGQGTTVTVSS	471
70	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYDINWVRQAPGQGLEWMGGISPIYGTPAYAQK FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASPGPEGYYYGMDVWGQGTTVTVSS	472
71	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDNYMHWVRQAPGQGLEWMGWMNPNSGNTG YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASYHWDYGDYRFDYWGQGTLVTVSS	473
72	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYIHWVRQAPGQGLEWMGWMNPNSGNTGY AQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVEIDYGDSPPDYWGQGTLVTVSS	474
73	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTSSSYAISWVRQAPGQGLEWMGIINPSDGDTSYAQK FQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGAEWELRYAFDIWGQGTMVTVSS	475
74	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYDISWVRQAPGQGLEWMGTINPSGGTTTYAQK FQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARETYYGLYYYGMDVWGKGTTVTVSS	476
75	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDINWVRQAPGQGLEWMGWMNPKSGNTGY AQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARAPSLRGYSYGPDYWGQGTLVTVSS	477
76	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFTSYDINWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQK FQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKDRQERYYYYYMDVWGKGTLVTVSS	478
77	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDINWVRQAPGQGLEWMGIINPSDGSTDYAQK FQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKDRSYGDYYYGMDVWGQGTTVTVSS	479
78	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFTSYDINWVRQAPGQGLEWMGIINPGGGNARHTQ KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREVFSENYYYYMDVWGKGTTVTVSS	480
79	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSDGSTTYAQ KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREWDYTHYYYGMDVWGQGTTVTVSS	481

【表２２－４】

80	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGNTFTSHWIHWVRQAPGQGLEWMGGFDPEDGETVYA QNFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGDSSGYYQYYFDYWGQGTLVTVSS	482
81	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYDINWVRQAPGQGLEWMGGITPVFGIANYAQK FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGSWDSSSWYIPEYWGQGTLVTVSS	483
82	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFSDYDIVWVRQAPGQGLEWMGIINPRGGSTNYAQ KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASLVWGGAYYYYMDVWGQGTTVTVSS	484
83	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWMNPNNGDTDY AQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCTTPVFSGSYYWYFDPWGQGTLVTVSS	485
84	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDINWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGGTSYAQK FQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCTTDQAVAGPYYYGMDVWGQGTLVTVSS	486
85	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGLINPGSGNTNYAQ KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDRWLAGPYYYGMDVWGQGTTVTVSS	487
86	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYMFTGHDMHWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTPNYA QKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARVMGPVDYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	488
87	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNYDMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSDGSTTYAQ KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDLGPFGSYYYYMDVWGKGTTVTVSS	489
88	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMTWVRQAPGKGLEWVSTINGDGDDTDYADS VKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCAREGVVVPPYYYYYMDVWGKGTTVTVSS	490
89	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYYMHWVRQAPGQGLEWMGQIDPNSGDTIYP QKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSSGWSRYYYYYMDVWGKGTTVTVSS	491
90	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGSTFTNYQIHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQK FQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDNGMTTGYYYYMDVWGKGTTVTVSS	492
91	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDIVWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQK FQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDRAMVTGYYYGMDVWGQGTTVTVSS	493
92	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDINWVRQAPGQGLEWMGIVNPSDGNTNYAQ KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDRGYGDRGYYYGMDVWGQGTTVTVSS	494
93	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTLSSYDINWVRQAPGQGLEWMGWINTYNGNTYYA QKLQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCATSPKATADYYYYYMDVWGKGTTVTVSS	495
94	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDINWVRQAPGQGLEWMGIINPSDGITDYAQR FQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCTTSTVTPSYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	496
95	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHAIHWVRQAPGQGLEWMGIINPRDGDTVYAQ KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREPVAGTGYYYYYGMDVWGQGTLVTVSS	497
96	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFNSYGINWVRQAPGQGLEWMGWMNPNSGNTGY AQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDNLAGFWSDYYYYGMDVWGQGTTV TVSS	498
97		

【表２３－１】

表６。ＶＬ配列

CD8 結合物質	VL 配列	配列番号
1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKVEIKR	499
2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSNLVSFGQGTKVEIKR	500
3	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIKR	501
4	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDR FSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPFTFGPGTKVDIKR	502
5	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDR FSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGLQTPHTFGQGTKVEIKR	503
6	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISRNLNWYQQKPGKAPKLLIYKASNLKGGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTYSAPLFGQGTKLEIKR	504

【表２３－２】

7	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDR FSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQTLQTPLTFGQGTKVEIKR	505
8	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSASDLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYGDSPGSFGQGTKLEIKR	506
9	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIGNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQRGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPPTFGGGTKVEIKR	507
10	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSISTHLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSG SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYGNSRTFGQGTKVEIKR	508
11	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPTFGQGTKLEIKR	509
12	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYDASTLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSSPYTFGQGTKLEIKR	510
13	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKLEIKR	511
14	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDR FSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGAHWPPTFGQGTKLEIKR	512
15	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISDSLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLRSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYRTPYTFGQGTKLEIKR	513
16	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQESFTTQWTFGQGTKVEIKR	514
17	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIHNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPPTFGPGTKVDIKR	515
18	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYSASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQRSNWPLYTFGQGTKVEIKR	516
19	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISDWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQTGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAISFPITFGQGTKVEIKR	517
20	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYSASTLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSSPFTFGPGTKVDIKR	518
21	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISTWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAISFPLTFGGGTKVEIKR	519
22	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYTFPITFGQGTRLEIKR	520
23	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYDASHLETGVPDR FSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQYYSYPPTFGQGTKVEIKR	521
24	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASTLHSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSAPLTFGPGTKVDIKR	522
25	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSFSTFYTFGQGTKVEIKR	523
26	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSIPFTFGPGTKVDIKR	524
27	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSINRFLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQNGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKVEIKR	525
28	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKVEIKR	499
29	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPITFGQGTRLEIKR	526
30	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSTYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYTIPSTFGQGTKVEIKR	527
31	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIAKYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSAPPTFGGGTKVEIKR	528
32	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQGITNYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPWTFGPGTKVDIKR	529
33	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKVEIKR	499

【表２３－３】

34	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIHNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYTTPLTFGQGTKVEIKR	530
35	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYSAFSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSAPITFGQGTRLEIKR	531
36	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYSASNLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQRSNWPPVTFGQGTKVEIKR	532
37	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQANQDISNFLEWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSIPITFGQGTRLEIKR	533
38	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKLLIYEASTLESGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKVEIKR	534
39	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYGASTLETGVPDR FSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGLQPPGTFGQGTKVEIKR	535
40	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISRSLVWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQTGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYNHFRTFGPGTKVDIKR	536
41	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQRSDSTPLTFGGGTKVEIKR	537
42	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASHDISKSLNWYQQKPGKAPKLLIYGASTLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPRTFGGGTKVEIKR	538
43	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIGAYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSIPYTFGQGTKLEIKR	539
44	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKLEIKR	540
45	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRSYLAWYQQKPGKAPKLLIYGASNLETGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKLEIKR	541
46	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTYSTPYTFGQGTKLEIKR	542
47	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIGTWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPQTFGPGTKVDIKR	543
48	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTISYYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYRTPYTFGQGTKLEIKR	544
49	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYMGSNRASGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGTHWPTFGQGTRLEIKR	545
50	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINNYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTFSLPYTFGQGTKVEIKR	546
51	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTISTYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKLEIKR	547
52	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRGIGNDLAWYQQKPGKAPKLLIYDASTLETGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGYNMPLTFGGGTKVEIKR	548
52	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTIGNYVNWYQQKPGKAPKLLIYGASNLHTGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTYSAPLTFGGGTKVEIKR	549
54	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQFIGSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSFPWTFGQGTKVEIKR	550
55	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSWMAWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTYSTPYIFGQGTKVEIKR	551
56	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNNLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSSPWTFGQGTKVEIKR	552
57	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVP DRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYASAPRTFGQGTKLEIKR	553
58	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYKTSSLESGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSFTIPYTFGQGTKVEIKR	554
59	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSQGISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKVEIKR	555
60	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISDWLAWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKVEIKR	556

【表２３－４】

61	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWYQQKPGKAPKLLIYSASNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTYRTPPTFGPGTKVDIKR	557
62	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIRNYLTWYQQKPGKAPKLLIYSASNLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIKR	558
63	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIRLYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSLTTPFTFGPGTKVDIKR	559
64	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIRKFLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPGTFGQGTRLEIKR	560
65	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYTASNLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSLPLTFGGGTKVEIKR	561
66	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLSWYQQKPGKAPKLLIYDASNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTYTTPRTFGPGTKVDIKR	562
67	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYNTPYTFGQGTKLEIKR	563
68	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYAPPPTFGQGTKVEIKR	564
69	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASNLETGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPTFGQGTKLEIKR	565
70	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDR FSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGLQTPLTFGQGTKVEIKR	566
71	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYLASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSDSIPVTFGQGTKVEIKR	567
72	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYSTSSLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYNFGQGTKLEIKR	568
73	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESIGSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKLEIKR	569
74	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQRGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIKR	570
75	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVTSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQHYGSSPAFGQGTRLEIKR	571
76	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKVEIKR	499
77	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPTFGPGTKVDIKR	572
78	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIGNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAYTYPYTFGQGTKLEIKR	573
79	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYTTPNTFGPGTKVDIKR	574
80	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKVEIKR	575
81	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNGLSWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIKR	576
82	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIRNYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKVEIKR	577
83	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASLDINNYLNWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSMPLTFGPGTKVDIKR	578
84	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQGGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYTTPWTFGQGTKLEIKR	579
85	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSSPLTFGGGTKVEIKR	580
86	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSDPLTFGQGTKVEIKR	581
87	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASTLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSAPITFGQGTRLEIKR	582

【表２３－５】

88	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYTTPLTFGPGTKVDIKR	583
89	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIGNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPWTFGQGTKVEIKR	584
90	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASTLRSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYQTPLTFGGGTKVEIKR	585
91	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYTTPPTFGQGTKVEIKR	586
92	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLHSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPQTFGQGTKVEIKR	587
93	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLNWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPITFGQGTKLEIKR	588
94	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGINTWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTRLEIKR	589
95	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYTVPPTFGQGTKVEIKR	590
96	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIRYFLNWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQDDSFPLTFGGGTKVEIKR	591

【表２４－１】

表 7

配列番号	配列	アノテーション
592	MVVILDKRCY CNLLILILMI SECSVGILHY EKLSKIGLVK GVTRKYKIKS NPLTKDIVIK MIPNVSNMSQ CTGSVMENYK TRLNGILTPI KGALEIYKNN THDLVGDVRL AGVIMAGVAI GIATAAQITA GVALYEAMKN ADNINKLKSS IESTNEAVVK LQETAEKTVY VLTALQDYIN TNLVPTIDKI SCKQTELSLD LALSKYLSDL LFVFGPNLQD PVSNSMTIQA ISQAFGGNYE TLLRTLGYAT EDFDDLLESD SITGQIIYVD LSSYYIIVRV YFPILTEIQQ AYIQELLPVS FNNDNSEWIS IVPNFILVRN TLISNIEIGF CLITKRSVIC NQDYATPMTN NMRECLTGST EKCPRELVVS SHVPRFALSN GVLFANCISV TCQCQTTGRA ISQSGEQTLL MIDNTTCPTA VLGNVIISLG KYLGSVNYNS EGIAIGPPVF TDKVDISSQI SSMNQSLQQS KDYIKEAQRL LDTVNPSLIS MLSMIILYVL SIASLCIGLI TFISFIIVEK KRNTYSRLED RRVRPTSSGD LYYIGT	シグナル配列を備えた、ニパウイルス NiVF (アミノ酸 1～546) Uniprot Q9IH63
593	ILHY EKLSKIGLVK GVTRKYKIKS NPLTKDIVIK MIPNVSNMSQ CTGSVMENYK TRLNGILTPI KGALEIYKNN THDLVGDVRL AGVIMAGVAI GIATAAQITA GVALYEAMKN ADNINKLKSS IESTNEAVVK LQETAEKTVY VLTALQDYIN TNLVPTIDKI SCKQTELSLD LALSKYLSDL LFVFGPNLQD PVSNSMTIQA ISQAFGGNYE TLLRTLGYAT EDFDDLLESD SITGQIIYVD LSSYYIIVRV YFPILTEIQQ AYIQELLPVS FNNDNSEWIS IVPNFILVRN TLISNIEIGF CLITKRSVIC NQDYATPMTN NMRECLTGST EKCPRELVVS SHVPRFALSN GVLFANCISV TCQCQTTGRA ISQSGEQTLL MIDNTTCPTA VLGNVIISLG KYLGSVNYNS EGIAIGPPVF TDKVDISSQI SSMNQSLQQS KDYIKEAQRL LDTVNPSLIS MLSMIILYVL SIASLCIGLI TFISFIIVEK KRNTYSRLED RRVRPTSSGD LYYIGT	ニパウイルス NiV-F F0 (アミノ酸 27～546)
594	ILHYEKLSKIGLVKGVTRKYKIKSNPLTKDIVIKMIPNVSNMSQ CTGSVMENYKTRLNGILTPIKGALEIYKNNTHDLVGDVR	ニパウイルス NiV-F F2 (アミノ酸 27～109)

【表２４－２】

595	LAGVIMAGVAIGIATAAQITAGVALYEAMKNADNINKLKSSIES TNEAVVKLQETAEKTVYVLTALQDYINTNLVPTIDKISCKQTEL SLDLALSKYLSDLLFVFGPNLQDPVSNSMTIQAISQAFGGNYET LLRTLGYATEDFDDLLESDSITGQIIYVDLSSYYIIVRVYFPIL TEIQQAYIQELLPVSFNNDNSEWISIVPNFILVRNTLISNIEIG FCLITKRSVICNQDYATPMTNNMRECLTGSTEKCPRELVVSSHV PRFALSNGVLFANCISVTCQCQTTGRAISQSGEQTLLMIDNTTC PTAVLGNVIISLGKYLGSVNYNSEGIAIGPPVFTDKVDISSQIS SMNQSLQQSKDYIKEAQRLLDTVNPSLISMLSMIILYVLSIASL CIGLITFISFIIVEKKRNTYSRLEDRRVRPTSSGDLYYIGT	ニパウイルス NiV F F1 (アミノ酸 110～546)
596	ILHY EKLSKIGLVK GVTRKYKIKS NPLTKDIVIK MIPNVSNMSQ CTGSVMENYK TRLNGILTPI KGALEIYKNN THDLVGDVRL AGVIMAGVAI GIATAAQITA GVALYEAMKN ADNINKLKSS IESTNEAVVK LQETAEKTVY VLTALQDYIN TNLVPTIDKI SCKQTELSLD LALSKYLSDL LFVFGPNLQD PVSNSMTIQA ISQAFGGNYE TLLRTLGYAT EDFDDLLESD SITGQIIYVD LSSYYIIVRV YFPILTEIQQ AYIQELLPVS FNNDNSEWIS IVPNFILVRN TLISNIEIGF CLITKRSVIC NQDYATPMTN NMRECLTGST EKCPRELVVS SHVPRFALSN GVLFANCISV TCQCQTTGRA ISQSGEQTLL MIDNTTCPTA VLGNVIISLG KYLGSVNYNS EGIAIGPPVF TDKVDISSQI SSMNQSLQQS KDYIKEAQRL LDTVNPSLIS MLSMIILYVL SIASLCIGLI TFISFIIVEK KRNTGT	ニパウイルス NiV-F F0 短縮 (アミノ酸 525～544)
597	LAGVIMAGVAIGIATAAQITAGVALYEAMKNADNINKLKSSIES TNEAVVKLQETAEKTVYVLTALQDYINTNLVPTIDKISCKQTEL SLDLALSKYLSDLLFVFGPNLQDPVSNSMTIQAISQAFGGNYET LLRTLGYATEDFDDLLESDSITGQIIYVDLSSYYIIVRVYFPIL TEIQQAYIQELLPVSFNNDNSEWISIVPNFILVRNTLISNIEIG FCLITKRSVICNQDYATPMTNNMRECLTGSTEKCPRELVVSSHV PRFALSNGVLFANCISVTCQCQTTGRAISQSGEQTLLMIDNTTC PTAVLGNVIISLGKYLGSVNYNSEGIAIGPPVFTDKVDISSQIS SMNQSLQQSKDYIKEAQRLLDTVNPSLISMLSMIILYVLSIASL CIGLITFISFIIVEKKRNTGT	ニパウイルス NiV F F1 (アミノ酸 110～546) 短縮(アミノ酸 525～544)

【表２４－３】

598	ILHY EKLSKIGLVK GVTRKYKIKS NPLTKDIVIK MIPNVSNMSQ CTGSVMENYK TRLNGILTPI KGALEIYKNQ THDLVGDVRL AGVIMAGVAI GIATAAQITA GVALYEAMKN ADNINKLKSS IESTNEAVVK LQETAEKTVY VLTALQDYIN TNLVPTIDKI SCKQTELSLD LALSKYLSDL LFVFGPNLQD PVSNSMTIQA ISQAFGGNYE TLLRTLGYAT EDFDDLLESD SITGQIIYVD LSSYYIIVRV YFPILTEIQQ AYIQELLPVS FNNDNSEWIS IVPNFILVRN TLISNIEIGF CLITKRSVIC NQDYATPMTN NMRECLTGST EKCPRELVVS SHVPRFALSN GVLFANCISV TCQCQTTGRA ISQSGEQTLL MIDNTTCPTA VLGNVIISLG KYLGSVNYNS EGIAIGPPVF TDKVDISSQI SSMNQSLQQS KDYIKEAQRL LDTVNPSLIS MLSMIILYVL SIASLCIGLI TFISFIIVEK KRNTGT	ニパウイルス NiV-F F0 短縮(アミノ酸 525～544)及び N 結合型糖鎖付加部位上の突然変異
599	MVVILDKRCY CNLLILILMI SECSVGILHY EKLSKIGLVK GVTRKYKIKS NPLTKDIVIK MIPNVSNMSQ CTGSVMENYK TRLNGILTPI KGALEIYKNN THDLVGDVRL AGVIMAGVAI GIATAAQITA GVALYEAMKN ADNINKLKSS IESTNEAVVK LQETAEKTVY VLTALQDYIN TNLVPTIDKI SCKQTELSLD LALSKYLSDL LFVFGPNLQD PVSNSMTIQA ISQAFGGNYE TLLRTLGYAT EDFDDLLESD SITGQIIYVD LSSYYIIVRV YFPILTEIQQ AYIQELLPVS FNNDNSEWIS IVPNFILVRN TLISNIEIGF CLITKRSVIC NQDYATPMTN NMRECLTGST EKCPRELVVS SHVPRFALSN GVLFANCISV TCQCQTTGRA ISQSGEQTLL MIDNTTCPTA VLGNVIISLG KYLGSVNYNS EGIAIGPPVF TDKVDISSQI SSMNQSLQQS KDYIKEAQRL LDTVNPSLIS MLSMIILYVL SIASLCIGLI TFISFIIVEK KRNT	細胞質尾部で短縮された NiV 融合糖タンパク質(FcDelta22) (シグナル配列を備える)

