

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7174522号

(P7174522)

(45)発行日 令和4年11月17日(2022.11.17)

(24)登録日 令和4年11月9日(2022.11.9)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 0 7 K 19/00

C 0 7 K 14/705 (2006.01)

C 0 7 K 14/705

C 1 2 N 5/0783 (2010.01)

C 1 2 N 5/0783

C 1 2 N 5/0789 (2010.01)

C 1 2 N 5/0789

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 N 5/10

請求項の数 75 (全373頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2017-529750(P2017-529750)

(86)(22)出願日 平成27年12月4日(2015.12.4)

(65)公表番号 特表2018-504094(P2018-504094
A)

(43)公表日 平成30年2月15日(2018.2.15)

(86)国際出願番号 PCT/US2015/064134

(87)国際公開番号 WO2016/090337

(87)国際公開日 平成28年6月9日(2016.6.9)

審査請求日 平成30年12月3日(2018.12.3)

(31)優先権主張番号 62/088,164

(32)優先日 平成26年12月5日(2014.12.5)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

前置審査

(73)特許権者 500213834

メモリアル スローン ケタリング キャ
ンサー センターアメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 0 6
5 , ニューヨーク , ヨーク アベニュー
1 2 7 5

(73)特許権者 321002949

ユーリカ セラピューティックス , イン
コーポレイテッドアメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6
0 8 , エメリービル , ホートン スト
リート 5 8 5 8 , スイート 1 7 0

(74)代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100113413

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 F c 受容体様 5 を標的とするキメラ抗原受容体およびその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

F c 受容体様 5 (F c R L 5) に結合する細胞外抗原結合ドメイン、膜貫通ドメインおよび細胞内ドメインを含むキメラ抗原受容体 (C A R) であって、前記細胞外抗原結合ドメインが、

配列番号 4 9 0 に記載のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 3 1 3 に記載のアミノ酸配列を含む C D R 2 および配列番号 4 9 1 に記載のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む軽鎖可変領域と、配列番号 3 0 9 に記載のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 3 1 0 に記載のアミノ酸配列を含む C D R 2 および配列番号 4 8 9 に記載のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む重鎖可変領域

を含む、キメラ抗原受容体 (C A R)。

【請求項 2】

F c 受容体様 5 (F c R L 5) に結合する細胞外抗原結合ドメイン、膜貫通ドメインおよび細胞内ドメインを含むキメラ抗原受容体 (C A R) であって、前記細胞外抗原結合ドメインが、

配列番号 1 7 1 に記載の軽鎖可変領域配列の C D R 1、C D R 2 および C D R 3 を含む軽鎖可変領域および配列番号 1 7 2 に記載の重鎖可変領域配列の C D R 1、C D R 2 および C D R 3 を含む重鎖可変領域

を含む、キメラ抗原受容体 (C A R)。

【請求項 3】

前記軽鎖可変領域が配列番号 171 に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも約 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、前記重鎖可変領域が配列番号 172 に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも約 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 または 2 に記載の C A R。

【請求項 4】

前記軽鎖可変領域が配列番号 171 に記載のアミノ酸配列を含み、前記重鎖可変領域が配列番号 172 に記載のアミノ酸配列を含む、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の C A R。

【請求項 5】

前記細胞外抗原結合ドメインが、前記重鎖可変領域と前記軽鎖可変領域との間に位置するリンカーをさらに含む、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の C A R。

【請求項 6】

前記リンカーが、配列番号 307 または配列番号 897 に記載のアミノ酸配列を含む、請求項 5 に記載の C A R。

【請求項 7】

前記細胞外抗原結合ドメインが単鎖可変断片 (s c F v) を含む、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の C A R。

【請求項 8】

前記細胞外抗原結合ドメインがヒト s c F v を含む、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の C A R。

【請求項 9】

前記細胞外抗原結合ドメインが、配列番号 678 に記載のアミノ酸配列を含む、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の C A R。

【請求項 10】

前記 s c F v が、異種配列と共に、前記細胞外抗原結合ドメインを形成するように、融合タンパク質内に含まれている、請求項 7 から 9 のいずれか一項に記載の C A R。

【請求項 11】

前記細胞外抗原結合ドメインが、完全ヒトの抗体またはその抗原結合断片である、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の C A R。

【請求項 12】

前記 F c R L 5 が、配列番号 899 に記載のアミノ酸配列を含む、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の C A R。

【請求項 13】

前記膜貫通ドメインが、C D 8 ポリペプチド、C D 2 8 ポリペプチド、C D 3 ポリペプチド、C D 4 ポリペプチド、4 - 1 B B ポリペプチド、O X 4 0 ポリペプチド、I C O S ポリペプチド、C T L A - 4 ポリペプチド、P D - 1 ポリペプチド、L A G - 3 ポリペプチド、2 B 4 ポリペプチド、B T L A ポリペプチド、合成ペプチド、またはそれらの組合せを含む、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の C A R。

【請求項 14】

前記膜貫通ドメインが、C D 8 ポリペプチドを含む、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の C A R。

【請求項 15】

前記膜貫通ドメインが、C D 2 8 ポリペプチドを含む、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の C A R。

【請求項 16】

前記細胞内ドメインが、C D 3 ポリペプチドを含む、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の C A R。

【請求項 17】

前記細胞内ドメインが、少なくとも 1 つのシグナル伝達領域をさらに含む、請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の C A R。

10

20

30

40

50

【請求項 18】

前記少なくとも 1 つのシグナル伝達領域が、CD28 ポリペプチド、4-1BB ポリペプチド、OX40 ポリペプチド、ICOS ポリペプチド、PD-1 ポリペプチド、CTLA-4 ポリペプチド、LAG-3 ポリペプチド、2B4 ポリペプチド、BTLA ポリペプチド、合成ペプチド、またはそれらの組合せを含む、請求項 17 に記載の CAR。

【請求項 19】

前記少なくとも 1 つのシグナル伝達領域が少なくとも 1 つの共刺激性シグナル伝達領域を含む、請求項 17 または 18 に記載の CAR。

【請求項 20】

前記少なくとも 1 つの共刺激性シグナル伝達領域が、CD28 ポリペプチド、4-1BB ポリペプチド、OX40 ポリペプチド、ICOS ポリペプチド、DAP-10 ポリペプチド、またはそれらの組合せを含む、請求項 19 に記載の CAR。

10

【請求項 21】

前記少なくとも 1 つの共刺激性シグナル伝達領域が、CD28 ポリペプチドを含む、請求項 19 または 20 に記載の CAR。

【請求項 22】

前記少なくとも 1 つの共刺激性シグナル伝達領域が、4-1BB ポリペプチドを含む、請求項 19 または 20 に記載の CAR。

【請求項 23】

前記膜貫通ドメインが CD28 ポリペプチドを含み、前記細胞内ドメインが CD3 ポリペプチドを含み、前記少なくとも 1 つの共刺激性シグナル伝達領域が CD28 ポリペプチドを含む、請求項 19 から 21 のいずれか一項に記載の CAR。

20

【請求項 24】

前記膜貫通ドメインが CD8 ポリペプチドを含み、前記細胞内ドメインが CD3 ポリペプチドを含み、前記少なくとも 1 つの共刺激性シグナル伝達領域が 4-1BB ポリペプチドを含む、請求項 19、20 および 22 のいずれか一項に記載の CAR。

【請求項 25】

前記膜貫通ドメインが CD28 ポリペプチドを含み、前記細胞内ドメインが CD3 ポリペプチドを含み、前記少なくとも 1 つの共刺激性シグナル伝達領域が 4-1BB ポリペプチドを含む、請求項 19、20 および 22 のいずれか一項に記載の CAR。

30

【請求項 26】

請求項 1 から 25 のいずれか一項に記載の CAR を含む免疫応答細胞。

【請求項 27】

前記 CAR をコードする核酸分子で形質導入されている、請求項 26 に記載の免疫応答細胞。

【請求項 28】

前記 CAR が、前記免疫応答細胞の表面上で構成的に発現される、請求項 26 または 27 に記載の免疫応答細胞。

【請求項 29】

少なくとも 1 種の共刺激性リガンドを発現するように、前記少なくとも 1 種の共刺激性リガンドをコードする核酸分子でさらに形質導入されている、請求項 26 から 28 のいずれか一項に記載の免疫応答細胞。

40

【請求項 30】

前記少なくとも 1 種の共刺激性リガンドが、4-1BBL、CD80、CD86、CD70、OX40L、CD48、TNFRSF14、およびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 29 に記載の免疫応答細胞。

【請求項 31】

少なくとも 1 種のサイトカインを分泌するように、前記少なくとも 1 種のサイトカインをコードする核酸分子でさらに形質導入されている、請求項 26 から 30 のいずれか一項に記載の免疫応答細胞。

50

【請求項 3 2】

前記少なくとも 1 種のサイトカインが、IL - 2、IL - 3、IL - 6、IL - 7、IL - 11、IL - 12、IL - 15、IL - 17、IL - 21、およびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 3 1 に記載の免疫応答細胞。

【請求項 3 3】

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)、調節性 T 細胞、ヒト胚性幹細胞、リンパ球前駆体細胞、T 細胞 - 先駆体細胞、およびリンパ系細胞が分化し得る多能性幹細胞からなる群から選択される、請求項 2 6 から 3 2 のいずれか一項に記載の免疫応答細胞。

【請求項 3 4】

T 細胞である、請求項 2 6 から 3 3 のいずれか一項に記載の免疫応答細胞。

【請求項 3 5】

請求項 1 から 2 5 のいずれか一項に記載のキメラ抗原受容体 (CAR) をコードする、核酸分子。

【請求項 3 6】

配列番号 9 5 5 に記載のヌクレオチド配列を含む、請求項 3 5 に記載の核酸分子。

【請求項 3 7】

請求項 3 5 または 3 6 に記載の核酸分子を含むベクター。

【請求項 3 8】

- レトロウイルスベクターである、請求項 3 7 に記載のベクター。

【請求項 3 9】

レンチウイルスベクターである、請求項 3 7 に記載のベクター。

【請求項 4 0】

請求項 3 5 または 3 6 に記載の核酸分子を含む免疫応答細胞。

【請求項 4 1】

T 細胞である、請求項 4 0 に記載の免疫応答細胞。

【請求項 4 2】

請求項 1 から 2 5 のいずれか一項に記載の CAR を含む T 細胞。

【請求項 4 3】

請求項 3 5 または 3 6 に記載の核酸分子を含む T 細胞。

【請求項 4 4】

対象において腫瘍負荷を低減させるのに使用するための、請求項 2 6 から 3 4、4 0 および 4 1 のいずれか一項に記載の免疫応答細胞、または、請求項 4 2 もしくは 4 3 に記載の T 細胞を含む組成物であって、前記免疫応答細胞または T 細胞の有効量が前記対象に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 4 5】

腫瘍を有する対象の生存を増加または延長させるのに使用するための請求項 2 6 から 3 4、4 0 および 4 1 のいずれか一項に記載の免疫応答細胞、または、請求項 4 2 もしくは 4 3 に記載の T 細胞を含む組成物であって、前記免疫応答細胞または T 細胞の有効量が前記対象に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 4 6】

腫瘍を処置するのに使用するための請求項 2 6 から 3 4、4 0 および 4 1 のいずれか一項に記載の免疫応答細胞、または、請求項 4 2 もしくは 4 3 に記載の T 細胞を含む組成物であって、前記免疫応答細胞または T 細胞の有効量が投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 4 7】

前記使用が腫瘍細胞の数を低減させる、請求項 4 4 から 4 6 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 4 8】

前記使用が腫瘍サイズを低減させる、請求項 4 4 から 4 6 のいずれか一項に記載の使用

10

20

30

40

50

のための組成物。

【請求項 4 9】

前記使用が前記対象において腫瘍を根絶する、請求項 4 4 から 4 6 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 5 0】

前記腫瘍が、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病（CLL）、急性リンパ性白血病（ALL）、ヘアリー細胞白血病、バーキットリンパ腫およびワルデンストレームマクログロブリン血症からなる群から選択される、請求項 4 4 から 4 9 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 5 1】

前記腫瘍が多発性骨髄腫である、請求項 4 4 から 5 0 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 5 2】

前記対象がヒトである、請求項 4 4 から 5 1 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 5 3】

Fc 受容体様 5（FcRL5）に結合する免疫応答細胞を産生するための組成物であって、ここで、前記組成物は、請求項 1 から 2 5 のいずれか一項に記載のキメラ抗原受容体（CAR）をコードする核酸分子を含み、ここで、前記組成物は、前記免疫応答細胞中に導入される、組成物。

【請求項 5 4】

有効量の請求項 2 6 から 3 4、4 0 および 4 1 のいずれか一項に記載の免疫応答細胞、または、請求項 4 2 もしくは 4 3 に記載の T 細胞および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 5 5】

腫瘍を処置するための請求項 5 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 6】

前記医薬組成物の使用が対象の生存を増加または延長させる、請求項 5 4 または 5 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 7】

前記腫瘍が、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病（CLL）、急性リンパ性白血病（ALL）、ヘアリー細胞白血病、バーキットリンパ腫およびワルデンストレームマクログロブリン血症からなる群から選択される、請求項 5 5 または 5 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 8】

前記腫瘍が多発性骨髄腫である、請求項 5 5 から 5 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5 9】

請求項 2 6 から 3 4、4 0 および 4 1 のいずれか一項に記載の免疫応答細胞、または、請求項 4 2 もしくは 4 3 に記載の T 細胞を含む、腫瘍を処置するためのキット。

【請求項 6 0】

腫瘍を有する対象を処置するために前記免疫応答細胞または T 細胞の使用についての指示書をさらに含む、請求項 5 9 に記載のキット。

【請求項 6 1】

前記腫瘍が、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、マントル細胞腫瘍、ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病（CLL）、急性リンパ性白血病（ALL）、ヘアリー細胞白血病、バーキットリンパ腫およびワルデンストレームマクログロブリン血症からなる群から選択される、請求項 6 0 に記載のキット。

【請求項 6 2】

前記腫瘍が多発性骨髄腫である、請求項 6 0 または 6 1 に記載のキット。

10

20

30

40

50

【請求項 6 3】

対象の腫瘍を処置するための医薬の製造における、請求項 2 6 から 3 4、4 0 および 4 1 のいずれか一項に記載の免疫応答細胞、または、請求項 4 2 もしくは 4 3 に記載の T 細胞の有効量の使用。

【請求項 6 4】

対象の腫瘍を処置するための医薬の製造における、請求項 2 6 から 3 4、4 0 および 4 1 のいずれか一項に記載の免疫応答細胞、または、請求項 4 2 もしくは 4 3 に記載の T 細胞の有効量を含む組成物の使用であって、前記使用が対象の生存を増加または延長させる、使用。

【請求項 6 5】

前記使用が腫瘍細胞の数を低減させる、請求項 6 3 または 6 4 に記載の使用。

【請求項 6 6】

前記使用が腫瘍サイズを低減させる、請求項 6 3 から 6 5 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 6 7】

前記使用が前記対象において腫瘍を根絶する、請求項 6 3 から 6 6 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 6 8】

前記腫瘍が、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病 (CLL)、急性リンパ性白血病 (ALL)、ヘアリー細胞白血病、バーキットリンパ腫およびワルデンストレームマクログロブリン血症からなる群から選択される、請求項 6 3 から 6 7 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 6 9】

前記腫瘍が多発性骨髄腫である、請求項 6 3 から 6 8 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 7 0】

前記対象がヒトである、請求項 6 3 から 6 9 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 7 1】

請求項 2 6 から 3 4、4 0 および 4 1 のいずれか一項に記載の免疫応答細胞、または、請求項 4 2 もしくは 4 3 に記載の T 細胞の有効量を含む、抗腫瘍組成物。

【請求項 7 2】

前記腫瘍が、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、マントル細胞腫瘍、ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病 (CLL)、急性リンパ性白血病 (ALL)、ヘアリー細胞白血病、バーキットリンパ腫およびワルデンストレームマクログロブリン血症からなる群から選択される、請求項 7 1 に記載の抗腫瘍組成物。

【請求項 7 3】

前記腫瘍が多発性骨髄腫である、請求項 7 1 または 7 2 に記載の抗腫瘍組成物。

【請求項 7 4】

前記組成物が、ヒト対象への投与のためのものである、請求項 7 1 から 7 3 のいずれか一項に記載の抗腫瘍組成物。

【請求項 7 5】

前記ヒト対象への前記組成物の投与が、前記対象において前記腫瘍を低減させるまたは根絶する、請求項 7 4 に記載の抗腫瘍組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

(関連出願への相互参照)

本出願は、2014年12月5日に出願された米国仮特許出願番号第 62 / 088 , 164 号に基づく優先権を主張しており、この仮特許出願の内容は、その全体が参考として援用され、そしてこの仮特許出願への優先権が主張される。

【0 0 0 2】

(序論)

10

20

30

40

50

本開示の主題は、がんを処置するための方法および組成物を提供する。本開示の主題は、Fc受容体様5 (FcRL5)、例えば、FcRL5のドメイン9を特異的に標的とするキメラ抗原受容体 (CAR)、かかるCARを含む免疫応答細胞、およびがん (例えば、多発性骨髄腫) を処置するためにかかる細胞を使用する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

(発明の背景)

細胞ベースの免疫療法は、がんの処置のための治癒的潜在力を有する治療である。T細胞および他の免疫細胞は、選択された抗原に対して特異的な、キメラ抗原受容体 (CAR) と呼ばれる、抗原に対する人工または合成の受容体をコードする遺伝物質の導入を介して、腫瘍抗原を標的とするように改変され得る。CARを使用するT細胞標的治療は、血液悪性疾患を処置することにおいて、最近の臨床的成功を示している。

【0004】

多発性骨髄腫 (MM) は、2番目に多い死亡率を占める血液悪性疾患である (Siegelら、CA: a cancer journal for clinicians 63巻、11~30頁 (2013年))。患者のおよそ25%は、2年未満の生存期間中央値の前兆となる高リスクの細胞遺伝学的異常を有する (Boydら、Genes, chromosomes & cancer 50巻、765~774頁 (2011年); Shaughnessyら、Blood 109巻、2276~2284頁 (2007年))。最近研究が行われてはいるが、細胞遺伝学に関わらず、この疾患は、同種移植の免疫治療的移植片対骨髄腫 (GV-M) 効果以外では治癒不能となおもみなされている。しかし、同種移植は、不適格さならびに高率の移植関連の罹患率および死亡率によって制限される (Gahrtonら、The New England journal of medicine 325巻、1267~1273頁 (1991年))。GV-M効果と同様に、潜在的に治癒的なT細胞効果は、自家養子T細胞治療を介して最小の毒性で達成され得る。

骨髄腫は、養子T細胞治療を試験するための理想的な疾患であると予測される。第1に、同種移植は、非骨髄破壊の移植または移植後ドナーリンパ球注入の後などに、最小の化学療法を伴ってもまたは併用の化学療法なしでも、T細胞が治癒的処置であり得ることを実証している。第2に、前処置化学療法は、おそらくは調節性T細胞 (Treg) を枯渇させる機構を介して、養子T細胞治療の効力をそのように増強し (Brentjensら、Blood 118巻、4817~4828頁 (2011年) およびPegramら、Blood 119巻、4133~4141頁 (2012年))、自家移植直後の期間は、T細胞を投与するために最適な時間であり得、骨髄腫は、自家幹細胞移植が標準治療である数少ない疾患の1つである。第3に、免疫調節薬レナリドミドは、マウスにおいて示されているように (Bertilaccioら、Blood 122巻、4171頁 (2013年))、CARベースの治療を改善し得、レナリドミドは、MMを処置するために一般に使用される。第4に、養子T細胞治療は、固形腫瘍または髄外CLL (Brentjensら (2011年)) と比較した場合、骨髄優位型疾患、例えばALLにおいて最良に働き (Brentjensら、Science translational medicine 5巻、177ra138頁 (2013年); Davilaら、Science translational medicine 6巻、224ra225頁 (2014年))、ALLと同様に、骨髄腫は骨髄の疾患である。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【文献】Siegelら、CA: a cancer journal for clinicians 63巻、11~30頁 (2013年)

Boydら、Genes, chromosomes & cancer 50巻、765~774頁 (2011年)

Shaughnessyら、Blood 109巻、2276~2284頁 (2007年)

Gahrtonら、The New England journal of medicine 325巻、1267~1273頁 (1991年)

Brentjensら、Blood 118巻、4817~4828頁 (2011年)

10

20

30

40

50

Pegramら、Blood 119巻、4133～4141頁(2012年)

Bertilaccioら、Blood 122巻、4171頁(2013年)

Brentjensら、Science translational medicine 5巻、177ra138頁(2013年)

Davilaら、Science translational medicine 6巻、224ra225頁(2014年)

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

養子T細胞治療がMMにおいて良好に働き得ることを予測する種々の理由が存在するが、養子T細胞治療を骨髄腫へと拡大することは、独自の難題をもたらしている。他のB細胞悪性疾患とは異なり、CD19発現が、骨髄腫患者の2%のみにおいて見られる(Batailleら、Haematologica 91巻、1234～1240頁(2006年))。さらに、CD19とは異なり、骨髄腫における共通の細胞外免疫表現型マーカー(CD138、CD38およびCD56)は全て、他の必須の細胞型上で共発現され、これらの標的のいずれかに対するCARは、HER2を標的とするCAR(Morganら、Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy 18巻、843～851頁(2010年))の場合と同様、抗体が十分に耐容される標的においてさえも致死的であり得る許容されない「オフ腫瘍(off tumor)、オンターゲット(on target)」毒性をもたらし得る(Brentjensら(2013年))。したがって、多発性骨髄腫を処置するための、MM細胞において高度に発現され正常組織では発現が限定的な抗原を標的とするCARを設計するための新規治療戦略が必要とされ、これらの戦略は、最小の毒性および免疫原性で、強力な腫瘍根絶を誘導することが可能である。

【0007】

(発明の要旨)

本開示の主題は一般に、Fc受容体様5(FcRL5)を特異的に標的とするキメラ抗原受容体(CAR)、かかるCARを含む免疫応答細胞、ならびに多発性骨髄腫を処置するためのこれらのCARおよび免疫応答細胞の使用を提供する。

【0008】

本開示の主題は、CARを提供する。非限定的な一例では、このCARは、細胞外抗原結合ドメイン、膜貫通ドメインおよび細胞内ドメインを含み、この細胞外抗原結合ドメインは、FcRL5に特異的に結合する。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、FcRL5のドメイン9に結合する。

【0009】

特定の非限定的な実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、単鎖可変断片(scFv)である。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、マウスscFvである。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、ヒトscFvである。特定の非限定的な実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、任意選択で架橋されたFabである。特定の非限定的な実施形態では、この細胞外結合ドメインは、F(ab)₂である。特定の非限定的な実施形態では、上述の分子のいずれかは、異種配列と共に、細胞外抗原結合ドメインを形成するように、融合タンパク質内に含まれていてもよい。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、約 1×10^{-11} Mから約 3×10^{-6} Mまで、 1×10^{-10} Mから約 3×10^{-6} Mまでまたは 1×10^{-9} Mから約 3×10^{-6} Mまでの結合アフィニティー(K_d)で、FcRL5に特異的に結合する。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、約 1×10^{-9} Mから約 3×10^{-6} MまでのK_dで、FcRL5のドメイン8または9に特異的に結合する。

【0010】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、配列番号3、配列番号7、配列番号11、配列番号15、配列番号19、配列番号23、配列番号27、配列番号31、配列番号35、配列番号39、配列番号43、配列番号47、配列番号51、配列番号55、配列番号59、配列番号63、配列番号67、配列番号71、配列番号75、配列番

号 7 9、配列番号 8 3、配列番号 8 7、配列番号 9 1、配列番号 9 5、配列番号 9 9、配列番号 1 0 3、配列番号 1 0 7、配列番号 1 1 1、配列番号 1 1 5、配列番号 1 1 9、配列番号 1 2 3、配列番号 1 2 7、配列番号 1 3 1、配列番号 1 3 5、配列番号 1 3 9、配列番号 1 4 3、配列番号 1 4 7、配列番号 1 5 1、配列番号 1 5 5、配列番号 1 5 9、配列番号 1 6 3、配列番号 1 6 7、配列番号 1 7 1、配列番号 1 7 5、配列番号 1 7 9、配列番号 1 8 3、配列番号 1 8 7、配列番号 1 9 1、配列番号 1 9 5、配列番号 1 9 9、配列番号 2 0 3、配列番号 2 0 7、配列番号 2 1 1、配列番号 2 1 5、配列番号 2 1 9、配列番号 2 2 3、配列番号 2 2 7、配列番号 2 3 1、配列番号 2 3 5、配列番号 2 3 9、配列番号 2 4 3、配列番号 2 4 7、配列番号 2 5 1、配列番号 2 5 5、配列番号 2 5 9、配列番号 2 6 3、配列番号 2 6 7、配列番号 2 7 1、配列番号 2 7 5、配列番号 2 7 9、配列番号 2 8 3、配列番号 2 8 7、配列番号 2 9 1、配列番号 2 9 5、配列番号 2 9 9、配列番号 3 0 3、配列番号 9 1 7 および配列番号 9 2 1 からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも 8 0 %、8 1 %、8 2 %、8 3 %、8 4 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % または 9 9 % 相同なアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含み、この細胞外抗原結合ドメインは、F c R L 5 に結合する。

10

【 0 0 1 1 】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 4、配列番号 8、配列番号 1 2、配列番号 1 6、配列番号 2 0、配列番号 2 4、配列番号 2 8、配列番号 3 2、配列番号 3 6、配列番号 4 0、配列番号 4 4、配列番号 4 8、配列番号 5 2、配列番号 5 6、配列番号 6 0、配列番号 6 4、配列番号 6 8、配列番号 7 2、配列番号 7 6、配列番号 8 0、配列番号 8 4、配列番号 8 8、配列番号 9 2、配列番号 9 6、配列番号 1 0 0、配列番号 1 0 4、配列番号 1 0 8、配列番号 1 1 2、配列番号 1 1 6、配列番号 1 2 0、配列番号 1 2 4、配列番号 1 2 8、配列番号 1 3 2、配列番号 1 3 6、配列番号 1 4 0、配列番号 1 4 4、配列番号 1 4 8、配列番号 1 5 2、配列番号 1 5 6、配列番号 1 6 0、配列番号 1 6 4、配列番号 1 6 8、配列番号 1 7 2、配列番号 1 7 6、配列番号 1 8 0、配列番号 1 8 4、配列番号 1 8 8、配列番号 1 9 2、配列番号 1 9 6、配列番号 2 0 0、配列番号 2 0 4、配列番号 2 0 8、配列番号 2 1 2、配列番号 2 1 6、配列番号 2 2 0、配列番号 2 2 4、配列番号 2 2 8、配列番号 2 3 2、配列番号 2 3 6、配列番号 2 4 0、配列番号 2 4 4、配列番号 2 4 8、配列番号 2 5 2、配列番号 2 5 6、配列番号 2 6 0、配列番号 2 6 4、配列番号 2 6 8、配列番号 2 7 2、配列番号 2 7 6、配列番号 2 8 0、配列番号 2 8 4、配列番号 2 8 8、配列番号 2 9 2、配列番号 2 9 6、配列番号 3 0 0、配列番号 3 0 4、配列番号 9 1 5 および配列番号 9 1 9 からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも 8 0 %、8 1 %、8 2 %、8 3 %、8 4 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % または 9 9 % 相同なアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、この細胞外抗原結合ドメインは、F c R L 5 に結合する。

20

30

【 0 0 1 2 】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、(a)配列番号 3、配列番号 7、配列番号 1 1、配列番号 1 5、配列番号 1 9、配列番号 2 3、配列番号 2 7、配列番号 3 1、配列番号 3 5、配列番号 3 9、配列番号 4 3、配列番号 4 7、配列番号 5 1、配列番号 5 5、配列番号 5 9、配列番号 6 3、配列番号 6 7、配列番号 7 1、配列番号 7 5、配列番号 7 9、配列番号 8 3、配列番号 8 7、配列番号 9 1、配列番号 9 5、配列番号 9 9、配列番号 1 0 3、配列番号 1 0 7、配列番号 1 1 1、配列番号 1 1 5、配列番号 1 1 9、配列番号 1 2 3、配列番号 1 2 7、配列番号 1 3 1、配列番号 1 3 5、配列番号 1 3 9、配列番号 1 4 3、配列番号 1 4 7、配列番号 1 5 1、配列番号 1 5 5、配列番号 1 5 9、配列番号 1 6 3、配列番号 1 6 7、配列番号 1 7 1、配列番号 1 7 5、配列番号 1 7 9、配列番号 1 8 3、配列番号 1 8 7、配列番号 1 9 1、配列番号 1 9 5、配列番号 1 9 9、配列番号 2 0 3、配列番号 2 0 7、配列番号 2 1 1、配列番号 2 1 5、配列番号 2 1 9、配列番号 2 2 3、配列番号 2 2 7、配列番号 2 3 1、配列番号 2 3 5、配列番号 2 3 9、

40

50

配列番号 2 4 3、配列番号 2 4 7、配列番号 2 5 1、配列番号 2 5 5、配列番号 2 5 9、配列番号 2 6 3、配列番号 2 6 7、配列番号 2 7 1、配列番号 2 7 5、配列番号 2 7 9、配列番号 2 8 3、配列番号 2 8 7、配列番号 2 9 1、配列番号 2 9 5、配列番号 2 9 9、配列番号 3 0 3、配列番号 9 1 7 および配列番号 9 2 1 からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも 8 0 %、8 1 %、8 2 %、8 3 %、8 4 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % または 9 9 % 相同なアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および (b) 配列番号 4、配列番号 8、配列番号 1 2、配列番号 1 6、配列番号 2 0、配列番号 2 4、配列番号 2 8、配列番号 3 2、配列番号 3 6、配列番号 4 0、配列番号 4 4、配列番号 4 8、配列番号 5 2、配列番号 5 6、配列番号 6 0、配列番号 6 4、配列番号 6 8、配列番号 7 2、配列番号 7 6、配列番号 8 0、配列番号 8 4、配列番号 8 8、配列番号 9 2、配列番号 9 6、配列番号 1 0 0、配列番号 1 0 4、配列番号 1 0 8、配列番号 1 1 2、配列番号 1 1 6、配列番号 1 2 0、配列番号 1 2 4、配列番号 1 2 8、配列番号 1 3 2、配列番号 1 3 6、配列番号 1 4 0、配列番号 1 4 4、配列番号 1 4 8、配列番号 1 5 2、配列番号 1 5 6、配列番号 1 6 0、配列番号 1 6 4、配列番号 1 6 8、配列番号 1 7 2、配列番号 1 7 6、配列番号 1 8 0、配列番号 1 8 4、配列番号 1 8 8、配列番号 1 9 2、配列番号 1 9 6、配列番号 2 0 0、配列番号 2 0 4、配列番号 2 0 8、配列番号 2 1 2、配列番号 2 1 6、配列番号 2 2 0、配列番号 2 2 4、配列番号 2 2 8、配列番号 2 3 2、配列番号 2 3 6、配列番号 2 4 0、配列番号 2 4 4、配列番号 2 4 8、配列番号 2 5 2、配列番号 2 5 6、配列番号 2 6 0、配列番号 2 6 4、配列番号 2 6 8、配列番号 2 7 2、配列番号 2 7 6、配列番号 2 8 0、配列番号 2 8 4、配列番号 2 8 8、配列番号 2 9 2、配列番号 2 9 6、配列番号 3 0 0、配列番号 3 0 4、配列番号 9 1 5 および配列番号 9 1 9 からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも 8 0 %、8 1 %、8 2 %、8 3 %、8 4 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % または 9 9 % 相同なアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、この細胞外抗原結合ドメインは、F c R L 5 に結合する。

【 0 0 1 3 】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 3、配列番号 7、配列番号 1 1、配列番号 1 5、配列番号 1 9、配列番号 2 3、配列番号 2 7、配列番号 3 1、配列番号 3 5、配列番号 3 9、配列番号 4 3、配列番号 4 7、配列番号 5 1、配列番号 5 5、配列番号 5 9、配列番号 6 3、配列番号 6 7、配列番号 7 1、配列番号 7 5、配列番号 7 9、配列番号 8 3、配列番号 8 7、配列番号 9 1、配列番号 9 5、配列番号 9 9、配列番号 1 0 3、配列番号 1 0 7、配列番号 1 1 1、配列番号 1 1 5、配列番号 1 1 9、配列番号 1 2 3、配列番号 1 2 7、配列番号 1 3 1、配列番号 1 3 5、配列番号 1 3 9、配列番号 1 4 3、配列番号 1 4 7、配列番号 1 5 1、配列番号 1 5 5、配列番号 1 5 9、配列番号 1 6 3、配列番号 1 6 7、配列番号 1 7 1、配列番号 1 7 5、配列番号 1 7 9、配列番号 1 8 3、配列番号 1 8 7、配列番号 1 9 1、配列番号 1 9 5、配列番号 1 9 9、配列番号 2 0 3、配列番号 2 0 7、配列番号 2 1 1、配列番号 2 1 5、配列番号 2 1 9、配列番号 2 2 3、配列番号 2 2 7、配列番号 2 3 1、配列番号 2 3 5、配列番号 2 3 9、配列番号 2 4 3、配列番号 2 4 7、配列番号 2 5 1、配列番号 2 5 5、配列番号 2 5 9、配列番号 2 6 3、配列番号 2 6 7、配列番号 2 7 1、配列番号 2 7 5、配列番号 2 7 9、配列番号 2 8 3、配列番号 2 8 7、配列番号 2 9 1、配列番号 2 9 5、配列番号 2 9 9、配列番号 3 0 3、配列番号 9 1 7、配列番号 9 2 1 およびそれらの保存的改変からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【 0 0 1 4 】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 4、配列番号 8、配列番号 1 2、配列番号 1 6、配列番号 2 0、配列番号 2 4、配列番号 2 8、配列番号 3 2、配列番号 3 6、配列番号 4 0、配列番号 4 4、配列番号 4 8、配列番号 5 2、配列番号 5 6、配列番号 6 0、配列番号 6 4、配列番号 6 8、配列番号 7 2、配列番号 7 6、配列番号 8 0、配列番号 8 4、配列番号 8 8、配列番号 9 2、配列番号 9 6、配列番号 1 0 0、

配列番号 104、配列番号 108、配列番号 112、配列番号 116、配列番号 120、
 配列番号 124、配列番号 128、配列番号 132、配列番号 136、配列番号 140、
 配列番号 144、配列番号 148、配列番号 152、配列番号 156、配列番号 160、
 配列番号 164、配列番号 168、配列番号 172、配列番号 176、配列番号 180、
 配列番号 184、配列番号 188、配列番号 192、配列番号 196、配列番号 200、
 配列番号 204、配列番号 208、配列番号 212、配列番号 216、配列番号 220、
 配列番号 224、配列番号 228、配列番号 232、配列番号 236、配列番号 240、
 配列番号 244、配列番号 248、配列番号 252、配列番号 256、配列番号 260、
 配列番号 264、配列番号 268、配列番号 272、配列番号 276、配列番号 280、
 配列番号 284、配列番号 288、配列番号 292、配列番号 296、配列番号 300、
 配列番号 304、配列番号 915、配列番号 919 およびそれらの保存的改変からなる群
 から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

10

【0015】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 915 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域を含む。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 917 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 919 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域を含む。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 921 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 144 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域を含む。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 143 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 216 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域を含む。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 215 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 220 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域を含む。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 219 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 236 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域を含む。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 235 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 268 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域を含む。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 267 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 116 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域を含む。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 115 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 172 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域を含む。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 171 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む。

20

30

40

【0016】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、(a)配列番号 3、配列番号 7、配列番号 11、配列番号 15、配列番号 19、配列番号 23、配列番号 27、配列番号 31、配列番号 35、配列番号 39、配列番号 43、配列番号 47、配列番号 51、配列番号 55、配列番号 59、配列番号 63、配列番号 67、配列番号 71、配列番号 75、配列番号 79、配列番号 83、配列番号 87、配列番号 91、配列番号 95、配列番号 99、配列番号 103、配列番号 107、配列番号 111、配列番号 115、配列番号 119、配列番号 123、配列番号 127、配列番号 131、配列番号 135、配列番号 139、配列番号 143、配列番号 147、配列番号 151、配列番号 155、配列番号 159、配列番号 163、配列番号 167、配列番号 171、配列番号 175、配列番号 179、

50

配列番号 1 8 3、配列番号 1 8 7、配列番号 1 9 1、配列番号 1 9 5、配列番号 1 9 9、
 配列番号 2 0 3、配列番号 2 0 7、配列番号 2 1 1、配列番号 2 1 5、配列番号 2 1 9、
 配列番号 2 2 3、配列番号 2 2 7、配列番号 2 3 1、配列番号 2 3 5、配列番号 2 3 9、
 配列番号 2 4 3、配列番号 2 4 7、配列番号 2 5 1、配列番号 2 5 5、配列番号 2 5 9、
 配列番号 2 6 3、配列番号 2 6 7、配列番号 2 7 1、配列番号 2 7 5、配列番号 2 7 9、
 配列番号 2 8 3、配列番号 2 8 7、配列番号 2 9 1、配列番号 2 9 5、配列番号 2 9 9、
 配列番号 3 0 3、配列番号 9 1 7、配列番号 9 2 1 およびその保存的変化からなる群から
 選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ならびに(b)配列番号 4、配列番号 8、配列番
 号 1 2、配列番号 1 6、配列番号 2 0、配列番号 2 4、配列番号 2 8、配列番号 3 2、配
 列番号 3 6、配列番号 4 0、配列番号 4 4、配列番号 4 8、配列番号 5 2、配列番号 5 6
 、配列番号 6 0、配列番号 6 4、配列番号 6 8、配列番号 7 2、配列番号 7 6、配列番号
 8 0、配列番号 8 4、配列番号 8 8、配列番号 9 2、配列番号 9 6、配列番号 1 0 0、配
 列番号 1 0 4、配列番号 1 0 8、配列番号 1 1 2、配列番号 1 1 6、配列番号 1 2 0、配
 列番号 1 2 4、配列番号 1 2 8、配列番号 1 3 2、配列番号 1 3 6、配列番号 1 4 0、配
 列番号 1 4 4、配列番号 1 4 8、配列番号 1 5 2、配列番号 1 5 6、配列番号 1 6 0、配
 列番号 1 6 4、配列番号 1 6 8、配列番号 1 7 2、配列番号 1 7 6、配列番号 1 8 0、配
 列番号 1 8 4、配列番号 1 8 8、配列番号 1 9 2、配列番号 1 9 6、配列番号 2 0 0、配
 列番号 2 0 4、配列番号 2 0 8、配列番号 2 1 2、配列番号 2 1 6、配列番号 2 2 0、配
 列番号 2 2 4、配列番号 2 2 8、配列番号 2 3 2、配列番号 2 3 6、配列番号 2 4 0、配
 列番号 2 4 4、配列番号 2 4 8、配列番号 2 5 2、配列番号 2 5 6、配列番号 2 6 0、配
 列番号 2 6 4、配列番号 2 6 8、配列番号 2 7 2、配列番号 2 7 6、配列番号 2 8 0、配
 列番号 2 8 4、配列番号 2 8 8、配列番号 2 9 2、配列番号 2 9 6、配列番号 3 0 0、配
 列番号 3 0 4、配列番号 9 1 5、配列番号 9 1 9 およびその保存的変化からなる群から選
 択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

10

20

【 0 0 1 7 】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、(a) 配列番号 9 1 5 に記載の
 配列を有する重鎖可変領域および (b) 配列番号 9 1 7 に記載の配列を有する軽鎖可変領
 域を含む。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、(a) 配列番号 9 1 9
 に記載の配列を有する重鎖可変領域および (b) 配列番号 9 2 1 に記載の配列を有する軽
 鎖可変領域を含む。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、(a) 配列番
 号 1 4 4 に記載の配列を有する重鎖可変領域および (b) 配列番号 1 4 3 に記載の配列を
 有する軽鎖可変領域を含む。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、(a)
 配列番号 2 1 6 に記載の配列を有する重鎖可変領域および (b) 配列番号 2 1 5 に記載
 の配列を有する軽鎖可変領域を含む。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイ
 ンは、(a) 配列番号 2 2 0 に記載の配列を有する重鎖可変領域および (b) 配列番号 2 1
 9 に記載の配列を有する軽鎖可変領域を含む。特定の実施形態では、この細胞外抗原結
 合ドメインは、(a) 配列番号 2 3 6 に記載の配列を有する重鎖可変領域および (b) 配列
 番号 2 3 5 に記載の配列を有する軽鎖可変領域を含む。特定の実施形態では、この細胞外
 抗原結合ドメインは、(a) 配列番号 2 6 8 に記載の配列を有する重鎖可変領域および (b)
 配列番号 2 6 7 に記載の配列を有する軽鎖可変領域を含む。特定の実施形態では、こ
 の細胞外抗原結合ドメインは、(a) 配列番号 1 1 6 に記載の配列を有する重鎖可変領域
 および (b) 配列番号 1 1 5 に記載の配列を有する軽鎖可変領域を含む。特定の実施形態
 では、この細胞外抗原結合ドメインは、(a) 配列番号 1 7 2 に記載の配列を有する重鎖
 可変領域および (b) 配列番号 1 7 1 に記載の配列を有する軽鎖可変領域を含む。

30

40

【 0 0 1 8 】

特定の非限定的な実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、重鎖および軽鎖の両
 方を含み、任意選択で、重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間のリンカー配列、例えばリン
 カーペプチドを伴う。例えば、特定の非限定的な実施形態では、この細胞外抗原結合ドメ
 インは、(a) 配列番号 9 1 5 に記載の配列を有する重鎖可変領域および (b) 配列番号
 9 1 7 に記載の配列を有する軽鎖可変領域を含み、任意選択で、(c) 重鎖可変領域と軽

50

鎖可変領域との間のリンカー配列、例えばリンカーペプチドを伴う。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、(a) 配列番号 9 1 9 に記載の配列を有する重鎖可変領域および (b) 配列番号 9 2 に記載の配列を有する軽鎖可変領域、任意選択で、(c) 重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間のリンカー配列、例えばリンカーペプチドを含む。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、(a) 配列番号 1 4 4 に記載の配列を有する重鎖可変領域および (b) 配列番号 1 4 3 に記載の配列を有する軽鎖可変領域、任意選択で、(c) 重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間のリンカー配列、例えばリンカーペプチドを含む。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、(a) 配列番号 2 1 6 に記載の配列を有する重鎖可変領域および (b) 配列番号 2 1 5 に記載の配列を有する軽鎖可変領域、任意選択で、(c) 重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間のリンカー配列、例えばリンカーペプチドを含む。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、(a) 配列番号 2 2 0 に記載の配列を有する重鎖可変領域および (b) 配列番号 2 1 9 に記載の配列を有する軽鎖可変領域、任意選択で、(c) 重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間のリンカー配列、例えばリンカーペプチドを含む。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、(a) 配列番号 2 3 6 に記載の配列を有する重鎖可変領域および (b) 配列番号 2 3 5 に記載の配列を有する軽鎖可変領域、任意選択で、(c) 重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間のリンカー配列、例えばリンカーペプチドを含む。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、(a) 配列番号 2 6 8 に記載の配列を有する重鎖可変領域および (b) 配列番号 2 6 7 に記載の配列を有する軽鎖可変領域任意選択で、(c) 重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間のリンカー配列、例えばリンカーペプチドを含む。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、(a) 配列番号 1 1 6 に記載の配列を有する重鎖可変領域および (b) 配列番号 1 1 5 に記載の配列を有する軽鎖可変領域任意選択で、(c) 重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間のリンカー配列、例えばリンカーペプチドを含む。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、(a) 配列番号 1 7 2 に記載の配列を有する重鎖可変領域および (b) 配列番号 1 7 1 に記載の配列を有する軽鎖可変領域、任意選択で、(c) 重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間のリンカー配列、例えばリンカーペプチドを含む。

【0019】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、(a) 配列番号 3 1 1、3 1 7、3 2 3、3 2 8、3 3 4、3 3 7、3 4 2、3 4 7、3 5 1、3 5 6、3 6 2、3 6 8、3 7 4、3 7 6、3 8 0、3 8 4、3 8 9、3 9 4、3 9 6、4 0 0、4 0 5、4 0 8、4 1 2、4 1 5、4 2 2、4 2 7、4 3 2、4 3 7、4 4 2、4 4 6、4 5 1、4 5 3、4 5 6、4 5 8、4 5 9、4 6 3、4 6 4、4 6 7、4 7 3、4 7 6、4 8 2、4 8 6、4 8 9、4 9 2、4 9 4、4 9 7、5 0 2、5 0 7、5 1 2、5 1 7、5 2 2、5 2 7、5 2 9、5 3 2、5 3 6、5 3 9、5 4 3、5 4 6、5 5 0、5 5 3、5 5 5、5 6 1、5 6 7、5 7 0、5 7 4、5 7 7、5 7 8、5 7 9、5 8 4、5 7 8、5 8 7、5 9 1、9 2 5 および 9 3 1 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3；ならびに (b) 配列番号 3 1 4、3 2 0、3 2 5、3 3 1、3 3 9、3 4 5、3 5 0、3 5 3、3 5 9、3 6 5、3 7 1、3 7 7、3 8 3、3 8 6、3 9 2、3 9 5、3 9 9、4 0 2、4 0 7、4 1 0、4 1 4、4 1 8、4 1 9、4 2 4、4 3 0、4 3 5、4 3 9、4 4 3、4 4 9、4 5 2、4 5 5、4 5 7、4 6 2、4 6 5、4 7 0、4 7 9、4 8 5、4 8 8、4 9 1、4 9 3、4 9 5、4 9 9、5 0 5、5 0 9、5 1 4、5 1 9、5 2 4、5 2 8、5 3 0、5 3 1、5 3 5、5 4 1、5 4 2、5 4 5、5 4 9、5 5 4、5 5 8、5 6 4、5 6 9、5 7 3、5 7 6、5 8 1、5 9 2、9 2 8 および 9 3 4 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3 を含む。

【0020】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、以下を含む：(a) 配列番号 3 0 9、3 1 5、3 2 1、3 2 6、3 3 2、3 3 5、3 4 0、3 4 6、3 5 4、3 6 0、3 6 6、3 7 2、3 7 8、3 8 7、3 9 3、4 0 3、4 1 1、4 2 0、4 2 5、4 3 6、4 4 0、4 4 4、4 7 1、4 8 0、5 0 0、5 1 0、5 1 5、5 2 0、5 2 5、5 3 7、5

10

20

30

40

50

5 1、5 5 9、5 6 5、5 8 2、5 8 9、9 2 3 および 9 2 9 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 1 ; (b) 配列番号 3 1 0、3 1 6、3 2 2、3 2 7、3 3 3、3 3 6、3 4 1、3 5 5、3 6 1、3 6 7、3 7 3、3 7 9、3 8 8、4 0 4、4 1 2、4 2 1、4 2 6、4 3 1、4 4 1、4 4 5、4 5 0、4 6 6、4 7 2、4 7 5、4 8 1、4 9 6、5 0 1、5 0 6、5 1 1、5 1 6、5 2 1、5 2 6、5 3 8、5 5 2、5 6 0、5 6 6、5 8 3、5 9 0、9 2 4 および 9 3 0 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 2 ; (c) 配列番号 3 1 1、3 1 7、3 2 3、3 2 8、3 3 4、3 3 7、3 4 2、3 4 7、3 5 1、3 5 6、3 6 2、3 6 8、3 7 4、3 7 6、3 8 0、3 8 4、3 8 9、3 9 4、3 9 6、4 0 0、4 0 5、4 0 8、4 1 2、4 1 5、4 2 2、4 2 7、4 3 2、4 3 7、4 4 2、4 4 6、4 5 1、4 5 3、4 5 6、4 5 8、4 5 9、4 6 3、4 6 4、4 6 7、4 7 3、4 7 6、4 8 2、4 8 6、4 8 9、4 9 2、4 9 4、4 9 7、5 0 2、5 0 7、5 1 2、5 1 7、5 2 2、5 2 7、5 2 9、5 3 2、5 3 6、5 3 9、5 4 3、5 4 6、5 5 0、5 5 3、5 5 5、5 6 1、5 6 7、5 7 0、5 7 4、5 7 7、5 7 8、5 7 9、5 8 4、5 7 8、5 8 7、5 9 1、9 2 5 および 9 3 1 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 ; (d) 配列番号 3 1 2、3 1 8、3 2 4、3 2 9、3 3 8、3 4 3、3 4 8、3 5 2、3 5 7、3 6 3、3 6 9、3 8 1、3 9 0、3 9 7、4 0 1、4 0 6、4 1 6、4 2 3、4 2 8、4 3 3、4 4 7、4 6 0、4 6 8、4 7 4、4 7 7、4 8 3、4 9 0、4 9 8、5 0 3、5 0 8、5 1 8、5 3 3、5 4 0、5 4 4、5 4 7、5 5 6、5 6 2、5 6 8、5 7 1、5 8 0、5 8 5、5 8 8、9 2 6 および 9 3 2 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 1 ; (e) 配列番号 3 1 3、3 1 9、3 3 0、3 4 4、3 4 9、3 5 8、3 6 4、3 7 0、3 8 2、3 8 5、3 9 1、3 9 8、4 0 9、4 1 7、4 2 9、4 3 4、4 3 8、4 4 8、4 5 4、4 6 1、4 6 9、4 7 8、4 8 4、4 8 7、5 0 4、5 1 3、5 2 3、5 3 4、4 2 9、4 4 8、5 4 8、5 5 7、5 6 3、5 7 2、5 7 5、5 8 6、9 2 7 および 9 3 3 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 2 ; ならびに (f) 配列番号 3 1 4、3 2 0、3 2 5、3 3 1、3 3 9、3 4 5、3 5 0、3 5 3、3 5 9、3 6 5、3 7 1、3 7 7、3 8 3、3 8 6、3 9 2、3 9 5、3 9 9、4 0 2、4 0 7、4 1 0、4 1 4、4 1 8、4 1 9、4 2 4、4 3 0、4 3 5、4 3 9、4 4 3、4 4 9、4 5 2、4 5 5、4 5 7、4 6 2、4 6 5、4 7 0、4 7 9、4 8 5、4 8 8、4 9 1、4 9 3、4 9 5、4 9 9、5 0 5、5 0 9、5 1 4、5 1 9、5 2 4、5 2 8、5 3 0、5 3 1、5 3 5、5 4 1、5 4 2、5 4 5、5 4 9、5 5 4、5 5 8、5 6 4、5 6 9、5 7 3、5 7 6、5 8 1、5 9 2、9 2 8 および 9 3 4 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3。

【 0 0 2 1 】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、(a) 配列番号 9 2 3 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 1、(b) 配列番号 9 2 4 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 2、および (c) 配列番号 9 2 5 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 3 を含む。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、(a) 配列番号 9 2 6 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 1、(b) 配列番号 9 2 7 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 2、および (c) 配列番号 9 2 8 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 3 を含む。

【 0 0 2 2 】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、(a) 配列番号 9 2 9 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変、(b) 配列番号 9 3 0 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変および (c) 配列番号 9 3 1 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変を含む。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、(a) 配列番号 9 3 2 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 1 またはそ

10

20

30

40

50

の保存的改変、(b)配列番号 9 3 3 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変および(c)配列番号 9 3 4 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変を含む。

【 0 0 2 3 】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、:(a)配列番号 9 2 3 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変、(b)配列番号 9 2 4 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変、(c)配列番号 9 2 5 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変、(d)配列番号 9 2 6 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変、(e)配列番号 9 2 7 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変、および(f)配列番号 9 2 8 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変を含む。

10

【 0 0 2 4 】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、:(a)配列番号 9 2 9 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変、(b)配列番号 9 3 0 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変、(c)配列番号 9 3 1 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変、(d)配列番号 9 3 2 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変、(e)配列番号 9 3 3 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変、および(f)配列番号 9 3 4 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変を含む。

20

【 0 0 2 5 】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、(a) 配列番号 4 1 1 のアミノ酸配列またはその保存的改変を含む重鎖可変領域 C D R 1 ; (b) 配列番号 4 1 2 のアミノ酸配列またはその保存的改変を含む重鎖可変領域 C D R 2 ; (c) 配列番号 4 6 3 のアミノ酸配列またはその保存的改変を含む重鎖可変領域 C D R 3 ; (d) 配列番号 3 1 8 のアミノ酸配列またはその保存的改変を含む軽鎖可変領域 C D R 1 ; (e) 配列番号 3 1 9 のアミノ酸配列またはその保存的改変を含む軽鎖可変領域 C D R 2 ; および (f) 配列番号 4 1 9 のアミノ酸配列またはその保存的改変を含む軽鎖可変領域 C D R 3 を含む。

【 0 0 2 6 】

30

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、:(a)配列番号 5 1 5 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変;(b)配列番号 5 1 6 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変;(c)配列番号 5 1 7 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変;(d)配列番号 3 1 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変;(e)配列番号 3 1 9 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変;および(f)配列番号 5 3 1 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変を含む。

【 0 0 2 7 】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合は、(a)配列番号 4 0 3 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変;(b)配列番号 4 0 4 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変;(c)配列番号 5 3 2 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変;(d)配列番号 5 3 3 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変;(e)配列番号 5 3 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変;および(f)配列番号 5 3 5 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3 を含む。

40

【 0 0 2 8 】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、:(a)配列番号 4 1 1 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変;(b)配列番号 4 1 2 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変;(c)配列番号 5 4 3 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変;(d)配列番号 5 4 4 のアミノ酸配列を

50

む軽鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変;(e)配列番号 4 4 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変;および(f)配列番号 5 4 5 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変を含む。

【 0 0 2 9 】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、:(a)配列番号 3 7 2 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変;(b)配列番号 4 7 5 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変;(c)配列番号 5 7 0 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変;(d)その配列番号 5 7 1 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 1 ;(e)配列番号 5 7 2 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変;および(f)配列番号 5 7 3 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変を含む。

10

【 0 0 3 0 】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、:(a)配列番号 4 4 0 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変;(b)配列番号 4 4 1 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変;(c)配列番号 4 4 2 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変;(d)配列番号 3 2 9 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変;(e)配列番号 3 3 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変;および(f)配列番号 4 4 3 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変を含む。

【 0 0 3 1 】

20

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、:(a)配列番号 3 0 9 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変;(b)配列番号 3 1 0 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変;(c)配列番号 4 8 9 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変;(d)配列番号 4 9 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変;(e)配列番号 3 1 3 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変;および(f)配列番号 4 9 1 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変を含む。

【 0 0 3 2 】

特定の非限定的な実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 6 6 4 に記載の配列またはその保存的改変を有するアミノ酸を含む。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 7 0 0 に記載の配列を有するアミノ酸またはその保存的改変を含む。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 7 0 2 に記載の配列を有するアミノ酸またはその保存的改変を含む。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 7 1 0 に記載の配列を有するアミノ酸またはその保存的改変を含む。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 7 2 6 に記載の配列を有するアミノ酸またはその保存的改変を含む。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 6 5 0 に記載の配列を有するアミノ酸またはその保存的改変を含む。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 6 7 8 に記載の配列を有するアミノ酸またはその保存的改変を含む。

30

【 0 0 3 3 】

40

特定の非限定的な実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、(a)配列番号 9 2 3 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変、配列番号 9 2 4 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変、および配列番号 9 2 5 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変、および(ii)配列番号 9 2 6 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変、配列番号 9 2 7 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変、および配列番号 9 2 8 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変、任意選択で、(iii)重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間のリンカー配列、例えばリンカーペプチドを含む。

50

【 0 0 3 4 】

別の非限定的な実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、(i)配列番号 9 2 9 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変、配列番号 9 3 0 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変、および配列番号 9 3 1 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変、ならびに(ii)配列番号 9 3 2 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変、配列番号 9 3 3 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変、および配列番号 9 3 4 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変を含み、任意選択で、(i i i) 重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間のリンカー配列、例えばリンカーペプチドを伴う。

10

【 0 0 3 5 】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、(a)配列番号 4 1 1 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変;(b)配列番号 4 1 2 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変;(c)配列番号 4 6 3 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変;(d)配列番号 3 1 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変;(e)配列番号 3 1 9 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変;および(f)配列番号 4 1 9 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変、任意選択で、(g) 重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間のリンカー配列、例えばリンカーペプチドを伴う。

20

【 0 0 3 6 】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、(a)配列番号 5 1 5 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変;(b)配列番号 5 1 6 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変;(c)配列番号 5 1 7 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変;(d)配列番号 3 1 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変;(e)配列番号 3 1 9 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変;および(f)配列番号 5 3 1 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変、任意選択で、(g)重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間のリンカー配列、例えばリンカーペプチドを含む。

【 0 0 3 7 】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合は、(a)配列番号 4 0 3 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変;(b)配列番号 4 0 4 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変;(c)配列番号 5 3 2 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変;(d)配列番号 5 3 3 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変;(e)配列番号 5 3 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変;および(f)配列番号 5 3 5 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3、任意選択で、(g)重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間のリンカー配列、例えばリンカーペプチドを含む。

30

【 0 0 3 8 】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、:(a)配列番号 4 1 1 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変;(b)配列番号 4 1 2 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変;(c)配列番号 5 4 3 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変;(d)配列番号 5 4 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変;(e)配列番号 4 4 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変;および(f)配列番号 5 4 5 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変、任意選択で、(g)重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間のリンカー配列、例えばリンカーペプチドを含む。

40

【 0 0 3 9 】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、:(a)配列番号 3 7 2 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変;(b)配列番号 4 7 5 のアミノ酸配列

50

を含む重鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変;(c)配列番号 5 7 0 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変;(d)配列番号 5 7 1 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変;(e)配列番号 5 7 2 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変;および(f)配列番号 5 7 3 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変、任意選択で、(g)重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間のリンカー配列、例えばリンカーペプチドを含む。

【 0 0 4 0 】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、:(a)配列番号 4 4 0 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変;(b)配列番号 4 4 1 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変;(c)配列番号 4 4 2 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変;(d)配列番号 3 2 9 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変;(e)配列番号 3 3 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変;および(f)配列番号 4 4 3 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変、任意選択で、(g)重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間のリンカー配列、例えばリンカーペプチドを含む。

10

【 0 0 4 1 】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、:(a)配列番号 3 0 9 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変;(b)配列番号 3 1 0 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変;(c)配列番号 4 8 9 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変;(d)配列番号 4 9 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変;(e)配列番号 3 1 3 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変;および(f)配列番号 4 9 1 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変、任意選択で、(g)重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間のリンカー配列、例えばリンカーペプチドを含む。

20

【 0 0 4 2 】

特定の実施形態では、このリンカーペプチドは、配列番号 3 0 7 および配列番号 8 9 7 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。

【 0 0 4 3 】

特定の実施形態では、上記細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 8 9 9 に記載のアミノ酸配列を含む F c R L 5 に結合する。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 9 6 4 に記載のアミノ酸配列を含むエプिटープに結合する。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、配列番号 9 6 5 に記載のアミノ酸配列を含むエプिटープに結合する。

30

【 0 0 4 4 】

本開示の主題によれば、上記細胞外抗原結合ドメインは、膜貫通ドメインに共有結合によって接合される。この細胞外抗原結合ドメインは、細胞外抗原結合ドメインの 5 ' 末端に共有結合によって接合されたシグナルペプチドを含み得る。特定の実施形態では、C A R の膜貫通ドメインは、C D 8 ポリペプチド、C D 2 8 ポリペプチド、C D 3 ポリペプチド、C D 4 ポリペプチド、4 - 1 B B ポリペプチド、O X 4 0 ポリペプチド、I C O S ポリペプチド、C T L A - 4 ポリペプチド、P D - 1 ポリペプチド、L A G - 3 ポリペプチド、2 B 4 ポリペプチド、B T L A ポリペプチド、合成ペプチド(免疫応答と関連するタンパク質に基づかない)、またはそれらの組合せを含む。非限定的な一実施形態では、この膜貫通ドメインは、C D 8 ポリペプチドを含む。特定の実施形態では、この膜貫通ドメインは、C D 2 8 ポリペプチドを含む。

40

【 0 0 4 5 】

本開示の主題によれば、特定の実施形態では、上記細胞内ドメインは、C D 3 ポリペプチドを含む。特定の実施形態では、この細胞内ドメインは、少なくとも 1 つのシグナル伝達領域をさらに含む。特定の実施形態では、この少なくとも 1 つのシグナル伝達領域は、C D 2 8 ポリペプチド、4 - 1 B B ポリペプチド、O X 4 0 ポリペプチド、I C O S ポリペプチド、D A P - 1 0 ポリペプチド、P D - 1 ポリペプチド、C T L A - 4 ポリペプ

50

チド、LAG-3ポリペプチド、2B4ポリペプチド、BTLAポリペプチド、合成ペプチド（免疫応答と関連するタンパク質に基づかない）、またはそれらの組合せを含む。特定の実施形態では、上記シグナル伝達領域は、共刺激性シグナル伝達領域である。特定の実施形態では、この共刺激性シグナル伝達領域は、CD28ポリペプチド、4-1BBポリペプチド、OX40ポリペプチド、ICOSポリペプチド、DAP-10ポリペプチド、またはそれらの組合せを含む。特定の実施形態では、この少なくとも1つの共刺激性シグナル伝達領域は、CD28ポリペプチドを含む。特定の非限定的な実施形態では、上記膜貫通ドメインはCD28ポリペプチドを含み、上記細胞内ドメインはCD3ポリペプチドを含み、共刺激性シグナル伝達ドメインはCD28ポリペプチドを含む。特定の非限定的な実施形態では、上記膜貫通ドメインはCD8ポリペプチドを含み、上記細胞内ドメインはCD3ポリペプチドを含み、上記共刺激性シグナル伝達ドメインは4-1BBポリペプチドを含む。

10

【0046】

特定の実施形態では、上記CARは、組換えにより発現される。このCARは、ベクターから発現され得る。特定の実施形態では、このベクターは、レトロウイルスベクターである。

【0047】

本開示の主題は、上記CARを含む単離された免疫応答細胞もまた提供する。特定の実施形態では、この単離された免疫応答細胞は、CARで形質導入され、例えば、このCARは、免疫応答細胞の表面上で構成的に発現される。特定の実施形態では、この単離された免疫応答細胞は、その免疫応答細胞が少なくとも1種の共刺激性リガンドを発現するように、少なくとも1種の共刺激性リガンドでさらに形質導入される。特定の実施形態では、この少なくとも1種の共刺激性リガンドは、4-1BBL、CD80、CD86、CD70、OX40L、CD48、TNFRSF14、およびそれらの組合せからなる群から選択される。特定の実施形態では、この単離された免疫応答細胞は、その免疫応答細胞が少なくとも1種のサイトカインを分泌するように、少なくとも1種のサイトカインでさらに形質導入される。特定の実施形態では、この少なくとも1種のサイトカインは、IL-2、IL-3、IL-6、IL-7、IL-11、IL-12、IL-15、IL-17、IL-21、およびそれらの組合せからなる群から選択される。特定の実施形態では、この単離された免疫応答細胞は、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）、調節性T細胞、ヒト胚性幹細胞、リンパ球前駆体細胞、T細胞-先駆体細胞、およびリンパ系細胞が分化し得る多能性幹細胞からなる群から選択される。特定の実施形態では、この免疫応答細胞は、T細胞である。

20

30

【0048】

本開示の主題は、本開示のCARをコードする核酸分子、この核酸分子を含むベクター、およびかかる核酸分子を発現する宿主細胞をさらに提供する。特定の実施形態では、この核酸分子は、配列番号951に記載の配列を有する核酸を含む。特定の実施形態では、この核酸分子は、配列番号952に記載の配列を有する核酸を含む。特定の実施形態では、このベクターは、レトロウイルスベクターである。特定の実施形態では、この宿主細胞は、T細胞である。

40

【0049】

さらに、本開示の主題は、対象において腫瘍負荷を低減させるために上記免疫応答細胞を使用する方法を提供する。例えば、本開示の主題は、対象において腫瘍負荷を低減させる方法であって、有効量の本開示の免疫応答細胞を対象に投与するステップであって、それによって、この対象において腫瘍細胞死を誘導するステップを含む方法を提供する。特定の実施形態では、この方法は、腫瘍細胞の数を低減させる。別の一実施形態では、この方法は、腫瘍サイズを低減させる。さらに別の一実施形態では、この方法は、対象において腫瘍を根絶する。特定の実施形態では、この腫瘍は、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫（特にマントル細胞）、ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病（CLL）、急性リンパ性白血病（ALL）、ヘアリー細胞白血病、バーキットリンパ腫（Burkett's Lymphoma）

50

ma) およびワルデンストレームマクログロブリン血症からなる群から選択される。特定の実施形態では、この腫瘍は、多発性骨髄腫である。特定の実施形態では、この対象は、ヒトである。特定の実施形態では、この免疫応答細胞は、T細胞である。

【0050】

さらに、本開示の主題は、新生物を有する対象の生存を増加または延長させるために上記免疫応答細胞を使用する方法を提供する。例えば、本開示の主題は、新生物を有する対象の生存を増加または延長させる方法であって、有効量の本開示の免疫応答細胞を対象に投与するステップであって、それによって、対象の生存を増加または延長させるステップを含む方法を提供する。特定の実施形態では、この新生物は、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫（特にマントル細胞）、ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病（CLL）、急性リンパ性白血病（ALL）、ヘアリー細胞白血病、バーキットリンパ腫およびワルデンストレームマクログロブリン血症からなる群から選択される。特定の実施形態では、この新生物は、多発性骨髄腫である。特定の実施形態では、この方法は、対象において腫瘍負荷を低減させるまたは根絶する。

10

【0051】

本開示の主題は、Fc受容体様5（FcRL5）、例えば、FcRL5のドメイン9に結合する免疫応答細胞を産生するための方法もまた提供する。非限定的な一例では、この方法は、免疫応答細胞中に、細胞外抗原結合ドメイン、膜貫通ドメインおよび細胞内ドメインを含むキメラ抗原受容体（CAR）をコードする核酸配列を導入するステップを含み、この細胞外抗原結合ドメインは、Fc受容体様5（FcRL5）に特異的に結合する。具体的な非限定的な一実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、scFvである。

20

【0052】

本開示の主題は、有効量の本開示の免疫応答細胞および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物をさらに提供する。特定の実施形態では、これらの医薬組成物は、新生物を処置するためのものである。特定の実施形態では、この新生物は、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫（特にマントル細胞）、ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病（CLL）、急性リンパ性白血病（ALL）、ヘアリー細胞白血病、バーキットリンパ腫およびワルデンストレームマクログロブリン血症からなる群から選択される。特定の実施形態では、この新生物は、多発性骨髄腫である。

【0053】

本開示の主題は、本開示の免疫応答細胞を含む、新生物を処置するためのキットをさらに提供する。特定の実施形態では、このキットは、新生物を処置するために免疫応答細胞の使用についての指示書をさらに含む。特定の実施形態では、この新生物は、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫（特にマントル細胞）、ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病（CLL）、急性リンパ性白血病（ALL）、ヘアリー細胞白血病、バーキットリンパ腫およびワルデンストレームマクログロブリン血症からなる群から選択される。特定の実施形態では、この新生物は、多発性骨髄腫である。

30

【0054】

例示の方法によって示されるが、本発明を記載の具体的な実施形態に限定することを意図しない次の詳細な記載は、添付の図と合わせて理解され得る。

40

【図面の簡単な説明】

【0055】

【図1-1】図1は、種々の正常組織およびヒトがん細胞株中のFcRL5発現を示す。

【図1-2】図1は、種々の正常組織およびヒトがん細胞株中のFcRL5発現を示す。

【図1-3】図1は、種々の正常組織およびヒトがん細胞株中のFcRL5発現を示す。

【図1-4】図1は、種々の正常組織およびヒトがん細胞株中のFcRL5発現を示す。

【0056】

【図2】図2は、FcRL5またはFcRL1、2、3、4もしくは6を発現している3T3細胞を使用する抗FcRL5 scFvのスクリーニングを示す。

【0057】

50

【図 3 A】(A) F c R L 5 のドメインおよび F c R L 5 の可溶性、グリコシルホスファチジルイノシトール (G P I) アンカードおよび膜貫通形態の提示。(B) ドメイン 9 を欠いている F c R L 5 の変異形態 (本明細書で F c R L 5 d o m 9 と称される) を発現するために使用されたベクターの提示。(C) 全長 F c R L 5 およびドメイン 9 を欠いている F c R L 5 の形態のヌクレオチド配列。(D) 全長 F c R L 5 およびドメイン 9 が欠失された F c R L 5 の変異形態 (本明細書で「 F c R L 5 d o m 9 」と称される) のヌクレオチド配列中の差異の提示。

【図 3 B】(A) F c R L 5 のドメインおよび F c R L 5 の可溶性、グリコシルホスファチジルイノシトール (G P I) アンカードおよび膜貫通形態の提示。(B) ドメイン 9 を欠いている F c R L 5 の変異形態 (本明細書で F c R L 5 d o m 9 と称される) を発現するために使用されたベクターの提示。(C) 全長 F c R L 5 およびドメイン 9 を欠いている F c R L 5 の形態のヌクレオチド配列。(D) 全長 F c R L 5 およびドメイン 9 が欠失された F c R L 5 の変異形態 (本明細書で「 F c R L 5 d o m 9 」と称される) のヌクレオチド配列中の差異の提示。

10

【図 3 C】(A) F c R L 5 のドメインおよび F c R L 5 の可溶性、グリコシルホスファチジルイノシトール (G P I) アンカードおよび膜貫通形態の提示。(B) ドメイン 9 を欠いている F c R L 5 の変異形態 (本明細書で F c R L 5 d o m 9 と称される) を発現するために使用されたベクターの提示。(C) 全長 F c R L 5 およびドメイン 9 を欠いている F c R L 5 の形態のヌクレオチド配列。(D) 全長 F c R L 5 およびドメイン 9 が欠失された F c R L 5 の変異形態 (本明細書で「 F c R L 5 d o m 9 」と称される) のヌクレオチド配列中の差異の提示。

20

【図 3 D - 1】(A) F c R L 5 のドメインおよび F c R L 5 の可溶性、グリコシルホスファチジルイノシトール (G P I) アンカードおよび膜貫通形態の提示。(B) ドメイン 9 を欠いている F c R L 5 の変異形態 (本明細書で F c R L 5 d o m 9 と称される) を発現するために使用されたベクターの提示。(C) 全長 F c R L 5 およびドメイン 9 を欠いている F c R L 5 の形態のヌクレオチド配列。(D) 全長 F c R L 5 およびドメイン 9 が欠失された F c R L 5 の変異形態 (本明細書で「 F c R L 5 d o m 9 」と称される) のヌクレオチド配列中の差異の提示。

【図 3 D - 2】(A) F c R L 5 のドメインおよび F c R L 5 の可溶性、グリコシルホスファチジルイノシトール (G P I) アンカードおよび膜貫通形態の提示。(B) ドメイン 9 を欠いている F c R L 5 の変異形態 (本明細書で F c R L 5 d o m 9 と称される) を発現するために使用されたベクターの提示。(C) 全長 F c R L 5 およびドメイン 9 を欠いている F c R L 5 の形態のヌクレオチド配列。(D) 全長 F c R L 5 およびドメイン 9 が欠失された F c R L 5 の変異形態 (本明細書で「 F c R L 5 d o m 9 」と称される) のヌクレオチド配列中の差異の提示。

30

【 0 0 5 8 】

【図 4】図 4 は、 F c R L 5 d o m 9 を発現している 3 T 3 細胞上の抗 F c R L 5 s c F v E T 2 0 0 - 3 9 のスクリーニングを示す。

【 0 0 5 9 】

【図 5】図 5 は、 F c R L 5 d o m 9 を発現している 3 T 3 細胞上の抗 F c R L 5 s c F v E T 2 0 0 - 1 0 4 のスクリーニングを示す。

40

【 0 0 6 0 】

【図 6 - 1】図 6 は、 F c R L 5 d o m 9 を発現している 3 T 3 細胞上の抗 F c R L 5 s c F v E T 2 0 0 - 1 0 5 のスクリーニングを示す。

【図 6 - 2】図 6 は、 F c R L 5 d o m 9 を発現している 3 T 3 細胞上の抗 F c R L 5 s c F v E T 2 0 0 - 1 0 5 のスクリーニングを示す。

【 0 0 6 1 】

【図 7】図 7 は、 F c R L 5 d o m 9 を発現している 3 T 3 細胞上の抗 F c R L 5 s c F v E T 2 0 0 - 1 0 9 のスクリーニングを示す。

【 0 0 6 2 】

50

【図 8】図 8 は、F c R L 5 d o m 9 を発現している 3 T 3 細胞上の抗 F c R L 5 s c F v E T 2 0 0 - 1 1 7 のスクリーニングを示す。

【 0 0 6 3 】

【図 9】本開示の主題の非限定的実施形態による F c R L 5 を標的とするキメラ抗原受容体の模式図である。(A) C D 2 8 共刺激性ドメインおよび C D 3 ゼータを有する F c R L 5 を標的とする C A R の模式図。(B) 4 - 1 B B 共刺激性ドメインおよび C D 3 ゼータを有する F c R L 5 を標的とする C A R の模式図。

【 0 0 6 4 】

【図 1 0】図 1 0 は、本開示の主題の一非限定的実施形態による s c F V E T 2 0 0 - 3 1 を使用する F c R L 5 を標的とするキメラ抗原受容体のベクターマップを示す。

10

【 0 0 6 5 】

【図 1 1】図 1 1 は、本開示の主題の一非限定的実施形態による s c F V E T 2 0 0 - 3 9 を使用する F c R L 5 を標的とするキメラ抗原受容体のベクターマップを示す。

【 0 0 6 6 】

【図 1 2】図 1 2 は、本開示の主題の一非限定的実施形態による s c F V E T 2 0 0 - 6 9 を使用する F c R L 5 を標的とするキメラ抗原受容体のベクターマップを示す。

【 0 0 6 7 】

【図 1 3】図 1 3 は、本開示の主題の一非限定的実施形態による s c F V E T 2 0 0 - 1 0 4 を使用する F c R L 5 を標的とするキメラ抗原受容体のベクターマップを示す。

【 0 0 6 8 】

20

【図 1 4】図 1 4 は、本開示の主題の一非限定的実施形態による s c F V E T 2 0 0 - 1 0 5 を使用する F c R L 5 を標的とするキメラ抗原受容体のベクターマップを示す。

【 0 0 6 9 】

【図 1 5】図 1 5 は、本開示の主題の一非限定的実施形態による s c F V E T 2 0 0 - 1 0 9 を使用する F c R L 5 を標的とするキメラ抗原受容体のベクターマップを示す。

【 0 0 7 0 】

【図 1 6】図 1 6 は、本開示の主題の一非限定的実施形態による s c F V E T 2 0 0 - 1 1 7 を使用する F c R L 5 を標的とするキメラ抗原受容体のベクターマップを示す。

【 0 0 7 1 】

【図 1 7】図 1 7 は、形質導入された T 細胞の表面上の F c R L 5 が標的とされるキメラ抗原受容体の発現を示す。

30

【 0 0 7 2 】

【図 1 8】図 1 8 は、F c R L 5 発現細胞に対する F c R L 5 が標的とされるキメラ抗原受容体 T 細胞の細胞傷害性を示す。

【 0 0 7 3 】

【図 1 9】図 1 9 は、F c R L 5 が標的とされるキメラ抗原受容体 T 細胞のサイトカイン分泌の誘導を示す。

【 0 0 7 4 】

【図 2 0】図 2 0 は、抗原刺激での F c R L 5 が標的とされるキメラ抗原受容体 T 細胞の増殖を示す。

40

【 0 0 7 5 】

【図 2 1】図 2 1 は、C L I P S 技術を例示する。C L I P S 反応は、C L I P S スキャホールドの臭素基とシステインのチオール側鎖との間で起きる。反応は、穏和な条件下で急速かつ特異である。この洗練された化学を使用して、ネイティブなタンパク質配列は、さまざまな構造を有する C L I P S 構築物に変形される。左から右に：2 つの異なる単一 T 2 ループ、T 3 二重ループ、コンジュゲートされた T 2 + T 3 ループ、安定化されたベータシートおよび安定化されたアルファヘリックス (Timmerman ら、J Mol Recognit 2 0 0 7 年; 2 0 巻: 2 8 3 ~ 2 9 頁)。

【 0 0 7 6 】

【図 2 2】図 2 2 は、コンビナトリアルクリップライブラリースクリーニングを例示する

50

。不連続コンホメーションエピトープを含む標的タンパク質（左）は、マトリクスライブラリー（中央）に転換される。コンビナトリアルペプチドは、専用のミニカード上で合成され、空間的に規定されたCLIPS構築物（右）に化学的に転換される。

【0077】

【図23】図23は、T3ループ化CLIPSTM構築物を示す。

【0078】

【図24】図24A～Dは、ヒートマップ技術を例示する。（A）「ループ1」および「ループ2」と示される2個のサブ配列を有する組合せペプチドの表。（B）マトリクスとして示されるA由来のデータ。（C）ヒートマップ提示のカラーバー表示。（D）A由来データのヒートマップ視覚化。

【0079】

【図25】図25は、ハーセプチンについて記録されたデータのヒートマップ分析を示す。

【0080】

【図26】図26は、ET200-104について記録されたデータのヒートマップ分析を示す。

【0081】

【図27】図27は、強調されたペプチドストレッチ₆₅₇SRPILTFRAPR₆₆₇を有するFcRL55のアミノ酸残基380～731の3Dモデルを例示する。

【発明を実施するための形態】

【0082】

（発明の詳細な説明）

本開示の主題は、FcRL5が標的とされるキメラ抗原受容体（CAR）を一般に提供する。非限定的な一例では、このCARは、細胞外抗原結合ドメイン、膜貫通ドメインおよび細胞内ドメインを含み、細胞外抗原結合ドメインは、FcRL5に特異的に結合する。特定の実施形態では、細胞外抗原結合ドメインは、FcRL5のドメイン7、8または9に特異的に結合する。本開示の主題は、FcRL5が標的とされるCARを発現する免疫応答細胞（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）、調節性T細胞、ヒト胚性幹細胞、リンパ球前駆体細胞、T細胞-先駆体細胞、およびリンパ系細胞が分化し得る多能性幹細胞）、および腫瘍、例えば多発性骨髄腫を処置するためにかかる免疫応答細胞を使用する方法もまた提供する。

I. 定義

【0083】

特に定義しない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する分野の当業者によって一般に理解される意味を有する。以下の参考文献は、本発明において使用される用語の多くの一般的定義を当業者に提供する：Singletonら、Dictionary of Microbiology and Molecular Biology（第2版、1994年）；The Cambridge Dictionary of Science and Technology（Walker編、1988年）；The Glossary of Genetics、第5版、R Riegerら（編）、Springer Verlag（1991年）；ならびにHaleおよびMarham、The Harper Collins Dictionary of Biology（1991年）。本明細書で使用する場合、以下の用語は、特記しない限り、以下に帰せられる意味を有する。

【0084】

本明細書で使用する場合、用語「約」または「およそ」とは、その値がどのように測定または決定されたか、即ち、測定系の限界に一部依存する、当業者によって決定される特定の値についての許容される誤差範囲内を意味する。例えば、「約」とは、当技術分野における実務につき、3標準偏差以内または3標準偏差超を意味し得る。あるいは、「約」とは、所与の値の最大で20%、好ましくは最大で10%、より好ましくは最大で5%、より好ましくはなお最大で1%の範囲を意味し得る。あるいは、特に、生物学的系またはプロセスに関して、この用語は、ある値の、あるオーダーの大きさ以内、好ましくは5倍以内、より好ましくは2倍以内を意味し得る。

【 0 0 8 5 】

本明細書で使用する場合、用語「細胞集団」とは、類似または異なる表現型を発現する少なくとも2つの細胞の群を指す。非限定的な例では、細胞集団は、類似または異なる表現型を発現する少なくとも約10、少なくとも約100、少なくとも約200、少なくとも約300、少なくとも約400、少なくとも約500、少なくとも約600、少なくとも約700、少なくとも約800、少なくとも約900、少なくとも約1000個の細胞を含み得る。

【 0 0 8 6 】

本明細書で使用する場合、用語「抗体」とは、インタクトな抗体分子だけでなく、免疫原結合能を保持する抗体分子の断片もまた意味する。かかる断片もまた、当技術分野で周知であり、*in vitro*および*in vivo*の両方で通常使用される。したがって、本明細書で使用する場合、用語「抗体」とは、インタクトな免疫グロブリン分子だけでなく、周知の活性断片 $F(a b')_2$ および $F a b$ もまた意味する。 $F(a b')_2$ 、およびインタクトな抗体の $F e$ 断片を欠く $F a b$ 断片は、循環からより迅速に消え去り、インタクトな抗体のあまり非特異的でない組織結合を有し得る (Wahlら、*J Nucl Med* 24巻: 316~325頁 (1983年))。本発明の抗体は、ネイティブ抗体全体、二重特異性抗体; キメラ抗体; $F a b$ 、 $F a b'$ 、単鎖V領域断片 ($s c F v$)、融合ポリペプチドおよび非定型抗体を含む。

【 0 0 8 7 】

本明細書で使用する場合、用語「単鎖可変断片」または「 $s c F v$ 」は、 $V_H::V_L$ ヘテロダイマーを形成するように共有結合によって連結された、免疫グロブリン (例えば、マウスまたはヒト) の重鎖の可変領域 (V_H) と軽鎖の可変領域 (V_L) との融合タンパク質である。重鎖 (V_H) と軽鎖 (V_L) とは、直接接合されるか、または V_H のN末端を V_L のC末端に接続するかもしれない V_H のC末端を V_L のN末端に接続するか、ペプチドコードリンカー (例えば、10、15、20、25アミノ酸) によって接合される。このリンカーは、通常、屈曲性のためにグリシンに富んでおり、ならびに溶解性のためにセリンまたはトレオニンに富んでいる。このリンカーは、細胞外抗原結合ドメインの重鎖可変領域と軽鎖可変領域とを連結し得る。リンカーの非限定的な例は、Shenら、*Anal Chem* 80巻 (6号): 1910~1917頁 (2008年) および WO 2014/087010 に開示されており、それらの内容は、それらの全体が参照によって本明細書に組み込まれる。特定の実施形態では、このリンカーは、G4Sリンカーである。

【 0 0 8 8 】

非限定的な一例では、このリンカーは、以下に提供される配列番号897に記載の配列を有するアミノ酸を含む。

GGGGSGGGSGGGGS [配列番号897]。特定の実施形態では、配列番号897のアミノ酸配列をコードする核酸配列は、以下に提供される配列番号898に記載される:

GGTGGAGGTGGATCAGGTGGAGGTGGATCTGGTGGAGGTGGATCT [配列番号898]。

【 0 0 8 9 】

別の非限定的な例では、リンカーは以下に提供される配列番号307に記載の配列を有するアミノ酸を含む。

SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA [配列番号307] 特定の実施形態では、配列番号307のアミノ酸配列をコードする核酸配列は、以下に提供される配列番号305に記載される: TCTAGAGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGGCC [配列番号305]

【 0 0 9 0 】

定常領域の除去およびリンカーの導入にもかかわらず、 $s c F v$ タンパク質は、元の免疫グロブリンの特異性を保持する。単鎖 $F v$ ポリペプチド抗体は、Hustonら (*Proc Nat Acad Sci USA*, 85巻: 5879~5883頁、1988年) に記載されるように、V

10

20

30

40

50

Hコード配列およびV_Lコード配列を含む核酸から発現され得る。米国特許第5,091,513号、米国特許第5,132,405号および米国特許第4,956,778号；ならびに米国特許出願公開第20050196754号および米国特許出願公開第20050196754号もまた参照のこと。阻害活性を有するアンタゴニスト性scFvが記載されている（例えば、Zhaoら、Hybridoma (Larchmt) 2008年27巻(6号)：455～51頁；Peterら、J Cachexia Sarcopenia Muscle 2012年8月12日；Shiehら、J Immunol 2009年183巻(4号)：2277～85頁；Giomarelliら、Thromb Haemost 2007年97巻(6号)：955～63頁；Fifeら、J Clin Invest 2006年116巻(8号)：2252～61頁；Brocksら、Immunotechnology 1997年3巻(3号)：173～84頁；Moosmayerら、Ther Immunol 1995年2巻(10号)：31～40頁)を参照のこと)。刺激活性を有するアゴニスト性scFvが記載されている（例えば、Peterら、J Bioi Chern 2003年25278巻(38号)：36740～7頁；Xieら、Nat Biotech 1997年15巻(8号)：768～71頁；Ledbetterら、Crit Rev Immunol 1997年17巻(5～6号)：427～55頁；Hoら、Biochim Biophys Acta 2003年1638巻(3号)：257～66頁を参照のこと)。

【0091】

本明細書で使用する場合、「F(ab)」とは、抗原に結合するが一価であり、Fc部分を有さない抗体構造の断片を指し、例えば、酵素パインによって消化された抗体は、2つのF(ab)断片および1つのFc断片（例えば、重(H)鎖定常領域；抗原に結合しないFc領域）を生じる。

【0092】

本明細書で使用する場合、「F(ab')₂」とは、IgG抗体全体のペプシン消化によって生成される抗体断片を指し、この断片は、2つの抗原結合(ab')（二価）領域を有し、各(ab')領域は、2つの別々のアミノ酸鎖、抗原を結合するようにS-S結合によって連結されたH鎖の一部および軽(L)鎖を含み、残りのH鎖部分は、一緒に連結される。「F(ab')₂」断片は、2つの個々のFab'断片へと分割され得る。

【0093】

本明細書で使用する場合、用語「ベクター」とは、適切な制御エレメントと関連した場合に複製が可能であり、遺伝子配列を細胞中に移入できる、任意の遺伝エレメント、例えば、プラスミド、ファージ、トランスポゾン、コスミド、染色体、ウイルス、ビリオンなどを指す。したがって、この用語は、クローニングおよび発現ビヒクル、ならびにウイルスベクターおよびプラスミドベクターを含む。

【0094】

本明細書で使用する場合、用語「発現ベクター」とは、所望のコード配列、および特定の宿主生物における作動可能に連結したコード配列の発現に必要な適切な核酸配列を含む、組換え核酸配列、即ち、組換えDNA分子を指す。原核生物における発現に必要な核酸配列には、通常、しばしば他の配列と併せた、プロモーター、オペレーター（任意選択）およびリボソーム結合部位が含まれる。真核生物細胞は、プロモーター、エンハンサー、ならびに終結シグナルおよびポリアデニル化シグナルを利用することが公知である。

【0095】

本明細書で使用する場合、「CDR」は、免疫グロブリン重鎖および軽鎖の超可変領域である、抗体の相補性決定領域アミノ酸配列として定義される。例えば、Kabatら、Sequences of Proteins of Immunological Interest、第4版、U S Department of Health and Human Services、National Institutes of Health(1987年)を参照のこと。一般に、抗体は、可変領域中に、3つの重鎖および3つの軽鎖CDRまたはCDR領域を含む。CDRは、抗原またはエピトープへの抗体の結合のための接触残基の大部分を提供する。特定の実施形態では、これらのCDR領域は、Kabat系(Kabat、E Aら(1991年) Sequences of Proteins of Immunological Interest、第5版、US Department of Health and Human Services、NIH Publication No

10

20

30

40

50

91-3242) を使用して描写される。

【0096】

本明細書で使用する場合、用語「アフィニティー」は、結合強度の尺度を意味する。理論に束縛されないが、アフィニティーは、抗体結合部位と抗原決定基との間の立体化学的適合の近さ、それらの間の接触の面積の大きさ、ならびに荷電基および疎水性基の分布に依存する。アフィニティーは、用語「アビディティー」もまた含み、これは、可逆的複合体の形成後の抗原 - 抗体結合の強度を指す。抗原に対する抗体のアフィニティーを計算するための方法は、アフィニティーを計算するための結合実験の使用を含めて、当技術分野で公知である。機能性アッセイ（例えば、フローサイトメトリーアッセイ）における抗体活性はまた、抗体アフィニティーを反映する。抗体およびアフィニティーは、機能性アッセイ（例えば、フローサイトメトリーアッセイ）を使用して、表現型で特徴付けられ、比較され得る。

10

【0097】

本発明の方法において有用な核酸分子は、本発明のポリペプチドをコードする任意の核酸分子またはその断片を含む。かかる核酸分子は、内因性核酸配列と100%同一である必要はないが、典型的には、実質的な同一性を示す。内因性配列に対して「実質的な同一性」を有するポリヌクレオチドは、典型的には、二本鎖核酸分子の少なくとも一方の鎖とハイブリダイズすることが可能である。「ハイブリダイズする」とは、ストリンジェンシーの種々の条件下で、相補的ポリヌクレオチド配列（例えば、本明細書に記載される遺伝子）またはそれらの部分間で二本鎖分子を形成するように対合することを意味する（例えば、Wahl, G MおよびS L Berger (1987年) Methods Enzymol 152巻: 399頁; Kimmel, A R (1987年) Methods Enzymol 152巻: 507頁を参照のこと）。

20

【0098】

例えば、ストリンジェントな塩濃度は、通常、約750mM未満のNaClおよび75mM未満のクエン酸三ナトリウム、好ましくは約500mM未満のNaClおよび50mM未満のクエン酸三ナトリウム、より好ましくは約250mM未満のNaClおよび25mM未満のクエン酸三ナトリウムである。低ストリンジェンシーのハイブリダイゼーションは、有機溶媒、例えばホルムアミドの非存在下で得られ得、高ストリンジェンシーのハイブリダイゼーションは、少なくとも約35%のホルムアミド、より好ましくは少なくとも約50%のホルムアミドの存在下で得られ得る。ストリンジェントな温度条件は、通常、少なくとも約30℃の、より好ましくは少なくとも約37℃の、最も好ましくは少なくとも約42℃の温度を含む。様々なさらなるパラメーター、例えば、ハイブリダイゼーション時間、界面活性剤、例えばドデシル硫酸ナトリウム(SDS)の濃度、および担体DNAの包含または排除は、当業者に周知である。種々のレベルのストリンジェンシーは、これら種々の条件を必要に応じて組み合わせることによって達成される。好ましい一実施形態では、ハイブリダイゼーションは、750mM NaCl、75mMクエン酸三ナトリウムおよび1% SDS中で30分で生じる。より好ましい一実施形態では、ハイブリダイゼーションは、500mM NaCl、50mMクエン酸三ナトリウム、1% SDS、35%ホルムアミドおよび100μg/ml変性サケ精子DNA(ssDNA)中で37分

30

40

【0099】

ほとんどの適用について、ハイブリダイゼーション後の洗浄ステップもまた、ストリンジェンシーにおいて変動する。洗浄のストリンジェンシー条件は、塩濃度によっておよび温度によって規定され得る。上記のように、洗浄のストリンジェンシーは、塩濃度を減少させることによって、または温度を上昇させることによって、増加され得る。例えば、洗浄ステップのためのストリンジェントな塩濃度は、好ましくは、約30mM未満のNaC

50

1 および 3 mM 未満のクエン酸三ナトリウム、最も好ましくは約 1.5 mM 未満の NaCl および 1.5 mM 未満のクエン酸三ナトリウムである。洗浄ステップのためのストリンジェントな温度条件は、通常、少なくとも約 25 °C の、より好ましくは少なくとも約 42 °C の、さらにより好ましくは少なくとも約 68 °C の温度を含む。好ましい一実施形態では、洗浄ステップは、30 mM NaCl、3 mM クエン酸三ナトリウムおよび 0.1 % SDS 中で 25 °C で生じる。より好ましい一実施形態では、洗浄ステップは、1.5 mM NaCl、1.5 mM クエン酸三ナトリウムおよび 0.1 % SDS 中で 42 °C で生じる。より好ましい一実施形態では、洗浄ステップは、1.5 mM NaCl、1.5 mM クエン酸三ナトリウムおよび 0.1 % SDS 中で 68 °C で生じる。これらの条件についてのさらなるバリエーションは、当業者に容易に明らかである。ハイブリダイゼーション技術は、当業者に周知であり、例えば、Benton および Davis (Science 196 巻: 180 頁、1977 年); Grunstein および Rogness (Proc Natl Acad Sci, USA 72 巻: 3961 頁、1975 年); Ausubel ら (Current Protocols in Molecular Biology, Wiley Interscience, New York, 2001 年); Berger および Kimmel (Guide to Molecular Cloning Techniques, 1987 年, Academic Press, New York); ならびに Sambrook ら、Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York に記載されている。

10

【0100】

「実質的に同一な」とは、参照アミノ酸配列（例えば、本明細書に記載されるアミノ酸配列のいずれか 1 つ）または核酸配列（例えば、本明細書に記載される核酸配列のいずれか 1 つ）に対して少なくとも 50 % の同一性を示す、ポリペプチドまたは核酸分子を意味する。好ましくは、かかる配列は、比較のために使用される配列に対して、アミノ酸レベルまたは核酸レベルで、少なくとも 60 %、より好ましくは 80 % または 85 %、より好ましくは 90 %、95 % またはさらには 99 % 同一である。

20

【0101】

配列同一性は、典型的には、配列分析ソフトウェア（例えば、Sequence Analysis Software Package of the Genetics Computer Group, University of Wisconsin Biotechnology Center, 1710 University Avenue, Madison, Wis. 53705、BLAST、BESTFIT、GAP または PILEUP/PRETTYBOX プログラム）を使用して測定される。かかるソフトウェアは、種々の置換、欠失および/または他の改変に、相同性の程度を割り当てることによって、同一または類似の配列を一致させる。同一性の程度を決定するための例示的なアプローチでは、BLAST プログラムが、密接に関連した配列を示す、e - 3 と e - 100 との間の確率スコアで、使用され得る。

30

【0102】

本明細書で使用する場合、用語「アナログ」とは、参照ポリペプチドまたは核酸分子の機能を有する、構造的に関連するポリペプチドまたは核酸分子を指す。

【0103】

本明細書で使用する場合、用語「リガンド」とは、受容体に結合する分子を指す。特に、リガンドは、別の細胞上の受容体を結合して、細胞対細胞の認識および/または相互作用を可能にする。

40

【0104】

本明細書で使用する場合、用語「疾患」とは、細胞、組織または臓器の正常な機能を損傷または妨害する任意の状態または障害を指す。疾患の例には、新生物または細胞の病原体感染症が含まれる。

【0105】

本明細書で使用する場合、用語「有効量」とは、治療効果を有するのに十分な量を指す。特定の実施形態では、「有効量」は、新生物の継続した増殖、成長または転移（例えば、浸潤または遊走）を停止させる、寛解させるまたは阻害するのに十分な量である。

50

【0106】

本明細書で使用する場合、用語「異種核酸分子またはポリペプチド」とは、細胞または細胞から取得された試料中に通常は存在しない核酸分子（例えば、cDNA、DNAまたはRNA分子）またはポリペプチドを指す。この核酸は、別の生物由来であり得るか、または、例えば、細胞もしくは試料中で通常は発現されないmRNA分子であり得る。

【0107】

本明細書で使用する場合、用語「免疫応答細胞」とは、免疫応答において機能する細胞、またはそれらの前駆体、もしくは子孫を指す。

【0108】

本明細書で使用する場合、用語「モジュレートする」とは、正にまたは負に変更させることを指す。例示的なモジュレーションには、約1%、約2%、約5%、約10%、約25%、約50%、約75%または約100%の変化が含まれる。

10

【0109】

本明細書で使用する場合、用語「増加させる」とは、約5%、約10%、約25%、約30%、約50%、約75%または約100%正に変更させることが含まれるがこれらに限定されない、少なくとも約5%正に変更させることを指す。

【0110】

本明細書で使用する場合、用語「低減させる」とは、約5%、約10%、約25%、約30%、約50%、約75%または約100%負に変更させることが含まれるがこれらに限定されない、少なくとも約5%負に変更させることを指す。

20

【0111】

本明細書で使用する場合、用語「単離された細胞」とは、細胞に天然に付随する分子および/または細胞構成要素から分離された細胞を指す。

【0112】

本明細書で使用する場合、用語「単離された」、「精製された」または「生物学的に純粋な」とは、そのネイティブ状態で見出される場合にそれと通常付随する構成要素から、変動する程度まで免れている材料を指す。「単離する」とは、元の供給源または周囲からのある程度の分離を示す。「精製する」とは、単離よりも高い分離の程度を示す。「精製された」または「生物学的に純粋な」タンパク質は、任意の不純物が、タンパク質の生物学的特性に実質的に影響を与えないように、または他の有害な結果を引き起こさないように、十分に、他の材料を含まない。即ち、本発明の核酸またはペプチドは、組換えDNA技術によって産生された場合には細胞材料、ウイルス材料もしくは培養培地を実質的に含まない場合、または化学合成された場合には化学物質先駆体もしくは他の化学物質を実質的に含まない場合、精製されている。純度および均一性は、典型的には、分析化学技術、例えば、ポリアクリルアミドゲル電気泳動または高速液体クロマトグラフィーを使用して決定される。用語「精製された」は、核酸またはタンパク質が、電気泳動ゲル中で本質的に1つのバンドを生じることを示し得る。改変、例えば、リン酸化またはグリコシル化に供され得るタンパク質について、異なる改変は、別々に精製され得る異なる単離されたタンパク質を生じ得る。

30

【0113】

本明細書で使用する場合、用語「分泌された」とは、小胞体、ゴルジ体を通じた分泌経路を介して、細胞原形質膜において一過的に融合して細胞の外側にタンパク質を放出する小胞として、細胞から放出されるポリペプチドを意味する。

40

【0114】

本明細書で使用する場合、用語「～を特異的に結合する」または「～に特異的に結合する」または「～を特異的に標的とする」とは、目的の生物学的分子（例えば、ポリペプチド）を認識および結合するが、本発明のポリペプチドを天然に含む試料、例えば生物学的試料中の他の分子を実質的に認識および結合しない、ポリペプチドまたはその断片を意味する。

【0115】

50

本明細書で使用する場合、用語「処置すること」または「処置」とは、処置されている個体または細胞の疾患過程を変更させるための試みにおける臨床的介入を指し、予防のためまたは臨床病理学の過程の間に実施され得る。処置の治療効果には、疾患の発生または再発を予防すること、症状の軽減、疾患の任意の直接的または間接的な病理学的結果の減退、転移を予防すること、疾患進行の速度を減少させること、疾患状態の寛解または緩和、および緩解または改善された予後が含まれるがこれらに限定されない。疾患または障害の進行を予防することによって、処置は、罹患したもしくは診断された対象または障害を有する疑いがある対象において、障害に起因する増悪を予防できるが、処置はまた、障害のリスクがある対象または障害を有する疑いがある対象において、障害または障害の症状の発症を予防し得る。

10

【0116】

本明細書で使用する場合、用語「対象」とは、ヒト、非ヒト霊長類、げっ歯類など（例えば、特定の処置のレシピエントである、または細胞がそれから回収される）が含まれるがこれらに限定されない任意の動物（例えば、哺乳動物）を指す。

II. Fc受容体様5 (FcRL5)

【0117】

Fc受容体様5 (FcRL5) (「CD307e」または「IRTA2」としても公知) は、B細胞および形質細胞上で発現されるので、多発性骨髄腫を処置するための合理的な標的である。FcRL5は、IgGのFc部分に結合し、B細胞受容体シグナル伝達およびB細胞増殖に寄与する (Francoら、Journal of immunology 190巻、5739～5746頁 (2013年) ; Dement-Brownら、Journal of leukocyte biology 91巻、59～67頁 (2012年))。FcRL5は、10～55の間の平均相対MFIで、新鮮な患者試料または凍結患者試料 (n = 23) から、悪性形質細胞についてのFACSマーカーとしてのCD138の代替手段であることが見出された (Iseら、Leukemia 21巻、169～174頁 (2007年))。別の研究により、試験したほとんどの慢性リンパ性白血病 (CLL) およびマントル細胞リンパ腫の症例、ならびに全ての多発性骨髄腫 (MM) (n = 8) の症例からの一次患者試料に対するFACSによって、FcRL5の細胞表面発現が確認された (Iseら (2007年))。第3のグループは、正常骨髄 (n = 7) 由来のMGUS (n = 16) およびMM (n = 16) において形質細胞上の高い表面染色を見出した (3つ全ての群において類似のMFI、アイソタイプ対照と比較して約1000倍の増加) (Elkinsら、Molecular cancer therapeutics 11巻、2222～2232頁 (2012年))。FcRL5は、1q21上にあり、B細胞悪性疾患における1q21異常に関与することが見出されている (Hatzivassiliouら、Immunology 14巻、277～289頁 (2001年))。1q21の増幅は、診断時のMM患者の48%において、および再燃時の患者の67%において見出され、より悪い予後と相関する (Anら、Haematologica 99巻、353～359頁 (2014年))。FcRL5を標的とする抗体-薬物コンジュゲートは、MMのin vivoマウスモデルを処置する際に有効であった (Elkinsら (2012年))。

20

30

【0118】

ヒトFcRL5アミノ酸配列の非限定的な例は、GenBankタンパク質受託番号：AAI01070.1; XP_011508332.1; XP_011508334.1; XP_011508333.1; XP_011508332.1; およびNP_001182317.1の下で見出され得る。

40

【0119】

特定の非限定的な実施形態では、FcRL5は、配列番号899に記載のアミノ酸配列を有するヒトFcRL5、またはその断片である。配列番号899は以下に提供される：
 MLLWVILLVLAPVSGQFARTPRPIIFLQPPWTTVFQGERVTLTCKGFRFYSPQKTKWYH
 RYLKKEILRETPDNILEVQESGEYRCQAQGSPLSSPVHLDLFSSASLILQAPLSVFEGDSVVL
 RCRAKAEVTLNNTIYKNDNVLAFLNKRDTDFHIPHACLKDNAYRCTGYKESCCPVSSNTV
 KIQVQEPFTRPVLRASSFQPISGNPVTLTCTQLSLERSDVPLRFRFFRDDQTLGLGWSLS

