

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7483857号
(P7483857)

(45)発行日 令和6年5月15日(2024.5.15)

(24)登録日 令和6年5月7日(2024.5.7)

(51)国際特許分類		F I		
C 0 7 K	14/55 (2006.01)	C 0 7 K	14/55	Z N A
C 0 7 K	19/00 (2006.01)	C 0 7 K	19/00	
C 1 2 N	15/26 (2006.01)	C 1 2 N	15/26	
C 1 2 N	15/62 (2006.01)	C 1 2 N	15/62	Z
C 1 2 N	15/63 (2006.01)	C 1 2 N	15/63	Z
請求項の数 17 (全451頁) 最終頁に続く				
(21)出願番号	特願2022-505282(P2022-505282)	(73)特許権者	514283401	
(86)(22)出願日	令和2年7月24日(2020.7.24)		ビステラ, インコーポレイテッド	
(65)公表番号	特表2022-541657(P2022-541657 A)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 5 1, ウォルサム, 2エヌディー	
(43)公表日	令和4年9月26日(2022.9.26)		アベニュー 2 7 5, 4ディーエイチ	
(86)国際出願番号	PCT/US2020/043416		フロア	
(87)国際公開番号	WO2021/021606	(74)代理人	100078282	
(87)国際公開日	令和3年2月4日(2021.2.4)		弁理士 山本 秀策	
審査請求日	令和5年7月24日(2023.7.24)	(74)代理人	100113413	
(31)優先権主張番号	62/983,061		弁理士 森下 夏樹	
(32)優先日	令和2年2月28日(2020.2.28)	(74)代理人	100181674	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 飯田 貴敏	
(31)優先権主張番号	62/879,137	(74)代理人	100181641	
(32)優先日	令和1年7月26日(2019.7.26)		弁理士 石川 大輔	
最終頁に続く		(74)代理人	230113332	最終頁に続く

(54)【発明の名称】 インターロイキン－2作用物質およびその使用

(57)【特許請求の範囲】

- 【請求項1】
配列番号5のアミノ酸配列を含む、IL－2バリエーション。
- 【請求項2】
請求項1に記載のIL－2バリエーションを含むIL－2融合タンパク質。
- 【請求項3】
Fc領域をさらに含む、請求項2に記載のIL－2融合タンパク質。
- 【請求項4】
前記Fc領域が、EUナンバリングに従ってN297G置換を含むIgG1アロタイプm3のFc領域を含む、請求項3に記載のIL－2融合タンパク質。
- 【請求項5】
前記Fc領域が、配列番号1003のアミノ酸配列、または前記配列と少なくとも95%同一であるか、また前記配列と1、2、3、4、5、6、7、8、9もしくは10個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列、あるいはその機能的フラグメントを含む、請求項3または4に記載のIL－2融合タンパク質。
- 【請求項6】
前記Fc領域が前記IL－2バリエーションのC末端に融合されている、請求項3から5のいずれか1項に記載のIL－2融合タンパク質。
- 【請求項7】
リンカーをさらに含む、請求項2から6のいずれか1項に記載のIL－2融合タンパク質。

【請求項 8】

前記リンカーが (G₄S)₄ (配列番号 48) を含む、請求項 7 に記載の IL-2 融合タンパク質。

【請求項 9】

配列番号 1008 のアミノ酸配列、前記配列と少なくとも 95% 同一であるか、または前記配列と 1、2、3、4、5、6、7、8、9 もしくは 10 個以下のアミノ酸が異なっているアミノ酸配列、あるいはその機能的フラグメントを含む、請求項 2 から 8 のいずれか 1 項に記載の IL-2 融合タンパク質。

【請求項 10】

配列番号 1008 のアミノ酸配列を含む、IL-2 融合タンパク質。

10

【請求項 11】

二量体を形成する、請求項 2 から 10 のいずれか 1 項に記載の IL-2 融合タンパク質。

【請求項 12】

請求項 1 に記載の IL-2 バリエーションまたは請求項 2 から 11 のいずれか 1 項に記載の IL-2 融合タンパク質と薬学的に許容され得る担体とを含む医薬組成物。

【請求項 13】

請求項 1 に記載の IL-2 バリエーションまたは請求項 2 から 11 のいずれか 1 項に記載の IL-2 融合タンパク質をコードする核酸。

【請求項 14】

請求項 13 に記載の核酸を含むベクター。

20

【請求項 15】

請求項 13 に記載の核酸または請求項 14 に記載のベクターを含む細胞。

【請求項 16】

IL-2 バリエーションを産生する方法であって、前記 IL-2 バリエーションの発現を可能にする条件下で請求項 15 に記載の細胞を培養するステップを含む方法。

【請求項 17】

請求項 1 に記載の IL-2 バリエーションまたは請求項 2 から 11 のいずれか 1 項に記載の IL-2 融合タンパク質と使用説明書とを含むキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

関連出願への相互参照

本出願は、2019年7月26日に出願された米国仮出願第62/879,137号および2020年2月28日に出願された米国仮出願第62/983,061号の利益を主張する。上記出願の内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

配列表

本出願は、ASCII形式で電子的に提出され、その全体が参照により本明細書に組み込まれる配列表を含有する。2020年7月20日に作成された前記ASCIIコピーは、P2029-7028WO__SL.txtという名称であり、1,728,528バイトのサイズである。

40

【背景技術】

【0003】

インターロイキン-2 (IL-2) は、免疫系の活性を制御するサイトカインである。サイトカインは、抗原性または分裂促進性の刺激に応答して、T細胞、ナチュラルキラー (NK) 細胞、樹状細胞およびマクロファージなどの白血球によって産生される。IL-2 は、T細胞増殖、B細胞刺激ならびに免疫および寛容に関連する他の活性にとって重要である。これは、身体の適応免疫応答の一部であり、外来抗原と宿主抗原とを識別する。IL-2 は、IL-2 受容体に結合することによってその効果を媒介し、この受容体はまた下流のシグナル伝達イベントを活性化する。

50

【0004】

ヒトIL-2は、転移性腎癌およびメラノーマなどの疾患の処置のためのFDA承認薬である。適格患者におけるIL-2の使用は、IL-2治療に関連する重篤な毒性のために制限されることがあり、実際に治療を受けるのは適格患者のごく一部に限られるであろう。IL-2治療に関連する毒性としては、重度の発熱、悪心、嘔吐、血管漏出および重篤な低血圧が挙げられ得る。しかしながら、これらの毒性にもかかわらず、IL-2は通常、その承認された適応症に有効である。

【0005】

IL-2による処置に適用可能な様々な疾患および症状を持つ患者のために、安全で効果的な治療法の開発に十分な特性を示す新規のIL-2系作用物質に対する満たされていない要求が依然として存在する。

10

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

本開示は、少なくとも部分的に、IL-2における1またはそれより多くのアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、かつ本明細書中に開示される1またはそれより多くの構造的または機能的な特性を含むIL-2作用物質（例えば、IL-2バリエーション、IL-2融合タンパク質、IL-2複合体およびIL-2コンジュゲート）を提供する。一実施形態において、IL-2作用物質をコードする核酸分子、発現ベクター、宿主細胞、組成物（例えば、医薬組成物）、キット、容器、およびIL-2作用物質を製造する方法も提供される。本明細書中に開示されるIL-2作用物質は、本明細書中に開示される障害および症状などの障害を処置、予防および／または診断するために（単独で、または他の作用物質もしくは治療様式と組み合わせて）使用することができる。

20

【0007】

本開示は、少なくとも部分的に、タンパク質を安定化し、CD122（例えば、CD122/CD132ヘテロ二量体）に対するその親和性を低下させ、かつ／またはCD25に対するその親和性を低下させるかもしくは最小限の影響しか与えないIL-2の変異の組み合わせを使用して、IL-2経路を介して制御性T細胞（Treg）活性を選択的に増強し、ひいては自己免疫疾患などの障害および症状を処置するための有利な治療効果を達成することができるという発見に基づいている。そのような変異を含むIL-2作用物質は、異常な免疫応答から生じる症状、例えば自己免疫疾患を処置するのに適している。

30

【0008】

したがって、特定の態様では、本開示は、IL-2作用物質、例えば、以下の特性a)～x)のうちの1またはそれより多くの（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23もしくはすべての）特性を有するIL-2作用物質を提供する。

a) 例えば、タンパク質濃度のアッセイによって、例えば、野生型IL-2を含むIL-2作用物質または参照IL-2バリエーションを含むIL-2作用物質と比較して、インビトロおよび／またはインビボでより高いまたは増加したレベルで発現される、例えば、約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約100%もしくはそれを超えて増加するか、または約0.5倍、約1倍、約1.5倍、約2倍、約2.5倍、約3倍、約3.5倍、約4倍、約4.5倍、約5倍、約5.5倍、約6倍、約6.5倍、約7倍、約7.5倍、約8倍、約8.5倍、約9倍、約9.5倍、約10倍もしくはそれを超えて増加して発現される；

40

b) 例えば、融解温度分析（例えば、蛍光測定を使用する）、動的光散乱および／またはサイズ排除クロマトグラフィーによって決定される場合、野生型IL-2を含むIL-2作用物質または参照IL-2バリエーションを含むIL-2作用物質と比較して、インビトロおよび／またはインビボでより低いまたは減少したレベルで凝集する、例えば、約1%

50

、約 2 %、約 3 %、約 4 %、約 5 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、約 100 %もしくはそれを超えて減少するか、または約 0.5 倍、約 1 倍、約 1.5 倍、約 2 倍、約 2.5 倍、約 3 倍、約 3.5 倍、約 4 倍、約 4.5 倍、約 5 倍、約 5.5 倍、約 6 倍、約 6.5 倍、約 7 倍、約 7.5 倍、約 8 倍、約 8.5 倍、約 9 倍、約 9.5 倍、約 10 倍もしくはそれを超えて減少して凝集する；

c) 例えば、酵母表面ディスプレイにおける発現、哺乳動物細胞における発現、クロマトグラフィー、円二色性もしくは関連する分光学的技術、および／または融解温度分析（例えば、蛍光測定を使用する）によって決定される場合、野生型 IL-2 を含む IL-2 作用物質または参照 IL-2 バリエーションを含む IL-2 作用物質と比較して、インビトロおよび／またはインビボでの増強または増加した、例えば、約 1 %、約 2 %、約 3 %、約 4 %、約 5 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、約 100 %もしくはそれを超えて増加するか、または約 0.5 倍、約 1 倍、約 1.5 倍、約 2 倍、約 2.5 倍、約 3 倍、約 3.5 倍、約 4 倍、約 4.5 倍、約 5 倍、約 5.5 倍、約 6 倍、約 6.5 倍、約 7 倍、約 7.5 倍、約 8 倍、約 8.5 倍、約 9 倍、約 9.5 倍、約 10 倍もしくはそれを超えて増加した安定性を有する；

d) 例えば、ELISA、フローサイトメトリーおよび／または質量分析によって決定される場合、野生型 IL-2 を含む IL-2 作用物質または参照 IL-2 バリエーションを含む IL-2 作用物質と比較して、インビトロおよび／またはインビボでの増強または増加した、例えば、約 1 %、約 2 %、約 3 %、約 4 %、約 5 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、約 100 %もしくはそれを超えて増加するか、または約 0.5 倍、約 1 倍、約 1.5 倍、約 2 倍、約 2.5 倍、約 3 倍、約 3.5 倍、約 4 倍、約 4.5 倍、約 5 倍、約 5.5 倍、約 6 倍、約 6.5 倍、約 7 倍、約 7.5 倍、約 8 倍、約 8.5 倍、約 9 倍、約 9.5 倍、約 10 倍もしくはそれを超えて増加した半減期を有する；

e) 例えば、ELISA、フローサイトメトリーおよび／または質量分析によって決定される場合、野生型 IL-2 を含む IL-2 作用物質または参照 IL-2 バリエーションを含む IL-2 作用物質と比較して、例えば、約 1 %、約 2 %、約 3 %、約 4 %、約 5 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、約 100 %もしくはそれを超えて減少するか、または約 0.5 倍、約 1 倍、約 1.5 倍、約 2 倍、約 2.5 倍、約 3 倍、約 3.5 倍、約 4 倍、約 4.5 倍、約 5 倍、約 5.5 倍、約 6 倍、約 6.5 倍、約 7 倍、約 7.5 倍、約 8 倍、約 8.5 倍、約 9 倍、約 9.5 倍、約 10 倍もしくはそれを超えて減少した、インビボでの代謝回転および／またはクリアランスのより低い、減少したまたは低下した速度またはレベルを有する；

f) 例えば、酵母表面ディスプレイ、バイオレイヤー干渉法（例えば、Octet 結合）および／または表面プラズモン共鳴（例えば、Biacore）によって決定される場合、野生型 IL-2 を含む IL-2 作用物質または参照 IL-2 バリエーションを含む IL-2 作用物質と比較して、例えば、約 1 %、約 2 %、約 3 %、約 4 %、約 5 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、約 100 %もしくはそれを超えて（例えば、約 1 %～約 20 %、約 2 %～約 15 %もしくは約 5 %～約 10 %）減少した、または約 1 %、約 2 %、約 3 %、約 4 %、約 5 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %もしくは約 50 %以下で減少もしくは増加した、または約 0.5 倍、約 1 倍、約 1.5 倍、約 2 倍、約 2.5 倍、約 3 倍、約 3.5 倍、約 4 倍、約 4.5 倍、約 5 倍、5.5

10

20

30

40

50

倍、約6倍、約6.5倍、約7倍、約7.5倍、約8倍、約8.5倍、約9倍、約9.5倍、約10倍もしくはそれを超えて減少した、または約0.5倍、約1倍、約1.5倍、約2倍、約2.5倍、約3倍、約3.5倍、約4倍、約4.5倍もしくは約5倍以下減少もしくは増加した、CD25（例えば、ヒトCD25）に対する低下しているか、減少しているか、または実質的に変化していない結合親和性を有する；

g) 例えば、酵母表面ディスプレイによって決定される場合、CD25（例えば、ヒトCD25）に低親和性で、例えば、約5～500 pM、例えば、約5、約10、約15、約20、約25、約30、約35、約40、約45、約50、約55、約60、約65、約70、約75、約80、約85、約90、約95、約100、約105、約110、約115、約120、約125、約130、約135、約140、約145、約150、約200、約250、約300、約350、約400、約450もしくは約500 pM、または例えば、約10 pM～約490 pM、約20 pM～約480 pM、約30 pM～約470 pM、約40 pM～約460 pM、約50 pM～約450 pM、約60 pM～約440 pM、約70 pM～約430 pM、約80 pM～約420 pM、約90 pM～約410 pM、約100 pM～約400 pM、約110 pM～約390 pM、約120 pM～約380 pM、約130 pM～約370 pM、約140 pM～約360 pM、約150 pM～約350 pM、約160 pM～約340 pM、約170 pM～約330 pM、約180 pM～約320 pM、約190 pM～約310 pM、約200 pM～約300 pM、約210 pM～約290 pM、約220 pM～約280 pM、約230 pM～約270 pM、約240 pM～約260 pM、または例えば、約5 pM～約450 pM、約5 pM～約400 pM、約5 pM～約350 pM、約5 pM～約300 pM、約5 pM～約250 pM、約5 pM～約200 pM、約5 pM～約150 pM、約5 pM～約100 pM、約5 pM～約50 pM、または例えば、約10 pM～約500 pM、約20 pM～約500 pM、約50 pM～約500 pM、約100 pM～約500 pM、約150 pM～約500 pM、約200 pM～約500 pM、約250 pM～約500 pM、約300 pM～約500 pM、約350 pM～約500 pM、約400 pM～約500 pM、約450 pM～約500 pM、または例えば、約5、約10、約15、約20、約25、約30、約35、約40、約45、約50、約55、約60、約65、約70、約75、約80、約85、約90、約95、約100、約105、約110、約115、約120、約125、約130、約135、約140、約145、約150、約200、約250、約300、約350、約400、約450もしくは約500 pMを超える解離定数（ K_D ）で結合する；

h) 例えば、バイオレイヤー干渉法（例えば、Octet結合）および／または表面プラズモン共鳴（例えば、Biacore）によって決定される場合、CD25（例えば、ヒトCD25）に低親和性で、例えば、約0.1～10 nM、例えば、約0.1、約0.2、約0.3、約0.4、約0.5、約0.6、約0.7、約0.8、約0.9、約1、約1.5、約2、約2.5、約3、約3.5、約4、約4.5、約5、約6、約7、約8、約9もしくは約10 nM、または例えば、約0.1～約9 nM、約0.1～約8 nM、約0.1～約7 nMもしくは約0.1～約6 nM、例えば、約0.1～約5 nM、約0.1～約4 nM、約0.1～約3 nM、約0.1～約2 nM、約0.1～約1 nMもしくは約0.1～約0.5 nM、または例えば、約0.1～約10 nM、約0.5～約10 nM、約1～約10 nM、約1.5～約10 nM、約2～約10 nM、約2.5～約10 nM、約3～約10 nM、約3.5～約10 nM、約4～約10 nM、約4.5～約10 nM、約5～約10 nM、約5.5～約10 nM、約6～約10 nM、約6.5～約10 nM、約7～約10 nM、約7.5～約10 nM、約8～約10 nM、約8.5～約10 nM、約9～約10 nMもしくは約9.5～約10 nM、または例えば、約0.1～約9.5 nM、約0.5～約9 nM、約1～約8.5 nM、約1.5～約8 nM、約2～約7.5 nM、約2.5～約7 nM、約3～約6.5 nM、約3.5～約6 nM、約4～約5.5 nMもしくは約4.5～約5 nM、または例えば、約0.1、約0.2、約0.3、約0.4、約0.5、約0.6、約0.7、約0.8、約0.9、約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9もしくは約10 nMを超える解離定数（ K_D ）で結合する；

10

20

30

40

50

i) 例えば、酵母表面ディスプレイ、バイオレイヤー干渉法（例えば、Octet 結合）および／または表面プラズモン共鳴（例えば、Biacore）によって決定される場合、野生型 IL-2 を含む IL-2 作用物質または参照 IL-2 バリエーションを含む IL-2 作用物質と比較して、例えば、約 1%、約 2%、約 3%、約 4%、約 5%、約 10%、約 15%、約 20%、約 25%、約 30%、約 35%、約 40%、約 45%、約 50%、約 55%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 100% もしくはそれを超えて（例えば、約 1%～約 50%、約 2%～約 40%、約 3%～約 30%、約 4%～約 20%、約 5%～約 10%、約 1%～約 40%、約 1%～約 30%、約 1%～約 20%、約 1%～約 10%、約 40%～約 50%、約 30%～約 50%、約 20%～約 50%、約 10%～約 50%、約 10%～約 20%、約 20%～約 30%、約 30%～約 40%、約 10%～約 30% もしくは 20%～約 40%）減少した、または約 0.5 倍、約 1 倍、約 1.5 倍、約 2 倍、約 2.5 倍、約 3 倍、約 3.5 倍、約 4 倍、約 4.5 倍、約 5 倍、5.5 倍、約 6 倍、約 6.5 倍、約 7 倍、約 7.5 倍、約 8 倍、約 8.5 倍、約 9 倍、約 9.5 倍、約 10 倍 もしくはそれを超えて（例えば、約 0.5 倍～約 5 倍、約 1 倍～約 4 倍 もしくは約 2 倍～約 3 倍）減少した、低下したまたは減少した CD122/CD132 ヘテロ二量体（例えば、ヒト CD122/CD132 ヘテロ二量体）に対する結合親和性を有する；

j) 例えば、酵母表面ディスプレイによって決定される場合、CD122/CD132 ヘテロ二量体（例えば、ヒト CD122/CD132 ヘテロ二量体）に低親和性で、例えば、約 0.2～20 nM、例えば、約 0.2、約 0.3、約 0.4、約 0.5、約 0.6、約 0.7、約 0.8、約 0.9、約 1、約 1.1、約 1.2、約 1.3、約 1.4、約 1.5、約 2、約 3、約 4、約 5、約 6、約 7、約 8、約 9、約 10、約 11、約 12、約 13、約 14、約 15、約 16、約 17、約 18 もしくは約 20 nM、または例えば、約 0.2～約 19 nM、約 0.2～約 18 nM、約 0.2～約 17 nM もしくは約 0.2～約 16 nM、例えば、約 0.2～約 15 nM、約 0.1～約 4 nM、約 0.1～約 3 nM、約 0.1～約 2 nM、約 0.1～約 1 nM もしくは約 0.1～約 0.5 nM、または例えば、約 0.1～約 10 nM、約 0.5～約 10 nM、約 1～約 10 nM、約 1.5～約 10 nM、約 2～約 10 nM、約 2.5～約 10 nM、約 3～約 10 nM、約 3.5～約 10 nM、約 4～約 10 nM、約 4.5～約 10 nM、約 5～約 10 nM、約 5.5～約 10 nM、約 6～約 10 nM、約 6.5～約 10 nM、約 7～約 10 nM、約 7.5～約 10 nM、約 8～約 10 nM、約 8.5～約 10 nM、約 9～約 10 nM もしくは約 9.5～約 10 nM、または例えば、約 0.1～約 9.5 nM、約 0.5～約 9 nM、約 1～約 8.5 nM、約 1.5～約 8 nM、約 2～約 7.5 nM、約 2.5～約 7 nM、約 3～約 6.5 nM、約 3.5～約 6 nM、約 4～約 5.5 nM もしくは約 4.5～約 5 nM、または例えば、約 0.2、約 0.3、約 0.4、約 0.5、約 0.6、約 0.7、約 0.8、約 0.9、約 1、約 1.1、約 1.2、約 1.3、約 1.4、約 1.5、約 2、約 3、約 4、約 5、約 6、約 7、約 8、約 9、約 10、約 11、約 12、約 13、約 14、約 15、約 16、約 17、約 18 もしくは約 20 nM を超える解離定数 (K_D) で結合する；

k) 例えば、バイオレイヤー干渉法（例えば、Octet 結合）および／または表面プラズモン共鳴（例えば、Biacore）によって決定される場合、CD122/CD132 ヘテロ二量体（例えば、ヒト CD122/CD132 ヘテロ二量体）に低親和性で、例えば、約 0.2～300 nM、例えば、約 0.2 nM、約 0.5 nM、約 1 nM、約 2 nM、約 5 nM、約 10 nM、約 15 nM、約 20 nM、約 25 nM、約 30 nM、約 40 nM、約 50 nM、約 60 nM、約 70 nM、約 80 nM、約 90 nM、約 100 nM、約 110 nM、約 120 nM、約 130 nM、約 140 nM、約 150 nM、約 160 nM、約 170 nM、約 180 nM、約 190 nM、約 200 nM、約 210 nM、約 220 nM、約 230 nM、約 240 nM、約 250 nM、約 260 nM、約 270 nM、約 280 nM、約 290 nM もしくは約 300 nM、または例えば、約 0.2～約 280 nM、約 0.2～約 260 nM、約 0.2～約 240 nM、約 0.2～約 220 nM、約

10

20

30

40

50

0.2～約200nM、約0.2～約180nM、約0.2～約160nM、約0.2～約140nM、約0.2～約120nM、約0.2～約100nM、約0.2～約80nM、約0.2～約60nM、約0.2～約40nM、約0.2～約20nM、または例えば、約0.5～約300nM、約1～約300nM、約5～約300nM、約10～約300nM、約20～約300nM、約40～約300nM、約60～約300nM、約80～約300nM、約100～約300nM、約120～約300nM、約140～約300nM、約160～約300nM、約180～約300nM、約200～約300nM、約220～約300nM、約240～約300nM、約260～約300nM、約280～約300nM、または例えば、約0.5～約280nM、約1～約260nM、約5～約240nM、約10～約220nM、約20～約200nM、約40～約180nM、約60～約160nM、約80～約140mM、約100～約120nM、または例えば、約0.2、約0.5、約1、約2、約5、約10、約15、約20nM、約25nM、約30nM、約40nM、約50nM、約60nM、約70nM、約80nM、約90nM、約100nM、約110nM、約120nM、約130nM、約140nM、約150nM、約160nM、約170nM、約180nM、約190nM、約200nM、約210nM、約220nM、約230nM、約240nM、約250nM、約260nM、約270nM、約280nM、約290nMを超えるか、もしくは約300nMを超える解離定数 (K_D) で結合する；

l) 例えば、フローサイトメトリーによって決定される場合、野生型IL-2を含むIL-2作用物質または参照IL-2バリエーションを含むIL-2作用物質に対して、インビトロおよび／またはインビボでIL-2シグナル伝達を選択的に活性化する、例えば、約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、約20、約21、約22、約23、約24、約25、約26、約27、約28、約29、約30、約35、約40、約45、約50、約55、約60、約65、約70、約75、約80、約85、約90、約95、約100、約150、約200、約250、約300、約350、約400、約450、約500、約600、約700、約800、約900、約1000、約1500、約2000、約2500もしくは約3000を超える、またはそれより大きい、または例えば、1超かつ約1～2、約2～3、約3～4、約4～5、1超かつ約1～10、1超かつ約1～20、1超かつ約1～30、1超かつ約1～40、1超かつ約1～50、約2～10、約2～20、約2～30、約2～40、約2～50、約5～10、約5～20、約5～30、約5～40、約5～50、約10～20、約10～30、約10～40、約10～50、約20～40、約20～50、約50～100、約100～200、約200～500、約500～1000、約1000～2000もしくは約1000～3000のTヘルパーEC₅₀/Treg EC₅₀比を有する；

m) 例えば、フローサイトメトリーによって決定される場合、野生型IL-2を含むIL-2作用物質または参照IL-2バリエーションを含むIL-2作用物質に対して、インビトロおよび／またはインビボでIL-2シグナル伝達を選択的に活性化する、例えば、約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、約20、約21、約22、約23、約24、約25、約26、約27、約28、約29、約30、約35、約40、約45、約50、約55、約60、約65、約70、約75、約80、約85、約90、約95、約100、約150、約200、約250、約300、約350、約400、約450、約500、約600、約700、約800、約900、約1000、約1500、約2000、約2500もしくは約3000を超える、またはそれより大きい、または例えば、1超かつ約1～2、約2～3、約3～4、約4～5、1超かつ約1～10、1超かつ約1～20、1超かつ約1～30、1超かつ約1～40、1超かつ約1～50、約2～10、約2～20、約2～30、約2～40、約2～50、約5～10、約5～20、約5～30、約5～40、約5～50、約10～20、約10～30、約10～40、約10～50、約20～40、約20～50、約50～100、約100～200、約200～

10

20

30

40

50

500、約500～1000、約1000～2000もしくは約1000～3000のNK細胞EC₅₀/Treg EC₅₀比を有する；

n) (i) 例えば、フローサイトメトリー、インビトロもしくはインビボでの制御性T細胞の増殖もしくは拡大アッセイ、および／またはT細胞抑制アッセイによって決定される場合、野生型IL-2を含むIL-2作用物質または参照IL-2バリエーションを含むIL-2作用物質と比較して、増強または増加した制御性T細胞活性を誘導または促進する効力および／または能力を有する、例えば、約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約100%もしくはそれを超えて低下しているか、または例えば、約0.5倍、約1倍、約1.5倍、約2倍、約2.5倍、約3倍、約3.5倍、約4倍、約4.5倍、約5倍、約5.5倍、約6倍、約6.5倍、約7倍、約7.5倍、約8倍、約8.5倍、約9倍、約9.5倍、約10倍もしくはそれを超えて減少した、Tregに対するEC₅₀を有する；

10

(ii) 例えば、フローサイトメトリー、インビトロもしくはインビボでの制御性T細胞の増殖もしくは拡大アッセイ、および／またはT細胞抑制アッセイによって決定される場合、野生型IL-2を含むIL-2作用物質または参照IL-2バリエーションを含むIL-2作用物質と比較して、低下または減少した制御性T細胞活性を誘導または促進する効力および／または能力を有する、例えば、約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約100%もしくはそれを超えて増加しているか、または例えば、約0.5倍、約1倍、約1.5倍、約2倍、約2.5倍、約3倍、約3.5倍、約4倍、約4.5倍、約5倍、約5.5倍、約6倍、約6.5倍、約7倍、約7.5倍、約8倍、約8.5倍、約9倍、約9.5倍、約10倍、約50倍、約100倍、約200倍、約500倍、約1000倍、約2000倍、約5000倍、約10,000倍、約15,000倍、約20,000倍もしくはそれを超えて減少したTregに対するEC₅₀を有する；

20

o) T細胞（例えば、Treg）の1またはそれより多くの生物学的活性を、インビトロ、エクスピボまたはインビボで調節する（例えば、低下させる（例えば、阻害する、遮断する、もしくは中和する）または増加させる（例えば、活性化する、始動させる、もしくは増強する））；

30

p) 本明細書中に記載されるIL-2作用物質と同じもしくは類似の結合親和性もしくは結合特異性、またはその両方を示す；

q) 本明細書中に記載される1またはそれより多くの（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10もしくはそれを超える）変化（例えば、置換）を含むIL-2作用物質と同じもしくは類似の結合親和性もしくは結合特異性、またはその両方を示す；

r) 本明細書中に記載されるアミノ酸配列を含むIL-2作用物質と同じもしくは類似の結合親和性もしくは結合特異性、またはその両方を示す；

s) 本明細書中に記載されるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含むIL-2作用物質と同じもしくは類似の結合親和性もしくは結合特異性、またはその両方を示す；

40

t) 第2のIL-2作用物質のIL-2受容体への結合を阻害する、例えば、競合的に阻害する（ここで、第2のIL-2作用物質は、本明細書中に記載されるIL-2作用物質である）；

u) IL-2受容体への結合のために第2のIL-2作用物質と競合する作用物質であって、第2のIL-2作用物質は、本明細書中に記載されるIL-2作用物質である；

v) 本明細書中に記載されるIL-2作用物質の1またはそれより多くの生物学的特性を有する；

w) 本明細書中に記載されるIL-2作用物質の1またはそれより多くの構造的特性を有する；または

50

x) 本明細書中に記載される I L - 2 作用物質の 1 またはそれより多くの薬物動態学的特性を有する。

【0009】

一実施形態において、I L - 2 作用物質は、例えば、タンパク質濃度のアッセイによって、例えば、野生型 I L - 2 を含む I L - 2 作用物質または参照 I L - 2 バリエーションを含む I L - 2 作用物質と比較して、インビトロおよび／またはインビボでより高いまたは増加したレベルで発現される、例えば、約 1 %、約 2 %、約 3 %、約 4 %、約 5 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、約 100 % もしくはそれを超えて増加するか、または約 0.5 倍、約 1 倍、約 1.5 倍、約 2 倍、約 2.5 倍、約 3 倍、約 3.5 倍、約 4 倍、約 4.5 倍、約 5 倍、約 5.5 倍、約 6 倍、約 6.5 倍、約 7 倍、約 7.5 倍、約 8 倍、約 8.5 倍、約 9 倍、約 9.5 倍、約 10 倍 もしくはそれを超えて増加して発現される。一実施形態において、I L - 2 作用物質は、例えば、融解温度分析（例えば、蛍光測定を使用する）、動的光散乱および／またはサイズ排除クロマトグラフィーによって決定される場合、野生型 I L - 2 を含む I L - 2 作用物質または参照 I L - 2 バリエーションを含む I L - 2 作用物質と比較して、インビトロおよび／またはインビボでより低いまたは減少したレベルで凝集する、例えば、約 1 %、約 2 %、約 3 %、約 4 %、約 5 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、約 100 % もしくはそれを超えて減少するか、または約 0.5 倍、約 1 倍、約 1.5 倍、約 2 倍、約 2.5 倍、約 3 倍、約 3.5 倍、約 4 倍、約 4.5 倍、約 5 倍、約 5.5 倍、約 6 倍、約 6.5 倍、約 7 倍、約 7.5 倍、約 8 倍、約 8.5 倍、約 9 倍、約 9.5 倍、約 10 倍 もしくはそれを超えて減少して凝集する。

【0010】

一実施形態において、I L - 2 作用物質は、例えば、酵母表面ディスプレイにおける発現、哺乳動物細胞における発現、クロマトグラフィー、円二色性もしくは関連する分光学的技術、および／または融解温度分析（例えば、蛍光測定を使用する）によって決定される場合、野生型 I L - 2 を含む I L - 2 作用物質または参照 I L - 2 バリエーションを含む I L - 2 作用物質と比較して、インビトロおよび／またはインビボでの増強または増加した、例えば、約 1 %、約 2 %、約 3 %、約 4 %、約 5 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、約 100 % もしくはそれを超えて増加するか、または約 0.5 倍、約 1 倍、約 1.5 倍、約 2 倍、約 2.5 倍、約 3 倍、約 3.5 倍、約 4 倍、約 4.5 倍、約 5 倍、約 5.5 倍、約 6 倍、約 6.5 倍、約 7 倍、約 7.5 倍、約 8 倍、約 8.5 倍、約 9 倍、約 9.5 倍、約 10 倍 もしくはそれを超えて増加した安定性を有する。

【0011】

一実施形態において、I L - 2 作用物質は、例えば、E L I S A、フローサイトメトリーおよび／または質量分析によって決定される場合、野生型 I L - 2 を含む I L - 2 作用物質または参照 I L - 2 バリエーションを含む I L - 2 作用物質と比較して、インビトロおよび／またはインビボでの増強または増加した、例えば、約 1 %、約 2 %、約 3 %、約 4 %、約 5 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、約 100 % もしくはそれを超えて増加するか、または約 0.5 倍、約 1 倍、約 1.5 倍、約 2 倍、約 2.5 倍、約 3 倍、約 3.5 倍、約 4 倍、約 4.5 倍、約 5 倍、約 5.5 倍、約 6 倍、約 6.5 倍、約 7 倍、約 7.5 倍、約 8 倍、約 8.5 倍、約 9 倍、約 9.5 倍、約 10 倍 もしくはそれを超えて増加した半減期を有する。

【0012】

一実施形態において、I L - 2 作用物質は、例えば、E L I S A、フローサイトメトリ

ーおよび／または質量分析によって決定される場合、野生型 I L - 2 を含む I L - 2 作用物質または参照 I L - 2 バリエーションを含む I L - 2 作用物質と比較して、例えば、約 1 %、約 2 %、約 3 %、約 4 %、約 5 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、約 100 % もしくはそれを超えて減少するか、または約 0.5 倍、約 1 倍、約 1.5 倍、約 2 倍、約 2.5 倍、約 3 倍、約 3.5 倍、約 4 倍、約 4.5 倍、約 5 倍、約 5.5 倍、約 6 倍、約 6.5 倍、約 7 倍、約 7.5 倍、約 8 倍、約 8.5 倍、約 9 倍、約 9.5 倍、約 10 倍 もしくはそれを超えて減少した、インビボでの代謝回転および／またはクリアランスのより低い、減少したまたは低下した速度またはレベルを有する。

10

【0013】

ー実施形態において、I L - 2 作用物質は、例えば、酵母表面ディスプレイ、バイオレイヤー干渉法（例えば、O c t e t 結合）および／または表面プラズモン共鳴（例えば、B i a c o r e）によって決定される場合、野生型 I L - 2 を含む I L - 2 作用物質または参照 I L - 2 バリエーションを含む I L - 2 作用物質と比較して、例えば、約 1 %、約 2 %、約 3 %、約 4 %、約 5 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、約 100 % もしくはそれを超えて（例えば、約 1 % ~ 約 20 %、約 2 % ~ 約 15 % もしくは約 5 % ~ 約 10 %）減少した、または約 1 %、約 2 %、約 3 %、約 4 %、約 5 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 % もしくは約 50 % 以下で減少もしくは増加した、または約 0.5 倍、約 1 倍、約 1.5 倍、約 2 倍、約 2.5 倍、約 3 倍、約 3.5 倍、約 4 倍、約 4.5 倍、約 5 倍、5.5 倍、約 6 倍、約 6.5 倍、約 7 倍、約 7.5 倍、約 8 倍、約 8.5 倍、約 9 倍、約 9.5 倍、約 10 倍 もしくはそれを超えて減少した、または約 0.5 倍、約 1 倍、約 1.5 倍、約 2 倍、約 2.5 倍、約 3 倍、約 3.5 倍、約 4 倍、約 4.5 倍 もしくは約 5 倍以下減少もしくは増加した、C D 25（例えば、ヒト C D 25）に対する低下しているか、減少しているか、または実質的に変化していない結合親和性を有する。ー実施形態において、C D 25 に対する結合親和性の低下または減少は、C D 25 に対する結合親和性の低下または減少よりも少なくとも 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 % または 80 % 低い。ー実施形態において、C D 25 に対する結合親和性は実質的に低下または減少しない。

20

30

【0014】

ー実施形態において、I L - 2 作用物質は、例えば、酵母表面ディスプレイによって決定される場合、C D 25（例えば、ヒト C D 25）に低親和性で、例えば、約 5 ~ 500 p M、例えば、約 5、約 10、約 15、約 20、約 25、約 30、約 35、約 40、約 45、約 50、約 55、約 60、約 65、約 70、約 75、約 80、約 85、約 90、約 95、約 100、約 105、約 110、約 115、約 120、約 125、約 130、約 135、約 140、約 145、約 150、約 200、約 250、約 300、約 350、約 400、約 450 もしくは約 500 p M、または例えば、約 10 p M ~ 約 490 p M、約 20 p M ~ 約 480 p M、約 30 p M ~ 約 470 p M、約 40 p M ~ 約 460 p M、約 50 p M ~ 約 450 p M、約 60 p M ~ 約 440 p M、約 70 p M ~ 約 430 p M、約 80 p M ~ 約 420 p M、約 90 p M ~ 約 410 p M、約 100 p M ~ 約 400 p M、約 110 p M ~ 約 390 p M、約 120 p M ~ 約 380 p M、約 130 p M ~ 約 370 p M、約 140 p M ~ 約 360 p M、約 150 p M ~ 約 350 p M、約 160 p M ~ 約 340 p M、約 170 p M ~ 約 330 p M、約 180 p M ~ 約 320 p M、約 190 p M ~ 約 310 p M、約 200 p M ~ 約 300 p M、約 210 p M ~ 約 290 p M、約 220 p M ~ 約 280 p M、約 230 p M ~ 約 270 p M、約 240 p M ~ 約 260 p M、または例えば、約 5 p M ~ 約 450 p M、約 5 p M ~ 約 400 p M、約 5 p M ~ 約 350 p M、約 5 p M ~ 約 300 p M、約 5 p M ~ 約 250 p M、約 5 p M ~ 約 200 p M、約 5 p M ~ 約 150 p M、約 5 p M ~ 約 100 p M、約 5 p M ~ 約 50 p M、または例えば、約 10 p M ~ 約 5

40

50

00 pM、約20 pM～約500 pM、約50 pM～約500 pM、約100 pM～約500 pM、約150 pM～約500 pM、約200 pM～約500 pM、約250 pM～約500 pM、約300 pM～約500 pM、約350 pM～約500 pM、約400 pM～約500 pM、約450 pM～約500 pM、または例えば、約5、約10、約15、約20、約25、約30、約35、約40、約45、約50、約55、約60、約65、約70、約75、約80、約85、約90、約95、約100、約105、約110、約115、約120、約125、約130、約135、約140、約145、約150、約200、約250、約300、約350、約400、約450もしくは約500 pMを超える解離定数 (K_D) で結合する。

【0015】

一実施形態において、IL-2作用物質は、例えば、バイオレイヤー干渉法（例えば、Octet結合）および／または表面プラズモン共鳴（例えば、Biacore）によって決定される場合、CD25（例えば、ヒトCD25）に低親和性で、例えば、約0.1～10 nM、例えば、約0.1、約0.2、約0.3、約0.4、約0.5、約0.6、約0.7、約0.8、約0.9、約1、約1.5、約2、約2.5、約3、約3.5、約4、約4.5、約5、約6、約7、約8、約9もしくは約10 nM、または例えば、約0.1～約9 nM、約0.1～約8 nM、約0.1～約7 nMもしくは約0.1～約6 nM、例えば、約0.1～約5 nM、約0.1～約4 nM、約0.1～約3 nM、約0.1～約2 nM、約0.1～約1 nMもしくは約0.1～約0.5 nM、または例えば、約0.1～約10 nM、約0.5～約10 nM、約1～約10 nM、約1.5～約10 nM、約2～約10 nM、約2.5～約10 nM、約3～約10 nM、約3.5～約10 nM、約4～約10 nM、約4.5～約10 nM、約5～約10 nM、約5.5～約10 nM、約6～約10 nM、約6.5～約10 nM、約7～約10 nM、約7.5～約10 nM、約8～約10 nM、約8.5～約10 nM、約9～約10 nMもしくは約9.5～約10 nM、または例えば、約0.1～約9.5 nM、約0.5～約9 nM、約1～約8.5 nM、約1.5～約8 nM、約2～約7.5 nM、約2.5～約7 nM、約3～約6.5 nM、約3.5～約6 nM、約4～約5.5 nMもしくは約4.5～約5 nM、または例えば、約0.1、約0.2、約0.3、約0.4、約0.5、約0.6、約0.7、約0.8、約0.9、約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9もしくは約10 nMを超える解離定数 (K_D) で結合する。

【0016】

一実施形態において、IL-2作用物質は、例えば、酵母表面ディスプレイ、バイオレイヤー干渉法（例えば、Octet結合）および／または表面プラズモン共鳴（例えば、Biacore）によって決定される場合、野生型IL-2を含むIL-2作用物質または参照IL-2バリエーションを含むIL-2作用物質と比較して、例えば、約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約100%もしくはそれを超えて（例えば、約1%～約50%、約2%～約40%、約3%～約30%、約4%～約20%、約5%～約10%、約1%～約40%、約1%～約30%、約1%～約20%、約1%～約10%、約40%～約50%、約30%～約50%、約20%～約50%、約10%～約50%、約10%～約20%、約20%～約30%、約30%～約40%、約10%～約30%もしくは20%～約40%）減少した、または約0.5倍、約1倍、約1.5倍、約2倍、約2.5倍、約3倍、約3.5倍、約4倍、約4.5倍、約5倍、5.5倍、約6倍、約6.5倍、約7倍、約7.5倍、約8倍、約8.5倍、約9倍、約9.5倍、約10倍もしくはそれを超えて（例えば、約0.5倍～約5倍、約1倍～約4倍もしくは約2倍～約3倍）減少した、低下したまたは減少したCD122/CD132ヘテロ二量体（例えば、ヒトCD122/CD132ヘテロ二量体）に対する結合親和性を有する。一実施形態において、CD122/CD132ヘテロ二量体に対する結合親和性の低下または減少は、CD25に対する結合親和性の低下または減少よりも少なくとも1、1.5

10

20

30

40

50

、2、2.5、3、3.5、4、4.5または5倍高い。一実施形態において、CD25に対する結合親和性は実質的に低下または減少しない。

【0017】

一実施形態において、IL-2作用物質は、例えば、酵母表面ディスプレイによって決定される場合、CD122/CD132ヘテロ二量体（例えば、ヒトCD122/CD132ヘテロ二量体）に低親和性で、例えば、約0.2~20nM、例えば、約0.2、約0.3、約0.4、約0.5、約0.6、約0.7、約0.8、約0.9、約1、約1.1、約1.2、約1.3、約1.4、約1.5、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18もしくは約20nM、または例えば、約0.2~約19nM、約0.2~約18nM、約0.2~約17nMもしくは約0.2~約16nM、例えば、約0.2~約15nM、約0.1~約4nM、約0.1~約3nM、約0.1~約2nM、約0.1~約1nMもしくは約0.1~約0.5nM、または例えば、約0.1~約10nM、約0.5~約10nM、約1~約10nM、約1.5~約10nM、約2~約10nM、約2.5~約10nM、約3~約10nM、約3.5~約10nM、約4~約10nM、約4.5~約10nM、約5~約10nM、約5.5~約10nM、約6~約10nM、約6.5~約10nM、約7~約10nM、約7.5~約10nM、約8~約10nM、約8.5~約10nM、約9~約10nMもしくは約9.5~約10nM、または例えば、約0.1~約9.5nM、約0.5~約9nM、約1~約8.5nM、約1.5~約8nM、約2~約7.5nM、約2.5~約7nM、約3~約6.5nM、約3.5~約6nM、約4~約5.5nMもしくは約4.5~約5nM、または例えば、約0.2、約0.3、約0.4、約0.5、約0.6、約0.7、約0.8、約0.9、約1、約1.1、約1.2、約1.3、約1.4、約1.5、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18もしくは約20nMを超える解離定数（ K_D ）で結合する。

【0018】

一実施形態において、IL-2作用物質は、例えば、バイオレイヤー干渉法（例えば、Octet結合）および／または表面プラズモン共鳴（例えば、Biacore）によって決定される場合、CD122/CD132ヘテロ二量体（例えば、ヒトCD122/CD132ヘテロ二量体）に低親和性で、例えば、約0.2~300nM、例えば、約0.2nM、約0.5nM、約1nM、約2nM、約5nM、約10nM、約15nM、約20nM、約25nM、約30nM、約40nM、約50nM、約60nM、約70nM、約80nM、約90nM、約100nM、約110nM、約120nM、約130nM、約140nM、約150nM、約160nM、約170nM、約180nM、約190nM、約200nM、約210nM、約220nM、約230nM、約240nM、約250nM、約260nM、約270nM、約280nM、約290nMもしくは約300nM、または例えば、約0.2~約280nM、約0.2~約260nM、約0.2~約240nM、約0.2~約220nM、約0.2~約200nM、約0.2~約180nM、約0.2~約160nM、約0.2~約140nM、約0.2~約120nM、約0.2~約100nM、約0.2~約80nM、約0.2~約60nM、約0.2~約40nM、約0.2~約20nM、または例えば、約0.5~約300nM、約1~約300nM、約5~約300nM、約10~約300nM、約20~約300nM、約40~約300nM、約60~約300nM、約80~約300nM、約100~約300nM、約120~約300nM、約140~約300nM、約160~約300nM、約180~約300nM、約200~約300nM、約220~約300nM、約240~約300nM、約260~約300nM、約280~約300nM、または例えば、約0.5~約280nM、約1~約260nM、約5~約240nM、約10~約220nM、約20~約200nM、約40~約180nM、約60~約160nM、約80~約140nM、約100~約120nM、または例えば、約0.2、約0.5、約1、約2、約5、約10、約15、約20nM、約25nM、約30nM、約40nM、約50nM、約60

10

20

30

40

50

nM、約70nM、約80nM、約90nM、約100nM、約110nM、約120nM、約130nM、約140nM、約150nM、約160nM、約170nM、約180nM、約190nM、約200nM、約210nM、約220nM、約230nM、約240nM、約250nM、約260nM、約270nM、約280nM、約290nMを超えるか、もしくは約300nMを超える解離定数 (K_D) で結合する。

【0019】

一実施形態において、IL-2作用物質は、例えば、フローサイトメトリーによって決定される場合、野生型IL-2を含むIL-2作用物質または参照IL-2バリエーションを含むIL-2作用物質に対して、インビトロおよび／またはインビボでIL-2シグナル伝達を選択的に活性化する、例えば、約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、約20、約21、約22、約23、約24、約25、約26、約27、約28、約29、約30、約35、約40、約45、約50、約55、約60、約65、約70、約75、約80、約85、約90、約95、約100、約150、約200、約250、約300、約350、約400、約450、約500、約600、約700、約800、約900、約1000、約1500、約2000、約2500もしくは約3000を超える、またはそれより大きい、または例えば、1超かつ約1~2、約2~3、約3~4、約4~5、1超かつ約1~10、1超かつ約1~20、1超かつ約1~30、1超かつ約1~40、1超かつ約1~50、約2~10、約2~20、約2~30、約2~40、約2~50、約5~10、約5~20、約5~30、約5~40、約5~50、約10~20、約10~30、約10~40、約10~50、約20~40、約20~50、約50~100、約100~200、約200~500、約500~1000、約1000~2000もしくは約1000~3000のTヘルパーEC₅₀/Treg EC₅₀比を有する。一実施形態において、Tヘルパー細胞は、例えばフローサイトメトリーによって決定されるCD45+CD3+CD4+Foxp3-細胞である。一実施形態において、Tregは、例えばフローサイトメトリーによって決定されるCD45+CD3+CD4+Foxp3+細胞である。

【0020】

一実施形態において、IL-2作用物質は、例えば、フローサイトメトリーによって決定される場合、野生型IL-2を含むIL-2作用物質または参照IL-2バリエーションを含むIL-2作用物質に対して、インビトロおよび／またはインビボでIL-2シグナル伝達を選択的に活性化する、例えば、約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、約20、約21、約22、約23、約24、約25、約26、約27、約28、約29、約30、約35、約40、約45、約50、約55、約60、約65、約70、約75、約80、約85、約90、約95、約100、約150、約200、約250、約300、約350、約400、約450、約500、約600、約700、約800、約900、約1000、約1500、約2000、約2500もしくは約3000を超える、またはそれより大きい、または例えば、1超かつ約1~2、約2~3、約3~4、約4~5、1超かつ約1~10、1超かつ約1~20、1超かつ約1~30、1超かつ約1~40、1超かつ約1~50、約2~10、約2~20、約2~30、約2~40、約2~50、約5~10、約5~20、約5~30、約5~40、約5~50、約10~20、約10~30、約10~40、約10~50、約20~40、約20~50、約50~100、約100~200、約200~500、約500~1000、約1000~2000もしくは約1000~3000のNK細胞EC₅₀/Treg EC₅₀比を有する。一実施形態において、NK細胞は、例えばフローサイトメトリーによって決定されるCD56+および／またはCD16+であるCD45+CD3-細胞である。一実施形態において、NK細胞は、例えばフローサイトメトリーによって決定されるCD45+CD3-CD56+細胞である。一実施形態において、Tregは、例えばフローサイトメトリーによって決定されるCD45+CD3+CD4+Foxp3+細胞である。

10

20

30

40

50

【0021】

一実施形態において、IL-2作用物質は、(i)例えば、フローサイトメトリー、インビトロもしくはインビボでの制御性T細胞の増殖もしくは拡大アッセイ、および／またはT細胞抑制アッセイによって決定される場合、野生型IL-2を含むIL-2作用物質または参照IL-2バリエーションを含むIL-2作用物質と比較して、増強または増加した制御性T細胞活性を誘導または促進する効力および／または能力を有する、例えば、約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約100%もしくはそれを超えて低下しているか、または例えば、約0.5倍、約1倍、約1.5倍、約2倍、約2.5倍、約3倍、約3.5倍、約4倍、約4.5倍、約5倍、約5.5倍、約6倍、約6.5倍、約7倍、約7.5倍、約8倍、約8.5倍、約9倍、約9.5倍、約10倍もしくはそれを超えて減少した、Tregに対するEC₅₀を有する。

10

【0022】

一実施形態において、IL-2作用物質は、例えば、フローサイトメトリー、インビトロもしくはインビボでの制御性T細胞の増殖もしくは拡大アッセイ、および／またはT細胞抑制アッセイによって決定される場合、野生型IL-2を含むIL-2作用物質または参照IL-2バリエーションを含むIL-2作用物質と比較して、低下または減少した制御性T細胞活性を誘導または促進する効力および／または能力を有する、例えば、約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約100%もしくはそれを超えて増加しているか、または例えば、約0.5倍、約1倍、約1.5倍、約2倍、約2.5倍、約3倍、約3.5倍、約4倍、約4.5倍、約5倍、約5.5倍、約6倍、約6.5倍、約7倍、約7.5倍、約8倍、約8.5倍、約9倍、約9.5倍、約10倍、約50倍、約100倍、約200倍、約500倍、約1000倍、約2000倍、約5000倍、約10,000倍、約15,000倍、約20,000倍もしくはそれを超えて減少したTregに対するEC₅₀を有する。一実施形態において、IL-2作用物質は、(例えば、フローサイトメトリー、インビトロもしくはインビボでの制御性T細胞増殖もしくは拡大アッセイ、および／またはT細胞抑制アッセイによって決定される場合)野生型IL-2を含むIL-2作用物質または参照IL-2バリエーションを含むIL-2作用物質を含むIL-2作用物質と比較して、制御性T細胞活性を誘導または促進する低下または減少した効力および／または能力を有し、例えば、約100倍またはそれを超えるTregに対するEC₅₀を有し、かつNK細胞を活性化しないか、または有意に活性化しない。

20

30

【0023】

一実施形態において、IL-2作用物質は、T細胞(例えば、Treg)の1またはそれより多くの生物学的活性を、インビトロ、エクスピボまたはインビボで調節する(例えば、低下させる(例えば、阻害する、遮断する、もしくは中和する)または増加させる(例えば、活性化する、始動させる、もしくは増強する))。

【0024】

一実施形態において、IL-2作用物質は、本明細書中に記載されるIL-2作用物質と同じもしくは類似の結合親和性もしくは結合特異性、またはその両方を示す。

40

【0025】

一実施形態において、IL-2作用物質は、本明細書中に記載される1またはそれより多くの(例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10もしくはそれを超える)変化(例えば、置換)を含むIL-2作用物質と同じもしくは類似の結合親和性もしくは結合特異性、またはその両方を示す。

【0026】

一実施形態において、IL-2作用物質は、本明細書中に記載されるアミノ酸配列を含むIL-2作用物質と同じもしくは類似の結合親和性もしくは結合特異性、またはその両

50

方を示す。

【0027】

一実施形態において、IL-2作用物質は、本明細書中に記載されるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含むIL-2作用物質と同じもしくは類似の結合親和性もしくは結合特異性、またはその両方を示す。

【0028】

一実施形態において、IL-2作用物質は、第2のIL-2作用物質のIL-2受容体への結合を阻害する、例えば、競合的に阻害する（ここで、第2のIL-2作用物質は、本明細書中に記載されるIL-2作用物質である）。

【0029】

一実施形態において、IL-2作用物質は、IL-2受容体への結合のために第2のIL-2作用物質と競合する作用物質であって、第2のIL-2作用物質は、本明細書中に記載されるIL-2作用物質である。

【0030】

一実施形態において、IL-2作用物質は、本明細書中に記載されるIL-2作用物質の1またはそれより多くの生物学的特性を有する。

【0031】

一実施形態において、IL-2作用物質は、本明細書中に記載されるIL-2作用物質の1またはそれより多くの構造的特性を有する。

【0032】

一実施形態において、IL-2作用物質は、本明細書中に記載されるIL-2作用物質の1またはそれより多くの薬物動態学的特性を有する。

【0033】

一実施形態において、インターロイキン-2（IL-2）作用物質は、例えば野生型ヒトIL-2に対応する、T3、H16、I28、K35、R38、F42、E68、V69、Q74、D84、S87、N88、I92、C125、Q126、またはそれらの組み合わせから選択される1またはそれより多くの（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14もしくはすべての）位置にアミノ酸変化（例えば、置換）を含むヒトIL-2バリエーションを含む。別の実施形態において、IL-2作用物質は、V69、Q74、またはそれらの組み合わせの位置にアミノ酸変化（例えば、置換）を含む。一実施形態において、IL-2作用物質は、位置V69およびQ74にアミノ酸変化（例えば、置換）を含む。一実施形態において、IL-2作用物質はアミノ酸置換V69Aを含む。一実施形態において、IL-2作用物質はアミノ酸置換Q74Pを含む。一実施形態において、IL-2作用物質は、H16、I92、D84、またはそれらの組み合わせの位置にアミノ酸変化（例えば、置換）を含む。一実施形態において、IL-2作用物質は、位置H16、I92、D84、またはその組み合わせにアミノ酸変化（例えば、置換）を含む。一実施形態において、IL-2作用物質は、位置H16にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換はH16N、H16L、またはH16Dである。一実施形態において、IL-2作用物質は、アミノ酸置換H16Nを含む。一実施形態において、IL-2作用物質は、アミノ酸置換H16Lを含む。一実施形態において、IL-2作用物質は、位置I92にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換はI92Sである。一実施形態において、IL-2作用物質は、位置D84にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換はD84Vである。一実施形態において、IL-2作用物質は、位置K35、R38、F42、E68、またはその組み合わせにアミノ酸変化（例えば、置換）を含む。一実施形態において、IL-2作用物質は、位置K35にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換はK35Eである。一実施形態において、IL-2作用物質は、位置R38にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換はR38E、R38NまたはR38Qである。一実施形態において、IL-2作用物質は、アミノ酸置換R38Nを含む。一実施形態において、IL-2作用物質は、アミノ酸置

10

20

30

40

50

換 R 3 8 Q を含む。一実施形態において、I L - 2 作用物質は、位置 F 4 2 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は F 4 2 K または F 4 2 Q である。一実施形態において、I L - 2 作用物質は、アミノ酸置換 F 4 2 Q を含む。

【0034】

一実施形態において、I L - 2 作用物質は、(i) ~ (v) のうちの 1 またはそれより多くの（例えば、2、3、4 もしくはすべての）アミノ酸変化を含む：

(i) C D 1 2 2（例えば、C D 1 2 2 / C D 1 3 2 ヘテロ二量体）に対するその親和性を低下させるか、または低下させると同定される 1 またはそれより多くの（例えば、2、3、4、5、6 もしくは 7 の）アミノ酸変化（例えば、置換）、例えば、H 1 6（例えば、H 1 6 L、H 1 6 N もしくは H 1 6 D）、I 2 8（例えば、I 2 8 T もしくは I 2 8 F）、D 8 4（例えば、D 8 4 V）、S 8 7（例えば、S 8 7 R）、N 8 8（例えば、N 8 8 S、N 8 8 L もしくは N 8 8 D）、I 9 2（例えば、I 9 2 S）および／または Q 1 2 6（例えば、Q 1 2 6 T、Q 1 2 6 K もしくは Q 1 2 6 R）の位置における変化（例えば、置換）；

(i i) I L - 2 作用物質の安定性を増加させるか、または増加させると同定される 1 またはそれより多くの（例えば、2 の）アミノ酸変化（例えば、置換）、例えば、V 6 9（例えば、V 6 9 A）および／または Q 7 4（例えば、Q 7 4 P）の位置における変化（例えば、置換）；

(i i i) C D 2 5 に対する親和性を低下させるか、または低下させると同定される 1 またはそれより多くの（例えば、2、3 もしくは 4 の）アミノ酸変化（例えば、置換）、例えば、K 3 5（例えば、K 3 5 E）、R 3 8（例えば、R 3 8 E、R 3 8 N もしくは R 3 8 Q）、F 4 2（例えば、F 4 2 K もしくは F 4 2 Q）および／または E 6 8（例えば、E 6 8 Q もしくは E 6 8 N）の位置における変化（例えば、置換）；または

(i v) I L - 2 作用物質の O - グリコシル化を低下させるか、または低下させると同定される 1 またはそれより多くのアミノ酸変化（例えば、置換）、例えば、T 3（例えば、T 3 A）の位置における変化（例えば、置換）；または

(v)（例えば、安定性を改善するために）I L - 2 作用物質の誤ったジスルフィドペア形成および／または凝集を減少させるか、または減少させると同定される 1 またはそれより多くのアミノ酸変化（例えば、置換）、例えば、C 1 2 5（例えば、C 1 2 5 S）の位置における変化（例えば、置換）。

【0035】

一実施形態において、I L - 2 作用物質は、(i) を含む。一実施形態において、I L - 2 作用物質は、(i i) を含む。一実施形態において、I L - 2 作用物質は、(i i i) を含む。一実施形態において、I L - 2 作用物質は、(i v) を含む。一実施形態において、I L - 2 作用物質は、(v) を含む。

【0036】

一実施形態において、I L - 2 作用物質は、(i) および (i i) を含む。一実施形態において、I L - 2 作用物質は、(i) および (i i i) を含む。一実施形態において、I L - 2 作用物質は、(i) および (i v) を含む。一実施形態において、I L - 2 作用物質は、(i i) および (i i i) を含む。一実施形態において、I L - 2 作用物質は、(i i) および (i v) を含む。一実施形態において、I L - 2 作用物質は、(i i i) および (i v) を含む。一実施形態において、I L - 2 作用物質は、(i i i) および (v) を含む。一実施形態において、I L - 2 作用物質は、(i v) および (v) を含む。

【0037】

一実施形態において、I L - 2 作用物質は、(i)、(i i)、および (i i i) を含む。一実施形態において、I L - 2 作用物質は、(i)、(i i)、および (i v) を含む。一実施形態において、I L - 2 作用物質は、(i)、(i i)、および (v) を含む。一実施形態において、I L - 2 作用物質は、(i)、(i i i)、および (i v) を含む。

【 0 0 3 8 】

10

【 0 0 3 9 】

【 0 0 4 0 】

20

【 0 0 4 1 】

30

【 0 0 4 2 】

40

【 0 0 4 3 】

50

用物質は (i i) 、 (i i i) 、 (i v) 、および (v) を含まない。

【 0 0 4 4 】

一実施形態において、 I L - 2 作用物質は (i) 、 (i i) 、 (i i i) 、 (i v) 、および (v) を含まない。

【 0 0 4 5 】

一実施形態において、 I L - 2 作用物質は、アミノ酸変化（例えば、置換）を、
(i) 位置 V 6 9 および Q 7 4 、ならびに／または位置 K 3 5 ；ならびに
(i i) 位置 H 1 6 、 I 9 2 、または D 8 4 ；必要に応じて、
(i i i) 位置 R 3 8 、 F 4 2 、 E 6 8 、またはそれらの組み合わせの位置
に含む。

10

【 0 0 4 6 】

一実施形態において、 I L - 2 作用物質は、アミノ酸変化（例えば、置換）を、
(i) 位置 V 6 9 および Q 7 4 、ならびに／または位置 K 3 5 ；ならびに
(i i) 位置 H 1 6 、 I 9 2 、または D 8 4 ；
(i i i) 位置 R 3 8 、 F 4 2 、 E 6 8 、またはそれらの組み合わせの位置
に含む。

【 0 0 4 7 】

一実施形態において、 I L - 2 作用物質は、アミノ酸変化（例えば、置換）を、
(i) 位置 V 6 9 および Q 7 4 、ならびに／または位置 K 3 5 ；ならびに
(i i) 位置 H 1 6 、 I 9 2 、または D 8 4 ；あるいは
(i i i) 位置 R 3 8 、 F 4 2 、 E 6 8 、またはそれらの組み合わせの位置
に含む。

20

【 0 0 4 8 】

一実施形態において、 I L - 2 作用物質は、アミノ酸変化（例えば、置換）を、
(i) 位置 V 6 9 および Q 7 4 、ならびに／または位置 K 3 5 ；ならびに
(i i) 位置 H 1 6 、 I 9 2 、 D 8 4 またはそれらの組み合わせの位置；ならびに
(i i i) 位置 R 3 8 、 F 4 2 、 E 6 8 、またはそれらの組み合わせの位置
に含む。

【 0 0 4 9 】

一実施形態において、 I L - 2 作用物質は、位置 V 6 9 、 Q 7 4 および H 1 6 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じてアミノ酸置換がそれぞれ V 6 9 A 、 Q 7 4 P および H 1 6 N または H 1 6 L であり、必要に応じてアミノ酸置換が V 6 9 A 、 Q 7 4 P および H 1 6 L である。一実施形態において、 I L - 2 作用物質は、アミノ酸置換 V 6 9 A 、 Q 7 4 P および H 1 6 L を含む。

30

【 0 0 5 0 】

一実施形態において、 I L - 2 作用物質は、位置 V 6 9 、 Q 7 4 、および I 9 2 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、それぞれ V 6 9 A 、 Q 7 4 P 、および I 9 2 S である。一実施形態において、 I L - 2 作用物質は、アミノ酸置換 V 6 9 A 、 Q 7 4 P 、および I 9 2 S を含む。

【 0 0 5 1 】

一実施形態において、 I L - 2 作用物質は、位置 V 6 9 、 Q 7 4 、および D 8 4 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、それぞれ V 6 9 A 、 Q 7 4 P 、および D 8 4 V である。一実施形態において、 I L - 2 作用物質は、アミノ酸置換 V 6 9 A 、 Q 7 4 P 、および D 8 4 V を含む。

40

【 0 0 5 2 】

一実施形態において、 I L - 2 作用物質は、位置 V 6 9 、 Q 7 4 、および R 3 8 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、それぞれ V 6 9 A 、 Q 7 4 P 、および R 3 8 Q である。

【 0 0 5 3 】

一実施形態において、 I L - 2 作用物質は、位置 V 6 9 、 Q 7 4 、および F 4 2 にアミ

50

ノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、それぞれV 6 9 A、Q 7 4 P、およびF 4 2 Qである。一実施形態において、I L - 2 作用物質は、アミノ酸置換V 6 9 A、Q 7 4 P、およびF 4 2 Qを含む。

【0054】

一実施形態において、I L - 2 作用物質は、位置V 6 9、Q 7 4、およびR 3 8にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、それぞれV 6 9 A、Q 7 4 P、およびR 3 8 Nである。一実施形態において、I L - 2 作用物質は、アミノ酸置換V 6 9 A、Q 7 4 P、およびR 3 8 Nを含む。

【0055】

一実施形態において、I L - 2 作用物質は、位置V 6 9、Q 7 4、およびR 3 8にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、それぞれV 6 9 A、Q 7 4 P、およびR 3 8 Eである。一実施形態において、I L - 2 作用物質は、アミノ酸置換V 6 9 A、Q 7 4 P、およびR 3 8 Eを含む。

【0056】

一実施形態において、I L - 2 作用物質は、位置V 6 9、Q 7 4、K 3 5、およびH 1 6にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、それぞれV 6 9 A、Q 7 4 P、K 3 5 E、およびH 1 6 NまたはH 1 6 Lである。一実施形態において、I L - 2 作用物質は、アミノ酸置換V 6 9 A、Q 7 4 P、K 3 5 E、およびH 1 6 NまたはH 1 6 Lを含む。一実施形態において、I L - 2 作用物質は、アミノ酸置換V 6 9 A、Q 7 4 P、K 3 5 E、およびH 1 6 Nを含む。一実施形態において、I L - 2 作用物質は、アミノ酸置換V 6 9 A、Q 7 4 P、K 3 5 E、およびH 1 6 Lを含む。

【0057】

一実施形態において、I L - 2 作用物質は、位置V 6 9、Q 7 4、K 3 5、H 1 6、およびR 3 8にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、それぞれV 6 9 A、Q 7 4 P、K 3 5 E、H 1 6 N、およびR 3 8 Nである。一実施形態において、I L - 2 作用物質は、アミノ酸置換V 6 9 A、Q 7 4 P、K 3 5 E、H 1 6 N、およびR 3 8 Nを含む。

【0058】

一実施形態において、I L - 2 作用物質は、アミノ酸変化（例えば、置換）を、位置V 6 9、Q 7 4、H 1 6、およびR 3 8に含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、それぞれV 6 9 A、Q 7 4 P、H 1 6 NまたはH 1 6 L、およびR 3 8 NまたはR 3 8 Qであり、必要に応じて、アミノ酸置換はV 6 9 A、Q 7 4 P、H 1 6 NまたはH 1 6 L、およびR 3 8 Qである。一実施形態において、I L - 2 作用物質は、アミノ酸置換V 6 9 A、Q 7 4 P、H 1 6 L、およびR 3 8 Qを含む。

【0059】

一実施形態において、I L - 2 作用物質は、アミノ酸変化（例えば、置換）を、位置I 2 8、E 6 8、S 8 7、N 8 8、Q 1 2 6、またはその組み合わせに含む。一実施形態において、I L - 2 作用物質は、アミノ酸変化（例えば、置換）を、位置I 2 8に含み、必要に応じて、アミノ酸置換はI 2 8 TまたはI 2 8 Fである。一実施形態において、I L - 2 作用物質は、アミノ酸置換I 2 8 Tを含む。一実施形態において、I L - 2 作用物質は、アミノ酸置換I 2 8 Fを含む。

【0060】

一実施形態において、I L - 2 作用物質は、位置E 6 8にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換はE 6 8 QまたはE 6 8 Nである。一実施形態において、I L - 2 作用物質は、アミノ酸置換E 6 8 Qを含む。一実施形態において、I L - 2 作用物質は、アミノ酸置換E 6 8 Nを含む。

【0061】

一実施形態において、I L - 2 作用物質は、位置S 8 7にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換はS 8 7 Rである。一実施形態において、I L - 2 作用物質は、アミノ酸置換S 8 7 Rを含む。

10

20

30

40

50

【0062】

一実施形態において、IL-2作用物質は、位置N88にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換はN88R、N88S、N88L、またはN88Dである。一実施形態において、IL-2作用物質は、アミノ酸置換N88Rを含む。一実施形態において、IL-2作用物質は、アミノ酸置換N88Sを含む。一実施形態において、IL-2作用物質は、アミノ酸置換N88Lを含む。一実施形態において、IL-2作用物質は、アミノ酸置換N88Dを含む。

【0063】

一実施形態において、IL-2作用物質は、位置Q126にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換はQ126T、Q126K、またはQ126Rである。一実施形態において、IL-2作用物質は、アミノ酸置換Q126Tを含む。一実施形態において、IL-2作用物質は、アミノ酸置換Q126Kを含む。一実施形態において、IL-2作用物質は、アミノ酸置換Q126Rを含む。

10

【0064】

一実施形態において、IL-2作用物質は、位置C125にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換はC125Sである。一実施形態において、IL-2作用物質は、アミノ酸置換C125Sを含む。

【0065】

一実施形態において、IL-2作用物質は、位置T3にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換はT3Aである。一実施形態において、IL-2作用物質は、アミノ酸置換T3Aを含む。

20

【0066】

一実施形態において、IL-2作用物質は、位置V69、Q74、およびC125にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、それぞれV69A、Q74P、およびC125Sである。一実施形態において、IL-2作用物質は、アミノ酸置換V69A、Q74P、およびC125Sを含む。

【0067】

一実施形態において、IL-2作用物質は、位置T3、H16、I92、またはその組み合わせにアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、それぞれT3A、H16N、およびI92Sである。

30

【0068】

一実施形態において、IL-2作用物質は、位置H16、V69、Q74、およびC125にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、それぞれH16N、V69A、Q74P、およびC125Sである。一実施形態において、IL-2作用物質は、アミノ酸置換H16N、V69A、Q74P、およびC125Sを含む。

【0069】

一実施形態において、IL-2作用物質は、位置H16、V69、Q74、およびC125にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、それぞれH16L、V69A、Q74P、およびC125Sである。一実施形態において、IL-2作用物質は、アミノ酸置換H16L、V69A、Q74P、およびC125Sを含む。様々な技術的効果が、前述のアミノ酸変化の組み合わせを含むIL-2作用物質に関連する。理論に束縛されることを望むものではないが、一実施形態において、アミノ酸置換H16L、V69A、Q74P、およびC125Sを含むIL-2作用物質は、以下の有利な特性のうちの少なくとも1つまたはそれより多くの特性を有し得ると考えられる：(i) CD122および／またはCD132に対する低下した結合親和性を有し、他のT細胞型と比較して、制御性T細胞(Treg)に対するIL-2作用物質の効力および選択性を増加させる；(ii) 例えば、安定化するV69AおよびQ74P変異の存在に起因して、有意に安定である；(iii) CD25に対する低下または減少した結合能および／または結合親和性を有し（またはこれに最小限以下の影響を有し）、IL-2作用物質の寿命を改善する；(iv) インビトロおよび／またはインビボでのTエフェクター細胞お

40

50

および／またはナチュラルキラー（NK）細胞の拡大、活性化、生存および／または増殖を実質的に促進しない；ならびに／または（v）例えばC125S変異の存在に起因して、誤ったジスルフィド対形成を減少させ、安定性を改善する。一実施形態において、H16L変異を含むIL-2作用物質は、他のH16変異を含むIL-2作用物質と比較して、CD122および／またはCD132に対する低下した結合親和性、および／または他のT細胞型よりもTregに対する増加した効力および選択性を有する。これらの特性は、アミノ酸置換H16L、V69A、Q74P、およびC125Sを含むIL-2作用物質を、異常な免疫応答から生じる障害および症状、例えば自己免疫疾患の処置に特に適したものにする。

【0070】

したがって、一実施形態において、アミノ酸置換H16L、V69A、Q74P、およびC125Sを含むIL-2作用物質は、とりわけ、アミノ酸置換を含まない野生型IL-2または参照IL-2バリエーションと比較して、以下の特性のうちの1またはそれより多くの（例えば、2、3、4、5、6、7もしくはすべての）特性を有する：（i）インビトロまたはインビボでの増強または増加した安定性；（ii）インビトロおよび／またはインビボでのヒトCD122に対する低下または減少した結合能および／または結合親和性；（iii）インビトロおよび／またはインビボでのヒトCD132に対する低下または減少した結合能および／または結合親和性；（iv）インビトロおよび／またはインビボでのヒトCD122およびヒトCD132（すなわち、ヒトCD122／CD132ヘテロ二量体）から構成されるヘテロ二量体IL-2受容体に対するIL-2バリエーションの低下または減少した親和性；（v）インビトロおよび／またはインビボでのヒトCD25に対する低下または減少した（例えば、中程度に低下または減少した）結合能および／または結合親和性；（vi）制御性T細胞（例えば、Foxp3⁺T細胞）への選択的な結合；（vii）インビトロまたはインビボでの制御性T細胞（Treg）におけるIL-2シグナル伝達経路の選択的な活性化；または（viii）Tregの拡大、活性、生存および／または増殖を誘導または促進する増強または増加した能力。

【0071】

一実施形態において、IL-2作用物質は、位置H16、V69、Q74、I92、およびC125にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、それぞれH16L、V69A、Q74P、I92S、およびC125Sである。一実施形態において、IL-2作用物質は、アミノ酸置換H16L、V69A、Q74P、I92S、およびC125Sを含む。

【0072】

一実施形態において、IL-2作用物質は、位置T3、V69、Q74、およびC125にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、それぞれT3A、V69A、Q74P、およびC125Sである。一実施形態において、IL-2作用物質は、アミノ酸置換T3A、V69A、Q74P、およびC125Sを含む。

【0073】

一実施形態において、IL-2作用物質は、位置T3、H16、V69、Q74、およびC125にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、それぞれT3A、H16NまたはH16L、V69A、Q74P、およびC125Sである。一実施形態において、IL-2作用物質は、アミノ酸置換T3A、H16N、V69A、Q74P、およびC125Sを含む。一実施形態において、IL-2作用物質は、アミノ酸置換T3A、H16L、V69A、Q74P、およびC125Sを含む。

【0074】

一実施形態において、IL-2作用物質は、位置T3、V69、Q74、I92、およびC125にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、それぞれT3A、V69A、Q74P、I92S、およびC125Sである。一実施形態において、IL-2作用物質は、アミノ酸置換T3A、V69A、Q74P、I92S、およびC125Sを含む。一実施形態において、IL-2作用物質は、アミノ酸置換T3A

、V 6 9 A、Q 7 4 P、I 9 2 S、およびC 1 2 5 Sを含む。

【0075】

一実施形態において、IL-2作用物質は、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号1000、配列番号1001、配列番号1002、またはその機能的フラグメントから選択されるアミノ酸配列、またはその少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれを超える配列同一性を有するか、またはそれに対して1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは30個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むヒトIL-2バリエーションを含む。

10

【0076】

一実施形態において、アミノ酸変化（例えば、置換）は、IL-2作用物質に、アミノ酸変化（例えば、置換）を含まない参照IL-2作用物質と比較して、以下の特性の少なくとも1またはそれより多く（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または全て）を提供する、前述の項目のいずれか1つに記載のIL-2作用物質：

20

- (i) IL-2作用物質の発現の増強または増加；
- (ii) IL-2作用物質の凝集の阻害または減少；
- (iii) IL-2作用物質の安定性の増強または増加；
- (iv) IL-2作用物質の半減期の増強または増加；
- (v) IL-2作用物質の代謝回転および／またはクリアランスの阻害または減少；
- (vi) IL-2作用物質のヒトCD25への結合の阻害または減少（例えば、中程度の阻害または減少）、または実質的に変化なし；

- (vii) IL-2作用物質のヒトCD122に対する親和性の阻害または減少；
- (viii) IL-2作用物質のヒトCD132に対する親和性の阻害または減少；または

30

- (ix) IL-2作用物質のヒトCD122およびヒトCD132から構成される二量体IL-2受容体に対する親和性の阻害または減少；

- (x) 制御性T細胞（例えば、Foxp3+T細胞）への選択的な結合；
- (xi) TregにおけるIL-2シグナル伝達経路の選択的な活性化；および／または
- (xii) Tregの拡大、活性、生存および／または増殖を誘導または促進する能力の増強もしくは増加、または低下もしくは減少。

【0077】

一実施形態において、IL-2作用物質は、H16D、H16N、H16L、I28T、K35E、R38Q、R38N、R38E、F42K、F42Q、V69A、Q74P、D84V、S87R、N88L、N88S、I92S、C125Sから選択される1またはそれより多くのアミノ酸変化（例えば、置換）；本明細書に記載されるポリペプチドリンカー；および本明細書に記載される非IL-2部分を含むヒトIL-2バリエーションを含み、アミノ酸変化（例えば、置換）は、IL-2作用物質に、アミノ酸変化（例えば、置換）を含まない参照IL-2作用物質と比較して、以下の特性の少なくとも1またはそれより多くを提供する、：

40

- (i) IL-2作用物質の発現の増強または増加；
- (ii) IL-2作用物質の凝集の阻害または減少；
- (iii) IL-2作用物質の安定性の増強または増加；
- (iv) IL-2作用物質の半減期の増強または増加；
- (v) IL-2作用物質の代謝回転および／またはクリアランスの阻害または減少；

50

(v i) I L - 2 作用物質のヒト C D 2 5 への結合の阻害または減少（例えば、中程度の阻害または減少）、または実質的に変化なし；

(v i i) I L - 2 作用物質のヒト C D 1 2 2 に対する親和性の阻害または減少；

(v i i i) I L - 2 作用物質のヒト C D 1 3 2 に対する親和性の阻害または減少；

(i x) I L - 2 作用物質のヒト C D 1 2 2 およびヒト C D 1 3 2 から構成される二量体 I L - 2 受容体に対する親和性の阻害または減少；

(x) 制御性 T 細胞（例えば、F o x p 3 + T 細胞）への選択的な結合；

(x i) T r e g における I L - 2 シグナル伝達経路の選択的な活性化；および／または

(x i i) T r e g の拡大、活性、生存および／または増殖を誘導または促進する能力の増強もしくは増加、または低下もしくは減少。

10

【0078】

一実施形態において、ヒト I L - 2 バリエントは、アミノ酸変化（例えば、置換）：

(i) C 1 2 5 S ；

(i i) V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ；

(i i i) H 1 6 D、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ；

(i v) H 1 6 N、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ；

(v) H 1 6 L、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ；

(v i) I 2 8 T、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ；

(v i i) V 6 9 A、Q 7 4 P、D 8 4 V および C 1 2 5 S ；

20

(v i i i) V 6 9 A、Q 7 4 P、S 8 7 R および C 1 2 5 S ；

(i x) V 6 9 A、Q 7 4 P、N 8 8 L および C 1 2 5 S ；

(x) V 6 9 A、Q 7 4 P、N 8 8 S および C 1 2 5 S ；

(x i) V 6 9 A、Q 7 4 P、I 9 2 S および C 1 2 5 S ；

(x i i) K 3 5 E、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ；

(x i i i) K 3 5 E、H 1 6 N、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ；

(x i v) K 3 5 E、H 1 6 L、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ；

(x v) K 3 5 E、D 8 4 V、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ；

(x v i) K 3 5 E、I 9 2 S、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ；

(x v i i) R 3 8 Q、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ；

30

(x v i i i) R 3 8 Q、H 1 6 N、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ；

(x i x) R 3 8 Q、H 1 6 L、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ；

(x x) R 3 8 Q、D 8 4 V、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ；

(x x i) R 3 8 Q、I 9 2 S、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ；

(x x i i) R 3 8 N、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ；

(x x i i i) R 3 8 N、H 1 6 N、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ；

(x x i v) R 3 8 N、H 1 6 L、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ；

(x x v) R 3 8 N、D 8 4 V、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ；

(x x v i) R 3 8 N、I 9 2 S、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ；

(x x v i i) R 3 8 E、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ；

40

(x x v i i i) F 4 2 K、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ；

(x x i x) F 4 2 Q、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ；

(x x x) F 4 2 A、Y 4 5 A、L 7 2 G、N 8 8 D、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ；

(x x x i) R 3 8 N、S 8 7 R、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ；

(x x x i i) R 3 8 E、H 1 6 N、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ；

(x x x i i i) R 3 8 E、D 8 4 V、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ；

(x x x i v) R 3 8 E、S 8 7 R、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ；

(x x x v) R 3 8 E、I 9 2 S、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ；

(x x x v i) F 4 2 Q、H 1 6 N、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ；

50

(x x x v i i) F 4 2 Q、I 9 2 S、V 6 9 A、Q 7 4 PおよびC 1 2 5 S；
 (x x x v i i i) K 3 5 E、R 3 8 N、H 1 6 N、V 6 9 A、Q 7 4 PおよびC 1
 2 5 S；
 (x x x i x) T 3 A、H 1 6 N、V 6 9 A、Q 7 4 PおよびC 1 2 5 S；
 (x l) T 3 A、H 1 6 L、V 6 9 A、Q 7 4 PおよびC 1 2 5 S；または
 (x l i) T 3 A、V 6 9 A、Q 7 4 P、I 9 2 SおよびC 1 2 5 S
 を含む。

【0079】

一実施形態において、I L-2 作用物質は、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 8、配列番号 9、配列番号 10、配列番号 11、配列番号 12、配列番号 13、配列番号 14、配列番号 15、配列番号 16、配列番号 17、配列番号 18、配列番号 19、配列番号 20、配列番号 21、配列番号 22、配列番号 23、配列番号 24、配列番号 25、配列番号 26、配列番号 27、配列番号 28、配列番号 29、配列番号 30、配列番号 31、配列番号 32、配列番号 33、配列番号 34、配列番号 35、配列番号 36、配列番号 37、配列番号 38、配列番号 1000、配列番号 1001、もしくは配列番号 1002、またはその機能的フラグメントまたはその少なくとも 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれを超える配列同一性を有するか、またはそれに対して 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25 または 30 個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含むヒト I L-2 バリエーション；本明細書に記載されるポリペプチドリンカー；ならびに本明細書に記載される非 I L-2 部分を含むインターロイキン-2 (I L-2) 作用物質であって、I L-2 作用物質は、ヒト I L-2 ポリペプチドバリエーションを含まない参照 I L-2 作用物質と比較して、以下の特性の少なくとも 1 またはそれより多くを呈する：

- (i) I L-2 作用物質の発現の増強または増加；
- (i i) I L-2 作用物質の凝集の阻害または減少；
- (i i i) I L-2 作用物質の安定性の増強または増加；
- (i v) I L-2 作用物質の半減期の増強または増加；
- (v) I L-2 作用物質の代謝回転および／またはクリアランスの阻害または減少；
- (v i) I L-2 作用物質のヒト C D 2 5 への結合の阻害または減少（例えば、中程度の阻害または減少）、または実質的に変化なし；
- (v i i) I L-2 作用物質のヒト C D 1 2 2 に対する親和性の阻害または減少；
- (v i i i) I L-2 作用物質のヒト C D 1 3 2 に対する親和性の阻害または減少；
- (i x) I L-2 作用物質のヒト C D 1 2 2 およびヒト C D 1 3 2 から構成される二量体 I L-2 受容体に対する親和性の阻害または減少；
- (x) 制御性 T 細胞（例えば、F o x p 3 + T 細胞）への選択的な結合；
- (x i) T r e g における I L-2 シグナル伝達経路の選択的な活性化；および／または
- (x i i) T r e g の拡大、活性および／または増殖を誘導または促進する能力の増強もしくは増加、または低下もしくは減少。

【0080】

様々な技術的効果が、配列番号 5 のアミノ酸配列を含む I L-2 作用物質に関連する。理論に束縛されることを望むものではないが、一実施形態において、配列番号 5 のアミノ酸配列を含む I L-2 作用物質は、以下の有利な特性のうちの少なくとも 1 つまたはそれより多くの特性を有し得ると考えられる：(i) C D 1 2 2 および／または C D 1 3 2 に対する低下した結合親和性を有し、他の T 細胞型と比較して、制御性 T 細胞 (T r e g) に対する I L-2 作用物質の効力および選択性を増加させる；(i i) 例えば、安定化する V 6 9 A および Q 7 4 P 変異の存在に起因して、有意に安定である；(i i i) C D 2 5 に対する低下または減少した結合能および／または結合親和性を有し（またはこれに対して最小限以下の影響を有し）、I L-2 作用物質の寿命を改善する；(i v) インビトロおよび／またはインビボでの T エフェクター細胞および／またはナチュラルキラー (N

10

20

30

40

50

K) 細胞の拡大、活性化、生存および／または増殖を実質的に促進しない；ならびに／または (v) 例えば C 1 2 5 S 変異の存在に起因して、減少した誤ったジスルフィド対形成、および改善した安定性を有する。一実施形態において、H 1 6 L 変異を含む I L - 2 作用物質は、他の H 1 6 変異を含む I L - 2 作用物質と比較して、C D 1 2 2 および／または C D 1 3 2 に対する低下した結合親和性、および／または他の T 細胞型よりも T r e g に対する増加した効力および選択性を有する。これらの特性は、配列番号 5 のアミノ酸配列を含む I L - 2 作用物質を、異常な免疫応答から生じる障害および症状、例えば自己免疫疾患の処置に特に適したものにする。

【0081】

したがって、一実施形態において、配列番号 5 のアミノ酸配列を含む I L - 2 作用物質は、とりわけ、アミノ酸置換を含まない野生型 I L - 2 または参照 I L - 2 バリエーションと比較して、以下の特性のうちの 1 またはそれより多くの (例えば、2、3、4、5、6、7 もしくはすべての) 特性を有する： (i) インビトロまたはインビボでの増強または増加した安定性； (ii) インビトロおよび／またはインビボでのヒト C D 1 2 2 に対する低下または減少した結合能および／または結合親和性； (iii) インビトロおよび／またはインビボでのヒト C D 1 3 2 に対する低下または減少した結合能および／または結合親和性； (iv) インビトロおよび／またはインビボでのヒト C D 1 2 2 およびヒト C D 1 3 2 (すなわち、ヒト C D 1 2 2 / C D 1 3 2 ヘテロ二量体) から構成されるヘテロ二量体 I L - 2 受容体に対する I L - 2 バリエーションの低下または減少した親和性； (v) インビトロおよび／またはインビボでのヒト C D 2 5 に対する低下もしくは減少した (例えば、中程度に低下もしくは減少した) 結合能および／または結合親和性； (vi) 制御性 T 細胞 (例えば、F o x p 3 + T 細胞) への選択的な結合； (vii) インビトロまたはインビボでの制御性 T 細胞 (T r e g) における I L - 2 シグナル伝達経路の選択的な活性化；または (viii) T r e g の拡大、活性、生存および／または増殖を誘導または促進する増強または増加した能力。

【0082】

一実施形態において、参照 I L - 2 作用物質は、配列番号 1 0 3 1、配列番号 1、もしくは配列番号 2 のアミノ酸配列、またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、参照 I L - 2 作用物質は、配列番号 1 0 3 1 のアミノ酸配列を含む。一実施形態において、参照 I L - 2 作用物質は、配列番号 1 のアミノ酸配列を含む。一実施形態において、参照 I L - 2 作用物質は、配列番号 2 のアミノ酸配列を含む。

【0083】

一実施形態において、I L - 2 作用物質はリンカーによって本明細書に記載される非 I L - 2 部分に融合された本明細書に記載されるヒト I L - 2 バリエーションを含み、リンカーはポリペプチドリンカーであり、必要に応じてポリペプチドリンカーが柔軟性リンカー、剛性リンカーまたは切断可能なリンカーである。一実施形態において、ポリペプチドリンカーは、G l y - S e r リンカー (例えば、(G₄S)_n リンカーであり、ここで、n = 1、2、3、4、5、6 またはそれより多い (配列番号 1 0 2 0))、プロリンに富む伸長リンカー (例えば、V 1 G P c、V 2、G P G c、V 3 G c G c P、セルラーゼリンカー 4、セルラーゼリンカー 4)、剛性リンカー (例えば、A (E A A A K)_n A であり、ここで、n = 2、3、4、5 またはそれより多い (配列番号 1 0 2 1))、R E P R _ 1 2、非 G S リンカー (例えば、(G G G S A)_n、ここで、n = 1、2、3、4、5 またはそれより多い (配列番号 1 0 2 2))、または免疫グロブリンヒンジ領域もしくはその一部である。一実施形態において、ポリペプチドリンカーは、(G₄S)₁ (配列番号 1 0 2 3)、(G₄S)₂ (配列番号 1 0 2 4)、(G₄S)₃ (配列番号 1 0 2 5)、(G₄S)₄ (配列番号 4 8)、(G₄S)₅ (配列番号 1 0 2 6)、または (G₄S)₆ (配列番号 1 0 2 7) を含む G l y - S e r リンカーである。一実施形態において、ポリペプチドリンカーは、(G₄S)₄ (配列番号 4 8) を含む G l y - S e r リンカーである。一実施形態において、ポリペプチドリンカーは、配列番号 4 8、配列番号 4 9、配列番号 5 0、配列番号 5 1、配列番号 5 2、配列番号 5 3、配列番号 5 4、または配列番号 5

5 から選択されるアミノ酸配列を含む。一実施形態において、ポリペプチドリンカーは、配列番号 48 のアミノ酸配列を含む。

【0084】

一実施形態において、非 I L - 2 部分が、免疫グロブリン F c 領域、またはそのフラグメントもしくは一部（例えば、機能的フラグメント）である。一実施形態において、免疫グロブリン F c 領域は、I g G F c 領域、I g D F c 領域、I g A F c 領域、I g M F c 領域、もしくは I g E F c 領域、またはそれらのフラグメントもしくは一部を含む。一実施形態において、I g G F c 領域は、野生型ヒト I g G 1 F c 領域（例えば、I g G 1 m 3 アロタイプ）、野生型 I g G 2 F c 領域もしくは野生型ヒト I g G 4 F c 領域、またはそれらのフラグメントもしくは一部を含む。

10

【0085】

一実施形態において、I g G F c 領域は、変異体 I g G 1 もしくは変異体 I g G 4 F c 領域、またはそれらのフラグメントもしくは一部を含む。一実施形態において、I g G F c 領域は、1 またはそれより多くの（例えば、2、3、4 もしくは 5 の）変異、例えば本明細書中に記載される 1 またはそれより多くの（例えば、2、3、4 もしくは 5 の）変異を含む。

【0086】

一実施形態において、I g G F c 領域は、変異体 I g G 4 F c 領域またはそのフラグメントもしくは一部を含み、変異体 I g G 4 F c 領域がヒトである。

【0087】

一実施形態において、変異体 I g G 4 F c 領域またはそのフラグメントもしくは一部は、E U ナンバリングに従って S e r 2 2 8 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて S e r 2 2 8 のアミノ酸変化（例えば、置換）が S 2 2 8 P である。一実施形態において、変異体 I g G 4 F c 領域は、アミノ酸置換 S 2 2 8 P を含む。

20

【0088】

一実施形態において、変異体 I g G 4 F c 領域またはそのフラグメントもしくは一部は、E U ナンバリングに従って A r g 4 0 9 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて A r g 4 0 9 のアミノ酸変化（例えば、置換）が R 4 0 9 K である。一実施形態において、変異体 I g G 4 F c 領域は、アミノ酸置換 R 4 0 9 K を含む。

【0089】

一実施形態において、変異体 I g G 4 F c 領域またはそのフラグメントもしくは一部は、E U ナンバリングに従って T h r 3 0 7、G l n 3 1 1 および A l a 3 7 8 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じてアミノ酸変化（例えば、置換）がそれぞれ T 3 0 7 Q、Q 3 1 1 V および A 3 7 8 V である。一実施形態において、変異体 I g G 4 F c 領域は、アミノ酸置換 T 3 0 7 Q、Q 3 1 1 V、および A 3 7 8 V を含む。

30

【0090】

一実施形態において、変異体 I g G 4 F c 領域は、配列番号 44、配列番号 45、配列番号 46、もしくは配列番号 47 から選択されるアミノ酸配列、またはその少なくとも 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% もしくはそれを超える配列同一性を有するか、またはそれに対して 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは 30 個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む。

40

【0091】

一実施形態において、I g G F c 領域は、変異体 I g G 1 F c 領域またはそのフラグメントもしくは一部を含み、変異体 I g G 1 F c 領域はヒトである。一実施形態において、変異体 I g G 1 F c 領域（例えば、N 2 9 7 G 置換を含む）は、I g G 1 m 3 アロタイプを有する。

【0092】

一実施形態において、変異体 I g G 1 F c 領域またはそのフラグメントもしくは一部は、E U ナンバリングに従って A s n 2 9 7 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必

50

要に応じて A s n 2 9 7 におけるアミノ酸変化（例えば、置換）が N 2 9 7 G である。一実施形態において、変異体 I g G 1 F c 領域は、アミノ酸置換 N 2 9 7 G を含む。

【0093】

一実施形態において、変異体 I g G 1 F c 領域またはそのフラグメントもしくは一部が、E U ナンバリングに従って L e u 2 3 4、L e u 2 3 5 および P r o 3 2 9 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じてアミノ酸変化（例えば、置換がそれぞれ L 2 3 4 A、L 2 3 5 A および P 3 2 9 G である。。一実施形態において、変異体 I g G 1 F c 領域は、アミノ酸置換 L 2 3 4 A、L 2 3 5 A、および P 3 2 9 G を含む。

【0094】

一実施形態において、変異体 I g G 1 F c 領域またはそのフラグメントもしくは一部が、E U ナンバリングに従って T h r 3 0 7、G l n 3 1 1 および A l a 3 7 8 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じてアミノ酸変化（例えば、置換）がそれぞれ T 3 0 7 Q、Q 3 1 1 V および A 3 7 8 V である。一実施形態において、変異体 I g G 1 F c 領域は、アミノ酸置換 T 3 0 7 Q、Q 3 1 1 V、および A 3 7 8 V を含む。

【0095】

一実施形態において、変異体 I g G 1 F c 領域は、配列番号 4 0、配列番号 4 1、配列番号 4 2、配列番号 4 3、もしくは配列番号 1 0 0 3 から選択されるアミノ酸配列、またはその少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % もしくはそれを超える配列同一性を有するか、またはそれに対して 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは 30 個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む。一実施形態において、変異体 I g G 1 F c 領域は、配列番号 1 0 0 3 のアミノ酸配列、またはその少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 % もしくはそれを超える配列同一性を有するか、またはそれに対して 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは 30 個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む。一実施形態において、変異体 I g G 1 F c 領域は、配列番号 1 0 0 3 のアミノ酸配列を含む。

【0096】

一実施形態において、非 I L - 2 部分は、F c 受容体媒介免疫エフェクター機能を誘発する I L - 2 作用物質の能力を阻害または減少させる。

【0097】

一実施形態において、I L - 2 作用物質は、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 8、配列番号 9、配列番号 10、配列番号 11、配列番号 12、配列番号 13、配列番号 14、配列番号 15、配列番号 16、配列番号 17、配列番号 18、配列番号 19、配列番号 20、配列番号 21、配列番号 22、配列番号 23、配列番号 24、配列番号 25、配列番号 26、配列番号 27、配列番号 28、配列番号 29、配列番号 30、配列番号 31、配列番号 32、配列番号 33、配列番号 34、配列番号 35、配列番号 36、配列番号 37、もしくは配列番号 38、配列番号 1 0 0 0、配列番号 1 0 0 1、もしくは配列番号 1 0 0 2、またはその機能的フラグメントから選択されるアミノ酸配列を含む I L - 2 バリエーションを含み、I L - 2 作用物質は G l y - S e r リンカーを含み、必要に応じて、G l y - S e r リンカーは (G 4 S) 4 (配列番号 4 8) を含み、I L - 2 バリエーションは、G l y - S e r リンカーによって、配列番号 3 9、配列番号 4 0、配列番号 4 1、配列番号 4 2、配列番号 4 3、配列番号 4 4、配列番号 4 5、配列番号 4 6、配列番号 4 7、もしくは配列番号 1 0 0 3 から選択されるアミノ酸配列を含む I g G F c 領域に融合されている。

【0098】

一実施形態において、I L - 2 作用物質は、配列番号 5 6、配列番号 5 7、配列番号 5 8、配列番号 5 9、配列番号 6 0、配列番号 6 1、配列番号 6 2、配列番号 6 3、配列番号 6 4、配列番号 6 5、配列番号 6 6、配列番号 6 7、配列番号 6 8、配列番号 6 9、配列番号 7 0、配列番号 7 1、配列番号 7 2、配列番号 7 3、配列番号 7 4、配列番号 7 5

、配列番号 76、配列番号 77、配列番号 78、配列番号 79、配列番号 80、配列番号 81、配列番号 82、配列番号 83、配列番号 84、配列番号 85、配列番号 86、配列番号 87、配列番号 88、配列番号 89、配列番号 90、配列番号 91、配列番号 92、配列番号 93、配列番号 1004、配列番号 1005、配列番号 1006、配列番号 1007、配列番号 1008、もしくは配列番号 1009、またはその機能的フラグメントから選択されるアミノ酸配列を含む。

【0099】

一実施形態において、IL-2 作用物質は、配列番号 94、配列番号 95、配列番号 96、配列番号 97、配列番号 98、配列番号 99、配列番号 100、配列番号 101、配列番号 102、配列番号 103、配列番号 104、配列番号 105、配列番号 106、配列番号 107、配列番号 108、配列番号 109、配列番号 110、配列番号 111、配列番号 112、配列番号 113、配列番号 114、配列番号 115、配列番号 116、配列番号 117、配列番号 118、配列番号 119、配列番号 120、配列番号 121、配列番号 122、配列番号 123、配列番号 124、配列番号 125、配列番号 126、配列番号 127、配列番号 128、配列番号 129、配列番号 130、もしくは配列番号 131、またはその機能的フラグメントから選択されるアミノ酸配列を含む。

【0100】

一実施形態において、IL-2 作用物質は、配列番号 132、配列番号 133、配列番号 134、配列番号 135、配列番号 136、配列番号 137、配列番号 138、配列番号 139、配列番号 140、配列番号 141、配列番号 142、配列番号 143、配列番号 144、配列番号 145、配列番号 146、配列番号 147、配列番号 148、配列番号 149、配列番号 150、配列番号 151、配列番号 152、配列番号 153、配列番号 154、配列番号 155、配列番号 156、配列番号 157、配列番号 158、配列番号 159、配列番号 160、配列番号 161、配列番号 162、配列番号 163、配列番号 164、配列番号 165、配列番号 166、配列番号 167、配列番号 168、もしくは配列番号 169、またはその機能的フラグメントから選択されるアミノ酸配列を含む。

【0101】

一実施形態において、IL-2 作用物質は、配列番号 170、配列番号 171、配列番号 172、配列番号 173、配列番号 174、配列番号 175、配列番号 176、配列番号 177、配列番号 178、配列番号 179、配列番号 180、配列番号 181、配列番号 182、配列番号 183、配列番号 184、配列番号 185、配列番号 186、配列番号 187、配列番号 188、配列番号 189、配列番号 190、配列番号 191、配列番号 192、配列番号 193、配列番号 194、配列番号 195、配列番号 196、配列番号 197、配列番号 198、配列番号 199、配列番号 200、配列番号 201、配列番号 202、配列番号 203、配列番号 204、配列番号 205、配列番号 206、もしくは配列番号 207、またはその機能的フラグメントから選択されるアミノ酸配列を含む。

【0102】

一実施形態において、IL-2 作用物質は、配列番号 208、配列番号 209、配列番号 210、配列番号 211、配列番号 212、配列番号 213、配列番号 214、配列番号 215、配列番号 216、配列番号 217、配列番号 218、配列番号 219、配列番号 220、配列番号 221、配列番号 222、配列番号 223、配列番号 224、配列番号 225、配列番号 226、配列番号 227、配列番号 228、配列番号 229、配列番号 230、配列番号 231、配列番号 232、配列番号 233、配列番号 234、配列番号 235、配列番号 236、配列番号 237、配列番号 238、配列番号 239、配列番号 240、配列番号 241、配列番号 242、配列番号 243、配列番号 244、もしくは配列番号 245、またはその機能的フラグメントから選択されるアミノ酸配列を含む。

【0103】

一実施形態において、IL-2 作用物質は、配列番号 246、配列番号 247、配列番号 248、配列番号 249、配列番号 250、配列番号 251、配列番号 252、配列番号 253、配列番号 254、配列番号 255、配列番号 256、配列番号 257、配列番号

10

20

30

40

50

号 258、配列番号 259、配列番号 260、配列番号 261、配列番号 262、配列番号 263、配列番号 264、配列番号 265、配列番号 266、配列番号 267、配列番号 268、配列番号 269、配列番号 270、配列番号 271、配列番号 272、配列番号 273、配列番号 274、配列番号 275、配列番号 276、配列番号 277、配列番号 278、配列番号 279、配列番号 280、配列番号 281、配列番号 282、もしくは配列番号 283、またはその機能的フラグメントから選択されるアミノ酸配列を含む。

【0104】

一実施形態において、IL-2 作用物質は、配列番号 284、配列番号 285、配列番号 286、配列番号 287、配列番号 288、配列番号 289、配列番号 290、配列番号 291、配列番号 292、配列番号 293、配列番号 294、配列番号 295、配列番号 296、配列番号 297、配列番号 298、配列番号 299、配列番号 300、配列番号 301、配列番号 302、配列番号 303、配列番号 304、配列番号 305、配列番号 306、配列番号 307、配列番号 308、配列番号 309、配列番号 310、配列番号 311、配列番号 312、配列番号 313、配列番号 314、配列番号 315、配列番号 316、配列番号 317、配列番号 318、配列番号 319、配列番号 320、もしくは配列番号 321、またはその機能的フラグメントから選択されるアミノ酸配列を含む。

【0105】

一実施形態において、IL-2 作用物質は、配列番号 322、配列番号 323、配列番号 324、配列番号 325、配列番号 326、配列番号 327、配列番号 328、配列番号 329、配列番号 330、配列番号 331、配列番号 332、配列番号 333、配列番号 334、配列番号 335、配列番号 336、配列番号 337、配列番号 338、配列番号 339、配列番号 340、配列番号 341、配列番号 342、配列番号 343、配列番号 344、配列番号 345、配列番号 346、配列番号 347、配列番号 348、配列番号 349、配列番号 350、配列番号 351、配列番号 352、配列番号 353、配列番号 354、配列番号 355、配列番号 356、配列番号 357、配列番号 358、もしくは配列番号 359、またはその機能的フラグメントから選択されるアミノ酸配列を含む。

