

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-535872
(P2024-535872A)

(43)公表日 令和6年10月2日(2024.10.2)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 1 2 N	15/62 (2006.01)	C 1 2 N	15/62	Z	4 B 0 6 5
C 1 2 N	15/12 (2006.01)	C 1 2 N	15/12	Z N A	4 C 0 8 7
C 1 2 N	15/24 (2006.01)	C 1 2 N	15/24		4 H 0 4 5
C 1 2 N	15/63 (2006.01)	C 1 2 N	15/63	Z	
C 1 2 N	15/13 (2006.01)	C 1 2 N	15/13		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全110頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-517113(P2024-517113)			(71)出願人	524101331
(86)(22)出願日	令和4年9月16日(2022.9.16)				パーカー インスティテュート フォー
(85)翻訳文提出日	令和6年5月14日(2024.5.14)				キャンサー イミューセラピー
(86)国際出願番号	PCT/US2022/076612				アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4
(87)国際公開番号	WO2023/044457				1 2 9, サンフランシスコ, レターマン
(87)国際公開日	令和5年3月23日(2023.3.23)				ドライブ 1, スイート ディー 3 5 0 0
(31)優先権主張番号	63/245,661			(74)代理人	100099759
(32)優先日	令和3年9月17日(2021.9.17)				弁理士 青木 篤
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)			(74)代理人	100123582
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く			(74)代理人	弁理士 三橋 真二
				(74)代理人	100117019
				(74)代理人	弁理士 渡辺 陽一
				(74)代理人	100141977
				(74)代理人	弁理士 中島 勝
				(74)代理人	100138210
					最終頁に続く

(54)【発明の名称】 I L - 9 シグナル伝達ドメインを使用したスイッチ受容体

(57)【要約】

本開示は、一般に、特に、リガンドに依存する形式で転写調節を調節するように操作された、I L - 9 受容体のエンドドメインを含むキメラスイッチ受容体のクラスに関する。本開示はまた、このような受容体を製造するために有用な組成物及び方法、該受容体をコードする核酸、該核酸で遺伝子改変された宿主細胞、並びに遺伝子発現を調節する方法、細胞の活性を調節する方法、及び／又は様々な健康状態若しくは疾患を治療する方法を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

キメラ受容体をコードする組換え核酸分子であって、前記キメラ受容体が、
内因性抑制性受容体の結合ドメインを含む細胞外部分、
BOX 1 / 2 共通ガンマ鎖ドメインに連結された IL-9 受容体のエンドドメインを含む細胞内部分、及び
前記細胞外部分と前記細胞内部分とを結合する膜貫通ドメインを含む、組換え核酸分子。

【請求項 2】

さらに 1 つ以上のリンカーを含む、請求項 1 に記載の組換え核酸分子。

10

【請求項 3】

前記内因性抑制性受容体が、TGFB-βR1、TGFB-βR2、IL-10ra、FAS、CTLA4、LAG3、TIM3、PD1、ILT2、ILT3、ILT4、ILT5、及びVEGFから選択される、請求項 1 又は 2 に記載の組換え核酸分子。

【請求項 4】

前記内因性抑制性受容体が、配列番号 7 ~ 52 から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 80 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の組換え核酸分子。

【請求項 5】

前記 BOX 1 / 2 共通ガンマ鎖ドメインが、配列番号 58 のアミノ酸配列：ERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPLYWAPPCTYTLKPE
Tを含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組換え核酸分子。

20

【請求項 6】

前記膜貫通ドメインが、IL-9、IL-7ra、IL-2rb、及びTNFR1の膜貫通ドメインから選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の組換え核酸分子。

【請求項 7】

前記膜貫通ドメインが、配列番号 53 ~ 56 から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の組換え核酸分子。

【請求項 8】

前記キメラ受容体が、配列番号 81 ~ 203 から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 80 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の組換え核酸分子。

30

【請求項 9】

前記キメラ受容体が、配列番号 113 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の組換え核酸分子。

【請求項 10】

前記組換え核酸分子が、ベクターに組み込まれている、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の組換え核酸分子。

【請求項 11】

シグナル配列をさらに含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の組換え核酸分子。

40

【請求項 12】

前記シグナル配列が、MAAPALSWRLPLLLILLPLATSWASSA（配列番号 62）のアミノ酸配列を含む、請求項 11 に記載の組換え核酸分子。

【請求項 13】

2A リンカーをさらに含む、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の組換え核酸分子。

【請求項 14】

キメラ抗原受容体をコードする核酸配列をさらに含む、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の組換え核酸分子。

【請求項 15】

50

キメラ受容体をコードする組換え核酸分子であって、前記キメラ受容体が、
共通ガンマ鎖に特異的な薬剤に連結された内因性抑制性受容体の結合ドメインを含む細胞外部分、

IL-9受容体のエンドドメインを含む細胞内部分、及び
前記細胞外部分と前記細胞内部分とを結合する膜貫通ドメイン
を含む、組換え核酸分子。

【請求項16】

1つ以上のリンカーをさらに含む、請求項15に記載の組換え核酸分子。

【請求項17】

前記内因性抑制性受容体が、TGFB-βR1、TGFB-βR2、IL-10ra、FAS、CTLA4、LAG3、TIM3、PD1、ILT2、ILT3、ILT4、ILT5、及びVEGFから選択される、請求項15又は16に記載の組換え核酸分子。

10

【請求項18】

前記内因性抑制性受容体が、配列番号7～52から選択されるアミノ酸配列と少なくとも80%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項15～17のいずれか一項に記載の組換え核酸分子。

【請求項19】

前記膜貫通ドメインが、IL-9、IL-7ra、IL-2rb、及びTNFR1の膜貫通ドメインから選択される、請求項15～18のいずれか一項に記載の組換え核酸分子。

20

【請求項20】

前記膜貫通ドメインが、配列番号53～56から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項19に記載の組換え核酸分子。

【請求項21】

前記共通ガンマ鎖に特異的な薬剤が、ナノボディ、ダルピン、IL-2、IL-4、scFvを含む、請求項15～20のいずれか一項に記載の組換え核酸分子。

【請求項22】

請求項1～21のいずれか一項に記載の組換え核酸分子を含む発現ベクター。

【請求項23】

請求項1～21のいずれか一項に記載の組換え核酸又は請求項22に記載の発現ベクターを含む組換え宿主細胞。

30

【請求項24】

前記組換え細胞が、真核細胞である、請求項23に記載の組換え細胞。

【請求項25】

前記真核細胞が、動物細胞である、請求項24に記載の組換え細胞。

【請求項26】

前記動物細胞が、哺乳動物細胞である、請求項25に記載の組換え細胞。

【請求項27】

前記哺乳動物細胞が、免疫細胞、ニューロン、上皮細胞、及び内皮細胞、又は幹細胞である、請求項26に記載の組換え細胞。

40

【請求項28】

前記組換え細胞が、免疫細胞又は樹状細胞である、請求項27に記載の組換え細胞。

【請求項29】

前記免疫細胞が、B細胞、単球、ナチュラルキラー(NK)細胞、好塩基球、好酸球、好中球、樹状細胞、マクロファージ、制御性T細胞、ヘルパーT細胞(TH)、細胞傷害性T細胞(TCTL)、又は他のT細胞である、請求項28に記載の組換え細胞。

【請求項30】

請求項1～21のいずれか一項に記載の組換え核酸を含む組成物。

【請求項31】

50

請求項 22 に記載の発現ベクターを含む細胞の組成物。

【請求項 32】

請求項 1～21 のいずれか一項に記載の組換え核酸によってコードされるキメラ受容体を含むポリペプチド。

【請求項 33】

請求項 1～21 のいずれか一項に記載の 1 つ以上の組換え核酸によってコードされる 1 つ以上のポリペプチドを含む組成物。

【請求項 34】

請求項 1～21 のいずれか一項に記載の組換え核酸によってコードされるキメラ受容体を発現することができる細胞の組成物。

【請求項 35】

配列番号 81～203 から選択されるアミノ酸配列を含むキメラ受容体を含む細胞の組成物。

【請求項 36】

免疫細胞の活性を調節する方法であって、請求項 1～21 のいずれか一項に記載の組換え核酸を免疫細胞に投与することを含む、方法。

【請求項 37】

前記免疫細胞が、B 細胞、単球、ナチュラルキラー（NK）細胞、好塩基球、好酸球、好中球、樹状細胞、マクロファージ、制御性 T 細胞、ヘルパー T 細胞（TH）、細胞傷害性 T 細胞（CTL）、又は他の T 細胞である、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 38】

前記免疫細胞が、T 細胞である、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

前記 T 細胞が、CAR-T 細胞である、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 40】

対象を治療する方法であって、請求項 1～21 のいずれか一項に記載の組換え核酸によって発現されるキメラスイッチ受容体又は請求項 1～21 のいずれか一項に記載の組換え核酸を発現する細胞を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項 41】

前記対象が、がんについて治療される、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 42】

前記対象が、自己免疫疾患について治療される、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 43】

前記対象が、感染症について治療される、請求項 40 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

本出願は、2021 年 9 月 17 日に提出された米国仮特許出願第 63 / 245, 661 号の利益を主張し、該米国仮特許出願はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本開示は、一般に、細胞外リガンドに結合し、かつ、IL-9 エンドドメインを有する合成細胞受容体に関する。本開示はまた、このような受容体を製造するために有用な組成物及び方法、該受容体をコードする核酸、該核酸で遺伝子改変された宿主細胞、並びに遺伝子発現を調節する方法、細胞の活性を調節する方法、及び／又は様々な健康状態若しくは疾患を治療する方法を提供する。

【背景技術】

【0003】

細胞、特に免疫細胞を操作して分化させ、特殊な機能を発達させ、数を増やすことは、臨床的に大きな関心を集めている。これらの活性に影響を及ぼす多くのタンパク質因子は

10

20

30

40

50

当該技術分野で既知であり、特にサイトカイン及びケモカインが含まれる。しかしながら、これらのシグナル伝達分子は、操作の標的とならない細胞に対しても多面的な影響を及ぼし、したがって、標的化される細胞集団においてシグナル伝達を選択的に活性化する方法は望ましいものである。免疫細胞を操作して制御された挙動を達成することができることは、当該技術分野において興味深い。例えば、養子免疫療法では、T細胞が血液から単離され、エクソビボで処理されて、患者の体内に再注入される。このようなT細胞は、がん、感染症、及び自己免疫疾患の治療などの治療用途で使用するために開発されている。

【0004】

細胞ベースの療法における重要な課題は、免疫細胞の選択的な操作を可能にしつつ、天然分子に応答する受容体を操作することができることである。いくつかのグループは、天然のタンパク質又はリガンドの影響とは独立した又は直交した（orthogonal）形式で、改変リガンドに結合及び応答するようにタンパク質を操作した。この技術は直交サイトカイン及び直交受容体の両方の操作に依存し、天然分子は直交受容体を認識しないという前提に依存している。直交リガンド-受容体の対を生成することに伴う課題の1つは、受容体の構造又は遺伝子転写を活性化する固有の能力を損なうことなく、内因性分子による活性化を効率的に防ぐ変異を見出すことである。代替方法として、免疫細胞におけるシグナル伝達を調節するために、PD-1などの分子によって伝達される負のシグナルを防ぐ唯一の方法は、PD-1に結合する拮抗抗体の全身治療を患者に施すことである。このアプローチでは、全身治療により、腫瘍微小環境及び免疫系全体に存在するT細胞の不活性化が妨げられるという制限があり、これは一部の患者では自己免疫又は全身性炎症症候群をもたらし得る（Beck et al., 2006, J Clin Oncol 24:2283-9; Blansfield et al., 2005, J Immunother 28:593-8; Dougan et al., 2009, Annual Review of Immunology 27:83-117）。

【0005】

本開示は、免疫細胞を操作し、細胞移植を伴う改善された治療方法を提供する可能性のあるこれまでの試みに存在する課題に対する解決策を提供する。

【発明の概要】

【0006】

本開示は一般に、特に、リガンドに依存する形式で転写を調節するように操作されたIL-9受容体のエンドドメインを含むキメラスイッチ受容体に関する。これらのスイッチ受容体の活性は細胞外リガンドの存在によって制御することができ、これにより、哺乳動物細胞における特定の遺伝子発現の空間的及び時間的制御が可能となり、細胞活性の調節又は疾患などの様々な健康状態の治療における使用が可能となる。

【0007】

一態様では、本明細書では、内因性サイトカイン受容体の結合ドメインを含む細胞外部分、IL-9受容体のエンドドメインを含む細胞内部分、及び細胞外部分と細胞内部分とを結合する膜貫通ドメインを含むキメラ受容体をコードする組換え核酸分子が提供される。

【0008】

いくつかの実施形態では、組換え核酸分子は、1つ以上のリンカーをさらに含む。

【0009】

いくつかの実施形態では、内因性サイトカイン受容体は、IL-2rb、IL-2ra、IL-4r、IL-7ra、IL-15ra、及びIL-2Iraから選択される。

【0010】

いくつかの実施形態では、内因性サイトカイン受容体は、配列番号1～6から選択されるアミノ酸配列と少なくとも80%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0011】

いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインは、IL-9、IL-7ra、IL-2rb、及びTNFR1の膜貫通ドメインから選択される。いくつかの実施形態では、膜貫通ド

10

20

30

40

50

メインは、配列番号 53～56 から選択されるアミノ酸配列を含む。

【0012】

いくつかの実施形態では、キメラ受容体は、配列番号 63～80 から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 80 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0013】

別の態様は、内因性抑制性受容体の結合ドメインを含む細胞外部分、BOX 1 / 2 共通ガンマ鎖ドメインに連結された IL-9 受容体のエンドドメインを含む細胞内部分、及び細胞外部分と細胞内部分とを結合する膜貫通ドメインを含むキメラ受容体をコードする組換え核酸分子を提供する。

【0014】

いくつかの実施形態では、組換え核酸分子は、1 つ以上のリンカーをさらに含む。

【0015】

いくつかの実施形態では、内因性抑制性受容体は、TGFBetaR1、TGFBetaR2、IL-10ra、FAS、CTLA4、LAG3、TIM3、PD1、ILT2、ILT3、ILT4、ILT5、及びVEGFから選択される。

【0016】

いくつかの実施形態では、内因性抑制性受容体は、配列番号 7～52 から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 80 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0017】

いくつかの実施形態では、BOX 1 / 2 共通ガンマ鎖ドメインは、配列番号 58 のアミノ酸配列：ERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPLYWAPPCYTCLKPETを含む。

【0018】

いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインは、IL-9、IL-7ra、IL-2rb、及びTNFR1の膜貫通ドメインから選択される。

【0019】

いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインは、配列番号 53～56 から選択されるアミノ酸配列を含む膜貫通ドメインから選択される。

【0020】

いくつかの実施形態では、キメラ受容体は、配列番号 81～203 から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 80 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0021】

一実施形態では、キメラ受容体は、配列番号 113 のアミノ酸配列を含む。

【0022】

いくつかの実施形態では、組換え核酸分子は、ベクターに組み込まれる。

【0023】

いくつかの実施形態では、組換え核酸分子は、シグナル配列をさらに含む。一実施形態では、シグナル配列は、MAAPALSWRLPLLLILLPLATSWASSA（配列番号 62）のアミノ酸配列を含む。

【0024】

いくつかの実施形態では、組換え核酸分子は、2Aリンカーをさらに含む。

【0025】

いくつかの実施形態では、組換え核酸分子は、キメラ抗原受容体をコードする核酸配列をさらに含む。

【0026】

別の態様は、共通ガンマ鎖に特異的な薬剤に連結された内因性抑制性受容体の結合ドメインを含む細胞外部分、IL-9 受容体のエンドドメインを含む細胞内部分、及び細胞外部分と細胞内部分とを結合する膜貫通ドメインを含むキメラ受容体をコードする組換え核酸分子を提供する。

10

20

30

40

50

【0027】

いくつかの実施形態では、組換え核酸分子は、1つ以上のリンカーをさらに含む。

【0028】

いくつかの実施形態では、内因性抑制性受容体は、TGF-β₁、TGF-β₂、IL-10_{ra}、FAS、CTLA4、LAG3、TIM3、PD1、ILT2、ILT3、ILT4、ILT5、及びVEGFから選択される。

【0029】

いくつかの実施形態では、内因性抑制性受容体は、配列番号7～52から選択されるアミノ酸配列と少なくとも80%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0030】

いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインは、IL-9、IL-7_{ra}、IL-2_{rb}、及びTNFR1の膜貫通ドメインから選択される。いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインは、配列番号53～56から選択されるアミノ酸配列を含む。

【0031】

いくつかの実施形態では、共通ガンマ鎖に特異的な薬剤は、ナノボディ、ダルピン、IL-2、IL-4、IL-7、及びscFVを含む。

【0032】

別の態様は、本開示の組換え核酸分子を含む発現ベクターに関する。

【0033】

別の態様は、本開示の組換え核酸構築物又は発現ベクターを含む組換え宿主細胞に関する。いくつかの実施形態では、宿主細胞は、真核細胞である。いくつかの実施形態では、宿主細胞は、動物細胞である。いくつかの実施形態では、宿主細胞は、哺乳動物細胞である。いくつかの実施形態では、宿主細胞は、免疫細胞、ニューロン、上皮細胞、内皮細胞、又は幹細胞である。いくつかの実施形態では、組換え細胞は、免疫細胞又は樹状細胞である。いくつかの実施形態では、免疫細胞は、B細胞、単球、ナチュラルキラー（NK）細胞、好塩基球、好酸球、好中球、樹状細胞、マクロファージ、制御性T細胞、ヘルパーT細胞（T_H）、細胞傷害性T細胞（T_{CTL}）、又は他のT細胞である。

【0034】

別の態様は、本開示の組換え核酸を含む細胞の組成物を提供する。

【0035】

別の態様は、本開示の発現ベクターを含む細胞の組成物を提供する。

【0036】

別の態様は、本開示の組換え核酸によってコードされるポリペプチドを提供する。

【0037】

別の態様は、本開示の1つ以上の組換え核酸によってコードされる1つ以上のポリペプチドの組成物を提供する。

【0038】

別の態様は、本開示の組換え核酸によってコードされるキメラ受容体を発現することができる細胞の組成物を提供する。

【0039】

別の態様は、配列番号63～203から選択されるアミノ酸配列を含むキメラ受容体を含む細胞の組成物を提供する。

【0040】

別の態様は、配列番号81～203から選択されるアミノ酸配列を含むキメラ受容体を含む細胞の組成物を提供する。

【0041】

別の態様は、本開示の組換え核酸を免疫細胞に投与することを含む、免疫細胞の活性を調節するための方法に関する。

【0042】

いくつかの実施形態では、免疫細胞は、B細胞、単球、ナチュラルキラー（NK）細胞

10

20

30

40

50

、好塩基球、好酸球、好中球、樹状細胞、マクロファージ、制御性T細胞、ヘルパーT細胞（ T_H ）、細胞傷害性T細胞（ T_{CTL} ）、又は他のT細胞である。いくつかの実施形態では、免疫細胞は、T細胞である。いくつかの実施形態では、T細胞は、CAR-T細胞である。

【0043】

別の態様は、本開示の組換え核酸によって発現されるキメラスイッチ受容体、又は本開示の組換え核酸を発現する細胞を対象に投与することを含む、対象を治療する方法に関する。

【0044】

いくつかの実施形態では、対象は、がんについて治療される。

10

【0045】

いくつかの実施形態では、対象は、自己免疫疾患について治療される。

【0046】

いくつかの実施形態では、対象は、感染症について治療される。

【0047】

上記の概要は例示のみを目的としており、制限されることを何ら意図するものではない。本明細書に記載される例示的な実施形態及び特徴に加えて、本開示のさらなる態様、実施形態、目的、及び特徴は、図面、詳細な説明、及び特許請求の範囲から十分に明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

20

【0048】

【図1】図1は、配列番号63+CAR+（IL21RECD+IL9R TM+IL9R ICD、及びCAR 4D5）、配列番号66（IL15Ra+IL9R TM+IL9R ICD）、配列番号72+CAR+（IL4RECD+IL9R TM+IL9R ICD、及びCAR 4D5）又は配列番号153+CAR+（IL10Ra ECD+IL9R TM+IL9R ICD、及びCAR 4D5）のスイッチ受容体をコードするレンチウイルスベクターで形質導入された、刺激された又は未刺激の初代ヒトT細胞におけるpSTAT発現プロファイルを示す。

【0049】

【図2】図2は、スイッチ受容体配列番号63（IL21RECD+IL9R TM+IL9R ICD）及びCAR（4D5）を共発現するT細胞を用いた、HER2を発現するSKOV-3ヒト卵巣腺癌細胞に対するリアルタイム細胞傷害性アッセイ（RTCA）を示す。二重陽性T細胞（配列番号63+CAR+）を、未刺激（「刺激なし」）の後に1：8のエフェクター対標的の比率でSKOV-3腫瘍細胞に添加するか、又はIL21で48時間前処理した後に、リガンド刺激を継続しながらプレートに添加した（「前処理+IL21」）。非形質導入T細胞（UTD）を対照として機能させ、IL21刺激を継続しながら腫瘍細胞に添加した（「UTD+IL21」）。

30

【0050】

【図3】図3は、スイッチ受容体配列番号72（IL4RECD+IL9R TM+IL9R ICD）及びCAR（4D5）を共発現するT細胞を用いた、HER2を発現するSKOV-3ヒト卵巣腺癌細胞に対するリアルタイム細胞傷害性アッセイ（RTCA）を示す。二重陽性T細胞（配列番号72+CAR+）を、未刺激（「刺激なし」）の後に1：8のエフェクター対標的の比率でSKOV-3腫瘍細胞に添加するか、又はIL4で48時間前処理した後、リガンド刺激を継続しながらプレートに添加した（「前処理+IL4」）。非形質導入T細胞（UTD）を対照として機能させ、IL4刺激を継続しながら腫瘍細胞に添加した（「UTD+IL4」）。

40

【0051】

【図4】図4は、スイッチ受容体配列番号113（Fas ECD+IL9R TM+IL9R ICD）及びCAR（4D5）を共発現するT細胞を用いた、HER2を発現するSKOV-3ヒト卵巣腺癌細胞に対するリアルタイム細胞傷害性アッセイ（RTCA）を

50

示す。二重陽性T細胞（配列番号113+CAR+）は、未刺激（「刺激なし」）の後に、1:4のエフェクター対標的の比率でSKOV-3腫瘍細胞に添加するか、又はFasLで48時間前処理した後にプレートに添加した（「前処理+刺激なし」）。非形質導入T細胞（UTD）を対照として機能させ、未刺激の腫瘍細胞に添加した（「UTD+刺激なし」）。

【0052】

【図5】図5は、ハイブリッドサイトカイン受容体がりガンド刺激に応答してT細胞の機能的活性化を誘導することを示す。T細胞にハイブリッドサイトカイン受容体配列番号63（IL21R ECD+IL9R TM+IL9R ICD）及びCAR（4D5）を形質導入し、160時間にわたる標的細胞との共培養の（i）前、（ii）最中、又は（iii）前+最中に、IL-21と共培養した。細胞培養上清を収集し、エフェクターサイトカインの濃度をLuminoxアッセイによって測定した。グラフは、未刺激に対する倍数変化を示す。

10

【0053】

【図6】図6は、ハイブリッドサイトカイン受容体がりガンド刺激に応答してT細胞の機能的活性化を誘導することを示す。T細胞にハイブリッドサイトカイン受容体配列番号72（IL4R ECD+IL9R TM+IL9R ICD）及びCAR（4D5）を形質導入し、160時間にわたる標的細胞との共培養の（i）前、（ii）最中、又は（iii）前+最中に、IL-4と共培養した。細胞培養上清を収集し、エフェクターサイトカインの濃度をLuminoxアッセイによって測定した。グラフは、未刺激に対する倍

20

【0054】

【図7】図7は、ハイブリッドサイトカイン受容体がりガンド刺激に応答してT細胞の機能的活性化を誘導することを示す。T細胞にハイブリッドサイトカイン受容体配列番号72（IL4R ECD+IL9R TM+IL9R ICD）及びCAR（4D5）を形質導入し、160時間にわたる標的細胞との共培養の（i）前、（ii）最中、又は（iii）前+最中に、IL-4と共培養した。細胞培養上清を収集し、エフェクターサイトカインの濃度をLuminoxアッセイによって測定した。グラフは、pg/mLでのEGF濃度を示す。

【0055】

【図8】図8A~8Bは、ハイブリッドサイトカイン受容体がりガンド刺激に応答してT細胞の機能的活性化を誘導することを示す。T細胞にハイブリッドサイトカイン受容体配列番号63（IL21R ECD+IL9R TM+IL9R ICD）及びCAR（4D5）（図8A）、並びに配列番号72（IL4R ECD+IL9R TM+IL9R ICD）及びCAR（4D5）（図8B）を形質導入し、160時間にわたる標的細胞との共培養の（i）前、（ii）最中、又は（iii）前+最中に、それぞれのリガンドと共培養した。細胞培養上清を収集し、エフェクターサイトカインの濃度をLuminoxアッセイによって測定した。グラフ、pg/mLでのFGF-2の濃度を示す。

30

【0056】

【図9】図9A~9Bは、ハイブリッドサイトカイン受容体がりガンド刺激に応答してT細胞の機能的活性化を誘導することを示す。T細胞にハイブリッドサイトカイン受容体配列番号63（IL21R ECD+IL9R TM+IL9R ICD）及びCAR（4D5）（図9A）、並びに配列番号72（IL4R ECD+IL9R TM+IL9R ICD）及びCAR（4D5）（図9B）を形質導入し、160時間にわたる標的細胞との共培養の（i）前、（ii）最中、又は（iii）前+最中に、それぞれのリガンドと共培養した。細胞培養上清を収集し、エフェクターサイトカインの濃度をLuminoxアッセイによって測定した。グラフは、pg/mLでのGM-CSFの濃度を示す。

40

【0057】

【図10】図10は、ハイブリッドサイトカイン受容体がりガンド刺激に応答してT細胞の機能的活性化を誘導することを示す。T細胞にハイブリッドサイトカイン受容体配列番

50

号 7 2 (I L 4 R E C D + I L 9 R T M + I L 9 R I C D) 及 び C A R (4 D 5) を形質導入し、160時間にわたる標的細胞との共培養の (i) 前、(i i) 最中、又は (i i i) 前 + 最中に、それぞれのリガンドと共培養した。細胞培養上清を収集し、エフェクターサイトカインの濃度を L u m i n e x アッセイによって測定した。グラフは、p g / m L での I F N α 2 の濃度を示す。

【 0 0 5 8 】

【図 1 1】図 1 1 A - 1 1 B は、ハイブリッドサイトカイン受容体がりガンド刺激にตอบสนองして T 細胞の機能的活性化を誘導することを示す。T 細胞にハイブリッドサイトカイン受容体配列番号 6 3 (I L 2 1 R E C D + I L 9 R T M + I L 9 R I C D) 及 び C A R (4 D 5) (図 1 1 A) 、並びに配列番号 7 2 (I L 4 R E C D + I L 9 R T M + I L 9 R I C D) 及 び C A R (4 D 5) (図 1 1 B) を形質導入し、160時間にわたる標的細胞との共培養の (i) 前、(i i) 最中、又は (i i i) 前 + 最中に、それぞれのリガンドと共培養した。細胞培養上清を収集し、エフェクターサイトカインの濃度を L u m i n e x アッセイによって測定した。グラフは、p g / m L での I F N γ の濃度を示す。

10

【 0 0 5 9 】

【図 1 2】図 1 2 は、ハイブリッドサイトカイン受容体がりガンド刺激にตอบสนองして T 細胞の機能的活性化を誘導することを示す。T 細胞にハイブリッドサイトカイン受容体配列番号 6 3 (I L 2 1 R E C D + I L 9 R T M + I L 9 R I C D) 及 び C A R (4 D 5) を形質導入し、160時間にわたる標的細胞との共培養の (i) 前、(i i) 最中、又は (i i i) 前 + 最中に、それぞれのリガンドと共培養した。細胞培養上清を収集し、エフェクターサイトカインの濃度を L u m i n e x アッセイによって測定した。グラフは、p g / m L での I L - 1 0 の濃度を示す。

20

【 0 0 6 0 】

【図 1 3】図 1 3 A ~ 1 3 B は、ハイブリッドサイトカイン受容体がりガンド刺激にตอบสนองして T 細胞の機能的活性化を誘導することを示す。T 細胞にハイブリッドサイトカイン受容体配列番号 6 3 (I L 2 1 R E C D + I L 9 R T M + I L 9 R I C D) 及 び C A R (4 D 5) (図 1 3 A) 、並びに配列番号 7 2 (I L 4 R E C D + I L 9 R T M + I L 9 R I C D) 及 び C A R (4 D 5) (図 1 3 B) を形質導入し、160時間にわたる標的細胞との共培養の (i) 前、(i i) 最中、又は (i i i) 前 + 最中に、それぞれのリガンドと共培養した。細胞培養上清を収集し、エフェクターサイトカインの濃度を L u m i n e x アッセイによって測定した。グラフは、p g / m L での I L - 1 α の濃度を示す。

30

【 0 0 6 1 】

【図 1 4】図 1 4 は、ハイブリッドサイトカイン受容体がりガンド刺激にตอบสนองして T 細胞の機能的活性化を誘導することを示す。T 細胞にハイブリッドサイトカイン受容体配列番号 7 2 (I L 4 R E C D + I L 9 R T M + I L 9 R I C D) 及 び C A R (4 D 5) を形質導入し、160時間にわたる標的細胞との共培養の (i) 前、(i i) 最中、又は (i i i) 前 + 最中に、それぞれのリガンドと共培養した。細胞培養上清を収集し、エフェクターサイトカインの濃度を L u m i n e x アッセイによって測定した。グラフは、p g / m L での I L - 2 の濃度を示す。

40

【 0 0 6 2 】

【図 1 5】図 1 5 A ~ 1 5 B は、ハイブリッドサイトカイン受容体がりガンド刺激にตอบสนองして T 細胞の機能的活性化を誘導することを示す。T 細胞にハイブリッドサイトカイン受容体配列番号 6 3 (I L 2 1 R E C D + I L 9 R T M + I L 9 R I C D) 及 び C A R (4 D 5) (図 1 5 A) 、並びに配列番号 7 2 (I L 4 R E C D + I L 9 R T M + I L 9 R I C D) 及 び C A R (4 D 5) (図 1 5 B) を形質導入し、160時間にわたる標的細胞との共培養の (i) 前、(i i) 最中、又は (i i i) 前 + 最中に、それぞれのリガンドと共培養した。細胞培養上清を収集し、エフェクターサイトカインの濃度を L u m i n e x アッセイによって測定した。グラフは、p g / m L での I L - 3 の濃度を示す。

50

す。

【0063】

【図16】図16A～16Bは、ハイブリッドサイトカイン受容体がりガンド刺激に応答してT細胞の機能的活性化を誘導することを示す。T細胞にハイブリッドサイトカイン受容体配列番号63（IL21R ECD+IL9R TM+IL9R ICD）及びCAR（4D5）（図16A）、並びに配列番号72（IL4R ECD+IL9R TM+IL9R ICD）及びCAR（4D5）（図16B）を形質導入し、160時間にわたる標的細胞との共培養の（i）前、（ii）最中、又は（iii）前+最中に、それぞれのリガンドと共培養した。細胞培養上清を収集し、エフェクターサイトカインの濃度をLuminescenceアッセイによって測定した。グラフは、pg/mLでのIL-6の濃度を示す。

10

【0064】

【図17】図17A～17Bは、ハイブリッドサイトカイン受容体がりガンド刺激に応答してT細胞の機能的活性化を誘導することを示す。T細胞にハイブリッドサイトカイン受容体配列番号63（IL21R ECD+IL9R TM+IL9R ICD）及びCAR（4D5）（図17A）、並びに配列番号72（IL4R ECD+IL9R TM+IL9R ICD）及びCAR（4D5）（図17B）を形質導入し、160時間にわたる標的細胞との共培養の（i）前、（ii）最中、又は（iii）前+最中に、それぞれのリガンドと共培養した。細胞培養上清を収集し、エフェクターサイトカインの濃度をLuminescenceアッセイによって測定した。グラフは、pg/mLでのIP-10の濃度を示す。

20

【0065】

【図18】図18A～18Bは、ハイブリッドサイトカイン受容体がりガンド刺激に応答してT細胞の機能的活性化を誘導することを示す。T細胞にハイブリッドサイトカイン受容体配列番号63（IL21R ECD+IL9R TM+IL9R ICD）及びCAR（4D5）（図18A）、並びに配列番号72（IL4R ECD+IL9R TM+IL9R ICD）及びCAR（4D5）（図18B）を形質導入し、160時間にわたる標的細胞との共培養の（i）前、（ii）最中、又は（iii）前+最中に、それぞれのリガンドと共培養した。細胞培養上清を収集し、エフェクターサイトカインの濃度をLuminescenceアッセイによって測定した。グラフは、pg/mLでのMIP-1aの濃度を示す。

30

【0066】

【図19】図19は、ハイブリッドサイトカイン受容体がりガンド刺激に応答してT細胞の機能的活性化を誘導することを示す。T細胞にハイブリッドサイトカイン受容体配列番号63（IL21R ECD+IL9R TM+IL9R ICD）及びCAR（4D5）を形質導入し、160時間にわたる標的細胞との共培養の（i）前、（ii）最中、又は（iii）前+最中に、それぞれのリガンドと共培養した。細胞培養上清を収集し、エフェクターサイトカインの濃度をLuminescenceアッセイによって測定した。グラフは、pg/mLでのRANTESの濃度を示す。

【発明を実施するための形態】

40

【0067】

本開示は一般に、特に、IL-9受容体のエンドドメイン及び内因性受容体の結合ドメインを含むキメラスイッチ受容体に関し、キメラスイッチ受容体は、リガンドに依存する形式で転写調節するように操作されている。これらのスイッチ受容体の活性は細胞外リガンドの存在によって制御することができ、これにより、哺乳動物細胞における特定の遺伝子発現の空間的及び時間的制御が可能になり、細胞活性の調節、免疫システム応答、又は疾患などの様々な健康状態の治療に使用することも可能になる。特に、キメラスイッチ受容体（「IL-9スイッチ受容体」と称される）は、IL-9受容体のエンドドメインを含んでいるにもかかわらず、活性化のためにIL-9を必要とせず、通常は抑制性のリガンドなどの内因性受容体の結合ドメインに特異的なリガンドによって活性化されるように

50

調整することができる。このクラスのキメラスイッチ受容体は合成及び組換えであり、天然には存在しない。以下に説明するように、本明細書に開示されるキメラスイッチ受容体は合成ポリペプチドであってもよく、所望の特性及び／又は改善された特性、例えば、転写の調節を提供するように操作、設計、又は改変することができる。本開示はまた、このような受容体を製造するために有用な組成物及び方法、該受容体をコードする核酸、該核酸で遺伝子改変された細胞、並びに細胞の活性を調節する方法、免疫系を調節する方法、及び／又は様々な疾患を治療する方法を提供する。

【0068】

以下の詳細な説明では、詳細な説明に記載される例示的な代替物及び特許請求の範囲を限定することを意図するものではない。本明細書で提示された主題の趣旨又は範囲から逸脱することなく、他の代替物を使用してもよいし、又は他の変更を行ってもよい。本明細書で一般に記載される態様は、様々な異なる構成で調整し、置き換え、組み合わせ、及び設計することができ、それらはすべて明示的に企図され、本出願の一部を構成することが容易に理解されるであろう。

【0069】

定義

単数形の「a」、「an」、「the」には、文脈が別途明記していない限り、複数形の参照も含まれる。例えば、「細胞」という用語には、1つ以上の細胞（それらの混合物を含む）が含まれる。本明細書で使用される「A及び／又はB」は、以下の選択肢：「A」、「B」、「A又はB」、及び「A及びB」のすべてを含む。

【0070】

本明細書で使用される「投与」及び「投与する」という用語は、静脈内、動脈内、頭蓋内、筋肉内、腹腔内、皮下、筋肉内、又はそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない投与経路によって本明細書に開示される組成物又は製剤を送達することを指す。この用語には、医療専門家による投与及び自己投与が含まれるが、これらに限定されない。

【0071】

「がん」とは、制御不能な増殖、不死性、転移能、急速な成長及び増殖速度、並びに特定の特徴的な形態学的特徴など、がんを引き起こす細胞に典型的ないくつかの特性を有する細胞の存在を指す。がん細胞は、腫瘍など凝集して塊になることができ、又は対象内で単独で存在することができる。腫瘍は、固形腫瘍、軟部組織腫瘍、又は転移性病変であり得る。本明細書において使用される「がん」という用語には、他の種類の非腫瘍がんも含まれる。非限定的な例には、血液がん（blood cancer）又は血液がん（hematological cancer）、例えば白血病が含まれる。がんにはまた、前がん状態のがん及び悪性がんが含まれる。

【0072】

「細胞」、「細胞培養」、及び「細胞株」という用語は、特定の対象細胞又は細胞株だけでなく、培養における移植又は継代の数に関係なく、そのような細胞、細胞培養、又は細胞株の子孫又は潜在的な子孫も指す。すべての子孫が親細胞と完全に同一であるとは限らないことを理解すべきである。これは、変異（例えば、計画的（deliberate）若しくは偶発的な変異）又は環境の影響（例えば、メチル化若しくは他のエピジェネティックな改変）により、後続の世代で特定の改変が生じ得るためである。その結果、子孫は実際には親細胞と同一ではないものであり得るが、子孫が元の細胞、細胞培養物、又は細胞株と同じ機能を保持している限り、依然として本明細書で使用されている用語の範囲に含まれる。

【0073】

本明細書で使用される「内因性」とは、生物、細胞、組織、若しくはシステムに由来するか、又はそれらの内部で生成される（例えば、天然に存在するか、若しくは天然で生成される）任意の物質を指す。