50

PNFQITAMWSKDSGFYWCKAATMPHSIISDSPRSWIQVQIPASHPVLTLSPPEKALNFEGT
 KVTLHCETQEDSLRTLRYFYHEGVPLRHKSVCRCERGASISFSLTTENSGNYCYCTADNGLG
 AKPSKAVSLSVTPVSHPVNLSSPEDLIFEGAKVTLHCEAQRGSLPILYQFHHEDAALER
 RSANSAGGVAISFSLTAEHSGNYCYCTADNGFGPQRSKAVSLSVTPVSHPVNLSSAEALT
 FEGATVTLHCEVQGRGSPQILYQFYHEDMPLWSSSTPSVGRVSFSFSLTEGHSGNYCYCTAD
 NGFGPQRSEVVSLFVTVPVSRPILTLRVPRAAVVGDLLELHCEAPRGSPILYWFYHED
 VTLGSSSAPSGGEASFNLSLTAEHSGNYSCEANGLVAQHSNTISLSVIVPVSRLPILTFRAP
 RAQAVVGDLLELHCEALRGSSPILYWFYHEDVTLGKISAPSGGGASFNLSLTTEHSGIYSC
 EADNGLEAQRSEMVTLKVAVPVSRPVTLRAPGTHAAVVGDLLELHCEALRGSPILYRFF
 HEDVTLGNRSPSPGGASLNLSLTAEHSGNYSCEADNGLGAQRSETVTLYITGLTANRSGPF
 ATGVAGLLLSIAGLAAGALLLYCWLRSRKAQRKPARSPSDSDSQEPTYHNVPAAWEEL
 QPVYTNANPRGENVVYSEVRRIQEKKKHAVASDPRHLRNKGSPILYSEVKVASTPVSGSLF
 LASSAPHR [配列番号 899]。

10

【 0120 】

特定の実施形態では、FcRL5は、9つの免疫グロブリン(Ig)様ドメイン、例えば、ドメイン1、ドメイン2、ドメイン3、ドメイン4、ドメイン5、ドメイン6、ドメイン7、ドメイン8およびドメイン9を含む(図3Aおよび3Cを参照のこと)。特定の実施形態では、FcRL5のドメイン9は、配列番号900に記載のアミノ酸配列を含む。配列番号900は以下に提供される。

RPVLTLRAPGTHAAVVGDLLELHCEALRGSPILYRFFHEDVTLGNRSPSPGGASLNLSLTA
 EHSNYSCEADNGLGAQRSETVTLYI [配列番号 900]。

20

【 0121 】

特定の実施形態では、FcRL5のドメイン9は、配列番号963に記載のアミノ酸配列、またはその断片を有し得る。配列番号963は以下に提供される：

GTHAAVVGDLLELHCEALRGSPILYRFFHEDVTLGNRSPSPGGASLNLSLTAEHSGNYSCE
 ADNGLGAQRSETVTLYI [配列番号 963]。

【 0122 】

特定の実施形態では、ドメイン1は、配列番号899のアミノ酸23～100を含み得；ドメイン2は、配列番号899のアミノ酸105～185を含み得；ドメイン3は、配列番号899のアミノ酸191～273を含み得；ドメイン4は、配列番号899のアミノ酸287～373を含み得；ドメイン5は、配列番号899のアミノ酸380～466を含み得；ドメイン6は、配列番号899のアミノ酸490～555を含み得；ドメイン7は、配列番号899のアミノ酸565～638を含み得；ドメイン8は、配列番号899のアミノ酸658～731を含み得；ドメイン9は、配列番号899のアミノ酸754～835を含み得る。

30

【 0123 】

特定の実施形態では、FcRL5のドメイン9は、配列番号900または963のアミノ酸配列に対して少なくとも80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%相同なアミノ酸配列を含む。

40

III. キメラ抗原受容体(CAR)

【 0124 】

キメラ抗原受容体(CAR)は、免疫エフェクター細胞上に目的の特異性を移植または付与する、操作された受容体である。CARは、T細胞上にモノクローナル抗体の特異性を移植するために使用され得る；それらのコード配列の移入は、レトロウイルスベクターによって促進される。

【 0125 】

3つの世代のCARが存在する。「第1世代」CARは、典型的には、T細胞受容体鎖の細胞質/細胞内ドメインに融合した膜貫通ドメインに融合した細胞外抗原結合ドメイン(例えば、単鎖可変断片(scFv))から構成される。「第1世代」CARは、典型的

50

には、内因性 T C R からのシグナルの一次伝達因子である C D 3 鎖由来の細胞内ドメインを有する。「第 1 世代」C A R は、*de novo* 抗原認識を提供でき、H L A 媒介性抗原提示とは無関係に、単一の融合分子中のそれらの C D 3 鎖シグナル伝達ドメインを介して、C D 4⁺ T 細胞および C D 8⁺ T 細胞の両方の活性化を引き起こし得る。「第 2 世代」C A R は、T 細胞にさらなるシグナルを提供するために、種々の共刺激性分子（例えば、C D 2 8、4 - 1 B B、I C O S、O X 4 0）由来の細胞内ドメインを C A R の細胞質テイルに付加する。「第 2 世代」C A R は、共刺激（例えば、C D 2 8 または 4 - 1 B B）および活性化（C D 3）の両方を提供するものを含む。前臨床研究は、「第 2 世代」C A R が、T 細胞の抗腫瘍活性を改善できることを示している。例えば、「第 2 世代」C A R 改変された T 細胞の頑強な効力が、慢性リンパ芽球性白血病（C L L）および急性リンパ芽球性白血病（A L L）を有する患者において C D 1 9 分子を標的とする臨床試験において実証された。「第 3 世代」C A R は、複数の共刺激（例えば、C D 2 8 および 4 - 1 B B）および活性化（C D 3）を提供するものを含む。

【0126】

本開示の主題によれば、これらの C A R は、細胞外抗原結合ドメイン、膜貫通ドメインおよび細胞内ドメインを含み、この細胞外抗原結合ドメインは、F c R L 5 に結合する。具体的な非限定的な一実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、s c F v である。具体的な非限定的な一実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、任意選択で架橋された F a b である。具体的な非限定的な一実施形態では、この細胞外結合ドメインは、F (a b)₂ である。具体的な非限定的な一実施形態では、上述の分子のいずれかは、細胞外抗原結合性ドメイン抗原結合ドメインを形成するために、異種配列との融合タンパク質内に含まれていてもよい。

【0127】

特定の非限定的な実施形態では、本開示の C A R の細胞外抗原結合ドメインは、F c R L 5 または F c R L 5 のドメイン 9 に対する、高い結合特異性ならびに高い結合アフィニティを有する。特定の非限定的な実施形態では、本開示の C A R の細胞外抗原結合ドメインは、F c R L 5 のドメイン 8 に対する、高い結合特異性ならびに高い結合アフィニティを有する。特定の非限定的な実施形態では、本開示の C A R の細胞外抗原結合ドメインは、F c R L 5 のドメイン 7 に対する、高い結合特異性ならびに高い結合アフィニティを有する。例えば、かかる実施形態では、C A R の細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v またはそのアナログで具体化される）は、約 3×10^{-6} M またはそれ未満の解離定数（ K_d ）で、F c R L 5（または F c R L 5 のドメイン 8 もしくはドメイン 9）に結合する。特定の実施形態では、この K_d は、約 1×10^{-6} M もしくはそれ未満、約 1×10^{-7} M もしくはそれ未満、約 1×10^{-8} M もしくはそれ未満、約 1×10^{-9} M もしくはそれ未満、約 1×10^{-10} M もしくはそれ未満または約 1×10^{-11} M もしくはそれ未満である。特定の実施形態では、この K_d は、約 1×10^{-11} M から約 3×10^{-6} M まで、 1×10^{-10} M から約 3×10^{-6} M まで、または約 1×10^{-9} M から約 3×10^{-6} M まで、例えば、約 1×10^{-9} M から約 1×10^{-8} M まで、約 1×10^{-8} M から約 1×10^{-7} M まで、または約 1×10^{-7} M から約 1×10^{-6} M まで、または約 1×10^{-6} M から約 3×10^{-6} M までである。

【0128】

F c R L 5（または F c R L 5 のドメイン 8 もしくはドメイン 9）への、本開示の C A R の細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v またはそのアナログで具体化される）の結合は、例えば、酵素結合免疫吸着アッセイ（E L I S A）、ラジオイムノアッセイ（R I A）、F A C S 分析、バイオアッセイ（例えば、成長阻害）またはウエスタンブロットアッセイによって確認され得る。これらのアッセイの各々は、一般に、目的の複合体に対して特異的な標識された試薬（例えば、抗体または s c F v）を使用することによって、特定の目的のタンパク質 - 抗体複合体の存在を検出する。例えば、s c F v は、放射性標識され得、ラジオイムノアッセイ（R I A）において使用され得る（例えば、参照によって本明細書に組み込まれる Weintraub、B、Principles of Radioimmunoassays、

10

20

30

40

50

Seventh Training Course on Radioligand Assay Techniques、The Endocrine Society、3月、1986年を参照のこと）。放射活性アイソトープは、カウンターもしくはシンチレーションカウンターの使用などの手段によって、またはオートラジオグラフィーによって検出され得る。特定の実施形態では、FcRL5が標的とされる細胞外抗原結合ドメインは、蛍光マーカーで標識される。蛍光マーカーの非限定的な例には、緑色蛍光タンパク質（GFP）、青色蛍光タンパク質（例えば、EBFP、EBFP2、AzuriteおよびmKalamal）、シアン蛍光タンパク質（例えば、ECFP、CeruleanおよびCyPet）、および黄色蛍光タンパク質（例えば、YFP、Citrine、VenusおよびYPet）が含まれる。特定の実施形態では、FcRL5が標的とされるヒトscFvは、GFPで標識される。

10

【0129】

特定の実施形態では、本開示のCARの細胞外抗原結合ドメインは、単鎖可変断片（scFv）を含む。具体的な一実施形態では、本開示のCARの細胞外抗原結合ドメインは、ヒトFcRL5に特異的に結合するヒトscFvを含む。別の具体的な一実施形態では、本開示のCARの細胞外抗原結合ドメインは、ヒトFcRL5に特異的に結合するマウスscFvを含む。特定の実施形態では、本開示のCARの細胞外抗原結合ドメインは、FcRL5のドメイン7の少なくとも一部分に特異的に結合するscFvを含む。特定の実施形態では、本開示のCARの細胞外抗原結合ドメインは、FcRL5のドメイン8の少なくとも一部分に特異的に結合するscFvを含む。特定の実施形態では、本開示のCARの細胞外抗原結合ドメインは、FcRL5のドメイン9の少なくとも一部分に特異的に結合するscFvを含む。例えば、限定ではなく、FcRL5のドメイン9は、配列番号900もしくは963に記載のアミノ酸配列、またはそれらの断片を含む。

20

【0130】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、それらの各々がその全体が参照によって本明細書に組み込まれる、Francoら、Journal of Immunology（2013年）；190巻：5739～5746頁；Iseら、Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research（2005年）；11巻：87～96頁；およびIseら、Clinical chemistry and laboratory medicine: CCLM/FESCC（2006年）；44巻：594～602頁において特徴付けられた、ヒトFcRL5上の異なる細胞外エピトープを結合する2種の市販のマウスハイブリドーマから取得されたマウスscFvである。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、ヒトFcRL5に結合する抗体、例えば、その全体が参照によって本明細書に組み込まれるIseら（2005年）に開示された抗体F56およびF119の重鎖可変領域および軽鎖可変領域に由来するマウスscFvである。

30

CARの細胞外抗原結合ドメイン

【0131】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、scFv）は、配列番号3、配列番号7、配列番号11、配列番号15、配列番号19、配列番号23、配列番号27、配列番号31、配列番号35、配列番号39、配列番号43、配列番号47、配列番号51、配列番号55、配列番号59、配列番号63、配列番号67、配列番号71、配列番号75、配列番号79、配列番号83、配列番号87、配列番号91、配列番号95、配列番号99、配列番号103、配列番号107、配列番号111、配列番号115、配列番号119、配列番号123、配列番号127、配列番号131、配列番号135、配列番号139、配列番号143、配列番号147、配列番号151、配列番号155、配列番号159、配列番号163、配列番号167、配列番号171、配列番号175、配列番号179、配列番号183、配列番号187、配列番号191、配列番号195、配列番号199、配列番号203、配列番号207、配列番号211、配列番号215、配列番号219、配列番号223、配列番号227、配列番号231、配列番号235、配列番号239、配列番号243、配列番号247、配列番号251、配列番号255、配列番号259、配列番号263、配列番号267、配列番号271、配列番号275

40

50

、配列番号 279、配列番号 283、配列番号 287、配列番号 291、配列番号 295、配列番号 299、配列番号 303、配列番号 917 および配列番号 921 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含み、この s c F v 抗体は、F c R L 5 ポリペプチドに結合する。

【0132】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、配列番号 4、配列番号 8、配列番号 12、配列番号 16、配列番号 20、配列番号 24、配列番号 28、配列番号 32、配列番号 36、配列番号 40、配列番号 44、配列番号 48、配列番号 52、配列番号 56、配列番号 60、配列番号 64、配列番号 68、配列番号 72、配列番号 76、配列番号 80、配列番号 84、配列番号 88、配列番号 92、配列番号 96、配列番号 100、配列番号 104、配列番号 108、配列番号 112、配列番号 116、配列番号 120、配列番号 124、配列番号 128、配列番号 132、配列番号 136、配列番号 140、配列番号 144、配列番号 148、配列番号 152、配列番号 156、配列番号 160、配列番号 164、配列番号 168、配列番号 172、配列番号 176、配列番号 180、配列番号 184、配列番号 188、配列番号 192、配列番号 196、配列番号 200、配列番号 204、配列番号 208、配列番号 212、配列番号 216、配列番号 220、配列番号 224、配列番号 228、配列番号 232、配列番号 236、配列番号 240、配列番号 244、配列番号 248、配列番号 252、配列番号 256、配列番号 260、配列番号 264、配列番号 268、配列番号 272、配列番号 276、配列番号 280、配列番号 284、配列番号 288、配列番号 292、配列番号 296、配列番号 300、配列番号 304、配列番号 915 および配列番号 919 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【0133】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、重鎖可変領域は、以下に提供される配列番号 915 に記載の配列を有するアミノ酸を含む。
VKLQESGGGLVQPGGSRKLSCAASGFTFSIFGLHWVRQAPEKGLEWVAYISGDSNTIYYA
DTVKGRTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDAMYYCARNSYIALDYWGQGTITVTVSS[配列番号 915]

【0134】

配列番号 915 のアミノ酸配列をコードする核酸配列は、以下に提供される配列番号 916 に記載される：
GTGAAGCTGCAGGAGTCTGGGGGAGGCTTAGTGACGCCTGGAGGGTCCCGGAAACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACTTTTCAGTATCTTTGGATTGCACTGGGTTCGTACAGGCTC
CAGAGAAGGGGCTGGAGTGGGTGCGATACATTAGTGGTGACAGTAATACCATCTACTAT
GCAGACACAGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATCCCAAGAACACCCTGTT
CCTGCAAATGACCAGTCTAAGGTCTGAGGACACGGCCATGTATTACTGTGCAAGAAATA
GCTACTATGCTCTGGACTACTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA[配列番号 916]

【0135】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、軽鎖可変領域は、以下に提供される配列番号 917 に記載の配列を有するアミノ酸を含む。
DIELTQSPAIMSVSPGKVTMTCRASSSVSSSYLHWYQQRSGASPKIWIYSTSNLASGVPA
RFSGSGTGTSLTISSEVAEDAATYYCQYSGYPWTFGGGTKLEI[配列番号 917]

【0136】

配列番号 917 のアミノ酸配列をコードする核酸配列は、以下に提供される配列番号 918 に記載される：
GACATTGAGCTCACCCAGTCTCCAGCAATCATGTCTGTATCTCCAGGTGAAAAGGTCAC
CATGACCTGCAGGGCCAGCTCAAGTGTGAGTTCCAGTTACTTGCAGTGGTACCAGCAGA
GGTCAGGTGCCTCCCCCAAATCTGGATTTATAGCACATCCAACCTTGGCTTCTGGAGTC

CCTGCTCGCTTCAGTGGCAGTGGGACTGGGACCTCTTACTCTCTCACAATCAGCAGTGT
GGAGGCTGAAGATGCTGCCACTTATTACTGCCAGCAGTACAGTGGTTACCCGTGGACGT
TCGGTGGAGGGACCAAGCTGGAGATC[配列番号918]

【0137】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、以下に提供される配列番号919に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域を含む。

VQLQESGGGLVQPGGSRKLSCTASGFTFSSFGMHVVRQAPEKGLEWVAYISSGSNNIYFADTVKGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDAMYYCARSEYYGSSHMDYWGQGTITVTVSS
[配列番号919]

【0138】

配列番号3のアミノ酸配列をコードする核酸配列は、以下に提供される配列番号920に記載される：

【0139】

GTCCAAGTGCAGGAGTCAGGGGGAGGCTTAGTGCAGCCTGGAGGGTCCCGGAAACTCTC
CTGTACAGCCTCTGGATTCACTTTTCTAGTAGCTTTGGAATGCACTGGGTTCGTCAGGCTC
CAGAGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGCATACATTAGTAGTGGCAGTAATAACATCTACTTT
GCGGACACAGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATCCCAAGAACACCCTGTT
CCTGCAAATGACCAGTCTAAGGTCTGAGGACACGGCCATGTATTACTGTGCAAGATCGG
AATACTACGGTAGTAGCCATATGGACTACTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCC
TCA[配列番号920]

【0140】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、以下に提供される配列番号921に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む。

DIELTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNVAWYQQKPGQSPKPLIYSATYRNSGVP
DRFTGSGSGTDFTLTITNVQSKDLADYFCQYNYRYPYTSGGGTKEI[配列番号921]

【0141】

配列番号921のアミノ酸配列をコードする核酸配列は、以下に提供される配列番号922に記載される：

【0142】

GACATTGAGCTCACCCAGTCTCCAAAATTCATGTCCACATCAGTAGGAGACAGGGTCAG
CGTCACCTGCAAGGCCAGTCAGAATGTGGGTACTAATGTAGCCTGGTATCAACAGAAAC
CAGGACAATCTCCTAAACCACTGATTTACTCGGCAACCTACCGGAACAGTGGAGTCCCT
GATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCACTAACGTGCA
GTCTAAAGACTTGGCAGACTATTTCTGTCAACAATATAACAGGTATCCGTACACGTCCG
GAGGGGGGACCAAGCTGGAGATC [配列番号922]

【0143】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、配列番号144に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域を含む配列番号144のアミノ酸配列をコードする核酸配列は、配列番号142に記載される。

【0144】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、配列番号143に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む。配列番号143のアミノ酸配列をコードする核酸配列は、配列番号141に記載される。

【0145】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、配列番号216に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域を含む。配列番号216のアミノ酸配列をコードする核酸配列は、配列番号214に記載される。

【0146】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、配列番号215に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む。配列番号215のアミ

10

20

30

40

50

ノ酸配列をコードする核酸配列は、配列番号 2 1 3 に記載される。

【 0 1 4 7 】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、配列番号 2 2 0 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域を含む。配列番号 2 2 0 のアミノ酸配列をコードする核酸配列は、配列番号 2 1 8 に記載される。

【 0 1 4 8 】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、配列番号 2 1 9 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む。配列番号 2 1 9 のアミノ酸配列をコードする核酸配列は、配列番号 2 1 7 に記載される。

【 0 1 4 9 】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、配列番号 2 3 6 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域を含む。配列番号 2 3 6 のアミノ酸配列をコードする核酸配列は、配列番号 2 3 4 に記載される。

【 0 1 5 0 】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、配列番号 2 3 5 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む。配列番号 2 3 5 のアミノ酸配列をコードする核酸配列は、配列番号 2 3 2 に記載される。

【 0 1 5 1 】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、配列番号 2 6 8 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域を含む。配列番号 2 6 8 のアミノ酸配列をコードする核酸配列は、配列番号 2 6 6 に記載される。

【 0 1 5 2 】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、配列番号 2 6 7 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む。配列番号 2 6 7 のアミノ酸配列をコードする核酸配列は、配列番号 2 6 5 に記載される。

【 0 1 5 3 】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、配列番号 1 7 2 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域を含む。配列番号 1 7 2 のアミノ酸配列をコードする核酸配列は、配列番号 1 7 0 に記載される。

【 0 1 5 4 】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、配列番号 1 7 1 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む。配列番号 1 7 1 のアミノ酸配列をコードする核酸配列は、配列番号 1 6 9 に記載される。

【 0 1 5 5 】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、配列番号 1 1 6 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域を含む。配列番号 1 1 6 のアミノ酸配列をコードする核酸配列は、配列番号 1 1 4 に記載される。

【 0 1 5 6 】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、配列番号 1 1 5 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む。配列番号 1 1 5 のアミノ酸配列をコードする核酸配列は、配列番号 1 1 3 に記載される。

【 0 1 5 7 】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、(a)配列番号 3、配列番号 7、配列番号 1 1、配列番号 1 5、配列番号 1 9、配列番号 2 3、配列番号 2 7、配列番号 3 1、配列番号 3 5、配列番号 3 9、配列番号 4 3、配列番号 4 7、配列番号 5 1、配列番号 5 5、配列番号 5 9、配列番号 6 3、配列番号 6 7、配列番号 7 1、配列番号 7 5、配列番号 7 9、配列番号 8 3、配列番号 8 7、配列番号 9 1、配列番号 9 5、配列番号 9 9、配列番号 1 0 3、配列番号 1 0 7、配列番号 1 1 1、配列番号 1 1 5、配列番号 1 1 9、配列番号 1 2 3、配列番号 1 2 7、配列番号 1 3 1、配列番号 1 3 5、配列番号 1 3 9、配列番号 1 4 3、配列番号 1 4 7、配列番号 1 5 1、配列番号 1 5

10

20

30

40

50

5、配列番号159、配列番号163、配列番号167、配列番号171、配列番号175、配列番号179、配列番号183、配列番号187、配列番号191、配列番号195、配列番号199、配列番号203、配列番号207、配列番号211、配列番号215、配列番号219、配列番号223、配列番号227、配列番号231、配列番号235、配列番号239、配列番号243、配列番号247、配列番号251、配列番号255、配列番号259、配列番号263、配列番号267、配列番号271、配列番号275、配列番号279、配列番号283、配列番号287、配列番号291、配列番号295、配列番号299、配列番号303、配列番号917、配列番号921からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および(b)配列番号4、配列番号8、配列番号12、配列番号16、配列番号20、配列番号24、配列番号28、配列番号32、配列番号36、配列番号40、配列番号44、配列番号48、配列番号52、配列番号56、配列番号60、配列番号64、配列番号68、配列番号72、配列番号76、配列番号80、配列番号84、配列番号88、配列番号92、配列番号96、配列番号100、配列番号104、配列番号108、配列番号112、配列番号116、配列番号120、配列番号124、配列番号128、配列番号132、配列番号136、配列番号140、配列番号144、配列番号148、配列番号152、配列番号156、配列番号160、配列番号164、配列番号168、配列番号172、配列番号176、配列番号180、配列番号184、配列番号188、配列番号192、配列番号196、配列番号200、配列番号204、配列番号208、配列番号212、配列番号216、配列番号220、配列番号224、配列番号228、配列番号232、配列番号236、配列番号240、配列番号244、配列番号248、配列番号252、配列番号256、配列番号260、配列番号264、配列番号268、配列番号272、配列番号276、配列番号280、配列番号284、配列番号288、配列番号292、配列番号296、配列番号300、配列番号304、配列番号917および配列番号921からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、この細胞外結合ドメインは、FcRL5ポリペプチドに結合する。

10

20

【0158】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、scFv）は、(a)配列番号3に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域、および(b)配列番号4に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、を含む。

【0159】

30

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、scFv）は、(a)配列番号7に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および(b)配列番号8に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【0160】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、scFv）は、(a)配列番号11に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および(b)配列番号12に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【0161】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、scFv）は、(a)配列番号15に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および(b)配列番号16に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

40

【0162】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、scFv）は、(a)配列番号19に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および(b)配列番号20に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【0163】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、scFv）は、(a)配列番号23に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および(b)配列番号24に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【0164】

50

【 0 1 6 5 】

【 0 1 6 6 】

10

【 0 1 6 7 】

【 0 1 6 8 】

【 0 1 6 9 】

20

【 0 1 7 0 】

【 0 1 7 1 】

30

【 0 1 7 2 】

【 0 1 7 3 】

【 0 1 7 4 】

40

【 0 1 7 5 】

【 0 1 7 6 】

50

載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【0177】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、(a)配列番号79に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および(b)配列番号80に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【0178】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、(a)配列番号83に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および(b)配列番号84に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【0179】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、(a)配列番号87に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および(b)配列番号88に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【0180】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、(a)配列番号91に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および(b)配列番号92に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【0181】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、(a)配列番号95に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および(b)配列番号96に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【0182】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、(a)配列番号99に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および(b)配列番号100に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【0183】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、(a)配列番号103に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および(b)配列番号104に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【0184】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、(a)配列番号107に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および(b)配列番号108に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【0185】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、(a)配列番号111に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および(b)配列番号112に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【0186】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、(a)配列番号115に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および(b)配列番号116に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【0187】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、(a)配列番号119に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および(b)配列番号120に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【0188】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、(a)配列番号123に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および(b)配列番号124に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【0189】

10

20

30

40

50

【 0 1 9 0 】

【 0 1 9 1 】

10

【 0 1 9 2 】

【 0 1 9 3 】

【 0 1 9 4 】

20

【 0 1 9 5 】

【 0 1 9 6 】

30

【 0 1 9 7 】

【 0 1 9 8 】

【 0 1 9 9 】

40

【 0 2 0 0 】

【 0 2 0 1 】

50

【 0 2 0 2 】

【 0 2 0 3 】

【 0 2 0 4 】

【 0 2 0 5 】

【 0 2 0 6 】

【 0 2 0 7 】

【 0 2 0 8 】

【 0 2 0 9 】

【 0 2 1 0 】

【 0 2 1 1 】

【 0 2 1 2 】

【 0 2 1 3 】

【 0 2 1 4 】

【 0 2 1 5 】

【 0 2 1 6 】

10

【 0 2 1 7 】

【 0 2 1 8 】

【 0 2 1 9 】

20

【 0 2 2 0 】

【 0 2 2 1 】

30

【 0 2 2 2 】

【 0 2 2 3 】

【 0 2 2 4 】

40

【 0 2 2 5 】

【 0 2 2 6 】

50

に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【0227】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、(a)配列番号279に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および(b)配列番号280に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【0228】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、(a)配列番号283に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および(b)配列番号284に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【0229】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、(a)配列番号287に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および(b)配列番号288に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【0230】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、(a)配列番号291に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および(b)配列番号292に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【0231】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、(a)配列番号279に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および(b)配列番号280に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【0232】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、(a)配列番号283に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および(b)配列番号284に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【0233】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、(a)配列番号287に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および(b)配列番号288に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【0234】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、(a)配列番号291に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および(b)配列番号292に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【0235】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、(a)配列番号295に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および(b)配列番号296に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【0236】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、(a)配列番号299に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および(b)配列番号300に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【0237】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、(a)配列番号303に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および(b)配列番号304に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【0238】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、（a）配列番号915に記載の配列を有する重鎖可変領域および（b）配列番号917に記載の配列を有する軽鎖可変領域を含む。

【0239】

10

20

30

40

50

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、（a）配列番号 9 1 9 に記載の配列を有する重鎖可変領域および（b）配列番号 9 2 1 に記載の配列を有する軽鎖可変領域を含む。

【0240】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、本明細書に記載され表 1 ~ 7 6 に開示されるアミノ酸配列に対して相同なアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖可変領域を含む。例えば、限定としてではなく、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、配列番号 3、配列番号 7、配列番号 1 1、配列番号 1 5、配列番号 1 9、配列番号 2 3、配列番号 2 7、配列番号 3 1、配列番号 3 5、配列番号 3 9、配列番号 4 3、配列番号 4 7、配列番号 5 1、配列番号 5 5、配列番号 5 9、配列番号 6 3、配列番号 6 7、配列番号 7 1、配列番号 7 5、配列番号 7 9、配列番号 8 3、配列番号 8 7、配列番号 9 1、配列番号 9 5、配列番号 9 9、配列番号 1 0 3、配列番号 1 0 7、配列番号 1 1 1、配列番号 1 1 5、配列番号 1 1 9、配列番号 1 2 3、配列番号 1 2 7、配列番号 1 3 1、配列番号 1 3 5、配列番号 1 3 9、配列番号 1 4 3、配列番号 1 4 7、配列番号 1 5 1、配列番号 1 5 5、配列番号 1 5 9、配列番号 1 6 3、配列番号 1 6 7、配列番号 1 7 1、配列番号 1 7 5、配列番号 1 7 9、配列番号 1 8 3、配列番号 1 8 7、配列番号 1 9 1、配列番号 1 9 5、配列番号 1 9 9、配列番号 2 0 3、配列番号 2 0 7、配列番号 2 1 1、配列番号 2 1 5、配列番号 2 1 9、配列番号 2 2 3、配列番号 2 2 7、配列番号 2 3 1、配列番号 2 3 5、配列番号 2 3 9、配列番号 2 4 3、配列番号 2 4 7、配列番号 2 5 1、配列番号 2 5 5、配列番号 2 5 9、配列番号 2 6 3、配列番号 2 6 7、配列番号 2 7 1、配列番号 2 7 5、配列番号 2 7 9、配列番号 2 8 3、配列番号 2 8 7、配列番号 2 9 1、配列番号 2 9 5、配列番号 2 9 9、配列番号 3 0 3、配列番号 9 1 7 および配列番号 9 2 1 からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも 8 0 %、8 1 %、8 2 %、8 3 %、8 4 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % または 9 9 % 相同なアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【0241】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、配列番号 4、配列番号 8、配列番号 1 2、配列番号 1 6、配列番号 2 0、配列番号 2 4、配列番号 2 8、配列番号 3 2、配列番号 3 6、配列番号 4 0、配列番号 4 4、配列番号 4 8、配列番号 5 2、配列番号 5 6、配列番号 6 0、配列番号 6 4、配列番号 6 8、配列番号 7 2、配列番号 7 6、配列番号 8 0、配列番号 8 4、配列番号 8 8、配列番号 9 2、配列番号 9 6、配列番号 1 0 0、配列番号 1 0 4、配列番号 1 0 8、配列番号 1 1 2、配列番号 1 1 6、配列番号 1 2 0、配列番号 1 2 4、配列番号 1 2 8、配列番号 1 3 2、配列番号 1 3 6、配列番号 1 4 0、配列番号 1 4 4、配列番号 1 4 8、配列番号 1 5 2、配列番号 1 5 6、配列番号 1 6 0、配列番号 1 6 4、配列番号 1 6 8、配列番号 1 7 2、配列番号 1 7 6、配列番号 1 8 0、配列番号 1 8 4、配列番号 1 8 8、配列番号 1 9 2、配列番号 1 9 6、配列番号 2 0 0、配列番号 2 0 4、配列番号 2 0 8、配列番号 2 1 2、配列番号 2 1 6、配列番号 2 2 0、配列番号 2 2 4、配列番号 2 2 8、配列番号 2 3 2、配列番号 2 3 6、配列番号 2 4 0、配列番号 2 4 4、配列番号 2 4 8、配列番号 2 5 2、配列番号 2 5 6、配列番号 2 6 0、配列番号 2 6 4、配列番号 2 6 8、配列番号 2 7 2、配列番号 2 7 6、配列番号 2 8 0、配列番号 2 8 4、配列番号 2 8 8、配列番号 2 9 2、配列番号 2 9 6、配列番号 3 0 0、配列番号 3 0 4、配列番号 9 1 5 および配列番号 9 1 9 からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも 8 0 %、8 1 %、8 2 %、8 3 %、8 4 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % または 9 9 % 相同なアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【0242】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、(a)配列番号 3、配列番号 7、配列番号 1 1、配列番号 1 5、配列番号 1 9、配列番号 2 3、配列

10

20

30

40

50

番号 27、配列番号 31、配列番号 35、配列番号 39、配列番号 43、配列番号 47、配列番号 51、配列番号 55、配列番号 59、配列番号 63、配列番号 67、配列番号 71、配列番号 75、配列番号 79、配列番号 83、配列番号 87、配列番号 91、配列番号 95、配列番号 99、配列番号 103、配列番号 107、配列番号 111、配列番号 115、配列番号 119、配列番号 123、配列番号 127、配列番号 131、配列番号 135、配列番号 139、配列番号 143、配列番号 147、配列番号 151、配列番号 155、配列番号 159、配列番号 163、配列番号 167、配列番号 171、配列番号 175、配列番号 179、配列番号 183、配列番号 187、配列番号 191、配列番号 195、配列番号 199、配列番号 203、配列番号 207、配列番号 211、配列番号 215、配列番号 219、配列番号 223、配列番号 227、配列番号 231、配列番号 235、配列番号 239、配列番号 243、配列番号 247、配列番号 251、配列番号 255、配列番号 259、配列番号 263、配列番号 267、配列番号 271、配列番号 275、配列番号 279、配列番号 283、配列番号 287、配列番号 291、配列番号 295、配列番号 299、配列番号 303、配列番号 917 および配列番号 921 からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% または 99% 相同なアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ならびに (b) 配列番号 4、配列番号 8、配列番号 12、配列番号 16、配列番号 20、配列番号 24、配列番号 28、配列番号 32、配列番号 36、配列番号 40、配列番号 44、配列番号 48、配列番号 52、配列番号 56、配列番号 60、配列番号 64、配列番号 68、配列番号 72、配列番号 76、配列番号 80、配列番号 84、配列番号 88、配列番号 92、配列番号 96、配列番号 100、配列番号 104、配列番号 108、配列番号 112、配列番号 116、配列番号 120、配列番号 124、配列番号 128、配列番号 132、配列番号 136、配列番号 140、配列番号 144、配列番号 148、配列番号 152、配列番号 156、配列番号 160、配列番号 164、配列番号 168、配列番号 172、配列番号 176、配列番号 180、配列番号 184、配列番号 188、配列番号 192、配列番号 196、配列番号 200、配列番号 204、配列番号 208、配列番号 212、配列番号 216、配列番号 220、配列番号 224、配列番号 228、配列番号 232、配列番号 236、配列番号 240、配列番号 244、配列番号 248、配列番号 252、配列番号 256、配列番号 260、配列番号 264、配列番号 268、配列番号 272、配列番号 276、配列番号 280、配列番号 284、配列番号 288、配列番号 292、配列番号 296、配列番号 300、配列番号 304、配列番号 915 および配列番号 919 からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% または 99% 相同なアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【0243】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、scFv）は、(a) 配列番号 143 に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% または 99% 相同なアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、および (b) 配列番号 144 に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% または 99% 相同なアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、この細胞外抗原結合ドメインは、FcRL5 ポリペプチドに結合する。

【0244】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、scFv）は、(a) 配列番号 215 に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、

94%、95%、96%、97%、98%または99%相同なアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および(b)配列番号216に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%相同なアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、この細胞外抗原結合ドメインは、FcRL5ポリペプチドに結合する。

【0245】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、scFv）は、(a)配列番号219に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%相同なアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および(b)配列番号220に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%相同なアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、この細胞外抗原結合ドメインは、FcRL5ポリペプチドに結合する。

10

【0246】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、scFv）は、(a)配列番号235に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%相同なアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、および(b)配列番号236に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%相同なアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、この細胞外抗原結合ドメインは、FcRL5ポリペプチドに結合する。

20

【0247】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、scFv）は、(a)配列番号268に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%相同なアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および(b)配列番号267に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%相同なアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、この細胞外抗原結合ドメインは、FcRL5ポリペプチドに結合する。

30

【0248】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、scFv）は、(a)配列番号915に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%相同なアミノ酸配列を含む重鎖可変領域および(b)配列番号917に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%相同なアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含み、この細胞外抗原結合ドメインは、FcRL5ポリペプチドに結合する。

40

【0249】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、scFv）は、(a)配列番号919に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、

50

９４％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％相同なアミノ酸配列を含む重鎖可変領域および(b)配列番号９２１に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％相同なアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含み、この細胞外抗原結合ドメインは、FcRL5ポリペプチドに結合する。

【０２５０】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、scFv）は、(a)配列番号１１５に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％相同なアミノ酸配列を含む軽鎖可変および(b)配列番号１１６に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％相同なアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、この細胞外抗原結合ドメインは、FcRL5ポリペプチドに結合する。

10

【０２５１】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、scFv）は、(a)配列番号１７１に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％相同なアミノ酸配列を含む軽鎖可変および(b)配列番号１７２に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％相同なアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、この細胞外抗原結合ドメインは、FcRL5ポリペプチドに結合する。

20

【０２５２】

上記の配列のV_H領域およびV_L領域に対する高い（即ち、８０％またはそれ超の）相同性を有するV_H領域および／またはV_L領域を含む細胞外抗原結合ドメイン（例えば、scFv）は、変異誘発（例えば、部位特異的またはPCR媒介性変異誘発）と、その後の、本明細書に記載される結合アッセイを使用した、保持された機能（即ち、結合アフィニティー）についてのコードされた変更されたscFvの試験とによって、取得され得る。特定の実施形態では、少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％の同一性を有するV_L配列は、参照配列と比較して、置換（例えば、配列の保存的改変を生成する保存的置換）、挿入または欠失を含むが、その配列を含む細胞外抗原結合ドメイン（例えば、scFv）は、FcRL5に結合する能力を保持する。特定の実施形態では、少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％の同一性を有するV_H配列は、参照配列と比較して、置換（例えば、保存的置換）、挿入または欠失を含むが、その配列を含む細胞外抗原結合ドメイン（例えば、scFv）は、FcRL5に結合する能力を保持する。特定の実施形態では、合計で約１から約１０のアミノ酸が、開示された配列において、置換、挿入および／または欠失されている。例えば、限定としてではなく、V_H配列またはV_L配列は、改変および／または置換された、最大で約１、最大で約２、最大で約３、最大で約４、最大で約５、最大で約６、最大で約７、最大で約８、最大で約９または最大で約１０のアミノ酸残基を有し得る。保存的改変の非限定的な例は、例えば、表２３１内で、以下に提供される。

30

40

【０２５３】

本開示の主題は、表２２９および２３０中で本明細書に開示される、重鎖可変領域および軽鎖可変領域のCDR、例えば、CDR１、CDR２およびCDR３を含む細胞外抗原結合ドメイン（例えば、scFv）をさらに提供する。これらのCDR領域は、K a b a

50

t 系 (Kabat、E A (1991 年) Sequences of Proteins of Immunological Interest、第 5 版、US Department of Health and Human Services、NIH Publication No 91-3242) を使用して描写される。本開示は、本明細書に開示される抗体配列の保存的改変を含む細胞外抗原結合ドメイン (例えば、s c F v) をさらに提供する。例えば、限定としてではなく、本開示の主題の細胞外抗原結合ドメイン (例えば、s c F v) は、C D R 1、C D R 2 および C D R 3 配列を含む重鎖可変領域ならびに C D R 1、C D R 2 および C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含み、これらの C D R 配列のうちの 1 つまたは複数は、本明細書に開示される特定されたアミノ酸配列、またはそれらの保存的改変を含み、これらの細胞外抗原結合ドメインは、所望の機能性特性を保持する。表 2 2 9 および 2 3 0 を参照のこと。

10

【0254】

特定の実施形態では、本開示の主題は、軽鎖可変領域を含む細胞外抗原結合ドメイン (例えば、s c F v) を提供し、この軽鎖可変領域は、(a) 配列番号 3 1 2、3 1 1 8、3 2 4、3 2 9、3 3 8、3 4 3、3 4 8、3 5 2、3 5 7、3 6 3、3 6 9、3 8 1、3 9 0、3 9 7、4 0 1、4 0 6、4 1 6、4 2 3、4 2 8、4 3 3、4 4 7、4 6 0、4 6 8、4 7 4、4 7 7、4 8 3、4 9 0、4 9 8、5 0 3、5 0 8、5 1 8、5 3 3、5 4 0、5 4 4、5 4 7、5 5 6、5 6 2、5 6 8、5 7 1、5 8 0、5 8 5、5 8 8、9 2 6 および 9 3 2、ならびにそれらの保存的改変からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む C D R 1; (b) 配列番号 3 1 3、3 1 9、3 3 0、3 4 4、3 4 9、3 5 8、3 6 4、3 7 0、3 8 2、3 8 5、3 9 1、3 9 8、4 0 9、4 1 7、4 2 9、4 3 4、4 3 8、4 4 8、4 5 4、4 6 1、4 6 9、4 7 8、4 8 4、4 8 7、5 0 4、5 1 3、5 2 3、5 3 4、4 2 9、4 4 8、5 4 8、5 5 7、5 6 3、5 7 2、5 7 5、5 8 6、9 2 7 および 9 3 3、ならびにそれらの保存的改変からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む C D R 2; ならびに (c) 配列番号 3 1 4、3 2 0、3 2 5、3 3 1、3 3 9、3 4 5、3 5 0、3 5 3、3 5 9、3 6 5、3 7 1、3 7 7、3 8 3、3 8 6、3 9 2、3 9 5、3 9 9、4 0 2、4 0 7、4 1 0、4 1 4、4 1 8、4 1 9、4 2 4、4 3 0、4 3 5、4 3 9、4 4 3、4 4 9、4 5 2、4 5 5、4 5 7、4 6 2、4 6 5、4 7 0、4 7 9、4 8 5、4 8 8、4 9 1、4 9 3、4 9 5、4 9 9、5 0 5、5 0 9、5 1 4、5 1 9、5 2 4、5 2 8、5 3 0、5 3 1、5 3 5、5 4 1、5 4 2、5 4 5、5 4 9、5 5 4、5 5 8、5 6 4、5 6 9、5 7 3、5 7 6、5 8 1、5 9 2、9 2 8 および 9 3 4、ならびにそれらの保存的改変からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む。

20

30

【0255】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン (例えば、s c F v) は、重鎖可変領域であって、この重鎖可変領域が (a) 配列番号 309、315、321、326、332、335、340、346、354、360、366、372、378、387、393、403、411、420、425、436、440、444、471、480、500、510、515、520、525、537、551、559、565、582、589、923 および 929 およびその保存的改変からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む C D R 1; (b) 配列番号 310、316、322、327、333、336、341、355、361、367、373、379、388、404、412、421、426、431、441、445、450、466、472、475、481、496、501、506、511、516、521、526、538、552、560、566、583、590、924 および 930 およびその保存的改変からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む C D R 2; ならびに (c) 配列番号 311、317、323、328、334、337、342、347、351、356、362、368、374、376、380、384、389、394、396、400、405、408、412、415、422、427、432、437、442、446、451、453、456、458、459、463、464、467、473、476、482、486、489、492、494、497、502、507、512、517、522、527、529、532、536、539、543、546、550、553、555、561、567、570、574、577、578、579、584、578、587、591、925 および 931、およびその保存的改変からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む。

40

50

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、(a)配列番号 4 1 1 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変; (b) 配列番号 4 1 2 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変; および (c) 配列番号 4 6 3 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変を含む。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、(a) 配列番号 3 1 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変; (b) 配列番号 3 1 9 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変; および (c) 配列番号 4 1 9 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変を含む。

10

20

20

30

40

50

の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、(a)配列番号 3 2 9 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変; (b)配列番号 3 3 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変; および (c)配列番号 4 4 3 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変を含む。

【 0 2 6 2 】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、(a)配列番号 3 0 9 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変; (b)配列番号 3 1 0 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変; および (c)配列番号 4 8 9 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変を含む。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、(a)配列番号 4 9 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変; (b)配列番号 3 1 3 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変; および (c)配列番号 4 9 1 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変を含む。

【 0 2 6 3 】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、(a)配列番号 9 2 3 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変; (b)配列番号 9 2 4 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変; および (c)配列番号 9 2 5 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変を含む。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、(a)配列番号 9 2 6 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変; (b)配列番号 9 2 7 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変; および (c)配列番号 9 2 8 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変を含む。

【 0 2 6 4 】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、(a)配列番号 9 2 9 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変; (b)配列番号 9 3 0 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変; および (c)配列番号 9 3 1 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変を含む。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメインは、(a)配列番号 9 3 2 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変; (b)配列番号 9 3 3 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変; および (c)配列番号 9 3 4 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変を含む。

【 0 2 6 5 】

本開示の主題は、C D R 1、C D R 2 および C D R 3 配列を含む重鎖可変領域および C D R 1、C D R 2 および C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含む細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）を提供し、(a)重鎖可変領域 C D R 3 は配列番号 311、317、323、328、334、337、342、347、351、356、362、368、374、376、380、384、389、394、396、400、405、408、412、415、422、427、432、437、442、446、451、453、456、458、459、463、464、467、473、476、482、486、489、492、494、497、502、507、512、517、522、527、529、532、536、539、543、546、550、553、555、561、567、570、574、577、578、579、584、578、587、591、925 および 931、およびその保存的改変からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み、(b)軽鎖可変領域 C D R 3 は配列番号 314、320、325、331、339、345、350、353、359、365、371、377、383、386、392、395、399、402、407、410、414、418、419、424、430、435、439、443、449、452、455、457、462、465、470、479、485、488、491、493、495、499、505、509、514、519、524、528、530、531、535、541、542、545、549、554、558、564、569、573、576、581、592、928 および 934 およびその保存的改変からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み、この細胞外抗原結合ドメインはヒト F c R L 5 に特異的に結合する。

【 0 2 6 6 】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、(a)配列番号 4 6 3 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変;および(b)配列番号 4 1 9 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変を含み;この細胞外結合ドメインは、FcRL5に特異的に結合する。

【 0 2 6 7 】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、(a)配列番号 5 1 7 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変;および(b)配列番号 5 3 1 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変を含み;この細胞外結合ドメインは、FcRL5に特異的に結合する。

10

【 0 2 6 8 】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、(a)配列番号 5 3 2 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変;および(b)配列番号 5 3 5 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変を含み;抗体またはその抗原結合断片は F c R L 5 に特異的に結合する。

【 0 2 6 9 】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、(a)配列番号 5 4 3 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変;および(b)配列番号 5 4 5 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変を含み;この細胞外結合ドメインは、FcRL5に特異的に結合する。

20

【 0 2 7 0 】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、(a)配列番号 5 7 0 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変;および(b)配列番号 5 7 3 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変を含み;抗体またはその抗原結合断片は F c R L 5 に特異的に結合する。

【 0 2 7 1 】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、(a)配列番号 9 2 5 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変;および(b)配列番号 9 2 8 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変を含み;この細胞外結合ドメインは、FcRL5に特異的に結合する。

30

【 0 2 7 2 】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、(a)配列番号 9 3 1 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変;および(b)配列番号 9 3 4 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変を含む。

【 0 2 7 3 】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、(a)配列番号 4 4 2 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変;および(b)配列番号 4 4 3 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変を含み;この細胞外結合ドメインは、FcRL5に特異的に結合する。

40

【 0 2 7 4 】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、(a)配列番号 4 8 9 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変;および(b)配列番号 4 9 1 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変を含み;この細胞外結合ドメインは、FcRL5に特異的に結合する。

【 0 2 7 5 】

特定の実施形態では、本開示の主題は、C D R 1、C D R 2 および C D R 3 配列を含む重鎖可変領域ならびに C D R 1、C D R 2 および C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を含む細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）を提供し、(a)重鎖可変領域 C D R 1 は

50

、配列番号 309、315、321、326、332、335、340、346、354、360、366、372、378、387、393、403、411、420、425、436、440、444、471、480、500、510、515、520、525、537、551、559、565、582、589、923 および 929、ならびにそれらの保存的改変からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み；(b) 重鎖可変領域 CDR2 は、配列番号 310、316、322、327、333、336、341、355、361、367、373、379、388、404、412、421、426、431、441、445、450、466、472、475、481、496、501、506、511、516、521、526、538、552、560、566、583、590、924 および 930、ならびにそれらの保存的改変からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み；(c) 重鎖可変領域 CDR3 は、配列番号 311、317、323、328、334、337、342、347、351、356、362、368、374、376、380、384、389、394、396、400、405、408、412、415、422、427、432、437、442、446、451、453、456、458、459、463、464、467、473、476、482、486、489、492、494、497、502、507、512、517、522、527、529、532、536、539、543、546、550、553、555、561、567、570、574、577、578、579、584、578、587、591、925 および 931、ならびにそれらの保存的改変からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み；(d) 軽鎖可変領域 CDR1 は、配列番号 312、3118、324、329、338、343、348、352、357、363、369、381、390、397、401、406、416、423、428、433、447、460、468、474、477、483、490、498、503、508、518、533、540、544、547、556、562、568、571、580、585、588、926 および 932、ならびにそれらの保存的改変からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み；(e) 軽鎖可変領域 CDR2 は、配列番号 313、319、330、344、349、358、364、370、382、385、391、398、409、417、429、434、438、448、454、461、469、478、484、487、504、513、523、534、429、448、548、557、563、572、575、586、927 および 933、ならびにそれらの保存的改変からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み；(f) 軽鎖可変領域 CDR3 は、配列番号 314、320、325、331、339、345、350、353、359、365、371、377、383、386、392、395、399、402、407、410、414、418、419、424、430、435、439、443、449、452、455、457、462、465、470、479、485、488、491、493、495、499、505、509、514、519、524、528、530、531、535、541、542、545、549、554、558、564、569、573、576、581、592、928 および 934、ならびにそれらの保存的改変からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み；この細胞外抗原結合ドメインは、FcRL5 を特異的に結合する。

【0276】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、scFv）は、(a) 配列番号 411 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 CDR1 またはその保存的改変；(b) 配列番号 412 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 CDR2 またはその保存的改変；(c) 配列番号 463 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 CDR3 またはその保存的改変；(d) 配列番号 318 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 CDR1 またはその保存的改変；(e) 配列番号 319 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 CDR2 またはその保存的改変；および (f) 配列番号 419 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 CDR3 またはその保存的改変を含む。

【0277】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、scFv）は、(a) 配列番号 515 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 CDR1 またはその保存的改変；(b) 配列番号 5

10

20

30

40

50

16のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域CDR2またはその保存的改変;(c)配列番号517のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域CDR3またはその保存的改変;(d)配列番号318のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域CDR1またはその保存的改変;(e)配列番号319のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域CDR2またはその保存的改変;および(f)配列番号531のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域CDR3またはその保存的改変を含む。

【0278】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン(例えば、scFv)は、(a)配列番号403のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域CDR1またはその保存的改変;(b)配列番号404のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域CDR2またはその保存的改変;(c)配列番号532のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域CDR3またはその保存的改変;(d)配列番号533
10のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域CDR1またはその保存的改変;(e)配列番号534のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域CDR2またはその保存的改変;および(f)配列番号535のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域CDR3またはその保存的改変を含む。

【0279】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン(例えば、scFv)は、(a)配列番号411のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域CDR1またはその保存的改変;(b)配列番号412のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域CDR2またはその保存的改変;(c)配列番号543のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域CDR3またはその保存的改変;(d)配列番号544
20のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域CDR1またはその保存的改変;(e)配列番号448のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域CDR2またはその保存的改変;および(f)配列番号545のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域CDR3またはその保存的改変を含む。

【0280】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン(例えば、scFv)は、(a)配列番号372のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域CDR1またはその保存的改変;(b)配列番号475のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域CDR2またはその保存的改変;(c)配列番号570のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域CDR3またはその保存的改変;(d)配列番号571
30のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域CDR1またはその保存的改変;(e)配列番号572のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域CDR2またはその保存的改変;および(f)配列番号573のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域CDR3またはその保存的改変を含む。

【0281】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン(例えば、scFv)は、(a)配列番号923に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域CDR1またはその保存的改変;(b)配列番号924に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域CDR
402またはその保存的改変;(c)配列番号925に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域CDR3またはその保存的改変;(d)配列番号926に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域CDR1またはその保存的改変;(e)配列番号927に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域CDR2またはその保存的改変;および(f)配列番号928に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域CDR3またはその保存的改変を含む。

【0282】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン(例えば、scFv)は、(a)配列番号929に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域CDR1またはその保存的改変;(b)配列番号930に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域CDR
502またはその保存的改変;(c)配列番号931に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域CDR3またはその保存的改変;(d)配列番号932に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域CDR1またはその保存的改変;(e)配列番号933に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域CDR2またはその保存的改変、および(f)配列番号934に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域CDR3またはその保存的改変を含む。

【0283】

10

20

30

40

50

特定の実施形態では、本開示の抗 F c R L 5 抗体またはその抗原結合断片は、(a)配列番号 4 4 0 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変;(b)配列番号 4 4 1 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変;(c)配列番号 4 4 2 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変;(d)配列番号 3 2 9 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変;(e)配列番号 3 3 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変;および(f) 配列番号 4 4 3 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変を含む。

【 0 2 8 4 】

特定の実施形態では、本開示の抗 F c R L 5 抗体またはその抗原結合断片は、(a)配列番号 3 0 9 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変;(b)配列番号 3 1 0 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変;(c)配列番号 4 8 9 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変;(d)配列番号 4 9 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変;(e)配列番号 3 1 3 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変;および(f) 配列番号 4 9 1 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変を含む。

【 0 2 8 5 】

本明細書で使用する場合、用語「保存的配列改変」および「保存的改変」とは、そのアミノ酸配列を含む本開示の C A R (例えば、細胞外抗原結合ドメイン)の結合特徴に有意に影響することもある変更することもないアミノ酸改変を指す。かかる保存的改変には、アミノ酸の置換、付加および欠失が含まれる。改変は、部位特異的変異誘発および P C R 媒介性変異誘発などの、当技術分野で公知の標準的な技術によって、本開示の主題のヒト s c F v 中に導入され得る。アミノ酸は、電荷および極性などのそれらの物理化学的特性に従って、群へと分類され得る。

【 0 2 8 6 】

保存的アミノ酸置換は、アミノ酸残基が、同じ群内のアミノ酸で置き換えられる置換である。例えば、アミノ酸は、電荷によって分類され得る：正に荷電したアミノ酸には、リシン、アルギニン、ヒスチジンが含まれ、負に荷電したアミノ酸には、アスパラギン酸、グルタミン酸が含まれ、中性の電荷のアミノ酸には、アラニン、アスパラギン、システイン、グルタミン、グリシン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンが含まれる。さらに、アミノ酸は、極性によって分類され得る：極性アミノ酸には、アルギニン（塩基性極性）、アスパラギン、アスパラギン酸（酸性極性）、グルタミン酸（酸性極性）、グルタミン、ヒスチジン（塩基性極性）、リシン（塩基性極性）、セリン、スレオニンおよびチロシンが含まれ；非極性アミノ酸には、アラニン、システイン、グリシン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、トリプトファンおよびバリンが含まれる。したがって、C D R 領域内の 1 つまたは複数のアミノ酸残基は、同じ群由来の他のアミノ酸残基で置き換えられ得、変更された抗体は、本明細書に記載される機能性アッセイを使用して、保持された機能（即ち、上記（c）から（l）に記載の機能）について試験され得る。特定の実施形態では、特定された配列または C D R 領域内の、1 以下、2 以下、3 以下、4 以下、5 以下の残基が変更される。例示的な保存的アミノ酸置換は、表 2 3 1 中に示される。

10

20

30

40

【表 2 3 1】

表 231

元の残基	例示的な保存的アミノ酸置換
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
Leu (L)	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

10

20

30

【 0 2 8 7 】

特定の非限定的な実施形態では、CARの細胞外抗原結合ドメインは、細胞外抗原結合ドメインの重鎖可変領域と軽鎖可変領域とを接続するリンカーを含み得る。本明細書で使用する場合、用語「リンカー」とは、それらが互いに接続されるように、2またはそれ超のポリペプチドまたは核酸を共有結合によって結合させる官能基（例えば、化学物質またはポリペプチド）を指す。本明細書で使用する場合、「ペプチドリンカー」とは、2つのタンパク質と一緒にカップリングするため（例えば、V_HドメインとV_Lドメインとをカップリングするため）に使用される1つまたは複数のアミノ酸を指す。ペプチドリンカーの非限定的な例は、Shenら、Anal Chem 80巻（6号）：1910～1917頁（2008年）に開示されている。

40

【 0 2 8 8 】

非限定的な一例では、このリンカーは、配列番号897に記載の配列を有するアミノ酸を含むG4Sリンカーである。特定の実施形態では、配列番号897のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列は、配列番号898に記載される。非限定的な一例では、リンカーは、配列番号307に記載の配列を有するアミノ酸を含む。特定の実施形態では、配列番号307のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列は、配列番号305に記載される。

【 0 2 8 9 】

50

特定の形態において、リンカーは、以下に提供される配列番号 9 0 1 に記載の配列を有するアミノ酸を含む。

GGGGS [配列番号 901]

【 0 2 9 0 】

特定の形態において、リンカーは、以下に提供される配列番号 9 0 2 に記載の配列を有するアミノ酸を含む。

SGGSGGS [配列番号 902]

【 0 2 9 1 】

特定の形態において、リンカーは、以下に提供される配列番号 9 0 3 に記載の配列を有するアミノ酸を含む。

GGGSGGGGS [配列番号 903]

【 0 2 9 2 】

特定の形態において、リンカーは、以下に提供される配列番号 9 0 4 に記載の配列を有するアミノ酸を含む。

GGGSGGGGS [配列番号 904]

【 0 2 9 3 】

特定の形態において、リンカーは、以下に提供される配列番号 9 0 5 に記載の配列を有するアミノ酸を含む。

GGGSGGGGSGGGGGGS [配列番号 905]

【 0 2 9 4 】

特定の形態において、リンカーは、以下に提供される配列番号 9 0 6 に記載の配列を有するアミノ酸を含む。

GGGSGGGGSGGGGSGGGGS [配列番号 906]

【 0 2 9 5 】

特定の形態において、リンカーは、以下に提供される配列番号 9 0 7 に記載の配列を有するアミノ酸を含む。

GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS [配列番号 907]

【 0 2 9 6 】

特定の形態において、リンカーは、以下に提供される配列番号 9 0 8 に記載の配列を有するアミノ酸を含む。

GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS [配列番号 908]

【 0 2 9 7 】

特定の形態において、リンカーは、以下に提供される配列番号 9 0 9 に記載の配列を有するアミノ酸を含む。

GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS [配列番号 909]

【 0 2 9 8 】

特定の形態において、リンカーは、以下に提供される配列番号 9 1 0 に記載の配列を有するアミノ酸を含む。

EPKSCDKTHTCPPCP [配列番号 910]

【 0 2 9 9 】

特定の形態において、リンカーは、以下に提供される配列番号 9 1 1 に記載の配列を有するアミノ酸を含む。

GGGSGGGSEPKSCDKTHTCPPCP [配列番号 911]

【 0 3 0 0 】

特定の形態において、リンカーは、以下に提供される配列番号 9 1 2 に記載の配列を有するアミノ酸を含む。

ELKTPLGDTTHTCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCP [配列番号 912]

【 0 3 0 1 】

特定の形態において、リンカーは、以下に提供される配列番号 9 1 3 に記載の配列を有

10

20

30

40

50

するアミノ酸を含む。

GS GSGS [配列番号913]

【0302】

特定の形態において、リンカーは、以下に提供される配列番号914に記載の配列を有するアミノ酸を含む。

AAA [配列番号914]

【0303】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、重鎖可変領域、軽鎖可変領域、ならびに重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間のリンカーペプチドを含む。重鎖可変領域、軽鎖可変領域およびリンカーペプチドを含む本開示の細胞外抗原結合ドメイン、例えばs c F vの非限定的な例は、表77～152中に開示されている。例えば、限定としてではなく、本開示の重鎖可変領域、軽鎖可変領域およびリンカーペプチドを含む細胞外抗原結合ドメインは、配列番号594、配列番号596、配列番号598、配列番号600、配列番号602、配列番号604、配列番号606、配列番号608、配列番号610、配列番号612、配列番号614、配列番号616、配列番号618、配列番号620、配列番号622、配列番号624、配列番号626、配列番号628、配列番号630、配列番号632、配列番号634、配列番号636、配列番号638、配列番号640、配列番号642、配列番号644、配列番号646、配列番号648、配列番号650、配列番号652、配列番号654、配列番号656、配列番号658、配列番号660、配列番号662、配列番号664、配列番号666、配列番号668、配列番号670、配列番号672、配列番号674、配列番号676、配列番号678、配列番号680、配列番号682、配列番号684、配列番号686、配列番号688、配列番号690、配列番号692、配列番号694、配列番号696、配列番号698、配列番号700、配列番号702、配列番号704、配列番号706、配列番号708、配列番号710、配列番号712、配列番号714、配列番号716、配列番号718、配列番号720、配列番号722、配列番号724、配列番号726、配列番号728、配列番号730、配列番号732、配列番号734、配列番号736、配列番号738、配列番号740、配列番号742、配列番号744およびそれらの保存的改変からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む（表77～152中に示される通り）。

【0304】

特定の実施形態では、重鎖可変領域、軽鎖可変領域およびリンカーペプチドを有する細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、配列番号650またはその保存的改変のアミノ酸配列を含む。

【0305】

特定の実施形態では、重鎖可変領域、軽鎖可変領域およびリンカーペプチドを有する細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、配列番号664またはその保存的改変のアミノ酸配列を含む。

【0306】

特定の実施形態では、重鎖可変領域、軽鎖可変領域およびリンカーペプチドを有する細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、配列番号678またはその保存的改変のアミノ酸配列を含む。

【0307】

特定の実施形態では、重鎖可変領域、軽鎖可変領域およびリンカーペプチドを有する細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、配列番号700またはその保存的改変のアミノ酸配列を含む。

【0308】

特定の実施形態では、重鎖可変領域、軽鎖可変領域およびリンカーペプチドを有する細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、配列番号702またはその保存的改変のアミノ酸配列を含む。

【0309】

10

20

30

40

50

特定の実施形態では、重鎖可変領域、軽鎖可変領域およびリンカーペプチドを有する細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、配列番号 7 1 0 またはその保存的改変のアミノ酸配列を含む。

【 0 3 1 0 】

特定の実施形態では、重鎖可変領域、軽鎖可変領域およびリンカーペプチドを有する細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、配列番号 7 2 6 またはその保存的改変のアミノ酸配列を含む。

【 0 3 1 1 】

特定の実施形態では、重鎖可変領域、軽鎖可変領域およびリンカーペプチドを有する細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、配列番号 6 5 0 またはその保存的改変のアミノ酸配列を含む。

【 0 3 1 2 】

特定の実施形態では、重鎖可変領域、軽鎖可変領域およびリンカーペプチドを有する細胞外抗原結合ドメイン（例えば、s c F v）は、配列番号 6 7 8 またはその保存的改変のアミノ酸配列を含む。

【 0 3 1 3 】

さらに、この細胞外抗原結合ドメインは、新生タンパク質を小胞体中に指向させるリーダーまたはシグナルペプチドを含み得る。シグナルペプチドまたはリーダーは、C A R がグリコシル化され細胞膜中にアンカリングされる場合、必須であり得る。このシグナル配列またはリーダーは、分泌経路へのそれらの進入を指向させる、新たに合成されたタンパク質の N 末端に存在する、ペプチド配列（約 5、約 10、約 15、約 20、約 25 または約 30 アミノ酸長）であり得る。非限定的な例では、このシグナルペプチドは、細胞外抗原結合ドメインの 5' 末端に共有結合によって接合される。特定の実施形態では、このシグナルペプチドは、以下に提供される配列番号 2 6 に記載の配列を有するアミノ酸を含む C D 8 ポリペプチドを含む。

MALPVTALLLPLALLLHAAR [配列番号 9 3 5]

配列番号 9 3 5 のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列は、以下に提供される配列番号 9 3 6 に記載される：

ATGGCTCTCCCAGTGACTGCCCTACTGCTTCCCCTAGCGCTTCTCCTGCATGCAGCTCGT
[配列番号 9 3 6]

【 0 3 1 4 】

別の一実施形態では、このシグナルペプチドは、以下に提供される配列番号 9 3 7 に記載の配列を有するアミノ酸を含む。

METDTLLLWVLLLWVPGSTG [配列番号 9 3 7]

配列番号 9 3 7 のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列は、以下に提供される配列番号 9 3 8 に記載される：

ATGGAAACCGACACCCTGCTGCTGTGGGTGCTGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCACAGG
A [配列番号 9 3 8]

【 0 3 1 5 】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン、例えばヒト s c F v は、重鎖可変領域、軽鎖可変領域、重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間のリンカーペプチド、ならびに H i s - タグおよび H A - タグを含む。特定の実施形態では、H i s - タグおよび H A - タグのアミノ酸配列は、配列番号 3 0 8 のアミノ酸配列を含む。配列番号 3 0 8 をコードするヌクレオチド配列は、配列番号 3 0 6 である。

【 0 3 1 6 】

特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン、例えばヒト s c F v は、配列番号 8 9 9 に記載のアミノ酸配列を含むヒト F c R L 5 ポリペプチドに結合する。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン、例えばヒト s c F v は、ドメイン 9（例えば、配列番号 8 9 9 のアミノ酸 7 5 4 ~ 8 3 5）中のエピトープに結合する。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン、例えばヒト s c F v は、ドメイン 8（例えば、配列

番号 899 のアミノ酸 658 ~ 731) 中のエピトープに結合する。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン、例えばヒト s c F v は、配列番号 899 のアミノ酸 829 ~ 840 を含むドメイン 9 内のエピトープに結合する。特定の実施形態では、この細胞外抗原結合ドメイン、例えばヒト s c F v は、配列番号 899 のアミノ酸 657 ~ 667 を含むドメイン 8 内のエピトープに結合する。例えば、限定としてではなく、この細胞外抗原結合ドメイン、例えばヒト s c F v は、アミノ酸配列 R S E T V T L Y I T G L (配列番号 964) を含むエピトープに結合する。特定の実施形態では、特定の実施形態では、本開示の抗体またはその抗原結合断片は、アミノ酸配列 S R P I L T F R A P R (配列番号 965) を含むエピトープに結合する。

C A R の膜貫通ドメイン

【 0317 】

特定の非限定的な実施形態では、C A R の膜貫通ドメインは、膜の少なくとも一部分に及ぶ疎水性アルファらせんを含む。異なる膜貫通ドメインは、異なる受容体安定性を生じる。抗原認識後、受容体はクラスター化し、シグナルが細胞に伝達される。本開示の主題によれば、C A R の膜貫通ドメインは、C D 8 ポリペプチド、C D 28 ポリペプチド、C D 3 ポリペプチド、C D 4 ポリペプチド、4 - 1 B B ポリペプチド、O X 40 ポリペプチド、I C O S ポリペプチド、C T L A - 4 ポリペプチド、P D - 1 ポリペプチド、L A G - 3 ポリペプチド、2 B 4 ポリペプチド、B T L A ポリペプチド、合成ペプチド (免疫応答と関連するタンパク質に基づかない)、またはそれらの組合せを含み得る。

【 0318 】

特定の実施形態では、本開示の C A R の膜貫通ドメインは、C D 28 ポリペプチドを含む。この C D 28 ポリペプチドは、N C B I 参照番号 : P 1 0 7 4 7 もしくは N P _ 0 0 6 1 3 0 を有する配列 (配列番号 939) に対して少なくとも約 85 %、約 90 %、約 95 %、約 96 %、約 97 %、約 98 %、約 99 % もしくは 100 % 相同なアミノ酸配列またはそれらの断片を有し得、および / あるいは最大で 1 つまたは最大で 2 つまたは最大で 3 つの保存的アミノ酸置換を任意選択で含み得る。非限定的な実施形態では、この C D 28 ポリペプチドは、少なくとも 20、または少なくとも 30、または少なくとも 40、または少なくとも 50、および最大で 220 アミノ酸長である、配列番号 939 の連続した部分であるアミノ酸配列を有し得る。あるいはまたはさらに、非限定的な種々の実施形態では、この C D 28 ポリペプチドは、配列番号 939 のアミノ酸 1 から 220、1 から 50、50 から 100、100 から 150、150 から 200、または 200 から 220 のアミノ酸配列を有する。特定の実施形態では、本開示の主題の C A R は、C D 28 ポリペプチドを含む膜貫通ドメイン、および C D 28 ポリペプチドを含む共刺激性シグナル伝達領域を含む細胞内ドメイン、を含む。特定の実施形態では、膜貫通ドメインおよび細胞内ドメイン中に含まれる C D 28 ポリペプチドは、配列番号 939 のアミノ酸 114 から 220 のアミノ酸配列を有する。

配列番号 939 は、以下に提供される :

1 MLRLLALNL FPSIQVTGNK ILVKQSPMLV AYDNAVNLSK KYSYNLFSRE FRASLHKGLD

61 SAVEVCVVYV NYSQQLQVYS KTGFNCDGKL GNESVTFYLY NLYVNQTDIY FCKIEVMYPP

121 PYLDNEKSNG TIIHVKGKHL CPSPLFPGPS KPFWVLVVVG GVLACYSLLV TVAFIIFWVR

181 SKRSRLHSD YMNMTPRRPG PTRKHYQPYA PPRDFAAYRS [配列番号 939]

【 0319 】

本開示の主題によれば、「C D 28 核酸分子」とは、C D 28 ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを指す。特定の実施形態では、本開示の C A R の膜貫通ドメインおよび細胞内ドメイン (例えば、共刺激性シグナル伝達領域) 中に含まれる C D 28 ポリペプチド (配列番号 939 のアミノ酸 114 から 220) をコードする C D 28 核酸分子は、以下に提供される配列番号 940 に記載の配列を有する核酸を含む。

ATTGAAGTTATGTATCCTCCTCCTTACCTAGACAATGAGAAGAGCAATGGAACCATTAT
CCATGTGAAAGGGAAACACCTTTGTCCAAGTCCCCTATTTCCCGGACCTTCTAAGCCCT
TTTGGGTGCTGGTGGTGGTTGGTGGAGTCCTGGCTTGCTATAGCTTGCTAGTAACAGTG
GCCTTTATTATTTTCTGGGTGAGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGACTACAT
GAACATGACTCCCCGCCGCCCGGGCCACCCGCAAGCATTACCAGCCCTATGCCCCAC
CACGCGACTTCGCAGCCTATCGCTCC [配列番号 9 4 0]。

【 0 3 2 0 】

特定の実施形態では、本開示の C A R の膜貫通ドメインは、C D 8 ポリペプチドを含む。この C D 8 ポリペプチドは、N C B I 参照番号：A A H 2 5 7 1 5 を有する配列（配列番号 9 6 0）に対して少なくとも約 8 5 %、約 9 0 %、約 9 5 %、約 9 6 %、約 9 7 %、約 9 8 %、約 9 9 % もしくは 1 0 0 % 相同なアミノ酸配列またはそれらの断片を有し得、および / あるいは最大で 1 つまたは最大で 2 つまたは最大で 3 つの保守的アミノ酸置換を任意選択で含み得る。非限定的な実施形態では、この C D 8 ポリペプチドは、少なくとも 2 0、または少なくとも 3 0、または少なくとも 4 0、または少なくとも 5 0、または少なくとも 7 0、または少なくとも 1 0 0、または少なくとも 1 5 0、または少なくとも 2 0 0 および最大で 2 3 5 アミノ酸長である、配列番号 9 6 0 の連続した部分であるアミノ酸配列を有し得る。あるいはまたはさらに、非限定的な種々の実施形態では、この C D 8 ポリペプチドは、配列番号 9 6 0 のアミノ酸 1 から 2 3 5、1 から 5 0、5 0 から 1 0 0、1 0 0 から 1 5 0、1 5 0 から 2 0 0、1 3 0 から 2 1 0、または 2 0 0 から 2 3 5 のアミノ酸配列を有する。特定の実施形態では、本開示の主題の C A R は、C D 8 ポリペプチドを含む膜貫通ドメインを含む。特定の実施形態では、膜貫通ドメイン中に含まれる C D 8 ポリペプチドは、配列番号 9 6 0 のアミノ酸 1 3 7 から 2 0 7 のアミノ酸配列を有する。

配列番号 9 6 0 は、以下に提供される：

1 malpvtalll plalllhaar psqfrvslp d rtwnlgetve lkcvllsnp tsgcswlfqp
61 rgaaasptfl lylsqnkpka aegldtqrfs gkrlgdtflv tldfrrene gcyfcsalsn
121 simyfshfvp vflpakpttt paprpptpap tiasqplslr peacrpaagg avhtrgldfa
181 cdiyiwapla gtcgvlllsl vitlycnhrn rrvckcprp vvksgdkpsl saryv [配列番号 9 6 0]

【 0 3 2 1 】

本開示の主題によれば、「C D 8 核酸分子」とは、C D 8 ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを指す。特定の実施形態では、本開示の C A R の膜貫通ドメインおよび細胞内ドメイン（例えば、共刺激性シグナル伝達領域）中に含まれる C D 8 ポリペプチド（配列番号 9 6 0 のアミノ酸 1 3 7 から 2 0 7）をコードする C D 8 核酸分子は、以下に提供される配列番号 9 6 1 に記載の配列を有する核酸を含む。

CCCACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACCCCGGCGCCACGATCGCGTCGCAGCC
CCTGTCCCTGCGCCCAGAGGCGTGCCGGCCAGCGCGGGGGGCGCAGTGACACAGAGGG
GGCTGGACTTCGCCTGTGATATCTACATCTGGGCGCCCCTGGCCGGGACTTGTGGGGTC
CTTCTCCTGTCACTGGTTATCACCCCTTTACTGCAAC [配列番号 9 6 1]

【 0 3 2 2 】

特定の実施形態では、C A R は、細胞外抗原結合ドメインを膜貫通ドメインに連結するスパーサー領域もまた含み得る。このスパーサー領域は、抗原認識を促進するために、抗原結合ドメインを異なる配向に向かせるのに十分に屈曲性であり得る。このスパーサー領域は、I g G 1 由来のヒンジ領域、または免疫グロブリンの C H ₂ C H ₃ 領域および C D 3 の部分であり得る。

C A R の細胞内ドメイン

【 0 3 2 3 】

特定の実施形態では、C A R の細胞内ドメインは、細胞（例えば、リンパ系の細胞、例えば T 細胞）を活性化または刺激できる C D 3 ポリペプチドを含み得る。C D 3 は、3 つの I T A M を含み、抗原が結合した後に、細胞（例えば、リンパ系の細胞

、例えばT細胞)に活性化シグナルを伝達する。このCD3 ポリペプチドは、配列番号941に記載の配列に対して少なくとも約85%、約90%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%もしくは約100%相同なアミノ酸配列またはそれらの断片を有し得、および/あるいは最大で1つまたは最大で2つまたは最大で3つの保守的アミノ酸置換を任意選択で含み得る。非限定的な実施形態では、このCD3 ポリペプチドは、少なくとも20、または少なくとも30、または少なくとも40、または少なくとも50、および最大で163アミノ酸長である、配列番号941の連続した部分であるアミノ酸配列を有し得る。あるいはまたはさらに、非限定的な種々の実施形態では、このCD3 ポリペプチドは、配列番号941のアミノ酸1から163、1から50、50から100、100から150、または150から163のアミノ酸配列を有する。特定の実施形態では、本開示のCARの細胞内ドメイン中に含まれるCD3 ポリペプチドは、配列番号941のアミノ酸52から163のアミノ酸配列を有する。

10

配列番号941は、以下に提供される：

1 MKWKALFTAA ILQAQLPITE AQSFGLLDPK LCYLLDGILF IYGVILTALF L RVKFSRSAD

61 APAYQQGQNG LYNELNLGRR EEYDVLDKRR GRDPEMGGKP RRKNPQEGLY NELQKDKMAE

121 AYSEIGMKGE RRRGKGHDGL YQGLSTATKD TYDALHMQAL PPR [配列番号941]

【0324】

20

本開示の主題によれば、「CD3 核酸分子」とは、CD3 ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを指す。特定の実施形態では、本開示のCARの細胞内ドメイン中に含まれるCD3 ポリペプチド(配列番号941のアミノ酸52から163)をコードするCD3 核酸分子は、以下に提供される配列番号942に記載の配列を有する核酸を含む。

AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACCAGCAGGGCCAGAACCAGCT CTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTG GCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCCTCAGGAAGGCCTGTAC AATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCG AGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAG GACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCTAA [配列番号942]

30

【0325】

特定の非限定的な実施形態では、CARの細胞内ドメインは、少なくとも1つのシグナル伝達領域をさらに含む。この少なくとも1つのシグナル伝達領域は、CD28ポリペプチド、4-1BBポリペプチド、OX40ポリペプチド、ICOSポリペプチド、DAP-10ポリペプチド、PD-1ポリペプチド、CTLA-4ポリペプチド、LAG-3ポリペプチド、2B4ポリペプチド、BTLAポリペプチド、合成ペプチド(免疫応答と関連するタンパク質に基づかない)、またはそれらの組合せを含み得る。

【0326】

特定の実施形態では、このシグナル伝達領域は、共刺激性シグナル伝達領域である。特定の実施形態では、この共刺激性領域は、最適なリンパ球活性化を提供し得る、少なくとも1つの共刺激性分子を含む。本明細書で使用する場合、「共刺激性分子」とは、抗原に対するリンパ球の効率的応答に必要とされる、抗原受容体またはそれらのリガンド以外の細胞表面分子を指す。この少なくとも1つの共刺激性シグナル伝達領域は、CD28ポリペプチド、4-1BBポリペプチド、OX40ポリペプチド、ICOSポリペプチド、DAP-10ポリペプチド、またはそれらの組合せを含み得る。この共刺激性分子は、その受容体への結合の際に、共刺激性応答、即ち、抗原がそのCAR分子に結合する場合に提供される刺激をもたらす細胞内応答を生じさせる、細胞表面で発現されるタンパク質である共刺激性リガンドに結合し得る。共刺激性リガンドには、CD80、CD86、CD70、OX40L、4-1BBL、CD48、TNFRSF14およびPD-L1が含まれ

40

50

るがこれらに限定されない。一例として、4 - 1 B B リガンド（即ち、4 - 1 B B L）は、C A R シグナルと組み合わせさせてC A R + T 細胞のエフェクター細胞機能を誘導する細胞内シグナルを提供するために、4 - 1 B B（「C D 1 3 7」としても公知）に結合し得る。4 - 1 B B、I C O S またはD A P - 1 0 を含む共刺激性シグナル伝達領域を含む細胞内ドメインを含むC A R は、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第7, 446, 190号に開示されている（例えば、米国特許第7, 446, 190号中で、4 - 1 B B をコードするヌクレオチド配列は配列番号15に示され、I C O S をコードするヌクレオチド配列は配列番号16に示され、D A P - 1 0 をコードするヌクレオチド配列は配列番号17に記載される）。特定の実施形態では、C A R の細胞内ドメインは、C D 2 8 ポリペプチドを含む共刺激性シグナル伝達領域を含む。特定の実施形態では、C A R の細胞内ドメインは、2つの共刺激性分子：C D 2 8 および4 - 1 B B またはC D 2 8 およびO X 4 0 を含む共刺激性シグナル伝達領域を含む。

10

【0327】

4 - 1 B B は、腫瘍壊死因子（T N F）リガンドとして作用し得、刺激活性を有し得る。この4 - 1 B B ポリペプチドは、N C B I 参照番号：P 4 1 2 7 3 もしくはN P _ 0 0 1 5 5 2 を有する配列（配列番号943）に対して少なくとも約85%、約90%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%または100%相同なアミノ酸配列またはそれらの断片を有し得、および/あるいは最大で1つまたは最大で2つまたは最大で3つの保守的アミノ酸置換を任意選択で含み得る。特定の実施形態では、本開示のC A R の細胞内ドメイン中に含まれる4 - 1 B B ポリペプチドは、配列番号943のアミノ酸214から255のアミノ酸配列を有する。配列番号943は、以下に提供される：

20

```

1   MGNSCYNIVA TLLLVLNFER TRSLQDPCSN CPAGTFCDNN RNQICSPCPP
NSFSSAGGQR
61  TCDICRQCKG VFRTRKECSS TSNAECDCTP GFHCLGAGCS MCEQDCKQGQ
ELTKKGCKDC
121 CFGTFNDQKR GICRPWTNCS LDGKSVLVNG TKERDVVCGP SPADLSPGAS
SVTPPAPARE
181 PGHSPQIISF FLALTSTALL FLLFFLTRF SVVKRGRKKL LYIFKQPFMR PV
QTTQEEDG
241 CSCRFPEEEE GGCEL [配列番号943]
```

30

【0328】

本開示の主題によれば、「4 - 1 B B 核酸分子」とは、4 - 1 B B ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを指す。特定の実施形態では、本開示のC A R の細胞内ドメイン中に含まれる4 - 1 B B ポリペプチド（配列番号943のアミノ酸214から255）をコードする4 - 1 B B 核酸分子は、以下に提供される配列番号962に記載の配列を有する核酸を含む。

```

AAACGGGGGCAGAAAGAAGCTCCTGTATATATTCAAACAACCATTTATGAGACCAGTACA
AACTACTCAAGAGGAAGATGGCTGTAGCTGCCGATTTCCAGAAGAAGAAGAGGAGGAT
GTGAACTG [配列番号962]
```

【0329】

40

O X 4 0 ポリペプチドは、N C B I 参照番号：P 4 3 4 8 9 もしくはN P _ 0 0 3 3 1 8 を有する配列（配列番号944）に対して少なくとも約85%、約90%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%もしくは100%相同なアミノ酸配列またはそれらの断片を有し得、および/あるいは最大で1つまたは最大で2つまたは最大で3つの保守的アミノ酸置換を任意選択で含み得る。

配列番号944は、以下に提供される：

```

1   MCVGARRLGR GPCAAALLLG LGLSTVTGLH CVGDTYPSND RCCHECRPGN
GMVSRCSRSQ
61  NTVCRPCGPG FYNDVVSSKP CKPCTWCNLR SGSERKQLCT ATQDTVCRCR
AGTQPLDSYK
```

50

121 PGVDCAPCPP GHFSPGDNQA CKPWTNCTLA GKHTLQPASN SSDAICEDRD
PPATQPQETQ

181 GPPARPITVQ PTEAWPRTSQ GPSTRPVEVP GGRAVAAILG LGLVLGLLGP
LAILLALYLL

241 RRDQRLPPDA HKPPGGGSFR TPIQEEQADA HSTLAKI [配列番号 9 4 4]
【 0 3 3 0 】

本開示の主題によれば、「O X 4 0 核酸分子」とは、O X 4 0 ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを指す。

【 0 3 3 1 】

I C O S ポリペプチドは、N C B I 参照番号：N P _ 0 3 6 2 2 4 を有する配列（配列番号 9 4 5）に対して少なくとも約 8 5 %、約 9 0 %、約 9 5 %、約 9 6 %、約 9 7 %、約 9 8 %、約 9 9 % もしくは 1 0 0 % 相同なアミノ酸配列またはそれらの断片を有し得、および／あるいは最大で 1 つまたは最大で 2 つまたは最大で 3 つの保存的アミノ酸置換を任意選択で含み得る。

配列番号 9 4 5 は、以下に提供される：

1 MKSGLWYFFL FCLRIKVL TG EINGSANYEM FIFHNGGVQI LCKYPDIVQQ
FKMQLLKGGQ

61 ILCDLTKT KG SGNTVSIKSL KFCHSQLSNN SVSFFLYNLD HSHANYYYFCN L
SIFDPPPFK

121 VTLTG GYLHI YESQLCCQLK FWLPIGCAAF VVVCILGCIL ICWLTKKKYS S
SVHDPNGEY

181 MFMRAVNTAK KSRLTDVTL [配列番号 9 4 5]

【 0 3 3 2 】

本開示の主題によれば、「I C O S 核酸分子」とは、I C O S ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを指す。

【 0 3 3 3 】

C T L A - 4 は、その対応するリガンド（それぞれ、C D 8 0 および C D 8 6 ; B 7 - 1 および B 7 - 2）によって係合された場合に活性化 T 細胞阻害またはアネルギーを媒介する、活性化 T 細胞によって発現される阻害性受容体である。前臨床研究および臨床研究の両方において、全身抗体注入による C T L A - 4 遮断は、臨床設定において、有意な予見できない毒性があるが、内因性抗腫瘍応答を増強した。

【 0 3 3 4 】

C T L A - 4 は、細胞外 V ドメイン、膜貫通ドメインおよび細胞質テイルを含む。異なるアイソフォームをコードする選択的スプライスバリエントが特徴付けられている。膜結合型アイソフォームは、ジスルフィド結合によって相互接続されたホモダイマーとして機能するが、可溶性アイソフォームはモノマーとして機能する。この細胞内ドメインは、それが固有の触媒活性を有さず、P I 3 K、P P 2 A および S H P - 2 を結合することが可能な 1 つの Y V K M モチーフ、ならびに S H 3 含有タンパク質を結合することが可能な 1 つのプロリン - リッチモチーフを含むという点で、C D 2 8 のものと類似である。T 細胞応答を阻害することにおける C T L A - 4 の 1 つの役割は、C D 3 および L A T などの T C R 近位シグナル伝達タンパク質の S H P - 2 および P P 2 A 脱リン酸化を介して、直接であるようである。C T L A - 4 はまた、C D 8 0 / 8 6 結合について C D 2 8 と競合することを介して、間接的にもシグナル伝達に影響し得る。C T L A - 4 は、P I 3 K、C D 8 0、A P 2 M 1 および P P P 2 R 5 A を結合し、ならびに／または P I 3 K、C D 8 0、A P 2 M 1 および P P P 2 R 5 A と相互作用することもまた示されている。

【 0 3 3 5 】

本開示の主題によれば、C T L A - 4 ポリペプチドは、U n i P r o t K B / S w i s s - P r o t 参照番号：P 1 6 4 1 0 . 3（配列番号 9 4 6）に対して少なくとも約 8 5 %、約 9 0 %、約 9 5 %、約 9 6 %、約 9 7 %、約 9 8 %、約 9 9 % もしくは約 1 0 0 % 相同な（本明細書の相同性は、B L A S T または F A S T A などの標準的なソフトウェア

10

20

30

40

50

を使用して決定され得る) アミノ酸配列またはそれらの断片を有し得、および/あるいは最大で1つまたは最大で2つまたは最大で3つの保存的アミノ酸置換を任意選択で含み得る。

配列番号946は、以下に提供される：

```
1   MACLGFRHK AQLNLATRTW PCTLLFFLLF IPVFCKAMHV ACPAVVLASS
RGIASFVCEY
61  ASFGKATEVR VTVLRQADSQ VTEVCAATYM MGNELTFLDD SICTGTSSGN
QVNLTIQGLR
121 AMDTGLYICK VELMYPPPY LIGNGTQIY VIDPEPCPDS DFLWILAAS S
SGLFFYSFL
181 LTAVSLKML KKRSPLETTGV YVKMPPTPE CEKQFQPYFI PIN [配列番号
946]
```

10

【0336】

本開示の主題によれば、「CTLA-4核酸分子」とは、CTLA-4ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを指す。

【0337】

PD-1は、内因性マクロファージおよび樹状細胞上に発現されるその対応するリガンドPD-L1およびPD-L2との係合の際の、活性化T細胞の陰性免疫調節因子である。PD-1は、268アミノ酸のI型膜タンパク質である。PD-1は、B7ファミリーのメンバーである2種のリガンド、PD-L1およびPD-L2を有する。このタンパク質の構造は、膜貫通領域および細胞内テイルが後に続く細胞外IgVドメインを含む。この細胞内テイルは、PD-1がTCRシグナルを負に調節する、免疫受容体チロシンベースの阻害モチーフおよび免疫受容体チロシンベースのスイッチモチーフ中に位置する2つのリン酸化部位を含む。SHP-1およびSHP-2ホスファターゼは、リガンド結合の際に、PD-1の細胞質テイルに結合する。PD-L1の上方調節は、腫瘍細胞が宿主免疫系を逃れ得る1つの機構である。前臨床試験および臨床試験において、アンタゴニスト性抗体によるPD-1遮断は、宿主内因性免疫系を介して媒介される抗腫瘍応答を誘導した。

20

【0338】

本開示の主題によれば、PD-1ポリペプチドは、NCBI参照番号：NP_005009.2(配列番号947)に対して少なくとも約85%、約90%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%もしくは約100%相同なアミノ酸配列またはそれらの断片を有し得、および/あるいは最大で1つまたは最大で2つまたは最大で3つの保存的アミノ酸置換を任意選択で含み得る。

30

配列番号947は、以下に提供される：

```
1   MQIPQAPWPV VWAVLQLGWR PGWFLDSPDR PWNPTTFSPA LLVVTEGDNA
TFTCSFSNTS
61  ESFVLNWYRM SPSNQTDKLA AFPEDRSQPG QDCRFRVTQL PNGRDFHMSV
VRARRNDSTG
121 YLCGAISLAP KAIKESLRA ELRVTERRAE VPTAHPSPSP RPAGQFQTLV V
GVVGGLLGS
181 LVLLVWVLAV ICSRAARGTI GARRTGQPLK EDPSAVPVFS VDYGELDFQW
REKTPEPPVP
241 CVPEQTEYAT IVFSPGMGTS SPARRGSADG PRSAQPLRPE DGHCSWPL [配
列番号947]
```

40

【0339】

本開示の主題によれば、「PD-1核酸分子」とは、PD-1ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを指す。

【0340】

リンパ球活性化タンパク質3(LAG-3)は、免疫細胞の負の免疫調節因子である。

50

L A G - 3 は、免疫グロブリン (1 g) スーパーファミリーに属し、4つの細胞外 I g 様ドメインを含む。L A G 3 遺伝子は、8つのエクソンを含む。配列データ、エクソン/イントロン構成、および染色体局在は全て、C D 4 に対する L A G 3 の近い関連性を示している。L A G 3 は、C D 2 2 3 (表面抗原分類 2 2 3) とともに命名されている。

【 0 3 4 1 】

本開示の主題によれば、L A G - 3 ポリペプチドは、UniProtKB/Swiss - Prot 参照番号：P 1 8 6 2 7 . 5 (配列番号 9 4 8) に対して少なくとも約 8 5 %、約 9 0 %、約 9 5 %、約 9 6 %、約 9 7 %、約 9 8 %、約 9 9 % もしくは約 1 0 0 % 相同なアミノ酸配列またはそれらの断片を有し得、および/あるいは最大で1つまたは最大で2つまたは最大で3つの保存的アミノ酸置換を任意選択で含み得る。

10

配列番号 9 4 8 は、以下に提供される：

```

1  MWEAQFLGLL FLQPLWVAPV KPLQPGAIEV VVWAQEGAPA QLPCSTIPL
QDLSLLRRAG
61  VTWQHQPDSG PPAAPGHPL APGPHPAAPS SWGPRPRRYT VLSVGPGLR
SGRLPLQPRV
121 QLDERGRQRG DFLWLRPAR RADAGEYRAA VHLDRLALSC RLRLRLGQAS
MTASPPGSLR
181 ASDWVILNCS FSRPDRPASV HWFRNRGQGR VPVRESPHHH LAESFLFLPQ
VSPMDSGPWG
241 CILTYRDGFN VSIMYNLTVL GLEPPTPLTV YAGAGSRVGL PCRLPAGVGT
RSFLTAKWTP
301 PGGGPDLLVT GDNGDFTLRL EDVSQAQAGT YTCHHLQEQ QLNATVTLAI
ITVTPKSFSG
361 PGSLGKLLCE VTPVSGQERF VWSSLDTPSQ RSFSGPWLEA QEAQLLSQPW
QCQLYQGERL
421 LGAAYFTEL SSPGAQRSGR APGALPAGHL LLFLILGVLS LLLLVTGAFG F
HLWRRQWRP
481 RRFSALEQGI HPPQAQSKIE ELEQEPEPEP EPEPEPEPEP EPEQL [ 配列番号
9 4 8 ]

```

20

【 0 3 4 2 】

本開示の主題によれば、「L A G - 3 核酸分子」とは、L A G - 3 ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを指す。

30

【 0 3 4 3 】

ナチュラルキラー細胞受容体 2 B 4 (2 B 4) は、NK細胞、およびT細胞のサブセット上で、非MHC拘束細胞死滅を媒介する。これまでのところ、2 B 4 の機能は、なおも調査中であり、2 B 4 - Sアイソフォームは免疫細胞の活性化受容体であると考えられ、2 B 4 - Lアイソフォームは、免疫細胞の負の免疫調節因子であると考えられる。2 B 4 は、その高アフィニティリガンドC D 4 8 を結合すると係合されるようになる。2 B 4 は、タンパク質を種々のホスファターゼと関連させる分子スイッチ、チロシンベースのスイッチモチーフを含む。2 B 4 は、C D 2 4 4 (表面抗原分類 2 4 4) とともに命名されている。

40

【 0 3 4 4 】

本開示の主題によれば、2 B 4 ポリペプチドは、UniProtKB/Swiss - Prot 参照番号：Q 9 B Z W 8 . 2 (配列番号 9 4 9) に対して少なくとも約 8 5 %、約 9 0 %、約 9 5 %、約 9 6 %、約 9 7 %、約 9 8 %、約 9 9 % もしくは約 1 0 0 % 相同なアミノ酸配列またはそれらの断片を有し得、および/あるいは最大で1つまたは最大で2つまたは最大で3つの保存的アミノ酸置換を任意選択で含み得る。

配列番号 9 4 9 は、以下に提供される：

```

1  MLGQVVTIL LLLKVVYQ GKQGSADHVV SISGVPLQLQ PNSIQTKVDS IA
WKKLLPSQ

```

50

61 NGFHHILKWE NGSLPSNTSN DRFSFIVKNL SLLIKAAQQQ DSGLYCLEVT SI
SGKVQTAT
121 FQVFVFESLL PDKVEKPRLQ GQGKILDRGR CQVALSCLVS RDGNVSYAWY
RGSKLIQTAG
181 NLTYLDEEVD INGTHTYTCN VSNPVSWESH TLNLTQDCQN AHQEFRFWPF
LVIIIVILSAL
241 FLGTLACFCV WRRKRKEKQS ETSPKEFLTI YEDVKDLKTR RNHEQEQTTF
GGGSTIYSMI
301 QSQSSAPTSQ EPAYTLYSLI QPSRKSGSRK RNHSPSFNST IYEVIGKSQP KA
QNPRLSR
361 KELENFDVYS [配列番号 9 4 9]

10

【 0 3 4 5 】

本開示の主題によれば、「2 B 4 核酸分子」は、2 B 4 ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを指す。

【 0 3 4 6 】

BおよびTリンパ球アテニュエーター(B- and T-lymphocyte attenuator) (BTLA) 発現は、T細胞の活性化の間に誘導され、BTLAは、Th1細胞上で発現されたままであるが、Th2細胞上ではそうではない。PD1およびCTLA4と同様、BTLAは、B7ホモログB7H4と相互作用する。しかし、PD-1およびCTLA-4とは異なり、BTLAは、単にB7ファミリーの細胞表面受容体だけではなく、腫瘍壊死ファミリー受容体(TNF-R)との相互作用を介してT細胞阻害を示す。BTLAは、ヘルペスウイルスエントリーメディエーター(HVEM)としても公知の、腫瘍壊死因子(受容体)スーパーファミリー、メンバー14(TNFRSF14)に対するリガンドである。BTLA-HVEM複合体は、T細胞免疫応答を負に調節する。BTLA活性化は、ヒトCD8⁺がん特異的T細胞の機能を阻害することが示されている。BTLAは、CD272(表面抗原分類272)とも命名されている。

20

【 0 3 4 7 】

本開示の主題によれば、BTLAポリペプチドは、UniProtKB/Swiss-Prot参照番号: Q7Z6A9.3(配列番号950)に対して少なくとも約85%、約90%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%もしくは約100%相同なアミノ酸配列またはそれらの断片を有し得、および/あるいは最大で1つまたは最大で2つまたは最大で3つの保守的アミノ酸置換を任意選択で含み得る。

30

配列番号950は、以下に提供される:

1 MKTLPAMLGT GKLFWVFFLI PYLDIWNHIG KESCDVQLYI KRQSEHSILA GD
PFELECPV
61 KYCANRPHVT WCKLNGTTCV KLEDRQTSWK EEKNISFFIL HFEPVLPNDN
GSYRCSANFQ
121 SNLIESHSTT LYVTDVKSAS ERPSKDEMAS RPWLLYRLLP LGGLPLLITT C
FCLFCCLRR
181 HQGKQNELSD TAGREINLVD AHLKSEQTEA STRQNSQVLL SETGIYDNDP
DLCFRMQEGS
241 EVYSNPCLEE NKPGIVYASL NHSVIGPNSR LARNVKEAPT EYASICVRS [配
列番号 9 5 0]

40

【 0 3 4 8 】

本開示の主題によれば、「BTLA核酸分子」とは、BTLAポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを指す。

【 0 3 4 9 】

特定の実施形態では、CARは、図9に示されるように、ヒトFcRL5に特異的に結合する細胞外抗原結合領域、CD28ポリペプチドを含む膜貫通ドメイン、およびCD3ポリペプチドとCD28ポリペプチドを含む共刺激性シグナル伝達領域とを含む細胞内

50

ドメインを含む。図 9 に示されるように、この C A R は、細胞外抗原結合ドメインの 5' 末端に共有結合によって接合されたシグナルペプチドまたはリーダーもまた含む。このシグナルペプチドは、C D 8 ポリペプチドを含む。

【 0 3 5 0 】

特定の実施形態では、本開示の主題の C A R は、ヒト細胞において核酸配列を発現させるために、誘導性プロモーターをさらに含み得る。C A R 遺伝子を発現させる際の使用のためのプロモーターは、構成的プロモーター、例えば、ユビキチン C (U b i C) プロモーターであり得る。

【 0 3 5 1 】

本開示の主題はまた、本明細書に記載される F c R L 5 が標的とされる C A R またはその機能性部分をコードする、単離された核酸分子もまた提供する。特定の実施形態では、この単離された核酸分子は、ヒト F c R L 5 に特異的に結合する s c F v、C D 2 8 ポリペプチドを含む膜貫通ドメイン、および C D 3 ポリペプチドと C D 2 8 ポリペプチドを含む共刺激性シグナル伝達領域とを含む細胞内ドメインを含む本開示の F c R L 5 が標的とされる C A R をコードする。特定の実施形態では、この s c F v は、完全にヒトの s c F v である。特定の実施形態では、この s c F v は、マウス s c F v である。特定の非限定的な実施形態では、この単離された核酸分子は、以下に提供される配列番号 9 5 1 に記載の配列を有する核酸を含む：

```

ATGGCTCTCCCAGTGAAGTGCCTACTGCTTCCCCTAGCGCTTCTCCTGCATGCAGCTCGT
GTGAAGCTGCAGGAGTCTGGGGGAGGCTTAGTGACGCCTGGAGGGTCCCGGAAACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACTTTTCACTATCTTTGGATTGCACTGGGTTCTGTCAGGCTC
CAGAGAAGGGGCTGGAGTGGGTGCGATACATTAGTGGTGACAGTAATACCATCTACTAT
GCAGACACAGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATCCCAAGAACACCCCTGTT
CCTGCAAATGACCAGTCTAAGGTCTGAGGACACGGCCATGTATTACTGTGCAAGAAATA
GCTACTATGCTCTGGACTACTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGA
GGTGGATCAGGTGGAGGTGGATCTGGTGGAGGTGGATCTGACATTGAGCTCACCCAGTC
TCCAGCAATCATGTCTGTATCTCCAGGTGAAAAGGTCACCATGACCTGCAGGGCCAGCT
CAAGTGTGAGTTCCAGTTACTTGCAGTGGTACCAGCAGAGGTGAGGTGCCTCCCCCAA
ATCTGGATTTATAGCACATCCAACCTTGGCTTCTGGAGTCCCTGCTCGCTTCAGTGCCAG
TGGGACTGGGACCTCTTACTCTCTCACAATCAGCAGTGTGGAGGCTGAAGATGCTGCCA
CTTATTACTGCCAGCAGTACAGTGGTTACCCGTGGACGTTTCGGTGGAGGGACCAAGCTG
GAGATCGAACAAAAACTCATCTCAGAAGAGGATCTGGCGGCCGCAATTGAAGTTATGTA
TCCTCCTCCTTACCTAGACAATGAGAAGAGCAATGGAACCATATCCATGTGAAAGGGA
AACACCTTTTGTCCAAGTCCCCTATTTCCCGGACCTTCTAAGCCCTTTTGGGTGCTGGTG
GTGGTTGGTGGAGTCTGGCTTGCTATAGCTTGCTAGTAACAGTGGCCTTTATTATTTT
CTGGGTGAGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGAATACATGAACATGACTCCCC
GCCGCCCCGGGCCCCACCCGCAAGCATTACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGCA
GCCTATCGCTCCAGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACCAGCAGGG
CCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGG
ACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCTCA
GGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTG
GGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGT
ACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCTAA [

```

配列番号 9 5 1] 配列番号 9 5 1 のヌクレオチド配列を有する単離された核酸分子は、配列番号 9 1 5 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、配列番号 9 1 7 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域および重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間に位置付けられた、配列番号 8 9 7 のアミノ酸配列を有するリンカーを含むマウス s c F v、C D 2 8 ポリペプチドを含む膜貫通ドメイン、および C D 3 ポリペプチドと C D 2 8 ポリペプチドを含む共刺激性シグナル伝達領域とを含む細胞内ドメインを含む F c R L 5 が標的とされる C A R をコードする。