【0106】

一実施形態において、IL-2 作用物質は、配列番号 59 のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、IL-2 作用物質は、配列番号 97 のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、IL-2 作用物質は、配列番号 135 のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、IL-2 作用物質は、配列番号 173 のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、IL-2 作用物質は、配列番号 211 のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、IL-2 作用物質は、配列番号 249 のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、IL-2 作用物質は、配列番号 287 のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、IL-2 作用物質は、配列番号 325 のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、IL-2 作用物質は、配列番号 66 のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、IL-2 作用物質は、配列番号 104 のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、IL-2 作用物質は、配列番号 142 のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、IL-2 作用物質は、配列番号 180 のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、IL-2 作用物質は、配列番号 218 のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、IL-2 作用物質は、配列番号 256 のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、IL-2 作用物質は、配列番号 294 のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、IL-2 作用物質は、配列番号 332 のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、IL-2 作用物質は、配列番号 60 のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、IL-2 作用物質は、配列番号 98 のアミノ酸配列またはその機

10

20

30

40

50

能的フラグメントを含む。一実施形態において、I L-2作用物質は、配列番号136のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、I L-2作用物質は、配列番号174のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、I L-2作用物質は、配列番号212のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、I L-2作用物質は、配列番号250のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、I L-2作用物質は、配列番号288のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、I L-2作用物質は、配列番号326のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、I L-2作用物質は、配列番号69のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、I L-2作用物質は、配列番号107のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、I L-2作用物質は、配列番号145のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、I L-2作用物質は、配列番号183のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、I L-2作用物質は、配列番号221のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、I L-2作用物質は、配列番号259のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、I L-2作用物質は、配列番号297のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、I L-2作用物質は、配列番号335のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、I L-2作用物質は、配列番号1004のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、I L-2作用物質は、配列番号1005のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、I L-2作用物質は、配列番号1006のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、I L-2作用物質は、配列番号1007のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、I L-2作用物質は、配列番号1008のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、I L-2作用物質は、配列番号1009のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含む。

【0107】

様々な技術的効果が、配列番号1008のアミノ酸配列を含むI L-2作用物質に関連する。理論に束縛されることを望むものではないが、一実施形態において、配列番号1008のアミノ酸配列を含むI L-2作用物質は、以下の有利な特性のうちの少なくとも1つまたはそれより多くの特性を有し得ると考えられる：(i) C D 1 2 2 および／または C D 1 3 2 に対する低下した結合親和性を有し、他のT細胞型と比較して、制御性T細胞(T r e g)に対するI L-2作用物質の効力および選択性を増加させる；(i i) 例えば、安定化するV 6 9 A および Q 7 4 P 変異の存在に起因して、有意に安定である；(i i i) C D 2 5 に対する低下または減少した結合能および／または結合親和性を有し（またはこれに対して最小限以下の影響を有し）、I L-2作用物質の寿命を改善する；(i v) インビトロおよび／またはインビボでのTエフェクター細胞および／またはナチュラルキラー(N K)細胞の拡大、活性化、生存および／または増殖を実質的に促進しない；ならびに／または(v) 例えばC 1 2 5 S 変異の存在に起因して、減少した誤ったジスルフィド対形成、および改善した安定性を有する。一実施形態において、H 1 6 L 変異を含むI L-2作用物質は、他のH 1 6 変異を含むI L-2作用物質と比較して、C D 1 2 2 および／またはC D 1 3 2 に対する低下した結合親和性、および／または他のT細胞型よりもT r e g に対する増加した効力および選択性を有する。これらの特性は、配列番号1008のアミノ酸配列を含むI L-2作用物質を、異常な免疫応答から生じる障害および症状、例えば自己免疫疾患の処置に特に適したものにする。

【0108】

したがって、一実施形態において、配列番号1008のアミノ酸配列を含むI L-2作用物質は、とりわけ、アミノ酸置換を含まない野生型I L-2または参照I L-2バリエーションと比較して、以下の特性のうちの1またはそれより多くの（例えば、2、3、4、5

、6、7もしくはすべての)特性を有する：(i) インビトロまたはインビボでの増強または増加した安定性；(ii) インビトロおよび／またはインビボでのヒトCD122に対する低下または減少した結合能および／または結合親和性；(iii) インビトロおよび／またはインビボでのヒトCD132に対する低下または減少した結合能および／または結合親和性；(iv) インビトロおよび／またはインビボでのヒトCD122およびヒトCD132（すなわち、ヒトCD122／CD132ヘテロ二量体）から構成されるヘテロ二量体IL-2受容体に対するIL-2バリエーションの低下または減少した親和性；(v) インビトロおよび／またはインビボでのヒトCD25に対する低下または減少した（例えば、中程度に低下または減少した）結合能および／または結合親和性；(vi) 制御性T細胞（例えば、Foxp3⁺T細胞）への選択的な結合；(vii) インビトロまたはインビボでの制御性T細胞（Treg）におけるIL-2シグナル伝達経路の選択的な活性化；または(viii) Tregの拡大、活性、生存および／または増殖を誘導または促進する増強または増加した能力。

10

【0109】

一実施形態において、IL-2作用物質は、二量体（例えば、ホモ二量体またはヘテロ二量体）を形成する。

【0110】

一実施形態において、IL-2作用物質はIL-2融合タンパク質を含む。一実施形態において、IL-2作用物質は、IL-2作用物質／抗IL-2抗体複合体を含む。一実施形態において、IL-2作用物質はコンジュゲートを含む。

20

【0111】

いくつかの態様では、本開示は、記載されるIL-2作用物質と、薬学的に許容され得る担体とを含む医薬組成物を提供する。いくつかの態様では、本開示は、本明細書中に記載されるIL-2作用物質をコードする核酸を提供する。いくつかの態様では、本開示は、本明細書中に記載されるIL-2作用物質をコードする核酸を含むベクター（例えば、発現ベクター）を提供する。いくつかの態様では、本開示は、本明細書中に記載されるIL-2作用物質をコードする核酸を含む細胞（例えば、単離された細胞）または本明細書中に記載されるIL-2作用物質をコードする核酸を含むベクター（例えば、発現ベクター）を提供する。

【0112】

いくつかの態様では、本開示は、IL-2作用物質を産生する方法であって、本明細書中に記載されるIL-2作用物質をコードする核酸を含む細胞または本明細書中に記載されるIL-2作用物質をコードする核酸を含むベクター（例えば、発現ベクター）を、IL-2作用物質の発現を可能にする条件下で培養する（例えば、維持する）ステップを含む方法を提供する。一実施形態において、本方法は、IL-2作用物質を得るステップをさらに含む。一実施形態において、本方法は、IL-2作用物質を精製するステップをさらに含む。

30

【0113】

いくつかの態様では、本開示は、制御性T細胞（Treg）の拡大、活性、生存および／または増殖を増強する方法であって、有効量の本明細書中に記載されるIL-2作用物質、もしくはIL-2作用物質を含む医薬組成物を、Treg細胞またはTreg細胞の集団に（例えば、インビトロ、エクスピボもしくはインビボで）接触させるステップ、またはそれを必要とする対象に投与するステップを含む方法を提供する。IL-2作用物質は、例えば、アミノ酸置換H16L、V69A、Q74PおよびC125S、またはアミノ酸置換H16N、V69A、Q74PおよびC125Sを含み得る。一実施形態において、IL-2作用物質は、アミノ酸置換H16L、V69A、Q74PおよびC125Sを含む。

40

【0114】

いくつかの態様では、本開示は、制御性T細胞（Treg）におけるIL-2シグナル伝達経路を選択的に活性化する方法であって、有効量の本明細書中に記載されるIL-2

50

作用物質、もしくはIL-2作用物質を含む医薬組成物を、Treg細胞またはTreg細胞の集団に（例えば、インビトロ、エクスピボもしくはインビボで）接触させるステップ、またはそれを必要とする対象に投与するステップを含む方法を提供する。IL-2作用物質は、例えば、アミノ酸置換H16L、V69A、Q74PおよびC125S、またはアミノ酸置換H16N、V69A、Q74PおよびC125Sを含み得る。一実施形態において、IL-2作用物質は、アミノ酸置換H16L、V69A、Q74PおよびC125Sを含む。

【0115】

いくつかの態様では、本開示は、それを必要とする対象において免疫寛容を誘導する方法であって、有効量の本明細書中に記載されるIL-2作用物質、もしくはIL-2作用物質を含む医薬組成物を、Treg細胞またはTreg細胞の集団に（例えば、インビトロ、エクスピボもしくはインビボで）接触させるステップ、またはを投与するステップを含む方法を提供する。IL-2作用物質は、例えば、アミノ酸置換H16L、V69A、Q74PおよびC125S、またはアミノ酸置換H16N、V69A、Q74PおよびC125Sを含み得る。一実施形態において、IL-2作用物質は、アミノ酸置換H16L、V69A、Q74PおよびC125Sを含む。

【0116】

いくつかの態様では、本開示は、障害（例えば、本明細書中に記載される障害、例えば、自己免疫疾患、ループス腎炎、自己免疫性肝炎、ネフローゼ症候群またはがん）を有する対象を処置する方法であって、有効量の本明細書中に記載されるIL-2作用物質、またはIL-2作用物質を含む医薬組成物を対象に投与するステップを含む方法を提供する。IL-2作用物質は、例えば、アミノ酸置換H16L、V69A、Q74PおよびC125S、またはアミノ酸置換H16N、V69A、Q74PおよびC125Sを含み得る。一実施形態において、IL-2作用物質は、アミノ酸置換H16L、V69A、Q74PおよびC125Sを含む。

【0117】

いくつかの態様では、本開示は、障害（例えば、本明細書中に記載される障害、例えば、自己免疫疾患、ループス腎炎、自己免疫性肝炎、ネフローゼ症候群またはがん）を有する対象の処置のための方法であって、本明細書中に記載されるIL-2作用物質、もしくはIL-2作用物質を含む医薬組成物を前記対象に投与するステップを含む方法における使用のためのIL-2作用物質または組成物を提供する。IL-2作用物質は、例えば、アミノ酸置換H16L、V69A、Q74PおよびC125S、またはアミノ酸置換H16N、V69A、Q74PおよびC125Sを含み得る。一実施形態において、IL-2作用物質は、アミノ酸置換H16L、V69A、Q74PおよびC125Sを含む。

【0118】

いくつかの態様では、本開示は、障害（例えば、本明細書中に記載される障害、例えば、自己免疫疾患、ループス腎炎、自己免疫性肝炎、ネフローゼ症候群またはがん）を有する対象の処置のための方法であって、本明細書中に記載されるIL-2作用物質、もしくはIL-2作用物質を含む医薬組成物を、前記対象に投与するステップを含む方法における医薬の製造におけるIL-2作用物質または組成物の使用を提供する。IL-2作用物質は、例えば、アミノ酸置換H16L、V69A、Q74PおよびC125S、またはアミノ酸置換H16N、V69A、Q74PおよびC125Sを含み得る。一実施形態において、IL-2作用物質は、アミノ酸置換H16L、V69A、Q74PおよびC125Sを含む。

【0119】

いくつかの態様では、本開示は、本明細書中に記載されるIL-2作用物質、もしくはIL-2作用物質を含む医薬組成物、および使用説明書を含むキットを提供する。IL-2作用物質は、例えば、アミノ酸置換H16L、V69A、Q74PおよびC125S、またはアミノ酸置換H16N、V69A、Q74PおよびC125Sを含み得る。一実施形態において、IL-2作用物質は、アミノ酸置換H16L、V69A、Q74Pおよび

C 1 2 5 Sを含む。

【0 1 2 0】

いくつかの態様では、本開示は、本明細書中に記載される I L - 2 作用物質、もしくは I L - 2 作用物質を含む医薬組成物を含む容器を提供する。I L - 2 作用物質は、例えば、アミノ酸置換 H 1 6 L、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S、またはアミノ酸置換 H 1 6 N、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S を含む得る。一実施形態において、I L - 2 作用物質は、アミノ酸置換 H 1 6 L、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S を含む。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

ヒト I L - 2 (配列番号 1 0 3 1) に対応して

(i) アミノ酸置換 H 1 6 L もしくは H 1 6 N、および / またはアミノ酸置換 I 9 2 S、ならびに

(i i) アミノ酸置換 V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S を含む、インターロイキン - 2 (I L - 2) バリエーション。

(項目 2)

アミノ酸置換 T 3 A をさらに含む、項目 1 に記載の I L - 2 バリエーション。

(項目 3)

配列番号 4、5、1 1、1 0 0 0、1 0 0 1 もしくは 1 0 0 2 のいずれかのアミノ酸配列、前記配列と少なくとも 9 5 % 同一であるか、または前記配列と 1、2、3、4 もしくは 5 個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列、あるいはその機能的フラグメントを含む、項目 1 または 2 に記載の I L - 2 バリエーション。

(項目 4)

制御性 T 細胞 (T r e g) を選択的に刺激する、項目 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の I L - 2 バリエーション。

(項目 5)

項目 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の I L - 2 バリエーションを含む I L - 2 融合タンパク質。

(項目 6)

F c 領域をさらに含む、項目 5 に記載の I L - 2 融合タンパク質。

(項目 7)

前記 F c 領域が、E U ナンバリングに従って N 2 9 7 G 置換を含む I g G 1 アロタイプ m 3 の F c 領域を含む、項目 6 に記載の I L - 2 融合タンパク質。

(項目 8)

前記 F c 領域が、配列番号 1 0 0 3 のアミノ酸配列、または前記配列と少なくとも 9 5 % 同一であるか、また前記配列と 1、2、3、4、5、6、7、8、9 もしくは 1 0 個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列、あるいはその機能的フラグメントを含む、項目 6 または 7 に記載の I L - 2 融合タンパク質。

(項目 9)

前記 F c 領域が前記 I L - 2 バリエーションの C 末端に融合されている、項目 6 から 8 のいずれか 1 項に記載の I L - 2 融合タンパク質。

(項目 1 0)

リンカーをさらに含む、項目 6 から 9 のいずれか 1 項に記載の I L - 2 融合タンパク質。

(項目 1 1)

前記リンカーが (G 4 S) ₄ (配列番号 4 8) を含む、項目 1 0 に記載の I L - 2 融合タンパク質。

(項目 1 2)

配列番号 1 0 0 4、1 0 0 5、1 0 0 6、1 0 0 7、1 0 0 8 もしくは 1 0 0 9 のいずれかのアミノ酸配列、前記配列と少なくとも 9 5 % 同一であるか、または前記配列と 1、2、3、4、5、6、7、8、9 もしくは 1 0 個以下のアミノ酸が異なっているアミノ酸配列、あるいはその機能的フラグメントを含む、項目 6 から 1 1 のいずれか 1 項に記載の I L - 2 融合タンパク質。

10

20

30

40

50

(項目 1 3)

二量体を形成する、項目 6 から 1 2 のいずれか 1 項に記載の I L - 2 融合タンパク質。

(項目 1 4)

項目 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の I L - 2 バリエーションと抗 I L - 2 抗体分子とを含む I L - 2 複合体。

(項目 1 5)

項目 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の I L - 2 バリエーションと非 I L - 2 部分とを含む I L - 2 コンジュゲート。

(項目 1 6)

項目 1 から 4 までのいずれか 1 項に記載の I L - 2 と薬学的に許容され得る担体とを含む医薬組成物。

10

(項目 1 7)

項目 5 から 1 3 までのいずれか 1 項に記載の I L - 2 融合タンパク質と薬学的に許容され得る担体とを含む医薬組成物。

(項目 1 8)

項目 1 4 に記載の I L - 2 複合体と薬学的に許容され得る担体とを含む医薬組成物。

(項目 1 9)

項目 1 5 に記載の I L - 2 コンジュゲートと薬学的に許容され得る担体とを含む医薬組成物。

(項目 2 0)

20

項目 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の I L - 2 バリエーションをコードする核酸。

(項目 2 1)

項目 5 から 1 3 のいずれか 1 項に記載の I L - 2 融合タンパク質をコードする核酸。

(項目 2 2)

項目 1 4 に記載の I L - 2 複合体をコードする核酸。

(項目 2 3)

項目 1 5 に記載の I L - 2 コンジュゲートをコードする核酸。

(項目 2 4)

項目 2 0 に記載の核酸を含むベクター。

(項目 2 5)

30

項目 2 1 に記載の核酸を含むベクター。

(項目 2 6)

項目 2 2 に記載の核酸を含むベクター。

(項目 2 7)

項目 2 3 に記載の核酸を含むベクター。

(項目 2 8)

項目 2 0 に記載の核酸を含む細胞。

(項目 2 9)

項目 2 1 に記載の核酸を含む細胞。

(項目 3 0)

40

項目 2 2 に記載の核酸を含む細胞。

(項目 3 1)

項目 2 3 に記載の核酸を含む細胞。

(項目 3 2)

I L - 2 バリエーションを産生する方法であって、前記 I L - 2 バリエーションの発現を可能にする条件下で項目 2 8 に記載の細胞を培養するステップを含む方法。

(項目 3 3)

I L - 2 融合タンパク質を産生する方法であって、前記 I L - 2 融合タンパク質の発現を可能にする条件下で、項目 2 9 に記載の細胞を培養するステップを含む方法。

(項目 3 4)

50

ＩＬ－２複合体を産生する方法であって、前記ＩＬ－２複合体の発現を可能にする条件下で、項目３０に記載の細胞を培養するステップを含む方法。

（項目３５）

ＩＬ－２コンジュゲートを産生する方法であって、前記ＩＬ－２コンジュゲートの発現を可能にする条件下で、項目３１に記載の細胞を培養するステップを含む方法。

（項目３６）

制御性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）の拡大、活性、生存および／または増殖を増強する方法であって、有効量の項目１から４のいずれか１項に記載のＩＬ－２バリエーションを、Ｔｒｅｇ細胞またはＴｒｅｇ細胞の集団とインビトロ、エキスピボもしくはインビボで接触させるステップ、またはそれを必要とする対象に投与するステップを含む、方法。

10

（項目３７）

制御性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）の拡大、活性、生存および／または増殖を増強する方法であって、有効量の項目５から１３のいずれかに記載のＩＬ－２融合タンパク質を、Ｔｒｅｇ細胞またはＴｒｅｇ細胞の集団とインビトロ、エキスピボもしくはインビボで接触させるステップ、またはそれを必要とする対象に投与するステップを含む、方法。

（項目３８）

制御性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）の拡大、活性、生存および／または増殖を増強する方法であって、有効量の項目１４に記載のＩＬ－２複合体を、Ｔｒｅｇ細胞またはＴｒｅｇ細胞の集団とインビトロ、エキスピボもしくはインビボで接触させるステップ、またはそれを必要とする対象に投与するステップを含む、方法。

20

（項目３９）

制御性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）の拡大、活性、生存および／または増殖を増強する方法であって、有効量の項目１５に記載のＩＬ－２コンジュゲートを、Ｔｒｅｇ細胞またはＴｒｅｇ細胞の集団とインビトロ、エキスピボもしくはインビボで接触させるステップ、またはそれを必要とする対象に投与するステップを含む、方法。

（項目４０）

制御性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）においてＩＬ－２シグナル伝達経路を選択的に活性化する方法であって、有効量の項目１から４のいずれか１項に記載のＩＬ－２バリエーションを、Ｔｒｅｇ細胞またはＴｒｅｇ細胞の集団とインビトロ、エキスピボもしくはインビボで接触させるステップ、またはそれを必要とする対象に投与するステップを含む方法。

30

（項目４１）

制御性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）においてＩＬ－２シグナル伝達経路を選択的に活性化する方法であって、有効量の項目５から１３のいずれかに記載のＩＬ－２融合タンパク質を、Ｔｒｅｇ細胞またはＴｒｅｇ細胞の集団とインビトロ、エキスピボもしくはインビボで接触させるステップ、またはそれを必要とする対象に投与するステップを含む方法。

（項目４２）

制御性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）においてＩＬ－２シグナル伝達経路を選択的に活性化する方法であって、有効量の項目１４に記載のＩＬ－２複合体を、Ｔｒｅｇ細胞またはＴｒｅｇ細胞の集団とインビトロ、エキスピボもしくはインビボで接触させるステップ、またはそれを必要とする対象に投与するステップを含む方法。

40

（項目４３）

制御性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）においてＩＬ－２シグナル伝達経路を選択的に活性化する方法であって、有効量の項目１５に記載のＩＬ－２コンジュゲートを、Ｔｒｅｇ細胞またはＴｒｅｇ細胞の集団とインビトロ、エキスピボもしくはインビボで接触させるステップ、またはそれを必要とする対象に投与するステップを含む方法。

（項目４４）

免疫寛容を誘導する方法であって、それを必要とする対象に有効量の項目１から４のいずれか１項に記載のＩＬ－２バリエーションを投与するステップを含む方法。

（項目４５）

免疫寛容を誘導する方法であって、それを必要とする対象に有効量の項目５から１３のい

50

いずれか1項に記載のIL-2融合タンパク質を投与するステップを含む方法。

(項目46)

免疫寛容を誘導する方法であって、それを必要とする対象に有効量の項目14に記載のIL-2複合体を投与するステップを含む方法。

(項目47)

免疫寛容を誘導する方法であって、それを必要とする対象に有効量の項目15に記載のIL-2コンジュゲートを投与するステップを含む方法。

(項目48)

自己免疫疾患を処置する方法であって、それを必要とする対象に有効量の項目1から4のいずれか1項に記載のIL-2バリエントを投与するステップを含む方法。

(項目49)

自己免疫疾患を処置する方法であって、それを必要とする対象に有効量の項目5から13のいずれか1項に記載のIL-2融合タンパク質を投与するステップを含む方法。

(項目50)

自己免疫疾患を処置する方法であって、それを必要とする対象に有効量の項目14に記載のIL-2複合体を投与するステップを含む方法。

(項目51)

自己免疫疾患を処置する方法であって、それを必要とする対象に有効量の項目15に記載のIL-2コンジュゲートを投与するステップを含む方法。

(項目52)

ループス腎炎を処置する方法であって、それを必要とする対象に有効量の項目1から4のいずれか1項に記載のIL-2バリエントを投与するステップを含む方法。

(項目53)

ループス腎炎を処置する方法であって、それを必要とする対象に有効量の項目5から13のいずれか1項に記載のIL-2融合タンパク質を投与するステップを含む方法。

(項目54)

ループス腎炎を処置する方法であって、それを必要とする対象に有効量の項目14に記載のIL-2複合体を投与するステップを含む方法。

(項目55)

ループス腎炎を処置する方法であって、それを必要とする対象に有効量の項目15に記載のIL-2コンジュゲートを投与するステップを含む方法。

(項目56)

自己免疫性肝炎を処置する方法であって、それを必要とする対象に有効量の項目1から4のいずれか1項に記載のIL-2バリエントを投与するステップを含む方法。

(項目57)

自己免疫性肝炎を処置する方法であって、それを必要とする対象に有効量の項目5から13のいずれか1項に記載のIL-2融合タンパク質を投与するステップを含む方法。

(項目58)

自己免疫性肝炎を処置する方法であって、それを必要とする対象に有効量の項目14に記載のIL-2複合体を投与するステップを含む方法。

(項目59)

自己免疫性肝炎を処置する方法であって、それを必要とする対象に有効量の項目15に記載のIL-2コンジュゲートを投与するステップを含む方法。

(項目60)

ネフローゼ症候群を処置する方法であって、それを必要とする対象に有効量の項目1から4のいずれか1項に記載のIL-2バリエントを投与するステップを含む方法。

(項目61)

ネフローゼ症候群を処置する方法であって、それを必要とする対象に有効量の項目5から13のいずれか1項に記載のIL-2融合タンパク質を投与するステップを含む方法。

(項目62)

10

20

30

40

50

ネフローゼ症候群を処置する方法であって、それを必要とする対象に有効量の項目 1 4 に記載の I L - 2 複合体を投与するステップを含む方法。

(項目 6 3)

ネフローゼ症候群を処置する方法であって、それを必要とする対象に有効量の項目 1 5 に記載の I L - 2 コンジュゲートを投与するステップを含む方法。

(項目 6 4)

項目 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の I L - 2 バリエントと使用説明書とを含むキット。

(項目 6 5)

項目 5 から 1 3 のいずれかに記載の I L - 2 融合タンパク質と使用説明書とを含むキット。

(項目 6 6)

項目 1 4 に記載の I L - 2 複合体と使用説明書とを含むキット。

(項目 6 7)

項目 1 5 に記載の I L - 2 コンジュゲートと使用説明書とを含むキット。

(項目 6 8)

対象における免疫寛容を誘導する方法において使用するための、項目 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の I L - 2 バリエント。

(項目 6 9)

対象における免疫寛容を誘導する方法において使用するための、項目 5 から 1 3 のいずれか 1 項に記載の I L - 2 融合タンパク質。

(項目 7 0)

対象における免疫寛容を誘導する方法において使用するための、項目 1 4 に記載の I L - 2 複合体。

(項目 7 1)

対象における免疫寛容を誘導する方法において使用するための、項目 1 5 に記載の I L - 2 コンジュゲート。

(項目 7 2)

対象における自己免疫疾患を処置する方法において使用するための、項目 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の I L - 2 バリエント。

(項目 7 3)

対象における自己免疫性肝炎および自己免疫疾患の方法において使用するための、項目 5 から 1 3 のいずれか 1 項に記載の I L - 2 融合タンパク質。

(項目 7 4)

対象における自己免疫性肝炎および自己免疫疾患の方法において使用するための、項目 1 4 に記載の I L - 2 複合体。

(項目 7 5)

対象における自己免疫性肝炎および自己免疫疾患の方法において使用するための、項目 1 5 に記載の I L - 2 コンジュゲート。

(項目 7 6)

対象におけるループス腎炎を処置する方法において使用するための、項目 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の I L - 2 バリエント。

(項目 7 7)

対象におけるループス腎炎の方法において使用するための、項目 5 から 1 3 のいずれか 1 項に記載の I L - 2 融合タンパク質。

(項目 7 8)

対象におけるループス腎炎を処置する方法において使用するための、項目 1 4 に記載の I L - 2 複合体。

(項目 7 9)

対象におけるループス腎炎を処置する方法において使用するための、項目 1 5 に記載の I L - 2 コンジュゲート。

(項目 8 0)

10

20

30

40

50

対象における自己免疫性肝炎を処置する方法において使用するための、項目 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の I L - 2 バリエーション。

(項目 8 1)

対象における自己免疫性肝炎を処置する方法において使用するための、項目 5 から 1 3 のいずれかに記載の I L - 2 融合タンパク質。

(項目 8 2)

対象における自己免疫性肝炎を処置する方法において使用するための、項目 1 4 に記載の I L - 2 複合体。

(項目 8 3)

対象における自己免疫性肝炎を処置する方法において使用するための、項目 1 5 に記載の I L - 2 コンジュゲート。

(項目 8 4)

対象におけるネフローゼ症候群を処置する方法において使用するための、項目 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の I L - 2 バリエーション。

(項目 8 5)

対象におけるネフローゼ症候群を処置する方法において使用するための、項目 5 から 1 3 のいずれかに記載の I L - 2 融合タンパク質。

(項目 8 6)

対象におけるネフローゼ症候群を処置する方法において使用するための、項目 1 4 に記載の I L - 2 複合体。

(項目 8 7)

対象におけるネフローゼ症候群を処置する方法において使用するための、項目 1 5 に記載の I L - 2 コンジュゲート。

【図面の簡単な説明】

【0 1 2 1】

【図 1】図 1 A は、本明細書中で提供される I L - 2 作用物質の例示的な非限定的な実施形態のドメイン構造を示す概略図を提供する。I L - 2 作用物質は、示されるように、I L - 2 部分またはバリエーション（本明細書では「ムテイン」とも呼ばれる）、ペプチドリンカー、Fc 含有ヒンジ配列、ならびに抗体の C H 2 および C H 3 ドメインを含む。図 1 B は、ヒト I L - 2（配列番号 1 0 3 0）のアミノ酸配列の描写を提供し、変異すると、インビトロおよびインビボでの I L - 2 受容体結合および I L - 2 媒介シグナル伝達活性に影響を及ぼす例示的な非限定的な位置を示す。

【0 1 2 2】

【図 2】図 2 は、酵母表面ディスプレイを使用して I L - 2 バリエーションのライブラリーを作製し、それらのライブラリーから安定で活性なクローンを選択するための細胞ベースの方法を示す概略図を提供する。初期クローンによって発現される I L - 2 または I L - 2 バリエーションの変異は、DNA 合成またはエラープローン PCR によって生成され、酵母細胞に形質転換される。酵母細胞を抗 Myc 抗体および蛍光二次抗体で染色して I L - 2 発現を決定し（x 軸）、組換え C D 2 5、抗 6 x H i s 抗体（配列番号 1 0 2 8 として開示される「6 x H i s」）および蛍光二次抗体で染色して結合 C D 2 5 を測定する（y 軸）。実験のいくつかのバージョンでは、Myc タグに加えて、または Myc タグの代わりに H A タグが使用される。蛍光活性化細胞選別は、高発現および高結合活性の両方を示す I L - 2 バリエーションを富化するために使用される。

【0 1 2 3】

【図 3】図 3 A は、I L - 2 受容体滴定を使用して酵母の表面に提示される I L - 2 ムテインの親和性および結合能を決定する方法の結果を示すグラフを提供する。示された I L - 2 ムテインを発現する酵母クローンを、6 x H i s でタグ付けされた様々な濃度の C D 2 5 細胞外ドメイン（配列番号 1 0 2 8 として開示される「6 x H i s」）とインキュベートした。結合した C D 2 5 を、抗 6 x H i s 抗体（配列番号 1 0 2 8 として開示される「6 x H i s」）および蛍光二次抗体で染色することによって測定した。いくつかの例示

10

20

30

40

50

的なIL-2 ムテインが示されている。カーブフィッティングを使用して、結合親和性 (K_D) および最大結合シグナルを決定した (データは示さず)。図3Bは、選択されたIL-2 ムテインに対する相対的結合能 (IL-2 発現レベルに対して正規化された最大結合シグナル) を示すグラフを提供する。

【0124】

【図4-1】図4Aは、SYPRO Orange 蛍光によって決定される、選択されたIL-2 作用物質 (IL-2-Fc 融合タンパク質) の熱変性 (融解曲線) を例示するグラフを提供する。ネイティブIL-2-Fc 融合体は、低温で最大シグナルを示し、これは、アンフォールディングタンパク質の存在を示すものであり、一方、V69A/Q74P ムテインは、温度が上昇するにつれてアンフォールディングイベントを示す。図4Bは、ネイティブIL-2-Fc 融合体の大部分がカラムから非常に早く溶出することを示し ($>670\text{ kDa}$)、折りたたまれていないタンパク質凝集を暗示するHPLCサイズ排除クロマトグラムを提供する。対照的に、V69A/Q74P IL-2-Fc は、 84 kDa のタンパク質について予想される時間に単一ピークとして溶出する。

10

【図4-2】図4Aは、SYPRO Orange 蛍光によって決定される、選択されたIL-2 作用物質 (IL-2-Fc 融合タンパク質) の熱変性 (融解曲線) を例示するグラフを提供する。ネイティブIL-2-Fc 融合体は、低温で最大シグナルを示し、これは、アンフォールディングタンパク質の存在を示すものであり、一方、V69A/Q74P ムテインは、温度が上昇するにつれてアンフォールディングイベントを示す。図4Bは、ネイティブIL-2-Fc 融合体の大部分がカラムから非常に早く溶出することを示し ($>670\text{ kDa}$)、折りたたまれていないタンパク質凝集を暗示するHPLCサイズ排除クロマトグラムを提供する。対照的に、V69A/Q74P IL-2-Fc は、 84 kDa のタンパク質について予想される時間に単一ピークとして溶出する。

20

【0125】

【図5】図5Aは、CD122 および/またはCD132 IL-2 受容体との相互作用に影響を及ぼす変異を同定するために使用される酵母細胞選別手順の結果を示す散布図を提供する。図5Bは、CD122 および/またはCD132 IL-2 受容体との相互作用に影響を及ぼす変異を同定するために使用される酵母細胞選別手順の結果を示す散布図を提供する。IL-2 バリエーションのライブラリーをその表面上に発現する酵母を、示された濃度でCD122/CD132 Fcヘテロ二量体を用いて染色し、結合した受容体を、蛍光抗ヒトFc二次抗体を使用して検出した。表面IL-2 発現を、抗Myc抗体および蛍光二次抗体で検出した。示されたゲート (ボックス) 内の細胞を選別し、回収し、サンガーシーケンシングおよび次世代シーケンシングの組み合わせによって、これらの集団に富化されたIL-2 ムテインを決定した。

30

【0126】

【図6】図6Aは、示された濃度でCD122/CD132 Fcヘテロ二量体を用いて滴定した後、示されたIL-2 ムテインをその表面上に発現する酵母の飽和度を決定する方法の結果を示すグラフを提供する。示されているすべてのムテインは、示された変異に加えてV69A/Q74Pを含有する。結合したCD122/CD132を抗ヒトFc蛍光二次抗体を使用して標識し、Accuri C6フローサイトメーターを使用して測定した。各曲線を4パラメータ用量反応にフィッティングして各曲線の最大結合シグナルを推定し、次いで、推定最大値が1として定義されるように正規化することによって、飽和度を計算した。図6Bは、選択されたムテインを6xHisタグ付き (配列番号1028として開示される「6xHis」) 組換えCD25細胞外ドメインとインキュベートし、結合したCD25を抗6xHis抗体 (配列番号1028として開示される「6xHis」) で検出したことを除き、図6Aと同じ方法の結果を示すグラフを提供する。

40

【0127】

【図7-1】図7は、Octetバイオレイヤー干渉測定装置で測定した、CD122/CD132 Fcヘテロ二量体およびCD25の細胞外ドメインに対する、示されるような異なるIL-2 バリエーションを含むIL-2-Fc 融合タンパク質の親和性を示す一連の

50

グラフを提供する。IL-2バリエーションは、V69A/Q74P+示された変異を含有する。IL-2-Fc融合タンパク質を抗ヒトFc捕捉先端部に固定化し、次いで、示されたIL-2受容体の濃度範囲でインキュベートした。結合親和性を推定するために使用される会合および解離相速度論。過剰量の無関係な抗体を使用して、先端部によるCD122/CD132 Fcタンパク質の非特異的な結合または捕捉を防止した。

【図7-2】図7は、Octetバイオレイヤー干渉測定装置で測定した、CD122/CD132 Fcヘテロ二量体およびCD25の細胞外ドメインに対する、示されるような異なるIL-2バリエーションを含むIL-2-Fc融合タンパク質の親和性を示す一連のグラフを提供する。IL-2バリエーションは、V69A/Q74P+示された変異を含有する。IL-2-Fc融合タンパク質を抗ヒトFc捕捉先端部に固定化し、次いで、示されたIL-2受容体の濃度範囲でインキュベートした。結合親和性を推定するために使用される会合および解離相速度論。過剰量の無関係な抗体を使用して、先端部によるCD122/CD132 Fcタンパク質の非特異的な結合または捕捉を防止した。

【0128】

【図8-1】図8は、ヒトPBMCからIL-2感受性細胞集団を同定するためのゲーティング戦略および対応するフローサイトメトリーデータを示す概略図を提供する。前方散乱光および側方散乱光に基づいて同定されるシングレットリンパ球。集団は、制御性T細胞(CD4+CD25^{high}Foxp3+)、CD25^{high}Tヘルパー細胞(CD4+CD25^{high}Foxp3-)およびナチュラルキラー細胞(CD3-CD56+)として定義される。

【図8-2】図8は、ヒトPBMCからIL-2感受性細胞集団を同定するためのゲーティング戦略および対応するフローサイトメトリーデータを示す概略図を提供する。前方散乱光および側方散乱光に基づいて同定されるシングレットリンパ球。集団は、制御性T細胞(CD4+CD25^{high}Foxp3+)、CD25^{high}Tヘルパー細胞(CD4+CD25^{high}Foxp3-)およびナチュラルキラー細胞(CD3-CD56+)として定義される。

【0129】

【図9-1】図9Aは、STAT5リン酸化の程度によって決定される、CD122/CD132二量体に対する親和性を低下させる変異を含有するIL-2-Fc融合体による処置後のヒトPBMC内のIL-2感受性細胞集団(Treg)におけるIL-2シグナル伝達応答を示すグラフを提供する。図9Bは、STAT5リン酸化の程度によって決定される、CD122/CD132二量体に対する親和性を低下させる変異を含有するIL-2-Fc融合体による処置後のヒトPBMC内のIL-2感受性細胞集団(CD25+(high)Tヘルパー細胞)におけるIL-2シグナル伝達応答を示すグラフを提供する。図9Cは、STAT5リン酸化の程度によって決定される、CD122/CD132二量体に対する親和性を低下させる変異を含有するIL-2-Fc融合体による処置後のヒトPBMC内のIL-2感受性細胞集団(NK細胞)におけるIL-2シグナル伝達応答を示すグラフを提供する。図9Dは、STAT5リン酸化の程度によって決定される、CD122/CD132二量体に対する親和性を低下させる変異を含有するIL-2-Fc融合体による処置後のヒトPBMC内のIL-2感受性細胞集団(CD8+細胞傷害性T細胞)におけるIL-2シグナル伝達応答を示すグラフを提供する。細胞を、V69A/Q74変異+示された変異を含有するIL-2-Fc融合タンパク質、または非結合抗体のC末端に融合されたIL-2N88Dムテイン(C末端N88D)で30分間、示された濃度で処置した。不活性IL-2-Fc融合タンパク質は、そのIL-2シグナル伝達活性を低下させるいくつかの変異を含有する(F42A、Y45A、L72G、N88D、V69A、Q74P)。処置後、細胞をホルムアルデヒドで固定し、冷メタノールで透過処理し、表面マーカーおよびTy694でリン酸化されたSTAT5転写因子(pSTAT5)の染色を行った。各集団を、図8に記載されるゲーティングに基づいて同定する。選択されたムテインを、CD8+細胞傷害性T細胞に対するシグナル伝達活性についても評価した。CD4の代わりにCD8表面マーカーを使用したことを除いて、これら

の細胞を図8のようにゲーティングした。pSTAT5レベルの中央値（蛍光強度中央値（MFI））を、各細胞集団において試験されたIL-2-Fc融合タンパク質の各濃度について示す。log（アゴニスト）対応答に対する4パラメータ適合により、GraphPad Prism v5.03を使用して実行したカーブフィッティング。

【図9-2】図9Aは、STAT5リン酸化の程度によって決定される、CD122/CD132二量体に対する親和性を低下させる変異を含有するIL-2-Fc融合体による処置後のヒトPBMC内のIL-2感受性細胞集団（Treg）におけるIL-2シグナル伝達応答を示すグラフを提供する。図9Bは、STAT5リン酸化の程度によって決定される、CD122/CD132二量体に対する親和性を低下させる変異を含有するIL-2-Fc融合体による処置後のヒトPBMC内のIL-2感受性細胞集団（CD25+（high）Tヘルパー細胞）におけるIL-2シグナル伝達応答を示すグラフを提供する。図9Cは、STAT5リン酸化の程度によって決定される、CD122/CD132二量体に対する親和性を低下させる変異を含有するIL-2-Fc融合体による処置後のヒトPBMC内のIL-2感受性細胞集団（NK細胞）におけるIL-2シグナル伝達応答を示すグラフを提供する。図9Dは、STAT5リン酸化の程度によって決定される、CD122/CD132二量体に対する親和性を低下させる変異を含有するIL-2-Fc融合体による処置後のヒトPBMC内のIL-2感受性細胞集団（CD8+細胞傷害性T細胞）におけるIL-2シグナル伝達応答を示すグラフを提供する。細胞を、V69A/Q74変異+示された変異を含有するIL-2-Fc融合タンパク質、または非結合抗体のC末端に融合されたIL-2N88Dムテイン（C末端N88D）で30分間、示された濃度で処置した。不活性IL-2-Fc融合タンパク質は、そのIL-2シグナル伝達活性を低下させるいくつかの変異を含有する（F42A、Y45A、L72G、N88D、V69A、Q74P）。処置後、細胞をホルムアルデヒドで固定し、冷メタノールで透過処理し、表面マーカーおよびTy r694でリン酸化されたSTAT5転写因子（pSTAT5）の染色を行った。各集団を、図8に記載されるゲーティングに基づいて同定する。選択されたムテインを、CD8+細胞傷害性T細胞に対するシグナル伝達活性についても評価した。CD4の代わりにCD8表面マーカーを使用したことを除いて、これらの細胞を図8のようにゲーティングした。pSTAT5レベルの中央値（蛍光強度中央値（MFI））を、各細胞集団において試験されたIL-2-Fc融合タンパク質の各濃度について示す。log（アゴニスト）対応答に対する4パラメータ適合により、GraphPad Prism v5.03を使用して実行したカーブフィッティング。

【0130】

【図10】図10Aは、CD25に対する親和性を低下させる変異を含有するIL-2-Fc融合体による処置後のヒトPBMC内のIL-2感受性細胞集団（Treg）におけるIL-2シグナル伝達応答を示すグラフを提供する。図10Bは、CD25に対する親和性を低下させる変異を含有するIL-2-Fc融合体による処置後のヒトPBMC内のIL-2感受性細胞集団（CD25+（high）Tヘルパー細胞）におけるIL-2シグナル伝達応答を示すグラフを提供する。図10Cは、CD25に対する親和性を低下させる変異を含有するIL-2-Fc融合体による処置後のヒトPBMC内のIL-2感受性細胞集団（NK細胞）におけるIL-2シグナル伝達応答を示すグラフを提供する。ヒトPBMCを処置し、図9のように分析した。pSTAT5レベルの中央値（MFI）を、各集団における各処置について示す。EC50に及ぼす効果を強調するために、各ムテイン内のシグナル伝達を、IL-2-Fc処置の濃度範囲にわたって0から1に正規化した。

【0131】

【図11-1】図11Aは、CD25およびCD122/CD132に対する親和性を低下させるペアになった変異を含有するIL-2-Fc融合体による処置後のヒトPBMC内のIL-2感受性細胞集団（Treg）におけるIL-2シグナル伝達応答を示すグラフを提供する。図11Bは、CD25およびCD122/CD132に対する親和性を低下させるペアになった変異を含有するIL-2-Fc融合体による処置後のヒトPBMC

内のIL-2感受性細胞集団(CD25+(high)Tヘルパー細胞)におけるIL-2シグナル伝達応答を示すグラフを提供する。図11Cは、CD25およびCD122/CD132に対する親和性を低下させるペアになった変異を含有するIL-2-Fc融合体による処置後のヒトPBMC内のIL-2感受性細胞集団(NK細胞)におけるIL-2シグナル伝達応答を示すグラフを提供する。ヒトPBMCを処置し、図9のように分析した。様々なIL-2ムテインを含むIL-2-Fc融合タンパク質は、示されるように、明確にするために上下のパネルに分けられる。pSTAT5レベルの中央値(MFI)を、各集団における各処置について示す。

【図11-2】同上。

【図11-3】同上。

【0132】

【図12】図12Aは、IL-2-Fc H16Nで処置したTg32マウスにおける、全CD3+T細胞のパーセンテージとして測定した、インビボでのTregの拡大を示すグラフを提供する。図12Bは、C末端N88Dで処置したTg32マウスにおける、全CD3+T細胞のパーセンテージとして測定した、インビボでのTregの拡大を示すグラフを提供する。ホモ接合Tg32マウスに、示された量の各IL-2Fc融合タンパク質(用量レベルはほぼ等モルである)を尾静脈注射によって投与した。示された時点で、リンパ球集団をプロファイリングし、TregをCD45+CD3+CD4+CD25^{high}CD127-細胞として定義した。図12Aおよび図12Bのデータは、処置群あたり3匹のマウスの平均である。図12Cは、試験した各IL-2-Fc融合タンパク質の最高用量における個々のマウスからのデータを示す。

【0133】

【図13-1】図13Aは、IL-2-Fc H16Nで処置したTg32マウスにおける、全CD3+T細胞のパーセンテージとして測定した、CD4+Tヘルパー細胞のレベルの変化を示すグラフを提供する。図13Bは、C末端N88Dで処置したTg32マウスにおける、全CD3+T細胞のパーセンテージとして測定した、CD4+Tヘルパー細胞のレベルの変化を示すグラフを提供する。マウスに図12のように投与した。CD4+Tヘルパー細胞を、CD25^{high}CD127-ではないCD45+CD3+CD4+細胞と定義した。図13Aおよび図13Bのデータは、処置群あたり3匹のマウスの平均である。図13Cは、試験した各IL-2-Fc融合タンパク質の最高用量における個々のマウスからのデータを示す。

【図13-2】図13Aは、IL-2-Fc H16Nで処置したTg32マウスにおける、全CD3+T細胞のパーセンテージとして測定した、CD4+Tヘルパー細胞のレベルの変化を示すグラフを提供する。図13Bは、C末端N88Dで処置したTg32マウスにおける、全CD3+T細胞のパーセンテージとして測定した、CD4+Tヘルパー細胞のレベルの変化を示すグラフを提供する。マウスに図12のように投与した。CD4+Tヘルパー細胞を、CD25^{high}CD127-ではないCD45+CD3+CD4+細胞と定義した。図13Aおよび図13Bのデータは、処置群あたり3匹のマウスの平均である。図13Cは、試験した各IL-2-Fc融合タンパク質の最高用量における個々のマウスからのデータを示す。

【0134】

【図14-1】図14Aは、IL-2-Fc H16Nで処置したTg32マウスにおける、全CD3+T細胞のパーセンテージとして測定した、CD8+細胞傷害性T細胞のレベルの変化を示すグラフを提供する。図14Bは、C末端N88Dで処置したTg32マウスにおける、全CD3+T細胞のパーセンテージとして測定した、CD8+細胞傷害性T細胞のレベルの変化を示すグラフを提供する。マウスに図12のように投与した。細胞傷害性T細胞をCD45+CD3+CD8+細胞と定義した。図14Aおよび図14Bのデータは、処置群あたり3匹のマウスの平均である。図14Cは、試験した各IL-2-Fc融合タンパク質の最高用量における個々のマウスからのデータを示す。

【図14-2】図14Aは、IL-2-Fc H16Nで処置したTg32マウスにお

10

20

30

40

50

る、全CD3+T細胞のパーセンテージとして測定した、CD8+細胞傷害性T細胞のレベルの変化を示すグラフを提供する。図14Bは、C末端N88Dで処置したTg32マウスにおける、全CD3+T細胞のパーセンテージとして測定した、CD8+細胞傷害性T細胞のレベルの変化を示すグラフを提供する。マウスに図12のように投与した。細胞傷害性T細胞をCD45+CD3+CD8+細胞と定義した。図14Aおよび図14Bのデータは、処置群あたり3匹のマウスの平均である。図14Cは、試験した各IL-2-Fc融合タンパク質の最高用量における個々のマウスからのデータを示す。

【0135】

【図15-1】図15Aは、IL-2-Fc H16Nで処置したTg32マウスにおける、全CD45+リンパ球のパーセンテージとして測定した、NK細胞のレベルの変化を示すグラフを提供する。図15Bは、C末端N88Dで処置したTg32マウスにおける、全CD45+リンパ球のパーセンテージとして測定した、NK細胞のレベルの変化を示すグラフを提供する。マウスに図12のように投与した。NK細胞をCD45+CD3-CD56+細胞と定義した。図15Aおよび図15Bのデータは、処置群あたり3匹のマウスの平均である。各場合において、NK細胞のパーセンテージは、処置前の値が1になるように各マウス内で正規化される。図15Cは、試験した各IL-2-Fc融合タンパク質の最高用量における個々のマウスからのデータを示す。

10

【図15-2】図15Aは、IL-2-Fc H16Nで処置したTg32マウスにおける、全CD45+リンパ球のパーセンテージとして測定した、NK細胞のレベルの変化を示すグラフを提供する。図15Bは、C末端N88Dで処置したTg32マウスにおける、全CD45+リンパ球のパーセンテージとして測定した、NK細胞のレベルの変化を示すグラフを提供する。マウスに図12のように投与した。NK細胞をCD45+CD3-CD56+細胞と定義した。図15Aおよび図15Bのデータは、処置群あたり3匹のマウスの平均である。各場合において、NK細胞のパーセンテージは、処置前の値が1になるように各マウス内で正規化される。図15Cは、試験した各IL-2-Fc融合タンパク質の最高用量における個々のマウスからのデータを示す。

20

【0136】

【図16-1】図16Aは、抗ヒトFc Octet先端部に固定されたV69A/Q74P変異のみを含有するIL-2-Fc融合タンパク質（野生型）に対する、様々な濃度範囲でのCD122/CD132 Fcヘテロ二量体またはCD25細胞外ドメインの結合動態を示すグラフを提供する。図16Bは、抗ヒトFc Octet先端部に固定された不活性化変異のみを含有するIL-2-Fc融合タンパク質（42A、Y45A、L72G、N88D、V69A、Q74P；不活性）に対する、様々な濃度範囲でのCD122/CD132 Fcヘテロ二量体またはCD25細胞外ドメインの結合動態を示すグラフを提供する。結合動態を使用して、各相互作用のK_Dを推定した。

30

【図16-2】図16Aは、抗ヒトFc Octet先端部に固定されたV69A/Q74P変異のみを含有するIL-2-Fc融合タンパク質（野生型）に対する、様々な濃度範囲でのCD122/CD132 Fcヘテロ二量体またはCD25細胞外ドメインの結合動態を示すグラフを提供する。図16Bは、抗ヒトFc Octet先端部に固定された不活性化変異のみを含有するIL-2-Fc融合タンパク質（42A、Y45A、L72G、N88D、V69A、Q74P；不活性）に対する、様々な濃度範囲でのCD122/CD132 Fcヘテロ二量体またはCD25細胞外ドメインの結合動態を示すグラフを提供する。結合動態を使用して、各相互作用のK_Dを推定した。

40

【0137】

【図17-1】図17Aは、マウスにおけるIL-2-Fc融合タンパク質のクリアランス動態を例示するグラフを提供する。図17Bは、マウスにおけるIL-2-Fc融合タンパク質のクリアランス動態を例示するグラフを提供する。図17Cは、マウスにおけるIL-2-Fc融合タンパク質のクリアランス動態を例示するグラフを提供する。図17Dは、マウスにおけるIL-2-Fc融合タンパク質のクリアランス動態を例示するグラフを提供する。示されるように、V69A/Q74P/H16N変異もしくはC末端N88Dを含

50

有するIL-2-Fc融合タンパク質（図17A～17B）または不活性化変異を含有するIL-2-Fc融合タンパク質（42A、Y45A、L72G、N88D、V69A、Q74P；不活性；図17C～17D）の様々な用量で図12のように処置されたマウスから血漿を収集した。各時点で存在するIL-2-FcまたはC末端 N88Dの量を、抗IL-2捕捉抗体（R&D Systems, AF-202）および西洋ワサビペルオキシダーゼにコンジュゲートさせた抗ヒトFc二次抗体（Jackson Immuno Research 109-035-008）を用いたELISAアッセイを使用して測定した。出発物質の100%を、注射1時間後に血漿中で検出可能な量と定義した。x軸はカテゴリー別になっており、時間でスケールされないことに留意されたい。

【図17-2】図17Aは、マウスにおけるIL-2-Fc融合タンパク質のクリアランス動態を例示するグラフを提供する。図17Bは、マウスにおけるIL-2-Fc融合タンパク質のクリアランス動態を例示するグラフを提供する。図17Cは、マウスにおけるIL-2-Fc融合タンパク質のクリアランス動態を例示するグラフを提供する。図17Dは、マウスにおけるIL-2-Fc融合タンパク質のクリアランス動態を例示するグラフを提供する。示されるように、V69A/Q74P/H16N変異もしくはC末端N88Dを含有するIL-2-Fc融合タンパク質（図17A～17B）または不活性化変異を含有するIL-2-Fc融合タンパク質（42A、Y45A、L72G、N88D、V69A、Q74P；不活性；図17C～17D）の様々な用量で図12のように処置されたマウスから血漿を収集した。各時点で存在するIL-2-FcまたはC末端 N88Dの量を、抗IL-2捕捉抗体（R&D Systems, AF-202）および西洋ワサビペルオキシダーゼにコンジュゲートさせた抗ヒトFc二次抗体（Jackson Immuno Research 109-035-008）を用いたELISAアッセイを使用して測定した。出発物質の100%を、注射1時間後に血漿中で検出可能な量と定義した。x軸はカテゴリー別になっており、時間でスケールされないことに留意されたい。

【0138】

【図18-1】図18Aは、ヒト化マウスにおける例示的なIL-2-Fc融合タンパク質の投与後のインビボでの免疫細胞の拡大を示す。図18Bは、ヒト化マウスにおける例示的なIL-2-Fc融合タンパク質の投与後のインビボでの免疫細胞の拡大を示す。図18Cは、ヒト化マウスにおける例示的なIL-2-Fc融合タンパク質の投与後のインビボでの免疫細胞の拡大を示す。図18Dは、ヒト化マウスにおける例示的なIL-2-Fc融合タンパク質の投与後のインビボでの免疫細胞の拡大を示す。図18Aは、IL-2-Fc融合ポリペプチドおよび対照ポリペプチドを投与したヒト化マウスから血液を採取した様々な時点を示す実験計画の概略図を示す。フローサイトメトリーを使用して、示された各時点における様々なリンパ球集団を測定した。図18Bは、各IL-2-Fc融合ポリペプチドについてのY軸上の制御性T細胞の増殖率およびX軸上に示されるその対応する用量（低または高）を示す。図18Cは、各IL-2-Fc融合ポリペプチドについてのY軸上のTヘルパー細胞の増殖率およびX軸上に示されるその対応する用量（低または高）を示す。図18Dは、各IL-2-Fc融合ポリペプチドについてのY軸上のNK細胞の増殖率およびX軸上に示されるその対応する用量（低または高）を示す。図18B～18DのX軸上に左から右に示すように、調べたIL-2-Fc融合ポリペプチドは以下のとおりである：対照モノクローナル抗体（モタビズマブ）、不活性IL-2、N88D変異を含むIL-2ムテイン、野生型IL-2、変異H16N/V69A/Q74P/C125S（配列番号1007）を含むIL-2ムテイン、および変異H16L/V69A/Q74P/C125S（配列番号1008）を含むIL-2ムテイン。

【図18-2】同上。

【図18-3】同上。

【図18-4】同上。

【0139】

【図19】図19Aは、Tg32マウスにおける例示的なIL-2融合タンパク質の残存量を示す。図19Bは、Tg32マウスにおける例示的なIL-2融合タンパク質の有効

半減期を示す。図19Aは、投与後にサンプリングされた日数をX軸として、Y軸にマウスの血中の示された変異の組み合わせを有するIL-2融合タンパク質の濃度を示す。図19Bは、Fc領域に追加の変異がある場合とない場合とで、IL-2融合タンパク質の半減期と、IL-2部分における示された変異の組み合わせとの比較を示す。血中の示されたIL-2融合タンパク質の濃度をY軸に、投与後の日数をX軸に示す。

【0140】

【図20】図20は、カニクイザルにおける例示的なIL-2-Fc融合タンパク質（変異H16L/V69A/Q74P/C125S（配列番号1008）を含む（IgG1 Fc N297Gアロタイプm3に融合したIL2-118））の薬物動態学的プロファイルを示す。4匹のサル（番号3501、3502、3503および3504）に、週4回、100μg/kgのIL-2-Fc融合タンパク質を注射した後、経時的にIL-2-Fc融合タンパク質の血清レベルを測定した。

10

【0141】

【図21】図21Aは、カニクイザルにおける制御性T細胞の拡大および増殖に及ぼす例示的なIL-2-Fc融合タンパク質（変異H16L/V69A/Q74P/C125S（配列番号1008）を含む（IgG1 Fc N297Gアロタイプm3に融合したIL2-118））の効果を示す。図21Bは、カニクイザルにおける制御性T細胞の拡大および増殖に及ぼす例示的なIL-2-Fc融合タンパク質（変異H16L/V69A/Q74P/C125S（配列番号1008）を含む（IgG1 Fc N297Gアロタイプm3に融合したIL2-118））の効果を示す。図21Aは、100μg/kgのIL-2-Fc融合タンパク質を週4回注射した後の、ベースライン（ベースライン=投与前）に対する倍率変化として表される制御性T細胞の拡大を経時的に示す。図21Bは、100μg/kgのIL-2-Fc融合タンパク質を週4回注射した後の、総制御性T細胞に対して正規化されたKi67⁺制御性T細胞のパーセンテージ（増殖する制御性T細胞の指標）を経時的に示す。

20

【0142】

【図22-1】図22Aは、100μg/kgのIL-2-Fc融合タンパク質を週4回注射した後のカニクイザルにおける循環免疫細胞に及ぼす例示的なIL-2-Fc融合タンパク質（変異H16L/V69A/Q74P/C125S（配列番号1008）を含む（IgG1 Fc N297Gアロタイプm3に融合したIL2-118））の効果を示す。図22Bは、100μg/kgのIL-2-Fc融合タンパク質を週4回注射した後のカニクイザルにおける循環免疫細胞に及ぼす例示的なIL-2-Fc融合タンパク質（変異H16L/V69A/Q74P/C125S（配列番号1008）を含む（IgG1 Fc N297Gアロタイプm3に融合したIL2-118））の効果を示す。図22Cは、100μg/kgのIL-2-Fc融合タンパク質を週4回注射した後のカニクイザルにおける循環免疫細胞に及ぼす例示的なIL-2-Fc融合タンパク質（変異H16L/V69A/Q74P/C125S（配列番号1008）を含む（IgG1 Fc N297Gアロタイプm3に融合したIL2-118））の効果を示す。図22Dは、100μg/kgのIL-2-Fc融合タンパク質を週4回注射した後のカニクイザルにおける循環免疫細胞に及ぼす例示的なIL-2-Fc融合タンパク質（変異H16L/V69A/Q74P/C125S（配列番号1008）を含む（IgG1 Fc N297Gアロタイプm3に融合したIL2-118））の効果を示す。図22Aは、NK細胞の数に及ぼすIL-2-Fc融合タンパク質の効果を経時的に示し、図22Bは、細胞傷害性T細胞に及ぼす効果を経時的に示し、図22Cは、Tヘルパー細胞に及ぼす効果を経時的に示し、図22Dは、総T細胞に及ぼす効果を経時的に示す。データは、各細胞型についてベースライン（ベースライン=投与前）に対する倍率変化として示される。

30

40

【図22-2】図22Aは、100μg/kgのIL-2-Fc融合タンパク質を週4回注射した後のカニクイザルにおける循環免疫細胞に及ぼす例示的なIL-2-Fc融合タンパク質（変異H16L/V69A/Q74P/C125S（配列番号1008）を含む（IgG1 Fc N297Gアロタイプm3に融合したIL2-118））の効果を示す

50

。図22Bは、 $100\mu\text{g}/\text{kg}$ のIL-2-Fc融合タンパク質を週4回注射した後のカニクイザルにおける循環免疫細胞に及ぼす例示的なIL-2-Fc融合タンパク質（変異H16L/V69A/Q74P/C125S（配列番号1008）を含む（IgG1 Fc N297Gアロタイプm3に融合したIL2-118））の効果を示す。図22Cは、 $100\mu\text{g}/\text{kg}$ のIL-2-Fc融合タンパク質を週4回注射した後のカニクイザルにおける循環免疫細胞に及ぼす例示的なIL-2-Fc融合タンパク質（変異H16L/V69A/Q74P/C125S（配列番号1008）を含む（IgG1 Fc N297Gアロタイプm3に融合したIL2-118））の効果を示す。図22Dは、 $100\mu\text{g}/\text{kg}$ のIL-2-Fc融合タンパク質を週4回注射した後のカニクイザルにおける循環免疫細胞に及ぼす例示的なIL-2-Fc融合タンパク質（変異H16L/V69A/Q74P/C125S（配列番号1008）を含む（IgG1 Fc N297Gアロタイプm3に融合したIL2-118））の効果を示す。図22Aは、NK細胞の数に及ぼすIL-2-Fc融合タンパク質の効果を経時的に示し、図22Bは、細胞傷害性T細胞に及ぼす効果を経時的に示し、図22Cは、Tヘルパー細胞に及ぼす効果を経時的に示し、図22Dは、総T細胞に及ぼす効果を経時的に示す。データは、各細胞型についてベースライン（ベースライン＝投与前）に対する倍率変化として示される。

【0143】

【図23-1】図23Aは、ループス腎炎に類似する腎臓病変を伴う全身性エリテマトーデスのマウスモデルにおける疾患進行に及ぼす本明細書中に記載される例示的なIL-2-Fc融合タンパク質の効果を示す。図23Bは、ループス腎炎に類似する腎臓病変を伴う全身性エリテマトーデスのマウスモデルにおける疾患進行に及ぼす本明細書中に記載される例示的なIL-2-Fc融合タンパク質の効果を示す。図23Cは、ループス腎炎に類似する腎臓病変を伴う全身性エリテマトーデスのマウスモデルにおける疾患進行に及ぼす本明細書中に記載される例示的なIL-2-Fc融合タンパク質の効果を示す。図23Aは、 $40\mu\text{g}/\text{kg}$ の例示的なIL-2-Fc融合タンパク質またはPBSビヒクル対照を3週齢から18週齢まで3日ごとに投与する処置を行った後のマウスにおいて、毎週測定されたタンパク尿スコアを示す。タンパク尿スコアをY軸に示し、マウスの週齢をX軸に示す。図23Bは、X軸上に示されるように、ビヒクル対照または例示的なIL-2-Fc融合タンパク質で処置した個々のマウスにおけるY軸上のタンパク尿スコアを示す一連のグラフを示す。左から右に、最初のパネルは11週齢でのタンパク尿スコアを示し、中央のパネルは12週齢でのスコアを示し、最後のパネルは13週齢でのスコアを示す。図23Cは、X軸上に示されるように、ビヒクル対照または例示的なIL-2-Fc融合タンパク質で処置した個々のマウスにおいて、研究の終了時（マウスが18週齢に達したとき）にY軸上で定量化された糸球体病変を示す。

【図23-2】図23Aは、ループス腎炎に類似する腎臓病変を伴う全身性エリテマトーデスのマウスモデルにおける疾患進行に及ぼす本明細書中に記載される例示的なIL-2-Fc融合タンパク質の効果を示す。図23Bは、ループス腎炎に類似する腎臓病変を伴う全身性エリテマトーデスのマウスモデルにおける疾患進行に及ぼす本明細書中に記載される例示的なIL-2-Fc融合タンパク質の効果を示す。図23Cは、ループス腎炎に類似する腎臓病変を伴う全身性エリテマトーデスのマウスモデルにおける疾患進行に及ぼす本明細書中に記載される例示的なIL-2-Fc融合タンパク質の効果を示す。図23Aは、 $40\mu\text{g}/\text{kg}$ の例示的なIL-2-Fc融合タンパク質またはPBSビヒクル対照を3週齢から18週齢まで3日ごとに投与する処置を行った後のマウスにおいて、毎週測定されたタンパク尿スコアを示す。タンパク尿スコアをY軸に示し、マウスの週齢をX軸に示す。図23Bは、X軸上に示されるように、ビヒクル対照または例示的なIL-2-Fc融合タンパク質で処置した個々のマウスにおけるY軸上のタンパク尿スコアを示す一連のグラフを示す。左から右に、最初のパネルは11週齢でのタンパク尿スコアを示し、中央のパネルは12週齢でのスコアを示し、最後のパネルは13週齢でのスコアを示す。図23Cは、X軸上に示されるように、ビヒクル対照または例示的なIL-2-Fc融合タンパク質で処置した個々のマウスにおいて、研究の終了時（マウスが18週齢に達

したとき)にY軸上で定量化された糸球体病変を示す。

【発明を実施するための形態】

【0144】

本明細書中に開示されるのは、本明細書中に記載される1またはそれより多くの構造的および／または機能的な特性を有するIL-2作用物質(例えば、IL-2バリエーション、IL-2融合タンパク質、IL-2複合体、またはIL-2コンジュゲート)である。有利には、本明細書中に記載されるIL-2作用物質のいくつかは、野生型IL-2を含むIL-2作用物質と比較して、1またはそれより多くの改善された特性または所望の特性を有する。理論に拘束されることを望むものではないが、一実施形態において、本明細書中に記載されるIL-2作用物質は、IL-2経路を介して制御性T細胞(Treg)活性を選択的に増強すると考えられる。IL-2作用物質をコードする核酸分子、発現ベクター、宿主細胞、組成物(例えば、医薬組成物)、キット、容器、およびIL-2作用物質を製造する方法も提供される。本明細書中に開示されるIL-2作用物質および医薬組成物は、障害および症状、例えば、T細胞活性に関連する障害および症状、例えば、本明細書中に記載される障害または症状(例えば、本明細書中に記載される自己免疫障害)を治療、予防および／または診断するために(単独で、または他の作用物質もしくは治療様式と組み合わせて)使用することができる。

10

【0145】

免疫応答は通常、特異的な外来抗原または自己抗原の認識、自然免疫経路と適応免疫経路との間のコミュニケーション、B細胞とT細胞との間のクロストーク、および他の因子によって制御される。いくつかの自己免疫疾患は、自己抗原の広範な認識を特徴とし得る。これらの疾患は、自己抗原を免疫系による攻撃から保護するプロセスを広く増強する療法によって処置することができる。Tregは、自己抗原を認識するT細胞の一種である。抗原刺激に応答して、Tregは免疫抑制性サイトカインを放出し、細胞間接触を介して他のT細胞を直接阻害する。Tregの活性が損なわれると、広範囲の自己免疫障害(例えば、細胞が少なすぎる、または活性が低い細胞がある)の原因となる。IL-2は、多くの細胞型の拡大および活性化を引き起こすサイトカインであるが、Tregは通常、他の細胞型よりもIL-2に対してはるかに感受性である。低用量のIL-2を投与すると、かなりの割合の患者において、インビボでTreg細胞が優先的かつ持続的に拡大し、慢性移植片対宿主病(GVHD)の症状の改善を伴うことが示された(Korethら、N Engl J Med. 2011; 365(22): 2055-2066)。一実施形態において、本明細書中に記載されるIL-2作用物質は、多数の障害(例えば、自己免疫適応症)に対する長寿命の免疫調節薬(例えば、免疫抑制剤)を提供する。

20

30

【0146】

本開示は、少なくとも部分的に、本明細書中に記載されるアミノ酸置換の特定の組み合わせを有するヒトIL-2ポリペプチドを含むIL-2作用物質が、有利な技術的効果、例えば、IL-2作用物質の安定性の増加および／または制御性T細胞の選択的活性化の提供を有し得るという発見に基づいている。本明細書中に記載されるIL-2作用物質は通常、IL-2受容体を介した効率的なシグナル伝達のためにCD25を必要とし、Tregに対して高い選択的を持つことになる。IL-2シグナル伝達はTregサブレッサー機能を促進し、増殖を促す。理論に拘束されることを望むものではないが、本明細書中に記載されるIL-2作用物質によって活性化されるTregは、様々な機序を介して自己免疫活性を弱めることができると考えられる。

40

【0147】

一実施形態において、本明細書中に記載されるIL-2作用物質は、制御性T細胞に選択的に結合して活性化し、他の免疫細胞型(例えば、CD25^{high}T細胞およびNK細胞)に及ぼす効果は同時に欠如することが見出された。理論に束縛されることを望むものではないが、一実施形態において、本明細書中に記載されるアミノ酸置換は、IL-2作用物質が活性立体配座を維持する能力を促進し、IL-2Rβ(CD122)およびIL-2Rγ(CD132)を含む二量体受容体、ならびにCD122およびCD132と共

50

に IL-2R α (CD25) を含む三量体受容体に対する IL-2 作用物質の結合親和性を調節すると考えられる。一実施形態において、本明細書中に記載される IL-2 作用物質は、制御性 T 細胞における IL-2 シグナル伝達に選択的に結合して活性化し、インビトロおよびインビボの両方で選択的に制御性 T 細胞の活性化および拡大をもたらすのに最適な親和性を有する。理論に拘束されることを望むものではないが、一実施形態において、IL-2 の IL-2 受容体への結合は、インビボでの IL-2 の主要なクリアランス経路であると考えられる。例えば、二量体および三量体 IL-2 受容体に対する低下した親和性を有する本明細書中に記載される IL-2 作用物質は、延長された半減期を示し、IL-2 受容体に対する親和性の低下がインビボでの IL-2 作用物質のクリアランスを減少させることを示した。本明細書中に記載される IL-2 作用物質、例えば、IL-2 受容体に対する安定性を増加させ、親和性を低下させるアミノ酸置換を有するものは、制御性 T 細胞を選択的に活性化し、インビボで半減期の増加を示すことができる。本明細書中に記載される IL-2 作用物質、例えば、CD25 結合を妨げる変異を有する IL-2 作用物質は、インビボで改善された半減期を有し得る。一実施形態において、IL-2 作用物質は、インビトロおよび／またはインビボで T エフェクター細胞および／または NK 細胞の拡大、活性化、生存および／または増殖を促進しないか、または実質的に促進しない。理論に拘束されることを望むものではないが、一実施形態において、本明細書中に記載される IL-2 作用物質は、低用量 IL-2 よりも大きな治療濃度域を有し得ると考えられる。

10

【0148】

20

本明細書中に記載される変異の特定のセット、例えば、位置 V69、Q74 および C125 (例えば、H16L、V69A、Q74P および C125S) におけるアミノ酸置換と組み合わせた、位置 H16 におけるアミノ酸置換を含む変異のセットの存在に関連する様々な技術的効果が存在する。理論に束縛されることを望むものではないが、一実施形態において、H16L、V69A、Q74P および C125S を含む IL-2 作用物質 (例えば、IL-2 バリエーションまたは IL-2 融合タンパク質) は、例えば、安定化する V69A および Q74P 変異の存在に起因して、有意に安定であると考えられる。例えば、予想外にも、V69A および Q74P 置換は、CD25 に対する IL-2 作用物質の結合親和性を実質的に増加させず (または本質的に低下させず)、むしろ CD25 への結合に十分な活性立体配座で IL-2 作用物質を安定化することが発見された。理論に拘束されることを望むものではないが、一実施形態において、前述の変異を含む IL-2 作用物質は、CD122 および／または CD132 に対する結合親和性が低下し、他の T 細胞型と比較して、制御性 T 細胞 (Treg) に対する IL-2 作用物質の効力および選択性が増加するとも考えられる。したがって、これらの変異を含む IL-2 作用物質は、典型的には、安定であり、制御性 T 細胞 (Treg) を選択的に活性化する。理論に拘束されることを望むものではないが、一実施形態において、前述の変異を含む IL-2 作用物質は、CD25 に対する結合能および／または結合親和性が低下または減少しており、これにより IL-2 作用物質の寿命が改善されるとさらに考えられる。理論に拘束されることを望むものではないが、一実施形態において、これらの変異を含む IL-2 作用物質は、インビトロおよび／またはインビボで T エフェクター細胞および／またはナチュラルキラー (NK) 細胞の拡大、活性化、生存および／または増殖を実質的に促進しないとも考えられる。一実施形態において、H16L 変異を含む IL-2 作用物質は、他の H16 変異を含む IL-2 作用物質と比較して、CD122 および／または CD132 に対する結合親和性が低下しており、かつ／または他の T 細胞型よりも Treg に対する効力および選択性が増加している。これらの特性は、前述の変異を含む IL-2 作用物質を、異常な免疫応答から生じる障害および症状、例えば自己免疫疾患の処置に特に適したものにする。

30

40

【0149】

したがって、一実施形態において、位置 V69、Q74 および C125 のアミノ酸置換 (例えば、H16L、V69A、Q74P、および C125S) と組み合わせた位置 H16 のアミノ酸置換を含む IL-2 作用物質 (例えば、IL-2 バリエーションまたは IL-2

50

融合タンパク質)は、とりわけ、アミノ酸置換を含まない野生型 I L - 2 または参照 I L - 2 作用物質と比較して、以下の特性のうちの 1 またはそれより多くの (例えば、2、3、4、5、6、7 もしくはすべての) 特性を有する:

(i) インビトロまたはインビボでの増強または増加した安定性;

(ii) インビトロおよび/またはインビボでのヒト C D 1 2 2 に対する低下または減少した結合能および/または結合親和性;

(iii) インビトロおよび/またはインビボでのヒト C D 1 3 2 に対する低下または減少した結合能および/または結合親和性;

(iv) インビトロおよび/またはインビボでのヒト C D 1 2 2 およびヒト C D 1 3 2 (すなわち、ヒト C D 1 2 2 / C D 1 3 2 ヘテロ二量体) から構成されるヘテロ二量体 I L - 2 受容体に対する I L - 2 作用物質の低下または減少した親和性;

(v) インビトロおよび/またはインビボでのヒト C D 2 5 に対する低下または減少した (例えば、中程度に低下または減少した) 結合能および/または結合親和性;

(vi) 制御性 T 細胞 (例えば、F o x p 3 ⁺ T 細胞) への選択的な結合;

(vii) インビトロまたはインビボでの制御性 T 細胞 (T r e g) における I L - 2 シグナル伝達経路の選択的な活性化; または

(viii) T r e g の拡大、活性、生存および/または増殖を誘導または促進する増強または増加した能力。

【0150】

定義

本明細書で使用される場合、「a」および「an」という冠詞は、冠詞の 1 つまたは 1 つを超える (例えば、少なくとも 1 つの) 文法的目的語を指す。

【0151】

文脈上特に明確な指示がない限り、「または」という用語は、「および/または」という用語を意味するために本明細書で使用され、それと互換的に使用される。

【0152】

「約」および「およそ」は、一般に、測定値の性質または精度を考慮して、測定される量に関する誤差の許容され得る程度を意味するものとする。誤差の例示的な程度は、所定の値または値の範囲の 20 パーセント (%) 以内、典型的には 10 % 以内、より典型的には 5 % 以内である。一連の数字または範囲の前に「約」または「およそ」が存在する場合、「約」または「およそ」は、一連のまたは範囲内の各数字を修飾し得ると理解される。同様に、一連の数字または範囲の前に「少なくとも」、「超える」、「以下」、「未満」、「以上」または「以内」が存在する場合、「少なくとも」、「超える」、「以下」、「未満」、「以上」または「以内」は、一連のまたは範囲内の各数字を修飾し得ると理解される。本明細書で使用される場合、範囲は、上限および下限の両方を含む。

【0153】

本明細書に開示される組成物および方法は、指定された配列またはそれらと実質的に同一もしくは類似の配列、例えば、指定された配列と少なくとも 85 %、90 %、95 % またはそれを超えて同一の配列を有するポリペプチドおよび核酸を包含する。

【0154】

アミノ酸配列の文脈では、「実質的に同一」という用語は、第 1 および第 2 のアミノ酸配列が、共通の構造ドメインおよび/または共通の機能的活性を有し得るように、第 2 のアミノ酸配列におけるアラインメントされるアミノ酸残基と i) 同一であるか、または ii) その保存的置換である十分な数または最小数のアミノ酸残基を含有する第 1 のアミノ酸を指すために本明細書で使用される。例えば、参照配列、例えば、本明細書で提供される配列と少なくとも約 85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 % または 99 % の同一性を有する共通の構造ドメインを含有するアミノ酸配列。

【0155】

ヌクレオチド配列の文脈では、「実質的に同一」という用語は、第 1 および第 2 のヌク

10

20

30

40

50

レオチド配列が、共通の機能的活性を有するポリペプチドをコードするか、または共通の構造的ポリペプチドドメインもしくは共通の機能的ポリペプチド活性をコードするように、第2の核酸配列におけるアラインメントされるヌクレオチドと同一の十分な数または最小数のヌクレオチドを含有する第1の核酸配列を指すために本明細書で使用される。例えば、参照配列、例えば、本明細書で提供される配列と少なくとも約85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の同一性を有するヌクレオチド配列。

【0156】

「機能的変異体」という用語は、天然に存在する配列と実質的に同一のアミノ酸配列を有するか、または実質的に同一のヌクレオチド配列によりコードされ、天然に存在する配列の1つもしくはそれを超える活性を有することができるポリペプチドを指す。

【0157】

配列間の相同性または配列同一性（この用語は、本明細書では互換的に使用される）の計算は、以下のとおりを実施される。

【0158】

2つのアミノ酸配列または2つの核酸配列の同一性パーセントを決定するために、最適な比較を目的として、配列をアラインメントする（例えば、最適なアラインメントでは、第1および第2のアミノ酸または核酸配列の一方または両方にギャップを導入し得、比較目的では、非相同配列を無視し得る）。典型的な実施形態において、比較目的でアラインメントされる参照配列の長さは、参照配列の長さの少なくとも30%、例えば少なくとも40%、50%、60%、例えば少なくとも70%、80%、90%、100%である。次いで、対応するアミノ酸位置またはヌクレオチド位置におけるアミノ酸残基またはヌクレオチドを比較する。第1の配列における位置が、第2の配列における対応する位置と同じアミノ酸残基またはヌクレオチドにより占有される場合、分子は、この位置において同一である。

【0159】

2つの配列間の同一性パーセントは、2つの配列の最適なアラインメントのために導入される必要があるギャップの数および各ギャップの長さを考慮して、配列が共有する同一の位置の数の関数である。

【0160】

2つの配列間の配列の比較および同一性パーセントの決定は、数学的アルゴリズムを使用して達成され得る。一実施形態において、2つのアミノ酸配列間の同一性パーセントは、Blossum 62マトリックスまたはPAM250マトリックスのいずれかと、16、14、12、10、8、6もしくは4のギャップウェイトと、1、2、3、4、5もしくは6のレンジウェイトとを使用して、GCGソフトウェアパッケージ（www.gcg.comで入手可能）のGAPプログラムに組み込まれているNeedleman and Wunsch（（1970）J. Mol. Biol. 48:444-453）によるアルゴリズムを使用して決定される。特定の実施形態において、2つのヌクレオチド配列間の同一性パーセントは、NWSgapdna.CMPマトリックスと、40、50、60、70または80のギャップウェイトと、1、2、3、4、5または6のレンジウェイトとを使用して、GCGソフトウェアパッケージ（www.gcg.comで入手可能）のGAPプログラムを使用して決定される。1つの適切なパラメータセット（特に指定がない限り使用すべきもの）は、12のギャップペナルティ、4のギャップエクステンドペナルティおよび5のフレームシフトギャップペナルティのBlossum 62スコアリングマトリックスである。

【0161】

2つのアミノ酸配列またはヌクレオチド配列間の同一性パーセントは、PAM120ウェイト残基表、12のギャップレンジペナルティおよび4のギャップペナルティを使用して、ALIGNプログラム（バージョン2.0）に組み込まれているE. Meyers and W. Miller（（1989）CABIOS, 4:11-17）によるアルゴ

10

20

30

40

50

リズムを使用して決定され得る。

【0162】

本明細書に記載される核酸配列およびタンパク質配列は、公開データベースに対して検索を実施して、例えば他のファミリーメンバーまたは関連配列を同定するための「クエリ配列」として使用され得る。このような検索は、Altschulら、(1990) J. Mol. Biol. 215: 403-10によるNBLASTプログラムおよびXBLASTプログラム（バージョン2.0）を使用して実施され得る。本明細書に記載される核酸と相同なヌクレオチド配列を得るために、BLASTヌクレオチド検索は、NBLASTプログラム、スコア=100、ワードレングス=12で実施され得る。本明細書に記載されるタンパク質分子と相同なアミノ酸配列を得るために、BLASTタンパク質検索は、XBLASTプログラム、スコア=50、ワードレングス=3で実施され得る。比較目的でギャップ付きアラインメントを得るために、Altschulら、(1997) Nucleic Acids Res. 25: 3389-3402に記載されているgapped BLASTが利用され得る。BLASTプログラムおよびGapped BLASTプログラムを利用する場合、各プログラム（例えば、XBLASTおよびNBLAST）のデフォルトパラメータが使用され得る。ncbi.nlm.nih.govを参照のこと。

【0163】

本明細書で使用される場合、「低ストリンジェンシー条件、中ストリンジェンシー条件、高ストリンジェンシー条件または超高ストリンジェンシー条件下でハイブリダイズする」という用語は、ハイブリダイゼーションおよび洗浄のための条件を説明する。ハイブリダイゼーション反応を実施するための指針は、Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, N. Y. (1989), 6.3.1-6.3.6（これは、参照により組み込まれる）に見られ得る。水性方法および非水性方法がこの参考文献に記載されており、いずれかが使用され得る。本明細書で言及される特定のハイブリダイゼーション条件は、以下のとおりである：1) 6×塩化ナトリウム／クエン酸ナトリウム（SSC）中約45℃、続いて0.2×SSC、0.1% SDS中、少なくとも50℃で2回洗浄する低ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件（低ストリンジェンシー条件では、洗浄温度を55℃に増加させ得る）；2) 6×SSC中約45℃、続いて0.2×SSC、0.1% SDS中、60℃で1回それを超えて洗浄する中ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件；3) 6×SSC中約45℃、続いて0.2×SSC、0.1% SDS中、65℃で1回それを超えて洗浄する高ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件；および好ましくは4) 超高ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件は、65℃で0.5Mリン酸ナトリウム、7% SDS、続いて0.2×SSC、1% SDS中、65℃で1回それを超えて洗浄する。超高ストリンジェンシー条件4)は適切な条件であり、特に指定がない限り、使用すべきものである。

【0164】

本明細書に記載される分子は、それらの機能に対する実質的な影響を及ぼさないさらなる保存的アミノ酸置換または非必須アミノ酸置換を有し得ると理解される。

【0165】

「アミノ酸」という用語は、天然または合成にかかわらず、アミノ官能基および酸官能基の両方を含み、天然に存在するアミノ酸のポリマーに含められることができるすべての分子を包含することを意図する。例示的なアミノ酸としては、天然に存在するアミノ酸；その類似体、誘導体および同族体；変異体側鎖を有するアミノ酸類似体；ならびに上述のいずれかのすべての立体異性体が挙げられる。本明細書で使用される場合、「アミノ酸」という用語は、D-またはL-光学異性体およびペプチド模倣物の両方を含む。

【0166】

「保存的アミノ酸置換」は、アミノ酸残基が、類似側鎖を有するアミノ酸残基で置き換えられたものである。当技術分野では、類似側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーが定義されている。これらのファミリーとしては、塩基性側鎖（例えば、リシン、アルギニン

、ヒスチジン）、酸性側鎖（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸）、非荷電極性側鎖（例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、チロシン、システイン）、非極性側鎖（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン）、ベータ分枝側鎖（例えば、トレオニン、バリン、イソロイシン）および芳香族側鎖（例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）を有するアミノ酸が挙げられる。

【0167】

「ポリペプチド」、「ペプチド」および「タンパク質」（単鎖の場合）という用語は、任意の長さのアミノ酸のポリマーを指すために本明細書では互換的に使用される。ポリマーは線状または分枝状であり得、それは改変アミノ酸を含み得、それは非アミノ酸により中断され得る。この用語はまた、例えば、ジスルフィド結合形成、グリコシル化、脂質付加、アセチル化、リン酸化または任意の他の操作、例えば標識要素とのコンジュゲーションなどの改変されたアミノ酸ポリマーを包含する。ポリペプチドは、天然供給源から単離され得るか、組換え技術により真核宿主もしくは原核宿主から生産され得るか、または合成手順の生成物であり得る。

【0168】

当業者によって認識されるように、タンパク質フラグメント、機能性タンパク質ドメイン、および相同なタンパク質も本発明の範囲内であると考えられる。例えば、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、70、80、90、100、または100アミノ酸を超える長さの、参照タンパク質の任意のタンパク質フラグメント（参照ポリペプチド配列よりも少なくとも1つのアミノ酸残基だけ短いが他の点では同一のポリペプチド配列を意味する）が本明細書で提供される。別の例では、本明細書中に記載される配列のいずれかと約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約95%、約98%、または約100%同一である約20、約30、約40、約50、または約100アミノ酸のストレッチを含む任意のタンパク質を本発明に従って利用することができる。一実施形態において、本開示に従って利用されるタンパク質配列は、本明細書で提供または参照される配列のいずれかに示される2、3、4、5、6、7、8、9、10またはそれより多くの変異を含む。

【0169】

「核酸」、「核酸配列」、「ヌクレオチド配列」または「ポリヌクレオチド配列」および「ポリヌクレオチド」という用語は互換的に使用される。それらは、デオキシリボヌクレオチドもしくはリボヌクレオチドまたはそれらの類似体のいずれかである任意の長さのヌクレオチドのポリマー形態を指す。ポリヌクレオチドは一本鎖または二本鎖のいずれかであり得、一本鎖である場合には、コード鎖または非コード（アンチセンス）鎖であり得る。ポリヌクレオチドは、改変ヌクレオチド、例えばメチル化ヌクレオチドおよびヌクレオチド類似体を含み得る。ヌクレオチドの配列は、非ヌクレオチド成分により中断され得る。ポリヌクレオチドは、例えば、標識成分とのコンジュゲーションにより、重合後にさらに改変され得る。核酸は、組換えポリヌクレオチドであり得るか、またはゲノム、cDNA、半合成もしくは合成起源のポリヌクレオチドであり得、これらは天然に存在しないか、または非天然配置で別のポリヌクレオチドに連結される。

【0170】

本明細書で使用される場合、「単離された」という用語は、その元の環境またはネイティブ環境（例えば、それが天然に存在する場合には天然環境）から取り出された材料を指す。例えば、生きている動物中に存在する天然に存在するポリヌクレオチドまたはポリペプチドは単離されていないが、人的介入により、天然系における共存材料の一部または全部から分離された同じポリヌクレオチドまたはポリペプチドは単離されている。このようなポリヌクレオチドはベクターの一部であり得、および／またはこのようなポリヌクレオチドもしくはポリペプチドは組成物の一部であり得るが、このようなベクターまたは組成物が、それが天然に見られる環境の一部ではないという点で依然として単離されている。

【0171】

本明細書で使用される場合、障害、例えば骨髄腫「を処置する」という用語は、障害、例えば骨髄腫を有し、および／または障害、例えば骨髄腫の症候を経験する被験体（例えば、ヒト）が、一実施形態において、抗体分子が投与された場合に、抗体分子が投与されなかった場合よりもあまり重度の症候を患わず、および／または早く回復することを意味する。一実施形態において、骨髄腫が処置される場合、骨髄腫の有効な処置後に、骨髄生検は、より少ないクローン形質細胞を示すであろう。例えば、診断アッセイは、骨髄腫の有効な処置のための本明細書に記載される抗体分子の投与後に、被験体の生物学的サンプル中でより少ないクローン形質細胞を検出するであろう。他のアッセイ、尿検査または血液検査もまた、患者における処置をモニタリングするために、または被験体における骨髄腫の処置後に骨髄腫の症候の存在、例えば存在の減少（または非存在）を検出するために使用され得る。一実施形態において、骨髄腫が処置される場合、骨髄腫の有効な処置後に、血清または尿中の $\beta 2$ ミクログロブリン（ $\beta 2 M$ ）のレベルは減少するであろう。処置は、例えば、障害、例えば骨髄腫の効果もしくはは症候、特徴および／または原因の1つまたはそれを超える顕現を部分的または完全に緩和し得、改善し得、軽減し得、阻害し得、もしくははその重症度を減少させ得、および／またはその発生率を減少させ得、必要に応じ、その発症を遅延させ得る。一実施形態において、処置は、障害、例えば骨髄腫の特定の兆候を示さない被験体、ならびに／または障害、例えば腎症の早期兆候のみを示す被験体のものである。一実施形態において、処置は、障害、例えば骨髄腫の1つまたはそれを超える確立された兆候を示す被験体のものである。一実施形態において、処置は、障害、例えば骨髄腫を患っていると診断された被験体のものである。

10

20

【0172】

本明細書で使用される場合、障害、例えば骨髄腫「を予防する」という用語は、被験体が抗体分子を投与された場合に、被験体（例えば、ヒト）が障害、例えば骨髄腫を有する可能性が低いことを意味する。

【0173】

本明細書の組成物および方法の多様な態様は、以下でさらに詳細に記載される。さらなる定義は、本明細書を通して記載される。

【0174】

IL-2作用物質

本開示は、IL-2バリエント、IL-2融合タンパク質、IL-2複合体およびIL-2コンジュゲートを含むがこれらに限定されないIL-2作用物質を提供する。例えば、本明細書中に記載されるIL-2作用物質は、本明細書中に記載される1またはそれより多くの構造的および／または機能的な特性を有し得る。一実施形態において、IL-2作用物質は、本明細書中に記載される1またはそれより多くのアミノ酸変化（例えば、置換）を含むIL-2バリエントを含む。一実施形態において、IL-2作用物質は、表9に記載の1またはそれより多くのアミノ酸変化（例えば、置換）を含むIL-2バリエントを含む。一実施形態において、IL-2作用物質は、表9に記載のアミノ酸配列またはその一部を含むIL-2バリエントを含む。一実施形態において、IL-2作用物質またはその一部は、本明細書、例えば表10に記載のヌクレオチド配列を含む核酸によってコードされる。1またはそれより多くのアミノ酸変化（例えば、置換）は、単独でまたは組み合わせて、本明細書中に記載される1またはそれより多くの所望の生物学的特性を付与し得る。一実施形態において、IL-2作用物質は、Tregの拡大、生存、活性化および／または機能を調節する（例えば、増加させる）ことができる。一実施形態において、調節はTregに対して選択的または特異的である。例えば、IL-2作用物質は、Tregにおける活性を調節することができるが、非制御性T細胞における活性を促進する能力が制限されているか、または欠如している。一実施形態において、IL-2作用物質はポリペプチド（本明細書では「IL-2ポリペプチド作用物質」と呼ばれることもある）を含む。

30

40

【0175】

IL-2バリエント

50

一実施形態において、ＩＬ－２作用物質は、ＩＬ－２バリエーション、例えば本明細書中に記載されるＩＬ－２バリエーションを含む。

【０１７６】

一実施形態において、ＩＬ－２バリエーションは、本明細書中に記載されるＩＬ－２ポリペプチド（例えば、ヒトＩＬ－２ポリペプチド）またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、ＩＬ－２バリエーションは、表９に記載の１またはそれより多くのアミノ酸変化（例えば、置換）を含む。一実施形態において、ＩＬ－２バリエーションは、表９に記載のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含むか、またはそれからなる。一実施形態において、ＩＬ－２バリエーションは、本明細書、例えば表１０に記載のヌクレオチド配列を含む核酸によってコードされる。

【０１７７】

理論に拘束されることを望むものではないが、一実施形態において、野生型ヒトＩＬ－２または参照ＩＬ－２バリエーションと比較して低下したヒトＣＤ２５および／または低下したヒトＣＤ１２２／ＣＤ１３２結合親和性を有する本明細書中に記載されるＩＬ－２バリエーションは、野生型ＩＬ－２または他のＩＬ－２バリエーションよりも、制御性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）への結合および制御性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）の活性化について改善された効力および／または選択性を有し得ると考えられる。本明細書中に記載されるＩＬ－２バリエーションは、例えば、変異したＩＬ－２ポリペプチドのライブラリーをスクリーニングして、所望の範囲のヒトＣＤ２５および／またはヒトＣＤ１２２／ＣＤ１３２に対する結合親和性を有するＩＬ－２バリエーションを同定することによって同定することができる。

【０１７８】

一実施形態において、ＩＬ－２バリエーションは、野生型ＩＬ－２または参照ＩＬ－２バリエーションと比較して、本明細書中に記載される１またはそれより多くの（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２もしくはそれより多くの）特性、例えば異なるおよび／または改善された特性を有する。一実施形態において、ＩＬ－２バリエーションは、野生型ＩＬ－２または参照ＩＬ－２バリエーションと比較して、異なるおよび／または改善された特性を提供する１またはそれより多くの（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０もしくはそれより多くの）アミノ酸変化（例えば、置換）を含む。一実施形態において、ＩＬ－２バリエーションは、野生型ＩＬ－２または参照ＩＬ－２バリエーションと比較して、以下の異なるおよび／または改善された特性（例えば、本明細書中に記載されるアッセイによって決定される場合）のうちの１またはそれより多くの（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２もしくはすべての）特性を有する：

i) インビトロおよび／またはインビボでの変化した（例えば、増強または増加した）発現；

ii) インビトロおよび／またはインビボでの変化した（例えば、低下または減少した）凝集；

iii) インビトロおよび／またはインビボでの変化した（例えば、増強または増加した）安定性；

iv) インビトロおよび／またはインビボでの変化した（例えば、増強または増加した）半減期；

v) インビボでの変化した（例えば、低下または減少した）代謝回転および／またはクリアランス；

vi) インビトロおよび／またはインビボでのタンパク質分解に対する変化した（例えば、低下または減少した）感受性；

vii) インビトロおよび／またはインビボでのタンパク質分解に対する変化した（例えば、増強または増加した）耐性；

viii) インビトロおよび／またはインビボでのヒトＣＤ２５に対する変化した（例えば、低下または減少した）結合能および／または結合親和性；

ix) インビトロおよび／またはインビボでのヒトＣＤ１３２の変化した（例えば、低下または減少した）結合能および／または結合親和性；

10

20

30

40

50

x) インビトロおよび／またはインビボでのヒトCD122およびヒトCD132を含む二量体IL-2受容体に対する変化した（例えば、低下または減少した）結合能および／または結合親和性；

xi) インビトロおよび／またはインビボでのTregへの変化した（例えば、増強、増加、低下、減少した、かつ／または選択的な）結合；

xii) インビトロおよび／またはインビボでのTregにおけるIL-2シグナル伝達経路の変化した（例えば、増強、増加、低下、減少した、かつ／または選択的な）活性化；

xiii) インビトロおよび／またはインビボでのTregの拡大、活性、生存および／または増殖を誘導または促進する変化した（例えば、増強、増加、低下、減少した、かつ／または選択的な）能力。

【0179】

一実施形態において、IL-2バリエーションは、野生型IL-2または参照IL-2バリエーションと比較して、インビトロおよび／またはインビボでの変化した（例えば、増強または増加した）発現を有する。一実施形態において、IL-2バリエーションは、野生型IL-2と比較して、（例えば、細菌または哺乳動物細胞において）増強または増加した発現を有する。一実施形態において、IL-2バリエーションは、参照IL-2バリエーションと比較して、（例えば、細菌または哺乳動物細胞において）増強または増加した発現を有する。一実施形態において、IL-2バリエーションの発現は、約1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%もしくは約100%、またはそれを超えて増加する。一実施形態において、IL-2バリエーションの発現は、約0.5倍、1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍もしくは約10倍、またはそれを超えて増加する。一実施形態において、IL-2バリエーションは、例えばタンパク質濃度のアッセイによって決定される場合、野生型IL-2を含むIL-2作用物質または参照IL-2バリエーションを含むIL-2作用物質と比較して、インビトロおよび／またはインビボでより高いまたは増加したレベルで発現し、例えば約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約100%またはそれを超えて増加して発現する。一実施形態において、IL-2バリエーションは、例えば、タンパク質濃度のアッセイによって決定される場合、野生型IL-2を含むIL-2作用物質または参照IL-2バリエーションを含むIL-2作用物質と比較して、より高いまたは増加したレベルで発現し、例えば、約0.5倍、約1倍、約1.5倍、約2倍、約2.5倍、約3倍、約3.5倍、約4倍、約4.5倍、約5倍、約5.5倍、約6倍、約6.5倍、約7倍、約7.5倍、約8倍、約8.5倍、約9倍、約9.5倍、約10倍またはそれを超えて増加して発現する。

【0180】

一実施形態において、IL-2バリエーションは、野生型IL-2または参照IL-2バリエーションと比較して、インビトロおよび／またはインビボでの変化した（例えば、低下または減少した）凝集を有する。一実施形態において、IL-2バリエーションは、野生型IL-2と比較して低下または減少した凝集を有する。一実施形態において、IL-2バリエーションは、参照IL-2バリエーションと比較して低下または減少した凝集を有する。一実施形態において、IL-2バリエーションの凝集は、約1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%もしくは約100%、またはそれを超えて減少する。一実施形態において、IL-2バリエーションの凝集は、約0.5倍、1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍もしくは約10倍、またはそれを超えて減少する。一実施形態において、本明細書中に記載されるIL-2バリエーションを含むIL-2作用物質は、例えば、融解温度分析（例えば、蛍光測定を使用する）、動的光散乱および／またはサイズ排除クロマトグラフィーによって決定される場合、野生型IL-2を含むIL-2作用物質または参照IL-2バリエーションを含むIL-2作用物質と比較して、インビトロおよび／またはインビボでより低いまたは減少したレベルで凝集し、

10

20

30

40

50

例えば、約 1 %、約 2 %、約 3 %、約 4 %、約 5 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、約 100 % もしくはそれを超えて減少して凝集する。一実施形態において、本明細書中に記載される IL-2 バリエーションを含む IL-2 作用物質は、例えば、融解温度分析（例えば、蛍光測定を使用する）、動的光散乱および／またはサイズ排除クロマトグラフィーによって決定される場合、野生型 IL-2 を含む IL-2 作用物質または参照 IL-2 バリエーションを含む IL-2 作用物質と比較して、より低いまたは減少したレベルで凝集し、例えば、約 0.5 倍、約 1 倍、約 1.5 倍、約 2 倍、約 2.5 倍、約 3 倍、約 3.5 倍、約 4 倍、約 4.5 倍、約 5 倍、約 5.5 倍、約 6 倍、約 6.5 倍、約 7 倍、約 7.5 倍、約 8 倍、約 8.5 倍、約 9 倍、約 9.5 倍、約 10 倍もしくはそれを超えて減少して凝集する。

10

【0181】

一実施形態において、IL-2 バリエーションは、野生型 IL-2 または参照 IL-2 バリエーションと比較して、インビトロおよび／またはインビボでの変化した（例えば、増強または増加した）安定性を有する。一実施形態において、IL-2 バリエーションは、野生型 IL-2 と比較して増強または増加した安定性を有する。一実施形態において、IL-2 バリエーションは、参照 IL-2 バリエーションと比較して増強または増加した安定性を有する。一実施形態において、IL-2 バリエーションの安定性は、約 1 %、5 %、10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 % もしくは約 100 %、またはそれを超えて増加する。一実施形態において、IL-2 バリエーションの安定性は、約 0.5 倍、1 倍、2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍もしくは約 10 倍、またはそれを超えて増加する。一実施形態において、本明細書中に記載される IL-2 バリエーションを含む IL-2 作用物質は、例えば、酵母表面ディスプレイ、円二色性もしくは関連する分光学的技術、および／または融解温度分析（例えば、蛍光測定を使用する）によって決定される場合、野生型 IL-2 を含む IL-2 作用物質または参照 IL-2 バリエーションを含む IL-2 作用物質と比較して、インビトロおよび／またはインビボでの増強または増加した安定性、例えば、約 1 %、約 2 %、約 3 %、約 4 %、約 5 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、約 100 % もしくはそれを超えて増加するか、または例えば、約 0.5 倍、約 1 倍、約 1.5 倍、約 2 倍、約 2.5 倍、約 3 倍、約 3.5 倍、約 4 倍、約 4.5 倍、約 5 倍、約 5.5 倍、約 6 倍、約 6.5 倍、約 7 倍、約 7.5 倍、約 8 倍、約 8.5 倍、約 9 倍、約 9.5 倍、約 10 倍もしくはそれを超えて増加した安定性を有する。

20

30

【0182】

一実施形態において、IL-2 バリエーションは、野生型 IL-2 または参照 IL-2 バリエーションと比較して、インビトロおよび／またはインビボでの変化した（例えば、増強または増加した）半減期を有する。一実施形態において、IL-2 バリエーションは、野生型 IL-2 と比較して増強または増加した半減期を有する。一実施形態において、IL-2 バリエーションは、参照 IL-2 バリエーションと比較して増強または増加した半減期を有する。一実施形態において、IL-2 バリエーションの半減期は、約 1 %、5 %、10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 % もしくは約 100 %、またはそれを超えて増加する。一実施形態において、IL-2 バリエーションの半減期は、約 0.5 倍、1 倍、2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍もしくは約 10 倍、またはそれを超えて増加する。一実施形態において、本明細書中に記載される IL-2 バリエーションを含む IL-2 作用物質は、例えば、ELISA、フローサイトメトリーおよび／または質量分析によって決定される場合、野生型 IL-2 を含む IL-2 作用物質または参照 IL-2 バリエーションを含む IL-2 作用物質と比較して、インビトロおよび／またはインビボでの増強または増加した半減期、例えば、約 1 %、約 2 %、約 3 %、約 4 %、約 5 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 8

40

50

5 %、約 90 %、約 95 %、約 100 %もしくはそれを超えて増加した、または例えば、約 0.5 倍、約 1 倍、約 1.5 倍、約 2 倍、約 2.5 倍、約 3 倍、約 3.5 倍、約 4 倍、約 4.5 倍、約 5 倍、約 5.5 倍、約 6 倍、約 6.5 倍、約 7 倍、約 7.5 倍、約 8 倍、約 8.5 倍、約 9 倍、約 9.5 倍、約 10 倍もしくはそれを超えて増加した半減期を有する。