【0074】

本明細書において、2つ以上の核酸又はタンパク質の文脈で使用される「同一性パーセ

10

20

30

40

50

ント」という用語は、以下に記載するデフォルトパラメータを用いたBLAST若しくはBLAST2.0配列比較アルゴリズムを使用して測定するか、又は手動のアライメント及び目視検査によって測定した際、同じである2つ以上の配列若しくはサブ配列、又は同じであるヌクレオチド若しくはアミノ酸の指定されたパーセント（比較ウィンドウ又は指定された領域にわたって最大に一致させるために比較及びアラインした場合、指定された領域にわたって例えば約60%の配列同一性、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%以上の同一性）を有する2つ以上の配列又はサブ配列を指す。例えば、NCBIウェブサイトncbi.nlm.nih.gov/BLASTを参照のこと。このような配列は「実質的に同一」とであると言われる。この定義はまた、配列の補集合を指すか、又は配列の補集合に適用してもよい。この定義には、欠失及び／若しくは付加を有する配列並びに置換を有する配列が含まれる。配列同一性は、少なくとも約20個のアミノ酸若しくはヌクレオチドの長さの領域、又は10～100個のアミノ酸若しくはヌクレオチドの長さの領域、又は所与の配列の全長にわたって計算することができる。配列同一性は、GCSプログラムパッケージ（Devereux et al, Nucleic Acids Res. 12:387, 1984）、BLASTP、BLASTN、FASTA（Atschul et al., J Mol Biol 215:403, 1990）などの公開された技術及び広く利用可能なコンピュータプログラムを使用して計算することができる。配列同一性は、ウィスコンシン大学バイオテクノロジーセンター（1710 University Avenue, Madison, Wis. 53705）の遺伝学コンピュータグループの配列分析ソフトウェアパッケージなどの配列分析ソフトウェアをそのデフォルトパラメータを使用して測定することができる。

10

20

【0075】

本明細書で使用する場合、「対象」又は「個体」には、ヒト（例えば、ヒト対象）及び非ヒト動物などの動物が含まれる。いくつかの実施形態では、「対象」又は「個人」は、医師にかかっている患者である。したがって、対象は、ヒト患者、あるいは、関心のある疾患（例えば、がん）及び／若しくは疾患の1つ以上の症状を有するか、それを有するリスクがあるか、又はそれを有することが疑われる対象であり得る。対象はまた、診断時又はその後に、関心のある状態のリスクがあると診断された対象であり得る。「非ヒト動物」という用語には、すべての脊椎動物、例えば、哺乳動物、例えば、げっ歯類、例えば、マウス、非ヒト霊長類、並びに他の哺乳動物、例えば、ヒツジ、イヌ、ウシ、ニワトリなど、及び両生類、爬虫類などの非哺乳動物などが含まれる。

30

【0076】

値の範囲が提供されている場合、文脈が別途明示していない限り下限値の10分の1単位までのその範囲の上限と下限との間の各介在値、及びその示された範囲での任意の他の示された値又は他の介在値は、本開示に含まれるものと理解される。これらのより小さい範囲の上限及び下限は、より小さい範囲において独立して含まれてもよく、示された範囲における任意の具体的に除外される制限を条件として、本開示の範囲内に含まれる。示された範囲に制限の一方又は両方が含まれる場合、それらの含まれる制限のいずれか又は両方を除外する範囲も本開示に含まれる。

40

【0077】

本明細書に開示されるすべての範囲には、任意かつすべての可能なサブレンジ及びサブレンジの組み合わせも含まれる。任意の列挙された範囲は、同範囲を少なくとも等しく半分、3分の1、4分の1、5分の1、10分の1などに細分化されることを十分に説明及び可能にするものとして認識することができる。非限定的な例として、本明細書で論じられる各範囲は、下位3分の1、中間3分の1、上位3分の1などに容易に細分化することができる。当業者によって理解できるように、「最大で」、「少なくとも」、「より大きい」、「より小さい」などのすべての用語は、記載された数字を含み、その後、上記で論じたようにサブレンジに細分化することができる範囲を指す。最後に、当業者によって理解されるように、範囲は個々の各メンバーを含む。したがって、例えば、1～3つの物を

50

有する群は、1、2、又は3つの物を有する群を指す。同様に、1～5つの物を有する群は、1、2、3、4、又は5つの物を有する群を指す。

【0078】

明確にするために別々の実施形態の文脈で記載される本開示の特定の特徴はまた、単一の実施形態での組み合わせで提供することができることが理解される。逆に、簡潔にするために単一の実施形態の文脈で記載される本開示の様々な特徴はまた、別々に、又は任意の好適なサブコンビネーションで提供することができる。本開示に関連する実施形態のすべての組み合わせは、本開示によって具体的に包含され、各々及びすべての組み合わせが個別かつ明示的に開示されているかのように本明細書に開示される。さらに、様々な実施形態及びそれらの要素のすべてのサブコンビネーションも、本開示によって具体的に包含され、各々及びすべてのそのようなサブコンビネーションが個別かつ明示的に本明細書に開示されているかのように本明細書に開示される。

10

【0079】

IL-9及び共通ガンマ鎖受容体

インターロイキン-9 (IL-9) は、共通 γ 鎖サイトカインと称されるサイトカイン群のメンバーである。共通 γ 鎖サイトカインは、免疫細胞の生存、機能、及び増殖に対して様々な機能を発揮する。 γ cファミリーは、IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、及びIL-21の6つのメンバーから構成され、それらはすべて特有の受容体を有する。受容体が結合した際に、 γ cサイトカインは、JAK1及びJAK3を介して、STAT1、STAT3、STAT5、MAPK、及びPI3K/AKT経路を含む様々な発達経路を活性化する。

20

【0080】

γ c受容体シグナル伝達の重要な態様は、シグナル伝達を増強又は抑制するための経路の正及び負の調節である。 γ cサイトカインのいくつかは、同様のシグナル伝達経路及び転写プログラムを媒介することができる (Kovanen PE, Rosenwald A, Fu J, Hurt EM, Lam LT, Giltner JM, et al. Analysis of Gamma C-Family Cytokine Target Genes. Identification of Dual-Specificity Phosphatase 5 (DUSP5) as a Regulator of Mitogen-Activated Protein Kinase Activity in Interleukin-2 Signaling. J Biol Chem (2003) 278 (7): 5205-13; Osinalde N, Sanchez-Quiles V, Akimov V, Guerra B, Blagoev B, Kratchmarova I. Simultaneous Dissection and Comparison of IL-2 and IL-15 Signaling Pathways by Global Quantitative Phosphoproteomics. Proteomics (2015) 15 (2-3): 520-31) が、サイトカインシグナル伝達における生理的な差異は、異なる受容体間における γ cに対する競合 (Gonnord P, Angermann BR, Sadtler K, Gombos E, Chappert P, Meier-Schellersheim M, et al. A Hierarchy of Affinities Between Cytokine Receptors and the Common Gamma Chain Leads to Pathway Cross-Talk. Sci Signal (2018) 11 (524))、T細胞サブセット上の受容体発現の変動、異なるSTAT分子を介したシグナル伝達の偏り、並びにMAPK及びPI3K経路の活性化の差異 (Zeng R, Spolski R, Casas E, Zhu W, Levy DE, Leonard WJ. The Molecular Basis of IL-21-Mediated Proliferation. Blood (2007) 109 (10): 4135-42; Gadina M, Sudarshan C, Viscconti R, Zhou YJ, Gu H, Neel BG, et al. The Doc

30

40

50

king Molecule Gab2 is Induced by Lymphocyte Activation and is Involved in Signaling by Interleukin-2 and Interleukin-15 But Not Other Common Gamma Chain-Using Cytokines. J Biol Chem (2000) 275 (35): 26959-66) によって媒介される。

【0081】

I型ヘマトポエチン受容体スーパーファミリーのメンバーであるIL-9受容体アルファ(IL-9R α)は、IL-9に対して高い親和性(約100pMのK_d)を有する。この64kDaの糖タンパク質は、様々な造血細胞、特にT細胞上に存在することが報告されている。IL-2受容体ファミリーの他のメンバーと同様に、IL-9R α はまた、共通ガンマ(γ c)鎖とヘテロタイプ受容体複合体を形成する。IL-9Rヘテロ複合体では、IL-9R α 鎖がリガンド結合ドメインであり、 γ 鎖がシグナル伝達サブユニットとして機能する。IL-9R α サブユニットは、4つの細胞外システイン及び保存されたWSXWSモチーフによって特徴付けられる一方、細胞内ドメインは、BOX1コンセンサス配列及びセリンに富む領域を含む。IL-9R α は膜結合型及び可溶性型の両方に存在するが、 γ cサブユニットは膜結合型でのみ観察される。

10

【0082】

IL-9がIL-9R α に結合することにより、IL-9Rヘテロ複合体が形成される。IL-9Rヘテロ複合体の特徴はいかなる細胞内酵素活性もないことであり、したがって、Janusキナーゼ(JAK)が受容体のリン酸化を媒介する必要がある(Knops L., Renauld J. C. IL-9 and its receptor: From signal transduction to tumorigenesis. Growth Factors. 2004; 22: 207-215)。IL-9が受容体に結合すると、IL-9Rヘテロ複合体のコンフォメーション変化が起こり、これによりJAK分子がIL-9R α の膜近位領域におけるプロリンに富むBOX1モチーフに結合することができるようになる。JAK1はIL-9R α と結合するが、JAK3は γ cと結合する。リン酸化JAK1及びJAK3は受容体チロシン残基のリン酸化を媒介する。リン酸化チロシン残基は、シグナルトランSDUサー及び転写活性化因子(STAT)転写因子、インスリン受容体基質(IRS)、並びにマイトジェン活性化タンパク質キナーゼ(MAPK)経路のアダプターなどのシグナル伝達分子を含む下流のSrcホモロジー2(SH2)ドメインのドッキング部位として機能する。

20

30

【0083】

本開示の組成物

以下でより詳細に説明するように、本開示の一態様は、内因性サイトカイン受容体又は内因性抑制性受容体の結合ドメインを含む細胞外部分、IL-9受容体のエンドドメインを含む細胞内部分、及び細胞外部分と細胞内部分とを結合する膜貫通ドメインを含むキメラスイッチ受容体をコードする、組換え核酸に関する。このような受容体は、リガンドに依存する形式で転写調節するように操作されており、細胞においてその他での負のシグナルを正のシグナルに変換する能力を含む様々な利点がある。したがって、本開示はまた、免疫応答を強化するために負のシグナルを正のシグナルに切り替えることができるスイッチ受容体を包含する。本開示はまた、内因性又は外因的に与えられたリガンド(例えば、サイトカイン)に結合し、サイトカインに関係なく、例えば共通ガンマ鎖及びIL-9エンドドメインを介してSTAT5の活性化をもたらすことができる受容体を包含する。

40

【0084】

実施例に記載されているように、キメラ受容体をコードする特定の組換え核酸は、T細胞において試験及び検証することができる。これらのキメラ受容体は、マウスモデル及び他の好適な動物モデル又はインビトロシステムにおいて同様の性能を示すことが期待される。本明細書に開示される受容体は、腫瘍の識別及び排除を増強するために様々な免疫細胞種に対して操作するか、又は自己免疫及び感染症を制御するために組換え宿主細胞にお

50

いて操作してもよい。したがって、本明細書に開示されるキメラ受容体の1つ以上を発現することができる免疫細胞などの組換え宿主細胞及び細胞組成物も本開示の範囲内である。いくつかの実施形態では、細胞組成物は、本明細書に記載される組換え核酸によってコードされるキメラ受容体を発現する。

【0085】

スイッチ受容体

本発明は、特に、IL-9受容体のエンドドメインを含むキメラ受容体をコードする組換え核酸分子に基づくものであり、したがって、IL-9受容体のエンドドメインを介して細胞内シグナル伝達を開始する能力を維持しつつ、様々な細胞外リガンドに応答することができるキメラ受容体が作製される。これらのキメラ受容体が発現する免疫細胞は、免疫細胞の活性を調節する文脈において有用であり得る。いくつかの実施形態では、リガンドは外因的に添加することができ、細胞内での生成に限定されない。

【0086】

上記で概説したように、本開示のいくつかの実施形態は、IL-9受容体のエンドドメインを含むキメラ受容体をコードする組換え核酸分子に関する。特に、キメラ受容体は、IL-9エンドドメインを含んではいるが、受容体が機能するためにIL-9の結合を必要としない。一般に、キメラ受容体は、細胞外部分、IL-9受容体のエンドドメインを含む細胞内部分、及び細胞外部分と細胞内部分とを結合する膜貫通ドメインから構成される。いくつかの実施形態では、細胞外部分は、内因性サイトカイン受容体の結合ドメインを含む。いくつかの実施形態では、細胞外部分は、内因性抑制性受容体の結合ドメインを含む。

【0087】

いくつかの実施形態では、本明細書では、(a)内因性サイトカイン受容体の結合ドメインを含む細胞外部分、(b)IL-9受容体のエンドドメインを含む細胞内部分、(c)細胞外部分と細胞内部分とを結合する膜貫通ドメインを含むキメラポリペプチドをコードする組換え核酸が提供される。

【0088】

いくつかの実施形態では、本明細書では、(a)内因性抑制性受容体の結合ドメインを含む細胞外部分、(b)BOX1/2共通ガンマ鎖ドメインに結合したIL-9受容体のエンドドメインを含む細胞内部分、(c)細胞外部分と細胞内部分とを結合する膜貫通ドメインを含むキメラポリペプチドをコードする組換え核酸が提供される。

【0089】

いくつかの実施形態では、本明細書では、(a)共通ガンマ鎖に特異的な薬剤に連結された内因性抑制性受容体の結合ドメインを含む細胞外部分、(b)IL-9受容体のエンドドメインを含む細胞内部分、(c)細胞外部分と細胞内部分とを結合する膜貫通ドメインを含むキメラポリペプチドをコードする組換え核酸が提供される。

【0090】

細胞外部分

上記で概説したように、本開示のいくつかの実施形態におけるキメラ受容体（例えば、スイッチ受容体）の細胞外部分は、内因性サイトカイン受容体又は内因性抑制性受容体の結合ドメインを有する。内因性サイトカイン受容体の結合ドメインは、内因性サイトカイン受容体の細胞外部分、又はサイトカインポリペプチド配列に結合することができるその断片若しくは切断物であり得る。いくつかの実施形態では、内因性サイトカイン受容体は、共通ガンマ鎖受容体ファミリーのメンバーである。共通ガンマ鎖受容体ファミリーのメンバーは、当該技術分野で既知であり、上記で論じている。いくつかの実施形態では、内因性サイトカイン受容体は、IL-2rb、IL-2ra、IL-4r、IL-7ra、IL-15ra、及びIL-21raから選択される。上記のように、IL-2rb、IL-2ra、IL-4r、IL-7ra、IL-15ra、及びIL-21raはすべて、共通ガンマ鎖ファミリーの一部である。したがって、これらの受容体はリガンドが結合した際に共通ガンマ鎖を動員することができ、IL-9エンドドメインを介してシグナル

伝達を進めることができる。

【0091】

一実施形態では、内因性サイトカイン受容体は、以下のIL-2rbのアミノ酸配列（配列番号1）を含む：

AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQD GALQD TSCQVHAWPD
RRRWNQTC ELLPV SQASWACNLILGAPDSQKLT TTDIVTL
RVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLR LMAPISLQVVHVETH
RCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLS PGHTWEEAPLLTL
KQKQEWICLET LTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWS PWSQP
LAFRTKPAALGKDT

10

【0092】

一実施形態では、内因性サイトカイン受容体は、以下のIL-2raのアミノ酸配列（配列番号2）を含む：

ELCDDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSG
SLYMLCTGNSSHSSWDNQ CQCTSSATRNTTKQVTPQP EEQ
KERKTTEMQSPMQPVDQASLP GHCREPPPWENEATERIYH
FVVGMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQ
LICTGEMETSQFPGE EKPQASPEGRPESETSC LVTTTDFQ
IQTEMAATMETSI FTTEYQ

20

【0093】

一実施形態では、内因性サイトカイン受容体は、以下のIL-4のアミノ酸配列（配列番号3）を含む：

MKVLQEPTCVSDYMSISTCEWK MNGPTNCSTELRLLYQLV
FL LSEAHTCIPENNGGAGCVCHLLMDDVVSADNYTLDLWA
GQQLLWKGSFKPSEHV KPRAPGNLTVHTNVSDTL L L TWSN
PYPPDNYLYNHLTYAVNIWSENDPADFRIYNVTYLEPSLR
IAASTLKSGISYRARVR AWAQCYNTTWSEWSPSTKWHNSY
REPFEQH

【0094】

一実施形態では、内因性サイトカイン受容体は、以下のIL-7raのアミノ酸配列（配列番号4）を含む：

ESGYAQNGDLEDAELDDYSFSCYSQLEVNGSQHSLTCAFE
DPDVNITNLEFEICGALVEV
KCLNFRKLQEIIYFIETKKFL LIGKSNICVKVGEKSLTCKK
IDLTTIVKPEAPFDLSVVYR
EGANDFVVTFNTSHLQKKYVKVLMHDVAYRQEKDENKWITH
VNLSSTKLTLLQRKLQPAAMY EIKVRSIPDHYFKGFWSEW
SPSY YFRTPEINNSSGEMD

30

【0095】

一実施形態では、内因性サイトカイン受容体は、以下のIL-15raのアミノ酸配列（配列番号5）を含む：

ITCPPPM SVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTS
SLTECVLNKATNV AHWTTPS
LKCI RDPALVHQRPA PPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPA
ASSPSSNNTAATTAAIVPGS QLMPSKSPSTGTTEISSHES
SHGTPSQTTAKNWE LTASASHQPPGVYPQGHSDTT

40

【0096】

一実施形態では、内因性サイトカイン受容体は、以下のIL-21raのアミノ酸配列（配列番号6）を含む：

CPDLVCYTDY LQTVICILEMWN LHPSTLT L TWQDQYEEELK

50

DEATSCSLHRSAHNATHATY TCHMDVFHFMA DDIFSVNIT
DQSGNYSQECGSFLLAESI KPAPPFNVTVTFS GQYNISWR
SDYEDPAFYMLKGKLQYELQYRNRGDPWAVSPRRKLISVD
SRSVSL LPLEFRKDS SYELQVRAGPMPGSSSYQG TWS EWS D
PVI FQTQSEELKE

【0097】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるキメラポリペプチドの細胞外部分（例えば、IL-9 スイッチ受容体）は、配列表中の配列番号1～6からなる群から選択される配列と少なくとも80%の配列同一性、例えば、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は99%の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、細胞外部分は、配列番号1～6からなる群から選択される配列と少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、細胞外部分は、配列番号1～6からなる群から選択される配列と少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、細胞外部分は、配列番号1～6からなる群から選択される配列と約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、細胞外部分は、配列番号1～6からなる群から選択される配列を有するアミノ酸配列を含み、ここで、配列番号1～6のいずれか1つにおけるアミノ酸残基のうちの1つ、2つ、3つ、4つ、又は5つが異なるアミノ酸残基に置換されている。

【0098】

本発明の別の態様では、本開示のキメラ受容体の細胞外部分はまた、内因性抑制性受容体の結合ドメインを含むことができる。具体的には、上記のように、いくつかの実施形態では、（a）共通ガンマ鎖に特異的な薬剤に連結された内因性抑制性受容体の結合ドメインを含む細胞外部分、（b）IL-9 受容体のエンドドメインを含む細胞内部分、（c）細胞外部分と細胞内部分とを結合する膜貫通ドメインを含むキメラポリペプチドをコードする組換え核酸が本明細書で提供される。

【0099】

上記のように、IL-9 エンドドメインを介したシグナル伝達には共通ガンマ鎖の動員が必要である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される抑制性受容体の細胞外部分の結合ドメインは、キメラ受容体のIL-9 エンドドメインを介したシグナル伝達を誘導するために共通ガンマ鎖を天然で動員することができない。したがって、これらの実施形態では、内因性抑制性受容体の結合ドメインは、共通ガンマ鎖に特異的な薬剤に連結される。抑制性受容体の結合ドメインは、共通ガンマ鎖に特異的な薬剤に連結され、したがって、両方の成分が意図するように機能することができる（例えば、結合ドメインはリガンドに結合することができ、共通ガンマ鎖に特異的な薬剤は共通ガンマ鎖に結合することができる）。

【0100】

いくつかの実施形態では、共通ガンマ鎖に特異的な薬剤は、ナノボディ、ダルピン、IL-2、IL-4、IL-7、又はs c F vを含む共通ガンマ鎖に特異的な薬剤を含む。

【0101】

いくつかの実施形態では、共通ガンマ鎖に対するs c F vがキメラ受容体の細胞外部分とともにインフレームでクローニングされ、これらの構成要素の間に好適なリンカー配列が挿入される。s c F vへの共通ガンマ鎖の結合は、キメラ受容体の二量体化を誘導するのに十分である。

【0102】

共通ガンマ鎖に対するs c F V及びその配列は、当該技術分野で既知であり、WO 2017/021540に記載されている。しかしながら、スイッチ受容体に関する共通ガンマ鎖に対するs c F Vの使用はそこでは開示されていない。

【0103】

内因性抑制性受容体の結合ドメインは、内因性抑制性受容体の細胞外部分、又はサイト

カインポリペプチド配列に結合してその後に免疫活性を低下させることができるその断片若しくは切断物であり得る。例えば、天然の抑制性受容体は、天然のアゴニストが結合した際に、T細胞の増殖、T細胞の生存、サイトカインの放出、又は免疫細胞の溶解活性を低下させることができる。

【0104】

内因性抑制性受容体は、当該技術分野で周知であり、本明細書に記載の組成物に使用することが企図されている (Turnis et al., "Inhibitory Receptors as Targets for Cancer Immunotherapy," Eur J Immunol 2015 45 (7): 1892-1905)。

【0105】

いくつかの実施形態では、内因性抑制性受容体は、三量体化を介してシグナル伝達する。いくつかの実施形態では、内因性抑制性受容体は、TNF受容体スーパーファミリーのメンバーである。

【0106】

いくつかの実施形態では、内因性抑制性受容体は、二量体の機能的二量体としてシグナル伝達する。いくつかの実施形態では、内因性抑制性受容体は、受容体のTGFベータスーパーファミリーのメンバーである。このファミリーの受容体には、例えば、I型、II型、及びIII型の受容体が含まれる。I型受容体ファミリーの代表的なメンバーには、ACVRL1、ACVR1A、BMPR1A、ACVR1B、TGFR1、BMPR1B、及びACVR1Cが含まれるが、これらに限定されない。II型受容体ファミリーの代表的なメンバーには、TGFR2、BMPR2、ACVR2A、ACVR2B、及びAMHR2が含まれるが、これらに限定されない。TGFR3は、III型受容体ファミリーのメンバーである。

【0107】

いくつかの実施形態では、内因性抑制性受容体は、二量体としてシグナル伝達する。いくつかの実施形態では、内因性抑制性受容体は、VEGF受容体ファミリーのメンバーである。このファミリーの受容体には、例えば、VEGFR1、VEGFR2、及びVEGFR3が含まれる。

【0108】

いくつかの実施形態では、内因性抑制性受容体は、TGFR1、TGFR2、IL-10ra、FAS、CTLA4、LAG3、TIM3、PD1、ILT2、ILT3、ILT4、ILT5、及びVEGFから選択される。したがって、いくつかの実施形態では、本開示のキメラ受容体の細胞外部分は、TGFR1、TGFR2、IL-10ra、FAS、CTLA4、LAG3、TIM3、PD1、ILT2、ILT3、ILT4、ILT5、及びVEGFの結合ドメインであり得る。

【0109】

一実施形態では、内因性抑制性受容体は、以下のTGFR1のアミノ酸配列（配列番号7）を含む：

LQCFCHLCTKDNFTCVTDGLCFVSVTETTDKVIHNSMCIA
EIDLIPDRPFVCA PSSKTGSVTTTYCCNQDHCNKIELPT
TVKSSPGLGPVEL

【0110】

一実施形態では、内因性抑制性受容体は、以下のTGFR2のアミノ酸配列（配列番号8）を含む：

TIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCD
NQKSCMSNCSITSICEKPQE
VCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAA SPKCI
MKEKKKPGETF FMCSCSSDECNDNIIFSE EYNTSNPDLLL
VIFQ

【0111】

一実施形態では、内因性抑制性受容体は、以下の I L - 1 0 r a のアミノ酸配列（配列番号 9）を含む：

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

【0112】

一実施形態では、内因性抑制性受容体は、以下の F A S（配列番号 10）のアミノ酸配列を含む：

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

【0113】

一実施形態では、内因性抑制性受容体は、以下の C T L A 4 のアミノ酸配列（配列番号 11）を含む。：

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

【0114】

一実施形態では、内因性抑制性受容体は、以下の L A G 3 のアミノ酸配列（配列番号 12）を含む：

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

【0115】

一実施形態では、内因性抑制性受容体は、以下の T I M 3 のアミノ酸配列（配列番号 13）を含む：

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

【0116】

一実施形態では、内因性抑制性受容体は、以下の P D 1 のアミノ酸配列（配列番号 14）を含む：

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

10

20

30

40

50

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

【0117】

一実施形態では、内因性抑制性受容体は、以下のILT2のアミノ酸配列（配列番号15）を含む：

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

【0118】

一実施形態では、内因性抑制性受容体は、以下のILT3のアミノ酸配列（配列番号16）を含む：

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

【0119】

一実施形態では、内因性抑制受容体は、以下のILT4のアミノ酸配列（配列番号17）を含む：

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

【0120】

一実施形態では、内因性抑制性受容体は、以下のILT5のアミノ酸配列（配列番号18）を含む：

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

SEWSAPSDPLNILMAGQIYDTVSLSAQPGPTVASGENVTLL
LCQSWWQFDTFLLTKEGA AHPPLRLRSMYGAHKYQAEFPM
SPVTSAHAGTYRCYGSYSSNPHLLSHPS EPLELVVSGHSG
GSSLPPTGPPSTPG LGRYLE

【0121】

一実施形態では、内因性抑制性受容体は、以下のVEGFR1のアミノ酸配列（配列番号19）を含む：

SKLKDPELSLKGTQHIMQAGQTLHLQCRGEAAHKWSLP
EMVSKESERLSITKSACGRNGKQFCSTLT LNTAQANHTGFYS
CKYLAVPTSKKKETESA IYIFISDTGRPFVEMYSEIPEII
HMTEGRELVIPCRVTSPNITVT LKKFPLDTLIPDGKRIIW
DSRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNYLTHRQT
NTIIDVQISTPRPVKLLRGHTLV LNC TATTPLNTRVQMTW
SYPDEKKNKRASVRRRIDQSN SHANIFYSVLTIDKMQNKDK
GLYT CRVRSGPSF KSVNTSVHIYDKAFITVKHRKQQVLET
VAGKRSYRLSMKVKA FPSPEVVWLKDGLPATEKSARYLTR
GYS LI IKDVTEEDAGNYTILLSIKQSNVFKNL TATLIVNV
KPQIYEKAVSSFPDPALYPLGSRQILTCTAYGIPQPTIKW
FWHPCNHNHSEARCD FCSNNEESFILDADSNMGNRIESIT
QRM AII EGKNKMASTLVVADSRISGIYICIASNKVGTVGR
NISFYITDVPNGFHV NLEKMPTEGEDLKL SCTVNKFLYRD
VTWILLRTVNNRTMHYSISKQKMAITKEHSITLNLTIMNV
SLQDSGTYACRARNVYTGE EILQKKEITIRDQEAPYLLRN
LSDHTVAISSSTTLDCHANGVPEPQITWFKNNHKIQQEPG
IILGPGSSTLFIERVTE EDEGVYHCKATNQKGSVES SAYL
TVQGTSDKSNLE

10

20

【0122】

一実施形態では、内因性抑制性受容体は、以下のVEGFR2のアミノ酸配列（配列番号20）を含む：

ASVGLPSVSLDLPRLSIQKDILT I KANTTLQITCRGQRDL
DWLWPNNQSGSEQRVEVTECS DGLFCKTLTIPKVIGNDTG
AYKCFYRETDLASVIYVYVQDYRSPFIASVSDQHGVVYIT
ENKNKT VVIPCLGSISNLNVSLCARYPEKRFVPDGNRISW
DSKKGFTIPSYMISYAGMVFC EAKINDESYQSIMYIVVVV
GYRIYDVVLSPSHGI ELSVGEKLV LNC TARTELNVGIDFN
WEYPSSKHQHKKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTR
SDQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEKPFVAFGSGMESL
VEATVGERVRIPAKYLGYPPEIKWYKNGIPLSNHTIKA
GHVLTIMEV SERDTGN YTVILTNPISKEKQSHVVSLVVYV
PPQIGEKSLISPVD SYQYGT TQT LTCTVYAI PPHHIHWY
WQLEEECANEPSQAVSVTNPYPC EEWRSVEDFQGGNKIEV
NKNQFALIEGKNKT VSTLV IQAANVSALYKCEAVNKVGRG
ERVISFHVTRGP EITLQPD MQPTEQESVSLWCTADRSTFE
NLTWYKLG PQPLPIHVGE LPTPVCKNLDTLWKLNATMFSN
STNDILIMELKNASLQDQGDYVCLAQDRKTKKRHC VVRQL
TVLERVAPTITGNLENQTTSIGESIEVSCTASGNPP PQIM
WFKDNETLVEDSGIVLKDGNRNLTIRRV RKEDEGLYTCQA
CSVLGCAKVEAFFIIEGAQEKTNLE

30

40

【0123】

一実施形態では、内因性抑制性受容体は、以下のVEGFR3のアミノ酸配列（配列番号21）を含む：

50

号 2 1) を含む :

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

10

20

【 0 1 2 4 】

他の多くの受容体配列が、本明細書に記載のキメラ受容体の細胞外部分における使用のために企図される。このような配列は、受容体リガンドの自然生物学を切り替えるか、又は細胞集団の局所的な刺激を提供するために使用してもよい。このような受容体の細胞外部分の例示的な配列を以下の表 1 に示す。

30

40

50

【表 1 - 1】

受容体細胞 外部分	アミノ酸配列	配列番号
OPG	ETFPKYLHYDEETSHQLCDKCPPGTLYKQHCTAKWKTVCAPCPDHYTDSWHT SDECLYCSVPVKELQYVKQECNRTHNRVCECKEGRYLEIEFCLKHRSCPPGFGVV QAGTPERNVT CKRCPDGGFFSNETSSKAPCRKHTNCSVFGLLLTQKGNATHDNICSGNSESTQKCG IDVTLC EEAFRF AVPTKFTPNWLSVLVDNLPGTKVNAESVERIKROHSSQEOTF QLLKLWKHQN KDQDIKKIIQDIDLCENSVQRHIGHANLTFEQLRSLMESLPGKKVGAEDIEKTI KACKPSDQILKLLSLWRIKNGDQDTLKGMLHALKHSKTYHFPKTVTQSLKKTIRF LHSFTMYKLYQKL FLEMIGNQVQSVKISCL	22
TACI	MSGLGRSRRGRSRVDQEERFPQGLWTGVAMRSCPEEQYWDPLLTGCMSCKTICN HQSQRCAAFCSRSLSCRKEQGFYDHLRDICSCASICGQHPKQCAFYCENKLRS PVNLPPELRQRSGEVENNSDNGRYQGLEHRGSEASPALPGLKLSADQVALVYS	23
BCMA	MLQMAQQCSQNEYFDSLHACIPQLRCSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNA	24
NGFR	KEACPTGLYTHSGECKACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPC KPCTECVGLQMSAPCVEADDAVCRCAYGYQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFS QDKQNTVCEE CPDGTYSDEANHVDPCLPCTVCEDETERQLRECTRWADAECEEI PGRWITRSTPPE GSDSTAPSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTVMGSSQPVVTRGTTDN	25
EDAR	EYSNCGENEYNYQTTLGQCQCPGPGGPEPYLSCGYGTDKDEYGCVPCEAFKFSK GGYQICRRHKDCGFFRATVLT PGDMENDAECGPCLPGYYMLENRPRNIYGMVCY SCLLAPPNTKECVGATSGASANFPGTSGSSTLSPFQHAHKLSGQHLATA	26
DCR2 (TNFR SF10D)	ATIPRQDEVPPQQT VAPQQRRSLKEECPAGSHRSEYTGACNPCTEGVDYTIASN NLPSCLLCTVCKSGQTNKSSCTTTRDTVCQCEKGSFQDKNSPEMCRCTGCPRG MVKVSNCTPRSDIKCKNESAASSTGKTPAAEETVTTILGMLASPHY	27
DCR1 (TNFR SF10C)	ATTARQEEVPPQQT VAPQQRRSFKGEECPAGSHRSEHTGACNPCTEGVDYTNASN NEPSCFPCTVCKSDQKHKSCTMTRDTVCQCKEGTFRNENSPCMCRKCSRCPGSE VQVSNCTSWDDIQCVVEFGANATVETPAAEETMNTSPGTPAPAAEETMNTSPGTP APAAEETMTTSPGTPAPAAEETMTTSPGTPAPAAEETMTTSPGTPA	28
CD40	EPPTACREKQYLINSQCCSLCQPGQKLVS DCTEFTETECPCGESEFLDTWNRET HCHQHKYCDPNLGLRVQKGTSETDTICTCEEHWHCTSEACESCVLHRSCSPGFG VKQIATGVSDTICEPCPVGFFSNVSSAFEKCHPWTSCTKDLVVQQAGTNKTDVV CGPQDRLR	29
DR4	ASGTEAAAATPSKVWGSSAGRIEPRGGGRGALPTSMGQHGPSARARAGRAPGRPR AREASPRLRVHKTFKFVVGVLLQVVPSSAATIKLHDQSIGTQQWEHSPLGELCP PGSHRSEHPGACNRCTEGVGYTNASNNLFACLPCTACKSDEEERSPCTTTRNTAC QCKPGTFRNDNSAEMCRKCSRGCPRGMVKVDCTPWSDIECVHKESGNHGN	30
DR6	QPEQKASNLIGTYRHVD RATGQVLTCDKCPAGTYVSEHCTNTSLRVSSCPVGTF TRHENGIEKCHDCSQPCWPMIEKLPCAALTDRECTCPPGMFQSNATCAPHTVCP VGWGVRRKGTETEDVRCKQCARGTFSDVPSSVMCKAYTDCLSQLNVVVKPGTKE TDNVGGLTLPFSSTSPSGTAIFPRPEHMETHEVPSSTYVPKGMNSTESNSSAS VRPKVLSSIQEGTVPDNTSSARGKEDVNKTLPNLQVVNHQQGPHRHILKLLPSM EATGGEKSSTPIKGPKRGHPRQNLHKHFDINEH	31
DR5	ITQQLAPQQRAPQQKRSSPSEGLCPPGHHISEDGRDCISCKYGGDYSTHWNDL LFCLRCTRCDSGEVELSPCTTTRNTVCQCEEGTFREEDSPCMCRKCRCTGCPGMV KVGDCPTPWSDIECVHKESGTHKSGEVPAVEETVTSSPGTPASPCS	32

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

DR3	QGGTRSPRCDGDFHKKIGLFCCRGCPAGHYLKAPCTEPCGNSTCLVCPQDTFL AWENHHNSECARCQACDEQASQVALENCASVADTRCGCKPGWFVEQVSSQCVSS PFYCQPCLDGALHRRHRLLCSSRDTCGTCLPGFYEHGDGCVSCTSTLGSCPE RCAAVCGWRQ	33
TNFRSF1B	LPAQVAFTPYAPEGSTCRLREYYDQTAQMCCSKCSPGHAKVFCTKTSDTVCD CEDSTYQLWNWVPECLSGSRCSSDQVETQACTREQNRICRPGWYCALSKQE GGRLCAPLRKCRPGFVARPGTETSDVVKPCAPGTFSNTTSTDICRPHQICNV VAIPGNASMDAVCTSTSPTRSMAPGAVHLPQPVSTRSQHTQPTPEPSTAPSTSFL LPMGPSPPAEGSTGD	34
TNFRSF1	LVPHLGDREKRDVCPQGGKYIHPQNNISICCTKCHKGTLYNDGPGQDTCREC ESGSFTAENHLRHCLSCSKCRKEMQOVEISSCTVDRDTCGCRKNQYRHYWSEN LFQCFNCSLCLNGTVHLSQCEKQNTVCTCHAGFFLRENECVSCSNCKKSLECTKL CLPQIENVKGTEDSGTT	35
BMPR1B	KKEDGESTAPTRPKVLRCKCHHHPEDSVNNICSTDGYCFTMI EEDDSGLPVVT SGCLGLEGSDFQCRDTPIPHQRRIECCTERNECNKDLHPTLPPLKNRDFVDGPI HHR	36
BMPR1A	QNLDMSMLHGTGMKSDSDQKXSENGVTLAPEDTLPLKCYCSGHCPDDAINNTCIT NGHCFAIIEEDDQGETTLASGCMKYEGSDFQCKDSPKAQLRRTIECCRTNLCNQY LQPTLPPVVI GPFDDGSIR	37
BMPR2	SQNERLCAFDQPYQDGLIGESRISHENGTLCSKGSTCYGLWEKSKGDINLVK QGCWSHIGDPQECHYEECVTTTPPSIQNGTYRFCCCSTDL CNVNFTEFPPDPT TPLSPPHSFNRDET	38
CSF3R	ECGHISVSAPIVHLGDPITASCI IKQNCSHLDPEPQILWRLGAELQPGGRQQRLS DGTQESIITLPHLNHTQAFSLSCCLNWGNSLQILDQVELRAGYPPAIPHNLSCLMN LTTSSLICQWEPGPETHLPTSFTLKSFKSRGNCQTQGDSILDCVPKDGQSHCCIP RKHLLEYQNMGIWVAENALGTSMSPQLCLDPMDVVKLEPPMLRTMDPSPEAAPP QAGCLQLCWEPWQPLHINQKCEL RHKPORGEASWALVGPLPLEALQYELCGLLP ATAYTLQIRCI RWPLPGHWSWSPSELELRTTERAPTVRDLTWWRQRLDPRVQL FWKPVPLEEDSGRIQGYVVSWRPSGQAGAILPLCNTTEL SCTFHL PSEAQEAVALV AYNSAGTSRPTPVVFESERGPALTRLHAMARDPHS LWVGWEPPNPWPQGYVIEWGLGPPSASNSNKTWRMEQNGRATGFLLENIRPFQL YEIIVTPLYQDTMGPSQHVYAYSQEMAPSHAPELHLKHIGKTWAQLEWVPEPPEL GKSPLTHYITFWTNAQONQSFSAILNASSRGFVLHGLEPASLYHIHLMAASQAGAT NSTVLTLMTLTPEGSELH	39
CSF1R	IPVIEPSVPELVVKGATVTLRCVGNQSV EWDGPPSPHWTLYSDGSSSILSTNNA TFQNTGTYRCTEPGDPLGGSAAIHLVVKDPAWPWNVL AQEVVVFEDQDALLPCLL TDPVLEAGVSLVRVRGRPLMRHTNYSFSPWHGFTIHRAKFIQSQDYQCSALMGGR KVMSISIRLVQKVIPGPPALTLVPAELVRIRGEAAQIVCSASSVDVNFDFLQH NNTKLAIPQQSDFHNNRYQKVLTLNLDQVDFQHAGNYSCVASNVQGHSTSMFFR VVESAYLNLSEQLIQEVTVGEGNLKVMVEAYPGLQGFWNTYLGPFSDHQPEP KLANATTKDTYRHTFTLSLRLKPSEAGRYSFLARNPGGWALTFELTLRYPPEV SVIWTFINSGTLLCAASGYPPQPNVTWLQCSGHTDRGDEAQLQVWDDPYPEVLS QEPFHKVTVQSLLTVETLEHNQTYECRAHNSVSGSGSWAFIPISAGAHTHPPDEFL FTP	40
アクチビン R1A	MEDEKPKVNPPLYMCVCEGLSCGNEDHCEGQQCFSSLSINDGFHVYQKGCQVVE QGKMTCKTPPSPGQAVECCQGDWCNRNITAQLPTKGKSFPGTQNFHLE	41
アクチビン R1B	SGPRGVQALLCACTSCQLQANYTCETDGACMVSIFNLDGMEHHVRTCIPKVELVPA GKPFYCLSSDLRNTHCCYTDYCNRIDLRVPSGHLKEPEHPSMWGPVE	42
アクチビン R1C	LSPGLKCVCLLQDSSNFTCQTEGACWASVMLTNGKEQVIKSCVSLPELNAQVFCH SSNNVTKECCFTDFCNNITLHLPTASPNAPKLGPM E	43