10

20

30

40

50

【 0 3 5 2 】

別の具体的な非限定的な例では、この単離された核酸分子は、以下に提供される配列番号 9 5 2 に記載の配列を有する核酸を含む：

ATGGAGACAGACACACTCCTGCTATGGGTACTGCTGCTCTGGGTTCCAGGTTCCACTGG
TGACGTCCAAGTGCAGGAGTCAGGGGGAGGCTTAGTGACGCCTGGAGGGTCCCGGAAAC
TCTCCTGTACAGCCTCTGGATTCACTTTTCAGTAGCTTTGGAATGCACTGGGTTTCGTACG
GCTCCAGAGAAGGGGCTGGAGTGGGTGCGATACATTAGTAGTGGCAGTAATAACATCTA
CTTTGCGGACACAGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATCCCAAGAACACCC
TGTTCTGCAAATGACCAGTCTAAGGTCTGAGGACACGGCCATGTATTACTGTGCAAGA
TCGGAATACTACGGTAGTAGCCATATGGACTACTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGT
CTCCTCAGGTGGAGGTGGATCAGGTGGAGGTGGATCTGGTGGAGGTGGATCTGACATTG
AGCTCACCCAGTCTCCAAAATTCATGTCCACATCAGTAGGAGACAGGGTCAGCGTCACC
TGCAAGGCCAGTCAGAATGTGGGTACTAATGTAGCCTGGTATCAACAGAAACCAGGACA
ATCTCCTAAACCACTGATTTACTCGGCAACCTACCGGAACAGTGGAGTCCCTGATCGCT
TCACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCACTAACGTGCAGTCTAAA
GACTTGGCAGACTATTTCTGTCAACAATATAACAGGTATCCGTACACGTCCGGAGGGGG
GACCAAGCTGGAGATCGAACA AAAACTCATCTCAGAAGAGGATCTGGCGGCCGCAATTG
AAGTTATGTATCCTCCTCCTTACCTAGACAATGAGAAGAGCAATGGAACCATTATCCAT
GTGAAAGGGAAACACCTTTGTCCAAGTCCCCTATTTCCCGGACCTTCTAAGCCCTTTTG
GGTGCTGGTGGTGGTGGTGGAGTCCTGGCTTGCTATAGCTTGCTAGTAACAGTGGCCT
TTATTATTTTCTGGGTGAGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGA CTACATGAAC
ATGACTCCCCGCCGCCCGGGCCACCCGCAAGCATTACCAGCCCTATGCCCCACCACG
CGACTTCGCAGCCTATCGCTCCAGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGT
ACCAGCAGGGCCAGAACCAAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTAC
GATGTTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGAGAAGGAA
GAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACA
GTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAG
GGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCC
TCGCTAA [配列番号 9 5 2]。配列番号 9 5 2 のヌクレオチド配列を有する単離された
核酸分子は、配列番号 9 1 9 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、配列番
号 9 2 1 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域および重鎖可変領域と軽鎖可
変領域との間に位置付けられた、配列番号 8 9 7 のアミノ酸配列を有するリンカーを含む
マウス s c F v、C D 2 8 ポリペプチドを含む膜貫通ドメイン、および C D 3 ポリペプ
チドと C D 2 8 ポリペプチドを含む共刺激性シグナル伝達領域とを含む細胞内ドメインを
含む F c R L 5 が標的とされる C A R をコードする。

【 0 3 5 3 】

特定の実施形態では、この単離された核酸分子は、以下に提供される配列番号 9 5 3 に
記載の配列を有する核酸を含む：CCGGTGGTACCTCACCTTACCGAGTCGGCGACACAG
TGTGGGTCCGCCGACACCAGACTAAGAACCTAGAACCTCGCTGGAAAGGACCTTACACA
GTCCTGCTGACCACCCCAACGCCCTCAAAGTAGACGGCATCGCAGCTTGGATACACGC
CGCCACGTGAAGGCTGCCGACCCCGGGGGTGGACCATCCTCTAGACTGCCATGGAAAC
CGATACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCACAGGCTCCTATG
TGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCAGTGGCCCCAGGAAAGACGGCCAGGATTACCTGT
GGGGGAAACAACATTGGAAGTAAAAGTGTGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGC
CCCTGTGCTGGTCATCTATTATGATAGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCT
CTGGCTCCAAGTCTGGGAACACGGCCACCCTGACCATCAGCAGGGTTCGAAGCCGGGGAT
GAGGCCGACTATTACTGTGAGGTGTGGGATAGTAGTAGTGATTATGTCTTCGGAAGTGG
GACCAAGGTCACCGTCCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCGGCTCTG
GTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGGCCGAGGTGCAGCTGGTGGAGACTGGGGGAGGCTTG
GTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCGTCAGTGA

10

20

30

40

50

50

TGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTT
ATTCCCTTTTTTTCGGGCATTTTGCCTTCCTGTTTTTGTCTACCCAGAAACGCTGGTGAAA
GTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAA
CAGCGGTAAAGATCCTTGAGAGTTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTTCCAATGATGAGCACTT
TTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCCGGGCAAGAGCAACTC
GGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAA
GCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTG
ATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCT
TTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAACCTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAA
TGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGT
TGCGCAAACATTAACCTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGAC
TGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTG
GTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCAC
TGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCA
ACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTG
GTAACCTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAACTTTCATTTTT
AATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAA
CGTGAGTTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTG
AGATCCTTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAG
CGGTGGTTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTTCCGAAGGTAACCTGGCTTC
AGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTT
CAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTG
CTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGAT
AAGGCGCAGCGGTGCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCAGCTTGGAGCGAAC
GACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCATTGAGAAAGCGCCACGCTTCCCG
AAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCAC
GAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTGCGGTTTTCGCCACC
TCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAAC
GCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTTCTGGCCTTTTTGCTGGCCTTTTTGCTCACATGTTT
TTTCTGCGTTATCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGAT
ACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGA
GCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATGCAGCTGGC
ACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAG
CTCACTCATTAGGCACCCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGG
AATTGTGAGCGGATAACAATTTACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGC
TTTGCTCTTAGGAGTTTCCCTAATACATCCCAAACCTCAAATATATAAAGCATTTTGACTTG
TTCTATGCCCTAGGGGGCGGGGGGAAGCTAAGCCAGCTTTTTTTTAAACATTTAAAATGTT
AATTCATTTTAAATGCACAGATGTTTTTATTTTCATAAGGGTTTCAATGTGCATGAATG
CTGCAATATTCTGTTACCAAAGCTAGTATAAATAAAAATAGATAAACGTGGAAATTAC
TTAGAGTTTTCTGTCATTAACGTTTCTTCTCAGTTGACAACATAAATGCGCTGCTGAG
CAAGCCAGTTTGCATCTGTCAGGATCAATTTCCCATTTATGCCAGTCATATTAATTA
GTCAATTAGTTGATTTTTATTTTTGACATATACATGTGAATGAAAGACCCACCTGTAG
GTTTGGCAAGCTAGCTTAAGTAACGCCATTTTGCAAGGCATGGAAAAATACATAACTGA
GAATAGAAAAGTTGAGATCAAGGTGAGGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAAC
AGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGAACAGC
TGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCGGCTCAGGGCCAA
GAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCAGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAACCATCAGATG
TTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTTGAACTAACCAATCA
GTTGCTTCTCGCTTCTGTTTCGCGCGCTTATGCTCCCCGAGCTCAATAAAAGAGCCAC
AACCCCTCACTCGGGGCGCCAGTCCTCCGATTGACTGAGTCGCCCGGGTACCCGTGTAT

10

20

30

40

50

CCAATAAACCTCTTGCAGTTGCATCCGACTTGTGGTCTCGCTGTTTCCTTGGGAGGGTC
TCCTCTGAGTGATTGACTACCCGTCAGCGGGGGTCTTTCATTTGGGGGCTCGTCCGGGA
TCGGGAGACCCCTGCCAGGGACCAACCGACCCACCAACCGGGAGGTAAGCTGGCCAGCAA
CTTATCTGTGTCTGTCCGATTGTCTAGTGTCTATGACTGATTTTATGCGCCTGCGTCCGT
ACTAGTTAGCTAACTAGCTCTGTATCTGGCGGACCCGTGGTGGAAGTACGAGAGTTCCGGA
ACACCCGGCCGCAACCCTGGGAGACGTCCCAGGGACTTCGGGGGGCGTTTTTGTGGCCC
GACCTGAGTCCTAAATCCCGATCGTTTAGGACTCTTTGGTGCACCCCCCTTAGAGGAG
GGATATGTGGTTCTGGTAGGAGACGAGAACCTAAAACAGTTCCCGCCTCCGTCTGAATT
TTTGCTTTTCGGTTTGGGACCGAAGCCGCGCCGCGCTCTTGTCTGCTGCAGCATCGTTC
TGTGTTGTCTCTGTCTGACTGTGTTTCTGTATTTGTCTGAAAATATGGGCCCGGGCTAG
ACTGTTACCACTCCCTTAAGTTTGACCTTAGGTCAGTGGAAAGATGTCGAGCGGATCGC
TCACAACCAGTCGGTAGATGTCAAGAAGAGACGTTGGGTTACCTTCTGCTCTGCAGAAT
GGCCAACCTTTAACGTCCGATGGCCGCGAGACGGCACCTTTAACCGAGACCTCATCACC
CAGGTTAAGATCAAGGTCTTTTCACCTGGCCCCGCATGGACACCCAGACCAGGTCCCTTA
CATCGTGACCTGGGAAGCCTTGGCTTTTGACCCCCCTCCCTGGGTCAAGCCCTTTGTAC
ACCCTAAGCCTCCGCTCCTCTTCCCTCCATCCGCCCGTCTCTCCCCCTTGAACCTCCTC
GTTTCGACCCCGCCTCGATCCTCCCTTTATCCAGCCCTCACTCCTTCTCTAGGCGCCCCCA
TATGGCCATATGAGATCTTATATGGGGCACCCCCGCCCTTGTAAGTTCCCTGACCCT
GACATGACAAGAGTTACTAACAGCCCTCTCTCCAAGCTCACTTACAGGCTCTCTACTT
AGTCCAGCACGAAGTCTGGAGACCTCTGGCGGCAGCCTACCAAGAACAAGTGGACCGA
[配列番号 953]。配列番号 953 のヌクレオチド配列を有する単離された核酸分子は、配列番号 116 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、配列番号 115 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域および重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間に位置付けられた、配列番号 307 のアミノ酸配列を有するリンカーを含む完全にヒトの scFv (配列番号 953 のヌクレオチド 207 ~ 998 によってコードされる)、配列番号 960 の 137 から 207 を有する CD8 ポリペプチドを含む膜貫通ドメイン、ならびに配列番号 941 のアミノ酸 52 から 163 を含む CD3 ポリペプチドと配列番号 943 のアミノ酸 214 ~ 255 を有する 4-1BB ポリペプチドを含む共刺激性シグナル伝達領域とを含む細胞内ドメインを含む FcRL5 が標的とされる CAR (31 FcRL5 が標的とされる BBz CAR と命名される) をコードする。配列番号 953 のヌクレオチド 270 ~ 998 は、ヒト scFv をコードする。配列番号 953 のヌクレオチド 1008 ~ 1220 は、膜貫通ドメイン中に含まれる CD8 ポリペプチドをコードする。配列番号 953 のヌクレオチド 1221 ~ 1346 は、細胞内ドメイン中に含まれる 4-1BB ポリペプチドをコードする。配列番号 953 のヌクレオチド 1347 ~ 1685 は、細胞内ドメイン中に含まれる CD3 ゼータポリペプチドをコードする。配列番号 953 の他の部分は、表 232 中に示される。

10

20

30

40

50

【表 2 3 2】

表 232

部分	配列番号 953 のヌクレオチド 配列位置	ヌクレオチドの数
抗 FcRL5 scFv 31	207..998	792
CD8a TM	1008..1220	213
4-1BB	1221..1346	126
CD3 ゼータ	1347..1685	339
LTR	1965..2434	470
M13 fwd	3133..3149	17
AmpR プロモーター	3624..3728	105
AmpR	3729..4589	861
ori	4760..5348	589
CAP 結合部位	5636..5657	22
lac プロモーター	5672..5702	31
lac オペレーター	5710..5726	17
M13 rev	5734..5750	17
LTR	6159..6752	594
MMLV Psi	6815..7172	358
gag (トランケート型)	7237..7653	417

【 0 3 5 4 】

特定の実施形態では、この単離された核酸分子は、以下に提供される配列番号 9 5 4 に記載の配列を有する核酸を含む：

CCGGTGGTACCTCACCTTACCGAGTCGGCGACACAGTGTGGGTCCGCCGACACCAGAC
TAAGAACCTAGAACCTCGCTGGAAAGGACCTTACACAGTCCTGCTGACCACCCCCACCG
CCCTCAAAGTAGACGGCATCGCAGCTTGGATACACGCCGCCACGTGAAGGCTGCCGAC
CCCGGGGGTGGACCATCCTCTAGACTGCCATGGAAACCGATACACTGCTGCTGTGGGTG
CTGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCACAGGCAATTTTATGCTGACTCAGCCCCACTCTGT
GTCGGAGTCTCCGGGGAAGACGGTAACCATCTCCTGCACCCGCAGCAGTGGCAGCATTG
CCAGCAACTATGTGCAGTGGTACCAGCAGCGCCCGGGCAGTTCCCCCACCAGTGTGATC
TATGAGGATAACCAAAGACCCTCTGGGGTCCCTGATCGGTTCTCTGGCTCCATCGACAG
CTCCTCCAACCTCTGCCTCCCTCACCATCTCTGGACTGAAGACTGAGGACGAGGCTGACT
ACTACTGTCAGTCTTATGATAGCAGCAATTGGGTGTTCCGGCGGAGGGACCAAGCTGACC
GTCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGGCTCTGGTGGTGGTGGATC
CCTCGAGATGGCCGAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGT
CCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGC
TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTATCTT
TGGTACAGCAAACCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAAT
CCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTAT
TACTGTGCGCGCTCTAACTACTACTACAACGATTACTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGAC
CGTCTCCTCAGCGGCCGCACCCACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACCCCGGCGC
CCACGATCGCGTCGCAGCCCCTGTCCCTGCGCCCAGAGGCGTGCCGGCCAGCGGCGGGG

GGCGCAGTGCACACGAGGGGGCTGGACTTCGCCTGTGATATCTACATCTGGGCGCCCCCT
GGCCGGGACTTGTGGGGTCCTTCTCCTGTCACTGGTTATCACCCCTTTACTGCAACAAAC
GGGGCAGAAAGAAGCTCCTGTATATATTCAAACAACCATTTATGAGACCAGTACAAACT
ACTCAAGAGGAAGATGGCTGTAGCTGCCGATTTCCAGAAGAAGAAGGAGGATGTGA
ACTGAGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGAGCCCCCGCGTACCAGCAGGGGCCAGAAC
AGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGA
CGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCTCAGGAAGGCCT
GTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAG
GCGAGCGCCGGAGGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACC
AAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCTAACAGCCACTCGA
GGATCCGGATTAGTCCAATTTGTTAAAGACAGGATATCAGTGGTCCAGGCTCTAGTTTT
GACTCAACAATATCACCAGCTGAAGCCTATAGAGTACGAGCCATAGATAAAATAAAAGA
TTTTATTTAGTCTCCAGAAAAAGGGGGGAATGAAAGACCCACCTGTAGGTTTGGCAAG
CTAGCTTAAGTAACGCCATTTTGAAGGCATGGAAAAATACATAACTGAGAATAGAGAA
GTTGAGATCAAGGTCAGGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTG
TGGTAAGCAGTTCCTGCCCGGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGG
CCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCGGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGG
TCCCCAGATGCGGTCCAGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAACCATCAGATGTTTCCAGGGT
GCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTTGAACTAACCAATCAGTTCGCTTCT
CGCTTCTGTTGCGCGCTTCTGCTCCCCGAGCTCAATAAAAGAGCCACAACCCCTCAC
TCGGGGCGCCAGTCCTCCGATTGACTGAGTCGCCCGGGTACCCGTGTATCCAATAAACC
CTCTTGCAAGTTGCATCCGACTTGTGGTCTCGCTGTTTCTTGGGAGGGTCTCCTCTGAGT
GATTGACTACCCGTGACGGGGGGTCTTTCACACATGCAGCATGTATCAAAATTAATTTG
GTTTTTTTTTCTTAAGTATTTACATTAATGGCCATAGTACTTAAAGTTACATTGGCTTCC
TTGAAATAAACATGGAGTATTCAGAATGTGTCATAAATATTTCTAATTTTAAGATAGTA
TCTCCATTGGCTTTCTACTTTTTCTTTTATTTTTTTTTTGTCTCTGTCTTCCATTTGTTG
TTGTTGTTGTTTGTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTAATTTTTTTTTTAAAGATCCTA
CACTATAGTTCAAGCTAGACTATTAGCTACTCTGTAACCCAGGGTGACCTTGAAGTCAT
GGGTAGCCTGCTGTTTTAGCCTTCCCACATCTAAGATTACAGGTATGAGCTATCATTTT
TGGTATATTGATTGATTGATTGATTGATGTGTGTGTGTGTGATTGTGTTTGTGTGTGTG
ACTGTGAAAATGTGTGTATGGGTGTGTGTGAATGTGTGTATGTATGTGTGTGTGTGAGT
GTGTGTGTGTGTGTGTGTCATGTGTGTGTGTGTGACTGTGTCTATGTGTATGACTGTGTG
TGTTGTGAAAAAATATTCTAT
GGTAGTGAGAGCCAACGCTCCGGCTCAGGTGTCAGGTTGGTTTTTGTGACAGAGTCTTT
CACTTAGCTTGGAAATTCAGTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCTGG
CGTTACCCAACTTAATCGCCTTGACGACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCG
AAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGC
CTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTACACCCGCATATGGTGCAC
TCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACAC
CCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTG
ACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTGAGAGGTTTTACCGTTCATCACCGAAACGCGCGAT
GACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAATAATGGTT
TCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATT
TTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTC
AATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTGCGCCCTTATTCCC
TTTTTTGCGGCATTTTGCCTTCCTGTTTTTGTCTACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAA
AGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTACATCGAACTGGATCTCAACAGCG
GTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAA
GTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTGCG
CCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATC

10

20

30

40

50

TTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAAC
ACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTT
GCACAACATGGGGGATCATGTAACCTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAG
CCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGC
AACTATTAACCTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGAT
GGAGGCGGATAAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTA
TTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGG
CCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTAT
GGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAAC
TGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACCTTCATTTTTTAATTTA
AAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAG
TTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCC
TTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGG
TTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTTCCGAAGGTAACCTGGCTTCAGCAGA
GCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAA
CTCTGTAGCACC GCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCA
GTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCG
CAGCGGTGCGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCAGCTTGGAGCGAACGACCTA
CACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCATTGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGA
GAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGA
GCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGAC
TTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGC
AACGCGGCCTTTTTACGGTTTCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCT
GCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGC
TCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCC
CAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCAATTAATGCAGCTGGCACGAC
AGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCAC
TCATTAGGCACCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTG
TGAGCGGATAACAATTTACACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTTTGC
TCTTAGGAGTTTCTAATACATCCCAAACCTCAAATATATAAAGCATTGTGACTTGTCTA
TGCCCTAGGGGGCGGGGGGAAGCTAAGCCAGCTTTTTTTTAAACATTTAAAATGTTAATTC
CATTTTAAATGCACAGATGTTTTTATTTTATAAAGGGTTTCAATGTGCATGAATGCTGCA
ATATTCCTGTTACCAAAGCTAGTATAAATAAAAAATAGATAAACGTGGAAATTACTTAGA
GTTTCTGTCAATTAACGTTTCTTCTCAGTTGACAACATAAATGCGCTGCTGAGCAAGC
CAGTTTGCATCTGTGAGGATCAATTTCCCATTTATGCCAGTCATATTAATTACTAGTCAA
TTAGTTGATTTTTATTTTTGACATATACATGTGAATGAAAGACCCACCTGTAGGTTTG
GCAAGCTAGCTTAAGTAACGCCATTTTGCAAGGCATGGAAAAATACATAACTGAGAATA
GAAAAGTTCAAGATCAAGGTCAGGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGAT
ATCTGTGGTAAGCAGTTTCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGAACAGCTGAAT
ATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTTCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACA
GATGGTCCCCAGATGCGGTCCAGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAACCATCAGATGTTTCC
AGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTTGAACTAACCAATCAGTTCC
CTTCTCGCTTCTGTTTCGCGCGCTTATGCTCCCCGAGCTCAATAAAAGAGCCACAAACCC
CTCACTCGGGGCGCCAGTCCTCCGATTGACTGAGTCGCCCGGGTACCCGTGTATCCAAT
AAACCCTCTTGCAAGTTGCATCCGACTTGTGGTCTCGCTGTTCTTGGGAGGGTCTCCTCT
GAGTGATTGACTACCCGTCAGCGGGGGTCTTTTCAATTTGGGGGCTCGTCCGGGATCGGGA
GACCCCTGCCCAGGGACCAACCGACCCACCGGGAGGTAAGCTGGCCAGCAACTTATC
TGTGTCTGTCCGATTGTCTAGTGTCTATGACTGATTTTATGCGCCTGCGTCCGGTACTAGT
TAGCTAACTAGCTCTGTATCTGGCGGACCCGTGGTGGAACCTGACGAGTTCCGGAACACCC
GGCCGCAACCCTGGGAGACGTCCCAGGGACTTCGGGGGCGGTTTTTGTGGCCCGACCTG

10

20

30

40

50

AGTCCTAAAATCCCGATCGTTTAGGACTCTTTGGTGCACCCCCCTTAGAGGAGGGATAT
GTGGTTCTGGTAGGAGACGAGAACCTAAACAGTTCCCGCCTCCGTCTGAATTTTGTCT
TTCGGTTTGGGACCGAAGCCGCGCCGCGCGTCTTGTCTGCTGCAGCATCGTTCTGTGTT
GTCTCTGTCTGACTGTGTTTCTGTATTTGTCTGAAAATATGGGCCCGGGCTAGACTGTT
ACCACTCCCTTAAGTTTGACCTTAGGTCACTGGAAAGATGTCGAGCGGATCGCTCACAA
CCAGTCGGTAGATGTCAAGAAGAGACGTTGGGTTACCTTCTGCTCTGCAGAATGGCCAA
CCTTTAACGTCGGATGGCCGCGAGACGGCACCTTTAACCGAGACCTCATCACCCAGGTT
AAGATCAAGGTCTTTTACCTGGCCCGCATGGACACCCAGACCAGGTCCCCTACATCGT
GACCTGGGAAGCCTTGGCTTTTGACCCCCCTCCCTGGGTCAAGCCCTTTGTACACCCTA
AGCCTCCGCCTCCTCTTCCCTCCATCCGCCCGTCTCTCCCCCTTGAACCTCCTCGTTTCGA
CCCCGCCTCGATCCTCCCTTTATCCAGCCCTCACTCCTTCTCTAGGCGCCCCCATATGGC
CATATGAGATCTTATATGGGGCACCCCCGCCCTTGTAAACTTCCCTGACCCTGACATG
ACAAGAGTTACTAACAGCCCTCTCTCCAAGCTCACTTACAGGCTCTCTACTTAGTCCA
GCACGAAGTCTGGAGACCTCTGGCGGCAGCCTACCAAGAACAAGTGGACCGA [配列番

号954]配列番号954のヌクレオチド配列を有する単離された核酸分子は、配列番号144に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、配列番号143に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域および重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間に位置付けられた、配列番号307のアミノ酸配列を有するリンカーを含む完全にヒトのscFv(配列番号953のヌクレオチド207~998によってコードされる)、配列番号960の137から207を有するCD8ポリペプチドを含む膜貫通ドメインならびに配列番号941のアミノ酸52から163を含むCD3ポリペプチドと配列番号943のアミノ酸214~255を有する4-1BBポリペプチドを含む共刺激性シグナル伝達領域とを含む細胞内ドメインを含む完全にヒトのscFv(配列番号954のヌクレオチド207~1013によってコードされる)を含むFcRL5が標的とされるCAR(39FcRL5が標的とされるBBzCARと命名される)をコードする。配列番号954のヌクレオチド207~1013は、ヒトscFvをコードする。配列番号954のヌクレオチド1023~1235は、膜貫通ドメイン中に含まれるCD8ポリペプチドをコードする。配列番号954のヌクレオチド1236~1361は、細胞内ドメイン中に含まれる4-1BBポリペプチドをコードする。配列番号954のヌクレオチド1362~1700は、細胞内ドメイン中に含まれるCD3ゼータポリペプチドをコードする。配列番号954の他の部分は、表233中に示される。

10

20

30

40

50

【表 2 3 3】

表 233

部分	配列番号954のヌクレオチド 配列位置	ヌクレオチドの数
抗FcRL5 scFv 39	207..1013	807
CD8a TM	1023..1235	213
4-1BB	1236..1361	126
CD3ゼータ	1362..1700	339
LTR	1980..2449	470
M13 fwd	3148..3164	17
AmpRプロモーター	3639..3743	105
AmpR	3744..4604	861
ori	4775..5363	589
CAP結合部位	5651..5672	22
lacプロモーター	5687..5717	31
lacオペレーター	5725..5741	17
M13 rev	5749..5765	17
LTR	6174..6767	594
MMLV Psi	6830..7187	358
gag (トランケート型)	7252..7668	417

【 0 3 5 5 】

特定の実施形態では、この単離された核酸分子は、以下に提供される配列番号 9 5 5 に記載の配列を有する核酸を含む：

```

CCGGTGGTACCTCACCTTACCGAGTCGGCGACACAGTGTGGGTCCGCCGACACCAGAC
TAAGAACCTAGAACCTCGCTGGAAAGGACCTTACACAGTCCTGCTGACCACCCCCACCG
CCCTCAAAGTAGACGGCATCGCAGCTTGGATACACGCCGCCACGTGAAGGCTGCCGAC
CCCGGGGGTGGACCATCCTCTAGACTGCCATGGAAACCGACACCCTGCTGCTGTGGGTG
CTGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCACAGGACAGTCTGTCTGTGACGCAGCCACCCTCAGC
GTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTTGTCTGGAAGCAGCTCCAACATCG
GAAGTAATTATGTATACTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACGGCCCCCAAACCTCCTCATC
TATAGTAATAATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGG
CACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTATTACT
GTGCAGCATGGGATGACAGCCTGAGTGGTTATGTCTTCGGAAGTGGGACCAAGCTGACC
GTCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGGCTCTGGTGGTGGTGGATC
CCTCGAGATGGCCCAGGTGCAGCTACAGCAGTGGGGCGCAGGACTGTTGAAGCCTTCGG
AGACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTATGGTGGGTCCCTCAGTGGTTACTACTGGAGC
TGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAAATCAATCATAGTGG
AAGCACCACCTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCA
AGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCCGTGTATTAC
TGTGCGCGCCTGTACGAAGGTGGTTACCATGGTTGGGGTTCTTGGCTGTCTTCTGATTC
TTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCCTCAGCGGCCGACCCACCACGACGCCAG
CGCCGCGACCAACCAACCCCGCGCCACGATCGCGTCGCAGCCCCTGTCCCTGCGCCCA

```

GAGGCGTGCCGGCCAGCGGCGGGGGGCGCAGTGCACACGAGGGGGGCTGGACTTCGCCTG
TGATATCTACATCTGGGCGCCCCTGGCCGGGACTTGTGGGGTCCTTCTCCTGTCACTGG
TTATCACCCCTTTACTGCAACAAACGGGGCAGAAAGAAGCTCCTGTATATATTCAAACAA
CCATTTATGAGACCAGTACAACTACTCAAGAGGAAGATGGCTGTAGCTGCCGATTTCC
AGAAGAAGAAGAAGGAGGATGTGAACTGAGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGAGCCC
CCGCGTACCAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGA
GGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGA
GAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGA
GGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGGCAAGGGGACGATGGCC
TTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCC
CTGCCCCCTCGCTAACAGCCACTCGAGGATCCGGATTAGTCCAATTTGTTAAAGACAGG
ATATCAGTGGTCCAGGCTCTAGTTTTGACTCAACAATATCACCAGCTGAAGCCTATAGA
GTACGAGCCATAGATAAAATAAAAGATTTTATTTAGTCTCCAGAAAAAGGGGGGAATGA
AAGACCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCTTAAGTAACGCCATTTTGCAAGGCATGG
AAAAATACATAACTGAGAATAGAGAAGTTCAGATCAAGGTCAGGAACAGATGGAACAGC
TGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAA
GAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGC
CCGGGCTCAGGGCCAAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCAGCCCTCAGCAGTTTCT
AGAGAACCATCAGATGTTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTAT
TTGAACTAACCAATCAGTTCGCTTCTCGCTTCTGTTTCGCGCGCTTCTGCTCCCCGAGCTC
AATAAAAGAGCCCACAACCCCTCACTCGGGGCGCCAGTCCTCCGATTGACTGAGTCGCC
CGGGTACCCGTGTATCCAATAAACCCCTCTTGCAAGTTGCATCCGACTTGTGGTCTCGCTG
TTCCTTGGGAGGGTCTCCTCTGAGTGATTGACTACCCGTCAGCGGGGGTCTTTCACACA
TGCAGCATGTATCAAAATTAATTTGGTTTTTTTTCTTAAGTATTTACATTAAATGGCCAT
AGTACTTAAAGTTACATTGGCTTCTTGAATAAACATGGAGTATTCAGAATGTGTGAT
AAATATTTCTAATTTTAAGATAGTATCTCCATTGGCTTTCTACTTTTTCTTTATTTTTT
TTTGTCTCTGTCTTCCATTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTT
GGTTAATTTTTTTTTTAAAGATCCTACACTATAGTTCAAGCTAGACTATTAGCTACTCTGT
AACCCAGGGTGACCTTGAAGTCATGGGTAGCCTGCTGTTTTAGCCTTCCCACATCTAAG
ATTACAGGTATGAGCTATCATTTTTGGTATATTGATTGATTGATTGATTGATGTGTGTG
TGTGTGATTGTGTTTGTGTGTGTGACTGTGAAAATGTGTGTATGGGTGTGTGTGAATGT
GTGTATGTATGTGTGTGTGTGAGTGTGTGTGTGTGTGTGTGCATGTGTGTGTGTGTGAC
TGTGTCTATGTGTATGACTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGT
GTGTGTTGTGAAAAAATATTCTATGGTAGTGAGAGCCAACGCTCCGGCTCAGGTGTCAG
GTTGGTTTTTTGAGACAGAGTCTTTCACTTAGCTTGGAATTCAGTGGCCGTCGTTTTACA
ACGTCGTGACTGGGAAAACCCCTGGCGTTACCCAACCTTAATCGCCTTGACGACATCCCC
CTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAGTTG
CGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTCTCCTTACGCATCTGTGCGG
TATTTACACCCGCATATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAA
GCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCG
GCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTGAGAGGTTTTTC
ACCGTCATCACCGAAACGCGCGATGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAG
GTTAATGTCATGATAATAATGGTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGT
GCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGA
GACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAA
CATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTTTTTGCGGCATTTTGCCTTCCTGTTTTTGCTCAC
CCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTA
CATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTTCGCCCCGAAGAACGTT
TTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGAC
GCCGGGCAAGAGCAACTCGGTGCGCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTA

10

20

30

40

50

CTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTG
CTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGA
CCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAACCTCGCCTTGATCG
TTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTG
TAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACCTATTAACCTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCC
CGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCCTTCTGCGCTC
GGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGCGTCTC
GCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTAC
ACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGC
CTCACTGATTAAGCATTGGTAACCTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTG
ATTTAAAACTTCATTTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTTGATAATCTC
ATGACCAAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAA
GATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAA
AAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTGGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTT
CCGAAGGTAACCTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGTAGCC
GTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAA
TCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCA
AGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTGCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACA
GCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCATTGAG
AAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTC
GGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAACGCCTGGTATCTTTATAGTCC
TGTCGGGTTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGC
GGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCCTTTTTACGGTTCCCTGGCCTTTTTGCTGG
CCTTTTTGCTCACATGTTCTTTCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACC
GCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGT
GAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGA
TTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAAC
GCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCC
GGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTACACAGGAAACAGCTATG
ACCATGATTACGCCAAGCTTTGCTCTTAGGAGTTTCCTAATACATCCCAAACCTCAAATA
TATAAAGCATTTGACTTGTTCTATGCCCTAGGGGGCGGGGGGAAGCTAAGCCAGCTTTT
TTTAACATTTAAAATGTTAATTCCATTTTAAATGCACAGATGTTTTTATTTTATAAGGG
TTTCAATGTGCATGAATGCTGCAATATTCTGTTACCAAAGCTAGTATAAATAAAAAATA
GATAAACGTGGAAATTACTTAGAGTTTCTGTCAATTAACGTTTCCTTCCTCAGTTGACAA
CATAAATGCGCTGCTGAGCAAGCCAGTTTGCATCTGTGAGGATCAATTTCCCATTTATGC
CAGTCATATTAATTACTAGTCAATTAGTTGATTTTTATTTTTGACATATACATGTGAAT
GAAAGACCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCTTAAGTAACGCCATTTTGCAAGGCAT
GGAAAAATACATAACTGAGAATAGAAAAGTTCAGATCAAGGTCAGGAACAGATGGAACA
GCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTTCTGCCCGGGCTCAGGGCC
AAGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTTCT
GCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCAGCCCTCAGCAGTTT
CTAGAGAACCATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTT
ATTTGAACTAACCAATCAGTTTCGCTTCTCGCTTCTGTTTCGCGCGCTTATGCTCCCCGAGC
TCAATAAAAGAGCCACAAACCCCTCACTCGGGGCGCCAGTCCTCCGATTGACTGAGTCG
CCGGGTACCGTGTATCCAATAAACCCCTCTTGCAAGTTGCATCCGACTTGTGGTCTCGC
TGTTCTTGGGAGGGTCTCCTCTGAGTGATTGACTACCCGTCAGCGGGGGTCTTTTCAAT
TGGGGGCTCGTCCGGGATCGGGAGACCCCTGCCAGGGACCACCGACCCACCACCGGGA
GGTAAGCTGGCCAGCAACTTATCTGTGTCTGTCCGATTGTCTAGTGTCTATGACTGATT
TTATGCGCCTGCGTCGGTACTAGTTAGCTAACTAGCTCTGTATCTGGCGGACCCGTGGT
GGAAGTACGAGTTCGGAACACCCGGCCGCAACCCTGGGAGACGTCCAGGGACTTCGG

10

20

30

40

50

GGGCCGTTTTTGTGGCCCGACCTGAGTCCTAAAATCCCGATCGTTTAGGACTCTTTGGT
GCACCCCCCTTAGAGGAGGGATATGTGGTTCTGGTAGGAGACGAGAACCTAAAACAGTT
CCCGCCTCCGTCTGAATTTTTGCTTTCGGTTTGGGACCGAAGCCGCGCCGCGCGTCTTG
TCTGCTGCAGCATCGTTCTGTGTTGTCTGTCTGACTGTGTTTCTGTATTTGTCTGAAA
ATATGGGCCCCGGGCTAGACTGTTACCACTCCCTTAAGTTTGACCTTAGGTCAGTGGAAA
GATGTCGAGCGGATCGCTCACAACCAGTCGGTAGATGTCAAGAAGAGACGTTGGGTAC
CTTCTGCTCTGCAGAATGGCCAACCTTTAACGTGCGGATGGCCGCGAGACGGCACCTTTA
ACCGAGACCTCATCACCCAGGTAAAGATCAAGGTCTTTTCACCTGGCCCGCATGGACAC
CCAGACCAGGTCCCCTACATCGTGACCTGGGAAGCCTTGGCTTTTGACCCCCCTCCCTG
GGTCAAGCCCTTTGTACACCCTAAGCCTCCGCCTCCTCTTCCTCCATCCGCCCCGTCTCT
CCCCCTTGAACCTCCTCGTTTCGACCCCGCCTCGATCCTCCCTTTATCCAGCCCTCACTCC
TTCTCTAGGCGCCCCCATATGGCCATATGAGATCTTATATGGGGCACCCCCGCCCTTG
TAAACTTCCCTGACCCTGACATGACAAGAGTTACTAACAGCCCCTCTCTCCAAGCTCAC
TTACAGGCTCTCTACTTAGTCCAGCACGAAGTCTGGAGACCTCTGGCGGCAGCCTACCA
AGAACAACCTGGACCGA [配列番号955]配列番号955のヌクレオチド配列を有する単離

された核酸分子は、配列番号172に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、
配列番号171に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域ならびに重鎖可変領域
と軽鎖可変領域との間に位置付けられた、配列番号307のアミノ酸配列を有するリンカ
ー、配列番号960の137から207を有するCD8ポリペプチドを含む膜貫通ドメイ
ンならびに配列番号941のアミノ酸52から163を含むCD3ポリペプチドと配列
番号943のアミノ酸214～255を有する4-1BBポリペプチドを含む共刺激性シ
グナル伝達領域とを含む細胞内ドメインを含む完全にヒトのscFv（配列番号955の
ヌクレオチド207～1037によってコードされる）を含むFcRL5が標的とされる
CAR（69 FcRL5が標的とされるBBz CARと命名される）をコードする。配
列番号955のヌクレオチド207～1037は、ヒトscFvをコードする。配列番号
955のヌクレオチド1047～1259は、膜貫通ドメイン中に含まれるCD8ポリペ
プチドをコードする。配列番号955のヌクレオチド1260～1385は、細胞内ドメ
イン中に含まれる4-1BBポリペプチドをコードする。配列番号955のヌクレオチド
1386～1724は、細胞内ドメイン中に含まれるCD3ゼータポリペプチドをコード
する。配列番号955の他の部分は、表234中に示される。

10

20

30

40

50

【表 2 3 4】

表 234

部分	配列番号955のヌクレオチド 配列位置	ヌクレオチドの数
抗FcRL5 scFv 69	207..1037	831
CD8a TM	1047..1259	213
4-1BB	1260..1385	126
CD3ゼータ	1386..1724	339
LTR	2004..2473	470
M13 fwd	3172..3188	17
AmpRプロモーター	3663..3767	105
AmpR	3768..4628	861
ori	4799..5387	589
CAP結合部位	5675..5696	22
lacプロモーター	5711..5741	31
lacオペレーター	5749..5765	17
M13 rev	5773..5789	17
LTR	6198..6791	594
MMLV Psi	6854..7211	358
gag (トランケート型)	7276..7692	417

10

20

【 0 3 5 6】

特定の実施形態では、この単離された核酸分子は、以下に提供される配列番号 9 5 6 に記載の配列を有する核酸を含む：

```

CCGGTGGTACCTCACCTTACCGAGTCGGCGACACAGTGTGGGTCCGCCGACACCAGAC
TAAGAACCTAGAACCTCGCTGGAAAGGACCTTACACAGTCCTGCTGACCACCCCCACCG
CCCTCAAAGTAGACGGCATCGCAGCTTGGATACACGCCGCCACGTGAAGGCTGCCGAC
CCCGGGGGTGGACCATCCTCTAGACTGCCATGGAAACCGACACCCTGCTGCTGTGGGTG
CTGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCACAGGAAATTTTATGCTGACTCAGCCCCACTCTGT
GTCGGAGTCTCCGGGGAAGACGGTAACCATCTCCTGCACCCGCAGCAGTGGCAGCATTG
CCAGCAACTATGTGCAGTGGTACCAGCAGCGCCCGGGCAGTGCCCCCACCCTGTGATC
TATGAGGATAACCAAAGACCCTCTGGGGTCCCTGATCGGTTCTCTGGCTCCATCGACAG
CTCCTCCAACCTCTGCCTCCCTCACCATCTCTGGACTGAAGACTGAGGACGAGGCTGACT
ACTACTGTCAGTCTTATGATAGCAGCAATGTGGTATTTCGGCGGAGGGACCAAGGTCACC
GTCCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGGCGGGCTCTGGTGGTGGTGGATC
CCTCGAGATGGCCGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGAG
GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGTTATGAAATGAAC
TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTAGTAGTGG
TAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACG
CCAAGAACTCACTGTATCTGCAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTTTAT
TACTGTGCACGCTGGGACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGT
CTCCTCAGCGGGCCGCACCCACCACGACGCCAGCGCCGCGACCAACCCCGGCGCCCA
CGATCGCGTCGCAGCCCCTGTCCCTGCGCCCAGAGGCGTGCCGGCCAGCGGCGGGGGGC

```

30

40

50

GCAGTGCACACGAGGGGGCTGGACTTCGCCTGTGATATCTACATCTGGGCGCCCCCTGGC
CGGGACTTGTGGGGTCCTTCTCCTGTCACTGGTTATCACCCCTTTACTGCAACAAACGGG
GCAGAAAGAAGCTCCTGTATATATTCAAACAACCATTTATGAGACCAGTACAACTACT
CAAGAGGAAGATGGCTGTAGCTGCCGATTTCCAGAAGAAGAAGGAGGATGTGAACT
GAGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGAGCCCCCGCGTACCAGCAGGGCCAGAACCAGC
TCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGT
GGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGT
ACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGC
GAGCGCCGGAGGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAA
GGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCTAACAGCCACTCGAGG
ATCCGGATTAGTCCAATTTGTTAAAGACAGGATATCAGTGGTCCAGGCTCTAGTTTTGA
CTCAACAATATCACCAGCTGAAGCCTATAGAGTACGAGCCATAGATAAAAATAAAAGATT
TTATTTAGTCTCCAGAAAAAGGGGGGAATGAAAGACCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCT
AGCTTAAGTAACGCCATTTTGCAAGGCATGGAAAAATACATAACTGAGAATAGAGAAGT
TCAGATCAAGGTCAGGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTG
GTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCC
AAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTC
CCCAGATGCGGTCCAGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAACCATCAGATGTTTCCAGGGTGC
CCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTTGAACTAACCAATCAGTTCGCTTCTCG
CTTCTGTTTCGCGCGCTTCTGCTCCCCGAGCTCAATAAAAGAGCCCACAACCCCTCACTC
GGGGCGCCAGTCTCCGATTGACTGAGTCGCCCGGGTACCCGTGTATCCAATAAACCCCT
CTTGCAAGTTGCATCCGACTTGTGGTCTCGCTGTTTCTTGGGAGGGTCTCCTCTGAGTGA
TTGACTACCCGTCAGCGGGGGTCTTTCACACATGCAGCATGTATCAAAATTAATTTGGT
TTTTTTTCTTAAGTATTTACATTAAATGGCCATAGTACTTAAAGTTACATTGGCTTCCTT
GAAATAAACATGGAGTATTCAGAATGTGTGCATAAATATTTCTAATTTTAAGATAGTATC
TCCATTGGCTTTTCTACTTTTTTCTTTTATTTTTTTTTTGTCTCTGTCTTCCATTTGTTGTT
GTTGTTGTTTGTGTTGTTTGTGTTGTTGTTGTTGTTAATTTTTTTTTTAAAGATCCTACA
CTATAGTTCAAGCTAGACTATTAGCTACTCTGTAACCCAGGGTGACCTTGAAGTCATGG
GTAGCCTGCTGTTTTAGCCTTCCCACATCTAAGATTACAGGTATGAGCTATCATTTTTTG
GTATATTGATTGATTGATTGATTGATGTGTGTGTGTGTGATTGTGTTTGTGTGTGTGAC
TGTGAAAATGTGTGTATGGGTGTGTGTGAATGTGTGTATGTATGTGTGTGTGTGAGTGT
GTGTGTGTGTGTGTGCATGTGTGTGTGTGTGACTGTGTCTATGTGTATGACTGTGTGTG
TGAAAAAATATTCTATGG
TAGTGAGAGCCAACGCTCCGGCTCAGGTGTCAGGTTGGTTTTTGGAGACAGAGTCTTTCA
CTTAGCTTGGAATTCAGTGGCCGTCGTTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCTGGCG
TTACCCAACTTAATCGCCTTGCAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAA
GAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCT
GATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTACACCCGCATATGGTGCACCTC
TCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCC
GCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGAC
CGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTGAGAGGTTTTTACCGTCATCACCGAAACGCGCGATGA
CGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAATAATGGTTTC
TTAGACGTCAGGTGGCACTTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTTATTTT
TCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAA
TAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCCTT
TTTTGCGGCATTTTGCCTTCTGTTTTTGTCTACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAG
ATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGT
AAGATCCTTGAGAGTTTTTCGCCCCGAAGAAGCTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGT
TCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTGCC
GCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTT

10

20

30

40

50

ACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACAC
TGGCGCCAACCTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTG
ACAACATGGGGGATCATGTAACCTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCC
ATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAA
ACTATTAACCTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGG
AGGCGGATAAAGTTGACAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATT
GCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCC
AGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGG
ATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTG
TCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAACTTTCATTTTTTAATTTAA
AAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGT
TTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCT
TTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAACAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGT
TTGTTTGGCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACCTGGCTTCAGCAGAG
CGCAGATACCAATACTGTCCTTCTAGTGATAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAAC
TCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAG
TGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGC
AGCGGTGCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTAC
ACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCATTGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAG
AAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAG
CTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTGCGGTTTCGCCACCTCTGACT
TGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCA
ACGCGGCCCTTTTTACGGTTCTTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCTG
CGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCT
CGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCC
AATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCTTGGCCGATTTCATTAATGCAGCTGGCACGACA
GGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACT
CATTAGGCACCCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGT
GAGCGGATAACAATTTACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTTTGCT
CTTAGGAGTTTCCTAATACATCCCAAACCTCAAATATATAAAGCATTTGACTTGTTCTAT
GCCCTAGGGGGCGGGGGGAAGCTAAGCCAGCTTTTTTTTAAATTTAAATGTTAATTCC
ATTTTAAATGCACAGATGTTTTTATTTTATAAGGGTTTCAATGTGCATGAATGCTGCAA
TATTCCTGTTACCAAAGCTAGTATAAATAAAAATAGATAAACGTGGAAATTAAGTAGAG
TTTCTGTCATTAACGTTTTCTTCTCAGTTGACAACATAAATGCGCTGCTGAGCAAGCC
AGTTTGCATCTGTCAGGATCAATTTCCCATTTATGCCAGTCATATTAATTACTAGTCAAT
TAGTTGATTTTTATTTTTGACATATACATGTGAATGAAAGACCCACCTGTAGGTTTGG
CAAGCTAGCTTAAGTAACGCCATTTTGCAAGGCATGGAAAAATACATAACTGAGAATAG
AAAAGTTGAGATCAAGGTCAGGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATA
TCTGTGGTAAGCAGTTCTTGGCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGAACAGCTGAATA
TGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCTTGGCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAG
ATGGTCCCCAGATGCGGTCCAGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAACCATCAGATGTTTCCA
GGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTTGAACTAACCAATCAGTTGCG
TTCTCGCTTCTGTTTCGCGCGCTTATGCTCCCCGAGCTCAATAAAAGAGCCCACAACCCC
TCACTCGGGGCGCCAGTCCTCCGATTGACTGAGTCGCCCGGGTACCCGTGTATCCAATA
AACCCTCTTGACGTTGCATCCGACTTGTGGTCTCGCTGTTCTTGGGAGGGTCTCCTCTG
AGTGATTGACTACCCGTCAGCGGGGGTCTTTTCAATTTGGGGGCTCGTCCGGGATCGGGAG
ACCCCTGCCCAGGGACCAACCGACCCACCAACCGGGAGGTAAGCTGGCCAGCAACTTATCT
GTGTCTGTCCGATTGTCTAGTGTCTATGACTGATTTTATGCGCCTGCGTCCGGTACTAGTT
AGCTAACTAGCTCTGTATCTGGCGGACCCGTGGTGGAAGTACGAGTTTCGGAACACCCG
GCCGCAACCCTGGGAGACGTCCCAGGGACTTCGGGGGCCGTTTTTGTGGCCCGACCTGA

10

20

30

40

50

GTCCTAAAATCCCGATCGTTT TAGGACTCTTTGGTGCACCCCCCTTAGAGGAGGGATATG
TGGTTCTGGTAGGAGACGAGAACCTAAAACAGTTCCCGCCTCCGTCTGAATTTTGTCT
TCGGTTTGGGACCGAAGCCGCGCCGCGCGTCTTGTCTGCTGCAGCATCGTTCTGTGTTG
TCTCTGTCTGACTGTGTTTCTGTATTTGTCTGAAAATATGGGCCCCGGGCTAGACTGTTA
CCTACTCCCTTAAGTTTGACCTTAGGTCACTGGAAAGATGTGAGCGGATCGCTCACAAAC
CAGTCGGTAGATGTCAAGAAGAGACGTTGGGTTACCTTCTGCTCTGCAGAATGGCCAAC
CTTTAACGTCGGATGGCCGCGAGACGGCACCTTTAACCGAGACCTCATCACCCAGGTTA
AGATCAAGGTCTTTTACCTGGCCCGCATGGACACCCAGACCAGGTCCCCTACATCGTG
ACCTGGGAAGCCTTGGCTTTTGACCCCCCTCCCTGGGTCAAGCCCTTTGTACACCCTAA
GCCTCCGCCTCCTCTTCCCTCCATCCGCCCCGTCTCTCCCCCTTGAACCTCCTCGTTTCGAC
CCC GCCTCGATCCTCCCTTTATCCAGCCCTCACTCCTTCTCTAGGCGCCCCCATATGGCC
ATATGAGATCTTATATGGGGCACCCCCGCCCTTGTAAACTTCCCTGACCCTGACATGA
CAAGAGTTACTAACAGCCCCTCTCTCCAAGCTCACTTACAGGCTCTCTACTTAGTCCAG
CACGAAGTCTGGAGACCTCTGGCGGCAGCCTACCAAGAACAACCTGGACCGA [配列番号
956]配列番号 9 5 6 のヌクレオチド配列を有する単離された核酸分子は、配列番号 2 1 6
に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、配列番号 2 1 5 に記載の配列を有す
るアミノ酸を含む軽鎖可変領域、ならびに重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間に位置付け
られた、配列番号 3 0 7 のアミノ酸配列を有するリンカー、配列番号 9 6 0 の 1 3 7 から
2 0 7 を有する C D 8 ポリペプチドを含む膜貫通ドメインならびに配列番号 9 4 1 のアミ
ノ酸 5 2 から 1 6 3 を含む C D 3 ポリペプチドと配列番号 9 4 3 のアミノ酸 2 1 4 ~ 2
5 5 を有する 4 - 1 B B ポリペプチドを含む共刺激性シグナル伝達領域とを含む細胞内ド
メインを含む完全にヒトの s c F v (ヌクレオチド 2 0 7 ~ 1 0 1 0 によってコードされ
る)を含む F c R L 5 が標的とされる C A R (1 0 4 F c R L 5 が標的とされる B B z
C A R と命名される)をコードする。配列番号 9 5 6 のヌクレオチド 2 0 7 ~ 1 0 1 0 は
、ヒト s c F v をコードする。配列番号 9 5 6 のヌクレオチド 1 0 2 0 ~ 1 2 3 2 は、膜
貫通ドメイン中に含まれる C D 8 ポリペプチドをコードする。配列番号 9 5 6 のヌクレオ
チド 1 2 3 3 ~ 1 3 5 8 は、細胞内ドメイン中に含まれる 4 - 1 B B ポリペプチドをコー
ドする。配列番号 9 5 6 のヌクレオチド 1 3 5 9 ~ 1 6 9 7 は、細胞内ドメイン中に含ま
れる C D 3 ゼータポリペプチドをコードする。配列番号 9 5 6 の他の部分は、表 2 3 5 中
に示される。

10

20

30

40

50

【表 2 3 5】

表 235

部分	配列番号956のヌクレオチド 配列位置	ヌクレオチドの数
抗FcRL5 scFv 104	207..1010	804
CD8a TM	1020..1232	213
4-1BB	1233..1358	126
CD3ゼータ	1359..1697	339
LTR	1977..2446	470
M13 fwd	3145..3161	17
AmpRプロモーター	3636..3740	105
AmpR	3741..4601	861
ori	4772..5360	589
CAP結合部位	5648..5669	22
lacプロモーター	5684..5714	31
lacオペレーター	5722..5738	17
M13 rev	5746..5762	17
LTR	6171..6764	594
MMLV Psi	6827..7184	358
gag (トランケート型)	7249..7665	417

10

20

【 0 3 5 7】

特定の実施形態では、この単離された核酸分子は、以下に提供される配列番号 9 5 7 に記載の配列を有する核酸を含む：

CCGGTGGTACCTCACCTTACCGAGTCGGCGACACAGTGTGGGTCCGCCGACACCAGAC
TAAGAACCTAGAACCTCGCTGGAAAGGACCTTACACAGTCCTGCTGACCACCCCCACCG
CCCTCAAAGTAGACGGCATCGCAGCTTGGATACACGCCGCCACGTGAAGGCTGCCGAC
CCCGGGGGTGGACCATCCTCTAGACTGCCATGGAAACCGATACACTGCTGCTGTGGGTG
CTGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCACAGGCTCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGT
GTCCGTGTCCCCAGGACAGACAGCCAGCATCACCTGCTCTGGAGATAGATTGACGAATA
AATATGTTTCCTGGTATCAACAGAAGCCAGGCCAGTCCCCTGTGTTGGTCATCTATGAG
GATGCCAAGCGGCCCTCAGGGATCCCTGCGCGATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACAC
AGCCACTCTGACCATCAGCGGGACCCAGGCTATGGATGAGTCTGAATATTACTGTCAGG
CGTGGGACAGCAGTGTGGTGGTTTTTGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTTCT
AGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGGC
CGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAGGTCCCTGAGAC
TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTTACCTTTGATGATTATGCCATGCACTGGGTCCGGCAA
GCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTTGGAATAGTGGTAGTATAGG
CTATGCGGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC
TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAGATGAGGACACGGCCTTGATTACTGTGCAAAA
GACCGAGGGGGGGGAGTTATCGTTAAGGATGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAAT
GGTCACCGTCTCTTCAGCGGCCGCACCCACCACGACGCCAGCGCCGCGACCAACCC
CGGCGCCACGATCGCGTCGCAGCCCCTGTCCCTGCGCCCAGAGGCGTGCCGGCCAGCG

30

40

50

50

GCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTG
ATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCT
TTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAACCTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAA
TGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGT
TGCGCAAACCTATTAACCTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGAC
TGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTG
GTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCAC
TGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCA
ACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTG
GTAACCTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAACTTTCATTTTTT
AATTTAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAA
CGTGAGTTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTG
AGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAG
CGGTGGTTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACCTGGCTTC
AGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGAGCCGTAGTTAGGCCACCACTT
CAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTG
CTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGAT
AAGGCGCAGCGGTGCGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCAGCTTGGAGCGAAC
GACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCATTGAGAAAGCGCCACGCTTCCCG
AAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCAC
GAGGGAGCTTCCAGGGGGAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTGCGGTTTTGCCACC
TCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAAC
GCCAGCAACGCGGCCCTTTTTACGGTTCCCTGGCCTTTTTGCTGGCCTTTTTGCTCACATGTTT
TTTCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGAT
ACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGA
GCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCGCGCGTTGGCCGATTCAATTAATGCAGCTGGC
ACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAG
CTCACTCATTAGGCACCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGG
AATTGTGAGCGGATAACAATTTACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGC
TTTGCTCTTAGGAGTTTCTAATACATCCCAAACCTCAAATATATAAAGCATTGTGACTTG
TTCTATGCCCTAGGGGGCGGGGGGAAGCTAAGCCAGCTTTTTTTTAACATTTAAAATGTT
AATTCCATTTTAAATGCACAGATGTTTTTATTTTATAAGGGTTTCAATGTGCATGAATG
CTGCAATATTCCTGTTACCAAAGCTAGTATAAATAAAAATAGATAAACGTGGAAATTAC
TTAGAGTTTTCTGTCAATTAACGTTTTCTTCTCAGTTGACAACATAAATGCGCTGCTGAG
CAAGCCAGTTTGCATCTGTGAGGATCAATTTCCCATTTATGCCAGTCATATTAATTA
GTCAATTAGTTGATTTTTATTTTTGACATATACATGTGAATGAAAGACCCACCTGTAG
GTTTGGCAAGCTAGCTTAAGTAACGCCATTTTGCAAGGCATGGAAAAATACATAACTGA
GAATAGAAAAGTTTCAAGATCAAGGTCAGGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAAC
AGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGAACAGC
TGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAA
GAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCAGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAACCATCAGATG
TTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTTGAACTAACCAATCA
GTTGCTTCTCGCTTCTGTTTCCGCGCGCTTATGCTCCCCGAGCTCAATAAAAGAGCCAC
AACCCCTCACTCGGGGCGCCAGTCCCTCCGATTGACTGAGTCGCCCCGGGTACCCGTGTAT
CCAATAAACCTCTTGCAGTTGCATCCGACTTGTGGTCTCGCTGTTCTTGGGAGGGTC
TCCTCTGAGTGATTGACTACCCGTCAGCGGGGGTCTTTTCAATTTGGGGGCTCGTCCGGGA
TCGGGAGACCCCTGCCAGGGACCACCGACCCACCACCGGGAGGTAAGCTGGCCAGCAA
CTTATCTGTGTCTGTCCGATTGTCTAGTGTCTATGACTGATTTTATGCGCCTGCGTCCGT
ACTAGTTAGCTAACTAGCTCTGTATCTGGCGGACCCGTGGTGGAACCTGACGAGTTCGGA
ACACCCGGCCGCAACCCTGGGAGACGTCCCAGGGACTTCGGGGGCGGTTTTTTGTGGCCC

10

20

30

40

50

GACCTGAGTCCTAAATCCCGATCGTTTAGGACTCTTTGGTGCACCCCCCTTAGAGGAG
GGATATGTGGTTCTGGTAGGAGACGAGAACCTAAAACAGTTCCCGCCTCCGTCTGAATT
TTTGCTTTTCGGTTTGGGACCGAAGCCGCGCCGCGCGTCTTGTCTGCTGCAGCATCGTTC
TGTGTTGTCTCTGTCTGACTGTGTTTCTGTATTTGTCTGAAAATATGGGCCCGGGCTAG
ACTGTTACCACTCCCTTAAGTTTGACCTTAGGTCAGTGGAAAGATGTCGAGCGGATCGC
TCACAACCAGTCGGTAGATGTCAAGAAGAGACGTTGGGTTACCTTCTGCTCTGCAGAAT
GGCCAACCTTTAACGTCGGATGGCCGCGAGACGGCACCTTTAACCGAGACCTCATCACC
CAGGTTAAGATCAAGGTCTTTTACCTGGCCCGCATGGACACCCAGACCAGGTCCCCTA
CATCGTGACCTGGGAAGCCTTGCGTTTTGACCCCCCTCCCTGGGTCAAGCCCTTTGTAC
ACCCTAAGCCTCCGCTCCTCTTCCCTCCATCCGCCCGTCTCTCCCCCTTGAACCTCCTC
GTTGACCCCGCCTCGATCCTCCCTTTATCCAGCCCTCACTCCTTCTCTAGGCGCCCCCA
TATGGCCATATGAGATCTTATATGGGGCACCCCCGCCCTTGTAACTTCCCTGACCCT
GACATGACAAGAGTTACTAACAGCCCCTCTCTCCAAGCTCACTTACAGGCTCTCTACTT
AGTCCAGCACGAAGTCTGGAGACCTCTGGCGGCAGCCTACCAAGAACAAGTGGACCGA[

配列番号957]配列番号957のヌクレオチド配列を有する単離された核酸分子は、配列番号220に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、配列番号219に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域ならびに、重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間に位置付けられた、配列番号307のアミノ酸配列を有するリンカー、配列番号960の137から207を有するCD8ポリペプチドを含む膜貫通ドメインならびに配列番号941のアミノ酸52から163を含むCD3ポリペプチドと配列番号943のアミノ酸214～255を有する4-1BBポリペプチドを含む共刺激性シグナル伝達領域とを含む細胞内ドメインを含む完全にヒトのscFv(ヌクレオチド207～1019によってコードされる)を含むFcRL5が標的とされるCAR(105 FcRL5が標的とされるBBz CARと命名される)をコードする。配列番号957のヌクレオチド207～1019は、ヒトscFvをコードする。配列番号957のヌクレオチド1029～1241は、膜貫通ドメイン中に含まれるCD8ポリペプチドをコードする。配列番号957のヌクレオチド1242～1367は、細胞内ドメイン中に含まれる4-1BBポリペプチドをコードする。配列番号957のヌクレオチド1368～1706は、細胞内ドメイン中に含まれるCD3ゼータポリペプチドをコードする。配列番号957の他の部分は、表236中に示される。

10

20

30

40

50

【表 2 3 6】

表 236

部分	配列番号957のヌクレオチド 配列位置	ヌクレオチドの数
抗FcRL5 scFv 105	207..1019	813
CD8a TM	1029..1241	213
4-1BB	1242..1367	126
CD3ゼータ	1368..1706	339
LTR	1986..2455	470
M13 fwd	3154..3170	17
AmpRプロモーター	3645..3749	105
AmpR	3750..4610	861
ori	4781..5369	589
CAP結合部位	5657..5678	22
lacプロモーター	5693..5723	31
lacオペレーター	5731..5747	17
M13 rev	5755..5771	17
LTR	6180..6773	594
MMLV Psi	6836..7193	358
gag (トランケート型)	7258..7674	417

10

20

【 0 3 5 8】

特定の実施形態では、この単離された核酸分子は、以下に提供される配列番号 9 5 8 に記載の配列を有する核酸を含む：

CCGGTGGTACCTCACCTTACCGAGTCGGCGACACAGTGTGGGTCCGCCGACACCAGAC
TAAGAACCTAGAACCTCGCTGGAAAGGACCTTACACAGTCCTGCTGACCACCCCCACCG
CCCTCAAAGTAGACGGCATCGCAGCTTGGATACACGCCGCCACGTGAAGGCTGCCGAC
CCCGGGGGTGGACCATCCTCTAGACTGCCATGGAAACCGACACCCTGCTGCTGTGGGTG
CTGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCACAGGACTGCCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGC
GTCTGCGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTTGTCTGGAACCACCTCCAACATCG
GAAGTAATACTGTACACTGGTACCAGCAGCTCCCAGGGACGGCCCCCAAACCTCCTCATC
TATAATAATAATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGG
CACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTACATATTCCT
GTGCAACATGGGATGACAGCCTGAGTGGTGTGGTCTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACC
GTCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGGCGGGCTCTGGTGGTGGTGGATC
CCTCGAGATGGCCGAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGT
CCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGC
TGGGTGCGACAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTATCTT
TGGTACAGCAAACCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAAT
CCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTAT
TACTGTGCGAGAGATCCCGCCTACGGTGACTACGAGTATGATGCTTTTGATATCTGGGG
CCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGCGGCCGCACCCACCACGACGCCAGCGCCGC
GACCACCAACCCCGGCGCCACGATCGCGTCGCAGCCCCTGTCCCTGCGCCCAGAGGCG

30

40

50

50

GTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCAT
AACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGG
AGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAACCTCGCCTTGATCGTTGGGAA
CCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAAT
GGCAACAACGTTGCGCAAACCTATTAACCTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAAC
AATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTT
CCGGCTGGCTGGTTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTAT
CATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGG
GGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTG
ATTAAGCATTGGTAACCTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAA
ACTTCATTTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTTGATAATCTCATGACCA
AAATCCCTTAACGTGAGTTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAA
GGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAAACC
ACCGCTACCAGCGGTGGTTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGG
TAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTA
GGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTT
ACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGAT
AGTTACCGGATAAAGGCGCAGCGGTGCGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGC
TTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCATTGAGAAAGCGC
CACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAG
GAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTGCGG
TTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCT
ATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTG
CTCACATGTTCTTTCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTG
AGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAG
GAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCTTA
ATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTA
ATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCCAAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGT
ATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTACACACAGGAAACAGCTATGACCATGA
TTACGCCAAGCTTTGCTCTTAGGAGTTTCTTAATACATCCCAAACCTCAAATATATAAAG
CATTTGACTTGTTCTATGCCCTAGGGGGCGGGGGGAAGCTAAGCCAGCTTTTTTTTAA
TTTAAAATGTTAATTCCATTTTAAATGCACAGATGTTTTTATTTTATAAAGGTTTCAAT
GTGCATGAATGCTGCAATATTCCTGTTACCAAAGCTAGTATAAATAAAAATAGATAAAC
GTGGAAATTACTTAGAGTTTCTGTCAATTAACGTTTTCTTCTCAGTTGACAACATAAAT
GCGCTGCTGAGCAAGCCAGTTTGCATCTGTGAGGATCAATTTCCCATTTATGCCAGTCAT
ATTAATTACTAGTCAATTAGTTGATTTTTATTTTTTGACATATACATGTGAATGAAAGAC
CCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCTTAAGTAACGCCATTTTGCAAGGCATGGAAAAA
TACATAACTGAGAATAGAAAAGTTTACAGATCAAGGTCAGGAACAGATGGAACAGCTGAAT
ATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCGGCTCAGGGCCAAAGAACA
GATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCGG
CTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCAGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGA
ACCATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTTGAA
CTAACCAATCAGTTTCGCTTCTCGCTTCTGTTTCGCGCGCTTATGCTCCCCGAGCTCAATAA
AAGAGCCCACAACCCCTCACTCGGGGCGCCAGTCCTCCGATTGACTGAGTCGCCCGGGT
ACCCGTGTATCCAATAAACCCCTCTTGACAGTTGCATCCGACTTGTGGTCTCGCTGTTCTT
GGGAGGGTCTCCTCTGAGTGATTGACTACCCGTCAGCGGGGGTCTTTTCAATTTGGGGGCT
CGTCCGGGATCGGGAGACCCCTGCCAGGGACCACCGACCCACCACCGGGAGGTAAGCT
GGCCAGCAACTTATCTGTGTCTGTCCGATTGTCTAGTGTCTATGACTGATTTTATGCGC
CTGCGTCGGTACTAGTTAGCTAACTAGCTCTGTATCTGGCGGACCCGTGGTGGAAGTGA
CGAGTTCGGAACACCCGGCCGCAACCCCTGGGAGACGTCCAGGGACTTCGGGGGCGGCTT

10

20

30

40

50

TTTGTGGCCCGACCTGAGTCCTAAAATCCCGATCGTTTAGGACTCTTTGGTGCACCCCC
CTTAGAGGAGGGATATGTGGTTCTGGTAGGAGACGAGAACCTAAAACAGTTCCCGCCTC
CGTCTGAATTTTTGCTTTTCGGTTTGGGACCGAAGCCGCGCCGCGCGTCTTGTCTGCTGC
AGCATCGTTCTGTGTTGTCTGTCTGACTGTGTTTCTGTATTTGTCTGAAAATATGGGC
CCGGGCTAGACTGTTACCACTCCCTTAAGTTTGAACCTTAGGTCACTGGAAAGATGTCGA
GCGGATCGCTCACAACCAGTCGGTAGATGTCAAGAAGAGACGTTGGGTACCTTCTGCT
CTGCAGAATGGCCAACCTTTAACGTGCGATGGCCGCGAGACGGCACCTTTAACCGAGAC
CTCATCACCCAGGTTAAGATCAAGGTCTTTTACCTGGCCCGCATGGACACCCAGACCA
GGTCCCCTACATCGTGACCTGGGAAGCCTTGGCTTTTGACCCCCCTCCCTGGGTCAAGC
CCTTTGTACACCCTAAGCCTCCGCCTCCTCTTCCTCCATCCGCCCCCGTCTCTCCCCCTTG
AACCTCCTCGTTTCGACCCCGCCTCGATCCTCCCTTTATCCAGCCCTCACTCCTTCTCTAG
GCGCCCCCATATGGCCATATGAGATCTTATATGGGGCACCCCGCCCTTGTAAACTTC
CCTGACCCTGACATGACAAGAGTTACTAACAGCCCCTCTCTCCAAGCTCACTTACAGGC
TCTCTACTTAGTCCAGCACGAAGTCTGGAGACCTCTGGCGGCAGCCTACCAAGAACAAC
TGGACCGA [配列番号958]配列番号958のヌクレオチド配列を有する単離された核酸
分子は、配列番号236に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、配列番号2
35に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域、ならびに重鎖可変領域と軽鎖可
変領域との間に位置付けられた、配列番号307のアミノ酸配列を有するリンカー、配列
番号960の137から207を有するCD8ポリペプチドを含む膜貫通ドメインならび
に配列番号941のアミノ酸52から163を含むCD3ポリペプチドと配列番号94
3のアミノ酸214～255を有する4-1BBポリペプチドを含む共刺激性シグナル伝
達領域とを含む細胞内ドメインを含む完全にヒトのscFv(ヌクレオチド207～10
31によってコードされる)を含むFcRL5が標的とされるCAR(109 FcRL
5が標的とされるBBz CARと命名される)をコードする。配列番号957のヌクレ
オチド207～1031は、ヒトscFvをコードする。配列番号958のヌクレオチド
1041～1253は、膜貫通ドメイン中に含まれるCD8ポリペプチドをコードする。
配列番号958のヌクレオチド1254～1379は、細胞内ドメイン中に含まれる4-
1BBポリペプチドをコードする。配列番号958のヌクレオチド1380～1718は
、細胞内ドメイン中に含まれるCD3ゼータポリペプチドをコードする。配列番号958
の他の部分は、表237中に示される。

10

20

30

40

50

【表 2 3 7】

表 237

部分	配列番号958のヌクレオチド 配列位置	ヌクレオチドの数
抗FcRL5 scFv 109	207..1031	825
CD8a TM	1041..1253	213
4-1BB	1254..1379	126
CD3ゼータ	1380..1718	339
LTR	1998..2467	470
M13 fwd	3166..3182	17
AmpRプロモーター	3657..3761	105
AmpR	3762..4622	861
ori	4793..5381	589
CAP結合部位	5669..5690	22
lacプロモーター	5705..5735	31
lacオペレーター	5743..5759	17
M13 rev	5767..5783	17
LTR	6192..6785	594
MMLV Psi	6848..7205	358
gag (トランケート型)	7270..7686	417

10

20

【 0 3 5 9】

特定の実施形態では、この単離された核酸分子は、以下に提供される配列番号 9 5 9 に記載の配列を有する核酸を含む：

CCGGTGGTACCTCACCTTACCGAGTCGGCGACACAGTGTGGGTCCGCCGACACCAGAC
TAAGAACCTAGAACCTCGCTGGAAAGGACCTTACACAGTCCTGCTGACCACCCCCACCG
CCCTCAAAGTAGACGGCATCGCAGCTTGGATACACGCCGCCACGTGAAGGCTGCCGAC
CCCGGGGGTGGACCATCCTCTAGACTGCCATGGAAACCGATACACTGCTGCTGTGGGTG
CTGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCACAGGCGATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACCCTC
CCTGTCCGTACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCACCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCC
TGGAAAGAAATGCATACAACCTACTTGGATTGGTACCTGCAGAGGCCAGGACAGTCTCCA
CAGCTCCTGATCTACTTGGGTTCTAATCGGGCCGCCGGGGTCCCTGACAGGTTTCAGTGG
CAGTGGATCAGGCAGAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGCCTGAGGATGTTG
GGGTTTATTACTGCATGCAAGCTCTACAAGCTCCGTTCACTTTCCGGCGGAGGGACCAAG
GTGGAGATCAAACGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGGCGGGCTCTGGTGGTGG
TGGATCCCTCGAGATGGCCGAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGC
CTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTAGCAGCTATGCC
ATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGG
TAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCAGAG
ACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCC
GTATATTACTGTGCGAAATGGGGCCCGTTTCAGGATGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGG
GACAATGGTCACCGTCTCTTCAGCGGCCGCACCCACCACGACGCCAGCGCCGCGACCCAC
CAACCCCGGCGCCACGATCGCGTCGCAGCCCCTGTCCCTGCGCCCAGAGGCGTGCCGG

30

40

50

CCAGCGGCGGGGGGCGCAGTGCACACGAGGGGGGCTGGACTTCGCCTGTGATATCTACAT
CTGGGCGCCCCCTGGCCGGGACTTGTGGGGTCCTTCTCCTGTCACTGGTTATCACCTTT
ACTGCAACAAACGGGGCAGAAAGAAGCTCCTGTATATATTCAAACAACCATTTATGAGA
CCAGTACAACTACTCAAGAGGAAGATGGCTGTAGCTGCCGATTTCCAGAAGAAGAAGA
AGGAGGATGTGAACTGAGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGAGCCCCCGCGTACCAGC
AGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTT
TTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACC
CTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAG
ATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCT
CAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGGCCTGCCCCCTCGCT
AACAGCCACTCGAGGATCCGGATTAGTCCAATTTGTTAAAGACAGGATATCAGTGGTCC
AGGCTCTAGTTTTGACTCAACAATATCACCAGCTGAAGCCTATAGAGTACGAGCCATAG
ATAAAATAAAAGATTTTATTTAGTCTCCAGAAAAAGGGGGGAATGAAAGACCCACCTG
TAGGTTTGGCAAGCTAGCTTAAGTAACGCCATTTTGCAAGGCATGAAAAATACATAAC
TGAGAATAGAGAAGTTCAGATCAAGGTCAGGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCA
AACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGAAC
AGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCGGCTCAGGGC
CAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCAGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAACCATCAG
ATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTTGAACTAACCAA
TCAGTTCGCTTCTCGCTTCTGTTTCGCGCGCTTCTGCTCCCCGAGCTCAATAAAAGAGCC
CACAACCCCTCACTCGGGGCGCCAGTCCTCCGATTGACTGAGTCGCCCGGGTACCCGTG
TATCCAATAAACCCCTCTTGCAGTTGCATCCGACTTGTGGTCTCGCTGTTCTTGGGAGG
GTCTCCTCTGAGTGATTGACTACCCGTCAGCGGGGGTCTTTCACACATGCAGCATGTAT
CAAAATTAATTTGGTTTTTTTTCTTAAGTATTTACATTAAATGGCCATAGTACTTAAAG
TTACATTGGCTTCTTGAATAAACATGGAGTATTCAGAATGTGTCATAAATATTTCTA
ATTTTAAGATAGTATCTCATTGGCTTTCTACTTTTTCTTTTATTTTTTTTTGTCCTCTG
TCTTCCATTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTAATTTTT
TTTTAAAGATCCTACACTATAGTTCAAGCTAGACTATTAGCTACTCTGTAACCCAGGGT
GACCTTGAAGTCATGGGTAGCCTGCTGTTTTAGCCTTCCCACATCTAAGATTACAGGTA
TGAGCTATCATTTTTGGTATATTGATTGATTGATTGATTGATGTGTGTGTGTGATTG
TGTTTGTGTGTGTGACTGTGAAAATGTGTGTATGGGTGTGTGTGAATGTGTGTATGTAT
GTGTGTGTGTGAGTGTGTGTGTGTGTGTGTGCATGTGTGTGTGTGACTGTGTCTATG
TGTATGACTG
AAAAAATATTCTATGGTAGTGAGAGCCAACGCTCCGGCTCAGGTGTCAGGTTGGTTTTT
GAGACAGAGTCTTTCACTTAGCTTGGAAATCACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGAC
TGGGAAAACCCCTGGCGTTACCCAACCTAATCGCCTTGACGACATCCCCCTTTGCGCAG
CTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGA
ATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTACAC
CGCATATGGTGCCTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCG
ACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTT
ACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTGAGAGGTTTTACCGTCAATCA
CCGAAACGCGCGATGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCA
TGATAATAATGGTTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACC
CCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCC
TGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGT
CGCCCTTATTCCCTTTTTTGGCGCATTTTGCCTTCCTGTTTTTGTCTACCCAGAAACGCT
GGTGAAAGTAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGG
ATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATG
AGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCGGGGCAAGA
GCAACTCGGTGCGCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCA

10

20

30

40

50

CAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACC
ATGAGTGATAAACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCT
AACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAACCTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGG
AGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCA
ACAACGTTGCGCAAACCTATTAACCTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATT
AATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCCTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGG
CTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGCGGTCTCGCGGTATCATT
GCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAG
TCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTA
AGCATTGGTAACCTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAACTT
CATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAAT
CCCTTAACGTGAGTTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGAT
CTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAACCCG
CTACCAGCGGTGGTTTGTGGCCGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAAC
TGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCC
ACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCA
GTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTT
ACCGGATAAGGCGCAGCGGTGCGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGG
AGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCATTGAGAAAGCGCCACG
CTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGA
GCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTGCGGTTTC
GCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGG
AAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTTGCTGGCCTTTTTGCTCA
CATGTTCTTTCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTG
AGCTGATACCGCTCGCCGACGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAG
CGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCAATTAATGC
AGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGT
GAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGT
TGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTAC
GCCAAGCTTTGCTCTTAGGAGTTTCCTAATACATCCCAAACCTCAAATATATAAAGCATT
TGACTTGTTCTATGCCCTAGGGGGCGGGGGGAAGCTAAGCCAGCTTTTTTTAACATTTA
AAATGTTAATTCCATTTTAAATGCACAGATGTTTTTATTTTATAAAGGTTTCAATGTGC
ATGAATGCTGCAATATTCTGTTACCAAAGCTAGTATAAATAAAATAGATAAACGTGG
AAATTACTTAGAGTTTCTGTCAATTAACGTTTCTTCTCAGTTGACAACATAAATGCGC
TGCTGAGCAAGCCAGTTTGCATCTGTGAGGATCAATTTCCCATTAATGCCAGTCATATTA
ATTACTAGTCAATTAGTTGATTTTTATTTTTGACATATACATGTGAATGAAAGACCCCA
CCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCTTAAGTAACGCCATTTTGCAAGGCATGGAAAAATACA
TAACTGAGAATAGAAAAGTTCAGATCAAGGTCAGGAACAGATGGAACAGCTGAATATGG
GCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATG
GAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCA
GGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCAGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAACCA
TCAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTTGAACTAA
CCAATCAGTTCGCTTCTCGCTTCTGTTGCGCGCTTATGCTCCCCGAGCTCAATAAAAG
AGCCCACAACCCCTCACTCGGGGCGCCAGTCCTCCGATTGACTGAGTCGCCCGGGTACC
CGTGTATCCAATAAACCTCTTGAGTTGCATCCGACTTGTGGTCTCGCTGTTTCTTGG
GAGGGTCTCCTCTGAGTGATTGACTACCCGTCAGCGGGGGTCTTTTCAATTTGGGGGCTCG
TCCGGGATCGGGAGACCCCTGCCAGGGACCCGACCCACCACCGGGAGGTAAGCTGG
CCAGCAACTTATCTGTGTCTGTCCGATTGTCTAGTGTCTATGACTGATTTTATGCGCCTG
CGTCGGTACTAGTTAGCTAACTAGCTCTGTATCTGGCGGACCCGTGGTGGAAGTACGA
GTTCCGGAACACCCGGCCGCAACCCTGGGAGACGTCCAGGGACTTCGGGGGCGGTTTTT

10

20

30

40

50

GTGGCCCGACCTGAGTCCTAAAATCCCGATCGTTTAGGACTCTTTGGTGCACCCCCCTT
AGAGGAGGGATATGTGGTTCTGGTAGGAGACGAGAACCTAAAACAGTTCCCGCCTCCGT
CTGAATTTTTGCTTTTCGGTTTGGGACCGAAGCCGCGCCGCGCGTCTTGTCTGCTGCAGC
ATCGTTCTGTGTTGTCTCTGTCTGACTGTGTTTCTGTATTTGTCTGAAAATATGGGCCCCG
GGCTAGACTGTTACCACTCCCTTAAGTTTGACCTTAGGTCACTGGAAAGATGTCGAGCG
GATCGCTCACAACCAAGTCGGTAGATGTCAAGAAGAGACGTTGGGTACCTTCTGCTCTG
CAGAATGGCCAACCTTTAACGTCGGATGGCCGCGAGACGGCACCTTTAACCGAGACCTC
ATCACCCAGGTAAAGATCAAGGTCTTTTACCTGGCCCGCATGGACACCCAGACCAGGT
CCCCTACATCGTGACCTGGGAAGCCTTGGCTTTTGACCCCCCTCCCTGGGTCAAGCCCT
TTGTACACCCTAAGCCTCCGCCTCCTCTTCCCTCCATCCGCCCCCGTCTCTCCCCCTTGAAC
CTCCTCGTTTCGACCCCGCCTCGATCCTCCCTTTATCCAGCCCTCACTCCTTCTCTAGGCG
CCCCCATATGGCCATATGAGATCTTATATGGGGCACCCCCGCCCTTGTAAACTTCCCT
GACCCTGACATGACAAGAGTTACTAACAGCCCCTCTCTCCAAGCTCACTTACAGGCTCT
CTACTTAGTCCAGCACGAAGTCTGGAGACCTCTGGCGGCAGCCTACCAAGAACAACCTGG
ACCGA [配列番号959]配列番号959のヌクレオチド配列を有する単離された核酸分子
は、配列番号268に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域、配列番号267
に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域、ならびに重鎖可変領域と軽鎖可変領
域との間に位置付けられた、配列番号307のアミノ酸配列を有するリンカー、配列番号
960の137から207を有するCD8ポリペプチドを含む膜貫通ドメインならびに配
列番号941のアミノ酸52から163を含むCD3ポリペプチドと配列番号943の
アミノ酸214～255を有する4-1BBポリペプチドを含む共刺激性シグナル伝達領
域とを含む細胞内ドメインを含む完全にヒトのscFv（配列番号959のヌクレオチド
207～1025によってコードされる）を含むFcRL5が標的とされるCAR（11
7 FcRL5が標的とされるBBz CARと命名される）をコードする。配列番号95
9のヌクレオチド207～1025は、ヒトscFvをコードする。配列番号959のヌ
クレオチド1035～1247は、膜貫通ドメイン中に含まれるCD8ポリペプチドをコ
ードする。配列番号959のヌクレオチド1248～1373は、細胞内ドメイン中に含
まれる4-1BBポリペプチドをコードする。配列番号959のヌクレオチド1374～
1712は、細胞内ドメイン中に含まれるCD3ゼータポリペプチドをコードする。配列
番号959の他の部分は、表238中に示される。

10

20

30

40

50

【表 2 3 8】

表 238

部分	配列番号959のヌクレオチド 配列位置	ヌクレオチドの数
抗FcRL5 scFv 117	207..1025	819
CD8a TM	1035..1247	213
4-1BB	1248..1373	126
CD3ゼータ	1374..1712	339
LTR	1992..2461	470
M13 fwd	3160..3176	17
AmpRプロモーター	3651..3755	105
AmpR	3756..4616	861
ori	4787..5375	589
CAP結合部位	5663..5684	22
lacプロモーター	5699..5729	31
lacオペレーター	5737..5753	17
M13 rev	5761..5777	17
LTR	6186..6779	594
MMLV Psi	6842..7199	358
gag (トランケート型))	7264..7680	417

10

20

【 0 3 6 0】

特定の実施形態では、この単離された核酸分子は、本開示の F c R L 5 が標的とされる C A R の機能性部分をコードする。本明細書で使用する場合、用語「機能性部分」とは、本開示の F c R L 5 が標的とされる C A R の任意の部分、一部または断片を指し、この部分、一部または断片は、F c R L 5 が標的とされる C A R (親 C A R) の生物学的活性を保持する。例えば、機能性部分は、親 C A R と類似、同じまたはさらにはより高い程度まで、標的細胞を認識する能力、疾患、例えば多発性骨髄腫を処置する能力を保持する、本開示の F c R L 5 が標的とされる C A R の部分、一部または断片を包含する。特定の実施形態では、本開示の F c R L 5 が標的とされる C A R の機能性部分をコードする単離された核酸分子は、親 C A R 、例えば、配列番号 9 5 1 、配列番号 9 5 2 、配列番号 9 5 3 、配列番号 9 5 4 、配列番号 9 5 5 、配列番号 9 5 6 、配列番号 9 5 7 、配列番号 9 5 8 または配列番号 9 5 9 に記載の核酸配列の、例えば、約 1 0 % 、 2 0 % 、 2 5 % 、 3 0 % 、 3 5 % 、 4 0 % 、 4 5 % 、 5 0 % 、 5 5 % 、 6 0 % 、 6 5 % 、 7 0 % 、 7 5 % 、 8 0 % 、 8 5 % 、 9 0 % および 9 5 % 、またはそれ超を含むタンパク質をコードし得る。

30

40

I I I . 免疫応答細胞

【 0 3 6 1】

本開示の主題は、細胞外抗原結合ドメイン、膜貫通ドメインおよび細胞内ドメインを含む C A R を発現する免疫応答細胞を提供し、上に記載のとおり細胞外抗原結合ドメインは F c R L 5 (例えばヒト F c R L 5) に特異的に結合する。特定の実施形態では細胞外抗原結合ドメインは、F c R L 5 のドメイン 7 に特異的に結合する。特定の実施形態では細胞外抗原結合ドメインは、F c R L 5 のドメイン 8 に特異的に結合する。特定の実施形態では細胞外抗原結合ドメインは、F c R L 5 のドメイン 9 に特異的に結合する。免疫応答

50

細胞は、細胞がC A Rを発現するように本開示のC A Rで形質導入され得る。本開示の主題は、腫瘍、例えば多発性骨髄腫（M M）の処置のためにそのような細胞を使用する方法も提供する。本開示の主題の免疫応答細胞は、リンパ系の細胞であってよい。B、Tおよびナチュラルキラー（N K）細胞を含むリンパ系細胞は、抗体の産生細胞性免疫系の制御、血液中の外来物質の検知、宿主に外来性である細胞の検知などを提供する。リンパ系の免疫応答細胞の非限定的例は、T細胞、ナチュラルキラー（N K）細胞、細胞傷害性Tリンパ球（C T L）、制御性T細胞、胚性幹細胞および多能性幹細胞（例えば、それからリンパ球細胞が分化できるもの）を含む。T細胞は、胸腺において成熟し、細胞免疫に主に関与するリンパ球であり得る。T細胞は、適応免疫系に関与する。本開示の主題のT細胞は、これだけに限らないがヘルパーT細胞、細胞傷害性T細胞、メモリーT細胞（セントラルメモリーT細胞、幹細胞様メモリーT細胞（または幹様メモリーT細胞）ならびに2種類のエフェクターメモリーT細胞：例えばT_{EM}細胞およびT_{EMRA}細胞を含む）、制御性T細胞（サプレッサーT細胞としても公知）、ナチュラルキラーT細胞、粘膜関連インバリアントT細胞ならびにT細胞を含む任意の種類のT細胞であってよい。特定の実施形態ではC A R発現T細胞は、T制御性表現型を達成および維持するためにF o x p 3を発現する。ナチュラルキラー（N K）細胞は、細胞免疫の一部であり、自然免疫応答の際に作用するリンパ球である。N K細胞は、標的細胞にそれらの細胞傷害性効果を発揮するために先行する活性化を必要としない。細胞傷害性T細胞（C T LまたはキラーT細胞）は、感染した体細胞または腫瘍細胞の死を誘導できるTリンパ球のサブセットである。

10

20

【0362】

本開示の主題の免疫応答細胞は、多発性骨髄腫の処置のための、F c R L 5（例えばヒトF c R L 5）に特異的に結合する細胞外抗原結合ドメイン（例えばs c F V、任意選択で架橋されたF a b、またはF（a b）₂）を発現できる。そのような免疫応答細胞は、多発性骨髄腫の処置のためにそれを必要とする対象（例えばヒト対象）に投与されてよい。特定の実施形態では免疫応答細胞はT細胞である。T細胞は、C D 4⁺T細胞またはC D 8⁺T細胞であってよい。特定の実施形態ではT細胞はC D 4⁺T細胞である。別の実施形態ではT細胞はC D 8⁺T細胞である。

【0363】

本開示の免疫応答細胞は、免疫応答細胞がF c R L 5特異的C A Rおよび少なくとも1つの共刺激性リガンドを共発現するまたは共発現するために誘導されるように少なくとも1つの共刺激性リガンドでさらに形質導入されてよい。F c R L 5特異的C A Rと少なくとも1つの共刺激性リガンドとの間の相互作用は、免疫応答細胞（例えばT細胞）の完全な活性化のために重要な非抗原特異的シグナルを提供する。共刺激性リガンドは、これだけに限らないが、腫瘍壊死因子（T N F）スーパーファミリーのメンバー、および免疫グロブリン（I g）スーパーファミリーリガンドを含む。T N Fは、全身性の炎症に関与するサイトカインであり、急性期反応を刺激する。その主な役割は、免疫細胞の制御である。T N Fスーパーファミリーのメンバーは、多数の共通の特性を共有している。T N Fスーパーファミリーメンバーの大部分は、短い細胞質セグメントおよび比較的長い細胞外領域を含有するI I型膜貫通タンパク質（細胞外C末端）として合成される。T N Fスーパーファミリーメンバーは、非限定的に神経増殖因子（N G F）、C D 4 0 L（C D 4 0 L）/ C D 1 5 4、C D 1 3 7 L / 4 - 1 B B L、T N F - 、C D 1 3 4 L / O X 4 0 L / C D 2 5 2、C D 2 7 L / C D 7 0、F a s リガンド（F a s L）、C D 3 0 L / C D 1 5 3、腫瘍壊死因子ベータ（T N F_β）/ リンボトキシンアルファ（L T_α）、リンボトキシンベータ（L T_β）、C D 2 5 7 / B細胞活性化因子（B A F F）/ B l y s / T H A N K / T a l l - 1、グルココルチコイド誘導T N F受容体リガンド（G I T R L）およびT N F関連アポトーシス誘導リガンド（T R A I L）、L I G H T（T N F S F 1 4）を含む。免疫グロブリン（I g）スーパーファミリーは、細胞の認識、結合または接着工程に関与する細胞表面および可溶性タンパク質の大きな群である。これらのタンパク質は、免疫グロブリンと構造的特性を共有している - それらは免疫グロブリンドメイン（

30

40

50

フォールド)を保有している。免疫グロブリンスーパーファミリーリガンドは、これだけに限らないがCD80およびCD86、両者はCD28に対するリガンド、PD-1に対するリガンドPD-L1/(B7-H1)を含む。特定の実施形態では少なくとも1つの共刺激性リガンドは、4-1BB、CD80、CD86、CD70、OX40、CD48、TNFRSF14、PD-L1およびこれらの組合せからなる群から選択される。特定の実施形態では免疫応答細胞は、4-1BBである1つの共刺激性リガンドで形質導入される。特定の実施形態では免疫応答細胞は、4-1BBおよびCD80である2つの共刺激性リガンドで形質導入される。少なくとも1つの共刺激性リガンドで形質導入されたCARは、その全体が参照により組み込まれる米国特許第8,389,282号に記載されている。

10

【0364】

さらに本開示の免疫応答細胞は、免疫応答細胞が少なくとも1つのサイトカインを分泌し、かつFcRL5特異的CARを発現するように少なくとも1つのサイトカインでさらに形質導入されてよい。特定の実施形態では少なくとも1つのサイトカインは、IL-2、IL-3、IL-6、IL-7、IL-11、IL-12、IL-15、IL-17およびIL-21からなる群から選択される。特定の実施形態ではサイトカインはIL-12である。

【0365】

FcRL5特異的またはFcRL5標的化FcRL5が標的とされるヒトリンパ球は、末梢ドナーリンパ球、例えばSadelain、Mら、2003年 Nat Rev Cancer 3巻:35~45頁(CARを発現するように遺伝的に改変された末梢ドナーリンパ球を開示している)において、Morgan、RAら、2006年Science 314巻:126~129頁(

20

およびヘテロ二量体を含む全長腫瘍抗原認識T細胞受容体複合体を発現するように遺伝的に改変された末梢ドナーリンパ球を開示している)において、Panelli、MCら、2000年 J Immunol 164巻:495~504頁、Panelli、MCら、2000年 J Immunol 164巻:4382~4392頁(腫瘍生検での腫瘍濾過リンパ球(TIL)由来リンパ球培養物を開示している)において、およびDupont、Jら、2005年 Cancer Res 65巻:5417~5427頁、Papanicolaou、GAら、2003年 Blood 102巻:2498~2505頁(人工抗原提示細胞(AAPC)またはパルス樹状を用いて選択的にin vitroで増やされた抗原特異的末梢血白血球を開示している)において開示されるものにおいて使用され得る。免疫応答細胞(例えばT細胞)は自己、非自己(例えば同種)であってよく、または操作された前駆もしくは幹細胞からin vitroで誘導されてよい。

30

【0366】

特定の実施形態では本開示の免疫応答細胞(例えばT細胞)は、本開示のFcRL5特異的CARの細胞あたり、約1個から約4個、約2個から約4個、約3個から約4個、約1個から約2個、約1個から約3個または約2個から約3個のコピー数のベクターを発現する。

【0367】

CTLの未精製供給源は、骨髓、胎仔、新生仔もしくは成体または他の造血性細胞供給源、例えば胎仔肝臓、末梢血もしくは臍帯血などの任意の当技術分野において公知のものであってよい。種々の技術が細胞を分離するために用いられてよい。例えば、陰性選択法は、非CTLを最初に除去できる。モノクローナル抗体は、ポジティブおよびネガティブ選択の両方のために、具体的な細胞系列および/または分化の段階に関連するマーカーを識別するために特に有用である。

40

【0368】

高分化型細胞の大きな集団は、比較的粗い分離によって最初に除去され得る。例えば磁気ビーズ分離は、多数の無関係な細胞を除去するために最初に使用され得る。好ましくは全造血性細胞の少なくとも約80%、通常少なくとも70%が細胞単離に先だって除去される。

50

【 0 3 6 9 】

分離のための手順は、これだけに限らないが密度傾斜遠心分離、再設定、細胞密度を変更する粒子へのカップリング、抗体コート磁気ビーズでの磁気分離、アフィニティークロマトグラフィー、m A b に結合されてまたは合わせて使用されるこれだけに限らないが補体および細胞毒を含む細胞傷害剤、ならびに固体マトリクス例えばプレート、チップ、に結合された抗体でのパニング、水簾または任意の他の好都合な技術を含む。

【 0 3 7 0 】

分離および分析のための技術は、これだけに限らないが、さまざまな程度の精巧さ、例えば、複数の色チャネル、小角および鈍角光散乱検出チャネル、インピーダンスチャネルを有し得るフローサイトメトリーを含む。

10

【 0 3 7 1 】

細胞は、ヨウ化プロピジウム (P I) などの死細胞に関連する色素を用いることによって死細胞に対して選択され得る。好ましくは細胞は、2 % ウシ胎児血清 (F C S) もしくは 0 . 2 % ウシ血清アルブミン (B S A) を含む培地または任意の他の好適な、好ましくは滅菌、等張培地に回収される。

I V . ベクター

【 0 3 7 2 】

免疫応答細胞 (例えば T 細胞、C T L 細胞、N K 細胞) の遺伝的改変は、実質的に均一な細胞組成物に組換え D N A または R N A 構築物を形質導入することによって達成され得る。ベクターは、D N A または R N A 構築物の宿主細胞ゲノムへの導入のために用いられるレトロウイルスベクター (例えば、ガンマレトロウイルス) であってよい。例えば F c R L 5 特異的 C A R をコードするポリヌクレオチドは、レトロウイルスベクターにクローニングされてよく、発現はその内在性プロモーターから、レトロウイルス末端反復配列からまたは代替的内部プロモーターから駆動されてよい。

20

【 0 3 7 3 】

非ウイルス性ベクターまたは R N A も同様に使用され得る。無作為の染色体への組み込みもしくは標的化組み込み (例えばヌクレアーゼ、転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ (T A L E N) 、ジンクフィンガーヌクレアーゼ (Z F N) および / もしくはクラスター化して規則的な配置の短い回文配列リピート (C R I S P R) を使用する、または導入遺伝子発現 (例えば天然または化学的に修飾された R N A を使用する) は使用され得る。

30

【 0 3 7 4 】

F c R L 5 特異的 C A R 発現細胞を提供するための細胞の最初の遺伝的改変のために、レトロウイルスベクターは、形質導入のために一般に用いられるが、しかし任意の他の好適なウイルス性ベクターまたは非ウイルス送達系は使用され得る。少なくとも 2 個の共刺激性リガンドを含む抗原提示複合体を含む細胞を提供するための細胞の続く遺伝的改変のために、レトロウイルス遺伝子移行 (形質導入) は同様に有効であると証明される。レトロウイルスベクターと好適なパッケージング系の組合せも好適であり、カプシドタンパク質はヒト細胞を感染させるために機能性である。種々の両種指向性ウイルス産生存細胞株は公知であり、これだけに限らないが P A 1 2 (Miller ら、(1 9 8 5 年) Mol Cell Biol 5 巻: 4 3 1 ~ 4 3 7 頁) 、 P A 3 1 7 (Miller ら、(1 9 8 6 年) Mol Cell Biol 6 巻: 2 8 9 5 ~ 2 9 0 2 頁) および C R I P (Danos ら、(1 9 8 8 年) Proc Natl Acad Sci USA 8 5 巻: 6 4 6 0 ~ 6 4 6 4 頁) を含む。非両種指向性粒子、例えば V S V G 、 R D 1 1 4 または G A L V エンベロープおよび当技術分野において公知の任意の他のものでシュードタイプ化した粒子も好適である。

40

【 0 3 7 5 】

形質導入の可能な方法は、例えば Bregni ら、(1 9 9 2 年) Blood 8 0 巻: 1 4 1 8 ~ 1 4 2 2 頁の方法による産生存細胞との細胞の直接同時培養または、例えば Xu ら、(1 9 9 4 年) Exp Hemat 2 2 巻: 2 2 3 ~ 2 3 0 頁および Hughes ら、(1 9 9 2 年) J Clin Invest 8 9 巻: 1 8 1 7 頁の方法による好適な増殖因子およびポリカチオンを含む

50

または含まないウイルス性上清単独もしくは濃縮ベクター保存物との培養も含む。

【0376】

形質導入ウイルス性ベクターは、免疫応答細胞において共刺激性リガンド（例えば4-1BBおよびIL-12）を発現するために使用されてよい。好ましくは選択されたベクターは、高効率の感染ならびに安定な組み込みおよび発現を示す（例えばCayouetteら、Human Gene Therapy 8巻:423～430頁、1997年、Kidoら、Current Eye Research 15巻:833～844頁、1996年、Bloomerら、Journal of Virology 71巻:6641～6649頁、1997年、Naldiniら、Science 272巻:263号267頁、1996年およびMiyoshiら、Proc Natl Acad Sci USA 94巻:10319頁、1997年を参照されたい）。使用され得る他のウイルス性ベクターは、例えばアデノウイルス、レンチウイルスおよびアデノ随伴ウイルス性ベクター、ワクチニアウイルス、ウシパピローマウイルスまたは、エプスタイン・バーウイルスなどのヘルペスウイルスを含む（例えば、Miller、Human Gene Therapy 15～14頁、1990年;Friedman、Science 244号:1275～1281頁、1989年、Eglitisら、BioTechniques 6号:608～614頁、1988年、Tolstoshevら、Current Opinion in Biotechnology 1巻:55～61頁、1990年、Sharp、The Lancet 337巻:1277～1278頁、1991年、Cornettaら、Nucleic Acid Research and Molecular Biology 36巻:311～322頁、1987年、Anderson、Science 226巻:401～409頁、1984年、Moen、Blood Cells 17巻:407～416頁、1991年、Millerら、Biotechnology 7巻:980～990頁、1989年、Le Gal La Salleら、Science 259巻:988～990頁、1993年およびJohnson、Chest 107巻:77S～83S、1995年、のベクターも参照されたい）。レトロウイルスベクターは、特に十分開発されており、臨床背景で使用されている（Rosenbergら、N Engl J Med 323巻:370頁、1990年;Andersonら、米国特許第5,399,346号）。

10

20

【0377】

特定の非限定的実施形態では本開示のFcRL5が標的とされるCARを発現するベクターは、レトロウイルスベクター、例えば293galv9レトロウイルスベクターである。

【0378】

非ウイルス性手法も細胞におけるタンパク質の発現のために用いられ得る。例えば核酸分子は、リポフェクションの存在下で核酸を投与することによって（Feignerら、Proc Natl Acad Sci USA 84巻:7413頁、1987年、Onoら、Neuroscience Letters 17巻:259頁、1990年、Brighamら、Am J Med Sci 298巻:278頁、1989年、Staubingerら、Methods in Enzymology 101巻:512頁、1983年）、アシアロオロソムコイドポリリシンコンジュゲーション（Wuら、Journal of Biological Chemistry 263巻:14621頁、1988年、Wuら、Journal of Biological Chemistry 264巻:16985頁、1989年）、または外科的条件下でのマイクロインジェクション（Wolffら、Science 247巻:1465頁、1990年）細胞に導入され得る。遺伝子移行のための他の非ウイルス性手段は、リン酸カルシウム、DEAEデキストラン、電気穿孔法およびプロトプラスト融合を使用するin vitroトランスフェクションを含む。リポソームも細胞へのDNAの送達のために潜在的に有益である可能性がある。対象の罹患組織への正常遺伝子の移植は、ex vivo培養可能細胞型（例えば自己または異種性初代細胞またはその後代）に正常核酸を移行することによっても達成されてよく、その後細胞（またはその子孫）は標的化組織に注射される、または全身性に注射される。組換え受容体もトランスポサゼまたは標的化ヌクレアーゼ（例えばZnフィンガーヌクレアーゼ、メガヌクレアーゼまたはTALENヌクレアーゼ）を使用して誘導、または得られてよい。一過的発現は、RNA電気穿孔法によって得ることができる。

30

40

【0379】

50

ポリヌクレオチド治療法における使用のための c D N A 発現は、任意の好適なプロモーター（例えばヒトサイトメガロウイルス（C M V）、シミアンウイルス 4 0（S V 4 0）またはメタロチオネインプロモーター）から方向付けられてよく、任意の好適な哺乳動物制御エレメントまたはイントロン（例えば伸長因子 1 エンハンサー/プロモーター/イントロン構造）によって制御されてよい。例えば所望により、特定の細胞型において遺伝子発現を優先的に方向付けることが公知であるエンハンサーは、核酸の発現を方向付けるために使用されてよい。使用されるエンハンサーは、非限定的に、組織または細胞特異的エンハンサーとして特徴付けられるものを含んでよい。代替的にゲノムクローンが治療構築物として使用される場合、制御は、同族制御配列によって、または所望により上に記載の任意のプロモーターまたは制御エレメントを含む異種性供給源由来の制御配列によって媒介され得る。