【0183】

一実施形態において、IL-2 バリエーションは、野生型 IL-2 または参照 IL-2 バリエーションと比較して、インビトロおよび／またはインビボでの変化した（例えば、低下または減少した）代謝回転を有する。一実施形態において、IL-2 バリエーションは、野生型 IL-2 と比較して低下または減少した代謝回転を有する。一実施形態において、IL-2 バリエーションは、参照 IL-2 バリエーションと比較して低下または減少した代謝回転を有する。一実施形態において、IL-2 バリエーションの代謝回転は、約 1 %、5 %、10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 %もしくは約 100 %、またはそれを超えて減少する。一実施形態において、IL-2 バリエーションの代謝回転は、約 0.5 倍、1 倍、2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍もしくは約 10 倍、またはそれを超えて減少する。一実施形態において、本明細書中に記載される IL-2 バリエーションを含む IL-2 作用物質は、例えば、ELISA、フローサイトメトリーおよび／または質量分析によって決定される場合、野生型 IL-2 を含む IL-2 作用物質または参照 IL-2 バリエーションを含む IL-2 作用物質と比較して、インビボでの代謝回転および／またはクリアランスのより低い、減少したまたは低下した速度またはレベル、例えば、約 1 %、約 2 %、約 3 %、約 4 %、約 5 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、約 100 %もしくはそれを超えて減少するか、または例えば、約 0.5 倍、約 1 倍、約 1.5 倍、約 2 倍、約 2.5 倍、約 3 倍、約 3.5 倍、約 4 倍、約 4.5 倍、約 5 倍、約 5.5 倍、約 6 倍、約 6.5 倍、約 7 倍、約 7.5 倍、約 8 倍、約 8.5 倍、約 9 倍、約 9.5 倍、約 10 倍もしくはそれを超えて減少する速度またはレベルを有する。

【0184】

一実施形態において、IL-2 は、野生型 IL-2 または参照 IL-2 バリエーションと比較して、インビトロおよび／またはインビボでの変化した（例えば、低下または減少した）タンパク質分解に対する感受性を有する。一実施形態において、IL-2 バリエーションは、IL-2（例えば、野生型ヒト IL-2）と比較して、タンパク質分解に対する低下または減少した感受性を有する。一実施形態において、IL-2 バリエーションは、参照 IL-2 バリエーションと比較して、タンパク質分解に対する低下または減少した感受性を有する。一実施形態において、IL-2 バリエーションのタンパク質分解に対する感受性は、約 1 %、5 %、10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 %もしくは約 100 %、またはそれを超えて減少する。一実施形態において、IL-2 バリエーションのタンパク質分解に対する感受性は、約 0.5 倍、1 倍、2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍もしくは約 10 倍、またはそれを超えて減少する。

【0185】

一実施形態において、IL-2 バリエーションは、野生型 IL-2 または参照 IL-2 バリエーションと比較して、インビトロおよび／またはインビボでの変化した（例えば、増強または増加した）タンパク質分解に対する耐性を有する。一実施形態において、IL-2 バリエーションは、野生型 IL-2 と比較して増強または増加したタンパク質分解に対する耐性を有する。一実施形態において、IL-2 バリエーションは、参照 IL-2 バリエーションと比較して増強または増加したタンパク質分解に対する耐性を有する。一実施形態において、IL-2 バリエーションのタンパク質分解に対する耐性は、約 1 %、5 %、10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 %もしくは約 100 %、またはそれを超えて増加する。一実施形態において、IL-2 バリエーションのタンパク質分解に対する耐性は、約 0.5 倍、1 倍、2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍

もしくは約10倍、またはそれを超えて増加する。

【0186】

一実施形態において、IL-2バリエーションは、野生型IL-2または参照IL-2バリエーションと比較して、インビトロおよび／またはインビボでのヒトCD25に対する変化した（例えば、低下または減少した）結合能および／または結合親和性を有する。一実施形態において、IL-2バリエーションは、野生型ヒトIL-2と比較して、ヒトCD25に対する低下または減少した結合能および／または結合親和性を有する。一実施形態において、IL-2バリエーションは、参照IL-2バリエーションと比較して、ヒトCD25に対する低下または減少した結合能および／または結合親和性を有する。一実施形態において、ヒトCD25に対するIL-2バリエーションの結合能および／または結合親和性は、約1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%もしくは約100%、またはそれを超えて減少する。一実施形態において、ヒトCD25に対するIL-2バリエーションの結合能および／または結合親和性は、約0.5倍、1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍もしくは約10倍、またはそれを超えて減少する。一実施形態において、本明細書中に記載されるIL-2バリエーションを含むIL-2作用物質は、例えば、酵母表面ディスプレイ、表面プラズモン共鳴（例えば、Biacore）および／またはバイオレイヤー干渉法（例えば、Octet結合）によって決定される場合、野生型IL-2を含むIL-2作用物質または参照IL-2バリエーションを含むIL-2作用物質と比較して、CD25（例えば、ヒトCD25）に対して低下または減少した結合能および／または結合親和性、例えば、約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約100%もしくはそれを超えて減少するか、または例えば、約0.5倍、約1倍、約1.5倍、約2倍、約2.5倍、約3倍、約3.5倍、約4倍、約4.5倍、約5倍、約5.5倍、約6倍、約6.5倍、約7倍、約7.5倍、約8倍、約8.5倍、約9倍、約9.5倍、約10倍もしくはそれを超えて減少した結合能および／または結合親和性を有する。

【0187】

一実施形態において、IL-2バリエーションは、例えば、酵母表面ディスプレイ、表面プラズモン共鳴（例えば、Biacore）および／またはバイオレイヤー干渉法（例えば、Octet結合）によって決定される場合、CD25（例えば、ヒトCD25）に低親和性で、例えば、約5~500 pM、例えば、約5、約10、約15、約20、約25、約30、約35、約40、約45、約50、約55、約60、約65、約70、約75、約80、約85、約90、約95、約100、約105、約110、約115、約120、約125、約130、約135、約140、約145、約150、約200、約250、約300、約350、約400、約450もしくは約500 pM、または例えば、約10~約400 pM、約20~約300 pM、約50~約200 pM、約100~約150 pM、約5~約10 pM、例えば、約10~約20 pM、約20~約30 pM、または約30~約40 pM、例えば、約40~約50 pM、約50~約60 pM、約60~約70 pM、約70~約80 pM、約80~約90 pM、約90~約100 pM、約100~約110 pM、約110~約120 pM、約120~約130 pM、約130~約140 pM、約140~約150 pM、約150~約200 pM、約200~約250 pM、約250~約300 pM、約300~約350 pM、約350~約400 pM、約400~約500 pM、または例えば、約5、約10、約15、約20、約25、約30、約35、約40、約45、約50、約55、約60、約65、約70、約75、約80、約85、約90、約95、約100、約105、約110、約115、約120、約125、約130、約135、約140、約145、約150、約200、約250、約300、約350、約400、約450、または約500 pMを超える解離定数（ K_D ）で結合する。

【0188】

一実施形態において、IL-2バリエーションは、例えば、表面プラズモン共鳴（例えば、

Biacore) および／またはバイオレイヤー干渉法 (例えば、Octet 結合) によって決定される場合、CD25 (例えば、ヒトCD25) に低親和性で、例えば、約0.1~10 nM、例えば、約0.1、約0.2、約0.3、約0.4、約0.5、約0.6、約0.7、約0.8、約0.9、約1、約1.5、約2、約2.5、約3、約3.5、約4、約4.5、約5、約6、約7、約8、約9もしくは約10 nM、または例えば、約0.2~約5 nM、約0.5~約2 nM、約1~約1.5 nM、約0.1~約0.2 nM、例えば、約0.2~約0.3 nM、約0.3~約0.4 nM、または約0.4~約0.5 nM、例えば、約0.5~約0.6 nM、約0.6~約0.7 nM、約0.7~約0.8 nM、約0.8~約0.9 nM、約0.9~約1 nM、約1~約1.5 nM、約1.5~約2 nM、約2.5~約3 nM、約3.5~約4 nM、約4~約4.5 nM、約4.5~約5 nM、約5~約6 nM、約6~約7 nM、約7~約8 nM、約8~約9 nM、約9~約10 nM、または例えば、約0.1、約0.2、約0.3、約0.4、約0.5、約0.6、約0.7、約0.8、約0.9、約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9もしくは約10 nMを超える解離定数 (K_D) で結合する。

【0189】

一実施形態において、IL-2 バリエーションは、野生型IL-2 または参照IL-2 バリエーションと比較して、インビトロおよび／またはインビボでのヒトCD132 に対する変化した (例えば、低下または減少した) 結合能および／または結合親和性を有する。一実施形態において、IL-2 バリエーションは、野生型IL-2 と比較して、ヒトCD132 に対する低下または減少した結合能および／または結合親和性を有する。一実施形態において、IL-2 バリエーションは、参照IL-2 バリエーションと比較して、ヒトCD132 に対する低下または減少した結合能および／または結合親和性を有する。一実施形態において、ヒトCD132 に対するIL-2 バリエーションの結合能および／または結合親和性は、約1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% もしくは約100%、またはそれを超えて減少している。一実施形態において、ヒトCD132 に対するIL-2 バリエーションの結合能および／または結合親和性は、約0.5倍、1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍もしくは約10倍、またはそれを超えて減少している。

【0190】

一実施形態において、IL-2 バリエーションは、野生型IL-2 または参照IL-2 バリエーションと比較して、インビトロおよび／またはインビボでのヒトCD122 およびヒトCD132 を含むヒト二量体IL-2 受容体に対して変化した (例えば、低下または減少した) 結合能力および／または結合親和性を有する。一実施形態において、IL-2 バリエーションは、野生型IL-2 と比較して、ヒトCD122 およびヒトCD132 を含むヒト二量体IL-2 受容体に対して低下または減少した結合能および／または結合親和性を有する。一実施形態において、IL-2 バリエーションは、参照IL-2 バリエーションと比較して、ヒトCD122 およびヒトCD132 を含むヒト二量体IL-2 受容体に対して低下または減少した結合能および／または結合親和性を有する。一実施形態において、ヒトCD122 およびヒトCD132 を含むヒト二量体IL-2 受容体に対するIL-2 バリエーションの結合能および／または結合親和性は、約1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% もしくは約100%、またはそれを超えて低下している。一実施形態において、ヒトCD122 およびヒトCD132 を含むヒト二量体IL-2 受容体に対するIL-2 バリエーションの結合能および／または結合親和性は、約0.5倍、1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍もしくは約10倍、またはそれを超えて低下している。

【0191】

一実施形態において、IL-2 バリエーションは、例えば、酵母表面ディスプレイ、表面プラズモン共鳴 (例えば、Biacore) および／またはバイオレイヤー干渉法 (例えば、Octet 結合) によって決定される場合、野生型IL-2 を含むIL-2 作用物質または参照IL-2 バリエーションを含むIL-2 作用物質と比較して、CD122/CD13

10

20

30

40

50

２ヘテロ二量体（例えば、ヒトCD122／CD132ヘテロ二量体）に対して低下または減少した結合親和性、例えば、約１％、約２％、約３％、約４％、約５％、約１０％、約１５％、約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、約９５％、約１００％もしくはそれを超えて減少するか、または例えば、約０．５倍、約１倍、約１．５倍、約２倍、約２．５倍、約３倍、約３．５倍、約４倍、約４．５倍、約５倍、約５．５倍、約６倍、約６．５倍、約７倍、約７．５倍、約８倍、約８．５倍、約９倍、約９．５倍、約１０倍もしくはそれを超えて減少した結合能および／または結合親和性を有する。

【０１９２】

一実施形態において、IL-2バリエーションは、例えば、酵母表面ディスプレイによって決定される場合、CD122／CD132ヘテロ二量体（例えば、ヒトCD122／CD132ヘテロ二量体）に低親和性で、例えば、約０．２～２０nM、例えば、約０．２、約０．３、約０．４、約０．５、約０．６、約０．７、約０．８、約０．９、約１、約１．１、約１．２、約１．３、約１．４、約１．５、約２、約３、約４、約５、約６、約７、約８、約９、約１０、約１１、約１２、約１３、約１４、約１５、約１６、約１７、約１８もしくは約２０nM、または例えば、約０．５～約１５nM、約１～約１０nM、約２～約５nM、約０．２～約０．３nM、約０．３～約０．４nM、約０．４～約０．５nM、約０．５～約０．６nM、約０．６～約０．７nM、約０．７～約０．８nM、約０．８～約０．９nM、約０．９～約１nM、約１～約１．１nM、約１．１～約１．２nM、約１．２～約１．３nM、約１．３～約１．４nM、約１．４～約１．５nM、約１．５～約２nM、約２～約３nM、約３～約４nM、約４～約５nM、約５～約６nM、約６～約７nM、約７～約８nM、約８～約９nM、約９～約１０nM、約１０～約１１nM、約１１～約１２nM、約１２～約１３nM、約１３～約１４nM、約１４～約１５nM、約１５～約１６nM、約１６～約１７nM、約１７～約１８nM、約１８～約１９nMもしくは約１９～約２０nM、または例えば、約０．２、約０．３、約０．４、約０．５、約０．６、約０．７、約０．８、約０．９、約１、約１．１、約１．２、約１．３、約１．４、約１．５、約２、約３、約４、約５、約６、約７、約８、約９、約１０、約１１、約１２、約１３、約１４、約１５、約１６、約１７、約１８もしくは約２０nMを超える解離定数（KD）で結合する。

【０１９３】

一実施形態において、IL-2バリエーションは、例えば、表面プラズモン共鳴（例えば、Biacore）および／またはバイオレイヤー干渉法（例えば、Octet結合）によって決定される場合、CD122／CD132ヘテロ二量体（例えば、ヒトCD122／CD132ヘテロ二量体）に低親和性で、例えば、約０．２～３００nM、例えば、約０．２nM、約０．５nM、約１nM、約２nM、約５nM、約１０nM、約１５nM、約２０nM、約２５nM、約３０nM、約４０nM、約５０nM、約６０nM、約７０nM、約８０nM、約９０nM、約１００nM、約１１０nM、約１２０nM、約１３０nM、約１４０nM、約１５０nM、約１６０nM、約１７０nM、約１８０nM、約１９０nM、約２００nM、約２１０nM、約２２０nM、約２３０nM、約２４０nM、約２５０nM、約２６０nM、約２７０nM、約２８０nM、約２９０nMもしくは約３００nM、または例えば、約０．５～約１５nM、約１～約１０nM、約２～約５nM、約０．２～約０．５nM、約０．５～約１nM、約１～約２nM、約２～約５nM、約５～約１０nM、約１０～約１５nM、約１５～約２０nM、約２０～約２５nM、約２５～約３０nM、約３０～約４０nM、約４０～約５０nM、約５０～約６０nM、約６０～約７０nM、約７０～約８０nM、約８０～約９０nM、約９０～約１００nM、約１００～約１１０nM、約１１０～約１２０nM、約１２０～約１３０nM、約１３０～約１４０nM、約１４０～約１５０nM、約１５０～約１６０nM、約１６０～約１７０nM、約１７０～約１８０nM、約１８０～約１９０nM、約１９０～約２００nM、約２００～約２１０nM、約２１０～約２２０nM、約２２０～約２３０nM、約２３０～約２４

10

20

30

40

50

0 nM、約240～約250 nM、約250～約260 nM、約260～約270 nM、約270～約280 nM、約280～約290 nMもしくは約290～約300 nM、または例えば、約0.2、約0.5、約1、約2、約5、約10、約15、約20 nM、約25 nM、約30 nM、約40 nM、約50 nM、約60 nM、約70 nM、約80 nM、約90 nM、約100 nM、約110 nM、約120 nM、約130 nM、約140 nM、約150 nM、約160 nM、約170 nM、約180 nM、約190 nM、約200 nM、約210 nM、約220 nM、約230 nM、約240 nM、約250 nM、約260 nM、約270 nM、約280 nM、約290 nMを超えるか、もしくは約300 nMを超える解離定数(KD)で結合する。

【0194】

一実施形態において、IL-2バリエーションは、野生型IL-2または参照IL-2バリエーションと比較して、インビトロおよび／またはインビボでのTregへの変化した（例えば、増強、増加した、かつ／または選択的な）結合を有する。一実施形態において、IL-2バリエーションは、野生型IL-2と比較してTregへを増強または増加した結合を有する。一実施形態において、IL-2バリエーションは、IL-2（例えば、野生型ヒトIL-2）と比較してTregへを選択的な結合を有する。一実施形態において、IL-2バリエーションは、参照IL-2バリエーションと比較してTregへを増強または増加した結合を有する。一実施形態において、IL-2バリエーションは、参照IL-2バリエーションと比較してTregへを選択的な結合を有する。一実施形態において、Tregへの結合は、約1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%もしくは約100%、またはそれを超えて増加している。一実施形態において、Tregへの結合は、約0.5倍、1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍もしくは約10倍、またはそれを超えて増加している。

【0195】

一実施形態において、IL-2バリエーションは、野生型IL-2または参照IL-2バリエーションと比較して、インビトロおよび／またはインビボでのTregにおけるIL-2シグナル伝達経路の変化した（例えば、増強した、増加した、かつ／または選択的な）活性化を有する。一実施形態において、IL-2バリエーションは、野生型IL-2と比較してTregにおけるIL-2シグナル伝達経路の増強または増加した活性化を有する。一実施形態において、IL-2バリエーションは、野生型IL-2と比較してTregにおけるIL-2シグナル伝達経路の選択的な活性化を有する。一実施形態において、IL-2バリエーションは、参照IL-2バリエーションと比較してTregにおけるIL-2シグナル伝達経路の増強または増加した活性化を有する。一実施形態において、IL-2バリエーションは、参照IL-2バリエーションと比較してTregにおけるIL-2シグナル伝達経路の選択的な活性化を有する。一実施形態において、TregにおけるIL-2シグナル伝達経路の活性化は、約1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%もしくは約100%、またはそれを超えて増加している。一実施形態において、TregにおけるIL-2シグナル伝達経路の活性化は、約0.5倍、1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍もしくは約10倍、またはそれを超えて増加している。

【0196】

一実施形態において、IL-2バリエーションは、例えば、フローサイトメトリーによって決定される場合、野生型IL-2を含むIL-2作用物質または参照IL-2バリエーションを含むIL-2作用物質に対して、インビトロおよび／またはインビボでT制御性細胞におけるIL-2シグナル伝達を選択的に活性化し、例えば、約1、約2、約3、約4、約5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900、1000、1500、2000、2500もしくは約3000を超えるか、また

はそれを超えるTヘルパーEC50/Treg EC50比を有する。

【0197】

一実施形態において、IL-2バリエーションは、例えば、フローサイトメトリーによって決定される場合、野生型IL-2を含むIL-2作用物質または参照IL-2バリエーションを含むIL-2作用物質に対して、インビトロおよび／またはインビボでT制御性細胞におけるIL-2シグナル伝達を選択的に活性化し、例えば、約1、約2、約3、約4、約5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900、1000、1500、2000、2500もしくは約3000を超えるか、またはそれを超える、または例えば、1超かつ約1～2、約2～3、約3～4、約4～5、1超かつ約1～10、1超かつ約1～20、1超かつ約1～30、1超かつ約1～40、1超かつ約1～50、約2～10、約2～20、約2～30、約2～40、約2～50、約5～10、約5～20、約5～30、約5～40、約5～50、約10～20、約10～30、約10～40、約10～50、約20～40、約20～50、約50～100、約100～200、約200～500、約500～1000、約1000～2000もしくは約1000～3000のNK細胞EC50/Treg EC50比を有する。

10

【0198】

一実施形態において、IL-2バリエーションは、野生型IL-2または参照IL-2バリエーションと比較して、インビトロおよび／またはインビボでのTregの拡大、活性、生存および／または増殖を誘導または促進する変化した（例えば、増強、増加した、かつ／または選択的な）能力を有する。一実施形態において、IL-2バリエーションは、野生型IL-2と比較して、Tregの拡大、活性、生存および／または増殖を誘導または促進する増強または増加した能力を有する。一実施形態において、IL-2バリエーションは、野生型IL-2と比較してTregの拡大、活性、生存および／または増殖を誘導または促進する選択的な能力を有する。一実施形態において、IL-2バリエーションは、参照IL-2バリエーションと比較して、Tregの拡大、活性、生存および／または増殖を誘導または促進する増強または増加した能力を有する。一実施形態において、IL-2バリエーションは、参照IL-2バリエーションと比較して、Tregの拡大、活性、生存および／または増殖を誘導または促進する能力は、約1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%もしくは約100%、またはそれを超えて増加している。一実施形態において、Tregの拡大、活性、生存および／または増殖を誘導または促進する能力は、約0.5倍、1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍もしくは約10倍、またはそれを超えて増加している。

20

30

【0199】

一実施形態において、IL-2バリエーションは、例えば、フローサイトメトリーによって決定される場合、野生型IL-2を含むIL-2作用物質または参照IL-2バリエーションを含むIL-2作用物質と比較して、制御性T細胞活性を誘導または促進する増強または増加した効力および／または能力を有し、例えば、約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約100%もしくはそれを超えて低下しているか、または例えば、約0.5倍、約1倍、約1.5倍、約2倍、約2.5倍、約3倍、約3.5倍、約4倍、約4.5倍、約5倍、約5.5倍、約6倍、約6.5倍、約7倍、約7.5倍、約8倍、約8.5倍、約9倍、約9.5倍、約10倍もしくはそれを超えて減少したTregに対するEC50を有する。

40

【0200】

一実施形態において、IL-2バリエーションは、フローサイトメトリーによって決定され

50

る場合、野生型 I L - 2 を含む I L - 2 作用物質または参照 I L - 2 バリエーションを含む I L - 2 作用物質と比較して、制御性 T 細胞活性を誘導または促進する低下または減少した効力および／または能力を有し、例えば、約 1 %、約 2 %、約 3 %、約 4 %、約 5 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、約 100 % もしくはそれを超えて増加しているか、または例えば、約 0.5 倍、約 1 倍、約 1.5 倍、約 2 倍、約 2.5 倍、約 3 倍、約 3.5 倍、約 4 倍、約 4.5 倍、約 5 倍、約 5.5 倍、約 6 倍、約 6.5 倍、約 7 倍、約 7.5 倍、約 8 倍、約 8.5 倍、約 9 倍、約 9.5 倍、約 10 倍、約 50 倍、約 100 倍、約 200 倍、約 500 倍、約 1000 倍、約 2000 倍、約 5000 倍、約 10,000 倍、約 15,000 倍、約 20,000 倍 もしくはそれを超えて減少した T r e g に対する E C 50 を有する。

10

【0201】

一実施形態において、本明細書中に記載される T ヘルパー細胞は、例えばフローサイトメトリーによって決定される C D 4 5 + C D 3 + C D 4 + F o x p 3 - 細胞である。一実施形態において、本明細書中に記載される T r e g は、例えばフローサイトメトリーによって決定される C D 4 5 + C D 3 + C D 4 + F o x p 3 + 細胞である。一実施形態において、本明細書中に記載される N K 細胞は、例えばフローサイトメトリーによって決定される C D 5 6 + および／または C D 1 6 + である C D 4 5 + C D 3 - 細胞である。一実施形態において、本明細書中に記載される N K 細胞は、例えばフローサイトメトリーによって決定される C D 4 5 + C D 3 - C D 5 6 + 細胞である。

20

【0202】

一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、野生型 I L - 2 または参照 I L - 2 バリエーションと同じまたは実質的に同じ構造的および／または機能的な特性のうちの 1 またはそれより多くの特性を有する。

【0203】

一実施形態において、参照 I L - 2 バリエーションは、本明細書中に記載される I L - 2 バリエーションと約 75 %、80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % またはそれを超える配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態において、参照 I L - 2 バリエーションは、配列番号 1 のアミノ酸配列 (I L - 2 C 1 2 5 S) を含む。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、配列番号 1 のアミノ酸配列と少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 % または 98 % 同一であり、かつ本明細書中に記載される 1 またはそれより多くの (2、3、4、5、6、7、8、9、10 もしくはそれを超える) アミノ酸変化 (例えば、置換) を含むアミノ酸配列を含む。

30

【0204】

本開示の目的のために、I L - 2 バリエーションの位置ナンバリングは、例示的な野生型 (W T) ヒト I L - 2 ポリペプチドのシグナルペプチドの後の最初のアミノ酸で始まる：

【化 1】

MYRMQLLSCIALSLALVTNS/A1/P2/T3/S4/S5/S6/T7/K8/K9/T10/Q11/L12/Q13/L14/E15/H16/L17/L18/L19/D20/L21/Q22/M23/I24/L25/N26/G27/I28/N29/N30/Y31/K32/N33/P34/K35/L36/T37/R38/M39/L40/T41/F42/K43/F44/Y45/M46/P47/K48/K49/A50/T51/E52/L53/K54/H55/L56/Q57/C58/L59/E60/E61/E62/L63/K64/P65/L66/E67/E68/V69/L70/N71/L72/A73/Q74/S75/K76/N77/F78/H79/L80/R81/P82/R83/D84/L85/I86/S87/N88/I89/N90/V91/I92/V93/L94/E95/L96/K97/G98/S99/E100/T101/T102/F103/M104/C105/E106/Y107/A108/D109/E110/T111/A112/T113/I114/V115/E116/F117/L118/N119/R120/W121/I122/T123/F124/C125/Q126/S127/I128/I129/S130/T131/L132/T133 (配列番号 360; Uniprot P60568; シグナルペプチドに下線を付す)

40

シグナルペプチドを含まない対応するアミノ酸配列を配列番号 1031 として示す。

50

【0205】

一実施形態において、IL-2作用物質は、ヒトIL-2（例えば、配列番号1031のアミノ酸配列を含む）に対応する位置にアミノ酸変化（例えば、置換）を含む。

【0206】

一実施形態において、IL-2バリエーションは、

【化2】

A1/P2/X3/S4/S5/S6/T7/K8/K9/T10/Q11/L12/Q13/L14/E15/X16/L17/L18/L19/D20/L21/Q22/M23/I24/L25/N26/G27/X28/N29/N30/Y31/K32/N33/P34/X35/L36/T37/X38/M39/L40/T41/X42/K43/F44/Y45/M46/P47/K48/K49/A50/T51/E52/L53/K54/H55/L56/Q57/C58/L59/E60/E61/E62/L63/K64/P65/L66/E67/X68/X69/L70/N71/L72/A73/X74/S75/K76/N77/F78/H79/L80/R81/P82/R83/X84/L85/I86/X87/X88/I89/N90/V91/X92/V93/L94/E95/L96/K97/G98/S99/E100/T101/T102/F103/M104/C105/E106/Y107/A108/D109/E110/T111/A112/T113/I114/V115/E116/F117/L118/N119/R120/W121/I122/T123/F124/X125/X126/S127/I128/I129/S130/T131/L132/T133 (配列番号 1032)

10

のアミノ酸配列を含む。

ここで、X3は、TまたはAであり、X16は、H、LまたはNであり、X28は、I、TまたはFであり、X35は、KまたはEであり、X38は、R、E、NまたはQであり、X42は、F、A、KまたはQであり、X68は、E、QまたはNであり、X69は、VまたはAであり、X74は、QまたはPであり、X84は、DまたはVであり、X87は、SまたはRであり、X88は、N、D、LまたはSであり、X92は、IまたはSであり、X125は、CまたはSであり、X126はQ、K、RまたはTであるが、ただし、IL-2バリエーションは、配列番号1または1031のアミノ酸配列を含まないことを条件とする。一実施形態において、IL-2バリエーションは、本明細書中に記載されるIL-2バリエーションアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。

20

【0207】

一実施形態において、IL-2バリエーションは、本明細書中に記載される位置に1またはそれより多くの（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14もしくはすべて）アミノ酸変化（例えば、置換）を含む。一実施形態において、IL-2バリエーションは、T3、H16、I28、K35、R38、F42、E68、V69、Q74、D84、S87、N88、I92、C125またはQ126から選択される位置に1またはそれより多くの（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14もしくはすべて）アミノ酸変化（例えば、置換）を含む。

30

【0208】

一実施形態において、IL-2バリエーションは、位置T3にアミノ酸変化（例えば、置換）を含む。一実施形態において、IL-2バリエーションは、位置H16にアミノ酸変化（例えば、置換）を含む。一実施形態において、IL-2バリエーションは、位置I28にアミノ酸変化（例えば、置換）を含む。一実施形態において、IL-2バリエーションは、位置K35にアミノ酸変化（例えば、置換）を含む。一実施形態において、IL-2バリエーションは、位置R38にアミノ酸変化（例えば、置換）を含む。一実施形態において、IL-2バリエーションは、位置F42にアミノ酸変化（例えば、置換）を含む。一実施形態において、IL-2バリエーションは、位置E68にアミノ酸変化（例えば、置換）を含む。一実施形態において、IL-2バリエーションは、位置V69にアミノ酸変化（例えば、置換）を含む。一実施形態において、IL-2バリエーションは、位置Q74にアミノ酸変化（例えば、置換）を含む。一実施形態において、IL-2バリエーションは、位置D84にアミノ酸変化（例えば、置換）を含む。一実施形態において、IL-2バリエーションは、位置S87にアミノ酸変化（例えば、置換）を含む。一実施形態において、IL-2バリエーションは、位置N88にアミノ酸変化（例えば、置換）を含む。一実施形態において、IL-2バリエーションは、位置I92にアミノ酸変化（例えば、置換）を含む。一実施形態において、IL-2バ

40

50

リアントは、位置 C 1 2 5 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含む。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、位置 Q 1 2 6 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含む。

【0209】

一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、V 6 9、Q 7 4 またはそれらの組み合わせの位置にアミノ酸変化（例えば、置換）を含む。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、位置 V 6 9 および Q 7 4 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含む。一実施形態において、I L - 2 バリエーションはアミノ酸置換 V 6 9 A を含む。一実施形態において、I L - 2 バリエーションはアミノ酸置換 Q 7 4 P を含む。

【0210】

一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、位置 H 1 6、I 9 2、D 8 4、またはその組み合わせにアミノ酸変化（例えば、置換）を含む。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、位置 H 1 6 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は H 1 6 N、H 1 6 L、または H 1 6 D である。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 H 1 6 N を含む。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 H 1 6 L を含む。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 H 1 6 D を含む。

【0211】

一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、位置 I 9 2 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は I 9 2 S である。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 I 9 2 S を含む。

【0212】

一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、位置 D 8 4 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は D 8 4 V である。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 D 8 4 V を含む。

【0213】

一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、位置 K 3 5、R 3 8、F 4 2、E 6 8、またはその組み合わせにアミノ酸変化（例えば、置換）を含む。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、位置 K 3 5 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は K 3 5 E である。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 K 3 5 E を含む。

【0214】

一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、位置 R 3 8 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は R 3 8 E、R 3 8 N または R 3 8 Q である。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 R 3 8 N を含む。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 R 3 8 Q を含む。

【0215】

一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、位置 F 4 2 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は F 4 2 K または F 4 2 Q である。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 F 4 2 K を含む。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 F 4 2 Q を含む。

【0216】

一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸変化（例えば、置換）を、(i) (a) 位置 V 6 9 および Q 7 4、(b) 位置 K 3 5、または (c) 位置 V 6 9、Q 7 4、および K 3 5 に；そして (ii) 位置 H 1 6、I 9 2、または D 8 4 のうちの 1 つ、2 つまたはすべてに含む。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸変化（例えば、置換）を、位置 R 3 8、F 4 2、または E 6 8 のうちの 1 つ、2 つまたはすべてにさらに含む。

【0217】

一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸変化（例えば、置換）を、(i) (a) 位置 V 6 9 および Q 7 4、(b) 位置 K 3 5、または (c) 位置 V 6 9、Q 7 4

10

20

30

40

50

およびK 3 5、ならびに (i i) (a) 位置H 1 6、I 9 2もしくはD 8 4のうちの1つ、2つもしくはすべて；または (b) 位置R 3 8、F 4 2もしくはE 6 8のうちの1つ、2つもしくはすべてに含む。

【0 2 1 8】

一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸変化（例えば、置換）を、 (i) (a) 位置V 6 9およびQ 7 4、 (b) 位置K 3 5、または (c) 位置V 6 9、Q 7 4およびK 3 5、ならびに (i i) (a) 位置H 1 6、I 9 2もしくはD 8 4のうちの1つ、2つもしくはすべて；および (b) 位置R 3 8、F 4 2もしくはE 6 8のうちの1つ、2つもしくはすべてに含む。

【0 2 1 9】

一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、位置V 6 9、Q 7 4、およびH 1 6にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、それぞれV 6 9 A、Q 7 4 P、およびH 1 6 NまたはH 1 6 Lである。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換V 6 9 A、Q 7 4 P、およびH 1 6 NまたはH 1 6 Lを含む。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換V 6 9 A、Q 7 4 P、およびH 1 6 Nを含む。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換V 6 9 A、Q 7 4 P、およびH 1 6 Lを含む。

【0 2 2 0】

一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、位置V 6 9、Q 7 4、およびI 9 2にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、それぞれV 6 9 A、Q 7 4 P、およびI 9 2 Sである。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換V 6 9 A、Q 7 4 P、およびI 9 2 Sを含む。

【0 2 2 1】

一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、位置V 6 9、Q 7 4、およびD 8 4にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、それぞれV 6 9 A、Q 7 4 P、およびD 8 4 Vである。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換V 6 9 A、Q 7 4 P、およびD 8 4 Vを含む。

【0 2 2 2】

一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、位置V 6 9、Q 7 4、およびR 3 8にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、それぞれV 6 9 A、Q 7 4 P、およびR 3 8 Qである。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換V 6 9 A、Q 7 4 P、およびR 3 8 Qを含む。

【0 2 2 3】

一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、位置V 6 9、Q 7 4、およびF 4 2にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、それぞれV 6 9 A、Q 7 4 P、およびF 4 2 Qである。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換V 6 9 A、Q 7 4 P、およびF 4 2 Qを含む。

【0 2 2 4】

一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、位置V 6 9、Q 7 4、およびR 3 8にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、それぞれV 6 9 A、Q 7 4 P、およびR 3 8 Nである。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換V 6 9 A、Q 7 4 P、およびR 3 8 Nを含む。

【0 2 2 5】

一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、位置V 6 9、Q 7 4、およびR 3 8にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、それぞれV 6 9 A、Q 7 4 P、およびR 3 8 Eである。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換V 6 9 A、Q 7 4 P、およびR 3 8 Eを含む。

【0 2 2 6】

一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、位置V 6 9、Q 7 4、K 3 5、およびH 1 6にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、それぞれ

10

20

30

40

50

V 6 9 A、Q 7 4 P、K 3 5 E、および H 1 6 N である。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 V 6 9 A、Q 7 4 P、K 3 5 E、および H 1 6 N を含む。

【0227】

一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、位置 V 6 9、Q 7 4、K 3 5、H 1 6、および R 3 8 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、それぞれ V 6 9 A、Q 7 4 P、K 3 5 E、H 1 6 N、および R 3 8 N である。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 V 6 9 A、Q 7 4 P、K 3 5 E、H 1 6 N、および R 3 8 N を含む。

【0228】

一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、位置 V 6 9、Q 7 4、H 1 6、および R 3 8 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、それぞれ V 6 9 A、Q 7 4 P、H 1 6 N、および R 3 8 N または R 3 8 Q である。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 V 6 9 A、Q 7 4 P、H 1 6 N、および R 3 8 N または R 3 8 Q を含む。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 V 6 9 A、Q 7 4 P、H 1 6 N、および R 3 8 N を含む。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 V 6 9 A、Q 7 4 P、H 1 6 N、および R 3 8 Q を含む。

【0229】

一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、位置 I 2 8、E 6 8、S 8 7、N 8 8、Q 1 2 6、またはその組み合わせにアミノ酸変化（例えば、置換）を含む。

【0230】

一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、位置 I 2 8 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は I 2 8 T または I 2 8 F である。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 I 2 8 T を含む。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 I 2 8 F を含む。

【0231】

一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、位置 E 6 8 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は E 6 8 Q または E 6 8 N である。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 E 6 8 Q を含む。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 E 6 8 N を含む。

【0232】

一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、位置 S 8 7 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は S 8 7 R である。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 S 8 7 R を含む。

【0233】

一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、位置 N 8 8 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は N 8 8 S、N 8 8 L、または N 8 8 D である。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 N 8 8 S、N 8 8 L、または N 8 8 D を含む。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 N 8 8 S を含む。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 N 8 8 L を含む。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 N 8 8 D を含む。

【0234】

一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、位置 Q 1 2 6 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は Q 1 2 6 T、Q 1 2 6 K、または Q 1 2 6 R である。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 Q 1 2 6 T、Q 1 2 6 K、または Q 1 2 6 R を含む。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 Q 1 2 6 T、Q 1 2 6 K、または Q 1 2 6 R を含む。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 Q 1 2 6 T を含む。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 Q 1 2 6 K を含む。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、アミノ酸置換 Q 1 2 6 R を含む。

【0235】

一実施形態において、I L-2 バリエントは、位置 C 1 2 5 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は C 1 2 5 S である。一実施形態において、I L-2 バリエントは、アミノ酸置換 C 1 2 5 S を含む。

【0236】

一実施形態において、I L-2 バリエントは、位置 T 3 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は T 3 A である。一実施形態において、I L-2 バリエントは、アミノ酸置換 T 3 A を含む。

【0237】

一実施形態において、I L-2 バリエントは、位置 V 6 9、Q 7 4、および C 1 2 5 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、それぞれ V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S である。一実施形態において、I L-2 バリエントは、アミノ酸置換 V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S を含む。

10

【0238】

一実施形態において、I L-2 バリエントは、位置 T 3、H 1 6、I 9 2、またはその組み合わせにアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、それぞれ T 3 A、H 1 6 N、および I 9 2 S である。

【0239】

一実施形態において、I L-2 バリエントは、位置 H 1 6、V 6 9、Q 7 4、および C 1 2 5 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、それぞれ H 1 6 N、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S である。一実施形態において、I L-2 バリエントは、アミノ酸置換 H 1 6 N、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S を含む。

20

【0240】

一実施形態において、I L-2 バリエントは、位置 H 1 6、V 6 9、Q 7 4、および C 1 2 5 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、それぞれ H 1 6 L、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S である。一実施形態において、I L-2 バリエントは、アミノ酸置換 H 1 6 L、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S を含む。

【0241】

一実施形態において、I L-2 バリエントは、位置 H 1 6、V 6 9、Q 7 4、I 9 2、および C 1 2 5 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、それぞれ H 1 6 L、V 6 9 A、Q 7 4 P、I 9 2 S、および C 1 2 5 S である。一実施形態において、I L-2 バリエントは、アミノ酸置換 H 1 6 L、V 6 9 A、Q 7 4 P、I 9 2 S、および C 1 2 5 S を含む。

30

【0242】

一実施形態において、I L-2 バリエントは、位置 T 3、V 6 9、Q 7 4、および C 1 2 5 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、それぞれ T 3 A、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S である。一実施形態において、I L-2 バリエントは、アミノ酸置換 T 3 A、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S を含む。

【0243】

一実施形態において、I L-2 バリエントは、位置 T 3、H 1 6、V 6 9、Q 7 4、および C 1 2 5 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、それぞれ T 3 A、H 1 6 N または H 1 6 L、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S である。一実施形態において、I L-2 バリエントは、アミノ酸置換 T 3 A、H 1 6 N、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S を含む。一実施形態において、I L-2 バリエントは、アミノ酸置換 T 3 A、H 1 6 L、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S を含む。

40

【0244】

一実施形態において、I L-2 バリエントは、位置 T 3、V 6 9、Q 7 4、I 9 2、および C 1 2 5 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、それぞれ T 3 A、V 6 9 A、Q 7 4 P、I 9 2 S、および C 1 2 5 S である。一実施形態

50

において、I L-2 バリエーションは、アミノ酸置換 T 3 A、V 6 9 A、Q 7 4 P、I 9 2 S、および C 1 2 5 S を含む。一実施形態において、I L-2 バリエーションは、アミノ酸置換 T 3 A、V 6 9 A、Q 7 4 P、I 9 2 S、および C 1 2 5 S を含む。

【0245】

一実施形態において、I L-2 バリエーションは、位置 H 1 6、K 3 5、V 6 9 および Q 7 4 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、それぞれ H 1 6 L、K 3 5 E、V 6 9 A、および Q 7 4 P である。一実施形態において、I L-2 バリエーションは、アミノ酸置換 H 1 6 L、K 3 5 E、V 6 9 A、および Q 7 4 P を含む。

【0246】

一実施形態において、I L-2 バリエーションは、位置 H 1 6、R 3 8、V 6 9 A、および Q 7 4 P にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、それぞれ H 1 6 L、R 3 8 Q、V 6 9 A、および Q 7 4 P である。一実施形態において、I L-2 バリエーションは、アミノ酸置換 H 1 6 L、R 3 8 Q、V 6 9 A、および Q 7 4 P を含む。

【0247】

一実施形態において、I L-2 バリエーションは、アミノ酸置換 H 1 6 L、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S を含む。一実施形態において、I L-2 バリエーションは、アミノ酸置換 H 1 6 N、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S を含む。

【0248】

本明細書中に記載される変異の特定のセット、例えば、位置 V 6 9、Q 7 4 および C 1 2 5（例えば、H 1 6 L、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S）におけるアミノ酸置換と組み合わせた、位置 H 1 6 におけるアミノ酸置換を含む変異のセットの存在に関連する様々な技術的効果が存在する。理論に拘束されることを望むものではないが、一実施形態において、前述の変異を含む I L-2 バリエーションはまた、C D 1 2 2 および／または C D 1 3 2 に対する結合親和性が低下し、他の T 細胞型と比較して、制御性 T 細胞（T r e g）に対する I L-2 バリエーションの効力および選択性が増加すると考えられる。理論に拘束されることを望むものではないが、一実施形態において、前述の変異を含む I L-2 バリエーションは、例えば、安定化する V 6 9 A および Q 7 4 P 変異の存在に起因して、有意に安定であるとも考えられる。例えば、予想外にも、V 6 9 A および Q 7 4 P 置換は、C D 2 5 に対する I L-2 バリエーションの結合親和性を実質的に増加させず、むしろ C D 2 5 への結合に十分な活性立体配座で I L-2 バリエーションを安定化することが発見された。したがって、これらの変異を含む I L-2 バリエーションは、制御性 T 細胞（T r e g）を選択的に活性化し、有意に安定である。理論に拘束されることを望むものではないが、一実施形態において、前述の変異を含む I L-2 バリエーションは、C D 2 5 に対する結合能および／または結合親和性が低下または減少しており、これにより I L-2 バリエーションの寿命が改善されるとさらに考えられる。理論に拘束されることを望むものではないが、一実施形態において、これらの変異を含む I L-2 バリエーションは、インビトロおよび／またはインビボで T エフェクター細胞および／またはナチュラルキラー（NK）細胞の拡大、活性化、生存および／または増殖を実質的に促進しないとも考えられる。理論に拘束されることを望むものではないが、一実施形態において、前述の変異を含む I L-2 バリエーションは、例えば C 1 2 5 S 変異の存在に起因して、誤ったジスルフィド対形成の減少および安定性の改善を有するとさらに考えられる。一実施形態において、H 1 6 L 変異を含む I L-2 作用物質は、他の H 1 6 変異を含む I L-2 作用物質と比較して、C D 1 2 2 および／または C D 1 3 2 に対する結合親和性が低下しており、かつ／または他の T 細胞型よりも T r e g に対する効力および選択性が増加している。これらの特性は、これらの変異を含む I L-2 バリエーションを、異常な免疫応答から生じる障害および症状、例えば自己免疫疾患の処置に特に適したものにする。

【0249】

したがって、一実施形態において、位置 V 6 9、Q 7 4 および C 1 2 5 のアミノ酸置換（例えば、H 1 6 L、V 6 9 A、Q 7 4 P、および C 1 2 5 S）と組み合わせた位置 H 1 6 のアミノ酸置換を含む I L-2 バリエーション（例えば、I L-2 バリエーションまたは I L-

10

20

30

40

50

2融合タンパク質)は、とりわけ、アミノ酸置換を含まない野生型IL-2または参照IL-2バリエーションと比較して、以下の特性のうちの1またはそれより多くの(例えば、2、3、4、5、6、7もしくはすべての)特性を有する:(i)インビトロまたはインビボでの増強または増加した安定性;(ii)インビトロおよび/またはインビボでのヒトCD122に対する低下または減少した結合能および/または結合親和性;(iii)インビトロおよび/またはインビボでのヒトCD132に対する低下または減少した結合能および/または結合親和性;(iv)インビトロおよび/またはインビボでのヒトCD122およびヒトCD132(すなわち、ヒトCD122/CD132ヘテロ二量体)から構成されるヘテロ二量体IL-2受容体に対するIL-2バリエーションの低下または減少した親和性;(v)インビトロおよび/またはインビボでのヒトCD25に対する低下または減少した結合能および/または結合親和性;(vi)制御性T細胞(例えば、Foxp3⁺T細胞)への選択的な結合;(vii)インビトロまたはインビボでの制御性T細胞(Treg)におけるIL-2シグナル伝達経路の選択的な活性化;または(viii)Tregの拡大、活性、生存および/または増殖を誘導または促進する増強または増加した能力。

10

【0250】

一実施形態において、IL-2バリエーションは、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号1000、配列番号1001、配列番号1002から選択されるアミノ酸配列、またはその少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれを超える配列同一性を有するか、またはそれに対して1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは30個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる。

20

【0251】

一実施形態において、IL-2バリエーションは、配列番号4のアミノ酸配列、またはその少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれを超える配列同一性を有するか、またはそれに対して1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは30個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる。一実施形態において、IL-2バリエーションは、配列番号5のアミノ酸配列、またはその少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれを超える配列同一性を有するか、またはそれに対して1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは30個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる。一実施形態において、IL-2バリエーションは、配列番号11のアミノ酸配列、またはその少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれを超える配列同一性を有するか、またはそれに対して1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは30個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる。一実施形態において、IL-2バリエーションは、配列番号1000のアミノ酸配列、またはその少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれを超える配列同一性を有するか、またはそれに対して1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは30個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる。一実施形態において、IL-2バリエーションは、配列番号10

30

40

50

01のアミノ酸配列、またはその少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれを超える配列同一性を有するか、またはそれに対して1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは30個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる。一実施形態において、IL-2バリエーションは、配列番号1002のアミノ酸配列、またはその少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれを超える配列同一性を有するか、またはそれに対して1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは30個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる。

【0252】

一実施形態において、IL-2バリエーションは、配列番号4、5、11、1000、1001もしくは1002のいずれかのアミノ酸配列、またはその機能的フラグメントを含むか、もしくはそれからなる。一実施形態において、IL-2バリエーションは、配列番号4もしくは5のアミノ酸配列、またはその機能的フラグメントを含むか、もしくはそれからなる。一実施形態において、IL-2バリエーションは、配列番号4のアミノ酸配列、またはその機能的フラグメントを含むか、もしくはそれからなる。一実施形態において、IL-2バリエーションは、配列番号5のアミノ酸配列、またはその機能的フラグメントを含むか、もしくはそれからなる。一実施形態において、IL-2バリエーションは、配列番号11のアミノ酸配列、またはその機能的フラグメントを含むか、もしくはそれからなる。一実施形態において、IL-2バリエーションは、配列番号1000のアミノ酸配列、またはその機能的フラグメントを含むか、もしくはそれからなる。一実施形態において、IL-2バリエーションは、配列番号1001のアミノ酸配列、またはその機能的フラグメントを含むか、もしくはそれからなる。一実施形態において、IL-2バリエーションは、配列番号1002のアミノ酸配列、またはその機能的フラグメントを含むか、もしくはそれからなる。

【0253】

理論に束縛されることを望むものではないが、一実施形態において、配列番号5のアミノ酸配列、またはその機能的フラグメントを含むか、もしくはそれからなるIL-2バリエーションは、以下の有利な特性のうちの少なくとも1つまたはそれより多くの特性を有し得ると考えられる：(i) CD122および／またはCD132に対する低下した結合親和性を有し、他のT細胞型と比較して、制御性T細胞(Treg)に対するIL-2作用物質の効力および選択性を増加させる；(ii)例えば、安定化するV69AおよびQ74P変異の存在に起因して、有意に安定である；(iii)CD25に対する低下または減少した結合能および／または結合親和性を有し、IL-2作用物質の寿命を改善する；(iv)インビトロおよび／またはインビボでのTエフェクター細胞および／またはナチュラルキラー(NK)細胞の拡大、活性化、生存および／または増殖を実質的に促進しない；ならびに／または(v)例えばC125S変異の存在に起因して、減少した誤ったジスルフィド対形成、および改善した安定性を有する。一実施形態において、H16L変異を含むIL-2作用物質は、他のH16変異を含むIL-2作用物質と比較して、CD122および／またはCD132に対する低下した結合親和性、および／または他のT細胞型よりもTregに対する増加した効力および選択性を有する。これらの特性は、配列番号5のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるIL-2バリエーションを、異常な免疫応答から生じる障害および症状、例えば自己免疫疾患の処置に特に適したものにする。

【0254】

したがって、一実施形態において、アミノ酸配列の配列番号5、またはその機能的なフラグメント、またはその少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれを超える配列同一性を有するか、またはそれに対して1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25または30個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むか、もしくはそれからなるIL-2バリエーションは、とりわけ、アミノ酸置換を含まない野

10

20

30

40

50

生型 I L - 2 または参照 I L - 2 バリエーションと比較して、以下の特性のうちの 1 またはそれより多くの（例えば、2、3、4、5、6、7 もしくはすべての）特性を有する：（i）インビトロまたはインビボでの増強または増加した安定性；（i i）インビトロおよび／またはインビボでのヒト C D 1 2 2 に対する低下または減少した結合能および／または結合親和性；（i i i）インビトロおよび／またはインビボでのヒト C D 1 3 2 に対する低下または減少した結合能および／または結合親和性；（i v）インビトロおよび／またはインビボでのヒト C D 1 2 2 およびヒト C D 1 3 2（すなわち、ヒト C D 1 2 2 / C D 1 3 2 ヘテロ二量体）から構成されるヘテロ二量体 I L - 2 受容体に対する I L - 2 バリエーションの低下または減少した親和性；（v）インビトロおよび／またはインビボでのヒト C D 2 5 に対する低下もしくは減少した、もしくは実質的に無変化の結合能および／または結合親和性；（v i）制御性 T 細胞（例えば、F o x p 3 + T 細胞）への選択的な結合；（v i i）インビトロまたはインビボでの制御性 T 細胞（T r e g）における I L - 2 シグナル伝達経路の選択的な活性化；または（v i i i）T r e g の拡大、活性、生存および／または増殖を誘導または促進する増強または増加した能力。

【0255】

本明細書にさらに記載されるように、本開示は、本明細書中に記載される I L - 2 バリエーションを含む I L - 2 融合タンパク質、I L - 2 複合体および I L - 2 コンジュゲートを提供する。一実施形態において、本明細書中に記載される I L - 2 バリエーションに帰する 1 またはそれより多くの異なるおよび／または改善された特性が、I L - 2 融合タンパク質、I L - 2 複合体、または I L - 2 に維持、移入、または付与される。本開示の目的のために、「I L - 2 バリエーション」および「I L - 2 ムテイン」という用語は、本明細書では互換的に使用され得る。

【0256】

一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、ポリペプチド（本明細書では「I L - 2 バリエーションポリペプチド」と呼ばれることもある）を含む。本開示は、本明細書中に記載される I L - 2 バリエーションをコードする単離された核酸分子、ならびにそのベクターおよび宿主細胞を提供する。核酸分子としては、RNA、ゲノム DNA および c DNA が挙げられるが、これらに限定されない。

【0257】

I L - 2 融合タンパク質

一実施形態において、I L - 2 作用物質は、I L - 2 融合タンパク質、例えば本明細書中に記載される I L - 2 融合タンパク質を含む。

【0258】

一実施形態において、I L - 2 融合タンパク質は、I L - 2 バリエーション、例えば本明細書中に記載される I L - 2 バリエーションを含む。一実施形態において、I L - 2 融合タンパク質は、表 9 に記載の 1 またはそれより多くのアミノ酸変化（例えば、置換）を含む。一実施形態において、I L - 2 融合タンパク質は、表 9 に記載のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、本明細書、例えば表 10 に記載のヌクレオチド配列を含む核酸によってコードされる。

【0259】

理論に拘束されることを望むものではないが、一実施形態において、野生型ヒト I L - 2 を含む I L - 2 融合タンパク質または参照 I L - 2 融合タンパク質と比較して低下したヒト C D 2 5 および／または低下したヒト C D 1 2 2 / C D 1 3 2 結合親和性を有する本明細書中に記載される I L - 2 融合タンパク質は、野生型 I L - 2 を含む I L - 2 融合タンパク質または他の I L - 2 融合タンパク質よりも、制御性 T 細胞（T r e g）への結合および制御性 T 細胞（T r e g）の活性化について改善された効力および／または選択性を有し得ると考えられる。

【0260】

一実施形態において、I L - 2 融合タンパク質は、野生型 I L - 2 を含む I L - 2 融合タンパク質または参照 I L - 2 融合タンパク質と比較して、本明細書中に記載される 1 ま

たはそれより多くの（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12もしくはそれより多くの）特性、例えば異なるおよび／または改善された特性を有する。一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、野生型IL-2を含むIL-2融合タンパク質または参照IL-2融合タンパク質と比較して、異なるおよび／または改善された特性を提供する1またはそれより多くの（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10もしくはそれより多くの）アミノ酸変化（例えば、置換）を含む。一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、野生型IL-2を含むIL-2融合タンパク質または参照IL-2融合タンパク質と比較して、以下の異なるおよび／または改善された特性（例えば、本明細書中に記載されるアッセイによって決定される場合）のうちの1またはそれより多くの（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12もしくはすべての）特性を有する：

10

i) インビトロおよび／またはインビボでの変化した（例えば、増強または増加した）発現；

ii) インビトロおよび／またはインビボでの変化した（例えば、低下または減少した）凝集；

iii) インビトロおよび／またはインビボでの変化した（例えば、増強または増加した）安定性；

iv) インビトロおよび／またはインビボでの変化した（例えば、増強または増加した）半減期；

v) インビボでの変化した（例えば、低下または減少した）代謝回転および／またはクリアランス；

20

vi) インビトロおよび／またはインビボでのタンパク質分解に対する変化した（例えば、低下または減少した）感受性；

vii) インビトロおよび／またはインビボでのタンパク質分解に対する変化した（例えば、増強または増加した）耐性；

viii) インビトロおよび／またはインビボでのヒトCD25に対する変化した（例えば、低下または減少した）結合能および／または結合親和性；

ix) インビトロおよび／またはインビボでのヒトCD132の変化した（例えば、低下または減少した）結合能および／または結合親和性；

x) インビトロおよび／またはインビボでのヒトCD122およびヒトCD132を含む二量体IL-2受容体に対する変化した（例えば、低下または減少した）結合能および／または結合親和性；

30

xi) インビトロおよび／またはインビボでのTregへの変化した（例えば、増強、増加、低下、減少した、かつ／または選択的な）結合；

xii) インビトロおよび／またはインビボでのTregにおけるIL-2シグナル伝達経路の変化した（例えば、増強、増加、低下、減少した、かつ／または選択的な）活性化；

xiii) インビトロおよび／またはインビボでのTregの拡大、活性、生存および／または増殖を誘導または促進する変化した（例えば、増強、増加、低下、減少した、かつ／または選択的な）能力。

40

【0261】

一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、野生型IL-2を含むIL-2融合タンパク質または参照IL-2融合タンパク質と比較して、インビトロおよび／またはインビボでの変化した（例えば、増強または増加した）発現を有する。一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、野生型IL-2を含むIL-2融合タンパク質と比較して、（例えば、細菌または哺乳動物細胞において）増強または増加した発現を有する。一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、参照IL-2融合タンパク質と比較して、（例えば、細菌または哺乳動物細胞において）増強または増加した発現を有する。一実施形態において、IL-2融合タンパク質の発現は、約1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%もしくは約100%、ま

50

たはそれを超えて増加する。一実施形態において、IL-2 融合タンパク質の発現は、約 0.5 倍、1 倍、2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍もしくは約 10 倍、またはそれを超えて増加する。一実施形態において、IL-2 融合タンパク質は、例えばタンパク質濃度のアッセイによって決定される場合、野生型 IL-2 を含む IL-2 融合タンパク質または参照 IL-2 融合タンパク質と比較して、インビトロおよび／またはインビボでより高いまたは増加したレベルで発現し、例えば約 1 %、約 2 %、約 3 %、約 4 %、約 5 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、約 100 % またはそれを超えて増加して発現する。一実施形態において、IL-2 融合タンパク質は、例えば、タンパク質濃度のアッセイによ

10

【0262】

一実施形態において、IL-2 融合タンパク質は、野生型 IL-2 を含む IL-2 融合タンパク質または参照 IL-2 融合タンパク質と比較して、インビトロおよび／またはインビボでの変化した（例えば、低下または減少した）凝集を有する。一実施形態において、IL-2 融合タンパク質は、野生型 IL-2 を含む IL-2 融合タンパク質と比較して低下または減少した凝集を有する。一実施形態において、IL-2 融合タンパク質は、参照 IL-2 融合タンパク質と比較して低下または減少した凝集を有する。一実施形態において、IL-2 融合タンパク質の凝集は、約 1 %、5 %、10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 % もしくは約 100 %、またはそれを超えて減少する。一実施形態において、IL-2 融合タンパク質の凝集は、約 0.5 倍、1 倍、2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍もしくは約 10 倍、またはそれを超えて減少する。一実施形態において、IL-2 融合タンパク質は、例えば、融解温度分析（例えば、蛍光測定を使用する）、動的光散乱および／またはサイズ排除クロマトグラフィーによって決定される場合、野生型 IL-2 を含む IL-2 融合タンパク質または参照 IL-2 融合タンパク質と比較して、インビトロおよび／またはインビボでより低いまたは減少したレベルで凝集し、例えば、約 1 %、約 2 %、約 3 %、約 4 %、約 5 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、約 100 % もしくはそれを超えて減少して凝集する。一実施形態において、IL-2 融合タンパク質は、例えば、融解温度分析（例えば、蛍光測定を使用する）、動的光散乱および／またはサイズ排除クロマトグラフィーによって決定される場合、野生型 IL-2 を含む IL-2 融合タンパク質または参照 IL-2 融合タンパク質と比較して、より低いまたは減少したレベルで凝集し、例えば、約 0.5 倍、約 1 倍、約 1.5 倍、約 2 倍、約 2.5 倍、約 3 倍、約 3.5 倍、約 4 倍、約 4.5 倍、約 5 倍、約 5.5 倍、約 6 倍、約 6.5 倍、約 7 倍、約 7.5 倍、約 8 倍、約 8.5 倍、約 9 倍、約 9.5 倍、約 10 倍もしくはそれを超えて減少して凝集する。

20

30

40

【0263】

一実施形態において、IL-2 融合タンパク質は、野生型 IL-2 を含む IL-2 融合タンパク質または参照 IL-2 融合タンパク質と比較して、インビトロおよび／またはインビボでの変化した（例えば、増強または増加した）安定性を有する。一実施形態において、IL-2 融合タンパク質は、野生型 IL-2 を含む IL-2 融合タンパク質と比較して増強または増加した安定性を有する。一実施形態において、IL-2 融合タンパク質は、参照 IL-2 融合タンパク質と比較して増強または増加した安定性を有する。一実施形態において、IL-2 融合タンパク質の安定性は、約 1 %、5 %、10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 % もしくは約 100 %、ま

50

たはそれを超えて増加する。一実施形態において、IL-2 融合タンパク質の安定性は、約 0.5 倍、1 倍、2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍もしくは約 10 倍、またはそれを超えて増加する。一実施形態において、IL-2 融合タンパク質は、例えば、酵母表面ディスプレイ、円二色性もしくは関連する分光学的技術、および／または融解温度分析（例えば、蛍光測定を使用する）によって決定される場合、野生型 IL-2 を含む IL-2 融合タンパク質または参照 IL-2 融合タンパク質と比較して、インビトロおよび／またはインビボでの増強または増加した安定性、例えば、約 1 %、約 2 %、約 3 %、約 4 %、約 5 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、約 100 % もしくはそれを超えて増加するか、または例えば、約 0.5 倍、約 1 倍、約 1.5 倍、約 2 倍、約 2.5 倍、約 3 倍、約 3.5 倍、約 4 倍、約 4.5 倍、約 5 倍、約 5.5 倍、約 6 倍、約 6.5 倍、約 7 倍、約 7.5 倍、約 8 倍、約 8.5 倍、約 9 倍、約 9.5 倍、約 10 倍もしくはそれを超えて増加した安定性を有する。

【0264】

一実施形態において、IL-2 融合タンパク質は、野生型 IL-2 を含む IL-2 融合タンパク質または参照 IL-2 融合タンパク質と比較して、インビトロおよび／またはインビボでの変化した（例えば、増強または増加した）半減期を有する。一実施形態において、IL-2 融合タンパク質は、野生型 IL-2 を含む IL-2 融合タンパク質と比較して増強または増加した半減期を有する。一実施形態において、IL-2 融合タンパク質は、参照 IL-2 融合タンパク質と比較して増強または増加した半減期を有する。一実施形態において、IL-2 融合タンパク質の半減期は、約 1 %、5 %、10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 % もしくは約 100 %、またはそれを超えて増加する。一実施形態において、IL-2 融合タンパク質の半減期は、約 0.5 倍、1 倍、2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍もしくは約 10 倍、またはそれを超えて増加する。一実施形態において、IL-2 融合タンパク質は、例えば、ELISA、フローサイトメトリーおよび／または質量分析によって決定される場合、野生型 IL-2 を含む IL-2 融合タンパク質または参照 IL-2 融合タンパク質と比較して、インビトロおよび／またはインビボでの増強または増加した半減期、例えば、約 1 %、約 2 %、約 3 %、約 4 %、約 5 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、約 100 % もしくはそれを超えて増加した、または例えば、約 0.5 倍、約 1 倍、約 1.5 倍、約 2 倍、約 2.5 倍、約 3 倍、約 3.5 倍、約 4 倍、約 4.5 倍、約 5 倍、約 5.5 倍、約 6 倍、約 6.5 倍、約 7 倍、約 7.5 倍、約 8 倍、約 8.5 倍、約 9 倍、約 9.5 倍、約 10 倍もしくはそれを超えて増加した半減期を有する。

【0265】

一実施形態において、IL-2 融合タンパク質は、野生型 IL-2 を含む IL-2 融合タンパク質または参照 IL-2 融合タンパク質と比較して、インビトロおよび／またはインビボでの変化した（例えば、低下または減少した）代謝回転を有する。一実施形態において、IL-2 融合タンパク質は、野生型 IL-2 を含む IL-2 融合タンパク質と比較して低下または減少した代謝回転を有する。一実施形態において、IL-2 融合タンパク質は、参照 IL-2 融合タンパク質と比較して低下または減少した代謝回転を有する。一実施形態において、IL-2 融合タンパク質の代謝回転は、約 1 %、5 %、10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 % もしくは約 100 %、またはそれを超えて減少する。一実施形態において、IL-2 融合タンパク質の代謝回転は、約 0.5 倍、1 倍、2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍もしくは約 10 倍、またはそれを超えて減少する。一実施形態において、IL-2 融合タンパク質は、例えば、ELISA、フローサイトメトリーおよび／または質量分析によって決定される場合、野生型 IL-2 を含む IL-2 融合タンパク質または参照 IL-2 融合タン

パク質と比較して、インビボでの代謝回転および／またはクリアランスのより低い、減少したまたは低下した速度またはレベル、例えば、約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約100%もしくはそれを超えて減少するか、または例えば、約0.5倍、約1倍、約1.5倍、約2倍、約2.5倍、約3倍、約3.5倍、約4倍、約4.5倍、約5倍、約5.5倍、約6倍、約6.5倍、約7倍、約7.5倍、約8倍、約8.5倍、約9倍、約9.5倍、約10倍もしくはそれを超えて減少する速度またはレベルを有する。

【0266】

一実施形態において、本開示により提供されるIL-2融合タンパク質は、野生型IL-2を含むIL-2融合タンパク質または参照IL-2融合タンパク質と比較して、インビトロおよび／またはインビボでの変化した（例えば、低下または減少した）タンパク質分解に対する感受性を有するという性質を含む。一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、IL-2（例えば、野生型ヒトIL-2）と比較して、タンパク質分解に対する低下または減少した感受性を有する。一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、参照IL-2融合タンパク質と比較して、タンパク質分解に対する低下または減少した感受性を有する。一実施形態において、IL-2融合タンパク質のタンパク質分解に対する感受性は、約1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%もしくは約100%、またはそれを超えて減少する。一実施形態において、IL-2融合タンパク質のタンパク質分解に対する感受性は、約0.5倍、1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍もしくは約10倍、またはそれを超えて減少する。

【0267】

一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、野生型IL-2を含むIL-2融合タンパク質または参照IL-2融合タンパク質と比較して、インビトロおよび／またはインビボでの変化した（例えば、増強または増加した）タンパク質分解に対する耐性を有する。一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、野生型IL-2を含むIL-2融合タンパク質と比較して増強または増加したタンパク質分解に対する耐性を有する。一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、参照IL-2融合タンパク質と比較して増強または増加したタンパク質分解に対する耐性を有する。一実施形態において、IL-2融合タンパク質のタンパク質分解に対する耐性は、約1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%もしくは約100%、またはそれを超えて増加する。一実施形態において、IL-2融合タンパク質のタンパク質分解に対する耐性は、約0.5倍、1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍もしくは約10倍、またはそれを超えて増加する。

【0268】

一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、野生型IL-2を含むIL-2融合タンパク質または参照IL-2融合タンパク質と比較して、インビトロおよび／またはインビボでのヒトCD25に対する変化した（例えば、低下または減少した）結合能および／または結合親和性を有する。一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、野生型ヒトIL-2と比較して、ヒトCD25に対する低下または減少した結合能および／または結合親和性を有する。一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、参照IL-2融合タンパク質と比較して、ヒトCD25に対する低下または減少した結合能および／または結合親和性を有する。一実施形態において、ヒトCD25に対するIL-2融合タンパク質の結合能および／または結合親和性は、約1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%もしくは約100%、またはそれを超えて減少する。一実施形態において、ヒトCD25に対するIL-2融合タンパク質の結合能および／または結合親和性は、約0.5倍、1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍もしくは約10倍、またはそれを超えて減少する。一実施形態

において、IL-2融合タンパク質は、例えば、酵母表面ディスプレイ、表面プラズモン共鳴（例えば、Biacore）および／またはバイオレイヤー干渉法（例えば、Octet結合）によって決定される場合、野生型IL-2を含むIL-2融合タンパク質または参照IL-2融合タンパク質と比較して、CD25（例えば、ヒトCD25）に対して低下または減少した結合能および／または結合親和性、例えば、約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約100%もしくはそれを超えて減少するか、または例えば、約0.5倍、約1倍、約1.5倍、約2倍、約2.5倍、約3倍、約3.5倍、約4倍、約4.5倍、約5倍、約5.5倍、約6倍、約6.5倍、約7倍、約7.5倍、約8倍、約8.5倍、約9倍、約9.5倍、約10倍もしくはそれを超えて減少した結合能および／または結合親和性を有する。

【0269】

一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、例えば、酵母表面ディスプレイ、表面プラズモン共鳴（例えば、Biacore）および／またはバイオレイヤー干渉法（例えば、Octet結合）によって決定される場合、CD25（例えば、ヒトCD25）に低親和性で、例えば、約5~500 pM、例えば、約5、約10、約15、約20、約25、約30、約35、約40、約45、約50、約55、約60、約65、約70、約75、約80、約85、約90、約95、約100、約105、約110、約115、約120、約125、約130、約135、約140、約145、約150、約200、約250、約300、約350、約400、約450もしくは約500 pM、または例えば、約10~約400 pM、約20~約300 pM、約50~約200 pM、約100~約150 pM、約5~約10 pM、例えば、約10~約20 pM、約20~約30 pM、または約30~約40 pM、例えば、約40~約50 pM、約50~約60 pM、約60~約70 pM、約70~約80 pM、約80~約90 pM、約90~約100 pM、約100~約110 pM、約110~約120 pM、約120~約130 pM、約130~約140 pM、約140~約150 pM、約150~約200 pM、約200~約250 pM、約250~約300 pM、約300~約350 pM、約350~約400 pM、約400~約500 pM、または例えば、約5、約10、約15、約20、約25、約30、約35、約40、約45、約50、約55、約60、約65、約70、約75、約80、約85、約90、約95、約100、約105、約110、約115、約120、約125、約130、約135、約140、約145、約150、約200、約250、約300、約350、約400、約450、または約500 pMを超える解離定数（ K_D ）で結合する。

【0270】

一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、例えば、表面プラズモン共鳴（例えば、Biacore）および／またはバイオレイヤー干渉法（例えば、Octet結合）によって決定される場合、CD25（例えば、ヒトCD25）に低親和性で、例えば、約0.1~10 nM、例えば、約0.1、約0.2、約0.3、約0.4、約0.5、約0.6、約0.7、約0.8、約0.9、約1、約1.5、約2、約2.5、約3、約3.5、約4、約4.5、約5、約6、約7、約8、約9もしくは約10 nM、または例えば、約0.2~約5 nM、約0.5~約2 nM、約1~約1.5 nM、約0.1~約0.2 nM、例えば、約0.2~約0.3 nM、約0.3~約0.4 nM、または約0.4~約0.5 nM、例えば、約0.5~約0.6 nM、約0.6~約0.7 nM、約0.7~約0.8 nM、約0.8~約0.9 nM、約0.9~約1 nM、約1~約1.5 nM、約1.5~約2 nM、約2.5~約3 nM、約3.5~約4 nM、約4~約4.5 nM、約4.5~約5 nM、約5~約6 nM、約6~約7 nM、約7~約8 nM、約8~約9 nM、約9~約10 nM、または例えば、約0.1、約0.2、約0.3、約0.4、約0.5、約0.6、約0.7、約0.8、約0.9、約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9もしくは約10 nMを超える解離定数（ K_D ）で結合する。

【0271】

一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、野生型IL-2を含むIL-2融合タンパク質または参照IL-2融合タンパク質と比較して、インビトロおよび／またはインビボでのヒトCD132に対する変化した（例えば、低下または減少した）結合能および／または結合親和性を有する。一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、野生型IL-2を含むIL-2融合タンパク質と比較して、ヒトCD132に対する低下または減少した結合能および／または結合親和性を有する。一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、参照IL-2融合タンパク質と比較して、ヒトCD132に対する低下または減少した結合能および／または結合親和性を有する。一実施形態において、ヒトCD132に対するIL-2融合タンパク質の結合能および／または結合親和性は、約1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%もしくは約100%、またはそれを超えて減少している。一実施形態において、ヒトCD132に対するIL-2融合タンパク質の結合能および／または結合親和性は、約0.5倍、1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍もしくは約10倍、またはそれを超えて減少している。

10

【0272】

一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、野生型IL-2を含むIL-2融合タンパク質または参照IL-2融合タンパク質と比較して、インビトロおよび／またはインビボでのヒトCD122およびヒトCD132を含むヒト二量体IL-2受容体に対して変化した（例えば、低下または減少した）結合能力および／または結合親和性を有する。一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、野生型IL-2を含むIL-2融合タンパク質と比較して、ヒトCD122およびヒトCD132を含むヒト二量体IL-2受容体に対して低下または減少した結合能および／または結合親和性を有する。一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、参照IL-2融合タンパク質と比較して、ヒトCD122およびヒトCD132を含むヒト二量体IL-2受容体に対して低下または減少した結合能および／または結合親和性を有する。一実施形態において、ヒトCD122およびヒトCD132を含むヒト二量体IL-2受容体に対するIL-2融合タンパク質の結合能および／または結合親和性は、約1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%もしくは約100%、またはそれを超えて低下している。一実施形態において、ヒトCD122およびヒトCD132を含むヒト二量体IL-2受容体に対するIL-2融合タンパク質の結合能および／または結合親和性は、約0.5倍、1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍もしくは約10倍、またはそれを超えて低下している。

20

30

【0273】

一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、野生型IL-2を含むIL-2融合タンパク質または参照IL-2融合タンパク質と比較して、インビトロおよび／またはインビボでのTregへの変化した（例えば、増強、増加した、かつ／または選択的な）結合を有する。一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、野生型IL-2を含むIL-2融合タンパク質と比較してTregへの増強または増加した結合を有する。一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、IL-2（例えば、野生型ヒトIL-2）と比較してTregへを選択的な結合を有する。一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、参照IL-2融合タンパク質と比較してTregへの増強または増加した結合を有する。一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、参照IL-2融合タンパク質と比較してTregへを選択的な結合を有する。一実施形態において、Tregへの結合は、約1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%もしくは約100%、またはそれを超えて増加している。一実施形態において、Tregへの結合は、約0.5倍、1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍もしくは約10倍、またはそれを超えて増加している。

40

【0274】

一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、例えば、酵母表面ディスプレイ、表

50

面プラズモン共鳴（例えば、Biacore）および／またはバイオレイヤー干渉法（例えば、Octet結合）によって決定される場合、野生型IL-2を含むIL-2融合タンパク質または参照IL-2融合タンパク質と比較して、CD122／CD132ヘテロ二量体（例えば、ヒトCD122／CD132ヘテロ二量体）に対して低下または減少した結合親和性、例えば、約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約100%もしくはそれを超えて減少するか、または例えば、約0.5倍、約1倍、約1.5倍、約2倍、約2.5倍、約3倍、約3.5倍、約4倍、約4.5倍、約5倍、約5.5倍、約6倍、約6.5倍、約7倍、約7.5倍、約8倍、約8.5倍、約9倍、約9.5倍、約10倍もしくはそれを超えて減少した結合能および／または結合親和性を有する。

10

【0275】

一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、例えば、酵母表面ディスプレイによって決定される場合、CD122／CD132ヘテロ二量体（例えば、ヒトCD122／CD132ヘテロ二量体）に低親和性で、例えば、約0.2～20nM、例えば、約0.2、約0.3、約0.4、約0.5、約0.6、約0.7、約0.8、約0.9、約1、約1.1、約1.2、約1.3、約1.4、約1.5、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18もしくは約20nM、または例えば、約0.5～約15nM、約1～約10nM、約2～約5nM、約0.2～約0.3nM、約0.3～約0.4nM、約0.4～約0.5nM、約0.5～約0.6nM、約0.6～約0.7nM、約0.7～約0.8nM、約0.8～約0.9nM、約0.9～約1nM、約1～約1.1nM、約1.1～約1.2nM、約1.2～約1.3nM、約1.3～約1.4nM、約1.4～約1.5nM、約1.5～約2nM、約2～約3nM、約3～約4nM、約4～約5nM、約5～約6nM、約6～約7nM、約7～約8nM、約8～約9nM、約9～約10nM、約10～約11nM、約11～約12nM、約12～約13nM、約13～約14nM、約14～約15nM、約15～約16nM、約16～約17nM、約17～約18nM、約18～約19nMもしくは約19～約20nM、または例えば、約0.2、約0.3、約0.4、約0.5、約0.6、約0.7、約0.8、約0.9、約1、約1.1、約1.2、約1.3、約1.4、約1.5、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18もしくは約20nMを超える解離定数（KD）で結合する。

20

30

【0276】

一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、例えば、表面プラズモン共鳴（例えば、Biacore）および／またはバイオレイヤー干渉法（例えば、Octet結合）によって決定される場合、CD122／CD132ヘテロ二量体（例えば、ヒトCD122／CD132ヘテロ二量体）に低親和性で、例えば、約0.2～300nM、例えば、約0.2nM、約0.5nM、約1nM、約2nM、約5nM、約10nM、約15nM、約20nM、約25nM、約30nM、約40nM、約50nM、約60nM、約70nM、約80nM、約90nM、約100nM、約110nM、約120nM、約130nM、約140nM、約150nM、約160nM、約170nM、約180nM、約190nM、約200nM、約210nM、約220nM、約230nM、約240nM、約250nM、約260nM、約270nM、約280nM、約290nMもしくは約300nM、または例えば、約0.5～約15nM、約1～約10nM、約2～約5nM、約0.2～約0.5nM、約0.5～約1nM、約1～約2nM、約2～約5nM、約5～約10nM、約10～約15nM、約15～約20nM、約20～約25nM、約25～約30nM、約30～約40nM、約40～約50nM、約50～約60nM、約60～約70nM、約70～約80nM、約80～約90nM、約90～約100nM、約100～約110nM、約110～約120nM、約120～約130nM、約130～約

40

50

140 nM、約140～約150 nM、約150～約160 nM、約160～約170 nM、約170～約180 nM、約180～約190 nM、約190～約200 nM、約200～約210 nM、約210～約220 nM、約220～約230 nM、約230～約240 nM、約240～約250 nM、約250～約260 nM、約260～約270 nM、約270～約280 nM、約280～約290 nMもしくは約290～約300 nM、または例えば、約0.2、約0.5、約1、約2、約5、約10、約15、約20 nM、約25 nM、約30 nM、約40 nM、約50 nM、約60 nM、約70 nM、約80 nM、約90 nM、約100 nM、約110 nM、約120 nM、約130 nM、約140 nM、約150 nM、約160 nM、約170 nM、約180 nM、約190 nM、約200 nM、約210 nM、約220 nM、約230 nM、約240 nM、約250 nM、約260 nM、約270 nM、約280 nM、約290 nMを超えるか、もしくは約300 nMを超える解離定数 (KD) で結合する。

【0277】

一実施形態において、IL-2 融合タンパク質は、野生型 IL-2 を含む IL-2 融合タンパク質または参照 IL-2 融合タンパク質と比較して、インビトロおよび／またはインビボでの Treg への変化した（例えば、増強、増加した、かつ／または選択的な）結合を有する。一実施形態において、IL-2 融合タンパク質は、野生型 IL-2 を含む IL-2 融合タンパク質と比較して Treg への増強または増加した結合を有する。一実施形態において、IL-2 融合タンパク質は、IL-2（例えば、野生型ヒト IL-2）と比較して Treg へを選択的な結合を有する。一実施形態において、IL-2 融合タンパク質は、参照 IL-2 融合タンパク質と比較して Treg への増強または増加した結合を有する。一実施形態において、IL-2 融合タンパク質は、参照 IL-2 融合タンパク質と比較して Treg へを選択的な結合を有する。一実施形態において、Treg への結合は、約1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%もしくは約100%、またはそれを超えて増加している。一実施形態において、Treg への結合は、約0.5倍、1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍もしくは約10倍、またはそれを超えて増加している。

【0278】

一実施形態において、IL-2 融合タンパク質は、野生型 IL-2 を含む IL-2 融合タンパク質または参照 IL-2 融合タンパク質と比較して、インビトロおよび／またはインビボでの Treg における IL-2 シグナル伝達経路の変化した（例えば、増強した、増加した、かつ／または選択的な）活性化を有する。一実施形態において、IL-2 融合タンパク質は、野生型 IL-2 を含む IL-2 融合タンパク質と比較して Treg における IL-2 シグナル伝達経路の増強または増加した活性化を有する。一実施形態において、IL-2 融合タンパク質は、野生型 IL-2 を含む IL-2 融合タンパク質と比較して Treg における IL-2 シグナル伝達経路の選択的な活性化を有する。一実施形態において、IL-2 融合タンパク質は、参照 IL-2 融合タンパク質と比較して Treg における IL-2 シグナル伝達経路の増強または増加した活性化を有する。一実施形態において、IL-2 融合タンパク質は、参照 IL-2 融合タンパク質と比較して Treg における IL-2 シグナル伝達経路の選択的な活性化を有する。一実施形態において、Treg における IL-2 シグナル伝達経路の活性化は、約1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%もしくは約100%、またはそれを超えて増加している。一実施形態において、Treg における IL-2 シグナル伝達経路の活性化は、約0.5倍、1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍もしくは約10倍、またはそれを超えて増加している。

【0279】

一実施形態において、IL-2 融合タンパク質は、例えば、フローサイトメトリーによって決定される場合、野生型 IL-2 を含む IL-2 融合タンパク質または参照 IL-2 融合タンパク質に対して、インビトロおよび／またはインビボで T 制御性細胞における IL-2 シグナル伝達を選択的に活性化し、例えば、約1、約2、約3、約4、約5、6、

7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900、1000、1500、2000、2500もしくは約3000を超えるか、またはそれを超えるTヘルパーEC50/Treg EC50比を有する。

【0280】

一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、例えば、フローサイトメトリーによって決定される場合、野生型IL-2を含むIL-2融合タンパク質または参照IL-2融合タンパク質に対して、インビトロおよび／またはインビボでT制御性細胞におけるIL-2シグナル伝達を選択的に活性化し、例えば、約1、約2、約3、約4、約5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900、1000、1500、2000、2500もしくは約3000を超えるか、またはそれを超える、または例えば、1超かつ約1～2、約2～3、約3～4、約4～5、1超かつ約1～10、1超かつ約1～20、1超かつ約1～30、1超かつ約1～40、1超かつ約1～50、約2～10、約2～20、約2～30、約2～40、約2～50、約5～10、約5～20、約5～30、約5～40、約5～50、約10～20、約10～30、約10～40、約10～50、約20～40、約20～50、約50～100、約100～200、約200～500、約500～1000、約1000～2000もしくは約1000～3000のNK細胞EC50/Treg EC50比を有する。

【0281】

一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、野生型IL-2を含むIL-2融合タンパク質または参照IL-2融合タンパク質と比較して、インビトロおよび／またはインビボでのTregの拡大、活性、生存および／または増殖を誘導または促進する変化した（例えば、増強、増加した、かつ／または選択的な）能力を有する。一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、野生型IL-2を含むIL-2融合タンパク質と比較して、Tregの拡大、活性、生存および／または増殖を誘導または促進する増強または増加した能力を有する。一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、野生型IL-2を含むIL-2融合タンパク質と比較してTregの拡大、活性、生存および／または増殖を誘導または促進する選択的な能力を有する。一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、参照IL-2融合タンパク質と比較して、Tregの拡大、活性、生存および／または増殖を誘導または促進する増強または増加した能力を有する。一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、参照IL-2融合タンパク質と比較して、Tregの拡大、活性、生存および／または増殖を誘導または促進する選択的な能力を有する。一実施形態において、Tregの拡大、活性、生存および／または増殖を誘導または促進する能力は、約1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%もしくは約100%、またはそれを超えて増加している。一実施形態において、Tregの拡大、活性、生存および／または増殖を誘導または促進する能力は、約0.5倍、1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍もしくは約10倍、またはそれを超えて増加している。

【0282】

一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、例えば、フローサイトメトリーによって決定される場合、野生型IL-2を含むIL-2融合タンパク質または参照IL-2融合タンパク質と比較して、制御性T細胞活性を誘導または促進する増強または増加した効力および／または能力を有し、例えば、約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約

90%、約95%、約100%もしくはそれを超えて低下しているか、または例えば、約0.5倍、約1倍、約1.5倍、約2倍、約2.5倍、約3倍、約3.5倍、約4倍、約4.5倍、約5倍、約5.5倍、約6倍、約6.5倍、約7倍、約7.5倍、約8倍、約8.5倍、約9倍、約9.5倍、約10倍もしくはそれを超えて減少したTregに対するEC50を有する。

【0283】

一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、フローサイトメトリーによって決定される場合、野生型IL-2を含むIL-2融合タンパク質または参照IL-2融合タンパク質と比較して、制御性T細胞活性を誘導または促進する低下または減少した効力および／または能力を有し、例えば、約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約100%もしくはそれを超えて増加しているか、または例えば、約0.5倍、約1倍、約1.5倍、約2倍、約2.5倍、約3倍、約3.5倍、約4倍、約4.5倍、約5倍、約5.5倍、約6倍、約6.5倍、約7倍、約7.5倍、約8倍、約8.5倍、約9倍、約9.5倍、約10倍、約50倍、約100倍、約200倍、約500倍、約1000倍、約2000倍、約5000倍、約10,000倍、約15,000倍、約20,000倍もしくはそれを超えて減少したTregに対するEC50を有する。

10

【0284】

一実施形態において、本明細書中に記載されるTヘルパー細胞は、例えばフローサイトメトリーによって決定されるCD45+CD3+CD4+Foxp3-細胞である。一実施形態において、本明細書中に記載されるTregは、例えばフローサイトメトリーによって決定されるCD45+CD3+CD4+Foxp3+細胞である。一実施形態において、本明細書中に記載されるNK細胞は、例えばフローサイトメトリーによって決定されるCD56+および／またはCD16+であるCD45+CD3-細胞である。一実施形態において、本明細書中に記載されるNK細胞は、例えばフローサイトメトリーによって決定されるCD45+CD3-CD56+細胞である。

20

【0285】

一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、野生型IL-2を含むIL-2融合タンパク質または参照IL-2融合タンパク質と同じまたは実質的に同じ構造的および／または機能的な特性のうちの1またはそれより多くの特性を有する。

30

【0286】

一実施形態において、参照IL-2融合タンパク質は、本明細書中に記載されるIL-2融合タンパク質と約75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%またはそれを超える配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。一実施形態において、参照IL-2融合タンパク質は、配列番号57のアミノ酸配列を含むIL-2バリエーションを含む。一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、配列番号57のアミノ酸配列と少なくとも80%、85%、90%、95%または98%同一であり、かつ本明細書中に記載される1またはそれより多くの(2、3、4、5、6、7、8、9、10もしくはそれを超える)アミノ酸変化(例えば、置換)を含むアミノ酸配列を含む。

40

【0287】

一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、本明細書中に記載されるIL-2ポリペプチド(例えば、ヒトIL-2ポリペプチド)を含む。一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、本明細書中に記載されるヌクレオチド配列を含む核酸によってコードされる。

【0288】

一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、本明細書中に記載されるIL-2における位置に1またはそれより多くの(例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14もしくはすべて)アミノ酸変化(例えば、置換)を含む。一実

50

施形態において、I L-2 融合タンパク質は、T 3、H 1 6、I 2 8、K 3 5、R 3 8、F 4 2、E 6 8、V 6 9、Q 7 4、D 8 4、S 8 7、N 8 8、I 9 2、C 1 2 5 または Q 1 2 6 から選択される位置に 1 またはそれより多くの（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 もしくはすべて）アミノ酸変化（例えば、置換）を含む。

【0289】

一実施形態において、I L-2 融合タンパク質は、I L-2 における位置 T 3 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含む。一実施形態において、I L-2 融合タンパク質は、I L-2 における位置 H 1 6 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含む。一実施形態において、I L-2 融合タンパク質は、I L-2 における位置 I 2 8 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含む。一実施形態において、I L-2 融合タンパク質は、I L-2 における位置 K 3 5 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含む。一実施形態において、I L-2 融合タンパク質は、I L-2 における位置 R 3 8 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含む。一実施形態において、I L-2 融合タンパク質は、I L-2 における位置 F 4 2 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含む。一実施形態において、I L-2 融合タンパク質は、I L-2 における位置 E 6 8 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含む。一実施形態において、I L-2 融合タンパク質は、I L-2 における位置 V 6 9 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含む。一実施形態において、I L-2 融合タンパク質は、I L-2 における位置 Q 7 4 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含む。一実施形態において、I L-2 融合タンパク質は、I L-2 における位置 D 8 4 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含む。一実施形態において、I L-2 融合タンパク質は、I L-2 における位置 S 8 7 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含む。一実施形態において、I L-2 融合タンパク質は、I L-2 における位置 N 8 8 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含む。一実施形態において、I L-2 融合タンパク質は、I L-2 における位置 I 9 2 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含む。一実施形態において、I L-2 融合タンパク質は、I L-2 における位置 C 1 2 5 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含む。一実施形態において、I L-2 融合タンパク質は、I L-2 における位置 Q 1 2 6 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含む。

【0290】

一実施形態において、I L-2 融合タンパク質は、I L-2 における位置 V 6 9、Q 7 4 または両方にアミノ酸変化（例えば、置換）を含む。一実施形態において、I L-2 融合タンパク質は、I L-2 における位置 V 6 9 および Q 7 4 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含む。一実施形態において、I L-2 融合タンパク質は I L-2 におけるアミノ酸置換 V 6 9 A を含む。一実施形態において、I L-2 融合タンパク質は I L-2 におけるアミノ酸置換 Q 7 4 P を含む。

【0291】

一実施形態において、I L-2 融合タンパク質は、I L-2 における位置 H 1 6、I 9 2、D 8 4、または両方にアミノ酸変化（例えば、置換）を含む。一実施形態において、I L-2 融合タンパク質は、位置 H 1 6 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は I L-2 における H 1 6 N、H 1 6 L、または H 1 6 D である。一実施形態において、I L-2 融合タンパク質は、I L-2 におけるアミノ酸置換 H 1 6 N を含む。一実施形態において、I L-2 融合タンパク質は、I L-2 におけるアミノ酸置換 H 1 6 L を含む。一実施形態において、I L-2 融合タンパク質は、I L-2 におけるアミノ酸置換 H 1 6 D を含む。

【0292】

一実施形態において、I L-2 融合タンパク質は、位置 I 9 2 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は I L-2 における I 9 2 S である。一実施形態において、I L-2 融合タンパク質は、I L-2 におけるアミノ酸置換 I 9 2 S を含む。

【0293】

一実施形態において、I L-2 融合タンパク質は、位置 D 8 4 にアミノ酸変化（例えば

、置換)を含み、必要に応じて、アミノ酸置換はI L-2におけるD 8 4 Vである。一実施形態において、I L-2融合タンパク質は、I L-2におけるアミノ酸置換D 8 4 Vを含む。

【0294】

一実施形態において、I L-2融合タンパク質は、I L-2における位置K 3 5、R 3 8、F 4 2、E 6 8、またはその組み合わせにアミノ酸変化(例えば、置換)を含む。一実施形態において、I L-2融合タンパク質は、位置K 3 5にアミノ酸変化(例えば、置換)を含み、必要に応じて、アミノ酸置換はI L-2におけるK 3 5 Eである。一実施形態において、I L-2融合タンパク質は、I L-2におけるアミノ酸置換K 3 5 Eを含む。

【0295】

一実施形態において、I L-2融合タンパク質は、位置R 3 8にアミノ酸変化(例えば、置換)を含み、必要に応じて、アミノ酸置換はI L-2におけるR 3 8 E、R 3 8 NまたはR 3 8 Qである。一実施形態において、I L-2融合タンパク質は、I L-2におけるアミノ酸置換R 3 8 Nを含む。一実施形態において、I L-2融合タンパク質は、I L-2におけるアミノ酸置換R 3 8 Qを含む。

【0296】

一実施形態において、I L-2融合タンパク質は、位置F 4 2にアミノ酸変化(例えば、置換)を含み、必要に応じて、アミノ酸置換はI L-2におけるF 4 2 KまたはF 4 2 Qである。一実施形態において、I L-2融合タンパク質は、I L-2におけるアミノ酸置換F 4 2 Kを含む。一実施形態において、I L-2融合タンパク質は、I L-2におけるアミノ酸置換F 4 2 Qを含む。

【0297】

一実施形態において、I L-2融合タンパク質は、アミノ酸変化(例えば、置換)を、I L-2における(i)(a)位置V 6 9およびQ 7 4、(b)位置K 3 5、または(c)位置V 6 9、Q 7 4、およびK 3 5に；そして(ii)位置H 1 6、I 9 2、またはD 8 4のうちの1つ、2つまたはすべてに含む。一実施形態において、I L-2融合タンパク質は、アミノ酸変化(例えば、置換)を、I L-2における位置R 3 8、F 4 2、またはE 6 8のうちの1つ、2つまたはすべてにさらに含む。

【0298】

一実施形態において、I L-2融合タンパク質は、アミノ酸変化(例えば、置換)を、I L-2における(i)(a)位置V 6 9およびQ 7 4、(b)位置K 3 5、または(c)位置V 6 9、Q 7 4およびK 3 5、ならびに(ii)(a)位置H 1 6、I 9 2もしくはD 8 4のうちの1つ、2つもしくはすべて；または(b)位置R 3 8、F 4 2もしくはE 6 8のうちの1つ、2つもしくはすべてに含む。

【0299】

一実施形態において、I L-2融合タンパク質は、アミノ酸変化(例えば、置換)を、I L-2における(i)(a)位置V 6 9およびQ 7 4、(b)位置K 3 5、または(c)位置V 6 9、Q 7 4およびK 3 5、ならびに(ii)(a)位置H 1 6、I 9 2もしくはD 8 4のうちの1つ、2つもしくはすべて；および(b)位置R 3 8、F 4 2もしくはE 6 8のうちの1つ、2つもしくはすべてに含む。

【0300】

一実施形態において、I L-2融合タンパク質は、位置V 6 9、Q 7 4、およびH 1 6にアミノ酸変化(例えば、置換)を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、I L-2におけるそれぞれV 6 9 A、Q 7 4 P、およびH 1 6 NまたはH 1 6 Lである。一実施形態において、I L-2融合タンパク質は、I L-2におけるアミノ酸置換V 6 9 A、Q 7 4 P、およびH 1 6 NまたはH 1 6 Lを含む。一実施形態において、I L-2融合タンパク質は、I L-2におけるアミノ酸置換V 6 9 A、Q 7 4 P、およびH 1 6 Lを含む。

【0301】

一実施形態において、I L-2 融合タンパク質は、位置 V 6 9、Q 7 4、および I 9 2 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、I L-2 におけるそれぞれ V 6 9 A、Q 7 4 P、および I 9 2 S である。一実施形態において、I L-2 融合タンパク質は、I L-2 におけるアミノ酸置換 V 6 9 A、Q 7 4 P、および I 9 2 S を含む。

【0302】

一実施形態において、I L-2 融合タンパク質は、位置 V 6 9、Q 7 4、および D 8 4 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、I L-2 におけるそれぞれ V 6 9 A、Q 7 4 P、および D 8 4 V である。一実施形態において、I L-2 融合タンパク質は、I L-2 におけるアミノ酸置換 V 6 9 A、Q 7 4 P、および D 8 4 V を含む。

10

【0303】

一実施形態において、I L-2 融合タンパク質は、位置 V 6 9、Q 7 4、および R 3 8 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、I L-2 におけるそれぞれ V 6 9 A、Q 7 4 P、および R 3 8 Q である。一実施形態において、I L-2 融合タンパク質は、I L-2 におけるアミノ酸置換 V 6 9 A、Q 7 4 P、および R 3 8 Q を含む。

【0304】

一実施形態において、I L-2 融合タンパク質は、位置 V 6 9、Q 7 4、および F 4 2 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、I L-2 におけるそれぞれ V 6 9 A、Q 7 4 P、および F 4 2 Q である。一実施形態において、I L-2 融合タンパク質は、I L-2 におけるアミノ酸置換 V 6 9 A、Q 7 4 P、および F 4 2 Q を含む。

20

【0305】

一実施形態において、I L-2 融合タンパク質は、位置 V 6 9、Q 7 4、および R 3 8 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、I L-2 におけるそれぞれ V 6 9 A、Q 7 4 P、および R 3 8 N である。一実施形態において、I L-2 融合タンパク質は、I L-2 におけるアミノ酸置換 V 6 9 A、Q 7 4 P、および R 3 8 N を含む。

【0306】

一実施形態において、I L-2 融合タンパク質は、位置 V 6 9、Q 7 4、および R 3 8 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、I L-2 におけるそれぞれ V 6 9 A、Q 7 4 P、および R 3 8 E である。一実施形態において、I L-2 融合タンパク質は、I L-2 におけるアミノ酸置換 V 6 9 A、Q 7 4 P、および R 3 8 E を含む。

30

【0307】

一実施形態において、I L-2 融合タンパク質は、位置 V 6 9、Q 7 4、K 3 5、および H 1 6 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、I L-2 におけるそれぞれ V 6 9 A、Q 7 4 P、K 3 5 E、および H 1 6 N である。一実施形態において、I L-2 融合タンパク質は、I L-2 におけるアミノ酸置換 V 6 9 A、Q 7 4 P、K 3 5 E、および H 1 6 N を含む。

40

【0308】

一実施形態において、I L-2 融合タンパク質は、位置 V 6 9、Q 7 4、K 3 5、H 1 6、および R 3 8 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、I L-2 におけるそれぞれ V 6 9 A、Q 7 4 P、K 3 5 E、H 1 6 N、および R 3 8 N である。一実施形態において、I L-2 融合タンパク質は、I L-2 におけるアミノ酸置換 V 6 9 A、Q 7 4 P、K 3 5 E、H 1 6 N、および R 3 8 N を含む。

【0309】

一実施形態において、I L-2 融合タンパク質は、位置 V 6 9、Q 7 4、H 1 6、および R 3 8 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、I L

50

ー２におけるそれぞれV 6 9 A、Q 7 4 P、H 1 6 N、およびR 3 8 NまたはR 3 8 Qである。一実施形態において、I Lー２融合タンパク質は、I Lー２におけるアミノ酸置換V 6 9 A、Q 7 4 P、H 1 6 N、およびR 3 8 NまたはR 3 8 Qを含む。一実施形態において、I Lー２融合タンパク質は、I Lー２におけるアミノ酸置換V 6 9 A、Q 7 4 P、H 1 6 N、およびR 3 8 Nを含む。一実施形態において、I Lー２融合タンパク質は、I Lー２におけるアミノ酸置換V 6 9 A、Q 7 4 P、H 1 6 N、およびR 3 8 Qを含む。

【0310】

一実施形態において、I Lー２融合タンパク質は、I Lー２における位置I 2 8、E 6 8、S 8 7、N 8 8、Q 1 2 6、またはその組み合わせにアミノ酸変化（例えば、置換）を含む。

【0311】

一実施形態において、I Lー２融合タンパク質は、位置I 2 8にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換はI Lー２におけるI 2 8 TまたはI 2 8 Fである。一実施形態において、I Lー２融合タンパク質は、I Lー２におけるアミノ酸置換I 2 8 Tを含む。一実施形態において、I Lー２融合タンパク質は、I Lー２におけるアミノ酸置換I 2 8 Fを含む。

【0312】

一実施形態において、I Lー２融合タンパク質は、位置E 6 8にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換はI Lー２におけるE 6 8 QまたはE 6 8 Nである。一実施形態において、I Lー２融合タンパク質は、I Lー２におけるアミノ酸置換E 6 8 Qを含む。一実施形態において、I Lー２融合タンパク質は、I Lー２におけるアミノ酸置換E 6 8 Nを含む。

【0313】

一実施形態において、I Lー２融合タンパク質は、位置S 8 7にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換はI Lー２におけるS 8 7 Rである。一実施形態において、I Lー２融合タンパク質は、I Lー２におけるアミノ酸置換S 8 7 Rを含む。

【0314】

一実施形態において、I Lー２融合タンパク質は、位置N 8 8にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換はI Lー２におけるN 8 8 S、N 8 8 L、またはN 8 8 Dである。一実施形態において、I Lー２融合タンパク質は、I Lー２におけるアミノ酸置換N 8 8 S、N 8 8 L、またはN 8 8 Dを含む。一実施形態において、I Lー２融合タンパク質は、I Lー２におけるアミノ酸置換N 8 8 Sを含む。一実施形態において、I Lー２融合タンパク質は、I Lー２におけるアミノ酸置換N 8 8 Lを含む。一実施形態において、I Lー２融合タンパク質は、I Lー２におけるアミノ酸置換N 8 8 Dを含む。

【0315】

一実施形態において、I Lー２融合タンパク質は、位置Q 1 2 6にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換はI Lー２におけるQ 1 2 6 T、Q 1 2 6 K、またはQ 1 2 6 Rである。一実施形態において、I Lー２融合タンパク質は、I Lー２におけるアミノ酸置換Q 1 2 6 T、Q 1 2 6 K、またはQ 1 2 6 Rを含む。一実施形態において、I Lー２融合タンパク質は、I Lー２におけるアミノ酸置換Q 1 2 6 T、Q 1 2 6 K、またはQ 1 2 6 Rを含む。一実施形態において、I Lー２融合タンパク質は、I Lー２におけるアミノ酸置換Q 1 2 6 Tを含む。一実施形態において、I Lー２融合タンパク質は、I Lー２におけるアミノ酸置換Q 1 2 6 Kを含む。一実施形態において、I Lー２融合タンパク質は、I Lー２におけるアミノ酸置換Q 1 2 6 Rを含む。

【0316】

一実施形態において、I Lー２融合タンパク質は、I Lー２における位置C 1 2 5にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換はC 1 2 5 Sである。一実施形態において、I Lー２融合タンパク質は、I Lー２におけるアミノ酸置換C 1 2

10

20

30

40

50

5 Sを含む。

【0317】

一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、IL-2における位置T3にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換はT3Aである。一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、IL-2におけるアミノ酸置換T3Aを含む。

【0318】

一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、IL-2における位置V69、Q74、およびC125にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、それぞれV69A、Q74P、およびC125Sである。一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、IL-2におけるアミノ酸置換V69A、Q74P、およびC125Sを含む。

10

【0319】

一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、IL-2における位置T3、H16、I92、またはその組み合わせにアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、IL-2におけるそれぞれT3A、H16N、およびI92Sである。

【0320】

一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、IL-2における位置H16、V69、Q74、およびC125にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、IL-2におけるそれぞれH16N、V69A、Q74P、およびC125Sである。一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、IL-2におけるアミノ酸置換H16N、V69A、Q74P、およびC125Sを含む。

20

【0321】

一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、IL-2における位置H16、V69、Q74、およびC125にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、IL-2におけるそれぞれH16L、V69A、Q74P、およびC125Sである。一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、IL-2におけるアミノ酸置換H16L、V69A、Q74P、およびC125Sを含む。

【0322】

一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、IL-2における位置H16、V69、Q74、I92、およびC125にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、IL-2におけるそれぞれH16L、V69A、Q74P、I92S、およびC125Sである。一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、IL-2におけるアミノ酸置換H16L、V69A、Q74P、I92S、およびC125Sを含む。

30

【0323】

一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、IL-2における位置T3、V69、Q74、およびC125にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、IL-2におけるそれぞれT3A、V69A、Q74P、およびC125Sである。一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、IL-2におけるアミノ酸置換T3A、V69A、Q74P、およびC125Sを含む。

40

【0324】

一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、IL-2における位置T3、H16、V69、Q74、およびC125にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、IL-2におけるそれぞれT3A、H16NまたはH16L、V69A、Q74P、およびC125Sである。一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、アミノ酸置換T3A、H16N、V69A、Q74P、およびC125Sを含む。一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、IL-2におけるアミノ酸置換T3A、H16L、V69A、Q74P、およびC125Sを含む。

【0325】

一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、IL-2における位置T3、V69

50

、Q 7 4、I 9 2、およびC 1 2 5にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、I L - 2におけるそれぞれT 3 A、V 6 9 A、Q 7 4 P、I 9 2 S、およびC 1 2 5 Sである。一実施形態において、I L - 2融合タンパク質は、I L - 2におけるアミノ酸置換T 3 A、V 6 9 A、Q 7 4 P、I 9 2 S、およびC 1 2 5 Sを含む。一実施形態において、I L - 2融合タンパク質は、I L - 2におけるアミノ酸置換T 3 A、V 6 9 A、Q 7 4 P、I 9 2 S、およびC 1 2 5 Sを含む。

