(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-515470
(P2025-515470A)
(43)公表日　令和7年5月15日(2025.5.15)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*38/20*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/20		４Ｃ０８４
Ｃ０７Ｋ	*14/55*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	14/55	ＺＮＡ	４Ｃ０８５
Ｃ０７Ｋ	*14/54*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	14/54		４Ｈ０４５
Ｃ０７Ｋ	*16/28*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	16/28		
Ｃ０７Ｋ	*19/00*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	19/00		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全242頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-563188(P2024-563188)
(86)(22)出願日　令和5年4月26日(2023.4.26)
(85)翻訳文提出日　令和6年12月23日(2024.12.23)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/019989
(87)国際公開番号　WO2023/212056
(87)国際公開日　令和5年11月2日(2023.11.2)
(31)優先権主張番号　63/335,697
(32)優先日　令和4年4月27日(2022.4.27)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　523220215
アシャ バイオセラピューティクス，インク．
アメリカ合衆国 ９４０８０ カリフォルニア州 サウス・サンフランシスコ ゲートウェイ・ブールバード ６５０ スイート １００
(74)代理人　110003797
弁理士法人清原国際特許事務所
(72)発明者　ジュレティック，イヴァナ
アメリカ合衆国 ９４０８０ カリフォルニア州 サウス・サンフランシスコ ゲートウェイ・ブールバード ６５０ スイート １００
(72)発明者　グリア，レニー エル．
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　サイトカイン融合タンパク質とＣＤ８抗原結合分子の併用

(57)【要約】
本明細書において、抗ＣＤ８抗原結合分子、及び他の免疫細胞よりもＣＤ８＋Ｔ細胞の機能を選択的に調節するためにＣＤ８抗原結合分子を含む、ＩＬ－２またはＩＬ－２１との融合ポリペプチドを提供する。本開示は、疾患を治療するために、ＩＬ－２融合タンパク質とＩＬ－２１融合タンパク質を併用する方法を提供する。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
疾患を有する対象の治療方法であって、前記方法が、前記対象に、
（ａ）（ｉ）ヒトＣＤ８に特異的に結合する第１の抗体またはその抗原結合断片、及び（ｉｉ）ＩＬ－２１ポリペプチドを含む、有効量のＩＬ－２１融合タンパク質、ならびに
（ｂ）（ｉ）ヒトＣＤ８に特異的に結合する第２の抗体またはその抗原結合断片、及び（ｉｉ）ＩＬ－２ポリペプチドを含む、有効量のＩＬ－２融合タンパク質を投与することを含む、前記治療方法。
【請求項２】
疾患を有する対象の治療方法であって、前記対象が、ＩＬ－２１融合タンパク質による治療を受けたことがあるか、または治療中であり、前記方法が、前記対象に、有効量のＩＬ－２融合タンパク質を投与することを含み、前記ＩＬ－２１融合タンパク質が、（ｉ）ヒトＣＤ８に特異的に結合する第１の抗体またはその抗原結合断片、及び（ｉｉ）ＩＬ－２１ポリペプチドを含み、前記ＩＬ－２融合タンパク質が、（ｉ）ヒトＣＤ８に特異的に結合する第２の抗体またはその抗原結合断片、及び（ｉｉ）ＩＬ－２ポリペプチドを含む、前記治療方法。
【請求項３】
疾患を有する対象の治療方法であって、前記対象が、ＩＬ－２融合タンパク質による治療を受けたことがあるか、または治療中であり、前記方法が、前記対象に、有効量のＩＬ－２１融合タンパク質を投与することを含み、前記ＩＬ－２１融合タンパク質が、（ｉ）ヒトＣＤ８に特異的に結合する第１の抗体またはその抗原結合断片、及び（ｉｉ）ＩＬ－２１ポリペプチドを含み、前記ＩＬ－２融合タンパク質が、（ｉ）ヒトＣＤ８に特異的に結合する第２の抗体またはその抗原結合断片、（ｉｉ）ＩＬ－２ポリペプチドを含む、前記治療方法。
【請求項４】
前記疾患が、がんを含む、請求項１～３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５】
前記疾患が、感染症を含む、請求項１～３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６】
前記治療が、前記対象において免疫応答を誘導する、請求項１～３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７】
前記治療が、前記対象においてＴ細胞応答を誘導する、請求項１～３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８】
前記治療が、前記対象において、がんの進行を遅延させ、腫瘍体積を低減させ、及び／または腫瘍成長を低減または抑制する、請求項１～３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９】
前記治療が、前記対象において、前記ＩＬ－２融合タンパク質または前記ＩＬ－２１融合タンパク質のいずれか単独で治療するよりも、前記対象におけるがん進行を遅延させ、腫瘍体積を低減し、及び／または腫瘍成長を低減または抑制する、請求項１～３のいずれかに記載の方法。
【請求項１０】
前記第１の抗体またはその抗原結合断片と前記第２の抗体またはその抗原結合断片が同じである、請求項１～３のいずれかに記載の方法。
【請求項１１】
前記第１の抗体またはその抗原結合断片と前記第２の抗体またはその抗原結合断片が異なる、請求項１～３のいずれかに記載の方法。
【請求項１２】
前記第１の抗体またはその抗原結合断片が、重鎖及び軽鎖を含み、前記重鎖が、重鎖可

変（ＶＨ）ドメインを含み、前記軽鎖が、軽鎖可変（ＶＬ）ドメインを含み、前記第１の抗体またはその抗原結合断片において、
前記ＶＨドメインが、配列番号１３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号１４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号１５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号１８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号３２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号３７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号３８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号３９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号４３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号４４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号４５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号１７７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号１７８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号１７９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号１８０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１８１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号１８２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２２６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、

配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号２３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、または
前記ＶＨドメインが、配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含む、請求項１～３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１３】
前記第１の抗体またはその抗原結合断片が、重鎖及び軽鎖を含み、前記重鎖が、重鎖可変（ＶＨ）ドメインを含み、前記軽鎖が、軽鎖可変（ＶＬ）ドメインを含み、前記第１の抗体またはその抗原結合断片において、
前記ＶＨドメインが、配列番号５１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号１５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号１８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号５３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号３９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号４５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４８のアミノ酸配列を含むＣＤ

Ｒ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号１８３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号１８４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号１７９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号１８０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１８１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号１８２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号２３８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号２４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号２３８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２４３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号２３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号２３８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２４３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、または
前記ＶＨドメインが、配列番号２４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２４４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含む、実施形態１～３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１４】
前記第１の抗体またはその抗原結合断片が、重鎖及び軽鎖を含み、前記重鎖が、重鎖可変（ＶＨ）ドメインを含み、前記軽鎖が、軽鎖可変（ＶＬ）ドメインを含み、前記第１の抗体またはその抗原結合断片のＶＨ及びＶＬドメインが、
（ａ）それぞれ、配列番号５８及び５９、
（ｂ）それぞれ、配列番号２４７及び２４８、
（ｃ）それぞれ、配列番号６２及び６３、
（ｄ）それぞれ、配列番号６４及び６５、
（ｅ）それぞれ、配列番号６６及び６７、
（ｆ）それぞれ、配列番号６８及び６９、
（ｇ）それぞれ、配列番号７０及び７１、
（ｈ）それぞれ、配列番号７２及び７３、
（ｉ）それぞれ、配列番号１８５及び１８６、
（ｊ）それぞれ、配列番号２４５及び２４６、

（ｋ）それぞれ、配列番号２４９及び２５０、
（ｌ）それぞれ、配列番号２５１及び２５２、
（ｍ）それぞれ、配列番号２５３及び２５４、
（ｎ）それぞれ、配列番号２５５及び２５６、または
（ｏ）それぞれ、配列番号２５７及び２５８のアミノ酸配列を含む、実施形態１～３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１５】
前記第２の抗体またはその抗原結合断片が、重鎖及び軽鎖を含み、前記重鎖が、重鎖可変（ＶＨ）ドメインを含み、前記軽鎖が、軽鎖可変（ＶＬ）ドメインを含み、前記第２の抗体またはその抗原結合断片において、
前記ＶＨドメインが、配列番号１３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号１４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号１５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号１８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号３２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号３７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号３８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号３９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号４３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号４４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号４５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号１７７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号１７８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号１７９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号１８０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１８１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号１８２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、

前記ＶＨドメインが、配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２２６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号２３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、または
前記ＶＨドメインが、配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含む、請求項１～３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１６】
前記第２の抗体またはその抗原結合断片が、重鎖及び軽鎖を含み、前記重鎖が、重鎖可変（ＶＨ）ドメインを含み、前記軽鎖が、軽鎖可変（ＶＬ）ドメインを含み、前記第２の抗体またはその抗原結合断片において、
前記ＶＨドメインが、配列番号５１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号１５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号１８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号５３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５６の

アミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号３９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号４５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号１８３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号１８４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号１７９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号１８０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１８１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号１８２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号２３８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号２４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号２３８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２４３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号２３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号２３８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２４３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、または
前記ＶＨドメインが、配列番号２４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２４４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含む、実施形態１～３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１７】
前記第２の抗体またはその抗原結合断片が、重鎖及び軽鎖を含み、前記重鎖が、重鎖可変（ＶＨ）ドメインを含み、前記軽鎖が、軽鎖可変（ＶＬ）ドメインを含み、前記第２の抗体またはその抗原結合断片のＶＨ及びＶＬドメインが、
（ａ）それぞれ、配列番号５８及び５９、
（ｂ）それぞれ、配列番号２４７及び２４８、

（ｃ）それぞれ、配列番号６２及び６３、
（ｄ）それぞれ、配列番号６４及び６５、
（ｅ）それぞれ、配列番号６６及び６７、
（ｆ）それぞれ、配列番号６８及び６９、
（ｇ）それぞれ、配列番号７０及び７１、
（ｈ）それぞれ、配列番号７２及び７３、
（ｉ）それぞれ、配列番号１８５及び１８６、
（ｊ）それぞれ、配列番号２４５及び２４６、
（ｋ）それぞれ、配列番号２４９及び２５０、
（ｌ）それぞれ、配列番号２５１及び２５２、
（ｍ）それぞれ、配列番号２５３及び２５４、
（ｎ）それぞれ、配列番号２５５及び２５６、または
（ｏ）それぞれ、配列番号２５７及び２５８のアミノ酸配列を含む、実施形態１～３のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１８】

前記ＩＬ－２ポリペプチドが、配列番号８１を含むヒトＩＬ－２ポリペプチドの結合親和性と比較して５０％以上低い、ＩＬ－２Ｒαに対する結合親和性を有する、実施形態１～３のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１９】

前記ＩＬ－２ポリペプチドが、配列番号８１を含むヒトＩＬ－２ポリペプチドと比較して、前記ＩＬ－２ポリペプチドの前記結合親和性を低下させる１つ以上のアミノ酸変異を含む、請求項１８に記載の方法。

【請求項２０】

前記ＩＬ－２ポリペプチドが、配列番号８１と比較して１つ、２つ、３つ、４つ、または５つのアミノ酸置換を有する配列番号８１のアミノ酸配列を含み、前記１つ、２つ、３つ、４つ、または５つの置換が、配列番号８１のＱ１１、Ｈ１６、Ｌ１８、Ｌ１９、Ｄ２０、Ｑ２２、Ｒ３８、Ｆ４２、Ｋ４３、Ｙ４５、Ｅ６２、Ｐ６５、Ｅ６８、Ｖ６９、Ｌ７２、Ｄ８４、Ｓ８７、Ｎ８８、Ｖ９１、Ｉ９２、Ｔ１２３、Ｑ１２６、Ｓ１２７、Ｉ１２９、及びＳ１３０からなる群から選択される位置に置換を含む、請求項１～３のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２１】

前記ＩＬ－２ポリペプチドが、配列番号８１の配列に対して、Ｒ３８Ｅ及びＦ４２Ａ；Ｒ３８Ｄ及びＦ４２Ａ；Ｆ４２Ａ及びＥ６２Ｑ；Ｒ３８Ａ及びＦ４２Ｋ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＮ８８Ｓ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＮ８８Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＮ８８Ｇ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＮ８８Ｒ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＮ８８Ｔ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＮ８８Ｄ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＶ９１Ｅ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＤ８４Ｈ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＤ８４Ｋ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＤ８４Ｒ；Ｈ１６Ｄ、Ｒ３８Ｅ及びＦ４２Ａ；Ｈ１６Ｅ、Ｒ３８Ｅ及びＦ４２Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ及びＱ１２６Ｓ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ及びＮ８８Ｓ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ及びＮ８８Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ及びＮ８８Ｇ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ及びＮ８８Ｒ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ及びＮ８８Ｔ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ及びＮ８８Ｄ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ及びＶ９１Ｅ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＤ８４Ｈ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＤ８４Ｋ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＤ８４Ｒ；Ｈ１６Ｄ、Ｒ３８Ｄ及びＦ４２Ａ；Ｈ１６Ｅ、Ｒ３８Ｄ及びＦ４２Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ及びＱ１２６Ｓ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＮ８８Ｓ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＮ８８Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＮ８８Ｇ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＮ８８Ｒ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＮ８８Ｔ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＮ８８Ｄ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＶ９１Ｅ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＤ８４Ｈ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＤ８４Ｋ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＤ８４Ｒ；Ｈ１６Ｄ、Ｒ３８Ａ、及びＦ４２Ｋ；Ｈ１６Ｅ、Ｒ３８Ａ、及びＦ４２Ｋ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＱ１２６Ｓ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＮ８８Ｓ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＮ８８Ａ；

Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＮ８８Ｇ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＮ８８Ｒ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＮ８８Ｔ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＮ８８Ｄ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＶ９１Ｅ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＤ８４Ｈ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＤ８４Ｋ；ならびにＦ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＤ８４Ｒからなる群から選択されるアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む、請求項２０に記載の方法。

【請求項２２】

前記ＩＬ－２ポリペプチドが、配列番号８１と比較してＣ１２５位にさらなるアミノ酸置換を有する配列番号８１の配列を含む、請求項２０に記載の方法。

【請求項２３】

前記ＩＬ－２ポリペプチドが、配列番号８１の配列に対して、Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｓ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｇ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｄ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｔ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｖ９１Ｅ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｈ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｋ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｄ、Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｅ、Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｃ１２５Ａ及びＱ１２６Ｓ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｓ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｇ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｔ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｄ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｖ９１Ｅ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｈ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｋ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｄ、Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｅ、Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｃ１２５Ａ、及びＱ１２６Ｓ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｎ８８Ｓ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｎ８８Ｇ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｎ８８Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｎ８８Ｔ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｎ８８Ｄ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｎ８８Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｖ９１Ｅ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｄ８４Ｈ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｄ８４Ｋ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｄ８４Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｄ、Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｅ、Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｃ１２５Ａ及びＱ１２６Ｓ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｎ８８Ｓ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｎ８８Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｎ８８Ｇ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｎ８８Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｎ８８Ｔ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｎ８８Ｄ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｖ９１Ｅ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＤ８４Ｈ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＤ８４Ｋ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＤ８４Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＥ６２Ｑ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｃ１２５Ａ及びＱ１２６Ｓ；Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｓ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｇ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｔ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｄ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｖ９１Ｅ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｈ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｋ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ；ならびにＦ４２Ａ、Ｃ１２５Ａ及びＱ１２６Ｓからなる群から選択されるアミノ酸置換のセットのうちの１つを有する配列番号８１の配列を含む、請求項２２に記載の方法。

【請求項２４】

前記ＩＬ－２ポリペプチドが、配列番号８０または配列番号２９７のアミノ酸配列を含む、請求項１～３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２５】
前記ＩＬ－２ポリペプチドが、配列番号８０、８５～１５５、１９０～２１６、２９７、及び３５４～３８３からなる群から選択される配列を含む、請求項１～３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２６】
前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、配列番号３９０を含むヒトＩＬ－２１ポリペプチドと少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含む、請求項１～３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２７】
前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、前記ヒトＩＬ－２１ポリペプチドの等電点と比較して、少なくとも約０．６単位～約５単位低い等電点を有する、請求項２６に記載の方法。
【請求項２８】
前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、前記アミノ酸置換のない前記ヒトＩＬ－２１ポリペプチドと比較して、前記ＩＬ－２１ポリペプチドの前記等電点を約０．６単位～約５単位分低減させる少なくとも１つのアミノ酸置換を含む、請求項２７に記載の方法。
【請求項２９】
前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、前記アミノ酸置換のない前記ヒトＩＬ－２１ポリペプチドと比較して、前記ＩＬ－２１ポリペプチドの前記等電点を約０．６単位～約５単位分低減させる少なくとも４つのアミノ酸置換を含む、請求項２７に記載の方法。
【請求項３０】
前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、前記等電点を低減させる最大１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸置換を含む、請求項２８または２９に記載の方法。
【請求項３１】
前記ヒトＩＬ－２１ポリペプチドが、約９．４２の等電点を有する、請求項２６に記載の方法。
【請求項３２】
前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、約７．１２～約８．７２の等電点を有する、請求項２６に記載の方法。
【請求項３３】
前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、前記ヒトＩＬ－２１ポリペプチドと比較して、約１．５倍の曲線下面積（ＡＵＣ）として測定される、前記対象への投与後の曝露の改善をもたらす、請求項２６に記載の方法。
【請求項３４】
前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、修飾領域を含み、約２～２０個の正に荷電したアミノ酸残基を含む前記ヒトＩＬ－２１ポリペプチドの領域と比較して、前記修飾領域が、前記約２～２０個の正に荷電したアミノ酸残基の１つ以上のアミノ酸置換を含む、請求項２６に記載の方法。
【請求項３５】
前記修飾領域から、ヒトＩＬ－２１受容体に結合するアミノ酸残基が除外される、請求項３４に記載の方法。
【請求項３６】
前記修飾領域が、配列番号３９０を含む前記ヒトＩＬ－２１ポリペプチドのＳ８０～Ｔ９２に位置するアミノ酸残基を含む、請求項３４または３５に記載の方法。
【請求項３７】
前記ヒトＩＬ－２１ポリペプチドが、前記ヒトＩＬ－２１ポリペプチドの三次元構造において前記ヒトＩＬ－２１ポリペプチドの表面に少なくとも１つの正に荷電したアミノ酸残基を含み、ＩＬ－２１受容体に結合せず、前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、前記少なく

とも１つの正に荷電したアミノ酸残基の少なくとも１つのアミノ酸置換を含む、請求項３４に記載の方法。

【請求項３８】

前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、配列番号３９０を含む前記ヒトＩＬ－２１ポリペプチドのＧ８４のアミノ酸置換を含まない、請求項３４に記載の方法。

【請求項３９】

前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、配列番号３９０のＳ８０、Ｔ８１、Ｎ８２、Ａ８３、Ｒ８５、Ｒ８６、Ｑ８７、Ｋ８８、Ｈ８９、Ｒ９０、Ｌ９１、及びＴ９２からなる群から選択される、配列番号８１に対する位置に４、５、６、７、８、９、１０、１１、または１２個のアミノ酸置換を含む、請求項２６に記載の方法。

【請求項４０】

前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、Ｓ８０Ｇ、Ｔ８１Ｇ、Ｎ８２Ｇ、Ｎ８２Ｅ、Ａ８３Ｇ、Ａ８３Ｅ、Ａ８３Ｓ、Ｒ８５Ｇ、Ｒ８５Ｅ、Ｒ８５Ｓ、Ｒ８６Ｇ、Ｒ８６Ｅ、Ｑ８７Ｇ、Ｑ８７Ｅ、Ｑ８７Ｓ、Ｋ８８Ｇ、Ｈ８９Ｇ、Ｈ８９Ｓ、Ｒ９０Ｇ、Ｒ９０Ｓ、Ｒ９０Ｅ、Ｒ９０Ａ、Ｌ９１Ｇ、Ｌ９１Ｓ、Ｔ９２Ｇ、及びＴ９２Ｓからなる群から選択される４、５、６、７、８、９、１０、１１、または１２個のアミノ酸置換を含む、請求項３９に記載の方法。

【請求項４１】

前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、（ａ）Ｒ８５Ｇ、Ｒ８６Ｇ、Ｋ８８Ｇ、及びＲ９０Ｅ、または（ｂ）Ｓ８０Ｇ、Ｔ８１Ｇ、Ｎ８２Ｅ、Ａ８３Ｇ、Ｒ８５Ｇ、Ｒ８６Ｇ、Ｑ８７Ｇ、Ｋ８８Ｇ、Ｈ８９Ｇ、Ｒ９０Ｅ、Ｌ９１Ｇ、及びＴ９２Ｇを含む、請求項３９に記載の方法。

【請求項４２】

前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、アミノ酸配列：ＱＧＱＤＲＨＭＩＲＭＲＱＬＩＤＩＶＤＱＬＫＮＹＶＮＤＬＶＰＥＦＬＰＡＰＥＤＶＥＴＮＣＥＷＳＡＦＳＣＦＱＫＡＱＬＫＳＡＮＴＧＮＮＥＲＩＩＮＶＳＩＫＫＬＫＲＫＰＰＸ$_1$Ｘ$_2$Ｘ$_3$Ｘ$_4$ＧＸ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$Ｘ$_8$Ｘ$_9$Ｘ$_{10}$Ｘ$_{11}$Ｘ$_{12}$ＣＰＳＣＤＳＹＥＫＫＰＰＫＥＦＬＥＲＦＫＳＬＬＱＫＭＩＨＱＨＬＳＳＲＴＨＧＳＥＤＳ（配列番号５５４）を含み、Ｘ$_1$＝Ｇ，Ｓ；Ｘ$_2$＝Ｇ，Ｔ；Ｘ$_3$＝Ｇ，Ｅ，Ｎ；Ｘ$_4$＝Ｇ，Ｓ，Ｅ，Ａ；Ｘ$_5$＝Ｇ，Ｅ，Ｓ，Ｒ；Ｘ$_6$＝Ｇ，Ｅ，Ｒ；Ｘ$_7$＝Ｓ，Ｇ，Ｅ，Ｑ；Ｘ$_8$＝Ｇ，Ｋ；Ｘ$_9$＝Ｇ，Ｓ，Ｈ；Ｘ$_{10}$＝Ａ，Ｅ，Ｓ，Ｇ，Ｒ；Ｘ$_{11}$＝Ｓ，Ｇ，Ｌ；及びＸ$_{12}$＝Ｇ，Ｓ，Ｔであり、ただし、Ｘ$_5$、Ｘ$_6$、Ｘ$_8$、Ｘ$_9$、及びＸ$_{10}$のうちの少なくとも１つが配列番号３９０に記載の同一の位置のアミノ酸残基ではなく、任意選択で、

（ｉ）Ｘ$_5$＝Ｇ，Ｘ$_6$＝Ｇ，Ｘ$_8$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ａ、

（ｉｉ）Ｘ$_5$＝Ｇ，Ｘ$_6$＝Ｇ，Ｘ$_8$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ｅ、

（ｉｉｉ）Ｘ$_1$＝Ｇ，Ｘ$_2$＝Ｇ，Ｘ$_3$＝Ｇ，Ｘ$_4$＝Ｓ，Ｘ$_5$＝Ｅ，Ｘ$_6$＝Ｇ，Ｘ$_7$＝Ｓ，Ｘ$_8$＝Ｇ，Ｘ$_9$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ｓ、

（ｉｖ）Ｘ$_1$＝Ｇ，Ｘ$_2$＝Ｇ，Ｘ$_3$＝Ｇ，Ｘ$_4$＝Ｓ，Ｘ$_5$＝Ｇ，Ｘ$_6$＝Ｇ，Ｘ$_7$＝Ｓ，Ｘ$_8$＝Ｇ，Ｘ$_9$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ｅ、

（ｖ）Ｘ$_5$＝Ｇ，Ｘ$_6$＝Ｇ，Ｘ$_7$＝Ｓ，Ｘ$_8$＝Ｇ，Ｘ$_9$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ｅ、

（ｖｉ）Ｘ$_5$＝Ｇ，Ｘ$_6$＝Ｇ，Ｘ$_7$＝Ｓ，Ｘ$_8$＝Ｇ，Ｘ$_9$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ｓ、

（ｖｉｉ）Ｘ$_5$＝Ｇ，Ｘ$_6$＝Ｇ，Ｘ$_7$＝Ｇ，Ｘ$_8$＝Ｇ，Ｘ$_9$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ｅ、

（ｖｉｉｉ）Ｘ$_5$＝Ｇ，Ｘ$_6$＝Ｇ，Ｘ$_7$＝Ｇ，Ｘ$_8$＝Ｇ，Ｘ$_9$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ｇ、

（ｉｘ）Ｘ$_5$＝Ｇ，Ｘ$_6$＝Ｇ，Ｘ$_7$＝Ｅ，Ｘ$_8$＝Ｇ，Ｘ$_9$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ｇ、

（ｘ）Ｘ$_1$＝Ｇ，Ｘ$_2$＝Ｇ，Ｘ$_3$＝Ｇ，Ｘ$_4$＝Ｓ，Ｘ$_5$＝Ｇ，Ｘ$_6$＝Ｇ，Ｘ$_7$＝Ｓ，Ｘ$_8$＝Ｇ，Ｘ$_9$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ｇ，Ｘ$_{11}$＝Ｓ，Ｘ$_{12}$＝Ｇ、

（ｘｉ）Ｘ$_1$＝Ｇ，Ｘ$_2$＝Ｇ，Ｘ$_3$＝Ｇ，Ｘ$_4$＝Ｇ，Ｘ$_5$＝Ｇ，Ｘ$_6$＝Ｇ，Ｘ$_7$＝Ｇ，Ｘ$_8$＝Ｇ，Ｘ$_9$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ｇ，Ｘ$_{11}$＝Ｇ，Ｘ$_{12}$＝Ｇ、

（ｘｉｉ）Ｘ$_1$＝Ｇ，Ｘ$_2$＝Ｇ，Ｘ$_3$＝Ｇ，Ｘ$_4$＝Ｓ，Ｘ$_5$＝Ｇ，Ｘ$_6$＝Ｇ，Ｘ$_7$＝Ｅ，Ｘ$_8$＝Ｇ，Ｘ$_9$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ｇ，Ｘ$_{11}$＝Ｓ，Ｘ$_{12}$＝Ｇ、

（ｘｉｉｉ）X_1＝Ｇ，X_2＝Ｇ，X_3＝Ｇ，X_4＝Ｅ，X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｅ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｇ，X_{11}＝Ｓ，X_{12}＝Ｇ、
（ｘｉｖ）X_3＝Ｇ，X_4＝Ｇ，X_5＝Ｓ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｓ，X_{10}＝Ｇ，X_{11}＝Ｇ，X_{12}＝Ｓ、
（ｘｖ）X_3＝Ｇ，X_4＝Ｇ，X_5＝Ｅ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｓ，X_{10}＝Ｇ，X_{11}＝Ｇ，X_{12}＝Ｓ、
（ｘｖｉ）X_1＝Ｇ，X_2＝Ｇ，X_3＝Ｇ，X_4＝Ｇ，X_5＝Ｅ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｇ，X_{11}＝Ｇ，X_{12}＝Ｇ、
（ｘｖｉｉ）X_1＝Ｇ，X_2＝Ｇ，X_3＝Ｇ，X_4＝Ｓ，X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｓ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｅ，X_{11}＝Ｇ，X_{12}＝Ｇ、
（ｘｖｉｉｉ）X_1＝Ｇ，X_2＝Ｇ，X_3＝Ｇ，X_4＝Ｇ，X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｅ，X_{11}＝Ｇ，X_{12}＝Ｇ、
（ｘｉｘ）X_3＝Ｇ，X_4＝Ｇ，X_5＝Ｓ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｓ，X_{10}＝Ｅ，X_{11}＝Ｇ，X_{12}＝Ｓ、
（ｘｘ）X_3＝Ｇ，X_4＝Ｇ，X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｅ，X_{11}＝Ｇ，X_{12}＝Ｇ、
（ｘｘｉ）X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｅ，X_{11}＝Ｇ、
（ｘｘｉｉ）X_3＝Ｇ，X_4＝Ｇ，X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｅ，X_{11}＝Ｇ、
（ｘｘｉｉｉ）X_3＝Ｇ，X_4＝Ｇ，X_5＝Ｇ，X_6＝Ｅ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｅ，X_{11}＝Ｇ、
（ｘｘｉｖ）X_3＝Ｇ，X_4＝Ｇ，X_5＝Ｅ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｅ，X_{11}＝Ｇ、
（ｘｘｖ）X_1＝Ｇ，X_2＝Ｇ，X_3＝Ｇ，X_4＝Ｅ，X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｅ，X_{11}＝Ｇ，X_{12}＝Ｇ、または
（ｘｘｖｉ）X_1＝Ｇ，X_2＝Ｇ，X_3＝Ｅ，X_4＝Ｇ，X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｅ，X_{11}＝Ｇ，X_{12}＝Ｇである、請求項１～３のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４３】

前記ＩＬ－１２ポリペプチドが、配列番号３９１～４２１から選択されるアミノ酸配列と少なくとも９０％同一のアミノ酸配列を含む、請求項１～３のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４４】

前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、配列番号３９１～４２１から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項４３に記載の方法。

【請求項４５】

前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、配列番号４２１のアミノ酸配列を含む、請求項４４に記載の融合タンパク質。

【請求項４６】

前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、前記ヒトＩＬ－２１ポリペプチドによる結合と比較してＩＬ－２１受容体への結合を低下させる少なくとも１つのアミノ酸置換を含む、請求項１～３のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４７】

前記少なくとも１つのアミノ酸置換が、配列番号３９０のＲ５、Ｉ８、Ｒ９、Ｒ１１、Ｌ１３、Ｉ１４、Ｉ１６、Ｖ１７、Ｄ１８、Ｋ７２、Ｋ７３、Ｌ７４、Ｋ７５、Ｒ７６、Ｋ７７、またはＫ１１７位の１つ以上のアミノ酸残基の置換である、請求項４６に記載の方法。

【請求項４８】

前記少なくとも１つのアミノ酸置換が、Ｒ５Ｆ、Ｒ５Ａ、Ｒ５Ｅ、Ｒ５Ｓ、Ｒ５Ｔ、Ｒ

５Ｎ、Ｒ５Ｑ、Ｒ５Ｖ、Ｒ５Ｉ、Ｒ５Ｌ、Ｒ５Ｙ、Ｉ８Ｅ、Ｒ９Ａ、Ｒ９Ｄ、Ｒ９Ｅ、Ｒ９Ｈ、Ｒ９Ｓ、Ｒ９Ｔ、Ｒ９Ｎ、Ｒ９Ｇ、Ｒ９Ｖ、Ｒ９Ｉ、Ｒ９Ｌ、Ｒ９Ｙ、Ｒ１１Ｄ、Ｒ１１Ｅ、Ｌ１３Ｆ、Ｌ１３Ｒ、Ｉ１４Ｄ、Ｉ１６Ａ、Ｉ１６Ｓ、Ｉ１６Ｒ、Ｖ１７Ｉ、Ｖ１７Ａ、Ｄ１８Ａ、Ｋ７２Ａ、Ｋ７２Ｅ、Ｋ７３Ａ、Ｋ７３Ｅ、Ｋ７５Ａ、Ｋ７５Ｅ、Ｌ７４Ｉ、Ｌ７４Ｆ、Ｌ７４Ｍ、Ｌ７４Ｖ、Ｒ７６Ｅ、Ｒ７６Ｆ、Ｒ７６Ａ、Ｒ７６Ｎ、Ｒ７６Ｄ、Ｒ７６Ｓ、Ｒ７６Ｔ、Ｒ７６Ｑ、Ｒ７６Ｖ、Ｒ７６Ｉ、Ｒ７６Ｌ、Ｒ７６Ｙ、Ｒ７６Ｍ、Ｋ７７Ａ、Ｋ７７Ｅ、及びＫ１１７Ａから選択される、請求項４７に記載の方法。

【請求項４９】

前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、配列番号４２２～４９１から選択されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一のアミノ酸配列を含む、請求項１～３のいずれか１項に記載の方法。

【請求項５０】

前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、配列番号４２２～４９１から選択されるアミノ酸配列と少なくとも９０％同一のアミノ酸配列を含む、請求項１～３のいずれか１項に記載の方法。

【請求項５１】

前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、配列番号４２２～４９１から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項５０に記載の方法。

【請求項５２】

前記ＩＬ－２融合タンパク質が、

配列番号１５６のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１５７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１５８のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１５９のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１６０のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１６１のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１６２のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１６３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１６４のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１６５のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１６６のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１６７のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１６８のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１６９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１７０のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１７１のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１７２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１７３のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１７４のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１７５のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１７６のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１８７のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１８８のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１８９のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号２９８のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号２９９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３００のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３０２のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３０３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３０４のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３０６のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３０７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３０８のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３１０のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３１１のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３１２のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３１４のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３１５のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３１６のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３１８のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３１９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３２０のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３２２のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３２３のアミノ

酸配列を含む重鎖、及び配列番号３２４のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３２６のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３２７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３２８のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３３０のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３３１のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３３２のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３３４のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３３５のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３３６のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３３８のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３３９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３４０のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３４２のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３４３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３４４のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３４６のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３４７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３４８のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３５０のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３５１のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３５２のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１５６のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１５７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２１７のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１５９のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１６０のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２１８のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１６２のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１６３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２１９のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１６５のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１６６のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２２０のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１６８のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１６９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２２１のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１７１のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１７２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２２２のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１７４のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１７５のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２２３のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１８７のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１８８のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２２４のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号２９８のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号２９９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３０１のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３０２のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３０３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３０５のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３０６のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３０７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３０９のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３１０のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３１１のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３１３のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３１４のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３１５のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３１７のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３１８のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３１９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３２１のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３２２のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３２３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３２５のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３２６のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３２７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３２９のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３３０のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３３１のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３３３のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３３４のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３３５のアミノ

酸配列を含む重鎖、及び配列番号３３７のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３３８のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３３９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３４１のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３４２のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３４３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３４５のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３４６のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３４７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３４９のアミノ酸配列を含む重鎖、または
配列番号３５０のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３５１のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３５３のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、請求項１～３のいずれか１項に記載の方法。

【請求項５３】

前記ＩＬ－２融合タンパク質が、４つのポリペプチド鎖を含み、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号３３４のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号３３５のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号３３６のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号３３４のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号３３４のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号３３５のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号３３７のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号３３４のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号３３８のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号３３９のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号３４０のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号３３８のアミノ酸配列を含むか、または
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号３３８のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号３３９のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号３４１のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号３３８のアミノ酸配列を含む、請求項１～３のいずれか１項に記載の方法。

【請求項５４】

前記ＩＬ－２１融合タンパク質が、
配列番号５５７のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５５８のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５５９のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５６１のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５６２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５６３のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５６５のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５６６のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５６７のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５６９のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５７０のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５７１のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５７３のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５７４のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５７５のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５７７のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５７８のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５７９のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５８１のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５８２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５８３のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５８５のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５８６のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５８７のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５８９のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５９０のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５９１のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５５７のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５５８のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５６０のアミノ酸配列を含む重鎖、

配列番号５６１のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５６２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５６４のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５６５のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５６６のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５６８のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５６９のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５７０のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５７２のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５７３のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５７４のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５７６のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５７７のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５７８のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５８０のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５８１のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５８２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５８４のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５８５のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５８６のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５８８のアミノ酸配列を含む重鎖、または
配列番号５８９のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５９０のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５９２のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、請求項１～３のいずれか１項に記載の方法。

【請求項５５】

前記ＩＬ－２１融合タンパク質が、４つのポリペプチド鎖を含み、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５５７のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５５８のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５５９のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５５７のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５５７のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５５８のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５６０のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５５７のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５６１のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５６２のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５６３のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５６１のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５６１のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５６２のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５６４のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５６１のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５６５のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５６６のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５６７のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５６５のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５６５のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５６６のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５６８のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５６５のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５６９のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５７０のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５７１のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５６９のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５６９のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５７０のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５７２のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５６９のアミノ酸配列

を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５７３のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５７４のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５７５のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５７３のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５７３のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５７４のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５７６のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５７３のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５７７のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５７８のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５７９のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５７７のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５７７のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５７８のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５８０のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５７７のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５８１のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５８２のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５８３のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５８１のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５８１のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５８２のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５８４のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５８１のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５８５のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５８６のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５８７のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５８５のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５８５のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５８６のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５８８のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５８５のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５８９のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５９０のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５９１のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５８９のアミノ酸配列を含むか、または
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５８９のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５９０のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５９２のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５８９のアミノ酸配列を含む、請求項１～３のいずれか１項に記載の方法。

【請求項５６】

前記ＩＬ－２１融合タンパク質を、前記ＩＬ－２融合タンパク質の前記投与の前に投与する、請求項１に記載の方法。

【請求項５７】

前記ＩＬ－２融合タンパク質を、前記ＩＬ－２１融合タンパク質の前記投与の前に投与する、請求項１に記載の方法。

【請求項５８】

前記ＩＬ－２１融合タンパク質及び前記ＩＬ－２融合タンパク質を、並行、順次、または同時に投与する、請求項１に記載の方法。

【請求項５９】
前記ＩＬ－２１融合タンパク質及び前記ＩＬ－２融合タンパク質を、順次投与する、請求項１に記載の方法。
【請求項６０】
前記ＩＬ－２１融合タンパク質及び前記ＩＬ－２融合タンパク質を、単一の医薬組成物に製剤化する、請求項１～３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６１】
前記ＩＬ－２１融合タンパク質及び前記ＩＬ－２融合タンパク質を、別個の医薬組成物に製剤化する、請求項１～３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６２】
前記第１の抗体またはその抗原結合断片及び前記第２の抗体またはその抗原結合断片が、それぞれ独立してＣＤ８ａｂまたはＣＤ８ｂを標的とする、請求項１～３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６３】
前記第１の抗体またはその抗原結合断片及び前記第２の抗体またはその抗原結合断片が、それぞれＣＤ８ａｂまたはＣＤ８ｂ上の異なるエピトープを標的とする、請求項６２に記載の方法。
【請求項６４】
前記第１の抗体またはその抗原結合断片及び前記第２の抗体またはその抗原結合断片が、ＣＤ８ａｂまたはＣＤ８ｂへの結合について交差競合しない、請求項６２に記載の方法。
【請求項６５】
（ａ）（ｉ）ヒトＣＤ８に特異的に結合する第１の抗体またはその抗原結合断片、及び（ｉｉ）ＩＬ－２１ポリペプチドを含むＩＬ－２１融合タンパク質、ならびに（ｂ）（ｉ）ヒトＣＤ８に特異的に結合する第２の抗体またはその抗原結合断片、及び（ｉｉ）ＩＬ－２ポリペプチドを含むＩＬ－２融合タンパク質を含む１つ以上の容器、任意選択で薬学的に許容される担体、任意選択で前記ＩＬ－２１融合タンパク質及び前記ＩＬ－２融合タンパク質を、それを必要とする対象に並行、順次、または同時に投与するための説明書を含むキット。
【請求項６６】
ＩＬ－２１融合タンパク質を含む容器と、前記ＩＬ－２１融合タンパク質を、ＩＬ－２融合タンパク質による治療を受けたことがあるかまたは治療中である、それを必要とする対象に投与するための説明書と、任意選択で薬学的に許容される担体とを含むキットであって、前記ＩＬ－２１融合タンパク質が、ヒトＣＤ８に特異的に結合する第１の抗体またはその抗原結合断片、及びＩＬ－２１ポリペプチドを含み、前記ＩＬ－２融合タンパク質が、ヒトＣＤ８に特異的に結合する第２の抗体またはその抗原結合断片、及びＩＬ－２ポリペプチドを含む、前記キット。
【請求項６７】
ＩＬ－２融合タンパク質を含む容器と、前記ＩＬ－２融合タンパク質を、ＩＬ－２１融合タンパク質による治療を受けたことがあるかまたは治療中である、それを必要とする対象に投与するための説明書と、任意選択で薬学的に許容される担体とを含むキットであって、前記ＩＬ－２１融合タンパク質が、ヒトＣＤ８に特異的に結合する第１の抗体またはその抗原結合断片、及びＩＬ－２１ポリペプチドを含み、前記ＩＬ－２融合タンパク質が、ヒトＣＤ８に特異的に結合する第２の抗体またはその抗原結合断片、及びＩＬ－２ポリペプチドを含む、前記キット。
【請求項６８】
（ａ）ヒトＣＤ８に特異的に結合する第１の抗体またはその抗原結合断片、及び（ｉｉ）ＩＬ－２１ポリペプチドを含むＩＬ－２１融合タンパク質、ならびに（ｂ）（ｉ）ヒトＣＤ８に特異的に結合する第２の抗体またはその抗原結合断片、及び（ｉｉ）ＩＬ－２ポリペプチドを含むＩＬ－２融合タンパク質を含む組成物。

【請求項６９】
請求項６８に記載の組成物及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０２２年４月２７日に出願された米国仮特許出願第６３／３３５，６９７号の利益を主張するものであり、その全体が参照により本明細書に援用される。
【背景技術】
【０００２】
αβＴ細胞受容体を発現しているＣＤ８＋Ｔ細胞は、様々な病原体及びがんに対する適応免疫を媒介する主要組織適合性（ＭＨＣ）クラスＩ拘束性Ｔ細胞の大きなサブセットである。さらに、それらはまた、病原性であり、特定の自己免疫状態及び炎症状態において疾患を引き起こし得る。感染症及びがんの状況下でＣＤ８＋Ｔ細胞の機能を活性化するか、または特定の自己免疫疾患の状況下でＣＤ８＋Ｔ細胞の機能を阻害することにより、ＣＤ８＋Ｔ細胞の機能を調節することによって治療効果が得られる。
【０００３】
ＣＤ８＋Ｔ細胞の活性化及び分化は、大部分がサイトカインなどの可溶性免疫調節タンパク質によって制御される。サイトカインの生物学的活性は、通常は非常に高い親和性で細胞表面上のそれぞれのサイトカイン受容体に結合することによって媒介され、その結果、受容体の下流のシグナル伝達を強力に刺激し、免疫細胞の表現型及び機能を調節する様々な細胞プロセスを誘発する能力がもたらされる。サイトカインは通常、多面的効果を有し、活性化、増殖、生存、アポトーシス、及び他の免疫調節タンパク質の分泌などの下流の複数の細胞事象を引き起こす。さらに、サイトカインの受容体が複数の免疫細胞サブセットで発現しているため、サイトカインは、ＣＤ８＋Ｔ細胞だけでなく、それらの受容体を発現する他の免疫細胞及び非免疫細胞にも作用する。
【０００４】
サイトカイン免疫療法の課題は、いくつかの場合では、免疫細胞を活性化して免疫応答を増強させながら、同じサイトカインが、ＩＬ－２及びＩＦＮγで例示されるように、対抗調節経路も活性化し得ることである。これらの対抗調節経路は、制御性Ｔ細胞応答及び阻害性経路を活性化し得る。したがって、制御性Ｔ細胞応答及び阻害性経路を活性化することなくＣＤ８＋Ｔ細胞を標的化するための改善された治療薬が依然として必要とされている。
【発明の概要】
【０００５】
いくつかの態様では、本開示は、対象における疾患の治療方法を提供し、この方法は、対象に有効量の
（ａ）（ｉ）ヒトＣＤ８に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片、及び（ｉｉ）ＩＬ－２１ポリペプチドを含むＩＬ－２１融合タンパク質、ならびに
（ｂ）（ｉ）ヒトＣＤ８に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片、及び（ｉｉ）ＩＬ－２ポリペプチドを含むＩＬ－２融合タンパク質を投与し、
それによって対象を治療することを含む。
【０００６】
いくつかの態様では、本開示は、ヒトＣＤ８に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片及びＩＬ－２１ポリペプチドを含むＩＬ－２１融合タンパク質で対象を治療したことがあるか、または治療中の対象における疾患の治療方法を提供し、この方法は、（ｉ）ヒトＣＤ８に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片、及び（ｉｉ）ＩＬ－２ポリペプチドを含む有効量のＩＬ－２融合タンパク質を対象に投与し、それによって対象を治療することを含む。
【０００７】

いくつかの態様では、本開示は、ヒトＣＤ８に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片及びＩＬ－２ポリペプチドを含むＩＬ－２融合タンパク質で対象を治療したことがあるかまたは治療中の対象における疾患の治療方法を提供し、この方法は、（ｉ）ヒトＣＤ８に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片、及び（ｉｉ）ＩＬ－２１ポリペプチドを含む有効量のＩＬ－２１融合タンパク質を対象に投与し、それによって対象を治療することを含む。

【０００８】

いくつかの態様では、本開示は、（ａ）（ｉ）ヒトＣＤ８に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片、及び（ｉｉ）ＩＬ－２１ポリペプチドを含むＩＬ－２１融合タンパク質、ならびに（ｂ）（ｉ）ヒトＣＤ８に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片、及び（ｉｉ）ＩＬ－２ポリペプチドを含むＩＬ－２融合タンパク質を含む１つ以上の容器、ならびに任意選択で薬学的に許容される担体、ならびにＩＬ－２１及びＩＬ－２融合タンパク質を、それを必要とする対象に並行、順次、または同時に投与するための説明書を含むキットを提供する。

【０００９】

いくつかの態様では、本開示は、ヒトＣＤ８に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片及びＩＬ－２１ポリペプチドを含むＩＬ－２１融合タンパク質を含む容器と、任意選択で薬学的に許容される担体と、ＩＬ－２１融合タンパク質を、ヒトＣＤ８に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片及びＩＬ－２ポリペプチドを含むＩＬ－２融合タンパク質による治療を受けたことがあるかまたは治療中である、それを必要とする対象に投与し、それによって対象を治療するための説明書とを含むキットを提供する。

【００１０】

いくつかの態様では、本開示は、ヒトＣＤ８に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片及びＩＬ－２ポリペプチドを含むＩＬ－２融合タンパク質を含む容器と、任意選択で薬学的に許容される担体と、ＩＬ－２融合タンパク質を、ヒトＣＤ８に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片及びＩＬ－２１ポリペプチドを含むＩＬ－２１融合タンパク質による治療を受けたことがあるかまたは治療中である、それを必要とする対象に投与し、それによって対象を治療するための説明書とを含むキットを提供する。

【００１１】

いくつかの態様では、本開示は、ヒトＣＤ８に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片及びＩＬ－２１ポリペプチドを含むＩＬ－２１融合タンパク質を、それを必要とする対象に投与するための使用を提供し、その場合、対象は、ヒトＣＤ８に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片及びＩＬ－２ポリペプチドを含むＩＬ－２融合タンパク質による治療を受けたことがあるかまたは治療中である。

【００１２】

いくつかの態様では、本開示は、ヒトＣＤ８に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片及びＩＬ－２１ポリペプチドを含むＩＬ－２融合タンパク質を、それを必要とする対象に投与するための使用を提供し、その場合、対象は、ヒトＣＤ８に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片及びＩＬ－２１ポリペプチドを含むＩＬ－２１融合タンパク質による治療を受けたことがあるかまたは治療中である。

【００１３】

前述の態様または関連する態様のいずれかにおいて、それを必要とする対象は、疾患を有する。いくつかの態様では、疾患はがんである。いくつかの態様では、疾患は感染症である。

【００１４】

前述の態様または関連する態様のいずれかにおいて、治療は、対象において免疫応答を誘導する。いくつかの態様では、免疫応答はＴ細胞応答である。

【００１５】

前述の態様または関連する態様のいずれかにおいて、治療は、対象におけるがんの進行を遅延させる。いくつかの態様では、治療は、対象における腫瘍体積を低減する。いくつ

かの態様では、治療は、対象における腫瘍成長を低減または抑制する。いくつかの態様では、治療は、対象において、ＩＬ－２融合タンパク質またはＩＬ－２１融合タンパク質のいずれか単独で治療するよりも、対象におけるがん進行を遅延させ、腫瘍体積を低減し、及び／または腫瘍成長を低減または抑制する。

【００１６】

前述の態様または関連する態様のいずれかにおいて、ＩＬ－２１融合タンパク質とＩＬ－２融合タンパク質の抗体またはその抗原結合断片は同一である。いくつかの態様では、ＩＬ－２１融合タンパク質とＩＬ－２融合タンパク質の抗体またはその抗原結合断片は異なる。いくつかの態様では、ＩＬ－２１融合タンパク質とＩＬ－２融合タンパク質の抗体またはその抗原結合断片は、その表面にヒトＣＤ８ａｂヘテロ二量体を発現している細胞に、１０００ｎＭ未満のＥＣ５０で結合する。いくつかの態様では、ＩＬ－２１融合タンパク質とＩＬ－２融合タンパク質の抗体またはその抗原結合断片は、ヒトＣＤ８＋Ｔ細胞に結合する。

【００１７】

いくつかの態様では、ＩＬ－２１融合タンパク質とＩＬ－２融合タンパク質の抗体またはその抗原結合断片は、ＣＤ８ａｂまたはＣＤ８ｂ上の異なるエピトープに結合する。いくつかの態様では、ＩＬ－２１融合タンパク質とＩＬ－２融合タンパク質の抗体またはその抗原結合断片は、ＣＤ８ａｂまたはＣＤ８ｂに対する結合について競合しない。いくつかの態様では、ＩＬ－２１融合タンパク質は、ヒトＣＤ８またはその抗原結合断片に特異的に結合する第１の抗体を含み、ＩＬ－２融合タンパク質は、ヒトＣＤ８またはその抗原結合断片に特異的に結合する第２の抗体を含み、第１及び第２の抗体は、ＣＤ８ａｂまたはＣＤ８ｂ上の異なるエピトープに結合する。いくつかの態様では、第１及び第２の抗体は、ＣＤ８ａｂまたはＣＤ８ｂに対する結合について交差競合しない。

【００１８】

いくつかの態様では、ＩＬ－２１融合タンパク質とＩＬ－２融合タンパク質の抗体またはその抗原結合断片は、重鎖可変（ＶＨ）ドメイン及び軽鎖可変（ＶＬ）ドメインを含み、その場合、

ＶＨドメインが、配列番号１３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号１４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号１５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、ＶＬドメインが、配列番号１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号１８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、

ＶＨドメインが、配列番号１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、ＶＬドメインが、配列番号２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、

ＶＨドメインが、配列番号２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、ＶＬドメインが、配列番号２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、

ＶＨドメインが、配列番号３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号３２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、ＶＬドメインが、配列番号３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、

ＶＨドメインが、配列番号３７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号３８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号３９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、ＶＬドメインが、配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１の

アミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
ＶＨドメインが、配列番号４３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号４４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号４５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、ＶＬドメインが、配列番号４６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
ＶＨドメインが、配列番号１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、ＶＬドメインが、配列番号４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
ＶＨドメインが、配列番号１７７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号１７８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号１７９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、ＶＬドメインが、配列番号１８０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１８１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号１８２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
ＶＨドメインが、配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２２６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、ＶＬドメインが、配列番号１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
ＶＨドメインが、配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、ＶＬドメインが、配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
ＶＨドメインが、配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、ＶＬドメインが、配列番号２３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
ＶＨドメインが、配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、ＶＬドメインが、配列番号１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、または
ＶＨドメインが、配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、ＶＬドメインが、配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含む。

【００１９】

いくつかの態様では、ＩＬ－２１融合タンパク質とＩＬ－２融合タンパク質の抗体またはその抗原結合断片は、重鎖可変（ＶＨ）ドメイン及び軽鎖可変（ＶＬ）ドメインを含み、その場合、
ＶＨドメインが、配列番号５１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号１５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、ＶＬドメインが、配列番号１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号１８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、

ＶＨドメインが、配列番号５３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、ＶＬドメインが、配列番号２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
ＶＨドメインが、配列番号４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、ＶＬドメインが、配列番号２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
ＶＨドメインが、配列番号５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、ＶＬドメインが、配列番号３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
ＶＨドメインが、配列番号５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号３９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、ＶＬドメインが、配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
ＶＨドメインが、配列番号５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号４５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、ＶＬドメインが、配列番号４６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
ＶＨドメインが、配列番号４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、ＶＬドメインが、配列番号４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
ＶＨドメインが、配列番号１８３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号１８４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号１７９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、ＶＬドメインが、配列番号１８０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１８１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号１８２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
ＶＨドメインが、配列番号２３８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、ＶＬドメインが、配列番号１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
ＶＨドメインが、配列番号２４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、ＶＬドメインが、配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
ＶＨドメインが、配列番号２３８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２４３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、ＶＬドメインが、配列番号２３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、

ＶＨドメインが、配列番号２３８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２４３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、ＶＬドメインが、配列番号１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、または
ＶＨドメインが、配列番号２４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２４４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、ＶＬドメインが、配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含む。

【００２０】

いくつかの態様では、ＶＨドメインとＶＬドメインは、以下の群から選択されるアミノ酸配列を含む：
（ａ）それぞれ、配列番号５８及び５９、
（ｂ）それぞれ、配列番号２４７及び２４８、
（ｃ）それぞれ、配列番号６２及び６３、
（ｄ）それぞれ、配列番号６４及び６５、
（ｅ）それぞれ、配列番号６６及び６７、
（ｆ）それぞれ、配列番号６８及び６９、
（ｇ）それぞれ、配列番号７０及び７１、
（ｈ）それぞれ、配列番号７２及び７３、
（ｉ）それぞれ、配列番号１８５及び１８６、
（ｊ）それぞれ、配列番号２４５及び２４６、
（ｋ）それぞれ、配列番号２４９及び２５０、
（ｌ）それぞれ、配列番号２５１及び２５２、
（ｍ）それぞれ、配列番号２５３及び２５４、
（ｎ）それぞれ、配列番号２５５及び２５６、ならびに
（ｏ）それぞれ、配列番号２５７及び２５８。

【００２１】

前述の態様または関連する態様のいずれかにおいて、（ｉ）ＩＬ－２ポリペプチドは、抗体または抗原結合断片に直接またはリンカーによって連結され、及び／または（ｉｉ）ＩＬ－２ポリペプチドは、抗体または抗原結合断片に直接またはリンカーによって連結されている。いくつかの態様では、（ｉ）ＩＬ－２ポリペプチドは、Ｇｌｙ－Ｓｅｒリンカーによって抗体または抗原結合断片に連結され、及び／または（ｉｉ）ＩＬ－２ポリペプチドは、Ｇｌｙ－Ｓｅｒリンカーによって抗体または抗原結合断片に連結されている。

【００２２】

前述の態様または関連する態様のいずれかにおいて、ＩＬ－２融合タンパク質、ＩＬ－２１融合タンパク質、またはＩＬ－２融合タンパク質とＩＬ－２１融合タンパク質の両方が、それぞれ、以下を含み：

Ｎ末端からＣ末端へ向かって、式［Ｉ］による構造を含む２つの抗体重鎖ポリペプチド：

ＶＨ－ＣＨ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３　　［Ｉ］

及び、Ｎ末端からＣ末端へ向かって、式［ＩＩ］による構造を含む２つの抗体軽鎖ポリペプチド：

ＶＬ－ＣＬ　　［ＩＩ］

式中、ＶＨはＶＨドメインであり、ＣＨ１は抗体ＣＨ１ドメインであり、ヒンジは抗体ヒンジドメインであり、ＣＨ２－ＣＨ３は抗体Ｆｃドメインであり、ＶＬはＶＬドメインであり、ＣＬは抗体定常軽鎖ドメインであり、
ＩＬ－２ポリペプチドまたはＩＬ－２１ポリペプチドのＮ末端は、２つのＣＨ３ドメインのうちの一方のＣ末端に融合している。

【００２３】
いくつかの態様では、抗体重鎖ポリペプチドの一方または両方は、以下のアミノ酸置換：Ｌ２３４Ａ、Ｌ２３５Ａ、及びＧ２３７Ａを含む（ＥＵインデックスによる番号付けで）。いくつかの態様では、第１の抗体重鎖ポリペプチドはアミノ酸置換Ｙ３４９Ｃ及びＴ３６６Ｗを含み、第２の抗体重鎖ポリペプチドはアミノ酸置換Ｓ３５４Ｃ、Ｔ３６６Ｓ、Ｌ３６８Ａ、及びＹ４０７Ｖを含む（ＥＵインデックスによる番号付けで）。
【００２４】
前述の態様または関連する態様のいずれかにおいて、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１を含むヒトＩＬ－２ポリペプチドの結合親和性と比較して、ＩＬ－２Ｒαに対する結合親和性が５０％以上低い。いくつかの態様では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１を含むヒトＩＬ－２ポリペプチドと比較して、ＩＬ－２ポリペプチドの結合親和性を低下させる１つ以上のアミノ酸変異を含む。いくつかの態様では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１と比較して１つ、２つ、３つ、４つ、または５つのアミノ酸置換を有する配列番号８１のアミノ酸配列を含み、その１つ、２つ、３つ、４つ、または５つの置換（複数可）は、配列番号８１のＱ１１、Ｈ１６、Ｌ１８、Ｌ１９、Ｄ２０、Ｑ２２、Ｒ３８、Ｆ４２、Ｋ４３、Ｙ４５、Ｅ６２、Ｐ６５、Ｅ６８、Ｖ６９、Ｌ７２、Ｄ８４、Ｓ８７、Ｎ８８、Ｖ９１、Ｉ９２、Ｔ１２３、Ｑ１２６、Ｓ１２７、Ｉ１２９、及びＳ１３０からなる群から選択される位置に置換（複数可）を含む。いくつかの態様では、ＩＬ－２ポリペプチドは、以下のアミノ酸置換（配列番号８１の配列に対して）のセットのうちの１つを有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ｅ及びＦ４２Ａ；Ｒ３８Ｄ及びＦ４２Ａ；Ｆ４２Ａ及びＥ６２Ｑ；Ｒ３８Ａ及びＦ４２Ｋ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＮ８８Ｓ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＮ８８Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＮ８８Ｇ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＮ８８Ｒ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＮ８８Ｔ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＮ８８Ｄ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＶ９１Ｅ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＤ８４Ｈ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＤ８４Ｋ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＤ８４Ｒ；Ｈ１６Ｄ、Ｒ３８Ｅ及びＦ４２Ａ；Ｈ１６Ｅ、Ｒ３８Ｅ及びＦ４２Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ及びＱ１２６Ｓ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ及びＮ８８Ｓ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ及びＮ８８Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ及びＮ８８Ｇ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ及びＮ８８Ｒ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ及びＮ８８Ｔ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ及びＮ８８Ｄ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ及びＶ９１Ｅ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＤ８４Ｈ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＤ８４Ｋ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＤ８４Ｒ；Ｈ１６Ｄ、Ｒ３８Ｄ及びＦ４２Ａ；Ｈ１６Ｅ、Ｒ３８Ｄ及びＦ４２Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ及びＱ１２６Ｓ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＮ８８Ｓ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＮ８８Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＮ８８Ｇ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＮ８８Ｒ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＮ８８Ｔ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＮ８８Ｄ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＶ９１Ｅ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＤ８４Ｈ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＤ８４Ｋ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＤ８４Ｒ；Ｈ１６Ｄ、Ｒ３８Ａ、及びＦ４２Ｋ；Ｈ１６Ｅ、Ｒ３８Ａ、及びＦ４２Ｋ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＱ１２６Ｓ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＮ８８Ｓ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＮ８８Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＮ８８Ｇ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＮ８８Ｒ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＮ８８Ｔ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＮ８８Ｄ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＶ９１Ｅ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＤ８４Ｈ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＤ８４Ｋ；ならびにＦ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＤ８４Ｒ。いくつかの態様では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１と比較してＣ１２５位にさらなるアミノ酸置換を有する、配列番号８１の配列を含む。いくつかの態様では、ＩＬ－２ポリペプチドは、以下のアミノ酸置換（配列番号８１の配列に対して）のセットのうちの１つを有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｓ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｇ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｄ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｔ、及びＣ１２５Ａ；

Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｖ９１Ｅ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｈ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｋ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｄ、Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｅ、Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｃ１２５Ａ及びＱ１２６Ｓ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｓ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｇ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｔ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｄ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｖ９１Ｅ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｈ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｋ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｄ、Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｅ、Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｃ１２５Ａ、及びＱ１２６Ｓ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｎ８８Ｓ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｎ８８Ｇ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｎ８８Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｎ８８Ｔ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｎ８８Ｄ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｎ８８Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｖ９１Ｅ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｄ８４Ｈ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｄ８４Ｋ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｄ８４Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｄ、Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｅ、Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｃ１２５Ａ及びＱ１２６Ｓ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｎ８８Ｓ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｎ８８Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｎ８８Ｇ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｎ８８Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｎ８８Ｔ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｎ８８Ｄ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｖ９１Ｅ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＤ８４Ｈ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＤ８４Ｋ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＤ８４Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＥ６２Ｑ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｃ１２５Ａ及びＱ１２６Ｓ；Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｓ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｇ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｔ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｄ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｖ９１Ｅ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｈ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｋ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ；ならびにＦ４２Ａ、Ｃ１２５Ａ及びＱ１２６Ｓ。いくつかの態様では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８０または配列番号２９７のアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８０、８５～１５５、１９０～２１６、２９７、及び３５４～３８３からなる群から選択される配列を含む。

【００２５】

前述の態様または関連する態様のいずれかにおいて、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０を含むヒトＩＬ－２１ポリペプチドと少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、ヒトＩＬ－２１ポリペプチドの等電点と比較して、少なくとも約０．６単位～約５単位低い等電点を有する。いくつかの態様では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、アミノ酸置換のないヒトＩＬ－２１ポリペプチドと比較して、ＩＬ－２１ポリペプチドの等電点を約０．６単位～約５単位分低減させる少なくとも１つのアミノ酸置換を含む。いくつかの態様では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、アミノ酸置換のないヒトＩＬ－２１ポリペプチドと比較して、ＩＬ－２１ポリペプチドの等電点を約０．６単位～約５単位分低減させる少なくとも４つのアミノ酸置換を含む。いくつかの態様では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、等電点を低下させる最大１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９または２０個のアミノ酸置換を含む。いくつかの態様では、ヒトＩＬ－２１ポリペプチドは、約９．４２の等電点を有する。いくつかの態様では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、約７．１２～約８．７２の等電点を有

する。いくつかの態様では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、ヒトＩＬ－２１ポリペプチドと比較して、ＩＬ－２１ポリペプチドについて少なくとも約１．５倍の曲線下面積（ＡＵＣ）として測定される、対象への投与後の曝露の改善をもたらす。いくつかの態様では、ヒトＩＬ－２１ポリペプチドは、正に荷電した約２～２０アミノ酸残基の領域を含み、ＩＬ－２１ポリペプチドは、１つ以上の正に荷電したアミノ酸残基の少なくとも１つのアミノ酸置換を含む。いくつかの態様では、その領域は、ＩＬ－２１受容体に結合するアミノ酸残基を含まない。いくつかの態様では、その領域は、配列番号３９０を含むヒトＩＬ－２１ポリペプチドのアミノ酸残基Ｓ８０～Ｔ９２を含む。いくつかの態様では、ヒトＩＬ－２１ポリペプチドは、ヒトＩＬ－２１ポリペプチドの三次元構造においてヒトＩＬ－２１ポリペプチドの表面に少なくとも１つの正に荷電したアミノ酸残基を含み、ＩＬ－２１受容体に結合せず、ＩＬ－２１ポリペプチドは、少なくとも１つの正に荷電したアミノ酸残基の少なくとも１つのアミノ酸置換を含む。いくつかの態様では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０を含むヒトＩＬ－２１ポリペプチドのＧ８４のアミノ酸置換を含まない。いくつかの態様では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０のＳ８０、Ｔ８１、Ｎ８２、Ａ８３、Ｒ８５、Ｒ８６、Ｑ８７、Ｋ８８、Ｈ８９、Ｒ９０、Ｌ９１、またはＴ９２から選択される位置に４、５、６、７、８、９、１０、１１、または１２個のアミノ酸置換を含む。いくつかの態様では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、Ｓ８０Ｇ、Ｔ８１Ｇ、Ｎ８２Ｇ、Ｎ８２Ｅ、Ａ８３Ｇ、Ａ８３Ｅ、Ａ８３Ｓ、Ｒ８５Ｇ、Ｒ８５Ｅ、Ｒ８５Ｓ、Ｒ８６Ｇ、Ｒ８６Ｅ、Ｑ８７Ｇ、Ｑ８７Ｅ、Ｑ８７Ｓ、Ｋ８８Ｇ、Ｈ８９Ｇ、Ｈ８９Ｓ、Ｒ９０Ｇ、Ｒ９０Ｓ、Ｒ９０Ｅ、Ｒ９０Ａ、Ｌ９１Ｇ、Ｌ９１Ｓ、Ｔ９２Ｇ、Ｔ９２Ｓから選択される４、５、６、７、８、９、１０、１１、または１２個のアミノ酸置換を含む。いくつかの態様では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、（ａ）Ｒ８５Ｇ、Ｒ８６Ｇ、Ｋ８８Ｇ、及びＲ９０Ｅ、または（ｂ）Ｓ８０Ｇ、Ｔ８１Ｇ、Ｎ８２Ｅ、Ａ８３Ｇ、Ｒ８５Ｇ、Ｒ８６Ｇ、Ｑ８７Ｇ、Ｋ８８Ｇ、Ｈ８９Ｇ、Ｒ９０Ｅ、Ｌ９１Ｇ、及びＴ９２Ｇを含む。いくつかの態様では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、アミノ酸配列：ＱＧＱＤＲＨＭＩＲＭＲＱＬＩＤＩＶＤＱＬＫＮＹＶＮＤＬＶＰＥＦＬＰＡＰＥＤＶＥＴＮＣＥＷＳＡＦＳＣＦＱＫＡＱＬＫＳＡＮＴＧＮＮＥＲＩＩＮＶＳＩＫＫＬＫＲＫＰＰ$X_1$$X_2$$X_3$$X_4$Ｇ$X_5$$X_6$$X_7$$X_8$$X_9$$X_{10}$$X_{11}$$X_{12}$ＣＰＳＣＤＳＹＥＫＫＰＰＫＥＦＬＥＲＦＫＳＬＬＱＫＭＩＨＱＨＬＳＳＲＴＨＧＳＥＤＳ（配列番号５５４）を含み、X_1＝Ｇ，Ｓ；X_2＝Ｇ，Ｔ；X_3＝Ｇ，Ｅ，Ｎ；X_4＝Ｇ，Ｓ，Ｅ，Ａ；X_5＝Ｇ，Ｅ，Ｓ，Ｒ；X_6＝Ｇ，Ｅ，Ｒ；X_7＝Ｓ，Ｇ，Ｅ，Ｑ；X_8＝Ｇ，Ｋ；X_9＝Ｇ，Ｓ，Ｈ；X_{10}＝Ａ，Ｅ，Ｓ，Ｇ，Ｒ；X_{11}＝Ｓ，Ｇ，Ｌ；及びX_{12}＝Ｇ，Ｓ，Ｔであり、ただし、X_5、X_6、X_8、X_9、及びX_{10}のうちの少なくとも１つは配列番号３９０に記載の同一の位置のアミノ酸残基ではなく、任意選択で、

（ｉ）X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_{10}＝Ａ、

（ｉｉ）X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_{10}＝Ｅ、

（ｉｉｉ）X_1＝Ｇ，X_2＝Ｇ，X_3＝Ｇ，X_4＝Ｓ，X_5＝Ｅ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｓ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｓ、

（ｉｖ）X_1＝Ｇ，X_2＝Ｇ，X_3＝Ｇ，X_4＝Ｓ，X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｓ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｅ、

（ｖ）X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｓ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｅ、

（ｖｉ）X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｓ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｓ、

（ｖｉｉ）X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｅ、

（ｖｉｉｉ）X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｇ、

（ｉｘ）X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｅ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｇ、

（ｘ）X_1＝Ｇ，X_2＝Ｇ，X_3＝Ｇ，X_4＝Ｓ，X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｓ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｇ，X_{11}＝Ｓ，X_{12}＝Ｇ、

（ｘｉ）X_1＝Ｇ，X_2＝Ｇ，X_3＝Ｇ，X_4＝Ｇ，X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｇ，X_{11}＝Ｇ，X_{12}＝Ｇ、

（ｘｉｉ）X_1＝Ｇ，X_2＝Ｇ，X_3＝Ｇ，X_4＝Ｓ，X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｅ，X

$_8$＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｇ，X_{11}＝Ｓ，X_{12}＝Ｇ、
（ｘｉｉｉ）X_1＝Ｇ，X_2＝Ｇ，X_3＝Ｇ，X_4＝Ｅ，X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｅ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｇ，X_{11}＝Ｓ，X_{12}＝Ｇ、
（ｘｉｖ）X_3＝Ｇ，X_4＝Ｇ，X_5＝Ｓ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｓ，X_{10}＝Ｇ，X_{11}＝Ｇ，X_{12}＝Ｓ、
（ｘｖ）X_3＝Ｇ，X_4＝Ｇ，X_5＝Ｅ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｓ，X_{10}＝Ｇ，X_{11}＝Ｇ，X_{12}＝Ｓ、
（ｘｖｉ）X_1＝Ｇ，X_2＝Ｇ，X_3＝Ｇ，X_4＝Ｇ，X_5＝Ｅ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｇ，X_{11}＝Ｇ，X_{12}＝Ｇ、
（ｘｖｉｉ）X_1＝Ｇ，X_2＝Ｇ，X_3＝Ｇ，X_4＝Ｓ，X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｓ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｅ，X_{11}＝Ｇ，X_{12}＝Ｇ、
（ｘｖｉｉｉ）X_1＝Ｇ，X_2＝Ｇ，X_3＝Ｇ，X_4＝Ｇ，X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｅ，X_{11}＝Ｇ，X_{12}＝Ｇ、
（ｘｉｘ）X_3＝Ｇ，X_4＝Ｇ，X_5＝Ｓ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｓ，X_{10}＝Ｅ，X_{11}＝Ｇ，X_{12}＝Ｓ、
（ｘｘ）X_3＝Ｇ，X_4＝Ｇ，X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｅ，X_{11}＝Ｇ，X_{12}＝Ｇ、
（ｘｘｉ）X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｅ，X_{11}＝Ｇ、
（ｘｘｉｉ）X_3＝Ｇ，X_4＝Ｇ，X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｅ，X_{11}＝Ｇ、
（ｘｘｉｉｉ）X_3＝Ｇ，X_4＝Ｇ，X_5＝Ｇ，X_6＝Ｅ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｅ，X_{11}＝Ｇ、
（ｘｘｉｖ）X_3＝Ｇ，X_4＝Ｇ，X_5＝Ｅ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｅ，X_{11}＝Ｇ、
（ｘｘｖ）X_1＝Ｇ，X_2＝Ｇ，X_3＝Ｇ，X_4＝Ｅ，X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｅ，X_{11}＝Ｇ，X_{12}＝Ｇ、または
（ｘｘｖｉ）X_1＝Ｇ，X_2＝Ｇ，X_3＝Ｅ，X_4＝Ｇ，X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｅ，X_{11}＝Ｇ，X_{12}＝Ｇである。

【００２６】

いくつかの態様では、ＩＬ－１２ポリペプチドは、配列番号３９１～４２１から選択されるアミノ酸配列と少なくとも９０％同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９１～４２１から選択されるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４２１のアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、ヒトＩＬ－２１ポリペプチドによる結合と比較してＩＬ－２１受容体への結合を低下させる少なくとも１つのアミノ酸置換を含む。いくつかの態様では、少なくとも１つのアミノ酸置換は、配列番号３９０のＲ５、Ｉ８、Ｒ９、Ｒ１１、Ｌ１３、Ｉ１４、Ｉ１６、Ｖ１７、Ｄ１８、Ｋ７２、Ｋ７３、Ｌ７４、Ｋ７５、Ｒ７６、Ｋ７７、またはＫ１１７位の１つ以上のアミノ酸残基の置換である。いくつかの態様では、少なくとも１つのアミノ酸置換は、Ｒ５Ｆ、Ｒ５Ａ、Ｒ５Ｅ、Ｒ５Ｓ、Ｒ５Ｔ、Ｒ５Ｎ、Ｒ５Ｑ、Ｒ５Ｖ、Ｒ５Ｉ、Ｒ５Ｌ、Ｒ５Ｙ，　Ｉ８Ｅ、Ｒ９Ａ、Ｒ９Ｄ、Ｒ９Ｅ、Ｒ９Ｈ、Ｒ９Ｓ、Ｒ９Ｔ、Ｒ９Ｎ、Ｒ９Ｇ、Ｒ９Ｖ、Ｒ９Ｉ、Ｒ９Ｌ、Ｒ９Ｙ、Ｒ１１Ｄ、Ｒ１１Ｅ、Ｌ１３Ｆ、Ｌ１３Ｒ、Ｉ１４Ｄ、Ｉ１６Ａ、Ｉ１６Ｓ、Ｉ１６Ｒ、Ｖ１７Ｉ、Ｖ１７Ａ、Ｄ１８Ａ、Ｋ７２Ａ、Ｋ７２Ｅ、Ｋ７３Ａ、Ｋ７３Ｅ、Ｋ７５Ａ、Ｋ７５Ｅ、Ｌ７４Ｉ、Ｌ７４Ｆ、Ｌ７４Ｍ、Ｌ７４Ｖ、Ｒ７６Ｅ、Ｒ７６Ｆ、Ｒ７６Ａ、Ｒ７６Ｎ、Ｒ７６Ｄ、Ｒ７６Ｓ、Ｒ７６Ｔ、Ｒ７６Ｑ、Ｒ７６Ｖ、Ｒ７６Ｉ、Ｒ７６Ｌ、Ｒ７６Ｙ、Ｒ７６Ｍ、Ｋ７７Ａ、Ｋ７７Ｅ、及びＫ１１７Ａから選択される。いくつかの態様では、少なくとも１つのアミノ酸置換は、Ｒ７６ＥまたはＲ７６Ｑである。いくつかの態様では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４２２～４９１から選択されるアミノ酸配列と少なくとも９０％同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、

ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４２２～４９１から選択されるアミノ酸配列を含む。

【００２７】

前述の態様または関連する態様のいずれかにおいて、ＩＬ－２融合タンパク質は、配列番号１５６のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１５７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１５８のアミノ酸配列を含む重鎖、配列番号１５９のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１６０のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１６１のアミノ酸配列を含む重鎖、配列番号１６２のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１６３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１６４のアミノ酸配列を含む重鎖、配列番号１６５のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１６６のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１６７のアミノ酸配列を含む重鎖、配列番号１６８のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１６９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１７０のアミノ酸配列を含む重鎖、配列番号１７１のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１７２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１７３のアミノ酸配列を含む重鎖、配列番号１７４のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１７５のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１７６のアミノ酸配列を含む重鎖、配列番号１８７のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１８８のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１８９のアミノ酸配列を含む重鎖、配列番号２９８のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号２９９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３００のアミノ酸配列を含む重鎖、配列番号３０２のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３０３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３０４のアミノ酸配列を含む重鎖、配列番号３０６のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３０７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３０８のアミノ酸配列を含む重鎖、配列番号３１０のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３１１のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３１２のアミノ酸配列を含む重鎖、配列番号３１４のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３１５のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３１６のアミノ酸配列を含む重鎖、配列番号３１８のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３１９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３２０のアミノ酸配列を含む重鎖、配列番号３２２のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３２３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３２４のアミノ酸配列を含む重鎖、配列番号３２６のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３２７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３２８のアミノ酸配列を含む重鎖、配列番号３３０のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３３１のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３３２のアミノ酸配列を含む重鎖、配列番号３３４のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３３５のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３３６のアミノ酸配列を含む重鎖、配列番号３３８のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３３９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３４０のアミノ酸配列を含む重鎖、配列番号３４２のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３４３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３４４のアミノ酸配列を含む重鎖、配列番号３４６のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３４７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３４８のアミノ酸配列を含む重鎖、配列番号３５０のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３５１のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３５２のアミノ酸配列を含む重鎖、配列番号１５６のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１５７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２１７のアミノ酸配列を含む重鎖、

