

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2021-529753

(P2021-529753A)

(43) 公表日 令和3年11月4日 (2021.11.4)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 7 6
A 6 1 K 48/00 (2006.01)	A 6 1 K 48/00	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/7105 (2006.01)	A 6 1 K 31/7105	4 C 0 8 5
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 8 7
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 548 頁) 最終頁に続く		

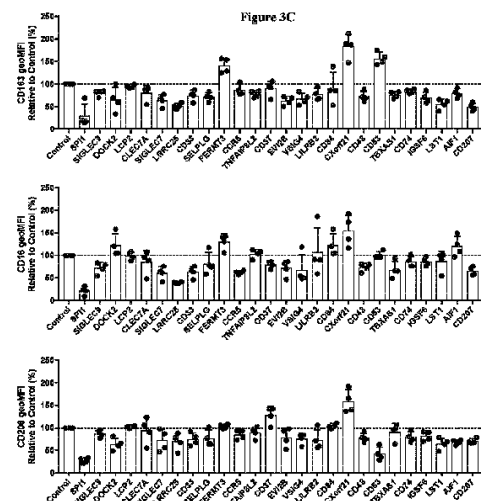
(21) 出願番号	特願2020-572903 (P2020-572903)	(71) 出願人	520505386
(86) (22) 出願日	令和1年6月28日 (2019.6.28)		ヴェルソー セラピューティクス, イン
(85) 翻訳文提出日	令和3年2月19日 (2021.2.19)		コーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2019/039773		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1
(87) 国際公開番号	W02020/006385		7 3 0, ベッドフォード, ウィギンス
(87) 国際公開日	令和2年1月2日 (2020.1.2)		アベニュー 4 7
(31) 優先権主張番号	62/692, 463	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成30年6月29日 (2018.6.29)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹
(31) 優先権主張番号	62/867, 532	(74) 代理人	100181674
(32) 優先日	令和1年6月27日 (2019.6.27)		弁理士 飯田 貴敏
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100181641
			弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 単球及びマクロファージの炎症性表現型を調節するための組成物及び方法、ならびにそれを使用する免疫療法

(57) 【要約】

本発明は部分的に、単球及びマクロファージの炎症性表現型を調節するための組成物及び方法の同定、ならびにそれを使用する免疫療法に基づく。本発明は、少なくとも部分的に、単球及び／またはマクロファージの炎症性表現型が、本明細書に記載される1つ以上のバイオマーカーのコピー数、量、及び／または活性を調節すること、(例えば、表1、表2、実施例などに列挙されたる標的) ならびに治療、診断、予測、及びスクリーニングの目的のためのバイオマーカー及び／またはその調節剤の使用によって制御され得るという発見に基づく。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも 1 つの薬剤との接触後に増加した炎症性表現型を有する単球及び／またはマクロファージを生成する方法であって、単球及び／またはマクロファージを有効量の前記少なくとも 1 つの薬剤と接触させることを含み、前記少なくとも 1 つの薬剤が、a) 表 1 に列挙される少なくとも 1 つの標的のコピー数、量、及び／または活性を下方制御する薬剤であり、及び／または b) 表 2 に列挙される少なくとも 1 つの標的のコピー数、量、及び／または活性を上方制御する薬剤である、前記方法。

【請求項 2】

増加した炎症性表現型を有する前記単球及び／またはマクロファージが、前記 1 つまたは複数の薬剤との接触後に、

a) 表面抗原分類 80 (CD80)、CD86、MHC II、MHC I、インターロイキン 1-ベータ (IL-1 β)、IL-6、CCL3、CCL4、CXCL10、CXCL9、GM-CSF、及び／または腫瘍壊死因子アルファ (TNF- α) の増加した発現及び／または分泌、

b) CD206、CD163、CD16、CD53、VSG4、PSGL-1、TGFB、及び／または IL-10 の低減した発現及び／または分泌、

c) IL-1 β 、TNF- α 、IL-12、IL-18、GM-CSF、CCL3、CCL4、及び IL-23 からなる群から選択される少なくとも 1 つのサイトカインまたはケモカインの増加した分泌、

d) IL-10 の発現に対する IL-1 β 、IL-6、及び／または TNF- α の発現の増加した比率、

e) 増加した CD8+細胞傷害性 T 細胞活性化、

f) CD8+細胞傷害性 T 細胞活性化の増加した動員、

g) 増加した CD4+ヘルパー T 細胞活性、

h) CD4+ヘルパー T 細胞活性の増加した動員、

i) 増加した NK 細胞活性、

j) NK 細胞の増加した動員、

k) 増加した好中球活性、

l) 増加したマクロファージ活性、及び／または

m) 顕微鏡法で評価した際の、増加した紡錘形の形態、外観の平坦性、及び／または樹状突起の数のうちの 1 つ以上を示す、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記 1 つまたは複数の薬剤と接触した前記単球及び／またはマクロファージが、細胞の集団内に含まれ、前記薬剤が、前記細胞の集団内の 1 型及び／または M1 マクロファージの数を増加させ、及び／または 2 型及び／または M2 マクロファージの数を低減させる、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記 1 つまたは複数の薬剤と接触した前記単球及び／またはマクロファージが、細胞の集団内に含まれ、前記 1 つまたは複数の薬剤が、i) 対 i i) の比率を増加させ、前記細胞の集団内の i) が、1 型及び／または M1 マクロファージであり、i i) が、2 型及び／または M2 マクロファージである、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

少なくとも 1 つの薬剤との接触後に低減した炎症性表現型を有する単球及び／またはマクロファージを生成する方法であって、単球及び／またはマクロファージを有効量の前記少なくとも 1 つの薬剤と接触させることを含み、前記薬剤が、a) 表 1 に列挙される少なくとも 1 つの標的のコピー数、量、及び／または活性を上方制御する薬剤であり、及び／または b) 表 2 に列挙される少なくとも 1 つの標的のコピー数、量、及び／または活性を下方制御する薬剤である、前記方法。

【請求項 6】

前記低減した炎症性表現型を有する前記単球及び／またはマクロファージが、前記1つまたは複数の薬剤との接触後に、

a) 表面抗原分類80 (CD80)、CD86、MHCII、MHC I、インターロイキン1-ベータ (IL-1 β)、IL-6、CCL3、CCL4、CXCL10、CXCL9、GM-CSF、及び／または腫瘍壊死因子アルファ (TNF- α) の低減した発現及び／または分泌、

b) CD206、CD163、CD16、CD53、VSI G4、PSGL-1、及び／またはIL-10の増加した発現及び／または分泌、

c) IL-1 β 、TNF- α 、IL-12、IL-18、及びIL-23からなる群から選択される少なくとも1つのサイトカインの低減した分泌、

d) IL-10の発現に対するIL-1 β 、IL-6、及び／またはTNF- α の発現の低減した比率、

e) 低減したCD8+細胞傷害性T細胞活性化、

f) 低減したCD4+ヘルパーT細胞活性、

g) 低減したNK細胞活性、

h) 低減した炎症誘発性好中球活性、

i) 低減したマクロファージ活性、及び／または

j) 顕微鏡法で評価した際の、低減した紡錘形の形態、外観の平坦性、及び／または樹状突起の数のうちの1つ以上を示す、請求項5に記載の方法。

【請求項7】

前記1つまたは複数の薬剤と接触した前記単球及び／またはマクロファージが、細胞の集団内に含まれ、前記薬剤が、前記細胞の集団内の1型及び／またはM1マクロファージの数を低減させ、及び／または2型及び／またはM2マクロファージの数を増加させる、請求項5または6に記載の方法。

【請求項8】

前記1つまたは複数の薬剤と接触した前記単球及び／またはマクロファージが、細胞の集団内に含まれ、前記1つまたは複数の薬剤が、i) 対ii) の比率を低減させ、前記細胞の集団内のi) が、1型及び／またはM1マクロファージであり、ii) が、2型及び／またはM2マクロファージである、請求項5～7のいずれか1項に記載の方法。

【請求項9】

表1及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を下方制御する前記1つまたは複数の薬剤が、低分子阻害剤、CRISPRガイドRNA (gRNA)、RNA干渉剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド、一本鎖核酸、二本鎖核酸、アプタマー、リボザイム、DNAzyme、ペプチド、ペプチド模倣体、抗体、細胞内抗体、または細胞である、請求項1～8のいずれか1項に記載の方法。

【請求項10】

前記RNA干渉剤が、低分子干渉RNA (siRNA)、低分子ヘアピンRNA (shRNA)、マイクロRNA (miRNA)、またはpiwi相互作用RNA (piRNA) である、請求項9に記載の方法。

【請求項11】

表1及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を下方制御する前記1つまたは複数の薬剤が、表1及び／または表2に列挙される前記少なくとも1つの標的と特異的に結合する抗体及び／または細胞内抗体、またはその抗原結合断片を含む、請求項1～8のいずれか1項に記載の方法。

【請求項12】

前記抗体及び／または細胞内抗体、またはその抗原結合断片が、ラクダ類、ネズミ科、キメラ、ヒト化、ヒトであり、検出可能に標識され、エフェクタドメインを含み、Fcドメインを含み、及び／またはFv、Fav、F(ab')₂、Fab'、dsFv、scFv、sc(Fv)₂、及び二重特異性抗体断片からなる群から選択される、請求項11に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 13】

前記抗体及び／または細胞内抗体、またはその抗原結合断片が、細胞傷害性剤と複合される、請求項 11 または 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記細胞傷害性剤が、化学療法剤、生物学的剤、毒素、及び放射性同位体からなる群から選択される、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

表 1 及び／または表 2 に列挙される少なくとも 1 つの標的のコピー数、量、及び／または活性を上方制御する前記 1 つまたは複数の薬剤が、表 1 及び／または表 2 に列挙される前記 1 つ以上の標的をコードする核酸分子またはその断片、表 1 及び／または表 2 に列挙される前記 1 つ以上の標的のポリペプチドまたはその断片（複数可）、表 1 及び／または表 2 に列挙される前記 1 つ以上の標的と結合する活性化抗体及び／または細胞内抗体、あるいは表 1 及び／または表 2 に列挙される前記 1 つ以上の標的と結合する低分子である、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 16】

前記マクロファージが、1 型マクロファージ、M1 マクロファージ、2 型マクロファージ、M2 マクロファージ、M2c マクロファージ、M2d マクロファージ、腫瘍関連マクロファージ（TAM）、CD11b+細胞、CD14+細胞、及び／または CD11b+/CD14+細胞を含み、任意選択的に、前記細胞及び／またはマクロファージが、前記標的を発現する、請求項 1～15 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 17】

前記単球及び／またはマクロファージが、インビトロまたはエキスビボで接触する、請求項 1～16 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 18】

前記単球及び／またはマクロファージが、初代単球及び／または初代マクロファージである、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記単球及び／またはマクロファージが、前記 1 つまたは複数の薬剤との接触前に精製及び／または培養される、請求項 17 または 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記単球及び／またはマクロファージが、インビボで接触する、請求項 1～16 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 21】

前記単球及び／またはマクロファージが、前記薬剤の全身、腫瘍周囲、または腫瘍内投与によってインビボで接触する、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

前記単球及び／またはマクロファージが、組織微小環境内で接触する、請求項 20 または 21 に記載の方法。

【請求項 23】

前記単球及び／またはマクロファージが、前記炎症性表現型を調節する少なくとも 1 つの免疫療法剤と接触することをさらに含み、任意選択的に、前記免疫療法剤が、免疫チェックポイント阻害剤、免疫刺激アゴニスト、炎症剤、細胞、がんワクチン、及び／またはウイルスを含む、請求項 1～22 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 24】

i) 請求項 1～23 のいずれか 1 項に記載の方法に従って生成される単球及び／またはマクロファージ、及び／または ii) 表 1 及び／または表 2 に列挙される少なくとも 1 つの標的の量及び／または活性を下方制御するための siRNA を含む、組成物。

【請求項 25】

少なくとも 1 つの薬剤との接触後に対象において単球及び／またはマクロファージの炎症性表現型を増加させる方法であって、前記対象に有効量の前記少なくとも 1 つの薬剤を

10

20

30

40

50

投与することを含み、前記少なくとも1つの薬剤が、a) 前記単球及び／またはマクロファージ内またはその上で表1に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を下方制御する薬剤であり、及び／またはb) 前記単球及び／またはマクロファージ内またはその上で表2に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を上方制御する薬剤である、前記方法。

【請求項26】

前記増加した炎症性表現型を有する前記単球及び／またはマクロファージが、前記1つまたは複数の薬剤との接触後に、

a) 表面抗原分類80 (CD80)、CD86、MHCII、MHC I、インターロイキン1-ベータ (IL-1 β)、IL-6、CCL3、CCL4、CXCL10、CXCL9、GM-CSF、及び／または腫瘍壊死因子アルファ (TNF- α) の増加した発現及び／または分泌、

b) CD206、CD163、CD16、CD53、VSI G4、PSGL-1、及び／またはIL-10の低減した発現及び／または分泌、

c) IL-1 β 、TNF- α 、IL-12、IL-18、及びIL-23からなる群から選択される少なくとも1つのサイトカインの増加した分泌、

d) IL-10の発現に対するIL-1 β 、IL-6、及び／またはTNF- α の発現の増加した比率、

e) 増加したCD8+細胞傷害性T細胞活性化、

f) 増加したCD4+ヘルパーT細胞活性、

g) 増加したNK細胞活性、

h) 増加した好中球活性、

i) 増加したマクロファージ活性、及び／または

j) 顕微鏡法で評価した際の、増加した紡錘形の形態、外観の平坦性、及び／または樹状突起の数のうちの1つ以上を示す、請求項25に記載の方法。

【請求項27】

前記1つまたは複数の薬剤が、1型及び／またはM1マクロファージの数を増加させ、2型及び／またはM2マクロファージの数を低減させ、及び／またはi) 対i i) の比率を増加させ、前記対象におけるi) が、1型及び／またはM1マクロファージであり、i i) が、2型及び／またはM2マクロファージである、請求項25または26に記載の方法。

【請求項28】

前記対象における細胞傷害性CD8+T細胞の数及び／または活性が、前記1つまたは複数の薬剤の投与後に増加される、請求項25～27のいずれか1項に記載の方法。

【請求項29】

少なくとも1つの薬剤との接触後に対象において単球及び／またはマクロファージの炎症性表現型を低減させる方法であって、前記対象に有効量の前記少なくとも1つの薬剤を投与することを含み、前記少なくとも1つの薬剤が、a) 前記単球及び／またはマクロファージ内またはその上で表1に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を上方制御する薬剤であり、及び／またはb) 前記単球及び／またはマクロファージ内またはその上で表2に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を下方制御する薬剤である、前記方法。

【請求項30】

前記低減した炎症性表現型を有する前記単球及び／またはマクロファージが、前記1つまたは複数の薬剤との接触後に、

a) 表面抗原分類80 (CD80)、CD86、MHCII、MHC I、インターロイキン1-ベータ (IL-1 β)、IL-6、CCL3、CCL4、CXCL10、CXCL9、GM-CSF、及び／または腫瘍壊死因子アルファ (TNF- α) の低減した発現及び／または分泌、

b) CD206、CD163、CD16、CD53、VSI G4、PSGL-1、及び

／または I L - 1 0 の増加した発現及び／または分泌、

c) I L - 1 β 、T N F - α 、I L - 1 2、I L - 1 8、及び I L - 2 3 からなる群から選択される少なくとも 1 つのサイトカインの低減した分泌、

d) I L - 1 0 の発現に対する I L - 1 β 、I L - 6、及び／または T N F - α の発現の低減した比率、

e) 低減した C D 8 + 細胞傷害性 T 細胞活性化、

f) 低減した C D 4 + ヘルパー T 細胞活性、

g) 低減した N K 細胞活性、

h) 低減した好中球活性、

i) 低減したマクロファージ活性、及び／または

j) 顕微鏡法で評価した際の、低減した紡錘形の形態、外観の平坦性、及び／または樹状突起の数のうちの 1 つ以上を示す、請求項 2 9 に記載の方法。

10

【請求項 3 1】

前記 1 つまたは複数の薬剤が、1 型及び／または M 1 マクロファージの数を低減させ、2 型及び／または M 2 マクロファージの数を増加させ、及び／または i) 対 i i) の比率を低減させ、前記対象における i) が、1 型及び／または M 1 マクロファージであり、i i) が、2 型及び／または M 2 マクロファージである、請求項 2 9 または 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記対象における細胞傷害性 C D 8 + T 細胞の数及び／または活性が、前記薬剤の投与後に低減される、請求項 2 9 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 3 3】

表 1 及び／または表 2 に列挙される少なくとも 1 つの標的のコピー数、量、及び／または活性を下方制御する前記薬剤が、低分子阻害剤、C R I S P R ガイド R N A (g R N A)、R N A 干渉剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ペプチドもしくはペプチド模倣阻害剤、アプタマー、抗体、細胞内抗体、または細胞である、請求項 2 5 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記 R N A 干渉剤が、低分子干渉 R N A (s i R N A)、低分子ヘアピン R N A (s h R N A)、マイクロ R N A (m i R N A)、または p i w i 相互作用 R N A (p i R N A) である、請求項 3 3 に記載の方法。

30

【請求項 3 5】

表 1 及び／または表 2 に列挙される少なくとも 1 つの標的のコピー数、量、及び／または活性を下方制御する前記薬剤が、表 1 及び／または表 2 に列挙される前記少なくとも 1 つの標的と特異的に結合する抗体及び／または細胞内抗体、またはその抗原結合断片を含む、請求項 2 5 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記抗体及び／または細胞内抗体、またはその抗原結合断片が、ラクダ類、ネズミ科、キメラ、ヒト化、ヒトであり、検出可能に標識され、エフェクタドメインを含み、F c ドメインを含み、及び／または F v、F a v、F (a b ') 2、F a b '、d s F v、s c F v、s c (F v) 2、及び二重特異性抗体断片からなる群から選択される、請求項 3 5 に記載の方法。

40

【請求項 3 7】

前記抗体及び／または細胞内抗体、またはその抗原結合断片が、細胞傷害性剤と複合される、請求項 3 5 または 3 6 に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記細胞傷害性剤が、化学療法剤、生物学的剤、毒素、及び放射性同位体からなる群から選択される、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 3 9】

表 1 及び／または表 2 に列挙される少なくとも 1 つの標的のコピー数、量、及び／また

50

は活性を上方制御する前記薬剤が、表 1 及び／または表 2 に列挙される前記 1 つ以上の標的をコードする核酸分子またはその断片、表 1 及び／または表 2 に列挙される前記 1 つ以上の標的のポリペプチドまたはその断片（複数可）、表 1 及び／または表 2 に列挙される前記 1 つ以上の標的と結合する活性化抗体及び／または細胞内抗体、あるいは表 1 及び／または表 2 に列挙される前記 1 つ以上の標的と結合する低分子である、請求項 25～32 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 40】

前記マクロファージが、1 型マクロファージ、M1 マクロファージ、2 型マクロファージ、M2 マクロファージ、M2c マクロファージ、M2d マクロファージ、腫瘍関連マクロファージ（TAM）、CD11b+細胞、CD14+細胞、及び／またはCD11b+／CD14+細胞を含み、任意選択的に、前記細胞及び／またはマクロファージが、前記標的を発現する、請求項 25～39 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 41】

前記 1 つまたは複数の薬剤が、前記薬剤の全身、腫瘍周囲、または腫瘍内投与によってインビボで投与される、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 42】

前記 1 つまたは複数の薬剤が、組織微小環境内の前記単球及び／またはマクロファージと接触する、請求項 40 または 41 に記載の方法。

【請求項 43】

前記単球及び／またはマクロファージが、前記炎症性表現型を調節する少なくとも 1 つの免疫療法剤と接触することをさらに含み、任意選択的に、前記免疫療法剤が、免疫チェックポイント阻害剤、免疫刺激アゴニスト、炎症剤、細胞、がんワクチン、及び／またはウイルスを含む、請求項 25～42 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 44】

対象において炎症を増加する方法であって、前記対象に有効量の a) 表 1 に列挙される少なくとも 1 つの標的のコピー数、量、及び／または活性を下方制御するために少なくとも 1 つの薬剤と接触した単球及び／またはマクロファージ、及び／または b) 表 2 に列挙される少なくとも 1 つの標的のコピー数、量、及び／または活性を上方制御するために少なくとも 1 つの薬剤と接触した単球及び／またはマクロファージを投与することを含む、前記方法。

30

【請求項 45】

前記マクロファージが、1 型マクロファージ、M1 マクロファージ、2 型マクロファージ、M2 マクロファージ、M2c マクロファージ、M2d マクロファージ、腫瘍関連マクロファージ（TAM）、CD11b+細胞、CD14+細胞、及び／またはCD11b+／CD14+細胞を含み、任意選択的に、前記細胞及び／またはマクロファージが、前記標的を発現する、請求項 44 に記載の方法。

【請求項 46】

前記単球及び／またはマクロファージが、前記対象の単球及び／またはマクロファージと比較して、遺伝子的に操作された、自家、同系、または同種異系である、請求項 44 または 45 に記載の方法。

40

【請求項 47】

a) の前記少なくとも 1 つの薬剤と接触した前記単球及び／またはマクロファージが、b) の前記少なくとも 1 つの薬剤と接触した前記単球及び／またはマクロファージとは異なる、請求項 44～46 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 48】

a) の前記少なくとも 1 つの薬剤と接触した前記単球及び／またはマクロファージが、b) の前記少なくとも 1 つの薬剤と接触した前記単球及び／またはマクロファージと同じである、請求項 44～46 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 49】

前記 1 つまたは複数の薬剤が、全身、腫瘍周囲、または腫瘍内に投与される、請求項 4

50

4～48のいずれか1項に記載の方法。

【請求項50】

対象において炎症を低減する方法であって、前記対象に有効量のa)表1に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を上方制御するために少なくとも1つの薬剤と接触した単球及び／またはマクロファージ、及び／またはb)表2に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を下方制御するために少なくとも1つの薬剤と接触した単球及び／またはマクロファージを投与することを含む、前記方法。

【請求項51】

前記マクロファージが、1型マクロファージ、M1マクロファージ、2型マクロファージ、M2マクロファージ、M2cマクロファージ、M2dマクロファージ、腫瘍関連マクロファージ(TAM)、CD11b+細胞、CD14+細胞、及び／またはCD11b+/CD14+細胞を含み、任意選択的に、前記細胞及び／またはマクロファージが、前記標的を発現する、請求項50に記載の方法。

【請求項52】

前記単球及び／またはマクロファージが、前記対象の単球及び／またはマクロファージと比較して、遺伝子的に操作された、自家、同系、または同種異系である、請求項50または51に記載の方法。

【請求項53】

a)の前記少なくとも1つの薬剤と接触した前記単球及び／またはマクロファージが、b)の前記少なくとも1つの薬剤と接触した前記単球及び／またはマクロファージとは異なる、請求項50～52のいずれか1項に記載の方法。

【請求項54】

a)の前記少なくとも1つの薬剤と接触した前記単球及び／またはマクロファージが、b)の前記少なくとも1つの薬剤と接触した前記単球及び／またはマクロファージと同じである、請求項50～52のいずれか1項に記載の方法。

【請求項55】

前記1つまたは複数の薬剤が、全身、腫瘍周囲、または腫瘍内に投与される、請求項50～54のいずれか1項に記載の方法。

【請求項56】

細胞傷害性CD8+T細胞を媒介した殺傷及び／または免疫チェックポイント療法に対して対象におけるがん細胞を感作する方法であって、前記対象に治療有効量のa)単球及び／またはマクロファージ内またはその上で表1に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を下方制御する少なくとも1つの薬剤、及び／またはb)単球及び／またはマクロファージ内またはその上で表2に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を上方制御する少なくとも1つの薬剤を投与することを含む、前記方法。

【請求項57】

表1に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を下方制御する少なくとも1つの薬剤を投与することを含む、請求項56に記載の方法。

【請求項58】

前記薬剤が、低分子阻害剤、CRISPRガイドRNA(gRNA)、RNA干渉剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ペプチドもしくはペプチド模倣阻害剤、アプタマー、抗体、細胞内抗体、または細胞である、請求項57に記載の方法。

【請求項59】

前記RNA干渉剤が、低分子干渉RNA(siRNA)、低分子ヘアピンRNA(shRNA)、マイクロRNA(miRNA)、またはpiwi相互作用RNA(piRNA)である、請求項58に記載の方法。

【請求項60】

前記薬剤が、表1に列挙される前記少なくとも1つの標的と特異的に結合する抗体及び

10

20

30

40

50

／または細胞内抗体、またはその抗原結合断片を含む、請求項 58 に記載の方法。

【請求項 61】

前記抗体及び／または細胞内抗体、またはその抗原結合断片が、ラクダ類、ネズミ科、キメラ、ヒト化、ヒトであり、検出可能に標識され、エフェクタドメインを含み、Fcドメインを含み、及び／またはFv、Fav、F(ab')₂、Fab'、dsFv、scFv、sc(Fv)₂、及び二重特異性抗体断片からなる群から選択される、請求項 60 に記載の方法。

【請求項 62】

前記抗体及び／または細胞内抗体、またはその抗原結合断片が、細胞傷害性剤と複合される、請求項 60 または 61 に記載の方法。

10

【請求項 63】

前記細胞傷害性剤が、化学療法剤、生物学的剤、毒素、及び放射性同位体からなる群から選択される、請求項 62 に記載の方法。

【請求項 64】

表 2 に列挙される少なくとも 1 つの標的のコピー数、量、及び／または活性を上方制御する少なくとも 1 つの薬剤を投与することを含む、請求項 56 に記載の方法。

【請求項 65】

前記薬剤が、表 2 に列挙される前記 1 つ以上の標的をコードする核酸分子またはその断片、表 2 に列挙される前記 1 つ以上の標的のポリペプチドまたはその断片（複数可）、表 2 に列挙される前記 1 つ以上の標的と結合する活性化抗体及び／または細胞内抗体、あるいは表 2 に列挙される前記 1 つ以上の標的と結合する低分子である、請求項 64 に記載の方法。

20

【請求項 66】

細胞傷害性CD8+T細胞を媒介した殺傷及び／または免疫チェックポイント療法に対してがん罹患した対象におけるがん細胞を感作する方法であって、前記対象に治療有効量のa)表1に列挙される少なくとも 1 つの標的のコピー数、量、及び／または活性を下方制御するために少なくとも 1 つの薬剤と接触した単球細胞及び／またはマクロファージ細胞、及び／またはb)表2に列挙される少なくとも 1 つの標的のコピー数、量、及び／または活性を上方制御するために少なくとも 1 つの薬剤と接触した単球細胞及び／またはマクロファージ細胞を投与することを含む、前記方法。

30

【請求項 67】

前記マクロファージが、1型マクロファージ、M1マクロファージ、2型マクロファージ、M2マクロファージ、M2cマクロファージ、M2dマクロファージ、腫瘍関連マクロファージ(TAM)、CD11b+細胞、CD14+細胞、及び／またはCD11b+/CD14+細胞を含み、任意選択的に、前記細胞及び／またはマクロファージが、前記標的を発現する、請求項 66 に記載の方法。

【請求項 68】

前記単球及び／またはマクロファージが、前記対象の単球及び／またはマクロファージと比較して、遺伝子的に操作された、自家、同系、または同種異系である、請求項 66 または 67 に記載の方法。

40

【請求項 69】

a)の前記少なくとも 1 つの薬剤と接触した前記単球及び／またはマクロファージが、b)の前記少なくとも 1 つの薬剤と接触した前記単球及び／またはマクロファージとは異なる、請求項 66～68 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 70】

a)の前記少なくとも 1 つの薬剤と接触した前記単球及び／またはマクロファージが、b)の前記少なくとも 1 つの薬剤と接触した前記単球及び／またはマクロファージと同じである、請求項 66～68 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 71】

前記 1 つまたは複数の薬剤が、全身、腫瘍周囲、または腫瘍内に投与される、請求項 5

50

6～70のいずれか1項に記載の方法。

【請求項72】

前記対象に少なくとも1つの免疫療法を施すことによって前記対象における前記がんを治療することをさらに含み、任意選択的に、前記免疫療法が、免疫チェックポイント阻害剤、免疫刺激アゴニスト、炎症剤、細胞、がんワクチン、及び／またはウイルスを含む、請求項56～71のいずれか1項に記載の方法。

【請求項73】

前記免疫チェックポイントが、PD-1、PD-L1、PD-L2、及びCTLA-4からなる群から選択される、請求項72に記載の方法。

【請求項74】

前記免疫チェックポイントが、PD-1である、請求項73に記載の方法。

【請求項75】

前記1つまたは複数の薬剤が、前記がんにおける増殖細胞の数を減少させ、及び／または前記がん細胞を含む腫瘍の体積またはサイズを減少させる、請求項56～74のいずれか1項に記載の方法。

【請求項76】

前記1つまたは複数の薬剤が、前記がん細胞を含む腫瘍に浸潤するCD8+T細胞の量及び／または活性を増加させる、請求項56～75のいずれか1項に記載の方法。

【請求項77】

前記1つまたは複数の薬剤が、a)前記がん細胞を含む腫瘍に浸潤するM1マクロファージの量及び／または活性を増加させる、及び／またはb)前記がん細胞を含む腫瘍に浸潤するM2マクロファージの量及び／または活性を低減させる、請求項56～76のいずれか1項に記載の方法。

【請求項78】

前記がんを治療するための少なくとも1つの追加の療法またはレジメンを前記対象に施すことをさらに含む、請求項56～77のいずれか1項に記載の方法。

【請求項79】

前記療法が、前記薬剤を投与する前、同時、または後である、請求項51～63のいずれか1項に記載の方法。

【請求項80】

少なくとも1つの標的を調節することにより、その炎症性表現型を増加させることができる単球及び／またはマクロファージを同定する方法であって、

a)前記単球及び／またはマクロファージから表1及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を決定することと、

b)対照内の前記少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を決定することと、

c)ステップa)及びb)で検出された前記少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を比較することと、を含み、

前記少なくとも1つの標的の前記対照コピー数、量、及び／または活性と比較した前記単球及び／またはマクロファージにおける、表1に列挙される前記少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性の存在もしくは増加、及び／または表2に列挙される前記少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性の欠如もしくは低減が、前記単球及び／またはマクロファージが、前記少なくとも1つの標的を調節することにより前記その炎症性表現型を増加させることができることを示す、前記方法。

【請求項81】

表1及び／または表2に列挙される前記少なくとも1つの標的を調節する薬剤と前記細胞を接触させること、推奨すること、処方すること、または投与することをさらに含む、請求項80に記載の方法。

【請求項82】

前記対象が前記1つ以上の標的を調節することにより炎症性表現型を増加させることか

10

20

30

40

50

ら利益を得ないと決定された場合、表 1 及び／または表 2 に列挙される前記 1 つ以上の標的を調節する薬剤以外のがん療法と前記細胞を接触させること、推奨すること、処方すること、または投与することをさらに含む、請求項 80 に記載の方法。

【請求項 83】

免疫応答を増加させる少なくとも 1 つの追加の薬剤と前記細胞を接触させること、及び／または投与することをさらに含む、請求項 81 または 82 に記載の方法。

【請求項 84】

前記追加の薬剤が、標的療法、化学療法、放射線療法、及び／またはホルモン療法からなる群から選択される、請求項 83 に記載の方法。

【請求項 85】

前記対照が、前記対象が属する同じ種のメンバーからのものである、請求項 80～84 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 86】

前記対照が、細胞を含む試料である、請求項 80～85 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 87】

前記対象が、がん罹患している、請求項 80～86 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 88】

前記対照が、前記対象からのがん試料である、請求項 80～87 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 89】

前記対照が、前記対象からの非がん試料である、請求項 80～87 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 90】

少なくとも 1 つの標的を調節することにより、その炎症性表現型を低減させることができる単球及び／またはマクロファージを同定する方法であって、

a) 前記単球及び／またはマクロファージから表 1 及び／または表 2 に列挙される少なくとも 1 つの標的のコピー数、量、及び／または活性を決定することと、

b) 対照内の前記少なくとも 1 つの標的のコピー数、量、及び／または活性を決定することと、

c) ステップ a) 及び b) で検出された前記少なくとも 1 つの標的のコピー数、量、及び／または活性を比較することと、を含み、

前記少なくとも 1 つの標的の前記対照コピー数、量、及び／または活性と比較した前記単球及び／またはマクロファージにおける、表 1 に列挙される前記少なくとも 1 つの標的のコピー数、量、及び／または活性の欠如もしくは低減、及び／または表 2 に列挙される前記少なくとも 1 つの標的のコピー数、量、及び／または活性の存在もしくは増加が、前記単球及び／またはマクロファージが、前記少なくとも 1 つの標的を調節することにより前記その炎症性表現型を低減させることができることを示す、前記方法。

【請求項 91】

表 1 及び／または表 2 に列挙される前記 1 つ以上の標的を調節する 1 つまたは複数の薬剤と前記単球及び／またはマクロファージを接触させること、推奨すること、処方すること、または投与することをさらに含む、請求項 90 に記載の方法。

【請求項 92】

前記対象が、前記少なくとも 1 つの標的を調節することにより炎症性表現型を低減させることから利益を得ないと決定された場合、表 1 及び／または表 2 に列挙される前記 1 つ以上の標的を調節する 1 つまたは複数の薬剤以外のがん療法と前記単球及び／またはマクロファージを接触させること、推奨すること、処方すること、または投与することをさらに含む、請求項 91 に記載の方法。

【請求項 93】

免疫応答を低減させる少なくとも 1 つの追加の薬剤と前記単球及び／またはマクロファージを接触させること、及び／または投与することをさらに含む、請求項 91 または 92

10

20

30

40

50

に記載の方法。

【請求項 9 4】

前記対照が、前記対象が属する同じ種のメンバーからのものである、請求項 9 0～9 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9 5】

前記対照が、細胞を含む試料である、請求項 9 0～9 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9 6】

前記対象が、がん罹患している、請求項 9 0～9 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9 7】

前記対照が、前記対象からのがん試料である、請求項 9 0～9 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 9 8】

前記対照が、前記対象からの非がん試料である、請求項 9 0～9 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9 9】

がん罹患した対象の臨床転帰を予測するための方法であって、

a) 前記対象からの単球及び／またはマクロファージから表 1 及び／または表 2 に列挙される少なくとも 1 つの標的のコピー数、量、及び／または活性を決定することと、

b) 不良な臨床転帰を有する対照からの前記少なくとも 1 つの標的のコピー数、量、及び／または活性を決定することと、

20

c) 前記対象試料及び前記対照の対象からの前記試料における少なくとも 1 つの標的のコピー数、量、及び／または活性を比較することと、を含み、

前記対照におけるコピー数、量、及び／または活性と比較した前記対象からの前記単球及び／またはマクロファージからの、表 1 に列挙される前記少なくとも 1 つの標的のコピー数、量、及び／または活性の存在もしくは増加、及び／または表 2 に列挙される前記少なくとも 1 つの標的のコピー数、量、及び／または活性の欠如もしくは低減が、前記対象が、不良な臨床転帰を有しないことを示す、前記方法。

【請求項 1 0 0】

対象における単球及び／またはマクロファージの炎症性表現型をモニタリングするための方法であって、

30

a) 前記対象からの単球及び／またはマクロファージから表 1 及び／または表 2 に列挙される少なくとも 1 つの標的のコピー数、量、及び／または活性を第 1 の時点で第 1 の対象試料で検出することと、

b) 後続の時点で得られる単球及び／またはマクロファージを含む後続の試料を使用して、ステップ a) を繰り返すことと、

c) ステップ a) 及び b) で検出された表 1 及び／または表 2 に列挙される少なくとも 1 つの標的の量または活性を比較することと、を含み、

前記第 1 の試料からの前記単球及び／またはマクロファージからのコピー数、量、及び／または活性と比較した、前記後続の試料からの前記単球及び／またはマクロファージからの、表 1 に列挙される前記少なくとも 1 つの標的のコピー数、量、及び／または活性の欠如もしくは低減、及び／または表 2 に列挙される前記少なくとも 1 つの標的のコピー数、量、及び／または活性の存在もしくは増加が、前記対象の単球及び／またはマクロファージが、上方制御された炎症性表現型を有することを示すか、あるいは

40

前記第 1 の試料からの前記単球及び／またはマクロファージからのコピー数、量、及び／または活性と比較した、前記後続の試料からの前記単球及び／またはマクロファージからの、表 1 に列挙される前記少なくとも 1 つの標的のコピー数、量、及び／または活性の存在もしくは増加、及び／または表 2 に列挙される前記少なくとも 1 つの標的のコピー数、量、及び／または活性の欠如もしくは低減が、前記対象の単球及び／またはマクロファージが、下方制御された炎症性表現型を有することを示す、前記方法。

【請求項 1 0 1】

50

前記第 1 及び／または少なくとも 1 つの後続の試料が、インビトロで培養される単球及び／またはマクロファージを含む、請求項 100 に記載の方法。

【請求項 102】

前記第 1 及び／または少なくとも 1 つの後続の試料が、インビトロで培養されていない単球及び／またはマクロファージを含む、請求項 100 に記載の方法。

【請求項 103】

前記第 1 及び／または少なくとも 1 つの後続の試料が、前記対象から得られた単一試料またはプールされた試料の一部である、請求項 100～102 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 104】

前記試料が、前記対象から得られた血液、血清、腫瘍周囲組織、及び／または腫瘍内組織を含む、請求項 100～103 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 105】

対象における単球及び／またはマクロファージの炎症性表現型を増加させるための薬剤の有効性を評価する方法であって、

a) 第 1 の時点での単球及び／またはマクロファージを含む対象試料において、i) 前記単球及び／またはマクロファージ内またはその上で表 1 及び／または表 2 に列挙される少なくとも 1 つの標的のコピー数、量、及び／または活性、及び／または i i) 前記単球及び／またはマクロファージの炎症性表現型を検出することと、

b) 前記単球及び／またはマクロファージが、前記薬剤と接触した後の少なくとも 1 つの後続の時点の間にステップ a) を繰り返すことと、

c) ステップ a) 及び b) で検出された i) 及び／または i i) の値を比較することであって、前記第 1 の時点での前記試料のコピー数、量、及び／または活性と比較した、表 1 に列挙される前記少なくとも 1 つの標的のコピー数、量、及び／または活性の欠如もしくは低減、及び／または表 2 に列挙される前記少なくとも 1 つの標的のコピー数、量、及び／または活性の存在もしくは増加、及び／または前記後続の試料における i i) の増加が、前記薬剤が、前記対象における単球及び／またはマクロファージの前記炎症性表現型を増加させたことを示す、前記比較することと、を含む、前記方法。

【請求項 106】

前記薬剤と接触した前記単球及び／またはマクロファージが、細胞の集団内に含まれ、前記薬剤が、前記細胞の集団内の 1 型及び／または M 1 マクロファージの数を増加させる、請求項 105 に記載の方法。

【請求項 107】

前記薬剤と接触した前記単球及び／またはマクロファージが、細胞の集団内に含まれ、前記薬剤が、前記細胞の集団内の 2 型及び／または M 2 マクロファージの数を低減させる、請求項 105 または 106 に記載の方法。

【請求項 108】

単球及び／またはマクロファージの炎症性表現型を低減させるための薬剤の有効性を評価する方法であって、

a) 第 1 の時点での単球及び／またはマクロファージを含む対象試料において、i) 前記単球及び／またはマクロファージ内またはその上で表 1 及び／または表 2 に列挙される少なくとも 1 つの標的のコピー数、量、及び／または活性、及び／または i i) 前記単球及び／またはマクロファージの炎症性表現型を検出することと、

b) 前記単球及び／またはマクロファージが、前記薬剤と接触した後の少なくとも 1 つの後続の時点の間にステップ a) を繰り返すことと、

c) ステップ a) 及び b) で検出された i) 及び／または i i) の値を比較することであって、前記第 1 の時点での前記試料のコピー数、量、及び／または活性と比較した、表 1 に列挙される前記少なくとも 1 つの標的のコピー数、量、及び／または活性の存在もしくは増加、及び／または表 2 に列挙される前記少なくとも 1 つの標的のコピー数、量、及び／または活性の欠如もしくは低減、及び／または前記後続の試料における i i) の低減

10

20

30

40

50

が、前記薬剤が、前記対象における単球及び／またはマクロファージの前記炎症性表現型を低減させたことを示す、前記比較することと、を含む、前記方法。

【請求項 109】

前記薬剤と接触した前記単球及び／またはマクロファージが、細胞の集団内に含まれ、前記薬剤が、前記細胞の集団内の 1 型及び／または M1 マクロファージの数を選択的に低減させる、請求項 108 に記載の方法。

【請求項 110】

前記薬剤と接触した前記単球及び／またはマクロファージが、細胞の集団内に含まれ、前記薬剤が、前記細胞の集団内の 2 型及び／または M2 マクロファージの数を選択的に増加させる、請求項 108 または 109 に記載の方法。

10

【請求項 111】

前記単球及び／またはマクロファージが、インビトロまたはエキスピボで接触する、請求項 105～110 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 112】

前記単球及び／またはマクロファージが、初代単球及び／または初代マクロファージである、請求項 111 に記載の方法。

【請求項 113】

前記単球及び／またはマクロファージが、前記薬剤との接触前に精製及び／または培養される、請求項 111 または 112 に記載の方法。

【請求項 114】

前記単球及び／またはマクロファージが、インビボで接触する、請求項 105～110 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 115】

前記単球及び／またはマクロファージが、前記薬剤の全身、腫瘍周囲、または腫瘍内投与によってインビボで接触する、請求項 114 に記載の方法。

【請求項 116】

前記単球及び／またはマクロファージが、組織微小環境内で接触する、請求項 114 または 115 に記載の方法。

【請求項 117】

前記単球及び／またはマクロファージが、前記炎症性表現型を調節する少なくとも 1 つの免疫療法剤と接触することをさらに含み、任意選択的に、前記免疫療法剤が、免疫チェックポイント阻害剤、免疫刺激アゴニスト、炎症剤、細胞、がんワクチン、及び／またはウイルスを含む、請求項 105～116 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 118】

前記対象が、哺乳動物である、請求項 105～117 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 119】

前記哺乳動物が、非ヒト動物モデルまたはヒトである、請求項 118 に記載の方法。

【請求項 120】

対象においてがんを治療するための薬剤の有効性を評価する方法であって、

a) 第 1 の時点での単球及び／またはマクロファージを含む対象試料において、i) 単球及び／またはマクロファージ内またはその上で表 1 及び／または表 2 に列挙される少なくとも 1 つの標的のコピー数、量、及び／または活性、及び／または ii) 前記単球及び／またはマクロファージの炎症性表現型を検出することと、

40

b) 前記薬剤の投与後の少なくとも 1 つの後続の時点の間にステップ a) を繰り返すことと、

c) ステップ a) 及び b) で検出された i) 及び／または ii) の値を比較することであって、前記第 1 の時点での前記対象試料の前記単球及び／またはマクロファージ内またはその上でのコピー数、量、及び／または活性と比較した、表 1 に列挙される前記少なくとも 1 つの標的のコピー数、量、及び／または活性の欠如もしくは低減、及び／または表 2 に列挙される前記少なくとも 1 つの標的のコピー数、量、及び／または活性の存在もし

50

くは増加、及び／または前記後続の時点での前記対象試料の前記単球及び／またはマクロファージ内またはその上での i i) の増加が、前記薬剤が、前記対象において前記がんを治療することを示す、前記比較することと、を含む、前記方法。

【請求項 1 2 1】

前記第 1 の時点と前記後続の時点との間に、前記対象が、前記がんに対する治療を受けており、治療を完了しており、及び／または寛解している、請求項 1 2 0 に記載の方法。

【請求項 1 2 2】

前記第 1 及び／または少なくとも 1 つの後続の試料が、エクスビボ及びインビボ試料からなる群から選択される、請求項 1 2 0 または 1 2 1 に記載の方法。

【請求項 1 2 3】

前記第 1 及び／または少なくとも 1 つの後続の試料が、前記がんの非ヒト動物モデルから得られる、請求項 1 2 0 ～ 1 2 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 2 4】

前記第 1 及び／または少なくとも 1 つの後続の試料が、前記対象から得られた単一試料またはプールされた試料の一部である、請求項 1 2 0 ～ 1 2 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 2 5】

前記試料が、前記対象から得られた細胞、血清、腫瘍周囲組織、及び／または腫瘍内組織を含む、請求項 1 2 0 ～ 1 2 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 2 6】

細胞傷害性 T 細胞を媒介した殺傷及び／または免疫チェックポイント療法に対してがん細胞を感作する薬剤をスクリーニングするための方法であって、

a) i) 表 1 に列挙される少なくとも 1 つの標的のコピー数、量、及び／または活性を低減させる少なくとも 1 つの薬剤、及び／または i i) 表 2 に列挙される前記少なくとも 1 つの標的のコピー数、量、及び／または活性を増加させる少なくとも 1 つの薬剤と接触した単球及び／またはマクロファージの存在下で、がん細胞と細胞傷害性 T 細胞及び／または免疫チェックポイント療法とが接触することと、

b) 前記少なくとも 1 つまたは複数の薬剤と接触していない対照単球及び／またはマクロファージの存在下で、がん細胞と細胞傷害性 T 細胞及び／または免疫チェックポイント療法とが接触することと、

c) b) と比較して a) において細胞傷害性 T 細胞を媒介した殺傷及び／または免疫チェックポイント療法の有効性を増加させる薬剤を同定することにより、細胞傷害性 T 細胞を媒介した殺傷及び／または免疫チェックポイント療法に対してがん細胞を感作する薬剤を同定することと、を含む、前記方法。

【請求項 1 2 7】

細胞傷害性 T 細胞を媒介した殺傷及び／または免疫チェックポイント療法に対してがん細胞を感作する薬剤をスクリーニングするための方法であって、

a) 表 1 に列挙される少なくとも 1 つの標的のコピー数、量、及び／または活性を低減させるように操作された、及び／または i i) 表 2 に列挙される前記少なくとも 1 つの標的のコピー数、量、及び／または活性を増加させるように操作された単球及び／またはマクロファージの存在下で、がん細胞と細胞傷害性 T 細胞及び／または免疫チェックポイント療法とが接触することと、

b) 対照単球及び／またはマクロファージの存在下で、がん細胞と細胞傷害性 T 細胞及び／または免疫チェックポイント療法とが接触することと、

c) b) と比較して a) において細胞傷害性 T 細胞を媒介した殺傷及び／または免疫チェックポイント療法の有効性を増加させる薬剤を同定することにより、細胞傷害性 T 細胞を媒介した殺傷及び／または免疫チェックポイント療法に対してがん細胞を感作する薬剤を同定することと、を含む、前記方法。

【請求項 1 2 8】

前記接触するステップが、インビボ、エクスビボ、またはインビトロで生じる、請求項

10

20

30

40

50

1 2 6 または 1 2 7 に記載の方法。

【請求項 1 2 9】

i) 前記がんにおける増殖する細胞の数の減少、及び／または i i) 前記がん細胞を含む腫瘍の体積またはサイズの減少を決定することをさらに含む、請求項 1 2 0 ～ 1 2 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 3 0】

i) C D 8 + T 細胞の数の増加、及び／または i i) 前記がん細胞を含む腫瘍に浸潤する 1 型及び／または M 1 マクロファージの数の増加を決定することをさらに含む、請求項 1 2 0 ～ 1 2 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 3 1】

臨床的利益率、死亡までの生存期間、病理学的完全寛解、病理学的応答の半定量的測定、臨床的完全寛解、臨床的部分寛解、臨床的安定状態、無再発生存期間、無転移生存期間、無疾患生存期間、循環腫瘍細胞減少、循環マーカー応答、及び R E C I S T 基準からなる群から選択される前記少なくとも 1 つの基準によって測定された、表 1 及び／または表 2 に列挙される少なくとも 1 つの標的を調節する前記薬剤に対する応答性を決定することをさらに含む、請求項 1 2 0 ～ 1 3 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 3 2】

前記がん細胞と少なくとも 1 つの追加のがん療法剤またはレジメンとが接触することをさらに含む、請求項 1 2 0 ～ 1 3 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

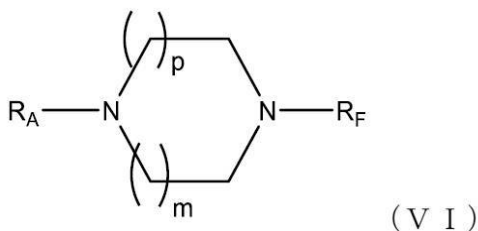
【請求項 1 3 3】

前記 1 つまたは複数の薬剤が、脂質またはリポイドをさらに含む、請求項 1 ～ 1 3 2 のいずれか 1 項に記載の方法または組成物。

【請求項 1 3 4】

前記リポイドが、式 (V I) であり、

【化 3 6】



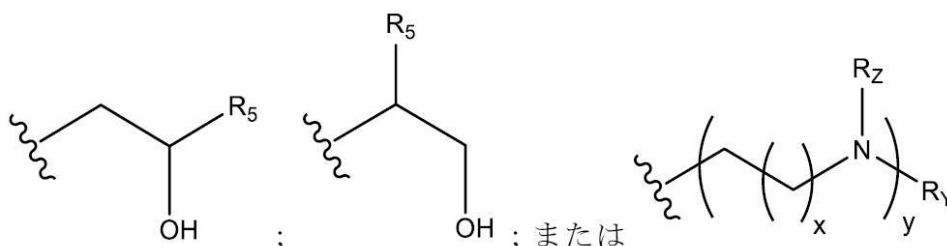
式中、

p が、1 ～ 3 (境界値を含む) の整数であり、

m が、1 ～ 3 (境界値を含む) の整数であり、

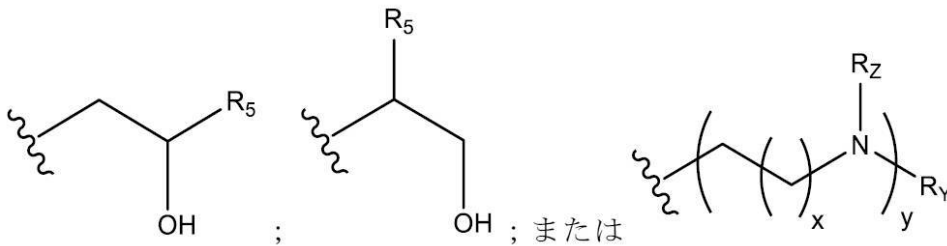
R_A が、水素；置換もしくは非置換、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝 C₁ - C₂₀ 脂肪族；置換もしくは非置換、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝 C₁ - C₂₀ ヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換アリール；置換もしくは非置換ヘテロアリール；

【化 3 7】



R_F が、水素；置換もしくは非置換、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝 C₁ - C₂₀ 脂肪族；置換もしくは非置換、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝 C₁ - C₂₀ ヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換アリール；置換もしくは非置換ヘテロアリール；

【化 3 8】

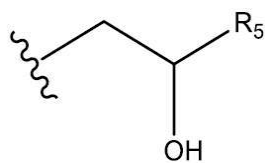


であり、

R_5 の各出現が独立して、水素；置換もしくは非置換、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝 C_{1-20} 脂肪族；置換もしくは非置換、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝 C_{1-20} ヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換アリール；または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

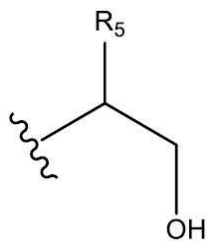
式中、 R_A 、 R_F 、 R_Y 、及び R_Z のうちの少なくとも 1 つが、

【化 3 9】



または

【化 4 0】



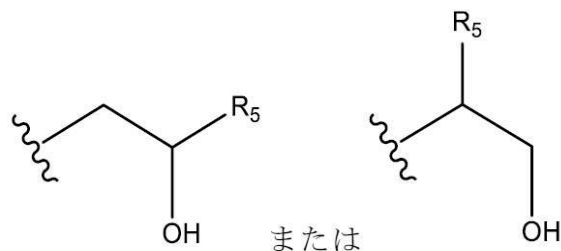
であり、

x の各出現が、1～10（境界値を含む）の整数であり、

y の各出現が、1～10（境界値を含む）の整数であり、

R_Y の各出現が、水素；置換もしくは非置換、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝 C_{1-20} 脂肪族；置換もしくは非置換、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝 C_{1-20} ヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換アリール；置換もしくは非置換ヘテロアリール；

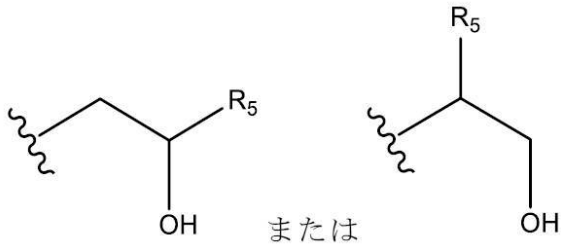
【化 4 1】



であり、

R_Z の各出現が、水素；置換もしくは非置換、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝 C_{1-20} 脂肪族；置換もしくは非置換、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝 C_{1-20} ヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換アリール；置換もしくは非置換ヘテロアリール；

【化 4 2】



であり、

あるいはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 3 3 に記載の方法または組成物。

10

【請求項 1 3 5】

p が 1 である、請求項 1 3 4 に記載の方法または組成物。

【請求項 1 3 6】

m が 1 である、請求項 1 3 4 または 1 3 5 に記載の方法または組成物。

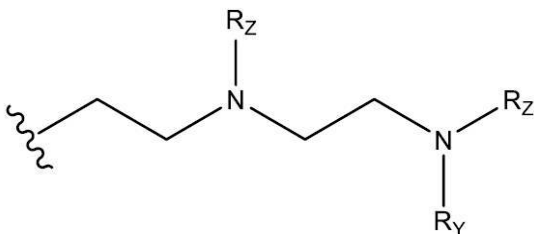
【請求項 1 3 7】

p 及び m の各々が 1 である、請求項 1 3 4 ～ 1 3 6 のいずれか 1 項に記載の方法または組成物。

【請求項 1 3 8】

 R_F が、
 【化 4 3】

20

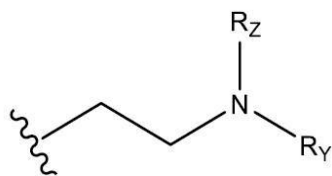


である、請求項 1 3 4 ～ 1 3 7 のいずれか 1 項に記載の方法または組成物。

【請求項 1 3 9】

 R_A が、
 【化 4 4】

30



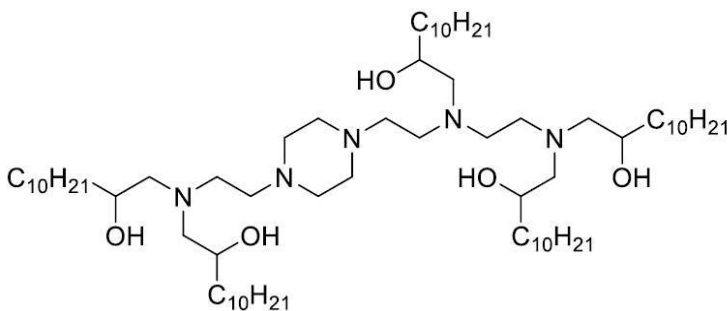
である、請求項 1 3 4 ～ 1 3 8 のいずれか 1 項に記載の方法または組成物。

【請求項 1 4 0】

前記式 (V I) の化合物が、式：

【化 4 5】

40



(C 1 2 - 2 0 0)

；

50

またはその塩である、請求項 1 3 4 に記載の方法または組成物。

【請求項 1 4 1】

前記組成物が、脂質ナノ粒子の形態である、請求項 1 3 4 ～ 1 4 0 のいずれか 1 項に記載の方法または組成物。

【請求項 1 4 2】

前記脂質ナノ粒子が、約 1. 0 モル % ～ 約 6 0. 0 モル % の C 1 2 - 2 0 0 を含む、請求項 1 4 1 に記載の方法または組成物。

【請求項 1 4 3】

前記脂質ナノ粒子が、1 つ以上の共脂質をさらに含む、請求項 1 4 1 または 1 4 2 に記載の方法または組成物。

【請求項 1 4 4】

各共脂質が、ジステアロイルホスファチジルコリン (D S P C)、コレステロール、及び D M G - P E G から選択される、請求項 1 4 3 に記載の方法または組成物。

【請求項 1 4 5】

前記 D S P C の濃度が、約 1. 0 モル % ～ 約 2 0. 0 モル % である、請求項 1 4 4 に記載の方法または組成物。

【請求項 1 4 6】

前記コレステロールの濃度が、約 1 0. 0 モル % ～ 約 5 0. 0 モル % である、請求項 1 4 4 または 1 4 5 に記載の方法または組成物。

【請求項 1 4 7】

前記 D M G - P E G の濃度が、約 0. 1 モル % ～ 約 5. 0 モル % である、請求項 1 4 4 ～ 1 4 6 のいずれか 1 項に記載の方法または組成物。

【請求項 1 4 8】

D S P C が、約 1. 0 モル % ～ 約 2 0. 0 モル % の濃度で存在し、コレステロールが、約 1 0. 0 モル % ～ 約 5 0. 0 モル % の濃度で存在し、D M G - P E G が、約 0. 1 モル % ～ 約 5. 0 モル % の濃度で存在する、請求項 1 3 6 ～ 1 4 7 のいずれか 1 項に記載の方法または組成物。

【請求項 1 4 9】

前記薬剤が、薬学的に許容される製剤であり、任意選択的に、前記薬学的に許容される製剤が、実質的にエンドトキシンを含まず、及び／または約 1 E U / m g 未満のタンパク質を有する、請求項 1 ～ 1 4 8 のいずれか 1 項に記載の方法または組成物。

【請求項 1 5 0】

調節された炎症性表現型を有する前記単球及び／またはマクロファージが、

a) 表面抗原分類 8 0 (C D 8 0)、C D 8 6、M H C I I、M H C I、インターロイキン 1 - ベータ (I L - 1 β)、I L - 6、C C L 3、C C L 4、C X C L 1 0、C X C L 9、G M - C S F、及び／または腫瘍壊死因子アルファ (T N F - α) の調節された発現、

b) C D 2 0 6、C D 1 6 3、C D 1 6、C D 5 3、V S I G 4、P S G L - 1、及び／または I L - 1 0 の調節された発現、

c) I L - 1 β 、T N F - α 、I L - 1 2、I L - 1 8、及び I L - 2 3 からなる群から選択される少なくとも 1 つのサイトカインの調節された分泌、

d) I L - 1 0 の発現に対する I L - 1 β 、I L - 6、及び／または T N F - α の発現の調節された比率、

e) 調節された C D 8 + 細胞傷害性 T 細胞活性化、

f) 調節された C D 4 + ヘルパー T 細胞活性、

g) 調節された N K 細胞活性、

h) 調節された好中球活性、

i) 調節されたマクロファージ活性、及び／または

j) 顕微鏡法で評価した際の、調節された紡錘形の形態、外観の平坦性、及び／または樹状突起の数のうちの 1 つ以上を示す、請求項 1 ～ 1 4 9 のいずれか 1 項に記載の方法ま

10

20

30

40

50

たは組成物。

【請求項 151】

前記細胞及び／またはマクロファージが、1型マクロファージ、M1マクロファージ、2型マクロファージ、M2マクロファージ、M2cマクロファージ、M2dマクロファージ、腫瘍関連マクロファージ（TAM）、CD11b+細胞、CD14+細胞、及び／またはCD11b+／CD14+細胞を含み、任意選択的に、前記細胞及び／またはマクロファージが、表1及び／または表2に列挙される標的からなる群から選択される少なくとも1つの標的を発現するか、または発現すると決定される、請求項1～150のいずれか1項に記載の方法または組成物。

【請求項 152】

表1に列挙される前記少なくとも1つの標的が、ヒトSIGLEC9、VSIG4、CD74、CD207、LRRC25、SELPLG、AIF1、CD84、IGSF6、CD48、CD33、LST1、TNFAIP8L2（TIPE2）、SPI1（PU.1）、LILRB2、CCR5、EVI2B、CLEC7A、TBXAS1、SIGLEC7、及びDOCK2、またはその断片からなる群から選択される、請求項1～151のいずれか1項に記載の方法または組成物。

【請求項 153】

表2に列挙される前記少なくとも1つの標的が、ヒトCD53、FERMT3、CD37、CXorf21、CD48、及びCD84、またはその断片からなる群から選択される、請求項1～152のいずれか1項に記載の方法または組成物。

【請求項 154】

前記がんが、マクロファージが浸潤した固形腫瘍であり、前記浸潤性マクロファージが、前記腫瘍または前記腫瘍微小環境における細胞の質量、体積、及び／または数の少なくとも約5%を表し、及び／または前記がんが、中皮腫、腎臓腎明細胞癌、膠芽腫、肺腺癌、肺扁平上皮癌、膵臓腺癌、乳房浸潤癌、急性骨髄性白血病、副腎皮質癌、膀胱尿路上皮癌、脳低悪性度神経膠腫、乳房浸潤癌、子宮頸部扁平上皮癌及び子宮頸部腺癌、胆管癌、結腸腺癌、食道癌、多形性膠芽腫、頭頸部扁平上皮癌、嫌色素性腎臓、腎臓腎明細胞癌、腎臓腎乳頭細胞癌、肝臓肝細胞癌、リンパ系新生物びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、中皮腫、卵巣漿液性、嚢胞腺癌、褐色細胞腫、傍神経節腫、前立腺腺癌、直腸腺癌、肉腫、皮膚皮膚黒色腫、胃腺癌、精巣胚細胞腫瘍、胸腺腫、甲状腺癌、子宮癌肉腫、子宮体内膜癌、及びブドウ膜黒色腫からなる群から選択される、請求項1～153のいずれか1項に記載の方法または組成物。

【請求項 155】

前記マクロファージが、1型マクロファージ、M1マクロファージ、2型マクロファージ、M2マクロファージ、M2cマクロファージ、M2dマクロファージ、腫瘍関連マクロファージ（TAM）、CD11b+細胞、CD14+細胞、及び／またはCD11b+／CD14+細胞を含み、任意選択的に、前記マクロファージが、TAM及び／またはM2マクロファージである、請求項154に記載の方法または組成物。

【請求項 156】

前記マクロファージが、表1及び／または表2に列挙される標的からなる群から選択される1つ以上の標的を発現するか、または発現すると決定される、請求項155に記載の方法または組成物。

【請求項 157】

表1に列挙される前記少なくとも1つの標的が、ヒトSIGLEC9、VSIG4、CD74、CD207、LRRC25、SELPLG、AIF1、CD84、IGSF6、CD48、CD33、LST1、TNFAIP8L2（TIPE2）、SPI1（PU.1）、LILRB2、CCR5、EVI2B、CLEC7A、TBXAS1、SIGLEC7、及びDOCK2、またはその断片からなる群から選択される、請求項156に記載の方法または組成物。

【請求項 158】

10

20

30

40

50

表 2 に列挙される前記少なくとも 1 つの標的が、ヒト CD 53、FERMT 3、CD 37、CXorf 21、CD 48、及び CD 84、またはその断片からなる群から選択される、請求項 156 または 157 に記載の方法または組成物。

【請求項 159】

前記単球及び／またはマクロファージが、初代単球及び／または初代マクロファージである、請求項 1～158 のいずれか 1 項に記載の方法または組成物。

【請求項 160】

前記単球及び／またはマクロファージが、組織微小環境内に含まれる、請求項 1～159 のいずれか 1 項に記載の方法または組成物。

【請求項 161】

10

前記単球及び／またはマクロファージが、ヒト腫瘍モデルまたはがんの動物モデル内に含まれる、請求項 1～160 のいずれか 1 項に記載の方法または組成物。

【請求項 162】

前記対象が、哺乳動物である、請求項 1～161 のいずれか 1 項に記載の方法または組成物。

【請求項 163】

前記哺乳動物が、ヒトである、請求項 162 に記載の方法または組成物。

【請求項 164】

前記ヒトが、がん罹患している、請求項 163 に記載の方法または組成物。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2018 年 6 月 29 日に提出された米国仮出願第 62/692,463 号、2019 年 2 月 26 日に提出された米国仮出願第 62/810,683 号、2019 年 6 月 4 日に提出された米国仮出願第 62/857,199 号、2019 年 6 月 27 日に提出された米国仮出願第 62/867,532 号の利益を主張し、該出願の各々の内容全体が、本参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

30

単球及びマクロファージは、貪食細胞の一種であり、有害な異物粒子、バクテリア、及び死んだまたは死にかけている細胞を取り込むことにより体を保護する細胞である。単球及びマクロファージに加えて、貪食細胞には、好中球、樹状細胞、及び肥満細胞が含まれる。

【0003】

マクロファージは、貪食作用として知られるプロセスを通じて、体をパトロールし、細胞の残骸、及び病原体、微生物、がん細胞などの異物を貪食して消化する大きな白血球として古典的に知られている。さらに、組織マクロファージ及び循環単球由来マクロファージを含むマクロファージは、自然及び適応免疫系の両方の重要な媒介物である。

【0004】

40

マクロファージの表現型は、古典的または代替的な経路を介した活性化に依存する（例えば、Classen et al. (2009) Methods Mol Biol. 531:29-43 を参照されたい）。古典的に活性化されたマクロファージは、インターフェロンガンマ（IFN γ ）またはリポ多糖（LPS）によって活性化され、M1 表現型を示す。この炎症誘発性の表現型は、炎症の増加及び免疫系の刺激に関連する。代替的に、活性化されたマクロファージは、IL-4、IL-10、及び IL-13 などのサイトカインによって活性化され、M2 表現型を示す。この抗炎症表現型は、免疫応答の低減、創傷治癒の増加、組織修復の増加、及び胚発生に関連する。

非病理学的条件下では、免疫刺激性及び免疫調節性マクロファージのバランスの取れた集団が免疫系に存在する。バランスの乱れは、様々な疾患状態を引き起こす可能性がある

50

。いくつかのがんでは、例えば、腫瘍は、抗炎症性、腫瘍形成誘発性M2表現型を支持してマクロファージ集団を極性化する免疫因子（例えば、サイトカイン及びインターロイキン）を分泌し、これは、創傷治癒経路を活性化し、新しい血管の成長（すなわち、血管新生）を促進し、腫瘍に栄養素及び成長シグナルを提供する。これらのM2マクロファージは、腫瘍関連マクロファージ（TAM）または腫瘍浸潤マクロファージと称される。腫瘍微小環境におけるTAMは、がんの進行及び転移の重要な調節因子である（Pollard（2004）Nat. Rev. Cancer 4：71－78）。マクロファージ遺伝子標的（例えば、CSF1R及びCCR2）を阻害するように設計された低分子及びモノクローナル抗体は、腫瘍形成を阻害することができる腫瘍形成誘発性マクロファージ（例えば、TAM）及び炎症誘発性マクロファージのバランスを調節することなどによって、マクロファージ表現型の調節因子として研究されている。マクロファージ集団のバランスを調節するための単球及びマクロファージの動員、分極化、活性化、及び／または機能を調節する療剤は、マクロファージ免疫療法と称される。マクロファージ生物学の分野における進歩にもかかわらず、マクロファージの炎症性表現型及びマクロファージ免疫療法で使用するための薬剤を調節するための新しい標的（例えば、遺伝子及び／または遺伝子産物）のニーズが残存する。

10

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Classen et al. (2009) Methods Mol. Biol. 531：29－43

20

【非特許文献2】Pollard (2004) Nat. Rev. Cancer 4：71－78

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は、少なくとも部分的に、単球及び／またはマクロファージの炎症性表現型が、本明細書に記載される1つ以上のバイオマーカーのコピー数、量、及び／または活性を調節すること、（例えば、表1、表2、実施例などに列挙されたる標的）ならびに治療、診断、予測、及びスクリーニングの目的のためのバイオマーカー及び／またはその調節剤の使用によって制御され得るという発見に基づく。

30

【0007】

例えば、一態様では、少なくとも1つの薬剤との接触後に増加した炎症性表現型を有する単球及び／またはマクロファージを生成する方法であって、単球及び／またはマクロファージを有効量の少なくとも1つの薬剤と接触させることを含み、少なくとも1つの薬剤が、a) 表1に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を下方制御する薬剤であり、及び／またはb) 表2に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を上方制御する薬剤である、方法が提供される。

【0008】

本発明の任意の態様に適用することができ、及び／または本明細書に記載される他の任意の実施形態と組み合わせることができる多数の実施形態がさらに提供される。例えば、一実施形態では、増加した炎症性表現型を有する単球及び／またはマクロファージが、1つまたは複数の薬剤との接触後に、a) 表面抗原分類80（CD80）、CD86、MHCI、MHCI、インターロイキン1－ベータ（IL－1β）、IL－6、CCL3、CCL4、CXCL10、CXCL9、GM－CSF、及び／または腫瘍壊死因子アルファ（TNF－α）の増加した発現及び／または分泌、b) CD206、CD163、CD16、CD53、VSG4、PSGL－1、TGFB、及び／またはIL－10の低減した発現及び／または分泌、c) IL－1β、TNF－α、IL－12、IL－18、GM－CSF、CCL3、CCL4、及びIL－23からなる群から選択される少なくとも1つのサイトカインまたはケモカインの増加した分泌、d) IL－10の発現に対するI

40

50

L-1 β 、IL-6、及び／またはTNF- α の発現の増加した比率、e)増加したCD8+細胞傷害性T細胞活性化、f)CD8+細胞傷害性T細胞活性化の増加した動員、g)増加したCD4+ヘルパーT細胞活性、h)CD4+ヘルパーT細胞活性の増加した動員、i)増加したNK細胞活性、j)NK細胞の増加した動員、k)増加した好中球活性、l)増加したマクロファージ活性、及び／またはm)顕微鏡法で評価した際の、増加した紡錘形の形態、外観の平坦性、及び／または樹状突起の数のうちの1つ以上を示す。別の実施形態では、1つまたは複数の薬剤と接触した単球及び／またはマクロファージが、細胞の集団内に含まれ、薬剤が、細胞の集団内の1型及び／またはM1マクロファージの数を増加させ、及び／または2型及び／またはM2マクロファージの数を低減させる。さらに別の実施形態では、1つまたは複数の薬剤と接触した単球及び／またはマクロファージが、細胞の集団内に含まれ、1つまたは複数の薬剤が、i)対ii)の比率を増加させ、細胞の集団内のi)が、1型及び／またはM1マクロファージであり、ii)が、2型及び／またはM2マクロファージである。

10

【0009】

別の態様では、少なくとも1つの薬剤との接触後に低減した炎症性表現型を有する単球及び／またはマクロファージを生成する方法であって、単球及び／またはマクロファージを有効量の少なくとも1つの薬剤と接触させることを含み、薬剤が、a)表1に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を上方制御する薬剤であり、及び／またはb)表2に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を下方制御する薬剤である、方法が提供される。

20

【0010】

上述のように、本発明の任意の態様に適用することができ、及び／または本明細書に記載される他の任意の実施形態と組み合わせることができる多数の実施形態がさらに提供される。例えば、一実施形態では、低減した炎症性表現型を有する単球及び／またはマクロファージが、1つまたは複数の薬剤との接触後に、a)表面抗原分類80(CD80)、CD86、MHCII、MHC I、インターロイキン1-ベータ(IL-1 β)、IL-6、CCL3、CCL4、CXCL10、CXCL9、GM-CSF、及び／または腫瘍壊死因子アルファ(TNF- α)の低減した発現及び／または分泌、b)CD206、CD163、CD16、CD53、VSG4、PSGL-1、及び／またはIL-10の増加した発現及び／または分泌、c)IL-1 β 、TNF- α 、IL-12、IL-18、及びIL-23からなる群から選択される少なくとも1つのサイトカインの低減した分泌、d)IL-10の発現に対するIL-1 β 、IL-6、及び／またはTNF- α の発現の低減した比率、e)低減したCD8+細胞傷害性T細胞活性化、f)低減したCD4+ヘルパーT細胞活性、g)低減したNK細胞活性、h)低減した炎症誘発性好中球活性、i)低減したマクロファージ活性、及び／またはj)顕微鏡法で評価した際の、低減した紡錘形の形態、外観の平坦性、及び／または樹状突起の数のうちの1つ以上を示す。別の実施形態では、1つまたは複数の薬剤と接触した単球及び／またはマクロファージが、細胞の集団内に含まれ、薬剤が、細胞の集団内の1型及び／またはM1マクロファージの数を低減させ、及び／または2型及び／またはM2マクロファージの数を増加させる。さらに別の実施形態では、1つまたは複数の薬剤と接触した単球及び／またはマクロファージが、細胞の集団内に含まれ、1つまたは複数の薬剤が、i)対ii)の比率を低減させ、細胞の集団内のi)が、1型及び／またはM1マクロファージであり、ii)が、2型及び／またはM2マクロファージである。さらに別の実施形態では、表1及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を下方制御する1つまたは複数の薬剤が、低分子阻害剤、CRISPRガイドRNA(gRNA)、RNA干渉剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド、一本鎖核酸、二本鎖核酸、アプタマー、リボザイム、DNAzyme、ペプチド、ペプチド模倣体、抗体、細胞内抗体、または細胞である。RNA干渉剤は、例えば、低分子干渉RNA(siRNA)、低分子ヘアピンRNA(shRNA)、マイクロRNA(miRNA)、もしくはpiwi相互作用RNA(piRNA)を含み得るか、またはそれらであり得る。別の実施形態では、表1及び／

30

40

50

または表2に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を下方制御する1つまたは複数の薬剤が、表1及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的と特異的に結合する抗体及び／または細胞内抗体、またはその抗原結合断片を含む。さらに別の実施形態では、抗体及び／または細胞内抗体、またはその抗原結合断片が、ラクダ類、ネズミ科、キメラ、ヒト化、ヒトであり、検出可能に標識され、エフェクタドメインを含み、Fcドメインを含み、及び／またはFv、Fav、F(ab')₂、Fab'、dsFv、scFv、sc(Fv)₂、及び二重特異性抗体断片からなる群から選択される。さらに別の実施形態では、抗体及び／または細胞内抗体、またはその抗原結合断片が、細胞傷害性剤と複合される。別の実施形態では、細胞傷害性剤が、化学療法剤、生物学的剤、毒素、及び放射性同位体からなる群から選択される。さらに別の実施形態では、表1及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を上方制御する1つまたは複数の薬剤が、表1及び／または表2に列挙される1つ以上の標的をコードする核酸分子またはその断片、表1及び／または表2に列挙される1つ以上の標的のポリペプチドまたはその断片（複数可）、表1及び／または表2に列挙される1つ以上の標的と結合する活性化抗体及び／または細胞内抗体、あるいは表1及び／または表2に列挙される1つ以上の標的と結合する低分子である。さらに別の実施形態では、マクロファージが、1型マクロファージ、M1マクロファージ、2型マクロファージ、M2マクロファージ、M2cマクロファージ、M2dマクロファージ、腫瘍関連マクロファージ(TAM)、CD11b+細胞、CD14+細胞、及び／またはCD11b+/CD14+細胞を含み、任意選択的に、細胞及び／またはマクロファージが、標的を発現する。別の実施形態では、単球及び／またはマクロファージは、インビトロまたはエキスピボで接触する。さらに別の実施形態では、単球及び／またはマクロファージは、初代単球及び／または初代マクロファージである。さらに別の実施形態では、単球及び／またはマクロファージが、1つまたは複数の薬剤との接触前に精製及び／または培養される。別の実施形態では、単球及び／またはマクロファージは、インビボで接触する。さらに別の実施形態では、単球及び／またはマクロファージが、薬剤の全身、腫瘍周囲、または腫瘍内投与によってインビボで接触する。さらに別の実施形態では、単球及び／またはマクロファージは、組織微小環境内で接触する。

【0011】

別の実施形態では、本方法は、単球及び／またはマクロファージが、炎症性表現型を調節する少なくとも1つの免疫療法剤と接触することをさらに含み、任意選択的に、免疫療法剤が、免疫チェックポイント阻害剤、免疫刺激アゴニスト、炎症剤、細胞、がんワクチン、及び／またはウイルスを含む。

【0012】

さらに別の態様では、i) 本明細書に記載される方法に従って生成される単球及び／またはマクロファージ、及び／またはii) 表1及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的の量及び／または活性を下方制御するためのsiRNAを含む、組成物が提供される。

【0013】

さらに別の態様では、少なくとも1つの薬剤との接触後に対象において単球及び／またはマクロファージの炎症性表現型を増加させる方法であって、対象に有効量の少なくとも1つの薬剤を投与することを含み、少なくとも1つの薬剤が、a) 単球及び／またはマクロファージ内またはその上で表1に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を下方制御する薬剤であり、及び／またはb) 単球及び／またはマクロファージ内またはその上で表2に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を上方制御する薬剤である、方法が提供される。

【0014】

上述のように、本発明の任意の態様に適用することができ、及び／または本明細書に記載される他の任意の実施形態と組み合わせることができる多数の実施形態がさらに提供される。例えば、一実施形態では、増加した炎症性表現型を有する単球及び／またはマクロ

ファージが、1つまたは複数の薬剤との接触後に、a) 表面抗原分類80 (CD80)、CD86、MHCI I、MHCI、インターロイキン1-ベータ (IL-1 β)、IL-6、CCL3、CCL4、CXCL10、CXCL9、GM-CSF、及び/または腫瘍壊死因子アルファ (TNF- α) の増加した発現及び/または分泌、b) CD206、CD163、CD16、CD53、VSI G4、PSGL-1、及び/またはIL-10の低減した発現及び/または分泌、c) IL-1 β 、TNF- α 、IL-12、IL-18、及びIL-23からなる群から選択される少なくとも1つのサイトカインの増加した分泌、d) IL-10の発現に対するIL-1 β 、IL-6、及び/またはTNF- α の発現の増加した比率、e) 増加したCD8+細胞傷害性T細胞活性化、f) 増加したCD4+ヘルパーT細胞活性、g) 増加したNK細胞活性、h) 増加した好中球活性、i) 増加したマクロファージ活性、及び/またはj) 顕微鏡法で評価した際の、増加した紡錘形の形態、外観の平坦性、及び/または樹状突起の数のうちの1つ以上を示す。別の実施形態では、1つまたは複数の薬剤が、1型及び/またはM1マクロファージの数を増加させ、2型及び/またはM2マクロファージの数を減少させ、及び/またはi) 対i i) の比率を増加させ、対象におけるi) が、1型及び/またはM1マクロファージであり、i i) が、2型及び/またはM2マクロファージである。さらに別の実施形態では、対象における細胞傷害性CD8+T細胞の数及び/または活性が、1つまたは複数の薬剤の投与後に増加される。さらに別の実施形態では、少なくとも1つの薬剤との接触後に対象において単球及び/またはマクロファージの炎症性表現型を低減させる方法は、対象に有効量の少なくとも1つの薬剤を投与することを含み、少なくとも1つの薬剤が、a) 単球及び/またはマクロファージ内またはその上で表1に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び/または活性を上方制御する薬剤であり、及び/またはb) 単球及び/またはマクロファージ内またはその上で表2に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び/または活性を下方制御する薬剤である。別の実施形態では、低減した炎症性表現型を有する単球及び/またはマクロファージが、1つまたは複数の薬剤との接触後に、a) 表面抗原分類80 (CD80)、CD86、MHCI I、MHCI、インターロイキン1-ベータ (IL-1 β)、IL-6、CCL3、CCL4、CXCL10、CXCL9、GM-CSF、及び/または腫瘍壊死因子アルファ (TNF- α) の低減した発現及び/または分泌、b) CD206、CD163、CD16、CD53、VSI G4、PSGL-1、及び/またはIL-10の増加した発現及び/または分泌、c) IL-1 β 、TNF- α 、IL-12、IL-18、及びIL-23からなる群から選択される少なくとも1つのサイトカインの低減した分泌、d) IL-10の発現に対するIL-1 β 、IL-6、及び/またはTNF- α の発現の低減した比率、e) 低減したCD8+細胞傷害性T細胞活性化、f) 低減したCD4+ヘルパーT細胞活性、g) 低減したNK細胞活性、h) 低減した好中球活性、i) 低減したマクロファージ活性、及び/またはj) 顕微鏡法で評価した際の、低減した紡錘形の形態、外観の平坦性、及び/または樹状突起の数のうちの1つ以上を示す。さらに別の実施形態では、1つまたは複数の薬剤が、1型及び/またはM1マクロファージの数を低減させ、2型及び/またはM2マクロファージの数を増加させ、及び/またはi) 対i i) の比率を低減させ、対象におけるi) が、1型及び/またはM1マクロファージであり、i i) が、2型及び/またはM2マクロファージである。さらに別の実施形態では、対象における細胞傷害性CD8+T細胞の数及び/または活性が、薬剤の投与後に低減される。別の実施形態では、表1及び/または表2に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び/または活性を下方制御する薬剤が、低分子阻害剤、CRISPRガイドRNA (gRNA)、RNA干渉剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ペプチドもしくはペプチド模倣阻害剤、アプタマー、抗体、細胞内抗体、または細胞である。RNA干渉剤は、例えば、低分子干渉RNA (siRNA)、低分子ヘアピンRNA (shRNA)、マイクロRNA (miRNA)、もしくはpiwi相互作用RNA (piRNA) を含み得るか、またはそれらであり得る。さらに別の実施形態では、表1及び/または表2に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び/または活性を下方制御する薬剤が、表1及び/または表2に列挙される少なくとも1つ