10

20

30

40

【表 1 - 3】

アクチビン R2B	SGRGEAETRECIYYNANWELERTNQSLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELV KKGCVLDDFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVITYEP PPTAPTLT	44
アクチビン R2A	AILGRSETQECLFFNANWEKDRTNQTGVEPCYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEIV KQGCWLDDINCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSNP VTPKPP	45
TIGIT	MMTGTIETTGNISAEKGGSIILQCHLSSTTAQVTQVNWEQQDQLLAICNADLGWH ISPSFKDRVAPGPGGLGLTLQSLTVNDTGEYFCIYHTYPDGTYTGRIFLEVLESSV AEHGARFQIP	46
FCGR2B	TPAAPPKAVLKLEPQWINVLQEDSVTLTCRGTHSPESDSIQWFHNGNLIPTHTQP SYRFKANNDSGEYTCQTGQTSLSDPVHLTVLSEWLVLQTPHLEFQEGETIVLRC HSWKDKPLVKVTFQNGKSKKFSRSDPNFSIPQANHSHSGDYHCTGNIQYTLYSS KPVITITVQAP	47
FCGR1	QVDTTKAVITLQPPWVSVFQEETVTLHCEVLHLPGSSSTQWFLNGTATQTSTPSY RITSASVNDSGEYRCQRGLSGRSDPIQLEIHRGWLLLQVSSRVFTEGEPLALRCH AWKDKLVYNNVLYRNGKAFKFFHWSNLTILKTNISHNGTYHCSGMGKHRYTSAG ISVTVKELFPAPVLNASVTSPLLEGNLVTLSCKETLLQLRPGLQLYFSFYMGSKT LRGRNTSSEYQILTARREDSGLYWCEATEDGNVLKRSPELELQVLGLQLPTPVW FH	48
2B4	CQGSADHVVSISGVPLQLQPNISQTKVDSIAWKLLPSQNGFHHILKWENGLPS NTSNDRFSEFIVKNLSLLIKAAQQQDSGLYCLEVTSISGKVQTATFQVFVFESLLP DKVEKPRLQGQKILDRGRCQVALSCLVSRDGNVSYAWYRGSKLIQTAGNLTYLD EEVDINGTHTYTCNVSNPVSWSHTLNLTDCCQNAHQEFREFWP	49
LAIR1	QEEDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNDTEDVSQ ASPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVKETSGGPDSPD TEPGSSAGPTQRPSDNHNEHAPASQGLKAEHLY	50
CD5	RLSWYDPDFQARLTRSNSKCGQLEVLKDGWHMVCSSQSWGRSSKQWEDPSQASK VCQRLNCGVPLSLGPFLVITYTPQSSIICYGQLGSFSNCSHSRNDMCHSLGLTCLE PQKTTPTTRPPPTTTPEPTAPPRQLVAQSGGQHCAGVVEFYSGSLGGTISYEA QDKTQDLENFLCNNLQCGSFLKHLPETEAGRAQDPGEPREHQPLPIQWKIQNSSC TSLEHCFRKKIPQKSGRVLALLCSGFQPKVQSRLVGGSSICEGTVEVRQGAQWAA LCDSSSARSSLRWEEVCREQQCGSVNSYRVLDAGDPTSRGLFCPHQKLSQCHELW ERNSYCKKVFTVCQDPNP	51
TWEAKR	EQAPGTAPCSRGSWSADLDKCMDCASCRRPHSDFCLGCAAAPPAPFRLLWP	52

【0125】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるキメラポリペプチドの細胞外部分（例えば、IL-9 スイッチ受容体）は、配列表中の配列番号 7～52 からなる群から選択される配列と少なくとも 80% の配列同一性、例えば、少なくとも 80%、少なくとも 85%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、又は 99% の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、細胞外部分は、配列番号 7～52 からなる群から選択される配列と少なくとも 90% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、細胞外部分は、配列番号 7～52 からなる群から選択される配列と少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、細胞外部分は、配列番号 7～52 からなる群から選択される配列と約 100% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、細胞外部分は、配列番号 7～52 からなる群から選択される配列を有するアミノ酸配列を含み、配列番号 7～52 のいずれか 1 つにおけるアミノ酸残基のうちの 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、又は 5 つが異なるアミノ酸残基に置換されている。

【0126】

膜貫通ドメイン（TMD）

上記で概説したように、本開示のキメラスイッチ受容体には、キメラ受容体の細胞外部分と細胞内部分とを結合する膜貫通ドメインも含まれる。

【0127】

膜貫通ドメインは、一般に疎水性であり、かつ、細胞膜を横切る領域である。このドメインは、キメラスイッチ受容体の細胞外部分をキメラスイッチ受容体の細胞内部分に直接的又は間接的に接続又は結合するように配置することができる。これには、組換え融合、共有結合、ジスルフィド結合、イオン結合、水素結合、静電結合などが含まれるが、これらに限定されない。膜貫通ドメインは、細胞膜にまたがる疎水性アルファヘリックスであってもよい。エンドドメインに関連する膜貫通ドメインが一般に使用される。しかしながら、いくつかの実施形態では、TNFR1の膜貫通ドメインは、受容体構造を安定化するために、TNFスーパーファミリー（例えば、DCR2、TNFRSF1など）由来の細胞外部分と組み合わせて使用される。

【0128】

膜貫通ドメインは任意の長さを有することができる。いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインは、1アミノ酸、若しくは10アミノ酸、若しくは20アミノ酸、若しくは50アミノ酸、若しくは60アミノ酸、若しくは70アミノ酸、若しくは80アミノ酸、若しくは100アミノ酸、若しくは120アミノ酸、若しくは140アミノ酸、若しくは160アミノ酸、若しくは180アミノ酸、若しくは200アミノ酸、若しくは250アミノ酸、若しくは300アミノ酸、又はそれらの間の任意の数を含む。

【0129】

いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインは、IL-9、IL-7ra、IL-2rb、及びTNFR1の膜貫通ドメインから選択される。本明細書で使用するための膜貫通ドメインの例示的なアミノ酸配列を表2に示す。

【表2】

表2. 膜貫通ドメイン配列

膜貫通ドメイン	アミノ酸配列	配列番号
IL-9	LIPPWGWP GNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPR	53
IL-7ra	PILLTISILSFFSVALLVILACVLW	54
IL-2rb	IPWLGHLLVGLSGAFGFIIILVYLLI	55
TNFR1	VLLPLVIFFGLCLLSLLFIGLMY	56

【0130】

いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインは、IL-9の膜貫通ドメインを含む。いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインは、LIPPWGWP GNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPR（配列番号53）のアミノ酸配列を含む。

【0131】

いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインは、TNFR1の膜貫通ドメインを含む。いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインは、VLLPLVIFFGLCLLSLLFIGLMY（配列番号56）のアミノ酸配列を含む。

【0132】

いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインは、配列表中の配列番号53～56の1つ以上と少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%の配列同一性を示すアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインは、配列番号53～56からなる群から選択される配列と少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインは、配列番号53～56からなる群から選択される配列と少なくとも95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインは、配列番

号53～56の1つ以上と約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインは、配列番号53～56からなる群から選択される配列を有するアミノ酸配列を含み、配列番号53～56のいずれか1つにおけるアミノ酸残基のうちの1つ、2つ、3つ、4つ、又は5つが異なるアミノ酸残基に置換されている。

【0133】

エンドドメイン

いくつかの実施形態では、エンドドメインは、抗原結合後の受容体のクラスター化／二量体化、及び細胞へのシグナル伝達の開始を担う。

【0134】

上記で概説したように、本開示のキメラ受容体は、IL-9受容体のエンドドメインを含む。

【0135】

いくつかの実施形態では、IL-9受容体エンドドメインのアミノ酸配列は、以下の配列番号57の通りである：

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

【0136】

他の実施形態では、IL-9R α (NCBI REFSEQ: NP_002177.2) のアミノ酸番号292～521を使用することができる。

【0137】

あるいは、IL-9受容体鎖の上記エンドドメインの切断断片も使用し得る。例えば、切断断片は、最大250個のアミノ酸から構成され、又はILR細胞質ドメインの50～200個のアミノ酸若しくは80～150個のアミノ酸である。

【0138】

上記のように、本開示の一態様は、(a) 内因性抑制性受容体の結合ドメインを含む細胞外部分、(b) BOX1／2共通ガンマ鎖ドメインに連結されたIL-9受容体のエンドドメインを含む細胞内部分、(c) 細胞外部分と細胞内部分とを結合する膜貫通ドメインを含むキメラ受容体をコードする組換え核酸に関する。抑制性受容体の結合ドメインを含む細胞外部分は上記に記載されており、後述するキメラ受容体においても有用である。このカテゴリーのキメラ受容体では、IL-9エンドドメインを介したシグナル伝達には共通ガンマ鎖の動員が必要である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるキメラ受容体の細胞外部分の結合ドメインは、キメラ受容体のIL-9エンドドメインを介したシグナル伝達を誘導するために共通のガンマ鎖を天然で動員することができない。したがって、これらの実施形態では、IL-9受容体のエンドドメインがBOX1／2ドメインに連結され得る。共通ガンマ鎖ファミリーの受容体は、細胞質尾部においてBOX1及びBOX2と称される2つの領域を含む。これらのドメインは、JAKと受容体との会合に重要である(例えば、Murakami M, Narazaki M, Hibi M, Yawata H, Yasukawa K, Hamaguchi M, Taga T, Kishimoto T (1991) Critical cytoplasmic region of the interleukin 6 signal transducer gp130 is conserved in the cytokine receptor family. Proc Natl Acad Sci USA 88:11349-11353を参照のこと)。一般に、Box1ドメインは、プロリンを多く含むアミノ酸残基セグメントを含み、Box2ドメインは、疎水性のアミノ酸残基セグメントを含む。

【0139】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、キメラ受容体は、配列番号 58 の以下のアミノ酸配列の B O X 1 / 2 ドメインを含む：

ERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDY
SERLCLVSEIPPKGGALEGE
PGGASPCNQHSPLYWAPPCTYTLKPET

【0140】

リンカー

キメラ受容体をコードする核酸は、上記の部分又はドメインのいずれかの間にリンカーをさらに含むことができる。本明細書において使用する場合、「リンカー」という用語は、一般に、核酸の 1 つの領域を核酸の別の領域に連結する機能を果たすオリゴペプチド又はポリペプチドを指す。スペーサー又はリンカーは、例えば、最大 300 個のアミノ酸、0 ~ 100 個のアミノ酸、25 ~ 50 個のアミノ酸、10 ~ 15 個のアミノ酸を含んでもよい。

【0141】

本明細書に記載のキメラ受容体に有用なリンカーには、以下の表 3 のものが含まれる。

【表 3】

リンカー	アミノ酸配列	配列番号
Gly Ser Linker	GGGGSGGGSGGGGS	59
Q-Pro Linker	QPQPQPQPQP	60
K-Pro Linker	KPKPKPKPKPKP	61

【0142】

いくつかの実施形態では、リンカーは、G l y S e r リンカーである。いくつかの実施形態では、リンカーは、アミノ酸配列 G G G G S G G G G S G G G G S (配列番号 59) を含む。

【0143】

いくつかの実施形態では、リンカーは、Q - P r o リンカーである。いくつかの実施形態では、リンカーは、アミノ酸配列 Q P Q P Q P Q P Q P Q P (配列番号 60) を含む。

【0144】

いくつかの実施形態では、リンカーは存在しない。

【0145】

いくつかの実施形態では、リンカーは、2 A 自己切断ペプチドであり得る。2 A ペプチドは、細胞におけるタンパク質の翻訳中にリボソームのスキッピングを生じさせることができる 18 ~ 22 個のアミノ酸のペプチドのクラスである。いくつかの実施形態では、本開示のキメラ受容体をコードする核酸領域をキメラ抗原受容体 (C A R) をコードする別の核酸領域に連結するために、2 A ペプチドなどのリンカーを含めることができる。いくつかの実施形態では、C A R は、抗 H E R 2 C A R (4 D 5) である。

【0146】

シグナル配列

本明細書に開示されるキメラ受容体のコード配列の最初に「シグナル配列」を含めることもできる。この配列は、成熟ポリペプチドの N 末端にあるシグナルペプチドをコードし、これは宿主細胞にポリペプチドの転座を指示する。転座シグナル配列は、真核生物及び原核生物に固有の様々なタンパク質に関連して見出され、多くの場合、両者のタイプの生物で機能する。

【0147】

本明細書でのキメラ受容体に使用することができる例示的なシグナル配列には、M A A P A L S W R L P L L I L L L P L A T S W A S A (配列番号 62) のアミノ酸配列が含まれる。

【0148】

核酸分子

本明細書では、本開示のキメラ受容体をコードするヌクレオチド配列を含む様々な核酸分子が提供される。いくつかの実施形態では、発現カセット及び発現ベクターは、異種核酸配列、例えば、宿主細胞において受容体のインビボ発現を可能にする調節配列などに操作可能に連結されたこれらの核酸分子を含む。

【0149】

「核酸分子」及び「ポリヌクレオチド」という用語は、本明細書において互換的に使用され、cDNA、ゲノムDNA、合成DNA、及び核酸類似体を含むDNA又はRNA分子を含む核酸分子を含む、RNA分子及びDNA分子の両方を指す。核酸分子は、二本鎖又は一本鎖（例えば、センス鎖又はアンチセンス鎖）であり得る。核酸分子は、通常とは異なるヌクレオチド又は修飾されたヌクレオチドを含んでもよい。本明細書において使用される「ポリヌクレオチド配列」及び「核酸配列」という用語は、ポリヌクレオチド分子の配列を互換的に指す。本明細書では、37CFR§1.822に規定されるヌクレオチド塩基についての命名法が使用される。

【0150】

本開示の核酸分子は、例えば、約1.5Kb～約50Kb、約5Kb～約40Kb、約5Kb～約30Kb、約5Kb～約20Kb、又は約10Kb～約50Kb、例えば、約15Kb～30Kb、約20Kb～約50Kb、約20Kb～約40Kb、約5Kb～約25Kb、又は約30Kb～約50Kbを含む、任意の長さであり得る。

【0151】

いくつかの実施形態では、本明細書では、(a) 内因性サイトカイン受容体の結合ドメインを含む細胞外部分、(b) 膜貫通ドメイン、及び(c) IL-9受容体のエンドドメインを含む細胞内部分を含むキメラポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む核酸分子が提供される。

【0152】

一実施形態では、核酸分子は、(a) IL-21の結合ドメイン、(b) IL-9の膜貫通ドメイン、及び(c) IL-9受容体のエンドドメインを含むキメラポリペプチドをコードする配列を含む。

【0153】

一実施形態では、核酸分子は、(a) IL-4の結合ドメイン、(b) IL-9の膜貫通ドメイン、及び(c) IL-9受容体のエンドドメインを含むキメラポリペプチドをコードする配列を含む。

【0154】

一実施形態では、核酸分子は、(a) IL-15Raの結合ドメイン、(b) IL-9の膜貫通ドメイン、及び(c) IL-9受容体のエンドドメインを含むキメラポリペプチドをコードする配列を含む。

【0155】

一実施形態では、核酸分子は、(a) IL-10Raの結合ドメイン、(b) IL-9の膜貫通ドメイン、及び(c) IL-9受容体のエンドドメインを含むキメラポリペプチドをコードする配列を含む。

【0156】

いくつかの実施形態では、本明細書では、(a) 内因性抑制性受容体の結合ドメインを含む細胞外部分、(b) 膜貫通ドメイン、及び(c) BOX1/2共通ガンマ鎖ドメインに連結されたIL-9受容体のエンドドメインを含む細胞内部分を含むキメラポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む核酸分子が提供される。

【0157】

BOX1/2共通ガンマ鎖ドメインに連結されたIL-9受容体のエンドドメインの配向は、所望の構造及び機能に応じて変更されてもよい。例えば、細胞内部分は、N末端からC末端方向に、IL-9受容体のエンドドメイン、リンカー、及びBOX1/2共通ガンマ鎖ドメインを含むことができる。あるいは、細胞内部分は、N末端からC末端方向に、

10

20

30

40

50

BOX 1 / 2 共通ガンマ鎖ドメイン、リンカー、及び IL-9 受容体のエンドメインを含むことができる。

【0158】

一実施形態では、核酸分子は、(a) Fas の結合ドメイン、(b) IL-9 の膜貫通ドメイン、及び (c) BOX 1 / 2 共通ガンマ鎖ドメインに連結された IL-9 受容体のエンドドメインを含むキメラポリペプチドをコードする配列を含む。

【0159】

いくつかの実施形態では、本明細書では、(a) 共通ガンマ鎖に特異的な薬剤に連結された内因性抑制性受容体の結合ドメインを含む細胞外部分、(b) 膜貫通ドメイン、及び (c) IL-9 受容体のエンドドメインを含む細胞内部分を含むキメラポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む核酸分子が提供される。

10

【0160】

共通ガンマ鎖に特異的な薬剤に連結された内因性抑制性受容体の結合ドメインを含む細胞外部分の配向は、所望の構造及び機能に応じて変更されてもよい。例えば、細胞外部分は、N 末端から C 末端方向に、内因性抑制性受容体の結合ドメイン、リンカー、及び共通ガンマ鎖に特異的な薬剤を含むことができる。あるいは、細胞外部分は、N 末端から C 末端方向に、共通ガンマ鎖に特異的な薬剤、リンカー、及び内因性抑制性受容体の結合ドメインを含むことができる。

【0161】

いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、発現カセット又は発現ベクターに組み込まれる。発現カセットは、一般に、コード配列と、インビボ及び／又はエクソビボでレシピエント細胞におけるコード配列の正確な転写及び／又は翻訳を指示するのに十分な制御情報とを含む、遺伝物質の構築物を含むことが理解されるであろう。一般に、発現カセットは、所望の宿主細胞及び／又は対象に対して標的化するためのベクターに挿入され得る。したがって、いくつかの実施形態では、本開示の発現カセットは、本明細書に開示されるキメラポリペプチドのコード配列を含み、該コード配列は、プロモーターなどの発現制御要素、及び任意選択で、コード配列の転写又は翻訳に影響を及ぼす他の核酸配列のいずれか又は組み合わせに操作可能に連結されている。

20

【0162】

いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、クローニングベクター又は発現ベクターに組み込まれる。「ベクター」という用語は、一般に、宿主細胞間の伝達のために設計され、形質転換、例えば、宿主細胞への異種 DNA の導入の目的で使用され得る組換えポリヌクレオチド構築物を指すことを当業者は理解するであろう。したがって、いくつかの実施形態では、ベクターは、プラスミド、ファージ、又はコスミドなどのレプリコンであり、その中に別の DNA セグメントが挿入され、挿入されたセグメントが複製され得る。いくつかの実施形態では、発現ベクターは、組み込みベクターであり得る。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列は、クローニングベクターに組み込まれる。

30

【0163】

リンカーに関連して上記で記載したように、本明細書に記載のキメラ受容体をコードする核酸配列はまた、CAR をコードすることができる。それぞれが別々の発現ベクター上に提供され、各核酸配列は、標的細胞において CAR 及びキメラ受容体の発現を達成するために 1 つ以上の発現制御要素に操作可能に連結され、ベクターは標的細胞に共トランスフェクトされる。あるいは、CAR 及びキメラ受容体をコードする核酸配列はそれぞれ、関連する核酸配列の発現を達成するために、各核酸配列が 1 つ以上の発現制御要素の制御下にある単一のベクター上に提供されてもよい。あるいは、両方の核酸配列は、ベクターからの 2 つの配列の共発現を促進する介在又は下流制御要素を有する単一のプロモーターの制御下に置かれてもよい。

40

【0164】

いくつかの実施形態では、発現ベクターは、ウイルスベクターであり得る。当業者であれば理解できるように、「ウイルスベクター」という用語は、一般に核酸分子の転移若し

50

くは細胞のゲノムへの組み込みを容易にするウイルス由来の核酸要素を含む核酸分子（例えば、転移プラスミド）又は核酸の転移を媒介するウイルス粒子のいずれかを指すために広く使用される。ウイルス粒子は、一般に、様々なウイルス成分を含み、核酸に加えて宿主細胞成分を含む場合もある。ウイルスベクターという用語は、核酸を細胞に転移させることができるウイルス若しくはウイルス粒子又は転移された核酸自体のいずれかを指してもよい。ウイルスベクター及び転移プラスミドは、ウイルスに主に由来する構造的及び／又は機能的遺伝要素を含む。「レトロウイルスベクター」という用語は、レトロウイルスに主に由来する構造的及び機能的遺伝要素又はその一部を含むウイルスベクター又はプラスミドを指す。「レンチウイルスベクター」という用語は、レトロウイルス属であるレンチウイルスに主に由来するLTRを含む、構造的及び機能的遺伝要素又はその一部を含むウイルスベクター又はプラスミドを指す。

10

【0165】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるキメラ受容体と少なくとも約80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、又は100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有するポリペプチドをコードする核酸分子が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書では、配列表中に特定される配列番号63～203のいずれか1つと少なくとも約80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、又は100%の配列同一性を有するアミノ酸を有するポリペプチドをコードする核酸分子が提供される。

【0166】

キメラ受容体をコードする核酸配列は、目的の宿主細胞における発現のために最適化することができる。例えば、配列のG-C含有量は、宿主細胞において発現される既知の遺伝子を参照して計算した際に、所与の細胞の平均レベルに調整することができる。コドン使用頻度最適化の方法は、当該技術分野で既知である。本明細書に開示されるキメラ受容体のコード配列内のコドン使用頻度は、宿主細胞における発現を増強するために最適化することができ、コード配列内のコドンの約1%、約5%、約10%、約25%、約50%、約75%、又は最大100%が、特定の宿主細胞における発現のために最適化される。

20

【0167】

本明細書に開示されるいくつかの実施形態は、本明細書に開示されるキメラ受容体をコードする組換え核酸分子を含むベクター又は発現カセットに関する。発現カセットは、一般に、コード配列、並びにインビボ及び／又はインビトロでレシピエント細胞においてコード配列の正確な転写及び／又は翻訳を指示するための十分な調節情報を含む。発現カセットは、所望の宿主細胞及び／又は対象に対して標的化するためにベクターに挿入されてもよい。発現カセットは、任意の供給源に由来し、ゲノムの組み込み又は自律複製が可能であり、1つ以上の核酸配列が機能的に作動するように連結された、すなわち、操作可能に連結された核酸分子を含む、直鎖状又は環状の一本鎖又は二本鎖DNA又はRNAポリヌクレオチド分子として、プラスミド、コスミド、ウイルス、自律複製ポリヌクレオチド分子、ファージに挿入することができる。

30

【0168】

本明細書では、本明細書に開示されるキメラ受容体をコードする核酸分子の1つ以上を含むベクター、プラスミド、又はウイルスも提供される。核酸分子は、例えばベクターで形質転換／形質導入された細胞における発現を指示することができるベクター内に含めることができる。真核細胞及び原核細胞での使用に好適なベクターは、当該技術分野で既知であり、市販されているか、又は当業者によって容易に調製される。例えば、Sambrook, J., & Russell, D. W. (2012). *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (4th ed.). Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory and Sambrook, J., & Russell, D. W. (2001). *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (3rd ed.). Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring

40

50

g Harbor Laboratory (jointly referred to herein as “Sambrook”); Ausubel, F. M. (1987). Current Protocols in Molecular Biology. New York, NY: Wiley (including supplements through 2014); Bollag, D. M. et al. (1996). Protein Methods. New York, NY: Wiley-Liss; Huang, L. et al. (2005). Nonviral Vectors for Gene Therapy. San Diego: Academic Press; Kaplitt, M. G. et al. (1995). Viral Vectors: Gene Therapy and Neuroscience Applications. San Diego, CA: Academic Press; Lefkovits, I. (1997). The Immunology Methods Manual: The Comprehensive Sourcebook of Techniques. San Diego, CA: Academic Press; Doyle, A. et al. (1998). Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures in Biotechnology. New York, NY: Wiley; Mullis, K. B., Ferre, F. & Gibbs, R. (1994). PCR: The Polymerase Chain Reaction. Boston: Birkhauser Publisher; Greenfield, E. A. (2014). Antibodies: A Laboratory Manual (2nd ed.). New York, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press; Beaucage, S. L. et al. (2000). Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry. New York, NY: Wiley, (including supplements through 2014); and Makrides, S. C. (2003). Gene Transfer and Expression in Mammalian Cells. Amsterdam, NL: Elsevier Sciences B. V. を参照のこと（それらの開示内容は参照により本明細書に組み込まれる）。

10

20

30

40

50

【0169】

DNAベクターは、従来の形質転換又はトランスフェクション技術によって真核細胞に導入することができる。宿主細胞を形質転換又はトランスフェクトするための好適な方法は、Sambrook et al. (2012、上記) 及び他の標準的な分子生物学実験マニュアルに記載されており、例えば、リン酸カルシウムトランスフェクション、DEAE-デキストラン媒介トランスフェクション、トランスフェクション、マイクロインジェクション、カチオン性脂質媒介トランスフェクション、エレクトロポレーション、形質導入、スクレープローディング (scrape loading)、弾道導入 (ballistic introduction)、ヌクレオポレーション (nucleoporation)、流体力学的ショック (hydrodynamic shock)、及び感染である。

【0170】

本開示で利用できるウイルスベクターには、例えば、レトロウイルスベクター、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルスベクター、レンチウイルスベクター、ヘルペスウイルス、シミアンウイルス40 (SV40)、及びウシパピローマウイルスベクターが含まれる（例えば、Gluzman (Ed.), Eukaryotic Viral Vectors, CSH Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y. を参照のこと）。例えば、本明細書に開示されるキメラ受容体は、哺乳動物細胞（例えば、COS細胞、NIH3T3細胞、又はHeLa細胞）などの真核宿主において産生することができる。これらの細胞は、American Type Culture Collection (Manassas, VA) を含む多くの供給源か

ら入手できる。発現システムを選択する際には、成分が相互に適合していることを確認するように注意する必要がある。当業者は、選択された操作された細胞において好適かつ機能的な発現システムを選択及び設計することができる。発現システムの選択にさらなるガイダンスが必要な場合、当業者は、P. Jones, “Vectors: Cloning Applications”, John Wiley and Sons, New York, N. Y., 2009を参照してもよい。

【0171】

提供される核酸分子は、天然に存在する配列、又は天然に存在する配列とは異なるが遺伝コードの縮重によって同じポリペプチド（例えば抗体）をコードする配列を含んでもよい。これらの核酸分子は、RNA若しくはDNA（例えば、ゲノムDNA、cDNA、又はホスホラミダイトベースの合成によって生成される合成DNA）、又はこれらの種類の核酸内のヌクレオチドの組み合わせ若しくは修飾から構成される。さらに、核酸分子は、二本鎖又は一本鎖（例えば、センス鎖又はアンチセンス鎖のいずれか）であり得る。

【0172】

組換え細胞及び細胞培養

本開示の核酸は、組換え核酸分子を含む宿主細胞を生成するために、例えばヒトTリンパ球などの宿主細胞に導入することができる。したがって、本開示のいくつかの実施形態は、（a）タンパク質発現が可能な細胞を提供すること、及び（b）提供された細胞を本開示の組換え核酸と接触させることを含む、宿主細胞を作製するための方法に関する。

【0173】

細胞への本開示の核酸分子の導入は、当業者に既知の方法、例えば、ウイルス感染、トランスフェクション、コンジュゲーション、プロトプラスト融合、リポフェクション、エレクトロポレーション、ヌクレオフェクション、リン酸カルシウム沈殿、ポリエチレンジオキシ（PEI）媒介トランスフェクション、DEAEデキストラン媒介トランスフェクション、リボソーム媒介トランスフェクション、パーティクルガン技術、リン酸カルシウム沈殿、直接マイクロインジェクション、ナノ粒子媒介核酸送達などによって達成することができる。

【0174】

したがって、いくつかの実施形態では、核酸分子は、当技術分野で既知のウイルス又は非ウイルス送達ビヒクルによって送達することができる。例えば、核酸分子は、宿主ゲノムに安定的に組み込まれるか、エピソームで複製されるか、又は一過性発現のためのミニサークル発現ベクターとして組換え細胞中に存在することができる。したがって、いくつかの実施形態では、核酸分子は、エピソーム単位として組換え細胞中で維持及び複製される。いくつかの実施形態では、核酸分子は、組換え細胞のゲノムに安定的に組み込まれる。安定した組み込みは、古典的なランダムゲノム組換え技術を使用して、又はガイドRNA誘導CRISPR/Cas9ゲノム編集、NgAgo（ナトロノバクテリウム・グレゴリー・アルゴノート（*Natronobacterium gregoryi* Argonau te））を用いたDNA誘導エンドヌクレアーゼゲノム編集、又はTALENゲノム編集（転写活性化様エフェクターヌクレアーゼ）などのより正確な技術を用いて達成することができる。いくつかの実施形態では、核酸分子は、一過性発現のためのミニサークル発現ベクターとして組換え細胞中に存在する。

【0175】

核酸分子は、ウイルスカプシド若しくは脂質ナノ粒子中にカプセル化することができ、又はエレクトロポレーションなどの当該技術分野で既知のウイルス若しくは非ウイルス送達手段及び方法によって送達することができる。例えば、細胞への核酸の導入をウイルス形質導入によって達成してもよい。非限定的な例において、アデノ随伴ウイルス（AAV）は、ウイルス形質導入によって標的細胞に核酸を送達するように操作される。いくつかのAAV血清型が説明されており、既知の血清型のすべてが複数の多様な組織種の細胞に感染することができる。AAVは、毒性の所見なしに、インビボで広範囲の種及び組織に形質導入することができ、比較的軽度の自然免疫及び獲得免疫反応を生成する。

10

20

30

40

50

【0176】

レンチウイルス由来のベクターシステムはまた、ウイルス形質導入による核酸送達及び遺伝子治療に有用である。レンチウイルスベクターは、(i) 宿主ゲノムへの安定したベクターの組み込みによる持続的な遺伝子送達、(ii) 分裂細胞及び非分裂細胞の両方に感染する能力、(iii) 重要な遺伝子治療及び細胞治療の標的細胞種を含む広範な組織向性、(iv) ベクター形質導入後にウイルスタンパク質が発現しないこと、(v) ポリシストロニック配列又はイントロン含有配列などの複雑な遺伝要素を送達する能力、(vi) 潜在的に安全な組み込み部位プロファイル、並びに(vii) ベクターの操作及び生成のための比較的簡単なシステムを含む、遺伝子送達媒体としてのいくつかの魅力的な特性を提供する。

10

【0177】

いくつかの実施形態では、宿主細胞は、例えば、本出願のベクター構築物を用いて遺伝子操作する(例えば、形質導入する、形質転換する、又はトランスフェクトする)ことができ、該ベクター構築物は、例えば、ウイルスベクター、若しくは宿主細胞のゲノムの一部と相同な核酸配列を含む相同組換え用ベクター、又は目的のポリペプチドの発現のための発現ベクターであり得る。これらの細胞は、形質転換されていない細胞、又は少なくとも1つの核酸分子で既に形質転換されている細胞のいずれかであり得る。

【0178】

いくつかの実施形態では、組換え細胞は、原核細胞又は真核細胞である。いくつかの実施形態では、細胞はインビボである。いくつかの実施形態では、細胞はエクソビボである。いくつかの実施形態では、細胞はインビトロである。いくつかの実施形態では、組換え細胞は、本明細書に開示される組換え核酸を含む原核細胞である。いくつかの実施形態では、組換え原核細胞は、クローニングベクターである組換え核酸を含む。いくつかの実施形態では、組換え細胞は、真核細胞である。いくつかの実施形態では、組換え細胞は、動物細胞である。いくつかの実施形態では、動物細胞は、哺乳動物細胞である。いくつかの実施形態では、動物細胞は、ヒト細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、非ヒト霊長類細胞である。いくつかの実施形態では、哺乳動物細胞は、免疫細胞、ニューロン、上皮細胞、及び内皮細胞、又は幹細胞である。いくつかの実施形態では、組換え細胞は、免疫系細胞、例えばリンパ球(例えば、T細胞又はNK細胞)、又は樹状細胞である。いくつかの実施形態では、免疫細胞は、B細胞、単球、ナチュラルキラー(NK)細胞、好塩基球、好酸球、好中球、樹状細胞、マクロファージ、制御性T細胞、ヘルパーT細胞(TH)、細胞傷害性T細胞(TCTL)、又は他のT細胞である。いくつかの実施形態では、免疫系細胞は、Tリンパ球である。

20

30

【0179】

いくつかの実施形態では、細胞は、幹細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、造血幹細胞である。細胞のいくつかの実施形態では、細胞は、リンパ球である。いくつかの実施形態では、細胞は、前駆T細胞又はT制御性(Treg)細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、CD34+、CD8+、又はCD4+細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、ナイーブCD8+T細胞、中心記憶CD8+T細胞、エフェクター記憶CD8+T細胞、及びバルクCD8+T細胞からなる群から選択されるCD8+T細胞傷害性リンパ球細胞である。細胞のいくつかの実施形態では、細胞は、ナイーブCD4+T細胞、中心記憶CD4+T細胞、エフェクター記憶CD4+T細胞、及びバルクCD4+T細胞からなる群から選択されるCD4+Tヘルパーリンパ球細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、対象から得られた試料に対して行われる白血球除去によって得ることができる。いくつかの実施形態では、対象は、ヒト患者である。

40

【0180】

一実施形態では、本明細書に記載の組換え核酸分子を発現する細胞は、キメラ抗原受容体を表面発現するように改変されたT細胞(「CAR-T」細胞)である。本明細書で使用する場合、CAR-T細胞は、本開示のキメラ受容体を発現するように操作されてもよい。本開示の実施に有用なCARは、当該技術分野で周知の原理に従って調製することが

50

できる。例えば、Eshhaar et al, 2010年6月22日発行の米国特許第7,741,465 B1号; Sadelain, et al (2013) Cancer Discovery 3(4):388-398; Jensen and Riddell (2015) Current Opinions in Immunology 33:9-15; Gross, et al. (1989) PNAS (USA) 86(24):10024-10028; Curran, et al. (2012) J Gene Med 14(6):405-15を参照のこと。本開示のキメラ受容体を組み込むように改変されてもよい市販のCAR-T細胞製品の例には、アキシカブタゲン・シロレウセル (axicabtagene ciloleucel) (Gilead Pharmaceuticalsから市販されているYescarta (登録商標)として上市) 及びチサゲンレクルウセル (tisagenlecleucel) (Novartisから市販されているKymriah (登録商標)として上市) が含まれる。

10

【0181】

いくつかの実施形態では、組換え細胞は、本明細書に開示される第1及び第2の核酸分子をさらに含み、第1の核酸分子及び第2の核酸分子は同じ配列を有さない。いくつかの実施形態では、組換え細胞は、本明細書に開示される第1及び第2のキメラポリペプチドをさらに含み、第1のキメラポリペプチド及び第2のキメラポリペプチドは同じ配列を持たない。いくつかの実施形態では、第1及び第2のキメラポリペプチドはCARである。いくつかの実施形態では、第1のキメラポリペプチドは、第2のキメラポリペプチドの発現及び／又は活性を調節する。

20

【0182】

いくつかの実施形態では、組換え細胞は、プロモーターに操作可能に連結された目的のタンパク質をコードする発現カセット又はベクターをさらに含み、タンパク質の発現はキメラ受容体の転写エフェクターによって調節される。いくつかの実施形態では、目的のタンパク質は、組換え細胞に対して異種である。いくつかの実施形態では、異種タンパク質は、細胞中に通常見出されないタンパク質、例えば、細胞によって通常生成されないタンパク質である。いくつかの実施形態では、発現ベクターは、細胞中にすでに存在するタンパク質のコピーをコードする。本明細書に開示される組成物及び方法で使用するのに好適なタンパク質の例示的な種類には、サイトカイン、細胞毒素、ケモカイン、免疫調節剤、アポトーシス促進因子、抗アポトーシス因子、ホルモン、分化因子、脱分化因子、免疫細胞受容体、又はレポーターが含まれる。

30

【0183】

別の態様では、本明細書に記載される発現ベクターを含む細胞の組成物が本明細書で提供される。本明細書に開示される少なくとも1つの宿主細胞及び培養培地を含む細胞培養も企図される。一般に、培養培地は、本明細書に記載の細胞を培養するための任意の好適な培養培地であり得る。上記の非常に様々な細胞及び種を形質転換する技術は、当該技術分野で既知であり、技術文献及び科学文献に記載されている。したがって、本明細書に開示される少なくとも1つの組換え細胞を含む細胞培養物も本出願の範囲内である。細胞培養物を生成及び維持するのに好適な方法及びシステムは、当該技術分野で既知である。