【表２４－４】

1092	ILHY EKLSKIGLVK GVTRKYKIKS NPLTKDIVIK MIPNVSNMSQ CTGSVMENYK TRLNGILTPI KGALEIYKNN THDLVGDVRL AGVIMAGVAI GIATAAQITA GVALYEAMKN ADNINKLKSS IESTNEAVVK LQETAEKTVY VLTALQDYIN TNLVPTIDKI SCKQTELSLD LALSKYLSDL LFVFGPNLQD PVSNSMTIQA ISQAFGGNYE TLLRTLGYAT EDFDDLLESD SITGQIIYVD LSSYYIIVRV YFPILTEIQQ AYIQELLPVS FNNDNSEWIS IVPNFILVRN TLISNIEIGF CLITKRSVIC NQDYATPMTN NMRECLTGST EKCPRELVVS SHVPRFALSN GVLFANCISV TCQCQTTGRA ISQSGEQTLL MIDNTTCPTA VLGNVIISLG KYLGSVNYNS EGIAIGPPVF TDKVDISSQI SSMNQSLQQS KDYIKEAQRL LDTVNPSLIS MLSMIILYVL SIASLCIGLI TFISFIIVEK KRNT	短縮されたNiV融合糖タンパク質(FcDelta22) F0
1093	LAGVIMAGVAI GIATAAQITA GVALYEAMKN ADNINKLKSS IESTNEAVVK LQETAEKTVY VLTALQDYIN TNLVPTIDKI SCKQTELSLD LALSKYLSDL LFVFGPNLQD PVSNSMTIQA ISQAFGGNYE TLLRTLGYAT EDFDDLLESD SITGQIIYVD LSSYYIIVRV YFPILTEIQQ AYIQELLPVS FNNDNSEWIS IVPNFILVRN TLISNIEIGF CLITKRSVIC NQDYATPMTN NMRECLTGST EKCPRELVVS SHVPRFALSN GVLFANCISV TCQCQTTGRA ISQSGEQTLL MIDNTTCPTA VLGNVIISLG KYLGSVNYNS EGIAIGPPVF TDKVDISSQI SSMNQSLQQS KDYIKEAQRL LDTVNPSLIS MLSMIILYVL SIASLCIGLI TFISFIIVEK KRNT	短縮されたNiV融合糖タンパク質(FcDelta22) F1
600	MGPAENKKVR FENTTSDKGK IPSKVIKSYY GTMDIKKINE GLLDSKILSA FNTVIALLGS IVIIVMNIMI IQNYTRSTDN QAVIKDALQG IQQQIKGLAD KIGTEIGPKV SLIDTSSTIT IPANIGLLGS KISQSTASIN ENVNEKCKFT LPPLKIHECN ISCPNPLPFR EYRPQTEGVS NLVGLPNNIC LQKTSNQILK PKLISYTLPV VGQSGTCITD PLLAMDEGYF AYSHLERIGS CSRGVSKQRI IGVGEVLDRG DEVPSLFMTN VWTPPNPNTV YHCSAVYNNE FYYVLCAVST VGDPILNSTY WSGSLMMTRL AVKPKSNGGG YNQHQLALRS IEKGRYDKVM PYGPSGIKQG DTLYFPAVGF LVRTEFKYND SNCPITKCQY SKPENCRLSM GIRPNSHYIL RSGLLKYNLS DGENPKVVFI EISDQRLSIG SPSKIYDSLG QPVFYQASFS WDTMIKFGDV LTVNPLVVNW RNNTVISRPG QSQCPRFNTC PEICWEGVYN DAFLIDRINW ISAGVFLDSN QTAENPVFTV FKDNEILYRA QLASEDTNAQ KTITNCFLLK NKIWCISLVE IYDTGDNVIR PKLFAVKIPE QC	NiVGタンパク質付着糖タンパク質 (602アミノ酸)

【表２４－５】

601	MGKVR FENTTSDKGK IPSKVIKSYY GTMDIKKINE GLLDSKILSA FNTVIALLGS IVIIVMNIMI IQNYTRSTDN QAVIKDALQG IQQQIKGLAD KIGTEIGPKV SLIDTSSTIT IPANIGLLGS KISQSTASIN ENVNEKCKFT LPPLKIHECN ISCPNPLPFR EYRPQTEGVS NLVGLPNNIC LQKTSNQILK PKLISYTLPV VGQSGTCITD PLLAMDEGYF AYSHLERIGS CSRGVSKQRI IGVGEVLDRG DEVPSLFMTN VWTPPNPNTV YHCSAVYNNE FYYVLCAVST VGDPILNSTY WSGSLMMTRL AVKPKSNGGG YNQHQLALRS IEKGRYDKVM PYGPSGIKQG DTLYFPAVGF LVRTEFKYND SNCPITKCQY SKPENCRLSM GIRPNSHYIL RSGLLKYNLS DGENPKVVFI EISDQRLSIG SPSKIYDSLG QPVFYQASFS WDTMIKFGDV LTVNPLVVNW RNNTVISRPG QSQCPRFNTC PEICWEGVYN DAFLIDRINW ISAGVFLDSN QTAENPVFTV FKDNEILYRA QLASEDTNAQ KTITNCFLLK NKIWCISLVE IYDTGDNVIR PKLFAVKIPE QC	NiVGタンパク質付着糖タンパク質 短縮Δ5
602	MGNTTSDKGK IPSKVIKSYY GTMDIKKINE GLLDSKILSA FNTVIALLGS IVIIVMNIMI IQNYTRSTDN QAVIKDALQG IQQQIKGLAD KIGTEIGPKV SLIDTSSTIT IPANIGLLGS KISQSTASIN ENVNEKCKFT LPPLKIHECN ISCPNPLPFR EYRPQTEGVS NLVGLPNNIC LQKTSNQILK PKLISYTLPV VGQSGTCITD PLLAMDEGYF AYSHLERIGS CSRGVSKQRI IGVGEVLDRG DEVPSLFMTN VWTPPNPNTV YHCSAVYNNE FYYVLCAVST VGDPILNSTY WSGSLMMTRL AVKPKSNGGG YNQHQLALRS IEKGRYDKVM PYGPSGIKQG DTLYFPAVGF LVRTEFKYND SNCPITKCQY SKPENCRLSM GIRPNSHYIL RSGLLKYNLS DGENPKVVFI EISDQRLSIG SPSKIYDSLG QPVFYQASFS WDTMIKFGDV LTVNPLVVNW RNNTVISRPG QSQCPRFNTC PEICWEGVYN DAFLIDRINW ISAGVFLDSN QTAENPVFTV FKDNEILYRA QLASEDTNAQ KTITNCFLLK NKIWCISLVE IYDTGDNVIR PKLFAVKIPE QC	NiVGタンパク質付着糖タンパク質 短縮Δ10

【表２４－６】

603	MGKGK IPSKVIKSYY GTMDIKKINE GLLDSKILSA FNTVIALLGS IVIIVMNIMI IQNYTRSTDN QAVIKDALQG IQQQIKGLAD KIGTEIGPKV SLIDTSSTIT IPANIGLLGS KISQSTASIN ENVNEKCKFT LPPLKIHECN ISCPNPLPFR EYRPQTEGVS NLVGLPNNIC LQKTSNQILK PKLISYTLPV VGQSGTCITD PLLAMDEGYF AYSHLERIGS CSRGVSKQRI IGVGEVLDRG DEVPSLFMTN VWTPPNPNTV YHCSAVYNNE FYYVLCAVST VGDPILNSTY WSGSLMMTRL AVKPKSNGGG YNQHQLALRS IEKGRYDKVM PYGPSGIKQG DTLYFPAVGF LVRTEFKYND SNCPITKCQY SKPENCRLSM GIRPNSHYIL RSGLLKYNLS DGENPKVVFI EISDQRLSIG SPSKIYDSLG QPVFYQASFS WDTMIKFGDV LTVNPLVVNW RNNTVISRPG QSQCPRFNTC PEICWEGVYN DAFLIDRINW ISAGVFLDSN QTAENPVFTV FKDNEILYRA QLASEDTNAQ KTITNCFLLK NKIWCISLVE IYDTGDNVIR PKLFAVKIPE QC	NiVG タンパク質付着糖タンパク質 短縮 Δ15
604	MGSKVIKSYY GTMDIKKINE GLLDSKILSA FNTVIALLGS IVIIVMNIMI IQNYTRSTDN QAVIKDALQG IQQQIKGLAD KIGTEIGPKV SLIDTSSTIT IPANIGLLGS KISQSTASIN ENVNEKCKFT LPPLKIHECN ISCPNPLPFR EYRPQTEGVS NLVGLPNNIC LQKTSNQILK PKLISYTLPV VGQSGTCITD PLLAMDEGYF AYSHLERIGS CSRGVSKQRI IGVGEVLDRG DEVPSLFMTN VWTPPNPNTV YHCSAVYNNE FYYVLCAVST VGDPILNSTY WSGSLMMTRL AVKPKSNGGG YNQHQLALRS IEKGRYDKVM PYGPSGIKQG DTLYFPAVGF LVRTEFKYND SNCPITKCQY SKPENCRLSM GIRPNSHYIL RSGLLKYNLS DGENPKVVFI EISDQRLSIG SPSKIYDSLG QPVFYQASFS WDTMIKFGDV LTVNPLVVNW RNNTVISRPG QSQCPRFNTC PEICWEGVYN DAFLIDRINW ISAGVFLDSN QTAENPVFTV FKDNEILYRA QLASEDTNAQ KTITNCFLLK NKIWCISLVE IYDTGDNVIR PKLFAVKIPE QC	NiVG タンパク質付着糖タンパク質 短縮 Δ20

【表２４－７】

605	MGSYY GTMDIKKINE GLLDSKILSA FNTVIALLGS IVIIVMNIMI IQNYTRSTDN QAVIKDALQG IQQQIKGLAD KIGTEIGPKV SLIDTSSTIT IPANIGLLGS KISQSTASIN ENVNEKCKFT LPPLKIHECN ISCPNPLPFR EYRPQTEGVS NLVGLPNNIC LQKTSNQILK PKLISYTLPV VGQSGTCITD PLLAMDEGYF AYSHLERIGS CSRGVSKQRI IGVGEVLDRG DEVPSLFMTN VWTPPNPNTV YHCSAVYNNE FYYVLCAVST VGDPILNSTY WSGSLMMTRL AVKPKSNGGG YNQHQLALRS IEKGRYDKVM PYGPSGIKQG DTLYFPAVGF LVRTEFKYND SNCPITKCQY SKPENCRLSM GIRPNSHYIL RSGLLKYNLS DGENPKVVFI EISDQRLSIG SPSKIYDSLG QPVFYQASFS WDTMIKFGDV LTVNPLVVNW RNNTVISRPG QSQCPRFNTC PEICWEGVYN DAFLIDRINW ISAGVFLDSN QTAENPVFTV FKDNEILYRA QLASEDTNAQ KTITNCFLLK NKIWCISLVE IYDTGDNVIR PKLFAVKIPE QC	NiVG タンパク質付着糖タンパク質 短縮 Δ25
606	MGTMDIKKINE GLLDSKILSA FNTVIALLGS IVIIVMNIMI IQNYTRSTDN QAVIKDALQG IQQQIKGLAD KIGTEIGPKV SLIDTSSTIT IPANIGLLGS KISQSTASIN ENVNEKCKFT LPPLKIHECN ISCPNPLPFR EYRPQTEGVS NLVGLPNNIC LQKTSNQILK PKLISYTLPV VGQSGTCITD PLLAMDEGYF AYSHLERIGS CSRGVSKQRI IGVGEVLDRG DEVPSLFMTN VWTPPNPNTV YHCSAVYNNE FYYVLCAVST VGDPILNSTY WSGSLMMTRL AVKPKSNGGG YNQHQLALRS IEKGRYDKVM PYGPSGIKQG DTLYFPAVGF LVRTEFKYND SNCPITKCQY SKPENCRLSM GIRPNSHYIL RSGLLKYNLS DGENPKVVFI EISDQRLSIG SPSKIYDSLG QPVFYQASFS WDTMIKFGDV LTVNPLVVNW RNNTVISRPG QSQCPRFNTC PEICWEGVYN DAFLIDRINW ISAGVFLDSN QTAENPVFTV FKDNEILYRA QLASEDTNAQ KTITNCFLLK NKIWCISLVE IYDTGDNVIR PKLFAVKIPE QC	NiVG タンパク質付着糖タンパク質 短縮 Δ30

【表２４－８】

607	MKKINEGLLDSKILSA FNTVIALLGS IVIIVMNIMI IQNYTRSTDN QAVIKDALQG IQQQIKGLAD KIGTEIGPKV SLIDTSSTIT IPANIGLLGS KISQSTASIN ENVNEKCKFT LPPLKIHECN ISCPNPLPFR EYRPQTEGVS NLVGLPNNIC LQKTSNQILK PKLISYTLPV VGQSGTCITD PLLAMDEGYF AYSHLERIGS CSRGVSKQRI IGVGEVLDRG DEVPSLFMTN VWTPPNPNTV YHCSAVYNNE FYYVLCAVST VGDPILNSTY WSGSLMMTRL AVKPKSNGGG YNQHQLALRS IEKGRYDKVM PYGPSGIKQG DTLYFPAVGF LVRTEFKYND SNCPITKCQY SKPENCRLSM GIRPNSHYIL RSGLLKYNLS DGENPKVVFI EISDQRLSIG SPSKIYDSLG QPVFYQASFS WDTMIKFGDV LTVNPLVVNW RNNTVISRPG QSQCPRFNTC PAICAEGVYN DAFLIDRINW ISAGVFLDSN ATAANPVFTV FKDNEILYRA QLASEDTNAQ KTITNCFLLK NKIWCISLVE IYDTGDNVIR PKLFAVKIPE QCT	NiVG タンパク質付着糖タンパク質 短縮及び突然変異 (E501A, W504A, Q530A, E533A) (E501A、W504A、Q530A、E533A) NiV G タンパク質(Gc Δ34)
608	MATQEVRLKC LLCGIIVLVL SLEGLGILHY EKLSKIGLVK GITRKYKIKS NPLTKDIVIK MIPNVSNVSK CTGTVMENYK SRLTGILSPI KGAIELYNNN THDLVGDVKL AGVVMAGIAI GIATAAQITA GVALYEAMKN ADNINKLKSS IESTNEAVVK LQETAEKTVY VLTALQDYIN TNLVPTIDQI SCKQTELALD LALSKYLSDL LFVFGPNLQD PVSNSMTIQA ISQAFGGNYE TLLRTLGYAT EDFDDLLESD SIAGQIVYVD LSSYYIIVRV YFPILTEIQQ AYVQELLPVS FNNDNSEWIS IVPNFVLIRN TLISNIEVKY CLITKKSVIC NQDYATPMTA SVRECLTGST DKCPRELVVS SHVPRFALSG GVLFANCISV TCQCQTTGRA ISQSGEQTLL MIDNTTCTTV VLGNIIISLG KYLGSINYNS ESIAVGPPVY TDKVDISSQI SSMNQSLQQS KDYIKEAQKI LDTVNPSLIS MLSMIILYVL SIAALCIGLI TFISFVIVEK KRGNYSRLDD RQVRPVSNGD LYYIGT	ヘンドラウイルス F タンパク質 Uniprot O89342 (シグナル配列を備える)

【表２４－９】

609	MMADSKLVSL NNNLSGKIKD QGKVIKNYYG TMDIKKINDG LLDSKILGAF NTVIALLGSI IIIVMNIMII QNYTRTTDNQ ALIKESLQSV QQQIKALTDK IGTEIGPKVS LIDTSSTITI PANIGLLGSK ISQSTSSINE NVNDKCKFTL PPLKIHECNI SCPNPLPFRE YRPISQGVSD LVGLPNQICL QKTTSTILKP RLISYTLPIN TREGVCITDP LLAVDNGFFA YSHLEKIGSC TRGIAKQRII GVGEVLDRGD KVPSMFMTNV WTPPNPSTIH HCSSTYHEDF YYTLCAVSHV GDPILNSTSW TESLSLIRLA VRPKSDSGDY NQKYIAITKV ERGKYDKVMP YGPSGIKQGD TLYFPAVGFL PRTEFQYNDS NCPIIHCKYS KAENCRLSMG VNSKSHYILR SGLLKYNLSL GGDIILQFIE IADNRLTIGS PSKIYNSLGQ PVFYQASYSW DTMIKLGDVD TVDPLRVQWR NNSVISRPGQ SQCPRFNVCP EVCWEGTYND AFLIDRLNWV SAGVYLNSNQ TAENPVFAVF KDNEILYQVP LAEDDTNAQK TITDCFLLEN VIWCISLVEI YDTGDSVIRP KLFAVKIPAQ CSES	ヘンドラウイルス G タンパク質 Uniprot O89343
610	MVVILDKRCY CNLLILILMI SECSVGILHY EKLSKIGLVK GVTRKYKIKS NPLTKDIVIK MIPNVSNMSQ CTGSVMENYK TRLNGILTPI KGALEIYKNN THDLVGDVRL AGVIMAGVAI GIATAAQITA GVALYEAMKN ADNINKLKSS IESTNEAVVK LQETAEKTVY VLTALQDYIN TNLVPTIDKI SCKQTELSLD LALSKYLSDL LFVFGPNLQD PVSNSMTIQA ISQAFGGNYE TLLRTLGYAT EDFDDLLESD SITGQIIYVD LSSYYIIVRV YFPILTEIQQ AYIQELLPVS FNNDNSEWIS IVPNFILVRN TLISNIEIGF CLITKRSVIC NQDYATPMTN NMRECLTGST EKCPRELVVS SHVPRFALSN GVLFANCISV TCQCQTTGRA ISQSGEQTLL MIDNTTCPTA VLGNVIISLG KYLGSVNYNS EGIAIGPPVF TDKVDISSQI SSMNQSLQQS KDYIKEAQRL LDTVNPSLIS MLSMIILYVL SIASLCIGLI TFISFIIVEK KRNTGT	ニパウイルス NiV-F F0 短縮 (アミノ酸 525～544) (シグナル配列を備える)

【表２４－１０】

611	MVVILDKRCY CNLLILILMI SECSVGILHY EKLSKIGLVK GVTRKYKIKS NPLTKDIVIK MIPNVSNMSQ CTGSVMENYK TRLNGILTPI KGALEIYKNQ THDLVGDVRL AGVIMAGVAI GIATAAQITA GVALYEAMKN ADNINKLKSS IESTNEAVVK LQETAEKTVY VLTALQDYIN TNLVPTIDKI SCKQTELSLD LALSKYLSDL LFVFGPNLQD PVSNSMTIQA ISQAFGGNYE TLLRTLGYAT EDFDDLLESD SITGQIIYVD LSSYYIIVRV YFPILTEIQQ AYIQELLPVS FNNDNSEWIS IVPNFILVRN TLISNIEIGF CLITKRSVIC NQDYATPMTN NMRECLTGST EKCPRELVVS SHVPRFALSN GVLFANCISV TCQCQTTGRA ISQSGEQTLL MIDNTTCPTA VLGNVIISLG KYLGSVNYNS EGIAIGPPVF TDKVDISSQI SSMNQSLQQS KDYIKEAQRL LDTVNPSLIS MLSMIILYVL SIASLCIGLI TFISFIIVEK KRNTGT	ニパウイルス NiV-F F0 短縮(アミノ酸 525～544)及び N 結合型糖鎖付加部位上の突然変異(シグナル配列を備える)
599	MVVILDKRCY CNLLILILMI SECSVGILHY EKLSKIGLVK GVTRKYKIKS NPLTKDIVIK MIPNVSNMSQ CTGSVMENYK TRLNGILTPI KGALEIYKNN THDLVGDVRL AGVIMAGVAI GIATAAQITA GVALYEAMKN ADNINKLKSS IESTNEAVVK LQETAEKTVY VLTALQDYIN TNLVPTIDKI SCKQTELSLD LALSKYLSDL LFVFGPNLQD PVSNSMTIQA ISQAFGGNYE TLLRTLGYAT EDFDDLLESD SITGQIIYVD LSSYYIIVRV YFPILTEIQQ AYIQELLPVS FNNDNSEWIS IVPNFILVRN TLISNIEIGF CLITKRSVIC NQDYATPMTN NMRECLTGST EKCPRELVVS SHVPRFALSN GVLFANCISV TCQCQTTGRA ISQSGEQTLL MIDNTTCPTA VLGNVIISLG KYLGSVNYNS EGIAIGPPVF TDKVDISSQI SSMNQSLQQS KDYIKEAQRL LDTVNPSLIS MLSMIILYVL SIASLCIGLI TFISFIIVEK KRNT	細胞質尾部で短縮された NiV 融合糖タンパク質(FcDelta22) (シグナル配列を備える)

【表２４－１１】

612	MKKINEGLLDSKILSA FNTVIALLGS IVIIVMNIMI IQNYTRSTDN QAVIKDALQG IQQQIKGLAD KIGTEIGPKV SLIDTSSTIT IPANIGLLGS KISQSTASIN ENVNEKCKFT LPPLKIHECN ISCPNPLPFR EYRPQTEGVS NLVGLPNNIC LQKTSNQILK PKLISYTLPV VGQSGTCITD PLLAMDEGYF AYSHLERIGS CSRGVSKQRI IGVGEVLDRG DEVPSLFMTN VWTPPNPNTV YHCSAVYNNE FYYVLCAVST VGDPILNSTY WSGSLMMTRL AVKPKSNGGG YNQHQLALRS IEKGRYDKVM PYGPSGIKQG DTLYFPAVGF LVRTEFKYND SNCPITKCQY SKPENCRLSM GIRPNSHYIL RSGLLKYNLS DGENPKVVFI EISDQRLSIG SPSKIYDSLG QPVFYQASFS WDTMIKFGDV LTVNPLVVNW RNNTVISRPG QSQCPRFNTC PEICWEGVYN DAFLIDRINW ISAGVFLDSN QTAENPVFTV FKDNEILYRA QLASEDTNAQ KTITNCFLLK NKIWCISLVE IYDTGDNVIR PKLFAVKIPE QCT	NiVG タンパク質付着糖タンパク質 短縮(Gc Δ34)
613	ILHY EKLSKIGLVK GVTRKYKIKS NPLTKDIVIK MIPNVSNMSQ CTGSVMENYK TRLNGILTPI KGALEIYKNN THDLVGDVRL AGVIMAGVAI GIATAAQITA GVALYEAMKN ADNINKLKSS IESTNEAVVK LQETAEKTVY VLTALQDYIN TNLVPTIDKI SCKQTELSLD LALSKYLSDL LFVFGPNLQD PVSNSMTIQA ISQAFGGNYE TLLRTLGYAT EDFDDLLESD SITGQIIYVD LSSYYIIVRV YFPILTEIQQ AYIQELLPVS FNNDNSEWIS IVPNFILVRN TLISNIEIGF CLITKRSVIC NQDYATPMTN NMRECLTGST EKCPRELVVS SHVPRFALSN GVLFANCISV TCQCQTTGRA ISQSGEQTLL MIDNTTCPTA VLGNVIISLG KYLGSVNYNS EGIAIGPPVF TDKVDISSQI SSMNQSLQQS KDYIKEAQRL LDTVNPSLIS MLSMIILYVL SIASLCIGLI TFISFIIVEK KRNT	細胞質尾部で短縮された成熟 NiV 融合糖タンパク質 (FcDelta22)