の標的と特異的に結合する抗体及び／または細胞内抗体、またはその抗原結合断片を含む。さらに別の実施形態では、抗体及び／または細胞内抗体、またはその抗原結合断片が、ラクダ類、ネズミ科、キメラ、ヒト化、ヒトであり、検出可能に標識され、エフェクタドメインを含み、Fcドメインを含み、及び／またはFv、Fav、F(ab')₂、Fab'、dsFv、scFv、sc(Fv)₂、及び二重特異性抗体断片からなる群から選択される。別の実施形態では、抗体及び／または細胞内抗体、またはその抗原結合断片が、細胞傷害性剤と複合される。さらに別の実施形態では、細胞傷害性剤が、化学療法剤、生物学的剤、毒素、及び放射性同位体からなる群から選択される。さらに別の実施形態では、表1及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を上方制御する薬剤が、表1及び／または表2に列挙される1つ以上の標的をコードする核酸分子またはその断片、表1及び／または表2に列挙される1つ以上の標的のポリペプチドまたはその断片（複数可）、表1及び／または表2に列挙される1つ以上の標的と結合する活性化抗体及び／または細胞内抗体、あるいは表1及び／または表2に列挙される1つ以上の標的と結合する低分子である。別の実施形態では、マクロファージが、1型マクロファージ、M1マクロファージ、2型マクロファージ、M2マクロファージ、M2cマクロファージ、M2dマクロファージ、腫瘍関連マクロファージ（TAM）、CD11b+細胞、CD14+細胞、及び／またはCD11b+/CD14+細胞を含み、任意選択的に、細胞及び／またはマクロファージが、標的を発現する。さらに別の実施形態では、1つまたは複数の薬剤は、薬剤の全身、腫瘍周囲、または腫瘍内投与によってインビボで投与される。さらに別の実施形態では、1つまたは複数の薬剤は、組織微小環境内の単球及び／またはマクロファージと接触する。別の実施形態では、本方法は、単球及び／またはマクロファージが、炎症性表現型を調節する少なくとも1つの免疫療法剤と接触することをさらに含み、任意選択的に、免疫療法剤が、免疫チェックポイント阻害剤、免疫刺激アゴニスト、炎症剤、細胞、がんワクチン、及び／またはウイルスを含む。

【0015】

別の態様では、対象において炎症を増加する方法であって、対象に有効量のa)表1に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を下方制御するために少なくとも1つの薬剤と接触した単球及び／またはマクロファージ、及び／またはb)表2に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を上方制御するために少なくとも1つの薬剤と接触した単球及び／またはマクロファージを投与することを含む、方法が提供される。

【0016】

上述のように、本発明の任意の態様に適用することができ、及び／または本明細書に記載される他の任意の実施形態と組み合わせることができる多数の実施形態がさらに提供される。例えば、一実施形態では、マクロファージが、1型マクロファージ、M1マクロファージ、2型マクロファージ、M2マクロファージ、M2cマクロファージ、M2dマクロファージ、腫瘍関連マクロファージ（TAM）、CD11b+細胞、CD14+細胞、及び／またはCD11b+/CD14+細胞を含み、任意選択的に、細胞及び／またはマクロファージが、標的を発現する。別の実施形態では、単球及び／またはマクロファージが、対象の単球及び／またはマクロファージと比較して、遺伝子的に操作された、自家、同系、または同種異系である。さらに別の実施形態では、a)の少なくとも1つの薬剤と接触した単球及び／またはマクロファージが、b)の少なくとも1つの薬剤と接触した単球及び／またはマクロファージとは異なる。さらに別の実施形態では、a)の少なくとも1つの薬剤と接触した単球及び／またはマクロファージが、b)の少なくとも1つの薬剤と接触した単球及び／またはマクロファージと同じである。別の実施形態では、1つまたは複数の薬剤は、全身、腫瘍周囲、または腫瘍内に投与される。

【0017】

さらに別の態様では、対象において炎症を低減する方法であって、対象に有効量のa)表1に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を上方制御するために少なくとも1つの薬剤と接触した単球及び／またはマクロファージ、及び／また

はb) 表2に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を下方制御するために少なくとも1つの薬剤と接触した単球及び／またはマクロファージを投与することを含む、方法が提供される。

【0018】

上述のように、本発明の任意の態様に適用することができ、及び／または本明細書に記載される他の任意の実施形態と組み合わせることができる多数の実施形態がさらに提供される。例えば、一実施形態では、マクロファージが、1型マクロファージ、M1マクロファージ、2型マクロファージ、M2マクロファージ、M2cマクロファージ、M2dマクロファージ、腫瘍関連マクロファージ(TAM)、CD11b+細胞、CD14+細胞、及び／またはCD11b+／CD14+細胞を含み、任意選択的に、細胞及び／またはマクロファージが、標的を発現する。別の実施形態では、単球及び／またはマクロファージが、対象の単球及び／またはマクロファージと比較して、遺伝子的に操作された、自家、同系、または同種異系である。さらに別の実施形態では、a)の少なくとも1つの薬剤と接触した単球及び／またはマクロファージが、b)の少なくとも1つの薬剤と接触した単球及び／またはマクロファージとは異なる。さらに別の実施形態では、a)の少なくとも1つの薬剤と接触した単球及び／またはマクロファージが、b)の少なくとも1つの薬剤と接触した単球及び／またはマクロファージと同じである。別の実施形態では、1つまたは複数の薬剤は、全身、腫瘍周囲、または腫瘍内に投与される。

【0019】

さらに別の態様では、細胞傷害性CD8+T細胞を媒介した殺傷及び／または免疫チェックポイント療法に対して対象におけるがん細胞を感作する方法であって、対象に治療有効量のa)単球及び／またはマクロファージ内またはその上で表1に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を下方制御する少なくとも1つの薬剤、及び／またはb)単球及び／またはマクロファージ内またはその上で表2に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を上方制御する少なくとも1つの薬剤を投与することを含む、方法が提供される。

【0020】

上述のように、本発明の任意の態様に適用することができ、及び／または本明細書に記載される他の任意の実施形態と組み合わせることができる多数の実施形態がさらに提供される。例えば、一実施形態では、本方法は、表1に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を下方制御する少なくとも1つの薬剤を投与することをさらに含む。別の実施形態では、薬剤は、低分子阻害剤、CRISPRガイドRNA(gRNA)、RNA干渉剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ペプチドもしくはペプチド模倣阻害剤、アプタマー、抗体、細胞内抗体、または細胞である。RNA干渉剤は、例えば、低分子干渉RNA(siRNA)、低分子ヘアピンRNA(shRNA)、マイクロRNA(miRNA)、もしくはpiwi相互作用RNA(piRNA)を含み得るか、またはそれらであり得る。さらに別の実施形態では、薬剤が、表1に列挙される少なくとも1つの標的と特異的に結合する抗体及び／または細胞内抗体、またはその抗原結合断片を含む。さらに別の実施形態では、抗体及び／または細胞内抗体、またはその抗原結合断片が、ラクダ類、ネズミ科、キメラ、ヒト化、ヒトであり、検出可能に標識され、エフェクタドメインを含み、Fcドメインを含み、及び／またはFv、Fav、F(ab')₂、Fab'、dsFv、scFv、sc(Fv)₂、及び二重特異性抗体断片からなる群から選択される。

【0021】

別の実施形態では、抗体及び／または細胞内抗体、またはその抗原結合断片が、細胞傷害性剤と複合される。さらに別の実施形態では、細胞傷害性剤が、化学療法剤、生物学的剤、毒素、及び放射性同位体からなる群から選択される。さらに別の実施形態では、本方法は、表2に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を上方制御する少なくとも1つの薬剤を投与することをさらに含む。別の実施形態では、薬剤は、表2に列挙される1つ以上の標的をコードする核酸分子またはその断片、表2に列挙さ

れる1つ以上の標的のポリペプチドまたはその断片（複数可）、表2に列挙される1つ以上の標的と結合する活性化抗体及び／または細胞内抗体、あるいは表2に列挙される1つ以上の標的と結合する低分子である。

【0022】

別の態様では、細胞傷害性CD8+T細胞を媒介した殺傷及び／または免疫チェックポイント療法に対してがん罹患した対象におけるがん細胞を感作する方法であって、対象に治療有効量のa)表1に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を下方制御するために少なくとも1つの薬剤と接触した単球細胞及び／またはマクロファージ細胞、及び／またはb)表2に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を上方制御するために少なくとも1つの薬剤と接触した単球細胞及び／またはマクロファージ細胞を投与することを含む、方法が提供される。

10

【0023】

上述のように、本発明の任意の態様に適用することができ、及び／または本明細書に記載される他の任意の実施形態と組み合わせることができる多数の実施形態がさらに提供される。例えば、一実施形態では、マクロファージが、1型マクロファージ、M1マクロファージ、2型マクロファージ、M2マクロファージ、M2cマクロファージ、M2dマクロファージ、腫瘍関連マクロファージ（TAM）、CD11b+細胞、CD14+細胞、及び／またはCD11b+/CD14+細胞を含み、任意選択的に、細胞及び／またはマクロファージが、標的を発現する。別の実施形態では、単球及び／またはマクロファージが、対象の単球及び／またはマクロファージと比較して、遺伝子的に操作された、自家、同系、または同種異系である。さらに別の実施形態では、a)の少なくとも1つの薬剤と接触した単球及び／またはマクロファージが、b)の少なくとも1つの薬剤と接触した単球及び／またはマクロファージとは異なる。さらに別の実施形態では、a)の少なくとも1つの薬剤と接触した単球及び／またはマクロファージが、b)の少なくとも1つの薬剤と接触した単球及び／またはマクロファージと同じである。別の実施形態では、1つまたは複数の薬剤は、全身、腫瘍周囲、または腫瘍内に投与される。さらに別の実施形態では、本方法は、対象に少なくとも1つの免疫療法を施すことによって対象におけるがんを治療することをさらに含み、任意選択的に、免疫療法が、免疫チェックポイント阻害剤、免疫刺激アゴニスト、炎症剤、細胞、がんワクチン、及び／またはウイルスを含む。さらに別の実施形態では、免疫チェックポイントは、PD-1、PD-L1、PD-L2、及びCTLA-4からなる群から選択される。別の実施形態では、免疫チェックポイントは、PD-1である。さらに別の実施形態では、1つまたは複数の薬剤は、がんにおける増殖細胞の数を減少させ、及び／またはがん細胞を含む腫瘍の体積またはサイズを減少させる。さらに別の実施形態では、1つまたは複数の薬剤は、がん細胞を含む腫瘍に浸潤するCD8+T細胞の量及び／または活性を増加させる。さらに別の実施形態では、1つまたは複数の薬剤が、a)がん細胞を含む腫瘍に浸潤するM1マクロファージの量及び／または活性を増加させる、及び／またはb)がん細胞を含む腫瘍に浸潤するM2マクロファージの量及び／または活性を低減させる。さらに別の実施形態では、本方法は、がんを治療するための少なくとも1つの追加の療法またはレジメンを対象に施すことをさらに含む。別の実施形態では、療法は、薬剤を投与する前、同時、または後である。

20

30

40

【0024】

さらに別の態様では、少なくとも1つの標的を調節することにより、その炎症性表現型を増加させることができる単球及び／またはマクロファージを同定する方法であって、a)単球及び／またはマクロファージから表1及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を決定することと、b)対照内の少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を決定することと、c)ステップa)及びb)で検出された少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を比較することと、を含み、少なくとも1つの標的の対照コピー数、量、及び／または活性と比較した単球及び／またはマクロファージにおける、表1に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性の存在もしくは増加、及び／または表2に列挙される少な

50

くとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性の欠如もしくは低減が、単球及び／またはマクロファージが、少なくとも1つの標的を調節することによりその炎症性表現型を増加させることができることを示す、方法が提供される。

【0025】

上述のように、本発明の任意の態様に適用することができ、及び／または本明細書に記載される他の任意の実施形態と組み合わせることができる多数の実施形態がさらに提供される。例えば、一実施形態では、本方法は、表1及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的を調節する薬剤と細胞を接触させること、推奨すること、処方すること、または投与することをさらに含む。別の態様では、本方法は、対象が1つ以上の標的を調節することにより炎症性表現型を増加させることから利益を得ないと決定された場合、表1及び／または表2に列挙される1つ以上の標的を調節する薬剤以外のがん療法と細胞を接触させること、推奨すること、処方すること、または投与することをさらに含む。さらに別の実施形態では、本方法は、免疫応答を増加させる少なくとも1つの追加の薬剤と細胞を接触させること、及び／または投与することをさらに含む。さらに別の実施形態では、追加の薬剤が、標的療法、化学療法、放射線療法、及び／またはホルモン療法からなる群から選択される。別の実施形態では、対照は、対象が属する同じ種のメンバーからのものである。さらに別の実施形態では、対照は、細胞を含む試料である。さらに別の実施形態では、対象は、がんに罹患している。別の実施形態では、対照は、対象からのがん試料である。さらに別の実施形態では、対照は、対象からの非がん試料である。

【0026】

さらに別の態様では、少なくとも1つの標的を調節することにより、その炎症性表現型を低減させることができる単球及び／またはマクロファージを決定する方法であって、a) 単球及び／またはマクロファージから表1及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を決定することと、b) 対照内の少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を決定することと、c) ステップa) 及びb) で検出された少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を比較することと、を含み、少なくとも1つの標的の対照コピー数、量、及び／または活性と比較した単球及び／またはマクロファージにおける、表1に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性の欠如もしくは低減、及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性の存在もしくは増加が、単球及び／またはマクロファージが、少なくとも1つの標的を調節することによりその炎症性表現型を低減させることができることを示す、方法が提供される。

【0027】

上述のように、本発明の任意の態様に適用することができ、及び／または本明細書に記載される他の任意の実施形態と組み合わせることができる多数の実施形態がさらに提供される。例えば、一実施形態では、本方法は、表1及び／または表2に列挙される1つ以上の標的を調節する1つまたは複数の薬剤と単球及び／またはマクロファージを接触させること、推奨すること、処方すること、または投与することをさらに含む。別の実施形態では、本方法は、対象が、少なくとも1つの標的を調節することにより炎症性表現型を低減させることから利益を得ないと決定された場合、表1及び／または表2に列挙される1つ以上の標的を調節する1つまたは複数の薬剤以外のがん療法と単球及び／またはマクロファージを接触させること、推奨すること、処方すること、または投与することをさらに含む。さらに別の実施形態では、本方法は、免疫応答を低減させる少なくとも1つの追加の薬剤と単球及び／またはマクロファージを接触させること、及び／または投与することをさらに含む。さらに別の実施形態では、対照は、対象が属する同じ種のメンバーからのものである。別の実施形態では、対照は、細胞を含む試料である。さらに別の実施形態では、対象は、がんに罹患している。別の実施形態では、対照は、対象からのがん試料である。さらに別の実施形態では、対照は、対象からの非がん試料である。

【0028】

別の態様では、がんに罹患した対象の臨床転帰を予測するための方法であって、a) 対

象からの単球及び／またはマクロファージから表1及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を決定することと、b) 不良な臨床転帰を有する対照からの少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を決定することと、c) 対象試料及び対照の対象からの試料における少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を比較することと、を含み、対照におけるコピー数、量、及び／または活性と比較した対象からの単球及び／またはマクロファージからの、表1に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性の存在もしくは増加、及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性の欠如もしくは低減が、対象が、不良な臨床転帰を有しないことを示す、方法が提供される。

10

【0029】

さらに別の態様では、対象における単球及び／またはマクロファージの炎症性表現型をモニタリングするための方法が提供され、本方法は、a) 対象からの単球及び／またはマクロファージから表1及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を第1の時点で第1の対象試料で検出することと、b) 後続の時点で得られる単球及び／またはマクロファージを含む後続の試料を使用して、ステップa)を繰り返すことと、c) ステップa) 及びb) で検出された表1及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的の量または活性を比較することと、を含み、第1の試料からの単球及び／またはマクロファージからのコピー数、量、及び／または活性と比較した、後続の試料からの単球及び／またはマクロファージからの、表1に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性の欠如もしくは低減、及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性の存在もしくは増加が、対象の単球及び／またはマクロファージが、上方制御された炎症性表現型を有することを示すか、あるいは第1の試料からの単球及び／またはマクロファージからのコピー数、量、及び／または活性と比較した、後続の試料からの単球及び／またはマクロファージからの、表1に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性の存在もしくは増加、及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性の欠如もしくは低減が、対象の単球及び／またはマクロファージが、下方制御された炎症性表現型を有することを示す。

20

【0030】

上述のように、本発明の任意の態様に適用することができ、及び／または本明細書に記載される他の任意の実施形態と組み合わせることができる多数の実施形態がさらに提供される。例えば、一実施形態では、第1及び／または少なくとも1つの後続の試料が、インビトロで培養される単球及び／またはマクロファージを含む。別の実施形態では、第1及び／または少なくとも1つの後続の試料が、インビトロで培養されていない単球及び／またはマクロファージを含む。さらに別の実施形態では、第1及び／または少なくとも1つの後続の試料が、対象から得られた単一試料またはプールされた試料の一部である。さらに別の実施形態では、試料が、対象から得られた血液、血清、腫瘍周囲組織、及び／または腫瘍内組織を含む。

30

【0031】

さらに別の態様では、対象における単球及び／またはマクロファージの炎症性表現型を増加させるための薬剤の有効性を評価する方法であって、a) 第1の時点での単球及び／またはマクロファージを含む対象試料において、i) 単球及び／またはマクロファージ内またはその上で表1及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性、及び／またはii) 単球及び／またはマクロファージの炎症性表現型を検出することと、b) 単球及び／またはマクロファージが、薬剤と接触した後の少なくとも1つの後続の時点の間にステップa)を繰り返すことと、c) ステップa) 及びb) で検出されたi) 及び／またはii) の値を比較することであって、第1の時点での試料のコピー数、量、及び／または活性と比較した、表1に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性の欠如もしくは低減、及び／または表2に列挙され

40

50

る少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性の存在もしくは増加、及び／または後続の試料における*i i*)の増加が、薬剤が、対象における単球及び／またはマクロファージの炎症性表現型を増加させたことを示す、比較することと、を含む、方法が提供される。

【0032】

上述のように、本発明の任意の態様に適用することができ、及び／または本明細書に記載される他の任意の実施形態と組み合わせることができる多数の実施形態がさらに提供される。例えば、一実施形態では、薬剤と接触した単球及び／またはマクロファージが、細胞の集団内に含まれ、薬剤が、細胞の集団内の1型及び／またはM1マクロファージの数を増加させる。別の実施形態では、薬剤と接触した単球及び／またはマクロファージが、細胞の集団内に含まれ、薬剤が、細胞の集団内の2型及び／またはM2マクロファージの数を低減させる。

【0033】

別の態様では、単球及び／またはマクロファージの炎症性表現型を低減させるための薬剤の有効性を評価する方法は、a)第1の時点での単球及び／またはマクロファージを含む対象試料において、i)単球及び／またはマクロファージ内またはその上で表1及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性、及び／または*i i*)単球及び／またはマクロファージの炎症性表現型を検出することと、b)単球及び／またはマクロファージが、薬剤と接触した後の少なくとも1つの後続の時点の間にステップa)を繰り返すことと、c)ステップa)及びb)で検出されたi)及び／または*i i*)の値を比較することとであって、第1の時点での試料のコピー数、量、及び／または活性と比較した、表1に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性の存在もしくは増加、及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性の欠如もしくは低減、及び／または後続の試料における*i i*)の低減が、薬剤が、対象における単球及び／またはマクロファージの炎症性表現型を低減させたことを示す、比較することと、を含む。

【0034】

上述のように、本発明の任意の態様に適用することができ、及び／または本明細書に記載される他の任意の実施形態と組み合わせることができる多数の実施形態がさらに提供される。例えば、一実施形態では、薬剤と接触した単球及び／またはマクロファージが、細胞の集団内に含まれ、薬剤が、細胞の集団内の1型及び／またはM1マクロファージの数を選択的に低減させる。別の実施形態では、薬剤と接触した単球及び／またはマクロファージが、細胞の集団内に含まれ、薬剤が、細胞の集団内の2型及び／またはM2マクロファージの数を選択的に増加させる。さらに別の実施形態では、単球及び／またはマクロファージは、インビトロまたはエクスピボで接触する。さらに別の実施形態では、単球及び／またはマクロファージは、初代単球及び／または初代マクロファージである。別の実施形態では、単球及び／またはマクロファージは、薬剤との接触前に精製及び／または培養される。さらに別の実施形態では、単球及び／またはマクロファージは、インビボで接触する。さらに別の実施形態では、単球及び／またはマクロファージが、薬剤の全身、腫瘍周囲、または腫瘍内投与によってインビボで接触する。別の実施形態では、単球及び／またはマクロファージは、組織微小環境内で接触する。さらに別の実施形態では、本明細書に記載される方法は、単球及び／またはマクロファージが、炎症性表現型を調節する少なくとも1つの免疫療法剤と接触することをさらに含み、任意選択的に、免疫療法剤が、免疫チェックポイント阻害剤、免疫刺激アゴニスト、炎症剤、細胞、がんワクチン、及び／またはウイルスを含む。さらに別の実施形態では、対象は、哺乳動物である。別の実施形態では、哺乳動物は、非ヒト動物モデルまたはヒトである。

【0035】

さらに別の態様では、対象においてがんを治療するための薬剤の有効性を評価する方法であって、a)第1の時点での単球及び／またはマクロファージを含む対象試料において、i)単球及び／またはマクロファージ内またはその上で表1及び／または表2に列挙さ

れる少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性、及び／またはi i) 単球及び／またはマクロファージの炎症性表現型を検出することと、b) 薬剤の投与後の少なくとも1つの後続の時点の間にステップa) を繰り返すことと、c) ステップa) 及びb) で検出されたi) 及び／またはi i) の値を比較することと、第1の時点での対象試料の単球及び／またはマクロファージ内またはその上でのコピー数、量、及び／または活性と比較した、表1に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性の欠如もしくは低減、及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性の存在もしくは増加、及び／または後続の時点での対象試料の単球及び／またはマクロファージ内またはその上でのi i) の増加が、薬剤が、対象においてがんを治療することを示す、比較することと、を含む、方法が提供される。

10

【0036】

上述のように、本発明の任意の態様に適用することができ、及び／または本明細書に記載される他の任意の実施形態と組み合わせることができる多数の実施形態がさらに提供される。例えば、一実施形態では、第1の時点と後続の時点との間に、対象が、がんに対する治療を受けており、治療を完了しており、及び／または寛解している。別の実施形態では、第1及び／または少なくとも1つの後続の試料が、エクスピボ及びインスピボ試料からなる群から選択される。さらに別の実施形態では、第1及び／または少なくとも1つの後続の試料が、がんの非ヒト動物モデルから得られる。

【0037】

さらに別の実施形態では、第1及び／または少なくとも1つの後続の試料が、対象から得られた単一試料またはプールされた試料の一部である。別の実施形態では、試料が、対象から得られた細胞、血清、腫瘍周囲組織、及び／または腫瘍内組織を含む。

20

【0038】

さらに別の態様では、細胞傷害性T細胞を媒介した殺傷及び／または免疫チェックポイント療法に対してがん細胞を感作する薬剤をスクリーニングするための方法であって、a) i) 表1に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を低減させる少なくとも1つの薬剤、及び／またはi i) 表2に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を増加させる少なくとも1つの薬剤と接触した単球及び／またはマクロファージの存在下で、がん細胞と細胞傷害性T細胞及び／または免疫チェックポイント療法とが接触することと、b) 少なくとも1つまたは複数の薬剤と接触していない対照単球及び／またはマクロファージの存在下で、がん細胞と細胞傷害性T細胞及び／または免疫チェックポイント療法とが接触することと、c) b) と比較してa) において細胞傷害性T細胞を媒介した殺傷及び／または免疫チェックポイント療法の有効性を増加させる薬剤を同定することにより、細胞傷害性T細胞を媒介した殺傷及び／または免疫チェックポイント療法に対してがん細胞を感作する薬剤を同定することと、を含む、方法が提供される。

30

【0039】

別の態様では、細胞傷害性T細胞を媒介した殺傷及び／または免疫チェックポイント療法に対してがん細胞を感作する薬剤をスクリーニングするための方法であって、a) 表1に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を低減させるように操作された、及び／またはi i) 表2に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を増加させるように操作された単球及び／またはマクロファージの存在下で、がん細胞と細胞傷害性T細胞及び／または免疫チェックポイント療法とが接触することと、b) 対照単球及び／またはマクロファージの存在下で、がん細胞と細胞傷害性T細胞及び／または免疫チェックポイント療法とが接触することと、c) b) と比較してa) において細胞傷害性T細胞を媒介した殺傷及び／または免疫チェックポイント療法の有効性を増加させる薬剤を同定することにより、細胞傷害性T細胞を媒介した殺傷及び／または免疫チェックポイント療法に対してがん細胞を感作する薬剤を同定することと、を含む、方法が提供される。

40

【0040】

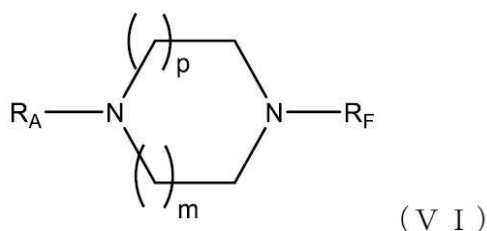
50

上述のように、本発明の任意の態様に適用することができ、及び／または本明細書に記載される他の任意の実施形態と組み合わせることができる多数の実施形態がさらに提供される。例えば、一実施形態では、接触するステップが、インビボ、エクシボ、またはインビトロで生じる。別の実施形態では、i) がんにおける増殖する細胞の数の減少、及び／または ii) がん細胞を含む腫瘍の体積またはサイズの減少を決定することをさらに含む。さらに別の実施形態では、本方法は、i) CD8+T細胞の数の増加、及び／または ii) がん細胞を含む腫瘍に浸潤する1型及び／またはM1マクロファージの数の増加を決定することをさらに含む。さらに別の実施形態では、本方法は、臨床的利益率、死亡までの生存期間、病理学的完全寛解、病理学的応答の半定量的測定、臨床的完全寛解、臨床的部分寛解、臨床的安定状態、無再発生存期間、無転移生存期間、無疾患生存期間、循環腫瘍細胞減少、循環マーカー応答、及びRECIST基準からなる群から選択される少なくとも1つの基準によって測定された、表1及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的を調節する薬剤に対する応答性を決定することをさらに含む。別の実施形態では、本方法は、がん細胞と少なくとも1つの追加のがん療法剤またはレジメンとが接触することをさらに含む。さらに別の実施形態では、1つまたは複数の薬剤は、脂質またはリピ

10

ドイドは、式(VI)であり、

【化1】

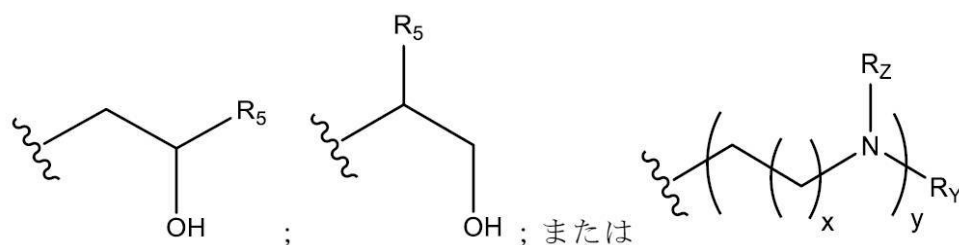


20

式中、pが、1～3（境界値を含む）の整数であり、mが、1～3（境界値を含む）の整数であり、R_Aが、水素；置換もしくは非置換、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝C₁₋₂₀脂肪族；置換もしくは非置換、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝C₁₋₂₀ヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換アリール；置換もしくは非置換ヘテロアリール；

30

【化2】

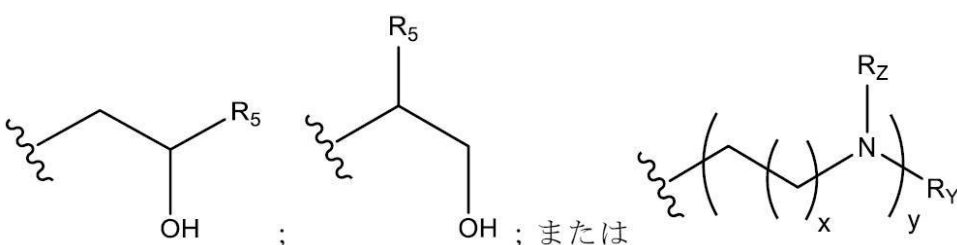


であり、

R_Fが、水素；置換もしくは非置換、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝C₁₋₂₀脂肪族；置換もしくは非置換、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝C₁₋₂₀ヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換アリール；置換もしくは非置換ヘテロアリール；

40

【化3】

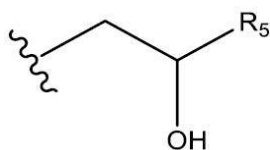


50

であり、

R_5 の各出現が独立して、水素；置換もしくは非置換、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝 C_{1-20} 脂肪族；置換もしくは非置換、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝 C_{1-20} ヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換アリール；または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

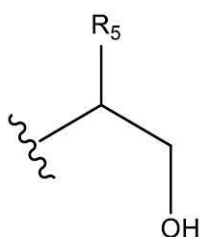
式中、 R_A 、 R_F 、 R_Y 、及び R_Z のうちの少なくとも 1 つが、
【化 4】



10

または

【化 5】

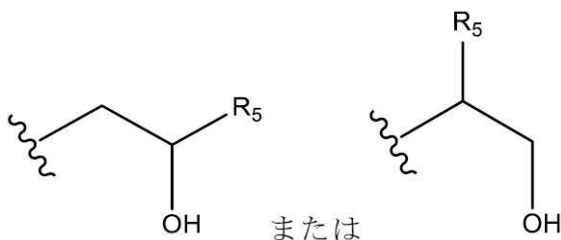


20

であり、

x の各出現が、1～10（境界値を含む）の整数であり、 y の各出現が、1～10（境界値を含む）の整数であり、 R_Y の各出現が、水素；置換もしくは非置換、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝 C_{1-20} 脂肪族；置換もしくは非置換、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝 C_{1-20} ヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換アリール；置換もしくは非置換ヘテロアリール；

【化 6】

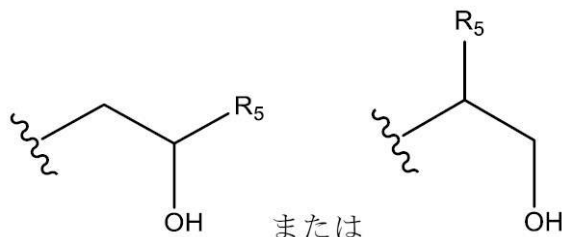


30

であり、 R_Z の各出現が、水素；置換もしくは非置換、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝 C_{1-20} 脂肪族；置換もしくは非置換、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝 C_{1-20} ヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換アリール；置換もしくは非置換ヘテロアリール；

【化 7】

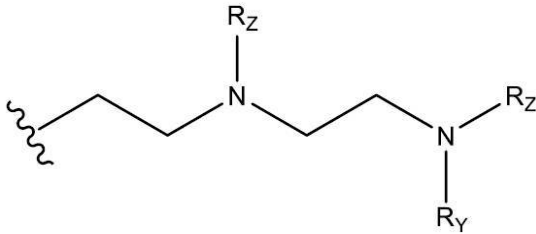
40



であり、あるいはその薬学的に許容される塩である。別の実施形態では、 p は 1 である。さらに別の実施形態では、 m は 1 である。さらに別の実施形態では、 p 及び m の各々は 1 である。さらに別の実施形態では、 R_F は、

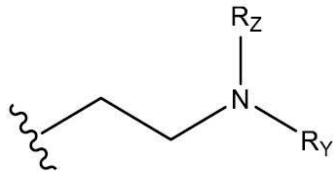
50

【化 8】



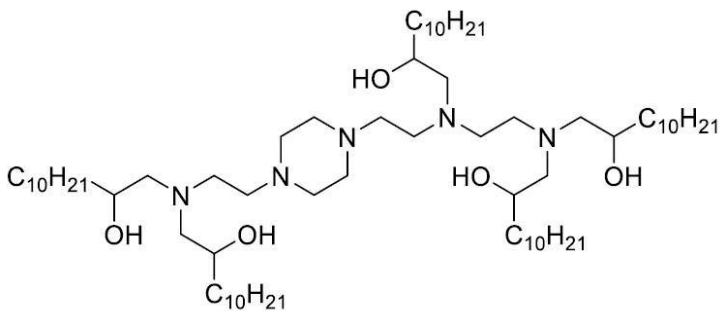
である。別の実施形態では、 R_A は、

【化 9】



である。別の実施形態では、式 (V I) の化合物は、式：

【化 10】



(C 1 2 - 2 0 0)

；またはその塩である。さらに別の実施形態では、組成物は、脂質ナノ粒子の形態である。別の実施形態では、脂質ナノ粒子は、約 1.0 モル % ~ 約 60.0 モル % の C 1 2 - 2 0 0 を含む。さらに別の実施形態では、脂質ナノ粒子は、1 つ以上の共脂質をさらに含む。さらに別の実施形態では、各共脂質が、ジステアロイルホスファチジルコリン (D S P C)、コレステロール、及び D M G - P E G から選択される。別の実施形態では、D S P C の濃度は、約 1.0 モル % ~ 約 20.0 モル % である。さらに別の実施形態では、コレステロールの濃度は、約 10.0 モル % ~ 約 50.0 モル % である。さらに別の実施形態では、D M G - P E G の濃度は、約 0.1 モル % ~ 約 5.0 モル % である。別の実施形態では、D S P C が、約 1.0 モル % ~ 約 20.0 モル % の濃度で存在し、コレステロールが、約 10.0 モル % ~ 約 50.0 モル % の濃度で存在し、D M G - P E G が、約 0.1 モル % ~ 約 5.0 モル % の濃度で存在する。さらに別の実施形態では、薬剤は、薬学的に許容される製剤である。さらに別の実施形態では、調節された炎症性表現型を有する単球及び／またはマクロファージが、a) 表面抗原分類 80 (C D 8 0)、C D 8 6、M H C I I、M H C I、インターロイキン 1 - ベータ (I L - 1 β)、I L - 6、C C L 3、C C L 4、C X C L 1 0、C X C L 9、G M - C S F、及び／または腫瘍壊死因子アルファ (T N F - α) の調節された発現、b) C D 2 0 6、C D 1 6 3、C D 1 6、C D 5 3、V S I G 4、P S G L - 1、及び／または I L - 1 0 の調節された発現、c) I L - 1 β 、T N F - α 、I L - 1 2、I L - 1 8、及び I L - 2 3 からなる群から選択される少なくとも 1 つのサイトカインの調節された分泌、d) I L - 1 0 の発現に対する I L - 1 β 、I L - 6、及び／または T N F - α の発現の調節された比率、e) 調節された C D 8 + 細胞傷害性 T 細胞活性化、f) 調節された C D 4 + ヘルパー T 細胞活性、g) 調節された N K 細胞活性、h) 調節された好中球活性、i) 調節されたマクロファージ活性、及び／または j) 顕微鏡法で評価した際の、調節された紡錘形の形態、外観の平坦性、及び／または樹状突起の数のうちの 1 つ以上を示す。別の実施形態では、細胞及び／またはマクロ

10

20

30

40

50

ファージが、1型マクロファージ、M1マクロファージ、2型マクロファージ、M2マクロファージ、M2cマクロファージ、M2dマクロファージ、腫瘍関連マクロファージ（TAM）、CD11b+細胞、CD14+細胞、及び／またはCD11b+／CD14+細胞を含み、任意選択的に、細胞及び／またはマクロファージが、表1及び／または表2に列挙される標的からなる群から選択される少なくとも1つの標的を発現するか、または発現すると決定される。さらに別の実施形態では、表1に列挙される少なくとも1つの標的が、ヒトSIGLEC9、VSIG4、CD74、CD207、LRRC25、SELLPLG、AIF1、CD84、IGSF6、CD48、CD33、LST1、TNFAIP8L2（TIPE2）、SPI1（PU.1）、LILRB2、CCR5、EVI2B、CLEC7A、TBXAS1、SIGLEC7、及びDOCK2、またはその断片からなる群から選択される。さらに別の実施形態では、表2に列挙される少なくとも1つの標的が、ヒトCD53、FERMT3、CD37、CXorf21、CD48、及びCD84またはその断片からなる群から選択される。別の実施形態では、がんが、マクロファージが浸潤した固形腫瘍であり、浸潤性マクロファージが、前記腫瘍または腫瘍微小環境における細胞の質量、体積、及び／または数の少なくとも約5%を表し、及び／またはがんが、中皮腫、腎臓腎明細胞癌、膠芽腫、肺腺癌、肺扁平上皮癌、膵臓腺癌、乳房浸潤癌、急性骨髄性白血病、副腎皮質癌、膀胱尿路上皮癌、脳低悪性度神経膠腫、乳房浸潤癌、子宮頸部扁平上皮癌及び子宮頸部腺癌、胆管癌、結腸腺癌、食道癌、多形性膠芽腫、頭頸部扁平上皮癌、嫌色素性腎臓、腎臓腎明細胞癌、腎臓腎乳頭細胞癌、肝臓肝細胞癌、リンパ系新生物びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、中皮腫、卵巣漿液性、嚢胞腺癌、褐色細胞腫、傍神経節腫、前立腺腺癌、直腸腺癌、肉腫、皮膚皮膚黒色腫、胃腺癌、精巣胚細胞腫瘍、胸腺腫、甲状腺癌、子宮癌肉腫、子宮体子宮内膜癌、及びブドウ膜黒色腫からなる群から選択される。さらに別の実施形態では、マクロファージが、1型マクロファージ、M1マクロファージ、2型マクロファージ、M2マクロファージ、M2cマクロファージ、M2dマクロファージ、腫瘍関連マクロファージ（TAM）、CD11b+細胞、CD14+細胞、及び／またはCD11b+／CD14+細胞を含み、任意選択的に、マクロファージが、TAM及び／またはM2マクロファージである。さらに別の実施形態では、マクロファージが、表1及び／または表2に列挙される標的からなる群から選択される1つ以上の標的を発現するか、または発現すると決定される。別の実施形態では、表1に列挙される少なくとも1つの標的が、ヒトSIGLEC9、VSIG4、CD74、CD207、LRRC25、SELLPLG、AIF1、CD84、IGSF6、CD48、CD33、LST1、TNFAIP8L2（TIPE2）、SPI1（PU.1）、LILRB2、CCR5、EVI2B、CLEC7A、TBXAS1、SIGLEC7、及びDOCK2、またはその断片からなる群から選択される。さらに別の実施形態では、表2に列挙される少なくとも1つの標的が、ヒトCD53、FERMT3、CD37、CXorf21、CD48、及びCD84またはその断片からなる群から選択される。さらに別の実施形態では、単球及び／またはマクロファージは、初代単球及び／または初代マクロファージである。別の実施形態では、単球及び／またはマクロファージが、組織微小環境内に含まれる。さらに別の実施形態では、単球及び／またはマクロファージが、ヒト腫瘍モデルまたはがんの動物モデル内に含まれる。さらに別の実施形態では、対象は、哺乳動物である。別の実施形態では、哺乳動物は、ヒトである。さらに別の実施形態では、ヒトは、がん

【図面の簡単な説明】

【0041】

【図1A】異なる分化状態に駆動されるマクロファージの表現型及び形態を示す。Aは、マクロファージ分化後の古典的なM2バイオマーカーの発現を示す。

【図1B】異なる分化状態に駆動されるマクロファージの表現型及び形態を示す。Bは、マクロファージ分化後の新しいM2バイオマーカーの発現を示す。

【図1C】異なる分化状態に駆動されるマクロファージの表現型及び形態を示す。Cは、M1及びM2cで分化したマクロファージの形態学的画像を示す。

【図 2 A - 1】個々のマクロファージ関連標的に指向する s i R N A の I C 5 0 曲線を示す。

【図 2 A - 2】同上。

【図 2 A - 3】同上。

【図 2 B - 1】個々のマクロファージ関連標的に指向する s i R N A の I C 5 0 曲線を示す。

【図 2 B - 2】同上。

【図 2 B - 3】同上。

【図 2 C】個々のマクロファージ関連標的に指向する s i R N A の I C 5 0 曲線を示す。

【図 2 D】個々のマクロファージ関連標的に指向する s i R N A の I C 5 0 曲線を示す。

【図 2 E】個々のマクロファージ関連標的に指向する s i R N A の I C 5 0 曲線を示す。

【図 2 F】個々のマクロファージ関連標的に指向する s i R N A の I C 5 0 曲線を示す。

【図 2 G - 1】個々のマクロファージ関連標的に指向する s i R N A の I C 5 0 曲線を示す。

【図 2 G - 2】同上。

【図 2 H - 1】個々のマクロファージ関連標的に指向する s i R N A の I C 5 0 曲線を示す。

【図 2 H - 2】同上。

【図 2 I】個々のマクロファージ関連標的に指向する s i R N A の I C 5 0 曲線を示す。

【図 2 J】個々のマクロファージ関連標的に指向する s i R N A の I C 5 0 曲線を示す。

【図 2 K - 1】個々のマクロファージ関連標的に指向する s i R N A の I C 5 0 曲線を示す。

【図 2 K - 2】同上。

【図 2 L】個々のマクロファージ関連標的に指向する s i R N A の I C 5 0 曲線を示す。

【図 2 M - 1】個々のマクロファージ関連標的に指向する s i R N A の I C 5 0 曲線を示す。

【図 2 M - 2】同上。

【図 2 N - 1】個々のマクロファージ関連標的に指向する s i R N A の I C 5 0 曲線を示す。

【図 2 N - 2】同上。

【図 2 O】個々のマクロファージ関連標的に指向する s i R N A の I C 5 0 曲線を示す。

【図 2 P - 1】個々のマクロファージ関連標的に指向する s i R N A の I C 5 0 曲線を示す。

【図 2 P - 2】同上。

【図 2 Q - 1】個々のマクロファージ関連標的に指向する s i R N A の I C 5 0 曲線を示す。

【図 2 Q - 2】同上。

【図 2 R】個々のマクロファージ関連標的に指向する s i R N A の I C 5 0 曲線を示す。

【図 2 S - 1】個々のマクロファージ関連標的に指向する s i R N A の I C 5 0 曲線を示す。

【図 2 S - 2】同上。

【図 2 T - 1】個々のマクロファージ関連標的に指向する s i R N A の I C 5 0 曲線を示す。

【図 2 T - 2】同上。

【図 2 U】個々のマクロファージ関連標的に指向する s i R N A の I C 5 0 曲線を示す。

【図 2 V】個々のマクロファージ関連標的に指向する s i R N A の I C 5 0 曲線を示す。

【図 2 W - 1】個々のマクロファージ関連標的に指向する s i R N A の I C 5 0 曲線を示す。

【図 2 W - 2】同上。

【図 2 X - 1】個々のマクロファージ関連標的に指向する s i R N A の I C 5 0 曲線を示す。

10

20

30

40

50

す。

【図 2 X-2】同上。

【図 2 Y】個々のマクロファージ関連標的に指向する s i R N A の I C 5 0 曲線を示す。

【図 3 A】初代ヒトマクロファージにおけるマクロファージ関連標的のノックダウン後の表面表現型及び形態の特徴付けを示す。これらの図は、標的 m R N A ノックダウンに対する s i R N A を媒介した標的ノックダウンの効果を示す。

【図 3 B】初代ヒトマクロファージにおけるマクロファージ関連標的のノックダウン後の表面表現型及び形態の特徴付けを示す。これらの図は、標的の細胞表面発現を示す。

【図 3 C】初代ヒトマクロファージにおけるマクロファージ関連標的のノックダウン後の表面表現型及び形態の特徴付けを示す。これらの図は、古典的なマクロファージ表現型マーカーを示す。

10

【図 3 D】初代ヒトマクロファージにおけるマクロファージ関連標的のノックダウン後の表面表現型及び形態の特徴付けを示す。これらの図は、新しいマクロファージ表現型マーカーを示す。

【図 3 E-1】初代ヒトマクロファージにおけるマクロファージ関連標的のノックダウン後の表面表現型及び形態の特徴付けを示す。これらの図は、マクロファージの形態を示す。

【図 3 E-2】同上。

【図 4 A】初代ヒトマクロファージにおけるマクロファージ関連標的の阻害後の調節されたマクロファージ表現型及び機能の特徴付けを示す。これらの図は、M 2 傾斜条件の存在下で古典的な M 2 マーカーに対する抗体を媒介した標的阻害の効果を示す。

20

【図 4 B】初代ヒトマクロファージにおけるマクロファージ関連標的の阻害後の調節されたマクロファージ表現型及び機能の特徴付けを示す。これらの図は、M 2 傾斜条件の存在下で新しい M 2 マーカーが低減することに対する抗体を媒介した標的阻害の効果を示す。

【図 4 C】初代ヒトマクロファージにおけるマクロファージ関連標的の阻害後の調節されたマクロファージ表現型及び機能の特徴付けを示す。これらの図は、M 2 傾斜条件の存在下で M 1 炎症誘発性サイトカインが増加することに対する抗体を媒介した標的阻害の効果を示す。

【図 4 D】初代ヒトマクロファージにおけるマクロファージ関連標的の阻害後の調節されたマクロファージ表現型及び機能の特徴付けを示す。これらの図は、用量依存的に古典的な M 2 マーカーが減少することに対する抗体を媒介した標的阻害の効果を示す。

30

【図 4 E】初代ヒトマクロファージにおけるマクロファージ関連標的の阻害後の調節されたマクロファージ表現型及び機能の特徴付けを示す。これらの図は、M 2 傾斜条件後に追加すると、用量依存的に新しい M 2 マーカーが減少することに対する抗体を媒介した標的阻害の効果を示す。

【図 4 F】初代ヒトマクロファージにおけるマクロファージ関連標的の阻害後の調節されたマクロファージ表現型及び機能の特徴付けを示す。これらの図は、M 2 傾斜条件後に追加すると、M 1 炎症誘発性サイトカイン産生が増加することに対する抗体を媒介した標的阻害の効果を示す。

【図 4 G】初代ヒトマクロファージにおけるマクロファージ関連標的の阻害後の調節されたマクロファージ表現型及び機能の特徴付けを示す。これらの図は、M 1 炎症誘発性サイトカイン産生が増加することに対する抗体を媒介した標的阻害の効果を示す。

40

【図 5 A】S t a p h y l o c o c c a l エンテロトキシン B (S E B) アッセイ実験の結果を示す。A は、4 日後の C D 3 + T 細胞の細胞内サイトカイン染色の結果を示す。

【図 5 B-1】S t a p h y l o c o c c a l エンテロトキシン B (S E B) アッセイ実験の結果を示す。B は、4 日後のサイトカイン産生の結果を示す。

【図 5 B-2】同上。

【図 5 B-3】同上。

【図 5 C】S t a p h y l o c o c c a l エンテロトキシン B (S E B) アッセイ実験の結果を示す。C は、4 日後のサイトカイン産生の結果を示す。

50

【図 6 A】一方向混合リンパ球反応（M L R）アッセイ実験の結果を示す。A は、C D 8 + T 細胞の細胞内染色の結果を示す。データは、アイソタイプ対照の倍率変化として示す。

【図 6 B - 1】一方向混合リンパ球反応（M L R）アッセイ実験の結果を示す。B は、サイトカイン産生の結果を示す。データは、アイソタイプ対照の倍率変化として示す。

【図 6 B - 2】同上。

【図 6 B - 3】同上。

【図 7 A】様々な種類のがんからの腫瘍関連マクロファージ（T A M）でのマクロファージ関連標的発現のフローサイトメトリ分析の結果を示す。

【図 7 B】様々な種類のがんからの腫瘍関連マクロファージ（T A M）でのマクロファージ関連標的発現のフローサイトメトリ分析の結果を示す。

【図 8 A】個々または抗体の組み合わせを用いて処理された 6 つの異なる腫瘍型を表す分離した腫瘍試料及び腫瘍切片試料からのサイトカイン産生を示す。

【図 8 B】個々または抗体の組み合わせを用いて処理された 6 つの異なる腫瘍型を表す分離した腫瘍試料及び腫瘍切片試料からのサイトカイン産生を示す。

【図 8 C】個々または抗体の組み合わせを用いて処理された 6 つの異なる腫瘍型を表す分離した腫瘍試料及び腫瘍切片試料からのサイトカイン産生を示す。

【図 8 D】個々または抗体の組み合わせを用いて処理された 6 つの異なる腫瘍型を表す分離した腫瘍試料及び腫瘍切片試料からのサイトカイン産生を示す。

【図 9】腫瘍切片培養物の結果を示す。データは、肺腫瘍切片（A）、消化管腫瘍切片（B）、及び腎臓腫瘍切片（C）培養に対する対照としてのアイソタイプバックグラウンドの倍率変化として示す。

【図 10 A】腫瘍内の免疫組成の分析結果を示す。データは、G I 腫瘍について示す。

【図 10 B】腫瘍内の免疫組成の分析結果を示す。データは、腎臓腫瘍について示す。

【図 10 C】腫瘍内の免疫組成の分析結果を示す。データは、C D 4 5 + 及び C D 3 + 組成物の抗体で処理した腫瘍切片について示す。

【図 11】T A M の浸潤を示すマクロファージ（C D 1 1 b）シグネチャを含む腫瘍の割合を示す。

【0042】

凡例に関連付けられたバーヒストグラム、曲線、または他のデータを示すあらゆる図について、各表示について左から右に表示されるバー、曲線、または他のデータは、凡例の上から下のボックスに直接対応する。

【発明を実施するための形態】

【0043】

本明細書では、特定の標的が単球及び／またはマクロファージの炎症性表現型、分極、活性化、及び／または機能を調節することが決定されている。したがって、本発明は部分的に、以下にさらに記載するように、本明細書に記載される 1 つ以上のバイオマーカー（例えば、表 1、表 2、実施例などに列挙される標的）のコピー数、量、及び／または活性を調節する方法、ならびに治療、診断、予後診断、及びスクリーニングの目的のためのバイオマーカー及び／またはその調節剤の使用に関する。

【0044】

I. 定義

いくつかの実施形態では、「約」という用語は、測定された値の 1 %、2 %、3 %、4 %、5 %、6 %、7 %、8 %、9 %、または 10 % の範囲内、またはその間の任意の範囲の値を含む（例えば、プラスまたはマイナス 2 % ~ 6 %）。いくつかの実施形態では、「約」という用語は、実験間に存在する変動など、方法、アッセイ、または測定した値における誤差の固有の変動を指す。

【0045】

「活性化受容体」という用語は、抗原、複合体化抗原（例えば、主要組織適合遺伝子複合体（M H C）ポリペプチドの文脈において）と結合する、または抗体と結合する免疫細胞

10

20

30

40

50

胞受容体を含む。かかる活性化受容体には、T細胞受容体（TCR）、B細胞受容体（BCR）、サイトカイン受容体、LPS受容体、補体受容体、Fc受容体、及び他のITAM含有受容体が含まれる。例えば、T細胞受容体は、T細胞上に存在し、CD3ポリペプチドと関連する。T細胞受容体は、MHCポリペプチドとの関連で抗原によって（及びポリクローナルT細胞活性化試薬によって）刺激される。TCRを介したT細胞活性化は、例えば、タンパク質リン酸化、膜脂質変化、イオンフラックス、環状ヌクレオチド改変、RNA転写変化、タンパク質合成変化、及び細胞体積変化など、多くの変化をもたらす。サイトカイン受容体または病原体関連分子パターン（PAMP）受容体などの活性化受容体を介したマクロファージのT細胞活性化と同様に、タンパク質リン酸化、表面受容体表現型に対する改変、タンパク質合成及び放出、ならびに形態学的変化などの変化をもたらす。

10

【0046】

「投与する」という用語は、宿主及び／または対象などの目的の生物学的標的への、または（必要に応じて）その上への薬剤の実際の物理的導入に関する。組成物は、インビトロまたはインビボで細胞に投与することができる（例えば、「接触する」）。組成物は、適切な投与経路を介してインビボで対象に投与することができる。組成物を宿主に導入する任意のすべての方法が、本発明に従って企図される。本方法は、任意の特定の導入手段に依存するものではなく、そのように解釈されるべきではない。導入手段は当業者に周知であり、本明細書でも例示されている。この用語には、代理人が意図した機能を実行できるようにする投与経路が含まれる。使用できる身体の治療のための投与経路の例には、注入（皮下、静脈内、非経口、腹腔内、髄腔内など）、経口、吸入、及び経皮経路が含まれる。注入は、ボーラス注入であり得るか、または持続注入であり得る。投与経路に応じて、薬剤は、その意図された機能を実行する能力に有害な影響を及ぼし得る自然条件から薬剤を保護するために、選択された材料でコーティングする、またはその中に配置することができる。薬剤は、単独で、または薬学的に許容される担体と組み合わせて投与することができる。薬剤はまた、インビボでその活性形態に変換されるプロドラッグとして投与することができる。

20

【0047】

「薬剤」という用語は、化合物、超分子複合体、材料、及び／またはそれらの組み合わせもしくは混合物を指す。化合物（例えば、分子）は、化学式、化学構造、または配列で表すことができる。薬剤の代表的な非限定的な例には、例えば、低分子、ポリペプチド、タンパク質、ポリヌクレオチド（例えば、RNAi剤、siRNA、miRNA、piRNA、mRNA、アンチセンスポリヌクレオチド、アプタマーなど）、脂質、及び多糖が含まれる。一般に、薬剤は、当技術分野で即知の任意の好適な方法を使用して得ることができる。いくつかの実施形態では、薬剤は、対象（例えば、ヒト）における疾患または障害（例えば、がん）を治療する際に使用するための「治療剤」であり得る。

30

【0048】

「アゴニスト」という用語は、標的（複数可）（例えば、受容体）と結合し、標的（複数可）の生物学的活性を活性化または増加させる薬剤を指す。例えば、「アゴニスト」抗体は、それが結合する抗原（複数可）の生物学的活性を活性化または増加させる抗体である。

40

【0049】

「改変された量」または「改変されたレベル」という用語は、対照試料におけるコピー数または発現レベルと比較した、バイオマーカー核酸のコピー数（例えば、生殖細胞系及び／または体細胞）の増加もしくは低減、または目的の試料における発現レベルの増加もしくは低減を包含する。バイオマーカーの「改変された量」という用語はまた、正常な対照試料における対応するタンパク質レベルと比較した、試料、例えば、がん試料におけるバイオマーカータンパク質の増加または低減したタンパク質レベルを含む。さらに、バイオマーカータンパク質の改変された量は、マーカーのメチル化状態などの翻訳後修飾を検出することによって決定でき、バイオマーカータンパク質の発現または活性に影響を及ぼ

50

することができる。いくつかの実施形態では、「改変された量」は、参照基準がそれぞれバイオマーカーの欠如または存在であり得るため、バイオマーカーの存在または欠如を指す。バイオマーカーの欠如または存在は、バイオマーカーを測定するために使用される所与のアッセイの感度の閾値に従って決定することができる。

【0050】

バイオマーカーの量が、量を評価するために利用されたアッセイの標準誤差よりも量が大きいことによる、正常なレベルよりもそれぞれ大きいかまたは少ない場合に、対象におけるバイオマーカーの量は、バイオマーカーの正常な量よりも「有意に」高いかまたは低く、好ましくは少なくとも20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、150%、200%、300%、350%、400%、500%、600%、700%、800%、900%、1000%、またはその量より大きい。代替的に、対象におけるバイオマーカーの量は、その量がバイオマーカーの正常な量よりも少なくとも約2倍、好ましくは少なくとも約3倍、4倍、または5倍、それぞれ高いかまたは低い場合に、正常な量よりも「有意に」高いかまたは低いと見なすことができる。かかる「有意性」はまた、発現、阻害、細胞傷害性、細胞増殖などのために、本明細書に記載される任意の他の測定されたパラメータに適用され得る。

【0051】

バイオマーカーの「改変された発現レベル」という用語は、試験試料、例えば、がん罹患している患者に由来する試料におけるバイオマーカーの発現レベルまたはコピー数を指し、これは、発現またはコピー数を評価するために利用されるアッセイの標準誤差よりも大きいかまたは小さく、対照試料（例えば、関連する疾患を有しない健康な対象からの試料）におけるバイオマーカーの発現レベルまたはコピー数、好ましくは、いくつかの対照試料におけるバイオマーカーの平均発現レベルまたはコピー数の少なくとも2倍、より好ましくは3倍、4倍、5倍、または10倍以上であることが好ましい。いくつかの実施形態では、バイオマーカーのレベルは、バイオマーカー自体のレベル、修正されたバイオマーカー例えば、リン酸化バイオマーカー）のレベル、または対照（例えば、非リン酸化バイオマーカーと比較したリン酸化バイオマーカー）などの別の測定変数と比較したバイオマーカーのレベルを指す。「発現」という用語は、核酸（例えば、DNA）が転写されてRNAを生成するプロセスを包含し、さらに、RNA転写物がプロセッシングされ、ポリペプチドに翻訳されるプロセスを指し得る。核酸及びそのポリペプチド対応物の発現の合計は、存在する場合、表1及び／または表2に列挙される1つ以上の標的などのバイオマーカーの量に寄与する。

【0052】

バイオマーカーの「改変された活性」という用語は、バイオマーカーの活性を指し、これは、正常な対照試料におけるバイオマーカーの活性と比較して、疾患状態、例えば、がん試料、または治療状態で増加または減少する。バイオマーカーの改変された活性は、例えば、バイオマーカーの改変された発現、バイオマーカーの改変されたタンパク質レベル、バイオマーカーの改変された構造、あるいは、例えば、バイオマーカーと同じもしくは異なる経路に参与する他のタンパク質との改変された相互作用、または転写活性化因子もしくは阻害剤との改変された相互作用の結果から生じ得る。

【0053】

バイオマーカーの「改変された構造」という用語は、バイオマーカー核酸またはタンパク質内の変異または対立遺伝子バリエーションの存在を指し、例えば、変異は、正常もしくは野生型遺伝子またはタンパク質と比較して、バイオマーカー核酸もしくはタンパク質の発現または活性に影響を与える。例えば、変異には、これらに限定されないが、置換、欠失、または追加変異が含まれる。変異は、バイオマーカー核酸のコードまたは非コード領域内に存在するし得る。

【0054】

バイオマーカーの「改変された細胞内局在化」という用語は、細胞内、例えば健康な及び／または野生型細胞内の正常な局在と比較した、細胞内のバイオマーカーの誤った局在

10

20

30

40

50

化を指す。マーカーの正常な局在化の指標は、バイオマーカーポリペプチドによって包括される分野で知られている細胞内局在化モチーフの分析を通して決定することができる。

【0055】

「アンタゴニスト」または「遮断」という用語は、標的（複数可）（例えば、受容体）と結合し、標的（複数可）の生物学的活性を阻害または減少させる薬剤を指す。例えば、「アンタゴニスト」抗体は、それが結合する抗原（複数可）の生物学的活性を有意に阻害または減少させる抗体である。

【0056】

本明細書内で別段の指定がない限り、「抗体」及び「複数の抗体」という用語は、天然に発生する形態の抗体（例えば、IgG、IgA、IgM、IgE）及び一本鎖抗体、キメラ及びヒト化抗体、及び多重特異性抗体などの組換え抗体、ならびに前述のすべての断片、融合タンパク質、及び誘導体を広く包含し、断片及び誘導体は、少なくとも抗原性結合部位を有する。抗体誘導体は、抗体と複合されるタンパク質または化学部分を含むことができる。

【0057】

さらに、「細胞内抗体」は、抗体の特徴を有するが、目的の細胞内標的と結合及び／または阻害するために細胞内で発現することが可能な、周知の抗原結合分子の一種である（Chen et al. (1994) Human Gene Ther. 5:595-601）。抗体を標的（例えば、阻害）細胞内部分に適応するための方法は、一本鎖抗体（scFv）の使用、超安定性のための免疫グロブリンVLDドメインの修飾、細胞内環境の減少に抵抗する抗体の修飾、細胞内安定性を高める及び／または細胞内局在を調節する融合タンパク質の生成など当技術分野で周知である。細胞内抗体はまた、例えば予防的及び／または治療的目的のために（例えば、遺伝子療法として）、多細胞生物の1つ以上の細胞、組織、または器官に導入及び発現され得る（例えば、少なくともPCT公開第WO08/020079、同第WO94/02610号、同第WO95/22618号、及び同第WO03/014960号；米国特許第7,004,940号；Cattaneo and Biocca (1997) Intracellular Antibodies: Development and Applications (Landes and Springer-Verlag publs.)；Kontermann (2004) Methods 34:163-170；Cohen et al. (1998) Oncogene 17:2445-2456；Auf der Maur et al. (2001) FEBS Lett. 508:407-412；Shaki-Loewenstein et al. (2005) J. Immunol. Meth. 303:19-39を参照されたい）。

【0058】

「バイオマーカー」という用語は、単球及び／またはマクロファージにおける目的の表現型など、目的の1つ以上の表現型を調節するための標的である遺伝子または遺伝子産物を指す。本文脈化では、「バイオマーカー」という用語は、「標的」と同義である。しかしながら、いくつかの実施形態では、用語はさらに、1つ以上の診断、予後、及び／または治療のアウトプットなど、目的のアウトプットを示すと決定されている標的の測定可能な実体を包含する（例えば、炎症性表現型、がん状態などを調節するため）。バイオマーカーは、これらに限定されないが、核酸（例えば、ゲノム核酸及び／または転写された核酸）及びタンパク質、特に表1及び表2に列挙されるものを含むことができる。一実施形態では、かかる標的は、表1に示される炎症性表現型、免疫応答、及び／またはT細胞を媒介した細胞傷害の負の制御因子、及び／または表2に示される炎症性表現型、免疫応答、及び／またはT細胞を媒介した細胞傷害の正の制御因子である。

【0059】

「がん」または「腫瘍」または「過剰増殖性」という用語は、制御されていない増殖、不死、浸潤性または転移性の能力、急速な成長、及び特定の特徴的な形態学的特性など、がんを引き起こす細胞に典型的な特徴を有する細胞の存在を指す。いくつかの実施形態で

は、かかる細胞は、PD-1、PD-L1、PD-L2、及び／またはCTLA-4などの免疫チェックポイントタンパク質の発現及び活性のために、かかる特徴を部分的または完全に示す。

【0060】

がん細胞は、腫瘍の形態であることが多いが、かかる細胞は、動物内に単独で存在し得るか、または非腫瘍化がん細胞、例えば、白血病細胞などであり得る。本明細書で 사용되는場合、「がん」という用語は、前悪性、ならびに悪性のがんを含む。がんには、これらに限定されないが、様々ながん、膀胱（進行性及び転移性膀胱癌を含む）、乳房、結腸（結腸直腸癌を含む）、腎臓、肝臓、肺（小細胞及び非小細胞肺癌ならびに肺腺癌を含む）、卵巣、前立腺、精巣、泌尿生殖器、リンパ系、直腸、喉頭、膵臓（外分泌性膵臓癌を含む）、食道、胃、胆嚢、頸部、甲状腺、及び皮膚（扁平上皮癌を含む）を含むがん腫；白血病、急性リンパ性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、毛細胞リンパ腫、組織球性リンパ腫、及びパーキットリンパ腫を含むリンパ球系の造血腫瘍；急性及び慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、骨髄性白血病、ならびに前骨髄球性白血病を含む骨髄系の造血腫瘍；星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫、及び神経鞘腫を含む中枢神経系ならびに末梢神経系の腫瘍；線維肉腫、横紋筋肉腫、及び骨肉腫を含む間葉系腫瘍；黒色腫、色素性乾皮症、角膜棘細胞腫、セミノーマ、甲状腺濾胞癌、及び奇形腫を含む他の腫瘍；黒色腫、切除不能なステージIIIまたはIVの悪性黒色腫、扁平上皮癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、神経膠腫、胃腸癌、腎癌、卵巣癌、肝臓癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、腎臓癌、前立腺癌、甲状腺癌、神経芽細胞腫、膵臓癌、多形性膠芽腫、頸部癌、胃癌（stomach cancer）、膀胱癌、肝細胞癌、乳癌、結腸癌、頭頸部癌、胃癌（gastric cancer）、胚細胞腫瘍、骨癌、骨腫瘍、成人の骨の悪性線維性組織球腫；小児の骨の悪性線維性組織球腫、肉腫、小児肉腫、鼻副鼻腔ナチュラルキラー、新生物、形質細胞新生物；骨髄異形成症候群；神経芽細胞腫；精巣胚細胞腫瘍、眼内黒色腫、骨髄異形成症候群；骨髄異形成／骨髄増殖性疾患、滑膜肉腫、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ芽球性白血病（Ph+ALL）、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、肥満細胞症及び肥満細胞症に関連する症状、ならびにあらゆるその転移が含まれる。さらに、障害には、他のがんに加えて、ヒトにおける色素性蕁麻疹、びまん性皮膚肥満細胞症、孤立性肥満細胞腫などの肥満細胞症、ならびにイヌの肥満細胞腫、及び水疱性紅皮症及び遠隔血管拡張性肥満細胞腫、関連する血液学的障害を伴う肥満細胞腫などのいくつかの希少なサブタイプ、例えば骨髄増殖性もしくは骨髄異形成症候群、または急性白血病、肥満細胞症に関連する骨髄増殖性障害、肥満細胞白血病などが含まれる。他のがんもまた、膀胱、尿路上皮癌、乳房、結腸、腎臓、肝臓、肺、卵巣、膵臓、胃、子宮頸部、甲状腺、精巣、特に精巣セミノーマ、及び扁平上皮癌を含む皮膚を含む癌腫；消化管間質腫瘍（「GIST」）；白血病、急性リンパ性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、有毛細胞リンパ腫、及びパーキットリンパ腫を含むリンパ球系の造血腫瘍；急性及び慢性骨髄性白血病ならびに前骨髄球性白血病を含む骨髄系の造血腫瘍；線維肉腫及び横紋筋肉腫を含む間葉起源の腫瘍；黒色腫、セミノーマ、テトラトカルシノーマ、神経芽細胞腫、及び神経膠腫を含む他の腫瘍；星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫、及び神経鞘腫を含む中枢ならびに末梢神経系の腫瘍；線維肉腫、横紋筋肉腫、及び骨肉腫を含む間葉起源の腫瘍；黒色腫、色素性乾皮症、角膜棘細胞腫、セミノーマ、甲状腺濾胞癌、奇形腫、化学療法抵抗性の非セミノーマ性胚細胞腫瘍、カボジ肉腫を含む他の腫瘍、ならびにあらゆるその転移を含むがこれらに限定されない障害の範囲に含まれる。本発明に包括される方法に適用可能ながんの種類他の非限定的な例には、ヒト肉腫及びがん腫、例えば、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、軟骨腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑膜肉腫、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、脂腺癌、乳頭癌、乳頭状腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支原性癌、腎細胞癌、肝細胞癌、胆管癌、絨毛癌、セミノーマ、胚

10

20

30

40

50

性癌、ウィルムス腫瘍、骨癌、脳腫瘍、肺癌（肺腺癌を含む）、小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神経膠腫、星状細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫瘍、血管芽腫、聴神経腫、乏突起膠腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫；白血病、例えば、急性リンパ性白血病及び急性骨髄球性白血病（骨髄芽球性、前骨髄球性、骨髄単球性、単球性及び赤白血病）；慢性白血病（慢性骨髄性（顆粒球）白血病及び慢性リンパ性白血病）；真性多血症、リンパ腫（ホジキン病及び非ホジキン病）、多発性骨髄腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、及び重鎖疾患が含まれる。いくつかの実施形態では、がんは、本質的に上皮性であり、これらに限定されないが、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、婦人科癌、腎癌、喉頭癌、肺癌、口腔癌、頭頸部癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、または皮膚癌が含まれる。いくつかの実施形態では、上皮癌は、非小細胞肺癌、非乳頭状腎細胞癌、子宮頸癌、卵巣癌（例えば、漿液性卵巣癌）、または乳癌である。上皮癌は、漿膜、類内膜、粘液性、明細胞、ブレンナー、または未分化を含むがこれらに限定されない他の様々な方法で特徴付けすることができる。いくつかの実施形態では、がんは、（進行性）非小細胞肺癌、黒色腫、頭頸部扁平上皮癌、（進行性）尿路上皮膀胱癌、（進行性）腎臓癌（RCC）、マイクロサテライト不安定性高癌、古典的ホジキンリンパ腫、（進行性）胃癌、（進行性）子宮頸癌、原発性縦隔B細胞リンパ腫、（進行性）肝細胞癌、及び（進行性）メルケル細胞癌からなる群から選択される。

【0061】

「コード領域」という用語は、アミノ酸残基に翻訳されるコドンを含むヌクレオチド配列の領域を指し、一方、「非コード領域」という用語は、アミノ酸に翻訳されないヌクレオチド配列の領域を指す（例えば、5'及び3'非翻訳領域）。

【0062】

「相補的」という用語は、2つの核酸鎖の領域間または同じ核酸鎖の2つの領域間の配列相補性の広い概念を指す。第1の核酸鎖のアデニン残基は、残基がチミンまたはウラシルである場合、第1の領域に対して逆平行である第2の核酸鎖の残基と特異的な水素結合を形成（「塩基対形成」）できることが知られている。同様に、第1の核酸鎖のシトシン残基は、残基がグアニンである場合、第1の鎖に対して逆平行である第2の核酸鎖の残基と塩基対形成できることが知られている。核酸の第1の領域は、2つの領域が逆平行な様式で配置されるときに第1の領域の少なくとも1個のヌクレオチド残基が、第2の領域の残基と塩基対形成できる場合、同じかまたは異なる核酸の第2の領域と相補的である。好ましくは、第1の領域は第1の部分を含み、第2の領域は第2の部分を含み、それにより、第1及び第2の部分が逆平行の様式で配置される場合、第1の部分のヌクレオチド残基の少なくとも約50%、好ましくは少なくとも約60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%、99%、99.5%、99.9%、またはそれ以上が、第2の部分のヌクレオチド残基と塩基対形成できる。より好ましくは、第1の部分のすべてのヌクレオチド残基は、第2の部分のヌクレオチド残基と塩基対形成できる。いくつかの実施形態では、相補的ポリヌクレオチドは、「十分に相補的」であり得るか、または「十分な相補性」、すなわち、二重鎖を維持するのに十分な相補性及び／または所望の活性を有することができる。例えば、RNAi剤の場合、かかる相補性は、mRNAの翻訳を部分的または完全に防ぐのに十分な、薬剤と標的mRNAとの間の相補性である。例えば、「標的特異的RNA干渉（RNAi）を指示するために標的mRNA配列に十分に相補的な配列」を有するsiRNAは、siRNAが、RNAi機構またはプロセスによる標的mRNAの破壊を誘発するのに十分な配列を有することを意味する。

【0063】

「実質的に相補的」という用語は、2つの核酸間の塩基対二本鎖領域における相補性を指し、末端オーバーハングまたは2つの二本鎖領域間のギャップ領域などの任意の一本鎖領域ではない。相補性は完全である必要はなく、塩基対の不一致はいくつあってもよい。いくつかの実施形態では、本明細書において2つの配列が「実質的に相補的」と称される場合、その配列は、選択された反応条件下でハイブリダイズするために互いに十分に相補的であることを意味する。したがって、実質的に相補的な配列は、二本鎖領域において、

少なくとも100、99、98、97、96、95、94、93、92、91、90、85、80、75、70、65、60パーセント以上、またはその間の任意の数の塩基対相補性を有する配列を指すことができる。

【0064】

本明細書で使用される「共同療法」及び「併用療法」という用語は、2つ以上の治療剤、例えば、表1に列挙される1つより多い標的の調節因子の組み合わせ、表2に列挙される1つより多い標的の調節因子の組み合わせ、表1に列挙される少なくとも1つの標的の少なくとも1つの調節因子と、表2に列挙される少なくとも1つの標的の少なくとも1つの調節因子との組み合わせ、表1及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的の少なくとも1つの調節因子と、免疫チェックポイント療法などの追加の治療剤との組み合わせ、ならびにそれらの組み合わせを投与することを指す。併用療法を構成する異なる薬剤は、1つの他のものまたは複数の他のものの投与と同時、前、または後に投与することができる。併用療法は、これらの治療剤の併用から有益な（相加的または相乗的）効果を提供することを目的とする。これらの治療剤の組み合わせの投与は、定義された期間（通常、選択される組み合わせに応じて、数分間、数時間、数日間、または数週間）にわたって実施することができる。併用療法では、併用治療剤は、連続的に、または実質的に同時に適用することによって適用することができる。

【0065】

「対照」という用語は、試験試料中の発現産物との比較を提供するのに適した任意の参照標準を指す。一実施形態では、対照は、発現産物レベルが検出され、試験試料からの発現産物レベルと比較される「対照試料」を取得することを含む。かかる対照試料は、単球及び／またはマクロファージを有する対象及び／または既知の結果を有する対照がん患者（保存された試料または以前の試料の測定であり得る）、正常な患者もしくはがん患者などの対象から単離された正常な組織または細胞、正常な対象もしくはがん患者などの対象から単離された培養された初代細胞／組織、がん患者の同じ器官または体の位置から得られた隣接する正常細胞／組織、正常な対象から単離された組織または細胞試料、あるいは保管場所から得られた初代細胞／組織などの対象からの試料を含むがこれらに限定されない任意の好適な試料を含むことができる。別の好ましい実施形態では、対照は、任意の好適な源からの参照標準発現産物レベルを含むことができ、これらに限定されないが、ハウスキーピング遺伝子、正常組織（または他の以前に分析された対照試料）からの発現産物レベル範囲、患者の群からの試験試料内、または特定の転帰（例えば、1年、2年、3年、4年などの生存）、または特定の治療（例えば、がん療法の標準治療）を受けている患者のセットで以前に決定された発現産物レベルの範囲を含む。かかる対照試料及び参照標準発現産物レベルは、本発明に包括される方法における対照として組み合わせ使用され得ることが当業者によって理解されるであろう。一実施形態では、対照は、正常または非がん性細胞／組織試料を含むことができる。別の好ましい実施形態では、対照は、がん患者のセットなどの患者のセット、または特定の治療を受けているがん患者のセット、またはある結果対別の結果を有する患者のセットについての発現レベルを含むことができる。以前の事例においては、各患者の特定の発現産物レベルを、発現のパーセンタイルレベルに割り当てか、あるいは参照標準発現レベルの平均もしくは平均よりも高いまたは低いとして表すことができる。別の好ましい実施形態では、対照は、正常細胞、併用化学療法で治療された患者からの細胞、及び良性がんを有する患者からの細胞を含み得る。別の実施形態では、対照はまた、測定値、例えば、同じ集団におけるハウスキーピング遺伝子の発現レベルと比較した、集団における特定の遺伝子の発現の平均レベルを含み得る。かかる集団は、正常な対象、いかなる治療も受けていない（すなわち、未治療）がん患者、標準治療を受けているがん患者、または良性のがんを有する患者を含み得る。別の好ましい実施形態では、対照は、発現産物レベルの比率変換を含み、これに限定されないが、試験試料中の2つの遺伝子の発現産物レベルの比率を決定し、それを参照標準中の同じ2つの遺伝子の任意の好適な比率と比較することと、試験試料中の2つ以上の遺伝子の発現産物レベルを決定し、任意の好適な対照中の発現産物レベルの差を決定することと、試験試料中

10

20

30

40

50

の2つ以上の遺伝子の発現産物レベルを決定し、それらの発現を試験試料中のハウスキーピング遺伝子の発現に正規化し、任意の好適な対照と比較することと、を含む。特に好ましい実施形態では、対照は、試験試料と同じ系統及び／または型の対照試料を含む。別の実施形態では、対照は、がんを有するすべての患者など、患者試料のセット内またはそれに基づいてパーセントイルとして群化された発現産物レベルを含むことができる。一実施形態では、対照発現産物レベルが確立され、例えば、特定のパーセントイルと比較して、より高いかまたはより低いレベルの発現産物が、転帰を予測するための基礎として使用される。別の好ましい実施形態では、対照発現産物レベルは、既知の転帰を有するがん対照患者からの発現産物レベルを使用して確立され、試験試料からの発現産物レベルは、転帰を予測するための基礎として対照発現産物レベルと比較される。本発明に包括される方法は、試験試料中の発現産物のレベルを対照と比較する際の特定のカットオフポイントの使用に限定されない。

【0066】

バイオマーカー核酸の「コピー数」は、特定の遺伝子産物をコードする細胞（例えば、生殖細胞系列及び／または体細胞）中のDNA配列の数を指す。概して、所与の遺伝子に関して、哺乳動物は各遺伝子の2つのコピーを有する。しかしながら、コピー数は、遺伝子増幅もしくは複製によって増加され得るか、または欠失によって低減され得る。例えば、生殖細胞系列コピー数の変化には、1つ以上のゲノム遺伝子座での変化が含まれ、該1つ以上のゲノム遺伝子座は、対照における生殖細胞系列コピーの正常な補体のコピー数によって考慮されない（例えば、特定の生殖細胞系列DNA及び対応するコピー数が決定されたものと同じ種の生殖細胞系列DNAの通常のコピー数）。体細胞コピー数の変化には、1つ以上のゲノム遺伝子座での変化が含まれ、該1つ以上のゲノム遺伝子座は、対照の生殖細胞系列DNAにおけるコピー数によって考慮されない（例えば、体細胞DNA及び対応するコピー数が決定されたものと同じ対象の生殖細胞系列DNAのコピー数）。

【0067】

「サイトカイン」という用語は、免疫系の特定の細胞によって分泌される物質を指し、他の細胞に生物学的影響を有する。サイトカインは、インターフェロン、インターロイキン、及び成長因子など、様々な物質であり得る。

【0068】

「対象に好適な治療レジメンを決定する」という用語は、本発明に包括されるバイオマーカーを媒介した分析の結果に基づいて、または本質的に基づいて、または少なくとも部分的に基づいて、開始、修正、及び／または終了される対象の治療レジメン（すなわち、対象におけるがんの予防及び／または治療に使用される単一の療法または異なる療法の組み合わせ）の決定を意味すると解釈される。一例は、1つ以上のバイオマーカーを調節する本発明に包括される薬剤を使用して療法を提供するために、がんに対して標的療法を提供するかを決定することである。別の例は、再発のリスクを低減することを目的とした手術後に補助療法を開始することである。さらに別の例は、特定の化学療法の投与量を修正することである。本発明による分析の結果に加えて、決定は、治療される対象の個人的特徴に基づくことができる。ほとんどの場合、対象に好適な治療レジメンの実際の決定は、主治医または医師によって実施されるであろう。

【0069】

「エンドトキシンを含まない」または「実質的にエンドトキシンを含まない」という用語は、最大で微量（例えば、対象に対して臨床的に有害な生理学的影響を有しない量）のエンドトキシン、及び好ましくは検出不可能な量のエンドトキシンを含む組成物、溶媒、及び／または容器を指す。エンドトキシンは、特定の細菌、通常はグラム陰性菌に関連する毒素であるが、*Listeria monocytogenes*などのグラム陽性菌に見られる場合がある。最も一般的なエンドトキシンは、様々なグラム陰性菌の外膜に見られるリポ多糖（LPS）またはリポオリゴ糖（LOS）であり、これらの細菌が疾患を引き起こす能力の中心的な病原性の特徴を表す。ヒトにおける少量のエンドトキシンは、発熱、血圧の低下、炎症及び凝固の活性化、他の有害な生理学的影響などが生じ得る。