10

【 0 3 8 0 】

得られた細胞は、未改変細胞についてのものと同様の条件下で増殖されてよく、それにより改変細胞は増やされ、種々の目的のために使用され得る。

V. ポリペプチドおよび類似体およびポリヌクレオチド

【 0 3 8 1 】

本開示の主題に同様に含まれるのは、F c R L 5（例えばヒト F c R L 5）（例えば、抗体 F 5 6 および F 1 1 9、F a b または（F a b）₂ 由来の s c F v などの s c F v）、C D 3、C D 8、C D 2 8 など、免疫応答細胞において発現された場合にそれらの抗腫瘍活性を増強する方法で改変されているポリペプチドまたはその断片、およびそれをコードするポリヌクレオチドに特異的に結合する細胞外抗原結合ドメインである。特定の実施形態では本開示の主題は、ドメイン 9 F c R L 5（例えばヒト F c R L 5 のドメイン 7、ドメイン 8 またはドメイン 9）（例えば s c F v、F a b もしくは（F a b）₂）、C D 3、C D 8、C D 2 8 など、免疫応答細胞において発現された場合にそれらの抗腫瘍活性を増強する方法で改変されているポリペプチドまたはその断片、およびそれをコードするポリヌクレオチドに特異的に結合する細胞外抗原結合ドメインをさらに提供する。

20

【 0 3 8 2 】

本開示の主題は、配列中に変更を生成することによってアミノ酸配列または核酸配列を最適化するための方法を提供する。そのような変更は、特定の変異、欠失、挿入または翻訳後修飾を含んでよい。本開示の主題は、本開示の主題の任意の天然に存在するポリペプチドの類似体をさらに含む。類似体は、アミノ酸配列差異によって、翻訳後修飾によってまたは両方によって本開示の主題の天然に存在するポリペプチドから異なっていてよい。本開示の主題の類似体は、本開示の主題の天然に存在するアミノ酸配列の全体または一部に少なくとも約 8 5 %、約 9 0 %、約 9 1 %、約 9 2 %、約 9 3 %、約 9 4 %、約 9 5 %、約 9 6 %、約 9 7 %、約 9 8 %、約 9 9 % またはそれ超の同一性を一般に示し得る。配列比較の長さは、少なくとも 5 個、1 0 個、1 5 個、2 0 個、2 5 個、5 0 個、7 5 個、1 0 0 個またはそれ超のアミノ酸残基である。再度、同一性の程度を決定する例示的アプローチにおいて、B L A S T プログラムは、 e^{-3} から e^{-100} の間の確率スコアが密接に関連した配列を示すとして使用され得る。改変は、i n v i v o および i n v i t r o でのポリペプチドの化学的誘導体化、例えば、アセチル化、カルボキシル化、リン酸化またはグリコシル化を含み；そのような改変は、ポリペプチド合成もしくはプロセッシング中、または単離された改変酵素での処置後に生じ得る。類似体は、本開示の主題の天然に存在するポリペプチドから一次配列における変更によって異なっていてよい。これらは、天然および誘導の両方の遺伝的変種を含む（例えば、Sambrook、Fritsch および Maniatis、Molecular Cloning: A Laboratory Manual（第 2 版）、CSH Press、1 9 8 9 年または Ausubel ら、上記、に記載のとおり照射もしくはエタンメチルサルフェートへの曝露による無作為変異誘発からまたは部位特異的変異誘発によって生じる）。同様に含まれるのは、L - アミノ酸（amino acids）以外の残基、例えば D - アミノ酸または天然に存在しないもしくは合成アミノ酸、例えば ベータ（ β ）もしくはガンマ（ γ ）アミノ酸を含有する環化ペプチド、分子および類似体である。

30

40

50

【0383】

全長ポリペプチドに加えて、本開示の主題は、本開示の主題の任意の1つのポリペプチドまたはペプチドドメインの断片も提供する。断片は、少なくとも5、10、13または15アミノ酸であってよい。特定の実施形態では断片は、少なくとも20近接アミノ酸、少なくとも30近接アミノ酸または少なくとも50近接アミノ酸である。特定の実施形態では断片は、少なくとも60から80、100、200、300またはそれ超の近接アミノ酸である。本開示の主題の断片は、当業者に公知の方法によって生成されてよく、または通常のタンパク質プロセッシング（例えば、新生ポリペプチドからの生物学的活性のために必要でないアミノ酸の除去または代替的mRNAスプライシングもしくは代替的タンパク質プロセッシング事象によるアミノ酸の除去）から生じてよい。

10

【0384】

非タンパク質類似体は、本発明のタンパク質の機能活性を模倣するように設計された化学構造を有する。そのような類似体は、本開示の主題の方法により投与される。そのような類似体は、元のポリペプチドの生理学的活性を上回る場合がある。類似体設計の方法は当技術分野において周知であり、類似体の合成は、免疫応答細胞において発現された場合に生じた類似体が元のポリペプチドの抗新生物活性を増加させるように化学的構造を改変することによってそのような方法により実行され得る。これらの化学的改変は、これだけに限らないが、参照ポリペプチドの代替的R基を置換することおよび具体的な炭素原子での飽和の程度を変更することを含む。タンパク質類似体は、*in vivo* 分解に比較的抵抗性である場合があり、投与の際に治療効果のさらなる延長をもたらす。機能活性を測定するためのアッセイは、これだけに限らないが、以下の実施例に記載のものを含む。

20

【0385】

本開示の主題により、FcRL5（例えばscFv（例えば抗体F56およびF119由来scFv）、Fab、Fab'または(Fab')₂）、CD3、CD8、CD28）に特異的に結合する細胞外抗原結合ドメインをコードするポリヌクレオチドは、コドン最適化によって改変されてよい。コドン最適化は、任意の所与の発現系における産生の可能な最高レベルを達成するために天然に存在するおよび組換えの両方の遺伝子配列を変更できる。タンパク質発現のさまざまな段階に関与する因子は、コドン適合性、mRNA構造ならびに転写および翻訳の種々のcisエレメントを含む。当業者に公知である任意の好適なコドン最適化法または技術は、これだけに限らないが、OPTIMUMGENE（商標）、Encor最適化およびBlue Heronを含んで、本開示の主題のポリヌクレオチドを改変するために使用され得る。

30

VI. 投与

【0386】

本開示の主題のFcRL5特異的CARおよびそれを発現する免疫応答細胞は、新生物を処置するまたは予防するために対象に全身性にまたは直接提供されてよい。特定の実施形態ではFcRL5特異的CARおよびそれを発現する免疫応答細胞は、目的の器官（例えば新生物によって冒された器官）に直接注射される。代替的にまたは追加的にFcRL5特異的CARおよびそれを発現する免疫応答細胞は、目的の器官に間接的に、例えば循環系（例えば腫瘍脈管構造）に投与することによって提供される。増殖および分化剤は、*in vitro* または*in vivo* でT細胞の産生を増加させるために細胞および組成物の投与の前、間または後に提供されてよい。

40

【0387】

本開示の主題のFcRL5特異的CARおよびそれを発現している免疫応答細胞は、任意の生理学的に許容されるビヒクル中で、通常血管内に投与され得るが、それらは骨または、細胞が再生および分化のための好適な部位を見出し得る他の好都合な部位（例えば胸腺）に導入されてもよい。通常、細胞少なくとも 1×10^5 個が投与されてよく。最終的に 1×10^{10} またはそれ超に達する。FcRL5特異的CARを発現している免疫応答細胞を含む細胞集団は、細胞の精製された集団を含んでよい。当業者は、蛍光標識細胞分取(FACS)などの種々の周知の方法を使用して細胞集団中の免疫応答細胞の百分率を

50

容易に決定できる。FcRL5 特異的 CAR を発現している遺伝的に改変された免疫応答細胞を含む細胞集団中の純度の範囲は、約 50 % から約 55 %、約 55 % から約 60 %、約 65 % から約 70 %、約 70 % から約 75 %、約 75 % から約 80 %、約 80 % から約 85 %、約 85 % から約 90 %、約 90 % から約 95 % または約 95 % から約 100 % であってよい。投与量は当業者によって容易に調整され得る（例えば純度の低下は投与量の増加を必要とする場合がある）。免疫応答細胞は、注射、カテーテルなどによって導入されてよい。所望によりこれだけに限らないがインターロイキン、例えば IL - 2、IL - 3、IL 6、IL - 11、IL - 7、IL - 12、IL - 15、IL - 21 および他のインターロイキン、G -、M - および GM - CSF などのコロニー刺激因子、インターフェロン、例えば - インターフェロンを含む因子も含まれてよい。

10

【0388】

本開示の主題の組成物は、FcRL5 特異的 CAR を発現している免疫応答細胞および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を含む。投与は、自己または非自己であってよい。例えば FcRL5 特異的 CAR を発現している免疫応答細胞およびそれを含む組成物は、一対象から得られてよく、同じ対象または異なる、適合性の対象に投与されてよい。本開示の主題の末梢血液由来 T 細胞またはその子孫（例えば、*in vivo*、*ex vivo* または *in vitro* 由来）は、カテーテル投与、全身性注射、局所注射、静脈内注射または非経口投与を含む局所注射を介して投与されてよい。本開示の主題の医薬組成物（例えば FcRL5 特異的 CAR を発現している免疫応答細胞を含む医薬組成物）を投与する場合、注射可能な単位投与形態（溶液、懸濁物、乳液）に製剤化されてよい。

20

VII. 製剤

【0389】

本開示の主題の全般に FcRL5 特異的な CAR を発現している免疫応答細胞およびそれを含む組成物は、選択された pH に緩衝性であってよい滅菌液体調製物、例えば等張水溶液、懸濁液、乳液、分散物または粘稠性組成物として簡便に提供され得る。液体調製物は、ゲル、他の粘稠性組成物および固体組成物より通常は調製が容易である。加えて液体組成物は、特に注射による投与にいくらか好都合である。一方粘稠性組成物は、特定の組織とのより長い接触時間を提供するように好適な粘稠性の範囲内に製剤化され得る。液体または粘稠性組成物は、例えば水、生理食塩水、リン酸緩衝生理食塩水、ポリオール（例えばグリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど）およびその好適な混合物を含有する溶媒または分散媒体であってよい担体を含み得る。

30

【0390】

滅菌注射可能溶液は、本開示の主題の全般に FcRL5 特異的な CAR を発現している免疫応答細胞を含む組成物を、所望により種々の量の他の成分を含む必要な量の適切な溶媒に組み込むことによって調製され得る。そのような組成物は、好適な担体、希釈剤または滅菌水、生理食塩水、グルコース、ブドウ糖などの賦形剤と混合されてよい。組成物は、凍結乾燥されてもよい。組成物は、望ましい投与の経路および調製に応じて、湿潤剤、分散剤または乳化剤（例えばメチルセルロース）、pH 緩衝剤、ゲル化剤または粘度増強添加物、保存剤、香味剤、着色料などの補助物質を含有してよい。参照により本明細書に組み込まれる「REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCE」第 17 版、1985 年、などの標準的なテキストは過度の実験を伴わずに好適な調製物を調製するために参考にされてよい。

40

【0391】

抗菌性保存剤、抗酸化物質、キレート化薬剤および緩衝液を含む、組成物の安定性および滅菌性を増強する種々の添加物は、加えられてよい。微生物の作用の予防は、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などの種々の抗菌および抗真菌剤によって確実にされ得る。注射可能な薬学的形態の吸収の延長は、吸収を遅らせる薬剤、例えばモノステアリン酸アルミニウム（aluminum）およびゼラチン、の使用によってもたらされ得る。しかし本発明により、使用される任意のビヒクル、希釈剤または添加物は、本開示の主題の全般に FcRL5 特異的な CAR を発現している免疫応答細胞と適合性で

50

ある必要がある。

【 0 3 9 2 】

組成物は等張であってよい、すなわちそれらは血液および涙液と同じ浸透圧を有してよい。本開示の主題の組成物の望ましい等張性は、塩化ナトリウムまたは、ブドウ糖、ホウ酸、酒石酸ナトリウム、プロピレングリコールまたは他の無機もしくは有機溶質などの他の薬学的に許容される薬剤を使用して達成され得る。塩化ナトリウムは、ナトリウムイオンを含有する緩衝剤のために特に好ましい。

【 0 3 9 3 】

組成物の粘度は、所望により、薬学的に許容される増粘剤を使用して選択されたレベルに維持され得る。メチルセルロースは、それが容易におよび経済的に利用可能であり、容易に協働することから使用され得る。他の好適な増粘剤は、例えばキサンタンゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボマーなどを含む。濃厚剤の濃度は、選択された薬剤に依存する場合がある。重要な点は、選択された粘度を達成する量を使用することである。明らかに、好適な担体および他の添加物の選択は、投与の正確な経路および具体的な投薬形態、例えば液体投与形態（例えば組成物が溶液、懸濁物、ゲルまたは、持続放出形態もしくは液体充填形態などの別の液体形態に製剤化されているかどうか）の性質に応じる。

【 0 3 9 4 】

当業者は、組成物の構成成分が化学的に不活性であるように選択されるべきであり、本開示の主題に記載の免疫応答細胞の生存率または有効性に影響を与えないことを認識する。このことは化学および薬学原理において当業者に課題を示さない、または課題は、標準的テキストを参照することによってまたは簡単な実験（過度の実験を含まない）によって、本開示および本明細書に引用される文書から容易に回避され得る。

【 0 3 9 5 】

本開示の主題の免疫応答細胞の治療的使用に関する 1 つの検討事項は、最適な効果を達成するために必要な細胞の量である。投与される細胞の量は、処置される対象について変化する。特定の実施形態では、本開示の主題の免疫応答細胞約 10^4 個から約 10^{10} 個、約 10^5 個から約 10^9 個または約 10^6 個から約 10^8 個は対象に投与される。さらに有効な細胞は、さらに少数で投与される場合がある。特定の実施形態では、本開示の主題の免疫応答細胞少なくとも約 1×10^8 個、約 2×10^8 個、約 3×10^8 個、約 4×10^8 個および約 5×10^8 個がヒト対象に投与される。有効用量と見なされるものの正確な決定は、具体的な対象のサイズ、年齢、性別、体重および状態を含む各対象個々の因子に基づいてよい。投与量は、本開示および当技術分野の知識から当業者によって容易に確定され得る。

【 0 3 9 6 】

当業者は、組成物中および本開示の主題の方法において投与される細胞ならびに最適な添加物、ビヒクルおよび/または担体の量を容易に決定できる。典型的には任意の添加物（活性細胞（複数可）および/または薬剤（複数可）に加えて）は、リン酸緩衝生理食塩水中に約 0.001 重量% から約 50 重量% の量で溶液中に存在し、活性成分は約 0.0001 重量% から約 5 重量%、約 0.00001 重量% から約 1 重量%、約 0.00001 重量% から約 0.05 重量%、約 0.0001 重量% から約 20 重量%、約 0.01 重量% から約 10 重量% または約 0.05 重量% から約 5 重量% などのマイクログラムからミリグラム程度で存在する。動物またはヒトに投与される任意の組成物について、および投与の任意の具体的な方法について、毒性は、好適な動物モデル、例えばマウスなどのげっ歯類における致死量（LD）および LD50、ならびに好適な応答を誘発する組成物（複数可）の投薬量、その中の構成成分の濃度および組成物（複数可）を投与する時期を決定することなどによって決定されるべきである。そのような決定は、当業者、本開示および本明細書に引用される文書の知識から過度な実験を必要としない。および逐次的投与の時期は、過度の実験を伴うことなく確認できる。

V I I I . 処置方法

10

20

30

40

50

【 0 3 9 7 】

腫瘍微小環境。腫瘍は、免疫認識および排除からそれら自体を保護する悪性細胞による一連の機構に関与する宿主免疫応答に敵対する微小環境を有する。この「敵対する腫瘍微小環境」は、浸潤性制御CD4⁺T細胞(Treg)、骨髄系由来サプレッサー細胞(MDSC)、腫瘍関連マクロファージ(TAM)、IL-10およびTGF-を含む免疫抑制性サイトカインならびに、活性化T細胞によって発現される免疫抑制性受容体に標的化されたりガンドの発現(CTLA-4およびPD-1)を含む種々の免疫抑制因子を含む。免疫抑制のこれらの機構は、寛容の維持および不適切な免疫応答を抑制することに役割を演じているが、腫瘍微小環境ではこれらの機構は有効な抗腫瘍免疫応答を妨げる。合わせてこれらの免疫抑制因子は、標的化腫瘍細胞との遭遇で養子性に移行されたCAR修飾T細胞の有意なアネルギーまたはアポトーシスのいずれかを誘導できる。

10

【 0 3 9 8 】

腫瘍免疫学における課題。有効な腫瘍免疫は、免疫エフェクター細胞による腫瘍抗原の認識および対立されない腫瘍排除を必要とする。腫瘍抗原は、腫瘍によって提示され、特異的細胞傷害性Tリンパ球(CTL)によって認識され得るペプチドエピトープを含有しなければならない。初回刺激されたCTLは、十分な数に増やされ、腫瘍部位に移動しなければならない。そこでそれらは機能を発揮するためにエフェクターに成熟する、これはヘルパーT細胞によって増強され、Tregおよび阻害性マクロファージによって弱められる。

【 0 3 9 9 】

20

操作されたTリンパ球での標的化T細胞治療。T細胞操作は、早期の免疫治療アプローチの以前観察された多数の欠点を解決する可能性がある画期的な戦略である。過去数年内に研究者らは再発性(Brentjensら、Blood 118巻、4817~4828頁(2011年)およびBrentjensら、Science translational medicine 5巻、177ra138(2013年))、化学療法抵抗性白血病および転移性メラノーマ(Hunderら、N Engl J Med 358巻、2698~2703頁(2008年))、Rosenbergら、Nat Rev Cancer 8巻、299~308頁(2008年)およびDudleyら、J Clin Oncol 26巻、5233~5239頁(2008年))において、規定の抗原(それぞれCD19およびNY-ESO-1)に標的化した自己末梢血液T細胞で得た劇的な完全寛解を報告した。

【 0 4 0 0 】

30

遺伝的アプローチへの理論的根拠：細胞工学は、T細胞を腫瘍抗原に向けて再度方向付け、T細胞機能を増強するために使用され得る。遺伝的T細胞改変の1つの推進力は、T細胞生存および増殖を増強するためならびにT細胞死、アネルギーおよび免疫抑制を相殺する可能性である。T細胞の遺伝的標的化は、正常組織の望ましくない破壊を予防するために改良されてもよい。

【 0 4 0 1 】

キメラ抗原受容体(CAR)：腫瘍特異的T細胞は、CARをコードする遺伝子の移入によって生成され得る(Brentjensら、ClinCancer Res 13巻、5426~5435頁(2007年))、Gadeら、Cancer Res 65巻、9080~9088頁(2005年)；Maherら、NatBiotechnol 20巻、70~75頁(2002年)、Kershawら、J Immunol 173巻、2143~2150頁(2004年)；Sadelainら、Curr Opin Immunol(2009年)およびHollymanら、J Immunother 32巻、169~180頁(2009年))。第2世代CARは、T細胞を活性化できる細胞内シグナル伝達ドメインに融合された腫瘍抗原結合ドメイン、ならびにT細胞の効力および持続性を向上するように設計された共刺激性ドメインを含む(Sadelainら、Cancer discovery 3巻、388~398頁(2013年))。CAR設計は、したがって2個の別々の複合体、TCRヘテロ二量体およびCD3複合体によって生理学的に担われる2つの機能、抗原認識とシグナル伝達とを調和できる。CARの細胞外抗原結合ドメインは、通常ネズミモノクローナル抗体(mAb)、または受容体もしくはそれらのリガンド由来である。抗原認識は、したがってMHC限定ではなく(Riviereら、Curr Hematol Rep 3巻、290~2

40

50

97頁(2004年)およびStephanら、Nat Med 13巻、1440～1449頁(2007年)、したがって標的抗原を発現している任意の患者に同じCARを使用して適用可能である。CARによる抗原結合は、細胞内ドメイン中の免疫受容体チロシンに基づく活性化モチーフ(ITAM)のリン酸化の引き金を引き、細胞融解の誘導、サイトカイン分泌および増殖のために必要なシグナル伝達カスケードを開始する。抗原認識のMHC限定が迂回されることから、CAR標的化T細胞の機能はHLA下方制御または抗原プロセッシング機構での欠陥によって影響を受けない。

【0402】

増殖および生存のためのT細胞必要条件：腫瘍特異的T細胞の増殖は、*ex vivo*で必要とされ、間違いなく*in vivo*が望ましい。T細胞増殖は、完全なT細胞増殖および持続を可能にするためにT細胞生存が伴わなければならない。抗原への応答で増殖するために、T細胞は2種のシグナルを受けなければならない。1つは、抗原提示細胞(APC)の表面に示された抗原ペプチド/MHC複合体のTCR認識によって提供される(Sadelainら、Curr Opin Immunol(2009年))。他方は、CD28または4-1BB受容体などのT細胞共刺激性受容体によって提供される。一方T細胞の細胞溶解活性は同時の共刺激を必要としないが、以前実証されたとおり、養子性に移行されたT細胞の抗腫瘍機能を維持するために共刺激性シグナルの供給に必須の必要性がある(Maherら、Nat Biotechnol 20巻、70～75頁(2002年)、Sadelainら、Cancer discovery 3巻、388～398頁(2013年)、Krauseら、J Exp Med 188巻、619～626頁(1998年)、Gongら、Neoplasia 1巻、123～127頁(1999年)およびLyddaneら、J Immunol 176巻、3306～3310頁(2006年))。

【0403】

免疫モニタリング：リンパ球は、注入後に動的に進展する効果を示す多機能性「薬物」である。抗原との遭遇で腫瘍特異的T細胞は、腫瘍致死、T細胞増殖および他の免疫細胞の動員もしくは免疫調節を引き起こし得る種々のタンパク質を活性化および/または放出する。したがって、どのタンパク質がどの細胞から、どのような量でおよびどの時点で分泌されるかを測定することは、なぜ具体的な患者が応答するかしないかに深い洞察をもたらし、さらに有効な治験を設計するための重要なフィードバックを提供する。これらのアッセイ系は、臨床的アプローチの直接で有意義な比較を可能にし、それにより合理的な、次世代治療戦略を設計することを助ける。

【0404】

処置のために投与される量は、望ましい効果を産生するために有効な量である。有効量は、1回のまたは一連の投与で提供されてよい。有効量は、ボーラスでまたは連続かん流によって提供されてよい。

【0405】

「有効量」(または「治療有効量」)は、処置で有益なまたは望ましい臨床結果に作用するために十分な量である。有効量は、1つまたは複数の用量で対象に投与されてよい。処置において有効量は、疾患の進行を緩和する、回復させる、安定化する、戻すまたは遅くする、または他に疾患の病理学的帰結を低減するために十分である量である。有効量は、一般に医師によって場合に応じて決定され、当業者の技能の範囲内である。いくつかの要因が有効量を達成するために好適な投与量を決定する場合に典型的には考慮される。これらの要因は、対象の年齢、性別および体重、処置される状態、状態の重症度ならびに投与される免疫応答細胞の形態および有効濃度を含む。

【0406】

抗原特異的T細胞を使用する養子免疫治療のために約 10^6 個から約 10^{10} 個の範囲(例えば約 10^9 個)の細胞用量が典型的には注入される。対象への免疫応答細胞の投与および続く分化で、1つの特定の抗原(例えばFcRL5)に対して特異的に方向付けられている免疫応答細胞が誘導される。T細胞の「誘導」は、欠失またはアネルギーによるなどの抗原特異的T細胞の不活性化を含み得る。不活性化は、自己免疫性障害などにおいて

寛容を確立するまたは再確立するなどために特に有用である。本開示の主題の免疫応答細胞は、これだけに限らないが、胸膜投与、静脈内投与、皮下投与、節内投与、腫瘍内投与、くも膜下腔内投与、胸膜内投与、腹腔内投与および胸腺への直接投与を含む当技術分野において公知の任意の方法によって投与されてよい。特定の実施形態では免疫応答細胞およびそれを含む組成物は、必要とする対象に静脈内投与される。

【0407】

本開示の主題は、F c R L 5 特異的 C A R を発現する免疫応答細胞（例えば T 細胞）の使用の種々の方法を提供する。例えば本開示の主題は、対象における腫瘍負荷を低減する方法を提供する。一非限定的例では腫瘍負荷を低減する方法は、対象に本開示の免疫応答細胞の有効量を投与することを含み、それにより対象において腫瘍細胞死を誘導する。本開示の免疫応答細胞は、腫瘍細胞の数を低減、腫瘍サイズを低減、および/または対象における腫瘍を根絶できる。好適な腫瘍の非限定的例は、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫（特にマントル細胞）、ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病（C L L）、急性リンパ性白血病（A L L）、ヘアリー細胞白血病、パーケットリンパ腫およびワルデンストレームマクログロブリン血症を含む。

10

【0408】

本開示の主題は、新生物を有する対象の生存を増加または延長する方法も提供する。一非限定的例では新生物を有する対象の生存を増加させるまたは延長する方法は、本開示の免疫応答細胞の有効量を対象に投与することを含み、それにより対象の生存を増加または延長する。方法は、対象における腫瘍負荷を低減または根絶できる。本開示の主題は、本開示の免疫応答細胞を対象に投与することを含む、対象における新生物を処置するまたは予防するための方法をさらに提供する。

20

【0409】

本明細書において使用される用語「新生物」は、細胞または組織の病理学的増殖および続く他の組織または器官へのその移動または侵入によって特徴付けられる疾患を指す。新生物増殖は、典型的には調節されず、進行性であり、正常細胞の増殖を誘発しないまたは休止を生じる条件下で生じる。新生物は、これだけに限らないが膀胱、結腸、骨、脳、乳房、軟骨、グリア、食道、卵管、胆嚢、心臓、腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ節、神経組織、卵巣、胸膜、膵臓、前立腺、骨格筋、皮膚、脊髄、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、気管、泌尿生殖管、尿管、尿道、子宮および膣またはその組織もしくは細胞型からなる群から選択される器官を含む種々の細胞型、組織または器官を冒し得る。新生物は、肉腫、癌腫または形質細胞腫（形質細胞の悪性腫瘍）などのがんを含む。

30

【0410】

その増殖が本開示の主題の免疫応答細胞を使用して阻害され得るがんは、典型的には免疫治療に应答のがんを含む。処置に関するがんの非限定的例は、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫（特にマントル細胞）、ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病（C L L）、急性リンパ性白血病（A L L）、ヘアリー細胞白血病、パーケットリンパ腫およびワルデンストレームマクログロブリン血症を含む。特定の実施形態ではがんは多発性骨髄腫である。

【0411】

加えて本開示の主題は、対象におけるがん細胞への応答において免疫活性化サイトカイン産生を増加させる方法を提供する。一非限定的例において方法は、本開示の免疫応答細胞を対象に投与することを含む。免疫活性化サイトカインは、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（G M - C S F）、I F N - 、I F N - 、I F N - 、T N F - 、I L - 2、I L - 3、I L - 6、I L - 11、I L - 7、I L - 12、I L - 15、I L - 21、インターフェロン制御因子7（I R F 7）およびそれらの組合せであってよい。特定の実施形態では本開示の主題の F c R L 5 特異的 C A R を含む免疫応答細胞は、G M - C S F、I F N - 、および/または T N F - の産生を増加させる。

40

【0412】

治療のために好適なヒト対象は、臨床基準によって識別され得る2つの処置群を典型的

50

には含む。「進行性疾患」または「高腫瘍負荷」を有する対象は、臨床的に測定可能な腫瘍（例えば多発性骨髄腫）を保持している者である。臨床的に測定可能な腫瘍は、腫瘍体積に基づいて検出可能なものである（例えば触診、C A T スキャン、超音波画像、マンモグラムまたはX線による；それら自体の生化学または病理組織学的マーカー陽性はこの集団を識別するために不十分である）。本開示の主題に例示される医薬組成物は、それらの状態を緩和する目的で抗腫瘍応答を誘発するためにこれらの対象に投与される。理想的には腫瘍体積の低減が結果として生じるが、いかなる臨床的改善も利益を構成する。臨床的改善は、腫瘍（例えば多発性骨髄腫）の危険性もしくはは進行速度の低下または病理学的帰結の軽減を含む。

【0413】

好適な対象の第2の群は、当技術分野において「アジュバント群」として公知である。これらは、新生物（例えば多発性骨髄腫）の病歴を有するが、別の様式の治療に応答であった個体である。先行する治療は、これだけに限定されないが、外科的切除、放射線療法および伝統的化学療法を含む。結果としてこれらの個体は、臨床的に測定可能な腫瘍を有さない。しかし彼らは、元の腫瘍部位の近くまたは転移によってのいずれかで疾患の進行について危険性があると疑われる。この群は、高危険性と低危険性個体とにさらに細分され得る。細分は最初の処置の前後で観察された特性に基づいて行われる。これらの特性は、臨床分野で公知であり、個々の異なる新生物について適切に規定される。高危険性サブグループの典型的な特性は、腫瘍（例えば多発性骨髄腫）が近隣組織に侵入していること、またはリンパ節の関与を示す者である。別の群は、新生物（例えば多発性骨髄腫）について遺伝的素因を有するが、新生物（例えば多発性骨髄腫）の臨床徴候がまだ示されていない。例えば、乳がんに関連する遺伝子変異について陽性と検査されたがまだ出産可能年齢であり、予防的外科手術を実施するために好適になるまで新生物の発生を予防するための予防的処置において本明細書に記載の1つまたは複数の抗原結合断片を受けることを希望できる女性。

【0414】

対象は、進行性形態の疾患（例えば多発性骨髄腫）を有する場合があります、その場合処置目標は、疾患進行の軽減もしくは逆転および/または副作用の緩和を含み得る。対象は、既に処置されてきた状態の歴史を有する場合があります、その場合治療目標は、典型的には再発の危険性の低下または遅延を含む。

【0415】

さらなる改変は、免疫学的合併症（「悪性T細胞形質転換」として公知）、例えば移植片対宿主病（G v H D）の危険を防ぐもしくは最少化するために、または健康な組織が腫瘍細胞と同じ標的抗原を発現し、G v H Dと同様の帰結をもたらす場合に、F c R L 5 特異的C A R 発現免疫応答細胞（例えば、T細胞）に導入されてよい。この課題への潜在的解決法は、自殺遺伝子をC A R 発現T細胞に操作することである。好適な自殺遺伝子は、これだけに限らないが、単純ヘルペスウイルススチミジンキナーゼ（h s v - t k）、誘導型カスパーゼ9自殺遺伝子（i C a s p - 9）および短縮ヒト上皮増殖因子受容体（E G F R t）ポリペプチドを含む。特定の実施形態では自殺遺伝子はE G F R t ポリペプチドである。E G F R t ポリペプチドは、抗E G F R モノクローナル抗体（例えばセツキシマブ）を投与することによってT細胞を排除できる。E G F R t は、F c R L 5 特異的C A R の細胞内ドメインの3'末端に共有結合で結合され得る。自殺遺伝子は、本開示のF c R L 5 特異的C A R をコードする核酸を含むベクター内に含まれてよい。このように、悪性T細胞形質転換（例えば、G V H D）の際に自殺遺伝子を活性化するように設計されたプロドラッグ（例えばプロドラッグ（例えばA P 1 9 0 3 はi C a s p - 9を活性化できる）の投与は、自殺遺伝子活性化C A R 発現T細胞にアポトーシスを引き起こす。

I X . キット

【0416】

本開示の主題は、新生物（例えば多発性骨髄腫）の処置または予防のためのキットを提供する。特定の実施形態ではキットは、F c R L 5 特異的C A R を含む免疫応答細胞の有

10

20

30

40

50

効量を単位投与形態に含有する治療用または予防用組成物を含む。具体的な実施形態では細胞は、少なくとも1つの共刺激性リガンドをさらに発現する。特定の実施形態ではキットは、治療用または予防用ワクチンを含む滅菌容器を含み；そのような容器は、箱、アンプル、ビン、バイアル、チューブ、バッグ、パウチ、プリスター容器または当技術分野において公知の他の好適な容器形態であってよい。そのような容器は、プラスチック、ガラス、ラミネート紙、金属箔または医薬を保持するために好適な他の材料でできていてよい。

【0417】

所望により免疫応答細胞は、新生物（例えば多発性骨髄腫）を有するまたは発症する危険がある対象に細胞を投与するための指示書と共に提供される。指示書は、新生物（例えば多発性骨髄腫）の処置または予防のための組成物の使用についての情報を全般に含む。他の実施形態では指示書は、次の少なくとも1つを含む：治療剤の記載；新生物（例えば多発性骨髄腫）またはその症状の処置または予防のための投薬スケジュールおよび投与；使用上の注意；警告；適応症；禁忌；過量投与情報；有害反応；動物薬理作用；臨床研究；および/または参考文献。指示書は、容器（ある場合）に直接、あるいは容器に添付される表示として、または別のシート、パンフレット、カードまたは容器内もしくは共に供給されるフォルダーとして印刷されてよい。

X．例示的細胞外抗原結合ドメイン（例えば s c F v ）

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1

ET200-001	
<u>DNA 配列</u>	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
Cagtctgtgtgacgcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctccaacatcggaag taatactgtaaaactgtaccagcagctcccagggaacggcccccacactctcatctatagtaataatcagcgccctcaggggtccctgaccg attctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccagctcagggatgaggctgattactgtgcagcatgggatg acagcctgaatgggtatgtctcgggaactgggaccaaggtcaccgtcttaggt [配列番号 1]	10
<u>tctagagggtggtggtgtagcggcgccggcggtctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]	
cagggtgcagctacagcagtggggcgaggactgttgaagccttcggagaccctgtccctcacctgcgtgtgtatggtgggtccttca gtggttactactggagctggatcccgagccccagggaagggctggagtggattggggaaatcaatcatagtggaagcaccaac tacaaccgtccctcaagagtcgagtcaccafatacagtagacacgtccaagaaccagtctcctgaagctgagctctgtgaccgccg cggacacggcgtgtattactgtgcgcggaaggtccgtacgacggttcgattcttggggtaaggtactctggtgaccgtctctca [配列番号 2]	
ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]	20
<u>アミノ酸配列</u>	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPD RFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLG [配列番号 3]	
<u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]	
QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGS TNYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGPYDGFDSWGQGLV TVSS [配列番号 4]	30
TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]	

【 0 4 1 8 】

【表 2】

表 2

ET200-002	
DNA 配列	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
Aattttatgtgactcagccccactctgtgtcggagtcctcggggaagacggtaaccatctcctgcacccgcagcagtgccagc aactatgtgcagtggtaccagcagcgccccggcagtgccccaccactgtgatctatgaggataaccaagaccctctggggtcctgatcg gttctctggctccatcgacagctcctcaactctgctccctcaccatctctggactgaagactgaggacgaggtgactactactgtcagtctta tgatagcagcaattctgtgtattcggcgaggaggaccaagctgaccgtctaggt [SEQ ID No. 5]	10
<u>tctagagtggtggtgtagcgccgcccggcggcctctggtggtggtgagtcctcgagatggcc</u> [配列番号 305]	
caggtccagctggtacagctcggcactgaggtgaagaagcctggggcctcagtgagggtcgctgcaaggcttctggttacccttta acaaatatgacatcaactgggtgcgacaggccctggacaagggttgagtggtggaggcatcatcctatcttctgacaacaa actacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgcggaacatccacgacagcctacatggagctgagcagcctgag atctgaggacacggcgtatattactgtgcgcgcgaatggttctactgggatctctgggtcaaggtactctggtgaccgtctctca [配列番号 6]	20
ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]	
アミノ酸配列	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDNQRPSGVDPD RFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSNSVVFGGGTKLTVLG [配列番号 7]	30
<u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]	
QVQLVQSGTEVKKPGASVRVACKASGYPFNKYDINWVRQAPGQGLEWMGGIPIFR TTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCAREWFYWDIWGQGLTV TVSS [配列番号 8]	
TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]	

【 0 4 1 9 】

【表 3】

表 3

ET200-003	
<u>DNA 配列</u>	
<p>(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)</p> <p>cagtctgtgtgactcagccaccctcagtgctcgtgtccccaggacagacagccagcatctctgctctggaataaattggggactaagtatg tttactggatcagaagaggccaggccagtcctcgtgtgtggtcatgtatgaagataatcagcggccctcagggatcccggagcgggttctctgg ctccaactctgggaacacagccactctgaccatcagagggaaccagactgtggatgaggctgactattactgtcaggcgtgggactccgaca ctttcgtggtcttcggcggagggaaccaaggtaccgtcctaggt [配列番号 9]</p> <p><u>tctagagggtggtggtgtagcggcgccggcgccctcgtggtggtggtgatccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]</p> <p>gagggtgcagctggtggagaccggggaggcgtggtccagcctgggaggtccctgagactctctgtgcagcctctggattcaccttc agtagttatggcatgcactgggtccgccaggctccaggcaaggggtggagtgggtggcagttatatcacatgatggaagtaataaa tactacgcagactccgtgaaggccgattcaccatctccagagacaattccaaggacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgaga ggtgaggacaaggccgtatattactgtgcgcgtctaaccagtggctgtgttacttctcttcgattactggggcaagggtactctggtg accgtctctca [配列番号 10]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTIONACGCTTCT [配列番号 306]</p>	10
<u>アミノ酸配列</u>	
<p>(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)</p> <p>QSVLTQPPSVSVSPGQTASISCSGNKLGTKYVYQKRPQSPVLVMYEDNQRPSGIPER FSGSNSGNTATLTIRGTQTVDEADYYCQAWDSDTFVVFGGGTKVTVLG [配列番号 11]</p> <p><u>SRGGGGSGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]</p> <p>EVQLVETGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISHDG SNKYYADSVKGRFTISRDNKDTLYLQMNSLRGEDTAVYYCARSNQWSGYFSFDYW GQGTLLTVSS [配列番号 12]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]</p>	30

【 0 4 2 0 】

10

20

30

40

50

【表 4】

表 4

ET200-006	
DNA 配列	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
tctatgtgctgactcagccaccctcagtgctcagtggtggccccaggaaaagacggccaggattacctgtgggggaaacaacattggaagtaaaag	
tgtgcaactggtaccagcagaagccaggccaggccctgtggtggtcatccattatgatacgaccggccctcagggatccctgagcgattct	
ctggtccaactctgggaacacggccaccctgaccatcagcagggtcgaagccggggatgaggccgactattactgtcaggtgtgggatag	
tagtagtgatcatccttatgtcttcggaactgggaccaaggtcacctcctaggt [配列番号 13]	
<u>tctagaggtggtggtgtagcggcgccggcggcctctggtggtggtgatccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]	
gaggtgcagctggtgcagctctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgagggtctcctgcaaggcttctggttacaccttta	
ccacctatggtatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggcttgagtggtgggatggatcaaaccttacaatggtcacacaa	
actatgcacagaagctccagggcagagccacaatgaccgcagacacatccacgaacacagcctacatggagctgaggagcctgag	
atctgacgacactgccgtgtattactgtgcgcgcttatctacgggttctggtgattactggggtaaggtactctggtgacctctcctca	
[配列番号 14]	
ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC	
GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]	
アミノ酸配列	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVVVIHYDSRPSGIPER	
FSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHPYVFGTGTKVTVLG [配列番号 15]	
<u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]	
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYGISWVRQAPGQGLEWMGWINTYN	
GHTNYAQKLQGRATMTADTSTNTAYMELRSLRSDDTAVYYCARVIYGS GDYWGQ	
GTLVTVSS [配列番号 16]	
TSGQAGQH HHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]	

【 0 4 2 1 】

10

20

30

40

50

【表 5】

表 5

ET200-007	10
<u>DNA 配列</u>	
<p>(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)</p> <p>tcctatgtgctgactcagccactctcagtgctcagtggtgccccaggaagacggccaggattacctgtgggggaaacaacattggaagtaaaact gtgcactggtaccagcagaagccaggccaggccctgtgctggtcatctattatgatagcgaccggccctcagggatccctgagcgattctct ggctccaactctgggaacacggccaccctgaccatcagcagggtcgaagccggggatgaggccgactattactgtcaggtgtgggtagta gtagtgatcatcggtgttcggcgaggggaccaagctgaccgtcctaggt [配列番号 17]</p> <p><u>tctagaggtggtggtgtagcgccggcgccggcctctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]</p> <p>caggtgcagctgcaggagtcgggcccaggactggtgaagccttcggagaccctgtccctcacctgcaatgtctctgggtactccatca gcagtgggtacttttggggctggatccggcagccccagggaaggggctggagtggtgggagtatctatcatagtaggagcacct actacaaccgctccctcaagagtcgagtcaccatcatcagtagacacgtccaagaaccagttctccctgaagctgaactctgtgaccgc cgcagacacggccgtgtattactgtgcgcgggttacggttacttcgattactggggtaaggtactctggtgaccgtctctca [配 列番号 18]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]</p>	20
<u>アミノ酸配列</u>	
<p>(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)</p> <p>SYVLTQPLSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKTVHWYQQKPGQAPVLVIYYDSRPSGIPER FSGNSNGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHRVFGGGTKLTVLG [配列番号 19]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]</p> <p>QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCNVSGYSISSGYFWGWIRQPPGKGLEWIGSIYHSRS TYYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLNSVTAADTAVYYCARGYGYFDYWQGTLVT VSS [配列番号 20]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]</p>	30

【 0 4 2 2 】

40

50

【表 6】

表 6

ET200-008	
<u>DNA 配列</u>	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
caatctgcectgactcagcctgctccgtgtctgggtctctggacagtcgacaccatctcctgactggaaccagcagtgacgttggtggtta taactatgtctcctggtagcaacaacacccaggcaaaagccccaaactcatgattatgatgtcagtaatcgccctcaggggtttctaactgctt ctctggctccaagtctggcaacacggcctccctgacctctctgggctccaggetgaggacgaggctgattattactgcagctcatatacaagc agcagcacttcgaaggtgttcggcgaggaggaccaagctgaccgtcctaggt [配列番号 21]	10
tctagagggtggtggttagcgcgcgcgcgctctggtggtggtgatccctcgagatggcc [配列番号 305]	
gagggtgcagctgggtgagtctgggggagggtgtggtacggcctggggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcaccttg gtgattatggcatgagctgggtcgcgaagctccagggaaggggctggagtgggtctctggtattaattggaatgggtgtagcacag gttatgcagactctgtgaagggccgattcacatctccagagacaacccaagaactccctgtatctgcaaatgaacagtctgagag ccgaggacacggcgatattactgtgcgcgtctaaatataacttcatgtttactacgattactgggggtcaaggtactctggtgacc gtctctca [配列番号 22]	20
ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]	
<u>アミノ酸配列</u>	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGV SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTSKVFGGGTKLTVLG [配列番号 23]	30
<u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA [配列番号 307]</u>	
EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFTFGDYGMSWVRQAPGKGLEWVSGINWN GGSTGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSKYNFHVYYDY WGQGTLVTVSS [配列番号 24]	
TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]	

【 0 4 2 3 】

40

50

【表 7】

表 7

ET200-009	
<u>DNA 配列</u>	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
cagtctgtgtgacgcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagacagtcaccatctctgttctggaagcaactccaacatcggaagt aattatgtatactggtaccagcagctcccagggaacggcccccaactectcatctataggaataatcagcggccctcaggggtccctgaccga ttctcaggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccgctccgaggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatg acagcctgagtgttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [配列番号 25]	10
tctagagtggtggtggttagcggcgccggcggtctgtggtggtggatccctcgagatggcc [配列番号 305]	
cagggtgcagctggtgcagctcggagctgagggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggctcctgcaaggcttctggttacaccttta ccagctatggtatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggcttgagtggtggatggatgagcgttacaatggtaacaca aactatgcacagaagctccagggcagagtcaccatgaccacagacacatccacgagcacagcctacatggagctgaggagcctga gatctgacgacactgccgtgtattactgtgcgcgtcttctggtaacatgggttcttggaaagatatgtggggtaagggtactctggtga ccgtctctca [配列番号 26]	20
ACTAGTGGCCAGGCCGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTIONACGCTTCT [配列番号 306]	
<u>アミノ酸配列</u>	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
QSVLTQPPSASGTPGQTVTISCSGSNSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPD RFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSAYVFGTGTKVTVLG [配列番号 27]	
<u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA [配列番号 307]</u>	
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYN GNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSSGNMVSWKDM WGQGTLVTVSS [配列番号 28]	30
TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]	

【 0 4 2 4 】

10

20

30

40

50

【表 8】

表 8

ET200-010	
<u>DNA 配列</u>	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
caatctgcctgactcagcctgectcgtgtctgggtctctggacagtcgatcaccatctcctgcactggaaccagcagtgacgttggtggtta taactctgtctcctggtaccaacaacacccaggcaagccccagactcatgatttatgatgtcagtaatcgccctcaggggtttetaatcgctt ctctggctccaagtctggcaacacggcctccctgaccatctctgggtccaggctgaggacgaggctgattattactgcagctcatatacaagc agcagcacccttttagtctcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [配列番号 29]	10
<u>tctagaggtggtggtgtagcgcgcgcgcgctctggtggtggtggtacccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]	
cagggtgcagctggtgcagctctggggctgaggtaagaagcctggggcctcagtgaggctcctgcaaggcttctggttacaccttta ccagctatggtatcagctgggtgacagggccctggacaagggcttgagtggtgggatggatcagcgcttacaatggtaacaca aactatgcacagaagctccagggcagagtcacatgaccacagacacatccacgagcacagcctacatggagctgaggagcctga gatctgacgacacggcgtgtattactgtgcgcgggtgctgttgcctaccatgattgggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [配列番号 30]	20
ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]	
<u>アミノ酸配列</u>	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGSNSVSWYQQHPGKAPRLMIYDVSNRPSGV SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTPLVFGTGTKVTVLG [配列番号 31]	30
<u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]	
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYN GNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGAVAYHDWGQG TLVTVSS [配列番号 32]	
TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]	

【 0 4 2 5 】

【表 9】

表 9

ET200-011	
<u>DNA 配列</u>	
(軽鎖可変領域 scFv リンカー 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
cagtctgtcgtgacgcagccgccctcagtgctgcggccccaggacagagggtcaccatctcctgctctggaagcagctccaacatttcgattt atgatgtatcctgggtatcagcagctcccaggaacagccccaaactcctcttatggcaataataagcgacctcggggattgctgaccgatt ctctggctccacgtctggcacgtcagccaccctgggcatcacccgactccagactggggacgaggccgattattactcggaacatgggatg acagtctgagtggggggggtgttcggcggagggaaccaagctgaccgtcctaggt [配列番号 33]	10
<u>tctagaggtggtggtgtagcgccggcgccggctctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]	
cagatgcagctggtgcaatctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggctctcgtcgaggttctggaggcaccctc agcagctatgctatcaactgggtgcgacaggccctggacaagggtctgagtggtggaggatcatccctatgtttggtacagca cactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgcggacgaatccacgaaaacagcctacatggagctgagcagcctga gatctgaggacactgccgtgtattactgtgcgcgggtgttcattacgcttcttcgatcattgggggtcaagggtactctggtgaccgtctc ctca [配列番号 34]	20
ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGACTACGCTTCT [配列番号 306]	
<u>アミノ酸配列</u>	
(軽鎖可変領域 scFv リンカー 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
QSVVTQPPSVSAAPGQRTVITSCSGSSSNISYDVSQYQLPGTAPKLLIYGNNKRPSGIADR FSGSTSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDDSLSGGVFGGGTKLTVLG [配列番号 35]	
<u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]	30
QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCEASGGTLSSYAINWVRQAPGQGLEWMGGIIPMF GTAHYAQKFQGRVTITADESTKTA YMELSSLRSED TAVYYCARGVHYASFDHWGQ GTLVTVSS [配列番号 36]	
TSGQAGQH HHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]	

【 0 4 2 6 】

表 10

ET200-012
DNA 配列
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)
cagtcctgtgtgacgcagccgccctcagtgtctgcggccgcaggacagaaggtcaccatctcctgctctggaagcgactccaacattgggaataattatgtgtccttggtatcaaacacctcccaggacagccccaaactcctcatffatgacgttaaaaatcgaccctcagggatcctgaccggttctccggctccaagtctggctcgtcagccaccctaggcatcgccggactccagcctggggacgaggccgattattactgcggacaatgggacagtgcggtggatgcctatgtcttcggaactgggaccaaggtcacgcctcctaggt [配列番号 37]
tctagaggtggtggtgtagcgcgcgcgcgcgcgcctctggtggtggtgatccctcagatggcc [配列番号 305]
cagatgcagctggtgcaatctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggctcctgcaagacttctggtttccctttaatatctttggaatcacctgggtgcgacagggccctggacaagggcttgagtggatgggatggatcagcggttacacggtaacacagactaccacagaagttccagggcagagtcacatgtccacagacacatccacagtlacagcctacatggagctgaggaacctgaatatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgcgcggtgtcttacgggtggatggatacttggggtcagggtactctggtgacctgtcctca [配列番号 38]
ACTAGTGGCCAGGCCGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]
アミノ酸配列
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)
QSVLTQPPSVSAAAGQKVTISCSGSDSNIGNNYVSWYQHLPGTAPKLLIYDVKNRPSGIPDRFSGSKSGSSATLGIAGLQPGDEADYYCGTWDSRLDAYVFGTGTKVTVLG [配列番号 39]
SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA [配列番号 307]
QMQLVQSGAEVKKPGASVKVCKTSGFNIFGITWVRQAPQG LEWMGWISGYNGNTDYPQKFQGRVTMSTDTSTAYMELRNLSDDTA VYYCARGAYGGMDTWGQGTLVTVSS [配列番号 40]
TSGQAGQH HHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]

【 0 4 2 7 】

20

表 11

ET200-013
<u>DNA 配列</u>
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)
cagtcctgtcgtgacgcagccgccctcagtgctcggggccccagggcagaggggtcacatctcctgcactgggagcacctccaacatcgggg caggttatgatgtacactggatcagcagcttcaggaaacagccccaaactcctcatctatactaacaacttcggccctcaggggtccctgac cgattctctgcctccaagtctggcacttcagcttcctggccatcactggctccaggctgaggatgaggctgattattactgcggaacatggga tagcagcctgagtgccgttggttcggcgaggggaccaagctgaccgtcctaggt [配列番号 41]
tctagaggtgggtggtagcgggcgggcgggcgtctgtggtgggtggatccctcgagatggcc [配列番号 305]
gagggtgcagctgggtggagctctggaactgaggatgaagaagcctggggcctcagtgaagtctcctgcaaggcttctggttacatgttta ccagttatgggtcctaactgggtgcgacaggccccggacaagggttgagtggtgggtggatggatcagcgctaacaatggtaagaca aattatgctaagaaattccaggacagagtcacatgaccagagacacttcacgagcacaggctacatggaactgaggagcctgag atctgacgacacggccgtatattactgtgcgcgccatatcggtgggttcttacttcgatcgtlgggggtcaagggtactctggtgaccgtctc ctca [配列番号 42]
ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]
<u>アミノ酸配列</u>
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)
QSVVTQPPSVSGAPGQRTVISTGSTSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYTNNFRPSGV PDRFSASKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCGTWDSSLSAVVFGGGTKLTVLG [配列番号 43]
<u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]
EVQLVESGTEVKKPGASVKVSCKASGYMFTSYGLNWVRQAPGQGLEWMGWISAN NGKTNIAKKFQDRVTMTRDTSTSTGYMELRSLRSDDTAVYYCARHIGGSYFDRWG QGTLTVTVSS [配列番号 44]
TSGQAGQHIIHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]

30

【表 1 2】

表 12

ET200-014	
DNA 配列	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
tcctatgtgctgactcagccaccctcagtgctcagtggtggccccaggaaagacggccaggattacctgtgggggaaacaacattggaagtaaaag	
tgtgcactggtaccagcagaagccaggccaggccctgtgctggtcatctattatgatagegaccggccctcagggatccctgagcgattctc	
tggtccaaactctgggaacacggccaccctgaccatcagcagggtcgaagccggggatgaggccgactattactgtcaggtgtgggatagt	
agtagtgatcattatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [配列番号 45]	
<u>tctagaggtggtggtgtagcgccggcgccggcctctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]	
gaggtgcagctggtggagactgggggaggcttgggtacagcctggggggctccctgagactctctgtgcagcctctggattcaccttta	
gcagctatgccatgagctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcagctattagtggtagtgatggttagcacat	
actacgcgagactccgtgaagggccggttcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaataacagcctgaga	
gacgaggacacggccgtatattactgtgcgcgctctcatgaagctaacctgggtggtgattggtggggctcaaggctactctggtgacgct	
ctctca [配列番号 46]	
ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC	
GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]	
アミノ酸配列	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYYDSDRPSGIPERF	
SGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHYVFGTGTKVTVLG [配列番号 47]	
<u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]	
EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSDG	
STYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRDEDTAVYYCARSHEANLVGDWWGQ	
GTLVTVSS [配列番号 48]	
TSGQAGQH HHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]	

【 0 4 2 9 】

表 13

ET200-015
<u>DNA 配列</u>
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)
cagtctgtggtgactcagccacccctcagtgtcagtggtgccccaggaaagacggccaggattacctgtgggggaaacaacattggaagtaaaa gtgtgcactggtaccagcagaagccagggccaggccccctgtgctggtcatctattatgatagcgaccggccctcagggatccctgagcgattct ctggctccaactctggaacacggccaccctgaccatcagcaggggtcgaagccggggatgaggccgactattactgtcaggtgtgggatag tagtagtgatgtggtattcgcgaggaggaccaagctgaccgtcctaggt [配列番号 49]
<u>tctagagtggtggtgtagcgggcgggcgggcgtctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]
gaggtccagctggtacagtctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggctcctgcaaggcttctggttacaccttta ccagctacggtatcagctgggtgcgacaggccccctggacaagggcttgagtggtggatggatcagcgcttacaatggttaacaca aactatgcacagaagctccagggcagagtcacatgaccacagacacatccacgagcacagcctacatggagctgaggagcctga gatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgcgtgggggtggttcggtgctgttgatcattgggggtcaaggctactctggtgaccgtct cctca [配列番号 50]
ACTAGTGGCCAGGCCGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]
<u>アミノ酸配列</u>
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)
QSVVTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYYDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDVVFGGGTKLTVLG [配列番号 51]
<u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYN GNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARWGGFGAVDHWG QGTLTVTVSS [配列番号 52]
TSGQAGQHIIHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]

【 0 4 3 0 】

10

20

30

40

50

【表 1 4】

表 14

ET200-016	
<u>DNA 配列</u>	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
tcttctgagctgactcaggacctgctgtgtctgtggccttgggacagacagtcaagatcacgtgccaaggagacagcctcacagactaccat gcaacctgggtaccagcagaagccaggacagggccctgtcgtgtcatctatgtacaaacaaccggccactgggatcccagaccgattctc tggtccagttccggaacacagcttctttgaccatcactggggctcaggcggaagatgaggctgactattactgtaattccgggacagcggc acggacgaagtgtatttcggcgaggaggaccaagctgaccgtcctaggt [配列番号 53]	10
<u>tctagaggtggtggtgtagcgcgcgcgcgctctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]	
gaggtgcagctggtggagactgggggaggcctggtcaagcctggggggtccctgagactctctgtgcagcctctggattcaccttca gtagctatagcatgaactgggtccgccaggctccagggaaggggtggagtgggtctcatccattagtagtagtagttacatata ctacgcagactcagtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactcactgtatctgcaaatgaacagcctgagag ccgaggacacggcgtgtattactgtgcgcgggtcagggttacgattactggggtcaagggtactctggtgaccgtctcctca [配列 番号 54]	20
ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]	
<u>アミノ酸配列</u>	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
SSELTQDPAVSVALGQTVKITCQGDSLTDYHATWYQQKPGQAPVAIVYATNNRPTGIPD RFGSSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSGTDEVLFGGGTKLTVLG [配列番号 55]	
<u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]	30
EVQLVETGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSY IYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGQGYDYWGQGTLVT VSS [配列番号 56]	
TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]	

【 0 4 3 1】

【表 1 5】

表 15

ET200-017	
<u>DNA 配列</u>	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
tcctatgtgctgactcagccaccctcgggtgcagtggccccaggaagacggccaggattacctgtgggggaacaacattggaagtaaag tgtgcactggtaccagcagaagccaggccagggccctgtgctggtcgtctatgatgtagcgaccggccctcagggatccctgagcgattct ctggctccaactctgggaacacggccaccctgagcatcagcagggtcgaagccgggatgaggccgactattactgtcaggtgtgggatag tagtagtgatcatactgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [配列番号 57]	10
<u>tctagaggtgggtggtagcggcgccggcgctctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]	
cagggtgcagctacagcagtggggcgaggactgttgaagccttcggagaccctgtccctcaccctgcgtgtctatgggtggctctca gtggttactactggagctggatcccgagccccaggaaggggtggagtggtgggaaatcaatcatagtggaagcaccaac tacaaccgtccctcaagagtcgagtcacatatcagtagacacgtccaagaaccagttctccctgaagctgagctctgtgaccgccg cggacacggccgtgtattactgtgcgcgtactaccgggtatggatatgtgggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [配列 番号 58]	20
ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]	
<u>アミノ酸配列</u>	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVYDDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATLSISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHTVFGTGTKVTVLG [配列番号 59]	
<u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]	30
QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGS TNYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARYYPGMDMWGQGTLVT VSS [配列番号 60]	
TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]	

【 0 4 3 2】

10

20

30

40

50

【表 16】

表 16

ET200-018	
<u>DNA 配列</u>	
<p>(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)</p> <p>caggctgtgctgactcagccgccctcaacgtctgggaacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctccaacatcgggag aatggtgtaaacgtggtaccagcagctcccaggagcggcccccaagtcctctataatgataatcagcgacctcaggggtccctgacc gagtctctggctcccagctctggctcctcaggcacccctggccatcgatgggcttcgggtctgaggatgaggtgattattactgtgcggcatggga tgacagcctgcagtggtgtggtattcggcgaggaggaccaagctgaccgtcctaggt [配列番号 61]</p> <p><u>tctagagggtggtggtgtagcgccggcgccggctctgggtggtggtgatccctcagatggcc</u> [配列番号 305]</p> <p>cagggtccagctggttacagtctggggctgagggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggctcctgcaaggtttccggatacacccctc aatgaattatccatgcactgggtgcgacaggctcctggaaaagggttgagtggatgggaggttttgatcctgaagatggtgaaaca atctacgcacagaagttccagggcagagtcaccatgaccgaggacacatctacagacacagcctacatggagctgagcagcctga gatctgaggacactgccgtgtattactgtgcgcgggtggttacgggtattcttgggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [配 列番号 62]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]</p>	10
<u>アミノ酸配列</u>	
<p>(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)</p> <p>QAVLTQPPSTSGTPGQRTVISCSSSNIGRNGVNWYQQLPGAAPKVLINNDNQRPSGVP DRVSGSQSGSSGTLAIDGLRSEDEADYYCAAWDDSLHGVVFGGGTKLTVLG [配列番号 63]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]</p> <p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCVSYTLNELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPE DGETIYAQKFQGRVTMTEDTSTDYAMELSSLRSEDTAVYYCARGGYGDSWGQGT LVTVSS [配列番号 64]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]</p>	30

【表 1 7】

表 17

ET200-019	
<u>DNA 配列</u>	
<p>(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)</p> <p>aattttatgctgactcagccccactctgtgtcggagtctccggggaagacggtaaccatctcctgcacccgcagcagtgccagcattgccagc aactatgtgcagtggtaccagcagcgccegggcagtgccccaccactgtgatctatgaggataaccaaagacctctggggccctgatcg gttctctgggtccatcgacagctcctccaactctgcctccctcaccatctctggactgaagactgaggacgaggetgactactactgtcagtctta tgatagcagcaattcttgggtgttcggcgaggggaccaagctgacgcgtcctaggt [配列番号 65]</p> <p><u>tctagaggtggtggtgtagcgccggcgccggcctctggtggtggtgatccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]</p> <p>caggtgcagctggtgcaatctggggctgaggtgaagaggcctgggtcctcggtgaaggtctcctgcacggcttctggaggcaccttca gcagcgatgctatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggttgagtggatgggaggaatcatccctatgtttggtacagcaa actacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgcggacgaatccacgacacagcctacatggagctgagcagcctgag atctgaggacacggccgtgtattactgtgcgcggaaggttactactaccgctctgcttacctgggttctgttctgaacgacatctcttct gtttacgatgaatgggggtcaaggtactctggtgaccgtctctca [配列番号 66]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]</p>	10
<u>アミノ酸配列</u>	
<p>(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)</p> <p>NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDNQRPSGVPD RFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSNSWVFGGGTKLTVLG [配列番号 67]</p> <p><u>SRGGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]</p> <p>QVQLVQSGAEVKRPGSSVKVSTASGGTFSSDAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPMFG TANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGYYYPSAYLGSVLN DISSVYDEWGQGTLVTVSS [配列番号 68]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]</p>	30

【0 4 3 4】

10

20

30

40

50

【表 18】

表 18

ET200-020	
DNA 配列	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
cagtctgtcgtgacgcagccgccctcagtgtctgcggccccaggacagaaggcaccatctctgctctggaagcacctccaacattggaaat aatgatgtatcctggtaccagcagctcccaggaacagccccaaactcctcatttatgacaataataagegacctcagggattcctgaccgat tctctggctccaagctcggcacgtcagccacctgggcatcaccggactccagactggggacgaggccgattattactgcggaacatgggat agcagcgtgagtgtcttctgggtcttcggcagagggaccaagctgaccgtcctaggt [配列番号 69]	
<u>tctagaggtggtggtgtagcggcgccggcgctctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]	
cagggtgcagctggtgcagctcgtgagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggctcctgcaaggcttctggttacaccttta ccagctatggtatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggttgagtggatgggatggatcagcgttacaatggtaacaca aactatccacagaagctccagggcagagtcaccatgaccacagacctccacgagcacagcctacatggagctgaggagcctga gatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgcgtctatgacttcttcgattactggggtcaaggctactctggtgaccgtctctca [配列番号 70]	
ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]	
アミノ酸配列	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSTSNIGNNDVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPD RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSVSASWVFGRGTKLTVLG [配列番号 71]	
<u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]	
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYN GNTNYPQKLQGRVTMTTDPSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSMTSFDYWGGQT LVTVSS [配列番号 72]	
TSGQAGQH HHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]	

【0435】

【表 19】

表 19

ET200-021	
<u>DNA 配列</u>	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
cagctctgtgtgacgcagccgccctcagtgctgcggcccccaggacagaaggtcaccatctcctgctctggaagcaactccaacattgggaat aattatgtatcctgggtatcagcaacteccagggacagccccaaactcctcatttatgacaataataagcgaccctcagggattcctgaccgatt ctctgggtccaggtctggcacgtcagccaccctgggcatcaccggactccagactggggacgagggcgattattactgcggaacatggaata ccactgtgactcctggctatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [配列番号 73]	10
<u>tctagagtggtggtgtagcgccggcgccgctctggtggtggtggaatccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]	
gaagtgcagctggtgcagctctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtggaaggtctcctgcaaggcttctgggttacaccttta ccagctatggtatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggcttgagtggatgggatggatcagcgcttacaatggtaacaca aactatgcacagaagctccagggcagagtcacatgaccacagacacatccacgagcagacgcctacatggagctgaggagcctga gatctgacgacaccgccatgtattactgtgcgcgtctgtttacgacctggatacttggggtaaggtactctggtgacctctctca [配列番号 74]	20
ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]	
<u>アミノ酸配列</u>	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSNSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPD RFSGSRSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWNTTVTPGYVFGTGKVTVLG [配列番号 75]	30
<u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]	
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYN GNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAMYVCARSVYDLDTWGQG TLVTVSS [配列番号 76]	
TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]	

【0436】

表 20

ET200-022
DNA 配列
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)
cagtctgtcgtgacgcagccgccctcagtgtctgcggccccaggacagaaggtcaccatctctgtctggaagcagctccaacattgggaa taattatgtatcctggtaccagcagctcccaggaacagccccaaactctcatttatgacaataataagcgacctcagggattcctgaccgat tctctggctccaagtctggcacgtcagccaccctgggcatcaccggactccagactggggacgaggccgattattactgcggaacatgggat agcagcctggggggcccttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [配列番号 77]
<u>tctagaggtggtggtggtagcggcgcgcgcgcgctctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]
gagggtgcagctgggtgcagtcttggggaggctcggaacagcctggcaggtccttgagactctctgtgcagcctctggattcacctttg atgattatgccatgcactgggtccggcaagctccaggaaggcgctggagtgggtctcaggtattagtggaaatagcggtagcatag gctatgcggactctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaattccctgtatctgcaaatgaacagtctgagag ctgaggacaccgccatgtattactgtgcgcgtaccgtcaggttggttctgcttacgattcttggggtaagggtactctgggtgaccgtct cctca [配列番号 78]
ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]
アミノ酸配列
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)
QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPD RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSGLGAPYVFGTGTKVTVLG [配列番号 79]
<u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]
EVQLVQSWGGSEQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNS GSIGYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAMYYCARYRQVGSAYDSWG QGTLTVTVSS [配列番号 80]
TSGQAGQHHHHHHGHAYPYDVPDYAS [配列番号 308]

40

【表 2 1】

表 21

ET200-023	
<u>DNA 配列</u>	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
ctgcctgtgctgactcagccaccctcggtgtcagtggtcccccaggaaagacggccaggattacctgtgggggaaacaacattggaagtaaaa	
gtgtgcactggtatcagcagaagccaggccaggccctgtgctggtcgtctatgctgtagcgaccggccctcagggatccctgagcgattct	10
ctggtccaactctgggaacacggccaccctgacctcagcagggtcgaagccgggatgaggccgactattactgtcaggtgtgggatag	
tagtagttatcataattatgtcttcggaactgggaccaaggtcacccgtcctaggt [配列番号 81]	
<u>tctagagggtggtggtgtagcggcgccggcggtctgtggtggtggtgatccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]	
gagggtgcagctggtgcagctctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtggaaggtctcctgcaaggcttctggttacaccttta	
ccagctatggtatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggttgagtggatgggatgagtcagcgttacaatggtaacaca	
aactatgcacagaagctccagggcagagtcacctgaccacagacacatccacgagcacagcctacatggagctgagcagcctga	
gatctgaggacaccgcatgtattactgtgcgcgtactgggggttcgggtgtttctgatcggtgggtcaagggtactctggtgaccgtct	
cctca [配列番号 82]	20
ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC	
GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]	
<u>アミノ酸配列</u>	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
LPVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLLVYADSDRPSGIPER	
FSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSYHNYVFGTGTKVTVLG [配列番号	
83]	30
<u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]	
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYN	
GNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELSSLRSEDAMYYCARYWGFVSDRWG	
QGTLVTVSS [配列番号 84]	
TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]	

【表 2 2】

表 22

ET200-024	
DNA 配列	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
aattttatgtctgactcagccccactctgtgtcggagtcctccggggaagacggtaaccatctcctgcaccggcagcagtggtggcagcattgccagc aactatgtgcagtggtaccagcagcgccccgggcagtgccccaccactgtgatctatgaggataaccaagaccctctggggtecccgatcg gttctctggctccatcgacagctcctccaactctgcctccctcaccatctctggactgaagactgaggacgaggtgactactactgtcagcttta tgacagcagcaatctttgggtgttcggcgaggaggaccaagctgaccgtcctaggt [配列番号 85]	
<u>tctagagggtggtggttagcgccggcgccggcgctctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]	
cagatgcagctggtgcagctctggggctgaggtaagaagcctgggtcctcggtgaaggctcctgcaaggcttctggaggcaccttc agcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggtctgagtggtggagggatcatccctatctttggtacagca aactacgcacagaagtccagggcagagtcacgattaccgcggacgaatccacgagcacagcctacatggagctgagcagcctga gatctgaggacactgccgtgtattactgtgcgcgtacaactactactactacgattcttggggtaaggctactctggtgaccgtctct ca [配列番号 86]	
ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]	
アミノ酸配列	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTGSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDNQRPSPGVPD RFSGSIDSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSNLWVFGGGTKLTVLG [配列番号 87]	
<u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]	
QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIPIFG TANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYNYYYYDSWGQGL VTVSS [配列番号 88]	
TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]	

【0 4 3 9】

【表 2 3】

表 23

ET200-025	
<u>DNA 配列</u>	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
gacatccagatgaaccagctccatcctcctgtctgcattctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcaagtcagagcattagcagct atttaaattggtatcagcagaaaccagggaagccctaagctcctgatctatgctgcattcagtttgcaaagtgggtcccatcaagggtcagt ggcagtggtatctgggacagatttactctcaccatcagcagctctgcaacctgaagatttgcaacttactactgtcaacagagttacagtacccc attcactttcgccctgggaccaaagtggatatcaaact [配列番号 89]	10
<u>tctagagggtggtggtgtagcgccggcgccgctctggtggtggtggtatccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]	
gaggtgcagctggtgcagctctggggtgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgcaaggcttctggaggcaccttc agcagctatgctatcagctgggtgcgacagggccctggacaagggtgagtggtgggagggatcatccctatcttgggtacagca aactacgcacagaagttcagggcagagtcacgattaccgcggaagaatccacgagcacagcctacatggagctgagcagcctga gatctgaggacacggccatgtattactgtgcgcgtactggggttacgactctacgatgaatggggtcaagggtactctggtgaccgtc tctca [配列番号 90]	20
ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGACTACGCTTCT [配列番号 306]	
<u>アミノ酸配列</u>	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR FSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIKR [配列番号 91]	
<u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]	30
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGHPIFGT ANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDAMYYCARYWGYDSYDEWGQGT LVTVSS [配列番号 92]	
TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]	

【0 4 4 0】

10

20

30

40

50

【表 2 4】

表 24

ET200-026	
<u>DNA 配列</u>	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
aattttatgctgactcagcccaactctgtgtcggagtcctcgggggaagacggtaaccatctcctgcaccggcagcagtgccagcattgccagc aactatgtgcagtggtaccagcagcggccgggagtgccccaccactgtgatctatgaggataaccaagaccctctgggggtccctgatcg gttctctggctccatcgacagctcctccaactctgcctccctaccatctctggactgaagactgaggacgaggctgactactactgtcagctcta tgatagcagcaattgggtgttcggcgaggaggaccaagctgaccgtcctaggt [配列番号 93]	10
<u>tctagaggtggtggtgtagcggcgcgcgcgctctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]	
gagggtccagctggtgcagtcctggggctgagggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggctcctgcaaggcttctggaggcaccttc agcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggtgagtgatgggagggatcatccctatcttggtagca aactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgaggacgaatccacgagcacagcctacatggagctgagcagcctga gatctgaggacacggcgtgtattactgtgcgcgaacaaccattactacaacgattactgggtcaagggtactctggtgaccgtctc ctca [配列番号 94]	20
ACTAGTGGCCAGGCCGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]	
<u>アミノ酸配列</u>	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTGSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDNQRPSPGVPD RFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSNWVFGGGTKLTVLG [配列番号 95]	
<u>SRGGGGSGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]	
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIPIFGT ANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNNHYYNDYWQGTL VTVSS [配列番号 96]	30
TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]	

【 0 4 4 1】

10

20

30

40

50

表 25

30

40

【表 2 6】

表 26

ET200-028	
DNA 配列	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
cagtctgtgtgactcagccacccgcagcgtctgggacccccggacagagagtcaccatctcttgttctggggcgctccaacatcgggagt ggtgctctaaattggtaccagcaactcccaggaacggccccaaactcctcatctatagttacaatcagcggccctcaggggtctctgaccgat tctctggctccaggtctgccacctcagcctccctggccatcagtgggctccagctgaggatgaggctgattactgtgcaacctgggatgat agtgtgaatggtgggtgttcggcggagggaccaagctgaccgtcctaggt [配列番号 101]	
<u>tctagaggtggtggtgtagcggcgcgcgcgctctggtggtggtggatccctcagatggcc</u> [配列番号 305]	
caggtcagctggtacagctctggagctgaggtgaagaagcctggggattcagtgaaaggtctcctgcaagccttctggttacaattttct caactatggtatcaactgggtgcgacagggccctggacaagggttgagtggatgggatggattagcacttacaccggtaacacaa actatgcacagaagctgcagggcagagtcaccttcaccacagacacatccacgagcacagcctacatggagatgaggagcctgag atctgacgacacggcgtgtattactgtgcgcgcgacctgtactactacgaaggtgttgattactgggggtcaaggtactctggtgaccg tctctca [配列番号 102]	
ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]	
アミノ酸配列	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
QSVLTQPPAASGTPGQRVTISCSGGVSNIGSGALNWWYQQLPGTAPKLLIYSYNQRPSGVS DRFSGRSATSASLAISGLQSEADYYCATWDDSVNGWVFGGGTKLTVLG [配列番号 103]	
<u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]	
QVQLVQSGAEVKKPGDSVKVSCKPSGYNFLNYGINWVRQAPGQGLEWMGWISTYTGN TNYAQLQGRVFTTDTSTSTAYMEMRSLRSDDTAVYYCARDLYYYEGVDYWGQGL VTVSS [配列番号 104]	
TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]	

【 0 4 4 3】

40

50

【表 2 7】

表 27

ET200-029	
DNA 配列	
<p>(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)</p> <p>caggctgtgctgactcagccaccctcagtgctcagtggtggccccaggaaagacggccagggttacctgtgggggaacaacattggaagtgaag gtgtgctactggtaccagcagaagccaggccaggccctgtgtgtgctatctattatgataccgaccggccctcagggatccctgagcgattct ctggctcccactctgggaccacggccaccctgacctcagcagggtcgaagccggggatgaggccgactattactgtcaggtgtgggatag tagtagggatcatgtggtattcgggcggagggaagctgacctgcttaggt [配列番号 105]</p> <p><u>tctagagtggtggtgtagcggcgccggcgctctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]</p> <p>cagggtgcagctggtgcagctctgggggaggcgtggtccagccctgggagggtccctgagactctcctgtgcggcctctggattcaccttca gtagctatgctatgcactgggtcgcaggctccaggcaagggaactggagtgggtggcagttatatcataatgatggaagcaataaat actacgcagactccgtgaagggcctattaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagag ctgaggacacggcgtgtattactgtgcgcgtcttacttacttctggtttctacgattactggggtaagggtactctggtgaccgtctc ctca [配列番号 106]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]</p>	<p>10</p> <p>20</p>
アミノ酸配列	
<p>(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)</p> <p>QAVLTQPPSVSVAPGKTARVTCGNNIGSESVHWYQQKPGQAPVLVIYYDTRPSGIPER FSGSHSGTTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSRDHVVFGGGTKLTVLG [配列番号 107]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]</p> <p>QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDG SNKYADSVKGLFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSYFTSGFYDYWGQ GTLVTVSS [配列番号 108]</p> <p>TSGQAGQH HHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]</p>	<p>30</p> <p>40</p> <p>50</p>

【 0 4 4 4 】

【表 28】

表 28

ET200-030	
<u>DNA 配列</u>	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
cagtctgtcgtgacgcagccgccctcagtgtctggggccccagggcagagggtcaccatctctgcactgggagcagttccaacatcgggg caggttatgatgtaaattggtatcagcagttccaggaacagcccccactcctcatctatggtaacagcaatcggccctcaggggtccctga ccgattctctggctccaagtctggcacctcagectccctggccatcactgggctccaggctgaggatgaggctgattactgccagtcctatg acagcagcctgagtggctcttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [配列番号 109]	10
<u>tctagagggtggtggtggtagcggcgcgcgcgctctggtggtggtgagtcctcgagatggcc</u> [配列番号 305]	
cagatgcagctggtgcagtctggggtgagggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggctcctgcaaggcttcggatacacctc actgaattatccatgcactgggtgcgacaggctcctggaaaagggttgagtggatgggaggttttgatcctgaagatggtgaaaca atctacgcacagaagttccagggcagagtcaccatgaccgaggacacatctacagacacagcctacatggagctgagcagcctga gatctgaggacactgccgtgtattactgtgcgcgatgtcttctatgtactacgattgggggtcaaggctactctggtgaccgtctctca [配列番号 110]	20
ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGACTACGCTTCT [配列番号 306]	
<u>アミノ酸配列</u>	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
QSVVTQPPSVSGAPGQRVITISCTGSSSNIGAGYDVNWYQQFPGTAPKLLIYGNSNRPSGV PDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGSYVFGTGTKVTVLG [配列番号 111]	30
<u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]	
QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPE DGETIYAQKFQGRVTMTEDTSTDYAMELSSLRSEDYAVYYCARMSSMYDWDGQG TLVTVSS [配列番号 112]	
TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]	

【0445】

40

50

【表 2 9】

表 29

ET200-031	
DNA 配列	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
tcctatgtgctgactcagccaccctcagtgtcagtggccccaggaaagacggccaggattacctgtgggggaaacaacattggaagtaaaag	10
tgtgcactgggtaccagcagaagccaggccagggccctgtgctggctcatctattatgatagcgaccggccctcagggatccctgagcgattctc	
tggctccaactctgggaacacggccaccctgaccatcagcagggtcgaagccggggatgaggccgactattactgtcaggtgtgggatagt	
agtagtgattatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [配列番号 113]	
<u>tctagaggtggtggtgtagcggcgccggcgctctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]	
gagggtgcagctggtggagactgggggaggcttggtcaagcctggagggtccctgagactctctgtgcagcctctggattcacctgca	
gtgactactacatgagctggatccgccaggctccagggaaggcgctggagtggatttcatacattagtggtagtggtaatagcatata	
ctacgcagactctgtgaagggccgattcacatctccagggaacgccaagaactcactggatctgcaaatgaccagcctgagag	
ccgaggacacggccgtatattactgtgcgcgtctactaaattcgattactgggggtcaaggtactctggtgaccgtctctca [配列	20
番号 114]	
ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC	
GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]	
アミノ酸配列	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYYDSDRPSGIPERF	
SGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDYVFGTGTKVTVLG [配列番号 115]	
<u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]	30
EVQLVETGGGLVKPGSLRLSCAASGFTVSDYYMSWIRQAPGKGLEWISYISGSGNS	
IYYADSVKGRFTISRDNKNSLDLQMTSLRAEDTAVYYCARSTKFDYWGQGLTVTV	
SS [配列番号 116]	
TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]	

【0 4 4 6】

【表 3 0】

表 30

ET200-032	
<u>DNA 配列</u>	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
ctgcctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctccaacgtcgggaagt tacactgtaaactggtagcggcaactcccaggaacggcccccaactctctataataataatcagcggccctcaggggtccctgaccga ttctctgactccaagtctggcacctcggcctccctgaccattagtggtgctcagcctgaggatgaggctgattattattgtgcagcatgggatga caggctgggtggttatgtcttcggaaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [配列番号 117]	10
<u>tctagaggtggtggtgtagcggcggcgccgctctggtggtggtggtatccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]	
gagggtgcagctgggtgcagtctggagcagagggtgaaaaagccgggggagtcctctgaagatctctgtaagggttctggatacagcttt accaactactggatcggctgggtgcgcagatgccgggaaaggcctggagtggatggggatcatctatcctgggtgactctgatacc agatacagcccgtcctccaaggccaggtcaccatctcagccgacaagtccatcagcacccgctacctacagtggagcagcctgaag gcctcggacaccgccatgtattactgtgcgcgtctactggttctctcatatgtctgatgaatggggtcaagggtactctggtgaccgtct cctca [配列番号 118]	20
ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]	
<u>アミノ酸配列</u>	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
LPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNVGSYTVNWYRQLPGTAPTLIIYNNNQRPSGVDP RFSDSKSGTSASLTISGLQPEDEADYYCAAWDDRLGGYVFGTGTKVTVLG [配列番号 119]	30
<u>SRGGGGSGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]	
EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGD SDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSTGSSHMSDEWGQG TLVTVSS [配列番号 120]	
TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]	

【 0 4 4 7】

10

20

30

40

50

【表 3 1】

表 31

ET200-033	
<u>DNA 配列</u>	
<p>(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)</p> <p>aattttatgctgactcagccccactctgtgtcggagctccggggaagacggtaaccatctcctgcaccggcagcagtggcagcattgccagc aactatgtgcagtggtaccagcagcggcgaggcagtgccccaccactgtgatctatgaggataaccaagaccctctggggccctgatcg gttctctggtccatcgacagctcctccaactctgcctccctcaccatctctggactgaagactgaggacgaggtgactactactgtcagtctta tgatagcagcaatcattgggtgttcggcgaggggaccaagctgaccgtcctaggt [配列番号 121]</p> <p><u>tctagaggtggtggtgtagcgcgcgcgcgctctggtggtggtgagtcctcgagatggcc</u> [配列番号 305]</p> <p>caagtgcagctacagcagtggggcgcaggactgtgaagccttcggagaccctgtccctcacctgcgctgtctatggtgggtccttca gtggttactactggagctggatccgccagccccaggggaaggggctggagtggttggggagatcactcatagtgggaaggtccaac tacaaccgtccctcaagagtcgagtcacatcatcagtagacacgtccaagaaccagttctccctgaagctgagctctgtgaccgccg cggacacggccgtgtattactgtgcgcgtcttctatcatgtctgattactgggtcaaggctactctggtgaccgtctcctca [配列 番号 122]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]</p>	10
<u>アミノ酸配列</u>	
<p>(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)</p> <p>NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTGSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDNQRPSGVDPD RFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSNHWWVFGGGTKLTVLG [配列番号 123]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]</p> <p>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEITHSG RSNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARSSIMSDYWQGTLVT VSS [配列番号 124]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]</p>	30

【表 3 2】

表 32

ET200-034	
<u>DNA 配列</u>	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
cagtctgtgttgacgcagccgccctcagtgtctggggccccagggcagagggtcaccatctctgcactgggagcacctccaacatcgggg caggttatgatgtacactggtaccagcagctccaggaaacagcccccactctcatcaacaataacagggaatcggccctcaggggtccctg accgattctctggctccaagtctggcacgtcagccaccctgggcacaccggactccagactggggacgaggccgattattactgcggaaca tgggatggcagcctgactggtgcagtgttcggcggagggaaccaagctgaccgtcttaggt [配列番号 125]	10
<u>tctagaggtggtggtgtagcggcgccggcggtctggtggtggtgatccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]	
gaggtcagctggtgcagtctggggtgagggaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcatgcaaggcttctggaggcaccttc agcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggtgagtggtgggagggatcatccctatctttggtacagca aactacgcacagaagtccagggcagagtcacgattaccgcgacgaatccacgagcacagcctacatggagctgagcagcctga gatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgcgggttctgctctggaccattacgatcggtgggtcaaggctactctggtgaccgtct cctca [配列番号 126]	20
ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]	
<u>アミノ酸配列</u>	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
QSVLTQPPSVSGAPGQRTISCTGSTNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLINNNRNRPSGV PDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDGSLTGAVFGGGTKLTVLG [配列番号 127]	30
<u>SRGGGSGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]	
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGDTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIPIFGT ANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCARGSALDHYDRWGQGT LVTQSS [配列番号 128]	
TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]	

【 0 4 4 9 】

10

20

30

40

50

【表 3 3】

表 33

ET200-035	
<u>DNA 配列</u>	
<p>(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)</p> <p>aattttatgctgactcagcccaactctgtgtcggagctcctcgagggaagacggtaaccatctcctgcacccgcagcagtggtcagcattgccagc aactatgtgcagtggtaccagcagcgcgcgggcagtgccccaccactgtgatctatgaggataaccaagaccctctggggtcctgatcg gttctctggctccatcgacagctcctccaactctgcctccctcaccatctctggactgaagactgaggacgaggctgactactactgtcagtctta tgatagcaccaattgggtgttcggcggagggaagctgacgtcctaggt [配列番号 129]</p> <p><u>tctagagggtggtggtgtagcgccggcgccggcgtctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]</p> <p>cagggtgcagctggtgcagctctgggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgcaaggtcttggaggcaccttc agcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggtgagtggtggaggatcatccctatcttgggtacagca aactacgcacagaagtccagggcagagtcacgattaccgaggacgaatccagagcacagcctacatggagctgagcagcctga gatctgaggacactgccgtgtattactgtgcgcgtacaactactacttcaacgattactggggtcaaggtactctggtgaccgtctct ca [配列番号 130]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTIONGCTTCT [配列番号 306]</p>	10
<u>アミノ酸配列</u>	
<p>(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)</p> <p>NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDNQRPSGVPD RFSGSIDSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSTNWWVFGGGTKLTVLG [配列番号 131]</p> <p><u>SRGGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]</p> <p>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGDTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIPIFG TANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCARYNYYFNDYWGQGT LTVTVSS [配列番号 132]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]</p>	30

【0 4 5 0】

10

20

30

40

50

表 34

30

40

【表 3 5】

表 35

ET200-038	
<u>DNA 配列</u>	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
cagtcgtgtgtgacgcagccgccctcagtcgtctggggcccccagggcagagggtcaccatctcctgcactgggagcagctccaacatcgggg	
cagggtttgatgtacactgggtaccagctactccaggaacagccccaaactcctcatctatgctaacagcaatcggccctcaggggtccctga	
ccgattctctgggtccaagtctggcacctcagcctccctggccatcactgggctcctggctgaggatgaggctgattattactgccagtcctatg	10
acagcagcctgagtggtgtggtattcggcgaggaggaccaagctgaccgtcctaggt [配列番号 137]	
<u>tctagagtggtggtggttagcgcgcgcgcggtctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]	
cagggtgcagctggtgcaatctggggctgagggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggctcctgcaaggcttctggaggcaccttc	
agcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggtgagtggtggaggatcatccctatctttggtacagca	
aactacgcacagaagtccagggcagagtcacgattaccgcggaacatccacgagcacagcctacatggagctgagcagcctga	
gatctgaggacactgccgtgtattactgtgcgcggtgtcttcttgcaccgtcatgataactggggtcaaggctctggtgaccgtct	
cctca [配列番号 138]	20
ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC	
GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]	
<u>アミノ酸配列</u>	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGFDVHWYQLLPGTAPKLLIYANSNRPSGVP	
DRFSGSKSGTSASLAITGLLAEDEADYYCQSYDSSLGCVVFGGGTKLTVLG [配列番号	
139]	30
<u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]	
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIPIFG	
TANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGASFRHDNWGQGT	
LVTVSS [配列番号 140]	
TSGQAGQH HHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]	

【0 4 5 2】

10

20

30

40

50

【表 3 6】

表 36

ET200-039	
<u>DNA 配列</u>	
<p>(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)</p> <p>aattttatgctgactcagccccactctgtgtcggagtcctccggggaagacggtaacctctcctgcacccgcagcagtgccagcattgccagc aactatgtgcagtgggtaccagcagcgcggggcagttcccccaccactgtgatctatgaggataaccaaagaccctctggggtccctgatcg gttctctggctccatcgacagctcctccaactctgcctccctaccatctctggactgaagactgaggacgaggctgactactactgtcagtctta tगतagcagcaattgggtgttcggcggagggaaccaagctgaccgtctaggt [配列番号 141]</p> <p><u>tctagagggtggtggttagcggcgccggcgccctctggtggtggtgatccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]</p> <p>gagggtccagctggtgcagtctggggctgagggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggctcctgcaaggcttctggaggcaccttc agcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggctgagtggtgggaggatcatccctatctttggtacagca aactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgcggacgaatccacgagcacagcctacatggagctgagcagcctga gatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgcgtctaaactactactacaacgattactggggtcaaggctactctggtgaccgtctcc tca [配列番号 142]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTIONCGCTTCT [配列番号 306]</p>	10
<u>アミノ酸配列</u>	
<p>(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)</p> <p>NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSSPTTVIYEDNQRPSGVPD RFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSNWVFGGGTKLTVLG [配列番号 143]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]</p> <p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIPIFGT ANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSNYYYNDYWGGQGLV TVSS [配列番号 144]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]</p>	30

【0 4 5 3】

10

20

30

40

50

【表 3 7】

表 37

ET200-040	
<u>DNA 配列</u>	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ) cagtctgtgttgacgcagccgccctcagtgctgtggggcccccagggcagagggtcaccatctctgcactgggagcagctccaacatcgggg caggttatgatgtactggtaccagcagctccaggaaacagccccaaaactcctcatctatggtaacagcaatcggccctcaggggtccctg accgattctctggtccaagtctggcacctcagcctccctggccatcactgggtccaggctgaggatgaggctgattattactgccagtcctat gacagcagcctgagtggttatgtcttcggaactgggaccaagggtcaccgtcctaggt [配列番号 145]	10
<u>tctagaggtggtggtgtagcggcgccggcggtctggtggtggtggtggtcctcgagatggcc</u> [配列番号 305] cagggtgcagctggtgcagctctggggctgagggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggctcctgcaaggtttccggatacacctc actgaattatccatgcactgggtgcgacaggctcctggaaaagggttgagtggatgggaggttttgatcctgaagatggtgaaaca atctacgcacagaagttccagggcagagtcacatgacaggacacatctacagacacagcctacatggagctgagcagcctga gatctgaggacactgccgtgtattactgtgcgcgtactctggtgtttactacgattgggggtcaagggtactctggtgaccgtctctca [配列番号 146] ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]	20
<u>アミノ酸配列</u>	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ) QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVP DRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLGYSVFGTGTKVTVLG [配列番号 147] <u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPE DGETIYAQKFQGRVTMTEDTSTDYAYMELSSLRSEDYAVYYCARYSGVYYDWGQG TLVTVSS [配列番号 148] TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]	30

【0 4 5 4】

40

50

【表 3 8】

表 38

ET200-041	
<u>DNA 配列</u>	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
aattttatgctgactcagcccccactctgtgtcgggggtctccggggaagacggtaaccatctctgcaccggcagcagtgccgagcattgccgac aactttgtgcagtggtaccagcagcgccggcggtgtccccaccactgtgatctttaatgatgacgaaagaccctctggcgctccctgatcgggt tctctggctccatgcacacctctccaattctgcctccctcaccatctctggactgaagactgaggacgaggtgactactactgtcagtcattatg ataataataatcgaggggtgttcggcgagggaaccaagctgaccgtcctaggt [配列番号 149]	10
<u>tctagagggtggtggtgtagcgccggcgccggctctggtggtggtggtacccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]	
caggctcagctggtgcagctcggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggctcctgcaaggcttctggaggcaccttca gcagctatgctatcagctgggtgcgacagggccctggacaagggcttgatggatgggatggatgaaccctaacagtggtaacaca ggctatgcacagaagttccagggcagagtcacatgaccaggaacacctccataagcacagcctacatggagctgagcaacctga gatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgcgtactactcttacggttacgattgggtcaaggctactctggtgaccgtctctca [配列番号 150]	20
ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]	
<u>アミノ酸配列</u>	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
NFMLTQPHSVSGSPGKTVTISCTGSSGSIADNFVQWYQQRPGGVPTTVIFNDDERPSGVPD RFSGSIDTSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDNNNRGVFGGGTKLTVLG [配列番号 151]	30
<u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]	
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGWMNPNS GNTGYAQKFQGRVTMTRNTSISTAYMELSNLRSEDTAVYYCARYYSYGYDWGQGT LVTVSS [配列番号 152]	
TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]	

【0 4 5 5】

【表 3 9】

表 39

ET200-042	
<u>DNA 配列</u>	
<p>(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)</p> <p>cagctgtcgtgacgcagccgcccctcagtgctctggggccccagggcagagcggcaccatctctgcactgggggcagctccaacatcgga cagggtattttgtaaattggtaccagcaggttcaggaaaagccccaaactcctcatcctgggtaacaataatcgccctcgggggtccctga ccgactctccggctccacgtccggcacctcagcctccctggccatcactggggtccaggtgaggatagggtacttattactgccagtcctat gacagcagcctgagtggttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [配列番号 153]</p> <p><u>tctagaggtggtggtgtagcggcgccggcggtctggtggtggtgatccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]</p> <p>cagggtacagctgcagcagtcagggtccaggactgggtgaagccctgcagaccctctcactcacctgtggcatctccggggacagtgct ctaccaacagtggtgcttggcactgggatcaggcagtcctccatcgagaggccttgagtggtgggaaggacatactacaggccaagt gggtctaatgactatggagtatctgtgaaaagtcgaatcaccatcatccagacacatccaagaaccagttctccctgcagctgaactct gtgactcccgaggacacggctgtgtattactgtgcgcgtcttcttcttgggtaccagatcttcgattactggggtcaagggtactctggtga ccgtctctca [配列番号 154]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]</p>	10
<u>アミノ酸配列</u>	
<p>(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)</p> <p>QSVVTQPPSVS GAPGQTVTISCTGGSSNIGTGYFVNWYQQVPGKAPKLLILGNNNRPSGV PDRLSGSTSGTSASLAITGLQAEDEGTYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLG [配列番号 155]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]</p> <p>QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCGISGDSVSTNSVAWHWIRQSPSRGLEWLGRTYYR SKWSNDYGVSVKSRITHPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARSSSWYQIFDYWGQ GTLVTVSS [配列番号 156]</p> <p>TSGQAGQH HHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]</p>	30

【 0 4 5 6】

10

20

30

40

50

【表 4 0】

表 40

ET200-043	
<u>DNA 配列</u>	
<p>(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)</p> <p>aattttatgctgactcagccccactctgtgtcggagtcctccgggaagacggtaaccatctcctgcaccggcagcagcagcatagccaac aactatgttcagtggtaccagcagcgcgccggcagtgccccaccaatgtgatctacgaagatgtccaaagaccctctggggtcctgatcg gttctctgggtccatcgacagctcctccaactctgcctccctcaccatctctggactgaagactgaggacgaggctgtctactattgcagtcttat catagcgacaatcgttgggtgttcggcgccgggaccaagctgaccgtcctaggt [配列番号 157]</p> <p><u>tctagagggtggtggtgtagcggcgccggcgccgctctggtggtggtggatccctcgagatggcc [配列番号 305]</u></p> <p>cagggtgcagctggtggagctctgggggaggcttggtacagcctggggggtcctgagactctcctgtgcagcctctggattcacctttag cagctatgccatgagctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcagctattagtggttagtggtgtagcacata ctacgcagactccgtgaaggcgccgttcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagc cgaggacacggccgtatattactgtgcgcgtctggtgcttactgggactactctgtttacgatgaatggggtcaagggtactctggtga ccgtctctca [配列番号 158]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTIONACGCTTCT [配列番号 306]</p>	10
<u>アミノ酸配列</u>	
<p>(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)</p> <p>NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTGSSDSIANNYVQWYQQRPGSAPTNVIYEDVQRPSGVP DRFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEAVYYCQSYHSDNRWVFGGGTKLTVLG [配列番号 159]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA [配列番号 307]</u></p> <p>QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGG STYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGAYWDYSVYDEW GQGTLLTVSS [配列番号 160]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]</p>	30

【 0 4 5 7】

【表 4 1】

表 41

ET200-044	
<u>DNA 配列</u>	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ) cagtctgtgtgactcagccaccctcagtgtccgtgtccccaggacagacagccaccatcgccctgttctggacataaattgggggataaatg cttctggtatcagcagaagtcgggccagtcctctgtgtgatcatctatcaggataataagcgccctcagggattctctgagcgattctctggc tccaactctgggaacacagccactctgaccatcagcgggaccaggtctggatgaggctgactattattgtcaggcgtgggacagtagtact tatgtggcattcggcggaggaggaccaagctgaccgtcttaggt [配列番号 161]	10
<u>tctagaggtggtggtgtagcggcgccggcgccgtctggtggtggtgatccctcgagatggcc</u> [配列番号 305] caggtgcagctgcaggagtcgggccaggactggtgaagccttcggagaccctgtccctcacctgcgttctctggtggctccatca gcagtagtaactggtggagctgggtccgcagccccagggaagggctggagtggattgggaaatctatcatagtgaggagcccc aactacaacccatccctcaagagtcgagtcacatcatcagtagacaagccaagaaccagttctcctgaagctgagctctgtgaccg ccgcgacacggccgtgtattactgtgcgcgatgactactcatacttcggttacgatgcttggggtaagggtactctggtgaccgtct cctca [配列番号 162] ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTIONACGCTTCT [配列番号 306]	20
<u>アミノ酸配列</u>	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ) QSVLTQPPSVSVSPGQTATIACSGHKLGDKYASWYQQKSGQSPVLIYQDNKRPSGIPERF SGSNSGNTATLTISGTQALDEADYYCQAWDSSTYVAFGGGTKLTVLG [配列番号 163] <u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307] QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVVSGGSSISSNWWWSVVRQPPGKGLEWIGEIYHSGS PNYNPSLKSRTVISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMTHHTFGYDAWGQGT LVTVSS [配列番号 164] TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]	30

【 0 4 5 8 】

【表 4 2】

表 42

ET200-045	
<u>DNA 配列</u>	
<p>(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)</p> <p>cagcctgtgctgactcagccaccctcagtgctcagtggtggccaggaagacggccacgattactgtgggggaaacaacattggaagtgaag gtgtgcaactggtaccaccagaagccaggccaggccctgtgttggtcatctatgatgatgccggccggccctcagggatccctgagcgattc actggctccaactctggaacacggccaccctgaccatcagcagggtcgaagccgggatgaggccgactattactgtcaggtgtgggaca gaaatagtgtcagttgtcttcggacctgggaccaaggtcacccgtcctaggt [配列番号 165]</p> <p><u>tctagaggtggtggtgtagcggcgccggcggtctgtgtggtggtggtatccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]</p> <p>gaggtccagctggtgcaagtctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaagtctcctgaaggcttctggttacaccttta ccagctatggtatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggcttgagtggtggtggtggtcagcgttacaatggtaacaca aactatgcacagaagctccagggcagagtcaccatgaccacagacacatccagcagcagcctacatggagctgaggagcctga gatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgcggtgttcatctggattggtgggtgcaaggctactctggtgacctctcctca [配 列番号 166]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATAACCCGTACGAC GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]</p>	10
<u>アミノ酸配列</u>	
<p>(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)</p> <p>QPVLTPPPSVSVAPGKTATITCGGNNIGSESVHWYHQKPGQAPVLVIYDDAGRPSGIPERF TGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDRNSAQFVFGPGTKVTVLG [配列番号 167]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]</p> <p>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYN GNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGVHLDWWGQGT LVTVSS [配列番号 168]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]</p>	30

【0 4 5 9】

表 43

30

40

【表 4 4】

表 44

ET200-078	
DNA 配列	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> <u>重鎖可変領域</u> His タグ+HA タグ)	
cagtcctgtgtgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctccaacatcggaagt aatactgtaaactggtagcagcagctcccaggaacggccccaaactcctcatctatagtaataatcagcggccctcaggggtccctgaccga ttctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccagtcaggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatga cagcctgaatggtattgggtgttcggcgagggaaccaagctgaccgtcctaggt [配列番号 173]	10
<u>tctagaggtggtggtgtagcggcgccggcggctctggtggtggtgatccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]	
caggtgcagctacagcagtggggcgcaggactgttgaagccttcggagaccctgtccctcacctgcgtgtctatgggtgggtccttca gtggttactactggagctggatccgcagccccaggggaaggggctggagtggttggggaatcaatcatagtgaagcaccaac tacaaccgtccctcaagagtcgagtcaccatatacagtagacagtcgaagaaccagttctccctgaagctgagctctgtgaccgccg cggacacggcctgtgtattactgtgcgcggaaggggcatttgatgctttgatatctggggccaagggaacaatggtcaccgtctcttca [配列番号 174]	20
ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]	
アミノ酸配列	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> <u>重鎖可変領域</u> His タグ+HA タグ)	
QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPD RFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYWVFGGGTKLTVLG [配列番号 175]	
<u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]	30
QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNY NPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGAFDAFDIWGQGTMTVS [配 列番号 176]	
TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]	

【 0 4 6 1】

【表 4 5】

表 45

ET200-079	
<u>DNA 配列</u>	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
tcctatgagctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctcttgtctggaagcagctccaacatcggaagt aattatgtatactggtagcagctcccaggaacggcccccaactctcatctataggaataatcagcggccctcaggggtccctgaccgat tctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccggtccgaggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatga cagcctgagtggttatctcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [配列番号 177]	10
<u>tctagaggtggtggtgtagcggcgccggcggtctggtggtggtgatccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]	
gaggtgcagctgggtggagtctgggggaggcttggtacagcctggcaggctccctgagactctcctgtgcagcctctggattcaccttga tgattatgccatgcactgggtccggcaagctccaggaagggcctggagtgggtctcaggtattagttggaatagtggttagcatagg ctatgcggactctgtgaaggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactccctgtatctgcaaatgaacagctctgagagct gaggacacggcctgtattactgtgcaaatggcgactccaactactactacggtatggacgtctggggccaagggaccacggtcacc gtctctca [配列番号 178]	20
ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]	
<u>アミノ酸配列</u>	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
SYELTQPPSASGTPGQRTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLFYRNNQRPSGVPD RFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGYLFGTGTKVTVLG [配列番号 179]	30
<u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]	
EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNS GSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCANGDSNYYYGMDVW GQGTTVTVSS [配列番号 180]	
TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]	

【0 4 6 2】

10

20

30

40

50

表 46

ET200-081
<u>DNA 配列</u>
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)
cagtcctgccctgactcagcctgcctccgtgtccgggtctcctggacagtcgatcaccatctcctgcaactggaaccagcagtgacattggtggtt ataactatgtctcctggtaccaacaacaccaggcaagcccccaactcatgatttatgatgtcagtaatcgccctcagggggttctaactcgct tctctggctccaagtcaggcaacacggcctcctgaccatctctgggctccaggctgaggacgaggctgattattactgcattcatatacacgc acctggaaccctatgtcttcgggagtgaggaccaaggtcaccgtcctaggt [配列番号 181]
<u>tctagaggtggtggtgtagcggcgcgcgcggtctgtgtggtggtggaatccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]
gagggtgcagctgggtgcagtcctgggggaggcgtggtacagcctggggggctcctgagactctcctgtgcagcctctggattcacctttg atgattatgccatgcactgggtccgtcaagctccagggaagggctctggagtgggtctctcttattagtggggatggtggttagcacatac tatgcagactctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaacagcaaaaactccctgtatctgcaaatgaacagtcctgagaact gaggacaccgccttgtattactgtgaaaagatcgggcagcagctggctactactactacgggtatggacgtctggggccaagggacc acgggtcacctctcctca [配列番号 182]
ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]
<u>アミノ酸配列</u>
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)
QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSGVS NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCISYTRTWNPPYVFGSGTKVTVLG [配列番号 183]
<u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]
EVQLVQSGGGVVPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSLISGDG GSTYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRTEDTALYYCAKDRAAAGYYYYGM DVWGQGTTVTVSS [配列番号 184]
TSGQAGQHIIHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]