【0326】

一実施形態において、I L - 2融合タンパク質は、位置H 1 6、K 3 5、V 6 9およびQ 7 4にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、I L - 2におけるそれぞれH 1 6 L、K 3 5 E、V 6 9 A、およびQ 7 4 Pである。一実施形態において、I L - 2融合タンパク質は、I L - 2におけるアミノ酸置換H 1 6 L、K 3 5 E、V 6 9 A、およびQ 7 4 Pを含む。

10

【0327】

一実施形態において、I L - 2融合タンパク質は、位置H 1 6、R 3 8、V 6 9 A、およびQ 7 4 Pにアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じて、アミノ酸置換は、I L - 2におけるそれぞれH 1 6 L、R 3 8 Q、V 6 9 A、およびQ 7 4 Pである。一実施形態において、I L - 2融合タンパク質は、I L - 2におけるアミノ酸置換H 1 6 L、R 3 8 Q、V 6 9 A、およびQ 7 4 Pを含む。

【0328】

一実施形態において、I L - 2融合タンパク質は、I L - 2におけるアミノ酸置換H 1 6 L、V 6 9 A、Q 7 4 P、およびC 1 2 5 Sを含む。

20

【0329】

理論に束縛されることを望むものではないが、一実施形態において、アミノ酸置換H 1 6 L、V 6 9 A、Q 7 4 PおよびC 1 2 5 Sを含むI L - 2融合タンパク質は、以下の有利な特性のうちの少なくとも1つまたはそれより多くの特性を有し得ると考えられる：（i）C D 1 2 2および／またはC D 1 3 2に対する低下した結合親和性を有し、他のT細胞型と比較して、制御性T細胞（T r e g）に対するI L - 2作用物質の効力および選択性を増加させる；（i i）例えば、安定化するV 6 9 AおよびQ 7 4 P変異の存在に起因して、有意に安定である；（i i i）C D 2 5に対する低下または減少した結合能および／または結合親和性を有し、I L - 2作用物質の寿命を改善する；（i v）インビトロおよび／またはインビボでのTエフェクター細胞および／またはナチュラルキラー（NK）細胞の拡大、活性化、生存および／または増殖を実質的に促進しない；ならびに／または（v）例えばC 1 2 5 S変異の存在に起因して、減少した誤ったジスルフィド対形成、および改善した安定性を有する。一実施形態において、H 1 6 L変異を含むI L - 2作用物質は、他のH 1 6変異を含むI L - 2作用物質と比較して、C D 1 2 2および／またはC D 1 3 2に対する低下した結合親和性、および／または他のT細胞型よりもT r e gに対する増加した効力および選択性を有する。これらの特性は、アミノ酸置換H 1 6 L、V 6 9 A、Q 7 4 PおよびC 1 2 5 Sを含むI L - 2バリエーションを、異常な免疫応答から生じる障害および症状、例えば自己免疫疾患の処置に特に適したものにする。

30

【0330】

したがって、一実施形態において、アミノ酸置換H 1 6 L、V 6 9 A、Q 7 4 P、およびC 1 2 5 Sを含むI L - 2融合タンパク質は、とりわけ、アミノ酸置換を含まない野生型I L - 2または参照I L - 2バリエーションと比較して、以下の特性のうちの1またはそれより多くの（例えば、2、3、4、5、6、7もしくはすべての）特性を有する：（i）インビトロまたはインビボでの増強または増加した安定性；（i i）インビトロおよび／またはインビボでのヒトC D 1 2 2に対する低下または減少した結合能および／または結合親和性；（i i i）インビトロおよび／またはインビボでのヒトC D 1 3 2に対する低下または減少した結合能および／または結合親和性；（i v）インビトロおよび／またはインビボでのヒトC D 1 2 2およびヒトC D 1 3 2（すなわち、ヒトC D 1 2 2／C D 1 3 2ヘテロ二量体）から構成されるヘテロ二量体I L - 2受容体に対するI L - 2バリア

40

50

ントの低下または減少した親和性；（v）インビトロおよび／またはインビボでのヒトCD25に対する低下または減少したまたは実質的に無変化の結合能および／または結合親和性；（vi）制御性T細胞（例えば、Foxp3⁺T細胞）への選択的な結合；（vii）インビトロまたはインビボでの制御性T細胞（Treg）におけるIL-2シグナル伝達経路の選択的な活性化；または（viii）Tregの拡大、活性、生存および／または増殖を誘導または促進する増強または増加した能力。

【0331】

一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号1000、配列番号1001、配列番号1002から選択されるアミノ酸配列、またはその少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれを超える配列同一性を有するか、またはそれに対して1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは30個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むIL-2バリエーションを含む。

【0332】

一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、配列番号4のアミノ酸配列、またはその少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれを超える配列同一性を有するか、またはそれに対して1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは30個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むIL-2バリエーションを含む。一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、配列番号5のアミノ酸配列、またはその少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれを超える配列同一性を有するか、またはそれに対して1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは30個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むIL-2バリエーションを含む。一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、配列番号11のアミノ酸配列、またはその少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれを超える配列同一性を有するか、またはそれに対して1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは30個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むIL-2バリエーションを含む。一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、配列番号1000のアミノ酸配列、またはその少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれを超える配列同一性を有するか、またはそれに対して1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは30個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むIL-2バリエーションを含む。一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、配列番号1001のアミノ酸配列、またはその少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれを超える配列同一性を有するか、またはそれに対して1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは30個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むIL-2バリエーションを含む。一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、配列番号1002のアミノ酸配列、またはその少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれを超える配列同一性を有するか、またはそれに対して1

、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは30個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むIL-2バリエーションを含む。

【0333】

一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、配列番号4、5、11、1000、1001もしくは1002のいずれかのアミノ酸配列、またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、配列番号4もしくは5のアミノ酸配列、またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、配列番号4のアミノ酸配列、またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、配列番号5のアミノ酸配列、またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、配列番号11のアミノ酸配列、またはその機能的フラグメントを含むか、もしくはそれからなる。一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、配列番号1000のアミノ酸配列、またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、配列番号1001のアミノ酸配列、またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、配列番号1002のアミノ酸配列、またはその機能的フラグメントを含む。

【0334】

理論に束縛されることを望むものではないが、一実施形態において、配列番号5のアミノ酸配列、またはその機能的フラグメントを含むIL-2融合タンパク質は、以下の有利な特性のうちの少なくとも1つまたはそれより多くの特性を有し得ると考えられる：(i) CD122および／またはCD132に対する低下した結合親和性を有し、他のT細胞型と比較して、制御性T細胞(Treg)に対するIL-2作用物質の効力および選択性を増加させる；(ii) 例えば、安定化するV69AおよびQ74P変異の存在に起因して、有意に安定である；(iii) CD25に対する低下または減少した結合能および／または結合親和性を有し、IL-2作用物質の寿命を改善する；(iv) インビトロおよび／またはインビボでのTエフェクター細胞および／またはナチュラルキラー(NK)細胞の拡大、活性化、生存および／または増殖を実質的に促進しない；ならびに／または(v) 例えばC125S変異の存在に起因して、減少した誤ったジスルフィド対形成、および改善した安定性を有する。一実施形態において、H16L変異を含むIL-2作用物質は、他のH16変異を含むIL-2作用物質と比較して、CD122および／またはCD132に対する低下した結合親和性、および／または他のT細胞型よりもTregに対する増加した効力および選択性を有する。これらの特性は、配列番号5のアミノ酸配列を含むIL-2融合タンパク質を、異常な免疫応答から生じる障害および症状、例えば自己免疫疾患の処置に特に適したものにする。

【0335】

したがって、一実施形態において、アミノ酸配列の配列番号5、またはその機能的なフラグメント、またはその少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれを超える配列同一性を有するか、またはそれに対して1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25または30個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むIL-2融合タンパク質は、とりわけ、アミノ酸置換を含まない野生型IL-2または参照IL-2融合タンパク質と比較して、以下の特性のうちの1またはそれより多くの(例えば、2、3、4、5、6、7もしくはすべての)特性を有する：(i) インビトロまたはインビボでの増強または増加した安定性；(ii) インビトロおよび／またはインビボでのヒトCD122に対する低下または減少した結合能および／または結合親和性；(iii) インビトロおよび／またはインビボでのヒトCD132に対する低下または減少した結合能および／または結合親和性；(iv) インビトロおよび／またはインビボでのヒトCD122およびヒトCD132(すなわち、ヒトCD122/CD132ヘテロ二量体)から構成されるヘテロ二量体IL-2受容体に対するIL-2融合タンパク質の低下または減少した親和性；(v) インビトロおよび／またはインビボでのヒトCD25に対

する低下もしくは減少した、もしくは実質的に無変化の結合能および／または結合親和性；(v i) 制御性T細胞（例えば、F o x p 3⁺T細胞）への選択的な結合；(v i i) インビトロまたはインビボでの制御性T細胞（T r e g）におけるI L-2シグナル伝達経路の選択的な活性化；または(v i i i) T r e gの拡大、活性、生存および／または増殖を誘導または促進する増強または増加した能力。

【0336】

一実施形態において、本明細書中に記載されるI L-2融合タンパク質は、F c領域、例えば本明細書中に記載される1またはそれより多くの変異を有し、かつ／または本明細書中に記載される1またはそれより多くの構造的または機能的な特性を有するF c領域を含む。理論に束縛されることを望むものではないが、一実施形態において、本明細書中に記載されるF c領域は、I L-2作用物質の腎クリアランスを減少（例えば、防止）し、かつ／または半減期を延長することができると考えられる（例えば、F c R nを介して）。

【0337】

本明細書で使用される場合、「融合タンパク質」という用語は、2またはそれより多くのタンパク質またはペプチド成分を含むタンパク質を指す。2またはそれより多くのタンパク質またはペプチド成分は、異なる供給源から得られ得るか、または異なる遺伝子によってコードされ得る。融合タンパク質は、キメラタンパク質と呼ばれることもある。F c融合タンパク質（F cキメラ融合タンパク質、F c-I g、I gベースのキメラ融合タンパク質、またはF cタグタンパク質としても知られている）は、タンパク質またはペプチドに連結（例えば、融合）された免疫グロブリン（例えば、本明細書中に記載されるF c領域）のF c領域を含み得る。F c領域は、タンパク質またはペプチドに直接的に、または例えばリンカーを介して間接的に連結（例えば、遺伝的に融合）され得る。一実施形態において、F c領域は、I g G、例えばヒトI g G、例えばI g G 1、I g G 2、I g G 3またはI g G 4のF c領域に由来する。一実施形態において、F c領域は、I g G 1、例えばヒトI g G 1のF c領域に由来する。

【0338】

I L-2融合タンパク質は、タンパク質またはペプチドに連結（例えば、融合）されたI L-2バリエーション（例えば、本明細書中に記載されるI L-2バリエーション）またはその機能的フラグメントを含み得る。一実施形態において、I L-2融合タンパク質は、I L-2-F c融合タンパク質であり、例えば、I L-2ポリペプチド（例えば、本明細書中に記載されるI L-2バリエーション）またはその機能的フラグメントに連結（例えば、融合）された免疫グロブリンのF c領域（例えば、本明細書中に記載されるF c領域）をさらに含む。一実施形態において、I L-2融合タンパク質は、I L-2-F c融合タンパク質、例えば本明細書中に記載されるI L-2融合バリエーション、またはその機能的フラグメントではなく、I g G、例えばヒトI g G、例えばI g G 1、I g G 2、I g G 3またはI g G 4のF c領域以外のタンパク質またはペプチドに連結（例えば、融合）されている。

【0339】

一実施形態において、I L-2融合タンパク質は、配列番号56、配列番号57、配列番号58、配列番号59、配列番号60、配列番号61、配列番号62、配列番号63、配列番号64、配列番号65、配列番号66、配列番号67、配列番号68、配列番号69、配列番号70、配列番号71、配列番号72、配列番号73、配列番号74、配列番号75、配列番号76、配列番号77、配列番号78、配列番号79、配列番号80、配列番号81、配列番号82、配列番号83、配列番号84、配列番号85、配列番号86、配列番号87、配列番号88、配列番号89、配列番号90、配列番号91、配列番号92、配列番号93から選択されるアミノ酸配列、またはその少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれを超える配列同一性を有するか、またはそれに対して1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは30個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む。

【0340】

一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、配列番号94、配列番号95、配列番号96、配列番号97、配列番号98、配列番号99、配列番号100、配列番号101、配列番号102、配列番号103、配列番号104、配列番号105、配列番号106、配列番号107、配列番号108、配列番号109、配列番号110、配列番号111、配列番号112、配列番号113、配列番号114、配列番号115、配列番号116、配列番号117、配列番号118、配列番号119、配列番号120、配列番号121、配列番号122、配列番号123、配列番号124、配列番号125、配列番号126、配列番号127、配列番号128、配列番号129、配列番号130、もしくは配列番号131から選択されるアミノ酸配列、またはその少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれを超える配列同一性を有するか、またはそれに対して1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは30個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む。

10

【0341】

一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、配列番号132、配列番号133、配列番号134、配列番号135、配列番号136、配列番号137、配列番号138、配列番号139、配列番号140、配列番号141、配列番号142、配列番号143、配列番号144、配列番号145、配列番号146、配列番号147、配列番号148、配列番号149、配列番号150、配列番号151、配列番号152、配列番号153、配列番号154、配列番号155、配列番号156、配列番号157、配列番号158、配列番号159、配列番号160、配列番号161、配列番号162、配列番号163、配列番号164、配列番号165、配列番号166、配列番号167、配列番号168、もしくは配列番号169から選択されるアミノ酸配列、またはその少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれを超える配列同一性を有するか、またはそれに対して1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは30個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む。

20

【0342】

一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、配列番号170、配列番号171、配列番号172、配列番号173、配列番号174、配列番号175、配列番号176、配列番号177、配列番号178、配列番号179、配列番号180、配列番号181、配列番号182、配列番号183、配列番号184、配列番号185、配列番号186、配列番号187、配列番号188、配列番号189、配列番号190、配列番号191、配列番号192、配列番号193、配列番号194、配列番号195、配列番号196、配列番号197、配列番号198、配列番号199、配列番号200、配列番号201、配列番号202、配列番号203、配列番号204、配列番号205、配列番号206、もしくは配列番号207から選択されるアミノ酸配列、またはその少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれを超える配列同一性を有するか、またはそれに対して1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは30個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む。

30

40

【0343】

一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、配列番号208、配列番号209、配列番号210、配列番号211、配列番号212、配列番号213、配列番号214、配列番号215、配列番号216、配列番号217、配列番号218、配列番号219、配列番号220、配列番号221、配列番号222、配列番号223、配列番号224、配列番号225、配列番号226、配列番号227、配列番号228、配列番号229、配列番号230、配列番号231、配列番号232、配列番号233、配列番号234、配列番号235、配列番号236、配列番号237、配列番号238、配列番号239、配列番号240、配列番号241、配列番号242、配列番号243、配列番号244、

50

もしくは配列番号 245 から選択されるアミノ酸配列、またはその少なくとも 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% もしくはそれを超える配列同一性を有するか、またはそれに対して 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは 30 個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む。

【0344】

一実施形態において、IL-2 融合タンパク質は、配列番号 246、配列番号 247、配列番号 248、配列番号 249、配列番号 250、配列番号 251、配列番号 252、配列番号 253、配列番号 254、配列番号 255、配列番号 256、配列番号 257、配列番号 258、配列番号 259、配列番号 260、配列番号 261、配列番号 262、配列番号 263、配列番号 264、配列番号 265、配列番号 266、配列番号 267、配列番号 268、配列番号 269、配列番号 270、配列番号 271、配列番号 272、配列番号 273、配列番号 274、配列番号 275、配列番号 276、配列番号 277、配列番号 278、配列番号 279、配列番号 280、配列番号 281、配列番号 282、もしくは配列番号 283 から選択されるアミノ酸配列、またはその少なくとも 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% もしくはそれを超える配列同一性を有するか、またはそれに対して 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは 30 個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む。

【0345】

一実施形態において、IL-2 融合タンパク質は、配列番号 284、配列番号 285、配列番号 286、配列番号 287、配列番号 288、配列番号 289、配列番号 290、配列番号 291、配列番号 292、配列番号 293、配列番号 294、配列番号 295、配列番号 296、配列番号 297、配列番号 298、配列番号 299、配列番号 300、配列番号 301、配列番号 302、配列番号 303、配列番号 304、配列番号 305、配列番号 306、配列番号 307、配列番号 308、配列番号 309、配列番号 310、配列番号 311、配列番号 312、配列番号 313、配列番号 314、配列番号 315、配列番号 316、配列番号 317、配列番号 318、配列番号 319、配列番号 320、もしくは配列番号 321 から選択されるアミノ酸配列、またはその少なくとも 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% もしくはそれを超える配列同一性を有するか、またはそれに対して 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは 30 個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む。

【0346】

一実施形態において、IL-2 融合タンパク質は、配列番号 322、配列番号 323、配列番号 324、配列番号 325、配列番号 326、配列番号 327、配列番号 328、配列番号 329、配列番号 330、配列番号 331、配列番号 332、配列番号 333、配列番号 334、配列番号 335、配列番号 336、配列番号 337、配列番号 338、配列番号 339、配列番号 340、配列番号 341、配列番号 342、配列番号 343、配列番号 344、配列番号 345、配列番号 346、配列番号 347、配列番号 348、配列番号 349、配列番号 350、配列番号 351、配列番号 352、配列番号 353、配列番号 354、配列番号 355、配列番号 356、配列番号 357、配列番号 358、もしくは配列番号 359 から選択されるアミノ酸配列、またはその少なくとも 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% もしくはそれを超える配列同一性を有するか、またはそれに対して 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは 30 個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む。

【0347】

一実施形態において、IL-2 融合タンパク質は、1004、配列番号 1005、配列番号 1006、配列番号 1007、配列番号 1008、配列番号 1009 から選択される

アミノ酸配列またはその少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれを超える配列同一性を有するか、またはそれに対して1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは30個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む。一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、配列番号1004のアミノ酸配列、またはその少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれを超える配列同一性を有するか、またはそれに対して1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは30個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む。一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、配列番号1005のアミノ酸配列、またはその少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれを超える配列同一性を有するか、またはそれに対して1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは30個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む。一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、配列番号1006のアミノ酸配列、またはその少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれを超える配列同一性を有するか、またはそれに対して1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは30個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む。一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、配列番号1007のアミノ酸配列、またはその少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれを超える配列同一性を有するか、またはそれに対して1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは30個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む。一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、配列番号1008のアミノ酸配列、またはその少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれを超える配列同一性を有するか、またはそれに対して1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは30個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む。

【0348】

一実施形態において、IL-2作用物質は、配列番号1004-1009のいずれかのアミノ酸配列、またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、IL-2作用物質は、配列番号1007または1008のアミノ酸配列、またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、IL-2作用物質は、配列番号1004のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、IL-2作用物質は、配列番号1005のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、IL-2作用物質は、配列番号1006のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、IL-2作用物質は、配列番号1007のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、IL-2作用物質は、配列番号1008のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、IL-2作用物質は、配列番号1009のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含む。

【0349】

理論に束縛されることを望むものではないが、一実施形態において、配列番号1008のアミノ酸配列、またはその機能的フラグメントを含むIL-2融合タンパク質は、以下の有利な特性のうちの少なくとも1つまたはそれより多くの特性を有し得るとも考えられる：(i) CD122および／またはCD132に対する低下した結合親和性を有し、他のT細胞型と比較して、制御性T細胞(Treg)に対するIL-2作用物質の効力および選択性を増加させる；(ii) 例えば、安定化するV69AおよびQ74P変異の存在に起因して、有意に安定である；(iii) CD25に対する低下または減少した結合能

および／または結合親和性を有し、IL-2作用物質の寿命を改善する；(iv) インビトロおよび／またはインビボでのTエフェクター細胞および／またはナチュラルキラー（NK）細胞の拡大、活性化、生存および／または増殖を実質的に促進しない；(v) 例えばC125S変異の存在に起因して、減少した誤ったジスルフィド対形成、および改善した安定性を有する；ならびに／または(vi) 例えば、Fc領域におけるN297G変異に起因する低下したFcグリコシル化による低下したエフェクター機能を有する。一実施形態において、H16L変異を含むIL-2作用物質は、他のH16変異を含むIL-2作用物質と比較して、CD122および／またはCD132に対する低下した結合親和性、および／または他のT細胞型よりもTregに対する増加した効力および選択性を有する。これらの特性は、配列番号1008のアミノ酸配列を含むIL-2融合タンパク質を、異常な免疫応答から生じる障害および症状、例えば自己免疫疾患の処置に特に適したものにする。

【0350】

したがって、一実施形態において、アミノ酸配列の配列番号1008、またはその機能的なフラグメント、またはその少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれを超える配列同一性を有するか、またはそれに対して1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、45または50個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むIL-2融合タンパク質は、とりわけ、アミノ酸置換を含まない野生型IL-2または参照IL-2融合タンパク質と比較して、以下の特性のうちの1またはそれより多くの（例えば、2、3、4、5、6、7、8もしくはすべての）特性を有する：(i) インビトロまたはインビボでの増強または増加した安定性；(ii) インビトロおよび／またはインビボでのヒトCD122に対する低下または減少した結合能および／または結合親和性；(iii) インビトロおよび／またはインビボでのヒトCD132に対する低下または減少した結合能および／または結合親和性；(iv) インビトロおよび／またはインビボでのヒトCD122およびヒトCD132（すなわち、ヒトCD122／CD132ヘテロ二量体）から構成されるヘテロ二量体IL-2受容体に対するIL-2融合タンパク質の低下または減少した親和性；(v) インビトロおよび／またはインビボでのヒトCD25に対する低下もしくは減少した、もしくは実質的に無変化の結合能および／または結合親和性；(vi) 制御性T細胞（例えば、Foxp3⁺T細胞）への選択的な結合；(vii) インビトロまたはインビボでの制御性T細胞（Treg）におけるIL-2シグナル伝達経路の選択的な活性化；(viii) Tregの拡大、活性、生存および／または増殖を誘導または促進する増強または増加した能力；または(ix) 低下または減少したエフェクター機能。

【0351】

一実施形態において、IL-2融合タンパク質は、N末端からC末端に、本明細書中に記載されるIL-2バリエーションおよびFc領域（例えば、本明細書中に記載されるFc領域）を含む。一実施形態において、融合タンパク質は、IL-2バリエーションとFc領域との間にリンカー（例えば、本明細書中に記載されるリンカー）をさらに含む。一実施形態において、IL-2融合体は、二量体、例えばホモ二量体を形成する。

【0352】

一実施形態において、融合タンパク質は、1またはそれより多くのグリコシル化部位を含むか、またはグリコシル化されている。別の実施形態において、融合タンパク質は、グリコシル化部位を有しないか、またはグリコシル化されていない。

【0353】

一実施形態において、融合タンパク質中の唯一のアミノ酸は、カノニカルなアミノ酸である。一実施形態において、融合タンパク質は、天然に存在するアミノ酸；その類似体、誘導體および同族体；変異型側鎖を有するアミノ酸類似体；および／または前述のいずれかのすべての立体異性体を含む。融合タンパク質は、アミノ酸およびペプチド模倣体のD-またはL-光学異性体を含み得る。

【0354】

一態様では、本開示は、本明細書中に開示されるIL-2融合タンパク質を作製する方法を提供する。本明細書中に記載されるIL-2融合タンパク質は、任意の適切な組換えDNA技術によって産生され得る。一実施形態において、本方法は、IL-2融合タンパク質をコードする核酸を含有する細胞を、融合タンパク質の産生を可能にする条件下で培養することを含む。別の実施形態において、本方法は、IL-2融合タンパク質を単離または精製するステップをさらに含む。さらに別の実施形態において、本方法は、細胞ベースのアッセイまたは動物モデルにおいてIL-2融合タンパク質の有効性を評価するステップをさらに含む。さらに別の実施形態において、本方法は、IL-2融合タンパク質を対象、例えばヒトに投与するステップをさらに含む。

10

【0355】

本開示は、本明細書中に記載されるIL-2融合タンパク質をコードする単離された核酸分子、ならびにそのベクターおよび宿主細胞を提供する。核酸分子としては、RNA、ゲノムDNAおよびcDNAが挙げられるが、これらに限定されない。

【0356】

IL-2複合体

一実施形態において、IL-2作用物質は、IL-2複合体、例えば本明細書中に記載されるIL-2複合体を含む。一実施形態において、IL-2複合体は、IL-2/抗IL-2抗体免疫複合体(IL-2ic)である。

【0357】

理論に拘束されることを望むものではないが、一実施形態において、IL-2/抗IL-2抗体免疫複合体などのIL-2複合体は、インビボでIL-2の生物学的活性を増強し得ると考えられる。例えば、細胞(例えばTreg)に及ぼすIL-2の効果は、IL-2を、IL-2に特異的に結合する異なるmAbと複合化させることによって調節され得る。この機序には、例えば、循環中のサイトカイン半減期の延長が含まれ得る。IL-2抗体のクローンに応じて、IL-2icは、例えば、CD25high細胞(例えば、IL-2/JES6-1免疫複合体)またはCD122high細胞(例えば、IL-2/S4B6免疫複合体)を選択的に刺激することができる。例えば、IL-2/JES6-1免疫複合体は、制御性T細胞を非常に選択的に刺激し、移植および自己免疫疾患の処置に有用であり得る。別の例として、IL-2/S4B6免疫複合体は、NK細胞に対して高い刺激活性を有し、CD8+T細胞を記憶することができ、癌免疫療法において従来のIL-2と置き換えることができる。

20

30

【0358】

一実施形態において、IL-2複合体は、本明細書中に記載されるIL-2バリエーションを含む。一実施形態において、IL-2複合体は、表9に記載の1またはそれより多くのアミノ酸変化(例えば、置換)を含む。一実施形態において、IL-2複合体は、表9に記載のアミノ酸配列、またはその機能性フラグメントを含む。一実施形態において、IL-2複合体は抗IL-2抗体分子を含む。一実施形態において、IL-2複合体は、本明細書中に記載されるIL-2バリエーションおよび抗IL-2抗体分子を含む。一実施形態において、抗IL-2抗体分子はIL-2バリエーションに結合する。一実施形態において、抗IL-2抗体分子は、IL-2バリエーションおよび野生型IL-2に結合することができる。一実施形態において、IL-2バリエーションは、本明細書中に記載される1またはそれより多くの変異を含む。一実施形態において、1またはそれより多くの変異は、抗IL-2抗体分子へのIL-2バリエーションの結合を低下させないか、または実質的に低下させない。

40

【0359】

一実施形態において、IL-2複合体は、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28

50

、配列番号 29、配列番号 30、配列番号 31、配列番号 32、配列番号 33、配列番号 34、配列番号 35、配列番号 36、配列番号 37、配列番号 38、配列番号 1000、配列番号 1001、配列番号 1002 から選択されるアミノ酸配列、またはその少なくとも 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% もしくはそれを超える配列同一性を有するか、またはそれに対して 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは 30 個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む。

【0360】

一実施形態において、IL-2 複合体は、T 細胞の 1 またはそれより多くの活性を調節（例えば、刺激）する。一実施形態において、IL-2 複合体は CD25^{high} 細胞を刺激する。一実施形態において、IL-2 複合体は Treg を刺激する。一実施形態において、IL-2 複合体は CD122^{high} 細胞を刺激する。一実施形態において、IL-2 複合体は、NK 細胞および／またはメモリー CD8⁺T 細胞を刺激する。一実施形態において、IL-2 複合体は、CD122^{high} 細胞よりも CD25^{high} 細胞を選択的に刺激する。一実施形態において、IL-2 複合体は、CD25^{high} 細胞よりも CD122^{high} 細胞を選択的に刺激する。一実施形態において、IL-2 複合体は、NK 細胞および／またはメモリー CD8⁺T 細胞よりも Treg を選択的に刺激する。一実施形態において、IL-2 複合体は、Treg よりも NK 細胞および／またはメモリー CD8⁺T 細胞を選択的に刺激する。

【0361】

使用に適した例示的な抗 IL-2 抗体分子は、例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる国際出願公開第 2016/164937 号に記載されている。

【0362】

本明細書で使用される場合、「抗体分子」という用語は、タンパク質、例えば免疫グロブリン鎖、または少なくとも 1 つの免疫グロブリン可変ドメイン配列を含むその断片を指す。「抗体分子」という用語は、例えば、全長成熟抗体および抗体の抗原結合断片を含む。例えば、抗体分子は、重（H）鎖可変ドメイン配列（本明細書では、VH と略記される）と、軽（L）鎖可変ドメイン配列（本明細書では、VL と略記される）とを含み得る。別の例では、抗体分子は、2 つの重（H）鎖可変ドメイン配列と、2 つの軽（L）鎖可変ドメイン配列とを含み、それにより、2 つの抗原結合部位、例えば Fab、Fab'、F(ab')₂、Fc、Fd、Fd'、Fv、単鎖抗体（例えば、scFv）、単一可変ドメイン抗体、ダイアボディ（Dab）（二価および二重特異性）およびキメラ（例えば、ヒト化）抗体（これらは、全抗体または組換え DNA 技術を使用してデノボ合成されたものの改変により生産され得る）を形成する。これらの機能的抗体断片は、それらの各抗原または受容体と選択的に結合する能力を保持する。抗体および抗体断片は、限定されないが、IgG、IgA、IgM、IgD および IgE を含む任意のクラスの抗体ならびに任意のサブクラス（例えば、IgG1、IgG2、IgG3 および IgG4）の抗体に由来し得る。抗体分子は、モノクローナルまたはポリクローナルであり得る。抗体分子はまた、ヒト抗体、ヒト化抗体、CDR グラフト抗体またはインビトロ生成抗体であり得る。抗体分子は、例えば、IgG1、IgG2、IgG3 または IgG4 から選択される重鎖定常領域を有し得る。抗体分子はまた、例えば、カッパ軽鎖またはラムダ軽鎖から選択される軽鎖を有し得る。「免疫グロブリン」（Ig）という用語は、本明細書の「抗体」という用語と互換的に使用される。

【0363】

抗原結合断片の例としては、(i) VL ドメイン、VH ドメイン、CL ドメインおよび CH1 ドメインからなる一価断片である Fab 断片；(ii) ヒンジ領域におけるジスルフィド架橋により連結された 2 つの Fab 断片を含む二価断片である F(ab')₂ 断片；(iii) VH ドメインおよび CH1 ドメインからなる Fd 断片；(iv) 抗体の単アームの VL ドメインおよび VH ドメインからなる Fv 断片；(v) VH ドメインからなるダイアボディ（dAb）断片；(vi) ラクダ科動物またはラクダ化可変ドメイン；(v

i i) 単鎖 Fv (s c F v) (例えば、Birdら、(1988) Science 242: 423-426; および Houstonら、(1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 5879-5883) を参照のこと); (v i i i) 単ドメイン抗体が挙げられる。これらの抗体断片は、当業者に公知のいくつかの従来技術を含む任意の適切な方法を使用して得ることができ、断片は、インタクトな抗体と同じ方法で、有用性についてスクリーニングされ得る。

【0364】

「抗体」という用語は、インタクトな分子およびその機能的断片を含む。抗体の定常領域は、抗体の特性を改変するように (例えば、Fc 受容体の結合、抗体のグリコシル化、システイン残基の数、エフェクター細胞の機能または補体機能の1つまたはそれよりも多くを増加または減少させるように) 変化、例えば変異され得る。

【0365】

抗体分子は単鎖抗体であり得る。単鎖抗体 (s c F V) は操作され得る (例えば、Colcher D. ら、(1999) Ann N Y Acad Sci 880: 263-80; および Reiter Y. (1996) Clin Cancer Res 2: 245-52 を参照のこと)。単鎖抗体を二量体化または多量体化させて、同じ標的タンパク質の異なるエピトープに対する特異性を有する多価抗体を生成し得る。

【0366】

本明細書に開示される抗体分子はまた、単ドメイン抗体であり得る。単ドメイン抗体は、その相補性決定領域が単ドメインポリペプチドの部分である抗体を含み得る。例としては、限定されないが、生来的に軽鎖を欠く抗体である重鎖抗体、従来の4鎖抗体に由来する単ドメイン抗体、操作された抗体、および抗体に由来するもの以外の単ドメイン足場が挙げられる。単ドメイン抗体は、当技術分野のいずれかのものであり得るか、または任意の将来の単ドメイン抗体であり得る。単ドメイン抗体は、限定されないが、マウス、ヒト、ラクダ、ラマ、魚類、サメ、ヤギ、ウサギおよびウシを含む任意の種に由来し得る。いくつかの態様によれば、単ドメイン抗体は、軽鎖を欠く重鎖抗体として公知の天然に存在する単ドメイン抗体である。このような単ドメイン抗体は、例えば、国際公開第94/04678号に開示されている。明確性の理由により、生来的に軽鎖を欠く重鎖抗体に由来するこの可変ドメインは、4鎖免疫グロブリンの従来のVHとそれを区別するためにVHHまたはナノボディとして本明細書で公知である。このようなVHH分子は、Camelidae種、例えばラクダ、ラマ、ヒトコブラクダ、アルパカおよびグアナコにおいて惹起される抗体に由来し得る。Camelidae以外の他の種は、生来的に軽鎖を欠く重鎖抗体を産生し得る; このようなVHHも企図される。

【0367】

VH領域およびVL領域は、「フレームワーク領域」(FRまたはFW)と称されるより保存的な領域に散在する「相補性決定領域」(CDR)と称される超可変性の領域に細分され得る。本明細書で使用される場合、「相補性決定領域」および「CDR」という用語は、抗体可変領域内のアミノ酸配列であって、抗原特異性および結合親和性を付与するアミノ酸配列を指す。本明細書で使用される場合、「フレームワーク」、「FW」および「FR」という用語は互換的に使用される。

【0368】

フレームワーク領域およびCDRの範囲は、多数の方法により正確に規定されている (Kabat, E. A. ら、(1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U. S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242; Chothia, C. ら、(1987) J. Mol. Biol. 196: 901-917; および Oxford Molecular の AbM 抗体モデリングソフトウェアにより使用される AbM 定義を参照のこと)。一般に、例えば、Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains. In:

Antibody Engineering Lab Manual (Ed.: Duebel, S. and Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg) を参照のこと。一実施形態において、以下の定義が使用される：重鎖可変ドメインのCDR1のAbM定義、および他のCDRに関するKabatt定義。一実施形態において、すべてのCDRについて、Kabatt定義が使用される。加えて、KabattにまたはAbM CDRに関して記載される実施形態はまた、Chothia超可変ループを使用して実行され得る。各VHおよび各VLは、典型的には、アミノ末端からカルボキシ末端に以下の順序：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3およびFR4で配置された3つのCDRおよび4つのFRを含む。

【0369】

本明細書で使用される場合、「免疫グロブリン可変ドメイン配列」は、免疫グロブリン可変ドメインの構造を形成し得るアミノ酸配列を指す。例えば、配列は、天然に存在する可変ドメインのアミノ酸配列の全部または一部を含み得る。例えば、配列は、1つ、2つまたはそれより多くのNまたはC末端アミノ酸を含んでもよくもしくは含まなくてもよく、またはタンパク質構造の形成と適合性の他の変化を含み得る。

【0370】

「抗原結合領域」という用語は、抗原またはそのエピトープに結合する界面を形成する決定基を含む抗体分子の部分の部分を指す。タンパク質（またはタンパク質模倣物）に関して、抗原結合領域は、典型的には、抗原に結合する界面を形成する（例えば、少なくとも4アミノ酸またはアミノ酸模倣物の）1つまたはそれより多くのループを含む。典型的には、抗体分子の抗原結合領域は、少なくとも1つもしくは2つのCDRおよび／または超可変性ループ、またはより典型的には少なくとも3つ、4つ、5つもしくは6つのCDRおよび／または超可変性ループを含む。

【0371】

「競合する」または「交差競合する」という用語は、標的への別の抗体分子の結合に干渉する抗体分子の能力を指すために本明細書では互換的に使用される。結合への干渉は、直接的または間接的であり得る（例えば、抗体分子または標的のアロステリックモジュレーションを介して）。抗体分子が、標的への別の抗体分子の結合に干渉することができる程度と、したがって、競合すると言うことができるかとは、競合結合アッセイ、例えばFACSアッセイ、ELISAまたはBIACOREアッセイを使用して決定され得る。一実施形態において、競合結合アッセイは定量的競合アッセイである。一実施形態において、標的への第1の抗体分子の結合が、競合結合アッセイ（例えば、本明細書に記載される競合アッセイ）において10%またはそれを超えて、例えば20%またはそれを超えて、30%またはそれを超えて、40%またはそれを超えて、50%またはそれを超えて、55%またはそれを超えて、60%またはそれを超えて、65%またはそれを超えて、70%またはそれを超えて、75%またはそれを超えて、80%またはそれを超えて、85%またはそれを超えて、90%またはそれを超えて、95%またはそれを超えて、98%またはそれを超えて、99%またはそれを超えて減少した場合、第1の抗体分子は、標的への結合について、第2の抗体分子と競合すると言われる。

【0372】

本明細書で使用される場合、「モノクローナル抗体」または「モノクローナル抗体組成物」という用語は、単一の分子組成の抗体分子の調製物を指す。モノクローナル抗体組成物は、特定のエピトープに対する単一の結合特異性および親和性を示す。モノクローナル抗体は、ハイブリドーマ技術により、またはハイブリドーマ技術を使用しない方法（例えば、組換え法）により作製され得る。

【0373】

「事実上のヒト」タンパク質は、中和抗体応答、例えばヒト抗マウス抗体（HAMA）応答を惹起しないタンパク質である。HAMAは、多数の状況において、例えば、慢性または再発性疾患症状の処置において抗体分子が反復投与される場合に問題であり得る。血清からの抗体のクリアランスの増加のために（例えば、Salehら、Cancer I

10

20

30

40

50

mmunol. Immunother., 32:180-190 (1990)を参照のこと)、およびさらには潜在的なアレルギー反応のために(例えば、LoBuglioら、Hybridoma, 5:5117-5123 (1986)を参照のこと)、HAMA応答は反復抗体投与を潜在的に非有効にし得る。

【0374】

抗体分子は、ポリクローナルまたはモノクローナル抗体であり得る。一実施形態において、抗体は、組換え生産され得る(例えば、任意の適切なファージディスプレイまたはコンビナトリアル法により生産され得る)。

【0375】

抗体を生成するための様々なファージディスプレイおよびコンビナトリアル法が当技術分野で公知である(例えば、Ladnerら、米国特許第5,223,409号; Kangら、国際公開第92/18619号; Dowerら、国際公開第91/17271号; Winterら、国際公開第92/20791号; Marklandら、国際公開第92/15679号; Breitlingら、国際公開第93/01288号; McCaffertyら、国際公開第92/01047号; Garrardら、国際公開第92/09690号; Ladnerら、国際公開第90/02809号; Fuchsら、(1991) Bio/Technology 9:1370-1372; Hayら、(1992) Hum Antibod Hybridomas 3:81-85; Huseら、(1989) Science 246:1275-1281; Griffithsら、(1993) EMBO J 12:725-734; Hawkinsら、(1992) J Mol Biol 226:889-896; Clacksonら、(1991) Nature 352:624-628; Gramら、(1992) PNAS 89:3576-3580; Garrardら、(1991) Bio/Technology 9:1373-1377; Hoogenboomら、(1991) Nuc Acid Res 19:4133-4137; および Barbasら、(1991) PNAS 88:7978-7982に記載されている(これらのすべての内容は、参照により本明細書に組み込まれる)。

【0376】

一実施形態において、抗体分子は、完全ヒト抗体(例えば、ヒト免疫グロブリン配列に由来する抗体を産生するように遺伝子操作されたマウスにおいて作られた抗体)または非ヒト抗体、例えば齧歯類(マウスまたはラット)抗体、ヤギ抗体、霊長類(例えば、サル)抗体、ラクダ抗体である。一実施形態において、非ヒト抗体は、齧歯類のもの(マウスまたはラット抗体)である。齧歯類抗体を生産する方法は当技術分野で公知である。

【0377】

ヒトモノクローナル抗体は、マウス系ではなく、ヒト免疫グロブリン遺伝子を有するトランスジェニックマウスを使用して生成され得る。目的の抗原で免疫化されたこれらのトランスジェニックマウスに由来する脾細胞は、ヒトタンパク質に由来するエпитープに対する特異的親和性を有するヒトmAbを分泌するハイブリドーマを生産するために使用される(例えば、Woodら、国際公開第91/00906号、Kucheralapatiら、国際公開第91/10741号; Lonbergら、国際公開第92/03918号; Kayら、国際公開第92/03917号; Lonbergら、1994 Nature 368:856-859; Green, L. Lら、1994 Nature Genet. 7:13-21; Morrison, S. Lら、1994 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855; Bruggemanら、1993 Year Immunol 7:33-40; Tuail lonら、1993 PNAS 90:3720-3724; Bruggemanら、1991 Eur J Immunol 21:1323-1326を参照のこと)。

【0378】

抗体は、可変領域またはその部分、例えばCDRが非ヒト生物、例えばラットまたはマウスにおいて生成されたものであり得る。キメラ抗体、CDRグラフト抗体およびヒト化抗体は本発明の範囲内である。非ヒト生物、例えばラットまたはマウスにおいて生成され

10

20

30

40

50

、次いで、ヒトにおける抗原性を減少させるように、例えば可変フレームワークまたは定常領域において改変された抗体は本発明の範囲内である。

【0379】

キメラ抗体は、任意の適切な組換えDNA技術により生産され得る。いくつかは当技術分野で公知である（Robinsonら、国際公開PCT/US86/02269；Akiraら、欧州特許出願第184,187号；Taniguchi, M., 欧州特許出願第171,496号；Morrisonら、欧州特許出願第173,494号；Neubergerら、国際出願第86/01533号；Cabillyら、米国特許第4,816,567号；Cabillyら、欧州特許出願第125,023号；Betterら、（1988 Science 240:1041-1043）；Liuら、（1987）PNAS 84:3439-3443；Liuら、1987, J. Immunol. 139:3521-3526；Sunら、（1987）PNAS 84:214-218；Nishimuraら、1987, Canc. Res. 47:999-1005；Woodら、（1985）Nature 314:446-449；およびShawら、1988, J. Natl Cancer Inst. 80:1553-1559を参照のこと）。

【0380】

ヒト化抗体またはCDRグラフト抗体は、ドナーCDRで置き換えられた少なくとも1つまたは2つのしかし一般には3つすべての（免疫グロブリン重鎖およびまたは軽鎖の）レシピエントCDRを有するであろう。抗体は、非ヒトCDRの少なくとも一部で置き換え得るか、またはCDRの一部のみが非ヒトCDRで置き換え得る。リポ多糖へのヒト化抗体の結合に必要な数のCDRを置き換えることだけが必要である。一実施形態において、ドナーは、齧歯類抗体、例えばラット抗体またはマウス抗体であり、レシピエントは、ヒトフレームワークまたはヒトコンセンサスフレームワークであろう。典型的には、CDRを提供する免疫グロブリンは「ドナー」と称され、フレームワークを提供する免疫グロブリンは「アクセプター」と称される。一実施形態において、ドナー免疫グロブリンは、非ヒト（例えば、齧歯類）のものである。アクセプターフレームワークは、典型的には、天然に存在する（例えば、ヒト）フレームワークもしくはコンセンサスフレームワーク、またはそれと約85%もしくはそれを超えて、例えば90%、95%、99%もしくはそれを超えて同一の配列である。

【0381】

本明細書で使用される場合、「コンセンサス配列」という用語は、関連配列のファミリーにおいて最も頻繁に存在するアミノ酸（またはヌクレオチド）から形成された配列を指す（例えば、Winnaker, From Genes to Clones (Verlagsgesellschaft, Weinheim, Germany 1987を参照のこと）。タンパク質のファミリーでは、コンセンサス配列における各位置は、ファミリーのその位置において最も頻繁に存在するアミノ酸により占有される。2つのアミノ酸が等しい頻度で存在する場合、いずれかがコンセンサス配列に含められ得る。「コンセンサスフレームワーク」は、コンセンサス免疫グロブリン配列におけるフレームワーク領域を指す。

【0382】

抗体は、任意の適切な方法によりヒト化され得、いくつかのこのような方法は当技術分野で公知である（例えば、Morrison, S. L., 1985, Science 229:1202-1207, by Oiら、1986, BioTechniques 4:214, ならびにQueenらによる米国特許第5,585,089号、米国特許第5,693,761号および米国特許第5,693,762号（これらのすべての内容は、参照により本明細書に組み込まれる）を参照のこと）。

【0383】

ヒト化抗体またはCDRグラフト抗体は、免疫グロブリン鎖の1つ、2つまたはすべてのCDRを置き換え得るCDRグラフトイングまたはCDR置換により生産され得る。例えば、米国特許第5,225,539号；Jonesら、1986 Nature 321

: 552-525; Verhoeyanら、1988 Science 239:1534; Beidlerら、1988 J. Immunol. 141:4053-4060; Winter、米国特許第5,225,539号（これらのすべての内容は、参照により本明細書に明示的に組み込まれる）を参照のこと。Winterには、ヒト化抗体を調製するために使用され得るCDRグラフト法が記載されている（1987年3月26日に出願された英国特許出願公開第2188638号; Winter、米国特許第5,225,539号（この内容は、参照により明示的に組み込まれる））。

【0384】

特定のアミノ酸を置換させ、欠失させまたは付加したヒト化抗体も提供される。ドナーに由来するアミノ酸を選択するための基準は、例えば、米国特許第5,585,089号、例えば米国特許第5,585,089号のカラム12~16（これらはの内容は、参照により本明細書に組み込まれる）に記載されている。抗体をヒト化するための他の技術は、1992年12月23日に公開されたPadlanら、EP519596号に記載されている。

【0385】

一実施形態において、抗体分子は、例えば、IgG1、IgG2（例えば、IgG2a）、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgDおよびIgEの重鎖定常領域から選択され；特に例えばIgG1、IgG2、IgG3およびIgG4の（例えば、ヒト）重鎖定常領域から選択される重鎖定常領域を有する。別の実施形態において、抗体分子は、例えば、カッパまたはラムダの（例えば、ヒト）軽鎖定常領域から選択される軽鎖定常領域を有する。定常領域は、抗体分子の特性を改変するように（例えば、Fc受容体結合、抗体グリコシル化、システイン残基の数、エフェクター細胞機能および／または補体機能の1つまたはそれよりも多くを増加または減少させるように）変化、例えば変異され得る。一実施形態において、抗体分子はエフェクター機能を有し、補体に結合し得る。別の実施形態において、抗体分子はエフェクター細胞を動員せず、補体に結合しない。特定の実施形態において、抗体分子は、減少したFc受容体結合能力を有するか、またはFc受容体結合能力を有しない。例えば、それは、Fc受容体への結合を支援しないアイソタイプもしくはサブタイプ、断片または他の変異体であり得、例えば、それは、変異誘発または欠失されたFc受容体結合領域を有する。

【0386】

一実施形態において、抗体分子の定常領域は変化される。抗体定常領域を変化させるための方法は当技術分野で公知である。変化した機能、例えばエフェクターリガンド、例えば細胞上のFcRまたは補体のC1成分に対する変化した親和性を有する抗体分子は、抗体の定常部分における少なくとも1つのアミノ酸残基を異なる残基で置き換えることにより生産され得る（例えば、欧州特許出願公開第388,151号、米国特許第5,624,821号および米国特許第5,648,260号（これらのすべての内容は、参照により本明細書に組み込まれる）を参照のこと）。ヒトIgG4における抗体構造を安定化するアミノ酸変異、例えばS228P（EU命名法。Kabats命名法ではS241P）も企図される。マウスまたは他の種の免疫グロブリンに適用される場合、これらの機能を減少させるかまたは排除するであろう同様のタイプの変化が記載され得る。

【0387】

ある実施形態において、抗体分子内のアミノ酸だけが、正準のアミノ酸である。ある実施形態において、抗体分子は、天然に存在するアミノ酸；それらの類似体、誘導体、および同類；改変体の側鎖を有するアミノ酸類似体；および／または前出のうちのいずれかの、全ての立体異性体を含む。抗体分子は、アミノ酸のD光学異性体またはL光学異性体と、ペプチド模倣体とを含みうる。

【0388】

本明細書で記載される抗体分子のポリペプチドは、直鎖状の場合もあり、分枝状の場合もあり、修飾アミノ酸を含む場合があり、非アミノ酸により中断される場合がある。抗体分子はまた、例えば、ジスルフィド結合の形成、グリコシル化、脂質付加、アセチル化、

10

20

30

40

50

リン酸化、または標識化構成要素とのコンジュゲーションなど、他の任意の操作により修飾することもできる。ポリペプチドは、天然の供給源から単離することもでき、組換え法により、真核宿主または原核宿主から生成することもでき、合成手順の生成物の場合もある。

【0389】

本明細書で記載される抗体分子は、非コンジュゲート形態において単独で 사용할こともでき、物質、例えば、毒素もしくは部分（例えば、治療薬；放射線を放出する化合物；植物起源、真菌起源、もしくは細菌起源の分子；または生物学的タンパク質（例えば、タンパク質毒素）もしくは生物学的粒子（例えば、例えば、ウイルスコートタンパク質を介する、組換えウイルス粒子）に結合させることもできる。例えば、抗体分子は、 α 放射体、 β 放射体、もしくは γ 放射体、または β および γ の放射体などの放射性同位元素とカップリングさせることができる。

10

【0390】

抗体分子は、誘導体化することもでき、別の機能的分子（例えば、別のペプチドまたはタンパク質）へと連結することもできる。本明細書で使用する「誘導体化」抗体分子とは、修飾抗体分子である。誘導体化法は、蛍光部分、放射性ヌクレオチド、毒素、酵素、またはビオチンなどのアフィニティリガンドの付加を含むがこれらに限定されない。したがって、抗体分子は、免疫接着分子を含む、本明細書で記載される抗体の誘導体化形態、および他の形の修飾形態を含むことを意図する。例えば、抗体分子は、別の抗体（例えば、二特異性抗体またはダイアボディー）、検出可能な作用物質、毒素、医薬、および／または抗体もしくは抗体部分の、別の分子（ストレプトアビジンのコア領域またはポリヒスチジンタグなど）との会合を媒介しうるタンパク質もしくはペプチドなど、1つまたは複数の他の分子実体へと機能的に連結する（化学的カップリング、遺伝子融合、非共有結合的会合により、または他の形で）ことができる。

20

【0391】

一部の種類の誘導体化抗体分子は、2つまたはこれを超える抗体（同じ種類、または、例えば、二特異性抗体を創出するように、異なる種類）を架橋することにより生成される。適切な架橋剤は、ヘテロ二官能性の架橋剤であって、適切なスペーサーで隔てられた、2つの顕著に異なる反応性基を有する架橋剤（例えば、*m*-マレイミドベンゾイル-*N*-ヒドロキシスクシンイミドエステル）、またはホモ二官能性の架橋剤（例えば、スベリン酸ジスクシンイミジル）を含む。このようなリンカーは、Pierce Chemical Company、Rockford、Illから市販されている。

30

【0392】

抗 Deng 抗体分子を誘導体化させうる（または標識化する）、有用な検出可能な作用物質は、蛍光化合物、多様な酵素、補欠分子族、発光材料、生物発光材料、蛍光放出性金属原子、例えば、ユーロピウム（Eu）、および他のランタニド、ならびに放射性材料（下記で記載する）を含む。例示的な蛍光性の検出可能な作用物質は、フルオレセイン、イソチオシアン酸フルオレセイン、ローダミン、5-ジメチルアミン-1-ナフタレンスルホンクロリド、フィコエリトリンなどを含む。抗体はまた、アルカリホスファターゼ、西洋ワサビペルオキシダーゼ、 β -ガラクトシダーゼ、アセチルコリンエステラーゼ、グルコースオキシダーゼなどの検出可能な酵素によっても誘導体化させることができる。抗体を、検出可能な酵素で誘導体化させる場合、検出可能な酵素は、酵素が、検出可能な反応生成物を生成させるのに使用する、さらなる試薬を添加することにより検出することができる。例えば、検出可能な作用物質である、西洋ワサビペルオキシダーゼが存在する場合、過酸化水素およびジアミノベンジジンの添加は、検出可能である、有色の反応生成物をもたらす。抗体分子はまた、補欠分子族（例えば、ストレプトアビジン／ビオチンおよびアビジン／ビオチン）によっても誘導体化させることができる。例えば、抗体を、ビオチンで誘導体化させ、アビジンまたはストレプトアビジンの結合の間接的測定を介して検出することができる。適切な蛍光材料の例は、ウンベリフェロン、フルオレセイン、イソチオシアン酸フルオレセイン、ローダミン、ジクロロトリアジニルアミンフルオレセイン

40

50

、ダンシルクロリド、またはフィコエリトリンを含み；発光材料の例は、ルミノールを含み、生物発光材料の例は、ルシフェラーゼ、ルシフェリン、およびエクオリンを含む。

【0393】

標識化抗体分子は、(i) 所定の抗原を、アフィニティークロマトグラフィーまたは免疫沈降などの標準法により単離すること；(ii) タンパク質の存在度および発現パターンについて評価するために、所定の抗原を検出する（例えば、細胞溶解物中または細胞上清中で）こと；(iii) 組織内のタンパク質レベルを、例えば、所与の処置レジメンの有効性を決定する臨床試験手順の一部としてモニタリングすることを含む、多数の文脈で、例えば、診断に使用することもでき、かつ／または実験に使用することもできる。

【0394】

抗体分子は、別の分子実体、典型的に、標識剤もしくは標識部分または治療剤もしくは治療部分（例えば、抗微生物剤もしくは抗微生物部分（例えば、抗菌剤もしくは抗菌部分、または殺菌剤もしくは殺菌部分）、免疫調節剤もしくは免疫調節部分、免疫刺激剤もしくは免疫刺激剤部分、細胞傷害剤もしくは細胞傷害部分、または細胞増殖抑制剤もしくは細胞増殖抑制部分）とコンジュゲートさせることができる。放射性同位元素は、診断的適用において使用することもでき、治療的適用において使用することもできる。抗体分子とカップリングさせうる放射性同位元素は、 α 放射体、 β 放射体、もしくは γ 放射体、または β および γ の放射体を含むがこれらに限定されない。このような放射性同位元素は、ヨウ素 (^{131}I または ^{125}I)、イットリウム (^{90}Y)、ルテチウム (^{177}Lu)、アクチニウム (^{225}Ac)、プラセオジウム、アスタチン (^{211}At)、レニウム (^{186}Re)、ビスマス (^{212}Bi または ^{213}Bi)、インジウム (^{111}In)、テクネチウム ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)、リン (^{32}P)、ロジウム (^{188}Rh)、硫黄 (^{35}S)、炭素 (^{14}C)、トリチウム (^3H)、クロム (^{51}Cr)、塩素 (^{36}Cl)、コバルト (^{57}Co または ^{58}Co)、鉄 (^{59}Fe)、セレン (^{75}Se)、またはガリウム (^{67}Ga) を含むがこれらに限定されない。治療剤として有用な放射性同位元素は、イットリウム (^{90}Y)、ルテチウム (^{177}Lu)、アクチニウム (^{225}Ac)、プラセオジウム、アスタチン (^{211}At)、レニウム (^{186}Re)、ビスマス (^{212}Bi または ^{213}Bi)、およびロジウム (^{188}Rh) を含む。例えば、診断法における使用のための標識として有用な放射性同位元素は、ヨウ素 (^{131}I または ^{125}I)、インジウム (^{111}In)、テクネチウム ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)、リン (^{32}P)、炭素 (^{14}C)、およびトリチウム (^3H)、または上記で列挙した治療用同位元素のうちの1または複数を含む。

【0395】

一態様では、本開示は、本明細書中に記載される IL-2 複合体を作製する方法を提供する。本方法は、例えば、本明細書中に記載される IL-2 バリエーションを抗 IL-2 抗体分子（例えば、IL-2 バリエーションに結合する抗 IL-2 抗体分子）と接触させ、それにより、IL-2 複合体を生成するステップを含む。一実施形態において、本方法は、インビトロ、エクスピボまたはインビボで IL-2 複合体の有効性を評価するステップをさらに含む。

【0396】

本開示は、本明細書中に記載される IL-2 複合体（またはその一部）をコードする単離された核酸分子、ならびにそのベクターおよび宿主細胞を提供する。核酸分子としては、RNA、ゲノム DNA および cDNA が挙げられるが、これらに限定されない。

【0397】

IL-2 コンジュゲート

一実施形態において、IL-2 作用物質は、コンジュゲート、例えば、本明細書中に記載される IL-2 コンジュゲートを含む。

【0398】

一実施形態において、IL-2 コンジュゲートは、本明細書中に記載される IL-2 バリエーションおよび非 IL-2 部分を含む。一実施形態において、IL-2 コンジュゲートは、表 9 に記載の 1 またはそれより多くのアミノ酸変化（例えば、置換）を含む。一実施形

10

20

30

40

50

態において、I L - 2 コンジュゲートは、表 9 に記載のアミノ酸配列、またはその機能的フラグメントを含む。一実施形態において、非 I L - 2 部分は、抗体分子、例えば本明細書中に記載される抗体分子を含む。一実施形態において、非 I L - 2 部分は、ポリマー、例えばポリエーテル化合物を含む。一実施形態において、ポリエーテル化合物は、ポリエチレングリコール (P E G) を含む。一実施形態において、非 I L - 2 部分はサイトカインを含む。I L - 2 バリエーションは、非 I L - 2 部分に直接的に、または例えばリンカーを介して間接的に結合され得る。一実施形態において、I L - 2 コンジュゲートは I L - 2 融合タンパク質である。

【 0 3 9 9 】

一実施形態において、I L - 2 コンジュゲートは、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 8、配列番号 9、配列番号 10、配列番号 11、配列番号 12、配列番号 13、配列番号 14、配列番号 15、配列番号 16、配列番号 17、配列番号 18、配列番号 19、配列番号 20、配列番号 21、配列番号 22、配列番号 23、配列番号 24、配列番号 25、配列番号 26、配列番号 27、配列番号 28、配列番号 29、配列番号 30、配列番号 31、配列番号 32、配列番号 33、配列番号 34、配列番号 35、配列番号 36、配列番号 37、配列番号 38、配列番号 1000、配列番号 1001、配列番号 1002 から選択されるアミノ酸配列、またはその少なくとも 80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % もしくはそれを超える配列同一性を有するか、またはそれに対して 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは 30 個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む。

【 0 4 0 0 】

一実施形態において、I L - 2 コンジュゲートは、例えば抗体分子を含む免疫コンジュゲートである。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、共有結合によって抗体分子に結合している。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、ペプチド結合によって抗体分子に結合している。一実施形態において、I L - 2 バリエーションおよび抗体分子は融合タンパク質を形成する。一実施形態において、融合タンパク質は、I L - 2 バリエーションと抗体分子（例えば、重鎖、軽鎖、またはその両方）との間にリンカーを含む。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、非ペプチド結合によって抗体分子に結合している。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、非ペプチド結合によって抗体分子に結合していない。

【 0 4 0 1 】

一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、抗体分子の骨格に結合している。別の実施形態において、I L - 2 バリエーションは、抗体分子の側鎖に結合している。一実施形態において、抗体分子は、I L - 2 バリエーションの骨格に結合している。一実施形態において、抗体分子は、I L - 2 バリエーションの側鎖に結合している。

【 0 4 0 2 】

一実施形態において、2 またはそれより多くの（例えば、3、4、5、6、7、8 もしくはそれを超える）I L - 2 バリエーションが抗体分子に結合している。一実施形態において、4 つの I L - 2 バリエーションが抗体分子に結合している。例えば、I L - 2 バリエーションは同じであってもよいし、I L - 2 バリエーションの少なくとも一部は互いに異なってもよい。一実施形態において、I L - 2 バリエーションは、二価様式で抗体分子に結合している。別の実施形態において、I L - 2 バリエーションは、四価様式で抗体分子に結合している。

【 0 4 0 3 】

一実施形態において、I L - 2 コンジュゲートは酵素合成によって産生される。例えば、I L - 2 コンジュゲートは、I L - 2 バリエーションの化学合成、抗体分子の発現、および抗体分子への I L - 2 バリエーションの酵素的ライゲーションによって産生され得る。一実施形態において、90 % またはそれを超える、例えば、92 % またはそれを超える、95 % またはそれを超える、97 % またはそれを超える、または 99 % またはそれを超える反応効率達成される。別の実施形態において、本方法は、A D C を精製するステップをさら

に含む。一実施形態において、収率は、精製後に60%もしくはそれを超える（例えば、70%もしくはそれを超える、75%もしくはそれを超える、80%もしくはそれを超える、90%もしくはそれを超える、または95%もしくはそれを超える）。

【0404】

一態様では、本開示は、障害、例えば本明細書中に記載される障害の処置に使用するための、(a) エフェクター機能が低下した第1の抗体分子および本明細書中に記載されるIL-2バリエーションを含む免疫コンジュゲートと、(b) エフェクター機能が増加した第2の抗体分子との組み合わせを提供する。

【0405】

一実施形態において、第1の抗体のエフェクター機能の低下は、活性化Fc受容体への結合の低下、ADCCの低下、ADCPの低下、CDCの低下、サイトカイン分泌の低下、またはそれらの組み合わせを含む。一実施形態において、エフェクター機能の低下は、活性化Fc受容体、例えばヒトFc受容体への結合の低下である。一実施形態において、活性化Fc受容体はFcγ受容体である。一態様において、活性化Fc受容体は、FcγRIIIa、FcγRIまたはFcγRIIIaである。一実施形態において、低下したエフェクター機能は、低下したADCCを含む。一実施形態において、エフェクター機能の増加は、活性化Fc受容体への結合の減少およびADCCの減少を含む。

【0406】

一実施形態において、第1の抗体分子は、本明細書中に記載されるFc領域に1またはそれより多くのアミノ酸変異（例えば、置換）を含む。一実施形態において、第1の抗体分子は、免疫グロブリン重鎖の位置P329にアミノ酸置換を含む。一実施形態において、アミノ酸置換は、P329AまたはP329G、例えばP329Gを含む。一実施形態において、抗体分子は、免疫グロブリン重鎖のS228、E233、L234、L235、N297、P331、またはそれらの組み合わせの位置に更なるアミノ酸置換を含む。一実施形態において、更なるアミノ酸置換は、S228P、E233P、L234A、L235A、L235E、N297A、N297D、P331S、またはそれらの組み合わせを含む。特定の実施形態において、抗体は、免疫グロブリン重鎖の位置P329、L234およびL235にアミノ酸置換を含む。一実施形態において、アミノ酸置換は、L234A、L235AおよびP329G（LALA P329G）を含む。

【0407】

一実施形態において、第1の抗体分子は、腫瘍細胞上または腫瘍細胞環境に提示された抗原を対象とする。一実施形態において、第1の抗体は、線維芽細胞活性化タンパク質（FAP）、テネイシンCのA1ドメイン（TNC A1）、テネイシンCのA2ドメイン（TNC A2）、フィブロネクチンのエクストラドメインB（EDB）、癌胎児性抗原（CEA）、およびメラノーマ関連コンドロイチン硫酸プロテオグリカン（MCSF）から選択される抗原を対象とする。

【0408】

一実施形態において、第2の抗体分子のエフェクター機能の増加は、活性化Fc受容体への結合の増加、ADCCの増加、ADCPの増加、CDCの増加、サイトカイン分泌の増加、またはそれらの組み合わせを含む。一実施形態において、エフェクター機能の増加は、活性化Fc受容体への結合の増加を含む。一態様において、活性化Fc受容体は、FcγRIIIa、FcγRIまたはFcγRIIIaである。一実施形態において、増加したエフェクター機能は、増加したADCCを含む。一実施形態において、エフェクター機能の増加は、活性化Fc受容体への結合の増加およびADCCの増加を含む。

【0409】

一実施形態において、第2の抗体分子は、Fc領域に1またはそれより多くのアミノ酸変異（例えば、置換）を含む。一実施形態において、第2の抗体分子は、Fc領域におけるグリコシル化の修飾を含む。一実施形態において、Fc領域におけるグリコシル化の修飾は、非修飾抗体分子と比較して、Fc領域における非フコシル化オリゴ糖の増加した割合（例えば、少なくとも20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%また

10

20

30

40

50

は90%に増加)を含む。一実施形態において、修飾は、非修飾抗体分子と比較して、Fc領域における増加した割合の二分されたオリゴ糖(例えば、少なくとも20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%または90%に増加)を含む。一実施形態において、Fc領域におけるグリコシル化の修飾は、非修飾抗体分子と比較して、Fc領域における二分された非フコシル化オリゴ糖の増加した割合(例えば、少なくとも20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%または90%に増加)を含む。

【0410】

一実施形態において、第2の抗体分子は、腫瘍細胞上に提示される抗原を対象とする。一実施形態において、第2の抗体分子は、CD20、上皮成長因子受容体(EGFR)、HER2、HER3、インスリン様成長因子1受容体(IGF-1R)、c-Met、CUBドメイン含有タンパク質-1(CDCP1)、癌胎児性抗原(CEA)およびメラノーマ関連コンドロイチン硫酸プロテオグリカン(MCSP)から選択される抗原を対象とする。

10

【0411】

一実施形態において、疾患は、エフェクター細胞機能の刺激によって処置可能な障害、例えば癌である。一態様では、本開示は、(a)低下したエフェクター機能を有する第1の抗体分子および本明細書中に記載されるIL-2バリエーションを含む免疫コンジュゲート、(b)増加したエフェクター機能を有する第2の抗体分子、ならびに(c)薬学的に許容され得る担体を含む組成物を提供する。

【0412】

IL-2受容体

本明細書中に記載されるIL-2作用物質(例えば、IL-2バリエーション、IL-2融合タンパク質、IL-2複合体またはIL-2コンジュゲート)は、IL-2受容体(IL-2R)に結合し、かつ/またはIL-2Rに関連する1またはそれより多くの機能を調節することができる。

20

【0413】

IL-2Rは、IL-2に結合して応答するリンパ球などの特定の免疫細胞の表面上に発現されるヘテロ三量体タンパク質である。IL-2受容体は通常、3つの異なる鎖の異なる組み合わせによって生成される3つの形態： α (アルファ)(IL-2R α 、CD25、またはTac抗原としても知られている)、 β (ベータ)(IL-2R β またはCD122としても知られている)、および γ (ガンマ)(IL-2R γ 、 γ c、共通ガンマ鎖、またはCD132としても知られている)を有する。

30

【0414】

IL-2R鎖は、様々な細胞型で別々に異なるように発現され、異なる組み合わせおよび順序で集成して、低親和性、中間親和性および高親和性のIL-2Rを生成することができる。IL-2R α はIL-2に低親和性で結合し、IL-2R β およびIL-2R γ は一緒になって、中間親和性でIL-2に結合する複合体を形成し(例えば、メモリーT細胞およびNK細胞上)、IL-2R α 、IL-2R β およびIL-2R γ は一緒になって、IL-2に高親和性で結合する複合体を形成する(例えば、活性化T細胞および調節性T細胞上)。

40

【0415】

IL-2R β およびIL-2R γ は、それぞれヤヌスキナーゼ1(JAK1)およびヤヌスキナーゼ3(JAK3)と複合体を形成する。IL-2のIL-2Rへの結合は、JAK1/JAK2を活性化し、下流の細胞内シグナル伝達、例えば、MAPキナーゼ経路、ホスホイノシチド3-キナーゼ(PI3K)経路、またはJAK-STAT経路を開始し得る(Liaoら、Curr Opin Immunol. 2011; 23(5): 598-604; Malek and Castro. Immunity. 2010; 33(2): 153-165)。

【0416】

IL-2Rは、免疫系、寛容および免疫において重要な役割を果たす。例えば、IL-

50

2とIL-2Rとの間の相互作用は、特定の未成熟T細胞の調節性T細胞への分化、ならびにT細胞のエフェクターT細胞およびメモリーT細胞への分化の促進に参与する。IL-2とIL-2Rとの間の相互作用は、自己免疫疾患、感染症および細胞媒介性免疫にも関連する。

【0417】

一態様では、本開示は、IL-2R、例えば、IL-2R α 、IL-2R β またはIL-2R γ のうちの1つ、2つまたはすべてに対する変化した結合親和性を有する本明細書中に記載されるIL-2バリエーションを含むIL-2作用物質を提供する。例えば、IL-2バリエーションは、IL-2とIL-2Rとの間の相互作用に関連する1またはそれより多くの（例えば、2、3、4、5もしくはそれを超える）アミノ酸変化（例えば、置換または変異）、例えば、IL-2R α 、IL-2R β またはIL-2R γ のうちの1つ、2つまたはすべてを有し得る。

10

【0418】

一実施形態において、IL-2作用物質は、IL-2R α に対する変化した（例えば、低下した）結合親和性を有する。一実施形態において、IL-2R α に対する結合親和性は、野生型IL-2を含むIL-2作用物質または参照IL-2バリエーションを含むIL-2作用物質と比較して、約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%またはそれを超えて低下する。一実施形態において、IL-2作用物質は、IL-2R β に対して変化した（例えば、低下した）結合親和性を有する。一実施形態において、IL-2R β に対する結合親和性は、野生型IL-2を含むIL-2作用物質または参照IL-2バリエーションを含むIL-2作用物質と比較して、約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%またはそれを超えて低下する。一実施形態において、IL-2作用物質は、IL-2R γ に対して変化した（例えば、低下した）結合親和性を有する。一実施形態において、IL-2R γ に対する結合親和性は、野生型IL-2を含むIL-2作用物質または参照IL-2バリエーションを含むIL-2作用物質と比較して、約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%またはそれを超えて低下する。

20

【0419】

一実施形態において、IL-2作用物質は、IL-2R α に対する変化した（例えば、低下した）結合親和性およびIL-2R β に対する変化した（例えば、低下した）結合親和性を有する。一実施形態において、IL-2R α に対する結合親和性は、約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%またはそれを超えて低下し、IL-2R β に対する結合親和性は、約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%またはそれを超えて低下する。一実施形態において、IL-2R α およびIL-2R β に対する結合親和性は、野生型IL-2を含むIL-2作用物質または参照IL-2バリエーションを含むIL-2作用物質と比較して、約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%またはそれを超えて低下する。

30

【0420】

一実施形態において、IL-2作用物質は、IL-2R α に対する変化した（例えば、低下した）結合親和性およびIL-2R γ に対する変化した（例えば、低下した）結合親和性を有する。一実施形態において、IL-2R α に対する結合親和性は、約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%またはそれを超えて低下し、IL-2R γ に対する結合親和性は、約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%またはそれを超えて低下する。一実施形態において、IL-2R α およびIL-2R γ に対する結合親和性は、野生型IL-2を含むIL-2作用物質または参照IL-2バリエーションを含むIL-2作用物質と比較して、約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%またはそれを超えて低下する。

40

【0421】

50

一実施形態において、IL-2作用物質は、IL-2R β に対する変化した（例えば、低下した）結合親和性およびIL-2R γ に対する変化した（例えば、低下した）結合親和性を有する。一実施形態において、IL-2R β に対する結合親和性は、約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%またはそれを超えて低下し、IL-2R γ に対する結合親和性は、約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%またはそれを超えて低下する。一実施形態において、IL-2R β およびIL-2R γ に対する結合親和性は、野生型IL-2を含むIL-2作用物質または参照IL-2バリエーションを含むIL-2作用物質と比較して、約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%またはそれを超えて低下する。

10

【0422】

一実施形態において、IL-2作用物質は、IL-2R α に対する変化した（例えば、低下した）結合親和性、IL-2R β に対する変化した（例えば、低下した）結合親和性、およびIL-2R γ に対する変化した（例えば、低下した）結合親和性を有する。一実施形態において、IL-2R α に対する結合親和性は、約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%またはそれを超えて低下し、IL-2R β に対する結合親和性は、約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%またはそれを超えて低下し、IL-2R γ に対する結合親和性は、約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%またはそれを超えて低下する。一実施形態において、IL-2R α 、IL-2R β およびIL-2R γ に対する結合親和性は、野生型IL-2を含むIL-2作用物質または参照IL-2バリエーションを含むIL-2作用物質と比較して、約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%またはそれを超えて低下する。

20

【0423】

一実施形態において、IL-2R α 、IL-2R β またはIL-2R γ のいずれかへの本開示によって提供されるIL-2作用物質の結合親和性は低下するが、完全にはなくなる。例えば、低下は、野生型IL-2を含むIL-2作用物質または参照IL-2バリエーションを含むIL-2作用物質と比較して、約10%～約90%、例えば、約20%～約80%、約30%～約70%、約40%～約60%、約10%～約50%、または約50%～約90%の範囲であり得る。

30

【0424】

Fc領域

本開示は、Fc領域もしくはそのフラグメント、例えば、本明細書中に記載されるFc領域またはそのフラグメント（例えば、その機能的フラグメント）を含むIL-2作用物質（例えば、IL-2バリエーション、融合ポリペプチド、複合体または免疫コンジュゲート）を提供する。

【0425】

一実施形態において、IL-2作用物質は、本明細書中に記載されるIL-2バリエーションおよび本明細書中に記載されるFc領域を含む。一実施形態において、IL-2作用物質は、IL-2バリエーションとFc領域との間にリンカーをさらに含む。一実施形態において、IL-2作用物質は、本明細書中に記載されるFc領域を含むIL-2融合タンパク質を含む。一実施形態において、Fc領域は、本明細書中に記載される1またはそれより多くの変異を含む。

40

【0426】

フラグメント結晶化可能領域またはFc領域は、Fc受容体と相互作用する免疫グロブリンの領域を指す。一実施形態において、Fc領域は、補体系のタンパク質と相互作用する。理論に拘束されることを望むものではないが、一実施形態において、Fc領域とFc受容体との間の相互作用が免疫系の活性化を可能にすると考えられる。

【0427】

IgG、IgAおよびIgD抗体アイソタイプでは、天然に存在するFc領域は一般に

50

、抗体の2つの重鎖の第2および第3の定常ドメインに由来する2つの同一のタンパク質フラグメントを含む。天然に存在するIgMおよびIgEのFc領域は一般に、各ポリペプチド鎖中に3つの重鎖定常ドメイン（CHドメイン2～4）を含む。IgGのFc領域は、高度に保存されたN-グリコシル化部位（Stadlmannら（2008）. Proteomics 8（14）：2858-2871；Stadlmann（2009）Proteomics 9（17）：4143-4153）を含み得る。理論に拘束されることを望むものではないが、一実施形態において、Fcフラグメントのグリコシル化がFc受容体媒介活性（Peippら（2008）Blood 112（6）：2390-2399）に寄与すると考えられる。一実施形態において、この部位に結合したN-グリカン、主に複合型のコア-フコシル化ジアンテナリー構造である。別の実施形態において、これらのN-グリカンの少量は、二分したGlcNAcおよび／またはα-2, 6結合シアル酸残基も含む。

10

【0428】

ヒトIgG1由来のFc領域アミノ酸配列の例示的なフラグメントを配列番号40に提供し、以下に示す：

【化3】

```
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD
ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK（配列番号40）
```

20

【0429】

配列番号40では、この配列の最初のアミノ酸残基は、本明細書では位置221と呼ばれる。太字および下線で示される3つのヒスチジン残基は、それぞれ位置310、433および435である。

【0430】

本明細書中に記載されるFc領域またはそのフラグメント（例えば、IL-2-Fc融合タンパク質）を含むIL-2作用物質は、表1に記載の変異または変異の組み合わせの1またはそれより多く（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25もしくはそれを超える）を有し得る（例えば、EUN numberingによる）。

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1. 例示的なFc変異

名称	変異
FcMut001	I253M
FcMut002	L309H_D312A_N315D
FcMut003	L309N
FcMut004	M252E_S254R
FcMut005	M252E_S254R_R255Y
FcMut006	S254H
FcMut007	S254M
FcMut008	T256D_T307R
FcMut009	T256L_N286I_T307I
FcMut010	T256I_N286I_T307I
FcMut011	K248S_D376Q
FcMut012	K248S_D376N
FcMut013	D376Q_E380A
FcMut014	D376N_E380A
FcMut015	D376Q_M428L
FcMut016	K248S_A378I
FcMut017	L314K
FcMut018	T250Q_M428L
FcMut019	M428L_N434A
FcMut020	N434A
FcMut021	T307A_E380A_N434A
FcMut022	M252W
FcMut023	V308F
FcMut024	V308F_N434Y
FcMut026	T256D_T307R_D376N
FcMut027	L309R_D312E
FcMut028	L309R_Q311P_D312E
FcMut029	K246N_P247A
FcMut030	K246N_P247A_D376N
FcMut031	T256E_T307R
FcMut032	T256R_T307D
FcMut033	T256R_T307E
FcMut034	Q311P
FcMut035	D376Q
FcMut036	L234A_L235A
FcMut037	L235V_G236A

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

FcMut038	L234P_L235P
FcMut039	L235P
FcMut040	P329G
FcMut041	P329E
FcMut042	E233K
FcMut043	T256D_N286D_A287S_T307R
FcMut044	T256D_P257L_T307R
FcMut045	T256D_T307R_Q311V
FcMut046	P247D_T256D_T307R
FcMut047	P247D_N286D_A287S_Q311V
FcMut048	P257M_V308N
FcMut049	V279I_Q311L_N315T
FcMut050	M428L_N434S
FcMut051	N434S
FcMut052	H433G_N434P
FcMut053	V259I_V308F_M428L
FcMut067	T256D_N286D_T307R
FcMut068	T256D_N286E_T307R
FcMut069	T256D_N286Q_T307R
FcMut070	T256D_P257T_T307R
FcMut071	T256D_P257V_T307R
FcMut072	T256D_T307R_Q311I
FcMut073	T256D_T307R_Q311L
FcMut074	T256D_T307R_Q311M
FcMut075	T256D_P257L_N286D_T307R_Q311V
FcMut076	T256D_T307R_M428L
FcMut077	M428L
FcMut078	M252Y_S254T_T256Q
FcMut079	M252Y_S254T_T256E_K288E
FcMut080	T256K_K288E
FcMut081	T256D_E258T
FcMut082	E283Q_H285E
FcMut083	R344D_D401R
FcMut084	K248E_E380K
FcMut085	K248E_E380R
FcMut086	K246H
FcMut087	K248H
FcMut088	T250I
FcMut089	T250V
FcMut090	L251F
FcMut091	L251M
FcMut093	P257V
FcMut094	N276D
FcMut095	H285N
FcMut096	H285D
FcMut097	K288H
FcMut098	K288Q
FcMut099	K288E
FcMut100	T307E

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

FcMut101	T307Q
FcMut102	V308P
FcMut103	V308I
FcMut104	V308L
FcMut105	L309H
FcMut106	L309M
FcMut107	Q311H
FcMut108	L314F
FcMut109	Y319H
FcMut110	I336T
FcMut111	P343D
FcMut112	P343V
FcMut113	E345Q
FcMut114	P346V
FcMut115	P374T
FcMut116	D376N
FcMut117	A378S
FcMut118	A431T
FcMut119	A431P
FcMut120	A431G
FcMut121	L432V
FcMut122	L432I
FcMut123	L432Q
FcMut124	N434T
FcMut125	H435N
FcMut126	Y436H
FcMut127	K439Q
FcMut128	T256D
FcMut129	T307R
FcMut130	A378T
FcMut131	A378D
FcMut132	A378H
FcMut133	A378Y
FcMut134	A378V
FcMut135	D376R
FcMut136	D376F
FcMut137	D376W
FcMut138	L314H
FcMut139	L432E_T437Q
FcMut140	D376Q_A378T
FcMut141	D376Q_I377M_A378T
FcMut142	P244Q_D376Q
FcMut143	P247T_A378T
FcMut144	P247N_A378T
FcMut145	T256D_T307R_L309T
FcMut146	A339T_S375E_F404Y
FcMut147	L235V_G236A_T256D_T307R
FcMut148	L235V_G236A_D376Q_M428L
FcMut149	L314N

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

FcMut150	N315D
FcMut151	A378T
FcMut152	T437Q
FcMut153	L432E
FcMut154	Y436R
FcMut155	L314M
FcMut156	L234A_L235A_T256D_T307R_Q311V
FcMut157	L234A_L235A_T256D_P257V_T307R
FcMut158	L234A_L235A_T256D_P257L_N286D_T307R_Q311V
FcMut159	L235V_G236A_T256D_T307R_Q311V
FcMut160	L235V_G236A_T256D_P257V_T307R
FcMut161	L235V_G236A_T256D_P257L_N286D_T307R_Q311V
FcMut162	S267T_A327N_A330M
FcMut163	S267T_A327N
FcMut164	L235V_G236A_S267T_A327N_A330M
FcMut165	L235V_G236A_S267T_A327N
FcMut166	M252Y_S254T
FcMut167	T256E
FcMut168	G236A_I332E
FcMut169	S239D_I332E
FcMut170	G236A_S239D_I332E
FcMut171	T256D_N286D_T307R_Q311V
FcMut172	T256D_E258T_T307R
FcMut173	T256D_E258T_T307R_Q311V
FcMut174	T256D_P257V_E258T_T307R
FcMut175	T256D_P257L_E258T_N286D_T307R_Q311V
FcMut176	T256D_E258T_N286D_T307R_Q311V
FcMut177	A378V_M428L
FcMut178	A378V_M428I
FcMut179	A378V_M428V
FcMut180	T256D_N286D
FcMut181	T256D_A378V
FcMut182	T256D_Q311V
FcMut183	T256D_Q311V_A378V
FcMut184	T256D_T307R_A378V
FcMut185	T256D_N286D_T307R_A378V
FcMut186	T256D_T307R_Q311V_A378V
FcMut187	H285D_A378V
FcMut188	H285D_Q311V
FcMut189	T256D_H285D
FcMut190	T256D_H285D_Q311V
FcMut191	T256D_H285D_T307R
FcMut192	T256D_H285D_T307R_A378V
FcMut193	H285D_L314M_A378V
FcMut194	T256D_E258T_H285D_Q311H
FcMut195	T256D_E258T_H285D
FcMut196	H285D_N315D
FcMut197	H285N_T307Q_N315D
FcMut198	H285D_L432E_T437Q

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

FcMut199	T256D_E258T_N315D
FcMut200	P257V_H285N
FcMut201	H285N_L432F
FcMut202	H285N_T437I
FcMut203	T256D_E258T_L314M
FcMut204	T256D_E258T_T307Q
FcMut205	T256D_E258T_A378V
FcMut206	V308P_A378V
FcMut207	P257V_A378T
FcMut208	P257V_V308P_A378V
FcMut209	N315D_A378T
FcMut210	H285N_L314M
FcMut211	L314M_L432E_T437Q
FcMut212	T307Q_N315D
FcMut213	H285D_T307Q_A378V
FcMut214	L314M_N315D
FcMut215	T307Q_Q311V_A378V
FcMut216	H285D_Q311V_A378V
FcMut217	Q311V_N315D_A378V
FcMut218	T256D_E258T_Q311V
FcMut219	T256D_N315D_A378V
FcMut220	T256D_Q311V_N315D
FcMut221	T256D_T307Q_A378V
FcMut222	T256D_T307Q_Q311V
FcMut223	T256D_H285D_A378V
FcMut224	T256D_H285D_T307R_Q311V
FcMut225	T256D_H285D_N286D_T307R
FcMut226	T256D_H285D_N286D_T307R_Q311V
FcMut227	T256D_H285D_N286D_T307R_A378V
FcMut228	T256D_N286D_T307R_Q311V_A378V
FcMut229	T256D_H285D_T307R_Q311V_A378V
FcMut230	V308P_Q311V_A378V
FcMut231	T256D_V308P_A378V
FcMut232	T256D_V308P_Q311V
FcMut233	T256D_E258T_V308P
FcMut234	H285D_V308P_Q311V
FcMut242	E258T
FcMut243	N286D
FcMut244	Q311V
YTE	M252Y_S254T_T256E

【0 4 3 1】

一実施形態において、FcMut001を含む。一実施形態において、Fc領域は、FcMut002を含む。一実施形態において、Fc領域は、FcMut003を含む。一実施形態において、Fc領域は、FcMut004を含む。一実施形態において、Fc領域は、FcMut005を含む。一実施形態において、Fc領域は、FcMut006を含む。一実施形態において、Fc領域は、FcMut007を含む。一実施形態において、Fc領域は、FcMut008を含む。一実施形態において、Fc領域は、FcMut009を含む。一実施形態において、Fc領域は、FcMut010を含む。一実施形態において、Fc領域は、FcMut011を含む。一実施形態において、Fc領域は、FcMut012を含む。一実施形態において、Fc領域は、FcMut013を含む。一実施形態において、Fc領域は、FcMut014を含む。一実施形態において、Fc領

50

50

40

50

t 2 2 3、F c M u t 2 2 4、F c M u t 2 2 6、F c M u t 2 2 7、F c M u t 2 2 8、またはF c M u t 2 2 9から選択される変異または変異の組み合わせの1またはそれより多く（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、もしくはそれを超える）を含む。一実施形態において、F c 領域は、F c M u t 0 4 5、F c M u t 1 8 3、F c M u t 1 9 7、F c M u t 2 1 3、F c M u t 2 1 5、F c M u t 2 2 8またはF c M u t 1 5 6から選択される変異または変異の組み合わせの1またはそれより多く（例えば、2、3、4、5、6もしくはすべて）を含む。別の実施形態において、F c 領域は、F c M u t 1 8 3、F c M u t 1 9 7、F c M u t 2 1 3、F c M u t 2 1 5、F c M u t 2 2 8またはF c M u t 2 2 9から選択される変異または変異の組み合わせの1またはそれより多く（例えば、2、3、4、5もしくはすべて）を含む。

10

【0433】

一実施形態において、F c 領域は、F c M u t 0 1 8、F c M u t 0 2 1、F c M u t 0 5 0、F c M u t 1 0 2、またはY T Eから選択される変異または変異の組み合わせの1またはそれより多く（例えば、2、3、4もしくはすべて）を含まない。一実施形態において、F c 領域は、F c M u t 0 1 8、F c M u t 0 2 1、F c M u t 0 5 0、F c M u t 1 0 2、またはY T Eから選択される変異または変異の組み合わせの1またはそれより多く（例えば、2、3、4もしくはすべて）と、表1に記載の変異または変異の組み合わせの1またはそれより多くとを含む。

【0434】

一実施形態において、F c 領域は、本明細書中に記載される相乗効果（例えば、結合親和性または循環半減期）をもたらす表1に記載の変異または変異の組み合わせの1またはそれより多く（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20もしくはそれを超える）を含む。

20

【0435】

一実施形態において、F c 領域は、T 2 5 6、H 2 8 5、N 2 8 6、T 3 0 7、Q 3 1 1、N 3 1 5またはA 3 7 8から選択される残基に1またはそれより多くの（例えば、2、3、4、5、6もしくは7の）変異を含む。一実施形態において、F c 領域は、T 2 5 6 D、H 2 8 5 N、N 2 8 6 D、T 3 0 7 Q、Q 3 1 1 V、N 3 1 5 DまたはA 3 7 8 Vから選択される1またはそれより多くの（例えば、2、3、4、5、6もしくは7の）変異を含む。

30

【0436】

一実施形態において、F c 領域は、半減期増強変異、F c エフェクター機能を破壊することができる変異、またはその両方を含む。一実施形態において、F c 領域は、例えばM 2 5 2 W、V 3 0 8 F / N 4 3 4 Y、R 2 5 5 Y、P 2 5 7 L / N 4 3 4 Y、V 3 0 8 F、P 2 5 7 N / M 2 5 2 Y、G 3 8 5 N、P 2 5 7 N / V 3 0 8 Y、N 4 3 4 Y、M 2 5 2 Y / S 2 5 4 T / T 2 5 6 E（「Y T E」）、M 4 2 8 L / N 4 3 4 S（「L S」）、またはそれらの任意の組み合わせから選択される、本明細書中に記載される1またはそれより多くの変異または変異の組み合わせを含む。代替的に、または追加的に、一実施形態において、F c 領域は、（a）T 2 5 6 D / Q 3 1 1 V / A 3 7 8 V、H 2 8 5 N / T 3 0 7 Q / N 3 1 5 D、H 2 8 5 D / T 3 0 7 Q / A 3 7 8 V、T 3 0 7 Q / Q 3 1 1 V / A 3 7 8 V、T 2 5 6 D / N 2 8 6 D / T 3 0 7 R / Q 3 1 1 V / A 3 7 8 V、もしくはT 2 5 6 D / T 3 0 7 R / Q 3 1 1 Vから選択される変異の1もしくはそれを超える（例えば、2、3、4、5もしくはすべての）組み合わせ；（b）F c エフェクター機能を破壊することができる変異、もしくは変異の組み合わせ、例えばN 2 9 7 G、L 2 3 4 A / L 2 3 5 A（「L A L A」変異としても知られている）、L 2 3 4 A / L 2 3 5 A / P 3 2 9 G（「L A L A P G」変異としても知られている）もの、または（c）（a）と（b）との両方を含む。

40

【0437】

一態様において、F c 領域は、変異T 2 5 6 D / Q 3 1 1 V / A 3 7 8 VおよびF c エフェクター機能を破壊することができる変異または変異の組み合わせ、例えばL 2 3 4 A

50

／L 2 3 5 Aを含む。一実施形態において、F c領域は、変異H 2 8 5 N／T 3 0 7 Q／N 3 1 5 DおよびF cエフェクター機能を破壊することができる変異または変異の組み合わせ、例えばL 2 3 4 A／L 2 3 5 Aを含む。一態様において、F c領域は、変異H 2 8 5 D／T 3 0 7 Q／A 3 7 8 VおよびF cエフェクター機能を破壊することができる変異または変異の組み合わせ、例えばL 2 3 4 A／L 2 3 5 Aを含む。一態様において、F c領域は、変異T 3 0 7 Q／Q 3 1 1 V／A 3 7 8 VおよびF cエフェクター機能を破壊することができる変異または変異の組み合わせ、例えばL 2 3 4 A／L 2 3 5 Aを含む。一態様において、F c領域は、変異T 2 5 6 D／N 2 8 6 D／T 3 0 7 R／Q 3 1 1 V／A 3 7 8 VおよびF cエフェクター機能を破壊することができる変異または変異の組み合わせ、例えばL 2 3 4 A／L 2 3 5 Aを含む。一態様において、F c領域は、変異T 2 5 6 D／T 3 0 7 R／Q 3 1 1 VおよびF cエフェクター機能を破壊することができる変異または変異の組み合わせ、例えばL 2 3 4 A／L 2 3 5 Aを含む。他の例示的なF c変異は、例えば、国際公開第2 0 1 8／0 5 2 5 5 6号、米国特許出願公開第2 0 1 8／0 0 3 7 6 3 4号およびB o o t hら、M A b s . 2 0 1 8 ; 1 0 (7) : 1 0 9 8 - 1 1 1 0 に記載されており、これらの内容全体は参照により組み込まれる。

【0 4 3 8】

一実施形態において、F c領域は、ヒトI g G 1、例えばヒトI g G 1 m 3アロタイプのF c領域を含む。一実施形態において、F c領域は変異N 2 9 7 Gを含む。一実施形態において、F c領域は、ヒトI g G 1アロタイプm 3のF c領域、変異N 2 9 7 Gを含むヒトI g G 1アロタイプm 3、および／またはヒトI g G 1アロタイプm 3のF c領域の他の変異、またはそのフラグメントを含む。一実施形態において、F c領域は、配列番号1 0 0 3の配列、または少なくとも8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %もしくはそれを超える配列同一性を有するか、またはそれに対して1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 1、1 2、1 3、1 4、1 5、2 0、2 5もしくは3 0個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む。

【0 4 3 9】

本明細書中に記載される半減期を延長するF c領域中の任意の変異は、F cエフェクター機能を増強または破壊することができる任意のF c変異と組み合わせて使用することができる。

【0 4 4 0】

一実施形態において、F c領域は、ヒトI g G 4のF c領域、S 2 2 8 P変異、および／またはR 4 0 9 K変異を含むヒトI g G 4、および／またはヒトI g G 4のF c領域の他の変異、またはそのフラグメントを含む。ヒトI g G 4由来のF c領域アミノ酸配列の例示的なフラグメントは、配列番号4 4に提供され、以下に示される。

【化 4】

E₂₁₉SKYGPPCPP₂₂₈CPAPEFLGGPSV₂₄₀FLFPPKPKDT₂₅₀LMISRTPEVT₂₆₀CVVVDVSQED₂₇₀PEVQ
FNWYVD₂₈₀GVEVHNAKTK₂₉₀PREEQFNSTY₃₀₀RVVSVLT₃₀₇VLHQ₃₁₁DWLNGKEYK₃₂₀CKVSNKGLPS₃₃₀
SIEKTISKAK₃₄₀GQPREPQVYT₃₅₀LPPSQEEMTK₃₆₀NQVSLTCLVK₃₇₀GFYPSDIAA₃₇₈VEWESNGQP
ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK (配列番号

44)

【0 4 4 1】

配列番号4 4では、この配列の最初のアミノ酸残基は、本明細書では位置2 1 9と呼ばれる。ヒトI g G 1の半減期を延長すると記載された変異は、ヒトI g G 4 F cに適用することができる。例えば、M u t 2 1 5は、配列番号4 4における変異T 3 0 7 Q／Q 3 1 1 V／A 3 7 8 Vに対応する。

【0 4 4 2】

F c領域は、様々な細胞受容体（例えば、F c受容体）および補体タンパク質に結合す

10

20

30

40

50

ることができる。Fc領域はまた、抗体分子の異なる生理学的効果、例えば、オプソニン化粒子の検出、細胞溶解；マスト細胞、好塩基球および好酸球の脱顆粒；および他のプロセスを含む。

【0443】

Fc受容体(FcR)にはいくつかの異なるタイプがあり、これらのタイプは、それらの受容体が認識する抗体のタイプに基づいて分類することができる。

【0444】

Fcγ受容体(FcγR)は免疫グロブリンスーパーファミリーに属し、例えばオプソニン化微生物の食作用の誘導に参与する。このファミリーには、FcγRI(CD64)、FcγRIIA(CD32)、FcγRIIB(CD32)、FcγRIIIA(CD16a)、FcγRIIIB(CD16b)のいくつかのメンバーが含まれ、これらは分子構造が異なるために抗体親和性が異なる。例えば、FcγRIは、FcγRIIまたはFcγRIIIよりも強くIgGに結合することができる。FcγRIはまた、FcγRIIまたはFcγRIIIよりも1つ多い3つの免疫グロブリン(Ig)様ドメインを含む細胞外部分を有する。この特性は、FcγRIが唯一のIgG分子(またはモノマー)に結合することを可能にするが、Fcγ受容体は一般に、活性化されるために免疫複合体内の複数のIgG分子に結合する必要がある。

【0445】

Fcγ受容体はIgGに対するそれらの親和性が異なり、異なるIgGサブクラスはFcγ受容体のそれぞれに対して固有の親和性を有し得る。これらの相互作用は、IgGの特定の位置のグリカン(オリゴ糖)によってさらに調整することができる。例えば、立体障害を作り出すことによって、フコース含有CH2-84.4グリカンは、FcγRIIIAに対するIgG親和性を低下させるが、ガラクトースを含まず、代わりにGlcNAc部分で終端するG0グリカンは、FcγRIIIAに対する親和性を増加させる(Mavarakisら(2015) Journal of Autoimmunity 57(6):1-13)。

【0446】

新生児型Fc受容体(FcRn)は、複数の細胞型で発現され、MHCクラスIと構造が類似している。この受容体はIgGにも結合し、この抗体の保存に参与する(Zhuら(2001) Journal of Immunology 166(5):3266-76)。FcRnはまた、胎盤を介して母体から胎児への、または母乳による乳児へのIgGの移入に参与する。この受容体はまた、IgG血清レベルの恒常性において役割を果たし得る。

【0447】

FcαRI(またはCD89)は、FcαRサブグループに属する。FcαRIは、好中球、好酸球、単球、マクロファージ(クッパー細胞を含む)および樹状細胞の表面に見出される。これは、2つの細胞外Ig様ドメインを含み、免疫グロブリンスーパーファミリーおよび多鎖免疫認識受容体(MIRR)ファミリーの両方のメンバーである。これは、2つのFcRγシグナル伝達鎖と会合することによってシグナル伝達する。

【0448】

Fc-アルファ/ミュー受容体(Fcα/μR)は、I型膜貫通タンパク質である。これはIgAに結合することができるが、IgMに対してより高い親和性を有する(ShibuyaおよびHondaら(2006) Springer Seminars in Immunopathology 28(4):377-82)。その細胞外部分に1つのIg様ドメインを有するこのFc受容体も免疫グロブリンスーパーファミリーのメンバーである。

【0449】

FcεRには、2つの既知のタイプがある。高親和性受容体FcεRIは、免疫グロブリンスーパーファミリーのメンバーである(2つのIg様ドメインを有する)。FcεRIは、表皮ランゲルハンス細胞、好酸球、肥満細胞および好塩基球に見出される。この受

10

20

30

40

50

容体は、アレルギー反応を制御する役割を果たし得る。FcεRIはまた、抗原提示細胞上に発現され、免疫メディエーター、例えば炎症を促進するサイトカインの産生を制御する(von Bubnoffら(2003) *Clinical and Experimental Dermatology* 28(2):184-7)。低親和性受容体FcεRII(CD23)は、C型レクチンである。FcεRIIは、膜結合型または可溶性受容体として複数の機能を有する。これはまた、B細胞の成長および分化を制御し、好酸球、単球および好塩基球のIgE結合を遮断することができる(Kikutaniら(1989) *Ciba Foundation Symposium* 147:23-31)。

【0450】

一実施形態において、Fc領域は、抗原結合部位を含むように操作して、Fcabフラグメントを生成することができる(Wozniak-Knoppら(2010) *Protein Eng Des* 23(4):289-297)。Fcabフラグメントは、Fc領域を交換することによって完全な免疫グロブリンに挿入することができ、したがって二重特異性抗体が得られる(Fab領域およびFcab領域の両方が異なる結合部位を含む)。

【0451】

FcRnの結合およびリサイクリングを以下に例示することができる。例えば、IgGおよびアルブミンは、飲作用によって血管内皮細胞に内在化される。エンドソームのpHは6.0であり、膜結合型FcRnとの会合を促進する。エンドソームの内容物は、2つの方法うちのいずれかで処理することができる: 頂端細胞膜へのリサイクリングバックまたは頂端側から基底外側へのトランスサイトーシス。FcRnと会合していないIgGは、リソソームによって分解される。

【0452】

理論に拘束されることを望むものではないが、IgGとのFcRn相互作用はFcを介して媒介されると考えられる。FcのFcRnへの結合は、pH特異的であり、例えば、pH7.4で有意な結合がなく、酸性環境で強い結合である。IgG1分子のFcドメインと複合体を形成するFcRnの構造は、例えば、国際出願公開第2018/052556号または米国特許出願公開第2018/0037634号の図1に記載されている。各FcRn分子は一般に、Fcモノマーに結合する。一実施形態において、Fabドメインはまた、IgGのFcRnへの結合に影響を及ぼすことができ、例えば、FcRnに対するIgGの親和性にマイナスの影響を及ぼすか、または影響を及ぼさない。

【0453】

Fc領域がポリペプチドの半減期を延長するように操作される場合、複数の点を考慮する必要がある。例えば、抗体分子または融合タンパク質の半減期の延長および効率的な再循環は、しばしばpH特異的親和性増強(例えば、エンドソームの低pHでのみ)を必要とする。FcRnは、Fc領域のCH2ドメインとCH3ドメインとの間のリンカー領域の近位に結合する。リンカーに対する改変は、Fcγ受容体とのFc結合に影響を及ぼし得る。Fc領域の改変は、ポリペプチドの熱安定性および凝集特性に影響を及ぼし得る。

【0454】

医薬組成物およびキット

本開示は、本明細書中に記載されるIL-2作用物質と、必要に応じて薬学的に許容され得る担体とを含む組成物、例えば医薬組成物を提供する。

【0455】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容され得る担体」は、生理学的に適合性である任意かつすべての溶媒、分散媒、等張剤および吸収遅延剤などを含む。担体は、(例えば、注射または注入による)静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、非経口投与、直腸投与、脊髄投与または表皮投与に適切であり得る。一実施形態において、医薬組成物におけるIL-2作用物質の約5%未満、例えば約4%、3%、2%または1%未満は凝集物として存在する。他の実施形態において、組成物におけるIL-2作用物質の少なくとも約9

5%、例えば少なくとも約96%、97%、98%、98.5%、99%、99.5%、99.8%またはそれよりも多くは単量体として存在する。一実施形態において、組成物におけるIL-2作用物質の少なくとも約95%、例えば少なくとも約96%、97%、98%、98.5%、99%、99.5%、99.8%またはそれよりも多くは二量体として存在する。一実施形態において、凝集物、二量体または単量体のレベルは、クロマトグラフィー、例えば高速液体サイズ排除クロマトグラフィー（HPLC-SEC）により決定される。一実施形態において、IL-2作用物質は、薬学的に許容され得る担体と共に製剤化される。

【0456】

本明細書に記載される組成物は、様々な形態であり得る。これらとしては、例えば、液体、半固体および固体剤形、例えば液体溶液（例えば、注射用溶液および注入用溶液）、分散液または懸濁液、リポソームおよび坐薬が挙げられる。適切な形態は、意図される投与様式および治療適用に依存する。典型的な適切な組成物は、注射用溶液または注入用溶液の形態である。1つの適切な投与様式は、非経口（例えば、静脈内、皮下、腹腔内、筋肉内）である。一実施形態において、IL-2作用物質は、静脈内注入または注射により投与される。別の実施形態において、IL-2作用物質は、筋肉内または皮下注射により投与される。一実施形態において、IL-2作用物質は、皮下投与される（例えば、自動注射器または事前充填シリンジにおいて提供される）。

【0457】

本明細書で使用される場合、「非経口投与」および「非経口投与された」という用語は、通常、注射による腸内および局所投与以外の投与様式を意味し、限定されないが、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、関節包内、眼窩内、心内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内、硬膜外および胸骨内注射および注入が挙げられる。