【0070】

したがって、医薬品の製造では、少量でもヒトにおいて悪影響を与え得るため、製剤及び／または薬剤容器から微量のエンドトキシンのほとんどまたはすべてを除去することが望ましい場合が多い。ほとんどのエンドトキシンを分解するには通常300℃を超える温度が必要になるため、この目的にはパイロジェン除去オーブンを使用できる。例えば、シリンジまたはバイアルなどの一次包装材料に基づく、250℃のガラス温度及び30分の保持時間の組み合わせで、エンドトキシンレベルを3log低減するのに十分な場合が多い。本明細書に記載され、当技術分野で即知であるような、例えば、クロマトグラフィ及び濾過法を含む、エンドトキシンを除去する他の方法が企図される。エンドトキシンは、当技術分野で即知である通例の技術を使用して検出され得る。例えば、カプトガニからの血液を利用するlimulus amoebocyte溶解物アッセイは、エンドトキシンの存在を検出するための非常に感度の高いアッセイである。この試験では、非常に低レベルのLPSは、この反応を増幅する強力な酵素カスケードにより、limulus溶解物の検出可能な凝固を引き起こし得る。エンドトキシンは、酵素免疫測定法(ELISA)によっても定量化され得る。実質的にエンドトキシンを含まないために、エンドトキシンレベルは、約0.001、0.005、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.08、0.09、0.1、0.5、1.0、1.5、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、または10EU/ml未満、または0.05~10EU/mlなどを含むその間の任意の範囲であり得る。通常、1ngのリボ多糖(LPS)は、約1~10EUに相当する。

10

20

【0071】

「発現シグネチャ」または「シグネチャ」という用語は、目的の状態を示す1つ以上の発現されたバイオマーカーの群を指す。例えば、このシグネチャを構成する遺伝子、タンパク質などは、特定の細胞系統、分化の段階、または特定の生物学的応答の間に発現され得る。バイオマーカーは、細胞の炎症状態、がんの起源の細胞、生検における非悪性細胞の性質、及びがんの原因となる発がんメカニズムなど、それらが発現している腫瘍の生物学的側面を反映することができる。発現データ及び遺伝子発現レベルは、コンピュータ可読媒体、例えば、マイクロアレイまたはチップ読み取りデバイスと組み合わせて使用されるコンピュータ可読媒体に保存することができる。このような発現データを操作して、発現シグネチャを生成できる。

30

【0072】

「遺伝子」という用語は、機能を有する分子(例えば、RNA、タンパク質など)をコードするヌクレオチド(例えば、DNA)配列を包含する。遺伝子は一般に、2つの相補的なヌクレオチド鎖(すなわち、dsDNA)、コード鎖及び非コード鎖を含む。DNA転写について言及する場合、コード鎖は、その塩基配列が生成されたRNA転写物の塩基配列に対応するDNA鎖である(ただし、チミンはウラシルに置き換えられる)。コード鎖にはコドンが含まれ、一方で非コード鎖にはアンチコドンが含まれる。転写中、RNA Pol IIは非コード鎖と結合し、アンチコドンを読み取り、その配列を転写して、相補的な塩基を有数RNA転写物を合成する。いくつかの実施形態では、列挙される遺伝子配列(すなわち、DNA配列)は、コード鎖の配列である。

40

【0073】

「遺伝子産物」(本明細書では「遺伝子発現産物」または「発現産物」とも称される)という用語は、遺伝子から転写された核酸(例えば、mRNA)などの遺伝子の発現から生じる産物、及びかかるmRNAの翻訳から生じるポリペプチドまたはタンパク質を包含する。特定の遺伝子産物は、例えば細胞中でプロセッシングまたは修飾を受けることができることが理解されよう。例えば、mRNA転写産物は、翻訳前にスプライシング、ポリアダニル化などをすることができ、及び／またはポリペプチドは、分泌シグナル配列の除去、オルガネラ標的配列の除去、もしくはリン酸化、グリコシル化、メチル化、脂肪アシル化などの修飾などの同時翻訳または翻訳後プロセッシングを受けることができる。「遺伝子産物」という用語は、かかるプロセッシングまたは修飾された形態を包含する。ヒトを含む

50

様々な種のゲノムmRNA及びポリペプチド配列は当技術分野で即知であり、National Center for Biotechnology Information (ncbi.nih.gov) またはUniversal Protein Resource (uniprot.org) で利用可能なデータベースなど、公的にアクセス可能なデータベースで利用可能である。他のデータベースには、例えば、GenBank、RefSeq、Gene、UniProtKB/SwissProt、UniProtKB/Tremblなどが含まれる。一般に、NCBI参照配列データベースの配列は、目的の遺伝子についての遺伝子産物配列として使用できる。遺伝子の複数の対立遺伝子が同じ種の個体間に存在し得ることが理解されよう。特定のタンパク質の複数のアイソフォームは、選択的RNAスプライシングまたは編集の結果として、存在し得る。一般に、本開示の態様が遺伝子または遺伝子産物に関連する場合、特に明記しない限り、該当する場合、対立遺伝子バリエーションまたはアイソフォームに関連する実施形態が包含される。特定の実施形態は、特定の配列（複数可）、例えば、特定の対立遺伝子（複数可）またはアイソフォーム（複数可）に向けることができる。

【0074】

「生成する」という用語は、直接的または間接的な作用などによって、所望の結果が達成される任意の様式を包含する。例えば、本明細書に記載される調節された表現型を有する細胞は、本明細書に記載される1つ以上のバイオマーカーを調節する少なくとも1つの薬剤との接触などによる直接的な作用によって、及び／または所望の物理的、遺伝的、及び／または表現型属性を有する細胞を増殖させることなどによる間接的な作用によって生成することができる。

【0075】

細胞性バイオマーカー発現に関連する「高」、「低」、「中間」、及び「陰性」という用語は、1つ以上の参照細胞によるバイオマーカーの細胞発現と比較して発現されるバイオマーカーの量を指す。バイオマーカー発現は、1つ以上のバイオマーカーゲノム核酸、リボ核酸、及び／またはポリペプチドの細胞レベル、活性、構造などの分析を含むがこれらに限定されない、本明細書に記載される任意の方法に従って決定することができる。一実施形態では、用語は、それぞれ最高、中間、または最低レベルでバイオマーカーを発現する細胞の集団の定義された割合を指す。かかる割合は、バイオマーカーを高度に発現するかまたは弱く発現する細胞の集団の上位0.1%、0.5%、1.0%、1.5%、2.0%、2.5%、3.0%、3.5%、4.0%、4.5%、5.0%、5.5%、6.0%、6.5%、7.0%、7.5%、8.0%、8.5%、9.0%、9.5%、10%、11%、12%、13%、14%、15%以上、またはその間の任意の範囲として定義することができる。「低」という用語は、バイオマーカー発現が「陰性」であるため、バイオマーカーを検出可能に発現しない細胞は除外する。「中間」という用語は、バイオマーカーを発現するが、「高」レベルでそれを発現する集団よりも低いレベルの細胞を含む。別の実施形態では、用語は、定性的または統計的プロット領域によって同定されるバイオマーカー発現の細胞集団を指すこともあり、または代替的に指すこともある。例えば、フローサイトメトリを使用して分類された細胞集団は、当技術分野で周知の方法に従って、平均蛍光強度などに基づいてなど、検出可能な部分的分析に基づいて別個のプロットを同定することにより、バイオマーカー発現レベルに基づいて決定することができる。かかるプロット領域は、目的のバイオマーカーのための当技術分野で周知の方法に基づいて、数、形状、重複などに従って洗練することができる。さらに別の実施形態では、用語はまた、追加のバイオマーカーの発現の存在または欠如に従って決定することができる。

【0076】

「実質的に同一」という用語は、例えば以下に記載される方法を使用して最適に整列された場合に、第2の核酸またはアミノ酸配列と少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%配列同一性を共有する核酸またはアミノ酸配列を指す。「実質的同一性」は、全長配列、機能ドメイン、コード及び／または制御配列、エクソン、イントロン、プロモーター

、ならびにゲノム配列などの、様々な種類及び長さの配列を指すために使用することができる。2つのポリペプチドまたは核酸配列間のパーセント配列同一性は、例えば、BLASTプログラム(Basic Local Alignment Search Tool; (Altschul et al. (1995) J. Mol. Biol. 215: 403-410)、BLAST-2、BLAST-P、BLAST-N、BLAST-X、WU-BLAST-2、ALIGN、ALIGN-2、CLUSTAL、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、当該技術分野の範囲内である様々な方法で決定される。さらに、当該技術分野の当業者は、比較される配列の長さによって最大の整列を達成するために必要な任意のアルゴリズムを含む、整列を測定するための適切なパラメータを決定することができる。DNA配列をRNA配列と比較する場合に配列同一性を決定する目的で、チミンヌクレオチドはウラシルヌクレオチドと同等であることが理解される。保存的置換は、通常、以下の群、すなわち、グリシン、アラニン、バリン、イソロイシン、ロイシン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、リジン、アルギニン、及びフェニルアラニン、チロシン内の置換を含む。

【0077】

「免疫細胞」という用語は、免疫応答に直接的または間接的に関与することが可能な細胞を指す。免疫細胞には、これらに限定されないが、T細胞、B細胞、抗原提示細胞、樹状細胞、ナチュラルキラー(NK)細胞、ナチュラルキラーT(NK)細胞、リンホカイン活性化キラー(LAK)細胞、単球、マクロファージ、好酸球、好塩基球、好中球、顆粒球、肥満細胞、血小板、ランゲルハンス細胞、幹細胞、末梢血単核細胞、細胞傷害性T細胞、腫瘍浸潤リンパ球(TIL)などが含まれる。「抗原提示細胞」(APC)は、T細胞を活性化することができる細胞であり、これらに限定されないが、単球/マクロファージ、B細胞、及び樹状細胞(DC)を含む。「樹状細胞」または「DC」という用語は、リンパ組織または非リンパ組織に見られる形態学的に類似した細胞型の多様な集団の任意のメンバーを指す。これらの細胞は、その特有の形態及び高レベルの表面MHCクラスII発現を特徴とする。DCは、多くの組織源から単離できる。DCは、MHC制限T細胞を感作する高い能力を有し、原位置でT細胞に抗原を提示するのに非常に有効である。抗原は、T細胞の発達及び寛容の間に発現される自己抗原、ならびに正常な免疫過程の間に存在する外来抗原であり得る。「好中球」という用語は、一般に、自然免疫系の一部を構成する白血球を指す。好中球は通常、約2~5個の葉を含む分割型の核を有する。好中球は、外傷後数分以内に傷害部位に頻繁に遊走される。好中球は、傷害または感染部位で、酸化剤、プロテアーゼ、及びサイトカインを含む細胞毒性化合物を放出することによって機能する。「活性化DC」という用語は、抗原でパルスされており、免疫細胞を活性化することが可能なDCである。「NK細胞」という用語は、当該技術分野でその一般的な意味を有し、ナチュラルキラー(NK)細胞を指す。当業者は、例えば特定の表現型マーカー(例えば、CD56)の発現を決定することによってNK細胞を容易に同定し、例えば、異なる種類のサイトカインを発現する能力または細胞毒性を誘導する能力に基づいてその機能を同定することができる。「B細胞」という用語は、骨髄及び/または脾臓に由来する免疫細胞を指す。B細胞は、抗体を産生する形質細胞に発達することができる。「T細胞」という用語は、CD8+T細胞及びCD4+T細胞を含む、様々な細胞性免疫反応に関与する胸腺由来の免疫細胞を指す。TconvまたはTeffとしても知られる従来のT細胞は、エフェクター機能(例えば、サイトカイン分泌、細胞毒性活性、抗自己認識など)を有し、1つ以上のT細胞受容体のその発現のおかげで免疫応答を増加させる。TconvまたはTeffは一般に、Tregではない任意のT細胞集団として定義され、例えば、ナイーブT細胞、活性化T細胞、メモリーT細胞、休止Tconv、またはTh1もしくはTh2系統に分化したTconvが含まれる。いくつかの実施形態では、Teffは、非制御性T細胞(Treg)のサブセットである。いくつかの実施形態では、Teffは、CD4+ヘルパーTリンパ球(例えば、Th0、Th1、Tfh、またはTh17など)及びCD8+細胞傷害性T細胞(リンパ球)などのCD4+TeffまたはCD

10

20

30

40

50

8 + T e f fである。本明細書でさらに記載するように、細胞傷害性T細胞は、CD 8 + Tリンパ球である。「ナイーブT c o n v」は、CD 4 + T細胞であり、骨髄中で分化されたおり、胸腺中で中枢選択の正及び負のプロセスを首尾よく受けるが、抗原への曝露によってまだ活性化されていない。ナイーブT c o n vは一般に、L-セレクトリン (CD 6 2 L) の表面発現、CD 2 5、CD 4 4、CD 6 9などの活性化マーカーの欠如、及びCD 4 5 R Oなどのメモリーマーカーの欠如を特徴とする。したがって、ナイーブT c o n vは静止状態で非分裂性であると考えられており、恒常性生存のためにインターロイキン-7 (I L-7) 及びインターロイキン-1 5 (I L-1 5) を必要とする（少なくともWO 2 0 1 0 / 1 0 1 8 7 0を参照されたい）。かかる細胞の存在及び活性は、免疫応答を抑制するという文脈において望ましくない。T r e gとは異なり、T c o n vはアネルギー性ではなく、抗原系T細胞受容体の活性化に応答して増殖できる (L e c h l e r e t a l. (2 0 0 1) P h i l o s. T r a n s. R. S o c. L o n d. B i o l. S c i. 3 5 6 : 6 2 5 - 6 3 7)。腫瘍では、消耗した細胞がアネルギーの特徴を示すことができる。

【0078】

「免疫調節因子」という用語は、免疫応答を調節する物質、薬剤、シグナル伝達経路、またはそれらの成分を指す。免疫応答に関する「制御する」、「修正する」、または「調節する」という用語は、免疫系の細胞またはかかる細胞の活性における任意の改変を指す。かかる制御には、免疫系（またはその別個の部分）の刺激または抑制が含まれ、これは、様々な細胞型の数の増加もしくは低減、これらの細胞の活性の増加もしくは低減、または免疫系内で発生し得る任意の他の変化によって現れ得る。阻害性及び刺激性の両方の免疫調節因子が同定されており、そのうちのいくつかはがんの微小環境で機能を強化することができる。

【0079】

「免疫反応」という用語は、細菌、ウイルス、及び病原体などの「外来物」に指向して、また必ずしも体外で発生するわけではない標的に指向して、身体が発達する防御応答を意味し、これらに限定されないが、体内に自然に存在する物質（例えば、自己抗原に指向する自己免疫）に指向する、または形質転換された（例えば、がん）細胞に指向する防御応答を含む。特に免疫応答は、免疫系の細胞（例えば、Tリンパ球、Bリンパ球、ナチュラルキラー (NK) 細胞、マクロファージ、好酸球、肥満細胞、樹状細胞、及び好中球）及びこれらの細胞または肝臓のいずれかによって生成される可溶性高分子（抗体（体液性応答）、サイトカイン、及び補体を含む）の活性化及び／または作用であり、脊椎動物の身体に侵入する病原体、病原体に感染した細胞もしくは組織、がん性もしくは他の異常な細胞、または自己免疫もしくは病理学的炎症の場合は正常なヒト細胞もしくは組織から選択的な標的化、結合、損傷、破壊、及び／または排除が生じる。抗がん免疫応答は、身体が異常な腫瘍細胞を認識し、免疫系の自然免疫及び適応の両方を開始して危険ながん細胞を排除する免疫監視メカニズムを指す。

【0080】

自然免疫系は、他の生物による感染から宿主を守る細胞（例えば、ナチュラルキラー細胞、肥満細胞、好酸球、好塩基球、ならびにマクロファージ、好中球、及び樹状細胞を含む食細胞）及びメカニズムを含む非特異的免疫系である。自然免疫応答は、サイトカインの産生、及び活性補体カスケード及び適応免疫応答を開始することができる。適応免疫システムは、抗原提示細胞による抗原提示、抗原特異的T細胞の活性化及び細胞毒性効果など、高度に特殊化された全身細胞の活性化及びプロセスに必要であり、関与する特定の免疫系である。

【0081】

「免疫療法剤」という用語は、宿主免疫系を刺激して対象の腫瘍またはがんに対する免疫応答を生成することができる任意の分子、ペプチド、抗体または他の薬剤を含むことができる。様々な免疫療法剤が、本明細書に記載される組成物及び方法において有用である。

【0082】

「阻害」または「下方制御」という用語は、例えば、特定の作用、機能、または相互作用の低減、制限、または遮断を含む。いくつかの実施形態では、がんの少なくとも1つの症状が軽減、終結、減速、または予防される場合、がんは「阻害」される。本明細書で使用される場合、さらに、がんの再発または転移が減少、減速、遅延、または予防される場合、がんは「阻害」される。同様に、タンパク質の機能などの生物学的機能は、野生型状態のような対照などの参照状態と比較して低減すると阻害される。かかる阻害または欠乏は、特定の時間及び／または位置での薬剤の適用などによって誘発され得るか、または遺伝性変異などによって構成的であり得る。かかる阻害または欠乏はまた、部分的または完全であり得る（例えば、野生型状態のような対照などの参照状態と比較して本質的に測定可能な活性がない）。本質的に完全な阻害または欠乏は、遮断されたとして称される。「促進」または「上方制御」という用語は、反対の意味を有する。

10

【0083】

「相互作用」という用語は、2つの分子間の相互作用を指す場合、互いの分子同士の物理的接触（例えば、結合）を指す。一般に、かかる相互作用は、該分子の一方または両方の活性（生物学的効果を産生する）をもたらす。活性は、分子の一方または両方の直接的な活性であり得る（例えば、シグナル伝達）。代替的に、相互作用の一方または両方の分子は、そのリガンドと結合するのを防ぐことができ、したがって、リガンド結合活性に関して不活性に保つことができる（例えば、そのリガンドと結合し、共刺激を誘発または阻害する）。かかる相互作用を阻害すると、相互作用に参与する1つ以上の分子の活性の崩壊をもたらす。かかる相互作用を強化することは、該物理的接触の可能性を延長または増加させ、該活性の可能性を延長または増加させる。

20

【0084】

「単離されたタンパク質」は、細胞から単離された、または組換えDNA技術によって産生された場合、他のタンパク質、細胞性物質、分離培地、及び培地を実質的に含まないタンパク質、または化学的に合成された場合、化学前駆体もしくは他の化学物質を指す。

「単離された」または「精製された」タンパク質またはその生物学的に活性な部分は、抗体、ポリペプチド、ペプチド、もしくは融合タンパク質が由来する細胞または組織源からの細胞性物質または他の混入タンパク質を実質的に含まないか、あるいは化学的に合成された場合、化学前駆体もしくは他の化学物質を実質的に含まない。「細胞性物質を実質的に含まない」という用語は、バイオマーカーポリペプチドまたはその断片の調製物を含み、タンパク質は、それが単離されるかまたは組換えにより産生される細胞の細胞成分から分離される。一実施形態では、「細胞性物質を実質的に含まない」という用語には、バイオマーカータンパク質またはその断片の調製物が含まれ、約30%未満（乾燥重量で）の非バイオマーカータンパク質（本明細書では「混入タンパク質」とも称される）、より好ましくは約20%未満の非バイオマーカータンパク質、さらにより好ましくは約10%未満の非バイオマーカータンパク質、最も好ましくは約5%未満の非バイオマーカータンパク質を有する。抗体、ポリペプチド、ペプチド、もしくは融合タンパク質またはその断片、例えば、その生物学的に活性な断片が組換え的に産生される場合、それはまた、好ましくは実質的に培養培地を含まない、すなわち、培養培地は、タンパク質調製物の体積の約20%未満、より好ましくは約10%未満、最も好ましくは約5%未満を表す。

30

40

【0085】

「アイソタイプ」という用語は、重鎖定常領域遺伝子によってコードされる抗体クラス（例えば、IgM、IgG1、IgG2Cなど）を指す。

【0086】

「 K_D 」という用語は、特定の抗体－抗原相互作用の解離平衡定数を指すことを意図している。開示される本発明の抗体の結合親和性は、標準的な抗体－抗原アッセイ、例えば、競合アッセイ、飽和アッセイ、またはELISAもしくはRIAなどの標準的なイムノアッセイによって測定または決定することができる。

【0087】

50

「微小環境」という用語は、一般に、目的の組織領域内の局所領域を指し、例えば、「腫瘍微小環境」を指すことができる。「腫瘍微小環境」または「TME」という用語は、腫瘍細胞とその環境との間のクロストークを可能にするのに役立つ腫瘍細胞と絶えず相互作用する周囲の微小環境を指す。腫瘍微小環境には、腫瘍の細胞環境、周囲の血管、免疫細胞、線維芽細胞、骨髄由来の炎症細胞、リンパ球、シグナル伝達分子、及び細胞外マトリックスが含まれ得る。腫瘍環境は、成長及び生存を確実にするために腫瘍微小環境によって支援及び影響を受ける腫瘍細胞または悪性細胞を含み得る。腫瘍微小環境には、リンパ球及び骨髄細胞などの腫瘍浸潤免疫細胞も含まれ、これは、抗腫瘍免疫応答、ならびに腫瘍の構造的完全性に寄与する腫瘍関連線維芽細胞及び内皮細胞などの間質細胞を刺激または阻害することができる。間質細胞には、内皮細胞及び周皮細胞など、腫瘍に関連する血管を構成する細胞が含まれ、これらは、構造的完全性（線維芽細胞）に寄与する細胞、ならびに腫瘍関連マクロファージ（TAM）、及び単球、好中球（PMN）、樹状細胞（DC）、T及びB細胞、肥満細胞、ナチュラルキラー（NK）細胞を含む浸潤する免疫細胞である。間質細胞は、腫瘍細胞性の大部分を構成するが、固形腫瘍の主要な細胞型はマクロファージである。

10

【0088】

「調節する」という用語及びその文法上の同等物は、増加または低減（例えば、サイレンシング）、言い換えれば、上方制御または下方制御のいずれかを指す。

【0089】

バイオマーカーの「正常な」発現レベルは、がん罹患していない対象、例えば、ヒト患者の細胞におけるバイオマーカーの発現レベルである。

20

【0090】

バイオマーカーの「過剰発現」または「有意に高いレベルの発現」は、発現を評価するために使用されるアッセイの標準誤差よりも大きい試験試料中の発現レベルを指し、対照試料中（例えば、バイオマーカー関連疾患を有しない健康な対象からの試料）のバイオマーカーの発現活性またはレベル、好ましくは、いくつかの対照試料中のバイオマーカーの平均発現レベルよりも少なくとも10%、及びより好ましくは1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20倍またはそれ以上高いことが好ましい。バイオマーカーの「有意に低いレベルの発現」は、対照試料中（例えば、バイオマーカー関連疾患を有しない健康な対象からの試料）のバイオマーカーの発現レベル、好ましくはいくつかの対照中のバイオマーカーの平均発現レベルよりも少なくとも10%、及びより好ましくは1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20倍またはそれ以上低い試験試料中の発現レベルを指す。

30

【0091】

かかる「有意性」レベルはまた、発現、阻害、細胞傷害性、細胞増殖などのために、本明細書に記載される任意の他の測定されたパラメータに適用され得る。

40

【0092】

「末梢血細胞サブタイプ」という用語は、好酸球、好中球、T細胞、単球、マクロファージ、NK細胞、顆粒球、及びB細胞を含むがこれらに限定されない末梢血に通常見られる細胞型を指す。

【0093】

「予め決定された」バイオマーカー量及び／または活性測定値（複数可）という用語は、ほんの一例として、特定の治療のために選択することができる対象を評価するために使用されるバイオマーカー量及び／または活性測定値であり得、本明細書に記載される1つ

50

以上のバイオマーカーのうちの1つ以上の調節因子などの治療に対する応答を評価し、及び／または疾患状態を評価する。予め決定されたバイオマーカー量及び／または活性測定値（複数可）は、がんの有無に関わらず、患者の集団において決定することができる。予め決定されたバイオマーカー量及び／または活性測定値（複数可）は、すべての患者に等しく適用可能な単一の数値であり得るか、あるいは予め決定されたバイオマーカー量及び／または活性測定値（複数可）は、患者の特定の亜集団に従って変化し得る。対象の年齢、体重、身長、及び他の要因は、個人の予め決定されたバイオマーカー量及び／または活性測定値（複数可）に影響し得る。さらに、予め決定されたバイオマーカーの量及び／または活性は、各対象について個別に決定することができる。一実施形態では、本明細書に記載される方法で決定及び／または比較された量は、絶対測定値に基づく。別の実施形態では、本明細書に記載される方法で決定及び／または比較された量は、比率（例えば、ハウスキーピングもしくは他の一般的に一定のバイオマーカーの発現に対して正規化された細胞比または血清バイオマーカー）などの相対測定値に基づく。予め決定されたバイオマーカー量及び／または活性測定値（複数可）は、任意の好適な標準であり得る。例えば、予め決定されたバイオマーカー量及び／または活性測定値（複数可）は、患者の選定が評価されている同じまたは異なるヒトから得ることができる。一実施形態では、予め決定されたバイオマーカー量及び／または活性測定値（複数可）は、同じ患者の以前の評価から得ることができる。そのような様式で、患者の選定の進行を経時的にモニタリングすることができる。さらに、対照は、対象がヒトである場合、別のヒトまたは複数のヒト、例えば、選択されたヒトの群の評価から得ることができる。そのような様式で、選定が評価されているヒトの選定の程度は、好適な他のヒト、例えば、目的のヒトと同様の状況にある他のヒト、例えば、類似もしくは同じ状態（複数可）に罹患する者、及び／または同じ民族群のヒトと比較することができる。

10

20

【0094】

「予測的」という用語は、バイオマーカー核酸及び／またはタンパク質状態、例えば、所望される可能性を決定するための、治療前、治療中、または治療後の腫瘍の過剰もしくは過少活性、発生、発現、成長、寛解、再発、または抵抗の使用を含む。バイオマーカーのそのような予測的使用は、例えば、（1）コピー数の増加もしくは低減（例えば、FISH、FISHプラスSKY、単一分子配列決定、例えば、当技術分野の少なくともJ. Biotechnol., 86:289-301に記載されているもの、またはqPCRにより）、バイオマーカー核酸の過剰発現もしくは過少発現（例えば、ISH、ノーザンブロット、またはqPCRにより）、バイオマーカータンパク質の増加もしくは低減（例えば、IHCにより）、または例えば、アッセイされたヒトのがん種またはがん試料の約5%を超える、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、100%、またはそれ以上の活性の増加もしくは低減、（2）生物学的試料、例えば、がん罹患するヒトの対象からの組織、全血、血清、血漿、頬側を擦ったもの、唾液、脳脊髄液、尿、便、もしくは骨髓を含む試料中のその絶対的または比較的調節された存在または欠如、（3）がんを有する患者の臨床サブセットにおけるその絶対的または比較的調節された存在または欠如（例えば、T細胞を媒介した細胞傷害性の特定の修飾因子に単独もしくは免疫療法と組み合わせて応答するもの、またはそれに対して耐性を発現するもの）により確認することができる。

30

40

【0095】

「予防（prevent）」、「予防する（preventing）」、「予防（prevention）」、「予防的治療」などの用語は、対象ではないが、疾患、障害、もしくは状態を発症するリスクがある、または発症しやすい対象において、疾患、障害、もしくは状態を発症する可能性を低減することを指す。

【0096】

「プローブ」という用語は、特に意図された標的分子、例えば、バイオマーカー核酸によってコードされるかまたはそれに対応するヌクレオチド転写物もしくはタンパク質と選

50

択的に結合することができる任意の分子を指す。プローブは、当業者によって合成されるか、または適切な生物学的調製物から誘導され得る。標的分子を検出する目的で、本明細書に記載されているように、プローブを標識するように特異的に設計することができる。プローブとして利用できる分子の例には、これらに限定されないが、RNA、DNA、タンパク質、抗体、及び有機分子が含まれる。

【0097】

「比率」という用語は、2つの数値（例えば、スコア、合計など）間の関係を指す。しかし、比率は特定の順序（例えば、a対bまたはa:b）で表すことができ、当該技術分野の通常の知識を有する者は、比率に基づく傾向の観察及び相関を逆転させることができるが、数の間の基礎となる関係は、基礎となる関係の重要性を失うことなく任意の順序で表現できることを認識するであろう。

10

【0098】

「受容体」という用語は、標的器官、組織、または細胞型の細胞の表面に一般的に存在する、天然に存在する分子または分子の複合体を指す。

【0099】

「がん応答」、「免疫療法への応答」、または「T細胞を媒介した細胞傷害性／免疫療法の併用療法の調節因子への応答」という用語は、T細胞を媒介した細胞傷害性の調節因子などのがん媒介物に対する過剰増殖性障害（例えば、がん）の任意の応答、ならびに免疫療法など、好ましくはネオアジュバントもしくはアジュバント療法の開始後の腫瘍の質量及び／または体積の変化に関連する。過剰増殖性障害応答は、例えば、有効性について、またはネオアジュバントもしくはアジュバントの状況で評価することができ、全身介入後の腫瘍のサイズは、CT、PET、マンモグラム、超音波、または触診によって測定された初期のサイズ及び寸法と比較できる。応答は、生検もしくは外科的切除後の腫瘍のノギス測定または病理学的検査によって評価することもできる。応答は、腫瘍体積の変化率のような定量的な方法で、または「病理学的完全寛解」（pCR）、「臨床的完全寛解」（cCR）、「臨床的部分寛解」（cPR）、「臨床的安定疾患」（cSD）、「臨床的進行性疾患」（cPD）、もしくは他の定性的基準のような定性的な方法で記録できる。過剰増殖性障害応答の評価は、ネオアジュバント療法またはアジュバント療法の開始後早期に、例えば、数時間、数日間、数週間後、または好ましくは数ヶ月後に行うことができる。応答評価の典型的なエンドポイントは、ネオアジュバント化学療法の終了時、または残存腫瘍細胞及び／または腫瘍床の外科的除去時である。これは通常、ネオアジュバント療法の開始後3ヶ月である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される治療的処置の臨床的有效性は、臨床的利益率（CBR）を測定することによって決定することができる。臨床的有益率は、完全寛解（CR）にある患者の割合、治療終了後少なくとも6ヶ月の時点で部分寛解（PR）にある患者の数及び安定した疾患（SD）を有する患者の数の合計を決定することによって測定される。この式の簡略表記は、6ヶ月にわたる $CBR = CR + PR + SD$ である。いくつかの実施形態では、特定のがん治療レジメンについてのCBRは、少なくとも25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、またはそれ以上である。がん治療への応答を評価するための追加の基準は、「生存期間」に関連しており、全生存期間としても知られる死亡までの生存期間（該死亡は、原因または腫瘍に関連するもののいずれかに関係し得ない）、「無再発生存期間」（再発という用語には、局在性及び遠隔再発の両方が含まれる）、転移のない生存期間、無疾患生存期間（疾患という用語には、がん及びそれに関連する疾患が含まれる）のすべてが含まれる。該生存期間の長さは、定義された開始点（例えば、診断または治療の開始の時点）及び終了点（例えば、死亡、再発、または転移）を参照することによって計算することができる。さらに、治療の有効性の基準は、化学療法への応答、生存期間の蓋然性、所与の期間内の転移の蓋然性、及び腫瘍再発の蓋然性を含むように拡張することができる。例えば、適切な閾値を決定するために、特定のがん治療レジメンを対象の集団に施すことができ、転帰は、任意のがん治療を施す前に決定されたバイオマーカー測定値と相関させることができる。転帰の測定は、ネオアジュバント

20

30

40

50

設定で与えられた治療に対する病理学的応答であり得る。代替的に、全生存期間及び無疾患生存期間などの転帰指標は、バイオマーカーの測定値が即知であるがん治療後の対象について、一定期間にわたってモニタリングすることができる。特定の実施形態では、投与される用量は、がん治療剤について当技術分野で即知である標準的な用量である。対象がモニタリングされる期間は様々であり得る。例えば、対象は、少なくとも2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、45、50、55、または60ヶ月間モニタリングされ得る。がん治療の転帰に相関するバイオマーカー測定閾値は、実施例のセクションに記載されているものなど、当技術分野で周知の方法を使用して決定することができる。

【0100】

「耐性」という用語は（すなわち、治療的処置に応答しないか、または応答が減少または制限されている）、がん治療に対する応答が5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、もしくはそれ以上、例えば、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、15倍、20倍、もしくはそれ以上、またはその間（境界値を含む）の任意の範囲で減少するなど、がん試料もしくは哺乳動物のがん治療に対する後天的または自然の耐性を指す。応答の減少は、耐性が獲得される前に同じがん試料もしくは哺乳動物と比較することによって、または治療的処置に耐性を有しないとして即知である異なるがん試料もしくは哺乳動物と比較することによって測定することができる。化学療法に対する典型的な後天性耐性は、「多剤耐性」と称される。多剤耐性は、P糖タンパク質によって媒介され得るか、または他のメカニズムによって媒介され得るか、または哺乳類が多剤耐性微生物もしくは微生物の組み合わせに感染した場合に発生し得る。治療的処置に対する耐性の決定は当技術分野で通例であり、通常の熟練した臨床医の技能の範囲内で、例えば、本明細書で「感作」として記載される細胞増殖アッセイ及び細胞死アッセイによって測定することができる。いくつかの実施形態では、「耐性を逆転させる」という用語は、一次がん治療（例えば、化学療法または放射線療法）単独では、未治療腫瘍の腫瘍体積と比較して統計的に有意な腫瘍体積の減少をもたらすことができない状況での未治療腫瘍の腫瘍体積と比較した場合に、一次がん治療（例えば、化学療法または放射線療法）と組み合わせた第2の薬剤の使用が、統計的有意性のレベル（例えば、 $p < 0.05$ ）で腫瘍体積の有意な低減を生成することができることを意味する。これは概して、未治療の腫瘍が対数的に律動的に成長しているときに行われる腫瘍体積測定に適用される。

【0101】

「応答」または「応答性」という用語は、例えば、腫瘍サイズの縮小または腫瘍増殖の阻害という意味でのがん応答を指す。これらの用語は、例えば、再発までの期間の増加によって反映されるように、予後の改善を指すこともあり、これは、再発の証拠がない、または全生存期間の延長がない、第1の事象または死亡としての第2の原発性がんについての第1の再発を検閲するまでの期間であり、これは、治療から何らかの原因による死亡までの期間である。応答する、または応答を有するとは、刺激に曝露された場合に達成される有益なエンドポイントがあることを意味する。代替的に、負または有害な症状は、刺激に曝露されると最小限に抑えられるか、軽減されるか、または減弱される。腫瘍または対象が好ましい応答を示す可能性を評価することは、腫瘍または対象が好ましい応答を示さない（すなわち、応答の欠如を示すか、または応答しない）可能性を評価することと同等であることが理解されよう。

【0102】

「RNA干渉（RNAi）」は、進化的に保存されたプロセスであり、それにより、標的バイオマーカー核酸と同一もしくは非常に類似する配列のRNAの発現または導入は、その標的遺伝子から転写されたメッセンジャーRNA（mRNA）の配列特異的分解または特異的転写後遺伝子サイレンシング（PTGS）をもたらす（Coburn and Cullen（2002）J. Virol. 76:9225を参照されたい）、それにより、標的バイオマーカー核酸の発現を阻害する。一実施形態では、RNAは、二本鎖RN

A (dsRNA) である。このプロセスは、植物、無脊椎動物、及び哺乳類細胞で説明されている。自然界では、RNAi は、dsRNA 特異的エンドヌクレアーゼであるダイサーによって開始され、これは、長い dsRNA の siRNA と称される二本鎖断片への連続的な切断を促進する。siRNA は、標的 mRNA を認識して切断するタンパク質複合体に組み込まれる。RNAi は、標的バイオマーカー核酸の発現を阻害またはサイレンシングするために、核酸分子、例えば、合成 siRNA または RNA 干渉剤を導入することによって開始することもできる。本明細書で使用される場合、「標的バイオマーカー核酸発現の阻害」または「マーカー遺伝子発現の阻害」は、標的バイオマーカー核酸もしくは標的バイオマーカー核酸によってコードされるタンパク質の発現またはタンパク質活性またはレベルの低減を含む。低減は、RNA 干渉剤によって標的化されていない標的バイオマーカー核酸の発現もしくは標的バイオマーカー核酸によってコードされるタンパク質の活性またはレベルと比較して、少なくとも 30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%、またはそれ以上であり得る。

10

【0103】

RNAi に加えて、ゲノム編集を使用して、目的のバイオマーカーの構成的または誘導されたノックアウトまたは変異など、目的のバイオマーカーのコピー数または遺伝子配列を調節することができる。例えば、CRISPR-Cas システムは、ゲノム核酸の正確な編集に使用できる（例えば、非機能的またはヌル変異を作製するために）。かかる実施形態では、CRISPR ガイド RNA 及び／または Cas 酵素を発現させることができる。例えば、ガイド RNA のみを含むベクターは、Cas9 酵素についてトランスジェニックな動物または細胞に投与することができる。同様の戦略を使用することができる（例えば、ジンクフィンガーヌクレアーゼ (ZFN)、転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ (TALEN)、またはホーミングメガヌクレアーゼ (HE)、例えば、MegaTALEN、MegaTev、Tev-mTALEN、CPF1 など）。かかるシステムは当技術分野で周知である（例えば、米国特許第 8,697,359 号、Sander and Joung (2014) Nat. Biotech. 32:347-355、Hale et al. (2009) Cell 139:945-956、Karginov and Hannon (2010) Mol. Cell 37:7、米国特許公開第 2014/0087426 号及び同第 2012/0178169 号、Boch et al. (2011) Nat. Biotech. 29:135-136、Boch et al. (2009) Science 326:1509-1512、Moscou and Bogdanove (2009) Science 326:1501、Weber et al. (2011) PLoS One 6:e19722、Li et al. (2011) Nucl. Acids Res. 39:6315-6325、Zhang et al. (2011) Nat. Biotech. 29:149-153、Miller et al. (2011) Nat. Biotech. 29:143-148、Lin et al. (2014) Nucl. Acids Res. 42:e47 を参照されたい）。かかる遺伝的戦略は、当技術分野で周知の方法に従って、構成的発現システムまたは誘導性発現システムを使用することができる。

20

30

【0104】

本明細書で使用される「RNA 干渉剤」は、RNA 干渉 (RNAi) によって標的バイオマーカー遺伝子の発現を妨害または阻害する任意の薬剤として定義される。かかる RNA 干渉剤には、これらに限定されないが、RNA 干渉 (RNAi) によって標的バイオマーカー核酸の発現を妨害もしくは阻害する、本発明に包括される標的バイオマーカー遺伝子に相同である RNA 分子、またはその断片、短鎖干渉 RNA (siRNA)、及び低分子を含む核酸分子が含まれる。

40

【0105】

少なくとも 1 つのバイオマーカーの存在もしくはレベルを検出または決定するために使用される「試料」という用語は、通常、脳組織、脳脊髄液、全血、血漿、血清、唾液、尿、便（例えば、糞便）、涙、及び任意の他の体液（例えば、上述の「体液」の定義で記載

50

したもの)、または小腸、結腸試料、もしくは外科的切除組織などの組織試料(例えば、生検)である。特定の事例では、本発明に包括される方法は、試料中の少なくとも1つのマーカーの存在もしくはレベルを検出または決定する前に、個体から試料を取得することをさらに含む。

【0106】

「感作」という用語は、がん治療(例えば、抗免疫チェックポイント、化学療法、及び/または放射線療法)による関連するがんのより効果的な治療を可能にする方法でがん細胞または腫瘍細胞を改変することを意味する。いくつかの実施形態では、正常細胞は、正常細胞が治療によって過度に損傷を受けるほどの影響を受けない。治療的処置に対する感受性の増加または感受性の減少は、細胞増殖アッセイ(Tanigawa et al. (1982) Cancer Res. 42:2159-2164)及び細胞死アッセイ(Weisenthal et al. (1984) Cancer Res. 94:161-173、Weisenthal et al. (1985) Cancer Treat Rep. 69:615-632、Weisenthal et al., In: Kaspers G J L, Pieters R, Twentymann P R, Weisenthal L M, Veerman A J P, eds. Drug Resistance in Leukemia and Lymphoma. Langhorne, P A: Harwood Academic Publishers, 1993:415-432、Weisenthal (1994) Contrib. Gynecol. Obstet. 19:82-90)を含むがこれらに限定されない、特定の治療及び以下に記載される方法についての当技術分野での既知の方法に従って測定される。感受性または耐性は、一定期間、例えば、ヒトの場合は6ヶ月間、マウスの場合は4~6週間にわたって腫瘍サイズ減少を測定することにより、動物においても測定できる。組成物または方法は、かかる組成物または方法が欠如する場合の治療感受性または耐性と比較して、治療感受性の増加または耐性の減少が5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、もしくはそれ以上、例えば2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、15倍、20倍、もしくはそれ以上、またはその間(境界値を含む)の任意の範囲である場合、治療的処置に対する応答を感作する。治療的処置に対する感受性または耐性の決定は、当技術分野において通例であり、通常の熟練した臨床医の技能の範囲内である。がん治療の有効性を増強するための本明細書に記載される任意の方法は、がん治療に対して過剰増殖性またはそうでなければがん性細胞(例えば、耐性細胞)を感作するための方法と同等に適用できることを理解されたい。

【0107】

本明細書で「低分子干渉RNA」とも称される「短鎖干渉RNA」(siRNA)は、例えば、RNAiによる標的バイオマーカー核酸の発現を阻害するように機能する薬剤として定義される。siRNAは、化学的に合成され得るか、インビトロ転写によって生成され得るか、または宿主細胞内で生成され得る。一実施形態では、siRNAは、約15~約40ヌクレオチドの長さ、好ましくは約15~約28ヌクレオチド、より好ましくは約19~約25ヌクレオチドの長さ、さらにより好ましくは約19、20、21、または22ヌクレオチドの長さの二本鎖RNA(dsRNA)分子であり、約0、1、2、3、4、または5ヌクレオチドの長さを有する各鎖上に3'及び/または5'のオーバーハングを含めることができる。オーバーハングの長さは、2つの鎖間で独立しており、すなわち、1つの鎖上のオーバーハングの長さは、第2の鎖上のオーバーハングの長さに依存しない。好ましくは、siRNAは、標的メッセンジャーRNA(mRNA)の分解または特定の転写後遺伝子サイレンシング(PTGS)を介してRNA干渉を促進することができる。

【0108】

別の実施形態では、siRNAは、低分子ヘアピン(ステムループとも称される)RNA(shRNA)である。一実施形態では、これらのshRNAは、短い(例えば、17

～29ヌクレオチド、19～25ヌクレオチドなどの領域)アンチセンス鎖と、それに続く4～10ヌクレオチドループ(例えば、4、5、6、7、8、9、または10塩基リンカー領域)、及び類似性センス鎖で構成される。代替的に、センス鎖は、ヌクレオチドループ構造に先行することができ、アンチセンス鎖は後に続くことができる。これらのshRNAは、プラスミド、レトロウイルス、レンチウイルス内に含まれ、例えば、pool I I I U6プロモーターまたは別のプロモーターから発現させることができる(例えば、参照により本明細書に組み込まれる、Stewart, et al. (2003) RNA Apr; 9(4): 493-501を参照されたい)。

【0109】

RNA干渉剤、例えば、siRNA分子は、がんを有するか、またはがんを有するリスクのある患者に投与して、がんで過剰発現されるバイオマーカー遺伝子の発現を阻害し、それにより、対象のがんを治療、予防、または阻害することができる。

【0110】

生物学的に活性な薬剤に適用される「選択的調節因子」または「選択的調節」という用語は、標的との直接または相互作用を介して、標的外の細胞集団、シグナル伝達活性などと比較して、細胞集団、シグナル伝達活性などの標的を調節する薬剤の能力を指す。例えば、タンパク質と別の結合パートナーとの間の別の相互作用、及び／または目的の細胞集団に対するかかる相互作用(複数可)にわたって、タンパク質と1つの天然結合パートナーとの間の相互作用を選択的に阻害する薬剤は、少なくとも1つの他の結合パートナーに指向して、少なくとも約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、110%、120%、130%、140%、150%、160%、170%、180%、190%、2x(倍)、3x、4x、5x、6x、7x、8x、9x、10x、15x、20x、25x、30x、35x、40x、45x、50x、55x、60x、65x、70x、75x、80x、85x、90x、95x、100x、105x、110x、120x、125x、150x、200x、250x、300x、350x、400x、450x、500x、600x、700x、800x、900x、1000x、1500x、2000x、2500x、3000x、3500x、4000x、4500x、5000x、5500x、6000x、6500x、7000x、7500x、8000x、8500x、9000x、9500x、10000x、もしくはそれ以上、またはその間(境界値を含む)の任意の範囲で相互作用を阻害する。かかる測定基準は、通常、相互作用／活性を半分に減少させるために必要な薬剤の相対量で表される。かかる測定基準は、核酸分子の1つ以上の標的配列との結合などの他の選択性配置に適用される。

【0111】

より一般的には、「選択的」という用語は、優先的な作用または機能を指す。「選択的」という用語は、他の標的と比較した目的の特定の対象における優先的な効果の観点から定量化することができる。例えば、測定された変数(例えば、所望の細胞対他の細胞におけるバイオマーカー発現の調節、所望の細胞対他の細胞の濃縮及び／または欠失など)は、10%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、1倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、5.5倍、6倍、6.5倍、7倍、7.5倍、8倍、8.5倍、9倍、9.5倍、10倍、11倍、12倍、13倍、14倍、15倍、16倍、17倍、18倍、19倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、55倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、もしくはそれ以上、またはその間(境界値を含む)の任意の範囲(例えば、50%～16倍)であり得、目的の標的対意図しないまたは所望でない標的において異なる。同じ倍数分析を使用して、所定の組織、細胞集団、測定された変数、及び／または測定された効果など、例えば、細胞比率、過剰増殖性細胞増殖速度または体積、細胞増殖速度、細胞数などにおける効果の程度を確認できる。

【0112】

対照的に、「特異的」という用語は、排他的な作用または機能を指す。例えば、タンパク質と1つの結合パートナーとの間の相互作用の特異的調節は、その相互作用の排他的調節を指し、タンパク質と別の結合パートナーとの間の相互作用の有意な調節を指すものではない。別の例では、予め決定された抗原との抗体の特異的結合は、他の抗原と結合することなく、目的の抗原と結合する抗体の能力を指す。通常、抗体は、およそ 1×10^{-7} M未満、例えば、およそ 10^{-8} M, 10^{-9} M, 10^{-10} M, 10^{-11} M、または分析物として目的の抗原を使用し、リガンドとして抗体を使用する B I A C O R E (登録商標) アッセイ機器における表面プラズモン共鳴 (S P R) 技術によって決定される場合、さらに低い親和性 (K_D) で結合し、予め決定された抗原または密接に関連する抗原以外の非特異的抗原 (例えば、B S A、カゼイン) との結合に対する親和性よりも少なくとも 1.1 倍、1.2 倍、1.3 倍、1.4 倍、1.5 倍、1.6 倍、1.7 倍、1.8 倍、1.9 倍、2.0 倍、2.5 倍、3.0 倍、3.5 倍、4.0 倍、4.5 倍、5.0 倍、6.0 倍、7.0 倍、8.0 倍、9.0 倍、もしくは 10.0 倍、またはそれ以上の親和性で予め決定された抗原と結合する。加えて、 K_D は、 K_A の逆である。「抗原を認識する抗体」及び「抗原に特異的な抗体」という句は、本明細書では「抗原に特異的に結合する抗体」という用語と互換的に使用される。

10

【0113】

「低分子」という用語は当技術分野の用語であり、約 1000 分子量未満または約 500 分子量未満の分子を含む。一実施形態では、低分子は、ペプチド結合を排他的に含まない。別の実施形態では、低分子は、オリゴマーではない。活性についてスクリーニングすることができる例示的な低分子化合物には、これらに限定されないが、ペプチド、ペプチド模倣体、核酸、炭水化物、低有機分子 (例えば、ポリケチド) (Cane et al., (1998) Science 282:63)、及び天然物抽出物ライブラリが含まれる。別の実施形態では、化合物は、小さな有機非ペプチド化合物である。用語は、特に明記しない限り、目的の化学構造のすべての立体異性体、幾何異性体、互変異性体、及び同位体を包含することを意図する。

20

【0114】

「対象」という用語は、動物、脊椎動物、哺乳動物、またはヒト、特に、例えば、実験、診断、及び／または治療の目的で薬剤が投与されるか、または試料が得られるか、または手順が実行されるものを指す。いくつかの実施形態では、対象は、哺乳類、例えば、ヒト、非ヒト霊長類、げっ歯類 (例えば、マウスまたはラット)、家畜 (例えば、ウシ、ヒツジ、ネコ、イヌ、及びウマ)、またはラマ及びラクダなどの他の動物である。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。いくつかの実施形態では、対象は、がんを有するヒト対象である。「対象」という用語は、「患者」と互換的である。

30

【0115】

「生存期間」という用語には、全生存期間としても知られる死亡までの生存期間 (該死亡は、原因または腫瘍に関連するもののいずれかに関係し得ない)、「無再発生存期間」 (再発という用語には、局在性及び遠隔再発の両方が含まれる)、転移のない生存期間、無疾患生存期間 (疾患という用語には、がん及びそれに関連する疾患が含まれる) のすべてが含まれる。該生存期間の長さは、定義された開始点 (例えば、診断または治療の開始の時点) 及び終了点 (例えば、死亡、再発、または転移) を参照することによって計算することができる。さらに、治療の有効性の基準は、化学療法への応答、生存期間の蓋然性、所与の期間内の転移の蓋然性、及び腫瘍再発の蓋然性を含むように拡張することができる。

40

【0116】

「相乗効果」という用語は、がん剤／療法単独の個別の効果の合計よりも大きい、2つ以上の薬剤 (例えば、表 1 及び／または表 2 に記載されるバイオマーカーの調節因子ならびに免疫療法の併用療法) の組み合わせた効果を指す。

【0117】

50

「標的」という用語は、本明細書に記載される薬剤、組成物、及び／または製剤によって調節、阻害、もしくはサイレンシングされる遺伝子または遺伝子産物を指す。標的遺伝子または遺伝子産物には、野生型及び変異型が含まれる。本発明に包括される標的の非限定的で代表的なリストを表1及び表2に提供する。同様に、動詞として使用される「標的」、「標的（複数可）」、または「標的化」という用語は、標的遺伝子または遺伝子産物の活性を調節することを指す。標的化とは、標的遺伝子もしくは遺伝子産物の活性を上方制御または下方制御することを指す。

【0118】

「治療効果」という用語は、薬理学的に活性な物質によって引き起こされる、動物、特に哺乳動物、より詳細にはヒトにおける局所的または全身的な効果を包含する。したがって、この用語は、動物またはヒトにおける疾患の診断、治療、緩和、治療、または予防、あるいは所望の身体的または精神的発達及び状態の増強に使用することを目的とした任意の物質を意味する。用語に包括される予防効果は、疾患もしくは状態の出現を遅延または排除すること、疾患もしくは状態の症状の発症を遅延または排除すること、疾患もしくは状態の進行を減速、停止、または逆転させること、あるいはそれらの任意の組み合わせを含む。

【0119】

薬剤（かかる薬剤を含む組成物及び／または製剤を含む）の「有効量」または「有効用量」という用語は、例えば、選択される投与形態、経路、及び／またはスケジュールに従って細胞または生物に送達される場合に、所望の生物学的及び／または薬理学的効果を達成するのに十分な量を指す。当業者によって理解されるように、有効である特定の薬剤または組成物の絶対量は、所望の生物学的または薬理学的エンドポイント、送達される薬剤、標的組織などのような要因に応じて変化し得る。当業者は、様々な実施形態において、「有効量」が細胞と接触されるか、または単回用量で、もしくは複数回用量の使用を通じて対象に投与され得ることをさらに理解するであろう。「有効量」という用語は、「治療有効量」であり得る。

【0120】

「治療有効量」という用語は、任意の医学的治療に適用可能な合理的な利益／リスク比率で、動物における細胞の少なくとも亜集団において何らかの所望の治療効果を生成するのに有効な薬剤の量を指す。対象化合物の毒性及び治療有効性は、例えば、LD₅₀及びED₅₀を決定するための、細胞培養または実験動物における標準的な薬学的手順によって決定することができる。大きな治療指数を示す組成物が好ましい。いくつかの実施形態では、LD₅₀（致死量）を測定することができ、例えば、薬剤を投与しない場合と比較して、薬剤について少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200%、300%、400%、500%、600%、700%、800%、900%、1000%、またはそれ以上で減少させることができる。同様に、ED₅₀（すなわち、症状の最大の半分の阻害を達成する濃度）を測定することができ、例えば、薬剤を投与しない場合と比較して、薬剤について少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200%、300%、400%、500%、600%、700%、800%、900%、1000%、またはそれ以上で増加させることができる。さらに同様に、IC₅₀（すなわち、がん細胞に対して最大の半分の細胞傷害性または細胞増殖抑制効果を達成する濃度）を測定することができ、例えば、薬剤を投与しない場合と比較して、薬剤について少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200%、300%、400%、500%、600%、700%、800%、900%、1000%、またはそれ以上で増加させることができる。いくつかの実施形態では、アッセイにおけるがん細胞増殖は、少なくとも約10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、またはさらには100%で阻害することができる。別の実施形態では、固形悪性腫瘍において少なくとも約10%、15%、20%、25%、30%

10

20

30

40

50

、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、またはさらには100%の低減を達成することができる。

【0121】

「寛容」または「無応答性」という用語は、刺激、例えば、活性化受容体またはサイトカインを介した刺激に対する、免疫細胞などの細胞の屈折性を含む。無応答は、例えば、免疫抑制剤への曝露または高用量の抗原への曝露のために発生し得る。いくつかの独立した方法が寛容を誘発し得る。1つのメカニズムは「アネルギー」と称され、エフェクター機能を有する細胞に分化するのではなく、細胞が無応答の細胞としてインビボで存続する状態として定義される。かかる屈折性は一般に抗原特異的であり、寛容化抗原への曝露が停止している後も持続する。例えば、T細胞におけるアネルギーは、例えば、IL-2などのサイトカイン産生の欠如を特徴とする。T細胞アネルギーは、T細胞が抗原に曝露され、第2のシグナル（共刺激シグナル）が欠如した状態で第1のシグナル（T細胞受容体またはCD-3を媒介したシグナル）を受け取ると生じる。これらの条件下で、同じ抗原への細胞の再曝露は（共刺激ポリペプチドの存在下で再曝露が生じたとしても）、サイトカイン産生に対する失敗を生じさせ、したがって増殖に失敗する。しかしながら、アネルギーT細胞は、サイトカイン（例えば、IL-2など）と共に培養すると増殖することができる。例えば、T細胞アネルギーは、ELISAによって、または指標細胞株を使用した増殖アッセイによって測定されるTリンパ球によるIL-2産生の欠如によっても観察できる。代替的に、レポーター遺伝子構築物が使用され得る。例えば、アネルギーT細胞は、5' IL-2 遺伝子エンハンサーの制御下にある異種プロモーターまたはエンハンサー内に見ることができるAP1配列の多量体によって誘導されるIL-2 遺伝子転写の開始に失敗する（Kang et al. (1992) Science 257:1134）。別のメカニズムは「疲弊」と称される。T細胞の疲弊は、多くの慢性感染症及びがんの間に発生するT細胞機能障害の状態である。これは、機能的エフェクターまたはメモリーT細胞とは異なるエフェクター機能不良、阻害性受容体の持続的発現、及び転写状態によって定義される。

【0122】

「転写されたポリヌクレオチド」または「ヌクレオチド転写物」は、バイオマーカー核酸の転写及び正常な転写後プロセッシング（例えば、スプライシング）、存在する場合、RNA転写物、RNA転写物の逆転写によって作製された成熟mRNAのすべてもしくは一部に相補的または相同であるポリヌクレオチド（例えば、mRNA、hnRNA、cDNA、またはかかるRNAもしくはcDNAの類似体）である。

【0123】

「治療」という用語は、目的の状態（例えば、疾患または障害）の治療的管理または改善を指す。治療には、対象への薬剤または組成物（例えば、薬学的組成物）の投与が含まれ得るが、これらに限定されない。治療は、通常、対象に有益な様式で、疾患の経過を改変するための試みとして行われる（この用語は、治療を正当化する、もしくは潜在的に正当化する疾患、障害、症候群、または望ましくない状態を示すために使用される）。治療の効果には、疾患または疾患の1つ以上の症状または徴候の逆転、緩和、重症度の軽減、発症の遅延、治癒、進行の阻害、及び／または発生または再発の可能性の低減が含まれ得る。治療の望ましい効果には、疾患の発生または再発の予防、症状の緩和、疾患の任意の直接的または間接的な病理学的結果の減少、転移の予防、疾患進行速度の低減、病状の回復または一次緩和、及び寛解または予後の改善が含まれるが、これらに限定されない。治療剤は、一般集団のメンバーと比較して、疾患を有するか、または疾患を発症するリスクが高い対象に投与することができる。いくつかの実施形態では、治療剤は、疾患を患ったが、もはや疾患の証拠を示さない対象に投与することができる。薬剤は、例えば、明らかな疾患の再発の可能性を低減するために投与することができる。治療剤は、予防的に、すなわち、任意の症状の発症または疾患の発現の前に投与することができる。「予防的治療」は、例えば、疾患が発生する可能性を低減するため、または疾患が発生した場合の重症度を低減するためなど、疾患を発症していない、または疾患の証拠を順番に示さない対象

に医学的及び／または外科的管理を提供することを指す。対象は、疾患を発症するリスクがある（例えば、一般集団と比較した増加したリスク、または疾患を発症する可能性を高める危険因子を有する）として同定することができる。

【0124】

「無応答」という用語は、治療に対するがん細胞の屈折性、または刺激、例えば、活性化受容体もしくはサイトカインを介した刺激に対する免疫細胞などの治療細胞の屈折性を含む。無応答は、例えば、免疫抑制剤への曝露または高用量の抗原への曝露のために発生し得る。本明細書で使用される場合、「アネルギー」または「寛容」という用語は、受容体を媒介した刺激を活性化することに対する屈折性を含む。かかる屈折性は一般に抗原特異的であり、寛容化抗原への曝露が停止している後も持続する。例えば、T細胞におけるアネルギー（無応答とは対照的に）は、例えば、IL-2などのサイトカイン産生の欠如を特徴とする。T細胞アネルギーは、T細胞が抗原に曝露され、第2のシグナル（共刺激シグナル）が欠如した状態で第1のシグナル（T細胞受容体またはCD-3を媒介したシグナル）を受け取ると生じる。これらの条件下で、同じ抗原への細胞の再曝露は（共刺激ポリペプチドの存在下で再曝露が生じたとしても）、サイトカイン産生に対する失敗を生じさせ、したがって増殖に失敗する。しかしながら、アネルギーT細胞は、サイトカイン（例えば、IL-2など）と共に培養すると増殖することができる。例えば、T細胞アネルギーは、ELISAによって、または指標細胞株を使用した増殖アッセイによって測定されるTリンパ球によるIL-2産生の欠如によっても観察できる。代替的に、レポーター遺伝子構築物が使用され得る。例えば、アネルギーT細胞は、5' IL-2遺伝子エンハンサーの制御下にある異種プロモーターまたはエンハンサー内に見ることができるAP1配列の多量体によって誘導されるIL-2遺伝子転写の開始に失敗する（Kang et al. (1992) Science 257:1134）。

【0125】

「ワクチン」という用語は、疾患の予防及び／または治療のための免疫を生成するための組成物を指す。

【0126】

さらに、遺伝コード（以下に示す）で定義されているように、特定のタンパク質のアミノ酸配列と、タンパク質をコードできるヌクレオチド配列との間には、既知の明確な対応関係が存在する。同様に、遺伝暗号によって定義されるように、特定の核酸のヌクレオチド配列と、その核酸によってコードされるアミノ酸配列との間には、既知の明確な対応関係が存在する。

【0127】

遺伝コード

アラニン (Ala, A) GCA, GCC, GCG, GCT

アルギニン (Arg, R) AGA, ACG, CGA, CGC, CGG, CGT

アスパラギン (Asn, N) AAC, AAT

アスパラギン酸 (Asp, D) GAC, GAT

システイン (Cys, C) TGC, TGT

グルタミン酸 (Glu, E) GAA, GAG

グルタミン (Gln, Q) CAA, CAG

グリシン (Gly, G) GGA, GGC, GGG, GGT

ヒスチジン (His, H) CAC, CAT

イソロイシン (Ile, I) ATA, ATC, ATT

ロイシン (Leu, L) CTA, CTC, CTG, CTT, TTA, TTG

リジン (Lys, K) AAA, AAG

メチオニン (Met, M) ATG

フェニルアラニン (Phe, F) TTC, TTT

プロリン (Pro, P) CCA, CCC, CCG, CCT

セリン (Ser, S) AGC, AGT, TCA, TCC, TCG, TCT

スレオニン (Th r、T) A C A、A C C、A C G、A C T
 トリプトファン (T r p、W) T G G
 チロシン (T y r、Y) T A C、T A T
 バリン (V a l、V) G T A、G T C、G T G、G T T
 終結シグナル (終止) T A A、T A G、T G A

遺伝子コードの重要及び周知の特徴は、その冗長性であり、これにより、タンパク質の作製に使用されるほとんどのアミノ酸に対して、1つを超えるコード化ヌクレオチドトリプレットを使用できる（上に示す）。したがって、いくつかの異なるヌクレオチド配列は、所与のアミノ酸配列をコードすることができる。かかるヌクレオチド配列は、すべての生物で同じアミノ酸配列の生成が生じるため、機能的に同等であると見なされる（ただし、特定の生物は他の生物よりも効率的に一部の配列を翻訳できる）。さらに、時折、プリンまたはピリミジンのメチル化バリエーションが所与のヌクレオチド配列内に見出され得る。かかるメチル化は、トリヌクレオチドコドンと対応するアミノ酸との間のコード化関係に影響を与えない。

【0128】

上記を考慮して、バイオマーカー核酸（またはその任意の部分）をコードするDNAまたはRNAのヌクレオチド配列を使用して、遺伝コードを使用してDNAまたはRNAをアミノ酸配列に翻訳することにより、ポリペプチドアミノ酸配列を誘導することができる。同様に、ポリペプチドアミノ酸配列について、ポリペプチドをコードすることができる対応するヌクレオチド配列は、遺伝コードから推定することができる（その冗長性のために、任意の所与のアミノ酸配列に対して複数の核酸配列を生成する）。したがって、ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列の本明細書における記載及び／または開示は、ヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列の記載及び／または開示も含むと見なされるべきである。同様に、本明細書におけるポリペプチドアミノ酸配列の記載及び／または開示は、アミノ酸配列をコードすることができるすべての可能なヌクレオチド配列の記載及び／または開示も含むと見なされるべきである。

【0129】

I I．単球及びマクロファージ

単球は、骨髄由来の免疫エフェクター細胞であり、血液、骨髄、脾臓を循環し、定常状態では増殖が制限されている。「骨髄細胞」という用語は、骨髄もしくは脊髄中の顆粒球または単球の前駆細胞、あるいは骨髄または脊髄中に見られるものとの類似性を指すことができる。骨髄性細胞系統には、末梢血中の循環単球細胞、ならびにそれらが成熟、分化、及び／または活性化の後になる細胞集団が含まれる。これらの集団には、非最終分化骨髄細胞、骨髄由来サプレッサー細胞、及び分化マクロファージが含まれる。分化マクロファージには、非分極及び分極マクロファージ、休止及び活性化マクロファージが含まれる。限定することなく、骨髄系には、顆粒球前駆体、多形核由来サプレッサー細胞、分化多形核白血球、好中球、顆粒球、好塩基球、好酸球、単球、マクロファージ、ミクログリア、骨髄由来サプレッサー細胞、樹状細胞、及び赤血球も含まれる。単球は、末梢血単核細胞（P B M C）内に見られ、B細胞、T細胞、N K細胞などの他の造血細胞及び免疫細胞も含まれる。単球は、単芽球と称される造血幹細胞前駆細胞から骨髄によって産生される。単球は、免疫系で2つの主要な機能を有する：（1）血流を出て、正常な状態下で常在するマクロファージ及び樹状細胞（D C）を補充することができ、（2）それらが組織内の感染部位に迅速に移動し、マクロファージ及び炎症性樹状細胞に分裂／分化して、炎症シグナルに応答して免疫応答を誘発することができる。単球は通常、染色された塗抹標本で大きな二葉核によって同定される。単球はまた、感染中に血液から組織への移動を媒介するケモカイン受容体及び病原体認識受容体を発現する。それらは炎症性サイトカイン及び貪食細胞を産生する。いくつかの実施形態では、目的の単球及び／またはマクロファージは、C D 1 1 b + 発現及び／またはC D 1 4 + 発現に従って同定される。

【0130】

以下で詳細に記載するように、単球はマクロファージに分化することができる。単球は

また、サイトカイン顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）及びインターロイキン4（IL-4）の作用を通してなどにより、樹状細胞に分化することができる。一般に、「単球」という用語は、未分化の単球、ならびにマクロファージ及び樹状細胞を含む、そこから分化する細胞型を包含する。いくつかの実施形態では、「単球」という用語は、未分化の単球を指すことができる。

【0131】

マクロファージは、炎症及び自然免疫応答の重要な免疫エフェクターならびに制御因子である。マクロファージは、不均一で、組織に存在し、最終分化した、先天性骨髄細胞であり、顕著な可塑性を有し、微小環境からの局所的な合図に応答して生理機能を変化させることができ、宿主防御から組織恒常性までの機能的要求のスペクトルを想定することができる（Ginhoux et al. (2016) Nat. Immunol. 17: 34-40）。マクロファージは、体内のほぼすべての組織内に存在する。それらは、組織に常在するマクロファージ、例えば肝臓に常在するクッパー細胞、または循環する単球前駆体（すなわち単球）に由来するかのいずれかであり、主に骨髄及び脾臓の貯蔵所に由来し、定常状態で、または炎症もしくは他の刺激性の合図に応答して組織に移動する。例えば、単球を血液から組織に動員して、骨、肺胞（肺）、中枢神経系、結合組織、胃腸管、肝臓、脾臓、及び腹膜の組織特異的マクロファージを補充することができる。

【0132】

「組織に常在するマクロファージ」という用語は、組織免疫監視、感染への応答及び炎症の解消、及び固有の恒常性機能などの組織特異的及び／または微小解剖学的ニッチ特異的機能を果たす免疫細胞の不均一な集団を指す。組織に常在するマクロファージは、胚の卵黄嚢で発生し、発育中の胎児の特定の組織で成熟し、そこで組織特異的な役割を獲得し、遺伝子発現プロファイルを変化させる。コロニー形成能力を維持する組織に常在するマクロファージの局所増殖は、組織内に成熟マクロファージの集団を直接生じさせることができる。組織に常在するマクロファージは、それらが占有する組織に応じて同定及び命名することもできる。例えば、脂肪組織マクロファージは脂肪組織を占有し、クッパー細胞は肝臓組織を占有し、洞組織球はリンパ節を占有し、肺胞マクロファージ（ダスト細胞）は肺胞を占有し、ランゲルハンス細胞は皮膚及び粘膜組織を占有し、巨細胞につながる組織球は結合組織を占有し、ミクログリアは中枢神経系（CNS）組織を占有し、ホフバウアー細胞は胎盤組織を占有し、糸球体内メサングウム細胞は腎臓組織を占有し、破骨細胞は骨組織を占有し、類上皮細胞は肉芽腫を占有し、赤脾髄マクロファージ（類洞内層細胞）は脾臓組織の赤脾髄を占有し、腹腔マクロファージは腹腔組織を占有し、リソマック細胞はパイエル板組織を占有し、膵臓マクロファージは膵臓組織を占有する。

【0133】

マクロファージは、感染性病原体及び他の炎症応答に対する宿主の防御に加えて、発達、創傷治癒、及び組織修復、ならびに免疫応答の調節を含むがこれらに限定されない、異なる恒常性機能を実行することができる。マクロファージは、貪食作用を介して感染を防御する体内の貪食作用細胞として最初に認識され、自然免疫の必須の構成要素である。病原体及び他の炎症刺激に応答して、活性化されたマクロファージは感染した細菌及び他の微生物を貪食することができ、炎症を刺激し、炎症誘発性分子のカクテルをこれらの細胞内微生物に放出する。病原体を貪食した後、マクロファージは病原性抗原をT細胞に提示し、防御のための適応免疫応答をさらに活性化する。例示的な炎症誘発性分子には、サイトカインIL-1 β 、IL-6、及びTNF- α 、ケモカインMCP-1、CXCL-5、及びCXCL-6、ならびにCD40Lが含まれる。

【0134】

マクロファージは、感染に対する宿主の防御への貢献に加えて、免疫応答への関与とは関係なく、重要な恒常性の役割を果たす。マクロファージは、赤血球を排除する巨大な貪食細胞であり、鉄及びヘモグロビンなどの放出された物質は、宿主が再利用するためにリサイクルすることができる。この排除するプロセスは、それなしでは宿主が生き残れない重要な代謝の寄与である。

【0135】

マクロファージは、組織再構築中に生成される細胞破片の排除にも関与し、アポトーシスを起こした細胞を迅速かつ効率的に排除する。マクロファージは、アポトーシス細胞の排除を介して定常状態の組織恒常性に関与していると考えられる。これらの恒常性排除プロセスは、一般に、スカベンジャー受容体、ホスファチジルセリン受容体、トロンボスポンジン受容体、インテグリン及び補体受容体を含むマクロファージ上の表面受容体によって媒介される。貪食作用を媒介するこれらの受容体は、サイトカイン遺伝子の転写を誘導するシグナル伝達に失敗するか、または抑制性シグナル及び／またはサイトカインを積極的に産生するかのいずれかである。マクロファージの恒常性機能は、他の免疫細胞から独立している。

10

【0136】

マクロファージはまた、外傷または細胞への他の損傷から生じる細胞破片／壊死細胞を排除することができる。マクロファージは、トル様受容体（TLR）、細胞内パターン認識受容体、及びインターロイキン-1受容体（IL-1R）を介して、壊死細胞の破片内に存在する内因性の危険シグナルを検出し、そのほとんどは、アダプタ分子骨髄分化一次応答遺伝子88（MyD88）を介してシグナルを伝達する。細胞破片の排除は、マクロファージの生理機能を著しく改変することができる。壊死を排除するマクロファージは、表面タンパク質の発現の改変、ならびにサイトカイン及び炎症誘発性媒介物の産生を含む、生理機能に劇的な変化を起こすことができる。これらの刺激に応答したマクロファージ表面タンパク質発現の改変は、これらの変化した細胞に固有の生化学的マーカーを同定するために使用できる可能性がある。

20

【0137】

マクロファージは、白色脂肪組織、褐色脂肪組織、肝臓、膵臓などの多くの組織の恒常性を維持する上で重要な機能を有する。組織マクロファージは、変化のカスケードを引き起こして組織細胞を適応させる細胞シグナル伝達分子を放出することにより、組織の状態の変化に迅速に応答することができる。例えば、脂肪組織内のマクロファージは、食事の変化（例えば、白色脂肪組織内のマクロファージ）または低温への曝露（例えば、褐色脂肪組織内のマクロファージ）に応答して、新しい脂肪細胞の産生を調節する。クッパー細胞として知られる肝臓内のマクロファージは、食事の変化に応じてブドウ糖及び脂質の分解を調節する。膵臓内のマクロファージは、高脂肪食に応答してインスリン産生を調節することができる。

30

【0138】

マクロファージはまた、創傷治癒及び組織修復に寄与することができる。例えば、マクロファージは、損傷した組織及び細胞に由来するシグナルに応答して、活性化され、損傷した組織を修復するための組織修復応答を誘発することができる（Minutti et al. (2017) Science 356:1076-1080）。

【0139】

胚発生の間、マクロファージは組織再構築及び器官発達においても重要な役割を果たす。例えば、常在性マクロファージは、新生児マウスの心臓の血管の発達を積極的に形成する（Leid et al. (2016) Circ. Res. 118:1498-1511）。脳内のミクログリアは、胚発生の間に脳の発達においてニューロン及び血管を導く成長因子を産生することができる。同様に、マクロファージが産生するタンパク質であるCD95Lは、ニューロンの表面上にあるCD95受容体と結合し、マウス胚の脳内で血管を発達させ、ニューロン及び血管の発達を促進する（Chen et al. (2017) Cell Rep. 19:1378-1393）。リガンドがないと、ニューロンの分岐頻度が低くなり、結果として生じる成人の脳は、より少ない電気的活性を示し、破骨細胞として知られる単球由来細胞は骨の発達に関与し、これらの細胞を欠くマウスは、大理石骨病として知られるまれな状態である、緻密で硬化した骨を発達させる。マクロファージはまた、乳腺の発達を調整し、出生後初期の網膜の発達を助ける（Wynn et al. (2013) Nature 496:445-455）。

40

50

【0140】

上述のように、マクロファージは免疫系を制御する。T細胞への抗原提示に加えて、マクロファージは、いくつかの条件下で免疫細胞に免疫抑制／抑制シグナルを提供することができる。例えば、精巣では、マクロファージは精子が免疫系によって攻撃されるのを防ぐ環境を作るのを助ける。精巣内の組織に常在するマクロファージは、精子に対する免疫細胞の応答を防ぐ免疫抑制分子を産生する (Mossadegh-Keller et al. (2017) J. Exp. Med. 214:10.1084/jem.20170829)。

【0141】

異なる環境シグナルに応答し、それらの機能的要求と一致するマクロファージの可塑性は、連続体の2つの極端な、すなわち「古典的に活性化された」M1及び「代替的に活性化された」M2マクロファージを含む、一連のマクロファージ活性化状態をもたらした。

【0142】

「活性化」という用語は、検出可能な細胞増殖を誘導するために十分に刺激された、及び／または誘導されたサイトカインの発現及び分泌、貪食作用、細胞シグナル伝達、抗原のプロセッシング及び提示、標的細胞の死滅、炎症誘発性機能などのエフェクター機能を発揮するように刺激されている単球及び／またはマクロファージの状態を指す。

【0143】

「M1マクロファージ」または「古典的に活性化されたマクロファージ」という用語は、炎症誘発性表現型を有するマクロファージを指す。「マクロファージ活性化」という用語（「古典的活性化」とも称される）は、病原体への二次曝露時のBCG (bacillus Calmette-Guerin) 及びListeriaに対するマクロファージの抗原依存性であるが非特異的な増強された殺菌活性を説明するために、1960年代に感染の状況下でMacKanesによって導入された (MacKanes (1962) J. Exp. Med. 116:381-406)。増強は後に、抗原活性化免疫細胞によるTh1応答及びIFN- γ 産生と関連し (Nathan et al. (1983) J. Exp. Med. 158:670-689)、細胞毒性及び抗腫瘍特性に拡張された (Pace et al. (1983) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 80:3782-3786、Celada et al. (1984) J. Exp. Med. 160:55-74)。したがって、サイトカイン分泌、抗原提示、貪食作用、細胞間相互作用、遊走などによって炎症を増強するマクロファージ機能は、炎症誘発性で見なされる。インビトロ及びインビボアッセイは異なるエンドポイントを測定できる：一般的なインビトロ測定には、増殖、遊走、炎症誘発性Th1サイトカイン／ケモカイン分泌及び／または遊走によって測定される炎症誘発性細胞刺激が含まれ、一方で一般的なインビボ測定には、病原体との戦い、組織損傷の即時応答者、他の細胞活性化因子、移動誘導物質などの分析がさらに含まれる。インビトロ及びインビボの両方で、炎症誘発性抗原提示を評価することができる。リポ多糖 (LPS)、特定のトル様受容体 (TLR) アゴニスト、Th1サイトカインインターフェロンガンマ (IFN γ) (例えば、ストレス及び感染に応答してNK細胞によって産生されるIFN γ 、ならびに持続的な産生を伴うTヘルパー細胞)、及びTNFは、M1経路に沿ってマクロファージを分極する。活性化されたM1マクロファージは、微生物を貪食して破壊し、損傷した細胞 (腫瘍細胞及びアポトーシス細胞など) を排除し、適応免疫応答を増加させるためにT細胞に抗原を提示し、高レベルの炎症誘発性サイトカイン (例えば、IL-1、IL-6、及びIL-23)、活性酸素種 (ROS)、及び一酸化窒素 (NO) を産生し、ならびに他の免疫細胞及び非免疫細胞を活性化する。誘導型一酸化窒素シンターゼ (iNOS)、活性酸素種 (ROS) の発現、及びTh1関連サイトカインであるIL-12の産生を特徴とするM1マクロファージは、強力な免疫応答を促進するように良好に適応される。M1マクロファージの代謝は、好気性糖分解の増強、グルコースの乳酸への変換、ペントースリン酸経路 (PPP) を介したフラックスの増加、脂肪酸合成、ならびにコハク酸及びクエン酸の蓄積につながる短縮型トリカルボン酸 (TCA) 回路によって特徴付けられる。

10

20

30

40

50

【0144】

「1型」または「M1様」単球及び／またはマクロファージは、少なくとも1つの炎症誘発性サイトカインを分泌することによって炎症性刺激を生成すること、少なくとも1つの細胞表面活性化分子／その表面上の活性化分子のリガンドを発現すること、炎症誘発性応答を刺激するために、少なくとも1つの他の細胞（他のマクロファージ及び／またはT細胞を含む）を動員／指示／相互作用すること、炎症誘発性の状況で抗原を提示すること、炎症誘発性応答の開始を可能にする部位への移動、または炎症誘発性機能につながると予想される少なくとも1つの遺伝子の発現を開始することのうちの少なくとも1つを特徴とする炎症誘発性応答に寄与することができる単球及び／またはマクロファージである。いくつかの実施形態では、用語には、細胞傷害性CD8+T細胞の活性化、免疫チェックポイント療法などの免疫療法に対するがん細胞の感受性の増加の媒介、及び／または耐性に対するがん細胞の逆転の媒介が含まれる。特定の実施形態では、炎症誘発性状態へのかかる調節は、これらに限定されないが、a) 表面抗原分類80 (CD80)、CD86、MHC II、MHC I、インターロイキン1-ベータ (IL-1 β 、IL-6、CCL3、CCL4、CXCL10、CXCL9、GM-CSF、及び／または腫瘍壊死因子アルファ (TNF- α) の増加した発現及び／または分泌、b) CD206、CD163、CD16、CD53、VSI G4、PSGL-1、TGF β 、及び／またはIL-10の低減した発現及び／または分泌、c) IL-1 β 、TNF- α 、IL-12、IL-18、GM-CSF、CCL3、CCL4、及びIL-23からなる群から選択される少なくとも1つのサイトカインまたはケモカインの増加した分泌、d) IL-10の発現に対するIL-1 β 、IL-6、及び／またはTNF- α の発現の増加した比率、e) 増加したCD8+細胞傷害性T細胞活性化、f) CD8+細胞傷害性T細胞活性化の増加した動員、g) 増加したCD4+ヘルパーT細胞活性、h) CD4+ヘルパーT細胞活性の増加した動員、i) 増加したNK細胞活性、j) NK細胞の増加した動員、k) 増加した好中球活性、l) 増加したマクロファージ活性、及び／またはm) 顕微鏡法で評価した際の、増加した紡錘形の形態、外観の平坦性、及び／または樹状突起の数のうちの1つ以上を含む、いくつかの周知の様式で測定することができる。