40

【表 4 7】

表 47

ET200-097	
DNA 配列	
(軽鎖可変領域 scFv リンカー重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
ctgcctgtgctgactcagccaccctcagtgctccgtgtccccaggacagacagccatcatcacctgctctggagataaattgggggaaaaatat	
gtttcctggtatcagcagaagccaggccagtcacctgtactggtcatcgatcaagataccaggaggccctcagggatccctgagcgattctct	
ggctccaactctgggaccacagccactctgaccatcagcgggaccaggetatggatgaggctgactattactgtcaggcgtgggacaggg	
gtgtggtattcggcggaggggaccaagctgaccgtcctaggt [配列番号 185]	
tctagaggtggtggtgtagcggcgccggcgctctggtggtggtggatccctcgagatggcc [配列番号 305]	
gagggtgcagctggtggagtctgggggagacttggtagcagcctggcaggctccctgagactctctgtgcagcctctggattcacctttaa	
tgattatgccatgcactgggtccggcaagctccagggaagggcctggagtgggtctcaggtattagtggagtggtaataacatagg	
ctatgcggactctgtgaaggccgattcaccatctccagagacaacccaagaactccctgtatctgcaaatgaacagctctgagagct	
gaggacacggccttgtattactgtgcaaaagatagtatacggtatggcatcacctggggagggtttgactactggggccagggaacc	
ctggtcaccgtctcctca [配列番号 186]	
ACTAGTGGCCAGGCCGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC	
GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]	
アミノ酸配列	
(軽鎖可変領域 scFv リンカー重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
LPVLTQPPSVSVSPGQTAITCSGDKLGEKYVSWYQQKPGQSPVLVIDQDTRRPSGIPERFS	
GSNSGTTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDRGVVFGGGTKLTVLG [配列番号 187]	
SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA [配列番号 307]	
EVQLVESGGDLVQPGRSLRLSCAASGFTFNDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWSG	
NNIGYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDSIRYGITWGGFDY	
WGQGTLLTVSS [配列番号 188]	
TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]	

【 0 4 6 4 】

【表 4 8】

表 48

ET200-098	
<u>DNA 配列</u>	
<p>(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u>重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)</p> <p>cagcctgtgctgactcagccaccctcggtgtccaagggttgagacagaccgccacactcacctgcactgggaacagcaacaatgttgca acctaggagtagcttggtgcagcagcaccagggccaccctccaaactcctatcctacaggaataacaaccggccctcagggatcaga gagattatctgcatccaggtcaggaacacagcctccctgaccattactggactccagcctgaggacgaggctgactattactgctcagcatg ggacagtagcctcagtgttggtgttcggcggagggaaccaagctgaccgtcctaggt [配列番号 189]</p> <p><u>tctagaggtggtggtgtagcggcgccggcggtctggtggtggtgatccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]</p> <p>gaggtgcagctggtggagtctgggggagtcgtggttacagcctgggggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcacctttg atgattatgccatgcactgggtccgtcaagctccgggaagggctggagtgggtctcttatttaattgggatggtagcacctac tatgcagactctgtgaagggctgattcaccatctccagagacaacagcaaaaactccctgtatctgcaaatgaacagtctgagagctg aggacaccgcctgtattactgtgcaaaagggatgggcctgagggcggttgactactggggccagggaaacctgggtaccgtctcctc a [配列番号 190]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]</p>	10
<u>アミノ酸配列</u>	
<p>(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u>重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)</p> <p>QPVLTPPPSVSKGLRQTATLTCTGNSNNVGNLGVAWLQQHQGHPPKLLSYRNNNRPSGI SERLSASRSGNTASLTITGLQPEDEADYYCSAWDSSLSAWVFGGGTKLTVLG [配列番号 191]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]</p> <p>EVQLVESGGVVVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSLINWD GGSTYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKGMGLRAFDYWG QGTLVTVSS [配列番号 192]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]</p>	30

【 0 4 6 5 】

【表 4 9】

表 49

ET200-099	
DNA 配列	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
cagtctgtgtgactcagccacccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctccaacatcggaggt aatactgtaaactgggtaccagcagctcccaggaacggcccccaactcctcatctatagtaatgatcagcggccctcaggggtccctgaccga ttctctggctccaagtcgggcacctcagcctccctggccatcagtggtgctccagctcaggatgaggtgattattactgtgcttcattgggatga cagcctgaatggccgttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [配列番号 193]	10
<u>tctagagtggtggtgtagcggcgccggcgctctggtggtggtgatccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]	
cagggtccagctgggtacagctcggggctgaggtgaggaagcctggggcctcagtgaaagggttctgcaagacttctggatacaccttca gttggatgctatacattgggtgcgccaggccccggacaaaggcttgagtggatgggatggatcaacgtggcaatggaaacaca aaatattcacagaaatttcagggcagagtcagctctaccaggacacatccgcgagcacagcctacatggagctgagcagcctgag atctgatgacacggctgtgtattactgtgcgagacccgataattatggttcgggtggggatgttttgatatctggggccaagggacaa tggtcaccgtctcttca [配列番号 194]	20
ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]	
アミノ酸配列	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
QSVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNDQRPSGVPD RFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCASWDDSLNGRYVFGTGTKVTVLG [配列番号 195]	30
<u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]	
QVQLVQSGAEVRKPGASVKVSCKTSGYTFSWYAIHWVRQAPGQRLEWMGWINAG NGNTKYSQKFQGRVSLTRDTSASTAYMELSSLRSDDTAVYYCARPDNYGSGGDVFD IWGQGTMVTVSS [配列番号 196]	
TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]	

【表 5 0】

表 50

ET200-100	
DNA 配列	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
aattttatgctgactcagccccactctgtgtcggagctctccggggaagacggtaaccatctcctgcacccgcagcagtggtgcagcattgccagc	
aactttgtgcagtggtaccagcagcgcccgggcagtgccccacccctatgatctatgaggataacaacagacccccctggggtcctgatcg	
gttctctgcctcctcgctgcacagctcctccaactctgcctccctcaccatctctggactgaagactgaggacgaggtgactactactgtcagttcta	
tgataccagcaatgtggtattcggcggggggaccaagctgaccgtcctaggt [配列番号 197]	
<u>tctagagggtggtggtgtagcggcgcgcgcggtctggtggtggtgatccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]	
gaggtgcagctggtggagctctgggggaggtctggtacagcctggagggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcaccttca	
gtagttatgaaatgaactgggtccgccaggtccaggggaaggggtggagtgggtttcatacattagtagtagtggttagtaccatata	
ctacgcagactctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaacccaagaactcactgtatctgcaaatgaacagcctgagagc	
cgaggacacggctgtttattactgtgcacgtgggactacggtatggacgtctggggccaagggaccaggtcacctctcctca	
[配列番号 198]	
ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC	
GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]	
アミノ酸配列	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNFVQWYQQRPGSAPTPMIYEDNNRPPGVDP	
RFSASVDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDTSNVVFGGGTKLTVLG [配列番号 199]	
<u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]	
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYEMNWVRQAPGKGLEWVSYISSGS	
TIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWDYGMDVWGQGT	
TVVSS [配列番号 200]	
TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]	

【 0 4 6 7】

10

20

30

40

50

【表 5 1】

表 51

ET200-101	
DNA 配列	
(軽鎖可変領域 scFv リンカー 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
caggctgtgtgactcagccaccctcagcgtctggggcccccgggcagagggtcaccgtctctgttctggaagcaactccaacatcggaag taactacgtaactggtaccagcagttccagggaacggcccccaactcctcatgtatagtagtagtcagcggccctcaggggtccctgaccg attctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtggtccactctgaggatgaggctgattattactgtgctacatgggatg acagcctgaatgctgggtgttcggcgagggaaccaagctgaccgtcctaggt [配列番号 201]	10
tctagaggtggtggtgtagcgccggcgccgctctggtggtggtggatccctcagatggcc [配列番号 305]	
gagggtccagctgggtcagctctggggctgagggtgaggaagcctggggcctcagtgaaggttcctgcaagacttctggatacaccttca cttggtatgtatatactgggtgcccaggccccggacaaaggcttgagtggatgggatgacacgtggcagtggaacaca aaatattcacagaaatttcagggcagagtcaccctaccagggaacatccgcgagcacagcgtacatggagctgagcagcctgag atctgatgacacggctgtgtattactgtgcgagaccaataactatgggtcgggtggggatgttttgatactggggccaagggaaca tggtcacctctctca [配列番号 202]	20
ACTAGTGGCCAGGCCGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]	
アミノ酸配列	
(軽鎖可変領域 scFv リンカー 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
QAVLTQPPSASGAPGQRVTVSCSGSNSNIGSNYVNWYQQFPGTAPKLLMYSSSQRPSPGVP DRFSGSKSGTSASLAISGLHSEDEADYYCATWDDSLNAWVFGGGTKLTVLG [配列番号 203]	30
SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA [配列番号 307]	
EVQLVQSGAEVRKPGASVKVSCKTSGYTFTWYAIHWVRQAPGQRLEWMGWINAG SGNTKYSQKFQGRVTLTRDTSASTAYMELSSLRSDDTAVYYCARPNNGSGGDVFDI WGQGTMTVSS [配列番号 204]	
TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]	

【 0 4 6 8 】

【表 5 2】

表 52

ET200-102	
DNA 配列	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
cagtctgtcgtgacgcagccgccctcagtgtctgcggccccaggacagaaggtcaccatctctgctctggaagcagctccaacattgggaa taattatgtatcctgggtaccagcagctcccaggaacagccccaaactctcatttatgacaataataagcgaccctcagggttcttgaccgat tctctggctccaagtctggcacgtcagccaccctgggcatcaccggactccagactggggacgaggccgattattactgcggaacatgggat agcagcctgagtgccttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [配列番号 205]	
<u>tctagaggtggtggtggtagcggcgccggcggtctggtggtggtggtatccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]	
cagggtccagctgggtcagctctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaagtttctgcaaggcttctggatacaccttca cgaactatgtctctgattgggtgcgccaggccccggacaagggcttgagtggatggcatggatcaacgggtggcaatggtaacaca aaatattcacagaacttcagggcagagtcaccattaccagggaacacatccgcgagcacagcctatatggagctgagcagcctgag atctgaagacacggctgtgtattactgtgcgaaccggaggaaacagctggaacaatccactttgactactggggccagggaaccc cggtcaccgtctctca [配列番号 206]	
ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]	
アミノ酸配列	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPD RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAYVFGTGTKVTVLG [配列番号 207]	
<u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]	
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYALHWVRQAPGQGLEWMAWINGG NGNTKYSQNFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDNAVYYCAKPEETAGTIHFDYW GQGTPVTVSS [配列番号 208]	
TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]	

表 53

ET200-103
DNA 配列
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)
caggctgtgctgactcagcccccactctgtgtcggagttctcggggaagacggtaaccatctcctgcacccgcagcagtgggcagcattgccag caactatgtgcagtggtaccagcagcgcccgggcagtgcccccaccactgtgatctatgaggataaccaaagaccctctggggtcacctgatc gggtctctggctccatcgacagctctccaactctgcctccctcaccatctctggactgaagactgaggacgaggtgactactactgtcagttt atgatagcaccatcacgggtgttcggcgaggggaccaagctgaccgtcttaggt [配列番号 209]
<u>tctagaggtgggtgtgtgtagcgccgcgcggcgctctgtgtgtgtgtggtatccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]
caggtccagctgggtacagctctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgcaaggcttctggaggcaccttca gcagctatgtctatcagctgggtgctgacaggccccctggacaagggttgagtggtgggagggatcatccctatctttgttacagcaa actacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgcggacgaatccacgagcacagcctacatggagctgagcagcctgag atctgaggacacggccgtgtattactgtgcgggggaggggttactatgatagtagtggttattccaacggtgatgcttttgatactgggg ccaagggacaatggtcaccgtctcttca [配列番号 210]
ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]
アミノ酸配列
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)
QAVLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDNQRPSGVDP RFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSTITVFGGGTKLTVLG [配列番号 211]
<u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIPIFG TANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCAGEGYDSSGYSNGDAF DIWGQGTMVTVSS [配列番号 212]
TSGQAGQHIIHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]

【 0 4 7 0 】

10

20

30

40

50

【表 5 4】

表 54

ET200-104	
<u>DNA 配列</u>	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
aattttatgtgactcagccccactctgtgtcggagtctccgggaagacggtaaccatctctgcacccgcagcagtggtgcagcattgccagc aactatgtgcagtggtaccagcagcgcccgaggcagtgccccaccactgtgatctatgaggataaccaagaccctctggggtccctgatcg gttctctggctccatgacagctcctccaactctgctccctcaccatctctggactgaagactgaggacgaggtgactactactgtcagtctta tgatagcagcaatgtggtattcggcggagggaaccaaggtcaccgtcctaggt [配列番号 213]	10
<u>tctagaggtggtggtgtagcggcgccggcggtctgtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]	
gaggtgcagctggtggagtctgggggaggttggtagacctggagggtccctgagactctctgtgcagcctctggattcaccttca gtagttagaaatgaactgggtccgccaggtccagggaaggggctggagtgggtttcatacattagtagtagtggttagtaccatata ctacgcagactctgtgaagggcggattcaccatctccagagacaacccaagaactcactgtatctgcaaatgaacagcctgagagc cgaggacacggctgtttattactgtgcacgtgggactacggtagtgacgtctggggccaagggaccacgggtcaccgtctctca [配列番号 214]	20
ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]	
<u>アミノ酸配列</u>	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDNQRPSGVPD RFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSNVVFGGGTKVTVLG [配列番号 215]	
<u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]	
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYEMNWVRQAPGKGLEWVSYISSGS TIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWDYGMDVWGQGT TVTVSS [配列番号 216]	30
TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]	

【 0 4 7 1】

【表 5 5】

表 55

ET200-105	
DNA 配列	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ) tcctatgtgctgactcagccacctcagtgccgtgtccccaggacagacagccagcatcacctgctctggagatagattgacgaataaatatg ttctctggtatcaacagaagccaggccagtcacctgtgttggtcatctatgaggatgccaaagcgccctcagggatccctgcgcgattctctgg ctccaactctgggaacacagccactctgacctcagcgggaccaggctatggatgagctctgaatattactgtcaggcgtgggacagcagtg ggtggtttttggcggagggaaccaagctgacctcctaggt [配列番号 217]	10
<u>tctagagggtggtggtgtagcggcgccggcgctctggtggtggtggtatccctcgagatggcc</u> [配列番号 305] gagggtgcagctgggtggagtctgggggaggcttggtacagcctggcaggctccctgagactctcctgtgcagcctctggatttaccttga tgattatgccatgcactgggtccggcaagctccagggaagggcctggagtgggtctcaggtattagttggaatagtggtagtaggc tatgcggactctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactccctgtatctgcaaatgaacagtctgagagat gaggacaaggccttgattactgtgcaaaagaccgaggggggggagttatcgtaaggatgcttttgatatctggggccaagggaca atggtcaccgtctcttca [配列番号 218] ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]	20
アミノ酸配列	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ) SYVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGDRLTNKYVSWYQQKPGQSPVLVIYEDAKRPSGIPARF SGSNSGNTATLTISGTQAMDESEYYCQAWDSSVVVFGGGTKLTVLG [配列番号 219] <u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307] EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNS GSIGYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRDEDTALYYCAKDRGGGVIVKDAFDI WGQGTMTVSS [配列番号 220] TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]	30

【0 4 7 2】

40

50

【表 5 6】

表 56

ET200-106	
DNA 配列	
<p>(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)</p> <p>tcctatgagctgactcagccacccgcagcgtctgggacccccggacagagagtcaccatctctgttctggggcgctccaacatcgggagt gggtgctctaaattggtaccagcaactcccaggaacggcccccaactcctcatctatagttacaatcagcggccctcaggggtctctgaccgat tctctggctccaggctgccacctcagcctccctggccatcagtgggctccagctctgaggatgaggctgattactgtgcaacctgggatgat agtgtgaatggttgggtgttcggcgaggggaccaagctgaccgtcctaggt [配列番号 221]</p> <p><u>tctagagtggtggtggtagcggcgccggcggtctgtgtgtggtgatccctcgagatgcc</u> [配列番号 305]</p> <p>gaggtgcagctggtggagtctggagctgaggtgaagaagcctggggattcagtgaaggtctcctgcaagccttctggttacaattttct caactatggtatcaactgggtgcgacaggccctggacaagggcttgagtggatgggatggattagcacttacaccggtaacacaa actatgcacagaagctgcagggcagagtcacctcaccacagacacatccacgagcacagcctacatggagatgaggagcctgag atctgacgacacggccgtgtattactgtgcgcgccagcaggggtggttggttacgatgtttggggtaaggtactctggtcaccgtct cctca [配列番号 222]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]</p>	10
アミノ酸配列	
<p>(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)</p> <p>SYELTQPPAASGTPGQRVTISCSGGVSNIGSGALNWWYQQLPGTAPKLLIYSYNQRPSGVSD RFSGSRATSASLAISGLQSEDEADYYCATWDDSVNGWVFGGGTKLTVLG [配列番号 223]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]</p> <p>EVQLVESGAIEVKKPGDSVKVSKPSGYNFLNYGINWVRQAPGQGLEWMGWISTYT GNTNYAQKLQGRVTFITDTSTSTAYMEMRSLRSDDTAVYYCARQQGGGWYDVGW QGTLTVTVSS [配列番号 224]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]</p>	30

【0 4 7 3】

10

20

30

40

50

【表 5 7】

表 57

ET200-107	
<u>DNA 配列</u>	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
cagtctgtcgtgacgcagccgccctcagtgtctgcggccccaggagagaaggtcaccatctctgtctggaagcaactcaatgttgaaat aatgatgtatcctggatcagcaactcccaggtgcagccccaaactcctcattatgacaataataagcgaccctcagggattcctgaccgatt ctctggctccaagtctggcacgtcagccaccctggacatcaccgggctccacagtgcagcagaggccgattattactcggaacatgggata gcagcctgaatactgggggggtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [配列番号 225]	10
<u>tctagagtggtggtgtagcggcgccggcggtctggtggtgtagatccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]	
gaggctcagctggtgcagctcggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctcctgcaaggtctctggttacaccttta ccagctatactatcagctgggtacgacaggccccctggacaagggcttgagtggtggatggatcagcacttacaatggtctcaca actatgcacagaacctccagggcagagtcacatgactacagacacattcagcaccacagcctacatggagctgaggagcctcaga tctgacgacacggccgtgtattactgtgtgagagaggggtcccccgactacggtgacttcgcgtctttgactactggggccagggaa ccctggtcaccgtctctca [配列番号 226]	20
ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGACTACGCTTCT [配列番号 306]	
<u>アミノ酸配列</u>	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
QSVVTQPPSVSAAPGEKVTISCSGSNFNVGNNDSVWYQQLPGAAPKLLIYDNNKRPSGIP DRFSGSKSGTSATLDITGLHSDDEADYYCGTWDSLNTGGVFGTGTKVTVLG [配列番号 227]	30
<u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]	
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYTISWVRQAPGQGLEWMGWISTYN GLTNYAQNLQGRVTMTTDTFTTTAYMELRSLRSDDTAVYYCVREGSPDYGDFASFD YWGQGTILTVSS [配列番号 228]	
TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]	

表 58

30

40

【表 5 9】

表 59

ET200-109	
DNA 配列	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
ctgcctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgcgacccccgggcagagggtcaccatctcttcttctggaaccacctccaacatcggaagt aatactgtacactggtaccagcagctcccaggagcgcccccaactcctcatctataataataatcagcggccctcaggggtccctgaccga ttctctggctccaagtctggcacctcagcctcctggccatcagtgggctccgggtccgaggatgaggctacatattcctgtgcaacatgggatg acagcctgagtggtgtggtcttcggcgaggaggaccaagctgaccgtcctaggt [配列番号 233]	
<u>tctagagggtggtggtgtagcgcgcgcgcggtctggtggtggtgacccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]	
gaggtccagctggtgcagctctggggctgagggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggctcctgcaaggcttctggaggcaccttc agcagctatgctatcagctgggtgcgacagggccctggacaagggcttgatggatgggagggatcatccctatctttggtacagca aactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgaggacgaatccacgagcacagcctacatggagctgagcagcctga gatctgaggacacggcgtgtattactgtgcgagagatcccgcctacgggtgactacgagtatgatgctttgatatctggggccaagg gacaatggtcaccgtctcttca [配列番号 234]	
ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]	
アミノ酸配列	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
LPVLTQPPSASATPGQRVTISCSGTTSNIGSNTVHWYQQLPGTAPKLLIYNNNQRPSGVDP RFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEATYSCATWDDSLSGVVFGGGTKLTVLG [配列番号 235]	
<u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]	
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIPIFGT ANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDPAYGDYEYDAFDIW GQGTMTVTVSS [配列番号 236]	
TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]	

【 0 4 7 6 】

【表 6 0】

表 60

ET200-110	
<u>DNA 配列</u>	
<p>(軽鎖可変領域 scFv リンカー 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)</p> <p>cagtctgtgttgacgcagccgccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctccaacatcggaact aatggtgtaaactggtccagcagttcccaggaacggccccaaactcctcatctataactaatgatcagcgccctcaggggtccctgaccgat tctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccagtcctgcggatgaggctgattattactgtcagtggtgggacca cagcctgaatggtccggtgttcggcggaggaggaccaagctgaccgtcctaggt [配列番号 237] tctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggcgtctggtggtggtgatccctcgagatggcc [配列番号 305] caggtgcagctggtgcagtcctggggctgagggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggctcctgcaaggcttctggaggcaccttc agcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccccctggacaagggtctgagtggtgggagggatcatccctatctttggtacagca aactacgcacagaagtccagggcagagtcacgattaccgcggacgaatccacgagcacagcctacatggagctgagcagcctga gatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgagaggggcccgttttgatgcttttgatatctggggccaagggaacaatgggtaccgt ctcttca [配列番号 238] ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]</p>	10
<u>アミノ酸配列</u>	
<p>(軽鎖可変領域 scFv リンカー 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)</p> <p>QSVLTQPPSASGTPGQRTVITSCSGSSSNIGTNGVNWVFQQFPGTAPKLLIYTNDQRPSGVPD RFSGSKSGTSASLAISGLQSADEADYYCAVWDHSLNGPVFGGGTKLTVLG [配列番号 239] SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA [配列番号 307] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIPIFG TANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCARGAGFDADFIDWGQGT MVTVSS [配列番号 240] TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]</p>	30

【 0 4 7 7】

【表 6 1】

表 61

ET200-111	
<u>DNA 配列</u>	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
caggctgtgctgactcagccacctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatcttctgttctggaagcagctccaacatcggaag taatactgtaaactgtaccagcagctcccaggaacggccccaaactcctcatctatagtaataatcagcgccctcaggggtccctgaccg attctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtggtctcagctgaggatgagactgattattactgtgcagcatgggatg acagcctgaatggttatgtcttcggaactgggaccaagggtcaccgtcctaggt [配列番号 241]	10
<u>tctagagggtggtggttagcgccggcgccgctctggtggtggtggtatccctcagatggcc</u> [配列番号 305]	
cagggtgcagctacagcagctggggcgaggactgttgaagccttcggagacctgtccctcacctgcgtgtctatggtgggtccttca gtggttactactggagctggatccgccagccccaggggaaggggtggagtggttggggaaatcaatcatagtggaagcaccaac tacaaccgctccctcaagagtcgagtcacatcatcagtagacacgtccaagaaccagttctccctgaagctgagctctgtgaccgccg cggacacggctgtgtattactgtgcgagagaggggctagatgcttttgatatctggggccaagggacaatggtcaccgtctcttca [配列番号 242]	20
ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]	
<u>アミノ酸配列</u>	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPD RFSGSKSGTSASLAISGLQSEDETDYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLG [配列番号 243]	30
<u>SRGGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]	
QVQLQQWGAGLLKPSETLSLCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGS TNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGLDAFDIWGQGTMT VSS [配列番号 244]	
TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]	

【0 4 7 8】

【表 6 2】

表 62

ET200-112	
DNA 配列	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
caggctgtgetgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagaggggtaccatctcttcttgaagcagctccaacatcggaag taatactgtaaactggtaccagcagctcccaggaacggccccaaactcctcatgtatagtaatgatcagcggccctcaggggtccctgaccg attctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccagtctgaggatgaggctgattattattgtgcagcatgggatg acagcctgaatggttatgtcttcgcagctgggaccagctcaccgttttaagt [配列番号 245]	10
<u>tctagagggtggtggtgtagcgcgcgcgcgctctggtggtggtggtatccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]	
cagggtgcagctacagcagtggtgggcaggactgttgaagccttcggagaccctgtccctcacctgcgctgtctatggtgggtccttca gtggttactactggagctggatccgccagccccagggaaggggtggagtggattggggaaatcaatcatagtgaagcaccaac tacaaccgtccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacagtcgaagaaccagttctccctgaagctgagctctgtgaccgccg cggacaaggctgtgtattactgtgcgagagaggggctagatgcttttgatctctggggccaagggaatggtcaccgtctcttca [配列番号 246]	20
ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTIONGCTTCT [配列番号 306]	
アミノ酸配列	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNDQRPSGVP DRFSGSKSGTSASLAISGLQSEADYYCAAWDDSLNGYVFAAGTQLTVLS [配列番号 247]	30
<u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]	
QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGS TNYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGLDAFDIWGQGTMT VSS [配列番号 248]	
TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]	

【 0 4 7 9 】

【表 6 3】

表 63

ET200-113	
<u>DNA 配列</u>	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
cagtctgtcgtacgcagccgccctcagtgtctgcggccccaggacagaaggtcaccatctctgctctggaagcagctccaacattgggaa taattatgtatcctggtaccagcagctcccaggaacagccccaaactcctcattatgacaataataagcgaccctcagggaattctgaccgat tctctggctccaagtctggcacgtcagccacctgggcatcactggactccagactggggacgagggcgattattactgcggaacatgggat agcagcctgagtgtcttattgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [配列番号 249]	10
<u>tctagaggtggtggtgtagcggcgccggcgctctggtggtggtgatccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]	
caggtcagctggtacagtctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctctgcaaggttctggttacagcttta ccagctatactatcagctgggttcgacaggccccctggacaaggccttgagtggatgggatgggtcagcacttacaatggtctcagaa actatgcacagaacctccagggcagagtcacatgactacagacacactcagcaccacagcctacatggagctgaggagcctcag atctgacgacacggccgtgtattattgtgtgagagaggggtccccgactacgggtgacttcgggcctttgactactggggccagggc accctggtcaccgtctcctca [配列番号 250]	20
ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]	
<u>アミノ酸配列</u>	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPD RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSLSAAYVFGTGTKVTVLG [配列番号 251]	30
<u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]	
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSYTISWVRQAPGQGLEWMGWVSTYN GLRNYAQNLQGRVTMTTDTLTTTAYMELRSLRSDDTAVYYCVREGSPDYGDFAAF DYWGQGTLLVTVSS [配列番号 252]	
TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]	

【 0 4 8 0 】

【表 6 4】

表 64

ET200-114	
DNA 配列	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
caggctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgagacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcaggtccaacatcggaac taatattgtacactggtaccagcagcgcgggaatggccccaaactcctcacttatggtagtcggcgccctcaggggtccggaccgatt ctctggctccaagtttggcacctcagcctccctggccatcagtgggtccagtctgaggatgaggctgattattattgtgcagcatgggatgaca gtctgaatgggtccgggtttcggcgaggggaccaagctgaccgtcctaggt [配列番号 253]	
<u>tctagaggtggtggtgtagcggcgcggcggcgtctggtggtggtgatccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]	
cagggtgcagctacagcagtggtggcgaggactgttgaagccttcggagaccctgtccctcactgcgctgtctatggtgggtccttca gtggttactactggagctggatccgccagccccaggggaaggggtggagtggattggggaaatcaatcatagtggaagcaccaac tacaacccgtccctcaagagtcgagtcacatatacagtagacacgtccaagaaccagttctccctgaagctgagctctgtgaccgccc cggacacgggtgtgtattactgtgcgagagacgggtgggggtactttgactactggggccaggggaaccctggtcaccgtctcctca [配列番号 254]	
ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]	
アミノ酸配列	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
QAVLTQPPSASETPGQRTVISCSSRSNIGTNIVHWYQQRPGMAPKLLTYGSRRPSGVPDR FSGSKFGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGPAFGGGTKLTVLG [配列番号 255]	
<u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]	
QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGS TNYPNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGGGYFDYWQGGLV TVSS [配列番号 256]	
TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]	

【 0 4 8 1】

【表 6 5】

表 65

ET200-115	
DNA 配列	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
cagtctgtgttgacgcagccgccctcagtgtctggggccccagggcagagggtcaccatctcctgcactgggagcagctccaatatcgggg	
cacgttatgatgtacactgggtaccagcaactcccaggaacagcccccgactcctcatctctgctaactacgatggccctcaggggtccctg	
accgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcactgggctccaggctgaggatgaggctgattattactgccagtcctat	
gacagcagtgtagtgcttgggtgttcggcggagggaaccaaggtcacgcgtcctaggt [配列番号 257]	
<u>tctagagggtggtggtgtagcggcgccggcggtctggtggtggtgatccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]	
gaagtgcagctggtgcagtctggggctgaagtgaaggagcctggggcctcagtgaggatctcctgccaggcatctggatacaacttc	
atcagttattatatgcactgggtgctggcaggccccctgggcaaggtcttgagtggatgggcaccatcaaccaggcagtggtgagaca	
gactactcacagaagttgcagggcagagtcaccatgaccagggaacccgtccacgggtacattcgacatggggtgagcagcctgac	
atctggggacacggcgtctattattgtgcgacaggtctcatcagaggagctagcgatgcttttaatatctggggccgggggacaatg	
gtcacgcgtctcttca [配列番号 258]	
ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC	
GTTCCGGACTIONGCTTCT [配列番号 306]	
アミノ酸配列	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
QSVLTQPPSVSGAPGQRTVISCTGSSSNIGARYDVHWYQQLPGTAPRLLISANYDRPSGVP	
DRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSVSAWVFGGGTKVTVLG [配列番号 259]	
<u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]	
EVQLVQSGAEVKEPGASVRISCQASGYNFISYYMHWVRQAPGQGLEWMGTINPGS	
GETDYSQKLQGRVTMTRDPSTGTFDMGLSSLTSGDTAVYYCATGLIRGASDAFNIW	
GRGTMVTVSS [配列番号 260]	
TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]	

【 0 4 8 2 】

【表 6 6】

表 66

ET200-116	
DNA 配列	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
cagcctgtgctgactcagccaccctcagtgtccgtgtccccaggacagacggccgccatcccctgttctggagataagttgggggataaattt gcttcctggtatcagcagaagccaggccagtcctgtgtggtcatctatcaagatactaagcggccctcagggatccctgagcgattctctg gtccaactctgggaacacagccactctgacctcagcgggaccaggctatggatgaggctgactattactgtcagacgtgggccagcgg cattgtggtgttcggcggagggaaccaagctgacctcctaggt [配列番号 261]	
<u>tctagaggtggtggtgtagcggcggcggcgctctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]	
caggtaacagctgcagcagtcagggtccaggactggtgaagccctcgcagaccctctcactcacctgtgccatctccggggacagtgtct ctagcaacagtgctgcttggaaactggatcaggcagtcctcatcgagaggccttgagtggctgggaaggacatactacagggtccaagt gggtataatgattatgcagtatctgtgaaaagtcgaataaacatcaaccagacacatccaagaaccagttctccctgcagctgaactc tgtgactcccaggacacggctgtgtattactgtgcaagagagcgcagtggtggaagggaattgactactggggccagggaacctc ggtcaccgtctcctca [配列番号 262]	
ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]	
アミノ酸配列	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
QPVLTQPPSVSVSPGQTAAIPCSGDKLGDKFASWYQQKPGQSPVLVIYQDTKRPSGIPERF SGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQTWASGIVVFEGGTKLTVLG [配列番号 263]	
<u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]	
QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRS KWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARERSGWKGFDYWG QGTLVTVSS [配列番号 264]	
TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]	

【0 4 8 3】

【表 6 7】

表 67

ET200-117	
DNA 配列	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
gatgttgatgactcagtcaccctccctgtccgtcaccctggagagccggcctccatcacctgcaggtctagtcagagcctcctggaaa gaaatgcatacaactacttgattggtacctgcagaggccaggacagtcctccacagctcctgatctacttgggttctaateggccgccggggt ccctgacaggttcagtggtgagtcagagcagagattttacactgaaaatcagcagagtgagcctgaggatgtggggtttattactgcatg caagctctacaagctccgttcactttcggcggaggaccgaaggtggagatcaaact [配列番号 265]	10
<u>tctagaggtggtggtgtagcggcgccggcggtctgtggtggtggtatccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]	
gaagtgcagctggtgcagctcggggaggcttggtacagcctggggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcacctttag cagctatgccatgagctgggtccgcccaggtccagggaaggggctggagtggtctcagctattagtggtggtgtagcacata ctacgcagactccgtgaaggccggttcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagc cgaggacacggccgtatattactgtgcgaaatggggccggttcaggatgctttgatctctggggccaagggaacaatggtcacgcgc tcttca [配列番号 266]	20
ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]	
アミノ酸配列	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
DVVMVTQSPPSLSVTPGEPASITCRSSQSLLERNAYNYLDWYLQRPQGSPQLLIYLGSNRA AGVPDRFSGSGSGRDFTLKISRVEPEDVGVIYCMQALQAPFTFGGGTKVEIKR [配列番号 267]	
<u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]	30
EVQLVQSGGGLVQPGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGG STYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWGPFDIAFDIWGQ GTMVTVSS [配列番号 268]	
TSGQAGQH HHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]	

【 0 4 8 4 】

【表 6 8】

表 68

ET200-118	
DNA 配列	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
caggctgtgctgactcagcctgccctccgtgtctgggtctcctggacagtcgatcaccatctcctgcactggaaccagcagtgacgttggtggtt ataactatgtctcctggtagcaaacagcacccgggcaaaagcccccactcatgatttatgaggtcagtaatcgccctcaggggttctaateg cttctctggctccaagtctggcaacacggcctccctgaccatctctgggtccaggtgaggacgaggtgattattactgcagctcatatacaa gcagcagcaccccttatgtcttcggagcagggaccaaggtcaccgtcctaggt [配列番号 269]	10
<u>tctagaggtggtggtgtagcggcgccggcggtctgtggtggtggtgatccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]	
gaggtgcagctgggtgagctctggggaggcttggtacagcctggcaggtccctgagactctctgtgcagcctctggattcaccttga tgattatgccatgcactgggtccggcaagctccaggaagggcctggagtgggtctcaggtattagtggaaatagtggttagcatagg ctatgcggactctgtgaagggcggattcaccatctccagagacaacgccaagaactccctgtatctgcaaatgaacagctctgagagct gaggacacggccttgattactgtgaaaagccaggtggacagcagtggtcagaccaccacttgactactggggccagggaaac getggtcaccgtctctca [配列番号 270]	20
ACTAGTGGCCAGGCCGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]	
アミノ酸配列	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
QAVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVSNRPSGV SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTPYVFGAGTKVTVLG [配列番号 271]	30
<u>SRGGGSGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]	
EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNS GSIGYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKARWTAVASDHHFD YWGQGTLLTVSS [配列番号 272]	
TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]	

【0 4 8 5】

10

20

30

40

50

表 69

30

40

【表 7 0】

表 70

ET200-120	
DNA 配列	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
tcctatgagctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctccaacatcggaagt aatactgtaaactgggtaccagcagctcccaggaacggcccccaactcctcatctatagtaataatcagcggccctcaggggtccctgaccga ttctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccagtctgaggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatga cagcctgaatgggtatgtctcggaactgggaccaagggtcaccgtcctaggt [配列番号 277]	10
<u>tctagagtggtggtgtagcggcgccggcgctctggtggtggtggtacccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]	
gagggtgcagctgggtgagctcggagctgagggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggctcctgcaaggcttctgggtacaccttta ccagctatggtatcagctgggtgagacaggccctggacaagggtgagtgatgggatggatcagcgttacaatggtaacaca aactatgcacagaagctccagggcagagtcaccatgaccacagacacatccagcagcagcctacatggagctgaggagcctga gatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgagagacctatctggggagctaaccgcattactactactacggtatggacgt ctggggccaagggaaccgggtcacgtctctca [配列番号 278]	20
ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]	
アミノ酸配列	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
SYELTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPD RFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLG [配列番号 279]	30
<u>SRGGGSGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]	
EVQLVESGAIEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYN GNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDLSRGANPHYYY YYGMDVWGQGTTVTVSS [配列番号 280]	
TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]	

【表 7 1】

表 71

ET200-121	
<u>DNA 配列</u>	
<p>(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)</p> <p>cagtcctgtgtgacgcagccgccctcagtcgtctggggccccagggcagagggtcacgctcctgcactgggagcagatccaacatcgggg caggatatgatgtacactggtaccagcaactccaggaacagccccaaactcctcatctatggaaatagtaatcggcctccaggggtccctg accgattctctgggtctaagtctggcacctcagcctccctggctcactgggtccaggtgaggatgccgctgattattactgccagtcctat gacaacactgtgcgtgaatcaccttatgtcttcggaactgggaccaaggtcacgctcctaggt [配列番号 281]</p> <p><u>tctagagggtggtggtgtagcgccggcgccggcgtctggtggtggtggatccctcagatggcc</u> [配列番号 305]</p> <p>gagggtccagctggtacagtcctggggctgagggtgaagaagcctggggcctcagtgagggtcctcgaaggtttccggatacacctc actgaattatccatgcactgggtgacagaggctcctggaaaagggttgagtggatgggagggtttgatcctgaagatggtgaaaca atctacgcacagaagttccagggcagagtcacatgaccgaggacacatctacagacacagcctacatggagctgagcagcctga gatctgaggacacggccgtgtattactgtgcaacagagagtaatttagtgtcccgccactactactactacggtatggacgtctgggg ccaagggaccacgggtcacgctcctca [配列番号 282]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]</p>	10
<u>アミノ酸配列</u>	
<p>(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)</p> <p>QSVLTQPPSVSGAPGQRVTVSCTGSRSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPPGV PDRFSGSKSGTSASLVITGLQAEDAADYYCQSYDNTVRESPYVFGTGTKVTVLG [配列番 号 283]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]</p> <p>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPE DGETIYAQKFQGRVTMTEDTSTDYAYMELSSLRSEDYAVYYCATESNLVSRHYYYY GMDVWGQGTTVTVSS [配列番号 284]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]</p>	30

【0 4 8 8】

10

20

30

40

50

【表 7 2】

表 72

ET200-122	
DNA 配列	
<p>(軽鎖可変領域 scFv リンカー 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)</p> <p>ctgcctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctcttgttctggaaccagctccaacatcggaagt aattctgtagactggtaccagcagctcccaggaacggcccccaactcctcatctatagtaataatcagcggccctcaggggtccctgaccga atctctggctccaagtctggcacctcagcctcctggccatcagtggtccagctcaggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatg acagcctgaatggttatgtcttcggaactgggaccaaggtcacctgcttaggt [配列番号 285]</p> <p><u>tctagagggtggtggtgtagcggcgccggcgctctggtggtggtggtatccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]</p> <p>gaagtgcagctggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaaggtctcctgcaaggtctctggatacaccttc accggctactatatgcactgggtgcgacaggccccctggacaagggtctgagtggtggatggatcaaccctaaccagtggtggcac aaactatgcacagaagtfttcagggcagggtcacatgaccaggggacacgtccatcagcacagcctacatggagctgagcaggctga gatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgagagattacggatactatgggtcggggagtatttcgagcggccccctttactactac tacgggtatggacgtctggggccaagggaaccaggtcacctctcctca [配列番号 286]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]</p>	10
アミノ酸配列	
<p>(軽鎖可変領域 scFv リンカー 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)</p> <p>LPVLTQPPSASGTPGQRTVITSCSGTSSNIGSNSVDWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPD RISGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLG [配列番号 287]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]</p> <p>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYMHVWRQAPGQGLEWMGWNP SGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLLRSDDTAVYYCARDYGYGSGSYSS GPLYYYYGMDVWGQGTITVTVSS [配列番号 288]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]</p>	30

【0489】

10

20

30

40

50

【表 7 3】

表 73

ET200-123	
<u>DNA 配列</u>	
<p>(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)</p> <p>caggctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctcttgttctggaagcagctccaacatcggaag taatactgtaaactggtaccagcagctcccaggaacggcccccaaaactcctcatgtataataatgatcagcggccctcaggggtccctgaccg attctctggctccaagtctggcacctcagectccctggccatcagtgggctccagtctgaggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatg acagcctcaatgggtatgtcttcggacctgggaccaaggtcacctgcttaggt [配列番号 289]</p> <p><u>tctagagggtggtggtgtagcggcgccggcgccgctctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]</p> <p>cagggtgcagctggtggagtctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggctcctgcaaggcttctggttacaccttta ccagctatggtatcagctgggtgcgacaggccccctggacaagggttgagtggatgggatgagcgttacaatggtaacaca aactatgcacagaagctccagggcagagtcaccatgaccacagacacatccagagcacagcctacatggagctgaggagcctga gatctgcagcacggccgtgtattactgtgagagacctatctcggggagctaaccgcattactactactacggtatggacgt ctggggccaagggaccaggtcacctctcctca [配列番号 290]</p> <p>ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC GTTCCGGACTIONACGCTTCT [配列番号 306]</p>	10
<u>アミノ酸配列</u>	
<p>(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)</p> <p>QAVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSSSNIGSNNTVNWYQQLPGTAPKLLMYNNDQRPSGVP DRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGPGTKVTVLG [配列番号 291]</p> <p><u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]</p> <p>QVQLVESGAIEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYN GNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDLSRGANPHYYY YYGMDVWGQGTITVTVSS [配列番号 292]</p> <p>TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]</p>	30

【0 4 9 0】

10

20

30

40

50

【表 7 4】

表 74

ET200-125	
<u>DNA 配列</u>	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
aattttatgctgactcagccccacgtgtgtcggagtcctcggggaagacggtaaccatctcctgcacccgcagcagtgccagc	
aactatgtgcagtggtaccagcagcgcccgaggcagttccccgcactgtgatttatgaggataatcaagaccctctggggtccctggcgg	
ttctctggctccatcgacagctcctccaactctgcctcctcaccatctctggactgaagactgaggacgaggtgactactactgtcagcttat	10
gattccaccagtgctgtttcggcgaggaggaccaagctgacgtcctaggt [配列番号 293]	
<u>tctagaggtggtggtgtagcgccggcgccggcctctggtggtggtgagtcctcgagatggcc</u> [配列番号 305]	
gaggtccagctggtgcagctctggggctgaggtgaagaagccagggtcctcggtgaaggtcctgcaaggcctcgggaggcacctt	
cagcagcaattctctcagctgggtgcgacaggccctggacaagggcttgagtggaaggatcttccctatcctgggtataaca	
aactatgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgcgacaaatccagcagcagcctacatggagctgagcagcctga	
gatctgaggacacggcgtctattactgtgcgagaggaaactaccaatggtatgatgcttttgatatctggggccaagggaacaatggt	
caccgtctctca [配列番号 294]	20
ACTAGTGGCCAGGCCGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC	
GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]	
<u>アミノ酸配列</u>	
(軽鎖可変領域 <u>scFv リンカー</u> 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
NFMLTQPHAVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSSPRTVIYEDNQRPSPGVP	
RFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSTSVLFGGGTKLTVLG [配列番号 295]	
<u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]	
EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSNSLSWVRQAPGQGLEWMGRIFPILGI	30
TNYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGNYQWYDAFDIWGQ	
GTMVTVSS [配列番号 296]	
TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]	

【 0 4 9 1】

10

20

30

40

50

表 75

30

40

【表 7 6】

表 76

ET200-124	
<u>DNA 配列</u>	
(軽鎖可変領域 scFv リンカー 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
tcctatgtgctgactcagccaccctcgggtgcagtggccccaggaaagacggccaggatttcctgtgggggaaacgacattggaagtaaaag	
tgttttctggtatcagcagaggccaggcccgccctgtgttggtcgtctatgatgatagcgaccggccctcagggtccctgagcgattctct	10
ggcttcaactctgggaacacggccaccctgaccatcagcagggtcgaagccggggatgaggccgactattactgtcaagtgtgggtagta	
gtagtgatcattatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [配列番号 301]	
<u>tctagaggtggtggtgtagcgccggcgccggcctctggtggtggtggatccctcgagatggcc</u> [配列番号 305]	
cagggtgcagctggtggagtctgggggaggttggtacagcctggcaggctccctgagactctctgtgcagcctctggattcaccttga	
tgattatgccatgcactgggtccggcaagctccagggaaggccctggagtgggtctcaggtattagtggaaatagtggtagcatagg	
ctatgcggactctgtgaaggccgattcaccatctccagagacaacccaagaactccctgtatctgcaaatgaacagtctgagagct	
gaggacacggccttgattactgtgcaaaagatataacctatgggtcggggagtattggtgctttgatatctggggccaagggaat	
ggtcaccgtctcttca [配列番号 302]	20
ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGAC	
GTTCCGGACTACGCTTCT [配列番号 306]	
<u>アミノ酸配列</u>	
(軽鎖可変領域 scFv リンカー 重鎖可変領域 His タグ+HA タグ)	
SYVLTQPPSVSVAPGKTARISCGGNDIGSKSVFWYQQRPGQAPVLVYDDSDRPSGLPER	
FSGFNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHYVFGTGTKVTVLG [配列番号 303]	
<u>SRGGGSGGGGSGGGGSLEMA</u> [配列番号 307]	
QVQLVESGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNS	30
GSIGYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDITYGSGSYGAFDI	
WGQGTMTVSS [配列番号 304]	
TSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 308]	

【0493】

XI 重鎖可変領域、軽鎖可変領域およびリンカーペプチドを含む例示的な細胞外抗原結合ドメイン（例えば、scFv）

10

20

30

40

50

【表 7 7】

表 77

ET200-001	
DNA 配列	
Cagtctgtgtgacgcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctcttcttctggaagcagctccaacatcggaag taatactgtaaactggtaccagcagctcccaggaacggccccaaactcctcatctatagtaataatcagcggccctcaggggtccctgaccg attctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccagtctgaggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatg acagcctgaatggttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcgctctggt gggtggtggatccctcgagatggcccagggtgcagctacagcagtgggcgccaggaactgtgaagccttcggagaccctgtccctcacctgcg ctgtgtatggtgggtccttcagtggttactactggagctggatccgccagccccagggaaggggctggagtggattggggaaatcaatcata gtggaagcaccaactacaacccgtccctcaagagtcgagtcaccatatacagtagacacgtccaagaaccagttcctcctgaagctgagctctg tgaccgcccggacacggccgtgtattactgtgcgcgcgaagggtccgtacgacgggttcgattcttgggggtcaagggtactctggtgaccgtct cctca [配列番号 593]	10
アミノ酸配列	
QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPD RFSGSKSGTSASLAISGLQSEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRRGGGSGG GGSGGGGSLEMAQVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE WIGEINHSGSTNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGPYDGFDS WGQGTLLVTVSS [配列番号 594]	20

【0 4 9 4】

30

40

50

【表 7 8】

表 78

ET200-002	
<u>DNA 配列</u>	
Aattttatgctgactcagcccccactctgtgtcggagtcctccggggaagacggtaaccatctcctgcacccgcagcagtgccagcattgccagc aactatgtgcagtggtaccagcagcgcggggcagtgccccaccactgtgatctatgaggataaccaagaccctctggggtcctgatcg gttctctgggtccatcgacagctcctccaactctgcctccctcaccatctctggactgaagactgaggacgaggtgactactactgtcagtcta tgatagcagcaattctgtggtattcggcgaggggaccaagctgaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcgggcgtctg gtggtggtggtatccctcgagatggcccaggtccagctggtacagtctggcactgaggtgaagaagcctggggcctcagtggggtcgcctg caaggcttctggttaccctttaacaaatatgacatcaactgggtgcgacaggccctggacaagggtgagtggtgggagggcatcatccc tatctttctacaacaaactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgcggacgaatccacgagcacagcctacatggagctga gcagcctgagatctgaggacacggccgtatattactgtgcgcgcgaatggttctactgggatctctggggtaagggtactctggtgaccgtctc ctca [配列番号 595]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDNQRPSGVPD RFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSNSVVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGG GSGGGGSLEMAQVQLVQSGTEVKKPGASVRVACKASGYPFNKYDINWVRQAPGQGLE WMGGIIPFRTTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREWFWYWDIW GQGTLLTVTVSS [配列番号 596]	20

【0 4 9 5】

30

40

50

【表 7 9】

表 79

ET200-003	
<u>DNA 配列</u>	
Cagtctgtgttgactcagccaccctcagtggtccgtgtccccaggacagacagccagcatctctgctctggaataaattggggactaagtatg tttactgggtatcagaagaggccaggccagtcctctgtgttggtcatgtatgaagataatcagcgccctcagggatcccgagcggttctctgg ctccaactctgggaacacagccactctgaccatcagagggagccagactgtggatgaggtgactattactgtcaggcgtgggactccgaca ctttcgtggtcttcggcgaggaggaccaaggtcaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcgggcgccggcggtctgtgtggtggtgga tcctctgagatggcgaggtgcagctggtggagaccgggggagggcgtggtccagcctgggaggtccctgagactctctgtgcagcctctg gattcacctcagtagttatggcatgcactgggtccgcccaggtccaggcaaggggctggagtgggtggcagttatatcacatgatggaagta ataaatactacgcagactccgtgaaggggcgattcaccatctccagagacaattccaaggacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagag gtgaggacacggccgtatattactgtgcgcgctctaaccagtggtctggttacttctcttcgattactggggtaagggtactctggtgaccgtctc ctca [配列番号 597]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
QSVLTQPPSVSVSPGQTASISCSGNKLGTKYVYWYQKRPGQSPVLVMYEDNQRPSGIPER FSGSNSGNTATLTIRGTQTVDEADYYCQAWDSDFVVFGGGTKVTVLGSRRGGGSGGG GSGGGGSLEMAEVQLVETGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEW VAVISHDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKDTLYLQMNSLRGEDTAVYYCARSNQWSGY FSFDYWGGQTLTVSS [配列番号 598]	20

【0 4 9 6】

30

40

50

【表 8 0】

表 80

ET200-006	
<u>DNA 配列</u>	
<p>Tcctatgtgctgactcagccaccctcagtgctcagtgggcccccaggaaagacggccaggattacctgtgggggaacaacattggaagtaaaa gtgtgcactggtaccagcagaagccaggccaggccctgtggtggtcatccattatgatagcgaccggccctcagggatccctgagcgattc tctggtccaaactctgggaacacggccaccctgaccatcagcagggtcgaagccggggatgaggccgactattactgtcaggtgtgggata gtagtagtgatcatccttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctagggttagagggtggtggtgtagcggcgggcgggcgtctg gtggtggtggatccctcgagatggccgagggtgcagctggtgcagctctggagctgagggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctctg caaggcttctggttacaccttaccacctatggtatcagctgggtgcgacaggcccctggacaagggtgagtggtggatgggatggaacac ttacaatggtcacacaaactatgcacagaagctccaggggcagagccacaatgaccgcagacacatccacgaacacagcctacatggagctg aggagcctgagatctgacgacactgccgtgtattactgtgcgcgcttatctacggttctggtgattactggggtaagggtactctggtgaccgt ctcctca [配列番号 599]</p>	10
<u>アミノ酸配列</u>	
<p>SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVVVIHYDSRPSGIPER FSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHPYVFGTGKVTVLGSRGGGSGG GGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTTYGISWVRQAPGQGLE WMGWINTYNGHTNYAQKLQGRATMTADTSTNTAYMELRSLRSDDTAVYYCARVIYGS GDYWGQGTLVTVSS [配列番号 600]</p>	20

【 0 4 9 7】

30

40

50

【表 8 1】

表 81

ET200-007	
DNA 配列	
<p>Tcctatgtgctgactcagccactctcagtgctcagtgggccccaggaaagacggccaggattacctgtgggggaaacaacattggaagtaaac tgtgcactggtaccagcagaagccaggccaggccccctgtgctggctcatctattatgatagcgaccggccctcagggatccctgagcgattctc tggctccaactctgggaacacggccaccctgaccatcagcagggtcgaagccggggatgaggccgactattactgtcaggtgtgggatagt agtagtgatcatcgggtgttcggcggaggggaccaagctgaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggtctggtg gtggtggatccctcgagatggcccagggtgcagctgcaggagtcggggccaggactggtgaagccttcggagaccctgtccctcacctgcaa tgtctctggttactccatcagcagtggttacttttggggctggatccggcagccccagggaaggggctggagtggattgggagtatctatcat agtaggagcacctactacaacccgtccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaaccagttctccctgaagctgaactct gtgaccggcgcagacacggccgtgtattactgtgcgcgggttacgggtacttcgattactggggtaaggtactctggtgaccgtctcctca [配列番号 601]</p>	10
アミノ酸配列	
<p>SYVLTQPLSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKTVHWYQQKPGQAPVLVIYYDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHRVFGGGTKLTVLGSRRGGGSGGG GSGGGGSLEMAQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCNVSGYSISSGYFWGWIRQPPGKGLEWI GSIYHSRSTYYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLNSVTAADTAVYYCARGYGYFDYWGQ GTLVTVSS [配列番号 602]</p>	20

【0 4 9 8】

30

40

50

【表 8 2】

表 82

ET200-008	
<u>DNA 配列</u>	
Caatctgccctgactcagcctgcctccgtgtctgggtctcctggacagtcgatcaccatctctgcactggaaccagcagtgacgttggtggtt ataactatgtctcctggfaccacaacaccccaggcaaaagcccccactcatgatttatgatgtcagtaatcgccctcaggggttctaategct tctctggctccaagtctggcaacacggcctccctgaccatctctgggctccaggctgaggacgaggctgattactgcagctcatatacaag cagcagcacttcgaagggttcggcggagggaaccaagctgaccgtcctaggtctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggt ggtggtggatccctcgagatggccgaggtgcagctggtggagtctgggggagggtggtgtagcggcctggggggcctcctgagactctcctgtg cagcctctggattcacctttggtgattatggcatgagctgggtccccaagctccagggaaggggctggagtgggtctctggtattaattggaa tgggtgtagcacaggttatgcagactctgtaagggccgattcaccatctccagagacaacccaagaactccctgtatctgcaaatgaacag tctgagagccgaggacacggccgtatattactgtgcgcgtctaaatacaacttccatgtttactacgattactggggtcaaggtactctggtga ccgtctectca [配列番号 603]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGV SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTSKVFGGGTKLTVLGSRRGGGSG GGGSGGGGSLEMAEVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFTFGDYGMSWVRQAPGKGL EWVSGINWNGGSTGYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSKYNF HVYYDYWGQGTLVTVSS [配列番号 604]	20

【0 4 9 9】

30

40

50

【表 8 3】

表 83

ET200-009	
DNA 配列	
Cagtctgtgtgacgcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagacagtcaccatctcttgttctggaagcaactccaacatcggag taattatgtatactggtaccagcagctcccagggaacggccccaaactcctcatctataggaataatcagcggccctcaggggtccctgaccg attctcaggtccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtggtcgcgtccgaggatgaggctgattattactgtgcagcatgggat gacagcctgagtgttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggctctgg tgggtggtggtgacccctcagatggcccaggtgcagctggtgcagctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctcctgc aaggtcttctggttacaccttaccagctatggtatcagctgggtgcgacaggccccctggacaagggttgagtggatgggatggatcagcgct tacaatggtaacacaaactatgcacagaagctccagggcagagtcaccatgaccacagacacatccacgacagcctacatggagctga ggagcctgagatctgacgacactgccgtgtattactgtgcgcgtctcttggtaacatggttcttggaaagatatgtgggggtcaaggtactctg gtgaccgtctctca [配列番号 605]	10
アミノ酸配列	
QSVLTQPPSASGTPGQTVTISCSGSNSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPD RFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSL SAYVFGTGTKVTVLGSRRGGGGSGG GGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLE WMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSSGNM VSWKDMWGQGTLVTVSS [配列番号 606]	20

【0 5 0 0】

30

40

50

【表 8 4】

表 84

ET200-010	
DNA 配列	
Caatctgacctgactcagcctgcctccgtgtctgggtctcctggacagtcgacacacatctcctgcactggaaccagcagtgacgttggtggtt ataactctgtctcctgggtaccacaacacccaggcaagccccagactcatgatttatgatgtcagtaatcgccctcaggggtttctaactcgt tctctgggtccaagtctggcaacacggcctccctgaccatctctgggtccaggctgaggacgaggtgattattactgcagctcatatacaag cagcagcaccccccttagtcttgggaactgggaccaaggctaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcgggcgtctggtg gtggtggatccctcgagatggccagggtgcagctggtgcagctctggggtgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaaggctctcctgcaa ggcttctggttacacctttaccagctatggtatcagctgggtgcgacaggccccctggacaagggcttgagtggatgggatgagcgtta caatggaacacaaaactatgcacagaagctccagggcagagtcaccatgaccacagacacatccacgagcacagcctacatggagctgag gagcctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgcgcgggtgctgttgcttaccatgattgggggtcaagggtactctggtgaccgtctcct ca [配列番号 607]	10
アミノ酸配列	
QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKAPRLMIYDVSNRPSGV SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTPLVFGTGTKVTVLGSRGGGSGG GGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLE WMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGAVAY HDWGQGTLVTVSS [配列番号 608]	20

【0 5 0 1】

30

40

50

【表 8 5】

表 85

ET200-011	
<u>DNA 配列</u>	
Cagtctgtcgtgacgcagccgccctcagtgtctgcggccccaggacagagggtcaccatctctgctctggaagcagctccaacatttcgatt tatgatgtatcctggtatcagcagctcccaggaacagccccaaactctcatttatggcaataataagcgacctcggggattgctgaccgatt ctctggctccacgtctggcacgtcagccaccctgggcatcaccggactccagactggggacgagggcgattattactgcggaacatgggatg acagtctgagtgggggggtgttcggcggagggaaccaagctgacctcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcgggcgggcgtctg gtggtggtggatccctcgagatggcccagatgcagctggtgcaatctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctctgc gaggcttctggaggcacccctcagcagctatgctatcaactgggtgcgacagggccctggacaagggtttagtggatgggagggatcatcc ctatgtttgtacagcacactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccggcgacgaatccacgaaaacagcctacatggagctg agcagcctgagatctgaggacactgccgtgtattactgtgcgcgggtgttcattacgcttcttcgatcattgggggtcaagggtactctggtgacc gtctcctca [配列番号 609]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
QSVVTQPPSVSAAPGQRTVISCSSSSNISYDVSQYQLPGTAPKLLIYGNNKRPSGIADR FSGSTSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDDSLSGGVFGGGTKLTVLGSRRGGGGSGGG GSGGGGSLEMAQMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCEASGGTLSSYAINWVRQAPGQGLEW MGGIIPMFGTAHYAQQKFQGRVTITADESTKTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGVHYASFD HWGQGTLVTVSS [配列番号 610]	20

【0 5 0 2】

30

40

50

【表 8 6】

表 86

ET200-012	
<u>DNA 配列</u>	
Cagtctgtgtgacgcagccgcctcagtgctcggccgcaggacagaaggtcaccatctcctgctctggaagcgactccaacattgggaa taattatgtgtcttggtatcaacacctcccaggacagccccaaactcctcatttatgacgttaaaatcgacctcagggttctgaccggtt ctccggctccaagtctggctcgtcagccaccctagggcatcgccggactccagcctggggacgagggcgattattactgcggaacatgggac agtcggctggatgcctatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggttctagaggtgggtggtagcggcggcgggcggctctgg tggtggtagcctcgagatggccagatgcagctggtgcaatctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctcctgca agactctggtttccctttaatatctttggaatcacctgggtgcgacaggccccctggacaagggctgagtggatgggatggatcagcggttac aacggtaacacagactaccacagaagtccagggcagagtcaccatgtccacagacacatccacgagtacagcctacatggagctgagga acctgaaatctgacgacagggcgtgtattactgtgcgcgggtgtctacgggtggtatggatacttggggtaaggtactctggtgaccgtctc ctca [配列番号 611]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
QSVLTQPPSVSAAAGQKVTISCSGSDSNIGNNYVSWYQHLPGTAPKLLIYDVKNRPSGIPD RFSGSKSGSSATLGIAGLQPGDEADYYCGTWDSRLDAYVFGTGTKVTVLGSRRGGGSGG GGSGGGGSLEMAQMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGFPFNIFGITWVRQAPGQGLE WMGWISGYNGNTDYPQKFQGRVTMSTDSTSTAYMELRNLKSDDTAVYYCARGAYGG MDTWGQGTLVTVSS [配列番号 612]	20

【0 5 0 3】

30

40

50

【表 8 7】

表 87

ET200-013	
DNA 配列	
Cagtctgtcgtgacgcagccgcccctcagtgtctggggccccagggcagagggtcaccatctctgcactgggagcacctccaacatcggg gcagggttatgatgtacactgggtatcagcagcttcagggaacagccccc aaactcctcatctataactaacaactttcggccctcaggggtccctga ccgattctctgcctccaagtctggcacttcagcttcctggccatcactgggtccaggctgaggatgaggctgattattactgcggaacatggg atagcagcctgagtgccgttgttgcggaggggaccaagctgaccgtcctaggttctagagggtgggtggtagcggcggcggcggtc tggtgggtgggtggatccctcagatggccgaggtgcagctgggtggagtctggaactgagggtgaagaagcctggggcctcagtgaagtctcct gcaaggcttctggttacatgtttaccagttatggtctcaactgggtgcgacaggccctggacaagggttggatggatggatggatcagcg ctaacaatggttaagacaaattatgctaagaaattccaggacagagtcaccatgaccagagacacttcacgagcacaggctacatggaactg aggagcctgagatctgacgacacggccgtatattactgtgcgcgccatateggtgggttcttactcgatcggtgggtcaagggtactctgtgtgac cgtctectca [配列番号 613]	10
アミノ酸配列	
QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSTSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYTNNFRPSGV PDRFSASKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCGTWDSSLSAVVFGGGTKLTVLGSRGGGGS GGGGSGGGGSLEMAEVQLVESGTEVKKPGASVKVSKASGYMFTSYGLNWVRQAPGQ GLEWMGWISANNGKNTNYAKKFQDRVTMTRDTSTSTGYMELRSLRSDDTAVYYCARHIG GSYFDRWGQGTLVTVSS [配列番号 614]	20

【0 5 0 4】

30

40

50

【表 8 8】

表 88

ET200-014	
<u>DNA 配列</u>	
<p>Tcctatgtgctgactcagccaccctcagtgtcagtggccccaggaagacggccaggattacctgtgggggaacaacattggaagtaaaa gtgtgcactggtaccagcagaagccaggccaggccctgtgctggctcatctattatgatagcgaccggccctcagggatccctgagcgattct ctggctccaactctgggaacacggccaccctgaccatcagcagggtcgaagccgggatgaggccgactattactgtcaggtgtgggatag tagtagtgatcattatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcgccggcgccggctctggtggt ggtggatccctcgagatggccgaggtgcagctgggtggagactgggggaggcttggtacagcctgggggggtccctgagactctcctgtgcag cctctggattcacctttagcagctatgccatgagctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcagctattagtggtagt atggtagcacatactacgcagactccgtgaagggccgggtcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcc tgagagacgaggacacggccgtatattactgtgcgcgctctcatgaagctaacctggttggtgattggtggggtcaaggtactctggtgaccgt ctcctca [配列番号 615]</p>	10
<u>アミノ酸配列</u>	
<p>SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYYDSDRPSGIPERF SGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGG GSGGGGSLEMAEVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEW VSAISGSDGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRDEDTAVYYCARSHEANLVG DWWGQGTLVTVSS [配列番号 616]</p>	20

【0 5 0 5】

30

40

50

【表 8 9】

表 89

ET200-015	
<u>DNA 配列</u>	
Cagtctgtggtgactcagccaccctcagtgtcagtggccccaggaaagacggccaggattacctgtgggggaaacaacattggaagtaaaa gtgtgcactggtaccagcagaagccaggccaggccctgtgtgtcatctattatgatagcgaccggccctcagggatccctgagcgattct ctggctccaactctgggaacacggccaccctgaccatcagcagggctgaagccgggatgaggccgactattactgtcaggtgtgggtag tagtagtgatgtgtattcggcggaggggaccaagctgaccgtcctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtg gtggatccctcgagatggccgaggtccagctggtacagtctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctcctgcaaggc ttctggttacacctttaccagctacggtatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggttagtggtggtggtggtggtggtggtggtg ggtaacacaaactatgcacagaagctccagggcagagtcaccatgaccacagacacatccacgagcacagcctacatggagctgaggagc ctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgcgtgggtggttcggtgctgttgatcattggggtcaaggtactctggtgaccgtctc ctca [配列番号 617]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
QSVVTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLTYYDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDVVFGGGTKLTVLGSRRGGGSGGGG SGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWM GWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARWGGFGAV DHWGQGTLTVSS [配列番号 618]	20

【0 5 0 6】

30

40

50

【表 9 0】

表 90

ET200-016	
DNA 配列	
<p>Tctctgagctgactcaggacctgctgtgtctgtggccttgggacagacagtcaagatcacgtgccaaggagacagcctcacagactacca tgcaacctggtaccagcagaagccaggacagggccctgtcgtgtcatctatgctacaacaaccggcccactgggatcccagaccgattct ctggttccagttccggaacacagcttctttgaccatcactggggctcaggcgggaagatgaggctgactattactgtaattccgggacagcgg cacggacgaagtgttattcggcggagggaaccaagctgaccgtcctagggttagagggtggtggttagcggcggcggcggctctggtggt ggtggatccctcgagatggccgaggtgcagctggtggagactgggggaggcctggtcaagcctgggggggtccctgagactctcctgtgca gcctctggattcacctcagtagctatagcatgaactgggtccgccagggtccagggaaggggctggagtgggtctcatccattagtagtagta gtagttacatactacgcagactcagtggaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactcactgtatctgcaaatgaacagcct gagagccgaggacacggccgtgtattactgtgcgcgcggtcagggttacgattactggggtaagggtactctggtgaccgtctctca [配 列番号 619]</p>	10
アミノ酸配列	
<p>SSELTQDPAVSVALGQTVKITCQGDSLTDYHATWYQQKPGQAPVAVIYATNNRPTGIPD RFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSGTDEVLFGGGTKLTVLGSRRGGGSGG GGSGGGGSLEMAEVQLVETGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLE WVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGQGYDYW GQGTLVTVSS [配列番号 620]</p>	20

【0 5 0 7】

30

40

50

【表 9 1】

表 91

ET200-017	
DNA 配列	
Tcctatgtgctgactcagccaccctcggtgtcagtggtcccccaggaaagacggccaggattacctgtgggggaaacaacattggaagtaaaa gtgtgcactggtaccagcagaagccaggccaggccctgtgctggtcgtctatgatgatagcgaccggccctcagggatccctgagcgattc tctggctccaactctgggaacacggccaccctgagcatcagcagggctgaagccggggatgaggccgactattactgtcaggtgtgggata gtagtagtgatcatactgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggttagaggtggtggtgtagcggcgccggcgctctggtg gtggtggatccctcgagatggccaggtgcagctacagcagtggtggcgaggactgttgaagcctcggagaccctgtccctcacctgcgct gtctatggtgggtccttcagtggttactactggagctggatccgccagcccccagggaaggggctggagtggattggggaatcaatcatagt ggaagcaccaactacaaccgctccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaaccagttctccctgaagctgagctctgtg accgccgcgacacggccgtgtattactgtgcgcgctactaccgggtatggatatgtgggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [配 列番号 621]	10
アミノ酸配列	
SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLLVYDDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATLSISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHTVFGTGTGKVTVLGSRGGGSGGG GSGGGGSLEMAQVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEW IGEINHSGSTNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARYYPGMDMWG QGTLVTVSS [配列番号 622]	20

【0 5 0 8】

30

40

50

【表 9 2】

表 92

ET200-018	
<u>DNA 配列</u>	
Caggctgtgctgactcagccgcccccaacgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctcttctggaagcagctccaacatcggga gaaatggtgtaaactggtaccagcagctcccaggagcggcccccaaaagtcctcatctataatgataatcagcgaccctcaggggtccctgac cgagtctctggtcaccagctctggctcctcaggcaccctggccatcgatgggcttcggctctgaggatgaggctgattactgtcggcatggg atgacagcctgcatgggtgtgtattcggcggagggaaccaagctgaccgtcctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggctc tgggtggtggtggatccctcgagatggcccagggtccagctgggtacagctctggggctgagggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctcct gcaagggttccggatacacccctcaatgaattatccatgcactgggtgcgacaggctcctggaaaagggttgagtggatgggaggtttgatcc tgaagatggtgaacaatctacgcacagaagtccagggcagagtcaccatgaccgaggacacatctacagacacagcctacatggagctg agcagcctgagatctgaggacactgccgtgtattactgtgcgcgcggtggttacggtgattcttggggcaagggtactctggtgaccgtctcctc a [配列番号 623]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
QAVLTQPPSTSGTPGQRVITISCSGSSSNIGRNGVNWYQQLPGAAPKVLIYNDNQRPSGVP DRVSGSQSGSSGTLAIDGLRSEDEADYYCAAWDDSLHGVVFGGGTKLTVLGSRGGGGS GGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLNELSMHWVRQAPGK GLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSED TAVYYCARGGY GDSWGQGTLVTVSS [配列番号 624]	20

【0509】

30

40

50

【表 9 3】

表 93

ET200-019	
DNA 配列	
Aattttatgctgactcagecccaactctgtgtcggagtcctcggggaagacggtaaccatctcctgcacccgcagcagtgccagcattgccagc aactatgtgcagtggtaccagcagcggccggcagtgcccccaccactgtgatctatgaggataaccaaagacctctgggggtccctgatcg gttctctggctccatcgacagctcctccaactctgcctccctcaccatctctggactgaagactgaggacgaggctgactactactgtcagtctta tgatagcagcaattcttgggtgttcggcggagggaaccaagctgaccgtcctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggctctg gtggtggtggatccctcgagatggcccagggtgcagctggtgcaatctggggctgaggtgaaggccctgggtcctcggtagggtcctg cacggcttctggaggcaccttcagcagcgatgctatcagctgggtgcgacaggcccctggacaagggtttagtggtggagggaatcatc cctatgtttgtacagcaaaactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgcggacgaatccacgagcacagcctacatggagct gagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgcgcgaagggtactactaccgtctgttacctgggttctgttctgaacgac atctcttctgtttacgatgaatggggtaaggtactctggtgaccgtctcctca [配列番号 625]	10
アミノ酸配列	
NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDNQRPSGVPD RFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSNSWVFGGGTKLTVLGSRRGGGSGG GGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKRPGSSVKVSCITASGGTFSSDAISWVRQAPGQGLE WMGGIIPMFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCAREGYYYPS AYLGSVLNDISSVYDEWGQGLTVTVSS [配列番号 626]	20

【0 5 1 0】

30

40

50

【表 9 4】

表 94

ET200-020	
DNA 配列	
Cagtctgtcgtgacgcagccgccctcagtgctcgcggccccaggacagaaggcaccatctcctgctctggaagcacctccaacattggaaa taatgatgtatcctgggtaccagcagctcccaggaacagcccccactcctcatttatgacaataataagcgaccctcagggaattcctgaccga ttctctggctccaagtctggcacgtcagccaccctgggcacacccggactccagactggggacgaggccgattattactgcgggaacatggga tagcagcgtgagtgttcttgggtcttcggcagagggaccaagctgaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggct ctggtggtggtggatccctcgagatggccaggtgcagctggtgcagctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctc ctgcaaggcttctggttacacctttaccagctatggtatcagctgggtgcgacagggccctggacaagggcttgagtggatgggatggatcag cgcttacaatggtaacacaaactatccacagaagctccagggcagagtcacatgaccacagaccatccacgagcacagcctacatggag ctgaggagcctgagatctgacgacacggcgtgtattactgtgcgcgtctatgacttcttcgattactggggcaaggctactctggtgaccgt ctctca [配列番号 627]	10
アミノ酸配列	
QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSTSNIGNNDVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPD RFGSGKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSVSASWVFGRGTKLTVLGSRGGGSG GGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGL EWMGWISAYNGNTNYPQKLQGRVTMTTDPSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSMTSF DYWGQGTLVTVSS [配列番号 628]	20

【0 5 1 1】

30

40

50

【表 9 5】

表 95

ET200-021	
DNA 配列	
Cagttctgtgttgacgcagccgccctcagttgtctgcggcccccaggacagaaggtcaccatctctgctctggaagcaactccaacattgggaa taattatgtatcctgggtatcagcaactcccaggacagccccaaactcctcatttatgacaataataagcgaccctcagggattcctgaccgatt ctctggctccaggtctggcacgtcagccaccctggggcatcaccggactccagactggggacgagggcgattattactgcggaacatggaata ccactgtgactcctggctatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcgggcgtctg gtggtggtggatccctcgagatggccgaagtgcagctgggtgcagctctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgagggtctcctg caaggcttctggttacacctttaccagctatggtatcagctgggtgcgacaggcccctggacaagggttgagtggatgggatggatcagcgc ttacaatggaacacaaactatgcacagaagctccagggcagagtcacatgaccacagacacatccacgagcacagcctacatggagctg aggagcctgagatctgacgacaccgccatgtattactgtgcgcgctctgtttacgacctggatacttgggggtcaagggtactctggtgaccgtctc ctca [配列番号 629]	10
アミノ酸配列	
QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSNSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPD RFSGSRSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWNTTVTPGYVFGTGTKVTVLGSRRGGGSG GGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGL EWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAMYYCARSVYD LDTWGQGILVTVSS [配列番号 630]	20

【0 5 1 2】

30

40

50

表 96

ET200-022
<u>DNA 配列</u>
cagctctgtcgtgacgcagccgcccctcagtgctctgcggccccaggacagaaggtcaccatctctgctctggaagcagctccaacattgggaa taattatgtatcctggtaccagcagctcccagggaacagccccaaactcctcatttatgacaataataagcgaccctcagggattcctgaccgat tctctggctccaagctcggcacgtcagccaccctgggcacaccggactccagactggggacgagggccgattattactgcggaacatgggat agcagcctggggggcccccttatgtcttcggaactgggaccaaggtcacccgtcctaggttctagagggtgggtggtgtagcggcggcggcggt ctggtgggtggtggatccctcgagatggccgaggtgcagctgggtgcagctcttggggagggtcggaaacagcctggcaggtccctgagactctc ctgtgcagccctctggattcacctttgatgattatgccatgcaactgggtccggcaagctccaggggaaggccctggagtgggtctcagggtattagtt ggaatagcggtagcataggctatgcggactctgtgaaggggccgattcaccatctccagagacaacgccaaagaattccctgtatctgcaaatga acagctctgagagctgaggacaccgccatgtattactgtgcgcgctaccgtcagggttggttctgcttacgattcttgggggtcaagggtactctggtg accgtctcctca [配列番号 631]
<u>アミノ酸配列</u>
QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPD RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWSSSLGAPYVFGTGTKVTVLGSRRGGGSG GGGSGGGGSLEMAEVQLVQSWGSEQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKG LEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAMYYCARYRQV GSAYDSWGQGLTVTVSS [配列番号 632]

【 0 5 1 3 】

10

20

30

40

50

表 97

30

40

50

【表 9 8】

表 98

ET200-024	10
DNA 配列	
aattttatgctgactcagccccactctgtgtcggagtcctccggggaagacggtaaccatctctgcaccggcagcagtggcagcattgccagc aactatgtgcagtggtaccagcagcgcggggcagtgccccaccactgtgatctatgaggataaccaagaccctctgggggtccccgatcg gttctctggctccatcgacagctctccaactctgcctccctcaccatctctggactgaagactgaggacgaggctgactactactgtcagcttta tgacagcagcaatctttgggtgttcggcgggagggaaccaagctgaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggtctct ggtggtggtggtatccctcgagatggccagatgcagctggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggctcct gcaaggcttctggaggcaccttcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggcccctggacaagggtttagtggtgggaggatcat ccctatctttgtacagcaaaactacgcacagaagtccaggggcagagtcacgattaccgaggacgaatccacgagcacagcctacatggagc tgagcagcctgagatctgaggacactgccgtgtattactgtgcgcgtacaactactactactacgattctgggggtcaagggtactctggtgacc gtctctca [配列番号 635]	
アミノ酸配列	
NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTGSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDNQRPSGVPD RFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSNLWVFGGGTKLTVLGSRRGGGSGG GGSGGGGSLEMAQMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLE WMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDТАVYYCARYNYYYYDS WGQGTLLTVSS [配列番号 636]	20

【0 5 1 5】

30

40

50

【表 9 9】

表 99

ET200-025	
<u>DNA 配列</u>	
gacatccagatgaccagctccatcctcctgtctgcacatgtaggagacagagtcaccatcacttgcgggcaagtcagagcattagcagct atttaaattggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagctcctgatctatgctgcacccagtttgcagggtgggtcccatcaagggtcagt ggcagtggtatctgggacagatttcactctcaccatcagcagctgcaacctgaagattttgcaacttactactgtcaacagagttacagtacccc attcactttcggccctgggaccaaagtggatatcaaacgttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtggtggtatccct cgagatggcggaggtgcagctggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcgggtgaaggtctcctgcaaggctctggagggc accttcagcagctatgctatcagctgggtgcgacagggccctggacaagggttgagtggatgggagggatcatccctatctttggtacagca aactacgcacagaagtccagggcagagtcacgattaccggcgacgaatccacgagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatct gaggacaccgccatgtattactgtgcgcgctactgggggttacgactcttacgatgaatggggtaagggtactctggtgaccgtctcctca [配 列番号 637]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIKRSRGGGSGGGGSGG GGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGII PIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAMYYCARYWGYDSYDEWGQ GTLVTVSS [配列番号 638]	20

【0 5 1 6】

30

40

50

【表 1 0 0】

表 100

ET200-026	
DNA 配列	
aattttatgctgactcagccccactctgtgtcggagtctccggggaagacggtaaccatctcctgcaccggcagcagtgccagcattgccagc aactatgtgcagtgggtaccagcagcggccgggcagtgccccaccactgtgattatgaggataaccaaagaccctctggggctccctgatcg gttctctggctccatcgacagctcctccaactctgcctccctcaccatctctggactgaagactgaggacgaggctgactactgtcagttta tgatagcagcaattgggtgttcggcggagggaaccaagctgaccgtcctaggttctagaggtgggtggtagcggcggcgccggtctggt ggtggtggatccctcgagatggccgaggtccagctggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcgggtgaaggtctcctgca aggcttctggaggcaccttcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggcttgatggatgggagggatcatcct atctttgttacagcaaaactacgcacagaagtccagggcagagtcacgattaccgcggacgaatccacgagcacagcctacatggagctga gcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgcgaacaaccattactacaacgattactggggtaagggtactctggtgaccg tctcctca [配列番号 639]	10
アミノ酸配列	
NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTGSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDNQRPSGVDP RFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSNWVFGGGTKLTVLGSRRGGGGSGGG GSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEW MGGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCARNNHYYNDY WGQGTILVTVSS [配列番号 640]	20

【0 5 1 7】

30

40

50

【表 1 0 1】

表 101

ET200-027	
DNA 配列	
cagtctgtgtgacgcagccgcctcagtgctcggggccccagggcagggggtcaccatccctgcactgggagcagctccaacatcggg gcagggttatgatgtacactgggtaccagcagctccagggacagccccaactcctcatctatggtaacaacaatcggccctcaggggtccct gaccgttctctggctccaggtctggctcctcagcctccctggccatcactggggtccaggtgaggatgaggctgattattactccagtccta tgacagcagcctgagtgatgtggtattcggcggaggggaccaaggtcaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggc tctggtggtggtggatccctcgagatggccgaggtccagctggtgcagctcggggctgaggtgaagaagcctggggctacagtgaatatctc ctgcaaggttctggatacaccttcaccgactactacatgcactgggtgcaacagggccctggaaaagggttgagtggtgggacttgtgat cctgaagatggtgaaacaataacgcagagaagttccagggcagagtcaccataaccgggacacgtctacagacacagcctacatggagc tgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgcgctactggtcttactcttcgactacctgtacatgccggaaggtaacgat tggtgggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [配列番号 641]	10
アミノ酸配列	
QSVLTQPPSVSGAPGQGVTIPCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNNNRPSGV PDRFSGSRSGSSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSDVVFGGGTKVTVLGSRRGGGSG GGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGATVKISKVSGYTFTDYMHVWVQQAPGKG LEWMGLVDPEDGETIYAEKFQGRVTITADTSTD TAYMELSSLRSED TAVYYCARYWSYS FDYLYMPEGNDWWGQGTLVTVSS [配列番号 642]	20

【 0 5 1 8】

30

40

50

【表 1 0 2】

表 102

ET200-028	
<u>DNA 配列</u>	
cagtctgtgtgactcagccacccgcagcgtctgggacccccggacagagagtcaccatctctgttctggggcgctccaacatcgggagt ggtgctctaaattggtaccagcaactcccaggaacggccccaaactcctcatctatagttacaatcagcggccctcaggggtctctgaccgat tctctggctccaggtctgccacctcagcctccctggccatcagtgggctccagtctgaggatgaggctgattattactgtgcaacctgggatgat agtgtgaatggttgggtgtcggcggagggaaccaagctgaccgtcctaggttctagaggtgggtggtagcggcggcggcggctctgggtg gtgggtggatccctcgagatggcccagggtccagctgggtacagtctggagctgaggtgaagaagcctggggattcagtgaaggctcctgcaag ccttctggttacaattttctcaactatggtatcaactgggtgcgacaggccccctggacaagggttgatggatgggatggattagcacttacac cggtaacacaaactatgcacagaagctgcagggcagagtcaccttcaccacagacacatccacgagcagcctacatggagatgaggag cctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgcgcgacctgtactactacgaagggtgttgattactggggtcaagggtactctggtgacc gtctcctca [配列番号 643]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
QSVLTQPPAASGTPGQRVTISCSGGVSNIGSGALNWWYQQLPGTAPKLLIYSYNQRPSGVS DRFSGRSATSASLAISGLQSEDEADYYCATWDDSVNGWVFGGGTKLTVLGSRRGGGSG GGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGDSVKVSKPSGYNFLNYGINWVRQAPGQG LEWMGWISTYTGNTNYAQKLQGRVTFITDTSTSTAYMEMRSLRSDDTAVYYCARDLYY YEGVDYWGGTLVTVSS [配列番号 644]	20

【 0 5 1 9】

30

40

50

【表 1 0 3】

表 103

ET200-029	
<u>DNA 配列</u>	
caggctgtgctgactcagccaccctcagtgctcagtggtggccccaggaaagacggccagggttacctgtgggggaaacaacattggaaagtgaag gtgtgcactggtaccagcagaagccaggccaggccccctgtgttggtcatctattatgataccgaccggccctcagggatccctgagcgattct ctggctcccactctgggaccacggccaccctgaccatcagcagggtcgaagccggggatgaggccgactattactgtcaggtgtgggatag tagtagggatcatgtgtattcggcggaggggaccaagctgaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcgccgctctggtg gtggtggatccctcgagatggcccagggtgcagctggtgcagctctgggggaggcgtggtccagcctgggaggtccctgagactctcctgtgc ggcctctggattaccttcagtagctatgctatgcactgggtccgccagggtccaggcaagggaactggagtgggtggcagttatatcatatgat ggaagcaataaatactacgcagactccgtgaagggcctattaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagc ctgagagctgaggacacggccgtgtattactgtgcgcgtcttacttacttctggtttctacgattactggggtcaagggtactctggtgaccgtct cctca [配列番号 645]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
QAVLTQPPSVSVAPGKTARVTCGGNNIGSESVHWYQQKPGQAPVLVIYYDTRPSGIPER FSGSHSGTTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSRDHVVFGGGTKLTVLGSRRGGGSGGG GSGGGGSLEMAQVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLE WVAVISYDGSNKYYADSVKGLFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSYFTSGF YDYWGQGTLVTVSS [配列番号 646]	20

【 0 5 2 0】

30

40

50

【表 1 0 4】

表 104

ET200-030	
DNA 配列	
cagctctgtcgtgacgcagccgccctcagtgctctggggccccagggcagagggtcaccatctctgcactgggagcagttccaacatcggggcagggttatgatgtaaattgggtatcagcagttccaggaacagccccaaactcctcatctatggtaacagcaatcgccctcaggggtccctgacgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcactgggctccaggctgaggatgaggctgattattactgccagtcctatgacagcagcctgagtggtcttattgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggc	10
tctggtggtggtggtatccctcgagatggcccagatgcagctggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggctctctgcaaggctccggatacacccctcactgaattatccatgcactgggtgcgacaggctcctggaaaagggttgagtggatgggaggtttgatcctgaagatggtgaaacaatctacgcacagaagttccagggcagagtcaccatgaccgaggacacatctacagacacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacactgccgtgtattactgtgcgcgatgtcttctatgtactacgattggggtcaaggctactctggtgaccgtctcctca [配列番号 647]	
アミノ酸配列	
QSVVTQPPSVSGAPGQRTISCTGSSSNIGAGYDVNWYQQFPGTAPKLLIYGNSNRPSGV PDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGSYVFGTGTGKVTVLGSRGGGGS GGGGSGGGGSLEMAQMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTLTELSMHWVRQAPGK GLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTSTDATYMESSLRSEDTAVYYCARMSS MYYDWGQGTLVTVSS [配列番号 648]	20

【 0 5 2 1】

30

40

50

【表 1 0 5】

表 105

ET200-031	
DNA 配列	
tcctatgtgctgactcagccaccctcagtgctcagtggtcccccaggaaagacggccaggattacctgtgggggaaacaacattggaagtaaaag tgtgcactgggtaccagcagaagccagggccagggccctgtgctgggtcatctattatgatagcgaccggccctcagggatccctgagcgtattctc tggctccaactctgggaacacggccaccctgaccatcagcaggggtcgaagccggggatgaggccgactattactgtcaggtgtgggtagt agtagtgattatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtggt ggatccctcgagatggccgaggtgcagctggtggagactgggggaggcttggtcaagcctggagggtccctgagactctcctgtgcagcct ctggattaccgtcagtgactactacatgagctggatccgccaggtccagggaaggcctggagtggatttcatacattagtggtagtgttaa tagcatatactacgcagactctgtgaaggccgattcaccatctccagggaacaacccaagaactcactggatctgcaatgaccagcctga gagccgaggacacggccgtatattactgtgcgcgtctactaaatcgattactggggtaagggtactctggtgaccgtctctca [配列番 号 649]	10
アミノ酸配列	
SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVPLVIYYDSRPSGIPERF SGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSDYVFGTGTKVTVLGSRGGGSGGGGS GGGGSLEMAEVQLVETGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTVSDYYMSWIRQAPGKGLEWIS YISGSGNSIYYADSVKGRFTISRDNKNSLDLQMTSLRAEDTAVYYCARSTKFDYWGGG TLVTVSS [配列番号 650]	20

【 0 5 2 2】

30

40

50

【表 1 0 6】

表 106

ET200-032	
<u>DNA 配列</u>	
ctgcctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagaggggtcaccatctcttgttctggaagcagctccaacgtcggagt tacactgtaaaactggfaccggcaactcccaggaacggccccacactcctcatctataataataatcagcggccctcaggggtccctgaccga ttctctgactccaagtctggcacctcggcctccctgaccattagtgggctccagcctgaggatgaggctgattattattgtcagcatgggatga caggctgggtggtatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtg gtggtggatccctcgagatggccgaggtgcagctggtgcagctcggagcagaggtgaaaaagccgggggagctctgaagatctcctgtaa gggttctggatacagctttaccaactactggatcggtgggtgcgccagatcccgggaaaggcctggagtggatggggtatcatctatcctg gtgactctgataccagatacagccgtcctccaaggccaggtcaccatctcagccgacaagtccatcagcaccgcctacctacagtggagc agcctgaaggcctcggacaccgccatgtattactgtgcgcgtctactggttctctcatatgtctgatgaatgggggtcaagggtactctggtgacc gtctctca [配列番号 651]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
LPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNVGSYTVNWYRQLPGTAPTLIIYNNNQRPSGVPD RFSDSKSGTSASLTISGLQPEDEADYYCAAWDDRLGGYVFGTGTKVTVLGSRRGGGSGG GGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKGLE WMGIHYPGDSDFRYSPSFQGGVTVISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARSTGSSHMS DEWGQGTLVTVSS [配列番号 652]	20

【 0 5 2 3】

30

40

50

【表 1 0 7】

表 107

ET200-033	
<u>DNA 配列</u>	
aattttatgctgactcagccccactctgtgtcggagtctccggggaagacggtaacctctctgcaccggcagcagtggtgcagcattgccagc aactatgtgcagtggtaccagcagcggcgggagtgccccaccactgtgatctatgaggataaccaagaccctctggggtcctgatcg gttctctggctccatcgacagctcctccaactctgcctccctcaccatctctggactgaagactgaggacgaggctgactactactgtcagtetta tgatagcagcaatcattgggtgttcggcggagggaaccaagctgaccgtctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggtct gggtggtggtggatccctcgagatggcccaagtgcagctacagcagtggggcgcaggactgttgaagccttcggagaccctgtccctcacct gcgctgtctatggtgggtccttcagtgggtactactggagctggatccgccagccccagggaaggggctggagtggattggggagatcact catagtggaggtccaactacaacccgtccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaaccagttctccctgaagctgagc tctgtgaccgccgcggacacggccgtgtattactgtgcgcgtcttctatcatgtctgattactgggggtcaagggtactctggtgaccgtctcctca [配列番号 653]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTGSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDNQRPSGVPD RFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSNHWVFGGGTKLTVLGSRRGGGGSGG GGSGGGGSLEMAQVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE WIGEITHSGRSNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARSSIMSDYWG QGTLVTVSS [配列番号 654]	20

【 0 5 2 4】

30

40

50

【表 1 0 8】

表 108

ET200-034	
DNA 配列	
cagctctgtgtgacgcagccgccctcagtgctctggggcccccagggcagaggggtaccatctcctgcactgggagcacctccaacatcggggcaggttatgatgtacactgggtaccagcagcttcagggaacagcccccactcctcatcaacaataacaggaatcggccctcaggggtccctgaccgattctctggtcctcaagtctggcacgtcagccaccctgggcatcaccggactccagactggggacgagggccgattattactgcggaacatgggatggcagcctgactgggtgcagtggtcggcggagggaaccaagctgaccgtcctaggttctagagtggtggtggttagcggcggcggcggcggctctggtggtggtgatccctcgagatggccgaggtccagctggtgcagtgctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcgggtgaagg	10
tctcatgcaaggcttctggaggcaccttcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggttgagtggtatgggagggatcatcctctcttgggtacagcaactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgggacgaatccacgagcacagcctacatgagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgcgcggttctgctctggaccattacgatcggtgggtcaaggtactctggtgaccgtctctca [配列番号 655]	
アミノ酸配列	
QSVLTQPPSVSGAPGQRTISCTGSTSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLINNNRNRPSGV PDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDGSLTGAVFGGGTKLTVLGSRGGGGS GGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQG LEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCARGSALDH YDRWGQGTLVTVSS [配列番号 656]	20

【 0 5 2 5】

30

40

50

【表 1 0 9】

表 109

ET200-035	
<u>DNA 配列</u>	
aattttatgctgactcagccccactctgtgtcggagtcctccggggaagacggtaaccatctcctgcacccgcagcagtggcagcattgccagc aactatgtgcagtggtaccagcagcgcccgaggcagtgccccaccactgtgatctatgaggataaccaaagaccctctgggtccctgatcg gttctctggctccatcgacagctcctccaactctgcctccctcaccatctctggactgaagactgaggacgaggtgactactactgtcagtctta tgatagcaccaattgggtgttcggcggagggaaccaagctgaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggt gggtggtggatccctcgagatggcccaggtgcagctggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgca aggcttctggaggcacctcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggttgagtggatgggaggggatcatccct atcttttggtacagcaactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgcggacgaatccacgagcacagcctacatggagctga gcagcctgagatctgaggacactgccgtgtattactgtgcgcgctacaactactactcaacgattactggggtaaggtactctggtgaccgtc tctca [配列番号 657]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDNQRPSGVDP RFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSTNWVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGG GSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEW MGGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCARYNYYFNDYW GQGTLVTVSS [配列番号 658]	20

【 0 5 2 6】

30

40

50

【表 1 1 0】

表 110

ET200-037	
<u>DNA 配列</u>	
tcctatgtgctgactcagccaccctcagtgctcagtggtcccccaggaaagacggccaggattacctgtgggggaaacaacattggaagtaaaag tgtgcactggtaccagcagaagccaggccaggccctgtgctggtcatctattatgatagcgaccggccctcagggatccctgagcgattctc tggtccaactctgggaacacggccaccctgaccatcagcagggtcgaagccggggatgaggccgactattactgtcaggtgtgggatagt agtagtgatcatccttatgtctcggaaactgggaccaaggtcacccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcgccggcggtctggt gggtggtgatccctcgagatggccagatgcagctggtgcagctctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaaggtctcctgca aggcttctggttacacctttaccagctatggtatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggcttgagtggtggatggatcagcgctt acaatggtaacacaaactatgcacagaagctccagggcagagtcacatgaccacagacacatccacgagcacagcctacatggagctga ggagcctgagatctgacgacactgccgtgtattactgtgcgcgtctatgttcggtgctcatgattcttgggggtcaaggtactctggtgaccgtct cctca [配列番号 659]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYYDSDRPSGIPERF SGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHPYVFGTGKVTVLGSRGGGSGGG GSGGGGSLEMAQMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLE WMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSMFGA HDSWGQGTLVTVSS [配列番号 660]	20

【0 5 2 7】

30

40

50

【表 1 1 1】

表 111

ET200-038	
DNA 配列	
cagtcctgtgtgacgcagccgcccctcagtgctctggggccccagggcagagggtcaccatctcctgcactgggagcagctccaacatcggggcagggttttgatgtacactgggtaccagctactccaggaacagcccccactcctcatctatgtaacagcaatcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcactgggctcctggctgaggatgaggctgattattactgccagtcctatgacagcagcctgagtggtgtgtattcggcggaggggaccaagctgaccgtcctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggctctgggtggtggtggatccctcgagatggcccaggtgcagctggtgcaatctggggctgagggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggctcctgcaaggcttctggaggcaccttcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccctggacaaggcctgagtggtgggagggatcatccctatcttgggtacagcaactacgcacagaagttccaggggcagagtcacgattaccgggacgaatccacgagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacactgccgtgtattactgtgcgcgggtgcttcttcgaccgtcatgataactggggtcaagggtactctggtgaccgtctctca [配列番号 661]	10
アミノ酸配列	
QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGFDVHWYQLLPGTAPKLLIYANSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLLAEDEADYYCQSYDSSLGCVVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGASFDHRD NWGQGTLVTVSS [配列番号 662]	20

【0 5 2 8】

30

40

50

【表 1 1 2】

表 112

ET200-039	
<u>DNA 配列</u>	
aattttatgtgactcagccccactctgtgtcggagtctccggggaagacggtaaccatctcctgcacccgcagcagtgccagcattgccagc aactatgtgcagtggtaccagcagcgccgggagtcacccaccactgtgatctatgaggataaccaaagaccctctggggtccctgatcg gttctctgggtccatcgacagctcctccaactctgcctccctcaccatctctggactgaagactgaggacgaggtgactactactgtcagcttta tgatagcagcaattgggtgttcggcgaggaggaccaagctgaccgtcctagggtctagagggtggtggtgtagcgccggcgccggtctggt ggtggtggatccctcgagatggccgaggtccagctggtgcagctctggggtgaggtgaagaagcctgggtcctcggggaaggtcctcctga aggtctctggaggcaccttcagcagctatgtatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggtgagtggtggaggggatcatccct atctttggtacagcaaaactacgcacagaagttccaggggcaggtcacgattaccgcggacgaatccacgagcacagcctacatggagctga gcagcctgagatctgaggacacggcgtgtattactgtgcgcgtctaactactactacaacgattactggggtcaagggtactctggtgaccgt ctcctca [配列番号 663]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSSPTTVIYEDNQRPSGVPD RFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSNWVFGGGTKLTVLGSRRGGGGSGGG GSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEW MGGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCARSNYYYNDYW GQGTLVTVSS [配列番号 664]	20

【0 5 2 9】

30

40

50

【表 1 1 3】

表 113

ET200-040	
DNA 配列	
cagtcctgtgtgacgcagccgccctcagtgctctggggccccagggcagaggggtcaccatctcctgcactgggagcagctccaacatcggggcaggttatgatgtacactggtaccagcagctccaggaacagccccaaactcctcatctatggtaacagcaatcgccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcactgggctccaggtgaggatgaggctgattattactgccagtcctatgacagcagcctgagtggttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggttctagagtggtggtggtgtagcggcgggcgggctcttggtggtggtggatccctcgagatggcccaggtgcagctggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggctctctgcaaggtttccggatacacccctcactgaattatccatgcactgggtgcgacaggctcctggaaaagggttgagtggtgggaggttttgatctgaagatgggtgaacaatctacgcacagaagttccagggcagagtcaccatgaccgaggacacatctacagacacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacactgccgtgtattactgtgcgcgtactctggtgttactacgattggggtaagggtactctggtgaccgtctcctca [配列番号 665]	10
アミノ酸配列	
QSVLTQPPSVSGAPGQRTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTSTD TAYMELSSLRSEDTAVYYCARYSGVY YDWGQGTLTVTVSS [配列番号 666]	20

【0 5 3 0】

30

40

50

【表 1 1 4】

表 114

ET200-041	
DNA 配列	
aattttatgctgactcagccccactctgtgtcggggctctccggggaagacggtaacctctctgcaccggcagcagtggcagcattgccgac aactttgtgcagtggtaccagcagcggccgggctgtccccaccactgtgatctttaatgatgacgaaagacctctggcgtccctgatcggt tctctggctccatcgacacctctccaattctgcctccctcaccatctctggactgaagactgaggacgaggctgactactactgtcagctttatg ataataataatcgaggggtgttcggcggagggaaccaagctgaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggtctgg tggtggtggatccctcgagatggcccagggtccagctggtgcagctcggggctgagggtgaagaagcctgggtcctcgggtgaaggctcctgca aggcttctggaggcaccttcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggttgagtggatgggatggatgaacct aacagtggtaacacaggctatgcacagaagtccagggcagagtcaccatgaccaggaacacctccataagcacgcctacatggagctga gcaacctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgcgtactactcttacggttacgattgggggtcaagggtactctggtgaccgtctcc tca [配列番号 667]	10
アミノ酸配列	
NFMLTQPHSVSGSPGKTVTISCTGSSGSIADNFVQWYQQRPGGVPTTVIFNDDERPSGVDP RFSGSIDTSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDNNNRGVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGG GGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLE WMGWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRNTSISTAYMELSNLRSEDTAVYYCARYYSYG YDWGQGTLTVSS [配列番号 668]	20

【0 5 3 1】

30

40

50

【表 1 1 5】

表 115

ET200-042
DNA 配列
cagtctgtcgtgacgcagccgcccctcagtgtctggggccccagggcagacggtcaccatctcctgcactgggggcagctccaacatcggga caggttatTTTgtaaattggtaccagcaggtccaggaaaagccccaaactcctcatcctgggtaacaataatcgccctcgggggtccctga ccgactctcgggtccacgtccggcacctcagcctccctggccatcactgggtccaggctgaggatgagggtacttattactgccagtcctat gacagcagcctgagtgggtatgtcttcggaactgggaccaaggtcacctcctagggtctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggctc tgggtggtggtggatccctcgagatggcccaggtagctgcagcagtcagggtccaggactggtgaagccctcgcagaccctctcactcacct gtggcatctccggggacagtgtctctaccaacagtgttgccttggcactggatcaggcagtcccccatcgagaggccttgagtggctgggaagg acatactacaggccaagtgggtctaatgactatggagtatctgtgaaaagtcgaatcacatcatccagacacatccaagaaccagttctccct gcagctgaactctgtgactcccgaggacacggctgtgtattactgtgcgcgctcttcttcttgggtaccagatcttcgattactggggtaaggtac tctggtgaccgtctcctca [配列番号 669]
アミノ酸配列
QSVVTQPPSVSGAPGQTVTISCTGGSSNIGTGYFVNWYQQVPGKAPKLLILGNNNRPSGV PDRLSGSTSGTSASLAITGLQAEDEGTYCYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRRGGGGSG GGGSGGGGSLEMAQVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCGISGDSVSTNSVAWHWIRQSPSRG LEWLGRITYYRSKWSNDYGVSVKSRITIPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARSSSWY QIFDYWGQGTLVTVSS [配列番号 670]