【0184】

40

医薬組成物

いくつかの実施形態では、本開示の核酸、宿主細胞、及び／又はポリペプチド（すなわち、キメラ受容体）は、医薬組成物を含む組成物に組み込むことができる。このような組成物は、本明細書に開示される組換え核酸、宿主細胞、及び／又はポリペプチド（すなわち、キメラ受容体）を含む。組成物はまた、薬学的に許容される賦形剤、例えば担体を含むことができる。

【0185】

注射の使用に好適な医薬組成物は、滅菌水溶液（水溶性の場合）又は分散液、及び滅菌注射液又は分散液を即時に調製するための滅菌粉末を含む。静脈内投与の場合、好適な担体は、生理食塩水、静菌水、Cremophor EL（商標）（BASF, Parsi

50

pany, N. J.)、又はリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) を含む。すべての場合において、組成物は、滅菌されている必要があり、容易に注射できる程度の流動性がある必要がある。組成物は、製造及び保存条件下で安定しており、細菌又は真菌などの微生物の汚染から保護する必要がある。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、及び液体ポリエチレングリコールなど）、及びそれらの好適な混合物を含む、溶媒又は分散媒体であり得る。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用、分散液の場合に必要な粒子サイズの維持、及びドデシル硫酸ナトリウムなどの界面活性剤の使用によって維持することができる。微生物の作用の予防は、様々な抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサルなどによって達成することができる。多くの場合、一般に、等張剤、例えば、糖類、マンニトール、ソルビトールなどの多価アルコール、塩化ナトリウムを組成物中に含む。吸収を遅らせる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンを組成物に含ませることにより、注射用組成物の吸収を延長させることができる。

10

【0186】

滅菌注射液は、必要に応じて上記に列挙した成分の1つ又は組み合わせとともに、好適な溶媒中に必要量の活性化化合物を組み込み、続いて濾過滅菌することによって調製することができる。一般に、分散液は、基本的な分散媒体及び上記に列挙したものからの他の必要な成分を含む滅菌媒ビヒクル中に活性化化合物を組み込むことによって調製される。

20

【0187】

いくつかの実施形態では、本開示のキメラ受容体はまた、McCaffrey et al. (Nature 418: 6893, 2002), Xia et al. (Nature Biotechnol. 20: 1006-10, 2002), or Putnam (Am. J. Health Syst. Pharm. 53: 151-60, 1996, erratum at Am. J. Health Syst. Pharm. 53: 325, 1996) に記載された方法を含むがこれに限定されない当該技術分野で既知の方法を使用して、トランスフェクション又は感染によって投与することができる

30

【0188】

以下でより詳細に記載するように、いくつかの実施形態では、本開示の宿主細胞は、当業者に既知の技術を使用して、対象に投与するために製剤化することができる。例えば、組換え細胞の集団を含む製剤は、薬学的に許容される賦形剤を含むことができる。製剤に含まれる賦形剤は、例えば、使用される組換え細胞及び投与様式に応じて異なる目的を有する。一般に使用される賦形剤の例には、生理食塩水、緩衝生理食塩水、デキストロース、注射用水、グリセロール、エタノール、及びそれらの組み合わせ、安定剤、可溶化剤及び界面活性剤、緩衝剤及び防腐剤、等張化剤、増量剤、並びに滑沢剤が含まれるが、限定されない。組換え細胞を含む製剤は、非ヒト成分の非存在下、例えば動物血清の非存在下で調製及び培養することができる。製剤は、1つの組換え細胞集団又は2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、若しくはそれ以上などの2つ以上の組換え細胞集団を含むことができる。

40

【0189】

組換え細胞の集団を含む製剤は、当業者に既知の方法及び技術を使用して対象に投与することができる。例示的な様式には、静脈内注射が含まれるが、これに限定されない。他の様式には、腫瘍内、皮内、皮下 (S. C.、s. q.、sub-Q、Hypo)、筋肉内 (i. m.)、腹腔内 (i. p.)、動脈内、髄内、心臓内、関節内 (関節)、滑液嚢内 (関節液領域)、頭蓋内、脊髄内、及び髄腔内 (脊髄液) が含まれるが、限定されない。製剤の非経口注射又は注入に有用なデバイスを使用して、このような投与を行うことができる。

【0190】

本開示の方法

細胞の活性を調節するための方法

一態様では、免疫細胞の活性を調節するための方法が本明細書で提供される。方法は、

50

本明細書に記載の組換え核酸を免疫細胞に投与することを含む。当業者は、本開示を読めば、開示された方法がインビボ、エクスピボ、又はインビトロで行うことができることを理解するであろう。

【0191】

本明細書で提供される方法を使用して調節することができる非限定的かつ例示的な細胞活性には、遺伝子発現、増殖、アポトーシス、非アポトーシス死、分化、脱分化、遊走 (migration)、遺伝子産物の分泌、細胞接着、及び細胞溶解活性が含まれるが、これらに限定されない。

【0192】

いくつかの実施形態では、細胞の遺伝子産物の発現が調節される。

10

【0193】

いくつかの実施形態では、細胞中の遺伝子産物は、ケモカイン、ケモカイン受容体、キメラ抗原受容体、サイトカイン、サイトカイン受容体、分化因子、成長因子、成長因子受容体、ホルモン、代謝酵素、病原体由来タンパク質、増殖誘導因子、受容体、RNA誘導ヌクレアーゼ、部位特異的ヌクレアーゼ、T細胞受容体 (TCR) 又はその成分、キメラ抗原受容体 (CAR)、毒素、毒素由来タンパク質、転写エフェクター、転写活性化因子、転写抑制因子、翻訳調節因子、翻訳活性化因子、翻訳抑制因子、活性化免疫受容体、抗体、アポトーシス阻害剤、アポトーシス誘導因子、操作されたT細胞受容体、免疫活性化因子、免疫抑制因子、及び阻害免疫受容体からなる群から選択される。

【0194】

20

ケモカイン又はサイトカインの発現が調節される場合、いくつかの実施形態では、サイトカイン及びケモカインの発現は、対照と比較して、リガンド刺激後に1型分極化が増加するように調節される。調節することができる例示的なサイトカイン及びケモカインには、FGF2、GMCSF、IFN α 、IFN γ 、IL-10、IL-17、IL-12、IL-2、IL-3、IL-6、IP-10、MIP1 α 、及びRANTESが含まれるが、限定されない。

【0195】

サイトカイン及びケモカインのレベルを測定する方法は、当該技術分野で既知である。サイトカイン及びケモカインのレベルは、例えば、酵素結合免疫吸着測定法 (ELISA)、ビーズベースのシステム (例えば、Luminex)、サイトカインビーズアレイ (Pharming $\text{\textregistered}$)、アレイベースのシステム (例えば、EMD BiosciencesのProteoPlex) によって測定することができる。

30

【0196】

いくつかの実施形態では、免疫細胞の活性の調節は、細胞内の細胞シグナル伝達事象の変更を伴うことができる。本明細書に記載されるように、IL-9受容体のエンドドメインは、JAK1及びJAK3を介してシグナル伝達し、STAT1、STAT3、STAT5、MAPK、及びPI3K/AKT経路を含む様々な発達経路を活性化する。リガンド媒介リン酸化によるSTATファミリーメンバーの活性化は、T細胞のエフェクター機能、分極、増殖に利点をもたらすと考えられる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のキメラスイッチ受容体をコードする組換え核酸の投与は、リガンドで刺激したときに、STAT1、STAT3、及び/又はSTAT5のリン酸化を誘導する。1つ以上のタンパク質のリン酸化状態を測定するための方法は、当該技術分野で既知であり、例えば、本明細書の実施例に記載されるウェスタンブロット法及びリン酸化フローサイトメトリー (phospho flow cytometry) を含む。

40

【0197】

細胞死 (例えば、アポトーシス及び非アポトーシス細胞死) を本明細書に記載の方法によって調節することもできる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のキメラスイッチ受容体をコードする組換え核酸の投与により、標的細胞の細胞死を増加させることができる。例として、リアルタイム細胞傷害性アッセイを使用して、本開示のキメラスイッチ受容体を発現する細胞がリガンドに曝露された場合に細胞傷害性の増加を示すかどうかを

50

分析することができる。いくつかの実施形態では、本開示のキメラスイッチ受容体を発現する細胞は、リガンドで刺激された場合、刺激されていない対照よりも向上した標的細胞の殺傷を示す。

【0198】

治療方法

本明細書に記載の治療組成物、例えば、キメラ受容体、核酸、宿主細胞、及び医薬組成物のいずれかの投与を使用して、がん、自己免疫疾患、及び感染症などの関連する疾患の患者を治療することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組換え核酸、宿主細胞、及び医薬組成物は、1つ以上の疾患を有するか、それを有すると疑われるか、又はそれを発症するリスクが高い可能性がある対象を治療する方法、又は該対象の治療を補助する方法において使用するための治療剤に組み込むことができる。

10

【0199】

本開示の一態様は、本開示のキメラスイッチ受容体又は本開示の組換え核酸を発現する細胞を対象に投与することを含む、対象を治療する方法に関する。

【0200】

一実施形態では、対象は、がんについて治療される。がんとは、任意の望ましくない細胞の増殖（若しくは望ましくない細胞の増殖によって現れる任意の疾患）、新生物若しくは腫瘍、又は望ましくない細胞の増殖、新生物、若しくは腫瘍のリスクの増加若しくはその素因であり得る。がんは、良性又は悪性であり得、原発性又は続発性（転移性）であり得る。新生物又は腫瘍は、細胞の任意の異常な成長又は増殖であり得、任意の組織に位置し得る。組織の例には、副腎、副腎髄質、肛門、虫垂、膀胱、血液、骨、骨髓、脳、乳房、盲腸、中枢神経系（脳を含む又は除く）、小脳、子宮頸部、結腸、十二指腸、子宮内膜、上皮細胞（例えば、腎上皮）、胆嚢、食道、グリア細胞、心臓、回腸、空腸、腎臓、涙腺、喉頭、肝臓、肺、リンパ、リンパ節、リンパ芽球、上顎、縦隔、腸間膜、子宮筋層、鼻咽頭、大網、口腔、卵巣、膵臓、耳下腺、末梢神経系、腹膜、胸膜、前立腺、唾液腺、S状結腸、皮膚、小腸、軟部組織、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、舌、扁桃腺、気管、子宮、外陰部、白血球が含まれる。

20

【0201】

治療される腫瘍は、神経系腫瘍又は非神経系腫瘍であってもよい。神経系腫瘍は、中枢神経系又は末梢神経系のいずれか、例えば、神経膠腫、髄芽腫、髄膜腫、神経線維腫、上衣腫、神経鞘腫、神経線維肉腫、星状細胞腫、及び乏突起膠腫で発生し得る。非神経系のがん／腫瘍は、任意の他の非神経組織から発生し得、例には、黒色腫、中皮腫、リンパ腫、骨髓腫、白血病、非ホジキンリンパ腫（NHL）、ホジキンリンパ腫、慢性骨髓性白血病（CML）、急性骨髓性白血病（AML）、骨髓異形成症候群（MDS）、皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）、慢性リンパ性白血病（CLL）、肝細胞癌、類表皮癌、前立腺癌、乳がん、肺がん、結腸がん、卵巣がん、膵臓がん、胸腺癌、NSCLC、血液がん、及び肉腫が含まれる。特に、黒色腫、腎臓がん（例えば、腎細胞癌）、又は膀胱がんの治療が企図される。

30

【0202】

いくつかの実施形態では、がんは、EBV又はHPV陽性がんである。

40

【0203】

一実施形態では、対象は、自己免疫疾患について治療される。代表的な自己免疫疾患には、クローン病及び多発性硬化症などが含まれる。

【0204】

一実施形態では、対象は、感染症について治療される。感染症は、任意の感染症また感染疾患、例えば、細菌、ウイルス、真菌、又は寄生虫の感染症であってもよい。いくつかの実施形態では、例えば、感染症がT細胞機能不全又はT細胞枯渇に関連する場合に、慢性／持続性感染症を治療することが特に望ましいものであり得る。T細胞疲弊は、多くの慢性感染症（ウイルス、細菌、及び寄生虫を含む）又はがんにおいて生ずるT細胞機能不全の状態であることが十分に立証されている（Wherry Nature Immun

50

ology Vol. 12, No. 6, p492-499, June 2011)。

【0205】

治療され得る細菌感染症の例には、バチルス属種、百日咳菌 (*Bordetella pertussis*)、クロストリジウム属種、コリネバクテリウム属種、コレラ菌 (*Vibrio cholerae*)、ブドウ球菌属種 (*Staphylococcus* spp.)、連鎖球菌属種 (*Streptococcus* spp.)、大腸菌、クレブシエラ菌、プロテウス菌、エルシニア菌、エルウィニア菌、サルモネラ菌、リステリア菌種、ヘリコバクターピロリ菌、結核菌 (*mycobacteria*) (例えば、ヒト型結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*))、及び緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) による感染症が含まれる。例えば、細菌感染症は、敗血症又は結核であってもよい。治療され得るウイルス感染症の例には、エプスタイン・バーウイルス、インフルエンザウイルス、麻疹ウイルス、B型肝炎ウイルス (HBV)、C型肝炎ウイルス (HCV)、ヒト免疫不全ウイルス (HIV)、リンパ球脈絡髄膜炎ウイルス (LCMV)、単純ヘルペスウイルス、及びヒトパピローマウイルスによる感染症が含まれる。

10

【0206】

治療され得る真菌感染症の例には、アルテルナリア属種、アスペルギルス属種、カンジダ属種、及びヒストプラズマ属種による感染症が含まれる。真菌感染症は、真菌性敗血症又はヒストプラズマ症であってもよい。治療され得る寄生虫感染症の例には、プラスモジウム属種 (例えば、プラスモディウム・ファルシパルム (*Plasmodium falciparum*))、プラスモディウム・ヨエリ (*Plasmodium yoeli*)、プラスモディウム・オバレ (*Plasmodium ovale*)、プラスモディウム・ヴィヴァックス (*Plasmodium vivax*)、又はプラスモディウム・チャボウディ・チャボウディ (*Plasmodium chabaudi chabaudi*) による感染症が含まれる。寄生虫感染症は、マラリア、リーシュマニア症、及びトキソプラズマ症などの疾患であってもよい。

20

【0207】

対象への組換え細胞の投与

いくつかの実施形態では、本開示の方法は、そのような治療を必要とする対象に、有効量又は有効数の組換え細胞を投与することを含む。この投与ステップは、当該技術分野における任意の移植 (*implantation*) 送達方法を使用して達成することができる。例えば、組換え細胞を対象の血流に直接注入することができ、又は他の方法で対象に投与することができる。

30

【0208】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、所望の効果が生じるように、導入された細胞が所望の部位に少なくとも部分的に局在する方法又は経路により、対象に組換え細胞を投与する (この用語は、「導入する」、「移植する (*implanting*)」、「及び「移植する (*transplanting*)」という用語と互換的に使用される) ことが含まれる。組換え細胞又はその分化した子孫は、対象の所望の位置への送達をもたらす任意の適切な経路によって投与することができ、投与された細胞又は細胞成分の少なくとも一部は生存可能なままである。対象に投与した後の細胞の生存期間は、数時間 (例えば24時間) の短い場合もあれば、数日間、数年の長い場合、又はさらには対象の生涯、すなわち長期の移植もあり得る。

40

【0209】

予防的に提供される場合、本明細書に記載の組換え細胞は、治療される疾患又は状態の症状の前に対象に投与することができる。したがって、いくつかの実施形態では、組換え細胞集団の予防的投与により、疾患又は状態の症状の発生が予防される。

【0210】

いくつかの実施形態で治療的に提供される場合、組換え細胞は、疾患又は状態の症状又は兆候の発症時 (又は発症後)、例えば、疾患又は状態の発症時に提供される。

50

【0211】

本明細書に記載の様々な実施形態での使用のために、本明細書に開示される組換え細胞の有効量は、少なくとも 10^2 個の細胞、少なくとも 5×10^2 個の細胞、少なくとも 10^3 個の細胞、少なくとも 5×10^3 個の細胞、少なくとも 10^4 個の細胞、少なくとも 5×10^4 個の細胞、少なくとも 10^5 個の細胞、少なくとも 2×10^5 個の細胞、少なくとも 3×10^5 個の細胞、少なくとも 4×10^5 個の細胞、少なくとも 5×10^5 個の細胞、少なくとも 6×10^5 個の細胞、少なくとも 7×10^5 個の細胞、少なくとも 8×10^5 個の細胞、少なくとも 9×10^5 個の細胞、少なくとも 1×10^6 個の細胞、少なくとも 2×10^6 個の細胞、少なくとも 3×10^6 個の細胞、少なくとも 4×10^6 個の細胞、少なくとも 5×10^6 個の細胞、少なくとも 6×10^6 個の細胞、少なくとも 7×10^6 個の細胞、少なくとも 8×10^6 個の細胞、少なくとも 9×10^6 個の細胞、又はそれらの倍数であり得る。組換え細胞は、1人以上のドナーから得ることができ、又は自己供給源から取得することができる。いくつかの実施形態では、組換え細胞は、それを必要とする対象に投与される前に培養で増殖される。

10

【0212】

いくつかの実施形態では、組換え細胞組成物（例えば、本明細書に記載の細胞のいずれかによる複数の組換え細胞を含む組成物）を方法又は経路によって対象に送達することにより、細胞組成物が所望の部位に少なくとも部分的に局在する。組換え細胞を含む組成物は、対象に有効な治療をもたらす任意の好適な経路で投与することができ、例えば、投与により対象の所望の部位に送達され、送達された組成物の少なくとも一部、例えば、少なくとも 1×10^4 個の細胞が一定期間にわたり所望の部位に送達される。投与様式には、注射、注入、点滴が含まれる。「注射」には、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、脳室内、関節包内（intracapsular）、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下（subcutaneous）、皮下（subcuticular）、関節内、被膜下（subcapsular）、くも膜下、脊髓内、脳脊髄内（intracerebrospinal）、及び胸骨内の注射及び注入が含まれるが、限定されない。いくつかの実施形態では、経路は静脈内である。細胞を送達する場合、注射又は点滴による送達が標準的な投与様式である。

20

【0213】

いくつかの実施形態では、組換え細胞は、例えば、注入又は注射によって全身投与される。例えば、組換え細胞の集団は、対象の循環系に入り、代謝及び他の同様の生物学的プロセスの影響を受けるように、標的部位、組織、又は臓器に直接投与以外で投与される。

30

【0214】

疾患又は状態の治療のための本明細書で提供される組成物のいずれかを含む治療の有効性は、熟練した臨床医によって決定することができる。しかしながら、疾患の兆候、症状、又はマーカーのいずれか1つ又はすべてが改善又は緩和された場合、治療は有効であるとみなされることを当業者は理解するであろう。有効性は、入院又は医療介入の必要性の減少によって評価される対象の悪化がなくなること（例えば、疾患の進行が止まるか、又は少なくとも遅延する）によっても測定することができる。これらの指標を測定する方法は、当業者に既知であり、及び／又は本明細書に記載されている。治療には、対象又は動物（いくつかの非限定的な例には、ヒト又は哺乳動物が含まれる）における疾患の任意の治療が含まれ、（1）疾患の抑制、例えば、症状の進行の停止若しくは遅延、又は（2）疾患の緩和、例えば、症状の退行を引き起こすこと、及び（3）症状の発現の可能性の予防又は軽減が含まれる。

40

【0215】

開示された方法のいくつかの実施形態では、対象は哺乳動物である。いくつかの実施形態では、哺乳動物はヒトである。

【0216】

追加の療法

上記で論じたように、本明細書に記載の組換え細胞及び医薬組成物は、例えば化学療法

50

剤又は抗がん剤又は抗がん療法などの1つ以上の追加の治療剤と組み合わせて投与することができる。1つ以上の追加の治療薬と「組み合わせた」投与には、同時（*simultaneous*）（同時（*concurrent*））投与及び任意の順序での連続投与が含まれる。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の治療剤、化学療法剤、抗がん剤、又は抗がん療法は、化学療法、放射線療法、免疫療法、ホルモン療法、毒素療法、及び手術からなる群から選択される。「化学療法」及び「抗がん剤」は本明細書では互換的に使用される。様々な部類の抗がん剤を使用することができる。非限定的な例には、アルキル化剤、代謝拮抗剤、アントラサイクリン、植物アルカロイド、トポイソメラーゼ阻害剤、ポドフィロトキシン、抗体（例えば、モノクローナル又はポリクローナル）、チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、イマチニブメシル酸塩（*Gleevec*（登録商標）又は*Glivec*（登録商標））、ホルモン治療、可溶性受容体、及び他の抗新生物剤が含まれる。

10

【0217】

したがって、いくつかの実施形態では、開示された治療方法は、対象に第2の療法を施すことをさらに含む。一般に、第2の療法は、当該技術分野で既知の任意の療法であり得る。本明細書に開示される治療組成物と組み合わせて使用するのに好適な療法の非限定的な例には、化学療法、放射線療法、免疫療法、ホルモン療法、毒素療法、及び手術が含まれる。いくつかの実施形態では、第2の療法には、1つ以上の追加の治療剤、例えば、化学療法剤又は抗がん剤又は抗がん療法が含まれる。いくつかの実施形態では、第1の療法及び第2の療法は、同じ組成物中で一緒に施される。いくつかの実施形態では、第1の療法及び第2の療法は、別々の組成物中で施される。いくつかの実施形態では、第1の療法及び第2の療法は同時に施される。いくつかの実施形態では、第1の療法及び第2の療法は逐次的に施される。いくつかの実施形態では、第1の療法は第2の療法の前に施される。いくつかの実施形態では、第1の療法は第2の療法の後に施される。いくつかの実施形態では、第1の療法及び第2の療法は交互に施される。

20

【0218】

システム及びキット

本明細書で提供及び記載される組換え核酸、組換え細胞、又は医薬組成物、並びにそれを製造及び使用するための説明書を含むキットも本明細書で提供される。例えば、本明細書では、いくつかの実施形態において、以下のうちの1つ以上を含むキットが提供される：（i）本明細書に記載の組換え核酸、（ii）本明細書に記載の組換え細胞、及び（iii）本明細書に記載の医薬組成物。いくつかの実施形態では、本開示のシステム及び／又はキットは、提供される組換え核酸、組換え細胞、又は医薬組成物のいずれか1つを対象に投与するために使用される1つ以上の注射器（充填済み注射器を含む）及び／又はカテーテル（充填済み注射器を含む）をさらに含む。いくつかの実施形態では、キットは、所望の目的のために、例えば、細胞の活性を調節するため、標的がん細胞を阻害するため、又は治療を必要とする対象における疾患を治療するために、他のキットの構成要素と同時に又は逐次的に投与することができる1つ以上の追加の治療剤を含むことができる。

30

【0219】

上記のシステム及びキットはいずれも、さらに1つ以上の追加の試薬を含むことができ、そのような追加試薬は、希釈緩衝液、再構成溶液、洗浄緩衝液、対照試薬、対照発現ベクター、陰性対照ポリペプチド、陽性対照ポリペプチド、キメラ受容体ポリペプチドのインビトロ生成用の試薬から選択することができる。

40

【0220】

いくつかの実施形態では、システム又はキットは、キットの構成要素を使用して方法を実施するための説明書をさらに含んでもよい。方法を実施するための説明書は、通常、好適な記録媒体に記録される。例えば、説明書は、紙又はプラスチックなどの基体に印刷することができる。説明書は、キット中に添付文書として、キット又はその構成要素の容器のラベル（すなわち、パッケージ又はサブパッケージに関連付けられるもの）などに存在することができる。説明書は、好適なコンピュータ読み取り可能な記憶媒体、例えば、CD-ROM、ディスク、フラッシュドライブなどに存在する電子記憶データファイル

50

として存在することができる。いくつかの場合では、実際の説明書はキットに存在しないが、リモートソース（例えば、インターネット経由）から説明書を取得するための手段が提供される。この実施形態の例は、説明書を閲覧することができ、及び／又は説明書をダウンロードすることができるウェブアドレスを含むキットである。説明書と同様に、説明書を入手するためのこの手段を好適な基体上に記録することができる。

【0221】

本明細書で引用されるいずれの参考文献も先行技術を構成することを認めるものではない。参考文献の議論では、その著者の主張することが述べられており、本発明者らは引用された文書の正確性及び妥当性に異議を唱える権利を留保する。本明細書では、科学学術論文、特許文書、及び教科書を含む多くの情報源が参照されているが、この参照は、これらの文書のいずれかが当該技術分野における一般常識の一部を構成することを認めるものではないことは明らかである。

【0222】

本明細書で提供される一般的な方法の説明は、例示目的のみを意図している。他の代替方法及び代替案は、本開示を検討すれば当業者には明らかであり、本出願の趣旨及び範囲内に含まれる。

【0223】

本明細書全体を通じて、様々な特許、特許出願、及び他の種類の慣行物（学術論文、電子データベースエントリなど）が参照される。本明細書で引用されているすべての特許、特許出願、及び他の刊行物の開示は、個々の刊行物又は特許出願が参照により組み込まれることが具体的かつ個別に示されている場合と同程度に、その全体が参照により組み込まれる。

【実施例】

【0224】

本開示の実施には、別途明記しない限り、当業者に周知である分子生物学、微生物学、細胞生物学、生化学、核酸化学、及び免疫学の従来技術が使用される。このような技術は、上記の文献において詳しく説明されている。

【0225】

追加の実施形態が以下の実施例でさらに詳細に開示されるが、当該実施例は例示のために提供され、本開示又は特許請求の範囲を限定することを何ら意図するものではない。

【0226】

実施例 1

キメラ受容体のクローニング。IL-2rb、IL-2ra、IL-4r、IL-7ra、IL-15ra、IL-21ra、TGF-β₁、TGF-β₂、IL-10ra、FAS、CTLA4、LAG3、TIM3、PD1、ILT2、ILT3、ILT4、ILT5、VEGFの結合ドメイン、IL-9、IL-7ra、及びIL-2rbの膜貫通ドメイン、IL-9受容体のエンドドメイン、BOX1/2共通ガンマ鎖ドメイン、並びに共通ガンマ鎖に特異的な薬剤をコードするDNAが、様々な構成で、CMV又は伸長因子（EF）-1プロモーターによって駆動される哺乳動物発現ベクターにクローニングされる。ベクターは、哺乳動物選択カセットを含む。

【0227】

同様に、IL-2rb、IL-2ra、IL-4r、IL-7ra、IL-15ra、IL-21ra、TGF-β₁、TGF-β₂、IL-10ra、FAS、CTLA4、LAG3、TIM3、PD1、ILT2、ILT3、ILT4、ILT5、VEGFの結合ドメイン、IL-9、IL-7ra、及びIL-2rbの膜貫通ドメイン、IL-9受容体のエンドドメイン、BOX1/2共通ガンマ鎖ドメイン、並びに共通ガンマ鎖に特異的な薬剤をコードするDNAが、様々な構成で、レンチウイルスベクターにクローニングされる。

【0228】

実施例 2

レンチウイルスの発現。レンチウイルスは、[Tiscornia G. et al. Nature Protocols 27 June 2006; doi:10.1038/nprot.2006.37] で以前に記載したようにして生成される。

【0229】

実施例 3

キメラ受容体の表面発現の評価。キメラ受容体をコードする哺乳動物発現構築物を、リポフェクション2000 (Invitrogen) 又はエレクトロポレーションなどの当業界で周知の方法を使用して、293細胞にトランスフェクトする。24~48時間後、エクトドメインキメラ受容体に特異的な蛍光標識抗体を使用したフローサイトメトリーによって細胞表面発現を評価する。一例は、構築物73で形質導入された293細胞に対するFITC標識抗IL4R抗体である。

10

【0230】

あるいは、Jurkat T細胞に、目的のキメラ受容体をMOI20で発現する精製レンチウイルスを導入する。24~48時間後、エクトドメインキメラ受容体に特異的な蛍光標識抗体を使用したフローサイトメトリーによって細胞表面発現を評価する。

【0231】

実施例 4

リガンド刺激及びSTAT5活性化。リガンドがキメラ受容体に結合してSTAT5活性化を誘導する能力を分析するために、トランスフェクトした293細胞及びウイルス導入したJurkat T細胞を個々のリガンドで刺激する。簡潔に述べると、様々な時点でリガンドで刺激した後、細胞を溶解し、タンパク質を収集する。STAT5のリン酸化状態をリン酸化(phosphor) STAT5特異的抗体を使用したウェスタンブロットによって分析し、空のベクターを含む陰性対照と比較して評価する。空ベクター対照と比較したリガンド活性化細胞のSTAT5リン酸化状態も上記のようにフローサイトメトリーによって評価する(<http://rhlcflow.facilities.northwestern.edu/files/2011/09/intracellular-phospho-protein-staining.pdf>)。

20

【0232】

実施例 5

STAT5レポーターアッセイ。活性化JAK1-3誘導活性についてのSTAT5レポーターアッセイを293細胞で行う。細胞を48ウェルプレートに播種する。翌日、目的の遺伝子を発現する他のプラスミドとともにSTAT5-ルシフェラーゼベクター及び内部対照プラスミドを用いてリポフェクタミン2000 (Invitrogen) によって、細胞をトランスフェクトする。24時間後、細胞を様々な時点で適切なリガンドで刺激し、次いで溶解し、プレートリーダーを使用して内部対照蛍光及びルシフェラーゼ発光測定を行う。レポーター遺伝子の活性は、内部対照の読み取り値に対する正規化後に示される。

30

【0233】

実施例 6

リガンド刺激及びサイトカイン発現。Jurkat T細胞を目的のキメラ受容体を発現する精製レンチウイルスで形質導入する。24~48時間後、細胞を0、15、30、45、及び60分の様々な時点で適切なリガンドで刺激する。次いで、細胞内フローサイトメトリーを使用してIFN γ 、IL-4、IL-5、IP-10、IL-2、MIP1 α 、MIP1 β 、及びTNF α の発現を分析するために細胞を収集する。培養物の上清を収集し、30種類のサイトカイン及びケモカイン(Thermo Fisher)(<https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/LHC6003M#LHC6003M>)の発現をLuminex分析によって分析する。

40

【0234】

実施例 7

50

細胞傷害性アッセイ。本明細書に記載の組換え核酸のCTL細胞傷害性を刺激する能力を当業者に既知の方法によって測定することができる。所与の標的細胞に対するT細胞の細胞傷害性は、例えば、Zaritskaya et al. Expert Rev Vaccines (2011), 9(6): 601-616 (その全体が参照により本明細書に組み込まれる) で総説されている方法のいずれかを使用して調べることができる。さらに、キメラサイトカイン受容体がGPC3 CARの細胞殺傷を増強する能力を、(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5834184/>) に記載されるように電気インピーダンスによって細胞株標的の細胞殺傷をリアルタイムで測定することによって評価する。GPC3 CAR (scFv-41BB-CD3ζ) 発現レンチウイルスをCreative Biolabs (CAR-MO158-YC) から購入し、T細胞を形質導入するために使用する。簡潔に述べると、T細胞を、陰性選択によって末梢血のPBMC画分から単離する。レンチウイルス形質導入の前に、細胞をIL-2の存在下でTransAct (Miltenyi) で72時間刺激する。細胞を48時間培養し、CARを発現する細胞をFACSによって選別する。次いで、CAR陽性画分をキメラサイトカイン受容体構築物に形質導入する。形質導入の48時間後、キメラサイトカイン受容体の細胞表面発現をフローサイトメトリーによって評価する。細胞を適切なリガンドでさらに48時間刺激し、洗浄し、XCelligenceプレート (<https://www.agilent.com/en/product/cell-analysis/real-time-cell-analysis/rtca-analyzers/xcelligence-rtca-multiplate-plates-741230>) 上でHEPG2標的細胞とともに培養する。形質導入されたT細胞及び標的細胞を96時間共培養する。標的の殺傷を製造元のプロトコルに従ってリアルタイムで測定する。

10

20

30

40

50

【0235】

実施例 8

実施例 9～12のための材料及び方法

キメラ受容体のクローニング。様々な内因性サイトカイン及び抑制性受容体の結合ドメイン、IL-9又はTNFR1の膜貫通ドメイン、IL-9受容体のエンドドメイン、並びに／又はBOX1／2共通ガンマ鎖ドメインをコードするDNAを、様々な構成で、pTRPE骨格レンチウイルス転移プラスミドにクローニングした。いくつかの受容体を、2Aリンカー配列を介して抗HER2 CAR (4D5) と共発現させた。4D5アミノ酸配列は次の通りである：

MDFQVQIFSFLLISASVIMSRGDIQMTQSPSSLSASVGD
RVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASF
LYSGVPSRFSGSGRSGTDFTLTISSLQPEDFATY
YCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTGSTSGSGK
PGSGEGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS
GFNISKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARITYPT
NGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNS
LRAEDTAVY YCSRWGGDGFYAMDVWGQGT
LVTVSSTTTTPAPRPPTPAPT IASQPLSLR
PEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAG
TCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQP
FMRPVQTTQEE DGCSCRFPEEEEGGCELR
VKFSRSADAPAYKQGQNQLYNE LNLGRRE
EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEG
LYNELQ KDKMAEAYSEIGMKGERRRRGK
GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR*
 (配列番号204)

40

50

【0236】

同様に、IL-21R、IL-15ra、IL-4ra、IL-10ra、IL-7ra、TWEAKR、CTLA4、TIM3、LAG3、PD1、DCR1、CD40、Fas、Dr4、TNFRSF1B、TGFB2、TIGIT、2B4の結合ドメイン、IL-9及びTNFR1の膜貫通ドメイン、IL-9受容体のエンドドメイン、BOX1

／ 2 共通ガンマ鎖ドメインをコードする DNA を、様々な構成で、レンチウイルスベクターにクローニングした。

【 0 2 3 7 】

キメラ受容体の表面発現の評価。リポフェクタミン 3000 及び 500 ng のレンチウイルス発現プラスミドを使用して、キメラ受容体をコードするレンチウイルス転移プラスミドを 293 細胞にトランスフェクトした。24 時間後、キメラ受容体のエクストドメインに特異的な蛍光標識抗体を使用したフローサイトメトリーにより、細胞表面発現を評価した。初代ヒト T 細胞にレンチウイルス上清の希釈系列を形質導入することによって初代ヒト T 細胞上のキメラ受容体の発現を測定し、72 時間後にフローサイトメトリーによって分析した。

10

【 0 2 3 8 】

レンチウイルス。初代ヒト CD3 + T 細胞の形質導入のためのレンチウイルスを、転移プラスミド及びパッケージングプラスミドのリポフェクション (リポフェクタミン 3000、ThermoFisher Scientific) によって 293 T 細胞において産生し、超遠心分離によって精製した。組換え IL-7 及び IL-15 の存在下でヒト CD3 / CD28 Dynabeads (3 : 1 のビーズと細胞との比率) で活性化された T 細胞を活性化の 1 日後にレンチウイルスに感染させ、3 日目にビーズを除去し、5 日目まで増殖させた。

【 0 2 3 9 】

フローサイトメトリー。レンチウイルスで形質導入した初代ヒト T 細胞を受容体特異的抗体とともに暗所で室温で 20 分間インキュベートし、続いて、FACS Symphony A3 フローサイトメーター (BD Biosciences) で少なくとも 10,000 の事象を取得することにより、キメラサイトカイン受容体及びキメラ抗原受容体のフローサイトメトリー検出を行った。FlowJo ソフトウェア (BD Biosciences) を使用して、データを分析した。500 ng のレンチウイルス発現プラスミドのリポフェクション (リポフェクタミン 3000、Thermo Fisher Scientific) の 24 時間後に、キメラサイトカイン受容体及びキメラ抗原受容体を検出するために、一過的にトランスフェクトした 293 T 細胞を同様に処理した。

20

【 0 2 4 0 】

pSTAT 検出。リン酸化フロー実験において、形質導入されたヒト T 細胞をリガンドを添加することによって 37 °C で 30 分間刺激し、攪拌しながら 1.5 % パラホルムアルデヒド (PFA) で 15 分間室温で固定することによって反応を停止した。細胞を洗浄し、氷冷した 100 % メタノールで氷上で 60 分間透過処理するか、又は -80 °C で一晩保存した。細胞を FACS バッファーで洗浄した後、暗所で 4 °C で 1 時間、pSTAT 抗体 (Thermo Fisher Scientific) で染色した。細胞を洗浄し、FACS Symphony A3 フローサイトメーターで分析した。データは平均蛍光強度 (MFI) を表す。

30

【 0 2 4 1 】

xCELLigence リアルタイム細胞分析。xCELLigence リアルタイム細胞分析 (RTCA) アナライザー (Agilent) を使用して、腫瘍細胞の殺傷を評価した。SKOV-3 ヒト卵巣腺癌腫瘍細胞を、96 ウェルの xCELLigence E プレート上に 1 ウェルあたり 10,000 個の細胞で播種した。24 時間後、スイッチ受容体のリガンドとともに 48 時間プレインキュベーションしたか又はプレインキュベーションしていない形質導入した T 細胞を、リガンド刺激を継続しながら又はそれなしに、様々なエフェクターと標的との比率で 3 つ組で添加した。アッセイの最後に、E プレートの各実験ウェルから上清を採取し、遠心分離して残骸を除去し、すぐに -80 °C で凍結した。

40

【 0 2 4 2 】

サイトカインマルチプレックス分析。マルチプレックスサイトカインアッセイキット (Millipore) を使用し、製造元のプロトコルに従って、サイトカイン及びケモカ

50

インについて試料を分析した。簡潔に述べると、試料を1：2.5のアッセイ希釈バッファで希釈し、MilliporeマルチスクリーンBV96ウェルフィルタープレートに充填した。サイトカイン標準品の連続希釈液を並行して調製し、プレートに添加した。マルチプレックス42-Plexサイトカインビーズを30秒間ボルテックスし、25μlを培養上清とともに各ウェルに添加した。次いで、試料をプレートシェーカー上で暗所、室温で2時間600rpmで培養した。プレートをMilliporeマルチスクリーン真空マニホールドに取り付け、50μlのアッセイバッファ（PBS、pH7.4、1% BSA、0.05% Tween 20、0.05% アジ化ナトリウム）で2回洗浄し、各ウェルを75μlのアッセイバッファで再懸濁した。25μlのビオチン化抗ヒトマルチサイトカインレポーターを各ウェルに添加した。プレートを暗所、室温で1.5時間、プレートシェーカー上で600rpmでインキュベートした。ストレプトアビジンフィコエリスリンをアッセイバッファに1：12.5で希釈し、次いで25μlを各ウェルに直接添加した。プレートを暗所、室温で30分間、プレートシェーカー上で600rpmでインキュベートした。25μlの停止溶液（PBS中0.2%（v/v）ホルムアルデヒド、pH7.4）を各ウェルに添加し、室温で5分間インキュベートした。次いで、プレートを真空マニホールドに取り付け、各ウェルを125μlのアッセイバッファに再懸濁し、1分間振盪した。アッセイプレートを分析のためにBio-Plex Luminescence 200 XYP装置に移した。標準曲線の計算に適用される5つのパラメータの曲線フィッティングアルゴリズムを用いたBio-Plex Manager 6.2ソフトウェアを使用して、サイトカイン濃度を計算した。