10

20

【0145】

すでに炎症誘発性である細胞では、炎症性表現型の増加は、さらなる炎症誘発性状態を指す。

30

【0146】

対照的に、「M2マクロファージ」という用語は、抗炎症性の表現型を有するマクロファージを指す。Th2及び腫瘍由来のサイトカイン、例えば、IL-4、IL-10、IL-13、トランスフォーミング増殖因子ベータ (TGF- β)、プロスタグランジンE2 (PGE2)などは、M2分極を促進することができる。M2マクロファージの代謝プロファイルは、OXPHOS、FAO、解糖系の低減、及びPPPによって定義される。マンノース受容体がマウスマクロファージのTh2 IL-4及びIL-13によって選択的に増強され、マンノシル化リガンドの高いエンドサイトーシス排除を誘導し、主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) クラスII抗原の発現を増加させ、炎症誘発性サイトカイン分泌を減少するという発見は、Stein、Doyle、及び同僚らのIL-4及びIL-13が、IFN- γ の活性化とはまったく異なるが非活性化にはほど遠い状態である、代替的な活性化表現型を誘導するという提唱から導かれた (Martinez and Gordon (2014) F1000 Prime Reports 6:13)。インビトロ及びインビボの定義／アッセイでは、異なるエンドポイントを測定できる：一般的なインビトロエンドポイントには、増殖、遊走、抗炎症性Th2サイトカイン／ケモカイン分泌及び／または遊走によって測定される抗炎症性細胞刺激が含まれ、一方で一般的なインビボM2エンドポイントには、病原体との戦い、組織損傷の遅延／線維化促進応答、他の細胞のTh2分極、遊走誘導物質などを分析することがさらに含まれる。インビトロ及びインビボの両方で、寛容原性抗原提示を評価することができる。

40

【0147】

50

「2型」または「M2様」単球及び／またはマクロファージは、少なくとも1つの抗炎症性サイトカインを分泌することによって抗炎症性刺激を生成すること、その表面上の阻害分子に対して少なくとも1つの細胞表面阻害分子／リガンドを発現すること、抗炎症反応を刺激するために少なくとも1つの他の細胞を動員／指示／相互作用すること、寛容原性の状況下で抗原を提示すること、寛容原性応答の開始を可能にする部位への移動、または寛容原性／抗炎症機能につながると予想される少なくとも1つの遺伝子の発現を開始することのうちの少なくとも1つを特徴とする抗炎症応答に寄与することができる単球及び／またはマクロファージである。特定の実施形態では、炎症誘発性状態へのかかる調節は、上述の1型炎症誘発性状態測定の反対を含むがこれに限定されない、いくつかの周知の方法で測定することができる。

10

【0148】

「増加した炎症性表現型」を有する細胞は、例えば、本発明の少なくとも1つのバイオマーカー（例えば、表1及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的）を調節する薬剤による接触など、本発明の少なくとも1つのバイオマーカー（例えば、表1及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的）の調節後、a) 1つ以上の1型の列挙される基準における増加、及び／またはb) 1つ以上の2型の列挙される基準における低減に関連するより高い炎症誘発性応答能力を有する細胞である。

【0149】

「低減した炎症性表現型」を有する細胞は、例えば、本発明の少なくとも1つのバイオマーカー（例えば、表1及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的）を調節する薬剤による接触など、本発明の少なくとも1つのバイオマーカー（例えば、表1及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的）の調節後、a) 1つ以上の1型の列挙される基準における低減、及び／またはb) 1つ以上の2型の列挙される基準における増加に関連するより高い抗炎症応答能力を有する細胞である。

20

【0150】

したがって、マクロファージは、1型及び2型状態の間の表現型を有する代替的に活性化された状態の連続体を採用することができ（例えば、Biswas et al. (2010) Nat. Immunol. 11: 889-896、Mosser and Edwards (2008) Nat. Rev. Immunol. 8: 958-969、Mantovani et al. (2009) Hum. Immunol. 70: 325-330を参照されたい）、かかる増加または低減した炎症性表現型は上述のように決定することができる。

30

【0151】

本明細書で使用される場合、「代替的に活性化されたマクロファージ」または「代替的に活性化された状態」という用語は、古典的に活性化されたM1炎症誘発性マクロファージ以外の本質的にすべての型のマクロファージ集団を指す。本来、代替的に活性化された状態は、M2型抗炎症性マクロファージにのみ指定される。用語は、生化学、生理学、機能に劇的な違いがあるマクロファージの他のすべての代替的に活性化された状態を含むように拡張されている。

【0152】

例えば、代替的に活性化されたマクロファージの1つの型は、創傷治癒に関与するものである。好塩基球及び肥満細胞によって産生されるIL-4などの組織損傷（例えば、外科的創傷）中に放出される先天的及び適応的シグナルに応答して、組織に常在するマクロファージを活性化して創傷治癒を促進することができる。創傷治癒マクロファージは、高レベルの炎症誘発性サイトカインを産生する代わりに、大量の細胞外マトリックス成分、例えば、キチナーゼ及びキチナーゼ様タンパク質YM1／CHI3L3、YM2、AMCaseならびにスタビリンを分泌し、これらはすべて炭水化物及びマトリックス結合活性を示し、組織の修復に関与する。

40

【0153】

代替的に活性化されたマクロファージの別の例は、自然免疫応答及び適応免疫応答によ

50

って誘導され得る制御性マクロファージを含む。制御性マクロファージは、免疫制御性機能に寄与することができる。例えば、マクロファージは、視床下部－下垂体－副腎（H P A）軸からのホルモン（例えば、糖質コルチコイド）に応答して、宿主の防御及び炎症誘発性サイトカインの転写の阻害などの炎症機能が阻害された状態をとることができる。制御性マクロファージは、制御性サイトカイン T G F - β を産生して、特定の条件下、例えば適応免疫応答の後期段階で免疫応答を弱めることができる。多くの制御性マクロファージは、共刺激分子（例えば、C D 8 0 及び C D 8 6）を高レベルで発現し、したがって、T 細胞に対して抗原提示を増強することができる。

【0154】

多くの刺激／合図は、制御性マクロファージの分極化を誘導することができる。合図には、これらに限定されないが、T L R アゴニスト及び免疫複合体、アポトーシス細胞、I L - 1 0、プロスタグランジン、G P c R リガンド、アデノシン、ドーパミン、ヒスタミン、スフィンゴシン 1 - リン酸、メラノコルチン、血管作動性腸管ペプチド、ならびにシグレック - 9 の組み合わせが含まれる。寄生虫、ウイルス、細菌などのいくつかの病原体は、制御性マクロファージの分化を特異的に誘導し、病原体の死滅に不完全性をもたらし、感染した微生物の生存及び拡散を促進する。

【0155】

制御性マクロファージは、いくつかの共通の特徴を共有する。例えば、制御性マクロファージは、抗炎症作用を誘導するために 2 つの刺激を必要とする。異なる合図／刺激によって誘導される制御性マクロファージ亜集団間の違いも観察され、それらの不均一性を反映している。

【0156】

制御性マクロファージはまた、代謝、発達中、恒常性の維持に見られる様々な亜集団を含む、マクロファージの不均一な集団である。一例では、代替的に活性化されたマクロファージの亜集団は、M - C S F / G M - C S F、C D 1 6 リガンド（免疫グロブリンなど）、及び I F N - γ （P C T 出願公開第 W O 2 0 1 7 / 1 5 3 6 0 7 号）の存在下で誘導できる固有の免疫制御性を備えた免疫制御性マクロファージである。

【0157】

組織内のマクロファージは、時間の経過と共にインビボでそれらの活性化状態を変化させることができる。この動的性は、組織へ遊走するマクロファージの一定の流入、活性化されたマクロファージの動的変化、及び休止状態に戻るマクロファージを反映する。いくつかの条件では、環境内の異なるシグナルがマクロファージを異なる活性化状態の混合に誘導することができる。例えば、慢性創傷を有する状態では、時間の経過に伴うマクロファージは、炎症誘発性活性化亜集団、創傷治癒促進性であるマクロファージ、及びいくつかの分解促進活性を示すマクロファージを含み得る。非病理学的条件下では、免疫刺激性及び免疫制御性マクロファージのバランスの取れた集団が免疫系に存在する。いくつかの疾患状態では、バランスが崩れ、不均衡が多くの臨床状態を引き起こす。

【0158】

マクロファージの明らかな可塑性はまた、それらが疾患状態で受ける環境の合図に対して不安定な応答をもたらす。マクロファージは、様々な疾患状態に応答して再分極することができ、明確な特徴を示す。一例は、末梢血単球から腫瘍組織に誘引され、濾過されるマクロファージであり、これはしばしば「腫瘍関連マクロファージ」（「T A M」）または「腫瘍浸潤マクロファージ」（「T I M」）と称される。腫瘍関連マクロファージは、腫瘍内の最も豊富な炎症性細胞であり、高い T A M 密度及びほとんどのがんの予後不良の間に有意な相関が見られた（Z h a n g e t a l .（2 0 1 2）P l o S O n e 7 : e 5 0 9 4 6 . 1 0 . 1 3 7 1 / j o u r n a l . p o n e . 0 0 5 0 9 4 6）。

【0159】

T A M は、M 1 様炎症誘発性及び M 2 様抗炎症性亜集団の両方の混合集団である。新形成の初期段階では、炎症誘発性の表現型を有する古典的に活性化されたマクロファージが正常酸素状態の腫瘍領域に存在し、形質転換された腫瘍細胞の早期根絶に寄与すると考え

10

20

30

40

50

られている。しかしながら、腫瘍が成長して進行するにつれて、後期腫瘍のTAMの大部分は、腫瘍の低酸素領域に存在するM2様制御性マクロファージである。マクロファージのこの表現型の変化は、腫瘍細胞外マトリックス、無酸素環境、腫瘍細胞から分泌されるサイトカインなどの腫瘍微小環境刺激によって著しく影響を受ける。M2様TAMは、創傷治癒マクロファージ及び制御性マクロファージのハイブリッド活性化状態を示し、高レベルのIL-10を産生するが、IL-12をほとんどまたはまったく産生しないこと、不完全なTNF産生、抗原提示細胞の抑制、及び腫瘍血管新生への寄与を含む様々な固有の特徴を示す。

【0160】

一般に、TAMはM2表現型を特徴とし、IL-10及びIL-1 β の産生を介してM1マクロファージを媒介した炎症を抑制する。したがって、TAMは、増殖及び浸潤のための栄養素ならびに成長シグナルを提供し、新しい血管の作製（すなわち、血管新生）を促進する創傷治癒（すなわち、抗炎症）経路の活性化を通じて腫瘍の成長及び転移を促進する。さらに、TAMは、免疫系の他の要素が腫瘍を認識して攻撃するのを防ぐ抗炎症シグナルを分泌することにより、免疫抑制腫瘍の微小環境に貢献する。TAMは、多くの種類のがん（例えば、乳癌、星状細胞腫、頭頸部扁平上皮癌、乳頭状腎細胞癌II型、肺癌、膵臓癌、胆嚢癌、直腸癌、神経膠腫、古典的ホジキンリンパ腫、卵巣癌、及び結腸直腸癌）におけるがんの成長、増殖、及び転移を促進する上で重要な役割を果たしていることが報告されている。一般に、TAMの大きな集団により特徴付けされるがんは、疾患の予後不良と関連している。

【0161】

多様な機能及び活性化状態は、適切に制御されていない場合に危険な結果をもたらし得る。例えば、古典的に活性化されたマクロファージは、宿主組織に損傷を生じさせ、周囲の組織を素因とし、過剰に活性化されるとグルコース代謝に影響を与え得る。

【0162】

多くの疾患状態では、マクロファージ活性化状態のバランスの取れた動態が妨害され、不均衡が疾患を引き起こす。例えば、腫瘍にはマクロファージが豊富に存在する。マクロファージは、がんの75パーセントに見られる。攻撃型のがんは、マクロファージ及び他の免疫細胞のより高い浸潤に関連する場合が多い。ほとんどの悪性腫瘍では、TAMは、がん細胞の生存、増殖、浸潤、血管外遊出及び転移の促進、血管新生の刺激、細胞外マトリックスの再構築、ならびに抗腫瘍免疫の抑制を含む、いくつかの腫瘍促進機能を発揮する（Qian and Pollard, 2010, Cell, 141(1): 39-51）。それらはまた、オルニチン、VEGF、EGF、TGF- β などの成長促進分子を生成する可能性もある。

【0163】

TAMは、腫瘍微小環境で遭遇したCSF1及びIL4/IL13に応答して、腫瘍の成長及び生存を刺激する。TAMはまた、MMP類、カテプシン及びuPA及びマトリックス再構築酵素（例えば、リシルオキシダーゼ及びSPARC）などのプロテアーゼの発現を介して腫瘍微小環境をリモデリングすることもできる。

【0164】

TAMは、腫瘍の悪性状態の移行に必要な腫瘍組織の血管の劇的な増加を調節する腫瘍血管新生において重要な役割を果たす。これらの血管新生TAMは、アンジオポエチン受容体TIE2を発現し、VEGFファミリーのメンバー、TNF α 、IL1 β 、IL8、PDGF、及びFGFなどの多くの血管新生分子を分泌する。

【0165】

マクロファージの亜集団の多様性は、これらの個々の腫瘍促進機能を実行する。これらのTAMは、マクロファージ浸潤の程度、及び腫瘍の種類によって表現型が異なる。例えば、ヒト肝細胞癌の詳細なプロファイリングは、解剖学的位置、及び腫瘍促進性、及び抗腫瘍性の観点から定義される様々なマクロファージサブタイプを示す。M2様マクロファージは、TAMの腫瘍促進機能の主要なリソースであることが示されている。M2様TAM

Mは、抗がん治療の有効性に影響を与え、治療抵抗性に寄与し、従来のがん治療後の腫瘍再発を仲介することが示されている。

【0166】

III. 単球及び／またはマクロファージ炎症性表現型を調節するために有用な標的ならびにバイオマーカー

本発明は、単球及び／またはマクロファージ炎症性表現型を調節するために有用なバイオマーカー（例えば、表1及び表2に列挙される標的）、ならびに対応する免疫応答（例えば、抗がんマクロファージ免疫療法を増加させるため）を包含する。

【0167】

表1は、標的の遺伝子情報を提供し、本明細書に記載される抗体、siRNAなどのような標的を下方制御する薬剤によるそれらの下方制御は、炎症性表現型（例えば、1型表現型）の増加に関連し、その結果として生じる。

【0168】

表2は、標的の遺伝子情報を提供し、本明細書に記載される抗体、siRNAなどのような標的を下方制御する薬剤によるそれらの下方制御は、炎症性表現型（例えば、2型表現型）の低減に関連し、その結果として生じる。

【0169】

本発明に包括される遺伝子座及びバイオマーカー（例えば、表1及び2に記載されるバイオマーカー）の核酸ならびにアミノ酸配列情報は、当技術分野で周知であり、米国国立バイオテクノロジー情報センター（NCBI）などの公的に利用可能なデータベースで容易に入手可能である。例えば、公的に利用可能な配列データベースに由来する例示的な核酸及びアミノ酸配列を以下に提供する。

【0170】

以下でさらに論じるように、単球及び／またはマクロファージにおいて本発明に包括されるバイオマーカーの発現、翻訳、分解、量、細胞内局在、及び他の活性を調節する薬剤は、これらの細胞の炎症性表現型を調節するだけでなく、これらの細胞によって媒介される免疫応答を調節するのに有用である。

【0171】

ヒト配列に対する多数の代表的なオルソログが以下に提供されるが、いくつかの実施形態では、ヒトバイオマーカー（その調節剤及び調節剤を含む）が好ましい。いくつかのバイオマーカーについて、ヒトにおけるそのようなバイオマーカーによって媒介される免疫応答は、ヒトの免疫系と他の脊椎動物の免疫系との間の違いを考慮すると、特に有用であると考えられている。

【0172】

「SIGLEC9」という用語は、細胞へのシアル酸依存性結合を媒介する推定接着分子である、シアル酸結合Ig様レクチン9を指す。SIGLEC9は、アルファ-2, 3-またはアルファ-2, 6-連結シアル酸と優先的に結合する。シアル酸認識部位は、同じ細胞表面上のシアル酸とのシス相互作用によって遮蔽され得る。関連する経路の中には、自然免疫系ならびにクラスIMHCを媒介した抗原のプロセッシング及び提示がある。いくつかの実施形態では、ヒトにおける染色体19q上に位置するSIGLEC9遺伝子は、12個のエクソンからなる。チンパンジー、アカゲザル、及びマウスからのオルソログが即知である。Siglectm1Crocと称されるノックアウトマウス系統が生成された(McMillan et al. (2013) Blood 121(11): 2084-2094)。いくつかの実施形態では、ヒトSIGLEC9タンパク質は、463個のアミノ酸を有し、及び／または50082Daの分子量を有する。いくつかの実施形態では、SIGLEC9タンパク質は、免疫受容体チロシン系阻害剤モチーフ(ITIM)と称される細胞質モチーフの1つのコピーを含む。このモチーフは、細胞応答の調節に関与する。リン酸化されたITIMモチーフは、いくつかのSH2含有ホスファターゼのSH2ドメインと結合できる。

【0173】

「S I G L E C 9」という用語は、断片、バリエント（例えば、対立遺伝子バリエント）、及びその誘導体を含むことを意図している。代表的なヒトS I G L E C 9 c D N A及びヒトS I G L E C 9タンパク質配列は当技術分野で周知であり、米国国立バイオテクノロジー情報センター（N C B I）から公に入手可能である（例えば、n c b i . n l m . n i h . g o v / g e n e / 2 7 1 8 0を参照されたい）。例えば、少なくとも2つの異なるヒトS I G L E C 9アイソフォームが即知である。ヒトS I G L E C 9アイソフォーム1（N P _ 0 0 1 1 8 5 4 8 7 . 1）は、バリエント1（N M _ 0 0 1 1 9 8 5 5 8 . 1）によってコード可能であり、それはより長い転写物である。ヒトS I G L E C 9アイソフォーム2（N P _ 0 5 5 2 5 6 . 1）は、転写物バリエント2（N M _ 0 1 4 4 4 1 . 2）によってコード可能であり、アイソフォーム1と比較して3'UTR及び3'コード領域が異なる。コードされたアイソフォーム2は、アイソフォーム1と比較して短く、異なるC末端を有する。ヒト以外の生物におけるS I G L E C 9オルソログの核酸及びポリペプチド配列が周知であり、例えば、チンパンジーS I G L E C 9（X M _ 0 2 4 3 5 1 6 1 8 . 1及びX P _ 0 2 4 2 0 7 3 8 6 . 1、ならびにX M _ 0 0 3 3 1 6 5 6 6 . 5及びX P _ 0 0 3 3 1 6 6 1 4 . 2）、アカゲザルS I G L E C 9（X M _ 0 1 5 1 2 4 6 9 1 . 1及びX P _ 0 1 4 9 8 0 1 7 7 . 1、X M _ 0 0 1 1 1 4 5 6 0 . 3及びX P _ 0 0 1 1 1 4 5 6 0 . 2、X M _ 0 1 5 1 2 4 6 9 2 . 1及びX P _ 0 1 4 9 8 0 1 7 8 . 1）、及びマウスS I G L E C 9（N M _ 0 3 1 1 8 1 . 2及びN P _ 1 1 2 4 5 8 . 2）が含まれる。S I G L E C 9オルソログの代表的な配列を以下の表1に示す。
【0174】

S I G L E C 9タンパク質を検出するために好適な抗S I G L E C 9抗体は当技術分野で周知であり、例えば、抗体、M A B 1 1 3 9及びA F 1 1 3 9（R & D s y s t e m s、M i n n e a p o l i s、M N）、抗体、M A B 1 1 3 9、N B P 1 - 4 7 9 6 9、A F 1 1 3 9、N B P 2 - 2 7 0 7 0、及びN B P 1 - 8 5 7 5 5（N o v u s B i o l o g i c a l s、L i t t l e t o n、C O）、抗体、a b 8 9 4 8 4、a b 9 6 5 4 5、及びa b 1 9 7 9 8 1（A b C a m、C a m b r i d g e、M A）、抗体、カタログ番号：C F 5 0 0 3 8 2及びT A 5 0 0 3 8 2（O r i g e n e、R o c k v i l l e、M D）などが含まれる。他の抗S I G L E C 9抗体も即知であり、例えば、米国特許公開第U S 2 0 1 7 / 0 3 0 6 0 1 4号、同第U S 2 0 1 9 / 0 0 8 5 0 7 7号、同第U S 2 0 1 9 / 0 0 2 3 7 8 6号、及び同第U S 2 0 1 8 / 0 2 4 4 7 7 0号に記載されているものも含まれる。さらに、S I G L E C 9発現を検出するための試薬が周知である。S I G L E C 9の複数の臨床検査は、N I H G e n e t i c T e s t i n g R e g i s t r y（G T R（登録商標））で利用可能である（例えば、G T R検査ID：G T R 0 0 0 5 4 7 5 3 3 . 2、F u l g e n t C l i n i c a l D i a g n o s t i c s L a b（T e m p l e C i t y、C A）から提供）。さらに、S I G L E C 9発現を減少するための複数のs i R N A、s h R N A、C R I S P R構築物は、O r i g e n e T e c h n o l o g i e s（R o c k v i l l e、M D）からのs i R N A製品# S R 3 0 9 0 2 2、s h R N A製品# T G 3 0 9 4 4 3、T L 3 0 9 4 4 3、及びC R I S P R製品# K N 2 0 6 6 7 4、S a n t a C r u zからのC R I S P R g R N A製品（s c - 4 0 6 6 7 5及びs c - 4 0 6 6 7 5 - K O - 2）、ならびにS a n t a C r u zからのR N A i製品（カタログ番号s c - 1 0 6 5 5 0及びs c - 1 5 3 4 6 2）など、上記に参照した企業の商用製品リストに記載されている。この用語は、S I G L E C 9分子に関して本明細書に記載される特徴の任意の組み合わせを指すためにさらに使用できることに留意されたい。例えば、配列構成、パーセンテージ同定、配列長、ドメイン構造、機能的活性などの任意の組み合わせを使用して、本発明に包括されるS I G L E C 9分子を説明することができる。

【0175】

「V S I G 4」という用語は、免疫調節タンパク質のB 7ファミリーに構造的に関連するタンパク質を含む、4つのVセット及び免疫グロブリンドメインを含むVセット及び免疫グロブリンドメインを指す。V S I G 4タンパク質は、T細胞応答の負の制御因子であ

る。また、補体成分3断片C3b及びiC3bの受容体でもある。VSI G4タンパク質は貪食細胞受容体であり、T細胞増殖及びIL2産生の強力な負の制御因子である。また、代替的な補体経路転換酵素の強力な阻害剤でもある。VSI G4に関連する疾患には、T細胞／組織球に富む大細胞型B細胞リンパ腫及びランゲルハンス細胞肉腫が含まれる。その関連する経路の中には、補体及び凝固カスケードがある。いくつかの実施形態では、ヒトにおける染色体Xq上に位置するVSI G4遺伝子は、8個のエクソンからなる。チンパンジー、アカゲザル、イヌ、マウス、及びラットからのオルソログが即知である。Vsig4^{tm1Gne} (Helmy et al., (2006) Cell 124:915-927) 及びVsig4^{tm1b} (EUCOMM) Hmg u (Skarnes et al., (2011) Nature 474:337-342) を含むノックアウトマウス系統が存在する。いくつかの実施形態では、ヒトVSI G4タンパク質は、399個のアミノ酸及び／または43987Daの分子量を有する。

10

【0176】

「VSI G4」という用語は、断片、バリエント（例えば、対立遺伝子バリエント）、及びその誘導体を含むことを意図している。代表的なヒトVSI G4 cDNA及びヒトVSI G4タンパク質配列は当技術分野で周知であり、米国国立バイオテクノロジー情報センター（NCBI）から公に入手可能である（例えば、ncbi.nlm.nih.gov/gene/11326を参照されたい）。例えば、少なくとも5つの異なるヒトVSI G4アイソフォームが即知である。ヒトVSI G4アイソフォーム1（NP_009199.1）は、転写物バリエント1（NM_007268.2）によってコード可能であり、それは最長の転写物である。ヒトVSI G4アイソフォーム2（NP_001093901.1）は、転写物バリエント2（NM_001100431.1）によってコード可能であり、バリエント1と比較して代替的なインフレームセグメントが欠損する。ヒトVSI G4アイソフォーム3（NP_001171760.1）は、転写物バリエント3（NM_001184831.1）によってコード可能であり、バリエント1と比較して複数の違いを有する。ヒトVSI G4アイソフォーム4（NP_001171759.1）は、転写物バリエント4（NM_001184830.1）によってコード可能であり、バリエント1と比較して3'UTR及び3'コード領域が異なる。ヒトVSI G4アイソフォーム5（NP_001244332.1）は、転写物バリエント5（NM_001257403.1）によってコード可能であり、バリエント1と比較して3'コード領域内の2つの代替的なインフレームエクソンを欠損する。ヒト以外の生物におけるVSI G4オルソログの核酸及びポリペプチド配列が周知であり、例えば、チンパンジーVSI G4（NM_001279873.1及びNP_001266802.1）、アカゲザルVSI G4（XM_015127596.1及びXP_014983082.1、XM_015127593.1及びXP_014983079.1、XM_015127595.1及びXP_014983081.1、XM_001099264.2及びXP_001099264.2、ならびにXM_015127594.1及びXP_014983080.1）、イヌVSI G4（XM_005641424.3及びXP_005641481.1、XM_005641423.3及びXP_005641480.1、XM_022416007.1及びXP_022271715.1、XM_005641421.3及びXP_005641478.1、ならびにXM_005641422.3及びXP_005641479.1）、マウスVSI G4（NM_177789.4及びNP_808457.1）、及びラットVSI G4（NM_001025004.1及びNP_001020175.1）が含まれる。VSI G4オルソログの代表的な配列を以下の表1に示す。

20

30

40

【0177】

VSI G4タンパク質を検出するために好適な抗VSI G4抗体は当技術分野で周知であり、例えば、抗体、AF4646及びAF4674（R&D systems、Minneapolis、MN）、抗体、NBP1-86843、AF4646、AF4674、及びNBP1-69631（Novus Biologicals、Littleton

50

n、CO)、抗体、ab56037、ab197161、及びab138594 (AbCam、Cambridge、MA)、抗体、カタログ番号:TA346124 (Origene、Rockville、MD)、抗体、05及び202 (Sino Biological、Beijing、China)などが含まれる。他の抗VSI G4抗体も即知であり、例えば、米国特許公開第US2009/0162356A1号及び同第US2018/0371095A1号に記載されているものも含まれる。さらに、VSI G4発現を検出するための試薬が周知である。VSI G4の複数の臨床検査は、NIH Genetic Testing Registry (GTR (登録商標))で利用可能である (例えば、GTR検査ID:GTR000544515. 2、Fulgent Clinical Diagnostics Lab (Temple City、CA)から提供) 10。さらに、VSI G4発現を減少するための複数のsiRNA、shRNA、CRISPR構築物は、Origene Technologies (Rockville、MD)からのsiRNA製品#SR323415、shRNA製品#TG308440、TL308440、TF308440、及びCRISPR製品#KN203751、Applied Biological Materials (K7367508)及びSanta CruzからのCRISPR gRNA製品 (sc-404067)、ならびにSanta CruzからのRNAi製品 (カタログ番号sc-72190及びsc-72196)など、上記に参照した企業の商用製品リストに記載されている。この用語は、VSI G4分子に関して本明細書に記載される特徴の任意の組み合わせを指すためにさらに使用 20できることに留意されたい。例えば、配列構成、パーセンテージ同定、配列長、ドメイン構造、機能的活性などの任意の組み合わせを使用して、本発明に包括されるVSI G4分子を説明することができる。

【0178】

「CD74」という用語は、CD74を指す。この遺伝子によってコードされるタンパク質は、クラスII主要組織適合遺伝子複合体(MHC)と結合し、免疫応答の抗原提示を調節する重要なシャペロンである。また、サイトカインマクロファージ遊走阻止因子(MIF)の細胞表面受容体としても機能し、コードされたタンパク質に結合すると、生存経路及び細胞増殖を開始する。CD74タンパク質はアミロイド前駆体タンパク質(APP)とも相互作用し、アミロイドベータ(Aベータ)の産生を抑制する。さらに、CD74タンパク質は、合成直後に複合体のペプチドフリークラスIIアルファ/ベータヘテロ 30ダイマーを安定化し、小胞体からエンドソーム/リソソームシステムへの複合体の輸送を指示することにより、MHCクラスII抗原プロセッシングにおいて重要な役割を果たし、抗原プロセッシング及び抗原ペプチドのMHCクラスIIとの結合が生じる。CD74タンパク質は、サイトカインMIFの細胞表面受容体として機能する。CD74に関連する疾患には、未分化多形性肉腫及びマントル細胞リンパ腫が含まれる。その関連する経路の中には、血小板サイトゾルCa²⁺の上昇及び自然免疫系への応答がある。いくつかの実施形態では、ヒトにおける染色体5q上に位置するCD74遺伝子は、9個のエクソンからなる。チンパンジー、アカゲザル、イヌ、マウス、ラット、ニワトリ、及びカエルからのオルソログが即知である。CD74^{tm1D*o*i} (Viville et al. (1993) Cell 72:635-648)、CD74^{tm1L*i*z} (Bikoff et 40al. (1993) J Exp Med 177:1699-1712)、CD74^{tm1E*a*e} (Elliot et al. (1994) J Exp Med 179:681-694)、及びCD74^{tm1A*n*j*m*} (Barlow et al. (2010) Nat Med 16:59-66)、及びCD74^{tm2L*i*z} (Takaesu et al. (1995) Immunity 3:385-396)を含むノックアウトマウス系統が存在する。いくつかの実施形態では、ヒトCD74タンパク質は、296個のアミノ酸及び/または33516Daの分子量を有する。いくつかの実施形態では、CD74タンパク質は、MHC2相互作用ドメイン、クラスII MHC関連不変鎖三量体化ドメイン、及びサイログロブリンI型リピートを含む。

【0179】

10

20

30

40

50

「CD74」という用語は、断片、バリエーション（例えば、対立遺伝子バリエーション）、及びその誘導体を含むことを意図している。代表的なヒトCD74 cDNA及びヒトCD74タンパク質配列は当技術分野で周知であり、米国国立バイオテクノロジー情報センター（NCBI）から公に入手可能である（例えば、[ncbi.nlm.nih.gov/gene/972](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/972)を参照されたい）。例えば、少なくとも3つの異なるヒトCD74アイソフォームが即知である。ヒトCD74アイソフォームA（NP_001020330.1）は、転写物バリエーション1（NM_001025159.2）によってコード可能であり、それは最長の転写物である。ヒトCD74アイソフォームB（NP_004346.1）は、転写物バリエーション2（NM_004355.3）によってコード可能であり、バリエーション1と比較して3'コード領域内のインフレームエクソンが欠損する。ヒトCD74アイソフォームC（NP_001020329.1）は、転写物バリエーション3（NM_001025158.2）によってコード可能であり、バリエーション1と比較して3'コード領域内に3つの連続したエクソンが欠損し、フレームシフトが生じる。ヒト以外の生物におけるCD74オルソログの核酸及びポリペプチド配列が周知であり、例えば、チンパンジーCD74（NM_001144836.1及びNP_001138308.1）、アカゲザルCD74（XM_015141237.1及びXP_014996723.1、ならびにXM_015141236.1及びXP_014996722.1）、イヌCD74（XM_536468.7及びXP_536468.5、ならびにXM_005619298.3及びXP_005619355.1）、マウスCD74（NM_001042605.1及びNP_001036070.1、ならびにNM_010545.3及びNP_034675.1）、ラットCD74（NM_013069.2及びNP_037201.1）、ニワトリCD74（XM_015293754.2及びXP_015149240.1）、及びカエルCD74（NM_001197110.1及びNP_001184039.1）が含まれる。CD74オルソログの代表的な配列を以下の表1に示す。

10

20

【0180】

CD74タンパク質を検出するために好適な抗CD74抗体は当技術分野で周知であり、例えば、抗体、AF3590及びMAB35901（R&D systems、Minneapolis、MN）、抗体、NBP2-29465、NBP2-66762、NBP1-33109、及びNBP1-85225（Novus Biologicals、Littleton、CO）、抗体、ab9514、ab22603、及びab108393（AbCam、Cambridge、MA）、抗体、カタログ番号：CF507339及びTA507339（Origene、Rockville、MD）などが含まれる。他の抗CD74抗体も即知であり、例えば、米国特許公開第US2014/0030273号、同第US2017/0173151号、同第US7312318号、及び同第US2017/0253656号に記載されているものも含まれる。さらに、CD74発現を検出するための試薬が周知である。CD74の複数の臨床検査は、NIH Genetic Testing Registry（GTR（登録商標））で利用可能である（例えば、GTR検査ID：GTR000532717.2、Fulgent Clinical Diagnostics Lab（Temple City、CA）から提供）。さらに、CD74発現を減少するための複数のsiRNA、shRNA、CRISPR構築物は、Origene Technologies（Rockville、MD）からのsiRNA製品#SR300649、shRNA製品#TR314068、TL314068、TG314068、及びCRISPR製品#KN205824、Applied Biological Materials（K6656308）及びSanta CruzからのCRISPR gRNA製品（sc-400279）、ならびにSanta CruzからのRNAi製品（カタログ番号sc-35023及びsc-42802）など、上記に参照した企業の商用製品リストに記載されている。この用語は、CD74分子に関して本明細書に記載される特徴の任意の組み合わせを指すためにさらに使用することに留意されたい。例えば、配列構成、パーセンテージ同定、配列長、ドメイン構造、

30

40

50

機能的活性などの任意の組み合わせを使用して、本発明に包括されるCD74分子を説明することができる。

【0181】

「CD207」という用語は、CD207を指す。CD207タンパク質は、表皮及び粘膜の未成熟樹状細胞であるランゲルハンス細胞でのみ発現する。それはランゲルハンス細胞の細胞質内に存在し、重ねられたジッパー式の膜からなるオルガネラであるバーベック顆粒内に局在する。それはマンノース結合特異性を有するC型レクチンであり、またそれはCD207タンパク質によるマンノース結合が、抗原のバーベック顆粒への内在化を誘導し、非古典的な抗原プロセッシング経路へのアクセスを提供することが提唱されている。CD207における変異は、バーベック顆粒の欠乏または糖結合活性の喪失をもたらす。さらに、CD207タンパク質は、マンノース結合特異性を示すカルシウム依存性レクチンである。CD207タンパク質は、バーベック顆粒(BG)の形成を誘導し、膜の重ね合わせ及びジッパー化の強力な制御因子である。CD207タンパク質は、硫酸化ならびにマンノシル化グリカン、ケラタン硫酸(KS)、及びベータグルカンと結合し、抗原の取り込みを促進し、T細胞に提示するための抗原のルーティング及び／またはプロセッシングに参与する。CD207は、*Candida*種、*Saccharomyces*種、及び*Malassezia furfur*の初代ランゲルハンス細胞の主要な受容体である。CD207は、ヒト免疫不全ウイルス-1(HIV-1)感染に指向して保護する。それは、エンベロープ糖タンパク質上に存在する高マンノース構造と結合し、その後、ウイルスをバーベック顆粒に標的化して、その急速な分解をもたらす。CD207に関連する疾患には、バーベック顆粒欠損症及びランゲルハンス細胞組織球症が含まれる。関連する経路の中には、自然免疫系ならびにクラスIMHCを媒介した抗原のプロセッシング及び提示がある。いくつかの実施形態では、ヒトにおける染色体2p上に位置するCD207遺伝子は、10個のエクソンからなる。チンパンジー、アカゲザル、ウシ、マウス、ラット、及びカエルからのオルソログが即知である。CD207^{tm1Mal}(Kissenfennig et al. (2005) Mol Cell Biol 25:88-99)及びCD207^{tm1.1Cf}(Orr et al. (2013) Glycobiology 23:363-380)を含むノックアウトマウス系統が存在する。いくつかの実施形態では、ヒトCD207タンパク質は、328個のアミノ酸及び／または36725Daの分子量を有する。いくつかの実施形態では、CD207タンパク質は、Rad50垂鉛フックモチーフ及びC型レクチン様ドメインを含む。C型レクチンドメインは、硫酸化及びマンノシル化グリカンの両方の二重認識を媒介する。

【0182】

「CD207」という用語は、断片、バリエーション(例えば、対立遺伝子バリエーション)、及びその誘導体を含むことを意図している。代表的なヒトCD207 cDNA及びヒトCD207タンパク質配列は当技術分野で周知であり、米国国立バイオテクノロジー情報センター(NCBI)から公に入手可能である(例えば、ncbi.nlm.nih.gov/gene/50489を参照されたい)。例えば、ヒトCD207(NP_056532.4)は、転写物(NM_015717.4)によってコード可能である。ヒト以外の生物におけるCD207オルソログの核酸及びポリペプチド配列は周知であり、例えば、チンパンジーCD207(XM_016945490.2及びXP_016800979.1)、アカゲザルCD207(XM_001100466.3及びXP_001100466.2)、ウシCD207(XM_015473414.2及びXP_015328900.2)、及びマウスCD207(NM_144943.3及びNP_659192.2)、ラットCD207(NM_013069.2及びNP_037201.1)が含まれる。CD207オルソログの代表的な配列を以下の表1に示す。

【0183】

CD207タンパク質を検出するために好適な抗CD207抗体は当技術分野で周知であり、例えば、抗体、AF2088、BAF2088、及びMAB2088(R&D systems、Minneapolis、MN)、抗体、DDX0362P-100、D

DX0363P-100、DDX0361P-100、及びNB100-56733 (Novus Biologicals、Littleton、CO)、抗体、ab192027 (AbCam、Cambridge、MA)、抗体、カタログ番号：TA336470及びTA349377 (Origene、Rockville、MD)などが含まれる。さらに、CD207発現を検出するための試薬も周知である。CD207の複数の臨床検査は、NIH Genetic Testing Registry (GTR (登録商標))で利用可能である (例えば、GTR検査ID：GTR000516372.2、Fulgent Clinical Diagnostics Lab (Temple City、CA)から提供)。さらに、CD207発現を減少するための複数のsiRNA、shRNA、CRISPR構築物は、Origene Technologies (Rockville、MD)からのsiRNA製品#SR309386、shRNA製品#TL305520V、TR305520、TG305520、TF305520、TL305520、及びCRISPR製品#KN204669、Applied Biological Materials (K4909208)及びSanta CruzからのCRISPR gRNA製品 (sc-401949)、ならびにSanta CruzからのRNAi製品 (カタログ番号sc-43888及びsc-43889)など、上記に参照した企業の商用製品リストに記載されている。この用語は、CD207分子に関して本明細書に記載される特徴の任意の組み合わせを指すためにさらに使用できることに留意されたい。例えば、配列構成、パーセンテージ同定、配列長、ドメイン構造、機能的活性などの任意の組み合わせを使用して、本発明に包括されるCD207分子を説明することができる。

【0184】

「LRRC25」という用語は、ロイシンリッチリピート含有25を指す。LRRC25遺伝子は、脾臓及び骨髄を含む組織で幅広く発現している。LRRC25タンパク質は、自然及び獲得免疫の細胞の活性化に関与し得る。それはCD40で活性化された単球由来樹状細胞で下方制御される。LRRC25に関連する疾患には、一過性全健忘が含まれる。いくつかの実施形態では、ヒトにおける染色体19p上に位置するLRRC25遺伝子は、3個のエクソンからなる。チンパンジー、アカゲザル、イヌ、ウシ、マウス、及びラットからのオルソログが即知である。いくつかの実施形態では、ヒトLRRC25タンパク質は、305個のアミノ酸及び／または33179Daの分子量を有する。いくつかの実施形態では、LRRC25タンパク質は、ロイシンリッチリピートの2つのコピー、及びGRB2結合アダプタを含む。

【0185】

「LRRC25」という用語は、断片、バリエーション (例えば、対立遺伝子バリエーション)、及びその誘導体を含むことを意図している。代表的なヒトLRRC25 cDNA及びヒトLRRC25タンパク質配列は当技術分野で周知であり、米国国立バイオテクノロジー情報センター (NCBI)から公に入手可能である (例えば、ncbi.nlm.nih.gov/gene/126364を参照されたい)。例えば、ヒトLRRC25 (NP_660299.2)は、転写物 (NM_145256.2)によってコード可能である。ヒト以外の生物におけるLRRC25オルソログの核酸及びポリペプチド配列が周知であり、例えば、チンパンジーLRRC25 (XM_009435028.3及びXP_009433303.1、ならびにXM_001173930.6及びXP_001173930.1)、アカゲザルLRRC25 (XM_001114428.3及びXP_001114428.1)、イヌLRRC25 (XM_847238.5及びXP_852331.3、ならびにXM_014122405.2及びXP_013977880.1)、ウシLRRC25 (XM_005208421.4及びXP_005208478.1)、マウスLRRC25 (NM_153074.3及びNP_694714.1)、及びラットLRRC25 (XM_573882.6及びXP_573882.1、XM_006252977.3及びXP_006253039.1、XM_008771187.2及びXP_008769409.1、XM_006252978.3及びXP_006

253040.1、ならびにXM_008771188.2及びXP_008769410.1)が含まれる。LRRC25オルソログの代表的な配列を以下の表1に示す。

【0186】

LRRC25タンパク質を検出するために好適な抗LRRC25抗体は当技術分野で周知であり、例えば、抗体、GTx45692 (GeneTex、Irvine、CA)、抗体、sc-514216 (Santa Cruz Biotechnology)、抗体、NBP2-03747、NBP1-83476、及びNBP2-45673 (Novus Biologicals、Littleton、CO)、抗体、ab84954 (AbCam、Cambridge、MA)、抗体、カタログ番号：TA504941及びCF504941 (Origene、Rockville、MD)などが含まれる。さらに、LRRC25発現を検出するための試薬も周知である。LRRC25の複数の臨床検査は、NIH Genetic Testing Registry (GTR (登録商標))で利用可能である (例えば、GTR検査ID：GTR000541158.2、Fulgent Clinical Diagnostics Lab (Temple City、CA)から提供)。さらに、LRRC25発現を減少するための複数のsiRNA、shRNA、CRISPR構築物は、Origene Technologies (Rockville、MD)からのsiRNA製品#SR325688、shRNA製品#TL303467、TR303467、TG303467、TF303467、TL303467V、及びCRISPR製品#KN209911、Applied Biological Materials (K3598208)及びSanta CruzからのCRISPR gRNA製品 (sc-414270)、ならびにSanta CruzからのRNAi製品 (カタログ番号sc-97675及びsc-149064)など、上記に参照した企業の商用製品リストに記載されている。この用語は、LRRC25分子に関して本明細書に記載される特徴の任意の組み合わせを指すためにさらに使用できることに留意されたい。例えば、配列構成、パーセンテージ同定、配列長、ドメイン構造、機能的活性などの任意の組み合わせを使用して、本発明に包括されるLRRC25分子を説明することができる。

【0187】

「SELP LG」または「PSGL1」という用語は、骨髄細胞及び刺激されたTリンパ球上に発現する細胞接着分子P-、E-、及びL-セレクトインの高親和性カウンター受容体として機能する糖タンパク質であるセレクトインPリガンドを指す。このように、SELP LGタンパク質は、活性化血小板または内皮発現セレクトインに白血球を繫留することにより、炎症中の白血球輸送において重要な役割を果たす。SELP LGタンパク質は、2つの翻訳後修飾、チロシン硫酸化、及びその高親和性結合活性のための、そのO-連結型グリカンへのシアリルルイスx四糖 (sLex) の付加を有する。SELP LGの異常な発現及びSELP LGにおける多形性は、自然及び獲得免疫応答の欠損に関連している。SELP LGは、sLex (x) 型プロテオグリカンであり、E-、P-、及びL-セレクトインとの高親和性のカルシウム依存性相互作用を通じて、炎症の初期段階で血管表面上での白血球の急速な稼働を媒介する。SELP LGは、初期の白血球捕捉のために重要である。いくつかの実施形態では、ヒトにおける染色体12q上に位置するSELP LG遺伝子は、3個のエクソンからなる。チンパンジー、アカゲザル、イヌ、ウシ、マウス、及びラットからのオルソログが即知である。Selplg^{tm2Rpmc} (Miner et al. (2008) Blood 112:2035-2045)、Selplg^{tm1Fur} (Yang et al. (1999) J Exp Med 190:1769-1782)、及びSelplg^{tm1Rpmc} (Xia et al. (2002) J Clin Invest 109:939-950)を含むノックアウトマウス系統が存在する。いくつかの実施形態では、ヒトSELP LGタンパク質は、412個のアミノ酸及び／または43201Daの分子量を有する。いくつかの実施形態では、SELP LGタンパク質は、リボヌクレアーゼE/Gファミリードメインを含み、及び／または微生物感染中にエンテロウイルス71の受容体として作用することができる。SELP

LGの既知の結合パートナーには、例えば、Pー、Eー、及びLーセレクション、SNX20、MSN、及びSYKが含まれる。

【0188】

「SELP LG」という用語は、断片、バリエーション（例えば、対立遺伝子バリエーション）、及びその誘導体を含むことを意図している。代表的なヒトSELP LG cDNA及びヒトSELP LGタンパク質配列は当技術分野で周知であり、米国国立バイオテクノロジー情報センター（NCBI）から公に入手可能である（例えば、ncbi.nlm.nih.gov/gene/6404を参照されたい）。例えば、少なくとも2つの異なるヒトSELP LGアイソフォームが即知である。ヒトSELP LGアイソフォーム1（NP_001193538.1）は、バリエーション1（NM_001206609.1）によってコード可能であり、それはより長い転写物である。ヒトSELP LGアイソフォーム2（NP_002997.2）は、転写物バリエーション2（NM_003006.4）によってコード可能であり、バリエーション1と比較して5'UTRが異なり、5'コード領域の一部を欠損し、下流の開始コドンで翻訳を開始する。コードされたアイソフォーム2は、アイソフォーム1と比較してより短いN末端を有する。ヒト以外の生物におけるSELP LGオルソログの核酸及びポリペプチド配列が周知であり、例えば、チンパンジーSELP LG（XM_016924121.2及びXP_016779610.1）、アカゲザルSELP LG（XM_015152715.1及びXP_015008201.1、ならびにXM_015152716.1及びXP_015008202.1）、イヌSELP LG（NM_001242719.1及びNP_001229648.1）、ウシSELP LG（NM_001037628.2及びNP_001032717.2、ならびにNM_001271160.1及びNP_001258089.1）、マウスSELP LG（NM_009151.3及びNP_033177.3）、及びラットSELP LG（NM_001013230.1及びNP_001013248.1）が含まれる。SELP LGオルソログの代表的な配列を以下の表1に示す。

【0189】

SELP LGタンパク質を検出するために好適な抗SELP LG抗体は当技術分野で周知であり、例えば、抗体、GTx19793、GTx54688、及びGTx34468（GeneTex、Irvine、CA）、抗体、sc-365506、及びsc-398402（Santa Cruz Biotechnology）、抗体、MAB9961、MAB996、NBP2-53344、及びAF3345（Novus Biologicals、Littleton、CO）、抗体、ab68143、ab66882、抗体、ab110096（AbCam、Cambridge、MA）、抗体、カタログ番号：TA349432及びTA338245（Origene、Rockville、MD）などが含まれる。他の抗SELP LG抗体も即知であり、例えば、米国特許公開第US2013/0209449、同第US2017/0190782A1号、及び同第US2007/0160601A1号、ならびに米国特許第US7833530B2号、及び同第US9487585B2号に記載されているものも含まれる。さらに、SELP LG発現を検出するための試薬が周知である。SELP LGの複数の臨床検査は、NIH Genetic Testing Registry（GTR（登録商標））で利用可能である（例えば、GTR検査ID：GTR000547735.2、Fulgent Clinical Diagnostics Lab（Temple City、CA）から提供）。さらに、SELP LG発現を減少するための複数のsiRNA、shRNA、CRISPR構築物は、Origene Technologies（Rockville、MD）からのsiRNA製品#SR321732、shRNA製品#TL309563、TR309563、TG309563、TF309563、TL309563V、及びCRISPR製品#KN206507、Applied Biological Materials（K6134408）及びSanta CruzからのCRISPR gRNA製品（sc-401534）、ならびにSanta CruzからのRNAi製品（カタログ番号sc-36323及びsc-42833）など、上記に参照した企業の商用

製品リストに記載されている。この用語は、SELP LG分子に関して本明細書に記載される特徴の任意の組み合わせを指すためにさらに使用できることに留意されたい。例えば、配列構成、パーセンテージ同定、配列長、ドメイン構造、機能的活性などの任意の組み合わせを使用して、本発明に包括されるSELP LG分子を説明することができる。

【0190】

「AIF1」という用語は、アクチン及びカルシウムと結合するタンパク質である同種移植炎症因子1 (Allograft Inflammatory Factor 1) を指す。AIF1遺伝子は、サイトカイン及びインターフェロンによって誘導され、マクロファージ活性化ならびに血管平滑筋細胞及びTリンパ球の成長を促進し得る。AIF1における多形性は、全身性硬化症に関連し得る。AIF1は、膜のラフリング及びRAC活性化を促進するアクチン結合タンパク質である。これは、LCP1のアクチン結合活性を増強し、カルシウムと結合し、RACシグナル伝達及び貪食作用において役割を果たす。AIF1は、血管平滑筋細胞及びTリンパ球の増殖を促進し、リンパ球遊走を増強し、血管炎症において役割を果たす。AIF1に関連する疾患には、慢性炎症性脱髄性多発神経障害及び急性下痢が含まれる。関連する経路の中には、脊髄損傷がある。いくつかの実施形態では、ヒトにおける染色体6p上に位置するAIF1遺伝子は、6個のエクソンからなる。Aif1^{tm1.1 (KOMP) Wtsi} (Dickinson et al., (2016) Nature 537:208-514)、及びAif1^{tm1 Nsib} (Casimiro et al., (2013) Genesis 51:734-740) を含むノックアウトマウス系統が存在する。いくつかの実施形態では、ヒトAIF1タンパク質は、147個のアミノ酸及び／または16703Daの分子量を有する。いくつかの実施形態では、AIF1タンパク質は、ペンタEFハンド (PEF) ファミリードメインを含む。AIF1の既知の結合パートナーには、例えば、LCP1が含まれる。

【0191】

「AIF1」という用語は、断片、バリエーション (例えば、対立遺伝子バリエーション)、及びその誘導体を含むことを意図している。代表的なヒトAIF1 cDNA及びヒトAIF1タンパク質配列は当技術分野で周知であり、米国国立バイオテクノロジー情報センター (NCBI) から公に入手可能である (例えば、ncbi.nlm.nih.gov/gene/199を参照されたい)。例えば、少なくとも2つの異なるヒトAIF1アイソフォームが即知である。ヒトAIF1アイソフォーム1 (NP_001305899.1及びNP_116573.1) は、転写物バリエーション1 (NM_032955.2) 及び転写物バリエーション4 (NM_001318970.1) によってコード可能である。ヒトAIF1アイソフォーム3 (NP_001614.3) は、転写物バリエーション3 (NM_001623.4) によってコード可能であり、最長のアイソフォームをコードする。転写物バリエーション1は、バリエーション3と比較して5' UTRが異なり、5' コード領域の一部が欠損し、下流の開始コドンで翻訳を開始する。転写物バリエーション4は、バリエーション3と比較して5' 領域の代替的なスプライス部位を使用し、下流の開始コドンで翻訳を開始する。バリエーション1及び4は、同じアイソフォーム1をコードし、アイソフォーム3よりも短いN末端を有する。ヒト以外の生物におけるAIF1オルソログの核酸及びポリペプチド配列が周知であり、例えば、チンパンジーAIF1 (XM_009450914.2及びXP_009449189.2、XM_009450910.2及びXP_009449185.2、XM_001154743.5及びXP_001154743.1、XM_009450908.3及びXP_009449183.1、ならびにXM_024357095.1及びXP_024212863.1)、アカゲザルAIF1 (NM_001047118.1及びNP_001040583.1)、イヌAIF1 (XM_532072.6及びXP_532072.2)、ウシAIF1 (NM_173985.2及びNP_776410.1)、マウスAIF1 (NM_001361501.1及びNP_001348430.1、NM_001361502.1及びNP_001348431.1、NM_019467.3及びNP_062340.1)、及びラットAIF1 (NM_017196.3及びNP_058892.1) が含まれる。AIF1オルソロ

グの代表的な配列を以下の表 1 に示す。

【0192】

A I F 1 タンパク質を検出するために好適な抗 A I F 1 抗体は当技術分野で周知であり、例えば、抗体、G T X 1 0 0 0 4 2、G T X 1 0 1 4 9 5、及び G T X 6 3 2 4 2 6 (GeneTex、Irvine、CA)、抗体、s c - 3 2 7 2 5、及び s c - 3 9 8 4 0 6 (Santa Cruz Biotechnology)、抗体、N B 1 0 0 - 1 0 2 8、N B P 2 - 1 9 0 1 9、N B P 2 - 1 6 9 0 8、及び N B 1 0 0 - 2 8 3 3 (Novus Biologicals、Littleton、CO)、抗体、a b 5 0 7 6、a b 1 7 8 8 4 7、及び a b 4 8 0 0 4 (AbCam、Cambridge、MA)、抗体、カタログ番号：A P 0 8 7 9 3 P U - N 及び A P 0 8 9 1 2 P U - N (Origene、Rockville、MD) などが含まれる。さらに、A I F 1 発現を検出するための試薬が周知である。A I F 1 の複数の臨床検査は、N I H Genetic Testing Registry (G T R (登録商標)) で利用可能である (例えば、G T R 検査 I D : G T R 0 0 0 5 4 2 0 8 9 . 2、Fulgent Clinical Diagnostics Lab (Temple City、CA) から提供)。さらに、A I F 1 発現を減少するための複数の s i R N A、s h R N A、C R I S P R 構築物は、O r i g e n e Technologies (Rockville、MD) からの s i R N A 製品 # S R 3 0 0 1 3 8、s h R N A 製品 # T L 3 1 4 8 7 8、T R 3 1 4 8 7 8、T G 3 1 4 8 7 8、T F 3 1 4 8 7 8、T L 3 1 4 8 7 8 V、及び C R I S P R 製品 # K N 2 0 3 1 5 4、Applied Biological Materials (K 6 9 0 2 5 0 8) 及び Santa Cruz からの C R I S P R g R N A 製品 (s c - 4 0 0 5 1 3)、ならびに Santa Cruz からの R N A i 製品 (カタログ番号 s c - 3 6 3 2 3 及び s c - 4 2 8 3 3) など、上記に参照した企業の商用製品リストに記載されている。この用語は、A I F 1 分子に関して本明細書に記載される特徴の任意の組み合わせを指すためにさらに使用できることに留意されたい。例えば、配列構成、パーセンテージ同定、配列長、ドメイン構造、機能的活性などの任意の組み合わせを使用して、本発明に包括される A I F 1 分子を説明することができる。

【0193】

「C D 8 4」という用語は、シグナル伝達リンパ球活性化分子 (S L A M) ファミリーのメンバーである膜糖タンパク質である C D 8 4 分子を指す。このファミリーは、より大きな C D 2 細胞表面受容体 I g スーパーファミリーのサブセットを形成する。コードされたタンパク質は、多くの免疫細胞型で発現し、それらの細胞における受容体を介したシグナル伝達の制御に関与する同種親和性接着分子である。C D 8 4 に関連する疾患には、白血病、慢性リンパ性白血病が含まれる。その関連する経路の中には、血小板サイトゾル c a 2 + の上昇に対する応答及び血管壁での細胞表面相互作用がある。いくつかの実施形態では、ヒトにおける染色体 1 q 上に位置する C D 8 4 遺伝子は、9 個のエクソンからなる。C d 8 4 ^{t m 1 B e n i} (Hofmann et al. (2014) Plos One 9 : e 1 1 5 3 0 6)、C d 8 4 ^{t m 1 b (K O M P) M b P} (Dickinson et al. (2016) Nature 537 : 508 - 514)、及び C d 8 4 ^{t m 1 P l s} (Cannons et al. (2010) Immunity 32 : 253 - 265) を含むノックアウトマウス系統が存在する。いくつかの実施形態では、ヒト C D 8 4 タンパク質は、3 4 5 個のアミノ酸及び／または 3 8 7 8 2 D a の分子量を有する。いくつかの実施形態では、C D 8 4 タンパク質は、N 末端免疫グロブリン (I g) 様ドメイン及び免疫グロブリンドメインを含む。C D 8 4 は、シグナル伝達リンパ球活性化分子 (S L A M) ファミリーの自己リガンド受容体である。同型または異型細胞間相互作用によって誘発される S L A M 受容体は、多種多様な免疫細胞の活性化及び分化を調節しており、したがって、自然免疫及び適応免疫応答の両方の制御ならびに相互接続に関与する。活性は、小さな細胞質アダプタタンパク質、S H 2 D 1 A / S A P、及び／または S H 2 D 1 B / E A T - 2 の有無によって規制される。C D 8 4 は、S H 2 D 1 A 及び S H 2 D 1 B に依存するナチュラルキラー (N K) 細胞の細胞毒性を媒介することが

できる。CD84は、活性化T細胞の増殖応答を増強し、SH2D1A／SAPはこのプロセスに必要なように思われる。CD84の同種親和性相互作用は、リンパ球におけるインターフェロンガンマ／IFNG分泌を増強し、SH2D1A依存性経路を介して血小板刺激を誘導する。CD84は、造血前駆細胞のマーカーとして機能し得る（Martin et al. (2001) J Immunol 167:3668-3676）。CD84は、T細胞、B細胞接触を延長させ、最適なT濾胞ヘルパー機能、及び胚中心形成に必要である。胚中心では、CD84は、B細胞寛容の維持及び自己免疫を予防に関与する。マスト細胞では、CD84は、高親和性免疫グロブリンイプシロン受容体シグナル伝達を負に制御する（Alvarez-Errico et al. (2011) J Immunol 187:5577-5586）。

10

【0194】

「CD84」という用語は、断片、バリエーション（例えば、対立遺伝子バリエーション）、及びその誘導体を含むことを意図している。代表的なヒトCD84 cDNA及びヒトCD84タンパク質配列は当技術分野で周知であり、米国国立バイオテクノロジー情報センター（NCBI）から公に入手可能である（例えば、ncbi.nlm.nih.gov/gene/8832を参照されたい）。例えば、少なくとも5つの異なるヒトCD84アイソフォームが即知である。ヒトCD84アイソフォーム1（NP_001171808.1）は、転写物バリエーション1（NM_001184879.1）によってコード可能であり、それは最長の転写物である。ヒトCD84アイソフォーム2（NP_003865.1）は、転写物バリエーション2（NM_003874.3）によってコード可能であり、バリエーション1と比較して、代替的なインフレームセグメントが欠損する。ヒトCD84アイソフォーム3（NP_001171810.1）は、転写物バリエーション3（NM_001184881.1）によってコード可能であり、バリエーション1と比較して2つの代替的なセグメントが欠損するし、そのうちの1つはリーディングフレームをシフトする。ヒトCD84アイソフォーム4（NP_001171811.1）は、転写物バリエーション4（NM_001184882.1）によってコード可能であり、バリエーション1と比較して2つの代替的なセグメントが欠損する。ヒトCD84アイソフォーム5（NP_001317671.1）は、転写物バリエーション5（NM_001330742.1）によってコード可能であり、バリエーション1と比較して代替的なインフレームスプライスジャンクションを使用する。ヒト以外の生物におけるCD84オルソログの核酸及びポリペプチド配列が周知であり、例えば、チンパンジーCD84（XM_016930506.2及びXP_016785995.1、ならびにXM_001172059.4及びXP_001172059.1）、アカゲザルCD84（XM_001117595.3及びXP_0011117595.1、XM_015113569.1及びXP_014969055.1、ならびにXM_015113561.1及びXP_014969047.1）、イヌCD84（XM_022415343.1及びXP_022271051.1、ならびにXM_005640884.3及びXP_005640941）、ウシCD84（XM_024989885.1及びXP_024845653.1、XM_024989884.1及びXP_024845652.1、XM_010802802.3及びXP_010801104.1、XM_010802805.3及びXP_010801107.1、XM_024989882.1及びXP_024845650.1、XM_024989883.1及びXP_024845651.1、ならびにXM_024989886.1及びXP_024845654.1）、マウスCD84（NM_013489.3及びNP_038517.1、NM_001252472.1及びNP_001239401.1、ならびにNM_001289470.1及びNP_001276399.1）、及びラットCD84（NM_001192006.1及びNP_001178935.1）が含まれる。CD84オルソログの代表的な配列を以下の表1及び表2に示し、これは、本明細書に示されているように、CD84は状況に応じて、単球及び／またはマクロファージに異なる影響を及ぼし、より炎症誘発性またはより抗炎症性になり得る。

20

30

40

【0195】

50

CD84タンパク質を検出するために好適な抗CD84抗体は当技術分野で周知であり、例えば、抗体、GT X 3 2 5 0 6、GT X 7 5 8 4 9、及びGT X 7 5 8 5 1 (GeneTex、Irvine、CA)、抗体、sc-39821、及びsc-70810 (Santa Cruz Biotechnology)、抗体、MAB1855、AF1855、NBP2-49635、及びNB100-65929 (Novus Biologicals、Littleton、CO)、抗体、ab131256、ab202841、及びab176513 (AbCam、Cambridge、MA)、抗体、カタログ番号：SM1845R及びSM1845PT (Origene、Rockville、MD)などが含まれる。他の抗CD84抗体も即知であり、例えば、米国特許公開第US2014/0147451A1号、同第US2017/0260270A1号、及び同第US2018/0327493号に記載されているものも含まれる。さらに、CD84発現を検出するための試薬が周知である。CD84の複数の臨床検査は、NIH Genetic Testing Registry (GTR (登録商標)) で利用可能である (例えば、GTR検査ID: GTR000532250. 2、Fulgent Clinical Diagnostics Lab (Temple City、CA) から提供)。さらに、CD84発現を減少するための複数のsiRNA、shRNA、CRISPR構築物は、Origene Technologies (Rockville、MD) からのsiRNA製品#SR322568、shRNA製品#TL314062、TR314062、TG314062、TF314062、TL314062V、及びCRISPR製品#KN204477、Applied Biological Materials (K6196808) 及びSanta CruzからのCRISPR gRNA製品 (sc-416482)、ならびにSanta CruzからのRNAi製品 (カタログ番号sc-42810及びsc-42811) など、上記に参照した企業の商用製品リストに記載されている。この用語は、CD84分子に関して本明細書に記載される特徴の任意の組み合わせを指すためにさらに使用できることに留意されたい。例えば、配列構成、パーセンテージ同定、配列長、ドメイン構造、機能的活性などの任意の組み合わせを使用して、本発明に包括されるCD84分子を説明することができる。

【0196】

「IGSF6」という用語は、免疫グロブリンスーパーファミリーメンバー6を指す。IGSF6に関連する疾患には、異所性骨壊死及び炎症性腸疾患が含まれる。いくつかの実施形態では、ヒトにおける染色体16p上に位置するIGSF6遺伝子は、6個のエクソンからなる。IGSF6は、DNAの反対鎖に転写されるMETTL9のイントロン内に完全にコードされる。IGSF6は、炎症性腸疾患に関連する遺伝子座に局在する。いくつかの実施形態では、ヒトIGSF6タンパク質は、241個のアミノ酸及び／または27013Daの分子量を有する。いくつかの実施形態では、IGSF6は、免疫グロブリンドメインを含む。

【0197】

「IGSF6」という用語は、断片、バリエント (例えば、対立遺伝子バリエント)、及びその誘導体を含むことを意図している。代表的なヒトIGSF6 cDNA及びヒトIGSF6タンパク質配列は当技術分野で周知であり、米国国立バイオテクノロジー情報センター (NCBI) から公に入手可能である (例えば、ncbi.nlm.nih.gov/gene/10261を参照されたい)。例えば、ヒトIGSF6 (NP_005840. 2) は、転写物バリエント1 (NM_005849. 3) によってコード可能である。ヒト以外の生物におけるIGSF6オルソログの核酸及びポリペプチド配列が周知であり、例えば、チンパンジーIGSF6 (XM_001160217. 6及びXP_001160217. 1、ならびにXM_016928690. 2及びXP_016784179. 1)、アカゲザルIGSF6 (XM_001093144. 3及びXP_001093144. 1)、イヌIGSF6 (XM_005621426. 3及びXP_005621483. 1、XM_005621428. 3及びXP_005621485. 1、ならびにXM_022419960. 1及びXP_022275668. 1)、ウシIG

S F 6 (X M _ 0 0 2 6 9 7 9 9 1 . 6 及び X P _ 0 0 2 6 9 8 0 3 7 . 1)、マウス I G S F 6 (N M _ 0 3 0 6 9 1 . 1 及び N P _ 1 0 9 6 1 6 . 1)、ラット I G S F 6 (N M _ 1 3 3 5 4 2 . 2 及び N P _ 5 9 8 2 2 6 . 1)、及びニワトリ I G S F 6 (N M _ 0 0 1 2 7 7 5 9 9 . 1 及び N P _ 0 0 1 2 6 4 5 2 8 . 1)が含まれる。I G S F 6 オルソログの代表的な配列を以下の表 1 に示す。

【0198】

I G S F 6 タンパク質を検出するために好適な抗 I G S F 6 抗体は当技術分野で周知であり、例えば、抗体、s c - 3 7 7 0 5 3 (S a n t a C r u z B i o t e c h n o l o g y)、抗体、D D X 0 2 2 0 P - 1 0 0、N B P 1 - 8 4 0 6 1、H 0 0 0 1 0 2 6 1 - M 0 2、及び H 0 0 0 1 0 2 6 1 - M 0 1 (N o v u s B i o l o g i c a l s、L i t t l e t o n、C O)、抗体、a b 1 9 7 6 5 9 (A b C a m、C a m b r i d g e、M A)、抗体、カタログ番号：T A 3 2 2 5 5 3 (O r i g e n e、R o c k v i l l e、M D)などが含まれる。さらに、I G S F 6 発現を検出するための試薬が周知である。I G S F 6 の複数の臨床検査は、N I H G e n e t i c T e s t i n g R e g i s t r y (G T R (登録商標))で利用可能である(例えば、G T R 検査 I D : G T R 0 0 0 5 4 2 1 3 9 . 2、F u l g e n t C l i n i c a l D i a g n o s t i c s L a b (T e m p l e C i t y、C A)から提供)。さらに、I G S F 6 発現を減少するための複数の s i R N A、s h R N A、C R I S P R 構築物は、O r i g e n e T e c h n o l o g i e s (R o c k v i l l e、M D)からの s i R N A 製品 # S R 3 2 3 0 4 9、s h R N A 製品 # T L 3 1 2 2 0 9、T R 3 1 2 2 0 9、T G 3 1 2 2 0 9、T F 3 1 2 2 0 9、T L 3 1 2 2 0 9 V、及び C R I S P R 製品 # K N 2 0 4 7 1 7、A p p l i e d B i o l o g i c a l M a t e r i a l s (K 7 0 1 7 2 0 8)及び S a n t a C r u z からの C R I S P R g R N A 製品 (s c - 4 1 1 4 4 5)、ならびに S a n t a C r u z からの R N A i 製品 (カタログ番号 s c - 9 3 3 3 3 及び s c - 1 4 6 1 9 2)など、上記に参照した企業の商用製品リストに記載されている。この用語は、I G S F 6 分子に関して本明細書に記載される特徴の任意の組み合わせを指すためにさらに使用できることに留意されたい。例えば、配列構成、パーセンテージ同定、配列長、ドメイン構造、機能的活性などの任意の組み合わせを使用して、本発明に包括される I G S F 6 分子を説明することができる。

【0199】

「C D 4 8」という用語は、S L A M (シグナル伝達リンパ球活性化分子) タンパク質を含む免疫グロブリン様受容体の C D 2 サブファミリーのメンバーである C D 4 8 分子を指す。C D 4 8 タンパク質は、リンパ球、ならびに他の免疫細胞、樹状細胞、及び内皮細胞の表面に見られ、これらの細胞における活性化及び分化経路に参与する。C D 4 8 タンパク質は、膜貫通ドメインを有しないが、C 末端ドメインを介して G P I アンカーによって細胞表面に保持されており、これが切断されて可溶性の受容体を生成し得る。その関連経路の中には、血小板細胞質ゾル C a 2 + の上昇、造血幹細胞分化経路、及び系統特異的マーカーへの応答がある。いくつかの実施形態では、ヒトにおける染色体 1 q 上に位置する C D 4 8 遺伝子は、5 個のエクソンからなる。いくつかの実施形態では、ヒト C D 4 8 タンパク質は、2 4 3 個のアミノ酸及び／または 2 7 6 8 3 D a の分子量を有する。C D 4 8 ^{t m 1 R s r} (G o n a z a l e z - C a b r e r o e t a l . (1 9 9 9) P r o c N a t l A c a d S c i 9 6 : 1 0 1 9 - 1 0 2 3) と称されるノックアウトマウス系統が存在する。C D 4 8 は、ヘテロ親和性の様式で C D 2 4 4 と相互作用する。いくつかの実施形態では、C D 4 8 タンパク質は、1 つ以上の免疫グロブリン様ドメインを含む。

【0200】

「C D 4 8」という用語は、断片、バリエント(例えば、対立遺伝子バリエント)、及びその誘導体を含むことを意図している。代表的なヒト C D 4 8 c D N A 及びヒト C D 4 8 タンパク質配列は当技術分野で周知であり、米国国立バイオテクノロジー情報センター (N C B I) から公に入手可能である(例えば、n c b i . n l m . n i h . g o v /

10

20

30

40

50

gene/962を参照されたい)。例えば、少なくとも2つの異なるヒトCD48アイソフォームが即知である。ヒトCD48アイソフォーム1(NP__001769.2)は、転写物バリエーション1(NM__001778.3)によってコード可能であり、それはより短い転写物である。ヒトCD48アイソフォーム2(NP__001242959.1)は、転写物バリエーション2(NM__001256030.1)によってコード可能であり、バリエーション1と比較して3'UTR及びコーディング領域が異なる。コードされたアイソフォーム2は、アイソフォーム1と比較して長く、異なるC末端を有する。ヒト以外の生物におけるCD48オルソログの核酸及びポリペプチド配列が周知であり、例えば、チンパンジーCD48(XM__009435717.1及びXP__009433992.1、ならびにXM__001172145.3及びXP__001172145.2)、アカゲザルCD48(XM__015113628.1及びXP__014969114.1、XM__015113634.1及びXP__014969120.1、ならびにXM__015113619.1及びXP__014969105.1)、イヌCD48(XM__545759.6及びXP__545759.2、ならびにXM__022415374.1及びXP__022271082.1)、ウシCD48(NM__001046002.1及びNP__001039467.1)、マウスCD48(NM__007649.5及びNP__031675.1、ならびにNM__001360767.1及びNP__001347696.1)、ラットCD48(NM__139103.1及びNP__620803.1)、ニワトリCD48(NM__001277599.1及びNP__001264528.1)が含まれる。CD48オルソログの代表的な配列を以下の表1及び表2に示し、これは、本明細書に示されているように、CD48は状況に応じて、単球及び/またはマクロファージに異なる影響を及ぼし、より炎症誘発性またはより抗炎症性になり得る。

【0201】

CD48タンパク質を検出するために好適な抗CD48抗体は当技術分野で周知であり、例えば、抗体、sc-70719、sc-70718(Santa Cruz Biotechnology)、抗体、AF3327、AF3644、MAB36441、及びMAB-3644(Novus Biologicals、Littleton、CO)、抗体、ab9185、ab134049、ab119873、抗体、ab76904(AbCam、Cambridge、MA)、抗体、カタログ番号：TA351055、TA320283(Origene、Rockville、MD)などが含まれる。他の抗CD48抗体も即知であり、例えば、米国特許第US9097717B2号、ならびに米国特許公開第US2012/0076790号、同第US2013/0230533号、及び同第US2018/0092984号に記載されているものも含まれる。さらに、CD48発現を検出するための試薬が周知である。CD48の複数の臨床検査は、NIH Genetic Testing Registry(GTR(登録商標))で利用可能である(例えば、GTR検査ID：GTR000532164.2、Fulgent Clinical Diagnostics Lab(Temple City、CA)から提供)。さらに、CD48発現を減少するための複数のsiRNA、shRNA、CRISPR構築物は、Origene Technologies(Rockville、MD)からのsiRNA製品#SR300685、shRNA製品#TL314079、TR314079、TG314079、TF314079、TL314079V、及びCRISPR製品#KN204849、Applied Biological Materials(K7408008)及びSanta CruzからのCRISPR gRNA製品(sc-416692)、ならびにSanta CruzからのRNAi製品(カタログ番号sc-35008及びsc-35009)など、上記に参照した企業の商用製品リストに記載されている。この用語は、CD48分子に関して本明細書に記載される特徴の任意の組み合わせを指すためにさらに使用できることに留意されたい。例えば、配列構成、パーセンテージ同定、配列長、ドメイン構造、機能的活性などの任意の組み合わせを使用して、本発明に包括されるCD48分子を説明することができる。

【0202】

「CD33」という用語は、細胞へのシアル酸依存性結合を媒介する骨髓単球性由来細胞の推定接着分子であるCD33分子を指す。CD33は、アルファ-2, 6-連結シアル酸と優先的に結合する。シアル酸認識部位は、同じ細胞表面上のシアル酸とのシス相互作用によって遮蔽され得る。免疫応答において、CD33は、シグナル伝達分子の脱リン酸化によるシグナル伝達を遮断するSH2ドメイン（複数可）を介して細胞質ホスファターゼを動員することにより、リガンド誘導性チロシンリン酸化時に阻害性受容体として機能し得る。CD33は、インビトロで急性骨髓性白血病のアポトーシスを誘導する。CD33に関連する疾患には、胆嚢リンパ腫及び皮膚外肥満細胞腫が含まれる。その関連経路の中には、造血幹細胞分化経路及び系統特異的マーカー及び自然免疫系がある。いくつかの実施形態では、ヒトにおける染色体19q上に位置するCD33遺伝子は、14個のエクソンからなる。いくつかの実施形態では、ヒトCD33タンパク質は、364個のアミノ酸及び／または39825Daの分子量を有する。CD33は、リン酸化時にPTPN6 / SHP-1及びPTPN11 / SHP-2と相互作用する。いくつかの実施形態では、ヒトCD33タンパク質は、免疫受容体チロシン系阻害剤モチーフ（ITIM）と称される細胞質モチーフの2つのコピーを含む。このモチーフは、細胞応答の調節に参与する。リン酸化されたITIMモチーフは、いくつかのSH2含有ホスファターゼのSH2ドメインと結合できる。

【0203】

「CD33」という用語は、断片、バリエーション（例えば、対立遺伝子バリエーション）、及びその誘導体を含むことを意図している。代表的なヒトCD33 cDNA及びヒトCD33タンパク質配列は当技術分野で周知であり、米国国立バイオテクノロジー情報センター（NCBI）から公に入手可能である（例えば、ncbi.nlm.nih.gov/gene/945を参照されたい）。例えば、少なくとも3つの異なるヒトCD33アイソフォームが即知である。ヒトCD33アイソフォーム1（NP_001763.3）は、転写物バリエーション1（NM_001772.3）によってコード可能であり、それは最長の転写物である。ヒトCD33アイソフォーム2（NP_001076087.1）は、転写物バリエーション2（NM_001082618.1）によってコード可能であり、バリエーション1と比較して5'コード領域内の代替的なインフレームエクソンが欠損し、アイソフォーム1と比較してより短いタンパク質（アイソフォーム2、CD33mとしても即知である）をもたらす。ヒトCD33アイソフォーム3（NP_001171079.1）は、転写物バリエーション3（NM_001177608.1）によってコード可能であり、バリエーション1と比較して3'UTR及びコード配列が異なる。コードされたアイソフォーム3は、アイソフォーム1と比較してより短く、異なるC末端を有する。ヒト以外の生物におけるCD33オルソログの核酸及びポリペプチド配列が周知であり、例えば、チンパンジーCD33（XM_512850.7及びXP_512850.3、XM_009436143.3及びXP_009434418.1、ならびにXM_016936702.2及びXP_016792191.1）、アカゲザルCD33（XM_015124693.1及びXP_014980179.1、ならびにXM_001114616.3及びXP_001114616.2）、及びイヌCD33（XM_005616249.2及びXP_005616306.1）が含まれる。CD33オルソログの代表的な配列を以下の表1に示す。

【0204】

CD33タンパク質を検出するために好適な抗CD33抗体は当技術分野で周知であり、例えば、抗体、sc-514119、sc-376184（Santa Cruz Biotechnology）、抗体、NBP2-22377、NBP2-29619、NBP2-37388、及びMAB1137（Novus Biologicals、Littletton、CO）、抗体、ab199432、ab134115、ab30371、及びab11032（AbCam、Cambridge、MA）、抗体、カタログ番号：CF806758、TA806758（Origene、Rockville、MD）などが含まれる。他の抗CD33抗体も即知であり、例えば、米国特許公開第US201

5/0125447A1号、同第US2016/0362490A1号、同第US2017/0002074A1号、及び同第US2019/0002560A1号、ならびに米国特許第US7022500B1号、及び同第US9587019B2号に記載されているものも含まれる。さらに、CD33発現を検出するための試薬が周知である。CD33の複数の臨床検査は、NIH Genetic Testing Registry (GTR (登録商標)) で利用可能である (例えば、GTR検査ID: GTR000532386. 2、Fulgent Clinical Diagnostics Lab (Temple City, CA) から提供)。さらに、CD33発現を減少するための複数のsiRNA、shRNA、CRISPR構築物は、Origene Technologies (Rockville, MD) からのsiRNA製品#SR319607、shRNA製品#TL314092、TR314092、TG314092、TF314092、TL314092V、及びCRISPR製品#KN207023、Applied Biological Materials (K3368408) 及びSanta CruzからのCRISPR gRNA製品 (sc-401011)、ならびにSanta CruzからのRNAi製品 (カタログ番号sc-42782及びsc-42783) など、上記に参照した企業の商用製品リストに記載されている。この用語は、CD33分子に関して本明細書に記載される特徴の任意の組み合わせを指すためにさらに使用することに留意されたい。例えば、配列構成、パーセンテージ同定、配列長、ドメイン構造、機能的活性などの任意の組み合わせを使用して、本発明に包括されるCD33分子を説明することができる。

10

20

【0205】

「LST1」という用語は、リンパ球の増殖を阻害することができる膜タンパク質である白血球特異的転写物1を指す。LST1の発現は、リポ多糖、インターフェロンガンマ、及び細菌によって増強される。LST1は、様々な細胞型で過剰発現すると、糸状仮足及びマイクロスパイクの生成を含む形態学的変化を誘導し、樹状細胞成熟に関与し得る。LST1のアイソフォーム1及びアイソフォーム2は、リンパ球増殖を阻害する。いくつかの実施形態では、ヒトにおける染色体6p上に位置するLST1遺伝子は、6個のエクソンからなる。いくつかの実施形態では、ヒトLST1タンパク質は、97個のアミノ酸及び/または10792Daの分子量を有する。

【0206】

「LST1」という用語は、断片、バリエント (例えば、対立遺伝子バリエント)、及びその誘導体を含むことを意図している。代表的なヒトLST1 cDNA及びヒトLST1タンパク質配列は当技術分野で周知であり、米国国立バイオテクノロジー情報センター (NCBI) から公に入手可能である (例えば、ncbi.nlm.nih.gov/gene/7940を参照されたい)。例えば、少なくとも6つの異なるヒトLST1アイソフォームが即知である。ヒトLST1アイソフォーム1 (NP_009092. 3) は、転写物バリエント1 (NM_007161. 3) によってコード可能であり、それは最長の転写物である。ヒトLST1アイソフォーム2 (NP_995309. 2) は、転写物バリエント2 (NM_205837. 2) によってコード可能であり、バリエント1と比較して5' UTR内に追加のエクソンを含み、3' コード領域内でフレームシフトを生じる内部エクソンが欠損する。ヒトLST1アイソフォーム3 (NP_995310. 2) は、転写物バリエント3 (NM_205838. 2) によってコード可能であり、バリエント1と比較して5' UTR内に追加のエクソンを含み、5' コード領域内に代替的なインフレームエクソンが欠損し、3' コード領域内で代替的なインフレームスプライス部位を使用する。ヒトLST1アイソフォーム4 (NP_995311. 2) は、転写物バリエント4 (NM_205839. 2) によってコード可能であり、バリエント1と比較して5' UTR内に追加のエクソンを含み、3' コード領域内で代替的なインフレームスプライス部位を使用する。ヒトLST1アイソフォーム5 (NP_995312. 2) は、転写物バリエント5 (NM_205840. 2) によってコード可能であり、バリエント1と比較して中央コード領域内に代替的なエクソンが欠損し、3' コード領域内でフ