配列番号１５９のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１６０のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２１８のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１６２のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１６３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２１９のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１６５のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１６６のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２２０のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１６８のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１６９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２２１のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１７１のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１７２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２２２のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１７４のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１７５のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２２３のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１８７のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１８８のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２２４のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号２９８のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号２９９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３０１のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３０２のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３０３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３０５のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３０６のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３０７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３０９のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３１０のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３１１のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３１３のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３１４のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３１５のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３１７のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３１８のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３１９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３２１のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３２２のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３２３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３２５のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３２６のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３２７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３２９のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３３０のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３３１のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３３３のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３３４のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３３５のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３３７のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３３８のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３３９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３４１のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３４２のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３４３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３４５のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３４６のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３４７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３４９のアミノ酸配列を含む重鎖、または
配列番号３５０のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３５１のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３５３のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

【００２８】

前述の態様または関連する態様のいずれかにおいて、ＩＬ－２融合タンパク質は、４つのポリペプチド鎖を含み、その場合、
第１のポリペプチド鎖が配列番号３３４のアミノ酸配列を含み、第２のポリペプチド鎖が配列番号３３５のアミノ酸配列を含み、第３のポリペプチド鎖が配列番号３３６のアミノ酸配列を含み、第４のポリペプチド鎖が配列番号３３４のアミノ酸配列を含むか、
第１のポリペプチド鎖が配列番号３３４のアミノ酸配列を含み、第２のポリペプチド鎖が配列番号３３５のアミノ酸配列を含み、第３のポリペプチド鎖が配列番号３３７のアミノ

酸配列を含み、第４のポリペプチド鎖が配列番号３３４のアミノ酸配列を含むか、
第１のポリペプチド鎖が配列番号３３８のアミノ酸配列を含み、第２のポリペプチド鎖が配列番号３３９のアミノ酸配列を含み、第３のポリペプチド鎖が配列番号３４０のアミノ酸配列を含み、第４のポリペプチド鎖が配列番号３３８のアミノ酸配列を含むか、または
第１のポリペプチド鎖が配列番号３３８のアミノ酸配列を含み、第２のポリペプチド鎖が配列番号３３９のアミノ酸配列を含み、第３のポリペプチド鎖が配列番号３４１のアミノ酸配列を含み、第４のポリペプチド鎖が配列番号３３８のアミノ酸配列を含む。

【００２９】

前述の態様または関連する態様のいずれかにおいて、ＩＬ－２１融合タンパク質は、
配列番号５５７のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５５８のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５５９のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５６１のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５６２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５６３のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５６５のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５６６のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５６７のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５６９のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５７０のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５７１のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５７３のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５７４のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５７５のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５７７のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５７８のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５７９のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５８１のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５８２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５８３のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５８５のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５８６のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５８７のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５８９のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５９０のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５９１のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５５７のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５５８のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５６０のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５６１のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５６２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５６４のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５６５のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５６６のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５６８のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５６９のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５７０のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５７２のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５７３のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５７４のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５７６のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５７７のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５７８のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５８０のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５８１のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５８２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５８４のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５８５のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５８６のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５８８のアミノ酸配列を含む重鎖、または
配列番号５８９のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５９０のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５９２のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

【００３０】

前述の態様または関連する態様のいずれかにおいて、ＩＬ－２１融合タンパク質は、４つのポリペプチド鎖を含み、その場合、
第１のポリペプチド鎖が配列番号５５７のアミノ酸配列を含み、第２のポリペプチド鎖が配列番号５５８のアミノ酸配列を含み、第３のポリペプチド鎖が配列番号５５９のアミノ

酸配列を含み、第４のポリペプチド鎖が配列番号５５７のアミノ酸配列を含むか、
第１のポリペプチド鎖が配列番号５５７のアミノ酸配列を含み、第２のポリペプチド鎖が配列番号５５８のアミノ酸配列を含み、第３のポリペプチド鎖が配列番号５６０のアミノ酸配列を含み、第４のポリペプチド鎖が配列番号５５７のアミノ酸配列を含むか、
第１のポリペプチド鎖が配列番号５６１のアミノ酸配列を含み、第２のポリペプチド鎖が配列番号５６２のアミノ酸配列を含み、第３のポリペプチド鎖が配列番号５６３のアミノ酸配列を含み、第４のポリペプチド鎖が配列番号５６１のアミノ酸配列を含むか、
第１のポリペプチド鎖が配列番号５６１のアミノ酸配列を含み、第２のポリペプチド鎖が配列番号５６２のアミノ酸配列を含み、第３のポリペプチド鎖が配列番号５６４のアミノ酸配列を含み、第４のポリペプチド鎖が配列番号５６１のアミノ酸配列を含むか、
第１のポリペプチド鎖が配列番号５６５のアミノ酸配列を含み、第２のポリペプチド鎖が配列番号５６６のアミノ酸配列を含み、第３のポリペプチド鎖が配列番号５６７のアミノ酸配列を含み、第４のポリペプチド鎖が配列番号５６５のアミノ酸配列を含むか、
第１のポリペプチド鎖が配列番号５６５のアミノ酸配列を含み、第２のポリペプチド鎖が配列番号５６６のアミノ酸配列を含み、第３のポリペプチド鎖が配列番号５６８のアミノ酸配列を含み、第４のポリペプチド鎖が配列番号５６５のアミノ酸配列を含むか、
第１のポリペプチド鎖が配列番号５６９のアミノ酸配列を含み、第２のポリペプチド鎖が配列番号５７０のアミノ酸配列を含み、第３のポリペプチド鎖が配列番号５７１のアミノ酸配列を含み、第４のポリペプチド鎖が配列番号５６９のアミノ酸配列を含むか、
第１のポリペプチド鎖が配列番号５６９のアミノ酸配列を含み、第２のポリペプチド鎖が配列番号５７０のアミノ酸配列を含み、第３のポリペプチド鎖が配列番号５７２のアミノ酸配列を含み、第４のポリペプチド鎖が配列番号５６９のアミノ酸配列を含むか、
第１のポリペプチド鎖が配列番号５７３のアミノ酸配列を含み、第２のポリペプチド鎖が配列番号５７４のアミノ酸配列を含み、第３のポリペプチド鎖が配列番号５７５のアミノ酸配列を含み、第４のポリペプチド鎖が配列番号５７３のアミノ酸配列を含むか、
第１のポリペプチド鎖が配列番号５７３のアミノ酸配列を含み、第２のポリペプチド鎖が配列番号５７４のアミノ酸配列を含み、第３のポリペプチド鎖が配列番号５７６のアミノ酸配列を含み、第４のポリペプチド鎖が配列番号５７３のアミノ酸配列を含むか、
第１のポリペプチド鎖が配列番号５７７のアミノ酸配列を含み、第２のポリペプチド鎖が配列番号５７８のアミノ酸配列を含み、第３のポリペプチド鎖が配列番号５７９のアミノ酸配列を含み、第４のポリペプチド鎖が配列番号５７７のアミノ酸配列を含むか、
第１のポリペプチド鎖が配列番号５７７のアミノ酸配列を含み、第２のポリペプチド鎖が配列番号５７８のアミノ酸配列を含み、第３のポリペプチド鎖が配列番号５８０のアミノ酸配列を含み、第４のポリペプチド鎖が配列番号５７７のアミノ酸配列を含むか、
第１のポリペプチド鎖が配列番号５８１のアミノ酸配列を含み、第２のポリペプチド鎖が配列番号５８２のアミノ酸配列を含み、第３のポリペプチド鎖が配列番号５８３のアミノ酸配列を含み、第４のポリペプチド鎖が配列番号５８１のアミノ酸配列を含むか、
第１のポリペプチド鎖が配列番号５８１のアミノ酸配列を含み、第２のポリペプチド鎖が配列番号５８２のアミノ酸配列を含み、第３のポリペプチド鎖が配列番号５８４のアミノ酸配列を含み、第４のポリペプチド鎖が配列番号５８１のアミノ酸配列を含むか、
第１のポリペプチド鎖が配列番号５８５のアミノ酸配列を含み、第２のポリペプチド鎖が配列番号５８６のアミノ酸配列を含み、第３のポリペプチド鎖が配列番号５８７のアミノ酸配列を含み、第４のポリペプチド鎖が配列番号５８５のアミノ酸配列を含むか、
第１のポリペプチド鎖が配列番号５８５のアミノ酸配列を含み、第２のポリペプチド鎖が配列番号５８６のアミノ酸配列を含み、第３のポリペプチド鎖が配列番号５８８のアミノ酸配列を含み、第４のポリペプチド鎖が配列番号５８５のアミノ酸配列を含むか、
第１のポリペプチド鎖が配列番号５８９のアミノ酸配列を含み、第２のポリペプチド鎖が配列番号５９０のアミノ酸配列を含み、第３のポリペプチド鎖が配列番号５９１のアミノ酸配列を含み、第４のポリペプチド鎖が配列番号５８９のアミノ酸配列を含むか、または
第１のポリペプチド鎖が配列番号５８９のアミノ酸配列を含み、第２のポリペプチド鎖が

配列番号５９０のアミノ酸配列を含み、第３のポリペプチド鎖が配列番号５９２のアミノ酸配列を含み、第４のポリペプチド鎖が配列番号５８９のアミノ酸配列を含む。

【００３１】

前述の態様または関連する態様のいずれかにおいて、ＩＬ－２１融合タンパク質を、ＩＬ－２融合タンパク質の投与の前に投与する。他の態様では、ＩＬ－２融合タンパク質を、ＩＬ－２１融合タンパク質の投与の前に投与する。いくつかの態様では、ＩＬ－２１融合タンパク質及びＩＬ－２融合タンパク質を、並行、順次、または同時に投与する。

【００３２】

前述の態様または関連する態様のいずれかにおいて、ＩＬ－２１融合タンパク質を、薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に製剤化する。いくつかの態様では、ＩＬ－２融合タンパク質を、薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に製剤化する。いくつかの態様では、ＩＬ－２１融合タンパク質及びＩＬ－２融合タンパク質を、同じ医薬組成物に製剤化する。他の態様では、ＩＬ－２１融合タンパク質及びＩＬ－２融合タンパク質を、別個の医薬組成物に製剤化する。

参照による援用

【００３３】

本明細書で言及される全ての刊行物、特許及び特許出願は、それぞれ個々の刊行物、特許または特許出願が参照により本明細書に援用されることが具体的かつ個別に示される場合と同様に、参照により本明細書に援用される。

【図面の簡単な説明】

【００３４】

【図１】ｘｍＣＤ８－ｍＩＬ２１ｖ１．１融合タンパク質及びｘｍＣＤ８．１－ｍＩＬ２ｖ融合タンパク質の概略図を示す。両方の融合タンパク質とも、抗マウスＣＤ８　ＩｇＧ、及び重鎖の一方のＣ末端に融合された単一コピーのサイトカイン（ｍＩＬ２１ｖ１．１またはｍＩＬ２ｖ）を含む。いくつかの場合では、両方の概略図のＦｃ領域が、ノブインホール型ヘテロ二量体化変異を含む。いくつかの場合では、両方の概略図のＦｃ領域が、ノブインホール型ヘテロ二量体化変異を含まない。

【図２Ａ】異なる用量レベルで同時に投与したｘｍＣＤ８－ｍＩＬ２１ｖ１．１及びｘｍＣＤ８．１－ｍＩＬ２ｖの単剤対組み合わせを比較するＭＣ３８の有効性試験を示す。０．３ｍｇ／ｋｇのｘｍＣＤ８．１－ｍＩＬ２ｖ及び０．１ｍｇ／ｋｇのｘｍＣＤ８－ｍＩＬ２１ｖ１．１について、単剤対組み合わせが示されている。

【図２Ｂ】異なる用量レベルで同時に投与したｘｍＣＤ８－ｍＩＬ２１ｖ１．１及びｘｍＣＤ８．１－ｍＩＬ２ｖの単剤対組み合わせを比較するＭＣ３８の有効性試験を示す。０．３ｍｇ／ｋｇのｘｍＣＤ８．１－ｍＩＬ２ｖ及び０．０３ｍｇ／ｋｇのｘｍＣＤ８－ｍＩＬ２１ｖ１．１について、単剤対組み合わせが示されている。

【図２Ｃ】異なる用量レベルで同時に投与したｘｍＣＤ８－ｍＩＬ２１ｖ１．１及びｘｍＣＤ８．１－ｍＩＬ２ｖの単剤対組み合わせを比較するＭＣ３８の有効性試験を示す。０．１ｍｇ／ｋｇのｘｍＣＤ８．１－ｍＩＬ２ｖ及び０．１ｍｇ／ｋｇのｘｍＣＤ８－ｍＩＬ２１ｖ１．１について、単剤対組み合わせが示されている。

【図２Ｄ】異なる用量レベルで同時に投与したｘｍＣＤ８－ｍＩＬ２１ｖ１．１及びｘｍＣＤ８．１－ｍＩＬ２ｖの単剤対組み合わせを比較するＭＣ３８の有効性試験を示す。０．１ｍｇ／ｋｇのｘｍＣＤ８．１－ｍＩＬ２ｖ及び０．０３ｍｇ／ｋｇのｘｍＣＤ８－ｍＩＬ２１ｖ１．１について、単剤対組み合わせが示されている。

【図３】異なる用量レベルで、１時間間隔で投与したｘｍＣＤ８－ｍＩＬ２１ｖ１．１及びｘｍＣＤ８．１－ｍＩＬ２ｖの単剤対組み合わせを比較するＭＣ３８の有効性試験を示す。ｘｍＣＤ８－ｍＩＬ２１ｖ１．１を最初に投与するか、またはｘｍＣＤ８．１－ｍＩＬ２ｖを最初に投与するかのいずれかによる併用治療の別個の群が示されている。０．１ｍｇ／ｋｇのｘｍＣＤ８．１－ｍＩＬ２ｖ及び０．１ｍｇ／ｋｇのｘｍＣＤ８－ｍＩＬ２１ｖ１．１の単剤対組み合わせが示されている。

【発明を実施するための形態】

【００３５】
本開示は、ＩＬ－２融合タンパク質とＩＬ－２１融合タンパク質の併用（それぞれの融合タンパク質がヒトＣＤ８に特異的に結合する抗体を含む）が、いずれかの融合タンパク質を単独で投与する場合よりも多く、ｉｎ　ｖｉｖｏでの腫瘍成長を低減または抑制するという発見に少なくとも部分的に基づいている。理論に拘束されることを望むものではないが、抗ＣＤ８特異的抗体を用いてＩＬ－２及びＩＬ－２１をＣＤ８＋Ｔ細胞に対して標的化することにより、ＣＤ８＋Ｔ細胞が選択的に活性化されて抗腫瘍免疫応答が誘導される。ＩＬ－２がＳＴＡＴ５リン酸化を介してＣＤ８＋Ｔ細胞を活性化し、したがって増殖を促進しながら細胞傷害機能を増強する一方で、ＩＬ－２１はＳＴＡＴ３リン酸化を介してＣＤ８＋Ｔ細胞を活性化し、Ｔ細胞の機能を維持し、枯渇を予防し、メモリー表現型を促進し、細胞傷害機能を増強することから、これら２つの別個の相補的非冗長経路を標的化することにより、ＣＤ８＋Ｔ細胞の活性化が増強され、ひいては治療効果がもたらされると考えられる。
【００３６】
本開示では特に、哺乳動物対象におけるがんまたは感染症などの疾患の治療方法を説明する。いくつかの実施形態では、治療は、ヒトＣＤ８に結合する融合タンパク質の組み合わせを対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、融合タンパク質は、ＩＬ－２１またはＩＬ－２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１融合タンパク質及びＩＬ－２融合タンパク質は、ヒトＣＤ８に結合するヒトもしくはヒト化抗体、抗原結合断片、または融合タンパク質を含む。
【００３７】
定義
本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」は、別途内容が明確に指示しない限り、複数の指示対象を含む。したがって、例えば、「分子（ａ　ｍｏｌｅｃｕｌｅ）」への言及には、任意選択で、２つ以上のそのような分子の組み合わせ等が含まれる。
【００３８】
本開示の態様及び実施形態は、態様及び実施形態「を含む」、「からなる」、及び「から本質的になる」を含むことを理解されたい。
【００３９】
本明細書で使用される「約」という用語は、当業者であれば容易に理解するそれぞれの値の通常の誤差範囲を指す。用語の用法が、それが用いられる文脈を所与として、当業者にとって明らかではない場合、「約」は、特定の値の最大±１０％を意味する。本明細書における値またはパラメータの「約」への言及は、その値またはパラメータ自体を対象とする実施形態を含む（及び説明する）。
【００４０】
本明細書で使用される場合、「曲線下面積」または「ＡＵＣ」とは、投与後の時間に対する、薬物（例えば、本明細書に記載のＩＬ－２１ポリペプチドまたは融合タンパク質）の血漿中濃度のプロットの下の面積を指す薬物動態パラメータである。いくつかの実施形態では、ＡＵＣは、薬物への患者の曝露を測定し、用量、バイオアベイラビリティ、及びクリアランスに依存する。ＡＵＣの測定方法は、当業者に公知であり、矩形法、台形法、及びシンプソン法が挙げられるが、これらに限定されない。
【００４１】
本明細書で使用される場合、「免疫細胞」は、宿主の免疫系にとって異物とみなされる生物または他の実体に反応する免疫系の細胞である。それらは外来の病原体、生物、及び疾患から宿主を保護する。白血球とも称される免疫細胞は、病原体と闘うための自然免疫応答及び適応免疫応答の両方に関与している。自然免疫応答は、追加のプライミングまたは学習プロセスを伴わずに、病原体に曝露されるとすぐに生じる。適応免疫プロセスは、最初のプライミングを必要とし、その後、記憶が創出され、それが次に、同じ病原体とのその後の遭遇時の応答性の向上につながる。自然免疫細胞としては、単球、マクロファー

ジ、樹状細胞、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞を含む自然リンパ球（ＩＬＣ）、好中球、巨核球、好酸球、及び好塩基球が挙げられるが、これらに限定されない。適応免疫細胞には、Ｂリンパ球／細胞及びＴリンパ球／細胞が含まれる。Ｔ細胞サブセットとしては、αβＣＤ４＋Ｔ（ナイーブＣＤ４＋、メモリーＣＤ４＋、エフェクターメモリーＣＤ４＋、エフェクターＣＤ４＋、制御性ＣＤ４＋）、及びαβＣＤ８＋Ｔ（ナイーブＣＤ８＋、メモリーＣＤ８＋、エフェクターメモリーＣＤ８＋、エフェクターＣＤ８＋）が挙げられるが、これらに限定されない。Ｂ細胞サブセットとしては、ナイーブＢ細胞、メモリーＢ細胞、及び形質細胞が挙げられるが、これらに限定されない。ＮＫ　Ｔ細胞及びＴガンマデルタ（Ｔγδ）細胞は、自然リンパ球と適応リンパ球の両方の特性を示す。

【００４２】

「Ｔ細胞」または「Ｔリンパ球」は、健康及び疾患における免疫応答の編成において重要な役割を果たす免疫細胞である。固有の機能及び特性を有する２つの主要なＴ細胞サブセットが存在し、すなわち、ＣＤ８抗原を発現するＴ細胞（ＣＤ８$^+$Ｔ細胞）は、グランザイム及びパーフォリンなどの細胞傷害性タンパク質を使用して標的細胞を溶解することができる細胞傷害性またはキラーＴ細胞であり、ＣＤ４抗原を発現するＴ細胞（ＣＤ４$^+$Ｔ細胞）は、ＣＤ８$^+$Ｔ細胞、Ｂ細胞、マクロファージなどの免疫細胞型を含む多くの他の免疫細胞型の機能を調節することができるヘルパーＴ細胞である。さらに、ＣＤ４$^+$Ｔ細胞はさらに、免疫応答を抑制することができるＴ制御性（Ｔｒｅｇ）細胞、ならびにサイトカインなどの免疫調節タンパク質を分泌することによって様々なタイプの免疫応答を調節するＴヘルパー１（Ｔｈ１）細胞、Ｔヘルパー２（Ｔｈ２）細胞、及びＴヘルパー１７（Ｔｈ１７）細胞などのいくつかのサブセットに細分される。Ｔ細胞は、固有の抗原特異的モチーフに結合するαβＴ細胞受容体を介してそれらの標的を認識し、この認識機構は一般にそれらの細胞傷害性及びサイトカイン分泌機能を引き起こすために必要とされる。「自然リンパ球」はまた、ＣＤ８$^+$及びＣＤ４$^+$Ｔ細胞の特性、例えば、細胞傷害活性またはＴｈ１、Ｔｈ２、及びＴｈ１７サイトカインの分泌を示し得る。これらの自然リンパ球サブセットの一部としては、ＮＫ細胞、ならびにＩＬＣ１、ＩＬＣ２、及びＩＬＣ３細胞、ならびにＴγδ細胞などの自然免疫様Ｔ細胞、ならびにＮＫ　Ｔ細胞が挙げられる。通常、これらの細胞は、感染組織または損傷組織からの炎症刺激、例えば、免疫調節サイトカインに迅速に応答することができるが、αβＴ細胞とは異なり、それらは抗原特異的パターンを認識する必要なく応答することができる。

【００４３】

「サイトカイン」は、開始／初代細胞と標的／エフェクター細胞との間のクロストークを媒介する免疫調節ポリペプチドの形態である。それは、標的免疫細胞上の「サイトカイン受容体」に結合してシグナル伝達を活性化するように関連する可溶型または細胞表面として機能することができる。本明細書で使用される「サイトカイン受容体」とは、細胞外側の細胞表面上のサイトカインに結合する際に細胞内シグナル伝達を活性化する細胞表面上のポリペプチドである。サイトカインには、ケモカイン、インターフェロン、インターロイキン、リンホカイン、及び腫瘍壊死因子が含まれるが、これらに限定されない。サイトカインは、免疫細胞、内皮細胞、線維芽細胞、及び間質細胞を含む様々な細胞によって産生される。所与のサイトカインは、複数の細胞型によって産生され得る。サイトカインは多面的であり、受容体が複数の免疫細胞サブセットで発現しているため、１つのサイトカインが複数の細胞のシグナル経路を活性化することができる。しかしながら、細胞型に応じて、サイトカインのシグナル伝達事象は、活性化、増殖、生存、アポトーシス、エフェクター機能、及び他の免疫調節タンパク質の分泌などの異なる下流の細胞事象をもたらし得る。

【００４４】

本明細書で使用される「アミノ酸」とは、アラニン（３文字コード：ａｌａ、１文字コード：Ａ）、アルギニン（ａｒｇ、Ｒ）、アスパラギン（ａｓｎ、Ｎ）、アスパラギン酸（ａｓｐ、Ｄ）、システイン（ｃｙｓ、Ｃ）、グルタミン（ｇｌｎ、Ｑ）、グルタミン酸（ｇｌｕ、Ｅ）、グリシン（ｇｌｙ、Ｇ）、ヒスチジン（ｈｉｓ、Ｈ）、イソロイシン（

ｉｌｅ、Ｉ）、ロイシン（ｌｅｕ、Ｌ）、リジン（ｌｙｓ、Ｋ）、メチオニン（ｍｅｔ、Ｍ）、フェニルアラニン（ｐｈｅ、Ｆ）、プロリン（ｐｒｏ、Ｐ）、セリン（ｓｅｒ、Ｓ）、スレオニン（ｔｈｒ、Ｔ）、トリプトファン（ｔｒｐ、Ｗ）、チロシン（ｔｙｒ、Ｙ）、及びバリン（ｖａｌ、Ｖ）を含む天然のカルボキシα－アミノ酸を指す。

【００４５】

本明細書で使用される「ポリペプチド」または「タンパク質」とは、モノマー（アミノ酸）がペプチド結合（アミド結合としても知られる）によって互いに直線的に連結されている分子を指す。用語「ポリペプチド」とは、２つ以上のアミノ酸の任意の鎖を指し、生成物の特定の長さを指すものではない。したがって、ペプチド、ジペプチド、トリペプチド、オリゴペプチド、「タンパク質」、「アミノ酸鎖」、または２つ以上のアミノ酸の鎖を指すために使用される任意の他の用語は、「ポリペプチド」の定義内に含まれ、「ポリペプチド」は、これらの用語のいずれかの代わりに、またはこれらの用語のいずれかと同義に使用され得る。用語「ポリペプチド」とは、天然の生物学的供給源に由来するか、または組み換え技術によって生成され得るが、必ずしも指定される核酸配列から翻訳されるものではない。ポリペプチドは、化学合成を含む任意の方法で生成され得る。ポリペプチドは、通常、規定の三次元構造を有するが、必ずしもそのような構造を有するわけではない。本開示のポリペプチドは、アミノ酸のサイズが、約３以上、５以上、１０以上、２０以上、２５以上、５０以上、７５以上、１００以上、２００以上、５００以上、１，０００以上、または２，０００以上であり得る。規定の三次元構造を有するポリペプチドはフォールドと称され、規定の三次元構造を有していないがむしろ多くの異なる立体構造をとり得るポリペプチドはアンフォールドと称される。ポリペプチドは、さらに、二量体、三量体、及び高級オリゴマーなどの多量体、すなわち、複数のポリペプチド分子からなる多量体を形成し得る。そのような二量体、三量体などを形成するポリペプチド分子は、同一であっても、または非同一であってもよい。そのような多量体の対応する高次構造は、結果として、ホモ二量体またはヘテロ二量体、ホモ三量体またはヘテロ三量体などと称される。用語「ポリペプチド」及び「タンパク質」はまた、グリコシル化、アセチル化、リン酸化、アミド化、既知の保護／ブロッキング基による誘導体化、タンパク質分解切断、または非天然アミノ酸による修飾を含むがこれらに限定されない、発現後の修飾を受ける修飾ポリペプチド／タンパク質も指す。

【００４６】

本明細書で使用される「同一性」とは、参照ポリペプチド配列に関する配列同一性の割合（％）を指し、配列をアラインメントし、必要であればギャップを導入して最大の配列同一性の割合を達成した後、いかなる保存的置換も配列同一性の部分として考慮に入れずに、参照ポリペプチド配列におけるアミノ酸残基と同一である、候補配列におけるアミノ酸残基の割合である。アミノ酸配列同一性の割合を決定する目的のためのアラインメントは、既知の様々な方式で、例えば、ＢＬＡＳＴ、ＢＬＡＳＴ－２、ＡＬＩＧＮ、またはＭｅｇａｌｉｇｎ（ＤＮＡＳＴＡＲ）ソフトウェアなどの、公的に利用可能なコンピュータソフトウェアを使用して、達成することができる。比較対象の配列の全長にわたって最大限のアラインメントを達成するために必要なアルゴリズムを含め、配列をアラインメントするための適切なパラメータを決定することができる。しかしながら、本明細書における目的のために、アミノ酸配列同一性％値を、配列比較コンピュータプログラムＡＬＩＧＮ－２を使用して生成する。ＡＬＩＧＮ－２配列比較コンピュータプログラムは、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．によって記述され、ソースコードは、ユーザ文書と共に米国著作権庁（Ｕ．Ｓ．Ｃｏｐｙｒｉｇｈｔ　Ｏｆｆｉｃｅ），Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ　Ｄ．Ｃ．，２０５５９に提出されており、米国著作権番号ＴＸＵ５１００８７の下に登録されている。ＡＬＩＧＮ－２プログラムは、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．，Ｓｏｕｔｈ　Ｓａｎ　Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ，Ｃａｌｉｆ．から公的に入手可能であるか、またはソースコードからコンパイルされ得る。ＡＬＩＧＮ－２プログラムは、デジタルＵＮＩＸ　Ｖ４．０Ｄを含むＵＮＩＸオペレーティングシステムで使用する場合は編集すべきである。全ての配列比較パラメータは、ＡＬＩＧＮ－２プログラムによって設定され、変更はない。

【００４７】
アミノ酸配列比較のためにＡＬＩＧＮ－２が用いられる状況下で、所与のアミノ酸配列Ａの、所与のアミノ酸配列Ｂへの、所与のアミノ酸配列Ｂとの、または所与のアミノ酸配列Ｂに対するアミノ酸配列同一性％（あるいは、所与のアミノ酸配列Ｂへの、所与のアミノ酸配列Ｂとの、または所与のアミノ酸配列Ｂに対するある特定のアミノ酸配列同一性％を有するか、または含む所与のアミノ酸配列Ａと表現され得る）は、以下のように計算される：１００×分数Ｘ／Ｙ、式中、Ｘは、配列整列プログラムＡＬＩＧＮ－２によりそのプログラムのＡとＢとの整列において完全な一致とスコア化されるアミノ酸残基の数であり、Ｙは、Ｂ内のアミノ酸残基の総数である。アミノ酸配列Ａの長さがアミノ酸配列Ｂの長さと等しくない場合、ＡのＢに対するアミノ酸配列同一性％が、ＢのＡに対するアミノ酸配列同一性％と等しくないことが理解される。別途具体的に明記されない限り、本明細書で使用される全てのアミノ酸配列同一性％値は、直前の段落に記載されるようにＡＬＩＧＮ－２コンピュータプログラムを使用して得られる。
【００４８】
本明細書で使用される「残基」とは、タンパク質中の位置及び関連するアミノ酸の同一性を意味する。例えば、Ｌｅｕ　２３４（Ｌｅｕ２３４またはＬ２３４とも称される）は、ヒト抗体ＩｇＧ１における２３４位の残基である。
【００４９】
本明細書において「野生型」とは、対立遺伝子型を含む自然界に認められるアミノ酸配列またはヌクレオチド配列を意味する。野生型タンパク質は、意図的に修飾されていないアミノ酸配列またはヌクレオチド配列を有する。
【００５０】
「置換」とは、ポリペプチドまたは核酸の野生型配列に天然に存在するアミノ酸またはヌクレオチドが、前記ポリペプチドまたは核酸の配列内の同じ位置に天然には存在しない別のアミノ酸またはヌクレオチドに置換される、ポリペプチドまたは前記ポリペプチドをコードする核酸の変化を指す。いくつかの実施形態では、置換（複数可）は、ポリペプチドのその受容体に対する親和性を改変し、それによりその活性が、それが野生型の同族ポリペプチドの親和性及び活性とは異なるように変化するように導入される。いくつかの実施形態では、置換により、ポリペプチドの生物物理学的特性が改善される。アミノ酸置換は、当技術分野で周知の遺伝的方法または化学的方法を使用して生成することができる。遺伝学的方法には、部位特異的突然変異誘発、ＰＣＲ、遺伝子合成などが含まれ得る。遺伝子改変以外の方法、例えば化学修飾でアミノ酸の側鎖基を変更する方法もまた有用であり得ることが企図される。
【００５１】
「変異」とは、ポリペプチドまたは前記ポリペプチドをコードする核酸の変化を指し、その場合、ｉ）野生型配列中のアミノ酸及び／またはヌクレオチドが、別のアミノ酸もしくはヌクレオチドに置換されており、ｉｉ）野生型配列中のアミノ酸及び／またはヌクレオチドが欠失しており、及び／またはｉｉｉ）アミノ酸及び／またはヌクレオチドが挿入されている。
【００５２】
本明細書で使用される「ＣＤ８」とは、任意の天然のヒトＣＤ８を指す。別途明示的にまたは文脈的に指示されない限り、「ＣＤ８」への言及は、ＣＤ８ａａ及び／またはＣＤ８ａｂを指す。例示的なヒトＣＤ８ｂ、すなわちヒトＣＤ８のβ鎖のアミノ酸配列は、ＵｎｉＰｒｏｔ　Ｐ１０９６６（ＣＤ８Ｂ＿ＨＵＭＡＮ）に記載されている。「ＣＤ８ａ」とは、ヒトＣＤ８のα鎖を指す（例えば、ＵｎｉＰｒｏｔ　Ｐ０１７３２（ＣＤ８Ａ＿ＨＵＭＡＮ）に記載されているように）。「ＣＤ８ａａ」とは、ＣＤ８ａのホモ二量体を指す。「ＣＤ８ａｂ」は、ＣＤ８ａとＣＤ８ｂのヘテロ二量体を指す。「ＣＤ８」、「ＣＤ８ａ」、「ＣＤ８ｂ」、「ＣＤ８ａａ」、及び「ＣＤ８ａｂ」は、非プロセシング形態、ならびに細胞内でのプロセシングから生じる成熟形態を包含する。「ＣＤ８」、「ＣＤ８ａ」、「ＣＤ８ｂ」、「ＣＤ８ａａ」、及び「ＣＤ８ａｂ」にはまた、天然のバリアント

、例えば、対立遺伝子バリアントもしくはスプライスバリアント、またはバリアントも含まれるが、これらに限定されない。

【００５３】

本明細書で使用される「インターロイキン－２」または「ＩＬ－２」は、別途示されない限り、任意の天然のヒトＩＬ－２またはそのバリアントを指す。いくつかの場合では、「ＩＬ－２」は、非プロセシングＩＬ－２、ならびに細胞内でのプロセシングから生じるＩＬ－２の形態である「成熟ＩＬ－２」を包含する。非プロセシング型の天然のヒトＩＬ－２の例示的な一形態は、成熟ＩＬ－２に結合した追加のＮ末端アミノ酸シグナルペプチドを含む。「ＩＬ－２」にはまた、ＩＬ－２の天然のバリアント、例えば、対立遺伝子バリアントもしくはスプライスバリアント、またはバリアントが含まれるが、これらに限定されない。例示的な天然のヒトＩＬ－２のアミノ酸配列は、ＵｎｉＰｒｏｔ　Ｐ６０５６８（ＩＬ２＿ＨＵＭＡＮ）に記載されている。

【００５４】

「親和性」または「結合親和性」とは、分子（例えば、抗体）の単一の結合部位とその結合パートナー（例えば、抗原）との間の非共有性相互作用の合計の強度を指す。別途指定されない限り、本明細書で使用される場合、「結合親和性」ｔは、結合対のメンバー（例えば、抗体及び抗原）間の１：１の相互作用を反映する、本来の結合親和性を指す。親和性は一般に、解離定数（K_D）によって表され得、これは、解離速度定数と会合速度定数（それぞれ、ｋｏｆｆ及びｋｏｎ）の比である。したがって、同等の親和性は、速度定数の比が同じままである限り、異なる速度定数を含み得る。親和性は、酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）技術（例えば、ＢＩＡｃｏｒｅ）、ＢｉｏＬａｙｅｒ干渉法（ＢＬＩ）技術（例えば、Ｏｃｔｅｔ）、及び他の従来の結合アッセイのような、当技術分野で公知の一般的な方法によって測定することができる（Ｈｅｅｌｅｙ，Ｅｎｄｏｃｒ　Ｒｅｓ　２８，２１７－２２９（２００２）。

【００５５】

本明細書で使用される「結合」または「特異的結合」とは、ポリペプチドまたは抗原結合分子が、それぞれポリペプチドまたは標的抗原の受容体と選択的に相互作用する能力を指し、この特異的相互作用は、非標的もしくは望ましくない、または非特異的な相互作用と区別され得る。特異的結合の例としては、ＩＬ－２サイトカインの特定の受容体（例えば、ＩＬ－２Ｒα、ＩＬ－２Ｒβ、及びＩＬ－２Ｒγ）への結合、及び特定の抗原（例えば、ＣＤ８またはＰＤ－１）への抗原結合分子の結合が挙げられるが、これらに限定されない。

【００５６】

「変異型ＩＬ－２ポリペプチド」とは、その受容体に対する親和性が低下しているＩＬ－２ポリペプチドを指し、そのように親和性が低下すると、変異体の生物活性の低下がもたらされる。親和性及びそれによる活性の低下は、少数のアミノ酸変異または置換を導入することによって得ることができる。変異型ＩＬ－２ポリペプチドはまた、ポリペプチドのアミノ酸欠失、置換、環化、ジスルフィド結合、または翻訳後修飾（例えば、グリコシル化もしくは炭水化物の変化）、ポリペプチドへの化学修飾もしくは酵素修飾（例えば、ポリペプチド骨格へのＰＥＧの結合）、ペプチドタグもしくは標識の付加、またはタンパク質もしくはタンパク質ドメインへの融合を含むがこれらに限定されない他の修飾をペプチド骨格に有し、ＩＬ－２Ｒβγに対する親和性の低下などの所望の特性を有する最終構築物を生成することができる。所望の活性には、野生型ＩＬ－２ポリペプチドと比較して改善された生物物理学的特性も含まれ得る。複数の修飾を組み合わせて、親和性の低下または生物物理学的特性の改善などの所望の活性修飾を達成してもよい。非限定的な例として、グリコシル化を可能にするために、コンセンサスＮ結合グリコシル化のためのアミノ酸配列をポリペプチドに組み込んでもよい。別の非限定的な例では、ＰＥＧ化を可能にするために、リジンをポリペプチド上に組み込んでもよい。好ましくは、変異（複数可）をポリペプチドに導入して、その活性を改変する。

【００５７】

いくつかの場合では、「変異型ＩＬ－２１ポリペプチド」とは、その受容体に対する親和性が低下しているＩＬ－２１ポリペプチドを指し、そのように親和性が低下すると、変異体の生物活性の低下がもたらされる。親和性及びそれによる活性の低下は、少数のアミノ酸変異または置換を導入することによって得ることができる。変異型ＩＬ－２１ポリペプチドはまた、ポリペプチドのアミノ酸欠失、置換、環化、ジスルフィド結合、または翻訳後修飾（例えば、グリコシル化もしくは炭水化物の変化）、ポリペプチドへの化学修飾もしくは酵素修飾（例えば、ポリペプチド骨格へのＰＥＧの結合）、ペプチドタグもしくは標識の付加、またはタンパク質もしくはタンパク質ドメインへの融合を含むがこれらに限定されない他の修飾をペプチド骨格に有し、ＩＬ－２１Ｒに対する親和性の低下などの所望の特性を有する最終構築物を生成することができる。所望の活性には、野生型ＩＬ－２１ポリペプチドと比較して改善された生物物理学的特性も含まれ得る。複数の修飾を組み合わせて、親和性の低下または生物物理学的特性の改善などの所望の活性修飾を達成してもよい。非限定的な例として、グリコシル化を可能にするために、コンセンサスＮ結合グリコシル化のためのアミノ酸配列をポリペプチドに組み込んでもよい。別の非限定的な例では、ＰＥＧ化を可能にするために、リジンをポリペプチド上に組み込んでもよい。好ましくは、変異（複数可）をポリペプチドに導入して、その活性を改変する。

【００５８】

用語「抗体」及び「免疫グロブリン」は同じ意味で使用され、また、本明細書では最も広い意味で使用され、所望の抗原結合活性を示す限り、モノクローナル抗体（例えば、全長またはインタクトなモノクローナル抗体）、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、抗体断片、及び単一ドメイン抗体（本明細書でより詳細に説明されるように）を含むがこれらに限定されない、様々な抗体構造を包含する。

【００５９】

抗体（免疫グロブリン）とは、天然の抗体構造と実質的に同様の構造を有するタンパク質を指す。「天然抗体」とは、多様な構造を有する天然に存在する免疫グロブリン分子を指す。例えば、ＩｇＧクラスの天然の免疫グロブリンは、ジスルフィド結合されている２つの軽鎖及び２つの重鎖からなる、約１５０，０００ダルトンのヘテロ四量体糖タンパク質である。Ｎ末端からＣ末端に向かって、各重鎖は、可変重鎖ドメインまたは重鎖可変ドメインとも称される可変領域（ＶＨ）、続いて重鎖定常領域とも称される３つの定常ドメイン（ＣＨ１、ＣＨ２、及びＣＨ３）を有する。同様に、Ｎ末端からＣ末端に向かって、各軽鎖は、可変軽鎖ドメインまたは軽鎖可変ドメインとも称される可変領域（ＶＬ）、続いて軽鎖定常領域とも称される定常軽鎖（ＣＬ）ドメインを有する。異なるクラスの免疫グロブリンのサブユニット構造と三次元構成は周知であり、例えば、Ａｂｂａｓ ｅｔ ａｌ．，２０００，Ｃｅｌｌｕｌａｒ ａｎｄ Ｍｏｌ、及びＫｉｎｄｔ ｅｔ ａｌ．，Ｋｕｂｙ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，６ｔｈ ｅｄ．，Ｗ．Ｈ．Ｆｒｅｅｍａｎ ａｎｄ Ｃｏ．，ｐａｇｅ ９１（２００７）に一般的に記載されている。抗体（免疫グロブリン）は、重鎖定常ドメインのアミノ酸配列に応じて、異なるクラスに割り当てられる。抗体には５つの主要なクラス：α（ＩｇＡ）、δ（ＩｇＤ）、ε（ＩｇＥ）、γ（ＩｇＧ）、またはμ（ＩｇＭ）が存在し、これらのうちのいくつかは、さらにサブタイプ、例えばγ１（ＩｇＧ１）、γ２（ＩｇＧ２）、γ３（ＩｇＧ３）、γ４（ＩｇＧ４）、α１（ＩｇＡ１）、及びα２（ＩｇＡ２）に分類され得る。免疫グロブリンの軽鎖には、その定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、カッパ（κ）及びラムダ（λ）と称される２つの型のうちの１つが割り当てられ得る。免疫グロブリンは、免疫グロブリンヒンジ領域を介して連結された２つのＦａｂ分子とＦｃドメインから本質的になる。

【００６０】

本明細書で使用される「Ｆｃ」または「Ｆｃ領域」または「Ｆｃドメイン」は、定常領域の少なくとも一部を含む抗体重鎖のＣ末端領域を指す。この用語は、天然配列Ｆｃ領域及びバリアント型Ｆｃ領域を含む。Ｆｃは、ＩｇＡ、ＩｇＤ、及びＩｇＧの最後の２つの定常領域免疫グロブリンドメイン（例えば、ＣＨ２及びＣＨ３）、ＩｇＥ及びＩｇＭの最後の３つの定常領域免疫グロブリンドメイン、ならびに任意選択で、これらのドメインの

Ｎ末端の柔軟なヒンジのすべてまたは一部を指し得る。ＩｇＡ及びＩｇＭの場合、Ｆｃは
Ｊ鎖を含み得る。ＩｇＧ　Ｆｃ領域は、ＩｇＧ　ＣＨ２ドメイン及びＩｇＧ　ＣＨ３ドメ
インを含み、いくつかの場合では、ヒンジを含む。本明細書において別段明記されない限
り、Ｆｃ領域または定常領域内のアミノ酸残基の番号付けは、Ｋａｂａｔ　ｅｔ　ａｌ．
，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ　ｏｆ　Ｐｒｏｔｅｉｎｓ　ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ
Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，５ｔｈ　Ｅｄ．　Ｐｕｂｌｉｃ　Ｈｅａｌｔｈ　Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎ
ａｔｉｏｎａｌ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ　ｏｆ　Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ
，１９９１に記載される、ＥＵインデックスとも称されるＥＵ番号付けシステムに従う。
「ヒンジ」領域は通常、約２１６位のアミノ酸残基から約２３０位のアミノ酸残基まで延
在する。本明細書におけるヒンジ領域は、天然のヒンジドメインまたはバリアントヒンジ
ドメインであり得る。ヒトＩｇＧ　Ｆｃ領域の「ＣＨ２ドメイン」は通常、約２３１位の
アミノ酸残基から約３４０位のアミノ酸残基まで延在する。本明細書におけるＣＨ２ドメ
インは、天然配列ＣＨ２ドメインまたはバリアントＣＨ２ドメインであり得る。「ＣＨ３
ドメイン」は、Ｆｃ領域のＣ末端からＣＨ２ドメインまで、すなわち、ＩｇＧの約３４１
位のアミノ酸残基から約４４７位のアミノ酸残基までの一連の残基を含む。本明細書にお
けるＣＨ３領域は、天然配列ＣＨ３ドメインまたはバリアントＣＨ３ドメイン（例えば、
その一方の鎖に導入された「突起」（「ノブ」）と、その他方の鎖に導入された対応する
「空洞」（「ホール」）を有するＣＨ３ドメイン；参照により本明細書に明示的に援用さ
れる米国特許第５，８２１，３３３号を参照されたい）であり得る。したがって、「Ｆｃ
ドメイン」の定義には、アミノ酸２３１～４４７（ＣＨ２－ＣＨ３）もしくは２１６～４
４７（ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３）の両方、またはその断片が含まれる。この文脈における
「Ｆｃ断片」は、Ｎ末端及びＣ末端のいずれかまたは両方に由来する、より少ないアミノ
酸を含み得るが、それでも、一般的にサイズに基づく標準的な方法（例えば、非変性クロ
マトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィーなど）を使用して検出することができる
ように、別のＦｃドメインまたはＦｃ断片と二量体を形成する能力を保持している。ヒト
ＩｇＧ　Ｆｃドメインは、本開示において特に用いられ、ヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２、また
はＩｇＧ４由来のＦｃドメインであり得る。

【００６１】

「バリアントＦｃドメイン」または「Ｆｃバリアント」または「バリアントＦｃ」は、
親Ｆｃドメインと比較して、アミノ酸修飾（例えば、置換、付加、及び欠失）を含有する
。この用語には、免疫グロブリンのＦｃ領域の天然の対立遺伝子バリアントも含まれる。
一般に、バリアントＦｃドメインは、対応する親ヒトＩｇＧ　Ｆｃドメインに対して、少
なくとも約８０、８５、９０、９５、９７、９８、または９９パーセントの同一性を有す
る（以下で論じる同一性アルゴリズムを使用し、一実施形態では当技術分野で公知のＢＬ
ＡＳＴアルゴリズムを利用し、デフォルトパラメータを使用して）。代替的に、バリアン
トＦｃドメインは、親Ｆｃドメインと比較して、１、２、３、４、５、６、７、８、９、
１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１
７、１８、１９、または２０個のアミノ酸改変を有し得る。例えば、生物学的機能を実質
的に失わせることなく、免疫グロブリンのＦｃ領域のＮ末端またはＣ末端から１つ以上の
アミノ酸を欠失させることができる。さらに、本明細書で論じられるように、本明細書に
おけるバリアントＦｃドメインは、非変性ゲル電気泳動などの本明細書に記載される既知
の技法を使用して測定した場合、別のＦｃドメインと二量体を形成する能力を依然として
保持している。

【００６２】

本明細書で使用される「Ｆｃガンマ受容体」、「ＦｃγＲ」、または「ＦｃガンマＲ」
とは、ＩｇＧ抗体のＦｃ領域に結合し、ＦｃγＲ遺伝子によってコードされるタンパク質
のファミリーの任意のメンバーを意味する。ヒトでは、このファミリーには、アイソフォ
ームＦｃγＲＩａ、ＦｃγＲＩｂ、及びＦｃγＲＩｃを含むＦｃγＲＩ（ＣＤ６４）；ア
イソフォームＦｃγＲＩＩａ（アロタイプＨ１３１及びＲ１３１を含む）、ＦｃγＲＩＩ
ｂ（ＦｃγＲＩＩｂ－１及びＦｃγＲＩＩｂ－２を含む）、及びＦｃγＲＩＩｃを含むＦ

ｃγＲＩＩ（ＣＤ３２）；ならびにアイソフォームＦｃγＲＩＩＩａ（アロタイプＶ１５８及びＦ１５８を含む）及びＦｃγＲＩＩＩｂ（アロタイプＦｃγＲＩＩｂ－ＮＡ１及びＦｃγＲＩＩｂ－ＮＡ２を含む）を含むＦｃγＲＩＩＩ（ＣＤ１６）（Ｊｅｆｆｅｒｉｓ　ｅｔ　ａｌ．，２００２，Ｉｍｍｕｎｏｌ　Ｌｅｔｔ　８２：５７－６５、その全体が参照により援用される）、ならびに任意の未発見のヒトＦｃγＲまたはＦｃγＲアイソフォームもしくはアロタイプが含まれるが、これらに限定されない。Ｆｃγは、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、及びサルを含むがこれらに限定されない任意の生物由来であり得る。マウスＦｃγＲには、ＦｃγＲＩ（ＣＤ６４）、ＦｃγＲＩＩ（ＣＤ３２）、ＦｃγＲＩＩＩ（ＣＤ１６）、及びＦｃγＲＩＩＩ－２（ＣＤ１６－２）、ならびに任意の未発見のマウスＦｃγＲまたはＦｃγＲアイソフォームもしくはアロタイプが含まれるが、これらに限定されない。

【００６３】

本明細書で使用される「エフェクター機能」とは、抗体のＦｃ領域と、抗体のアイソタイプによって異なるＦｃ受容体またはリガンドとの相互作用から生じる生化学的事象を意味する。エフェクター機能としては、抗体依存性細胞傷害（ＡＤＣＣ）、抗体依存性細胞貪食（ＡＤＣＰ）、補体依存性細胞傷害（ＣＤＣ）、サイトカイン分泌、抗原提示細胞による免疫複合体媒介性抗原取り込み、細胞表面受容体（例えば、Ｂ細胞受容体）の下方制御、及びＢ細胞の活性化が挙げられるが、これらに限定されない。「抗体依存性細胞傷害」すなわち「ＡＤＣＣ」とは、ＦｃＲを発現する非特異的細胞傷害性細胞（ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞、好中球、及びマクロファージなど）が、標的細胞上に結合した抗体を認識し、続いて標的細胞の溶解を引き起こす細胞媒介性反応を指す。ＡＤＣＣはＦｃγＲＩＩＩａへの結合と相関しており、ＦｃγＲＩＩＩａへの結合が増加すると、ＡＤＣＣ活性の増加がもたらされる。目的の分子のＡＤＣＣ活性を評価するために、米国特許第５，５００，３６２号または第５，８２１，３３７号に記載のアッセイなどのｉｎ　ｖｉｔｒｏ　ＡＤＣＣアッセイを実施してもよい。本明細書で使用される「ＡＤＣＰ」すなわち抗体依存性細胞貪食は、ＦｃγＲを発現する非特異的細胞傷害性細胞が標的細胞上の抗体に結合し、続いて標的細胞の貪食を引き起こす細胞媒介性反応を意味する。

【００６４】

「Ｆｃヌル」及び「Ｆｃヌルバリアント」は同じ意味で使用され、エフェクター機能が低下または無効化されている改変型Ｆｃを記述するために本明細書で使用される。そのようなＦｃヌルまたはＦｃヌルバリアントは、ＦｃγＲ及び／または補体受容体に対して、低下または無効化されている。好ましくは、そのようなＦｃヌルまたはＦｃヌルバリアントは、エフェクター機能が無効化されている。修飾のための例示的な方法としては、化学的改変、アミノ酸残基の置換、挿入、及び欠失が挙げられるが、これらに限定されない。結果として得られるバリアントのエフェクター機能を低下させるために、位置ｉ）ＩｇＧ１：Ｃ２２０、Ｃ２２６、Ｃ２２９、Ｅ２３３、Ｌ２３４、Ｌ２３５、Ｇ２３７、Ｐ２３８、Ｓ２３９Ｄ２６５、Ｓ２６７、Ｎ２９７、Ｌ３２８、Ｐ３３１、Ｋ３２２、Ａ３２７、及びＰ３２９、ｉｉ）ＩｇＧ２：Ｖ２３４、Ｇ２３７、Ｄ２６５、Ｈ２６８、Ｎ２９７、Ｖ３０９、Ａ３３０、Ａ３３１、Ｋ３２２、ならびにｉｉｉ）ＩｇＧ４：Ｌ２３５、Ｇ２３７、Ｄ２６５、及びＥ３１８に１つ以上の修飾が導入されたＦｃ分子の例示的なアミノ酸位置（ＥＵナンバリングスキームに基づいた番号付け）。エフェクター機能が低下した例示的なＦｃ分子としては、以下の置換のうちの１つ以上を有するものが挙げられる：ｉ）ＩｇＧ１：Ｎ２９７Ａ，Ｎ２９７Ｑ，Ｎ２９７Ｇ，Ｄ２６５Ａ／Ｎ２９７Ａ，Ｄ２６５Ａ／Ｎ２９７Ｑ，Ｃ２２０Ｓ／Ｃ２２６Ｓ／Ｃ２２９Ｓ／Ｐ２３８Ｓ，Ｓ２６７Ｅ／Ｌ３２８Ｆ，Ｃ２２６Ｓ／Ｃ２２９Ｓ／Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ，Ｌ２３４Ｆ／Ｌ２３５Ｅ／Ｐ３３１Ｓ，Ｌ２３４Ａ／Ｌ２３５Ａ，Ｌ２３４Ａ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３７Ａ，Ｌ２３４Ａ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３７Ａ／Ｋ３２２Ａ，Ｌ２３４Ａ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３７Ａ／Ａ３３０Ｓ／Ａ３３１Ｓ，Ｌ２３４Ａ／Ｌ２３５Ａ／Ｐ３２９Ｇ，Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２３９Ｋ，Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ，Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３

６ｄｅｌ／Ｓ２３９Ｋ／Ａ３２７Ｇ，Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ／Ａ３２７Ｇ及びＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ，Ｌ２３４Ａ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３７欠失、ｉｉ）ＩｇＧ２：Ａ３３０Ｓ／Ａ３３１Ｓ，Ｖ２３４Ａ／Ｇ２３７Ａ，Ｖ２３４Ａ／Ｇ２３７Ａ／Ｄ２６５Ａ，Ｄ２６５Ａ／Ａ３３０Ｓ／Ａ３３１Ｓ，Ｖ２３４Ａ／Ｇ２３７Ａ／Ｄ２６５Ａ／Ａ３３０Ｓ／Ａ３３１Ｓ，及びＨ２６８Ｑ／Ｖ３０９Ｌ／Ａ３３０Ｓ／Ａ３３１Ｓ、ｉｉｉ）ＩｇＧ４：Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３７Ａ／Ｅ３１８Ａ，Ｄ２６５Ａ，Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３７Ａ／Ｄ２６５Ａ及びＬ２３５Ａ／Ｇ２３７Ａ／Ｄ２６５Ａ／Ｅ３１８Ａ。

【００６５】

本明細書で使用される「エピトープ」とは、パラトープとして知られる抗体分子の可変領域に特異的に結合することができる決定基を指す。エピトープは、アミノ酸または糖側鎖などの分子の分類であり、通常、特定の構造特性及び特定の電荷特性を有する。単一の抗原が、複数のエピトープを有していてもよい。エピトープは、結合に直接関与するアミノ酸残基、及び結合に直接関与しない他のアミノ酸残基、例えば、抗原結合ペプチドによって効果的に遮断されるアミノ酸残基（換言すれば、抗原結合ペプチドのフットプリント内にあるアミノ酸残基）を含み得る。エピトープは、立体構造的または直鎖状のいずれかであってもよい。エピトープは、典型的には少なくとも３個、より一般的には少なくとも５個または８～１０個のアミノ酸を含む。同じエピトープを認識する抗体は、標的抗原への別の抗体の結合を遮断する１つの抗体の能力を示す単純なイムノアッセイ、例えば「ビニング」で確認することができる。

【００６６】

本明細書で使用される「リンカー」は、２つのポリペプチド鎖を接続する分子を指す。リンカーは、ポリペプチドリンカーまたは合成化学リンカーであり得る（例えば、Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ，９（３），２９９－３０５，１９９６に開示されているリンカーを参照されたい）。ポリペプチドリンカーの長さ及び配列は、特に限定されず、当業者によって目的に従って選択され得る。ポリペプチドリンカーは、１つ以上のアミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、ポリペプチドリンカーは、少なくとも５アミノ酸長、好ましくは５～１００長、より好ましくは１０～５０アミノ酸長のペプチドである。一実施形態では、前記ペプチドリンカーは、Ｇ、Ｓ、ＧＳ、ＳＧ、ＳＧＧ、ＧＧＳ、及びＧＳＧ（Ｇ＝グリシン及びＳ＝セリン）である。別の実施形態では、前記ペプチドリンカーは、（ＧＧＧＳ）ｘＧｎ（配列番号７４）または（ＧＧＧＧＳ）ｘＧｎ（配列番号７５）または（ＧＧＧＧＧＳ）ｘＧｎ（配列番号７６）またはＳ（ＧＧＧＳ）ｘＧｎ（配列番号３８６）またはＳ（ＧＧＧＧＳ）ｘＧｎ（配列番号３８７）またはＳ（ＧＧＧＧＧＳ）ｘＧｎ（配列番号３８８）であり、ｘ＝１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、または１２であり、ｎ＝０、１、２、または３である。好ましくは、前記リンカーは（ＧＧＧＧＳ）ｘＧｎであり、ｘ＝２、３、または４であり、ｎ＝０であり（配列番号７７）、より好ましくは、前記リンカーは（ＧＧＧＧＳ）ｘＧｎであり、ｘ＝３であり、ｎ＝０である（配列番号７８）。いくつかの実施形態では、リンカーは、配列ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ（配列番号７９）またはＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ（配列番号３８９）を含む。合成化学リンカーとしては、ペプチドの架橋に日常的に使用される架橋剤、例えば、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（ＮＨＳ）、スベリン酸ジサクシンイミジル（ＤＳＳ）、スベリン酸ビス（スクシンイミジル）（ＢＳ３）、ジチオビス（プロピオン酸スクシンイミジル）（ＤＳＰ）、ジチオビス（プロピオン酸スクシンイミジル）（ＤＴＳＳＰ）、エチレングリコールビス（コハク酸スクシンイミジル）（ＥＧＳ）、エチレングリコールビス（コハク酸スルホスクシンイミジル）（スルホ－ＥＧＳ）、酒石酸ジスクシンイミジル（ＤＳＴ）、酒石酸ジスルホスクシンイミジル（スルホ－ＤＳＴ）、ビス［２－（スクシンイミドキシカルボニルオキシ）エチル］スルホン（ＢＳＯＣＯＥＳ）、及びビス［２－（スクシンイミドキシカルボニルオキシ）エチル］スルホン（スルホ－ＢＳＯＣＯＥＳ）が挙げられる。

【００６７】

用語「ポリヌクレオチド」とは、単離された核酸分子または構築物、例えば、本開示のポリペプチドをコードするメッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）、ウイルス由来ＲＮＡ、またはプラスミドＤＮＡ（ｐＤＮＡ）を指す。ポリヌクレオチドは、従来型のホスホジエステル結合または非従来型の結合（例えば、ペプチド核酸（ＰＮＡ）に認められるようなアミド結合）を含み得る。用語「核酸分子」とは、ポリヌクレオチド中に存在する任意の１つ以上の核酸セグメント、例えばＤＮＡまたはＲＮＡ断片を指す。いくつかの態様では、そのような核酸を含む１つ以上のベクター（特に、発現ベクター）を提供する。一態様では、本開示のポリペプチドの作製方法を提供し、この方法は、ポリペプチドをコードする核酸を含む宿主細胞を、ポリペプチドの発現に好適な条件下で培養し、宿主細胞からポリペプチドを回収することを含む。「組み換え」とは、タンパク質を、外来性宿主細胞において組み換え核酸技法を使用して生成することを意味する。任意の好適な技術によって、分離、分画、または部分的もしくは実質的に精製された天然または組み換えタンパク質と同様に、宿主細胞で発現させた組み換え産生タンパク質は、本開示の目的において単離されているものとみなす。

【００６８】

本明細書に開示される様々なポリペプチドについて記載するために用いられる場合、「単離」とは、ポリペプチドを発現した細胞または細胞培養物から、識別、分離、及び／または回収されているポリペプチドを意味する。通常、単離されたポリペプチドは、少なくとも１つの精製ステップによって精製される。必要とされるレベルの純度というものは存在せず、「精製」または「精製された」とは、出発物質と比較した、組成物中の汚染物質の濃度に対する標的タンパク質濃度の増加を指す。本明細書で使用される「単離されたタンパク質」とは、異なる結合特異性を有する他のタンパク質を実質的に含まない標的タンパク質を指す。

【００６９】

用語「がん」とは、通常、身体の他の部分に侵入または転移する可能性のある、制御されていない異常な細胞増殖を特徴する哺乳動物の生理学的状態を指す。がんの例としては、がん腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、及び白血病が挙げられるが、これらに限定されない。そのようながんのより具体的な例としては、肺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺（ＮＳＣＬ）癌、細気管支肺胞型肺癌、扁平上皮癌、肺腺癌、肺扁平上皮癌、腹膜癌、頭頸部癌、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚または眼内黒色腫、甲状腺癌、子宮癌、消化管癌、卵巣癌、直腸癌、肛門癌、胃癌、胃癌、結腸癌、乳癌、子宮内膜癌、子宮癌、卵管癌、子宮頸癌、膣癌、外陰癌、ホジキン病、食道癌、小腸癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟部組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、前立腺癌、膀胱癌、腎臓癌または尿管癌、腎細胞癌、腎盂癌、中皮腫、膀胱癌、肝臓癌、肝癌、肝細胞癌、子宮頸癌、唾液腺癌、胆管癌、中枢神経系（ＣＮＳ）の新生物、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、多形神経膠芽腫、星細胞腫、神経鞘腫、上衣腫、髄芽腫、髄膜腫、扁平上皮癌、下垂体腺腫、及びユーイング肉腫（上記がんのいずれかの難治性バージョン、または上記がんの１つ以上の組み合わせを含む）が挙げられる。

【００７０】

いくつかの場合では、用語「併用治療」または「併用療法」とは、例えば固定比の活性薬剤を有する単一の製剤における実質的に同時方式での活性薬剤または療法の共投与、または例えば各活性薬剤もしくは療法の複数の別個の製剤における連続方式での共投与を含む、併用の有益な効果をもたらすレジメンにおける２つ以上の活性薬剤または療法の投与を指す。併用療法はまた、個々の要素（例えば、活性成分または療法）を異なる時間に及び／または異なる経路により投与してもよいが、それらが組み合わされて作用して、併用療法の各薬剤または治療アプローチの共働による有益効果または薬物動態効果及び薬力学効果が示される、組み合わせを含む。

【００７１】

融合タンパク質

本明細書において、本明細書で開示される抗ＣＤ８抗体、または抗原結合ドメイン、ま

たは抗体断片のいずれか１つを含むＩＬ－２融合タンパク質及びＩＬ－２１融合タンパク質を提供する。いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、ＣＤ８に特異的に結合するヒト抗体もしくはヒト化抗体またはその抗原結合断片（例えば、以下に記載される抗ＣＤ８抗体のいずれか１つ）を含む第１の部分、及びＩＬ－２またはＩＬ－２１を含む第２の部分を含む。いくつかの実施形態では、第１の部分を、第２の部分に直接融合させる。いくつかの実施形態では、第１の部分を、第２の部分にリンカーを介して融合させる。

【００７２】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の融合タンパク質は、ヒトＣＤ８ａａホモ二量体を発現している細胞の活性化と比較して、ヒトＣＤ８ａｂヘテロ二量体を発現する細胞の活性化を少なくとも２倍、少なくとも５倍、または少なくとも１０倍高い効力で誘導する。いくつかの実施形態では、融合タンパク質は、ＮＫ細胞の活性化と比較して、少なくとも２倍、少なくとも５倍、または少なくとも１０倍高い効力でＣＤ８＋Ｔ細胞の活性化を誘導する。いくつかの実施形態では、活性化の効力を、細胞増殖による評価でＥＣ５０によって測定する。例示的なアッセイは、本明細書でさらに記載される。

【００７３】

融合タンパク質の形式

いくつかの実施形態では、第１の部分は、抗体（例えば、本開示の抗ＣＤ８抗体）を含む。いくつかの実施形態では、第１の部分は、抗体断片（例えば、本開示の抗ＣＤ８抗体断片）を含む。いくつかの実施形態では、第１の部分は、単鎖抗体または単鎖可変フラグメント（ｓｃＦｖ）を含む。いくつかの実施形態では、第１の部分は、ＶＨＨ抗体を含む。いくつかの実施形態では、第１の部分は、１つまたは２つの抗体重鎖ポリペプチド及び１つまたは２つの抗体軽鎖ポリペプチド（例えば、本開示の抗ＣＤ８抗体の）を含む。いくつかの実施形態では、第１の部分は、例えば表１～３に示されるような、本開示の単一の抗ＣＤ８抗体の３つの重鎖ＣＤＲ及び／または３つの軽鎖ＣＤＲを含む。いくつかの実施形態では、第１の部分は、例えば表３に示されるような、本開示の単一の抗ＣＤ８抗体のＶＨ及び／またはＶＬドメイン（複数可）を含む。いくつかの実施形態では、第１の部分は、１つまたは２つのヒトＩｇＧ　Ｆｃドメインをさらに含む。いくつかの実施形態では、１つまたは２つのヒトＩｇＧ　Ｆｃドメインは、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、またはＩｇＧ４　Ｆｃドメインである。いくつかの実施形態では、１つまたは２つのヒトＩｇＧ　Ｆｃドメインは、Ｃ末端リジン残基を有さない。いくつかの実施形態では、１つまたは２つのヒトＩｇＧ　Ｆｃドメインは、アミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、付加など）を含む。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメイン修飾は、ヘテロ二量体形成を促進する（例えば、表４に示す通り）。いくつかの実施形態では、１つまたは２つのＦｃドメインは、Ｆｃγヌル変異を含む。

【００７４】

いくつかの実施形態では、第１の部分は、Ｎ末端からＣ末端に向かって、式［Ｉ］による構造を含む２つの抗体重鎖ポリペプチド：

ＶＨ－ＣＨ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３　　［Ｉ］

及び、Ｎ末端からＣ末端へ向かって、式［ＩＩ］による構造を含む２つの抗体軽鎖ポリペプチド：

ＶＬ－ＣＬ　　［ＩＩ］を含み、

式中、ＶＨはＶＨドメインであり、ＣＨ１は抗体ＣＨ１ドメインであり、ヒンジは抗体ヒンジドメインであり、ＣＨ２－ＣＨ３は抗体Ｆｃドメインであり、ＶＬはＶＬドメインであり、ＣＬは抗体定常軽鎖ドメインである。いくつかの実施形態では、第２の部分のＮ末端を、２つのＣＨ３ドメインのうちの一方のＣ末端に融合させる。

【００７５】

いくつかの実施形態では、第１の部分は、Ｎ末端からＣ末端に向かって、式［Ｉ］による構造を含む第１の抗体重鎖ポリペプチド：

ＶＨ－ＣＨ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３　　［Ｉ］、

Ｎ末端からＣ末端へ向かって、式［ＩＩ］による構造を含む抗体軽鎖ポリペプチド：
　ＶＬ－ＣＬ　　［ＩＩ］、
及び、Ｎ末端からＣ末端へ向かって、式［ＩＩＩ］による構造を含む第２の抗体重鎖ポリペプチド：
　ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３　　［ＩＩＩ］を含み、
式中、ＶＨはＶＨドメインであり、ＣＨ１は抗体ＣＨ１ドメインであり、ヒンジは抗体ヒンジドメインであり、ＣＨ２－ＣＨ３は抗体Ｆｃドメインであり、ＶＬはＶＬドメインであり、ＣＬは抗体定常軽鎖ドメインである。いくつかの実施形態では、第２の部分のＮ末端を、第２の抗体重鎖ポリペプチドのＣＨ３ドメインのＣ末端に融合させる。いくつかの実施形態では、第２の部分のＮ末端を、第１の抗体重鎖ポリペプチドのＣＨ３ドメインのＣ末端に融合させる。

【００７６】

いくつかの実施形態では、第１の部分は、Ｎ末端からＣ末端に向かって、式［Ｉ］による構造を含む第１の抗体重鎖ポリペプチド：
　ＶＨ－ＣＨ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３　　［Ｉ］、
Ｎ末端からＣ末端へ向かって、式［ＩＩ］による構造を含む抗体軽鎖ポリペプチド：
　ＶＬ－ＣＬ　　［ＩＩ］、
及び、Ｎ末端からＣ末端へ向かって、式［ＩＩＩ］による構造を含む第２の抗体重鎖ポリペプチド：
　ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３　　［ＩＩＩ］を含み、
式中、ＶＨはＶＨドメインであり、ＣＨ１は抗体ＣＨ１ドメインであり、ヒンジは抗体ヒンジドメインであり、ＣＨ２－ＣＨ３は抗体Ｆｃドメインであり、ＶＬはＶＬドメインであり、ＣＬは抗体定常軽鎖ドメインである。いくつかの実施形態では、第２の部分のＣ末端を、第２の抗体重鎖ポリペプチドのヒンジドメインのＮ末端に融合させる。

【００７７】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、多重特異性（例えば、二重特異性）抗体または抗体断片である。例えば、いくつかの実施形態では、多特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）は、ＣＤ８に結合する第１の抗原結合ドメイン（例えば、上記の）及び目的の標的に結合する第２の抗原結合ドメインを含む。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、免疫グロブリンの重鎖または軽鎖のいずれかへの追加の結合部位の融合によって生成され得る。さらなる結合部位の例としては、可変領域、ｓｃＦｖ、Ｆａｂ、ＶＨＨ、及びペプチドが挙げられるが、これらに限定されない。

【００７８】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示される組み換え二重特異性抗体は、２つのカテゴリ、すなわち、ｉ）可変領域のみの組み合わせから生じる形式、及びｉｉ）可変領域とＦｃドメインを組み合わせた形式に非常に大まかに分類され得る。第１のカテゴリの代表は、直列型ｓｃＦｖ（ｔａＦｖ）、ダイアボディ（Ｄｂ）、ＤＡＲＴ、単鎖ダイアボディ（ｓｃＤｂ）、Ｆａｂ－Ｆｃ、直列型Ｆａｂ、二重可変領域Ｆａｂ、及び直列型ｄＡｂ／ＶＨＨである。２つの可変領域は、共有結合または非共有結合性相互作用を介して一緒に連結され得る。

【００７９】

非共有結合性相互作用は、ロイシンジッパーなどのヘテロ二量体化モジュール、ｃＡＭＰ依存性プロテインキナーゼ（ＰＫＡ）の調節サブユニット及びＡキナーゼアンカータンパク質（ＡＫＡＰ）のアンカードメインを使用するドックアンドロック法、またはノブ・イントゥ・ホール型ＣＨ３ドメイン（米国特許第５，７３１，１６８号、米国特許第７，６９５，９３６号、Ｒｉｄｇｗａｙ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｔ　Ｅｎｇ　９，６１７－６２１（１９９６）及びＣａｒｔｅｒ，Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　Ｍｅｔｈ　２４８，７－１５（２００１））を使用して可変領域をペアリングすることを含み得る。

【００８０】

いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、重鎖及び軽鎖の組み合わせを２対含み、

各対が別個の結合特異性を有する、天然の免疫グロブリン構造上で生成される。ＩｇＧにおける２つの重鎖のホモ二量体化は、ＣＨ３相互作用によって媒介される。ヘテロ二量体形成を促進するために、２つのそれぞれのＣＨ３領域に遺伝子改変を導入する。そこで、ヘテロ二量体化変異は、多くの場合、立体反発、電荷ステアリング相互作用、または鎖間ジスルフィド結合の形成を伴う。ヘテロ二量体化を促進するための例示的かつ非限定的なＦｃ修飾としては、以下が挙げられる。

【００８１】

【表１－１】

表４．ヘテロ二量体化を促進する例示的なＦｃ修飾

方針	CH3 ドメイン 1	CH3 ドメイン 2	参考文献
ノブ・イントゥ・ホール 1	T366Y	Y407T	Brinkmann & Kontermann, MAbs. 2017 Feb-Mar；9(2): 182-212; Atwell et al, J Mol Biol 1997；270:26-35；Merchant et al, Nat Biotechnol 1998；16:677-681
ノブ・イントゥ・ホール 2	T366W	T366S-L368A-Y407V	
ノブ・イントゥ・ホール 3	S354C, T366W	Y349C, T366S, L368A, Y407V	
ノブ・イントゥ・ホール 4	Y349C, T366W	S354C, T366S, L368A, Y407V	
HA-TF	S364H, F405A	Y349T, T394F	Moore et al, MAbs 2011；3:546-557
ZW1	T350V, L351Y, F405A, Y407V	T350V, T366L, K392L, T394W	Von Kreudenstein et al, MAbs 2013；5:646-54
CH3 の電荷対 (DD-KK)	K392D, K409D	E356K, D399K	Gunasekaran et al, J Biol Chem 2010；285:19637-46
IgG1 ヒンジ/CH3 電荷対 (EEE-RRR)	IgG1: D221E, P228E, L368E	IgG1: D221R, P228R, K409R	Strop P et al, J Mol Biol 2012；420:204-19
IgG2 ヒンジ/CH3 電荷対 (EEE-RRRR)	IgG2: C223E, P228E, L368E	IgG2: C223R, E225R, P228R, K409R	
EW-RVT	K360E, K409W,	Q347R, D399V, F405T	Choi et al, Mol Cancer Ther 2013；12:2748-59
EW-RVT$_{S-S}$	K360E, K409W, Y349C	Q347R, D399V, F405T, S354C	Choi et al, Mol Immunol 2015；65:377-83
Biclonic	366K (+351K)	351D、または 349, 368, 349, もしくは 349+355 での E もしくは D	Geuijen et al, ournal of Clinical Oncology 2014；32:suppl:560
DuoBody (L-R) 1	F405L	K409R	Labrijn et al, Nat Protoc 2014；9:2450-63；Labrijn et al, PNAS 2013；110(13):5145-50
DuoBody (L-R) 2	F405L-R409K	WT (R409)	

【００８２】

【表１－２】

SEEDbody	IgG/A キメラ	IgG/A キメラ	Davis et al, Protein Eng Des Sel 2010；23:195-202
BEAT	TCRα 界面由来残基	TCRβ 界面由来残基	Moretti et al, BMC Proceedings 2013；7(Suppl 6):O9
混合界面(MI)ヘテロ二量体	IgG-CH3 バリアント	igA/D/M CH3 バリアントまたは IgM CH4 バリアント	Skegro et al, J Biol Chem. 2017 292(23): 9745-9759.
XmAb	E357Q-S364K	L368D-K370S	Moore et al, Methods. 2019 154:38-50
DEKK Fc	L351D-L368E	L351K-T366K	De Nardis et al., J Biol Chem. 2017；292(35): 14706-14717.
電荷対	E356K または E357K または D399K	K370E, K409D, K439E	Igawa T, Tsunoda H. WO2006106905. 2006.
KKA-DDW	D356K-D399K-Y407A	K392D-K409D-T366W	Zhou et al, WO2014079000A1
電荷対	L368E-Y407E	E357K-D399K	Labrijn et al, Nat Review Drug Discovery 2019；18, 585-608
ノブ-ホール-静電	S354C-T366W-K409A	Y349C-T366S-L368A-Y407-F405K	Wei et al., Oncotarget. 2017；8(31): 51037-51049
KA	F405K	K409A	Wei et al., Oncotarget. 2017；8(31): 51037-51049
PPV-TPP	P395K-P396K-V397K, P395K-P396K-V397C または P395R-P396R-V397R	T394D-P395D-P396D, T394C-P395D-P396D または T394E-P395E-P396E	Wenjun Zhang US10538595B2

【００８３】

いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、半抗体からの産生後の集合によって生成することができ、それにより、重鎖及び軽鎖の誤対合の問題を解決する。これらの抗体は、多くの場合、半抗体のヘテロ二量体化を促進するための修飾を含有している。例示的な系としては、表４に列挙されるノブ・イントゥ・ホール型のＩｇＧ１（ＥＥＥ－ＲＲＲ）、ＩｇＧ２（ＥＥＥ－ＲＲＲＲ）（Ｓｔｒｏｐ ｅｔ ａｌ．Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ（２０１２））、及びＤｕｏＢｏｄｙ（Ｆ４０５Ｌ－Ｋ４０９Ｒ）が挙げられるが、これらに限定されない。そのような場合、半抗体を別個の細胞株で個別に産生し、精製する。次いで、精製された抗体を軽度の還元に供して半抗体を取得し、次いで、これを二重特異性抗体へと集合させた。次いで、従来の精製方法を使用して、混合物からヘテロ二量体型二重