10

20

【0243】

実施例9

キメラスイッチ受容体は細胞表面上に発現されている

キメラスイッチ受容体が正しくフォールディングされて細胞表面で発現することができるかを分析するために、293T細胞をキメラスイッチ受容体をコードするレンチウイルス転移プラスミドで一過的にトランスフェクトした。24時間後、細胞表面発現をフローサイトメトリーによって評価した。様々な構築物の発現レベルを以下の表4に示す。

30

40

50

【表 4】

表 4

配列番号	リガンド結合ドメイン	膜貫通ドメイン	細胞内ドメイン	リンカー	発現% 形質導入 試料	発現% 対照試料	% 陽性細胞	% 二重陽性細胞
配列番号 63+CAR+	IL21R	IL9R	IL9R	N/A	45.4	0.031		45.369
配列番号 72+CAR+	IL4Ra	IL9R	IL9R	N/A	16.7	0.5		16.2
配列番号 89+CAR+	CTLA4	IL9R	IL9R	G ₄ S	28.8	0.72		28.08
配列番号 90+CAR+	CTLA4	IL9R	IL9R	QP	26.6	0.22		26.38
配列番号 91	TIM3	IL9R	IL9R	G ₄ S	21.5	3.42	18.08	
配列番号 93	LAG3	IL9R	IL9R	QP	1.33	0.13	1.2	
配列番号 94	LAG3	IL9R	IL9R	G ₄ S	3.35	2.25	1.1	
配列番号 95+CAR+	PD1	IL9R	IL9R	G ₄ S	18.3	0.49		17.81
配列番号 96+CAR+	PD1	IL9R	IL9R	QP	12.2	0.21		11.99
配列番号 109	DCR1	IL9R	IL9R	G ₄ S	26	11.2	14.8	
配列番号 110	DCR1	IL9R	IL9R	QP	17.6	7.66	9.94	
配列番号 111	CD40	IL9R	IL9R	G ₄ S	24	1.42	22.58	
配列番号 112	CD40	IL9R	IL9R	QP	19.2	0.31	18.89	
配列番号 113+CAR+	Fas	IL9R	IL9R	G ₄ S	22.9	1.1		21.8
配列番号 114+CAR+	Fas	IL9R	IL9R	QP	24.9	1.03		23.87
配列番号 115	DR4	IL9R	IL9R	G ₄ S	54.5	34.7	19.8	
配列番号 116	DR4	IL9R	IL9R	QP	38.3	21.4	16.9	
配列番号 123	TNFRSF1B	IL9R	IL9R	G ₄ S	44.9	1.59	43.31	
配列番号 124	TNFRSF1B	IL9R	IL9R	QP	52.2	1.11	51.09	
配列番号 153+CAR+	IL10Ra	IL9R	IL9R	G ₄ S	19.2	0.68		18.52
配列番号 155	TGFB ₂	IL9R	IL9R	G ₄ S	6.22	0.45	5.77	
配列番号 156	TGFB ₂	IL9R	IL9R	QP	10.7	0.17	10.53	
配列番号 159+CAR+	TIGIT	IL9R	IL9R	G ₄ S	13.8	0.16		13.64
配列番号 160+CAR+	TIGIT	IL9R	IL9R	QP	19.9	0.023		19.877
配列番号 165	2B4	IL9R	IL9R	G ₄ S	30.4	28.5	1.9	
配列番号 166	2B4	IL9R	IL9R	QP	18.1	15.3	2.8	
配列番号 187	DCR1	TNFR1	IL9R	G ₄ S	35.3	15.5	19.8	
配列番号 188	DCR1	TNFR1	IL9R	QP	47	11.4	35.6	
配列番号 189	CD40	TNFR1	IL9R	G ₄ S	31.1	1.03	30.07	
配列番号 190	CD40	TNFR1	IL9R	QP	29	1.45	27.55	
配列番号 193	DR4	TNFR1	IL9R	G ₄ S	65.8	45.3	20.5	
配列番号 194	DR4	TNFR1	IL9R	QP	63.7	49.6	14.1	
配列番号 200	TNFRSF1B	TNFR1	IL9R	G ₄ S	29.1	1.31	27.79	
配列番号 201	TNFRSF1B	TNFR1	IL9R	QP	47.3	0.95	46.35	

【0244】

表 4 のデータで示されているように、すべての構築物は 293T 細胞においてある程度の細胞表面発現を示した。これらの結果は、構築物が、エンドサイトーシス輸送が可能であり、かつ、一般的なタンパク質分解に対して耐性を有する、正しくフォールディングされたタンパク質を生成したことを示す。

【0245】

次いで、293T 細胞において細胞表面発現を示した構築物をレンチウイルスにパッケージングし、ヒト初代 T 細胞で力価測定した。形質導入された初代ヒト T 細胞の発現分析を以下の表 5 に示す。

【表 5 - 1】

表 5

配列番号	リガンド 結合ドメイン	膜貫通 ドメイン	細胞 内ド メイン	リンカー	レンチ ウイルスの倍 数希釈	% 陽性 T 細胞	% 二重陽性 T 細胞 (二 重鎖の平均)	% 未染色 T 細胞中の陽性 T 細胞 (二 重鎖の平均)	% 染色された 非形質導入 T 細胞中の 陽性 T 細胞 (内因性発 現)
配列番号63 +CAR+	IL21R	IL9R	IL9R	N/A	2		61	0.46	20.6
					6		39.85		
					18		28.4		
					54		14.8		
					162		4.725		
					486		0.845		
					1458		0.495		
配列番号66	IL15Ra	IL9R	IL9R	N/A	2	63.1		0.2	32.3
					6	60.6			
					18	33.85			
					54	40.6			
					162	39.6			
					486	38			
					1458	36			
配列番号69	IL7Ra	IL9R	IL9R	N/A	2	90.6		1.02	55.5
					6	83.4			
					18	77.25			
					54	66.6			
					162	60.45			
					486	54.4			
					1458	52.8			
配列番号72 +CAR+	IL4Ra	IL9R	IL9R	N/A	2		38.95	0.15	44.6
					6		29.85		
					18		18.1		
					54		10.8		
					162		7.01		
					486		2.915		
					1458		1.41		
配列番号89 +CAR+	CTLA4	IL9R	IL9R	G ₄ S	2		30	N/A	N/A
					6		18.45		
					18		9.895		
					54		3.97		
					162		1.355		
					486		0.635		
					1458		0.485		

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

配列番号90 +CAR+	CTLA4	IL9R	IL9R	QP	2		41.3	0.058	0.63
					6		31.5		
					18		20.05		
					54		12.6		
					162		3.06		
					486		1.255		
					1458		0.68		
配列番号91	TIM3	IL9R	IL9R	G ₄ S	2	83.4		1.71	88.4
					6	84.15			
					18	85.5			
					54	81.8			
					162	88.3			
					486	86.6			
					1458	77			
					4374	84.9			
配列番号95 +CAR+	PD1	IL9R	IL9R	G ₄ S	2		32.45	0.027	0.64
					6		18.75		
					18		14.45		
					54		6.965		
					162		2.43		
					486		1.19		
					1458		0.88		
配列番号96 +CAR+	PD1	IL9R	IL9R	QP	2		30.5	0.01	85.8
					6		25.1		
					18		12.85		
					54		9.4		
					162		3.31		
					486		1.33		
					1458		0.645		
配列番号109	DCR1	IL9R	IL9R	G ₄ S	2	77.8		0.033	0.7
					6	60.95			
					18	44.6			
					54	29.45			
					162	13.4			
					486	4.285			
					1458	2.985			
配列番号110	DCR1	IL9R	IL9R	QP	2	89.1		0.059	1.14
					6	74.9			
					18	49.65			
					54	28.9			
					162	15.6			
					486	10.755			
					1458	8.61			

10

20

30

40

50

【表 5 - 3】

配列番号111	CD40	IL9R	IL9R	G ₄ S	2	50.25		0.44	12.1
					6	48.2			
					18	38.1			
					54	40.25			
					162	21.8			
					486	9.285			
					1458	9.3			
配列番号112	CD40	IL9R	IL9R	QP	2	85.05		0.049	3.41
					6	78.2			
					18	62.4			
					54	39.1			
					162	31.75			
					486	13.65			
					1458	12.13			
配列番号113 +CAR+	Fas	IL9R	IL9R	G ₄ S	2		42.45	N/A	N/A
					6		17.3		
					18		8.735		
					54		4.84		
					162		2.05		
					486		0.98		
					1458		0.625		
配列番号114 +CAR+	Fas	IL9R	IL9R	QP	2		87.15	0.34	98.1
					6		81.25		
					18		71.4		
					54		54.15		
					162		30		
					486		13		
					1458		4.52		
配列番号116	DR4	IL9R	IL9R	QP	2	93.1		0.2	33.9
					6	87.85			
					18	77.75			
					54	63.8			
					162	50.1			
					486	39			
					1458	34.6			
配列番号123	TNFRSF1B	IL9R	IL9R	G ₄ S	2	90.9		0.019	68.5
					6	86.45			
					18	77.85			
					54	57.75			
					162	78			
					486	72.45			
					1458	72.5			

10

20

30

40

50

【表 5 - 4】

配列番号124	TNFRSF1B	IL9R	IL9R	QP	2	81.05		0.086	72.7
					6	78.25			
					18	70			
					54	70.75			
					162	71.9			
					486	73.6			
					1458	71.65			
配列番号154 +CAR+	IL10Ra	IL9R	IL9R	QP	2		28.2	0.33	1.34
					6		22.4		
					18		10.9		
					54		4.49		
					162		1.635		
					486		1.055		
					1458		1.075		
配列番号155	TGFBR2	IL9R	IL9R	G ₄ S	2	27.55		0.67	0.68
					6	17.6			
					18	14.14			
					54	4.305			
					162	1.425			
					486	2.1			
					1458	1.6			
配列番号156	TGFBR2	IL9R	IL9R	QP	2	77.45		0.056	68.9
					6	76.8			
					18	70.55			
					54	70.9			
					162	63.45			
					486	67.5			
					1458	71.05			
配列番号171	TWEAKR	IL9R	IL9R	G ₄ S	2	77.35		0.54	62.8
					6	68.45			
					18	53.65			
					54	46.8			
					162	59.7			
					486	63.4			
					1458	63.75			
配列番号172	TWEAKR	IL9R	IL9R	QP	2	74		0.39	32.9
					6	53.85			
					18	44.9			
					54	47.4			
					162	36.45			
					486	34.75			
					1458	34.1			

10

20

30

40

50

【表 5 - 5】

配列番号173	TWEAKR	TNFR1	IL9R	G ₄ S	2	92.7		0.37	30.5
					6	80.85			
					18	64.65			
					54	46.55			
					162	36.1			
					486	32.95			
					1458	31			
配列番号174	TWEAKR	TNFR1	IL9R	QP	2	87.2		0.29	23.6
					6	68.95			
					18	47.75			
					54	37.15			
					162	30			
					486	25.7			
					1458	26.75			
配列番号187	DCR1	TNFR1	IL9R	G ₄ S	2	86.65		0.16	4.81
					6	70.25			
					18	50.15			
					54	29			
					162	19.8			
					486	6.475			
					1458	3.325			
配列番号188	DCR1	TNFR1	IL9R	QP	2	63.85		0.02	8.63
					6	60.8			
					18	48.65			
					54	35.7			
					162	15.08			
					486	14.7			
					1458	8.65			
配列番号189	CD40	TNFR1	IL9R	G ₄ S	2	91.05		0.079	11.9
					6	79			
					18	55.8			
					54	24.3			
					162	20.55			
					486	10.65			
					1458	10.365			
配列番号190	CD40	TNFR1	IL9R	QP	2	58.15		0.32	34
					6	56.3			
					18	53.5			
					54	48.5			
					162	38.65			
					486	33.15			
					1458	31.3			

10

20

30

40

50

【表 5－6】

配列番号193	DR4	TNFR1	IL9R	G ₄ S	2	86		0.22	40
					6	69.3			
					18	61			
					54	50.3			
					162	48.85			
					486	47			
					1458	43.2			
配列番号194	DR4	TNFR1	IL9R	QP	2	87		0.089	60.6
					6	84.3			
					18	83.4			
					54	84.15			
					162	75.6			
					486	74			
					1458	64.85			
配列番号200	TNFRSF1B	TNFR1	IL9R	G ₄ S	2	96.95		1.84	93.6
					6	95.35			
					18	93.65			
					54	94.25			
					162	92.7			
					486	91.65			
					1458	92			
配列番号201	TNFRSF1B	TNFR1	IL9R	QP	2	95.85		0.39	92.8
					6	96.2			
					18	94.15			
					54	93.5			
					162	94.15			
					486	92.1			
					1458	93.8			

【0246】

上記の表5に示されるように、すべての構築物に対してレンチウイルスが成功裡に生成され、形質導入された初代ヒトT細胞は少なくともある程度の細胞表面発現を示した。ウイルス形質導入に対するそれらの一般的な耐性及びフォールディングされたタンパク質の応答（UPR）に対する感受性にもかかわらず [Lopez-Soto et al., “Cancer-induced Endoplasmic Reticulum Stress in T Cells Subverts Immunosurveillance,” Cell Metabolism 28(6):803–805 (2018) ; Li et al., “The Emerging Roles of Endoplasmic Reticulum Stress in Balancing Immunity and Tolerance in Health and Disease : Mechanisms and Opportunities,” Front. Immunol. Volum 10, Article 3154]、構築物は、エンドサイトーシス輸送が可能であり、かつ、初代T細胞における一般的なタンパク質分解に耐性のある、正しくフォールディングされたタンパク質を生成した。

【0247】

実施例10

キメラスイッチ受容体の発現はSTAT受容体のリン酸化をもたらす

次いで、いくつかの構築物をSTAT1、STAT3、及び／又はSTAT5のリン酸化を誘導する能力について試験した。簡潔に述べると、初代ヒトT細胞を配列番号63+CAR+(IL21R ECD+IL9R TM+IL9R ICD及びCAR 4D5)、配列番号66(IL 15Ra+IL9R TM+IL9R ICD)、配列番号72+CAR+(IL4R ECD+IL9R TM+IL9R ICD及びCAR 4D5)、又は配列番号153+CAR+(IL10Ra ECD+IL9R TM+IL9R ICD及びCAR 4D5)のスイッチ受容体をコードするレンチウイルスベクターで形質導入した。配列番号63+CAR+で形質導入された細胞を、刺激しないか、又は200 ng/mLのIL-21で30分間刺激した。配列番号66で形質導入された細胞を、刺激しないか、又は200 ng/mLのIL-15で30分間刺激した。配列番号72+CAR+で形質導入された細胞を、刺激しないか、又は200 ng/mLのIL-4で30分間刺激した。配列番号153+CAR+で形質導入された細胞を、刺激しないか、又は200 ng/mLのIL-4で30分間刺激した。刺激対未刺激のリガンドのgMFIの倍数増加を計算し、図1に示す。

10

【0248】

図1に示されるように、すべての構築物は、リガンドで刺激した場合にSTAT1、STAT3、及びSTAT5のリン酸化を誘導した。リガンド媒介リン酸化によるSTATファミリーメンバーの活性化は、T細胞のエフェクター機能、分極、及び増殖の利点をもたらすと考えられる。

20

【0249】

実施例11

キメラスイッチ受容体を発現する初代T細胞は増強された腫瘍細胞殺傷を示す

次いで、リアルタイム細胞傷害性アッセイを使用して、本開示のキメラスイッチ受容体を発現する細胞がリガンドに曝露された場合に増加した細胞傷害性を示すどうかを分析した。図2～4に示されるように、リガンド刺激した際に、配列番号63+CAR+(IL21R ECD+IL9R TM+IL9R ICD及びCAR 4D5)(図2)、配列番号72+CAR+(IL4R ECD+IL9R TM+IL9R ICD及びCAR 4D5)(図3)、又は配列番号113+CAR+(Fas ECD+IL9R TM+IL9R ICD及びCAR 4D5)(図4)のいずれかを発現する細胞は、リガンドで前処理したときに、未形質導入の刺激細胞と比較して、HER2を発現するSKOV-3ヒト卵巣腺癌細胞の殺傷の増加を示した。リガンド刺激後のSTAT転写因子の観察された活性化と一致して、ハイブリッドIL9R受容体で形質導入されたT細胞は、刺激していない対照よりも殺傷力の向上を示した。配列番号113の場合、天然リガンド(TNFSF6)の存在によってアッセイにおけるバックグラウンドの殺傷が増加することに注意すべきである。そう言った上で、外因性リガンドの添加により、対照群よりもT細胞殺傷が増強される。

30

【0250】

実施例12

キメラスイッチ受容体を発現する初代T細胞は、増加したサイトカイン及びケモカイン活性を示す

40

次いで、配列番号63+CAR+(IL21R ECD+IL9R TM+IL9R ICD及びCAR 4D5)(図5)又は配列番号72+CAR+(IL4R ECD+IL9R TM+IL9R ICD及びCAR 4D5)(図6)のいずれかで形質導入した初代ヒトT細胞の培養上清をサイトカイン及びケモカインの存在について分析した。実施例11のリアルタイム細胞傷害性アッセイの前にリガンドで刺激した細胞(1番目のバー、「前」)、実施例11のリアルタイム細胞傷害性アッセイ中にリガンドで刺激した細胞(2番目のバー、「後」)、又は実施例11のリアルタイム細胞傷害性アッセイの両方の時点で刺激した細胞(3番目のバー、「両方」)から上清を採取した。刺激なしの場合に対する増加率を計算し、図5及び6に示す。図5及び図6に示されるように、IFN

50

g、FGF2、GMCSF、IL-3、IL-6、IP10、MIP1a、及びRANTESなどのいくつかのサイトカイン及びケモカインは産生の増加を示した。リガンド刺激後（「前」、「後」、又は「両方」のいずれか）に生成されるサイトカインの量及び質は、ハイブリッドIL9Rの関与によるT細胞応答の大きな向上を示す。さらに、サイトカイン応答のパターンは、対照群と比較して、リガンド刺激後に1型分極化の増加を示す。
【0251】

図7～19は同じ実験からの結果を示すが、データは上記の各実験条件についてサイトカイン又はケモカインの濃度（pg・mL）で示されている。同様に、リガンド刺激後（「前」、「後」、又は「両方」のいずれか）に産生されるサイトカインの量及び質は、ハイブリッドIL9Rの関与によるT細胞応答の大きな向上を示し、サイトカイン応答のパターンは、対照群と比較して、リガンド刺激後に1型分極化の増加を示す。

10

【0252】

非公式の配列表

配列番号63

IL21r/IL9R

CPDLVCYTDYLQTVICILEMWNLHPSTLTLTWQDQYEELKDEATSCSLHRSAHNAT
HATY
TCHMDVFHFMAADDIFSVNITDQSGNYSQECGSFLLAESIKPAPPFNVTVTFSGQYNIS
WR
SDYEDPAFYMLKGKLQYELQYRNRGDPWAVSPRRKLISVDSRSVSLLPLEFRKDSSY
ELQ
VRAGPMPGSSYQGTWSEWSDPVIFQTQSEELKELIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTG
PTYLLFKLSRPVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAGAGVLLSQDCA
GTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSSEDVLPAGCT
EWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNNYCALGCYGGWHL
SALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLP
SVLSKARSWTF

20

配列番号64

IL21r/IL9R/IL7RaTM

CPDLVCYTDYLQTVICILEMWNLHPSTLTLTWQDQYEELKDEATSCSLHRSAHNAT
HATY
TCHMDVFHFMAADDIFSVNITDQSGNYSQECGSFLLAESIKPAPPFNVTVTFSGQYNIS
WR
SDYEDPAFYMLKGKLQYELQYRNRGDPWAVSPRRKLISVDSRSVSLLPLEFRKDSSY
ELQ
VRAGPMPGSSYQGTWSEWSDPVIFQTQSEELKEPILLTISILSFFSVALLVILACVLW
VKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAGAGVLLSQDCAGTPQGALEPC
VQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSSEDVLPAGCTEWRVQTLAY
LPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNNYCALGCYGGWHL
SALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWT
F

30

40

配列番号65

IL21r/IL9R/IL2RbTM

CPDLVCYTDYLQTVICILEMWNLHPSTLTLTWQDQYEELKDEATSCSLHRSAHNAT
HATY
TCHMDVFHFMAADDIFSVNITDQSGNYSQECGSFLLAESIKPAPPFNVTVTFSGQYNIS
WR
SDYEDPAFYMLKGKLQYELQYRNRGDPWAVSPRRKLISVDSRSVSLLPLEFRKDSSY
ELQ
VRAGPMPGSSYQGTWSEWSDPVIFQTQSEELKEIPWLGHLLVGLSGAFGFIILVYLL

50

I VKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQWTWGAHGAGVLLSQDCAGTPQGGALEP
CVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSDVLPAAGCTEWRVQTLA
YLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQS
SGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSW
TF

配列番号66

IL15r-alpha/IL9R

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWT
TPS

LKCIRDPALVHQRPAAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVP
GS

10

QLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTTLI
PPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNG
NFQWTWGAHGAGVLLSQDCAGTPQGGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQ
EGPGTRLPGNLSSDVLPAAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSS
SSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAV
VLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTF

配列番号67

IL15r-alpha/IL9R/IL7RaTM

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWT
TPS

20

LKCIRDPALVHQRPAAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVP
GS

QLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTT PI
LLTISILSFFSVALLVILACVLW

VKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQWTWGAHGAGVLLSQDCAGTPQGGALEPC
VQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSDVLPAAGCTEWRVQTLAY
LPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSS
GPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWT
F

30

配列番号68

IL15r-alpha/IL9R/IL2RbTM

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWT
TPS

LKCIRDPALVHQRPAAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVP
GS

QLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTT IP
WLGHLLVGLSGAFGFIILVYLLI VKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQWTWGA
HGAGVLLSQDCAGTPQGGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPG
NLSSDVLPAAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSSSNNNN
YCALGCYGGWHLSALPGNTQSSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRP
GLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTF

40

配列番号69

IL7r-alpha /IL9R

ESGYAQNGDLEDAELDDYSFSCYSQLEVNQSQHSLTCAFEDPDVNITNLEFEICGALV
EV

KCLNFRKLQEIFYFIETKKFLLIGKSNICVKVGEKSLTCKKIDLTITVKPEAPFDLSVVYR
EGANDFVVTFNTSHLQKKYVKVLMHDVAYRQEKDENKWTHVNLSSTKLTLQLRKL
QPAAM

YEIKVRSIPDHYFKGFWSEWSPSYFRTPEINNSSGEMDLIPPWGWPGNTLVAVSIF

50

LLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQWTWMGAHGAGVLL
SQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSDVL
PAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNNYCALGCYGG
GWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHEDLQ
GMLLPSVLSKARSWTF

配列番号70

IL7r-alpha /IL9R/IL7RaTM

ESGYAQNGDLEDAELDDYSFSCYSQLEVNGSQHSLTCAFEDPDVNITNLEFEICGALV
EV

KCLNFRKLQEIYFIETKKFLLIGKSNICVKVGEKSLTCKKIDLTTIVKPEAPFDLSVVYR
EGANDFVVTFNTSHLQKKYVKVLMHDVAYRQEKDENKWTHVNLSSTKLTLQKRL
QPAAM

YEIKVRSIPDHYFKGFWSEWSPSYFRTPEINNSSGEMD PILLTISILSFFSVALLVIL
ACVLW

VKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQWTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPC
VQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSDVLPAAGCTEWRVQTLAY
LPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNNYCALGCYGGGWHLSALPGNTQSS
GPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWT
F

配列番号71

IL7r-alpha /IL9R/IL2RbTM

ESGYAQNGDLEDAELDDYSFSCYSQLEVNGSQHSLTCAFEDPDVNITNLEFEICGALV
EV

KCLNFRKLQEIYFIETKKFLLIGKSNICVKVGEKSLTCKKIDLTTIVKPEAPFDLSVVYR
EGANDFVVTFNTSHLQKKYVKVLMHDVAYRQEKDENKWTHVNLSSTKLTLQKRL
QPAAM

YEIKVRSIPDHYFKGFWSEWSPSYFRTPEINNSSGEMD IPWLGHLLVGLSGAFGFI
ILVYLLI VKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQWTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQ
GALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSDVLPAAGCTEWR
VQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNNYCALGCYGGGWHLSALP
GNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLS
KARSWTF

配列番号72

IL4r-alpha/IL9R

MKVLQEPTCVSDYMSISTCEWKMNPTNCSTELRLLYQLVFLLEAHTCIPENNGG
AGCV

CHLLMDDVVSADNYTDLWAGQQLLWKGSFKPSEHVKPRAPGNLTVHTNVSDTLL
LTWSN

PYPDPNYLYNHLTYAVNIWSENDPADFRIYNVTYLEPSLRIAASTLKSGISYRARVRA
WA

QCYNTTWSEWSPSTKWHNSYREPFEQHLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLF
KLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQWTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQG
ALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSDVLPAAGCTEWRV
QTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNNYCALGCYGGGWHLSALP
NTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSK
ARSWTF

配列番号73

IL4r-alpha/IL9R/IL7RaTM

MKVLQEPTCVSDYMSISTCEWKMNPTNCSTELRLLYQLVFLLEAHTCIPENNGG
AGCV

CHLLMDDVVSADNYTLDLWAGQQLLWKGSFKPSEHV KPRAPGNLTVHTNVSDTLL
LTWSN
PYPPDNYLYNHLYAVNIWSENDPADFRIYNVTYPEPSLRIAASTLKSGISYRARVRA
WA
QCYNTTWSEWSPSTKWHNSYREPFEQH PILLTISILSFFSVALLVILACVLW
VKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGGALEPC
VQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSDVLPA GCTEWRVQTLAY
LPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSSSNNNNYCALGCGGWHL SALPGNTQSS
GPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHEDLQGM LLLPSVLSKARSWT
F

10

配列番号74

IL4r-alpha/IL9R/IL2RbTM
MKVLQEPTCVSDYMSISTCEWKMN GPTNCSTELRLLYQLVFL LSEAHTCIPENNGG
AGCV
CHLLMDDVVSADNYTLDLWAGQQLLWKGSFKPSEHV KPRAPGNLTVHTNVSDTLL
LTWSN
PYPPDNYLYNHLYAVNIWSENDPADFRIYNVTYPEPSLRIAASTLKSGISYRARVRA
WA
QCYNTTWSEWSPSTKWHNSYREPFEQH IPWLGHLLVGLSGAFGF IILVYLLI VKRI
FYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGGALEPCVQEA
TALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSDVLPA GCTEWRVQTLAYLPQE
DWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSSSNNNNYCALGCGGWHL SALPGNTQSSGPI
ALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHEDLQGM LLLPSVLSKARSWTF

20

配列番号75

IL2r-beta Ectodomain /IL9R
AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQD GALQDTSCQVHAWPD RRRRNQTCELLPVSQ
ASWAC
NLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHV
ETH
RCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLET LTPDTQ
YEF
QVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDTLIPPWG WPGNTLVAVSIFLLLT
GPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDC
AGTPQGGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSDVLPA G
CTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSSSNNNNYCALGCGGW H
LSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHEDLQGM L
LLPSVLSKARSWTF

30

配列番号76

IL2r-beta Ectodomain /IL9R/IL7RaTM
AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQD GALQDTSCQVHAWPD RRRRNQTCELLPVSQ
ASWAC
NLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHV
ETH
RCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLET LTPDTQ
YEF
QVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDT PILLTISILSFFSVALLVILACVL
W
VKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGGALEPC
VQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSDVLPA GCTEWRVQTLAY
LPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSSSNNNNYCALGCGGWHL SALPGNTQSS

40

50

GPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWT
F

配列番号77

IL2r-beta Ectodomain /IL9R/IL2RbTM

AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQD GALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQ
ASWAC

NLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHV
ETH

RCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPTDQ
YEF

QVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDT IPWLGHLLVGLSGAFGFIILVY
LLI VKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQTMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGAL
EPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSSEDVLPAGCTEWRVQT
LAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNT
QSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKAR
SWTF

配列番号78

IL2r-alpha Ectodomain/IL9R

ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWD
NQCQ

CTSSATRNTTKQVTPQPPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATE
RIYH

FVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGE
EKPQA

SPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQLIPPWGWPGNTLVAVSIFL
LLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQTMGAHGAGVLLS
QDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSSEDVLP
AGCTEWRVQT LAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGG
WHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHEDLQG
MLLPSVLSKARSWTF

配列番号79

IL2r-alpha Ectodomain/IL9R/IL7RaTM

ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWD
NQCQ

CTSSATRNTTKQVTPQPPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATE
RIYH

FVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGE
EKPQA

SPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQ PILLTISILSFFSVALLVIL
ACVLW

VKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQTMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPC
VQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSSEDVLPAGCTEWRVQT LAY
LPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSS
GPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWT
F

配列番号80

IL2r-alpha Ectodomain/IL9R/IL2RbTM

ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWD
NQCQ

CTSSATRNTTKQVTPQPPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATE

10

20

30

40

50

RIYH

FVVGQM VYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGE
EKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQ IPWLGHLLVGLSGAFGFII
LVYLLI VKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQWTWMAHGAGVLLSQDCAGTPQ
GALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSDVLPAAGCTEWR
VQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALP
GNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLS
KARSWTF

配列番号81

ILT5/IL9R/cGC-F

GPFPKPTLWAEPGSVISWGSPVTIWCQGSQEAQEYRLHKEGSPEPLDRNNPLEPKN
KARFSIPSMTEHHAGRYRCHYYSSAGWSEPSDPLEMVMTGAYSKPTLSALPSPVVASGGN
MTLRCGSQKGYHHFVLMKEGEHQLPRTLDSQQLHSRGFQALFPVGPVTPSHRWRFTCYYY
YTNTPWVWSHPSDPLEILPSGVSARKPSLLTLQGPVLAPGQSLTLQCGSDVGYNRFVLYKEG
ERDFLQRPQQPQAGLSQANFTLGPVSPSNGGQYRCYGAHNLSSEWSAPSDPLNILMAG
QIYDTVSLSAQPGPTVASGENVTLLCQSWWQFDTFLLTKEGAAHPPLRLRSMYGAHKYQA
EFPMSPV TSAHAGTYRCYGSYSSNP HLLSHPSEPLELVVSGHSGGSSLPPTGPPSTPGLGRY
LELIPPWGWP GNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYS
VHNGNFQWTWMAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVL
EEEQEGPGTRLPGNLSSDVLPAAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGS
RSSSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQG
VAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMP
RIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKG GALGEGP
GASPCNQHSPLYWAPPCYTLKPET

配列番号82

ILT5/IL9R/cGC-S

GPFPKPTLWAEPGSVISWGSPVTIWCQGSQEAQEYRLHKEGSPEPLDRNNPLEPKN
KARFSIPSMTEHHAGRYRCHYYSSAGWSEPSDPLEMVMTGAYSKPTLSALPSPVVASGGN
MTLRCGSQKGYHHFVLMKEGEHQLPRTLDSQQLHSRGFQALFPVGPVTPSHRWRFTCYYY
YTNTPWVWSHPSDPLEILPSGVSARKPSLLTLQGPVLAPGQSLTLQCGSDVGYNRFVLYKEG
ERDFLQRPQQPQAGLSQANFTLGPVSPSNGGQYRCYGAHNLSSEWSAPSDPLNILMAG
QIYDTVSLSAQPGPTVASGENVTLLCQSWWQFDTFLLTKEGAAHPPLRLRSMYGAHKYQA
EFPMSPV TSAHAGTYRCYGSYSSNP HLLSHPSEPLELVVSGHSGGSSLPPTGPPSTPGLGRY
LELIPPWGWP GNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYS
VHNGNFQWTWMAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVL
EEEQEGPGTRLPGNLSSDVLPAAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGS
RSSSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQG

10

20

30

40

50

VAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPERTMPRIP
TLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGA
SPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号 83

ILT3/IL9R/cGC-F

QAGPLPKPTLWAEPGSVISWGN SVTIWCQGTLEAREYRLDKEESPAPWDRQNP
LEPKNKA

RFSIPSMTE DYAGRYRCYRSPVGWSQPSDPLELVM TGAYSKPTLSALPSPLVTSGK
SVT

LLCQSRSPMDTFLLIKERAAHPLLHLRSEHGAQQHQAEFPMSPVTSVHGGTYRCFSS
HGF 10

SHYLLSHPSDPLELIVSGSLEDPRPSPTRSVSTAAGPEDQPLMPTGSVPHSGLRRHW
ELIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSV
HNGNFQTMGAHGAHVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATAALLTCGPARPWKSVALE
EEQEGPGTRLPGNLSSDVLPA GCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGS
RSSSSSSSSNNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQG
VAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMP
RIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGP
GASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号 84

ILT3/IL9R/cGC-S

QAGPLPKPTLWAEPGSVISWGN SVTIWCQGTLEAREYRLDKEESPAPWDRQNP
LEPKNKA

RFSIPSMTE DYAGRYRCYRSPVGWSQPSDPLELVM TGAYSKPTLSALPSPLVTSGK
SVT

LLCQSRSPMDTFLLIKERAAHPLLHLRSEHGAQQHQAEFPMSPVTSVHGGTYRCFSS
HGF 20

SHYLLSHPSDPLELIVSGSLEDPRPSPTRSVSTAAGPEDQPLMPTGSVPHSGLRRHW
ELIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSV
HNGNFQTMGAHGAHVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATAALLTCGPARPWKSVALE
EEQEGPGTRLPGNLSSDVLPA GCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGS
RSSSSSSSSNNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQG
VAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPERTMPRIP
TLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGA
SPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号 85

ILT4 IL9R/cGC-F

QTGTIPKPTLWAEPDSVITQGSPTLSCQGSLEAQEYRLYREKKSASWITRIRPELVK
NG

QFHIPSITWEHTGRYGCQYYSRARWSELSDPLVLVMTGAYPKPTLSAQPSPVVTSGG
RVT 40

LQCESQVAFGGFILCKEGEEHPQCLNSQPHARGSSRAIFSVGPVSPNRRWSHRCYG
YDL

NSPYVWSSPSDLLELLVPGVSKKPSLSVQPGPVVAPGESLTLQCVSDVGYDRFVLYK
EGE

RDLRQLPGRQPQAGLSQANFTLGPVSRSYGGQYRCYGAHNLSSECSAPSDPLDILIT
GQI

RGTPFISVQPGPTVASGENVTLLCQSWRQFHTFLLTKAGAADAPLRLRSIHEYPKYQ
AEF

PMSPVTSAHAGTYRCYGSLSNDPYLLSHPSEPLELVVSGPSMGSSPPPTGPISTPAGP 50

ED

QPLTPTGSDPQSGLGRLGVLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKR
IFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQTMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQE
ATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSDVLPAAGCTEWRVQTLAYLPQ
EDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLALPGNTQSSGPI
PALACGLSCDHQGLETTQQGVAVWLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFG
GGGSGGGGSGGGGSSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYS
ERLCLVSEIPPKGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号 86

ILT4 IL9R/cGC-S

QTGTIPKPTLWAEPSVITQGSPTLSCQGSLEAQEYRLYREKKSASWITRIRPELVK
NG
QFHIPSITWEHTGRYGCQYYSRARWSELSDPLVLVMTGAYPKPTLSAQPSPVVTSGG
RVT
LQCESQVAFGGFILCKEGEEHPQCLNSQPHARGSSRAIFSVGPVSPNRRWSHRCYG
YDL
NSPYVWSSPSDLLELLVPGVSKKPSLSVQPGPVVAPGESLTLQCVSDVGYDRFVLYK
EGE
RDLRQLPGRQPQAGLSQANFTLGPVSRSYGGQYRCYGAHNLSSECSAPSDPLDILIT
GQI

RGTPFISVQPGPTVASGENVTLLCQSWRQFHTFLLTKAGAADAPLRLRSIHEYPKYQ
AEF
PMSPVTSAHAGTYRCYGSLSNDPYLLSHPSEPLELVVSGPSMGSSPPPTGPISTPAGP
ED

QPLTPTGSDPQSGLGRLGVLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKR
IFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQTMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQE
ATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSDVLPAAGCTEWRVQTLAYLPQ
EDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLALPGNTQSSGPI
PALACGLSCDHQGLETTQQGVAVWLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFQ
PQPQPQPQPQPERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSER
LCLVSEIPPKGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号 87

ILT2 IL9R/cGC-F

GHLPKPTLWAEPSVITQGSPTLRCQGGQETQEYRLYREKKTALWITRIPQELVKK
GQF
PIPSITWEHAGRYRCYYSDDTAGRSESSDPLELVVTGAYIKPTLSAQPSPVVNSGGNV
IL
QCDSQVAFDGFSLCKEGEDEHPQCLNSQPHARGSSRAIFSVGPVSPSRRWWYRCYA
YDSN
SPYEWSLPSDLLELLVLGVSKKPSLSVQPGPIVAPEETLTLQCGSDAGYNRFVLYKD
GER
DFLQLAGAQPQAGLSQANFTLGPVSRSYGGQYRCYGAHNLSSEWSAPSDPLDILIAG
QFY
DRVSLSVQPGPTVASGENVTLLCQSQGWMTFLLTKEGAADDPWRLRSTYQSQKY
QAEFP
MGPVTSAHAGTYRCYGSQSSKPYPLLTHPSDPLELVVSGPSGGPSSPTTGPTSTSGPE
DQP

LTPTGSDPQSGLGRLGVLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFY
QNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQTMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATA
LLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSDVLPAAGCTEWRVQTLAYLPQEDW

10

20

30

40

50

APTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNNYCALGCGYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALA
CGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGM L LPSVLSKARSWTFGGGGS
GGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLC
LVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号88