30

40

50

レームシフトを生じる代替的なスプライス部位を使用する。ヒトLST1アイソフォーム6 (NP__001160010.1) は、転写物バリエーション6 (NM__001166538.1) によってコード可能であり、バリエーション1と比較して5'コード領域内に代替的なインフレームエクソンが欠損し、アイソフォーム1よりも短いアイソフォーム6をもたらす。ヒト以外の生物におけるLST1オルソログの核酸及びポリペプチド配列が周知であり、例えば、チンパンジーLST1 (XM__009450906.3及びXP__009449181.1、XM__009450900.3及びXP__009449175.1、XM__009450905.3及びXP__009449180.1、XM__003950777.4及びXP__003950826.1、XM__016955125.2及びXP__016810614.1、XM__016955127.2及びXP__016810616.1、XM__016955126.2及びXP__016810615.1、XM__016955129.2及びXP__016810618.1、XM__009450901.3及びXP__009449176.1、ならびにXM__009450902.3及びXP__009449177.1) が含まれる。LST1オルソログの代表的な配列を以下の表1に示す。

10

【0207】

LST1タンパク質を検出するために好適な抗LST1抗体は当技術分野で周知であり、例えば、抗体、GTX16300 (GeneTex)、抗体、NBP1-45072、NBP1-98482、及びH00007940-B01P (Novus Biologicals、Littleton、CO)、抗体、ab14557及びab172244 (AbCam、Cambridge、MA)、抗体、カタログ番号：AM20987PU-N (Origene、Rockville、MD) などが含まれる。さらに、LST1発現を検出するための試薬が周知である。LST1の複数の臨床検査は、NIH Genetic Testing Registry (GTR (登録商標)) で利用可能である (例えば、GTR検査ID：GTR000541902.2、Fulgent Clinical Diagnostics Lab (Temple City、CA) から提供)。さらに、LST1発現を減少するための複数のsiRNA、shRNA、CRISPR構築物は、Origene Technologies (Rockville、MD) からのsiRNA製品#SR305318、shRNA製品#TL311652、TR311652、TG311652、TF311652、TL311652V、及びCRISPR製品#KN213273、Applied Biological Materials (K7098808) 及びSanta CruzからのCRISPR gRNA製品 (sc-407477)、ならびにSanta CruzからのRNAi製品 (カタログ番号sc-95628及びsc-149136) など、上記に参照した企業の商用製品リストに記載されている。この用語は、LST1分子に関して本明細書に記載される特徴の任意の組み合わせを指すためにさらに使用できることに留意されたい。例えば、配列構成、パーセンテージ同定、配列長、ドメイン構造、機能的活性などの任意の組み合わせを使用して、本発明に包括されるLST1分子を説明することができる。

20

30

【0208】

「TNFAIP8L2」または「TIPE2」という用語は、TNFアルファ誘導タンパク質8様2を指す。TNFAIP8L2に関連する疾患には、皮膚扁平上皮癌が含まれる。その関連する経路の中には、代謝及びグリセロリン脂質生合成がある。TNFAIP8L2は、免疫恒常性を維持することにより、自然及び獲得免疫の負の制御因子として機能する。TNFAIP8L2は、Toll様受容体及びT細胞受容体機能の負の制御因子として機能する。また、免疫系の応答性亢進を防ぎ、免疫恒常性を維持する。TNFAIP8L2は、JUN/AP1及びNF-κB活性化を阻害し、Fas誘導アポトーシスを促進する。いくつかの実施形態では、ヒトの染色体1q上に位置するTNFAIP8L2遺伝子は、14個のエクソンからなる。Tnfaip8l2^{tm1Yhc}と称されるノックアウトマウス系統が存在する (Sun et al. (2008) Cell 132:415-426)。いくつかの実施形態では、ヒトTNFAIP8L2タンパ

40

50

ク質は、184個のアミノ酸及び／または20556Daの分子量を有する。TNFAIP8L2タンパク質の中央領域は、当初DED（デスエフェクター）ドメインを構成すると考えられていた。しかしながら、3D構造データは、DED（デスエフェクター）ドメインの予測された折り畳みとは異なる、以前は特徴付けされていない折り畳みを明らかにする。TNFAIP8L2は、補因子結合について平衡を保った大きな疎水性の中央空洞からなる。

【0209】

「TNFAIP8L2」または「TYPE2」という用語は、断片、バリエーション（例えば、対立遺伝子バリエーション）、及びその誘導体を含むことを意図している。代表的なヒトTNFAIP8L2 cDNA及びヒトTNFAIP8L2タンパク質配列は当技術分野で周知であり、米国国立バイオテクノロジー情報センター（NCBI）から公に入手可能である（例えば、ncbi.nlm.nih.gov/gene/79626を参照されたい）。例えば、ヒトTNFAIP8L2（NP_078851.2）は、転写物（NM_024575.4）によってコードされる。ヒト以外の生物におけるTNFAIP8L2オルソログの核酸及びポリペプチド配列が周知であり、例えば、チンパンジーTNFAIP8L2（XM_009431068.3及びXP_009429343.1、ならびにXM_003308373.4及びXP_003308421.1）、アカゲザルTNFAIP8L2（NM_001257419.1及びNP_001244348.1）、イヌTNFAIP8L2（XM_005630793.3及びXP_005630850.1、ならびにXM_540310.6及びXP_540310.2）、ウシTNFAIP8L2（NM_001034389.1及びNP_001029561.1）、マウスTNFAIP8L2（NM_027206.2及びNP_081482.1）、ラットTNFAIP8L2（NM_001014039.1及びNP_001014061.1）、ネッタイツメガエルTNFAIP8L2（XM_012969840.1及びXP_012825294.1、XM_012969842.1及びXP_012825296.1、XM_012969839.1及びXP_012825293.1、ならびにXM_012969841.1及びXP_012825295.1）、及びゼブラフィッシュTNFAIP8L2（NM_200374.1及びNP_956668.1）が含まれる。TNFAIP8L2オルソログの代表的な配列を以下の表1に示す。

【0210】

TNFAIP8L2タンパク質を検出するために好適な抗TNFAIP8L2抗体は当技術分野で周知であり、例えば、抗体、H00079626-B01P及びH00079626-D01P（Novus Biologicals、Littleton、CO）、抗体、カタログ番号：TA315795、AP54305PU-N（Origene、Rockville、MD）などが含まれる。さらに、TNFAIP8L2発現を検出するための試薬が周知である。TNFAIP8L2の複数の臨床検査は、NIH Genetic Testing Registry（GTR（登録商標））で利用可能である（例えば、GTR検査ID：GTR000544194.2、Fulgent Clinical Diagnostics Lab（Temple City、CA）から提供）。さらに、TNFAIP8L2発現を減少するための複数のsiRNA、shRNA、CRISPR構築物は、Origene Technologies（Rockville、MD）からのsiRNA製品#SR312471、shRNA製品#TL300917、TR300917、TG300917、TF300917、TL300917V、及びCRISPR製品#KN209504、Applied Biological Materials（K6597108）からのCRISPR gRNA製品、ならびにSanta CruzからのRNAi製品（カタログ番号sc-76702及びsc-76702-PR）など、上記に参照した企業の商用製品リストに記載されている。この用語は、TNFAIP8L2分子に関して本明細書に記載される特徴の任意の組み合わせを指すためにさらに使用できることに留意されたい。例えば、配列構成、パーセンテージ同定、配列長、ドメイン構造、機能的活性などの任意の組み合わせを使用して、本発明に包括され

る TNFAIP8L2 分子を説明することができる。

【0211】

「SPI1」または「PU. 1」という用語は、骨髄性及びBリンパ球の細胞発達中に遺伝子発現を活性化するETSドメイン転写因子であるSpi-1癌原遺伝子を指す。核タンパク質SPI1は、標的遺伝子のプロモーターの近くに見られるPUーボックスとして知られるプリンに富む配列と結合し、他の転写因子及び補因子と協調してそれらの発現を制御する。SPI1タンパク質は、標的遺伝子の選択的スプライシングを制御することもできる。SPI1は、リンパ球特異的エンハンサーとして機能できるプリンに富むDNA配列（5-GAGGA-3）であるPUーボックスと結合する。SPI1タンパク質は、マクロファージもしくはB細胞の分化または活性化に特異的に関与し得る転写活性化因子である。SPI1は、RNAとも結合し、pre-mRNAスプライシングを調節し得る。SPI1に関連する疾患には、炎症性下痢及び好中球特異的顆粒欠乏症が含まれる。その関連経路の中には、破骨細胞及び破骨細胞分化におけるRANKシグナル伝達がある。いくつかの実施形態では、ヒトにおける染色体11p上に位置するSPI1遺伝子は、8個のエクソンからなる。Spi1^{tm1Ram} (McKercher et al. (1996) EMBO J. 15:5647-5658)、Spi1^{tm2b} (EUCOMM) Wtsi (International Knockout Mouse Consortium)、及びSpi1^{tm2.1DgtHuman} SPI1 (Iwasaki et al. (2005) Blood 106:1590-1600)を含むノックアウトマウス系統が存在する。いくつかの実施形態では、SPI1タンパク質は、270個のアミノ酸及び／または31083Daの分子量を有する。SPI1は、ETSファミリーに属する。SPI1の既知の結合パートナーには、例えば、CEBPD、NONO、RUNX1、SPIB、GFI1、及びCEBPEが含まれる。

【0212】

「SPI1」または「PU. 1」という用語は、断片、バリエント（例えば、対立遺伝子バリエント）、及びその誘導体を含むことを意図している。代表的なヒトSPI1 cDNA及びヒトSPI1タンパク質配列は当技術分野で周知であり、米国国立バイオテクノロジー情報センター（NCBI）から公に入手可能である（例えば、ncbi.nlm.nih.gov/gene/6688を参照されたい）。例えば、少なくとも2つの異なるヒトSPI1アイソフォームが即知である。ヒトSPI1アイソフォーム1（NP_001074016.1）は、バリエント1（NM_001080547.1）によってコード可能であり、それはより長い転写物である。ヒトSPI1アイソフォーム2（NP_003111.2）は、転写物バリエント2（NM_003120.2）によってコード可能であり、バリエント1と比較して5'コード領域内に代替的なインフレームスプライス部位を使用し、より短いタンパク質をもたらす（アイソフォーム2）。ヒト以外の生物におけるSPI1オルソログの核酸及びポリペプチド配列が周知であり、例えば、イヌSPI1（XM_005631240.3及びXP_005631297.1、ならびにXM_848897.5及びXP_853990.1）、ウシSPI1（NM_001192133.2及びNP_001179062.1）、マウスSPI1（NM_011355.2及びNP_035485.1）、ラットSPI1（NM_001005892.2及びNP_001005892.1）、ニワトリSPI1（NM_205023.1及びNP_990354.1）、ネッタイツメガエルSPI1（NM_001145983.1及びNP_001139455.1）、及びゼブラフィッシュSPI1（NM_001328368.1及びNP_001315297.1、NM_001328369.1及びNP_001315298.1、ならびにNM_198062.2及びNP_932328.2）が含まれる。SPI1オルソログの代表的な配列を以下の表1に示す。

【0213】

SPI1タンパク質を検出するために好適な抗SPI1抗体は当技術分野で周知であり、例えば、抗体、GTX128266、GTX101581、及びGTX60620（GeneTex、Irvine、CA）、抗体、sc-390659（Santa Cru

z Biotechnology)、抗体、NBP2-27163、NBP1-00135、MAB7124、及びMAB5870 (Novus Biologicals、Littleton、CO)、抗体、ab76543、ab88082、及びab76542 (AbCam、Cambridge、MA)、抗体、カタログ番号：CF808850及びTA808850 (Origene、Rockville、MD)などが含まれる。さらに、SPI1発現を検出するための試薬が周知である。SPI1の複数の臨床検査は、NIH Genetic Testing Registry (GTR (登録商標))で利用可能である (例えば、GTR検査ID：GTR000546129、2、Fulgent Clinical Diagnostics Lab (Temple City、CA) から提供)。さらに、SPI1発現を減少するための複数のsiRNA、shRNA、CRISPR構築物は、Origene Technologies (Rockville、MD)からのsiRNA製品#SR304549、shRNA製品#TL316738、TR 316738、TG 316738、TF 316738、TL316738V、及びCRISPR製品#KN212818、Applied Biological Materials (K6488408)及びSanta CruzからのCRISPR gRNA製品 (sc-400547-KO-2)、ならびにSanta CruzからのRNAi製品 (カタログ番号sc-36330及びsc36331)など、上記に参照した企業の商用製品リストに記載されている。この用語は、SPI1分子に関して本明細書に記載される特徴の任意の組み合わせを指すためにさらに使用できることに留意されたい。例えば、配列構成、パーセンテージ同定、配列長、ドメイン構造、機能的活性などの任意の組み合わせを使用して、本発明に包括されるSPI1分子を説明することができる。

10

20

【0214】

「LILRB2」という用語は、白血球免疫グロブリン様受容体 (LIR) ファミリーのメンバーである白血球免疫グロブリン様受容体B2を指し、ヒトにおいて染色体領域19q13.4での遺伝子クラスターに見られる。コードされたタンパク質は、LIR受容体のサブファミリーBクラスに属し、一般に2つまたは4つの細胞外免疫グロブリンドメイン、膜貫通ドメイン、及び2つ～4つの細胞質免疫受容体チロシン系阻害モチーフ (ITIM)を含む。受容体は、免疫細胞上で発現し、抗原提示細胞上のMHCクラスI分子と結合し、免疫応答の刺激を阻害する負のシグナルを伝達する。炎症性応答及び細胞毒性を制御して、免疫応答に焦点を合わせ、自己反応性を制限するのに役立つと考えられている。その関連する経路の中には、自然免疫系及び破骨細胞の分化がある。LILRB2は、クラスIMHC抗原の受容体である。それは広範囲のHLA-A、HLA-B、HLA-C、及びHLA-G対立遺伝子を認識する。LILRB2は、免疫応答の下方制御及び寛容の発達に関与する。LILRB2は、クラスIMHC抗原への結合についてCD8Aと競合する。LILRB2は、FCGR1Aを媒介した細胞タンパク質のリン酸化及び細胞内カルシウムイオンの動員を阻害する。いくつかの実施形態では、ヒトにおける染色体19q上に位置するLILRB2遺伝子は、15個のエクソンからなる。いくつかの実施形態では、ヒトLILRB2タンパク質は、598個のアミノ酸及び／または65039Daの分子量を有する。いくつかの実施形態では、LILRB2は、免疫受容体チロシン系阻害剤モチーフ (ITIM) と称される細胞質モチーフの3つのコピーを含む。このモチーフは、細胞応答の調節に関与する。リン酸化されたITIMモチーフは、いくつかのSH2含有ホスファターゼのSH2ドメインと結合できる。LILRB2の既知の結合パートナーには、例えば、PTPN6及びFCGR1Aが含まれる。

30

40

【0215】

「LILRB2」という用語は、断片、バリエント (例えば、対立遺伝子バリエント)、及びその誘導体を含むことを意図している。代表的なヒトLILRB2 cDNA及びヒトLILRB2タンパク質配列は当技術分野で周知であり、米国国立バイオテクノロジー情報センター (NCBI) から公に入手可能である (例えば、ncbi.nlm.nih.gov/gene/10288を参照されたい)。例えば、少なくとも5つの異なる

50

ヒト L I L R B 2 アイソフォームが即知である。ヒト L I L R B 2 アイソフォーム 1 (N P _ 0 0 5 8 6 5 . 3) は、転写物バリエーション 1 (N M _ 0 0 5 8 7 4 . 4) によってコード可能であり、それは最長の転写物である。ヒト L I L R B 2 アイソフォーム 2 (N P _ 0 0 1 0 7 4 4 4 7 . 2 及び N P _ 0 0 1 2 6 5 3 3 2 . 2) は、転写物バリエーション 2 (N M _ 0 0 1 0 8 0 9 7 8 . 3) によってコード可能であり、バリエーション 1 と比較して、及び転写物バリエーション 3 (N M _ 0 0 1 2 7 8 4 0 3 . 2) によって、中央コード領域内で代替的なインフレームスプライス部位を使用し、バリエーション 1 と比較して 5' U T R が異なり、中央コード領域内で代替的なインフレームスプライス部位を使用する。コードされたアイソフォーム 2 は、アイソフォーム 1 と比較してより短い。バリエーション 2 及び 3 の両方が同じアイソフォームをコードする。ヒト L I L R B 2 アイソフォーム 3 (N P _ 0 0 1 2 6 5 3 3 3 . 2) は、転写物バリエーション 4 (N M _ 0 0 1 2 7 8 4 0 4 . 2) によってコード可能であり、バリエーション 1 と比較して 5' コード領域の一部が欠損し、下流のインフレーム開始コドンを使用する。コード化されたアイソフォーム (3) は、アイソフォーム 1 と比較してより短い N 末端を有する。ヒト L I L R B 2 アイソフォーム 4 (N P _ 0 0 1 2 6 5 3 3 4 . 2) は、転写物バリエーション 5 (N M _ 0 0 1 2 7 8 4 0 5 . 2) によってコード可能であり、バリエーション 1 と比較してより短い 5' U T R を有し、内部エクソンが欠損し、フレームシフト及び早期停止コドンが生じる。コード化されたアイソフォーム (4) は、アイソフォーム 1 と比較してより短く、異なる C 末端を有する。ヒト L I L R B 2 アイソフォーム 5 (N P _ 0 0 1 2 6 5 3 3 5 . 2) は、転写物バリエーション 6 (N M _ 0 0 1 2 7 8 4 0 6 . 2) によってコード可能であり、より短い 5' U T R を有し、いくつかのエクソンが欠損し、その 3' 末端エクソンがバリエーション 1 で使用されるスプライス部位を超えて伸長する。得られたタンパク質 (アイソフォーム 5) は、アイソフォーム 1 と比較してより短く、異なる C 末端を有する。L I L R B 2 オルソログの代表的な配列を以下の表 1 に示す。

【0216】

L I L R B 2 タンパク質を検出するために好適な抗 L I L R B 2 抗体は当技術分野で周知であり、例えば、抗体、s c - 5 1 5 2 8 8、及び s c - 3 9 0 2 8 7 (S a n t a C r u z B i o t e c h n o l o g y)、抗体、M A B 2 0 7 8、A F 2 0 7 8、H O 0 0 1 0 2 8 8 - M 0 1、及び N B P 1 - 9 8 5 5 4 (N o v u s B i o l o g i c a l s、L i t t l e t o n、C O)、抗体、a b 1 2 8 3 4 9、a b 9 5 8 1 9、及び a b 9 5 8 2 0 (A b C a m、C a m b r i d g e、M A)、抗体、カタログ番号：T A 3 4 9 3 6 8 及び T A 3 2 3 2 9 7 (O r i g e n e、R o c k v i l l e、M D) などが含まれる。さらに、L I L R B 2 発現を検出するための試薬が周知である。L I L R B 2 の複数の臨床検査は、N I H G e n e t i c T e s t i n g R e g i s t r y (G T R (登録商標)) で利用可能である (例えば、G T R 検査 I D : G T R 0 0 0 5 4 1 1 5 3 . 2、F u l g e n t C l i n i c a l D i a g n o s t i c s L a b (T e m p l e C i t y、C A) から提供)。さらに、L I L R B 2 発現を減少するための複数の s i R N A、s h R N A、C R I S P R 構築物は、O r i g e n e T e c h n o l o g i e s (R o c k v i l l e、M D) からの s i R N A 製品 # S R 3 2 3 0 6 1、s h R N A 製品 # T L 3 1 1 7 2 9、T R 3 1 1 7 2 9、T G 3 1 1 7 2 9、T F 3 1 1 7 2 9、T L 3 1 1 7 2 9 V、及び C R I S P R 製品 # K N 2 0 7 7 7 0、A p p l i e d B i o l o g i c a l M a t e r i a l s (K 1 2 1 5 4 0 8) 及び S a n t a C r u z からの C R I S P R g R N A 製品 (s c - 4 0 1 9 4 4)、ならびに S a n t a C r u z からの R N A i 製品 (カタログ番号 s c - 4 5 2 0 0) など、上記に参照した企業の商用製品リストに記載されている。この用語は、L I L R B 2 分子に関して本明細書に記載される特徴の任意の組み合わせを指すためにさらに使用できることに留意されたい。例えば、配列構成、パーセンテージ同定、配列長、ドメイン構造、機能的活性などの任意の組み合わせを使用して、本発明に包括される L I L R B 2 分子を説明することができる。

【0217】

「CCR5」という用語は、ベータケモカイン受容体ファミリーのメンバーであるCモチーフケモカイン受容体5を指し、Gタンパク質共役型受容体と同様の7回膜貫通タンパク質であると予測される。CCR5は、T細胞及びマクロファージによって発現され、HIVを含むマクロファージ指向性ウイルスが宿主細胞に侵入するための重要な補助受容体であることが知られている。CCR5遺伝子の欠損した対立遺伝子は、HIV感染抵抗性に関連している。CCR5受容体のリガンドには、単球走化性タンパク質2 (MCP-2)、マクロファージ炎症性タンパク質1アルファ (MIP-1アルファ)、マクロファージ炎症性タンパク質1ベータ (MIP-1ベータ) が含まれ、正常なT発現及び分泌タンパク質 (ランテス) の活性化によって制御される。CCR5遺伝子の発現は、前骨髄芽細胞株でも検出され、このタンパク質が顆粒球系統の増殖及び分化に役割を果たし得ることを示す。CCR5遺伝子は、ケモカイン受容体遺伝子クラスター領域に位置する。CCR5に関連する疾患には、インスリン依存性のウェストナイルウイルス及び糖尿病が含まれる。その関連経路の中には、免疫系におけるサイトカインシグナル伝達及びaktシグナル伝達がある。いくつかの実施形態では、ヒトにおける染色体3p上に位置するCCR5遺伝子は、3個のエクソンからなる。Ccr5^{tm1^{Kuz}} (Huffnagle et al. (1999) J Immunol. 163:4642-4646)、Ccr5^{tm1^{Blc}} (Luckow et al. (2004) Eur J Immunol 34:2568-2578)、及びCcr5^{tm1^(CCR5)} PfHum^{an} (Amselem et al. (2014) Circulation 130:880-891) を含むノックアウトマウス系統が存在する。いくつかの実施形態では、CCR5タンパク質は、352個のアミノ酸及び／または40524Daの分子量を有する。CCR5の既知の結合パートナーには、例えば、PRAF2、CCL4、GRK2、ARRB1、ARRB2、及びCNH4が含まれる。

【0218】

「CCR5」という用語は、断片、バリエーション (例えば、対立遺伝子バリエーション)、及びその誘導体を含むことを意図している。代表的なヒトCCR5 cDNA及びヒトCCR5タンパク質配列は当技術分野で周知であり、米国国立バイオテクノロジー情報センター (NCBI) から公に入手可能である (例えば、ncbi.nlm.nih.gov/gene/1234を参照されたい)。例えば、ヒトCCR5 (NP_000570.1及びNP_001093638.1) は、転写物バリエーションA (NM_000579.3) によってコード可能であり、より長い転写物であり、転写物バリエーションB (NM_001100168.1) により、バリエーションAと比較して5'UTRが異なる。両方のバリエーションは、同じタンパク質をコードする。ヒト以外の生物におけるCCR5オルソログの核酸及びポリペプチド配列が即知であり、例えば、チンパンジーCCR5 (NM_001009046.1及びNP_001009046.1)、アカゲザルCCR5 (NM_001042773.3及びNP_001036238.2、ならびにNM_001309402.1及びNP_001296331.1)、イヌCCR5 (NM_001012342.3及びNP_001012342.2)、ウシCCR5 (NM_001011672.2及びNP_001011672.2)、マウスCCR5 (NM_009917.5及びNP_034047.2)、及びラットCCR5 (NM_053960.3 and NP_446412.2) が含まれる。CCR5オルソログの代表的な配列を以下の表1に示す。

【0219】

CCR5タンパク質を検出するために好適な抗CCR5抗体は当技術分野で周知であり、例えば、抗体、GTX101330、GTX109635、及びGTX21673 (GeneTex, Irvine, CA)、抗体、sc-57072及びsc-55484 (Santa Cruz Biotechnology)、抗体、MAB182、NBP2-31374、NBP1-41434、及びMAB181 (Novus Biologicals, Littleton, CO)、抗体、ab65850、ab1673、及びab7346 (AbCam, Cambridge, MA)、抗体、カタログ番号: TA35

1039及びTA348418 (Origene, Rockville, MD) などが含まれる。他の抗CCR5抗体も即知であり、例えば、米国特許公開第US2001/000241号、同第US2002/0099176A1号、同第US2009/0110686A1号、及び同第US2008/0107595号に記載されているものも含まれる。さらに、CCR5発現を検出するための試薬が周知である。CCR5の複数の臨床検査は、NIH Genetic Testing Registry (GTR (登録商標)) で利用可能である (例えば、GTR検査ID: GTR000516140. 2、Fulgent Clinical Diagnostics Lab (Temple City, CA) から提供)。さらに、CCR5発現を減少するための複数のsiRNA、shRNA、CRISPR構築物は、Origene Technologies (Rockville, MD) からのsiRNA製品#SR300873、shRNA製品#TL314126、TR314126、TG314126、TF 314126、TL314126V、及びCRISPR製品#KN216008、Applied Biological Materials (K6988308) 及びSanta CruzからのCRISPR gRNA製品 (sc-402548)、ならびにSanta CruzからのRNAi製品 (カタログ番号sc-35062及びsc-35063) など、上記に参照した企業の商用製品リストに記載されている。この用語は、CCR5分子に関して本明細書に記載される特徴の任意の組み合わせを指すためにさらに使用できることに留意されたい。例えば、配列構成、パーセンテージ同定、配列長、ドメイン構造、機能的活性などの任意の組み合わせを使用して、本発明に包括されるCCR5分子を説明することができる。

10

20

【0220】

「EVI2B」という用語は、エトロピックウイルス組込み部位2Bを指す。EVI2Bは、細胞周期進行及び造血前駆細胞の生存を制御することを介した、顆粒球分化及び造血前駆細胞の機能性に必要である。いくつかの実施形態では、染色体17q上に位置する遺伝子EVI2Bは、3個のエクソンからなる。いくつかの実施形態では、ヒトEVI2Bタンパク質は、448個のアミノ酸及び／または48666Daの分子量を有する。

【0221】

「EVI2B」という用語は、断片、バリエント (例えば、対立遺伝子バリエント)、及びその誘導体を含むことを意図している。代表的なヒトEVI2B cDNA及びヒトEVI2Bタンパク質配列は当技術分野で周知であり、米国国立バイオテクノロジー情報センター (NCBI) から公に入手可能である (例えば、ncbi.nlm.nih.gov/gene/2124を参照されたい)。例えば、ヒトEVI2B (NP_006486. 3) は、転写物 (NM_006495. 3) によってコードされる。ヒト以外の生物におけるEVI2Bオルソログの核酸及びポリペプチド配列が即知であり、例えば、チンパンジーEVI2B (XM_024350668. 1及びXP_024206436. 1、ならびにXM_001174747. 4及びXP_001174747. 1)、アカゲザルEVI2B (XM_001111968. 3及びXP_001111968. 1、ならびにXM_001111891. 3及びXP_001111891. 1)、イヌEVI2B (XM_022423331. 1及びXP_022279039. 1、XM_022423330. 1及びXP_022279038. 1、XM_005624837. 3及びXP_005624894. 1、ならびにXM_005624836. 3及びXP_005624893. 1)、ウシEVI2B (NM_001099166. 2及びNP_001092636. 1)、マウスEVI2B (NM_001077496. 1及びNP_001070964. 1)、及びラットEVI2B (NM_001271482. 1及びNP_001258411. 1) が含まれる。EVI2Bオルソログの代表的な配列を以下の表1に示す。

30

40

【0222】

EVI2Bタンパク質を検出するために好適な抗EVI2B抗体は当技術分野で周知であり、例えば、抗体、GTX79980、GTX79981、及びGTX46414 (G

50

eneTex、Irvine、CA）、抗体、NBP1-85342、NBP2-62207、NBP1-59952、及びH00002124-M02（Novus Biologicals、Littleton、CO）、抗体、ab101146、ab101040、及びab173149（AbCam、Cambridge、MA）、抗体、カタログ番号：TA341843及びAM12138RP-N（Origene、Rockville、MD）などが含まれる。さらに、EVI2B発現を検出するための試薬が周知である。EVI2Bの複数の臨床検査は、NIH Genetic Testing Registry（GTR（登録商標））で利用可能である（例えば、GTR検査ID：GTR000535142.2、Fulgent Clinical Diagnostic Lab（Temple City、CA）から提供）。さらに、EVI2B発現を減少するための複数のsiRNA、shRNA、CRISPR構築物は、Origene Technologies（Rockville、MD）からのsiRNA製品#SR320090、shRNA製品#TL313146、TR313146、TG313146、TF313146、TL313146V、及びCRISPR製品#KN203253、Applied Biological Materials（K4066808）及びSanta CruzからのCRISPR gRNA製品（sc-416696）、ならびにSanta CruzからのRNAi製品（カタログ番号sc-93673及びsc-144963）など、上記に参照した企業の商用製品リストに記載されている。この用語は、EVI2B分子に関して本明細書に記載される特徴の任意の組み合わせを指すためにさらに使用できることに留意されたい。例えば、配列構成、パーセンテージ同定、配列長、ドメイン構造、機能的活性などの任意の組み合わせを使用して、本発明に包括されるEVI2B分子を説明することができる。

【0223】

「CLEC7A」という用語は、C型レクチンドメイン含有7Aを指し、C型レクチン／C型レクチン様ドメイン（CTL／CTLD）スーパーファミリーのメンバーである。コードされた糖タンパク質は、細胞外C型レクチン様ドメイン折り畳み及び免疫受容体チロシン系活性化モチーフを有する細胞質ドメインを有する小さなII型膜受容体である。これは、真菌及び植物からの様々なベータ-1，3-連結及びベータ-1，6-連結グルカン認識パターン認識受容体として機能し、このようにして自然免疫応答において役割を果たす。この遺伝子は、ナチュラルキラー遺伝子複合体領域内のヒトにおける染色体12p13上の他のCTL／CTLDスーパーファミリーメンバーと密接に連結している。CLEC7Aに関連する疾患には、家族性のアスペルギルス症及びカンジダ症が含まれる。その関連経路の中には、CLEC7A（デクチン-1）シグナル伝達及び自然免疫系がある。いくつかの実施形態では、染色体12p上に位置する遺伝子CLEC7Aは、8個のエクソンからなる。Clec7a^{tm1Gdb}（Taylor et al.（2007）Nat Immunol 8：31-38）、及びClec7a^{tm1Yiw}（Saijo et al.（2007）Nat Immunol 8：39-46）を含むノックアウトマウス系統が存在する。いくつかの実施形態では、ヒトCLEC7Aタンパク質は、247個のアミノ酸及び／または27627Daの分子量を有する。CLEC7Aタンパク質は、SYKと相互作用し、CLEC7Aのアイソフォーム5は、RANBP9と相互作用する。

【0224】

「CLEC7A」という用語は、断片、バリエント（例えば、対立遺伝子バリエント）、及びその誘導体を含むことを意図している。代表的なヒトCLEC7A cDNA及びヒトCLEC7Aタンパク質配列は当技術分野で周知であり、米国国立バイオテクノロジー情報センター（NCBI）から公に入手可能である（例えば、ncbi.nlm.nih.gov/gene/64581を参照されたい）。例えば、少なくとも6つの異なるヒトCLEC7Aアイソフォームが即知である。ヒトCLEC7Aアイソフォームa（NP_922938.1）は、転写物バリエント1（NM_197947.2）によってコード可能であり、それは最長の転写物である。ヒトCLEC7Aアイソフォームb（NP

__072092. 2) は、転写物バリエーション 2 (NM__022570. 4) によってコード可能であり、バリエーション 1 と比較して代替的なインフレームエクソンが欠損し、アイソフォーム a と比較してより短いタンパク質 (アイソフォーム b) をもたらす。ヒト CLEC7A アイソフォーム c (NP__922939. 1) は、転写物バリエーション 3 (NM__197948. 2) によってコード可能であり、代替的なエクソンが欠損し、バリエーション 1 と比較してフレームシフト及び早期停止コドンをもたらす。得られるタンパク質 (アイソフォーム c) は、アイソフォーム a と比較して短く、異なる C 末端を有する。ヒト CLEC7A アイソフォーム d (NP__922940. 1) は、転写物バリエーション 4 (NM__197949. 2) によってコード可能であり、2 つの代替的なエクソンが欠損し、バリエーション 1 と比較してフレームシフト及び早期停止コドンをもたらす。得られるタンパク質 (アイソフォーム d) は、アイソフォーム a と比較して短く、異なる C 末端を含む。ヒト CLEC7A アイソフォーム e (NP__922941. 1) は、転写物バリエーション 5 (NM__197950. 2) によってコード可能であり、バリエーション 1 と比較して代替的なインフレームエクソンが欠損し、アイソフォーム a と比較してより短いタンパク質 (アイソフォーム e) をもたらす。ヒト CLEC7A アイソフォーム f (NP__922945. 1) は、転写物バリエーション 6 (NM__197954. 2) によってコード可能であり、バリエーション 1 と比較してコード領域に複数の違いを有し、そのうちの 1 つが早期終止コドンをもたらす。得られるタンパク質 (アイソフォーム f) は、異なる C 末端を有し、アイソフォーム a よりも非常に短い。ヒト以外の生物における CLEC7A オルソログの核酸及びポリペプチド配列が即知であり、例えば、チンパンジー CLEC7A (XM__016922965. 2 及び XP__016778454. 1、XM__001144689. 3 及び XP__001144689. 1、XM__001144825. 3 及び XP__001144825. 1、XM__003313487. 4 及び XP__003313535. 1、XM__528732. 4 及び XP__528732. 2、ならびに XM__001144313. 4 及び XP__001144313. 1)、アカゲザル CLEC7A (NM__001032943. 1 及び NP__001028115. 1)、イヌ CLEC7A (XM__022411028. 1 及び XP__022266736. 1、XM__849050. 3 及び XP__854143. 1、ならびに XM__005637163. 2 及び XP__005637220. 1)、ウシ CLEC7A (NM__001031852. 1 及び NP__001027022. 1)、マウス CLEC7A (NM__001309637. 1 及び NP__001296566. 1、ならびに NM__020008. 3 及び NP__064392. 2)、及びラット CLEC7A (NM__001173386. 1 及び NP__001166857. 1) が含まれる。CLEC7A オルソログの代表的な配列を以下の表 1 に示す。

【0225】

CLEC7A タンパク質を検出するために好適な抗 CLEC7A 抗体は当技術分野で周知であり、例えば、抗体、GTX41467、GTX41471、及び GTX41466 (GeneTex、Irvine、CA)、抗体、MAB1859、AF1859、NBP1-45514、及び NBP2-41170 (Novus Biologicals、Littleton、CO)、抗体、ab140039、ab82888、及び ab189968 (AbCam、Cambridge、MA)、抗体、カタログ番号：TA322197 及び TA320003 (Origene、Rockville、MD) などが含まれる。他の抗 CLEC7A 抗体も即知であり、例えば、米国特許公開第 US2014/0322214A1 号及び同第 US2017/0095573A1 号、ならびに米国特許第 US7915041B2 に記載されているものも含まれる。さらに、CLEC7A 発現を検出するための試薬が周知である。CLEC7A の複数の臨床検査は、NIH Genetic Testing Registry (GTR (登録商標)) で利用可能である (例えば、GTR 検査 ID: GTR000516241. 2、Fulgent Clinical Diagnostics Lab (Temple City、CA) から提供)。さらに、CLEC7A 発現を減少するための複数の siRNA、shRNA、CRISPR 構築物は、Origene Technologies (Rockville、MD

）からの s i R N A 製品 # S R 3 1 2 0 6 8、s h R N A 製品 # T L 3 0 5 3 5 4、T R 3 0 5 3 5 4、T G 3 0 5 3 5 4、T F 3 0 5 3 5 4、T L 3 0 5 3 5 4 V、及び C R I S P R 製品 # K N 2 1 4 1 0 7、A p p l i e d B i o l o g i c a l M a t e r i a l s (K 6 6 8 5 4 0 8) 及び S a n t a C r u z から C R I S P R g R N A 製品 (s c - 4 1 7 0 5 3)、ならびに S a n t a C r u z から R N A i 製品 (カタログ番号 s c - 6 3 2 7 6 及び s c - 6 3 2 7 7) など、上記に参照した企業の商用製品リストに記載されている。この用語は、C L E C 7 A 分子に関して本明細書に記載される特徴の任意の組み合わせを指すためにさらに使用できることに留意されたい。例えば、配列構成、パーセンテージ同定、配列長、ドメイン構造、機能的活性などの任意の組み合わせを使用して、本発明に包括される C L E C 7 A 分子を説明することができる。

10

【0226】

「T B X A S 1」という用語は、トロンボキサンAシンターゼ1を指し、酵素のシトクロム P 4 5 0 スーパーファミリーのメンバーである。シトクロム P 4 5 0 タンパク質は、薬物代謝、ならびにコレステロール、ステロイド、及び他の脂質の合成に参与する多くの反応を触媒するモノオキシゲナーゼである。ただし、このタンパク質は、機能的類似性ではなく配列類似性に基づいて、シトクロム P 4 5 0 スーパーファミリーのメンバーと見なされる。この小胞体膜タンパク質は、強力な血管収縮剤及び血小板凝集の誘導剤である、プロスタグランジン H 2 からトロンボキサン A 2 への変換を触媒する。この酵素は、止血、心血管疾患、脳卒中を含む、いくつかの病態生理学的プロセスで役割を果たす。T B X A S 1 に関連する疾患には、胆汁性血小板異形成及び出血性疾患、血小板 1 4 型が含まれる。関連する経路の中には、血小板活性化及び代謝がある。いくつかの実施形態では、染色体 7 q 上に位置する遺伝子 T B X A S 1 は、2 3 個のエクソンからなる。T b x a s 1^{t m l s w l} (Y u e t a l . (2 0 0 4) B l o o d 1 0 4 : 1 3 5 - 1 4 2)、及び T b x a s 1^{t m l o k u n H u m a n} (M a t s u n o b u e t a l . (2 0 1 3) J L i p i d R e s 5 4 : 2 9 7 9 - 2 9 8 7) を含むノックアウトマウス系統が存在する。いくつかの実施形態では、T B X A S 1 タンパク質は、5 3 3 個のアミノ酸及び／または 6 0 5 1 8 D a の分子量を有する。

20

【0227】

「T B X A S 1」という用語は、断片、バリエント (例えば、対立遺伝子バリエント)、及びその誘導体を含むことを意図している。代表的なヒト T B X A S 1 c D N A 及びヒト T B X A S 1 タンパク質配列は当技術分野で周知であり、米国国立バイオテクノロジー情報センター (N C B I) から公に入手可能である (例えば、n c b i . n l m . n i h . g o v / g e n e / 6 9 1 6 を参照されたい)。例えば、少なくとも 5 つの異なるヒト T B X A S 1 アイソフォームが即知である。ヒト T B X A S 1 アイソフォーム 1 (N P _ 0 0 1 0 5 2 . 2 及び N P _ 0 0 1 1 2 4 4 3 8 . 1) は、転写物バリエント 1 (N M _ 0 0 1 0 6 1 . 4) 及び転写物バリエント 3 (N M _ 0 0 1 1 3 0 9 6 6 . 2) によってコード可能である。このバリエント (3、T X S - I I I としても知られている) は、バリエント 1 と比較して 5 ' U T R が異なる。バリエント 1 及び 3 の両方が同じアイソフォーム (1、アイソフォーム T X S - I としても知られている) をコードする。ヒト T B X A S 1 アイソフォーム 2 (N P _ 1 1 2 2 4 6 . 2) は、転写物バリエント 2 (N M _ 0 3 0 9 8 4 . 3) によってコード可能であり、転写物バリエント 1 と比較してヘム結合部位をコードする 3 ' コード領域内の代替的なエクソンが欠損する。コードされたアイソフォーム (2、アイソフォーム T X S - I I としても知られている) は、トロンボキサン A シンターゼ活性が欠損し、異なる C 末端を有し、アイソフォーム 1 よりも短い。ヒト T B X A S 1 アイソフォーム 3 (N P _ 0 0 1 1 5 9 7 2 5 . 1) は、転写物バリエント 4 (N M _ 0 0 1 1 6 6 2 5 3 . 1) によってコード可能であり、バリエント 1 と比較して中央のコード領域内に代替的なインフレームエクソンを含み、アイソフォーム 1 よりも長いアイソフォーム (3) をもたらす。ヒト T B X A S 1 アイソフォーム 4 (N P _ 0 0 1 1 5 9 7 2 6 . 1) は、転写物バリエント 5 (N M _ 0 0 1 1 6 6 2 5 4 . 1) によってコード可能であり、バリエント 1 と比較して 5 ' U T R が異なり、5 ' コード領域の一部

30

40

50

が欠損し、下流の翻訳開始コドンを使用する。コードされたアイソフォーム（４）は、アイソフォーム１と比較してＮ末端がより短い。ヒトTBXAS1アイソフォーム５（NP__001300957. 1）は、転写物バリエーション６（NM__001314028. 1）によってコード可能であり、バリエーション１と比較して内部エクソン内の代替的なスプライス部位を使用する。得られるアイソフォーム（５）は、アイソフォーム１と比較してより短く、異なるＮ末端を有する。ヒト以外の生物におけるTBXAS1オルソログの核酸及びポリペプチド配列が周知であり、例えば、イヌTBXAS1（XM__005629559. 2及びXP__005629616. 1、XM__539887. 5及びXP__539887. 2、XM__014119949. 2及びXP__013975424. 1、ならびにXM__022403739. 1及びXP__022259447. 1）、ウシTBXAS1（NM__001046027. 2及びNP__001039492. 1）、マウスTBXAS1（NM__011539. 3及びNP__035669. 3）、ラットTBXAS1（NM__012687. 1及びNP__036819. 1）、ニワトリTBXAS1（XM__416334. 6及びXP__416334. 4、XM__004937846. 3及びXP__004937903. 2、ならびにXM__025155784. 1及びXP__025011552. 1）、ネッタイツメガエルTBXAS1（NM__001171526. 1及びNP__001164997. 1）、及びゼブラフィッシュTBXAS1（NM__205609. 2及びNP__991172. 2）が含まれる。TBXAS1オルソログの代表的な配列を以下の表１に示す。

【0228】

TBXAS1タンパク質を検出するために好適な抗TBXAS1抗体は当技術分野で周知であり、例えば、抗体、GTX83523、GTX83521、及びGTX83522（GeneTex、Irvine、CA）、抗体、NBP2-02710、NBP2-33948、NBP2-33946、及びNBP2-33947（Novus Biologicals、Littleton、CO）、抗体、ab39362、ab187176、及びab157481（AbCam、Cambridge、MA）、抗体、カタログ番号：CF501380及びAP51174PU-N（Origene、Rockville、MD）などが含まれる。さらに、TBXAS1発現を検出するための試薬が周知である。TBXAS1の複数の臨床検査は、NIH Genetic Testing Registry（GTR（登録商標））で利用可能である（例えば、GTR検査ID：GTR000518496. 2、Fulgent Clinical Diagnostic Lab（Temple City、CA）から提供）。さらに、TBXAS1発現を減少するための複数のsiRNA、shRNA、CRISPR構築物は、Origene Technologies（Rockville、MD）からのsiRNA製品#SR304732、shRNA製品#TL301186、TR301186、TG301186、TF301186、TL301186V、及びCRISPR製品#KN208028、Applied Biological Materials（K6806708）及びSanta CruzからのCRISPR gRNA製品（sc-418609）、ならびにSanta CruzからのRNAi製品（カタログ番号sc-62451及びsc-76779）など、上記に参照した企業の商用製品リストに記載されている。この用語は、TBXAS1分子に関して本明細書に記載される特徴の任意の組み合わせを指すためにさらに使用できることに留意されたい。例えば、配列構成、パーセンテージ同定、配列長、ドメイン構造、機能的活性などの任意の組み合わせを使用して、本発明に包括されるTBXAS1分子を説明することができる。

【0229】

「SIGLEC7」という用語は、細胞へのシアル酸依存性結合を媒介する推定接着分子である、シアル酸結合Ig様レクチン7を指す。SIGLEC7は、アルファ-2, 3-及びアルファ-2, 6-結合シアル酸と優先的に結合する。SIGLEC7は、ジシアロガングリオシド（ジシアロガラクトシルグロボシド、ジシアリルラクトテトラオシルセラミド、及びジシアリルGalNAcラクトテトラオシルセラミド）とも結合する。S

I G L E C 7 のシアル酸認識部位は、同じ細胞表面上のシアル酸とのシス相互作用によって遮蔽され得る。免疫応答において、S I G L E C 7 は、シグナル伝達分子の脱リン酸化によるシグナル伝達を遮断する S H 2 ドメイン（複数可）を介して細胞質ホスファターゼを動員することにより、リガンド誘導性チロシンリン酸化時に阻害性受容体として機能し得る。S I G L E C 7 は、ナチュラルキラー細胞の細胞傷害性の阻害を媒介する。S I G L E C 7 は、赤血球産生において役割を果たし得る。S I G L E C 7 は、インビトロでの C D 3 4 + 前駆細胞の骨髄単球性細胞系列への分化及び白血病骨髄細胞の増殖を阻害する。S I G L E C 7 に関連する疾患には、褐色細胞腫が含まれる。その関連経路の中には、造血幹細胞分化経路及び系統特異的マーカー及び自然免疫系がある。いくつかの実施形態では、染色体 1 9 q 上に位置する遺伝子 S I G L E C 7 は、7 個のエクソンからなる。いくつかの実施形態では、ヒト S I G L E C 7 タンパク質は、4 6 7 個のアミノ酸及び／または 5 1 1 4 3 D a の分子量を有する。いくつかの実施形態では、S I G L E C 7 タンパク質は、免疫受容体チロシン系阻害剤モチーフ（I T I M）と称される細胞質モチーフの 1 つのコピーを含む。このモチーフは、細胞応答の調節に関与する。リン酸化された I T I M モチーフは、いくつかの S H 2 含有ホスファターゼの S H 2 ドメインと結合できる。S I G L E C 7 タンパク質は、リン酸化時に P T P N 6 / S H P - 1 と相互作用する。

【0230】

「S I G L E C 7」という用語は、断片、バリエント（例えば、対立遺伝子バリエント）、及びその誘導体を含むことを意図している。代表的なヒト S I G L E C 7 c D N A 及びヒト S I G L E C 7 タンパク質配列は当技術分野で周知であり、米国国立バイオテクノロジー情報センター（N C B I）から公に入手可能である（例えば、n c b i . n l m . n i h . g o v / g e n e / 2 7 0 3 6 を参照されたい）。例えば、少なくとも 3 つの異なるヒト S I G L E C 7 アイソフォームが即知である。ヒト S I G L E C 7 アイソフォーム 1（N P _ 0 5 5 2 0 0 . 1）は、最長のアイソフォームであり、転写物バリエント 1（N M _ 0 1 4 3 8 5 . 3）によってコード可能である。ヒト S I G L E C 7 アイソフォーム 2（N P _ 0 5 7 6 2 7 . 2）は、転写物バリエント 2（N M _ 0 1 6 5 4 3 . 3）によってコード可能であり、バリエント 1 と比較してインフレームコードエクソンが欠損する。得られるアイソフォーム（2）は、アイソフォーム 1 と比較して内部セグメントが欠損する。ヒト S I G L E C 7 アイソフォーム 3（N P _ 0 0 1 2 6 4 1 3 0 . 1）は、転写物バリエント 3（N M _ 0 0 1 2 7 7 2 0 1 . 1）によってコード可能であり、バリエント 1 と比較してすべての内部コードエクソンが欠損する。得られるアイソフォーム（3）は、アイソフォーム 1 と比較して C 末端が切断されている。ヒト以外の生物における S I G L E C 7 オルソログの核酸及びポリペプチド配列が周知であり、例えば、チンパンジー S I G L E C 7（X M _ 0 1 6 9 3 6 7 0 0 . 1 及び X P _ 0 1 6 7 9 2 1 8 9 . 1、ならびに X M _ 0 1 6 9 3 6 7 0 1 . 1 及び X P _ 0 1 6 7 9 2 1 9 0 . 1）が含まれる。S I G L E C 7 オルソログの代表的な配列を以下の表 1 に示す。

【0231】

S I G L E C 7 タンパク質を検出するために好適な抗 S I G L E C 7 抗体は当技術分野で周知であり、例えば、抗体、G T X 1 0 7 0 8 0、G T X 1 1 6 3 3 7、及び G T X 5 3 0 0 5（GeneTex、Irvine、CA）、抗体、s c - 3 9 8 9 1 9 及び s c - 3 9 8 1 8 1（Santa Cruz Biotechnology）、抗体、A F 1 1 3 8、M A B 1 1 3 8、M A B 1 1 3 8 1、及び N B P 2 - 2 0 3 6 0（Novus Biologicals、Littleton、CO）、抗体、a b 3 8 5 7 3、a b 3 8 5 7 4、抗体、a b 1 1 1 6 1 9（AbCam、Cambridge、MA）、抗体、カタログ番号：A M 0 5 5 9 2 F C - N 及び A M 0 5 5 9 2 P U - L（Origene、Rockville、MD）などが含まれる。他の抗 S I G L E C 7 抗体も即知であり、例えば、米国特許公開第 U S 2 0 1 7 / 0 3 0 6 0 1 4 号、同第 U S 2 0 1 9 / 0 0 8 5 0 7 7 号、同第 U S 2 0 1 9 / 0 0 2 3 7 8 6 号、及び同第 U S 2 0 1 8 / 0 2 4 4 7 7 0 号に記載されているものも含まれる。さらに、S I G L E C 7 発現を検出するための試薬が周知である。S I G L E C 7 の複数の臨床検査は、N I H G e n e t i c T e s

ting Registry (GTR (登録商標)) で利用可能である (例えば、GTR 検査ID: GTR000546879. 2、Fulgent Clinical Diagnostics Lab (Temple City, CA) から提供)。さらに、SIGLEC7 発現を減少するための複数の siRNA、shRNA、CRISPR 構築物は、Origene Technologies (Rockville, MD) からの siRNA 製品 #SR308944、shRNA 製品 #TL309445、TR309445、TG309445、TF309445、TL309445V、及び CRISPR 製品 #KN206995、Applied Biological Materials (K2147608) 及び Santa Cruz からの CRISPR gRNA 製品 (sc-407464)、ならびに Santa Cruz からの RNAi 製品 (カタログ番号 sc-106757 及び sc-106757-SH) など、上記に参照した企業の商用製品リストに記載されている。この用語は、SIGLEC7 分子に関して本明細書に記載される特徴の任意の組み合わせを指すためにさらに使用することに留意されたい。例えば、配列構成、パーセンテージ同定、配列長、ドメイン構造、機能的活性などの任意の組み合わせを使用して、本発明に包括される SIGLEC7 分子を説明することができる。

【0232】

「DOCK2」という用語は、Dedicator Of Cytokinesis 2 を指す。DOCK2 は、CDM タンパク質ファミリーに属する。それは造血細胞において特異的に発現され、主に末梢血白血球において発現される。このタンパク質は、ケモカインシグナル伝達に応答したリンパ球遊走に必要なアクチン細胞骨格の再構築に 20 関与する。それは、グアニンヌクレオチド交換因子 (GEF) として機能し、結合した GDP を遊離 GTP と交換することにより、Rho ファミリーの GTPase のメンバー、例えば、RAC1 及び RAC2 など活性化する。DOCK2 は、ケモカインに 30 応答したリンパ球遊走に必要な細胞骨格の再構築に関与する。DOCK2 は、グアニンヌクレオチド交換因子 (GEF) として機能し、結合した GDP を遊離 GTP と交換することにより、RAC1 及び RAC2 を活性化するが、CDC42 は活性化しない。DOCK2 は、RAC2 の活性化を介した IL2 転写活性化にも関与する。Dock2^{tm1Tsa} (Fukui et al., (2001) Nature 412: 826-831)、及び Dock2^{tm1Ysf} (Kunisaki et al., (2006) J Cell Biol 174: 647-652) と称されるノックアウトマウス系統が存在する。いくつかの 30 実施形態では、ヒトにおける染色体 5q 上に位置する遺伝子 DOCK2 は、59 個のエクソンからなる。DOCK2 遺伝子は、チンパンジー、イヌ、ウシ、マウス、ラット、ニワトリ、及びカエルにおいて保存されている。いくつかの実施形態では、ヒト DOCK2 タンパク質は、1830 個のアミノ酸及び／または 211948 Da の分子量を有する。DOCK2 の既知の結合パートナーには、例えば、RAC1、RAC2、CRKL、VAV、及び CD3Z が含まれる。

【0233】

「DOCK2」という用語は、断片、バリエント (例えば、対立遺伝子バリエント)、及びその誘導体を含むことを意図している。代表的なヒト DOCK2 cDNA 及びヒト DOCK2 タンパク質配列は当技術分野で周知であり、米国国立バイオテクノロジー情報 40 センター (NCBI) から公に入手可能である (例えば、ncbi.nlm.nih.gov/gene/80231 を参照されたい)。例えば、ヒト DOCK2 (NP_004937. 1) は、転写物 (NM_004946. 3) によってコード可能である。ヒト以外の生物における DOCK2 オルソログの核酸及びポリペプチド配列が周知であり、例えば、チンパンジー DOCK2 (XM_016954161. 2 及び XP_016809650. 1、XM_016954163. 2 及び XP_016809652. 1、XM_016954162. 2 及び XP_016809651. 1、ならびに XM_016954164. 2 及び XP_016809653. 1)、イヌ DOCK2 (XM_546246. 5 及び XP_546246. 3)、ウシ DOCK2 (XM_024981420. 1 及び XP_024837188. 1、ならびに XM_024981421. 1 及び XP_0 50

24837189. 1)、マウスDOCK2 (NM_033374. 3及びNP_203538. 2)、ラットDOCK2 (XM_008767630. 2及びXP_008765852. 1)、ニワトリDOCK2 (XM_425184. 6及びXP_425184. 4)、及びネッタイツメガエルDOCK2 (XM_018092631. 1及びXP_017948120. 1)が含まれる。DOCK2オルソログの代表的な配列を以下の表1に示す。

【0234】

DOCK2タンパク質を検出するために好適な抗DOCK2抗体は当技術分野で周知であり、例えば、抗体、TA340057及びTA802698 (Origene、Rockville、MD)、抗体、NBP2-46468及びNBP2-38303 (Novus Biologicals、Littleton、CO)、抗体、ab74659、ab226797、及びab203068 (AbCam、Cambridge、MA)などが含まれる。さらに、DOCK2発現を検出するための試薬が周知である。DOCK2の複数の臨床検査は、NIH Genetic Testing Registry (GTR (登録商標)) で利用可能である (例えば、GTR検査ID: GTR000536814. 1、Fulgent Clinical Diagnostics Lab (Temple City、CA) から提供)。さらに、DOCK2発現を減少するための複数のsiRNA、shRNA、CRISPR構築物は、Origene Technologies (Rockville、MD) からのsiRNA製品#SR301250、shRNA製品#TL313396、TR313396、TG313396、TF313396、TL313396V、及びCRISPR製品#KN211198、Applied Biological Materials (K3865908) 及びSanta CruzからのCRISPR gRNA製品 (sc-407692)、ならびにSanta CruzからのRNAi製品 (カタログ番号sc-60545及びsc-60546) など、上記に参照した企業の商用製品リストに記載されている。この用語は、DOCK2分子に関して本明細書に記載される特徴の任意の組み合わせを指すためにさらに使用できることに留意されたい。例えば、配列構成、パーセンテージ同定、配列長、ドメイン構造、機能的活性などの任意の組み合わせを使用して、本発明に包括されるDOCK2分子を説明することができる。

【0235】

「CD53」という用語は、テトラスパニンファミリーとしても知られる膜貫通4スーパーファミリーのメンバーであるCD53分子を指す。これらのメンバーのほとんどは、4つの疎水性ドメインの存在を特徴とする細胞表面タンパク質である。タンパク質は、細胞の発達、活性化、成長、及び運動性の制御に役割を果たすシグナル伝達事象を媒介する。このコードされたタンパク質は、インテグリンと複合体を形成することが知られている細胞表面糖タンパク質である。これは、T細胞及びナチュラルキラー細胞におけるCD2生成シグナルの伝達に寄与し、成長の制御に役割を果たすことが示唆されている。この遺伝子の家族性欠乏は、細菌、真菌、及びウイルスによって引き起こされる再発性感染症に関連する免疫不全症に関連している。CD53に関連する疾患には、腸結核及び胃腸結核が含まれる。関連する経路の中には、自然免疫系がある。CD53は、細胞融合のレベルでの筋肉の再生において筋線維の効率的な形成に必要である。CD53は、造血細胞において成長の制御に関与し得る。いくつかの実施形態では、染色体1p上に位置する遺伝子CD53は、9個のエクソンからなる。いくつかの実施形態では、ヒトCD53タンパク質は、219個のアミノ酸及び／または24341Daの分子量を有する。

【0236】

「CD53」という用語は、断片、バリエント (例えば、対立遺伝子バリエント)、及びその誘導体を含むことを意図している。代表的なヒトCD53 cDNA及びヒトCD53タンパク質配列は当技術分野で周知であり、米国国立バイオテクノロジー情報センター (NCBI) から公に入手可能である (例えば、ncbi.nlm.nih.gov/gene/963を参照されたい)。例えば、少なくとも2つの異なるヒトCD53アイ

ソフォームが即知である。ヒトCD53アイソフォーム1 (NP__000551.1及びNP__001035122.1)は、転写物バリエーション1 (NM__001040033.1)によってコード可能であり、より長い転写物、転写物バリエーション2 (NM__000560.3)により表現され、バリエーション1と比較して5'UTRが異なる。バリエーション1及び2は、同じタンパク質をコードする。ヒトCD53アイソフォーム2 (NP__001307567.1)は、転写物バリエーション3 (NM__001320638.1)によってコード可能であり、バリエーション1と比較して5'UTRが異なり、コード領域内のエクソンが欠損する。コードされたアイソフォーム(2)は、アイソフォーム1と比較して短い。ヒト以外の生物におけるCD53オルソログの核酸及びポリペプチド配列が周知であり、例えば、チンパンジーCD53 (XM__003308334.3及びXP__003308382.1、XM__016925800.1及びXP__016781289.1、ならびにXM__009429624.2及びXP__009427899.1)、アカゲザルCD53 (XM__015148031.1及びXP__015003517.1、XM__001102190.3及びXP__001102190.1、ならびにXM__015148036.1及びXP__015003522.1)、イヌCD53 (XM__003639132.3及びXP__003639180.1)、ウシCD53 (NM__001034232.2及びNP__001029404.1)、マウスCD53 (NM__007651.3及びNP__031677.1)、及びラットCD53 (NM__012523.2及びNP__036655.1)が含まれる。CD53オルソログの代表的な配列を以下の表2に示す。

10

20

【0237】

CD53タンパク質を検出するために好適な抗CD53抗体は当技術分野で周知であり、例えば、抗体、GTX34220、GTX79940、及びGTX79942 (Genetex、Irvine、CA)、抗体、sc-390185及びsc-73365 (Santa Cruz Biotechnology)、抗体、MAB4624、NB500-393、NBP2-44609、及びNBP2-14464 (Novus Biologicals、Littleton、CO)、抗体、ab134094、ab68565、及びab213083 (AbCam、Cambridge、MA)、抗体、カタログ番号：SM1137AS及びSM1137LE (Origene、Rockville、MD)などが含まれる。さらに、CD53発現を検出するための試薬が周知である。CD53の複数の臨床検査は、NIH Genetic Testing Registry (GTR (登録商標))で利用可能である(例えば、GTR検査ID：GTR000532965.2、Fulgent Clinical Diagnostics Lab (Temple City、CA)から提供)。さらに、CD53発現を減少するための複数のsiRNA、shRNA、CRISPR構築物は、Origene Technologies (Rockville、MD)からのsiRNA製品#SR300686、shRNA製品#TL314077、TR314077、TG314077、TF314077、TL314077V、及びCRISPR製品#KN208095、Applied Biological Materials (K6868708)及びSanta CruzからのCRISPR gRNA製品(sc-405861)、ならびにSanta CruzからのRNAi製品(カタログ番号sc-42796及びsc-42797)など、上記に参照した企業の商用製品リストに記載されている。この用語は、CD53分子に関して本明細書に記載される特徴の任意の組み合わせを指すためにさらに使用できることに留意されたい。例えば、配列構成、パーセンテージ同定、配列長、ドメイン構造、機能的活性などの任意の組み合わせを使用して、本発明に包括されるCD53分子を説明することができる。

30

40

【0238】

「FERMT3」という用語は、Fermitinファミリーメンバー3を指し、インテグリン活性化に関与するタンパク質間相互作用を媒介し、それによって細胞接着、遊走、分化、及び増殖に役割を果たしているタンパク質の小さなファミリーに属する。FER

50

MT3タンパク質は、止血及び血栓症の制御に重要な役割を果たしている。それはまた、赤血球の膜骨格を維持するのに役立ち得る。FERMT3遺伝子における変異は、常染色体劣性白血球接着不全症候群-I II I (LAD-I II I)を引き起こす。FERMT3は、造血細胞の細胞接着において中心的な役割を果たす (Svensson et al. (2009) Nat Med 15:306-312、Suratannon et al. (2016) Pediatr Allergy Immunol 27:214-217)。FERMT3は、インテグリンベーター1-3 (ITGB1、ITGB2、及びITGB3)を活性化することによって機能する。FERMT3は、インテグリンを媒介した血小板接着、及び内皮細胞への白血球接着 (Malinin et al. (2009) Nat Med 15:313-318)、及び多形核顆粒球 (PMN) におけるインテグリンベーター2 (ITGB2)の活性化に必要である。FERMT3のヒトアイソフォーム2は、NF-カッパーB及びアポトーシスのリプレッサーとして機能し得る。いくつかの実施形態では、染色体11q上に位置する遺伝子FERMT3は、16個のエクソンからなる。Fermt3^{tm1Ref} (Moser et al. (2008) Nat Med. 14:325-330)、Fermt3^{tm2.2Ref} (Cohen et al. (2013) Blood 122:2609-2617)、及びFermt3^{tm1b (KOMP)} Wt si (International Knockout Mouse Consortium)を含むノックアウトマウス系統が存在する。いくつかの実施形態では、ヒトFERMT3タンパク質は、667個のアミノ酸及び／または75953Daの分子量を有する。FERMT3は、細胞質側末端を介してITGB1、ITGB2、及びITGB3と相互作用する。

【0239】

「FERMT3」という用語は、断片、バリエント (例えば、対立遺伝子バリエント)、及びその誘導体を含むことを意図している。代表的なヒトFERMT3 cDNA及びヒトFERMT3タンパク質配列は当技術分野で周知であり、米国国立バイオテクノロジー情報センター (NCBI) から公に入手可能である (例えば、ncbi.nlm.nih.gov/gene/83706を参照されたい)。例えば、少なくとも2つの異なるヒトFERMT3アイソフォームが即知である。ヒトFERMT3アイソフォーム1 (NP_848537.1)は、転写物バリエント1 (NM_178443.2)によってコード可能であり、より長い転写物が表現される。ヒトFERMT3アイソフォーム2 (NP_113659.3)は、転写物バリエント2 (NM_031471.5)によってコード可能であり、バリエント1と比較してコードエクソンの5'末端に代替的なインフレームスプライスジャンクションを使用する。得られるアイソフォーム(2)は、同じN及びC末端を有するが、長いアイソフォーム(1)と比較して短い。ヒト以外の生物におけるFERMT3オルソログの核酸及びポリペプチド配列が周知であり、例えば、チンパンジーFERMT3 (XM_009423350.3及びXP_009421625.1、ならびにXM_508522.6及びXP_508522.3)、アカゲザルFERMT3 (XM_015113900.1及びXP_014969386.1、ならびにXM_015113898.1及びXP_014969384.1)、イヌFERMT3 (XM_003639655.3及びXP_003639703.1)、マウスFERMT3 (NM_001362399.1及びNP_001349328.1、ならびにNM_153795.2及びNP_722490.1)、ラットFERMT3 (NM_001127543.1及びNP_001121015.1)、及びゼブラフィッシュFERMT3 (NM_200904.2及びNP_957198.2)が含まれる。FERMT3オルソログの代表的な配列を以下の表2に示す。

【0240】

FERMT3タンパク質を検出するために好適な抗FERMT3抗体は当技術分野で周知であり、例えば、抗体、GTX116828、GTX85027、及びGTX88332 (GeneTex、Irvine、CA)、抗体、NBP2-45641、AF7004、NBP2-20821、及びH00083706-B01P (Novus Biol

ogicals、Littleton、CO)、抗体、ab68040、ab126900、及びab173416 (AbCam、Cambridge、MA)、抗体、カタログ番号:CF807994及びTA807994 (Origene、Rockville、MD)などが含まれる。さらに、FERMT3発現を検出するための試薬が周知である。FERMT3の複数の臨床検査は、NIH Genetic Testing Registry (GTR (登録商標))で利用可能である (例えば、GTR検査ID:GTR000516681.2、Fulgent Clinical Diagnostics Lab (Temple City、CA)から提供)。さらに、FERMT3発現を減少するための複数のsiRNA、shRNA、CRISPR構築物は、Origene Technologies (Rockville、MD)からのsiRNA製品#SR313216、shRNA製品#TL307798、TR307798、TG307798、TF307798、TL307798V、及びCRISPR製品#KN202580、Applied Biological Materials (K7584608)及びSanta CruzからのCRISPR gRNA製品 (sc-408381)、ならびにSanta CruzからのRNAi製品 (カタログ番号sc-96761及びsc-146483)など、上記に参照した企業の商用製品リストに記載されている。この用語は、FERMT3分子に関して本明細書に記載される特徴の任意の組み合わせを指すためにさらに使用できることに留意されたい。例えば、配列構成、パーセンテージ同定、配列長、ドメイン構造、機能的活性などの任意の組み合わせを使用して、本発明に包括されるFERMT3分子を説明することができる。

【0241】

「CD37」という用語は、テトラスパニンファミリーとしても知られる膜貫通4スーパーファミリーのメンバーであるCD37を指す。これらのメンバーのほとんどは、4つの疎水性ドメインの存在を特徴とする細胞表面タンパク質である。タンパク質は、細胞の発達、活性化、成長、及び運動性の制御に役割を果たすシグナル伝達事象を媒介する。CD37タンパク質は、インテグリン及び他の膜貫通4スーパーファミリータンパク質と複合体を形成することが知られている細胞表面糖タンパク質である。CD37は、T細胞-B細胞の相互作用に役割を果たし得る。CD37^{tm1H_or}と称されるノックアウトマウス系統が存在する (Knobloch et al. (2000) Mol Cell Biol 20:5363-5369)。いくつかの実施形態では、染色体19q上に位置する遺伝子CD37は、8個のエクソンからなる。いくつかの実施形態では、ヒトCD37タンパク質は、281個のアミノ酸及び／または31703Daの分子量を有する。いくつかの実施形態では、CD37は、SCIMPと相互作用する。

【0242】

「CD37」という用語は、断片、バリエーション (例えば、対立遺伝子バリエーション)、及びその誘導体を含むことを意図している。代表的なヒトCD37 cDNA及びヒトCD37タンパク質配列は当技術分野で周知であり、米国国立バイオテクノロジー情報センター (NCBI) から公に入手可能である (例えば、ncbi.nlm.nih.gov/gene/951を参照されたい)。例えば、少なくとも2つの異なるヒトCD37アイソフォームが即知である。ヒトCD37アイソフォームA (NP_001765.1) は、転写物バリエーション1 (NM_001774.2) によってコード可能であり、より長い転写物が表現される。ヒトCD37アイソフォームB (NP_001035120.1) は、転写物バリエーション2 (NM_001040031.1) によってコード可能であり、バリエーション1と比較して5'コード領域内に代替的なインフレームセグメントが欠損し、下流の開始コドンを使用する。コードされたアイソフォーム (B) は、アイソフォームAと比較してより短いN末端を有する。ヒト以外の生物におけるCD37オルソログの核酸及びポリペプチド配列が周知であり、例えば、チンパンジーCD37 (XM_016947061.2及びXP_016802550.1、XM_016947063.2及びXP_016802552.1、XM_016947062.2及びXP_016802551.1、ならびにXM_016947064.2及びXP_016802553.1)

、アカゲザルCD37 (XM__015124560. 1及びXP__014980046. 1、XM__001114865. 3及びXP__001114865. 2、XM__015124562. 1及びXP__014980048. 1、ならびにXM__015124563. 1及びXP__014980049. 1)、イヌCD37 (XM__014118925. 2及びXP__013974400. 1、XM__541497. 5及びXP__541497. 2、ならびにXM__005616317. 3及びXP__005616374. 1)、ウシCD37 (NM__001046011. 2及びNP__001039476. 1)、マウスCD37 (NM__001290802. 1及びNP__001277731. 1、NM__001290804. 1及びNP__001277733. 1、ならびにNM__0007645. 4及びNP__031671. 1)、ラットCD37 (NM__017124. 1及びNP__058820. 1)、及びネッタイツメガエルCD37 (NM__001015801. 2及びNP__001015801. 2)が含まれる。CD37オルソログの代表的な配列を以下の表2に示す。

【0243】

CD37タンパク質を検出するために好適な抗CD37抗体は当技術分野で周知であり、例えば、抗体、GTX129598、GTX19701、及びGTX83137 (GeneTex、Irvine、CA)、抗体、sc-73364及びsc-23924 (Santa Cruz Biotechnology)、抗体、NBP1-28869、NBP2-33969、NBP2-33970、及びMAB4625 (Novus Biologicals、Littleton、CO)、抗体、ab170238、ab213068、及びab227624 (AbCam、Cambridge、MA)、抗体、カタログ番号：AM06314SU-N及びAM32392PU-N (Origene、Rockville、MD)などが含まれる。他の抗CD37抗体も即知であり、例えば、米国特許公開第US2016/0051694A1号、同第US2010/0189722号、同第US2018/0186876号、及び同第US2014/0348745号、ならびに米国特許第US8333966B2号、及び同第US8765917B2号に記載されているものも含まれる。さらに、CD37発現を検出するための試薬が周知である。CD37の複数の臨床検査は、NIH Genetic Testing Registry (GTR (登録商標)) で利用可能である (例えば、GTR検査ID: GTR000532008. 2、Fulgent Clinical Diagnostics Lab (Temple City、CA) から提供)。さらに、CD37発現を減少するための複数のsiRNA、shRNA、CRISPR構築物は、Origene Technologies (Rockville、MD) からのsiRNA製品#SR300873、shRNA製品#TL314089、TR314089、TG314089、TF314089、TL314089V、及びCRISPR製品#KN210768、Applied Biological Materials (K6910708) 及びSanta CruzからのCRISPR gRNA製品 (sc-404423)、ならびにSanta CruzからのRNAi製品 (カタログ番号sc-42784及びsc-44663) など、上記に参照した企業の商用製品リストに記載されている。この用語は、CD37分子に関して本明細書に記載される特徴の任意の組み合わせを指すためにさらに使用できることに留意されたい。例えば、配列構成、パーセンテージ同定、配列長、ドメイン構造、機能的活性などの任意の組み合わせを使用して、本発明に包括されるCD37分子を説明することができる。

【0244】

「CXorf21」という用語は、染色体Xオープンリーディングフレーム21を指す。いくつかの実施形態では、ヒトにおける染色体Xp上に位置する遺伝子CXorf21は、3個のエクソンからなる。CXorf21遺伝子は、チンパンジー、アカゲザル、イヌ、ウシ、マウス、ラット、ニワトリ、ゼブラフィッシュ、及びカエルで保存されている。いくつかの実施形態では、ヒトCXorf21タンパク質は、301個のアミノ酸及び／または33894Daの分子量を有する。

【0245】

「CXorf21」という用語は、断片、バリエーション（例えば、対立遺伝子バリエーション）、及びその誘導体を含むことを意図している。代表的なヒトCXorf21 cDNA及びヒトCXorf21タンパク質配列は当技術分野で周知であり、米国国立バイオテクノロジー情報センター（NCBI）から公に入手可能である（例えば、ncbi.nlm.nih.gov/gene/80231を参照されたい）。例えば、ヒトCXorf21（NP_079435.1）は、転写物（NM_025159.2）によってコード可能である。ヒト以外の生物におけるCXorf21オルソログの核酸及びポリペプチド配列が周知であり、例えば、チンパンジーCXorf21（XM_001134922.2及びXP_001134922.1）、アカゲザルCXorf21（NM_001194018.1及びNP_001180947.1）、イヌCXorf21（XM_005641222.3及びXP_005641279.1、XM_005641223.3及びXP_005641280.1、XM_022416085.1及びXP_022271793.1、ならびにXM_022416084.1及びXP_022271792.1）、ウシCXorf21（NM_001038537.2及びNP_001033626.1）、マウスCXorf21（NM_001163539.1及びNP_001157011.1）、ラットCXorf21（NM_001109318.1及びNP_001102788.1）、及びニワトリCXorf21（XM_003640512.4及びXP_003640560.1）が含まれる。CXorf21オルソログの代表的な配列を以下の表2に示す。

【0246】

CXorf21タンパク質を検出するために好適な抗CXorf21抗体は当技術分野で周知であり、例えば、抗体、NBP1-82317及びH00080231-B01P（Novus Biologicals、Littleton、CO）、抗体、ab69152（AbCam、Cambridge、MA）などが含まれる。さらに、CXorf21発現を検出するための試薬が周知である。CXorf21の複数の臨床検査は、NIH Genetic Testing Registry（GTR（登録商標））で利用可能である（例えば、GTR検査ID：GTR000537724.2、Fulgent Clinical Diagnostics Lab（Temple City、CA）から提供）。さらに、CXorf21発現を減少するための複数のsiRNA、shRNA、CRISPR構築物は、Origene Technologies（Rockville、MD）からのsiRNA製品#SR312858、shRNA製品#TL314126、TR305156、TG305156、TF305156、TL305156V、及びCRISPR製品#KN204618ならびにKN300469、Applied Biological Materials（K0537008）及びSanta CruzからのCRISPR gRNA製品（sc-413367）、ならびにSanta CruzからのRNAi製品（カタログ番号sc-91192及びsc-140364）など、上記に参照した企業の商用製品リストに記載されている。この用語は、CXorf21分子に関して本明細書に記載される特徴の任意の組み合わせを指すためにさらに使用できることに留意されたい。例えば、配列構成、パーセンテージ同定、配列長、ドメイン構造、機能的活性などの任意の組み合わせを使用して、本発明に包括されるCXorf21分子を説明することができる。

表1

SIGLEC9
VSIG4
CD74
CD207
LRRC25
SELP
AIF1

C D 8 4
 I G S F 6
 C D 4 8
 C D 3 3
 L S T 1
 T N F A I P 8 L 2 (T I P E 2)
 S P I 1 (P U . 1)
 L I L R B 2
 C C R 5
 E V I 2 B
 C L E C 7 A
 T B X A S 1
 S I G L E C 7
 D O C K 2

10

配列番号1 ヒトS I G L E C 9 転写物バリエーション1 c D N A 配列 (N M _ 0 0 1 1 9 8 5 5 8 . 1 ; C D S : 9 6 - 1 5 3 5)

1 t a g g g c c t c c t c t a a g t c t t g a g c c c g c a g t t c c
 t g a g a g a a g a a c c c t g a g g a a c a g a c
 61 g t t c c c t c g c g g c c c t g g c a c c t c t a a c c c c a g
 a c a t g c t g c t g c t g c t g c t g c c c c t g c
 121 t c t g g g g g a g g g a g a g g g c g g a a g g a c a g a c a
 a g t a a a c t g c t g a c g a t g c a g a g t t c c g
 181 t g a c g g t g c a g g a a g g c c t g t g t g t c c a t g t g
 c c c t g c t c c t t c t c c t a c c c c t c g c a t g
 241 g c t g g a t t t a c c c t g g c c c a g t a g t t c a t g g c
 t a c t g g t t c c g g g a a g g g g c c a a t a c a g
 301 a c c a g g a t g c t c c a g t g g c c a c a a a c a a c c c a
 g c t c g g g c a g t g t g g g a g g a g a c t c g g g
 361 a c c g a t t c c a c c t c c t t g g g g a c c c c a c a t a c c
 a a g a a t t g c a c c c t g a g c a t c a g a g a t g
 421 c c a g a a g a a g t g a t g c g g g g a g a t a c t t c t t t
 c g t a t g g a g a a a g g a a g t a t a a a a t g g a
 481 a t t a t a a a c a t c a c c g g c t c t c t g t g a a t g t g
 a c a g c c t t g a c c c a c a g g c c c a a c a t c c
 541 t c a t c c c a g g c a c c c c t g g a g t c c g g c t g c c c c
 c a g a a t c t g a c c t g c t c t g t g c c c t g g g
 601 c c t g t g a g c a g g g g a c a c c c c c t a t g a t c t c c
 t g g a t a g g g a c c t c c g t g t c c c c c c t g g
 661 a c c c c t c c a c c a c c c g c t c c t c g g t g c t c a c c
 c t c a t c c c a c a g c c c c a g g a c c a t g g c a
 721 c c a g c c t c a c c t g t c a g g t g a c c t t c c c t g g g
 g c c a g c g t g a c c a c g a a c a a g a c c g t c c
 781 a t c t c a a c g t g t c c t a c c c g c c t c a g a a c t t g
 a c c a t g a c t g t c t t c c a a g g a g a c g g c a
 841 c a g t a t c c a c a g t c t t g g g a a a t g g c t c a t c t
 c t g t c a c t c c c a g a g g g c c a g t c t c t g c
 901 g c c t g g t c t g t g c a g t t g a t g c a g t t g a c a g c
 a a t c c c c c t g c c a g g c t g a g c c t g a g c t
 961 g g a g a g g c c t g a c c c t g t g c c c c t c a c a g c c c
 t c a a a c c c g g g g g t g c t g g a g c t g c c t t

20

30

40

50

1021 gggtgcacct gagggatgca gctgaattca c
 ctgcagagc tcagaaacct ctccggctctc
 1081 agcagggtcta cctgaacgtc tccctgcaga g
 caaagccac atcaggagt g actcaggggg
 1141 tgggtcggggg agctggagcc acagccctgg t
 ctctcctgtc ctctctgctc atcttctgttg
 1201 tagtgagggtc ctgcagggaag aaatcggcaa g
 gccagcagc gggcgctggga gatacggggca
 1261 tagaggatgc aaacgctgtc aggggtttag c
 ctctcagat cttegaatcat ttatatggat
 1321 ttccctacatt ccttggactg gggtttcgagt t
 tctcctgaa tctccgtgat ctttgttgcc
 1381 atccagattc tgaattctat gtctatcatt t
 cagtcattt cagactcatt aagaacattg
 1441 ctgggggagat agtggtggtca cttgaaggta a
 aatactctg gctttttggat gtgtcagatt
 1501 tcttttcaactg gttcttccctc atctgtgtgg g
 ctgatgttc cttaaattctt tgaagttgct
 1561 gttcttttggga tagggcctctt tgctttttata t
 tctctgatg

10

20

配列番号2 ヒトSIGLEC9アイソフォーム1アミノ酸配列 (NP_001185487.1)