【0 5 3 2】

10

20

30

40

50

【表 1 1 6】

表 116

ET200-043	
<u>DNA 配列</u>	
aattttatgctgactcagccccactctgtgtcggagtcctccggggaagacggtaaccatctcctgcaccggcagcagcgacagcatagccaac aactatgttcagtggtaccagcagcgccccgggcagtgccccaccaatgtgatctacgaagatgtccaaagacctctggggtccctgatcg gttctctgggtccatcgacagctcctccaactctgctcctcaccatctctggactgaagactgaggacgaggtgtctactattgtcagcttat catagcgacaatcggtgggtgttcggcgccgggaccaagctgaccgtcctaggttctagaggtgggtggtagcggcgccggcggtctg gtgggtggtagcctcgcagatggcccaggtgcagctgggtggagctctgggggaggttgggtacagcctgggggggtcctgagactctcctgt gcagcctctggattcaccttttagcagctatgcatgagctgggtccgccaggtccagggaaggggctggagtgggtctcagctattagtgt agtgggtggtagcacatactacgcagactccgtgaagggccgggtcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaac agcctgagagccgaggacacggccgtatattactgtgcgcgctctggtgcttactgggactactctgtttacgatgaatggggtcaagggtactc tggtgaccgtctcctca [配列番号 671]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTGSSDSIANNYVQWYQQRPGSAPTNVYEDVQRPSGVP DRFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEAVYYCQSYHSDNRWVFGGGTKLTVLGSRRGGGSG GGGSGGGGSLEMAQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGL EWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGAYW DYSVYDEWGQGLVTVSS [配列番号 672]	20

【0 5 3 3】

30

40

50

【表 1 1 7】

表 117

ET200-044	
<u>DNA 配列</u>	
cagtctgtgtgactcagccaccctcagtgtccgtgtcccccaggacagacagccaccatcgctgttctggacataaattgggggataaatatg cttcttggtatcagcagaagtcgggccagtcacctgtgttgatcatctatcaggataataagcggccctcagggaattcctgagcgattctctggc tccaactctgggaacacagccactctgaccatcagcgggagccaggctctggatgaggctgactattattgtcaggcgtgggacagtagtact tatgtggcattcggcggaggggaccaagctgaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtggtggat ccctcgagatggcccagggtgcagctgcaggagtcggggccaggactggtgaagccttcggagaccctgtccctcacctgcgttctctgtgt ggctccatcagcagtagtaactggtggagctgggtccgccagcccccagggaaggggctggagtggattggggaaatctatcatagtggga gccccaaactacaacccatccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacaagtccaagaaccagttctccctgaagctgagctctgtgaccg ccgcggacacggcgtgtattactgtgcgcgatgactactcatacttctggttacgatgcttggggtcaaggtagctctggtgaccgtctctca [配列番号 673]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
QSVLTQPPSVSVSPGQTATIACSGHKLGDKYASWYQQKSGQSPVLIHYQDNKRPSGIPERF SGSNSGNTATLTISGTQALDEADYYCQAWDSSTYVAFGGGTKLTVLGSRRGGGSGGGGS GGGGSLEMAQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCVVSGGSISSNWWWSWVRQPPGKLEWIG EIYHSGSPNYPNPSLKSRTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMTHHTFGYDAW GQGTLVTVSS [配列番号 674]	20

【0 5 3 4】

30

40

50

【表 1 1 8】

表 118

ET200-045	
DNA 配列	
cagcctgtgctgactcagccaccctcagtgtagtggtggccccaggaaagacggccacgattactgtgggggaaacaacattggaagtgaaa gtgtgcactggtaccaccagaagccaggccaggccccctgtgttggtcatctatgatgatgccggccggccctcagggatccctgagcgattc actggctccaactctgggaacacggccaccctgaccatcagcagggtcgaagccggggatgaggccgactattactgtcaggtgtgggaca gaaatagtgtcagtttcttcggacctgggaccaaggtcaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtg gtggtggatccctcgagatggccgagggtccagctggtgcagctcggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtggaaggtctcctgcaa ggcttctggttacacctttaccagctatggtatcagctgggtgcgacaggccccctggacaaggcctgagtggtggatgggatggatcagcgctta caatggtaacacaaactatgcacagaagctccagggcagagtcaccatgaccacagacacatccacgagcacagcctacatggagctgag gagcctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgcgcggtgttcctctggattggtggggtaagggtactctggtgaccgtctcctca [配列番号 675]	10
アミノ酸配列	
QPVLTQPPSVSVAPGKTATITCGGNNIGSESVHWYHQKPGQAPVLVIYDDAGRPSGIPERF TGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDRNSAQFVFGPGTKVTVLGSRRGGGSGGG GSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEW MGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGVHLDW WGQGTLVTVSS [配列番号 676]	20

【0 5 3 5】

30

40

50

【表 1 1 9】

表 119

ET200-069	
DNA 配列	
cagtctgtcgtgacgcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctccaacatcggaag taattatgtatactgggtaccagcagctcccaggaacggccccaaactcctcatctatagtaataatcagcggccctcaggggtccctgaccga ttctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtggggtccgggtccgaggatgaggctgattactgtgcagcatgggatg acagcctgagtggttatgtcttcggaactgggaccaagctgaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcgggcggtctggt ggtggtggtatccctcagatggccaggtgcagctacagcagtgggcgaggactgtgaagcctcggagaccctgtccctcacctgcg ctgtctatggtgggtccttcagtgggtactactggagctggatccgccagcccccagggaagggtggtgagtgattggggaatcaatcata gtggaagcaccactacaacccgtccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaaccagttctccctgaagctgagctctg tgaccgccgaggacagggcgtgtattactgtgcgcgcctgtacgaaggtggttaccatggttgggttcttggtctctctgattcttgggt caaggtactctggtgaccgtctctca [配列番号 677]	10
アミノ酸配列	
QSVVTQPPSASGTPGQRTVISCSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPD RFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAA WDDSLSGYVFGTGKLTVLGSRGGGGSGG GGSGGGGSLEMAQVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE WIGEINHSGSTNYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARLYEGGYHGW GSWLSSDSWGQGTTLVTVSS [配列番号 678]	20

【0 5 3 6】

30

40

50

【表 1 2 0】

表 120

ET200-078	
<u>DNA 配列</u>	
cagctctgtgtgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctcttgttctggaagcagctccaacatcggaagt aatactgtaaactgggtaccagcagctcccaggaacggccccaaactcctcatctatagtaataatcagcggccctcaggggtccctgaccga ttctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtggtggtccagctctgaggatgaggctgattactgtgcagcatgggatga cagcctgaatggttattgggtgttcggcggaggggaccaagctgaccgtcctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggctctg gtggtggtggatccctcgagatggcccaggtgcagctacagcagtggtggcgcaggactgtgaagccttcggagaccctgtccctcacctg cgctgtctatggtgggtccttcagtggttactactggagctggatccgcagccccagggaaggggctggagtggattggggaaatcaatc atagtgaagcaccaactacaacccgtccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaaccagttctccctgaagctgagct ctgtgaccgccggacacggctgtgtattactgtgcgcgcaaggggcatttgatgctttgatatctggggccaagggaacaatggtcaccg tctcttca [配列番号 679]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVDPD RFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYWVFGGGTKLTVLGSRRGGGSG GGGSGGGGSLEMAQVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGL EWIGEINHSGSTNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGAFDAFDI WGQGTMTVTSS [配列番号 680]	20

【0 5 3 7】

30

40

50

【表 1 2 1】

表 121

ET200-079	
<u>DNA 配列</u>	
tcctatgagctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctccaacatcggaagt aattatgtatactggtagcagctcccaggaacggcccccaactcttcatctataggaataatcagcgccctcaggggtccctgaccgat tctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtggtctccggtcaggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatga cagcctgagtggttatctctcggaaactgggaccaaggtcacctcctaggttctagagtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtg gtggtggatccctcgagatggccgaggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggtacagcctggcaggtccctgagactctctgtgca gcctctggattcaccttgatgattatgccatgcaactgggtccggcaagctccagggaaggcctggagtgggtctcaggtattagtgaata gtggtagcataggctatgcggactctgtgaagggccgattaccatctccagagacaacgccaagaactccctgtatctgcaaatgaacagtc tgagagctgaggacacggcctgtattactgtgcaaatggcgactccaactactactacgggtatggacgtctggggccaaggggaccacggtc accgtctctca [配列番号 681]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
SYELTQPPSASGTPGQRTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLFIYRNNQRPSGVPD RFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGYLFGTGTKVTVLGSRGGGGSGG GSGGGGSLEMAEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLE WVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCANGDSNYYY GMDVWGQGTTVTVSS [配列番号 682]	20

【0 5 3 8】

30

40

50

【表 1 2 2】

表 122

ET200-081	
DNA 配列	
cagtctgcctgactcagcctgctccgtgtccgggtctctggacagtcgatcaccatctctgcactggaaccagcagtgacattggtggt ataactatgtctcctggtaccaacaacacccaggcaaagcccccaactcatgatttatgatgtcagtaatcgccctcaggggttttaacgct tctctggctccaagtctggcaacacggcctcctgaccatctctgggctccaggctgaggacgaggctgattattactgcatctcatatacacgc acctggaacccctatgtctcgggagtgggaccaaggtcacctcctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtgg tggtggatccctcagatggccgagggtgcagctggtgcagctgggggagggcgtggtacagcctggggggcctcctgagactctctgtgca gcctctggattcaccttgatgattatgccatgcactgggtccgtcaagctccagggaagggtctggagtgggtctcttattagtggggatggt ggtagcacatactatgcagactctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaacagcaaaaactccctgtatctgcaaatgaacagtctg agaactgaggacaccgcctgtattactgtgaaaagatcgggcagcagctggctactactactacggtatggacgtctggggccaaggac cacggtcacctctctca [配列番号 683]	10
アミノ酸配列	
QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGVS NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCISYTRTWNPYVFGSGTKVTVLGSRRGGGGSGG GGSGGGGSLEMAEVQLVQSGGGVVQPGSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGL EWVSLISGDGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRTEDTALYYCAKDRAAAG YYYYGMDVWGQGTTVTVSS [配列番号 684]	20

【0 5 3 9】

30

40

50

【表 1 2 3】

表 123

ET200-097	
DNA 配列	
ctgcctgtgctgactcagccaccctcagtgccgtgtccccaggacagacagccatcatcacctgctctggagataaattgggggaaaaatat gtttcctggtatcagcagaagccaggccagtcctctgtactggtcatcgatcaagataccaggaggccctcagggatccctgagcgattctct ggctccaactctgggaccacagccacttgacctcagcgggaccaggctatggatgaggctgactattactgtcaggcgtgggacaggg gtgtggtattcggcggagggaaccaagctgacctcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggcctctggtggtggtggatc cctcgagatggccgaggtgcagctggtggagtctgggggagacttggtacagcctggcaggctccctgagactctcctgtgcagcctctggat tcacctttaatgattatgccatgcactgggtccggcaagctccagggaaggcctggagtgggtctcaggtattagttggagtggtaataacat aggctatcgggactctgtgaaggccgattaccatctccagagacaacccaagaactccctgtatctgcaaataaacagtctgagagctga ggacacggcctgtattactgtcaaaagatagtatacggatggcatcacctggggagggttttgactactggggccagggaaccctggtcac cgtctctca [配列番号 685]	10
アミノ酸配列	
LPVLTQPPSVSVSPGQTAITCSGDKLGEKYVSWYQQKPGQSPVLVIDQDTRRPSGIPERFS GSNSGTTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDRGVVFGGGTKLTVLGSRGGGSGGGGSGG GGSLEMAEVQLVESGGDLVQPGRSLRLSCAASGFTFNDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGI SWSGNNIGYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDSIRYGITWGGF DYWGQGTLVTVSS [配列番号 686]	20

【0 5 4 0】

30

40

50

【表 1 2 4】

表 124

ET200-098	
<u>DNA 配列</u>	
cagcctgtgctgactcagccaccctcgggtgtccaagggcttgagacagaccgccacactcacctgcactgggaacagcaacaatgttgga acctaggagtagcttggtgcagcagcaccagggccaccctccaaactcctatcctacaggaataacaaccggccctcagggatctcaga gagattatctgcatccaggtcaggaacacagcctccctgaccattactggactccagcctgaggacgaggctgactattactgctcagcatg ggacagtagcctcagtgttggtgttcggcggaggggaccaagctgaccgtcctaggttctagagtggtggtgtagcggcggcggcgg ctctggtggtggtggatccctcgagatggccgaggtgcagctggaggagctctgggggagtcgtggtacagcctggggggtccctgagactct cctgtgcagcctctggattcaccttgatgattatgccatgcactgggtccgtcaagctccggggaagggtctggagtgggtctcttattaattg ggatggtgtagcacctactatgcagactctgtgaagggtcgattcaccatctccagagacaacagcaaaaactccctgtatctgcaaatgaac agtctgagagctgaggacaccgccttgattactgtgcaaaaggatgggcctgagggcggttgactactggggccagggaaccctggtcac cgtctcctca [配列番号 687]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
QPVLTQPPSVSKGLRQTATLTCTGNSNNVGNLGVAVLQQHQGHPPKLLSYRNNNRPSGI SERLSASRSGNTASLTITGLQPEDEADYYCSAWDSSLSAWVFGGGTKLTVLGSRRGGGS GGGGSGGGGSLEMAEVQLVESGGVVVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGK GLEWVSLINWDGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKGMG LRAFDYWGQGTLVTVSS [配列番号 688]	20

【0 5 4 1】

30

40

50

【表 1 2 5】

表 125

ET200-099	
DNA 配列	
cagtctgtgtgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctcctgttctggaagcagctccaacatcggaagt aatactgtaaactgggtaccagcagctcccaggaacggccccaaactcctcatctatagtaatgatcagcgccctcaggggtccctgaccga ttctctggctccaagtccggcacctcagcctccctggccatcagtggtctccagctcaggatgaggtgattattactgtgcttcattgggatga cagcctgaatggccgttatgtcttggaaactgggaccaaggtcaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctctg gtggtggtggatccctcgagatggcccagggtccagctggtacagtctggggctgaggtgaggaagcctggggcctcagtgaaggtttcctgc aagactctggatacaccttcagttggtatgtatacattgggtgcgccagggccccggacaaaggcttgagtggatgggatggatcaacgt ggcaatggaaacacaaaatttcacagaaatttcagggcagagtcagctctaccagggacacatccgcgagcagacctacatggagctga gcagcctgagatctgatgacacggctgtgtattactgtgcgagacccgataattatgggtcgggtggggatgttttgatatctggggccaaggg acaatggtcaccgtctcttca [配列番号 689]	10
アミノ酸配列	
QSVLTQPPSASGTPGQRTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNDQRPSGVPD RFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCASWDDSLNGRYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSG GGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVRKPGASVKVSCKTSGYTFSWYAIHWVRQAPGQR LEWMGWINAGNGNTKYSQKFQGRVSLTRDTSASTAYMELSSLRSDDTAVYYCARPDNY GSGGDVFDIWGQGTMVTVSS [配列番号 690]	20

【 0 5 4 2 】

30

40

50

【表 1 2 6】

表 126

ET200-100	
DNA 配列	
aatTTtatgctgactcagccccactctgtgtcggagtcctccggggaagacggtaaccatctcctgcacccgcagcagtggcagcattgccagc aacTTtTgtgcagtggtaccagcagcgccccgggcagtgccccaccctatgatctatgaggataacaacagacccctggggTccctgatcg gttctctgcctccgtcgacagctcctccaactctgcctccctcaccatctctggactgaagactgaggacgaggtgactactactgtcagtccta tgataccagcaatgtggtattcggcggggggaccaagctgaccgtcctaggttctagagtggtggtggtgtagcggcggcggcggtctggt ggTggtggatccctcgagatggccgaggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggtacagcctggagggtccctgagactctcctgtg cagcctctggattcaccttcagtagttatgaaatgaactgggtccgccaggtccagggaaggggctggagtgggtttcatacattagtagtag tggtagtaccatatactacgcagactctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactcactgtatctgcaaatgaacag cctgagagccgaggacacggctgtttattactgtgcacgtgggactacggtatggacgtctggggccaagggaccacggTcaccgtctcct ca [配列番号 691]	10
アミノ酸配列	
NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSLASNFVQWYQQRPGSAPTPMIYEDNNRPPGVDP RFSASVDSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDTSNVVFGGGTKLTVLGSRRGGGSGGG GSGGGGSLEMAEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYEMNWVRQAPGKGLEW VSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWDYGMDEV WGQGTTVTVSS [配列番号 692]	20

【0 5 4 3】

30

40

50

【表 1 2 7】

表 127

ET200-101	
DNA 配列	
caggctgtgctgactcagccaccctcagcgtctggggcccccgggcagagggtcaccgtctctgttctggaagcaactccaacatcggaag taactacgtaactggtaccagcagttcccaggaacggccccaaactcctcatgtatagtagtagtcagcgccctcaggggtccctgaccg attctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccactctgaggatgaggctgattattactgtgctacatgggatg acagcctgaatgcttgggtgttcggcggagggaaccaagctgaccgtcctaggttctagaggtgggtggtagcggcggcggcggctctgg tggtgggtggatccctgagatggccgaggtccagctgggtgcagctctggggctgaggtgaggaagcctggggcctcagtgaaggtttctgc aagacttctggatacaccttcacttggatgctatacatgggtgcgccaggccccggacaaaggcttgagtggatgggatggatcaacgct ggcagtggaacacaaaatattcacagaaatttcagggcagagtcaccctaccagggaacacatccgcgagcacagcgtacatggagctga gcagcctgagatctgatgacacggctgtgtattactgtgcgagaccaataactatgggtcgggtggggatgttttgatactggggccaagg gacaatggtcaccgtctcttca [配列番号 693]	10
アミノ酸配列	
QAVLTQPPSASGAPGQRVTVSCSGSNSNIGSNYVNWYQQFPGTAPKLLMYSSSQRPSPGVP DRFSGSKSGTSASLAISGLHSEDEADYYCATWDDSLNAWVFGGGTKLTVLGSRRGGGGSG GGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVRKPGASVKVSKTSGYFTWYAIHWVRQAPGQRL EWMGWINAGSGNTKYSQKFQGRVTLTRDTSASTAYMELSSLRSDDTAVYYCARPNNYG SGGDVFDIWGQGTMTVSS [配列番号 694]	20

【0 5 4 4】

30

40

50

【表 1 2 8】

表 128

ET200-102	
DNA 配列	
cagtctgtcgtgacgcagccgccctcagtgtctgcggccccaggacagaaggtcaccatctcctgctctggaagcagctccaacattgggaa taattatgtatcctggtaccagcagctcccaggaacagccccaaactcctcatttatgacaataataagcgaccctcagggattcctgaccgat tctctggctccaagtctggcacgtcagccaccctgggcatcaccggactccagactggggacgagggccgattattactcggaacatgggat agcagcctgagtgttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggttctagaggtgggtggtagcggcggcggcggctctgg tggtgggtggatccctcgagatggcccaggtccagctgggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaagtctcctgca aggcttctggatacaccttcacgaactatgctctgcattgggtgcgccaggccccggacaagggttgagtggatggcatggatcaacggt ggcaatggtaacacaaaatattcacagaactccagggcagagtcaccattaccagggaacacatccgcgagcacagcctatatggagctgag cagcctgagatctgaagacacggctgtgtattactgtgcgaaaccggaggaaacagctggaacaatccactttgactactggggccaggga ccccggtcaccgtctctca [配列番号 695]	10
アミノ酸配列	
QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPD RFGSGKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWSSLSAYVFGTGTKVTVLGSRRGGGSGG GGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYALHWVRQAPGQGL EWMAWINGGNGNTKYSQNFQGRVTITRDTASASTAYMELSSLRSEDVAVYYCAKPEETA GTIHFDYWGGQGPVTVSS [配列番号 696]	20

【0 5 4 5】

30

40

50

【表 1 2 9】

表 129

ET200-103	
DNA 配列	
caggctgtgctgactcagccccactctgtgtcggagctctccggggaagacggtaaccatctcctgcacccgcagcagtgccagcattgccag caactatgtgcagtggtaccagcagcggccggcagtgccccaccactgtgatctatgaggataaccaaagacctctggggctccctgatc gggtctctggctccatcgacagctcctccaactctgcctcctcaccatctctggactgaagactgaggacgaggctgactactactgtcagtctt atgatagcaccatcacgggtgttcggcggagggaccaagctgaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctctgg tggtggtggatccctcgagatggcccaggtccagctggtacagtctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggctcctcgca aggcttctggaggcaccttcagcagctatgtatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggttgagtggatgggagggatcatccct atctttggtacagcaactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgcggacgaatccacgagcacagcctacatggagctga gcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgggggaggggttactatgatagtagtggttattccaacgggtgatgcttttgatatct ggggccaaggggacaatggtcaccgtctcttca [配列番号 697]	
アミノ酸配列	
QAVLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDNQRPSPGVPD RFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSTITVFGGGTKLTVLGSRRGGGSGGGG SGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWM GGIIPFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCAGEGYDSSGYSN GDAFDIWGQGTMTVTVSS [配列番号 698]	

【 0 5 4 6 】

10

20

30

40

50

【表 1 3 0】

表 130

ET200-104	
DNA 配列	
aattttatgctgactcagccccactctgtgtcggagtctccggggaagacggtaaccatctcctgcacccgcagcagtggcagcattgccagc aactatgtgcagtggtaccagcagcgcgccgggcagtgccccaccactgtgatctatgaggataaccaaagaccctctgggggtccctgatcg gttctctggctccatcgacagctcctccaactctgectccctcaccatctctggactgaagactgaggacgaggctgactactactgtcagcttta tgatagcagcaatgtggtattcggcggaggggaccaagggtcaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggt ggtggtggatccctcgagatggccgaggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggtacagcctggagggtccctgagactctcctgtg cagcctctggattcaccttcagtagttatgaaatgaactgggtccgccaggctccaggggaaggggctggagtgggttcatacattagtagtag tggtagtaccatatactacgcagactctgtgaaggccgattcaccatctccagagacaacccaagaactcactgtatctgcaaatgaacag cctgagagccgaggacacggctgtttattactgtgcacgtgggactacgggtatggacgtctggggccaagggaaccacgggtcaccgtctcct ca [配列番号 699]	10
アミノ酸配列	
NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDNQRPSGVPD RFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSNVVFGGGTKVTVLGSRRGGGSGGG GSGGGGSLEMAEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYEMNWVRQAPGKGLEW VSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWDYGMDV WGQGTTVTVSS [配列番号 700]	20

【0 5 4 7】

30

40

50

【表 1 3 1】

表 131

ET200-105	
DNA 配列	
tcctatgtgctgactcagccaccctcagtgccgtgtccccaggacagacagccagcaccctgctctggagatagattgacgaataaatatg ttcttggtatcaacagaagccaggccagtcacctgtgttggtcatctatgaggatgccaaagcgccctcagggatccctgcgcgattctctgg ctccaactctgggaacacagccactctgaccatcagcgggacccaggctatggatgagctctgaatattactgtcaggcgtgggacagcagtg ggtgggttttggcggaggggaccaagctgaccgtcctaggttctagaggtgggtggtagcggcggcggcggctctgggtgggtggatccc tcgagatggccgagggtgcagctgggtgagctctgggggaggcttggtacagcctggcagggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattta cctttgatgattatgcatgactgggtccggcaagctccaggggaaggcgctggagtggtctcagggtattagttggaatagtggtagtatagg ctatgcggactctgtgaaggccgattcaccatctccagagacaacgccaaagcctgatatctgcaaatgaacagtctgagagatgagga cacggcctgtattactgtgcaaaagaccgaggggggggagttatcgttaaggatgcttttgatatctggggccaagggaacaatggtcaccgt ctcttca [配列番号 701]	10
アミノ酸配列	
SYVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGDRLTNKYVSWYQQKPGQSPVLVIYEDAKRPSGIPARF SGSNSGNTATLTISGTQAMDESEYYCQAWDSSVVVFGGGTKLTVLGSRGGGSGGGGS GGGGSLEMAEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWV SGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRDEDTALYYCAKDRGGGVIVK DAFDIWGQGTMVTVSS [配列番号 702]	20

【0 5 4 8】

30

40

50

【表 1 3 2】

表 132

ET200-106	
<u>DNA 配列</u>	
tcctatgagctgactcagccacccgcagcgtctgggacccccggacagagagtcaccatctcttgttctgggggcgtctccaacatcgggagt gggtgctctaaattggtaccagcaactcccaggaacggcccccactcctcatctatagttacaatcagcggccctcagggtctctgaccgat tctctggctccaggctctgccacctcagcctccctggccatcagtgggctccagtctgaggatgaggctgattattactgtgcaacctgggatgat agtgtgaatggttgggtgttcggcggagggaaccaagctgaccgtcctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtg gtggtggatccctcagatggccgaggtgcagctggtggagtctggagctgagggtgaagaagcctggggattcagtgaaggctcctgcaa gccttctggttacaattttctcaactatggtatcaactgggtgcgacaggccctggacaagggttgagtggatgggatggattagcacttaca ccggtaacacaaactatgcacagaagctgcagggcagagtcacctcaccacagacacatccacgagcacagcctacatggagatgagga gcctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgcgccagcagggtggtggtgtgtacgatgtttgggtcaaggctactctggtcaccg tctctca [配列番号 703]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
SYELTQPPAASGTPGQRTVISCSSGVSNIGSGALNWYQQLPGTAPKLLIYSYNQRPSGVSD RFSGSRSATSLAISGLQSEDEADYYCATWDDSVNGWVFGGGTKLTVLGSRRGGGSGG GGSGGGGSLEMAEVQLVESGAIEVKKPGDSVKVSKPSGYNFLNYGINWVRQAPGQGLE WMGWISTYTGNNTNYAQKLQGRVTFTTDTSTSTAYMEMRSLRSDDTAVYYCARQQGGG WYDVWGQGTLVTVSS [配列番号 704]	20

【0 5 4 9】

30

40

50

【表 1 3 3】

表 133

ET200-107	
<u>DNA 配列</u>	
cagtcgtcgtgacgcagccgccctcagtgctcgcgccccaggagagaaggtcaccatctcctgctctggaagcaacttcaatgttgaaat aatgatgtatcctgggtatcagcaactcccagggtgcagccccaaactctcatttatgacaataataagcgaccctcagggattcctgaccgatt ctctgggtccaagtctggcacgtcagccaccctggacatcaccgggctccacagtgcagcagaggccgattattactgcggaacatgggata gcagcctgaatactgggggggtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggttctagaggtgggtggtagcggcggcggcggtc tggtgggtgggtgatccctcgagatggccgaggtccagctgggtgcagtcctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtcct gcaaggcttctggttacacctttaccagctatactatcagctgggtacgacaggcccctggacaagggttgagtggatggatggatcagca cttacaatggtctcacaactatgcacagaacctccagggcagagtcaccatgactacagacacattcacgaccacagcctacatggagctga ggagcctcagatctgacgacagggcgtgtattactgtgtgagagaggggtcccccgactacgggtgacttcgctcctttgactactggggcc agggaaccctggtcaccgtctcctca [配列番号 705]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
QSVVTQPPSVSAAPGEKVTISCSGSNFNVGNNDSWYQQLPGAAPKLLIYDNNKRPSGIP DRFSGSKSGTSATLDITGLHSDDEADYYCGTWDSSLNTGGVFGTGTGKVTVLGSRGGGGS GGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYTISWVRQAPGQG LEWMGWISTYNGLTNYAQNLQGRVTMTTDTFTTTAYMELRSLRSDDTAVYYCVREGSP DYGDFASFDYWGQGTLVTVSS [配列番号 706]	20

【0 5 5 0】

30

40

50

【表 1 3 4】

表 134

ET200-108	
DNA 配列	
cagtctgtgttgacgcagccgcccctcagtgtctgcgccccgggacagaaggtcaccatctcctgctctggaagcagctccaacattgggaat aattatgtatcctggtaccagcagttcccaggaacagccccaaaactcctcattatgacaataataagcgaccctcagggatttctgaccgattc tctggctccaagtctggcacgtcagccaccctgggcacgcgggactccagactggggacgagggcgattattactcgggaaacatgggatac cagcctgagtggttttatgtcttcggaagtgggaccaaggtcaccgtcctaggttctagaggtgggtggtagcggcggcggcggctctgg tgggtggatccctcgagatggccgaggtccagctggtacagtctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctcctgc aaggcttctggttacaccttaccagctatactatcagctgggtacgacagggccctggacaagggttgagtggatgggatggatcagcactt acaatggtctcacaaactatgcacagaacctccagggcagagtcacatgactacagacacattcacgaccacagcctacatggagctgagg agcctcagatctgacgacacggccgtgtattactgtgtgagagaggggtccccgactacggtgacttcgcgtccttgactactggggccag ggaacctggtcaccgtctctca [配列番号 707]	10
アミノ酸配列	
QSVLTQPPSVSAPPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQFPGTAPKLLIYDNNKRPSGISD RFSGSKSGTSATLGLAGLQTGDEADYYCGTWDTSLSGFYVFGSGTKVTVLGSRRGGGSG GGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYTFTSYTISWVRQAPGQGL EWMGWISTYNGLTNYAQNQLQGRVTMTTDTFTTTAYMELRSLRSDDTAVYYCVREGSPD YGDFASFDYWGGTLTVSS [配列番号 708]	20

【 0 5 5 1】

30

40

50

【表 1 3 5】

表 135

ET200-109	
<u>DNA 配列</u>	
ctgcctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgcgacccccgggcagagggtcaccatctcttgttctggaaccacctccaacatcggaagt aatactgtacactgggtaccagcagctcccaggagcgcccccaactcctcatctataataataatcagcggccctcaggggtccctgaccga ttctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccgggtccgaggatgaggctacataattcctgtgcaacatgggatg acagcctgagtggtgtggtcttcggcggaggggaccaagctgaccgtcctaggttctagaggtgggtggtagcggcggcggcggctctgg tggtgggtggatccctcgagatggccgagggtccagctggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgca aggcttctggaggcaccttcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggtctgagtggtggatgggagggatcatcct atctttgtacagcaaaactacgcacagaagtccagggcagagtcacgattaccggcgacgaatccacgagcacagcctacatggagctga gcagcctgagatctgaggacacggcgtgtattactgtgcgagagatcccgctacgggtgactacgagtatgatgctttgatatctggggcca agggacaatggtcaccgtctctca [配列番号 709]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
LPVLTQPPSASATPGQRVTISCSGTTSNIGSNTVHWYQQLPGTAPKLLIYNNNQRPSGVPD RFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEATYSCATWDDSLSGVVFGGGTKLTVLGSRRGGGSGGG GSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEW MGGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAIVYYCARDPAYGDY DAFDIWGQGTMTVTVSS [配列番号 710]	20

【0 5 5 2】

30

40

50

【表 1 3 6】

表 136

ET200-110	
DNA 配列	
cagtctgtgtgacgcagccgccctcagcgtctgggacccccgggcagaggggtcaccatctcttgttctggaagcagctccaacatcggaact aatggtgtaaactgggtccagcagttcccaggaacggccccaaactcctcatctataactaatgatcagcgccctcaggggtccctgaccgat tctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccagctctcggatgaggctgattattactgtgcagtgtgggacca cagcctgaatgggtccgggtgtcggcggagggaaccaagctgaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggt ggtggtgatccctcgagatggccaggtgcagctggtcagctctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcgggtgaaggtctcctgca aggcttctggaggcaccttcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggtttagtggtggaggatcatccct atctttggtacagaaactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgaggacgaatccacgagcacagcctacatggagctga gcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgagagggggcgggtttgatgcttttgatatctggggccaagggaacaatggta ccgtctcttca [配列番号 711]	10
アミノ酸配列	
QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGTNGVNWFFQFPGTAPKLLIYTNDQRPSGVDP RFSGSKSGTSASLAISGLQSADEADYYCAVWDHSLNGPVFGGGTKLTVLGSRRGGGSGG GGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLE WMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGFDAFD IWGQGTMTVTSS [配列番号 712]	20

【0 5 5 3】

30

40

50

【表 1 3 7】

表 137

ET200-111	
<u>DNA 配列</u>	
caggctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctccaacatcggaag taatactgtaaactgggtaccagcagctcccaggaacggccccaaactcctcatctatagtaataatcagcggccctcaggggtccctgaccg attctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtggggtccagtctgaggatgagactgattattactgtgcagcatgggatg acagcctgaatggttatgtctcggaaactgggaccaaggtcacctcctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcgggcgtctggt gggtggtggatccctcgagatggcccaggtgcagctacagcagtggggagcaggactgtgaagcctcggagaccctgtccctcacctgcg ctgtctatgggtgggtccttcagtgggttactactggagctggatccgccagccccagggaaggggctggagtggattggggaaatcaatcata gtggaagcaccaactacaacccgtccctcaagatgcagtcaccatacagtagacacgtccaagaaccagttctccctgaagctgagctctg tgaccgccgcggacacggctgtgtattactgtgcgagagaggggctagatgcttttgatatctggggccaagggacaatggtcaccgtctctt ca [配列番号 713]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVDP RFSGSKSGTSASLAISGLQSEDETYYCAAWDDSLNGYVFGTGTVLGSRRGGGGSGG GGSGGGGSLEMAQVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE WIGEINHSGSTNYNPSLKSRTVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGLDAFDIW GQGTMTVTSS [配列番号 714]	20

【0 5 5 4】

30

40

50

【表 1 3 8】

表 138

ET200-112	
<u>DNA 配列</u>	
caggetgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctccaacatcggaag taatactgtaaactgggtaccagcagctcccaggaacggcccccaactcctcatgtatagtaatgatcagcgccctcaggggtccctgaccg attctctggtcccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccagctgaggatgaggtgattattgtgcagcatgggatg acagcctgaatgggtatgtcttcgcagctgggacccagctcaccgtttaagtctagaggtggtggtgtagcggcgccggcggtctggtg gtggtggatccctcgagatggcccaggtgcagctacagcagtggggagcaggactgttgaagccttcggagaccctgtccctcacctgcgt gtctatggtgggtccttcagtggttactactggagctggatccgccagcccccagggaaggggctggagtggattggggaaatcaatcatagt ggaagcaccactacaacccgtccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaaccagttctccctgaagctgagctctgtg accgcccgcgacacggctgtgtattactgtgcgagagaggggctagatgctttgatatctggggccaagggaatggtcaccgtctctca [配列番号 715]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNDQRPSGVP DRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFAAGTQLTVLSSRGGGGSG GGGSGGGGSLEMAQVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGL EWIGEINHSGSTNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGLDAFDI WGQGTMTVTVSS [配列番号 716]	20

【0 5 5 5】

30

40

50

【表 1 3 9】

表 139

ET200-113	
<u>DNA 配列</u>	
cagtctgtcgtgacgcagccgcctcagtgtctgcggccccaggacagaaggcaccatctctgctctggaagcagctccaacattgggaa taattatgtatcctgggtaccagcagctcccagggaacagccccaaactcctcatttatgacaataataagcgaccctcagggaattcctgaccgat tctctggctccaagtctggcacgtcagccacctgggcatcactggactccagactggggacgagggcgattattactgcggaacatgggat agcagcctgagtgtctgtatgtcttcggaactgggaccaaggcaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcgggcgggctct gggtggtggtggtaccctcgagatggcccagggtccagctggtacagtctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctct gcaaggcttctggttacagctttaccagctatactatcagctgggttcgacagggccctggacaaggccttgagtggatgggatgggtcagca ctfacaatggtctcagaaactatgcacagaacctccagggcagagtcaccatgactacagacacactcacgaccacagcctacatggagctg aggagcctcagatctgacgacacggccgtgtattattgtgtgagagaggggtccccgactacggtgacttcgcggcccttgactactggggc cagggcacccctgggtcaccgtctctca [配列番号 717]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPD RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWSSLSAAYVFGTGTKVTVLGSRGGGSG GGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYSFTSYTISWVRQAPGQGL EWMGWVSTYNGLRNYAQNQLQGRVTMTTDLTTTAYMELRSLRSDDTAVYYCVREGSP DYGDFAAFDYWGQGLTVTVSS [配列番号 718]	20

【0 5 5 6】

30

40

50

【表 1 4 0】

表 140

ET200-114	
DNA 配列	
caggctgtctgactcagccaccctcagcgtctgagacccccgggcagagggtcaccatctcttgtctggaagcagggtccaacatcggaac taatattgtacactggtaccagcagcggccaggaatggccccaaactcctcacttatggtagtcggcgccctcaggggtcccggaccgatt ctctggctccaagtttggcacctcagcctccctggccatcagtggtgctccagctcaggatgaggctgattattattgtgcagcatgggatgaca gtctgaatgggtccggcttfcggcgaggaggaccaagctgaccgtcctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcgggcgtctggtggt ggtggatccctcgagatggcccagggtgcagctacagcagtggtggcgaggactgttgaagccttcggagaccctgtccctcacctgcgctgt ctatggtgggtccttcagtggttactactggagctggatccgccagccccagggaaggggctggagtggattggggaaatcaatcatagtg gaagcaccactacaacccgtccctcaagagtcgagtcaccatacagtagacacgtccaagaaccagttctccctgaagctgagctctgtga ccgccgcggacacggctgtgtattactgtgcgagagacgggtgggggctactttgactactggggccaggggaaccctggtcaccgtctcctca [配列番号 719]	10
アミノ酸配列	
QAVLTQPPSASETPGQRTVISCSGSRNIGTNIVHWYQQRPGMAPKLLTYGSRRPSGVPDR FSGSKFGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGPAFGGGTKLTVLGSRRGGGSGGG GSGGGGSLEMAQVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEW IGEINHSGSTNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGGGYFDYWG QGTLVTVSS [配列番号 720]	20

【 0 5 5 7】

30

40

50

【表 1 4 1】

表 141

ET200-115	
DNA 配列	
cagtctgtgtgacgcagccgccctcagtgtctggggccccagggcagagggtcaccatctcctgcactgggagcagctccaatatcgggg cacgttatgatgtacactgggtaccagcaactcccaggaacagcccccgactcctcatctctgtaactacgatggccctcaggggtccctg accgattctctggtccaagtctggcacctcagcctccctggccatcactgggctccaggctgaggatgaggtgattattactgccagtcctat gacagcagtgtagtgcttgggtgttcggcggagggaccaaggtcaccgtcctaggttctagaggtgggtggtagcggcggcggcggct ctgggtgggtggatccctcgagatggccgaagtgcagctgggtgcagctctggggctgaagtgaaggagcctggggcctcagtgaggatctc ctgccaggcatctggatacaacttcacagttattatagcactgggtgcggcaggcccctgggcaaggctttagtggtggatgggcacatcaac ccaggcagtggtgagacagactactcacagaagttgcagggcagagtcaccatgaccaggggaccgctccacgggtacattcgacatgggg ctgagcagcctgacatctggggacacggccgtctattattgtgcgacaggtctcatcagaggagctagcgatgcttttaatatctggggccggg ggacaatggtcaccgtctctca [配列番号 721]	10
アミノ酸配列	
QSVLTQPPSVSGAPGQRTISCTGSSSNIGARYDVHWYQQLPGTAPRLLISANYDRPSGVP DRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSVSAWVFGGGTKVTVLGSRRGGGSG GGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKEPGASVRISCQASGYNFISYYMHWVRQAPGQGL EWMGTINPGSGETDYSQKLQGRVTMTRDPSTGTDFDMGLSSLTSGDTAVYYCATGLIRGA SDAFNIWGRGTMVTVSS [配列番号 722]	20

【0 5 5 8】

30

40

50

【表 1 4 2】

表 142

ET200-116	
<u>DNA 配列</u>	
cagcctgtgctgactcagccaccctcagtgtccgtgtccccaggacagacggccgccatcccctgttctggagataagttgggggataaatt gcttctgggtatcagcagaagccaggccagtcacctgtgtgtggtcatctatcaagatactaagcggccctcagggatccctgagcgattcttg gctccaactctgggaacacagccactctgaccatcagcgggacccaggctatggatgaggctgactattactgtcagacgtgggccagcgg cattgtggtgttcggcggaggggaccaagctgaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcgctctggtggtggtgat ccctcgagatggcccagggtacagctgcagcagtcagggtccaggactggtgaagccctgcagaccctctcactcacctgtgccatctccggg gacagtgtctctagaacagtgtgcttggaaactggatcaggcagtcacctcagagagccttgagtggctgggaaggacatactacaggtc caagtgggtataatgattatgcagtatctgtgaaaagtcgaataaccatcaaccagacacatccaagaaccagttctccctgcagctgaactctg tgactcccaggacacggctgtgtattactgtgcaagagagcgcagtggtggaagggttgaactactggggccagggaaccctggtcac cgtctcctca [配列番号 723]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
QPVLTPPPSVSVSPGQTAAIPCSGDKLGDKFASWYQQKPGQSPVLVIYQDTKRPSGIPERF SGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQTWASGIVVFGGGTKLTVLGSRGGGSGGGGSG GGGSLEMAQVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLG RTYYRSKWNNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARERSGWKGFD YWGQGTLVTVSS [配列番号 724]	20

【0 5 5 9】

30

40

50

【表 1 4 3】

表 143

ET200-117	
DNA 配列	
gatgttgatgactcagctccaccctccctgtccgtcaccctggagagccggcctccatcacctgcaggctagtcagagccctctggaaa gaaatgcatacaactacttggattggtacctgcagaggccaggacagctccacagctcctgatctacttgggttctaacgggcccgggggt ccctgacaggttcagtggcagtggtacaggcagagattttactgaaaatcagcagagtggagcctgaggatgttgggggttattactgcatg caagctctacaagctccgttcatttcggcggagggaaccaaggtggagatcaaacgttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggct ctggtggtggtggatccctcgagatggccgaagtgcagctggtgcagctctgggggaggcttggtacagcctggggggtccctgagactctc ctgtgcagcctctggattcacctttagcagctatgccatgagctgggtccgccaggctccaggaaggggctggagtgggtctcagctattag tggtagtgggtgtagcacatactacgcagactccgtgaagggccggttcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaat gaacagcctgagagccgaggacacggccgtatattactgtgcgaaatggggcccgttcaggatgcttttgatatctggggccaagggacaa tggtcaccgtctctca [配列番号 725]	10
アミノ酸配列	
DVVMTQSPPSLSVTPGEPASITCRSSQSLLERNAYNYLDWYLQRPGQSPQLLIYLGSNRA AGVPDRFSGSGSGRDFTLKISRVEPEDVG VYYCMQALQAPFTFGGGTKVEIKRSRGGGGS GGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGGGLVQPGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKG LEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWGPFQ DAFDIWGQGTMTVTVSS [配列番号 726]	20

【0 5 6 0】

30

40

50

【表 1 4 4】

表 144

ET200-118	
DNA 配列	
caggctgtgctgactcagcctgcctccgtgtctgggtctcctggacagtcgacaccatctcctgcactggaaccagcagtgacgttggtggtt ataactatgtctcctgggtaccaacagcaccggggcaaagcccccacatgatttatgaggtcagtaatcggccctcaggggtttctaatg cttctctggctccaagtctggcaacacggcctccctgaccatctctgggtccaggtgaggacgaggtgattattactgcagctcatatacaa gcagcagcacccttatgtctcggagcagggaccaaggtcaccgtcttaggttctagaggtggtggttagcggcggcggcggctctgg tggtggtggatccctcagatggccgaggtgcagctgggtggagctctgggggaggttggtacagcctggcaggtccctgagactctctgtg cagcctctggattcacccttgattatgccatgcactgggtccggcaagctccagggaaggcctggagtgggtctcaggtattagtggaa tagtggttagcataggctatcgggactctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactccctgtatctgcaaataaacg tctgagagctgaggacacggccttgattactgtgcaaaagccaggtggacagcagtggtcatcagaccaccactttgactactggggccagg gaacgtggtcaccgtctcctca [配列番号 727]	10
アミノ酸配列	
QAVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVSNRPSGV SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTPYVFGAGTKVTVLGSRRGGGSG GGGSGGGGSLEMAEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKG LEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKARWTA VASDHHFDYWQGTLVTVSS [配列番号 728]	20

【0 5 6 1】

30

40

50

【表 1 4 5】

表 145

ET200-119	
DNA 配列	
caggctgtgettactagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctccaacatcggaagt aatactgtaaactggtaccagcagctcccaggaacggccccaaactcctcatctatagtaataatcagcgccctcaggggtccctgaccga ttctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtggtgctccagctctgaggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatga cagcctgaatgggtatgtcttcggaactgggaccaagctgaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtg gtggtggatccctcgagatggccgaggtgcagctggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgcaa ggcttctggaggcaccttcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccccctggacaagggttgagtggatgggagggatcatcccta tctttggtacagcaaaactcgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgggacgaatccacgagcacagcctacatggagctgag cagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgagagattgggactacatggacgtctggggcaaaggaccacgggtcaccgtct cctca [配列番号 729]	10
アミノ酸配列	
QAVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSSSNIGSNNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPD RFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKLTVLGSRRGGGSGG GGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLE WMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDWDYMDV WGKGTTVTVSS [配列番号 730]	20

【0 5 6 2】

10

20

30

40

50

【表 1 4 6】

表 146

ET200-120	
DNA 配列	
tcctatgagctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagaggggcaccatctctgttctggaagcagctccaacatcggaagt aatactgtaaactggtaccagcagctcccaggaacggcccccactcctcatctatagtaataatcagcgccctcaggggtccctgaccga ttctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtggtgctccagctcagggatgagggctgattactgtgcagcatgggatga cagcctgaatggttatgtcttcggaactgggaccaagggtcaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcgccggcgccggtctggtg gtggtggatccctcgagatggccgaggtgcagctggtggagtctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaagtctcctgcaa ggcttctggttacacctttaccagctatggtatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggttgagtggatgggatggatcagcgctta caatggttaacacaaactatgcacagaagctccaggggcagagtcaccatgaccacagacacatccacgagcacagcctacatggagctgag gagcctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgagagacctatctcggggagctaacccgcattactactactactacggtatgga cgtctggggccaagggaaccacgggtcaccgtctcctca [配列番号 731]	10
アミノ酸配列	
SYELTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPD RFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGG GGSGGGGSLEMAEVQLVESGAEVKKPGASVKVSKKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLE WMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDLSRG ANPHYYYYYYGMVWVGQGTITVTSS [配列番号 732]	20

【0 5 6 3】

30

40

50

【表 1 4 7】

表 147

ET200-121	
DNA 配列	
cagtctgtgttgacgcagccgccctcagtgtctggggccccagggcagagggtcaccgtctcctgcactgggagcagatccaacatcgggg caggatatgatgtacactgggtaccagcaactccaggaacagccccaaactcctcatctatggaaatagtaatcggcctccaggggtccctg accgattctctgggtctaagtctggcacctcagcctccctggatcactgggtccaggctgaggatgccgctgattattactgccagtcctat gacaacactgtgcgtgaatcaccttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctagggtctagaggtggtggtgtagcggcggcggc ggctctggtggtggtggtatccctcgagatggccgaggtccagctggtacagctctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaagg tctcctgcaaggttccggatacacctcactgaattatccatgcactgggtgcgacaggctcctggaaaagggttgagtggatgggaggtttt gatcctgaagatggtgaacaatctacgcacagaagttccagggcagagtcaccatgaccgaggacacatctacagacacagcctacatgg agctgagcagcctgagatctgaggacacggcgtgtattactgtgcaacagagagtaatttagtgcctccggcactactactactacggtatgga cgtctggggccaagggaccacggtcaccgtctctca [配列番号 733]	10
アミノ酸配列	
QSVLTQPPSVSGAPGQRVTVSCTGSRNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPPGV PDRFSGSKSGTSASLVITGLQAEDAADYYCQSYDNTVRESPIYVFGTGKVTVLGSRGGG GSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAP GKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTSTDYAMELSSLRSEDYAVYYCATE SNLVSRHYYYYGMDVWGQGTTVTVSS [配列番号 734]	20

【 0 5 6 4】

30

40

50

【表 1 4 8】

表 148

ET200-122	
DNA 配列	
ctgcctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaaccagctccaacatcggaagt aattctgtagactgggtaccagcagctcccagggaacggccccaaaactcctcatctatagtaataatcageggccctcaggggtccctgaccga atctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccagtctgaggatgaggctgatttactgtgcagcatgggatg acagcctgaatgggtatgtcttcgggaactgggaccaagggtcaccgtcctaggttctagaggtgggtggtagcggcggcggcggctctggt gggtgggtgatccctcgagatggccgaagtgcagctgggtgcagtctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggctcctgca aggcttctggatacaccttcaccgggtactatatgcactgggtgcgacaggccctggacaagggttgagtggtggatgggatggatcaacccta acagtgggtggcacaactatgcacagaagtttcaggggcagggtcaccatgaccaggggacacgtccatcagcacagcctacatggagctgag caggctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgagagattacggatactatggttcggggagttatcagcggccccctttactact actacggtatggacgtctggggccaaggggaccacgggtcaccgtctcctca [配列番号 735]	10
アミノ酸配列	
LPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGTSSNIGSNSVDWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPD RISGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGG GGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTGYMHVVRQAPGQGL EWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLSDDTAVYYCARDYGY YGSGSYSSGPLYYYYGMDVWGQGTITVTVSS [配列番号 736]	20

【0 5 6 5】

30

40

50

【表 1 4 9】

表 149

ET200-123	
DNA 配列	
caggctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctccaacatcggaag taatactgtaaactgggtaccagcagctcccaggaacggccccaaactcctcatgtataataatgatcagcggccctcaggggtccctgaccg attctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccagctgaggatgaggctgattactgtgcagcatgggatg acagcctcaatggttatgtcttcggacctgggaccaaggtcaccgtcctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcgccggtctggtg gtggtggatccctcagatggcccagggtgcagctgggtggagtctggagctgaggatgaagaagcctggggcctcagtgaaggctctctgcaa ggcttctggttacaccttaccagctatggtatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggttgaagtggatgggatggatcagcgctta caatggtaacacaaactatgcacagaagctccagggcagagtcaccatgaccacagacacatccacgagcacagcctacatggagctgag gagcctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgagagacctatctcggggagctaaccgcattactactactactacggtatgga cgtctggggccaagggaccacgggtcaccgtctctca [配列番号 737]	10
アミノ酸配列	
QAVLTQPPSASGTPGQRTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYNNDQRPSGVP DRFSGSKSGTSASLAISGLQSEADYYCAAWDDSLNGYVFGPGTKVTVLGSRGGGGSG GGGSGGGGSLEMAQVQLVESGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGL EWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDLSR GANPHYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS [配列番号 738]	20

【0 5 6 6】

30

40

50

【表 1 5 0】

表 150

ET200-125	
<u>DNA 配列</u>	
aattttatgctgactcagccccacgctgtgtcggagctctccggggaagacggtaaccatctcctgcacccgcagcagtgccagc aactatgtgcagtggtaccagcagcggcggcagttccccgcactgtgattatgaggataatcaaagaccctctggggtccctggcgg ttctctggctccatgcacagctcctccaactctgctccctcaccatctctggactgaagactgaggacgaggctgactactactgtcagcttat gattccaccagtgcttttcggcggagggaaccaagctgaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggcgtctggtgg tggtggatccctcgagatggccgaggtccagctggtgcagctctggggtgaggtgaagaagccagggtcctcggggaaggtctcctgcaag gcctcgggaggcaccttcagcagcaattctcagctgggtgcgacaggccccctggacaagggttgagtggtgggaaggatcttccctat cctgggtataacaaactatgcacagaagttccagggcaggtcacgattaccgcggaacaaatccacgagcacagcctacatggagctgagc agcctgagatctgaggacacggcgtctattactgtgcgagaggaaactaccaatggtatgatgcttttgatatctggggccaagggaacatg gtcaccgtctctca [配列番号 739]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
NFMLTQPHAVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSSPRTVIYEDNQRPSGVPG RFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSTSVLFGGGTKLTVLGSRGGGSGGGG SGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSNSLSWVRQAPGQGLEWM GRIFPILGITNYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCARGNYQWYDAFD IWGQGTMTVTVSS [配列番号 740]	20

【 0 5 6 7】

10

20

30

40

50

【表 1 5 1】

表 151

ET200-005	10
DNA 配列	
cagcctgtgctgactcagccaccctcagtgctcagtggtcccaggaaaagacggccaggattacctgtgggggaaaaaacattggaagtaaaa gtgtgcactggtaccagcagaagccaggccaggccctgtggtggtcatccattatgatagtaccggccctcagggatccctgagcgattct ctggctccaactctgggaacacggccaccctgaccatcagcagggtcgaagccgggatgagggcgactattactgtcaggtgtggatag tagtagtgatcatccttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggttctagagggtggtggttagcggcggcggcggctctggt gggtggtgatccctcgagatggcccagggtgcagctggtgcagctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaaggtctcctgca aggcttctggttacacctttaccaactatggtatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggttgagtggatgggatggatcagcgctta caatggttaacacaaactatgcacataagctccagggcagagtcaccatgaccacagacacatccacgagcacagccaacatggagctgag gagcctgagacctgacgacactgccgtgtattactgtgcgcgctcttacttcgggttctcatgattactgggggtcaagggtactctggtgaccgtctc ctca [配列番号 741]	10
アミノ酸配列	
QPVL TQPPSVSVVPGKTARITCGGKNIGSKSVHWYQQKPGQAPVVVIHYDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHPYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGG GGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYGISWVRQAPGQGLE WMGWISAYNGNTNYAHKLQGRVTMTTDTSTSTANMELRSLRPDDTAVYYCARSYFGS HDYWGQGTLVTVSS [配列番号 742]	20

【0 5 6 8】

30

40

50

【表 1 5 2】

表 152

ET200-124	
DNA 配列	
tcctatgtgctgactcagccaccctcgggtgtcagtggtcccccaggaaagacggccaggatttctgtgggggaaacgacattggaagtaaaag tggtttctggatcagcagaggccaggccaggccctgtgttggtcgtctatgatgtagcgaccggccctcagggtccctgagcgattctct ggcttcaactctgggaacacggccaccctgaccatcagcagggtcgagccggggatgaggccgactattactgtcaagtgtgggtagta gtagtgatcattatgtcttcggaactgggaccaagggtcaccgtcctagggttagaggtgggtggtagcggcggcggcggctctgggtgtg gtggatccctcgagatggccagggtgcagctgggtggagtctgggggaggcttggtacagcctggcagggtccctgagactctcctgtgcagc ctctggattcaccttgatgattatgccatgcactgggtccggcaagctccagggaagggcctggagtgggtctcagggtattagttggaatagt gtagcataggctatcgggactctgtgaaggccgattcaccatctccagagacaacccaagaactccctgtatctgcaaatgaacagtctga gagctgaggacacggcctgtattactgtcaaaaagatataacctatggttcggggagttatggtgcttttgatatctggggccaagggaacatg gtcaccgtctctca [配列番号 743]	10
アミノ酸配列	
SYVLTQPPSVSVAPGKTARISCGGNDIGSKSVFWYQQRPGQAPVLVYDDSDRPSGLPER FSGFNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGG GSGGGGSLEMAQVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLE WVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDITYGSG SYGAFDIWGQGTMVTVSS [配列番号 744]	20

【0 5 6 9】

XII 重鎖可変領域、軽鎖可変領域、リンカーペプチドならびにHis-タグおよびHA-タグを含む、例示的な細胞外抗原結合ドメイン（例えば、scFv）

30

40

50

【表 1 5 3】

表 153

ET200-001	
DNA 配列	
cagtcctgtgtgacgcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggcaccatctctgttctggaagcagctccaacatcggaagt aatactgtaaaactggtaccagcagctcccagggaacggccccaaactcctcatctatagtaataatcagcggccctcaggggtccctgaccga ttctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtggtgctccagctgaggatgaggctgatttactgtgcagcatgggatga cagcctgaatgggtatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcgccggcggtctggtg gtggtggatccctcgagatggcccagggtgcagctacagcagtggtggcgagggactgttgaagccttcggagaccctgtccctcacctgcgct gtgtatggtgggtccttcagtggttactactggagctggatccgccagccccagggaaggggctggagtggattgggaaatcaatcatagt ggaagcaccaactacaacccgtccctcaagagtcgagtcacatatcagtagacacgtccaagaaccagttctccctgaagctgagctctgtg accgccgcgacacggccgtgtattactgtgcgcggaaggtccgtacgacggttcgattcttgggtcaaggtactctggtgaccgtctcct caactagtggccaggcgccgcagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtagcaggttcggactacgcttct [配列番号 745]	10
アミノ酸配列	
QSVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVDP RFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGKVTVLGSRGGGGSGG GGSGGGGSLEMAQVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE WIGGINHSGSTNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGPYDGFDS WGQGTLLVTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 746]	20

【0 5 7 0】

30

40

50

【表 1 5 4】

表 154

ET200-002	
<u>DNA 配列</u>	
aattttatgctgactcagccccactctgtgtcggagctctccggggaagacggtaaccatctcctgcacccgcagcagtggcagcattgccagc aactatgtgcagtggtaccagcagcggccgggcagtgccccaccactgtgatctatgaggataaccaagaccctctggggtccctgatcg gttctctggctccatcgacagctcctccaactctgcctccctcaccatctctggactgaagactgaggacgaggetgactactactgtcagcttta tgatagcagcaattctgtgtattcggcggagggaaccaagctgaccgtcctaggttctagagggtggtggtgtagcggcgggcgggcgtctg gtggtggtggatccctcgagatggcccagggtccagctggtacagtctggcactgaggtgaagaagcctggggcctcagtgagggtgcctg caaggcttctggttaccctttaacaatatgacatcaactgggtgcgacagggccctggacaagggttgagtggatgggaggtcatcctcc tatcttctgtacaacaaactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgcgacgaatccacgagcacagcctacatggagctga gcagcctgagatctgaggacacggccgtatattactgtgcgcgcgaatggttctactgggatctctggggtcaagggtactctggtgaccgtctc ctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatacccgtagcaggttccggactacgcttct [配列番号 747]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDNQRPSGVPD RFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSNSVVFGGGTKLTVLGSRRGGGSGGG GSGGGGSLEMAQVQLVQSGTEVKKPGASVRVACKASGYPFNKYDINWVRQAPGQGLE WMGGIIPFRITTYAQQFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCAREWIFYWDIW GQGTLLTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 748]	20

【0 5 7 1】

30

40

50

【表 1 5 5】

表 155

ET200-003	
<u>DNA 配列</u>	
cagtctgtgtgactcagccaccctcagtgtccgtgtccccaggacagacagccagcatctcctgctctggaataaattggggactaagtatg tttactggtatcagaagaggccaggccagtcctctgtgttggtcatgtatgaagataatcagcgccctcagggatcccgagcggttctctgg ctccaactctgggaacacagccactctgaccatcagagggaccagactgtggatgaggctgactattactgtcaggcggtgggactccgaca cttcgtggtcttcggcggagggaaccaaggtcaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggtctggtggtggtgga tcctctgagatggccgaggtgcagctggtggagaccggggaggcgtggtccagcctgggaggtccctgagactctcctgtgcagcctctg gattcaccttcagtagttatggcatgcaactgggtccgccaggtccaggcaaggggctggagtgggtggcagttatatcacatgatggaagta ataaatactacgcagactccgtgaagggccgattcaccatctccagagacaattccaaggacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagag gtgaggacacggccgtatattactgtgcgcgtctaaccagtgtgtgttacttctttcgattactggggtaaggtactctggtgaccgtctc ctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtacgacgttccggactacgcttct [配列番号 749]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
QSVLTQPPSVSVSPGQTASISCSGNKLGTKYVYWYQKRPGQSPVLVMYEDNQRPSPGIPER FSGSNSGNTATLTIRGTQTVDEADYYCQAWDSDFVVFGGGKVTVLGSRGGGGSGGG GSGGGGSLEMAEVQLVETGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEW VAVISHDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKDTLYLQMNSLRGEDTAVYYCARSNQWSGY FSFDYWGGQGLVTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 750]	20

【0 5 7 2】

30

40

50

【表 1 5 6】

表 156

ET200-006	
<u>DNA 配列</u>	
tcctatgtgctgactcagccaccctcagtgctcagtggtggccaggaagacggccaggattacctgtgggggaaacaacattggaagtaaaag tgtgcactggtaccagcagaagccaggccaggccctgtggtggtcatccattatgatagcgaccggccctcagggatccctgagcgtattct ctggtccaactctgggaacacggccaccctgaccatcagcagggtcgaagccggggatgaggccgactattactgtcagggtgtgggtag tagtagtgatcatccttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcgtctggt ggtggtggatccctcagatggccgagggtgcagctggtgcagctcggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctcctgca aggcttctggttacaccttaccacctatggtatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggtttagtggtggatgggatggatcaaacctta caatggtcacacaaactatgcacagaagctccagggcagagccacaatgaccgcagacacatccacgaacacagcctacatggagctgag gagcctgagatctgacgacactgccgtgtattactgtgcgcgcgttatctacggttctggtgattactggggtaaggctactctggtgaccgtctc ctcaactagtggtccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtacgacgttccggactacgcttct [配列番号 751]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVVIHYDSRPSGIPER FSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHPYVFGTGTKVTVLGSRRGGGSGG GGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTTYGISWVRQAPGQGLE WMGWINTYNGHTNYAQKLQGRATMTADTSTNTAYMELRSLRSDDTAVYYCARVIYGS GDYWGQGTLVTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 752]	20

【 0 5 7 3】

30

40

50

【表 1 5 7】

表 157

ET200-007	
DNA 配列	
tcctatgtgctgactcagccactctcagtgctcagtgggccccaggaaagacggccaggattacctgtgggggaacaacattggaagtaaaact gtgcactggtaccagcagaagccaggccagggccctgtgctggctatctattatgatagcgaccggccctcagggatccctgagcgattctct ggctccaactctgggaacacggccaccctgacctcagcagggtcgaagccggggatgaggccgactattactgtcaggtgtgggtagta gtagtgatcatcgggtgtcggcggagggaaccaagctgaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctctgtgtgg tggtggatccctcgagatggcccagggtgcagctgcaggagtcggggccaggactggtgaagccttcggagaccctgtccctcacctgcaat gtctctgggtactccatcagcagtggttacttttggggctggatccggcagccccagggaaggggctggagtggattgggagtatctatcata gtaggagcacctactacaacccgtccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaaccagttcctgaagctgaactctgt gaccggcgagacacggccgtgtattactgtgcgcgcgggttacgggtacttcgattactgggggtcaagggtactctggtgaccgtctcctcaact agtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccctacgacgttcgggactacgttct [配列番号 753]	10
アミノ酸配列	
SYVLTQPLSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKTVHWYQQKPGQAPVLVIYYDSRPSGIPER FSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHRVFGGGTKLTVLGSRRGGGGSGGG GSGGGGSLEMAQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCNVSGYSSSGYFWGWIRQPPGKGLEWI GSIYHSRSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLNSVTAADTAVYYCARGYGYFDYWGQ GTLVTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 754]	20

【0 5 7 4】

30

40

50

【表 1 5 8】

表 158

ET200-008	
<u>DNA 配列</u>	
caatctgccctgactcagcctgcctccgtgtctgggtctcctggacagtcgatcaccatctcctgcactggaaccagcagtgacgttggtggta taactatgtctcctggtaccaacaacacccaggcaaagcccccctcatgattatgatgtcagtaatcgccctcaggggttttaacgctt ctctggctccaagtctggcaacacggcctccctgaccatctctgggtccaggtgaggacgaggtgattattactgcagctcatatacaagc agcagcacttcgaagggtgtcggcgaggaggaccaagctgaccgtcctaggttctagagggtggtggtgtagcggcgggcggtctggtg gtggtggatccctcgagatggccgaggtgcagctggtggagtctgggggaggtgtggtacggcctgggggtccctgagactctcctgtgc agcctctggattacatttgggtgattatggcatgagctgggtccccaagctccagggaaggggtgagtggtctctggtattgaat gggtgtagcacaggttatgcagactctgtgaaggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactccctgtatctgcaaatgaacagt ctgagagccgaggacacggcgtatattactgtgcgcgtctaaatacaacttccatgtttactacgattactgggtcaagggtactctggtgac cgtctcctcaactagtgccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatacccgtagcaggtccggactacgcttct [配列 番号 755]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGV SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTSKVFGGGTKLTVLGSRRGGGSG GGGSGGGGSLEMAEVQLVESGGGVVVRPGGSLRLSCAASGFTFGDYGMSWVRQAPGKGL EWVSGINWNGGSTGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSKYNF HVYYDYWGQGTILVTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 756]	20

【 0 5 7 5】

30

40

50

【表 1 5 9】

表 159

ET200-009	10
<u>DNA 配列</u>	
cagtctgtgtgacgcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagacagtcaccatctcttgttctggaagcaactccaacatcggaagt aattatgtatactggtaccagcagctcccaggaacggccccaaaactcctcatctataggaataatcagcggccctcaggggtccctgaccga ttctcaggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggtccgctccgaggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatg acagcctgagtgccttatgtctcggaaactgggaccaaggtcaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcgggcgggcgtctggt ggtggtggatccctcgagatggcccaggtgcagctggtgcagctcggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggctcctgca aggctcttggttacaccttaccagctatggtatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggctgagtggtatgggatggatcagcgctt acaatggtaacacaaactatgcacagaagctccaggggcagagtcacatgaccacagacacatccacgagcacagcctacatggagctga ggagcctgagatctgacgacactgccgtgtattactgtgcgcgctcttctgtaacatggtttcttgaaagatatgtggggtcaagggtactctg gtgaccgtctcctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtagcaggttccggactacgcttct [配列番号 757]	
<u>アミノ酸配列</u>	20
QSVLTQPPSASGTPGQTVTISCSGSNSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPD RFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSAYVFGTGTKVTVLGSRGGGSGG GGSGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLE WMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSSGNM VSWKDMWGQGLVTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 758]	

【 0 5 7 6 】

30

40

50

【表 1 6 0】

表 160

ET200-010	
<u>DNA 配列</u>	
caatctgccctgactcagcctgcctccgtgtctgggtctcctggacagtcgatcaccatctcctgcactggaaccagcagtgacgttggtggta taactctgtctcctggtagcaacaacaccaggcaagccccagactcatgattatgatgtcagtaatcgccctcaggggttctaategctt ctctggctccaagtctggcaacacggcctccctgaccatctctgggtccaggctgaggacaggctgattattactgcagctcatatacaagc agcagcaccctttagtcttcggaactgggaccaaggcaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcgggcggtctggtgg tggtggatccctcgagatggcccagggtgcagctggtgcagctctggggctgagggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctcctgcaag gcttctggttacacctttaccagctatggtatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggtgagtgatgggatggatcagcgcttaca atggtaacacaaactatgcacagaagctccaggggcagagtcacatgaccacagacacatccacgagcacagcctacatggagctgagga gcctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgcgcggtgctgttcttaccatgattggggtaaggtactctggtgaccgtctctca actagtggccaggcgccggcagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtacgacgttcggactacgttct [配列番号 759]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKAPRLMIYDVSNRPSGV SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTPLVFGTGKVTVLGSRGGGGSGG GGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLE WMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGAVAY HDWGQGTLVTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 760]	20

【0 5 7 7】

30

40

50

【表 1 6 1】

表 161

ET200-011	
<u>DNA 配列</u>	
cagtctgtcgtgacgcagccgccctcagtgtctgcggccccaggacagagggtcaccatctcctgctctggaagcagctccaacatttcgatt atgatgtatcctggatcagcagctcccaggaacagccccaaactcctcatttatggcaataataagcgacctcggggattgctgaccgatt ctctggctccacgtctggcacgtcagccaccctgggcatcaccggactccagactggggacgaggccgattattactcgggaacatgggatg acagtctgagtgggggggtgttcggcggagggaaccaagctgaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctctg gtggtggtggatccctcgagatggcccagatgcagctggtgcaatctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggctcctgc gaggcttctggaggcaccctcagcagctatgctatcaactgggtgcgacaggccccctggacaagggtgtagtggtggaggatcatcc ctatgtttggtacagcacactacgcacagaagttccagggcagatcacgattaccgcgacgaatccacgaaaacagcctacatggagctg agcagcctgagatctgaggacactgccgtgtattactgtgcgcgcggtgttcattacgcttcttcgatcattgggggtcaagggtactctggtgacc gtctctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtagcagcttcggactacgcttct [配列番 号 761]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
QSVVTQPPSVSAAPGQRTVISCSSSNISYDVSQQLPGTAPKLLIYGNNKRPSGLADR FSGSTSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDDSLSGGVFGGGTKLTVLGSRRGGGSGGG GSGGGGSLEMAQMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCEASGGTLSSYAINWVRQAPQGGLW MGGIIPMFGTAHYAQKFQGRVTITADESTKTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGVHYASFD HWGQGTLVTVSSTSGQAGQHGHGHGHGAYPYDVPDYAS [配列番号 762]	20

【0 5 7 8】

30

40

50

【表 1 6 2】

表 162

ET200-012	
DNA 配列	
cagtctgtgttgacgcagccgcccctcagtgtctgcgccgcaggacagaaggtcaccatctctgctctggaagcgactccaacattgggaat aattatgtgtcctggtatcaacacctcccaggacagccccaaactcctcattatgacgttaaaaatcgaccctcagggatcctgaccggtc tccggctccaagtctggctcgtcagccaccctagggcatcgccggactccagcctggggacgaggccgattattactgcggaacatgggaca gtcggctggatgcctatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcgccggcggtctggt ggtggtggatccctcgagatggcccagatgcagctgggtgcaatctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctctgca agacttctggtttccctttaatatctttggaatcacctgggtgcgacagggccctggacaagggcttgagtggatgggatggatcagcggttac aacggtaacacagactaccacagaagtccagggcagagtcacatgtccacagacacatccacgagtacagcctacatggagctgagga acctgaaatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgcgcgggtgcttacgggtggtatggatacttgggggtcaaggtactctggtgaccgtctc ctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccggtacgacgttccggactacgcttct [配列番号 763]	10
アミノ酸配列	
QSVLTQPPSVSAAAGQKVTISCSGSDSNIGNNYVSWYQHLPGTAPKLLIYDVKNRPSGIPD RFSGSKSGSSATLGIAGLQPGDEADYYCGTWDSRLDAYVFGTGTKVTVLGSRRGGGSGG GGSGGGGSLEMAQMLVQSGAEVKKPGASVKVSKTSGFPNIFGITWVRQAPGQGLE WMGWISGYNGNTDYPQKFQGRVTMSTDTSTSTAYMELRNLKSDDTAVYYCARGAYGG MDTWGQGTLVTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 764]	20

【 0 5 7 9 】

30

40

50

【表 1 6 3】

表 163

ET200-013	
<u>DNA 配列</u>	
cagtctgtcgtgacgcagccgccctcagtgtctggggccccagggcagagggtcaccatctctgcactgggagcacctccaacatcgggg caggttatgatgtacactggtatcagcagcttcagggaacagcccccactcctcatctataactaacaacttcggccctcaggggtccctgac cgattctctgcctccaagtctggcacttcagcttcctggccatcactgggtctcagggtgaggatgaggctgattactgagggaacatggga tagcagcctgagtgccgtgtgttcggcggagggaaccaagctgaccgtcctagggtctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggctct gggtggtggtggatccctcagatggccgaggtgcagctggtggagctggaactgagggtgaagaagcctggggcctcagtgaagctcct gcaaggcttctggttacatgtttaccagttatgggtcactgggtgcgacaggccctggacaagggttgagtggatgggatggatcagcg ctaacaatggttaagacaaattatgtaagaaattccaggacagagtcaccatgaccagagacactccacgagcacaggctacatggaactg aggagcctgagatctgacgacacggcgtatattactgtgcgcgcatacgggtggttcttactcgcgttggggtaagggtactctggtgac cgtctcctcaactagtgccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtacgacgttccggactacgcttct [配列 番号 765]	10
<u>アミノ酸配列</u>	20
QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSTSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYTNNFRPSGV PDRFSASKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCGTWDSSLSAVVFGGGTKLTVLGSRGGGGS GGGGSGGGGSLEMAEVQLVESGTEVKKPGASVKVSKASGYMFTSYGLNWVRQAPGQ GLEWMGWISANNKNTYAKKFQDRVTMTRDTSTSTGYMELRSLRSDDTAVYYCARHIG GSYFDRWGQGLTVTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 766]	

【0 5 8 0】

30

40

50

【表 1 6 4】

表 164

ET200-014	
<u>DNA 配列</u>	
tcctatgtgctgactcagccaccctcagtgctcagtggtcccccaggaaagacggccaggattacctgtgggggaaacaacattggaagtaaaag tgtgcactggtaccagcagaagccaggccaggccccctgtgctggtcatctattatgatagcgaccggccctcagggtaccctgagcgattctc tggtccaactctgggaacacggccaccctgaccatcagcagggctgaagccggggatgagggcgactattactgtcaggtgtgggatagt agtagtgatcattatgtcttcggaactgggaccaaggtcacgctcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcgccggcgctctggtggt ggtggatccctcgagatggccgaggtgcagctggtggagactgggggaggcttggtacagcctggggggcctgagactctcctgtgcag cctctggattcacctttagcagctatgcatgagctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcagctattagtggtagtg atggtagcacatactacgcagactccgtgaagggccggttcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaataaacagcc tgagagacgaggacacggccgtatattactgtgcgcgctctcatgaagctaacctgggtggtgattgggtgggtcaaggtactctggtgaccgt ctcctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccggtacgacgtccggactacgcttct [配列番号 767]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVTVLVIYYDSDRPSGIPERF SGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHYVFGTGTKVTVLGSRRGGGSGGG GSGGGGSLEMAEVQLVETGGGLVQPGGSLRLSAAAGFTSSYAMSWVRQAPGKGLEW VSAISGSDGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRDEDTAVYYCARSHEANLVG DWWGQGTLVTVSSTSGQAGQH HHHHHH GAYPYDVPDYAS [配列番号 768]	20

【 0 5 8 1】

30

40

50

【表 1 6 5】

表 165

ET200-015	
<u>DNA 配列</u>	
cagctctgtggtgactcagccaccctcagtgctcagtggtggcccaaggaaagacggccaggattacctgtgggggaaacaacattggaagtaaaa gtgtgcaactggtaccagcagaagccaggccaggccctgtgctggcatctattatgatagcgaccggccctcagggatccctgagcgattct ctggctccaactctgggaacacggccaccctgaccatcagcagggtcgaagccggggatgaggccgactattactgtcaggtgtgggatag tagtagtgatgtggtattcggcggaggggaccaagctgaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtg gtggatccctcagatggccgaggtccagctggtacagtctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctctgcaaggc ttctggttacaccttaccagctacggtatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggttgaaggatgggatggatcagcgcttacaat ggtaacacaaactatgcacagaagctccagggcagagtcacatgaccacagacacatccacgagcacagcctacatggagctgaggagc ctgagatctgacgacacggcctgtattactgtgcgcgtgggtggttctggtgctgttgatcattggggtcaaggtactctggtgaccgtctc ctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtacgacgttccggactacgcttct [配列番号 769]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
QSVVTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYYDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDVVFGGGTKLTVLGSRRGGGSGGGG SGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWM GWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARWGGFGAV DHWGQGTLVTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 770]	20

【 0 5 8 2 】

30

40

50

【表 1 6 6】

表 166

ET200-016	
<u>DNA 配列</u>	
tcttctgagctgactcaggaccctgctgtgtctgtggccttgggacagacagtcagatcacgtgccaaggagacagcctcacagactacat gcaacctgggtaccagcagaagccaggacagggccctgtcgtgtcatctatgtctaaacaaccggcccactgggatcccagaccgattctc tgggtccaggtccggaacacagcttctttgaccatcactggggctcaggcgggaagatgaggctgactattactgtaattccgggacagcggc acggacgaagtgttattcggcggaggggaccaagctgaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtggtg gtggatccctcgagatggccgaggtgcagctggtggagactgggggaggcctggtcaagcctggggggtccctgagactctctgtgcag cctctggattcacctcagtagctatagcatgaactgggtccgccaggtccaggaaggggctggagtgggtctcatccattagtagtagtag tagttacatactacgcagactcagtgaagggccgattcacatctccagagacaacgccaagaactcactgtatctgcaaatgaacagcctg agagccgaggacacggccgtgtattactgtgcgcgggtcagggttacgattactggggtaagggtactctggtgaccgtctctcaactagt ggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtacgacgttccggactacgcttct [配列番号 771]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
SSELTQDPAVSVVALGQTVKITCQGDSLTDYHATWYQQKPGQAPVAVIYATNNRPTGIPD RFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSGTDEVLFGGGTKLTVLGSRRGGGSGG GSGSGGSLEMAEVQLVETGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLE WVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGQGYDYW GQGTLVTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 772]	20

【0 5 8 3】

30

40

50

【表 1 6 7】

表 167

ET200-017	10
DNA 配列	
Tcctatgtgctgactcagccaccctcggtgtcagtggtgccccaggaagacggccaggattacctgtgggggaaacaacattggaagtaaaa gtgtgcactggtaccagcagaagccaggccagggccctgtgctggctgtctatgatgatagcgaccggccctcagggaaccctgagcgattc tctggctccaactctgggaacacggccaccctgagcatcagcagggtcgaagccggggatgaggccgactattactgtcaggtgtgggata gtagtagtgatcactgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcgccgctctggtg gtggtggatccctcgagatggccagggtgcagctacagcagtggtggcgaggactgttgaagccttcggagaccctgtccctcacctgcgct gtctatggtgggtccttcagtgtgttactactggagctggatccgccagccccaggggaaggggtggagtggattggggaaatcaatcatagt ggaagcaccaactacaacccgtccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaaccagttctccctgaagctgagctctgtg accggcggcgacacggccgtgtattactgtgcgcgtactaccgggtatggatatgtgggtcaaggtactctggtgaccgtctcctcaact agtggccagggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtacgacgttccggactacgttct [配列番号 773]	
アミノ酸配列	
SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVTVVYDDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATLSISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHTVFGTGTGKVTVLGSRGGGGSGGG GSGGGGSLEMAQVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEW IGEINHSGSTNYPNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARYYPGMDMWG QGTLVTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 774]	20

【0 5 8 4】

30

40

50

【表 1 6 8】

表 168

ET200-018	
DNA 配列	
Caggctgtgctgactcagccgccctcaacgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctcttctggaagcagctccaacatcggga gaaatggtgtaaactggtaccagcagctcccaggagcggccccaaagtcctcatctataatgataatcagcgacctcaggggtccctgac cgagtctctggctcccagctctggctcctcaggcacccctggccatcgatgggcttcggctctgaggatgaggctgattattactgtgcggcatggg atgacagcctgcatggtgtggtattcggcggaggggaccaagctgaccgtcctagggtctagagggtgggtggtagcggcggcgccggctc tggtggtggtggatccctcgagatggcccagggtccagctggtacagctctggggctgagggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggctcct gcaaggtttccggatacacccctcaatgaattatccatgcactgggtgcgacaggctcctggaaaagggttgagtggtgggaggtttgatcc tgaagatggtgaaacaatctacgcacagaagttccaggggcagagtcacatgaccgaggacacatctacagacacagcctacatggagctg agcagcctgagatctgaggacactgccgtgtattactgtgcgcgggtgttacgggtgattcttggggtaagggtactctggtgaccgtctctc aactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgataccgtacgacgttccggactacgtttct [配列番号 775]	10
アミノ酸配列	
QAVLTQPPSTSGTPGQRVTISCSGSSSNIGRNGVNWYQQLPGAAPKVLIYNDNQRPSGVP DRVSGSQSGSSGTLAIDGLRSEDEADYYCAAWDDSLHGVVFGGGTKLTVLGSRRGGGS GGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKVSGYTLNELSMHWVRQAPGK GLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGGY GDSWGQGTLLTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 776]	20

【0 5 8 5】

30

40

50

【表 1 6 9】

表 169

ET200-019	
<u>DNA 配列</u>	
Aattttatgtgactcagccccactctgtgtcggagtctccggggaagacggtaaccatctctgcacccgcagcagtgaggcagcattgccagc aactatgtcagtggtaccagcagcgccgggagtgccccaccactgtgatctatgaggataaccaagaccctctggggtccctgatcg gttctctgggtccatcgacagctcctccaactctgcctccctcaccatctctggactgaagactgaggacgaggctgactactactgtcagtctta tgatagcagcaattcttgggtgttcggcgaggaggaccaagctgaccgtcctaggttctagagggtgggtggtagcggcgggcgggctctg gtggtgggtgatccctcgagatggcccagggtgcagctgggtgcaatctggggctgagggtgaagaggcctgggtcctcggtgaaggctcctg cacggcttctggaggcaccttcagcagcgatgctatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggttgagtggatgggaggaatcacc cctatgtttgtacagcaactacgcacagaagtccaggggcagagtcacgattaccgaggacgaatccagagcacagcctacatggagct gagcagcctgagatctgaggacacggcgtgtattactgtgcgcgcgaagggtactactaccctctgcttacctgggttctgttctgaacgac atctctctgtttacgatgaatggggtaagggtactctgggtgaccgtctcctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatg gcgcatacccgtagcaggttcggactacgcttct [配列番号 777]	10
<u>アミノ酸配列</u>	20
NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDNQRPSGVPD RFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSNSWVFGGGTKLTVLGSRRGGGGSGG GGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKRPGSSVKVSCITASGGTFSSDAISWVRQAPGQGLE WMGGIIPMFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCAREGYYPYS AYLGSVLNDISSVYDEWGQGLTVTSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番 号 778]	

【0 5 8 6】

30

40

50

【表 1 7 0】

表 170

ET200-020	
DNA 配列	
Cagtctgtcgtgacgcagccgccctcagtgtctgcggccccaggacagaaggtcaccatctcctgctctggaagcacctccaacattggaaa taatgatgtatcctggtaccagcagctcccaggaacagccccaaactctcatttatgacaataataagcgacctcagggattcctgaccga ttctctggctccaagtctggcacgtcagccaccctgggcatcaccggactccagactggggacgagggccgattattactgcggaacatggga tagcagcgtgagtgtcttctgggtcttcggcagagggaccaagctgacctgcttaggttctagaggtgggtggtagcggcgccggcgggct ctgggtgggtggatccctcgagatggcccaggtgcagctgggtgcagtctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctc ctgcaaggcttctggttacacctttaccagctatggtatcagctgggtgcgacagggcccctggacaagggtgagtggatgggatggatcag cgcttacaatggtaacacaaaactatccacagaagctccagggcagagtcaccatgaccacagacctccacgagcacagcctacatggag ctgaggagcctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgcgctctatgacttcttcgattactggggtaagggtactctggtgaccgt ctctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgatacccgtagcggttccggactacgttct [配列番号 779]	10
アミノ酸配列	
QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSTSNIGNNDVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPD RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSVSASWVFGRGTKLTVLGSRGGGGSG GGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGL EWMGWISAYNGNTNYPQKLQGRVTMTTDPSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSMTSF DYWGQGTLVTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 780]	20

【 0 5 8 7 】

30

40

50

【表 1 7 1】

表 171

ET200-021	
<u>DNA 配列</u>	
Cagtctgtgttgacgcagccgccctcagtgtctgcggccccaggacagaaggcaccatctctgctctggaagcaactccaacattgggaa taattatgtatcctggatcagcaactcccaggacagccccaactcctcatttatgacaataataagcgaccctcaggattcctgaccgatt ctctggctccaggctctggcacgtcagccaccctgggcatcaccggactccagactggggacgaggccgatttactcgggaacatggaata ccactgtgactcctggctatgtctcgggaactgggaccaaggcaccgtcctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcgccgctctg gtggtggtggatccctcgagatggccgaagtgcagctggtgcagctctggagctgagggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggctcctg caaggcttctggttacacctttaccagctatggtatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggttagtggtggatggatggtcagcgc ttacaatggtaacacaaactatgcacagaagctccagggcagagtcaccatgaccacagacacatccacgagcacagcctacatggagctg aggagcctgagatctgacgacaccgccatgtattactgtgcgcgtctgtttacgacctggatactggggtaagggtactctggtgaccgtctc ctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtacgacgttcgggactacgcttct [配列番号 781]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSNSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPD RFSGSRSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWNTTVTPGYVFGTGTKVTVLGSRRGGGSG GGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGL EWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAMYYCARSVYD LDTWGQGTLLTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 782]	20

【0 5 8 8】

30

40

50

【表 1 7 2】

表 172

ET200-022	
DNA 配列	
cagtctgtcgtgacgcagccgccctcagtgtctcgggccccaggacagaaggcaccatctcctgctctggaagcagctccaacattgggaa taattatgtatcctggtaccagcagctcccaggaacagccccaaactcctcatttatgacaataataagcgaccctcagggtattctgaccgat tctctggtcccaagtctggcacgtcagccacctggggcaccggactccagactggggacgaggccgattattactgcggaacatgggat agcagcctggggggcccccttatgtcttcggaactgggaccaagggtcacctcctaggttctagagggtggtggtgtagcgggcgccggcggt ctggtggtggtggatccctcgagatggccgaggtgcagctggtgcagtcttggggaggctcggaacagcctggcaggtccctgagactctc ctgtgcagcctctggattcacctttgatgattatgcatgactgggtccggcaagctccagggaaggcgctggagtgggtctcaggtattagtt ggaatagcggtagcataggctatgcggactctgtgaagggccgattaccatctccagagacaacgccaagaattccctgtatctgcaaatga acagtctgagagctgaggacaccgccatgtattactgtgcgcgtaccgtcaggttgggtctgttacgattcttggggcaaggtactctggtg accgtctcctaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtacgaggtccggactacgcttct [配列 番号 783]	10
アミノ酸配列	
QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPD RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSGLGAPYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSG GGGSGGGGSLEMAEVQLVQSWGGSEQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKG LEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAMYYCARYRQV GSAYDSWGQGTLVTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 784]	20

【0 5 8 9】

10

20

30

40

50

【表 1 7 3】

表 173

ET200-023	
<u>DNA 配列</u>	
ctgcctgtgctgactcagccaccctcggtgtcagtggtcccccaggaaagacggccaggattacctgtgggggaaacaacattggaagtaaaa gtgtgcactggtatcagcagaagccaggccaggccctgtgctggtcgtctatgctgatagcgaccggccctcagggatccctgagcgattct ctggctccaactctgggaacacggccaccctgacctcagcagggtcgaagccggggatgaggccgactattactgtcaggtgtggatag tagtagttatcataattatgtctcgggaactgggaccaaggtcacctcctaggttctagagtggtggtggtgtagcggcgccggcggtctggt ggtggtggatccctcgagatggccgaggtgcagctggtgcagctctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctcctgca aggctctggttacacctttaccagctatggtatcagctgggtgcgacaggccctggacaaggccttgagtggatgggatggatcagcgctt acaatggttaacacaaactatgcacagaagctccagggcagagtcacatgaccacagacacatccacgagcacagcctacatggagctga gcagcctgagatctgaggacaccgccatgtattactgtgcgcgctactgggggttcggtgtttctgatcgttggggtaagggtactctggtgacc gtctcctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtacgacgttccggactacgcttct [配列番 号 785]	10
<u>アミノ酸配列</u>	20
LPVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLLVYADSDRPSGIPER FSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSYHNYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGG GGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLE WMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELSSLRSEDAMYYCARYWGFG VSDRWGQGTLVTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 786]	

【0 5 9 0】

30

40

50

【表 1 7 4】

表 174

ET200-024	
DNA 配列	
aattttatgctgactcagccccactctgtgtcggagtctccggggaagacggtaaccatctcctgcaccggcagcagtgccagcattgccagc aactatgtgcagtggtaccagcagcggccgggcagtgccccaccactgtgatctatgaggataaccaagaccctctggggtccccgatcg gttctctggctccatcgacagctcctccaactctgcctccctcaccatctctggactgaagactgaggacgaggctgactactactgtcagcttta tgacagcagcaatctttgggtgttcggcggaggggaccaagctgaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcgggcgcggtctct gggtggtggtggatccctcgagatggccagatgcagctggtgcagctctggggtgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggctcct gcaaggcttctggaggcaccttcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggttagtgatggatgggagggatcat ccctatctttggtacagcaaaactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgggacgaatccacgacacagcctacatggagc tgagcagcctgagatctgaggacactgccgtgtattactgtgcgcgctacaactactactactacgattcttggggtaagggtactctggtgacc gtctctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtagcaggttcggactacgcttct [配列番 号 787]	10
アミノ酸配列	
NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTGSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDNQRPSGVPD RFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSNLWVFGGGTKLTVLGSRRGGGGSGG GGSGGGGSLEMAQMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAIWVRQAPGQGLE WMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCARYNYYYYS WGQGTLVTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 788]	20

【0 5 9 1】

30

40

50

【表 1 7 5】

表 175

ET200-025	
DNA 配列	
gacatccagatgacccagtcctcctcctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgcgggcaagtcagagcattagcagct atttaaattggtatcagcagaaaccagggaagcccctaagctcctgatctatgctgcatccagtttgcaaagtgggtcccatcaagggtcagt ggcagtggtatctgggacagatttcactctcaccatcagcagctctgcaacctgaagattttgcaacttactactgtcaacagagttacagtacccc attcactttcggccctgggaccaaagtggatatcaaacgttctagaggtgggtggtagcggcggcggcggtctgggtgggtggatccct cgagatggccgaggtgcagctgggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgcaaggcttctggaggc accttcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggcccctggacaagggttgagtggatgggagggatcatccctatcttgggtacagca aactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgggacgaatccacgagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatct gaggacaccgccatgtattactgtgcgcgctactgggttacgactcttacgatgaatgggtcaaggtactctgggtaccgtctcctcaacta gtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtacgacgttcggactacgcttct [配列番号 789]	10
アミノ酸配列	
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIKRSRGGGSGGGSGG GGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGII PIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDAMYYCARYWGYDSYDEWGQ GTLVTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 790]	20

【0 5 9 2】

30

40

50

【表 1 7 6】

表 176

ET200-026	
<u>DNA 配列</u>	
aattttatgctgactcagccccactctgtgtcggagctctccggggaagacggtaaccatctctgcaccggcagcagtggcagcattgccagc aactatgtgcagtggtaccagcagcggccgggagtgccccaccactgtgatctataggataaccaagaccctctgggggtccctgatcg gttctctggctccatcgacagctcctccaactctgcctccctcaccatctctggactgaagactgaggacgaggctgactactactgtcagcttta tgatagcagcaattgggtgttcggcggaggggaccaagctgaccgtcctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggcgtctggt gggtggtggatccctcgagatggccgagggtccagctgggtgcagctctggggctgagggtgaagaagcctgggtcctcgggtgaagggtcctcga aggcttctggaggcaccttcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccccctggacaaggccttgagtggatgggagggatcatccct atctttggtacagcaaactacgcacagaagttccagggcaggtcacgattaccggcagcgaatccacgagcacagcctacatggagctga gcagcctgagatctgaggacacggcgtgtattactgtgcgcgcaacaaccattactacaacgattactggggtcaagggtactctggtgaccg tctctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatacccgtagcaggtccggactacgcttct [配列番 号 791]	10
<u>アミノ酸配列</u>	20
NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTGSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDNQRPSGVPD RFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSNWVFGGGTKLTVLGSRGGGSGGG GSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEW MGGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCARNNHYYNDY WGQGTLLTVSSTSGQAGQHGHGAYPYDVPDYAS [配列番号 792]	

【0 5 9 3】

30

40

50

【表 1 7 7】

表 177

ET200-027	10
<u>DNA 配列</u>	
cagtcgtgtgtgacgcagccgccctcagtcgtctggggccccagggcaggggggtcaccatcccctgcactgggagcagctccaacatcggg gcagggttatgatgtacactgggtaccagcagcttcagggaagcccccactcctcatctatggtaacaacaatcggccctcaggggtccct gaccgttctctggctccaggctcgtcctcagcctccctggccatcactgggctccaggctgaggatgaggctgattactgcccagtccta tgacagcagcctgagtgatgtggtattcggcggagggaaccaagggtcaccgtcctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggc tctggtggtggtggtatccctcgagatggcggagggtccagctggtgcagctcggggctgagggtgaagaagcctggggctacagtgaatctc ctgcaaggtttctggatacaccttcaccgactactacatgcactgggtgcaacaggccctggaaaagggtgagtggtgggacttgttgat cctgaagatggtgaaacaatatacgagagaagttccagggcagagtcaccataaccgggacacgtctacagacacagcctacatggagc tgagcagcctgagatctgaggacacggcgtgtattactgtgcgcgctactggtcttactcttgcactacgtgtacatgccggaaggtaacgat tggtgggggtcaagggtactctggtgaccgtctcctcaactagtgccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtacga cgttcgggactacgttct [配列番号 793]	
<u>アミノ酸配列</u>	20
QSVLTQPPSVSGAPGQGVTIPCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNNNRPSGV PDRFSGSRSGSSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSDVVFGGGTKVTVLGSRRGGGSG GGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTDYYMHWVQQAPGKG LEWMGLVDPEDGETIYAEKFQGRVTITADTSTDATYMESSLRSEDTAVYYCARYWSYS FDYLYMPEGNDWWGQGTLLVTSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 794]	

【0 5 9 4】

30

40

50

【表 1 7 8】

表 178

ET200-028	
<u>DNA 配列</u>	
cagtctgtgtgactcagccacccgcagcgtctgggacccccggacagagagtcaccatctctgttctggggcgctccaacatcgggagt gggtgctctaaattgggtaccagcaactcccagggaacggccccaaactcctcatctatagttacaatcagcggccctcaggggctcttgaccgat tctctggctccaggctctgccacctcagcctccctggccatcagtgggctccagtctgaggatgaggctgattattactgtgcaacctgggatgat agtgtgaatgggtgggtgttcggcggaggggaccaagctgaccgtcctaggttctagaggtgggtgggtagcggcggcggcgctctgggtg gtgggtgatccctcgagatggcccagggtccagctgggtacagtctggagctgaggtgaagaagcctggggattcagtgaaggctcctgcaag ccttctggttacaattttctcaactatggtatcaactgggtgcgacaggccctggacaagggtgagtggtggatgggatggattagcacttacac cggtaacacaaactatgcacagaagctgcagggcagagtcacctcaccacagacacatccacgagcagacctacatggagatgaggag cctgagatctgacgacagggcgtgtattactgtgcgcgcgacctgtactactacgaaggtgttgattactgggtcaagggtactctgtgacc gtctcctcaactagtggccaggcggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatacccgtagcaggttcggactacgcttct [配列番 号 795]	10
<u>アミノ酸配列</u>	20
QSVLTQPPAASGTPGQRVTISCSGGVSNIGSGALNWWYQQLPGTAPKLLIYSYNQRPSGVS DRFSGSRSATSASLAISGLQSEDEADYYCATWDDSVNGWVFGGGTKLTVLGSRGGGGSG GGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGDSVKVSCKPSGYNFLNYGINWVRQAPGQG LEWMGWISTYTGNTNYAQKLQGRVTFITDTSTSTAYMEMRSLRSDDTAVYYCARDLYY YEGVDYWGGTLVTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 796]	

【0 5 9 5】

30

40

50

【表 1 7 9】

表 179

ET200-029	
DNA 配列	
caggctgtgctgactcagccaccctcagtgctcagtgggccccaggaaagacggccagggttacctgtgggggaaacaacattggaagtgaaa gtgtgcactggtaccagcagaagccaggccaggccctgtgttggtcatctattatgataccgaccggccctcagggatccctgagcgattct ctggctcccactctgggaccacggccaccctgaccatcagcaggggtcgaagccggggatgagggcgactattactgtcaggtgtgggatag tagtagggatcatgtgtattcggcggaggggaccaagctgaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtg gtggtggatccctcgagatggcccagggtgcagctggtgcagctgtggggaggcgtggtccagcctgggagggtccctgagactctctgtgc ggcctctggattcaccttcagtagctatgctatgcaactgggtccgccagggtccaggcaagggaactggagtgggtggcagttatatcatatgat ggaagcaataaatactacgcagactccgtgaagggcctattcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacacg ctgagagctgaggacacggccgtgtattactgtgcgcgtcttacttcacttctggttctacgattactggggtcaagggtactctggtgaccgtct cctcaactagtgccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccggtacgacgttccggactacgcttct [配列番号 797]	10
アミノ酸配列	
QAVLTQPPSVSVAPGKTARVTCGGNNIGSESVHWYQQKPGQAPVLVIIYDTRPSGIPER FSGSHSGTTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSRDHVVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGG GSGGGGSLEMAQVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLE WVAVISYDGSNKYYADSVKGLFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSYFTSGF YDYWGQGTLVTVSSTSGQAGQH HHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 798]	20

【0 5 9 6】

10

20

30

40

50

【表 1 8 0】

表 180

ET200-030	
<u>DNA 配列</u>	
cagtctgtcgtgacgcagccgccctcagtgtctggggccccagggcagagggtcaccatctctgcactgggagcagttccaacatcgggg caggttatgatgtaaattggtatcagcagttccaggaacagccccaaactctcatctatggtaacagcaatcggccctcaggggtccctga ccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcactgggctccaggctgaggatgaggctgatttactgccagtcctatg acagcagcctgagtggtcttattgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcgggcggc tctggtggtggtggatccctcgagatggccagatgcagctggtgcagctctggggctgagggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggctctc ctgaaggcttccggatacacctcactgaattatccatgcactgggtgacagggctcctggaaaagggttgaagtggatgggagggtttgat cctgaagatggtgaacaatatcagcacagaagttccagggcagagtcaccatgaccaggacacatctacagacacagcctacatggagc tgagcagcctgagatctgaggacactgccgtgtattactgtgcgcgatgtcttctatgtactacgattgggggtcaagggtactctggtgacctct cctcaactagtggccagggccggcagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtacgacgttccggactacgcttct [配列番号 799]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
QSVVTQPPSVSGAPGQRTVISCTGSSSNIGAGYDVNWYQQFPGTAPKLLIYGNSNRPSGV PDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLGSYVFGTGTKVTVLGSRGGGGS GGGGSGGGGSLEMAQMQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTLTELSMHWVRQAPGK GLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTSTDYAMELSSLRSEDTAVYYCARMSS MYDWDWGQGLTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 800]	20

【 0 5 9 7 】

30

40

50

【表 1 8 1】

表 181

ET200-031	
DNA 配列	
tcctatgtgctgactcagccaccctcagtgctcagtggtcccccaggaaagacggccaggattacctgtgggggaaacaacattggaagtaaaag tgtgcactgggtaccagcagaagccaggccaggccccctgtgctggtcattctattatgatagcgaccggccctcagggatccctgagcgaftctc tggctccaactctgggaacacggccaccctgaccatcagcagggtcgaagccggggatgaggccgactattactgtcaggtgtgggtagt agtagtgattatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcgccggcggtctgtgtggtggt ggatccctcgagatggccgaggtgcagctgggtggagactgggggaggcttggtcaagcctggagggtcctgagactctcctgtgcagcct ctggattaccgtcagtgactactacatgagctggatccgccaggctccagggaaggcctggagtggatttcatacattagtggtagtggtaa tagcatatactacgcagactctgtgaaggccgattcaccatctccagggaacaacccaagaactcactggatctgcaatgaccagcctga gagccgaggacacggccgtatattactgtgcgcgtctactaaattcgattactgggtcaagggtactctgtgaccgtctcctcaactagtgg ccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtacgacgttcggactacgcttct [配列番号 801]	10
アミノ酸配列	
SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVITYYDSRPSGIPERF SGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDYVFGTGTKVTVLGSRGGGSGGGGS GGGGSLEMAEVQLVETGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTVSDYYMSWIRQAPGKGLEWIS YISGSGNSIYYADSVKGRFTISRDNKNSLDLQMTSLRAEDTAVYYCARSTKFDYWGGQ TLVTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 802]	20

【0 5 9 8】

30

40

50

【表 1 8 2】

表 182

ET200-032	
<u>DNA 配列</u>	
ctgcctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagaggggtcaccatctcttcttctggaagcagctccaacgtcggaagt tacactgtaaactggtagccggcaactcccaggaacggccccacactcctcatctataataataatcagcggccctcaggggtccctgaccga ttctctgactccaagtctggcacctcggcctccctgaccattagtggtctccagcctgaggatgaggctgattattattgtgcagcatgggatga caggctgggtggttatgtcttcggaactgggaccaagggtcaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggtcgtctggtg gtggtggatccctcgagatggccgaggtgcagctggtgcagctctggagcagaggtgaaaaagccgggggagtcctgaagatctcctgtaa gggttctggatacagctttaccaactactggatcggctgggtgcgccagatgccgggaaaggcctggagtggatggggatcatctatcctg gtgactctgataccagatacagcccgctcctccaaggccaggtcaccatctcagccgacaagtcacatcagcaccgcctacacagtgagc agcctgaaggcctcggacaccgccatgtattactgtgcgcgtctactgggtctctcatatgtctgatgaatggggtcaagggtactctggtgacc gtctctcaactagtggccagggccgagcaccatcaccatcaccatggcgcatacccgtagcaggttcggactacgcttct [配列番 号 803]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
LPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNVGSYTVNWYRQLPGTAPTLLIYNNNQRPSPGVPD RFSDSKSGTSASLTISGLQPEDEADYYCAAWDDRLGGYVFGTGTKVTVLGSRRGGGSGG GGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKGLE WMGIYPGDSDDTRYSPSFQGGVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSTGSSHMS DEWGQGTLLTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 804]	20

【 0 5 9 9 】

30

40

50

【表 1 8 3】

表 183

ET200-033	
<u>DNA 配列</u>	
aattttatgctgactcagccccactctgtgtcggagttccggggaagacggtaaccatctctgcaccggcagcagtggcagcattgccagc aactatgtgcagtggtaccagcagcggcgaggcagtgccccaccactgtgatctataggataaccaagaccctctggggtcctgatcg gttctctgggtccatcgacagctctccaactctgcctccctcaccatctctggactgaagactgaggacgaggtgactactactgtcagttta tgatagcagcaatcattgggtgttcggcgaggaggaccaagctgaccgtcctaggttctagagggtggtggttagcgggcgggcggtct gggtggtggtggatccctcgagatggccaagtgcagctacagcagtgggcgcgaggactgtgaagccttcggagaccctgtccctcacct gcgctgtctatgggtggtcctcagtggttactactggagctggatccgccagccccagggaaggggctggagtggattggggagatcact catagtgggaaggtccaactacaacccgtccctcaagagtcgagtcaccatcatagtagacacgtccaagaaccagttctccctgaagctgagc tctgtgaccgccgcgacacggccgtgtattactgtgcgcgtcttctatcatgtctgattactggggtaaggtactctggtgaccgtctctca actagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtacgacgttcgggactacgcttct [配列番号 805]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTGSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDNQRPSGVDPD RFSGSIDSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSNHWVFGGGTKLTVLGSRRGGGSGG GGSGGGGSLEMAQVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE WIGEITHSGRSNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARSSIMSDYW QGTLVTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 806]	20