ILT2 IL9R/cGC-S

GHLPKPTLWAEPGSVITQGSPVTLRCQGGQETQEYRLYREKKTALWITRIPQELVKK
GQF

PIPSITWEHAGRYRCYYGSDTAGRSESSDPLELVVTGAYIKPTLSAQPSPVVNSGGNV
IL

QCDSQVAFDGFSLCKEGEDEHPQCLNSQPHARGSSRAIFSVGPVSPSRRWWYRCYA
YDSN

SPYEWSLPSDLLELLVLGVSKKPSLSVQPGPIVAPEETLTLQCGSDAGYNRFVLYKD
GER

DFLQLAGAQPQAGLSQANFTLGPVSRSYGGQYRCYGAHNLSSEWSAPSDPLDILIAG
QFY

DRVSLSVQPGPTVASGENVTLLCQSQGW MQTFLLTKEGAADDPWRLRSTYQSQKY
QAEFP

MGPV TSAHAGTYRCYGSQSSKPYLLTHPSDPLELVVSGPSGGPSSPTTGPTSTSGPE
DQP

LTPTGSDPQSGLGRHLGVLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFY
QNVPS PAMFFQPLYSVHNGNFQ TWMGAHGAGVLLS QDCAGTPQG ALEPCVQEATA

LLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDW
APTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNNYCALGCGYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALA

CGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGM L LPSVLSKARSWTFQPPQ
PQPQPQPRTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCCLVS

EIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号89

CTLA4 IL9R/cGC-F

KAMHVAQPAVV LASSRG IASFVCEYASPGKATEVRVTVLRQADSQVTEVCAATYMM
GNEL

TFLDDSICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYL GIGNGTQIYVID
PE

PCPDSDLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPS PAMFFQ
PLYSVHNGNFQ TWMGAHGAGVLLS QDCAGTPQG ALEPCVQEATA LLTCGPARPWK

SVALEEEQEGPGTRLPGNLSSDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPP
DSEGSRSSSSSSSSNNNNNYCALGCGYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGL

ETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGM L LPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGS
ERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCCLVSEIPPKGG

ALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号90

CTLA4 IL9R/cGC-S

KAMHVAQPAVV LASSRG IASFVCEYASPGKATEVRVTVLRQADSQVTEVCAATYMM
GNEL

TFLDDSICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYL GIGNGTQIYVID
PE

PCPDSDLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPS PAMFFQ
PLYSVHNGNFQ TWMGAHGAGVLLS QDCAGTPQG ALEPCVQEATA LLTCGPARPWK

SVALEEEQEGPGTRLPGNLSSDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPP
DSEGSRSSSSSSSSNNNNNYCALGCGYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGL

10

20

30

40

50

ETQQGVAVVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQP
MPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALG
EGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号91

TIM3/IL9R/cGC-F

SEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWVGKGACPVFECGNVVLRTDERDVNY
WTSR

YWLNGDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFNLKLVIKPAKVTPAPT
RQ

RDFTAAFPRMLTTRGHGPAETQTLGSLPDINLTQISTLANELRDSRLANDLRDSGATI
RI

GLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSV
HNGNFQTMGAHAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATAALLTCGPARPWKSVALE
EEQEGPGTRLPGNLSSDVLPACTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGS
RSSSSSSSSNNNNNYCALGCYGGWHLALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQG
VAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMP
RIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGP
GASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号92

TIM3/IL9R/cGC-S

SEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWVGKGACPVFECGNVVLRTDERDVNY
WTSR

YWLNGDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFNLKLVIKPAKVTPAPT
RQ

RDFTAAFPRMLTTRGHGPAETQTLGSLPDINLTQISTLANELRDSRLANDLRDSGATI
RI

GLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSV
HNGNFQTMGAHAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATAALLTCGPARPWKSVALE
EEQEGPGTRLPGNLSSDVLPACTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGS
RSSSSSSSSNNNNNYCALGCYGGWHLALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQG
VAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPQPMPRI
PTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGP
GASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号93

LAG3/IL9R/cGC-S

LQPGAEPVWVAQEGAPAQLPCSPTIPLQDLSLLRRAGVTWQHQPDSGPPAAAPGH
PLAP

GPHPAAPSSWGPRPRRYTVLSVGPGGLRSGRLPLQPRVQLDERGRQRGDFSLWLRP
ARRA

DAGEYRAAVHLRDRALSCRLRLRLGQASMTASPPGSLRASDWVILNCFSRPDRPAS
VHW

FRNRGQGRVPVRESPPHHLAESFLFLPQVSPMDSGPWGCILTYRDGFNVSIMYNLT
VLGL

EPPTPLTVYAGAGSRVGLPCRLPAGVGTRSFLTAKWTPPGGGPDLLVTGDNGDFTLR
LED

VSQAQAGTYTCHILQEQQNLATVTLAIITVTPKSFGSPGSLGKLLCEVTPVSGQERF
VW

SSLDTPSQRSFSGPWLEAQEAQLLSQPWQCQLYQGERLLGAAVYFTELSSPGAQRSG
RAP

GALPAGHLLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMF

10

20

30

40

50

FQPLYSVHNGNFQTW MGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARP
WKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSDVLPA GCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPA
PPDSEGSRSSSSSSSSNNNNNYCALG CYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQ
GLETQQGVAWVLAGHCQR PGLHEDLQGM L LPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPPE
RTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDY SERLCLVSEIPP K GGA
LGEGPGASPCNQHS PYWAPPCYTLKPET

配列番号94

LAG3/IL9R/cGC-F

LQPGA EVPVWAQEGAP AQLPCSPTIPLQDLSLLRRAGVTWQHQPDSGPPAAAPGH
PLAP

GPHPAAPSSWGPRPRRYTVLSVGP GGLRSGRLPLQPRVQLDERGRQRGDFSLWLRP
ARRA

DAGEYRAAVHLRDRALSCRLRLRLGQASMTASPPGSLRASDWVILNCFSRPDRPAS
VHW

FRNRGQGRVPVRESPHHHLAESFLFLPQVSPMDSGPWGCILTYRDGFNVSIMYNLT
VLGL

EPPTPLTVYAGAGSRVGLPCRLPAGVGTRSF LTAKWTPPGGGPDLLVTGDNGDFTLR
LED

VSQAQAGTYTCH IHLQEQQLNATVTLAIITVTPKSFGSPGSLGKLLCEVTPVSGQERF
VW

SSLDTPSQRSFSGPWLEAQEAQLLSQPWQCQLYQGERLLGA AVYFTELSSPGAQRSG
RAP

GALPAGHLLIPPWGWP GNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPS PAMF
FQPLYSVHNGNFQTW MGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARP
WKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSDVLPA GCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPA
PPDSEGSRSSSSSSSSNNNNNYCALG CYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQ
GLETQQGVAWVLAGHCQR PGLHEDLQGM L LPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGG
GSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDY SERLCLVSEIPP K
GGALGEGPGASPCNQHS PYWAPPCYTLKPET

配列番号95

PD1/IL9R/cGC-F

FTVTVPKDLYVVEYGSNM TIECKFPVEKQLDLAALIVYWEMEDKNIIQFVHG EEDLK
VQH

SSYRQRARLLKDQLSLGNAALQITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAPYN
KIN

QRILVVD PVTSEHELTCAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTTNSKREEKLFNVTS
TLR

INTTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELV IPELPLAHPPNERLIPPWGWP GNTLVAVSIF
LLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPS PAMFFQPLYSVHNGNFQTW MGAHGAGVLL
SQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSDVL
PAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNNYCALG CYG
GWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQ GLETQQGVAWVLAGHCQR PGLHEDLQ
GM L LPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGS ERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFS
AWSGVSKGLAESLQPDY SERLCLVSEIPP K GGALG

EGPGASPCNQHS PYWAPPCYTLKPET

配列番号96

PD1/IL9R/cGC-S

FTVTVPKDLYVVEYGSNM TIECKFPVEKQLDLAALIVYWEMEDKNIIQFVHG EEDLK
VQH

SSYRQRARLLKDQLSLGNAALQITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAPYN

10

20

30

40

50

KIN

QRILVVD PVTSEHELT CQAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTTNSKREEKLFNVTS
TLRINTTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVIPELPLAHPPNERLIPPWGWPGNTLVAVSIF
LLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPS PAMFFQPLYSVHNGNFQ TWMGAHGAGVLL
SQDCAGTPQG ALEPCVQEATALLTCGP ARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSS EDVL
PAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAP TSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNNYCALGCY G
GWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHEDLQ
GMLLP SVLSKARSWTFQPQPQPQPQP PERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWS
GVSKGLAESLQPDY SERLCLVSEIPP KGGALG
EGPGASPCNQHS PYWAPPCYTLKPET

10

配列番号97

OPG/IL9R/cGC-F

ETFPPKYLHYDEETSHQLLCDKCPPGTYLKQHCTAKWKTVCAPCPDHYYTDSWHTS
DECLYCSPVCKELQYVKQECNRTHNRVCECKEGRYLEIEFCLKHRSCPPGFGVVQAGTPER
NTVCKRCPDGFFSNETSSKAPCRKHTNCSVFGLLLTQKGNATHDNICSGNSESTQKCGID
VTLCEEAFFRFAVPTKFTPNWLSVLVDNLPGTKVNAESVERIKRQHSSQEQT FQLLKLWK
HQN

20

KDQDIVKKIIQDIDLCENSVQRHIGHANLTFEQLRSLMESLP GKKVGAEDIEKTIKAC
KPSDQILKLLSLWRIKNGDQDTLKGLMHALKH SKTYHFPKTVTQSLKKTIRFLHSFTMY
KLYQKLFLEMIGNQVQSVKISCLLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRI
FYQNVPS PAMFFQPLYSVHNGNFQ TWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQG ALEPCVQE
ATALLTCGP ARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSS EDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQE
DWAP TSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPI
PALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHEDLQGM LLP SVLSKARSWTFGG
GGSGGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSE
RLCLVSEIPP KGGALGEGPGASPCNQHS PYWAPPCYTLKPET

30

配列番号98

OPG/IL9R/cGC-S

ETFPPKYLHYDEETSHQLLCDKCPPGTYLKQHCTAKWKTVCAPCPDHYYTDSWHTS
DECLYCSPVCKELQYVKQECNRTHNRVCECKEGRYLEIEFCLKHRSCPPGFGVVQAGTPER
NTVCKRCPDGFFSNETSSKAPCRKHTNCSVFGLLLTQKGNATHDNICSGNSESTQKCGID
VTLCEEAFFRFAVPTKFTPNWLSVLVDNLPGTKVNAESVERIKRQHSSQEQT FQLLKLWK
HQN

40

KDQDIVKKIIQDIDLCENSVQRHIGHANLTFEQLRSLMESLP GKKVGAEDIEKTIKAC
KPSDQILKLLSLWRIKNGDQDTLKGLMHALKH SKTYHFPKTVTQSLKKTIRFLHSFTMY
KLYQKLFLEMIGNQVQSVKISCLLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRI
FYQNVPS PAMFFQPLYSVHNGNFQ TWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQG ALEPCVQE
ATALLTCGP ARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSS EDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQE
DWAP TSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPI

50

ALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFQP
QPQPQPQPQPPTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERL
CLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号99

TACI/IL9R/cGC-F

MSGLGRSRRGGRSRVDQEERFPQGLWTGVAMRSCPEEQYWDPLLGTCTMSCKTICN
HQSQR

TCAAFCRSLSCRKEQGKFYDHLLRDCISCASICGQHPKQCAYFCENKLRSVNLPPEL
RR

QRSGEVENNSDNSGRYQGLEHRGSEASPALPGLKLSADQVALVYS LIPPWGWPGNT
LVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAGH
GAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGN
LSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSSSNNNNY
CALGCGYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRP
GLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEY
HGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAP
PCYTLKPET

10

配列番号100

TACI/IL9R/cGC-S

MSGLGRSRRGGRSRVDQEERFPQGLWTGVAMRSCPEEQYWDPLLGTCTMSCKTICN
HQSQR

TCAAFCRSLSCRKEQGKFYDHLLRDCISCASICGQHPKQCAYFCENKLRSVNLPPEL
RR

QRSGEVENNSDNSGRYQGLEHRGSEASPALPGLKLSADQVALVYS LIPPWGWPGNT
LVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAGH
GAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGN
LSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSSSNNNNY
CALGCGYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRP
GLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPPTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGN
FSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPC
YTLKPET

20

30

配列番号101

BCMA/IL9R/cGC-F

MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCSSTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNALIP
PWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGN
FQTWMGAGHAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEG
PGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSS
SSSSNNNNYCALGCGYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWV
LAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTL
KNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASP
CNQHSPYWAPPCYTLKPET

40

配列番号102

BCMA/IL9R/cGC-S

MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCSSTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNALIP
PWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGN
FQTWMGAGHAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEG
PGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSS
SSSSNNNNYCALGCGYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWV
LAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPPTMPRIPTLKNL
EDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQ

50

HSPYWAPPCYTLKPET

配列番号103

NGFR/IL9R/cGC-F

KEACPTGLYTHSGECCACACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKP
CTE

CVGLQSMSAPCVEADDAVCRCAYGYYQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFSCQDKQNT
VCEE

CPDGTYSDEANHVDPCLPCTVCEDTERQLRECTRWADAECEEIPGRWITRSTPPEGS
DST

APSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLIPPWGWPGNTLVA
VSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQTMGAHGAG
VLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSE
DVLPAAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNNYCALG
CYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHED
LQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNF
SAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYT
LKPET

10

配列番号104

NGFR/IL9R/cGC-S

KEACPTGLYTHSGECCACACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKP
CTE

CVGLQSMSAPCVEADDAVCRCAYGYYQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFSCQDKQNT
VCEE

CPDGTYSDEANHVDPCLPCTVCEDTERQLRECTRWADAECEEIPGRWITRSTPPEGS
DST

APSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLIPPWGWPGNTLVA
VSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQTMGAHGAG
VLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSE
DVLPAAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNNYCALG
CYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHED
LQGMLLPSVLSKARSWTFQPPQPQPQPQPMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSA
WSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLK
PET

20

30

配列番号105

EDAR/IL9R/cGC-F

EYSNCGENEYYNQTTGLCQECPPCGPGGEEPYLSCGYGTKDEDDYGCVPKPAEKFSKGG
YQI

CRRHKDCEGFFRATVLTTPGDMENDAECGPCLPGYYMLENRPRNIYGMVCYSCLLAP
PNTK

ECVGATSGASANFPGTSGSSTLSPFQHAHKELSGQGHLATALIPPWGWPGNTLVAVS
IFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQTMGAHGAGV
LLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSED
VLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNNYCALGC
YGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHEDL
QGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFS
AWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTL
KPET

40

配列番号106

EDAR/IL9R/cGC-S

EYSNCGENEYYNQTTGLCQECPPCGPGGEEPYLSCGYGTKDEDDYGCVPKPAEKFSKGG

50

YQI

CRRHKDCEGFFRATVLT PGDMENDAECGPCLPGYYMLENRPRNIYGMVCYSCLLAP
PNTK
ECVGATSGASANFPGTSGSSTLSPFQHAHKELSGQGHLATALIPPWGWPGNTLVAVS
IFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQWTWGAHGAGV
LLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSSED
VLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSSSNNNNYCALGC
YGGWHL SALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDL
QGM L LPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQP PERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAW
SGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPP KGGALGEGPGASPCNQHSPLYWAPPCYTLKP
ET

10

配列番号107

DCR2 (TNFRSF10D) /IL9R/cGC-F

ATIPRQDEVPPQQT VAPQQQRSLKEEECPAGSHRSEYTGACNPCTEGVDYTIASNNL
PSC
LLCTVCKSGQTNKSSCTTTTRDTVCQCEKGSFQDKNSPEMCRTCRTGCPRGMVKVSN
CTPR

SDIKCKNES AASSTGKTPAAEETVTTILGMLASPHYHLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLT
GPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQWTWGAHGAGVLLSQDC
AGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSSEDVLPAGC
TEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWH
LSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGM L L
PSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSG
VSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPP KGGALGEGPGASPCNQHSPLYWAPPCYTLKPET

20

配列番号108

DCR2 (TNFRSF10D) /IL9R/cGC-S

ATIPRQDEVPPQQT VAPQQQRSLKEEECPAGSHRSEYTGACNPCTEGVDYTIASNNL
PSC
LLCTVCKSGQTNKSSCTTTTRDTVCQCEKGSFQDKNSPEMCRTCRTGCPRGMVKVSN
CTPR

30

SDIKCKNES AASSTGKTPAAEETVTTILGMLASPHYHLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLT
GPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQWTWGAHGAGVLLSQDC
AGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSSEDVLPAGC
TEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWH
LSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGM L L
PSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQP PERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSK
GLAESLQPDYSERLCLVSEIPP KGGALGEGPGASPCNQHSPLYWAPPCYTLKPET

配列番号109

DCR1 (TNFRSF10C) /IL9R/cGC-F

ATTARQEEVPQQT VAPQQQRHSFKGEECPAGSHRSEHTGACNPCTEGVDYTNASNN
EPSC
FPCTVCKSDQKHKSSCTMTRDTVCQCKEGTFRNENSP EMCRCRCSPSGEVQVSNC
TSWD

40

DIQCVEEFGANATVETPAAEETMNTSPGTPAPAAEETMNTSPGTPAPAAEETMTTSP
GTP

APAAEETMTTSPGTPAPAAEETMITSPGTPALIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTY
LLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQWTWGAHGAGVLLSQDCAGTP
QGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSSEDVLPAGCTEW
RVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHL SAL
PGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGM L LPSVL

50

SKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKG
LAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号110

DCR1 (TNFRSF10C) /IL9R/cGC-S

ATTARQEEVPQQTVPAPQQQRHSFKGEECPAGSHRSEHTGACNPCTEGVDYTNASNN
EPSC

FPCTVCKSDQKHKSCTMTRDTVQCCKEGTFRNENSPEMCRKCSRCPSGEVQVSNC
TSWD

DIQCVEEFGANATVETPAAEETMNTSPGTPAPAAEETMNTSPGTPAPAAEETMTTSP
GTP

10

APAAEETMTTSPGTPAPAAEETMITSPGTPALIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTY
LLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAGAGVLLSQDCAGTP
QGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSADVLPAGCTEW
RVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCGYGGWHL
SALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGM
LLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPRTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGV
SKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号111

CD40/IL9R/cGC-F

EPPTACREKQYLINSQCCSLCQPGQKLVSDCTEFTETECCLPCGESEFLDTWNRETHC
HQH

20

KYCDPNLGLRVQQKGTSETDTICTCEEGWHCTSEACESCVLHRSCSPGFGVKQIATG
VSD

TICEPCPVGFFSNVSSAFEKCHPWTSCETKDLVVQQAGTNKTDVVCGPQDRLRLIPP
WGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNF
QTWMGAGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEG
PGTRLPGNLSSADVLPAGCTEW RVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSS
SSSSNNNNYCALGCGYGGWHL
SALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGM
LLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLK
NLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPC
NQHSPYWAPPCYTLKPET

30

配列番号112

CD40/IL9R/cGC-S

EPPTACREKQYLINSQCCSLCQPGQKLVSDCTEFTETECCLPCGESEFLDTWNRETHC
HQH

KYCDPNLGLRVQQKGTSETDTICTCEEGWHCTSEACESCVLHRSCSPGFGVKQIATG
VSD

TICEPCPVGFFSNVSSAFEKCHPWTSCETKDLVVQQAGTNKTDVVCGPQDRLRLIPP
WGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNF
QTWMGAGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEG
PGTRLPGNLSSADVLPAGCTEW RVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSS
SSSSNNNNYCALGCGYGGWHL
SALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGM
LLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPRTMPRIPTLKNLE
DLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQH
SPYWAPPCYTLKPET

40

配列番号113

FAS/IL9R/cGC-F

QVTDINSKGLELRKTVTTVETQNLEGLHHDGQFCHKPCPPGERKARDCTVNGDEPD
CVPC

QEGKEYTDKAHFSSKCRRCRLCDEGHGLEVEINCTRTQNTKCRCKPNFFCNSTVCEH

50

CDP

CTKCEHGIIKECTLTSNTKCKEEGSRSNLIPPWGWP GNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFK
LSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQ TWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGAL
EPCVQEATAALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSSEDLVLPAGCTEWRVQT
LAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSSSNNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNT
QSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHEDLQGM LLLPSVLSKAR
SWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESL
QPDYSERLCLVSEIPPKG G GALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号114

FAS/IL9R/cGC-S

QVTDINSKGLELRKTVTTVETQNL EGLHHDGQFCHKPCPPGERKARDCTVNGDEPD
CVPC

QEGKEYTDKAHFSSKCRRCRLCDEGHGLEVEINCTRTQNTKCRCKPNFFCNSTVCEH
CDP

CTKCEHGIIKECTLTSNTKCKEEGSRSNLIPPWGWP GNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFK
LSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQ TWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGAL
EPCVQEATAALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSSEDLVLPAGCTEWRVQT
LAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSSSNNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNT
QSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHEDLQGM LLLPSVLSKAR
SWTFQPPQPPQPPQPERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQP
DYSERLCLVSEIPPKG G GALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号115

DR4/IL9R/cGC-F

ASGTEAAAATPSKVWGSSAGRIEPRGGGRGALPTSMGQHGPSARARAGRAPGPRPA
REAS

PRLRVHKTFKFVVVGVL LQVVPSSAATIKLHDQSIGTQQWEHSPLGELCPPGSHRSE
HPG

ACNRCTEGVGYTNASNNLFA CLPCTACKSDEEERSPCTTTTRNTACQCKPGTFRNDNS
AEM

CRKCSRGCPRG MVKVKDCTPWS DIECVHKESGNHNLIPPWGWP GNTLVAVSIFLL
LTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQ TWMGAHGAGVLLSQ
DCAGTPQGALEPCVQEATAALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSSEDLVLP
GCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSSSNNNNNYCALGCYGG
WHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHEDLQG
MLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSA
WSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKG G GALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLK
PET

配列番号116

DR4/IL9R/cGC-S

ASGTEAAAATPSKVWGSSAGRIEPRGGGRGALPTSMGQHGPSARARAGRAPGPRPA
REAS

PRLRVHKTFKFVVVGVL LQVVPSSAATIKLHDQSIGTQQWEHSPLGELCPPGSHRSE
HPG

ACNRCTEGVGYTNASNNLFA CLPCTACKSDEEERSPCTTTTRNTACQCKPGTFRNDNS
AEM

CRKCSRGCPRG MVKVKDCTPWS DIECVHKESGNHNLIPPWGWP GNTLVAVSIFLL
LTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQ TWMGAHGAGVLLSQ
DCAGTPQGALEPCVQEATAALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSSEDLVLP
GCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSSSNNNNNYCALGCYGG
WHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHEDLQG

10

20

30

40

50

MLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPRTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSG
VSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号117

DR6/IL9R/cGC-F

QPEQKASNLIQTYRHVD RATGQVLTCDKCPAGTYVSEHCTNTSLRVCSSCPVGTFTR
HEN

GIEKCHDCSQPCPWPMIEKLPCAALTDIRECTCPPGMFQSNATCAPHTVCPVGWGV
R KKG T

ETEDVRCKQCARGTFSDVPSSVMKCKAYTDCLSQNLVVIKPGTKETDNVCGTLP
SFS S S T

SPSPGTAIFPRPEHMETHEVPSSTYVPKGMNSTESNSSASVRPKVLSSIQEGT
VPDNT S S

ARGKEDVNKTLPNLQVVNHQQGPHHRHILKLLPSMEATGGEKSSTPIKGP
KRGHPR QNLH

KHFDINEHLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNV
PSPAMF FQPLYSVHNGNFQ TWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEAT
ALLTCGPARP

WKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSDVLPA GCTEWRVQTLAYLPQEDWAPT
SLTRPA PPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCGGWHL SALPGNTQSSGPI
PALACGLSCDHQ

GLETQQGVAWVLAGHCQRPLHEDLQGM L LPSVLSKARSWTFGGGGSGGGG
SGGG GSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSER
LCLVSEIPPK

GGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号118

DR6/IL9R/cGC-S

QPEQKASNLIQTYRHVD RATGQVLTCDKCPAGTYVSEHCTNTSLRVCSSCPVGTFTR
HEN

GIEKCHDCSQPCPWPMIEKLPCAALTDIRECTCPPGMFQSNATCAPHTVCPVGWGV
R KKG T

ETEDVRCKQCARGTFSDVPSSVMKCKAYTDCLSQNLVVIKPGTKETDNVCGTLP
SFS S S T

SPSPGTAIFPRPEHMETHEVPSSTYVPKGMNSTESNSSASVRPKVLSSIQEGT
VPDNT S S

ARGKEDVNKTLPNLQVVNHQQGPHHRHILKLLPSMEATGGEKSSTPIKGP
KRGHPR QNLH

KHFDINEHLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNV
PSPAMF FQPLYSVHNGNFQ TWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEAT
ALLTCGPARP

WKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSDVLPA GCTEWRVQTLAYLPQEDWAPT
SLTRPA PPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCGGWHL SALPGNTQSSGPI
PALACGLSCDHQ

GLETQQGVAWVLAGHCQRPLHEDLQGM L LPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQP
QPE RTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIP
PKGGA LGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号119

DR5/IL9R/cGC-F

ITQQDLAPQQRAAPQQKRSSPSEGLCPPGHHISEDGRDCISCKYGQDYSTHW
NDLLF CLR

CTRCDSGEVELSPCTTTRNTVCQCEEGTFREEDSPEMCRKCRTGCPRGMVKVGDCT
P W S D

IECVHKESGTHSGEVP AVEETVTSSPGTPASPCSLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLT
G PTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPS PAMFFQPLYSVHNGNFQ TWMGAHGAGVLLSQDCA

GTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSDVLPA
GCT EWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCG
GWHL

10

20

30

40

50

SALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLP
SVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGV
KGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号120

DR5/IL9R/cGC-S

ITQQDLAPQQRAAPQQKRSSPSEGLCPPGHHISEDGRDCISCKYGQDYSTHWNDLLF
CLR

CTRCDSGEVELSPCTTTRNTVCQCEEGTFREEDSPEMCRKCRTGCPRGMVKVGDC
T PWS D

IECVHKESGTHKSGEVPAVEETVTSSPGTPASPCSLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTG
PTYLLFKLSRVRKIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAGAGVLLSQDCA
GTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSSEDLV
PAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSSSNNNNY
CALGCGYGGWHL
SALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLP
SVLSKARSWTFQPPQPQPQPQPPTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKG
LAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号121

DR3/IL9R/cGC-F

QGGTRSPRCDACAGDFHKKIGLFCCRGCPAGHYLKAPCTEPCGNSTCLVCPQD
TFLA WENH

HNSECARCQACDEQASQVALENCASAVADTRCGCKPGWFVECQVSQCVSSSP
FYCQP CLDC

GALHRHTRLLCSRRDTCGTCLPGFYEHDGCVSCPTSTLGSCPERCAAVCGWRQ
LI PPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSRVRKIFYQNVPSAMFFQPLYSVH
NG NFQTWMGAGAGVLLSQDCACTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALE
EEQ EGPTRLPGNLSSSEDLVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPD
SEGSRSS SSSSSNNNNYCALGCGYGGWHL
SALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHEDLQGM
LLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPT LKNLEDLVTEYHGNF
SAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGAS PCNQHSPYWA
PPCYTLKPET

配列番号122

DR3/IL9R/cGC-S

QGGTRSPRCDACAGDFHKKIGLFCCRGCPAGHYLKAPCTEPCGNSTCLVCPQD
TFLA WENH

HNSECARCQACDEQASQVALENCASAVADTRCGCKPGWFVECQVSQCVSSSP
FYCQP CLDC

GALHRHTRLLCSRRDTCGTCLPGFYEHDGCVSCPTSTLGSCPERCAAVCGWRQ
LI PPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSRVRKIFYQNVPSAMFFQPLYSVH
NG NFQTWMGAGAGVLLSQDCACTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALE
EEQ EGPTRLPGNLSSSEDLVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPD
SEGSRSS SSSSSNNNNYCALGCGYGGWHL
SALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHEDLQGM
LLPSVLSKARSWTFQPPQPQPQPQPPTMPRIPTLKN LEDLVTEYHGNFSAWS
GVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCN QHSPYWAPPCY
TLKPET

配列番号123

TNFRSF1B/IL9R/cGC-F

LPAQVAFTPYAPEPGSTCRLREYYDQTAQMCCSKCSPGQHAKVFCTKTS
D TVCDSE DST

YTQLWNWVPECLSCGSRCSDDQVETQACTREQNRICTCRPGWYCALSKQEG
CRLCA PLRK

10

20

30

40

50

CRPGFGVARPGTETSDVVCKPCAPGTFSNTTSSTDICRPHQICNVVAIPGNASMDAV
CTS

TSPTRSMAPGAVHLPQPVSTRSQHTQPTPEPSTAPSTSFLLLPMGPPPAEGSTGDLI
PPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNG
NFQTWMGAGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQ
EGPGTRLPGNLSSSEDLVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSS
SSSSNNNNNYCALGCGYGGWHLALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAV
VLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGGSGGGGSERTMPRIPT
LKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGAS
PCNQHSPYWAPPCYTLKPET

10

配列番号124

TNFRSF1B/IL9R/cGC-S

LPAQVAFTPYAPEPGSTCRLREYYDQTAQMCCSKCSPGQHAKVFCTKTSDTVCDSC
EDST

YTQLWNWVPECLSCGSRCSDDQVETQACTREQNRICTCRPGWYCALSKQEGCRLCA
PLRK

CRPGFGVARPGTETSDVVCKPCAPGTFSNTTSSTDICRPHQICNVVAIPGNASMDAV
CTS

TSPTRSMAPGAVHLPQPVSTRSQHTQPTPEPSTAPSTSFLLLPMGPPPAEGSTGDLI
PPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNG
NFQTWMGAGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQ
EGPGTRLPGNLSSSEDLVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSS
SSSSNNNNNYCALGCGYGGWHLALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAV
VLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFQPPQPQPQPQPQPRTMPRIPTLKN
LEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCN
QHSPYWAPPCYTLKPET

20

配列番号125

TNFRSF1/IL9R/cGC-F

LVPHLGDREKRDSVCPQGKYIHPQNNSICCTKCHKGTLYNDCPGPGQDTCRECES
GSF

30

TASENHLRHCLSCSKCRKEMGQVEISSCTVDRDTVCGCRKNQYRHYWSENLFQCFN
CSLC

LNGTVHLSCQEKQNTVCTCHAGFFLRENECVSCSNCKKSLECTKLCLPQIENVKGTE
DSG

TTLIPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYS
VHNGNFQTWMGAGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALL
EEQEGPGTRLPGNLSSSEDLVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGS
RSSSSSSSSNNNNNYCALGCGYGGWHLALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQG
VAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGGSGGGGSERTMP
RIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGP
GASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

40

配列番号126

TNFRSF1/IL9R/cGC-S

LVPHLGDREKRDSVCPQGKYIHPQNNSICCTKCHKGTLYNDCPGPGQDTCRECES
GSF

TASENHLRHCLSCSKCRKEMGQVEISSCTVDRDTVCGCRKNQYRHYWSENLFQCFN
CSLC

LNGTVHLSCQEKQNTVCTCHAGFFLRENECVSCSNCKKSLECTKLCLPQIENVKGTE
DSG

TTLIPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYS

50

VHNGNFQTW MGAHGAGVLLSQDCAGTPQG ALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVAL
EEEQEGPGTRLPGNLSS EDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGS
RSSSSSSSSNNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQG
VAWVL AGHCQRPGLHEDLQGM L LPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQP PERTMPRIP
TLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGA
SPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号127

BMPR1B/IL9R/cGC-F

KKEDGESTAPTPRPKVL RCKCHHHCPEDSVNNICSTDGYCFTMIEEDDSGLPVVTSG
CLG

10

LEGSD FQCRDTPIPHQRRSIECCTERNECNKDLHPTLPPLKNRDFVDGPIHHRLIPP
WGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNF
QTW MGAHGAGVLLSQDCAGTPQG ALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEG
PGTRLPGNLSS EDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSS
SSSNNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVL
AGHCQRPGLHEDLQGM L LPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLK
NLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPC
NQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号128

BMPR1B/IL9R/cGC-S

KKEDGESTAPTPRPKVL RCKCHHHCPEDSVNNICSTDGYCFTMIEEDDSGLPVVTSG
CLG

20

LEGSD FQCRDTPIPHQRRSIECCTERNECNKDLHPTLPPLKNRDFVDGPIHHRLIPP
WGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNF
QTW MGAHGAGVLLSQDCAGTPQG ALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEG
PGTRLPGNLSS EDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSS
SSSNNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVL
AGHCQRPGLHEDLQGM L LPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQP PERTMPRIPTLK NLE
DLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQH
SPYWAPPCYTLKPET

30

配列番号129

BMPR1A/IL9R/cGC-F

QNLD SMLHGTGMKSDSDQKKSENGVT LAPEDTL PFLKCYCSGHCPDDAINNTCITN
GHCF

AIIEEDDQGETTLASGCMKYEGSDFQCKDSPKAQLRRTIECCRTNLCNQYLQPTLPP
VVI

GPFFDGSIRLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMF
FQPLYSVHNGNFQTW MGAHGAGVLLSQDCAGTPQG ALEPCVQEATALLTCGPARP
WKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSS EDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPA
PPDSEGSRSSSSSSSSNNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQ
GLETQQGVAWVL AGHCQRPGLHEDLQGM L LPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGG
GSERTMPRIPTLK NLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPK
GGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

40

配列番号130

BMPR1A/IL9R/cGC-S

QNLD SMLHGTGMKSDSDQKKSENGVT LAPEDTL PFLKCYCSGHCPDDAINNTCITN
GHCF

AIIEEDDQGETTLASGCMKYEGSDFQCKDSPKAQLRRTIECCRTNLCNQYLQPTLPP
VVI

GPFFDGSIRLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMF

50

FQPLYSVHNGNFQTW MGAHGAGVLLSQDCAGTPQG ALEPCVQEATALLTCGP ARP
WKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSS EDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAP TSLTRPA
PPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALG CYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQ
GLETQQGVAVVLAGHCQR PGLHEDLQGM LPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPPE
RTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDY SERLCLVSEIPP KGGGA
LGEGPGASPCNQHS PYWAPPCYTLKPET

配列番号131

BMPR2/IL9R/cGC-F

SQNQERLCAFKDPYQQDLGIGESRISHENG TILCSKGSTCYGLWEKSKGDINLVKQG
CWS

HIGDPQECHYEECVVTTTTPPSIQNGTYRFCC CSTDL CNVNFTENFPPPD TTPLSPPH
SFN

RDETLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPS PAMFFQPL
YSVHNGNFQTW MGAHGAGVLLSQDCAGTPQG ALEPCVQEATALLTCGP ARPWKS
VALEEEQEGPGTRLPGNLSS EDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAP TSLTRPAPPDS
EGSRSSSSSSSSSSNNNNYCALG CYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQ
GLETQQGVAVVLAGHCQR PGLHEDLQGM LPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGG
SERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDY SERLCLVSEIPP KGG
GALGEGPGASPCNQHS PYWAPPCYTLKPET

配列番号132

BMPR2/IL9R/cGC-S

SQNQERLCAFKDPYQQDLGIGESRISHENG TILCSKGSTCYGLWEKSKGDINLVKQG
CWS

HIGDPQECHYEECVVTTTTPPSIQNGTYRFCC CSTDL CNVNFTENFPPPD TTPLSPPH
SFN

RDETLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPS PAMFFQPL
YSVHNGNFQTW MGAHGAGVLLSQDCAGTPQG ALEPCVQEATALLTCGP ARPWKS
VALEEEQEGPGTRLPGNLSS EDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAP TSLTRPAPPDS
EGSRSSSSSSSSSSNNNNYCALG CYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQ
GLETQQGVAVVLAGHCQR PGLHEDLQGM LPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQP
PERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDY SERLCLVSEIPP KGG
GALGEGPGASPCNQHS PYWAPPCYTLKPET

配列番号133

CSF3R/IL9R/cGC-F

ECGHISVSAPIVHLGDPITASCIKQNC SHLDPEPQILWRLGAELQPGGRQQRLSDGT
QE

SIITLPHLNHTQAFLSCCLNWGNSLQILDQVELRAGYPPAIPHNLSCLMNLTTSSLIC
QW

EPGPETHLPTSFTLKSFKSRGNCQTQGDSILD CVPKDGGQSHCCIPRKHLLLYQNMGI
WVQ

AENALGTSMSPQLCLDPM DVVKLEPPMLRTMDPSPEAAPPQAGCLQLCWE PWQP
GLHINQ

KCELRHKPQRGEASWALVGPLPLEALQYELCGLLPATAYTLQIRCIRWPLPGHWS
D WSPS

LELRTERAPT VRLDTWWRQRQLDPRTVQLFWKVPLEEDSGRIQGYVVS WRPSG
QAGAI

LPLCNTTELSCTFHLPSEAQEVALVAYNSAGTSRPTPVVFSESRGPALTRLHAMARD
PHS

LWVGWEPPNPWPQGYVIEWGLGPPSASNSNKTWRMEQNGRATGFLLENIRPFQL
YEIIV

10

20

30

40

50

TPLYQDTMGPSQHVVAYSQEMAPSHAPELHLKHIGKTWAQLEWVPEPPELGKSPL
THYTI
FWTNAQNQSFSAILNASSRGFVLHGLEPASLYHIHLMAASQAGATNSTVLTLMTLTP
EGS
ELHLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLY
SVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVA
LEEEQEGPGTRLPGNLSSDVLPACTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSE
GSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQ
QGVAVVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERT
MPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALG
EGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

10

配列番号134

CSF3R/IL9R/cGC-S

ECGHISVSAPIVHLGDPITASCIKQNCSHLDPEPQILWRLGAELQPGGRQQRSDGT
QE
SIITLPHLNHTQAFLLSCCLNWGNSLQILDQVELRAGYPPAIPHNLSCLMNLTTSSLIC
QW
EPGPETHLPTSFTLKSFKSRGNCQTQGDSILDCVPKDGQSHCCIPRKHLLLYQNMGI
WVQ
AENALGTSMSPQLCLDPM DVVKLEPPMLRTMDPSPEAAPPQAGCLQLCWEPWQPG
LHINQ
KCELRHKPQRGEASWALVGPLPLEALQYELCGLLPATAYTLQIRCIRWPLPGHWS
WSPS
LELRTERAPT VRLDTWWRQRQLDPRTVQLFWKVPVPLEEDSGRIQGYVVS WRPSG
QAGAI
LPLCNTTELSCTFHLPSEAQEAVALVAYNSAGTSRPTPVVFSESRGPALTRLHAMARD
PHS
LWVGWEPPNPWPQGYVIEWGLGPPSASNSNKTWRMEQNGRATGFLLKENIRPFQL
YEIIV