【表２４－１２】

614	MSNKRTTVLIIISYTLFYLNNAAIVGFDFDKLNKIGVVQGRVLN YKIKGDPMTKDLVLKFIPNIVNITECVREPLSRYNETVRRLLLP IHNMLGLYLNNTNAKMTGLMIAGVIMGGIAIGIATAAQITAGFA LYEAKKNTENIQKLTDSIMKTQDSIDKLTDSVGTSILILNKLQT YINNQLVPNLELLSCRQNKIEFDLMLTKYLVDLMTVIGPNINNP VNKDMTIQSLSLLFDGNYDIMMSELGYTPQDFLDLIESKSITGQ IIYVDMENLYVVIRTYLPTLIEVPDAQIYEFNKITMSSNGGEYL STIPNFILIRGNYMSNIDVATCYMTKASVICNQDYSLPMSQNLR SCYQGETEYCPVEAVIASHSPRFALTNGVIFANCINTICRCQDN GKTITQNINQFVSMIDNSTCNDVMVDKFTIKVGKYMGRKDINNI NIQIGPQIIIDKVDLSNEINKMNQSLKDSIFYLREAKRILDSVN ISLISPSVQLFLIIISVLSFIILLIIIVYLYCKSKHSYKYNKFI DDPDYYNDYKRERINGKASKSNNIYYVGD	gb:JQ001776:6129-8166|生物体:シーダーウイルス|株名称:CG1a|タンパク質名称:融合糖タンパク質|遺伝子シンボル:F (シグナル配列を備える)
615	MALNKNMFSSLFLGYLLVYATTVQSSIHYDSLSKVGVIKGLTYN YKIKGSPSTKLMVVKLIPNIDSVKNCTQKQYDEYKNLVRKALEP VKMAIDTMLNNVKSGNNKYRFAGAIMAGVALGVATAATVTAGIA LHRSNENAQAIANMKSAIQNTNEAVKQLQLANKQTLAVIDTIRG EINNNIIPVINQLSCDTIGLSVGIRLTQYYSEIITAFGPALQNP VNTRITIQAISSVFNGNFDELLKIMGYTSGDLYEILHSELIRGN IIDVDVDAGYIALEIEFPNLTLVPNAVVQELMPISYNIDGDEWV TLVPRFVLTRTTLLSNIDTSRCTITDSSVICDNDYALPMSHELI GCLQGDTSKCAREKVVSSYVPKFALSDGLVYANCLNTICRCMDT DTPISQSLGATVSLLDNKRCSVYQVGDVLISVGSYLGDGEYNAD NVELGPPIVIDKIDIGNQLAGINQTLQEAEDYIEKSEEFLKGVN PSIITLGSMVVLYIFMILIAIVSVIALVLSIKLTVKGNVVRQQF TYTQHVPSMENINYVSH	gb:NC_025352:5950-8712|生物体:モージャンウイルス|株名称 Tongguan1|タンパク質名称:融合タンパク質|遺伝子シンボル:F (シグナル配列を備える)

【表２４－１３】

616	MKKKTDNPTISKRGHNHSRGIKSRALLRETDNYSNGLIVENLVR NCHHPSKNNLNYTKTQKRDSTIPYRVEERKGHYPKIKHLIDKSY KHIKRGKRRNGHNGNIITIILLLILILKTQMSEGAIHYETLSKI GLIKGITREYKVKGTPSSKDIVIKLIPNVTGLNKCTNISMENYK EQLDKILIPINNIIELYANSTKSAPGNARFAGVIIAGVALGVAA AAQITAGIALHEARQNAERINLLKDSISATNNAVAELQEATGGI VNVITGMQDYINTNLVPQIDKLQCSQIKTALDISLSQYYSEILT VFGPNLQNPVTTSMSIQAISQSFGGNIDLLLNLLGYTANDLLDL LESKSITGQITYINLEHYFMVIRVYYPIMTTISNAYVQELIKIS FNVDGSEWVSLVPSYILIRNSYLSNIDISECLITKNSVICRHDF AMPMSYTLKECLTGDTEKCPREAVVTSYVPRFAISGGVIYANCL STTCQCYQTGKVIAQDGSQTLMMIDNQTCSIVRIEEILISTGKY LGSQEYNTMHVSVGNPVFTDKLDITSQISNINQSIEQSKFYLDK SKAILDKINLNLIGSVPISILFIIAILSLILSIITFVIVMIIVR RYNKYTPLINSDPSSRRSTIQDVYIIPNPGEHSIRSAARSIDRD RD	gb:NC_025256:6865-8853|生物体:コウモリパラミクソウイルスEid_hel/GH-M74a/GHA/2009|株名称:BatPV/Eid_hel/GH-M74a/GHA/2009|タンパク質名称:融合タンパク質|遺伝子シンボル:F (シグナル配列を備える)
27	(GGGGGS)n、配列中、ｎは１～６である	ペプチドリンカー
618	MPAENKKVRFENTTSDKGKIPSKVIKSYYGTMDIKKINEGLLDS KILSAFNTVIALLGSIVIIVMNIMIIQNYTRSTDNQAVIKDALQ GIQQQIKGLADKIGTEIGPKVSLIDTSSTITIPANIGLLGSKIS QSTASINENVNEKCKFTLPPLKIHECNISCPNPLPFREYRPQTE GVSNLVGLPNNICLQKTSNQILKPKLISYTLPVVGQSGTCITDP LLAMDEGYFAYSHLERIGSCSRGVSKQRIIGVGEVLDRGDEVPS LFMTNVWTPPNPNTVYHCSAVYNNEFYYVLCAVSTVGDPILNST YWSGSLMMTRLAVKPKSNGGGYNQHQLALRSIEKGRYDKVMPYG PSGIKQGDTLYFPAVGFLVRTEFKYNDSNCPITKCQYSKPENCR LSMGIRPNSHYILRSGLLKYNLSDGENPKVVFIEISDQRLSIGS PSKIYDSLGQPVFYQASFSWDTMIKFGDVLTVNPLVVNWRNNTV ISRPGQSQCPRFNTCPEICWEGVYNDAFLIDRINWISAGVFLDS NQTAENPVFTVFKDNEILYRAQLASEDTNAQKTITNCFLLKNKI WCISLVEIYDTGDNVIRPKLFAVKIPEQCT	gb:AF212302|生物体:ニパウイルス|株名称:不明-AF212302|タンパク質名称:付着糖タンパク質|遺伝子シンボル:G (Uniprot Q9IH62)

【表２４－１４】

619	MLSQLQKNYLDNSNQQGDKMNNPDKKLSVNFNPLELDKGQKDLN KSYYVKNKNYNVSNLLNESLHDIKFCIYCIFSLLIIITIINIIT ISIVITRLKVHEENNGMESPNLQSIQDSLSSLTNMINTEITPRI GILVTATSVTLSSSINYVGTKTNQLVNELKDYITKSCGFKVPEL KLHECNISCADPKISKSAMYSTNAYAELAGPPKIFCKSVSKDPD FRLKQIDYVIPVQQDRSICMNNPLLDISDGFFTYIHYEGINSCK KSDSFKVLLSHGEIVDRGDYRPSLYLLSSHYHPYSMQVINCVPV TCNQSSFVFCHISNNTKTLDNSDYSSDEYYITYFNGIDRPKTKK IPINNMTADNRYIHFTFSGGGGVCLGEEFIIPVTTVINTDVFTH DYCESFNCSVQTGKSLKEICSESLRSPTNSSRYNLNGIMIISQN NMTDFKIQLNGITYNKLSFGSPGRLSKTLGQVLYYQSSMSWDTY LKAGFVEKWKPFTPNWMNNTVISRPNQGNCPRYHKCPEICYGGT YNDIAPLDLGKDMYVSVILDSDQLAENPEITVFNSTTILYKERV SKDELNTRSTTTSCFLFLDEPWCISVLETNRFNGKSIRPEIYSY KIPKYC	gb:JQ001776:8170-10275|生物体:シーダーウイルス|株名称 CG1a|タンパク質名称:付着糖タンパク質|遺伝子シンボル:G
620	MPQKTVEFINMNSPLERGVSTLSDKKTLNQSKITKQGYFGLGSH SERNWKKQKNQNDHYMTVSTMILEILVVLGIMFNLIVLTMVYYQ NDNINQRMAELTSNITVLNLNLNQLTNKIQREIIPRITLIDTAT TITIPSAITYILATLTTRISELLPSINQKCEFKTPTLVLNDCRI NCTPPLNPSDGVKMSSLATNLVAHGPSPCRNFSSVPTIYYYRIP GLYNRTALDERCILNPRLTISSTKFAYVHSEYDKNCTRGFKYYE LMTFGEILEGPEKEPRMFSRSFYSPTNAVNYHSCTPIVTVNEGY FLCLECTSSDPLYKANLSNSTFHLVILRHNKDEKIVSMPSFNLS TDQEYVQIIPAEGGGTAESGNLYFPCIGRLLHKRVTHPLCKKSN CSRTDDESCLKSYYNQGSPQHQVVNCLIRIRNAQRDNPTWDVIT VDLTNTYPGSRSRIFGSFSKPMLYQSSVSWHTLLQVAEITDLDK YQLDWLDTPYISRPGGSECPFGNYCPTVCWEGTYNDVYSLTPNN DLFVTVYLKSEQVAENPYFAIFSRDQILKEFPLDAWISSARTTT ISCFMFNNEIWCIAALEITRLNDDIIRPIYYSFWLPTDCRTPYP HTGKMTRVPLRSTYNY	gb:NC_025256:9117-11015|生物体:コウモリパラミクソウイルス Eid_hel/GH-M74a/GHA/2009|株名称:BatPV/Eid_hel/GH-M74a/GHA/|2009 タンパク質名称:糖タンパク質|遺伝子シンボル:G

【表２４－１５】

621	MATNRDNTITSAEVSQEDKVKKYYGVETAEKVADSISGNKVFIL MNTLLILTGAIITITLNITNLTAAKSQQNMLKIIQDDVNAKLEM FVNLDQLVKGEIKPKVSLINTAVSVSIPGQISNLQTKFLQKYVY LEESITKQCTCNPLSGIFPTSGPTYPPTDKPDDDTTDDDKVDTT IKPIEYPKPDGCNRTGDHFTMEPGANFYTVPNLGPASSNSDECY TNPSFSIGSSIYMFSQEIRKTDCTAGEILSIQIVLGRIVDKGQQ GPQASPLLVWAVPNPKIINSCAVAAGDEMGWVLCSVTLTAASGE PIPHMFDGFWLYKLEPDTEVVSYRITGYAYLLDKQYDSVFIGKG GGIQKGNDLYFQMYGLSRNRQSFKALCEHGSCLGTGGGGYQVLC DRAVMSFGSEESLITNAYLKVNDLASGKPVIIGQTFPPSDSYKG SNGRMYTIGDKYGLYLAPSSWNRYLRFGITPDISVRSTTWLKSQ DPIMKILSTCTNTDRDMCPEICNTRGYQDIFPLSEDSEYYTYIG ITPNNGGTKNFVAVRDSDGHIASIDILQNYYSITSATISCFMYK DEIWCIAITEGKKQKDNPQRIYAHSYKIRQMCYNMKSATVTVGN AKNITIRRY	gb:NC_025352:8716-11257|生物体:モージャンウイルス|株名称:Tongguan1|タンパク質名称:付着糖タンパク質|遺伝子シンボル:G
622	FNTVIALLGS IVIIVMNIMI IQNYTRSTDN QAVIKDALQG IQQQIKGLAD KIGTEIGPKV SLIDTSSTIT IPANIGLLGS KISQSTASIN ENVNEKCKFT LPPLKIHECN ISCPNPLPFR EYRPQTEGVS NLVGLPNNIC LQKTSNQILK PKLISYTLPV VGQSGTCITD PLLAMDEGYF AYSHLERIGS CSRGVSKQRI IGVGEVLDRG DEVPSLFMTN VWTPPNPNTV YHCSAVYNNE FYYVLCAVST VGDPILNSTY WSGSLMMTRL AVKPKSNGGG YNQHQLALRS IEKGRYDKVM PYGPSGIKQG DTLYFPAVGF LVRTEFKYND SNCPITKCQY SKPENCRLSM GIRPNSHYIL RSGLLKYNLS DGENPKVVFI EISDQRLSIG SPSKIYDSLG QPVFYQASFS WDTMIKFGDV LTVNPLVVNW RNNTVISRPG QSQCPRFNTC PEICWEGVYN DAFLIDRINW ISAGVFLDSN QTAENPVFTV FKDNEILYRA QLASEDTNAQ KTITNCFLLK NKIWCISLVE IYDTGDNVIR PKLFAVKIPE QC	NivG タンパク質付着糖タンパク質 細胞質尾部無し Uniprot Q9IH62

【表２４－１６】

623	FNTVIALLGSI IIIVMNIMII QNYTRTTDNQ ALIKESLQSV QQQIKALTDK IGTEIGPKVS LIDTSSTITI PANIGLLGSK ISQSTSSINE NVNDKCKFTL PPLKIHECNI SCPNPLPFRE YRPISQGVSD LVGLPNQICL QKTTSTILKP RLISYTLPIN TREGVCITDP LLAVDNGFFA YSHLEKIGSC TRGIAKQRII GVGEVLDRGD KVPSMFMTNV WTPPNPSTIH HCSSTYHEDF YYTLCAVSHV GDPILNSTSW TESLSLIRLA VRPKSDSGDY NQKYIAITKV ERGKYDKVMP YGPSGIKQGD TLYFPAVGFL PRTEFQYNDS NCPIIHCKYS KAENCRLSMG VNSKSHYILR SGLLKYNLSL GGDIILQFIE IADNRLTIGS PSKIYNSLGQ PVFYQASYSW DTMIKLGDVD TVDPLRVQWR NNSVISRPGQ SQCPRFNVCP EVCWEGTYND AFLIDRLNWV SAGVYLNSNQ TAENPVFAVF KDNEILYQVP LAEDDTNAQK TITDCFLLEN VIWCISLVEI YDTGDSVIRP KLFAVKIPAQ CSES	ヘンドラウイルスＧタンパク質 Uniprot O89343 細胞質尾部無し
624	MVVILDKRCY CNLLILILMI SECSVG	シグナル配列
625	GGGGGS	ペプチドリンカー
626	(GGGGS)n、配列中、ｎは１～10 である	ペプチドリンカー
627	GGGGS	ペプチドリンカー

【表２４－１７】

628	PAENKKVR FENTTSDKGK IPSKVIKSYY GTMDIKKINE GLLDSKILSA FNTVIALLGS IVIIVMNIMI IQNYTRSTDN QAVIKDALQG IQQQIKGLAD KIGTEIGPKV SLIDTSSTIT IPANIGLLGS KISQSTASIN ENVNEKCKFT LPPLKIHECN ISCPNPLPFR EYRPQTEGVS NLVGLPNNIC LQKTSNQILK PKLISYTLPV VGQSGTCITD PLLAMDEGYF AYSHLERIGS CSRGVSKQRI IGVGEVLDRG DEVPSLFMTN VWTPPNPNTV YHCSAVYNNE FYYVLCAVST VGDPILNSTY WSGSLMMTRL AVKPKSNGGG YNQHQLALRS IEKGRYDKVM PYGPSGIKQG DTLYFPAVGF LVRTEFKYND SNCPITKCQY SKPENCRLSM GIRPNSHYIL RSGLLKYNLS DGENPKVVFI EISDQRLSIG SPSKIYDSLG QPVFYQASFS WDTMIKFGDV LTVNPLVVNW RNNTVISRPG QSQCPRFNTC PEICWEGVYN DAFLIDRINW ISAGVFLDSN QTAENPVFTV FKDNEILYRA QLASEDTNAQ KTITNCFLLK NKIWCISLVE IYDTGDNVIR PKLFAVKIPE QC	NiVG タンパク質付着糖タンパク質 (602 アミノ酸) N 末端のメチオニン無し
629	KVR FENTTSDKGK IPSKVIKSYY GTMDIKKINE GLLDSKILSA FNTVIALLGS IVIIVMNIMI IQNYTRSTDN QAVIKDALQG IQQQIKGLAD KIGTEIGPKV SLIDTSSTIT IPANIGLLGS KISQSTASIN ENVNEKCKFT LPPLKIHECN ISCPNPLPFR EYRPQTEGVS NLVGLPNNIC LQKTSNQILK PKLISYTLPV VGQSGTCITD PLLAMDEGYF AYSHLERIGS CSRGVSKQRI IGVGEVLDRG DEVPSLFMTN VWTPPNPNTV YHCSAVYNNE FYYVLCAVST VGDPILNSTY WSGSLMMTRL AVKPKSNGGG YNQHQLALRS IEKGRYDKVM PYGPSGIKQG DTLYFPAVGF LVRTEFKYND SNCPITKCQY SKPENCRLSM GIRPNSHYIL RSGLLKYNLS DGENPKVVFI EISDQRLSIG SPSKIYDSLG QPVFYQASFS WDTMIKFGDV LTVNPLVVNW RNNTVISRPG QSQCPRFNTC PEICWEGVYN DAFLIDRINW ISAGVFLDSN QTAENPVFTV FKDNEILYRA QLASEDTNAQ KTITNCFLLK NKIWCISLVE IYDTGDNVIR PKLFAVKIPE QC	NiVG タンパク質付着糖タンパク質 短縮 Δ5 N 末端のメチオニン無し

【表２４－１８】

630	NTTSDKGK IPSKVIKSYY GTMDIKKINE GLLDSKILSA FNTVIALLGS IVIIVMNIMI IQNYTRSTDN QAVIKDALQG IQQQIKGLAD KIGTEIGPKV SLIDTSSTIT IPANIGLLGS KISQSTASIN ENVNEKCKFT LPPLKIHECN ISCPNPLPFR EYRPQTEGVS NLVGLPNNIC LQKTSNQILK PKLISYTLPV VGQSGTCITD PLLAMDEGYF AYSHLERIGS CSRGVSKQRI IGVGEVLDRG DEVPSLFMTN VWTPPNPNTV YHCSAVYNNE FYYVLCAVST VGDPILNSTY WSGSLMMTRL AVKPKSNGGG YNQHQLALRS IEKGRYDKVM PYGPSGIKQG DTLYFPAVGF LVRTEFKYND SNCPITKCQY SKPENCRLSM GIRPNSHYIL RSGLLKYNLS DGENPKVVFI EISDQRLSIG SPSKIYDSLG QPVFYQASFS WDTMIKFGDV LTVNPLVVNW RNNTVISRPG QSQCPRFNTC PEICWEGVYN DAFLIDRINW ISAGVFLDSN QTAENPVFTV FKDNEILYRA QLASEDTNAQ KTITNCFLLK NKIWCISLVE IYDTGDNVIR PKLFAVKIPE QC	NiVG タンパク質付着糖タンパク質 短縮 Δ10 N 末端のメチオニン無し
631	KGK IPSKVIKSYY GTMDIKKINE GLLDSKILSA FNTVIALLGS IVIIVMNIMI IQNYTRSTDN QAVIKDALQG IQQQIKGLAD KIGTEIGPKV SLIDTSSTIT IPANIGLLGS KISQSTASIN ENVNEKCKFT LPPLKIHECN ISCPNPLPFR EYRPQTEGVS NLVGLPNNIC LQKTSNQILK PKLISYTLPV VGQSGTCITD PLLAMDEGYF AYSHLERIGS CSRGVSKQRI IGVGEVLDRG DEVPSLFMTN VWTPPNPNTV YHCSAVYNNE FYYVLCAVST VGDPILNSTY WSGSLMMTRL AVKPKSNGGG YNQHQLALRS IEKGRYDKVM PYGPSGIKQG DTLYFPAVGF LVRTEFKYND SNCPITKCQY SKPENCRLSM GIRPNSHYIL RSGLLKYNLS DGENPKVVFI EISDQRLSIG SPSKIYDSLG QPVFYQASFS WDTMIKFGDV LTVNPLVVNW RNNTVISRPG QSQCPRFNTC PEICWEGVYN DAFLIDRINW ISAGVFLDSN QTAENPVFTV FKDNEILYRA QLASEDTNAQ KTITNCFLLK NKIWCISLVE IYDTGDNVIR PKLFAVKIPE QC	NiVG タンパク質付着糖タンパク質 短縮 Δ15 N 末端のメチオニン無し