【0458】

医薬組成物（例えば、治療適用のためのもの）は、典型的には滅菌されており、製造および保管の条件下で安定であるべきである。組成物は、溶液、マイクロエマルジョン、分散液、リポソーム、または高い抗体濃度に適切な他の秩序構造として製剤化され得る。滅菌注射用溶液は、必要な場合には上記に列挙されている成分の1つまたは組み合わせと共に、必要な量の活性化化合物（すなわち、抗体または抗体部分）を適切な溶媒に組み込み、続いて濾過滅菌することにより調製され得る。一般に、分散液は、基本分散媒と、上記に列挙されているものの必要な他の成分とを含有する滅菌ビヒクルに活性化化合物を組み込むことにより調製される。滅菌注射用溶液を調製するための滅菌粉末の場合、好ましい調製方法は真空乾燥および凍結乾燥であり、予め滅菌濾過されたその溶液から有効成分+任意のさらなる所望の成分の粉末が得られる。溶液の適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用により、分散液の場合には必要な粒子サイズの維持により、および界面活性剤の使用により維持され得る。注射用組成物の持続吸収は、吸収を遅延させる薬剤、例えばモノステアリン酸塩およびゼラチンを組成物に含めることによりもたらされ得る。

【0459】

本明細書に記載されるIL-2作用物質は、様々な方法により投与され得る。いくつかの方法が当技術分野で公知であり、多くの治療的、予防的または診断的適用について、適切な投与経路／様式は、静脈内注射または静脈内注入である。例えば、約1~100mg/m²、好ましくは約5~50mg/m²、約7~25mg/m²、より好ましくは約10mg/m²の用量に達するように、IL-2作用物質は、10mg/分未満；好ましくは5mg/分未満またはそれに等しい速度で静脈内注入により投与され得る。当業者により認識されるように、投与経路および／または様式は、所望の結果に応じて変動するであろう。特定の実施形態において、活性化化合物は、急速な放出から化合物を保護する担体、例えばインプラント、経皮パッチおよびマイクロカプセル化送達系を含む制御放出製剤を用いて調製され得る。エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、

10

20

30

40

50

ポリオルトエステルおよびポリ乳酸などの生体分解性生体適合性ポリマーが使用され得る。このような製剤を調製するための多くの方法は特許されているか、または一般に当業者に公知である。例えば、Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978を参照のこと。

【0460】

一実施形態において、IL-2作用物質は、例えば、不活性希釈剤または同化可能な可食性担体と共に経口投与され得る。IL-2作用物質（および所望により他の成分）はまた、硬質もしくは軟質シュルゼラチンカプセルに封入され得るか、錠剤に圧縮され得るか、または被験体の食事に直接組み込まれ得る。治療的経口投与では、IL-2作用物質は賦形剤と共に組み込まれ得、摂取可能な錠剤、口腔錠剤、トローチ、カプセル、エリキシル剤、懸濁液、シロップ、ウェハーなどの形態で使用され得る。非経口投与以外によりIL-2作用物質を投与するために、その不活化を防止するための材料で化合物をコーティングするか、またはそれと共に化合物を同時投与することが必要であり得る。治療用組成物、予防用組成物または診断用組成物はまた、医療デバイスを用いて投与され得、いくつかは当技術分野で公知である。

【0461】

投与レジメンは、所望の応答（例えば、治療的応答、予防的応答または診断的応答）を提供するように調整される。例えば、単回ボラスが投与され得るか、複数の分割用量が経時的に投与され得るか、または用量は、治療状況の事態により示されるように比例的に減少もしくは増加され得る。投与の容易性および投与量の均一性のために、単位剤形で非経口組成物を製剤化することが特に有利である。本明細書で使用される場合、単位剤形は、処置すべき被験体のための単位投与量として適した物理的に個別の単位を指す；各単位は、必要な医薬担体と共同して所望の治療効果をもたらすように計算された所定量の活性化化合物を含有する。単位剤形の仕様は、（a）抗体分子のユニークな特徴、および達成すべき特定の治療効果、予防効果または診断効果、ならびに（b）個体の感受性の処置のために、このような抗体分子を混ぜ合わせる分野における固有の限界により決定され、それらに直接依存する。

【0462】

IL-2作用物質の治療有効量、予防有効量または診断有効量の例示的で非限定的な範囲は、約0.1～50mg/kg、例えば約0.1～30mg/kg、例えば約1～30、1～15、1～10、1～5、5～10または1～3mg/kg、例えば約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40または50mg/kgである。約1～100mg/m²、例えば約5～50mg/m²、約7～25mg/m²、例えば約10mg/m²の用量に達するように、IL-2作用物質は、10mg/分未満、例えば5mg/分未満またはそれに等しい速度で静脈内注入により投与され得る。投与量の値は、緩和すべき症状のタイプおよび重症度により変動し得ることに留意すべきである。任意の特定の被験体のために、具体的な投与レジメンは、個別の必要性、および組成物の投与者または投与監督者の専門的判断にしたがって経時的に調整されるべきであり、本明細書に記載されている投与量範囲は単なる例示であり、特許請求されている組成物の範囲または実施を限定することを意図しないことをさらに理解すべきである。

【0463】

本明細書の医薬組成物は、「治療有効量」、「予防有効量」または「診断有効量」の本明細書に記載されるIL-2作用物質を含み得る。

【0464】

「治療有効量」は、必要な投与量および期間で、所望の治療結果を達成するために有効な量を指す。抗体分子の治療有効量は、個体の疾患状態、年齢、性別および体重、ならびに個体において所望の応答を誘発する抗体または抗体部分の能力などの要因にしたがって変動し得る。治療有効量はまた、治療的に有益な効果が抗体分子の任意の毒性または有害効果を上回るものである。「治療有効投与量」は、典型的には、未処置被験体と比べて、

測定可能パラメータを少なくとも約20%、例えば、少なくとも約40%、少なくとも約60%または少なくとも約80%阻害する。測定可能パラメータは、例えば、処置されている障害に基づいて変動し得る。測定可能パラメータを阻害するIL-2作用物質の能力は、本明細書に記載される障害の処置または予防における有効性を予測する動物モデル系において評価され得る。あるいは、組成物のこの特性は、例えば、インビトロアッセイにより、標的分子の生物学的機能を調節するIL-2作用物質の能力を調べることにより評価され得る。

【0465】

「予防有効量」は、必要な投与量および期間で、所望の予防結果を達成するために有効な量を指す。典型的には、予防用量は、疾患の前のまたは疾患の初期段階の被験体において使用されるので、予防有効量は、治療有効量未満であろう。

10

【0466】

「診断有効量」は、必要な投与量および期間で、所望の診断結果を達成するために有効な量を指す。典型的には、診断有効量は、障害、例えば本明細書に記載される障害がインビトロ、エキスピボまたはインビボで診断され得るものである。

【0467】

一実施形態において、医薬組成物は、適正製造基準（GMP）グレードの医薬組成物である。一実施形態において、医薬組成物は、99%を超える純度、例えば99.5%、99.8%、または99.9%を超える純度を有する。一実施形態において、医薬組成物中の汚染物質の50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%または99%超が除去される。一実施形態において、医薬組成物は、大規模、例えば、少なくとも20g、30g、40g、50g、100g、200g、300g、400g、500g、600g、700g、800g、900g、1000g、またはそれより多くである。

20

【0468】

本明細書に記載されるIL-2作用物質を含むキットも本開示の範囲内である。キットは、使用説明書；他の試薬、例えば標識、治療剤、または標識もしくは治療剤もしくは放射線防護組成物にカップリングされた抗体分子をキレート化するかもしくは他の方法でカップリングするために有用な薬剤；投与のためにIL-2作用物質を調製するためのデバイスまたは他の材料；薬学的に許容され得る担体；および被験体への投与のためのデバイスまたは他の材料を含む1つまたはそれより多くの他の要素を含み得る。

30

【0469】

核酸

本開示はまた、本明細書に記載されるIL-2作用物質をコードするヌクレオチド配列を含む核酸を提供する。

【0470】

一実施形態において、核酸は、本明細書中に記載されるIL-2バリエーションのアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列、またはそれと実質的に同一のヌクレオチド配列（例えば、少なくとも約85%、90%、95%、99%またはそれを超えて同一であり、かつ／または本明細書中に記載されるストリンジェンシー条件下でハイブリダイズすることができる配列）を含む。一実施形態において、核酸は、本明細書中に記載される変異のうちの1またはそれより多くを含むIL-2バリエーションをコードするヌクレオチド配列を含む。

40

【0471】

一実施形態において、核酸は、Fc領域、例えば本明細書中に記載されるFc領域をコードするヌクレオチド配列、またはそれと実質的に同一のヌクレオチド配列（例えば、少なくとも約85%、90%、95%、99%またはそれを超えて同一であり、かつ／または本明細書中に記載されるストリンジェンシー条件下でハイブリダイズすることができる配列）を有するヌクレオチド配列をさらに含む。一実施形態において、Fc領域は、1またはそれより多くの変異、例えば本明細書中に記載される1またはそれより多くの変異を含む。一実施形態において、核酸は、5'から3'にかけて、本明細書中に記載されるIL

50

ー 2 バリエーションをコードするヌクレオチド配列および本明細書中に記載される F c 領域をコードするヌクレオチド配列を含む。

【 0 4 7 2 】

別の実施形態において、核酸は、リンカー、例えば本明細書中に記載されるリンカーをコードするヌクレオチド配列、またはそれと実質的に相同なヌクレオチド配列（例えば、少なくとも約 85 %、90 %、95 %、99 % またはそれを超えて同一であり、かつ／または本明細書中に記載されるストリンジェンシー条件下でハイブリダイズすることができる配列）をさらに含む。一実施形態において、核酸は、5' から 3' にかけて、本明細書中に記載される IL-2 バリエーションをコードするヌクレオチド配列と、本明細書中に記載されるリンカーをコードするヌクレオチド配列とを含む。一実施形態において、核酸は、5' から 3' にかけて、本明細書中に記載されるリンカーをコードするヌクレオチド配列と、本明細書中に記載される F c 領域をコードするヌクレオチド配列とを含む。

10

【 0 4 7 3 】

別の実施形態において、核酸は、IL-2 融合タンパク質、例えば本明細書中に記載される IL-2 融合タンパク質をコードするヌクレオチド配列、またはそれと実質的に相同なヌクレオチド配列（例えば、少なくとも約 85 %、90 %、95 %、99 % またはそれを超えて同一であり、かつ／または本明細書中に記載されるストリンジェンシー条件下でハイブリダイズすることができる配列）を含む。一実施形態において、IL-2 融合タンパク質をコードする核酸は、5' から 3' にかけて、本明細書中に記載される IL-2 バリエーションをコードするヌクレオチド配列と、本明細書中に記載される F c 領域をコードするヌクレオチド配列とを含む。一実施形態において、IL-2 融合タンパク質をコードする核酸は、5' から 3' にかけて、本明細書中に記載される IL-2 バリエーションをコードするヌクレオチド配列と、本明細書中に記載されるリンカーをコードするヌクレオチド配列と、本明細書中に記載される F c 領域をコードするヌクレオチド配列とを含む。

20

【 0 4 7 4 】

一実施形態において、核酸は、本明細書中に記載されるヌクレオチド配列の部分を含む。その部分は、例えば、IL-2 バリエーション、リンカーまたは F c 領域の 1 つ、2 つまたはすべてをコードし得る。

【 0 4 7 5 】

一実施形態において、核酸は、表 9 に記載のアミノ酸配列、またはその機能的フラグメントをコードするヌクレオチド配列を含む。一実施形態において、核酸は、表 10 に記載のヌクレオチド配列を含む。

30

【 0 4 7 6 】

一実施形態において、核酸は、配列番号 2 ~ 38 もしくは 1000 ~ 1002 のいずれかのアミノ酸配列、またはその機能的フラグメントをコードするヌクレオチド配列を含む。一実施形態において、核酸は、配列番号 56 ~ 359 もしくは 1004 ~ 1009 のいずれかのアミノ酸配列、またはその機能的フラグメントをコードするヌクレオチド配列を含む。

【 0 4 7 7 】

一実施形態において、核酸は、配列番号 361 ~ 398 または 1010 ~ 1012 のいずれかのヌクレオチド配列、またはその少なくとも 80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % もしくはそれを超える配列同一性を有するか、またはそれに対して 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45、もしくは 50 個以下のヌクレオチドが異なるヌクレオチド配列を含む。一実施形態において、核酸は、配列番号 399 ~ 407 または 1013 のいずれかのヌクレオチド配列、またはその少なくとも 80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % もしくはそれを超える配列同一性を有するか、またはそれに対して 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは 30 個以下のヌクレオチドが異なるヌクレオチド配列をさらに含む。一実施

40

50

形態において、核酸は、配列番号 408～415 のいずれかのヌクレオチド配列をさらに含む。

【0478】

一実施形態において、核酸は、配列番号 416～481 または 1014～1019 のいずれかのヌクレオチド配列、またはその少なくとも 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% もしくはそれを超える配列同一性を有するか、またはそれに対して 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、もしくは 100 個以下のヌクレオチドが異なるヌクレオチド配列を含む。一実施形態において、核酸は、配列番号 416～453 または 1014～1019 のいずれかのヌクレオチド配列を含む。一実施形態において、核酸は、配列番号 454～491 のいずれかのヌクレオチド配列を含む。一実施形態において、核酸は、配列番号 492～529 のいずれかのヌクレオチド配列を含む。一実施形態において、核酸は、配列番号 416～453 のいずれかのヌクレオチド配列を含む。一実施形態において、核酸は、配列番号 454～491 のいずれかのヌクレオチド配列を含む。一実施形態において、核酸は、配列番号 492～529 のいずれかのヌクレオチド配列を含む。一実施形態において、核酸は、配列番号 530～567 のいずれかのヌクレオチド配列を含む。一実施形態において、核酸は、配列番号 568～605 のいずれかのヌクレオチド配列を含む。一実施形態において、核酸は、配列番号 606～643 のいずれかのヌクレオチド配列を含む。一実施形態において、核酸は、配列番号 644～681 のいずれかのヌクレオチド配列を含む。

【0479】

一実施形態において、核酸は、配列番号 364、365、371、または 1010～1012 のいずれかのヌクレオチド配列、またはその少なくとも 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% もしくはそれを超える配列同一性を有するか、またはそれに対して 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45、もしくは 50 個以下のヌクレオチドが異なるヌクレオチド配列を含む。一実施形態において、核酸は、配列番号 364 のヌクレオチド配列を含む。一実施形態において、核酸は、配列番号 365 のヌクレオチド配列を含む。一実施形態において、核酸は、配列番号 371 のヌクレオチド配列を含む。一実施形態において、核酸は、配列番号 1010 のヌクレオチド配列を含む。一実施形態において、核酸は、配列番号 1011 のヌクレオチド配列を含む。一実施形態において、核酸は、配列番号 1012 のヌクレオチド配列を含む。

【0480】

一実施形態において、核酸は、配列番号 1013 のヌクレオチド配列、またはその少なくとも 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% もしくはそれを超える配列同一性を有するか、またはそれに対して 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは 30 個以下のヌクレオチドが異なるヌクレオチド配列をさらに含む。一実施形態において、核酸は、配列番号 48 のヌクレオチド配列をさらに含む。

【0481】

一実施形態において、核酸は、配列番号 1014～1017 のいずれかのヌクレオチド配列、またはその少なくとも 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% もしくはそれを超える配列同一性を有するか、またはそれに対して 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45、もしくは 50 個以下のヌクレオチドが異なるヌクレオチド配列を含む。一実施形態において、核酸は、配列番号 1014 のヌクレオチド配列を含む。一実施形態において、核酸は、配列番号 1015 のヌクレオチド配列を含む。一実施形態において、核酸は、配列番号 1016 のヌクレオチド配列を含む。一実施形態において、核酸は、配列番号 1017 のヌクレオチド配列を含む。一実施形

態において、核酸は、配列番号 1 0 1 8 のヌクレオチド配列を含む。一実施形態において、核酸は、配列番号 1 0 1 9 のヌクレオチド配列を含む。

【0482】

一実施形態において、核酸は、配列番号 3 6 4 のヌクレオチド配列を含む。一実施形態において、核酸は、配列番号 3 6 5 のヌクレオチド配列を含む。一実施形態において、核酸は、配列番号 3 7 1 のヌクレオチド配列を含む。一実施形態において、核酸は、配列番号 1 0 1 0 のヌクレオチド配列を含む。一実施形態において、核酸は、配列番号 1 0 1 1 のヌクレオチド配列を含む。一実施形態において、核酸は、配列番号 1 0 1 2 のヌクレオチド配列を含む。一実施形態において、核酸は、配列番号 1 0 1 3 のヌクレオチド配列をさらに含む。一実施形態において、核酸は、配列番号 4 8 のヌクレオチド配列をさらに含む。一実施形態において、核酸は、配列番号 1 0 1 4 のヌクレオチド配列を含む。一実施形態において、核酸は、配列番号 1 0 1 5 のヌクレオチド配列を含む。一実施形態において、核酸は、配列番号 1 0 1 6 のヌクレオチド配列を含む。一実施形態において、核酸は、配列番号 1 0 1 7 のヌクレオチド配列を含む。一実施形態において、核酸は、配列番号 1 0 1 8 のヌクレオチド配列を含む。一実施形態において、核酸は、配列番号 1 0 1 9 のヌクレオチド配列を含む。

10

【0483】

本明細書に開示される核酸は、デオキシリボヌクレオチドもしくはリボヌクレオチドまたはそれらの類似体を含む。ポリヌクレオチドは一本鎖または二本鎖のいずれかであり得、一本鎖である場合には、コード鎖または非コード（アンチセンス）鎖であり得る。ポリヌクレオチドは、改変ヌクレオチド、例えばメチル化ヌクレオチドおよびヌクレオチド類似体を含み得る。ヌクレオチドの配列は、非ヌクレオチド成分により中断され得る。ポリヌクレオチドは、例えば、標識成分とのコンジュゲーションにより、重合後にさらに改変され得る。核酸は、組換えポリヌクレオチドであり得るか、またはゲノム、cDNA、半合成もしくは合成起源のポリヌクレオチドであり得、これらは天然に存在しないか、または非天然配置で別のポリヌクレオチドに連結される。

20

【0484】

一態様では、本開示は、本明細書に記載される核酸を含有する宿主細胞およびベクターを特徴とする。核酸は、以下でより詳細に記載されるように、同じ宿主細胞または別個の宿主細胞中に存在する単一のベクターまたは別個のベクター中で存在し得る。

30

【0485】

一態様では、本開示は、障害（例えば、本明細書中に記載される障害）を処置する方法であって、有効量の本明細書中に記載される核酸を必要とする対象に投与するステップを含む。

ベクター

【0486】

本開示は、本明細書中に記載される IL-2 作用物質をコードするヌクレオチド配列を含むベクターを特徴とする。一実施形態において、ベクターは、本明細書中に記載される核酸（例えば、表 10）を含む。

【0487】

一実施形態において、ベクターは、本明細書中に記載される IL-2 バリエーション（例えば、表 9）のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列、またはそれと実質的に同一のヌクレオチド配列（例えば、少なくとも約 85%、90%、95%、99% またはそれを超えて同一であり、かつ／または本明細書中に記載されるストリンジェンシー条件下でハイブリダイズすることができる配列）を含む。一実施形態において、ベクターは、本明細書中に記載される変異のうちの 1 またはそれより多くを含む IL-2 バリエーションをコードするヌクレオチド配列を含む。

40

【0488】

一実施形態において、ベクターは、Fc 領域、例えば本明細書中に記載される Fc 領域をコードするヌクレオチド配列、またはそれと実質的に同一のヌクレオチド配列（例えば

50

、少なくとも約 85 %、90 %、95 %、99 % またはそれを超えて同一であり、かつ／または本明細書中に記載されるストリンジェンシー条件下でハイブリダイズすることができる配列) を有するヌクレオチド配列をさらに含む。一実施形態において、Fc 領域は、1 またはそれより多くの変異、例えば本明細書中に記載される 1 またはそれより多くの変異を含む。一実施形態において、ベクターは、5' から 3' にかけて、本明細書中に記載される IL-2 バリエーションをコードするヌクレオチド配列および本明細書中に記載される Fc 領域をコードするヌクレオチド配列を含む。

【0489】

別の実施形態において、ベクターは、リンカー、例えば本明細書中に記載されるリンカーをコードするヌクレオチド配列、またはそれと実質的に相同なヌクレオチド配列 (例えば、少なくとも約 85 %、90 %、95 %、99 % またはそれを超えて同一であり、かつ／または本明細書中に記載されるストリンジェンシー条件下でハイブリダイズすることができる配列) をさらに含む。一実施形態において、ベクターは、5' から 3' にかけて、本明細書中に記載される IL-2 バリエーションをコードするヌクレオチド配列と、本明細書中に記載されるリンカーをコードするヌクレオチド配列とを含む。一実施形態において、ベクターは、5' から 3' にかけて、本明細書中に記載されるリンカーをコードするヌクレオチド配列と、本明細書中に記載される Fc 領域をコードするヌクレオチド配列とを含む。

【0490】

別の実施形態において、ベクターは、IL-2 融合タンパク質、例えば本明細書中に記載される IL-2 融合タンパク質をコードするヌクレオチド配列、またはそれと実質的に相同なヌクレオチド配列 (例えば、少なくとも約 85 %、90 %、95 %、99 % またはそれを超えて同一であり、かつ／または本明細書中に記載されるストリンジェンシー条件下でハイブリダイズすることができる配列) を含む。一実施形態において、IL-2 融合タンパク質をコードするベクターは、5' から 3' にかけて、本明細書中に記載される IL-2 バリエーションをコードするヌクレオチド配列と、本明細書中に記載される Fc 領域をコードするヌクレオチド配列とを含む。一実施形態において、IL-2 融合タンパク質をコードするベクターは、5' から 3' にかけて、本明細書中に記載される IL-2 バリエーションをコードするヌクレオチド配列と、本明細書中に記載されるリンカーをコードするヌクレオチド配列と、本明細書中に記載される Fc 領域をコードするヌクレオチド配列とを含む。

【0491】

一実施形態において、ベクターは、抗 IL-2 抗体分子、例えば本明細書中に記載される抗 IL-2 抗体分子の重鎖可変領域をコードするヌクレオチド配列をさらに含む。一実施形態において、ベクターは、抗 IL-2 抗体分子、例えば本明細書中に記載される抗 IL-2 抗体分子の軽鎖可変領域をコードするヌクレオチド配列をさらに含む。さらに別の実施形態において、ベクターは、抗 IL-2 抗体分子、例えば本明細書中に記載される抗 IL-2 抗体分子の重鎖可変領域および軽鎖可変領域をコードするヌクレオチド配列をさらに含む。

【0492】

一実施形態において、ベクターは、抗 IL-2 抗体分子、例えば本明細書中に記載される抗 IL-2 抗体分子の重鎖可変領域由来の少なくとも 1 つ、2 つまたは 3 つの CDR をコードするヌクレオチド配列をさらに含む。別の実施形態において、ベクターは、抗 IL-2 抗体分子、例えば本明細書中に記載される抗 IL-2 抗体分子の軽鎖可変領域由来の少なくとも 1 つ、2 つまたは 3 つの CDR をコードするヌクレオチド配列をさらに含む。さらに別の実施形態において、ベクターは、抗 IL-2 抗体分子 (例えば、本明細書中に記載される抗 IL-2 抗体分子) の重鎖可変領域および軽鎖可変領域由来の少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つまたは 6 つの CDR をコードするヌクレオチド配列を含む。

【0493】

一実施形態において、ベクターは、本明細書中に記載されるヌクレオチド配列の部分を含む。この部分は、例えば、IL-2 バリエーション；Fc 領域に類似するもの；可変領域 (例えば、VH または VL) ；1 つ、2 つもしくは 3 つもしくはそれを超える (例えば、4

10

20

30

40

50

、5もしくは6つの) C D R ; または1つ、2つ、3つもしくは4つもしくはそれを超えるフレームワーク領域をコードし得る。

【0494】

ベクターとしては、限定されないが、ウイルス、プラスミド、コスミド、ラムダファージまたは酵母人工染色体(YAC)が挙げられる。

【0495】

多数のベクター系が用いられ得る。例えば、ベクターの1つのクラスは、動物ウイルス、例えばウシバピローマウイルス、ポリオーマウイルス、アデノウイルス、ワクシニアウイルス、バキュロウイルス、レトロウイルス(ラウス肉腫ウイルス、MMTVまたはMOMLV)またはSV40ウイルスに由来するDNAエレメントを利用する。ベクターの別のクラスは、RNAウイルス、例えばセムリキ森林ウイルス、東部ウマ脳炎ウイルスおよびフラビウイルスに由来するRNAエレメントを利用する。

【0496】

加えて、染色体に安定的に組み込まれたDNAを有する細胞は、トランスフェクト宿主細胞の選択を可能とする1つまたはそれより多くのマーカーを導入することにより選択され得る。マーカーは、例えば、栄養要求性宿主に対する原栄養性、殺生物剤耐性(例えば、抗生物質)または銅などの重金属に対する耐性などを提供し得る。選択性マーカー遺伝子は、発現させるべきDNA配列に直接連結され得るか、または共形質転換により同じ細胞に導入され得る。さらなるエレメントもまた、mRNAの最適な合成に必要であり得る。これらのエレメントは、スプライスシグナルならびに転写プロモーター、エンハンサーおよび終結シグナルを含み得る。

【0497】

発現のために、発現ベクターまたはDNA配列を含有する構築物を調製したら、発現ベクターを適切な宿主細胞にトランスフェクトまたは導入し得る。これを達成するために、例えば、プロトプラスト融合、リン酸カルシウム沈殿、電気穿孔、レトロウイルスによる形質導入、ウイルスによるトランスフェクション、遺伝子銃、脂質ベースのトランスフェクションまたは他の従来技術などの様々な技術が用いられ得る。プロトプラスト融合の場合、細胞を培地中で成長させ、適切な活性についてスクリーニングする。

【0498】

得られるトランスフェクト細胞を培養するための、および産生されたポリペプチド(例えば、IL-2バリエーション、またはIL-2融合タンパク質)を回収するための方法および条件は当業者に公知であり、本説明に基づいて用いられる特定の発現ベクターおよび哺乳動物宿主細胞に応じて変動し得るかまたは最適化され得る。

【0499】

細胞

本開示はまた、本明細書中に記載されるIL-2作用物質をコードする核酸またはベクターを含む細胞を提供する。

【0500】

一実施形態において、細胞は宿主細胞である。例えば、宿主細胞は、本明細書中に記載される方法に従って操作されたIL-2作用物質を含み得る。一実施形態において、細胞は単離された細胞である。一実施形態において、細胞は培養細胞である。

【0501】

一実施形態において、細胞は、本明細書中に記載されるIL-2作用物質をコードするヌクレオチド配列(例えば、表10)、それと実質的に相同なヌクレオチド配列(例えば、少なくとも約85%、90%、95%、99%もしくはそれを超えて同一であり、かつ/または本明細書中に記載されるストリンジェンシー条件下でハイブリダイズすることができる配列)を含む核酸、または前述の核酸の一部を含む。一実施形態において、細胞は、本明細書中に記載されるIL-2作用物質をコードするヌクレオチド配列、それと実質的に相同なヌクレオチド配列(例えば、少なくとも約85%、90%、95%、99%もしくはそれを超えて同一であり、かつ/または本明細書中に記載されるストリンジェンシ

一条件下でハイブリダイズすることができる配列)を含むベクター、または前述のベクターの一部を含む。

【0502】

いくつかの実施形態において、細胞は、本明細書に記載されるIL-2作用物質をコードする核酸またはベクターを含むように遺伝子操作される。一実施形態において、宿主細胞は、発現カセットを使用することにより遺伝子操作される。「発現カセット」という語句は、このような配列と適合性の宿主における遺伝子の発現に影響を及ぼすことができるヌクレオチド配列を指す。このようなカセットは、プロモーター、イントロンを有するまたは有しないオープンリーディングフレームおよび終結シグナルを含み得る。例えば、発現の達成に必要なまたは有用なさらなる因子、例えば誘導的プロモーターも使用され得る。

10

【0503】

細胞は、限定されないが、真核細胞、細菌細胞、昆虫細胞またはヒト細胞であり得る。適切な真核細胞としては、限定されないが、Vero細胞、HeLa細胞、COS細胞、CHO細胞、HEK293細胞、BHK細胞およびMDCK細胞が挙げられる。適切な昆虫細胞としては、限定されないが、Sf9細胞が挙げられる。

【0504】

IL-2作用物質の使用

本明細書中に記載されるIL-2作用物質(例えば、IL-2バリエーション、融合ポリペプチド、複合体または免疫コンジュゲート)、同様にまた本明細書中に記載される組成物および本明細書中に記載される核酸は、インビトロ、エキスピボおよびインビボでの治療的、予防的および／または診断的な有用性を有する。

20

【0505】

一実施形態において、IL-2作用物質は、IL-2に関連する1またはそれより多くの生物学的活性を調節する(例えば、低下させる(例えば、阻害する、遮断する、もしくは中和する)または増加させる(例えば、活性化する、開始する、もしくは増強する))。例えば、これらのIL-2作用物質は、IL-2に関連する1またはそれより多くの生物学的活性を調節するために、培養中、インビトロもしくはエキスピボの細胞、または対象、例えばヒト対象、例えばインビボに投与することができる。したがって、一態様では、本開示は、被験体における障害、例えば本明細書に記載される障害を処置、予防または診断する方法であって、前記障害が処置、予防または診断されるように、前記被験体に、本明細書に記載されるIL-2作用物質を投与することを含む方法を提供する。例えば、本開示は、本明細書に記載されるIL-2作用物質を細胞と培養で、例えばインビトロもしくはエキスピボで接触させるか、または本明細書に記載されるIL-2作用物質を被験体に例えばインビボで投与して、障害、例えばIL-2に関連する障害(例えば、本明細書に記載される障害)を処置、予防または診断することを含む方法を提供する。

30

【0506】

本明細書で使用される場合、「被験体」という用語は、ヒトおよび非ヒト動物を含むことを意図する。一実施形態において、被験体は、ヒト被験体、例えば、本明細書に記載される障害を有するか、または本明細書に記載される障害を発症するリスクがあるヒト患者である。「非ヒト動物」という用語は、哺乳動物および非哺乳動物、例えば非ヒト霊長動物を含む。一実施形態において、被験体はヒトである。本明細書に記載される方法および組成物は、本明細書に記載される障害についてヒト患者を処置するために適切である。本明細書に記載される障害を有する患者としては、本明細書に記載される障害を発症しているが(少なくとも一時的に)無症候性であるもの、本明細書に記載される障害の症候を示している患者、または本明細書に記載される障害に関係または関連する障害を有する患者が挙げられる。

40

【0507】

理論に束縛されることを望むものではないが、一実施形態において、本明細書中に記載されるIL-2作用物質は、制御性T細胞(Treg)を選択的に刺激すると考えられる。例えば、本明細書中に記載されるIL-2作用物質は、CD3+FoxP3-T細胞よ

50

りもCD3+FoxP3+T細胞の増殖、生存、活性化および／または機能を促進することができる。Tregを選択的に刺激する能力を測定する方法は、末梢血白血球のフローサイトメトリーによって測定することができ、総CD4+T細胞の中のFOX P3+CD4+T細胞の割合の増加、総CD8+T細胞の中のFOX P3+CD8+T細胞の割合の増加、NK細胞と比較したFOX P3+T細胞の割合の増加、および／または他のT細胞上のCD25発現の増加と比較したFOX P3+T細胞の表面上のCD25の発現レベルのより大きな増加が観察される。亜硫酸水素塩処理ゲノムDNA (J. Sehouli, et al. 2011. Epigenetics 6:2, 236-246) からのポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) 産物のシーケンシングによって検出されるように、全血から抽出されたDNA中の脱メチル化CD3遺伝子と比較して、脱メチル化FOX P3プロモーターDNA (すなわちTreg特異的脱メチル化領域、またはTSDR) の提示の増加としてTreg細胞の優先的増殖も検出することができる。理論に拘束されることを望むものではないが、一実施形態において、記載されるIL-2作用物質は、制御性T細胞の選択的活性化を介して免疫調節を達成することができ、TエフェクターおよびNK細胞に及ぼす影響を最小限に抑えながらTreg刺激をもたらすと考えられる。本明細書中に記載されるIL-2作用物質は、例えば、主としてエフェクターT細胞活性化 (例えば、ループス腎炎、自己免疫性肝炎、ネフローゼ症候群) によって媒介される自己免疫疾患および炎症性疾患を処置するために特に適している。一実施形態において、IL-2作用物質は、免疫抑制なしに免疫調節をもたらす、これはIL-2療法において非常に望ましい。

【0508】

一態様では、本開示は、T細胞の集団内の制御性T細胞 (Treg) 対非制御性T細胞 (非Treg) の比を増加させる方法であって、T細胞の集団を有効量の本明細書中に記載されるIL-2作用物質と接触させるステップを含む方法を提供する。

【0509】

一実施形態において、IL-2作用物質は、非Tregに対するTregの比は、約20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%もしくはそれを超えて、または約2、3、4、5、6、7、8、9、10倍もしくはそれを超えて選択的に増加する。一実施形態において、IL-2作用物質は、CD3+FoxP3+細胞対CD3+FoxP3-細胞の比は、約20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%もしくはそれを超えて、または約2、3、4、5、6、7、8、9、10倍もしくはそれを超えて選択的に増加する。

【0510】

一態様では、本開示は、対象 (例えば、対象の末梢血) における制御性T細胞 (Treg) 対非制御性T細胞 (非Treg) の比を増加させる方法であって、対象またはサンプルを有効量の本明細書中に記載されるIL-2作用物質と接触させるステップを含む方法を提供する。

【0511】

一実施形態において、IL-2作用物質は、対象、または対象からのサンプル (例えば、末梢血サンプル) における非Tregに対するTregの比は、約20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%もしくはそれを超えて、または約2、3、4、5、6、7、8、9、10倍もしくはそれを超えて選択的に増加する。一実施形態において、IL-2作用物質は、対象、または対象からのサンプル (例えば、末梢血サンプル) におけるCD3+FoxP3+細胞対CD3+FoxP3-細胞の比は、約20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%もしくはそれを超えて、または約2、3、4、5、6、7、8、9、10倍もしくはそれを超えて選択的に増加する。

【0512】

一態様では、本開示は、対象 (例えば、対象の末梢血) における制御性T細胞 (Treg) 対ナチュラルキラー細胞 (NK) の比を増加させる方法であって、対象またはサンプルを有効量の本明細書中に記載されるIL-2作用物質と接触させるステップを含む方法

を提供する。

【0513】

一実施形態において、IL-2作用物質は、対象、または対象からのサンプル（例えば、末梢血サンプル）におけるNK細胞に対するTregの比は、約20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%もしくはそれを超えて、または約2、3、4、5、6、7、8、9、10倍もしくはそれを超えて選択的に増加する。一実施形態において、IL-2作用物質は、対象、または対象からのサンプル（例えば、末梢血サンプル）におけるCD3+FoxP3+細胞対CD56および／またはCD16を発現するCD3+CD19-リンパ球の比は、約20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%もしくはそれを超えて、または約2、3、4、5、6、7、8、9、10倍もしくはそれを超えて選択的に増加する。

10

【0514】

障害を処置または予防する方法

本明細書中に記載されるIL-2作用物質（例えば、IL-2バリエーション、融合ポリペプチド、複合体または免疫コンジュゲート）、同様にまた本明細書中に開示される医薬組成物および本明細書中に記載される核酸は、様々な障害または症状を治療または予防するために使用することができる。

【0515】

一実施形態において、障害は、免疫障害、例えば自己免疫疾患である。一実施形態において、障害は癌である。一実施形態において、障害は感染性疾患である。

20

【0516】

本明細書に記載されたIL-2作用物質は、広範な障害または状態を処置または防止するのに望ましくありうる、最適な、または改善された半減期を有し得る。理論により束縛されることを望まないが、ある実施形態において、本明細書に記載されたIL-2作用物質は、同じ、または類似した結合アフィニティおよび／または特異性を有する別のIL-2作用物質（例えば、最適な、または改善された半減期を有さず、または有するように操作されていないIL-2作用物質）を凌ぐ1つまたは複数の利点を提供しうると考えられる。これらの利点には、増加した治療的もしくは防止的有効性、低減した投与量レジメン、または改善した薬物動態学的特性が含まれるが、それらに限定されない。ある実施形態において、IL-2作用物質は、本明細書に記載された変異型Fc領域を含む。

30

【0517】

一実施形態において、対象（例えば、対象の末梢血）における制御性T細胞（Treg）対非制御性T細胞の比は、投与後に増加する。一実施形態において、対象（例えば、対象の末梢血）内の制御性T細胞（Treg）対非制御性T細胞の比は、投与後も本質的に同じままである。一実施形態において、本方法は、Tregのレベルの上昇を必要とする対象を同定するステップをさらに含む。一実施形態において、本方法は、投与前および／または投与後に対象のTregのレベルを決定するステップをさらに含む。

【0518】

本明細書に記載されたIL-2作用物質により処置または防止することができる例示的な免疫障害または状態には、アジソン病、無ガンマグロブリン血症、円形脱毛症、アミロイドーシス、強直性脊椎炎、抗GBM／抗TBM腎炎、抗リン脂質抗体症候群（APS）、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患（AIED）、軸索型&神経細胞型ニューロパチー（AMAN）、ベーチェット病、類天疱瘡、キャッスルマン病（CD）、セリアック病、シャーガス病、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（CIDD）、慢性再発性多病巣性骨髄炎（CRMO）、チャグ・ストラウス症候群、瘢痕性類天疱瘡／良性粘膜類天疱瘡、コーガン症候群、寒冷凝集素症、先天性心ブロック、コクサッキー心筋炎、CREST症候群、クローン病、疱疹状皮膚炎、皮膚筋炎、デビック病（視神経脊髄炎）、円板状ループス、ドレスラー症候群、子宮内膜症、好酸球性食道炎（EoE）、好酸球性筋膜炎、結節性紅斑、本態性混合型クリオグロブリン血症、エバンス症候群、線維筋痛症、線維化肺炎、巨細胞性動脈炎（側頭動脈炎）、巨細胞性心筋炎、糸球体腎炎、グッドパスチ

40

50

ヤー症候群、多発性血管炎を伴う肉芽腫症、移植片対宿主病（G v H D）、グレーブス病、ギラン・バレー症候群、橋本甲状腺炎、溶血性貧血、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病（H S P）、妊娠性疱疹もしくは妊娠性類天疱瘡（P G）、低ガンマグロブリン血症（h y p o g a m m a l g l o b u l i n e m i a）、I g A腎症、I g G 4関連硬化性疾患、封入体筋炎（I B M）、間質性膀胱炎（I C）、若年性関節炎、若年性糖尿病（1型糖尿病）、若年性筋炎（J M）、川崎病、ランバート・イートン症候群、白血球破壊性血管炎、扁平苔癬、硬化性苔癬、木質性結膜炎、線状I g A病（L A D）、ループス（例えば、全身性エリテマトーデス（S L E）またはループス腎炎）、慢性ライム病、膜性腎症、メニエール病、顕微鏡的多発血管炎（M P A）、混合性結合組織病（M C T D）、モーレン潰瘍、ムッハ・ハーベルマン病、多発性硬化症（M S）、重症筋無力症、筋炎、ナルコレプシー、ネフローゼ症候群、視神経脊髄炎、好中球減少症、眼瘢痕性類天疱瘡、視神経炎、回帰性リウマチ（P R）、P A N D A S（S t r e p t o c o c c u sに関連した小児自己免疫性神経精神疾患）、傍腫瘍性小脳変性症（P C D）、発作性夜間血色素尿症（P N H）、パリー・ロンバーグ症候群、毛様体扁平部炎（末梢性ぶどう膜炎）、パーソネージ・ターナー症候群（P a r s o n n a g e - T u r n e r s y n d r o m e）、天疱瘡、末梢神経障害、静脈周囲脳脊髄炎、悪性貧血（P A）、P O E M S症候群（多発ニューロパチー、臓器肥大、内分泌疾患、単クローン性ガンマグロブリン血症、皮膚の変化）、結節性多発動脈炎、リウマチ性多発筋痛症、多発性筋炎、心筋梗塞後症候群、心膜切開後症候群、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、プロゲステロン皮膚炎、乾癬、乾癬性関節炎、赤芽球癬（P R C A）、壊疽性膿皮症、レイノー現象、反応性関節炎、反射性交感神経性ジストロフィー、ライター症候群、再発性多発性軟骨炎、下肢静止不能症候群（R L S）、後腹膜線維症、リウマチ熱、関節リウマチ（R A）、サルコイドーシス、シュミット症候群、強膜炎、強皮症、シェーグレン症候群、精子および精巣自己免疫、全身硬直症候群（S P S）、亜急性細菌性心内膜炎（S B E）、スザック症候群、交感性眼炎（S O）、高安動脈炎、側頭動脈炎／巨細胞性動脈炎、血小板減少性紫斑病（T T P）、トローザ・ハント症候群（T H S）、横断性脊髄炎、1型糖尿病、潰瘍性大腸炎（U C）、未分化結合組織病（U C T D）、ぶどう膜炎、血管炎、白斑症、またはウェゲナー肉芽腫症（多発性血管炎を伴う肉芽腫症（G P A））が含まれるが、それらに限定されない。

【0519】

一実施形態において、本明細書中に記載されるI L - 2作用物質によって処置または予防することができる障害は、ループス腎炎である。一実施形態において、本明細書中に記載されるI L - 2作用物質によって処置または予防することができる障害は、自己免疫性肝炎である。一実施形態において、本明細書中に記載されるI L - 2作用物質によって処置または予防することができる障害は、ネフローゼ症候群である。

【0520】

本明細書中に記載されるI L - 2作用物質によって処置または予防止することができる例示的な障害または症状としては、がん（例えば、固形腫瘍もしくは血液がん）、感染性疾患（例えば、細菌感染もしくはウイルス感染）、免疫障害（例えば、自己免疫障害）または臓器移植拒絶（例えば、移植片対宿主病（G v H D））が挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態において、障害は慢性障害である。

【0521】

本明細書に記載されるI L - 2作用物質により処置または予防され得る例示的ながんとしては、限定されないが、急性リンパ芽球性白血病（A L L）、急性骨髄性白血病（A M L）、副腎皮質癌、カポジ肉腫、エイズ関連リンパ腫、原発性中枢神経系（C N S）リンパ腫、肛門がん、虫垂がん、星状細胞腫、非定型奇形腫様／ラブドイド腫瘍、基底細胞癌、胆管がん、膀胱がん、骨がん（例えば、ユーイング肉腫または骨肉腫および悪性線維性組織球腫）、脳腫瘍（例えば、星状細胞腫、脳幹神経膠腫、中枢神経系非定型奇形腫様／ラブドイド腫瘍、中枢神経系胚芽腫、中枢神経系生殖細胞腫瘍、頭蓋咽頭腫または上衣腫）、乳がん、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍（例えば、消化管カル

チノイド腫瘍)、心(心臓)腫瘍、胚芽腫、生殖細胞腫瘍、リンパ腫、子宮頸がん、胆管癌、脊索腫、慢性リンパ性白血病(CLL)、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性骨髄増殖性新生物、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、非浸潤性乳管癌(DCIS)、子宮内膜がん、上衣腫、食道がん、感覚神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、頭蓋外生殖細胞腫瘍、性腺外生殖細胞腫瘍、眼がん(例えば、眼球内黒色腫または網膜芽細胞腫)、ファロピウス管がん、骨の線維性組織球腫、骨肉腫、胆嚢がん、胃(gastric/stomach)がん、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍(GIST)、生殖細胞腫瘍(例えば、中枢神経系腫瘍、頭蓋外腫瘍、性腺外腫瘍、卵巣がんまたは精巣がん)、妊娠性絨毛性疾患、神経膠腫、ヘアリーセル白血病、頭頸部がん、肝細胞(肝臓)がん、ホジキンリンパ腫、下咽頭がん、眼球内黒色腫、膵島細胞腫瘍、膵神経内分泌腫瘍、カボジ肉腫、腎臓がん(例えば、腎細胞がんまたはウィルムス腫瘍)、ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)、喉頭がん、白血病(例えば、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、急性骨髄性白血病(AML)、慢性リンパ性白血病(CLL)、慢性骨髄性白血病(CML)またはヘアリーセル白血病)、口唇および口腔がん、肝臓がん、肺がん(例えば、非小細胞肺癌(NSCLC)または小細胞肺癌)、リンパ腫(例えば、エイズ関連、バーキットリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫または原発性中枢神経系(CNS)リンパ腫)、ワルデンストレームマクログロブリン血症、男性乳がん、骨の悪性線維性組織球腫および骨肉腫、黒色腫(例えば、眼球内(眼)黒色腫)、メルケル細胞癌、中皮腫、転移性頸部扁平上皮癌、正中管癌、口がん、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫/形質細胞新生物、菌状息肉症、骨髄異形成症候群、骨髄異形成/骨髄増殖性新生物、慢性骨髄増殖性新生物、鼻腔および副鼻腔がん、鼻咽頭がん、神経芽細胞腫、口腔がん(oral cancer)、口唇がんおよび口腔がん(oral cavity cancer)、中咽頭がん、骨肉腫および骨の悪性線維性組織球腫、卵巣がん(例えば、上皮卵巣がんまたは生殖細胞卵巣腫瘍)、膵がん、膵神経内分泌腫瘍(膵島細胞腫瘍)、乳頭腫、傍神経節腫、副鼻腔および鼻腔がん、副甲状腺がん、陰茎がん、咽頭がん、褐色細胞腫、下垂体腫瘍、胸膜肺芽腫、腹膜がん、前立腺がん、直腸がん、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺がん、肉腫(例えば、ユーイング肉腫、カボジ肉腫、骨肉腫、横紋筋肉腫、軟部組織肉腫または子宮肉腫)、セザリー症候群、皮膚がん(例えば、黒色腫、メルケル細胞癌または非黒色腫皮膚がん)、小腸がん、扁平上皮癌、精巣がん、咽喉がん、胸腺腫および胸腺癌、甲状腺がん、腎盂および尿管の移行上皮がん、尿道がん、子宮内膜子宮がん、腔がん、外陰部がんまたはそれらの転移性病変が挙げられる。

【0522】

本明細書に記載されたIL-2作用物質により処置または防止することができる例示的な感染性疾患には、Acinetobacter感染症、放線菌症、アフリカ睡眠病(アフリカントリパノソーマ症)、AIDS(後天性免疫不全症候群)、アメーバ症、アナプラズマ症、住血線虫症、アニサキス症、炭疽、arcanobacterium haemolyticum感染症、アルゼンチン出血熱、回虫症、アスペルギルス症、アストロウイルス感染症、バベシア症、bacillus cereus感染症、細菌性肺炎、細菌性膣炎、バクテロイデス感染症、バランチジウム症、バルトネラ症、バイリスアスカリス感染症、BKウイルス感染症、黒色砂毛症、ブラストシスティス症、ブラストミセス症、ポリビア出血熱、ボツリヌス中毒(および乳児ボツリヌス中毒)、ブラジル出血熱、ブルセラ症、腺ペスト、パークホルデリア感染症、ブルーリ潰瘍、calicivirus感染症(norovirusおよびsapovirus)、カンピロバクター症、カンジダ症(モニリア症; 鵝口瘡)、毛細虫症、カリオン病、ネコ引っ掻き病、蜂巣炎、シャーガス病(アメリカトリパノソーマ症)、軟性下疳、水痘、チクングンヤ熱、クラミジア感染症、chlamydomphila pneumoniae感染症(台湾急性呼吸器因子またはtwar)、コレラ、黒色分芽菌症、ツボカビ症、肝吸虫症、clostridium difficile大腸炎、コクシジオイデス症、コロラドダニ熱(CTF)、感冒(急性ウイルス性鼻咽喉炎; 急性コリーザ)、クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)

、クリミア・コンゴ出血熱（CCHF）、クリプトコッカス症、クリプトスポリジウム症、皮膚幼虫移行症（CLM）、シクロスポラ症、囊虫症、サイトメガロウイルス感染症、デング熱、desmodesmus感染症、二核アメーバ症、ジフテリア、裂頭条虫症、メジナ虫症、エボラ出血熱、エキノコックス症、エーリキア症、蟻虫症（蟻虫感染症）、エンテロコッカス感染症、エンテロウイルス感染症、発疹チフス、伝染性紅斑（第五病）、突発性発疹（第六病）、肝蛭症、肥大吸虫症、致死性家族性不眠症（FFI）、フィラリア症、clostridium perfringensによる食中毒、自由生活アメーバ性感染症、フゾバクテリウム感染症、ガス壊疽（クロストリジウム性筋壊死）、ジオトリクム症、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群（GSS）、ジアルジア症、鼻疽、顎口虫症、淋病、鼠径肉芽腫（鼠径リンパ肉芽腫症）、A群連鎖球菌感染症、B群連鎖球菌感染症、haemophilus influenzae感染症、手足口病（HFMD）、Hantavirus性肺感染症（HPS）、ハートランドウイルス病、helicobacter pylori感染症、溶血性尿毒症症候群（HUS）、腎症候性出血熱（HFRS）、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、D型肝炎、E型肝炎、単純ヘルペス、ヒストプラズマ症、鉤虫感染症、ヒトボカウイルス感染症、ヒトewingiiエーリキア症、ヒト顆粒球アナプラズマ症（HGA）、ヒトメタニューモウイルス感染症、ヒト単球エーリキア症、ヒトパピローマウイルス（HPV）感染症、ヒトパラインフルエンザウイルス感染症、膜様条虫症、エプスタイン・バーウイルス伝染性単核球症（Mono）、インフルエンザ（flu）、イソスポーラ症、川崎病、角膜炎、kingella kingae感染症、クールー、ラッサ熱、レジオネラ症（レジオネラ病）、レジオネラ症（ポンティアック熱）、リーシュマニア症、ハンセン病、レプトスピラ症、リステリア症、ライム病（ライムボレリア症）、リンパ管フィラリア（象皮症）、リンパ性脈絡髄膜炎、マラリア、マールブルグ出血熱（MHF）、麻疹、中東呼吸器症候群（MERS）、類鼻疽（ウィットモア病）、髄膜炎、髄膜炎菌性疾患、横川吸虫症、微孢子虫症、伝染性軟属腫（MC）、サル痘、流行性耳下腺炎、発疹熱（地方性発疹チフス）、Mycoplasma肺炎、菌腫（曖昧性除去）、ハエ幼虫症、新生児結膜炎（新生児眼炎）、（新）異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD、nvCJD）、ノカルジア症、オンコセルカ症（河川盲目症）、オピストルキス症、パラコクシジオイデス症（南アメリカブラストミセス症）、肺吸虫症、パスツレラ症、アタマジラミ寄生症（アタマジラミ）、コロモジラミ寄生症（コロモジラミ）、ケジラミ症（毛ジラミ（pubic lice）、ケジラミ（crab lice））、骨盤内炎症性疾患（PID）、百日咳（pertussis）（百日咳（Whooping cough））、ペスト、肺炎球菌感染症、pneumocystis肺炎（PCP）、肺炎、灰白髄炎、プレボテラ感染症、一次アメーバ性髄膜脳炎（PAM）、進行性多巣性白質脳症、オウム病、Q熱、狂犬病、回歸熱、RSウイルス感染症、リノスポリジウム症、ライノウイルス感染症、リケッチア感染症、リケッチア痘症、リフトバレー熱（RVF）、ロッキー山紅斑熱（RMSF）、ロタウイルス感染症、風疹、サルモネラ症、SARS（重症急性呼吸器症候群）、疥癬、住血吸虫症、敗血症、細菌性赤痢（shigellosis）（細菌性赤痢（Bacillary dysentery））、带状疱疹（shingles）（带状疱疹（Herpes zoster））、天然痘（痘瘡）、スポロトリコーシス、ブドウ球菌食中毒、ブドウ球菌感染症、糞線虫症、亜急性硬化性全脳炎、梅毒、条虫症、テタヌス（開口障害）、白癬性毛瘡（かみそり負け）、頭部白癬（頭皮の白癬）、体部白癬（身体の白癬）、股部白癬（いんきんたむし）、手白癬（手の白癬）、黒癬、足白癬（アスリートフット）、爪白癬（爪真菌症）、癩風（なまず）、トキソカラ症（眼幼虫移行症（OLM））、トキソカラ症（内臓幼虫移行症（VLM））、トラコーマ、トキソプラズマ症、旋毛虫症、トリコモナス症、鞭虫症（鞭虫感染症）、結核、野兔病、腸チフス、発疹チフス、Ureaplasma urealyticum感染症、溪谷熱、ベネズエラウマ脳炎、ベネズエラ出血熱、Vibrio vulnificus感染症、Vibrio parahaemolyticus腸炎、ウイルス性肺炎、ウエストナイル熱、白色砂毛（white piedra）（白色砂毛（Tinea blanca））、Yersinia pseudotub

10

20

30

40

50

erculosis感染症、エルシニア感染症、黄熱病、ジカ熱、または接合菌症が含まれるが、それらに限定されない。

【0523】

本明細書に記載されるIL-2作用物質は、患者が回復するまで、患者の全身における、IL-2作用物質の治療有効レベルを保つ頻度で投与することが典型的である。例えば、IL-2作用物質は、少なくとも約1つ、2つ、5つ、10、20、30、または40の作用物質が、各標的分子または細胞に結合するのに十分な血清濃度を達成する頻度で投与することができる。ある実施形態において、IL-2作用物質を、1、2、3、4、5、6、または7日ごと、1、2、3、4、5、または6週ごと、または1、2、3、4、5、または6か月ごとに投与する。一実施形態において、IL-2作用物質は、月に1回投与される。一実施形態において、IL-2作用物質は、週に1回投与される。

10

【0524】

様々な作用物質（例えば、抗体分子または融合タンパク質）を投与する方法は当該技術分野で公知であり、以下に記載される。使用される作用物質の適切な投与量は、対象の年齢および体重ならびに使用される特定の薬物に依存する。

【0525】

一実施形態において、対象（例えば、対象の末梢血）における制御性T細胞（Treg）対非制御性T細胞の比は、投与後に増加する。一実施形態において、対象（例えば、対象の末梢血）内の制御性T細胞（Treg）対非制御性T細胞の比は、投与後も本質的に同じままである。

20

【0526】

IL-2作用物質は、単独で使用され得るか、または第2の作用物質、例えばタンパク質、例えば、抗体分子、ポリマー（例えば、ポリエチレングリコール（PEG））、またはサイトカインにコンジュゲートされ得る。一実施形態において、第2の作用物質は、第2のIL-2作用物質を含む。この方法は、IL-2作用物質を単独で、または第2の作用物質にコンジュゲートさせて、そのような処置を必要とする対象に投与するステップを含む。

【0527】

ループス腎炎

本明細書中に記載されるIL-2作用物質（例えば、IL-2バリエーション、IL-2融合タンパク質（例えば、IL-2-Fc融合タンパク質）、IL-2複合体またはIL-2コンジュゲート）、同様にまた本明細書中に開示される医薬組成物は、ループス腎炎を処置するために使用され得る。ループス腎炎は、全身性エリテマトーデス（SLE）の最も重篤な臓器症状を構成し得る糸球体腎炎の一形態である自己免疫障害である。ループス腎炎は、腎臓の自己抗体、例えば、核酸含有粒子に対する抗体（抗核抗体（ANA））をもたらす、これは炎症、例えばネフロンを炎症を引き起こし、腎機能、例えば排泄物の除去および濾過を低下させる。これは、腎臓の永久的な瘢痕化および損傷、ならびに場合によっては末期腎疾患（ESRD）をもたらす。ループス腎炎は、ループスを発症してから5年以内に対象に発症することが多い。一実施形態において、ループス、例えばSLEおよび／またはループス腎炎は、因子、例えば、遺伝的、環境的、免疫調節的、ホルモンのおよび／またはエピジェネティックな因子の組み合わせから生じ得る。

30

40

【0528】

IL-2欠乏によるT細胞の不均衡は、マウスループスを増幅させる可能性があり、IL-2は、Treg:Tconバランスを回復させ、疾患進行を妨げることができる。エクスピボで拡大した調節性T細胞の養子移入により、ループスに罹りやすいマウスの疾患を抑制することができる。Tregの数が少ないことは通常、活動性SLEを有する患者に見られ、Tregはフレア中に減少し、寛解中に増加し得る。

【0529】

ループス腎炎におけるより良好な処置に対する満たされていない要求が存在する。例えば、従来の免疫抑制処置は一様に有効ではない。奏効した患者においてさえ、35%が再

50

発する可能性がある。ループス腎炎患者の5～20%が、初期イベントから10年以内に末期腎不全（ESKD）を発症する。薬物誘発毒性が依然として懸念されており、死亡率および罹患率の最も一般的な原因の1つは感染症である。

【0530】

ループス腎炎の例示的な症状としては、尿中の血液（血尿）、タンパク尿、泡沫尿（例えば、尿中の過剰なタンパク質に起因する泡沫尿）、排尿増加、浮腫、レイノー症候群、関節痛、心膜炎および滲出液、関節炎、胸水、高血圧、手、足首および足のむくみ、血液中のクレアチンの過剰レベル、筋肉痛、体重増加、病因不明の発熱、神経学的合併症、ならびに典型的には顔面に限局した紅斑（例えば、鼻および顔全体）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0531】

ループス腎炎の診断は、尿検査ならびに尿中の血液、細胞円柱（例えば、血液および／または腎臓の尿細管にしばしば見られる細胞フラグメント）、およびタンパク質レベルの測定に基づることができる。診断はまた、腎機能を推定するための血液試験、例えば、血中尿素窒素（BUN）試験を伴うかまたは伴わないクレアチン血液試験に基づることができる。さらに、腎機能を試験するために、人の推定糸球体濾過量（eGFR）を血液サンプルから測定することができる。ループス腎炎の病期分類に使用することができる腎生検を行うこともできる。一実施形態において、ループス腎炎は、国際腎臓病学会／腎臓病理学会（ISN／RPS）分類体系の6つの段階のうちの1つとして分類され、最小限のメサンギウムループス腎炎（クラスI）、メサンギウム増殖性ループス腎炎（クラスII）、限局性ループス腎炎（全糸球体の50%未満（クラスIII））、びまん性分節性または全身性ループス腎炎（全糸球体の50%以上）（クラスIV）、膜性ループス腎炎（クラスV）、または進行性硬化性ループス腎炎（全糸球体の90%超）（クラスVI）が挙げられる。

【0532】

一実施形態において、本明細書中に記載されるIL-2作用物質が、対象におけるループス腎炎を処置するための異なる治療薬またはモダリティと組み合わせて使用される。

自己免疫性肝炎

【0533】

本明細書中に記載されるIL-2作用物質（例えば、IL-2バリエーション、IL-2融合タンパク質（例えば、IL-2-Fc融合タンパク質）、IL-2複合体またはIL-2コンジュゲート）、同様にまた本明細書中に開示される医薬組成物は、自己免疫性肝炎を処置するために使用され得る。自己免疫性肝炎は、肝臓に影響を及ぼし、進行性および慢性の炎症ならびに肝臓損傷をもたらす自己免疫障害である。これは、肝臓および／または肝不全の永久的な瘢痕化および肝硬変をもたらす得る。一実施形態において、自己免疫性肝炎は、調節性免疫制御および寛容の喪失に起因する肝臓自己抗原に対するT細胞媒介性免疫応答を特徴とし得る。一実施形態において、自己免疫性肝炎は、因子、例えば、遺伝的、環境的、食事的および免疫調節的な因子の組み合わせに起因し得る。一実施形態において、自己免疫性肝炎は、未知の病因から生じ得る。

【0534】

肝臓の炎症は通常、Tエフェクター細胞とTregとの間のバランスに依存する。生検は、診断および処置の調整のために必要であり、界面肝炎は、生検における特徴的な所見であることが多い。AIH患者はより低いIL-2レベルを有し得、TregはIL-2サプリメントに良好に応答する。理論に拘束されることを望むものではないが、一実施形態において、T細胞（TregおよびTエフェクター細胞の両方）がAIHの発症および持続性において役割を果たすと考えられる。例えば、Treg機能障害および炎症を起こした肝臓組織中のTreg対Tエフェクター細胞の比は、疾患の潜在的な要因となり得る。

【0535】

自己免疫性肝炎におけるより良好な処置に対する満たされていない要求が存在する。ステロイドベースの治療が、標準的な治療法と考えられている。処置中止後の再発はほぼ普

10

20

30

40

50

遍的である（例えば、25%～100%）。慢性的なアザチオプリンの使用は、癌のリスクに関連し得る。

【0536】

自己免疫性肝炎の例示的な症状としては、関節痛、嗜眠、悪心、食欲不振、上腹部の肝臓上の疼痛、目および皮膚の黄疸、暗色の尿、発疹、乾癬、白斑、座瘡、疲労、くも状血管腫、肝腫大、直腸出血または嘔吐、原因不明の体重減少、掻痒症、下腿、足首または足の浮腫、および腹部の体液の蓄積からの膨張が挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態において、自己免疫性肝炎は、血清トランスアミナーゼ、IgGレベル、自己抗体、肝インターフェース肝炎、および／または肝臓酵素、アラニントランスアミナーゼ（ALT）およびアスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）のレベルの上昇をもたらす。一実施形態において、自己免疫性肝炎はIL-2レベルの減少をもたらす。

10

【0537】

自己免疫性肝炎の診断は、臨床検査および／または肝機能検査、例えば、血液検査、肝生検、超音波、ドップラー超音波検査、CTおよび／またはMRIおよび胆管造影（胆管のX線）に基づくことができる。一実施形態において、血液試験としては、凝固試験（例えば、凝固因子を測定するため）、全血球計算（CBC）、電解質パネル、血清ビリルビン試験、血清アルブミン試験、血清アルカリホスファターゼ試験、血清アミノトランスフェラーゼ（トランスアミナーゼ）試験、プロトロンビン時間（PTT）試験、アラニントランスアミナーゼ（ALT）試験、アスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）試験、ガンマーグルトミルトランスぺプチダーゼ試験、乳酸デヒドロゲナーゼ試験、5-ヌクレオチダーゼ試験、アルファーフェトプロテイン試験、およびミトコンドリア抗体試験のうちの1またはそれより多くが挙げられる。一実施形態において、自己免疫性肝炎の診断は、自己免疫抗体、例えば抗核抗体（ANA）および抗平滑筋抗体（SMA）の尺度を含む。

20

【0538】

一実施形態において、自己免疫性肝炎の診断は、改訂診断基準（RDC）スコアを定量化することを含む。一実施形態において、RDCスコアの定量化は、以下の基準のうちの1またはそれより多くを含む：性別（例えば、女性であること）；アルカリホスファターゼレベルとアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼまたはアラニンアミノトランスフェラーゼのレベルとの比；γグロブリンまたはIgGレベル；ANA、SNAおよび抗肝臓腎臓ミクロソームI型（抗LKM1）抗体価、抗ミトコンドリア抗体陽性、ウイルス血清学的マーカー、肝毒性の可能性を有する薬物の使用、アルコール使用、HLADR3またはHLADR4遺伝子型、同時免疫疾患（例えば、甲状腺炎および／または大腸炎）、および／または組織学的特徴（例えば、インターフェース肝炎、形質細胞、ロゼット、および／または胆汁の変化の有無）。一実施形態において、15点未満の総RDCスコアが自己免疫性肝炎として分類される。一実施形態において、10～15の総RDCスコアが、可能性のある自己免疫性肝炎として分類される。

30

【0539】

一実施形態において、自己免疫性肝炎の診断は、簡易診断基準（SDC）スコアを定量化することを含む。一実施形態において、7以上のSDC総スコアが自己免疫性肝炎として分類される。一実施形態において、6以上のSDC総スコアが、可能性のある自己免疫性肝炎として分類される。一実施形態において、SDCスコアの定量化は、以下の基準のうちの1つまたはそれより多くを含む：自己抗体の存在（例えば、ANA、SNAおよび／または抗LKM1抗体）、免疫グロブリンレベル（例えば、γグロブリンまたはIgGのレベル）、ウイルス性肝炎、および／または自己免疫性肝炎に適合し得る組織学的特徴。

40

【0540】

一実施形態において、自己免疫性肝炎は、I型自己免疫性肝炎として分類され得る。I型自己免疫性肝炎は、どの年齢でも起こり得る。一実施形態において、I型自己免疫性肝炎は、他の自己免疫障害、例えば、甲状腺炎、炎症性腸疾患、I型糖尿病、アジソン病に関連することが多い。一実施形態において、自己免疫性肝炎は、II型自己免疫性肝炎と

50

して分類され得る。ⅠⅠ型自己免疫性肝炎は、小児および若年成人においてより一般的であり得る。一実施形態において、ⅠⅠ型自己免疫性肝炎は、他の自己免疫障害、甲状腺炎、炎症性腸疾患、Ⅰ型糖尿病、アジソン病に関連し得る。

【0541】

一実施形態において、本明細書中に記載されるⅠⅠ-2作用物質が、対象における自己免疫性肝炎を処置するための異なる治療薬またはモダリティと組み合わせて使用される。

【0542】

ネフローゼ症候群

本明細書中に記載されるⅠⅠ-2作用物質（例えば、ⅠⅠ-2バリエーション、ⅠⅠ-2融合タンパク質（例えば、ⅠⅠ-2-Fc融合タンパク質）、ⅠⅠ-2複合体またはⅠⅠ-2コンジュゲート）、同様にまた本明細書中に開示される医薬組成物は、ネフローゼ症候群、例えば、特発性ネフローゼ症候群を処置するために使用され得る。ネフローゼ症候群は、腎臓損傷を示す症状の集合体であり、それには、アルブミン尿（尿中のタンパク質の増加）、高脂血症（血中の正常な脂肪およびコレステロールレベルよりも高い）、浮腫（例えば、通常は脚、足、足首にあり、手または顔にはあまりない）、および／または低アルブミン血症（血中のアルブミンのレベルが低い）が含まれるが、これらに限定されない。一実施形態において、ネフローゼ症候群は、腎臓の糸球体の損傷に起因し、これは腎機能、例えば排泄物の除去および濾過を低下させる。一実施形態において、ネフローゼ症候群では、損傷した糸球体は、24時間にわたって測定した場合に、少なくとも約3グラムまたはそれより多くのタンパク質を尿中に漏出させる。一実施形態において、ネフローゼ症候群は、他の健康問題、例えば貧血、心疾患、高血圧、体液貯留、血栓、感染症、栄養失調、脳卒中、心臓発作、急性腎障害、慢性腎疾患、腎不全、および／または末期腎疾患（ESRD）をもたらす得る。

【0543】

一実施形態において、ネフローゼ症候群は、全身性T細胞調節不全、例えばCD4+Tヘルパー細胞の低下およびCD8+細胞傷害性T細胞の有病率の増加；ⅠⅠ-13産生の増加、ならびに／または制御性T細胞の頻度および／もしくは機能の低下を伴うTh2細胞とTh1細胞との間の不均衡に起因する。

【0544】

一実施形態において、ネフローゼ症候群は、腎臓に影響を及ぼす他の疾患、例えば、巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）、最小変化疾患（MCD）、IgA腎症、ループス腎炎および膜性腎症の結果である。一実施形態において、ネフローゼ症候群は、腎臓に限らず全身に影響を及ぼす全身性疾患、例えば、糖尿病、アミロイドーシスおよび／またはループス（例えば、全身性エリテマトーデス（SLE）および／またはループス腎炎）の結果である。一実施形態において、特発性ニューロパシーは、MCDまたは原発性FSGSに起因する。一実施形態において、巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）は、成人における特発性腎症症候群の最も一般的な病因である。一実施形態において、最小変化疾患（MCD）は、小児における特発性腎症症候群の最も一般的な病因である。一実施形態において、MCDは、制御性T細胞、制御性T細胞関連サイトカイン（例えば、TGF-β1およびⅠⅠ-10）、および制御性T細胞関連転写因子（例えば、FOXP3）のレベルの低下をもたらす。一実施形態において、制御性T細胞の数を増加させることにより、FSGSの寛解を誘導することができる。

【0545】

ネフローゼ症候群の例示的な症状としては、浮腫、泡沫尿（例えば、尿中の過剰なタンパク質に起因する泡沫尿）、体重増加（例えば、過剰な流体保持による重量増加）、疲労および食欲不振が挙げられる、これらに限定されない。

【0546】

ネフローゼ症候群の診断は、尿検査ならびに尿中の血液、細胞円柱（例えば、血液および／または腎臓の尿細管にしばしば見られる細胞フラグメント）、およびアルブミンおよび／またはクレアチンレベル、ならびに尿中のタンパク質レベルの測定に基づくことがで

10

20

30

40

50

きる。診断はまた、腎機能を推定するための血液試験、例えば、血中尿素窒素（BUN）試験を伴うかまたは伴わないクレアチン血液試験に基づくことができる。さらに、腎機能を試験するために、人の推定糸球体濾過量（eGFR）を血液サンプルから測定することができる。腎生検を行うこともできる。

【0547】

ネフローゼ症候群は通常、ステロイドによって処置され得るが、再発が一般的であり、しばしば、1またはそれより多くの更なる治療の使用を必要とする。

【0548】

一実施形態において、本明細書中に記載されるIL-2作用物質が、対象におけるネフローゼ症候群を処置するための異なる治療薬またはモダリティと組み合わせて使用される。

【0549】

併用療法

本明細書中に記載されるIL-2作用物質（例えば、IL-2バリエーション、IL-2融合タンパク質、IL-2複合体またはIL-2コンジュゲート）、同様にまた本明細書中に開示される医薬組成物は、他の治療との併用で使用され得る。

【0550】

例えば、併用療法は、1つまたはそれより多くのさらなる治療剤、例えば1つまたはそれより多くの本明細書に記載されるさらなる治療剤と共に共製剤化され、および／または同時投与される本明細書中に記載されるIL-2作用物質を含み得る。他の実施形態において、IL-2作用物質は、他の治療処置モダリティ、例えば本明細書に記載される他の治療処置モダリティと組み合わせて投与される。有利には、このような併用療法は、より低い投与量の投与治療剤を利用して、様々な単剤療法に関連する考えられる毒性または合併症を回避し得る。

【0551】

本明細書で使用される場合、「組み合わせで」投与されるは、被験体が障害に罹患する前にまたはその過程に、2つの（またはそれより多くの）異なる処置が被験体に送達されることを意味する。一実施形態において、2つまたはそれより多くの処置は、例えば、被験体が障害を有するかまたは障害と診断される前に予防的に送達される。別の実施形態において、2つまたはそれより多くの処置は、被験体が障害を発症したかまたは障害と診断された後に送達される。一実施形態において、重複が存在するように、第1の処置の送達は、第2の処置の送達を開始する際に依然として行われている。これは、本明細書では「同時」または「並行送達」と称されることがある。他の実施形態において、一方の処置の送達は、他方の処置の送達を開始する前に終了する。いずれかの場合の一実施形態において、投与の組み合わせにより、処置はより有効である。例えば、第1の処置の非存在下で第2の処置が投与される場合に見られるよりも、第2の処置はより有効であるか（例えば、より少ない第2の処置で同等の効果がみられるか）、もしくは第2の処置は症候をより大きく減少させるか、または第1の処置で同様の状況が見られる。一実施形態において、送達は、障害に関連する症候または他のパラメータの減少が、他方の非存在下で送達される一方の処置で観察されるものを超えるようなものである。2つの処置の効果は、部分的に相加的であり得るか、完全に相加的であり得るか、または相加性を超えるものであり得る。送達は、送達される第1の処置の効果が、第2のものが送達される場合に依然として検出可能であるようなものであり得る。

【0552】

ある実施形態において、IL-2作用物質は、本明細書に記載された障害を処置または防止するために、第2の治療（例えば、追加の作用物質）と組み合わせて投与される。ある実施形態において、追加の作用物質は、第2のIL-2作用物質、例えば、第1のIL-2作用物質とは異なるIL-2作用物質である。組み合わせで使用することができる例示的なIL-2作用物質には、本明細書に記載されたIL-2作用物質の任意の組み合わせが含まれるが、それに限定されない。別の実施形態において、追加の作用物質は、IL-2作用物質以外である。例えば、追加の作用物質は、小分子または核酸分子でありうる

10

20

30

40

50

。さらに別の実施形態において、第2の治療は、手術、放射線療法、細胞療法（例えば、幹細胞療法）、または臓器もしくは組織移植から選択される。

【0553】

ある実施形態において、第2の治療は、以下のうちの1つまたは複数から選択される治療を含む：アンドロゲン補充療法、抗ホルモン療法、抗血清療法、自己免疫増強療法、生物療法、血液照射療法、近接照射療法、心臓再同期療法（cardiac resynchronization therapy）、細胞療法、細胞移入療法、キレート療法、化学療法、金療法、コバルト療法、寒冷圧迫療法（cold compression therapy）、寒冷療法、電気痙攣療法、電磁療法（electromagnetic therapy）、電子線治療（electron therapy）、電気療法、酵素補充療法、エピジェネティック療法（epigenetic therapy）、エストロゲン補充療法、体外衝撃波療法、高速中性子療法、フッ化物療法、遺伝子治療、温熱療法（heat therapy）、蠕虫療法、ホルモン療法、ホルモン補充療法、宿主調節療法（host modulatory therapy）、高圧酸素療法、温熱療法（hyperthermia therapy）、免疫抑制療法、免疫療法、術中電子線照射療法（intraoperative electron radiation therapy）、術中照射治療、逆さま療法（inversion therapy）、レーザー療法、光療法、リチウム療法、低レベルレーザー療法、磁気療法（magnetic therapy）、磁気共鳴療法（magnetic resonance therapy）、医療ガス療法（medical gas therapy）、医学的栄養療法（medical nutrition therapy）、分子シャペロン療法（molecular chaperone therapy）、分子療法、モノクローナル抗体療法、マイナスイオン療法（negative air ionization therapy）、中性子捕獲療法、中性子療法、経口補水療法、浸透圧療法、酸素療法、オゾン療法、緩和療法、粒子療法、ファージ療法、音素神経学的低クロム療法（phonemic neurological hypochromium therapy）、光線力学的療法、光線療法、光熱療法（photothermal therapy）、理学療法、増殖療法、タンパク質療法、陽子線療法（proton therapy）、パルス電磁場療法（pulsed electromagnetic field therapy）、P
UVA療法、放射線療法、補水療法、呼吸療法、サルベージ療法、血清療法、幹細胞療法、定位照射療法、標的化療法、温熱療法（thermotherapy）、TK細胞療法、寛容原性療法（tolerogenic therapy）、経皮持続酸素療法、紫外線療法、またはウイルス療法（virotherapy）。

【0554】

他の障害を処置または防止するために、本明細書に記載されたIL-2作用物質と組み合わせる使用することができる例示的な治療は、本明細書における「障害を処置または防止する方法」のセクションにも記載されている。

【0555】

本開示は、以下の番号が付けられた項目のいずれをも含む。

1. T3、H16、I28、K35、R38、F42、E68、V69、Q74、D84、S87、N88、I92、C125、Q126、またはそれらの組み合わせから選択される1またはそれより多くの位置にアミノ酸変化（例えば、置換）を含むヒトIL-2バリエーションを含むインターロイキン-2（IL-2）作用物質。

【0556】

2. V69、Q74、またはそれらの組み合わせの位置にアミノ酸変化（例えば、置換）を含む、項目1に記載のIL-2作用物質。

【0557】

3. 位置V69およびQ74にアミノ酸変化（例えば、置換）を含む、項目1または2に記載のIL-2作用物質。

【0558】

10

20

30

40

50

4. アミノ酸置換がV 6 9 Aである、項目1から3のいずれか1つに記載のI L - 2作用物質。

【0559】

5. アミノ酸置換がQ 7 4 Pである、項目1から4のいずれか1つに記載のI L - 2作用物質。

【0560】

6. 位置H 1 6、I 9 2、D 8 4、またはそれらの組み合わせの位置にアミノ酸変化（例えば、置換）を含む、項目1から5のいずれか1つに記載のI L - 2作用物質。

【0561】

7. 位置H 1 6にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じてアミノ酸置換がH 1 6 N、H 1 6 LまたはH 1 6 Dである、項目1から6のいずれか1つに記載のI L - 2作用物質。

【0562】

8. アミノ酸置換がH 1 6 Nである、項目7に記載のI L - 2作用物質。

【0563】

9. アミノ酸置換がH 1 6 Lである、項目7に記載のI L - 2作用物質。

【0564】

10. I 9 2の位置のアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じてアミノ酸置換がI 9 2 Sである、項目1から9のいずれか1つに記載のI L - 2作用物質。

【0565】

11. 位置D 8 4にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じてアミノ酸置換がD 8 4 Vである、項目1から10のいずれか1つに記載のI L - 2作用物質。

【0566】

12. アミノ酸変化（例えば、位置K 3 5、R 3 8、F 4 2、E 6 8、またはそれらの組み合わせの位置での置換）を含む、項目1から11のいずれか1つに記載のI L - 2作用物質。

【0567】

13. 位置K 3 5にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じてアミノ酸置換がK 3 5 Eである、項目1から12のいずれか1つに記載のI L - 2作用物質。

【0568】

14. 位置R 3 8にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じてアミノ酸置換がR 3 8 E、R 3 8 NまたはR 3 8 Qである、項目1から13のいずれか1つに記載のI L - 2作用物質。

【0569】

15. アミノ酸置換がR 3 8 Nである、項目14に記載のI L - 2作用物質。

【0570】

16. アミノ酸置換がR 3 8 Qである、項目15に記載のI L - 2作用物質。

【0571】

17. 位置F 4 2にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じてアミノ酸置換がF 4 2 KまたはF 4 2 Qである、項目1から16のいずれか1つに記載のI L - 2作用物質。

【0572】

18. アミノ酸置換がF 4 2 Qである、項目17に記載のI L - 2作用物質。

【0573】

19. アミノ酸変化（例えば、置換）を、

(i) 位置V 6 9およびQ 7 4、ならびに／または位置K 3 5；ならびに

(ii) 位置H 1 6、I 9 2、またはD 8 4；必要に応じて、

(iii) 位置R 3 8、F 4 2、E 6 8、またはそれらの組み合わせの位置

を含む、項目1に記載のI L - 2作用物質。

【0574】

10

20

30

40

50

20. アミノ酸変化（例えば、置換）を、
（i）位置V69およびQ74、ならびに／または位置K35；ならびに
（ii）位置H16、I92、またはD84；
（iii）位置R38、F42、E68、またはそれらの組み合わせの位置
を含む、項目1に記載のIL-2作用物質。

【0575】

21. アミノ酸変化（例えば、置換）を、
（i）位置V69およびQ74、ならびに／または位置K35；ならびに
（ii）位置H16、I92、またはD84；あるいは
（iii）位置R38、F42、E68、またはそれらの組み合わせの位置
を含む、項目1に記載のIL-2作用物質。

10

【0576】

22. アミノ酸変化（例えば、置換）を、
（i）位置V69およびQ74、ならびに／または位置K35；ならびに
（ii）位置H16、I92、D84またはそれらの組み合わせの位置；ならびに
（iii）位置R38、F42、E68、またはそれらの組み合わせの位置
を含む、項目1に記載のIL-2作用物質。

【0577】

23. 位置V69、Q74およびH16にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じてアミノ酸置換がそれぞれV69A、Q74PおよびH16NまたはH16Lであり、必要に応じてアミノ酸置換がV69A、Q74PおよびH16Lである、項目19から22のいずれか1つに記載のIL-2作用物質。

20

【0578】

24. 位置V69、Q74およびI92にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じてアミノ酸置換がそれぞれV69A、Q74PおよびI92Sである、項目19から22のいずれか1つに記載のIL-2作用物質。

【0579】

25. 位置V69、Q74およびD84にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じてアミノ酸置換がそれぞれV69A、Q74PおよびD84Vである、項目19から22のいずれか1つに記載のIL-2作用物質。

30

【0580】

26. 位置V69、Q74およびR38にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じてアミノ酸置換がそれぞれV69A、Q74PおよびR38Qである、項目21に記載のIL-2作用物質。

【0581】

27. 位置V69、Q74およびF42にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じてアミノ酸置換がそれぞれV69A、Q74PおよびF42Qである、項目21に記載のIL-2作用物質。

【0582】

28. 位置V69、Q74およびR38にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じてアミノ酸置換がそれぞれV69A、Q74PおよびR38Nである、項目21に記載のIL-2作用物質。

40

【0583】

29. 位置V69、Q74およびR38位にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じてアミノ酸置換がそれぞれV69A、Q74PおよびR38Eである、項目21に記載のIL-2作用物質。

【0584】

30. 位置V69、Q74、K35およびH16にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じてアミノ酸置換がそれぞれV69A、Q74P、K35E、およびH16NまたはH16Lである、項目19から22のいずれか1つに記載のIL-2作用物質。

50

【0585】

31. アミノ酸置換がV69A、Q74P、K35EおよびH16Nである、項目30に記載のIL-2作用物質。

【0586】

32. アミノ酸置換がV69A、Q74P、K35EおよびH16Lである、項目30に記載のIL-2作用物質。

【0587】

33. 位置V69、Q74、K35、H16およびR38にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じてアミノ酸置換がそれぞれV69A、Q74P、K35E、H16NおよびR38Nである、項目19、20または22のいずれか1つに記載のIL-2作用物質。

10

【0588】

34. 位置V69、Q74、H16およびR38にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じてアミノ酸置換がそれぞれV69A、Q74P、H16NまたはH16L、およびR38NまたはR38Qであり、必要に応じてアミノ酸置換がV69A、Q74P、H16NまたはH16L、およびR38Qである、項目19、20または22のいずれか1つに記載のIL-2作用物質。

【0589】

35. アミノ酸置換がV69A、Q74P、H16LおよびR38Qである、項目34に記載のIL-2作用物質。

20

【0590】

36. 位置I28、E68、S87、N88、Q126、またはそれらの組み合わせの位置にアミノ酸変化（例えば、置換）を含む、項目1から35のいずれか1つに記載のIL-2作用物質。

【0591】

37. 位置I28にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じてアミノ酸置換がI28TまたはI28Fである、項目1から36のいずれか1つに記載のIL-2作用物質。

【0592】

38. 位置E68にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じてアミノ酸置換がE68QまたはE68Nである、項目1から37のいずれか1つに記載のIL-2作用物質。

30

【0593】

39. 位置S87にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じてアミノ酸置換がS87Rである、項目1から38のいずれか1つに記載のIL-2作用物質。

【0594】

40. 位置N88にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じてアミノ酸置換がN88S、N88LまたはN88Dである、項目1から39のいずれか1つに記載のIL-2作用物質。

【0595】

41. 位置Q126にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じてアミノ酸置換がQ126T、Q126KまたはQ126Rである、項目1から40のいずれか1つに記載のIL-2作用物質。

40

【0596】

42. 位置C125にアミノ酸変化（例えば、置換）を含む、項目1から41のいずれか1つに記載のIL-2作用物質。

【0597】

43. アミノ酸置換がC125Sである、項目42に記載のIL-2作用物質。

【0598】

44. 位置T3にアミノ酸変化（例えば、置換）を含む、項目1から43のいずれか1

50

つに記載の I L - 2 作用物質。

【 0 5 9 9 】

4 5 . アミノ酸置換が T 3 A である、項目 4 4 に記載の I L - 2 作用物質。

【 0 6 0 0 】

4 6 . 位置 V 6 9 、 Q 7 4 および C 1 2 5 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じてアミノ酸置換がそれぞれ V 6 9 A 、 Q 7 4 P および C 1 2 5 S である、項目 1 から 4 5 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 作用物質。

【 0 6 0 1 】

4 7 . 位置 T 3 、 H 1 6 、 I 9 2 、またはそれらの組み合わせの位置にアミノ酸変化（例えば、置換）をさらに含む、項目 4 6 に記載の I L - 2 作用物質。

【 0 6 0 2 】

4 8 . 位置 H 1 6 、 V 6 9 、 Q 7 4 および C 1 2 5 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じてアミノ酸置換がそれぞれ H 1 6 N または H 1 6 L 、 V 6 9 A 、 Q 7 4 P および C 1 2 5 S である、項目 4 6 または 4 7 に記載の I L - 2 作用物質。

【 0 6 0 3 】

4 9 . 位置 H 1 6 、 V 6 9 、 Q 7 4 および C 1 2 5 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じてアミノ酸置換がそれぞれ H 1 6 L 、 V 6 9 A 、 Q 7 4 P および C 1 2 5 S である、項目 4 6 から 4 8 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 作用物質。

【 0 6 0 4 】

5 0 . アミノ酸置換が H 1 6 L 、 V 6 9 A 、 Q 7 4 P および C 1 2 5 S である、項目 4 8 または 4 9 に記載の I L - 2 作用物質。

【 0 6 0 5 】

5 1 . アミノ酸置換が H 1 6 N 、 V 6 9 A 、 Q 7 4 P および C 1 2 5 S である、項目 4 8 に記載の I L - 2 作用物質。

【 0 6 0 6 】

5 2 . 位置 H 1 6 、 V 6 9 、 Q 7 4 、 I 9 2 および C 1 2 5 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じてアミノ酸置換がそれぞれ H 1 6 L 、 V 6 9 A 、 Q 7 4 P 、 I 9 2 S および C 1 2 5 S である、項目 4 6 から 4 8 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 作用物質。

【 0 6 0 7 】

5 3 . 位置 T 3 、 V 6 9 、 Q 7 4 および C 1 2 5 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じてアミノ酸置換がそれぞれ T 3 A 、 V 6 9 A 、 Q 7 4 P および C 1 2 5 S である、項目 4 6 または 4 7 に記載の I L - 2 作用物質。

【 0 6 0 8 】

5 4 . 位置 T 3 、 H 1 6 、 V 6 9 、 Q 7 4 および C 1 2 5 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じてアミノ酸置換がそれぞれ T 3 A 、 H 1 6 N または H 1 6 L 、 V 6 9 A 、 Q 7 4 P および C 1 2 5 S である、項目 5 3 に記載の I L - 2 作用物質。

【 0 6 0 9 】

5 5 . 位置 T 3 、 V 6 9 、 Q 7 4 、 I 9 2 および C 1 2 5 にアミノ酸変化（例えば、置換）を含み、必要に応じてアミノ酸置換がそれぞれ T 3 A 、 H 1 6 N 、 V 6 9 A 、 Q 7 4 P 、 I 9 2 S および C 1 2 5 S である、項目 5 3 に記載の I L - 2 作用物質。

【 0 6 1 0 】

5 6 . 前記ヒト I L - 2 バリエーションが、配列番号 2 、配列番号 3 、配列番号 4 、配列番号 5 、配列番号 6 、配列番号 7 、配列番号 8 、配列番号 9 、配列番号 1 0 、配列番号 1 1 、配列番号 1 2 、配列番号 1 3 、配列番号 1 4 、配列番号 1 5 、配列番号 1 6 、配列番号 1 7 、配列番号 1 8 、配列番号 1 9 、配列番号 2 0 、配列番号 2 1 、配列番号 2 2 、配列番号 2 3 、配列番号 2 4 、配列番号 2 5 、配列番号 2 6 、配列番号 2 7 、配列番号 2 8 、配列番号 2 9 、配列番号 3 0 、配列番号 3 1 、配列番号 3 2 、配列番号 3 3 、配列番号 3 4 、配列番号 3 5 、配列番号 3 6 、配列番号 3 7 、配列番号 3 8 、配列番号 1 0 0 0 、配列番号 1 0 0 1 、配列番号 1 0 0 2 、またはその機能的フラグメントから選択されるアミ

10

20

30

40

50

ノ酸配列、またはその少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれを超える配列同一性を有するか、またはそれに対して1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは30個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む、項目1に記載のIL-2作用物質。

【0611】

57. 前記ヒトIL-2バリエーションが、配列番号4、配列番号5として示されるアミノ酸配列、またはその機能的フラグメント、またはその少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれを超える配列同一性を有するか、またはそれに対して1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、もしくは30個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含む、項目56に記載のIL-2作用物質。

10

【0612】

58. ヒトIL-2バリエーションがリンカーによって非IL-2部分に融合されており、リンカーがポリペプチドリンカーであり、必要に応じてポリペプチドリンカーが柔軟性リンカー、剛性リンカーまたは切断可能なリンカーである、先行する項目のいずれか1つに記載のIL-2作用物質。

【0613】

59. ポリペプチドリンカーが、Gly-Serリンカー（例えば、(G₄S)_nリンカーであり、ここで、n=1、2、3、4、5、6またはそれより多い（配列番号1020））、プロリンに富む伸長リンカー（例えば、V1-GPc、V2-GPGc、V3-GcGcP、セルラーゼリンカー4、セルラーゼリンカー4）、剛性リンカー（例えば、A(EAAAK)_nAであり、ここで、n=2、3、4、5またはそれより多い（配列番号1021））、REPR₁₂、非GSリンカー（例えば、(GGGSA)_n、ここで、n=1、2、3、4、5またはそれより多い（配列番号1022））、または免疫グロブリンヒンジ領域もしくはその一部である、項目58に記載のIL-2作用物質。

20

【0614】

60. ポリペプチドリンカーが、(G₄S)₁（配列番号1023）、(G₄S)₂（配列番号1024）、(G₄S)₃（配列番号1025）、(G₄S)₄（配列番号48）、(G₄S)₅（配列番号1026）、または(G₄S)₆（配列番号1027）を含むGly-Serリンカーである、項目58または59に記載のIL-2作用物質。

30

【0615】

61. ポリペプチドリンカーが、(G₄S)₄（配列番号48）を含むGly-Serリンカーである、項目60に記載のIL-2作用物質。

【0616】

62. ポリペプチドリンカーが、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51、配列番号52、配列番号53、配列番号54、または配列番号55から選択されるアミノ酸配列を含む、項目58に記載のIL-2作用物質。

【0617】

63. ポリペプチドリンカーが、配列番号48のアミノ酸配列を含む、項目62に記載のIL-2作用物質。

40

【0618】

64. 非IL-2部分が、免疫グロブリンFc領域、またはそのフラグメントもしくは一部である、項目58から63のいずれか1つに記載のIL-2作用物質。

【0619】

65. 免疫グロブリンFc領域が、IgG Fc領域、IgD Fc領域、IgA Fc領域、IgM Fc領域、もしくはIgE Fc領域、またはそれらのフラグメントもしくは一部を含む、項目64に記載のIL-2作用物質。

【0620】

66. IgG Fc領域が、野生型ヒトIgG1 Fc領域、野生型IgG2 Fc領域

50

もしくは野生型ヒト I g G 4 F c 領域、またはそれらのフラグメントもしくは一部を含む、項目 6 5 に記載の I L - 2 作用物質。

【 0 6 2 1 】

6 7 . I g G F c 領域が、変異体 I g G 1 (例えば、I g G 1 m 3 アロタイプ)もしくは変異体 I g G 4 F c 領域、またはそのフラグメントもしくは一部を含む、項目 6 5 に記載の I L - 2 作用物質。

【 0 6 2 2 】

6 8 . 変異体 I g G 4 F c 領域またはそのフラグメントもしくは一部を含み、変異体 I g G 4 F c 領域がヒトである、項目 6 7 に記載の I L - 2 作用物質。

【 0 6 2 3 】

6 9 . 変異体 I g G 4 F c 領域またはそのフラグメントもしくは一部が、E U ナンバリングに従って S e r 2 2 8 にアミノ酸変化(例えば、置換)を含み、必要に応じて S e r 2 2 8 のアミノ酸変化(例えば、置換)が S 2 2 8 P である、項目 6 7 または 6 8 に記載の I L - 2 作用物質。

【 0 6 2 4 】

7 0 . 変異体 I g G 4 F c 領域またはそのフラグメントもしくは一部が、E U ナンバリングに従って A r g 4 0 9 にアミノ酸変化(例えば、置換)を含み、必要に応じて A r g 4 0 9 のアミノ酸変化(例えば、置換)が R 4 0 9 K である、項目 6 7 から 6 9 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 作用物質。

【 0 6 2 5 】

7 1 . 変異体 I g G 4 F c 領域またはそのフラグメントもしくは一部が、E U ナンバリングに従って T h r 3 0 7 、 G l n 3 1 1 および A l a 3 7 8 にアミノ酸変化(例えば、置換)を含み、必要に応じてアミノ酸変化(例えば、置換)がそれぞれ T 3 0 7 Q 、 Q 3 1 1 V および A 3 7 8 V である、項目 6 7 から 7 0 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 作用物質。

【 0 6 2 6 】

7 2 . 変異体 I g G 4 F c 領域が、配列番号 4 4 、配列番号 4 5 、配列番号 4 6 または配列番号 4 7 から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 6 7 または 6 8 に記載の I L - 2 作用物質。

【 0 6 2 7 】

7 3 . 変異体 I g G 1 F c 領域またはそのフラグメントもしくは一部を含み、変異体 I g G 1 F c 領域がヒトである、項目 6 7 に記載の I L - 2 作用物質。

【 0 6 2 8 】

7 4 . 変異体 I g G 1 F c 領域またはそのフラグメントもしくは一部が、E U ナンバリングに従って A s n 2 9 7 にアミノ酸変化(例えば、置換)を含み、必要に応じて A s n 2 9 7 におけるアミノ酸変化(例えば、置換)が N 2 9 7 G である、項目 6 7 または 7 3 に記載の I L - 2 作用物質。

【 0 6 2 9 】

7 5 . 変異体 I g G 1 F c 領域またはそのフラグメントもしくは一部が、E U ナンバリングに従って L e u 2 3 4 、 L e u 2 3 5 および P r o 3 2 9 にアミノ酸変化(例えば、置換)を含み、必要に応じてアミノ酸変化(例えば、置換)がそれぞれ L 2 3 4 A 、 L 2 3 5 A および P 3 2 9 G である、項目 6 7 または 7 3 に記載の I L - 2 作用物質。

【 0 6 3 0 】

7 6 . 変異体 I g G 1 F c 領域またはそのフラグメントもしくは一部が、E U ナンバリングに従って T h r 3 0 7 、 G l n 3 1 1 および A l a 3 7 8 にアミノ酸変化(例えば、置換)を含み、必要に応じてアミノ酸変化(例えば、置換)がそれぞれ T 3 0 7 Q 、 Q 3 1 1 V および A 3 7 8 V である、項目 6 7 または 7 3 から 7 5 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 作用物質。

【 0 6 3 1 】

7 7 . 変異体 I g G 1 F c 領域が、配列番号 4 0 、配列番号 4 1 、配列番号 4 2 、配

10

20

30

40

50

列番号 43 または配列番号 1003 から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 67 または 73 に記載の IL-2 作用物質。

【0632】

78. 変異体 IgG1 Fc 領域が、配列番号 1003 のアミノ酸配列またはそれと少なくとも 95% の配列同一性を有する配列を含む、項目 67 または 73 に記載の IL-2 作用物質。

【0633】

79. 非 IL-2 部分が、Fc 受容体媒介免疫エフェクター機能を誘発する IL-2 作用物質の能力を阻害または低下させる、項目 58 から 77 のいずれか 1 つに記載の IL-2 作用物質。

【0634】

80. 配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 8、配列番号 9、配列番号 10、配列番号 11、配列番号 12、配列番号 13、配列番号 14、配列番号 15、配列番号 16、配列番号 17、配列番号 18、配列番号 19、配列番号 20、配列番号 21、配列番号 22、配列番号 23、配列番号 24、配列番号 25、配列番号 26、配列番号 27、配列番号 28、配列番号 29、配列番号 30、配列番号 31、配列番号 32、配列番号 33、配列番号 34、配列番号 35、配列番号 36、配列番号 37、配列番号 38、配列番号 1000、配列番号 1001、もしくは配列番号 1002、またはその機能的フラグメントから選択されるアミノ酸配列を含む IL-2 バリエーションを含むインターロイキン-2 (IL-2) 作用物質であって、前記 IL-2 作用物質は Gly-Ser リンカーを含み、必要に応じて、前記 Gly-Ser リンカーは (G₄S)₄ (配列番号 48) を含み、前記 IL-2 バリエーションは、前記 Gly-Ser リンカーによって、配列番号 39、配列番号 40、配列番号 41、配列番号 42、配列番号 43、配列番号 44、配列番号 45、配列番号 46、配列番号 47、または配列番号 1003 から選択されるアミノ酸配列を含む IgG Fc 領域に融合されている、IL-2 作用物質。

【0635】

81. 前記 IL-2 作用物質が、配列番号 4 または配列番号 5 として示されるアミノ酸配列を含む IL-2 バリエーション配列を含む、項目 80 に記載の IL-2 作用物質。

【0636】

82. 配列番号 56、配列番号 57、配列番号 58、配列番号 59、配列番号 60、配列番号 61、配列番号 62、配列番号 63、配列番号 64、配列番号 65、配列番号 66、配列番号 67、配列番号 68、配列番号 69、配列番号 70、配列番号 71、配列番号 72、配列番号 73、配列番号 74、配列番号 75、配列番号 76、配列番号 77、配列番号 78、配列番号 79、配列番号 80、配列番号 81、配列番号 82、配列番号 83、配列番号 84、配列番号 85、配列番号 86、配列番号 87、配列番号 88、配列番号 89、配列番号 90、配列番号 91、配列番号 92、配列番号 93、配列番号 1004、配列番号 1005、配列番号 1006、配列番号 1007、配列番号 1008、または配列番号 1009 から選択されるアミノ酸配列、またはその機能的フラグメントを含むインターロイキン-2 (IL-2) 作用物質。

【0637】

83. 配列番号 1004、配列番号 1005、配列番号 1006、配列番号 1007、配列番号 1008、または配列番号 1009 から選択されるアミノ酸配列、またはその機能的フラグメントを含むインターロイキン-2 (IL-2) 作用物質。

【0638】

84. 配列番号 94、配列番号 95、配列番号 96、配列番号 97、配列番号 98、配列番号 99、配列番号 100、配列番号 101、配列番号 102、配列番号 103、配列番号 104、配列番号 105、配列番号 106、配列番号 107、配列番号 108、配列番号 109、配列番号 110、配列番号 111、配列番号 112、配列番号 113、配列番号 114、配列番号 115、配列番号 116、配列番号 117、配列番号 118、配列

10

20

30

40

50

番号 1 1 9、配列番号 1 2 0、配列番号 1 2 1、配列番号 1 2 2、配列番号 1 2 3、配列番号 1 2 4、配列番号 1 2 5、配列番号 1 2 6、配列番号 1 2 7、配列番号 1 2 8、配列番号 1 2 9、配列番号 1 3 0、または配列番号 1 3 1、から選択されるアミノ酸配列、またはその機能的フラグメントを含むインターロイキン-2 (I L-2) 作用物質。

【0 6 3 9】

8 5. 配列番号 1 3 2、配列番号 1 3 3、配列番号 1 3 4、配列番号 1 3 5、配列番号 1 3 6、配列番号 1 3 7、配列番号 1 3 8、配列番号 1 3 9、配列番号 1 4 0、配列番号 1 4 1、配列番号 1 4 2、配列番号 1 4 3、配列番号 1 4 4、配列番号 1 4 5、配列番号 1 4 6、配列番号 1 4 7、配列番号 1 4 8、配列番号 1 4 9、配列番号 1 5 0、配列番号 1 5 1、配列番号 1 5 2、配列番号 1 5 3、配列番号 1 5 4、配列番号 1 5 5、配列番号 1 5 6、配列番号 1 5 7、配列番号 1 5 8、配列番号 1 5 9、配列番号 1 6 0、配列番号 1 6 1、配列番号 1 6 2、配列番号 1 6 3、配列番号 1 6 4、配列番号 1 6 5、配列番号 1 6 6、配列番号 1 6 7、配列番号 1 6 8、または配列番号 1 6 9 から選択されるアミノ酸配列、またはその機能的フラグメントを含むインターロイキン-2 (I L-2) 作用物質。

10

【0 6 4 0】

8 6. 配列番号 1 7 0、配列番号 1 7 1、配列番号 1 7 2、配列番号 1 7 3、配列番号 1 7 4、配列番号 1 7 5、配列番号 1 7 6、配列番号 1 7 7、配列番号 1 7 8、配列番号 1 7 9、配列番号 1 8 0、配列番号 1 8 1、配列番号 1 8 2、配列番号 1 8 3、配列番号 1 8 4、配列番号 1 8 5、配列番号 1 8 6、配列番号 1 8 7、配列番号 1 8 8、配列番号 1 8 9、配列番号 1 9 0、配列番号 1 9 1、配列番号 1 9 2、配列番号 1 9 3、配列番号 1 9 4、配列番号 1 9 5、配列番号 1 9 6、配列番号 1 9 7、配列番号 1 9 8、配列番号 1 9 9、配列番号 2 0 0、配列番号 2 0 1、配列番号 2 0 2、配列番号 2 0 3、配列番号 2 0 4、配列番号 2 0 5、配列番号 2 0 6、または配列番号 2 0 7 から選択されるアミノ酸配列、またはその機能的フラグメントを含むインターロイキン-2 (I L-2) 作用物質。

20

【0 6 4 1】

8 7. 配列番号 2 0 8、配列番号 2 0 9、配列番号 2 1 0、配列番号 2 1 1、配列番号 2 1 2、配列番号 2 1 3、配列番号 2 1 4、配列番号 2 1 5、配列番号 2 1 6、配列番号 2 1 7、配列番号 2 1 8、配列番号 2 1 9、配列番号 2 2 0、配列番号 2 2 1、配列番号 2 2 2、配列番号 2 2 3、配列番号 2 2 4、配列番号 2 2 5、配列番号 2 2 6、配列番号 2 2 7、配列番号 2 2 8、配列番号 2 2 9、配列番号 2 3 0、配列番号 2 3 1、配列番号 2 3 2、配列番号 2 3 3、配列番号 2 3 4、配列番号 2 3 5、配列番号 2 3 6、配列番号 2 3 7、配列番号 2 3 8、配列番号 2 3 9、配列番号 2 4 0、配列番号 2 4 1、配列番号 2 4 2、配列番号 2 4 3、配列番号 2 4 4、または配列番号 2 4 5 から選択されるアミノ酸配列、またはその機能的フラグメントを含むインターロイキン-2 (I L-2) 作用物質。