20

TPLYQDTMGPSQHVVAYSQEMAPSHAPELHLKHIGKTWAQLEWVPEPPELGKSPL
THYTI
FWTNAQNQSFSAILNASSRGFVLHGLEPASLYHIHLMAASQAGATNSTVLTLMTLTP
EGS
ELHLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLY
SVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVA
LEEEQEGPGTRLPGNLSSDVLPACTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSE
GSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQ
QGVAVVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFQPPQPQPQPQPPERTMPR
IPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPG
ASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

30

配列番号135

CSF1R/IL9R/cGC-F

IPVIEPSVPELVVKPGATVTLRCVGNNGSVEWDGPPSPHWTLYSDGSSSILSTNNATF
QNT
GTYRCTEPGDPLGGSAAIHLYVKD PARPWNVLAQEVVVFEDQDALLPCLLTDPVLE
AGVS
LVRVRGRPLMRHTNYSFSPWHGFTIHRAKFIQSQDYQCSALMGGRKVMSSISIRLKVQ
KVI
PGPPALTLPVPAELVRIRGEAAQIVCSASSVDVNFDVFLQHNNNTKLAIPQQSDFHNNR
YQK

40

50

VLTLNLDQVDFQHAGNYSCVASNVQGKHSTSMFFRVVESAYLNLSSSEQNLIQEVTV
GEG L
NLKVMVEAYPGLQGFWNTYLGPFS DHQPEPKLANATT KD TYRHTFTLSLPRLKPSE
AGRY
SFLARNPGGW RALTFELTLRYPPEVS VIWTFINGSGTLLCAASGY P QPNVTWLQCSG
HTD
RCDEAQVLQVWDDPYPEVLSQEPFHKVTVQSLLT VETLEHNQTYECRAHNSVGSGS
WAFI
PISAGAHTHPPDEF LFTPLIPPWGWP GNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFY
QNVPS PAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLS QDCAGTPQG ALEPCVQEATA
LLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSS EDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDW
APTS LTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALA
CGLSCDHQGLETQQGVAVVL AGHCQRPGLHEDLQGM L LPSVLSKARSWTFGGGGS
GGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLC
LVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHS PYWAPPCYTLKPET

10

配列番号136

CSF1R/IL9R/cGC-S

IPVIEPSVPELVVKPGATVTLRCVGN GSV EWDGPPSPHWTLYSDGSSSILSTNNATF
QNT
GTYRCTEPGDPLGGSA AIHLYVKD PARPWNVLAQEVVVFEDQDALLPCLLTDPVLE
AGVS
LVRVRGRPLMRHTNYSFSPWHGFTIHR AKFIQSQDYQCSALMGGRKVM SISIRLKVQ
KVI
PGPPALTLP AELVRIRGEAAQIVCSASSVDVNFDFLQHNNTKLAIPQQSDFHNNR
YQK

20

VLTLNLDQVDFQHAGNYSCVASNVQGKHSTSMFFRVVESAYLNLSSSEQNLIQEVTV
GEG L
NLKVMVEAYPGLQGFWNTYLGPFS DHQPEPKLANATT KD TYRHTFTLSLPRLKPSE
AGRY
SFLARNPGGW RALTFELTLRYPPEVS VIWTFINGSGTLLCAASGY P QPNVTWLQCSG
HTD
RCDEAQVLQVWDDPYPEVLSQEPFHKVTVQSLLT VETLEHNQTYECRAHNSVGSGS
WAFI
PISAGAHTHPPDEF LFTPLIPPWGWP GNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFY
QNVPS PAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLS QDCAGTPQG ALEPCVQEATA
LLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSS EDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDW
APTS LTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALA
CGLSCDHQGLETQQGVAVVL AGHCQRPGLHEDLQGM L LPSVLSKARSWTFQPPQ
PQPQPQPERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLC LVS
EIPPKGGALGEGPGASPCNQHS PYWAPPCYTLKPET

30

40

配列番号137

VEGF Receptor 1/IL9R/cGC-F

SKLKDPELSLKGTQHIMQAGQTLHLQCRGEAAHKWSLP EMVSKESERLSITKSACGR
NGK
QFCSTLTLNTAQANHTGFYSC KYLAVPTS KKKETESA IYIFISDTGRPFVEMYSEIPEII
HMT EGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKR I IWDSRKGFII SNATYKEIGLLT
CEATVNGHLYKTNYLTHRQTNTIIDVQISTPRPVKLLRGHTLV LNCTATTPLNTRVQ
MTW
SYPDEKNKRASVRRRIDQSN SHANIFYSVLTIDKM QNKDKGLYTCRVRSGPSFKSVN
TSV

50

HIYDKAFITVKHRKQQVLETVAGKRSYRLSMKVKAFPSPEVVWLKDGLPATEKSARY
LTR
GYSIIKDVTEEDAGNYTILLSIKQSNVFKNLATLIVNVKPQIYEKAVSSFPDPALYP
L
GSRQILTCTAYGIPQPTIKWFWHPCNHNHSEARCDFCSNNEESFILDADSNMGNRIE
SIT
QRMAIIEGKNKMASTLVVADSRISGIYICIASNKVGTVGRNISFYITDVPNGFHVNLE
KM
PTEGEDLKL SCTVNKFLYRDVTWILLRTVNNRTMHYSISKQKMAITKEHSITLNLTI
MNV
SLQDSGTYACRARNVYTGEEILQKKEITIRDQEAPYLLRNLS DHTVAISSSTTL DCHA
NG
VPEPQITWFKNNHKIQQEPGIILGPGSSTLFIERVTEEDEGVYHCKATNQKGSVESSA
YL
TVQGTSDKSNLELIPPWGWP GNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPS
P
AMFFQPLYSVHNGNFQ TW MGAHGAGVLLSQDCAGTPQG ALEPCVQEATALLTCGP
ARPWKSVALEEEEQEGPGTRLPGNLSS EDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTS
LT
RPAPPDSEGSRSSSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGL
SCD
HQGLETQQGVAVWVL AGHCQRPGLHEDLQGM L LPSVLSKARSWTFGGGGSGGGG
SG
GGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLC LVSEIP
PKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

10

20

配列番号138

VEGF Receptor 1/IL9R/cGC-S

SKLKDPELSLKG TQHIMQAGQTLHLQCRGEAAHKWSLP EMVSKESERLSITKSACGR
NGK
QFCSTLT LNTAQANHTGFYSC KYLAVPTS KKKETESA IYIFISDTGRPFVEMYSEIPEII
HMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFII SNATYKEIGLLT
CEATVNGHLYKTNYLTHRQTNTIIDVQISTPRPVKLLRGHTLV LNCTATTPLNTRVQ
MTW
SYPDEKNKRASVRRRIDQSN SHANIFYSVLTIDKM QNKDKGLYTCRVRSGPSFKSVN
TSV
HIYDKAFITVKHRKQQVLETVAGKRSYRLSMKVKAFPSPEVVWLKDGLPATEKSARY
LTR
GYSIIKDVTEEDAGNYTILLSIKQSNVFKNLATLIVNVKPQIYEKAVSSFPDPALYP
L
GSRQILTCTAYGIPQPTIKWFWHPCNHNHSEARCDFCSNNEESFILDADSNMGNRIE
SIT
QRMAIIEGKNKMASTLVVADSRISGIYICIASNKVGTVGRNISFYITDVPNGFHVNLE
KM
PTEGEDLKL SCTVNKFLYRDVTWILLRTVNNRTMHYSISKQKMAITKEHSITLNLTI
MNV
SLQDSGTYACRARNVYTGEEILQKKEITIRDQEAPYLLRNLS DHTVAISSSTTL DCHA
NG
VPEPQITWFKNNHKIQQEPGIILGPGSSTLFIERVTEEDEGVYHCKATNQKGSVESSA
YL
TVQGTSDKSNLELIPPWGWP GNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPS
P
AMFFQPLYSVHNGNFQ TW MGAHGAGVLLSQDCAGTPQG ALEPCVQEATALLTCGP
ARPWKSVALEEEEQEGPGTRLPGNLSS EDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTS
LT
RPAPPDSEGSRSSSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGL
SCD
HQGLETQQGVAVWVL AGHCQRPGLHEDLQGM L LPSVLSKARSWTFQPPQPQPQPQPQ

30

40

50

PERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKG
GALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号139

VEGF Receptor 2/IL9R/cGC-F

ASVGLPSVSLDLPRLSIQKDILTIKANTTLQITCRGQRDLDWLWPNNQSGSEQRVEV
TEC

SDGLFCKTLTIPKVIGNDTGAYKCFYRETDLASVIYVYVQDYRSPFIASVSDQHGVVY
IT

ENKNKTVVIPCLGSISNLNVSLCARYPEKRFPDGNRISWDSKKGFTIPSYMISYAGM
VF

CEAKINDESYQSIMYIVVVVGYRIYDVVLSPSHGIELSVGEKLVLNCTARTELVGID
FN

WEYPSSKHQHKKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMT
KKNS

TFVRVHEKPFVAFGSGMESLVEATVGERVRIPAKYLGYPPEIKWYKNGIPLESNHTI
KA

GHVLTIMEVSRDTGNYTVILTNPISKEKQSHVVSLVVYVPPQIGEKSLISPVDSYQY
GT

TQTLTCTVYAIPPPHHIHWYWQLEEECANEPSQAVSVTNPYPCEEWRSDVDFQGGN
KIEV

NKNQFALIEGKNKTVSTLVIQAANVSALYKCEAVNKVGRGERVISFHVTRGPEITLQP
DM

QPTESQESVSLWCTADRSTFENLTWYKLGQPPLPIHVGELPTPVCKNLDTLWKLNAT
MFSN

STNDILIMELKNASLQDQGDYVCLAQDRKTKKRHCVVQRQLTVLERVAPTITGNLENQ
TTS

IGESIEVSCTASGNPPPQIMWFKDNETLVEDSGIVLKDGNRNLTIRRVRKEDEGLYTC
QA

CSVLGCAKVEAFFIIEGAQEKTNLELIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSP
RVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQWTWMAHGAGVLLSQDCAGTPQGALP

CVQEATAALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSDVLPACTEWRVQTLA
YLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQS

SGPIPALACGLSCDHQGLETTQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSW
TFGGGGSGGGGSGGGGSGERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQP

DYSERLCLVSEIPPKG GALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号140

VEGF Receptor 2/IL9R/cGC-S

ASVGLPSVSLDLPRLSIQKDILTIKANTTLQITCRGQRDLDWLWPNNQSGSEQRVEV
TEC

SDGLFCKTLTIPKVIGNDTGAYKCFYRETDLASVIYVYVQDYRSPFIASVSDQHGVVY
IT

ENKNKTVVIPCLGSISNLNVSLCARYPEKRFPDGNRISWDSKKGFTIPSYMISYAGM
VF

CEAKINDESYQSIMYIVVVVGYRIYDVVLSPSHGIELSVGEKLVLNCTARTELVGID
FN

WEYPSSKHQHKKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMT
KKNS

TFVRVHEKPFVAFGSGMESLVEATVGERVRIPAKYLGYPPEIKWYKNGIPLESNHTI
KA

GHVLTIMEVSRDTGNYTVILTNPISKEKQSHVVSLVVYVPPQIGEKSLISPVDSYQY

10

20

30

40

50

GT
TQTLTCTVYAIPPPHHIHWYWQLEEECANEPSQAVSVTNPYPCEEWRSEDFQGGN
KIEV
NKNQFALIEGKNKTVSTLVIQAANVSALYKCEAVNKVGRGERVISFHVTRGPEITLQP
DM
QPTEQESVSLWCTADRSTFENLTWYKLGPPPLPIHVGELPTPVCKNLDTLWKLNAT
MFSN
STNDILIMELKNASLQDQGDYVCLAQDRKTKKRHCVVRQLTVLERVAPTITGNLENQ
TTS
IGESIEVSCTASGNPPPQIMWFKDNETLVEDSGIVLKDGNRNLTIRRVKEDEGLYTC
QA
CSVLGCAKVEAFFIIEGAQEKTNLELIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSP
RVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAGAGVLLSQDCAGTPQGALEP
CVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSADVLPAGCTEWRVQTLA
YLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSSSNNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQS
SGPIPALACGLSCDHQGLETTQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSW
TFQPQPQPQPQPQPPTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDY
SERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

10

配列番号141

VEGF Receptor 3/IL9R/cGC-S

20

YSMTPTLNITEESHVIDTGDSLISCRGQHLEWAWPGAQEAPATGDKDSEDTGVV
RDC
EGTDARPYCKVLLLHEVHANDTGSYVCYYKYIKARIEGTTAASSYVFVRDFEQPFIN
KPD
TLLVNRKDAMWVPCLVSIPGLNVTLRSQSSVLWPDGQEVVWDDRRGMLVSTPLLH
DALYL
QCETTWDGQDFLSNPFLVHITGNELYDIQLLPRKSLELLVGEKLVNCTVWAEFNSG
VTF
DWDYPGKQAERGKWVPERRSQQTHTELSSILTIHNVSQHDLGSYVCKANNGIQRFR
ESTE
VIVHENPFISVEWLKGPILEATAGDELVKLPVKLAAYPPPEFQWYKDGKALSGRHSP
HAL
VLKEVTEASTGTYTLALWNSAAGLRRNISLELVNVPPQIHEKEASSPSIYSRHSRQA
LT
CTAYGVPLPLSIQWHWRPWTPCKMFAQRSLRRRQQQDLMPQCRDWRAVTTQDAV
NPIESL
DTWTEFVEGKNKTVSKLVIQNANVSAMYKCVVSNKVGQDERLIYFYVTTIPDGFTIE
SKP
SEELLEGQPVLLSCQADSYKYEHLRWYRLNLSTLHDAHGNPLLLDCKNVHLFATPL
AASL
EEVAPGARHATLSLSIPRVAPEHEGHYVCEVQDRRSHDKHCHKKYLSVQALEAPRLT
QNL
TDLLVNVSDSLEMQCLVAGAHAPSIVWYKDERLLEEKSGVDLADSNQKLSIQRVREE
DAG
RYLCSVCNAKGCVNSSASVAVEGSEDKGSMELIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTY
LLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAGAGVLLSQDCAGTP
QGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSADVLPAGCTEW
RVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSSSNNNNNYCALGCYGGWHLSAL
PGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETTQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVL
SKARSWTFQPQPQPQPQPQPPTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAE

30

40

50

SLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号142

VEGF Receptor 3/IL9R/cGC-F

YSMTPTLNITEESHVIDTGDSLISCRGQHLEWAWPGAQEAPATGDKDSEDTGVV
RDC

EGTDARPYCKVLLLHEVHANDTGSYVCYYKYIKARIEGTTAASSYVFVRDFEQPFIN
KPD

TLLVNRKDAMWVPCLVSIPGLNVTLRSQSSVLWPDGQEVVWDDRRGMLVSTPLLH
DALYL

QCETTWDGQDFLSNPFLVHITGNELYDIQLLPRKSLELLVGEKLVLNCTVWAEFN
SGVTF

DWDYPGKQAERGKWVPERRSQQTHTELSSILTIHNVSQHDLSYVCKANNGIQFR
ESTE

VIVHENPFISVEWLKGPILEATAGDELVKLPVKLAAYPPPEFQWYKDGKALSGRH
SPHAL

VLKEVTEASTGTYYTLALWNSAAGLRRNISLELVNVPPQIHEKEASSPSIYSRHS
RQAL

CTAYGVPLPLSIQWHWRPWPCKMFAQRSLRRRQQQDLMPQCRDWRAVTTQDA
VNPIESL

DTWTEFVEGKNKTVSKLVIQANANVSAMYKCVVSNKVGQDERLIYFYVTTIPD
GFTIESKP

SEELLEGPVLLSCQADSYKYEHLRWYRLNLSTLHDAHGNPLLLDCKNVHLFAT
PLAASL

EEVAPGARHATLSLSIPRVAPEHEGHYVCEVQDRRSHDKHCHKKYLSVQALEA
PRLTQNL

TDLLVNVSDSLEMQCLVAGAHAPSIVWYKDERLLEEKSGVDLADSNQKLSIQ
RVREEDAG

RYLCSVCNAKGCVNSSASVAVEGSEDKGSMEIIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLT
GPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAGAGVLLS
QDCAGTP

QGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSS
EDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSSS
NNNNNYCALGCGYGGWHLSAL

PGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHEDLQGM
LLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSGERTMPRIPTLKNLEDLVTEYH
GNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQH
SPYWAPPCYTLKPET

配列番号143

Activin R1A ectodomain/IL9R/cGC-F

MEDEKPKVNPPLYMCVCEGLSCGNEDHCEGQQCFSSLSINDGFHVYQKGC
FQVYEQGKMT

CKTPPSPGQAVECCQGDWCNRNITAQLPTKGKSFPGTQNFHLEIIPPWGW
PGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNG
NFQTWMGAGAGVLLS

QDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPG
NLSS

EDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSS
NNNNNYCALGCGYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQG
VAVVLAGHCQRPGLHEDLQGM

LLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSGERTMPRIPTLKNLEDLVTEY
HGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQ
HSPYWAPPCYTLKPET

配列番号144

Activin R1A ectodomain/IL9R/cGC-S

MEDEKPKVNPPLYMCVCEGLSCGNEDHCEGQQCFSSLSINDGFHVYQKGC
FQVYEQGKMT

CKTPPSPGQAVECCQGDWCNRNITAQLPTKGKSFPGTQNFHLELIPPWGWPGNTLV
AVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQTMGAHGA
GVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEEQEGPGTRLPGNLSS
EDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSSSNNNNNYCAL
GCGYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHE
DLQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPRTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFS
AWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTL
KPET

配列番号145

Activin R1B ectodomain/IL9R/cGC-F

10

SGPRGVQALLCACTSCLQANYTCETDGACMVSIFNLDGMEHHVRTCIPKVELVPAG
KPFY

CLSSDLRNTHCCYTDYCNRIDLRVPSGHLKEPEHPSMWGPVELIPPWGWPGNTLV
AVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQTMGAHGA
GVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEEQEGPGTRLPGNLSS
EDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSSSNNNNNYCAL
GCGYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHE
DLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHG
NFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPC
YTLKPET

20

配列番号146

Activin R1B ectodomain/IL9R/cGC-S

SGPRGVQALLCACTSCLQANYTCETDGACMVSIFNLDGMEHHVRTCIPKVELVPAG
KPFY

CLSSDLRNTHCCYTDYCNRIDLRVPSGHLKEPEHPSMWGPVELIPPWGWPGNTLV
AVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQTMGAHGA
GVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEEQEGPGTRLPGNLSS
EDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSSSNNNNNYCAL
GCGYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHE
DLQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPRTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFS
AWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTL
KPET

30

配列番号147

Activin R1C ectodomain/IL9R/cGC-F

LSPGLKCVCLLCDSSNFTCQTEGACWASVMLTNGKEQVIKSCVSLPELNAQVFCHSS
NNV

TKTECCFTDFCNNITLHLPTASPNAPKLGPMEIIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPT
YLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQTMGAHGA
GVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEEQEGPGTRLPGNLSS
EDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSSSNNNNNYCAL
GCGYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHE
DLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFS
AWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTL
KPET

40

配列番号148

Activin R1C ectodomain/IL9R/cGC-S

LSPGLKCVCLLCDSSNFTCQTEGACWASVMLTNGKEQVIKSCVSLPELNAQVFCHSS
NNV

TKTECCFTDFCNNITLHLPTASPNAPKLGPMEIIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPT
YLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQTMGAHGA
GVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEEQEGPGTRLPGNLSS
EDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSSSNNNNNYCAL
GCGYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHE
DLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFS
AWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTL
KPET

50

WRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSSSNNNNNYCALGCYGGWHLS
ALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPS
VLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPRTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGL
AESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号149

Activin R2B ectodomain/IL9R/cGC-F

SGRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKK
GCW

LDDFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPT
LTLIPPGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYS
VHNGNFQTWMGAGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVAL
EEEQEGPGTRLPGNLSSDVLPAAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGS
RSSSSSSSSSSNNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQG
VAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMP
RIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGP
GASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

10

配列番号150

Activin R2B ectodomain/IL9R/cGC-S

SGRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKK
GCW

20

LDDFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPTAPT
LTLIPPGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYS
VHNGNFQTWMGAGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVAL
EEEQEGPGTRLPGNLSSDVLPAAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGS
RSSSSSSSSSSNNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQG
VAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPRTMPRI
PTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGP
GASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号151

Activin R2A ectodomain/IL9R/cGC-F

AILGRSETQECLFFNANWEKDRTNQTGVEPCYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQ
GCW

30

LDDINCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSNPVTPKPPL
IPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHN
GNFQTWMGAGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEE
QEGPGTRLPGNLSSDVLPAAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSS
SSSSSSSSSSNNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVA
WVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRI
PTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGP
GASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

40

配列番号152

Activin R2A ectodomain/IL9R/cGC-S

AILGRSETQECLFFNANWEKDRTNQTGVEPCYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQ
GCW

LDDINCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSNPVTPKPPL
IPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHN
GNFQTWMGAGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEE
QEGPGTRLPGNLSSDVLPAAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSS
SSSSSSSSSSNNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVA
WVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPQPRTMPRIPTL

50

KNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASP
CNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号153

IL10R-alpha/IL9R/cGC-F

HGTELPSPPSVWFEEFFHHILHWTPIPNQSESTCYEVALLRYGIESWNSISNCSQTL
SY

DLTAVTLDLYHSNGYRARVRAVDGSRHSNWTVTNTRFSVDEVTLTVGSVNLEIHNG
FILG

KIQLPRPKMAPANDTYESIFSHFREYEIAIRKVPGNFTFTTHKKVKHENFSLLTSGEVG
EF

10

CVQVKPSVASRSNKG MWSKEECISLTRQYFTVTNLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTG
PTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCA
GTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSDEVLPAGCT
EWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHL
SALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHEDLQGM LLP
SVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSK
GLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号154

IL10R-alpha/IL9R/cGC-S

HGTELPSPPSVWFEEFFHHILHWTPIPNQSESTCYEVALLRYGIESWNSISNCSQTL
SY

20

DLTAVTLDLYHSNGYRARVRAVDGSRHSNWTVTNTRFSVDEVTLTVGSVNLEIHNG
FILG

KIQLPRPKMAPANDTYESIFSHFREYEIAIRKVPGNFTFTTHKKVKHENFSLLTSGEVG
EF

CVQVKPSVASRSNKG MWSKEECISLTRQYFTVTNLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTG
PTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCA
GTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSDEVLPAGCT
EWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHL
SALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHEDLQGM LLP
SVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKG
LAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

30

配列番号155

TGFBR2 ectodomain/IL9R/cGC-F

TIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDFRSTCDNQKSCMSNCSITSICEK
PQE

VCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILED AASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCS
SDE

CNDNIIFSEEYNTSNPDLLLVI FQLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPR
VKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGVLLSQDCA GTPQGALEPC
VQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSDEVLPAGCTEWRVQTLAY
LPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHL SALPGNTQSS
GPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHEDLQGM LLPSVLSKARSWT
FGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPD
YSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

40

配列番号156

TGFBR2 ectodomain/IL9R/cGC-S

TIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDFRSTCDNQKSCMSNCSITSICEK
PQE

VCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILED AASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCS

50

SDE

CNDNIIFSEEYNTSNPDLLLIVIFQLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPR
VKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAGAGVLLSQDCAGTPQGAEPC
VQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSSEDLVPAGCTEWRVQTLAY
LPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSSSNNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSS
GPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWT
FQPQPQPQPQPQPRTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYS
ERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号157

TGFB1 ectodomain/IL9R/cGC-F

LQCFCHLCTKDNFTCVTDGLCFVSVTETTDKVIHNSMCIAEIDLIPDRPFVCAPSSK
TG

SVTTTYCCNQDHCNKIELPTTVKSSPGLGPVELLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGP
TYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAGAGVLLSQDCAG
TPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSSEDLVPAGCTE
WRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSSSNNNNNYCALGCYGGWHLS
ALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPS
VLSKARSWTFGGGGSGGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGV
KGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号158

TGFB1 ectodomain/IL9R/cGC-S

LQCFCHLCTKDNFTCVTDGLCFVSVTETTDKVIHNSMCIAEIDLIPDRPFVCAPSSK
TG

SVTTTYCCNQDHCNKIELPTTVKSSPGLGPVELLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGP
TYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAGAGVLLSQDCAG
TPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSSEDLVPAGCTE
WRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSSSNNNNNYCALGCYGGWHLS
ALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPS
VLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPRTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGL
AESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号159

TIGIT/IL9R/cGC-F

MMTGTIETTGNISAEEKGGSILQCHLSSTTAQVTQVNWEQQDQLLAICNADLGWHIS
PSF

KDRVAPGPGGLGLTLQSLTVNDTGEYFCIYHTYPDGTYTGRIFLEVLESSVAEHGARF
QIPLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLY
SVHNGNFQTWMGAGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSV
ALEEEQEGPGTRLPGNLSSSEDLVPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGS
RSSSSSSSSSSNNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQG
VAVVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGGSGGGGSERTMP
RIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGP
GASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号160

TIGIT/IL9R/cGC-S

MMTGTIETTGNISAEEKGGSILQCHLSSTTAQVTQVNWEQQDQLLAICNADLGWHIS
PSF

KDRVAPGPGGLGLTLQSLTVNDTGEYFCIYHTYPDGTYTGRIFLEVLESSVAEHGARF
QIPLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLY
SVHNGNFQTWMGAGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSV
ALEEEQEGPGTRLPGNLSSSEDLVPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGS

10

20

30

40

50

配列番号164

FCGR1/IL9R/cGC-S

QVDTTKAVITLQPPWVSVFQEETVTLHCEVLHLPGSSSTQWFLNGTATQTSTPSYRI
TSA
SVNDSGEYRCQRGLSGRSDPIQLEIHRGWLLLQVSSRVFTEGEPLALRCHAWKDKLV
YNV
LYYRNGKAFKFFHWNSNLTKTNISHNGTYHCSGMGKHRYTSAGISVTVKELFPAP
VLN
ASVTSPLLEGNLVTLSCETKLLLQRPGLQLYFSFYMGSKTLRGRNTSSEYQILTARRE
DS
GLYWCEAATEDGNVLKRSPELELQVLGLQLPTPVWFHLIPPWGWPGNTLVAVSIFL
LLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQTMGAHGAGVLLS
QDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSSEDVLP
AGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGG
WHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQG
MLLPSVLISKARSWTFQPQPQPQPQPPTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSG
VSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

10

配列番号165

2B4/IL9R/cCG-F

CQGSADHVVSISGVPLQLQPNSIQTKVDSIAWKLLPSQNGFHHILKWENGSLPSNT
SND
RFSFIVKNLSLLIKAAQQQDSGLYCLEVTSISGKVQTATFQVFVFESLLPDKVEKPRL
QG
QGKILDRGRCQVALSCLVSRDGNVSYAWYRGSKLIQTAGNLTYLDEEVDINGHTHTYT
CNV
SNPVSWESHTLNLTQDCQNAHQEFRFWPLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLL
FKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQTMGAHGAGVLLSQDCAGTPQG
ALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSSEDVLPAGCTEWRV
QTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPG
NTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLISK
ARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLA
ESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

20

30

配列番号166

2B4/IL9R/cCG-S

CQGSADHVVSISGVPLQLQPNSIQTKVDSIAWKLLPSQNGFHHILKWENGSLPSNT
SND
RFSFIVKNLSLLIKAAQQQDSGLYCLEVTSISGKVQTATFQVFVFESLLPDKVEKPRL
QG
QGKILDRGRCQVALSCLVSRDGNVSYAWYRGSKLIQTAGNLTYLDEEVDINGHTHTYT
CNV
SNPVSWESHTLNLTQDCQNAHQEFRFWPLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLL
FKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQTMGAHGAGVLLSQDCAGTPQG
ALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSSEDVLPAGCTEWRV
QTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCALGCYGGWHLSALPG
NTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLISK
ARSWTFQPQPQPQPQPQPPTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESL
QPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

40

配列番号167

LAIR1/IL9R/cGC-F

QEEDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNDTEDVSQASP

50

SE

SEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVKETSGGPDSPDTEPGSSAG
PTQRPSDNSHNEHAPASQGLKAEHLYLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSP
RVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAGAGVLLSQDCAGTPQGALEP
CVQEATAALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSDVLPAAGCTEWRVQTLA
YLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQS
SGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSW
TFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQP
DYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPLYWAPPCYTLKPET

10

配列番号168

LAIR1/IL9R/cGC-S

QEEDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNDTEDVSQASP
SESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVKETSGGPDSPDTEPGSSAG
PTQRPSDNSHNEHAPASQGLKAEHLYLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSP
RVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAGAGVLLSQDCAGTPQGALEP
CVQEATAALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSDVLPAAGCTEWRVQTLA
YLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQS
SGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSW
TFQPPQPQPQPQPPERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDY
SERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPLYWAPPCYTLKPET

20

配列番号169

CD5/IL-9R/cGC-F

RLSWYDPDFQARLTRSNSKCQGQLEVYLKDGWHMVCSQSWGRSSKQWEDPSQASK
VCQRLNCGVPLSLGPFLVTYTPQSSIICYGQLGSFSNCSHSRNDMCHSLGLTCLEPQKTTPT
TRPPPTTTPEPTAPPRLQLVAQSGGQHCAGVVEFYSGSLGGTISYEAQDKTQDLENFLC
NNL

30

QCGSFLKHLPETEAGRAQDPGEPREHQPLPIQWKIQNSSCTSLEHCFRKIKPKKSGR
VLALLCSGFQPKVQSRLVGGSSICEGTVEVRQGAQWAALCDSSSARSSLRWEEVCREQQC
GSVNSYRVLDAGDPTSRGLFCPHQKLSQCHELWERNASYCKKVFTVCQDPNPLIPPWGW
PGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQTW
MGAGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATAALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRL
PGNLSSDVLPAAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNN
NNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHC
QRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLED
LVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHS
PYWAPPCYTLKPET

40

配列番号170

CD5/IL-9R/cGC-S

RLSWYDPDFQARLTRSNSKCQGQLEVYLKDGWHMVCSQSWGRSSKQWEDPSQASK
VCQRLNCGVPLSLGPFLVTYTPQSSIICYGQLGSFSNCSHSRNDMCHSLGLTCLEPQKTTPT
TR

PPPTTTPEPTAPPRLQLVAQSGGQHCAGVVEFYSGSLGGTISYEAQDKTQDLENFLC

50

NNL

QCGSFLKHLPETEAGRAQDPGEPREHQPLPIQWKIQNSSCTSLEHCFRKIKPKKSGR
VLALLCSGFQPKVQSRLVGGSSICEGTVEVRQGAQWAALCDSSSARSSLRWEEVCREQQC
GSVNSYRVLDAGDPTSRGLFCPHQKLSQCHELWERNYSYCKKVFTVCQDPNPLIPPWGW
P
GNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQWTW
GAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRL
PGNLSSDVLPAAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNN
NNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHC
QRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPRTMPRIPTLKNLEDLVT
EYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYW
APPCYTLKPET

10

配列番号171

TWEAKR/IL9R/cGC-F

EQAPGTAPCSRGSSWSADLDKCMDCASCARPHSDFCLGCAAAPPAPFRLLWPLIP
PWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGN
FQWTWGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQE
GPGTRLPGNLSSDVLPAAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSS
SSSSNNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVV
LAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTL
KNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASP
CNQHSPYWAPPCYTLKPET

20

配列番号172

TWEAKR/IL9R/cGC-S

EQAPGTAPCSRGSSWSADLDKCMDCASCARPHSDFCLGCAAAPPAPFRLLWPLIP
PWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGN
FQWTWGAHGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQE
GPGTRLPGNLSSDVLPAAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSS
SSSSNNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVV
LAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPRTMPRIPTLKNL
EDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQ
HSPYWAPPCYTLKPET

30

配列番号173

TWEAKR/IL9R/cGC-F/TNFR1-TM

EQAPGTAPCSRGSSWSADLDKCMDCASCARPHSDFCLGCAAAPPAPFRLLWPVLL
PLVIFFGCLCLSLLFIGLMYVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQWTWGAHGAG
VLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSS
DVLPAAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSSSNNNNNYCALG
CYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHED
LQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNF
SAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYT
LKPET

40

配列番号174

TWEAKR/IL9R/cGC-S/TNFR1-TM

EQAPGTAPCSRGSSWSADLDKCMDCASCARPHSDFCLGCAAAPPAPFRLLWPVLL
PLVIFFGCLCLSLLFIGLMYVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQWTWGAHGAG
VLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSS
DVLPAAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSSSNNNNNYCALG
CYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHED

50

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

配列番号 175

OPG/IL9R/cGC-F/TNFR1-TM

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

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

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

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

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

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

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

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

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

配列番号 176

OPG/IL9R/cGC-S/TNFR1-TM

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

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

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

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

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

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

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

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

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

配列番号 177

TACI/IL9R/cGC-F/TNFR1-TM

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

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

10

20

30

40

50

RR

QRSGEVENNSDNSGRYQGLEHRGSEASPALPGLKLSADQVALVYS VLLPLVIFFGLC
LLSLLFIGLMYVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQWTWGAHGAGVLLSQDCA
GTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSSEDLVPAGCT
EWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSSSNNNNNYCALGCYGGWHL
SALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLP
SVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGV
KGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号178

TACI/IL9R/cGC-S/TNFR1-TM

MSGLGRSRRGGRSRVDQEERFPQGLWTGVAMRSCPEEQYWDPLLGTCTMSCKTICN
HQSQR

TCAAFCRSLSCRKEQGKFYDHLRDCISCASICGQHPKQCA YFCENKLRSPVNLPPEL
RR

QRSGEVENNSDNSGRYQGLEHRGSEASPALPGLKLSADQVALVYS VLLPLVIFFGLC
LLSLLFIGLMYVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQWTWGAHGAGVLLSQDCA
GTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSSEDLVPAGCT
EWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSSSNNNNNYCALGCYGGWHL
SALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLP
SVLSKARSWTFQPPQPQPQPQPPTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKG
LAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号179

BCMA/IL9R/cGC-F/TNFR1-TM

MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCSSTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNAVL
LPLVIFFGLCLLSLLFIGLMYVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQWTWGAHGA
GVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSS
EDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSSSNNNNNYCAL
GCYGGWHL SALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHE
DLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHG
NFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPC
YTLKPET

配列番号180

BCMA/IL9R/cGC-S/TNFR1-TM

MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCSSTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNAVL
LPLVIFFGLCLLSLLFIGLMYVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQWTWGAHGA
GVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSS
EDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSSSNNNNNYCAL
GCYGGWHL SALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHE
DLQGMLLPSVLSKARSWTFQPPQPQPQPQPPTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFS
AWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTL
KPET

配列番号181

NGFR/IL9R/cGC-F/TNFR1-TM

KEACPTGLYTHSGECKACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKP
CTE
CVGLQSMSAPCVEADDAVCRCAYGYYQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFSCQDKQNT
VCEE
CPDGTYSDEANHVDPCLPCTVCEDTERQLRECTRWADAECCEEIPGRWITRSTPPEGS
DST

APSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVTTVMGSSQPVVTRGTTDNVLLPLVIFFGLCLLSL

10

20

30

40

50

LFIGLMYVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQWTWGAHGAGVLLSQDCAGTPQ
GALEPCVQEATAALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSSEDLVPAGCTEWR
VQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNNYCALGCYGGWHLSALP
GNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVWLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLS
KARSWTFGGGGSGGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGL
AESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号182

NGFR/IL9R/cGC-S/TNFR1-TM

KEACPTGLYTHSGECKKACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKP
CTE

CVGLQSMSAPCVEADDAVCRCAYGYQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFSCQDKQNT
VCEE

CPDGTYSDEANHVDPCLPCTVCEDTERQLRECTRWADAECEEIPGRWITRSTPPEGS
DST

APSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTVMGSSQPVVTRGTTDNVLLPLVIFFGLCLLSL
LFIGLMYVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQWTWGAHGAGVLLSQDCAGTPQ
GALEPCVQEATAALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSSEDLVPAGCTEWR
VQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNNYCALGCYGGWHLSALP
GNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVWLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLS
KARSWTFQPPQPQPQPQPQPRTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAES
LQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号183

EDAR/IL9R/cGC-F/TNFR1-TM

EYSNCGENEYYNQTTGLCQECPPCGPGGEEPYLSCGYGTKDEDYGCVP CPAEKFSKGG
YQI

CRRHKDCEGFFRATVLT PGDMENDAECGPCLPGYYMLENRPRNIYGMVCYSCLLAP
PNTK

ECVGATSGASANFPGTSGSSTLSPFQHAHKELSGQGHLATAVLLPLVIFFGLCLLSLL
FIGLMYVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQWTWGAHGAGVLLSQDCAGTPQ
GALEPCVQEATAALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSSEDLVPAGCTEWR
VQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNNYCALGCYGGWHLSALP
GNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVWLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLS
KARSWTFGGGGSGGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGL
AESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号184

EDAR/IL9R/cGC-S/TNFR1-TM

EYSNCGENEYYNQTTGLCQECPPCGPGGEEPYLSCGYGTKDEDYGCVP CPAEKFSKGG
YQI

CRRHKDCEGFFRATVLT PGDMENDAECGPCLPGYYMLENRPRNIYGMVCYSCLLAP
PNTK

ECVGATSGASANFPGTSGSSTLSPFQHAHKELSGQGHLATAVLLPLVIFFGLCLLSLL
FIGLMYVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQWTWGAHGAGVLLSQDCAGTPQ
GALEPCVQEATAALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSSEDLVPAGCTEWR
VQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNNYCALGCYGGWHLSALP
GNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVWLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLS
KARSWTFQPPQPQPQPQPQPRTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAES
LQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号185