【0 6 0 0】

10

20

30

40

50

表 184

30

【 0 6 0 1 】

【表 1 8 5】

表 185

ET200-035	
DNA 配列	
aattttatgctgactcagccccactctgtgtcggagtcctccggggaagacggtaaccaatctcctgcacccgcagcagtgaggcagcattgccage aactatgtgcagtgggtaccagcagcgcggggcagtgccccaccactgtgatctatgaggataaccaagacctctgggggtccctgatcg gttctctggctccatcgacagctcctccaactctgcctccctcaccatctctggactgaagactgaggacgaggctgactactactgtcagcttta tgatagcaccaattgggtgttcggcggaggggaccaagctgaccgtcctaggttctagagggtgggtggtagcggcggcggcggtctgtgt gggtgggtggatccctcgagatggcccagggtgcagctgggtgcagctctggggctgagggtgaagaagcctgggtcctcgggtgaaggtctcctgca aggcttctggaggcaccttcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccccctggacaagggttgagtggatgggagggatcatccct atctttgttacagcaaaactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccggcgacgaatccacgagcacagcctacatggagctga gcagcctgagatctgaggacactgccgtgtattactgtgcgcgtacaactactacttcaacgattactggggtcaaggtactctggtgaccgtc tctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtacgacgttcgggactacgttct [配列番号 809]	10
アミノ酸配列	
NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDNQRPSGVPD RFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSTNWVFGGGTKLTVLGSRRGGGSGGG GSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEW MGGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARYNYYFNDYW GQGTLVTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 810]	20

【0 6 0 2】

30

40

50

表 186

30

40

【表 1 8 7】

表 187

ET200-038	
DNA 配列	
cagtctgtgtgacgcagccgcccctcagtgtctggggccccagggcagagggtcaccatctcctgcactgggagcagctccaacatcgggg caggttttgatgtacttggtaccagctactccaggaacagccccaaactcctcatctatgctaacagcaatcggccctcaggggtccctga ccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcactgggctcctggctgaggatgaggctgattattactgccagctctatg acagcagcctgagtggtgtggtattcggcggaggggaccaagctgaccgtcctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggctc tggtggtggtggatccctcagatggcccagggtgcagctggtgcaatctggggctgagggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctct gcaaggcttctggaggcaccttcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggcccctggacaagggttgagtggatgggaggatcat ccctatctttgtacagaaactacgcacagaagtccagggcagagtcacgattaccgcgacgaatccacgagcacagcctacatggagc tgagcagcctgagatctgaggacactgccgtgtattactgtgcgcgggtgcttcttcgaccgtcatgataactggggtaagggtactctggtg accgtctcctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccggtacgacgttcggactacgcttct [配列 番号 813]	10
アミノ酸配列	
QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGFDVHWYQLLPGTAPKLLIYANSNRPSGVP DRFSGSKSGTSASLAITGLLAEDEADYYCQSYDSSLGVVFGGGTKLTVLGSRGGGSGG GGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLE WMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGASFRHD NWGQGTLVTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 814]	20

【 0 6 0 4 】

30

40

50

【表 1 8 8】

表 188

ET200-039	
<u>DNA 配列</u>	
aattttatgctgactcagcccccactctgtgtcggagtcctccggggaagacggtaaccatctcctgcacccgcagcagtggcagcattgccagc aactatgtgcagtggtaccagcagcggcgggagtcctccaccactgtgatctatgaggataaccaagaccctctggggtcctgatcg gttctctggctccatcgacagctcctccaactctgcctccctcaccatctctggactgaagactgaggacgaggctgactactactgtcagcttta tgatagcagcaattgggtgtcggcggagggaaccaagctgaccgtcctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggt ggtggtggtatccctcgagatggccgagggtccagctggtgcagctctggggctgagggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggctcctgca aggcttctggaggcaccttcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccccctggacaagggtgagtggtggaggatcatccct atctttggtacagcaactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgcggaacgaatccagcagcacctacatggagctga gcagcctgagatctgaggacacggcgtgtattactgtgcgcgtctaactactactacaacgattactgggtcaaggctactctggtgaccgt ctctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtacgagttccggactacgcttct [配列番号 815]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSLASNYVQWYQQRPGSSPTTVIYEDNQRPSGVDPD RFSGSIDSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSNWVFGGGTKLTVLGSRGGGSGGG GSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEW MGGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCARSNYYYNDYW GQGTLVTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 816]	20

【0 6 0 5】

30

40

50

【表 1 8 9】

表 189

ET200-040	
<u>DNA 配列</u>	
cagtctgtgtgacgcagccgccctcagtgtctggggccccagggcagagggcaccatctctgcactgggagcagctccaacatcgggg cagggtatgatgtacactggtaccagcagctccagggaacagccccaaactcctcatctatggtaacagcaatcgccctcaggggtccctg accgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcacctgggtccaggctgaggatgaggctgattattactgccagtcctat gacagcagcctgagtggttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggttctagaggtggtggttagcggcggcggcggtc tggtggtggtggatccctcgagatggcccaggtgcagctggtgcagctctggggctgagggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctcc tgcaagggttccggatacaccctcactgaattatccatgcactgggtgcgacaggctcctggaaaagggtgagtggtgggaggttttgatc ctgaagatggtgaaacaatctacgcacagaagttccagggcagagtcacatgaccgaggacacatctacagacacagcctacatggagct gagcagcctgagatctgaggacactgccgtgtattactgtgcgcgtactctggtgttactacgattggggtaagggtactctggtgaccgtct cctcaactagtgggcaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatacccgtagcaggttccggactacgttct [配列番号 817]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVP DRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGG GGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGL EWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTSTDAYMELSSLRSEDTAVYYCARYSGVY YDWGQGTLVTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 818]	20

【 0 6 0 6】

30

40

50

表 190

20

30

【表 1 9 1】

表 191

ET200-042	
<u>DNA 配列</u>	
cagtctgtcgtgacgcagccgccctcagtgtctggggccccagggcagacggtcaccatctcctgcactgggggcagctccaacatcggga cagggtattttgtaaattggtaccagcaggtccaggaaaagccccaaactcctcactctgggtaacaataatcgccctcgggggtccctga ccgactctcgggtccacgtccggcacctcagctccctggccatcactgggtccaggtgaggatgagggtacttattactgccagtcctat gacagcagcctgagtggttatgtcttcggaaactgggaccaaggtcacgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcgggcgtc tggtggtggtggtatccctcgagatggccaggtacagctgcagcagtcaggtccaggactggtgaagccctcgagaccctctcactcacct gtggcatctccggggacagtgtctctaccaacagtgttgcctggcactggatcaggcagtcacctcagagggccttgagtggctggggaagg acatactacagggtccaagtggtctaatgactatggagtatctgtgaaaagtcgaatcacatcatccagacacatccaagaaccagttctccct gcagctgaactctgtgactcccgaggacacggctgtgtattactgtgcgcgtcttcttctgtgtaccagatcttcgattactgggggtcaaggta ctgtgtgaccgtctctcaactagtgccaggccggccagcaccatcacatcacatggcgcataccgtagcaggttcggactacgcttc t [配列番号 821]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
QSVVTQPPSVSGAPGQTVTISCTGGSSNIGTGYFVNWYQQVPGKAPKLLILGNNNRPSGV PDRLSGSTSGTSASLAITGLQAEDEGTYYCQSYDSSLGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSG GGGSGGGGSLEMAQVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCGISGDSVSTNSVAWHWIRQSPSRG LEWLGRTYYRSKWSNDYGVSVKSRITIIPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARSSSWY QIFDYWGQGTLVTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 822]	20

【0 6 0 8】

30

40

50

【表 1 9 2】

表 192

ET200-043	
DNA 配列	
aattttatgctgactcagcccccactctgtgtcggagctctccggggaagacggtaacctctcctgcaccggcagcagcagacatagccaac aactatgttcagtggtaccagcagcagcggcgagtgccccaccatgtgatctacgaagatgtccaaagacctctggggtcctgatcg gttctctgggtccatcgacagctcctccaactctgcctccctcaccatctctggactgaagactgaggacgaggtgtctactattgtcagtctat catagcgacaatcgttgggtgttcggcggcgaggaccaagctgaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcgcggtctg gtggtggtggtatccctcgagatggccaggtgcagctggtggagctctgggggaggttggtagcctggggggtccctgagactctcctgt gcagcctctggattcaccttagcagctatgccatgagctgggtccgccaggtccagggaaggggctggagtgggtctcagctattagtggt agtgggtgtagcacatactacgcagactccgtgaagggcggttcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaac agcctgagagccgaggacacggcgtatattactgtgcgcgtctggtgcttactgggactactctgtttacgatgaatggggtcaaggtactc tggtagaccgtctcctcaactagtggccagggcgccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtacgacgttcggactacgttct [配列番号 823]	10
アミノ酸配列	
NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTGSSDSIANNYVQWYQQRPGSAPTNVIYEDVQRPSGVP DRFSGSIDSSNSASLTISGLKTEDEAVYYCQSYHSDNRWVFGGGTKLTVLGSRRGGGSG GGGSGGGGSLEMAQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGL EWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGAYW DYSVYDEWGQGLTVTSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 824]	20

【0 6 0 9】

30

40

50

【表 1 9 3】

表 193

ET200-044	
DNA 配列	
cagtctgtgtgactcagccaccctcagtgccgtgtccccaggacagacagccaccatcgccgttctggacataaattgggggataaatatg cttctcggatcagcagaagtcgggcccagtcacctgtgtgatcatctatcaggataataagcgccctcagggattcctgagcgattctctggc tccaactctgggaacacagccactctgacctcagcgggaccaggctctggatgaggctgactattattgtcaggcgtgggacagtagtact tatgtggcattcggcggaggaccgaagctgacctcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggtctggtggtggtggat ccctcgagatggcccagggtgcagctgcaggagtcggccccaggactggtgaagccttcggagaccctgtccctcacctgcgttctctgtgt ggctccatcagcagtagtaactggtggagctgggtccgccagccccagggaaggggctggagtgattggggaaatctatcatagtggga gccccaaactacaaccatccctcaagagtcgagtcaccatatacagtagacaagtccaagaaccagttctccctgaagctgagctctgtaccg ccggcgacacggcgggtgtattactgtgcgcgatgactactcatacttccggttacgatgcttgggtcaaggctactctggtgacctctctca actagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccggtacgacgttcgggactacgcttct [配列番号 825]	10
アミノ酸配列	
QSVLTQPPSVSVSPGQTATIACSGHKLGDKYASWYQQKSGQSPVLIYQDNKRPSGIPERF SGSNSGNTATLTISGTQALDEADYYCQAWDSSTYVAFGGGTKLTVLGSRRGGGSGGGGS GGGGSLEMAQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCVVSGGSSISSNWWWSVRQPPGKGLEWIG EIIYHSGSPNYNPSLKSRTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMTHHTFGYDAW GQGTLLTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 826]	20

【0 6 1 0】

30

40

50

【表 1 9 4】

表 194

ET200-045	
<u>DNA 配列</u>	
cagcctgtgctgactcagccaccctcagtgctcagtggtggccccaggaagacggccacgattactgtgggggaaacaacattggaagtgaag gtgtgcactggtaccaccagaagccaggccaggccccctgtgttggtcatctatgatgatgccggccggccctcagggatccctgagcgattc actggctccaactctgggaacacggccaccctgaccatcagcagggtcgaagccgggatgaggccgactattactgtcaggtgtgggaca gaaatagtgtcagtttgtcttcggacctgggaccaaggtcaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggtctggtg gtggtgatccctcgagatggccgaggtccagctggtgcagcttgagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaagtctcctgcaa ggcttctggttacacctttaccagctatggtatcagctgggtgcgacaggccccctggacaagggttgagtgatgggatggatcagcgctta caatggttaacacaaactatgcacagaagctccagggcagagtcacatgaccacagacacatccacgagcacagcctacatggagctgag gagcctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgcgcgggtgttcattggtgggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca actagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatacccgtagcaggttccggactacgcttct [配列番号 827]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
QPVLTPPPSVSVAPGKTATITCGGNNIGSESVHWYHQKPGQAPVLVIYDDAGRPSGIPERF TGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDRNSAQFVFGPGTKVTVLGSRRGGGSGGG GSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEW MGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGVHLDW WGQGTLLTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 828]	20

【0 6 1 1】

30

40

50

【表 1 9 5】

表 195

ET200-069	
<u>DNA 配列</u>	
cagtctgtcgtgacgcagccacccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctcttgttctggaagcagctccaacatcgggaag taattatgtatactggtaggcagctcccagggaacggccccaaactcctcatctatagtaataatcagcggccctcaggggtccctgaccga ttctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtggggtccgggtccgaggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatg acagcctgagtgggtatgtcttcggaactgggaccaagctgaccgtcctaggttctagagggtgggtggtagcggcggcggcggctctggt gggtgggtggatccctcgagatggcccaggtgcagctacagcagtgggggcgcaggactgtgaagcctcggagaccctgtccctcacctgcg ctgtctatgggtgggtccttcagtggttactactggagctggatccgccagccccagggaaggggctggagtggattggggaaatcaatcata gtggaagcaccaactacaacccgtccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaaccagttctccctgaagctgagctctg tgaccgccgcggacacggccgtgtattactgtcgcgcctgtacgaagggtgtaccatggttggggttcttggctgtcttctgattcttgggt caaggtaactctgtgaccgtctcctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatacccgtagcaggttcggga ctacgttct [配列番号 829]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
QSVVTQPPSASGTPGQRTVISCSSGSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVDP RFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGYVFGTGTKLTVLGSRRGGGSGG GGSGGGGSLEMAQVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE WIGELNHSGSTNYPNPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARLYEGGYHGW GSWLSSDSWGQGLTVTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 830]	20

【0 6 1 2】

30

40

50

【表 1 9 6】

表 196

ET200-078	
<u>DNA 配列</u>	
cagtctgtgtgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctccaacatcggaagt aatactgtaaactggtaccagcagctcccaggaacggcccccaactcctcatctatagtaataatcagcggccctcaggggtccctgaccga ttctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggtccagtctgaggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatga cagcctgaatggttattgggtgtcggcgagggaaccaagctgaccgtcctaggttctagagggtggtggtgtagcggcgggcggtctg gtggtggtggatccctcgagatggcccaggtgcagctacagcagtggggcgaggactgttgaagcctcggagacctgtccctcacctg cgctgtctatgggtgcttctcagtgttactactggagctggatccgccagccccagggaaggggtggtggtgattggggaaatcaatc atagtgaagcaccaactacaacccgtccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaaccagtctcctgaagctgagct ctgtgaccgccgggacacggctgtgtattactgtgcgcggaaggggcatttgatgcttttgatatctggggccaagggaatggtcaccg tctctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtacgacgttcgggactacgcttct [配列番号 831]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPD RFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYWVFGGGTKLTVLGSRGGGSG GGGSGGGGSLEMAQVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGL EWIGEINHSGSTNYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGAFDAFDI WGQGTMTVTSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 832]	20

【0 6 1 3】

30

40

50

【表 1 9 7】

表 197

ET200-079	
<u>DNA 配列</u>	
tcctatgagctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctcttcttctggaagcagctccaacatcggaagt aattatgtatactggtaccagcagctccaggaacggcccccactcttcattataggaataatcagcggccctcaggggtccctgaccgat tctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccgggtccgaggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatga cagcctgagtggttatctctcggaaactgggaccaaggtcaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcgccggcggcggctctggtg gtggtggatccctcagatggccgaggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggtacagcctggcagggtccctgagactctcctgtgca gcctctggattcacctttgatgattatgccatgcactgggtccggcaagctccagggaaggcctggagtgggtctcaggattagttggaata gtggtagcataggctatgccgactctgtgaaggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactccctgtatctgcaaatgaacagtc tgagagctgaggacacggccttgattactgtgcaaatggcgactccaactactactacggtatggacgtctggggccaagggaccacggtc accgtctcctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtagcaggtccggactacgcttct [配列 番号 833]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
SYELTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLFYRNNQRPSGVDP RFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGYLFGTGTKVTVLGSRGGGGSGG GGSGGGGSLEMAEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLE WVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCANGDSNYYY GMDVWGQGTTVTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 834]	20

【0 6 1 4】

30

40

50

【表 1 9 8】

表 198

ET200-081	
DNA 配列	
cagttctgccttgactcagcctgcctccgtgtccgggtctcctggacagtcgacaccatctcctgcactggaaccagcagtgacattggtggtt ataactatgtctcctgggtaccaacaacacccaggcaaaagcccccaactcatgatttatgatgtcagtaatcgccctcaggggtttctaatcgct tctctggctccaagcttggaacacggcctccctgaccatctctgggtccaggctgaggacgaggctgatttactgcactcatatacacgc acctggaaccctatgtctcgggagtgaggaccaaggtcaccgtcctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtgg tggtggatccctcgagatggccgaggtgcagctggtgcagctctgggggaggcgtggtacagcctggggggctcctgagactctcctgtgca gcctctggattcaccttggatgattatgccatgcactgggtccgtcaagctccagggaagggtctggagtgggtctcttattagtggggatggt ggtagcacatactatgcagactctgtgaagggccgattaccatctccagagacaacagcaaaaactccctgtatctgcaaatgaacagtctg agaactgaggacaccgccttgattactgtgaaaagatcgggcagcagctggctactactactacggtatggacgtctggggccaaggac cacggtcaccgtctcctaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatccatggcgcatacccgtagacgttccggactacgctt ct [配列番号 835]	10
アミノ酸配列	
QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGVS NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCISYTRTWNPYVFGSGTKVTVLGSRRGGGGSGG GGSGGGGSLEMAEVQLVQSGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGL EWVSLISGDGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRTEDTALYYCAKDRAAAG YYYYGMDVWGQGTTVTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 836]	20

【0 6 1 5】

30

40

50

【表 1 9 9】

表 199

ET200-097	
DNA 配列	
ctgcctgtgctgactcagccacctcagtgctccgtgtccccaggacagacagccatcatcacctgctctggagataaattgggggaaaaatat gttctctggatcagcagaagccaggccagtcacctgtactgggtcatcgatcaagataaccaggaggccctcagggatccctgagcgattctct ggctccaactctgggaccacagccactctgaccatcagcgggacccaggctatggatgaggctgactattactgtcaggcgtgggacaggg gtgtggtattcggcggaggggaccaagctgaccgtcctaggttctagaggtgggtggtagcggcggcggcggctctggtggtggtggatc cctcgagatggccgaggtgcagctgggtggagtctgggggagacttggtacagcctggcagggtccctgagactctctgtgcagcctctggat tcaccttaatgattatgcatgactgggtccggcaagctccagggaagggcctggagtgggtctcaggtattagttggagtggtaataacat aggctatgaggactctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaacccaagaactccctgtatctgcaaatgaacagtctgagagctga ggacacggcctgtattactgtgcaaaagatagtataggtatggcatcacctggggagggtttgactactggggccagggaaccctggtcac cgtctctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatacccgtagacgttcggactacgcttct [配列 番号 837]	10
アミノ酸配列	
LPVLTQPPSVSVSPGQTAIITCSGDKLGEKYVSWYQQKPGQSPVLVIDQDTRRPSGIPERFS GSNSGTTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDRGVVFGGGTKLTVLGSRRGGGSGGGSGG GGSLEMAEVQLVESGGDLVQPGRSLRLSCAASGFTFNDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGI SWSGNNIGYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDSIRYGITWGGF DYWGQGTLLTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 838]	20

【0 6 1 6】

30

40

50

【表 2 0 0】

表 200

ET200-098	
DNA 配列	
cagcctgtgctgactcagccaccctcgggtgtccaagggttgagacagaccgccacactcacctgcactgggaacagcaacaatgttgga acctaggagtagcttggctgcagcagcaccaggggccaccctccaaaactctatcctacaggaataacaaccggccctcagggatctcaga gagattatctgcatccaggtcaggaacacagcctccctgaccattactggactccagcctgaggacgaggctgactattactgctcagcatg ggacagtagcctcagtgttgggtgttcggcggaggggaccaagctgaccgtcctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcgg ctctggtggtggtggatccctcgagatggccgaggtgcagctggtggagtctgggggagtcgtggtacagcctgggggggtccctgagactct cctgtgcagcctctggattacaccttgatgattatgccatgcactgggtccgtcaagctccggggaagggtctggagtgggtctctcttattaattg ggatggtggtgtagcacctactatgcagactctgtgaagggtcgattcaccatctccagagacaacagcaaaaactccctgtatctgcaaatgaac agtctgagagctgaggacaccgccttgattactgtgcaaaagggtgggctgagggcgtttgactactggggccagggaaccctggtcac cgtctctcaactagtgccagggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtacgacgttcggactacgcttct [配列 番号 839]	10
アミノ酸配列	
QPVL TQPPSVSKGLRQTATLTCTGNSNVGNLGVAWLQQHQGHPPKLLSYRNNNRPSGI SERLSASRSGNTASLTITGLQPEDEADYYCSAWDSSL SAWVFGGGTKLTVLGSRRGGGS GGGGSGGGGSLEMAEVQLVESGGV VVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGK GLEWVSLINWDGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKMG LRAFDYWQGQGLTVTSSTSGQAGQH HHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 840]	20

【0 6 1 7】

30

40

50

【表 2 0 1】

表 201

ET200-099	
DNA 配列	
cagctctgtgtgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctcctgttctggaagcagctccaacatcggaagt aatactgtaaaactggtaccagcagctcccaggaacggccccaaactcctcatctatagtaatgatcagcggccctcaggggtccctgaccga ttctctggctccaagtcgggcacctcagcctccctggccatcagtgggtccagctctgaggatgaggctgattattactgtgcttcacatgggatga cagcctgaatggcgttatgtctcggaaactgggaccaaggtcacgcgtcctaggttctagagggtggtggtgtagcggcgccggcggtctg gtggtggtggatccctcgagatggccaggtccagctggtacagctctgggctgaggtgaggaagcctggggcctcagtgaaggtttcctgc aagacttctggatacaccttcagttggtatgctatactgggtgcgccaggccccggacaaaggcttgagtggatgggatggatcaacgt ggcaatggaacacaaaaattcacagaaattcagggcagagtcagcttaccagggacacatccgcgagcacagcctacatggagctga gcagcctgagatctgatgacacggctgtgtattactgtgcgagaccgataattatggttcgggtggggatgttttgatatctggggccaaggg acaatggtcacctgtcttcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtagcagctccggactacgt tct [配列番号 841]	10
アミノ酸配列	
QSVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNDQRPSGVPD RFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCASWDDSLNGRYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSG GGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVRKPGASVKVSKTSGYTFSWYAIHWVRQAPGQR LEWMGWINAGNGNTKYSQKFQGRVSLTRDTSASTAYMELSSLRSDDTAVYYCARPDNY GSGGDVFDIWGQGTMTVVSSTSGQAGQH HHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 842]	20

【 0 6 1 8 】

30

40

50

【表 2 0 2】

表 202

ET200-100	
DNA 配列	
aattttatgctgactcagccccactctgtgtcggagtctccggggaagacggtaaccatctcctgcacccgcagcagtggcagcattgccagc aactttgtgcagtggtaccagcagcggccgggagtgccccaccctatgatctatgaggataacaacagacccctggggtcctgateg gttctctgcctcctgcacagctcctccaactctgcctccctaccatctctggactgaagactgaggacgaggctgactactgtcagcttta tgataccagcaatgtggtatcggcgggggggaccaagctgaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggt gggtgggtggatccctcgagatggccgaggtgcagctggtggagtctgggggagggcttggtacagcctggagggtccctgagactctcctgtg cagcctctggattcacctcagtagttatgaaatgaactgggtccgccaggtccagggaaggggctggagtgggttcatacatagtagtag tggtagtaccatatactacgcagactctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactcactgtatctgcaaatgaacag cctgagagccgaggacacggctgtttattactgtgcacgtgggactacgggtatggacgtctggggccaaggggaccacggtcaccgtctcct caactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtagcaggtccggactacgttct [配列番号 843]	10
アミノ酸配列	
NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNFVQWYQQRPGSAPTMIYEDNNRPPGVDP RFSASVDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDTSNVVFGGGTKLTVLGSRRGGGSGGG GSGGGGSLEMAEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYEMNWVRQAPGKGLEW VSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWDYGMDV WGQGTTTVTSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 844]	20

【 0 6 1 9】

30

40

50

【表 2 0 3】

表 203

ET200-101	
DNA 配列	
caggctgtgctgactcagccaccctcagcgtctggggcccccgggcagaggggcaccgtctcttgttctggaagcaactccaacatcggaag taactacgttaactgggtaccagcagttcccaggaacggccccaaactcctcatgtatagtagtagtcagcggccctcaggggtccctgaccg attctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccactctgaggatgaggctgattattactgtgctacatgggatg acagcctgaatgcttgggtgttcggcgaggggaccaagctgaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcgggcggtcttgg tgggtggtggatccctcgagatggccgaggtccagctggtgcagtctggggctgaggtgaggaagcctggggcctcagtgaaggttctgc aagactctggatacaccctcacttggtatgtatacattgggtgcgccagggcccccggacaaaggctgagtggtggatgggatggaacgct ggcagtggaaacacaaaatattcacagaaattcagggcagagtcaccctaccagggacacatccgcgagcacagcgtacatggagctga gcagcctgagatctgatgacacggctgtgtattactgtgcgagacccaataactatggttcgggtggggatgttttgatatctggggccaagg gacaatggtcaccgtctcttcaactagtggccagggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtacgacgttccggactacg cttct [配列番号 845]	10
アミノ酸配列	
QAVLTQPPSASGAPGQRVTVSCSGSNSNIGSNYVNWYQQFPGTAPKLLMYSSSQRPSPGVP DRFSGSKSGTSASLAISGLHSEDEADYYCATWDDSLNAWVFGGGTKLTVLGSRRGGGSG GGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVRKPGASVKVCKTSGYTFTWYAIHWVRQAPGQRL EWMGWINAGSGNTKYSQKFQGRVTLTRDTSASTAYMELSSLRSDDTAVYYCARPNNG SGGDVFDIWGQGTMVTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 846]	20

【 0 6 2 0】

30

40

50

表 204

20

30

【表 2 0 5】

表 205

ET200-103	
DNA 配列	
caggctgtgctgactcagccccactctgtgtcggagtcctccggggaagacggtaaccatctcctgcacccgcagcagtgccagcattgccag caactatgtgcagtggtaccagcagcgccegggcagtgccccaccactgtgatctatgaggataaccaaagaccctctggggctccctgac gggtctctggctccatcgacagctcctccaactctgcctccctcaccatctctggactgaagactgaggacgaggctgactactactgtcagctt atgatagcaccatcacgggtgtcggcggaggggaccaagctgaccgtcctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggctctgg tggtggtggatccctcgagatggcccagggtccagctgggtacagctctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcgggtgaaggtctcctgca aggcttctggaggcaccttcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggcccctggacaagggttagtggtggatgggagggatcatccct atctttggtacagcaaaactacgcacagaagttccaggggcagagtcacgattaccgcggacgaatccacgagcacagcctacatggagctga gcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtcgggggagggttactatgatagtagtgttattccaacgggtgatgctttgatact ggggccaagggacaatggtcaccgtctctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatacccgtagcagct tccggactacgcttct [配列番号 849]	10
アミノ酸配列	
QAVLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDNQRPSGVPD RFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSTITVFGGGTKLTVLGSRGGGSGGGG SGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWM GGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDYVYYCAGEGYDSSGYSN GDAFDIWGQGTMVTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 850]	20

【 0 6 2 2 】

30

40

50

【表 2 0 6】

表 206

ET200-104	
<u>DNA 配列</u>	
aattttatgctgactcagccccactctgtgtcggagtcctccggggaagacggtaaccatctcctgcacccgcagcagtgccagcattgccagc aactatgtgcagtggtaccagcagcggccgggagtgccccaccactgtgatctatgaggataaccaaagacctctgggggtccctgatcg gttctctggctccatcgacagctctccaactctgcctccctcaccatctctggactgaagactgaggacgaggtgactactactgtcagctta tgatagcagcaatgtggtattcggcggagggaaccaaggtcaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggcgtctggt ggtggtggatccctcgagatggccgaggtgcagctggtggagctctgggggaggcttggtacagcctggagggtccctgagactctcctgtg cagcctctggattcaccctcagtagttatgaaatgaactgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtttcatacattagtagtag tggtagtaccatatactacgcagactctgtgaaggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactactgtatctgcaaatgaacag cctgagagccgaggacacggctgtttactgtgcacgctgggactacggtagtgacgtctggggccaagggaaccacggtcaccgtctcct caactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgctacgacgttcggactacgcttct [配列番号 851]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDNQRPSGVPD RFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSNVVFGGGTKVTVLGSRRGGGSGGG GSGGGGSLEMAEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYEMNWVRQAPGKGLEW VSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWDYGMDV WGQGTTVTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 852]	20

【 0 6 2 3】

30

40

50

【表 2 0 7】

表 207

ET200-105	
DNA 配列	
tcctatgtgctgactcagccaccctcagtgccgtgtccccaggacagacagccagcatcacctgcctcggagatagattgacgaataaatatg ttctctggatatcaacagaagccaggccagtcacctgtgttggtcatctatgaggatgccaagcggccctcagggatccctgcgcgattctctgg ctccaactctgggaacacagccactctgacctcagcgggaccaggctatggatgagctcgaatattactgtcaggcgtgggacagcagtg ggtgggttttggcggaggggaccaagctgaccgtcctagggtctagagggtggtggtggttagcggcggcggcggcctctggtggtggtggtatccc tcgagatggccgagggtgcagctggtggagtctggggggaggccttggtacagcctggcaggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattta cctttgatgattatgccatgcactgggtccggcaagctccagggaaggcctggagtgggtctcagggtattagttggaatagtggtagtatagg ctatgcggactctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactccctgtatctgcaaatgaacagtctgagagatgagga cacggcctgtattactgtgaaaagaccgaggggggggagttatcgtaaggatgcttttgatatctggggccaagggacaatggtcaccgt ctcttaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatacccgtagcaggtccggactacgcttct [配列番号 853]	10
アミノ酸配列	
SYVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGDRLTNKYVSWYQQKPGQSPVLVIYEDAKRPSGIPARF SGSNSGNTATLTISGTQAMDESEYYCQAWDSSVVVFGGGTKLTVLGSRRGGGSGGGGS GGGGSLEMAEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWV SGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRDEDTALYYCAKDRGGGVIVK DAFDIWGQGTMTVTSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 854]	20

【 0 6 2 4 】

30

40

50

【表 2 0 8】

表 208

ET200-106	
<u>DNA 配列</u>	
tcctatgagctgactcagccaccgcagcgtctgggacccccggacagagagtcaccatctctgttctggggcgctctccaacatcgggagt ggctgctctaaattggtaccagcaactcccaggaacggcccccactcctcatatagttacaatcagcggccctcaggggtctctgaccgat tctctggctccaggtctgccacctcagcctccctggccatcagtgggctccagctctgaggatgaggctgattactgtgcaacctgggatgat agtgtgaatgggtgggtgtcggcggagggaaccaagctgaccgtcctaggttctagaggtgggtggtagcggcggcggcggctctggtg gtggtggatccctcgagatggccgaggtgcagctgggtggagctctggagctgagggaagaagcctggggattcagtgaaggctcctgcaa gccttctgggttacaattttcactatgggtatcaactgggtgcgacaggccctggacaaggccttgagtggatgggatggattagcacttaca ccggtaacacaaactatgcacagaagctgcagggcagagtcaccttcaccacagacacatccacgacacagcctacatggagatgagga gcctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgcgccagcaggggtgggtgggtgtacgatgttggggtaagggtactctgtcaccg tctctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtacgacgttcgggactacgcttct [配列番 号 855]	10
<u>アミノ酸配列</u>	20
SYELTQPPAASGTPGQRVTISCSGGVSNIGSGALNWWYQQLPGTAPKLLIYSYNQRPSGVSD RFSGSRSATSASLAISGLQSEDEADYYCATWDDSVNGWVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGG GGSGGGGSLEMAEVQLVESGAEVKKPGDSVKVSCKPSGYNFLNYGINWVRQAPGQGLE WMGWISTYTGNTNYAQKLQGRVTFTTDTSTSTAYMEMRSLRSDDTAVYYCARQQGGG WYDVWGQGTLVTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 856]	

【 0 6 2 5】

30

40

50

【表 2 0 9】

表 209

ET200-107	
<u>DNA 配列</u>	
cagtctgtcgtgacgcagccgccctcagtgctcgcggccccaggagagaaggcaccatctctgctctggaagcaacttcaatgttggaat aatgatgtatcctggtatcagcaactcccaggtgcagccccaaactctcatttatgacaataataagcgaccctcagggattcctgaccgatt ctctggctccaagtctggcacgtcagccaccctggacatcaccgggctccacagtgcagcagaggccgattattactgcggaacatgggata gcagcctgaatactgggggggtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctc tggtggtggtggatccctcgagatggccgaggtccagctggtgcagctcggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctct gcaaggcttctggttacacctttaccagctatactatcagctgggtacgacagggccctggacaaggcctttagtggtatgggatggatcagca cttacaatggtctcacaactatgcacagaacctccagggcagagtcaccatgactacagacacattcacgaccacagcctacatggagctga ggagcctcagatctgacgacacggccgtgtattactgtgtgagagaggggtcccccactacggtgacttcgctcctttgactactggggcc agggaaacctggtcaccgtctcctaactagtggccagggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatacccgtagcagcttcggga ctacgttct [配列番号 857]	10
<u>アミノ酸配列</u>	20
QSVVTQPPSVSAAPGEKVTISCSGSNFNVGNNVSWYQQLPGAAPKLLIYDNNKRPSGIP DRFSGSKSGTSATLDITGLHSDDEADYYCGTWDSSLNTGGVFGTGTKVTVLGSRRGGGS GGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYTISWVRQAPGQG LEWMGWISTYNGLTNYAQNLQGRVTMTTDTFTTTAYMELRSLRSDDTAVYYCVREGSP DYGDFASFDYWQGTLVTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 858]	

【0 6 2 6】

30

40

50

【表 2 1 0】

表 210

ET200-108	
<u>DNA 配列</u>	
cagtctgtgtgacgcagccgccctcagtgtctgcgccccgggacagaaggtcaccatctcctgctctggaagcagctccaacattgggaat aattatgtatcctggtaccagcagttccaggaacagccccaaactcctcattatgacaataataagcgacctcagggaatttctgaccgattc tctggctccaagtctggcacgtcagccaccctgggcacgcccggactccagactggggacgaggccgatttactgcggaacatgggatac cagcctgagtggttttatgtcttcggaagtgggaccaaggtcaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcgccggcggcggctctgg tggtggtggatccctcgagatggccgaggtccagctggttacagctctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctcctgc aaggcttctggttacacctttaccagctatactatcagctgggtacgacaggccccctggacaaggccttgagtggatgggatggatcagcactt acaatggtctcacaactatgcacagaacctccagggcagagtcaccatgactacagacattcacgaccacagcctacatggagctgagg agcctcagatctgacgacacggccgtgtattactgtgtgagagaggggtccccgactacggtgacttcgcgtcctttgactactggggccag ggaacctggtcaccgtctcctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccggtacgagttccggacta cgcttct [配列番号 859]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
QSVLTQPPSVSAPPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQFPGTAPKLLIYDNNKRPSGISD RFSGSKSGTSATLGIAGLQTGDEADYYCGTWDTSLSGFYVFGSGTKVTVLGSRRGGGGSG GGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYTISWVRQAPGQGL EWMGWISTYNGLTNYAQNLQGRVTMTTDTFTTTAYMELRSLRSDDTAVYYCVREGSPD YGDFASFDYWGGTLVTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 860]	20

【0 6 2 7】

30

40

50

【表 2 1 1】

表 211

ET200-109	
<u>DNA 配列</u>	
ctgcctgtgctgactcagccaccctcagegtctgcgacccccgggcagagggtcaccatctcttgttctggaaccacccaacatcggagt aatactgtacactggtaccagcagctcccaggacggcccccacacccctcatctataataataatcagcggccctcaggggtccctgaccga ttctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtggtctccgggtccgaggatgaggctacataattcctgtgcaacatgggatg acagcctgagtggtgtggtcttcggcggagggaaccaagctgaccgtcctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggctctgg tggtggtggatccctcgagatggccgaggtccagctggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggctcctgca aggcttctggaggcaccttcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggttgagtggtgaggaggatcatccct atctttgttacagcaactacgcacagaagtccagggcagagtcacgattaccgcggacgaatccacgagcacagcctacatggagctga gcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgagagatcccgccctacgggtgactacgagtatgatgcttttgatatctggggcca agggacaatggcaccgtctcttcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtacgacgttcggact acgttct [配列番号 861]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
LPVLTQPPSASATPGQRTISCSGTTSNIGSNTVHWYQQLPGTAPKLLIYNNNQRPSGVPD RFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEATYSCATWDDSLSGVVFGGGTKLTVLGSRRGGGSGGG GSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAIWVRQAPGQGLEW MGGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCARDPAYGDY DAFDIWGQGTMTVTSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 862]	20

【0 6 2 8】

30

40

50

【表 2 1 2】

表 212

ET200-110	
DNA 配列	
cagtctgtgttgacgcagccgccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctcttcttgaagcagctccaacatcggaact aatgggtgtaaactggtccagcagttcccagggaacggccccaaactcctcatctataactaatgatcagcgccctcaggggtccctgaccgat tctctggctcaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccagctctgcggatgaggctgattactgtgcagtgtgggacca cagcctgaatgggtccggtgttcggcggagggaaccaagctgaccgtcctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggt ggtggtggatccctcagatggcccagggtgcagctggtgcagctctgggctgaggtgaagaagcctgggtcctcgggtgaaggtcctctgca aggcttctggaggcaccttcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccccctggacaagggttgagtggatgggagggatcatccct atctttggtacagcaactacgcacagaagtccagggcagagtcacgattaccggcgacgaatccacgagcagacctacatggagctga gcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgagaggggcccgttttgatgctttgatatctggggccaagggaacaatggtca ccgtctcttcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtacgacgttcgggactacgcttct [配列 番号 863]	10
アミノ酸配列	
QSVLTQPPSASGTPGQRTISCSGSSSNIGTNGVNWFFQQPGTAPKLLIYTNDQRPSGVPD RFSGSKSGTSASLAISGLQSADEADYYCAVWDHSLNGPVFGGGTKLTVLGSRRGGGSGG GGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLE WMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGFDAFD IWGQGTMTVTSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 864]	20

【 0 6 2 9】

30

40

50

【表 2 1 3】

表 213

ET200-111	
DNA 配列	
caggctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctccaacatcggag taatactgtaactggtaccagcagctcccaggaacggccccaaactcctcatctatagtaataatcagcggccctcaggggtccctgaccg attctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccagctcaggatgagactgattattactgtgcagcatgggatg acagcctgaatggttatgtctcggaaactgggaccaaggcaccgtcctaggttctagaggtgggtggtagcggcggcggcggtctggt gggtggatccctcagatggcccagggtgcagctacagcagtggggcgcaggactgtgaagccttcggagacctgtccctcacctgcg ctgtctatgggtggctcctcagtggttactactggagctggatccgccagccccagggaaggggctggagtggtgggaaatcaatcata gtggaagcaccaactacaacccgtccctcaagagtcgagtcaccatatacagtagacacgccaagaaccagttctccctgaagctgagctctg tgaccgccgcggacacggctgtgtattactgtgcgagagaggggctagatgcttttgatatctggggccaagggaacaatggtcaccgtctctt caactagtgccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtacgacgttcggactacgcttct [配列番号 865]	10
アミノ酸配列	
QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVDPD RFSGSKSGTSASLAISGLQSEDETYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGSGG GGSGGGGSLEMAQVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE WIGEINHSGSTNYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGLDAFDIW GQGTMTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 866]	20

【0 6 3 0】

30

40

50

【表 2 1 4】

表 214

ET200-112	
DNA 配列	
caggctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagaggggtcaccatctcttgttctggaagcagctccaacatcggaag taatactgtaaactgggtaccagcagctcccagggaacggcccccaactcctcatgtatagtaatgatcagcggccctcaggggtccctgaccg attctctggctccaagtctgacacctcagcctccctggccatcagtggtgctccagctgaggtgagggctgattattgtgcagcatgggatg acagcctgaatggttatgtcttcgagctgggacccagctcaccgttttaagtcttagaggtggtggtgtagcggcgccggcggtctctggtg gtggtggatccctcagatggccaggtgcagctacagcagtggtggcgaggactgttgaagccttcggagaccctgtccctcacctgcgct gtctatgggtgggtccttcagtgggtactactggagctggatccgccagccccagggaaggggctggagtggattggggaaatcaatcatagt ggaagcaccactacaacccgtccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaaccagttctccctgaagctgagctctgtg accgccgcggacacggctgtgtattactgtgcgagagaggggctagatgcttttgatatctggggccaagggaacaatggtcaccgtctctca actagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtacgacgttcgggactacgttct [配列番号 867]	10
アミノ酸配列	
QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYSNDQRPSGVP DRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFAAGTQLTVLSSRGGGGSG GGSGGGGSLEMAQVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGL EWIGEINHSGSTNYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGLDAFDI WGQGTMTVTSSTSGQAGQH HHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 868]	20

【0 6 3 1】

30

40

50

【表 2 1 5】

表 215

ET200-113	
<u>DNA 配列</u>	
cagtctgtcgtgacgcagccgccctcagtgtctgcggccccaggacagaaggtcacatctctgctctggaagcagctccaacattgggaa taattatgtatcctggtaccagcagctcccaggaacagccccc aaactcctcatttatgacaataataagcgacctcagggattcctgaccgat tctctggctccaagtctggcacgtcagccacctgggcatcactggactccagactggggacgagggcgattattactgcggaacatgggat agcagcctgagtgtctgttatgtcttcggaactgggaccaaggtcacgtcctaggttctagaggtgggtggtagcgggcgccggcgctct gggtgggtgggatccctcgagatggcccaggtccagctggtacagtctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctcct gcaaggcttctggttacagctttaccagctatactatcagctgggttcgacaggccccctggacaaggccttgagtggatgggatgggtcagca cttacaatggtctcagaaactatgcacagaacctccagggcagagtcacatgactacagacacactcacgaccacagcctacatggagctg aggagcctcagatctgacgacacggccgtgtattattgtgtgagagaggggtcccccgactacggtgacttcgcgcccttgactactggggc cagggcacccctgggtcaccgtctcctcaactagtggccagggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccggtacgacgttccgg actacgcttct [配列番号 869]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPD RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLAAAYVFGTGKVTVLGSRGGGGSG GGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSYTISWVRQAPGQGL EWMGWVSTYNGLRNYAQN LQGRVTMTDTLTTTAYMELRSLRSDDTAVYYCVREGSP DYGDFAAFDYWQGTLVTVSSTSGQAGQH HHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 870]	20

【 0 6 3 2 】

30

40

50

【表 2 1 6】

表 216

ET200-114	
DNA 配列	
caggctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgagacccccgggcagagggtcaccatctcttgttctggaagcaggtccaacatcggaac taatattgtacactgggtaccagcagcgccaggaatggccccaaactcctcattatggtagtcggcgccctcaggggtcccgaccgatt ctctggctccaagtgttgccacctcagcctccctggccatcagtggtgctccagctctgaggatgaggctgattattattgtgcagcatgggatgaca gtctgaatgggtccggctttcggcgaggaggaccaagctgaccgtcctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggtctctggtggt ggtggatccctcgagatggccaggtgcagctacagcagtggtggcgaggactgttgaagccttcggagaccctgtccctcacctgcgctgt ctatggtgggtccttcagtggttactactggagctggatccgccagccccagggaaggggctggagtggattggggaatcaatcatatgtg gaagcaccaactacaacccgtccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaaccagttctccctgaagctgagctctgtga ccgccgggacacggctgtgtattactgtgcgagagacgggtgggggctactttgactactggggccagggaaccctggtcaccgtctcctca actagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtacgacgttcggactacgcttct [配列番号 871]	10
アミノ酸配列	
QAVLTQPPSASETPGQRVTISCSGSRSNIGTNIVHWYQQRPGMAPKLLTYGSRRPSGVPDR FSGSKFGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGPAFGGGTKLTVLGSRRGGGSGGG GSGGGGSLEMAQVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEW IGEINHSGSTNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGGGYFDYWG QGTLVTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 872]	20

【0 6 3 3】

30

40

50

【表 2 1 8】

表 218

ET200-116	
DNA 配列	
cagcctgtgctgactcageccaccctcagtggtccgtgtccccaggacagacggccgccatcccctgttctggagataagttgggggataaattt gcttcttggtatcagcagaagccaggccagtcacctgtgctggtcatctatcaagataactaagcggccctcagggatccctgagcgattctctg gtccaactctgggaacacagccactctgacctcagcgggagccaggctatggatgaggctgactattactgtcagacgtgggccagcgg cattgtggtgttcggcgaggggaccaagctgacctcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcgccggcggtctgtgtggtggtggat ccctcgagatggcccagggtacagctgcagcagtcagggtccaggactggtgaagccctcgcagaccctctactcacctgtgccatctccggg gacagtgtctctagcaacagtgtgcttggaaactggatcaggcagtcacctcagagagccttgagtggctgggaaggacatactacaggtc caagtgtataatgattatgcagtatctgtgaaaagtcgaataaccatcaaccagacacatccaagaaccagttctccctgcagctgaactctg tgactcccaggacacggctgtgtattactgtgcaagagagcgcagtggtggaaggatttgactactggggccagggaaccttggtcac cgtctctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatacccgtagcggtccggactacgcttct [酉配列 番号 875]	10
アミノ酸配列	
QPVLTQPPSVSVSPGQTAAIPCSGDKLGDKFASWYQQKPGQSPVLVIYQDTKRPSGIPERF SGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQTWASGIVVFGGGTKLTVLGSRRGGGSGGGGSG GGGSLEMAQVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLG RTYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARERSGWKGF YWGQGTLLTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 876]	20

【0 6 3 5】

30

40

50

【表 2 1 9】

表 219

ET200-117	
DNA 配列	
gatgttgatgactcagctccacctccctgtccgtacccctggagagccggcctccatcacctgcaggctagtcagagcctcctggaaa gaaatgcatacaactacttggattggtacctgcagagggcaggacagctccacagctcctgatctacttgggttctaatacgggccgcccgggt ccctgacagggtcagtggtcagtgatcaggcagagattttacactgaaaatcagcagagtggagcctgaggatgttggggtttattactgcatg caagctctacaagctccgttcactttcggcggaggggaccaaggtggagatcaaacgttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggct ctggtggtggtggtacccctcagatggccgaagtgcagctggtgagctcgggggaggccttggtacagcctggggggtccctgagactctc ctgtgcagcctctggattcaccttagcagctatgccatgagctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcagctattag tggtagtgggtgtagcacatactacgcagactccgtgaagggccgggtcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaat gaacagcctgagagccgaggacacggccgtatattactgtgcgaaatggggcccggttcaggatgcttttgatactggggccaagggacaa tggtcacgctctctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatacccgtagcaggtccggactacgcttct [配列番号 877]	10
アミノ酸配列	
DVVMTQSPPSLSVTPGEPASITCRSSQSLLERNAYNYLDWYLRPGQSPQLLIYLGSNRA AGVPDRFSGSGSGRDFTLKISRVEPEDVGVYYCMQALQAPFTFGGGTKVEIKRSRGGGGS GGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKG LEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWGPFQ DAFDIWGQGTMVTVSSTSGQAGQH HHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 878]	20

【0 6 3 6】

30

40

50

【表 2 2 0】

表 220

ET200-118	
DNA 配列	
caggctgtgctgactcagcctgcctccgtgtctgggtctcctggacagtcgatcaccatctcctgcactggaaccagcagtgcgttggtggtt ataactatgtctcctgggtaccaacagcaccgggcaaagcccccactcatgatttatgaggtcagtaatcggccctcaggggtttctaacg cttctctggctccaagtctggcaacacggcctccctgacctctctgggtccaggctgaggacgaggctgattactgcagctcatatacaa gcagcagcacccttatgtcttcggagcagggaccaaggtcaccgtcctaggttctagaggtggtggtggttagcggcggcgggcggctctgg tggtggtggatccctgagatggccgagggtgcagctgggtgagctctgggggaggcttggtacagcctggcaggtccctgagactctctgtg cagcctctggattcaccttgatgattatgcatgcactgggtccggcaagctccagggaaggcctggagtgggtctcaggtattagttggaa tagtggtagcataggctatgcggactctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactccctgtatctgcaaatgaacag tctgagagctgaggacacggccttgattactgtgaaaagccaggtggacagcagtggtcatcagaccaccactttgactactggggccagg gaacgtggtcaccgtctcctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtacgacgttcggactac gcttct [配列番号 879]	10
アミノ酸配列	
QAVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVSNRPSGV SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTPYVFGAGTKVTVLGSRRGGGSG GGGSGGGGSLEMAEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKG LEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKARWTA VASDHHFDYWQGTLVTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 880]	20

【0 6 3 7】

30

40

50

【表 2 2 1】

表 221

ET200-119	
DNA 配列	
caggctgtgcttactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctcttgttctggaagcagctccaacatcggaagt aatactgtaaactgggtaccagcagctcccaggaacggccccaaactcctcatctatagtaataatcagcggccctcaggggtccctgaccga ttctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtggggtccagctcaggatgaggctgattactgtgcagcatgggatga cagcctgaatggttatgtcttcggaactgggaccaagctgaccgtcctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggtg gtggtggatccctcgagatggccgaggtgcagctgggtgcagctctggggctgagggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgcaa ggcttctggaggcaccttcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggttgagtggatgggagggatcacccta tctttggtacagcaaaactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgagacgaatccacgacacagcctacatggagctgag cagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgagagattgggactacatggacgtctggggcaaaaggaccacggtcaccgtct cctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtacgacgttccggactacgttct [配列番号 881]	10
アミノ酸配列	
QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPD RFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKLTVLGSRRGGGGSGG GGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLE WMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCARDWDYMDV WGKGTTVTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 882]	20

【0 6 3 8】

30

40

50

【表 2 2 2】

表 222

ET200-120	
<u>DNA 配列</u>	
tcctatgagctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctcttcttctggaagcagctccaacatcggaagt aatactgtaaactgggtaccagcagctcccaggaacggccccaaactcctcatctatagtaataatcagggccctcaggggtccctgaccga ttctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccagctcaggatgaggtgattattactgtgcagcatgggatga cagcctgaatgggtatgtcttcggaactgggaccaagggtcaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcgctctggtg gtggtggatccctcagatggccgaggtgcagctggtggagtctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggctcctgcaa ggcttctggttacaccttaccagctatggtatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggtttagtggtggtggtggtggtggtggtg caatgtaacacaaactatgcacagaagctccagggcagagtcacatgaccacagacacatccacgagcacagcctacatggagctgag gagcctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgagagacctatctcggggagctaaccgcattactactactactacggtatgga cgtctggggccaagggaaccacgggtcaccgtctcctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtac gacgttcgggactacgcttct [配列番号 883]	10
<u>アミノ酸配列</u>	
SYELTQPPSASGTPGQRTVISCSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPD RFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRRGGGSGG GGSGGGGSLEMAEVQLVESGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLE WMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDLSRG ANPHYYYYYGMDVWGQGTTVTVSSTSQGAGQHSHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 884]	20

【0 6 3 9】

30

40

50

【表 2 2 3】

表 223

ET200-121	
DNA 配列	
cagtctgtgtgacgcagccgccctcagtgtctggggccccagggcagagggtcaccgtctctgcactgggagcagatccaacatcggggcaggatatgatgtacactgggtaccagcaacttcaggaacagcccccactcctcatctatggaaatagtaatcggcctccaggggtccctgaccgattctctgggtctaagtctggcacctcagcctccctgggtcatcactggggtccaggtgaggatgccgctgattattactgccagtcctatgacaacactgtgcgtgaatcaccttatgtcttcgggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggttctagaggtgggtggtagcggcggcggcggcgtctgggtgggtgggtagccctcgagatggccgaggtccagctgggtacagtctggggctgagggtgaagaagcctggggcctcagtgaagg	10
tctctgcaaggtttccggatacacccctcactgaattatccatgcactgggtgcgacaggtcctggaaaaggccttgagtggatgggaggtttg	
gactctgaagatgggtgaaacaatctacgcacagaagttccagggcagagtcaccatgaccgaggacacatctacagacacagcctacatgg	
agctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcaacagagagtaatttagtgtcccggcactactactactacggtatgga	
cgtctggggccaagggaccacggtcaccgtctcctcaactagtggccagggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtac	
gacgttccggactacgcttct [配列番号 885]	
アミノ酸配列	
QSVLTQPPSVSGAPGQRVTVSCTGSRSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPPGV	20
PDRFSGSKSGTSASLVITGLQAEDAADYYCQSYDNTVRESPYVFGTGTKVTVLGSRGGG	
GSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAP	
GKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTSTDATYMESSLRSEDTAVYYCATE	
SNLVSRYHYYYGMDVWGQGTTVTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 886]	

【0 6 4 0】

30

40

50

【表 2 2 4】

表 224

ET200-122	
DNA 配列	
ctgcctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctcttctggaaccagctccaacatcggaagt aattctgtagactggtaccagcagctcccaggaacggcccccactcctcatctatagtaataatcagcgccctcaggggtccctgaccga atctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggtccagctctgaggatgaggctgattactgtgcagcatgggatg acagcctgaatggttatgtctcgggaactgggaccaagggtcaccgtcctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcggtctgtgt gggtggtggtatccctcgagatggccgaagtgcagctggtgcagctctggggctgagggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggctcctgca aggtcttctggatacaccttcaccggctactatgacactgggtgcgacaggccccctggacaagggcttgagtggatgggatggatcaacccta acagtgggtggcacaactatgcacagaagttcagggcagggtcaccatgaccaggacacgtccatcagcacagcctacatggagctgag caggctgagatctgacgacacggcgtgtattactgtgcgagagattacggatactatgggtcggggagtatttcgagcggcccccttactact actacggtatggacgtctggggccaagggtcaccgtctcctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatgg cgcataccgtacgacgttcggactacgttct [配列番号 887]	10
アミノ酸配列	
LPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGTSSNIGSNSVDWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPD RISGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGSGG GGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYMHWRQAPGQGL EWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSLRSDDTAVYYCARDYGY YGSYSYSSGPLYYYYGMDVWGQGTTVTVSSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配 列番号 888]	20

10

20

30

【0 6 4 1】

40

50

【表 2 2 5】

表 225

ET200-123	
DNA 配列	
caggctgtgctgactcagccacctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagctccaacatcggaag taatactgtaaactgggtaccagcagctcccaggaacggccccaaactcctcatgtataataatgatcagcggccctcaggggtccctgaccg attctctgggtccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccagctgaggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatg acagcctcaatggftatgtcttcggacctgggaccaaggtcaccgtcctaggttctagagggtggtggtgtagcggcggcgccggtctggtg gtggtggatccctcagatggcccagggtgcagctggtggagtctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaagggtctcctgcaa ggcttctggttacacctttaccagctatggtatcagctgggtgcgacaggcccctggacaagggttgaagtggatgggatggatcagcgctta caatggtaacacaaactatgcacagaagctccagggcagagtcaccatgaccacagacacatccacgagcacagcctacatggagctgag gagcctgagatctgacgacacggcgtgtattactgtgcgagagacctatctcggggagctaaccgcattactactactactacggtatgga cgtctggggccaagggaccacggtcaccgtctcctaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcatacccgta gacgttccggactacgttct [配列番号 889]	10
アミノ酸配列	
QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLMYNNDQRPSGVP DRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGPGTKVTVLGSRRGGGGSG GGSGGGGSLEMAQVQLVESGAEVKKPGASVKVSKKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGL EWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDLSR GANPHYYYYYYGMDVWGQGTTVTVSSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番 号 890]	20

10

20

30

【0 6 4 2】

40

50

【表 2 2 6】

表 226

ET200-125	
DNA 配列	
aattttatgctgactcagccccacgctgtgtcggagtcctccggggaagacggtaaccatctcctgcacccgcagcagtggcagtgattgccagc aactatgtgcagtggtaccagcagcggccgggcagttccccgcactgtgatttatgaggataatcaaagacctctggggctccctggtcgg ttctctggctccatcgacagctcctccaactctgcctccctcaccatctctggactgaagactgaggacgaggtgactactactgtcagtttat gattccaccagtggtcttttggcggaggggaccaagctgacctcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcgccggcggtctggtgg tggtggatccctcgagatggccgaggtccagctggtgcagtcctgggctgaggtgaagaagccagggtcctcgggtgaaggtctcctgcaag gcctcgggaggcaccttcagcagcaattctcagctgggtgcgacaggccctggacaagggcttgatggatgggaaggatcttccttat cctgggtataacaaactatgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgcgacaatccacgagcacagcctacatggagctgagc agcctgagatctgaggacacggccgtctattactgtgcgagaggaaactaccaatggatgatgcttttgatatctggggccaagggacaatg gtcaccgtctctcaactagtgggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtacgacgttccggactacgcttct [配 列番号 891]	10
アミノ酸配列	
NFMLTQPHAVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSSPRTVIYEDNQRPSGVPG RFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSTSVLFGGGTKLTVLGSRRGGGSGGGG SGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSNSLSWVRQAPGQGLEWM GRIFPILGITNYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCARGNYQWYDAFD IWGQGTMVTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 892]	20

【0 6 4 3】

30

40

50

【表 2 2 7】

表 227

ET200-005	
DNA 配列	
cagcctgtgctgactcagccacccctcagtgctcagtggtgccaggaaagacggccaggattacctgtgggggaaaaaacattggagtaaaa gtgtgcactgggtaccagcagaagccaggccagggccctgtggtggcatccattatgatagtgaccggccctcagggatccctgagcgattct ctggctccaactctgggaacacggccacccctgacctcagcagggtcgaaagccggggatgaggccgactattactgtcaggtgtgggtag tagtagtgatcatccttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggttctagaggtgggtggtagcggcggcggcggctctggt ggtggtggatccctcgagatggcccaggtgcagctggtgcagctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaaggtctctgca aggcttctggttacacctttaccaactatggtatcagctgggtgcgacagggccctggacaagggttgagtggatgggatggatcagcgctta caatggtaacacaaaactatgcacataagctccaggggcagagtcaccatgaccacagacacatccacgacacagccaacatggagctgag gagcctgagacctgacgacactgccgtgtattactgtgcgcgtcttacttcggttcicagattactggggtaagggtactctggtgacctctc ctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtacgacgttccggactacgcttct [配列番号 893]	10
アミノ酸配列	
QPVLTPPPSVSVVPGKTARITCGGKNIGSKSVHWYQQKPGQAPVVVIHYDSRPSGIPER FSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHPYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGG GGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGISWVRQAPGQGLE WMGWISAYNGNTNYAHKLQGRVTMTTDTSTSTANMELRSLRPDDTAVYYCARSYFGS HDYWGQGTLVTVSSTSGQAGQHSHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 894]	20

【0 6 4 4】

30

40

50

【表 2 2 8】

表 228

ET200-124	
<u>DNA 配列</u>	
tcctatgtgctgactcagccaccctcgggtgcagtggccccaggaaagacggccaggattcctgtgggggaaacgacattggaagtaaaag tgttttctggatcagcagaggccaggccaggccctgtgttggtcgtctatgatgatagcgaccggccctcagggtccctgagcgattctct ggcttcaactctgggaacacggccaccctgaccatcagcagggtcgaagccggggatgaggccgactattactgtcaagtgtgggatagta gtagtgatcattatgtcttcggaaactgggaccaaggtcaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcgccggcgccggtctggtggtg gtggatccctcgagatggccagggtgcagctggtggagctctgggggaggcttggtacagcctggcagggtccctgagactctctgtgcagc ctctggattcacctttgatgattatgccatgcactgggtcggcaagctccagggaaggcctggagtgggtctcaggtattagttggaatagt gtagcataggtatgcggactctgtgaaggggcgattcaccatctccagacacgccaagaactccctgtatctgcaaatgaacagtctga gagctgaggacacggccttgattactgtgcaaaagatataacctatggttcggggagttatggtgctttgatatctggggccaagggacaatg gtcaccgtctctcaactagtggccaggccggccagcaccatcaccatcaccatggcgcataccgtagcgacttcgggactacgttct [配 列番号 895]	10
<u>アミノ酸配列</u>	20
SYVLTQPPSVSVAPGKTARISCGGNDIGSKSVFWYQQRPGQAPVLLVYDDSDRPSGLPER FSGFNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHYVFGTGTKVTVLGSRRGGGSGGG GSGGGGSLEMAQVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLE WVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDITYGSG SYGAFDIWGQGTMTVVSSTSGQAGQHHHHHHGAYPYDVPDYAS [配列番号 896]	

【0 6 4 5】

30

40

50

【表 X I I I - 1】

XIII. 例示的細胞外抗原結合ドメイン(例えばscFv)のCDR配列

表 229

抗体	V _H CDR1	V _H CDR2	V _H CDR3	V _H CDR1	V _H CDR2	V _H CDR3
ET200-001	GGTGGGY 【配列番号 309】	SNHSGST 【配列番号 310】	AREGPTGQFS 【配列番号 311】	SENGGNT 【配列番号 312】	SNH 【配列番号 313】	AAWDGSSGGPV 【配列番号 314】
ET200-002	GYTFNNYQ 【配列番号 315】	SPFRTT 【配列番号 316】	ARENTYNT 【配列番号 317】	SGSIANNY 【配列番号 318】	EDN 【配列番号 319】	QSVDEGSEVY 【配列番号 320】
ET200-003	GYTFSSNG 【配列番号 321】	SHHGSNK 【配列番号 322】	AREGQGGYFSFY 【配列番号 323】	KLGGY 【配列番号 324】	EDN 【配列番号 319】	QANTGGTFPV 【配列番号 325】
ET200-005	GYTFNNYQ 【配列番号 326】	SSAYNGNT 【配列番号 327】	ARETFESHQY 【配列番号 328】	NTSGNS 【配列番号 329】	YDS 【配列番号 330】	QVWDGSSDHPVY 【配列番号 331】
ET200-006	GYTFNNG 【配列番号 332】	SNYNGNT 【配列番号 333】	AAVYGGSDY 【配列番号 334】	NISGKS 【配列番号 335】	YDS 【配列番号 330】	QVWDGSSDHPVY 【配列番号 331】
ET200-007	GYSSSSVW 【配列番号 335】	SVESST 【配列番号 336】	ARGGCFDY 【配列番号 337】	KLGGNT 【配列番号 338】	YDS 【配列番号 330】	QVWDGSSDHPVY 【配列番号 331】
ET200-008	GYEGGYQ 【配列番号 340】	SNVNGST 【配列番号 341】	AREPTNHHYQY 【配列番号 342】	SENGGNY 【配列番号 343】	DWS 【配列番号 344】	SEVTSSSTGVY 【配列番号 345】
ET200-009	GYTFSSG 【配列番号 346】	SSAYNGNT 【配列番号 347】	ARESSNNKSNRQW 【配列番号 348】	KDNISGNY 【配列番号 349】	RNN 【配列番号 349】	AAWDGSLDAVY 【配列番号 350】
ET200-010	GYTFSSG 【配列番号 346】	SSAYNGNT 【配列番号 347】	ARGAAYHQ 【配列番号 351】	SSDYGNNY 【配列番号 352】	DWS 【配列番号 344】	SEVTSSSTGVY 【配列番号 353】
ET200-011	GSTLSEYA 【配列番号 354】	HPNESTA 【配列番号 355】	ARGVRYASFOH 【配列番号 356】	SENISYQ 【配列番号 357】	SNH 【配列番号 358】	ETWDGSLGGVY 【配列番号 359】
ET200-012	GEPHREG 【配列番号 360】	NSGNGNT 【配列番号 361】	ARGAYGSHY 【配列番号 362】	DSNIGNNY 【配列番号 363】	DVK 【配列番号 364】	QVWDGSLDAVY 【配列番号 365】
ET200-013	GYNFTNG 【配列番号 366】	SSANNKNT 【配列番号 367】	ARRHGGSYFDR 【配列番号 368】	TSNIGAGYQ 【配列番号 369】	TNN 【配列番号 370】	ETWDGSLDAVY 【配列番号 371】
ET200-014	GTFSSYA 【配列番号 372】	TSGSDGST 【配列番号 373】	AREHEANNVGDW 【配列番号 374】	NISGKS 【配列番号 375】	YDS 【配列番号 330】	QVWDGSSDHPVY 【配列番号 376】
ET200-015	GYTFSSG 【配列番号 346】	SSAYNGNT 【配列番号 347】	ARWGGFGAYDH 【配列番号 378】	NISGKS 【配列番号 379】	YDS 【配列番号 330】	QVWDGSSDHPVY 【配列番号 376】
ET200-016	GTFSSYS 【配列番号 378】	TSSSSEYV 【配列番号 379】	ARGGNDY 【配列番号 380】	SLTQYH 【配列番号 381】	ATN 【配列番号 382】	NEHRSSTDEVL 【配列番号 383】
ET200-017	GGSFGNNY 【配列番号 384】	SNHGGST 【配列番号 385】	ARYFSGNDK 【配列番号 386】	NISGKS 【配列番号 387】	DGS 【配列番号 388】	QVWDGSSDHPVY 【配列番号 389】

【表 X I I I - 2】

抗体	V _H CDR1	V _H CDR2	V _H CDR3	V _L CDR1	V _L CDR2	V _L CDR3
ET200-018	QYTLNELS 【配列番号: 387】	FDPERGET 【配列番号: 386】	ARGVGDSS 【配列番号: 389】	SSNIGRNG 【配列番号: 390】	NDN 【配列番号: 391】	AAWDSSHGIV 【配列番号: 392】
ET200-019	GGTFSSDA 【配列番号: 393】	IPNFGTA 【配列番号: 395】	AREAYYSSAYLSSVLSKDS 【配列番号: 384】	SGSIASNY 【配列番号: 318】	EDN 【配列番号: 319】	QSYGSSNSNV 【配列番号: 395】
ET200-020	QYTFSSYG 【配列番号: 346】	ISAYNGNT 【配列番号: 327】	ARSMFSDY 【配列番号: 396】	TSNIGNND 【配列番号: 397】	DNN 【配列番号: 398】	GTWDSVSAS 【配列番号: 399】
ET200-021	QYTFSSYG 【配列番号: 346】	ISAYNGNT 【配列番号: 327】	ARSYDLDY 【配列番号: 400】	NSNIGNRY 【配列番号: 401】	DNN 【配列番号: 398】	GTWNTTTPSYV 【配列番号: 402】
ET200-022	GFTFDDYA 【配列番号: 403】	ISWNSGI 【配列番号: 404】	ARYGQGSAYDS 【配列番号: 405】	SSNIGNNY 【配列番号: 406】	DNN 【配列番号: 398】	GTWDSISLAPYV 【配列番号: 407】
ET200-023	GYTFSSYG 【配列番号: 346】	ISAYNGNT 【配列番号: 327】	ARYGFGYSDR 【配列番号: 408】	NIGRS 【配列番号: 329】	ADS 【配列番号: 409】	QVWDSSSHHNV 【配列番号: 410】
ET200-024	GGTFSSYA 【配列番号: 411】	IPNFGTA 【配列番号: 412】	ARYNYYYS 【配列番号: 413】	SGSIASNY 【配列番号: 318】	EDN 【配列番号: 319】	QSYDSSRLWV 【配列番号: 414】
ET200-025	GGTFSSYA 【配列番号: 411】	IPNFGTA 【配列番号: 412】	ARYWYDSDY 【配列番号: 415】	QSSSY 【配列番号: 416】	AAS 【配列番号: 417】	QSYSTFTT 【配列番号: 418】
ET200-026	GGTFSSYA 【配列番号: 411】	IPNFGTA 【配列番号: 412】	ARNNYYNDY 【配列番号: 349】	SSSIASNY 【配列番号: 318】	EDN 【配列番号: 319】	QSYDSSNNV 【配列番号: 419】
ET200-027	QYTFDDY 【配列番号: 420】	VDPERGET 【配列番号: 421】	ARYWYDLYMPEENDW 【配列番号: 422】	SSNIGAGYD 【配列番号: 423】	DNN 【配列番号: 358】	QSYDSSLSQNV 【配列番号: 424】
ET200-028	GYNFIYK 【配列番号: 425】	ISYTGNT 【配列番号: 426】	ARDYYVEGYDY 【配列番号: 427】	YSNIGSCA 【配列番号: 428】	SYN 【配列番号: 429】	ATWDSVNG 【配列番号: 430】
ET200-029	GFTFSSYA 【配列番号: 372】	ISYDGSNK 【配列番号: 431】	ARSYFSGFYDY 【配列番号: 432】	NIGSES 【配列番号: 433】	YDT 【配列番号: 434】	QVWDSRQHVY 【配列番号: 435】
ET200-030	QYTLIELS 【配列番号: 436】	FDPERGET 【配列番号: 398】	ARKSMYYD 【配列番号: 437】	SSNIGAGYD 【配列番号: 423】	GAS 【配列番号: 438】	QSYDSSLSRSYV 【配列番号: 439】
ET200-031	GFTVSDYV 【配列番号: 440】	ISGSGNSI 【配列番号: 441】	ARSTFDY 【配列番号: 442】	NIGSKS 【配列番号: 329】	YDS 【配列番号: 330】	QVWDSSDNV 【配列番号: 443】
ET200-032	GYSFNNV 【配列番号: 444】	YNGISDI 【配列番号: 445】	ARSTGSSMDE 【配列番号: 446】	SSNIGSYT 【配列番号: 447】	NNN 【配列番号: 448】	AAWDSSRGGV 【配列番号: 449】
ET200-033	GGTFSSGY 【配列番号: 309】	ITISGRS 【配列番号: 450】	ARSSMSDY 【配列番号: 451】	SGSIASNY 【配列番号: 318】	EDN 【配列番号: 319】	QSYDSSNNWV 【配列番号: 452】

10

20

30

40

【 0 6 4 7 】

50

【表 X I I I - 3】

抗体	V _{CDR1}	V _{CDR2}	V _{CDR3}	V _{CDR1}	V _{CDR2}	V _{CDR3}
ET200-034	GGTFSSYA 【配列番号: 411】	IIPIFGTA 【配列番号: 412】	ARGCALDHYDR 【配列番号: 453】	TSNIGAGYD 【配列番号: 369】	NNR 【配列番号: 454】	GTWGSLLTGA 【配列番号: 455】
ET200-035	GGTFSSYA 【配列番号: 411】	IIPIFGTA 【配列番号: 412】	ARNNYYNDV 【配列番号: 453】	SGSIASNY 【配列番号: 318】	EDN 【配列番号: 319】	QSYDSTNNV 【配列番号: 457】
ET200-037	GYTFSSY 【配列番号: 346】	ISAYNGNT 【配列番号: 327】	ASDMFGAROS 【配列番号: 453】	NIGSKS 【配列番号: 329】	YCS 【配列番号: 330】	QAWDSSEHPV 【配列番号: 331】
ET200-038	GGTFSSYA 【配列番号: 411】	IIPIFGTA 【配列番号: 412】	ARGAGFERRHN 【配列番号: 453】	SNIGAGFD 【配列番号: 460】	ANS 【配列番号: 451】	QSYDSSLSGVV 【配列番号: 462】
ET200-039	GGTFSSYA 【配列番号: 411】	IIPIFGTA 【配列番号: 412】	ASNNYYNDV 【配列番号: 463】	SGSIASNY 【配列番号: 318】	EDN 【配列番号: 319】	QSYDGSNNV 【配列番号: 419】
ET200-040	GYTLISL 【配列番号: 386】	FSPEDGET 【配列番号: 388】	ARVSGVYVD 【配列番号: 463】	SNIGAGYD 【配列番号: 433】	SNS 【配列番号: 438】	QSYDSSLSGVV 【配列番号: 465】
ET200-041	GGTFSSYA 【配列番号: 411】	MNNSGNT 【配列番号: 466】	ARVSYGYD 【配列番号: 467】	SGSIADNF 【配列番号: 468】	NCS 【配列番号: 469】	QSYDNNRGV 【配列番号: 470】
ET200-042	GSVATNSVA 【配列番号: 471】	TYRSKWSN 【配列番号: 472】	ARSSWYQIFDY 【配列番号: 473】	SNIGTGYF 【配列番号: 474】	GNN 【配列番号: 358】	QSYDSSLSGVV 【配列番号: 465】
ET200-043	GGTFSSYA 【配列番号: 372】	ISGSGGST 【配列番号: 475】	ARSGAYWYSYDE 【配列番号: 476】	SDSIANNY 【配列番号: 477】	EDV 【配列番号: 478】	QSYHGLNNV 【配列番号: 479】
ET200-044	GSISGSNNV 【配列番号: 480】	INRSGSP 【配列番号: 481】	ARNTTFEGYDA 【配列番号: 482】	KLGSKY 【配列番号: 483】	QDN 【配列番号: 484】	QAWDSSTVA 【配列番号: 485】
ET200-045	GYTFSSY 【配列番号: 346】	ISAYNGNT 【配列番号: 327】	ARGVRLDW 【配列番号: 486】	NIGSES 【配列番号: 433】	DDA 【配列番号: 487】	QVWRNEAGPV 【配列番号: 488】
ET200-069	GGPFGY 【配列番号: 309】	NNHSGST 【配列番号: 310】	ARLYESGYRWGSNLSGS 【配列番号: 489】	SNIGSNY 【配列番号: 490】	SNN 【配列番号: 313】	AAWDSLSGVV 【配列番号: 491】
ET200-076	GGPFGY 【配列番号: 309】	NNHSGST 【配列番号: 310】	ARSGAEQAFD 【配列番号: 492】	SNIGSNT 【配列番号: 312】	SNN 【配列番号: 313】	AAWDSLNGY 【配列番号: 493】
ET200-079	GFIFGVA 【配列番号: 433】	ISWNSSG 【配列番号: 464】	ANGLSNYYNGNDV 【配列番号: 493】	SGNIGSNY 【配列番号: 493】	SNN 【配列番号: 349】	AAWDSLSGYL 【配列番号: 495】
ET200-081	GFIFDYA 【配列番号: 403】	ISGSGGST 【配列番号: 496】	AKDRAAGYYNYGNDV 【配列番号: 497】	SSDNGSNY 【配列番号: 498】	DNS 【配列番号: 344】	ISYTWNNPV 【配列番号: 499】
ET200-097	GFIFDYA 【配列番号: 500】	ISWSSGNT 【配列番号: 501】	AKDSRYGITWGSFDV 【配列番号: 502】	KLSEKY 【配列番号: 503】	QDT 【配列番号: 504】	QAWDSGVV 【配列番号: 505】

【 0 6 4 8 】

10

20

30

40

50

【表 X I I I - 4】

抗体	V _{CDR1}	V _{CDR2}	V _{CDR3}	V _{CDR1}	V _{CDR2}	V _{CDR3}
ET200-098	GFTEDDYA [配列番号: 483]	INWDGGST [配列番号: 506]	AKNGELRAFESY [配列番号: 507]	SNNGNLG [配列番号: 508]	RNN [配列番号: 549]	SAWDGSLSA [配列番号: 509]
ET200-099	GYTFMWYA [配列番号: 510]	INAGNGNT [配列番号: 511]	ARPDNYGGGDAFDI [配列番号: 512]	SSNIGSNT [配列番号: 513]	SND [配列番号: 514]	AAWDGSLNGSYV [配列番号: 515]
ET200-100	GFTESSYE [配列番号: 515]	INSSGGST [配列番号: 516]	ARWDYGNQV [配列番号: 517]	SSSIAGNF [配列番号: 518]	EDN [配列番号: 519]	QSYDETSNVV [配列番号: 520]
ET200-101	GYFTWYA [配列番号: 520]	INAGSGNT [配列番号: 521]	ARRNYYGGSGDAFDI [配列番号: 522]	NSNIGSNT [配列番号: 523]	SSS [配列番号: 524]	ATWDGSLNA [配列番号: 525]
ET200-102	GYTFNYA [配列番号: 525]	INSGNGNT [配列番号: 526]	AKPEETAGTHFDY [配列番号: 527]	SSNIGNNY [配列番号: 406]	DNN [配列番号: 528]	STWDGSLSAW [配列番号: 529]
ET200-103	GGTFSSYA [配列番号: 411]	IPIFGTA [配列番号: 412]	AGEGYDSSGYGNDADFQI [配列番号: 529]	SSSIAGNY [配列番号: 318]	EDN [配列番号: 319]	QSYDETSNVV [配列番号: 530]
ET200-104	GFTESSYE [配列番号: 515]	ISSSGGST [配列番号: 516]	ARWDYGNQV [配列番号: 517]	SSSIAGNY [配列番号: 318]	EDN [配列番号: 319]	QSYDETSNVV [配列番号: 531]
ET200-105	GFTEDDYA [配列番号: 483]	ISWNSSST [配列番号: 404]	AKRGGGQVWDAFDI [配列番号: 532]	RLTKY [配列番号: 533]	EDA [配列番号: 534]	QANDSSQVW [配列番号: 535]
ET200-106	GYNELNG [配列番号: 415]	ISITTCNT [配列番号: 426]	ARGGGGQWYV [配列番号: 536]	VENIGSGA [配列番号: 428]	SYN [配列番号: 429]	ATWDGSLNG [配列番号: 430]
ET200-107	GYTFSTY [配列番号: 537]	ISTYNSLT [配列番号: 538]	VREGSPQDFAFDY [配列番号: 539]	NWVGNND [配列番号: 540]	DNN [配列番号: 541]	GTWDGSLNGSYV [配列番号: 542]
ET200-108	GYTFSTY [配列番号: 537]	ISITNSLT [配列番号: 538]	VREGSPQDFAFDY [配列番号: 539]	SSNIGNNY [配列番号: 406]	DNN [配列番号: 542]	STWDGSLSGFYV [配列番号: 543]
ET200-109	GGTFSSYA [配列番号: 411]	IPIFGTA [配列番号: 412]	ARPDYGGVEIDAFDI [配列番号: 543]	TSNIGSNT [配列番号: 544]	NNN [配列番号: 545]	ATWDGSLNGSYV [配列番号: 546]
ET200-110	GGTFSSYA [配列番号: 411]	IPIFGTA [配列番号: 412]	ARGAGDADFQI [配列番号: 546]	SSNIGNT [配列番号: 547]	TND [配列番号: 548]	AVWQHSLSNGV [配列番号: 549]
ET200-111	GGTFSSY [配列番号: 389]	INHSST [配列番号: 310]	AREGDAFDI [配列番号: 550]	SSNIGSNT [配列番号: 312]	SNN [配列番号: 313]	AAWDGSLNGSYV [配列番号: 314]
ET200-112	GGTFSSY [配列番号: 389]	INHSST [配列番号: 310]	AREGDAFDI [配列番号: 550]	SSNIGSNT [配列番号: 312]	SND [配列番号: 513]	AAWDGSLNGSYV [配列番号: 314]
ET200-113	GYSTSTY [配列番号: 551]	VSTNGLR [配列番号: 552]	VREGSPQDFAFDY [配列番号: 553]	SSNIGNNY [配列番号: 406]	DNN [配列番号: 554]	STWDGSLSAAYV [配列番号: 555]

【 0 6 4 9 】

10

20

30

40

50

【表 X I I I - 5】

抗体	V _H CDR1	V _H CDR2	V _H CDR3	V _H CDR1	V _H CDR2	V _H CDR3
ET200-114	GGSFSGY [配列番号: 389]	SNHGET [配列番号: 310]	ARGGGYFDY [配列番号: 555]	RSMGTNE [配列番号: 556]	GS [配列番号: 557]	AAWDDSLNGPA [配列番号: 558]
ET200-115	GYNEISY [配列番号: 389]	SNHGET [配列番号: 310]	ATGIRGASDAFNS [配列番号: 561]	SSMIGARYD [配列番号: 562]	ANY [配列番号: 563]	QSYDSSVSAWV [配列番号: 564]
ET200-116	GDSVSSNSAA [配列番号: 385]	TYVRSNWN [配列番号: 366]	ARERSGWKGFY [配列番号: 567]	KLGDKF [配列番号: 568]	GDT [配列番号: 569]	QTWASGIWV [配列番号: 569]
ET200-117	GFTFSSYA [配列番号: 372]	SSSGGGT [配列番号: 475]	AKWGFQDAFDI [配列番号: 570]	QSLLERNAYWY [配列番号: 571]	LGS [配列番号: 572]	MQALQAPFT [配列番号: 573]
ET200-118	GFTFDYA [配列番号: 403]	SSWNSGSJ [配列番号: 404]	AKRWATAVASDHFDY [配列番号: 574]	SSDVGGYNY [配列番号: 575]	EVS [配列番号: 576]	SSYTSSTPNV [配列番号: 576]
ET200-119	GGTFSSYA [配列番号: 411]	SPFSGTA [配列番号: 412]	ARWDYNDV [配列番号: 577]	SSNIGSNT [配列番号: 578]	SNN [配列番号: 579]	AAWDDSLNGYV [配列番号: 580]
ET200-120	GYTFSSYG [配列番号: 386]	SSAYNSNT [配列番号: 327]	ARQLSRGANPRYYVYGMQ [配列番号: 578]	SSNIGSNT [配列番号: 328]	SNN [配列番号: 329]	AAWDDSLNGYV [配列番号: 330]
ET200-121	GFTFELS [配列番号: 436]	FDPEGET [配列番号: 388]	ATESNLVSRHYYVYGMQV [配列番号: 579]	SSNIGSNT [配列番号: 389]	GN5 [配列番号: 430]	QSYDNTVRESPIV [配列番号: 581]
ET200-122	GYTFSSYG [配列番号: 383]	SNPNSGGT [配列番号: 383]	ARGVGGSGSYSSGRLYYV [配列番号: 584]	SSNIGSNT [配列番号: 384]	SNN [配列番号: 385]	AAWDDSLNGYV [配列番号: 386]
ET200-123	GYTFSSYG [配列番号: 386]	SSAYNSNT [配列番号: 327]	ARQLSRGANPRYYVYGMQ [配列番号: 578]	SSNIGSNT [配列番号: 328]	NND [配列番号: 586]	AAWDDSLNGYV [配列番号: 314]
ET200-124	GFTFDYA [配列番号: 403]	SSWNSGSJ [配列番号: 404]	AKDITYSSGSGAFDI [配列番号: 587]	DIGSKS [配列番号: 588]	DD5 [配列番号: 589]	QWDDSSDHYV [配列番号: 590]
ET200-125	GGTFSSNS [配列番号: 585]	SPFLGIT [配列番号: 590]	ARGNYQWYDAFDI [配列番号: 591]	SSSIASNY [配列番号: 592]	EDN [配列番号: 593]	QSYDSTSVL [配列番号: 594]

【 0 6 5 0 】

10

20

30

40

50

【表 2 3 0】

表 230

CDR	CDR 配列	配列番号
V _H CDR1	IFGLH	配列番号 923
V _H CDR2	YISGDSNTIYYADTVKG	配列番号 924
V _H CDR3	NSYYALDY	配列番号 925
V _L CDR1	RASSSVSSSYLH	配列番号 926
V _L CDR2	STSNLAS	配列番号 927
V _L CDR3	QQYSGYPWT	配列番号 928
V _H CDR1	SFGMH	配列番号 929
V _H CDR2	YISSGSNNIYFADTVKG	配列番号 930
V _H CDR3	SEYYGSSHMDY	配列番号 931
V _L CDR1	KASQNVGTNVA	配列番号 932
V _L CDR2	SATYRNS	配列番号 933
V _L CDR3	QQYNRYPYT	配列番号 934

【実施例】

【0651】

本発明の実施は、他に示す場合を除いて、十分に当業者の範囲内である分子生物学（組換え技術を含む）、微生物学、細胞生物学、生化学および免疫学の従来技術を用いる。そのような技術は「Molecular Cloning: A Laboratory Manual」、第2版（Sambrook、1989年）、「Oligonucleotide Synthesis」（Gait、1984年）、「Animal Cell Culture」（Freshney、1987年）、「Methods in Enzymology」「Handbook of Experimental Immunology」（Weir、1996年）、「Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells」（MillerおよびCalos、1987年）、「Current Protocols in Molecular Biology」（Ausubel、1987年）、「PCR: The Polymerase Chain Reaction」（Mullis、1994年）、「Current Protocols in Immunology」（Coligan、1991年）などの文献に完全に説明されている。これらの技術は、本発明のポリヌクレオチドおよびポリペプチドの産生に適用可能であり、従って、本発明を作製および実施することに考慮され得る。具体的な実施形態のために特に有用な技術は、以下のセクションにおいて考察される。

【0652】

以下の実施例は、本発明のアッセイ、スクリーニングおよび治療方法をどのように作製し、使用するかの完全な開示および記載を当業者に提供するために記載され、本発明者らが彼らの発明だと見なす範囲を限定することを意図しない。

（実施例1）

種々の組織でのFcRL5発現

【0653】

ヒトFcRL5の発現を種々の組織において評価し、判断した。図1に示すとおり、ヒトFcRL5はリンパ腫および多発性骨髄腫において高度に発現されたが、他の組織ではされなかった。図1の上パネルは、Cancer Cell Line Encyclopedia（CCLE）由来腫瘍細胞株中のヒトFcRL5の差次的発現を示す。図1の下パネルは、BioGPS由来の正常組織でのヒトFcRL5の差次的発現を示す。図1に示すとおりヒトFcRL5発現は、他の悪性細胞と比較してMMおよびリンパ腫に限定さ

れている。正常な発現は、B細胞および形質細胞に限定されているように思われた。これらの正常細胞型の潜在的FcRL5が標的とされるCAR T細胞根絶は、CD19が標的にされるCAR T細胞での本発明者らの患者の経験に基づいて、有意な有害作用を有さない可能性がある。生理学的な抗体産生物のいかなる欠如も静脈内免疫グロブリン処置で対処され得る。

(実施例2)

完全ヒトファージディスプレイライブラリーを使用するFcRL5に対して特異的なScFvの選択

【0654】

FcRL5に対するファージディスプレイ選択を31個のヒトScFv未処置および半合成ファージサブライブラリーで細胞パニング戦略を使用して実施した。FcRL5過剰発現3T3細胞を陽性パニングで使用し、FcRL1、2、3、4および6過剰発現3T3細胞（合計細胞株5個）を陰性パニングで使用した（図2）。次いで結合クローンを溶出し、E.coli XL1-Blueを感染させるために使用した。細菌で発現されたScFvファージクローンを以前記載のとおり精製した（Yasminaら、Probing the binding mechanism and affinity of tanezumab, a recombinant humanized anti-NGF monoclonal antibody, using a repertoire of biosensors Protein Science 2008年、17巻(8号):1326~1335頁、Robertsら、Vaccination with CD20 peptides induces a biologically active, specific immune response in mice Blood 2002年、99巻(10号):3748~3755頁）。パニングをFcRL5に特異的に結合するScFvファージクローンを濃縮するために約3から約4サイクル実施した。陽性クローンをHis-タグFcRL5に対するELISA法によって決定した。

【0655】

陽性クローンを生存細胞表面上のFcRL5へのそれらの結合について、FcRL5過剰発現細胞株、3T3およびRajiを使用してフローサイトメトリーによってさらに検査した。次いで細胞を洗浄し、以下のステップを使用して染色を実施した：細胞は、精製ScFvファージクローンで最初に染色されることができ、マウス抗M13 mAbでの、最後にPEにコンジュゲートしたウマ抗マウスIgでの染色が続いた。染色の各ステップは、30~60分間、氷上で完了し、細胞は染色の各ステップの間に2回洗浄した。

【0656】

FcRL5に特異的であった76個の固有のクローンを識別し、スクリーニングによって確認した（表1~229および図2を参照されたい）。

(実施例3)

FcRL5のドメイン9に特異的なScFvの選択

【0657】

FcRL5は、9個の細胞外免疫グロブリン様ドメイン（ドメイン1~9）を含有し、細胞内で可溶性アイソフォーム、グリコシルホスファチジル（phosphatidyl）イノシトール（GPI）アンカー型アイソフォームおよび膜貫通型アイソフォームで存在できる（図3A）。図2Aに示すとおり、FcRL5の膜貫通型アイソフォームはドメイン9を有する；一方可溶性アイソフォームおよびGPIアンカー型アイソフォームは有さない。

【0658】

ScFvがFcRL5のドメイン9に特異的であるかどうかを検査するために、76個のクローンをドメイン9が欠失しているFcRL5（FcRL5 dom9）をコードするベクターを過剰発現している3T3細胞でさらにスクリーニングし、全長FcRL5を過剰発現しているRaji細胞でさらにスクリーニングした（図4B~D）。いくつかのクローンは、FcRL5過剰発現3T3細胞に対する結合と比較して、FcRL5ドメイン9欠失過剰発現3T3細胞に対する結合の低減または減少を示した。図4、5、6、7および8は、FcRL5のドメイン9に対するET200-39、ET200-104、ET200-105、ET200-109およびET200-117の特異性をそれぞれ

10

20

30

40

50

示す。

(実施例 4)

ネズミ FcRL5 特異的 CAR の構築

【0659】

ヒト FcRL5 を標的とする scFv の生成のために、ヒト FcRL5 上の異なる細胞外エピトープに結合する 2 個の商業的に入手できるマウスハイブリドーマ (Franco (2013 年)、Iseら、(2005 年)、Iseら、(2006 年)) を得た。これらのハイブリドーマから 2 個のヒト FcRL5 を標的とする scFv を得た。配列番号 897 のアミノ酸配列を有する G4S リンカーを含む 1 個の scFv を、Iseら、(2005 年) に記載のとおりネズミ抗ヒト FcRL5 抗体 F56 の重鎖および軽鎖可変領域を合成することによって生成した。配列番号 897 のアミノ酸配列を有する G4S リンカーを含む第 2 の scFv を Iseら、(2005 年) に記載のとおりネズミ抗ヒト FcRL5 抗体 F119 の重鎖および軽鎖可変領域を合成することによって生成した。

10

【0660】

2 個の FcRL5 CAR を生成した: F56 FcRL5 - 28z CAR および F119 FcRL5 - 28z CAR。F56 FcRL5 - 28z CAR および F119 FcRL5 - 28z CAR は類似の構造を有する、図 9A に示すとおり例えばそれぞれ CD28 ポリペプチドを含む膜貫通ドメイン、CD3 ポリペプチドを含む細胞内ドメインおよび CD28 ポリペプチドを含む共刺激性シグナル伝達領域を有する。F56 FcRL5 - 28z CAR は抗体 F56 由来 scFv を含み、F119 FcRL5 - 28z CAR は抗体 F119 由来 scFv を含む。F56 FcRL5 - 28z CAR および F119 FcRL5 - 28z CAR それぞれをレトロウイルスベクター 293galv9 にクローニングした。ヒト T 細胞 (健康なドナー由来未選択 (CD4 および CD8) ヒト T 細胞) を F56 FcRL5 - 28z CAR および F119 FcRL5 - 28z CAR のそれぞれで、T 細胞が F56 FcRL5 - 28z CAR または F119 FcRL5 - 28z CAR を発現するように形質導入した。

20

(実施例 5)

ヒト FcRL5 特異的 CAR の構築

【0661】

本実施例は、本明細書に記載の完全ヒト scFv を使用するヒト FcRL5 を標的とする CAR の生成を開示する。ET200-31 scFv、ET200-39 scFv、ET200-69 scFv、ET200-104 scFv、ET200-105 scFv、ET200-109 scFv および ET200-117 scFv を、4-1BB 共刺激性ドメインおよび CD3 ポリペプチドのいずれかを有する、31 FcRL5 BBz CAR、39 FcRL5 BBz CAR、69 FcRL5 BBz CAR、104 FcRL5 BBz CAR、105 FcRL5 BBz CAR、109 FcRL5 BBz CAR および 117 FcRL5 BBz CAR と称される第 2 世代 FcRL5 が標的とされる CAR を生成するために使用した (図 9B ~ 16 を参照されたい)。FcRL5 が標的とされる 4-1BB 含有 CAR は類似の構造を有する、例えば図 9B に示すとおり、それぞれ CD8a ポリペプチド膜貫通ドメイン、ならびに CD3 ポリペプチドおよび 4-1BB ポリペプチドからなる共刺激性シグナル伝達領域を含む細胞内ドメインを有する。これらの FcRL5 が標的とされる CAR それぞれを SFG レトロウイルスベクターにクローニングした、例として 4-1BB 含有 CAR ベクターを図 10 ~ 16 に示す。次いでこれらのウイルスベクターを CAR + T 細胞の生成のために安定なパッケージング株を生成するための HEK 293galv9 ウイルスパッケージング細胞に形質導入した。

30

40

(実施例 6)

T 細胞におけるヒト FcRL5 特異的 CAR の発現

【0662】

ヒト初代 T 細胞を FcRL5 が標的とされる 4-1BBz CAR を発現するためにレ

50

トロウイルス g a l v 9 H E K 2 9 3 パッケージング細胞由来の上清を使用して形質導入した（抗 F c R L 5 E T 2 0 0 - 1 0 4 s c F v を使用して生成）。図 1 7 に示すとおり、F c R L 5 が標的とされる C A R の細胞表面発現を H i s タグを含有するように改変された組換えヒト F c R L 5 への結合に続く、P E コンジュゲート抗 H I S タグ二次抗体の結合によって決定した。細胞表面検出をフローサイトメトリーで確認した。図 1 7 に示すとおり、F c R L 5 が標的とされる C A R は形質導入 T 細胞上に発現された。

（実施例 7）

ヒト F c R L 5 特異的 C A R の細胞傷害性

【 0 6 6 3 】

F c R L 5 が標的とされる 4 - 1 B B C A R T 細胞の細胞傷害性効果を、ルシフェラーゼおよび F c R L 5 抗原または対照 G P R C 5 D （無関係な抗原）を発現するように形質導入した R a j i （パーケットリンパ腫細胞株）細胞を使用して分析した。抗 F c R L 5 E T 2 0 0 - 6 9 s c F v を使用して生成された、4 - 1 B B C A R を発現している T 細胞をこれらの実験において使用した（本明細書で「 F c R L 5 - 6 9 B B z 」と称される）。生存細胞の数を 3 6 時間、共培養後に生物発光画像化（B L I）によって決定する。図 1 8 に示すとおり、F c R L 5 が標的とされる C A R T 細胞は、ルシフェラーゼおよび F c R L 5 抗原を発現するように形質導入した R a j i 細胞を特異的に溶解した（図 1 8 A）が、G P R C 5 D 標的化 C A R T 細胞によって溶解される対照 G P R C 5 D 発現 R a j i 細胞を溶解しなかった（図 1 8 B）。

（実施例 8）

ヒト F c R L 5 特異的 C A R のサイトカイン分泌

【 0 6 6 4 】

本実施例は、F c R L 5 が標的とされる C A R T 細胞のサイトカイン分泌を記載する。抗 F c R L 5 E T 2 0 0 - 6 9 s c F v を使用して生成された、4 - 1 B B C A R を発現している T 細胞をこれらの実験において使用した。F c R L 5 または C D 1 9 のいずれかで形質導入した 3 T 3 細胞の単層上での F c R L 5 が標的とされる C A R T 細胞の 2 4 時間、共培養後の I L - 2、I N F および T N F 分泌を L u m i n e x m u l t i p l e x 分析によって評価した。図 1 9 に示すとおり、F c R L 5 が標的とされる C A R T 細胞の C A R を通じたシグナル伝達は、T 細胞活性化と一致するサイトカイン分泌を誘導した。

（実施例 9）

ヒト F c R L 5 特異的 C A R の増殖

【 0 6 6 5 】

本実施例は、抗原刺激での F c R L 5 が標的とされる C A R T 細胞の増殖を記載する。抗 F c R L 5 E T 2 0 0 - 6 9 s c F v を使用して生成された、4 - 1 B B C A R を発現している T 細胞をこれらの実験において使用した。F c R L 5 または C D 1 9 を標的とする C A R + T 細胞 5 0 0, 0 0 0 個 / m l を F c R L 5 または C D 1 9 のいずれかで形質導入された 3 T 3 細胞の単層上に置いた（3 T 3 - F c R L ; 3 T 3 - C D 1 9）。4 日後、C A R + T 細胞を染色し、既知の濃度の計数マイクロビーズの含有でフローサイトメトリーによって計数した。図 2 0 に示すとおり、F c R L 5 が標的とされる C A R T 細胞の抗原刺激は増殖を誘導した。3 T 3 - F c R L 5 細胞と共培養された F c R L 5 が標的とされる C A R T 細胞は、3 T 3 - C D 1 9 細胞と共培養された F c R L 5 が標的とされる C A R T 細胞よりも 2 . 9 倍多く増えた一方で、3 T 3 - C D 1 9 細胞と共培養された対照の C D 1 9 が標的とされる C A R T 細胞は、同様に、3 T 3 - F c R L 5 細胞と共培養された C D 1 9 が標的とされる C A R T 細胞よりも 2 . 5 倍多く増えた（図 2 0）。

（実施例 1 0）

ヒト抗 F c R L 5 抗体のエピトープマッピング

【 0 6 6 6 】

2 個の抗 F c R L 5 二特異性抗体、E T 2 0 0 - 1 0 4 および E T 2 0 0 - 1 1 7 を、

10

20

30

40

50

エピトープ特異性を決定するために P e p s c a n によって分析した。表 2 3 9 を参照されたい。標的タンパク質は配列番号 8 9 9 のアミノ酸 1 ~ 8 5 1 を含むヒト F c R L 5 である。

【表 2 3 9】

表 239

名称	由来	濃度	場所
ET200-104 二特異性 scFV	ヒト	2.0 mg/ml	+4°C/22
ET200-117 二特異性 scFV	ヒト	1.6 mg/ml	+4°C/22

10

方法

【0 6 6 7】

クリップ技術の原理。C L I P S 技術は、ペプチドを規定の三次元構造に構造的に固定する。これは、大部分の複合体結合部位の機能性模倣物を生じる。現在 C L I P S 技術は、ペプチドライブラリーを単一、二重または三重ループ化構造ならびにシートおよびヘリックス様フォールドに形付けるために日常的に使用されている（図 2 1）。

20

【0 6 6 8】

詳細なコンビナトリアルクリップライブラリースクリーニング。C L I P S ライブラリースクリーニングは、コンビナトリアルマトリクス設計を使用する標的タンパク質の 1 0 , 0 0 0 個に至る重複するペプチド構築物のライブラリーへの転換で開始する。固体担体上で、直鎖状ペプチドのマトリクスは合成され、それは次に空間的に規定された C L I P S 構築物に形付けられる（図 2 2）。不連続エピトープの両方の部分を正確なコンホメーションで表す構築物は、高アフィニティーで抗体に結合し、検出および定量される。不完全なエピトープを示す構築物は低アフィニティーで抗体に結合し、一方エピトープを含有しない構築物は全く結合しない。アフィニティー情報は、エピトープの配列およびコンホメーションを詳細に規定するための反復スクリーニングで使用される。

30

【0 6 6 9】

ヒートマップ分析。ヒートマップは、二次元マップ中の変数によって取られた値が色で表示されるデータの図画表示である。二重ループ化 C L I P S ペプチドについて、そのような二次元マップは第 1 のおよび第 2 のループの独立配列から導かれ得る。例えば図 2 4 に示す 1 6 個の C L I P S ペプチドの配列は、ループ 1 中の 4 個の固有のサブ配列（図 2 3 において青に色づけられている）およびループ 2 中の 4 個の固有のサブ配列（図 2 3 において緑に色づけられている）の有効な並べ替えである。したがって観察される E L I S A データ（図 2 4 A において赤に色づけられている）は、4 × 4 マトリクスにプロットされてよく、各 X 座標は第 1 のループの配列に対応し、各 Y 座標は第 2 のループの配列に対応する。例えば、C L I P S ペプチド C L S S E R E R V E D L F E Y E C E L L T S E P I F H C R Q E D C（図 2 3 A 中で矢印で示される）について観察された E L I S A 値は、第 3 の列、図 2 4 B の第 3 のカラム（矢印および赤四角で示される）に見出され得る。さらなる視覚化を促進するために、E L I S A 値は連続的なグラジエントの色で置き換えられてよい。この場合極端に低い値は、緑に色づけられ、極端に高い値は赤に色づけられ、平均的値は黒に色づけられる（図 2 4 C を参照されたい）。前述の例について平均値は 0 . 7 1 である。このカラーマップを図 2 4 B に示すデータマトリクスに応用すると、カラーヒートマップが得られる（図 2 4 D を参照されたい、さらなる明確さのために元のデータも示されている）。

40

【0 6 7 0】

ペプチドの合成。標的分子のエピトープを再構築するためにペプチドのライブラリーを

50

合成した。アミノ官能基化ポリプロピレン支持体を専用の親水性ポリマー製剤を接合すること続く、Nヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）と共にジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）を使用するt-ブチルオキシカルボニル-ヘキサメチレンジアミン（BocHMDA）との反応および続くトリフルオロ酢酸（TFA）を使用するBoc基の切断によって得た。標準的Fmocペプチド合成をカスタム修正JANUS liquid handling stations（Perkin Elmer）によってアミノ官能基化固体支持体上でペプチドを合成するために使用した。構造模倣物の合成をPepscanの専用Chemically Linked Peptides on Scaffold（CLIPS）技術を使用して行った。CLIPS技術は、ペプチドを単一ループ、二重ループ、三重ループ、シート様フォールド、ヘリックス様フォールドおよびこれらの組合せに構造化できるようにする。CLIPS鑄型をシステイン残基にカップルする。ペプチド中の複数のシステインの側鎖を1つまたは2つのCLIPS鑄型にカップルした。例えば、P2 CLIPS（2, 6-ビス（プロモメチル）ピリジン）の0.5 mM 溶液を重炭酸アンモニウム（20 mM、pH 7.8）/アセトニトリル（1:3（v/v））に溶解した。この溶液をペプチドアレイに加えた。CLIPS鑄型をペプチドアレイ（3 μl ウエルを有する455 ウエルプレート）の固相結合ペプチド中に存在する2個のシステインの側鎖に結合させた。ペプチドアレイを溶液で完全に覆って30から60分間、溶液中で穏やかに振とうした。最後にペプチドアレイを過剰量のH₂Oで十分に洗浄し、PBS（pH 7.2）中1% SDS / 0.1% ベータメルカプトエタノールを含有する破壊緩衝液中で70、30分間超音波処理し、H₂O中でのさらに45分間の超音波処理が続いた。ペプチドを保持しているT3 CLIPSを、同様の方法だが今回は3個のシステインで作った。

【0671】

ELISAスクリーニング。各合成ペプチドへの抗体の結合をPEPSCANベースELISAで検査した。ペプチドアレイを一次抗体溶液でインキュベートした（一晚、4）。洗浄後、ペプチドアレイを好適な抗体ペルオキシダーゼコンジュゲート（SBA）の1/1000希釈物と1時間、25でインキュベートした。洗浄後、ペルオキシダーゼ基質2, 2'-アジノ-ジ-3-エチルベンズチアゾリンスルホネート（ABTS）および3パーセントH₂O₂ 2 μl / mlを加えた。1時間後、発色を測定した。発色を電荷結合素子（CCD）-カメラおよび画像処理系で定量した。

【0672】

データ処理。CCDカメラから得られた値は、標準的96ウエルプレートELISAリーダーと同様に0から3000 mAUの範囲であった。結果を定量し、Peplabデータベースに保存した。時折気泡を含有したウエルが偽陽性値を生じ、カードを手動で点検し、気泡によって生じたいかなる値も0と点数化した。

【0673】

合成品質管理。合成ペプチドの品質を検証するために、陽性および陰性対照ペプチドの別々のセットを並行して合成した。これらを抗体57.9でスクリーニングした（参照 P osthumusら、J Virology、1990年、64巻:3304～3309頁）。

結果

【0674】

スクリーニング。抗体結合は、抗体の濃度ならびにELISA緩衝液中で競合するタンパク質の量および性質を含む要因の組合せに依存する。同様にプレコート条件（実験試料とのインキュベーションの前のペプチドアレイの特異的処置）は、結合に影響を与えた。これらの詳細を表240に要約する。Pepscan緩衝液およびプレコンディショニング（SQ）について、数字は、競合するタンパク質（ウマ血清とオボアルブミンとの組合せ）の相対量を示す。

10

20

30

40

50

【表 240】

表 240.スクリーニング条件

標識	希釈	試料緩衝液	プレコンディショニング
ET200-104	8 µg/ml	PBS-Tween	PBS-Tween
ET200-117	3 µg/ml	PBS-Tween	0.1% SQ

【0675】

10

抗体ET200-104およびET200-117を1 µg/mlでELISA用Nunc Maxisorpプレートにコートし、ヤギ抗ヒトIg-HRP (Southern Biotech; #2010/05)、ミニカードスクリーニングにおいて使用するのと同じコンジュゲートで検出した。ET200-104およびET200-117についてシグナル>1 ODが二次Abのいくつかの希釈物から得られ、二次抗体がこれらのmAbの検出のために十分好適であることを示している。

【0676】

ハーセプチンを高濃度で、ブロッキング緩衝液の非存在で内部陰性対照として使用した。ハーセプチンは、共通配列LRGSPILLYRF、LRGSSPILLYWFおよびAPRGSPPILYW (図25)を有するペプチドに結合した。前述の配列を含有するペプチドは、検査試料のためのエピトープ候補から除外した。

20

【0677】

低ストリンジェンシー条件および高濃度下で検査した場合、抗体ET200-104はすべてのセットで複数のペプチドモチーフに結合する (図26)。結合したペプチドの大部分は、ハーセプチン (内部ネガティブ対照) について得られた結果に基づいて非特異的疎水性相互作用の結果であると疑われた。しかし、モチーフ₆₅₇SRPILTFRAPR₆₆₇を含有するペプチドの結合は特異的であると提案され、試料ET200-104に固有に起因した。

【0678】

低ストリンジェンシー条件で検査される場合、抗体ET200-117はすべてのセット上の複数のペプチドモチーフに弱い結合を生じた。すべてのセットから得られたデータの累積データ分析は、ハーセプチン内部陰性対照およびET200-104とは異なり、抗体がFc受容体様タンパク質5のドメイン9のペプチドストレッチ₈₂₉RSETVTLYITGL₈₄₀を含有する領域を固有に認識することを示唆している。再度、結合した他のペプチドの大部分は、抗体ET200-104について低ストリンジェンシー条件下で記録された同じ結合パターンを共有することから、非特異的疎水性相互作用の結果であると考えられた。

30

結論

【0679】

ハーセプチンに対してET200-104およびET200-117について回収された結果の累積データ分析は、抗体ET200-104がFc受容体様タンパク質5のドメイン8内の残基₆₅₇SRPILTFRAPR₆₆₇を標的とし、抗体ET200-117がドメイン9内の残基₈₂₉RSETVTLYITGL₈₄₀を標的とすることを示唆している。加えて、両試料について複数のシグナルがハーセプチンによって非特異的に結合されるペプチドで記録された。ET200-104について識別されたエピトープ候補をFc受容体様タンパク質5の公に利用可能な3Dモデルを使用して視覚化した (図27)。ET200-117についてのエピトープ候補は、標的的非モデル化部分内に位置し、したがって視覚化できない。

40

【化 1】

参考文献

1. Franco, A., *et al.* Human Fc receptor-like 5 binds intact IgG via mechanisms distinct from those of Fc receptors. *Journal of immunology* 190, 5739-5746 (2013).
2. Dement-Brown, J., *et al.* Fc receptor-like 5 promotes B cell proliferation and drives the development of cells displaying switched isotypes. *Journal of leukocyte biology* 91, 59-67 (2012).
3. Ise, T., *et al.* Elevation of soluble CD307 (IRTA2/FcRH5) protein in the blood and expression on malignant cells of patients with multiple myeloma, chronic lymphocytic leukemia, and mantle cell lymphoma. *Leukemia* 21, 169-174 (2007).
4. Elkins, K., *et al.* FcRL5 as a target of antibody-drug conjugates for the treatment of multiple myeloma. *Molecular cancer therapeutics* 11, 2222-2232 (2012). 10
5. Hatzivassiliou, G., *et al.* IRTA1 and IRTA2, novel immunoglobulin superfamily receptors expressed in B cells and involved in chromosome 1q21 abnormalities in B cell malignancy. *Immunity* 14, 277-289 (2001).
6. An, G., *et al.* Chromosome 1q21 gains confer inferior outcomes in multiple myeloma treated with bortezomib but copy number variation and percentage of plasma cells involved have no additional prognostic value. *Haematologica* 99, 353-359 (2014).
7. Ise, T., *et al.* Immunoglobulin superfamily receptor translocation associated 2 protein on lymphoma cell lines and hairy cell leukemia cells detected by novel monoclonal antibodies. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 11, 87-96 (2005).
8. Ise, T., Kreitman, R.J., Pastan, I. & Nagata, S. Sandwich ELISAs for soluble immunoglobulin superfamily receptor translocation-associated 2 (IRTA2)/FcRH5 (CD307) proteins in human sera. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC* 44, 594-602 (2006). 20
9. Brentjens, R.J., *et al.* Safety and persistence of adoptively transferred autologous CD19-targeted T cells in patients with relapsed or chemotherapy refractory B-cell leukemias. *Blood* 118, 4817-4828 (2011).
10. Brentjens, R.J., *et al.* Eradication of systemic B-cell tumors by genetically targeted human T lymphocytes co-stimulated by CD80 and interleukin-15. *Nature medicine* 9, 279-286 (2003).
11. Brentjens, R.J., *et al.* CD19-Targeted T Cells Rapidly Induce Molecular Remissions in Adults with Chemotherapy-Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *Science translational medicine* 5, 177ra138 (2013).
12. Davila, M.L., *et al.* Efficacy and Toxicity Management of 19-28z CAR T Cell Therapy in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Science translational medicine* 6, 224ra225 (2014). 30
13. Siegel, R., Naishadham, D. & Jemal, A. Cancer statistics, 2013. *CA: a cancer journal for clinicians* 63, 11-30 (2013).
14. Boyd, K.D., *et al.* The clinical impact and molecular biology of del(17p) in multiple myeloma treated with conventional or thalidomide-based therapy. *Genes, chromosomes & cancer* 50, 765-774 (2011).
15. Shaughnessy, J.D., Jr., *et al.* A validated gene expression model of high-risk multiple myeloma is defined by deregulated expression of genes mapping to chromosome 1. *Blood* 109, 2276-2284 (2007).
16. Gahrton, G., *et al.* Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. European Group for Bone Marrow Transplantation. *The New England journal of medicine* 325, 1267-1273 (1991). 40

【化 2】

17. Pegram, H.J., *et al.* Tumor-targeted T cells modified to secrete IL-12 eradicate systemic tumors without need for prior conditioning. *Blood* 119, 4133-4141 (2012).
18. Sabrina Bertilaccio, M.T., *et al.* Low-Dose Lenalidomide Improves CAR-Based Immunotherapy In CLL By Reverting T-Cell Defects In Vivo. *Blood* 122, 4171 (2013).
19. Bataille, R., *et al.* The phenotype of normal, reactive and malignant plasma cells. Identification of "many and multiple myelomas" and of new targets for myeloma therapy. *Haematologica* 91, 1234-1240 (2006).
20. Morgan, R.A., *et al.* Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy* 18, 843-851 (2010).
21. Brentjens, R.J., *et al.* Safety and persistence of adoptively transferred autologous CD19-targeted T cells in patients with relapsed or chemotherapy refractory B-cell leukemias. *Blood* 118, 4817-4828 (2011).
22. Brentjens, R.J., *et al.* CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. *Science translational medicine* 5, 177ra138 (2013).
23. Hunder, N.N., *et al.* Treatment of metastatic melanoma with autologous CD4+ T cells against NY-ESO-1. *N.Engl.J.Med.* 358, 2698-2703 (2008).
24. Rosenberg, S.A., Restifo, N.P., Yang, J.C., Morgan, R.A. & Dudley, M.E. Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy. *Nat.Rev.Cancer* 8, 299-308 (2008).
25. Dudley, M.E., *et al.* Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma: evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens. *J Clin Oncol* 26, 5233-5239 (2008).
26. Brentjens, R.J., *et al.* Genetically targeted T cells eradicate systemic acute lymphoblastic leukemia xenografts. *Clin.Cancer Res.* 13, 5426-5435 (2007).
27. Gade, T.P., *et al.* Targeted elimination of prostate cancer by genetically directed human T lymphocytes. *Cancer Res.* 65, 9080-9088 (2005).
28. Maher, J., Brentjens, R.J., Gunset, G., Riviere, I. & Sadelain, M. Human T-lymphocyte cytotoxicity and proliferation directed by a single chimeric TCRzeta /CD28 receptor. *Nat.Biotechnol.* 20, 70-75 (2002).
29. Kershaw, M.H., *et al.* Gene-engineered T cells as a superior adjuvant therapy for metastatic cancer. *J Immunol* 173, 2143-2150 (2004).
30. Sadelain, M., Brentjens, R. & Riviere, I. The promise and potential pitfalls of chimeric antigen receptors. *Curr Opin Immunol* (2009).
31. Hollyman, D., *et al.* Manufacturing validation of biologically functional T cells targeted to CD19 antigen for autologous adoptive cell therapy. *J Immunother* 32, 169-180 (2009).
32. Sadelain, M., Brentjens, R. & Riviere, I. The basic principles of chimeric antigen receptor design. *Cancer discovery* 3, 388-398 (2013).
33. Riviere, I., Sadelain, M. & Brentjens, R.J. Novel strategies for cancer therapy: the potential of genetically modified T lymphocytes. *Curr Hematol Rep* 3, 290-297 (2004).
34. Stephan, M.T., *et al.* T cell-encoded CD80 and 4-1BBL induce auto- and transco-stimulation, resulting in potent tumor rejection. *Nat.Med.* 13, 1440-1449 (2007).
35. Krause, A., *et al.* Antigen-dependent CD28 signaling selectively enhances survival and proliferation in genetically modified activated human primary T lymphocytes. *J Exp Med* 188, 619-626 (1998).
36. Gong, M.C., *et al.* Cancer patient T cells genetically targeted to prostate-specific membrane antigen specifically lyse prostate cancer cells and release cytokines in response to

10

20

30

40

【化 3】

prostate-specific membrane antigen. *Neoplasia*. 1, 123-127 (1999).