特異性抗体を精製した。

【００８４】

いくつかの実施形態では、優先的な鎖対合に依存しない二重特異性抗体生成に関する戦略を採用することもできる。これらの戦略は通常、ヘテロ二量体がホモ二量体とは異なる生化学的または生物物理学的特性を有するような方法で抗体に遺伝子改変を導入することを含み、したがって、集合後または発現後のヘテロ二量体を、ホモ二量体から選択的に精製することができる。一例は、ＩｇＧ１のＣＨ３ドメインにＨ４３５Ｒ／Ｙ４３６Ｆを導入してプロテインＡ樹脂へのＦｃの結合をなくし、次いで、Ｈ４３５Ｒ／Ｙ４３６Ｆバリアントを野生型Ｆｃと共発現させることであった。得られるＨ４３５Ｒ／Ｙ４３６Ｆの２つのコピーを含むホモ二量体抗体はプロテインＡカラムに結合できない一方、Ｈ４３５Ｒ／Ｙ４３６Ｆの変異を１コピー含むヘテロ二量体抗体は、ホモ二量体型の野生型抗体の強い相互作用と比較して、プロテインＡに対する親和性が低下している（Ｔｕｓｔｉａｎ ｅｔ ａｌ Ｍａｂｓ ２０１６）。他の例としては、κ／λ抗体（Ｆｉｓｃｈｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎ ２０１５）、及びそれぞれの鎖での異なる電荷（Ｅ３５７Ｑ、Ｓ２６７Ｋ、またはＮ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄ）の導入（ＵＳ２０１８／０１４２０４０Ａ１；（Ｓｔｒｏｐ ｅｔ ａｌ． Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ（２０１２））が挙げられる。

【００８５】

いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、免疫グロブリンの重鎖または軽鎖のいずれかへの追加の結合部位の融合によって生成され得る。さらなる結合部位の例としては、可変領域、ｓｃＦｖ、Ｆａｂ、ＶＨＨ、及びペプチドが挙げられるが、これらに限定されない。

【００８６】

融合タンパク質Ｆｃ領域

いくつかの実施形態では、本開示の抗体または融合タンパク質は、Ｆｃ領域を含む。いくつかの実施形態では、Ｆｃ領域は、ＦｃγＲ結合及び／またはエフェクター機能を低減または排除する１つ以上の変異を含む。いくつかの実施形態では、Ｆｃ領域（例えば、ＩｇＧ１のＦｃ領域）は、以下の位置の１つ以上で置換を含む：Ｃ２２０、Ｃ２２６、Ｃ２２９、Ｅ２３３、Ｌ２３４、Ｌ２３５、Ｇ２３７、Ｐ２３８、Ｓ２３９、Ｄ２６５、Ｓ２６７、Ｎ２９７、Ｌ３２８、Ｐ３３１、Ｋ３２２、Ａ３２７、及びＰ３２９。いくつかの実施形態では、Ｆｃ領域（例えば、ＩｇＧ２のＦｃ領域）は、以下の位置の１つ以上で置換を含む：Ｖ２３４、Ｇ２３７、Ｄ２６５、Ｈ２６８、Ｎ２９７、Ｖ３０９、Ａ３３０、Ａ３３１、Ｋ３２２。いくつかの実施形態では、Ｆｃ領域（例えば、ＩｇＧ４のＦｃ領域）は、以下の位置の１つ以上で置換を含む：Ｌ２３５、Ｇ２３７、Ｄ２６５、及びＥ３１８。いくつかの実施形態では、Ｆｃ領域（例えば、ＩｇＧ１のＦｃ領域）は、以下の変異または変異群の１つ以上を含む：Ｎ２９７Ａ，Ｎ２９７Ｑ，Ｎ２９７Ｇ，Ｄ２６５Ａ／Ｎ２９７Ａ，Ｄ２６５Ａ／Ｎ２９７Ｑ，Ｃ２２０Ｓ／Ｃ２２６Ｓ／Ｃ２２９Ｓ／Ｐ２３８Ｓ，Ｓ２６７Ｅ／Ｌ３２８Ｆ，Ｃ２２６Ｓ／Ｃ２２９Ｓ／Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ，Ｌ２３４Ｆ／Ｌ２３５Ｅ／Ｐ３３１Ｓ，Ｌ２３４Ａ／Ｌ２３５Ａ，Ｌ２３４Ａ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３７Ａ，Ｌ２３４Ａ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３７Ａ／Ｋ３２２Ａ，Ｌ２３４Ａ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３７Ａ／Ａ３３０Ｓ／Ａ３３１Ｓ，Ｌ２３４Ａ／Ｌ２３５Ａ／Ｐ３２９Ｇ，Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２３９Ｋ，Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ，Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２３９Ｋ／Ａ３２７Ｇ，Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ／Ａ３２７Ｇ及びＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ，Ｌ２３４Ａ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３７欠失。いくつかの実施形態では、Ｆｃ領域（例えば、ＩｇＧ２のＦｃ領域）は、以下の変異または変異群の１つ以上を含む：Ａ３３０Ｓ／Ａ３３１Ｓ、Ｖ２３４Ａ／Ｇ２３７Ａ、Ｖ２３４Ａ／Ｇ２３７Ａ／Ｄ２６５Ａ、Ｄ２６５Ａ／Ａ３３０Ｓ／Ａ３３１Ｓ、Ｖ２３４Ａ／Ｇ２３７Ａ／Ｄ２６５Ａ／Ａ３３０Ｓ／Ａ３３１Ｓ、及びＨ２６８Ｑ／Ｖ３０９Ｌ／Ａ３３０Ｓ／Ａ３３１Ｓ。いく

つかの実施形態では、Ｆｃ領域（例えば、ＩｇＧ４　Ｆｃ領域）は、以下の変異または変異群の１つ以上を含む：Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３７Ａ／Ｅ３１８Ａ、Ｄ２６５Ａ、Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３７Ａ／Ｄ２６５Ａ、及びＬ２３５Ａ／Ｇ２３７Ａ／Ｄ２６５Ａ／Ｅ３１８Ａ。いくつかの実施形態では、Ｆｃ領域は、ＥＵインデックスによる番号付けで、以下の変異のうちの１つ、２つ、３つ、またはすべてを含む：Ｌ２３４Ａ、Ｌ２３５Ａ、Ｇ２３７Ａ、及びＫ３２２Ａ。いくつかの実施形態では、Ｆｃ領域は、ＥＵインデックスによる番号付けで、以下の変異のうちの１つ、２つ、またはすべてを含む：Ｌ２３４Ａ、Ｌ２３５Ａ、及びＧ２３７Ａ。

【００８７】

いくつかの実施形態では、融合タンパク質の第１及び第２のＦｃドメインは、エフェクター機能を低下させる以下のＦｃ変異のうちの１つ以上を含む：Ｌ２３４Ａ、Ｌ２３５Ａ、Ｇ２３７Ａ、及びＫ３２２Ａ（ＥＵ番号付けに従う）。いくつかの実施形態では、融合タンパク質の第１及び第２のＦｃドメインは、エフェクター機能を低下させる以下のＦｃ変異を含む：Ｌ２３４Ａ、Ｌ２３５Ａ、及びＧ２３７Ａ（ＥＵ番号付けに従う）。いくつかの実施形態では、融合タンパク質の第１及び第２のＦｃドメインは、エフェクター機能を低下させる以下のＦｃ変異を含む：Ｌ２３４Ａ、Ｌ２３５Ａ、Ｇ２３７Ａ、及びＫ３２２Ａ（ＥＵ番号付けに従う）。いくつかの実施形態では、融合タンパク質の第１及び第２のＦｃドメインは、ヘテロ二量体形成を促進する以下のアミノ酸置換を含む：Ｙ３４９Ｃ／Ｔ３６６Ｗ（ノブ）ならびにＳ３５４Ｃ、Ｔ３６６Ｓ、Ｌ３６８Ａ、及びＹ４０７Ｖ（ホール）。

【００８８】

いくつかの実施形態では、ヘテロ二量体変異及び／またはＦｃγ受容体結合を改変するための変異は、Ｆｃの安定性を低下させた。したがって、追加の変異（複数可）をＦｃ領域に追加して、その安定性を高めた。例えば、Ａ２８７ＣとＬ３０６Ｃ、Ｖ２５９ＣとＬ３０６Ｃ、Ｒ２９２ＣとＶ３０２Ｃ、及びＶ３２３ＣとＩ３３２Ｃなどの１つ以上のジスルフィド結合対をＦｃ領域に導入する。別の例は、ＩｇＧ４ベースの二重特異性抗体にＳ２２８Ｐを導入してヒンジジスルフィドを安定化することである。追加の例としては、Ｋ３３８Ｉ、Ａ３３９Ｋ、及びＫ３４０Ｓ変異を導入して、Ｆｃの安定性及び凝集耐性を増強することが挙げられる（Ｇｅｏ　ｅｔ　ａｌ，２０１９　Ｍｏｌ　Ｐｈａｒｍ．２０１９；１６：３６４７）。

【００８９】

抗体及び抗原結合ドメイン

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の融合タンパク質は、ヒトＣＤ８ｂ及び／またはヒトＣＤ８ａｂに特異的に結合する抗体、抗体断片、または抗原結合ドメインを含む。本開示の抗ＣＤ８抗体（例えば、ヒトＣＤ８ｂ及び／またはヒトＣＤ８ａｂに特異的に結合する）のいずれも、本明細書で開示する融合タンパク質、方法、及び使用に利用され得る。

【００９０】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、例えば、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞（例えば、ヒトＮＫ細胞）上に発現する、ヒトＣＤ８ａ及び／またはヒトＣＤ８ａａに対するその結合と比較して、ヒトＣＤ８ｂ及び／またはヒトＣＤ８ａｂに対して、少なくとも１０倍、少なくとも２０倍、少なくとも３０倍、少なくとも４０倍、少なくとも５０倍、少なくとも６０倍、少なくとも７０倍、少なくとも８０倍、少なくとも９０倍、少なくとも１００倍、もしくは少なくとも２００倍高い親和性で特異的に結合する。いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、例えば、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞上に発現する、ヒトＣＤ８ａ及び／またはヒトＣＤ８ａａへの結合と比較して、ヒトＣＤ８ｂ及び／またはヒトＣＤ８ａｂに対して少なくとも１０倍高い親和性で特異的に結合する。いくつかの実施形態では、ヒトＣＤ８ｂ及び／またはヒトＣＤ８ａｂは、ヒト細胞、例えば、ヒトＴ細胞の表面上に発現する。

【００９１】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、その表面にヒトＣＤ８ａｂヘテロ二量体を発現している細胞（例えば、ヒトＴ細胞）に、１０００ｎＭ未満のＥＣ５０で特異的に結合する。いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、ヒトＣＤ８＋Ｔ細胞に特異的に結合する。

【００９２】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、ヒト抗体または抗体断片である。いくつかの実施形態では、ヒト抗体または抗体断片は、例えば、ヒトから単離されたか、またはヒト抗体配列（例えば、ＣＤＲ配列）を含むライブラリを使用して生成された、ヒト由来のＣＤＲとフレームワーク配列を可変ドメインに含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、ヒト化抗体または抗体断片である。いくつかの実施形態では、ヒト化抗体または抗体断片は、非ヒト由来ＣＤＲ（例えば、マウス、ウサギ、ヤギなどに由来する）とヒト由来フレームワーク配列を可変ドメインに含む。いくつかの実施形態では、ヒト抗体またはヒト化抗体はさらに、ヒトＦｃ領域を含む。いくつかの実施形態では、ヒトＦｃ領域はさらに、例えば本明細書に開示される１つ以上のＦｃ変異を含む。インタクトな抗体の５つの主要なクラス：ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ、及びＩｇＭが存在し、これらのうちのいくつかは、サブクラス（アイソタイプ）、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ、及びＩｇＡ２にさらに分類され得る。抗体の異なるクラスに対応する重鎖定常ドメインは、それぞれ、α、δ、ε、γ、及びμと呼ばれる。免疫グロブリンの異なるクラスのサブユニット構造及び三次元構成は、周知である。

【００９３】

抗体可変ドメインのＣＤＲ配列について、複数の定義が当技術分野で公知である。特に明記しない限り、ＣＤＲ配列は、Ｋａｂａｔの定義に従って本明細書に記載される（例えば、Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，Ｆｉｆｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，ＮＩＨ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ ９１－３２４２，Ｂｅｔｈｅｓｄａ ＭＤ（１９９１），ｖｏｌｓ．１－３を参照されたい）。しかしながら、他の定義が知られており、使用が企図される。例えば、いくつかの実施形態では、ＣＤＲ配列は、Ｃｈｏｔｈｉａの定義によって記載され得る（例えば、Ｃｈｏｔｈｉａ ａｎｄ Ｌｅｓｋ，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７（１９８７）を参照されたい）。使用する特定のＣＤＲの定義に応じて、正確なフレームワーク配列も異なり得るが、当技術分野で公知のように、第１のフレームワーク配列（ＦＷ－１）は、ＶＨまたはＶＬドメインのＮ末端からＣＤＲ－Ｈ１／－Ｌ１の開始部までの配列を指し、第２のフレームワーク配列（ＦＷ－２）は、ＣＤＲ－Ｈ１／－Ｌ１の端部からＣＤＲ－Ｈ２／－Ｌ２の開始部までの配列を指し、第３のフレームワーク配列（ＦＷ－３）は、ＣＤＲ－Ｈ２／－Ｌ２の端部からＣＤＲ－Ｈ３／－Ｌ３の開始部までの配列を指し、第４のフレームワーク配列（ＦＷ－４）は、ＣＤＲ－Ｈ３／－Ｌ３の端部からＶＨまたはＶＬドメインのＣ末端境界までの配列を指す。

【００９４】

他のナンバリングシステムが当技術分野で公知であり、本明細書に記載のＶＨ及び／またはＶＬアミノ酸配列のＣＤＲの番号付けにおける使用に好適である。例えば、ＩＭＧＴ（ＩＮＴＥＲＮＡＴＩＯＮＡＬ ＩＭＭＵＮＯＧＥＮＥＴＩＣＳ ＩＮＦＯＲＭＡＴＩＯＮ ＳＹＳＴＥＭ）による可変領域の番号付けは、Ｌｅｆｒａｎｃ，Ｍ．－Ｐ．，“Ｔｈｅ ＩＭＧＴ ｕｎｉｑｕｅ ｎｕｍｂｅｒｉｎｇ ｆｏｒ ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎｓ，Ｔ ｃｅｌｌ Ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ ａｎｄ Ｉｇ－ｌｉｋｅ ｄｏｍａｉｎｓ”，Ｔｈｅ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｓｔ，７，１３２－１３６（１９９９）に記載されるように、ＩＭＧＴ法に従った免疫グロブリン可変重鎖または軽鎖の残基の番号付けであり、その全体が参照により本明細書に明示的に援用される。本明細書で使用する場合、「ＩＭＧＴ配列の番号付け」または「ＩＭＧＴによる番号付け」とは、可変領域をコードする配列を、ＩＭＧＴに従って番号付けすることを指す。重鎖可変ドメインの場合、ＩＭＧＴに従って番号付けすると、超可変領域の範囲は、ＣＤＲ１がアミノ酸２７～３８位、ＣＤＲ２がアミノ酸５６～６５位、及びＣＤＲ３がアミノ酸１０５～１１７位である。軽鎖可変

ドメインの場合、ＩＭＧＴに従って番号付けすると、超可変領域の範囲は、ＣＤＲ１がアミノ酸２７～３８位、ＣＤＲ２がアミノ酸５６～６５位、及びＣＤＲ３がアミノ酸１０５～１１７位である。ＣＤＲをＩＭＧＴに従って番号付けすると、重鎖フレームワーク（ＦＲ）残基は、重鎖残基中の残基１～２６（ＨＣ－ＦＲ１）、３９～５５（ＨＣ－ＦＲ２）、６６～１０４（ＨＣ－ＦＲ３）、及び１１８～１２８（ＨＣＦＲ４）あたりに位置し、軽鎖ＦＲ残基は、残基１～２６（ＬＣ－ＦＲ１）、３９～５５（ＬＣ－ＦＲ２）、６６～１０４（ＬＣ－ＦＲ３）、及び１１８－１２８（ＬＣ－ＦＲ４）あたりに位置する。

【００９５】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、配列番号１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメインを含み、配列番号４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメインを含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、抗体ｘｈＣＤ８ｖ１（例えば、表１～３に示す通り）及び／または抗体ｘｈＣＤ８ｖ１の１、２、または３つの軽鎖ＣＤＲ（例えば、表１～３に示す通り）を含む。いくつかの実施形態では、抗体はヒト化されている。いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、配列番号５８の配列に由来するＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号５９の配列に由来するＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメインを含む。

【００９６】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、配列番号１７７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号１７８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号１７９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号１８０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１８１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号１８２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメインを含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、抗体ｘｈＣＤ８ｖ８の１、２、または３つの重鎖ＣＤＲ（例えば、表１～３に示されるような）及び／または抗体ｘｈＣＤ８ｖ８の１、２、または３つの軽鎖ＣＤＲ（例えば、表１～３に示されるような）を含む。いくつかの実施形態では、抗体はヒト化されている。いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、配列番号１８５の配列に由来するＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号１８６の配列に由来するＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメインを含む。

【００９７】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、配列番号１３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号１４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号１５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号１８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＶＨドメインは、配列番号６２の配列と、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含み、及び／またはＶＬドメインは、配列番号６３の配列と、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、抗体ｘｈＣＤ８ｖ２の１、２、または３つの重鎖ＣＤＲ（例えば、表１～３に示されるような）及び／または抗体ｘｈＣＤ８ｖ２の１、２、または３つの軽鎖ＣＤＲ（例えば、表１～３に示されるような）を含む。いくつかの実施形態では、抗体はヒト化されている。いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、配列番号６２の配列に由来するＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号６３の配列に由来するＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメインを含む。

【００９８】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、配列番号１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＶＨドメインは、配列番号６４の配列と、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含み、及び／またはＶＬドメインは、配列番号６５の配列と、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、抗体ｘｈＣＤ８ｖ３の１、２、または３つの重鎖ＣＤＲ（例えば、表１～３に示されるような）及び／または抗体ｘｈＣＤ８ｖ３の１、２、または３つの軽鎖ＣＤＲ（例えば、表１～３に示されるような）を含む。いくつかの実施形態では、抗体はヒト化されている。いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、配列番号６４の配列に由来するＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号６５の配列に由来するＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメインを含む。

【００９９】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、配列番号２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＶＨドメインは、配列番号６６の配列と、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含み、及び／またはＶＬドメインは、配列番号６７の配列と、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、抗体ｘｈＣＤ８ｖ４の１、２、または３つの重鎖ＣＤＲ（例えば、表１～３に示されるような）及び／または抗体ｘｈＣＤ８ｖ４の１、２、または３つの軽鎖ＣＤＲ（例えば、表１～３に示されるような）を含む。いくつかの実施形態では、抗体はヒト化されている。いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、配列番号６６の配列に由来するＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号６７の配列に由来するＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメインを含む。

【０１００】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、配列番号３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号３２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＶＨドメインは、配列番号６８の配列と、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含み、及び／またはＶＬドメインは、配列番号６９の配列と、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、抗体ｘｈＣＤ８ｖ５の１、２、または３つの重鎖ＣＤＲ（例えば、表１～３に示されるような）及び／または抗体ｘｈＣＤ８ｖ５の１、２、または３つの軽鎖ＣＤＲ（例えば、表１～３に示されるような）を含む。いくつかの実施形態では、抗体はヒト化されている。いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、配列番号６８の配列に由来するＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号６９の配列に由来するＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメインを含む。

【０１０１】
いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、配列番号３７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号３８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号３９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＶＨドメインは、配列番号７０の配列と、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含み、及び／またはＶＬドメインは、配列番号７１の配列と、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、抗体ｘｈＣＤ８ｖ６の１、２、または３つの重鎖ＣＤＲ（例えば、表１～３に示されるような）及び／または抗体ｘｈＣＤ８ｖ６の１、２、または３つの軽鎖ＣＤＲ（例えば、表１～３に示されるような）を含む。いくつかの実施形態では、抗体はヒトである。いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、配列番号７０の配列に由来するＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号７１の配列に由来するＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメインを含む。

【０１０２】
いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、配列番号４３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号４４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号４５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号４６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＶＨドメインは、配列番号７２の配列と、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含み、及び／またはＶＬドメインは、配列番号７３の配列と、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、抗体ｘｈＣＤ８ｖ７の１、２、または３つの重鎖ＣＤＲ（例えば、表１～３に示されるような）及び／または抗体ｘｈＣＤ８ｖ７の１、２、または３つの軽鎖ＣＤＲ（例えば、表１～３に示されるような）を含む。いくつかの実施形態では、抗体はヒトである。いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、配列番号７２の配列に由来するＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号７３の配列に由来するＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメインを含む。

【０１０３】
いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、X_1X_2ＡＩＳ（X_1は、Ｓ、Ｋ、Ｇ、Ｎ、Ｒ、Ｄ、Ｔ、またはＧであり、X_2は、Ｙ、Ｌ、Ｈ、またはＦである）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１（配列番号２５９）、$X_1X_2X_3PX_4X_5X_6X_7X_8X_9YX_{10}QKFX_{11}G$（$X_1$は、ＧまたはＨであり、$X_2$は、ＩまたはＦであり、$X_3$は、Ｉ、Ｎ、またはＭであり、$X_4$は、Ｇ、Ｎ、Ｈ、Ｓ、Ｒ、Ｉ、またはＡであり、$X_5$は、Ａ、Ｎ、Ｈ、Ｓ、Ｔ、Ｆ、またはＹであり、$X_6$は、Ａ、Ｄ、またはＧであり、$X_7$は、Ｔ、Ｅ、Ｋ、Ｖ、Ｑ、またはＡであり、$X_8$は、ＡまたはＴであり、$X_9$は、ＮまたはＫであり、$X_{10}$は、ＡまたはＮであり、$X_{11}$は、ＱまたはＴである）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２（配列番号２６０）、及び$X_1X_2X_3GX_4X_5LFX_6X_7$（X_1は、ＤまたはＡであり、X_2は、Ａ、Ｇ、Ｅ、Ｒ、Ｙ、Ｋ、Ｎ、Ｑ、Ｌ、またはＦであり、X_3は、Ａ、Ｌ、Ｐ、またはＹであり、X_4は、ＩまたはＬであり、X_5は、Ｒ、Ａ、Ｑ、またはＳであり、X_6は、ＡまたはＤであり、X_7は、Ｄ、Ｅ、Ａ、またはＳである）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３（配列番号２６１）、ならびに$X_1X_2SX_3X_4IX_5GX_6LN$（X_1は、ＲまたはＧであり、X_2は、ＡまたはＴであり、X_3は、ＱまたはＥであり、X_4は、Ｅ、Ｎ、Ｔ、Ｓ、Ａ、Ｋ、Ｄ、Ｇ、Ｒ、またはＱであり、X

$_5$は、ＹまたはＳであり、Ｘ$_6$は、ＡまたはＶである）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１（配列番号２６２）、ＧＸ$_1$Ｘ$_2$Ｘ$_3$ＬＸ$_4$Ｘ$_5$（Ｘ$_1$は、ＡまたはＳであり、Ｘ$_2$は、Ｔ、Ｓ、Ｅ、Ｑ、またはＤであり、Ｘ$_3$は、Ｎ、Ｒ、Ａ、Ｅ、またはＨであり、Ｘ$_4$は、ＱまたはＡであり、Ｘ$_5$は、ＳまたはＤである）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２（配列番号２６３）、及びＱＸ$_1$Ｘ$_2$Ｘ$_3$Ｘ$_4$Ｘ$_5$ＰＷＴ（Ｘ$_1$は、Ｓ、Ｎ、Ｄ、Ｑ、Ａ、またはＥであり、Ｘ$_2$は、Ｔ、Ｉ、またはＳであり、Ｘ$_3$は、Ｙ、Ｌ、またはＦであり、Ｘ$_4$は、Ｄ、Ｇ、Ｔ、Ｅ、Ｑ、Ａ、またはＹであり、Ｘ$_5$は、Ａ、Ｔ、Ｒ、Ｓ、Ｋ、またはＹである）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３（配列番号２６４）を含むＶＬドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＶＨドメインは、さらに、配列ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＧＴＦＳ（配列番号２７４）を含むＦＷ－１、配列ＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧ（配列番号２７５）を含むＦＷ－２、配列ＲＶＴＩＴＡＤＥＳＴＳＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲ（配列番号２７６）を含むＦＷ－３、及び／または配列ＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号２７７）を含むＦＷ－４を含む。いくつかの実施形態では、ＶＬドメインは、さらに、配列ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣ（配列番号２８９）を含むＦＷ－１、配列ＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹ（配列番号２９０）を含むＦＷ－２、配列ＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣ（配列番号２９１）を含むＦＷ－３、及び／または配列ＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ（配列番号２９２）を含むＦＷ－４を含む。

【０１０４】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２２６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＶＨドメインは、配列番号２４５の配列と、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含み、及び／またはＶＬドメインは、配列番号２４６の配列と、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、抗体ｘｈＣＤ８ｖ９の１、２、または３つの重鎖ＣＤＲ（例えば、表１～３に示されるような）及び／または抗体ｘｈＣＤ８ｖ９の１、２、または３つの軽鎖ＣＤＲ（例えば、表１～３に示されるような）を含む。いくつかの実施形態では、抗体はヒト化されている。いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、配列番号２４５の配列に由来するＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号２４６の配列に由来するＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＶＨドメインは、さらに、配列ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＧＴＦＳ（配列番号２７４）を含むＦＷ－１、配列ＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧ（配列番号２７５）を含むＦＷ－２、配列ＲＶＴＩＴＡＤＥＳＴＳＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲ（配列番号２７６）を含むＦＷ－３、及び／または配列ＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号２７７）を含むＦＷ－４を含む。いくつかの実施形態では、ＶＬドメインは、さらに、配列ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣ（配列番号２８９）を含むＦＷ－１、配列ＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹ（配列番号２９０）を含むＦＷ－２、配列ＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣ（配列番号２９１）を含むＦＷ－３、及び／または配列ＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ（配列番号２９２）を含むＦＷ－４を含む。

【０１０５】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号２３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、

及び配列番号２３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＶＨドメインは、配列番号２５１の配列と、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含み、及び／またはＶＬドメインは、配列番号２５２の配列と、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＶＨドメインは、配列番号２５１のアミノ酸配列を含み、ＶＬドメインは、配列番号２５２のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、抗体ｘｈＣＤ８ｖ１２の１、２、または３つの重鎖ＣＤＲ（例えば、表１～３に示されるような）及び／または抗体ｘｈＣＤ８ｖ１２の１、２、または３つの軽鎖ＣＤＲ（例えば、表１～３に示されるような）を含む。いくつかの実施形態では、抗体はヒト化されている。いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、配列番号２５１の配列に由来するＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号２５２の配列に由来するＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＶＨドメインは、さらに、配列ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＧＴＦＳ（配列番号２７４）を含むＦＷ－１、配列ＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧ（配列番号２７５）を含むＦＷ－２、配列ＲＶＴＩＴＡＤＥＳＴＳＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲ（配列番号２７６）を含むＦＷ－３、及び／または配列ＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号２７７）を含むＦＷ－４を含む。いくつかの実施形態では、ＶＬドメインは、さらに、配列ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣ（配列番号２８９）を含むＦＷ－１、配列ＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹ（配列番号２９０）を含むＦＷ－２、配列ＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣ（配列番号２９１）を含むＦＷ－３、及び／または配列ＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ（配列番号２９２）を含むＦＷ－４を含む。

【０１０６】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＶＨドメインは、配列番号２５３の配列と、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含み、及び／またはＶＬドメインは、配列番号２５４の配列と、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、抗体ｘｈＣＤ８ｖ１３の１、２、または３つの重鎖ＣＤＲ（例えば、表１～３に示されるような）及び／または抗体ｘｈＣＤ８ｖ１３の１、２、または３つの軽鎖ＣＤＲ（例えば、表１～３に示されるような）を含む。いくつかの実施形態では、抗体はヒト化されている。いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、配列番号２５３の配列に由来するＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号２５４の配列に由来するＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＶＨドメインは、さらに、配列ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＧＴＦＳ（配列番号２７４）を含むＦＷ－１、配列ＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧ（配列番号２７５）を含むＦＷ－２、配列ＲＶＴＩＴＡＤＥＳＴＳＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲ（配列番号２７６）を含むＦＷ－３、及び／または配列ＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号２７７）を含むＦＷ－４を含む。いくつかの実施形態では、ＶＬドメインは、さらに、配列ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣ（配列番号２８９）を含むＦＷ－１、配列ＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹ（配列番号２９０）を含むＦＷ－２、配列ＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣ（配列番号２９１）を含むＦＷ－３、及び／または配列ＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ（配列番号２９２）を含むＦＷ－４を含む。

【０１０７】
いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、X_1ＹＸ$_2$ＭＳ（X_1は、Ｓ，Ｄ，Ｅ，Ａ，またはＱであり、X_2は、Ａ，Ｇ，またはＴである）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１（配列番号２６８）、ＤＩ$X_1$$X_2$$X_3$Ｇ$X_4$$X_5$Ｔ$X_6$ＹＡＤＳＶＫＧ（$X_1$は、Ｔ、Ｎ、Ｓ、Ｑ、Ｅ、Ｈ、Ｒ、またはＡであり、$X_2$は、Ｙ、Ｗ、Ｆ、またはＨであり、$X_3$は、Ａ、Ｓ、Ｑ、Ｅ、またはＴであり、$X_4$は、ＧまたはＥであり、$X_5$は、ＳまたはＩであり、$X_6$は、ＡまたはＧである）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２（配列番号２６９）、及び$X_1$$X_2$$X_3$Ｙ$X_4$Ｗ$X_5$$X_6$Ａ$X_7$Ｄ$X_8$のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３（$X_1$は、ＳまたはＡであり、$X_2$は、Ｎ、Ｈ、Ａ、Ｄ、Ｌ、Ｑ、Ｙ、またはＲであり、$X_3$は、Ａ、Ｎ、Ｓ、またはＧであり、$X_4$は、Ａ、Ｖ、Ｒ、Ｅ、またはＳであり、$X_5$は、ＤまたはＳであり、$X_6$は、Ｄ、Ｎ、Ｑ、Ｅ、Ｓ、Ｔ、またはＬであり、$X_7$は、Ｌ、Ｆ、またはＭであり、$X_8$は、Ｉ、Ｙ、またはＶである）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３（配列番号２７０）を含むＶＨドメイン、ならびにＲＡＳＱＳＶＳＳＮＬＡのアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１（配列番号４０）、ＧＡＳＳＲＡＴのアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２（配列番号４１）、及びＱＱＹＧＳＳＰＰＶＴのアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３（配列番号４２）を含むＶＬドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＶＨドメインは、さらに、配列ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳ（配列番号２８１）を含むＦＷ－１、配列ＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＳ（配列番号２８２）を含むＦＷ－２、配列ＲＦＴＩＳＲＤＮＡＫＮＳＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲ（配列番号２８３）を含むＦＷ－３、及び／または配列ＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳ（配列番号２８４）もしくはＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号２８５）を含むＦＷ－４を含む。いくつかの実施形態では、ＶＬドメインは、さらに、配列ＥＩＶＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣ（配列番号２９３）を含むＦＷ－１、配列ＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲＬＬＩＹ（配列番号２９４）を含むＦＷ－２、配列ＧＩＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＲＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣ（配列番号２９５）を含むＦＷ－３、及び／または配列ＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫ（配列番号２９６）を含むＦＷ－４を含む。
【０１０８】
いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＶＨドメインは、配列番号２４７の配列と、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含み、及び／またはＶＬドメインは、配列番号２４８の配列と、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、抗体ｘｈＣＤ８ｖ１０の１、２、または３つの重鎖ＣＤＲ（例えば、表１～３に示されるような）及び／または抗体ｘｈＣＤ８ｖ１０の１、２、または３つの軽鎖ＣＤＲ（例えば、表１～３に示されるような）を含む。いくつかの実施形態では、抗体はヒト化されている。いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、配列番号２４７の配列に由来するＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号２４８の配列に由来するＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＶＨドメインは、さらに、配列ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳ（配列番号２８１）を含むＦＷ－１、配列ＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＳ（配列番号２８２）を含むＦＷ－２、配列ＲＦＴＩＳＲＤＮＡＫＮＳＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲ（配列番号２８３）を含むＦＷ－３、及び／または配列ＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳ（配列番号２８４）もしくはＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号２８５）を含むＦＷ－４を含む。いくつかの実施形態では、ＶＬドメインは、さらに、配列ＥＩＶＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣ（配列番号２９３）を含むＦＷ－１、配列ＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰ

ＲＬＬＩＹ（配列番号２９４）を含むＦＷ－２、配列ＧＩＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＲＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣ（配列番号２９５）を含むＦＷ－３、及び／または配列ＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫ（配列番号２９６）を含むＦＷ－４を含む。

【０１０９】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＶＨドメインは、配列番号２４９の配列と、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含み、及び／またはＶＬドメインは、配列番号２５０の配列と、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＶＨドメインは、配列番号２４９のアミノ酸配列を含み、ＶＬドメインは、配列番号２５０のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、抗体ｘｈＣＤ８ｖ１１の１、２、または３つの重鎖ＣＤＲ（例えば、表１～３に示されるような）及び／または抗体ｘｈＣＤ８ｖ１１の１、２、または３つの軽鎖ＣＤＲ（例えば、表１～３に示されるような）を含む。いくつかの実施形態では、抗体はヒト化されている。いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、配列番号２４９の配列に由来するＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号２５０の配列に由来するＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＶＨドメインは、さらに、配列ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳ（配列番号２８１）を含むＦＷ－１、配列ＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＳ（配列番号２８２）を含むＦＷ－２、配列ＲＦＴＩＳＲＤＮＡＫＮＳＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲ（配列番号２８３）を含むＦＷ－３、及び／または配列ＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳ（配列番号２８４）もしくはＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号２８５）を含むＦＷ－４を含む。いくつかの実施形態では、ＶＬドメインは、さらに、配列ＥＩＶＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣ（配列番号２９３）を含むＦＷ－１、配列ＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲＬＬＩＹ（配列番号２９４）を含むＦＷ－２、配列ＧＩＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＲＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣ（配列番号２９５）を含むＦＷ－３、及び／または配列ＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫ（配列番号２９６）を含むＦＷ－４を含む。

【０１１０】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＶＨドメインは、配列番号２５５の配列と、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含み、及び／またはＶＬドメインは、配列番号２５６の配列と、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、抗体ｘｈＣＤ８ｖ１４の１、２、または３つの重鎖ＣＤＲ（例えば、表１～３に示されるような）及び／または抗体ｘｈＣＤ８ｖ１４の１、２、または３つの軽鎖ＣＤＲ（例えば、表１～３に示されるような）を含む。いくつかの実施形態では、抗体はヒト化されている。いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、配列番号２５５の配列に由来するＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号２５６の配列に由来するＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＶＨドメインは、さらに、配列ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳ（配

列番号２８１）を含むＦＷ－１、配列ＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＳ（配列番号２８２）を含むＦＷ－２、配列ＲＦＴＩＳＲＤＮＡＫＮＳＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲ（配列番号２８３）を含むＦＷ－３、及び／または配列ＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳ（配列番号２８４）もしくはＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号２８５）を含むＦＷ－４を含む。いくつかの実施形態では、ＶＬドメインは、さらに、配列ＥＩＶＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣ（配列番号２９３）を含むＦＷ－１、配列ＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲＬＬＩＹ（配列番号２９４）を含むＦＷ－２、配列ＧＩＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＲＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣ（配列番号２９５）を含むＦＷ－３、及び／または配列ＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫ（配列番号２９６）を含むＦＷ－４を含む。

【０１１１】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＶＨドメインは、配列番号２５７の配列と、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含み、及び／またはＶＬドメインは、配列番号２５８の配列と、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、抗体ｘｈＣＤ８ｖ１５の１、２、または３つの重鎖ＣＤＲ（例えば、表１～３に示されるような）及び／または抗体ｘｈＣＤ８ｖ１５の１、２、または３つの軽鎖ＣＤＲ（例えば、表１～３に示されるような）を含む。いくつかの実施形態では、抗体はヒト化されている。いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、配列番号２５７の配列に由来するＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号２５８の配列に由来するＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＶＨドメインは、さらに、配列ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳ（配列番号２８１）を含むＦＷ－１、配列ＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＳ（配列番号２８２）を含むＦＷ－２、配列ＲＦＴＩＳＲＤＮＡＫＮＳＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲ（配列番号２８３）を含むＦＷ－３、及び／または配列ＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳ（配列番号２８４）もしくはＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号２８５）を含むＦＷ－４を含む。いくつかの実施形態では、ＶＬドメインは、さらに、配列ＥＩＶＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣ（配列番号２９３）を含むＦＷ－１、配列ＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲＬＬＩＹ（配列番号２９４）を含むＦＷ－２、配列ＧＩＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＲＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣ（配列番号２９５）を含むＦＷ－３、及び／または配列ＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫ（配列番号２９６）を含むＦＷ－４を含む。

【０１１２】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、配列番号４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメインを含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、配列番号５１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号１５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号１８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメインを含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、配列番号５３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３のアミノ

酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメインを含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、配列番号４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメインを含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、配列番号５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメインを含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、配列番号５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号３９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメインを含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、配列番号５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号４５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号４６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメインを含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、配列番号１８３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号１８４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号１７９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号１８０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１８１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号１８２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメインを含む。

【０１１３】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、$GX_1X_2FX_3X_4X_5$（X_1は、Ｇ、Ｙ、Ｓ、またはＡであり、X_2は、Ｔ、Ｓ、Ｇ、Ｒ、Ｎ、またはＨであり、X_3は、Ｓ、Ｔ、Ｒ、Ｈ、Ｙ、Ｇ、またはＰであり、X_4は、Ｓ、Ｋ、Ｇ、Ｎ、Ｒ、Ｄ、Ｔ、またはＧであり、X_5は、Ｙ、Ｌ、Ｈ、またはＦである）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１（配列番号２６５）、$X_1PX_2X_3X_4X_5$（X_1は、Ｉ、Ｎ、またはＭであり、X_2は、Ｇ、Ｎ、Ｈ、Ｓ、Ｒ、Ｉ、またはＡであり、X_3は、Ａ、Ｎ、Ｈ、Ｓ、Ｔ、Ｆ、またはＹであり、X_4は、Ａ、Ｄ、またはＧであり、X_5は、Ｔ、Ｅ、Ｋ、Ｖ、Ｑ、またはＡである）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２（配列番号２６６）、及び$X_1X_2X_3GX_4X_5LFX_6X_7$（X_1は、ＤまたはＡであり、X_2は、Ａ、Ｇ、Ｅ、Ｒ、Ｙ、Ｋ、Ｎ、Ｑ、Ｌ、またはＦであり、X_3は、Ａ、Ｌ、Ｐ、またはＹであり、X_4は、ＩまたはＬであり、X_5は、Ｒ、Ａ、Ｑ、またはＳであり、X_6は、ＡまたはＤであり、X_7は、Ｄ、Ｅ、Ａ、またはＳである）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３（配列番号２６１）、ならびに$X_1X_2SX_3X_4IX_5GX_6LN$（X_1は、ＲまたはＧであり、X_2は、ＡまたはＴであり、X_3は、ＱまたはＥであり、X_4は、Ｅ、Ｎ、Ｔ、Ｓ、Ａ、Ｋ、Ｄ、Ｇ、Ｒ、またはＱであり、X_5は、ＹまたはＳであり、X_6は、ＡまたはＶである）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１（配列番号２６２）、$GX_1X_2X_3LX_4X_5$（X_1は、ＡまたはＳであり、X_2は、Ｔ、Ｓ、Ｅ、Ｑ、またはＤであり、X_3は、Ｎ、Ｒ、Ａ、Ｅ、またはＨであり、X_4は、ＱまたはＡであり、X_5は、ＳまたはＤである）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２（配列番号２６３）、及び$QX_1X_2X_3X_4X_5PWT$（X_1は、Ｓ、Ｎ、Ｄ、Ｑ、Ａ、またはＥであり、X_2は、Ｔ、Ｉ、またはＳであり、X_3は、Ｙ、Ｌ、またはＦであり、X_4は、Ｄ、Ｇ、Ｔ、Ｅ、Ｑ、Ａ、またはＹであり、X_5は、Ａ、Ｔ、Ｒ、Ｓ、Ｋ、またはＹである）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３（配列番号２６４）を含むＶＬドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＶＨドメインは、さらに、

配列ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳ（配列番号２７８）を含むＦＷ－１、配列ＡＩＳＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＧＩ（配列番号２７９）を含むＦＷ－２、配列ＡＮＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＴＡＤＥＳＴＳＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲ（配列番号２８０）を含むＦＷ－３、及び／または配列ＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号２７７）を含むＦＷ－４を含む。いくつかの実施形態では、ＶＬドメインは、さらに、配列ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣ（配列番号２８９）を含むＦＷ－１、配列ＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹ（配列番号２９０）を含むＦＷ－２、配列ＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣ（配列番号２９１）を含むＦＷ－３、及び／または配列ＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ（配列番号２９２）を含むＦＷ－４を含む。

【０１１４】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、配列番号２３８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＶＨドメインは、さらに、配列ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳ（配列番号２７８）を含むＦＷ－１、配列ＡＩＳＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＧＩ（配列番号２７９）を含むＦＷ－２、配列ＡＮＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＴＡＤＥＳＴＳＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲ（配列番号２８０）を含むＦＷ－３、及び／または配列ＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号２７７）を含むＦＷ－４を含む。いくつかの実施形態では、ＶＬドメインは、さらに、配列ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣ（配列番号２８９）を含むＦＷ－１、配列ＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹ（配列番号２９０）を含むＦＷ－２、配列ＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣ（配列番号２９１）を含むＦＷ－３、及び／または配列ＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ（配列番号２９２）を含むＦＷ－４を含む。

【０１１５】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、配列番号２３８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２４３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号２３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＶＨドメインは、さらに、配列ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳ（配列番号２７８）を含むＦＷ－１、配列ＡＩＳＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＧＩ（配列番号２７９）を含むＦＷ－２、配列ＡＮＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＴＡＤＥＳＴＳＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲ（配列番号２８０）を含むＦＷ－３、及び／または配列ＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号２７７）を含むＦＷ－４を含む。いくつかの実施形態では、ＶＬドメインは、さらに、配列ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣ（配列番号２８９）を含むＦＷ－１、配列ＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹ（配列番号２９０）を含むＦＷ－２、配列ＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣ（配列番号２９１）を含むＦＷ－３、及び／または配列ＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ（配列番号２９２）を含むＦＷ－４を含む。

【０１１６】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、配列番号２３８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２４３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＶＨドメインは、さらに、配列ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＳＳＶＫＶＳＣＫＡＳ（配列番号２７８）を含むＦＷ－１、配列ＡＩＳＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥ

ＷＭＧＧＩ（配列番号２７９）を含むＦＷ－２、配列ＡＮＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＴＡＤＥＳＴＳＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲ（配列番号２８０）を含むＦＷ－３、及び／または配列ＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号２７７）を含むＦＷ－４を含む。いくつかの実施形態では、ＶＬドメインは、さらに、配列ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣ（配列番号２８９）を含むＦＷ－１、配列ＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹ（配列番号２９０）を含むＦＷ－２、配列ＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣ（配列番号２９１）を含むＦＷ－３、及び／または配列ＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ（配列番号２９２）を含むＦＷ－４を含む。

【０１１７】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、ＧＦＴＦＸ$_1$Ｘ$_2$Ｙ（Ｘ$_1$は、Ｓ、Ｄ、Ｅ、Ｑ、Ｓ、またはＡであり、Ｘ$_2$は、Ｓ、Ｄ、Ｅ、Ａ、またはＱである）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１（配列番号２７１）、Ｘ$_1$Ｘ$_2$Ｘ$_3$ＧＸ$_4$Ｘ$_5$（Ｘ$_1$は、Ｔ、Ｎ、Ｓ、Ｑ、Ｅ、Ｈ、Ｒ、またはＡであり、Ｘ$_2$は、Ｙ、Ｗ、Ｆ、またはＨであり、Ｘ$_3$は、Ａ、Ｓ、Ｑ、Ｅ、またはＴであり、Ｘ$_4$は、ＧまたはＥであり、Ｘ$_5$は、ＳまたはＩである）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２（配列番号２７２）、及びＸ$_1$Ｘ$_2$Ｘ$_3$ＹＸ$_4$ＷＸ$_5$Ｘ$_6$ＡＸ$_7$ＤＸ$_8$のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３（Ｘ$_1$は、ＳまたはＡであり、Ｘ$_2$は、Ｎ、Ｈ、Ａ、Ｄ、Ｌ、Ｑ、Ｙ、またはＲであり、Ｘ$_3$は、Ａ、Ｎ、Ｓ、またはＧであり、Ｘ$_4$は、Ａ、Ｖ、Ｒ、Ｅ、またはＳであり、Ｘ$_5$は、ＤまたはＳであり、Ｘ$_6$は、Ｄ、Ｎ、Ｑ、Ｅ、Ｓ、Ｔ、またはＬであり、Ｘ$_7$は、Ｌ、Ｆ、またはＭであり、Ｘ$_8$は、Ｉ、Ｙ、またはＶである）のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３（配列番号２７３）を含むＶＨドメイン、ならびにＲＡＳＱＳＶＳＳＮＬＡのアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１（配列番号４０）、ＧＡＳＳＲＡＴのアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２（配列番号４１）、及びＱＱＹＧＳＳＰＰＶＴのアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３（配列番号４２）を含むＶＬドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＶＨドメインは、さらに、配列ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳ（配列番号２８６）を含むＦＷ－１、配列ＡＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＳＤＩ（配列番号２８７）を含むＦＷ－２、配列ＴＡＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＡＫＮＳＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲ（配列番号２８８）を含むＦＷ－３、及び／または配列ＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳ（配列番号２８４）もしくはＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号２８５）を含むＦＷ－４を含む。いくつかの実施形態では、ＶＬドメインは、さらに、配列ＥＩＶＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣ（配列番号２９３）を含むＦＷ－１、配列ＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲＬＬＩＹ（配列番号２９４）を含むＦＷ－２、配列ＧＩＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＲＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣ（配列番号２９５）を含むＦＷ－３、及び／または配列ＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫ（配列番号２９６）を含むＦＷ－４を含む。

【０１１８】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、配列番号２４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＶＨドメインは、さらに、配列ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳ（配列番号２８６）を含むＦＷ－１、配列ＡＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＳＤＩ（配列番号２８７）を含むＦＷ－２、配列ＴＡＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＡＫＮＳＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲ（配列番号２８８）を含むＦＷ－３、及び／または配列ＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳ（配列番号２８４）もしくはＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号２８５）を含むＦＷ－４を含む。いくつかの実施形態では、ＶＬドメインは、さらに、配列ＥＩＶＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣ（配列番号２９３）を含むＦＷ－１、配列ＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲＬＬＩＹ（配列番号２９４）を含むＦＷ－２、配列ＧＩＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＲＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣ（配列番号２９５）を含むＦＷ－３、及び／または配列ＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫ（配列番号２９

６）を含むＦＷ－４を含む。

【０１１９】

いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体は、配列番号２４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２４４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＶＨドメインは、さらに、配列ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳ（配列番号２８６）を含むＦＷ－１、配列ＡＭＳＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＳＤＩ（配列番号２８７）を含むＦＷ－２、配列ＴＡＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＡＫＮＳＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲ（配列番号２８８）を含むＦＷ－３、及び／または配列ＷＧＱＧＴＭＶＴＶＳＳ（配列番号２８４）もしくはＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号２８５）を含むＦＷ－４を含む。いくつかの実施形態では、ＶＬドメインは、さらに、配列ＥＩＶＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣ（配列番号２９３）を含むＦＷ－１、配列ＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲＬＬＩＹ（配列番号２９４）を含むＦＷ－２、配列ＧＩＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＲＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣ（配列番号２９５）を含むＦＷ－３、及び／または配列ＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫ（配列番号２９６）を含むＦＷ－４を含む。いくつかの実施形態では、本開示は、表１に列挙される単一の抗体のＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３配列を含むＶＨドメイン、ならびに表１に列挙される単一の抗体のＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３配列を含むＶＬドメインを含む抗ＣＤ８抗体を提供する。例えば、抗ＣＤ８抗体は、表１に示される抗体ｘｈＣＤ８ｖ１、ｘｈＣＤ８ｖ１．１、ｘｈＣＤ８ｖ２、ｘｈＣＤ８ｖ３、ｘｈＣＤ８ｖ４、ｘｈＣＤ８ｖ５、ｘｈＣＤ８ｖ６、ｘｈＣＤ８ｖ７、ｘｈＣＤ８ｖ８、ｘｈＣＤ８ｖ９、ｘｈＣＤ８ｖ１０、ｘｈＣＤ８ｖ１１、ｘｈＣＤ８ｖ１２、ｘｈＣＤ８ｖ１３、ｘｈＣＤ８ｖ１４、ｘｈＣＤ８ｖ１５、Ｖ９ファミリー、またはＶ１１ファミリーの６つのＣＤＲを含む。いくつかの実施形態では、本開示は、表２に列挙される単一の抗体のＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３配列を含むＶＨドメイン、ならびに表２に列挙される単一の抗体のＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３配列を含むＶＬドメインを含む抗ＣＤ８抗体を提供する。例えば、抗ＣＤ８抗体は、表２に示される抗体ｘｈＣＤ８ｖ１、ｘｈＣＤ８ｖ１．１、ｘｈＣＤ８ｖ２、ｘｈＣＤ８ｖ３、ｘｈＣＤ８ｖ４、ｘｈＣＤ８ｖ５、ｘｈＣＤ８ｖ６、ｘｈＣＤ８ｖ７、ｘｈＣＤ８ｖ８、ｘｈＣＤ８ｖ９、ｘｈＣＤ８ｖ１０、ｘｈＣＤ８ｖ１１、ｘｈＣＤ８ｖ１２、ｘｈＣＤ８ｖ１３、ｘｈＣＤ８ｖ１４、ｘｈＣＤ８ｖ１５、Ｖ９ファミリー、またはＶ１１ファミリーの６つのＣＤＲを含む。いくつかの実施形態では、本開示は、表１に列挙される単一の抗体のＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３配列を含むＶＨドメイン、ならびに表１に列挙される単一の抗体のＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３配列を含むＶＬドメインを含む抗ＣＤ８抗体を含む融合タンパク質を提供する。例えば、融合タンパク質の抗ＣＤ８抗体は、表１に示される抗体ｘｈＣＤ８ｖ１、ｘｈＣＤ８ｖ１．１、ｘｈＣＤ８ｖ２、ｘｈＣＤ８ｖ３、ｘｈＣＤ８ｖ４、ｘｈＣＤ８ｖ５、ｘｈＣＤ８ｖ６、ｘｈＣＤ８ｖ７、ｘｈＣＤ８ｖ８、ｘｈＣＤ８ｖ９、ｘｈＣＤ８ｖ１０、ｘｈＣＤ８ｖ１１、ｘｈＣＤ８ｖ１２、ｘｈＣＤ８ｖ１３、ｘｈＣＤ８ｖ１４、ｘｈＣＤ８ｖ１５、Ｖ９ファミリー、またはＶ１１ファミリーの６つのＣＤＲを含む。いくつかの実施形態では、本開示は、表２に列挙される単一の抗体のＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３配列を含むＶＨドメイン、ならびに表２に列挙される単一の抗体のＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３配列を含むＶＬドメインを含む抗ＣＤ８抗体を含む融合タンパク質を提供する。例えば、融合タンパク質の抗ＣＤ８抗体は、表２に示される抗体ｘｈＣＤ８ｖ１、ｘｈＣＤ８ｖ１．１、ｘｈＣＤ８ｖ２、ｘｈＣＤ８ｖ３、ｘｈＣＤ８ｖ４、ｘｈＣＤ８ｖ５、ｘｈＣＤ８ｖ６、ｘｈＣＤ８ｖ７、ｘｈＣＤ８ｖ８、ｘｈＣＤ８ｖ９、ｘｈＣＤ８ｖ１０、ｘｈＣＤ８ｖ１１、ｘｈＣＤ８ｖ１２、ｘｈＣＤ８ｖ１３、ｘｈＣＤ８ｖ１４、ｘｈＣＤ８ｖ１５、Ｖ９ファミリー、またはＶ１１ファミリーの６つのＣＤＲを含む

。いくつかの実施形態では、本開示は、表３に列挙されるＶＨドメインのＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３配列を含むＶＨドメイン、ならびに表３に列挙されるＶＬドメインのＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３配列を含むＶＬドメインを含む抗ＣＤ８抗体を提供する（いくつかの実施形態では、ＶＨ及びＶＬドメインは、表３に列挙される同じ単一の抗体に由来する）。例えば、抗ＣＤ８抗体は、表３に示される抗体ｘｈＣＤ８ｖ１、ｘｈＣＤ８ｖ１．１、ｘｈＣＤ８ｖ２、ｘｈＣＤ８ｖ３、ｘｈＣＤ８ｖ４、ｘｈＣＤ８ｖ５、ｘｈＣＤ８ｖ６、ｘｈＣＤ８ｖ７、ｘｈＣＤ８ｖ８、ｘｈＣＤ８ｖ９、ｘｈＣＤ８ｖ１０、ｘｈＣＤ８ｖ１１、ｘｈＣＤ８ｖ１２、ｘｈＣＤ８ｖ１３、ｘｈＣＤ８ｖ１４、またはｘｈＣＤ８ｖ１５のＶＨ及びＶＬを含む。いくつかの実施形態では、本開示は、表３に列挙されるＶＨドメインのＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、及びＣＤＲ－Ｈ３配列を含むＶＨドメイン、ならびに表３に列挙されるＶＬドメインのＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、及びＣＤＲ－Ｌ３配列を含むＶＬドメインを含む抗ＣＤ８抗体を含む融合タンパク質を提供する（いくつかの実施形態では、ＶＨ及びＶＬドメインは、表３に列挙される同じ単一の抗体に由来する）。いくつかの実施形態では、本開示は、表３に列挙される単一の抗体のＶＨドメイン配列及びＶＬドメイン配列を含む抗ＣＤ８抗体を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、表３に列挙される単一の抗体のＶＨドメイン配列及びＶＬドメイン配列を含む抗ＣＤ８抗体を含む融合タンパク質を提供する。例えば、融合タンパク質の抗ＣＤ８抗体は、表３に示される抗体ｘｈＣＤ８ｖ１、ｘｈＣＤ８ｖ１．１、ｘｈＣＤ８ｖ２、ｘｈＣＤ８ｖ３、ｘｈＣＤ８ｖ４、ｘｈＣＤ８ｖ５、ｘｈＣＤ８ｖ６、ｘｈＣＤ８ｖ７、ｘｈＣＤ８ｖ８、ｘｈＣＤ８ｖ９、ｘｈＣＤ８ｖ１０、ｘｈＣＤ８ｖ１１、ｘｈＣＤ８ｖ１２、ｘｈＣＤ８ｖ１３、ｘｈＣＤ８ｖ１４、またはｘｈＣＤ８ｖ１５のＶＨ及びＶＬを含む。

【０１２０】

【表２－１】

表1．抗ＣＤ８抗体のＣＤＲ（Ｋａｂａｔ）

名称	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3
xhCD8v1	KYTMH (配列番号1)	HFNPNNDETKYNQKFTG (配列番号2)	DGLGLRLFAD (配列番号3)	GASENIYGALN (配列番号4)	GATNLAD (配列番号5)	QNILDTPWT (配列番号6)
xhCD8v1.1	KYAIS (配列番号7)	HFNPNNDETKYNQKFQG (配列番号8)	DGLGLRLFAD (配列番号9)	RASENIYGALN (配列番号10)	GATNLAD (配列番号11)	QNILDTPWT (配列番号12)
xhCD8v2	NFAIS (配列番号13)	GIIPGHAKANYAQKFQG (配列番号14)	DGLGIRLFAD (配列番号15)	RASQEIYGALN (配列番号16)	GATNLQS (配列番号17)	QDIYDAPWT (配列番号18)
xhCD8v3	KFAIS (配列番号19)	GIIPGHAKANYAQKFQG (配列番号20)	DGLGIRLFAD (配列番号21)	RASQEIYGALN (配列番号22)	GATNLQS (配列番号23)	QDIYDAPWT (配列番号24)
xhCD8v4	KYAIS (配列番号25)	GIIPGHAKANYAQKFQG (配列番号26)	DGLGIRLFAD (配列番号27)	RASQKIYGALN (配列番号28)	GATNLQS (配列番号29)	QNTYDTPWT (配列番号30)
xhCD8v5	GHAIS (配列番号31)	GIIPGHAKANYAQKFQG (配列番号32)	DGLGIRLFAD (配列番号33)	RASQKIYGALN (配列番号34)	GATNLQS (配列番号35)	QNTYDTPWT (配列番号36)
xhCD8v6	DYGMS (配列番号37)	DINWSGEITAYADSVKG (配列番号38)	SNSYRWDDALDI (配列番号39)	RASQSVSSNLA (配列番号40)	GASSRAT (配列番号41)	QQYGSSPPVT (配列番号42)
xhCD8v7	DYAMH (配列番号43)	VISYDGSNKYYADSVKG (配列番号44)	DRIGWYDYDAFDI (配列番号45)	RASHSVGSNLA (配列番号46)	DASNRAT (配列番号47)	QQRSNWPPT (配列番号48)

【０１２１】

【表２－２】

xhCD8v8	SYWMN (配列番号 177)	QIYPDDG DTNYNGK FKG (配列番号 178)	SGAAFSS YYAMDY (配列番号 179)	RASENIYS NLA (配列番号 180)	AATNLAD (配列番号 181)	QHFWGT PWT (配列番号 182)
xhCD8v9	SYAIS (配列番号 225)	GIIPGAAT ANYAQKF QG (配列番号 226)	DAAGIRL FAD (配列番号 227)	RASQEIY GALN (配列番号 16)	GATNLQS (配列番号 17)	QSTYDAP WT (配列番号 228)
xhCD8v10	SYAMS (配列番号 229)	DITYAGGS TAYADSV KG (配列番号 230)	SNAYAWD DALDI (配列番号 231)	RASQSVS SNLA (配列番号 40)	GASSRAT (配列番号 41)	QQYGSSP PVT (配列番号 42)
xhCD8v11	SYAMS (配列番号 229)	DITYAGGS TAYADSV KG (配列番号 230)	SNAYAWD DALDI (配列番号 231)	RASQSVS SNLA (配列番号 40)	GASSRAT (配列番号 41)	QQYGSSP PVT (配列番号 42)
xhCD8v12	SYAIS (配列番号 225)	GIIPGYAT ANYAQKF QG (配列番号 232)	DAAGIRL FAD (配列番号 233)	RASQSIYG ALN (配列番号 234)	GASNLQS (配列番号 235)	QSTYTAP WT (配列番号 236)
xhCD8v13	SYAIS (配列番号 225)	GIIPGYAT ANYAQKF QG (配列番号 232)	DAAGIRL FAD (配列番号 233)	RASQEIY GALN (配列番号 16)	GATNLQS (配列番号 17)	QSTYDAP WT (配列番号 228)
xhCD8v14	SYAMS (配列番号 229)	DISYAGGS TAYADSV KG (配列番号 237)	SNAYAWD DALDI (配列番号 231)	RASQSVS SNLA (配列番号 40)	GASSRAT (配列番号 41)	QQYGSSP PVT (配列番号 42)
xhCD8v15	SYAMS (配列番号 229)	DISYAGGS TAYADSV KG (配列番号 237)	SNAYAWD DALDI (配列番号 231)	RASQSVS SNLA (配列番号 40)	GASSRAT (配列番号 41)	QQYGSSP PVT (配列番号 42)

【０１２２】

【表２－３】

V9ファミリー	X_1X_2AIS X_1は、S、K、G、N、R、D、T、またはG X_2は、Y、L、H、またはF (配列番号259)	$X_1X_2X_3PX_4X_5X_6X_7X_8X_9YX_{10}QKFX_{11}G$ X_1は、GまたはH、 X_2は、IまたはF、 X_3は、I、N、またはM、 X_4は、G、N、H、S、R、I、またはA、X_5は、A、N、H、S、T、F、またはY、X_6は、A、D、またはG、 X_7は、T、E、K、V、Q、またはA、 X_8は、AまたはT、 X_9は、NまたはK、 X_{10}は、AまたはN、 X_{11}は、QまたはT (配列番号260)	$X_1X_2X_3GX_4X_5LFX_6X_7$ X_1は、DまたはA、 X_2は、A、G、E、R、Y、K、N、Q、L、またはF、 X_3は、A、L、P、またはY、 X_4は、IまたはL、X_5は、R、A、Q、またはS、 X_6は、AまたはD、 X_7は、D、E、A、またはS (配列番号261)	$X_1X_2SX_3X_4IX_5GX_6LN$ X_1は、RまたはG、 X_2は、AまたはT、 X_3は、QまたはE、 X_4は、E、N、T、S、A、K、D、G、R、またはQ、 X_5は、YまたはS、 X_6は、AまたはV (配列番号262)	$GX_1X_2X_3LX_4X_5$ X_1は、AまたはS、 X_2は、T、S、E、Q、またはD、 X_3は、N、R、A、E、またはH、X_4は、QまたはA、 X_5は、SまたはD (配列番号263)	$QX_1X_2X_3X_4X_5PWT$ X_1は、S、N、D、Q、A、またはE、 X_2は、T、I、またはS、 X_3は、Y、L、またはF、 X_4は、D、G、T、E、Q、A、またはY、 X_5は、A、T、R、S、K、またはY (配列番号264)

【０１２３】

【表２－４】

V11ファミリー	X_1YX_2MS X_1は、S、D、E、A、またはQ、 X_2は、A、G、またはT(配列番号268)	$DIX_1X_2X_3GX_4X_5TX_6YADSVKG$ X_1は、T、N、S、Q、E、H、R、またはA、 X_2は、Y、W、F、またはH、 X_3は、A、S、Q、E、またはT、 X_4は、GまたはE、 X_5は、SまたはI、 X_6は、AまたはG(配列番号269)	$X_1X_2X_3YX_4WX_5X_6AX_7DX_8$ X_1は、SまたはA、X_2は、N、H、A、D、L、Q、Y、またはR、 X_3は、A、N、S、またはG、 X_4は、A、V、R、E、またはS、 X_5は、DまたはS、 X_6は、D、N、Q、E、S、T、またはL、 X_7は、L、F、またはM、 X_8は、I、Y、またはV(配列番号270)	RASQSVSSNLA(配列番号40)	GASSRAT(配列番号41)	QQYGSSPPVT(配列番号42)

【０１２４】

【表３－１】

表2．抗ＣＤ８抗体のＣＤＲ　（Ｃｈｏｔｈｉａ）

名称	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3
xhCD8v1	GYTFTKY (配列番号 49)	NPNNDE (配列番号 50)	DGLGLRL FAD (配列番号 3)	GASENIY GALN (配列番号 4)	GATNLAD (配列番号 5)	QNILDTP WT (配列番号 6)
xhCD8v1.1	GYTFTKY (配列番号 49)	NPNNDE (配列番号 50)	DGLGLRL FAD (配列番号 9)	RASENIY GALN (配列番号 10)	GATNLAD (配列番号 11)	QNILDTP WT (配列番号 12)
xhCD8v2	GYRFHNF (配列番号 51)	IPGHAK (配列番号 52)	DGLGIRLF AD (配列番号 15)	RASQEIY GALN (配列番号 16)	GATNLQS (配列番号 17)	QDIYDAP WT (配列番号 18)
xhCD8v3	GSRFYKF (配列番号 53)	IPGHAK (配列番号 52)	DGLGIRLF AD (配列番号 21)	RASQEIY GALN (配列番号 22)	GATNLQS (配列番号 23)	QDIYDAP WT (配列番号 24)
xhCD8v4	GYTFTKY (配列番号 49)	IPGHAK (配列番号 52)	DGLGIRLF AD (配列番号 27)	RASQKIY GALN (配列番号 28)	GATNLQS (配列番号 29)	QNTYDTP WT (配列番号 30)
xhCD8v5	GSGFRGH (配列番号 54)	IPGHAK (配列番号 52)	DGLGIRLF AD (配列番号 33)	RASQKIY GALN (配列番号 34)	GATNLQS (配列番号 35)	QNTYDTP WT (配列番号 36)
xhCD8v6	GFTFDDY (配列番号 55)	NWSGEI (配列番号 56)	SNSYRWD DALDI (配列番号 39)	RASQSVS SNLA (配列番号 40)	GASSRAT (配列番号 41)	QQYGSSP PVT (配列番号 42)
xhCD8v7	GFTFDDY (配列番号 55)	SYDGSN (配列番号 57)	DRIGWYD YDAFDI (配列番号 45)	RASHSVG SNLA (配列番号 46)	DASNRAT (配列番号 47)	QQRSNWP PT (配列番号 48)
xhCD8v8	GYAFSSY (配列番号 183)	YPGDGD (配列番号 184)	SGAAFSS YYAMDY (配列番号 179)	RASENIYS NLA (配列番号 180)	AATNLAD (配列番号 181)	QHFWGTP WT (配列番号 182)
xhCD8v9	GGTFSSY (配列番号 238)	IPGAAT (配列番号 239)	DAAGIRL FAD (配列番号 233)	RASQEIY GALN (配列番号 16)	GATNLQS (配列番号 17)	QSTYDAP WT (配列番号 228)

【０１２５】

【表３－２】

xhCD8v10	GFTFSSY (配列番号 240)	TYAGGS (配列番号 241)	SNAYAWD DALDI (配列番号 242)	RASQSVS SNLA (配列番号 40)	GASSRAT (配列番号 41)	QQYGSSP PVT (配列番号 42)
xhCD8v11	GFTFSSY (配列番号 240)	TYAGGS (配列番号 241)	SNAYAWD DALDI (配列番号 242)	RASQSVS SNLA (配列番号 40)	GASSRAT (配列番号 41)	QQYGSSP PVT (配列番号 42)
xhCD8v12	GGTFSSY (配列番号 238)	IPGYAT (配列番号 243)	DAAGIRL FAD (配列番号 233)	RASQSIYG ALN (配列番号 234)	GASNLQS (配列番号 235)	QSTYTAP WT (配列番号 236)
xhCD8v13	GGTFSSY (配列番号 238)	IPGYAT (配列番号 243)	DAAGIRL FAD (配列番号 233)	RASQEIY GALN (配列番号 16)	GATNLQS (配列番号 17)	QSTYDAP WT (配列番号 228)
xhCD8v14	GFTFSSY (配列番号 240)	SYAGGS (配列番号 244)	SNAYAWD DALDI (配列番号 242)	RASQSVS SNLA (配列番号 40)	GASSRAT (配列番号 41)	QQYGSSP PVT (配列番号 42)
xhCD8v15	GFTFSSY (配列番号 240)	SYAGGS (配列番号 244)	SNAYAWD DALDI (配列番号 242)	RASQSVS SNLA (配列番号 40)	GASSRAT (配列番号 41)	QQYGSSP PVT (配列番号 42)

【０１２６】

【表３－３】

V9ファミリー	$GX_1X_2FX_3X_4X_5$ X_1は、G、Y、S、またはA、 X_2は、T、S、G、R、N、またはH、 X_3は、S、T、R、H、Y、G、またはP、 X_4は、S、K、G、N、R、D、T、またはG、 X_5は、Y、L、H、またはF(配列番号265)	$X_1PX_2X_3X_4X_5$ X_1は、I、N、またはM、 X_2は、G、N、H、S、R、I、またはA、 X_3は、A、N、H、S、T、F、またはY、 X_4は、A、D、またはG、 X_5は、T、E、K、V、Q、またはA(配列番号266)	$X_1X_2X_3GX_4X_5LFX_6X_7$ X_1は、DまたはA、 X_2は、A、G、E、R、Y、K、N、Q、L、またはF、 X_3は、A、L、P、またはY、 X_4は、IまたはL、X_5は、R、A、Q、またはS、 X_6は、AまたはD、 X_7は、D、E、A、またはS(配列番号267)	$X_1X_2SX_3X_4IX_5GX_6LN$ X_1は、RまたはG、 X_2は、AまたはT、 X_3は、QまたはE、 X_4は、E、N、T、S、A、K、D、G、R、またはQ、 X_5は、YまたはS、 X_6は、AまたはV(配列番号262)	$GX_1X_2X_3LX_4X_5$ X_1は、AまたはS、 X_2は、T、S、E、Q、またはD、 X_3は、N、R、A、E、またはH、 X_4は、QまたはA、 X_5は、SまたはD(配列番号263)	$QX_1X_2X_3X_4X_5PWT$ X_1は、S、N、D、Q、A、またはE、 X_2は、T、I、またはS、 X_3は、Y、L、またはF、 X_4は、D、G、T、E、Q、A、またはY、 X_5は、A、T、R、S、K、またはY(配列番号264)

【０１２７】

【表３－４】

V11ファミリー	GFTFX$_1$X$_2$Y X$_1$は、S、D、E、Q、S、またはA X$_2$は、S、D、E、A、またはQ(配列番号271)	X$_1$X$_2$X$_3$GX$_4$X$_5$ X$_1$は、T、N、S、Q、E、H、R、またはA、 X$_2$は、Y、W、F、またはH、 X$_3$は、A、S、Q、E、またはT、 X$_4$は、GまたはE、 X$_5$は、SまたはI(配列番号272)	X$_1$X$_2$X$_3$YX$_4$WX$_5$X$_6$AX$_7$DX$_8$ X$_1$は、SまたはA、X$_2$は、N、H、A、D、L、Q、Y、またはR、 X$_3$は、A、N、S、またはG、 X$_4$は、A、V、R、E、またはS、 X$_5$は、DまたはS、 X$_6$は、D、N、Q、E、S、T、またはL、 X$_7$は、L、F、またはM、 X$_8$は、I、Y、またはV (配列番号273)	RASQSVSSNLA(配列番号40)	GASSRAT(配列番号41)	QQYGSSPPVT(配列番号42)

【０１２８】

【表４－１】

表３．抗ＣＤ８抗体の可変ドメイン配列

名称	VH	VL
xhCD8v1	QVHLQQSGPELVKPGASVKMSCKTS GYTFTKYTMHWVKQGHEESLEWIG HFNPNNDETKYNQKFTGKATLTVDK SSTTAYMELRSLTSDDSALYYCARDG LGLRLFADWGQGTLITVSA (配列番号 58)	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCGAS ENIYGALNWYQRKQGKSPQLLIFGA TNLADGVSSRFSGSGSDRQYSLKISS LHPDDVATYYCQNILDTPWTFGGGT KLEIK (配列番号 59)
xhCD8v1.1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS GYTFTKYAISWVRQAPGQGLEWMG HFNPNNDETKYNQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDG LGLRLFADWGQGT LVTVSS (配列番号 60)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS ENIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYG ATNLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQNILDTPWTFGGG TKLEIK (配列番号 61)
xhCD8v2	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS GYRFHNFAISWVRQAPGQGLEWMG GIIPGHAKANYAQKFQGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGL GIRLFADWGQGTLVTVSS (配列番号 62)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QEIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYG ATNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQDIYDAPWTFGGGT KVEIK (配列番号 63)
xhCD8v3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS GSRFYKFAISWVRQAPGQGLEWMG GIIPGHAKANYAQKFQGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGL GIRLFADWGQGTLVTVSS (配列番号 64)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QEIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYG ATNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQDIYDAPWTFGGGT KVEIK (配列番号 65)
xhCD8v4	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS GYTFTKYAISWVRQAPGQGLEWMG GIIPGHAKANYAQKFQGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGL GIRLFADWGQGTLVTVSS (配列番号 66)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QKIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYG ATNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQNTYDTPWTFGGGT KVEIK (配列番号 67)
xhCD8v5	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS GSGFRGHAISWVRQAPGQGLEWMG GIIPGHAKANYAQKFQGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGL GIRLFADWGQGTLVTVSS (配列番号 68)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QKIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYG ATNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQNTYDTPWTFGGGT KVEIK (配列番号 69)

【０１２９】

【表４－２】

xhCD8v6	EVQLVESGGGAVRPGGSLRLSCAAS GFTFDDYGMSWVRQAPGKGLEWVS DINWSGEITAYADSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSN SYRWDDALDIWGQGTMVTVSS (配列番号 70)	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRAS QSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYG ASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISR LEPEDFAVYYCQQYGSSPPVTFGQG TKVEIK (配列番号 71)
xhCD8v7	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAAS GFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVA VISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKD RIGWYDYDAFDIWGQGTMVTVSS (配列番号 72)	EIVLTQSPATLSVTPGEGATLSCRAS HSVGSNLAWYQQKPGQAPRLLIYD ASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISS LEPEDLAVYYCQQRSNWPPTFGQG TRLEIK (配列番号 73)
xhCD8v8	QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASG YAFSSYWMNWVKQRPGQGLEWIGQ IYPGDGDTNYNGKFKGKATLTADKS SSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARSGA AFSSYYAMDYWGQGTSVTVSS (配列番号 185)	DIQMTQSPASLSVSVGETVTITCRAS ENIYSNLAWYQQKQGKSPQLLVYA ATNLADGVPSRFSGSGSGTQYSLKI NSLQSEDFGSYYCQHFWGTPWTFG GGTKLEIK (配列番号 186)
xhCD8v9	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS GGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMG GIIPGAATANYAQKFQGRVTITADEST STAYMELSSLRSEDTAVYYCARDAA GIRLFADWGQGTLVTVSS (配列番号 245)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QEIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYG ATNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQSTYDAPWTFGG GTKVEIK (配列番号 246)
xhCD8v10	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVS DITYAGGSTAYADSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSN AYAWDDALDIWGQGTMVTVSS (配列番号 247)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRAS QSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYG ASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISR LEPEDFAVYYCQQYGSSPPVTFGQG TKVEIK (配列番号 248)
xhCD8v11	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVS DITYAGGSTAYADSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSN AYAWDDALDIWGQGTLVTVSS (配列番号 249)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRAS QSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYG ASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISR LEPEDFAVYYCQQYGSSPPVTFGQG TKVEIK (配列番号 250)
xhCD8v12	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS GGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMG GIIPGYATANYAQKFQGRVTITADEST STAYMELSSLRSEDTAVYYCARDAA GIRLFADWGQGTLVTVSS (配列番号 251)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QSIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYG ASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQSTYTAPWTFGGG TKVEIK (配列番号 252)

【０１３０】

【表４－３】

xhCD8v13	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS GGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMG GIIPGYATANYAQKFQGRVTITADEST STAYMELSSLRSEDTAVYYCARDAA GIRLFADWGQGTLVTVSS (配列番号 253)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QEIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYG ATNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQSTYDAPWTFGGGT KVEIK (配列番号 254)
xhCD8v14	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVS DISYAGGSTAYADSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSN AYAWDDALDIWGQGTMVTVSS (配列番号 255)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQ SVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYCQQYGSSPPVTFGQGTK VEIK (配列番号 256)
xhCD8v15	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVS DISYAGGSTAYADSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSN AYAWDDALDIWGQGTLVTVSS (配列番号 257)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQ SVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYCQQYGSSPPVTFGQGTK VEIK (配列番号 258)

【０１３１】

融合タンパク質サイトカイン

いくつかの実施形態では、第２の部分は、ＣＤ８＋Ｔ細胞の活性化を誘導する。いくつかの実施形態では、第２の部分は、ＩＬ－２Ｒβγを介してシグナル伝達を誘導するポリペプチドを含む。いくつかの実施形態では、第２の部分は、ＩＬ－２１Ｒを介してシグナル伝達を誘導するポリペプチドを含む。いくつかの実施形態では、第２の部分は、ＩＬ－２１ポリペプチド（例えば、ヒトＩＬ－２１ポリペプチドまたはその誘導体）を含む。いくつかの実施形態では、第２の部分は、ＩＬ－２ポリペプチド（例えば、ヒトＩＬ－２ポリペプチドまたはその誘導体）を含む。