【表２４－１９】

632	SKVIKSYY GTMDIKKINE GLLDSKILSA FNTVIALLGS IVIIVMNIMI IQNYTRSTDN QAVIKDALQG IQQQIKGLAD KIGTEIGPKV SLIDTSSTIT IPANIGLLGS KISQSTASIN ENVNEKCKFT LPPLKIHECN ISCPNPLPFR EYRPQTEGVS NLVGLPNNIC LQKTSNQILK PKLISYTLPV VGQSGTCITD PLLAMDEGYF AYSHLERIGS CSRGVSKQRI IGVGEVLDRG DEVPSLFMTN VWTPPNPNTV YHCSAVYNNE FYYVLCAVST VGDPILNSTY WSGSLMMTRL AVKPKSNGGG YNQHQLALRS IEKGRYDKVM PYGPSGIKQG DTLYFPAVGF LVRTEFKYND SNCPITKCQY SKPENCRLSM GIRPNSHYIL RSGLLKYNLS DGENPKVVFI EISDQRLSIG SPSKIYDSLG QPVFYQASFS WDTMIKFGDV LTVNPLVVNW RNNTVISRPG QSQCPRFNTC PEICWEGVYN DAFLIDRINW ISAGVFLDSN QTAENPVFTV FKDNEILYRA QLASEDTNAQ KTITNCFLLK NKIWCISLVE IYDTGDNVIR PKLFAVKIPE QC	NiVG タンパク質付着糖タンパク質 短縮 Δ20 N 末端のメチオニン無し
633	SYY GTMDIKKINE GLLDSKILSA FNTVIALLGS IVIIVMNIMI IQNYTRSTDN QAVIKDALQG IQQQIKGLAD KIGTEIGPKV SLIDTSSTIT IPANIGLLGS KISQSTASIN ENVNEKCKFT LPPLKIHECN ISCPNPLPFR EYRPQTEGVS NLVGLPNNIC LQKTSNQILK PKLISYTLPV VGQSGTCITD PLLAMDEGYF AYSHLERIGS CSRGVSKQRI IGVGEVLDRG DEVPSLFMTN VWTPPNPNTV YHCSAVYNNE FYYVLCAVST VGDPILNSTY WSGSLMMTRL AVKPKSNGGG YNQHQLALRS IEKGRYDKVM PYGPSGIKQG DTLYFPAVGF LVRTEFKYND SNCPITKCQY SKPENCRLSM GIRPNSHYIL RSGLLKYNLS DGENPKVVFI EISDQRLSIG SPSKIYDSLG QPVFYQASFS WDTMIKFGDV LTVNPLVVNW RNNTVISRPG QSQCPRFNTC PEICWEGVYN DAFLIDRINW ISAGVFLDSN QTAENPVFTV FKDNEILYRA QLASEDTNAQ KTITNCFLLK NKIWCISLVE IYDTGDNVIR PKLFAVKIPE QC	NiVG タンパク質付着糖タンパク質 短縮 Δ25 N 末端のメチオニン無し

【表２４－２０】

634	TMDIKKINE GLLDSKILSA FNTVIALLGS IVIIVMNIMI IQNYTRSTDN QAVIKDALQG IQQQIKGLAD KIGTEIGPKV SLIDTSSTIT IPANIGLLGS KISQSTASIN ENVNEKCKFT LPPLKIHECN ISCPNPLPFR EYRPQTEGVS NLVGLPNNIC LQKTSNQILK PKLISYTLPV VGQSGTCITD PLLAMDEGYF AYSHLERIGS CSRGVSKQRI IGVGEVLDRG DEVPSLFMTN VWTPPNPNTV YHCSAVYNNE FYYVLCAVST VGDPILNSTY WSGSLMMTRL AVKPKSNGGG YNQHQLALRS IEKGRYDKVM PYGPSGIKQG DTLYFPAVGF LVRTEFKYND SNCPITKCQY SKPENCRLSM GIRPNSHYIL RSGLLKYNLS DGENPKVVFI EISDQRLSIG SPSKIYDSLG QPVFYQASFS WDTMIKFGDV LTVNPLVVNW RNNTVISRPG QSQCPRFNTC PEICWEGVYN DAFLIDRINW ISAGVFLDSN QTAENPVFTV FKDNEILYRA QLASEDTNAQ KTITNCFLLK NKIWCISLVE IYDTGDNVIR PKLFAVKIPE QC	NiVG タンパク質付着糖タンパク質 短縮 Δ30 N 末端のメチオニン無し
635	KKINEGLLDSKILSA FNTVIALLGS IVIIVMNIMI IQNYTRSTDN QAVIKDALQG IQQQIKGLAD KIGTEIGPKV SLIDTSSTIT IPANIGLLGS KISQSTASIN ENVNEKCKFT LPPLKIHECN ISCPNPLPFR EYRPQTEGVS NLVGLPNNIC LQKTSNQILK PKLISYTLPV VGQSGTCITD PLLAMDEGYF AYSHLERIGS CSRGVSKQRI IGVGEVLDRG DEVPSLFMTN VWTPPNPNTV YHCSAVYNNE FYYVLCAVST VGDPILNSTY WSGSLMMTRL AVKPKSNGGG YNQHQLALRS IEKGRYDKVM PYGPSGIKQG DTLYFPAVGF LVRTEFKYND SNCPITKCQY SKPENCRLSM GIRPNSHYIL RSGLLKYNLS DGENPKVVFI EISDQRLSIG SPSKIYDSLG QPVFYQASFS WDTMIKFGDV LTVNPLVVNW RNNTVISRPG QSQCPRFNTC PAICAEGVYN DAFLIDRINW ISAGVFLDSN ATAANPVFTV FKDNEILYRA QLASEDTNAQ KTITNCFLLK NKIWCISLVE IYDTGDNVIR PKLFAVKIPE QCT	NiVG タンパク質付着糖タンパク質 Truncated and mutated (E501A、W504A、Q530A、E533A) NiV G タンパク質(Gc Δ34) N 末端のメチオニン無し

【表２４－２１】

636	MADSKLVSL NNNLSGKIKD QGKVIKNYYG TMDIKKINDG LLDSKILGAF NTVIALLGSI IIIVMNIMII QNYTRTTDNQ ALIKESLQSV QQQIKALTDK IGTEIGPKVS LIDTSSTITI PANIGLLGSK ISQSTSSINE NVNDKCKFTL PPLKIHECNI SCPNPLPFRE YRPISQGVSD LVGLPNQICL QKTTSTILKP RLISYTLPIN TREGVCITDP LLAVDNGFFA YSHLEKIGSC TRGIAKQRII GVGEVLDRGD KVPSMFMTNV WTPPNPSTIH HCSSTYHEDF YYTLCAVSHV GDPILNSTSW TESLSLIRLA VRPKSDSGDY NQKYIAITKV ERGKYDKVMP YGPSGIKQGD TLYFPAVGFL PRTEFQYNDS NCPIIHCKYS KAENCRLSMG VNSKSHYILR SGLLKYNLSL GGDIILQFIE IADNRLTIGS PSKIYNSLGQ PVFYQASYSW DTMIKLGDVD TVDPLRVQWR NNSVISRPGQ SQCPRFNVCP EVCWEGTYND AFLIDRLNWV SAGVYLNSNQ TAENPVFAVF KDNEILYQVP LAEDDTNAQK TITDCFLLEN VIWCISLVEI YDTGDSVIRP KLFAVKIPAQ CSES	ヘンドラウイルス G タンパク質 Uniprot O89343 N 末端のメチオニン無し
637	KKINEGLLDSKILSA FNTVIALLGS IVIIVMNIMI IQNYTRSTDN QAVIKDALQG IQQQIKGLAD KIGTEIGPKV SLIDTSSTIT IPANIGLLGS KISQSTASIN ENVNEKCKFT LPPLKIHECN ISCPNPLPFR EYRPQTEGVS NLVGLPNNIC LQKTSNQILK PKLISYTLPV VGQSGTCITD PLLAMDEGYF AYSHLERIGS CSRGVSKQRI IGVGEVLDRG DEVPSLFMTN VWTPPNPNTV YHCSAVYNNE FYYVLCAVST VGDPILNSTY WSGSLMMTRL AVKPKSNGGG YNQHQLALRS IEKGRYDKVM PYGPSGIKQG DTLYFPAVGF LVRTEFKYND SNCPITKCQY SKPENCRLSM GIRPNSHYIL RSGLLKYNLS DGENPKVVFI EISDQRLSIG SPSKIYDSLG QPVFYQASFS WDTMIKFGDV LTVNPLVVNW RNNTVISRPG QSQCPRFNTC PEICWEGVYN DAFLIDRINW ISAGVFLDSN QTAENPVFTV FKDNEILYRA QLASEDTNAQ KTITNCFLLK NKIWCISLVE IYDTGDNVIR PKLFAVKIPE QCT	NiVG タンパク質付着糖タンパク質 短縮(Gc Δ34) N 末端のメチオニン無し

【表２４－２２】

638	LSQLQKNYLDNSNQQGDKMNNPDKKLSVNFNPLELDKGQKDLNK SYYVKNKNYNVSNLLNESLHDIKFCIYCIFSLLIIITIINIITI SIVITRLKVHEENNGMESPNLQSIQDSLSSLTNMINTEITPRIG ILVTATSVTLSSSINYVGTKTNQLVNELKDYITKSCGFKVPELK LHECNISCADPKISKSAMYSTNAYAELAGPPKIFCKSVSKDPDF RLKQIDYVIPVQQDRSICMNNPLLDISDGFFTYIHYEGINSCKK SDSFKVLLSHGEIVDRGDYRPSLYLLSSHYHPYSMQVINCVPVT CNQSSFVFCHISNNTKTLDNSDYSSDEYYITYFNGIDRPKTKKI PINNMTADNRYIHFTFSGGGGVCLGEEFIIPVTTVINTDVFTHD YCESFNCSVQTGKSLKEICSESLRSPTNSSRYNLNGIMIISQNN MTDFKIQLNGITYNKLSFGSPGRLSKTLGQVLYYQSSMSWDTYL KAGFVEKWKPFTPNWMNNTVISRPNQGNCPRYHKCPEICYGGTY NDIAPLDLGKDMYVSVILDSDQLAENPEITVFNSTTILYKERVS KDELNTRSTTTSCFLFLDEPWCISVLETNRFNGKSIRPEIYSYK IPKYC	gb:JQ001776:8170-10275|生物体:シーダーウイルス|株名称:CG1a|タンパク質名称:付着糖タンパク質|遺伝子シンボル:G N 末端のメチオニン無し
639	PQKTVEFINMNSPLERGVSTLSDKKTLNQSKITKQGYFGLGSHS ERNWKKQKNQNDHYMTVSTMILEILVVLGIMFNLIVLTMVYYQN DNINQRMAELTSNITVLNLNLNQLTNKIQREIIPRITLIDTATT ITIPSAITYILATLTTRISELLPSINQKCEFKTPTLVLNDCRIN CTPPLNPSDGVKMSSLATNLVAHGPSPCRNFSSVPTIYYYRIPG LYNRTALDERCILNPRLTISSTKFAYVHSEYDKNCTRGFKYYEL MTFGEILEGPEKEPRMFSRSFYSPTNAVNYHSCTPIVTVNEGYF LCLECTSSDPLYKANLSNSTFHLVILRHNKDEKIVSMPSFNLST DQEYVQIIPAEGGGTAESGNLYFPCIGRLLHKRVTHPLCKKSNC SRTDDESCLKSYYNQGSPQHQVVNCLIRIRNAQRDNPTWDVITV DLTNTYPGSRSRIFGSFSKPMLYQSSVSWHTLLQVAEITDLDKY QLDWLDTPYISRPGGSECPFGNYCPTVCWEGTYNDVYSLTPNND LFVTVYLKSEQVAENPYFAIFSRDQILKEFPLDAWISSARTTTI SCFMFNNEIWCIAALEITRLNDDIIRPIYYSFWLPTDCRTPYPH TGKMTRVPLRSTYNY	gb:NC_025256:9117-11015|生物体:コウモリパラミクソウイルス Eid_hel/GH-M74a/GHA/2009|株名称:BatPV/Eid_hel/GH-M74a/GHA/2009|タンパク質名称:糖タンパク質|遺伝子シンボル:GN 末端のメチオニン無し

【表２４－２３】

640	ATNRDNTITSAEVSQEDKVKKYYGVETAEKVADSISGNKVFILM NTLLILTGAIITITLNITNLTAAKSQQNMLKIIQDDVNAKLEMF VNLDQLVKGEIKPKVSLINTAVSVSIPGQISNLQTKFLQKYVYL EESITKQCTCNPLSGIFPTSGPTYPPTDKPDDDTTDDDKVDTTI KPIEYPKPDGCNRTGDHFTMEPGANFYTVPNLGPASSNSDECYT NPSFSIGSSIYMFSQEIRKTDCTAGEILSIQIVLGRIVDKGQQG PQASPLLVWAVPNPKIINSCAVAAGDEMGWVLCSVTLTAASGEP IPHMFDGFWLYKLEPDTEVVSYRITGYAYLLDKQYDSVFIGKGG GIQKGNDLYFQMYGLSRNRQSFKALCEHGSCLGTGGGGYQVLCD RAVMSFGSEESLITNAYLKVNDLASGKPVIIGQTFPPSDSYKGS NGRMYTIGDKYGLYLAPSSWNRYLRFGITPDISVRSTTWLKSQD PIMKILSTCTNTDRDMCPEICNTRGYQDIFPLSEDSEYYTYIGI TPNNGGTKNFVAVRDSDGHIASIDILQNYYSITSATISCFMYKD EIWCIAITEGKKQKDNPQRIYAHSYKIRQMCYNMKSATVTVGNA KNITIRRY	gb:NC_025352:8716-11257|生物体:モージャンウイルス|株名称:Tongguan1|タンパク質名称:付着糖タンパク質|遺伝子シンボル:G N 末端のメチオニン無し
641	DFDKLNKIGVVQGRVLNYKIKGDPMTKDLVLKFIPNIVNITECV REPLSRYNETVRRLLLPIHNMLGLYLNNTNAKMTGLMIAGVIMG GIAIGIATAAQITAGFALYEAKKNTENIQKLTDSIMKTQDSIDK LTDSVGTSILILNKLQTYINNQLVPNLELLSCRQNKIEFDLMLT KYLVDLMTVIGPNINNPVNKDMTIQSLSLLFDGNYDIMMSELGY TPQDFLDLIESKSITGQIIYVDMENLYVVIRTYLPTLIEVPDAQ IYEFNKITMSSNGGEYLSTIPNFILIRGNYMSNIDVATCYMTKA SVICNQDYSLPMSQNLRSCYQGETEYCPVEAVIASHSPRFALTN GVIFANCINTICRCQDNGKTITQNINQFVSMIDNSTCNDVMVDK FTIKVGKYMGRKDINNINIQIGPQIIIDKVDLSNEINKMNQSLK DSIFYLREAKRILDSVNISLISPSVQLFLIIISVLSFIILLIII VYLYCKSKHSYKYNKFIDDPDYYNDYKRERINGKASKSNNIYYV GD	gb:JQ001776:6129-8166|生物体:シーダーウイルス|株名称:CG1a|タンパク質名称:融合糖タンパク質|遺伝子シンボル:F (シグナル配列無し)

【表２４－２４】

642	SRALLRETDNYSNGLIVENLVRNCHHPSKNNLNYTKTQKRDSTI PYRVEERKGHYPKIKHLIDKSYKHIKRGKRRNGHNGNIITIILL LILILKTQMSEGAIHYETLSKIGLIKGITREYKVKGTPSSKDIV IKLIPNVTGLNKCTNISMENYKEQLDKILIPINNIIELYANSTK SAPGNARFAGVIIAGVALGVAAAAQITAGIALHEARQNAERINL LKDSISATNNAVAELQEATGGIVNVITGMQDYINTNLVPQIDKL QCSQIKTALDISLSQYYSEILTVFGPNLQNPVTTSMSIQAISQS FGGNIDLLLNLLGYTANDLLDLLESKSITGQITYINLEHYFMVI RVYYPIMTTISNAYVQELIKISFNVDGSEWVSLVPSYILIRNSY LSNIDISECLITKNSVICRHDFAMPMSYTLKECLTGDTEKCPRE AVVTSYVPRFAISGGVIYANCLSTTCQCYQTGKVIAQDGSQTLM MIDNQTCSIVRIEEILISTGKYLGSQEYNTMHVSVGNPVFTDKL DITSQISNINQSIEQSKFYLDKSKAILDKINLNLIGSVPISILF IIAILSLILSIITFVIVMIIVRRYNKYTPLINSDPSSRRSTIQD VYIIPNPGEHSIRSAARSIDRDRD	gb:NC_025256:6865-8853|生物体:コウモリパラミクソウイルス Eid_hel/GH-M74a/GHA/2009|株名称:BatPV/Eid_hel/GH-M74a/GHA/|2009 タンパク質名称:融合タンパク質|遺伝子シンボル:F (シグナル配列無し)
643	ILHY EKLSKIGLVK GITRKYKIKS NPLTKDIVIK MIPNVSNVSK CTGTVMENYK SRLTGILSPI KGAIELYNNN THDLVGDVKL AGVVMAGIAI GIATAAQITA GVALYEAMKN ADNINKLKSS IESTNEAVVK LQETAEKTVY VLTALQDYIN TNLVPTIDQI SCKQTELALD LALSKYLSDL LFVFGPNLQD PVSNSMTIQA ISQAFGGNYE TLLRTLGYAT EDFDDLLESD SIAGQIVYVD LSSYYIIVRV YFPILTEIQQ AYVQELLPVS FNNDNSEWIS IVPNFVLIRN TLISNIEVKY CLITKKSVIC NQDYATPMTA SVRECLTGST DKCPRELVVS SHVPRFALSG GVLFANCISV TCQCQTTGRA ISQSGEQTLL MIDNTTCTTV VLGNIIISLG KYLGSINYNS ESIAVGPPVY TDKVDISSQI SSMNQSLQQS KDYIKEAQKI LDTVNPSLIS MLSMIILYVL SIAALCIGLI TFISFVIVEK KRGNYSRLDD RQVRPVSNGD LYYIGT	ヘンドラウイルスＦタンパク質 Uniprot O89342 (シグナル配列無し)

【表２４－２５】

644	IHYDSLSKVGVIKGLTYNYKIKGSPSTKLMVVKLIPNIDSVKNC TQKQYDEYKNLVRKALEPVKMAIDTMLNNVKSGNNKYRFAGAIM AGVALGVATAATVTAGIALHRSNENAQAIANMKSAIQNTNEAVK QLQLANKQTLAVIDTIRGEINNNIIPVINQLSCDTIGLSVGIRL TQYYSEIITAFGPALQNPVNTRITIQAISSVFNGNFDELLKIMG YTSGDLYEILHSELIRGNIIDVDVDAGYIALEIEFPNLTLVPNA VVQELMPISYNIDGDEWVTLVPRFVLTRTTLLSNIDTSRCTITD SSVICDNDYALPMSHELIGCLQGDTSKCAREKVVSSYVPKFALS DGLVYANCLNTICRCMDTDTPISQSLGATVSLLDNKRCSVYQVG DVLISVGSYLGDGEYNADNVELGPPIVIDKIDIGNQLAGINQTL QEAEDYIEKSEEFLKGVNPSIITLGSMVVLYIFMILIAIVSVIA LVLSIKLTVKGNVVRQQFTYTQHVPSMENINYVSH	gb:NC_025352:5950-8712|生物体:モージャンウイルス|株名称Tongguan1|タンパク質名称:融合タンパク質|遺伝子シンボル:F(シグナル配列無し)
645	(GGGS)n、配列中、nは1～10である	ペプチドリンカー
646	GGGGSGGGGSGGGGS	ペプチドリンカー
647	TTAASGSSGGSSSGA	ペプチドリンカー
648	GSTSGSGKPGSGEGSTKG	ペプチドリンカー