1 mllllllpllw greraegqts klltmqssvt vqeg
 lcvhvp csfshypshgw iypgpvvhgy
 61 wfregantdq dapvatnnpa ravweetrdr fhll
 lgdphkt nctlsirdar rsdagryffr
 121 mekgssikwny khhrslsvnvt althrpnil i pg
 tlesgcpcq nltcsvpwac eqgtppm i sw
 181 igtsv spldp sttrssvltl ipqpqdhgts lt
 cqvtfpga svttntktvhl nvsyppqnlt
 241 mtvfqgdgtv stvlgngssl slpegqslrl vc
 avdavs npparls lswr gltlcpsqps
 301 npgvlelpwv hl rdaaeftc raqnplgsqq vy
 lnvslqsk atsgvtqgvv ggagatalvf
 361 lsfcvifvvv rscrkksarp aagvgdtgie da
 navrgsas qilnhfigfp tflglgfefl
 421 lnlrldlcchp dsefyvyhfs hf rlikniag ei
 vwslegki lwlldv s dff hwffli cvg

30

配列番号3 ヒトSIGLEC9転写物バリエント2 cDNA配列 (NM_014441.2; CDS: 96-1487)

1 tagggcctcc tctaagtcctt gagcccgag ttcc
 tgagag aagaacctg aggaacagac
 61 gttccctcgc ggccctggca cctctaacct cag
 acatgct gctgctgctg ctgccctgc
 121 tctgggggag ggagagggcg gaaggacaga ca
 agtaaaact gctgacgatg cagagttccg
 181 tgacgggtgca ggaaggcctg tgtgtccatg tg
 ccctgctc ctctctcctac ccctcgc atg
 241 gctggattta ccctggccca gtagttcatg gc
 tactgggtt ccggggaagg gccaatacag

40

50


```

301  accaggatgc  tccagtgggcc  acaaaacaacc  ca
gctcgggag  agtggtgggag  gagactcggg
361  accgattcca  cctccttggg  gacccacata  cc
aagaattg  caccctgagc  atcagagatg
421  ccagaaagaag  tgatgctgggg  agatacttct  tt
cgtatgga  gaaagggaagt  ataaaaatgga
481  attataaaaca  tcaccgggctc  tctgtgaatg  tg
acagccctt  gacccacagg  cccaacatcc
541  tcatcccaagg  caccctgggag  tccgggctgcc  cc
cagaatct  gacctgctct  gtgcccttggg
601  cctgtgagca  ggggacaccc  cctatgatct  cc
tggatagg  gacctccgtg  tcccccttgg
661  acccctccac  caccgctcc  tcgggtgctca  cc
ctcatccc  acagcccccag  gacctatggca
721  ccagccctcac  ctgttcagggtg  accttcccttg  gg
gccagcgt  gaccacgaac  aagaccgtcc
781  atctcaacgt  gtccctacccg  cctcagaact  tg
accatgac  tgtcttcca  ggagaccggca
841  cagtatccac  agtcttgggga  aatgggctcat  ct
ctgtcact  cccagaggggc  cagtcctctgc
901  gccctgggtctg  tgcagttgat  gcagtttgaca  gc
aatccccc  tgccaggcctg  agcctgagct
961  ggagaggccct  gacccctgtgc  cccctcacagc  cc
tcaaaacc  ggggggtgtgc  gagctgcccctt
1021  ggggtgcacct  gaggggatgca  gctgaatttca  c
ctgcagagc  tcagaacccct  ctccggctctc
1081  agcagggtcta  cctgaacgtc  tccctgcaga  g
caaaagccac  atcagggaagt  actcagggggg
1141  tgggtcgggggg  agctgggagcc  acagcccttgg  t
cttccctgtc  cttctgtcgtc  atcttctgttg
1201  tagtgagggtc  ctgcagggaag  aaatcggcaa  g
gccagcagc  gggcggtggga  gataccgggca
1261  tagagggatgc  aaacgcctgtc  agggggttcag  c
ctctcagggg  gccccctgact  gaaccttggg
1321  cagaagacag  tccccccagac  cagccctcccc  c
agcttctgc  ccgctcctca  gtgggggggaa
1381  gagagctcca  gtatgcattcc  ctcagcttcc  a
gatgggtgaa  gcccttggggac  tcgctgggggac
1441  aggaggccac  tgacaccgag  tactcggagaa  t
caagatcca  cagatgagaa  actgcagagaa
1501  ctcaaccctga  ttgaggggatc  acagccccctc  c
aggcaagg  agaagtcaga  ggctgatctt
1561  tgtagaattta  acagccctca  acgtgatgag  c
tatgataac  actatgaatt  atgtgcagag
1621  tgaaaagcac  acaggccttta  gagtcaaaagt  a
tctcaaaacc  tgaatccaca  ctgtgccctc
1681  cctttttat  ttttaactaa  aagacagaca  a
attcctaaa  aaaaaaaaaa  aaaaaaaaaa

```

10

20

30

40

50

1 m l l l l l p l l w g r e r a e g q t s k l l t m q s s v t v q e g
 l c v h v p c s f s y p s h g w i y p g p v v h g y
 61 w f r e g a n t d q d a p v a t n n p a r a v w e e t r d r f h l
 l g d p h t k n c t l s i r d a r r s d a g r y f f r
 121 m e k g s i k w n y k h h r l s v n v t a l t h r p n i l i p g
 t l e s g c p q n l t c s v p w a c e q g t p p m i s w
 181 i g t s v s p l d p s t t r s s v l t l i p q p q d h g t s l t
 c q v t f p g a s v t t n k t v h l n v s y p p q n l t
 241 m t v f q g d g t v s t v l g n g s s l s l p e g q s l r l v c
 a v d a v d s n p p a r l s l s w r g l t l c p s q p s
 301 n p g v l e l p w v h l r d a a e f t c r a q n p l g s q q v y
 l n v s l q s k a t s g v t q g v v g g a g a t a l v f
 361 l s f c v i f v v v r s c r k k s a r p a a g v g d t g i e d a
 n a v r g s a s q g p l t e p w a e d s p p d q p p p a
 421 s a r s s v g e g e l q y a s l s f q m v k p w d s r g q e a t
 d t e y s e i k i h r

10

配列番号5 マウスSIGLEC9 cDNA配列(NM_031181.2; CDS
 : 30-1433)

1 a g a g c c t g g a g a g a c a g t t t t a g c t g g a c a t g c t
 g c t g t t g c t g c t g c t g c t g c t g c t c t
 61 g g g g g a t a a a g g g t g t g g a g g g t c a g a a c c c c c
 a a g a g g t t t t c a c c c t g a a t g t g g a a a
 121 g g a a g g t g g t g g t g c a g g a g g g c c t g t g t g t c
 c t t g t g c c c t g t a a c t t c t c c t a t c t c a
 181 a g a a g a g g t t g a c t g a c t g g a c t g a c t c a g a c
 c c a g t t c a t g g a t t c t g g t a c a g g g a a g
 241 g a a c c g a c a g a c g c a a a g a t t c c a t c g t g g c c
 a c a a a t a a c c c a a t t c g t a a a g c a g t g a
 301 a g g a a a c c c g g a a t c g a t t c t t c c t g c t c g g a
 g a c c c t t g g a g g a a t g a c t g c t c c c t g a
 361 a c a t c a g a g a g a t c a g a a a g a a g g a t g c g g g g
 t t a t a c t t c t t t c g c c t g g a g c g t g g a a
 421 a a a c a a a g t a t a a t t a c a t g t g g g a c a a g a t g
 a c t c t g g t t g t a a c a g c c c t c a c t a a c a
 481 c c c c c c a a a t t c t t t c t c c c g g a g a c g c t t g a a
 g c t g g c c a t c c c a g c a a c c t g a c c t g c t
 541 c t g t g c c t t g g g a c t g t g g g t g g a c g g c a c c t
 c c c a t c t t c t c c t g g a c t g g t a c c t c t g
 601 t g t c a t t t t t g a g c a c c a a c a c t a c g g g t t c c
 t c a g t g c t a a c c a t c a c c c c t c a g c c t c
 661 a g g a c c a t g g c a c c a a c c t c a c t t g t c a g g t g
 a c c c t g c c t g g a a c t a a t g t g t c c a c a a
 721 g a a t g a c c a t c c g t c t c a a c g t g t c a t a t g c t
 c c a a a g a a t c t g a c t g t g a c c a t c t a t c
 781 a a g g a g c t g a c t c a g t t t c c a c a a t c c t g a a g
 a a t g g c t c a t c t c t t c c t a t c t c t g a g g
 841 g c c a g t c a c t g c g t c t c a t c t g c a g c a c c g a c
 a g c t a t c c c c c t g c g a a c c t a a g c t g g t
 901 c c t g g g a t a a c c t g a c c c t g t g c c c a t c a a a g
 t t g t c c a a g c c c g g g c t c c t g g a g c t g t

20

30

40

50

961 t t c c a g t g c a t c t t a a g c a c g g a g g a g t g t a t
 a c c t g c c a a g c t c a a c a t g c c c t g g g c t
 1021 c c c a a c a c a t t t c c t t g a g c c t g t c t c c a c a
 g a g c a g t g c a a c t t t a t c t g a a a t g a t g a
 1081 t g g g g a c c t t t g t g g g t t c a g g a g t c a c a g c
 c c t c c t t t t c c t g t c t g t c t g c a t c c t c c
 1141 t c c t g g c a g t a a g a t c c t a c a g g a g g a a a c c
 a g c c a g g c c a g c t g t g g t a g c t c c g c a c c
 1201 c a g a t g c c c t c a a g g t c t c a g t t t c t c a g a a
 t c c c c t g g t t g a a t c c c a g g c a g a t g a c a 10
 1261 g c t c t g a g c c c c t g c c t t c c a t a c t t g a g g c
 g g c c c c c t c c t c c a c a g a g g a a g a g a t a c
 1321 a t t a t g c g a c c c t c a g c t t t c a c g a g a t g a a
 g c c c a t g a a c c t g t g g g g g c a a c a g g a c a
 1381 c t a c c a c g g a g t a c t c a g a g a t a a a g t t t t c c
 a c a a a g g a c c g c a t g g c c a t g a c c g t g g c
 1441 t g g a g a a a g c a t g g t g g c c c c a g g a g g c t g g
 c t c t g g a g a a g g a a a g a g t c a c c t a g g t t
 1501 g a c a t g t g a t a c a c a g g g c t t c a g a g c c a t t
 c c t t c t g t g a c a c a g g c g t t c t g t g c t g c 20
 1561 c c a t g c c c c t g t g c t g c c c t g t c c a c a c a a c
 t g c t a t t g t g c c c t g g g a a t c a t a a g c t t
 1621 g a c c t t t t t a c t c c t c t t c t c c c t t c c c c t
 c c t t c c c c g c c c c c t c t t c t c c t c c t c c t
 1681 c t c t c c c c t c t c c t c c c c t c t t c c t t t t g t t
 t t t t c c a a g a c a g g g t t t c t c t g t g t a g c
 1741 c t t g g c t g t c c t a g a a c t t g c t c t g c a g a c c
 a g a c t g c c c t t g a a c t c t t c t t t c c a a g t
 1801 g c t g g g a t t a a a g a t g t g c a c c a c c a c c a g
 c a c t t g a c t t t a t t g t a a 30
 配列番号6 マウスSIGLEC9アミノ酸配列(NP_112458.2)
 1 m l l l l l l l l l l w g i k g v e g q n p q e v f t l n v e r k v v
 v q e g l c v l v p c n f s y l k k r l t d w t d s
 61 d p v h g f w y r e g t d r r k d s i v a t n n p i r k a v k e t
 r n r f f l l g d p w r n d c s l n i r e i r k k d a
 121 g l y f f r l e r g k t k y n y m w d k m t l v v t a l t n t p
 q i l l p e t l e a g h p s n l t c s v p w d c g w t a
 181 p p i f s w t g t s v s f l s t n t t g s s v l t i t p q p q d
 h g t n l t c q v t l p g t n v s t r m t i r l n v s y
 241 a p k n l t v t i y q g a d s v s t i l k n g s s l p i s e g q 40
 s l r l i c s t d s y p p a n l s w s w d n l t l c p s
 301 k l s k p g l l e l f p v h l k h g g v y t c q a q h a l g s q
 h i s l s l s p q s s a t l s e m m m g t f v g s g v t
 361 a l l f l s v c i l l l a v r s y r r k p a r p a v v a p h p d
 a l k v s v s q n p l v e s q a d d s s e p l p s i l e
 421 a a p s s t e e e i h y a t l s f h e m k p m n l w g q q d t t
 t e y s e i k f p q r t a w p
 配列番号7 ヒトVSIG4転写物バリエーション1 cDNA配列(NM_007268
 .2; CDS:128-1327)
 1 g g a g t t t g a g t g a g a g a t a t a g g g a a g g a a g g g a 50

```

a g t a a g   c a g t c a c a g a   c g c t g g c g g c
 61   c a c c a g a a g t   t t g a g c c t c t   t t g g t a g c a g   g a g
g c t g g a a   g a a a g g a c a g   a a g t a g c t c t
121   g g c t g t g a t g   g g g a t c t t a c   t g g g c c t g c t   a c
t c c t g g g g   c a c c t a a c a g   t g g a c a c t t a
181   t g g c c g t c c c   a t c c t g g a a g   t g c c a g a g a g   t g
t a a c a g g a   c c t t g g a a a g   g g g a t g t g a a
241   t c t t c c c t g c   a c c t a t g a c c   c c c t g c a a g g   c t
a c a c c c a a   g t c t t g g t g a   a g t g g c t g g t
301   a c a a c g t g g c   t c a g a c c c t g   t c a c c a t c t t   t c   10
t a c g t g a c   t c t t c t g g a g   a c c a t a t c c a
361   g c a g g c a a a g   t a c c a g g g c c   g c c t g c a t g t   g a
g c c a c a a g   g t t c c a g g a g   a t g t a t c c c t
421   c c a a t t g a g c   a c c c t g g a g a   t g g a t g a c c g   g a
g c c a c t a c   a c g t g t g a a g   t c a c c t g g c a
481   g a c t c c t g a t   g g c a a c c a a g   t c g t g a g a g a   t a
a g a t t a c t   g a g c t c c g t g   t c c a g a a a c t
541   c t c t g t c t c c   a a g c c c a c a g   t g a c a a a c t g g   c a
g c g g t t a t   g g c t t c a c g g   t g c c c c a g g g
601   a a t g a g g a t t   a g c c t t c a a t   g c c a g g c t c g   g g   20
g t t c t c c t   c c c a t c a g t t   a t a t t t g g t a
661   t a a g c a a c a g   a c t a a t a a c c   a g g a a c c c a t   c a
a a g t a g c a   a c c c t a a g t a   c c t t a c t c t t
721   c a a g c c t g c g   g t g a t a g c c g   a c t c a g g c t c   c t
a t t t c t g c   a c t g c c a a g g   g c c a g g t t g g
781   c t c t g a g c a g   c a c a g c g a c a   t t g t g a a g t t   t g
t g g t c a a a   g a c t c c t c a a   a g c t a c t c a a
841   g a c c a a g a c t   g a g g c a c c t a   c a a c c a t g a c   a t
a c c c c t t g   a a a g c a a c a t   c t a c a g t g a a
901   g c a g t c c t g g   g a c t g g a c c a   c t g a c a t g g a   t g   30
g c t a c c t t   g g a g a g a c c a   g t g c t g g g c c
961   a g g a a a g a g c   c t g c c t g t c t   t t g c c a t c a t   c c
t c a t c a t c   t c c t t g t g c t   g t a t g g t g g t
1021  t t t t a c c a t g   g c c t a t a t c a   t g c t c t g t c g   g
a a g a c a t c c   c a a c a a g a g c   a t g t c t a c g a
1081  a g c a g c c a g g   g c a c a t g c c a   g a g a g g c c a a   c
g a c t c t g g a   g a a a c c a t g a   g g g t g g c c a t
1141  c t t c g c a a g t   g g c t g c t c c a   g t g a t g a g c c   a
a c t t c c c a g   a a t c t g g g c a   a c a a c t a c t c
1201  t g a t g a g c c c   t g c a t a g g a c   a g g a g t a c c a   g   40
a t c a t c g c c   c a g a t c a a t g   g c a a c t a c g c
1261  c c g c c t g c t g   g a c a c a g t t c   c t c t g g a t t a   t
g a g t t t c t g   g c c a c t g a g g   g c a a a a g t g t
1321  c t g t t a a a a a   t g c c c c a t t a   g g c c a g g a t c   t
g c t g a c a t a   a t t g c c t a g t   c a g t c c t t g c
1381  c t t c t g c a t g   g c c t t c t t c c   c t g c t a c c t c   t
c t t c c t g g a   t a g c c c a a a g   t g t c c g c c t a
1441  c c a a c a c t g g   a g c c g c t g g g   a g t c a c t g g c   t
t t g c c c t g g   a a t t t g c c a g   a t g c a t c t c a
1501  a g t a a g c c a g   c t g c t g g a t t   t g g c t c t g g g   c   50

```

c c t t c t a g t a t c t c t g c c g g g g g c t t c t g
 1561 g t a c t c c t c t c t a a a t a c c a g a g g g a a g a t g
 c c c a t a g c a c t a g g a c t t g g t c a t c a t g c
 1621 c t a c a g a c a c t a t t c a a c t t t g g c a t c t t g c
 c a c c a g a a g a c c c g a g g g a g g c t c a g c t c
 1681 t g c c a g c t c a g a g g a c c a g c t a t a t c c a g g a
 t c a t t t t c t c t t t c t t c a g g g c c a g a c a g c
 1741 t t t t a a t t g a a a t t g t t a t t t c a c a g g c c a g
 g g t t c a g t t c t g c t c c t c c a c t a t a a g t c
 1801 t a a t g t t c t g a c t c t c t c c t g g t g c t c a a t a
 a a t a t c t a a t c a t a a c a g c a a a a a a a a a a
 1861 a a a a a a a a a a

配列番号8 ヒトV S I G 4アイソフォーム1アミノ酸配列 (NP_009199.1)

1 m g i l l g l l l l g h l t v d t y g r p i l e v p e s v t g p w k
 g d v n l p c t y d p l q g y t q v l v k w l v q r
 61 g s d p v t i f l r d s s g d h i q q a k y q g r l h v s h k v p
 g d v s l q l s t l e m d d r s h y t c e v t w q t p
 121 d g n q v v r d k i t e l r v q k l s v s k p t v t t g s g y g
 f t v p q g m r i s l q c q a r g s p p i s y i w y k q
 181 q t n n q e p i k v a t l s t l l f k p a v i a d s g s y f c t
 a k g q v g s e q h s d i v k f v v k d s s k l l k t k
 241 t e a p t t m t y p l k a t s t v k q s w d w t t d m d g y l g
 e t s a g p g k s l p v f a i i l i i s l c c m v v f t
 301 m a y i m l c r k t s q q e h v y e a a r a h a r e a n d s g e
 t m r v a i f a s g c s s d e p t s q n l g n n y s d e
 361 p c i g q e y q i i a q i n g n y a r l l d t v p l d y e f l a
 t e g k s v c

配列番号9 ヒトV S I G 4転写物バリエント2 cDNA配列 (NM_001100431.1; CDS:128-1045)

1 g g a g t t t g a g t g a g a g a t a t a g g g a a g g a a g g g a
 a g t a a g c a g t c a c a g a c g c t g g c g g c
 61 c a c c a g a a a g t t t g a g c c t c t t t g g t a g c a g g a g
 g c t g g a a g a a a g g a c a g a a g t a g c t c t
 121 g g c t g t g a t g g g g a t c t t a c t g g g c c t g c t a c
 t c c t g g g g c a c c t a a c a g t g g a c a c t t a
 181 t g g c c g t c c c a t c c t g g a a g t g c c a g a g a g t g
 t a a c a g g a c c t t g g a a a g g g g a t g t g a a
 241 t c t t c c c t g c a c c t a t g a c c c c c t g c a a g g c t
 a c a c c c a a g t c t t g g t g a a g t g g c t g g t
 301 a c a a c g t g g c t c a g a c c c t g t c a c c a t c t t t c
 t a c g t g a c t c t t c t g g a g a c c a t a t c c a
 361 g c a g g c a a a g t a c c a g g g c c g c c t g c a t g t g a
 g c c a c a a g g t t c c a g g a g a t g t a t c c c t
 421 c c a a t t g a g c a c c c t g g a g a t g g a t g a c c g g a
 g c c a c t a c a c g t g t g a a g t c a c c t g g c a
 481 g a c t c c t g a t g g c a a c c a a g t c g t g a g a g a t a
 a g a t t a c t g a g c t c c g t g t c c a g a a a c a
 541 c t c c t c a a a g c t a c t c a a g a c c a a g a c t g a g g
 c a c c t a c a a c c a t g a c a t a c c c c t t g a a

601 agcaacatctt acagtggaagc agtccttgga ct
 ggaccact gacatggatg gctaccttgg
 661 agagaccagt gctggggccag gaaagagcct gc
 ctgtctttt gccatcatcc tcatcatctc
 721 cttgtgtgtgt atgggtgggttt ttaccatggc ct
 atatcatg ctctgtcggga agacatccca
 781 acaagagcat gtctacgaag cagccagggc ac
 atggccaga gaggcccaacg actctggaga
 841 aaccatgagg gtggccatct tcgcaagtgg ct
 gctccagt gatgagccaa cttcccagaa
 901 tctggggcaac aactactctg atgagccctg ca
 tagggacag gagtaccaga tcatcgccca
 961 gatcaatggc aactacgccc gccctgctgga ca
 cagtttctt ctggatttatg agttttctggc
 1021 cactgaggggc aaaagtgtct gttaaaaaatg c
 cccattagg ccaggatctg ctgacataat
 1081 tggcctagtca gtccttggcct tctgcatggc c
 ttctttccct gctacctctc ttccctggata
 1141 gcccaaagtgt tccgcctacc aacactggag c
 cgtggggag tcaactggcctt tggccctggaa
 1201 tttggccagat gcatctcaag taagccagct g
 ctggattttg gctctggggcc cttctagtat
 1261 ctctgccggg ggcttcttgggt actcctctctt a
 aataccaga gggaagatgc ccatagcact
 1321 aggacttgggt catcatgcct acagacacta t
 tcaactttg gcatcttggc accagaagac
 1381 ccgaggggagg cttagctctg ccagctcaga g
 gaccagcta tatccaggat cattttctctt
 1441 tctttcaggggc cagacagctt tttaattgaaa t
 tgttatttc acaggccagg gttcagttct
 1501 gctcctccac tataagtcta atgttctgac t
 ctctcctgg tgctcaataa atatctaatic
 1561 ataacagcaa aaaaaaaaaa aaaaaa

10

20

30

配列番号10 ヒトVSIG4アイソフォーム2アミノ酸配列 (NP_001093901.1)

1 mgillgl1111 ghltvdygr pilevpesvt gpwk
 gdvnlp ctydplqgyt qvlvkwlvr
 61 gsdpvtiflr dsdgdhiqqa kyqgrlhvsh kvp
 gdvs1ql stlemddrsh ytcvtwqtp
 121 dgnqvvrcki telrvqkhss kllktkteap tt
 mtyplkat stvkqswdwt tdmddgylget
 181 sagpgkslpv failiislc cmvvftmayi ml
 crktsqqe hvyeaaraha reandsgetm
 241 rvaiifasgcs sdeptsqnlgnnysdep cig qe
 yqiaqin gnyarlldtv pldyeflate
 301 gksvc

40

配列番号11 ヒトVSIG4転写物バリエント3 cDNA配列 (NM_001184831.1; CDS:128-811)

1 ggagtttgag tgagagatat agggaaaggaa ggga
 agtaag cagtcacaga cgctggcggc

50

61 c a c c a g a a g t t t g a g c c t c t t t g g t a g c a g g a g
 g c t g g a a g a a a g g a c a g a a g t a g c t c t
 121 g g c t g t g a t g g g g a t c t t a c t g g g c c t g c t a c
 t c c t g g g g c a c c t a a c a g t g g a c a c t t a
 181 t g g c c g t c c c a t c c t g g a a g t g c c a g a g a g t g
 t a a c a g g a c c t t g g a a a g g g g a t g t g a a
 241 t c t t c c c t g c a c c t a t g a c c c c c t g c a a g g c t
 a c a c c c a a g t c t t g g t g a a g t g g c t g g t
 301 a c a a c g t g g c t c a g a c c c t g t c a c c a t c t t t c
 t a c g t g a c t c t t c t g g a g a c c a t a t c c a 10
 361 g c a g g c a a a g t a c c a g g g c c g c c t g c a t g t g a
 g c c a c a a g g t t c c a g g a g a t g t a t c c c t
 421 c c a a t t g a g c a c c c t g g a g a t g g a t g a c c g g a
 g c c a c t a c a c g t g t g a a g t c a c c t g g c a
 481 g a c t c c t g a t g g c a a c c a a g t c g t g a g a g a t a
 a g a t t a c t g a g c t c c g t g t c c a g a a a c a
 541 c t c c t c a a a g c t a c t c a a g a c c a a g a c t g a g g
 c a c c t a c a a c c a t g a c a t a c c c c t t g a a
 601 a g c a a c a t c t a c a g t g a a g c a g t c c t g g g a c t
 g g a c c a c t g a c a t g g a t g g c t a c c t t g g 20
 661 a g a g a c c a g t g c t g g g c c a g g a a a g a g c c t g c
 c t g t c t t t g c c a t c a t c c t c a t c a t c t c
 721 c t t g t g c t g t a t g g t g g t t t t t a c c a t g g c c t
 a t a t c a t g c t c t g t c g g a a g a c a t c c c a
 781 a c a a g a g c a t g t c t a c g a a g c a g c c a g g t a a g
 a a a g t c t c t c c t c t t c c a t t t t t g a c c c
 841 c g t c c c t g c c c t c a a t t t t g a t t a c t g g c a g g
 a a a t g t g g a g g a a g g g g g g t g t g g c a c a
 901 g a c c c a a t c c t a a g g c c g g a g g c c t t c a g g g t
 c a g g a c a t a g c t g c c t t c c c t c t c t c a g 30
 961 g c a c c t t c t g a g g t t g t t t t g g c c c t c t g a a c
 a c a a a g g a t a a t t t a g a t c c a t c t g c c t
 1021 t c t g c t t c c a g a a t c c c t g g g t g g t a g g a t c
 c t g a t a a t t a a t t g g c a a g a a t t g a g g c a
 1081 g a a g g g t g g g a a a c c a g g a c c a c a g c c c c a a
 g t c c c t t c t t a t g g g t g g t g g g c t c t t g g
 1141 g c c a t a g g g c a c a t g c c a g a g a g g c c a a c g a
 c t c t g g a g a a a c c a t g a g g g t g g c c a t c t
 1201 t c g c a a g t g g c t g c t c c a g t g a t g a g c c a a c
 t t c c c a g a a t c t g g g c a a c a a c t a c t c t g 40
 1261 a t g a g c c c t g c a t a g g a c a g g a g t a c c a g a t
 c a t c g c c c a g a t c a a t g g c a a c t a c g c c c
 1321 g c c t g c t g g a c a c a g t t c c t c t g g a t t a t g a
 g t t t c t g g c c a c t g a g g g c a a a a g t g t c t
 1381 g t t a a a a a t g c c c c a t t a g g c c a g g a t c t g c
 t g a c a t a a t t g c c t a g t c a g t c c t t g c c t
 1441 t c t g c a t g g c c t t c t t c c c t g c t a c c t c t c t
 t c c t g g a t a g c c c a a a g t g t c c g c c t a c c
 1501 a a c a c t g g a g c c g c t g g g a g t c a c t g g c t t t
 g c c c t g g a a t t t g c c a g a t g c a t c t c a a g 50

1561 taagccagct gctggatttg gctctgggcc c
 ttctagtat ctctgccggg ggcttctgggt
 1621 actcctctctt aaataaccaga gggaagatgc c
 catagcact aggacttgggt catcatgccct
 1681 acagacacta ttcaactttg gcatcttgcc a
 ccagaagac ccgagggagg cttagctctg
 1741 ccagctcaga ggaccagcta tatccaggat c
 atttctctt tcttccagggc cagacagctt
 1801 ttaattgaaa ttgttatttc acaggccagg g
 ttcagtttct gctcctccac tataagtcta 10
 1861 atgttctgac tctctcctgg tgctcaataa a
 tatctaatc ataacagcaa aaaaaaaaaa
 1921 aaaaaaaaa
 配列番号12 ヒトVSI G4アイソフォーム3アミノ酸配列 (NP_001171760.1)
 1 mgillgl1111 ghltvdygr pilevpesvt gpwk
 gdvnlp ctydplqgyt qvlvkwlvqr
 61 gsdpvtiflr dsdgdhiqqa kyqgrlhvsh kvp
 gdvs1ql stlemddrsh ytcvwtwqtp
 121 dgnqvvrldki telrvqkhss kl1lktkteap tt 20
 mtyplkat stvkqswdwt tdmgy1get
 181 sagpgkslpv fa1il1isl cmvvftmayi ml
 crktsqqe hvyeaarahareandsgetm
 配列番号13 ヒトVSI G4転写物バリエント4 cDNA配列 (NM_001184830.1; CDS:128-1093)
 1 ggaggtttgag tgagagatat agggaaaggaa ggga
 agtaag cagtcacaga cgctggcggc
 61 caccagaagt ttgagcctct ttgggtagcag gag
 gctggaa gaaaggacag aagtagctct
 121 ggctgtgatg ggga1ct1tac tggggcctgct ac 30
 tcctgggg cacc1taacag tggacactta
 181 tggccggtccc atcctgggaag tgccagagag tg
 taacaggga ccttgggaag ggga1gtgaa
 241 tcttccctgac acc1atgacc ccctgcaagg ct
 acacccaa gtcttgggtga agtggctgggt
 301 acaacgtggc tcagaccctg tcaccatctt tc
 tacgtgac tcttctggag acc1atcca
 361 gcaggc1aaag taccaggggcc gcctgcatgt ga
 gccacaag gttccaggag atgtatccct
 421 ccaattgagc accctggaga tggatgaccg ga 40
 gccactac acgtgtgaaag tcaccctggca
 481 gactcctgat ggcaacc1aag tcgtgagagaa ta
 agattact gagctccgtg tccagaaact
 541 ctctgtctcc aagcccacag tgacaactgg ca
 gcgggttat ggctt1cacgg tgccccaggg
 601 aatgaggatt agcctt1caat gccaggctcg gg
 gt1ctcct cccatcagtt atatttggta
 661 taagcaacag actaataacc aggaacc1cat ca
 aagtagca accct1aagta ccttactctt
 721 caagcctg1cg gtgatagccg actcaggctc ct 50


```

a t t t c t g c   a c t g c c a a g g g   g c c a g g t t g g
 781   c t c t g a g c a g   c a c a g c g a c a   t t g t g a a g t t   t g
t g g t c a a a   g a c t c c t c a a   a g c t a c t c a a
 841   g a c c a a g a c t   g a g g c a c c t a   c a a c c a t g a c   a t
a c c c c t t g   a a a g c a a c a t   c t a c a g t g a a
 901   g c a g t c c t g g   g a c t g g a c c a   c t g a c a t g g a   t g
g c t a c c t t   g g a g a g a c c a   g t g c t g g g c c
 961   a g g a a a g a g c   c t g c c t g t c t   t t g c c a t c a t   c c
t c a t c a t c   t c c t t g t g c t   g t a t g g t g g t
1021   t t t t a c c a t g   g c c t a t a t c a   t g c t c t g t c g   g
a a g a c a t c c   c a a c a a g a g c   a t g t c t a c g a
1081   a g c a g c c a g g   t a a g a a a g t c   t c t c c t c t t c   c
a t t t t t g a c   c c c g t c c c t g   c c c t c a a t t t
1141   t g a t t a c t g g   c a g g a a a t g t   g g a g g a a g g g   g
g g t g t g g c a   c a g a c c c a a t   c c t a a g g c c g
1201   g a g g c c t t c a   g g g t c a g g a c   a t a g c t g c c t   t
c c c t c t c t c   a g g c a c c t t c   t g a g g t t g t t
1261   t t g g c c c t c t   g a a c a c a a a g   g a t a a t t t a g   a
t c c a t c t g c   c t t c t g c t t c   c a g a a t c c c t
1321   g g g t g g t a g g   a t c c t g a t a a   t t a a t t g g c a   a
g a a t t g a g g   c a g a a g g g t g   g g a a a c c a g g
1381   a c c a c a g c c c   c a a g t c c c t t   c t t a t g g g t g   g
t g g g c t c t t   g g g c c a t a g g   g c a c a t g c c a
1441   g a g a g g c c a a   c g a c t c t g g a   g a a a c c a t g a   g
g g t g g c c a t   c t t c g c a a g t   g g c t g c t c c a
1501   g t g a t g a g c c   a a c t t c c c a g   a a t c t g g g c a   a
c a a c t a c t c   t g a t g a g c c c   t g c a t a g g a c
1561   a g g a g t a c c a   g a t c a t c g c c   c a g a t c a a t g   g
c a a c t a c g c   c c g c c t g c t g   g a c a c a g t t c
1621   c t c t g g a t t a   t g a g t t t c t g   g c c a c t g a g g   g
c a a a a g t g t   c t g t t a a a a a   t g c c c c a t t a
1681   g g c c a g g a t c   t g c t g a c a t a   a t t g c c t a g t   c
a g t c c t t g c   c t t c t g c a t g   g c c t t c t t c c
1741   c t g c t a c c t c   t c t t c c t g g a   t a g c c c a a a g   t
g t c c g c c t a   c c a a c a c t g g   a g c c g c t g g g
1801   a g t c a c t g g c   t t t g c c c t g g   a a t t t g c c a g   a
t g c a t c t c a   a g t a a g c c a g   c t g c t g g a t t
1861   t g g c t c t g g g   c c c t t c t a g t   a t c t c t g c c g   g
g g g c t t c t g   g t a c t c c t c t   c t a a a t a c c a
1921   g a g g g a a g a t   g c c c a t a g c a   c t a g g a c t t g   g
t c a t c a t g c   c t a c a g a c a c   t a t t c a a c t t
1981   t g g c a t c t t g   c c a c c a g a a g   a c c c g a g g g a   g
g c t c a g c t c   t g c c a g c t c a   g a g g a c c a g c
2041   t a t a t c c a g g   a t c a t t t t c t c   t t t c t t c a g g   g
c c a g a c a g c   t t t t a a t t g a   a a t t g t t a t t
2101   t c a c a g g c c a   g g g t t c a g t t   c t g c t c c t c c   a
c t a t a a a g t c   t a a t g t t c t g   a c t c t c t c c t
2161   g g t g c t c a a t   a a a t a t c t a a   t c a t a a c a g c   a
a a a a a a a a a   a a a a a a a a a

```

59. 1)

1 m g i l l g l l l l g h l t v d t y g r p i l e v p e s v t g p w k
g d v n l p c t y d p l q g y t q v l v k w l v q r

61 g s d p v t i f l r d s s g d h i q q a k y q g r l h v s h k v p
g d v s l q l s t l e m d d r s h y t c e v t w q t p

121 d g n q v v r d k i t e l r v q k l s v s k p t v t t g s g y g
f t v p q g m r i s l q c q a r g s p p i s y i w y k q

181 q t n n q e p i k v a t l s t l l f k p a v i a d s g s y f c t
a k g q v g s e q h s d i v k f v v k d s s k l l k t k

241 t e a p t t m t y p l k a t s t v k q s w d w t t d m d g y l g 10
e t s a g p g k s l p v f a i i l i i s l c c m v v f t

301 m a y i m l c r k t s q q e h v y e a a r

配列番号15 ヒトV S I G 4 転写物バリエーション5 cDNA配列 (NM_001257403.1; CDS:128-1171)

1 g g a g t t t g a g t g a g a g a t a t a g g g a a g g a a g g g a
a g t a a g c a g t c a c a g a c g c t g g c g g c

61 c a c c a g a a g t t t g a g c c t c t t t g g t a g c a g g a g
g c t g g a a g a a a g g a c a g a a g t a g c t c t

121 g g c t g t g a t g g g a t c t t a c t g g g c c t g c t a c 20
t c c t g g g g c a c c t a a c a g t g g a c a c t t a

181 t g g c c g t c c c a t c c t g g a a g t g c c a g a g a g t g
t a a c a g g a c c t t g g a a a g g g g a t g t g a a

241 t c t t c c c t g c a c c t a t g a c c c c c t g c a a g g c t
a c a c c c a a g t c t t t g g t g a a g t g g c t g g t

301 a c a a c g t g g c t c a g a c c c t g t c a c c a t c t t t c
t a c g t g a c t c t t c t g g a g a c c a t a t c c a

361 g c a g g c a a a g t a c c a g g g c c g c c t g c a t g t g a
g c c a c a a g g t t c c a g g a g a t g t a t c c c t

421 c c a a t t g a g c a c c c t g g a g a t g g a t g a c c g g a 30
g c c a c t a c a c g t g t g a a g t c a c c t g g c a

481 g a c t c c t g a t g g c a a c c a a g t c g t g a g a g a t a
a g a t t a c t g a g c t c c g t g t c c a g a a a c t

541 c t c t g t c t c c a a g c c c a c a g t g a c a a c t g g c a
g c g g t t a t g g c t t c a c g g t g c c c c a g g g

601 a a t g a g g a t t a g c c t t c a a t g c c a g g c t c g g g
g t t c t c c t c c c a t c a g t t a t a t t t g g t a

661 t a a g c a a c a g a c t a a t a a c c a g g a a c c c a t c a
a a g t a g c a a c c c t a a g t a c c t t a c t c t t

721 c a a g c c t g c g g t g a t a g c c g a c t c a g g c t c c t 40
a t t t c t g c a c t g c c a a g g g c c a g g t t g g

781 c t c t g a g c a g c a c a g c g a c a t t g t g a a g t t t g
t g g t c a a a g a c t c c t c a a a g c t a c t c a a

841 g a c c a a g a c t g a g g c a c c t a c a a c c a t g a c a t
a c c c c t t g a a a g c a a c a t c t a c a g t g a a

901 g c a g t c c t g g g a c t g g a c c a c t g a c a t g g a t g
g c t a c c t t g g a g a g a c c a g t g c t g g g c c

961 a g g a a a g a g c c t g c c t g t c t t t g c c a t c a t c c
t c a t c a t c t c c t t g t g c t g t a t g g t g g t

1021 t t t t a c c a t g g c c t a t a t c a t g c t c t g t c g g 50
a a g a c a t c c c a a c a a g a g c a t g t c t a c g a

1081 agcagccagc ccaaagtgtc cgcctaccaac
 actggagcc gctgggagtc actggcctttg
 1141 cccctggaatt tggccagatgc atctcaagta a
 gccagctgc tggattttggc tctggggccct
 1201 tctagtatct ctgcccggggg cttcttggtac t
 cctctcttaa ataccagagg gaagatgccc
 1261 atagcactag gacttgggtca tcatgcctac a
 gacactatt caactttggc atcttggccac
 1321 cagaagacc caggaggct cagctctgcc a
 gctcagagg accagctata tccaggatca
 1381 tttctcttttc ttcaggggcca gacagctttt a
 attgaaatt gttattttcac aggccagggt
 1441 tcagttctgc tcctccacta taagtctaat g
 ttctgactc tctcctgggtg ctcaataaat
 1501 atctaatacat aacagcaaaa aaaaaaaaaa a
 aaaa

10

配列番号16 ヒトVSI G4アイソフォーム5アミノ酸配列 (NP_001244332.1)

1 mgillgl lll ghltvdt ygr pilev pesvt gpwk
 gdvnlp ctydplqgyt qvlvkwlvqr
 61 gsdpvtiflr dssgdhiqqa kyqgrlhvsh kvp
 gdvslql stlemd drsh ytc evtwqtp
 121 dgnqvvr dki telrvqklsv skptvttgsg yg
 ftvpqgmr islqcqargs ppisyiw ykq
 181 qt n n qepikv atlstllfkp aviadsgsyf ct
 ak g q v g s e q h s d i v k f v v k d s s k l l k t k
 241 teapttmtyp lkatsstv kqs wdwtttdmdgy lg
 etsagpgk slpvfaiili islccmvvft
 301 mayimlcrkt sqqehvyeaa spkc p p t n t g aa
 gshwlcpg icqmhlk

20

30

配列番号17 マウスVSI G4 cDNA配列 (NM_177789.4; CDS: 71-913)

1 agctaccagc acttccagggt tcttccagcag caag
 aggatg gaaggatgaa tagaagtagc
 61 ttcaaatagg atggagatct catcaggcctt gct
 gttcctg ggccaccctaa tagtgctcac
 121 ctatggccac cccaccctaa aaacacctga ga
 gtgtgaca gggaccctgga aaggagatgt
 181 gaagattcag tgcatactatg atccccctgag ag
 gctacagg caagt t t t t g g t g a a a t g g c t
 241 ggtaagacac ggctctgact ccgtcaccat ct
 tcctacgt gactccactg gagaccatat
 301 ccagcaggca aagtacagag gccgcctgaa ag
 tgagccac aaagt t c c a g g a g a t g t g t c
 361 cctccaaata aataccctgc agatggatga ca
 ggaatcac tatacatgtg aggtcacctg
 421 gcagactcct gatggaaacc aagtaataag ag
 ataagatc attgagctcc gtgttcggaa
 481 atataatcca cctagaatca atactgaagc ac
 ctacaacc ctgcactcct ctttgggaagc

40

50

541 a a c a a c t a t a a t g a g t t c a a c c t c t g a c t t g a
c c a c t a a t g g g a c t g g a a a a c t t g a g g a
601 g a c c a t t g c t g g t t c a g g g a g g a a c c t g c c a a
t c t t t g c c a t a a t c t t c a t c a t c t c c c t
661 t t g c t g c a t a g t a g c t g t c a c c a t a c c t t a t a
t c t t g t t c c g c t g c a g g a c a t t c c a a c a
721 a g a g t a t g t c t a t g g a g t g a g c a g g g t g t t t g
c c a g g a a g a c a a g c a a c t c t g a a g a a a c
781 c a c a a g g g t g a c t a c c a t c g c a a c t g a t g a a c
c a g a t t c c c a g g c t c t g a t t a g t g a c t a 10
841 c t c t g a t g a t c c t t g c c t c a g c c a g g a g t a c c
a a a t a a c c a t c a g a t c a a c a a t g t c t a t
901 t c c t g c c t g c t g a a c a c a g t t t c c a g a a a c t a
a g a a g t t c t t g c t a c t g a a g a a a t a a c
961 a t c t g c t a a a a t g c c c c t a c t a a g t c a a g g t c
t a c t g g c g t a a t t a c c t g t t a c t t a t t t
1021 a c t a c t t g c c t t c a a c a t a g c t t t c t c c c t g
g c t t c c t t t c t t c t t a g a c a a c c t a a a g t
1081 a t c t a t c t a g t c t g c c a a t t c t g g g g c c a t t
g a g a a a t c c t g g g t t t g g c t a a g a a t a t a 20
1141 c t a c a t g c a c c t c a a g a a a t c t a g c t t c t g g
g c t t c a c c c a g a a c a a t t t t c t t c c t a g g
1201 g c c t t c a c a a c t c t t t c t c c a a a c a g c a g a g a
a a t t c c a t a g c a g t a g a g g t t c t t t a t c a
1261 t g c c t c c a g a c a g c g t g a g t c t c a g t c c t a c
a a a c t c a g a c a a g c a c a t g g g t c t a g g a t
1321 t a c t c c t c t t t c t c t a g g g c c a g a t g a c t t t
t a a t t g a t a t t a c t a t t g c t a c a t t a t g a
1381 a t c t a a t g c a c a t g t a t t t c t t t t g t t g t t a a
t a a a t g t t t a a t c a t g a c a t c 30
配列番号18 マウスVSI G4アミノ酸配列(NP_808457.1)
1 m e i s s g l l f l g h l i v l t y g h p t l k t p e s v t g t w k
g d v k i q c i y d p l r g y r q v l v k w l v r h
61 g s d s v t i f l r d s t g d h i q q a k y r g r l k v s h k v p
g d v s l q i n t l q m d d r n h y t c e v t w q t p
121 d g n q v i r d k i i e l r v r k y n p p r i n t e a p t t l h
s s l e a t t i m s s t s d l t t n g t g k l e e t i a
181 g s g r n l p i f a i i f i i s l c c i v a v t i p y i l f r c
r t f q q e y v y g v s r v f a r k t s n s e e t t r v
241 t t i a t d e p d s q a l i s d y s d d p c l s q e y q i t i r 40
s t m s i p a c
配列番号19 ヒトCD74転写物バリエント1 cDNA配列(NM_001025
159.2; CDS:188-1078)
1 c t g c c t g g g g a g c c c c c c c g c c c c a c a t c c t g c c
c c g c a a a a g g c a g c t t c a c c a a a g t g
61 g g g t a t t t c c a g c c t t t g t a g c t t t c a c t t c c a
c a t c t a c c a a g t g g g c g g a g t g g c c t t
121 c t g t g g a c g a a t c a g a t t c c t c t c c a g c a c c g
a c t t t a a g a g g c g a g c c g g g g g t c a g g
181 g t c c c a g a t g c a c a g g a g g a g a a g c a g g a g c t 50

g t c g g g a a	g a t c a g a a g c	c a g t c a t g g a		
2 4 1	t g a c c a g c g c	g a c c t t a t c t	c c a a c a a t g a	g c
a a c t g c c c	a t g c t g g g c c	g g c g c c c t g g		
3 0 1	g g c c c c g g a g	a g c a a g t g c a	g c c g c g g a g c	c c
t g t a c a c a	g g c t t t t c c a	t c c t g g t g a c		
3 6 1	t c t g c t c c t c	g c t g g c c a g g	c c a c c a c c g c	c t
a c t t c c t g	t a c c a g c a g c	a g g g c c g g c t		
4 2 1	g g a c a a a c t g	a c a g t c a c c t	c c c a g a a c c t	g c
a g c t g g a g	a a c c t g c g c a	t g a a g c t t c c		
4 8 1	c a a g c c t c c c	a a g c c t g t g a	g c a a g a t g c g	c a
t g g c c a c c	c c g c t g c t g a	t g c a g g c g c t		
5 4 1	g c c c a t g g g a	g c c c t g c c c c	a g g g g c c c a t	g c
a g a a t g c c	a c c a a g t a t g	g c a a c a t g a c		
6 0 1	a g a g g a c c a t	g t g a t g c a c c	t g c t c c a g a a	t g
c t g a c c c c	c t g a a g g t g t	a c c c g c c a c t		
6 6 1	g a a g g g g a g c	t t c c c g g a g a	a c c t g a g a c a	c c
t t a a g a a c	a c c a t g g a g a	c c a t a g a c t g		
7 2 1	g a a g g t c t t t	g a g a g c t g g a	t g c a c c a t t g	g c
t c c t g t t t	g a a a t g a g c a	g g c a c t c c t t		
7 8 1	g g a g c a a a a g	c c c a c t g a c g	c t c c a c c g a a	a g
t a c t g a c c	a a g t g c c a g g	a a g a g g t c a g		
8 4 1	c c a c a t c c c t	g c t g t c c a c c	c g g g t t c a t t	c a
g g c c c a a g	t g c g a c g a g a	a c g g c a a c t a		
9 0 1	t c t g c c a c t c	c a g t g c t a t g	g g a g c a t c g g	c t
a c t g c t g g	t g t g t c t t c c	c c a a c g g c a c		
9 6 1	g g a g g t c c c c	a a c a c c a g a a	g c c g c g g g c a	c c
a t a a c t g c	a g t g a g t c a c	t g g a a c t g g a		
1 0 2 1	g g a c c c g t c t	t c t g g g c t g g	g t g t g a c c a a	g
c a g g a t c t g	g g c c c a g t c c	c c a t g t g a g a		
1 0 8 1	g c a g c a g a g g	c g g t c t t c a a	c a t c c t g c c a	g
c c c c a c a c a	g c t a c a g c t t	t c t t g c t c c c		
1 1 4 1	t t c a g c c c c c	a g c c c c t c c c	c c a t c t c c c a	c
c c t g t a c c t	c a t c c c a t g a	g a c c c t g g t g		
1 2 0 1	c c t g g c t c t t	t c g t c a c c c t	t g g a c a a g a c	a
a a c c a a g t c	g g a a c a g c a g	a t a a c a a t g c		
1 2 6 1	a g c a a g g c c c	t g c t g c c c a a	t c t c c a t c t g	t
c a a c a g g g g	c g t g a g g t c c	c a g g a a g t g g		
1 3 2 1	c c a a a a g c t a	g a c a g a t c c c	c g t t c c t g a c	a
t c a c a g c a g	c c t c c a a c a c	a a g g c t c c a a		
1 3 8 1	g a c c t a g g c t	c a t g g a c g a g	a t g g g a a g g c	a
c a g g g a g a a	g g g a t a a c c c	t a c a c c c a g a		
1 4 4 1	c c c c a g g c t g	g a c a t g c t g a	c t g t c c t c t c	c
c c t c c a g c c	t t t g g c c t t g	g c t t t t c t a g		
1 5 0 1	c c t a t t t t a c c	t g c a g g c t g a	g c c a c t c t c t	t
c c c t t t c c c	c a g c a t c a c t	c c c c a a g g a a		
1 5 6 1	g a g c c a a t g t	t t t c c a c c c a	t a a t c c t t t c	t
g c c g a c c c c	t a g t t c c c t c	t g c t c a g c c a		
1 6 2 1	a g c t t g t t a t	c a g c t t t c a g	g g c c a t g g t t	c
a c a t t a g a a	t a a a a g g t a g	t a a t t a g a a c		
1 6 8 1	a a a a a a a a a a	a a a a a a a a a		

配列番号 20 ヒト CD74 アイソフォーム A アミノ酸配列 (NP_001020330.1)

```

1  m h r r r s r s c r   e d q k p v m d d q   r d l i s n n e q l   p m l g
r r p g a p   e s k c s r g a l y   t g f s i l v t l l
61  l a g q a t t a y f   l y q q q g r l d k   l t v t s q n l q l   e n l
r m k l p k p   p k p v s k m r m a   t p l l m q a l p m
121  g a l p q g p m q n   a t k y g n m t e d   h v m h l l q n a d   p l
k v y p p l k g   s f p e n l r h l k   n t m e t i d w k v
181  f e s w m h h w l l   f e m s r h s l e q   k p t d a p p k v l   t k
c q e e v s h i   p a v h p g s f r p   k c d e n g n y l p
241  l q c y g s i g y c   w c v f p n g t e v   p n t r s r g h h n   c s
e s l e l e d p   s s g l g v t k q d   l g p v p m

```

10

配列番号 21 ヒト CD74 転写物 バリエント 2 cDNA 配列 (NM_004355.3; CDS:188-886)

```

1  c t g c c t g g g g   a g c c c c c c c c g   c c c c a c a t c c   t g c c
c c g c a a   a a g g c a g c t t   c a c c a a a g t g
61  g g g t a t t t c c   a g c c t t t g t a   g c t t t c a c t t   c c a
c a t c t a c   c a a g t g g g c g   g a g t g g c c t t
121  c t g t g g a c g a   a t c a g a t t c c   t c t c c a g c a c   c g
a c t t t a a g   a g g c g a g c c g   g g g g g t c a g g
181  g t c c c a g a t g   c a c a g g a g g a   g a a g c a g g a g   c t
g t c g g g a a   g a t c a g a a g c   c a g t c a t g g a
241  t g a c c a g c g c   g a c c t t a t c t   c c a a c a a t g a   g c
a a c t g c c c   a t g c t g g g c c   g g c g c c c t g g
301  g g c c c c g g a g   a g c a a g t g c a   g c c g c g g a g c   c c
t g t a c a c a   g g c t t t t c c a   t c c t g g t g a c
361  t c t g c t c c t c   g c t g g c c a g g   c c a c c a c c g c   c t
a c t t c c t g   t a c c a g c a g c   a g g g c c g g c t
421  g g a c a a a c t g   a c a g t c a c c t   c c c a g a a c c t   g c
a g c t g g a g   a a c c t g c g c a   t g a a g c t t c c
481  c a a g c c t c c c   a a g c c t g t g a   g c a a g a t g c g   c a
t g g c c a c c   c c g c t g c t g a   t g c a g g c g c t
541  g c c c a t g g g a   g c c c t g c c c c   a g g g g c c c a t   g c
a g a a t g c c   a c c a a g t a t g   g c a a c a t g a c
601  a g a g g a c c a t   g t g a t g c a c c   t g c t c c a g a a   t g
c t g a c c c c   c t g a a g g t g t   a c c c g c c a c t
661  g a a g g g g a g c   t t c c c g g a g a   a c c t g a g a c a   c c
t t a a g a a c   a c c a t g g a g a   c c a t a g a c t g
721  g a a g g t c t t t   g a g a g c t g g a   t g c a c c a t t g   g c
t c c t g t t t   g a a a t g a g c a   g g c a c t c c t t
781  g g a g c a a a a g   c c c a c t g a c g   c t c c a c c g a a   a g
a g t c a c t g   g a a c t g g a g g   a c c c g t c t t c
841  t g g g c t g g g t   g t g a c c a a g c   a g g a t c t g g g   c c
c a g t c c c c   a t g t g a g a g c   a g c a g a g g c g
901  g t c t t c a a c a   t c c t g c c a g c   c c c a c a c a g c   t a
c a g c t t t c   t t g c t c c c t t   c a g c c c c c a g
961  c c c c t c c c c c   a t c t c c c a c c   c t g t a c c t c a   t c
c c a t g a g a   c c c t g g t g c c   t g g c t c t t t c
1021  g t c a c c c t t g   g a c a a g a c a a   a c c a a g t c g g   a
a c a g c a g a t   a a c a a t g c a g   c a a g g c c c t g

```

20

30

40

50

1081 ctgccccaatc tccatctgtc aacaggggcg t
 gaggtccca ggaagtggcc aaaagctaga
 1141 cagatcccccgt ttcctgacat cacagcagcc t
 ccaacacaa ggctccaaga cctaggctca
 1201 tggacgagat gggaaggcac agggagaaagg g
 ataacccta caccagacc ccaggctgga
 1261 catgctgact gtcctctccc ctccagccctt t
 ggcccttggc ttttctagcc tatttacctg
 1321 caggctgagc cactctcttc cctttcccca g
 catcactcc ccaagggaaga gccaatgttt
 1381 tccacccata atcctttctg ccgaccccta g
 ttccctctg ctcagccaag cttgttatca
 1441 gctttcagg g ccatgggttca cattagaata a
 aaggtagta attagaacaa aaaaaaaaaa
 1501 aaaaaa

配列番号22 ヒトCD74アイソフォームBアミノ酸配列 (NP_004346.1)

1 mhr rrs rscr edqkpvmddq rdlisnneql pmlg
 rrp gap eskc srgaly tgf silv tll
 61 lagqattayf lyqqqgrldk ltvtsqnlql enl
 rmklpkp pkpvs kmrma tpl lmqalpm
 121 galpqgpmqn atkygnm ted hvmlhlqnad pl
 kvypplkg sfpenlrhlk ntmetidwkv
 181 feswmh hwl lfemsr hsl eq kptdappkes le
 ledps sgl gvtkqdlgpv pm

配列番号23 ヒトCD74転写物バリエント3 cDNA配列 (NM_001025158.2; CDS:188-670)

1 ctgccctgggg agcccccccg ccccaacatcc tggcc
 ccgcaa aaggcagc ttc acccaaagt g
 61 ggggtattttcc agcctttgtga gctttcactt cca
 catctac caagtggg cg gagg tggcctt
 121 ctgtggacga atcagattcc tctccagcac cg
 actttaag aggcgagcc ggggggtcagg
 181 gtcccagatg cacaggaggga gaagcaggag ct
 gtcgggaa gatcagaagc cagtcattgga
 241 tgaccagcgc gaccttatct ccaacaatga gc
 aactgcc c atgctggg cc ggcgccctgg
 301 ggcccccgag agcaagtgc a gccgcggagc cc
 tgtacaca ggctttttcca tccttggtgac
 361 tctgtctcctc gctggccagg ccaccaccgc ct
 acttcctg taccagcagc agggccggct
 421 ggacaaaactg acagtcacct cccagaaacct gc
 agctggag aacctgc gca tgaagcttcc
 481 caagcctccc aagcctgtga gcaagatgcg ca
 tggccacc ccgctgctga tgcaggcgc t
 541 gcccatggga gccctgcccc agggggcccat gc
 agaattgcc accaagtatg gcaacatgac
 601 agaggaccat gtgatgcacc tgctccagag tc
 actggaac tggaggacc cgtcttctggg
 661 ctgggtgtga ccaagcaggga tctggggccca gt

c c c c a t g t g a g a g c a g c a g a g g c g g t c t
7 2 1 t c a a c a t c c t g c c a g c c c c a c a c a g c t a c a g c
t t t c t t g c t c c c t t c a g c c c c c a g c c c c
7 8 1 t c c c c c a t c t c c c a c c c t g t a c c t c a t c c c a t
g a g a c c c t g g t g c c t g g c t c t t t c g t c a
8 4 1 c c c t t g g a c a a g a c a a a c c a a g t c g g a a c a g c
a g a t a a c a a t g c a g c a a g g c c c t g c t g c
9 0 1 c c a a t c t c c a t c t g t c a a c a g g g g c g t g a g g t
c c c a g g a a g t g g c c a a a a g c t a g a c a g a
9 6 1 t c c c c g t t c c t g a c a t c a c a g c a g c c t c c a a c 10
a c a a g g c t c c a a g a c c t a g g c t c a t g g a
1 0 2 1 c g a g a t g g g a a g g c a c a g g g a g a a g g g a t a a
c c c t a c a c c c a g a c c c c a g g c t g g a c a t g
1 0 8 1 c t g a c t g t c c t c t c c c c t c c a g c c t t t g g c c
t t g g c t t t t c t a g c c t a t t t a c c t g c a g g
1 1 4 1 c t g a g c c a c t c t c t t c c c t t t c c c c a g c a t c
a c t c c c c a a g g a a g a g c c a a t g t t t t c c a
1 2 0 1 c c c a t a a t c c t t t c t g c c g a c c c c t a g t t c c
c t c t g c t c a g c c a a g c t t g t t a t c a g c t t
1 2 6 1 t c a g g g c c a t g g t t c a c a t t a g a a t a a a a g g 20
t a g t a a t t a g a a c a a a a a a a a a a a a a a a
1 3 2 1 a a

配列番号 24 ヒト CD74 アイソフォーム C アミノ酸配列 (NP_001020329.1)

1 m h r r r s r s c r e d q k p v m d d q r d l i s n n e q l p m l g
r r p g a p e s k c s r g a l y t g f s i l v t l l
6 1 l a g q a t t a y f l y q q q g r l d k l t v t s q n l q l e n l
r m k l p k p p k p v s k m r m a t p l l m q a l p m
1 2 1 g a l p q g p m q n a t k y g n m t e d h v m h l l q s h w n w 30
r t r l l g w v

配列番号 25 マウス CD74 転写物 バリエント 1 cDNA 配列 (NM_001042605.1; CDS: 86-925)

1 a g a c a c a c a g c a g c a g c a g c a g c a g c a g c a g c a g c
c a a c a g c a g c a g c a g c a g c a g c g c c t
6 1 g t g g g a a a a a c t a g a g g c t a g a g c c a t g g a t g a
c c a a c g c g a c c t c a t c t c t a a c c a t g a
1 2 1 a c a g t t g c c c a t a c t g g g c a a c c g c c c t a g a g
a g c c a g a a a g g t g c a g c c g t g g a g c t c t
1 8 1 g t a c a c c g g t g t c t c t g t c c t g g t g g c t c t g c
t c t t g g c t g g g c a g g c c a c c a c t g c t t a 40
2 4 1 c t t c c t g t a c c a g c a a c a g g g c c g c c t a g a c a
a g c t g a c c a t c a c c t c c c a g a a c c t g c a
3 0 1 a c t g g a g a g c c t t c g c a t g a a g c t t c c g a a a t
c t g c c a a a c c t g t g a g c c a g a t g c g g a t
3 6 1 g g c t a c t c c c t t g c t g a t g c g t c c a a t g t c c a
t g g a t a a c a t g c t c c t t g g g c c t g t g a a
4 2 1 g a a c g t t a c c a a g t a c g g c a a c a t g a c c c a g g
a c c a t g t g a t g c a t c t g c t c a c g a g g t c
4 8 1 t g g a c c c c t g g a g t a c c c g c a g c t g a a g g g g a
c c t t c c c a g a g a a t c t g a a g c a t c t t a a 50

541 g a a c t c c a t g g a t g g c g t g a a c t g g a a g a t c t
 t c g a g a g c t g g a t g a a g c a g t g g c t c t t
 601 g t t t g a g a t g a g c a a g a a c t c c c t g g a g g a g a
 a g a a g c c c a c c g a g g c t c c a c c t a a a g t
 661 a c t g a c c a a g t g c c a g g a a g a a g t c a g c c a c a
 t c c c t g c c g t c t a c c c g g g t g c g t t c c g
 721 t c c c a a g t g c g a c g a g a a c g g t a a c t a t t t g c
 c a c t c c a g t g c c a c g g g a g c a c t g g c t a
 781 c t g c t g g t g t g t g t t c c c c a a c g g c a c t g a g g
 t t c c t c a c a c c a a g a g c c g c g g g c g c c a 10
 841 t a a c t g c a g t g a g c c a c t g g a c a t g g a a g a c c
 t a t c t t c t g g c c t g g g a g t g a c c a g g c a
 901 g g a a c t g g g t c a a g t c a c c c t g t g a a g a c a g a
 g g c c a g c t c t g c a c a g c a g c a g c g c c c c
 961 c t g c t c t c c t g t g c c t c a g c c c t t c t t a t g t t
 c c c t g a t g t c a c a c c c c a c t t c c c g t c t
 1021 c c c t g c a c c c t g g g g c t t g a g a c t g g t g t c t
 g t t t c a t c g t c c c a g g a c a c g g c a a a t g a
 1081 a g t c a g a a c a g a a g g a g g a c g c t g g a g g g c c
 t t g c t g g c t a c c g c t a t c t a a a g g g a a c c 20
 1141 c c c a t t t t c t g a c c c a t t a g t a g t c t t g a a t g
 t g g g g c t c t g a g a t a a a g g c c c g c a g a c a
 1201 g g g a c a a g g g a t g c c c t a c c c t t a a c c t a g g
 c t g g a c a c a t t t g c t g c c t t c t c c t c a a g
 1261 g a a g a a g a a c c c a a g c c c c t c c t c c c a g t a a
 c c c c t c c t c a c a t c c t g c c a c c c c c c t c
 1321 a a g c c c c a c c c c c t t t c a g g t t c c t t g c t c a
 g c c a a g c t t g t c a g c a g c c t g t a g g a t c a
 1381 t g g t t c a a g t g a c a a t a a a g g a a g a a a g t a g
 a a c a a a a a a a a a a a a a a a a 30
 配列番号26 マウスCD74アイソフォーム1アミノ酸配列(NP__001036070.1)
 1 m d d q r d l i s n h e q l p i l g n r p r e p e r c s r g a l y t
 g v s v l v a l l l a g q a t t a y f l y q q q g r
 61 l d k l t i t s q n l q l e s l r m k l p k s a k p v s q m r m a
 t p l l m r p m s m d n m l l g p v k n v t k y g n m
 121 t q d h v m h l l t r s g p l e y p q l k g t f p e n l k h l k
 n s m d g v n w k i f e s w m k q w l l f e m s k n s l
 181 e e k k p t e a p p k v l t k c q e e v s h i p a v y p g a f r
 p k c d e n g n y l p l q c h g s t g y c w c v f p n g 40
 241 t e v p h t k s r g r h n c s e p l d m e d l s s g l g v t r q
 e l g q v t l
 配列番号27 マウスCD74転写物バリエント2 cDNA配列(NM__010545.3; CDS: 86-733)
 1 a g a c a c a c a g c a g c a g c a g c a g c a g c a g c a g c a g c a g
 c a a c a g c a g c a g c a g c a g c a g c g c c t
 61 g t g g g a a a a a c t a g a g g c t a g a g c c a t g g a t g a
 c c a a c g c g a c c t c a t c t c t a a c c a t g a
 121 a c a g t t g c c c a t a c t g g g c a a c c g c c c t a g a g
 a g c c a g a a a g g t g c a g c c g t g g a g c t c t 50

```

181  g t a c a c c g g t   g t c t c t g t c c   t g g t g g c t c t   g c
t c t t g g c t   g g g c a g g c c a   c c a c t g c t t a
241  c t t c c t g t a c   c a g c a a c a g g   g c c g c c t a g a   c a
a g c t g a c c   a t c a c c t c c c   a g a a c c t g c a
301  a c t g g a g a g c   c t t c g c a t g a   a g c t t c c g a a   a t
c t g c c a a a   c c t g t g a g c c   a g a t g c g g a t
361  g g c t a c t c c c   t t g c t g a t g c   g t c c a a t g t c   c a
t g g a t a a c   a t g c t c c t t g   g g c c t g t g a a
421  g a a c g t t a c c   a a g t a c g g c a   a c a t g a c c c a   g g
a c c a t g t g   a t g c a t c t g c   t c a c g a g g t c
481  t g g a c c c c t g   g a g t a c c c g c   a g c t g a a g g g   g a
c c t t c c c a   g a g a a t c t g a   a g c a t c t t a a
541  g a a c t c c a t g   g a t g g c g t g a   a c t g g a a g a t   c t
t c g a g a g c   t g g a t g a a g c   a g t g g c t c t t
601  g t t t g a g a t g   a g c a a g a a c t   c c c t g g a g g a   g a
a g a a g c c c   a c c g a g g c t c   c a c c t a a a g a
661  g c c a c t g g a c   a t g g a a g a c c   t a t c t t c t g g   c c
t g g g a g t g   a c c a g g c a g g   a a c t g g g t c a
721  a g t c a c c c t g   t g a a g a c a g a   g g c c a g c t c t   g c
a c a g c a g c   a g c g c c c c c t   g c t c t c c t g t
781  g c c t c a g c c c   t t c t t a t g t t   c c c t g a t g t c   a c
a c c c c a c t   t c c c g t c t c c   c t g c a c c c t g
841  g g g c t t g a g a   c t g g t g t c t g   t t t c a t c g t c   c c
a g g a c a c g   g c a a a t g a a g   t c a g a a c a g a
901  a g g a g g a c g c   t g g a g g g c c t   t g c t g g c t a c   c g
c t a t c t a a   a g g g a a c c c c   c a t t t c t g a c
961  c c a t t a g t a g   t c t t g a a t g t   g g g g c t c t g a   g a
t a a a g g c c   c g c a g a c a g g   g a c a a g g g a t
1021 g c c c t a c c c t   t a a c c t a g g c   t g g a c a c a t t   t
g c t g c c t t c   t c c t c a a g g a   a g a a g a a c c c
1081 a a g c c c c t c c   t c c c a g t a a c   c c c t c c t c a c   a
t c c t g c c a c   c c c c c c t c a a   g c c c c a c c c c
1141 c t t t c a g g t t   c c t t g c t c a g   c c a a g c t t t g t   c
a g c a g c c t g   t a g g a t c a t g   g t t c a a g t g a
1201 c a a t a a a g g a   a g a a a g t a g a   a c a a a a a a a a   a
a a a a a a a a

```

配列番号28 マウスCD74アイソフォーム2アミノ酸配列(NP_034675.1)

```

1  m d d q r d l i s n   h e q l p i l g n r   p r e p e r c s r g   a l y t
g v s v l v   a l l l a g q a t t   a y f l y q q q g r
61  l d k l t i t s q n   l q l e s l r m k l   p k s a k p v s q m   r m a
t p l l m r p   m s m d n m l l g p   v k n v t k y g n m
121  t q d h v m h l l t   r s g p l e y p q l   k g t f p e n l k h   l k
n s m d g v n w   k i f e s w m k q w   l l f e m s k n s l
181  e e k k p t e a p p   k e p l d m e d l s   s g l g v t r q e l   g q
v t l

```

配列番号29 ヒトCD207 cDNA配列(NM_015717.4; CDS: 48-1034)

```

1  g g c a g c c a g a   a g c a c c t g t g   c t c c c a g g a t   a a g g
g t g a g c   a c t c a g g a t g   a c t g t g g a g a

```

61 ag g a g g c c c c t g a t g c g c a c t t c a c t g t g g a c a
 a a c a g a a c a t c t c c c t c t g g c c c c g a g
 121 a g c c t c c t c c c a a g t c c g g t c c a t c t c t g g t c
 c c g g g g a a a a c a c c c a c a g t c c g t g c t g
 181 c a t t a a t c t g c c t g a c g c t g g t c c t g g t c g c c
 t c c g t c c t g c t g c a g g c c g t c c t t t a t c
 241 c c c g g t t t a t g g g c a c c a t a t c a g a t g t a a a g
 a c c a a t g t c c a g t t g c t g a a a g g t c g t g
 301 t g g a c a a c a t c a g c a c c c t g g a t t c t g a a a t t
 a a a a g a a t a g t g a c g g c a t g g a g g c a g 10
 361 c t g g c g t t c a g a t c c a g a t g g t g a a t g a g a g c
 c t g g g t t a t g t g c g t t c t c a g t t c c t g a
 421 a g t t a a a a a c c a g t g t g g a g a a g g c c a a c g c a
 c a g a t c c a g a t c t t a a c a a g a a g t t g g g
 481 a a g a a g t c a g t a c c t t a a a t g c c c a a a t c c c a
 g a g t t a a a a a g t g a t t t g g a g a a a g c c a
 541 g t g c t t t a a a t a c a a a g a t c c g g g c a c t c c a g
 g g c a g c t t g g a g a a t a t g a g c a a g t t g c
 601 t c a a a c g a c a a a a t g a t a t t c t a c a g g t g g t t
 t c t c a a g g c t g g a a g t a c t t c a a g g g g a 20
 661 a c t t c t a t t a c t t t t c t c t c a t t c c a a a g a c c
 t g g t a t a g t g c c g a g c a g t t c t g t g t g t
 721 c c a g g a a t t c a c a c c t g a c c t c g g t g a c c t c a
 g a g a g t g a g c a g g a g t t t c t g t a t a a a a
 781 c a g c g g g g g g a c t c a t c t a c t g g a t t g g c c t g
 a c t a a a g c a g g g a t g g a a g g g g a c t g g t
 841 c c t g g g t g g a t g a c a c g c c a t t c a a c a a g g t c
 c a a a g t g t g a g g t t c t g g a t t c c a g g t g
 901 a g c c c a a c a a t g c t g g g a a c a a t g a a c a c t g t
 g g c a a t a t a a a g g c t c c c t c a c t t c a g g 30
 961 c c t g g a a t g a t g c c c c a t g t g a c a a a a c g t t t
 c t t t t c a t t t g t a a g c g a c c c t a t g t c c
 1021 c a t c a g a a c c g t g a c a g g a c a g g c t c c c a a g
 c t c a c t c t t t g a g c t c c a a c g c t t g t t a a
 1081 a c a t g a g g a a a t g c c t c t t t c t t c c c c a g a c
 t c c a g g a t g a c t t t g c a c g t t a a t t t t t c
 1141 t t g c t t c a a a a t t g t c c c a c a g t g g c a t t c t
 g g a g t c c g t c t g t c t t g g c t g g a a a t t c t
 1201 c t g a c g t c t t g g a g g c a g c t g g a a t g g a a a g
 g a g a a t t c a g g t t a a a g t g g g a g g g g t g g 40
 1261 g t a g a g a g g a t t t a g a a g t t c c a a t t g c c c t
 g c t a a g g a g g a t c a a g a c c c g t a a t c c g g
 1321 c a t a a c a c c c t g g g g g t t t t c c a c t c t t t c a g
 a g a a a c c t c a g c t t c a t c a c a t c a a a g t t
 1381 a c t c c a g a g c a a c c a a g c a a t t c t c c t g a t a
 t t g t c a t c c a g g g c t t t t c t t g g c c a a a c
 1441 c c c c t a g a a t t t c c a t g t c t c t g c t t a g c t g
 t g c t g g c a g c t a g c a g c t g g c t g t g t t t g
 1501 c a g t g c a a a t a g c t c t g t t c t t g g a a a t c c t
 g c t c a t g g t a t g t c c c c a g t g g t t t c t t c 50

1561 atccacatca tctaaagcct gaacccggttc t
 tctctgggtt caagtcagtg gctgacacgg
 1621 acttggtatct ccttcagagc tcggcctggca c
 ccagccctcc cttctccttc cactccctta
 1681 gtacactgga gtgccgagcc ctgcccttcca c
 ccagcgtcc atccagccccc tgtcctcacc
 1741 tctccggcac ctccctcctcc ttcttgcat t t c
 ctatcttcc tgtgtctt tgt gcatggggaag
 1801 cagcccttcag tgccttcatg aattcacctt c
 cagccttcc cagaataaaaa tgcctgccctgg

10

1861 gtcaaggact caaaaaa aaaaaa

配列番号30 ヒトCD207アミノ酸配列 (NP_056532.4)

1 mtvekeapda hftvdkqn is lwprepppk s gps l
 vpgktp tvraalict l l v l v a s v l l q
 61 avlyprfmgt isdvktnvql lkgrv d n i s t l d s
 e i k k n s d g m e a a g v q i q m v n e s l g y v r
 121 sqflklktsv ekan a q i q i l t r s w e e v s t l n a
 q i p e l k s d l e k a s a l n t k i r a l q g s l e n
 181 mskllkrqnd ilqvvsqgwk yfkgnfy y f s l i
 p k t w y s a e q f c v s r n s h l t s v t s e s e q e
 241 flyktaggli ywigl tkagm egdws w v d d t p f
 n k v q s v r f w i p g e p n n a g n n e h c g n i k a
 301 pslqawndap cdkt flfick rpyvpsep

20

配列番号31 マウスCD207 cDNA配列 (NM_144943.3; CDS: 59-1054)

1 tttcccggttt ctttctggat aaaaaagggtcc ttgg
 ggagac agatat t g a g a a t t t c c t a t
 61 gccagaggca gagatgaagg aggaggctcc cga
 agcgcac ttcacagtg g a c a a a c a g a a
 121 catctctctc tggcctc g a g a g c c t c c t c c c a
 agcaagat ctgtctc c a g t t c t a a g g a a
 181 acctctctgt atctgcgtgg ccttcacctg cc
 tggcat t g g t g c t g g t c a c c t c c a t t g t
 241 gcttcaggct gttttctatc ctagggttgat gg
 gcaaaata ttggatgtga agagtgatgc
 301 ccagatgttg aaagggtcgtg tggacaacat ca
 gcacccctg ggttctgatc ttaagactga
 361 aagagggtcgt gtggacgatg ctgagggttca ga
 tgcagata gtgaacacca ccctcaagag
 421 ggtgcgttct cagatcctgt ctttgga a a c c a
 gcatgaag atagccaatg atcagctcca
 481 gatatttaaca atgagctggg gagagggttga ca
 gtctcag t g c c a a a a t c c c a g a a c t g a a
 541 aagagatctg gataaagcca gcgccttgaa ca
 caaagggtc caaggactac agaacagctt
 601 ggagaaatgtc aacaagctgc tcaaaacaaca ga
 gtgacatt ctggagatgg tggcctc g a g g
 661 ctgggaagtatt ttctcggggga acttctatta ct
 tttcacgc acccca a a g a c c t g g t a c a g
 721 cgcagagcag ttctgtat t t c t a g a a a a g c t c

30

40

50

```

a c c t g a c c   t c a g t g t c c t   c a g a a t c g g a
 781 a c a a a a g t t t   c t c t a c a a g g   c a g c a g a t g g   a a
t t c c a c a c   t g g a t t g g a c   t t a c c a a a g c
 841 a g g g a g c g a a   g g g g a c t g g t   a c t g g g t g g a   c c
a g a c a t c a   t t c a a c a a g g   a g c a a a g t a g
 901 g a g g t t c t g g   a t t c c a g g t g   a a c c c a a c a a   c g
c a g g g a a c   a a t g a g c a c t   g t g c c a a t a t
 961 c a g g g t g t c t   g c c c t g a a g t   g c t g g a a c g a   t g
g t c c c t g t   g a c a a t a c a t   t t c t t t t c a t
1021 c t g c a a g a g g   c c c t a c g t c c   a a a c a a c t g a   a
t g a c a g a t c   t g g c c t g a g c   t c g g c a t c t g
1081 t g g g g c a a c a   g t g a c c t g g c   t g a a g a g a t g   t
c t c t c t c c c   t g a g g c t c c a   a g a t t g c t c t
1141 g t a c t t t a c g   t t t t t t t c t t   g c t t g a a a a t   t
g t c c c a a a c   a c a g c c t g t g   g t c t t t c t g t
1201 c t t g g c t g g c   a g t t c t c t g c   t c c t g g a g g c   c
t t g g a g g a g   c t t g g g t t a a   a c g g g t g a g g
1261 a c c t g a a g a g   g g c g t a g c a g   t c c t t a c t g c   c
c a g g c g a g g   c a g g t c a g c a   c a c c a a a c a g
1321 g t t g t t t a g a   t t t t c c t g a t   c c t t c t c a g a   a
g c c t t g g c t   g a c c a t a t a a   a a g c t a c a t t
1381 c a a a t a t g a c   c a g t a t t t g a   g g a g g c a g a c   a
t g c c c a a a t   t t a a c c a t g a   t a c a a t t t a t
1441 a c a a c a t g t a   t t a g a a c a c c   t c a t g g t a t g   c
t c a a a a t a t   g t a a a t a t g t   t g t t t t t a t g
1501 t g c c t a t t g c   a a a t a a a t g t   a a t a t t a c t a
配列番号32 マウスCD207アミノ酸配列(NP_659192.2)
 1 m p e a e m k e e a   p e a h f t v d k q   n i s l w p r e p p   p k q d
l s p v l r   k p l c i c v a f t   c l a l v l v t s i
 61 v l q a v f y p r l   m g k i l d v k s d   a q m l k g r v d n   i s t
l g s d l k t   e r g r v d d a e v   q m q i v n t t l k
121 r v r s q i l s l e   t s m k i a n d q l   q i l t m s w g e v   d s
l s a k i p e l   k r d l d k a s a l   n t k v q g l q n s
181 l e n v n k l l k q   q s d i l e m v a r   g w k y f s g n f y   y f
s r t p k t w y   s a e q f c i s r k   a h l t s v s s e s
241 e q k f l y k a a d   g i p h w i g l t k   a g s e g d w y w v   d q
t s f n k e q s   r r f w i p g e p n   n a g n n e h c a n
301 i r v s a l k c w n   d g p c d n t f l f   i c k r p y v q t t   e
配列番号33 ヒトLRRC25 cDNA配列(NM_145256.2; CDS:
643-1560)
 1 g c c a g a g g a a   c g c c a g c g a c   c c c a g c a g c g   c t g c
g g a c g g   t g c t g g c c g t   g g c c g c t g c g
 61 g c c c c c g t g t   c c a g g t g g g c   c a g g a c g c a g   c c t
c t g g g c g   c c g t c g c t t t   t c c a g c a t c g
121 c a g a g g c a a a   a g c g t g g c a g   t g g g a c c c a a   a a
g g t a g g a c   t g a g g c t c t a   g a a c t t g c a c
181 c t g t g c a g g g   a c t g c a a a c c   a g a c c t g g g a   g g
a c c c t t t c   a g c a g c c c c c   a c t c c a c c c t
241 a t c c c a g g a c   t t c c c a g c g a   c c c g c c g t t c   t g
g g a g a t a c   c g g g a g c g t g   a t c a g g g g g c