【０１３２】

ＩＬ－２ポリペプチド

いくつかの実施形態では、第２の部分は、ＩＬ－２ポリペプチド（例えば、ヒトＩＬ－２ポリペプチドまたはその誘導体）を含む。

【０１３３】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列を含む野生型ＩＬ－２ポリペプチドのＩＬ－２Ｒαに対する結合親和性と比較して５０％以上低い、ＩＬ－２Ｒαに対する結合親和性を有する。いくつかの実施形態では、「野生型ＩＬ－２」及び「ヒトＩＬ－２」は、同じ意味で使用され、配列番号８１のアミノ酸配列を有するポリペプチドを指す。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列を含む野生型ＩＬ－２ポリペプチドのＩＬ－２Ｒβに対する結合親和性と比較して５０％以上低い、ＩＬ－２Ｒβに対する結合親和性を有する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列を含む野生型ＩＬ－２ポリペプチドのＩＬ－２Ｒγに対する結合親和性と比較して５０％以上低い、ＩＬ－２Ｒγに対する結合親和性を有する。ＩＬ－２Ｒα及びＩＬ－２Ｒβに対する野生型と開示されるポリペプチドとの結合親和性の差異は、例えば、当業者に周知のタンパク質－タンパク質相互作用の親和性を測定する標準的な表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）アッセイにおいて測定することができる。ＩＬ－２Ｒγに対する野生型ＩＬ－２ポリペプチドの親和性は非常に低いため、ＩＬ－２Ｒγに対する野生型と開示されるポリペプチドとの結合親和性の差異は、ＳＰＲアッセイによって確実に測定することができない。代わりに、ｐＳＴＡＴ５を測定し、ＩＬ－

２Ｒ発現細胞上でＩＬ－２Ｒγ親和性を低下させる置換を行う場合と行わない場合のＩＬ－２ポリペプチドの活性を比較するｉｎ　ｖｉｔｒｏアッセイを実施することによって、ＩＬ－２Ｒγに対する親和性の低下を推測することができる。例示的なＩＬ－２Ｒα、ＩＬ－２Ｒβ、及びＩＬ－２Ｒγの配列を以下に示す。

【０１３４】

ＩＬ－２Ｒα：

【０１３５】

ＭＤＳＹＬＬＭＷＧＬＬＴＦＩＭＶＰＧＣＱＡＥＬＣＤＤＤＰＰＥＩＰＨＡＴＦＫＡＭ
ＡＹＫＥＧＴＭＬＮＣＥＣＫＲＧＦＲＲＩＫＳＧＳＬＹＭＬＣＴＧＮＳＳＨＳＳＷＤＮＱ
ＣＱＣＴＳＳＡＴＲＮＴＴＫＱＶＴＰＱＰＥＥＱＫＥＲＫＴＴＥＭＱＳＰＭＱＰＶＤＱＡ
ＳＬＰＧＨＣＲＥＰＰＰＷＥＮＥＡＴＥＲＩＹＨＦＶＶＧＱＭＶＹＹＱＣＶＱＧＹＲＡＬ
ＨＲＧＰＡＥＳＶＣＫＭＴＨＧＫＴＲＷＴＱＰＱＬＩＣＴＧＥＭＥＴＳＱＦＰＧＥＥＫＰ
ＱＡＳＰＥＧＲＰＥＳＥＴＳＣＬＶＴＴＴＤＦＱＩＱＴＥＭＡＡＴＭＥＴＳＩＦＴＴＥＹ
ＱＶＡＶＡＧＣＶＦＬＬＩＳＶＬＬＬＳＧＬＴＷＱＲＲＱＲＫＳＲＲＴＩ　（配列番号８２）

【０１３６】

ＩＬ－２Ｒβ：

【０１３７】

ＭＡＡＰＡＬＳＷＲＬＰＬＬＩＬＬＬＰＬＡＴＳＷＡＳＡＡＶＮＧＴＳＱＦＴＣＦＹＮ
ＳＲＡＮＩＳＣＶＷＳＱＤＧＡＬＱＤＴＳＣＱＶＨＡＷＰＤＲＲＲＷＮＱＴＣＥＬＬＰＶ
ＳＱＡＳＷＡＣＮＬＩＬＧＡＰＤＳＱＫＬＴＴＶＤＩＶＴＬＲＶＬＣＲＥＧＶＲＷＲＶＭ
ＡＩＱＤＦＫＰＦＥＮＬＲＬＭＡＰＩＳＬＱＶＶＨＶＥＴＨＲＣＮＩＳＷＥＩＳＱＡＳＨ
ＹＦＥＲＨＬＥＦＥＡＲＴＬＳＰＧＨＴＷＥＥＡＰＬＬＴＬＫＱＫＱＥＷＩＣＬＥＴＬＴ
ＰＤＴＱＹＥＦＱＶＲＶＫＰＬＱＧＥＦＴＴＷＳＰＷＳＱＰＬＡＦＲＴＫＰＡＡＬＧＫＤ
ＴＩＰＷＬＧＨＬＬＶＧＬＳＧＡＦＧＦＩＩＬＶＹＬＬＩＮＣＲＮＴＧＰＷＬＫＫＶＬＫ
ＣＮＴＰＤＰＳＫＦＦＳＱＬＳＳＥＨＧＧＤＶＱＫＷＬＳＳＰＦＰＳＳＳＦＳＰＧＧＬＡ
ＰＥＩＳＰＬＥＶＬＥＲＤＫＶＴＱＬＬＬＱＱＤＫＶＰＥＰＡＳＬＳＳＮＨＳＬＴＳＣＦ
ＴＮＱＧＹＦＦＦＨＬＰＤＡＬＥＩＥＡＣＱＶＹＦＴＹＤＰＹＳＥＥＤＰＤＥＧＶＡＧＡ
ＰＴＧＳＳＰＱＰＬＱＰＬＳＧＥＤＤＡＹＣＴＦＰＳＲＤＤＬＬＬＦＳＰＳＬＬＧＧＰＳ
ＰＰＳＴＡＰＧＧＳＧＡＧＥＥＲＭＰＰＳＬＱＥＲＶＰＲＤＷＤＰＱＰＬＧＰＰＴＰＧＶ
ＰＤＬＶＤＦＱＰＰＰＥＬＶＬＲＥＡＧＥＥＶＰＤＡＧＰＲＥＧＶＳＦＰＷＳＲＰＰＧＱ
ＧＥＦＲＡＬＮＡＲＬＰＬＮＴＤＡＹＬＳＬＱＥＬＱＧＱＤＰＴＨＬＶ　（配列番号８３）

【０１３８】

ＩＬ－２Ｒγ：

【０１３９】

ＭＬＫＰＳＬＰＦＴＳＬＬＦＬＱＬＰＬＬＧＶＧＬＮＴＴＩＬＴＰＮＧＮＥＤＴＴＡＤ
ＦＦＬＴＴＭＰＴＤＳＬＳＶＳＴＬＰＬＰＥＶＱＣＦＶＦＮＶＥＹＭＮＣＴＷＮＳＳＳＥ
ＰＱＰＴＮＬＴＬＨＹＷＹＫＮＳＤＮＤＫＶＱＫＣＳＨＹＬＦＳＥＥＩＴＳＧＣＱＬＱＫ
ＫＥＩＨＬＹＱＴＦＶＶＱＬＱＤＰＲＥＰＲＲＱＡＴＱＭＬＫＬＱＮＬＶＩＰＷＡＰＥＮ
ＬＴＬＨＫＬＳＥＳＱＬＥＬＮＷＮＮＲＦＬＮＨＣＬＥＨＬＶＱＹＲＴＤＷＤＨＳＷＴＥ
ＱＳＶＤＹＲＨＫＦＳＬＰＳＶＤＧＱＫＲＹＴＦＲＶＲＳＲＦＮＰＬＣＧＳＡＱＨＷＳＥ
ＷＳＨＰＩＨＷＧＳＮＴＳＫＥＮＰＦＬＦＡＬＥＡＶＶＩＳＶＧＳＭＧＬＩＩＳＬＬＣＶ
ＹＦＷＬＥＲＴＭＰＲＩＰＴＬＫＮＬＥＤＬＶＴＥＹＨＧＮＦＳＡＷＳＧＶＳＫＧＬＡＥ
ＳＬＱＰＤＹＳＥＲＬＣＬＶＳＥＩＰＰＫＧＧＡＬＧＥＧＰＧＡＳＰＣＮＱＨＳＰＹＷＡ
ＰＰＣＹＴＬＫＰＥＴ　（配列番号８４）

【０１４０】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥ
ＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＲＭＬＴＦＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨ
ＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥ
ＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配

列番号８１）の配列を含むヒトＩＬ－２ポリペプチドと比較して、１つ以上の変異を含むＩＬ－２ポリペプチドである。いくつかの実施形態では、本開示のＩＬ－２ポリペプチドは、例えば、配列番号８１のアミノ酸配列を有する野生型成熟ＩＬ－２ポリペプチドと比較して、１つ以上、２つ以上、または３つ以上の親和性を低下させるアミノ酸置換を有する。いくつかの実施形態では、１つ以上、２つ以上、または３つ以上の置換残基は、以下の群から選択される：Ｑ１１、Ｈ１６、Ｌ１８、Ｌ１９、Ｄ２０、Ｄ８４、Ｓ８７、Ｑ２２、Ｒ３８、Ｆ４２、Ｋ４３、Ｙ４５、Ｅ６２、Ｐ６５、Ｅ６８、Ｖ６９、Ｌ７２、Ｄ８４、Ｓ８７、Ｎ８８、Ｖ９１、Ｉ９２、Ｔ１２３、Ｑ１２６、Ｓ１２７、Ｉ１２９、及びＳ１３０。ＩＬ－２Ｒαに対する親和性の低下は、野生型成熟ＩＬ－２ポリペプチドの配列において、以下の残基の１つ以上を置換することによって得られ得る：Ｒ３８、Ｆ４２、Ｋ４３、Ｙ４５、Ｅ６２、Ｐ６５、Ｅ６８、Ｖ６９、及びＬ７２。ＩＬ－２Ｒβに対する親和性の低下は、以下の残基の１つ以上を置換することによって得られ得る：Ｅ１５、Ｈ１６、Ｌ１９、Ｄ２０、Ｄ８４、Ｓ８７、Ｎ８８、Ｖ９１、及びＩ９２。ＩＬ－２Ｒγに対する親和性の低下は、野生型成熟ＩＬ－２ポリペプチドの配列において、以下の残基の１つ以上を置換することによって得られ得る：Ｑ１１、Ｌ１８、Ｑ２２、Ｔ１２３、Ｑ１２６、Ｓ１２７、Ｉ１２９、及びＳ１３０。

【０１４１】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、野生型成熟ＩＬ－２アミノ酸配列と比較して、Ｆ４２ＡまたはＦ４２Ｋアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、野生型成熟ＩＬ－２アミノ酸配列と比較して、Ｆ４２ＡまたはＦ４２Ｋアミノ酸置換、及びＲ３８Ａ、Ｒ３８Ｄ、Ｒ３８Ｅ、Ｅ６２Ｑ、Ｅ６８Ａ、Ｅ６８Ｑ、Ｅ６８Ｋ、またはＥ６８Ｒアミノ酸置換を含む。例えば、いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、例えば、配列番号８１に示される野生型成熟ＩＬ－２アミノ酸配列と比較して、Ｆ４２Ａ、Ｒ３８Ａ及びＦ４２Ａ、Ｒ３８Ｄ及びＦ４２Ａ、Ｒ３８Ｅ及びＦ４２Ａ、Ｆ４２Ａ及びＥ６２Ｑ、Ｆ４２Ａ及びＥ６８Ａ、Ｆ４２Ａ及びＥ６８Ｑ、Ｆ４２Ａ及びＥ６８Ｋ、Ｆ４２Ａ及びＥ６８Ｒ、またはＲ３８Ａ及びＦ４２Ｋアミノ酸置換（複数可）を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、野生型ＩＬ－２アミノ酸配列に対して、Ｒ３８Ｅ及びＦ４２Ａアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、野生型ＩＬ－２アミノ酸配列に対して、Ｒ３８Ｄ及びＦ４２Ａアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、野生型ＩＬ－２アミノ酸配列に対して、Ｆ４２Ａ及びＥ６２Ｑアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、野生型ＩＬ－２アミノ酸配列に対して、Ｒ３８Ａ及びＦ４２Ｋアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、野生型ＩＬ－２アミノ酸配列に対して、Ｒ３８Ｄ及びＦ４２Ａアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、野生型ＩＬ－２アミノ酸配列に対して、Ｒ３８Ａ及びＦ４２Ｋアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、野生型ＩＬ－２アミノ酸配列に対して、Ｆ４２Ａ及びＥ６２Ｑアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、野生型ＩＬ－２アミノ酸配列と比較して、Ｈ１６Ｅ、Ｈ１６Ｄ、Ｄ２０Ｎ、Ｍ２３Ａ、Ｍ２３Ｒ、Ｍ２３Ｋ、Ｄ８４Ｌ、Ｄ８４Ｎ、Ｄ８４Ｖ、Ｄ８４Ｈ、Ｄ８４Ｙ、Ｄ８４Ｒ、Ｄ８４Ｋ、Ｓ８７Ｋ、Ｓ８７Ａ、Ｎ８８Ａ、Ｎ８８Ｄ、Ｎ８８Ｇ、Ｎ８８Ｓ、Ｎ８８Ｔ、Ｎ８８Ｒ、Ｎ８８Ｉ、Ｖ９１Ａ、Ｖ９１Ｔ、Ｖ９１Ｅ、Ｉ９２Ａ、Ｅ９５Ｓ、Ｅ９５Ａ、Ｅ９５Ｒ、Ｔ１２３Ａ、Ｔ１２３Ｅ、Ｔ１２３Ｋ、Ｔ１２３Ｑ、Ｑ１２６Ｓ、Ｑ１２６Ｔ、Ｑ１２６Ｅ、Ｓ１２７Ａ、Ｓ１２７Ｅ、Ｓ１２７Ｋ、またはＳ１２７Ｑアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、野生型成熟ＩＬ－２アミノ酸配列と比較して、Ｆ４２Ａ、Ｒ３８Ａ及びＦ４２Ａ、Ｒ３８Ｄ及びＦ４２Ａ、Ｒ３８Ｅ及びＦ４２Ａ、Ｆ４２Ａ及びＥ６２Ｑ、Ｆ４２Ａ及びＥ６８Ａ、Ｆ４２Ａ及びＥ６８Ｑ、Ｆ４２Ａ及びＥ６８Ｋ、Ｆ４２Ａ及びＥ６８Ｒ、またはＲ３８Ａ及びＦ４２Ｋアミノ酸置換（複数可）、ならびに野生型成熟ＩＬ－２アミノ酸配列（例えば、配列番号８１に示される）と比較して、Ｈ１６Ｅ、Ｈ１６Ｄ、Ｄ２０Ｎ、Ｍ２３Ａ、Ｍ２３Ｒ、Ｍ２３Ｋ、Ｄ８４Ｌ、Ｄ８４Ｎ、Ｄ８４Ｖ、Ｄ

８４Ｈ、Ｄ８４Ｙ、Ｄ８４Ｒ、Ｄ８４Ｋ、Ｓ８７Ｋ、Ｓ８７Ａ、Ｎ８８Ａ、Ｎ８８Ｄ、Ｎ８８Ｇ、Ｎ８８Ｓ、Ｎ８８Ｔ、Ｎ８８Ｒ、Ｎ８８Ｉ、Ｖ９１Ａ、Ｖ９１Ｔ、Ｖ９１Ｅ、Ｉ９２Ａ、Ｅ９５Ｓ、Ｅ９５Ａ、Ｅ９５Ｒ、Ｔ１２３Ａ、Ｔ１２３Ｅ、Ｔ１２３Ｋ、Ｔ１２３Ｑ、Ｑ１２６Ａ、Ｑ１２６Ｓ、Ｑ１２６Ｔ、Ｑ１２６Ｅ、Ｓ１２７Ａ、Ｓ１２７Ｅ、Ｓ１２７Ｋ、またはＳ１２７Ｑアミノ酸置換を含む。例えば、いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、野生型ＩＬ－２アミノ酸配列に対して、Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＨ１６Ｅアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、野生型ＩＬ－２アミノ酸配列に対して、Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＨ１６Ｄアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、野生型ＩＬ－２アミノ酸配列に対して、Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＤ８４Ｋアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、野生型ＩＬ－２アミノ酸配列に対して、Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＤ８４Ｒアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、野生型ＩＬ－２アミノ酸配列に対して、Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＮ８８Ｓアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、野生型ＩＬ－２アミノ酸配列に対して、Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＮ８８Ａアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、野生型ＩＬ－２アミノ酸配列に対して、Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＮ８８Ｇアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、野生型ＩＬ－２アミノ酸配列に対して、Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＮ８８Ｒアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、野生型ＩＬ－２アミノ酸配列に対して、Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＮ８８Ｔアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、野生型ＩＬ－２アミノ酸配列に対して、Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＮ８８Ｄアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、野生型ＩＬ－２アミノ酸配列に対して、Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＶ９１Ｅアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、野生型ＩＬ－２アミノ酸配列に対して、Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＱ１２６Ｓアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、以下のアミノ酸置換（配列番号８１の配列に対して）のセットのうちの１つを含む、配列番号８１のアミノ酸配列を含む：Ｒ３８Ｅ及びＦ４２Ａ；Ｒ３８Ｄ及びＦ４２Ａ；Ｆ４２Ａ及びＥ６２Ｑ；Ｒ３８Ａ及びＦ４２Ｋ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＮ８８Ｓ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＮ８８Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＮ８８Ｇ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＮ８８Ｒ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＮ８８Ｔ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＮ８８Ｄ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＶ９１Ｅ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＤ８４Ｈ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＤ８４Ｋ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＤ８４Ｒ；Ｈ１６Ｄ、Ｒ３８Ｅ及びＦ４２Ａ；Ｈ１６Ｅ、Ｒ３８Ｅ及びＦ４２Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ及びＱ１２６Ｓ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ及びＮ８８Ｓ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ及びＮ８８Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ及びＮ８８Ｇ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ及びＮ８８Ｒ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ及びＮ８８Ｔ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ及びＮ８８Ｄ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ及びＶ９１Ｅ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＤ８４Ｈ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＤ８４Ｋ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＤ８４Ｒ；Ｈ１６Ｄ、Ｒ３８Ｄ及びＦ４２Ａ；Ｈ１６Ｅ、Ｒ３８Ｄ及びＦ４２Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ及びＱ１２６Ｓ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＮ８８Ｓ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＮ８８Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＮ８８Ｇ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＮ８８Ｒ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＮ８８Ｔ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＮ８８Ｄ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＶ９１Ｅ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＤ８４Ｈ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＤ８４Ｋ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＤ８４Ｒ；Ｈ１６Ｄ、Ｒ３８Ａ、及びＦ４２Ｋ；Ｈ１６Ｅ、Ｒ３８Ａ、及びＦ４２Ｋ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＱ１２６Ｓ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＮ８８Ｓ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＮ８８Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＮ８８Ｇ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＮ８８Ｒ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＮ８８Ｔ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＮ８８Ｄ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＶ９１Ｅ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＤ８４Ｈ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＤ８４Ｋ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＤ８４Ｒ；Ｈ１６Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＥ６２Ｑ；Ｈ１６Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＥ６２Ｑ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＱ１２６

Ｓ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｓ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｇ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｔ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｄ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｖ９１Ｅ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｈ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｋ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｄ、Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｅ、Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｃ１２５Ａ及びＱ１２６Ｓ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｓ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｇ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｔ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｄ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｖ９１Ｅ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｈ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｋ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｄ、Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｅ、Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｃ１２５Ａ、及びＱ１２６Ｓ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｎ８８Ｓ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｎ８８Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｎ８８Ｇ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｎ８８Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｎ８８Ｔ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｎ８８Ｄ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｖ９１Ｅ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｄ８４Ｈ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｄ８４Ｋ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｄ８４Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｄ、Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｅ、Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｃ１２５Ａ及びＱ１２６Ｓ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｎ８８Ｓ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｎ８８Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｎ８８Ｇ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｎ８８Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｎ８８Ｔ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｎ８８Ｄ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｖ９１Ｅ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＤ８４Ｈ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＤ８４Ｋ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＤ８４Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＥ６２Ｑ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｃ１２５Ａ及びＱ１２６Ｓ；Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｓ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｇ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｔ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｄ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｖ９１Ｅ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｈ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｋ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ；及びＦ４２Ａ、Ｃ１２５Ａ及びＱ１２６Ｓ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１と比較して１つ、２つ、３つ、４つ、または５つのアミノ酸置換を有する配列番号８１の配列を含み、その１つ、２つ、３つ、４つ、または５つの置換（複数可）は、配列番号８１のＱ１１、Ｈ１６、Ｌ１８、Ｌ１９、Ｄ２０、Ｑ２２、Ｒ３８、Ｆ４２、Ｋ４３、Ｙ４５、Ｅ６２、Ｐ６５、Ｅ６８、Ｖ６９、Ｌ７２、Ｄ８４、Ｓ８７、Ｎ８８、Ｖ９１、Ｉ９２、Ｔ１２３、Ｑ１２６、Ｓ１２７、Ｉ１２９、及びＳ１３０からなる群から選択される位置に置換（複数可）を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、以下のアミノ酸置換（配列番号８１の配
列に対して）のセットのうちの１つを有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ｅ及びＦ４２Ａ；Ｒ３８Ｄ及びＦ４２Ａ；Ｆ４２Ａ及びＥ６２Ｑ；Ｒ３８Ａ及びＦ４２Ｋ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＮ８８Ｓ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＮ８８Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＮ８８Ｇ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＮ８８Ｒ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＮ８８

Ｔ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＮ８８Ｄ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＶ９１Ｅ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＤ８４Ｈ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＤ８４Ｋ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＤ８４Ｒ；Ｈ１６Ｄ、Ｒ３８Ｅ及びＦ４２Ａ；Ｈ１６Ｅ、Ｒ３８Ｅ及びＦ４２Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ及びＱ１２６Ｓ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ及びＮ８８Ｓ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ及びＮ８８Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ及びＮ８８Ｇ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ及びＮ８８Ｒ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ及びＮ８８Ｔ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ及びＮ８８Ｄ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ及びＶ９１Ｅ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＤ８４Ｈ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＤ８４Ｋ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＤ８４Ｒ；Ｈ１６Ｄ、Ｒ３８Ｄ及びＦ４２Ａ；Ｈ１６Ｅ、Ｒ３８Ｄ及びＦ４２Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ及びＱ１２６Ｓ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＮ８８Ｓ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＮ８８Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＮ８８Ｇ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＮ８８Ｒ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＮ８８Ｔ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＮ８８Ｄ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＶ９１Ｅ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＤ８４Ｈ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＤ８４Ｋ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＤ８４Ｒ；Ｈ１６Ｄ、Ｒ３８Ａ、及びＦ４２Ｋ；Ｈ１６Ｅ、Ｒ３８Ａ、及びＦ４２Ｋ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＱ１２６Ｓ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＮ８８Ｓ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＮ８８Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＮ８８Ｇ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＮ８８Ｒ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＮ８８Ｔ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＮ８８Ｄ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＶ９１Ｅ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＤ８４Ｈ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＤ８４Ｋ；ならびにＦ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＤ８４Ｒ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換を有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＮ８８Ｓ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換を有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＮ８８Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換を有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＮ８８Ｇ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換を有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＮ８８Ｒ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換を有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＮ８８Ｔ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換を有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＮ８８Ｄ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換を有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＶ９１Ｅ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換を有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＤ８４Ｈ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換を有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＤ８４Ｋ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換を有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＤ８４Ｒ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換を有する配列番号８１の配列を含む：Ｈ１６Ｄ、Ｒ３８Ｄ、及びＦ４２Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換を有する配列番号８１の配列を含む：Ｈ１６Ｅ、Ｒ３８Ｄ、及びＦ４２Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換を有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＱ１２６Ｓ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換を有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＮ８８Ｓ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換を有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＮ８８Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下

のアミノ酸置換を有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＮ８８Ｇ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換を有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＮ８８Ｒ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換を有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＮ８８Ｔ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換を有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＮ８８Ｄ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換を有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＶ９１Ｅ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換を有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＤ８４Ｈ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換を有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＤ８４Ｋ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換を有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＤ８４Ｒ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換を有する配列番号８１の配列を含む：Ｈ１６Ｄ、Ｒ３８Ａ、及びＦ４２Ｋ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換を有する配列番号８１の配列を含む：Ｈ１６Ｅ、Ｒ３８Ａ、及びＦ４２Ｋ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換を有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＱ１２６Ｓ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換を有する配列番号８１の配列を含む：Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＮ８８Ｓ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換を有する配列番号８１の配列を含む：Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＮ８８Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換を有する配列番号８１の配列を含む：Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＮ８８Ｇ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換を有する配列番号８１の配列を含む：Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＮ８８Ｒ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換を有する配列番号８１の配列を含む：Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＮ８８Ｔ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換を有する配列番号８１の配列を含む：Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＮ８８Ｄ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換を有する配列番号８１の配列を含む：Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＶ９１Ｅ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換を有する配列番号８１の配列を含む：Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＤ８４Ｈ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換を有する配列番号８１の配列を含む：Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＤ８４Ｋ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換を有する配列番号８１の配列を含む：Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＤ８４Ｒ。

【０１４２】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１と比較してＣ１２５位にさらなるアミノ酸置換を有する、配列番号８１の配列を含む。いくつかの態様では、ＩＬ－２ポリペプチドは、以下のアミノ酸置換（配列番号８１の配列に対して）のセットのうちの１つを有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｓ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｇ、及びＣ１

２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｄ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｔ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｖ９１Ｅ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｈ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｋ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｄ、Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｅ、Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｃ１２５Ａ及びＱ１２６Ｓ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｓ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｇ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｔ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｄ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｖ９１Ｅ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｈ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｋ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｄ、Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｅ、Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｃ１２５Ａ、及びＱ１２６Ｓ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｎ８８Ｓ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｎ８８Ｇ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｎ８８Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｎ８８Ｔ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｎ８８Ｄ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｎ８８Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｖ９１Ｅ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｄ８４Ｈ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｄ８４Ｋ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｄ８４Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｄ、Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｅ、Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｃ１２５Ａ及びＱ１２６Ｓ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｎ８８Ｓ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｎ８８Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｎ８８Ｇ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｎ８８Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｎ８８Ｔ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｎ８８Ｄ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｖ９１Ｅ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＤ８４Ｈ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＤ８４Ｋ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＤ８４Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＥ６２Ｑ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｃ１２５Ａ及びＱ１２６Ｓ；Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｓ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｇ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｔ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｄ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｖ９１Ｅ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｈ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｋ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ；ならびにＦ４２Ａ、Ｃ１２５Ａ及びＱ１２６Ｓ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｓ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ａ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｇ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの

実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｒ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｄ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｔ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｖ９１Ｅ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｈ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｋ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｒ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｈ１６Ｄ、Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｈ１６Ｅ、Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｃ１２５Ａ、及びＱ１２６Ｓ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｓ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ａ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｇ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｒ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｔ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｄ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｖ９１Ｅ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｈ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｋ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｒ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｈ１６Ｄ、Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｈ１６Ｅ、Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ。いく

つかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｃ１２５Ａ、及びＱ１２６Ｓ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｎ８８Ｓ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｎ８８Ｇ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｎ８８Ｒ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｎ８８Ｔ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｎ８８Ｄ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｎ８８Ａ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｖ９１Ｅ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｄ８４Ｈ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは

、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｄ８４Ｋ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｄ８４Ｒ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｈ１６Ｄ、Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｈ１６Ｅ、Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｎ８８Ｓ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｎ８８Ａ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｎ８８Ｇ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｎ８８Ｒ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｎ８８Ｔ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｎ８８Ｄ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｖ９１Ｅ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセッ

トを有する配列番号８１の配列を含む：Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＤ８４Ｈ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＤ８４Ｋ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＤ８４Ｒ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｈ１６Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＥ６２Ｑ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｈ１６Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｃ１２５Ａ、及びＱ１２６Ｓ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｓ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ａ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｇ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｒ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｔ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｄ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｖ９１Ｅ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｈ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｋ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｒ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｈ１６Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｈ１６Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８１の配列に対して、以下のアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む：Ｆ４２Ａ、Ｃ１２５Ａ、及びＱ１２６Ｓ。

【０１４３】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＥＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＡＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号８０）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＥＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号８５）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭ

ＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＤＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号８６）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＲＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＱＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号８７）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＡＭＬＴＫＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号８８）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＥＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＳＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号８９）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＥＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＡＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号９０）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＥＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＮＩＮＥＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号９１）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＥＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＨＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号９２）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＤＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＥＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号９３）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＥＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＥＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号９４）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＥＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＳＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号９５）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＤＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＳＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号９６）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＤＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳ

ＡＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号９７）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＤＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＮＩＮＥＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号９８）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＤＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＨＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号９９）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＤＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＤＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１００）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＥＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＤＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１０１）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＤＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＳＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１０２）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＡＭＬＴＫＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＳＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１０３）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＡＭＬＴＫＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＡＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１０４）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＡＭＬＴＫＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＮＩＮＥＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１０５）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＡＭＬＴＫＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＨＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１０６）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＤＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＡＭＬＴＫＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１０７）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＥＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＡＭＬＴＫＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１０８）の

アミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＡＭＬＴＫＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＳＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１０９）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＲＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＱＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＳＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１１０）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＲＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＱＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＡＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１１１）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＲＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＱＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＮＩＮＥＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１１２）のアミノ酸配列を含む。いくつ

かの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＲＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＱＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＨＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１１３）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＤＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＲＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＱＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１１４）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＥＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＲＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＱＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１１５）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＲＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＱＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＳＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１１６）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＥＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１１７）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＤＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１１８）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＲＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＱＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１１９）のアミノ酸配列を含む。いくつか

の実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＡＭＬＴＫＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１２０）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＥＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＳＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１２１）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＥＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＡＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１２２）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＥＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＮＩＮＥＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１２３）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＥＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＨＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１２４）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＤＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＥＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１２５）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＥＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＥＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１２６）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＥＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＳＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１２７）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＤＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＳＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１２８）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＤＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＡＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１２９）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＤＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＮＩＮＥＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１３０）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮ

ＰＫＬＴＤＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＨＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１３１）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＤＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＤＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１３２）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＥＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＤＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１３３）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＤＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＳＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１３４）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＡＭＬＴＫＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＳＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１３５）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＡＭＬＴＫＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＡＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１３６）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＡＭＬＴＫＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＮＩＮＥＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１３７）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＡＭＬＴＫＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＨＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１３８）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＤＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＡＭＬＴＫＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１３９）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＥＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＡＭＬＴＫＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１４０）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＡＭＬＴＫＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＳＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１４１）のア
ミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＲＭＬＴＡＫＦＹＭＰ

ＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＱＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳ
ＳＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳ
ＩＩＳＴＬＴ（配列番号１４２）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ
－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮ
ＹＫＮＰＫＬＴＲＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＱＬＫＰＬＥＥＶＬ
ＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＡＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥ
ＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１４３）のアミノ酸配列を
含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱ
ＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＲＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬ
ＫＨＬＱＣＬＥＥＱＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＮＩＮＥＩＶ
ＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ
（配列番号１４４）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプ
チドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬ
ＴＲＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＱＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫ
ＮＦＨＬＲＰＲＨＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥ
ＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１４５）のアミノ酸配列を含む。いくつ
かの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＤＬＬＬ
ＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＲＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬ
ＥＥＱＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳ
ＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１
４６）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰ
ＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＥＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＲＭＬＴＡ
ＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＱＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰ
ＲＤＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩ
ＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１４７）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態
では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬ
ＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＲＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＱＬＫＰ
ＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣ
ＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＳＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１４８）のアミ
ノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫ
ＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＲＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫ
ＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＳ
ＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩ
ＩＳＴＬＴ（配列番号１４９）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－
２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹ
ＫＮＰＫＬＴＲＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮ
ＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＡＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴ
ＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１５０）のアミノ酸配列を含
む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬ
ＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＲＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫ
ＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＮＩＮＥＩＶＬ
ＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（
配列番号１５１）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチ
ドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴ
ＲＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮ
ＦＨＬＲＰＲＨＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦ
ＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１５２）のアミノ酸配列を含む。いくつか
の実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＤＬＬＬＤ
ＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＲＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥ
ＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥ

ＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１５３）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＥＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＲＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１５４）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＲＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＳＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１５５）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＥＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＧＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１９０）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＥＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＫＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１９１）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＥＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＲＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１９２）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＤＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＧＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１９３）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＤＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＫＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１９４）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＤＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＲＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１９５）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＡＭＬＴＫＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＧＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１９６）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＡＭＬＴＫＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＫＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１９７）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＡＭＬＴＫＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＲＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１９８）のアミノ酸配列を含む。

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＲＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＱＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＧＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号１９９）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＲＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＱＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＫＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号２００）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＲＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＱＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＲＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号２０１）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＥＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＧＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号２０２）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＥＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＫＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号２０３）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＥＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＲＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号２０４）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＤＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＧＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号２０５）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＤＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＫＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号２０６）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＤＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＲＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号２０７）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＡＭＬＴＫＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＧＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号２０８）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＡＭＬＴＫＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＫＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号２０９）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ

－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＡＭＬＴＫＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＲＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号２１０）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＲＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＱＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＧＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号２１１）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＲＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＱＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＫＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号２１２）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＲＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＱＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＲＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号２１３）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＲＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＧＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号２１４）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＲＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＫＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号２１５）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＲＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＲＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号２１６）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＥＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＥＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＮＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号２９７）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＥＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＤＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号３５４）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＥＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＴＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号３５５）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＥＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＲＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号３５６）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＥＭＬＴＡＫ

ＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＲＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号３５７）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＥＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＴＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号３５８）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＥＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＤＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号３５９）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＤＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＲＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号３６０）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＤＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＴＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号３６１）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＤＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＤＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号３６２）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＡＭＬＴＫＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＲＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号３６３）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＡＭＬＴＫＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＴＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号３６４）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＡＭＬＴＫＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＤＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号３６５）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＲＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＱＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＲＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号３６６）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＲＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＱＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＴＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号３６７）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＲＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＱＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＤＩＮＶＩＶＬＥＬ

ＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＣＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号３６８）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＥＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＲＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲ
ＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号３６９）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＥＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＴＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号３７０）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＥＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＤＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号３７１）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＤＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＲＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号３７２）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＤＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＴＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号３７３）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＤＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＤＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号３７４）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＡＭＬＴＫＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＲＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号３７５）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＡＭＬＴＫＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＴＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号３７６）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＡＭＬＴＫＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＤＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号３７７）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＲＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＱＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＲＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号３７８）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＲＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＱＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＴＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥ

ＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号３７９）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＲＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＱＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＤＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号３８０）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＲＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＲＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号３８１）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＲＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＴＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号３８２）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、ＡＰＴＳＳＳＴＫＫＴＱＬＱＬＥＨＬＬＬＤＬＱＭＩＬＮＧＩＮＮＹＫＮＰＫＬＴＲＭＬＴＡＫＦＹＭＰＫＫＡＴＥＬＫＨＬＱＣＬＥＥＥＬＫＰＬＥＥＶＬＮＬＡＱＳＫＮＦＨＬＲＰＲＤＬＩＳＤＩＮＶＩＶＬＥＬＫＧＳＥＴＴＦＭＣＥＹＡＤＥＴＡＴＩＶＥＦＬＮＲＷＩＴＦＡＱＳＩＩＳＴＬＴ（配列番号３８３）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、表６に列挙されるＩＬ－２ポリペプチドのアミノ酸配列を含む。

【０１４４】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８０、８５～１５５、１９０～２１６、２９７、または３５４～３８３に記載のアミノ酸配列のいずれか１つに対して少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の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、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８０、８５～１５５、１９０～２１６、２９７、または３５４～３８３に記載のアミノ酸配列のいずれか１つに対して少なくとも８０％の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、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８０、８５～１５５、１９０～２１６、２９７、または３５４～３８３に記載のアミノ酸配列のいずれか１つに対して少なくとも８５％の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、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８０、８５～１５５、１９０～２１６、２９７、または３５４～３８３に記載のアミノ酸配列のいずれか１つに対して少なくとも９０％の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、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８０、８５～１５５、１９０～２１６、２９７、または３５４～３８３に記載のアミノ酸配列のいずれか１つに対して少なくとも９５％の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、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８０、８５～１５５、１９０～２１６、２９７、または３５４～３８３に記載のアミノ酸配列のいずれか１つに対して少なくとも９６％の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、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８０、８５～１５５、１９０～２１６、２９７、または３５４～３８３に記載のアミノ酸配列のいずれか１つに対して少なくとも９７％の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、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８０、８５～１５５、１９０～２１６、２９７、または３５４～３８３に記載のアミノ酸配列のいずれか１つに対して少なくとも９８％の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、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８０、８５～１５５、１９０～２１６、２９７、または３５４～３８３に記載のアミノ酸配列のいずれか１つに対して少なくとも９９％の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、ＩＬ－２ポリペプチドは、配列番号８０、８５～１５５、１９０～２１６、２９７、または３５４～３８３に記載のアミノ酸配列のい

ずれか１つに対して１００％の同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【０１４５】

【表５】

表６．例示的なＩＬ－２ポリペプチド配列

IL-2 ID	配列	配列番号
m1	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISAINVIVLELKGSETTFMCEY ADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT	80
m2	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISSINVIVLELKGSETTFMCEY ADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT	121
m3	APTSSSTKKTQLQLEDLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEY ADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT	125
m4	APTSSSTKKTQLQLEELLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEY ADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT	297
m5	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISGINVIVLELKGSETTFMCEY ADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT	202
m6	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEY ADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT	117
m7	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINEIVLELKGSETTFMCEY ADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT	123
m8	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRHLISNINVIVLELKGSETTFMCEY ADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT	124
m9	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRKLISNINVIVLELKGSETTFMCEY ADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT	203
m10	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRRLISNINVIVLELKGSETTFMCEY ADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT	204
m11	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEY ADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT	354
m12	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISTINVIVLELKGSETTFMCEY ADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT	355
m13	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISRINVIVLELKGSETTFMCEY ADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT	356

【０１４６】

いくつかの実施形態では、本開示のＩＬ－２ポリペプチドはまた、変異及び欠失を含むがこれらに限定されない、さらなる利点、例えば、生物物理学的特性の改善を提供する他の修飾も含有する。生物物理学的特性の改善には、熱安定性、凝集傾向、酸の可逆性、粘度、及び哺乳動物細胞または細菌細胞または酵母細胞における産生の改善が含まれるが、これらに限定されない。例えば、残基Ｃ１２５を、中性アミノ酸、例えば、セリン、アラニン、スレオニン、またはバリンと置き換えてもよく、また、Ｎ末端のＡ１残基を欠失さ

せることができ、これらはいずれも米国特許第４，５１８，５８４号に記載されている。ＩＬ－２ポリペプチドは、米国特許第５，２０６，３４４号に記載されているように、残基Ｍ１０４における変異、例えばＭ１０４Ａも含み得る。したがって、特定の実施形態では、本開示のＩＬ－２ポリペプチドは、アミノ酸置換Ｃ１２５Ａを含む。他の実施形態では、１つ、２つ、または３つのＮ末端残基が欠失されている。

【０１４７】

例示的なＩＬ－２融合タンパク質

いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、表５の単一の融合タンパク質について、示される１つ、２つ、または３つすべてのポリペプチドを含む。いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、表５の単一の融合タンパク質について、２つの軽鎖、ＩＬ－２融合体を含む重鎖、及びＩＬ－２融合体を含まない重鎖を含む。当技術分野で公知のように、いくつかの抗体重鎖種のＣ末端リジンは、分子の一部において切断される場合がある。したがって、いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、表５の単一の融合タンパク質について、２つの軽鎖、ＩＬ－２融合体を含む重鎖、及びＩＬ－２融合体を含まない重鎖を含み、ＩＬ－２融合体を含まない重鎖は、それぞれの融合タンパク質について、配列番号１５８、１６１、１６４、１６７、１７０、１７３、１７６、１８９、３００、３０４、３０８、３１２、３２６、３２０、３２４、３２８、３３２、３３６、３４０、３４４、３４８、または３５２の配列を含む。いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、表５の単一の融合タンパク質について、２つの軽鎖、ＩＬ－２融合体を含む重鎖、及びＩＬ－２融合体を含まない重鎖を含み、ＩＬ－２融合体を含まない重鎖は、それぞれの融合タンパク質について、配列番号２１７～２２４、３０１、３０５、３０９、３１３、３１７、３２１、３２５、３２９、３３３、３３７、３４１、３４５、３４９、または３５３の配列を含む。いくつかの実施形態では、本開示は、本開示の複数の融合タンパク質（例えば、混合物で）を提供し、複数の各融合タンパク質は、表５の単一の融合タンパク質について、２つの軽鎖、ＩＬ－２融合体を含む重鎖、及びＩＬ－２融合体を含まない重鎖を含み、ＩＬ－２融合体を含まない重鎖は、それぞれの融合タンパク質について、配列番号１５８、１６１、１６４、１６７、１７０、１７３、１７６、１８９、３００、３０４、３０８、３１２、３２６、３２０、３２４、３２８、３３２、３３６、３４０、３４４、３４８、もしくは３５２の配列を含むか、またはそれぞれの融合タンパク質について、配列番号２１７～２２４、３０１、３０５、３０９、３１３、３１７、３２１、３２５、３２９、３３３、３３７、３４１、３４５、３４９、もしくは３５３の配列を含むか、または複数が、切断された（例えば、それぞれの融合タンパク質について、配列番号１５８、１６１、１６４、１６７、１７０、１７３、１７６、１８９、３００、３０４、３０８、３１２、３２６、３２０、３２４、３２８、３３２、３３６、３４０、３４４、３４８、もしくは３５２の配列を含む）種、及び切断されていない（例えば、それぞれの融合タンパク質について、配列番号２１７～２２４、３０１、３０５、３０９、３１３、３１７、３２１、３２５、３２９、３３３、３３７、３４１、３４５、３４９、または３５３の配列を含む）種を表す種の混合物を含む。

【０１４８】

例えば、いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号１５６のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号１５７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１５８のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号１５９のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号１６０のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１６１のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号１６２のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号１６３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１６４のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号１６５のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号１６６のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１６７のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号１６８のアミノ酸配列を含む１

つまたは２つの軽鎖、配列番号１６９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１７０のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号１７１のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号１７２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１７３のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号１７４のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号１７５のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１７６のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号１８７のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号１８８のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１８９のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号２９８のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号２９９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３００のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号３０２のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号３０３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３０４のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号３０６のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号３０７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３０８のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号３１０のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号３１１のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３１２のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号３１４のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号３１５のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３１６のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号３１８のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号３１９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３２０のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号３２２のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号３２３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３２４のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号３２６のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号３２７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３２８のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号３３４のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号３３５のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３３６のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号３３８のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号３３９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３４０のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号３４２のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号３４３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３４４のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号３４６のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号３４７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３４８のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号３５０のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号３５１のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３５２のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

【０１４９】

いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号１５６のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号１５７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２１７のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号１５９のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号１６０のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２１８のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号１６２のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号１６３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２１９のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、

配列番号１６５のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号１６６のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２２０のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号１６８のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号１６９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２２１のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号１７１のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号１７２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２２２のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号１７４のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号１７５のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２２３のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号１８７のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号１８８のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２２４のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号２９８のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号２９９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３０１のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号３０２のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号３０３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３０５のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号３０６のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号３０７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３０９のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号３１０のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号３１１のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３１３のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号３１４のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号３１５のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３１７のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号３１８のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号３１９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３２１のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号３２２のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号３２３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３２５のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号３２６のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号３２７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３２９のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号３３０のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号３３１のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３３３のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号３３４のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号３３５のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３３７のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号３３８のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号３３９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３４１のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号３４２のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号３４３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３４５のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号３４６のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号３４７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３４９のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号３５０のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号３５１のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３５３のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

【０１５０】

いくつかの実施形態では、本開示は、融合タンパク質種の混合物を提供し、各種は、配列番号１５６のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号１５７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１５８または２１７のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いく

つかの実施形態では、本開示は、融合タンパク質種の混合物を提供し、各種は、配列番号１５９のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号１６０のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１６１または２１８のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示は、融合タンパク質種の混合物を提供し、各種は、配列番号１６２のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号１６３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１６４または２１９のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示は、融合タンパク質種の混合物を提供し、各種は、配列番号１６５のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号１６６のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１６７または２２０のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示は、融合タンパク質種の混合物を提供し、各種は、配列番号１６８のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号１６９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１７０または２２１のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示は、融合タンパク質種の混合物を提供し、各種は、配列番号１７１のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号１７２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１７３または２２２のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示は、融合タンパク質種の混合物を提供し、各種は、配列番号１７４のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号１７５のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１７６または２２３のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示は、融合タンパク質種の混合物を提供し、各種は、配列番号１８７のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号１８８のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１８９または２２４のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示は、融合タンパク質種の混合物を提供し、各種は、配列番号２９８のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号２９９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３００または３０１のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示は、融合タンパク質種の混合物を提供し、各種は、配列番号３０２のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号３０３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３０４または３０５のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示は、融合タンパク質種の混合物を提供し、各種は、配列番号３０６のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号３０７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３０８または３０９のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示は、融合タンパク質種の混合物を提供し、各種は、配列番号３１０のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号３１１のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３１２または３１３のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示は、融合タンパク質種の混合物を提供し、各種は、配列番号３１４のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号３１５のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３１６または３１７のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示は、融合タンパク質種の混合物を提供し、各種は、配列番号３１８のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号３１９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３２０または３２１のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示は、融合タンパク質種の混合物を提供し、各種は、配列番号３２２のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号３２３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３２４または３２５のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示は、融合タンパク質種の混合物を提供し、各種は、配列番号３２６のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号３２７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３２８または３２９のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示は、融合タンパク質種の混合物を提供し、各種は、配列番号３３０のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号３３１のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３３２または３３３のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示は、融合タンパク質種の混合物を提供し、各種は、配列番号３３４のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号３３５のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３３６または３３７のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本

開示は、融合タンパク質種の混合物を提供し、各種は、配列番号３３８のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号３３９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３４０または３４１のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示は、融合タンパク質種の混合物を提供し、各種は、配列番号３４２のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号３４３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３４４または３４５のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示は、融合タンパク質種の混合物を提供し、各種は、配列番号３４６のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号３４７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３４８または３４９のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、本開示は、融合タンパク質種の混合物を提供し、各種は、配列番号３５０のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号３５１のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３５２または３５３のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

【０１５１】

いくつかの実施形態では、本開示は、表５に列挙される単一の融合タンパク質の２つの重鎖配列及び２つの軽鎖配列を含む融合タンパク質を提供し、一方の重鎖配列はＩＬ２融合体を有し、他方の重鎖配列はＩＬ２融合体を有さず、２つの軽鎖配列は同一である。いくつかの実施形態では、ＩＬ２融合体を有さない重鎖配列は、Ｃ末端にリジンを含む。いくつかの実施形態では、融合タンパク質は、図７に示される形態Ａのタンパク質である。例えば、いくつかの実施形態では、融合タンパク質は４つのポリペプチド鎖を含み、（１）第１のポリペプチド鎖が配列番号３３４のアミノ酸配列を含み、第２のポリペプチド鎖が配列番号３３５のアミノ酸配列を含み、第３のポリペプチド鎖が配列番号３３６のアミノ酸配列を含み、第４のポリペプチド鎖が配列番号３３４のアミノ酸配列を含むか、（２）第１のポリペプチド鎖が配列番号３３４のアミノ酸配列を含み、第２のポリペプチド鎖が配列番号３３５のアミノ酸配列を含み、第３のポリペプチド鎖が配列番号３３７のアミノ酸配列を含み、第４のポリペプチド鎖が配列番号３３４のアミノ酸配列を含むか、（３）第１のポリペプチド鎖が配列番号３３８のアミノ酸配列を含み、第２のポリペプチド鎖が配列番号３３９のアミノ酸配列を含み、第３のポリペプチド鎖が配列番号３４０のアミノ酸配列を含み、第４のポリペプチド鎖が配列番号３３８のアミノ酸配列を含むか、または（４）第１のポリペプチド鎖が配列番号３３８のアミノ酸配列を含み、第２のポリペプチド鎖が配列番号３３９のアミノ酸配列を含み、第３のポリペプチド鎖が配列番号３４１のアミノ酸配列を含み、第４のポリペプチド鎖が配列番号３３８のアミノ酸配列を含む。

【０１５２】

【表６－１】

表5．抗ＣＤ８：ＩＬ２融合タンパク質の配列

名称	軽鎖配列	重鎖配列 (IL2 融合体あり)	重鎖配列(IL2 融合体なし)	重鎖配列(IL2 融合体なし)+C 末端リジン
xhCD8v1-IL-2m1	DIQMTQSPA SLSASVGET VTITCGASE NIYGALNW YQRKQGKSP QLLIFGATNL ADGVSSRFS GSGSDRQYS LKISSLHPDD VATYYCQNI LDTPWTFGG GTKLEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSG TASVVCLLN NFYPREAKV QWKVDNAL QSGNSQESV TEQDSKDST YSLSSTLTLS KADYEKHK VYACEVTHQ GLSSPVTKSF NRGEC (配列番号 156)	QVHLQQSGPELVKPG ASVKMSCKTSGYTFT KYTMHWVKQGHEE SLEWIGHFNPNNDET KYNQKFTGKATLTV DKSSTTAYMELRSLT SDDSALYYCARDGL GLRLFADWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAP EAAGAPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQV YTLPPCREEMTKNQ VSLSCAVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFL VSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGSGG GGSGGGGSGGGGSA PTSSSTKKTQLQLEII LLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTAKFY MPKKATELKHLQCL EEELKPLEEVLNLAQ SKNFHLRPRDLISAIN VIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNR WITFAQSIISTLT (配列番号 157)	QVHLQQSGPELV KPGASVKMSCK TSGYTFTKYTM HWVKQGHEESL EWIGHFNPNNDE TKYNQKFTGKA TLTVDKSSTTAY MELRSLTSDDSA LYYCARDGLGL RLFADWGQGTL VTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPA PEAAGAPSVFLF PPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQV CTLPPSREEMTK NQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMH EALHNHYTQKS LSLSPG (配列番号 158)	QVHLQQSGPELV KPGASVKMSCK TSGYTFTKYTM HWVKQGHEESL EWIGHFNPNNDE TKYNQKFTGKA TLTVDKSSTTAY MELRSLTSDDSA LYYCARDGLGL RLFADWGQGTL VTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPA PEAAGAPSVFLF PPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQV CTLPPSREEMTK NQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMH EALHNHYTQKS LSLSPGK (配列番号 217)

【０１５３】

【表６－２】

xhCD8v2-IL-2m1	DIQMTQSPS SLSASVGDR VTITCRASQ EIYGALNWY QQKPGKAPK LLIYGATNL QSGVPSRFS GSGSGTDFT LTISSLQPED FATYYCQDI YDAPWTFG GGTKVEIKR TVAAPSVFIF PPSDEQLKS GTASVVCLL NNFYPREAK VQWKVDNA LQSGNSQES VTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKH KVYACEVTH QGLSSPVTK SFNRGEC (配列番号159)	QVQLVQSGAEVKKP GSSVKVSCKASGYRF HNFAISWVRQAPGQ GLEWMGGIIPGHAK ANYAQKFQGRVTITA DESTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCARDGL GIRLFADWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAA GAPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPP CREEMTKNQVSLSC AVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLVSKLTV DKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKS LSLSPGSGGGGSGGG GSGGGGSAPTSSSTK KTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLT EMLTAKFYMPKKAT ELKHLQCLEEELKPL EEVLNLAQSKNFHLR PRDLISAINVIVLELK GSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSII STLT (配列番号160)	QVQLVQSGAEV KKPGSSVKVSCK ASGYRFHNFAIS WVRQAPGQGLE WMGGIIPGHAK ANYAQKFQGRV TITADESTSTAYM ELSSLRSEDTAV YYCARDGLGIRL FADWGQGTLVT VSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPE AAGAPSVFLFPP KPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQV CTLPPSREEMTK NQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMH EALHNHYTQKS LSLSPG (配列番号161)	QVQLVQSGAEV KKPGSSVKVSCK ASGYRFHNFAIS WVRQAPGQGLE WMGGIIPGHAK ANYAQKFQGRV TITADESTSTAYM ELSSLRSEDTAV YYCARDGLGIRL FADWGQGTLVT VSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPE AAGAPSVFLFPP KPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQV CTLPPSREEMTK NQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMH EALHNHYTQKS LSLSPGK (配列番号218)

【０１５４】

【表６－３】

xhCD8v3-IL-2m1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQEIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYGATNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQDIYDAPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(配列番号162)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGSRFYKFAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGHAKANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGLGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISAINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(配列番号163)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGSRFYKFAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGHAKANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGLGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(配列番号164)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGSRFYKFAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGHAKANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGLGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(配列番号219)

【０１５５】

【表６－４】

xhCD8v4-IL-2m1	DIQMTQSPS SLSASVGDR VTITCRASQ KIYGALNW YQQKPGKAP KLLIYGATN LQSGVPSRF SGSGSGTDF TLTISSLQPE DFATYYCQN TYDTPWTFG GGTKVEIKR TVAAPSVFIF PPSDEQLKS GTASVVCLL NNFYPREAK VQWKVDNA LQSGNSQES VTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKH KVYACEVTH QGLSSPVTK SFNRGEC (配列番号165)	QVQLVQSGAEVKKP GSSVKVSCKASGYTF TKYAISWVRQAPGQ GLEWMGGIIPGHAK ANYAQKFQGRVTITA DESTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCARDGL GIRLFADWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAA GAPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPP CREEMTKNQVSLSC AVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLVSKLTV DKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKS LSLSPGSGGGGSGGG GSGGGGSAPTSSSTK KTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLT EMLTAKFYMPKKAT ELKHLQCLEEELKPL EEVLNLAQSKNFHLR PRDLISAINVIVLELK GSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSII STLT (配列番号166)	QVQLVQSGAEV KKPGSSVKVSCK ASGYTFTKYAIS WVRQAPGQGLE WMGGIIPGHAK ANYAQKFQGRV TITADESTSTAYM ELSSLRSEDTAV YYCARDGLGIRL FADWGQGTLVT VSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPE AAGAPSVFLFPP KPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQV CTLPPSREEMTK NQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMH EALHNHYTQKS LSLSPG (配列番号167)	QVQLVQSGAEV KKPGSSVKVSCK ASGYTFTKYAIS WVRQAPGQGLE WMGGIIPGHAK ANYAQKFQGRV TITADESTSTAYM ELSSLRSEDTAV YYCARDGLGIRL FADWGQGTLVT VSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPE AAGAPSVFLFPP KPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQV CTLPPSREEMTK NQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMH EALHNHYTQKS LSLSPGK (配列番号220)

【０１５６】

【表６－５】

xhCD8v5-IL-2m1	DIQMTQSPS SLSASVGDR VTITCRASQ KIYGALNW YQQKPGKAP KLLIYGATN LQSGVPSRF SGSGSGTDF TLTISSLQPE DFATYYCQN TYDTPWTFG GGTKVEIKR TVAAPSVFIF PPSDEQLKS GTASVVCLL NNFYPREAK VQWKVDNA LQSGNSQES VTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKH KVYACEVTH QGLSSPVTK SFNRGEC (配列番号168)	QVQLVQSGAEVKKP GSSVKVSCKASGSGF RGHAISWVRQAPGQ GLEWMGGIIPGHAK ANYAQKFQGRVTITA DESTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCARDGL GIRLFADWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAA GAPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPP CREEMTKNQVSLSC AVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLVSKLTV DKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKS LSLSPGSGGGGSGGG GSGGGGSAPTSSSTK KTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLT EMLTAKFYMPKKAT ELKHLQCLEEELKPL EEVLNLAQSKNFHLR PRDLISAINVIVLELK GSETTFMCEYADETA TIVEFLNRWITFAQSII STLT (配列番号169)	QVQLVQSGAEV KKPGSSVKVSCK ASGSGFRGHAIS WVRQAPGQGLE WMGGIIPGHAK ANYAQKFQGRV TITADESTSTAYM ELSSLRSEDTAV YYCARDGLGIRL FADWGQGTLVT VSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPE AAGAPSVFLFPP KPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQV CTLPPSREEMTK NQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMH EALHNHYTQKS LSLSPG (配列番号170)	QVQLVQSGAEV KKPGSSVKVSCK ASGSGFRGHAIS WVRQAPGQGLE WMGGIIPGHAK ANYAQKFQGRV TITADESTSTAYM ELSSLRSEDTAV YYCARDGLGIRL FADWGQGTLVT VSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPE AAGAPSVFLFPP KPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQV CTLPPSREEMTK NQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMH EALHNHYTQKS LSLSPGK (配列番号221)

【０１５７】

【表６－６】

xhCD8v6-IL-2m1	EIVLTQSPAT LSVSPGERA TLSCRASQS VSSNLAWY QQKPGQAPR LLIYGASSR ATGIPDRFSG SGSGTDFTL TISRLEPEDF AVYYCQQY GSSPPVTFG QGTKVEIKR TVAAPSVFIF PPSDEQLKS GTASVVCLL NNFYPREAK VQWKVDNA LQSGNSQES VTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKH KVYACEVTH QGLSSPVTK SFNRGEC (配列番号171)	EVQLVESGGGAVRPG GSLRLSCAASGFTFD DYGMSWVRQAPGK GLEWVSDINWSGEIT AYADSVKGRFTISRD NAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCARSNSY RWDDALDIWGQGT MVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCP APEAAGAPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPCREEMTKN QVSLSCAVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFL VSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGSGG GGSGGGGSGGGGSA PTSSSTKKTQLQLEH LLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTAKFY MPKKATELKHLQCL EEELKPLEEVLNLAQ SKNFHLRPRDLISAIN VIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNR WITFAQSIISTLT (配列番号172)	EVQLVESGGGAV RPGGSLRLSCAA SGFTFDDYGMS WVRQAPGKGLE WVSDINWSGEIT AYADSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAV YYCARSNSYRW DDALDIWGQGT MVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPA PEAAGAPSVFLF PPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQV CTLPPSREEMTK NQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMH EALHNHYTQKS LSLSPG (配列番号173)	EVQLVESGGGAV RPGGSLRLSCAA SGFTFDDYGMS WVRQAPGKGLE WVSDINWSGEIT AYADSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAV YYCARSNSYRW DDALDIWGQGT MVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPA PEAAGAPSVFLF PPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQV CTLPPSREEMTK NQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMH EALHNHYTQKS LSLSPGK (配列番号222)

【０１５８】

【表６－７】

xhCD8v7-IL-2m1	EIVLTQSPAT LSVTPGEGA TLSCRASHS VGSNLAWY QQKPGQAPR LLIYDASNR ATGIPARFSG SGSGTDFTL TISSLEPEDL AVYYCQQRS NWPPTFGQG TRLEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTA SVVCLLNNF YPREAKVQ WKVDNALQ SGNSQESVT EQDSKDSTY SLSSTLTLSK ADYEKHKV YACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC (配列番号174)	EVQLVESGGGLVQPG RSLRLSCAASGFTFD DYAMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDGSNK YYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAKDRIG WYDYDAFDIWGQGT MVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCP APEAAGAPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPCREEMTKN QVSLSCAVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFL VSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGSGG GGSGGGGSGGGGSA PTSSSTKKTQLQLEH LLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTAKFY MPKKATELKHLQCL EEELKPLEEVLNLAQ SKNFHLRPRDLISAIN VIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNR WITFAQSIISTLT (配列番号175)	EVQLVESGGGLV QPGRSLRLSCAA SGFTFDDYAMH WVRQAPGKGLE WVAVISYDGSNK YYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAV YYCAKDRIGWY DYDAFDIWGQG TMVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPA PEAAGAPSVFLF PPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQV CTLPPSREEMTK NQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMH EALHNHYTQKS LSLSPG (配列番号176)	EVQLVESGGGLV QPGRSLRLSCAA SGFTFDDYAMH WVRQAPGKGLE WVAVISYDGSNK YYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAV YYCAKDRIGWY DYDAFDIWGQG TMVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPA PEAAGAPSVFLF PPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQV CTLPPSREEMTK NQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMH EALHNHYTQKS LSLSPGK (配列番号223)

【０１５９】

【表６－８】

xhCD8v8-IL-2m1	DIQMTQSPA SLSVSVGET VTITCRASE NIYSNLAWY QQKQGKSPQ LLVYAATNL ADGVPSRFS GSGSGTQYS LKINSLQSED FGSYYCQHF WGTPWTFG GGTKLEIKR TVAAPSVFIF PPSDEQLKS GTASVVCLL NNFYPREAK VQWKVDNA LQSGNSQES VTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKH KVYACEVTH QGLSSPVTK SFNRGEC (配列番号187)	QVQLQQSGAELVRP GSSVKISCKASGYAF SSYWMNWVKQRPG QGLEWIGQIYPGDGD TNYNGKFKGKATLTA DKSSSTAYMQLSSLT SEDSAVYFCARSGAA FSSYYAMDYWGQGT SVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCP APEAAGAPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPCREEMTKN QVSLSCAVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFL VSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGSGG GGSGGGGSGGGGSA PTSSSTKKTQLQLEH LLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTAKFY MPKKATELKHLQCL EEELKPLEEVLNLAQ SKNFHLRPRDLISAIN VIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNR WITFAQSIISTLT (配列番号188)	QVQLQQSGAEL VRPGSSVKISCK ASGYAFSSYWM NWVKQRPGQGL EWIGQIYPGDGD TNYNGKFKGKA TLTADKSSSTAY MQLSSLTSEDSA VYFCARSGAAFS SYYAMDYWGQ GTSVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCP APEAAGAPSVFL FPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQV CTLPPSREEMTK NQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMH EALHNHYTQKS LSLSPG (配列番号189)	QVQLQQSGAEL VRPGSSVKISCK ASGYAFSSYWM NWVKQRPGQGL EWIGQIYPGDGD TNYNGKFKGKA TLTADKSSSTAY MQLSSLTSEDSA VYFCARSGAAFS SYYAMDYWGQ GTSVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCP APEAAGAPSVFL FPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQV CTLPPSREEMTK NQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMH EALHNHYTQKS LSLSPGK (配列番号224)

【０１６０】

【表６－９】

xhCD8v9-IL-2m1	DIQMTQSPS SLSASVGDR VTITCRASQ EIYGALNWY QQKPGKAPK LLIYGATNL QSGVPSRFS GSGSGTDFT LTISSLQPED FATYYCQST YDAPWTFG GGTKVEIKR TVAAPSVFIF PPSDEQLKS GTASVVCLL NNFYPREAK VQWKVDNA LQSGNSQES VTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKH KVYACEVTH QGLSSPVTK SFNRGEC (配列番号298)	QVQLVQSGAEVKKP GSSVKVSCKASGGTF SSYAISWVRQAPGQG LEWMGGIIPGAATAN YAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSE DTAVYYCARDAAGIR LFADWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPEAAGA PSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPCRE EMTKNQVSLSCAVK GFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDS DGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLS PGSGGGGSGGGGSG GGGSAPTSSSTKKTQ LQLEHLLLDLQMILN GINNYKNPKLTEMLT AKFYMPKKATELKH LQCLEEELKPLEEVL NLAQSKNFHLRPRDL ISAINVIVLELKGSET TFMCEYADETATIVE FLNRWITFAQSIISTLT (配列番号299)	QVQLVQSGAEV KKPGSSVKVSCK ASGGTFSSYAIS WVRQAPGQGLE WMGGIIPGAATA NYAQKFQGRVTI TADESTSTAYME LSSLRSEDTAVY YCARDAAGIRLF ADWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAA GAPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEV TCVVVDVSHED PEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKA KGQPREPQVCTL PPSREEMTKNQV SLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVF SCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPG (配列番号300)	QVQLVQSGAEV KKPGSSVKVSCK ASGGTFSSYAIS WVRQAPGQGLE WMGGIIPGAATA NYAQKFQGRVTI TADESTSTAYME LSSLRSEDTAVY YCARDAAGIRLF ADWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAA GAPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEV TCVVVDVSHED PEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKA KGQPREPQVCTL PPSREEMTKNQV SLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVF SCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPG K (配列番号301)

【０１６１】

【表６－１０】

xhCD8v10-IL-2m1	EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSV SSNLAWYQ QKPGQAPRL LIYGASSRAT GIPDRFSGSG SGTDFTLTIS RLEPEDFAV YYCQQYGSS PPVTFGQGT KVEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTA SVVCLLNNF YPREAKVQ WKVDNALQ SGNSQESVT EQDSKDSTY SLSSTLTLSK ADYEKHKV YACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC (配列番号 302)	EVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGL EWVSDITYAGGSTAY ADSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCARSNAYA WDDALDIWGQGTM VTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPA PEAAGAPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQ VYTLPPCREEMTKN QVSLSCAVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFL VSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGSGG GGSGGGGSGGGGSA PTSSSTKKTQLQLEH LLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTAKFY MPKKATELKHLQCL EEELKPLEEVLNLAQ SKNFHLRPRDLISAIN VIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNR WITFAQSIISTLT (配列番号 303)	EVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAA SGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEW VSDITYAGGSTA YADSVKGRFTIS RDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAV YYCARSNAYAW DDALDIWGQGT MVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPA PEAAGAPSVFLF PPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQV CTLPPSREEMTK NQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMH EALHNHYTQKS LSLSPG (配列番号 304)	EVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAA SGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEW VSDITYAGGSTA YADSVKGRFTIS RDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAV YYCARSNAYAW DDALDIWGQGT MVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPA PEAAGAPSVFLF PPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQV CTLPPSREEMTK NQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMH EALHNHYTQKS LSLSPGK (配列番号 305)

【０１６２】

【表６－１１】

xhCD8v11-IL-2m1	EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSV SSNLAWYQ QKPGQAPRL LIYGASSRAT GIPDRFSGSG SGTDFTLTIS RLEPEDFAV YYCQQYGSS PPVTFGQGT KVEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTA SVVCLLNNF YPREAKVQ WKVDNALQ SGNSQESVT EQDSKDSTY SLSSTLTLSK ADYEKHKV YACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC (配列番号306)	EVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGL EWVSDITYAGGSTAY ADSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCARSNAYA WDDALDIWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAP EAAGAPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQV YTLPPCREEMTKNQ VSLSCAVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFL VSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGSGG GGSGGGGSGGGGSA PTSSSTKKTQLQLEH LLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTAKFY MPKKATELKHLQCL EEELKPLEEVLNLAQ SKNFHLRPRDLISAIN VIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNR WITFAQSIISTLT (配列番号307)	EVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAA SGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEW VSDITYAGGSTA YADSVKGRFTIS RDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAV YYCARSNAYAW DDALDIWGQGT LVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPA PEAAGAPSVFLF PPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQV CTLPPSREEMTK NQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMH EALHNHYTQKS LSLSPG (配列番号308)	EVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAA SGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEW VSDITYAGGSTA YADSVKGRFTIS RDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAV YYCARSNAYAW DDALDIWGQGT LVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPA PEAAGAPSVFLF PPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQV CTLPPSREEMTK NQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMH EALHNHYTQKS LSLSPGK (配列番号309)

【０１６３】

【表６－１２】

xhCD8v12-IL-2m1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYGASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSTYTAPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(配列番号310)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGYATANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDAAGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISAINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(配列番号311)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGYATANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDAAGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(配列番号312)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGYATANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDAAGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(配列番号313)

【０１６４】

【表６－１３】

xhCD8v13-IL-2m1	DIQMTQSPS SLSASVGDR VTITCRASQ EIYGALNWY QQKPGKAPK LLIYGATNL QSGVPSRFS GSGSGTDFT LTISSLQPED FATYYCQST YDAPWTFG GGTKVEIKR TVAAPSVFIF PPSDEQLKS GTASVVCLL NNFYPREAK VQWKVDNA LQSGNSQES VTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKH KVYACEVTH QGLSSPVTK SFNRGEC (配列番号314)	QVQLVQSGAEVKKP GSSVKVSCKASGGTF SSYAISWVRQAPGQG LEWMGGIIPGYATAN YAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSE DTAVYYCARDAAGIR LFADWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPEAAGA PSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPCRE EMTKNQVSLSCAVK GFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDS DGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLS PGSGGGGSGGGGSG GGGSAPTSSSTKKTQ LQLEHLLLDLQMILN GINNYKNPKLTEMLT AKFYMPKKATELKH LQCLEEELKPLEEVL NLAQSKNFHLRPRDL ISAINVIVLELKGSET TFMCEYADETATIVE FLNRWITFAQSIISTLT (配列番号315)	QVQLVQSGAEV KKPGSSVKVSCK ASGGTFSSYAIS WVRQAPGQGLE WMGGIIPGYATA NYAQKFQGRVTI TADESTSTAYME LSSLRSEDTAVY YCARDAAGIRLF ADWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAA GAPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEV TCVVVDVSHED PEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKA KGQPREPQVCTL PPSREEMTKNQV SLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVF SCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPG (配列番号316)	QVQLVQSGAEV KKPGSSVKVSCK ASGGTFSSYAIS WVRQAPGQGLE WMGGIIPGYATA NYAQKFQGRVTI TADESTSTAYME LSSLRSEDTAVY YCARDAAGIRLF ADWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAA GAPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEV TCVVVDVSHED PEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKA KGQPREPQVCTL PPSREEMTKNQV SLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVF SCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPG K (配列番号317)

【０１６５】

【表６－１４】

xhCD8v14-IL-2m1	EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSV SSNLAWYQ QKPGQAPRL LIYGASSRAT GIPDRFSGSG SGTDFTLTIS RLEPEDFAV YYCQQYGSS PPVTFGQGT KVEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTA SVVCLLNNF YPREAKVQ WKVDNALQ SGNSQESVT EQDSKDSTY SLSSTLTLSK ADYEKHKV YACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC (配列番号318)	EVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGL EWVSDISYAGGSTAY ADSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCARSNAYA WDDALDIWGQGTM VTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPA PEAAGAPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQ VYTLPPCREEMTKN QVSLSCAVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFL VSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGSGG GGSGGGGSGGGGSA PTSSSTKKTQLQLEH LLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTAKFY MPKKATELKHLQCL EEELKPLEEVLNLAQ SKNFHLRPRDLISAIN VIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNR WITFAQSIISTLT (配列番号319)	EVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAA SGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEW VSDISYAGGSTA YADSVKGRFTIS RDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAV YYCARSNAYAW DDALDIWGQGT MVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPA PEAAGAPSVFLF PPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQV CTLPPSREEMTK NQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMH EALHNHYTQKS LSLSPG (配列番号320)	EVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAA SGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEW VSDISYAGGSTA YADSVKGRFTIS RDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAV YYCARSNAYAW DDALDIWGQGT MVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPA PEAAGAPSVFLF PPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQV CTLPPSREEMTK NQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMH EALHNHYTQKS LSLSPGK (配列番号321)

【０１６６】

【表６－１５】

xhCD8v15-IL-2m1	EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSV SSNLAWYQ QKPGQAPRL LIYGASSRAT GIPDRFSGSG SGTDFTLTIS RLEPEDFAV YYCQQYGSS PPVTFGQGT KVEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTA SVVCLLNNF YPREAKVQ WKVDNALQ SGNSQESVT EQDSKDSTY SLSSTLTLSK ADYEKHKV YACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC (配列番号 322)	EVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGL EWVSDISYAGGSTAY ADSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCARSNAYA WDDALDIWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAP EAAGAPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQV YTLPPCREEMTKNQ VSLSCAVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFL VSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGSGG GGSGGGGSGGGGSA PTSSSTKKTQLQLEH LLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTAKFY MPKKATELKHLQCL EEELKPLEEVLNLAQ SKNFHLRPRDLISAIN VIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNR WITFAQSIISTLT (配列番号 323)	EVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAA SGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEW VSDISYAGGSTA YADSVKGRFTIS RDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAV YYCARSNAYAW DDALDIWGQGT LVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPA PEAAGAPSVFLF PPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQV CTLPPSREEMTK NQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMH EALHNHYTQKS LSLSPG (配列番号 324)	EVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAA SGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEW VSDISYAGGSTA YADSVKGRFTIS RDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAV YYCARSNAYAW DDALDIWGQGT LVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPA PEAAGAPSVFLF PPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQV CTLPPSREEMTK NQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMH EALHNHYTQKS LSLSPGK (配列番号 325)