【表２５－１】

表８。Ｃｈｏｔｈｉａナンバリングスキームを使用するＨＣＤＲ

CD8結合物質	H-CDR1		H-CDR2		H-CDR3	
	配列	配列番号	配列	配列番号	配列	配列番号
1	GGTFSSY	653	DPSDGN	701	ERAAAGYYYYMDV	148
2	GGTFNTY	654	DPSSGG	702	EHAAGTYYYYMDV	149
3	GGTFSSY	653	DPSGGN	703	ERAAAGYYYYMDV	148
4	GYTFTGY	655	NPNNGD	704	EGYYYYGMDV	649
5	GYTFTDY	656	NPNSGG	705	EGDYYYGMDA	150
6	GYTFTRY	657	NPNDGS	706	ERGGMPDY	151
7	GYTFTSY	658	NPNSGG	705	GHGIPKY	152
8	GYTFTSY	658	NPNSGN	707	VRSGSPQH	153
9	GHTFSRH	659	NPNSGN	707	GGPWIVDAFDI	154
10	GYTFTSY	658	SAHNGV	708	GIAVAGTDY	650
11	GGTFSNT	660	NPSGGS	709	EATWGPYYYYMDV	155
12	GYTFTRS	661	SPYNGN	710	NKDGLQH	156
13	GDTFTGY	662	NPNSGD	711	DAKRVGYYYYMDV	157
14	GYTFTRY	657	NPNSGG	705	LVGGSPDY	158
15	GYTFTNY	663	NPNSGG	705	GAMVDY	159
16	GGTFSNT	660	NPSDGD	712	GNYVGSYYYGMDV	160
17	GYTFTNY	663	NPNSGD	711	DSRGDWYFDL	161
18	GYGFTRY	664	DPSGGS	713	HGGRGLADY	162
19	GYTFTSR	665	DPKSGD	714	LKELSSILDAFDI	163
20	GYTFTSY	658	NPGAGS	715	ERFGTGYYYYMDV	164
21	GFTFSNS	666	SGDGGT	716	VIGEMVDDAFDL	165
22	GYTFTGY	655	NPNSGD	711	ERLFGTYYYYMDV	166
23	GYTFTTY	667	IPIFGT	717	ADGELTDY	167
24	GFTFSSY	668	-GTGGG	718	HHLPAHYYYYMDV	168
25	GGTFSRY	669	NPNSGD	711	DVPAGRYYYYMDV	169
26	GNTFTSY	670	NPSDGS	719	DRGVGRYYYYMDV	170

【表２５－２】

27	GGTFSRY	669	NPSDGS	719	DSRYGRYYYYMDV	171
28	GGTFSNY	671	NPNGGS	720	EIVVGPYYYYMDV	172
29	GGTFTRY	672	NPNSGD	711	GMVRGPYYYYMDV	173
30	GGTFSSY	653	NPSGGS	709	EGVTGPYYYYMDV	174
31	GGTFSRF	673	NPSDGS	719	DAAAGTRYYYYYGMDV	175
32	GGTFSSH	674	NPSGGS	709	ELYSSTYYYYMDV	176
33	GGTFSSY	653	NPNTGG	721	ALYSGPYYYYMDV	177
34	GFTFSNS	666	SGSGGS	722	EHAAGTYYYYMDV	149
35	GGTFGSY	675	SGYNGD	723	DSLVGRYYYYMDV	178
36	GYIFTDY	676	SADNGN	724	RSELDY	179
37	GYTFTSY	658	SPNSGA	725	GDDNDY	180
38	GYTFTSY	658	NPNSGN	707	GEEVDY	181
39	GYTFTSY	658	NPSGGS	709	GRRVPDY	182
40	GYTFTDY	656	NPKSGA	726	GKVTTDY	183
41	GFTFSSF	677	SESGDS	727	GRELIEY	184
42	GFTFDDY	678	-GTGGG	718	VYDFPDV	185
43	GYTFTDS	679	NPSNGD	728	STYSHIDY	186
44	GYTFTNY	663	SPSDGS	729	EDSSGFDY	187
45	GYTFMNY	680	NPSGGS	709	DQGGGFDY	188
46	GYTFTSY	658	DPEDGE	730	DQGWGMDV	189
47	GYTFTSY	658	NPKSGR	731	LTEGIPDY	190
48	GYTLNDY	681	NPGGGS	732	DRYGPFDY	191
49	GYTFTSY	658	NPKTGD	733	LVAGGAPDY	192
50	GYTFTGY	655	DPSDGY	734	DGFTGDIAY	193
51	GYTFTGY	655	NPNSGG	705	VDDSSSPDY	194
52	GYTFTGY	655	MPISGT	735	GPDGTEVDY	195
52	GYTFTNH	682	NPNSGN	707	SESGSDLDY	196
54	GYTFTNY	663	SPTSGD	736	EVEIEGYMDV	197
55	GYTFTSY	658	NPNSGD	711	DLDDDWYMDV	198
56	GYTFTSY	658	DPSGDI	737	DSTTWDAFDI	199
57	GYTFTDY	656	NPNSGG	705	VLVGSGSPDY	200
58	GYTFTEN	683	ETSGGS	738	EAAAGLDFQH	201
59	GYTFASY	684	NPNSGG	705	ANSWDADY	202
60	GFTFSNS	666	SGSGVT	739	EHSSSWYTFDY	203
61	GYTFTAY	685	NPNSGG	705	DDDSSGYYLDY	204
62	GYTFTNY	663	NPSGGS	709	ASGDYMDLIDYMDY	205
63	GYTFTDY	656	NPDSGG	740	VGSSGYLAPTH	206
64	GYPFTDY	686	NPNSGN	707	VRGDGYNLGDY	207
65	GYTFSDY	687	NPNSGG	705	DVDTAMGAGDY	208
66	GYTFTDY	656	NPSGGS	709	VARWGYGDYPDY	209
67	GDTFTTH	688	SPSDGS	729	DRNGDYYYGMDV	210
68	GDTFTNY	689	NPISGG	741	EGLGSSWYVLDY	211
69	GYTFTSY	658	SADNGD	742	DGSHYGYYGMDV	212
70	GYTFTSY	658	SPIYGT	743	PGPEGYYYGMDV	213
71	GYTFTDN	690	NPNSGN	707	YHWDYGDYRFDY	214
72	GYTFTSY	658	NPNSGN	707	VEIDYGDSPPDY	215
73	GGTSSSY	691	NPSDGD	712	GAEWELRYAFDI	216
74	GYTFTTY	667	NPSGGT	744	ETYYGLYYYGMDV	217
75	GYTFTSY	658	NPKSGN	745	APSLRGYSYGPDY	218
76	GGTFTSY	692	NPSGGS	709	DRQERYYYYYMDV	219
77	GYTFTSY	658	NPSDGS	719	DRSYGDYYYGMDV	220
78	GGTFTSY	692	NPGGGN	746	EVFSENYYYYMDV	221
79	GYTFTSY	658	NPSDGS	719	EWDYTHYYYGMDV	222

【表２５－３】

80	GNTFTSH	693	DPEDGE	730	GDSSGYYQYYFDY	223
81	GYTFTSY	658	TPVFGI	747	GSWDSSSWYIPEY	224
82	GFTFSDY	694	NPRGGS	748	LVWGGAYYYYMDV	225
83	GYTFTSY	658	NPNNGD	704	PVFSGSYYWYFDP	226
84	GYTFTSY	658	NPSGGG	749	DQAVAGPYYYGMDV	227
85	GGTFSSY	653	NPGSGN	750	DRWLAGPYYYGMDV	228
86	GYMFTGH	695	IPIFGT	717	VMGPVDYYYYGMDV	229
87	GYIFSNY	696	NPSDGS	719	DLGPFGSYYYYMDV	230
88	GFTFSSY	668	NGDGDD	751	EGVVVPPYYYYMDV	231
89	GYTFTTY	667	DPNSGD	752	SSGWSRYYYYYMDV	232
90	GSTFTNY	697	NPSGGS	709	DNGMTTGYYYYMDV	233
91	GYTFTSY	658	NPSGGS	709	DRAMVTGYYYGMDV	234
92	GYTFTSY	658	NPSDGN	753	DRGYGDRGYYYGMDV	235
93	GGTLSSY	698	NTYNGN	754	SPKATADYYYYYMDV	236
94	GYTFTSY	658	NPSDGI	755	STVTPSYYYYYGMDV	237
95	GYTFTSH	699	NPRDGD	756	EPVAGTGYYYYYGMDV	238
96	GGTFNSY	700	NPNSGN	707	DNLAGFWSDYYYYGMDV	239
97	GRTFSGY	1064	SRGGLS	1065	DRSDLYEITAASNIDS	1063

【表２６－１】

表９。Ｃｈｏｔｈｉａナンバリングスキームを使用するＬＣＤＲ

CD8結合物質	L-CDR1		L-CDR2		L-CDR3	
	配列	配列番号	配列	配列番号	配列	配列番号
1	RASQSISSYLN	240	AASSLQS	294	QQSYSTPLT	333
2	QASQDISNYLN	241	AASSLQS	294	QQSYSNLVS	334
3	RASQSISSYLN	240	AASSLQS	294	QQSYSTPLT	333
4	RSSQSLLHSNGYNYLD	242	LGSNRAS	295	MQALQTPFT	335
5	RSSQSLLHSNGYNYLD	242	LGSNRAS	295	MQGLQTPHT	336
6	RASQSISRNLN	243	KASNLKG	296	QQTYSAPL	337
7	RSSQSLLHSNGYNYLD	242	LGSNRAS	295	MQTLQTPLT	338
8	RASQSVSASDLA	244	GASTRAT	297	QQYGDSPGS	339
9	QASQDIGNYLN	245	AASTLQR	298	QQANSFPPT	340
10	RASQSISTHLA	246	GASTRAT	297	QQYGNSRT	341
11	RASQTISNYLN	247	AASTLQS	299	QQSYSTPPT	342
12	RASQGIRNDLG	248	DASTLQS	300	QQSYSSPYT	343
13	RASQSISNYLN	249	AASSLQS	294	QQSYSTPYT	344
14	RSSQSLLHSNGYNYLD	242	LGSNRAS	295	MQGAHWPPT	345
15	RASQGISDSLA	250	GASSLRS	301	QQSYRTPYT	346
16	RASQSISNYLN	249	AASSLQS	294	QESFTTQWT	347
17	QASQDIHNYLN	251	DASNLET	302	QQANSFPPT	340
18	QASQDISNYLN	241	SASSLQS	303	QQRSNWPLYT	348
19	RASQSISDWLA	252	AASSLQT	304	QQAISFPIT	349
20	QASQDISNYLN	241	SASTLQS	305	QQSYSSPFT	350
21	RASQSISTWLA	253	AASTLQS	299	QQAISFPLT	351
22	RASQSISNYLN	249	AASTLQS	299	QQSYTFPIT	352
23	RSSQSLLHSNGYNYLD	242	DASHLET	306	QQYYSYPPT	353
24	QASQDISNYLN	241	AASTLHS	307	QQSYSAPLT	354
25	QASQDISNYLN	241	AASTLQS	299	QQSFSTFYT	355
26	QASQDISNYLN	241	AASTLQS	299	QQSYSIPFT	356
27	RASQSINRFLN	254	AASSLQN	308	QQSYSTPYT	344
28	RASQSISSYLN	240	AASSLQS	294	QQSYSTPLT	333

【表２６－２】

29	QASQDISNYLN	241	AASTLQS	299	QQSYSTPIT	357
30	RASQSVSTYLN	255	AASSLQS	294	QQSYTIPST	358
31	QASQDIAKYLN	256	AASSLQS	294	QQSYSAPPT	359
32	QASQGITNYLN	257	GASSLQS	309	QQSYSTPWT	360
33	RASQSISSYLN	240	AASSLQS	294	QQSYSTPLT	333
34	QASQDIHNYLN	251	AASTLQS	299	QQSYTTPLT	361
35	QASQDISNYLN	241	SAFSLQS	310	QQSYSAPIT	362
36	RASQSISSYLN	240	SASNLQS	311	QQRSNWPPVT	363
37	QANQDISNFLE	258	DASSLES	312	QQSYSIPIT	364
38	RASQGISNNLN	259	EASTLES	313	QQSYSTPLT	333
39	RSSQSLLHSNGYNYLD	242	GASTLET	314	MQGLQPPGT	365
40	RASQSISRSLV	260	AASTLQT	315	QQSYNHFRT	366
41	QASQDISNYLN	241	DASNLET	302	QRSDSTPLT	367
42	QASHDISKSLN	261	GASTLQS	316	QQLNSYPRT	368
43	RASQDIGAYLA	262	AASSLQS	294	QQSYSIPYT	369
44	RASQSISSYLA	263	AASSLQS	294	QQSYSTPYT	344
45	RASQGIRSYLA	264	GASNLET	317	QQSYSTPYT	344
46	RASQSISSYLN	240	AASSLQS	294	QQTYSTPYT	370
47	RASQNIGTWLA	265	AASTLQS	299	QQSYSTPQT	371
48	RASQTISYYLN	266	AASTLQS	299	QQSYRTPYT	346
49	RSSQSLLHSNGYNYLD	242	MGSNRAS	318	MQGTHWPT	372
50	RASQNINNYLN	267	GASSLQS	309	QQTFSLPYT	373
51	RASQTISTYLN	268	DASNLET	302	QQSYSTPYT	344
52	RASRGIGNDLA	269	DASTLET	319	QQGYNMPLT	374
52	RASQTIGNYVN	270	GASNLHT	320	QQTYSAPLT	375
54	RASQFIGSWLA	271	AASTLQS	299	QQSYSFPWT	376
55	RASQSISSWMA	272	DASNLET	302	QQTYSTPYI	377
56	RASQGISNNLN	259	DASNLET	302	QQSYSSPWT	378
57	KSSQSVLYSSNNKNYLA	273	WASTRES	321	QQYASAPRT	379
58	RASQSISSYLN	240	KTSSLES	322	QQSFTIPYT	380
59	RVSQGISSYLN	274	GASSLQS	309	QQSYSTPLT	333
60	RASQSISDWLA	252	DASNLET	302	QQSYSTPLT	333
61	RASQGISNYLA	275	SASNLQS	311	QQTYRTPPT	381
62	RASQSIRNYLT	276	SASNLQS	311	QQSYSTPLT	333
63	RASQNIRLYLN	277	AASTLQS	299	QQSLTTPFT	382
64	QASQDIRKFLN	278	AASSLQS	294	QQLNGYPGT	383
65	RASQSISSYLN	240	TASNLQS	323	QQSYSLPLT	384
66	QASQDISNYLS	279	DASNLQS	324	QQTYTTPRT	385
67	RASQNVRSWLA	280	AASSLQS	294	QQSYNTPYT	386
68	RASQGIGNDLG	281	AASSLQS	294	QQSYAPPPT	387
69	RASQSISNWLA	282	GASNLET	317	QQSYSTPPT	342
70	RSSQSLLHSNGYNYLD	242	LGSNRAS	295	MQGLQTPLT	388
71	RASQSISSYLN	240	LASSLQS	325	QQSDSIPVT	389
72	QASQDISNYLN	241	STSSLQS	326	QQSYSTPYN	390
73	RASESIGSWLA	283	AASSLQS	294	QQSYSTPYT	344
74	RASQSISNYLN	249	AASSLQR	327	QQSYSTPLT	333
75	RASQSVTSNYLA	284	GASTRAT	297	QHYGSSPA	391
76	RASQSISSYLN	240	AASSLQS	294	QQSYSTPLT	333
77	RASQGISSYLA	285	AASTLQS	299	QQSYSTPPT	342
78	RASQDIGNYLN	286	AASSLQS	294	QQAYTYPYT	392
79	QASQDISNYLN	241	GASSLQS	309	QQSYTTPNT	393
80	RASQGISNYLA	275	AASTLQS	299	QQSYSTPYT	344
81	RASQGISNGLS	287	DASNLET	302	QQSYSTPFT	394

【表２６－３】

82	RASQNIRNYLN	288	GASSLQS	309	QQSYSTPLT	333
83	QASLDINNYLN	289	KASSLES	328	QQSYSMPLT	395
84	QASQDISNYLN	241	AASSLQG	329	QQSYTTPWT	396
85	QASQDISNYLN	241	AASSLQS	294	QQSYSSPLT	397
86	QASQDISNYLN	241	KASSLES	328	QQSYSDPLT	398
87	QASQDISNYLN	241	GASTLQS	316	QQSYSAPIT	362
88	RASQSISNYLN	249	AASNLQS	330	QQSYTTPLT	361
89	RASQNIGNYLN	290	AASTLQS	299	QQSYSTPPWT	399
90	QASQDISNYLN	241	AASTLRS	331	QQSYQTPLT	400
91	QASQDISNYLN	241	AASTLQS	299	QQSYTTPPT	401
92	QASQDISNYLN	241	AASSLHS	332	QQSYSTPQT	371
93	RASQGIRNDLN	291	AASNLQS	330	QQANSFPIT	402
94	RASQGINTWLA	292	AASSLQS	294	QQSYSTPYT	344
95	QASQDISNYLN	241	AASTLQS	299	QQSYTVPPT	403
96	QASQDIRYFLN	757	AASTLQS	299	QQDDSFPLT	404

【表２７－１】

表１０。ＩＭＧＴナンバリングスキームを使用するＨＣＤＲ

CD8 結合物質	H-CDR1		H-CDR2		H-CDR3	
	配列	配列番号	配列	配列番号	配列	配列番号
1	GGTFSSYA	758	IDPSDGNT	817	AKERAAAGYYYYMDV	878
2	GGTFNTYA	759	IDPSSGGT	818	AKEHAAGTYYYYMDV	879
3	GGTFSSYA	758	IDPSGGNT	819	AKERAAAGYYYYMDV	878
4	GYTFTGYY	760	INPNNGDT	820	AKEGYYYYGMDV	880
5	GYTFTDYY	761	INPNSGGT	821	AKEGDYYYGMDA	881
6	GYTFTRYD	762	INPNDGST	822	ARERGGMPDY	882
7	GYTFTSYA	763	INPNSGGT	821	ARGHGIPKY	883
8	GYTFTSYY	764	MNPNSGNT	823	ARVRSGSPQH	884
9	GHTFSRHY	765	MNPNSGNT	823	ARGGPWIVDAFDI	885
10	GYTFTSYG	766	ISAHNGVT	824	ARGIAVAGTDY	886
11	GGTFSNTD	767	INPSGGST	825	AREATWGPYYYYMDV	887
12	GYTFTRSY	768	ISPYNGNT	826	VRNKDGLQH	888
13	GDTFTGYY	769	INPNSGDT	827	AKDAKRVGYYYYMDV	889
14	GYTFTRYY	770	INPNSGGT	821	ARLVGGSPDY	890
15	GYTFTNYD	771	INPNSGGT	821	ARGAMVDY	891
16	GGTFSNTD	767	INPSDGDT	828	ARGNYVGSYYYGMDV	892
17	GYTFTNYY	772	INPNSGDT	827	ARDSRGDWYFDL	893
18	GYGFTRYS	773	IDPSGGST	829	TRHGGRGLADY	894
19	GYTFTSRD	774	IDPKSGDT	830	ARLKELSSILDAFDI	895
20	GYTFTSYD	775	INPGAGSS	831	ARERFGTGYYYYMDV	896
21	GFTFSNSD	776	ISGDGGTT	832	ARVIGEMVDDAFDL	897
22	GYTFTGYY	760	INPNSGDT	827	ARERLFGTYYYYMDV	898
23	GYTFTTYD	777	IIPIFGTA	833	ARADGELTDY	899
24	GFTFSSYT	778	I-GTGGGI	834	ARHHLPAHYYYYMDV	900
25	GGTFSRYD	779	INPNSGDT	827	ARDVPAGRYYYYMDV	901
26	GNTFTSYY	780	INPSDGST	835	AKDRGVGRYYYYMDV	902
27	GGTFSRYA	781	INPSDGST	835	AKDSRYGRYYYYMDV	903
28	GGTFSNYA	782	INPNGGSP	836	AKEIVVGPYYYYMDV	904
29	GGTFTRYA	783	INPNSGDT	827	ARGMVRGPYYYYMDV	905
30	GGTFSSYA	758	INPSGGST	825	AREGVTGPYYYYMDV	906
31	GGTFSRFD	784	INPSDGST	835	ARDAAAGTRYYYYYGMDV	907