```

301 g g g g c c g t t t c c a a g g c a a c c g c t t a t t t g c a
 t a g g g t c c c g t c c t g g c c a a c g a g g g c g
 361 c c c c a a a t g t t c a g g a c a t a g a a g a a g g g g t t
 a a c t g g c c c g g a t c t c c t c c t c g c c t t c
 421 c a a g c c c g c t a a g c a c t g g g g t t a t c t a c c c a
 t t c c c c a g a a g g g g a g a c t g a g g c a g c c
 481 c a c c a g c c a a a g g a g g c g a c c a g a c t g g g g c t
 g c g t t t t a c c a t t t c a g a a g c g g c t t g a
 541 g c t g g t c t g a g c t a t a a t a a t a a a c a c t g g c g
 g t g g a g g c g a g g g c g a c c a c a g g g c t g a 10
 601 g g t c a g g g c t a g g a t t c c g g t g t c t c t a c g t a
 g g t t g c t t g a a t g g g g g g c a c c c t g g c a
 661 t g g a c g c t g c t g t t g c c g c t g c t g c t g c g g g a
 g t c a g a c a g c c t a g a a c c g t c g t g c a c c
 721 g t g t c c t c c g c g g a t g t g g a c t g g a a c g c g g a
 g t t c a g t g c c a c g t g c c t g a a t t t c a g t
 781 g g c c t c a g c c t g a g c c t g c c t c a c a a c c a g t c
 t c t g c g g g c c a g c a a c g t g a t t c t c c t t
 841 g a c c t g t c t g g g a a c g g c c t g c g a g a g c t t c c
 a g t g a c c t t c t t t g c c c a c c t g c a g a a g 20
 901 c t t g a g g t c c t g a a c g t g c t a c g c a a c c c c t t
 g t c t c g t g t g g a t g g g g c g c t g g c c g c c
 961 c g c t g t g a c c t t g a c c t g c a g g c c g a c t g c a a
 c t g t g c c c t g g a g t c c t g g c a c g a c a t c
 1021 c g c c g a g a c a a c t g c t c t g g c c a g a a g c c t c
 t g c t c t g c t g g g a c a c a a c c a g c t c c c a g
 1081 c a c a a c c t c t c t g c c t t c c t g g a g g t c a g c t
 g c g c c c c t g g c c t g g c c t c t g c a a c t a t c
 1141 g g g g c a g t g g t g g t c a g c g g g t g c c t g c t t c
 t t g g a c t t g c c a t c g c t g g c c c t g t g c t g 30
 1201 g c c t g g a g a c t c t g g c g a t g c c g a g t g g c c a
 g a a g c c g g g a g c t g a a c a a a c c c t g g g c t
 1261 g c t c a g g a t g g g c c c a a g c c c g g t t t a g g c t
 t g c a g c c a c g g t a c g g c a g c c g g a g c g c c
 1321 c c c a a g c c c c a a g t g g c c g t g c c a t c c t g c c
 c c t c c a c t c c c g a c t a t g a g a a c a t g t t t
 1381 g t g g g c c a g c c a g c a g c c g a g c a c c a g t g g g
 a t g a a c a a g g g g c t c a c c c t t c a g a g g a c
 1441 a a t g a c t t t t a c a t c a a c t a c a a g g a c a t c g
 a c c t g g c t t c c c a g c c t g t c t a c t g t a a c 40
 1501 c t g c a g t c a c t g g g c c a g g c c c c a a t g g a t g
 a a g a g g a g t a c g t g a t c c c c g g g g c a c t g a
 1561 g c c t a a g a t g t c c t a a c c t c c a c c c a g a a c c
 c c t t c a g t c c c t g c t g g g t g a c t c a g g g c
 1621 g t c c t a a c g c c t c c a t g g c c t c a g t t t c c c c
 a t c t g a a g a a t g g g t a c a g g a a a g g a t t g
 1681 t c c t t g a g g c c c c a g g a a g c t c t g c c g c c c c
 c t c c c t g t c c c t c a t g c c g c t c c t c a g c t
 1741 c c c t c a g c t c c t a g a g g g g g a a g a g g a g a g a
 c c c c c a a c a a g g g g a c a g g a c g g t c a c t g 50

1801 t g c c a a t c c t g t c a t c a c c c t c c t g t g g a t g
t a c a g g c a g t g c t c a a t a a a t g c t t c g a g
1861 g c t g a t g a g g c t g c t g g c t c a g g g t g c g t g g
g t t c c t c a a g g t g g g g a t t t c t g a g t t c t
1921 a a g a c c a a g t c t c c a t c t g a g a c t c c c a a a t
t g c t c c c c a c c t c c c a t c c c t g t t t t t t t
1981 t t g t t g t t g t t g t t t g t t t g t t t t g a
a a c t g a g t g t c a c t c t g t c a c c c a g g c t g
2041 g a g t g c a a t g c t g c g g t c t c a g c t c a c t g c a
a c c t c c g c c t c c t g g g t t c a a g t g a t t c t 10
2101 c c t g c c t c a g c c t c c t g a g t a g c t g g g a t t a
c a g c a c c c g c c a c c a t g c c g a g c t a a t t t
2161 t t g t a t t t a t a a t a g a g a t g g g g t t t c g c c a
t g t t g g c c a g g c t g g t c t c g a a c t c c t g a
2221 c c t c a a g c g a t c t g c c c g c c t c g g c c t c c t g
a a g t g c t g g g a t t a c a g g c g t g g c c a c t g
2281 c g c c c a g g c a c a t t c c t c c c t t c t g c c c c t c
t c a g g g c c c c t t c c c a g g t c c c t g a t c t c
2341 c a g g c t t g g c c t c c a g a g c a g c c c a c a c c a a
c c c c a a a a t a a a a a a a t g t a t a t a t t c c t 20
2401 t t a a a a a a a a a a a a a a a a a a a a a a a a
配列番号34 ヒトLRRC25アミノ酸配列(NP_660299.2)
1 m g g t l a w t l l l p l l l r e s d s l e p s c t v s s a d v d w
n a e f s a t c l n f s g l s l s l p h n q s l r a
61 s n v i l l d l s g n g l r e l p v t f f a h l q k l e v l n v l
r n p l s r v d g a l a a r c d l d l q a d c n c a l
121 e s w h d i r r d n c s g q k p l l c w d t t s s q h n l s a f
l e v s c a p g l a s a t i g a v v v s g c l l l g l a
181 i a g p v l a w r l w r c r v a r s r e l n k p w a a q d g p k
p g l g l q p r y g s r s a p k p q v a v p s c p s t p 30
241 d y e n m f v g q p a a e h q w d e q g a h p s e d n d f y i n
y k d i d l a s q p v y c n l q s l g q a p m d e e e y
301 v i p g h
配列番号35 マウスLRRC25 cDNA配列(NM_153074.3; CDS
: 193-1086)
1 c t c c t c c t c t c t c g t g a g a g c c t g a g g c t g g c a g a g
g g c t c t c t g c t g t c c c c t c c a c t c c t
61 a c a c c t a c t c g t c t t c c c g t c t t c c c g c a g g c g
t g g a t t a a c a g g t g g a a a g c a c c a g g a
121 g c t g t g a a c c c c a a c c c a g a c c c t a g g a c c c t 40
g a g g c t t a c g a g a c a t c a c g a a g g c c a g
181 g a g g t t g c t g g g a t g g g a a g c a t c a g a a c t a g
g t t g c t g t g g t t a t g t c t c c t g a t g c t g
241 t t g g c c c t g c t t c a c a a g t c a g g a a g t c a a g a
t c t c a c c t g c a t g g t t c a c c c g a g c a g g
301 g t a g a c t g g a c t c a g a c a t t t a a t g g c a c c t g
c c t c a a t t t c a g t g g c c t t g g c c t g t c c
361 c t g c c a a g g a g c c c c t t g c a g g c c a g c c a t g c
t c a a g t c c t g g a c c t g t c t a a g a a t g g c
421 c t g c a g g t g c t c c c t g g g g c t t t c t t c g a c a a 50

g c t g g a a a a g c t g c a g a c c c t g a t t g t c
 481 a c c c a c a a c c a g c t g g a c a g t g t g g a c a g g t c
 c c t g g c c t t g c g c t g t g a c c t g g a g c t c
 541 a a g g c a g a c t g c a g c t g t g g g c t g g c c t c c t g
 g t a t g c t c t c c g c c a g a a c t g c t c c g g g
 601 c a g c a g c a g c t a c t g t g t c t a c a c c c a g c c a c
 c g a a g c t c c a a g g a a c c t c t c c a c c t t c
 661 c t t c a g g t c a g c t g t c c c c c c a g c t g g g g c c c
 g g g g a c c a t t g g a g c c c t t g t t g c t g g g
 721 a c t a t c t c c c t g g c t g t g g c t g t c a g t g g a t c 10
 t g t g c t g g c c t g g a g a c t t c t t c g c c g c
 781 c g c c g c a g a g c c a g t g a g c a c a g c c t c a g c a a
 a g c c c a g a t g t c c c c a c a c g a t a t c c c c
 841 a a a c c a g t g a c a g a t t t c c t g c c a a g g t a c a g
 c a g c c g g c g a c c t g g c c c c a a g g c c c c a
 901 g a c t c a c c a c c c a g c a g g t t c a c a a t g g a t t a
 t g a g a a t g t c t t t a t t g g c c a g c c g g c c
 961 g a g g a c t g c t c a t g g t c t g c a g c c a g a a a c a g
 c c c t t c t g g g g a c a g t g a c t g c t a c a t g
 1021 a a c t a c a g g a g t g t c g a c c a g g a c t c t c a g c 20
 c c g t c t a t t g c a a c c t g g a g t c c c t g g g g
 1081 c g a t g a g g a g a g t g t g g t c t c c t g g c g c t g a
 a c c a g c c t c c g a c a g c c c c c a g g a t c c a g
 1141 c a c g c t c a a c a t c a c a g g g g g t a g a g g a c a c
 c c c a c c c c c c c a c c c c c a a a g c a g a a g g a
 1201 g g g t c a g a a a c a a c c c t c c g g t c a g t g t g c a
 t g c a t g t g a t g c t c a a t a a a a g c t c t g g g
 1261 a g c a g c t g a c t c t
 配列番号36 マウスLRRC25アミノ酸配列 (NP_694714.1)
 1 m g s i r t r l l w l c l l m l l a l l h k s g s q d l t c m v h p 30
 s r v d w t q t f n g t c l n f s g l g l s l p r s
 61 p l q a s h a q v l d l s k n g l q v l p g a f f d k l e k l q t
 l i v t h n q l d s v d r s l a l r c d l e l k a d c
 121 s c g l a s w y a l r q n c s g q q q l l c l h p a t e a p r n
 l s t f l q v s c p p s w g p g t i g a l v a g t i s l
 181 a v a v s g s v l a w r l l r r r r r a s e h s l s k a q m s p
 h d i p k p v t d f l p r y s s r r p g p k a p d s p p
 241 s r f t m d y e n v f i g q p a e d c s w s a a r n s p s g d s
 d c y m n y r s v d q d s q p v y c n l e s l g r
 配列番号37 ヒトSELPLG転写物バリエント1 cDNA配列 (NM_0012 40
 06609.1; CDS:178-1464)
 1 a a t c a t c c g a g a a c c t t g g a g g g t g g a c a g t g c c
 c c t t t t a c a g a t g a g a a a a c t g a g g c
 61 t t g a a g g g g a g a a g c a g c t g c c t c t g g c g g c a t
 g g c t t c t g g c t g c a g g a t g c c c a t g g a
 121 g t t c g t g g t g a c c c t a g g c c t g t g t c t c g g c t
 t c c t t t g c t g a a c t t g a a c a g g a a g a t g
 181 g c a g t g g g g g c c a g t g g t c t a g a a g g a g a t a a
 g a t g g c t g g t g c c a t g c c t c t g c a a c t c
 241 c t c c t g t t g c t g a t c c t a c t g g g c c c t g g c a a 50

c a g c t t g c a g c t g t g g g a c a c c t g g g c a
 301 g a t g a a g c c g a g a a a g c c t t g g g t c c c c t g c t
 t g c c c g g g a c c g g a g a c a g g c c a c c g a a
 361 t a t g a g t a c c t a g a t t a t g a t t t c c t g c c a g a
 a a c g g a g c c t c c a g a a a t g c t g a g g a a c
 421 a g c a c t g a c a c c a c t c c t c t g a c t g g g c c t g g
 a a c c c c t g a g t c t a c c a c t g t g g a g c c t
 481 g c t g c a a g g c g t t c t a c t g g c c t g g a t g c a g g
 a g g g g c a g t c a c a g a g c t g a c c a c g g a g
 541 c t g g c c a a c a t g g g g a a c c t g t c c a c g g a t t c 10
 a g c a g c t a t g g a g a t a c a g a c c a c t c a a
 601 c c a g c a g c c a c g g a g g c a c a g a c c a c t c a a c c
 a g t g c c c a c g g a g g c a c a g a c c a c t c c a
 661 c t g g c a g c c a c a g a g g c a c a g a c a a c t c g a c t
 g a c g g c c a c g g a g g c a c a g a c c a c t c c a
 721 c t g g c a g c c a c a g a g g c a c a g a c c a c t c c a c c
 a g c a g c c a c g g a a g c a c a g a c c a c t c a a
 781 c c c a c a g g c c t g g a g g c a c a g a c c a c t g c a c c
 a g c a g c c a t g g a g g c a c a g a c c a c t g c a
 841 c c a g c a g c c a t g g a a g c a c a g a c c a c t c c a c c 20
 a g c a g c c a t g g a g g c a c a g a c c a c t c a a
 901 a c c a c a g c c a t g g a g g c a c a g a c c a c t g c a c c
 a g a a g c c a c g g a g g c a c a g a c c a c t c a a
 961 c c c a c a g c c a c g g a g g c a c a g a c c a c t c c a c t
 g g c a g c c a t g g a g g c c c t g t c c a c a g a a
 1021 c c c a g t g c c a c a g a g g c c c t g t c c a t g g a a c
 c t a c t a c c a a a a g a g g t c t g t t c a t a c c c
 1081 t t t t c t g t g t c c t c t g t t a c t c a c a a g g g c a
 t t c c c a t g g c a g c c a g c a a t t t g t c c g t c
 1141 a a c t a c c c a g t g g g g g c c c c a g a c c a c a t c t 30
 c t g t g a a g c a g t g c c t g c t g g c c a t c c t a
 1201 a t c t t g g c g c t g g t g g c c a c t a t c t t c t t c g
 t g t g c a c t g t g g t g c t g g c g g t c c g c c t c
 1261 t c c c g c a a g g g c c a c a t g t a c c c c g t g c g t a
 a t t a c t c c c c c a c c g a g a t g g t c t g c a t c
 1321 t c a t c c c t g t t g c c t g a t g g g g g t g a g g g g c
 c c t c t g c c a c a g c c a a t g g g g g c c t g t c c
 1381 a a g g c c a a g a g c c c g g g c c t g a c g c c a g a g c
 c c a g g g a g g a c c g t g a g g g g g a t g a c c t c
 1441 a c c c t g c a c a g c t t c c t c c c t t a g c t c a c t c 40
 t g c c a t c t g t t t t g g c a a g a c c c c a c c t c
 1501 c a c g g g c t c t c c t g g g c c a c c c c t g a g t g c c
 c a g a c c c c a t t c c a c a g c t c t g g g c t t c c
 1561 t c g g a g a c c c c t g g g g a t g g g g a t c t t c a g g
 g a a g g a a c t c t g g c c a c c c a a a c a g g a c a
 1621 a g a g c a g c c t g g g g c c a a g c a g a c g g g c a a g
 t g g a g c c a c c t c t t t t c c t c c c t c c g c g g a
 1681 t g a a g c c c a g c c a c a t t t t c a g c c g a g g t c c a
 a g g c a g g a g g c c a t t t t a c t t g a g a c a g a t
 1741 t c t c t c c t t t t t c c t g t c c c c c a t c t t c t c t 50

g g g t c c c t c t a a c a t c t c c c a t g g c t c t c
 1801 c c c g c t t c t c c t g g t c a c t g g a g t c t c c t c c
 c c a t g t a c c c a a g g a a g a t g g a g c t c c c c
 1861 c a t c c c a c a c g c a c t g c a c t g c c a t t g t c t t
 t t g g t t g c c a t g g t c a c c a a a c a g g a a g t
 1921 g g a c a t t c t a a g g g a g g a g t a c t g a a g a g t g
 a c g g a c t t c t g a g g c t g t t t c c t g c t g c t
 1981 c c t c t g a c t t g g g g c a g c t t g g g t c t t c t t g
 g g c a c c t c t c t g g g a a a a c c c a g g g t g a g
 2041 g t t c a g c c t g t g a g g g c t g g g a t g g g t t t c g 10
 t g g g c c c a a g g g c a g a c c t t t c t t t g g g a
 2101 c t g t g t g g a c c a a g g a g c t t c c a t c t a g t g a
 c a a g t g a c c c c c a g c t a t c g c c t c t t g c c
 2161 t t c c c c t g t g g c c a c t t t c c a g g g t g g a c t c
 t g t c t t g t t c a c t g c a g t a t c c c a a c t g c
 2221 a g g t c c a g t g c a g g c a a t a a a t a t g t g a t g g
 a c a a a c g a t a g c g g a a t c c t t c a a g g t t t
 2281 c a a g g c t g t c t c c t t c a g g c a g c c t t c c c g g
 a a t t c t c c a t c c c t c a g t g c a g g a t g g g g
 2341 g c t g g t c c t c a g c t g t c t g c c c t c a g c c c c t 20
 g g c c c c c c a g g a a g c c t c t t t c a t g g g c t
 2401 g t t a g g t t g a c t t c a g t t t t g c c t c t t g g a c
 a a c a g g g g g t c t t g t a c a t c c t t g g g t g a
 2461 c c a g g a a a a g t t c a g g c t a t g g g g g g c c a a a
 g g g a g g g c t g c c c c t t c c c c a c c a g t g a c
 2521 c a c t t t a t t c c a c t t c c t c c a t t a c c c a g t t
 t t g g c c c a c a g a g t t t g g t c c c c c c a a a
 2581 c c t c g g a c c a a t a t c c c t c t a a a c a t c a a t c
 t a t c c t c c t g t t a a a g a a a a a a a a a a
 配列番号38 ヒトSELPLGアイソフォーム1アミノ酸配列(NP__001193 30
 538.1)
 1 m a v g a s g l e g d k m a g a m p l q l l l l l i l l g p g n s l
 q l w d t w a d e a e k a l g p l l a r d r r q a t
 61 e y e y l d y d f l p e t e p p e m l r n s t d t t p l t g p g t
 p e s t t v e p a a r r s t g l d a g g a v t e l t t
 121 e l a n m g n l s t d s a a m e i q t t q p a a t e a q t t q p
 v p t e a q t t p l a a t e a q t t r l t a t e a q t t
 181 p l a a t e a q t t p p a a t e a q t t q p t g l e a q t t a p
 a a m e a q t t a p a a m e a q t t p p a a m e a q t t
 241 q t t a m e a q t t a p e a t e a q t t q p t a t e a q t t p l 40
 a a m e a l s t e p s a t e a l s m e p t t k r g l f i
 301 p f s v s s v t h k g i p m a a s n l s v n y p v g a p d h i s
 v k q c l l a i l i l a l v a t i f f v c t v v l a v r
 361 l s r k g h m y p v r n y s p t e m v c i s s l l p d g g e g p
 s a t a n g g l s k a k s p g l t p e p r e d r e g d d
 421 l t l h s f l p
 配列番号39 ヒトSELPLG転写物バリエント2 cDNA配列(NM__0030 50
 06.4; CDS:161-1399)
 1 a c a c a c a g c c a t t g g g g g t t g c t c g g a t c c g g g a
 c t g c c g c a g g g g g t g c c a c a g c a g t g

61	c c t g g c a g c g t g g g c t g g g a c c t t g t c a c t a a a	
	g c a g a g a a g c c a c t t c t t c t g g g c c c a	
121	c g a g g c a g c t g t c c c a t g c t c t g c t g a g c a c g	
	g t g g t g c c a t g c c t c t g c a a c t c c t c c t	
181	g t t g c t g a t c c t a c t g g g c c c t g g c a a c a g c t	
	t g c a g c t g t g g g a c a c c t g g g c a g a t g a	
241	a g c c g a g a a a g c c t t g g g t c c c c t g c t t g c c c	
	g g g a c c g g a g a c a g g c c a c c g a a t a t g a	
301	g t a c c t a g a t t a t g a t t t c c t g c c a g a a a c g g	
	a g c c t c c a g a a a t g c t g a g g a a c a g c a c	10
361	t g a c a c c a c t c c t c t g a c t g g g c c t g g a a c c c	
	c t g a g t c t a c c a c t g t g g a g c c t g c t g c	
421	a a g g c g t t c t a c t g g c c t g g a t g c a g g a g g g g	
	c a g t c a c a g a g c t g a c c a c g g a g c t g g c	
481	c a a c a t g g g g a a c c t g t c c a c g g a t t c a g c a g	
	c t a t g g a g a t a c a g a c c a c t c a a c c a g c	
541	a g c c a c g g a g g c a c a g a c c a c t c a a c c a g t g c	
	c c a c g g a g g c a c a g a c c a c t c c a c t g g c	
601	a g c c a c a g a g g c a c a g a c a a c t c g a c t g a c g g	
	c c a c g g a g g c a c a g a c c a c t c c a c t g g c	20
661	a g c c a c a g a g g c a c a g a c c a c t c c a c c a g c a g	
	c c a c g g a a g c a c a g a c c a c t c a a c c c a c	
721	a g g c c t g g a g g c a c a g a c c a c t g c a c c a g c a g	
	c c a t g g a g g c a c a g a c c a c t g c a c c a g c	
781	a g c c a t g g a a g c a c a g a c c a c t c c a c c a g c a g	
	c c a t g g a g g c a c a g a c c a c t c a a a c c a c	
841	a g c c a t g g a g g c a c a g a c c a c t g c a c c a g a a g	
	c c a c g g a g g c a c a g a c c a c t c a a c c c a c	
901	a g c c a c g g a g g c a c a g a c c a c t c c a c t g g c a g	
	c c a t g g a g g c c c t g t c c a c a g a a c c c a g	30
961	t g c c a c a g a g g c c c t g t c c a t g g a a c c t a c t a	
	c c a a a a g a g g t c t g t t c a t a c c c t t t t c	
1021	t g t g t c c t c t g t t a c t c a c a a g g g c a t t t c c c	
	a t g g c a g c c a g c a a t t t g t c c g t c a a c t a	
1081	c c c a g t g g g g g c c c c a g a c c a c a t c t c t g t g	
	a a g c a g t g c c t g c t g g c c a t c c t a a t c t t	
1141	g g c g c t g g t g g c c a c t a t c t t c t t c g t g t g c	
	a c t g t g g t g c t g g c g g t c c g c c t c t c c c g	
1201	c a a g g g c c a c a t g t a c c c c g t g c g t a a t t a c	
	t c c c c c a c c g a g a t g g t c t g c a t c t c a t c	40
1261	c c t g t t g c c t g a t g g g g g t g a g g g g c c c t c t	
	g c c a c a g c c a a t g g g g g c c t g t c c a a g g c	
1321	c a a g a g c c c g g g c c t g a c g c c a g a g c c c a g g	
	g a g g a c c g t g a g g g g g a t g a c c t c a c c c t	
1381	g c a c a g c t t c c t c c c t t a g c t c a c t c t g c c a	
	t c t g t t t t g g c a a g a c c c c a c c t c c a c g g	
1441	g c t c t c c t g g g c c a c c c c t g a g t g c c c a g a c	
	c c c a t t c c a c a g c t c t g g g c t t c c t c g g a	
1501	g a c c c c t g g g g a t g g g g a t c t t c a g g g a a g g	
	a a c t c t g g c c a c c c a a a c a g g a c a a g a g c	50

1561 agccctgggggc caagcagacg ggcaagtggag g
 ccacctcttt tcctccctccc gcggatgaag
 1621 cccagccaca tttcagccga ggtccaaaggc a
 ggaggccat ttacttgaga cagattctct
 1681 ccttttttccct gtcctcccatc ttctcttg ggt c
 cctctaaca tctcccatgg ctctcccccgc
 1741 ttctcctgggt cactggagtc tcctcccccatt g
 tacccaagg aagatggagc tccccccattcc
 1801 cacacgcact gcactgccat tgtctttttgg t
 tgccatgggt caccaaaacag gaagtggaca 10
 1861 ttctaaggga ggagtactga agagtgaagg a
 ctctctgagg ctgttttccctg ctgctccctct
 1921 gacttgggggc agcttggggtc ttctttggggca c
 ctctcttgagg aaaaccagg gtgagggttca
 1981 gccctgtgagg gctggggatgg gttttcgtggg c
 ccaaggggca gacctttctt tgggactgtg
 2041 tggacccaagg agcttccatc tagtgacaag t
 gaccccccag ctatcgcctc ttgcccttccc
 2101 ctgttgggccac tttccagggt ggactctgttc t
 tgttcaactg cagtatccca actgcagggtc 20
 2161 cagtgcaggc aataaataatg tgatggacaa a
 cgatagcgg aatccttcaa ggttttcaaagg
 2221 ctgtctcctt caggcagccct tccccgggaatt c
 tccatccct cagtgcaggga tggggggctgg
 2281 tcctcagctg tctgccctca gccccctggcc c
 cccagggaag cctcttttcat gggctgttag
 2341 gttgacttca gtttttgccctc ttggacaaaca g
 ggggtcttg tacatccttg ggtgaccagg
 2401 aaaaagttcag gctatgggggg gccaaaaggga g
 ggctgcccc ttccccacca gtgaccactt 30
 2461 tattccactt cctccattac ccagtttttg g c
 ccacagagt ttgggtccccc ccaaacctcg
 2521 gaccaatatc cctctaaaca tcaatctatc c
 tcctgttaa agaaaaaaa aaa
 配列番号40 ヒトSELPLGアイソフォーム1アミノ酸配列 (NP__002997
 . 2)
 1 mplqlllllli llgp gnslql wdtwadeaek algp
 llardr rqateyeyld ydf lpetepp
 61 emlrnstddt pltgpgtpes ttvepaarrs tgl
 daggavt elttelanmg nlstdsaame 40
 121 iqt tqpaate aqttqpvp te aqttplaate aq
 ttrltate aqttplaate aqttppaate
 181 aqttqptgle aqttapaame aqttapaame aq
 ttpaame aqttqttame aqttapeate
 241 aqttqptate aqttplaame alstepsate al
 smepttkr glfipfsvss vthkgipmaa
 301 snlsvnypvg apdhisvkqc llaillilalv at
 iffvctvv lavrlsrkgh mypvrnyspt
 361 emvcissllp dggegpsata nggl skaksp gl
 tpepredr egddl tlhsf lp 50

配列番号 41 マウス SELPLG cDNA 配列 (NM_009151.3; CDS : 159-1412)

```

1  attctctcgctt  ccttcttcca  caccctgccg  ttgg
gggttg  gcggggcagat  tggggaccaca
61  agtggtctgggc  agtggtggact  gggggccctgt  cac
tgaggca  gagtcgtttg  cttcttgggcc
121  ctgaggcagc  tgcgcccatgc  tctgtttgggc  ac
ggtaccat  gtcgcccaagc  ttcccttgtgc
181  tgcctgaccat  ctttggggccct  ggcaacagcc  tt
cagctgca  ggaccgccctgg  ggggcattgaaa
241  ccaagggaagc  ccctgggtcct  gtgcattctcc  gg
gaacggag  gcagggtgggtt  ggggatgacg
301  atttttgaggga  ccctgactat  acgtataaca  ca
gacccccc  agaattgtg  aaaaaatgtca
361  ccaacacccgt  ggctgtctcac  cctgagctgc  ca
accacccgt  ggtcatgtcta  gagagagatt
421  ccacgagcgc  tggaaacctcc  gagagagccca  ct
gagaagat  tgccaccact  gacccctactg
481  ccccagggtac  aggaagggaca  gctgtttggga  tg
ctgagcac  agactctgcc  acacagtgga
541  gtctaacctc  agtagagacc  gtccaaccag  ca
tccacaga  ggtagagacc  tcgcagccag
601  caccctatgga  ggcaagagacc  tcgcagccag  ca
cccatgga  ggcaagagacc  tcgcagccag
661  caccctatgga  ggcaagagacc  tcgcagccag  ca
cccatgga  ggcaagacacc  tcgcagccag
721  caccctatgga  ggcaagacacc  tcaaaagccag  ca
cccaacgga  ggcaagagacc  tcaaaagccag
781  cacccacgga  ggcaagagacc  tcttcagccag  ca
cccaacga  ggcaagagacc  tcaaaaccag
841  cacccacgga  ggcaagagacc  tcaaaaccag  ca
cccaacgga  ggcaagagacc  acccagcttc
901  ccagggatcca  ggctgttaaaa  actctgtttta  ca
acgtctgc  agccaccgaa  gtcccttcca
961  cagaacctac  caccatggag  acggcggtcca  ca
gagtccta  cgagtcctacc  atcttctcttg
1021  ggccatccgt  gactcactta  cctgacagcg  g
cctgaagaa  agggctgatt  gtgacccttg
1081  ggaattcaccc  tgcgcccaacc  ctgccaggga  g
ttcagatct  catcccgggtg  aagcaatgtc
1141  tgcctgattat  cctcatcttg  gcttctcttg  c
caccatctt  cctcgtgtgc  acagtggtgc
1201  tggcggttccg  tctgttcccg  aagaccacaca  t
gtaccacag  gcgggaactac  tcccccacgg
1261  agatgatctg  catctcgtcc  ctgctacctg  a
gggggggaga  cgggggccct  gtcacagcca
1321  atggggggcct  gcccaagggtc  caggacctga  a
gacagagcc  cagtgggggac  cgggatgggg
1381  acgacctcac  cctgcacagc  ttccctccctt  a
gactccccct  gccctgcccac  ctaagcggaga

```

1441 c c t t t g c t a g c t c c a c t c t c a c c c g c t g g t c
 a c a g a g g t c a t a g a t c t g g g c t t c c t g g g
 1501 t g a a a t g t a t t c a c g g g a g t c t t t a g a g c g c
 c c a c c g c t g t g t g t c t c c c t g c a g g t c a c
 1561 t g g a t a c c t g t c c t t g c g t t c t c c a g a a a g a
 c t c a g c t c c c t t a t t c c a c t c c c a a a a g c
 1621 t a c t c t g t t g g t t g c c a t g g t a a c c c g g t a a
 g a g a g g a g c t t t g t g g g a g g c c g c c a t g t
 1681 c t g c t t c t c t g a t t c c a g t g g c a g g t a g c c t
 g g c t t t c c c a g g t c c c t g g c t t g g a g g g a 10
 1741 t g g t c c t t c c t t t g g g c c c g t g t g a a c c a a c
 g a g t t t c c g t a c a g t g a c a g a a t g a c c t c
 1801 g c g c t g c g g c c t g g c c c a g c a c a g g c a t c c a
 a t a a a c a t a t t a t a a t a a a c g a t a g c t g a
 1861 g t c c t t c a t g t g c c t a g g c t g c c a t c t c c a g
 c c c t c c c g g a g g g c g c t t a g a c c a t t g t c
 1921 c a c a c c g c t c t t a g a c a t c t a a t a c a t g c t t
 g g g c a a c t g c a a g g g g c a c t g g a g g g t t t
 1981 a a g c g a c a c g t g g t a g g t a g c a t a t g c c c a t
 c a c c c a a g c a g t a c a g g a g t t c a a g g t c a 20
 2041 t c c t t g g c t c g t t a a c t g c c t g g g c t a c a t g
 a g a c c c t g t c t c c g a g a a a a c t a a a g c t g
 2101 g g t c t g g c t g g c t g g c t c a g c c g g t g a a g g t
 g c t t g c t g c t a c g c c t c a t g g c c t a a g c t
 2161 c c a g g g g g g c c c t c a t g g t g g a a g g a g a a g g
 c t g a c t c t c c a a a a c t g t t c t c t g g c a t c
 2221 c a t a c t c a c a g g t a a a t a t g a a c a c a a c t a c
 a c a a g c t a g a g a a c t t t a t t g a a t c t a c c
 2281 c t t t t c c a a g g t g g g t c a a a g g a g g a a g g t c c
 c t t t g g t g t t g g c c a a t t t c t t t t t a a a g 30
 2341 a t t t a t t t a t g t t t a t g a g t a t g c t g t c a c t
 g t c t t c a g a c a c a g c a g a a g a g g g c a t c g
 2401 g a t c c c a t t a c a g a c t t g a g c c a c c c c g t g g
 g t a c t g g g a a t t g a a c t c a g g a a c t c t g g
 2461 a a g a g c a g t c a g t g c t c t t a a c a g c t g a g c c
 a t c c c t t c a g c a g c c c t g t c a g a t t t t t t
 2521 t t t t t a a t c a c c a a a g a g a t t t t a t t c a a g t
 t t c t a a c a c a a a t g a g t t a t t t t g g t t t t
 2581 g a a t t a c a g a a c t a a g t c c a a a c t
 配列番号42 マウスSELPLGアミノ酸配列(NP_033177.3) 40
 1 m s p s f l v l l t i l g p g n s l q l q d p w g h e t k e a p g p
 v h l r e r r q v v g d d d f e d p d y t y n t d p
 61 p e l l k n v t n t v a a h p e l p t t v v m l e r d s t s a g t
 s e r a t e k i a t t d p t a p g t g g t a v g m l s
 121 t d s a t q w s l t s v e t v q p a s t e v e t s q p a p m e a
 e t s q p a p m e a e t s q p a p m e a e t s q p a p m
 181 e a d t s q p a p m e a d t s k p a p t e a e t s k p a p t e a
 e t s q p a p n e a e t s k p a p t e a e t s k p a p t
 241 e a e t t q l p r i q a v k t l f t t s a a t e v p s t e p t t
 m e t a s t e s n e s t i f l g p s v t h l p d s g l k 50

301 k g l i v t p g n s p a p t l p g s s d l i p v k q c l l i i l
i l a s l a t i f l v c t v v l a v r l s r k t h m y p

361 v r n y s p t e m i c i s s l l p e g g d g a p v t a n g g l p
k v q d l k t e p s g d r d g d d l t l h s f l p

配列番号43 ヒトAIF1転写物バリエント1 cDNA配列 (NM__032955
. 2; CDS: 113-394)

1 c g t t g t c t c c t c c a c c t a g c a g t t g g t t g g c a a c
c c c t t c c t c a g t c c c c t g c t g a a a a c

61 c c t c c a g t c a g c g c t t a t c c c t t c t g c t c t c t c
c c c t c a c c c a g a g a a a t a c a t g g a g t t

121 t g a c c t t a a t g g a a a t g g c g a t a t t g a t a t c a
t g t c c c t g a a a c g a a t g c t g g a g a a a c t

181 t g g a g t c c c c a a g a c t c a c c t a g a g c t a a a g a
a a t t a a t t g g a g a g g t g t c c a g t g g c t c

241 c g g g g a g a c g t t c a g c t a c c c t g a c t t t t c t c a
g g a t g a t g c t g g g c a a g a g a t c t g c c a t

301 c c t a a a a a t g a t c c t g a t g t a t g a g g a a a a a g
c g a g a g a a a a g g a a a a g c c a a c a g g c c c

361 c c c a g c c a a g a a a g c t a t c t c t g a g t t g c c c t
g a t t t g a a g g g a a a a g g g a t g a t g g g a t

421 t g a a g g g g c t t c t a a t g a c c c a g a t a t g g a a a
c a g a a g a c a a a a t t g t a a g c c a g a g t c a

481 a c a a a t t a a a t a a a t t a c c c c c t c c t c c a g a t
c a a g t c a

配列番号44 ヒトAIF1転写物バリエント4 cDNA配列 (NM__001318
970. 1; CDS: 223-504)

1 a g g g g a a a g g g g a a g t t t g g g a g g a a g g c t t c t g
a g a a g a c t g g t g g g a g a g a a g g a g a g

61 c c t g c a g a c a g a g g c c t c c a g c t t g g a g g a a a a
g c t t t c g g a c t g c t g a a g g c c c a g c a g

121 g a a g a g a g g c t g g a t g a g a t c a a c a a g c a a t t
c c t a g a c g a t c c c a a a t a t a g c a g t g a t

181 g a g g a t c t g c c c t c c a a a c t g g a a g g c t t c a a
a g a g a a a t a c a t g g a g t t t g a c c t t a a t

241 g g a a a t g g c g a t a t t g a t a t c a t g t c c c t g a a
a c g a a t g c t g g a g a a a c t t g g a g t c c c c

301 a a g a c t c a c c t a g a g c t a a a g a a a t t a a t t g g
a g a g g t g t c c a g t g g c t c c g g g g a g a c g

361 t t c a g c t a c c c t g a c t t t t c t c a g g a t g a t g c t
g g g c a a g a g a t c t g c c a t c c t a a a a a t g

421 a t c c t g a t g t a t g a g g a a a a a g c g a g a g a a a a
g g a a a a g c c a a c a g g c c c c c c a g c c a a g

481 a a a g c t a t c t c t g a g t t g c c c t g a t t t t g a a g g
g a a a a g g g a t g a t g g g a t t g a a g g g g c t

541 t c t a a t g a c c c a g a t a t g g a a a c a g a a g a c a a
a a t t g t a a g c c a g a g t c a a c a a a t t a a a

601 t a a a t t a c c c c c t c c t c c a g a t c a a g t c a

配列番号45 ヒトAIF1アイソフォーム1アミノ酸配列 (NP__00130589
9. 1及びNP__116573. 1)

1 m e f d l n g n g d i d i m s l k r m l e k l g v p k t h l e l k k

l i g e v s s g s g e t f s y p d f l r m m l g k r

61 s a i l k m i l m y e e k a r e k e k p t g p p a k k a i s e l p

配列番号46 ヒトAIF1転写物バリエント3配列 (NM_001623.4; CDS:122-565)

1 a g g g g a a a g g g g a a g t t t g g g a g g a a g g c t t c t g
a g a a g a c t g g t g g g a g a g a a g g a g a g

61 c c t g c a g a c a g a g g c c t c c a g c t t g g t c t g t c t
c c c c a c c t c t a c c a g c a t c t g c t g a g c

121 t a t g a g c c a a a c c a g g g a t t t a c a g g g a g g a a
a a g c t t t c g g a c t g c t g a a g g c c c a g c a

181 g g a a g a g a g g c t g g a t g a g a t c a a c a a g c a a t
t c c t a g a c g a t c c c a a a t a t a g c a g t g a

241 t g a g g a t c t g c c c t c c a a a c t g g a a g g c t t c a
a a g a g a a a t a c a t g g a g t t t g a c c t t a a

301 t g g a a a t g g c g a t a t t g a t a t c a t g t c c c t g a
a a c g a a t g c t g g a g a a a c t t g g a g t c c c

361 c a a g a c t c a c c t a g a g c t a a a g a a a t t a a t t g
g a g a g g t g t c c a g t g g c t c c g g g g a g a c

421 g t t c a g c t a c c c t g a c t t t c t c a g g a t g a t g c
t g g g c a a g a g a t c t g c c a t c c t a a a a a t

481 g a t c c t g a t g t a t g a g g a a a a a g c g a g a g a a a
a g g a a a a g c c a a c a g g c c c c c a g c c a a

541 g a a a g c t a t c t c t g a g t t g c c c t g a t t t g a a g
g g a a a a g g g a t g a t g g g a t t g a a g g g g c

601 t t c t a a t g a c c c a g a t a t g g a a a c a g a a g a c a
a a a t t g t a a g c c a g a g t c a a c a a a t t a a

661 a t a a a t t a c c c c c t c c t c c a g a t c a a g t c a

配列番号47 ヒトAIF1アイソフォーム3アミノ酸配列 (NP_001614.3)

1 m s q t r d l q g g k a f g l l k a q q e e r l d e i n k q f l d d
p k y s s d e d l p s k l e g f k e k y m e f d l n

61 g n g d i d i m s l k r m l e k l g v p k t h l e l k k l i g e v
s s g s g e t f s y p d f l r m m l g k r s a i l k m

121 i l m y e e k a r e k e k p t g p p a k k a i s e l p

配列番号48 マウスAIF1転写物バリエント1 cDNA配列 (NM_001361501.1; CDS:369-812)

1 a t c c t a t t g t t t c c c t g t c a g g c t c c t c c a a g g c
c c a a a c t a a c t g g a g c c a g a c g a a c c

61 c t c t g a t g t g g t c t g c a c a g g g c g c t a g g c t c a
g c t c a c c c c a t t c c t g g a g c a g c c t g c

121 a g a c t t c a t c c t c t c t c t c c a t c c c g g g g a a
a g t c a g c c a g t c c t c c t c a g c t g c c t g t

181 c t t a a c c t g c a t c a t g a a g c c t g a g g a g a t t t
c a a c a g a a g c t g a t g t g g a a g t g a t g c c

241 t g g g a g t t a g c a a g g g a a t g a g t g g a a a g g g g
a a g t g t g a g a a c g g t c c c a g a a g a g a c t

301 g g g g a g c t g g t g g a g a g a g g a c c c a g c g g a c a
g a c t g c c a g c c t a a g a c a a c c a g c g t c t

361 g a g g a g c c a t g a g c c a a a g c a g g g a t t t g c a g
g g a g g a a a a g c t t t t g g a c t g c t g a a g g

10

20

30

40

50

421 c c c a g c a g g a a g a g a g g c t g g a g g g g a t c a a c
 a a g c a a t t c c t c g a t g a t c c c a a a t a c a
 481 g c a a t g a t g a g g a t c t g c c g t c c a a a c t t g a a
 g c c t t c a a g g t g a a g t a c a t g g a g t t t g
 541 a t c t g a a t g g a a a t g g a g a t a t c g a t a t t a t g
 t c c t t g a a g c g a a t g c t g g a g a a a c t t g
 601 g g g t t c c c a a g a c c c a c c t a g a g c t g a a g a g a
 t t a a t t a g a g a g g t g t c c a g t g g c t c c g
 661 a g g a g a c g t t c a g c t a c t c t g a c t t t c t c a g a
 a t g a t g c t g g g c a a g a g a t c t g c c a t c t
 721 t g a g a a t g a t t c t g a t g t a t g a g g a g a a a a c
 a a a g a a c a c a a g a g g c c a a c t g g t c c c c
 781 c a g c c a a g a a a g c t a t c t c c g a g c t g c c c t g a
 t t g g a g g t g g a t g t c a c a c g g t g g g g c t
 841 g a g t g a g g a g c t t c t g a t g a c a g c a g c a t g g a
 a a a a g a a a c a g t c g t g a g c c a g a g t c a
 901 g a c t a a a t a a a t g a c g c t c c t a g t g g g t c a c a
 t c a

10

配列番号49 マウスAIF1転写物バリエント2 cDNA配列 (NM_019467.3; CDS:366-809)

20

1 a t c c t a t t g t t t c c c t g t c a g g c t c c t c c a a g g c
 c c a a a c t a a c t g g a g c c a g a c g a a c c
 61 c t c t g a t g t g g t c t g c a c a g g g c g c t a g g c t c a
 g c t c a c c c c a t t c c t g g a g c a g c c t g c
 121 a g a c t t c a t c c t c t c t c t c c a t c c c g g g g a a
 a g t c a g c c a g t c c t c c t c a g c t g c c t g t
 181 c t t a a c c t g c a t c a t g a a g c c t g a g g a g a t t t
 c a a a a g c t g a t g t g g a a g t g a t g c c t g g
 241 g a g t t a g c a a g g g a a t g a g t g g a a a g g g g a a g
 t g t g a g a a c g g t c c c a g a a g a g a c t g g g
 301 g a g c t g g t g g a g a g a g g a c c c a g c g g a c a g a c
 t g c c a g c c t a a g a c a a c c a g c g t c t g a g
 361 g a g c c a t g a g c c a a a g c a g g g a t t t g c a g g g a
 g g a a a a g c t t t t g g a c t g c t g a a g g c c c
 421 a g c a g g a a g a g a g g c t g g a g g g g a t c a a c a a g
 c a a t t c c t c g a t g a t c c c a a a t a c a g c a
 481 a t g a t g a g g a t c t g c c g t c c a a a c t t g a a g c c
 t t c a a g g t g a a g t a c a t g g a g t t t g a t c
 541 t g a a t g g a a a t g g a g a t a t c g a t a t t a t g t c c
 t t g a a g c g a a t g c t g g a g a a a c t t g g g g
 601 t t c c c a a g a c c c a c c t a g a g c t g a a g a g a t t a
 a t t a g a g a g g t g t c c a g t g g c t c c g a g g
 661 a g a c g t t c a g c t a c t c t g a c t t t c t c a g a a t g
 a t g c t g g g c a a g a g a t c t g c c a t c t t g a
 721 g a a t g a t t c t g a t g t a t g a g g a g a a a a c a a a
 g a a c a c a a g a g g c c a a c t g g t c c c c c a g
 781 c c a a g a a a g c t a t c t c c g a g c t g c c c t g a t t g
 g a g g t g g a t g t c a c a c g g t g g g g c t g a g
 841 t g a g g a g c t t c t g a t g a c a g c a g c a t g g a a a a
 a a g a a a c a g t c g t g a g c c a g a g t c a g a c

30

40

50

901 t a a a t a a a t g a c g c t c c t a g t g g g t c a c a t c a
a a a a a a a a a a a a a a a a a a

配列番号50 マウスAIF1アイソフォームAアミノ酸配列(NP_001348430.1及びNP_062340.1)

1 m s q s r d l q g g k a f g l l k a q q e e r l e g i n k q f l d d
p k y s n d e d l p s k l e a f k v k y m e f d l n

61 g n g d i d i m s l k r m l e k l g v p k t h l e l k r l i r e v
s s g s e e t f s y s d f l r m m l g k r s a i l r m

121 i l m y e e k n k e h k r p t g p p a k k a i s e l p

配列番号51 マウスAIF1転写物バリエント3 cDNA配列(NM_001361502.1; CDS:194-634)

1 a t c c t a t t g t t t c c c t g t c a g g c t c c t c c a a g g c
c c a a a c t a a c t g g a g c c a g a c g a a c c

61 c t c t g a t g t g g t c t g c a c a g g g c g c t a g g c t c a
g c t c a c c c c a t t c c t g g a g c a g c c t g c

121 a g a c t t c a t c c t c t c t c t c c a t c c c g g g g a a
a g t c a g c c a g t c c t c c t c a g c t g c c t g t

181 c t t a a c c t g c a t c a t g a a g c c t g a g g a g a t t t
c a a g a g g a a a a g c t t t t g g a c t g c t g a a

241 g g c c c a g c a g g a a g a g a g g c t g g a g g g g a t c a
a c a a g c a a t t c c t c g a t g a t c c c a a a t a

301 c a g c a a t g a t g a g g a t c t g c c g t c c a a a c t t g
a a g c c t t c a a g g t g a a g t a c a t g g a g t t

361 t g a t c t g a a t g g a a a t g g a g a t a t c g a t a t t a
t g t c c t t g a a g c g a a t g c t g g a g a a a c t

421 t g g g g t t c c c a a g a c c c a c c t a g a g c t g a a g a
g a t t a a t t a g a g a g g t g t c c a g t g g c t c

481 c g a g g a g a c g t t c a g c t a c t c t g a c t t t t c t c a
g a a t g a t g c t g g g c a a g a g a t c t g c c a t

541 c t t g a g a a t g a t t c t g a t g t a t g a g g a g a a a a
a c a a a g a a c a c a a g a g g c c a a c t g g t c c

601 c c c a g c c a a g a a a g c t a t c t c c g a g c t g c c c t
g a t t g g a g g t g g a t g t c a c a c g g t g g g g

661 c t g a g t g a g g a g c t t c t g a t g a c a g c a g c a t g
g a a a a a a g a a a c a g t c g t g a g c c a g a g t

721 c a g a c t a a a t a a a t g a c g c t c c t a g t g g g t c a
c a t c a

配列番号52 マウスAIF1アイソフォームBアミノ酸配列(NP_001348431.1)

1 m k p e e i s r g k a f g l l k a q q e e r l e g i n k q f l d d p
k y s n d e d l p s k l e a f k v k y m e f d l n g

61 n g d i d i m s l k r m l e k l g v p k t h l e l k r l i r e v s
s g s e e t f s y s d f l r m m l g k r s a i l r m i

121 l m y e e k n k e h k r p t g p p a k k a i s e l p

配列番号53 ヒトCD84転写物バリエント1 cDNA配列(NM_001184879.1; CDS:80-1117)

1 g g a g g a a g a a a a c t c a a g t g a a a c t g a c t c t g c t
a g a a c a g t g c c g t g c t t t t c c a c a g a

61 a g g t t a g a c c c t g a a a g a g a t g g c t c a g c a c c a
c c t a t g g a t c t t g c t c c t t t g c c t g c a

10

20

30

40

50

121	a a c c t g g c c g	g a a g c a g c t g	g a a a a g a c t c	a g	
	a a a t c t t c	a c a g t g a a t g	g g a t t c t g g g		
181	a g a g t c a g t c	a c t t t c c c t g	t a a a t a t c c a	a g	
	a a c c a c g g	c a a g t t a a a a	t c a t t g c t t g		
241	g a c t t c t a a a	a c a t c t g t t g	c t t a t g t a a c	a c	
	c a g g a g a c	t c a g a a a c a g	c a c c c g t a g t		
301	t a c t g t g a c c	c a c a g a a a t t	a t t a t g a a c g	g a	
	t a c a t g c c	t t a g g t c c g a	a c t a c a a t c t		
361	g g t c a t t a g c	g a t c t g a g g a	t g g a a g a c g c	a g	10
	g a g a c t a c	a a a g c a g a c a	t a a a t a c a c a		
421	g g c t g a t c c c	t a c a c c a c c a	c c a a g c g c t a	c a	
	a c c t g c a a	a t c t a t c g t c	g g c t t g g g a a		
481	a c c a a a a a t t	a c a c a g a g t t	t a a t g g c a t c	t g	
	t g a a c a g c	a c c t g t a a t g	t c a c a c t g a c		
541	a t g c t c t g t a	g a g a a a g a a g	a a a a g a a t g t	g a	
	c a t a c a a t	t g g a g t c c c c	t g g g a g a a g a		
601	g g g t a a t g t c	c t t c a a a t c t	t c c a g a c t c c	t g	
	a g g a c c a a	g a g c t g a c t t	a c a c g t g t a c		
661	a g c c c a g a a c	c c t g t c a g c a	a c a a t t c t g a	c t	20
	c c a t c t c t	g c c c g g c a g c	t c t g t g c a g a		
721	c a t c g c a a t g	g g c t t c c g t a	c t c a c c a c a c	c g	
	g g t t g c t g	a g c g t g c t g g	c t a t g t t c t t		
781	t c t g c t t g t t	c t c a t t c t g t	c t t c a g t g t t	t t	
	t g t t c c g t	t t g t t c a a g a	g a a g a c a a g g		
841	t a g g a t t t t c	c c a g a a g g t t	c c t g c t t g a a	c a	
	c c t t c a c t	a a g a a c c c t t	a t g c t g c c t c		
901	a a a g a a a a c c	a t a t a c a c a t	a t a t c a t g g c	t t	
	c a a g g a a c	a c c c a g c c a g	c a g a g t c c a g		
961	a a t c t a t g a t	g a a a t c c t g c	a g t c c a a g g t	g c	30
	t t c c c t c c	a a g g a a g a g c	c a g t g a a c a c		
1021	a g t t t a t t c c	g a a g t g c a g t	t t g c t g a t a a	g	
	a t g g g g a a a	g c c a g c a c a c	a g g a c a g t a a		
1081	a c c t c c t g g g	a c t t c a a g c t	a t g a a a t t g t	g	
	a t c t a g g c t	g c t g g g c t g a	a t t c t c c c t c		
1141	t g g a a a c t g a	g t t a c a a c c a	c c a a t a c t g g	c	
	a g g t t c c c t	g g a t c c a g a t	c t t c t c t g c c		
1201	c a a c t c t t a c	t g g g a g a t t g	c a a a c t g c c a	c	
	a t c t c a g c c	t g t a a g c a a a	g c a g g a a a c c		
1261	t t c t g c t g g g	c a t a g c t t g t	g c c t a a a t g g	a	40
	c a a a t g g a t	g c a t a c c c t t	c c t g a a a t g a		
1321	c t c c c t t c t g	a a t g a a t g a c	a a a g c a g g t t	a	
	c c t a g t a t a	g t t t t c c c a a	a c t t c t t c c c		
1381	a t c a t a g c a c	a t g t a g a a a a	t a a t a t t t t t	a	
	t g g c a c a c t	g g g a t a a a c a	a g c a a g a t t g		
1441	c t c a c t t c t g	g a a g c t g c a t	a t g a c t a g a g	g	
	c c t c t t g t g	a c t g g a g g t a	a c a a c c c t g c		
1501	c c a g t a a c t g	t g g g a g a a g g	g g a t c a a t a t	t	
	t t g c a c a c c	t g t a a t a g g c	c a t g g c a c a c		
1561	c a g c c a a g a t	g c t c t g c t c a	c a g t c a g t a t	g	50
	t g t g a a g a t	c c c t g g t g c g	t g g c c t t c a c		

1621	c a c g c a t c t t	g a g c a a a t t a	g g a a a a t g t a	c	
	c c t t c g c t t	g a g g c a g a t g	c a g c c c t t c c		
1681	c c c g a g t g c a	t g g c t t g g a g	a g c a g a a t g t	g	
	g g c t g c a t a	t a a g c a c a c t	c a t c c c t t t g		
1741	t c t g g g a a t c	t t t g t g c a g g	g c a t a a c a g g	c	
	t t a g t a a g t	c c a a a c a c a g	a t g a c a g t g c		
1801	t g t g t g g g t c	t c t g t c a g a g	t t g t g g c t c t	c	
	a g c c a t g t a	g a c a c a c t c t	c c a a a t g g a g		
1861	t g t t g g a a a a	t g t t c t t t c t	g c a g g g t c t a	g	10
	a g a c t g c t g	g g a c a c t t t t	c t t g g a g t g c		
1921	t a c t t c a g a a	g c c t t a t a g g	a t t t t c t t t c	t	
	g g c c a a g a t	t t c c t t c t g t	a t c a c t c c a a		
1981	g c a g c c t c a g	c a g a a g a a g c	a g c c a t g c c c	a	
	g t a t t c c c a	c t c t c c a a a a	g g a a c t g a c c		
2041	a g c t t a t a t t	t c t c a c a c t t	c t g g g g a a c t	g	
	g g t a t a a t c	c a a c c a t c a a	a a t a g a a g a c		
2101	c t t g c a a g a a	g c a g a g t c a t	t c t c c a g a a g	g	
	a a c t t g g g a	g a t g a t g g t g	c a g a t g a t g a		
2161	a a c t g g g g t t c	a t c c c a g t t c	c a a a g a c t c a	g	20
	a g a a c t a g a	g t t t a a g c t g	a g g c a g a g t g		
2221	c c g c c a c c c t	g g c a t g c c c c	a c a a a c a g a t	c	
	a c c a g c c a g	c t t a c a c a g g	c a t t a a c t c t		
2281	c c t c a a t g a g	g a a g a a t c a t	t c a c a a c t g a	g	
	c a a g a c a t t	c a t a t g a t c a	t t t a a g g a a g		
2341	t g t t t c c c t t	a t g t g t t a g c	a a g t a t a a t c	g	
	g c t a a c t c c	t a a a t c c c a a	t g a a t a g t c c		
2401	t a g g c t g g a c	a g c a a t g g g c	t g c a a t t a g g	c	
	a g a t a a a g a	c a t c a g t c c c	a g t a a a t g a a		
2461	t c c a t a g a c t	c a t c t a g c a c	c a a c t a c c a t	t	30
	a g c a c t a t g	t t a g g a g c t g	c a a g g c c c c a		
2521	a a g t a g a a g a	t g t g c a t a a t	g t c t g c t c t t	g	
	t g t a g c t c a	g g a g a c a a t t	c c a g c a c a g a		
2581	c a c t a c a g t t	a a c g c t g a a c	t g c a g c t g c a	a	
	g t a a t a g c a	t g a a c a g t c a	g a a a a a t a c c		
2641	t t a t g a g g g g	g c a g g g c t g a	a g c t g g g c c t	t	
	g a a g g a t g g	a t g a a a t t t g	g a t a g a g a a t		
2701	g a g g a a g a c a	g a g g g c c t c c	a a g t g a g a g a	a	
	g c a t g a a a a	a t g a g c a g g g	g c c t g g a t c a		
2761	g t g g g g t g t a	t t c a g a g c a c	c t c t c c a g a t	g	40
	c a c c a t g c a	t g c t c a c a g t	c c c t t g c c t a		
2821	t g t g t g g c a g	a g t g t c c c a g	c c a g a t g t g t	g	
	c c c t c a c c c	c a t g t c c a t t	t a c a t g t c c t		
2881	t c a a t g c c c a	c c t c a a a a g g	t a c c t c t t c t	g	
	t a a a g c t t t	c c c t g g t a t c	a g g a a t c a a a		
2941	a t t a a t c a g g	g a t c t t t t c a	c a c t g c t g t t	t	
	t t t c c t c t t	t g g t c c t t c t	a t c a c t a a a a		
3001	c t c a t c t c a t	t c a g c c t t a c	a g c a t a a c t a	a	
	t t a t t t g t t	t t c c t c a c t a	c a t t g t a c a t		
3061	g t g g g a a t t a	c a g a t a a a c g	g a a g c c g g c t	g	50
	g g g t g g t g g	c t c a c g c c t g	t a a t c c c a a c		

3 1 2 1 a c t t t g g g a g g c c a a g g c a g g c g g a t c a c c t
g a g g t c a g g a g t t c g a g a t t a g t c t g g c c
3 1 8 1 a a c a t g g t g a a a c c c c a t c t c t a c t a a a a a t
a c g a a a t t a g c c a g g t g t g g t g g c a c a c a
3 2 4 1 t c t g t a g t c c c a g c t a c t c t g g a g g c t g a g a
c a g g a g a a t c g c t t g a a c c c a g g a a g t g g
3 3 0 1 a g g t t g c a g t g a g c t g a g a t c a c a c c a c t g c
a c t c c a g c c t g g g a g a g a c a g a g t g a g a c
3 3 6 1 t c c a t c t c g a a a a a a a a a a a a g a t a g a a g c
c a a t a a g c a t g g t g c a a t c a a a t t c t g g c
3 4 2 1 a a g c a t t a a a t a t c a g g a t g c a g c t g g g c a c
g g t g g c t c a c g c c t g t a a t c c c a g c a c t t
3 4 8 1 t g g g a g g c c a a g g t g g g c g g a t c a c t t g a g g
t c a g g a a t t t g a g a g g a t c c t g g c c a g c a
3 5 4 1 t g g c a a a a c c c c a t c t g t a c t t a a a a t a c a a
a a a a a t t a g c t g g g c g t g g t g g t g c a c a c
3 6 0 1 c t g t a a t c c c a g c t a c t t g g g a g g c t g a g g t
g g g a g a a t t g c t t g a a c c t g g g a g g t g g a
3 6 6 1 g g t t g c a g t g a g c t g a g a t c c t g c c a c t g c a
c t c c a g g c t g g g c a a c a g a g t g a g a c c a t
3 7 2 1 g t c t c a a a a a a t a a a a a a t a a a a t a a a t
a t c a g g a t g c a t a c a t c a g a g g c t g t t c c
3 7 8 1 t a g t g t a a a g g c a c t t t g g a g g g a g a a g a c t
t t c a g a g t t a g g c a g a c c a a c t a a g a g g t
3 8 4 1 c a g c t g a a g c a c c t a a c c a g t t g t a a g g a g g
t g a a a g a c a g c a c c c c a a g a a g a g a c g t g
3 9 0 1 c a g g a a g g a g g a a a a g a g g c t t g g t c a t a a a g
g a t g g a g g a a t t c c a a a g t g a c a c t g a a c
3 9 6 1 a g g c t g c g t t t a t c c t a a a a t a a a a c c a c t c
c t c a c t c t g t g g a t g c g t t g a a g a c t c a t
4 0 2 1 t c c c a a a c a t c t t t a t t c t c t a a c t t g c c c t
c t t c c t c t t c c t a a t a t g c t c a c t c a a g t
4 0 8 1 a a a a t t a c t a g t g t c c t a a t g c c c c c t a t g c a
t a t t g t c a a a a a t a a a a a t c a g a a g c a g g
4 1 4 1 t t a g a t c t g t t a g g t c t t c c a g a a g a g c a a a
c c t g g g a t g a a g c c a g a g c c c a g g a a t t c
4 2 0 1 t g a a g g t a g c c t t t g g a c t c a g g a c a c c c t a
c t c t t g t c t c t c c t c t c a g t t t c t c t g c t
4 2 6 1 a t g a a t c t c c t g a t t c a t g a a c a c g t t a t c t
g t t c a c c c t t c t c t c t a g g t c t t a g t t c t
4 3 2 1 t a g a t t t t c c t t c t g t a a a a t g c a t g t g a t c
t t a t t t t c c c c t c c a c a a c t t t c c a g a t g
4 3 8 1 a a c t a g a c t g t g a c c a a g a g g t c t a t a a a a t
c a a a g c a t c a t g g a a c a g g a t c t t g t a t c
4 4 4 1 a g a c c a a a g t g t g c c a g t t t t t a a a a a t g t g
c a t c a a a a t g g a a g t c t c a g a g a c a g a g c
4 5 0 1 c c t c t g g t g g a a a g t t c t a g t a g g t t a g g a c
a g t c c t g c c t g c a g a c a c c t t g g g c t t t a
4 5 6 1 c t g a g g g a c t c a a c t g a g a a a a t g a g g a a t g
t t g c a g c t c a t g a t t c t t a g a a g a a g a a a

4621 g t g a a g c t t g t t t a a a a t a t g a t t t a a a a a a
 t c t g t a g a a c a c t g t a a a c t a c a c a g g c t
 4681 a t g a g g g a a t a g c c t g g t t g g g c c a g c t t g g
 a a a t c g g g c a c a g g c a g g a a g g g g c c t g t
 4741 c t g g t t t g g g c c g t g t c c a c a g a g a g c a c t t
 c t t a g g t c c t g c c t g g a g a g a a g g a a t g g
 4801 c t g g g c t a t a t t t t c t t c c a g a c t c a t t a t t
 t t t c t t c t g t t t g a c t t t t c t c t g a a t t t
 4861 c c c t t g a t t t g t a t a a a t t t t c t c a a t a a t t
 a g t g a c a g t g t c t a c t g a t t g t a a a a t g a 10
 4921 a g c t t g a a g g c c a g g c g c a g t g g c t c a t g c c
 t g t a a t c c t a g a a t t t t g g g a g g c c a a g g
 4981 t g g g t g g a t c a c a a g g a g t t c g a g a c c a g c c
 t g g c c a a g g t t g t g a a a c c g c g t c t c t a c
 5041 t a a a a a t a c a a a a a a t t a g c c g g g c a t g g t
 g g c a c g t g c c t g t a g t c c c a g c t a c t c a g
 5101 g a a g c t g a g g c a a c a g a a t c a c t t g a a c c t g
 g g a g g t g g a g g t t g c a g t g a g c c g a g a t c
 5161 a c g c c a c t g c a c t c c a g c c t g g g c g a g a g a g
 t g a g a c t c c g t c t c a a a a a a a a a a a a a a a 20
 5221 a a a a a a a g t t t g a a g a a c a a a g a c a a t a a g a
 g g a a a t a t a a t g a g t g g t c a t a a a t g t g g
 5281 g c t c t g a c a g t a g a g t g c c t g g g t c t g c a t c
 c t g g t t t c t t a g t c a t g t g a c c t t a g g c a
 5341 a g t t a c t t t a a c c t c g c t g t a c c t c a g g t t g
 t c c a t c t g t a a a a t g g g g a t a a t a a t a g t
 5401 g c c t a c c t t t t a a g g t t g a t g t g g g g a t t a a
 a t g a g g t g t t g c t c a t a c a g g a a t g t g c c
 5461 t g t g c a t g g c a a a g t t c g g g a a a t t t t t t a t
 a a g c t g t t c t a g g c c t g a a a t c t t c a g a a 30
 5521 g a t g c t a a t c t a a a t t c a t g a a a t a a g c t t c
 t t a c a a c a g a a a t g c t g c t a g t a t t a t g c
 5581 a a a a t t a a t g t t g t a t a t c a a a c t t t t t a a c t
 c t c a t c c c t c c t t a t t c a g a t a t a t t t t g
 5641 t t a t a a g c a a t g t t t g t t c c c c t c g t t a t t a
 t a c c a c a g t c t a c t t a c c t g a t g c t a t a t
 5701 c t g c c t c c c c a g t t a g a c t g a g a g a a c a g g g
 g a t a t a c c t a a a t a a t a a t a a t a a t a a t a
 5761 a t a a t a a t a a a t a a t a a t g g a g a g c t c c t t g
 a a g a t a g g g a g c c t g t a a g a a t c a t t g a g 40
 5821 g g c t t a t t t t t g t a t a c c a a c t g c t a a a c t a g
 a t g c t t c a t a c a t t g t t g t c a a t a c t c a t
 5881 g a c a g c c t t g t a a a g t a g a a a t t a a t t c t t c
 c a g t t a a c a c t a a g g c t g a c a t a t g a a t a
 5941 c c t t g g c a a a t c t g g a a a g c t g g g a a g a c a g
 t a t t t g a a t t c a a g a c t t c t t g t c a c c a a
 6001 g g g c c a t g c a c t t g t a c t c t g c c a t g t g g c c
 c t t t t t t a c c t c c t g t g g a t t c t c c c t a c
 6061 c t g g t a c t t g g c c t t a g g t g t a c a c a c a c c t
 g g c a c t t t g c t t g a c a c a t a a t a g g t g g a 50

6121 ccacaaatat ctactaaatg aatat t t t g c a t
atagtaata t t t t a a g g t a c t a a a a g c a g
6181 ctcaaaggtaa atatat t a a t a t a t t a a t t c c
attgctatc t g g a t a a c c a c t c a a c t t t c
6241 ctgctgaaaa t g c c c a t t t t a a t t a a a g a a g g
t t g g a t a g a g c t c t c t a t a t g c a t t t t g g
6301 acagggcaggg g t t t c a g g t c a t a a a c a t t c t
gatgagttta atataaaata agagaaaactg
6361 taaaatt t t c c a c t a c t a a a a a t c a c a a a a a t a
acagaaaca aaagaaagaga taagaat t t g
6421 gggaaattgtg ctgaacaatt tagtggttaa a
aaaaaac a a c t g t g c a t g t t t a g a c t t a a a
6481 taagccccc a t c c a a g t g t g a g g g g t c c a g t
aat t t t t c a a a c a t a t g a a a g t g t t a a t
6541 acat t t t c g a c a a a g g a c c a t t a a a a a a g t c c
t g a a t t c t g a c t t g a g g g a g g a a a g t a a t
6601 gactaataca t t c t c t a g a g a c t t g c a g a c t
t t g g g a a t t c a t a a a g g a a t g g a t g a t a a
6661 t t a t t a a c t g t t g c t g g c t g a t t g c c c a g a c
a g t t c t c a a c a g c c c t g t a c a a g t c t c t g
6721 gg t t t g g g a t g g a t c a a t t c t g a g a c t g g a a
a a t g g c c a a a t c t t t t g c a a a t g a g a a a t a
6781 t t t t t c t t a t a a g t t c t t a t t g t a g g c a a a t
a a t t a c a t a g a t t a t t c a t c a g a g a a t t t
6841 t t a a a t g c t c a t a a t c t c a a c t c t t t c a t t t
a c a a c t t g t a t t t c c a a t a g t t t a t g g g t
6901 catc t c t g c a t a g a t g t c a g a a g t c a c c t c a
a g t t t a g c g t g t c c a a a a t c t a a c t c a c a
6961 gg t c t g t t t c t g a c c t c c c a a c t t g c t t t c c
t t g t g t t t t t c c c t a t g c t a a t g a t c c a c c
7021 ata at c a a a a t a a t t a a c a t t t a t c c a g t g c
c t a c t a t g t a c t a t t c c c t g t c c t g t t t t
7081 acat t t a c t c a t t t a a a g t c c a t a a g a a a c a
t t a a a t c t c a t c t g c c t t c t g a a g a a g a t
7141 a c a a c c a t g c t c t c t t t t a c a a a g t a g g a a a
c t g g g t c a c a g a a a g g t g a a g t c t t t a a g
7201 g c t g a a t c a c a g t a g c t c a t c c t a g t a a a t a
g a a a a g c c a g g a t t c a a c t c c a g g g g c t g
7261 gg t g c a g a a c t g c t a t t c t t c a c t g c t t c a c
c a a t c a g c a g c t a c c c a a g g c a g a a a a c t
7321 t t t t c a t c c t t g g c t c c t t c a t t c t c c c t g t
c a c c c c a g a t c c c c t c t a c a t c t a g t c a g
7381 a g a a t a g g t c c t g t c a a t t c c a a c t t c t c t a
t a t g g c t c c t c t c a g g c a t g t g c c c t t a a
7441 t t g g c c t a a t t c t c t a a t a c a c c t t c c c t c t
a c a t g c t c a c t c c c t c a g a t c a t t g c t t t
7501 a t c a c g t g t t a c c t g g g t t g c t a t t a c a t a a
a g a g c a a t c t t t c t a a a a t g a g g a t c t t a
7561 t c a c t t c a c t t c c a c a c t a a a a t g t t t t t c c
t g g g g a a c c a c a c t c c t t a g c a a t c t g a c

7621 c c a t c a g a c c t t c c a g g c t g t c t c c t g c c t g
 c t c c c t a a g g c t c c a g c c a c a c a g a a t t a
 7681 t c a t g g g c c c a c a c a c c c a c c a a a t c c t c c c
 a t g c c t t t g c c c a t g t t g t c t g g g a t g c c
 7741 c t t c t c t c c c t t c t g t c t a c a t c a a g c a t c a
 g a c t g a a t a t c c c t c t t g t g c g g c c t t c t
 7801 a a a a c c t c c c g t c c a a a g c g a a a t a t a t t g c
 c c t c t a t t t a t a c t t t t a c a g c a t t t g g c
 7861 a c a c a a g t a c a g a g t a g t a g c t t t t t a t c a c
 a t t c t c t g a t a a t t a t a t a g a t a t g g t a t
 7921 t t c t t a g c t c t c t c t c c a a c t g g c t a a t a a g
 t t g c t t t t t g t c t g a g t g c c t a a t t t t g t
 7981 g t t t t g t g t c t g a g t g c c t c a g t t c c t c a a a
 a a a a g g t t t t t t g a t t a g t t c a t t a t t c a
 8041 t t t g a a c a t g g a a a t t a t g c t c a c t a g t g g c
 a a a t g c c a c t a a c c g t a t t c c a g a a g c t a
 8101 g g t g t c a t g t t t g c a a t a a g a t a t a t t a t c c
 c t t c t a c a a g t c a c c t t t t a t t t c a g g c a
 8161 t t t g t a a a t g c c c a t t a a t a a a g t a t g g t t c
 a t a a a t t t t a c c t t g t a a g t g c c t a a g a a
 8221 a t g a g a c t a c a a g c t c c a t t t c a g c a g g a c a
 c a a t a a a t a t t a t t t t a t a a t g c a t c t a a
 8281 a a a a a a a a a a a a a a a a

10

20

配列番号54 ヒトCD84アイソフォーム1アミノ酸配列 (NP_001171808.1)

1 m a q h h l w i l l l c l q t w p e a a g k d s e i f t v n g i l g
 e s v t f p v n i q e p r q v k i i a w t s k t s v
 61 a y v t p g d s e t a p v v t v t h r n y y e r i h a l g p n y n
 l v i s d l r m e d a g d y k a d i n t q a d p y t t
 121 t k r y n l q i y r r l g k p k i t q s l m a s v n s t c n v t
 l t c s v e k e e k n v t y n w s p l g e e g n v l q i
 181 f q t p e d q e l t y t c t a q n p v s n n s d s i s a r q l c
 a d i a m g f r t h h t g l l s v l a m f f l l v l i l
 241 s s v f l f r l f k r r q g r i f p e g s c l n t f t k n p y a
 a s k k t i y t y i m a s r n t q p a e s r i y d e i l
 301 q s k v l p s k e e p v n t v y s e v q f a d k m g k a s t q d
 s k p p g t s s y e i v i

30

配列番号55 ヒトCD84転写物バリエント2 cDNA配列 (NM_003874.3; CDS: 80-1066)

1 g g a g g a a g a a a a c t c a a g t g a a a c t g a c t c t g c t
 a g a a c a g t g c c g t g c t t t t c c a c a g a
 61 a g g t t a g a c c c t g a a a g a g a t g g c t c a g c a c c a
 c c t a t g g a t c t t g c t c c t t t g c c t g c a
 121 a a c c t g g c c g g a a g c a g c t g g a a a a g a c t c a g
 a a a t c t t c a c a g t g a a t g g g a t t c t g g g
 181 a g a g t c a g t c a c t t t c c c t g t a a a t a t c c a a g
 a a c c a c g g c a a g t t a a a a t c a t t g c t t g
 241 g a c t t c t a a a a c a t c t g t t g c t t a t g t a a c a c
 c a g g a g a c t c a g a a a c a g c a c c c g t a g t
 301 t a c t g t g a c c c a c a g a a a t t a t t a t g a a c g g a

40

50

t a c a t g c c	t t a g g t c c g a	a c t a c a a t c t	
361 g g t c a t t a g c	g a t c t g a g g a	t g g a a g a c g c	a g
g a g a c t a c	a a a g c a g a c a	t a a a t a c a c a	
421 g g c t g a t c c c	t a c a c c a c c a	c c a a g c g c t a	c a
a c c t g c a a	a t c t a t c g t c	g g c t t g g g a a	
481 a c c a a a a a t t	a c a c a g a g t t	t a a t g g c a t c	t g
t g a a c a g c	a c c t g t a a t g	t c a c a c t g a c	
541 a t g c t c t g t a	g a g a a a g a a g	a a a a g a a t g t	g a
c a t a c a a t	t g g a g t c c c c	t g g g a g a a g a	
601 g g g t a a t g t c	c t t c a a a t c t	t c c a g a c t c c	t g
a g g a c c a a	g a g c t g a c t t	a c a c g t g t a c	
661 a g c c c a g a a c	c c t g t c a g c a	a c a a t t c t g a	c t
c c a t c t c t	g c c c g g c a g c	t c t g t g c a g a	
721 c a t c g c a a t g	g g c t t c c g t a	c t c a c c a c a c	c g
g g t t g c t g	a g c g t g c t g g	c t a t g t t c t t	
781 t c t g c t t g t t	c t c a t t c t g t	c t t c a g t g t t	t t
t g t t c c g t	t t g t t c a a g a	g a a g a c a a g a	
841 t g c t g c c t c a	a a g a a a a c c a	t a t a c a c a t a	t a
t c a t g g c t	t c a a g g a a c a	c c c a g c c a g c	
901 a g a g t c c a g a	a t c t a t g a t g	a a a t c c t g c a	g t
c c a a g g t g	c t t c c c t c c a	a g g a a g a g c c	
961 a g t g a a c a c a	g t t t a t t c c g	a a g t g c a g t t	t g
c t g a t a a g	a t g g g g a a a g	c c a g c a c a c a	
1021 g g a c a g t a a a	c c t c c t g g g a	c t t c a a g c t a	t
g a a a t t g t g	a t c t a g g c t g	c t g g g c t g a a	
1081 t t c t c c c t c t	g g a a a c t g a g	t t a c a a c c a c	c
a a t a c t g g c	a g g t t c c c t g	g a t c c a g a t c	
1141 t t c t c t g c c c	a a c t c t t a c t	g g g a g a t t g c	a
a a c t g c c a c	a t c t c a g c c t	g t a a g c a a a g	
1201 c a g g a a a c c t	t c t g c t g g g c	a t a g c t t g t g	c
c t a a a t g g a	c a a a t g g a t g	c a t a c c c t t c	
1261 c t g a a a t g a c	t c c c t t c t g a	a t g a a t g a c a	a
a g c a g g t t a	c c t a g t a t a g	t t t t c c c a a a	
1321 c t t c t t c c c a	t c a t a g c a c a	t g t a g a a a a t	a
a t a t t t t t a	t g g c a c a c t g	g g a t a a a c a a	
1381 g c a a g a t t g c	t c a c t t c t g g	a a g c t g c a t a	t
g a c t a g a g g	c c t c t t g t g a	c t g g a g g t a a	
1441 c a a c c c t g c c	c a g t a a a c t g t	g g g a g a a g g g	g
a t c a a t a t t	t t g c a c a c c t	g t a a t a g g c c	
1501 a t g g c a c a c c	a g c c a a g a t g	c t c t g c t c a c	a
g t c a g t a t g	t g t g a a g a t c	c c t g g t g c g t	
1561 g g c c t t c a c c	a c g c a t c t t g	a g c a a a t t a g	g
a a a a t g t a c	c c t t c g c t t g	a g g c a g a t g c	
1621 a g c c c t t c c c	c c g a g t g c a t	g g c t t g g a g a	g
c a g a a t g t g	g g c t g c a t a t	a a g c a c a c t c	
1681 a t c c c t t t g t	c t g g g a a t c t	t t g t g c a g g g	c
a t a a c a g g c	t t a g t a a g t c	c a a a c a c a g a	
1741 t g a c a g t g c t	g t g t g g g t c t	c t g t c a g a g t	t
g t g g c t c t c	a g c c a t g t a g	a c a c a c t c t c	
1801 c a a a t g g a g t	g t t g g a a a a t	g t t c t t t c t g	c

```

a g g g t c t a g   a g a c t g c t g g   g a c a c t t t t t c
 1861   t t g g a g t g c t   a c t t c a g a a g   c c t t a t a g g a   t
t t t c t t t c t   g g c c a a g a t t   t c c t t c t g t a
 1921   t c a c t c c a a g   c a g c c t c a g c   a g a a g a a g c a   g
c c a t g c c c a   g t a t t c c c a c   t c t c c a a a a g
 1981   g a a c t g a c c a   g c t t a t a t t t   c t c a c a c t t t c   t
g g g g a a c t g   g g t a t a a t c c   a a c c a t c a a a
 2041   a t a g a a g a c c   t t g c a a g a a g   c a g a g t c a t t   c
t c c a g a a g g   a a c t t g g g a g   a t g a t g g t g c
 2101   a g a t g a t g a a   a c t g g g g t t c a   t c c c a g t t t c c   a   10
a a g a c t c a g   a g a a c t a g a g   t t t a a g c t g a
 2161   g g c a g a g t g c   c g c c a c c c t g   g c a t g c c c c a   c
a a a c a g a t c   a c c a g c c a g c   t t a c a c a g g c
 2221   a t t a a c t c t c   c t c a a t g a g g   a a g a a t c a t t   c
a c a a c t g a g   c a a g a c a t t c   a t a t g a t c a t
 2281   t t a a g g a a g t   g t t t c c c t t a   t g t g t t a g c a   a
g t a t a a t c g   g c t a a c t c c t   a a a t c c c a a t
 2341   g a a t a g t c c t   a g g c t g g a c a   g c a a t g g g c t   g
c a a t t a g g c   a g a t a a a g a c   a t c a g t c c c a
 2401   g t a a a t g a a t   c c a t a g a c t c   a t c t a g c a c c   a   20
a c t a c c a t t   a g c a c t a t g t   t a g g a g c t g c
 2461   a a g g c c c c a a   a g t a g a a g a t   g t g c a t a a t g   t
c t g c t c t t g   t g t a g c t c a g   g a g a c a a t t c
 2521   c a g c a c a g a c   a c t a c a g t t a   a c g c t g a a c t   g
c a g c t g c a a   g t a a t a g c a t   g a a c a g t c a g
 2581   a a a a a t a c c t   t a t g a g g g g g   c a g g g c t g a a   g
c t g g g c c t t   g a a g g a t g g a   t g a a a t t t g g
 2641   a t a g a g a a t g   a g g a a g a c a g   a g g g c c t c c a   a
g t g a g a g a a   g c a t g a a a a a   t g a g c a g g g g
 2701   c c t g g a t c a g   t g g g g t g t a t   t c a g a g c a c c   t   30
c t c c a g a t g   c a c c a t g c a t   g c t c a c a g t c
 2761   c c t t g c c t a t   g t g t g g c a g a   g t g t c c c a g c   c
a g a t g t g t g   c c c t c a c c c c   a t g t c c a t t t
 2821   a c a t g t c c t t   c a a t g c c c a c   c t c a a a a g g t   a
c c t c t t c t g   t a a a g c t t t c   c c t g g t a t c a
 2881   g g a a t c a a a a   t t a a t c a g g g   a t c t t t t t c a c   a
c t g c t g t t t   t t t c c t c t t t   g g t c c t t c t a
 2941   t c a c t a a a a c   t c a t c t c a t t   c a g c c t t a c a   g
c a t a a c t a a   t t a t t t g t t t   t c c t c a c t a c
 3001   a t t g t a c a t g   t g g g a a t t a c   a g a t a a a c g g   a   40
a g c c g g c t g   g g g t g g t g g c   t c a c g c c t g t
 3061   a a t c c c a a c a   c t t t g g g a g g   c c a a g g c a g g   c
g g a t c a c c t   g a g g t c a g g a   g t t c g a g a t t
 3121   a g t c t g g c c a   a c a t g g t g a a   a c c c c a t c t c   t
a c t a a a a a t   a c g a a a t t a g   c c a g g t g t g g
 3181   t g g c a c a c a t   c t g t a g t c c c   a g c t a c t c t g   g
a g g c t g a g a   c a g g a g a a t c   g c t t g a a c c c
 3241   a g g a a g t g g a   g g t t g c a g t g   a g c t g a g a t c   a
c a c c a c t g c   a c t c c a g c c t   g g g a g a g a c a
 3301   g a g t g a g a c t   c c a t c t c g a a   a a a a a a a a a a   a   50