【０１６７】

【表６－１６】

xhCD8v9-IL-2m4	DIQMTQSPS SLSASVGDR VTITCRASQ EIYGALNWY QQKPGKAPK LLIYGATNL QSGVPSRFS GSGSGTDFT LTISSLQPED FATYYCQST YDAPWTFG GGTKVEIKR TVAAPSVFIF PPSDEQLKS GTASVVCLL NNFYPREAK VQWKVDNA LQSGNSQES VTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKH KVYACEVTH QGLSSPVTK SFNRGEC (配列番号326)	QVQLVQSGAEVKKP GSSVKVSCKASGGTF SSYAISWVRQAPGQG LEWMGGIIPGAATAN YAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSE DTAVYYCARDAAGIR LFADWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPEAAGA PSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPCRE EMTKNQVSLSCAVK GFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDS DGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLS PGSGGGGSGGGGSG GGGSAPTSSSTKKTQ LQLEELLLDLQMILN GINNYKNPKLTEMLT AKFYMPKKATELKH LQCLEEELKPLEEVL NLAQSKNFHLRPRDL ISNINVIVLELKGSET TFMCEYADETATIVE FLNRWITFAQSIISTLT (配列番号327)	QVQLVQSGAEV KKPGSSVKVSCK ASGGTFSSYAIS WVRQAPGQGLE WMGGIIPGAATA NYAQKFQGRVTI TADESTSTAYME LSSLRSEDTAVY YCARDAAGIRLF ADWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAA GAPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEV TCVVVDVSHED PEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKA KGQPREPQVCTL PPSREEMTKNQV SLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVF SCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPG (配列番号328)	QVQLVQSGAEV KKPGSSVKVSCK ASGGTFSSYAIS WVRQAPGQGLE WMGGIIPGAATA NYAQKFQGRVTI TADESTSTAYME LSSLRSEDTAVY YCARDAAGIRLF ADWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAA GAPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEV TCVVVDVSHED PEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKA KGQPREPQVCTL PPSREEMTKNQV SLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVF SCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPG K (配列番号329)

【０１６８】

【表６－１７】

xhCD8v10-IL-2m4	EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSV SSNLAWYQ QKPGQAPRL LIYGASSRAT GIPDRFSGSG SGTDFTLTIS RLEPEDFAV YYCQQYGSS PPVTFGQGT KVEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTA SVVCLLNNF YPREAKVQ WKVDNALQ SGNSQESVT EQDSKDSTY SLSSTLTLSK ADYEKHKV YACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC (配列番号 330)	EVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGL EWVSDITYAGGSTAY ADSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCARSNAYA WDDALDIWGQGTM VTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPA PEAAGAPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQ VYTLPPCREEMTKN QVSLSCAVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFL VSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGSGG GGSGGGGSGGGGSA PTSSSTKKTQLQLEE LLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTAKFY MPKKATELKHLQCL EEELKPLEEVLNLAQ SKNFHLRPRDLISNIN VIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNR WITFAQSIISTLT (配列番号 331)	EVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAA SGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEW VSDITYAGGSTA YADSVKGRFTIS RDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAV YYCARSNAYAW DDALDIWGQGT MVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPA PEAAGAPSVFLF PPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQV CTLPPSREEMTK NQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMH EALHNHYTQKS LSLSPG (配列番号 332)	EVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAA SGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEW VSDITYAGGSTA YADSVKGRFTIS RDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAV YYCARSNAYAW DDALDIWGQGT MVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPA PEAAGAPSVFLF PPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQV CTLPPSREEMTK NQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMH EALHNHYTQKS LSLSPGK (配列番号 333)

【０１６９】

【表６－１８】

xhCD8v11-IL-2m4	EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSV SSNLAWYQ QKPGQAPRL LIYGASSRAT GIPDRFSGSG SGTDFTLTIS RLEPEDFAV YYCQQYGSS PPVTFGQGT KVEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTA SVVCLLNNF YPREAKVQ WKVDNALQ SGNSQESVT EQDSKDSTY SLSSTLTLSK ADYEKHKV YACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC (配列番号 334)	EVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGL EWVSDITYAGGSTAY ADSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCARSNAYA WDDALDIWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAP EAAGAPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQV YTLPPCREEMTKNQ VSLSCAVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFL VSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGSGG GGSGGGGSGGGGSA PTSSSTKKTQLQLEE LLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTAKFY MPKKATELKHLQCL EEELKPLEEVLNLAQ SKNFHLRPRDLISNIN VIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNR WITFAQSIISTLT (配列番号 335)	EVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAA SGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEW VSDITYAGGSTA YADSVKGRFTIS RDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAV YYCARSNAYAW DDALDIWGQGT LVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPA PEAAGAPSVFLF PPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQV CTLPPSREEMTK NQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMH EALHNHYTQKS LSLSPG (配列番号 336)	EVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAA SGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEW VSDITYAGGSTA YADSVKGRFTIS RDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAV YYCARSNAYAW DDALDIWGQGT LVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPA PEAAGAPSVFLF PPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQV CTLPPSREEMTK NQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMH EALHNHYTQKS LSLSPGK (配列番号 337)

【０１７０】

【表６－１９】

xhCD8v12-IL-2m4	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYGASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSTYTAPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(配列番号338)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGYATANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDAAGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEELLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(配列番号339)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGYATANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDAAGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(配列番号340)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGYATANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDAAGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(配列番号341)

【０１７１】

【表６－２０】

xhCD8v13-IL-2m4	DIQMTQSPS SLSASVGDR VTITCRASQ EIYGALNWY QQKPGKAPK LLIYGATNL QSGVPSRFS GSGSGTDFT LTISSLQPED FATYYCQST YDAPWTFG GGTKVEIKR TVAAPSVFIF PPSDEQLKS GTASVVCLL NNFYPREAK VQWKVDNA LQSGNSQES VTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKH KVYACEVTH QGLSSPVTK SFNRGEC (配列番号342)	QVQLVQSGAEVKKP GSSVKVSCKASGGTF SSYAISWVRQAPGQG LEWMGGIIPGYATAN YAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSE DTAVYYCARDAAGIR LFADWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPEAAGA PSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPCRE EMTKNQVSLSCAVK GFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDS DGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLS PGSGGGGSGGGGSG GGGSAPTSSSTKKTQ LQLEELLLDLQMILN GINNYKNPKLTEMLT AKFYMPKKATELKH LQCLEEELKPLEEVL NLAQSKNFHLRPRDL ISNINVIVLELKGSET TFMCEYADETATIVE FLNRWITFAQSIISTLT (配列番号343)	QVQLVQSGAEV KKPGSSVKVSCK ASGGTFSSYAIS WVRQAPGQGLE WMGGIIPGYATA NYAQKFQGRVTI TADESTSTAYME LSSLRSEDTAVY YCARDAAGIRLF ADWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAA GAPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEV TCVVVDVSHED PEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKA KGQPREPQVCTL PPSREEMTKNQV SLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVF SCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPG (配列番号344)	QVQLVQSGAEV KKPGSSVKVSCK ASGGTFSSYAIS WVRQAPGQGLE WMGGIIPGYATA NYAQKFQGRVTI TADESTSTAYME LSSLRSEDTAVY YCARDAAGIRLF ADWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAA GAPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEV TCVVVDVSHED PEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKA KGQPREPQVCTL PPSREEMTKNQV SLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVF SCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPG K (配列番号345)

【０１７２】

【表６－２１】

xhCD8v14-IL-2m4	EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSV SSNLAWYQ QKPGQAPRL LIYGASSRAT GIPDRFSGSG SGTDFTLTIS RLEPEDFAV YYCQQYGSS PPVTFGQGT KVEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTA SVVCLLNNF YPREAKVQ WKVDNALQ SGNSQESVT EQDSKDSTY SLSSTLTLSK ADYEKHKV YACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC (配列番号346)	EVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGL EWVSDISYAGGSTAY ADSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCARSNAYA WDDALDIWGQGTM VTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPA PEAAGAPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQ VYTLPPCREEMTKN QVSLSCAVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFL VSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGSGG GGSGGGGSGGGGSA PTSSSTKKTQLQLEE LLLDLQMILNGINNY KNPKLTEMLTAKFY MPKKATELKHLQCL EEELKPLEEVLNLAQ SKNFHLRPRDLISNIN VIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNR WITFAQSIISTLT (配列番号347)	EVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAA SGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEW VSDISYAGGSTA YADSVKGRFTIS RDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAV YYCARSNAYAW DDALDIWGQGT MVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPA PEAAGAPSVFLF PPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQV CTLPPSREEMTK NQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMH EALHNHYTQKS LSLSPG (配列番号348)	EVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAA SGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEW VSDISYAGGSTA YADSVKGRFTIS RDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAV YYCARSNAYAW DDALDIWGQGT MVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPA PEAAGAPSVFLF PPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQV CTLPPSREEMTK NQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMH EALHNHYTQKS LSLSPGK (配列番号349)

【０１７３】

【表６－２２】

xhCD8v15-IL-2m4	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPVTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(配列番号350)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDISYAGGSTAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSNAYAWDDALDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEELLLDLQMILNGINNYKNPKLTEMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT(配列番号351)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDISYAGGSTAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSNAYAWDDALDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(配列番号352)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDISYAGGSTAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSNAYAWDDALDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(配列番号353)

【０１７４】

ＩＬ－２融合タンパク質の特性

抗原発現細胞に対する、ＩＬ－２ポリペプチドを含む標的化ＩＬ－２融合タンパク質の優先的な活性は、ＩＬ－２Ｒβγまたは ＩＬ－２Ｒαβγも発現する抗原発現細胞及び抗原非発現細胞を含むアッセイで示される。そのようなアッセイの１つは、ＩＬ－２ポリペプチドへの曝露時にヒト末梢血及び／または腫瘍浸潤免疫細胞などのヒト免疫細胞におけるＳＴＡＴ５（ｐＳＴＡＴ５）のリン酸化及び／または増殖マーカーＫｉ－６７の発現を測定するｉｎ　ｖｉｔｒｏアッセイである。アッセイの一形式では、標的ＩＬ－２融合タンパク質の活性を抗原発現細胞及び非発現細胞で測定して、抗原発現細胞での選択性を実

証する。アッセイの別の形式では、抗原発現細胞上の、ＩＬ－２ポリペプチドを含む標的化ＩＬ－２融合タンパク質の活性を、同じＩＬ－２ポリペプチドを含む非標的化ＩＬ－２融合タンパク質、及び抗原発現細胞上のいずれの抗原も認識しない対照抗体の活性と比較して、抗原結合分子に融合させた場合のＩＬ－２ポリペプチドのシグナル伝達におけるレスキューの大きさを実証する。

【０１７５】

いくつかの実施形態では、ＣＤ８ｂ抗原結合分子を含有する本開示の融合タンパク質は、ＣＤ８ｂ－ＩＬ－２Ｒβ＋細胞に比べてＣＤ８ｂ＋ＩＬ－２Ｒβ＋細胞を、少なくとも１０倍、少なくとも５０倍、または少なくとも１００倍活性化する。いくつかの実施形態では、前記融合タンパク質は、前記ＩＬ－２変異型ポリペプチド、及び前記細胞上に発現するいずれの抗原にも結合しない対照抗体を含む融合分子と比較して、ＣＤ８ｂ＋ＩＬ－２Ｒβ＋細胞を５０倍、１００倍、または２００倍超活性化する。ＩＬ－２融合タンパク質による前記細胞の活性化は、前記ＩＬ－２融合タンパク質による処理後に前記細胞においてｐＳＴＡＴ５または細胞増殖マーカーＫｉ６７の発現を測定することによって特定される。

【０１７６】

いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、以下のうちの１つ以上を示す：ヒトＣＤ８に結合し、ＣＤ８とＭＨＣクラスＩとの相互作用を遮断せず、かつ、例えば、ＮＫ細胞の活性化と比較して、少なくとも１０倍、２５倍、５０倍、１００倍、２５０倍、５００倍、または１０００倍の効力でＣＤ８＋Ｔ細胞を活性化する。いくつかの実施形態では、本開示の抗ＣＤ８抗体または融合タンパク質がＣＤ８とＭＨＣクラスＩとの相互作用を遮断するかどうかを、例えば、抗ＣＤ８抗体または融合タンパク質の存在下または非存在下でのＣＤ８＋Ｔ細胞の活性化状態（例えば、抗原刺激時の）をアッセイすることによって分析することができる。いくつかの実施形態では、ＣＤ８＋Ｔ細胞及び／またはＮＫ細胞の活性化を、例えば、増殖（例えば、Ｋｉ６７）、ＩＬ－２Ｒβ／γ下流シグナル伝達、及び／またはＳＴＡＴ５下流シグナル伝達の１つ以上のマーカー（例えば、１つ以上のマーカーを発現する処理された細胞の割合）をアッセイすることによって測定する。

【０１７７】

ＩＬ－２１ポリペプチド

インターロイキン－２１（ＩＬ－２１）は、Ｔ細胞、Ｂ細胞、ＮＫ細胞、及び骨髄細胞によって発現され得るサイトカインであり、自然免疫細胞と適応免疫細胞の両方の活性を調節し、Ｔ細胞の生存及びエフェクター機能を改善する。いくつかの第Ｉ相及び第ＩＩ相臨床試験には、黒色腫、腎細胞癌、急性骨髄性白血病、非ホジキンリンパ腫、卵巣癌、結腸直腸癌、全身性エリテマトーデス、クローン病、及び関節リウマチを含む、がん、炎症性疾患、及び自己免疫疾患の治療のための治験製品としてＩＬ－２１が含まれている。

【０１７８】

ＩＬ－２１は、４ヘリックスバンドル構造を有し、モノマーとして存在する。ヒトでは、ＩＬ－２１の２つのアイソフォームが公知であり、それらの各々は前駆体分子に由来する。この第１のＩＬ－２１アイソフォームは、１６２アミノ酸（ａａ）を含み、このうちの最初の２９残基がシグナルペプチドを構成し、第２のＩＬ－２１アイソフォームは１５３ａａを含み、そのうちの最初の２９残基が、第１のアイソフォームと同様にシグナルペプチドを構成する。

【０１７９】

ＩＬ－２１は、ＩＬ－２１受容体（ＩＬ－２１Ｒ）及び共通のガンマ鎖（γｃ）からなるヘテロ二量体ＩＬ－２１受容体複合体に結合する。ＩＬ－２１受容体複合体は、Ｔ細胞、Ｂ細胞、及びＮＫ細胞の表面に発現する。ＩＬ－２１受容体複合体は、これらのサイトカイン受容体複合体の各々がγｃを含むという点で、ＩＬ－２受容体複合体と構造が類似している。

【０１８０】

ＩＬ－２１がＩＬ－２１受容体複合体に結合すると、ＪＡＫ／ＳＴＡＴシグナル伝達経路が活性化され、標的遺伝子が活性化される。ＩＬ－２１が誘導するシグナル伝達は治療上望ましい場合があるが、ＩＬ－２１の幅広い発現特性を考慮に入れ、また、ＩＬ－２１がＣＤ８＋Ｔ細胞応答を増強し、抗原提示及びＴ細胞プライミングを抑制する能力を有するという事実から、シグナル伝達のタイミング及び位置について慎重な検討が必要である。

【０１８１】

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書で配列番号３９０として示されるヒトＩＬ－２１アミノ酸配列と比較して、少なくとも１つのアミノ酸置換を含むＩＬ－２１ポリペプチドを提供する。いくつかの実施形態では、「野生型ＩＬ－２１」及び「ヒトＩＬ－２１」は、同じ意味で使用され、配列番号３９０のアミノ酸配列を指す。配列番号３９０と比較して少なくとも１つのアミノ酸置換を含むそのようなＩＬ－２１ポリペプチドは、本明細書でＩＬ－２１変異タンパク質とも称される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のＩＬ－２１ポリペプチドは、少なくとも１つ、かつＸ個以下のアミノ酸置換を含み、その場合、Ｘは、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、またはそれ以上である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０と比較して少なくとも３５個のアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のＩＬ－２１ポリペプチドは、ヒトＩＬ－２１のアミノ酸配列（配列番号３９０）から、１０アミノ酸、１５アミノ酸、２０アミノ酸、または２５アミノ酸だけ異なるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のＩＬ－２１ポリペプチドは、ヒトＩＬ－２１のアミノ酸配列（配列番号３９０）から１６アミノ酸以下だけ異なるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のＩＬ－２１ポリペプチドは、ヒトＩＬ－２１のアミノ酸配列（配列番号３９０）から４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６アミノ酸だけ異なるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のＩＬ－２１ポリペプチドは、ヒトＩＬ－２１のアミノ酸配列（配列番号３９０）から７アミノ酸以下または５アミノ酸以下だけ異なるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のＩＬ－２１ポリペプチドまたはその機能的断片もしくはバリアントは、ヒトＩＬ－２１のアミノ酸配列（配列番号３９０）から１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６アミノ酸だけ異なるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のＩＬ－２１ポリペプチドは、ヒトＩＬ－２１のアミノ酸配列（配列番号３９０）から３、４、５、または６アミノ酸だけ異なるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のＩＬ－２１ポリペプチドは、ヒトＩＬ－２１のアミノ酸配列（配列番号３９０）から５～１６アミノ酸だけ異なるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のＩＬ－２１ポリペプチドは、ヒトＩＬ－２１のアミノ酸配列（配列番号３９０）から３～６アミノ酸または１～５アミノ酸だけ異なるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のＩＬ－２１は、ヒトＩＬ－２１のアミノ酸配列（配列番号３９０）から１または２アミノ酸だけ異なるアミノ酸配列を含む。

【０１８２】

等電点または電荷分布の変化

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、ＩＬ－２１Ｒへの結合に影響を与えるかまたは影響を与えずに等電点を変化させる少なくとも１つの変異を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、ＩＬ－２１Ｒへの結合に影響を与えずに等電点を変化させる少なくとも１つの変異を含む。タンパク質の等電点の変化は、表面電荷分布を変化させ、それによって所与のタンパク質のタンパク質収量、非特異的結合、及び血中半減期または循環半減期に影響を及ぼし得る。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドにおける変異は、公開されているデータベースＰｒｏｔＰａｒａｍ（ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ）（参照により本明細書に援用される）によって測定される所与の単位で

理論的な等電点を低下させる。

【０１８３】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、約９．４２の等電点を有する配列番号３９０の等電点と比較して、約０．６～約５．０単位の等電点の差を有する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、約６．０～約９．０の等電点を有する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、約６～約９の理論的等電点を有する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、少なくとも約６の理論的等電点を有する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、最大で約９の理論的等電点を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、約９～約８．９、約９～約８．８、約９～約８．７、約９～約８．５、約９～約８．３、約９～約８．１、約９～約７．９、約９～約７．７、約９～約７．５、約９～約７．３、約９～約７、約９～約６．５、約９～約６．０、約８．９～約８．８、約８．９～約８．７、約８．９～約８．５、約８．９～約８．３、約８．９～約８．１、約８．９～約７．９、約８．９～約７．７、約８．９～約７．５、約８．９～約７．３、約８．９～約７、約８．９～約６．５、約８．９～約６．０、約８．８～約８．７、約８．８～約８．５、約８．８～約８．３、約８．８～約８．１、約８．８～約７．９、約８．８～約７．７、約８．８～約７．５、約８．８～約７．３、約８．８～約７、約８．８～約６．５、約８．８～約６．０、約８．７～約８．６、約８．７～約８．５、約８．７～約８．３、約８．７～約８．１、約８．７～約７．９、約８．７～約７．７、約８．７～７．５、約８．７～約７．３、約８．７～約７、約８．７～約６．５、約８．７～約６．０、約８．５～約８．３、約８．５～約８．４、約８．５～約８．３９、約８．５～約８．１、約８．５～約７．９、約８．５～約７．７、約８．５～約７．５、約８．５～約７．３、約８．５～約７、約８．５～約６．５、約８．５～約６．０、約８．３９、約８．３～約８．１、約８．３～約７．９、約８．３～約７．７、約８．３～約７．５、約８．３～約７．３、約８．３～約７、約８．３～約６．５、約８．３～約６．０、約８．１～約７．９、約８．１～約７．７、約８．１～約７．５、約８．１～約７．３、約８．１～約７、約８．１～約６．５、約８．１～約６．０、約７．９～約７．７、約７．９～約７．５、約７．９～約７．３、約７．９～約７、約７．９～約６．５、約７．９～約６．０、約７．７～約７．５、約７．７～約７．３、約７．７～約７、約７．５～約７．３、約７．５～約７、または約７．３～約７、約７．３～約６．５、約７．３～約６．０、約７．０～約６．５、約７．０～約６．０、または約６．５～約６．０の理論的等電点を有する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドまたはその機能的断片もしくはバリアントは、約９、約８．９、約８．８、約８．７９、約８．７、約８．５、約８．３９、約８．３、約８．１、約７．９、約７．７、約７．５、約７．３、約７、約６．５、または約６．０の理論的等電点を有する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、９．０未満の理論的等電点を有する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、８．９未満、８．８未満、８．７未満、８．５未満、８．３未満、８．１未満、７．９未満、７．７未満、７．５未満、７．３未満、７．２未満、７．０未満、６．５未満、または６．２未満の理論的等電点を有する。

【０１８４】

いくつかの例では、等電点の変化により、ヒトＩＬ－２１と比較して、精製中のＩＬ－２１ポリペプチドのタンパク質の収量が増加し得る。いくつかの実施形態では、タンパク質収量の増加は、ヒトＩＬ－２１に比べて少なくとも５％多い。いくつかの実施形態では、増加したタンパク質収量は、野生型ＩＬ－２１に比べて、少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、５０％、７５％、１００％、１２５％、１５０％、１７５％、２００％、２２５％、２５０％、２７５％、または３００％多い。いくつかの実施形態では、増加したタンパク質収量は、ヒトＩＬ－２１に比べて、少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、５０％、７５％、１００％、１２５％、１５０％、１７５％、２００％、２２５％、２５０％、２７５％、または３００％多い。いくつかの実施形態では、増加したタンパク質収量は、５％～１０％、５％～１５％、５％～２０％、５％～２５％

、５％～５０％、５％～７５％、５％～１００％、５％～１２５％、５％～１５０％、５％～１７５％、５％～２００％、５％～２２５％、５％～２５０％、５％～２７５％、５％～３００％、１０％～１５％、１０％～２０％、１０％～２５％、１０％～５０％、１０％～７５％、１０％～１００％、１０％～１２５％、１０％～１５０％、１０％～１７５％、１０％～２００％、１０％～２２５％、１０％～２５０％、１０％～２７５％、１０％～３００％、１５％～２０％、１５％～２５％、１５％～５０％、１５％～７５％、１５％～１００％、１５％～１２５％、１５％～１５０％、１５％～１７５％、１５％～２００％、１５％～２２５％、１５％～２５０％、１５％～２７５％、１５％～３００％、２０％～２５％、２０％～５０％、２０％～７５％、２０％～１００％、２０％～１２５％、２０％～１５０％、２０％～１７５％、２０％～２００％、２０％～２２５％、２０％～２５０％、２０％～２７５％、２０％～３００％、２５％～５０％、２５％～７５％、２５％～１００％、２５％～１２５％、２５％～１５０％、２５％～１７５％、２５％～２００％、２５％～２２５％、２５％～２５０％、２５％～２７５％、２５％～３００％、５０％～７５％、５０％～１００％、５０％～１２５％、５０％～１５０％、５０％～１７５％、５０％～２００％、７５％～１００％、７５％～１２５％、７５％～１５０％、７５％～１７５％、７５％～２００％、７５％～２２５％、７５％～２５０％、７５％～２７５％、７５％～３００％、１００％～１２５％、１００％～１５０％、１００％～１７５％、１００％～２００％、１００％～２２５％、１００％～２５０％、１００％～２７５％、１００％～３００％、１２５％～１５０％、１２５％～１７５％、１２５％～２００％、１２５％～２２５％、１２５％～２５０％、１２５％～２７５％、１２５％～３００％、１５０％～１７５％、１５０％～２００％、１７５％～２００％、１７５％～２２５％、１７５％～２５０％、１７５％～２７５％、１７５％～３００％、２００％～２２５％、２００％～２５０％、２００％～２７５％、２００％～３００％、２２５％～２５０％、２２５％～２７５％、２２５％～３００％、２５０％～２７５％、２５０％～３００％、または２７５％～３００％である。いくつかの実施形態では、増加したタンパク質収量は、ヒトＩＬ－２１に比べて、約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、５０％、７５％、１００％、１２５％、１５０％、１７５％、２００％、２２５％、２５０％、２７５％、または３００％多い。

【０１８５】

いくつかの実施形態では、ヒトＩＬ－２１は、２～２０個の正に荷電したアミノ酸残基の領域を含む。いくつかの実施形態では、領域は、２～３、２～４、２～５、２～７．２～８、２～９、２～１０、２～１１、２～１２、２～１３、２～１４、２～１５、２～１６、２～１７、２～１８、２～１９、２～２０、３～４、３～５、３～６、３～７、３～８、３～９、３～１０、３～１１、３～１２、３～１３、３～１４、３～１５、３～１６、３～１７、３～１８、３～１９、３～２０、４～５、４～６、４～７、４～８、４～９、４～１０、４～１１、４～１２、４～１３、４～１４、４～１５、４～１６、４～１７、４～１８、４～１９、４～２０、５～６、５～７、５～８、５～９、５～１０、５～１１、５～１２、５～１３、５～１４、５～１５、５～１６、５～１７、５～１８、５～１９、５～２０、６～７、６～８、６～９、６～１０、６～１１、６～１２、６～１３、６～１４、６～１５、６～１６、６～１７、６～１８、６～１９、６～２０、７～８、７～９、７～１０、７～１１、７～１２、７～１３、７～１４、７～１５、７～１６、７～１７、７～１８、７～１９、７～２０、８～９、８～１０、８～１１、８～１２、８～１３、８～１４、８～１５、８～１６、８～１７、８～１８、８～１９、８～２０、９～１０、９～１１、９～１２、９～１３、９～１４、９～１５、９～１６、９～１７、９～１８、９～１９、９～２０、１０～１１、１０～１２、１０～１３、１０～１４、１０～１５、１０～１６、１０～１７、１０～１８、１０～１９、１０～２０、１１～１２、１１～１３、１１～１４、１１～１５、１１～１６、１１～１７、１１～１８、１１～１９、１１～２０、１２～１３、１２～１４、１２～１５、１２～１６、１２～１７、１２～１８、１２～１９、１２～２０、１３～１４、１３～１５、１３～１６、１３～１７、１３～１８、１３～１９、１３～２０、１４～１５、１４～１６、１４～１７、３～１８、１４

～１９、１４～２０、１５～１６、１５～１７、１５～１８、１５～１９、１５～２０、１６～１７、１６～１８、１６～１９、１６～２０、１７～１８、１７～１９、１７～２０１８～１９、１８～２０、または１９～２０個の正に荷電したアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、ヒトＩＬ－２１は、１２個の正に荷電したアミノ酸残基の領域を含む。いくつかの実施形態では、ヒトＩＬ－２１は、少なくとも１つのアミノ酸が正に荷電している２～２０アミノ酸残基の領域を含む。いくつかの実施形態では、領域は、２～３、２～４、２～５、２～７．２～８、２～９、２～１０、２～１１、２～１２、２～１３、２～１４、２～１５、２～１６、２～１７、２～１８、２～１９、２～２０、３～４、３～５、３～６、３～７、３～８、３～９、３～１０、３～１１、３～１２、３～１３、３～１４、３～１５、３～１６、３～１７、３～１８、３～１９、３～２０、４～５、４～６、４～７、４～８、４～９、４～１０、４～１１、４～１２、４～１３、４～１４、４～１５、４～１６、４～１７、４～１８、４～１９、４～２０、５～６、５～７、５～８、５～９、５～１０、５～１１、５～１２、５～１３、５～１４、５～１５、５～１６、５～１７、５～１８、５～１９、５～２０、６～７、６～８、６～９、６～１０、６～１１、６～１２、６～１３、６～１４、６～１５、６～１６、６～１７、６～１８、６～１９、６～２０、７～８、７～９、７～１０、７～１１、７～１２、７～１３、７～１４、７～１５、７～１６、７～１７、７～１８、７～１９、７～２０、８～９、８～１０、８～１１、８～１２、８～１３、８～１４、８～１５、８～１６、８～１７、８～１８、８～１９、８～２０、９～１０、９～１１、９～１２、９～１３、９～１４、９～１５、９～１６、９～１７、９～１８、９～１９、９～２０、１０～１１、１０～１２、１０～１３、１０～１４、１０～１５、１０～１６、１０～１７、１０～１８、１０～１９、１０～２０、１１～１２、１１～１３、１１～１４、１１～１５、１１～１６、１１～１７、１１～１８、１１～１９、１１～２０、１２～１３、１２～１４、１２～１５、１２～１６、１２～１７、１２～１８、１２～１９、１２～２０、１３～１４、１３～１５、１３～１６、１３～１７、１３～１８、１３～１９、１３～２０、１４～１５、１４～１６、１４～１７、３～１８、１４～１９、１４～２０、１５～１６、１５～１７、１５～１８、１５～１９、１５～２０、１６～１７、１６～１８、１６～１９、１６～２０、１７～１８、１７～１９、１７～２０　１８～１９、１８～２０、または１９～２０アミノ酸残基を含み、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸残基が正に荷電している。いくつかの実施形態では、ヒトＩＬ－２１は、１２アミノ酸残基の領域を含み、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、または１２個のアミノ酸残基が正に荷電している。いくつかの実施形態では、ヒトＩＬ－２１は、１２アミノ酸残基の領域を含み、２、３、４、５、または６個のアミノ酸残基が正に荷電している。

【０１８６】

いくつかの実施形態では、領域内のアミノ酸は、ヒトＩＬ－２１受容体に結合しない。いくつかの実施形態では、領域は、配列番号３９０のアミノ酸残基Ｓ８０～Ｔ９２を含む。いくつかの実施形態では、領域は、正に荷電したアミノ酸残基Ｒ８５、Ｒ８６、Ｋ８８、Ｈ８９、及びＲ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、ヒトＩＬ－２１の領域内に少なくとも１つのアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、Ｓ８０～Ｔ９２の少なくとも１つのアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、Ｓ８０～Ｔ９２の少なくとも４つのアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、Ｓ８０～Ｔ９２の少なくとも４つのアミノ酸置換を含むが、ただし、Ｇ８４は置換されていない。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、Ｒ８５、Ｒ８６、Ｋ８８、Ｈ８９、またはＲ９０に少なくとも１つのアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、Ｓ８０、Ｔ８１、Ｎ８２、Ａ８３、Ｒ８５、Ｒ８６、Ｑ８７、Ｋ８８、Ｈ８９、Ｒ９０、Ｌ９１、及びＴ９２のうちの１つ以上にアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、Ｓ８０、Ｔ８１、Ｎ８２、Ａ８３、Ｒ８５、Ｒ８６、Ｑ８７、Ｋ８８、Ｈ８９、Ｒ９０、Ｌ９１、及びＴ９２にアミノ酸置換

を含む。

【０１８７】

いくつかの実施形態では、本開示のＩＬ－２１ポリペプチドは、例えば、配列番号３９０のアミノ酸配列を有する野生型成熟ＩＬ－２１ポリペプチドと比較して、１つ以上、２つ以上、または３つ以上の荷電を低下させるアミノ酸置換を有する。いくつかの実施形態では、１つ以上、２つ以上、または３つ以上の置換残基は、以下の群から選択される：Ｋ５６、Ｓ８０、Ｔ８１、Ｎ８２、Ａ８３、Ｇ８４、Ｒ８５、Ｒ８６、Ｑ８７、Ｋ８８、Ｈ８９、Ｒ９０、Ｌ９１、及びＴ９２。

【０１８８】

いくつかの実施形態では、ヒトＩＬ－２１と比較して変化した等電点を有するＩＬ－２１ポリペプチド（配列番号３９０）は、配列番号３９０のＫ５６、Ｓ８０、Ｔ８１、Ｎ８２、Ａ８３、Ｇ８４、Ｒ８５、Ｒ８６、Ｑ８７、Ｋ８８、Ｈ８９、Ｒ９０、Ｌ９１、及びＴ９２からなる群から選択される位置に変異を含む。いくつかの実施形態では、ヒトＩＬ－２１と比較して変化した等電点を有するＩＬ－２１ポリペプチド（配列番号３９０）は、配列番号３９０のＳ８０、Ｔ８１、Ｎ８２、Ａ８３、Ｇ８４、Ｒ８５、Ｒ８６、Ｑ８７、Ｋ８８、Ｈ８９、Ｒ９０、Ｌ９１、及びＴ９２からなる群から選択される位置に変異を含む。いくつかの実施形態では、ヒトＩＬ－２１と比較して変化した等電点を有するＩＬ－２１ポリペプチド（配列番号３９０）は、配列番号３９０のＳ８０、Ｔ８１、Ｎ８２、Ａ８３、Ｒ８５、Ｒ８６、Ｑ８７、Ｋ８８、Ｈ８９、Ｒ９０、Ｌ９１、及びＴ９２からなる群から選択される位置に変異を含む。

【０１８９】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０のＫ５６位に変異を含む。いくつかの実施形態では、変異は、Ｋ５６Ｇ、Ｋ５６Ｓ、Ｋ５６Ｅ、Ｋ５６Ｄ、またはＫ５６Ａを含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、Ｓ８０位に変異を含む。いくつかの実施形態では、変異は、Ｓ８０Ｇ、Ｓ８０Ａ、Ｓ８０Ｄ、またはＳ８０Ｅを含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０のＴ８１位に変異を含む。いくつかの実施形態では、変異は、Ｔ８１Ｇ、Ｔ８１Ｓ、Ｔ８１Ｅ、Ｔ８１Ｄ、またはＴ８１Ａを含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０のＮ８２位に変異を含む。いくつかの実施形態では、変異は、Ｎ８２Ｇ、Ｎ８２Ｓ、Ｎ８２Ｅ、Ｎ８２Ｄ、またはＮ８２Ａを含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０のＡ８３位に変異を含む。いくつかの実施形態では、変異は、Ａ８３Ｇ、Ａ８３Ｓ、Ａ８３Ｅ、またはＡ８３Ｄを含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０のＧ８４位に変異を含む。いくつかの実施形態では、変異は、Ｇ８４Ａ、Ｇ８４Ｓ、Ｇ８４Ｅ、またはＧ８４Ｄを含む。いくつかの実施形態では、Ｇ８４は、変異していない。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０のＲ８５位に変異を含む。いくつかの実施形態では、変異は、Ｒ８５Ｇ、Ｒ８５Ｓ、Ｒ８５Ｅ、Ｒ８５Ｄ、またはＲ８５Ａを含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０のＲ８６位に変異を含む。いくつかの実施形態では、変異は、Ｒ８６Ｇ、Ｒ８６Ｓ、Ｒ８６Ｅ、Ｒ８６Ｄ、またはＲ８６Ａを含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０のＱ８７位に変異を含む。いくつかの実施形態では、変異は、Ｑ８７Ｇ、Ｑ８７Ｓ、Ｑ８７Ｅ、Ｑ８７Ｄ、またはＱ８７Ａを含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０のＫ８８位に変異を含む。いくつかの例では、変異は、Ｋ８８Ｇ、Ｋ８８Ｓ、Ｋ８８Ｅ、Ｋ８８Ｄ、またはＫ８８Ａを含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０のＨ８９位に変異を含む。いくつかの実施形態では、変異は、Ｈ８９Ｇ、Ｈ８９Ｓ、Ｈ８９Ｅ、Ｈ８９Ｄ、またはＨ８９Ａを含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０のＲ９０位に変異を含む。いくつかの実施形態では、変異は、Ｒ９０Ｇ、Ｒ９０Ｓ、Ｒ９０Ｅ、Ｒ９０Ｄ、またはＲ９０Ａを含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０のＬ９１位に変異を含む。いくつかの実施形態では、変異は、Ｌ９１Ｇ、Ｌ９１

Ｓ、Ｌ９１Ｅ、Ｌ９１Ｄ、またはＬ９１Ａを含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０のＴ９２位に変異を含む。いくつかの実施形態では、変異は、Ｔ９２Ｇ、Ｔ９２Ｓ、Ｔ９２Ｅ、Ｔ９２Ｄ、またはＴ９２Ａを含む。

【０１９０】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、以下のアミノ酸置換（配列番号３９０に対して）のセットのうちの１つを含む配列番号３９０を含む：Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８８、及びＡ９０；Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８８、及びＥ９０；Ａ５６、Ａ７５、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８８、及びＥ９０；Ａ５６、Ｅ７５、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８８、及びＡ９０；Ｅ５６、Ａ７５、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８８、及びＡ９０；Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｓ８３、Ｅ８５、Ｇ８６、Ｓ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、及びＳ９０；Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｓ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｓ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｓ９０；Ｇ８５、Ｇ８６、Ｓ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、及びＥ９０；Ｇ８５、Ｇ８６、Ｓ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、及びＳ９０；Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、及びＥ９０；Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、及びＧ９０；Ｇ８５、Ｇ８６、Ｅ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、及びＧ９０；Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｓ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｓ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｇ９０、Ｓ９１及びＧ９２；Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｇ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｇ９０、Ｇ９１及びＧ９２；Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｓ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｅ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｇ９０、Ｓ９１及びＧ９２；Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｅ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｅ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｇ９０、Ｓ９１及びＧ９２；Ｇ８２、Ｇ８３、Ｓ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｓ８９、Ｇ９０、Ｇ９１及びＳ９２；Ｇ８２、Ｇ８３、Ｅ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｓ８９、Ｇ９０、Ｇ９１及びＳ９２；Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｇ８３、Ｅ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｇ９０、Ｇ９１及びＧ９２；Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｓ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｓ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０、Ｇ９１及びＧ９２；Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｇ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０、Ｇ９１及びＧ９２；Ｇ８２、Ｇ８３、Ｓ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｓ８９、Ｅ９０、Ｇ９１及びＳ９２；Ｇ８２、Ｇ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０、Ｇ９１及びＧ９２；Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０、及びＧ９１；Ｇ８２、Ｇ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０、及びＧ９１；Ｇ８２、Ｇ８３、Ｇ８５、Ｅ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０、及びＧ９１；Ｇ８２、Ｇ８３、Ｅ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０、及びＧ９１；Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｇ８３、Ｅ８４、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０、Ｇ９１及びＧ９２；Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｅ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０、Ｇ９１及びＧ９２；またはＧ８０、Ｇ８１、Ｅ８２、Ｇ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０、Ｇ９１及びＧ９２。

【０１９１】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８８、及びＡ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８８、及びＡ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８８、及びＥ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８８、及びＥ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、アミノ酸Ａ５６、Ａ７５、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８８、及びＥ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、アミノ酸Ａ５

６、Ａ７５、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８８、及びＥ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、アミノ酸Ａ５６、Ｅ７５、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８８、及びＡ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、アミノ酸Ａ５６、Ｅ７５、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８８、及びＡ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、アミノ酸Ａ５６、Ａ７５、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８８、及びＡ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、アミノ酸Ａ５６、Ａ７５、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８８、及びＡ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｅ５６、Ａ７５、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８８、及びＡ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｅ５６、Ａ７５、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８８、及びＡ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｓ８３、Ｅ８５、Ｇ８６、Ｓ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、及びＳ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｓ８３、Ｅ８５、Ｇ８６、Ｓ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、及びＳ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｓ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｓ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｓ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｓ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｓ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｓ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｓ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｓ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｓ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｓ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８５、Ｇ８６、Ｓ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、及びＥ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８５、Ｇ８６、Ｓ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、及びＥ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８５、Ｇ８６、Ｓ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、及びＳ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８５、Ｇ８６、Ｓ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、及びＥ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、及びＥ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、及びＥ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９

０に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、及びＧ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、及びＧ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８５、Ｇ８６、Ｅ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、及びＧ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８５、Ｇ８６、Ｅ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、及びＧ９０を含む。

【０１９２】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｓ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｓ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｇ９０、Ｓ９１、及びＧ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｓ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｓ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｇ９０、Ｓ９１、及びＧ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｇ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｇ９０、Ｇ９１、及びＧ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｇ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｇ９０、Ｇ９１、及びＧ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｓ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｅ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｇ９０、Ｓ９１、及びＧ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｓ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｅ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｇ９０、Ｓ９１、及びＧ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｅ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｅ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｇ９０、Ｓ９１、及びＧ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｅ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｅ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｇ９０、Ｓ９１、及びＧ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８２、Ｇ８３、Ｓ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｓ８９、Ｇ９０、Ｇ９１、及びＳ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８２、Ｇ８３、Ｓ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｓ８９、Ｇ９０、Ｇ９１、及びＳ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８２、Ｇ８３、Ｅ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｓ８９、Ｇ９０、Ｇ９１、及びＳ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８２、Ｇ８３、Ｅ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｓ８９、Ｇ９０、Ｇ９１、及びＳ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ

８２、Ｇ８３、Ｅ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｇ９０、Ｇ９１、及びＧ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｇ８３、Ｅ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｇ９０、Ｇ９１、及びＧ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｓ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｓ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０、Ｇ９１、及びＧ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｓ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｓ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０、Ｇ９１、及びＧ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｇ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０、Ｇ９１、及びＧ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｇ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０、Ｇ９１、及びＧ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８２、Ｇ８３、Ｓ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｓ８９、Ｅ９０、Ｇ９１、及びＳ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８２、Ｇ８３、Ｓ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｓ８９、Ｅ９０、Ｇ９１、及びＳ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８２、Ｇ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０、Ｇ９１、及びＧ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８２、Ｇ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０、Ｇ９１、及びＧ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０、及びＧ９１を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０、及びＧ９１を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８２、Ｇ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０、及びＧ９１を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８２、Ｇ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０、及びＧ９１を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８２、Ｇ８３、Ｅ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０、及びＧ９１を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％

、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８２、Ｇ８３、Ｅ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０、及びＧ９１を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｇ８３、Ｅ８４、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０、Ｇ９１、及びＧ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｅ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０、Ｇ９１、及びＧ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｅ８２、Ｇ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０、Ｇ９１、及びＧ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、アミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｅ８２、Ｇ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０、Ｇ９１、及びＧ９２を含む。

【０１９３】

いくつかの実施形態では、配列番号３９１～４２１からなる群から選択される配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一の配列を含む、荷電バリアント型ＩＬ－２１ポリペプチドまたはその機能的断片もしくはバリアントを提供する。

【０１９４】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９１～４２１からなる群から選択される配列に対して、約７５％の配列同一性～約１００％の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９１～４２１からなる群から選択される配列に対して、少なくとも約７５％の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９１～４２１からなる群から選択される配列に対して、最大で約１００％の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号２、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、及び４０からなる群から選択される配列に対して、約７５％の配列同一性～約８０％の配列同一性、約７５％の配列同一性～約８５％の配列同一性、約７５％の配列同一性～約９０％の配列同一性、約７５％の配列同一性～約９５％の配列同一性、約７５％の配列同一性～約９６％の配列同一性、約７５％の配列同一性～約９７％の配列同一性、約７５％の配列同一性～約９８％の配列同一性、約７５％の配列同一性～約９９％の配列同一性、約７５％の配列同一性～約１００％の配列同一性、約８０％の配列同一性～約８５％の配列同一性、約８０％の配列同一性～約９０％の配列同一性、約８０％の配列同一性～約９５％の配列同一性、約８０％の配列同一性～約９６％の配列同一性、約８０％の配列同一性～約９７％の配列同一性、約８０％の配列同一性～約９８％の配列同一性、約８０％の配列同一性～約９９％の配列同一性、約８０％の配列同一性～約１００％の配列同一性、約８５％の配列同一性～約９０％の配列同一性、約８５％の配列同一性～約９５％の配列同一性、約８５％の配列同一性～約９６％の配列同一性、約８５％の配列同一性～約９７％の配列同一性、約８５％の配列同一性～約９８％の配列同一性、約８５％の配列同一性～約９９％の配列同一性、約８５％の

配列同一性～約１００％の配列同一性、約９０％の配列同一性～約９５％の配列同一性、約９０％の配列同一性～約９６％の配列同一性、約９０％の配列同一性～約９７％の配列同一性、約９０％の配列同一性～約９８％の配列同一性、約９０％の配列同一性～約９９％の配列同一性、約９０％の配列同一性～約１００％の配列同一性、約９５％の配列同一性～約９６％の配列同一性、約９５％の配列同一性～約９７％の配列同一性、約９５％の配列同一性～約９８％の配列同一性、約９５％の配列同一性～約９９％の配列同一性、約９５％の配列同一性～約１００％の配列同一性、約９６％の配列同一性～約９７％の配列同一性、約９６％の配列同一性～約９８％の配列同一性、約９６％の配列同一性～約９９％の配列同一性、約９６％の配列同一性～約１００％の配列同一性、約９７％の配列同一性～約９８％の配列同一性、約９７％の配列同一性～約９９％の配列同一性、約９７％の配列同一性～約１００％の配列同一性、約９８％の配列同一性～約９９％の配列同一性、約９８％の配列同一性～約１００％の配列配列番号、または約９９％の配列同一性～約１００％の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９１～４２１からなる群から選択される配列に対して、約７５％の配列同一性、約８０％の配列同一性、約８５％の配列同一性、約９０％の配列同一性、約９５％の配列同一性、約９６％の配列同一性、約９７％の配列同一性、約９８％の配列同一性、約９９％の配列同一性、または約１００％の配列同一性を有する。

【０１９５】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドまたはその機能的断片もしくはバリアントは、配列番号３９２に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８８、及びＡ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドまたはその機能的断片もしくはバリアントは、配列番号３９２に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８８、及びＡ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドまたはその機能的断片もしくはバリアントは、配列番号３９１に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８８、及びＥ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドまたはその機能的断片もしくはバリアントは、配列番号３９１に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８８、及びＥ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドまたはその機能的断片もしくはバリアントは、配列番号３９３に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ａ５６、Ａ７５、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８８、及びＥ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドまたはその機能的断片もしくはバリアントは、配列番号３９３に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ａ５６、Ａ７５、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８８、及びＥ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドまたはその機能的断片もしくはバリアントは、配列番号３９４に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ａ５６、Ｅ７５、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８８、及びＡ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドまたはその機能的断片もしくはバリアントは、配列番号３９４に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ａ５６、Ｅ７５、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８８、及びＡ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドまたはその機能的断片もしくはバリアントは、配列番号３９５に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ａ５６、Ａ７５、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８８、及びＡ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドまたはその機能的断片もしくはバリアントは、配列番号３９５に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ａ５６、Ａ７５、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８８、及びＡ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドまたはその機能的

断片もしくはバリアントは、配列番号３９６に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｅ５６、Ａ７５、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８８、及びＡ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドまたはその機能的断片もしくはバリアントは、配列番号３９６に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｅ５６、Ａ７５、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８８、及びＡ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドまたはその機能的断片もしくはバリアントは、配列番号３９７に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｓ８３、Ｅ８５、Ｇ８６、Ｓ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、及びＳ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドまたはその機能的断片もしくはバリアントは、配列番号３９７に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｓ８３、Ｅ８５、Ｇ８６、Ｓ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、及びＳ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドまたはその機能的断片もしくはバリアントは、配列番号３９８に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｓ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｓ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｓ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドまたはその機能的断片もしくはバリアントは、配列番号３９８に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｓ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｓ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｓ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドまたはその機能的断片もしくはバリアントは、配列番号３９８に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｓ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｓ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドまたはその機能的断片もしくはバリアントは、配列番号３９８に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｓ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｓ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドまたはその機能的断片もしくはバリアントは、配列番号３９９に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８５、Ｇ８６、Ｓ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、及びＥ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドまたはその機能的断片もしくはバリアントは、配列番号３９９に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８５、Ｇ８６、Ｓ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、及びＥ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドまたはその機能的断片もしくはバリアントは、配列番号４００に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８５、Ｇ８６、Ｓ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、及びＳ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドまたはその機能的断片もしくはバリアントは、配列番号４００に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８５、Ｇ８６、Ｓ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、及びＳ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドまたはその機能的断片もしくはバリアントは、配列番号４０１に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、及びＥ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドまたはその機能的断片もしくはバリアントは、配列番号４０１に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、及びＥ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドまたはその機能的断片もしくはバリアントは、配列番号４０２に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、及びＧ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドまたはその機能的断片もしくはバリ

アントは、配列番号４０２に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、及びＧ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドまたはその機能的断片もしくはバリアントは、配列番号４０３に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８５、Ｇ８６、Ｅ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、及びＧ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドまたはその機能的断片もしくはバリアントは、配列番号４０３に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８５、Ｇ８６、Ｅ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、及びＧ９０を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４０４に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｓ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｓ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｇ９０、Ｓ９１、及びＧ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４０４に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｓ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｓ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｇ９０、Ｓ９１、及びＧ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４０５に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｇ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｇ９０、Ｇ９１、及びＧ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４０５に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｇ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｇ９０、Ｇ９１、及びＧ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４０６に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｓ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｅ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｇ９０、Ｓ９１、及びＧ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４０６に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｓ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｅ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｇ９０、Ｓ９１、及びＧ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４０７に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｅ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｅ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｇ９０、Ｓ９１、及びＧ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４０７に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｅ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｅ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｇ９０、Ｓ９１、及びＧ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４０８に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８２、Ｇ８３、Ｓ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｓ８９、Ｇ９０、Ｇ９１、及びＳ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４０８に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８２、Ｇ８３、Ｓ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｓ８９、Ｇ９０、Ｇ９１、及びＳ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４０９に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８２、Ｇ８３、Ｅ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｓ８９、Ｇ９０、Ｇ９１、及びＳ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４０９に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、
９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８２、Ｇ８３、Ｅ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｓ８９、Ｇ９０、Ｇ９１、及びＳ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４１０に対して

少なくとも８０％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｇ８３、Ｅ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｇ９０、Ｇ９１、及びＧ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４１０に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｇ８３、Ｅ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｇ９０、Ｇ９１、及びＧ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４１１に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｓ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｓ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０、Ｇ９１、及びＧ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４１１に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｓ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｓ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０、Ｇ９１、及びＧ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４１２に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｇ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０、Ｇ９１、及びＧ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４１２に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｇ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０、Ｇ９１、及びＧ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４１３に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８２、Ｇ８３、Ｓ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｓ８９、Ｅ９０、Ｇ９１、及びＳ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４１３に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８２、Ｇ８３、Ｓ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｓ８９、Ｅ９０、Ｇ９１、及びＳ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４１４に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８２、Ｇ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０、Ｇ９１、及びＧ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４１４に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８２、Ｇ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０、Ｇ９１、及びＧ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４１５に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０、及びＧ９１を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４１５に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０、及びＧ９１を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４１６に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８２、Ｇ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０、及びＧ９１を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４１６に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８２、Ｇ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０、及びＧ９１を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４１７に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８２、Ｇ８３、Ｇ８５、Ｅ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０、及びＧ９１を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４１７に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８２、Ｇ８３、Ｇ８５、Ｅ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０、及びＧ９１を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番

号４１８に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８２、Ｇ８３、Ｅ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０、及びＧ９１を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４１８に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８２、Ｇ８３、Ｅ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０、及びＧ９１を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４１９に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｇ８３、Ｅ８４、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０、Ｇ９１、及びＧ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４１９に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｇ８３、Ｅ８４、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０、Ｇ９１、及びＧ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４２０に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｅ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０、Ｇ９１、及びＧ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４２０に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｇ８２、Ｅ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０、Ｇ９１、及びＧ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４２１に対して少なくとも８０％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｅ８２、Ｇ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０、Ｇ９１、及びＧ９２を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４２１に対して少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有し、及び／またはアミノ酸Ｇ８０、Ｇ８１、Ｅ８２、Ｇ８３、Ｇ８５、Ｇ８６、Ｇ８７、Ｇ８８、Ｇ８９、Ｅ９０、Ｇ９１、及びＧ９２を含む。

【０１９６】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９１のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９２のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９３のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９４のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９５のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９６のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９７のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９８のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９９のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４００のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４０１のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４０２のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４０３のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４０４のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４０５のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４０６のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４０７のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４０８のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４０９のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４１０のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４１１のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２

１ポリペプチドは、配列番号４１２のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４１３のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４１４のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４１５のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４１６のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４１７のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４１８のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４１９のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４２０のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４２１のアミノ酸配列を含む。

【０１９７】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、ＱＧＱＤＲＨＭＩＲＭＲＱＬＩＤＩＶＤＱＬＫＮＹＶＮＤＬＶＰＥＦＬＰＡＰＥＤＶＥＴＮＣＥＷＳＡＦＳＣＦＱＫＡＱＬＸ$_1$ＳＡＮＴＧＮＮＥＲＩＩＮＶＳＩＫＫＬＸ$_2$ＲＫＰＰＸ$_3$Ｘ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$Ｘ$_8$Ｘ$_9$Ｘ$_{10}$Ｘ$_{11}$Ｘ$_{12}$Ｘ$_{13}$Ｘ$_{14}$Ｘ$_{15}$ＣＰＳＣＤＳＹＥＫＫＰＰＫＥＦＬＥＲＦＫＳＬＬＱＫＭＩＨＱＨＬＳＳＲＴＨＧＳＥＤＳ（配列番号５５３）を含み、Ｘ$_1$＝Ａ，Ｅ，Ｋ；Ｘ$_2$＝Ａ，Ｅ，Ｋ；Ｘ$_3$＝Ｇ，Ｓ；Ｘ$_4$＝Ｇ，Ｔ；Ｘ$_5$＝Ｇ，Ｅ，Ｎ；Ｘ$_6$＝Ｇ，Ｓ，Ｅ，Ａ；Ｘ$_7$＝Ｅ，Ｇ；Ｘ$_8$＝Ｇ，Ｅ，Ｓ，Ｒ；Ｘ$_9$＝Ｇ，Ｅ，Ｒ；Ｘ$_{10}$＝Ｓ，Ｇ，Ｅ，Ｑ；Ｘ$_{11}$＝Ｇ，Ｋ；Ｘ$_{12}$＝Ｇ，Ｓ，Ｈ；Ｘ$_{13}$＝Ａ，Ｅ，Ｓ，Ｇ，Ｒ；Ｘ$_{14}$＝Ｓ，Ｇ，Ｌ；Ｘ$_{15}$＝Ｇ，Ｓ，Ｔであり、少なくとも１つのアミノ酸残基は、配列番号３９０に記載の同一の位置のアミノ酸残基ではない。いくつかの実施形態では、Ｘ$_8$、Ｘ$_9$、Ｘ$_{11}$、Ｘ$_{12}$、及びＸ$_{13}$のうちの少なくとも１つは、配列番号３９０に記載の同一の位置のアミノ酸残基ではない。

【０１９８】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、アミノ酸配列：ＱＧＱＤＲＨＭＩＲＭＲＱＬＩＤＩＶＤＱＬＫＮＹＶＮＤＬＶＰＥＦＬＰＡＰＥＤＶＥＴＮＣＥＷＳＡＦＳＣＦＱＫＡＱＬＫＳＡＮＴＧＮＮＥＲＩＩＮＶＳＩＫＫＬＫＲＫＰＰＸ$_1$Ｘ$_2$Ｘ$_3$Ｘ$_4$ＧＸ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$Ｘ$_8$Ｘ$_9$Ｘ$_{10}$Ｘ$_{11}$Ｘ$_{12}$ＣＰＳＣＤＳＹＥＫＫＰＰＫＥＦＬＥＲＦＫＳＬＬＱＫＭＩＨＱＨＬＳＳＲＴＨＧＳＥＤＳ（配列番号５５４）を含み、Ｘ$_1$＝Ｇ，Ｓ；Ｘ$_2$＝Ｇ，Ｔ；Ｘ$_3$＝Ｇ，Ｅ，Ｎ；Ｘ$_4$＝Ｇ，Ｓ，Ｅ，Ａ；Ｘ$_5$＝Ｇ，Ｅ，Ｓ，Ｒ；Ｘ$_6$＝Ｇ，Ｅ，Ｒ；Ｘ$_7$＝Ｓ，Ｇ，Ｅ，Ｑ；Ｘ$_8$＝Ｇ，Ｋ；Ｘ$_9$＝Ｇ，Ｓ，Ｈ；Ｘ$_{10}$＝Ａ，Ｅ，Ｓ，Ｇ，Ｒ；Ｘ$_{11}$＝Ｓ，Ｇ，Ｌ；及びＸ$_{12}$＝Ｇ，Ｓ，Ｔであり、ただし、Ｘ$_5$、Ｘ$_6$、Ｘ$_8$、Ｘ$_9$、及びＸ$_{10}$のうちの少なくとも１つは配列番号３９０に記載の同一の位置のアミノ酸残基ではない。いくつかの実施形態では、Ｘ$_5$＝Ｇ，Ｘ$_6$＝Ｇ，Ｘ$_8$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ａである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_5$＝Ｇ，Ｘ$_6$＝Ｇ，Ｘ$_8$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ｅである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_1$＝Ｇ，Ｘ$_2$＝Ｇ，Ｘ$_3$＝Ｇ，Ｘ$_4$＝Ｓ，Ｘ$_5$＝Ｅ，Ｘ$_6$＝Ｇ，Ｘ$_7$＝Ｓ，Ｘ$_8$＝Ｇ，Ｘ$_9$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ｓである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_1$＝Ｇ，Ｘ$_2$＝Ｇ，Ｘ$_3$＝Ｇ，Ｘ$_4$＝Ｓ，Ｘ$_5$＝Ｇ，Ｘ$_6$＝Ｇ，Ｘ$_7$＝Ｓ，Ｘ$_8$＝Ｇ，Ｘ$_9$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ｅである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_5$＝Ｇ，Ｘ$_6$＝Ｇ，Ｘ$_7$＝Ｓ，Ｘ$_8$＝Ｇ，Ｘ$_9$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ｅである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_5$＝Ｇ，Ｘ$_6$＝Ｇ，Ｘ$_7$＝Ｓ，Ｘ$_8$＝Ｇ，Ｘ$_9$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ｓである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_5$＝Ｇ，Ｘ$_6$＝Ｇ，Ｘ$_7$＝Ｇ，Ｘ$_8$＝Ｇ，Ｘ$_9$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ｅである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_5$＝Ｇ，Ｘ$_6$＝Ｇ，Ｘ$_7$＝Ｇ，Ｘ$_8$＝Ｇ，Ｘ$_9$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ｇである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_5$＝Ｇ，Ｘ$_6$＝Ｇ，Ｘ$_7$＝Ｅ，Ｘ$_8$＝Ｇ，Ｘ$_9$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ｇである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_1$＝Ｇ，Ｘ$_2$＝Ｇ，Ｘ$_3$＝Ｇ，Ｘ$_4$＝Ｓ，Ｘ$_5$＝Ｇ，Ｘ$_6$＝Ｇ，Ｘ$_7$＝Ｓ，Ｘ$_8$＝Ｇ，Ｘ$_9$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ｇ，Ｘ$_{11}$＝Ｓ，Ｘ$_{12}$＝Ｇである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_1$＝Ｇ，Ｘ$_2$＝Ｇ，Ｘ$_3$＝Ｇ，Ｘ$_4$＝Ｇ，Ｘ$_5$＝Ｇ，Ｘ$_6$＝Ｇ，Ｘ$_7$＝Ｇ，Ｘ$_8$＝Ｇ，Ｘ$_9$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ｇ，Ｘ$_{11}$＝Ｇ，Ｘ$_{12}$＝Ｇである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_1$＝Ｇ，Ｘ$_2$＝Ｇ，Ｘ$_3$＝Ｇ，Ｘ$_4$＝Ｓ，Ｘ$_5$＝Ｇ，Ｘ$_6$＝

Ｇ，Ｘ$_{7}$＝Ｅ，Ｘ$_{8}$＝Ｇ，Ｘ$_{9}$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ｇ，Ｘ$_{11}$＝Ｓ，Ｘ$_{12}$＝Ｇである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_{1}$＝Ｇ，Ｘ$_{2}$＝Ｇ，Ｘ$_{3}$＝Ｇ，Ｘ$_{4}$＝Ｅ，Ｘ$_{5}$＝Ｇ，Ｘ$_{6}$＝Ｇ，Ｘ$_{7}$＝Ｅ，Ｘ$_{8}$＝Ｇ，Ｘ$_{9}$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ｇ，Ｘ$_{11}$＝Ｓ，Ｘ$_{12}$＝Ｇである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_{3}$＝Ｇ，Ｘ$_{4}$＝Ｇ，Ｘ$_{5}$＝Ｓ，Ｘ$_{6}$＝Ｇ，Ｘ$_{7}$＝Ｇ，Ｘ$_{8}$＝Ｇ，Ｘ$_{9}$＝Ｓ，Ｘ$_{10}$＝Ｇ，Ｘ$_{11}$＝Ｇ，Ｘ$_{12}$＝Ｓである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_{3}$＝Ｇ，Ｘ$_{4}$＝Ｇ，Ｘ$_{5}$＝Ｅ，Ｘ$_{6}$＝Ｇ，Ｘ$_{7}$＝Ｇ，Ｘ$_{8}$＝Ｇ，Ｘ$_{9}$＝Ｓ，Ｘ$_{10}$＝Ｇ，Ｘ$_{11}$＝Ｇ，Ｘ$_{12}$＝Ｓである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_{1}$＝Ｇ，Ｘ$_{2}$＝Ｇ，Ｘ$_{3}$＝Ｇ，Ｘ$_{4}$＝Ｇ，Ｘ$_{5}$＝Ｅ，Ｘ$_{6}$＝Ｇ，Ｘ$_{7}$＝Ｇ，Ｘ$_{8}$＝Ｇ，Ｘ$_{9}$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ｇ，Ｘ$_{11}$＝Ｇ，Ｘ$_{12}$＝Ｇである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_{1}$＝Ｇ，Ｘ$_{2}$＝Ｇ，Ｘ$_{3}$＝Ｇ，Ｘ$_{4}$＝Ｓ，Ｘ$_{5}$＝Ｇ，Ｘ$_{6}$＝Ｇ，Ｘ$_{7}$＝Ｓ，Ｘ$_{8}$＝Ｇ，Ｘ$_{9}$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ｅ，Ｘ$_{11}$＝Ｇ，Ｘ$_{12}$＝Ｇである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_{1}$＝Ｇ，Ｘ$_{2}$＝Ｇ，Ｘ$_{3}$＝Ｇ，Ｘ$_{4}$＝Ｇ，Ｘ$_{5}$＝Ｇ，Ｘ$_{6}$＝Ｇ，Ｘ$_{7}$＝Ｇ，Ｘ$_{8}$＝Ｇ，Ｘ$_{9}$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ｅ，Ｘ$_{11}$＝Ｇ，Ｘ$_{12}$＝Ｇである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_{3}$＝Ｇ，Ｘ$_{4}$＝Ｇ，Ｘ$_{5}$＝Ｓ，Ｘ$_{6}$＝Ｇ，Ｘ$_{7}$＝Ｇ，Ｘ$_{8}$＝Ｇ，Ｘ$_{9}$＝Ｓ，Ｘ$_{10}$＝Ｅ，Ｘ$_{11}$＝Ｇ，Ｘ$_{12}$＝Ｓである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_{3}$＝Ｇ，Ｘ$_{4}$＝Ｇ，Ｘ$_{5}$＝Ｇ，Ｘ$_{6}$＝Ｇ，Ｘ$_{7}$＝Ｇ，Ｘ$_{8}$＝Ｇ，Ｘ$_{9}$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ｅ，Ｘ$_{11}$＝Ｇ，Ｘ$_{12}$＝Ｇである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_{5}$＝Ｇ，Ｘ$_{6}$＝Ｇ，Ｘ$_{7}$＝Ｇ，Ｘ$_{8}$＝Ｇ，Ｘ$_{9}$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ｅ，Ｘ$_{11}$＝Ｇである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_{3}$＝Ｇ，Ｘ$_{4}$＝Ｇ，Ｘ$_{5}$＝Ｇ，Ｘ$_{6}$＝Ｇ，Ｘ$_{7}$＝Ｇ，Ｘ$_{8}$＝Ｇ，Ｘ$_{9}$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ｅ，Ｘ$_{11}$＝Ｇである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_{3}$＝Ｇ，Ｘ$_{4}$＝Ｇ，Ｘ$_{5}$＝Ｇ，Ｘ$_{6}$＝Ｅ，Ｘ$_{7}$＝Ｇ，Ｘ$_{8}$＝Ｇ，Ｘ$_{9}$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ｅ，Ｘ$_{11}$＝Ｇである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_{3}$＝Ｇ，Ｘ$_{4}$＝Ｇ，Ｘ$_{5}$＝Ｅ，Ｘ$_{6}$＝Ｇ，Ｘ$_{7}$＝Ｇ，Ｘ$_{8}$＝Ｇ，Ｘ$_{9}$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ｅ，Ｘ$_{11}$＝Ｇである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_{1}$＝Ｇ，Ｘ$_{2}$＝Ｇ，Ｘ$_{3}$＝Ｇ，Ｘ$_{4}$＝Ｅ，Ｘ$_{5}$＝Ｇ，Ｘ$_{6}$＝Ｇ，Ｘ$_{7}$＝Ｇ，Ｘ$_{8}$＝Ｇ，Ｘ$_{9}$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ｅ，Ｘ$_{11}$＝Ｇ，Ｘ$_{12}$＝Ｇである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_{1}$＝Ｇ，Ｘ$_{2}$＝Ｇ，Ｘ$_{3}$＝Ｅ，Ｘ$_{4}$＝Ｇ，Ｘ$_{5}$＝Ｇ，Ｘ$_{6}$＝Ｇ，Ｘ$_{7}$＝Ｇ，Ｘ$_{8}$＝Ｇ，Ｘ$_{9}$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ｅ，Ｘ$_{11}$＝Ｇ，Ｘ$_{12}$＝Ｇである。

【０１９９】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０によって定義される７８位から始まるアミノ酸配列を含み、アミノ酸配列は、ＰＰＸ$_{1}$Ｘ$_{2}$Ｘ$_{3}$Ｘ$_{4}$ＧＸ$_{5}$Ｘ$_{6}$Ｘ$_{7}$Ｘ$_{8}$Ｘ$_{9}$Ｘ$_{10}$Ｘ$_{11}$Ｘ$_{12}$ＣＰ（配列番号５５５）であり、Ｘ$_{1}$＝Ｇ，Ｓ；Ｘ$_{2}$＝Ｇ，Ｔ；Ｘ$_{3}$＝Ｇ，Ｅ，Ｎ；Ｘ$_{4}$＝Ｇ，Ｓ，Ｅ，Ａ；Ｘ$_{5}$＝Ｇ，Ｅ，Ｓ，Ｒ；Ｘ$_{6}$＝Ｇ，Ｅ，Ｒ；Ｘ$_{7}$＝Ｓ，Ｇ，Ｅ，Ｑ；Ｘ$_{8}$＝Ｇ，Ｋ；Ｘ$_{9}$＝Ｇ，Ｓ，Ｈ；Ｘ$_{10}$＝Ａ，Ｅ，Ｓ，Ｇ，Ｒ；Ｘ$_{11}$＝Ｓ，Ｇ，Ｌ；及びＸ$_{12}$＝Ｇ，Ｓ，Ｔであり、ただし、Ｘ$_{5}$、Ｘ$_{6}$、Ｘ$_{8}$、Ｘ$_{9}$、及びＸ$_{10}$のうちの少なくとも１つは、配列番号３９０に記載される同一の位置のアミノ酸残基ではない。

【０２００】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９０によって定義される８０位から始まるアミノ酸配列を含み、アミノ酸配列は、Ｘ$_{1}$Ｘ$_{2}$Ｘ$_{3}$Ｘ$_{4}$ＧＸ$_{5}$Ｘ$_{6}$Ｘ$_{7}$Ｘ$_{8}$Ｘ$_{9}$Ｘ$_{10}$Ｘ$_{11}$Ｘ$_{12}$であり、Ｘ$_{1}$＝Ｇ，Ｓ；Ｘ$_{2}$＝Ｇ，Ｔ；Ｘ$_{3}$＝Ｇ，Ｅ，Ｎ；Ｘ$_{4}$＝Ｇ，Ｓ，Ｅ，Ａ；Ｘ$_{5}$＝Ｇ，Ｅ，Ｓ，Ｒ；Ｘ$_{6}$＝Ｇ，Ｅ，Ｒ；Ｘ$_{7}$＝Ｓ，Ｇ，Ｅ，Ｑ；Ｘ$_{8}$＝Ｇ，Ｋ；Ｘ$_{9}$＝Ｇ，Ｓ，Ｈ；Ｘ$_{10}$＝Ａ，Ｅ，Ｓ，Ｇ，Ｒ；Ｘ$_{11}$＝Ｓ，Ｇ，Ｌ；及びＸ$_{12}$＝Ｇ，Ｓ，Ｔであり、ただし、Ｘ$_{5}$、Ｘ$_{6}$、Ｘ$_{8}$、Ｘ$_{9}$、及びＸ$_{10}$のうちの少なくとも１つは、配列番号３９０に記載される同一の位置のアミノ酸残基ではない。

【０２０１】

等電点を低下させる少なくとも１つのアミノ酸変異を含む例示的なＩＬ－２１ポリペプチドを表７に示す。

【０２０２】

【表７－１】

表７：等電点が低下したＩＬ－２１ポリペプチド

IL-21バリアント	アミノ酸配列	理論pI	配列番号
例示的なIL-21ポリペプチド配列1	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHALTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	8.72	392
例示的なIL-21ポリペプチド配列2	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	8.39	391
例示的なIL-21ポリペプチド配列3	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLASANTGNNERIINVSIKKLARKPPSTNAGGGQGHALTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	7.87	393
例示的なIL-21ポリペプチド配列4	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLESANTGNNERIINVSIKKLARKPPSTNAGGGQGHALTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	7.12	394
例示的なIL-21ポリペプチド配列5	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLASANTGNNERIINVSIKKLERKPPSTNAGGGQGHALTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	7.12	395
例示的なIL-21ポリペプチド配列6	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLASANTGNNERIINVSIKKLARKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	7.12	396
例示的なIL-21ポリペプチド配列7	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPGGGSGEGSGGSLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	8.39	397
例示的なIL-21ポリペプチド配列8	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPGGGSGGGSGGELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	8.39	398
例示的なIL-21ポリペプチド配列9	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGSGGELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	8.39	399
例示的なIL-21ポリペプチド配列10	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGSGGSLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	8.72	400

【０２０３】

【表７－２】

IL-21バリアント	アミノ酸配列	理論pI	配列番号
例示的なIL-21ポリペプチド配列11	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGGGGELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	8.39	401
例示的なIL-21ポリペプチド配列12	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGGGGLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	8.72	402
例示的なIL-21ポリペプチド配列13	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGEGGGLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	8.39	403
例示的なIL-21ポリペプチド配列14	QGQDRHIMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPGGGSGGGSGGGSGCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	8.72	404
例示的なIL-21ポリペプチド配列15	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPGGGGGGGGGGGGCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEEDS	8.72	405
例示的なIL-21ポリペプチド配列16	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPGGGSGGGEGGGSGCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	8.39	406
例示的なIL-21ポリペプチド配列17	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPGGGEGGGEGGGSGCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	7.85	407
例示的なIL-21ポリペプチド配列18	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTGGGSGGGSGGSCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	8.72	408
例示的なIL-21ポリペプチド配列19	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTGGGEGGGSGGSCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	8.39	409
例示的なIL-21ポリペプチド配列20	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPGGGGGEGGGGGGGCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEEDS	8.39	410
例示的なIL-21ポリペプチド配列21	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPGGGSGGGSGGEGGCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	8.39	411

【０２０４】

【表７－３】

IL-21バリアント	アミノ酸配列	理論pI	配列番号
例示的なIL-21ポリペプチド配列22	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPGGGGGGGGGGGEGGCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	8.39	412
例示的なIL-21ポリペプチド配列23	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTGGGSGGGSEGSCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	8.39	413
例示的なIL-21ポリペプチド配列24	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTGGGGGGGGEGGCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	8.39	414
例示的なIL-21ポリペプチド配列25	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGGGGEGTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	8.39	415
例示的なIL-21ポリペプチド配列26	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTGGGGGGGEGTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	8.39	416
例示的なIL-21ポリペプチド配列27	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTGGGGEGGGEGTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	7.85	417
例示的なIL-21ポリペプチド配列28	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTGGGEGGGGEGTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	7.85	418
例示的なIL-21ポリペプチド配列29	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPGGGGEGGGGGEGGCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	7.85	419
例示的なIL-21ポリペプチド配列30	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPGGGEGGGGGGEGGCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	7.85	420
例示的なIL-21ポリペプチド配列31	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPGGEGGGGGGGEGGCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	7.85	421

【０２０５】

ＩＬ－２１Ｒ結合の低下

いくつかの実施形態では、本開示は、ＩＬ－２１Ｒに対する結合親和性が低下したＩＬ－２１ポリペプチドを提供する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１は、そのＩＬ－２１Ｒに対する結合親和性を低下させる少なくとも１つの変異を含む。そのような変異は、いくつかの実施形態では、Ｒ５、Ｉ８、Ｒ９、Ｒ１１、Ｑ１２、Ｉ１４、Ｄ１５、Ｄ１８、Ｑ１９、Ｙ２３、Ｒ６５、Ｓ７０、Ｋ７２、Ｋ７３、Ｋ７５、Ｒ７６、Ｋ７７、Ｓ８０、Ｑ１１６、及びＫ１１７からなる群から選択される１つ以上の位置にあり、その場合、位置の番号付けは、配列番号３９０のアミノ酸配列に従った数値である。そのような変異

は、いくつかの実施形態では、Ｒ５、Ｉ８、Ｒ９、Ｒ１１、Ｌ１３、Ｉ１４、Ｉ１６、Ｖ１７、Ｄ１８、Ｋ７２、Ｋ７３、Ｌ７４、Ｋ７５、Ｒ７６、Ｋ７７、及びＫ１１７からなる群から選択される１つ以上の位置にあり、その場合、位置の番号付けは、配列番号３９０のアミノ酸配列に従った数値である。いくつかの実施形態では、変異は、Ｒ５位にある。いくつかの実施形態では、変異は、Ｉ８位にある。いくつかの実施形態では、変異は、Ｒ９位にある。いくつかの実施形態では、変異は、Ｒ１１位にある。いくつかの実施形態では、変異は、Ｑ１２位にある。いくつかの実施形態では、変異は、Ｉ１４位にある。いくつかの実施形態では、変異は、Ｄ１５位にある。いくつかの実施形態では、変異は、Ｄ１８位にある。いくつかの実施形態では、変異は、Ｑ１９位にある。いくつかの実施形態では、変異は、Ｙ２３位にある。いくつかの実施形態では、変異は、Ｒ６５位にある。いくつかの実施形態では、変異は、Ｓ７０位にある。いくつかの実施形態では、変異は、Ｋ７２位にある。いくつかの実施形態では、変異は、Ｋ７３位にある。いくつかの実施形態では、変異は、Ｋ７５位にある。いくつかの実施形態では、変異は、Ｒ７６位にある。いくつかの実施形態では、変異は、Ｋ７７位にある。いくつかの実施形態では、変異は、Ｓ８０位にある。いくつかの実施形態では、変異は、Ｑ１１６位にある。いくつかの実施形態では、変異は、Ｋ１１７位にある。いくつかの実施形態では、Ｒ５位の変異は、Ａ、Ｄ、Ｅ、Ｓ、Ｔ、Ｎ、Ｑ、Ｖ、Ｉ、Ｌ、Ｙ、またはＦからなる群から選択されるアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、Ｉ８位の変異は、Ｑ、Ｈ、Ｅからなる群から選択されるアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、Ｒ９位の変異は、Ａ、Ｄ、Ｅ、Ｓ、Ｔ、Ｎ、Ｑ、Ｖ、Ｉ、Ｌ、Ｙ、またはＦからなる群から選択されるアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、Ｒ１１位の変異は、ＤまたはＥからなる群から選択されるアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、Ｑ１２位の変異は、Ｌ、Ｉ、またはＹからなる群から選択されるアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、Ｌ１３位の変異は、ＦまたはＲからなる群から選択されるアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、Ｉ１４位の変異は、ＤまたはＥからなる群から選択されるアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、Ｄ１５位の変異は、Ｒ、Ｋ、Ｈ、Ｌ、Ｙ、またはＦからなる群から選択されるアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、Ｉ１６位の変異は、Ａ、Ｓ、またはＲからなる群から選択されるアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、Ｖ１７位の変異は、ＩまたはＡからなる群から選択されるアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、Ｄ１８位の変異は、Ａ、Ｋ、またはＲの群から選択されるアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、Ｑ１９位の変異は、ＬまたはＹからなる群から選択されるアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、Ｙ２３位の変異は、Ｅのアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、Ｒ６５位の変異は、Ｇ、Ｓ、Ｅ、Ｄ、またはＡからなる群から選択されるアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、Ｓ７０位の変異は、Ｈ、Ｙ、Ｖ、またはＦからなる群から選択されるアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、Ｋ７２位置の変異は、Ｇ、Ｓ、Ｅ、Ｄ、またはＡからなる群から選択されるアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、Ｋ７３位の変異は、Ａ、Ｙ、Ｌ、Ｆ、Ｇ、Ｓ、Ｔ、Ｅ、またはＤからなる群から選択されるアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、Ｌ７４位の変異は、Ｉ、Ｆ、Ｖ、またはＭからなる群から選択されるアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、Ｋ７５位の変異は、Ｇ、Ｓ、Ｅ、Ｄ、またはＡからなる群から選択されるアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、Ｒ７６位の変異は、Ａ、Ｄ、Ｅ、Ｓ、Ｔ、Ｎ、Ｑ、Ｖ、Ｉ、Ｌ、Ｙ、またはＦからなる群から選択されるアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、Ｋ７７位置の変異は、Ｇ、Ｓ、Ｅ、Ｄ、またはＡからなる群から選択されるアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、Ｓ８０位の変異は、Ｈ、Ａ、Ｇ、Ｅ、またはＤのアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、Ｑ１１６位の変異は、Ｙのアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、Ｋ１１７位の変異は、Ａ、Ｄ、またはＥからなる群から選択されるアミノ酸置換を含む。