【表２７－２】

32	GGTFSSHA	785	INPSGGST	825	ARELYSSTYYYYMDV	908
33	GGTFSSYA	758	INPNTGGT	837	ARALYSGPYYYYMDV	909
34	GFTFSNSD	776	ISGSGGST	838	AKEHAAGTYYYYMDV	879
35	GGTFGSYG	786	ISGYNGDT	839	ARDSLVGRYYYYMDV	910
36	GYIFTDYD	787	ISADNGNT	840	ARRSELDY	911
37	GYTFTSYH	788	ISPNSGAT	841	ARGDDNDY	912
38	GYTFTSYD	775	INPNSGNT	842	ARGEEVDY	913
39	GYTFTSYP	789	INPSGGST	825	ARGRRVPDY	914
40	GYTFTDYY	761	INPKSGAT	843	ARGKVTTDY	915
41	GFTFSSFE	790	ISESGDSS	844	ASGRELIEY	916
42	GFTFDDYA	791	I-GTGGGT	845	ARVYDFPDV	917
43	GYTFTDSY	792	MNPSNGDT	846	ARSTYSHIDY	918
44	GYTFTNYY	772	ISPSDGST	847	AREDSSGFDY	919
45	GYTFMNYY	793	INPSGGST	825	ARDQGGGFDY	920
46	GYTFTSYY	764	FDPEDGET	848	ARDQGWGMDV	921
47	GYTFTSYY	764	INPKSGRT	849	ARLTEGIPDY	922
48	GYTLNDYY	794	INPGGGST	850	ARDRYGPFDY	923
49	GYTFTSYD	775	MNPKTGDT	851	TRLVAGGAPDY	924
50	GYTFTGYY	760	IDPSDGYT	852	ARDGFTGDIAY	925
51	GYTFTGYY	760	INPNSGGT	821	ARVDDSSSPDY	926
52	GYTFTGYY	760	IMPISGTT	853	TTGPDGTEVDY	927
52	GYTFTNHY	795	MNPNSGNT	823	ASSESGSDLDY	928
54	GYTFTNYY	772	MSPTSGDT	854	AREVEIEGYMDV	929
55	GYTFTSYY	764	INPNSGDT	827	AKDLDDDWYMDV	930
56	GYTFTSYY	764	IDPSGDIT	855	TTDSTTWDAFDI	931
57	GYTFTDYY	761	INPNSGGT	821	ARVLVGSGSPDY	932
58	GYTFTENE	796	IETSGGST	856	AREAAAGLDFQH	933
59	GYTFASYD	797	INPNSGGT	821	ARANSWDAMVIDY	934
60	GFTFSNSD	776	ISGSGVTT	857	AREHSSSWYTFDY	935
61	GYTFTAYY	798	INPNSGGT	821	ARDDDSSGYYLDY	936
62	GYTFTNYY	772	INPSGGST	825	ARASGDYMDLIDY	937
63	GYTFTDYH	799	INPDSGGT	858	ALVGSSGYLAPTH	938
64	GYPFTDYY	800	MNPNSGNT	823	ARVRGDGYNLGDY	939
65	GYTFSDYY	801	INPNSGGT	821	ARDVDTAMGAGDY	940
66	GYTFTDYY	761	INPSGGSA	859	ARVARWGYGDYPDY	941
67	GDTFTTHD	802	ISPSDGST	847	ARDRNGDYYYGMDV	942
68	GDTFTNYY	803	INPISGGT	860	AREGLGSSWYVLDY	943
69	GYTFTSYD	775	ISADNGDT	861	ARDGSHYGYYGMDV	944
70	GYTFTSYD	775	ISPIYGTP	862	ASPGPEGYYYGMDV	945
71	GYTFTDNY	804	MNPNSGNT	823	ASYHWDYGDYRFDY	946
72	GYTFTSYY	764	MNPNSGNT	823	ARVEIDYGDSPPDY	947
73	GGTSSSYA	805	INPSDGDT	828	ARGAEWELRYAFDI	948
74	GYTFTTYD	777	INPSGGTT	863	ARETYYGLYYYGMDV	949
75	GYTFTSYD	775	MNPKSGNT	864	ARAPSLRGYSYGPDY	950
76	GGTFTSYD	806	INPSGGST	825	AKDRQERYYYYYMDV	951
77	GYTFTSYD	775	INPSDGST	835	AKDRSYGDYYYGMDV	952
78	GGTFTSYD	806	INPGGGNA	865	AREVFSENYYYYMDV	953
79	GYTFTSYY	764	INPSDGST	835	AREWDYTHYYYGMDV	954
80	GNTFTSHW	807	FDPEDGET	848	ARGDSSGYYQYYFDY	955
81	GYTFTSYD	775	ITPVFGIA	866	ARGSWDSSSWYIPEY	956
82	GFTFSDYD	808	INPRGGST	867	ASLVWGGAYYYYMDV	957
83	GYTFTSYG	766	MNPNNGDT	868	TTPVFSGSYYWYFDP	958
84	GYTFTSYD	775	INPSGGGT	869	TTDQAVAGPYYYGMDV	959

【表２７－３】

85	GGTFSSYA	758	INPGSGNT	870	ARDRWLAGPYYYGMDV	960
86	GYMFTGHD	809	IIPIFGTP	871	ARVMGPVDYYYYGMDV	961
87	GYIFSNYD	810	INPSDGST	835	ARDLGPFGSYYYYMDV	962
88	GFTFSSYA	811	INGDGDDT	872	AREGVVVPPYYYYMDV	963
89	GYTFTTYY	812	IDPNSGDT	873	ARSSGWSRYYYYYMDV	964
90	GSTFTNYQ	813	INPSGGST	825	ARDNGMTTGYYYYMDV	965
91	GYTFTSYD	775	INPSGGST	825	ARDRAMVTGYYYGMDV	966
92	GYTFTSYD	775	VNPSDGNT	874	ARDRGYGDRGYYYGMDV	967
93	GGTLSSYD	814	INTYNGNT	875	ATSPKATADYYYYYMDV	968
94	GYTFTSYD	775	INPSDGIT	876	TTSTVTPSYYYYYGMDV	969
95	GYTFTSHA	815	INPRDGDT	877	AREPVAGTGYYYYYGMDV	970
96	GGTFNSYG	816	MNPNSGNT	823	ARDNLAGFWSDYYYYGMDV	971
97	GRTFSGYV	1066	ISRGGLST	1067	AADRSDLYEITAASNIDS	1068

【表２８－１】

表１１。ＩＭＧＴナンバリングスキームを使用するＬＣＤＲ

CD8 結合物質	L-CDR1		L-CDR2		L-CDR3	
	配列	配列番号	配列	配列番号	配列	配列番号
1	QSISSY	972	AAS	1021	QQSYSTPLT	333
2	QDISNY	973	AAS	1021	QQSYSNLVS	334
3	QSISSY	972	AAS	1021	QQSYSTPLT	333
4	QSLLHSNGYNY	974	LGS	1022	MQALQTPFT	335
5	QSLLHSNGYNY	974	LGS	1022	MQGLQTPHT	336
6	QSISRN	975	KAS	1023	QQTYSAPL	337
7	QSLLHSNGYNY	974	LGS	1022	MQTLQTPLT	338
8	QSVSASD	976	GAS	1024	QQYGDSPGS	339
9	QDIGNY	977	AAS	1021	QQANSFPPT	340
10	QSISTH	978	GAS	1024	QQYGNSRT	341
11	QTISNY	979	AAS	1021	QQSYSTPPT	342
12	QGIRND	980	DAS	1025	QQSYSSPYT	343
13	QSISNY	981	AAS	1021	QQSYSTPYT	344
14	QSLLHSNGYNY	974	LGS	1022	MQGAHWPPT	345
15	QGISDS	982	GAS	1024	QQSYRTPYT	346
16	QSISNY	981	AAS	1021	QESFTTQWT	347
17	QDIHNY	983	DAS	1025	QQANSFPPT	340
18	QDISNY	973	SAS	1026	QQRSNWPLYT	348
19	QSISDW	984	AAS	1021	QQAISFPIT	349
20	QDISNY	973	SAS	1026	QQSYSSPFT	350
21	QSISTW	985	AAS	1021	QQAISFPLT	351
22	QSISNY	981	AAS	1021	QQSYTFPIT	352
23	QSLLHSNGYNY	974	DAS	1025	QQYYSYPPT	353
24	QDISNY	973	AAS	1021	QQSYSAPLT	354
25	QDISNY	973	AAS	1021	QQSFSTFYT	355
26	QDISNY	973	AAS	1021	QQSYSIPFT	356
27	QSINRF	986	AAS	1021	QQSYSTPYT	344
28	QSISSY	972	AAS	1021	QQSYSTPLT	333
29	QDISNY	973	AAS	1021	QQSYSTPIT	357
30	QSVSTY	987	AAS	1021	QQSYTIPST	358
31	QDIAKY	988	AAS	1021	QQSYSAPPT	359
32	QGITNY	989	GAS	1024	QQSYSTPWT	360
33	QSISSY	972	AAS	1021	QQSYSTPLT	333

【表２８－２】

34	QDIHNY	983	AAS	1021	QQSYTTPLT	361
35	QDISNY	973	SAF	1027	QQSYSAPIT	362
36	QSISSY	972	SAS	1026	QQRSNWPPVT	363
37	QDISNF	990	DAS	1025	QQSYSIPIT	364
38	QGISNN	991	EAS	1028	QQSYSTPLT	333
39	QSLLHSNGYNY	974	GAS	1024	MQGLQPPGT	365
40	QSISRS	992	AAS	1021	QQSYNHFRT	366
41	QDISNY	973	DAS	1025	QRSDSTPLT	367
42	HDISKS	993	GAS	1024	QQLNSYPRT	368
43	QDIGAY	994	AAS	1021	QQSYSIPYT	369
44	QSISSY	972	AAS	1021	QQSYSTPYT	344
45	QGIRSY	995	GAS	1024	QQSYSTPYT	344
46	QSISSY	972	AAS	1021	QQTYSTPYT	370
47	QNIGTW	996	AAS	1021	QQSYSTPQT	371
48	QTISYY	997	AAS	1021	QQSYRTPYT	346
49	QSLLHSNGYNY	974	MGS	1029	MQGTHWPT	372
50	QNINNY	998	GAS	1024	QQTFSLPYT	373
51	QTISTY	999	DAS	1025	QQSYSTPYT	344
52	RGIGND	1000	DAS	1025	QQGYNMPLT	374
52	QTIGNY	1001	GAS	1024	QQTYSAPLT	375
54	QFIGSW	1002	AAS	1021	QQSYSFPWT	376
55	QSISSW	1003	DAS	1025	QQTYSTPYI	377
56	QGISNN	991	DAS	1025	QQSYSSPWT	378
57	QSVLYSSNNKNY	1004	WAS	1030	QQYASAPRT	379
58	QSISSY	972	KTS	1031	QQSFTIPYT	380
59	QGISSY	1005	GAS	1024	QQSYSTPLT	333
60	QSISDW	984	DAS	1025	QQSYSTPLT	333
61	QGISNY	1006	SAS	1026	QQTYRTPPT	381
62	QSIRNY	1007	SAS	1026	QQSYSTPLT	333
63	QNIRLY	1008	AAS	1021	QQSLTTPFT	382
64	QDIRKF	1009	AAS	1021	QQLNGYPGT	383
65	QSISSY	972	TAS	1032	QQSYSLPLT	384
66	QDISNY	973	DAS	1025	QQTYTTPRT	385
67	QNVRSW	1010	AAS	1021	QQSYNTPYT	386
68	QGIGND	1011	AAS	1021	QQSYAPPPT	387
69	QSISNW	1012	GAS	1024	QQSYSTPPT	342
70	QSLLHSNGYNY	974	LGS	1022	MQGLQTPLT	388
71	QSISSY	972	LAS	1033	QQSDSIPVT	389
72	QDISNY	973	STS	1034	QQSYSTPYN	390
73	ESIGSW	1013	AAS	1021	QQSYSTPYT	344
74	QSISNY	981	AAS	1021	QQSYSTPLT	333
75	QSVTSNY	1014	GAS	1024	QHYGSSPA	391
76	QSISSY	972	AAS	1021	QQSYSTPLT	333
77	QGISSY	1005	AAS	1021	QQSYSTPPT	342
78	QDIGNY	977	AAS	1021	QQAYTYPYT	392
79	QDISNY	973	GAS	1024	QQSYTTPNT	393
80	QGISNY	1006	AAS	1021	QQSYSTPYT	344
81	QGISNG	1015	DAS	1025	QQSYSTPFT	394
82	QNIRNY	1016	GAS	1024	QQSYSTPLT	333
83	LDINNY	1017	KAS	1023	QQSYSMPLT	395
84	QDISNY	973	AAS	1021	QQSYTTPWT	396
85	QDISNY	973	AAS	1021	QQSYSSPLT	397
86	QDISNY	973	KAS	1023	QQSYSDPLT	398

【表２８－３】

87	QDISNY	973	GAS	1024	QQSYSAPIT	362
88	QSISNY	981	AAS	1021	QQSYTTPLT	361
89	QNIGNY	1018	AAS	1021	QQSYSTPPWT	399
90	QDISNY	973	AAS	1021	QQSYQTPLT	400
91	QDISNY	973	AAS	1021	QQSYTTPPT	401
92	QDISNY	973	AAS	1021	QQSYSTPQT	371
93	QGIRND	980	AAS	1021	QQANSFPIT	402
94	QGINTW	1019	AAS	1021	QQSYSTPYT	344
95	QDISNY	973	AAS	1021	QQSYTVPPT	403
96	QDIRYF	1020	AAS	1021	QQDDSFPLT	404

【表２９－１】

表１２

CD8 結合物質 バリアント	完全な結合物質配列	配列番号
98	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGIIDPSDGNTNYAQNF QGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKERAAAGYYYYMDVWGQGTTVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKVEIKR	1035
99	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKVEIKRGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGIIDPSDGNTNYAQNFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKERAAAGYYYYMDVWGQGTTVTVSS	1036
100	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQCLEWMGIIDPSDGNTNYAQNF QGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKERAAAGYYYYMDVWGQGTTVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGCGTKVEIKR	1037
101	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGCGTKVEIKRGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQCLEWMGIIDPSDGNTNYAQNFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKERAAAGYYYYMDVWGQGTTVTVSS	1038
102	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQCLEWMGIIDPSDGNTNYAQNF QGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKERAAAGYYYYMDVWGQGTTVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGCGTKVEIKR	1037
103	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGCGTKVEIKRGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQCLEWMGIIDPSDGNTNYAQNFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKERAAAGYYYYMDVWGQGTTVTVSS	1038
104	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGLQTPHTFGQGTKVEIKRGGGGSGGGGSGGGGSQVQL VQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYIQWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTSYAQKFQGR VTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKEGDYYYGMDAWGQGTMVTVSS	1039
105	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYIQWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTSYAQK FQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKEGDYYYGMDAWGQGTMVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSDIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNR ASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGLQTPHTFGQGTKVEIKR	1040
106	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGLQTPHTFGQGTKVEIKRGGGGSGGGGSGGGGSQVQL VQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYIQWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTSYAQKFQGR VTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKEGDYYYGMDAWGQGTMVTVSS	1039

【表２９－２】

107	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYIQWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGGTSYAQK FQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKEGDYYYGMDAWGQGTMVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSDIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNR ASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGLQTPHTFGCGTKVEIKR	1041
108	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGLQTPHTFGCGTKVEIKRGGGGSGGGGSGGGGSQVQL VQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYIQWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGGTSYAQKFQGR VTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKEGDYYYGMDAWGQGTMVTVSS	1042
109	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYIQWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGGTSYAQK FQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKEGDYYYGMDAWGQGTMVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSDIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNR ASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGLQTPHTFGCGTKVEIKR	1041
110	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGLQTPHTFGCGTKVEIKRGGGGSGGGGSGGGGSQVQL VQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYIQWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGGTSYAQKFQGR VTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAKEGDYYYGMDAWGQGTMVTVSS	1042
111	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQCLEWMGGFDPEDGETIYAQK FQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQGWGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTYSTPYTFGCGTKLEIKR	1043
112	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQCLEWMGGFDPEDGETIYAQK FQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQGWGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTYSTPYTFGCGTKLEIKR	1043
113	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGGFDPEDGETIYAQK FQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQGWGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTYSTPYTFGQGTKLEIKR	1044
114	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTYSTPYTFGCGTKLEIKRGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQCLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTRDT STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQGWGMDVWGQGTTVTVSS	1045
115	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTYSTPYTFGCGTKLEIKRGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQCLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTRDT STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQGWGMDVWGQGTTVTVSS	1045
116	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTYSTPYTFGQGTKLEIKRGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTRDT STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDQGWGMDVWGQGTTVTVSS	1046
117	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTIGNYVNWYQQKPGKAPKLLIYGASNLHTGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTYSAPLTFGGGTKVEIKRGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAE VKKPGASVKVSCKASGYTFTNHYMHWVRQAPGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTM TRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASSESGSDLDYWGQGTLVTVSS	1047
118	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHYMHWVRQAPGQGLEWMGWMNPNSGNTGY AQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASSESGSDLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTIGNYVNWYQQKPGKAPKLLIYGASNLHTG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTYSAPLTFGGGTKVEIKR	1048
119	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTIGNYVNWYQQKPGKAPKLLIYGASNLHTGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTYSAPLTFGGGTKVEIKRGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAE VKKPGASVKVSCKASGYTFTNHYMHWVRQAPGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTM TRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASSESGSDLDYWGQGTLVTVSS	1047
120	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHYMHWVRQAPGQCLEWMGWMNPNSGNTGY AQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASSESGSDLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGG	1049

【表２９－３】

	GGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTIGNYVNWYQQKPGKAPKLLIYGASNLHTG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTYSAPLTFGCGTKVEIKR	
121	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTIGNYVNWYQQKPGKAPKLLIYGASNLHTGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTYSAPLTFGCGTKVEIKRGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAE VKKPGASVKVSCKASGYTFTNHYMHWVRQAPGQCLEWMGWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTM TRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASSESGSDLDYWGQGTLVTVSS	1050
122	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHYMHWVRQAPGQCLEWMGWMNPNSGNTGY AQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASSESGSDLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTIGNYVNWYQQKPGKAPKLLIYGASNLHTG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTYSAPLTFGCGTKVEIKR	1049
123	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTIGNYVNWYQQKPGKAPKLLIYGASNLHTGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTYSAPLTFGCGTKVEIKRGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAE VKKPGASVKVSCKASGYTFTNHYMHWVRQAPGQCLEWMGWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTM TRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASSESGSDLDYWGQGTLVTVSS	1050
124	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPNSGNTGYAQ KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASSESGSDLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTIGNYVNWYQQKPGKAPKLLIYGASNLHTGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTYSAPLTFGGGTKVEIKR	1051
125	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTIGNYVNWYQQKPGKAPKLLIYGASNLHTGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTYSAPLTFGGGTKVEIKRGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAE VKKPGASVKVSCKASGYTFTNHYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPNSGNTGYAQKFQGRVTMTR DTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASSESGSDLDYWGQGTLVTVSS	1052
126	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPNSGNTGYAQ KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASSESGSDLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTIGNYVNWYQQKPGKAPKLLIYGASNLHTGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTYSAPLTFGGGTKVEIKR	1051
127	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTIGNYVNWYQQKPGKAPKLLIYGASNLHTGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTYSAPLTFGGGTKVEIKRGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAE VKKPGASVKVSCKASGYTFTNHYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPNSGNTGYAQKFQGRVTMTR DTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASSESGSDLDYWGQGTLVTVSS	1052
128	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSGYVMGWFRQAPGKQRKFVAAISRGGLSTSYADSVK GRFTISRDNAKNTVFLQMNTLKPEDTAVYYCAADRSDLYEITAASNIDSWGQGTLVTVSS	1060

【表３０－１】

表１３

CD8 融合タンパク質	完全な融合タンパク質配列	配列番号
NivG.002_1	MKKINEGLLDSKILSAFNTVIALLGSIVIIVMNIMIIQNYTRSTDNQAVIKDALQGIQQQIKGLADKIG TEIGPKVSLIDTSSTITIPANIGLLGSKISQSTASINENVNEKCKFTLPPLKIHECNISCPNPLPFREYRPQ TEGVSNLVGLPNNICLQKTSNQILKPKLISYTLPVVGQSGTCITDPLLAMDEGYFAYSHLERIGSCSR GVSKQRIIGVGEVLDRGDEVPSLFMTNVVWTPPNPNTVYHCSAVYNNEFYYVLCAVSTVGDPILNS TYWSGSLMMTRLAVKPKSNGGGYNQHQLALRSIEKGRYDKVMPYGPSGIKQGDTLYFPAVGFLV RTEFKYNDSNCPITKCQYSKPENCRLSMGIRPNSHYILRSGLLKYNLSDGENPKVVFIEISDQRLSIGS PSKIYDSLGQPVFYQASFSWDTMIKFGDVLTVNPLVVNWRNNTVISRPGQSQCPRFNTCPAICAE GVYNDAFLIDRINWISAGVFLDSNATAANPVFTVFKDNEILYRAQLASEDTNAQKTITNCFLLKNKI WCISLVEIYDTGDNVIRPKLFAVKIPEQCTGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGIIDPSDGNTNYAQNFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYCAKERAAAGYYYYMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPS SLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKVEIKR	1053
NivG.002_5	MKKINEGLLDSKILSAFNTVIALLGSIVIIVMNIMIIQNYTRSTDNQAVIKDALQGIQQQIKGLADKIG TEIGPKVSLIDTSSTITIPANIGLLGSKISQSTASINENVNEKCKFTLPPLKIHECNISCPNPLPFREYRPQ	1054