30

【0 6 4 2】

8 8. 配列番号 2 4 6、配列番号 2 4 7、配列番号 2 4 8、配列番号 2 4 9、配列番号 2 5 0、配列番号 2 5 1、配列番号 2 5 2、配列番号 2 5 3、配列番号 2 5 4、配列番号 2 5 5、配列番号 2 5 6、配列番号 2 5 7、配列番号 2 5 8、配列番号 2 5 9、配列番号 2 6 0、配列番号 2 6 1、配列番号 2 6 2、配列番号 2 6 3、配列番号 2 6 4、配列番号 2 6 5、配列番号 2 6 6、配列番号 2 6 7、配列番号 2 6 8、配列番号 2 6 9、配列番号 2 7 0、配列番号 2 7 1、配列番号 2 7 2、配列番号 2 7 3、配列番号 2 7 4、配列番号 2 7 5、配列番号 2 7 6、配列番号 2 7 7、配列番号 2 7 8、配列番号 2 7 9、配列番号 2 8 0、配列番号 2 8 1、配列番号 2 8 2、または配列番号 2 8 3 から選択されるアミノ酸配列、またはその機能的フラグメントを含むインターロイキン-2 (I L-2) 作用物質。

40

【0 6 4 3】

8 9. 配列番号 2 8 4、配列番号 2 8 5、配列番号 2 8 6、配列番号 2 8 7、配列番号

50

288、配列番号289、配列番号290、配列番号291、配列番号292、配列番号293、配列番号294、配列番号295、配列番号296、配列番号297、配列番号298、配列番号299、配列番号300、配列番号301、配列番号302、配列番号303、配列番号304、配列番号305、配列番号306、配列番号307、配列番号308、配列番号309、配列番号310、配列番号311、配列番号312、配列番号313、配列番号314、配列番号315、配列番号316、配列番号317、配列番号318、配列番号319、配列番号320、または配列番号321から選択されるアミノ酸配列、またはその機能的フラグメントを含むインターロイキン-2（IL-2）作用物質。

【0644】

90．配列番号322、配列番号323、配列番号324、配列番号325、配列番号326、配列番号327、配列番号328、配列番号329、配列番号330、配列番号331、配列番号332、配列番号333、配列番号334、配列番号335、配列番号336、配列番号337、配列番号338、配列番号339、配列番号340、配列番号341、配列番号342、配列番号343、配列番号344、配列番号345、配列番号346、配列番号347、配列番号348、配列番号349、配列番号350、配列番号351、配列番号352、配列番号353、配列番号354、配列番号355、配列番号356、配列番号357、配列番号358、または配列番号359から選択されるアミノ酸配列、またはその機能的フラグメントを含むインターロイキン-2（IL-2）作用物質。

【0645】

91．配列番号59のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含むインターロイキン-2（IL-2）作用物質。

【0646】

92．配列番号97のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含むインターロイキン-2（IL-2）作用物質。

【0647】

93．配列番号135のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含むインターロイキン-2（IL-2）作用物質。

【0648】

94．配列番号173のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含むインターロイキン-2（IL-2）作用物質。

【0649】

95．配列番号211のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含むインターロイキン-2（IL-2）作用物質。

【0650】

96．配列番号249のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含むインターロイキン-2（IL-2）作用物質。

【0651】

97．配列番号287のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含むインターロイキン-2（IL-2）作用物質。

【0652】

98．配列番号325のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含むインターロイキン-2（IL-2）作用物質。

【0653】

99．配列番号66のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含むインターロイキン-2（IL-2）作用物質。

【0654】

100．配列番号104のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含むインターロイキン-2（IL-2）作用物質。

10

20

30

40

50

【0655】

101. 配列番号142のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含むインターロイキン-2 (IL-2) 作用物質。

【0656】

103. 配列番号180のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含むインターロイキン-2 (IL-2) 作用物質。

【0657】

104. 配列番号218のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含むインターロイキン-2 (IL-2) 作用物質。

【0658】

105. 配列番号256のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含むインターロイキン-2 (IL-2) 作用物質。

【0659】

106. 配列番号294のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含むインターロイキン-2 (IL-2) 作用物質。

【0660】

107. 配列番号332のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含むインターロイキン-2 (IL-2) 作用物質。

【0661】

108. 配列番号60のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含むインターロイキン-2 (IL-2) 作用物質。

【0662】

109. 配列番号98のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含むインターロイキン-2 (IL-2) 作用物質。

【0663】

110. 配列番号136のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含むインターロイキン-2 (IL-2) 作用物質。

【0664】

111. 配列番号174のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含むインターロイキン-2 (IL-2) 作用物質。

【0665】

112. 配列番号212のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含むインターロイキン-2 (IL-2) 作用物質。

【0666】

113. 配列番号250のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含むインターロイキン-2 (IL-2) 作用物質。

【0667】

114. 配列番号288のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含むインターロイキン-2 (IL-2) 作用物質。

【0668】

115. 配列番号326のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含むインターロイキン-2 (IL-2) 作用物質。

【0669】

116. 配列番号69のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含むインターロイキン-2 (IL-2) 作用物質。

【0670】

117. 配列番号107のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含むインターロイキン-2 (IL-2) 作用物質。

【0671】

118. 配列番号145のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含むインター

10

20

30

40

50

ロイキン-2 (IL-2) 作用物質。

【0672】

119. 配列番号183のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含むインターロイキン-2 (IL-2) 作用物質。

【0673】

120. 配列番号221のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含むインターロイキン-2 (IL-2) 作用物質。

【0674】

121. 配列番号259のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含むインターロイキン-2 (IL-2) 作用物質。

【0675】

122. 配列番号297のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含むインターロイキン-2 (IL-2) 作用物質。

【0676】

123. 配列番号335のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含むインターロイキン-2 (IL-2) 作用物質。

【0677】

124. 配列番号1004のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含むインターロイキン-2 (IL-2) 作用物質。

【0678】

125. 配列番号1005のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含むインターロイキン-2 (IL-2) 作用物質。

【0679】

126. 配列番号1006のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含むインターロイキン-2 (IL-2) 作用物質。

【0680】

127. 配列番号1007のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含むインターロイキン-2 (IL-2) 作用物質。

【0681】

128. 配列番号1008のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含むインターロイキン-2 (IL-2) 作用物質。

【0682】

129. 配列番号1009のアミノ酸配列またはその機能的フラグメントを含むインターロイキン-2 (IL-2) 作用物質。

【0683】

130. 前記アミノ酸変化（例えば、置換）が、前記IL-2作用物質に、前記アミノ酸変化（例えば、置換）を含まない参照IL-2作用物質と比較して、以下の特性の少なくとも1またはそれより多く（例えば、2、3、4、5、6、7、8または全て）を提供する、前述の項目のいずれか1つに記載のIL-2作用物質：

(i) IL-2作用物質の発現の増強または増加；

(ii) IL-2作用物質の凝集の阻害または減少；

(iii) IL-2作用物質の安定性の増強または増加；

(iv) IL-2作用物質の半減期の増強または増加；

(v) IL-2作用物質の代謝回転および／またはクリアランスの阻害または減少；

(vi) IL-2作用物質のヒトCD25への結合の阻害または減少（例えば、中程度の阻害または減少）、または実質的に変化なし；

(vii) IL-2作用物質のヒトCD122に対する親和性の阻害または減少；

(viii) IL-2作用物質のヒトCD132に対する親和性の阻害または減少；または

(ix) IL-2作用物質のヒトCD122およびヒトCD132から構成される二量

10

20

30

40

50

体 I L - 2 受容体に対する親和性の阻害または減少；

(x) 制御性 T 細胞（例えば、F o x p 3 + T 細胞）への選択的な結合；

(x i) T r e g における I L - 2 シグナル伝達経路の選択的な活性化；および／または

(x i i) T r e g の拡大、活性、生存および／または増殖を誘導または促進する能力の増強もしくは増加、または低下もしくは減少。

【0684】

131. 前記参照 I L - 2 作用物質が、配列番号 1031、配列番号 1 もしくは配列番号 2 のアミノ酸配列、またはその機能的フラグメントを含む、項目 130 記載の I L - 2 作用物質。

【0685】

132. H16D、H16N、H16L、I28T、K35E、R38Q、R38N、R38E、F42K、F42Q、V69A、Q74P、D84V、S87R、N88L、N88S、I92S、C125S から選択される 1 またはそれより多くのアミノ酸変化（例えば、置換）；ポリペプチドリンカー；および非 I L - 2 部分を含むヒト I L - 2 バリエーションを含むインターロイキン - 2（I L - 2）作用物質であって、前記アミノ酸変化（例えば、置換）が、前記 I L - 2 作用物質に、前記アミノ酸変化（例えば、置換）を含まない参照 I L - 2 作用物質と比較して、以下の特性の少なくとも 1 またはそれより多くを提供する、I L - 2 作用物質：

(i) I L - 2 作用物質の発現の増強または増加；

(i i) I L - 2 作用物質の凝集の阻害または減少；

(i i i) I L - 2 作用物質の安定性の増強または増加；

(i v) I L - 2 作用物質の半減期の増強または増加；

(v) I L - 2 作用物質の代謝回転および／またはクリアランスの阻害または減少；

(v i) I L - 2 作用物質のヒト C D 25 への結合の阻害または減少（例えば、中程度の阻害または減少）、または実質的に変化なし；

(v i i) I L - 2 作用物質のヒト C D 122 に対する親和性の阻害または減少；

(v i i i) I L - 2 作用物質のヒト C D 132 に対する親和性の阻害または減少；

(i x) I L - 2 作用物質のヒト C D 122 およびヒト C D 132 から構成される二量体 I L - 2 受容体に対する親和性の阻害または減少；

(x) 制御性 T 細胞（例えば、F o x p 3 + T 細胞）への選択的な結合；

(x i) T r e g における I L - 2 シグナル伝達経路の選択的な活性化；および／または

(x i i) T r e g の拡大、活性、生存および／または増殖を誘導または促進する能力の増強もしくは増加、または低下もしくは減少。

【0686】

133. 前記ヒト I L - 2 バリエーションが、アミノ酸変化（例えば、置換）：

(i) C125S；

(i i) V69A、Q74P および C125S；

(i i i) H16D、V69A、Q74P および C125S；

(i v) H16N、V69A、Q74P および C125S；

(v) H16L、V69A、Q74P および C125S；

(v i) I28T、V69A、Q74P および C125S；

(v i i) V69A、Q74P、D84V および C125S；

(v i i i) V69A、Q74P、S87R および C125S；

(i x) V69A、Q74P、N88L および C125S；

(x) V69A、Q74P、N88S および C125S；

(x i) V69A、Q74P、I92S および C125S；

(x i i) K35E、V69A、Q74P および C125S；

(x i i i) K35E、H16N、V69A、Q74P および C125S；

(x i v) K35E、H16L、V69A、Q74P および C125S；

(x v) K35E、D84V、V69A、Q74P および C125S；

(x v i) K 3 5 E、I 9 2 S、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ;
(x v i i) R 3 8 Q、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ;
(x v i i i) R 3 8 Q、H 1 6 N、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ;
(x i x) R 3 8 Q、H 1 6 L、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ;
(x x) R 3 8 Q、D 8 4 V、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ;
(x x i) R 3 8 Q、I 9 2 S、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ;
(x x i i) R 3 8 N、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ;
(x x i i i) R 3 8 N、H 1 6 N、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ;
(x x i v) R 3 8 N、H 1 6 L、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ;
(x x v) R 3 8 N、D 8 4 V、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ;
(x x v i) R 3 8 N、I 9 2 S、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ;
(x x v i i) R 3 8 E、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ;
(x x v i i i) F 4 2 K、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ;
(x x i x) F 4 2 Q、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ;
(x x x) F 4 2 A、Y 4 5 A、L 7 2 G、N 8 8 D、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1
2 5 S ;
(x x x i) R 3 8 N、S 8 7 R、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ;
(x x x i i) R 3 8 E、H 1 6 N、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ;
(x x x i i i) R 3 8 E、D 8 4 V、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ;
(x x x i v) R 3 8 E、S 8 7 R、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ;
(x x x v) R 3 8 E、I 9 2 S、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ;
(x x x v i) F 4 2 Q、H 1 6 N、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ;
(x x x v i i) F 4 2 Q、I 9 2 S、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ;
(x x x v i i i) K 3 5 E、R 3 8 N、H 1 6 N、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1
2 5 S ;
(x x x i x) T 3 A、H 1 6 N、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ;
(x l) T 3 A、H 1 6 L、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S ; または
(x l i) T 3 A、V 6 9 A、Q 7 4 P、I 9 2 S および C 1 2 5 S

を含む、項目 1 3 2 に記載の I L - 2 作用物質。

【 0 6 8 7 】

1 3 4 . ヒト I L - 2 バリエーションが、アミノ酸変化 (例えば、置換) : (i) H 1 6 N
、V 6 9 A、Q 7 4 P および C 1 2 5 S、または (i i) H 1 6 L、V 6 9 A、Q 7 4 P
および C 1 2 5 S を含む、項目 1 3 3 に記載の I L - 2 作用物質。

【 0 6 8 8 】

1 3 5 . 配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7
、配列番号 8、配列番号 9、配列番号 1 0、配列番号 1 1、配列番号 1 2、配列番号 1 3
、配列番号 1 4、配列番号 1 5、配列番号 1 6、配列番号 1 7、配列番号 1 8、配列番号
1 9、配列番号 2 0、配列番号 2 1、配列番号 2 2、配列番号 2 3、配列番号 2 4、配列
番号 2 5、配列番号 2 6、配列番号 2 7、配列番号 2 8、配列番号 2 9、配列番号 3 0、
配列番号 3 1、配列番号 3 2、配列番号 3 3、配列番号 3 4、配列番号 3 5、配列番号 3
6、配列番号 3 7、配列番号 3 8、配列番号 1 0 0 0、配列番号 1 0 0 1、もしくは配列
番号 1 0 0 2、またはその機能的フラグメントまたは少なくとも 9 0 % の配列同一性を有
するアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含むヒト I L - 2 バリエーション；ポリペプ
チドリンカー；ならびに非 I L - 2 部分を含むインターロイキン - 2 (I L - 2) 作用物
質であって、前記 I L - 2 作用物質が、前記ヒト I L - 2 ポリペプチドバリエーションを含ま
ない参照 I L - 2 作用物質と比較して、以下の特性の少なくとも 1 またはそれより多くを
呈する：

- (i) I L - 2 作用物質の発現の増強または増加；
- (i i) I L - 2 作用物質の凝集の阻害または減少；
- (i i i) I L - 2 作用物質の安定性の増強または増加；

- (i v) I L - 2 作用物質の半減期の増強または増加；
 - (v) I L - 2 作用物質の代謝回転および／またはクリアランスの阻害または減少；
 - (v i) I L - 2 作用物質のヒト C D 2 5 への結合の阻害または減少（例えば、中程度の阻害または減少）、または実質的に変化なし；
 - (v i i) I L - 2 作用物質のヒト C D 1 2 2 に対する親和性の阻害または減少；
 - (v i i i) I L - 2 作用物質のヒト C D 1 3 2 に対する親和性の阻害または減少；
 - (i x) I L - 2 作用物質のヒト C D 1 2 2 およびヒト C D 1 3 2 から構成される二量体 I L - 2 受容体に対する親和性の阻害または減少；
 - (x) 制御性 T 細胞（例えば、F o x p 3 + T 細胞）への選択的な結合；または
 - (x i) T r e g における I L - 2 シグナル伝達経路の選択的な活性化；または
 - (x i i) T r e g の拡大、活性および／または増殖を誘導または促進する能力の増強もしくは増加、または低下もしくは減少、
- I L - 2 作用物質。

【0689】

136. ヒト I L - 2 バリエントが、配列番号 4 または配列番号 5 として示されるアミノ酸配列を含む、項目 135 に記載の I L - 2 作用物質。

【0690】

137. ヒト I L - 2 バリエントがリンカーによって非 I L - 2 部分に融合されており、リンカーがポリペプチドリンカーであり、必要に応じてポリペプチドリンカーが柔軟性リンカー、剛性リンカーまたは切断可能なリンカーである、項目 132 から 136 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 作用物質。

【0691】

138. ポリペプチドリンカーが、G l y - S e r リンカー（例えば、(G₄S)_n リンカーであり、ここで、n = 1、2、3、4、5、6 またはそれより多い（配列番号 1020））、プロリンに富む伸長リンカー（例えば、V1 G P c、V2、G P G c、V3 G c G c P、セルラーゼリンカー 4、セルラーゼリンカー 4）、剛性リンカー（例えば、A (E A A A K)_n A であり、ここで、n = 2、3、4、5 またはそれより多い（配列番号 1021））、R E P R _ 1 2、非 G S リンカー（例えば、(G G G S A)_n、ここで、n = 1、2、3、4、5 またはそれより多い（配列番号 1022））、または免疫グロブリンヒンジ領域もしくはその一部である、項目 137 に記載の I L - 2 作用物質。

【0692】

139. ポリペプチドリンカーが、(G₄S)₁（配列番号 1023）、(G₄S)₂（配列番号 1024）、(G₄S)₃（配列番号 1025）、(G₄S)₄（配列番号 48）、(G₄S)₅（配列番号 1026）、または (G₄S)₆（配列番号 1027）を含む G l y - S e r リンカーである、項目 137 または 138 に記載の I L - 2 作用物質。

【0693】

140. ポリペプチドリンカーが、(G₄S)₄（配列番号 48）を含む G l y - S e r リンカーである、項目 130 に記載の I L - 2 作用物質。

【0694】

141. ポリペプチドリンカーが、配列番号 48、配列番号 49、配列番号 50、配列番号 51、配列番号 52、配列番号 53、配列番号 54、または配列番号 55 から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 137 に記載の I L - 2 作用物質。

【0695】

142. ポリペプチドリンカーが、配列番号 48 のアミノ酸配列を含む、項目 141 に記載の I L - 2 作用物質。

【0696】

143. 非 I L - 2 部分が、免疫グロブリン F c 領域、またはそのフラグメントもしくは一部である、項目 132 から 142 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 作用物質。

【0697】

144. 免疫グロブリン F c 領域が、I g G F c 領域、I g D F c 領域、I g A F

10

20

30

40

50

c 領域、I g M F c 領域、もしくは I g E F c 領域、またはそれらのフラグメントもしくは一部を含む、項目 1 4 3 に記載の I L - 2 作用物質。

【0 6 9 8】

1 4 5 . I g G F c 領域が、野生型ヒト I g G 1 F c 領域、野生型 I g G 2 F c 領域もしくは野生型ヒト I g G 4 F c 領域、またはそれらのフラグメントもしくは一部を含む、項目 1 4 4 に記載の I L - 2 作用物質。

【0 6 9 9】

1 4 6 . I g G F c 領域が、変異体 I g G 1 (例えば、I g G 1 m 3 アロタイプ) もしくは変異体 I g G 4 F c 領域、またはそのフラグメントもしくは一部を含む、項目 1 4 4 に記載の I L - 2 作用物質。

【0 7 0 0】

1 4 7 . 変異体 I g G 4 F c 領域またはそのフラグメントもしくは一部を含み、変異体 I g G 4 F c 領域がヒトである、項目 1 4 6 に記載の I L - 2 作用物質。

【0 7 0 1】

1 4 8 . 変異体 I g G 4 F c 領域またはそのフラグメントもしくは一部が、E U ナンバリングに従って S e r 2 2 8 にアミノ酸変化 (例えば、置換) を含み、必要に応じて S e r 2 2 8 のアミノ酸変化 (例えば、置換) が S 2 2 8 P である、項目 1 4 6 または 1 4 7 に記載の I L - 2 作用物質。

【0 7 0 2】

1 4 9 . 変異体 I g G 4 F c 領域またはそのフラグメントもしくは一部が、E U ナンバリングに従って A r g 4 0 9 にアミノ酸変化 (例えば、置換) を含み、必要に応じて A r g 4 0 9 のアミノ酸変化 (例えば、置換) が R 4 0 9 K である、項目 1 4 6 から 1 4 8 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 作用物質。

【0 7 0 3】

1 5 0 . 変異体 I g G 4 F c 領域またはそのフラグメントもしくは一部が、E U ナンバリングに従って T h r 3 0 7、G l n 3 1 1 および A l a 3 7 8 にアミノ酸変化 (例えば、置換) を含み、必要に応じてアミノ酸変化 (例えば、置換) がそれぞれ T 3 0 7 Q、Q 3 1 1 V および A 3 7 8 V である、項目 1 4 6 から 1 4 9 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 作用物質。

【0 7 0 4】

1 5 1 . 変異体 I g G 4 F c 領域が、配列番号 4 4、配列番号 4 5、配列番号 4 6 または配列番号 4 7 から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 1 4 6 または 1 4 7 に記載の I L - 2 作用物質。

【0 7 0 5】

1 5 2 . 変異体 I g G 1 F c 領域またはそのフラグメントもしくは一部を含み、変異体 I g G 1 F c 領域がヒトである、項目 1 4 6 に記載の I L - 2 作用物質。

【0 7 0 6】

1 5 3 . 変異体 I g G 1 F c 領域またはそのフラグメントもしくは一部が、E U ナンバリングに従って A s n 2 9 7 にアミノ酸変化 (例えば、置換) を含み、必要に応じて A s n 2 9 7 におけるアミノ酸変化 (例えば、置換) が N 2 9 7 G である、項目 1 4 6 または 1 5 2 に記載の I L - 2 作用物質。

【0 7 0 7】

1 5 4 . 変異体 I g G 1 F c 領域またはそのフラグメントもしくは一部が、E U ナンバリングに従って L e u 2 3 4、L e u 2 3 5 および P r o 3 2 9 にアミノ酸変化 (例えば、置換) を含み、必要に応じてアミノ酸変化 (例えば、置換) がそれぞれ L 2 3 4 A、L 2 3 5 A および P 3 2 9 G である、項目 1 4 6 または 1 5 2 に記載の I L - 2 作用物質。

【0 7 0 8】

1 5 5 . 変異体 I g G 1 F c 領域またはそのフラグメントもしくは一部が、E U ナンバリングに従って T h r 3 0 7、G l n 3 1 1 および A l a 3 7 8 にアミノ酸変化 (例えば、置換) を含み、必要に応じてアミノ酸変化 (例えば、置換) がそれぞれ T 3 0 7 Q、

10

20

30

40

50

Q 3 1 1 V および A 3 7 8 V である、項目 1 4 6 または 1 5 2 から 1 5 4 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 作用物質。

【 0 7 0 9 】

1 5 6 . 変異体 I g G 1 F c 領域が、配列番号 4 0 、配列番号 4 1 、配列番号 4 2 、配列番号 4 3 または配列番号 1 0 0 3 から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 1 4 6 または 1 5 2 に記載の I L - 2 作用物質。

【 0 7 1 0 】

1 5 7 . 非 I L - 2 部分が、F c 受容体媒介免疫エフェクター機能を誘発する I L - 2 作用物質の能力を阻害または低下させる、項目 1 3 2 から 1 5 6 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 作用物質。

【 0 7 1 1 】

1 5 8 . 参照 I L - 2 作用物質が、配列番号 1 0 3 1 、配列番号 1 または配列番号 2 のアミノ酸配列を含む、項目 1 3 2 から 1 5 7 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 作用物質。

【 0 7 1 2 】

1 5 9 . 二量体（例えば、ホモ二量体またはヘテロ二量体）を形成する、先行する項目のいずれか 1 つに記載の I L - 2 作用物質。

【 0 7 1 3 】

1 6 0 . I L - 2 作用物質／抗 I L - 2 抗体複合体を含む、先行する項目のいずれか 1 つに記載の I L - 2 作用物質。

【 0 7 1 4 】

1 6 1 . コンジュゲートを含む、先行する項目のいずれか 1 つに記載の I L - 2 作用物質。

【 0 7 1 5 】

1 6 2 . 先行する項目のいずれか 1 つの I L - 2 作用物質と、薬学的に許容され得る担体とを含む医薬組成物。

【 0 7 1 6 】

1 6 3 . 先行する項目のいずれか 1 つの I L - 2 作用物質をコードする核酸。

【 0 7 1 7 】

1 6 4 . 項目 1 6 3 に記載される核酸を含むベクター（例えば、発現ベクター）。

【 0 7 1 8 】

1 6 5 . 項目 1 3 5 に記載される核酸または項目 1 6 4 に記載されるベクターを含む細胞。

【 0 7 1 9 】

1 6 6 . I L - 2 作用物質を産生する方法であって、I L - 2 作用物質の発現を可能にする条件下で、項目 1 5 6 に記載の細胞を培養する（例えば、維持する）ステップを含む方法。

【 0 7 2 0 】

1 6 7 . I L - 2 作用物質を得ることをさらに含む、項目 1 5 7 に記載の方法。

【 0 7 2 1 】

1 6 8 . 制御性 T 細胞（T r e g）の拡大、活性、生存および／または増殖を増強する方法であって、有効量の項目 1 から 1 5 2 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 作用物質または項目 1 5 3 に記載の医薬組成物を、（例えば、インビトロ、エキスビボ、またはインビボ）で T r e g 細胞または T r e g 細胞の集団と接触させるステップ、または必要とする対象に投与するステップを含む方法。

【 0 7 2 2 】

1 6 9 . 制御性 T 細胞（T r e g）において I L - 2 シグナル伝達経路を選択的に活性化する方法であって、有効量の項目 1 から 1 6 1 のいずれか 1 つに記載の I L - 2 作用物質または項目 1 6 2 に記載の医薬組成物を、（例えば、インビトロ、エキスビボ、またはインビボ）で T r e g 細胞または T r e g 細胞の集団と接触させるステップ、または必要とする対象に投与するステップを含む方法。

10

20

30

40

50

【0723】

170. 免疫寛容の誘導を必要とする対象において免疫寛容を誘導する方法であって、有効量の項目1から161のいずれか1つに記載のIL-2作用物質または項目162に記載の医薬組成物を投与するステップを含む方法。

【0724】

171. 障害（例えば、自己免疫疾患、がん）を処置する方法であって、有効量の項目1から161のいずれか1つに記載のIL-2作用物質または項目162に記載の医薬組成物を必要とする対象に投与するステップを含む方法。

【0725】

172. 障害（例えば、自己免疫疾患またはがん）を処置する方法において使用するための組成物であって、方法は、項目1から161のいずれか1つに記載のIL-2作用物質または項目162に記載の医薬組成物を必要とする対象に投与するステップを含む、組成物。

10

【0726】

173. 項目1から161のいずれか1つに記載のIL-2作用物質または項目162に記載の医薬組成物と使用説明書とを含むキット。

【0727】

174. 項目1から161のいずれか1つに記載のIL-2作用物質または項目162に記載の医薬組成物を含む容器。

【0728】

175. 障害（例えば、自己免疫疾患、がん）を処置する方法であって、有効量の項目163に記載の核酸を必要とする対象に投与するステップを含む方法。

20

【0729】

176. 障害（例えば、自己免疫疾患またはがん）を処置する方法において使用するための組成物であって、方法は、項目163に記載の核酸を必要とする対象に投与するステップを含む、組成物。

【0730】

本開示は、以下の番号が付けられた項目のいずれをも含む：

1. 野生型ヒトIL-2（例えば、配列番号1031）に対応して

(i) アミノ酸置換H16LもしくはH16N、および／またはアミノ酸置換I92S、ならびに

30

(ii) アミノ酸置換V69A、Q74PおよびC125Sを含む、インターロイキン-2（IL-2）バリエーション。

【0731】

2. アミノ酸置換T3Aをさらに含む、実施形態1に記載のIL-2バリエーション。

【0732】

3. 配列番号4、5、11、1000、1001もしくは1002のいずれかのアミノ酸配列、前記配列と少なくとも95%同一であるか、または前記配列と1、2、3、4もしくは5個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列、あるいはその機能的フラグメントを含む、実施形態1または2に記載のIL-2バリエーション。

40

【0733】

4. 制御性T細胞（Treg）を選択的に刺激する、実施形態1から3のいずれか1項に記載のIL-2バリエーション。

【0734】

5. 実施形態1から4のいずれか1項に記載のIL-2バリエーションを含むIL-2融合タンパク質。

【0735】

6. Fc領域をさらに含む、実施形態5に記載のIL-2融合タンパク質。

【0736】

7. 前記Fc領域が、EUナンバリングに従ってN297G置換を含むIgG1アロタ

50

イプ m3 の F c 領域を含む、実施形態 6 に記載の I L - 2 融合タンパク質。

【 0 7 3 7 】

8 . 前記 F c 領域が、配列番号 1 0 0 3 のアミノ酸配列、または前記配列と少なくとも 9 5 % 同一であるか、また前記配列と 1、2、3、4、5、6、7、8、9 もしくは 1 0 個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列、あるいはその機能的フラグメントを含む、実施形態 6 または 7 に記載の I L - 2 融合タンパク質。

【 0 7 3 8 】

9 . 前記 F c 領域が前記 I L - 2 バリエントの C 末端に融合されている、実施形態 6 から 8 のいずれか 1 項に記載の I L - 2 融合タンパク質。

【 0 7 3 9 】

1 0 . リンカーをさらに含む、実施形態 6 から 9 のいずれか 1 項に記載の I L - 2 融合タンパク質。

【 0 7 4 0 】

1 1 . 前記リンカーが (G 4 S) 4 (配列番号 4 8) を含む、実施形態 1 0 に記載の I L - 2 融合タンパク質。

【 0 7 4 1 】

1 2 . 配列番号 1 0 0 4、1 0 0 5、1 0 0 6、1 0 0 7、1 0 0 8 もしくは 1 0 0 9 のいずれかのアミノ酸配列、前記配列と少なくとも 9 5 % 同一であるか、または前記配列と 1、2、3、4、5、6、7、8、9 もしくは 1 0 個以下のアミノ酸が異なっているアミノ酸配列、あるいはその機能的フラグメントを含む、実施形態 6 から 1 1 のいずれか 1 項に記載の I L - 2 融合タンパク質。

【 0 7 4 2 】

1 3 . 二量体を形成する、実施形態 6 から 1 2 のいずれか 1 項に記載の I L - 2 融合タンパク質。

【 0 7 4 3 】

1 4 . 実施形態 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の I L - 2 バリエントと抗 I L - 2 抗体分子とを含む I L - 2 複合体。

【 0 7 4 4 】

1 5 . 実施形態 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の I L - 2 バリエントと非 I L - 2 部分とを含む I L - 2 コンジュゲート。

【 0 7 4 5 】

1 6 . 実施形態 1 から 4 までのいずれか 1 項に記載の I L - 2 と薬学的に許容され得る担体とを含む医薬組成物。

【 0 7 4 6 】

1 7 . 実施形態 5 から 1 3 までのいずれか 1 項に記載の I L - 2 融合タンパク質と薬学的に許容され得る担体とを含む医薬組成物。

【 0 7 4 7 】

1 8 . 実施形態 1 4 に記載の I L - 2 複合体と薬学的に許容され得る担体とを含む医薬組成物。

【 0 7 4 8 】

1 9 . 実施形態 1 5 に記載の I L - 2 コンジュゲートと薬学的に許容され得る担体とを含む医薬組成物。

【 0 7 4 9 】

2 0 . 実施形態 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の I L - 2 バリエントをコードする核酸。

【 0 7 5 0 】

2 1 . 実施形態 5 から 1 3 のいずれか 1 項に記載の I L - 2 融合タンパク質をコードする核酸。

【 0 7 5 1 】

2 2 . 実施形態 1 4 に記載の I L - 2 複合体をコードする核酸。

【 0 7 5 2 】

10

20

30

40

50

23. 実施形態15に記載のIL-2コンジュゲートをコードする核酸。
【0753】
24. 実施形態20に記載の核酸を含むベクター。
【0754】
25. 実施形態21に記載の核酸を含むベクター。
【0755】
26. 実施形態22に記載の核酸を含むベクター。
【0756】
27. 実施形態23に記載の核酸を含むベクター。
【0757】
28. 実施形態20に記載の核酸を含む細胞。
【0758】
29. 実施形態21に記載の核酸を含む細胞。
【0759】
30. 実施形態22に記載の核酸を含む細胞。
【0760】
31. 実施形態23に記載の核酸を含む細胞。
【0761】
32. IL-2バリエーションを産生する方法であって、前記IL-2バリエーションの発現を可能にする条件下で実施形態28に記載の細胞を培養するステップを含む方法。
【0762】
33. IL-2融合タンパク質を産生する方法であって、前記IL-2融合タンパク質の発現を可能にする条件下で、実施形態29に記載の細胞を培養するステップを含む方法。
【0763】
34. IL-2複合体を産生する方法であって、前記IL-2複合体の発現を可能にする条件下で、実施形態30に記載の細胞を培養するステップを含む方法。
【0764】
35. IL-2コンジュゲートを産生する方法であって、前記IL-2コンジュゲートの発現を可能にする条件下で、実施形態31に記載の細胞を培養するステップを含む方法。
【0765】
36. 制御性T細胞(Treg)の拡大、活性、生存および／または増殖を増強する方法であって、有効量の実施形態1から4のいずれか1項に記載のIL-2バリエーションを、Treg細胞またはTreg細胞の集団とインビトロ、エキスビボもしくはインビボで接触させるステップ、またはそれを必要とする対象に投与するステップを含む、方法。
【0766】
37. 制御性T細胞(Treg)の拡大、活性、生存および／または増殖を増強する方法であって、有効量の実施形態5から13のいずれかに記載のIL-2融合タンパク質を、Treg細胞またはTreg細胞の集団とインビトロ、エキスビボもしくはインビボで接触させるステップ、またはそれを必要とする対象に投与するステップを含む、方法。
【0767】
38. 制御性T細胞(Treg)の拡大、活性、生存および／または増殖を増強する方法であって、有効量の実施形態14に記載のIL-2複合体を、Treg細胞またはTreg細胞の集団とインビトロ、エキスビボもしくはインビボで接触させるステップ、またはそれを必要とする対象に投与するステップを含む、方法。
【0768】
39. 制御性T細胞(Treg)の拡大、活性、生存および／または増殖を増強する方法であって、有効量の実施形態15に記載のIL-2コンジュゲートを、Treg細胞またはTreg細胞の集団とインビトロ、エキスビボもしくはインビボで接触させるステップ、またはそれを必要とする対象に投与するステップを含む、方法。
【0769】

10

20

30

40

50

40. 制御性T細胞 (Treg) においてIL-2シグナル伝達経路を選択的に活性化する方法であって、有効量の実施形態1から4のいずれか1項に記載のIL-2バリエーションを、Treg細胞またはTreg細胞の集団とインビトロ、エキスビボもしくはインビボで接触させるステップ、またはそれを必要とする対象に投与するステップを含む方法。

【0770】

41. 制御性T細胞 (Treg) においてIL-2シグナル伝達経路を選択的に活性化する方法であって、有効量の実施形態5から13のいずれかに記載のIL-2融合タンパク質を、Treg細胞またはTreg細胞の集団とインビトロ、エキスビボもしくはインビボで接触させるステップ、またはそれを必要とする対象に投与するステップを含む方法。

【0771】

42. 制御性T細胞 (Treg) においてIL-2シグナル伝達経路を選択的に活性化する方法であって、有効量の実施形態14に記載のIL-2複合体を、Treg細胞またはTreg細胞の集団とインビトロ、エキスビボもしくはインビボで接触させるステップ、またはそれを必要とする対象に投与するステップを含む方法。

【0772】

43. 制御性T細胞 (Treg) においてIL-2シグナル伝達経路を選択的に活性化する方法であって、有効量の実施形態15に記載のIL-2コンジュゲートを、Treg細胞またはTreg細胞の集団とインビトロ、エキスビボもしくはインビボで接触させるステップ、またはそれを必要とする対象に投与するステップを含む方法。

【0773】

44. 免疫寛容を誘導する方法であって、それを必要とする対象に有効量の実施形態1から4のいずれか1項に記載のIL-2バリエーションを投与するステップを含む方法。

【0774】

45. 免疫寛容を誘導する方法であって、それを必要とする対象に有効量の実施形態5から13のいずれか1項に記載のIL-2融合タンパク質を投与するステップを含む方法。

【0775】

46. 免疫寛容を誘導する方法であって、それを必要とする対象に有効量の実施形態14に記載のIL-2複合体を投与するステップを含む方法。

【0776】

47. 免疫寛容を誘導する方法であって、それを必要とする対象に有効量の実施形態15に記載のIL-2コンジュゲートを投与するステップを含む方法。

【0777】

48. 自己免疫疾患を処置する方法であって、それを必要とする対象に有効量の実施形態1から4のいずれか1項に記載のIL-2バリエーションを投与するステップを含む方法。

【0778】

49. 自己免疫疾患を処置する方法であって、それを必要とする対象に有効量の実施形態5から13のいずれか1項に記載のIL-2融合タンパク質を投与するステップを含む方法。

【0779】

50. 自己免疫疾患を処置する方法であって、それを必要とする対象に有効量の実施形態14に記載のIL-2複合体を投与するステップを含む方法。

【0780】

51. 自己免疫疾患を処置する方法であって、それを必要とする対象に有効量の実施形態15に記載のIL-2コンジュゲートを投与するステップを含む方法。

【0781】

52. ループス腎炎を処置する方法であって、それを必要とする対象に有効量の実施形態1から4のいずれか1項に記載のIL-2バリエーションを投与するステップを含む方法。

【0782】

53. ループス腎炎を処置する方法であって、それを必要とする対象に有効量の実施形態5から13のいずれか1項に記載のIL-2融合タンパク質を投与するステップを含む

10

20

30

40

50

方法。

【0783】

54. ループス腎炎を処置する方法であって、それを必要とする対象に有効量の実施形態14に記載のIL-2複合体を投与するステップを含む方法。

【0784】

55. ループス腎炎を処置する方法であって、それを必要とする対象に有効量の実施形態15に記載のIL-2コンジュゲートを投与するステップを含む方法。

【0785】

56. 自己免疫性肝炎を処置する方法であって、それを必要とする対象に有効量の実施形態1から4のいずれか1項に記載のIL-2バリエントを投与するステップを含む方法。

10

【0786】

57. 自己免疫性肝炎を処置する方法であって、それを必要とする対象に有効量の実施形態5から13のいずれか1項に記載のIL-2融合タンパク質を投与するステップを含む方法。

【0787】

58. 自己免疫性肝炎を処置する方法であって、それを必要とする対象に有効量の実施形態14に記載のIL-2複合体を投与するステップを含む方法。

【0788】

59. 自己免疫性肝炎を処置する方法であって、それを必要とする対象に有効量の実施形態15に記載のIL-2コンジュゲートを投与するステップを含む方法。

20

【0789】

60. ネフローゼ症候群を処置する方法であって、それを必要とする対象に有効量の実施形態1から4のいずれか1項に記載のIL-2バリエントを投与するステップを含む方法。

【0790】

61. ネフローゼ症候群を処置する方法であって、それを必要とする対象に有効量の実施形態5から13のいずれか1項に記載のIL-2融合タンパク質を投与するステップを含む方法。

【0791】

62. ネフローゼ症候群を処置する方法であって、それを必要とする対象に有効量の実施形態14に記載のIL-2複合体を投与するステップを含む方法。

30

【0792】

63. ネフローゼ症候群を処置する方法であって、それを必要とする対象に有効量の実施形態15に記載のIL-2コンジュゲートを投与するステップを含む方法。

【0793】

64. 実施形態1から4のいずれか1項に記載のIL-2バリエントと使用説明書とを含むキット。

【0794】

65. 実施形態5から13のいずれかに記載のIL-2融合タンパク質と使用説明書とを含むキット。

40

【0795】

66. 実施形態14に記載のIL-2複合体と使用説明書とを含むキット。

【0796】

67. 実施形態15に記載のIL-2コンジュゲートと使用説明書とを含むキット。

【0797】

68. 対象における免疫寛容を誘導する方法において使用するための、実施形態1から4のいずれか1項に記載のIL-2バリエント。

【0798】

69. 対象における免疫寛容を誘導する方法において使用するための、実施形態5から13のいずれか1項に記載のIL-2融合タンパク質。

50

【0799】

70. 対象における免疫寛容を誘導する方法において使用するための、実施形態14に記載のIL-2複合体。

【0800】

71. 対象における免疫寛容を誘導する方法において使用するための、実施形態15に記載のIL-2コンジュゲート。

【0801】

72. 対象における自己免疫疾患を処置する方法において使用するための、実施形態1から4のいずれか1項に記載のIL-2バリエーション。

【0802】

73. 対象における自己免疫疾患の方法において使用するための、実施形態5から13のいずれか1項に記載のIL-2融合タンパク質。

【0803】

74. 対象における自己免疫疾患の方法において使用するための、実施形態14に記載のIL-2複合体。

【0804】

75. 対象における自己免疫疾患の方法において使用するための、実施形態15に記載のIL-2コンジュゲート。

【0805】

76. 対象におけるループス腎炎を処置する方法において使用するための、実施形態1から4のいずれか1項に記載のIL-2バリエーション。

【0806】

77. 対象におけるループス腎炎を処置する方法において使用するための、実施形態5から13のいずれか1項に記載のIL-2融合タンパク質。

【0807】

78. 対象におけるループス腎炎を処置する方法において使用するための、実施形態14に記載のIL-2複合体。

【0808】

79. 対象におけるループス腎炎を処置する方法において使用するための、実施形態15に記載のIL-2コンジュゲート。

【0809】

80. 対象における自己免疫性肝炎を処置する方法において使用するための、実施形態1から4のいずれか1項に記載のIL-2バリエーション。

【0810】

81. 対象における自己免疫性肝炎を処置する方法において使用するための、実施形態5から13のいずれかに記載のIL-2融合タンパク質。

【0811】

82. 対象における自己免疫性肝炎を処置する方法において使用するための、実施形態14に記載のIL-2複合体。

【0812】

83. 対象における自己免疫性肝炎を処置する方法において使用するための、実施形態15に記載のIL-2コンジュゲート。

【0813】

84. 対象におけるネフローゼ症候群を処置する方法において使用するための、実施形態1から4のいずれか1項に記載のIL-2バリエーション。

【0814】

85. 対象におけるネフローゼ症候群を処置する方法において使用するための、実施形態5から13のいずれかに記載のIL-2融合タンパク質。

【0815】

86. 対象におけるネフローゼ症候群を処置する方法において使用するための、実施形

10

20

30

40

50

態 14 に記載の IL-2 複合体。

【0816】

87. 対象におけるネフローゼ症候群を処置する方法において使用するための、実施形態 15 に記載の IL-2 コンジュゲート。

【実施例】

【0817】

実施例 1: IL-2 の凝集を妨げる変異の同定

ヒト IL-2 ムテインをコードするオープンリーディングフレーム (ORF) のライブラリーを、部位飽和変異誘発 (得られたライブラリーが、すべてのアミノ酸が ORF 内のすべての位置で表されるように、それぞれが単一の点変異を有する ORF のコレクションを含む変異誘発技術) によって作製した。安定性を改善し、誤ったジスルフィド対合を防止するために、実施例において論じられるすべての IL-2 分子は、図 1B に示されるように、変異 C125S を含有する。

【0818】

続いて、IL-2 ムテインをコードする ORF のライブラリーを含む PCR アンプリコンを酵母発現ベクターにクローニングし、各変異誘発ヒト IL-2 ムテインを HA タグおよび Myc タグならびに酵母 Aga2p ポリペプチドに融合させた。得られた酵母発現ベクターを使用して、Boder and Wittrop (1997) Nat Biotechnol 15 (6): 553-557 に記載されているように酵母細胞を形質転換した。IL-2 ムテインライブラリーをクローニング的に発現する酵母細胞を、Myc タグおよび HA タグの両方の存在によって示されるように、全長 IL-2 ムテインを発現するクローンについて蛍光活性化細胞選別 (FACS) を使用して 1 回選別した。

【0819】

次いで、得られた集団を 2 回選別して、抗 Myc 抗体および適切な蛍光二次抗体で染色することによって測定されるコードされた IL-2 ムテインの高発現、および低親和性 IL-2 受容体 (IL2-Ra/CD25) に対する発現された IL-2 ムテインの高結合能の両方を示すクローンをさらに選択した (図 2)。具体的には、酵母細胞を、6×His タグ (配列番号 1028 として開示される「6×His」) を含有する様々なレベルの組換えヒト CD25 とインキュベートし、結合した CD25 の量を、抗 6×His 抗体 (配列番号 1028 として開示される「6×His」) および適切な蛍光二次抗体を使用してフローサイトメトリーによって決定した。富化された変異を同定するために、個々のクローンのサンガーシーケンシングおよび次世代シーケンシングを使用した集団全体のシーケンシングを使用した。

【0820】

V69A 変異は、選別ステップを実施した後に非常に高い頻度で出現した。この変異は、Rao ら (2005) Biochem 44: 10696-10701 に記載されているように、Q74P と併せて、CD25 に対する親和性を増加させることが報告されている。この観察を確認するために、アミノ酸置換 V69A/Q74P を含む IL-2 ムテインを以下のアッセイで評価した。簡潔には、表面上にアミノ酸置換 V69A/Q74P、E68Q、V69A、I114W、L721、N71Y または M104D を有する IL-2 または IL-2 ムテインを発現する個々の酵母クローンを組換え CD25 で滴定して、酵母表面上の活性 IL-2 分子の結合親和性 (K_D) および相対画分 (相対結合能 = 結合した CD25 対発現した IL-2 ムテインの比によって決定される) を決定した。いくつかの変異は、酵母細胞表面上に発現された活性 IL-2 分子の割合を大幅に増加させたが、CD25 に対する結合親和性は増加させなかった。以前の報告とは異なり、V69A/Q74P は、CD25 に対する結合親和性を低下させ (図 3A)、一方、試験された活性 IL-2 分子の中で最も高い観察された画分を提供した (図 3B)。これらの結果は、V69A/Q74P 置換が CD25 に対する IL-2 分子の結合親和性を増加させず、むしろ CD25 への結合に十分な活性立体配座で IL-2 分子を安定化することを示している。

【0821】

IL-2 安定性に及ぼす V69A/Q74P 置換の効果をさらに評価するために、野生型 IL-2 配列および V69A/Q74P IL-2 配列の両方を、Fc 上のグリコシル化部位を除去する変異 N297G を含む ヒト IgG1 の Fc 部分との融合体としてヒト細胞における発現用プラスミドにクローニングした（配列番号 40）。両方のタンパク質を Expi293 発現系（Thermo Fisher Scientific）にトランスフェクトし、タンパク質 A を使用して上清から精製し、安定性について分析した。野生型 IL-2 を含有する融合タンパク質（WT）は、その融解温度（図 4A）の分析およびサイズ排除クロマトグラフィー（図 4B）の両方によって決定されるように、大部分が凝集した。まとめると、酵母表面発現を使用するアッセイと IL-2-Fc 融合タンパク質の分析との組み合わせは、CD25 に対する結合親和性に最小限の影響しか及ぼさずに IL-2 の安定性を増加させる変異、特に V69A および組み合わせ V69A/Q74P を例証する。

【0822】

実施例 2：中間親和性 IL-2 受容体の成分に対する結合親和性を低下させる IL-2 ムテインの生成（CD122、CD132 または CD122/CD132 二量体）

エラープローン PCR を使用して、アミノ酸置換 V69A および Q74P を有するヒト IL-2 ポリペプチドをコードする遺伝子のヌクレオチド配列にランダム変異を導入することによって、IL-2 ムテインを生成した。IL-2 ムテインを発現する酵母細胞を組換え 6×His タグ付き（配列番号 1028 として開示される「6×His」）CD25 とインキュベートし、続いて FACS 分析を行って、実施例 1 のように高レベルの完全機能性/活性 IL-2 ムテインを発現する酵母細胞クローンを単離した。

【0823】

FACS 分析をさらに使用して、二量体 IL-2 受容体（CD122/CD132）への結合が減少した IL-2 ムテインを発現する酵母細胞クローンを単離した。CD122/CD132 IL-2 受容体は、IgG1 Fc に融合した CD122 と、異なる Fc に融合した CD132 とを、同一細胞内で一緒に発現させた場合に選択的に対合するように各 Fc に変異を導入して発現させることによって、ヘテロ二量体として生成した（Liu ら（2017）Frontiers in Immunology 8:38 に概説されているノブ変異 S354C/T366Q およびホール変異 Y349C/T366S/L368A/Y407V）。酵母細胞を 10 nM（図 5A）または 50 nM（図 5B）の CD122/CD132 ヘテロ二量体で染色した後、結合した受容体二量体を抗ヒト Fc 蛍光二次抗体を使用して検出し、示されるように様々なゲートで選別した（図 5A および図 5B）。各選別戦略によって富化されたクローンを実施例 1 と同様に決定した。選択された酵母細胞クローンの受容体結合親和性を、酵母細胞を CD122/CD132 ヘテロ二量体の濃度範囲（図 6A）または CD25 IL-2 受容体の組換え細胞外ドメイン（図 6B）で滴定することによって測定した。結合した抗体の量を Accuri C6 または Intellicyt iQue フローサイトメーターでフローサイトメトリーによって測定し、K_D を決定するためにカーブフィッティングを使用した（表 2）。全体として、CD122/CD132 Fc ヘテロ二量体への結合の低下のために選択された変異は、その受容体に対する結合親和性の低下を示すが、CD25 に対する結合親和性の低下は示さない。

【0824】

これらの IL-2 配列のいくつかを、酵母ディスプレイフォーマットで個々に試験されていない配列から同定された更なる配列と共に、実施例 1 と同様に Fc 融合タンパク質として発現および精製のためにプラスミドに移入した。具体的には、示された変異を IL-2 V69A/Q74P/C125S（配列番号 2）の塩基配列に導入し、その C 末端を、配列（G4S）₄（配列番号 48）、続いて N297G 変異を含有する IgG1 Fc フラグメント（配列番号 40）を含む 20 アミノ酸リンカーに融合した。Octet 装置（Molecular Devices, LLC）を使用して、このフォーマットの CD122/CD132 ヘテロ二量体に対する親和性を決定した。具体的には、IL-2-Fc 融合タンパク質を最適化された密度で抗ヒト Fc 先端部に捕捉し、会合速度および解離速

度を受容体の濃度範囲にわたって決定した。代表的なデータは、野生型 I L - 2 を変異体と比較した場合、より低い親和性が明らかになったことを示し（図 7）、観察された K_D 値を表 3 にまとめる。

【 0 8 2 5 】

さらに、I L - 2 ムテイン、I g G 1 F c 融合ポリペプチドを、それらの二量体化を防止したが依然としてタンパク質 A による精製は可能にした変異を F c ドメインに導入することによって、単量体タンパク質として発現させた。さらに、アミノ酸配列を各分子に付加して、酵素 B i r A による部位特異的ビオチン化を可能にした。これらの融合体を最初に E x p i 2 9 3 細胞で発現させ、次いでタンパク質 A クロマトグラフィーによって精製し、部位特異的にビオチン化した。O c t e t 装置（M o l e c u l a r D e v i c e s , L L C）およびストレプトアビジンバイオセンサーを使用して、ビオチン化融合体を捕捉し、このフォーマットの C D 1 2 2 / C D 1 3 2 ヘテロ二量体ならびに C D 2 5 に対する親和性を決定した。具体的には、C D 1 2 2 / C D 1 3 2 ノブーホールヘテロ二量体をバイオセンサーに適用し、様々な濃度の受容体を通して会合速度および解離速度を決定した。観察された K_D 値を有する代表的なデータを表 1 1 にまとめる。

【 0 8 2 6 】

これらの結果は、中間親和性二量体 C D 1 2 2 / C D 1 3 2 I L - 2 受容体に対するある範囲の親和性を有する I L - 2 ムテインの生成および単離を例証する。

【表 2 - 1】

表2. 酵母表面ディスプレイで測定したCD122/CD132 Fcヘテロ二量体およびCD25細胞外ドメインについてのIL-2 K _D		
変異 (すべてV69A/Q74Pを含む)	CD122/CD132 K _D (nM)	CD25 K _D (pM)
なし	1.7	90
I28T	7.0	試験せず
H16D	11.2	71
H16L	12.9	58

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

H16N	4.2	78
N88L	71	25
N88S	10.0	試験せず
また試験し、最小限の効果が観察された		
I28F	1.7	50
E67K	2.8	85
R81F	1.1	58
N90T	1.7	60
N90H	1.9	81
E110Y	1.7	42
E110K	1.9	61
E116T	2.0	64
E116A	1.5	51
Q126T	1.9	98
Q126R	2.0	92
Q126K	2.2	109
Y31D	1.4	43
T37W	1.1	41
T102G	1.4	47
F103D	1.2	44
A108Q	1.2	49
T111A	1.1	60
I114V	1.3	43

【表 3 - 1】

表3. 選択したIL-2-Fc融合タンパク質、Octet結合によって測定したCD122/CD132 Fcヘテロ二量体およびCD25細胞外ドメインについての K_D		
変異 (すべてV69A/Q74Pを含む)	CD122/CD132 KD (nM)	CD25 KD (nM)
なし	3.9	1.0
H16N	8.7	0.8
I92S	12.9	0.6
D84V	21.1	0.6
Q126R	2.4	0.6
P34T	2.7	0.8
D109N	2.5	0.7

【表 3 - 2】

S87R	9.5	0.9
R120G	5.9	1.0
I24L	5.4	0.8
T101R	3.7	0.8
T41K	2.4	0.5
N88S	21.5	0.9
F42A, Y45A, L72G, N88D (陰性対照)	66.4	検出されず
R38A, F42K, N88D (陰性対照)	79.6	検出されず

10

【表 1 1】

表 11. Octet結合によって測定したCD25細胞外ドメインおよびCD122/CD132 Fcヘテロ二量体 についての選択されたIL-2-Fc融合タンパク質、融合位置、K _D			
変異	IL-2融合位置	CD25	CD122/CD132
		K _D (nM)	K _D (nM)
なし	N末端	0.19	5.30
なし	C末端	0.54	3.04
H16N, V69A, Q74P, C125S	N末端	0.44	22.3
H16L, V69A, Q74P, C125S	N末端	0.36	122
N88D	C末端	1.01	24.0
V91K	C末端	0.69	7.56

20

【 0 8 2 7】

実施例 3：CD122／CD132 受容体親和性が低下した IL-2-Fc 融合タンパク質は、CD25＋Foxp3＋制御性 T 細胞を特異的に活性化する

IL-2 受容体親和性が変化した IL-2-Fc 融合タンパク質が Treg 細胞を特異的に活性化する能力を評価した。簡潔には、CD122／CD132 受容体親和性を低下させる変異を有する例示的な IL-2-Fc 融合タンパク質（H16N、H16L、I92S、D84V および S87R）が CD25＋Foxp3＋制御性 T 細胞において IL-2 シグナル伝達を誘導する能力を、下記でさらに記載されるフローサイトメトリーに基づく pSTAT5 アッセイを使用して、CD25^{high}Foxp3-Tヘルパー細胞（CD4＋CD25^{high}Foxp3-リンパ球として定義される）およびナチュラルキラー細胞（NK細胞、CD3-CD56＋リンパ球として定義される）におけるシグナル伝達の誘導と比較した（図 8）。この実施例における IL-2-Fc 融合タンパク質を含むリンカー領域および Fc 領域は、実施例 2 に記載のとおりであった。CD25＋Tヘルパー細胞は、異常な免疫活性化が関与する疾患または障害を治療することを意図した IL-2 ベースの治療薬の意図しない標的なる可能性が最も高いため、このアッセイで測定される。IL-2 受容体親和性に影響を及ぼすことが知られている変異を含有しない親 IL-2-Fc 融合タンパク質（配列番号 2）と、臨床試験における類似の分子（その C 末端に IL-2 が融合された無関係な抗体で、IL-2 の N88D 変異を含有する（C 末端 N88D、Peterson ら、Journal of Autoimmunity（2018）95：1-14 に IgG-（IL-2 N88D）₂ として記載されている）を比較物質として使

30

40

50

用した。

【0828】

凍結ヒトPBMC (ATCC) を解凍し、96ウェルプレートに分割した。2時間静置した後、細胞を様々な濃度のIL-2-Fc融合タンパク質、ネイティブIL-2または比較分子で30分間処理した。処理後、細胞をホルムアルデヒドで固定してそれらのシグナル伝達プロセスを「休止」させ、次いで、冷メタノールで処理してそれらの原形質膜を除去した。次いで、細胞を、細胞同一性のマーカーを認識する蛍光抗体で染色した。例えば、制御性T細胞はCD4+CD25^{high}Foxp3+であり、IL-2応答性非制御性T細胞はCD4+CD25^{high}Foxp3-であり、NK細胞はCD3-CD56+である。細胞を、チロシン647 (pSTAT5) でリン酸化された転写因子STAT5に結合する抗体 (Cell Signaling Technologyカタログ番号9365および番号14603) でも染色した。pSTAT5は、細胞表面上の受容体によるIL-2シグナル伝達の直接的な結果として産生され、IL-2シグナル伝達に適したマーカーとなる。フローサイトメトリーを使用して、pSTAT5のレベルと共に、細胞同一性のマーカー (図8) を測定した。各細胞集団をその最大シグナル伝達出力 (EC50) の50%に到達させるIL-2-Fc融合タンパク質の濃度、ならびに入手され得る最大シグナル伝達出力を決定した。分析目的のために、最大シグナル伝達出力を、IL-2においてV69A/Q74P変異のみを含有するIL-2-Fcタンパク質を使用して得られた最大シグナル伝達に対して正規化する。

【0829】

図9A、図9B、図9Cおよび図9Dは、示されるように、様々な濃度のIL-2-Fc融合タンパク質と共にインキュベートした後のCD25+Treg細胞およびCD25+非Treg細胞、NK細胞およびCD8+細胞傷害性T細胞におけるpSTAT5シグナル伝達レベルをそれぞれ示す。予想されるように、すべての変異体IL-2-Fc分子は、V69A/Q74Pのみを含有する野生型分子と比較して、シグナル伝達の活性化における効力が低下している。それらはすべて、野生型分子と比較した場合、Tregに対する特異性の増加を示す (CD25^{high}Tヘルパー細胞、NK細胞およびCD8+細胞傷害性T細胞では、EC50はTregよりも遠くにシフトし、最大活性化はTregよりも減少し、かつ/または測定不能であるため非Treg集団ではシグナル伝達する)。さらに、C末端N88D IL-2-Fc融合タンパク質は、Tregにおいて、試験したすべてのIL-2-Fc融合タンパク質 (陰性対照分子を除く) よりも低いpSTAT5シグナル伝達誘導を示す。C末端N88Dは、非Treg細胞タイプ上に検出可能なシグナル伝達を有しないので、相対的特異性を決定することができなかった (図8および表4)。

【0830】

これらの結果は、IL-2-Fc融合タンパク質を含むヒトIL-2ポリペプチドにおいてCD122/CD132受容体親和性 (例えば、H16N、H16L、I92S、D84V、S87R) を低下させる特異的変異が、EC50および最大活性化の組み合わせによって測定される、CD25^{high}Tヘルパー細胞およびNK細胞と比較して、制御性T細胞を特異的に活性化するその能力を増加させ、異なるムテインがそれぞれの点で様々な挙動を示すことを実証している。さらに、これらのデータは、上記のように試験されたいくつかのIL-2-Fc融合タンパク質が、比較分子C末端N88D分子よりも大きな制御性T細胞活性化能を有することを実証している。

10

20

30

40

50

【表 4】

表4:ヒトPBMCにおけるTreg、CD25^{high}Tヘルパー細胞およびNK細胞に対するIL-2-Fc融合タンパク質のシグナル伝達効力(EC₅₀および最大活性化)

IL-2-Fc 融合タンパク質	IL-2 バリエーション	Treg		CD25 ^{high} Tヘルパー		NK細胞	
	配列番号	EC ₅₀ (nM)	最大 シグナル	EC ₅₀ (nM)	最大 シグナル	EC ₅₀ (nM)	最大 シグナル
V69A/Q74P	2	0.001	1	0.007	1	2.6	1
H16N/V69A/Q74P	4	0.003	0.82	>50	~0.5	>50	N.D.
H16L/V69A/Q74P	5	0.238	1.22	0.827	0.29	N.D.	N.D.
I92S/V69A/Q74P	11	0.009	0.78	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
D84V/V69A/Q74P	7	0.013	1.20	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
S87R/V69A/Q74P	8	0.002	~1	~1	~1	10.2	0.83
不活性 IL-2	30	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
C末端 N88D	NA	0.37	0.50	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

ヒトPBMCで測定した場合の、30分後の各細胞型についての示されたIL-2-Fc融合によって誘導されたEC₅₀および最大pSTAT5シグナル。値は、図8のデータへのカーブフィッティングによって決定されている。
~で示される値は、フィッティングからの推定値の収束が不十分のため、視覚的な推定値である。
N.D.は、意味のあるなpSTAT5が検出されなかったことを示す。

10

【0831】

実施例4:CD25に対する中程度の親和性を有するIL2-Fc融合タンパク質は、他のCD25^{high}T細胞と比較してTregに対する特異性が増強されている

20

以前の研究では、CD25に対する親和性が大幅に低下したIL-2μテインが開発されているが、これは、そのような分子が癌の処置に関して有用であり得るからである(Levinら、Nature(2012)484:529-533)。他の研究は、これが他の細胞型と比較してTregに対する活性を増加させ得るという仮説に基づいてCD25に対する親和性を増加させることを目的としており、これは免疫系の異常な活性を伴う疾患の処置に有用であり得る。CD25に対する親和性を適度に低下させてTregの特異的活性化を増加させるIL-2変異の能力は、調査されていない。本発明者らは、実施例1および2における酵母表面ディスプレイ実験からのデータを使用して、変異を許容するアミノ酸位置を同定し、次いで、それらの位置を、IL-2/CD25複合体の公開された構造においてCD25と接触する残基と比較した(Stauberら、Proc Natl Acad Sci USA(2006)103(8):2788-2793)。特に、IL-2残基K35、R38、F42およびE68はCD25と接触し、変異を許容する。既存の変異は、R38、F42およびE68を標的としてCD25親和性を排除しており(Carmenateら、J Immunol(2013)190(12):6230-6238)、K35変異は、IL-2安定性を改善することが報告されている(Rojasら、Scientific Reports(2019)9:800)。

30

【0832】

これらの位置に変異を含む一連のIL-2-Fc融合タンパク質を作製した。具体的には、示された変異をIL-2 V69A/Q74P(配列番号2)の塩基配列に導入し、そのC末端を、配列(G₄S)₄(配列番号48)、続いてN297G変異を含有するIgG1 Fcフラグメント(配列番号40)を含む20アミノ酸リンカーに融合した。試験した特異的変異は、K35E、R38Q、R38N、R38E、F42Q、F42K、E68NおよびE68Qであった。ヒトPBMC中のTreg、CD25^{high}Tヘルパー細胞およびNK細胞におけるこれらの例示的なIL-2-Fc融合タンパク質のIL-2シグナル伝達活性を実施例4のように決定した。IL-2受容体親和性に影響を及ぼすことが知られている変異を含有しない親IL-2-Fc融合タンパク質(配列番号2)を比較体として使用した。E68NおよびE68Qは、このアッセイでは野生型と区別できず、以下に含まれない。

40

【0833】

50

図10A、図10Bおよび図10Cは、示されるように、様々な濃度のIL-2-Fc融合タンパク質と共にインキュベーションした後のTreg細胞、CD25^{high}Tヘルパー細胞およびNK細胞におけるpSTAT5シグナル伝達レベルをそれぞれ示す。表5は、特異性(Treg EC₅₀で割ったCD25^{high}TヘルパーEC₅₀の比として計算される)と共に、Treg対CD25^{high}Tヘルパー細胞のEC₅₀を示す。予想されるように、CD25に対する親和性を低下させると、TregおよびCD25^{high}Tヘルパー細胞におけるシグナル伝達も低下したが、NK細胞(CD25を発現しない)に及ぼす影響はほとんどまたは全くなかった。CD25に対する親和性を低下させると、CD25^{high}Tヘルパー細胞よりもTregsに対する特異性が高まるという結果は、我々の仮説と一致しているが、先行技術を考慮すると予想外であった。これは、R38NおよびK35E変異について特に顕著であったが、効果は試験したすべてのムテインにわたって生じる。

【表5】

表5. CD25に対する親和性が低下したIL-2-Fc融合タンパク質のシグナル伝達効力および制御性Tに対する特異性

IL-2-Fc融合タンパク質	IL-2 バリエーション 配列番号	CD25 K _D (nM酵母ディスプレイ)	Treg EC ₅₀ (nM)	CD25 ^{high} Tヘルパー EC ₅₀ (nM)	比
V69A/Q74P	2	0.27	0.001	0.0007	7.1
R38Q/V69A/Q74P	17	1.47	0.0025	0.0071	28.4
R38N/V69A/Q74P	22	1.82	0.0049	13.8	2822
R38E/V69A/Q74P	27	N.D.	1.717	15.5	9.0
F42Q/V69A/Q74P	29	N.D.	0.087	2.25	25.9
F42K/V69A/Q74P	28	N.D.	1.381	22.0	15.9
K35E/V69A/Q74P	12	0.78	0.002	0.60	300

酵母ディスプレイ滴定アッセイにおいてCD25への結合について、および制御性T細胞(CD4+CD25^{high}Foxp3+)およびCD25^{high}Tヘルパー細胞(CD4+CD25^{high}Foxp3+)において30分後のpSTAT5レベルを測定することによってヒトPBMCにおけるシグナル伝達効力について試験した、CD25との界面におけるIL-2ムテイン。図9に示す滴定にフィッティングさせることによって決定したシグナル伝達効力。N.D.-結合が検出されず

【0834】

これらの結果は、IL-2-Fc融合タンパク質を含むヒトIL-2ポリペプチド中のCD25受容体親和性(例えば、R38Q、R38N、R38E、F42Q、F42K、K35E)を低下させる特異的変異が、他のCD25^{high}T細胞と比較して、制御性T細胞を特異的に活性化する能力を増加させることを実証している。さらに、これらの結果は、IL-2-Fc融合タンパク質を含むIL-2ポリペプチド(例えば、R38Q、R38N、R38E)内の特定の位置における置換のために選択されたアミノ酸残基が、制御性T細胞の活性化および選択性の程度に差次的に影響を及ぼすことを実証している。CD25親和性の低下が、他のCD25^{high}T細胞よりもTregに対する選択性の大幅な増加をもたらす可能性がある。ここに示されるアッセイでは、そのウィンドウはTregに対する効力のおよそ50%の減少(2×ベースラインEC₅₀)から始まり、最大で約80%の効力の減少(5×ベースラインEC₅₀)を伴う。追加の選択性は、Tregに対する効力が87倍減少した点まで減少する。他のT細胞に対するTregの選択的活性化は、多くの免疫障害を治療する際の処置上の利益のために有用であると考えられているので、これらの位置における変異は、臨床分子に有用な特性を付与する可能性がある。

【0835】

実施例5: CD122/CD132およびCD25の両方への結合に影響を及ぼす変異を有するIL-2-Fc融合タンパク質は、CD25^{high}T細胞およびNK細胞よりも制御性T細胞に対する特異性を維持する

CD122/CD132二量体への結合に影響を及ぼす変異は、NK細胞および非Treg T細胞に対するTregに対する特異性を提供し、CD25変異は、独立して、CD

25^{high}Tヘルパー細胞に対する特異性Tregを提供するので、組み合わせ変異は、免疫調節治療薬において有用であり得る特異性と効力との新規な組み合わせを有し得る。本発明者らは、実施例1、3および4のようにIL-2-Fc融合タンパク質を産生し、実施例3および4のようにヒトPBMCを使用してpSTAT5アッセイでシグナル伝達する能力を試験した。

【0836】

図11A、図11Bおよび図11Cは、示されている様々な濃度のIL-2-Fc融合タンパク質（R38Eを含有するムテインは、Tregに対して低い効力を有するので示されず、表6を参照されたい）と共にインキュベーションした後のTreg細胞、CD25^{high}Tヘルパー細胞およびNK細胞におけるpSTAT5シグナル伝達レベルをそれぞれ示す。ここに示されているすべてのデータは、単一のヒトドナー由来のPBMCを使用しているが、先の例に示されているのと同じドナーではない。データは、個々の曲線が見えるように上部パネルと下部パネルとの間で分割される。V69A/Q74P変異のみを含有する対照IL-2-Fc融合体をすべてのパネルに示す。重要なことに、すべての組み合わせムテインは、Treg細胞においてIL-2シグナル伝達を活性化する能力を保持しており、Tregに対する効力はおよそ3桁に及ぶ。CD25^{high}Tヘルパー細胞およびNK細胞に対する相対的な特異性は、ほとんどのムテインが、確実にアッセイされるための任意の濃度で十分なpSTAT5を生成しなかったため、決定することができなかった。Tregに対する効力は依然として容易に検出可能であるが、他の細胞型に対するpSTAT5シグナル伝達はほとんど検出可能でないという事実は、CD122/CD132およびCD25との相互作用を標的とする変異の組み合わせがTregに対するそれらの選択性を大部分保持することを示す。

【表6-1】

表6. CD25およびCD122/CD132との界面を標的とする変異の組み合わせを含むIL-2-Fc融合タンパク質のTregに対する効力(EC₅₀)

IL-2-Fc 融合タンパク質(すべてV69A/Q74P/C125Sを含む)	IL-2 バリエーション配列番号	Treg EC ₅₀ (nM)
なし	2	0.039
K35E/H16N	13	0.022
K35E/I92S	16	0.93
K35E/R38N/H16N	38	9.8
R38N/H16N	23	0.18
R38N/D84V	25	0.76
R38N/S87R	31	0.017
R38N/I92S	26	3.2
R38Q/H16N	18	0.55
R38Q/I92S	21	1.0
R38E/H16N	32	49
R38E/D84V	33	65

【表6-2】

R38E/S87R	34	39
R38E/I92S	35	207
F42Q/H16N	36	13
F42Q/I92S	37	37

【0837】

実施例6：IL-2-Fc融合体の機能および安定性にほとんど影響を及ぼさないフレキシブル、ヘリックスおよびリジッドリンカー

いくつかの融合タンパク質の機能的特性、それらの発現レベルおよび熱安定性は、(G4S)_x (配列番号1029) フレキシブルリンカーよりも剛性であるProリッチリン

カーおよびヘリックスリンカーの組み込みによって改善されることが示されている（Zhaora, Protein Expr Purif (2008) 61:73-77）。

【0838】

リンカーの剛性および長さの増加が、制御性T細胞を活性化するためのそれらの特異性を依然として保持しながら、IL-2μテインの熱安定性およびシグナル伝達活性を改善することができるかどうかを試験するために、安定化されたIL-2（V69A/Q74Pμテイン）および8つの異なるリンカー（IL2-Li-Fc、表7）を有するCD122に対する親和性を低下させる変異を含むIL-2（V69A/Q74P/H16N）を含むFc融合タンパク質を設計し、発現させた。試験したリンカーは、いくつかの特徴のうちの1またはそれより多くのものを有する。いくつかのリンカーはプロリンに富み、リンカーペプチドの剛性を高めるN-グリコシル化部位を組み込む。試験した他のリンカーは、α-ヘリックスリジッドリンカー（Araiら、Protein Eng (2001) 14(8):529-532）である。他のリンカーのいくつかは、複数のドメインタンパク質に見られる天然に存在するリンカーであり、いくつかはプロリンに富む人工的に設計された配列である。

【0839】

新規リンカーを有するIL-2-Li-Fc融合タンパク質のいくつかは、蛍光タンパク質色素SYPRO orangeを用いた示差走査蛍光定量法（DSF）アッセイにおいて、IL-2-（G₄S）₄-Fcリンカー（配列番号48として開示される「（G₄S）₄」）と比較してわずかに改善された熱安定性を示す（表7）。

【0840】

IL-2-Li-Fc融合タンパク質の生物学的活性に対する異なるリンカーの効果を評価するために、先の実施例に記載されたpSTAT5シグナル伝達アッセイを使用した。pSTAT5アッセイを使用して、Tregに対する選択性を付与するH16N変異を含む安定化IL-2（V69A/Q74P/C125Sを含有する）および安定化IL-2との関連におけるIL-2-Li-Fc融合タンパク質の選択性および活性に対するリンカーの効果を評価した。IL-2-Li-Fc融合タンパク質のEC₅₀を異なるリンカーと比較すると、ほとんどのリンカーは、（G₄S）₄リンカー（配列番号48）を有するIL-2-Fc融合体と類似しているか、またはそれよりわずかに活性であったことが示される（表8）。いくつかのリンカーは、顕著に低い活性を示した（H16N変異を有するv5およびv7）。

【表7-1】

表7. 野生型(WT、V69A/Q74変異を含む)およびH16Nフォーマット(V69A/Q74P/H16N)において試験したリンカー(Li)のアミノ酸配列およびIL-2-Fcの融解温度

説明	配列	配列番号	T _m (WT)	T _m (H16N)
リンカー v1	AGSGGSGGSGGSPVPSTPPTNSSSTPPTSPS ASGS	49	48.8	49

【表7-2】

リンカー v2	AGSGGSGGSGGSPVPSTPPTSPSTPPTSPS GGSGNSSGSGGS	50	48.5	49.5
リンカー v3	AGSGNSSGSGGSGGSGNSSGSGGSPVPSTPP TPSPSTPPTSPSASGS	51	49.3	50.4
リンカー v4	AEAAAKEAAAKEAAAKEAAAKAGS	52	48.4	48.8
リンカー v5	GTTPNPPASSSTTGSSSTPTNPPAGS	53	48.2	49.3
リンカー v6	AGSPGAGNGGNNGGNPPPTTTTSSAPATT TTASAGS	54	48.4	48.8
リンカー v7	GGGSAGGGSAGGGSAGGGSAGS	55	47.9	45.5
(G ₄ S) ₄ (配列番号48)	GGGSGGGGSGGGGSGGGGS	48	46.5	45.7

【表 8】

表8. Treg、CD25^{high}Tヘルパー細胞およびNKに対する、様々なリンカーを有するIL-2-Fcタンパク質についての、ヒトPBMCを用いたpSTAT5シグナル伝達アッセイによって決定したシグナル伝達効力

IL-2 バリエーション (リンカー)	Tregs CD4+CD25 ^{high} FoxP3+ EC50 (nM)	T ヘルパー CD4+CD25 ^{high} FoxP3- EC50 (nM)	NK 細胞 CD3-CD56+ EC50 (nM)
H16N (v1)	0.003	0.113	検出されず
H16N (v2)	0.003	0.090	検出されず
H16N (v3)	0.009	0.101	検出されず
H16N (v4)	0.005	0.243	13.5
H16N (v5)	0.052	2.6	検出されず
H16N (v6)	0.011	0.96	検出されず
H16N (v7)	0.026	2.68	検出されず
H16N (G4S) ₄ (配列番号 48)	0.008	1.04	6.1
WT (v1)	0.003	0.008	2.6
WT (v2)	0.004	0.007	1.7
WT (v3)	0.007	0.016	2.0
WT (v4)	0.003	0.005	1.0
WT (v5)	0.022	0.101	7.6
WT (v6)	0.012	0.046	8.2
WT (v7)	0.014	0.068	10.4
WT (G4S) ₄ (配列番号 48)	0.006	0.009	2.0

【0841】

実施例 7：CD122 受容体親和性が低下した IL-2-Fc 融合タンパク質は、インビボで制御性 T 細胞を特異的に増殖させる

変化した IL-2 受容体親和性を有する IL-2-Fc 融合タンパク質が、マウスにおいて制御性 T 細胞を特異的に活性化する能力を評価した。簡潔には、ヒト FcRn を発現する Tg32 マウス (Jackson Labs、Bar Harbor ME、ストック番号 014565) に、N297G 変異を有する IgG1-Fc の N 末端に融合した 20aa の GS リンカー (G4S)₄ (配列番号 48) を含む H16N 融合タンパク質のある範囲の用量 (0.5 μg ~ 15 μg) を、尾静脈注射によって 1 回注射した。対照マウスを等モル量 (1 μg ~ 30 μg) の C 末端 N88D 融合タンパク質で処理した。リンパ球レベルを、投与前、次いで注射後 3、5 および 7 日目にフローサイトメトリーによって決定した。IL-2-Fc 融合タンパク質のインビボ効果を決定するために、いくつかの重要なパラメータを測定した：全リンパ球の割合としての T 細胞、T 細胞の割合としての Foxp3+ Treg、T 細胞の割合としての CD4+ T ヘルパー細胞 (Treg を除く)、T 細胞の割合としての CD8+ T 細胞、および全リンパ球の割合としてのナチュラルキラー (NK) 細胞。具体的には、全リンパ球を生存 CD45+ 細胞として、T 細胞を生存 CD45+CD3+ として、Treg を生存 CD45+CD3+CD4+CD25^{high}CD127- 細胞として、T ヘルパーを生存 CD45+CD3+CD4+CD25^{high}でないおよび CD127- として、CD8+ T 細胞を生存 CD45+CD3+CD8+ 細胞として、NK 細胞を生存 CD45+CD3-NK1.1+ として定義した。

【0842】

図 12 は、総 T 細胞の割合としての Treg を示す。両方の分子は、3 日目に強い用量依存的増加を示し、その後の時点で減少する。IL-2-Fc H16N に対する応答は

、これらのマウスにおいてより持続的であり、このことは、この分子がより長い時間にわたって活性を発揮することを示唆している。図12Aおよび図12Bのデータは、各時点で各用量について3匹のマウスのベースライン（処置前の値）に対する応答の平均としてプロットされ、一方、図12Cは、各分子の最高用量で処置された個々のマウスのデータを示す。図13および図14は、それぞれIL-2-Fc融合タンパク質またはC末端N88Dの各用量での処置後のTヘルパー細胞およびCD8+T細胞であったT細胞のパーセントを示す。TEフェクターでは3日後に全体の一部として明確な用量依存的減少があり、効果は後の時点で低下する。2つの分子に対する用量一致応答の間に有意な差はない。

【0843】

図15Aおよび図15Bは、それぞれIL-2-Fc H16NおよびC末端N88Dで処置したマウスのNK細胞応答（NK細胞／全リンパ球）を示す。データを、各時点における各用量についての3匹のマウスについてのベースライン（処置前の値）に対するNK細胞パーセンテージの平均としてプロットする。IL-2-Fc H16Nで処置したマウスでは、3日目に、NK細胞の画分は、用量依存的に、低用量でわずかに減少するか、または高用量でわずかに増加する。効果は後の時点で低下する。対照的に、C末端N88Dで処置したマウスでは、IL-2-Fc H16Nタンパク質での処置よりもはるかに大きな程度でNK細胞増殖の用量依存的刺激が観察された。各分子の最高用量で処置した個々のマウスのベースラインに対する総リンパ球の割合としてのNK細胞を図15Cに示す。

【0844】

まとめると、これらの結果は、IL-2-Fc H16N融合タンパク質によるマウスの処置がFoxp3+制御性T細胞の選択的増殖を誘導することを実証している。比較分子とは対照的に、IL-2-Fc H16Nは、より長期間にわたってTregの増殖を誘導し、インビボでNK細胞の増殖をはるかに少なく誘導する。

【0845】

実施例8：IL-2-Fc融合タンパク質のIL-2受容体結合親和性の低下はインビボでのそれらの寿命を延ばす

IL-2を使用する既存の治療に対するIL-2-Fc融合タンパク質の重要な利点は、インビボでの寿命の延長が期待される（Bellら、J Autoimmunity（2015）56：66-80）。Fcまたは抗体融合タンパク質との関連において、IL-2受容体への結合がインビボでのクリアランスの主要な経路であると仮定される。本発明者らは、CD25とCD122の両方の受容体に対する親和性が低下したIL-2-Fc融合タンパク質（変異F42A、Y45A、L72G、N88D、V69A、Q74P、C125S（配列番号30））をTg32マウスに投与して試験した。図16は、V69A/Q74P/C125S変異のみを含有するIL-2-Fcと比較して、CD25およびCD122の両方に対する低下した親和性を実証する結合データを示し、IL-2-Fc不活性は、試験した任意の濃度（図9A）で、ヒトPBMCにおいてインビトロでpSTAT5リン酸化を引き起こさない。

【0846】

実施例7と同様にIL-2-Fc融合タンパク質またはC末端N88Dで処置したマウスから血漿を採取した。各時点で存在するIL-2-Fc融合タンパク質またはC末端N88Dの量を、抗IL-2捕捉抗体（R&D Systems, AF-202）および西洋ワサビペルオキシダーゼにコンジュゲートさせた抗ヒトFc二次抗体（Jackson ImmunoResearch 109-035-008）を用いたELISAアッセイを用いて測定した。分析のために、出発物質の100%を、注射1時間後に血漿中で検出可能な量と定義した。等モル量のIL-2-Fc H16NおよびC末端N88Dは、各用量レベルで本質的に同一のクリアランス動態を示す（図17Aおよび図17B）。対照的に、IL-2-Fc不活性は、特に低用量（図17Cおよび図17D）でより長く持続する。

【0847】

この例示的な分子は、IL-2受容体に対する親和性を低下させることにより、インビボでの治療分子の寿命を延ばすことができることを実証している。CD25に対する親和性を低下させるがTregに対する活性を保持するIL-2変異、例えば、実施例4に記載されるIL-2-Fc融合タンパク質を使用して、これらのIL-2-Fc融合タンパク質の治療寿命を延ばし、それにより、臨床的有用性の期間を延ばし、頻繁な投薬の必要性を減らすことができる。

【0848】

実施例9：IL-2-Fc融合タンパク質は、ヒト化マウスにおいてインビボでT制御細胞、Tヘルパー細胞およびNK細胞を増殖させる

IL-2-Fc融合タンパク質に対するヒト免疫細胞の応答を調べるために、NOD scidガンマ（NSG）マウスに致死量の放射線を照射し、ヒトCD34+臍帯幹細胞で再構成した。各群に6匹のマウスを含む7つの実験群を、3人の異なるヒトドナーから単離されたCD34+臍帯幹細胞を使用して再構成した。各ドナーは、実験群あたり2匹のマウスを再構成した。生着が完全に起こった後、低用量および／または高用量の対照モノクローナル抗体（モタビズマブ）、不活性IL-2部分を有する対照IL-2Fc融合タンパク質、野生型IL-2タンパク質を有する対照IL-2Fc融合タンパク質、およびIL-2部分内に異なる変異を含む3つの異なるIL-2-Fc融合タンパク質をマウスの皮下に注射した。表12は、調査した用量および実験的処置群をまとめたものである。注射後、図18Aに示すように、様々な時点でマウスから血液を採取し、フローサイトメトリーを実施して、これらの時点で様々なリンパ球集団を測定した（図18A）。投与後9日目までのT制御性細胞、Tヘルパー細胞およびNK細胞の増殖倍率を、実施例7と同様にフローサイトメトリーによって定量化し、それぞれ図18B、図18Cおよび図18Dに示す。

【表12】

表12. ヒトCD34+臍帯幹細胞で再構成したヒト化マウスに投与したIL-2-Fc融合タンパク質および対照タンパク質ならびに対応する用量

実験群 (群あたり6匹のマウス)	処置	低用量 (μg/kg)	高用量 (μg/kg)
1	モタビズマブ	800 μg/kg (等モル)	
2	I 不活性 IL-2	400 μg/kg	
3	N88D (C末端)	100 μg/kg (等モル)	800 μg/kg (等モル)
4	野生型 IL-2	50 μg/kg	400 μg/kg
5	H16N, V69A, Q74P, C125S (配列番号1007)	50 μg/kg	400 μg/kg
6	H16L, V69A, Q74P, C125S (配列番号1008)	50 μg/kg	400 μg/kg

【0849】

実施例10：IL-2-Fc融合タンパク質は循環中の日数の寿命を有する

Tg32マウス（Jackson Labs、Bar Harbor ME、ストック番号014565）に、変異の組み合わせを含む5 μgのIL-2融合タンパク質（図19A～19B）を皮下注射した。調査したすべてのIL-2融合タンパク質は、H16N、H16LまたはI92S変異のいずれかと組み合わせでV69A/Q74P/C125S

変異を含有していた（図19A）。これらは、それぞれ配列番号1007、1008および1009に対応する。さらに、Fc領域における更なる変異を伴うまたは伴わないIL-2部分におけるH16N/V69A/Q74P/C125S変異を含む2つのIL-2融合タンパク質の半減期を比較した（図19B）。これらのIL-2融合タンパク質は、配列番号1007および135に対応する。例示的なIL-2融合タンパク質を注射した後、図19A～図19Bに示す時点で血液を採取した。血漿を血液から単離し、IL-2融合タンパク質の濃度を実施例8に記載されるように測定した。

【0850】

図19Aに示されるように、示された変異を有するすべてのIL-2融合タンパク質は、注射後最初の12時間以内に最大の分布を示した。I92S変異は、マウスの血漿中に最大量の循環IL-2融合タンパク質をもたらした。

10

【0851】

図19Bに示されるように、FcRn（配列番号135）に対するFc配列の親和性を増加させると、IL-2部分に同じ変異を含むがFc配列に更なる変異を含まないIL-2融合タンパク質（配列番号1007）と比較して、IL-2融合タンパク質の寿命がわずかに増加した。

【0852】

実施例11：IL-2-Fc融合タンパク質はカニクイザルにおいてインビボでT制御細胞を選択的に増殖させる

例示的なIL-2-Fc融合タンパク質、すなわち、変異H16L/V69A/Q74P/C125S（配列番号1008）を含むIL-2-Fc融合タンパク質（IgG1 Fc N297Gアロタイプm3に融合したIL2-118）の薬物動態学的および薬力学的プロファイル、ならびに免疫細胞の拡大および増殖に対するその効果を、カニクイザルにおいてインビボで調べた。100 μg/kgのIL-2-Fc融合タンパク質またはプラセボ（リン酸緩衝生理食塩水）を週1回（1、8、15、および22日目）、4週間皮下投与した。4週間の毎週の投与に続いて、4週間の回復期間を設けた。

20

【0853】

例示的なIL-2-Fc融合タンパク質は、すべてのサルにおいて十分に忍容性であり、4週間の投薬期間中または4週間の回復期間中に臨床徴候または所見は観察されなかった。IL-2-Fc融合タンパク質の薬物動態に関して、データは、迅速な初期吸収期（すべての動物についてTmax<24時間）とそれに続く排出期（半減期（t_{1/2}）は約10時間であった）を実証している（図20）。経時的なサルにおけるIL-2-Fc融合タンパク質の血清レベルを図20に要約する。

30

【0854】

サルにおける投与後の免疫細胞増殖に対する例示的なIL-2-Fc融合タンパク質の効果も調べた。フローサイトメトリーを、IL-2-Fc融合タンパク質またはプラセボ対照による処置後の循環免疫細胞サブセットの定量化のために使用した。表13は、分析した細胞内および細胞表面マーカーならびに対応する細胞集団を列挙している。図21Aに示すように、IL-2-Fc融合タンパク質は、プラセボ対照と比較して、サルにおいて制御性T細胞の量を有意に増加させた。さらに、図21Bに示されるように、制御性T細胞の最大80%が、IL-2-Fc融合タンパク質を受けたサルにおいてKi67（細胞増殖のマーカー）について陽性に染色された。まとめると、これらのデータは、制御性T細胞が過剰増殖性であり、IL-2-Fc融合タンパク質に応答して増加した増殖を示したことを示している。

40

【0855】

図5に示すように、22A～22Dにおいて、IL-2-Fc融合タンパク質は、NK細胞（図22A）、細胞傷害性T細胞（図22B）、ヘルパーT細胞（図22C）または総T細胞（図22D）の増殖の増加をもたらさなかった。

【0856】

要約すると、これらのデータは、IgG1 Fc N297Gアロタイプm3に融合した

50

IL2-118がインビボで制御性T細胞を選択的に増殖させることができたことを示している。

【表13】

表13. 循環免疫細胞のフローサイトメリー分析のための細胞内および細胞表面マーカーならびに対応する細胞集団のリスト

免疫表現型決定抗原および細胞集団	
抗原マーカー	特定される細胞集団
CD45+/CD3+/CD20-/CD159a-	総Tリンパ球
CD45+/CD3+/CD20-/CD159a-/CD4+/CD8-	Tヘルパーリンパ球
CD45+/CD3+/CD20-/CD159a-/CD4-/CD8+	T細胞傷害性リンパ球
CD45+/CD3-/CD20-/CD159a+	CD159a+ナチュラルキラー細胞
CD3+/CD159a-/CD4+/CD8-/CD25+/FoxP3+	制御性Tヘルパーリンパ球
CD3+/CD159a-/CD4+/CD8-/CD25+/FoxP3+/Ki67+	増殖調節性Tヘルパーリンパ球

10

【0857】

実施例12：IL-2-Fc融合タンパク質はループス腎炎のマウスモデルにおける腎臓損傷を軽減する

20

MRL/MpJ-FasLpr/J系統のマウス（Jackson Labs、Bar Harbor ME、ストック番号000485）は、Fas遺伝子における変異についてホモ接合性であり、ヒトループス腎炎と同様の腎臓関与を伴うヒト全身性エリテマトーデス（SLE）に類似する全身性自己免疫をもたらす。これらのマウスを使用して、SLEのこのモデルにおける疾患進行に対する影響を測定することによって、制御性T細胞拡大を誘導するIL-2-Fc融合タンパク質の能力を調べた。

【0858】

最大30匹のマウスからなる群を、PBS賦形剤コントロール、または、40μg/kgでの本明細書中に記載される例示的なIL-2-Fc融合タンパク質により、3日ごとに皮下処置した。処置は11週齢で開始し、マウスが18週齢になったときに試験終了まで継続した。疾患スコアリングには、すべてのマウスで毎週測定されるタンパク尿、試験終了時に測定された腎臓組織学による糸球体病変の分析、試験終了時に測定された血中尿素窒素（BUN）、および二本鎖DNAを認識する血清中の抗体（抗dsDNA抗体）の定量的測定が含まれた。

30

【0859】

図23Aは、研究の経過全体にわたる2つの群における平均タンパク質尿を示す。研究の初期に、処置群は、より低い平均タンパク質尿を示し、マウスが12週齢（両側対応のないt検定を使用してp=0.004）および13週齢（p=0.056）であるとき、統計学的有意性が最大であった（図23B中央右パネル）。

40

【0860】

腎臓損傷を示す糸球体病変を評価するために、研究の最後に腎臓組織学も行った。分析プロトコルを、処置群を盲検化した分析者とともに使用した。未処置マウスにおいて同定された病変の平均数は6.72であったが、処置マウスにおける平均は5.167であった（図23C）。この結果は、p<0.005で統計学的に有意であり（両側対応のないt検定）、このことは、処置群が研究の経過にわたって蓄積した腎臓損傷が少なかったことを示している。抗dsDNA抗体またはBUNに差は観察されなかった。

【0861】

要約すると、これらのデータは、例示的なIL-2-Fc融合タンパク質がループス腎炎のマウスモデルにおける疾患進行に影響を及ぼすことを示している。

50

【 0 8 6 2 】

参照による組み込み

本明細書で言及される刊行物、特許およびアクセッション番号はすべて、個々の各刊行物または特許が参照により組み込まれると具体的かつ個別に示されているかのように、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【 0 8 6 3 】

均等物

本発明の特定の実施形態を議論したが、上記明細書は例示であり限定ではない。本明細書および以下の特許請求の範囲を検討することにより、本発明の多くの変形物が当業者に明らかになるであろう。本発明の全範囲は、このような変形物と共に、均等物の全範囲を加えた特許請求の範囲および本明細書を参照することにより決定されるべきである。

10

20

30

40

50

【表 9 - 1】

表9. 配列表(アミノ酸)

配列番号	説明	置換	配列(アミノ酸)
例示的なIL-2バリエーション(ムテイン)			
1	IL2 C125S	C125S	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTRMLTFKF'YMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEVL NLAQSKNFHILRPDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEEFLNRWITFSQSIISTLT
2	安定化 IL-2	V69A/Q74P /C125S	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTRMLTFKF'YMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHILRPDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEEFLNRWITFSQSIISTLT
3	IL2-037	H16D/V69A /Q74P/C125 S	APTSSSTKKKTQLQLEDLLDLQMIINGINNYKNPK LTRMLTFKF'YMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHILRPDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEEFLNRWITFSQSIISTLT
4	IL2-062	H16N/V69A /Q74P/C125 S	APTSSSTKKKTQLQLENLLDLQMIINGINNYKNPK LTRMLTFKF'YMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHILRPDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEEFLNRWITFSQSIISTLT
5	IL2-118	H16L/V69A /Q74P/C125 S	APTSSSTKKKTQLQLELLLDLQMIINGINNYKNPK LTRMLTFKF'YMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHILRPDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEEFLNRWITFSQSIISTLT
6	IL2-035	I28T/V69A/ Q74P/C125 S	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTRMLTFKF'YMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHILRPDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEEFLNRWITFSQSIISTLT
7	IL2-073	V69A/Q74P /D84V/C125 S	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTRMLTFKF'YMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHILRPVLI SNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEEFLNRWITFSQSIISTLT
8	IL2-077	V69A/Q74P /S87R/C125 S	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTRMLTFKF'YMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHILRPDLIRNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEEFLNRWITFSQSIISTLT
9	IL2-043	V69A/Q74P /N88L/C125 S	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTRMLTFKF'YMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHILRPDLISLINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEEFLNRWITFSQSIISTLT
10	IL2-036	V69A/Q74P /N88S/C125 S	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTRMLTFKF'YMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHILRPDLISSINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEEFLNRWITFSQSIISTLT
11	IL2-068	V69A/Q74P /I92S/C125S	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTRMLTFKF'YMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHILRPDLISNINVSVLELKGSETTFMC EYADETATIVEEFLNRWITFSQSIISTLT
12	IL2-106	K35E/V69A /Q74P/C125 S	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPE LTRMLTFKF'YMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHILRPDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEEFLNRWITFSQSIISTLT

10

20

30

40

【表 9 - 2】

13	IL2-107	K35E/H16N /V69A/Q74 P/C125S	APTSSSTKKTQLQLENNLLDLQMIINGINNYKNPE LTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFH1RPRD11SNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
14	IL2-119	K35E/H16L /V69A/Q74P /C125S	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMIINGINNYKNPE LTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFH1RPRD11SNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
15	K35E/D84V ムテイン	K35E/D84V /V69A/Q74 P/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPE LTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFH1RPRV11SNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
16	IL2-115	K35E/I92S/ V69A/Q74P /C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPE LTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFH1RPRD11SNINVSIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
17	IL2-109	R38Q/V69A /Q74P/C125 S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFH1RPRD11SNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
18	IL2-113	R38Q/H16N /V69A/Q74 P/C125S	APTSSSTKKTQLQLENNLLDLQMIINGINNYKNPK LTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFH1RPRD11SNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
19	IL2-120	R38Q/H16L /V69A/Q74 P/C125S	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMIINGINNYKNPK LTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFH1RPRD11SNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
20	R38Q/D84 V ムテイン	R38Q/D84V /V69A/Q74 P/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFH1RPRV11SNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
21	IL2-116	R38Q/I92S/ Q74P/C125 S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFH1RPRD11SNINVSIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
22	IL2-088	R38N/V69A /Q74P/C125 S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFH1RPRD11SNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
23	IL2-097	R38N/H16N /V69A/Q74 P/C125S	APTSSSTKKTQLQLENNLLDLQMIINGINNYKNPK LTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFH1RPRD11SNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
24	R38N/H16L ムテイン	R38N/H16L /V69A/Q74 P/C125S	APTSSSTKKTQLQLELLLLDLQMIINGINNYKNPK LTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFH1RPRD11SNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
25	IL2-098	R38N/D84V /V69A/Q74 P/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFH1RPRV11SNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT

10

20

30

40

【表 9 - 3】

26	IL2-100	R38N/I92S/ Q74P/C125 S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVELELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
27	IL2-090	R38E/V69A /Q74P/C125 S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTEMITFKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVELELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
28	IL2-092	F42K/V69A /Q74P/C125 S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTRMLTKKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVELELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
29	IL2-110	F42Q/V69A /Q74P/C125 S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVELELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
30	IL2- 不活性	F42A/Y45A /L72G/N88 D/V69A/Q7 4P/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTRMLTAKFAMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NGAPSKNFHLRPRDLISDINVSVELELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
31	IL2-99	R38N/S87R/ V69A/Q74P /C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLIRNINVSVELELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
32	IL2-101	R38E/H16N /V69A/Q74 P/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTEMITFKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVELELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
33	IL2-102	R38E/D84V /V69A/Q74 P/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTEMITFKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVELELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
34	IL2-103	R38E/S87R/ V69A/Q74P /C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTEMITFKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLIRNINVSVELELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
35	IL2-104	R38E/I92S/ V69A/Q74P /C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTEMITFKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVELELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
36	IL2-114	F42Q/H16N /V69A/Q74 P/C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVELELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
37	IL2-117	F42Q/I92S/ V69A/Q74P /C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVELELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
38	IL2-108	K35E/R38N /H16N/V69 A/Q74P/C12 5S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPE LTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVELELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT

10

20

30

40

【表 9 - 4】

1000	IL2-124	T3A/H16N/ V69A/Q74P /C125S	APASSSTKKTQLQLENLLLDLQMI1NGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
1001	IL2-127	T3A/H16L/ V69A/Q74P /C125S	APASSSTKKTQLQLELLLLDLQMI1NGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
1002	IL2-130	T3A/I92S/V 69A/Q74P/C 125S	APASSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI1NGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLT
例示的なFc領域			
39	IgG1 Fc		DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK
40	IgG1 Fc N297G	N297G	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK
41	IgG1 Fc LALAPG	L234A/L235 A/P329G	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK
42	IgG1 Fc N297G Mut215	N297G/T30 7Q/Q311V/ A378V	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYGSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK
43	IgG1 Fc LALAPG Mut215	L234A/L235 A/P329G/T3 07Q/Q311V/ A378V	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLQVLHVDWLNGKEYKCKVSN KALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 9 - 5】

44	IgG4 Fc S228P	S228P	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVQLHVDWLNQKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK
45	IgG4 Fc S228P/R409 K	S228P/R409 K	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVQLHVDWLNQKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK
46	IgG4 Fc S228P Mut215	S228P/T307 Q/Q311V/A 378V	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTQVLHVDWLNQKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK
47	IgG4 Fc S228P/R409 K Mut215	S228P/R409 K/T307Q/Q 311V/A378 V	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTQVLHVDWLNQKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK
1003	IgG1 Fc N297G m3 allotype		DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVQLHVDWLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
リンカー			
48	(G4S)4 リンカー		GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSG
49	リンカー v1		AGSGSGSGSGSGSPVPSTPPTNSSSTPPTPSPSASGS
50	リンカー v2		AGSGSGSGSGSGSPVPSTPPTPSPSTPPTPSPSGSGSGNSGSGGS
51	リンカー v3		AGSGNSGSGSGSGSGNSGSGSGSPVPSTPPTPSPSTPPTPSPSASGS
52	リンカー v4		AEAAAKEAAAKEAAAKEAAAKAGS
53	リンカー v5		GTTPNPASSSTTGSSTPTNPAGS
54	リンカー v6		AGSPGAGNGGNGGNPPPTTTTSSAPATTTTASAGS
55	Linker v7		GGGSAGGGSAGGGSAGGGSAGS
例示的なIL-2-Fc 融合タンパク質 (IgG1 Fc N297G)			

10

20

30

40

50

【表 9 - 6】

56	IgG1 Fc N297G に融合された IL2 C125S	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E E L K P L E E V L N L A Q S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
57	IgG1 Fc N297G に融合された 安定化 IL-2	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
58	IgG1 Fc N297G に融合された IL2-037	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
59	IgG1 Fc N297G に融合された IL2-062	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
60	IgG1 Fc N297G に融合された IL2-118	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K

10

20

30

40

【表 9 - 7】

61	IgG1 Fc N297G に融合された IL2-035	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI LINGTNNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDIISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQD WINGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYITLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
62	IgG1 Fc N297G に融合された IL2-073	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI LINGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRVLIISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQD WINGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYITLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
63	IgG1 Fc N297G に融合された IL2-077	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI LINGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQD WINGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYITLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
64	IgG1 Fc N297G に融合された IL2-043	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI LINGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISLINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQD WINGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYITLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
65	IgG1 Fc N297G に融合された IL2-036	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI LINGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISSINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQD WINGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYITLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

【表 9 - 8】

66	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-068	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V S V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S I T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
67	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-106	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P E L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S I T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
68	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-107	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P E L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S I T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
69	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-119	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P E L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S I T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
70	IgG1 Fc N297G に融合された K35E/D84V ムテイン	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P E L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R V L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S I T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K

10

20

30

40

【表 9 - 9】

71	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-115	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P E L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V S V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
72	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-109	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T Q M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
73	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-113	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T Q M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
74	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-120	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T Q M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
75	IgG1 Fc N297G に融合された R38Q/D84V ムテイン	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T Q M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R V L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K

10

20

30

40

【表 9 - 10】

76	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-116	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T Q M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D I S N I N V S V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
77	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-088	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T N M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
78	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-097	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T N M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
79	IgG1 Fc N297G に融合された R38N/H16L ムテイン	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T N M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
80	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-098	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T N M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R V I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K

10

20

30

40

【表 9 - 1 1】

81	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-100	APTSSTTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T N M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V S V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L L I G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
82	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-090	APTSSTTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T E M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L L I G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
83	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-092	APTSSTTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T K K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L L I G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
84	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-110	APTSSTTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T Q K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L L I G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
85	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2 不活性	APTSSTTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T A K F A M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N G A P S K N F H L R P R D L I S D I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L L I G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K

10

20

30

40

【表 9 - 1 2】

86	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-99	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTNMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPIEEAL NLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGGGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
87	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-101	APTSSSTKKTKQLQLENLLLDLQMIINGINNYKNPK LTEMITFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPIEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGGGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
88	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-102	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTEMITFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPIEEAL NLAPSKNFHLRPRVLSNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGGGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
89	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-103	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTEMITFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPIEEAL NLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGGGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
90	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-104	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTEMITFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPIEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGGGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 9 - 1 3】