37. Lyddane, C., *et al.* Cutting Edge: CD28 controls dominant regulatory T cell activity during active immunization. *J.Immunol.* 176, 3306-3310 (2006).

【 0 6 8 0 】

前述の記載から変更および改変が、本明細書に記載の本発明にそれを種々の使用および条件に適合させるために行われ得ることは明らかである。そのような実施形態も続く特許請求の範囲の範囲内である。

50

【 0 6 8 1 】

すべての特許および刊行物ならびに本明細書において述べられる受託または参照番号によって参照される配列は、それぞれ独立した特許および刊行物ならびに配列が具体的かつ個々に参照により組み込まれると示された場合と同様に参照により本明細書に組み込まれる。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

細胞外抗原結合ドメイン、膜貫通ドメインおよび細胞内ドメインを含むキメラ抗原受容体 (C A R) であって、前記細胞外抗原結合ドメインが、 F c 受容体様 5 (F c R L 5) に特異的に結合する、キメラ抗原受容体 (C A R) 。

10

(項目 2)

前記細胞外抗原結合ドメインが単鎖可変断片 (s c F v) である、項目 1 に記載の C A R 。

(項目 3)

前記細胞外抗原結合ドメインがマウス s c F v である、項目 2 に記載の C A R 。

(項目 4)

前記細胞外抗原結合ドメインがヒト s c F v である、項目 2 に記載の C A R 。

(項目 5)

前記細胞外抗原結合ドメインが、任意選択で架橋された F a b である、項目 1 に記載の C A R 。

20

(項目 6)

前記細胞外抗原結合ドメインが F (a b ')₂ である、項目 1 に記載の C A R 。

(項目 7)

前記 s c F v 、 F a b および F (a b ')₂ のうちの 1 つまたは複数が、異種配列と共に、前記細胞外抗原結合ドメインを形成するように、融合タンパク質内に含まれている、項目 2 から 6 のいずれか一項に記載の C A R 。

(項目 8)

前記 C A R の前記細胞外抗原結合ドメインが、約 1×10^{-9} M から約 3×10^{-6} M までの結合アフィニティー (K_d) で F c R L 5 に結合する、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の C A R 。

30

(項目 9)

前記 C A R の前記細胞外抗原結合ドメインが、約 1×10^{-9} M から約 3×10^{-6} M までの結合アフィニティー (K_d) で、 F c R L 5 のドメイン 7、ドメイン 8 またはドメイン 9 に結合する、項目 1 から 8 のいずれか一項に記載の C A R 。

(項目 10)

前記細胞外抗原結合ドメインが、配列番号 3、配列番号 7、配列番号 11、配列番号 15、配列番号 19、配列番号 23、配列番号 27、配列番号 31、配列番号 35、配列番号 39、配列番号 43、配列番号 47、配列番号 51、配列番号 55、配列番号 59、配列番号 63、配列番号 67、配列番号 71、配列番号 75、配列番号 79、配列番号 83、配列番号 87、配列番号 91、配列番号 95、配列番号 99、配列番号 103、配列番号 107、配列番号 111、配列番号 115、配列番号 119、配列番号 123、配列番号 127、配列番号 131、配列番号 135、配列番号 139、配列番号 143、配列番号 147、配列番号 151、配列番号 155、配列番号 159、配列番号 163、配列番号 167、配列番号 171、配列番号 175、配列番号 179、配列番号 183、配列番号 187、配列番号 191、配列番号 195、配列番号 199、配列番号 203、配列番号 207、配列番号 211、配列番号 215、配列番号 219、配列番号 223、配列番号 227、配列番号 231、配列番号 235、配列番号 239、配列番号 243、配列番号 247、配列番号 251、配列番号 255、配列番号 259、配列番号 263、配列番号 267、配列番号 271、配列番号 275、配列番号 279、配列番号 283、配列番号 287、配列番号 291、配列番号 295、配列番号 299、配列番号 303、配列番号

40

50

号 9 1 7 および配列番号 9 2 1 からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも 8 0 %、8 1 %、8 2 %、8 3 %、8 4 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % または 9 9 % 相同なアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含み、前記細胞外抗原結合ドメインが、F c R L 5 に結合する、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 1 1)

前記細胞外抗原結合ドメインが配列番号 4、配列番号 8、配列番号 1 2、配列番号 1 6、配列番号 2 0、配列番号 2 4、配列番号 2 8、配列番号 3 2、配列番号 3 6、配列番号 4 0、配列番号 4 4、配列番号 4 8、配列番号 5 2、配列番号 5 6、配列番号 6 0、配列番号 6 4、配列番号 6 8、配列番号 7 2、配列番号 7 6、配列番号 8 0、配列番号 8 4、配列番号 8 8、配列番号 9 2、配列番号 9 6、配列番号 1 0 0、配列番号 1 0 4、配列番号 1 0 8、配列番号 1 1 2、配列番号 1 1 6、配列番号 1 2 0、配列番号 1 2 4、配列番号 1 2 8、配列番号 1 3 2、配列番号 1 3 6、配列番号 1 4 0、配列番号 1 4 4、配列番号 1 4 8、配列番号 1 5 2、配列番号 1 5 6、配列番号 1 6 0、配列番号 1 6 4、配列番号 1 6 8、配列番号 1 7 2、配列番号 1 7 6、配列番号 1 8 0、配列番号 1 8 4、配列番号 1 8 8、配列番号 1 9 2、配列番号 1 9 6、配列番号 2 0 0、配列番号 2 0 4、配列番号 2 0 8、配列番号 2 1 2、配列番号 2 1 6、配列番号 2 2 0、配列番号 2 2 4、配列番号 2 2 8、配列番号 2 3 2、配列番号 2 3 6、配列番号 2 4 0、配列番号 2 4 4、配列番号 2 4 8、配列番号 2 5 2、配列番号 2 5 6、配列番号 2 6 0、配列番号 2 6 4、配列番号 2 6 8、配列番号 2 7 2、配列番号 2 7 6、配列番号 2 8 0、配列番号 2 8 4、配列番号 2 8 8、配列番号 2 9 2、配列番号 2 9 6、配列番号 3 0 0、配列番号 3 0 4、配列番号 9 1 5 および配列番号 9 1 9 からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも 8 0 %、8 1 %、8 2 %、8 3 %、8 4 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % または 9 9 % 相同なアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、前記細胞外抗原結合ドメインが F c R L 5 に結合する、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 1 2)

前記細胞外抗原結合ドメインが(a)配列番号 3、配列番号 7、配列番号 1 1、配列番号 1 5、配列番号 1 9、配列番号 2 3、配列番号 2 7、配列番号 3 1、配列番号 3 5、配列番号 3 9、配列番号 4 3、配列番号 4 7、配列番号 5 1、配列番号 5 5、配列番号 5 9、配列番号 6 3、配列番号 6 7、配列番号 7 1、配列番号 7 5、配列番号 7 9、配列番号 8 3、配列番号 8 7、配列番号 9 1、配列番号 9 5、配列番号 9 9、配列番号 1 0 3、配列番号 1 0 7、配列番号 1 1 1、配列番号 1 1 5、配列番号 1 1 9、配列番号 1 2 3、配列番号 1 2 7、配列番号 1 3 1、配列番号 1 3 5、配列番号 1 3 9、配列番号 1 4 3、配列番号 1 4 7、配列番号 1 5 1、配列番号 1 5 5、配列番号 1 5 9、配列番号 1 6 3、配列番号 1 6 7、配列番号 1 7 1、配列番号 1 7 5、配列番号 1 7 9、配列番号 1 8 3、配列番号 1 8 7、配列番号 1 9 1、配列番号 1 9 5、配列番号 1 9 9、配列番号 2 0 3、配列番号 2 0 7、配列番号 2 1 1、配列番号 2 1 5、配列番号 2 1 9、配列番号 2 2 3、配列番号 2 2 7、配列番号 2 3 1、配列番号 2 3 5、配列番号 2 3 9、配列番号 2 4 3、配列番号 2 4 7、配列番号 2 5 1、配列番号 2 5 5、配列番号 2 5 9、配列番号 2 6 3、配列番号 2 6 7、配列番号 2 7 1、配列番号 2 7 5、配列番号 2 7 9、配列番号 2 8 3、配列番号 2 8 7、配列番号 2 9 1、配列番号 2 9 5、配列番号 2 9 9、配列番号 3 0 3、配列番号 9 1 7 および配列番号 9 2 1 からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも 8 0 %、8 1 %、8 2 %、8 3 %、8 4 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % または 9 9 % 相同なアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および(b)配列番号 4、配列番号 8、配列番号 1 2、配列番号 1 6、配列番号 2 0、配列番号 2 4、配列番号 2 8、配列番号 3 2、配列番号 3 6、配列番号 4 0、配列番号 4 4、配列番号 4 8、配列番号 5 2、配列番号 5 6、配列番号 6 0、配列番号 6 4、配列番号 6 8、配列番号 7 2、配列番号 7 6、配列番号 8 0、配列番号 8 4、配列番号 8 8、配列番号 9 2、配列番号 9 6、配列番号 1 0 0、配列

10

20

30

40

50

番号 1 0 4、配列番号 1 0 8、配列番号 1 1 2、配列番号 1 1 6、配列番号 1 2 0、配列番号 1 2 4、配列番号 1 2 8、配列番号 1 3 2、配列番号 1 3 6、配列番号 1 4 0、配列番号 1 4 4、配列番号 1 4 8、配列番号 1 5 2、配列番号 1 5 6、配列番号 1 6 0、配列番号 1 6 4、配列番号 1 6 8、配列番号 1 7 2、配列番号 1 7 6、配列番号 1 8 0、配列番号 1 8 4、配列番号 1 8 8、配列番号 1 9 2、配列番号 1 9 6、配列番号 2 0 0、配列番号 2 0 4、配列番号 2 0 8、配列番号 2 1 2、配列番号 2 1 6、配列番号 2 2 0、配列番号 2 2 4、配列番号 2 2 8、配列番号 2 3 2、配列番号 2 3 6、配列番号 2 4 0、配列番号 2 4 4、配列番号 2 4 8、配列番号 2 5 2、配列番号 2 5 6、配列番号 2 6 0、配列番号 2 6 4、配列番号 2 6 8、配列番号 2 7 2、配列番号 2 7 6、配列番号 2 8 0、配列番号 2 8 4、配列番号 2 8 8、配列番号 2 9 2、配列番号 2 9 6、配列番号 3 0 0、配列番号 3 0 4、配列番号 9 1 5 および配列番号 9 1 9 からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも 8 0 %、8 1 %、8 2 %、8 3 %、8 4 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % または 9 9 % 相同なアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、前記細胞外抗原結合ドメインが F c R L 5 に結合する、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の C A R。

10

(項目 1 3)

前記細胞外抗原結合ドメインが

配列番号 3、配列番号 7、配列番号 1 1、配列番号 1 5、配列番号 1 9、配列番号 2 3、配列番号 2 7、配列番号 3 1、配列番号 3 5、配列番号 3 9、配列番号 4 3、配列番号 4 7、配列番号 5 1、配列番号 5 5、配列番号 5 9、配列番号 6 3、配列番号 6 7、配列番号 7 1、配列番号 7 5、配列番号 7 9、配列番号 8 3、配列番号 8 7、配列番号 9 1、配列番号 9 5、配列番号 9 9、配列番号 1 0 3、配列番号 1 0 7、配列番号 1 1 1、配列番号 1 1 5、配列番号 1 1 9、配列番号 1 2 3、配列番号 1 2 7、配列番号 1 3 1、配列番号 1 3 5、配列番号 1 3 9、配列番号 1 4 3、配列番号 1 4 7、配列番号 1 5 1、配列番号 1 5 5、配列番号 1 5 9、配列番号 1 6 3、配列番号 1 6 7、配列番号 1 7 1、配列番号 1 7 5、配列番号 1 7 9、配列番号 1 8 3、配列番号 1 8 7、配列番号 1 9 1、配列番号 1 9 5、配列番号 1 9 9、配列番号 2 0 3、配列番号 2 0 7、配列番号 2 1 1、配列番号 2 1 5、配列番号 2 1 9、配列番号 2 2 3、配列番号 2 2 7、配列番号 2 3 1、配列番号 2 3 5、配列番号 2 3 9、配列番号 2 4 3、配列番号 2 4 7、配列番号 2 5 1、配列番号 2 5 5、配列番号 2 5 9、配列番号 2 6 3、配列番号 2 6 7、配列番号 2 7 1、配列番号 2 7 5、配列番号 2 7 9、配列番号 2 8 3、配列番号 2 8 7、配列番号 2 9 1、配列番号 2 9 5、配列番号 2 9 9、配列番号 3 0 3、配列番号 9 1 7、配列番号 9 2 1 およびその保存的改変からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の C A R。

20

30

(項目 1 4)

前記細胞外抗原結合ドメインが、配列番号 4、配列番号 8、配列番号 1 2、配列番号 1 6、配列番号 2 0、配列番号 2 4、配列番号 2 8、配列番号 3 2、配列番号 3 6、配列番号 4 0、配列番号 4 4、配列番号 4 8、配列番号 5 2、配列番号 5 6、配列番号 6 0、配列番号 6 4、配列番号 6 8、配列番号 7 2、配列番号 7 6、配列番号 8 0、配列番号 8 4、配列番号 8 8、配列番号 9 2、配列番号 9 6、配列番号 1 0 0、配列番号 1 0 4、配列番号 1 0 8、配列番号 1 1 2、配列番号 1 1 6、配列番号 1 2 0、配列番号 1 2 4、配列番号 1 2 8、配列番号 1 3 2、配列番号 1 3 6、配列番号 1 4 0、配列番号 1 4 4、配列番号 1 4 8、配列番号 1 5 2、配列番号 1 5 6、配列番号 1 6 0、配列番号 1 6 4、配列番号 1 6 8、配列番号 1 7 2、配列番号 1 7 6、配列番号 1 8 0、配列番号 1 8 4、配列番号 1 8 8、配列番号 1 9 2、配列番号 1 9 6、配列番号 2 0 0、配列番号 2 0 4、配列番号 2 0 8、配列番号 2 1 2、配列番号 2 1 6、配列番号 2 2 0、配列番号 2 2 4、配列番号 2 2 8、配列番号 2 3 2、配列番号 2 3 6、配列番号 2 4 0、配列番号 2 4 4、配列番号 2 4 8、配列番号 2 5 2、配列番号 2 5 6、配列番号 2 6 0、配列番号 2 6 4、配列番号 2 6 8、配列番号 2 7 2、配列番号 2 7 6、配列番号 2 8 0、配列番号 2 8 4、配列

40

50

番号 288、配列番号 292、配列番号 296、配列番号 300、配列番号 304、配列番号 915、配列番号 919 およびその保存的改変からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 15)

前記細胞外抗原結合ドメインが、配列番号 915 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域を含む、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 16)

前記細胞外抗原結合ドメインが、配列番号に記載 917 の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 17)

前記細胞外抗原結合ドメインが、配列番号 919 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域を含む、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 18)

前記細胞外抗原結合ドメインが、配列番号 921 に記載の配列を有するアミノ酸を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 19)

前記細胞外抗原結合ドメインが、配列番号 144 に記載の配列を有するアミノ酸を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域を含む、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 20)

前記細胞外抗原結合ドメインが、配列番号 143 に記載の配列を有するアミノ酸を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 21)

前記細胞外抗原結合ドメインが、配列番号 216 に記載の配列を有するアミノ酸を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域を含む、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 22)

前記細胞外抗原結合ドメインが、配列番号 215 に記載の配列を有するアミノ酸を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 23)

前記細胞外抗原結合ドメインが、配列番号 220 に記載の配列を有するアミノ酸を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域を含む、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 24)

前記細胞外抗原結合ドメインが、配列番号 219 に記載の配列を有するアミノ酸を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 25)

前記細胞外抗原結合ドメインが、配列番号 236 に記載の配列を有するアミノ酸を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域を含む、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 26)

前記細胞外抗原結合ドメインが、配列番号 235 に記載の配列を有するアミノ酸を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 27)

前記細胞外抗原結合ドメインが、配列番号 268 に記載の配列を有するアミノ酸を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域を含む、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 28)

前記細胞外抗原結合ドメインが、配列番号 267 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 29)

前記細胞外抗原結合ドメインが、配列番号 116 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域を含む、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 30)

前記細胞外抗原結合ドメインが、配列番号 115 に記載の配列を有するアミノ酸を含む

10

20

30

40

50

軽鎖可変領域を含む、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 3 1)

前記細胞外抗原結合ドメインが、配列番号 1 7 2 に記載の配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域を含む、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 3 2)

前記細胞外抗原結合ドメインが、配列番号 1 7 1 に記載の配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 3 3)

前記細胞外抗原結合ドメインが、(a)配列番号 3、配列番号 7、配列番号 1 1、配列番号 1 5、配列番号 1 9、配列番号 2 3、配列番号 2 7、配列番号 3 1、配列番号 3 5、配列番号 3 9、配列番号 4 3、配列番号 4 7、配列番号 5 1、配列番号 5 5、配列番号 5 9、配列番号 6 3、配列番号 6 7、配列番号 7 1、配列番号 7 5、配列番号 7 9、配列番号 8 3、配列番号 8 7、配列番号 9 1、配列番号 9 5、配列番号 9 9、配列番号 1 0 3、配列番号 1 0 7、配列番号 1 1 1、配列番号 1 1 5、配列番号 1 1 9、配列番号 1 2 3、配列番号 1 2 7、配列番号 1 3 1、配列番号 1 3 5、配列番号 1 3 9、配列番号 1 4 3、配列番号 1 4 7、配列番号 1 5 1、配列番号 1 5 5、配列番号 1 5 9、配列番号 1 6 3、配列番号 1 6 7、配列番号 1 7 1、配列番号 1 7 5、配列番号 1 7 9、配列番号 1 8 3、配列番号 1 8 7、配列番号 1 9 1、配列番号 1 9 5、配列番号 1 9 9、配列番号 2 0 3、配列番号 2 0 7、配列番号 2 1 1、配列番号 2 1 5、配列番号 2 1 9、配列番号 2 2 3、配列番号 2 2 7、配列番号 2 3 1、配列番号 2 3 5、配列番号 2 3 9、配列番号 2 4 3、配列番号 2 4 7、配列番号 2 5 1、配列番号 2 5 5、配列番号 2 5 9、配列番号 2 6 3、配列番号 2 6 7、配列番号 2 7 1、配列番号 2 7 5、配列番号 2 7 9、配列番号 2 8 3、配列番号 2 8 7、配列番号 2 9 1、配列番号 2 9 5、配列番号 2 9 9、配列番号 3 0 3、配列番号 9 1 7、配列番号 9 2 1 およびその保存的変化からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ならびに

(b)配列番号 4、配列番号 8、配列番号 1 2、配列番号 1 6、配列番号 2 0、配列番号 2 4、配列番号 2 8、配列番号 3 2、配列番号 3 6、配列番号 4 0、配列番号 4 4、配列番号 4 8、配列番号 5 2、配列番号 5 6、配列番号 6 0、配列番号 6 4、配列番号 6 8、配列番号 7 2、配列番号 7 6、配列番号 8 0、配列番号 8 4、配列番号 8 8、配列番号 9 2、配列番号 9 6、配列番号 1 0 0、配列番号 1 0 4、配列番号 1 0 8、配列番号 1 1 2、配列番号 1 1 6、配列番号 1 2 0、配列番号 1 2 4、配列番号 1 2 8、配列番号 1 3 2、配列番号 1 3 6、配列番号 1 4 0、配列番号 1 4 4、配列番号 1 4 8、配列番号 1 5 2、配列番号 1 5 6、配列番号 1 6 0、配列番号 1 6 4、配列番号 1 6 8、配列番号 1 7 2、配列番号 1 7 6、配列番号 1 8 0、配列番号 1 8 4、配列番号 1 8 8、配列番号 1 9 2、配列番号 1 9 6、配列番号 2 0 0、配列番号 2 0 4、配列番号 2 0 8、配列番号 2 1 2、配列番号 2 1 6、配列番号 2 2 0、配列番号 2 2 4、配列番号 2 2 8、配列番号 2 3 2、配列番号 2 3 6、配列番号 2 4 0、配列番号 2 4 4、配列番号 2 4 8、配列番号 2 5 2、配列番号 2 5 6、配列番号 2 6 0、配列番号 2 6 4、配列番号 2 6 8、配列番号 2 7 2、配列番号 2 7 6、配列番号 2 8 0、配列番号 2 8 4、配列番号 2 8 8、配列番号 2 9 2、配列番号 2 9 6、配列番号 3 0 0、配列番号 3 0 4、配列番号 9 1 5、配列番号 9 1 9 およびその保存的変化からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 3 4)

前記細胞外抗原結合ドメインが、(a)配列番号 9 1 5 に記載の配列を有する重鎖可変領域および (b)配列番号 9 1 7 に記載の配列を有する軽鎖可変領域を含む、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 3 5)

前記細胞外抗原結合ドメインが、(a)配列番号 9 1 9 に記載の配列を有する重鎖可変領域および (b)配列番号 9 2 1 に記載の配列を有する軽鎖可変領域を含む、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の C A R。

10

20

30

40

50

(項目 3 6)

前記細胞外抗原結合ドメインが、(a) 配列番号 1 4 4 に記載の配列を有する重鎖可変領域および (b) 配列番号 1 4 3 に記載の配列を有する軽鎖可変領域を含む、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 3 7)

前記細胞外抗原結合ドメインが、(a) 配列番号 2 1 6 に記載の配列を有する重鎖可変領域および (b) 配列番号 2 1 5 に記載の配列を有する軽鎖可変領域を含む、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 3 8)

前記細胞外抗原結合ドメインが、(a) 配列番号 2 2 0 に記載の配列を有する重鎖可変領域および (b) 配列番号 2 1 9 に記載の配列を有する軽鎖可変領域を含む、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の C A R。

10

(項目 3 9)

前記細胞外抗原結合ドメインが、(a) 配列番号 2 3 6 に記載の配列を有する重鎖可変領域および (b) 配列番号 2 3 5 に記載の配列を有する軽鎖可変領域を含む、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 4 0)

前記細胞外抗原結合ドメインが、(a) 配列番号 2 6 8 に記載の配列を有する重鎖可変領域および (b) 配列番号 2 6 7 に記載の配列を有する軽鎖可変領域を含む、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の C A R。

20

(項目 4 1)

前記細胞外抗原結合ドメインが、(a) 配列番号 1 1 6 に記載の配列を有する重鎖可変領域および (b) 配列番号 1 1 5 に記載の配列を有する軽鎖可変領域を含む、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 4 2)

前記細胞外抗原結合ドメインが、(a) 配列番号 1 7 2 に記載の配列を有する重鎖可変領域および (b) 配列番号 1 7 1 に記載の配列を有する軽鎖可変領域を含む、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 4 3)

前記細胞外抗原結合ドメインが(a)配列番号 3 1 1、3 1 7、3 2 3、3 2 8、3 3 4、3 3 7、3 4 2、3 4 7、3 5 1、3 5 6、3 6 2、3 6 8、3 7 4、3 7 6、3 8 0、3 8 4、3 8 9、3 9 4、3 9 6、4 0 0、4 0 5、4 0 8、4 1 2、4 1 5、4 2 2、4 2 7、4 3 2、4 3 7、4 4 2、4 4 6、4 5 1、4 5 3、4 5 6、4 5 8、4 5 9、4 6 3、4 6 4、4 6 7、4 7 3、4 7 6、4 8 2、4 8 6、4 8 9、4 9 2、4 9 4、4 9 7、5 0 2、5 0 7、5 1 2、5 1 7、5 2 2、5 2 7、5 2 9、5 3 2、5 3 6、5 3 9、5 4 3、5 4 6、5 5 0、5 5 3、5 5 5、5 6 1、5 6 7、5 7 0、5 7 4、5 7 7、5 7 8、5 7 9、5 8 4、5 7 8、5 8 7、5 9 1、9 2 5 および 9 3 1 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 ; ならびに

30

(b)配列番号 3 1 4、3 2 0、3 2 5、3 3 1、3 3 9、3 4 5、3 5 0、3 5 3、3 5 9、3 6 5、3 7 1、3 7 7、3 8 3、3 8 6、3 9 2、3 9 5、3 9 9、4 0 2、4 0 7、4 1 0、4 1 4、4 1 8、4 1 9、4 2 4、4 3 0、4 3 5、4 3 9、4 4 3、4 4 9、4 5 2、4 5 5、4 5 7、4 6 2、4 6 5、4 7 0、4 7 9、4 8 5、4 8 8、4 9 1、4 9 3、4 9 5、4 9 9、5 0 5、5 0 9、5 1 4、5 1 9、5 2 4、5 2 8、5 3 0、5 3 1、5 3 5、5 4 1、5 4 2、5 4 5、5 4 9、5 5 4、5 5 8、5 6 4、5 6 9、5 7 3、5 7 6、5 8 1、5 9 2、9 2 8 および 9 3 4 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3 を含む、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の C A R。

40

(項目 4 4)

前記細胞外抗原結合ドメインが、

(a) 配列番号 3 0 9、3 1 5、3 2 1、3 2 6、3 3 2、3 3 5、3 4 0、3 4 6、

50

354、360、366、372、378、387、393、403、411、420、
425、436、440、444、471、480、500、510、515、520、
525、537、551、559、565、582、589、923および929からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域CDR1；

(b) 配列番号310、316、322、327、333、336、341、355、361、367、373、379、388、404、412、421、426、431、441、445、450、466、472、475、481、496、501、506、511、516、521、526、538、552、560、566、583、590、924および930からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域CDR2；

(c) 配列番号311、317、323、328、334、337、342、347、351、356、362、368、374、376、380、384、389、394、396、400、405、408、412、415、422、427、432、437、442、446、451、453、456、458、459、463、464、467、473、476、482、486、489、492、494、497、502、507、512、517、522、527、529、532、536、539、543、546、550、553、555、561、567、570、574、577、578、579、584、578、587、591、925および931からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域CDR3；

(d) 配列番号312、318、324、329、338、343、348、352、357、363、369、381、390、397、401、406、416、423、428、433、447、460、468、474、477、483、490、498、503、508、518、533、540、544、547、556、562、568、571、580、585、588、926および931からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域CDR1；

(e) 配列番号313、319、330、344、349、358、364、370、382、385、391、398、409、417、429、434、438、448、454、461、469、478、484、487、504、513、523、534、429、448、548、557、563、572、575、586、927および933からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域CDR2；ならびに

(f) 配列番号314、320、325、331、339、345、350、353、359、365、371、377、383、386、392、395、399、402、407、410、414、418、419、424、430、435、439、443、449、452、455、457、462、465、470、479、485、488、491、493、495、499、505、509、514、519、524、528、530、531、535、541、542、545、549、554、558、564、569、573、576、581、592、928および934からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域CDR3を含む、項目1から9のいずれか一項に記載のCAR。

(項目45)

前記細胞外抗原結合ドメインが、(a)配列番号923に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域CDR1またはその保存的改変、(b)配列番号924に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域CDR2またはその保存的改変、(c)配列番号925に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域CDR3またはその保存的改変、(d)配列番号926に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域CDR1またはその保存的改変、(e)配列番号927に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域CDR2またはその保存的改変、および(f)配列番号928に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域CDR3またはその保存的改変を含む、項目1から9のいずれか一項に記載のCAR。

(項目46)

前記細胞外抗原結合ドメインが(a)配列番号929に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域CDR1またはその保存的改変、(b)配列番号930に記載の配列を有す

10

20

30

40

50

るアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変、(c)配列番号 9 3 1 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変、(d)配列番号 9 3 2 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変、(e)配列番号 9 3 3 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変、および (f) 配列番号 9 3 4 に記載の配列を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変を含む、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 4 7)

前記細胞外抗原結合ドメインが(a)配列番号 4 1 1 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変;(b)配列番号 4 1 2 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変;(c)配列番号 4 6 3 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変;(d)配列番号 3 1 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変;(e)配列番号 3 1 9 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変;および(f) 配列番号 4 1 9 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3 を含む、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の C A R。

10

(項目 4 8)

前記細胞外抗原結合ドメインが(a)配列番号 5 1 5 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変;(b)配列番号 5 1 6 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変;(c)配列番号 5 1 7 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変;(d)配列番号 3 1 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変;(e)配列番号 3 1 9 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変;および(f) 配列番号 5 3 1 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変を含む、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の C A R。

20

(項目 4 9)

前記細胞外抗原結合ドメインが(a)配列番号 4 0 3 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変;(b)配列番号 4 0 4 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変;(c)配列番号 5 3 2 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変;(d)配列番号 5 3 3 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変;(e)配列番号 5 3 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変;および(f) 配列番号 5 3 5 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3 を含む、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の C A R。

30

(項目 5 0)

前記細胞外抗原結合ドメインが(a)配列番号 4 1 1 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変;(b)配列番号 4 1 2 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変;(c)配列番号 5 4 3 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変;(d)配列番号 5 4 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変;(e)配列番号 4 4 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変;および(f) 配列番号 5 4 5 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変を含む、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 5 1)

40

前記細胞外抗原結合ドメインが(a)配列番号 3 7 2 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変;(b)配列番号 4 7 5 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変;(c)配列番号 5 7 0 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変;(d)配列番号 5 7 1 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変;(e)配列番号 5 7 2 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変;および(f) 配列番号 5 7 3 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変を含む、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 5 2)

前記細胞外抗原結合ドメイン(a)配列番号 4 4 0 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変;(b)配列番号 4 4 1 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 2

50

またはその保存的改変;(c)配列番号 4 4 2 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変;(d)配列番号 3 2 9 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変;(e)配列番号 3 3 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変;および(f) 配列番号 4 4 3 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変を含むが、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 5 3)

前記細胞外抗原結合ドメインが(a)配列番号 3 0 9 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変;(b)配列番号 3 1 0 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変;(c)配列番号 4 8 9 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変;(d)配列番号 4 9 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 1 またはその保存的改変;(e)配列番号 3 1 3 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 2 またはその保存的改変;および(f) 配列番号 4 9 1 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3 またはその保存的改変を含む、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の C A R。

10

(項目 5 4)

前記細胞外抗原結合ドメインの前記 C D R のうちの 1 つまたは複数が、最大で約 5 つのアミノ酸置換を有する、項目 4 3 から 5 3 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 5 5)

前記細胞外抗原結合ドメインの前記 C D R のうちの 1 つまたは複数が、最大で約 3 つのアミノ酸置換を有する、項目 4 3 から 5 3 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 5 6)

20

前記細胞外抗原結合ドメインが、前記細胞外抗原結合ドメインの重鎖可変領域と軽鎖可変領域との間にリンカーを含む、項目 1 から 5 5 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 5 7)

前記リンカーが、配列番号 3 0 7 および配列番号 8 9 7 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 5 6 に記載の C A R。

(項目 5 8)

前記細胞外抗原結合ドメインが、前記細胞外抗原結合ドメインの 5' 末端に共有結合によって接合されたシグナルペプチドを含む、項目 1 から 5 7 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 5 9)

前記 F c R L 5 が、配列番号 8 9 9 に記載のアミノ酸配列を含む、項目 1 から 5 8 のいずれか一項に記載の C A R。

30

(項目 6 0)

前記細胞外抗原結合ドメインが、配列番号 9 6 4 に記載のアミノ酸配列を含むエピトープを結合する、項目 1 から 5 9 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 6 1)

前記細胞外抗原結合ドメインが、配列番号 9 6 5 に記載のアミノ酸配列を含むエピトープに結合する、項目 1 から 5 9 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 6 2)

前記膜貫通ドメインが、C D 8 ポリペプチド、C D 2 8 ポリペプチド、C D 3 ポリペプチド、C D 4 ポリペプチド、4 - 1 B B ポリペプチド、O X 4 0 ポリペプチド、I C O S ポリペプチド、C T L A - 4 ポリペプチド、P D - 1 ポリペプチド、L A G - 3 ポリペプチド、2 B 4 ポリペプチド、B T L A ポリペプチド、合成ペプチド(免疫応答と関連するタンパク質に基づかない)、またはそれらの組合せを含む、項目 1 から 6 1 のいずれか一項に記載の C A R。

40

(項目 6 3)

前記膜貫通ドメインが、C D 8 ポリペプチドを含む、項目 1 から 6 2 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 6 4)

前記膜貫通ドメインが、C D 2 8 ポリペプチドを含む、項目 1 から 6 2 のいずれか一項に記載の C A R。

50

(項目 6 5)

前記細胞内ドメインが、C D 3 ポリペプチドを含む、項目 1 から 6 2 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 6 6)

前記細胞内ドメインが、少なくとも 1 つのシグナル伝達領域をさらに含む、項目 1 から 6 5 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 6 7)

前記少なくとも 1 つのシグナル伝達領域が、C D 2 8 ポリペプチド、4 - 1 B B ポリペプチド、O X 4 0 ポリペプチド、I C O S ポリペプチド、P D - 1 ポリペプチド、C T L A - 4 ポリペプチド、L A G - 3 ポリペプチド、2 B 4 ポリペプチド、B T L A ポリペプチド、合成ペプチド（免疫応答と関連するタンパク質に基づかない）、またはそれらの組合せを含む、項目 6 6 に記載の C A R。

10

(項目 6 8)

前記シグナル伝達領域が共刺激性シグナル伝達領域である、項目 6 6 または 6 7 に記載の C A R。

(項目 6 9)

前記少なくとも 1 つの共刺激性シグナル伝達領域が、C D 2 8 ポリペプチド、4 - 1 B B ポリペプチド、O X 4 0 ポリペプチド、I C O S ポリペプチド、D A P - 1 0 ポリペプチド、またはそれらの組合せを含む、項目 6 8 に記載の C A R。

(項目 7 0)

前記少なくとも 1 つの共刺激性シグナル伝達領域が、C D 2 8 ポリペプチドを含む、項目 6 8 に記載の C A R。

20

(項目 7 1)

前記膜貫通ドメインが C D 2 8 ポリペプチドを含み、前記細胞内ドメインが C D 3 ポリペプチドを含み、前記共刺激性シグナル伝達ドメインが C D 2 8 ポリペプチドを含む、項目 1 から 6 2 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 7 2)

前記膜貫通ドメインが C D 8 ポリペプチドを含み、前記細胞内ドメインが C D 3 ポリペプチドを含み、前記共刺激性シグナル伝達ドメインが 4 - 1 B B ポリペプチドを含む、項目 1 から 6 2 のいずれか一項に記載の C A R。

30

(項目 7 3)

組換えにより発現される、項目 1 から 7 2 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 7 4)

ベクターから発現される、項目 1 から 7 3 のいずれか一項に記載の C A R。

(項目 7 5)

前記ベクターが - レトロウイルスベクターである、項目 7 4 に記載の C A R。

(項目 7 6)

上記項目のいずれか一項に記載の C A R を含む単離された免疫応答細胞。

(項目 7 7)

前記 C A R で形質導入されている、項目 7 6 に記載の単離された免疫応答細胞。

40

(項目 7 8)

前記 C A R が、前記免疫応答細胞の表面上で構成的に発現される、項目 7 6 または 7 7 に記載の単離された免疫応答細胞。

(項目 7 9)

少なくとも 1 種の共刺激性リガンドを発現するように、前記少なくとも 1 種の共刺激性リガンドでさらに形質導入されている、項目 7 6 から 7 8 のいずれか一項に記載の単離された免疫応答細胞。

(項目 8 0)

前記少なくとも 1 種の共刺激性リガンドが、4 - 1 B B L、C D 8 0、C D 8 6、C D 7 0、O X 4 0 L、C D 4 8、T N F R S F 1 4、およびそれらの組合せからなる群から

50

選択される、項目 7 9 に記載の単離された免疫応答細胞。

(項目 8 1)

少なくとも 1 種のサイトカインを分泌するように、前記少なくとも 1 種のサイトカインでさらに形質導入されている、項目 7 6 から 8 0 のいずれか一項に記載の単離された免疫応答細胞。

(項目 8 2)

前記少なくとも 1 種のサイトカインが、IL - 2、IL - 3、IL - 6、IL - 7、IL - 11、IL - 12、IL - 15、IL - 17、IL - 21、およびそれらの組合せからなる群から選択される、項目 8 1 に記載の単離された免疫応答細胞。

(項目 8 3)

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)、調節性 T 細胞、ヒト胚性幹細胞、リンパ球前駆体細胞、T 細胞 - 先駆体細胞、およびリンパ系細胞が分化し得る多能性幹細胞からなる群から選択される、項目 7 6 から 8 2 のいずれか一項に記載の単離された免疫応答細胞。

(項目 8 4)

T 細胞である、項目 8 3 に記載の単離された免疫応答細胞。

(項目 8 5)

項目 1 から 7 5 のいずれか一項に記載のキメラ抗原受容体 (CAR) をコードする、単離された核酸分子。

(項目 8 6)

配列番号 9 5 1 ~ 9 5 9 からなる群から選択される核酸を含む、項目 8 5 に記載の単離された核酸分子。

(項目 8 7)

配列番号 9 5 1 に記載の配列を有する核酸を含む、項目 8 5 に記載の単離された核酸配列。

(項目 8 8)

前記細胞外抗原結合ドメインが配列番号 9 5 2 に記載の配列を有する核酸を含む、項目 8 5 に記載の単離された核酸配列。

(項目 8 9)

前記細胞外抗原結合ドメインが配列番号 9 5 3 に記載の配列を有する核酸を含む、項目 8 5 に記載の単離された核酸配列。

(項目 9 0)

前記細胞外抗原結合ドメインが配列番号 9 5 4 に記載の配列を有する核酸を含む、項目 8 5 に記載の単離された核酸配列。

(項目 9 1)

前記細胞外抗原結合ドメインが配列番号 9 5 5 に記載の配列を有する核酸を含む、項目 8 5 に記載の単離された核酸配列。

(項目 9 2)

前記細胞外抗原結合ドメインが配列番号 9 5 6 に記載の配列を有する核酸を含む、項目 8 5 に記載の単離された核酸配列。

(項目 9 3)

前記細胞外抗原結合ドメインが配列番号 9 5 7 に記載の配列を有する核酸を含む、項目 8 5 に記載の単離された核酸配列。

(項目 9 4)

前記細胞外抗原結合ドメインが配列番号 9 5 8 に記載の配列を有する核酸を含む、項目 8 5 に記載の単離された核酸配列。

(項目 9 5)

前記細胞外抗原結合ドメインが配列番号 9 5 9 に記載の配列を有する核酸を含む、項目 8 5 に記載の単離された核酸配列。

(項目 9 6)

10

20

30

40

50

項目 8 5 から 9 5 のいずれか一項に記載の単離された核酸分子を含むベクター。

(項目 9 7)

- レトロウイルスベクターである、項目 9 6 に記載のベクター。

(項目 9 8)

項目 8 5 から 9 5 のいずれか一項に記載の核酸分子を発現する宿主細胞。

(項目 9 9)

T 細胞である、項目 9 8 に記載の宿主細胞。

(項目 1 0 0)

対象において腫瘍負荷を低減させる方法であって、有効量の項目 7 6 から 8 4 のいずれか一項に記載の免疫応答細胞を前記対象に投与し、それによって、前記対象において腫瘍細胞死を誘導するステップを含む方法。

(項目 1 0 1)

腫瘍細胞の数を低減させる、項目 1 0 0 に記載の方法。

(項目 1 0 2)

腫瘍サイズを低減させる、項目 1 0 0 に記載の方法。

(項目 1 0 3)

前記対象において腫瘍を根絶する、項目 1 0 0 に記載の方法。

(項目 1 0 4)

前記腫瘍が、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫（特にマンツル細胞）、ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病（CLL）、急性リンパ性白血病（ALL）、ヘアリー細胞白血病、パーキットリンパ腫およびワルデンストレームマクログロブリン血症からなる群から選択される、項目 1 0 0 から 1 0 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 0 5)

前記腫瘍が多発性骨髄腫である、項目 1 0 0 から 1 0 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 0 6)

前記対象がヒトである、項目 1 0 0 から 1 0 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 0 7)

前記免疫応答細胞が T 細胞である、項目 1 0 0 から 1 0 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 0 8)

新生物を有する対象の生存を増加または延長させる方法であって、有効量の項目 7 6 から 8 4 のいずれか一項に記載の免疫応答細胞を前記対象に投与するステップであって、それによって、前記対象の生存を増加または延長させるステップを含む方法。

(項目 1 0 9)

前記新生物が、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫（特にマンツル細胞）、ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病（CLL）、急性リンパ性白血病（ALL）、ヘアリー細胞白血病、パーキットリンパ腫およびワルデンストレームマクログロブリン血症からなる群から選択される、項目 1 0 8 に記載の方法。

(項目 1 1 0)

前記新生物が多発性骨髄腫である、項目 1 0 8 または 1 0 9 に記載の方法。

(項目 1 1 1)

前記対象において腫瘍負荷を低減させるまたは根絶する、項目 1 0 8 から 1 1 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 1 2)

Fc 受容体様 5（FcRL5）に結合する免疫応答細胞を産生するための方法であって、前記免疫応答細胞中に、細胞外抗原結合ドメイン、膜貫通ドメインおよび細胞内ドメインを含むキメラ抗原受容体（CAR）をコードする核酸配列を導入するステップを含み、前記細胞外抗原結合ドメインが、FcRL5 に特異的に結合する、方法。

(項目 1 1 3)

有効量の項目 7 6 から 8 4 のいずれか一項に記載の免疫応答細胞および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

10

20

30

40

50

(項目 1 1 4)

新生物を処置するための項目 1 1 3 に記載の医薬組成物。

(項目 1 1 5)

前記新生物が、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫（特にマントル細胞）、ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病（CLL）、急性リンパ性白血病（ALL）、ヘアリー細胞白血病、バーキットリンパ腫およびワルデンストレームマクログロブリン血症からなる群から選択される、項目 1 1 4 に記載の医薬組成物。

(項目 1 1 6)

前記新生物が多発性骨髄腫である、項目 1 1 3、1 1 4 または 1 1 5 に記載の医薬組成物。

(項目 1 1 7)

項目 7 6 から 8 4 のいずれか一項に記載の免疫応答細胞を含む、新生物を処置するためのキット。

(項目 1 1 8)

新生物を有する対象を処置するために前記免疫応答細胞の使用についての指示書をさらに含む、項目 1 1 7 に記載のキット。

(項目 1 1 9)

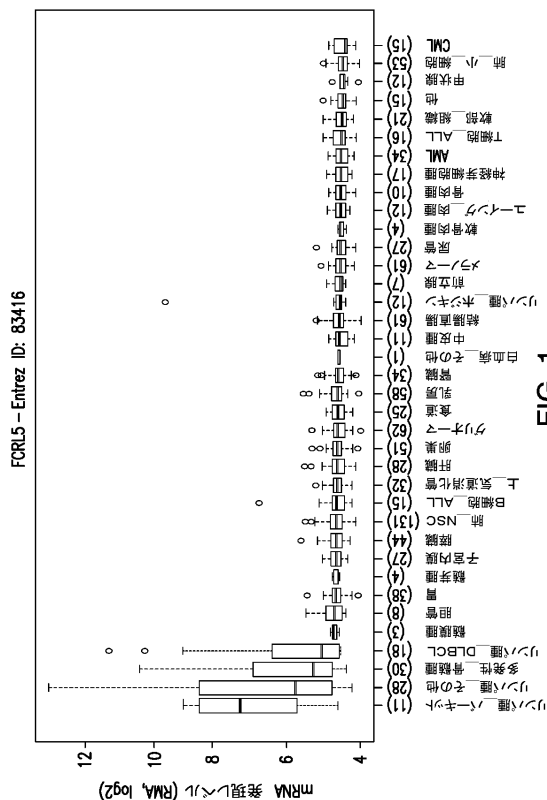
前記新生物が、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫（特にマントル細胞）、ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病（CLL）、急性リンパ性白血病（ALL）、ヘアリー細胞白血病、バーキットリンパ腫およびワルデンストレームマクログロブリン血症からなる群から選択される、項目 1 1 7 または 1 1 8 に記載のキット。

(項目 1 2 0)

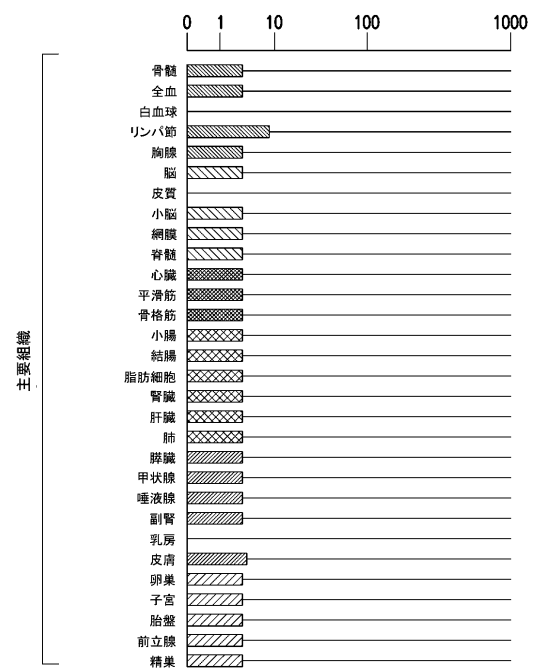
前記新生物が多発性骨髄腫である、項目 1 1 7、1 1 8 または 1 1 9 に記載のキット。

【 図面 】

【 図 1 - 1 】



【 図 1 - 2 】



10

20

30

40

50

【図 1 - 3】

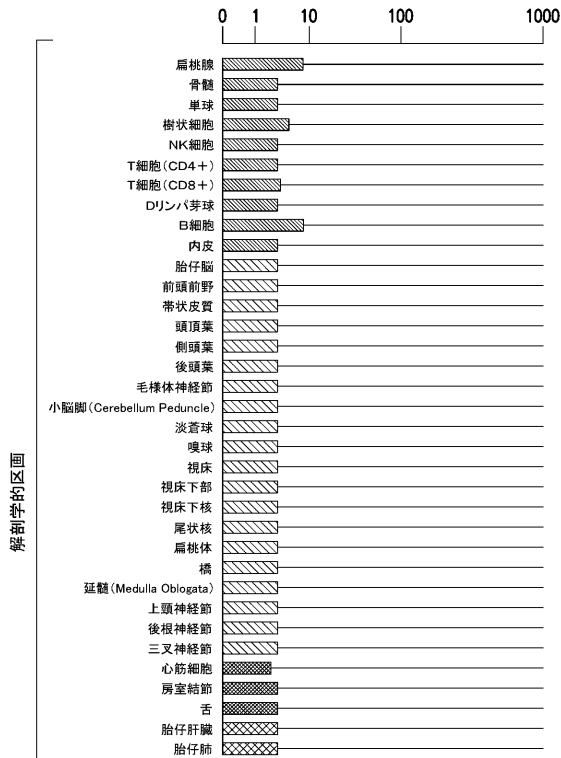


FIG. 1 (続き)

【図 1 - 4】

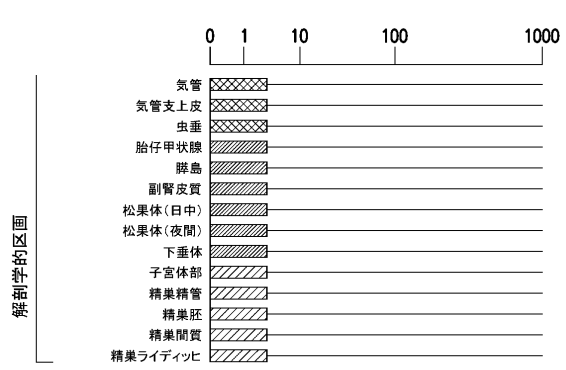
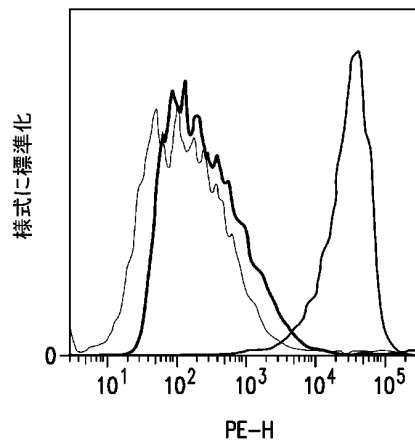


FIG. 1 (続き)

【図 2】

3T3 / 3T3-カクテル (FcRL1,2,3,4,6) / 3T3-FcRL5



	試料名	中央値, PE-H
—	プレート 1 E12.fcs	124
—	プレート 1 E11.fcs	3.15E4
—	プレート 1 E10.fcs	216

FIG. 2

【図 3 A】

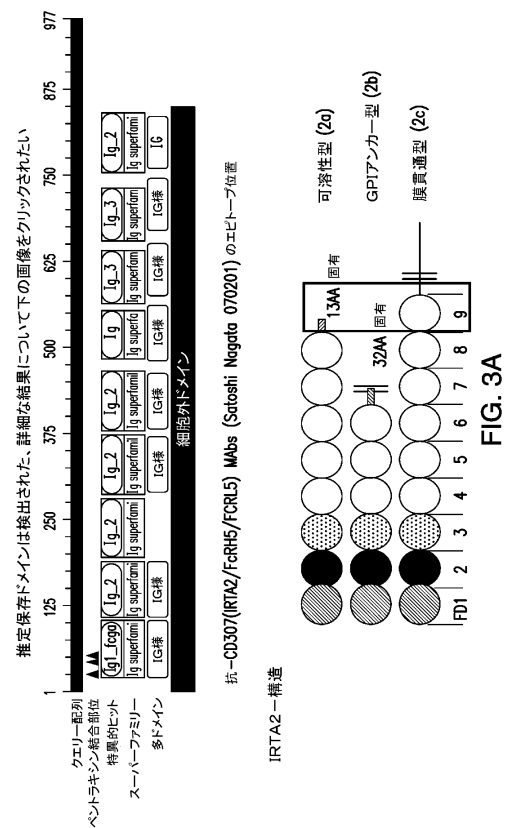


FIG. 3A

10

20

30

40

50

【 図 3 B 】

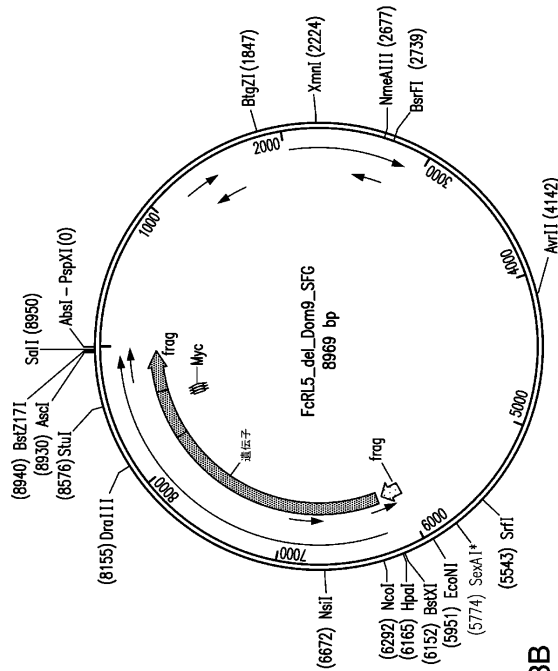


FIG. 3B

【 図 3 C 】

ドメイン 1-8

ドメイン 9

TM

>MSK_delDOM9_myc_mCD8

MLLVWILLVLAPVSGQFARTPRPIIFLOPPWITVFGQSRVLTCKGFRFVSPQKTKWYHRYLKGEILRET
PDMILEYQESGEQSGQSPSSLVFGSSALILQAPLVSEFGDSVILRCRAKEAVTLNNTIYKON
VLAFNKRDTFHIPACKLQNGAYRCYTGCSPPVSSNATVQIQEPPTRVLASSPTQPSIGNPTV
CETQLSRLSDVPLFRFRFFDQTKLGLWSLSPNFIQTAMWSKSGFQVYKCAATMPSHISDSPSRWI
QTPASHPLDLSPEAKFNEDQTKVTLTCHQEDSLRLTYRFHGVPLRHKVSRGCRGASISFSLTQV
GNYCTADNGLGKSPKAVSLSVTPVHSPVILNLSPELDIFEGAKVTLHCEAGSLQVILYOFHEDAA
LERRSANSAGCAVLSFSLTAEHSIGNYCTADNFGOPKSAVSLSTVPVHSPVILNLSAEATTEGATV
TLHCEVGRSGQVILYOFHEDMWSSTPSGVYFSFSLTCHGSGNYCTADNFGOPSEVSLFVY
VPVSRPILTLRVPRQAQVGDLLHCEAPRGSPPIYWFHEDVTLGSSASPGEAEFNLSTAEHS
NYESCANGLVAQSHDSTVSVVPVSRPILTRAPRAQVGDLLHCEALRGSLPIYWFHEDVTL
GKTSAPGSGCAEFLNLSLTHEGSIYSEADNLEAEQSEMTLVKAAAEQKISEEDLEQKISEEDLE
QKLISEEDLTVAGAGLLSIAGLAAGALLIYCWLSRKAGKRPASDPARSPDSQSDSGYHNVPWAELOP
VYTNANPRGENVVYSEVRIQTEKKKHAVASOPRHLNKGSPPIYSEVKVASTVPSGSLFL
ASAPHR+

>gi | 14278719 | gb | AAK50059.2 | AF369794_1
B細胞架橋IgM活性化配列タンパク質[Homo sapiens]

MILLVYLLVLAPVSGOARTPRPPIIFLOPPWTVFGQERVLTCKGFRFYSQKTKWYHRYLKGEILRET
 PDNILEYQESGECYRGAQGSPLSPVHLDYSSALILQAPLSVFLVRACRAKEVTLNITKYOND
 VLAFLNKRTIHPHACKDNGYRSGKSCSPVSNSTYKIQVEPTFPLRASSQFVIGSNPVIT
 CETQLSLERSOVPLRFRFRDQDTQLGWSLSPNFQITAMWSKSGFYKCKAATMHPHSITSDSPRSNIQV
 QIPASHVPLISPEKALNFEGTKVTLHCTEQDSLTLYFYHGEVPLRKYSRCRGAISFSLTENS
 GNYCTADNGLGAKSPKAVSLSPVTPVSPHSPNLDIFEGAKVTLHCEAGORSNPIYQFHEDDAA
 LRRSANSAGGAVSILYFHEXMKGNYCTADNGFGPORSKAVSITTPVSPHPLVGLSADMTFEGATV
 TLHCEVGRQSPQILYQFHEXMKLWSSSTPVSGRVYSFSLTEGHSNYCTADNGFGSRQSEVSVLFT
 VPVSPRLTLTRPVPAAGVGLLEHCEAPRSGPSILYFHEVDTLGSSASPSSGGAESNLSLTAHSG
 NYSCEANGNLVAQHSDDTSLVSPVPSVPLTRAPPAAGVGLLEHCEALRGSSPLIYFHEVDTL
 GKISAPSGGGAESNLSLTHSGSILEXADNGFEAPORSEMTVLKVAVPSRPLTLRAPHTHAAYGDLLE
 LHCEALRGSPILYFHEVDTLGNRSPSSGGSALNLSLTAHSGNYSCEADNGLGAORSETVTLYITGL
 TANRSPFATVAGVGLLSLQKGAAGALLCYWL SRKARGKAPSDPSPSPDSQSEFTFNAPWAELOP
 VYTNAENRGENVYSEVRTIAGGLHAYVTLRNRKSGPITLYSEVKKVATPVGSLFLANASAPHR

FIG. 3C

【 図 3 D - 1 】

[illegible]

FIG. 3D

【 図 3 D - 2 】

MSK.deID0w9_myc3.mc08 gi 14278719 gb JAK50059.2 AF3897	EALTEGATYTLHCEVGRSQILLYHEDMPLWSSSPSVGRVSFSLSLTEGSHGNY EALTEGATYTLHCEVGRSQILLYHEDMPLWSSSPSVGRVSFSLSLTEGSHGNY
MSK.deID0w9_myc3.mc08 gi 14278719 gb JAK50059.2 AF3897	CTADNGFGRSEWSLSFVTVPSRP.LTLRVPRAAVAVGDLLEHCEAPRGSRP.LLYMF CTADNGFGRSEWSLSFVTVPSRP.LTLRVPRAAVAVGDLLEHCEAPRGSRP.LLYMF
MSK.deID0w9_myc3.mc08 gi 14278719 gb JAK50059.2 AF3897	YHEDVTLGSSSPSGOGEAFSNLSLTAHSONSYCEANGLVAHQSDTISLSTVVPVSRP1 YHEDVTLGSSSPSGOGEAFSNLSLTAHSONSYCEANGLVAHQSDTISLSTVVPVSRP1
MSK.deID0w9_myc3.mc08 gi 14278719 gb JAK50059.2 AF3897	LTRAPRAAVAVGDLLEHCEALRGSSP.LLYMFHEDVTLGKTSAPSGOGEAFSNLSLTT LTRAPRAAVAVGDLLEHCEALRGSSP.LLYMFHEDVTLGKTSAPSGOGEAFSNLSLTT
MSK.deID0w9_myc3.mc08 gi 14278719 gb JAK50059.2 AF3897	HSGLTYSCEAUNG.EAPRSEWTLTKVAAAAQQLIS----- HSGLTYSCEAUNG.EAPRSEWTLTKVAAAAQQLIS----- LILYRFHEDVTLGRRSPGSGOSLNLISLAEHSGNYSCEADLNGAQRSELVLYIGI
MSK.deID0w9_myc3.mc08 gi 14278719 gb JAK50059.2 AF3897	-----TGWAGLLSTAGLAGALLIYCLSRKAKRKPASDPASPSQDSQEPETH LGRSGPGLTGWAGLLSTAGLAGALLIYCLSRKAKRKPASDPASPSQDSQEPETH
MSK.deID0w9_myc3.mc08 gi 14278719 gb JAK50059.2 AF3897	NWPAEELQPYVTYTNAPRGENWYSEWRITQEKKKHVASDPRHLRNGKSP1TYSKWA NWPAEELQPYVTYTNAPRGENWYSEWRITQEKKKHVASDPRHLRNGKSP1TYSKWA
MSK.deID0w9_myc3.mc08 gi 14278719 gb JAK50059.2 AF3897	STVPGSSLSLASSAPHR STVPGSSLSLASSAPHR

FIG. 3D (続き)

10

20

30

40

50

【図 4】

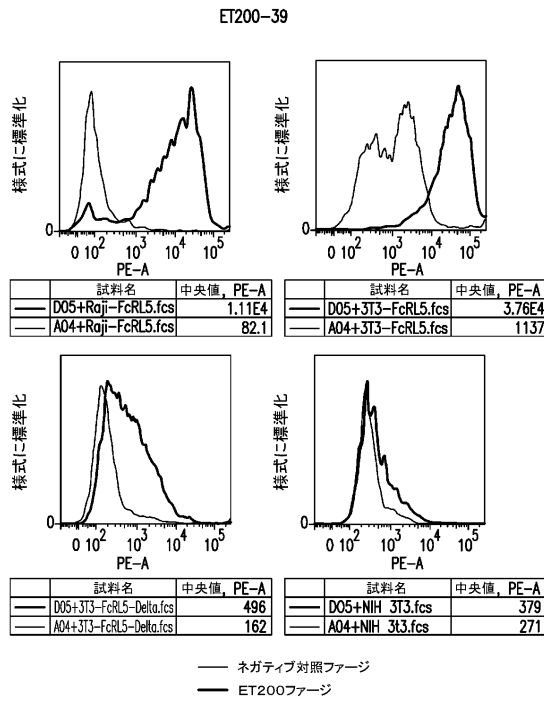


FIG. 4

【図 5】

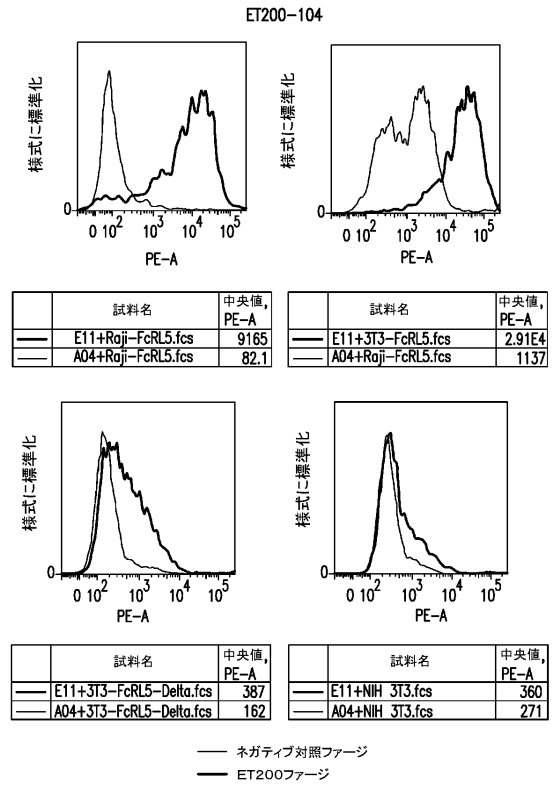


FIG. 5

【図 6 - 1】

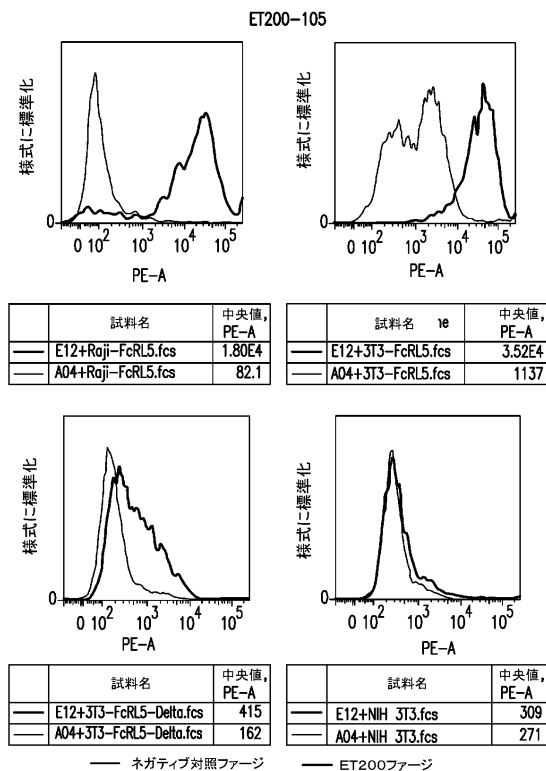


FIG. 6

【図 6 - 2】

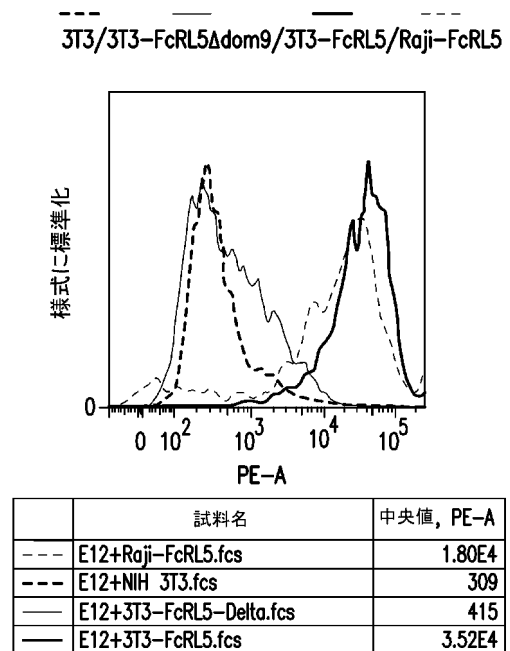


FIG. 6 (続き)

【 図 7 】

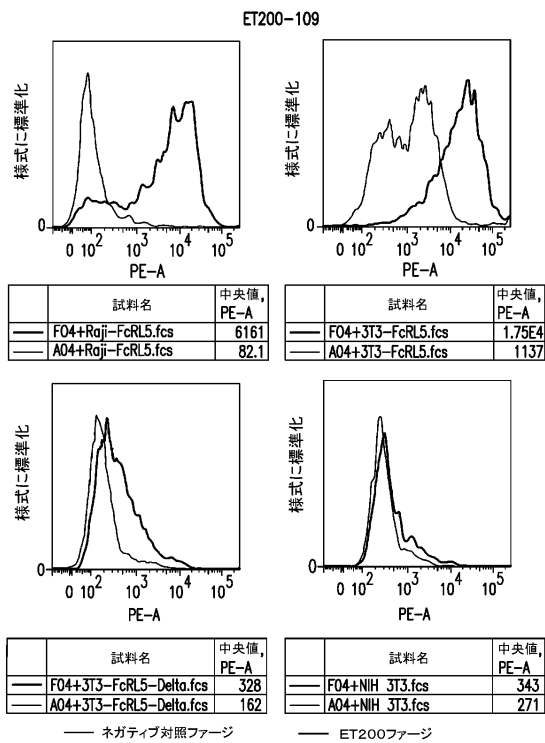


FIG. 7

【 図 8 】

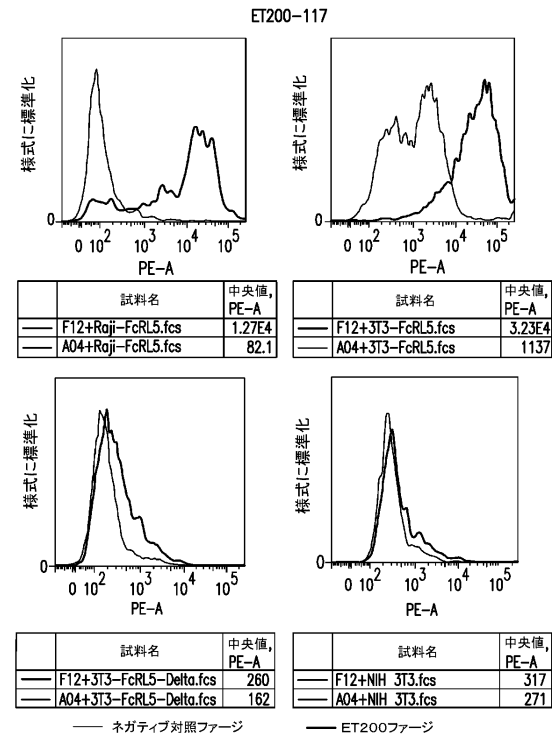
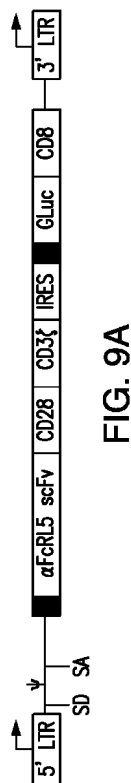
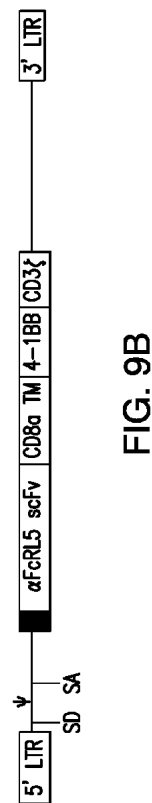


FIG. 8

【 図 9 A 】



【 図 9 B 】



10

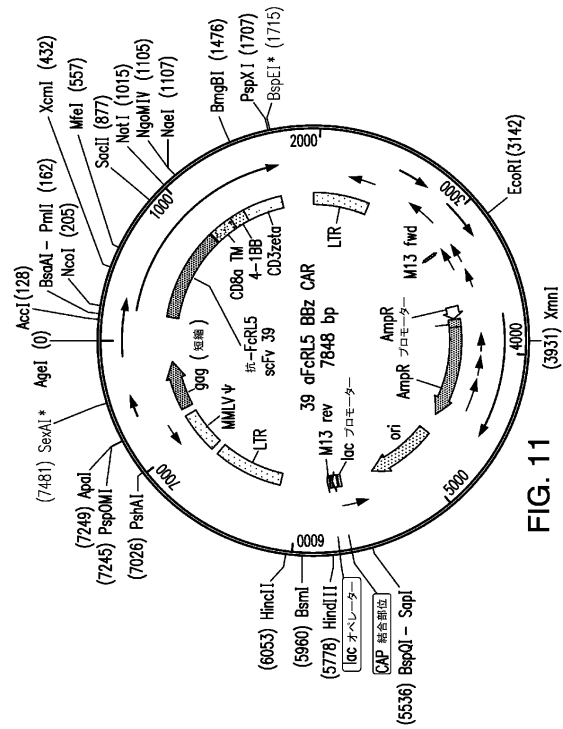
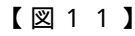
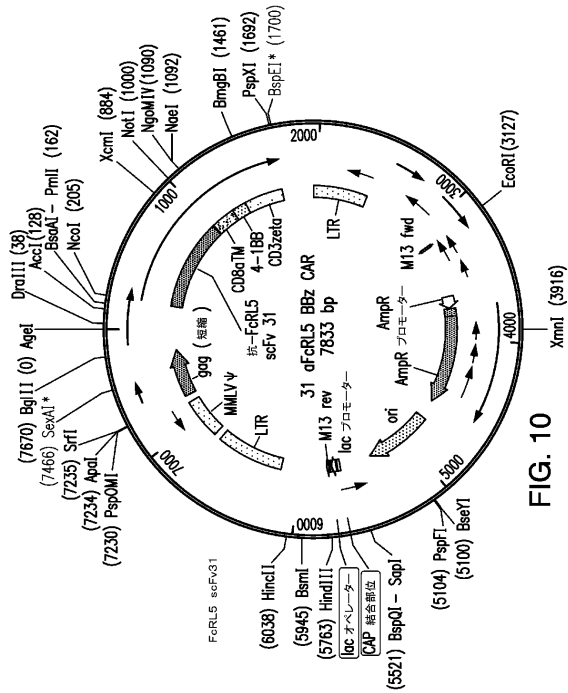
20

30

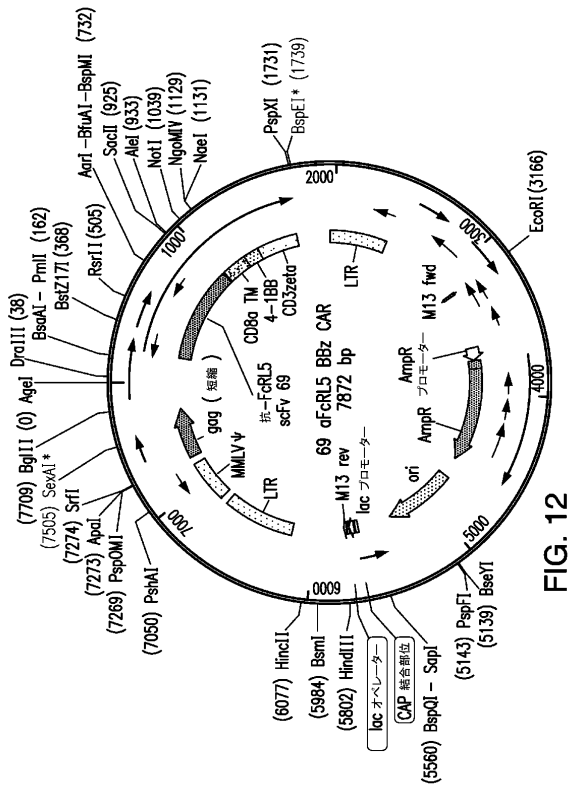
40

50

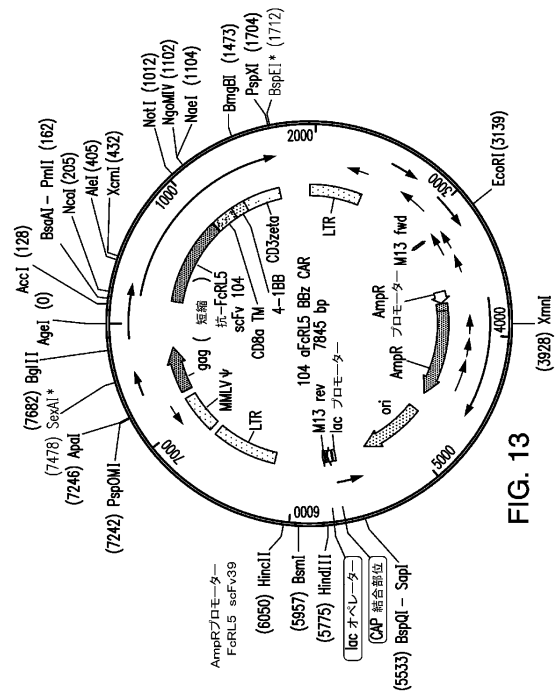
【 図 1 0 】



【 図 1 2 】



【 図 1 3 】



【 図 1 4 】

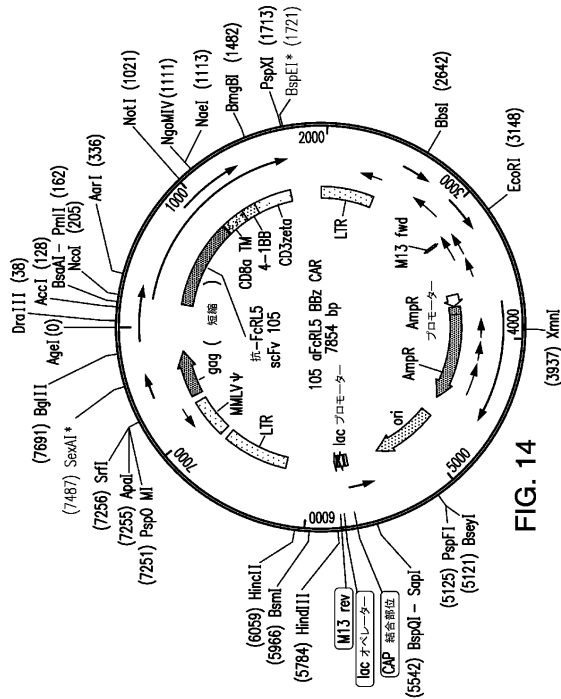


FIG. 14

【 図 1 5 】

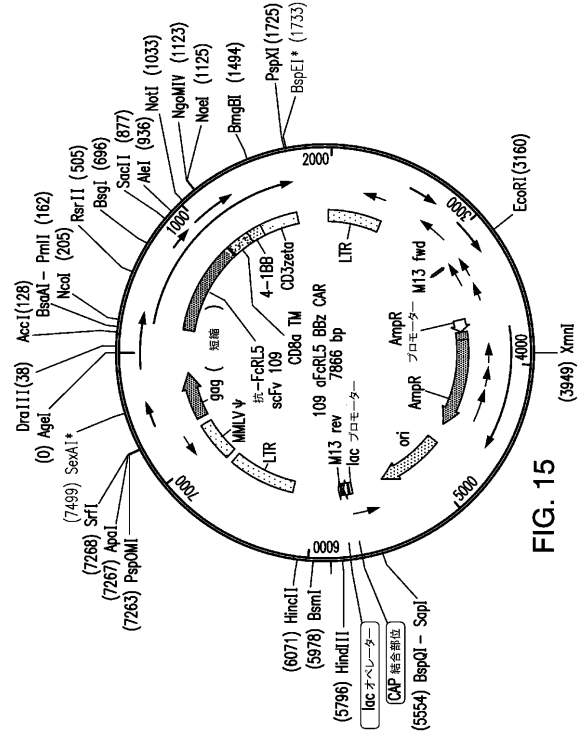


FIG. 15

【 図 1 6 】

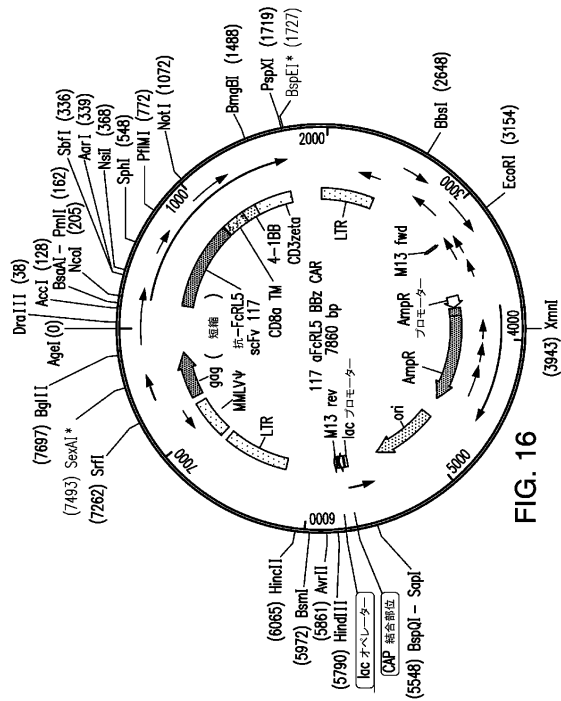


FIG. 16

【 図 1 7 】

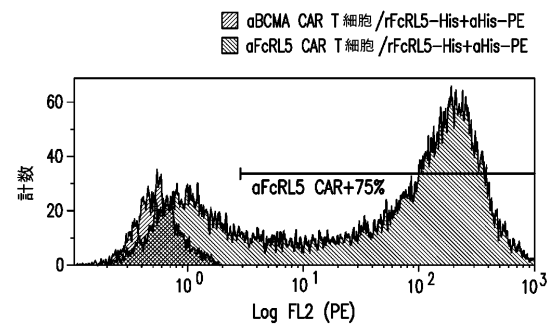


FIG. 17

10

20

30

40

50

【図 18】

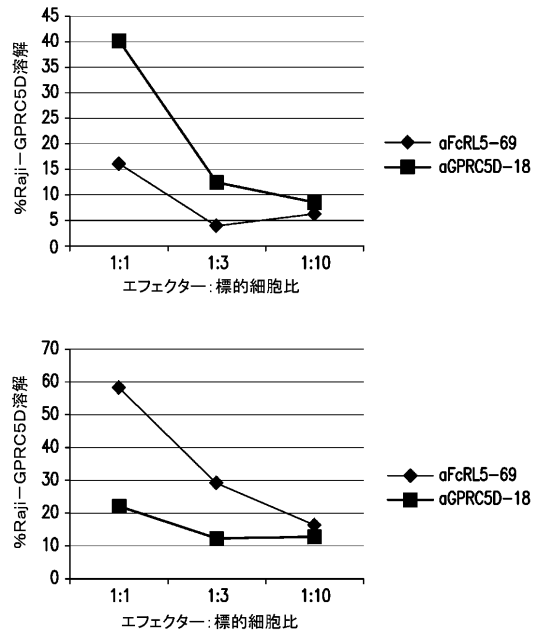


FIG. 18

【図 19】

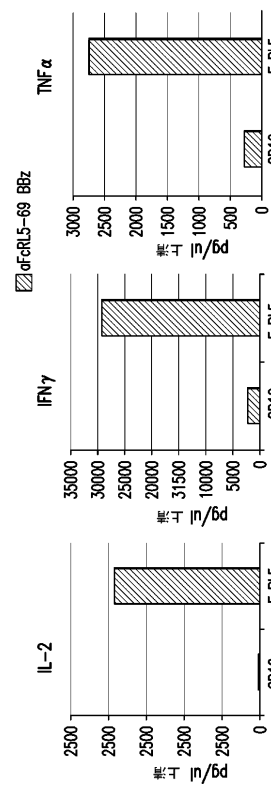


FIG. 19

【図 20】

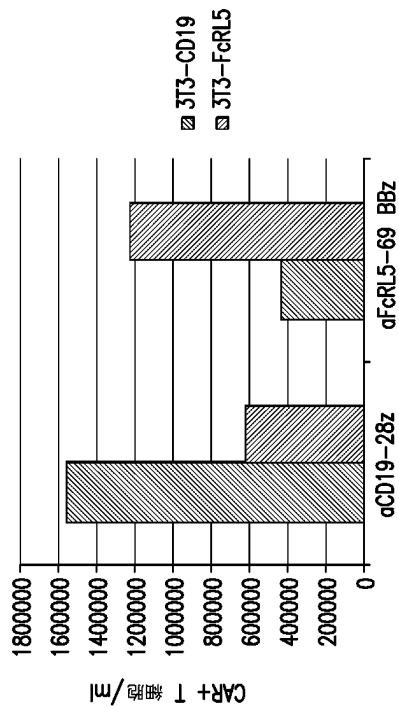


FIG. 20

【図 21】

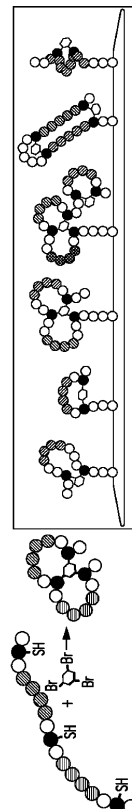


FIG. 21

10

20

30

40

50

【図 2 2】

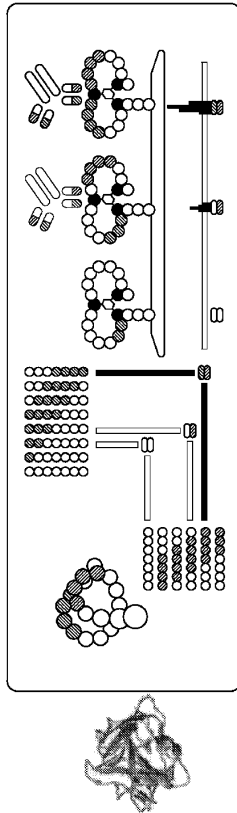


FIG. 22

【図 2 3】

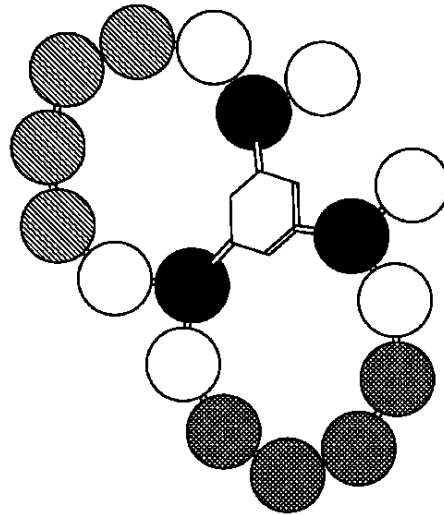


FIG. 23

10

20

【図 2 4】

ループ 1	ループ 2	ELISA
QMDYDFKVKLSSEER	QWAGCIFAELLTSEP	-0.01
QMDYDFKVKLSSEER	CCIFAELLTSEPIFHC	0.79
QMDYDFKVKLSSEER	CELLTSEPIFHCRQED	1.21
QMDYDFKVKLSSEER	CEPIFHCRQEDIKTS	0.36
CFKVKLSSEERVEDL	QWAGCIFAELLTSEP	0.17
CFKVKLSSEERVEDL	CCIFAELLTSEPIFHC	1.19
CFKVKLSSEERVEDL	CELLTSEPIFHCRQED	1.24
CFKVKLSSEERVEDL	CEPIFHCRQEDIKTS	0.56
CLSSERERVDLFYE	QWAGCIFAELLTSEP	0.61
CLSSERERVDLFYE	CCIFAELLTSEPIFHC	1.21
CLSSERERVDLFYE	CELLTSEPIFHCRQED	1.41
CLSSERERVDLFYE	CEPIFHCRQEDIKTS	0.58
CRERVDLFYEGCKV	QWAGCIFAELLTSEP	0.10
CRERVDLFYEGCKV	CCIFAELLTSEPIFHC	0.83
CRERVDLFYEGCKV	CELLTSEPIFHCRQED	1.21
CRERVDLFYEGCKV	CEPIFHCRQEDIKTS	-0.02

FIG. 24A

FIG. 24B

	WAGCIFAELLTSEP	CCIFAELLTSEPIFHC	ELLTSEPIFHCRQED	SEPIFHCRQEDIKTS	ループ 2
MDYDFKVKLSSEER	-0.01	0.79	1.21	0.36	
FKVKLSSEERVEDL	0.17	1.19	1.24	0.56	
LSSERERVDLFYE	0.61	1.21	1.41	0.58	
RERVDLFYEGCKV	0.10	0.83	1.21	-0.02	
ループ 1					



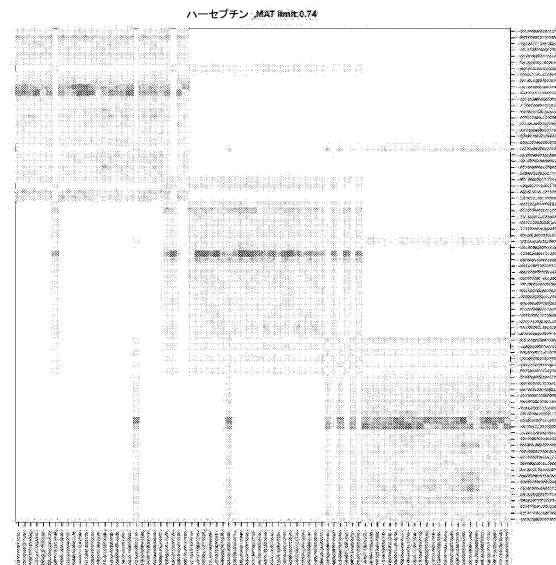
FIG. 24C

FIG. 24D

	WAGCIFAELLTSEP	CCIFAELLTSEPIFHC	ELLTSEPIFHCRQED	SEPIFHCRQEDIKTS
MDYDFKVKLSSEER	-0.01	0.79	1.21	0.36
FKVKLSSEERVEDL	0.17	1.19	1.24	0.56
LSSERERVDLFYE	0.61	1.21	1.41	0.58
RERVDLFYEGCKV	0.10	0.83	1.21	-0.02

【図 2 5】

FIGURE 25

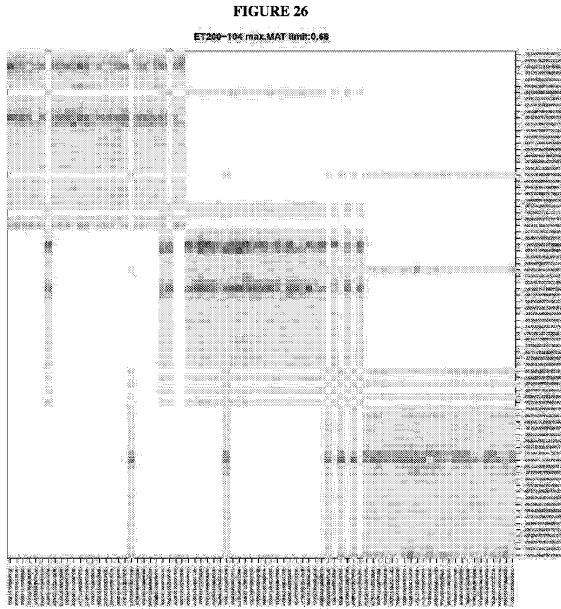


30

40

50

【 図 2 6 】



【 図 2 7 】

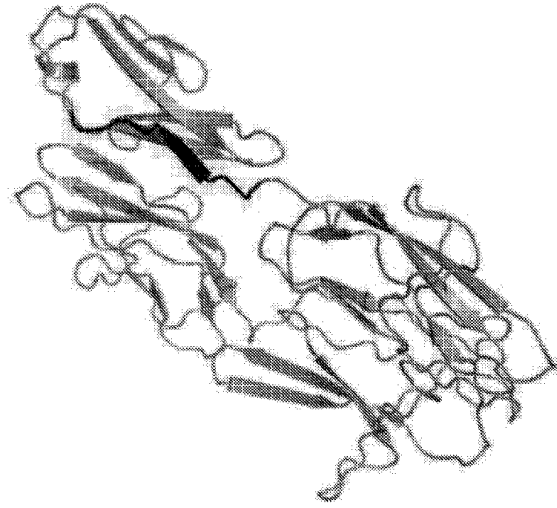


FIG. 27

【 配列表 】

0007174522000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 K	16/30 (2006.01)	C 0 7 K	16/30	
A 6 1 K	35/17 (2015.01)	A 6 1 K	35/17	Z
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 K	48/00 (2006.01)	A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	E
A 6 1 K	35/545 (2015.01)	A 6 1 K	39/395	T
C 1 2 N	5/0735 (2010.01)	A 6 1 K	35/545	
C 1 2 N	15/13 (2006.01)	C 1 2 N	5/0735	
C 1 2 N	15/62 (2006.01)	C 1 2 N	15/13	Z N A
		C 1 2 N	15/62	Z

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 プレントジェンズ, レニアー ジェイ.

アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 0 2 1 , ニューヨーク , ヨーク アベニュー 1 2 7 5

(72)発明者 スミス, エリック エル.

アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 0 2 1 , ニューヨーク , ヨーク アベニュー 1 2 7 5

(72)発明者 リュー, チェン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 0 8 , エメリービル, コモドア ドライブ 4 , ナンバーディー 3 3 4

審査官 林 康子

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 4 / 1 9 1 1 2 8 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 0 6 / 0 3 9 2 3 8 (W O , A 2)

特表 2 0 1 7 - 5 1 3 8 1 8 (J P , A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 K 1 / 0 0 ~ 1 9 / 0 0

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)