【表３０－２】

	TEGVSNLVGLPNNICLQKTSNQILKPKLISYTLPVVGQSGTCITDPLLAMDEGYFAYSHLERIGSCSR GVSKQRIIGVGEVLDRGDEVPSLFMTNVWTPPNPNTVYHCSAVYNNEFYYVLCAVSTVGDPILNS TYWSGSLMMTRLAVKPKSNGGGYNQHQLALRSIEKGRYDKVMPYGPSGIKQGDTLYFPAVGFLV RTEFKYNDSNCPITKCQYSKPENCRLSMGIRPNSHYILRSGLLKYNLSDGENPKVVFIEISDQRLSIGS PSKIYDSLGQPVFYQASFSWDTMIKFGDVLTVNPLVVNWRNNTVISRPGQSQCPRFNTCPAICAE GVYNDAFLIDRINWISAGVFLDSNATAANPVFTVFKDNEILYRAQLASEDTNAQKTITNCFLLKNKI WCISLVEIYDTGDNVIRPKLFAVKIPEQCTGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTDYYIQWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYME LSSLRSEDTAVYYCAKEGDYYYGMDAWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPLSL PVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRVEAEDVGVYYCMQGLQTPHTFGQGTKVEIKR	
NivG.002 _46	MKKINEGLLDSKILSAFNTVIALLGSIVIIVMNIMIIQNYTRSTDNQAVIKDALQGIQQQIKGLADKIG TEIGPKVSLIDTSSTITIPANIGLLGSKISQSTASINENVNEKCKFTLPPLKIHECNISCPNPLPFREYRPQ TEGVSNLVGLPNNICLQKTSNQILKPKLISYTLPVVGQSGTCITDPLLAMDEGYFAYSHLERIGSCSR GVSKQRIIGVGEVLDRGDEVPSLFMTNVWTPPNPNTVYHCSAVYNNEFYYVLCAVSTVGDPILNS TYWSGSLMMTRLAVKPKSNGGGYNQHQLALRSIEKGRYDKVMPYGPSGIKQGDTLYFPAVGFLV RTEFKYNDSNCPITKCQYSKPENCRLSMGIRPNSHYILRSGLLKYNLSDGENPKVVFIEISDQRLSIGS PSKIYDSLGQPVFYQASFSWDTMIKFGDVLTVNPLVVNWRNNTVISRPGQSQCPRFNTCPAICAE GVYNDAFLIDRINWISAGVFLDSNATAANPVFTVFKDNEILYRAQLASEDTNAQKTITNCFLLKNKI WCISLVEIYDTGDNVIRPKLFAVKIPEQCTGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYME LSSLRSEDTAVYYCARDQGWGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQTYSTPYTFGQGTKLEIKR	1055
NivG.002 _52	MKKINEGLLDSKILSAFNTVIALLGSIVIIVMNIMIIQNYTRSTDNQAVIKDALQGIQQQIKGLADKIG TEIGPKVSLIDTSSTITIPANIGLLGSKISQSTASINENVNEKCKFTLPPLKIHECNISCPNPLPFREYRPQ TEGVSNLVGLPNNICLQKTSNQILKPKLISYTLPVVGQSGTCITDPLLAMDEGYFAYSHLERIGSCSR GVSKQRIIGVGEVLDRGDEVPSLFMTNVWTPPNPNTVYHCSAVYNNEFYYVLCAVSTVGDPILNS TYWSGSLMMTRLAVKPKSNGGGYNQHQLALRSIEKGRYDKVMPYGPSGIKQGDTLYFPAVGFLV RTEFKYNDSNCPITKCQYSKPENCRLSMGIRPNSHYILRSGLLKYNLSDGENPKVVFIEISDQRLSIGS PSKIYDSLGQPVFYQASFSWDTMIKFGDVLTVNPLVVNWRNNTVISRPGQSQCPRFNTCPAICAE GVYNDAFLIDRINWISAGVFLDSNATAANPVFTVFKDNEILYRAQLASEDTNAQKTITNCFLLKNKI WCISLVEIYDTGDNVIRPKLFAVKIPEQCTGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTNHYMHWVRQAPGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCASSESGSDLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSL SASVGDRVTITCRASQTIGNYVNWYQQKPGKAPKLLIYGASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQTYSAPLTFGGGTKVEIKR	1056
NIvG.002 _97	MKKINEGLLDSKILSAFNTVIALLGSIVIIVMNIMIIQNYTRSTDNQAVIKDALQGIQQQIKGLADKIG TEIGPKVSLIDTSSTITIPANIGLLGSKISQSTASINENVNEKCKFTLPPLKIHECNISCPNPLPFREYRPQ TEGVSNLVGLPNNICLQKTSNQILKPKLISYTLPVVGQSGTCITDPLLAMDEGYFAYSHLERIGSCSR GVSKQRIIGVGEVLDRGDEVPSLFMTNVWTPPNPNTVYHCSAVYNNEFYYVLCAVSTVGDPILNS TYWSGSLMMTRLAVKPKSNGGGYNQHQLALRSIEKGRYDKVMPYGPSGIKQGDTLYFPAVGFLV RTEFKYNDSNCPITKCQYSKPENCRLSMGIRPNSHYILRSGLLKYNLSDGENPKVVFIEISDQRLSIGS PSKIYDSLGQPVFYQASFSWDTMIKFGDVLTVNPLVVNWRNNTVISRPGQSQCPRFNTCPAICAE GVYNDAFLIDRINWISAGVFLDSNATAANPVFTVFKDNEILYRAQLASEDTNAQKTITNCFLLKNKI WCISLVEIYDTGDNVIRPKLFAVKIPEQCTGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGLVQAGGSLRL SCAASGRTFSGYVMGWFRQAPGKQRKFVAAISRGGLSTSYADSVKGRFTISRDNAKNTVFLQMN TLKPEDTAVYYCAADRSDLYEITAASNIDSWGQGTLVTVSS	1069
NivG.002 _1_2	KKINEGLLDSKILSAFNTVIALLGSIVIIVMNIMIIQNYTRSTDNQAVIKDALQGIQQQIKGLADKIGTE IGPKVSLIDTSSTITIPANIGLLGSKISQSTASINENVNEKCKFTLPPLKIHECNISCPNPLPFREYRPQTE GVSNLVGLPNNICLQKTSNQILKPKLISYTLPVVGQSGTCITDPLLAMDEGYFAYSHLERIGSCSRGV SKQRIIGVGEVLDRGDEVPSLFMTNVWTPPNPNTVYHCSAVYNNEFYYVLCAVSTVGDPILNSTY WSGSLMMTRLAVKPKSNGGGYNQHQLALRSIEKGRYDKVMPYGPSGIKQGDTLYFPAVGFLVRT EFKYNDSNCPITKCQYSKPENCRLSMGIRPNSHYILRSGLLKYNLSDGENPKVVFIEISDQRLSIGSPS KIYDSLGQPVFYQASFSWDTMIKFGDVLTVNPLVVNWRNNTVISRPGQSQCPRFNTCPAICAEGV	1070

【０４６１】

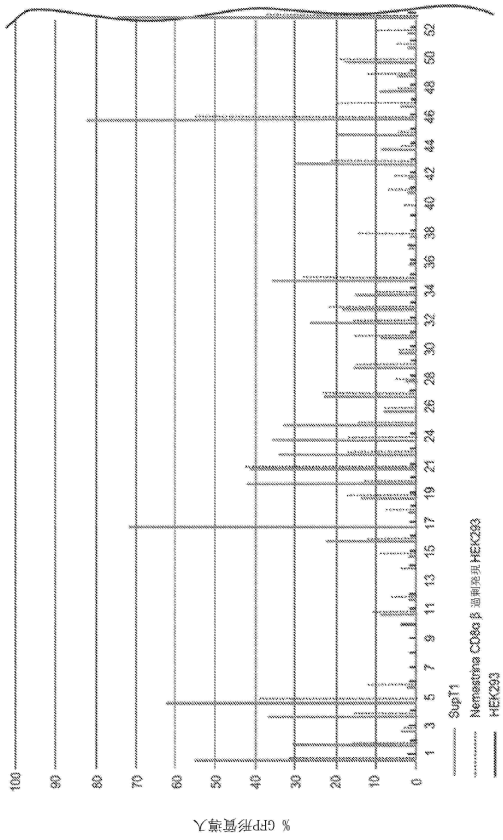
【表３０－３】

	YNDAFLIDRINWISAGVFLDSNATAANPVFTVFKDNEILYRAQLASEDTNAQKTITNCFLLKNKIWC ISLVEIYDTGDNVIRPKLFAVKIPEQCTGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGIIDPSDGNTNYAQNFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSL RSEDTAVYYCAKERAAAGYYYYMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKVEIKR	
NivG.002 _5_2	KKINEGLLDSKILSAFNTVIALLGSIVIIVMNIMIIQNYTRSTDNQAVIKDALQGIQQQIKGLADKIGTE IGPKVSLIDTSSTITIPANIGLLGSKISQSTASINENVNEKCKFTLPPLKIHECNISCPNPLPFREYRPQTE GVSNLVGLPNNICLQKTSNQILKPKLISYTLPVVGQSGTCITDPLLAMDEGYFAYSHLERIGSCSRGV SKQRIIGVGEVLDRGDEVPSLFMTNVWTPPNPNTVYHCSAVYNNEFYYVLCAVSTVGDPILNSTY WSGSLMMTRLAVKPKSNGGGYNQHQLALRSIEKGRYDKVMPYGPSGIKQGDTLYFPAVGFLVRT EFKYNDSNCPITKCQYSKPENCRLSMGIRPNSHYILRSGLLKYNLSDGENPKVVFIEISDQRLSIGSPS KIYDSLGQPVFYQASFSWDTMIKFGDVLTVNPLVVNWRNNTVISRPGQSQCPRFNTCPAICAEGV YNDAFLIDRINWISAGVFLDSNATAANPVFTVFKDNEILYRAQLASEDTNAQKTITNCFLLKNKIWC ISLVEIYDTGDNVIRPKLFAVKIPEQCTGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTDYYIQWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELS SLRSEDTAVYYCAKEGDYYYGMDAWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLK ISRVEAEDVGVYYCMQGLQTPHTFGQGTKVEIKR	1071
NivG.002 _46_2	KKINEGLLDSKILSAFNTVIALLGSIVIIVMNIMIIQNYTRSTDNQAVIKDALQGIQQQIKGLADKIGTE IGPKVSLIDTSSTITIPANIGLLGSKISQSTASINENVNEKCKFTLPPLKIHECNISCPNPLPFREYRPQTE GVSNLVGLPNNICLQKTSNQILKPKLISYTLPVVGQSGTCITDPLLAMDEGYFAYSHLERIGSCSRGV SKQRIIGVGEVLDRGDEVPSLFMTNVWTPPNPNTVYHCSAVYNNEFYYVLCAVSTVGDPILNSTY WSGSLMMTRLAVKPKSNGGGYNQHQLALRSIEKGRYDKVMPYGPSGIKQGDTLYFPAVGFLVRT EFKYNDSNCPITKCQYSKPENCRLSMGIRPNSHYILRSGLLKYNLSDGENPKVVFIEISDQRLSIGSPS KIYDSLGQPVFYQASFSWDTMIKFGDVLTVNPLVVNWRNNTVISRPGQSQCPRFNTCPAICAEGV YNDAFLIDRINWISAGVFLDSNATAANPVFTVFKDNEILYRAQLASEDTNAQKTITNCFLLKNKIWC ISLVEIYDTGDNVIRPKLFAVKIPEQCTGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELS SLRSEDTAVYYCARDQGWGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQTYSTPYTFGQGTKLEIKR	1072
NivG.002 _52_2	KKINEGLLDSKILSAFNTVIALLGSIVIIVMNIMIIQNYTRSTDNQAVIKDALQGIQQQIKGLADKIGTE IGPKVSLIDTSSTITIPANIGLLGSKISQSTASINENVNEKCKFTLPPLKIHECNISCPNPLPFREYRPQTE GVSNLVGLPNNICLQKTSNQILKPKLISYTLPVVGQSGTCITDPLLAMDEGYFAYSHLERIGSCSRGV SKQRIIGVGEVLDRGDEVPSLFMTNVWTPPNPNTVYHCSAVYNNEFYYVLCAVSTVGDPILNSTY WSGSLMMTRLAVKPKSNGGGYNQHQLALRSIEKGRYDKVMPYGPSGIKQGDTLYFPAVGFLVRT EFKYNDSNCPITKCQYSKPENCRLSMGIRPNSHYILRSGLLKYNLSDGENPKVVFIEISDQRLSIGSPS KIYDSLGQPVFYQASFSWDTMIKFGDVLTVNPLVVNWRNNTVISRPGQSQCPRFNTCPAICAEGV YNDAFLIDRINWISAGVFLDSNATAANPVFTVFKDNEILYRAQLASEDTNAQKTITNCFLLKNKIWC ISLVEIYDTGDNVIRPKLFAVKIPEQCTGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTNHYMHWVRQAPGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYM ELSSLRSEDTAVYYCASSESGSDLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCRASQTIGNYVNWYQQKPGKAPKLLIYGASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQTYSAPLTFGGGTKVEIKR	1073
NIvG.002 _97_2	KKINEGLLDSKILSAFNTVIALLGSIVIIVMNIMIIQNYTRSTDNQAVIKDALQGIQQQIKGLADKIGTE IGPKVSLIDTSSTITIPANIGLLGSKISQSTASINENVNEKCKFTLPPLKIHECNISCPNPLPFREYRPQTE GVSNLVGLPNNICLQKTSNQILKPKLISYTLPVVGQSGTCITDPLLAMDEGYFAYSHLERIGSCSRGV SKQRIIGVGEVLDRGDEVPSLFMTNVWTPPNPNTVYHCSAVYNNEFYYVLCAVSTVGDPILNSTY WSGSLMMTRLAVKPKSNGGGYNQHQLALRSIEKGRYDKVMPYGPSGIKQGDTLYFPAVGFLVRT EFKYNDSNCPITKCQYSKPENCRLSMGIRPNSHYILRSGLLKYNLSDGENPKVVFIEISDQRLSIGSPS KIYDSLGQPVFYQASFSWDTMIKFGDVLTVNPLVVNWRNNTVISRPGQSQCPRFNTCPAICAEGV YNDAFLIDRINWISAGVFLDSNATAANPVFTVFKDNEILYRAQLASEDTNAQKTITNCFLLKNKIWC ISLVEIYDTGDNVIRPKLFAVKIPEQCTGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGLVQAGGSLRLSC AASGRTFSGYVMGWFRQAPGKQRKFVAAISRGGLSTSYADSVKGRFTISRDNAKNTVFLQMNTL KPEDTAVYYCAADRSDLYEITAASNIDSWGQGTLVTVSS	1074

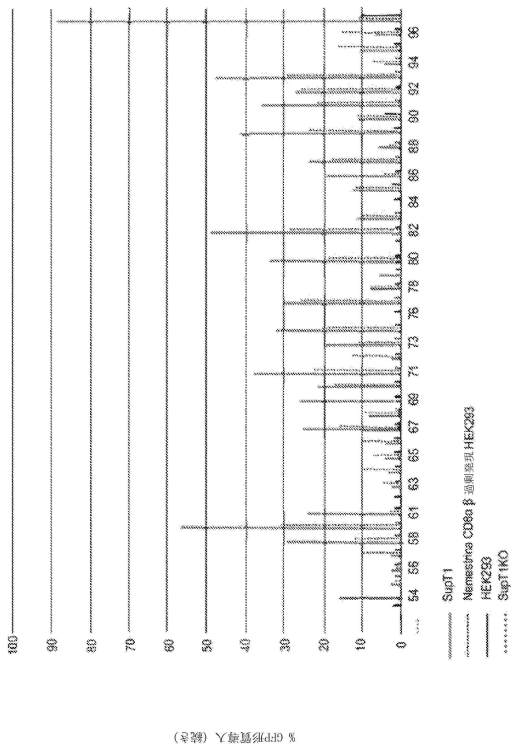
10 20 30 40 50

【図面】

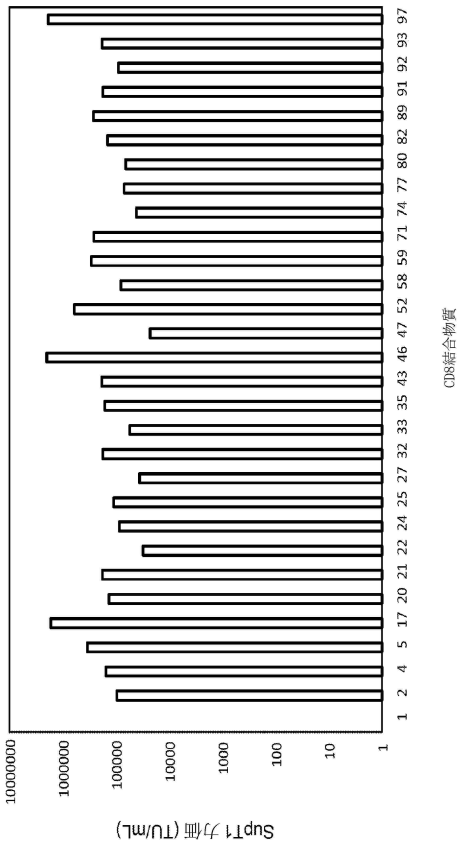
【図１Ａ】



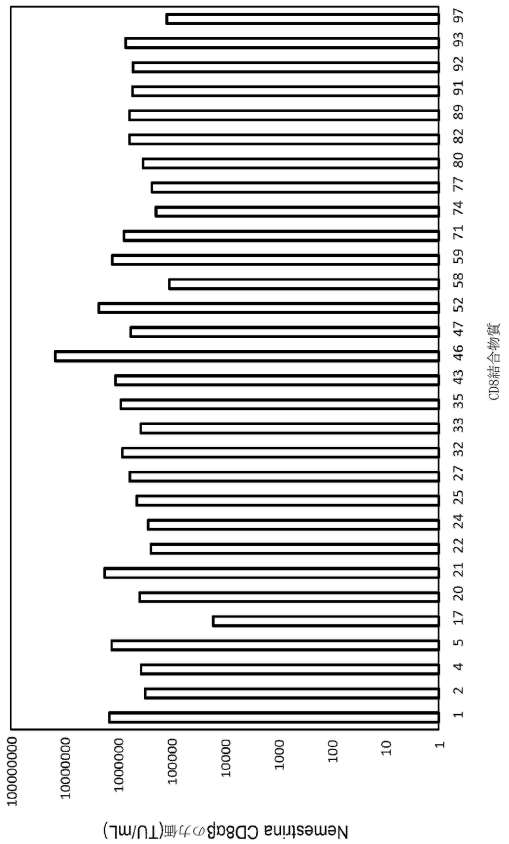
【図１Ｂ】



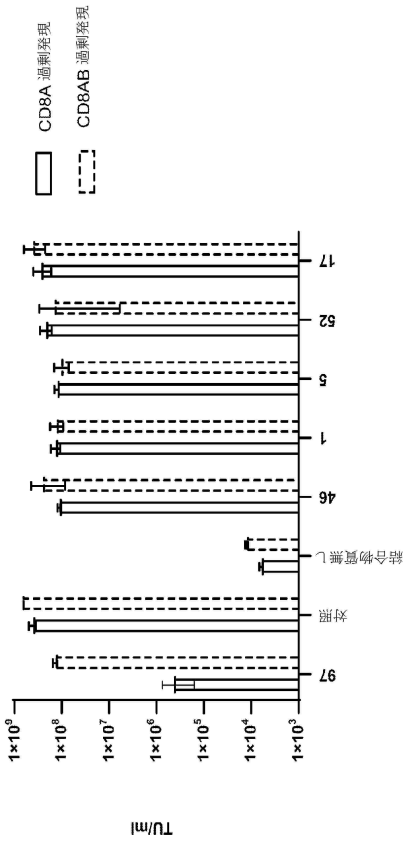
【図２】



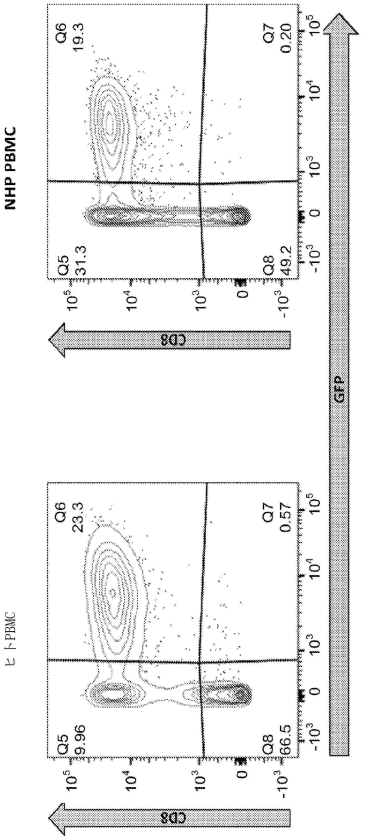
【図３】



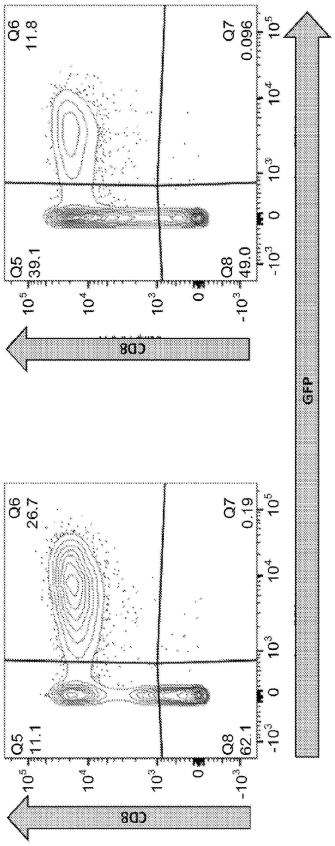
【図４】


CD8A 過剰発現
CD8AB 過剰発現
TU/ml
1×10⁸
1×10⁷
1×10⁶
1×10⁵
1×10⁴
1×10³
97
対照
結合物質無し
46
1
5
52
17