91	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-114	APTSSSTKKKTQLQLENLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T Q K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L I G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
92	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-117	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T Q K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V S V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L I G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
93	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-108	APTSSSTKKKTQLQLENLLLDLQMI L N G I N N Y K N P E L T N M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L I G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
1004	IgG1 Fc N297G アロタイプ m3 に融合された IL2-124	A P A S S S T K K K T Q L Q L E N L L L D L Q M I L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L I G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
1005	IgG1 Fc N297G アロタイプ m3 に融合された IL2-127	A P A S S S T K K K T Q L Q L E L L L L D L Q M I L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L I G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K

10

20

30

40

【表 9 - 1 4】

1006	IgG1 Fc N297G アロタイプ _{m3} に融合された IL2-130	APASSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E I K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V S V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K	10
1007	IgG1 Fc N297G アロタイプ _{m3} に融合された IL2-062	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E I K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K	20
1008	IgG1 Fc N297G アロタイプ _{m3} に融合された IL2-118	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E I K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K	30
1009	IgG1 Fc N297G アロタイプ _{m3} に融合された IL2-068	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E I K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V S V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K	40
IL-2-Fc 融合タンパク質(IgG1 Fc LALAPG)			50

【表 9 - 1 5】

94	IgG1 Fc LALAPG に融合された IL2 C125S	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI LINGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEEELKPIEEVL NLAQSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF LFPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
95	IgG1 Fc LALAPG に融合された 安定化 IL-2	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI LINGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEEELKPIEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF LFPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
96	IgG1 Fc LALAPG に融合された IL2-037	APTSSSTKKTKQLQLEDLLLDLQMI LINGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEEELKPIEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF LFPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
97	IgG1 Fc LALAPG に融合された IL2-062	APTSSSTKKTKQLQLENLLLDLQMI LINGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEEELKPIEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF LFPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
98	IgG1 Fc LALAPG に融合された IL2-118	APTSSSTKKTKQLQLELLLDLQMI LINGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEEELKPIEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF LFPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

【表 9 - 1 6】

99	IgG1 Fc LALAPG に融合された IL2-035	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L NGTNNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQC LEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF L FPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK
100	IgG1 Fc LALAPG に融合された IL2-073	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L NGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQC LEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRVLI SNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF L FPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK
101	IgG1 Fc LALAPG に融合された IL2-077	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L NGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQC LEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF L FPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK
102	IgG1 Fc LALAPG に融合された IL2-043	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L NGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQC LEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISLINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF L FPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK
103	IgG1 Fc LALAPG に融合された IL2-036	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L NGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQC LEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISSINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF L FPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 9 - 17】

104	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-068	APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
105	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-106	APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPE LTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
106	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-107	APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPE LTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
107	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-119	APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPE LTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
108	IgG1 Fc LALAPG に融合された K35E/D84V ムテイン	APTSSTKKTQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPE LTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRVLI SNINVSVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 9 - 18】

109	IgG1 Fc LALAPG に融合された IL2-115	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P E L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V S V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E A A G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L G A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
110	IgG1 Fc LALAPG に融合された IL2-109	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T Q M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E A A G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L G A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
111	IgG1 Fc LALAPG に融合された IL2-113	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T Q M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E A A G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L G A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
112	IgG1 Fc LALAPG に融合された IL2-120	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T Q M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E A A G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L G A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
113	IgG1 Fc LALAPG に融合された R38Q/D84V ムテイン	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T Q M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R V L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E A A G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L G A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K

10

20

30

40

【表 9 - 19】

114	IgG1 Fc LALAPG に融合された IL2-116	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI LINGINNYKNPK LTQMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEIKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVELKLGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGGGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF LFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
115	IgG1 Fc LALAPG に融合された IL2-088	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI LINGINNYKNPK LTNMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEIKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGGGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF LFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
116	IgG1 Fc LALAPG に融合された IL2-097	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI LINGINNYKNPK LTNMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEIKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGGGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF LFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
117	IgG1 Fc LALAPG に融合された R38N/H16L ムテイン	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI LINGINNYKNPK LTNMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEIKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGGGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF LFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
118	IgG1 Fc LALAPG に融合された IL2-098	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI LINGINNYKNPK LTNMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEIKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGGGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF LFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 9 - 20】

119	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-100	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTMILTFKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVSIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF'L FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
120	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-090	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTEMILTFKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVSIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF'L FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
121	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-092	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTRMITKKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVSIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF'L FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
122	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-110	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTRMITQKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVSIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF'L FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
123	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2不活性	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTRMLTAKFAMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NGAPSKNFHLRPRDLISDINVSIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF'L FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

【表 9 - 2 1】

124	IgG1 Fc LALAPG に融合された IL2-99	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T N M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D I R N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E A A G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L G A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S I T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
125	IgG1 Fc LALAPG に融合された IL2-101	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T E M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E A A G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L G A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S I T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
126	IgG1 Fc LALAPG に融合された IL2-102	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T E M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R V I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E A A G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L G A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S I T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
127	IgG1 Fc LALAPG に融合された IL2-103	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T E M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D I R N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E A A G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L G A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S I T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
128	IgG1 Fc LALAPG に融合された IL2-104	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T E M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D I S N I N V S V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E A A G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L G A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S I T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K

10

20

30

40

【表 9 - 2 2】

129	IgG1 Fc LALAPG に融合された IL2-114	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMIINGINNYKNPK LTRMLTQKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WINGKEYKCKVSNKALGAPIEKTI SKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
130	IgG1 Fc LALAPG に融合された IL2-117	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTRMLTQKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WINGKEYKCKVSNKALGAPIEKTI SKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
131	IgG1 Fc LALAPG に融合された IL2-108	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMIINGINNYKNPE LTNMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WINGKEYKCKVSNKALGAPIEKTI SKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
例示的な IL-2-Fc 融合タンパク質 (IgG1 Fc N297G Mut215)		
132	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2 C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEVL NLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELIGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHVD WINGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 9 - 2 3】

133	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された 安定化 IL-2	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI LINGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELIGGPSVF FPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVLHVD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
134	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-037	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI LINGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELIGGPSVF FPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVLHVD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
135	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-062	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI LINGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELIGGPSVF FPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVLHVD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
136	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-118	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI LINGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELIGGPSVF FPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVLHVD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
137	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-035	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI LINGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELIGGPSVF FPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVLHVD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

【表 9 - 2 4】

138	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-073	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R V L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
139	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-077	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I R N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
140	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-043	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S L I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
141	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-036	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S S I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
142	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-068	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V S V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K

10

20

30

40

【表 9 - 2 5】

143	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-106	APTSSTTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P E L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
144	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-107	APTSSTTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P E L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
145	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-119	APTSSTTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P E L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
146	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された K35E/D84V ムテイン	APTSSTTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P E L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R V L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
147	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-115	APTSSTTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P E L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V S V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K

10

20

30

40

【表 9 - 2 6】

148	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-109	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K LTQMLTFKFYMPKKATEL K H L Q C L E E E I K P L E E A L NLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPVETCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVLHVD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
149	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-113	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K LTQMLTFKFYMPKKATEL K H L Q C L E E E I K P L E E A L NLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPVETCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVLHVD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
150	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-120	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K LTQMLTFKFYMPKKATEL K H L Q C L E E E I K P L E E A L NLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPVETCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVLHVD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
151	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された R38Q/D84V ムテイン	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K LTQMLTFKFYMPKKATEL K H L Q C L E E E I K P L E E A L NLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPVETCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVLHVD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
152	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-116	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K LTQMLTFKFYMPKKATEL K H L Q C L E E E I K P L E E A L NLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPVETCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVLHVD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

【表 9 - 2 7】

153	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-088	APTSSTTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T N M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
154	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-097	APTSSTTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T N M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
155	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された R38N/H16L ムテイン	APTSSTTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T N M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
156	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-098	APTSSTTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T N M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R V L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
157	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-100	APTSSTTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T N M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V S V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K

10

20

30

40

【表 9 - 2 8】

158	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-090	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T E M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
159	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-092	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T K K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
160	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-110	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T Q K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
161	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2不活性	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T A K F A M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N G A P S K N F H L R P R D L I S D I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
162	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-99	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T N M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I R N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y G S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K

10

20

30

40

50

【表 9 - 2 9】

163	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-101	APTSSTKKKTQLQLENLLLDLQMIINGINNYKNPK LTEMITFKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVIIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDITLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVHLVD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYITLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWE SNGQPFENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
164	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-102	APTSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTEMITFKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRVLI SNINVIIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDITLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVHLVD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYITLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWE SNGQPFENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
165	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-103	APTSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTEMITFKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDITLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVHLVD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYITLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWE SNGQPFENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
166	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-104	APTSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTEMITFKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVIIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDITLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVHLVD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYITLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWE SNGQPFENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
167	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-114	APTSSTKKKTQLQLENLLLDLQMIINGINNYKNPK LTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVIIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDITLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVHLVD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYITLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWE SNGQPFENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

【表 9 - 3 0】

168	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-117	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGGGSGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVHLVD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
169	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-108	APTSSSTKKTKQLQLENLLLDLQMIINGINNYKNPE LTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGGGSGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLQVHLVD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
例示的な IL-2-Fc 融合タンパク質 (IgG1 Fc LALAPG Mut215)		
170	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2 C125S	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEVL NLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGGGSGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFL FPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVHLVD WLNKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
171	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された 安定化 IL-2	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGGGSGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFL FPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVHLVD WLNKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 9 - 3 1】

172	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-037	APTSSSTKKTQLQLEDLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D I I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E A A G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K A L G A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
173	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-062	APTSSSTKKTQLQLENL L L D L Q M I L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D I I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E A A G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K A L G A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
174	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-118	APTSSSTKKTQLQLELL L L D L Q M I L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D I I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E A A G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K A L G A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
175	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-035	APTSSSTKKTQLQLEH L L L D L Q M I L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D I I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E A A G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K A L G A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
176	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-073	APTSSSTKKTQLQLEH L L L D L Q M I L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R V I I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E A A G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K A L G A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K

10

20

30

40

【表 9 - 3 2】

177	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-077	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D I I R N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E A A G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K A L G A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
178	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-043	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D I I S L I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E A A G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K A L G A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
179	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-036	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D I I S S I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E A A G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K A L G A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
180	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-068	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D I I S N I N V S V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E A A G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K A L G A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
181	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-106	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P E L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D I I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E A A G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K A L G A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K

10

20

30

40

【表 9 - 3 3】

182	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-107	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPE LTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKHTHTCPPCPAPEAAGGPSVF LFPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVHLVD WLNKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
183	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-119	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPE LTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKHTHTCPPCPAPEAAGGPSVF LFPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVHLVD WLNKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
184	IgG1 Fc LALAPG Mut215に融合された K35E/D84V ムテイン	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPE LTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKHTHTCPPCPAPEAAGGPSVF LFPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVHLVD WLNKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
185	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-115	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPE LTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKHTHTCPPCPAPEAAGGPSVF LFPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVHLVD WLNKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
186	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-109	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPE LTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKHTHTCPPCPAPEAAGGPSVF LFPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVHLVD WLNKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

【表 9 - 3 4】

187	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-113	APTSSSTKKTQLQLENL LLDLQMI LINGINNYKNPK LTQMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF'L FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQV LHVD WLNKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD I VVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
188	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-120	APTSSSTKKTQLQLEHLL LLDLQMI LINGINNYKNPK LTQMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF'L FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQV LHVD WLNKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD I VVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
189	IgG1 Fc LALAPG Mut215に融合された R38Q/D84V ムテイン	APTSSSTKKTQLQLEHLL LLDLQMI LINGINNYKNPK LTQMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF'L FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQV LHVD WLNKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD I VVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
190	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-116	APTSSSTKKTQLQLEHLL LLDLQMI LINGINNYKNPK LTQMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF'L FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQV LHVD WLNKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD I VVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
191	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-088	APTSSSTKKTQLQLEHLL LLDLQMI LINGINNYKNPK LTNMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF'L FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQV LHVD WLNKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD I VVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

【表 9 - 3 5】

192	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-097	APTSSSTKKKTQLQLENL LLDLQMI LINGINNYKNPK LTNMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF'L FPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQV LHVD WINGKEYKCKVSNKALGAPI EKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD I VVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
193	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された R38N/H16L ムテイン	APTSSSTKKKTQLQLEHLL LLDLQMI LINGINNYKNPK LTNMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF'L FPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQV LHVD WINGKEYKCKVSNKALGAPI EKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD I VVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
194	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-098	APTSSSTKKKTQLQLEHLL LLDLQMI LINGINNYKNPK LTNMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF'L FPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQV LHVD WINGKEYKCKVSNKALGAPI EKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD I VVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
195	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-100	APTSSSTKKKTQLQLEHLL LLDLQMI LINGINNYKNPK LTNMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF'L FPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQV LHVD WINGKEYKCKVSNKALGAPI EKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD I VVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
196	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-090	APTSSSTKKKTQLQLEHLL LLDLQMI LINGINNYKNPK LTNMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF'L FPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQV LHVD WINGKEYKCKVSNKALGAPI EKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD I VVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

【表 9 - 3 6】

197	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-092	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T K K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E A A G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K A L G A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
198	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-110	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T Q K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E A A G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K A L G A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
199	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2不活性	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T A K F A M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N G A P S K N F H L R P R D L I S D I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E A A G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K A L G A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
200	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-99	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T N M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I R N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E A A G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K A L G A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
201	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-101	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T E M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E A A G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K A L G A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K

10

20

30

40

【表 9 - 3 7】

202	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-102	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T E M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R V L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E A A G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K A L G A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
203	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-103	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T E M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I R N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E A A G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K A L G A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
204	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-104	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T E M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V S V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E A A G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K A L G A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
205	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-114	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T Q K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V S V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E A A G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K A L G A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
206	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-117	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T Q K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V S V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S D K T H T C P P C P A P E A A G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K A L G A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K

10

20

30

40

【表 9 - 3 8】

207	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-108	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMIINGINNYKNPE LTMNLTFFKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVIIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF'L F'PPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF'NW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLQVHLVD WINGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQ VYITLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF'YPSDIVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF'FLYSKLTVDKSRW QQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
例示的な IL-2-Fc 融合タンパク質 (IgG4 Fc S228P)		
208	IgG4 Fc S228P に融合された IL2 C125S	APTSSSTKKTQLQLEHLILLDLQMIINGINNYKNPK LTRMLTFFKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEVL NLAQSKNFHLRPRDLISNINVIIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPRE PQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF'YPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF'FLYSRLTVDKS RWQEGNVF'FCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
209	IgG4 Fc S228P に融合された安定化 IL-2	APTSSSTKKTQLQLEHLILLDLQMIINGINNYKNPK LTRMLTFFKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVIIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPRE PQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF'YPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVF'FCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
210	IgG4 Fc S228P に融合された IL2-037	APTSSSTKKTQLQLEDLILLDLQMIINGINNYKNPK LTRMLTFFKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVIIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPRE PQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF'YPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF'FLYSRLTVDKS RWQEGNVF'FCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

10

20

30

40

50

【表 9 - 3 9】

211	IgG4 Fc S228P に融合された IL2-062	APTSSSTKKKTQLQLENLLLDLQMIINGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK
212	IgG4 Fc S228P に融合された IL2-118	APTSSSTKKKTQLQLELLLDDLQMIINGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK
213	IgG4 Fc S228P に融合された IL2-035	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK
214	IgG4 Fc S228P に融合された IL2-073	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRVLI SNINIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK
215	IgG4 Fc S228P に融合された IL2-077	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLIRNINIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK

10

20

30

40

50

【表 9 - 4 0】

216	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-043	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
217	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-036	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S S I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
218	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-068	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V S V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
219	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-106	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P E L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
220	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-107	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P E L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K

10

20

30

40

【表 9 - 4 1】

221	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-119	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI LINGINNYKNPE LTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKEYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPKPKD'TLMSRTPEVTCVVVDVSDPEVQF' NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT'VLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF'YPSDIAVE WESNGQPENNYKT'TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVF'SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
222	IgG4 Fc S228P に融合された K35E/D84V ムテイン	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI LINGINNYKNPE LTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRVLI SNINIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKEYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPKPKD'TLMSRTPEVTCVVVDVSDPEVQF' NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT'VLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF'YPSDIAVE WESNGQPENNYKT'TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVF'SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
223	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-115	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI LINGINNYKNPE LTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKEYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPKPKD'TLMSRTPEVTCVVVDVSDPEVQF' NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT'VLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF'YPSDIAVE WESNGQPENNYKT'TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVF'SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
224	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-109	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI LINGINNYKNPK LTQMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKEYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPKPKD'TLMSRTPEVTCVVVDVSDPEVQF' NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT'VLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF'YPSDIAVE WESNGQPENNYKT'TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVF'SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
225	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-113	APTSSSTKKKTQLQLENLLLDLQMI LINGINNYKNPK LTQMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKEYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPKPKD'TLMSRTPEVTCVVVDVSDPEVQF' NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT'VLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF'YPSDIAVE WESNGQPENNYKT'TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVF'SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

10

20

30

40

【表 9 - 4 2】

226	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-120	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI LINGINNYKNPK LTQMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKEYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMLISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVHL QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSLGK
227	IgG4 Fc S228P に融合された R38Q/D84V ムテイン	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI LINGINNYKNPK LTQMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKEYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMLISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVHL QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSLGK
228	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-116	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI LINGINNYKNPK LTQMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKEYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMLISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVHL QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSLGK
229	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-088	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI LINGINNYKNPK LTNMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKEYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMLISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVHL QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSLGK
230	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-097	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI LINGINNYKNPK LTNMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKEYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMLISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVHL QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSLGK

10

20

30

40

【表 9 - 4 3】

231	IgG4 Fc S228P に融合された R38N/H16L ムテイン	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T N M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
232	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-098	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T N M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R V L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
233	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-100	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T N M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V S V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
234	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-090	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T E M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
235	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-092	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T K K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K

10

20

30

40

【表 9 - 4 4】

236	IgG4 Fc S228P に融合された IL2-110	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T Q K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C I V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
237	IgG4 Fc S228P に融合された IL2 不活性	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T A K F A M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N G A P S K N F H L R P R D L I S D I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C I V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
238	IgG4 Fc S228P に融合された IL2-99	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T N M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I R N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C I V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
239	IgG4 Fc S228P に融合された IL2-101	APTSSSTKKTKQLQLENLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T E M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C I V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
240	IgG4 Fc S228P に融合された IL2-102	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T E M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R V L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C I V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K

10

20

30

40

【表 9 - 4 5】

241	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-103	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T E M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I R N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
242	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-104	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T E M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V S V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
243	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-114	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T Q K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
244	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-117	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T Q K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V S V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
245	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-108	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P E L T N M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K

10

20

30

40

【表 9 - 4 6】

例示的な IL-2-Fc 融合タンパク質 (IgG4 Fc S228P/R409K)		
246	IgG4 Fc S228P/R409K に融合された IL2 C125S	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEVL NLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVFELNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GSGGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPKPKD'TLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF' NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT'VLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSF'FLYSKLTVDKS RWQEGNVF'SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
247	IgG4 Fc S228P/R409K に融合された 安定化 IL-2	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVFELNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GSGGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPKPKD'TLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF' NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT'VLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSF'FLYSKLTVDKS RWQEGNVF'SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
248	IgG4 Fc S228P/R409K に融合された IL2-037	APTSSSTKKKTQLQLEDLLLDLQMIINGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVFELNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GSGGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPKPKD'TLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF' NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT'VLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSF'FLYSKLTVDKS RWQEGNVF'SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
249	IgG4 Fc S228P/R409K に融合された IL2-062	APTSSSTKKKTQLQLENLLLDLQMIINGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVFELNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GSGGGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPKPKD'TLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF' NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT'VLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSF'FLYSKLTVDKS RWQEGNVF'SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

10

20

30

40

50

【表 9 - 4 7】

250	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-118	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
251	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-035	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G T N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
252	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-073	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R V L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
253	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-077	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I R N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
254	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-043	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S L I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K

10

20

30

40

【表 9 - 4 8】

255	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-036	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
256	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-068	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V S V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
257	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-106	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P E L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
258	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-107	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P E L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
259	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-119	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P E L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K

10

20

30

40

【表 9 - 4 9】

260	IgG4 Fc S228P/R409K に融合された K35E/D84V ムテイン	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPE LTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRVLI SNINIVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKD'TLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF' NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF'YPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF'FLYSKLTVDKS RWQEGNVF'SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
261	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-115	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPE LTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLI SNINIVSVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKD'TLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF' NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF'YPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF'FLYSKLTVDKS RWQEGNVF'SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
262	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-109	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTQMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLI SNINIVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKD'TLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF' NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF'YPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF'FLYSKLTVDKS RWQEGNVF'SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
263	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-113	APTSSSTKKTKQLQLENLLLDLQMIINGINNYKNPK LTQMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLI SNINIVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKD'TLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF' NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF'YPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF'FLYSKLTVDKS RWQEGNVF'SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
264	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-120	APTSSSTKKTKQLQLELLLDLQMIINGINNYKNPK LTQMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLI SNINIVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKD'TLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF' NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF'YPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF'FLYSKLTVDKS RWQEGNVF'SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

10

20

30

40

【表 9 - 5 0】

265	IgG4 Fc S228P/R409K に融合された R38Q/D84V ムテイン	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K LTQMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRVLI SNINVI VLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQF N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V I T V L H QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSLGK
266	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-116	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K LTQMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLI SNINVS VLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQF N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V I T V L H QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSLGK
267	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-088	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K LTNMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLI SNINVI VLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQF N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V I T V L H QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSLGK
268	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-097	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K LTNMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLI SNINVI VLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQF N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V I T V L H QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSLGK
269	IgG4 Fc S228P/R409K に融合された R38N/H16L ムテイン	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K LTNMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLI SNINVI VLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQF N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V I T V L H QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSLGK

【表 9 - 5 1】

270	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-098	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K LTNMLTFKFYMPKKATEL K H L Q C L E E E I K P L E E A L NLAPSKNFHLRPRVLI SNINVI V L E L K G S E T T F M C EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSQEDPEVQF N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQEGNVFSCSV M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
271	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-100	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K LTNMLTFKFYMPKKATEL K H L Q C L E E E I K P L E E A L NLAPSKNFHLRPRDI SNINVS V L E L K G S E T T F M C EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSQEDPEVQF N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQEGNVFSCSV M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
272	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-090	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K LTEMITFKFYMPKKATEL K H L Q C L E E E I K P L E E A L NLAPSKNFHLRPRDLI SNINVI V L E L K G S E T T F M C EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSQEDPEVQF N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQEGNVFSCSV M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
273	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-092	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K LTRMLTKKFYMPKKATEL K H L Q C L E E E I K P L E E A L NLAPSKNFHLRPRDLI SNINVI V L E L K G S E T T F M C EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSQEDPEVQF N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQEGNVFSCSV M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
274	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-110	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K LTRMLTQKFYMPKKATEL K H L Q C L E E E I K P L E E A L NLAPSKNFHLRPRDLI SNINVI V L E L K G S E T T F M C EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSQEDPEVQF N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQEGNVFSCSV M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K

10

20

30

40

【表 9 - 5 2】

275	IgG4 Fc S228P/R409K に融合された IL2 不活性	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T A K F A M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N G A P S K N F H L R P R D L I S D I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
276	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-99	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T N M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I R N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
277	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-101	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T E M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
278	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-102	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T E M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R V L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
279	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-103	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T E M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I R N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K

10

20

30

40

【表 9 - 5 3】

280	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-104	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI LINGINNYKNPK LTEMITTFKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPIEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSLGK
281	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-114	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMI LINGINNYKNPK LTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPIEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSLGK
282	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-117	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI LINGINNYKNPK LTRMLTQKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPIEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSLGK
283	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-108	APTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMI LINGINNYKNPE LTNMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPIEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSLGK
例示的な IL-2-Fc融合タンパク質 (IgG4 Fc S228P Mut215)		

10

20

30

40

50

【表 9 - 5 4】

284	IgG4 Fc S228P Mut215 に融合された IL2 C125S	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E E L K P L E E V L N L A Q S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
285	IgG4 Fc S228P Mut215 に融合された安定化 IL-2	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
286	IgG4 Fc S228P Mut215 に融合された IL2-037	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
287	IgG4 Fc S228P Mut215 に融合された IL2-062	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
288	IgG4 Fc S228P Mut215 に融合された IL2-118	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K

10

20

30

40

【表 9 - 5 5】

289	IgG4 Fc S228P Mut215 に融合された IL2-035	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L NGTNNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKEYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPKPKD'TLMSRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF' NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVLH VDWLNKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVE WESNGQPENNYKT'TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK
290	IgG4 Fc S228P Mut215 に融合された IL2-073	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L NGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRVLI SNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKEYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPKPKD'TLMSRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF' NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVLH VDWLNKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVE WESNGQPENNYKT'TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK
291	IgG4 Fc S228P Mut215 に融合された IL2-077	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L NGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLIRNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKEYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPKPKD'TLMSRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF' NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVLH VDWLNKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVE WESNGQPENNYKT'TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK
292	IgG4 Fc S228P Mut215 に融合された IL2-043	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L NGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISLINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKEYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPKPKD'TLMSRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF' NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVLH VDWLNKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVE WESNGQPENNYKT'TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK
293	IgG4 Fc S228P Mut215 に融合された IL2-036	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L NGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISSINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKEYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPKPKD'TLMSRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF' NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVLH VDWLNKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVE WESNGQPENNYKT'TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK

10

20

30

40

【表 9 - 5 6】

294	IgG4 Fc S228P Mut215 に融合された IL2-068	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI LINGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVSVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPKPKD'TLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF' NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVLH VDWLNKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
295	IgG4 Fc S228P Mut215 に融合された IL2-106	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI LINGINNYKNPE LTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPKPKD'TLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF' NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVLH VDWLNKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
296	IgG4 Fc S228P Mut215 に融合された IL2-107	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI LINGINNYKNPE LTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPKPKD'TLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF' NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVLH VDWLNKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
297	IgG4 Fc S228P Mut215 に融合された IL2-119	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI LINGINNYKNPE LTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPKPKD'TLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF' NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVLH VDWLNKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
298	IgG4 Fc S228P Mut215 に融合された K35E/D84V ムテイン	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI LINGINNYKNPE LTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRVLSNINIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPKPKD'TLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF' NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVLH VDWLNKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

10

20

30

40

【表 9 - 5 7】

299	IgG4 Fc S228P Mut215 に融合されたIL2-115	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P E L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V S V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G S G G G G S G G G S G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
300	IgG4 Fc S228P Mut215 に融合されたIL2-109	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T Q M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G S G G G G S G G G S G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
301	IgG4 Fc S228P Mut215 に融合されたIL2-113	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T Q M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G S G G G G S G G G S G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
302	IgG4 Fc S228P Mut215 に融合されたIL2-120	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T Q M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G S G G G G S G G G S G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
303	IgG4 Fc S228P Mut215 に融合された R38Q/D84V ムテイン	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T Q M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R V L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G S G G G G S G G G S G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K

10

20

30

40

【表 9 - 5 8】

304	IgG4 Fc S228P Mut215 に融合された IL2-116	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T Q M L T F K F Y M P K K A T E I K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D I S N I N V S V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
305	IgG4 Fc S228P Mut215 に融合された IL2-088	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T N M L T F K F Y M P K K A T E I K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
306	IgG4 Fc S228P Mut215 に融合された IL2-097	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T N M L T F K F Y M P K K A T E I K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
307	IgG4 Fc S228P Mut215 に融合された R38N/H16L ムテイン	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T N M L T F K F Y M P K K A T E I K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
308	IgG4 Fc S228P Mut215 に融合された IL2-098	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T N M L T F K F Y M P K K A T E I K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R V L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K

10

20

30

40

【表 9 - 5 9】

309	IgG4 Fc S228P Mut215 に融合された IL2-100	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTMNLTTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPIEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVSIVLELKGSETTFMC EYADETATVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPKPKDITLMI SRTPEVTCVVVDVSDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVLH VDWLNKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPRE PQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK
310	IgG4 Fc S228P Mut215 に融合された IL2-090	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTEMITTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPIEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVSIVLELKGSETTFMC EYADETATVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPKPKDITLMI SRTPEVTCVVVDVSDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVLH VDWLNKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPRE PQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK
311	IgG4 Fc S228P Mut215 に融合された IL2-092	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTRMLTKKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPIEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVSIVLELKGSETTFMC EYADETATVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPKPKDITLMI SRTPEVTCVVVDVSDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVLH VDWLNKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPRE PQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK
312	IgG4 Fc S228P Mut215 に融合された IL2-110	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTRMLTQKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPIEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVSIVLELKGSETTFMC EYADETATVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPKPKDITLMI SRTPEVTCVVVDVSDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVLH VDWLNKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPRE PQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK
313	IgG4 Fc S228P Mut215 に融合された IL2不活性	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMIINGINNYKNPK LTRMLTAKFAMPKKATELKHLCLEEEELKPIEEAL NGAPSKNFHLRPRDLISDINVSIVLELKGSETTFMC EYADETATVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPKPKDITLMI SRTPEVTCVVVDVSDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVLH VDWLNKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPRE PQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK

10

20

30

40

【表 9 - 6 0】

314	IgG4 Fc S228P Mut215 に融合された IL2-99	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI LINGINNYKNPK LTNMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDI RNINVIIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQF' NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVLH VDWLNKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVE WESNGQFPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK
315	IgG4 Fc S228P Mut215 に融合された IL2-101	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI LINGINNYKNPK LTEMITFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDI SNINVIIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQF' NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVLH VDWLNKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVE WESNGQFPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK
316	IgG4 Fc S228P Mut215 に融合された IL2-102	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI LINGINNYKNPK LTEMITFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRVLI SNINVIIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQF' NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVLH VDWLNKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVE WESNGQFPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK
317	IgG4 Fc S228P Mut215 に融合された IL2-103	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI LINGINNYKNPK LTEMITFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDI RNINVIIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQF' NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVLH VDWLNKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVE WESNGQFPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK
318	IgG4 Fc S228P Mut215 に融合された IL2-104	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI LINGINNYKNPK LTEMITFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDI SNINVIIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGSGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQF' NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVLH VDWLNKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVE WESNGQFPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK

10

20

30

40

50

【表 9 - 6 1】

319	IgG4 Fc S228P Mut215 に融合された IL2-114	APTSSSTKKTKQLQLENLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T Q K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D I I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V I D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
320	IgG4 Fc S228P Mut215 に融合された IL2-117	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T Q K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D I I S N I N V S V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V I D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
321	IgG4 Fc S228P Mut215 に融合された IL2-108	APTSSSTKKTKQLQLENLLLDLQMI L N G I N N Y K N P E L T N M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D I I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V I D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
例示的なIL-2-Fc融合タンパク質(IgG4 Fc S228P/R409K Mut215)		
322	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2 C125S	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E V L N L A Q S K N F H L R P R D I I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V I D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K

10

20

30

40

50

【表 9 - 6 2】

323	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された 安定化 IL-2	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M I T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
324	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-037	APTSSSTKKKTQLQLEDLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M I T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
325	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-062	APTSSSTKKKTQLQLENLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M I T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
326	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-118	APTSSSTKKKTQLQLELLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M I T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
327	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-035	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G T N N Y K N P K L T R M I T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K

10

20

30

40

【表 9 - 6 3】

328	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-073	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R V L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
329	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-077	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I R N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
330	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-043	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S L I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
331	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-036	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S S I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
332	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-068	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V S V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K

10

20

30

40

【表 9 - 6 4】

333	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-106	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P E L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
334	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-107	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P E L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
335	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-119	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P E L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
336	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215に融合された K35E/D84V ムテイン	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P E L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R V I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
337	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-115	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P E L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D I S N I N V S V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K

10

20

30

40

【表 9 - 6 5】

338	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-109	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K LTQMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGGGGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVLH VDWLNKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHREALHNNHYTQKSLSLSLGK
339	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-113	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K LTQMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGGGGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVLH VDWLNKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHREALHNNHYTQKSLSLSLGK
340	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-120	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K LTQMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGGGGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVLH VDWLNKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHREALHNNHYTQKSLSLSLGK
341	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された R38Q/D84V ムテイン	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K LTQMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGGGGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVLH VDWLNKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHREALHNNHYTQKSLSLSLGK
342	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-116	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K LTQMLTFKFYMPKKATELKHLCLEEEELKPLEEAL NLAPSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFSQSIISTLTGGGGSGG GGSGGGGGGGGGSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLQVLH VDWLNKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHREALHNNHYTQKSLSLSLGK

10

20

30

40

50

【表 9 - 6 6】

343	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-088	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T N M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V I Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
344	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-097	APTSSSTKKKTQLQLENLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T N M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V I Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
345	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された R38N/H16L ムテイン	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T N M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V I Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
346	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-098	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T N M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R V L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V I Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
347	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-100	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T N M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V S V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V I Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K

10

20

30

40

【表 9 - 6 7】

348	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-090	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T E M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
349	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-092	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T K K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
350	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-110	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T Q K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
351	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2不活性	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T A K F A M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N G A P S K N F H L R P R D L I S D I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
352	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-99	APTSSSTKKTKQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T N M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I R N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K

10

20

30

40

【表 9 - 6 8】

353	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-101	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T E M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V I Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
354	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-102	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T E M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R V L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V I Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
355	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-103	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T E M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I R N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V I Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
356	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-104	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T E M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V S V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V I Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
357	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-114	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T Q K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E I K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V I Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K

10

20

30

40

【表 9 - 6 9】

358	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-117	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V S V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
359	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-108	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P E L T N M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E A L N L A P S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T G G G G S G G G G S G G G S G G G S E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L Q V L H V D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I V V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
360	野生型(WT)ヒト IL-2 (Uniprot P60568); シグナル ペプチドに下線を付す	<u>MYRMQLLS</u> <u>CIALSLALVT</u> <u>NSAPTSSSTKKKTQLQLE</u> <u>HLLLDLQMI</u> <u>LNGINNYKNPK</u> <u>LTRMLTFKFYMPKKA</u> <u>TELKHLQCLEEEELKPLEEVL</u> <u>NLAQSKNFHLRPRDL</u> <u>ISNINVI</u> <u>VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNR</u> <u>WITFCQSIISTLT</u>
1031	野生型(WT)ヒト IL-2 (Uniprot P60568); シグナル ペプチド 含まず	APTSSSTKKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E V L N L A Q S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F C Q S I I S T L T

10

20

【表 1 0 - 1】

表 10: 配列表 (ヌクレオチド)

配列番号	説明	置換	配列 (ヌクレオチド)
例示的な IL-2 バリエント (ムテイン)			
361	IL2 C125S	C125S	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGTATTGAATCTTGCTCAGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAAGTAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACT
362	安定化 IL-2	V69A/Q74P/ C125S	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCGAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG

30

40

50

【表 10 - 2】

			ATCGTCCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACT
363	IL2-037	H16D/V69A/ Q74P/C125S	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGGATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACT
364	IL2-062	H16N/V69A/ Q74P/C125S	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACT
365	IL2-118	H16L/V69A/ Q74P/C125S	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACT
366	IL2-035	I28T/V69A/ Q74P/C125S	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAACCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACT
367	IL2-073	V69A/Q74P/ D84V/C125S	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGTTCTGATAAGCAACATCAACGTG

10

20

30

40

【表 10 - 3】

			ATCGTCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACT
368	IL2-077	V69A/Q74P/ S87R/C125S	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACT
369	IL2-043	V69A/Q74P/ N88L/C125S	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCCTGATCAACGTG ATCGTCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACT
370	IL2-036	V69A/Q74P/ N88S/C125S	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAGCATCAACGTG ATCGTCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACT
371	IL2-068	V69A/Q74P/ I92S/C125S	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACT
372	IL2-106	K35E/V69A/ Q74P/C125S	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG

10

20

30

40

【表 10 - 4】

			ATCGTCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACT
373	IL2-107	K35E/H16N/ V69A/Q74P/ C125S	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACT
374	IL2-119	K35E/H16L/ V69A/Q74P/ C125S	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACT
375	K35E/D84 V ムテイン	K35E/D84V/ V69A/Q74P/ C125S	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGTGTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACT
376	IL2-115	K35E/I92S/V 69A/Q74P/C 125S	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACT
377	IL2-109	R38Q/V69A/ Q74P/C125S	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG

10

20

30

40

50

【表 10 - 5】

			ATCGTCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACT
378	IL2-113	R38Q/H16N/ V69A/Q74P/ C125S	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACT
379	IL2-120	R38Q/H16L/ V69A/Q74P/ C125S	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACT
380	R38Q/D84 V ムテイン	R38Q/D84V/ V69A/Q74P/ C125S	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGTGC TGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACT
381	IL2-116	R38Q/I92S/Q 74P/C125S	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACT
382	IL2-088	R38N/V69A/ Q74P/C125S	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG

10

20

30

40

50

【表 10 - 6】

			ATCGTCC TGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACT
383	IL2-097	R38N/H16N/ V69A/Q74P/ C125S	GCCCCACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCC TGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACT
384	R38N/H16 L ムテイン	R38N/H16L/ V69A/Q74P/ C125S	GCCCCACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGTTGCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCC TGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACT
385	IL2-098	R38N/D84V/ V69A/Q74P/ C125S	GCCCCACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGTCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCC TGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACT
386	IL2-100	R38N/I92S/Q 74P/C125S	GCCCCACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCC TGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACT
387	IL2-090	R38E/V69A/ Q74P/C125S	GCCCCACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG

10

20

30

40

50

【表 10 - 7】

			ATCGTCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACT
388	IL2-092	F42K/V69A/ Q74P/C125S	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGAGAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACT
389	IL2-110	F42Q/V69A/ Q74P/C125S	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGAGAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACT
390	IL2 不活性	F42A/Y45A/ L72G/N88D/ V69A/Q74P/ C125S	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGAGAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATGGTGTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCGATATCAACGTG ATCGTCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACT
391	IL2-99	R38N/S87R/ V69A/Q74P/ C125S	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACAATG CTCAGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGGAACATCAACGTG ATCGTCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACT
392	IL2-101	R38E/H16N/ V69A/Q74P/ C125S	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCTTCTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG

10

20

30

40

50

【表 10 - 8】

			ATCGTCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACT
393	IL2-102	R38E/D84V/ V69A/Q74P/ C125S	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGTCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACT
394	IL2-103	R38E/S87R/ V69A/Q74P/ C125S	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGGAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACT
395	IL2-104	R38E/I92S/V 69A/Q74P/C 125S	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACT
396	IL2-114	F42Q/H16N/ V69A/Q74P/ C125S	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGCAGAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACT
397	IL2-117	F42Q/I92S/V 69A/Q74P/C 125S	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGCAGAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG

10

20

30

40

50

【表 10 - 9】

			AGCGTCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACT
398	IL2-108	K35E/R38N/ H16N/V69A/ Q74P/C125S	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTGAACCTACTAACAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACT
1010	IL2-124	T3A/H16N/ V69A/Q74P/ C125S	GCCCCGTCATCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACTCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACT
1011	IL2-127	T3A/H16L/ V69A/Q74P/ I92S/C125S	GCCCCGTCATCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACT
1012	IL2-130	T3A/V69A/Q 74P/C125S	GCCCCGTCATCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACT
例示的なFc領域			

10

20

30

40

50

【表 10 - 10】

399	IgG1 Fc		GATAAAACTCATACGTGCCACCCGTGCCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCCCTCCGTATTCTTGTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAATTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT AATGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGC'TGGATT'CGGAT'GGG AGCTTTTCTTGTTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCA'TGCT'CGGTAATG CAGGAGGCCCTCCA'TAACCATTATACGCAGAAAAGCC'TT TCGCTCT'CAACCCGGGAAA
400	IgG1 Fc N297G	N297G	GATAAAACTCATACGTGCCACCCGTGCCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCCCTCCGTATTCTTGTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT AATGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGC'TGGATT'CGGAT'GGG AGCTTTTCTTGTTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCA'TGCT'CGGTAATG CAGGAGGCCCTCCA'TAACCATTATACGCAGAAAAGCC'TT TCGCTCT'CAACCCGGGAAA
401	IgG1 Fc LALAPG	L234A/L235 A/P329G	GATAAAACTCATACGTGCCACCCGTGCCCCGCACCGGAG GCAGCAGGGGGTCCCTCCGTATTCTTGTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAATTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT AATGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGC'TGGATT'CGGAT'GGG AGCTTTTCTTGTTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCA'TGCT'CGGTAATG CAGGAGGCCCTCCA'TAACCATTATACGCAGAAAAGCC'TT TCGCTCT'CAACCCGGGAAA

10

20

30

40

【表 10 - 11】

402	IgG1 Fc N297G Mut215	N297G/T307 Q/Q311V/A3 78V	GATAAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCCCTCCGTATTCTTGTTCGCGCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTGCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTCAACTGGTATGTGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAAGTACGGTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACCTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAAGTGC'TGGATT'CGGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCC'TT TCGCTCTCACCCGGGAAA
403	IgG1 Fc LALAPG Mut215	L234A/L235 A/P329G/T3 07Q/Q311V/ A378V	GATAAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCCGCACCGGAG GCAGCAGGTGGTCCCTCCGTATTCTTGTTCGCGCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTGCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTCAACTGGTATGTGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAAGTACAATTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACCTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAAGTGC'TGGATT'CGGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCC'TT TCGCTCTCACCCGGGAAA
404	IgG4 Fc S228P	S228P	GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCTCGGCGGTCCCTTCAGTGT'TTTTGT'TTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCATTTAATTGGTACGTTCGATGGTGT'TGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGT'TTCAGTCC'TTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCATCAAGCATTGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTCT TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTATCCC TCAGATATTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCC'T GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTC'TT'CATGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCAC'TACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

【表 10 - 12】

405	IgG4 Fc S228P/R40 9K	S228P/R409 K	GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCCCTTCAGTGTTTTGTGTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATCCACTTATCGCGTGGTTTTAGTCCCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCAITGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCC GAGAACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCCCTACAGCAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA	10
406	IgG4 Fc S228P Mut215	S228P/T307 Q/Q311V/A3 78V	GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCCCTTCAGTGTTTTGTGTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATCCACTTATCGCGTGGTTTTAGTCCCTTACAGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCAITGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCC GAGAACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCCCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA	20
407	IgG4 Fc S228P/R40 9K Mut215	S228P/R409 K/T307Q/Q3 11V/A378V	GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCCCTTCAGTGTTTTGTGTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATCCACTTATCGCGTGGTTTTAGTCCCTTACAGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCAITGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCC GAGAACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCCCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA	30
				40

10

20

30

40

【表 10 - 13】

1013	IgG1 Fe N297G m3 アロタイプ	N297G	GATAAAACTCATACGTGCCCCACCCGTGCCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCCCTTCCGTATTCTTGTTCGCGCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGAAGAGATGACGAAAACCAAGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTTCGGATGGG AGCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTCATGCTCGGTAAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTTATACGCAGAAAAGCCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
例示的なリンカー			
408	(G4S)4 リンカー (配列番号48)		GGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGA GGATCGGGTGGAGGAGGATCC
409	リンカー v1		GCGGGCTCAGGCGGCTCAGGCGGAAGCGGCGGGTCTCCA GTGCCTTCAACCCCTCCCACCAATTCAAGCTCCACCCCA CCGACACCATCACCGTCAGCCTCTGGAAGC
410	リンカー v2		GCAGGAAGTGGCGGATCCGGCGGTTCTGGTGGTTCTCCT GTGCCTTCTACTCCCTCCAACCTCCAGTCCGAGTACCCCA CCCCTCCGTCACTTCCGGTGGTAGCGGTAATCTAGT GGCAGTGGCGGATCA
411	リンカー v3		GCAGGCTCTGGGAATTCATCCGGCTCTGGTGGAAAGTGGC GGGTCAAGTAATTCAGCGGGTCTGGCGGTAGCCCTGTG CCATCCACACCGCCAACCTCCATCTCCCTCTACTCCCTCCA ACGCCAAGCCCTCAGCATCCGGATCT
412	リンカー v4		GCGGAAGCGGCGGCTAAAGAGGCAGCCGCTAAGGAAGCA GCCGCTAAGGAAGCGGCAGCGAAGGCTGGTAGC
413	リンカー v5		GGCACCACCCCAAAATCCCCCGGCCAGTAGCTCCACCACA GGCTCATCCACCCCAACGAACCCCGGCAGGTTCAT
414	リンカー v6		GCTGGGTACCTGGTGGTGGCAACGGTGGTAACAACGGT GGTAATCCTCCTCCCCGACTACCACGACTAGCAGCGCC CCGGCTACGACCACACGCGGTCCGCAGGGTCA
415	リンカー v7		GGCGGCGGTAGTGCCGGAGGGGGATCTGCCGGCGGTGGA TCAGCGGGTGGCGGCTCTGCGGGAAGC
例示的なIL-2-Fe 融合タンパク質(IgG1 Fe N297G)			

10

20

30

40

50

【表 10 - 14】

416	IgG1 Fc N297G に融合された IL2 C125S	GCCCCTACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGTATTGAATCTTGCTCAGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCCTGGAAGTAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCGCACCCGGAG CTGCTTGGGGGTCTTCCGTATTCTTGTTCGCCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCTGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTCCGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAAATGTGTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA	10
417	IgG1 Fc N297G に融合された 安定化 IL-2	GCCCCTACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCCTGGAAGTAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCGCACCCGGAG CTGCTTGGGGGTCTTCCGTATTCTTGTTCGCCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCTGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC	30

10

20

30

40

【表 10 - 15】

		AATTACAAGACGACGCCACCAGTGC'TGGATTCCGGAT'GGG AGCT'TTTTCT'TGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
418	IgG1 Fc N297G に融合された IL2-037	GCCCCACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGGATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATT'TTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACITTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAAGTGAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACITTTIAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATAACGTGCCACCCTGCCCCGCACCCGAG CTGCTTGGGGGTCC'TTCCGTATTCTTGTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCAAGAAGACAGTACGGTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCTTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGC'TGGATTCCGGAT'GGG AGCT'TTTTCT'TGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
419	IgG1 Fc N297G に融合された IL2-062	GCCCCACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAAATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATT'TTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACITTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAAGTGAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACITTTIAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATAACGTGCCACCCTGCCCCGCACCCGAG CTGCTTGGGGGTCC'TTCCGTATTCTTGTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCAAGAAGACAGTACGGTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG

10

20

30

40

		AAATAAGGCACATTCCCGCACCTATTCGAGAAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTGTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGTGGATTTCGGAATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAAACCATTATACGCAGAAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
420	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-118	GCCCCCTACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAAGTTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAACTCATACGTGCCACCCTGCCCCGCACCCGGAG CTGCTTGGGGTCTCTCCGTATCTTGTCTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT ACGTGCGTCTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACGAC GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACATTCCCGCACCTATTCGAGAAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTGTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGTGGATTTCGGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAAACCATTATACGCAGAAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
421	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-035	GCCCCCTACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAACCAATAAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAAGTTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAACTCATACGTGCCACCCTGCCCCGCACCCGGAG CTGCTTGGGGTCTCTCCGTATCTTGTCTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGT ACGTGCGTCTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACGAC GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACATTCCCGCACCTATTCGAGAAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTGTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGTGGATTTCGGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAAACCATTATACGCAGAAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA

40

		ACGTGCGTTCGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACTTCCC GCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTCCGATGGG AGCTTTTTCTTGTA CTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAAATGTGT'TTTCATGCTCGGTAAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
422	IgG1 Fc N297G に融合された IL2-073	GCCCCCTACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTAACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC'TTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGTTCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAAC'TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCTTGCCCCGCACCCGGAG CTGCTTGGGGGTCTTCCGTATTCTTGTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTTCGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACTTCCC GCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTCCGATGGG AGCTTTTTCTTGTA CTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAAATGTGT'TTTCATGCTCGGTAAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA

50

【表 10 - 18】

423	IgG1 Fc N297G に融合された IL2-077	GCCCCTACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATACGTAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCTTCCGTATTCTTGTTCGCCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCTGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAAGTGTGATTCCGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA	10
424	IgG1 Fc N297G に融合された IL2-043	GCCCCTACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCCTGATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCTTCCGTATTCTTGTTCGCCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCTGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC	30

10

20

30

40

【表 10 - 19】

		AATTACAAGACGACGCCACCAGTGC'TGGATTTCGGATGGG AGC'TTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
425	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-036	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC'TCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAGCATCAACGTG ATCGTCTTGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCTGCCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCC'TCCGTATTCTTGT'TTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCAAGAACAGTACGGTTTCG ACATACAGAGTAGTGGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCTTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGC'TGGATTTCGGATGGG AGC'TTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
426	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-068	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC'TCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCC'TGGAAC'TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCTGCCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCC'TCCGTATTCTTGT'TTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCAAGAACAGTACGGTTTCG ACATACAGAGTAGTGGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG

10

20

30

40

【表 10 - 20】

		AATAAGGCACCTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACAC CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGTGGATTTCGGATGGG AGCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
427	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-106	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTGAACCTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTATAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCGCACCCGGAG CTGCTTGGGGGTCTTCCGTATTCTTGTCTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCTAGTGGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGGAAGAACAGTACGGTTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACCTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACAGGTG TCGCTCACCTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGTGGATTTCGGATGGG AGCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
428	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-107	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTGAACCTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTATAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCGCACCCGGAG CTGCTTGGGGGTCTTCCGTATTCTTGTCTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG

10

20

30

40

【表 10 - 21】

		ACGTGCGTTCGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACCTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTTCGGATGGG AGCTTTTTCTTGTAAGTCAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCAATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA	10
429	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-119	GCCCCCTACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTGAACCTTACTAGAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCGCACCCGGAG CTGCTTGGGGGTCTTCCGTATTCTTGTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTTCGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACCTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTTCGGATGGG AGCTTTTTCTTGTAAGTCAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCAATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA	20 30

10

20

30

40

50

【表 10-22】

430	IgG1 Fc N297G に融合された K35E/D84V ムテイン	GCCCCACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACCTT CATTTGCGGCCACGAGTGTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAAGTGAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACCTTTAGCCAACTCATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCTTGCCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCTTCCGTATTCTTGTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCTGATGGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCAAGAACAGTACGGTTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACAGGTG TCGCTCACCTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCGAGTGTGGATTCCGATGGG AGCTTTTCTTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAAATGTGTTTTCATGCTCGGTAATG CAGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA	10
431	IgG1 Fc N297G に融合された IL2-115	GCCCCACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACCTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCCTGGAAGTGAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACCTTTAGCCAACTCATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCTTGCCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCTTCCGTATTCTTGTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCTGATGGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCAAGAACAGTACGGTTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACAGGTG TCGCTCACCTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC	30
			40

10

20

30

40

【表 10 - 23】

		AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCCTGGATTCCGGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CAGGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
432	IgG1 Fc N297G に融合された IL2-109	GCCCCCTACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCTGCCCGCACCCGGAG CTGCTTGGGGGTCTTCCGTATCTTGTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCTTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCCTGGATTCCGGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CAGGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
433	IgG1 Fc N297G に融合された IL2-113	GCCCCCTACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCTGCCCGCACCCGGAG CTGCTTGGGGGTCTTCCGTATCTTGTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG

10

20

30

40

【表 10 - 24】

		AATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACAGGTG TCGCTCACTTGTTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGTCTGGATTCCGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
434	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-120	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAACTCATACTGCCCCACCCTGCCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGTCTCTCCGTATTTCTTGTTCGCGCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTCTG ACATACAGAGTAGTGAAGCTCTTGACTGTGCTGCACCA GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGTCTGGATTCCGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
435	IgG1 Fc N297G に融合された R38Q/D84V ムテイン	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGTGTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAACTCATACTGCCCCACCCTGCCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGTCTCTCCGTATTTCTTGTTCGCGCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG

10

20

30

40

【表 10 - 25】

		ACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGT'TTGGTGAAGGGT'TTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTGCGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAAATGTGT'TTTCATGCTCGGTAAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA	10
436	IgG1 Fc N297G に融合された IL2-116	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTAACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCGCACCCGGAG CTGCTTGGGGGTCTTCCGTATTCTTGT'TTCCGCGGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGT'TTGGTGAAGGGT'TTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTGCGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAAATGTGT'TTTCATGCTCGGTAAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA	20 30

10

20

30

40

50

【表 10 - 26】

437	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-088	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCCTCCGTCCTAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAACCTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACCTTTAGCCAACTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAACTCATACGTCGCCACCTCGCCCGCACCCGAG CTGCTTGGGGGTCTTCCGTATTCTTGTTCCTCCGCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCGCGAAGAACAGTACGGTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCTTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACAGGTG TCGCTCACTTGTGTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACAGTGTGGATTCCGGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
438	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-097	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCCTCCGTCCTAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAACCTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACCTTTAGCCAACTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAACTCATACGTCGCCACCTCGCCCGCACCCGAG CTGCTTGGGGGTCTTCCGTATTCTTGTTCCTCCGCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCGCGAAGAACAGTACGGTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCTTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACAGGTG TCGCTCACTTGTGTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC

10

20

30

40

【表 10 - 27】

		AATTACAAGACGACGCCACCAGTGC'TGGATTTCGGAT'GGG AGCT'TTTT'CTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
439	IgG1 Fc N297G に融合された R38N/H16L ムテイン	GCCCCTACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGT'TGCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGT'TTAAGT'TTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTCTGGAAC'TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCAC'TTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACTGCCCCACCTTGCCCCGCACCCGAG CTGCTTGGGGGTCC'TTCCGTATTCTTGT'TTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGT'TCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTCG ACATACAGAGTAGT'GAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCTTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGC'TGGATTTCGGAT'GGG AGCT'TTTT'CTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
440	IgG1 Fc N297G に融合された IL2-098	GCCCCTACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGT'TTAAGT'TTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGTCTTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCAC'TTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACTGCCCCACCTTGCCCCGCACCCGAG CTGCTTGGGGGTCC'TTCCGTATTCTTGT'TTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGT'TCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTCG ACATACAGAGTAGT'GAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG

10

20

30

40

【表 10 - 28】

		AATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGTGGATTTCGGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
441	IgG1 Fc N297G に融合された IL2-100	GCCCCACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCCCTGGAACGAAAGGAAGCGAAACGACGTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAACTCATACTGCCCCACCCTGCCCGCACCCGAG CTGCTTGGGGGTCCCTCCGTATTTCTTGTTCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCTGTAGTGGACGTGTGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGCATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTG ACATACAGAGTAGTGAAGCTCTTGACTGTGCTGCACGAG GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGTGGATTTCGGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
442	IgG1 Fc N297G に融合された IL2-090	GCCCCACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCCTGGAACGAAAGGAAGCGAAACGACGTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAACTCATACTGCCCCACCCTGCCCGCACCCGAG CTGCTTGGGGGTCCCTCCGTATTTCTTGTTCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG

10

20

30

40

【表 10 - 29】

		ACGTGCGTTCGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACCTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTTCGGATGGG AGCTTTTTCTTGTAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTAAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA	10
443	IgG1 Fc N297G に融合された IL2-092	GCCCCTACGTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAAATACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGAAGAAGTTTATATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGAACCTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TCGCAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCTGCCCCGACCCGGAG CTGCTTGGGGTCTTCCGTATTCTTGTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTTCGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACCTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTTCGGATGGG AGCTTTTTCTTGTAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTAAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA	20 30

【表 10 - 30】

444	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-110	GCCCTACGTCCCTCCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCATAAATTACTAGAAATG CTCACGCAGAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCTGCCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCCCTCCGTATTTCTGTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCCTCGTAGTGGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTGCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCGAGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCACTGCTGGATTCCGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA	10
445	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2不活性	GCCCTACGTCCCTCCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCATAAATTACTAGAAATG CTCACGGCAAAGTTTGCTATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATGGTGCCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTCGGCCACGAGATCTGATAAGCGATATCAACGTG ATCGTCTTGGAACGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCTGCCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCCCTCCGTATTTCTGTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCCTCGTAGTGGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTGCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCGAGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC	30

10

20

30

40

【表 10 - 31】

		AATTACAAGACGACGCCACCAGTGC TGGATTCCGGATGGG AGCTTTTCTTGTAC TCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CAGGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
446	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-99	GCCCCACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGGAACATCAACGTG ATCGTCTTGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACTGCCCCACCTGCCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCCCTCCGTATTCTTGTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCAAGAAGACGTACGGTTG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCTTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGC TGGATTCCGGATGGG AGCTTTTCTTGTAC TCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTAATG CAGGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
447	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-101	GCCCCACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCTTCTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACTGCCCCACCTGCCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCCCTCCGTATTCTTGTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCAAGAAGACGTACGGTTG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG

10

20

30

40

【表 10-32】

		AATAAGGCACCTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTGTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGC'TGGATTCGGATGGG AGCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
448	IgG1 Fc N297G に融合された IL2-102	GCCCCTACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGTCTTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTC AATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAACTCATACGTGCCACCCTGCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCTTCCGTATCTTGTTCGCGCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGTTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACCTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTGTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGC'TGGATTCGGATGGG AGCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
449	IgG1 Fc N297G に融合された IL2-103	GCCCCTACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTTGATAAGGAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTC AATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAACTCATACGTGCCACCCTGCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCTTCCGTATCTTGTTCGCGCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG

10

20

30

40

【表 10 - 33】

		ACGTGCGTTCGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACCTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTCCGATGGG AGCTTTTTCTTGTAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA	10
450	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-104	GCCCCACGTCCCTCCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTAACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCCCAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCCCTGGAACGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCCACCTGCCCCGCACCCGGAG CTGCTTGGGGGTCCTTCCGTATTCTTGTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTTCGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACCTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTCCGATGGG AGCTTTTTCTTGTAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA	20 30

【表 10-34】

451	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-114	GCCCCTACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGCAGAAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACCTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACCTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCTGCCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCTTCCGTATTCTTGTTTCCGCGGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCTGTAGTGGACGTGTGCGCATGAGGACCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCAAGAACAGTACGGTTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTCCGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAAATGTGTTTTCATGCTCGGTAAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA	10
452	IgG1 Fc N297Gに融合された IL2-117	GCCCCTACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGCAGAAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACCTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACCTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCTGCCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCTTCCGTATTCTTGTTTCCGCGGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCTGTAGTGGACGTGTGCGCATGAGGACCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCAAGAACAGTACGGTTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC	30

10

20

30

40

【表 10 - 35】

		AATTACAAGACGACGCCACCAGTGC'TGGATTCCGGAT'GGG AGCT'TTTTCT'TGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
453	IgG1 Fc N297G に融合された IL2-108	GCCCCACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCTTCT'TCTCGACCTTCAGATGATT'TTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTGAAC'TACTAACATG CTCACGT'TTAAGT'TTATATGCCAAAAAAGGCCACT'GAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC'TTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAAC'TT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAAC'TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCAC'TTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGT'TGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCC'TGCCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCC'TTCCGTATTCTTGTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCTGTAGTGGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGT'TCAACTGGTATGTGCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGC'TGGATTCCGGAT'GGG AGCT'TTTTCT'TGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
1014	IgG1 Fc N297G アロタイプ m3 に融合された IL2-124	GCCCCATCATCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAAATCTTCT'TCTCGACCTTCAGATGATT'TTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGT'TTAAGT'TTATATGCCAAAAAAGGCCACT'GAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC'TTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAAC'TT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAAC'TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCAC'TTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGT'TGACT GGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGA GGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCC'TGCCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCC'TTCCGTATTCTTGTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCTGTAGTGGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGT'TCAACTGGTATGTGCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG

10

20

30

40

【表 10-36】

		GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACCTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGAAGAGATGACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGT'TTGGTGAAGGGT'TTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTCCGGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAAATGTGT'TTTCATGCTCGGTAAATG CACGAGGCCCTCCATAACCA'TTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA	10
1015	IgG1 Fc N297G アロタイプ _{m3} に融合された IL2-127	GCCCCCTGCATCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGT'TTAAAGT'TT'TATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC'TAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAAC'TGAAAGGAAGCGAAACGACGT'TTATG TGCGAATATGCAGACGAAAC'TGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGT'TGACT GGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGA GGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAACTCATACTGCGCCACCCTGCCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGTCC'TTCCGTAT'TCTTGT'TTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGAT'TAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCTGTAGTGGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACCTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGAAGAGATGACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGT'TTGGTGAAGGGT'TTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTCCGGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAAATGTGT'TTTCATGCTCGGTAAATG CACGAGGCCCTCCATAACCA'TTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA	20 30

10

20

30

40

50

【表 10-37】

1016	IgG1 Fc N297G アロタイプ _{m3} に融合された IL2-130	GCCCCGTCATCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCTTGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATAATGCAGACGAACTGCGACAAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTATAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACT GGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGA GGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCTTCCGTATTCTTGTTCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACCTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGAAGAGATGACGAAAAACAGGTG TCGCTCACCTGTGTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGTGGATTTCGGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
1017	IgG1 Fc N297G アロタイプ _{m3} に融合された IL2-062	GCCCCTACGTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACTCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTTAATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATAATGCAGACGAACTGCGACAAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTATAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACT GGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGA GGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCTTCCGTATTCTTGTTCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACCTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGAAGAGATGACGAAAAACAGGTG

10

20

30

40

【表 10-38】

		TCGCTCACTTGT'TTGGTGAAGGGT'TTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGTGGATTGCGGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGT'TTTCATGCTCGGTAAATG CACGAGGCCCTCCATAACCAT'TATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
1018	IgG1 Fc N297G アロタイプ m3 に融合された IL2-118	GCCCCTACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAAT'TACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAAGT'TTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC'TTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCC'TGGAAC'TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACT GGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGA GGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCC'TGCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCC'TTCCGTAT'TCTTGT'TTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCTTAGCCGCGAAGAGATGACGAAAAACAGGTG TCGCTCACTTGT'TTGGTGAAGGGT'TTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AAT'TACAAGACGACGCCACCAGTGTGGATTGCGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGT'TTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCAT'TATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
1019	IgG1 Fc N297G アロタイプ m3 に融合された IL2-068	GCCCCTACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAAT'TACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC'TTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCC'TGGAAC'TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACT GGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTGGAGGAGGA GGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCC'TGCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCC'TTCCGTAT'TCTTGT'TTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTGGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG

10

20

30

40

50

		GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACCTTCCCGCACCTATCGAGAAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGAAGAGATGACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTTCGGATGGG AGCTTTTTCTTGTA CTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
例示的な IL-2-Fc 融合タンパク質 (IgG1 Fc LALAPG)		
454	IgG1 Fc LALAPG に融合された IL2 C125S	GCCCCTACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGTATTGAATCTTGCTCAGTCCAAAAACCTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAAGTAAAGGAAGCGAAACGACGTTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCTGCCCCGCACCGGAG GCAGCAGGGGGTCCCTCCGTATTCTTGTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCTGTAGTGCAGCTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAATTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACCTTGGTGCACCTATCGAGAAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTTCGGATGGG AGCTTTTTCTTGTA CTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA

50

【表 10-40】

455	IgG1 Fc LALAPG に融合された 安定化 IL-2	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACCTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAAGTGAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACCTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACCTCATACGTGCCACCTTGCCCCGCACCGGAG GCAGCAGGGGGTCTTCCGTATTCTTGTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAATTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACCTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACAGGTG TCGCTCAGTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAAGTGTGGATTCCGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAAATGTGTTTTCTATGCTCGGTAAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
456	IgG1 Fc LALAPG に融合された IL2-037	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGGATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACCTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAAGTGAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACCTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACCTCATACGTGCCACCTTGCCCCGCACCGGAG GCAGCAGGGGGTCTTCCGTATTCTTGTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAATTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACCTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACAGGTG TCGCTCAGTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC

10

20

30

40

【表 10 - 41】

		AATTACAAGACGACGCCACCAGTGTCTGGATTTCGGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CAGGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
457	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-062	GCCCTACGTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACTCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGTCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCTGCCCGCACCGGAG GCAGCAGGGGGTCCCTCCGTATTTCTTGTTCGGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCAAGAACAGTACAAATTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCGAGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGTCTGGATTTCGGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CAGGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
458	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-118	GCCCTACGTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGTCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCTGCCCGCACCGGAG GCAGCAGGGGGTCCCTCCGTATTTCTTGTTCGGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCAAGAACAGTACAAATTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG

10

20

30

40

【表 10-42】

		AATAAGGCACCTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAGAGAACCCCAAGTCTACAC'T CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACAGGTG TCGCTCACCTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAA'TCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGTGGATTCGGATGGG AGCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCAT'TATACGCAGAAAAGCCT'T TCGCTCTCACCCGGGAAA
459	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-035	GCCCCACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAACCAATAATTACAAAAATCCTAAAC'TACTAGAATG CTCACG'TTTAAGT'TTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC'TAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCC'TGGAAC'TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCAC'TTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAACTCATACGTGCCACCCTGCCCGCACCGGAG GCAGCAGGGGGTCTTCCGTATCTTGT'TTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGAT'TAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGGAAGAACAGTACAATTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACCTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACAGGTG TCGCTCACCTTGT'TTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAA'TCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGTGGATTCGGATGGG AGCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCAT'TATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
460	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-073	GCCCCACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAAC'TACTAGAATG CTCACG'TTTAAGT'TTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC'TAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGTCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCC'TGGAAC'TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCAC'TTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAACTCATACGTGCCACCCTGCCCGCACCGGAG GCAGCAGGGGGTCTTCCGTATCTTGT'TTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGAT'TAGCAGGACTCCCGAAGTG

10

20

30

40

		ACGTGCGTTCGTAGTTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAATTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTCCGATGGG AGCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
461	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-077	GCCCCCTACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATACGTAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCC TGCCCGCACCGGAG GCAGCAGGGGGTCTTCCGTATTCTTGTTCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTTCGTAGTTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAAATTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTCCGATGGG AGCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA

50

【表 10-44】

462	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-043	GCCCCTACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCCTGATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCGCACCGGAG GCAGCAGGGGGTCTTCCGTATTCTTGTTCGCCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCTGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCAAGAACAGTACAATTGCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTCCGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAAATGTGTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA	10
463	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-036	GCCCCTACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAGCATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCGCACCGGAG GCAGCAGGGGGTCTTCCGTATTCTTGTTCGCCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCTGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCAAGAACAGTACAATTGCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC	30
			40

【表 10 - 45】

		AATTACAAGACGACGCCACCAGTGTCTGGATTTCGGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
464	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-068	GCCCTACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGTCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCTTGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCTGCCCCGCACCGGAG GCAGCAGGGGGTCTTCCGTATTCTTGTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCAAGAACAGTACAATTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGTCTGGATTTCGGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
465	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-106	GCCCTACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGTCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCTGCCCCGCACCGGAG GCAGCAGGGGGTCTTCCGTATTCTTGTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCAAGAACAGTACAATTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG

10

20

30

40

【表 10 - 46】

		AATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACAGGTG TCGCTCACTTGTGTTGGTGAAGGGTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGTCTGGATTTCGGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
466	IgG1 Fc LALAPG に融合された IL2-107	GCCCCTACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTGAACCTACTAGAAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAACTCATACTGCCCCACCCTGCCCCCGCACCCGAG GCAGCAGGGGGTCTTCCGTATTTCTTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAAATTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACAGGTG TCGCTCACTTGTGTTGGTGAAGGGTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGTCTGGATTTCGGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
467	IgG1 Fc LALAPG に融合された IL2-119	GCCCCTACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTGAACCTACTAGAAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAACTCATACTGCCCCACCCTGCCCCCGCACCCGAG GCAGCAGGGGGTCTTCCGTATTTCTTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG

10

20

30

40

50

【表 10 - 47】

		ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAATTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACCTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTCCGATGGG AGCTTTTTCTTGTAACAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA	10
468	IgG1 Fc LALAPG に融合された K35E/D84V ムテイン	GCCCCCTACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTAACAAAAATCCTGAACCTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGTGCATGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCGCACCCGGAG GCAGCAGGGGGTCTTCCGTATTCTTGTTCGCGCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAATTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACCTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTCCGATGGG AGCTTTTTCTTGTAACAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA	20 30

10

20

30

40

50

【表 10-48】

469	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-115	GCCCCACGTCCCTCCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTGAACCTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCCTTGAATCTTGCCTCCGTCCTCAAAACCTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCCTGGAACGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAACTCATACGTGCCACCTTGCCCCGACCCGGAG GCAGCAGGGGGTCCCTCCGTATTCTTGTTCCTCCGCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCTAGTTCGACGTGTTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAATTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAGTATTCG AATAAGGCACCTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTCGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTCCGATGGG AGCTTTTCTTGTACITCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTCATGCTCGTGAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA	10
470	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-109	GCCCCACGTCCCTCCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCCTTGAATCTTGCCTCCGTCCTCAAAACCTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAACGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAACTCATACGTGCCACCTTGCCCCGACCCGGAG GCAGCAGGGGGTCCCTCCGTATTCTTGTTCCTCCGCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCTAGTTCGACGTGTTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAATTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAGTATTCG AATAAGGCACCTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTCGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC	30

10

20

30

40

【表 10 - 49】

		AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCCTGGATTTCGGATGGG AGCTTTTCTTGTAACCTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
471	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-113	GCCCCACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTCGGAACCTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCGCACCGGAG GCAGCAGGGGGTCTTCCGTATTCTTGTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCAAGAACAGTACAATTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACCTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCTTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCCTGGATTTCGGATGGG AGCTTTTCTTGTAACCTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
472	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-120	GCCCCACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTCGGAACCTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCGCACCGGAG GCAGCAGGGGGTCTTCCGTATTCTTGTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCAAGAACAGTACAATTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG

10

20

30

40

		AATAAGGCCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACAGGTG TCGCTCACTTGTGTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTGGATGGG AGCTTTTTCTTGTA CTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
473	IgG1 Fc LALAPG に融合された R38Q/D84V ムテイン	GCCCTACGTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTACAGTTTAAGTTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGTGTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCTGCCCGCACCCGGAG GCAGCAGGGGTCTCTCCGTATTTCTTGTTTCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCCTCGTAGTCGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAATTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAGATTAACG AATAAGGCCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACAGGTG TCGCTCACTTGTGTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTGGATGGG AGCTTTTTCTTGTA CTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
474	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-116	GCCCTACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTACAGTTTAAGTTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCTTGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCTGCCCGCACCCGGAG GCAGCAGGGGTCTCTCCGTATTTCTTGTTTCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG

【表 10 - 51】

		ACGTGCCTCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAATTG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACCTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTGCGATGGG AGCTTTTTCTTGTAACAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAAATGTGT'TTTCATGCTCGGTAAATG CACGAGGCCCTCCATAACCAATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA	10
475	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-088	GCCCCCTACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAAC'TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAAC'TGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCC'TGCCCCGCACCCGAG GCAGCAGGGGGTCCCTCCGTATTCTTGTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCCTCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAATTG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACCTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTGCGATGGG AGCTTTTTCTTGTAACAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAAATGTGT'TTTCATGCTCGGTAAATG CACGAGGCCCTCCATAACCAATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA	20 30

10

20

30

40

50

【表 10 - 52】

476	IgG1 Fc LALAPG に融合された IL2-097	GCCCCCTACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAACCTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTATAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCGCACCGGAG GCAGCAGGGGGTCCCTCCGTATTCTTGTTCGCCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCAAGAACAGTACAATTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACCTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTCCGATGGG AGCTTTTCTTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAAATGTGTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA	10
477	IgG1 Fc LALAPG に融合された R38N/H16L ムテイン	GCCCCCTACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGATTGCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAACCTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTATAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCGCACCGGAG GCAGCAGGGGGTCCCTCCGTATTCTTGTTCGCCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCAAGAACAGTACAATTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACCTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC	30
			40

【表 10 - 53】

		AATTACAAGACGACGCCACCAGTGTCTGGATTTCGGATGGG AGCTTTTTCCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
478	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-098	GCCCTACGTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGTCTTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCGCACCCGGAG GCAGCAGGGGGTCTTCCGTATTTCTTGTTCGCCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCAAGAACAGTACAAATTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACCTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACGAGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGTCTGGATTTCGGATGGG AGCTTTTTCCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
479	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-100	GCCCTACGTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCGCACCCGGAG GCAGCAGGGGGTCTTCCGTATTTCTTGTTCGCCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCAAGAACAGTACAAATTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG

10

20

30

40

【表 10 - 54】

		AATAAGGCACCTTGGTGCACCTATCGAGAAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGC'TGGATT'CGGA'TGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
480	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-090	GCCCTACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGT'TTAAGT'TTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGT'TTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCAC'TTTIAGCCAA'TCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAACTCATACGTGCCACCCTGCCCGCACCGGAG GCAGCAGGGGGTCC'TTCCGTATTC'TTG'TTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA'TTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTG'IAAGTAT'CG AATAAGGCACCTTGGTGCACCTATCGAGAAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGC'TGGATT'CGGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
481	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-092	GCCCTACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGAAGAAGT'TTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGT'TTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCAC'TTTIAGCCAA'TCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAACTCATACGTGCCACCCTGCCCGCACCGGAG GCAGCAGGGGGTCC'TTCCGTATTC'TTG'TTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG

10

20

30

40

【表 10 - 55】

		ACGTGCGTTCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAATTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACCTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTCCGGATGGG AGCTTTTTCTTGACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAAATGTGTTTTCATGCTCGGTAAATG CACGAGGCCCTCCATAACCAATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA	10
482	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-110	GCCCCCTACGTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGCAGAGTTTATATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCTGCCCCGACCCGGAG GCAGCAGGGGGTCCTTCCGTATTCTTGTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTTCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAATTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACCTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTCCGGATGGG AGCTTTTTCTTGACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAAATGTGTTTTCATGCTCGGTAAATG CACGAGGCCCTCCATAACCAATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA	20 30

【表 10 - 56】

483	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2不活性	GCCCCACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGGCAAAGTTTGCTATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATGCTGCTCCGTCCAAAAACCTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCGATATCAACGTG ATCGTCCTGGAACCTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACCTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCGCACCGGAG GCAGCAGGGGGTCTTCCGTATTCTTGTTCGGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAATTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACCTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTCCGATGGG AGCTTTTCTTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA	10
484	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-99	GCCCCACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGTCTCCGTCCAAAAACCTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGGAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAACCTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACCTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCGCACCGGAG GCAGCAGGGGGTCTTCCGTATTCTTGTTCGGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAATTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACCTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC	30 40

【表 10 - 57】

		AATTACAAGACGACGCCACCAGTGC'TGGATT'CGGAT'GGG AGCT'TTTT'CTT'GTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
485	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-101	GCCCCACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGT'TTAAGT'TTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGTCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCAC'TTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGA'CT' GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCC'TGCCCCGCACCGGAG GCAGCAGGGGGTCC'TTCCGTATTCTTGT'TTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA'TTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT TGTCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGC'TGGATT'CGGAT'GGG AGCT'TTTT'CTT'GTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
486	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-102	GCCCCACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGT'TTAAGT'TTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGTCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGTCTTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCAC'TTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGA'CT' GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCC'TGCCCCGCACCGGAG GCAGCAGGGGGTCC'TTCCGTATTCTTGT'TTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA'TTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG

10

20

30

40

【表 10 - 58】

		AATAAGGCACCTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCAGTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTTCGGATGGG AGCTTTTTCTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CAGGAGGCCCTCCATAACCATTTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
487	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-103	GCCCCCTACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGGAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTT TAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAACTCATACGTGCCACCCTGCCCGCACCGGAG GCAGCAGGGGGTCTTCCGTATCTTTGTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGCATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAATTG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACCTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCAGTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTTCGGATGGG AGCTTTTTCTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CAGGAGGCCCTCCATAACCATTTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
488	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-104	GCCCCCTACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTT TAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAACTCATACGTGCCACCCTGCCCGCACCGGAG GCAGCAGGGGGTCTTCCGTATCTTTGTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG

10

20

30

40

【表 10 - 59】

		ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAATTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGT'TTGGTGAAGGGT'TTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTGCGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAAATGTGT'TTTCATGCTCGGTAAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA	10
489	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-114	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTAACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGCAGAAGT'TTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG T'TGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC'TTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CAT'TT'GCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTCTGGAAC'TGAAAGGAAGCGAAACGACGT'TTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGT'TGAAT'TT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCGCACCCGGAG GCAGCAGGGGGTCTTCCGTATTCTTGT'TTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAATTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGT'TTGGTGAAGGGT'TTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTGCGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAAATGTGT'TTTCATGCTCGGTAAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA	20 30

10

20

30

40

50

【表 10 - 60】

490	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-117	GCCCCCTACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGCAGAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCCCTGGAACCTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCGCACCGGAG GCAGCAGGGGGTCCCTCCGTATTCTTGTTCGGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAATTGCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACCTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACCTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTCCGATGGG AGCTTTTCTTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAAATGTGTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA	10
491	IgG1 Fc LALAPGに融合された IL2-108	GCCCCCTACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTGAACCTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCCTGGAACCTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCGCACCGGAG GCAGCAGGGGGTCCCTCCGTATTCTTGTTCGGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAATTGCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACTGTGCTGCACCAG GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACCTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACCTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGCGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC	30
			40

【表 10 - 61】

		AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCITGGATTCCGGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
例示的な IL-2-Fc 融合タンパク質 (IgG1 Fc N297G Mut215)		
492	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2 C125S	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGTATTTGAATCTTGCTCAGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTGGAAGTGAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGTTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCCACCTGCCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCCCTCCGTATTCCTGTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACCTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCTTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCITGGATTCCGGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
493	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された 安定化 IL-2	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTGGAAGTGAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGTTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCCACCTGCCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCCCTCCGTATTCCTGTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAAGGTGCTGCACGTT

10

20

30

40

		GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AA1AAGGCAC1TCCCGCACCTATCGAGAAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT A1TGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTGCGATGGG AGCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTTATACGCAGAAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
494	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-037	GCCCTACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGGATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAAGTTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTCTGGAAC1GAAAGGAAGCGAAACGACGTTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAAC1GCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCTGCCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCTTCCGTATTCTTGTTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCTGTAGTTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AA1GCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGAGGTGCTGACGTT GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AA1AAGGCAC1TCCCGCACCTATCGAGAAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT A1TGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTGCGATGGG AGCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTTATACGCAGAAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
495	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-062	GCCCTACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAAGTTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTCTGGAAC1GAAAGGAAGCGAAACGACGTTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAAC1GCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCTGCCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCTTCCGTATTCTTGTTTTCCGCCGAAG

40

【表 10 - 63】

		CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTTCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTTCGGATGGG AGCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA	10
496	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-118	GCCCCCTACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGTGGAGGAGGATCC GATAAACTCATACTGCGCCACCCTGCCCCGACCCGGAG CTGCTTGGGGGTCTTCCGTATTCTTGTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTTCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTTCGGATGGG AGCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA	20 30

10

20

30

40

50

【表 10-64】

497	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-035	GCCCCACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAACCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACCTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAACCTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAAATTT CTCAATCGATGGATCACCTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCTGCCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCTTCCGTATTCTTGTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTTCGTAGTCGACGTGTGCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACCTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCTTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCAGTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAGACGACGCCACAGTGCTGGATTCCGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAAATGTGTTTTCTATGCTCGGTAAATG CAGGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
498	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-073	GCCCCACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACCTT CATTTGCGGCCACGAGTCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAACCTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAAATTT CTCAATCGATGGATCACCTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCTGCCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCTTCCGTATTCTTGTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTTCGTAGTCGACGTGTGCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACCTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCTTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCAGTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC

10

20

30

40

【表 10 - 65】

		AATTACAAGACGACGCCACCAGTGTCTGGATTTCGGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
499	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-077	GCCCCTACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGTCCGTCCAAAAACTTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATACGTAACATCAACGTG ATCGTCTCGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCTTCCGTATTCTTGTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCAAGAACAGTACGGTTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGTCTGGATTTCGGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
500	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-043	GCCCCTACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGTCCGTCCAAAAACTTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCCTGATCAACGTG ATCGTCTCGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCTT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCTTCCGTATTCTTGTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCAAGAACAGTACGGTTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG

10

20

30

40

【表 10 - 66】

		AATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTGTTGGTGAAGGGTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGTCTGGATTCCGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
501	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-036	GCCCCTACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAGCATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAACTCATACTGCCCCACCCTGCCCCCGCACCCGAG CTGCTTGGGGTCTTCCGTATTCTTGTTCGCGCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTGTTGGTGAAGGGTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGTCTGGATTCCGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
502	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-068	GCCCCTACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAACTCATACTGCCCCACCCTGCCCCCGCACCCGAG CTGCTTGGGGTCTTCCGTATTCTTGTTCGCGCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG

10

20

30

40

50

		ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTC AAC TGGTATGTTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTCCGATGGG AGCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGT'TTTCATGCTCGGTAAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
503	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-106	GCCCCACGTCCCTCC TCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTAACAAAAATCCTGAAC TTACTAGAATG CTCACGTTTAAGT'TTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC TTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCCTGGAAC TGAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCCCTCCGTATTCTTGT'TTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTC AAC TGGTATGTTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTCCGATGGG AGCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGT'TTTCATGCTCGGTAAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA

50

【表 10 - 68】

504	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-107	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTGAACCTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGTCCGTCCAAAAACCTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAACCTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACCTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCTTCCGTATTCTTGTTCGGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCCTCGTAGTCGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCGCGAAGAACAGTACGGTTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACCTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACAGGTG TCGCTCACTTGTGTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACAGTGCTGGATTCCGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA	10
505	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-119	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTGAACCTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGTCCGTCCAAAAACCTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAACCTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACCTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCTTCCGTATTCTTGTTCGGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCCTCGTAGTCGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCGCGAAGAACAGTACGGTTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACCTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACAGGTG TCGCTCACTTGTGTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC	30
			40

【表 10 - 69】

		AATTACAAGACGACGCCACCAGTGTCTGGATTTCGGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
506	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された K35E/D84Vムテイン	GCCCTACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCCTTGAATCTTGTCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGTGTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TCGGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCTTCCGTATTCTTGTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCAAGAACAGTACGGTTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGTCTGGATTTCGGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTAAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
507	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-115	GCCCTACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCCTTGAATCTTGTCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TCGGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCTTCCGTATTCTTGTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCAAGAACAGTACGGTTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG

10

20

30

40

【表 10 - 70】

		AATAAGGCACTTCCCCGACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGTCTGGATTCCGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
508	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合されたIL2-109	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAACTCATACTGCCCCACCCTGCCCCGCACCCGAG CTGCTTGGGGGTCCCTCCGTATTCTTGTTCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAAGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACTTCCCCGACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGTCTGGATTCCGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
509	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合されたIL2-113	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAACTCATACTGCCCCACCCTGCCCCGCACCCGAG CTGCTTGGGGGTCCCTCCGTATTCTTGTTCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG

10

20

30

40

		ACGTGCGTTCGTAGTCGACGTGTTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTCCGATGGG AGCTTTTTCTTGACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTAAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
510	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-120	GCCCCCTACGTCCCTCCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTAACAAAAATCCTAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCTGCCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCCCTCCGTATTCTTGTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTTCGTAGTCGACGTGTTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTCCGATGGG AGCTTTTTCTTGACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTAAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA

50

【表 10 - 72】

511	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された R38Q/D84V mutcin	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGTCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAACGTAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACCTTTAGCCAACTCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCTGCCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCTTCCGTATTCTTGTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCTGTAGTCGACGTGTTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACCTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCGAGTGTGGATTCCGATGGG AGCTTTTCTTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAAATGTGTTTTCAATGCTCGGTAAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA	10
512	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-116	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACCTTTAGCCAACTCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCTGCCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCTTCCGTATTCTTGTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCTGTAGTCGACGTGTTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACCTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC	30
		ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC	40

10

20

30

40

【表 10 - 73】

		AATTACAAGACGACGCCACCAGTGC'TGGATTCGGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
513	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-088	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCACTCTCTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTGGAAGTAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTT'AGCCAACTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCTTGCCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCTTCCGTATTCTTGT'TTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACT'AAACCCCGCAAGAACAGTACGGTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGC'TGGATTCGGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
514	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-097	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCTTCTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTGGAAGTAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTT'AGCCAACTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCTTGCCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCTTCCGTATTCTTGT'TTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACT'AAACCCCGCAAGAACAGTACGGTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG

10

20

30

40

【表 10 - 74】

		AATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGTGGATTTCGGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
515	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された R38N/H16L ムテイン	GCCCCTACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGTTGCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAACTCATACTGCCCCACCCTGCCCGCACCCGAG CTGCTTGGGGTCTCTCCGTATTTCTTGTTCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTGTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGTGGATTTCGGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
516	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-098	GCCCCTACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGTCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAACTCATACTGCCCCACCCTGCCCGCACCCGAG CTGCTTGGGGTCTCTCCGTATTTCTTGTTCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG

10

20

30

40

【表 10 - 75】

		ACGTGCGTTCGTAGTCGACGTGTTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGT'TTGGTGAAGGGT'TTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAA'TCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTTCGGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAA'TGTGT'TTTCATGCTCGGTAA'TG CACGAGGCCCTCCATAACCA'TTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA	10
517	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-100	GCCCCCTACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTAACAAAA'TCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGT'TTATATGCCCCAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC'TAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCC'TGGAAC'TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCCACCTGCCCCGCACCCGAG CTGCTTGGGGGTCTTCCGTATTCTTGT'TTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTTCGTAGTCGACGTGTTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGT'TTGGTGAAGGGT'TTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAA'TCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTTCGGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAA'TGTGT'TTTCATGCTCGGTAA'TG CACGAGGCCCTCCATAACCA'TTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA	20 30

【表 10 - 76】

518	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-090	GCCCCTACGTCCCTCCFCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCCTCCGTCGAAAACTTT CATTTCGCGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAACGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAACTCATACGTGCCACCCGCCCCGACCCGAG CTGCTTGGGGTCCCTCCGTATTCTTGTTCGCGCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCCTCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCGCGAAGAACAGTACGGTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCTTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACAGTGCTGGATTCCGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTAAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA	10
519	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-092	GCCCCTACGTCCCTCCFCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTAGAAATG CTCACGAAGAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCCTCCGTCGAAAACTTT CATTTCGCGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAACTCATACGTGCCACCCGCCCCGACCCGAG CTGCTTGGGGTCCCTCCGTATTCTTGTTCGCGCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCCTCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCGCGAAGAACAGTACGGTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCTTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC	30
			40

【表 10 - 77】

		AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCCTGGATTTCGGATGGG AGCTTTTCTCTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CAGGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
520	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-110	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGCAGAAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGTCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTCGGAAGTGAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCTGCCCCGACCCGGAG CTGCTTGGGGGTCTTCCGTATTCTTGTCTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCAAGAACAGTACGGTTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAAGTGTGTCACGT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACCTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAAGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCCTGGATTTCGGATGGG AGCTTTTCTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CAGGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
521	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2不活性	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGCAGAAAGTTTGTATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATGGTGTCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCGATATCAACGTG ATCGTCTCGGAAGTGAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCTGCCCCGACCCGGAG CTGCTTGGGGGTCTTCCGTATTCTTGTCTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCAAGAACAGTACGGTTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAAGTGTGTCACGT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG

10

20

30

40

【表 10 - 78】

		AATAAGGCACCTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGTGGATTGGGATGGG AGCTTTTTCTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
522	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-99	GCCCCTACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGGAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTT TAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAACTCATACGTGCCACCCTGCCCGCACCCGGAG CTGCTTGGGGGTCTTCCGTATTCTTGTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAAGTGTGTCACGTT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACCTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGTGGATTGGGATGGG AGCTTTTTCTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
523	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-101	GCCCCTACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTT TAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAACTCATACGTGCCACCCTGCCCGCACCCGGAG CTGCTTGGGGGTCTTCCGTATTCTTGTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG

10

20

30

40

		ACGTGCGTTCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCACCTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACCTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACCTGTGTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAI ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTCCGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
524	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-102	GCCCCACGTCCCTCCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAAATACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGTCCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCTGCCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCCCTCCGTATTCTTGTTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTTCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCACCTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACCTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACCTGTGTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAI ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTCCGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA

50

【表 10 - 80】

525	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-103	GCCCCTACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGGAACATCAACGTG ATCGTCCCTGGAAGTGAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCTTCCGTATTCTTGTTCGGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCTGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACCTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAAGTGTGATTCCGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA	10
526	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-104	GCCCCTACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCCCTGGAAGTGAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCTTCCGTATTCTTGTTCGGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCTGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACCTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC	30

10

20

30

40

【表 10 - 81】

		AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCCTGGATTTCGGATGGG AGCTTTTTCCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CAGGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
527	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-114	GCCCTACGTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGCAGAAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAAGTAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACTGCCCCACCTGCCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCTTCCGTATTCTTGTTCGCCCGGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGGAAGAACAGTACGGTTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAAGTGCCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACCTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAAGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCCTGGATTTCGGATGGG AGCTTTTTCCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CAGGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
528	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-117	GCCCTACGTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGCAGAAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCTTGGAAGTAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACTGCCCCACCTGCCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCTTCCGTATTCTTGTTCGCCCGGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGGAAGAACAGTACGGTTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAAGTGCCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG

10

20

30

40

【表 10-82】

		AATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGC'TGGATT'CGGA'TGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
529	IgG1 Fc N297G Mut215 に融合された IL2-108	GCCCCTACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTGAAC'TTACT'AAACATG CTCACG'TTTAAG'TTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC'TTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CAT'TTGC'GGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACG'TTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACG'TTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAACTCATACTGCCCCACCCTGCCCCGCACCGGAG CTGCTTGGGGGTCTCTCCGTATCTTGT'TTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGAC'TCCCGAAGTG ACGTGCGTCTGTAGTCGACGTGTGCGATGAGGACCCGAG GTCAAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACGGTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACGGTGTGTCACGTT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACTTCCCGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGTGGATTCCGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
例示的な IL-2-Fc 融合タンパク質 (IgG1 Fc LALAPG Mut215)		
530	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2 C125S	GCCCCTACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC'TTAAACCA CTTGAGGAAGTAT'TGAATCTTGCTCAGTCCAAAACTTT CAT'TTGC'GGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACG'TTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAACTCATACTGCCCCACCCTGCCCCGCACCGGAG GCAGCAGGTGGTCTCTCCGTATCTTGT'TTCCGCCGAAG

10

20

30

40

【表 10-83】

		CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCCTCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAATTGCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTGGATGGG AGCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTAAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
531	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された安定化 IL-2	GCCCCCTACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTTGAAC GGAATCAATAAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCCTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCCGCACCCGGAG GCAGCAGGTGGTCCTTCCGTATTCTTGTTCGCGCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCCTCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAATTGCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTGGATGGG AGCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTAAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA

40

【表 10-84】

532	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-037	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGGATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTCTGGAAGTGAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCGCACCGGAG GCAGCAGGTGGTCTTCCGTATTTCTTGTTCGCGCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCTGATGACGCTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAATTCTG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACAGTGCTGGATTCCGATGGG AGCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
533	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-062	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTCTGGAAGTGAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCGCACCGGAG GCAGCAGGTGGTCTTCCGTATTTCTTGTTCGCGCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCTGATGACGCTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAATTCTG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCACGGGCAGCCAGAGAAC

10

20

30

40

50

【表 10 - 85】

		AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCCTGGATTTCGGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAAATG CAGGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
534	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合されたIL2-118	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGTCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTCGGAACCTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACITTTAGCCAACTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCCACCTGCCCCGCACCGGAG GCAGCAGGTGGTCCCTCCGTATTCTTGTTCGCCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCAAGAACAGTACAAATTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACCTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCCTGGATTTCGGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAAATG CAGGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
535	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合されたIL2-035	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAACCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGTCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTCGGAACCTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACITTTAGCCAACTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCCACCTGCCCCGCACCGGAG GCAGCAGGTGGTCCCTCCGTATTCTTGTTCGCCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCAAGAACAGTACAAATTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG

10

20

30

40

50

【表 10-86】

		AATAAGGCACCTTGGTGCACCTATCGAGAAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTCCGATGGG AGCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CAGGAGGCCCTCCATAACCAATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
536	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-073	GCCCCCTACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGTTCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAACTCATACGTGCCACCCTGCCCGCACCGGAG GCAGCAGGTGGTCTTCCGTATTTCTTGTTCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCAAGAACAGTACAATTG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAAGTGTGACAGTT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACCTTGGTGCACCTATCGAGAAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTCCGATGGG AGCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CAGGAGGCCCTCCATAACCAATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
537	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-077	GCCCCCTACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGTAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAACTCATACGTGCCACCCTGCCCGCACCGGAG GCAGCAGGTGGTCTTCCGTATTTCTTGTTCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG

10

20

30

40

		ACGTGCGTCTGTAGTCGACGTGTTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAATTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAAITCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTCCGGATGGG AGCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAAATGTGT'TTTCATGCTCGGTAAATG CACGAGGCCCTCCATAACCA'TTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
538	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-043	GCCCCTACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAAATTACAAAAATCTCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC'TTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCCTGATCAACGTG ATCGTCTTGGAAC'TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCGAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCCGCACCCGGAG GCAGCAGGTGGTCTTCCGTATTCTTGT'TTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCTGTAGTCGACGTGTTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA'TTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAAITCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTCCGGATGGG AGCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAAATGTGT'TTTCATGCTCGGTAAATG CACGAGGCCCTCCATAACCA'TTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA

50

【表 10 - 88】

539	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-036	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC'TCCGTCCAAAAACTTT CATTTCGGGCCACGAGATCTGATAAGCAGCATCAACGTG ATCGTCCTGGAACCTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCCACCTTGCCCCGCACCGGAG GCAGCAGGTGGTCC'TCCGTATTCTTGTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAATTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACCTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAAGTGCTGGATTGGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCTATGCTCGGTAAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
540	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-068	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC'TCCGTCCAAAAACTTT CATTTCGGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCCTGGAACCTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCCACCTTGCCCCGCACCGGAG GCAGCAGGTGGTCC'TCCGTATTCTTGTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAATTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACCTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC

10

20

30

40

50

【表 10 - 89】

		AATTACAAGACGACGCCACCAGTGC'TGGATTTCGGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CAGGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
541	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-106	GCCCCACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTGAAC'TACTAGAA'TG CTCACGTTTAAAGTTT'TATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC'TTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGTCTCCGTCCAAAAACTT' CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCAC'TTTAGCCAACTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT' GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCC'TGCCCCGACCCGGAG GCAGCAGGTGGTCTCTCCGTATTCTTGT'TTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAATTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGT' GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT' CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAAGTG TCGCTCACTTGT'TTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGC'TGGATTTCGGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CAGGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
542	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-107	GCCCCACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTGAAC'TACTAGAA'TG CTCACGTTTAAAGTTT'TATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC'TTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGTCTCCGTCCAAAAACTT' CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCAC'TTTAGCCAACTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT' GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCC'TGCCCCGACCCGGAG GCAGCAGGTGGTCTCTCCGTATTCTTGT'TTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAATTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGT' GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG

10

20

30

40

【表 10-90】

		AATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTGTTGGTGAAGGGTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGTGGATTCCGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
543	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合されたIL2-119	GCCCCTACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTGAACCTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAACTCATACTGCCCCACCCTGCCCCCGCACCGGAG GCAGCAGGTGGTCTTCCGTATTCTTGTTCGCGCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAAATCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAGGTGCTGACGTT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTGTTGGTGAAGGGTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGTGGATTCCGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
544	IgG1 Fc LALAPG Mut215に融合された K35E/D84V ムテイン	GCCCCTACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTGAACCTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGTGTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAACTCATACTGCCCCACCCTGCCCCCGCACCGGAG GCAGCAGGTGGTCTTCCGTATTCTTGTTCGCGCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG

10

20

30

40

50

		ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAATTG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGT'TTGGTGAAGGGT'TTCTATCCGAGCGAT A'TTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTCCGATGGG AGCTTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGT'TTTCATGCTCGGTAAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
545	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-I15	GCCCCCTACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTAACAAAAATCCTGAAC'TTACTAGAAATG CTACAGT'TTAAAGT'TT'TATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC'TTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CAT'TTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCTTGGAAC'TGAAAGGAAGCGAAACGACG'TT'TATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGT'TGAAT'TT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGT'TGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCCACCTGCCCCGCACCGGAG GCAGCAGGTGGTCTTCCGTATTCTTGT'TTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCCTCGTAGTCGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA'TTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCAC'TTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGT'TTGGTGAAGGGT'TTCTATCCGAGCGAT A'TTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTCCGATGGG AGCTTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGT'TTTCATGCTCGGTAAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA

50

546	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-109	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTTAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTT TAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCC TGCCCCGCACCGGAG GCAGCAGGTGGTCCTTCCGTATTCTTGTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCCAAGTG ACGTGCGTCGTAGTTCGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAATTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTG CAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCAC TTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAAC CAGGTG TCGCTCAC TTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTCCGGATGGG AGCTTTTTCTTG TACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTT CATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
547	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-113	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACC TTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTTAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTT TAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCC TGCCCCGCACCGGAG GCAGCAGGTGGTCCTTCCGTATTCTTGTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCCAAGTG ACGTGCGTCGTAGTTCGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAATTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTG CAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCAC TTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAAC CAGGTG TCGCTCAC TTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC

40

【表 10-93】

		AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCCTGGATTTCGGATGGG AGCTTTTTCCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CAGGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
548	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-120	GCCCTACGTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAAGTAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACTGCCCACCTTGCCCGCACCCGGAG GCAGCAGGTGGTCTTCCGTATTTCTTGTTCGCCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGGAAGAACAGTACAAATTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAAGTGCCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAAGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCCTGGATTTCGGATGGG AGCTTTTTCCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CAGGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
549	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された R38Q/D84V ムテイン	GCCCTACGTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGTGTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAAGTAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACTGCCCACCTTGCCCGCACCCGGAG GCAGCAGGTGGTCTTCCGTATTTCTTGTTCGCCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGGAAGAACAGTACAAATTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAAGTGCCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG

10

20

30

40

【表 10-94】

		AATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAAGTGC'TGGATT'CGGAT'GGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
550	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-116	GCCCCTACGTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCC'TGGAAC'TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCAC'TTTIAGCCAA'TCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAACTCATACGTGCCACCCTGCCCGCACCCGGAG GCAGCAGGTGGTCC'TTCCGTATTCTTGT'TTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCCTCGTAGTCGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCAAGAACAGTACAA'TTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAAGTGC'TGGATT'CGGAT'GGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
551	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-088	GCCCCTACGTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCC'TGGAAC'TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCAC'TTTIAGCCAA'TCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAACTCATACGTGCCACCCTGCCCGCACCCGGAG GCAGCAGGTGGTCC'TTCCGTATTCTTGT'TTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG

10

20

30

40

【表 10 - 95】

		ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAATTG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACAGGTG TCGCTCACTTGT'TTGGTGAAGGGT'TTCTATCCGAGCGAT A'TGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTTCGGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGT'TTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCA'TTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA	10
552	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-097	GCCCCCTACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTAACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAAGTTT'TATA'GCCCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC'TAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CAT'TTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCC'TGCCCCGCACCCGGAG GCAGCAGGTGGTCTTCCGTATTCTTGT'TTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAATTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACAGGTG TCGCTCACTTGT'TTGGTGAAGGGT'TTCTATCCGAGCGAT A'TGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTTCGGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGT'TTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCA'TTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA	20 30

10

20

30

40

50

【表 10-96】

553	IgG1 Fc LALAPG Mut215に融合された R38N/H16L ムテイン	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGTTGCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGTCTCCGTCCAAAAACCTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCGAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACCTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCGCACCGGAG GCAGCAGGTGGTCTTCCGTATTCTTGTTCGGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCGCGAAGAACAGTACAATTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACCTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACAGGTG TCGCTCAGTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACAGTGCTGGATTCCGATGGG AGCTTTTCTTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
554	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-098	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGTCTCCGTCCAAAAACCTT CATTTGCGGCCACGAGTCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCGAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACCTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCGCACCGGAG GCAGCAGGTGGTCTTCCGTATTCTTGTTCGGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCGCGAAGAACAGTACAATTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGACAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACCTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACAGGTG TCGCTCAGTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC

10

20

30

40

【表 10 - 97】

		AATTACAAGACGACGCCACCAGTGTCTGGATTCTGGATGGG AGCTTTTTCCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CAGGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
555	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-100	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCCCAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGTCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCTTGAACCTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCGCACCCGGAG GCAGCAGGTGGTCTCTCCGTATCTTGTCTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCTAGTCGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCAAGAACAGTACAATTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCTTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACAGGTG TCGCTCACTTGTGTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGTCTGGATTCTGGATGGG AGCTTTTTCCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CAGGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
556	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-090	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCCCAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGTCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGAACCTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCGCACCCGGAG GCAGCAGGTGGTCTCTCCGTATCTTGTCTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCTAGTCGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCAAGAACAGTACAATTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG

10

20

30

40

【表 10-98】

		AATAAGGCACCTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGTGGATTGGATGGG AGCTTTTTCTTGACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CAGGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
557	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-092	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGAAGAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTATAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAACTCATACGTGCCACCCTGCCCGCACCGGAG GCAGCAGGTGGTCTTCCGTATTCTTGTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTGCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAATTG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAAGGTGCTGCACGT GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACCTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGTGGATTGGATGGG AGCTTTTTCTTGACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CAGGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
558	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-110	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGCAGAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTATAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAACTCATACGTGCCACCCTGCCCGCACCGGAG GCAGCAGGTGGTCTTCCGTATTCTTGTTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG

10

20

30

40

		ACGTGCCTCGTAGTCGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAATTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGT'TTGGTGAAGGGT'TTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTCCGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGT'TTTCATGCTCGGTAAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
559	IgG1 Fc LALPG Mut215 に融合された IL2 不活性	GCCCCTACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAA'TTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGGCAAAG'TTTGCTATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC'TTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATGGTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCGATATCAACGTG ATCGTCCCTGGAAC'TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATAATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCAC'TTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCC'TGCCCGCACCCGGAG GCAGCAGGTGGTCCTTCCGTATTCTTGT'TTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCCTCGTAGTCGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAATTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGT'TTGGTGAAGGGT'TTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTCCGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGT'TTTCATGCTCGGTAAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTTT TCGCTCTCACCCGGGAAA

50

【表 10 - 100】

560	IgG1 Fe LALAPG Mut215 に融合された IL2-99	GCCCCTACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCACTCTCTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGGAACATCAACGTG ATCGTCTTGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCGCACCGGAG GCAGCAGGTGGTCTTCCGTATTCTTGTTCGCCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCTGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAATTG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACCTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACCTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAAGTGTGATTCCGATGGG AGCTTTTCTTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA	10
561	IgG1 Fe LALAPG Mut215 に融合された IL2-101	GCCCCTACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCCTCTCTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCACCCCTGCCCGCACCGGAG GCAGCAGGTGGTCTTCCGTATTCTTGTTCGCCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCTGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAATTG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACCTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACCTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC	30
			40

【表 10 - 101】

		AATTACAAGACGACGCCACCAGTGC'TGGATTTCGGATGGG AGC'TTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
562	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-102	GCCCCACGTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC'TCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGTCTTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAACTCATACGTGCCCACCTGCCCCGCACCGGAG GCAGCAGGTGGTCC'TCCGTATTCTTGT'TCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCAAGAACAGTACAA'TCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCTTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAAGTG TCGCTCACTTGT'TGGTGAAGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGC'TGGATTTCGGATGGG AGC'TTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
563	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-103	GCCCCACGTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC'TCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGGAACATCAACGTG ATCGTCC'TGGAAC'TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAACTCATACGTGCCCACCTGCCCCGCACCGGAG GCAGCAGGTGGTCC'TCCGTATTCTTGT'TCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCAAGAACAGTACAA'TCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG

10

20

30

40

50

		AATAAAGGCACCTTGGTGACACCTATCGAGAAAAACGATCTCC AAGGCCTAAGGGTTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTGTTGGTGAAGGGTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCCTGGATTTCGGAATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTTATACGCAGAAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
564	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-104	GCCCCCTACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAAATTACAAAAATCCTAAACTTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAACTCATACGTGCCACCCTGCCCCGACCCGGAG GCAGCAGTGGTCCCTCCGTATTCTTGTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTCGTAGTCGACGTGTGCGATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAATTGG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAAGTGCTGCAGTT GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAGAGTATCG AATAAAGGCACCTTGGTGACCTATCGAGAAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTGTTGGTGAAGGGTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCCTGGATTTCGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTTCATGCTCGGTAAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTTATACGCAGAAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
565	IgG1 Fc LALAPG Mut115 に融合された IL2-114	GCCCCCTACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAAATTACAAAAATCCTAAACTTTACTGAAATG CTCACGCGAGAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAACTCATACGTGCCACCCTGCCCCGACCCGGAG GCAGCAGTGGTCCCTCCGTATTCTTGTTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG

		ACGTGCGTTCGTAGTCGACGTGTTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAATTTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACCTTGGTGCACCTATCGAGAAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTCCGATGGG AGCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGT'TTTCATGCTCGGTAAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
566	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合されたIL2-117	GCCCCCTACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTAACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGCAGAAGT'TTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC'TTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCCCTGGAAC'TGAAAGGAAGCGAAACGACG'TTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGT'TGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCACCCTGCCCCGCACCGGAG GCAGCAGGTGGTCCCTTCCGTATTCTTGT'TTCCGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGCGTTCGTAGTCGACGTGTTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAA'TTCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAGGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAAGTATCG AATAAGGCACCTTGGTGCACCTATCGAGAAAAACGATCTCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGT'TTGGTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTCCGATGGG AGCTTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGT'TTTCATGCTCGGTAAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA

50

【表 10 - 104】

567	IgG1 Fc LALAPG Mut215 に融合された IL2-108	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCTTCCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTGAACCTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAAIGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCCTCCAAAAACCTT CATTTCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAACGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GATAAAACTCATACGTGCCCCACCTGCCCCGCACCGGAG GCAGCAGGTGGTCCCTCCGTATTCCTTGTTCGGCCGAAG CCGAAGGACACGCTTATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTG ACGTGGCTCGTAGTCGACGTGTCGCATGAGGACCCGGAG GTCAAGTTCAACTGGTATGTCGATGGCGTAGAAGTACAC AATGCAAAGACTAAACCCCGCGAAGAACAGTACAAATCG ACATACAGAGTAGTGAGCGTCTTGCAAGTGCTGCACGTT GACTGGCTCAACGGAAAGGAGTATAAGTGTAAGTATCG AATAAGGCACCTTGGTGCACCTATCGAGAAAACGATCC AAGGCTAAGGGTCAGCCAAGAGAACCCCAAGTCTACACT CTGCCCCCTAGCCGCGACGAGCTTACGAAAAACCAGGTG TCGCTCACTTGTTCGTTGAAGGGTTTCTATCCGAGCGAT ATTGTGGTAGAGTGGGAATCCAACGGGCAGCCAGAGAAC AATTACAAGACGACGCCACCAGTGCTGGATTGGATGGG AGCTTTTCTTGTACTCAAAGTTGACCGTGGATAAAAGC CGGTGGCAGCAGGGTAATGTGTTTTCATGCTCGGTAATG CACGAGGCCCTCCATAACCATTATACGCAGAAAAGCCTT TCGCTCTCACCCGGGAAA
例示的な IL-2-Fc 融合タンパク質 (IgG4 Fc S228P)		
568	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2 C125S	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAAIGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGTATGAATCTTGCCTCAGTCCAAAAACCTT CATTTCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAACGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCAGCA CCTGAGTTCTCGGCGTCCCTTCAGTGTTTTTGTTCCTCA CCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTTAGTCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTCT TACACGCTTCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAC CAGGTAAGTTTACGCTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC

10

20

30

40

【表 10 - 105】

		TCAGATATTGCTGTGCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTCTTGGAITCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
569	IgG4 Fc S228P に融合された安定化 IL-2	GCCCCACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACCTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGGTCCCTTCAGTGTTTTTGTTC CCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAAITTTAATTTGGTACGTGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTTAGTCTTACAGTCTTG CACCAGATTTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGAGGCCCAAGTCT TACACGCTTCCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTGCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTCTTGGAITCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
570	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-037	GCCCCACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGGATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACCTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGGTCCCTTCAGTGTTTTTGTTC CCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAAITTTAATTTGGTACGTGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTTAGTCTTACAGTCTTG

10

20

30

40

【表 10 - 106】

		CACCAAGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATAATTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCC GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTC'TCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCAC'TACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGCTCTCTTGGGAAA
571	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-062	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACTCTTCTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC'TAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCC'TGGAAC'TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATA'TGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTCAGTGTTTTTGTTCCTCA CCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTC'TCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAAATTTAAAT'TGGTACGTTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATAATTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCC GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTC'TCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCAC'TACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGCTCTCTTGGGAAA
572	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-118	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC'TAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCC'TGGAAC'TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATA'TGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTCAGTGTTTTTGTTCCTCA

10

20

30

40

【表 10 - 107】

		CCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA	10
573	IgG4 Fc S228Pに融合されたIL2-035	GCCCTACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAACCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGTCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TCGCAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGGTCTTCAGTGTTTTTGTCTCCA CCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA	20 30

10

20

30

40

50

【表 10 - 108】

574	IgG4 Fc S228Pに融合されたIL2-073	GCCCTACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCCTCCGTCCTAAAAACTTT CATTGCGGCCACGAGTTCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGCGGTCTTTCAGTGTTTTTGTTCCTCA CCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTT AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCTCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA	10
575	IgG4 Fc S228Pに融合されたIL2-077	GCCCTACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCCTCCGTCCTAAAAACTTT CATTGCGGCCACGAGATCTGATACGTAACATCAACGTG ATCGTCCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGCGGTCTTTCAGTGTTTTTGTTCCTCA CCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTT AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCTCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT	30

10

20

30

40

【表 10 - 109】

		GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCCCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
576	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-043	GCCCCACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCCTTGAATCTTGTCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCCTGATCAACGTG ATCGTCCCTGGAAGTAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCCGTCTTCAGTGTTTTGTGTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTCAATTTAAATGGTACGTTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCACCTTATCGCGTGGTTTCAGTCCCTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCTCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCTGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCCCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
577	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-036	GCCCCACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCCTTGAATCTTGTCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAGCATCAACGTG ATCGTCCCTGGAAGTAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCCGTCTTCAGTGTTTTGTGTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTCAATTTAAATGGTACGTTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCACCTTATCGCGTGGTTTCAGTCCCTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG

10

20

30

40

【表 10 - 110】

		GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCGTTCTGGAATCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
578	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-068	GCCCCACGTCTCTCCCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTTAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCTTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTTCAGTGTTTTTGTTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTCT AATTCACCTTATCGCGTGGTTTTAGTCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
579	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-106	GCCCCACGTCTCTCCCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTTGAACCTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTTCAGTGTTTTTGTTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCT

10

20

30

40

【表 10 - 111】

		GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAAATTGGTACGTCGATGGTGTTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTATCCC TCAGATATTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCC GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTC GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA	10
580	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-107	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTGAACCTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCAGTGTTTTGTGTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAAATTGGTACGTCGATGGTGTTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTATCCC TCAGATATTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCC GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTC GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA	20 30

10

20

30

40

50

【表 10 - 112】

581	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-I19	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTGAACCTACTAGAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTCAGTGTTTTGTTCCTCA CCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCATTTAAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTT AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAAATAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCTCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTGTTGGTAAAGGGGTTTATCCC TCAGATAATTGCTGTCTGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCC GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
582	IgG4 Fc S228P に融合された K35E/D84Vムテイン	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCACTCTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTGAACCTACTAGAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGTGTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTCAGTGTTTTGTTCCTCA CCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCATTTAAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTT AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAAATAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCTCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTGTTGGTAAAGGGGTTTATCCC TCAGATAATTGCTGTCTGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCC

10

20

30

40

50

【表 10 - 113】

		GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTTCTCTTGGGAAA
583	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-115	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCCTGGAAGTAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTTCAGTGTCTTTTGTCTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTT AATTCACCTTATCGCGTGGTTTTCAGTCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCTCTCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCCTCAGTTGTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTTCTCTTGGGAAA
584	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-109	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTTCAGTGTCTTTTGTCTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTT AATTCACCTTATCGCGTGGTTTTCAGTCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG

10

20

30

40

【表 10 - 114】

		GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTTGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTCTTGGAITCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
585	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-113	GCCCCTACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGTCTCCGTCCAAAAACCTT CATTTCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACCTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGGCCCTCCGTGCCCCGCA CCTGAGTTCTTCGGCGGTCTTTCAGTGTTTTTGTCTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCAGGGAAGAT CCGGAGGTTCATTTAATTTGGTACGTGATGGTGTGAA GTGCAATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTTAGTCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTTGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCTCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTCTTGGAITCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
586	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-120	GCCCCTACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGTCTCCGTCCAAAAACCTT CATTTCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACCTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGGCCCTCCGTGCCCCGCA CCTGAGTTCTTCGGCGGTCTTTCAGTGTTTTTGTCTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT

10

20

30

40

【表 10 - 115】

		GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCC GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA	10
587	IgG4 Fc S228P に融合された R38Q/D84V ムテイン	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGTGCATGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCAGTGTTTTTGTTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCC GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA	20 30

10

20

30

40

50

【表 10 - 116】

588	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-116	GCCCTACGTCCCTCCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC'TCCGTCCAAAAACITTT CATTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCCTGGAAC'TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCTCGGCGGTCCCTTCAGTGT'TTTGTTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCATTTAATTGGTACGTGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTT AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCCTCC'TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGT'TTTATCCC TCAGATATTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTACGCTT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTCTTCC'TCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA	10
589	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-088	GCCCTACGTCCCTCCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC'TCCGTCCAAAAACITTT CATTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCC'TGGAAC'TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCTCGGCGGTCCCTTCAGTGT'TTTGTTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCATTTAATTGGTACGTGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTT AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCCTCC'TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGT'TTTATCCC TCAGATATTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTACGCTT	30
			40

【表 10 - 117】

		GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCCCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
590	IgG4 Fc S228Pに融合されたIL2-097	GCCCTACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCCTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCCTGGAAGTAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGGTCCCTTCAGTGTTTTTGTTCCTCA CCCAAACCTAAAGACACCTTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTTC AATTCACCTTATCGCGTGGTTTCAGTCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGA AAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCCCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
591	IgG4 Fc S228P に融合された R38N/H16L ムテイン	GCCCTACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGTTGCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCCTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCCTGGAAGTAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGGTCCCTTCAGTGTTTTTGTTCCTCA CCCAAACCTAAAGACACCTTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTTC AATTCACCTTATCGCGTGGTTTCAGTCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG

10

20

30

40

【表 10 - 118】

		GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCCTTGGGAAA
592	IgG4 Fc S228Pに融合されたIL2-098	GCCCCACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGTCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCGTGGAACGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGGTCTTTCAGTGTTTTTGTTCCTCA CCAAACCTAAAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTAAATTGGTACGTGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTT AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCCTTGGGAAA
593	IgG4 Fc S228Pに融合されたIL2-100	GCCCCACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGTCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCCGTGGAACGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGGTCTTTCAGTGTTTTTGTTCCTCA CCAAACCTAAAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT

10

20

30

40

【表 10 - 119】

		GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTGGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCC GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA	10
594	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-090	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TCGCAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCTCGGCGGTCCTTCAGTGTTTTGTGTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTGGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCC GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA	20 30

10

20

30

40

50

【表 10 - 120】

595	IgG4 Fc S228Pに融合されたIL2-092	GCCCCTACGTCCCTCCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGAGAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACCTT CATTTCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAAGTGAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTTCAGTGTTTTGTGTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTGTGATGTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCTTCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA	10
596	IgG4 Fc S228Pに融合されたIL2-110	GCCCCTACGTCCCTCCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGAGAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACCTT CATTTCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAAGTGAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTTCAGTGTTTTGTGTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTGTGATGTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCTTCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT	30
		TACACGCTTCTTCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT	40

10

20

30

40

【表 10 - 121】

		GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
597	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2不活性	GCCCTACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGGCAAAGTTTGTCTATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATGGTGTCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCGATATCAACGTG ATCGTCTTGGAAGTAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTCAGTGTTTTGTGTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTGTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAAATTAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTT AATTCACCTTATCGCGTGGTTTCAGTCCCTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCTCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCTGAATGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
598	IgG4 Fc S228Pに融合されたIL2-99	GCCCTACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGTCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGGAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAAGTAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTCAGTGTTTTGTGTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTGTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAAATTAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTT AATTCACCTTATCGCGTGGTTTCAGTCCCTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG

10

20

30

40

【表 10 - 122】

		GTAAGTAAATAAGGGCTTCCATCAAGCAATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTCT TACACGCTTCCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTATCCC TCAGATAATTGCTGTCTGAATGGGAGTCTAATGGTTCAGCCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
599	IgG4 Fc S228Pに融合されたIL2-101	GCCCCACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTATAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCCCTTCAGTGTTTTGTTCCTCA CCCAAACCTAAAGACACCCCTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGAAAGGAATAAAGTGCAAG GTAAGTAAATAAGGGCTTCCATCAAGCAATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTCT TACACGCTTCCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTATCCC TCAGATAATTGCTGTCTGAATGGGAGTCTAATGGTTCAGCCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
600	IgG4 Fc S228Pに融合されたIL2-102	GCCCCACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGTCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTATAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCCCTTCAGTGTTTTGTTCCTCA CCCAAACCTAAAGACACCCCTATGATCTCTCGAACACCT

10

20

30

40

		GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAAATTTAAATTTGGTACGTTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTTAGTCCCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTTGCTGTTCGAATGGGAGTCTAATGGTTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCCCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTCTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
601	IgG4 Fc S228P に融合された IL2-103	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTAACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGGAACATCAACGTG ATCGTCCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTTATG TCGCAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCCGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGGTCCCTCAGTGTTTTTGTTTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAAATTTAAATTTGGTACGTTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTTAGTCCCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTTGCTGTTCGAATGGGAGTCTAATGGTTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCCCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTCTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

50

【表 10 - 124】

602	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-104	GCCCCACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCCTGGAAGTGAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTATAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGGTCCCTTCAGTGTTTTTGTTCCT CCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTGTATGCTTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCATTTTAAATTTGGTACGTGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAAATAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTTCAGCC GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGCTTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA	10
603	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-114	GCCCCACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGCAGAAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAAGTGAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTATAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGGTCCCTTCAGTGTTTTTGTTCCT CCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTGTATGCTTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCATTTTAAATTTGGTACGTGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAAATAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTTCAGCC	30
			40

10

20

30

40

【表 10 - 125】

		GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
604	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-117	GCCCCTACGTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACCTACTAGAATG CTCACGCAGAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCCTTGAATCTTGTCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCTTGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTCAGTGTTTTGTGTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCCTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTCAATTTAAATGGTACGTGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTTC AATTCACCTTATCGCGTGGTTTCAGTCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCTCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
605	IgG4 Fc S228Pに融合された IL2-108	GCCCCTACGTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTGAACCTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCCTTGAATCTTGTCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGAACCTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTCAGTGTTTTGTGTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCCTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTCAATTTAAATGGTACGTGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTTC AATTCACCTTATCGCGTGGTTTCAGTCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG

10

20

30

40

【表 10 - 126】

		GTAAGTAAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACCC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCCTGGAATCA GACGGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
Exemplary IL-2-Fc Fusion Proteins (IgG4 Fc S228P/R409K)		
606	IgG4 Fc S228P/R409K に融合された IL2 C125S	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGTATTGAATCTTGTCTCAGTCCAAAAACTTT CATTTCGGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCCTGGAACGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGGTCTTCAGTGTTTTGTGTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCCTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACCC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCCTGGAATCA GACGGATCTTCTTCTCTACAGCAAAATGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
607	IgG4 Fc S228P/R409K に融合された 安定化 IL-2	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGTCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTCGGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCCTGGAACGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGGTCTTCAGTGTTTTGTGTTCCA

10

20

30

40

【表 10 - 127】

		CCCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGTGTTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCCTTTGGGAAA	10
608	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-037	GCCCCTACGTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGGATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TCGCAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCAGTGTTTTTGTTCCT CCCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGTGTTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCCTTTGGGAAA	20 30

10

20

30

40

50

【表 10 - 128】

609	IgG4 Fc S228P/R409K に融合された IL2-062	GCCCCTACGTCCCTCCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAATCTTCTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC'TCCGTCCAAAAAC'TTT CATTTCGGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAAGTCAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCCCTTCAGTGT'TTTGTTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCATTTAATTTGGTACGTTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCC'TCC'TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGT'TTGGTAAAGGGGTTTAT'CCC TCAGATAT'TGCTGT'CGAATGGGAGTCTAATGGTCAACCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGAATCTTCTTCC'TCTACAGCAAA'TGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGT'TCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA	10
610	IgG4 Fc S228P/R409K に融合された IL2-118	GCCCCTACGTCCCTCCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCTGCTTCTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC'TCCGTCCAAAAAC'TTT CATTTCGGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAAGTCAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCCCTTCAGTGT'TTTGTTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCATTTAATTTGGTACGTTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCC'TCC'TCTCAGGAGGAGATGACCAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGT'TTGGTAAAGGGGTTTAT'CCC TCAGATAT'TGCTGT'CGAATGGGAGTCTAATGGTCAACCT	30

【表 10 - 129】

		GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCCCTACAGCAAAATGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
611	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-035	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAACCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACCTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCAGTTTITAGCCAACTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCCCTTCAGTGT'TTTTGT'TTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTTGGTACGTGATGGTGT'TGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTT AATTCACCTTATCGCGTGGTTTTCAGTCCCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCCTCCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCTGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCCCTACAGCAAAATGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
612	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-073	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGTTCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACCTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCAGTTTITAGCCAACTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCCCTTCAGTGT'TTTTGT'TTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTTGGTACGTGATGGTGT'TGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTT AATTCACCTTATCGCGTGGTTTTCAGTCCCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGAAG

10

20

30

40

【表 10 - 130】

		GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTGCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCCCTCTACAGCAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
613	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-077	GCCCTACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATACGTAACATCAACGTG ATCGTCCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGGTCTTCAGTGTTTTGTTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTGATGTTGTTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTT AATTCACCTTATCGCGTGGTTTTCAGTCCCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTATCCC TCAGATATTGCTGTGCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCCCTCTACAGCAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
614	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-043	GCCCTACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCCTGATCAACGTG ATCGTCCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGGTCTTCAGTGTTTTGTTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCT

10

20

30

40

【表 10 - 131】

		GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAAATTGGTACGTGATGGTGTTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTATCCC TCAGATATTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCC GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCCCTCTACAGCAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTC GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA	10
615	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-036	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAA CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAGCATCAACGTG ATCGTCTTGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCCTTCAGTGTTTTGTTCCTCA CCCAAACCTAAAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAAATTGGTACGTGATGGTGTTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTATCCC TCAGATATTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCC GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCCCTCTACAGCAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTC GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA	20 30

10

20

30

40

50

【表 10 - 132】

616	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-068	GCCCCTACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCCCTGGAAGTAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACCTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGGTCCCTTCAGTGTTTTGTTCCTCA CCCAAACCTAAAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTGTGATGCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCATTTTAAATTTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTACAGTCTTG CACCAAGATTTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAAGTAAATAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATAATTGCTGTCTGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAAAATGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA	10
617	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-106	GCCCCTACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTGAACCTTACTAGAATG CTCACGTTTAAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCCTGGAAGTAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACCTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGGTCCCTTCAGTGTTTTGTTCCTCA CCCAAACCTAAAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTGTGATGCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCATTTTAAATTTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTACAGTCTTG CACCAAGATTTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAAGTAAATAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATAATTGCTGTCTGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT	30

10

20

30

40

【表 10 - 133】

		GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCCCTACAGCAAAATGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCCTTGGGAAA
618	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-107	GCCCCACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGTCCCTTCAGTGT'TTTTGT'TTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAA'TTAA'TTGGTACGTCGATGGTGT'TGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCACCTTATCGCGTGGT'TTCAGTCCCTTACAGTCTTG CACCAGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCCTCCCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCTGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCCCTACAGCAAAATGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTC'TTCAGTTGT'TCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCCTTGGGAAA
619	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-119	GCCCCACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCCTGGAACGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGTCCCTTCAGTGT'TTTTGT'TTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAA'TTAA'TTGGTACGTCGATGGTGT'TGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCACCTTATCGCGTGGT'TTCAGTCCCTTACAGTCTTG CACCAGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG

10

20

30

40

【表 10 - 134】

		GTAAGTAAATAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTATCCC TCAGATAATTGCTGTCTGAAATGGGAGTCTAATGGTCAGCC GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCCTGGATTCA GACGGATCTTCTTCTCTACAGCAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
620	IgG4 Fc S228P/R409K に融合された K35E/D84V ムテイン	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTGAACCTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGTGTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTATAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTTCAGTGTTTTGTTCCTCA CCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCAGGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTGATGGTGTGAA GTGCATAATTGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAAATAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTATCCC TCAGATAATTGCTGTCTGAAATGGGAGTCTAATGGTCAGCC GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCCTGGATTCA GACGGATCTTCTTCTCTACAGCAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTC GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
621	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-115	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTGAACCTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ACGTCTCTTGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTATAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTTCAGTGTTTTGTTCCTCA CCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCT

10

20

30

40

		GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAAATTTAAATTTGGTACGTTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCTGAATGGGAGTCTAATGGTTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCCCTCTACAGCAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTCTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGCTCTCTTGGGAAA
622	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-109	GCCCCACGTCCCTCCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTAACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCCTTGCCCTCCGTGCCCCGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGGTCCCTTCAGTGTTTTTGTTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAAATTTAAATTTGGTACGTTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCTGAATGGGAGTCTAATGGTTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCCCTCTACAGCAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTCTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGCTCTCTTGGGAAA

50

【表 10 - 136】

623	IgG4 Fc S228P/R409K に融合された IL2-113	GCCCCACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCCTTGAATCTTGCCTCCAAAAACCTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACCTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCAGCTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGCGGCTCCTTCAGTGTTTTTGTTCCTCA CCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGTGTTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
624	IgG4 Fc S228P/R409K に融合された IL2-120	GCCCCACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCCTTGAATCTTGCCTCCAAAAACCTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACCTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCAGCTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGCGGCTCCTTCAGTGTTTTTGTTCCTCA CCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGTGTTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT

10

20

30

40

【表 10 - 137】

		GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
625	IgG4 Fc S228P/R409K に融合された R38Q/D84V ムテイン	GCCCTACGTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGTGTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCTCGGCGGTCCCTTCAGTGTTTTGTGTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAAATTTAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTT AATTCACCTTATCGCGTGGTTTCAGTCCCTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCTCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTATCCC TCAGATATTGCTGTCTGAATGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
626	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-116	GCCCTACGTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCTCGGCGGTCCCTTCAGTGTTTTGTGTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAAATTTAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTT AATTCACCTTATCGCGTGGTTTCAGTCCCTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG

10

20

30

40

【表 10 - 138】

		GTAAGTAAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTATCCC TCAGATAATTGCTGTCTGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCC GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCCTGGATTCA GACGGATCTTCTTCTCTACAGCAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
627	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-088	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTATAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTCAGTGTTTTTGTCTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTGATGGTGTGAA GTGCATAATTGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTATCCC TCAGATAATTGCTGTCTGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCC GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCCTGGATTCA GACGGATCTTCTTCTCTACAGCAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
628	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-097	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTATAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTCAGTGTTTTTGTCTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCT

10

20

30

40

		GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAAATTGGTACGTGCGATGGTGTTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTTAGTCCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTC GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA
629	IgG4 Fc S228P/R409K に融合された R38N/H16L ムテイン	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGTTGCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTTCAGTGTTTTTGTTTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAAATTGGTACGTGCGATGGTGTTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTTAGTCCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTC GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGCTCTTGGGAAA

40

【表 10 - 140】

630	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-098	GCCCCACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGTCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAACCTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGGTCCCTTCAGTGTTTTGTTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAAATTTAATTGGTACGTGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTT AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTGTTGGTAAAGGGGTTTATCCC TCAGATAATTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTCTTCTCTACAGCAAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTCTT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA	10
631	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-100	GCCCCACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCCTGGAACCTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGGTCCCTTCAGTGTTTTGTTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAAATTTAATTGGTACGTGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTT AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTGTTGGTAAAGGGGTTTATCCC TCAGATAATTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTTCAGCCT	30
		TCAGATAATTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTTCAGCCT	40

10

20

30

40

【表 10 - 141】

		GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGAITCA GACGGATCTTTCTTCCCTACAGCAAAITGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
632	IgG4 Fc S228P/R409K に融合された IL2-090	GCCCTACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACITACTGAAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGTCTCCGTCCAAAAACITTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACITTTAGCCAACTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTCAGTGTTTTGTCTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAAATGGTACGTTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTT AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCTTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCTCTCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAA CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGAITCA GACGGATCTTTCTTCCCTACAGCAAAITGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
633	IgG4 Fc S228P/R409K に融合された IL2-092	GCCCTACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACITACTAGAAITG CTCACGAAGAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGTCTCCGTCCAAAAACITTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACITTTAGCCAACTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTCAGTGTTTTGTCTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAAATGGTACGTTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTT AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCTTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG

10

20

30

40

50

【表 10 - 142】

		GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTCCTCTACAGCAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCCTTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
634	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-110	GCCCCTACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGCAGAAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGTCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTCGGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCCTGGAACGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTTCGGCGGTCTTTCAGTGTTTTTGTCTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTGTGATGCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTGATGGTGTGTGAA GTGCATAAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTT AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTCCTCTACAGCAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCCTTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
635	IgG4 Fc S228P/R409K に融合されたIL2不活性	GCCCCTACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGGCAAAGTTTGCTATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATGGTGTCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTCGGGCCACGAGATCTGATAAGCGATATCAACGTG ATCGTCCCTGGAACGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTTCGGCGGTCTTTCAGTGTTTTTGTCTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT

10

20

30

40

【表 10 - 143】

		GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCAATTGAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTATCCC TCAGATATTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCCTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA	10
636	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-99	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTCAGATGATTTTGAAC GGAA'TCAATAATTACAAAAATCCTAAAC'TTACTAACATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAAC'TTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGGAACATCAACGTG ATCGTCC'TGGAAC'TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCTCGGCGGTCTTCAGTGT'TTTTGT'TTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCAATTGAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTATCCC TCAGATATTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCCTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA	20 30

10

20

30

40

50

【表 10 - 144】

637	IgG4 Fc S228P/R409K に融合された IL2-101	GCCCCACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCCTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTCTGGAACGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTCAGTGTTTTGTTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCCTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTGTGATGCTTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAAATTGGTACGTCTGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAAATAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCTCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTATATCCC TCAGATATTGCTGTCTGAATGGGAGTCTAATGGTTCAGCC GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAAAATGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGCTCTCTTGGGAAA
638	IgG4 Fc S228P/R409K に融合された IL2-102	GCCCCACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGTCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTCTGGAACGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTCAGTGTTTTGTTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCCTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTGTGATGCTTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAAATTGGTACGTCTGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAAATAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCTCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTATATCCC TCAGATATTGCTGTCTGAATGGGAGTCTAATGGTTCAGCC

10

20

30

40

【表 10 - 145】

		GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
639	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-103	GCCCCACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGGAACATCAACGTG ATCGTCCCTGGAACCTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGGTCTTCAGTGTTTTGTGTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAAATTAAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTT AATTCACCTTATCGCGTGGTTTCAGTCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCCTTCAGTTGTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
640	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-104	GCCCCACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCCCTGGAACCTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGGTCTTCAGTGTTTTGTGTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAAATTAAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTT AATTCACCTTATCGCGTGGTTTCAGTCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG

10

20

30

40

【表 10 - 146】

		GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATAATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
641	IgG4 Fc S228P/R409K に融合された IL2-114	GCCCCACGTCCCTCCCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGCAGAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGGTCCCTTCAGTGTTTTTGTTCCTCA CCCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTCT AATTCACCTTATCGCGTGGTTTCAGTCCCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATAATTGCTGTCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTCTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
642	IgG4 Fc S228P/R409K に融合された IL2-117	GCCCCACGTCCCTCCCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGCAGAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGGTCCCTTCAGTGTTTTTGTTCCTCA CCCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCT

10

20

30

40

【表 10 - 147】

		GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCC GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTC GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA	10
643	IgG4 Fc S228P/R409Kに融合された IL2-108	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTGAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCTCGGCGGTCTTTCAGTGTTTTTGTTCCTCA CCCAACCTAAAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTACAGTCTTG CACCAAGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGCTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCC GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTC GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA	20 30
例示的な IL-2-Fc 融合タンパク質 (IgG4 Fc S228P Mut215)			40

【表 10 - 148】

644	IgG4 Fc S228P Mut215 に融合された IL2 C125S	GCCCCACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGTATTGAATCTTGCTCAGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAAGTGAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTATAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCCCTTGCCCCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTCAGTGTTTTGTTCCTCA CCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTGTATGCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCATTTTAAATGGTACGTGATGGTGTGAA GTGCAATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCCTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCTCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATAATTGTTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGCTTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
645	IgG4 Fc S228P Mut215 に融合された 安定化 IL-2	GCCCCACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAAGTGAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTATAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCCCTTGCCCCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTCAGTGTTTTGTTCCTCA CCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTGTATGCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCATTTTAAATGGTACGTGATGGTGTGAA GTGCAATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCCTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCTCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATAATTGTTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCTT

10

20

30

40

【表 10 - 149】

		GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
646	IgG4 Fc S228P Mut215に融合された IL2-037	GCCCCACGTCCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGGATCTTCTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCGTGGAACGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGGTCCCTTCAGTGTTTTTGTTC CCAAAACTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAA'TTAAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTT AATTCACCTTATCGCGTGGTTTCAGTCCCTTCAGGTCCTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCCTCCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
647	IgG4 Fc S228P Mut215に融合された IL2-062	GCCCCACGTCCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAATCTTCTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCGTGGAACGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGGTCCCTTCAGTGTTTTTGTTC CCAAAACTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAA'TTAAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTT AATTCACCTTATCGCGTGGTTTCAGTCCCTTCAGGTCCTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG

10

20

30

40

50

【表 10 - 150】

		G'AAAGTAAATAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTCTTGGAATCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
648	IgG4 Fc S228P Mut215に融合された IL2-118	GCCCCTACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACCTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCCTGGAACGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACITTTIAGCCAACTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTTCAGTGT'TTTTGT'TTCCA CCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCAGGAGGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGAAG GTAAGTAAATAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTCTTGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
649	IgG4 Fc S228P Mut215に融合された IL2-035	GCCCCTACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAACCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACCTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCCTGGAACGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACITTTIAGCCAACTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTTCAGTGT'TTTTGT'TTCCA CCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCT

10

20

30

40

【表 10-151】

		GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAAATTTAAATTTGGTACGTTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTTAGTCCTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTGTCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTCTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
650	IgG4 Fc S228P Mut215に融合された IL2-073	GCCCCACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAAATACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGTCTTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCCGCA CCTGAGTTCCTCGGCGGTCCCTTCAGTGTTTTTGTTTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAAATTTAAATTTGGTACGTTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTTAGTCCTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTGTCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTCTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【表 10 - 152】

651	IgG4 Fc S228P Mut215に融合された IL2-077	GCCCCACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGTCTCCGTCCAAAAACCTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATACGTAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACCTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGCGGTCTTTCAGTGTCTTTTGTCTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTGCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCTCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTTGTTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTCTTGGATTCA GACGGATCTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
652	IgG4 Fc S228P Mut215に融合された IL2-043	GCCCCACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGTCTCCGTCCAAAAACCTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCCTGATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACCTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGCGGTCTTTCAGTGTCTTTTGTCTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTGCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCTCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTTGTTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT

10

20

30

40

【表 10 - 153】

		GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCCTTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
653	IgG4 Fc S228P Mut215に融合された IL2-036	GCCCTACGTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTCTCGACCTTCAGATGATTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAGCATCAACGTG ATCGTCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGCGGTCTTCAGTGTTTTGTTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCTTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTT AATTCACCTTATCGCGTGGTTTCAGTCTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCCTTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
654	IgG4 Fc S228P Mut215に融合された IL2-068	GCCCTACGTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTCTCGACCTTCAGATGATTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCTTGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGCGGTCTTCAGTGTTTTGTTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCTTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTT AATTCACCTTATCGCGTGGTTTCAGTCTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG

10

20

30

40

【表 10 - 154】

		G'TAAGTAAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTCCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT G'TAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TC'TCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
655	IgG4 Fc S228P Mut215に融合された IL2-106	GCCCCTACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAAATTACAAAAATCCTGAACCTTAC'TAGAATG C'TCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCCTGGAAC'TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT C'TCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCCTCGCGGTCCCTTCAGTGTTTTTGT'TTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTT AATTCCACTTATCGCGTGGTTTTCAGTCCCTTCAGGCTTGTG CACGTGGATTGGCTTAAACGGAAGGAATATAAGTGAAG G'TAAGTAAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTCCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TC'TCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
656	IgG4 Fc S228P Mut215に融合された IL2-107	GCCCCTACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAAATTACAAAAATCCTGAACCTTAC'TAGAATG C'TCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCCTGGAAC'TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT C'TCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCCTCGCGGTCCCTTCAGTGTTTTTGT'TTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT

10

20

30

40

【表 10 - 155】

		GAAGTAACCTGTGTAGTTGTGTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAAATGGGTACGTGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTGTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCC GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA	10
657	IgG4 Fc S228P Mut215に融合された IL2-119	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTGAACCTACTAGAAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACGAAAGGAAGCGAAACGACGTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTTCAGTGTTTTTGTTCCTCA CCCAAACCTAAAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTGTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAAATGGGTACGTGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTGTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCC GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA	20 30

10

20

30

40

50

【表 10 - 156】

658	IgG4 Fc S228P Mut215 に融合された K35E/D84V ムテイン	GCCCCACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTGAACCTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACCTT CATTTGCGGCCACGAGTCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAACCTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTATAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCCCTTGCCCCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTCAGTGTTTTGTGTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCATTTTAAATGGTACGTGATGGTGTGAA GTGCAATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCCTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCTCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATAATTGTTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
659	IgG4 Fc S228P Mut215に融合された IL2-I15	GCCCCACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTGAACCTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACCTT CATTTGCGGCCACGAGTCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCCTGGAACCTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTATAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCCCTTGCCCCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTCAGTGTTTTGTGTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCATTTTAAATGGTACGTGATGGTGTGAA GTGCAATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCCTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCTCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATAATTGTTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCTT

10

20

30

40

【表 10 - 157】

		GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCCTTGGGAAA
660	IgG4 Fc S228P Mut215に融合された IL2-109	GCCCCACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCCTGGAACGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGGTCCCTCAGTGTTTTGTTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAAATTAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCACCTTATCGCGTGGTTTTCAGTCCCTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCCTCAGTTGTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCCTTGGGAAA
661	IgG4 Fc S228P Mut215に融合された IL2-113	GCCCCACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCCTGGAACGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGGTCCCTCAGTGTTTTGTTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAAATTAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCACCTTATCGCGTGGTTTTCAGTCCCTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG

10

20

30

40

【表 10 - 158】

		GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
662	IgG4 Fc S228P Mut215に融合された IL2-120	GCCCCTACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCTGCTTCTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCCTGGAACGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCATTCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGGTCTTTCAGTGTTTTTGTTCCT CCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCACCTTATCGCGTGGTTTCAGTCCCTTCAGGTCCTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
663	IgG4 Fc S228P Mut215 に融合された R38Q/D84V ムテイン	GCCCCTACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGTGTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCCTGGAACGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCATTCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGGTCTTTCAGTGTTTTTGTTCCT CCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCT

10

20

30

40

【表 10 - 159】

		GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCACCTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAAGGAAATAAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCAATTGAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATAATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCCTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA	10
664	IgG4 Fc S228P Mut215に融合された IL2-116	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCCCTGGAAGTGAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTCAGTGTTTTTGTTCCTCA CCCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCACCTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAAGGAAATAAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCAATTGAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATAATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCCTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA	20 30

10

20

30

40

50

【表 10 - 160】

665	IgG4 Fc S228P Mut215に融合された IL2-088	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAAGTGAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTCAGTGTTTTTGTTCCTCA CCCAAACCTAAAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTGTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCATTTAATTGGTACGTCTGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTT AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTG CACGTGGAATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTTGTGTGCGAATGGGAGTCTAATGGTACGCC GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTCTT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
666	IgG4 Fc S228P Mut215に融合された IL2-097	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAAGTGAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTCAGTGTTTTTGTTCCTCA CCCAAACCTAAAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTGTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCATTTAATTGGTACGTCTGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTT AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTG CACGTGGAATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTTGTGTGCGAATGGGAGTCTAATGGTACGCC

10

20

30

40

【表 10 - 161】

		GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCCCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGCTCTCTGGGAAA
667	IgG4 Fc S228P Mut215 に融合された R38N/H16L ムテイン	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGTTGCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACITTTIAGCCAACTCATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTCAGTGTTTTTGTTTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCCTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCTCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCTGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCCCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGCTCTCTGGGAAA
668	IgG4 Fc S228P Mut215に融合された IL2-098	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGTCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACITTTIAGCCAACTCATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTCAGTGTTTTTGTTTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCCTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG

10

20

30

40

【表 10 - 162】

		GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTCCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
669	IgG4 Fc S228P Mut215に融合された IL2-100	GCCCCTACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCTTGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGCGGTCTTTCAGTGTTTTTGTTCCTCA CCCAAACCTAAAGACACCTTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTGATGGTGTGAA GTGCATAATGCCAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCTTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
670	IgG4 Fc S228P Mut215に融合された IL2-090	GCCCCTACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGCGGTCTTTCAGTGTTTTTGTTCCTCA CCCAAACCTAAAGACACCTTTATGATCTCTCGAACACCT

10

20

30

40

		GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAAATTGGTACGTGATGGTGTGTTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTTAGTCCTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTCTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGCTCTCTTGGGAAA
671	IgG4 Fc S228P Mut215に融合された IL2-092	GCCCCTACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGAAGAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTTCAGTGTTTTTGTTTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAAATTGGTACGTGATGGTGTGTTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTTAGTCCTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTCTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGCTCTCTTGGGAAA

30

40

【表 10 - 164】

672	IgG4 Fc S228P Mut215に融合された IL2-110	GCCCCTACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTAGAAATG CTCACGCAGAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCCTCCGTCCTAAAAACCTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAACGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCTCGGCGGTCCCTTCAGTGTTTTGTTCCTCA CCCAAACCTAAAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCATTTAATTGGTACGTGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTT AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTATCCC TCAGATATTGTTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCCCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA	10
673	IgG4 Fc S228P Mut215 に融合されたIL2不活性	GCCCCTACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTAGAAATG CTCACGGCAAAGTTTGTATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATGGTGCCTCCGTCCTAAAAACCTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCGATATCAACGTG ATCGTCCTGGAACGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCTCGGCGGTCCCTTCAGTGTTTTGTTCCTCA CCCAAACCTAAAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCATTTAATTGGTACGTGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTT AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTATCCC TCAGATATTGTTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT	30
			40

【表 10 - 165】

		GAGAACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCCCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
674	IgG4 Fc S228P Mut215に融合された IL2-99	GCCCCTACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGGAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGGTCCCTTCAGTGTTTTGTTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAAATTTAATTGGTACGTGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTT AATTCACCTTATCGCGTGGTTCAGTCCCTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAA CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTATCCC TCAGATATTGTTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCCCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
675	IgG4 Fc S228P Mut215に融合された IL2-101	GCCCCTACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGGTCCCTTCAGTGTTTTGTTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAAATTTAATTGGTACGTGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTT AATTCACCTTATCGCGTGGTTCAGTCCCTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG

10

20

30

40

		GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACCA A'TAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATAT'TGTTGTCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCCT GAGAACAAT'TACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCCTTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
676	IgG4 Fc S228P Mut215に融合された IL2-102	GCCCCACGTCTCTCTCACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAAT'TACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAAGTTT'TATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGTCTTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAAC'TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCTCGGCGGTCC'TCAGTGTTTTTGT'TTCCA CCCAAACCTAAAGACACCC'TTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTGATGGTGTGAA GTGCATAATGCCAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTT AATTCACCTTATCGCGTGGTTTCAGTCTTCAGGTCTTG CACGTGGAAT'TGGCTTAAACGGAAGGAATATAAGTGCAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACCA ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATAT'TGTTGTCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCCT GAGAACAAT'TACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCCTTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
677	IgG4 Fc S228P Mut215に融合された IL2-103	GCCCCACGTCTCTCTCACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAAT'TACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAAGTTT'TATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTTGATAAGGAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAAC'TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCTCGGCGGTCC'TCAGTGTTTTTGT'TTCCA CCCAAACCTAAAGACACCC'TTATGATCTCTCGAACACCT

【表 10 - 167】

		GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCC GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTC GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA	10
678	IgG4 Fc S228P Mut215に融合された IL2-104	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAA CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCCTGGAAGTAAAAGGAAGCGAAACGACGTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCCTTGGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTTCAGTGTTTTTGTTCCTCA CCCAACCTAAAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCC GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTC GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA	20 30

10

20

30

40

50

【表 10 - 168】

679	IgG4 Fc S228P Mut215に融合された IL2-114	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGCAGAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC'TCCGTCCAAAAAC'TTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAAC'TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCAC'TTTAGCCAACTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCTCGGCGGTCCCTTCAGTGT'TTTTGT'TTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGT'TGTTGATG'TCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCATTTAAT'TGGTACGTCGATGGTGT'TGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTATCCC TCAGATAT'TGTTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTCTTCTTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGCTTCAGTGT'TCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA	10
680	IgG4 Fc S228P Mut215に融合された IL2-117	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGCAGAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGC'TCCGTCCAAAAAC'TTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCC'TGGAAC'TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCAC'TTTAGCCAACTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCTCGGCGGTCCCTTCAGTGT'TTTTGT'TTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGT'TGTTGATG'TCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCATTTAAT'TGGTACGTCGATGGTGT'TGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTATCCC TCAGATAT'TGTTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT	30

10

20

30

40

【表 10 - 169】

		GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
681	IgG4 Fc S228P Mut215に融合された IL2-108	GCCCCACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTGAACTTACTAACAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATAGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTGGAACCTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACITTTAGCCAACTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCCGTCTTCAGTGTCTTTGTCTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAAATGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCAATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCTCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAGATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
例示的な IL-2-Fc 融合タンパク質 (IgG4 Fc S228P/R409K Mut215)		
682	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2 C125S	GCCCCACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATAGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGTATGAACTTTGCTCAGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTGGAACCTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACITTTAGCCAACTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCCGTCTTCAGTGTCTTTGTCTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAAATGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCAATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCTTCAGGTCTTG

10

20

30

40

		CACGTGGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCAATTGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTATATCCC TCAGATATTGTGTGCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCC GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGCTCTCTTGGGAAA
683	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215に融合された 安定化IL-2	GCCCTACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACGTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGGTCTTTCAGTGTTTTTGTCTTCCA CCCAAACTTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTGATGGTGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTT AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCTTCAGGTTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCAATTGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTATATCCC TCAGATATTGTGTGCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCC GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGCTCTCTTGGGAAA
684	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合されたIL2-037	GCCCTACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGGATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACGTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGGTCTTTCAGTGTTTTTGTCTTCCA

【表 10 - 171】

		CCCC AACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA	10
685	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-062	GCCCCTACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCATAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGAACCTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TCGCAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTCAGTGTTTTTGTCTTCCA CCCC AACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA	20 30

10

20

30

40

50

【表 10 - 172】

686	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-118	GCCCCTACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTCAGTGTTTTGTTCCTCA CCCAAACCTAAAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTGTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCATTTAAATTTGGTACGTCTGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCTCTCAGGTCTTG CACGTGGATTTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAAATAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCTCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTGTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATAATTGTGTGCGAATGGGAGTCTAATGGTTCAGCC GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAAAATGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTC GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
687	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-035	GCCCCTACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAACCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTCAGTGTTTTGTTCCTCA CCCAAACCTAAAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTGTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCATTTAAATTTGGTACGTCTGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCTCTCAGGTCTTG CACGTGGATTTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAAATAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCTCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTGTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATAATTGTGTGCGAATGGGAGTCTAATGGTTCAGCC

10

20

30

40

【表 10 - 173】

		GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
688	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合されたIL2-073	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGTTCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAAGTAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTTCAGTGTTTTGTCTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCACCTTATCGCGTGGTTTCAGTCTTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCTCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
689	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合されたIL2-077	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATACGTAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAAGTAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTTCAGTGTTTTGTCTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCACCTTATCGCGTGGTTTCAGTCTTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG

10

20

30

40

【表 10 - 174】

		GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
690	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-043	GCCCCACGTCCCTCCCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCCTGATCAACGTG ATCGTCCCTGGAACGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTTCAGTGTTTTTGTTCCTCA CCCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCACCTTATCGCGTGGTTTCAGTCCCTTCAGGTTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAGGAAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
691	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-036	GCCCCACGTCCCTCCCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAGCATCAACGTG ATCGTCCCTGGAACGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTTCAGTGTTTTTGTTCCTCA CCCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCT

10

20

30

40

【表 10-175】

		GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCAITTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATGGTTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCITTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
692	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合されたIL2-068	GCCCCACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCCTGGAACGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TCGCAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAACTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCAGTGTTTTTGTTCCTCA CCCAAACCTAAAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCAITTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATGGTTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCITTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

50

【表 10 - 176】

693	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-106	GCCCCTACGTCCCTCCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTGAACCTACTAGAAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCCTTGAATCTTGCCTCCGTCCTAAAACTTT CATTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAACGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTCAGTGTCTTTGTTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCATTTAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTT AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCTCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTCTTCTCTACAGCAAAATGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGCTTCAGTTGTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACAGGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA	10
694	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-107	GCCCCTACGTCCCTCCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCTTCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTGAACCTACTAGAAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCCTTGAATCTTGCCTCCGTCCTAAAACTTT CATTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAACGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTCAGTGTCTTTGTTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCATTTAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTT AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCTCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT	30
			40

10

20

30

40

【表 10 - 177】

		GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
695	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-119	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGTCCGTCCAAAAACCTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGGTCCCTTCAGTGTTTTGTTCCTCA CCCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCACCTTATCGCGTGGTTTCAGTCCCTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCCTTCAGTTGTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
696	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215に融合された K35E/D84V ムテイン	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTGAACTTACTAGAAATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGTCCGTCCAAAAACCTT CATTTGCGGCCACGAGTGTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCCTGGAACGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGGTCCCTTCAGTGTTTTGTTCCTCA CCCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCACCTTATCGCGTGGTTTCAGTCCCTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG

10

20

30

40

【表 10 - 178】

		GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTATCCC TCAGATAATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCC GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
697	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-115	GCCCCACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTGAACCTACTAGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTATAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGGTCCCTCAGTGTTTTGTTCCTCA CCCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTCT AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCCTCAGGTCCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTATCCC TCAGATAATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCC GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCCTCTACAGCAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
698	IgG4 Fc S228P/R409K Mut109 に融合された IL2-109	GCCCCACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTATAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGGTCCCTCAGTGTTTTGTTCCTCA CCCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCT

10

20

30

40

		GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAAATTGGTACGTGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTTAGTCTTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCTCTCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAAGCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTCTCTCTACAGCAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTCTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGCTCTCTTGGGAAA
699	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-I13	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCCTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCTCGGCGGTCTTTCAGTGTTTTTGTTTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAAATTGGTACGTGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTTAGTCTTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCTCTCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAAGCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTCTCTCTACAGCAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTCTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGCTCTCTTGGGAAA

50

【表 10 - 180】

700	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合されたIL2-120	GCCCCTACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCTGCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACCTT CATTTCGCGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAAGTGAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTATAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTTCAGTGTTTTGTGTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTGTGATGTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCATTTAAATGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTT AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAGGGCTTCCATCAAGCATGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCTCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAC CAGGTAAGTTTACGCTGTTTGGTAAAGGGGTTTATCCC TCAGATAATTGTTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCC GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTCTCTCTCTACAGCAAAATGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCCTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
701	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215に融合された R38Q/D84Vムテイン	GCCCCTACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACCTT CATTTCGCGCCACGAGTCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAAGTGAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTATAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTTCAGTGTTTTGTGTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTGTGATGTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCATTTAAATGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTT AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAGGGCTTCCATCAAGCATGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCTCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAC CAGGTAAGTTTACGCTGTTTGGTAAAGGGGTTTATCCC TCAGATAATTGTTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCC

10

20

30

40

【表 10 - 181】

		GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCCCTCTACAGCAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
702	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-116	GCCCTACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAAATTACAAAAATCCTAAACTTACTCAGATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCCTGAATCTTGCCTCCGTCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCTTGGAACGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGCGGTCCTTCAGTGTTTTTGTCTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCTTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCACCTTATCGCGTGGTTTCAGTCTTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAGGACAACCGAGGGAGCCCAAGTC TACACGCTTCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTATCCC TCAGATATTGTTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCCCTCTACAGCAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
703	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-088	GCCCTACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCCTGAATCTTGCCTCCGTCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGCGGTCCTTCAGTGTTTTTGTCTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCTTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCACCTTATCGCGTGGTTTCAGTCTTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG

10

20

30

40

【表 10 - 182】

		GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATAATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCCCTCTACAGCAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
704	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-097	GCCCCTACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAAGTGAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTATAGCCAACTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGGTCCCTTCAGTGTTTTGTCTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATTGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCCTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATAATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCCCTCTACAGCAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
705	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215に融合された R38N/H16L ムテイン	GCCCCTACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGTTGCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAAGTGAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTATAGCCAACTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGGTCCCTTCAGTGTTTTGTCTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCT

10

20

30

40

【表 10 - 183】

		GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAAGGAAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCAATTGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTATCCC TCAGATAATTGTTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCCTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA	10
706	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合されたIL2-098	GCCCCACGTCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGTCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCTGGAAGTGAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAACTCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTCAGTGTTTTTGTTCCTCA CCCAAACCTAAAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCAATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAAGGAAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCAATTGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTATCCC TCAGATAATTGTTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCCTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA	20 30

10

20

30

40

50

【表 10 - 184】

707	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-100	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAACATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTCGCGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCTCGCGGTCTTTCAGTGTTTTGTTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTGTGATGCTCAGAGGAAGAT CCGGAGGTTCATTTTAAATTTGGTACGTGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAAATAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCTTCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTATCCC TCAGATATTTGTTGTCTGAATGGGAGTCTAATGGTTCAGCC GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAAAATGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGCTTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA	10
708	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-090	GCCCCACGTCTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTCGCGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCTCGCGGTCTTTCAGTGTTTTGTTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTGTGATGCTCAGAGGAAGAT CCGGAGGTTCATTTTAAATTTGGTACGTGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAAATAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCTTCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTATCCC TCAGATATTTGTTGTCTGAATGGGAGTCTAATGGTTCAGCC	30
		TCGAGATATTTGTTGTCTGAATGGGAGTCTAATGGTTCAGCC	40

10

20

30

40

【表 10 - 185】

		GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCCCTACAGCAAAATGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
709	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-092	GCCCCTACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGAAGAAGTTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCCTTGAATCTTGTCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTCAGTGTTTTGTTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTCAATTTAAATGGTACGTGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTT AATTCCACTTATCGCGTGGTTTTCAGTCTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCTTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTGTGCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCCCTACAGCAAAATGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
710	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-110	GCCCCTACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGCAGAAGTTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCCTTGAATCTTGTCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTCAGTGTTTTGTTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTCAATTTAAATGGTACGTGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTT AATTCCACTTATCGCGTGGTTTTCAGTCTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG

10

20

30

40

		GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTTGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTTGTGTCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTAACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
711	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2 不活性	GCCCCTACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTAACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGGCAAAGTTTGCTATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATGGTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCGATATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCAGTGTTTTTGTTTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTT AATTTCCACTTATCGCGTGGTTTTAGTCCCTTCAGGTTCTG CACGTGGAATTGGCTTAACGGAAAGGAATAAAGTGAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTTGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCCTCTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTTGTGTCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTAACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
712	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-99	GCCCCTACGTCCCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTAACAAAAATCCTAAACTTACTAACAATG CTCACGTTTTAAGTTTTTATATGCCAAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACTTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGGAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCAGTGTTTTTGTTTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT

40

【表 10 - 187】

		GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAA'TTTAAT'TGGTACGT'CGAT'GGT'GTTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCT'TAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCT'TCCATCAAGCAT'TGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGT'TTTATCCC TCAGATAT'TGTTGTCGAATGGGAGTCTAATGGT'CAGCC'T GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA	10
713	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-101	GCCCCACGT'CC'TCC'TCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAA'TTACAAAAATCCTAAACT'TACT'GAAATG CTCACGT'TTAAG'TTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCT'TCAATGCT'TGGAGGAGGAAC'TAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGT'CCT'GGAAC'TGAAAGGAAGCGAAACGACG'TTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTTAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCTCGGCGGTCTTCAGTGT'TTTGTTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAA'TTTAAT'TGGTACGT'CGAT'GGT'GTTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCT'TAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCT'TCCATCAAGCAT'TGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGT'TTTATCCC TCAGATAT'TGTTGTCGAATGGGAGTCTAATGGT'CAGCC'T GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA	20 30

10

20

30

40

50

【表 10 - 188】

714	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-102	GCCCCACGTCCCTCCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCCTCCGTCCTAAAAACCTT CATTTGCGGCCACGAGTCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCCCTGGAACCTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACCTTTAGCCAACTCATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCCGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGGTCCCTTCAGTGTCTTTGTCTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCATTTAATTTGGTACGTGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTTAGTCCCTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCTGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGAATCTTCTTCTCTACAGCAAAATGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
715	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-103	GCCCCACGTCCCTCCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCCTTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCCTCCGTCCTAAAAACCTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGGAACATCAACGTG ATCGTCCCTGGAACCTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACCTTTAGCCAACTCATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCCGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGGTCCCTTCAGTGTCTTTGTCTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCATTTAATTTGGTACGTGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTTAGTCCCTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAAC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCTGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT

10

20

30

40

【表 10 - 189】

		GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCCCTACAGCAAAATGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
716	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-104	GCCCCACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTGAAATG CTCACGTTTAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGGTCCCTTCAGTGTTTTGTTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAAATTTAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTT AATTCACCTTATCGCGTGGTTCAGTCCCTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCCCTACAGCAAAATGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
717	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-114	GCCCCACGTCTCTCCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAATG CTCACGCAGAAGTTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAACTGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACTTTLAGCCAATCTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCCCTCGGCGGTCCCTTCAGTGTTTTGTTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCCCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAAATTTAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTT AATTCACCTTATCGCGTGGTTCAGTCCCTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAGGAATATAAGTGCAAG

10

20

30

40

【表 10 - 190】

		GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTCTTGGAATCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
718	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-117	GCCCCTACGTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGCATCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTAAACTTACTAGAAATG CTCACGCAGAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG AGCGTCTTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACITTTIAGCCAACTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTCAGTGTTTTGTCTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCT GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGTGTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTCT AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAAGGAATAAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTCGAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA
719	IgG4 Fc S228P/R409K Mut215 に融合された IL2-108	GCCCCTACGTCTCTCAACTAAAAAGACGCAACTTCAG CTTGAGAACCTTCTTCTCGACCTTCAGATGATTTTGAAC GGAATCAATAATTACAAAAATCCTGAACCTTACTAACATG CTCACGTTTAAAGTTTATATGCCAAAAAGGCCACTGAG TTGAAACACCTTCAATGCTTGGAGGAGGAACCTAAACCA CTTGAGGAAGCCTTGAATCTTGCTCCGTCCAAAAACTTT CATTTGCGGCCACGAGATCTGATAAGCAACATCAACGTG ATCGTCTTGGAAC TGAAAGGAAGCGAAACGACGTTTATG TGCGAATATGCAGACGAAACTGCGACAATCGTTGAATTT CTCAATCGATGGATCACITTTIAGCCAACTATCATCAGC ACGTTGACTGGTGGTGGAGGATCGGGAGGTGGAGGATCT GGAGGAGGAGGATCGGGTGGAGGAGGATCC GAAAGTAAGTATGGCCCTCCTTGCCCTCCGTGCCCTGCA CCTGAGTTCTCGGCGGTCTTCAGTGTTTTGTCTTCCA CCCAAACCTAAAGACACCTTATGATCTCTCGAACACCT

10

20

30

40

【表 1 0 - 1 9 1】

		GAAGTAACCTGTGTAGTTGTTGATGTCTCACAGGAAGAT CCGGAGGTTCAATTTAATTGGTACGTCGATGGTGTTGAA GTGCATAATGCGAAGACTAAGCCGAGAGAGGAACAGTTC AATTCCACTTATCGCGTGGTTTCAGTCCTTCAGGTCTTG CACGTGGATTGGCTTAACGGAAAGGAATATAAGTGCAAG GTAAGTAATAAAGGGCTTCCATCAAGCATTGAAAAAACC ATAAGTAAAGCAAAAGGACAACCGAGGGAGCCCCAAGTC TACACGCTTCCTCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAAAAC CAGGTAAGTTTGACGTGTTTGGTAAAGGGGTTTTATCCC TCAGATATTGTTGTGCAATGGGAGTCTAATGGTCAGCCT GAGAACAATTACAAGACTACGCCACCCGTTCTGGATTCA GACGGATCTTTCTTCTCTACAGCAAATTGACGGTAGAC AAAAGCCGCTGGCAAGAGGGCAATGTCTTCAGTTGTTCT GTAATGCACGAAGCCCTCCATAATCACTACACGCAGAAA TCTCTGAGCTTGTCTCTTGGGAAA

10

20

30

40

50

【図面】

【図 1】

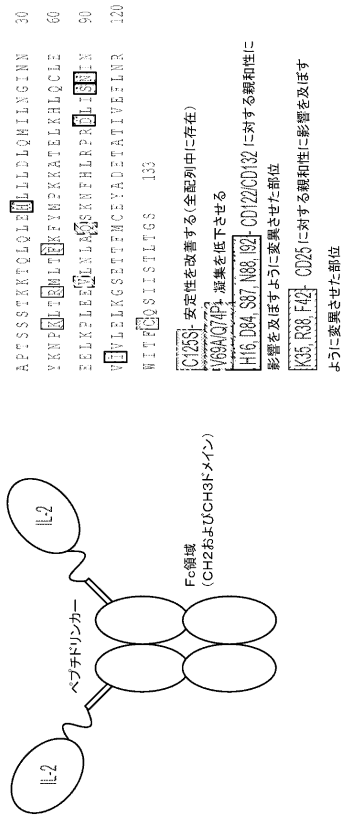


FIG. 1A

FIG. 1B

【図 2】

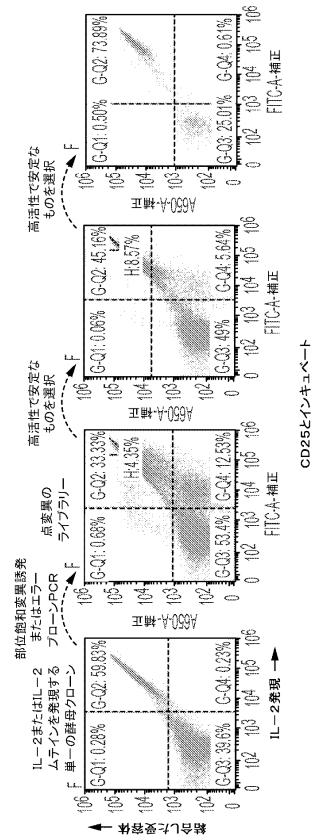


FIG. 2

【図 3】

酵母表面ディスプレイにおけるIL-2ムティンのCD25に対する親和性を測定

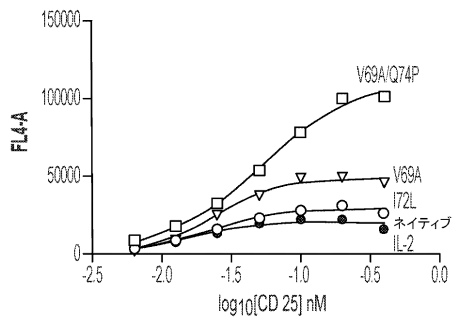


FIG. 3A

酵母表面ディスプレイにおけるIL-2ムティンの結合能

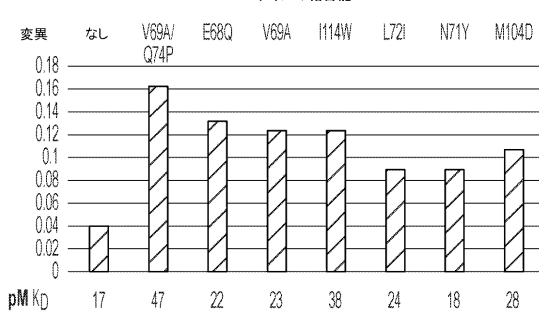


FIG. 3B

【図 4 - 1】

SYPRO Orange 融解曲線

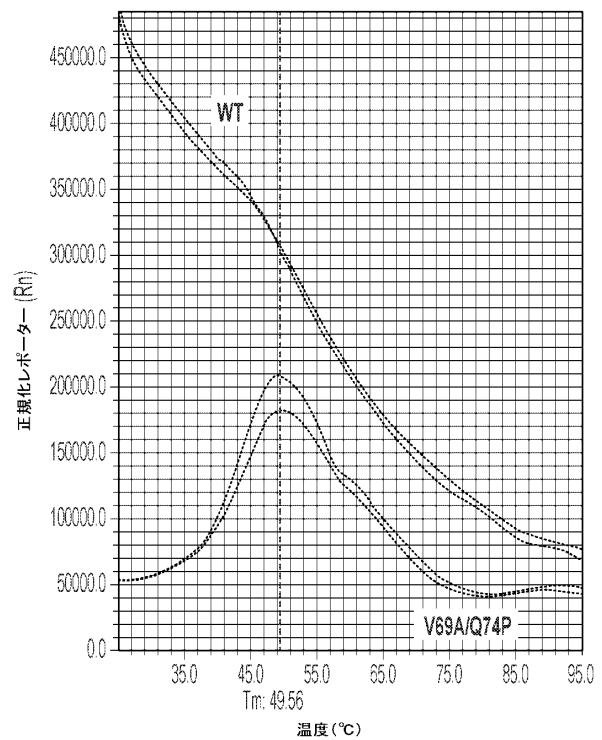


FIG. 4A

【図 7 - 2】

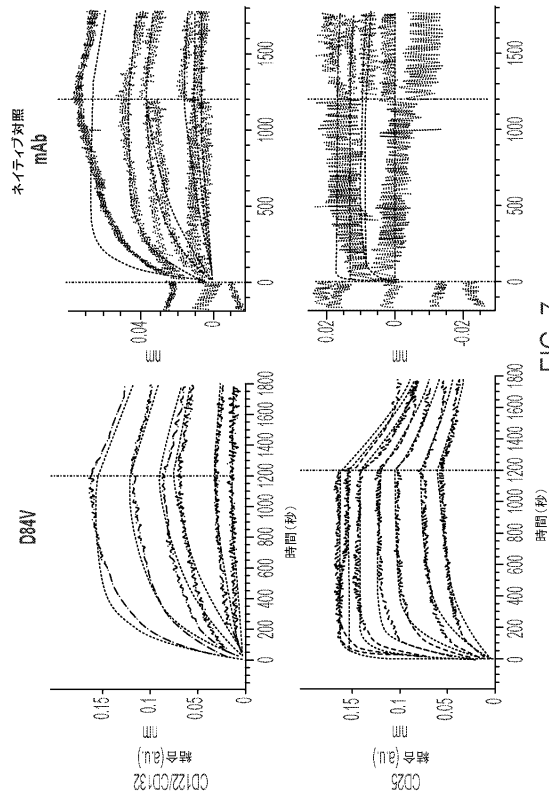


FIG. 7

【図 8 - 1】

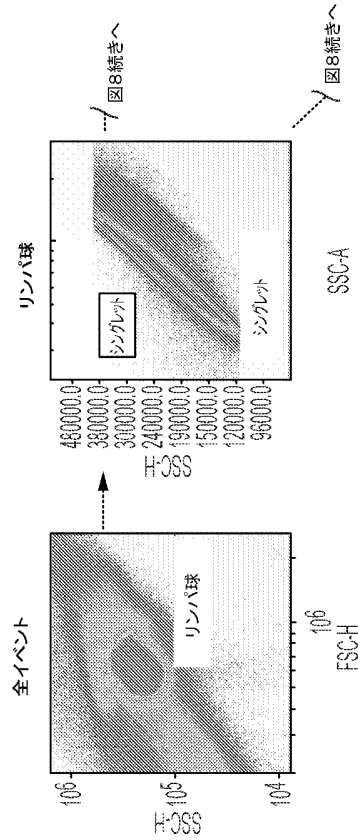


FIG. 8

【図 8 - 2】

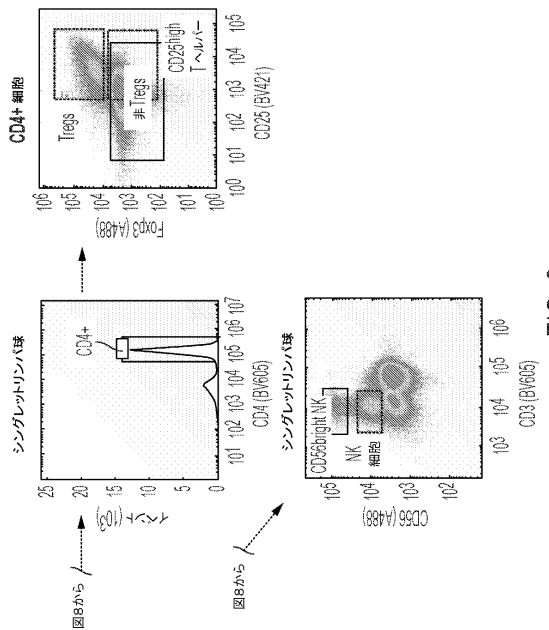
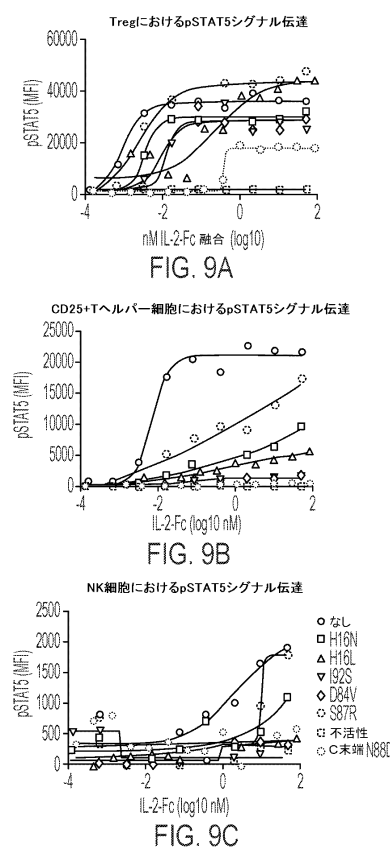


FIG. 8

【図 9 - 1】



10

20

30

40

50

【図 9 - 2】

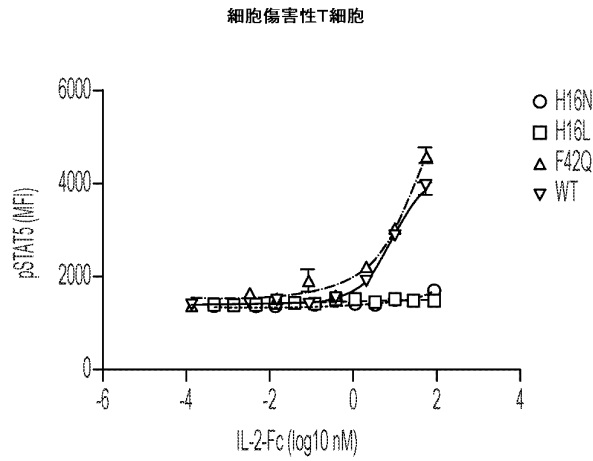
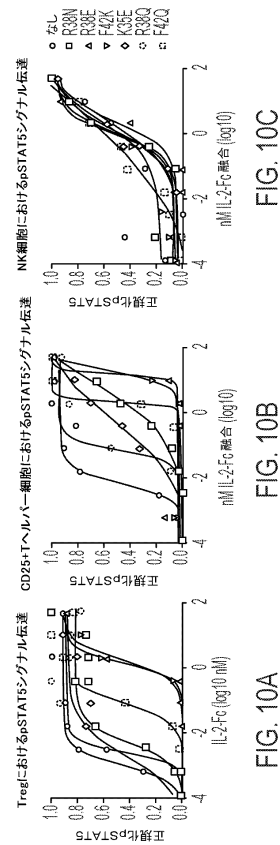


FIG. 9D

【図 10】



10

20

【図 11 - 1】

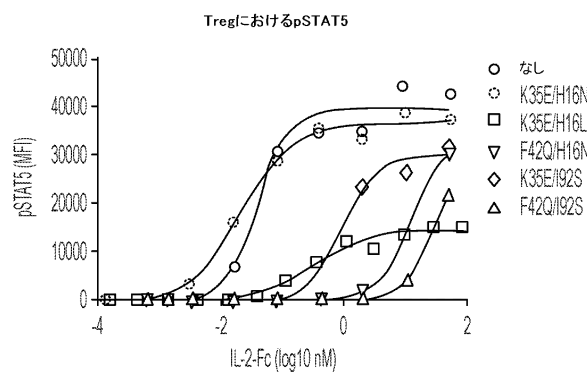
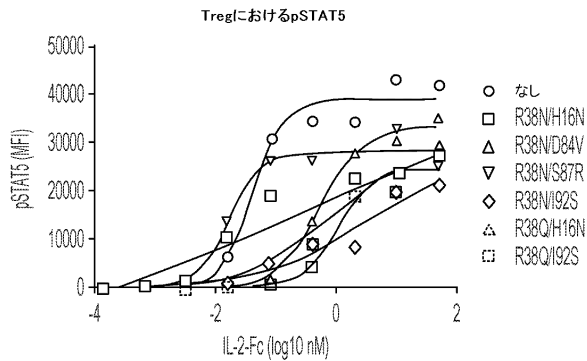


FIG. 11A

【図 11 - 2】

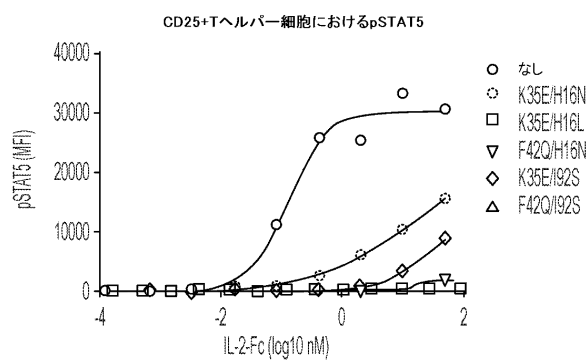
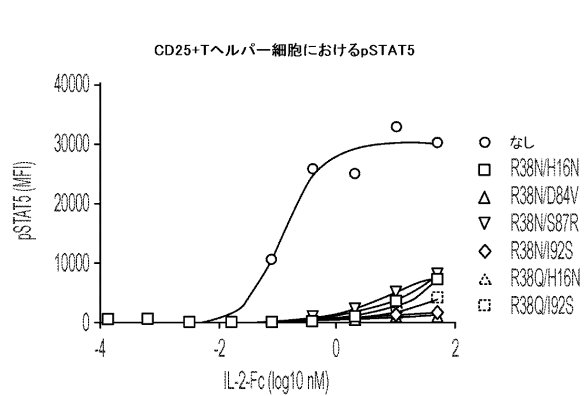


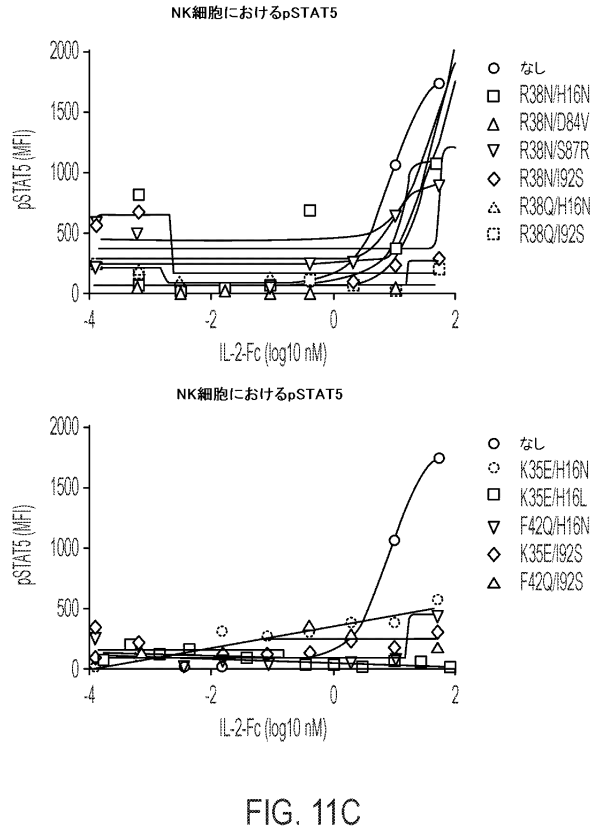
FIG. 11B

30

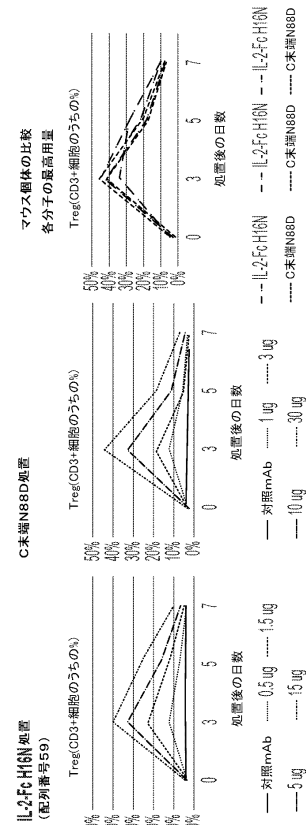
40

50

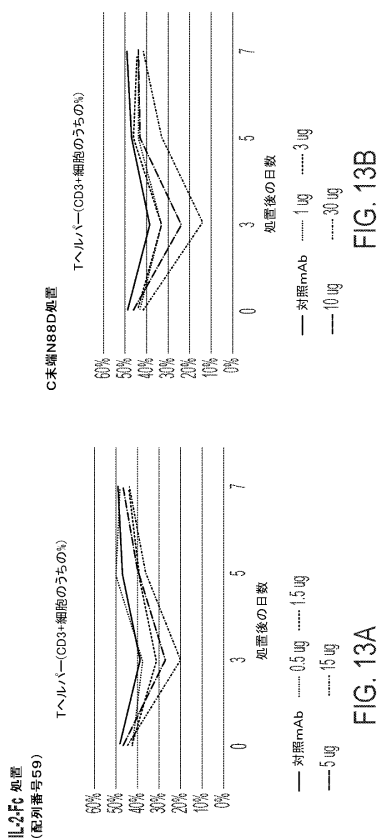
【図 1 1 - 3】



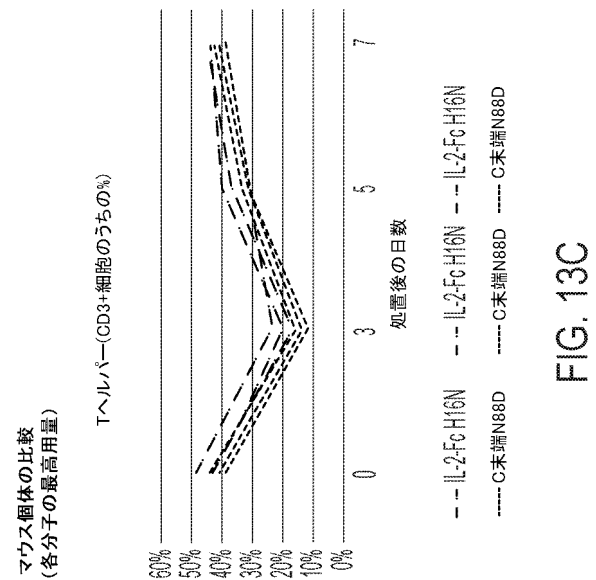
【図 1 2】



【図 1 3 - 1】



【図 1 3 - 2】



10

20

30

40

50

【図 1 4 - 1】

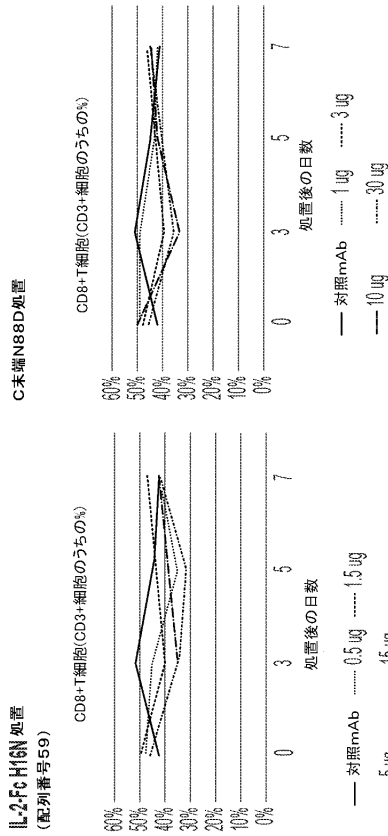


FIG. 14B

FIG. 14A

【図 1 4 - 2】

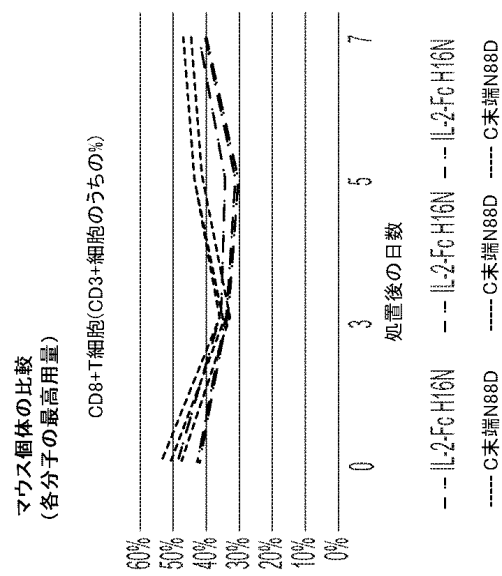


FIG. 14C

【図 1 5 - 1】

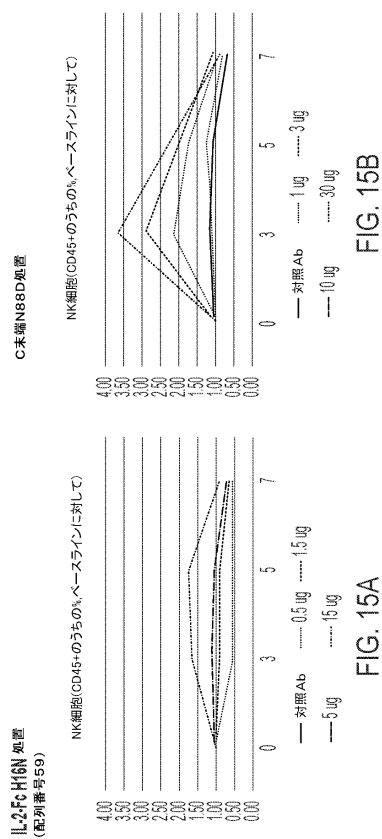


FIG. 15A

FIG. 15B

【図 1 5 - 2】

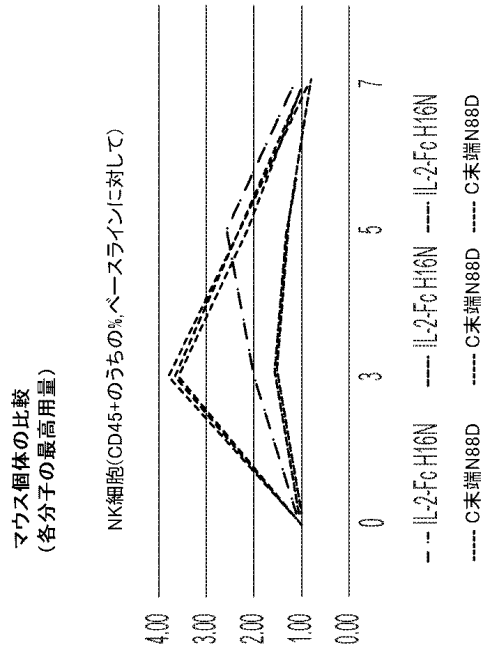


FIG. 15C

10

20

30

40

50

【図 16-1】

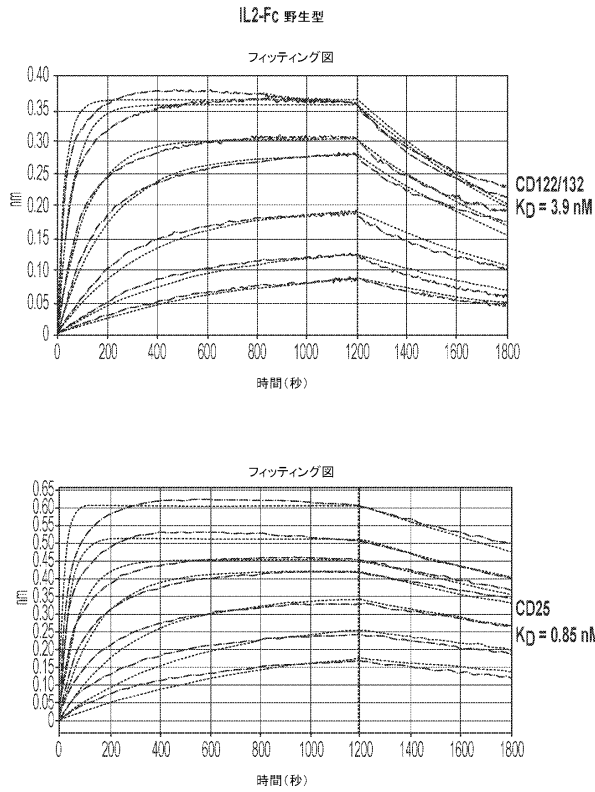


FIG. 16A

【図 16-2】

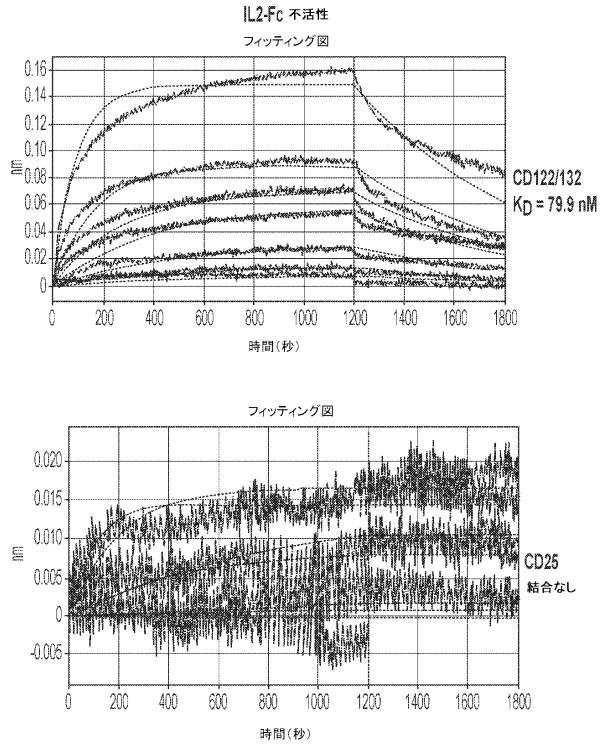


FIG. 16B

【図 17-1】

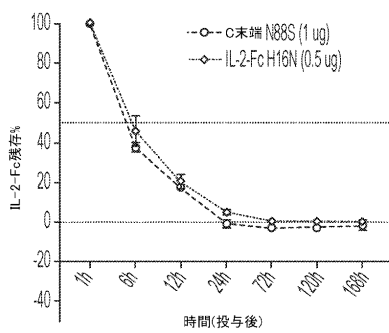


FIG. 17A

【図 17-2】

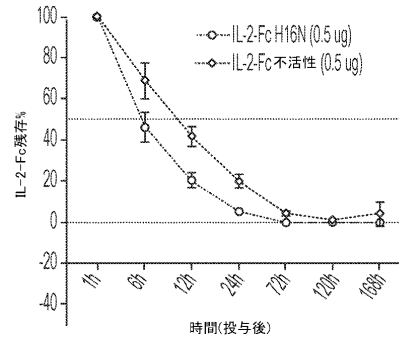


FIG. 17C

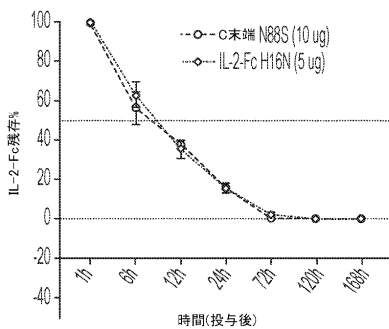


FIG. 17B

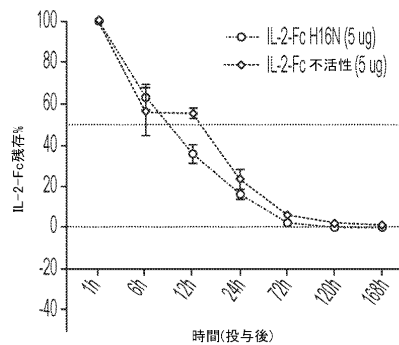


FIG. 17D

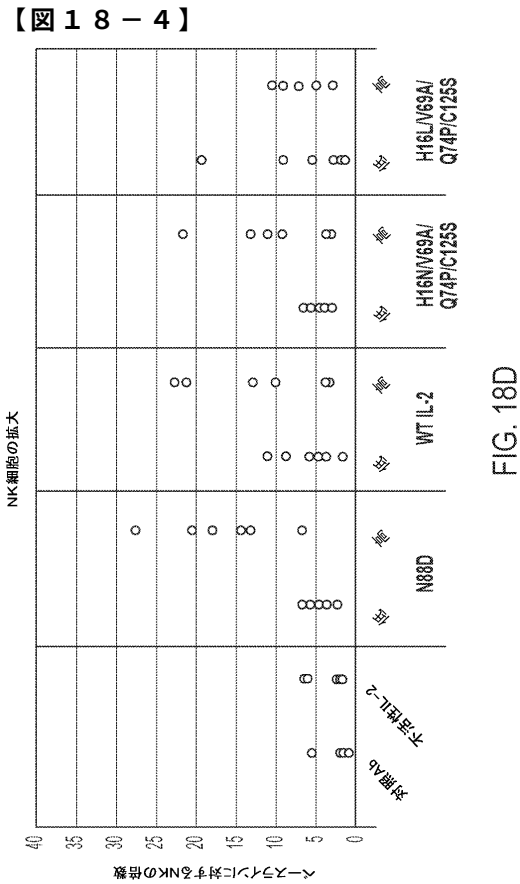
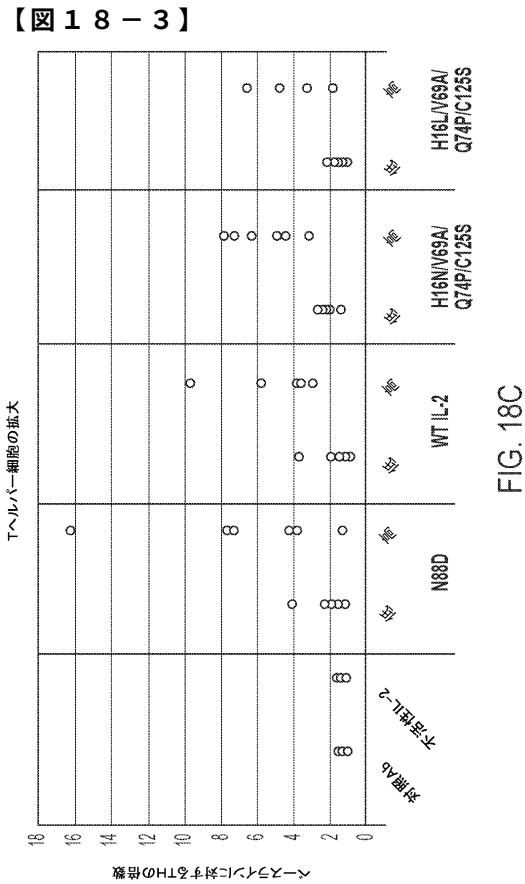
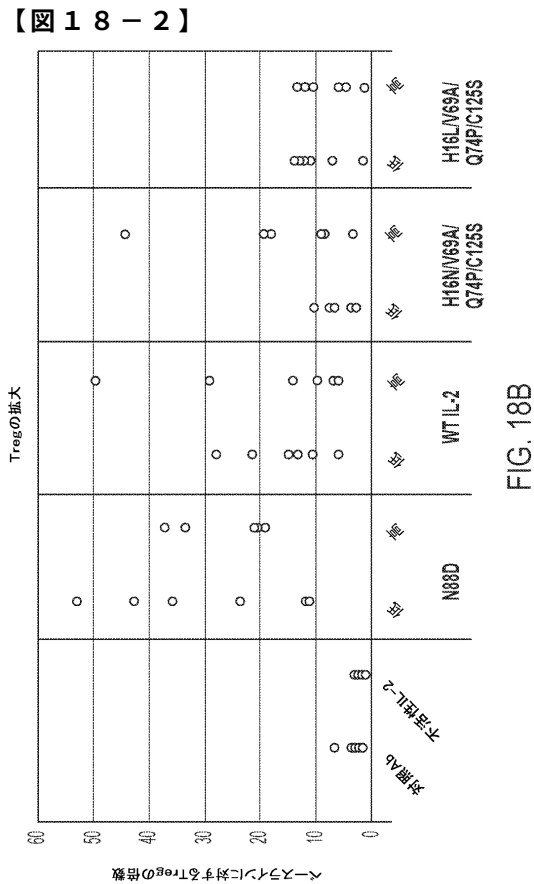
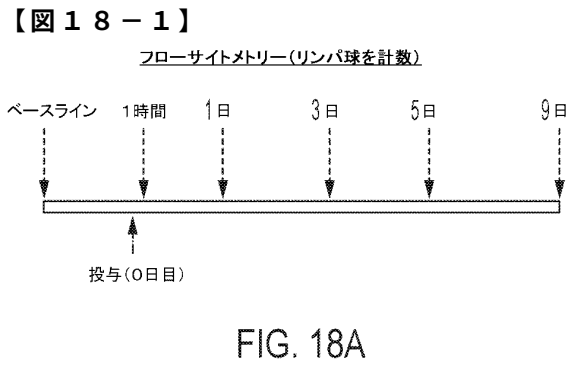
10

20

30

40

50



10

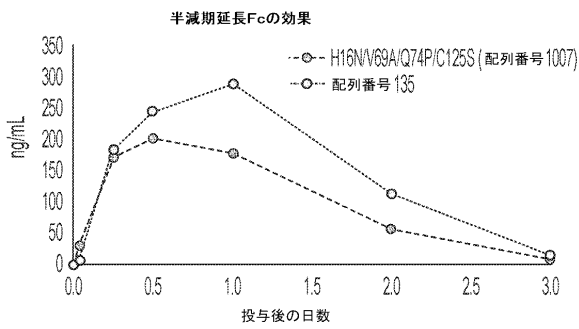
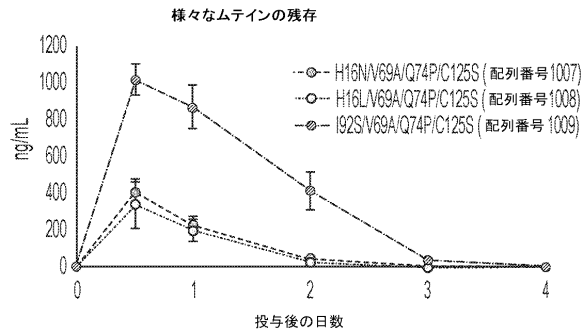
20

30

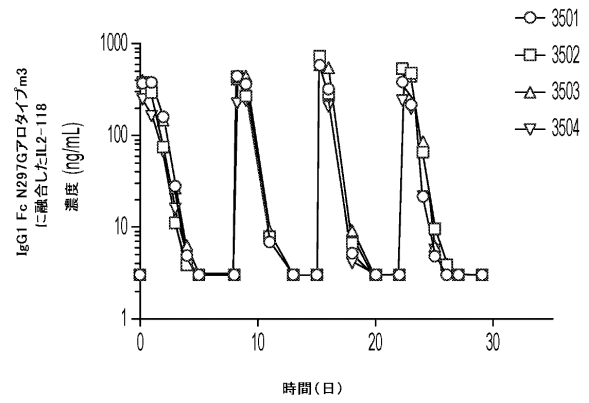
40

50

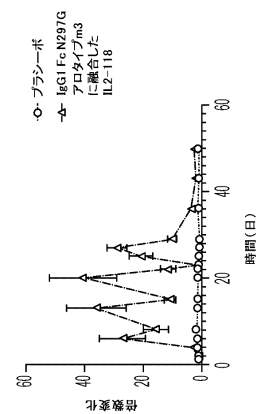
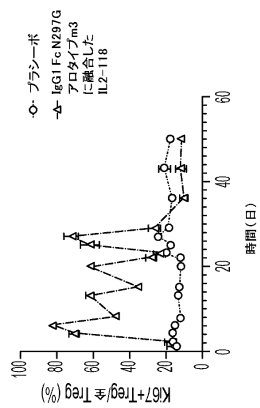
【図 19】



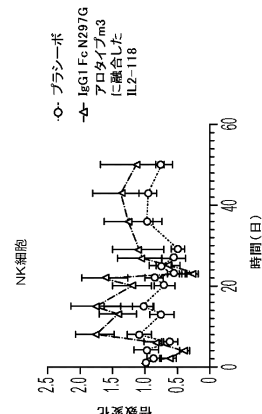
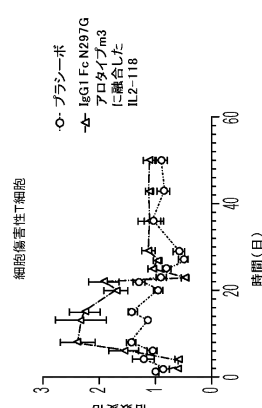
【図 20】



【図 21】



【図 22-1】



10

20

30

40

50

【図 22-2】

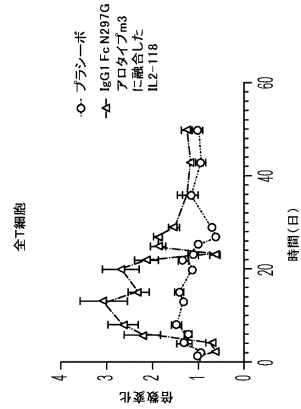


FIG. 22D

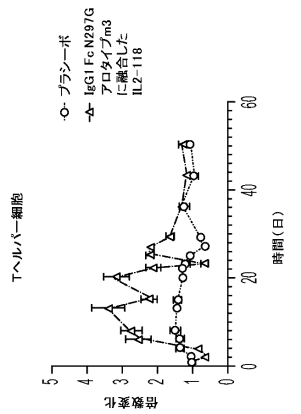


FIG. 22C

【図 23-1】

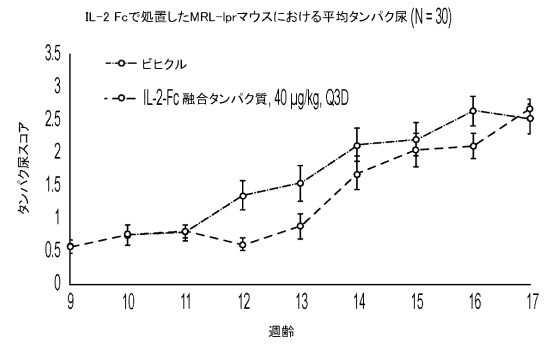


FIG. 23A

10

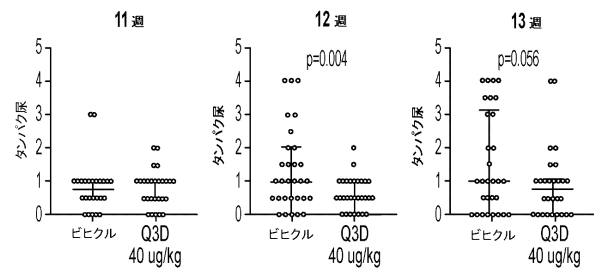


FIG. 23B

20

【図 23-2】

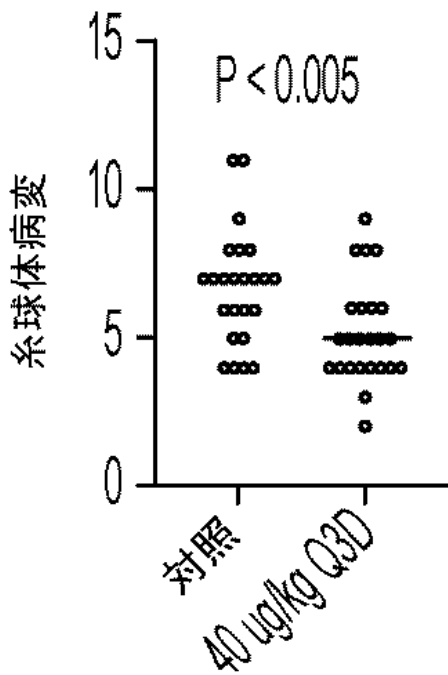


FIG. 23C

30

40

50

【配列表】
0007483857000001.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 1 2 N	1/15 (2006.01)	C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19 (2006.01)	C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21 (2006.01)	C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/10 (2006.01)	C 1 2 N	5/10	
C 1 2 P	21/02 (2006.01)	C 1 2 P	21/02	K
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 K	38/20 (2006.01)	A 6 1 K	38/20	
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	U
A 6 1 K	47/68 (2017.01)	A 6 1 K	47/68	
A 6 1 K	47/64 (2017.01)	A 6 1 K	47/64	

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

早期審査対象出願

弁護士 山本 健策

(72)発明者 カールソン, スコット ムーア

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02451, ウォルサム, 2エヌディー アベニュー 27
5, 4ティーエイチ フロア

(72)発明者 バブコック, グレゴリー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02451, ウォルサム, 2エヌディー アベニュー 27
5, 4ティーエイチ フロア

(72)発明者 シュリバー, ザッカリー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02451, ウォルサム, 2エヌディー アベニュー 27
5, 4ティーエイチ フロア

(72)発明者 ラマクリシュナン, ブーパシー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02451, ウォルサム, 2エヌディー アベニュー 27
5, 4ティーエイチ フロア

審査官 平林 由利子

(56)参考文献 特表2018-512151 (JP, A)

特表2016-514161 (JP, A)

特表2016-518823 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 K 1/00-19/00

C 1 2 N 15/00-15/90

C 1 2 N 1/00-7/08

C 1 2 P 1/00-41/00

A 6 1 K 38/00-38/58

A 6 1 K 39/00-39/44

A 6 1 K 47/00-47/69

CAPLUS/MEDLINE/BIOSIS/EMBASE (STN)

UniProt/GeneSeq