DCR2 (TNFRSF10D) /IL9R/cGC-F/TNFR1-TM

ATIPRQDEVPPQQT VAPQQQRRSLKEEECPAGSHRSEYTGACNPCTEGVDYTIASNNL

PSC

LLCTVCKSGQTNKSSCTTTRDTVCQCEKGSFQDKNSPEMCRTCRTGCPRGMVKVSN
CTPR
SDIKCKNESAAASSTGKTPAAEETVTTILGMLASPYHVLLPLVIFFGLCLLSLLFIGLMY
VKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAGAGVLLSQDCAGTPQGAEPC
VQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSSEDLVLPAGCTEWRVQTLAY
LPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNNYCALGCGYGGWHLSALPGNTQSS
GPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWT
FGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPD
YSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPLYWAPPCYTLKPET

10

配列番号186

DCR2 (TNFRSF10D) /IL9R/cGC-S/TNFR1-TM

ATIPRQDEVPPQQTVPAPQQRRSLKEEECPAGSHRSEYTGACNPCTEGVDYTIASNNL
PSC
LLCTVCKSGQTNKSSCTTTRDTVCQCEKGSFQDKNSPEMCRTCRTGCPRGMVKVSN
CTPR

SDIKCKNESAAASSTGKTPAAEETVTTILGMLASPYHVLLPLVIFFGLCLLSLLFIGLMY
VKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAGAGVLLSQDCAGTPQGAEPC
VQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSSEDLVLPAGCTEWRVQTLAY
LPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNNYCALGCGYGGWHLSALPGNTQSS
GPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWT
FQPQPQPQPQPQPRTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYS
ERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPLYWAPPCYTLKPET

20

配列番号187

DCR1 (TNFRSF10C) /IL9R/cGC-F/TNFR1-TM

ATTARQEEVPQQTVPAPQQRHSFKGEECPAGSHRSEHTGACNPCTEGVDYTNASNN
EPSC
FPCTVCKSDQKHKSCTMTRDTVCQCKEGTFRNENSPEMCRKCSRCPSGEVQVSNC
TSWD

DIQCVEEFGANATVETPAAEETMNTSPGTPAPAAEETMNTSPGTPAPAAEETMTTSP
GTP

30

APAAEETMTTSPGTPAPAAEETMITSPGTPAVLLPLVIFFGLCLLSLLFIGLMYVKRI
FYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAGAGVLLSQDCAGTPQGAEPCVQEA
TALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSSEDLVLPAGCTEWRVQTLAYLPQE
DWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNNYCALGCGYGGWHLSALPGNTQSSGPIP
ALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFGG
GGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSE
RLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPLYWAPPCYTLKPET

配列番号188

DCR1 (TNFRSF10C) /IL9R/cGC-S/TNFR1-TM

ATTARQEEVPQQTVPAPQQRHSFKGEECPAGSHRSEHTGACNPCTEGVDYTNASNN
EPSC
FPCTVCKSDQKHKSCTMTRDTVCQCKEGTFRNENSPEMCRKCSRCPSGEVQVSNC
TSWD

40

DIQCVEEFGANATVETPAAEETMNTSPGTPAPAAEETMNTSPGTPAPAAEETMTTSP
GTP

APAAEETMTTSPGTPAPAAEETMITSPGTPAVLLPLVIFFGLCLLSLLFIGLMYVKRI
FYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAGAGVLLSQDCAGTPQGAEPCVQEA
TALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSSEDLVLPAGCTEWRVQTLAYLPQE
DWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNNYCALGCGYGGWHLSALPGNTQSSGPIP

50

ALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFQP
QPQPQPQPQPRTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERL
CLVSEIPPKGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

配列番号189

CD40/IL9R/cGC-F/TNFR1-TM

EPPTACREKQYLINSQCCSLCQPGQKLVSDCTEFTETECCLPCGESEFLDTWNRETHC
HQH

KYCDPNLGLRVQQKGTSETDTICTCEEGWHCTSEACESCVLHRSCSPGFGVKQIATG
VSD

TICEPCPVGFFSNVSSAFEKCHPWTSCETKDLVVQQAGTNKTDVVCGPQDRLRVLLP
LVIFFGLCLLSLLFIGLMYVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAGHAG
VLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSE
DVLPAAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNNYCALG
CYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHED
LQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNF
SAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYT
LKPET

10

配列番号190

CD40/IL9R/cGC-S/TNFR1-TM

EPPTACREKQYLINSQCCSLCQPGQKLVSDCTEFTETECCLPCGESEFLDTWNRETHC
HQH

KYCDPNLGLRVQQKGTSETDTICTCEEGWHCTSEACESCVLHRSCSPGFGVKQIATG
VSD

TICEPCPVGFFSNVSSAFEKCHPWTSCETKDLVVQQAGTNKTDVVCGPQDRLRVLLP
LVIFFGLCLLSLLFIGLMYVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAGHAG
VLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSE
DVLPAAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNNYCALG
CYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHED
LQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQPRTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSA
WSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLK
PET

20

30

配列番号191

FAS/IL9R/cGC-F/TNFR1-TM

QVTDINSKGLELRKTVTTVETQNLEGLHHDGQFCHKPCPPGERKARDCTVNGDEPD
CVPC

QEGKEYTDKAHFSSKCRRCRLCDEGHGLEVEINCTRTQNTKCRCKPNFFCNSTVCEH
CDP

CTKCEHGIIECTLTSTNTKCKEEGSRSNVLLPLVIFFGLCLLSLLFIGLMYVKRIFYQN
VPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAGHAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALL
TCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDLVPAAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAP
TSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACG
LSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGG
GGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLV
SEIPPKGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

40

配列番号192

FAS/IL9R/cGC-S/TNFR1-TM

QVTDINSKGLELRKTVTTVETQNLEGLHHDGQFCHKPCPPGERKARDCTVNGDEPD
CVPC

QEGKEYTDKAHFSSKCRRCRLCDEGHGLEVEINCTRTQNTKCRCKPNFFCNSTVCEH
CDP

50

CTKCEHGIIKECTLTSNTKCKEEGSRSNVLLPLVIFFGLCLLSLLFIGLMYVKRIFYQN
VPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAGAGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALL
TCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSDVLPAAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAP
TSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSSSNNNNYCALGCGYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACG
LSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFQPQPQPQ
PQPQPRTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEI
PPKGGALGEGPGASPCNQHSPLYWAPPCYTLKPET

配列番号193

DR4/IL9R/cGC-F/TNFR1-TM

ASGTEAAAATPSKVWGSSAGRIEPRGGGRGALPTSMGQHGPSARARAGRAPGPRPA
REAS

10

PRLRVHKTFFKFVVVGVLQVVPSSAATIKLHDQSIGTQQWEHSPLGELCPPGSHRSE
HPG

ACNRCTEGVGYTNASNNLFACLPCTACKSDEEERSPCTTTTRNTACQCKPGTFRNDNS
AEM

CRKCSRGCPRGMVKKVDCTPWSDIECVHKESGNGHNVLLPLVIFFGLCLLSLLFIGL
MYVKRIFYQNVSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAGAGVLLSQDCAGTPQGALE
PCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSDVLPAAGCTEWRVQTL
AYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSSSNNNNYCALGCGYGGWHLSALPGNTQ
SSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARS
WTFGGGGSGGGGSGGGGSGERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESL
QPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPLYWAPPCYTLKPET

20

配列番号194

DR4/IL9R/cGC-S/TNFR1-TM

ASGTEAAAATPSKVWGSSAGRIEPRGGGRGALPTSMGQHGPSARARAGRAPGPRPA
REAS

PRLRVHKTFFKFVVVGVLQVVPSSAATIKLHDQSIGTQQWEHSPLGELCPPGSHRSE
HPG

ACNRCTEGVGYTNASNNLFACLPCTACKSDEEERSPCTTTTRNTACQCKPGTFRNDNS
AEM

30

CRKCSRGCPRGMVKKVDCTPWSDIECVHKESGNGHNVLLPLVIFFGLCLLSLLFIGL
MYVKRIFYQNVSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAGAGVLLSQDCAGTPQGALE
PCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSDVLPAAGCTEWRVQTL
AYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSSSNNNNYCALGCGYGGWHLSALPGNTQ
SSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAVVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARS
WTFQPQPQPQPQPQPRTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPD
YSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPLYWAPPCYTLKPET

配列番号195

DR6/IL9R/cGC-S/TNFR1-TM

QPEQKASNLIGTYRHVD RATGQVLTC DKCPAGTYVSEHCTNTSLRVCSSCPVGTFT
HEN

40

GIEKCHDCSQPCPWP MIEKLPCAALTDRECTCPPGMFQSNATCAPHTVCPVGWGV
R KKG T

ETEDVRCKQCARGTFSDVPSSVMKCKAYTDCLSQNLVVIKPGTKETDNVCGTLPSFS
SST

SPSPGTAIFPRPEHMETHEVPSSTYVPKGMNSTESNSSASVRPKVLSSIQEGTVPDNT
SS

ARGKEDVNKTLPNLQVVNHQQGPHHRHILKLLPSMEATGGEKSSTPIKGPKRGHPR
QNLH

KHFDINEHVLLPLVIFFGLCLLSLLFIGLMYVKRIFYQNVSPAMFFQPLYSVHNGNF

50

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

配列番号196

DR5/IL9R/cGC-F/TNFR1-TM

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

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

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

配列番号197

DR5/IL9R/cGC-S/TNFR1-TM

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

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

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

配列番号198

DR3/IL9R/cGC-F/TNFR1-TM

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

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

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

配列番号199

DR3/IL9R/cGC-S/TNFR1-TM

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

HNSECARCQACDEQASQVALENC SAVADTRCGCKPGWFVECQVSQCVSSSPFYCQP
CLDC
GALHRHTRLLCSRRDTCGTCLPGFYE HGDGCVSCPTSTLGSCPERCAAVCGWRQV
LLPLVIFFG LCLLSLLFIGLMYVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQ TWMGAHG
AGVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNL S
SEDLVPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCA
LGCYGGWHL SALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLH
EDLQGM LPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQP PERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNF
SAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHS PYWAPPCYT
LK PET

10

配列番号 200

TNFRSF1B/IL9R/cGC-F/TNFR1-TM
LPAQVAFTPYAPEPGSTCRLREYYDQTAQMCCSKCSPGQHAKVFCTKTS DTVCDSC
EDST
YTQLWNWVPECLSCGSRCS SDQVETQACTREQNRICTCRPGWYCALSKQEGCRLCA
PLRK
CRPGFGVARPGTETSDVVCKPCAPGTFSNTTSSTDICRPHQICNVVAIPGNASMDAV
CTS
TSPTRSMAPGAVHLPQP VSTRSQHTQPTPEPSTAPSTS FLLPMGSPPPAEGSTGDVL
LPLVIFFG LCLLSLLFIGLMYVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQ TWMGAHGA
GVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSS
EDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCAL
GCGYGGWHL SALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHE
DLQGM LPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHG
NFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHS PYWAPPC
YTLK PET

20

配列番号 201

TNFRSF1B/IL9R/cGC-S/TNFR1-TM
LPAQVAFTPYAPEPGSTCRLREYYDQTAQMCCSKCSPGQHAKVFCTKTS DTVCDSC
EDST
YTQLWNWVPECLSCGSRCS SDQVETQACTREQNRICTCRPGWYCALSKQEGCRLCA
PLRK
CRPGFGVARPGTETSDVVCKPCAPGTFSNTTSSTDICRPHQICNVVAIPGNASMDAV
CTS
TSPTRSMAPGAVHLPQP VSTRSQHTQPTPEPSTAPSTS FLLPMGSPPPAEGSTGDVL
LPLVIFFG LCLLSLLFIGLMYVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQ TWMGAHGA
GVLLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSS
EDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNNNYCAL
GCGYGGWHL SALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHE
DLQGM LPSVLSKARSWTFQPQPQPQPQPQP PERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFS
AWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHS PYWAPPCYT
LK PET

30

40

配列番号 202

TNFRSF1/IL9R/cGC-F/TNFR1-TM
LVPHLG DREKRDSVCPQGKYIHPQNNSICCTKCHKGTLYND CPGPGQDTCRECES
GSF
TASENHLRHCLSCSKCRKEMGQVEISSCTVDRDTVCGCRKNQYRHYWSENLFQCFN
CSLC
LNGTVHLSCQEKQNTVCTCHAGFFLRENECVSCSNCKKSLECTKLCLPQIENVKGTE
DSG

50

TTVLLPLVIFFGGLCLLSLLFIGLMYVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQTWMG
AHGAGVLLSQDCAGTPQGAEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLP
GNLSSDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNN
NYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQR
PGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSGERTMPRIPTLKNLEDLVT
EYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYW
APPCYTLKPET

配列番号203

TNFRSF1/IL9R/cGC-S/TNFR1-TM

LVPHLGDREKRDSVCPQGKYIHPQNNSICCTKCHKGTLYNDPCPGPGQDTCRECES
GSF

10

TASENHLRHCLSCSKCRKEMGQVEISSCTVDRDTVCGCRKNQYRHYWSENLFQCFN
CSLC

LNGTVHLSCQEKQNTVCTCHAGFFLRENECVSCSNCKKSLECTKLCLPQIENVKGTE
DSG

TTVLLPLVIFFGGLCLLSLLFIGLMYVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNFQTWMG
AHGAGVLLSQDCAGTPQGAEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLP
GNLSSDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSSNNN
NYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQR
PGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFQPPQPQPQPQPPERTMPRIPTLKNLEDLVTEY
HGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAP
PCYTLKPET

20

配列番号205

DR6/IL9R/cGC-F/TNFR1-TM

QPEQKASNIGTYRHVDRATGQVLTCDKCPAGTYVSEHCTNTSLRVCSSCPVGTFTTR
HEN

GIEKCHDCSQPCPWPMEIKLPCAALTDRECTCPPGMFQSNATCAPHTVCPVGWGV
RKKGT

ETEDVRCKQCARGTFSDVPSSVMKCKAYTDCLSQNLVVIKPGTKETDNVCGTLPSFS
SST

30

SPSPGTAIFPRPEHMETHEVPSSTYVPKGMNSTESNSSASVRPKVLSSIQEGTVPDNT
SS

ARGKEDVNKTLPLNLQVVNHQQGPHHRHILKLLPSMEATGGEKSSTPIKGPKRGHPR
QNLH

KHFDINEHVLLPLVIFFGGLCLLSLLFIGLMYVKRIFYQNVPSAMFFQPLYSVHNGNF
QTWMGAGAGVLLSQDCAGTPQGAEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEG
PGTRLPGNLSSDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSS
SSNNNNNYCALGCYGGWHLSALPGNTQSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWV
LAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTFGGGGSGGGGSGGGGSGERTMPRIPTLK
NLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPC
NQHSPYWAPPCYTLKPET

40

【図面】

【図 1】

配列番号	リガンド結合ドメイン	膜貫通ドメイン	細胞内ドメイン	リカー	pSTAT型	リガンド刺激なし (gMFI)	リガンド刺激 (gMFI)	gMFIの倍数
配列番号63+CAR+	IL21R	IL9R	IL9R	N/A	pSTAT1	620	1478	2.38
					pSTAT3	345	1831	5.31
配列番号66	IL15Ra	IL9R	IL9R	N/A	pSTAT5	700	870	1.24
					pSTAT1	491	917	1.87
					pSTAT3	330	594	1.80
配列番号72+CAR+	IL4Ra	IL9R	IL9R	N/A	pSTAT5	669	2283	3.41
					pSTAT1	471	770	1.63
					pSTAT3	243	444	1.83
配列番号53+CAR+	IL10Ra	IL9R	IL9R	G ₄ S	pSTAT5	536	660	1.23
					pSTAT1	261	1900	7.28
					pSTAT3	78	1569	20.12
					pSTAT5	284	663	2.33

FIG. 1

【図 2】

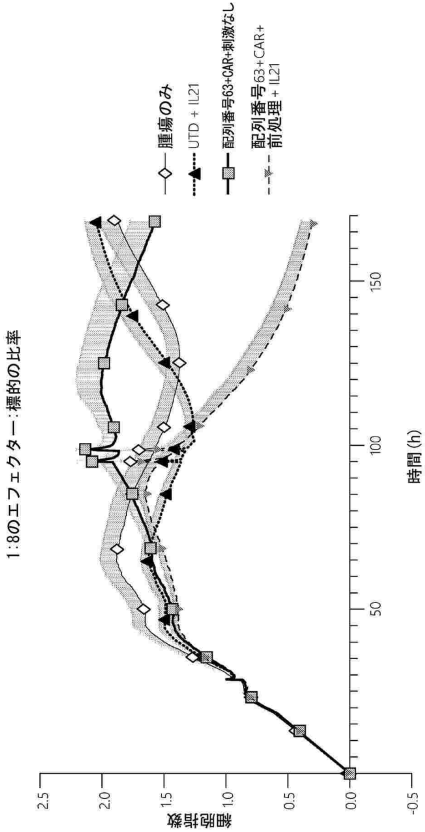


FIG. 2

【図 3】

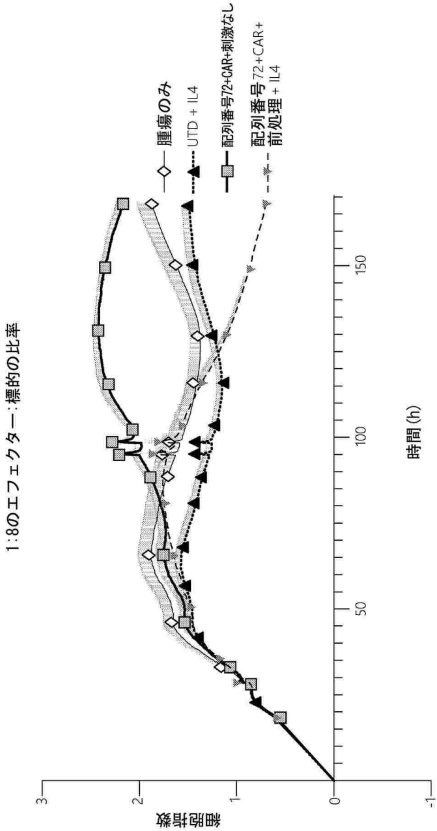


FIG. 3

【図 4】

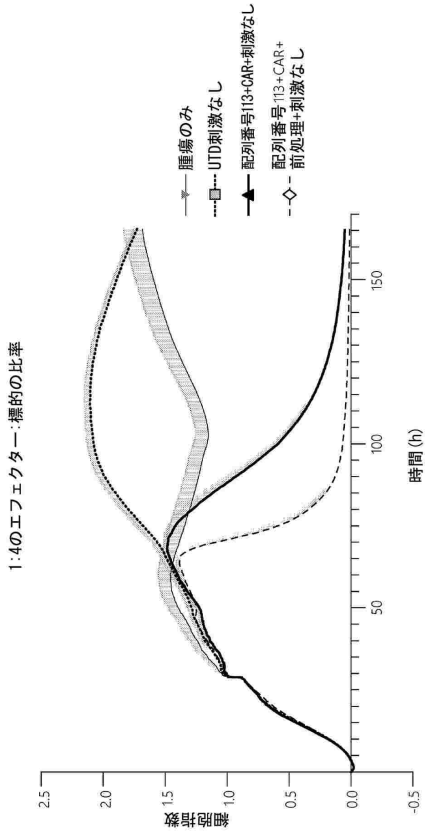


FIG. 4

【図 5】

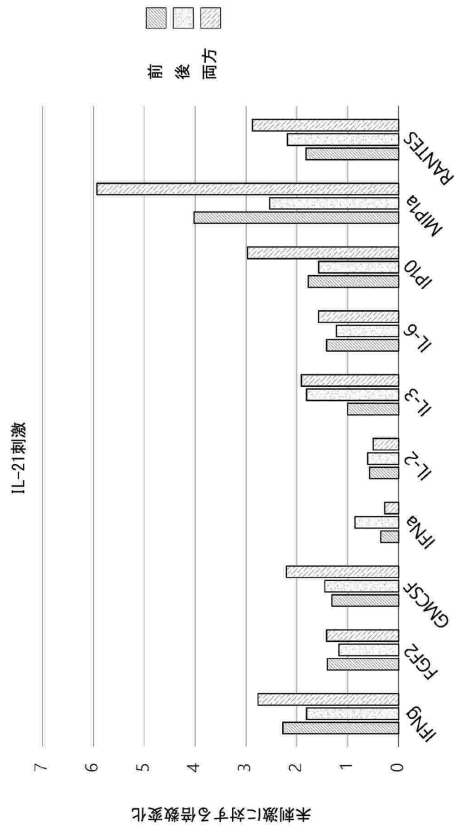


FIG. 5

【図 6】

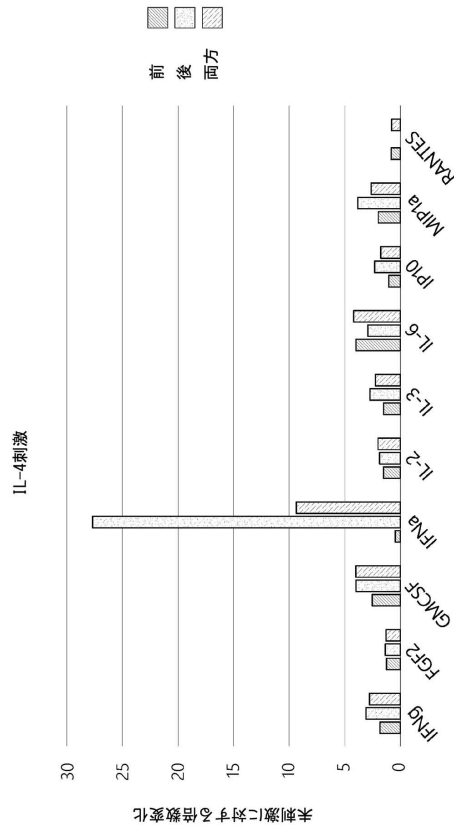


FIG. 6

【図 7】

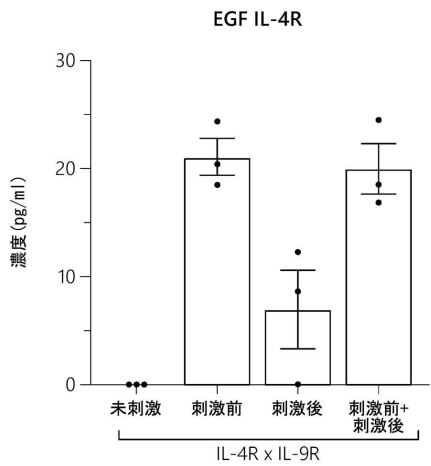


FIG. 7

【図 8】

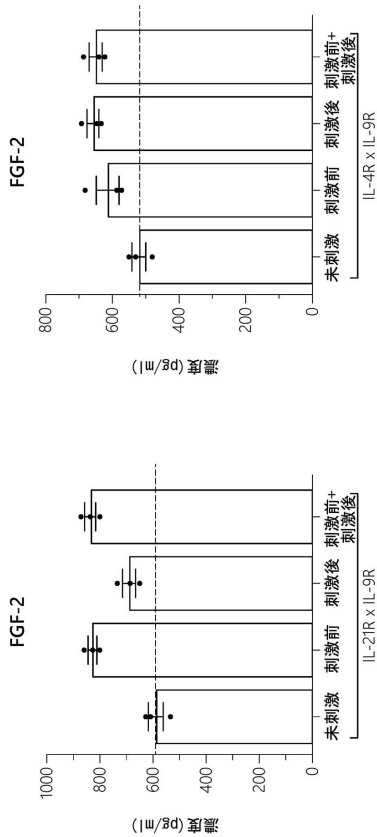


FIG. 8B

FIG. 8A

10

20

30

40

50

【図 9】

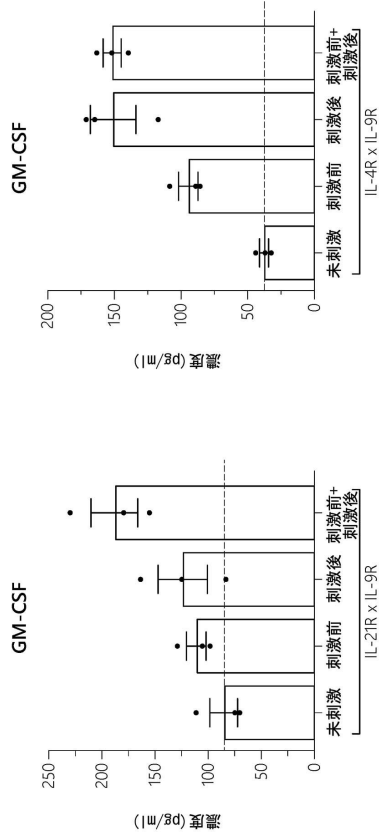


FIG. 9B

FIG. 9A

【図 10】

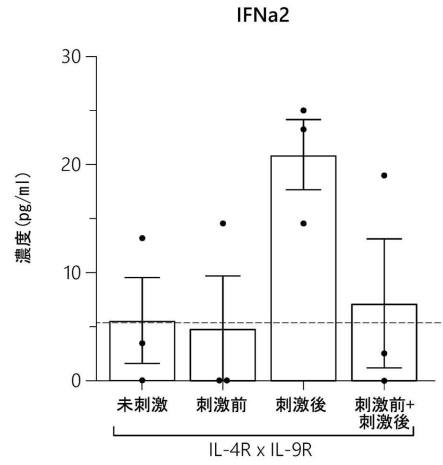


FIG. 10

【図 11】

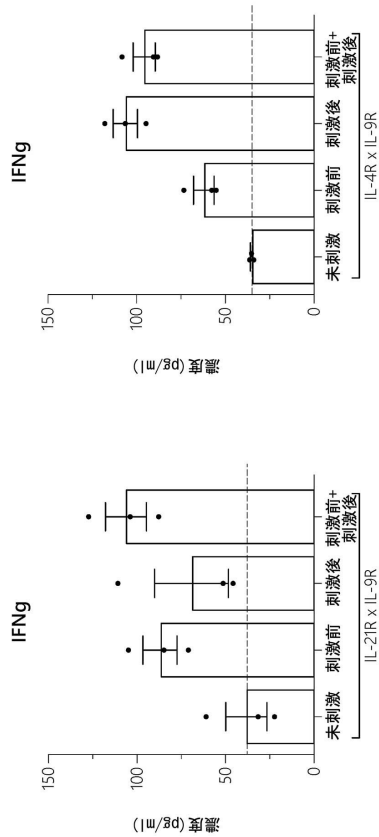


FIG. 11B

FIG. 11A

【図 12】

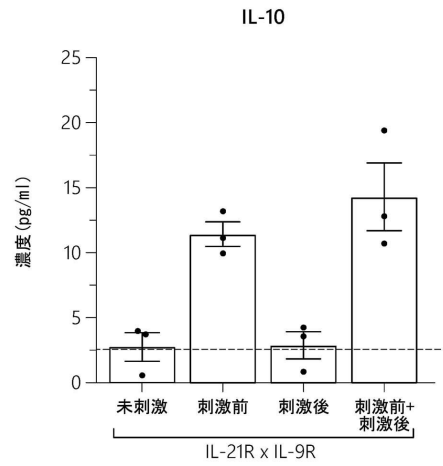


FIG. 12

10

20

30

40

50

【図 1 3】

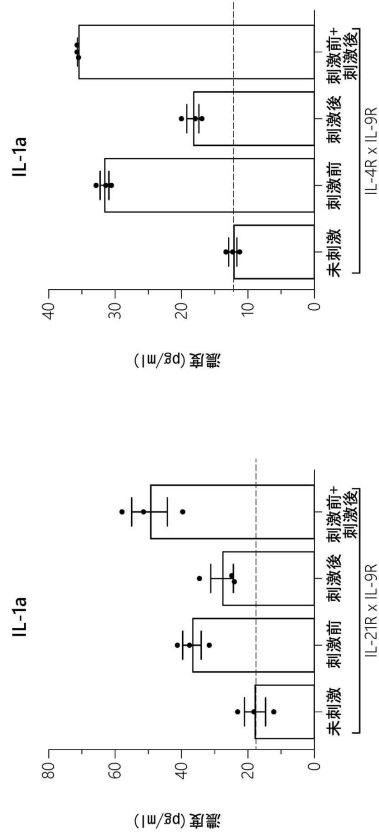


FIG. 13B

FIG. 13A

【図 1 4】

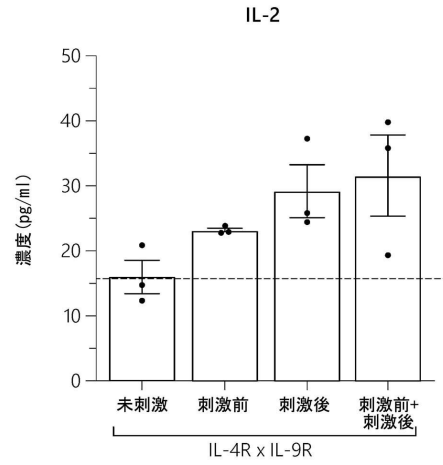


FIG. 14

【図 1 5】

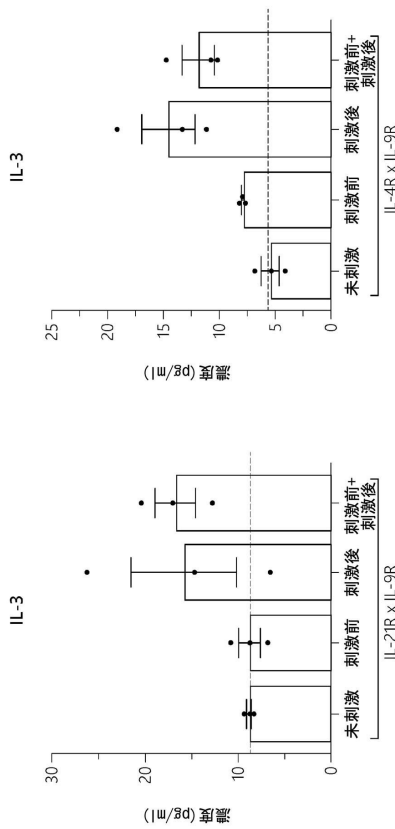


FIG. 15B

FIG. 15A

【図 1 6】

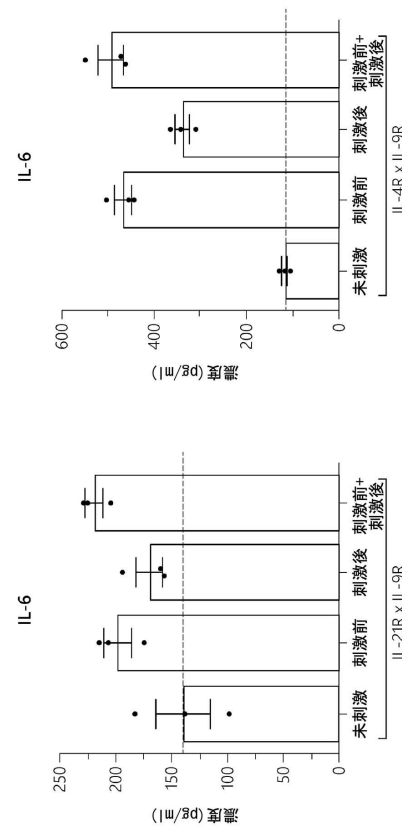


FIG. 16B

FIG. 16A

10

20

30

40

50

【図 1 7】

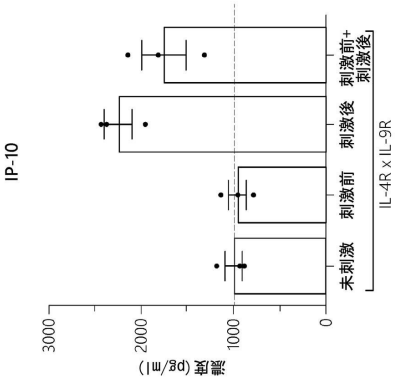


FIG. 17B

【図 1 8】

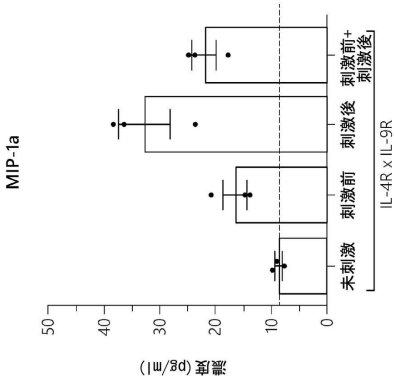


FIG. 18B

【図 1 7】

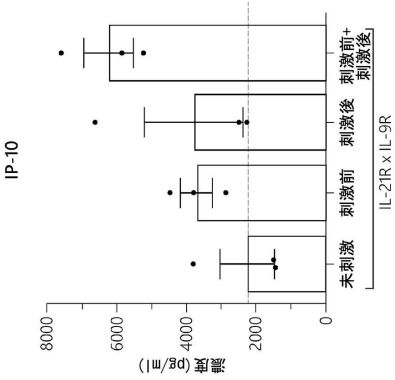


FIG. 17A

【図 1 8】

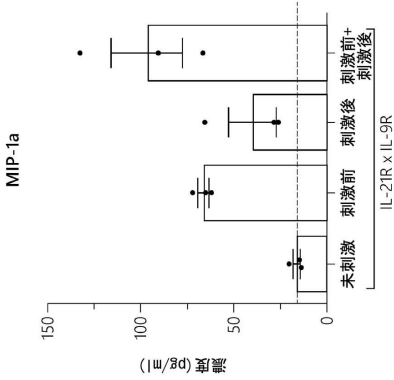


FIG. 18A

【図 1 9】

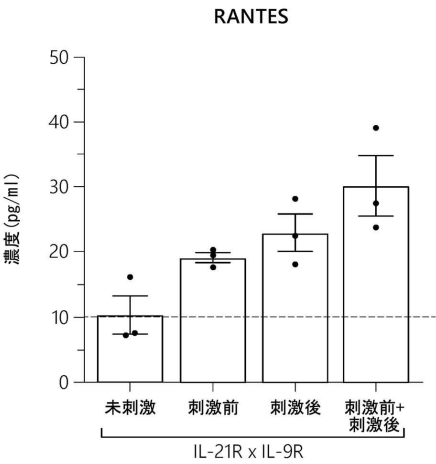


FIG. 19

【配列表】

2024535872000001.xml

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/076612

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	C07K14/71 C07K14/715 C07K14/705 C07K19/00 C12N5/0781	
ADD.	C12N5/0783 C12N5/0784 A61K35/17 A61P35/00	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07K C12N A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2021/050752 A1 (GARCIA KENAN CHRISTOPHER [US]; SU LEON LIH REN [US] ET AL.) 18 March 2021 (2021-03-18) claims 1-6,16-18,24-26 -----	1-43
A	WO 2021/170666 A1 (QUELL THERAPEUTICS LTD [GB]) 2 September 2021 (2021-09-02) claims 1-4 ----- -/--	1-43
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 26 January 2023		Date of mailing of the international search report 02/02/2023
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Tudor, Mark

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/076612

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MEGHAN E TURNIS ET AL: "Inhibitory receptors as targets for cancer immunotherapy", EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY, WILEY-VCH, HOBOKEN, USA, vol. 45, no. 7, 6 July 2015 (2015-07-06), pages 1892-1905, XP071227038, ISSN: 0014-2980, DOI: 10.1002/EJI.201344413 abstract page 1892 - page 1905 -----	1-43
A,P	KALBASI ANUSHA ET AL: "Potentiating adoptive cell therapy using synthetic IL-9 receptors", NATURE, NATURE PUBLISHING GROUP UK, LONDON, vol. 607, no. 7918, 8 June 2022 (2022-06-08), pages 360-365, XP037900195, ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/S41586-022-04801-2 [retrieved on 2022-06-08] abstract page 360 - page 365 -----	1-43

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2022/076612

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

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☐ forming part of the international application as filed.
- b. ☒ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)).
- ☒ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/076612

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2021050752 A1	18-03-2021	AU 2020346824 A1	31-03-2022
		CA 3150226 A1	18-03-2021
		CN 114945375 A	26-08-2022
		EP 4028034 A1	20-07-2022
		JP 2022548069 A	16-11-2022
		KR 20220079847 A	14-06-2022
		TW 202124421 A	01-07-2021
		US 2021238258 A1	05-08-2021
		US 2022296644 A1	22-09-2022
		WO 2021050752 A1	18-03-2021
WO 2021170666 A1	02-09-2021	CN 115427440 A	02-12-2022
		EP 4110801 A1	04-01-2023
		GB 2609103 A	25-01-2023
		TW 202146431 A	16-12-2021
		WO 2021170666 A1	02-09-2021

フロントページの続き

(51)国際特許分類		F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N	5/10 (2006.01)	C 1 2 N	5/10
C 1 2 N	5/071(2010.01)	C 1 2 N	5/071
C 1 2 N	5/0793(2010.01)	C 1 2 N	5/0793
C 1 2 N	5/0784(2010.01)	C 1 2 N	5/0784
C 1 2 N	5/0786(2010.01)	C 1 2 N	5/0786
C 1 2 N	5/0787(2010.01)	C 1 2 N	5/0787
C 1 2 N	5/0783(2010.01)	C 1 2 N	5/0783
C 1 2 N	5/0781(2010.01)	C 1 2 N	5/0781
C 0 7 K	19/00 (2006.01)	C 0 7 K	19/00
C 0 7 K	16/00 (2006.01)	C 0 7 K	16/00
C 0 7 K	14/705(2006.01)	C 0 7 K	14/705
C 0 7 K	14/715(2006.01)	C 0 7 K	14/715
C 0 7 K	14/54 (2006.01)	C 0 7 K	14/54
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/02
A 6 1 P	31/00 (2006.01)	A 6 1 P	31/00
A 6 1 K	35/17 (2015.01)	A 6 1 K	35/17

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

弁理士 池田 達則

(72)発明者 ジョン コノリー

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 1 2 9, サンフランシスコ, レターマン ドライブ 1, ス
イート ディー 3 5 0 0, シー／オー パーカー インスティテュート フォー キャンサー イミュ
ノセラピー

(72)発明者 シーン パーカー

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 1 2 9, サンフランシスコ, レターマン ドライブ 1, ス
イート ディー 3 5 0 0, シー／オー パーカー インスティテュート フォー キャンサー イミュ
ノセラピー

F ターム (参考) 4B065 AA90X AA90Y AB01 AC14 BA02 CA24 CA25 CA44
4C087 AA01 AA02 BB37 BB65 NA14 ZB07 ZB26 ZB31
4H045 AA10 AA11 AA30 BA10 BA41 CA42 DA02 DA51 DA76 EA20
EA22 EA28 FA74