【０２０６】

本開示のＩＬ－２１ポリペプチドまたは機能的断片またはそのバリアントの例示的な配列を、以下に示す：ＱＧＱＤＸ$_1$ＨＭＸ$_2$Ｘ$_3$ＭＸ$_4$Ｘ$_5$ＬＸ$_6$Ｘ$_7$ＩＶＸ$_8$Ｘ$_9$ＬＫＮＸ

$_{10}$ＶＮＤＬＶＰＥＦＬＰＡＰＥＤＶＥＴＮＣＥＷＳＡＦＳＣＦＱＫＡＱＬＫＳＡＮＴＧＮＮＥＸ$_{11}$ＩＩＮＶＸ$_{12}$ＩＸ$_{13}$Ｘ$_{14}$ＬＸ$_{15}$Ｘ$_{16}$Ｘ$_{17}$ＰＰＸ$_{18}$ＴＮＡＧＲＲＱＫＨＲＬＴＣＰＳＣＤＳＹＥＫＫＰＰＫＥＦＬＥＲＦＫＳＬＬＸ$_{19}$Ｘ$_{20}$ＭＩＨＱＨＬＳＳＲＴＨＧＳＥＤＳ（配列番号５５２）。いくつかの実施形態では、Ｘ$_{1}$＝Ｒ，Ａ，Ｄ，Ｅ，Ｓ，Ｔ，Ｎ，Ｑ，Ｖ，Ｉ，Ｌ，Ｙ，またはＦである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_{2}$＝Ｉ，Ｑ，Ｈ，Ｅである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_{3}$＝Ｒ，Ａ，Ｄ，Ｅ，Ｓ，Ｔ，Ｎ，Ｑ，Ｖ，Ｉ，Ｌ，Ｙ，またはＦである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_{4}$＝Ｒ，ＤまたはＥである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_{5}$＝Ｑ，Ｌ，Ｉ，またはＹである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_{6}$＝Ｉ，ＤまたはＥである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_{7}$＝Ｄ，Ｒ，Ｋ，Ｈ，Ｌ，Ｙ，またはＦである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_{8}$＝Ｄ，Ａ，Ｋ，またはＲである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_{9}$＝Ｑ，Ｌ，またはＹである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_{10}$＝ＹまたはＥである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_{11}$＝Ｒ，Ｇ，Ｓ，Ｅ，Ｄ，またはＡである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_{12}$＝Ｓ，Ｈ，Ｙ，Ｌ，Ｖ，またはＦである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_{13}$＝Ｋ，Ｇ，Ｓ，Ｅ，Ｄ，またはＡである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_{14}$＝Ｋ，Ａ，Ｙ，Ｌ，Ｆ，Ｇ，Ｓ，Ｔ，Ｅ，Ａ，またはＤである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_{15}$＝Ｋ，Ｇ，Ｓ，Ｅ，Ｄ，またはＡである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_{16}$＝Ｒ，Ａ，Ｄ，Ｅ，Ｓ，Ｔ，Ｎ，Ｑ，Ｖ，Ｉ，Ｌ，Ｙ，またはＦである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_{17}$＝Ｋ，Ｇ，Ｓ，Ｅ，Ｄ，またはＡである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_{18}$＝Ｓ，Ｈ，Ａ，Ｇ，Ｅ，またはＤである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_{19}$＝ＱまたはＹである。いくつかの実施形態では、Ｘ$_{20}$＝Ｋ，Ａ，Ｄ，またはＥである。

【０２０７】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１Ｒへの結合が低下したＩＬ－２１ポリペプチドまたは機能的断片もしくはそのバリアントは、配列：ＱＧＱＤＸ$_{1}$ＨＭＸ$_{2}$Ｘ$_{3}$ＭＸ$_{4}$ＱＸ$_{5}$Ｘ$_{6}$ＤＸ$_{7}$Ｘ$_{8}$Ｘ$_{9}$ＱＬＫＮＹＶＮＤＬＶＰＥＦＬＰＡＰＥＤＶＥＴＮＣＥＷＳＡＦＳＣＦＱＫＡＱＬＫＳＡＮＴＧＮＮＥＲＩＩＮＶＳＩＸ$_{10}$Ｘ$_{11}$Ｘ$_{12}$Ｘ$_{13}$Ｘ$_{14}$Ｘ$_{15}$ＰＰＳＴＮＡＧＲＲＱＫＨＲＬＴＣＰＳＣＤＳＹＥＫＫＰＰＫＥＦＬＥＲＦＫＳＬＬＱＸ$_{16}$ＭＩＨＱＨＬＳＳＲＴＨＧＳＥＤＳ（配列番号５５１）を含み、Ｘ$_{1}$＝Ｆ，Ａ，Ｅ，Ｓ，Ｔ，Ｎ，Ｑ，Ｖ，Ｉ，Ｌ，Ｙ，Ｒ；Ｘ$_{2}$＝Ｅ，Ｉ；Ｘ$_{3}$＝Ａ，Ｄ，Ｅ，Ｈ，Ｓ，Ｔ，Ｎ，Ｇ，Ｖ，Ｉ，Ｌ，Ｙ，Ｒ；Ｘ$_{4}$＝Ｄ，Ｅ，Ｒ；Ｘ$_{5}$＝Ｆ，Ｒ，Ｌ；Ｘ$_{6}$＝Ｄ，Ｉ；Ｘ$_{7}$＝Ａ，Ｓ，Ｒ，Ｉ；Ｘ$_{8}$＝Ｉ，Ａ，Ｖ；Ｘ$_{9}$＝Ａ，Ｄ；Ｘ$_{10}$＝Ａ，Ｅ，Ｋ；Ｘ$_{11}$＝Ａ，Ｅ，Ｋ；Ｘ$_{12}$＝Ｉ，Ｆ，Ｍ，Ｌ；Ｘ$_{13}$＝Ａ，Ｋ，Ｅ；Ｘ$_{14}$＝Ｅ，Ｆ，Ａ，Ｎ，Ｄ，Ｓ，Ｔ，Ｑ，Ｖ，Ｉ，Ｌ，Ｙ，Ｍ，Ｒ；Ｘ$_{15}$＝Ａ，Ｅ，Ｋ；Ｘ$_{16}$＝Ａ，Ｋであり、ただし、Ｘ$_{1}$～Ｘ$_{16}$のうちの少なくとも１つは、配列番号３９０に記載の同一の位置のアミノ酸残基ではない。

【０２０８】

ヒトＩＬ－２１受容体に対する親和性を低下させる少なくとも１つのアミノ酸変異を含む例示的なＩＬ－２１ポリペプチドを表８に示す。

【０２０９】

いくつかの実施形態では、本開示は、配列番号４９２～５５０から選択されるアミノ酸配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含むＩＬ－２１ポリペプチドを提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、配列番号４９２～５５０から選択されるアミノ酸配列を有するＩＬ－２１ポリペプチドを提供する。

【０２１０】

【表８－１】

表８：親和性が低下したＩＬ－２１ポリペプチド

IL-21変異タンパク質	アミノ酸配列	25℃での K_D (nM)	配列番号
IL-21	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	0.25	390
IL-21 v0.1	QGQDRHMIRMDQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	0.54	492
IL-21 v0.2	QGQDRHMIRMEQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	0.37	493
IL-21 v0.3	QGQDRHMIRMRQLDDIVAQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQAMIHQHLSSRTHGSEDS	NB	494
IL-21 v0.4	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKEKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	> 10000	495
IL-21 v0.5	QGQDFHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	5.5	496
IL-21 v0.6	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKFKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	2205	497
IL-21 v0.7	QGQDRHMERMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	171.9	498
IL-21 v0.8	QGQDAHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	12.4	499
IL-21 v0.9	QGQDEHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	184.6	500
IL-21 v0.10	QGQDSHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	20.8	501
IL-21 v0.11	QGQDTHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	6.6	502

【０２１１】

【表８－２】

IL-21 v0.12	QGQDNHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQ KHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	23.4	503
IL-21 v0.13	QGQDQHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQ KHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	7.7	504
IL-21 v0.14	QGQDVHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQ KHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	4.6	505
IL-21 v0.15	QGQDIHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEW SAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKH RLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	6.2	506
IL-21 v0.16	QGQDLHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEW SAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKH RLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	2.5	507
IL-21 v0.17	QGQDYHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQ KHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	7.2	508
IL-21 v0.18	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEW SAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKAKPPSTNAGRRQKH RLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	2976	509
IL-21 v0.19	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEW SAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKNKPPSTNAGRRQKH RLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	3981	510
IL-21 v0.20	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEW SAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKDKPPSTNAGRRQKH RLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	> 10000	511
IL-21 v0.21	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEW SAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKSKPPSTNAGRRQKH RLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	3671	512
IL-21 v0.22	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEW SAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKTKPPSTNAGRRQKH RLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	4085	513
IL-21 v0.23	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEW SAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKQKPPSTNAGRRQKH RLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	3375	514
IL-21 v0.24	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEW SAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKVKPPSTNAGRRQKH RLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	4351	515
IL-21 v0.25	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEW SAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKIKPPSTNAGRRQKII RLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	3639	516

【０２１２】

【表８－３】

IL-21 v0.26	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEW SAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKLKPPSTNAGRRQKH RLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	934.1	517
IL-21 v0.27	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEW SAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKYKPPSTNAGRRQKH RLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	1353	518
IL-21 v0.28	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEW SAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRAPPSTNAGRRQKH RLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	0.77	519
IL-21 v0.29	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEW SAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKREPPSTNAGRRQKH RLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	0.69	520
IL-21 v0.30	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEW SAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIAKLKRKPPSTNAGRRQKH RLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	0.72	521
IL-21 v0.31	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEW SAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIEKLKRKPPSTNAGRRQKH RLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	2.3	522
IL-21 v0.32	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEW SAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLARKPPSTNAGRRQKH RLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	0.78	523
IL-21 v0.33	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEW SAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLERKPPSTNAGRRQKH RLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	1.2	524
IL-21 v0.34	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEW SAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKALKRKPPSTNAGRRQKH RLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	1.81	525
IL-21 v0.35	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEW SAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKELKRKPPSTNAGRRQKH RLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	511.4	526
IL-21 v0.36	QGQDFHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEW SAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRAPPSTNAGRRQKH RLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	40.2	527
IL-21 v0.37	QGQDFHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEW SAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKREPPSTNAGRRQKH RLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	46.4	528
IL-21 v0.38	QGQDFHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEW SAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIAKLKRKPPSTNAGRRQKH RLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	35.0	529
IL-21 v0.39	QGQDFHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEW SAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIEKLKRKPPSTNAGRRQKH RLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	265.1	530

【０２１３】

【表８－４】

IL-21 v0.40	QGQDFHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEW SAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLARKPPSTNAGRRQKH RLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	31.9	531
IL-21 v0.41	QGQDFHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEW SAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLERKPPSTNAGRRQKH RLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	86.9	532
IL-21 v0.42	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEW SAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKALKFKPPSTNAGRRQKH RLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	>10000	533
IL-21 v0.43	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEW SAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKELKFKPPSTNAGRRQKH RLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	NB	534
IL-21 v0.44	QGQDRHMIAMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQ KHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	4982	535
IL-21 v0.45	QGQDRHMIDMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQ KHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	>10000	536
IL-21 v0.46	QGQDRHMIEMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEW SAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKH RLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	> 10000	537
IL-21 v0.47	QGQDRHMIHMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQ KHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	11.9	538
IL-21 v0.48	QGQDRHMISMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEW SAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKH RLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	3932	539
IL-21 v0.49	QGQDRHMITMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEW SAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKH RLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	11664	540
IL-21 v0.50	QGQDRHMINMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQ KHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	4159	541
IL-21 v0.51	QGQDRHMIGMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQ KHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	7677	542
IL-21 v0.52	QGQDRHMIVMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQ KHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	11082	543

【０２１４】

【表８－５】

IL-21 v0.53	QGQDRHMIIMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEW SAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKH RLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	>10000	544
IL-21 v0.54	QGQDRHMILMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEW SAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKH RLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	7168	545
IL-21 v0.55	QGQDRHMIYMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQ KHRLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSED S	675.7	546
IL-21 v0.56	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEW SAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIAKLKFKPPSTNAGRRQKH RLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	3431	547
IL-21 v0.57	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEW SAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLAFKPPSTNAGRRQKH RLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	5041	548
IL-21 v0.58	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEW SAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKFAPPSTNAGRRQKH RLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	4760	549
IL-21 v0.59	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEW SAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLEFKPPSTNAGRRQKH RLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	NB	550

ＮＢ＝試験した最高濃度では結合なし

【０２１５】

変異の組み合わせ

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のＩＬ－２１ポリペプチドは、（ａ）ヒトＩＬ－２１（配列番号３９０）と比較してその等電点を変化させる変異、及び（ｂ）ヒトＩＬ－２１と比較してそのＩＬ－２１Ｒへの結合を減弱させる変異の組み合わせを含む。

【０２１６】

いくつかの実施形態では、群（ａ）の変異は、位置：Ｋ５６、Ｓ８０、Ｔ８１、Ｎ８２、Ａ８３、Ｇ８４、Ｒ８５、Ｒ８６、Ｑ８７、Ｋ８８、Ｈ８９、Ｒ９０、Ｌ９１、及びＴ９２から選択される位置にあり、群（ｂ）の変異は、Ｒ５、Ｉ８、Ｒ９、Ｒ１１、Ｑ１２、Ｉ１４、Ｄ１５、Ｄ１８、Ｑ１９、Ｙ２３、Ｒ６５、Ｓ７０、Ｋ７２、Ｋ７３、Ｋ７５、Ｒ７６、Ｋ７７、Ｑ１１６、及びＫ１１７からなる群から選択される位置にあり、その場合、位置の番号付けは、配列番号３９０のアミノ酸配列に従う。いくつかの実施形態では、群（ａ）の変異は、位置：Ｋ５６、Ｓ８０、Ｔ８１、Ｎ８２、Ａ８３、Ｇ８４、Ｒ８５、Ｒ８６、Ｑ８７、Ｋ８８、Ｈ８９、Ｒ９０、Ｌ９１、及びＴ９２から選択される位置にあり、群（ｂ）の変異は、Ｒ５、Ｉ８、Ｒ９、Ｒ１１、Ｌ１３、Ｉ１４、Ｉ１６、Ｖ１７、Ｄ１８、Ｋ７２、Ｋ７３、Ｌ７４、Ｋ７５、Ｒ７６、Ｋ７７、及びＫ１１７からなる群から選択される位置にあり、その場合、位置の番号付けは、配列番号３９０のアミノ酸配列に従う。

【０２１７】

いくつかの実施形態では、群（ａ）の変異は、位置：Ｓ８０、Ｔ８１、Ｎ８２、Ａ８３、Ｇ８４、Ｒ８５、Ｒ８６、Ｑ８７、Ｋ８８、Ｈ８９、Ｒ９０、Ｌ９１、及びＴ９２から選択される位置にあり、群（ｂ）の変異は、Ｒ５、Ｉ８、Ｒ９、Ｒ１１、Ｌ１３、Ｉ１４、Ｉ１６、Ｖ１７、Ｄ１８、Ｋ７２、Ｋ７３、Ｌ７４、Ｋ７５、Ｒ７６、Ｋ７７、及びＫ１１７からなる群から選択される位置にあり、その場合、位置の番号付けは、配列番号３

９０のアミノ酸配列に従う。いくつかの実施形態では、群（ａ）の変異は、位置：Ｓ８０、Ｔ８１、Ｎ８２、Ａ８３、Ｒ８５、Ｒ８６、Ｑ８７、Ｋ８８、Ｈ８９、Ｒ９０、Ｌ９１、及びＴ９２から選択される位置にあり、群（ｂ）の変異は、Ｒ５、Ｉ８、Ｒ９、Ｒ１１、Ｌ１３、Ｉ１４、Ｉ１６、Ｖ１７、Ｄ１８、Ｋ７２、Ｋ７３、Ｌ７４、Ｋ７５、Ｒ７６、Ｋ７７、及びＫ１１７からなる群から選択される位置にあり、その場合、位置の番号付けは、配列番号３９０のアミノ酸配列に従う。いくつかの実施形態では、群（ａ）の変異は、位置：Ｓ８０、Ｔ８１、Ｎ８２、Ａ８３、Ｇ８４、Ｒ８５、Ｒ８６、Ｑ８７、Ｋ８８、Ｈ８９、Ｒ９０、Ｌ９１、及びＴ９２から選択される位置にあり、群（ｂ）の変異はＲ７６位にあり、その場合、位置の番号付けは、配列番号３９０のアミノ酸配列に従う。

【０２１８】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、以下のコンセンサス配列：ＱＧＱＤＸ$_1$ＨＭＸ$_2$Ｘ$_3$ＭＸ$_4$ＱＸ$_5$Ｘ$_6$ＤＸ$_7$Ｘ$_8$Ｘ$_9$ＱＬＫＮＹＶＮＤＬＶＰＥＦＬＰＡＰＥＤＶＥＴＮＣＥＷＳＡＦＳＣＦＱＫＡＱＬＸ$_{10}$ＳＡＮＴＧＮＮＥＲＩＩＮＶＳＩＸ$_{11}$Ｘ$_{12}$Ｘ$_{13}$Ｘ$_{14}$Ｘ$_{15}$Ｘ$_{16}$ＰＰＸ$_{17}$Ｘ$_{18}$Ｘ$_{19}$Ｘ$_{20}$Ｘ$_{21}$Ｘ$_{22}$Ｘ$_{23}$Ｘ$_{24}$Ｘ$_{25}$Ｘ$_{26}$Ｘ$_{27}$Ｘ$_{28}$Ｘ$_{29}$ＣＰＳＣＤＳＹＥＫＫＰＰＫＥＦＬＥＲＦＫＳＬＬＱＸ$_{30}$ＭＩＨＱＨＬＳＳＲＴＨＧＳＥＤＳ（配列番号５５６）を含み、Ｘ$_1$＝Ｆ，Ａ，Ｅ，Ｓ，Ｔ，Ｎ，Ｑ，Ｖ，Ｉ，Ｌ，Ｙ，Ｒ；Ｘ$_2$＝Ｅ，Ｉ；Ｘ$_3$＝Ａ，Ｄ，Ｅ，Ｈ，Ｓ，Ｔ，Ｎ，Ｇ，Ｖ，Ｉ，Ｌ，Ｙ，Ｒ；Ｘ$_4$＝Ｄ，Ｅ，Ｒ；Ｘ$_5$＝Ｆ，Ｒ，Ｌ；Ｘ$_6$＝Ｄ，Ｉ；Ｘ$_7$＝Ａ，Ｓ，Ｒ，Ｉ；Ｘ$_8$＝Ｉ，Ａ，Ｖ；Ｘ$_9$＝Ａ，Ｄ；Ｘ$_{10}$＝Ａ，Ｅ，Ｋ；Ｘ$_{11}$＝Ａ，Ｅ，Ｋ；Ｘ$_{12}$＝Ａ，Ｅ，Ｋ；Ｘ$_{13}$＝Ｉ，Ｆ，Ｍ，Ｌ；Ｘ$_{14}$＝Ａ，Ｋ，Ｅ；Ｘ$_{15}$＝Ｅ，Ｆ，Ａ，Ｎ，Ｄ，Ｓ，Ｔ，Ｑ，Ｖ，Ｉ，Ｌ，Ｙ，Ｍ，Ｒ；Ｘ$_{16}$＝Ａ，Ｅ，Ｋ；Ｘ$_{17}$＝Ｇ，Ｓ；Ｘ$_{18}$＝Ｇ，Ｔ；Ｘ$_{19}$＝Ｇ，Ｅ，Ｎ；Ｘ$_{20}$＝Ｇ，Ｓ，Ｅ，Ａ；Ｘ$_{21}$＝Ｅ，Ｇ；Ｘ$_{22}$＝Ｇ，Ｅ，Ｓ，Ｒ；Ｘ$_{23}$＝Ｇ，Ｅ，Ｒ；Ｘ$_{24}$＝Ｓ，Ｇ，Ｅ，Ｑ；Ｘ$_{25}$＝Ｇ，Ｋ；Ｘ$_{26}$＝Ｇ，Ｓ，Ｈ；Ｘ$_{27}$＝Ａ，Ｅ，Ｓ，Ｇ，Ｒ；Ｘ$_{28}$＝Ｓ，Ｇ，Ｌ；Ｘ$_{29}$＝Ｇ，Ｓ，Ｔ；Ｘ$_{30}$＝Ａ，Ｋであり、ただし、Ｘ$_1$～Ｘ$_9$Ｘ$_{11}$～Ｘ$_{16}$及びＸ$_{30}$のうちの少なくとも１つは、配列番号３９０に記載される同一の位置のアミノ酸残基ではなく、ＩＬ－２１Ｒへの結合を低下させ、Ｘ$_{10}$及びＸ$_{17}$～Ｘ$_{29}$のうちの少なくとも１つは、配列番号３９０に記載される同一位置のアミノ酸残基ではなく、ヒトＩＬ－２１（配列番号３９０）と比較して等電点を低下させる。

【０２１９】

いくつかの実施形態では、変異の組み合わせを含むＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号３９１の位置に少なくとも１つの変異を含む。いくつかの実施形態では、変異の組み合わせを含むＩＬ－２１ポリペプチドは、位置：Ｒ５、Ｉ８、Ｒ９、Ｒ１１、Ｑ１２、Ｉ１４、Ｄ１５、Ｄ１８、Ｑ１９、Ｙ２３、Ｒ６５、Ｓ７０、Ｋ７２、Ｋ７３、Ｋ７５、Ｒ７６、Ｋ７７、Ｓ８０、Ｑ１１６、及びＫ１１７からなる群から選択される位置にある少なくとも１つの変異を含み、その場合、位置の番号付けは、配列番号３９１のアミノ酸配列に従った数値である。いくつかの実施形態では、変異の組み合わせを含むＩＬ－２１ポリペプチドは、位置：Ｒ５、Ｉ８、Ｒ９、Ｒ１１、Ｌ１３、Ｉ１４、Ｉ１６、Ｖ１７、Ｄ１８、Ｋ７２、Ｋ７３、Ｌ７４、Ｋ７５、Ｒ７６、Ｋ７７、及びＫ１１７からなる群から選択される位置にある少なくとも１つの変異を含み、その場合、位置の番号付けは、配列番号３９１のアミノ酸配列に従った数値である。

【０２２０】

いくつかの実施形態では、変異の組み合わせを含むＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４２１の位置に少なくとも１つの変異を含む。いくつかの実施形態では、変異の組み合わせを含むＩＬ－２１ポリペプチドは、位置：Ｒ５、Ｉ８、Ｒ９、Ｒ１１、Ｑ１２、Ｉ１４、Ｄ１５、Ｄ１８、Ｑ１９、Ｙ２３、Ｒ６５、Ｓ７０、Ｋ７２、Ｋ７３、Ｋ７５、Ｒ７６、Ｋ７７、Ｓ８０、Ｑ１１６、及びＫ１１７からなる群から選択される位置にある少なくとも１つの変異を含み、その場合、位置の番号付けは、配列番号４２１のアミノ酸配列に従った数値である。いくつかの実施形態では、変異の組み合わせを含むＩＬ－２１ポリペプチドは、位置：Ｒ５、Ｉ８、Ｒ９、Ｒ１１、Ｌ１３、Ｉ１４、Ｉ１６、Ｖ１７、Ｄ１

８、Ｋ７２、Ｋ７３、Ｌ７４、Ｋ７５、Ｒ７６、Ｋ７７、及びＫ１１７からなる群から選択される位置にある少なくとも１つの変異を含み、その場合、位置の番号付けは、配列番号４２１のアミノ酸配列に従った数値である。

【０２２１】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、（ｉ）配列番号３９０を含むヒトＩＬ－２１ポリペプチドと比較して、低下した等電点を提供する４つ以上のアミノ酸置換（４つ以上のアミノ酸置換は、配列番号３９０のＳ８０～Ｔ９２内にあり、少なくとも４つのアミノ酸置換は、残基Ｒ８５、Ｒ８６、Ｋ８８、Ｈ８９、Ｒ９０、またはそれらの組み合わせに位置する）、ならびに（ｉｉ）（ａ）Ｒ１１Ｄ、（ｂ）Ｒ１１Ｅ、（ｃ）Ｉ１４Ｄ、Ｄ１８Ａ、及びＫ１１７Ａ、（ｄ）Ｒ７６Ｅ、（ｅ）Ｒ５Ｆ、（ｆ）Ｒ７６Ｆ、（ｇ）Ｉ８Ｅ、（ｈ）Ｒ５Ａ、（ｉ）Ｒ５Ｅ、（ｊ）Ｒ５Ｓ、（ｋ）Ｒ５Ｔ、（ｌ）Ｒ５Ｎ、（ｍ）Ｒ５Ｑ、（ｎ）Ｒ５Ｖ、（ｏ）Ｒ５Ｉ、（ｐ）Ｒ５Ｌ、（ｑ）Ｒ５Ｙ、（ｒ）Ｒ７６Ａ、（ｓ）Ｒ７６Ｎ、（ｔ）Ｒ７６Ｄ、（ｕ）Ｒ７６Ｓ、（ｖ）Ｒ７６Ｔ、（ｗ）Ｒ７６Ｑ、（ｘ）Ｒ７６Ｖ、（ｙ）Ｒ７６Ｉ、（ｚ）Ｒ７６Ｌ、（ａａ）Ｒ７６Ｙ、（ｂｂ）Ｋ７７Ａ、（ｃｃ）Ｋ７７Ｅ、（ｄｄ）Ｋ７２Ａ、（ｅｅ）Ｋ７２Ｅ、（ｆｆ）Ｋ７５Ａ、（ｇｇ）Ｋ７５Ｅ、（ｈｈ）Ｋ７３Ａ、（ｉｉ）Ｋ７３Ｅ、（ｊｊ）Ｒ５Ｆ及びＫ７７Ａ、（ｋｋ）Ｒ５Ｆ及びＫ７７Ｅ、（ｌｌ）Ｒ５Ｆ及びＫ７２Ａ、（ｍｍ）Ｒ５Ｆ及びＫ７２Ｅ、（ｎｎ）Ｒ５Ｆ及びＫ７６Ａ、（ｏｏ）Ｒ５Ｆ及びＫ７６Ｅ、（ｐｐ）Ｋ７３Ａ及びＫ７６Ｆ、（ｑｑ）Ｋ７３Ｅ及びＫ７６Ｆ、（ｒｒ）Ｒ９Ａ、（ｓｓ）Ｒ９Ｄ、（ｔｔ）Ｒ９Ｅ、（ｕｕ）Ｒ９Ｈ、（ｖｖ）Ｒ９Ｓ、（ｗｗ）Ｒ９Ｔ、（ｘｘ）Ｒ９Ｎ、（ｚｚ）Ｒ９Ｇ、（ａａａ）Ｒ９Ｖ、（ｂｂｂ）Ｒ９Ｉ、（ｃｃｃ）Ｒ９Ｌ、（ｄｄｄ）Ｒ９Ｙ、（ｅｅｅ）Ｋ７２Ａ及びＲ７６Ｆ、（ｆｆｆ）Ｋ７５Ａ及びＲ７６Ｆ、（ｇｇｇ）Ｒ７６Ｆ及びＫ７７Ａ、（ｈｈｈ）Ｋ７５Ｅ及びＲ７６Ｆ、（ｉｉｉ）Ｖ１７Ｉ及びＬ７４Ｉ、（ｊｊｊ）Ｉ１６Ａ及びＬ７４Ｆ、（ｋｋｋ）Ｉ１６Ｓ、Ｖ１７Ｉ、及びＬ７４Ｖ、（ｌｌｌ）Ｉ１６Ｒ、Ｖ１７Ｉ、及びＬ７４Ｉ、（ｍｍｍ）Ｌ１３Ｆ、Ｉ１６Ａ、Ｖ１７Ａ、及びＬ７４Ｍ、ならびに（ｎｎｎ）Ｌ１３Ｒ、Ｉ１６Ａ、Ｖ１７Ｉ、及びＬ７４Ｉから選択される少なくとも１つのアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換はＲ１１Ｄである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換はＲ１１Ｅである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換は、Ｉ１４Ｄ、Ｄ１８Ａ、及びＫ１１７Ａである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換はＲ７６Ｅである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換はＲ５Ｆである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換はＲ７６Ｆである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換はＩ８Ｅである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換はＲ５Ａである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換はＲ５Ｅである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換はＲ５Ｓである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換はＲ５Ｔである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換はＲ５Ｎである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換はＲ５Ｑである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換はＲ５Ｖである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換はＲ５Ｉである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換はＲ５Ｌである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換はＲ５Ｙである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換はＲ７６Ａである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換はＲ７６Ｎである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換はＲ７６Ｄである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換はＲ７６Ｓである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換はＲ７６Ｔである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換はＲ７６Ｑである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換はＲ７６Ｖである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換はＲ７６Ｉである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換はＲ７６Ｌである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミ

ノ酸置換はＲ７６Ｙである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換はＫ７７Ａである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換はＫ７７Ｅである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換はＫ７２Ａである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換はＫ７２Ｅである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換はＫ７５Ａである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換はＫ７５Ｅである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換はＫ７３Ａである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換はＫ７３Ｅである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換は、Ｒ５Ｆ及びＫ７７Ａである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換は、Ｒ５Ｆ及びＫ７７Ｅである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換は、Ｒ５Ｆ及びＫ７２Ａである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換は、Ｒ５Ｆ及びＫ７２Ｅである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換は、Ｒ５Ｆ及びＫ７６Ａである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換は、Ｒ５Ｆ及びＫ７６Ｅである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換は、Ｋ７３Ａ及びＫ７６Ｆである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換は、Ｋ７３Ｅ及びＫ７６Ｆである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換はＲ９Ａである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換はＲ９Ｄである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換はＲ９Ｅである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換はＲ９Ｈである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換はＲ９Ｓである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換はＲ９Ｔである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換はＲ９Ｎである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換はＲ９Ｇである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換はＲ９Ｖである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換はＲ９Ｉである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換はＲ９Ｌである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換はＲ９Ｙである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換は、Ｋ７２Ａ及びＲ７６Ｆである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換は、Ｋ７５Ａ及びＲ７６Ｆである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換は、Ｒ７６Ｆ及びＫ７７Ａである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換は、Ｋ７５Ｅ及びＲ７６Ｆである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換は、Ｖ１７Ｉ及びＬ７４Ｉである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換は、Ｉ１６Ａ及びＬ７４Ｆである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換は、Ｉ１６Ｓ、Ｖ１７Ｉ、及びＬ７４Ｖである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換は、Ｉ１６Ｒ、Ｖ１７Ｉ、及びＬ７４Ｉである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換は、Ｌ１３Ｆ、Ｉ１６Ａ、Ｖ１７Ａ、及びＬ７４Ｍである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアミノ酸置換は、Ｌ１３Ｒ、Ｉ１６Ａ、Ｖ１７Ｉ、及びＬ７４Ｉである。

【０２２２】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、（ｉ）配列番号３９１～４２１から選択されるアミノ酸配列、ならびに（ｉｉ）（ａ）Ｒ１１Ｄ、（ｂ）Ｒ１１Ｅ、（ｃ）Ｉ１４Ｄ、Ｄ１８Ａ、及びＫ１１７Ａ、（ｄ）Ｒ７６Ｅ、（ｅ）Ｒ５Ｆ、（ｆ）Ｒ７６Ｆ、（ｇ）Ｉ８Ｅ、（ｈ）Ｒ５Ａ、（ｉ）Ｒ５Ｅ、（ｊ）Ｒ５Ｓ、（ｋ）Ｒ５Ｔ、（ｌ）Ｒ５Ｎ、（ｍ）Ｒ５Ｑ、（ｎ）Ｒ５Ｖ、（ｏ）Ｒ５Ｉ、（ｐ）Ｒ５Ｌ、（ｑ）Ｒ５Ｙ、（ｒ）Ｒ７６Ａ、（ｓ）Ｒ７６Ｎ、（ｔ）Ｒ７６Ｄ、（ｕ）Ｒ７６Ｓ、（ｖ）Ｒ７６Ｔ、（ｗ）Ｒ７６Ｑ、（ｘ）Ｒ７６Ｖ、（ｙ）Ｒ７６Ｉ、（ｚ）Ｒ７６Ｌ、（ａａ）Ｒ７６Ｙ、（ｂｂ）Ｋ７７Ａ、（ｃｃ）Ｋ７７Ｅ、（ｄｄ）Ｋ７２Ａ、（ｅｅ）Ｋ７２Ｅ、（ｆｆ）Ｋ７５Ａ、（ｇｇ）Ｋ７５Ｅ、（ｈｈ）Ｋ７３Ａ、（ｉｉ）Ｋ７３Ｅ、（ｊｊ）Ｒ５Ｆ及びＫ７７Ａ、（ｋｋ）Ｒ５Ｆ及びＫ７７Ｅ、（ｌｌ）Ｒ５Ｆ及びＫ７２Ａ、（ｍｍ）Ｒ５Ｆ及びＫ７２Ｅ、（ｎｎ）Ｒ５Ｆ及びＫ７６Ａ、（ｏｏ）Ｒ５Ｆ及びＫ７６Ｅ、（ｐｐ）

Ｋ７３Ａ及びＫ７６Ｆ、（ｑｑ）Ｋ７３Ｅ及びＫ７６Ｆ、（ｒｒ）Ｒ９Ａ、（ｓｓ）Ｒ９Ｄ、（ｔｔ）Ｒ９Ｅ、（ｕｕ）Ｒ９Ｈ、（ｖｖ）Ｒ９Ｓ、（ｗｗ）Ｒ９Ｔ、（ｘｘ）Ｒ９Ｎ、（ｚｚ）Ｒ９Ｇ、（ａａａ）Ｒ９Ｖ、（ｂｂｂ）Ｒ９Ｉ、（ｃｃｃ）Ｒ９Ｌ、（ｄｄｄ）Ｒ９Ｙ、（ｅｅｅ）Ｋ７２Ａ及びＲ７６Ｆ、（ｆｆｆ）Ｋ７５Ａ及びＲ７６Ｆ、（ｇｇｇ）Ｒ７６Ｆ及びＫ７７Ａ、（ｈｈｈ）Ｋ７５Ｅ及びＲ７６Ｆ、（ｉｉｉ）Ｖ１７Ｉ及びＬ７４Ｉ、（ｊｊｊ）Ｉ１６Ａ及びＬ７４Ｆ、（ｋｋｋ）Ｉ１６Ｓ、Ｖ１７Ｉ、及びＬ７４Ｖ、（ｌｌｌ）Ｉ１６Ｒ、Ｖ１７Ｉ、及びＬ７４Ｉ、（ｍｍｍ）Ｌ１３Ｆ、Ｉ１６Ａ、Ｖ１７Ａ、及びＬ７４Ｍ、ならびに（ｎｎｎ）Ｌ１３Ｒ、Ｉ１６Ａ、Ｖ１７Ｉ、及びＬ７４Ｉから選択される少なくとも１つのアミノ酸置換を含む。

【０２２３】

等電点を低下させる少なくとも１つのアミノ酸変異、及びヒトＩＬ－２１受容体に対する親和性を低下させる少なくとも１つのアミノ酸変異を含む例示的なＩＬ－２１ポリペプチドを表９に示す。

【０２２４】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４２２～４９１から選択されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４２２～４８６から選択されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４８７～４９１から選択されるアミノ酸配列を含む。

【０２２５】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４２２～４９１から選択されるアミノ酸配列と少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４２２～４８６から選択されるアミノ酸配列と少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４８７～４９１から選択されるアミノ酸配列と少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一であるアミノ酸配列を含む。

【０２２６】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４２２のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４２２と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２２７】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４２３のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４２３と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２２８】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４２４のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４２４と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２２９】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４２５のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４２５と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２３０】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４２６のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４２６と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２３１】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４２７のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４２７と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２３２】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４２８のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４２８と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２３３】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４２９のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４２９と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２３４】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４３０のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４３０と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２３５】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４３１のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４３１と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２３６】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４３２のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４３２と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２３７】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４３３のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４３３と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２３８】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４３４のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４３４と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２３９】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４３５のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４３５と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２４０】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４３６のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４３６と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２４１】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４３７のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４３７と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２４２】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４３８のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４３８と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２４３】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４３９のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４３９と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２４４】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４４０のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４４０と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２４５】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４４１のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４４１と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２４６】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４４２のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４４２と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２４７】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４４３のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４４３と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２４８】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４４４のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４４４と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２４９】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４４５のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４４５と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２５０】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４４６のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４４６と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２５１】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４４７のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４４７と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２５２】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４４８のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４４８と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２５３】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４４９のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４４９と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２５４】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４５０のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４５０と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２５５】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４５１のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４５１と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２５６】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４５２のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４５２と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２５７】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４５３のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４５３と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２５８】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４５４のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４５４と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２５９】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４５５のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４５５と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２６０】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４５６のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４５６と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２６１】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４５７のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４５７と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２６２】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４５８のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４５８と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２６３】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４５９のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４５９と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２６４】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４６０のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４６０と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２６５】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号６１のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４６１と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２６６】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４６２のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４６２と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２６７】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４６３のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４６３と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２６８】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４６４のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４６４と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２６９】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４６５のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４６５と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２７０】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４６６のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４６６と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２７１】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４６７のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４６７と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２７２】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４６８のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４６８と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２７３】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４６９のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４６９と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２７４】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４７０のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４７０と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２７５】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４７１のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４７１と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２７６】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４７２のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４７２と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２７７】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４７３のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４７３と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２７８】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４７４のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４７４と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２７９】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４７５のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４７５と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２８０】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４７６のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４７６と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２８１】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４７７のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４７７と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２８２】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４７８のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４７８と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２８３】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４７９のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４７９と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２８４】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４８０のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４８０と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２８５】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４８１のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４８１と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２８６】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４８２のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４８２と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２８７】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４８３のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４８３と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２８８】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４８４のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４８４と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２８９】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４８５のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４８５と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２９０】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４８６のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４８６と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２９１】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４８７のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４８７と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２９２】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４８８のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４８８と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２９３】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４８９のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４８９と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２９４】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４９０のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４９０と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２９５】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４９１のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１ポリペプチドは、配列番号４９１と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２９６】

【表９－１】

表９：等電点が低下し、親和性が低下したＩＬ－２１ポリペプチド

IL-21 変異タンパク質	アミノ酸配列	37℃での K_D (nM)	配列番号
IL-21 v2.1	QGQDRHMIRMDQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	ND	422
IL-21 v2.2	QGQDRHMIRMEQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	ND	423
IL-21 v2.3	QGQDRHMIRMRQLDDIVAQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQAMIHQHLSSRTHGSEDS	ND	424
IL-21 v2.4	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKEKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	>5000	425
IL-21 v2.5	QGQDFHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	ND	426
IL-21 v2.6	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKFKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	1700	427
IL-21 v2.7	QGQDRHMERMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	156	428
IL-21 v2.8	QGQDAHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	18.9	429
IL-21 v2.9	QGQDEHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	420	430
IL-21 v2.10	QGQDSHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	24.4	431
IL-21 v2.11	QGQDTHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	9.4	432
IL-21 v2.12	QGQDNHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGGQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS	54.6	433

【０２９７】

【表９－２】

IL-21 v2.13	QGQDQHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGG QGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGS EDS	15.2	434
IL-21 v2.14	QGQDVHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGG QGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGS EDS	6.5	435
IL-21 v2.15	QGQDIHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGG QGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGS EDS	6.2	436
IL-21 v2.16	QGQDLHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGG QGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGS EDS	2.1	437
IL-21 v2.17	QGQDYHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGG QGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGS EDS	9.8	438
IL-21 v2.18	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKAKPPSTNAGGG QGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGS EDS	3180	439
IL-21 v2.19	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKNKPPSTNAGGG QGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGS EDS	2310	440
IL-21 v2.20	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKDKPPSTNAGGG QGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGS EDS	NB	441
IL-21 v2.21	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKSKPPSTNAGGG QGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGS EDS	3800	442
IL-21 v2.22	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKTKPPSTNAGGG QGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGS EDS	3030	443
IL-21 v2.23	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKQKPPSTNAGGG QGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGS EDS	2410	444
IL-21 v2.24	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKVKPPSTNAGGG QGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGS EDS	5180	445
IL-21 v2.25	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKIKPPSTNAGGGQ GHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSE DS	2990	446

【０２９８】

【表９－３】

IL-21 v2.26	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKLKPPSTNAGGG QGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGS EDS	651	447
IL-21 v2.27	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKYKPPSTNAGGG QGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGS EDS	2150	448
IL-21 v2.28	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRAPPSTNAGGG QGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGS EDS	0.693	449
IL-21 v2.29	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKREPPSTNAGGG QGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGS EDS	2.8	450
IL-21 v2.30	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIAKLKRKPPSTNAGGG QGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGS EDS	0.419	451
IL-21 v2.31	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIEKLKRKPPSTNAGGG QGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGS EDS	3.4	452
IL-21 v2.32	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLARKPPSTNAGGG QGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGS EDS	0.236	453
IL-21 v2.33	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLERKPPSTNAGGG QGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGS EDS	1.3	454
IL-21 v2.34	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKALKRKPPSTNAGGG QGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGS EDS	2.0	455
IL-21 v2.35	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKELKRKPPSTNAGGG QGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGS EDS	449.0	456
IL-21 v2.36	QGQDFHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRAPPSTNAGGG QGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGS EDS	125.0	457
IL-21 v2.37	QGQDFHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKREPPSTNAGGG QGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGS EDS	601.0	458
IL-21 v2.38	QGQDFHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIAKLKRKPPSTNAGGG QGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGS EDS	66.9	459

【０２９９】

【表９－４】

IL-21 v2.39	QGQDFHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIEKLKRKPPSTNAGGG QGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGS EDS	614.0	460
IL-21 v2.40	QGQDFHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLARKPPSTNAGGG QGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGS EDS	54.7	461
IL-21 v2.41	QGQDFHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLERKPPSTNAGGG QGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGS EDS	104.0	462
IL-21 v2.42	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKALKFKPPSTNAGGG QGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGS EDS	NB	463
IL-21 v2.43	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKELKFKPPSTNAGGGQ GHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSE DS	NB	464
IL-21 v2.44	QGQDRHMIAMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGG QGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGS EDS	3250	465
IL-21 v2.45	QGQDRHMIDMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGG QGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGS EDS	NB	466
IL-21 v2.46	QGQDRIIMIEMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGG QGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGS EDS	NB	467
IL-21 v2.47	QGQDRHMIHMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGG QGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGS EDS	16.5	468
IL-21 v2.48	QGQDRHMISMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGG QGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGS EDS	4760	469
IL-21 v2.49	QGQDRHMITMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGG QGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGS EDS	>5000	470
IL-21 v2.50	QGQDRHMINMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGG QGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGS EDS	2880	471
IL-21 v2.51	QGQDRHMIGMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGG QGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGS EDS	4840	472

【０３００】

【表９－５】

IL-21 v2.52	QGQDRHMIVMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGG QGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGS EDS	>5000	473
IL-21 v2.53	QGQDRHMIIMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGG QGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGS EDS	> 5000	474
IL-21 v2.54	QGQDRHMILMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGG QGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGS EDS	4690	475
IL-21 v2.55	QGQDRHMIYMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGGG QGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGS EDS	394	476
IL-21 v2.56	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIAKLKFKPPSTNAGGG QGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGS EDS	156	477
IL-21 v2.57	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLAFKPPSTNAGGG QGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGS EDS	18.9	478
IL-21 v2.58	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKFAPPSTNAGGG QGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGS EDS	420	479
IL-21 v2.59	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLEFKPPSTNAGGGQ GHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSE DS	24.4	480
IL-21 v2.60	QGQDRHMIRMRQLIDIIDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKIKRKPPSTNAGGGQ GHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSE DS	0.15	481
IL-21 v2.61	QGQDRHMIRMRQLIDAVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNC EWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKFKRKPPSTNAGG GQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHG SEDS	11.9	482
IL-21 v2.62	QGQDRHMIRMRQLIDSIDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKVKRKPPSTNAGGG QGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGS EDS	13.6	483
IL-21 v2.63	QGQDRHMIRMRQLIDRIDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKIKRKPPSTNAGGGQ GHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSE DS	1400	484
IL-21 v2.64	QGQDRHMIRMRQFIDAADQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNC EWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKMKRKPPSTNAGG GQGHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHG SEDS	1050	485

【０３０１】

【表９－６】

IL-21 v2.65	QGQDRHMIRMRQRIDAIDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKIKRKPPSTNAGGGQ GHELTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSE DS	5910	486
IL-21 v31.4	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKEKPPGGEGGGG GGGEGGCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHG SEDS	>10000	487
IL-21 v31.6	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKFKPPGGEGGGG GGGEGGCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHG SEDS	-	488
IL-21 v31.23	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKQKPPGGEGGGG GGGEGGCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHG SEDS	6059	489
IL-21 v31.48	QGQDRHMISMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPGGEGGGG GGGEGGCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHG SEDS	-	490
IL-21 v31.51	QGQDRHMIGMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCE WSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPGGEGGGG GGGEGGCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHG SEDS	7730	491

ＮＤ＝検出されず

【０３０２】

ＩＬ－２１融合タンパク質の特性

いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、ＣＤ４＋Ｔ細胞またはＮＫ細胞などの他の非ＣＤ８＋細胞型と比べて、Ｔ細胞、例えば、ＣＤ８＋Ｔ細胞の選択的活性化を提供する。ＩＬ－２１は一般に、制御性Ｔ細胞などの幅広い細胞クラスに作用する。ＩＬ－２１を介した細胞の刺激及びその後の活性化は、ＳＴＡＴ３のリン酸化によって測定することができる。ＩＬ－２１による細胞活性化は、ＳＴＡＴ３リン酸化（ｐＳＴＡＴ３）のＥＣ５０として報告され得る。いくつかの実施形態では、同じＩＬ－２１ポリペプチドを含むが抗原結合タンパク質またはその機能的断片を含まない参照構築物と細胞培養物を接触させた場合のＣＤ８＋Ｔ細胞の細胞傷害性機能と比較して、接触により、細胞培養物中のＣＤ８＋Ｔ細胞の細胞傷害性機能が選択的に増加される。

【０３０３】

いくつかの実施形態では、ＣＤ８＋Ｔ細胞及び他の細胞型の活性化の効力を、ＳＴＡＴ３リン酸化によって評価される、細胞活性化のＥＣ５０によって測定する。いくつかの実施形態では、融合タンパク質は、ＣＤ８＋Ｔ細胞について、他の細胞型よりも低いＳＴＡＴ３リン酸化のＥＣ５０を有する。いくつかの実施形態では、他の細胞は非ＣＤ８＋細胞である。非ＣＤ８＋細胞は、Ｂ細胞、ＣＤ４＋Ｔ細胞、またはＮＫ細胞であり得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、ＣＤ８＋Ｔ細胞の選択的活性化は、細胞の培養物中の非ＣＤ８＋細胞のＳＴＡＴ３リン酸化と比較した、ＣＤ８＋Ｔ細胞のＳＴＡＴ３リン酸化の増加によって測定される。いくつかの実施形態では、ＳＴＡＴ３リン酸化の増加は、ＣＤ８＋Ｔ細胞について、細胞培養物中の非ＣＤ８＋細胞のＳＴＡＴ３リン酸化と比較して、少なくとも５倍、少なくとも１０倍、または少なくとも１００倍である。

いくつかの実施形態では、標的化サイトカイン構築物は、ＳＴＡＴ３リン酸化のＥＣ５０が、ＣＤ８＋Ｔ細胞について、他の細胞型と比較して少なくとも５倍、少なくとも１０倍、少なくとも５０倍、少なくとも１００倍、少なくとも１，０００倍、少なくとも１０，０００倍、または少なくとも１００，０００倍低い。

【０３０４】

いくつかの実施形態では、融合タンパク質は、ＮＫ細胞の活性化と比較して、少なくとも約１０倍またはそれ以上の効力でＣＤ８＋Ｔ細胞を活性化する。いくつかの実施形態では、融合タンパク質は、ＮＫ細胞の活性化と比較して、少なくとも約１０倍～約５０倍の効力でＣＤ８＋Ｔ細胞を活性化する。いくつかの実施形態では、融合タンパク質は、ＮＫ細胞の活性化と比較して、ＣＤ８＋Ｔ細胞を、少なくとも約１０倍～約１５倍、１５倍～約２０倍、２０倍～約２５倍、２５倍～約３０倍、３０倍～約３５倍、３５倍～約４０倍、４０倍～約４５倍、４５倍～約５０倍、５０倍～約１００倍、１００倍～約１，０００倍、１，０００倍～約１０，０００倍、１０，０００倍～約１００，０００倍、約１０倍、１５倍、２０倍、２５倍、３０倍、３５倍、４０倍、４５倍、５０倍、１００倍、１，０００倍、１０，０００倍、または約１００，０００倍高く活性化する。

【０３０５】

いくつかの実施形態では、融合タンパク質は、ＣＤ４＋Ｔ細胞の活性化と比較して、少なくとも約１０倍またはそれ以上の効力でＣＤ８＋Ｔ細胞を活性化する。いくつかの実施形態では、融合タンパク質は、ＣＤ４＋細胞の活性化と比較して、少なくとも約１０倍～約５０倍の効力でＣＤ８＋Ｔ細胞を活性化する。いくつかの実施形態では、融合タンパク質は、ＣＤ４＋Ｔ細胞の活性化と比較して、ＣＤ４＋Ｔ細胞を、少なくとも約１０倍～約１５倍、１５倍～約２０倍、２０倍～約２５倍、２５倍～約３０倍、３０倍～約３５倍、３５倍～約４０倍、４０倍～約４５倍、４５倍～約５０倍、５０倍～約１００倍、１００倍～約１，０００倍、１，０００倍～約１０，０００倍、１０，０００倍～約１００，０００倍、約１０倍、１５倍、２０倍、２５倍、３０倍、３５倍、４０倍、４５倍、５０倍、１００倍、１，０００倍、１０，０００倍、または約１００，０００倍高く活性化する。

【０３０６】

例示的なＩＬ－２１融合タンパク質

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載の抗ＣＤ８抗体またはその抗原結合断片、及び本明細書に記載のＩＬ－２１ポリペプチドを含む融合タンパク質を提供する。

【０３０７】

いくつかの実施形態では、本開示は、以下を含む融合タンパク質を提供する：

ａ）（ｉ）配列番号３９０を含むヒトＩＬ－２１ポリペプチドと比較して等電点の低下をもたらす１つ以上のアミノ酸置換（１つ以上のアミノ酸置換は、配列番号３９のＳ８０～Ｔ９２の範囲内にあり、少なくとも１つのアミノ酸置換は、残基Ｒ８５、Ｒ８６、Ｋ８８、Ｈ８９、Ｒ９０、またはそれらの組み合わせの位置にある）、及び（ｉｉ）ヒトＩＬ－２１ポリペプチドによる結合と比較したヒトＩＬ－２１受容体への低下した結合を提供する少なくとも１つのアミノ酸置換を含むＩＬ－２１ポリペプチド、ならびに

ｂ）本明細書に記載のＣＤ８αβまたはＣＤ８βに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片。

【０３０８】

いくつかの実施形態では、本開示は、以下を含む融合タンパク質を提供する：

ａ）（ｉ）配列番号３９０を含むヒトＩＬ－２１ポリペプチドと比較して等電点の低下をもたらす４つ以上のアミノ酸置換（４つ以上のアミノ酸置換は、配列番号３９０のＳ８０～Ｔ９２の範囲内にあり、少なくとも４つのアミノ酸置換は、残基Ｒ８５、Ｒ８６、Ｋ８８、Ｈ８９、Ｒ９０、またはそれらの組み合わせの位置にある）、及び（ｉｉ）ヒトＩＬ－２１ポリペプチドによる結合と比較したヒトＩＬ－２１受容体への低下した結合を提供する少なくとも１つのアミノ酸置換を含むＩＬ－２１ポリペプチド、ならびに

ｂ）本明細書に記載のＣＤ８αβまたはＣＤ８βに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片。

【０３０９】

いくつかの実施形態では、本開示は、以下を含む融合タンパク質を提供する：

ａ）（ｉ）配列番号３９０を含むヒトＩＬ－２１ポリペプチドと比較して等電点の低下をもたらす４つ以上のアミノ酸置換（４つ以上のアミノ酸置換は、配列番号３９０のＳ８０～Ｔ９２の範囲内にあり、少なくとも４つのアミノ酸置換は、残基Ｒ８５、Ｒ８６、Ｋ８８、Ｈ８９、Ｒ９０、またはそれらの組み合わせの位置にある）、及び（ｉｉ）ヒトＩＬ－２１ポリペプチドによる結合と比較したヒトＩＬ－２１受容体への低下した結合を提供する少なくとも１つのアミノ酸置換（少なくとも１つのアミノ酸置換は、Ｒ５、Ｉ８、Ｒ９、Ｒ１１、Ｌ１３、Ｉ１４、Ｉ１６、Ｖ１７、Ｄ１８、Ｋ７２、Ｋ７３、Ｌ７４、Ｋ７５、Ｒ７６、Ｋ７７、Ｋ１１７から選択される残基、及びそれらの組み合わせに位置する）を含むＩＬ－２１ポリペプチド、ならびに

ｂ）本明細書に記載のＣＤ８αβまたはＣＤ８βに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片。

【０３１０】

いくつかの実施形態では、本開示は、以下を含む融合タンパク質を提供する：

ａ）（ｉ）配列番号３９０を含むヒトＩＬ－２１ポリペプチドと比較して、低下した等電点を提供する４つ以上のアミノ酸置換（４つ以上のアミノ酸置換は、配列番号３９０のＳ８０～Ｔ９２内にあり、少なくとも４つのアミノ酸置換は、残基Ｒ８５、Ｒ８６、Ｋ８８、Ｈ８９、Ｒ９０、またはそれらの組み合わせに位置する）、ならびに（ｉｉ）（ａ）Ｒ１１Ｄ、（ｂ）Ｒ１１Ｅ、（ｃ）Ｉ１４Ｄ、Ｄ１８Ａ、及びＫ１１７Ａ、（ｄ）Ｒ７６Ｅ、（ｅ）Ｒ５Ｆ、（ｆ）Ｒ７６Ｆ、（ｇ）Ｉ８Ｅ、（ｈ）Ｒ５Ａ、（ｉ）Ｒ５Ｅ、（ｊ）Ｒ５Ｓ、（ｋ）Ｒ５Ｔ、（ｌ）Ｒ５Ｎ、（ｍ）Ｒ５Ｑ、（ｎ）Ｒ５Ｖ、（ｏ）Ｒ５Ｉ、（ｐ）Ｒ５Ｌ、（ｑ）Ｒ５Ｙ、（ｒ）Ｒ７６Ａ、（ｓ）Ｒ７６Ｎ、（ｔ）Ｒ７６Ｄ、（ｕ）Ｒ７６Ｓ、（ｖ）Ｒ７６Ｔ、（ｗ）Ｒ７６Ｑ、（ｘ）Ｒ７６Ｖ、（ｙ）Ｒ７６Ｉ、（ｚ）Ｒ７６Ｌ、（ａａ）Ｒ７６Ｙ、（ｂｂ）Ｋ７７Ａ、（ｃｃ）Ｋ７７Ｅ、（ｄｄ）Ｋ７２Ａ、（ｅｅ）Ｋ７２Ｅ、（ｆｆ）Ｋ７５Ａ、（ｇｇ）Ｋ７５Ｅ、（ｈｈ）Ｋ７３Ａ、（ｉｉ）Ｋ７３Ｅ、（ｊｊ）Ｒ５Ｆ及びＫ７７Ａ、（ｋｋ）Ｒ５Ｆ及びＫ７７Ｅ、（ｌｌ）Ｒ５Ｆ及びＫ７２Ａ、（ｍｍ）Ｒ５Ｆ及びＫ７２Ｅ、（ｎｎ）Ｒ５Ｆ及びＫ７６Ａ、（ｏｏ）Ｒ５Ｆ及びＫ７６Ｅ、（ｐｐ）Ｋ７３Ａ及びＫ７６Ｆ、（ｑｑ）Ｋ７３Ｅ及びＫ７６Ｆ、（ｒｒ）Ｒ９Ａ、（ｓｓ）Ｒ９Ｄ、（ｔｔ）Ｒ９Ｅ、（ｕｕ）Ｒ９Ｈ、（ｖｖ）Ｒ９Ｓ、（ｗｗ）Ｒ９Ｔ、（ｘｘ）Ｒ９Ｎ、（ｚｚ）Ｒ９Ｇ、（ａａａ）Ｒ９Ｖ、（ｂｂｂ）Ｒ９Ｉ、（ｃｃｃ）Ｒ９Ｌ、（ｄｄｄ）Ｒ９Ｙ、（ｅｅｅ）Ｋ７２Ａ及びＲ７６Ｆ、（ｆｆｆ）Ｋ７５Ａ及びＲ７６Ｆ、（ｇｇｇ）Ｒ７６Ｆ及びＫ７７Ａ、（ｈｈｈ）Ｋ７５Ｅ及びＲ７６Ｆ、（ｉｉｉ）Ｖ１７Ｉ及びＬ７４Ｉ、（ｊｊｊ）Ｉ１６Ａ及びＬ７４Ｆ、（ｋｋｋ）Ｉ１６Ｓ、Ｖ１７Ｉ、及びＬ７４Ｖ、（ｌｌｌ）Ｉ１６Ｒ、Ｖ１７Ｉ、及びＬ７４Ｉ、（ｍｍｍ）Ｌ１３Ｆ、Ｉ１６Ａ、Ｖ１７Ａ、及びＬ７４Ｍ、ならびに（ｎｎｎ）Ｌ１３Ｒ、Ｉ１６Ａ、Ｖ１７Ｉ、及びＬ７４Ｉから選択される少なくとも１つのアミノ酸置換を含むＩＬ－２１ポリペプチド、ならびに

ｂ）本明細書に記載のＣＤ８αβまたはＣＤ８βに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片。

【０３１１】

いくつかの実施形態では、本開示は、以下を含む融合タンパク質を提供する：

ａ）（ｉ）配列番号３９０を含むヒトＩＬ－２１ポリペプチドと比較して等電点の低下をもたらす４つ以上のアミノ酸置換（４つ以上のアミノ酸置換は、残基Ｓ８０、Ｔ８１、Ｎ８２、Ａ８３、Ｒ８５、Ｒ８６、Ｑ８７、Ｋ８８、Ｈ８９、Ｒ９０、Ｌ９１、Ｔ９２、またはそれらの組み合わせの位置にある）、及び（ｉｉ）ヒトＩＬ－２１ポリペプチドによる結合と比較したヒトＩＬ－２１受容体への低下した結合を提供する少なくとも１つのアミノ酸置換（少なくとも１つのアミノ酸置換は、Ｒ５、Ｉ８、Ｒ９、Ｒ１１、Ｌ１３、Ｉ

１４、Ｉ１６、Ｖ１７、Ｄ１８、Ｋ７２、Ｋ７３、Ｌ７４、Ｋ７５、Ｒ７６、Ｋ７７、Ｋ１１７から選択される残基、及びそれらの組み合わせに位置する）を含むＩＬ－２１ポリペプチド、ならびに
ｂ）本明細書に記載のＣＤ８αβまたはＣＤ８βに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片。
【０３１２】
いくつかの実施形態では、本開示は、以下を含む融合タンパク質を提供する：
ａ）（ｉ）配列番号３９０を含むヒトＩＬ－２１ポリペプチドと比較して等電点の低下をもたらす４つ以上のアミノ酸置換（４つ以上のアミノ酸置換は、残基Ｓ８０、Ｔ８１、Ｎ８２、Ａ８３、Ｒ８５、Ｒ８６、Ｑ８７、Ｋ８８、Ｈ８９、Ｒ９０、Ｌ９１、Ｔ９２、またはそれらの組み合わせの位置にある）、及び（ｉｉ）ヒトＩＬ－２１ポリペプチドによる結合と比較したヒトＩＬ－２１受容体への低下した結合を提供する少なくとも１つのアミノ酸置換（少なくとも１つのアミノ酸置換は、残基Ｒ７６にある）を含むＩＬ－２１ポリペプチド、ならびに
ｂ）本明細書に記載のＣＤ８αβまたはＣＤ８βに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片。
【０３１３】
いくつかの実施形態では、本開示は、以下を含む融合タンパク質を提供する：
ａ）（ｉ）配列番号３９１～４２１から選択されるアミノ酸配列、及び（ｉｉ）ヒトＩＬ－２１ポリペプチドによる結合と比較して、ヒトＩＬ－２１受容体への結合を低下させる少なくとも１つのアミノ酸置換を含むＩＬ－２１ポリペプチド、ならびに
ｂ）本明細書に記載のＣＤ８αβまたはＣＤ８βに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片。
【０３１４】
いくつかの実施形態では、本開示は、以下を含む融合タンパク質を提供する：
ａ）（ｉ）配列番号３９１～４２１から選択されるアミノ酸配列、及び（ｉｉ）ヒトＩＬ－２１ポリペプチドによる結合と比較して、ヒトＩＬ－２１受容体への結合を低下させる少なくとも１つのアミノ酸置換を含むＩＬ－２１ポリペプチド（少なくとも１つのアミノ酸置換は、Ｒ５、Ｉ８、Ｒ９、Ｒ１１、Ｌ１３、Ｉ１４、Ｉ１６、Ｖ１７、Ｄ１８、Ｋ７２、Ｋ７３、Ｌ７４、Ｋ７５、Ｒ７６、Ｋ７７、Ｋ１１７から選択される残基、及びそれらの組み合わせに位置する）、
ｂ）本明細書に記載のＣＤ８αβまたはＣＤ８βに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片。
【０３１５】
いくつかの実施形態では、本開示は、以下を含む融合タンパク質を提供する：
ａ）（ｉ）配列番号３９１～４２１から選択されるアミノ酸配列、及び（ｉｉ）ヒトＩＬ－２１ポリペプチドによる結合と比較して、ヒトＩＬ－２１受容体への結合を低下させる少なくとも１つのアミノ酸置換を含むＩＬ－２１ポリペプチド（少なくとも１つのアミノ酸置換は、残基Ｒ７６にある）、ならびに
ｂ）本明細書に記載のＣＤ８αβまたはＣＤ８βに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片。
【０３１６】
いくつかの実施形態では、本開示は、以下を含む融合タンパク質を提供する：
ａ）（ｉ）配列番号３９０を含むヒトＩＬ－２１ポリペプチドと比較して等電点の低下をもたらす４つ以上のアミノ酸置換（４つ以上のアミノ酸置換は、配列番号３９０のＳ８０～Ｔ９２の範囲内にあり、少なくとも４つのアミノ酸置換は、残基Ｒ８５、Ｒ８６、Ｋ８８、Ｈ８９、Ｒ９０、またはそれらの組み合わせの位置にある）、及び（ｉｉ）ヒトＩＬ－２１ポリペプチドによる結合と比較したヒトＩＬ－２１受容体への低下した結合を提供する少なくとも１つのアミノ酸置換を含むＩＬ－２１ポリペプチド、ならびに
ｂ）ＣＤ８αβまたはＣＤ８βに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片（抗体ま

たはその抗原結合断片は、以下を含む：
（ｉ）配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメイン、
（ｉｉ）配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号２３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメイン、
（ｉｉｉ）配列番号２４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメイン、または
（ｉｖ）配列番号２３８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２４３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号２３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメイン）。

【０３１７】

いくつかの実施形態では、本開示は、以下を含む融合タンパク質を提供する：
ａ）（ｉ）配列番号３９０を含むヒトＩＬ－２１ポリペプチドと比較して等電点の低下をもたらす４つ以上のアミノ酸置換（４つ以上のアミノ酸置換は、配列番号３９０のＳ８０～Ｔ９２の範囲内にあり、少なくとも４つのアミノ酸置換は、残基Ｒ８５、Ｒ８６、Ｋ８８、Ｈ８９、Ｒ９０、またはそれらの組み合わせの位置にある）、及び（ｉｉ）ヒトＩＬ－２１ポリペプチドによる結合と比較したヒトＩＬ－２１受容体への低下した結合を提供する少なくとも１つのアミノ酸置換（少なくとも１つのアミノ酸置換は、Ｒ５、Ｉ８、Ｒ９、Ｒ１１、Ｌ１３、Ｉ１４、Ｉ１６、Ｖ１７、Ｄ１８、Ｋ７２、Ｋ７３、Ｌ７４、Ｋ７５、Ｒ７６、Ｋ７７、Ｋ１１７から選択される残基、及びそれらの組み合わせに位置する）を含むＩＬ－２１ポリペプチド、ならびに
ｂ）ＣＤ８αβまたはＣＤ８βに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片（抗体またはその抗原結合断片は、以下を含む：
（ｉ）配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメイン、
（ｉｉ）配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号２３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメイン、
（ｉｉｉ）配列番号２４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメイン、または
（ｉｖ）配列番号２３８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２４３のアミノ酸

配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号２３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメイン）。

【０３１８】

いくつかの実施形態では、本開示は、以下を含む融合タンパク質を提供する：

ａ）（ｉ）配列番号３９０を含むヒトＩＬ－２１ポリペプチドと比較して、低下した等電点を提供する４つ以上のアミノ酸置換（４つ以上のアミノ酸置換は、配列番号３９０のＳ８０～Ｔ９２内にあり、少なくとも４つのアミノ酸置換は、残基Ｒ８５、Ｒ８６、Ｋ８８、Ｈ８９、Ｒ９０、またはそれらの組み合わせに位置する）、ならびに（ｉｉ）（ａ）Ｒ１１Ｄ、（ｂ）Ｒ１１Ｅ、（ｃ）Ｉ１４Ｄ、Ｄ１８Ａ、及びＫ１１７Ａ、（ｄ）Ｒ７６Ｅ、（ｅ）Ｒ５Ｆ、（ｆ）Ｒ７６Ｆ、（ｇ）Ｉ８Ｅ、（ｈ）Ｒ５Ａ、（ｉ）Ｒ５Ｅ、（ｊ）Ｒ５Ｓ、（ｋ）Ｒ５Ｔ、（ｌ）Ｒ５Ｎ、（ｍ）Ｒ５Ｑ、（ｎ）Ｒ５Ｖ、（ｏ）Ｒ５Ｉ、（ｐ）Ｒ５Ｌ、（ｑ）Ｒ５Ｙ、（ｒ）Ｒ７６Ａ、（ｓ）Ｒ７６Ｎ、（ｔ）Ｒ７６Ｄ、（ｕ）Ｒ７６Ｓ、（ｖ）Ｒ７６Ｔ、（ｗ）Ｒ７６Ｑ、（ｘ）Ｒ７６Ｖ、（ｙ）Ｒ７６Ｉ、（ｚ）Ｒ７６Ｌ、（ａａ）Ｒ７６Ｙ、（ｂｂ）Ｋ７７Ａ、（ｃｃ）Ｋ７７Ｅ、（ｄｄ）Ｋ７２Ａ、（ｅｅ）Ｋ７２Ｅ、（ｆｆ）Ｋ７５Ａ、（ｇｇ）Ｋ７５Ｅ、（ｈｈ）Ｋ７３Ａ、（ｉｉ）Ｋ７３Ｅ、（ｊｊ）Ｒ５Ｆ及びＫ７７Ａ、（ｋｋ）Ｒ５Ｆ及びＫ７７Ｅ、（ｌｌ）Ｒ５Ｆ及びＫ７２Ａ、（ｍｍ）Ｒ５Ｆ及びＫ７２Ｅ、（ｎｎ）Ｒ５Ｆ及びＫ７６Ａ、（ｏｏ）Ｒ５Ｆ及びＫ７６Ｅ、（ｐｐ）Ｋ７３Ａ及びＫ７６Ｆ、（ｑｑ）Ｋ７３Ｅ及びＫ７６Ｆ、（ｒｒ）Ｒ９Ａ、（ｓｓ）Ｒ９Ｄ、（ｔｔ）Ｒ９Ｅ、（ｕｕ）Ｒ９Ｈ、（ｖｖ）Ｒ９Ｓ、（ｗｗ）Ｒ９Ｔ、（ｘｘ）Ｒ９Ｎ、（ｚｚ）Ｒ９Ｇ、（ａａａ）Ｒ９Ｖ、（ｂｂｂ）Ｒ９Ｉ、（ｃｃｃ）Ｒ９Ｌ、（ｄｄｄ）Ｒ９Ｙ、（ｅｅｅ）Ｋ７２Ａ及びＲ７６Ｆ、（ｆｆｆ）Ｋ７５Ａ及びＲ７６Ｆ、（ｇｇｇ）Ｒ７６Ｆ及びＫ７７Ａ、（ｈｈｈ）Ｋ７５Ｅ及びＲ７６Ｆ、（ｉｉｉ）Ｖ１７Ｉ及びＬ７４Ｉ、（ｊｊｊ）Ｉ１６Ａ及びＬ７４Ｆ、（ｋｋｋ）Ｉ１６Ｓ、Ｖ１７Ｉ、及びＬ７４Ｖ、（ｌｌｌ）Ｉ１６Ｒ、Ｖ１７Ｉ、及びＬ７４Ｉ、（ｍｍｍ）Ｌ１３Ｆ、Ｉ１６Ａ、Ｖ１７Ａ、及びＬ７４Ｍ、ならびに（ｎｎｎ）Ｌ１３Ｒ、Ｉ１６Ａ、Ｖ１７Ｉ、及びＬ７４Ｉから選択される少なくとも１つのアミノ酸置換を含むＩＬ－２１ポリペプチド、ならびに

ｂ）ＣＤ８αβまたはＣＤ８βに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片（抗体またはその抗原結合断片は、以下を含む：

（ｉ）配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメイン、

（ｉｉ）配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号２３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメイン、

（ｉｉｉ）配列番号２４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメイン、または

（ｉｖ）配列番号２３８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２４３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号２３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２３６のアミノ酸配列を含むＣＤ

Ｒ－Ｌ３を含むＶＬドメイン）。
【０３１９】
いくつかの実施形態では、本開示は、以下を含む融合タンパク質を提供する：
ａ）（ｉ）配列番号３９０を含むヒトＩＬ－２１ポリペプチドと比較して等電点の低下をもたらす４つ以上のアミノ酸置換（４つ以上のアミノ酸置換は、残基Ｓ８０、Ｔ８１、Ｎ８２、Ａ８３、Ｒ８５、Ｒ８６、Ｑ８７、Ｋ８８、Ｈ８９、Ｒ９０、Ｌ９１、Ｔ９２、またはそれらの組み合わせの位置にある）、及び（ｉｉ）ヒトＩＬ－２１ポリペプチドによる結合と比較したヒトＩＬ－２１受容体への低下した結合を提供する少なくとも１つのアミノ酸置換（少なくとも１つのアミノ酸置換は、Ｒ５、Ｉ８、Ｒ９、Ｒ１１、Ｌ１３、Ｉ１４、Ｉ１６、Ｖ１７、Ｄ１８、Ｋ７２、Ｋ７３、Ｌ７４、Ｋ７５、Ｒ７６、Ｋ７７、Ｋ１１７から選択される残基、及びそれらの組み合わせに位置する）を含むＩＬ－２１ポリペプチド、ならびに
ｂ）ＣＤ８αβまたはＣＤ８βに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片（抗体またはその抗原結合断片は、以下を含む：
（ｉ）配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメイン、
（ｉｉ）配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号２３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメイン、
（ｉｉｉ）配列番号２４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメイン、または
（ｉｖ）配列番号２３８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２４３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号２３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメイン）。
【０３２０】
いくつかの実施形態では、本開示は、以下を含む融合タンパク質を提供する：
ａ）（ｉ）配列番号３９０を含むヒトＩＬ－２１ポリペプチドと比較して等電点の低下をもたらす４つ以上のアミノ酸置換（４つ以上のアミノ酸置換は、残基Ｓ８０、Ｔ８１、Ｎ８２、Ａ８３、Ｒ８５、Ｒ８６、Ｑ８７、Ｋ８８、Ｈ８９、Ｒ９０、Ｌ９１、Ｔ９２、またはそれらの組み合わせの位置にある）、及び（ｉｉ）ヒトＩＬ－２１ポリペプチドによる結合と比較したヒトＩＬ－２１受容体への低下した結合を提供する少なくとも１つのアミノ酸置換（少なくとも１つのアミノ酸置換は、残基Ｒ７６にある）を含むＩＬ－２１ポリペプチド、ならびに
ｂ）ＣＤ８αβまたはＣＤ８βに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片（抗体またはその抗原結合断片は、以下を含む：
（ｉ）配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメイン、

（ｉｉ）配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号２３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメイン、
（ｉｉｉ）配列番号２４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメイン、または
（ｉｖ）配列番号２３８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２４３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号２３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメイン）。

【０３２１】

いくつかの実施形態では、本開示は、以下を含む融合タンパク質を提供する：
ａ）（ｉ）配列番号３９１～４２１から選択されるアミノ酸配列、及び（ｉｉ）ヒトＩＬ－２１ポリペプチドによる結合と比較して、ヒトＩＬ－２１受容体への結合を低下させる少なくとも１つのアミノ酸置換を含むＩＬ－２１ポリペプチド、ならびに
ｂ）ＣＤ８αβまたはＣＤ８βに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片（抗体またはその抗原結合断片は、以下を含む：
（ｉ）配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメイン、
（ｉｉ）配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号２３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメイン、
（ｉｉｉ）配列番号２４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメイン、または
（ｉｖ）配列番号２３８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２４３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号２３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメイン）。

【０３２２】

いくつかの実施形態では、本開示は、以下を含む融合タンパク質を提供する：
ａ）（ｉ）配列番号３９１～４２１から選択されるアミノ酸配列、及び（ｉｉ）ヒトＩＬ－２１ポリペプチドによる結合と比較して、ヒトＩＬ－２１受容体への結合を低下させる少なくとも１つのアミノ酸置換を含むＩＬ－２１ポリペプチド（少なくとも１つのアミノ酸置換は、Ｒ５、Ｉ８、Ｒ９、Ｒ１１、Ｌ１３、Ｉ１４、Ｉ１６、Ｖ１７、Ｄ１８、Ｋ７２、Ｋ７３、Ｌ７４、Ｋ７５、Ｒ７６、Ｋ７７、Ｋ１１７から選択される残基、及びそれらの組み合わせに位置する）、