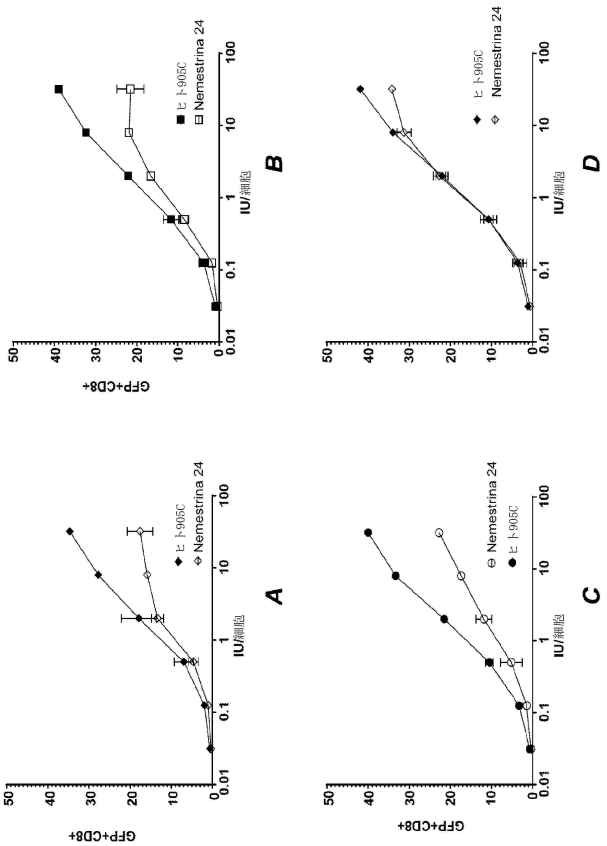
【図５】


NHP PBMC
ヒト PBMC
CD8
GFP
Q5 31.3
Q6 19.3
Q7 0.20
Q8 49.2
Q5 39.96
Q6 23.3
Q7 0.57
Q8 66.5

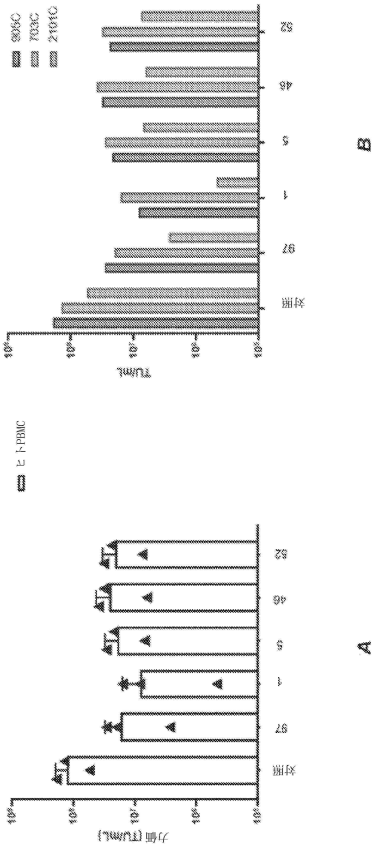
【図６】


CD8
GFP
Q5 11.1
Q6 26.7
Q7 0.19
Q8 62.1
Q5 39.1
Q6 11.8
Q7 0.096
Q8 49.0

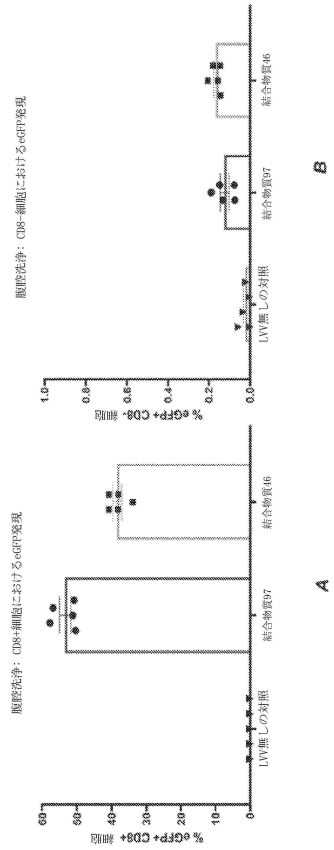
【図７】


A
B
C
D
GFP+CD8+
IU/細胞
ヒト-905C
Nemestrina 24

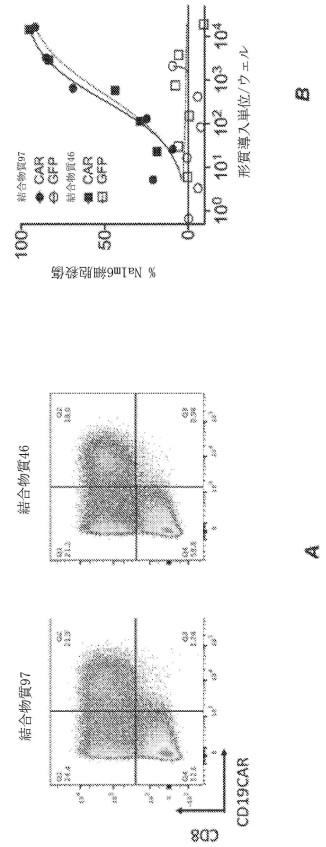
【図８】



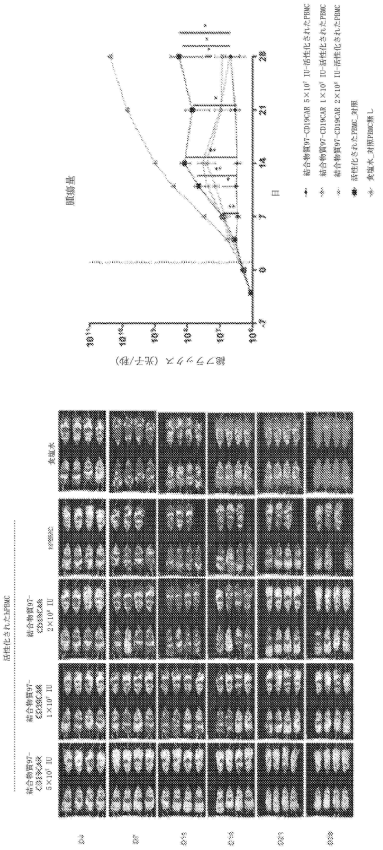
【図９】



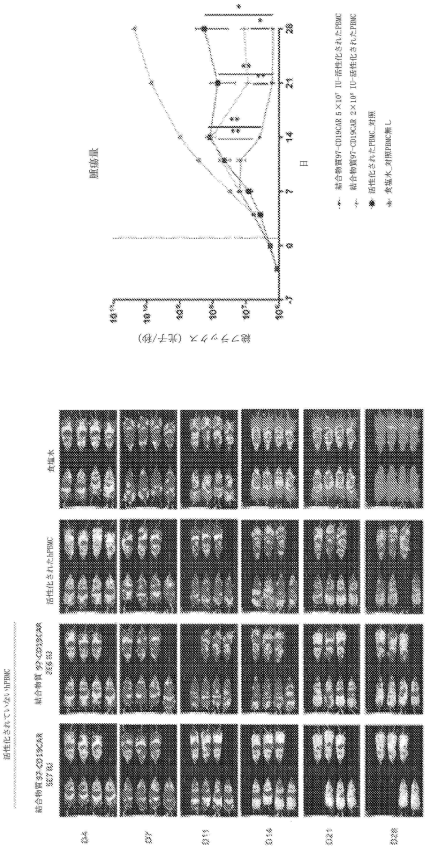
【図１０】



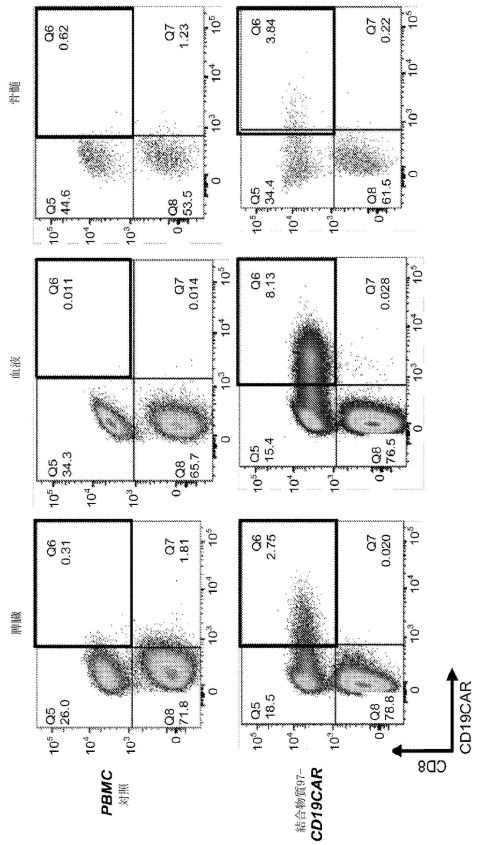
【図１１Ａ】



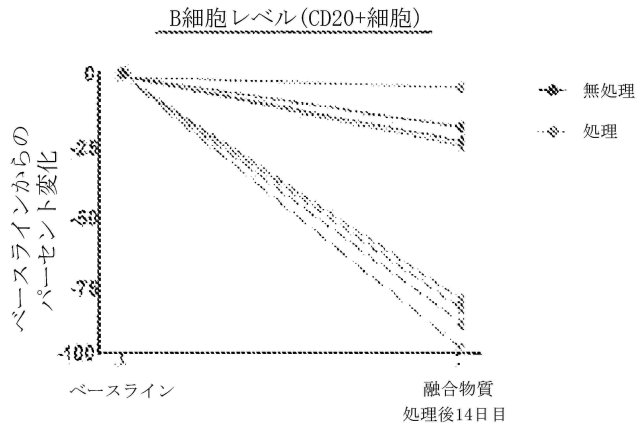
【図１１Ｂ】



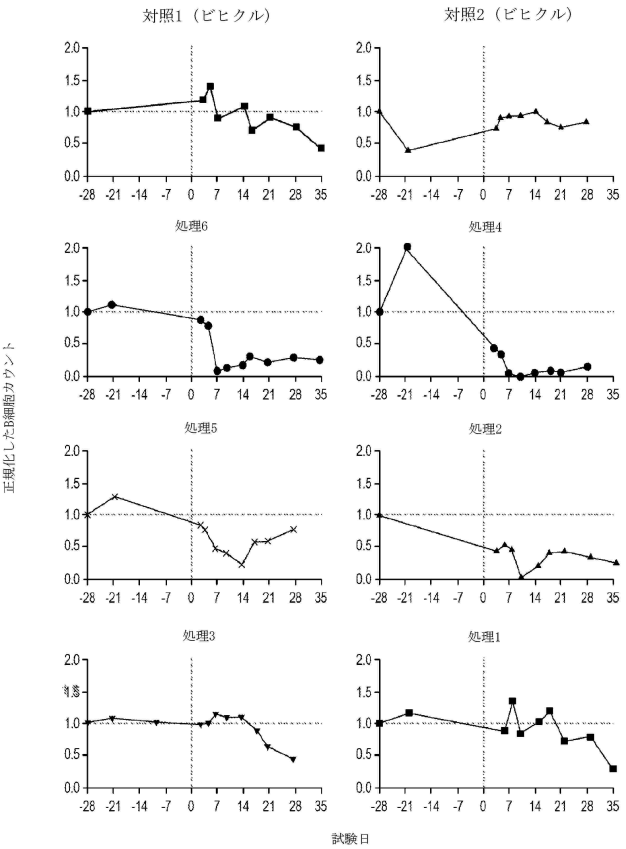
【図１１Ｃ】



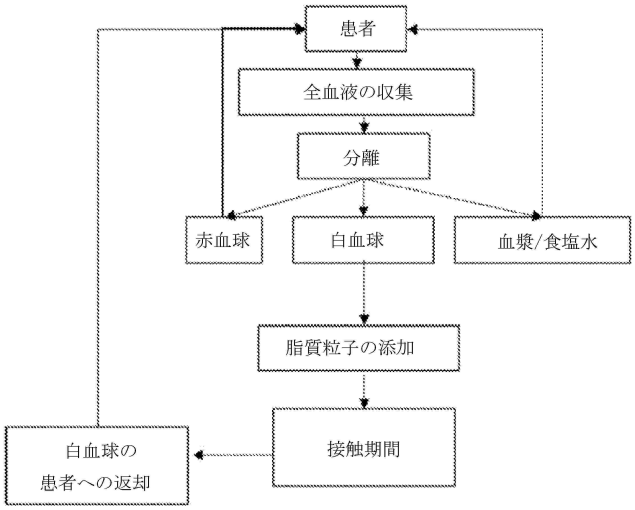
【図１２】



【図１３】



【図１４】



【配列表】

<u>２０２４５３２９６３０００００１．ａｐｐ</u>

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/023807

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - C07K 14/705; C07K 16/28 (2022.01)
CPC - C07K 14/70503; C07K 16/2815 (2022.08)

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)
see Search History document

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
see Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2019/0023790 A1 (REGENERON PHARMACEUTICALS INC.) 24 January 2019 (24.01.2019) entire document	1-3, 6
A	WO 2020/092554 A1 (DELINIA INC.) 07 May 2020 (07.05.2020) entire document	1-3, 6
A	WO 2008/081008 A1 (UNIVERSITY OF ZURICH) 10 July 2008 (10.07.2008) entire document	1-3, 6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
07 August 2022	SEP 02 2022
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Talna Matos Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/023807

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

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

a. ☒ forming part of the international application as filed:

☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

☐ on paper or in the form of an image file.

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

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

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

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

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

3. Additional comments:

SEQ ID NOs: 405 and 499 were searched.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/023807

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.: 4, 5, 7-121
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 extra sheet(s).

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

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

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

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.:
1-3, 6

Remark on Protest

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

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

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/023807

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-3 and 6 are drawn to antibodies or antigen binding fragments thereof that specifically binds CD8α or CD8β.

The first invention of Group I+ is restricted to an antibody comprising a heavy chain variable domain (VH) and a light chain variable domain (VL), where the VH is selected to be SEQ ID NO:405, which further contains HCDR1 (SEQ ID NO:1), HCDR2 (SEQ ID NO:70), HCDR3 (SEQ ID NO:148), and where the VL is selected to be SEQ ID NO:499, which further contains LCDR1 (SEQ ID NO:240), LCDR2 (SEQ ID NO:294), and LCDR3 (SEQ ID NO:333). It is believed that claims 1-3 and 6 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on SEQ ID NOs: 405 and 499.

Applicant is invited to elect additional antibody VH and VL, and their respective, corresponding, SEQ ID NOs to be searched in a specific combination by paying additional fee for each set of election. An exemplary election would be an antibody comprising a heavy chain variable domain (VH) and a light chain variable domain (VL), where the VH is selected to be SEQ ID NO:406, which further contains HCDR1 (SEQ ID NO:2), HCDR2 (SEQ ID NO:71), HCDR3 (SEQ ID NO:149), and where the VL is selected to be SEQ ID NO:500, which further contains LCDR1 (SEQ ID NO:241), LCDR2 (SEQ ID NO:295), and LCDR3 (SEQ ID NO:334). Additional antibody VH and VL, and their respective, corresponding, SEQ ID NOs will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The Groups I+ formulas do not share a significant structural element responsible for binding CD8α or CD8β, requiring the selection of alternative antibody VH and VL where "antibody or antigen binding fragment thereof that specifically binds CD8α or CD8β, comprising a heavy chain variable region and/or a light chain variable region, wherein the heavy chain variable region comprises three heavy chain complementarity determining regions (HCDR1, HCDR2, and HCDR3), and the light chain variable region comprises three light chain complementarity determining regions (LCDR1, LCDR2, and LCDR3), wherein the HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, and LCDR3, respectively, comprise: a) SEQ ID NOs: 1, 70, 148, 240, 294, and 333, respectively; b) SEQ ID NOs: 2, 71, 149, 241, 294, and 334, respectively; c) SEQ ID NOs: 3, 72, 148, 240, 294; and 333, respectively ... (continued)."

Additionally, even if Groups I+ were considered to share the technical features of an antibody or antigen binding fragments thereof that specifically binds CD8α or CD8β, comprising a heavy chain variable region and a light chain variable region, wherein the heavy chain variable region comprises three complementarity determining regions (CDRs), HCDR1, HCDR2 and HCDR3, and wherein the light chain variable region comprises three CDRs, LCDR1, LCDR2 and LCDR3, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art.

Specifically, US 2019/0023790 A1 to Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (hereinafter, "Regeneron") discloses an antibody or antigen binding fragments thereof that specifically binds CD8α or CD8β (Para. [0010], antibodies or antigen-binding fragments thereof that bind specifically to CD8; Para. [0023], antibodies bind to human CD8α), comprising a heavy chain variable region and a light chain variable region, wherein the heavy chain variable region comprises three complementarity determining regions (CDRs), HCDR1, HCDR2 and HCDR3, and wherein the light chain variable region comprises three CDRs, LCDR1, LCDR2 and LCDR3 (Para. [0020], antibody or antigen-binding fragment thereof comprises the six CDR amino acid sequence combination (HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3) of SEQ ID NOs: 4/6/8/12/14/16).

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical features.

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）
C07K	*19/00*	*(2006.01)*	C07K	19/00		
C07K	*14/115*	*(2006.01)*	C07K	14/115		
C12N	*1/15*	*(2006.01)*	C12N	1/15		
C12N	*1/19*	*(2006.01)*	C12N	1/19		
C12N	*1/21*	*(2006.01)*	C12N	1/21		
C12N	*5/10*	*(2006.01)*	C12N	5/10		
C12N	*15/86*	*(2006.01)*	C12N	15/86	Z	
C07K	*14/725*	*(2006.01)*	C07K	14/725		
C12N	*15/12*	*(2006.01)*	C12N	15/12		
A61P	*35/00*	*(2006.01)*	A61P	35/00		
A61K	*35/76*	*(2015.01)*	A61K	35/76		
A61P	*35/02*	*(2006.01)*	A61P	35/02		
A61K	*35/17*	*(2015.01)*	A61K	35/17		
C12P	*21/08*	*(2006.01)*	C12P	21/08		
C12P	*21/02*	*(2006.01)*	C12P	21/02	C	

,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,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,JM,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

アメリカ合衆国 ワシントン州 ９８１０２ シアトル イースト ブレイン ストリート １８８ スイート ４００，ケア・オブ・サナ バイオテクノロジー，インコーポレイテッド

(72)発明者 アマチャ，シリシャ

アメリカ合衆国 ワシントン州 ９８１０２ シアトル イースト ブレイン ストリート １８８ スイート ４００，ケア・オブ・サナ バイオテクノロジー，インコーポレイテッド

(72)発明者 ハーディング，ヒュー

アメリカ合衆国 ワシントン州 ９８１０２ シアトル イースト ブレイン ストリート １８８ スイート ４００，ケア・オブ・サナ バイオテクノロジー，インコーポレイテッド

(72)発明者 マッケンジー，ローレン

アメリカ合衆国 ワシントン州 ９８１０２ シアトル イースト ブレイン ストリート １８８ スイート ４００，ケア・オブ・サナ バイオテクノロジー，インコーポレイテッド

Ｆターム（参考）

4B064 AG01 AG27 CA10 CA19 CC06 CC12 CC15 CC24 CD21 CE03 DA05

4B065 AA93X AA93Y AA95Y AB01 AC14 BA02 BA21 BB25 BC03 BC07 BD09 BD12 BD15 CA25 CA26 CA44

4C087 AA01 AA02 BB37 BB65 BC83 CA04 CA12 DA31 NA14 ZB26 ZB27

4H045 AA10 AA11 AA30 BA10 BA41 BA53 CA01 CA40 DA76 EA20 FA74