ｂ）ＣＤ８αβまたはＣＤ８βに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片（抗体またはその抗原結合断片は、以下を含む：
（ｉ）配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメイン、
（ｉｉ）配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号２３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメイン、
（ｉｉｉ）配列番号２４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメイン、または
（ｉｖ）配列番号２３８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２４３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号２３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメイン）。

【０３２３】

いくつかの実施形態では、本開示は、以下を含む融合タンパク質を提供する：
ａ）（ｉ）配列番号３９１～４２１から選択されるアミノ酸配列、及び（ｉｉ）ヒトＩＬ－２１ポリペプチドによる結合と比較して、ヒトＩＬ－２１受容体への結合を低下させる少なくとも１つのアミノ酸置換を含むＩＬ－２１ポリペプチド（少なくとも１つのアミノ酸置換は、残基Ｒ７６にある）、ならびに
ｂ）ＣＤ８αβまたはＣＤ８βに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片（抗体またはその抗原結合断片は、以下を含む：
（ｉ）配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメイン、
（ｉｉ）配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号２３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメイン、
（ｉｉｉ）配列番号２４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメイン、または
（ｉｖ）配列番号２３８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２４３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含むＶＨドメイン、ならびに配列番号２３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むＶＬドメイン）。

【０３２４】
いくつかの実施形態では、融合タンパク質は、表１０の単一の融合タンパク質について、示される１つ、２つ、または３つすべてのポリペプチドを含む。
【０３２５】
いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、表１０の単一の融合タンパク質について、２つの軽鎖、ＩＬ－２１融合体を含む重鎖、及びＩＬ－２１融合体を含まない重鎖を含む。当技術分野で公知のように、いくつかの抗体重鎖種のＣ末端リジンは、分子の一部において切断される場合がある。いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、表１０の単一の融合タンパク質について、２つの軽鎖、ＩＬ－２１融合体を含む重鎖、及びＩＬ－２１融合体を含まない重鎖を含み、ＩＬ－２１融合体を含まない重鎖は、それぞれの融合タンパク質について、配列番号５５９、５６３、５６７、５７１、５７５、５７９、５８３、５８７、または５８９の配列を含む。いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、表１０の単一の融合タンパク質について、２つの軽鎖、ＩＬ－２１融合体を含む重鎖、及びＩＬ－２１融合体を含まない重鎖を含み、ＩＬ－２１融合体を含まない重鎖は、それぞれの融合タンパク質について、配列番号５６０、５６４、５６８、５７２、５７６、５８０、５８４、５８８、または５９２の配列を含む。いくつかの実施形態では、本開示は、本開示の複数の融合タンパク質（例えば、混合物中の）を提供し、複数の各融合タンパク質は、表１０の単一の融合タンパク質について、２つの軽鎖、ＩＬ－２１融合体を含む重鎖、及びＩＬ－２１融合体を含まない重鎖を含み、ＩＬ－２１融合体を含まない重鎖は、それぞれの融合タンパク質について、配列番号５５９、５６３、５６７、５７１、５７５、５７９、５８３、５８７、もしくは５８９の配列、またはそれぞれの融合タンパク質について、配列番号５６０、５６４、５６８、５７２、５７６、５８０、５８４、５８８、もしくは５９２の配列を含むか、あるいは複数が、切断された（例えば、それぞれの融合タンパク質について、配列番号５５９、５６３、５６７、５７１、５７５、５７９、５８３、５８７、または５８９の配列を含む）種及び切断されていない（例えば、それぞれの融合タンパク質について、配列番号５６０、５６４、５６８、５７２、５７６、５８０、５８４、５８８、または５９２の配列を含む）種を表す種の混合物を含む。
【０３２６】
いくつかの実施形態では、本開示は、表１０に列挙される単一の融合タンパク質の２つの重鎖配列及び２つの軽鎖配列を含む融合タンパク質を提供し、一方の重鎖配列はＩＬ２１融合体を有し、他方の重鎖配列はＩＬ２１融合体を有さず、２つの軽鎖配列は同一である。いくつかの実施形態では、ＩＬ２１融合体を有さない重鎖配列は、Ｃ末端にリジンを含む。
【０３２７】
いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号５５７のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号５５８のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５５９のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。
【０３２８】
いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号５６１のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号５６２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５６３のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。
【０３２９】
いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号５６５のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号５６６のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５６７のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。
【０３３０】
いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号５６９のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号５７０のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５７１のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

【０３３１】
いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号５７３のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号５７４のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５７５のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。
【０３３２】
いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号５７７のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号５７８のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５７９のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。
【０３３３】
いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号５８１のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号５８２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５８３のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。
【０３３４】
いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号５８５のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号５８６のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５８７のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。
【０３３５】
いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号５８９のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号５９０のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５９１のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。
【０３３６】
いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号５５７のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号５５８のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５６０のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。
【０３３７】
いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号５６１のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号５６２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５６４のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。
【０３３８】
いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号５６５のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号５６６のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５６８のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。
【０３３９】
いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号５６９のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号５７０のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５７２のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。
【０３４０】
いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号５７３のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号５７４のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５７６のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。
【０３４１】
いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号５７７のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号５７８のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５８０のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。
【０３４２】
いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号５８１のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号５８２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５８４のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。
【０３４３】
いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号５８５のアミノ酸配列

を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号５８６のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５８８のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

【０３４４】

いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号５８９のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号５９０のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５９２のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

【０３４５】

いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号５５７のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号５５８のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５５９または配列番号５６０のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

【０３４６】

いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号５６１のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号５６２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５６３または配列番号５６４のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

【０３４７】

いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号５６５のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号５６６のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５６７または配列番号５６８のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

【０３４８】

いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号５６９のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号５７０のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５７１または配列番号５７２のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

【０３４９】

いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号５７３のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号５７４のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５７５または配列番号５７６のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

【０３５０】

いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号５７７のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号５７８のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５７９または配列番号５８０のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

【０３５１】

いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号５８１のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号５８２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５８３または配列番号５８４のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

【０３５２】

いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号５８５のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号５８６のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５８７または配列番号５８８のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

【０３５３】

いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、配列番号５８９のアミノ酸配列を含む１つまたは２つの軽鎖、配列番号５９０のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５９１または配列番号５９２のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

【０３５４】

【表１０－１】

表１０：例示的なＩＬ－２１：抗ＣＤ８融合タンパク質

名称	軽鎖配列	重鎖配列 (IL21 融合体あり)	重鎖配列(IL-21 融合体なし)	重鎖配列(IL-21 融合体なし)+C 末端リジン
xhCD8.1-hIL21 v31.4	DIQMTQSPSS LSASVGDRV TITCRASQSI YGALNWYQ QKPGKAPKL LIYGASNLQS GVPSRFSGSG SGTDFTLTISS LQPEDFATYY CQSTYTAPW TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCL LNNFYPREA KVQWKVDN ALQSGNSQE SVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKH KVYACEVTH QGLSSPVTKS FNRGEC (配列番号 557)	QVQLVQSGAEVKKP GSSVKVSCKASGGTF SSYAISWVRQAPGQG LEWMGGIIPGYATAN YAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSE DTAVYYCARDAAGIR LFADWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPEAAGA PSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPCRE EMTKNQVSLSCAVK GFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDS DGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLS PGSGGGGSGGGGSG GGGSQGQDRHMIRM RQLIDIVDQLKNYVN DLVPEFLPAPEDVET NCEWSAFSCFQKAQ LKSANTGNNERIINV SIKKLKEKPPGGEGG GGGGGEGGCPSCDS YEKKPPKEFLERFKS LLQKMIHQHLSSRTH GSEDS (配列番号 558)	QVQLVQSGAEV KKPGSSVKVSCK ASGGTFSSYAIS WVRQAPGQGLE WMGGIIPGYATA NYAQKFQGRVTI TADESTSTAYME LSSLRSEDTAVY YCARDAAGIRLF ADWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAA GAPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEV TCVVVDVSHED PEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKA KGQPREPQVCTL PPSREEMTKNQV SLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVF SCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPG (配列番号 559)	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKVS CKASGGTFSSY AISWVRQAPGQ GLEWMGGIIPG YATANYAQKFQ GRVTITADESTS TAYMELSSLRS EDTAVYYCAR DAAGIRLFADW GQGTLVTVSSA STKGPSVFPLA PSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLG TQTYICNVNHK PSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCP PCPAPEAAGAP SVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQ VCTLPPSREEM TKNQVSLWCL VKGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSL SPGK (配列番号 560)

【０３５５】

【表１０－２】

xhCD8.1-hIL21 v31.6	DIQMTQSPSS LSASVGDRV TITCRASQSI YGALNWYQ QKPGKAPKL LIYGASNLQS GVPSRFSGSG SGTDFTLTISS LQPEDFATYY CQSTYTAPW TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCL LNNFYPREA KVQWKVDN ALQSGNSQE SVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKH KVYACEVTH QGLSSPVTKS FNRGEC (配列番号 561)	QVQLVQSGAEVKKP GSSVKVSCKASGGTF SSYAISWVRQAPGQG LEWMGGIIPGYATAN YAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSE DTAVYYCARDAAGIR LFADWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPEAAGA PSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPCRE EMTKNQVSLSCAVK GFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDS DGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLS PGSGGGGSGGGGSG GGGSQGQDRHMIRM RQLIDIVDQLKNYVN DLVPEFLPAPEDVET NCEWSAFSCFQKAQ LKSANTGNNERIINV SIKKLKFKPPGGEGG GGGGGEGGCPSCDS YEKKPPKEFLERFKS LLQKMIHQHLSSRTH GSEDS (配列番号 562)	QVQLVQSGAEV KKPGSSVKVSCK ASGGTFSSYAIS WVRQAPGQGLE WMGGIIPGYATA NYAQKFQGRVTI TADESTSTAYME LSSLRSEDTAVY YCARDAAGIRLF ADWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAA GAPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEV TCVVVDVSHED PEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKA KGQPREPQVCTL PPSREEMTKNQV SLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVF SCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPG (配列番号 563)	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKVS CKASGGTFSSY AISWVRQAPGQ GLEWMGGIIPG YATANYAQKFQ GRVTITADESTS TAYMELSSLRS EDTAVYYCAR DAAGIRLFADW GQGTLVTVSSA STKGPSVFPLA PSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLG TQTYICNVNHK PSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCP PCPAPEAAGAP SVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQ VCTLPPSREEM TKNQVSLWCL VKGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSL SPGK (配列番号 564)

【０３５６】

【表１０－３】

xhCD8.1-hIL21 v31.23	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYGASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSTYTAPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号565)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGYATANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDAAGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSQGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKQKPPGGEGGGGGGEGGCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS (配列番号566)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGYATANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDAAGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (配列番号567)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGYATANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDAAGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号568)

【０３５７】

【表１０－４】

xhCD8.1-hIL21 v31.48	DIQMTQSPSS LSASVGDRV TITCRASQSI YGALNWYQ QKPGKAPKL LIYGASNLQS GVPSRFSGSG SGTDFTLTISS LQPEDFATYY CQSTYTAPW TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCL LNNFYPREA KVQWKVDN ALQSGNSQE SVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKH KVYACEVTH QGLSSPVTKS FNRGEC (配列番号 569)	QVQLVQSGAEVKKP GSSVKVSCKASGGTF SSYAISWVRQAPGQG LEWMGGIIPGYATAN YAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSE DTAVYYCARDAAGIR LFADWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPEAAGA PSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPCRE EMTKNQVSLSCAVK GFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDS DGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLS PGSGGGGSGGGGSG GGGSQGQDRHMISM RQLIDIVDQLKNYVN DLVPEFLPAPEDVET NCEWSAFSCFQKAQ LKSANTGNNERIINV SIKKLKRKPPGGEGG GGGGGEGGCPSCDS YEKKPPKEFLERFKS LLQKMIHQHLSSRTH GSEDS (配列番号 570)	QVQLVQSGAEV KKPGSSVKVSCK ASGGTFSSYAIS WVRQAPGQGLE WMGGIIPGYATA NYAQKFQGRVTI TADESTSTAYME LSSLRSEDTAVY YCARDAAGIRLF ADWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAA GAPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEV TCVVVDVSHED PEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKA KGQPREPQVCTL PPSREEMTKNQV SLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVF SCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPG (配列番号 571)	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKVS CKASGGTFSSY AISWVRQAPGQ GLEWMGGIIPG YATANYAQKFQ GRVTITADESTS TAYMELSSLRS EDTAVYYCAR DAAGIRLFADW GQGTLVTVSSA STKGPSVFPLA PSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLG TQTYICNVNHK PSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCP PCPAPEAAGAP SVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQ VCTLPPSREEM TKNQVSLWCL VKGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSL SPGK (配列番号 572)

【０３５８】

【表１０－５】

xhCD8.1-hIL21 v31.51	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYGASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSTYTAPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号573)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGYATANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDAAGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSQGQDRHMIGMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPGGEGGGGGEGGCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS (配列番号574)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGYATANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDAAGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (配列番号575)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGYATANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDAAGIRLFADWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号576)

【０３５９】

【表１０－６】

xhCD8v11-hIL21 v31.4	EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SNLAWYQQK PGQAPRLLIY GASSRATGIP DRFSGSGSGT DFTLTISRLEP EDFAVYYCQ QYGSSPPVTF GQGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLL NNFYPREAK VQWKVDNA LQSGNSQES VTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKHK VYACEVTHQ GLSSPVTKSF NRGEC (配列番号 577)	EVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGL EWVSDITYAGGSTAY ADSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCARSNAYA WDDALDIWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAP EAAGAPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQV YTLPPCREEMTKNQ VSLSCAVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFL VSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGSGG GGSGGGGSGGGGSQ GQDRHMIRMRQLIDI VDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWS AFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKE KPPGGEGGGGGGGE GGCPSCDSYEKKPPK EFLERFKSLLQKMIH QHLSSRTHGSEDS (配列番号 578)	EVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAA SGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEW VSDITYAGGSTA YADSVKGRFTIS RDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAV YYCARSNAYAW DDALDIWGQGT LVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPA PEAAGAPSVFLF PPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQV CTLPPSREEMTK NQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMH EALHNHYTQKS LSLSPG (配列番号 579)	EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSC AASGFTFSSYA MSWVRQAPGK GLEWVSDITYA GGSTAYADSVK GRFTISRDNAK NSLYLQMNSLR AEDTAVYYCA RSNAYAWDDA LDIWGQGTLVT VSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKD YFPEPVTVSWN SGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSL GTQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTHT CPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPK DTLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAPI EKTISKAKGQP REPQVCTLPPS REEMTKNQVS LWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQ PENNYKTTPPV LDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK (配列番号 580)

【０３６０】

【表１０－７】

xhCD8v11-hIL21 v31.6	EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SNLAWYQQK PGQAPRLLIY GASSRATGIP DRFSGSGSGT DFTLTISRLEP EDFAVYYCQ QYGSSPPVTF GQGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLL NNFYPREAK VQWKVDNA LQSGNSQES VTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKHK VYACEVTHQ GLSSPVTKSF NRGEC (配列番号 581)	EVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGL EWVSDITYAGGSTAY ADSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCARSNAYA WDDALDIWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAP EAAGAPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQV YTLPPCREEMTKNQ VSLSCAVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFL VSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGSGG GGSGGGGSGGGGSQ GQDRHMIRMRQLIDI VDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWS AFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKF KPPGGEGGGGGGGE GGCPSCDSYEKKPPK EFLERFKSLLQKMIH QHLSSRTHGSEDS (配列番号 582)	EVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAA SGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEW VSDITYAGGSTA YADSVKGRFTIS RDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAV YYCARSNAYAW DDALDIWGQGT LVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPA PEAAGAPSVFLF PPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQV CTLPPSREEMTK NQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMH EALHNHYTQKS LSLSPG (配列番号 583)	EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSC AASGFTFSSYA MSWVRQAPGK GLEWVSDITYA GGSTAYADSVK GRFTISRDNAK NSLYLQMNSLR AEDTAVYYCA RSNAYAWDDA LDIWGQGTLVT VSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKD YFPEPVTVSWN SGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSL GTQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTHT CPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPK DTLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAPI EKTISKAKGQP REPQVCTLPPS REEMTKNQVS LWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQ PENNYKTTPPV LDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK (配列番号 584)

【０３６１】

【表１０－８】

xhCD8v11-hIL21 v31.23	EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SNLAWYQQK PGQAPRLLIY GASSRATGIP DRFSGSGSGT DFTLTISRLEP EDFAVYYCQ QYGSSPPVTF GQGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLL NNFYPREAK VQWKVDNA LQSGNSQES VTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKHK VYACEVTHQ GLSSPVTKSF NRGEC (配列番号 585)	EVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGL EWVSDITYAGGSTAY ADSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCARSNAYA WDDALDIWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAP EAAGAPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQV YTLPPCREEMTKNQ VSLSCAVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFL VSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGSGG GGSGGGGSGGGGSQ GQDRHMIRMRQLIDI VDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWS AFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKQ KPPGGEGGGGGGGE GGCPSCDSYEKKPPK EFLERFKSLLQKMIH QHLSSRTHGSEDS (配列番号 586)	EVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAA SGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEW VSDITYAGGSTA YADSVKGRFTIS RDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAV YYCARSNAYAW DDALDIWGQGT LVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPA PEAAGAPSVFLF PPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQV CTLPPSREEMTK NQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMH EALHNHYTQKS LSLSPG (配列番号 587)	EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSC AASGFTFSSYA MSWVRQAPGK GLEWVSDITYA GGSTAYADSVK GRFTISRDNAK NSLYLQMNSLR AEDTAVYYCA RSNAYAWDDA LDIWGQGTLVT VSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKD YFPEPVTVSWN SGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSL GTQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTHT CPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPK DTLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAPI EKTISKAKGQP REPQVCTLPPS REEMTKNQVS LWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQ PENNYKTTPPV LDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK (配列番号 588)

【０３６２】

【表１０－９】

xhCD8v11-hIL21 v31.51	EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SNLAWYQQK PGQAPRLLIY GASSRATGIP DRFSGSGSGT DFTLTISRLEP EDFAVYYCQ QYGSSPPVTF GQGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLL NNFYPREAK VQWKVDNA LQSGNSQES VTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKHK VYACEVTHQ GLSSPVTKSF NRGEC (配列番号 589)	EVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGL EWVSDITYAGGSTAY ADSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCARSNAYA WDDALDIWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAP EAAGAPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQV YTLPPCREEMTKNQ VSLSCAVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFL VSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGSGG GGSGGGGSGGGGSQ GQDRHMIGMRQLIDI VDQLKNYVNDLVPE FLPAPEDVETNCEWS AFSCFQKAQLKSANT GNNERIINVSIKKLKR KPPGGEGGGGGGGE GGCPSCDSYEKKPPK EFLERFKSLLQKMIH QHLSSRTHGSEDS (配列番号 590)	EVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAA SGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEW VSDITYAGGSTA YADSVKGRFTIS RDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAV YYCARSNAYAW DDALDIWGQGT LVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPA PEAAGAPSVFLF PPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQV CTLPPSREEMTK NQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMH EALHNHYTQKS LSLSPG (配列番号 591)	EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSC AASGFTFSSYA MSWVRQAPGK GLEWVSDITYA GGSTAYADSVK GRFTISRDNAK NSLYLQMNSLR AEDTAVYYCA RSNAYAWDDA LDIWGQGTLVT VSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKD YFPEPVTVSWN SGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSL GTQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTHT CPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPK DTLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAPI EKTISKAKGQP REPQVCTLPPS REEMTKNQVS LWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQ PENNYKTTPPV LDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK (配列番号 592)

【０３６３】

ポリペプチドの製造方法

さらに、本明細書では、本明細書に記載の抗体、抗体断片、及び融合タンパク質のうちのいずれかをコードするポリヌクレオチド（例えば、単離されたポリヌクレオチド）を提供する。さらに、本明細書では、本明細書に記載の抗体、抗体断片、及び融合タンパク質のうちのいずれかをコードするベクター（例えば、発現ベクター）を提供する。

【０３６４】

本明細書ではさらに、本明細書に記載のポリヌクレオチドまたはベクターのいずれかを含む宿主細胞（例えば、単離された宿主細胞または宿主細胞株）を提供する。

【０３６５】
本明細書ではさらに、本明細書に記載の抗体、抗体断片、及び融合タンパク質のうちのいずれかの産生方法を提供する。いくつかの実施形態では、この方法は、本開示の宿主細胞を、抗体、抗体断片、または融合タンパク質の産生に好適な条件下で培養することを含む。いくつかの実施形態では、この方法はさらに、抗体、抗体断片、または融合タンパク質を回収することを含む。
【０３６６】
抗体、抗体断片、及び融合タンパク質は、例えば、以下に例示されるような組換え法を使用して産生してもよい。いくつかの実施形態では、抗体／融合タンパク質をコードする核酸を単離し、さらなるクローニングまたは発現のために複製可能なベクターに挿入することができる。抗体をコードするＤＮＡは、容易に単離され、従来の手順を使用して（例えば、抗体の重鎖及び軽鎖をコードする遺伝子に特異的に結合することができるオリゴヌクレオチドプローブを使用することによって）配列決定され得る。多くのベクターが当技術分野で公知であり、ベクター成分としては、一般に、シグナル配列、複製起点、１つ以上のマーカー遺伝子、エンハンサーエレメント、プロモーター、及び転写終結配列のうちの１つ以上が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書におけるベクター中のＤＮＡのクローニングまたは発現に好適な宿主細胞は、原核生物、酵母、またはより高次の真核生物細胞である。組換え技法を使用する場合、抗体／融合タンパク質は、細胞内で産生され得るか、細胞膜周辺腔内で産生され得るか、または培地に直接分泌され得る。抗体／融合タンパク質を細胞内で産生させる場合、微粒子デブリ、すなわち、宿主細胞または溶解断片のいずれかを、例えば、遠心分離または限外濾過によって除去する。抗体／融合タンパク質を培地中に分泌させる場合、そのような発現系の上清を、一般に、市販のタンパク質濃縮フィルターを使用して最初に濃縮する。
【０３６７】
医薬組成物
いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質は、医薬組成物の一部であり、例えば、融合タンパク質及び１つ以上の薬学的に許容される担体を含む。本明細書に記載の医薬組成物及び製剤は、所望の純度を有する活性成分（融合タンパク質など）を１つ以上の任意の薬学的に許容される担体（Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ １６ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｏｓｏｌ，Ａ．Ｅｄ．（１９８０））と混合することにより、凍結乾燥製剤または水溶液の形態で調製され得る。薬学的に許容される担体は、一般に、用いられる用量及び濃度で、レシピエントに対して非毒性であり、リン酸塩、クエン酸塩、及び他の有機酸などの緩衝液；アスコルビン酸及びメチオニンを含む酸化防止剤；防腐剤；低分子量（約１０残基未満）ポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチン、もしくは免役グロブリンなどのタンパク質；ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー；アミノ酸；単糖類、二糖類、及びグルコース、マンノース、もしくはデキストリンを含む他の炭水化物；ＥＤＴＡなどのキレート薬剤；ショ糖、マンニトール、トレハロース、もしくはソルビトールなどの糖類；ナトリウムなどの塩形成対イオン；金属錯体（例えば、Ｚｎ－タンパク質錯体）；及び／またはポリエチレングリコール（ＰＥＧ）などの非イオン性界面活性剤が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、本開示の融合タンパク質を、凍結乾燥させる。
【０３６８】
いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１融合タンパク質及びＩＬ－２融合タンパク質を、同じ医薬組成物に製剤化する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１融合タンパク質及びＩＬ－２融合タンパク質を、別個の医薬組成物に製剤化する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１融合タンパク質及びＩＬ－２融合タンパク質を、同じ投与経路によって投与する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１融合タンパク質及びＩＬ－２融合タンパク質を、異なる投与経路によって投与する。
【０３６９】
いくつかの実施形態では、医薬組成物の投与経路は、既知の方法に従って、例えば、経

口的に、静脈内、腹腔内、脳内（脳実質内）、脳室内、筋肉内、皮下、眼内、動脈内、門脈内、または病巣内経路での注射によって、徐放系によって、または埋め込み装置によって行う。いくつかの実施形態では、組成物を、ボーラス注射によって、または注入によって連続的に、もしくは埋め込み装置によって投与することができる。いくつかの実施形態では、併用療法の個々の要素を、異なる経路によって投与してもよい。

【０３７０】

いくつかの実施形態では、所望の分子を吸収させるか、またはカプセル化した膜、スポンジ、もしくは別の適切な材料を移植することを介して組成物を局所的に投与することができる。いくつかの実施形態では、埋め込み装置を使用する場合、装置を任意の好適な組織または器官に移植することができ、所望の分子の送達を、拡散、徐放ボーラス、または連続投与を介して行うことができる。特定の実施形態では、ｅｘ　ｖｉｖｏ方式でＩＬ－２１融合タンパク質及び／またはＩＬ－２融合タンパク質を含む医薬組成物を使用することが望ましい場合がある。そのような例では、患者から取り出した細胞、組織、及び／または器官を、ＩＬ－２１融合タンパク質及び／またはＩＬ－２融合タンパク質を含む医薬組成物に曝露した後、細胞、組織、及び／または器官を、次いで患者に移植して戻す。

【０３７１】

いくつかの実施形態では、ポリペプチドを発現及び分泌するように、本明細書に記載されるような方法を使用して遺伝子改変された特定の細胞を移植することによって、ＩＬ－２１融合タンパク質及び／またはＩＬ－２融合タンパク質を送達することができる。いくつかの実施形態では、そのような細胞は、動物細胞またはヒト細胞であり得、自家、異種、または異種間であり得る。特定の実施形態では、細胞は、不死化され得る。いくつかの実施形態では、免疫学的応答の可能性を低下させるために、細胞をカプセル化して、周辺組織の浸潤を回避することができる。いくつかの実施形態では、カプセル化材料は、通常、タンパク質産物（複数可）の放出を可能にするが、患者の免疫系によって、または周辺組織由来の他の有害な因子による細胞の破壊を防止する生体適合性、半透過性のポリマー製の筐体または膜である。

【０３７２】

併用法

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載のＩＬ－２融合タンパク質及びＩＬ－２１融合タンパク質を併用するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２融合タンパク質及びＩＬ－２１融合タンパク質を、並行、順次、または同時に投与する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２融合タンパク質及びＩＬ－２１融合タンパク質を、並行して投与する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２融合タンパク質及びＩＬ－２１融合タンパク質を、順次投与する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２融合タンパク質及びＩＬ－２１融合タンパク質を、同時に投与する。

【０３７３】

いくつかの実施形態では、この方法は、本明細書に記載のＩＬ－２融合タンパク質及び本明細書に記載のＩＬ－２１融合タンパク質を、それを必要とする対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、この方法は、本明細書に記載のＩＬ－２融合タンパク質を、本明細書に記載のＩＬ－２１融合タンパク質による治療を受けたことがあるかまたは治療中である、それを必要とする対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、この方法は、本明細書に記載のＩＬ－２１融合タンパク質を、本明細書に記載のＩＬ－２融合タンパク質による治療を受けたことがあるかまたは治療中である、それを必要とする対象に投与することを含む。

【０３７４】

いくつかの実施形態では、本方法は、追加の治療薬を投与することを含む。いくつかの実施形態では、さらなる治療薬は、細胞療法（例えば、養子細胞療法、ＣＡＲ－Ｔ細胞療法などのＴ細胞療法、ＴＣＲ－Ｔ細胞療法、腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）療法）、がんワクチン、抗血管新生剤、抗体薬物複合体、化学療法剤、免疫刺激剤、免疫プライミング剤、または免疫チェックポイント阻害剤（ＩＣＩ）である。いくつかの実施形態では、化学

療法剤は、キナーゼ阻害剤、代謝拮抗薬、細胞毒素もしくは細胞分裂阻害剤、抗ホルモン剤、白金系化学療法剤、メチルトランスフェラーゼ阻害剤、抗体、または抗がんペプチドである。

【０３７５】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ－４、ＣＥＡＣＡＭ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ２７６、ＶＴＣＮ１、ＨＶＥＭ、ＫＩＲ、Ａ２ＡＲ、ＭＨＣクラスＩ、ＭＨＣクラスＩＩ、ＧＡＬＳ、アデノシン、ＴＧＦＲ、ＯＸ４０、ＣＤ１３７、ＣＤ４０、ＣＤ４７、ＴＲＥＭ１、ＴＲＥＭ２、ＨＬＡ－Ｇ、ＣＣＲ４、ＣＣＲ８、ＣＤ３９、ＣＤ７３、ＩＤＯ、ＣＳＦ１Ｒ、ＴＩＭ－３、ＢＴＬＡ、ＶＩＳＴＡ、ＬＡＧ－３、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ、ＭＩＣＡ／Ｂ、ＬＩＬＲＢ４、ＳＩＧＬＥＣ－１５、またはアルギナーゼを標的とし、これには、限定されないが、ＰＤ－１の阻害剤（例えば、抗ＰＤ－１抗体）、ＰＤ－Ｌ１の阻害剤（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体）、またはＣＴＬＡ－４の阻害剤（例えば、抗ＣＴＬＡ－４抗体）が含まれる。

【０３７６】

抗ＰＤ－１抗体の例としては、限定されないが、ペムブロリズマブ、ニボルマブ、セミプリマブ、ジンベリマブ（Ａｒｃｕｓ）、ササンリマブ（Ｐｆｉｚｅｒ）、ＪＴＸ－４０１４、スパルタリズマブ（ＰＤＲ００１；Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、カムレリズマブ（ＳＨＲ１２１０；Ｊｉａｎｇｓｕ ＨｅｎｇＲｕｉ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ）、シンチリマブ（ＩＢＩ３０８；Ｉｎｎｏｖｅｎｔ ａｎｄ Ｅｌｉ Ｌｉｌｌｙ）、チスレリズマブ（ＢＧＢ－Ａ３１７）、トリパリマブ（ＪＳ００１）、ドスタリマブ（ＴＳＲ－０４２、ＷＢＰ－２８５）、ＩＮＣＭＧＡ００００１２（ＭＧＡ０１２）、ＡＭＰ－２２４、及びＡＭＰ－５１４（ＭＥＤＩ０６８０）が挙げられる。抗ＰＤ－Ｌ１抗体の例としては、限定されないが、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、ＫＮ０３５、及びＣＫ－３０１（チェックポイント療法）が挙げられる。ＰＤ－Ｌ１阻害剤（非抗体ベース）の例としては、限定されないが、ＡＵＮＰ１２、ＣＡ－１７０、及びＢＭＳ－９８６１８９が挙げられる。抗ＣＴＬＡ－４抗体の例としては、限定されないが、イピリムマブ、トレメリムマブ、ＢＭＳ－９８６２１８、ＢＭＳ－９８６２４９、ＢＭＳ－９８６２８８、ＨＢＭ４００３、ＯＮＣ－３９２、ＫＮ０４４、ＡＤＧ１１６、ＡＤＵ－１６０４、ＡＧＥＮ１１８１、ＡＧＥＮ１８８４、ＭＫ－１３０８、及びＲＥＧＮ４６５９が挙げられる。

【０３７７】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、対象における疾患を治療する。いくつかの実施形態では、疾患はがんである。いくつかの実施形態では、疾患は、慢性感染症である。いくつかの実施形態では、疾患は、自己免疫疾患、炎症、自己免疫疾患、アトピー性疾患、腫瘍随伴性自己免疫疾患、軟骨炎、関節炎、関節リウマチ、若年性関節炎、若年性関節リウマチ、少関節型若年性関節リウマチ、多関節型若年性関節リウマチ、全身発症型若年性関節リウマチ、若年性強直性脊椎炎、若年性腸炎性関節炎、若年性反応性関節炎、若年性ライター症候群、ＳＥＡ症候群（血清陰性、腱付着部症、関節症症候群）、若年性皮膚筋炎、若年性乾癬性関節炎、若年性強皮症、若年性全身性エリテマトーデス、若年性血管炎、少関節リウマチ、多関節リウマチ、全身性関節リウマチ、強直性脊椎炎、腸炎性関節炎、反応性関節炎、ライター症候群、ＳＥＡ症候群（血清陰性、腱付着部症、関節症症候群）、皮膚筋炎、乾癬性関節炎、強皮症、血管炎、脊髄炎、多発性筋炎、皮膚筋炎、結節性多発動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、動脈炎、リウマチ性食道炎、サルコイドーシス、硬化症、原発性胆汁性硬化症、硬化性胆管炎、シェーグレン症候群、乾癬、尋常性乾癬、滴状乾癬、逆乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、皮膚炎、アトピー性皮膚炎、アテローム性動脈硬化症、狼瘡、スティル病、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、重症筋無力症、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、クローン病、潰瘍性大腸炎、セリアック病、多発性硬化症（ＭＳ）、喘息、ＣＯＰＤ、副鼻腔炎、ポリープを伴う副鼻腔炎、好酸球性食道炎、好酸球性気管支炎、ギランバレー病、Ｉ型糖尿病、甲状腺炎（例えば、グレーブス病）、アジソン病、レイノー現象、自己免疫性肝炎、ＧＶＨＤ、移植片拒絶反応、腎傷害、Ｃ型

肝炎誘発性血管炎、または自然流産からなる群から選択される。

【０３７８】

いくつかの実施形態では、疾患はがんである。いくつかの実施形態では、がんは、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）（非Ｔ細胞型ＡＬＬを含む）、急性骨髄性白血病、Ｂ細胞前リンパ球性白血病、Ｂ細胞急性リンパ性白血病（「ＢＡＬＬ」）、芽球性形質細胞様樹状細胞新生物、バーキットリンパ腫、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性骨髄性白血病、慢性または急性白血病、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、濾胞性リンパ腫（ＦＬ）、有毛細胞白血病、ホジキン病、悪性リンパ増殖性疾患、ＭＡＬＴリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、意義不明の単クローン性γグロブリン血症（ＭＧＵＳ）、多発性骨髄腫、骨髄異形成及び骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、形質細胞増殖性障害（無症候性骨髄腫、くすぶり型多発性骨髄腫、または低悪性度骨髄腫を含む）、形質芽球性リンパ腫、形質細胞様樹状細胞新生物、形質細胞腫（形質細胞異常増殖症、孤立性骨髄腫、孤立性形質細胞腫、髄外形質細胞腫、及び多発性形質細胞腫を含む）、ＰＯＥＭＳ症候群（クロウ・フカセ症候群、高月病、及びＰＥＰ症候群としても知られる）、縦隔原発Ｂ細胞性大細胞型リンパ腫（ＰＭＢＣ）、小細胞または大細胞濾胞性リンパ腫、脾臓辺縁帯リンパ腫（ＳＭＺＬ）、全身性アミロイド軽鎖アミロイドーシス、Ｔ細胞急性リンパ性白血病（「ＴＡＬＬ」）、Ｔ細胞リンパ腫、形質転換濾胞性リンパ腫、またはワルデンシュトレームマクログロブリン血症、マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）、形質転換濾胞性リンパ腫（ＴＦＬ）、原発性縦隔Ｂ細胞リンパ腫（ＰＭＢＣＬ）、多発性骨髄腫、ヘアリー細胞リンパ腫／白血病、肺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺（ＮＳＣＬ）癌、細気管支肺胞性肺癌、扁平上皮癌、肺腺癌、肺扁平上皮癌、腹膜癌、頭頸部癌、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚または眼内黒色腫、甲状腺癌、子宮癌、胃腸癌、卵巣癌、直腸癌、肛門癌、胃癌、胃癌、結腸癌、乳癌、子宮内膜癌、子宮癌、卵管癌、子宮頸癌、膣癌、外陰癌、ホジキン病、食道癌、小腸癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟部肉腫、尿道癌、陰茎癌、前立腺癌、膀胱癌、腎臓癌または尿管癌、腎細胞癌、腎盂癌、中皮腫、膀胱癌、肝臓癌、肝癌、肝細胞癌、子宮頸癌、唾液腺癌、胆道癌、中枢神経系（ＣＮＳ）腫瘍、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、多形神経膠芽腫、星細胞腫、神経鞘腫、上衣腫、髄芽腫、髄膜腫、扁平上皮癌、下垂体腺腫、及びユーイング肉腫である（上記がんのいずれかの難治性バージョン、または上記がんの１つ以上の組み合わせを含む）。

【０３７９】

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載のＩＬ－２１融合タンパク質及びＩＬ－２融合タンパク質を対象に投与することを含む、対象における腫瘍成長の低減方法または阻害方法を提供する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２１融合タンパク質を、ＩＬ－２融合タンパク質の前に投与する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２融合タンパク質を、ＩＬ－２１融合タンパク質の前に投与する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－２融合タンパク質及びＩＬ－２１融合タンパク質を、順次、並行、または同時に投与する。

【０３８０】

キット

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書で開示されるＩＬ－２１融合タンパク質及びＩＬ－２融合タンパク質、ならびに使用説明書を含むキットを提供する。キットは、好適な容器内に、ＩＬ－２融合タンパク質、ＩＬ－２１融合タンパク質、１つ以上の対照、ならびに当技術分野で周知の様々な緩衝液、試薬、酵素、及び他の標準成分を含み得る。特定の実施形態は、ＩＬ－２融合タンパク質及びＩＬ－２１融合タンパク質を同じバイアルに入れたキットを含む。特定の実施形態では、キットは、別個のバイアル中にＩＬ－２融合タンパク質及びＩＬ－２１融合タンパク質を含む。

【０３８１】

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書で開示されるＩＬ－２１融合タンパク質と、ＩＬ－２融合タンパク質による治療を受けたことがあるかまたは治療中であり、ＩＬ－２１融合タンパク質を必要とする患者にそれを投与するための説明書とを含むキットを

提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書で開示されるＩＬ－２融合タンパク質と、ＩＬ－２１融合タンパク質による治療を受けたことがあるかまたは治療中であり、ＩＬ－２融合タンパク質を必要とする患者にそれを投与するための説明書とを含むキットを提供する。

【０３８２】

容器は、少なくとも１つのバイアル、ウェル、試験管、フラスコ、ボトル、シリンジ、または他の容器手段を含み得、これらの中にＩＬ－２１融合タンパク質及び／またはＩＬ－２融合タンパク質を入れてもよく、いくつかの例では、好適に等分してもよい。追加の成分が提供される場合、キットは、この成分を入れてもよい追加の容器を含み得る。キットはまた、ＩＬ－２融合タンパク質及び／またはＩＬ－２１融合タンパク質を含有する手段、ならびに商業販売用の密閉された任意の他の試薬容器も含み得る。そのような容器としては、所望のバイアルを保持する、射出成形またはブロー成形のプラスチック容器が挙げられ得る。容器及び／またはキットには、使用説明及び／または警告のラベルを付けることができる。

【実施例】

【０３８３】

以下の実施例は、本開示のいくつかの実施形態をさらに説明するために提供されるが、本開示の範囲を限定することを意図するものではなく、当業者に公知の他の手順、方法論、または技術を代わりに使用してもよいことは、それらの例示的な性質によって理解されよう。

【０３８４】

実施例１：シス標的化ＩＬ－２１及びＩＬ－２のマウス代用物の構築

材料及び方法

マウス融合構築物のクローニング

構築物のマウスＩＬ－２１またはＩＬ－２部分を、マウスＩｇＧ２ａ重鎖のＣ末端とＩＬ－２１のＮ末端との間に（G_4S）$_3$　１５－ｍｅｒリンカーを使用して、重鎖とインフレームでクローニングした。ＩＬ－２１部分を融合させた後に、ＩｇＧ重鎖のＣ末端リジン残基を除去した。非対称形状を有する構築物を生成するために、Ｆｃ領域のＣＨ３ドメインに静電修飾を導入して、ヘテロ二量体化を促進した。具体的には、正に荷電した修飾としてＣＨ３ドメインにＥ３５６Ｋ及びＤ３９９Ｋ変異を導入した一方で、負に荷電した修飾としてＣＨ３ドメインにＫ４０９Ｅ及びＫ４３９Ｄ変異を導入した（ＥＵ番号付け）。ＦｃγＲ結合／エフェクター機能を無効にし、ＦｃＲ共活性化を防止するために、変異Ｌ２３４Ａ／Ｌ２３５Ａ／Ｐ３２９Ｇ（ＥＵ番号付け）を、各ＩｇＧ重鎖のＣＨ２ドメインまたはＦｃ領域に導入した。抗体－ＩＬ－２１融合構築物の発現をＣＭＶプロモーターによって駆動し、コード配列の下流に位置する合成ポリＡシグナル配列によって転写を終結させた。

【０３８５】

ＩＬ－２１及びＩＬ－２ポリペプチドを有する融合タンパク質の精製

本実施例で使用する場合、ＩＬ－２１ポリペプチドとの融合タンパク質をコードする構築物を、ポリエチレンイミン（ＰＥＩ）を使用して指数関数的に増殖するＥｘｐｉ２９３細胞に哺乳動物発現ベクターで共トランスフェクトすることによって産生した。上清を培養の５日後に回収した。ＩＬ－２１融合構築物を最初に、プロテインＡマトリックスを使用したアフィニティークロマトグラフィーによって精製した。プロテインＡカラムを平衡化し、リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）で洗浄した。融合構築物を、１００ｍＭのクエン酸ナトリウム、ｐＨ３．６で１ＭのＴｒｉｓ－ＨＣｌ，ｐＨ９の中和緩衝液中に直接溶出した。溶出画分をプールし、２０ｍＭのＭＥＳ、２５ｍＭの塩化ナトリウム　ｐＨ５．５中に希釈して、イオン交換クロマトグラフィー（Ｍｏｎｏ－Ｓ，Ｃｙｔｉｖａ）によるさらなる精製を行って、ホモ二量体からヘテロ二量体を分離した。タンパク質を充填した後、カラムを２０ｍＭのＭＥＳ，ｐＨ５．５で洗浄した。次いで、タンパク質を２０ｍＭのＭＥＳ，ｐＨ５．５の緩衝液中、２５ｍＭのＮａＣｌから、ＩＬ－２１融合タンパク質用

の５００ｍＭのＮａＣｌ、またはＩＬ－２融合タンパク質用の３００ｍＭのＮａＣｌのいずれかへの塩化ナトリウム勾配で溶出した。ヘテロ二量体に対応する主要な溶離液のピークを収集し、分析サイズ排除クロマトグラフィー（Ｓｕｐｅｒｄｅｘ　２００　Ｉｎｃｒｅａｓｅ　５／１５０　ＧＬ，Ｃｙｔｉｖａ）によって分析した。ｉｎ　ｖｉｔｒｏ試験では、モノマーの割合が９８％以上の場合、タンパク質をＰＢＳ中に透析した。それ以外の場合、及び全てのｉｎ　ｖｉｖｏ試験では、ＰＢＳ中のサイズ排除クロマトグラフィー（Ｈｉ負荷Ｓｕｐｅｒｄｅｘ　２００ｐｇ　１６／６００または２６／６００，Ｃｙｔｉｖａ）によって、イオン交換溶出液のピークを精製した。

【０３８６】

精製された融合構築物のタンパク質濃度を、アミノ酸配列に基づいて計算されたモル吸光係数を使用して、２８０ｎｍで光学密度（ＯＤ）を測定することによって決定した。融合構築物の純度、完全性、及び単量体状態を、還元剤（５ｍＭ　１，４－ジチオスレイトール）の存在下及び非存在下でのＳＤＳ－ＰＡＧＥによって分析し、クーマシーブルー（ＳｉｍｐｌｅＢｌｕｅ（商標）ＳａｆｅＳｔａｉｎ，Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）で染色した。ＮｕＰＡＧＥ（登録商標）Ｐｒｅ－Ｃａｓｔゲルシステム（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を製造業者の指示に従って使用した（４～２０％Ｔｒｉｓ－グリシンゲルまたは３～１２％Ｂｉｓ－Ｔｒｉｓ）。免疫複合体試料の凝集含量を、Ｓｕｐｅｒｄｅｘ２００　５／１５０　ＧＬ分析サイズ排除カラム（Ｃｙｔｉｖａ）を使用して分析した。

【０３８７】

ＭＣ３８マウス腫瘍モデル

８～１０週齢のＣ５７ＢＬ６雌マウス（Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｌａｂｓ）を収容し、動物飼育施設で順応させた。培養したＭＣ３８細胞を採取し、移植用に無血清培地（１×ＤＭＥＭ，Ｓｉｇｍａ　Ｄ６４２９）に１．５×１０^{7}細胞／ｍＬで再懸濁した。マウスを剃毛し、１．５×１０^{6}細胞（１００μＬ）を後脚の上方に皮下移植する。移植のおよそ８日後に腫瘍体積が６０～１２０ｍｍ３に達するまで、腫瘍を測定した（ＴＶ＝幅＊幅＊長さ＊０．５）。次いで、マウスを腫瘍体積に従って群に無作為化した。無作為化後、各マウスの体重を測定し、治療薬を首筋の下に皮下投与した。試験の終了（初回投与の３０～４０日後）または最大腫瘍体積（２０００ｍｍ^{3}）に達するまで、腫瘍体積及び体重を３～４日ごとに測定した。試験の終わりにマウスをCO_2により安楽死させ、適切に二次安楽死させた。

【０３８８】

結果

マウスＣＤ８－シス標的化ＩＬ－２１及びＩＬ－２融合タンパク質代替物を、以前に記載されているように設計した（２０２０年６月５日に出願された国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０／３６４５４号、２０２１年１０月２２日に出願されたＰＣＴ／ＵＳ２１／５６３１２、及び２０２２年４月２７日に出願されたＰＣＴ／ＵＳ２０２２／０２６５８４に記載されているように（これらのそれぞれは、その全体が参照により本明細書に援用される））。図１は、これらの融合タンパク質の概略図を示す。ｘｍＣＤ８－ｍＩＬ２１ｖ１．１は、親和性が低下したマウスＩＬ－２１バリアントｍＩＬ２１ｖ１．１に融合させた抗マウスＣＤ８抗体を含有する。ｘｍＣＤ８．１－ｍＩＬ２ｖは、親和性が低下したマウスＩＬ－２であるｍＩＬ２ｖに融合させた代替的な抗マウスＣＤ８抗体を含有する。表１１は、マウスＩＬ－２及びＩＬ－２１変異タンパク質の配列を示す。ｘｍＣＤ８及びｘｍＣＤ８．１抗体は、同じエピトープを標的とする（ＣＤ８ａｂ及びＣＤ８ｂを標的とする）が、異なる結合親和性を有する。各抗体は、ＣＤ８＋Ｔ細胞活性化を遮断しないと報告されているＣＤ８ａｂまたはＣＤ８ｂに結合するとＰＣＴ／ＵＳ２０／３６４５４に記載されている親抗体に由来するものであった。

【０３８９】

図２Ａ～２Ｄは、ＭＣ３８モデルにおける、単一の代用物、または異なる用量レベルで同時に投与した２つの代用物の組み合わせのいずれかに関する有効性データを示す。０．３ｍｇ／ｋｇのｘｍＣＤ８．１－ｍＩＬ２ｖ及び０．１ｍｇ／ｋｇのｘｍＣＤ８－ｍＩＬ

２１ｖ１．１（図２Ａ）、０．３ｍｇ／ｋｇのｘｍＣＤ８．１－ｍＩＬ２ｖ及び０．０３ｍｇ／ｋｇのｘｍＣＤ８－ｍＩＬ２１ｖ１．１（図２Ｂ）、０．１ｍｇ／ｋｇのｘｍＣＤ８．１－ｍＩＬ２ｖ及び０．１ｍｇ／ｋｇのｘｍＣＤ８－ｍＩＬ２１ｖ１．１（図２Ｃ）、０．１ｍｇ／ｋｇのｘｍＣＤ８．１－ｍＩＬ２ｖ及び０．０３ｍｇ／ｋｇのｘｍＣＤ８－ｍＩＬ２１ｖ１．１（図２Ｄ）について、単剤対組み合わせが示されている。すべての場合において、組み合わせは、単剤治療の各々と比較して、平均腫瘍体積及び完全奏効（ＣＲ）の数に基づいて、より高い有効性を示している。

【０３９０】

図３は、ＭＣ３８モデルにおける、順次投与した単一の代用物または２つの代用物の組み合わせのいずれかに関する有効性データを示す。別個の群を、最初にｘｍＣＤ８－ｍＩＬ２１ｖ１．１を投与するか、または最初にｘｍＣＤ８．１－ｍＩＬ２ｖを投与して試験した。すべての場合において、投与を１時間ずらした。０．１ｍｇ／ｋｇのｘｍＣＤ８．１－ｍＩＬ２ｖ及び０．１ｍｇ／ｋｇのｘｍＣＤ８－ｍＩＬ２１ｖ１．１の単剤対併用治療を示す。図３は、順序に関係なく、組み合わせが相乗効果を示し、この組み合わせが、各単剤治療と比較して、平均腫瘍体積及び完全奏効（ＣＲ）の数に基づいて、高い有効性を示すことを示している。

【０３９１】

【表１１】

表１１：改変されたマウスＩＬ－２１及びＩＬ－２変異タンパク質

マウスサイトカイン変異タンパク質	アミノ酸配列	配列番号
mIL-21 v1.1	QGPDRLLIRLRHLIDIVEQLKIYENDLDPELLSAPQDVKGHCEH AAFACFQKAKLKPSNPGNNKTFIIDLVAQLEERLPAGEGGEGQE HIAKCPSCDSYEKRTPKEFLERLKWLLQKMIHQHLS	593
mIL-2v	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRM ENYRNLKLPEMLTAKFALPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLD LTQSKSFQLEDAENFISSIRVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVV DFLRRWIAFAQSIISTSPQ	594

【０３９２】

特定の実施形態

実施形態１．　疾患を有する対象の治療方法であって、前記方法が、前記対象に、（ａ）（ｉ）ヒトＣＤ８に特異的に結合する第１の抗体またはその抗原結合断片、及び（ｉｉ）ＩＬ－２１ポリペプチドを含む、有効量のＩＬ－２１融合タンパク質、ならびに（ｂ）（ｉ）ヒトＣＤ８に特異的に結合する第２の抗体またはその抗原結合断片、及び（ｉｉ）ＩＬ－２ポリペプチドを含む、有効量のＩＬ－２融合タンパク質を投与することを含む、前記治療方法。

【０３９３】

実施形態２．　疾患を有する対象の治療方法であって、前記対象が、ＩＬ－２１融合タンパク質による治療を受けたことがあるか、または治療中であり、前記方法が、前記対象に、有効量のＩＬ－２融合タンパク質を投与することを含み、前記ＩＬ－２１融合タンパク質が、（ｉ）ヒトＣＤ８に特異的に結合する第１の抗体またはその抗原結合断片、及び（ｉｉ）ＩＬ－２１ポリペプチドを含み、前記ＩＬ－２融合タンパク質が、（ｉ）ヒトＣＤ８に特異的に結合する第２の抗体またはその抗原結合断片、及び（ｉｉ）ＩＬ－２ポリペプチドを含む、前記治療方法。

【０３９４】

実施形態３．　疾患を有する対象の治療方法であって、前記対象が、ＩＬ－２融合タン

パク質による治療を受けたことがあるか、または治療中であり、前記方法が、前記対象に、有効量のＩＬ－２１融合タンパク質を投与することを含み、前記ＩＬ－２１融合タンパク質が、（ｉ）ヒトＣＤ８に特異的に結合する第１の抗体またはその抗原結合断片、及び（ｉｉ）ＩＬ－２１ポリペプチドを含み、前記ＩＬ－２融合タンパク質が、（ｉ）ヒトＣＤ８に特異的に結合する第２の抗体またはその抗原結合断片、（ｉｉ）ＩＬ－２ポリペプチドを含む、前記治療方法。

【０３９５】

実施形態４．前記疾患が、がんを含む、実施形態１～３のいずれか１項に記載の方法。

【０３９６】

実施形態５．前記疾患が、感染症を含む、実施形態１～３のいずれか１項に記載の方法。

【０３９７】

実施形態６．前記治療が、前記対象において免疫応答を誘導する、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【０３９８】

実施形態７．前記治療が、前記対象においてＴ細胞応答を誘導する、実施形態６に記載の方法。

【０３９９】

実施形態８．前記治療が、前記対象におけるがんの進行を遅延させる、実施形態１～４及び６～７のいずれかに記載の方法。

【０４００】

実施形態９．前記治療により、前記対象の腫瘍体積が低減される、実施形態１～４及び６～８のいずれかに記載の方法。

【０４０１】

実施形態１０．前記治療が、前記対象における腫瘍成長を低減または抑制する、実施形態１～４及び６～９のいずれかに記載の方法。

【０４０２】

実施形態１１．前記治療が、対象における前記ＩＬ－２融合タンパク質単独での治療と比べて、より多く、前記対象におけるがんの進行を遅延させ、腫瘍体積を低減させ、及び／または腫瘍成長を低減または抑制する、実施形態１～４及び６～１０のいずれかに記載の方法。

【０４０３】

実施形態１２．前記治療が、対象における前記ＩＬ－２１融合タンパク質単独での治療と比べて、より多く、前記対象におけるがんの進行を遅延させ、腫瘍体積を低減させ、及び／または腫瘍成長を低減または抑制する、実施形態１～４及び６～１０のいずれかに記載の方法。

【０４０４】

実施形態１３．前記第１の抗体またはその抗原結合断片と前記第２の抗体またはその抗原結合断片が同じである、実施形態１～１２のいずれか１項に記載の方法。

【０４０５】

実施形態１４．前記第１の抗体またはその抗原結合断片と前記第２の抗体またはその抗原結合断片が異なる、実施形態１～１２のいずれか１項に記載の方法。

【０４０６】

実施形態１５．第１の抗体またはその抗原結合断片及び第２の抗体またはその抗原結合断片の両方が、その表面にヒトＣＤ８αβヘテロ二量体を発現する細胞に、１０００ｎＭ未満のＥＣ５０で結合する、実施形態１～１４のいずれか１項に記載の方法。

【０４０７】

実施形態１６．前記第１の抗体またはその抗原結合断片と前記第２の抗体またはその抗原結合断片の両方がヒトＣＤ８＋Ｔ細胞に結合する、実施形態１～１５のいずれか１項に記載の方法。

【０４０８】

実施形態１７．　前記第１の抗体またはその抗原結合断片が、重鎖及び軽鎖を含み、前記重鎖が、可変（ＶＨ）ドメインを含み、前記軽鎖が、軽鎖可変（ＶＬ）ドメインを含み、前記第１の抗体またはその抗原結合断片において、

前記ＶＨドメインが、配列番号１３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号１４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号１５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号１８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、

前記ＶＨドメインが、配列番号１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、

前記ＶＨドメインが、配列番号２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、

前記ＶＨドメインが、配列番号３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号３２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、

前記ＶＨドメインが、配列番号３７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号３８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号３９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、

前記ＶＨドメインが、配列番号４３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号４４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号４５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、

前記ＶＨドメインが、配列番号１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、

前記ＶＨドメインが、配列番号１７７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号１７８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号１７９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号１８０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１８１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号１８２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、

前記ＶＨドメインが、配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２２６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、

前記ＶＨドメインが、配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３

０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号２３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、または
前記ＶＨドメインが、配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含む、実施形態１～１６のいずれか１項に記載の方法。

【０４０９】

実施形態１８．　前記第１の抗体またはその抗原結合断片が、重鎖及び軽鎖を含み、前記重鎖が、重鎖可変（ＶＨ）ドメインを含み、前記軽鎖が、軽鎖可変（ＶＬ）ドメインを含み、前記第１の抗体またはその抗原結合断片において、
前記ＶＨドメインが、配列番号５１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号１５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号１８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号５３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号３９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号４５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３

を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号１８３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号１８４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号１７９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号１８０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１８１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号１８２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号２３８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号２４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号２３８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２４３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号２３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号２３８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２４３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、または
前記ＶＨドメインが、配列番号２４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２４４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含む、実施形態１～１６のいずれか１項に記載の方法。

【０４１０】

実施形態１９．　前記第１の抗体またはその抗原結合断片の前記ＶＨ及びＶＬドメインが、

（ａ）それぞれ、配列番号５８及び５９、
（ｂ）それぞれ、配列番号２４７及び２４８、
（ｃ）それぞれ、配列番号６２及び６３、
（ｄ）それぞれ、配列番号６４及び６５、
（ｅ）それぞれ、配列番号６６及び６７、
（ｆ）それぞれ、配列番号６８及び６９、
（ｇ）それぞれ、配列番号７０及び７１、
（ｈ）それぞれ、配列番号７２及び７３、
（ｉ）それぞれ、配列番号１８５及び１８６、

（ｊ）それぞれ、配列番号２４５及び２４６、
（ｋ）それぞれ、配列番号２４９及び２５０、
（ｌ）それぞれ、配列番号２５１及び２５２、
（ｍ）それぞれ、配列番号２５３及び２５４、
（ｎ）それぞれ、配列番号２５５及び２５６、または
（ｏ）それぞれ、配列番号２５７及び２５８のアミノ酸配列を含む、実施形態１７または１８に記載の方法。

【０４１１】

実施形態２０．　前記第２の抗体またはその抗原結合断片が、重鎖及び軽鎖を含み、前記重鎖が、可変（ＶＨ）ドメインを含み、前記軽鎖が、軽鎖可変（ＶＬ）ドメインを含み、前記第２の抗体またはその抗原結合断片において、
前記ＶＨドメインが、配列番号１３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号１４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号１５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号１８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号３２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号３７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号３８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号３９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号４３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号４４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号４５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号１７７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号１７８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号１７９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号１８０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１８１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号１８２のアミノ酸配

列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２２６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号２３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、または
前記ＶＨドメインが、配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含む、実施形態１～１９のいずれか１項に記載の方法。

【０４１２】

実施形態２１．　前記第２の抗体またはその抗原結合断片が、重鎖及び軽鎖を含み、前記重鎖が、重鎖可変（ＶＨ）ドメインを含み、前記軽鎖が、軽鎖可変（ＶＬ）ドメインを含み、前記第２の抗体またはその抗原結合断片において、
前記ＶＨドメインが、配列番号５１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号１５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号１８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号５３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、

前記ＶＨドメインが、配列番号５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号３９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号４５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号１８３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号１８４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号１７９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号１８０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１８１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号１８２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号２３８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号２４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号２３８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２４３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号２３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号２３８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２４３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、または
前記ＶＨドメインが、配列番号２４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２４４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含む、実施形態１～１９のいずれか１項に記載の方法。

【０４１３】

実施形態２２．　前記第２の抗体またはその抗原結合断片の前記ＶＨ及びＶＬドメインが、
（ａ）それぞれ、配列番号５８及び５９、
（ｂ）それぞれ、配列番号２４７及び２４８、

（ｃ）それぞれ、配列番号６２及び６３、
（ｄ）それぞれ、配列番号６４及び６５、
（ｅ）それぞれ、配列番号６６及び６７、
（ｆ）それぞれ、配列番号６８及び６９、
（ｇ）それぞれ、配列番号７０及び７１、
（ｈ）それぞれ、配列番号７２及び７３、
（ｉ）それぞれ、配列番号１８５及び１８６、
（ｊ）それぞれ、配列番号２４５及び２４６、
（ｋ）それぞれ、配列番号２４９及び２５０、
（ｌ）それぞれ、配列番号２５１及び２５２、
（ｍ）それぞれ、配列番号２５３及び２５４、
（ｎ）それぞれ、配列番号２５５及び２５６、または
（ｏ）それぞれ、配列番号２５７及び２５８のアミノ酸配列を含む、実施形態２０または２１に記載の方法。

【０４１４】

実施形態２３．（ｉ）前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、前記第１の抗体または抗原結合断片に直接またはリンカーによって連結され、及び／または（ｉｉ）前記ＩＬ－２ポリペプチドが、前記第２の抗体または抗原結合断片に直接またはリンカーによって連結されている、実施形態１～２２のいずれか１項に記載の方法。

【０４１５】

実施形態２４．（ｉ）前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、前記第１の抗体または抗原結合断片にＧｌｙ－Ｓｅｒリンカーによって連結され、及び／または（ｉｉ）前記ＩＬ－２ポリペプチドが、前記第２の抗体または抗原結合断片にＧｌｙ－Ｓｅｒリンカーによって連結されている、実施形態２３に記載の方法。

【０４１６】

実施形態２５．前記ＩＬ－２融合タンパク質、前記ＩＬ－２１融合タンパク質、または前記ＩＬ－２融合タンパク質とＩＬ－２１融合タンパク質の両方が、それぞれ、
Ｎ末端からＣ末端へ向かって、式［Ｉ］による構造を含む２つの抗体重鎖ポリペプチド：

ＶＨ－ＣＨ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３　［Ｉ］

及び、Ｎ末端からＣ末端へ向かって、式［ＩＩ］による構造を含む２つの抗体軽鎖ポリペプチド：
ＶＬ－ＣＬ［ＩＩ］を含み、
式中、ＶＨはＶＨドメインであり、ＣＨ１は抗体ＣＨ１ドメインであり、ヒンジは抗体ヒンジドメインであり、ＣＨ２－ＣＨ３は抗体Ｆｃドメインであり、ＶＬはＶＬドメインであり、ＣＬは抗体定常軽鎖ドメインであり、
前記ＩＬ－２ポリペプチドまたは前記ＩＬ－２１ポリペプチドのＮ末端が、前記２つのＣＨ３ドメインのうちの一方のＣ末端に融合している、実施形態１～２４のいずれか１項に記載の方法。

【０４１７】

実施形態２６．前記２つの抗体重鎖ポリペプチドの一方または両方が、ＥＵインデックスによる番号付けで、アミノ酸置換Ｌ２３４Ａ、Ｌ２３５Ａ、及びＧ２３７Ａを含む、実施形態２５に記載の方法。

【０４１８】

実施形態２７．ＥＵインデックスによる番号付けで、前記２つの抗体重鎖ポリペプチドの第１のポリペプチドが、アミノ酸置換Ｙ３４９Ｃ及びＴ３６６Ｗを含み、前記２つの抗体重鎖ポリペプチドの第２のポリペプチドが、アミノ酸置換Ｓ３５４Ｃ、Ｔ３６６Ｓ、Ｌ３６８Ａ、及びＹ４０７Ｖを含む、実施形態２５または２６に記載の方法。

【０４１９】

実施形態２８．前記ＩＬ－２ポリペプチドが、配列番号８１を含むヒトＩＬ－２ポリ

ペプチドの結合親和性と比較して５０％以上低い、ＩＬ－２Ｒαに対する結合親和性を有する、実施形態１～２５のいずれか１項に記載の方法。

【０４２０】

実施形態２９．　前記ＩＬ－２ポリペプチドが、配列番号８１を含むヒトＩＬ－２ポリペプチドと比較して、前記ＩＬ－２ポリペプチドの前記結合親和性を低下させる１つ以上のアミノ酸変異を含む、実施形態２８に記載の方法。

【０４２１】

実施形態３０．　前記ＩＬ－２ポリペプチドが、配列番号８１と比較して１つ、２つ、３つ、４つ、または５つのアミノ酸置換を有する配列番号８１のアミノ酸配列を含み、前記１つ、２つ、３つ、４つ、または５つの置換（複数可）が、配列番号８１のＱ１１、Ｈ１６、Ｌ１８、Ｌ１９、Ｄ２０、Ｑ２２、Ｒ３８、Ｆ４２、Ｋ４３、Ｙ４５、Ｅ６２、Ｐ６５、Ｅ６８、Ｖ６９、Ｌ７２、Ｄ８４、Ｓ８７、Ｎ８８、Ｖ９１、Ｉ９２、Ｔ１２３、Ｑ１２６、Ｓ１２７、Ｉ１２９、及びＳ１３０からなる群から選択される位置に置換（複数可）を含む、実施形態１～２９のいずれか１項に記載の方法。

【０４２２】

実施形態３１．　前記ＩＬ－２ポリペプチドが、配列番号８１の配列に対して、Ｒ３８Ｅ及びＦ４２Ａ；Ｒ３８Ｄ及びＦ４２Ａ；Ｆ４２Ａ及びＥ６２Ｑ；Ｒ３８Ａ及びＦ４２Ｋ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＮ８８Ｓ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＮ８８Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＮ８８Ｇ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＮ８８Ｒ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＮ８８Ｔ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＮ８８Ｄ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＶ９１Ｅ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＤ８４Ｈ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＤ８４Ｋ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＤ８４Ｒ；Ｈ１６Ｄ、Ｒ３８Ｅ及びＦ４２Ａ；Ｈ１６Ｅ、Ｒ３８Ｅ及びＦ４２Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ及びＱ１２６Ｓ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ及びＮ８８Ｓ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ及びＮ８８Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ及びＮ８８Ｇ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ及びＮ８８Ｒ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ及びＮ８８Ｔ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ及びＮ８８Ｄ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ及びＶ９１Ｅ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＤ８４Ｈ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＤ８４Ｋ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＤ８４Ｒ；Ｈ１６Ｄ、Ｒ３８Ｄ及びＦ４２Ａ；Ｈ１６Ｅ、Ｒ３８Ｄ及びＦ４２Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ及びＱ１２６Ｓ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＮ８８Ｓ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＮ８８Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＮ８８Ｇ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＮ８８Ｒ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＮ８８Ｔ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＮ８８Ｄ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＶ９１Ｅ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＤ８４Ｈ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＤ８４Ｋ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＤ８４Ｒ；Ｈ１６Ｄ、Ｒ３８Ａ、及びＦ４２Ｋ；Ｈ１６Ｅ、Ｒ３８Ａ、及びＦ４２Ｋ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＱ１２６Ｓ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＮ８８Ｓ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＮ８８Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＮ８８Ｇ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＮ８８Ｒ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＮ８８Ｔ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＮ８８Ｄ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＶ９１Ｅ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＤ８４Ｈ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＤ８４Ｋ；ならびにＦ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＤ８４Ｒからなる群から選択されるアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む、実施形態３０に記載の方法。

【０４２３】

実施形態３２．　前記ＩＬ－２ポリペプチドが、配列番号８１と比較してＣ１２５位にさらなるアミノ酸置換を有する配列番号８１の配列を含む、実施形態３０に記載の方法。

【０４２４】

実施形態３３．　前記ＩＬ－２ポリペプチドが、配列番号８１の配列に対して、Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｓ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｇ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｄ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｔ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｖ９１Ｅ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、

Ｄ８４Ｈ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｋ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｄ、Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｅ、Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｃ１２５Ａ及びＱ１２６Ｓ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｓ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｇ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｔ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｄ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｖ９１Ｅ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｈ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｋ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｄ、Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｅ、Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｃ１２５Ａ、及びＱ１２６Ｓ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｎ８８Ｓ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｎ８８Ｇ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｎ８８Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｎ８８Ｔ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｎ８８Ｄ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｎ８８Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｖ９１Ｅ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｄ８４Ｈ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｄ８４Ｋ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｄ８４Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｄ、Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｅ、Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｃ１２５Ａ及びＱ１２６Ｓ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｎ８８Ｓ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｎ８８Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｎ８８Ｇ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｎ８８Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｎ８８Ｔ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｎ８８Ｄ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｖ９１Ｅ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＤ８４Ｈ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＤ８４Ｋ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＤ８４Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＥ６２Ｑ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｃ１２５Ａ及びＱ１２６Ｓ；Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｓ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｇ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｔ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｄ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｖ９１Ｅ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｈ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｋ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ；ならびにＦ４２Ａ、Ｃ１２５Ａ及びＱ１２６Ｓからなる群から選択されるアミノ酸置換のセットのうちの１つを有する配列番号８１の配列を含む、実施形態３２に記載の方法。

【０４２５】

実施形態３４．　前記ＩＬ－２ポリペプチドが、配列番号８０または配列番号２９７のアミノ酸配列を含む、実施形態１～３３のいずれか１項に記載の方法。

【０４２６】

実施形態３５．　前記ＩＬ－２ポリペプチドが、配列番号８０、８５～１５５、１９０～２１６、２９７、及び３５４～３８３からなる群から選択される配列を含む、実施形態１～３３のいずれか１項に記載の方法。

【０４２７】

実施形態３６．　前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、配列番号３９０を含むヒトＩＬ－２１ポリペプチドと少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含む、実施形態１～３５のいずれか１項に記載の方法。

【０４２８】

実施形態３７．　前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、前記ヒトＩＬ－２１ポリペプチドの等電点と比較して、少なくとも約０．６単位～約５単位低い等電点を有する、実施形態３６に記載の方法。

【０４２９】

実施形態３８．　前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、前記アミノ酸置換のない前記ヒトＩＬ－２１ポリペプチドと比較して、前記ＩＬ－２１ポリペプチドの前記等電点を約０．６単位～約５単位分低減させる少なくとも１つのアミノ酸置換を含む、実施形態３７に記載の方法。

【０４３０】

実施形態３９．　前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、前記アミノ酸置換のない前記ヒトＩＬ－２１ポリペプチドと比較して、前記ＩＬ－２１ポリペプチドの前記等電点を約０．６単位～約５単位分低減させる少なくとも４つのアミノ酸置換を含む、実施形態３８に記載の方法。

【０４３１】

実施形態４０．　前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、前記等電点を低減させる最大１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸置換を含む、実施形態３８または３９に記載の方法。

【０４３２】

実施形態４１．　前記ヒトＩＬ－２１ポリペプチドが、約９．４２の等電点を有する、実施形態３６～４０のいずれか１項に記載の方法。

【０４３３】

実施形態４２．　前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、約７．１２～約８．７２の等電点を有する、実施形態３６～４１のいずれか１項に記載の方法。

【０４３４】

実施形態４３．　前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、前記ヒトＩＬ－２１ポリペプチドと比較して、約１．５倍の曲線下面積（ＡＵＣ）として測定される、前記対象への投与後の曝露の改善をもたらす、実施形態３６～４２のいずれか１項に記載の方法。

【０４３５】

実施形態４４．　前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、修飾領域を含み、約２～２０個の正に荷電したアミノ酸残基を含む前記ヒトＩＬ－２１ポリペプチドの領域と比較して、前記修飾領域が、前記約２～２０個の正に荷電したアミノ酸残基の１つ以上のアミノ酸置換を含む、実施形態３７～４０のいずれか１項に記載の方法。

【０４３６】

実施形態４５．　前記修飾領域から、ヒトＩＬ－２１受容体に結合するアミノ酸残基が除外される、実施形態４４に記載の方法。

【０４３７】

実施形態４６．　前記修飾領域が、配列番号３９０を含む前記ヒトＩＬ－２１ポリペプチドのＳ８０～Ｔ９２に位置するアミノ酸残基を含む、実施形態４４または４５に記載の方法。

【０４３８】

実施形態４７．　前記ヒトＩＬ－２１ポリペプチドが、前記ヒトＩＬ－２１ポリペプチドの三次元構造において前記ヒトＩＬ－２１ポリペプチドの表面に少なくとも１つの正に荷電したアミノ酸残基を含み、ＩＬ－２１受容体に結合せず、前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、前記少なくとも１つの正に荷電したアミノ酸残基の少なくとも１つのアミノ酸置換を含む、実施形態４４～４６のいずれか１項に記載の方法。

【０４３９】

実施形態４８．　前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、配列番号３９０を含む前記ヒトＩＬ－２１ポリペプチドのＧ８４のアミノ酸置換を含まない、実施形態４４～４７のいずれか１項に記載の方法。

【０４４０】

実施形態４９．　前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、配列番号３９０のＳ８０、Ｔ８１、Ｎ８２、Ａ８３、Ｒ８５、Ｒ８６、Ｑ８７、Ｋ８８、Ｈ８９、Ｒ９０、Ｌ９１、及びＴ９２からなる群から選択される、配列番号８１に対する位置に４、５、６、７、８、９、１０、１１、または１２個のアミノ酸置換を含む、実施形態３７～４８のいずれか１項に記

載の方法。

【０４４１】

実施形態５０．前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、Ｓ８０Ｇ、Ｔ８１Ｇ、Ｎ８２Ｇ、Ｎ８２Ｅ、Ａ８３Ｇ、Ａ８３Ｅ、Ａ８３Ｓ、Ｒ８５Ｇ、Ｒ８５Ｅ、Ｒ８５Ｓ、Ｒ８６Ｇ、Ｒ８６Ｅ、Ｑ８７Ｇ、Ｑ８７Ｅ、Ｑ８７Ｓ、Ｋ８８Ｇ、Ｈ８９Ｇ、Ｈ８９Ｓ、Ｒ９０Ｇ、Ｒ９０Ｓ、Ｒ９０Ｅ、Ｒ９０Ａ、Ｌ９１Ｇ、Ｌ９１Ｓ、Ｔ９２Ｇ、及びＴ９２Ｓからなる群から選択される４、５、６、７、８、９、１０、１１、または１２個のアミノ酸置換を含む、実施形態４９に記載の方法。

【０４４２】

実施形態５１．前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、（ａ）Ｒ８５Ｇ、Ｒ８６Ｇ、Ｋ８８Ｇ、及びＲ９０Ｅ、または（ｂ）Ｓ８０Ｇ、Ｔ８１Ｇ、Ｎ８２Ｅ、Ａ８３Ｇ、Ｒ８５Ｇ、Ｒ８６Ｇ、Ｑ８７Ｇ、Ｋ８８Ｇ、Ｈ８９Ｇ、Ｒ９０Ｅ、Ｌ９１Ｇ、及びＴ９２Ｇを含む、実施形態５０に記載の方法。

【０４４３】

実施形態５２．前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、アミノ酸配列：ＱＧＱＤＲＨＭＩＲＭＲＱＬＩＤＩＶＤＱＬＫＮＹＶＮＤＬＶＰＥＦＬＰＡＰＥＤＶＥＴＮＣＥＷＳＡＦＳＣＦＱＫＡＱＬＫＳＡＮＴＧＮＮＥＲＩＩＮＶＳＩＫＫＬＫＲＫＰＰ$X_1X_2X_3X_4GX_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$ＣＰＳＣＤＳＹＥＫＫＰＰＫＥＦＬＥＲＦＫＳＬＬＱＫＭＩＨＱＨＬＳＳＲＴＨＧＳＥＤＳ（配列番号５５４）を含み、X_1＝Ｇ，Ｓ；X_2＝Ｇ，Ｔ；X_3＝Ｇ，Ｅ，Ｎ；X_4＝Ｇ，Ｓ，Ｅ，Ａ；X_5＝Ｇ，Ｅ，Ｓ，Ｒ；X_6＝Ｇ，Ｅ，Ｒ；X_7＝Ｓ，Ｇ，Ｅ，Ｑ；X_8＝Ｇ，Ｋ；X_9＝Ｇ，Ｓ，Ｈ；X_{10}＝Ａ，Ｅ，Ｓ，Ｇ，Ｒ；X_{11}＝Ｓ，Ｇ，Ｌ；及びX_{12}＝Ｇ，Ｓ，Ｔであり、ただし、X_5、X_6、X_8、X_9、及びX_{10}のうちの少なくとも１つが配列番号３９０に記載の同一の位置のアミノ酸残基ではなく、任意選択で、

（ｉ）X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_{10}＝Ａ、

（ｉｉ）X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_{10}＝Ｅ、

（ｉｉｉ）X_1＝Ｇ，X_2＝Ｇ，X_3＝Ｇ，X_4＝Ｓ，X_5＝Ｅ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｓ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｓ、

（ｉｖ）X_1＝Ｇ，X_2＝Ｇ，X_3＝Ｇ，X_4＝Ｓ，X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｓ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｅ、

（ｖ）X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｓ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｅ、

（ｖｉ）X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｓ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｓ、

（ｖｉｉ）X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｅ、

（ｖｉｉｉ）X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｇ、

（ｉｘ）X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｅ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｇ、

（ｘ）X_1＝Ｇ，X_2＝Ｇ，X_3＝Ｇ，X_4＝Ｓ，X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｓ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｇ，X_{11}＝Ｓ，X_{12}＝Ｇ、

（ｘｉ）X_1＝Ｇ，X_2＝Ｇ，X_3＝Ｇ，X_4＝Ｇ，X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｇ，X_{11}＝Ｇ，X_{12}＝Ｇ、

（ｘｉｉ）X_1＝Ｇ，X_2＝Ｇ，X_3＝Ｇ，X_4＝Ｓ，X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｅ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｇ，X_{11}＝Ｓ，X_{12}＝Ｇ、

（ｘｉｉｉ）X_1＝Ｇ，X_2＝Ｇ，X_3＝Ｇ，X_4＝Ｅ，X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｅ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｇ，X_{11}＝Ｓ，X_{12}＝Ｇ、

（ｘｉｖ）X_3＝Ｇ，X_4＝Ｇ，X_5＝Ｓ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｓ，X_{10}＝Ｇ，X_{11}＝Ｇ，X_{12}＝Ｓ、

（ｘｖ）X_3＝Ｇ，X_4＝Ｇ，X_5＝Ｅ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｓ，X_{10}＝Ｇ，X_{11}＝Ｇ，X_{12}＝Ｓ、

（ｘｖｉ）X_1＝Ｇ，X_2＝Ｇ，X_3＝Ｇ，X_4＝Ｇ，X_5＝Ｅ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｇ，X_{11}＝Ｇ，X_{12}＝Ｇ、

（ｘｖｉｉ）X_1＝Ｇ，X_2＝Ｇ，X_3＝Ｇ，X_4＝Ｓ，X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｓ

，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｅ，X_{11}＝Ｇ，X_{12}＝Ｇ、
（ｘｖｉｉｉ）X_1＝Ｇ，X_2＝Ｇ，X_3＝Ｇ，X_4＝Ｇ，X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｅ，X_{11}＝Ｇ，X_{12}＝Ｇ、
（ｘｉｘ）X_3＝Ｇ，X_4＝Ｇ，X_5＝Ｓ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｓ，X_{10}＝Ｅ，X_{11}＝Ｇ，X_{12}＝Ｓ、
（ｘｘ）X_3＝Ｇ，X_4＝Ｇ，X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｅ，X_{11}＝Ｇ，X_{12}＝Ｇ、
（ｘｘｉ）X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｅ，X_{11}＝Ｇ、
（ｘｘｉｉ）X_3＝Ｇ，X_4＝Ｇ，X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｅ，X_{11}＝Ｇ、
（ｘｘｉｉｉ）X_3＝Ｇ，X_4＝Ｇ，X_5＝Ｇ，X_6＝Ｅ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｅ，X_{11}＝Ｇ、
（ｘｘｉｖ）X_3＝Ｇ，X_4＝Ｇ，X_5＝Ｅ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｅ，X_{11}＝Ｇ、
（ｘｘｖ）X_1＝Ｇ，X_2＝Ｇ，X_3＝Ｇ，X_4＝Ｅ，X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｅ，X_{11}＝Ｇ，X_{12}＝Ｇ、または
（ｘｘｖｉ）X_1＝Ｇ，X_2＝Ｇ，X_3＝Ｅ，X_4＝Ｇ，X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｅ，X_{11}＝Ｇ，X_{12}＝Ｇである、実施形態１～５１のいずれか１項に記載の方法。

【０４４４】

実施形態５３．前記ＩＬ－１２ポリペプチドが、配列番号３９１～４２１から選択されるアミノ酸配列と少なくとも９０％同一のアミノ酸配列を含む、実施形態１～５２のいずれか１項に記載の方法。

【０４４５】

実施形態５４．前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、配列番号３９１～４２１から選択されるアミノ酸配列を含む、実施形態５３に記載の方法。

【０４４６】

実施形態５５．前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、配列番号４２１のアミノ酸配列を含む、実施形態５４に記載の融合タンパク質。

【０４４７】

実施形態５６．前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、前記ヒトＩＬ－２１ポリペプチドによる結合と比較してＩＬ－２１受容体への結合を低下させる少なくとも１つのアミノ酸置換を含む、実施形態１～５５のいずれか１項に記載の方法。

実施形態５７．前記少なくとも１つのアミノ酸置換が、配列番号３９０のＲ５、Ｉ８、Ｒ９、Ｒ１１、Ｌ１３、Ｉ１４、Ｉ１６、Ｖ１７、Ｄ１８、Ｋ７２、Ｋ７３、Ｌ７４、Ｋ７５、Ｒ７６、Ｋ７７、またはＫ１１７位の１つ以上のアミノ酸残基の置換である、実施形態５６に記載の方法。

【０４４８】

実施形態５８．前記少なくとも１つのアミノ酸置換が、Ｒ５Ｆ、Ｒ５Ａ、Ｒ５Ｅ、Ｒ５Ｓ、Ｒ５Ｔ、Ｒ５Ｎ、Ｒ５Ｑ、Ｒ５Ｖ、Ｒ５Ｉ、Ｒ５Ｌ、Ｒ５Ｙ、Ｉ８Ｅ、Ｒ９Ａ、Ｒ９Ｄ、Ｒ９Ｅ、Ｒ９Ｈ、Ｒ９Ｓ、Ｒ９Ｔ、Ｒ９Ｎ、Ｒ９Ｇ、Ｒ９Ｖ、Ｒ９Ｉ、Ｒ９Ｌ、Ｒ９Ｙ、Ｒ１１Ｄ、Ｒ１１Ｅ、Ｌ１３Ｆ、Ｌ１３Ｒ、Ｉ１４Ｄ、Ｉ１６Ａ、Ｉ１６Ｓ、Ｉ１６Ｒ、Ｖ１７Ｉ、Ｖ１７Ａ、Ｄ１８Ａ、Ｋ７２Ａ、Ｋ７２Ｅ、Ｋ７３Ａ、Ｋ７３Ｅ、Ｋ７５Ａ、Ｋ７５Ｅ、Ｌ７４Ｉ、Ｌ７４Ｆ、Ｌ７４Ｍ、Ｌ７４Ｖ、Ｒ７６Ｅ、Ｒ７６Ｆ、Ｒ７６Ａ、Ｒ７６Ｎ、Ｒ７６Ｄ、Ｒ７６Ｓ、Ｒ７６Ｔ、Ｒ７６Ｑ、Ｒ７６Ｖ、Ｒ７６Ｉ、Ｒ７６Ｌ、Ｒ７６Ｙ、Ｒ７６Ｍ、Ｋ７７Ａ、Ｋ７７Ｅ、及びＫ１１７Ａから選択される、実施形態５７に記載の方法。

【０４４９】

実施形態５９．前記少なくとも１つのアミノ酸置換が、Ｒ７６ＥまたはＲ７６Ｑであ

る、実施形態５７または５８に記載の方法。
【０４５０】
実施形態６０．前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、配列番号４２２～４９１から選択されるアミノ酸配列と少なくとも９０％同一のアミノ酸配列を含む、実施形態１～５９のいずれか１項に記載の方法。
【０４５１】
実施形態６１．前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、配列番号４２２～４９１から選択されるアミノ酸配列を含む、実施形態６０に記載の方法。
【０４５２】
実施形態６２．前記ＩＬ－２融合タンパク質が、
配列番号１５６のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１５７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１５８のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１５９のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１６０のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１６１のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１６２のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１６３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１６４のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１６５のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１６６のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１６７のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１６８のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１６９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１７０のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１７１のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１７２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１７３のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１７４のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１７５のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１７６のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１８７のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１８８のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１８９のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号２９８のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号２９９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３００のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３０２のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３０３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３０４のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３０６のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３０７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３０８のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３１０のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３１１のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３１２のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３１４のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３１５のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３１６のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３１８のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３１９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３２０のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３２２のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３２３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３２４のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３２６のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３２７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３２８のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３３０のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３３１のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３３２のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３３４のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３３５のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３３６のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３３８のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３３９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３４０のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３４２のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３４３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３４４のアミノ酸配列を含む重鎖、

配列番号３４６のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３４７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３４８のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３５０のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３５１のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３５２のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１５６のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１５７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２１７のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１５９のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１６０のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２１８のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１６２のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１６３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２１９のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１６５のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１６６のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２２０のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１６８のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１６９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２２１のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１７１のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１７２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２２２のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１７４のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１７５のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２２３のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１８７のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１８８のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２２４のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号２９８のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号２９９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３０１のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３０２のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３０３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３０５のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３０６のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３０７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３０９のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３１０のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３１１のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３１３のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３１４のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３１５のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３１７のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３１８のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３１９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３２１のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３２２のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３２３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３２５のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３２６のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３２７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３２９のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３３０のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３３１のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３３３のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３３４のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３３５のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３３７のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３３８のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３３９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３４１のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３４２のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３４３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３４５のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３４６のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３４７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３４９のアミノ酸配列を含む重鎖、または
配列番号３５０のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３５１のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３５３のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、実施形態１～６１のいずれか１項に記載の方法。

【０４５３】

実施形態６３．　前記ＩＬ－２融合タンパク質が、４つのポリペプチド鎖を含み、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号３３４のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号３３５のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号３３６のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号３３４のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号３３４のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号３３５のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号３３７のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号３３４のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号３３８のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号３３９のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号３４０のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号３３８のアミノ酸配列を含むか、または
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号３３８のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号３３９のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号３４１のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号３３８のアミノ酸配列を含む、実施形態１～６２のいずれか１項に記載の方法。

【０４５４】

実施形態６４．　前記ＩＬ－２１融合タンパク質が、
配列番号５５７のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５５８のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５５９のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５６１のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５６２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５６３のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５６５のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５６６のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５６７のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５６９のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５７０のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５７１のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５７３のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５７４のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５７５のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５７７のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５７８のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５７９のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５８１のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５８２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５８３のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５８５のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５８６のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５８７のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５８９のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５９０のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５９１のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５５７のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５５８のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５６０のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５６１のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５６２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５６４のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５６５のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５６６のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５６８のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５６９のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５７０のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５７２のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５７３のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５７４のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５７６のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５７７のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５７８のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５８０のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５８１のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５８２のアミノ

酸配列を含む重鎖、及び配列番号５８４のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５８５のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５８６のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５８８のアミノ酸配列を含む重鎖、または
配列番号５８９のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５９０のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５９２のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、実施形態１～６３のいずれか１項に記載の方法。

【０４５５】

実施形態６５．　前記ＩＬ－２１融合タンパク質が、４つのポリペプチド鎖を含み、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５５７のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５５８のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５５９のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５５７のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５５７のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５５８のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５６０のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５５７のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５６１のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５６２のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５６３のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５６１のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５６１のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５６２のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５６４のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５６１のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５６５のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５６６のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５６７のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５６５のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５６５のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５６６のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５６８のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５６５のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５６９のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５７０のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５７１のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５６９のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５６９のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５７０のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５７２のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５６９のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５７３のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５７４のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５７５のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５７３のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５７３のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５７４のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５７６のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５７３のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５７７のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５７８のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５

７９のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５７７のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５７７のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５７８のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５８０のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５７７のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５８１のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５８２のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５８３のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５８１のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５８１のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５８２のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５８４のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５８１のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５８５のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５８６のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５８７のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５８５のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５８５のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５８６のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５８８のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５８５のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５８９のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５９０のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５９１のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５８９のアミノ酸配列を含むか、または
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５８９のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５９０のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５９２のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５８９のアミノ酸配列を含む、実施形態１～６４のいずれか１項に記載の方法。

【０４５６】

実施形態６６．　前記ＩＬ－２１融合タンパク質を、前記ＩＬ－２融合タンパク質の前記投与の前に投与する、実施形態１または４～６５のいずれか１項に記載の方法。

【０４５７】

実施形態６７．　前記ＩＬ－２融合タンパク質を、前記ＩＬ－２１融合タンパク質の前記投与の前に投与する、実施形態１または４～６５のいずれか１項に記載の方法。

【０４５８】

実施形態６８．　前記ＩＬ－２１融合タンパク質及び前記ＩＬ－２融合タンパク質を、並行、順次、または同時に投与する、実施形態１または４～６５のいずれか１項に記載の方法。

【０４５９】

実施形態６９．　前記ＩＬ－２１融合タンパク質を、薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に製剤化する、実施形態１または４～６５のいずれか１項に記載の方法。

【０４６０】

実施形態７０．　前記ＩＬ－２融合タンパク質を、薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に製剤化する、実施形態１または４～６９のいずれか１項に記載の方法。

【０４６１】

実施形態７１．　前記ＩＬ－２１融合タンパク質及び前記ＩＬ－２融合タンパク質を、単一の医薬組成物に製剤化する、実施形態６９または７０に記載の方法。

【０４６２】

実施形態７２．　前記ＩＬ－２１融合タンパク質及び前記ＩＬ－２融合タンパク質を、別個の医薬組成物に製剤化する、実施形態６９または７０に記載の方法。

【０４６３】

実施形態７３．　前記第１の抗体またはその抗原結合断片及び前記第２の抗体またはその抗原結合断片が、それぞれＣＤ８ａｂまたはＣＤ８ｂを標的とする、実施形態１～７２のいずれか１項に記載の方法。

【０４６４】

実施形態７４．　前記第１の抗体またはその抗原結合断片及び前記第２の抗体またはその抗原結合断片が、それぞれＣＤ８ａｂまたはＣＤ８ｂ上の異なるエピトープを標的とする、実施形態７３に記載の方法。

【０４６５】

実施形態７５．　前記第１の抗体またはその抗原結合断片及び前記第２の抗体またはその抗原結合断片が、ＣＤ８ａｂまたはＣＤ８ｂへの結合について交差競合しない、実施形態７３または７４に記載の方法。

【０４６６】

実施形態７６．　（ａ）（ｉ）ヒトＣＤ８に特異的に結合する第１の抗体またはその抗原結合断片、及び（ｉｉ）ＩＬ－２１ポリペプチドを含むＩＬ－２１融合タンパク質、ならびに（ｂ）（ｉ）ヒトＣＤ８に特異的に結合する第２の抗体またはその抗原結合断片、及び（ｉｉ）ＩＬ－２ポリペプチドを含むＩＬ－２融合タンパク質を含む１つ以上の容器、任意選択で薬学的に許容される担体、任意選択で前記ＩＬ－２１融合タンパク質及び前記ＩＬ－２融合タンパク質を、それを必要とする対象に並行、順次、または同時に投与するための説明書を含むキット。

【０４６７】

実施形態７７．　ＩＬ－２１融合タンパク質を含む容器と、前記ＩＬ－２１融合タンパク質を、ＩＬ－２融合タンパク質による治療を受けたことがあるかまたは治療中である、それを必要とする対象に投与するための説明書と、任意選択で薬学的に許容される担体とを含むキットであって、前記ＩＬ－２１融合タンパク質が、ヒトＣＤ８に特異的に結合する第１の抗体またはその抗原結合断片、及びＩＬ－２１ポリペプチドを含み、前記ＩＬ－２融合タンパク質が、ヒトＣＤ８に特異的に結合する第２の抗体またはその抗原結合断片、及びＩＬ－２ポリペプチドを含む、前記キット。

【０４６８】

実施形態７８．　ＩＬ－２融合タンパク質を含む容器と、前記ＩＬ－２融合タンパク質を、ＩＬ－２１融合タンパク質による治療を受けたことがあるかまたは治療中である、それを必要とする対象に投与するための説明書と、任意選択で薬学的に許容される担体とを含むキットであって、前記ＩＬ－２１融合タンパク質が、ヒトＣＤ８に特異的に結合する第１の抗体またはその抗原結合断片、及びＩＬ－２１ポリペプチドを含み、前記ＩＬ－２融合タンパク質が、ヒトＣＤ８に特異的に結合する第２の抗体またはその抗原結合断片、及びＩＬ－２ポリペプチドを含む、前記キット。

【０４６９】

実施形態７９．　前記それを必要とする対象が、疾患を有し、任意選択で、前記疾患が、がんまたは感染症である、実施形態７６～７８のいずれか１項に記載のキット。

【０４７０】

実施形態８０．　前記キットが、前記対象において免疫応答を誘導する、実施形態７６～７９のいずれか１項に記載のキット。

【０４７１】

実施形態８１．　前記免疫応答がＴ細胞応答である、実施形態８０に記載のキット。

【０４７２】

実施形態８２．　前記キットが、前記対象におけるがんの進行を遅延させる、実施形態７６～８１のいずれかに記載のキット。

【０４７３】

実施形態８３．　前記キットが、前記対象の腫瘍体積を低減させる、実施形態７６～８２のいずれかに記載のキット。

【０４７４】

実施形態８４．　前記キットが、前記対象における腫瘍成長を低減または抑制する、実施形態７６～８３のいずれかに記載のキット。

【０４７５】

実施形態８５．　前記キットが、対象において、前記ＩＬ－２融合タンパク質または前記ＩＬ－２１融合タンパク質のいずれか単独で治療するよりも、前記対象におけるがん進行を遅延させ、腫瘍体積を低減し、及び／または腫瘍成長を低減または抑制する、実施形態７６～８４のいずれかに記載のキット。

【０４７６】

実施形態８６．　（ａ）ヒトＣＤ８に特異的に結合する第１の抗体またはその抗原結合断片、及び（ｉｉ）ＩＬ－２１ポリペプチドを含むＩＬ－２１融合タンパク質、ならびに（ｂ）（ｉ）ヒトＣＤ８に特異的に結合する第２の抗体またはその抗原結合断片、及び（ｉｉ）ＩＬ－２ポリペプチドを含むＩＬ－２融合タンパク質を含む組成物。

【０４７７】

実施形態８７．　前記第１の抗体またはその抗原結合断片と前記第２の抗体またはその抗原結合断片が同じである、実施形態７６～８５のいずれか１項に記載のキット、または請求項８６に記載の組成物。

【０４７８】

実施形態８８．　前記第１の抗体またはその抗原結合断片と前記第２の抗体またはその抗原結合断片が異なる、実施形態７６～８７のいずれか１項に記載のキットまたは組成物。

【０４７９】

実施形態８９．　前記第１の抗体またはその抗原結合断片と前記第２の抗体またはその抗原結合断片の両方が、その表面にヒトＣＤ８ａｂヘテロ二量体を発現する細胞に、１０００ｎＭ未満のＥＣ５０で結合する、実施形態７６～８８のいずれか１項に記載のキットまたは組成物。

【０４８０】

実施形態９０．　前記第１の抗体またはその抗原結合断片と前記第２の抗体またはその抗原結合断片の両方が、ヒトＣＤ８＋Ｔ細胞に結合する、実施形態７６～８９のいずれか１項に記載のキットまたは組成物。

【０４８１】

実施形態９１．　前記第１の抗体またはその抗原結合断片が、重鎖及び軽鎖を含み、前記重鎖が、可変（ＶＨ）ドメインを含み、前記軽鎖が、軽鎖可変（ＶＬ）ドメインを含み、前記第１の抗体またはその抗原結合断片において、

前記ＶＨドメインが、配列番号１３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号１４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号１５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号１８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、

前記ＶＨドメインが、配列番号１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、

前記ＶＨドメインが、配列番号２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号３０のアミノ酸配列を含むＣＤ

Ｒ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号３２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号３７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号３８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号３９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号４３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号４４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号４５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号１７７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号１７８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号１７９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号１８０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１８１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号１８２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２２６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号２３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、または
前記ＶＨドメインが、配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含

むＣＤＲ－Ｌ３を含む、実施形態７６～９０のいずれか１項に記載のキットまたは組成物。

【０４８２】

実施形態９２．　前記第１の抗体またはその抗原結合断片が、重鎖及び軽鎖を含み、前記重鎖が、重鎖可変（ＶＨ）ドメインを含み、前記軽鎖が、軽鎖可変（ＶＬ）ドメインを含み、前記第１の抗体またはその抗原結合断片において、

前記ＶＨドメインが、配列番号５１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号１５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号１８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、

前記ＶＨドメインが、配列番号５３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、

前記ＶＨドメインが、配列番号４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、

前記ＶＨドメインが、配列番号５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、

前記ＶＨドメインが、配列番号５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号３９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、

前記ＶＨドメインが、配列番号５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号４５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、

前記ＶＨドメインが、配列番号４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、

前記ＶＨドメインが、配列番号１８３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号１８４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号１７９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号１８０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１８１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号１８２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、

前記ＶＨドメインが、配列番号２３８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２２８のアミノ酸配列を

含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号２４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号２３８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２４３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号２３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号２３８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２４３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、または
前記ＶＨドメインが、配列番号２４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２４４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含む、実施形態７６～９１のいずれか１項に記載の方法。

【０４８３】

実施形態９３．　前記ＶＨ及びＶＬドメインが、
（ａ）それぞれ、配列番号５８及び５９、
（ｂ）それぞれ、配列番号２４７及び２４８、
（ｃ）それぞれ、配列番号６２及び６３、
（ｄ）それぞれ、配列番号６４及び６５、
（ｅ）それぞれ、配列番号６６及び６７、
（ｆ）それぞれ、配列番号６８及び６９、
（ｇ）それぞれ、配列番号７０及び７１、
（ｈ）それぞれ、配列番号７２及び７３、
（ｉ）それぞれ、配列番号１８５及び１８６、
（ｊ）それぞれ、配列番号２４５及び２４６、
（ｋ）それぞれ、配列番号２４９及び２５０、
（ｌ）それぞれ、配列番号２５１及び２５２、
（ｍ）それぞれ、配列番号２５３及び２５４、
（ｎ）それぞれ、配列番号２５５及び２５６、または
（ｏ）それぞれ、配列番号２５７及び２５８のアミノ酸配列を含む、実施形態９１または９２に記載のキット。

【０４８４】

実施形態９４．　前記第２の抗体またはその抗原結合断片が、重鎖及び軽鎖を含み、前記重鎖が、可変（ＶＨ）ドメインを含み、前記軽鎖が、軽鎖可変（ＶＬ）ドメインを含み、前記第２の抗体またはその抗原結合断片において、
前記ＶＨドメインが、配列番号１３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号１４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号１５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号１８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３

を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号３２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号３７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号３８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号３９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号４３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号４４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号４５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号１７７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号１７８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号１７９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号１８０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１８１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号１８２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２２６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号２３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ

－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、または
前記ＶＨドメインが、配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含み、
前記ＩＬ－２１融合タンパク質と前記ＩＬ－２融合タンパク質のそれぞれの前記抗体またはその抗原結合断片が、重鎖可変（ＶＨ）ドメイン及び軽鎖可変（ＶＬ）ドメインを含み、
前記ＶＨドメインが、配列番号２３８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２４３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号２３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、または
前記ＶＨドメインが、配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号２３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含む、実施形態７６～９３のいずれか１項に記載のキットまたは組成物。

【０４８５】

実施形態９５．　前記第２の抗体またはその抗原結合断片が、重鎖及び軽鎖を含み、前記重鎖が、重鎖可変（ＶＨ）ドメインを含み、前記軽鎖が、軽鎖可変（ＶＬ）ドメインを含み、前記第２の抗体またはその抗原結合断片において、
前記ＶＨドメインが、配列番号５１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号１５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号１８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号５３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号３９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤ

Ｒ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号４５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号５０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号１８３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号１８４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号１７９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号１８０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１８１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号１８２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号２３８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２３９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号２４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号２３８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２４３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号２３４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２３６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、
前記ＶＨドメインが、配列番号２３８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２４３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号２２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含むか、または
前記ＶＨドメインが、配列番号２４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２４４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ２、及び配列番号２４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｈ３を含み、前記ＶＬドメインが、配列番号４０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ１、配列番号４１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ２、及び配列番号４２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ－Ｌ３を含む、実施形態７６～９４のいずれか１項に記載のキットまたは組成物。

【０４８６】

実施形態９６．　前記第２の抗体またはその抗原結合断片の前記ＶＨ及びＶＬドメインが、
（ａ）それぞれ、配列番号５８及び５９、
（ｂ）それぞれ、配列番号２４７及び２４８、
（ｃ）それぞれ、配列番号６２及び６３、
（ｄ）それぞれ、配列番号６４及び６５、
（ｅ）それぞれ、配列番号６６及び６７、

（ｆ）それぞれ、配列番号６８及び６９、
（ｇ）それぞれ、配列番号７０及び７１、
（ｈ）それぞれ、配列番号７２及び７３、
（ｉ）それぞれ、配列番号１８５及び１８６、
（ｊ）それぞれ、配列番号２４５及び２４６、
（ｋ）それぞれ、配列番号２４９及び２５０、
（ｌ）それぞれ、配列番号２５１及び２５２、
（ｍ）それぞれ、配列番号２５３及び２５４、
（ｎ）それぞれ、配列番号２５５及び２５６、または
（ｏ）それぞれ、配列番号２５７及び２５８のアミノ酸配列を含む、実施形態９４または９５に記載のキットまたは組成物。

【０４８７】

実施形態９７．（ｉ）前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、前記第１の抗体または抗原結合断片に直接またはリンカーによって連結され、及び／または（ｉｉ）前記ＩＬ－２ポリペプチドが、前記第２の抗体または抗原結合断片に直接またはリンカーによって連結されている、実施形態７６～９６のいずれか１項に記載のキットまたは組成物。

【０４８８】

実施形態９８．（ｉ）前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、前記第１の抗体または抗原結合断片にＧｌｙ－Ｓｅｒリンカーによって連結され、及び／または（ｉｉ）前記ＩＬ－２ポリペプチドが、前記第２の抗体または抗原結合断片にＧｌｙ－Ｓｅｒリンカーによって連結されている、実施形態９７に記載のキット。

【０４８９】

実施形態９９．前記ＩＬ－２融合タンパク質、前記ＩＬ－２１融合タンパク質、または前記ＩＬ－２融合タンパク質と前記ＩＬ－２１融合タンパク質の両方が、それぞれ、
Ｎ末端からＣ末端へ向かって、式［Ｉ］による構造を含む２つの抗体重鎖ポリペプチド：

ＶＨ－ＣＨ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３　［Ｉ］

及び、Ｎ末端からＣ末端へ向かって、式［ＩＩ］による構造を含む２つの抗体軽鎖ポリペプチド：

ＶＬ－ＣＬ［ＩＩ］を含み、
式中、ＶＨが前記ＶＨドメインであり、ＣＨ１が抗体ＣＨ１ドメインであり、ヒンジが抗体ヒンジドメインであり、ＣＨ２－ＣＨ３が抗体Ｆｃドメインであり、ＶＬが前記ＶＬドメインであり、ＣＬが抗体定常軽鎖ドメインであり、
前記ＩＬ－２ポリペプチドまたは前記ＩＬ－２１ポリペプチドのＮ末端が、前記２つのＣＨ３ドメインのうちの一方のＣ末端に融合している、実施形態７６～９８のいずれか１項に記載のキットまたは組成物。

【０４９０】

実施形態１００．前記２つの抗体重鎖ポリペプチドの一方または両方が、ＥＵインデックスによる番号付けで、Ｌ２３４Ａ、Ｌ２３５Ａ、及びＧ２３７Ａのアミノ酸置換を含み、任意選択で、ＥＵインデックスよる番号付けで、前記２つの抗体重鎖ポリペプチドの第１のポリペプチドが、アミノ酸置換Ｙ３４９Ｃ及びＴ３６６Ｗを含み、前記２つの抗体重鎖ポリペプチドの第２のポリペプチドが、アミノ酸置換Ｓ３５４Ｃ、Ｔ３６６Ｓ、Ｌ３６８Ａ、及びＹ４０７Ｖを含む、実施形態９９に記載のキット。

【０４９１】

実施形態１０１．前記ＩＬ－２ポリペプチドが、配列番号８１を含むヒトＩＬ－２ポリペプチドの結合親和性と比較して５０％以上低い、ＩＬ－２Ｒαに対する結合親和性を有する、実施形態７６～１００のいずれか１項に記載のキットまたは組成物。

【０４９２】

実施形態１０２．前記ＩＬ－２ポリペプチドが、配列番号８１を含むヒトＩＬ－２ポリペプチドと比較して、前記ＩＬ－２ポリペプチドの前記結合親和性を低下させる１つ以

上のアミノ酸変異を含む、実施形態１０１に記載のキット。

【０４９３】

実施形態１０３．前記ＩＬ－２ポリペプチドが、配列番号８１と比較して１つ、２つ、３つ、４つ、または５つのアミノ酸置換を有する配列番号８１のアミノ酸配列を含み、前記１つ、２つ、３つ、４つ、または５つの置換（複数可）が、配列番号８１のＱ１１、Ｈ１６、Ｌ１８、Ｌ１９、Ｄ２０、Ｑ２２、Ｒ３８、Ｆ４２、Ｋ４３、Ｙ４５、Ｅ６２、Ｐ６５、Ｅ６８、Ｖ６９、Ｌ７２、Ｄ８４、Ｓ８７、Ｎ８８、Ｖ９１、Ｉ９２、Ｔ１２３、Ｑ１２６、Ｓ１２７、Ｉ１２９、及びＳ１３０からなる群から選択される位置に置換（複数可）を含む、実施形態７６～１００のいずれか１項に記載のキットまたは組成物。

【０４９４】

実施形態１０４．前記ＩＬ－２ポリペプチドが、配列番号８１の配列に対して、Ｒ３８Ｅ及びＦ４２Ａ；Ｒ３８Ｄ及びＦ４２Ａ；Ｆ４２Ａ及びＥ６２Ｑ；Ｒ３８Ａ及びＦ４２Ｋ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＮ８８Ｓ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＮ８８Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＮ８８Ｇ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＮ８８Ｒ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＮ８８Ｔ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＮ８８Ｄ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＶ９１Ｅ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＤ８４Ｈ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＤ８４Ｋ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＤ８４Ｒ；Ｈ１６Ｄ、Ｒ３８Ｅ及びＦ４２Ａ；Ｈ１６Ｅ、Ｒ３８Ｅ及びＦ４２Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ及びＱ１２６Ｓ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ及びＮ８８Ｓ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ及びＮ８８Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ及びＮ８８Ｇ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ及びＮ８８Ｒ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ及びＮ８８Ｔ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ及びＮ８８Ｄ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ及びＶ９１Ｅ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＤ８４Ｈ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＤ８４Ｋ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＤ８４Ｒ；Ｈ１６Ｄ、Ｒ３８Ｄ及びＦ４２Ａ；Ｈ１６Ｅ、Ｒ３８Ｄ及びＦ４２Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ及びＱ１２６Ｓ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＮ８８Ｓ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＮ８８Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＮ８８Ｇ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＮ８８Ｒ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＮ８８Ｔ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＮ８８Ｄ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＶ９１Ｅ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＤ８４Ｈ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＤ８４Ｋ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＤ８４Ｒ；Ｈ１６Ｄ、Ｒ３８Ａ、及びＦ４２Ｋ；Ｈ１６Ｅ、Ｒ３８Ａ、及びＦ４２Ｋ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＱ１２６Ｓ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＮ８８Ｓ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＮ８８Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＮ８８Ｇ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＮ８８Ｒ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＮ８８Ｔ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＮ８８Ｄ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＶ９１Ｅ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＤ８４Ｈ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＤ８４Ｋ；ならびにＦ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＤ８４Ｒからなる群から選択されるアミノ酸置換のセットを有する配列番号８１の配列を含む、実施形態１０３に記載のキット。

【０４９５】

実施形態１０５．前記ＩＬ－２ポリペプチドが、配列番号８１と比較してＣ１２５位にさらなるアミノ酸置換を有する配列番号８１の配列を含む、実施形態１０３に記載のキット。

【０４９６】

実施形態１０６．前記ＩＬ－２ポリペプチドが、配列番号８１の配列に対して、Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｓ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｇ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｄ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｔ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｖ９１Ｅ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｈ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｋ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｄ、Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｅ、Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｃ１２５

Ａ及びＱ１２６Ｓ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｓ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｇ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｔ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｄ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｖ９１Ｅ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｈ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｋ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｄ、Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｅ、Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ｄ、Ｆ４２Ａ、Ｃ１２５Ａ、及びＱ１２６Ｓ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｎ８８Ｓ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｎ８８Ｇ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｎ８８Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｎ８８Ｔ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｎ８８Ｄ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｎ８８Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｖ９１Ｅ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｄ８４Ｈ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｄ８４Ｋ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｄ８４Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｄ、Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｅ、Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、及びＣ１２５Ａ；Ｒ３８Ａ、Ｆ４２Ｋ、Ｃ１２５Ａ及びＱ１２６Ｓ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｎ８８Ｓ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｎ８８Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｎ８８Ｇ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｎ８８Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｎ８８Ｔ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｎ８８Ｄ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｖ９１Ｅ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＤ８４Ｈ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＤ８４Ｋ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＤ８４Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＥ６２Ｑ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｅ、Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｅ６２Ｑ、Ｃ１２５Ａ及びＱ１２６Ｓ；Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｓ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｇ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｔ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｎ８８Ｄ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｖ９１Ｅ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｈ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｋ、及びＣ１２５Ａ；Ｆ４２Ａ、Ｄ８４Ｒ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｄ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ；Ｈ１６Ｅ、Ｆ４２Ａ、及びＣ１２５Ａ；ならびにＦ４２Ａ、Ｃ１２５Ａ及びＱ１２６Ｓからなる群から選択されるアミノ酸置換のセットのうちの１つを有する配列番号８１の配列を含む、実施形態１０５に記載のキット。

【０４９７】

実施形態１０７．　前記ＩＬ－２ポリペプチドが、配列番号８０または配列番号２９７のアミノ酸配列を含む、実施形態７６～１０６のいずれか１項に記載のキットまたは組成物。

【０４９８】

実施形態１０８．　前記ＩＬ－２ポリペプチドが、配列番号８０、８５～１５５、１９０～２１６、２９７、及び３５４～３８３からなる群から選択される配列を含む、実施形態７６～１０６のいずれか１項に記載のキットまたは組成物。

【０４９９】

実施形態１０９．　前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、配列番号３９０を含むヒトＩＬ－２１ポリペプチドと少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含む、実施形態７６～１０８のいずれか１項に記載のキットまたは組成物。

【０５００】

実施形態１１０．　前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、前記ヒトＩＬ－２１ポリペプチドの等電点と比較して、少なくとも約０．６単位～約５単位低い等電点を有する、実施形態１０９に記載のキット。

【０５０１】

実施形態１１１．　前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、前記アミノ酸置換のない前記ヒトＩＬ－２１ポリペプチドと比較して、前記ＩＬ－２１ポリペプチドの前記等電点を約０．

６単位～約５単位分低減させる少なくとも１つのアミノ酸置換を含む、実施形態１１０に記載のキット。

【０５０２】

実施形態１１２．　前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、前記アミノ酸置換のない前記ヒトＩＬ－２１ポリペプチドと比較して、前記ＩＬ－２１ポリペプチドの前記等電点を約０．６単位～約５単位分低減させる少なくとも４つのアミノ酸置換を含む、実施形態１１０に記載のキット。

【０５０３】

実施形態１１３．　前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、前記等電点を低減させる最大１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のアミノ酸置換を含む、実施形態１１１または１１２に記載のキット。

【０５０４】

実施形態１１４．　前記ヒトＩＬ－２１ポリペプチドが、約９．４２の等電点を有する、実施形態１０９～１１３のいずれか１項に記載のキットまたは組成物。

【０５０５】

実施形態１１５．　前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、約７．１２～約８．７２の等電点を有する、実施形態１０９～１１４のいずれか１項に記載のキットまたは組成物。

【０５０６】

実施形態１１６．　前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、前記ヒトＩＬ－２１ポリペプチドと比較して、約１．５倍の曲線下面積（ＡＵＣ）として測定される、前記対象への投与後の曝露の改善をもたらす、実施形態１０９～１１５のいずれか１項に記載のキットまたは組成物。

【０５０７】

実施形態１１７．　前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、修飾領域を含み、約２～２０個の正に荷電したアミノ酸残基を含む前記ヒトＩＬ－２１ポリペプチドの領域と比較して、前記修飾領域が、前記約２～２０個の正に荷電したアミノ酸残基の１つ以上のアミノ酸置換を含む、実施形態１１０～１１４のいずれか１項に記載のキットまたは組成物。

【０５０８】

実施形態１１８．　前記修飾領域から、ヒトＩＬ－２１受容体に結合するアミノ酸残基が除外される、実施形態１１７に記載のキット。

【０５０９】

実施形態１１９．　前記修飾領域が、配列番号３９０を含む前記ヒトＩＬ－２１ポリペプチドのＳ８０～Ｔ９２に位置するアミノ酸残基を含む、実施形態１１７または１１８に記載のキット。

【０５１０】

実施形態１２０．　前記ヒトＩＬ－２１ポリペプチドが、前記ヒトＩＬ－２１ポリペプチドの三次元構造において前記ヒトＩＬ－２１ポリペプチドの表面に少なくとも１つの正に荷電したアミノ酸残基を含み、ＩＬ－２１受容体に結合せず、前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、前記少なくとも１つの正に荷電したアミノ酸残基の少なくとも１つのアミノ酸置換を含む、実施形態１１７～１１９のいずれか１項に記載のキットまたは組成物。

【０５１１】

実施形態１２１．　前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、配列番号３９０を含む前記ヒトＩＬ－２１ポリペプチドのＧ８４のアミノ酸置換を含まない、実施形態１１７～１２０のいずれか１項に記載のキットまたは組成物。

【０５１２】

実施形態１２２．　前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、配列番号３９０のＳ８０、Ｔ８１、Ｎ８２、Ａ８３、Ｒ８５、Ｒ８６、Ｑ８７、Ｋ８８、Ｈ８９、Ｒ９０、Ｌ９１、及びＴ９２からなる群から選択される、配列番号８１に対する位置に４、５、６、７、８、９、１０、１１、または１２個のアミノ酸置換を含む、実施形態１１０～１２１のいずれか１項に記載のキットまたは組成物。

【０５１３】
実施形態１２３．前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、Ｓ８０Ｇ、Ｔ８１Ｇ、Ｎ８２Ｇ、Ｎ８２Ｅ、Ａ８３Ｇ、Ａ８３Ｅ、Ａ８３Ｓ、Ｒ８５Ｇ、Ｒ８５Ｅ、Ｒ８５Ｓ、Ｒ８６Ｇ、Ｒ８６Ｅ、Ｑ８７Ｇ、Ｑ８７Ｅ、Ｑ８７Ｓ、Ｋ８８Ｇ、Ｈ８９Ｇ、Ｈ８９Ｓ、Ｒ９０Ｇ、Ｒ９０Ｓ、Ｒ９０Ｅ、Ｒ９０Ａ、Ｌ９１Ｇ、Ｌ９１Ｓ、Ｔ９２Ｇ、及びＴ９２Ｓからなる群から選択される４、５、６、７、８、９、１０、１１、または１２個のアミノ酸置換を含む、実施形態１２２に記載のキット。
【０５１４】
実施形態１２４．前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、（ａ）Ｒ８５Ｇ、Ｒ８６Ｇ、Ｋ８８Ｇ、及びＲ９０Ｅ、または（ｂ）Ｓ８０Ｇ、Ｔ８１Ｇ、Ｎ８２Ｅ、Ａ８３Ｇ、Ｒ８５Ｇ、Ｒ８６Ｇ、Ｑ８７Ｇ、Ｋ８８Ｇ、Ｈ８９Ｇ、Ｒ９０Ｅ、Ｌ９１Ｇ、及びＴ９２Ｇを含む、実施形態１２２に記載のキット。
【０５１５】
実施形態１２５．前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、アミノ酸配列：ＱＧＱＤＲＨＭＩＲＭＲＱＬＩＤＩＶＤＱＬＫＮＹＶＮＤＬＶＰＥＦＬＰＡＰＥＤＶＥＴＮＣＥＷＳＡＦＳＣＦＱＫＡＱＬＫＳＡＮＴＧＮＮＥＲＩＩＮＶＳＩＫＫＬＫＲＫＰＰＸ$_1$Ｘ$_2$Ｘ$_3$Ｘ$_4$ＧＸ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$Ｘ$_8$Ｘ$_9$Ｘ$_{10}$Ｘ$_{11}$Ｘ$_{12}$ＣＰＳＣＤＳＹＥＫＫＰＰＫＥＦＬＥＲＦＫＳＬＬＱＫＭＩＨＱＨＬＳＳＲＴＨＧＳＥＤＳ（配列番号５５４）を含み、Ｘ$_1$＝Ｇ，Ｓ；Ｘ$_2$＝Ｇ，Ｔ；Ｘ$_3$＝Ｇ，Ｅ，Ｎ；Ｘ$_4$＝Ｇ，Ｓ，Ｅ，Ａ；Ｘ$_5$＝Ｇ，Ｅ，Ｓ，Ｒ；Ｘ$_6$＝Ｇ，Ｅ，Ｒ；Ｘ$_7$＝Ｓ，Ｇ，Ｅ，Ｑ；Ｘ$_8$＝Ｇ，Ｋ；Ｘ$_9$＝Ｇ，Ｓ，Ｈ；Ｘ$_{10}$＝Ａ，Ｅ，Ｓ，Ｇ，Ｒ；Ｘ$_{11}$＝Ｓ，Ｇ，Ｌ；及びＸ$_{12}$＝Ｇ，Ｓ，Ｔであり、ただし、Ｘ$_5$、Ｘ$_6$、Ｘ$_8$、Ｘ$_9$、及びＸ$_{10}$のうちの少なくとも１つが配列番号３９０に記載の同一の位置のアミノ酸残基ではなく、任意選択で、
（ｉ）Ｘ$_5$＝Ｇ，Ｘ$_6$＝Ｇ，Ｘ$_8$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ａ、
（ｉｉ）Ｘ$_5$＝Ｇ，Ｘ$_6$＝Ｇ，Ｘ$_8$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ｅ、
（ｉｉｉ）Ｘ$_1$＝Ｇ，Ｘ$_2$＝Ｇ，Ｘ$_3$＝Ｇ，Ｘ$_4$＝Ｓ，Ｘ$_5$＝Ｅ，Ｘ$_6$＝Ｇ，Ｘ$_7$＝Ｓ，Ｘ$_8$＝Ｇ，Ｘ$_9$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ｓ、
（ｉｖ）Ｘ$_1$＝Ｇ，Ｘ$_2$＝Ｇ，Ｘ$_3$＝Ｇ，Ｘ$_4$＝Ｓ，Ｘ$_5$＝Ｇ，Ｘ$_6$＝Ｇ，Ｘ$_7$＝Ｓ，Ｘ$_8$＝Ｇ，Ｘ$_9$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ｅ、
（ｖ）Ｘ$_5$＝Ｇ，Ｘ$_6$＝Ｇ，Ｘ$_7$＝Ｓ，Ｘ$_8$＝Ｇ，Ｘ$_9$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ｅ、
（ｖｉ）Ｘ$_5$＝Ｇ，Ｘ$_6$＝Ｇ，Ｘ$_7$＝Ｓ，Ｘ$_8$＝Ｇ，Ｘ$_9$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ｓ、
（ｖｉｉ）Ｘ$_5$＝Ｇ，Ｘ$_6$＝Ｇ，Ｘ$_7$＝Ｇ，Ｘ$_8$＝Ｇ，Ｘ$_9$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ｅ、
（ｖｉｉｉ）Ｘ$_5$＝Ｇ，Ｘ$_6$＝Ｇ，Ｘ$_7$＝Ｇ，Ｘ$_8$＝Ｇ，Ｘ$_9$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ｇ、
（ｉｘ）Ｘ$_5$＝Ｇ，Ｘ$_6$＝Ｇ，Ｘ$_7$＝Ｅ，Ｘ$_8$＝Ｇ，Ｘ$_9$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ｇ、
（ｘ）Ｘ$_1$＝Ｇ，Ｘ$_2$＝Ｇ，Ｘ$_3$＝Ｇ，Ｘ$_4$＝Ｓ，Ｘ$_5$＝Ｇ，Ｘ$_6$＝Ｇ，Ｘ$_7$＝Ｓ，Ｘ$_8$＝Ｇ，Ｘ$_9$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ｇ，Ｘ$_{11}$＝Ｓ，Ｘ$_{12}$＝Ｇ、
（ｘｉ）Ｘ$_1$＝Ｇ，Ｘ$_2$＝Ｇ，Ｘ$_3$＝Ｇ，Ｘ$_4$＝Ｇ，Ｘ$_5$＝Ｇ，Ｘ$_6$＝Ｇ，Ｘ$_7$＝Ｇ，Ｘ$_8$＝Ｇ，Ｘ$_9$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ｇ，Ｘ$_{11}$＝Ｇ，Ｘ$_{12}$＝Ｇ、
（ｘｉｉ）Ｘ$_1$＝Ｇ，Ｘ$_2$＝Ｇ，Ｘ$_3$＝Ｇ，Ｘ$_4$＝Ｓ，Ｘ$_5$＝Ｇ，Ｘ$_6$＝Ｇ，Ｘ$_7$＝Ｅ，Ｘ$_8$＝Ｇ，Ｘ$_9$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ｇ，Ｘ$_{11}$＝Ｓ，Ｘ$_{12}$＝Ｇ、
（ｘｉｉｉ）Ｘ$_1$＝Ｇ，Ｘ$_2$＝Ｇ，Ｘ$_3$＝Ｇ，Ｘ$_4$＝Ｅ，Ｘ$_5$＝Ｇ，Ｘ$_6$＝Ｇ，Ｘ$_7$＝Ｅ，Ｘ$_8$＝Ｇ，Ｘ$_9$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ｇ，Ｘ$_{11}$＝Ｓ，Ｘ$_{12}$＝Ｇ、
（ｘｉｖ）Ｘ$_3$＝Ｇ，Ｘ$_4$＝Ｇ，Ｘ$_5$＝Ｓ，Ｘ$_6$＝Ｇ，Ｘ$_7$＝Ｇ，Ｘ$_8$＝Ｇ，Ｘ$_9$＝Ｓ，Ｘ$_{10}$＝Ｇ，Ｘ$_{11}$＝Ｇ，Ｘ$_{12}$＝Ｓ、
（ｘｖ）Ｘ$_3$＝Ｇ，Ｘ$_4$＝Ｇ，Ｘ$_5$＝Ｅ，Ｘ$_6$＝Ｇ，Ｘ$_7$＝Ｇ，Ｘ$_8$＝Ｇ，Ｘ$_9$＝Ｓ，Ｘ$_{10}$＝Ｇ，Ｘ$_{11}$＝Ｇ，Ｘ$_{12}$＝Ｓ、
（ｘｖｉ）Ｘ$_1$＝Ｇ，Ｘ$_2$＝Ｇ，Ｘ$_3$＝Ｇ，Ｘ$_4$＝Ｇ，Ｘ$_5$＝Ｅ，Ｘ$_6$＝Ｇ，Ｘ$_7$＝Ｇ，Ｘ$_8$＝Ｇ，Ｘ$_9$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ｇ，Ｘ$_{11}$＝Ｇ，Ｘ$_{12}$＝Ｇ、
（ｘｖｉｉ）Ｘ$_1$＝Ｇ，Ｘ$_2$＝Ｇ，Ｘ$_3$＝Ｇ，Ｘ$_4$＝Ｓ，Ｘ$_5$＝Ｇ，Ｘ$_6$＝Ｇ，Ｘ$_7$＝Ｓ，Ｘ$_8$＝Ｇ，Ｘ$_9$＝Ｇ，Ｘ$_{10}$＝Ｅ，Ｘ$_{11}$＝Ｇ，Ｘ$_{12}$＝Ｇ、

（ｘｖｉｉｉ）X_1＝Ｇ，X_2＝Ｇ，X_3＝Ｇ，X_4＝Ｇ，X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｅ，X_{11}＝Ｇ，X_{12}＝Ｇ、
（ｘｉｘ）X_3＝Ｇ，X_4＝Ｇ，X_5＝Ｓ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｓ，X_{10}＝Ｅ，X_{11}＝Ｇ，X_{12}＝Ｓ、
（ｘｘ）X_3＝Ｇ，X_4＝Ｇ，X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｅ，X_{11}＝Ｇ，X_{12}＝Ｇ、
（ｘｘｉ）X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｅ，X_{11}＝Ｇ、
（ｘｘｉｉ）X_3＝Ｇ，X_4＝Ｇ，X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｅ，X_{11}＝Ｇ、
（ｘｘｉｉｉ）X_3＝Ｇ，X_4＝Ｇ，X_5＝Ｇ，X_6＝Ｅ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｅ，X_{11}＝Ｇ、
（ｘｘｉｖ）X_3＝Ｇ，X_4＝Ｇ，X_5＝Ｅ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｅ，X_{11}＝Ｇ、
（ｘｘｖ）X_1＝Ｇ，X_2＝Ｇ，X_3＝Ｇ，X_4＝Ｅ，X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｅ，X_{11}＝Ｇ，X_{12}＝Ｇ、または
（ｘｘｖｉ）X_1＝Ｇ，X_2＝Ｇ，X_3＝Ｅ，X_4＝Ｇ，X_5＝Ｇ，X_6＝Ｇ，X_7＝Ｇ，X_8＝Ｇ，X_9＝Ｇ，X_{10}＝Ｅ，X_{11}＝Ｇ，X_{12}＝Ｇである、実施形態７６～１２４のいずれか１項に記載のキットまたは組成物。

【０５１６】

実施形態１２６．　前記ＩＬ－１２ポリペプチドが、配列番号３９１～４２１から選択されるアミノ酸配列と少なくとも９０％同一のアミノ酸配列を含む、実施形態７６～１２５のいずれか１項に記載のキットまたは組成物。

【０５１７】

実施形態１２７．　前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、配列番号３９１～４２１から選択されるアミノ酸配列を含む、実施形態１２６に記載のキット。

【０５１８】

実施形態１２８．　前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、配列番号４２１のアミノ酸配列を含む、実施形態１２７に記載の融合タンパク質。

【０５１９】

実施形態１２９．　前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、前記ヒトＩＬ－２１ポリペプチドによる結合と比較してＩＬ－２１受容体への結合を低下させる少なくとも１つのアミノ酸置換を含む、実施形態７６～１２８のいずれか１項に記載のキットまたは組成物。

【０５２０】

実施形態１３０．　前記少なくとも１つのアミノ酸置換が、配列番号３９０のＲ５、Ｉ８、Ｒ９、Ｒ１１、Ｌ１３、Ｉ１４、Ｉ１６、Ｖ１７、Ｄ１８、Ｋ７２、Ｋ７３、Ｌ７４、Ｋ７５、Ｒ７６、Ｋ７７、またはＫ１１７位の１つ以上のアミノ酸残基の置換である、実施形態１２９に記載のキット。

【０５２１】

実施形態１３１．　前記少なくとも１つのアミノ酸置換が、Ｒ５Ｆ、Ｒ５Ａ、Ｒ５Ｅ、Ｒ５Ｓ、Ｒ５Ｔ、Ｒ５Ｎ、Ｒ５Ｑ、Ｒ５Ｖ、Ｒ５Ｉ、Ｒ５Ｌ、Ｒ５Ｙ、Ｉ８Ｅ、Ｒ９Ａ、Ｒ９Ｄ、Ｒ９Ｅ、Ｒ９Ｈ、Ｒ９Ｓ、Ｒ９Ｔ、Ｒ９Ｎ、Ｒ９Ｇ、Ｒ９Ｖ、Ｒ９Ｉ、Ｒ９Ｌ、Ｒ９Ｙ、Ｒ１１Ｄ、Ｒ１１Ｅ、Ｌ１３Ｆ、Ｌ１３Ｒ、Ｉ１４Ｄ、Ｉ１６Ａ、Ｉ１６Ｓ、Ｉ１６Ｒ、Ｖ１７Ｉ、Ｖ１７Ａ、Ｄ１８Ａ、Ｋ７２Ａ、Ｋ７２Ｅ、Ｋ７３Ａ、Ｋ７３Ｅ、Ｋ７５Ａ、Ｋ７５Ｅ、Ｌ７４Ｉ、Ｌ７４Ｆ、Ｌ７４Ｍ、Ｌ７４Ｖ、Ｒ７６Ｅ、Ｒ７６Ｆ、Ｒ７６Ａ、Ｒ７６Ｎ、Ｒ７６Ｄ、Ｒ７６Ｓ、Ｒ７６Ｔ、Ｒ７６Ｑ、Ｒ７６Ｖ、Ｒ７６Ｉ、Ｒ７６Ｌ、Ｒ７６Ｙ、Ｒ７６Ｍ、Ｋ７７Ａ、Ｋ７７Ｅ、及びＫ１１７Ａから選択される、実施形態１３０に記載のキット。

【０５２２】

実施形態１３２．　前記少なくとも１つのアミノ酸置換が、Ｒ７６ＥまたはＲ７６Ｑで

ある、実施形態１３０または１３１に記載のキット。
【０５２３】
実施形態１３３．　前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、配列番号４２２～４９１から選択されるアミノ酸配列と少なくとも９０％同一のアミノ酸配列を含む、実施形態７６～１３２のいずれか１項に記載のキットまたは組成物。
【０５２４】
実施形態１３４．　前記ＩＬ－２１ポリペプチドが、配列番号４２２～４９１から選択されるアミノ酸配列を含む、実施形態１３３に記載のキット。
【０５２５】
実施形態１３５．　前記ＩＬ－２融合タンパク質が、
配列番号１５６のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１５７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１５８のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１５９のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１６０のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１６１のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１６２のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１６３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１６４のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１６５のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１６６のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１６７のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１６８のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１６９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１７０のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１７１のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１７２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１７３のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１７４のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１７５のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１７６のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１８７のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１８８のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号１８９のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号２９８のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号２９９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３００のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３０２のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３０３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３０４のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３０６のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３０７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３０８のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３１０のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３１１のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３１２のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３１４のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３１５のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３１６のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３１８のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３１９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３２０のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３２２のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３２３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３２４のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３２６のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３２７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３２８のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３３０のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３３１のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３３２のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３３４のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３３５のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３３６のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３３８のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３３９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３４０のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３４２のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３４３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３４４のアミノ酸配列を含む重鎖、

配列番号３４６のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３４７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３４８のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３５０のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３５１のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３５２のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１５６のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１５７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２１７のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１５９のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１６０のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２１８のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１６２のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１６３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２１９のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１６５のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１６６のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２２０のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１６８のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１６９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２２１のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１７１のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１７２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２２２のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１７４のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１７５のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２２３のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号１８７のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号１８８のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号２２４のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号２９８のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号２９９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３０１のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３０２のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３０３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３０５のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３０６のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３０７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３０９のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３１０のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３１１のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３１３のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３１４のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３１５のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３１７のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３１８のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３１９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３２１のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３２２のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３２３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３２５のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３２６のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３２７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３２９のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３３０のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３３１のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３３３のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３３４のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３３５のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３３７のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３３８のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３３９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３４１のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３４２のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３４３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３４５のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号３４６のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３４７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３４９のアミノ酸配列を含む重鎖、または
配列番号３５０のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号３５１のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３５３のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、実施形態７６～１３４のいずれか１項に記載のキットまたは組成物。

【０５２６】

実施形態１３６．　前記ＩＬ－２融合タンパク質が、４つのポリペプチド鎖を含み、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号３３４のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号３３５のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号３３６のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号３３４のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号３３４のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号３３５のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号３３７のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号３３４のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号３３８のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号３３９のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号３４０のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号３３８のアミノ酸配列を含むか、または
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号３３８のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号３３９のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号３４１のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号３３８のアミノ酸配列を含む、実施形態７６～１３５のいずれか１項に記載のキットまたは組成物。

【０５２７】

実施形態１３７．　前記ＩＬ－２融合タンパク質が、
配列番号５５７のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５５８のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５５９のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５６１のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５６２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５６３のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５６５のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５６６のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５６７のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５６９のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５７０のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５７１のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５７３のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５７４のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５７５のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５７７のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５７８のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５７９のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５８１のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５８２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５８３のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５８５のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５８６のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５８７のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５８９のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５９０のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５９１のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５５７のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５５８のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５６０のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５６１のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５６２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５６４のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５６５のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５６６のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５６８のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５６９のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５７０のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５７２のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５７３のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５７４のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５７６のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５７７のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５７８のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５８０のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５８１のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５８２のアミノ

酸配列を含む重鎖、及び配列番号５８４のアミノ酸配列を含む重鎖、
配列番号５８５のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５８６のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５８８のアミノ酸配列を含む重鎖、または
配列番号５８９のアミノ酸配列を含む１つもしくは２つの軽鎖、配列番号５９０のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号５９２のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、実施形態７６～１３６、または１０７～１３４のいずれか１項に記載のキットまたは組成物。

【０５２８】

実施形態１３８．　前記ＩＬ－２融合タンパク質が、４つのポリペプチド鎖を含み、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５５７のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５５８のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５５９のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５５７のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５５７のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５５８のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５６０のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５５７のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５６１のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５６２のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５６３のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５６１のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５６１のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５６２のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５６４のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５６１のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５６５のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５６６のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５６７のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５６５のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５６５のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５６６のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５６８のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５６５のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５６９のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５７０のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５７１のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５６９のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５６９のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５７０のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５７２のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５６９のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５７３のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５７４のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５７５のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５７３のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５７３のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５７４のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５７６のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５７３のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５７７のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５７８のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５

７９のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５７７のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５７７のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５７８のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５８０のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５７７のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５８１のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５８２のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５８３のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５８１のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５８１のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５８２のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５８４のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５８１のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５８５のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５８６のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５８７のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５８５のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５８５のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５８６のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５８８のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５８５のアミノ酸配列を含むか、
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５８９のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５９０のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５９１のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５８９のアミノ酸配列を含むか、または
前記第１のポリペプチド鎖が配列番号５８９のアミノ酸配列を含み、前記第２のポリペプチド鎖が配列番号５９０のアミノ酸配列を含み、前記第３のポリペプチド鎖が配列番号５９２のアミノ酸配列を含み、前記第４のポリペプチド鎖が配列番号５８９のアミノ酸配列を含む、実施形態７６～１３７、または１０７～１３４のいずれか１項に記載のキットまたは組成物。

【０５２９】

実施形態１３９．　前記ＩＬ－２１融合タンパク質を、前記ＩＬ－２融合タンパク質の前記投与の前に投与する、実施形態７６または７９～１３８のいずれか１項に記載のキットまたは組成物。

【０５３０】

実施形態１４０．　前記ＩＬ－２融合タンパク質を、前記ＩＬ－２１融合タンパク質の前記投与の前に投与する、実施形態７６または７９～１３８のいずれか１項に記載のキットまたは組成物。

【０５３１】

実施形態１４１．　前記ＩＬ－２１融合タンパク質及び前記ＩＬ－２融合タンパク質を、並行、順次、または同時に投与する、実施形態７６または７９～１３８のいずれか１項に記載のキットまたは組成物。

【０５３２】

実施形態１４２．　前記ＩＬ－２１融合タンパク質を、薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に製剤化する、実施形態７６または７９～１４１のいずれか１項に記載のキットまたは組成物。

【０５３３】

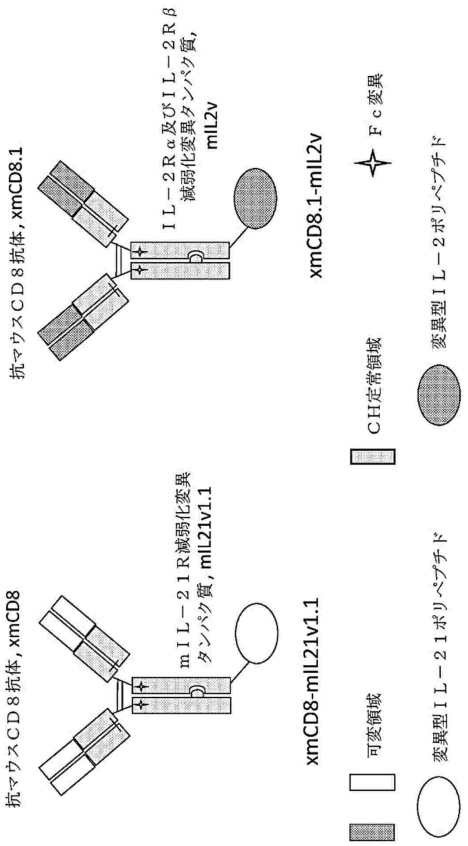
実施形態１４３．　前記ＩＬ－２融合タンパク質を、薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に製剤化する、実施形態７６または７９～１４２のいずれか１項に記載のキット

または組成物。
【０５３４】
実施形態１４４．前記ＩＬ－２１融合タンパク質及び前記ＩＬ－２融合タンパク質を、単一の医薬組成物に製剤化する、実施形態１４２または１４３に記載のキット。
【０５３５】
実施形態１４５．前記ＩＬ－２１融合タンパク質及び前記ＩＬ－２融合タンパク質を、別個の医薬組成物に製剤化する、実施形態１４２または１４３に記載のキット。
【０５３６】
実施形態１４６．前記第１の抗体またはその抗原結合断片及び前記第２の抗体またはその抗原結合断片が、それぞれＣＤ８ａｂまたはＣＤ８ｂを標的とする、実施形態７６～１４５のいずれか１項に記載のキットまたは組成物。
【０５３７】
実施形態１４７．前記第１の抗体またはその抗原結合断片及び前記第２の抗体またはその抗原結合断片が、それぞれＣＤ８ａｂまたはＣＤ８ｂ上の異なるエピトープを標的とする、実施形態１４６に記載のキット。
【０５３８】
実施形態１４８．前記第１の抗体またはその抗原結合断片及び前記第２の抗体またはその抗原結合断片が、ＣＤ８ａｂまたはＣＤ８ｂへの結合について交差競合しない、実施形態１４６または１４７に記載のキット。
【０５３９】
実施形態１４９．治療を必要とする対象の治療に使用するためのＩＬ－２１融合タンパク質であって、前記対象が、ＩＬ－２融合タンパク質による治療を受けたことがあるか、または治療中であり、前記ＩＬ－２１融合タンパク質が、（ｉ）ヒトＣＤ８に特異的に結合する第１の抗体またはその抗原結合断片、及び（ｉｉ）ＩＬ－２１ポリペプチドを含み、前記ＩＬ－２融合タンパク質が、（ｉ）ヒトＣＤ８に特異的に結合する第２の抗体またはその抗原結合断片、及び（ｉｉ）ＩＬ－２ポリペプチドを含む、前記ＩＬ－２１融合タンパク質。
【０５４０】
実施形態１５０．治療を必要とする対象の治療に使用するためのＩＬ－２融合タンパク質であって、前記対象が、ＩＬ－２１融合タンパク質による治療を受けたことがあるか、または治療中であり、前記ＩＬ－２１融合タンパク質が、（ｉ）ヒトＣＤ８に特異的に結合する第１の抗体またはその抗原結合断片、及び（ｉｉ）ＩＬ－２１ポリペプチドを含み、前記ＩＬ－２融合タンパク質が、（ｉ）ヒトＣＤ８に特異的に結合する第２の抗体またはその抗原結合断片、及び（ｉｉ）ＩＬ－２ポリペプチドを含む、前記ＩＬ－２１融合タンパク質。
【０５４１】
実施形態１５１．治療を必要とする対象の治療に使用するためのＩＬ－２融合タンパク質及びＩＬ－２１融合タンパク質であって、
（ａ）前記ＩＬ－２１融合タンパク質が、（ｉ）ヒトＣＤ８に特異的に結合する第１の抗体またはその抗原結合断片、及び（ｉｉ）ＩＬ－２１ポリペプチドを含み、ならびに
（ｂ）前記ＩＬ－２融合タンパク質が、（ｉ）ヒトＣＤ８に特異的に結合する第２の抗体またはその抗原結合断片、及び（ｉｉ）ＩＬ－２ポリペプチドを含む、前記ＩＬ－２融合タンパク質及びＩＬ－２１融合タンパク質。
【０５４２】
実施形態１５２．実施形態８６～１４８のいずれか１項に記載の組成物、及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。
【０５４３】
本開示の好ましい実施形態を示し、本明細書に記載しているが、そのような実施形態が、例示として提供されるにすぎないことは当業者に明らかである。当業者であれば、本開示を逸脱することなく、多くの変形形態、変更、及び置換を思いつくであろう。本開示を

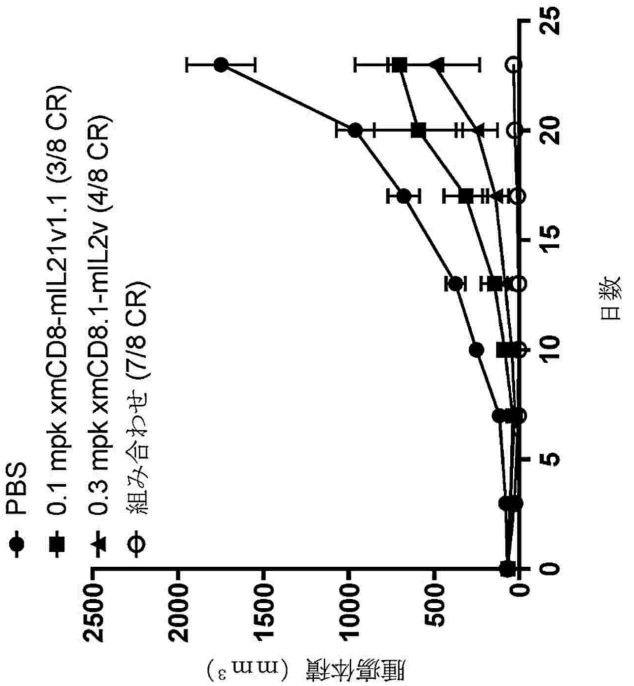
実施する際には、本開示の実施形態に対する種々の代替物を用いてよいことを理解すべきである。以下の特許請求の範囲が本開示の範囲を定義し、これらの特許請求の範囲の方法及び構造ならびにそれらの均等物がそれにより包含されることが意図されている。

【図面】

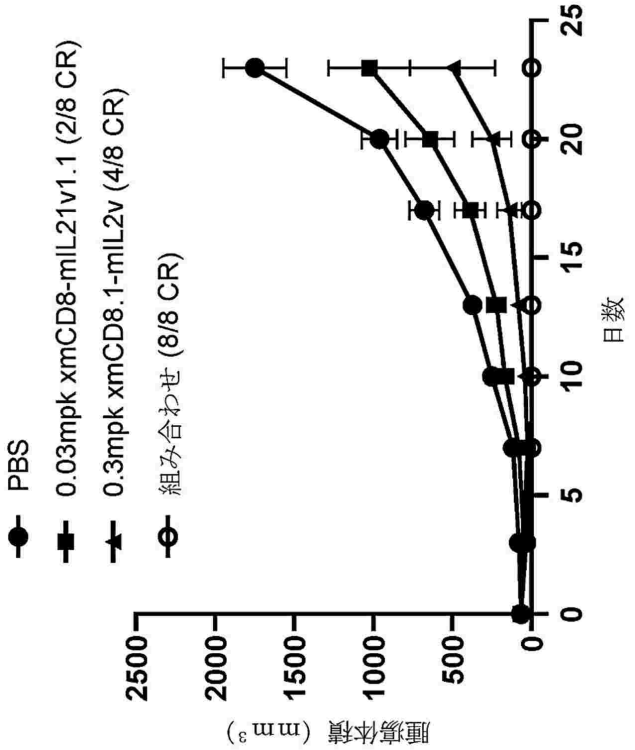
【図１】



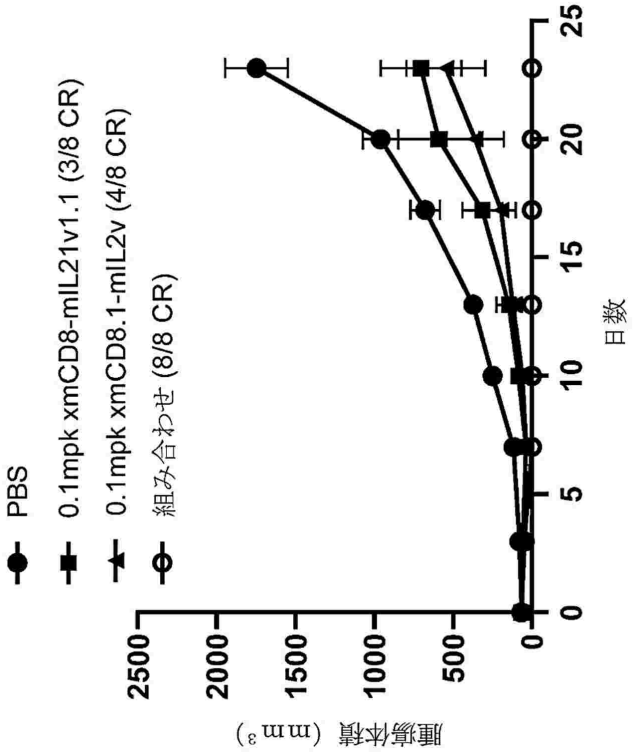
【図２Ａ】



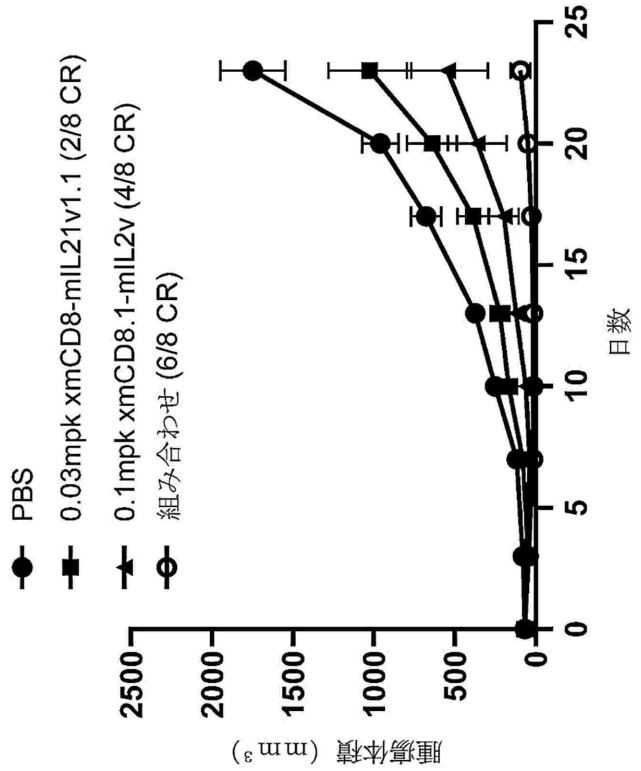
【図２Ｂ】



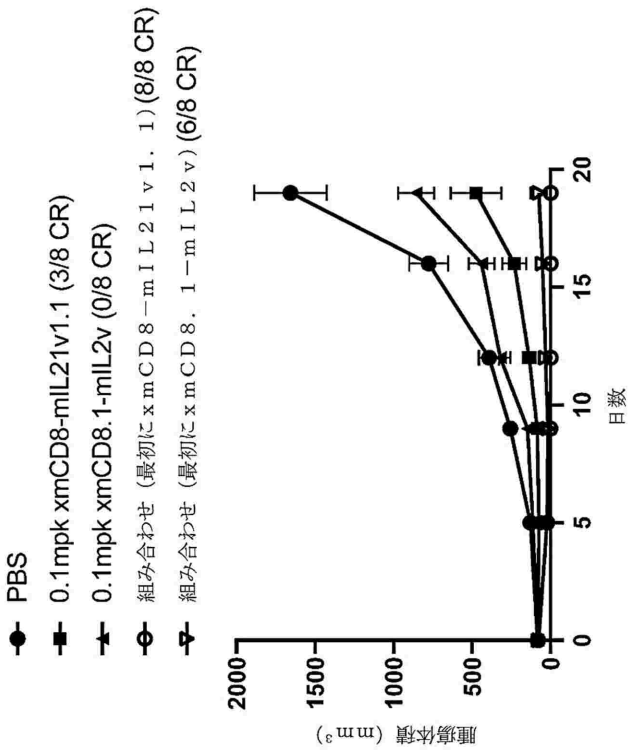
【図２Ｃ】



【図２Ｄ】



【図３】



【配列表】

<u>２０２５５１５４７０００００００１．ｘｍｌ</u>

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/019989

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - INV. - A61K 47/68; C07K 16/28; A61K 38/20; A61K 39/395; C12P 21/08 (2023.01)
ADD. - A61P 37/02; C07K 14/54 (2023.01)

CPC - INV. - A61K 47/6813; A61K 38/20; A61P 35/00; A61P 37/02 (2023.08)

ADD. - C07K 2317/56; C07K 2317/76; C07K 14/54; C07K 16/28; C07K 2319/00 (2023.08)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

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

Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	ASHER BIOTHERAPEUTICS " Asher Bio to Unveil Two New Immunotherapy Programs, a CD8+ T Cell Targeted IL-21 and a Cis-Targeted IL-2 for Cell Therapy Augmentation, at AACR Annual Meeting," 08 April 2022 (08.04.2022), Pgs. 1-3, [retrieved on 31.08.2023]. Retrieved from the Internet: <https://asherbio.com/2022/04/08/asher-bio-to-unveil-two-new-immunotherapy-programs-a-cd8-t-cell-targeted-il-21-and-a-cis-targeted-il-2-for-cell-therapy-augmentation-at-aacr-annual-meeting/>, entire document	1-10, 46, 61 — 11, 62-67
X	US 2020/0330514 A1 (TORQUE THERAPEUTICS INC.) 22 October 2020 (22.10.2020) entire document	1, 56-60, 68, 69
Y	US 2022/0112288 A1 (JANSSEN BIOTECH INC.) 14 April 2022 (14.04.2022) entire document	11, 62-64
Y	WO 2022/006380 A2 (INHIBRX INC.) 06 January 2022 (06.01.2022) entire document	65, 67
Y	US 2022/0033455 A1 (ALTOR BIOSCIENCE LLC) 03 February 2022 (03.02.2022) entire document	66

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

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
31 August 2023	OCT 11 2023
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Taina Matos Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/019989

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 13*ter*.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:
   On 17 July 2023, the ISA/US issued Form PCT/ISA/225 requiring the applicant to furnish a nucleotide and/or amino acid sequence listing in the form of an Annex C/ST.26 XML file, accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

   A timely response to the form was not received by the ISA/US. Consequently, the international search was not established taking into account a sequence listing.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/019989

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

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

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

2. ☒ Claims Nos.: 12-29, 31-35, 37-45, 47-55
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Claims 12-26, 36, 38-45, and 47-56 are held unsearchable as a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish a sequence listing in the form of an Annex C/ST.26 XML file, and such listing was not available to the International Searching Authority in the form and manner acceptable to it; or the sequence

See Extra Sheet(s)

3. ☒ Claims Nos.: 30, 36
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

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

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

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

Remark on Protest

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

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

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/019989

Continued from Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable

listing furnished did not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions.

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ　35/00　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	35/00		
Ａ６１Ｐ　31/00　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	31/00		
Ａ６１Ｐ　37/04　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	37/04		
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	
Ａ６１Ｋ　39/395　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	39/395	Ｄ	
		Ａ６１Ｋ	39/395	Ｎ	

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

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＵＮＩＸ

アメリカ合衆国 ９４０８０ カリフォルニア州 サウス・サンフランシスコ ゲートウェイ・ブールバード ６５０ スイート １００

(72)発明者 ヨン，イェック アンディ

アメリカ合衆国 ９４０８０ カリフォルニア州 サウス・サンフランシスコ ゲートウェイ・ブールバード ６５０ スイート １００

Ｆターム（参考） 4C084 AA02 AA03 BA44 DA12 MA02 NA14 ZB26 ZC751
4C085 AA13 BB31 CC22 DD61 EE03
4H045 AA10 AA11 AA30 BA10 BA41 DA02 DA04 DA76 FA72 FA74