```

g a t a g a a g c c	c a a t a a g c a t	g g t g c a a t c a	
3 3 6 1	a a t t c t g g c a	a g c a t t a a a t	a t c a g g a t g c a
g c t g g g c a c	g g t g g c t c a c	g c c t g t a a t c	
3 4 2 1	c c a g c a c t t t	g g g a g g c c a a	g g t g g g c g g a t
c a c t t g a g g	t c a g g a a t t t	g a g a g g a t c c	
3 4 8 1	t g g c c a g c a t	g g c a a a a c c c	c a t c t g t a c t t
a a a a t a c a a	a a a a a t t a g c	t g g g c g t g g t	
3 5 4 1	g g t g c a c a c c	t g t a a t c c c a	g c t a c t t g g g a
g g c t g a g g t	g g g a g a a t t g	c t t g a a c c t g	
3 6 0 1	g g a g g t g g a g	g t t g c a g t g a	g c t g a g a t c c t
g c c a c t g c a	c t c c a g g c t g	g g c a a c a g a g	
3 6 6 1	t g a g a c c a t g	t c t c a a a a a a	t a a a a a t a a a a
t a a a a t a a t	a t c a g g a t g c	a t a c a t c a g a	
3 7 2 1	g g c t g t t c c t	a g t g t a a a g g	c a c t t t t g g a g
g a g a a g a c t	t t c a g a g t t a	g g c a g a c c a a	
3 7 8 1	c t a a g a g g t c	a g c t g a a g c a	c c t a a c c a g t t
g t a a g g a g g	t g a a a g a c a g	c a c c c c a a g a	
3 8 4 1	a g a g a c g t g c	a g g a a g g a g g	a a a g a g g c t t g
g t c a t a a a g	g a t g g a g g a a	t t c c a a a g t g	
3 9 0 1	a c a c t g a a c a	g g c t g c g t t t	a t c c t a a a a t a
a a a c c a c t c	c t c a c t c t g t	g g a t g c g t t g	
3 9 6 1	a a g a c t c a t t	c c c a a a c a t c	t t t a t t c t c t a
a c t t g c c c t	c t t c c t c t t c	c t a a t a t g c t	
4 0 2 1	c a c t c a a g t a	a a a t t a c t a g	t g t c c t a a t g c
c c c t a t g c a	t a t t g t c a a a	a a t a a a a a t c	
4 0 8 1	a g a a g c a g g t	t a g a t c t g t t	a g g t c t t c c a g
a a g a g c a a a	c c t g g g a t g a	a g c c a g a g c c	
4 1 4 1	c a g g a a t t c t	g a a g g t a g c c	t t t g g a c t c a g
g a c a c c c t a	c t c t t g t c t c	t c c t c t c a g t	
4 2 0 1	t t c t c t g c t a	t g a a t c t c c t	g a t t c a t g a a c
a c g t t a t c t	g t t c a c c c t t	c t c t c t a g g t	
4 2 6 1	c t t a g t t c t t	a g a t t t t c c t	t c t g t a a a a t g
c a t g t g a t c	t t a t t t t t c c c	c t c c a c a a c t	
4 3 2 1	t t c c a g a t g a	a c t a g a c t g t	g a c c a a g a g g t
c t a t a a a a t	c a a a g c a t c a	t g g a a c a g g a	
4 3 8 1	t c t t g t a t c a	g a c c a a a g t g	t g c c a g t t t t t
a a a a a t g t g	c a t c a a a a t g	g a a g t c t c a g	
4 4 4 1	a g a c a g a g c c	c t c t g g t g g a	a a g t t c t a g t a
g g t t a g g a c	a g t c c t g c c t	g c a g a c a c c t	
4 5 0 1	t g g g c t t t a c	t g a g g g a c t c	a a c t g a g a a a a
t g a g g a a t g	t t g c a g c t c a	t g a t t c t t a g	
4 5 6 1	a a g a a g a a a g	t g a a g c t t g t	t t a a a a t a t g a
t t t a a a a a a	t c t g t a g a a c	a c t g t a a a c t	
4 6 2 1	a c a c a g g c t a	t g a g g g a a t a	g c c t g g t t g g g
c c a g c t t g g	a a a t c g g g c a	c a g g c a g g a a	
4 6 8 1	g g g g c c t g t c	t g g t t t g g g c	c g t g t c c a c a g
a g a g c a c t t	c t t a g g t c c t	g c c t g g a g a g	
4 7 4 1	a a g g a a t g g c	t g g g c t a t a t	t t t c t t c c a g a
c t c a t t a t t	t t t c t t c t g t	t t g a c t t t t c	
4 8 0 1	t c t g a a t t t c	c c t t g a t t t g	t a t a a a t t t t t
			c

t c a a t a a t t	a g t g a c a g t g	t c t a c t g a t t	
4861 g t a a a a t g a a	g c t t g a a g g c	c a g g c g c a g t	g
g c t c a t g c c	t g t a a t c c t a	g a a t t t t g g g	
4921 a g g c c a a g g t	g g g t g g a t c a	c a a g g a g t t c	g
a g a c c a g c c	t g g c c a a g g t	t g t g a a a c c g	
4981 c g t c t c t a c t	a a a a a t a c a a	a a a a a t t a g c	c
g g g c a t g g t	g g c a c g t g c c	t g t a g t c c c a	
5041 g c t a c t c a g g	a a g c t g a g g c	a a c a g a a t c a	c
t t g a a c c t g	g g a g g t g g a g	g t t g c a g t g a	
5101 g c c g a g a t c a	c g c c a c t g c a	c t c c a g c c t g	g 10
g c g a g a g a g	t g a g a c t c c g	t c t c a a a a a a	
5161 a a a a a a a a a a	a a a a a a g t t t	g a a g a a c a a a	g
a c a a t a a g a	g g a a a t a t a a	t g a g t g g t c a	
5221 t a a a t g t g g g	c t c t g a c a g t	a g a g t g c c t g	g
g t c t g c a t c	c t g g t t t c t t	a g t c a t g t g a	
5281 c c t t a g g c a a	g t t a c t t t a a	c c t c g c t g t a	c
c t c a g g t t g	t c c a t c t g t a	a a a t g g g g a t	
5341 a a t a a t a g t g	c c t a c c t t t t	a a g g t t g a t g	t
g g g g a t t a a	a t g a g g t g t t	g c t c a t a c a g	
5401 g a a t g t g c c t	g t g c a t g g c a	a a g t t c g g g a	a 20
a t t t t t t a t	a a g c t g t t c t	a g g c c t g a a a	
5461 t c t t c a g a a g	a t g c t a a t c t	a a a t t c a t g a	a
a t a a g c t t c	t t a c a a c a g a	a a t g c t g c t a	
5521 g t a t t a t g c a	a a a t t a a t g t	t g t a t a t c a a	a
c t t t t a a c t	c t c a t c c c t c	c t t a t t c a g a	
5581 t a t a t t t t g t	t a t a a g c a a t	g t t t g t t c c c	c
t c g t t a t t a	t a c c a c a g t c	t a c t t a c c t g	
5641 a t g c t a t a t c	t g c c t c c c c a	g t t a g a c t g a	g
a g a a c a g g g	g a t a t a c c t a	a a t a a t a a t a	
5701 a t a a t a a t a a	t a a t a a t a a a	t a a t a a t g g a	g 30
a g c t c c t t g	a a g a t a g g g a	g c c t g t a a g a	
5761 a t c a t t g a g g	g c t t a t t t t g	t a t a c c a a c t	g
c t a a a c t a g	a t g c t t c a t a	c a t t g t t g t c	
5821 a a t a c t c a t g	a c a g c c t t g t	a a a g t a g a a a	t
t a a t t c t t c	c a g t t a a c a c	t a a g g c t g a c	
5881 a t a t g a a t a c	c t t g g c a a a t	c t g g a a a g c t	g
g g a a g a c a g	t a t t t g a a t t	c a a g a c t t c t	
5941 t g t c a c c a a g	g g c c a t g c a c	t t g t a c t c t g	c
c a t g t g g c c	c t t t t t t a c c	t c c t g t g g a t	
6001 t c t c c c t a c c	t g g t a c t t g g	c c t t a g g t g t	a 40
c a c a c a c c t	g g c a c t t t g c	t t g a c a c a t a	
6061 a t a g g t g g a c	c a c a a a t a t c	t a c t a a a t g a	a
t a t t t g c a t	a t a g t a a t a t	t t t a a g g t a c	
6121 t a a a a g c a g c	t c a a a g t a a a	t a t a t t a a t a	t
a t t a a t t c c	a t t g c t a t c t	g g a t a a c c a c	
6181 t c a a c t t t c c	t g c t g a a a a t	g c c c a t t t a a	t
t a a a g a a g g	t t g g a t a g a g	c t c t c t a t a t	
6241 g c a t t t t g g a	c a g g c a g g g g	t t t c a g g t c a	t
a a a c a t t c t	g a t g a g t t a a	t a t a a a a t a a	
6301 g a g a a a c t g t	a a a t t t c c a c	t a c t a a a a a t	c 50

a c a a a a a t a	a c a g a a a c a a	a a g a a g a g a t	
6 3 6 1	a a g a a t t t g g	g g a a t t g t g c	t g a a c a a t t t a
g t g g t t a a a	a a a a a c a a c t	g t g c a t g t t t	
6 4 2 1	a g a c t t a a a t	a a g c c c c c a t	c c a a g t g t g a g
g g g t c c a g t	a a t t t t t t c a a	a a c a t a t g a a	
6 4 8 1	a g t g t t a a t a	c a t t t c g a c a	a a g g a c c a t t a
a a a a a g t c c	t g a a t t c t g a	c t t g a g g g a g	
6 5 4 1	g a a a g t a a t g	a c t a a t a c a t	t c t c t a g a g a c
t t g c a g a c t	t t g g g a a t t c	a t a a a g g a a t	
6 6 0 1	g g a t g a t a a t	t a t t a a c t g t	t g c t g g c t g a t
t g c c c a g a c	a g t t c t c a a c	a g c c c t g t a c	
6 6 6 1	a a g t c t c t g g	g t t t g g g a t g	g a t c a a t t c t g
a g a c t g g a a	a a t g g c c a a a	t c t t t g c a a a	
6 7 2 1	t g a g a a a t a t	t t t t c t t a t a	a g t t c t t a t t g
t a g g c a a a t	a a t t a c a t a g	a t t a t t c a t c	
6 7 8 1	a g a g a a t t t t	t a a a t g c t c a	t a a t c t c a a c t
c t t t c a t t t	a c a a c t t g t a	t t t c c a a t a g	
6 8 4 1	t t t a t g g g t c	a t c t c t g c a t	a g a t g t c a g a a
g t c a c c t c a	a g t t t a g c g t	g t c c a a a a t c	
6 9 0 1	t a a c t c a c a g	g t c t g t t t c t	g a c c t c c c a a c
t t g c t t t c c	t t g t g t t t t t	c c t a t g c t a a	
6 9 6 1	t g a t c c a c c a	t a a t c a a a a t	a a t t a a c a t t t
a t c c a g t g c	c t a c t a t g t a	c t a t t c c c t g	
7 0 2 1	t c c t g t t t t a	c a t t t a c t c a	t t t a a a g t c c a
t a a g a a a c a	t t a a a t c t c a	t c t g c c t t c t	
7 0 8 1	g a a g a a g a t a	c a a c c a t g c t	c t c t t t t a c a a
a g t a g g a a a	c t g g g t c a c a	g a a a g g t g a a	
7 1 4 1	g t c t t t a a g g	c t g a a t c a c a	g t a g c t c a t c c
t a g t a a a t a	g a a a a g c c a g	g a t t c a a c t c	
7 2 0 1	c a g g g g c t g g	g t g c a g a a c t	g c t a t t c t t c a
c t g c t t c a c	c a a t c a g c a g	c t a c c c a a g g	
7 2 6 1	c a g a a a a c t t	t t t c a t c c t t	g g c t c c t t c a t
t c t c c c t g t	c a c c c c a g a t	c c c c t c t a c a	
7 3 2 1	t c t a g t c a g a	g a a t a g g t c c	t g t c a a t t c c a
a c t t c t c t a	t a t g g c t c c t	c t c a g g c a t g	
7 3 8 1	t g c c c t t a a t	t g g c c t a a t t	c t c t a a t a c a c
c t t c c c t c t	a c a t g c t c a c	t c c c t c a g a t	
7 4 4 1	c a t t g c t t t a	t c a c g t g t t a	c c t g g g t t g c t
a t t a c a t a a	a g a g c a a t c t	t t c t a a a a t g	
7 5 0 1	a g g a t c t t a t	c a c t t c a c t t	c c a c a c t a a a a
t g t t t t t c c	t g g g g a a c c a	c a c t c c t t a g	
7 5 6 1	c a a t c t g a c c	c a t c a g a c c t	t c c a g g c t g t c
t c c t g c c t g	c t c c c t a a g g	c t c c a g c c a c	
7 6 2 1	a c a g a a t t a t	c a t g g g c c c a	c a c a c c c a c c a
a a t c c t c c c	a t g c c t t t g c	c c a t g t t g t c	
7 6 8 1	t g g g a t g c c c	t t c t c t c c c t	t c t g t c t a c a t
c a a g c a t c a	g a c t g a a t a t	c c c t c t t g t g	
7 7 4 1	c g g c c t t c t a	a a a c c t c c c g	t c c a a a g c g a a
a t a t a t t g c	c c t c t a t t t a	t a c t t t t a c a	
7 8 0 1	g c a t t t g g c a	c a c a a g t a c a	g a g t a g t a g c t

t t t t a t c a c a t t c t c t g a t a a t t a t a t a g
 7 8 6 1 a t a t g g t a t t t c t t a g c t c t c t c t c c a a c t g
 g c t a a t a a g t t g c t t t t t g t c t g a g t g c c
 7 9 2 1 t a a t t t t g t g t t t t g t g t c t g a g t g c c t c a g
 t t c c t c a a a a a a a g g t t t t t t g a t t a g t t
 7 9 8 1 c a t t a t t c a t t t g a a c a t g g a a a t t a t g c t c
 a c t a g t g g c a a a t g c c a c t a a c c g t a t t c
 8 0 4 1 c a g a a g c t a g g t g t c a t g t t t g c a a t a a g a t
 a t a t t a t c c c t t c t a c a a g t c a c c t t t t a
 8 1 0 1 t t t c a g g c a t t t g t a a a t g c c c a t t a a t a a a 10
 g t a t g g t t c a t a a a t t t t a c c t t g t a a g t
 8 1 6 1 g c c t a a g a a a t g a g a c t a c a a g c t c c a t t t c
 a g c a g g a c a c a a t a a a t a t t a t t t t a t a a
 8 2 2 1 t g c a t c t a a a a a a a a a a a a a a a a a a
 配列番号56 ヒトCD84アイソフォーム2アミノ酸配列 (NP_003865.1
)
 1 m a q h h l w i l l l c l q t w p e a a g k d s e i f t v n g i l g
 e s v t f p v n i q e p r q v k i i a w t s k t s v
 6 1 a y v t p g d s e t a p v v t v t h r n y y e r i h a l g p n y n
 l v i s d l r m e d a g d y k a d i n t q a d p y t t 20
 1 2 1 t k r y n l q i y r r l g k p k i t q s l m a s v n s t c n v t
 l t c s v e k e e k n v t y n w s p l g e e g n v l q i
 1 8 1 f q t p e d q e l t y t c t a q n p v s n n s d s i s a r q l c
 a d i a m g f r t h h t g l l s v l a m f f l l v l i l
 2 4 1 s s v f l f r l f k r r q d a a s k k t i y t y i m a s r n t q
 p a e s r i y d e i l q s k v l p s k e e p v n t v y s
 3 0 1 e v q f a d k m g k a s t q d s k p p g t s s y e i v i
 配列番号57 ヒトCD84転写物バリエント3 cDNA配列 (NM_001184
 881.1 ; CDS : 80-898)
 1 g g a g g a a g a a a a c t c a a g t g a a a c t g a c t c t g c t 30
 a g a a c a g t g c c g t g c t t t t c c a c a g a
 6 1 a g g t t a g a c c c t g a a a g a g a t g g c t c a g c a c c a
 c c t a t g g a t c t t g c t c c t t t g c c t g c a
 1 2 1 a a c c t g g c c g g a a g c a g c t g g a a a a g a c t c a g
 a a a t c t t c a c a g t g a a t g g g a t t c t g g g
 1 8 1 a g a g t c a g t c a c t t t c c c t g t a a a t a t c c a a g
 a a c c a c g g c a a g t t a a a a t c a t t g c t t g
 2 4 1 g a c t t c t a a a a c a t c t g t t g c t t a t g t a a c a c
 c a g g a g a c t c a g a a a c a g c a c c c g t a g t
 3 0 1 t a c t g t g a c c c a c a g a a a t t a t t a t g a a c g g a 40
 t a c a t g c c t t a g g t c c g a a c t a c a a t c t
 3 6 1 g g t c a t t a g c g a t c t g a g g a t g g a a g a c g c a g
 g a g a c t a c a a a g c a g a c a t a a a t a c a c a
 4 2 1 g g c t g a t c c c t a c a c c a c c a c c a a g c g c t a c a
 a c c t g c a a a t c t a t c g t c g g c t t g g g a a
 4 8 1 a c c a a a a a t t a c a c a g a g t t t a a t g g c a t c t g
 t g a a c a g c a c c t g t a a t g t c a c a c t g a c
 5 4 1 a t g c t c t g t a g a g a a a g a a g a a a a g a a t g t g a
 c a t a c a a t t g g a g t c c c c t g g g a g a a g a
 6 0 1 g g g t a a t g t c c t t c a a a t c t t c c a g a c t c c t g 50

```

a g g a c c a a   g a g c t g a c t t   a c a c g t g t a c
  6 6 1   a g c c c a g a a c   c c t g t c a g c a   a c a a t t c t g a   c t
c c a t c t c t   g c c c g g c a g c   t c t g t g c a g a
  7 2 1   c a t c g c a a t g   g g c t t c c g t a   c t c a c c a c a c   c g
g g t t g c t g   a g c g t g c t g g   c t a t g t t c t t
  7 8 1   t c t g c t t g t t   c t c a t t c t g t   c t t c a g t g t t   t t
t g t t c c g t   t t g t t c a a g a   g a a g a c a a g g
  8 4 1   t g c t t c c c t c   c a a g g a a g a g   c c a g t g a a c a   c a
g t t t a t t c   c g a a g t g c a g   t t t g c t g a t a
  9 0 1   a g a t g g g g a a   a g c c a g c a c a   c a g g a c a g t a   a a
c c t c c t g g   g a c t t c a a g c   t a t g a a a t t g
  9 6 1   t g a t c t a g g c   t g c t g g g c t g   a a t t c t c c c t   c t
g g a a a c t g   a g t t a c a a c c   a c c a a t a c t g
 1 0 2 1   g c a g g g t t c c c   t g g a t c c a g a   t c t t c t c t g c   c
c a a c t c t t a   c t g g g a g a t t   g c a a a c t g c c
 1 0 8 1   a c a t c t c a g c   c t g t a a g c a a   a g c a g g a a a c   c
t t c t g c t g g   g c a t a g c t t g   t g c c t a a a t g
 1 1 4 1   g a c a a a t g g a   t g c a t a c c c t   t c c t g a a a t g   a
c t c c c t t c t   g a a t g a a t g a   c a a a g c a g g t
 1 2 0 1   t a c c t a g t a t   a g t t t t c c c a   a a c t t c t t c c   c
a t c a t a g c a   c a t g t a g a a a   a t a a t a t t t t
 1 2 6 1   t a t g g c a c a c   t g g g a t a a a c   a a g c a a g a t t   g
c t c a c t t c t   g g a a g c t g c a   t a t g a c t a g a
 1 3 2 1   g g c c t c t t g t   g a c t g g a g g t   a a c a a c c c t g   c
c c a g t a a c t   g t g g g a g a a g   g g g a t c a a t a
 1 3 8 1   t t t t g c a c a c   c t g t a a t a g g   c c a t g g c a c a   c
c a g c c a a g a   t g c t c t g c t c   a c a g t c a g t a
 1 4 4 1   t g t g t g a a g a   t c c c t g g t g c   g t g g c c t t c a   c
c a c g c a t c t   t g a g c a a a t t   a g g a a a a t g t
 1 5 0 1   a c c c t t c g c t   t g a g g c a g a t   g c a g c c c t t c   c
c c c g a g t g c   a t g g c t t g g a   g a g c a g a a t g
 1 5 6 1   t g g g c t g c a t   a t a a g c a c a c   t c a t c c c t t t   g
t c t g g g a a t   c t t t g t g c a g   g g c a t a a c a g
 1 6 2 1   g c t t a g t a a g   t c c a a a c a c a   g a t g a c a g t g   c
t g t g t g g g t   c t c t g t c a g a   g t t g t g g c t c
 1 6 8 1   t c a g c c a t g t   a g a c a c a c t c   t c c a a a t g g a   g
t g t t g g a a a   a t g t t c t t t c   t g c a g g g t c t
 1 7 4 1   a g a g a c t g c t   g g g a c a c t t t   t c t t g g a g t g   c
t a c t t c a g a   a g c c t t a t a g   g a t t t t c t t t
 1 8 0 1   c t g g c c a a g a   t t t c c t t c t g   t a t c a c t c c a   a
g c a g c c t c a   g c a g a a g a a g   c a g c c a t g c c
 1 8 6 1   c a g t a t t c c c   a c t c t c c a a a   a g g a a c t g a c   c
a g c t t a t a t   t t c t c a c a c t   t c t g g g g a a c
 1 9 2 1   t g g g t a t a a t   c c a a c c a t c a   a a a t a g a a g a   c
c t t g c a a g a   a g c a g a g t c a   t t c t c c a g a a
 1 9 8 1   g g a a c t t g g g   a g a t g a t g g t   g c a g a t g a t g   a
a a c t g g g t t   c a t c c c a g t t   c c a a a g a c t c
 2 0 4 1   a g a g a a c t a g   a g t t t a a g c t   g a g g c a g a g t   g
c c g c c a c c c   t g g c a t g c c c   c a c a a a c a g a
 2 1 0 1   t c a c c a g c c a   g c t t a c a c a g   g c a t t a a c t c   t

```

```

c c t c a a t g a   g g a a g a a t c a   t t c a c a a c t g
 2161   a g c a a g a c a t   t c a t a t g a t c   a t t t a a g g a a   g
t g t t t c c c t   t a t g t g t t a g   c a a g t a t a a t
 2221   c g g c t a a c t c   c t a a a t c c c a   a t g a a t a g t c   c
t a g g c t g g a   c a g c a a t g g g   c t g c a a t t a g
 2281   g c a g a t a a a g   a c a t c a g t c c   c a g t a a a t g a   a
t c c a t a g a c   t c a t c t a g c a   c c a a c t a c c a
 2341   t t a g c a c t a t   g t t a g g a g c t   g c a a g g c c c c   a
a a g t a g a a g   a t g t g c a t a a   t g t c t g c t c t
 2401   t g t g t a g c t c   a g g a g a c a a t   t c c a g c a c a g   a   10
c a c t a c a g t   t a a c g c t g a a   c t g c a g c t g c
 2461   a a g t a a t a g c   a t g a a c a g t c   a g a a a a a t a c   c
t t a t g a g g g   g g c a g g g c t g   a a g c t g g g c c
 2521   t t g a a g g a t g   g a t g a a a t t t   g g a t a g a g a a   t
g a g g a a g a c   a g a g g g c c t c   c a a g t g a g a g
 2581   a a g c a t g a a a   a a t g a g c a g g   g g c c t g g a t c   a
g t g g g g t g t   a t t c a g a g c a   c c t c t c c a g a
 2641   t g c a c c a t g c   a t g c t c a c a g   t c c c t t g c c t   a
t g t g t g g c a   g a g t g t c c c a   g c c a g a t g t g
 2701   t g c c c t c a c c   c c a t g t c c a t   t t a c a t g t c c   t   20
t c a a t g c c c   a c c t c a a a a g   g t a c c t c t t c
 2761   t g t a a a g c t t   t c c c t g g t a t   c a g g a a t c a a   a
a t t a a t c a g   g g a t c t t t t c   a c a c t g c t g t
 2821   t t t t t c c t c t   t t g g t c c t t c   t a t c a c t a a a   a
c t c a t c t c a   t t c a g c c t t a   c a g c a t a a c t
 2881   a a t t a t t t g t   t t t c c t c a c t   a c a t t g t a c a   t
g t g g g a a t t   a c a g a t a a a c   g g a a g c c g g c
 2941   t g g g g t g g t g   g c t c a c g c c t   g t a a t c c c a a   c
a c t t t g g g a   g g c c a a g g c a   g g c g g a t c a c
 3001   c t g a g g t c a g   g a g t t c g a g a   t t a g t c t g g c   c   30
a a c a t g g t g   a a a c c c c a t c   t c t a c t a a a a
 3061   a t a c g a a a t t   a g c c a g g t g t   g g t g g c a c a c   a
t c t g t a g t c   c c a g c t a c t c   t g g a g g c t g a
 3121   g a c a g g a g a a   t c g c t t g a a c   c c a g g a a g t g   g
a g g t t g c a g   t g a g c t g a g a   t c a c a c c a c t
 3181   g c a c t c c a g c   c t g g g a g a g a   c a g a g t g a g a   c
t c c a t c t c g   a a a a a a a a a a   a a a g a t a g a a
 3241   g c c a a t a a g c   a t g g t g c a a t   c a a a t t c t g g   c
a a g c a t t a a   a t a t c a g g a t   g c a g c t g g g c
 3301   a c g g t g g c t c   a c g c c t g t a a   t c c c a g c a c t   t   40
t g g g a g g c c   a a g g t g g g c g   g a t c a c t t g a
 3361   g g t c a g g a a t   t t g a g a g g a t   c c t g g c c a g c   a
t g g c a a a a c   c c c a t c t g t a   c t t a a a a t a c
 3421   a a a a a a a t t a   g c t g g g c g t g   g t g g t g c a c a   c
c t g t a a t c c   c a g c t a c t t g   g g a g g c t g a g
 3481   g t g g g a g a a t   t g c t t g a a c c   t g g g a g g t g g   a
g g t t g c a g t   g a g c t g a g a t   c c t g c c a c t g
 3541   c a c t c c a g g c   t g g g c a a c a g   a g t g a g a c c a   t
g t c t c a a a a   a a t a a a a a t a   a a a t a a a a t a
 3601   a t a t c a g g a t   g c a t a c a t c a   g a g g c t g t t c   c   50

```


t a g t g t a a a	g g c a c t t t g g	a g g g a g a a g a	
3 6 6 1	c t t t c a g a g t	t a g g c a g a c c	a a c t a a g a g g t
c a g c t g a a g	c a c c t a a c c a	g t t g t a a g g a	
3 7 2 1	g g t g a a a g a c	a g c a c c c c a a	g a a g a g a c g t g
c a g g a a g g a	g g a a a g a g g c	t t g g t c a t a a	
3 7 8 1	a g g a t g g a g g	a a t t c c a a a g	t g a c a c t g a a c
a g g c t g c g t	t t a t c c t a a a	a t a a a a c c a c	
3 8 4 1	t c c t c a c t c t	g t g g a t g c g t	t g a a g a c t c a t
t c c c a a a c a	t c t t t a t t c t	c t a a c t t g c c	
3 9 0 1	c t c t t c c t c t	t c c t a a t a t g	c t c a c t c a a g t
a a a a t t a c t	a g t g t c c t a a	t g c c c c t a t g	
3 9 6 1	c a t a t t g t c a	a a a a t a a a a a	t c a g a a g c a g g
t t a g a t c t g	t t a g g t c t t c	c a g a a g a g c a	
4 0 2 1	a a c c t g g g a t	g a a g c c a g a g	c c c a g g a a t t c
t g a a g g t a g	c c t t t g g a c t	c a g g a c a c c c	
4 0 8 1	t a c t c t t g t c	t c t c c t c t c a	g t t t c t c t g c t
a t g a a t c t c	c t g a t t c a t g	a a c a c g t t a t	
4 1 4 1	c t g t t c a c c c	t t c t c t c t a g	g t c t t a g t t c t
t a g a t t t t c	c t t c t g t a a a	a t g c a t g t g a	
4 2 0 1	t c t t a t t t t c	c c c t c c a c a a	c t t t c c a g a t g
a a c t a g a c t	g t g a c c a a g a	g g t c t a t a a a	
4 2 6 1	a t c a a a g c a t	c a t g g a a c a g	g a t c t t g t a t c
a g a c c a a a g	t g t g c c a g t t	t t t a a a a a t g	
4 3 2 1	t g c a t c a a a a	t g g a a g t c t c	a g a g a c a g a g c
c c t c t g g t g	g a a a g t t c t a	g t a g g t t a g g	
4 3 8 1	a c a g t c c t g c	c t g c a g a c a c	c t t g g g c t t t a
c t g a g g g a c	t c a a c t g a g a	a a a t g a g g a a	
4 4 4 1	t g t t g c a g c t	c a t g a t t c t t	a g a a g a a g a a a
g t g a a g c t t	g t t t a a a a t a	t g a t t t a a a a	
4 5 0 1	a a t c t g t a g a	a c a c t g t a a a	c t a c a c a g g c t
a t g a g g g a a	t a g c c t g g t t	g g g c c a g c t t	
4 5 6 1	g g a a a t c g g g	c a c a g g c a g g	a a g g g g c c t g t
c t g g t t t g g	g c c g t g t c c a	c a g a g a g c a c	
4 6 2 1	t t c t t a g g t c	c t g c c t g g a g	a g a a g g a a t g g
c t g g g c t a t	a t t t t c t t c c	a g a c t c a t t a	
4 6 8 1	t t t t t c t t c t	g t t t g a c t t t	t c t c t g a a t t t
c c c t t g a t t	t g t a t a a a t t	t t c t c a a t a a	
4 7 4 1	t t a g t g a c a g	t g t c t a c t g a	t t g t a a a a t g a
a g c t t g a a g	g c c a g g c g c a	g t g g c t c a t g	
4 8 0 1	c c t g t a a t c c	t a g a a t t t t g	g g a g g c c a a g g
t g g g t g g a t	c a c a a g g a g t	t c g a g a c c a g	
4 8 6 1	c c t g g c c a a g	g t t g t g a a a c	c g c g t c t c t a c
t a a a a a t a c	a a a a a a a t t a	g c c g g g c a t g	
4 9 2 1	g t g g c a c g t g	c c t g t a g t c c	c a g c t a c t c a g
g a a g c t g a g	g c a a c a g a a t	c a c t t g a a c c	
4 9 8 1	t g g g a g g t g g	a g g t t g c a g t	g a g c c g a g a t c
a c g c c a c t g	c a c t c c a g c c	t g g g c g a g a g	
5 0 4 1	a g t g a g a c t c	c g t c t c a a a a	a a a a a a a a a a a
a a a a a a a g t	t t g a a g a a c a	a a g a c a a t a a	
5 1 0 1	g a g g a a a t a t	a a t g a g t g g t	c a t a a a t g t g g

```

g c t c t g a c a   g t a g a g t g c c   t g g g t c t g c a
 5161   t c c t g g t t t c   t t a g t c a t g t   g a c c t t a g g c   a
a g t t a c t t t   a a c c t c g c t g   t a c c t c a g g t
 5221   t g t c c a t c t g   t a a a a t g g g g   a t a a t a a t a g   t
g c c t a c c t t   t t a a g g t t g a   t g t g g g g a t t
 5281   a a a t g a g g t g   t t g c t c a t a c   a g g a a t g t g c   c
t g t g c a t g g   c a a a g t t c g g   g a a a t t t t t t
 5341   a t a a g c t g t t   c t a g g c c t g a   a a t c t t c a g a   a
g a t g c t a a t   c t a a a t t c a t   g a a a t a a g c t
 5401   t c t t a c a a c a   g a a a t g c t g c   t a g t a t t a t g   c   10
a a a a t t a a t   g t t g t a t a t c   a a a c t t t t a a
 5461   c t c t c a t c c c   t c c t t a t t c a   g a t a t a t t t t   g
t t a t a a g c a   a t g t t t g t t c   c c c t c g t t a t
 5521   t a t a c c a c a g   t c t a c t t a c c   t g a t g c t a t a   t
c t g c c t c c c   c a g t t a g a c t   g a g a g a a c a g
 5581   g g g a t a t a c c   t a a a t a a t a a   t a a t a a t a a t   a
a t a a t a a t a   a a t a a t a a t g   g a g a g c t c c t
 5641   t g a a g a t a g g   g a g c c t g t a a   g a a t c a t t g a   g
g g c t t a t t t   t g t a t a c c a a   c t g c t a a a c t
 5701   a g a t g c t t c a   t a c a t t g t t g   t c a a t a c t c a   t   20
g a c a g c c t t   g t a a a g t a g a   a a t t a a t t c t
 5761   t c c a g t t a a c   a c t a a g g c t g   a c a t a t g a a t   a
c c t t g g c a a   a t c t g g a a a g   c t g g g a a g a c
 5821   a g t a t t t t g a a   t t c a a g a c t t   c t t g t c a c c a   a
g g g c c a t g c   a c t t g t a c t c   t g c c a t g t g g
 5881   c c c t t t t t t a   c c t c c t g t g g   a t t c t c c c t a   c
c t g g t a c t t   g g c c t t a g g t   g t a c a c a c a c
 5941   c t g g c a c t t t   g c t t g a c a c a   t a a t a g g t g g   a
c c a c a a a t a   t c t a c t a a a t   g a a t a t t t g c
 6001   a t a t a g t a a t   a t t t t a a g g t   a c t a a a a g c a   g   30
c t c a a a g t a   a a t a t a t t a a   t a t a t t a a t t
 6061   c c a t t g c t a t   c t g g a t a a c c   a c t c a a c t t t   c
c t g c t g a a a   a t g c c c a t t t   a a t t a a a g a a
 6121   g g t t g g a t a g   a g c t c t c t a t   a t g c a t t t t t g   g
a c a g g c a g g   g g t t t c a g g t   c a t a a a c a t t
 6181   c t g a t g a g t t   a a t a t a a a a t   a a g a g a a a c t   g
t a a a t t t c c   a c t a c t a a a a   a t c a c a a a a a
 6241   t a a c a g a a a c   a a a a g a a g a g   a t a a g a a t t t   g
g g g a a t t g t   g c t g a a c a a t   t t a g t g g t t a
 6301   a a a a a a a c a a   c t g t g c a t g t   t t a g a c t t a a   a   40
t a a g c c c c c   a t c c a a g t g t   g a g g g g t c c a
 6361   g t a a t t t t t t c   a a a a c a t a t g   a a a g t g t t a a   t
a c a t t t t c g a   c a a a g g a c c a   t t a a a a a a g t
 6421   c c t g a a t t c t   g a c t t g a g g g   a g g a a a g t a a   t
g a c t a a t a c   a t t c t c t a g a   g a c t t g c a g a
 6481   c t t t g g g a a t   t c a t a a a g g a   a t g g a t g a t a   a
t t a t t a a c t   g t t g c t g g c t   g a t t g c c c a g
 6541   a c a g t t c t c a   a c a g c c c t g t   a c a a g t c t c t   g
g g t t t g g g a   t g g a t c a a t t   c t g a g a c t g g
 6601   a a a a t g g c c a   a a t c t t t g c a   a a t g a g a a a t   a   50

```

t t t t t c t t a	t a a g t t c t t a	t t g t a g g c a a	
6 6 6 1	a t a a t t a c a t	a g a t t a t t c a	t c a g a g a a t t t t
t t a a a t g c t	c a t a a t c t c a	a c t c t t t c a t	
6 7 2 1	t t a c a a c t t g	t a t t t c c a a t	a g t t t a t g g g t
c a t c t c t g c	a t a g a t g t c a	g a a g t c a c c t	
6 7 8 1	c a a g t t t a g c	g t g t c c a a a a	t c t a a c t c a c a
g g t c t g t t t	c t g a c c t c c c	a a c t t g c t t t	
6 8 4 1	c c t t g t g t t t	t t c c t a t g c t	a a t g a t c c a c c
a t a a t c a a a	a t a a t t a a c a	t t t a t c c a g t	
6 9 0 1	g c c t a c t a t g	t a c t a t t c c c	t g t c c t g t t t t t
a c a t t t a c t	c a t t t t a a a g t	c c a t a a g a a a	
6 9 6 1	c a t t a a a t c t	c a t c t g c c t t	c t g a a g a a g a t
a c a a c c a t g	c t c t c t t t t a	c a a a g t a g g a	
7 0 2 1	a a c t g g g t c a	c a g a a a g g t g	a a g t c t t t t a a g
g c t g a a t c a	c a g t a g c t c a	t c c t a g t a a a	
7 0 8 1	t a g a a a a g c c	a g g a t t c a a c	t c c a g g g g c t g
g g t g c a g a a	c t g c t a t t c t	t c a c t g c t t c	
7 1 4 1	a c c a a t c a g c	a g c t a c c c a a	g g c a g a a a a c t
t t t t c a t c c	t t g g c t c c t t	c a t t c t c c c t	
7 2 0 1	g t c a c c c c a g	a t c c c c t c t a	c a t c t a g t c a g
a g a a t a g g t	c c t g t c a a t t	c c a a c t t c t c	
7 2 6 1	t a t a t g g c t c	c t c t c a g g c a	t g t g c c c t t a a
t t g g c c t a a	t t c t c t a a t a	c a c c t t c c c t	
7 3 2 1	c t a c a t g c t c	a c t c c c t c a g	a t c a t t g c t t t
a t c a c g t g t	t a c c t g g g t t	g c t a t t a c a t	
7 3 8 1	a a a g a g c a a t	c t t t c t a a a a	t g a g g a t c t t a
t c a c t t c a c	t t c c a c a c t a	a a a t g t t t t t	
7 4 4 1	c c t g g g g a a c	c a c a c t c c t t	a g c a a t c t g a c
c c a t c a g a c	c t t c c a g g c t	g t c t c c t g c c	
7 5 0 1	t g c t c c c t a a	g g c t c c a g c c	a c a c a g a a t t a
t c a t g g g c c	c a c a c a c c c a	c c a a a t c c t c	
7 5 6 1	c c a t g c c t t t	g c c c a t g t t g	t c t g g g a t g c c
c t t c t c t c c	c t t c t g t c t a	c a t c a a g c a t	
7 6 2 1	c a g a c t g a a t	a t c c c t c t t g	t g c g g g c c t t c
a a a a c c t c c	c g t c c a a a g c	g a a a t a t a t t	
7 6 8 1	g c c c t c t a t t	t a t a c t t t t a	c a g c a t t t g g c
a c a c a a g t a	c a g a g t a g t a	g c t t t t t a t c	
7 7 4 1	a c a t t c t c t g	a t a a t t a t a t	a g a t a t g g t a t
t t c t t a g c t	c t c t c t c c a a	c t g g c t a a t a	
7 8 0 1	a g t t g c t t t t	t g t c t g a g t g	c c t a a t t t t t g
g t t t t g t g t	c t g a g t g c c t	c a g t t c c t c a	
7 8 6 1	a a a a a a a g g t t	t t t t g a t t a g	t t c a t t a t t c a
t t t g a a c a t	g g a a a t t a t g	c t c a c t a g t g	
7 9 2 1	g c a a a t g c c a	c t a a c c g t a t	t c c a g a a g c t a
g g t g t c a t g	t t t g c a a t a a	g a t a t a t t a t	
7 9 8 1	c c c t t c t a c a	a g t c a c c t t t	t a t t t c a g g c a
t t t g t a a a t	g c c c a t t a a t	a a a g t a t g g t	
8 0 4 1	t c a t a a a t t t	t a c c t t g t a a	g t g c c t a a g a a
a t g a g a c t a	c a a g c t c c a t	t t c a g c a g g a	
8 1 0 1	c a c a a t a a a t	a t t a t t t t a t	a a t g c a t c t a a

a a a a a a a a a a a a a a a a a a

配列番号58 ヒトCD84アイソフォーム3アミノ酸配列(NP_001171810.1)

1 maqhhlwll lclqtwp eaa gkdseif t v n g i l g
esvtfp vniqep r q v k i i awt s k t s v61 ayvtpgdset apvvtvthrn yyerihalgp nyn
lvisdlr medagdykad intqadpytt121 tkrynlqiyr rlgkpk it q s l masv n s t c n v t
ltcsveke eknvty n w s p l geegn v l q i181 fqtpedqelt ytc t a q n p v s n n s d s i s a r q l c
ad i a m g f r t h h t g l l s v l a m f f l l v l i l

241 ssvflfrl f k r r q g a s l q g r a s e h s l f r s a v c

配列番号59 ヒトCD84転写物バリエント4 cDNA配列(NM_001184882.1; CDS: 80-724)

1 ggaggaagaa aactcaagt g aaactgact c t g c t
agaaca gtgccgt g c t t t t c c a c a g a61 aggttagacc ctgaaagaga tggctcagca cca
cctatgg atcttgctcc t t t g c c t g c a121 aacctgtcgg ct t g g g a a a c c a a a a a t t a c a c
agagttta atggcatctg t g a a c a g c a c181 ctgtaatgtc acactgacat gctctgtaga ga
aagaagaa aagaatgtga catacaattg241 gagtccccctg ggagaaagagg gtaatgtcct t c
aaatcttc cagactcctg aggaccaaga301 gctgacttac acgtgtacag cccagaaacc t g
tcagcaac aattcttgact ccatctctgc361 ccgggcagctc tgtgcagaca tcgcaatggg c t
tccgtact caccacacccg gggttgctgag421 cgtgctggct atgttcttttc tgccttggttct ca
ttctgtct tcagtggttt t g t t c c g t t t481 gttcaagaga agacaagatg ctgcctcaaa ga
aaaccata tacacatata tcatggcttc541 aagggaacacc cagccagcag agtccagaat c t
atgatgaa atcctgcagt ccaagggtgct601 tccctccaag gaagagccag tgaacacagt t t
attccgaa gtgcagtttg ctgataagat661 ggggaaagcc agcacacagg acagtaaac c t c
ctggggact tcaagctatg aaatttgtgat721 ctaggctgct gggctgaatt ctccctctgg aa
actgagtt acaaccacca atactggcag781 gttccctgga tccagatctt ctctgccc aa c t
cttactgg gagattgcaa actgccacat841 ctcagcctgt aagcaaagca ggaaaccttc t g
ctggggcat agcttggtgcc taaatggaca901 aatggatgca tacccttcct gaaatgact c c c
ttctgaaat gaatgacaaa gcagggttacc961 tagtatagtt ttcccaaact tcttcccatc at
agcacatg tagaaaaataa tat t t t t t atg1021 gcacactggg ataaacaagc aagattgctc a
cttctggaa gctgcatatg actagaggcc

10

20

30

40

50

1081	t c t t g t g a c t	g g a g g t a a c a	a c c c t g c c c a	g	
	t a a c t g t g g	g a g a a g g g g a	t c a a t a t t t t		
1141	g c a c a c c t g t	a a t a g g c c a t	g g c a c a c c a g	c	
	c a a g a t g c t	c t g c t c a c a g	t c a g t a t g t g		
1201	t g a a g a t c c c	t g g t g c g t g g	c c t t c a c c a c	g	
	c a t c t t g a g	c a a a t t a g g a	a a a t g t a c c c		
1261	t t c g c t t g a g	g c a g a t g c a g	c c c t t c c c c c	g	
	a g t g c a t g g	c t t g g a g a g c	a g a a t g t g g g		
1321	c t g c a t a t a a	g c a c a c t c a t	c c c t t t g t c t	g	10
	g g a a t c t t t	g t g c a g g g c a	t a a c a g g c t t		
1381	a g t a a g t c c a	a a c a c a g a t g	a c a g t g c t g t	g	
	t g g g t c t c t	g t c a g a g t t g	t g g c t c t c a g		
1441	c c a t g t a g a c	a c a c t c t c c a	a a t g g a g t g t	t	
	g g a a a a t g t	t c t t t c t g c a	g g g t c t a g a g		
1501	a c t g c t g g g a	c a c t t t t c t t	g g a g t g c t a c	t	
	t c a g a a g c c	t t a t a g g a t t	t t c t t t c t g g		
1561	c c a a g a t t t c	c t t c t g t a t c	a c t c c a a g c a	g	
	c c t c a g c a g	a a g a a g c a g c	c a t g c c c a g t		
1621	a t t c c c a c t c	t c c a a a a g g a	a c t g a c c a g c	t	20
	t a t a t t t c t	c a c a c t t c t g	g g g a a c t g g g		
1681	t a t a a t c c a a	c c a t c a a a a t	a g a a g a c c t t	g	
	c a a g a a g c a	g a g t c a t t c t	c c a g a a g g a a		
1741	c t t g g g a g a t	g a t g g t g c a g	a t g a t g a a a c	t	
	g g g t t c a t c	c c a g t t c c a a	a g a c t c a g a g		
1801	a a c t a g a g t t	t a a g c t g a g g	c a g a g t g c c g	c	
	c a c c c t g g c	a t g c c c c a c a	a a c a g a t c a c		
1861	c a g c c a g c t t	a c a c a g g c a t	t a a c t c t c c t	c	
	a a t g a g g a a	g a a t c a t t c a	c a a c t g a g c a		
1921	a g a c a t t c a t	a t g a t c a t t t	a a g g a a g t g t	t	30
	t c c c t t a t g	t g t t a g c a a g	t a t a a t c g g c		
1981	t a a c t c c t a a	a t c c c a a t g a	a t a g t c c t a g	g	
	c t g g a c a g c	a a t g g g c t g c	a a t t a g g c a g		
2041	a t a a a g a c a t	c a g t c c c a g t	a a a t g a a t c c	a	
	t a g a c t c a t	c t a g c a c c a a	c t a c c a t t a g		
2101	c a c t a t g t t a	g g a g c t g c a a	g g c c c c a a a g	t	
	a g a a g a t g t	g c a t a a t g t c	t g c t c t t g t g		
2161	t a g c t c a g g a	g a c a a t t c c a	g c a c a g a c a c	t	
	a c a g t t a a c	g c t g a a c t g c	a g c t g c a a g t		
2221	a a t a g c a t g a	a c a g t c a g a a	a a a t a c c t t a	t	40
	g a g g g g g c a	g g g c t g a a g c	t g g g c c t t g a		
2281	a g g a t g g a t g	a a a t t t g g a t	a g a g a a t g a g	g	
	a a g a c a g a g	g g c c t c c a a g	t g a g a g a a g c		
2341	a t g a a a a a t g	a g c a g g g g c c	t g g a t c a g t g	g	
	g g t g t a t t c	a g a g c a c c t c	t c c a g a t g c a		
2401	c c a t g c a t g c	t c a c a g t c c c	t t g c c t a t g t	g	
	t g g c a g a g t	g t c c c a g c c a	g a t g t g t g c c		
2461	c t c a c c c c a t	g t c c a t t t a c	a t g t c c t t c a	a	
	t g c c c a c c t	c a a a a g g t a c	c t c t t c t g t a		
2521	a a g c t t t c c c	t g g t a t c a g g	a a t c a a a a t t	a	50
	a t c a g g g a t	c t t t t c a c a c	t g c t g t t t t t		

2581 t c c t c t t t g g t c c t t c t a t c a c t a a a a c t c a
t c t c a t t c a g c c t t a c a g c a t a a c t a a t t
2641 a t t t g t t t t c c t c a c t a c a t t g t a c a t g t g g
g a a t t a c a g a t a a a a c g g a a g c c g g c t g g g
2701 g t g g t g g c t c a c g c c t g t a a t c c c a a c a c t t
t g g g a g g c c a a g g c a g g c g g a t c a c c t g a
2761 g g t c a g g a g t t c g a g a t t a g t c t g g c c a a c a
t g g t g a a a c c c c a t c t c t a c t a a a a a t a c
2821 g a a a t t a g c c a g g t g t g g t g g c a c a c a t c t g
t a g t c c c a g c t a c t c t g g a g g c t g a g a c a
2881 g g a g a a t c g c t t g a a c c c a g g a a g t g g a g g t
t g c a g t g a g c t g a g a t c a c a c c a c t g c a c
2941 t c c a g c c t g g g a g a g a c a g a g t g a g a c t c c a
t c t c g a a a a a a a a a a a a g a t a g a a g c c a
3001 a t a a g c a t g g t g c a a t c a a a t t c t g g c a a g c
a t t a a a t a t c a g g a t g c a g c t g g g c a c g g
3061 t g g c t c a c g c c t g t a a t c c c a g c a c t t t g g g
a g g c c a a g g t g g g c g g a t c a c t t g a g g t c
3121 a g g a a t t t g a g a g g a t c c t g g c c a g c a t g g c
a a a a c c c c a t c t g t a c t t a a a a t a c a a a a
3181 a a a t t a g c t g g g c g t g g t g g t g c a c a c c t g t
a a t c c c a g c t a c t t g g g a g g c t g a g g t g g
3241 g a g a a t t g c t t g a a c c t g g g a g g t g g a g g t t
g c a g t g a g c t g a g a t c c t g c c a c t g c a c t
3301 c c a g g c t g g g c a a c a g a g t g a g a c c a t g t c t
c a a a a a a t a a a a a t a a a a t a a a a t a a t a t
3361 c a g g a t g c a t a c a t c a g a g g c t g t t c c t a g t
g t a a a g g c a c t t t g g a g g g a g a a g a c t t t t
3421 c a g a g t t a g g c a g a c c a a c t a a g a g g t c a g c
t g a a g c a c c t a a c c a g t t g t a a g g a g g t g
3481 a a a g a c a g c a c c c c a a g a a g a g a c g t g c a g g
a a g g a g g a a a g a g g c t t g g t c a t a a a g g a
3541 t g g a g g a a t t c c a a a g t g a c a c t g a a c a g g c
t g c g t t t a t c c t a a a a t a a a a c c a c t c c t
3601 c a c t c t g t g g a t g c g t t g a a g a c t c a t t c c c
a a a c a t c t t t a t t c t c t a a c t t g c c c t c t
3661 t c c t c t t c c t a a t a t g c t c a c t c a a g t a a a a
t t a c t a g t g t c c t a a t g c c c c t a t g c a t a
3721 t t g t c a a a a a t a a a a a t c a g a a g c a g g t t a g
a t c t g t t a g g t c t t c c a g a a g a g c a a a c c
3781 t g g g a t g a a g c c a g a g c c c a g g a a t t c t g a a
g g t a g c c t t t g g a c t c a g g a c a c c c t a c t
3841 c t t g t c t c t c c t c t c t c a g t t t c t c t g c t a t g a
a t c t c c t g a t t c a t g a a c a c g t t a t c t g t
3901 t c a c c c t t c t c t c t a g g t c t t a g t t c t t a g a
t t t t c c t t c t g t a a a a t g c a t g t g a t c t t
3961 a t t t t c c c c t c c a c a a c t t t c c a g a t g a a c t
a g a c t g t g a c c a a g a g g t c t a t a a a a t c a
4021 a a g c a t c a t g g a a c a g g a t c t t g t a t c a g a c
c a a a g t g t g c c a g t t t t t a a a a a t g t g c a

4081	t c a a a a t g g a	a g t c t c a g a g	a c a g a g c c c t	c	
	t g g t g g a a a	g t t c t a g t a g	g t t a g g a c a g		
4141	t c c t g c c t g c	a g a c a c c t t g	g g c t t t a c t g	a	
	g g g a c t c a a	c t g a g a a a a t	g a g g a a t g t t		
4201	g c a g c t c a t g	a t t c t t a g a a	g a a g a a a g t g	a	
	a g c t t g t t t	a a a a t a t g a t	t t a a a a a a t c		
4261	t g t a g a a c a c	t g t a a a c t a c	a c a g g c t a t g	a	
	g g g a a t a g c	c t g g g t t g g g c	c a g c t t g g a a		
4321	a t c g g g c a c a	g g c a g g a a g g	g g c c t g t c t g	g	10
	t t t g g g c c g	t g t c c a c a g a	g a g c a c t t c t		
4381	t a g g t c c t g c	c t g g a g a g a a	g g a a t g g c t g	g	
	g c t a t a t t t t	t c t t c c a g a c	t c a t t a t t t t t		
4441	t c t t c t g t t t	g a c t t t t c t c	t g a a t t t c c c	t	
	t g a t t t g t a	t a a a t t t t c t	c a a t a a t t a g		
4501	t g a c a g t g t c	t a c t g a t t g t	a a a a t g a a g c	t	
	t g a a g g c c a	g g c g c a g t g g	c t c a t g c c t g		
4561	t a a t c c t a g a	a t t t t g g g a g	g c c a a g g t g g	g	
	t g g a t c a c a	a g g a g t t c g a	g a c c a g c c t g		
4621	g c c a a g g t t g	t g a a a c c g c g	t c t c t a c t a a	a	20
	a a t a c a a a a	a a a t t a g c c g	g g c a t g g t g g		
4681	c a c g t g c c t g	t a g t c c c a g c	t a c t c a g g a a	g	
	c t g a g g c a a	c a g a a t c a c t	t g a a c c t g g g		
4741	a g g t g g a g g t	t g c a g t g a g c	c g a g a t c a c g	c	
	c a c t g c a c t	c c a g c c t g g g	c g a g a g a g t g		
4801	a g a c t c c g t c	t c a a a a a a a a	a a a a a a a a a a	a	
	a a a g t t t g a	a g a a c a a a g a	c a a t a a g a g g		
4861	a a a t a t a a t g	a g t g g t c a t a	a a t g t g g g c t	c	
	t g a c a g t a g	a g t g c c t g g g	t c t g c a t c c t		
4921	g g t t t c t t a g	t c a t g t g a c c	t t a g g c a a g t	t	30
	a c t t t a a c c	t c g c t g t a c c	t c a g g t t g t c		
4981	c a t c t g t a a a	a t g g g g a t a a	t a a t a g t g c c	t	
	a c c t t t t a a	g g t t g a t g t g	g g g a t t a a a t		
5041	g a g g t g t t g c	t c a t a c a g g a	a t g t g c c t g t	g	
	c a t g g c a a a	g t t c g g g a a a	t t t t t t a t a a		
5101	g c t g t t c t a g	g c c t g a a a t c	t t c a g a a g a t	g	
	c t a a t c t a a	a t t c a t g a a a	t a a g c t t c t t		
5161	a c a a c a g a a a	t g c t g c t a g t	a t t a t g c a a a	a	
	t t a a t g t t g	t a t a t c a a a c	t t t t a a c t c t		
5221	c a t c c c t c c t	t a t t c a g a t a	t a t t t t g t t a	t	40
	a a g c a a t g t	t t g t t c c c c t	c g t t a t t a t a		
5281	c c a c a g t c t a	c t t a c c t g a t	g c t a t a t c t g	c	
	c t c c c c a g t	t a g a c t g a g a	g a a c a g g g g a		
5341	t a t a c c t a a a	t a a t a a t a a t	a a t a a t a a t a	a	
	t a a t a a a t a	a t a a t g g a g a	g c t c c t t g a a		
5401	g a t a g g g a g c	c t g t a a g a a t	c a t t g a g g g c	t	
	t a t t t t g t a	t a c c a a c t g c	t a a a c t a g a t		
5461	g c t t c a t a c a	t t g t t g t c a a	t a c t c a t g a c	a	
	g c c t t g t a a	a g t a g a a a t t	a a t t c t t c c a		
5521	g t t a a c a c t a	a g g c t g a c a t	a t g a a t a c c t	t	50
	g g c a a a t c t	g g a a a g c t g g	g a a g a c a g t a		

5581	tttgaattca	agacttcttg	tcaccaagg	gc	
	catgcactt	gtactctgcc	atgtggccct		
5641	ttttttacctc	ctgtggattc	tccctacctg	g	
	tacttggcc	ttagggtgtac	acacacctgg		
5701	cacttttgctt	gacacataaat	agggtggacca	c	
	aaatatcta	ctaaatgaat	atttgcataat		
5761	agtaatatatt	taagggtacta	aaagcagctc	a	
	aagtaataa	tattaatata	ttaatctccat		
5821	tgcatactgg	ataaccactc	aaactttcctg	c	
	tgaataatgc	ccattttaatt	aaagaaagggtt		10
5881	ggatagagct	ctctatatatgc	atttttggaca	g	
	gcagggggtt	tcagggtcata	aacattctga		
5941	tgagtttaata	taaaaataaga	gaaactgtaa	a	
	tttccacta	ctaaaaaatca	caaaaaataaac		
6001	agaaaacaaaa	gaagagataa	gaattttgggg	a	
	attgtgtctg	aacaattttag	tgggttaaaaa		
6061	aaacaaactgt	gcatgttttag	acttaaaataa	g	
	cccccatcc	aagtgtgagg	gggtccagtaa		
6121	tttttttcaaaa	catatgaaag	tgtttaataca	t	
	ttcgacaaa	ggaccatttaa	aaaaggtcctg		20
6181	aatctctgact	tgaggggaggga	aagttaatgac	t	
	aatacatctc	tctagagagact	tgcagaccttt		
6241	gggaatttcat	aaagggaattgg	atgataattta	t	
	taactgtttg	ctgggctgatt	gcccagacag		
6301	ttctcaacag	ccctgtacaa	gtctcttgggt	t	
	tgggatggga	tcaatttctga	gactggaaaa		
6361	tgggccaaatc	tttgcaaaatg	agaaatatattt	t	
	tcttataaag	ttctttatttgt	aggcaaaataa		
6421	ttacatagat	tatttcattcag	agaatttttta	a	
	atgctcata	atctcaactc	tttcatTTTtac		30
6481	aaacttgtaatt	tccaatagttt	tatgggtcat	c	
	tctgcataag	atgtcagaag	tcacctcaag		
6541	tttagcgtgt	ccaaaatcta	actcacagggt	c	
	tgttttctga	cctcccaact	tgttttccctt		
6601	gtgttttttcc	tatgctaattg	atccaccata	a	
	tcaaaaataa	ttaacatttta	tccagtgccct		
6661	actatgtact	attccctgttc	ctgtttttaca	t	
	ttactcattt	taaagtcctat	aagaaacattt		
6721	aaatctcatc	tgccttcttga	agaagataca	a	
	ccatgctctt	ctttttacaaa	gtaggaaact		40
6781	gggttcacaga	aagggtgaagt	cttttaaggct	g	
	aatcacagt	agctcatcct	agtaaaataga		
6841	aaagccaggga	ttcaactcca	gggggctgggt	g	
	cagaactgc	tattctttcac	tgttttacc		
6901	atcagcagct	acc caaggca	gaaaacttttt	t	
	catccttggg	ctccttctatt	ctccctgtca		
6961	ccccagatcc	cctctacatc	tagtcagaga	a	
	taggtcctg	tcaatttccaa	cttctctata		
7021	tggctcctctt	caggcatgtg	cccttaatttg	g	
	cctaatttctt	ctaatacaccc	ttccctcttac		50

7081 atgctcactc cctcagatca ttgctttatc a
cgtgttacc tgggttgcta ttacataaag
7141 agcaatcttt ctaaaaatgag gatcttatca c
ttcacttcc aactaaaaat gttttttccctg
7201 gggaaccaca ctcccttagca atctgaccca t
cagaccttc caggctgtct cctgcctgct
7261 cccctaaggct ccagccacac agaattatca t
gggcccaaca caccacacaa atccctcccat
7321 gccctttgcc atgttgtctg ggatgccctt c
tctcccttc tgtctacatc aagcatcaga
7381 ctgaatatcc ctcttgtgctg gcccttctaaa a
cctcccgctc caaagcgaaa tatattgcc
7441 tctattttata ctttttacagc atttggcaca c
aagtacaga gtagtagctt tttatcacat
7501 tctctgataa ttatatagat atgggtattttc t
tagctctct ctccaactgg ctaataaagtt
7561 gctttttgtc tgagtgcccta attttgtgtt t
tgtgtctga gtgcctcagt tcctcaaaaa
7621 aagggtttttt gattagtcca ttattcatttt g
aacatggaa attatgctca ctagtggcaa
7681 atgccactaa ccgtattcca gaagctaggt g
tcatgtttg caataagata tatatatccct
7741 tctacaagtc accttttatt tcaggcatttt g
taaatgcccc attaataaag tatgggttcat
7801 aaatttttacc ttgttaagtgc ctaagaaatg a
gactacaag ctccattttca gcaggacaca
7861 ataaaatatata ttttataatg catctaaaaa a
aaaaaaaaa aaa

10

20

30

配列番号60 ヒトCD84アイソフォーム4アミノ酸配列 (NP_001171811.1)

1 maqhhlwll lclqtcrlgk pkitqslmas vnst
cnvtlt csvekeeknv tynwspdgee
61 gnvllqifqtp edqeltytct aqnpvsnnsd sis
arqlcad iamgfrthht glslvlamff
121 llvllilssvf lfrlfrkrrqd aaskktiyyt im
asrntqpa esriydeilq skvlpskeep
181 vntvysevqf adkmgkastq dskppgtssy ei
vi

配列番号61 ヒトCD84転写物バリエント5 cDNA配列 (NM_001330742.1; CDS:80-1099)

1 ggaggaagaa aactcaagtg aaactgactc tgct
agaaca gtgccgtgct tttccacaga
61 aggttagacc ctgaaagaga tggctcagca cca
cctatgg atcttgctcc tttgcctgca
121 aacctggccg gaagcagctg gaaaagactc ag
aaatcttc acagtgaatg ggattctggg
181 agagtcagtc actttccctg taaatatcca ag
aaccacgg caagttaaaa tcatctgcttg
241 gacttctaaa acatctgttg ctatatgtaac ac
caggagac tcagaaacag cacccgtagt

40

50

301 t a c t g t g a c c c a c a g a a a t t a t t a t g a a c g g a
t a c a t g c c t t a g g t c c g a a c t a c a a t c t
361 g g t c a t t a g c g a t c t g a g g a t g g a a g a c g c a g
g a g a c t a c a a a g c a g a c a t a a a t a c a c a
421 g g c t g a t c c c t a c a c c a c c a c c a a g c g c t a c a
a c c t g c a a a t c t a t c g t c g g c t t g g g a a
481 a c c a a a a a t t a c a c a g a g t t t a a t g g c a t c t g
t g a a c a g c a c c t g t a a t g t c a c a c t g a c
541 a t g c t c t g t a g a g a a a g a a g a a a a g a a t g t g a
c a t a c a a t t g g a g t c c c c t g g g a g a a a g a 10
601 g g g t a a t g t c c t t c a a a t c t t c c a g a c t c c t g
a g g a c c a a g a g c t g a c t t a c a c g t g t a c
661 a g c c c a g a a c c c t g t c a g c a a c a a t t c t g a c t
c c a t c t c t g c c c g g c a g c t c t g t g c a g a
721 c a t c g c a a t g g g c t t c c g t a c t c a c c a c a c c g
g g t t g c t g a g c g t g c t g g c t a t g t t c t t
781 t c t g c t t g t t c t c a t t c t g t c t t c a g t g t t t t
t g t t c c g t t t g t t c a a g a g a a g a c a a g g
841 t t c c t g c t t g a a c a c c t t c a c t a a g a a c c c t t
a t g c t g c c t c a a a g a a a a c c a t a t a c a c 20
901 a t a t a t c a t g g c t t c a a g g a a c a c c c a g c c a g
c a g a g t c c a g a a t c t a t g a t g a a a t c c t
961 g c a g t c c a a g g t g c t t c c c t c c a a g g a a g a g c
c a g t g a a c a c a g t t t a t t c c g a a g t g c a
1021 g t t t g c t g a t a a g a t g g g g a a a g c c a g c a c a
c a g g a c a g t a a a c c t c c t g g g a c t t c a a g
1081 c t a t g a a a t t g t g a t c t a g g c t g c t g g g c t g
a a t t c t c c c t c t g g a a a c t g a g t t a c a a c
1141 c a c c a a t a c t g g c a g g t t c c c t g g a t c c a g a
t c t t c t c t g c c c a a c t c t t a c t g g g a g a t 30
1201 t g c a a a c t g c c a c a t c t c a g c c t g t a a g c a a
a g c a g g a a a c c t t c t g c t g g g c a t a g c t t
1261 g t g c c t a a a t g g a c a a a t g g a t g c a t a c c c t
t c c t g a a a t g a c t c c c t t c t g a a t g a a t g
1321 a c a a a g c a g g t t a c c t a g t a t a g t t t t c c c a
a a c t t c t t c c c a t c a t a g c a c a t g t a g a a
1381 a a t a a t a t t t t t a t g g c a c a c t g g g a t a a a c
a a g c a a g a t t g c t c a c t t c t g g a a g c t g c
1441 a t a t g a c t a g a g g c c t c t t g t g a c t g g a g g t
a a c a a c c c t g c c c a g t a a c t g t g g g a g a a 40
1501 g g g g a t c a a t a t t t t g c a c a c c t g t a a t a g g
c c a t g g c a c a c c a g c c a a g a t g c t c t g c t
1561 c a c a g t c a g t a t g t g t g a a g a t c c c c t g g t g c
g t g g c c t t c a c c a c g c a t c t t g a g c a a a t
1621 t a g g a a a a t g t a c c c t t c g c t t g a g g c a g a t
g c a g c c c t t c c c c c g a g t g c a t g g c t t g g
1681 a g a g c a g a a t g t g g g c t g c a t a t a a g c a c a c
t c a t c c c t t t g t c t g g g a a t c t t t g t g c a
1741 g g g c a t a a c a g g c t t a g t a a g t c c a a a c a c a
g a t g a c a g t g c t g t g t g g g t c t c t g t c a g 50

1801	agttgtggct	ctcagccatg	tagacacact	c	
	tccaaatgg	agtggttg	gaa aatgttcttt		
1861	ctgcagggtc	tagagactgc	tgggacactt	t	
	ctttggagt	gctacttca	g aagcccttata		
1921	ggatttttctt	tctggccaag	atttcccttct	g	
	tatcactcc	aagcagccctc	agcagaagaa		
1981	gcagcccatgc	ccagttattcc	cactctccaa	a	
	aggaactga	ccagcttata	tttctcacac		
2041	ttctggggaa	ctgggtataa	tccaaaccatc	a	10
	aaatagaag	accttgcaag	aagcagaggtc		
2101	attctccaga	aggaacttgg	gagatgatgg	t	
	gcagatgat	gaaactgggt	tcatcccagt		
2161	tccaaagact	cagagaacta	gagttttaagc	t	
	gaggcagag	tgccgccacc	ctggcatgcc		
2221	ccacaaacag	atcacccagcc	agctttacaca	g	
	gcattaaact	ctcctcaatg	aggaagaatc		
2281	attcacaaact	gagcaagaca	ttcatatgat	c	
	atttaaggga	agtggtttccc	ttatgtgtta		
2341	gcaagtataa	tcgggctaact	cctaaatccc	a	20
	atgaatagt	cctagggtgg	acagcaatgg		
2401	gctgcaattta	ggcagataaaa	gacatcagtc	c	
	cagtaaatg	aatcccataga	ctcatctagc		
2461	accaactacc	attagcacta	tgttaggagc	t	
	gcaaggccc	caaagttagaa	gatgtgcata		
2521	atgtctgtctc	ttgtgttagct	caggagacaa	t	
	tccagcacaa	gacactacag	ttaacgctga		
2581	actgcagctg	caagtataatag	catgaacagt	c	
	agaaaaata	ccttattagagg	gggcaggggct		
2641	gaagctggggc	cttgaagggat	ggatgaaattt	t	30
	ggatagaga	atgagggaaga	caggagggccct		
2701	ccaagtgaga	gaagcatgaa	aaatgagcag	g	
	ggccctggat	cagtggggtg	tattcagagc		
2761	acctctccag	atgcaccatg	catgctcacaa	g	
	tcccttggcc	tatgtgtggc	agagtggtccc		
2821	agccagatgt	gtgcccttcac	cccatgtcca	t	
	ttacatgtc	cttcaatgcc	cacctcaaaa		
2881	ggtaacctctt	ctgtaaagct	ttccctggta	t	
	cagggaatca	aaatttaatca	gggatcttttt		
2941	cacactgctg	tttttttccctc	tttggtccctt	c	40
	tatcactaa	aaactcatctc	attcagccctt		
3001	acagcataaac	taatttatttg	tttttccctcac	t	
	acattgtac	atgtggggaat	tacagataaaa		
3061	cgggaagccgg	ctgggggtgggt	ggctcacgcc	t	
	gtaatccca	acactttggg	aggccaaggc		
3121	aggcgggatca	cctgagggtca	ggagttcgag	a	
	ttagtctgg	ccaacatgggt	gaaaccccat		
3181	ctctactaaa	aatacgaaat	tagccagggtg	t	
	ggtggcacaa	catctgtagt	cccagctact		
3241	ctggagggtg	agacaggaga	atcgcttgaa	c	50
	ccagggaagt	ggagggttgca	gtgagctgag		

3301 atcacaccac tgcactccag cctgggagag a
 cagagtgag actccatctc gaaaaaaaaa
 3361 aaaaagataga agccaatag catgggtgcaa t
 caaatcttg gcaagcatta aatatcagga
 3421 tgcagcctggg cacgggtggct cacgccctgta a
 tcccagcac ttctgggaggc caagggtgggc
 3481 ggatcacttg aggtcaggaa ttctgagagg a t
 cctgggccag catgggcaaaa ccccatctgt
 3541 acttaaaaata caaaaaaaatt agctggggcgt g
 gtgggtgcac acctgtataat ccagcctactt 10
 3601 gggagggtga ggtgggagaa ttgcttgaa c
 tgggagggtg gaggttgtag tgagctgaga
 3661 tcctgccact gcactccagg ctggggcaaca g
 agtgagacc atgtctcaaa aaataaaaaat
 3721 aaaaataaaaat aatatcagga tgcatacatc a
 gaggctgtt cctagtgtaa aggcactttg
 3781 gagggagaa ag actttcagag ttaggcagac c
 aactaagag gtcagctgaa gcaccctaacc
 3841 agtttgtaaagg aggtgaaaga cagcacccca a
 gaagagacg tgtaggaagg aggaagagg 20
 3901 ctctgggtcata aaggatggag gaattccaaa g
 tgacactga acaggctgcg ttctatcccta
 3961 aataaaaacca ctccctcactc tgtggatgcg t
 tgaagactc attcccaaac atcttttatct
 4021 tctaactctgc cctctctctc ttccctaataat g
 ctcaactcaa gtaaaattac tagtgtctcta
 4081 atgccccctat gcatattgtc aaaaaataaaa a
 tcagaagca ggttagatct gttaggtctt
 4141 ccagaagagc aaacctggga tgaagccaga g
 cccagggaat tctgaaggta gccctttggac 30
 4201 tcaggacacc ctactcttgt ctctcctctc a
 gtctctctg ctatgaatct cctgattcat
 4261 gaacacgtta tctgttccacc ctctctctcta g
 gtctttagtt cttagatttt ccttctgttaa
 4321 aatgcatgtg atcttatatttt cccctccaca a
 ctctccaga tgaactagac tgtgaccag
 4381 aggtctataa aatcaagca tcatgggaaca g
 gatcttgtta tcagaccaaa gtgtgcccagt
 4441 tttttaaaaaat gtgcatacaaa atgggaagtct c
 agagacaga gccctcttggt ggaaagtctt 40
 4501 agtaggttag gacagtcctg cctgcagaca c
 ctggggctt tactgaggga ctcaactgag
 4561 aaaaatgaggga atgttgcagc tcatgattct t
 agaagaaaga aagtgaagct tgttttaaaa
 4621 atgattttaaa aaatctgtag aacactgtaa a
 ctacacagg ctatgaggga atagccctgggt
 4681 tggggccagct tggaaatcgg gcacaggcag g
 aaggggcct gtctgggtttg ggccgtgtcc
 4741 acagagagca ctctcttaggt cctgccctgga g
 agaagggaat ggctggggcta tattttcttc 50

4801 c a g a c t c a t t a t t t t t c t t c t g t t t g a c t t t t
t c t c t g a a t t t c c c t t g a t t t g t a t a a a t
4861 t t t c t c a a t a a t t a g t g a c a g t g t c t a c t g a
t t g t a a a a t g a a g c t t g a a g g c c a g g c g c
4921 a g t g g c t c a t g c c t g t a a t c c t a g a a t t t t t g
g g a g g c c a a g g t g g g t g g a t c a c a a g g a g
4981 t t c g a g a c c a g c c t g g c c a a g g t t g t g a a a c
c g c g t c t c t a c t a a a a a t a c a a a a a a t t
5041 a g c c g g g c a t g g t g g c a c g t g c c t g t a g t c c
c a g c t a c t c a g g a a g c t g a g g c a a c a g a a
5101 t c a c t t g a a c c t g g g a g g t g g a g g t t g c a g t
g a g c c g a g a t c a c g c c a c t g c a c t c c a g c
5161 c t g g g c g a g a g a g t g a g a c t c c g t c t c a a a a
a a a a a a a a a a a a a a a a a g t t t g a a g a a c
5221 a a a g a c a a t a a g a g g a a a t a t a a t g a g t g g t
c a t a a a t g t g g g c t c t g a c a g t a g a g t g c
5281 c t g g g t c t g c a t c c t g g t t t c t t a g t c a t g t
g a c c t t a g g c a a g t t a c t t t a a c c t c g c t
5341 g t a c c t c a g g t t g t c c a t c t g t a a a a t g g g g
a t a a t a a t a g t g c c t a c c t t t t a a g g t t g
5401 a t g t g g g g a t t a a a t g a g g t g t t g c t c a t a c
a g g a a t g t g c c t g t g c a t g g c a a a g t t c g
5461 g g a a a t t t t t t a t a a a g c t g t t c t a g g c c t g a
a a t c t t t c a g a a g a t g c t a a t c t a a a t t t c a
5521 t g a a a t a a g c t t c t t a c a a c a g a a a t g c t g c
t a g t a t t a t g c a a a a t t a a t g t t g t a t a t
5581 c a a a c t t t t t a a c t c t c a t c c c t c c t t a t t c a
g a t a t a t t t t g t t t a t a a g c a a t g t t t g t t
5641 c c c c t c g t t a t t a t a c c a c a g t c t a c t t a c c
t g a t g c t a t a t c t g c c t c c c c a g t t a g a c
5701 t g a g a g a a c a g g g g a t a t a c c t a a a t a a t a a
t a a t a a t a a t a a t a a t a a t a a a t a a t a a t
5761 g g a g a g c t c c t t g a a g a t a g g g a g c c t g t a a
g a a t c a t t g a g g g c t t a t t t t g t a t a c c a
5821 a c t g c t a a a c t a g a t g c t t c a t a c a t t g t t g
t c a a t a c t c a t g a c a g c c t t g t a a a g t a g
5881 a a a t t a a t t c t t c c a g t t a a c a c t a a g g c t g
a c a t a t g a a t a c c t t g g c a a a t c t g g a a a
5941 g c t g g g a a g a c a g t a t t t g a a t t c a a g a c t t
c t t g t c a c c a a g g g c c a t g c a c t t g t a c t
6001 c t g c c a t g t g g c c c t t t t t t a c c t c c t g t g g
a t t c t c c c t a c c t g g t a c t t g g c c t t a g g
6061 t g t a c a c a c a c c t g g c a c t t t g c t t t g a c a c a
t a a t a g g t g g a c c a c a a a t a t c t a c t a a a
6121 t g a a t a t t t t g c a t a t a g t a a t a t t t t a a g g t
a c t a a a a g c a g c t c a a a g t a a a t a t a t t a
6181 a t a t a t t a a t t c c a t t g c t a t c t g g a t a a c c
a c t c a a c t t t c c t g c t g a a a a t g c c c a t t
6241 t a a t t a a a g a a g g t t g g a t a g a g c t c t c t a t
a t g c a t t t t t g g a c a g g c a g g g g t t t c a g g

6301	t c a t a a a c a t	t c t g a t g a g t	t a a t a t a a a a	t	
	a a g a g a a a c	t g t a a a t t t c	c a c t a c t a a a		
6361	a a t c a c a a a a	a t a a c a g a a a	c a a a a g a a g a	g	
	a t a a g a a t t	t g g g g a a t t g	t g c t g a a c a a		
6421	t t t a g t g g t t	a a a a a a a a c a	a c t g t g c a t g	t	
	t t a g a c t t a	a a t a a g c c c c	c a t c c a a g t g		
6481	t g a g g g g t c c	a g t a a t t t t t	c a a a a c a t a t	g	
	a a a g t g t t a	a t a c a t t t t c g	a c a a a g g a c c		
6541	a t t a a a a a a g	t c c t g a a t t c	t g a c t t g a g g	g	
	a g g a a a g t a	a t g a c t a a t a	c a t t c t c t a g		10
6601	a g a c t t g c a g	a c t t t g g g a a	t t c a t a a a g g	a	
	a t g g a t g a t	a a t t a t t a a c	t g t t g c t g g c		
6661	t g a t t g c c c a	g a c a g t t c t c	a a c a g c c c t g	t	
	a c a a g t c t c	t g g g t t t g g g	a t g g a t c a a t		
6721	t c t g a g a c t g	g a a a a t g g c c	a a a t c t t t g c	a	
	a a t g a g a a a	t a t t t t t c t t	a t a a g t t c t t		
6781	a t t g t a g g c a	a a t a a t t a c a	t a g a t t a t t c	a	
	t c a g a g a a t	t t t t a a a t g c	t c a t a a t c t c		
6841	a a c t c t t t c a	t t t a c a a c t t	g t a t t t c c a a	t	
	a g t t t a t g g	g t c a t c t c t g	c a t a g a t g t c		20
6901	a g a a g t c a c c	t c a a g t t t a g	c g t g t c c a a a	a	
	t c t a a c t c a	c a g g t c t g t t	t c t g a c c t c c		
6961	c a a c t t g c t t	t c c t t g t g t t	t t t c c t a t g c	t	
	a a t g a t c c a	c c a t a a t c a a	a a t a a t t a a c		
7021	a t t t a t c c a g	t g c c t a c t a t	g t a c t a t t c c	c	
	t g t c c t g t t	t t a c a t t t a c	t c a t t t a a a g		
7081	t c c a t a a g a a	a c a t t a a a t c	t c a t c t g c c t	t	
	c t g a a g a a g	a t a c a a c c a t	g c t c t c t t t t		
7141	a c a a a g t a g g	a a a c t g g g g t c	a c a g a a a g g t	g	
	a a g t c t t t a	a g g c t g a a t c	a c a g t a g c t c		30
7201	a t c c t a g t a a	a t a g a a a a g c	c a g g a t t c a a	c	
	t c c a g g g g c	t g g g t g c a g a	a c t g c t a t t c		
7261	t t c a c t g c t t	c a c c a a t c a g	c a g c t a c c c a	a	
	g g c a g a a a a	c t t t t t c a t c	c t t g g c t c c t		
7321	t c a t t c t c c c	t g t c a c c c c a	g a t c c c c t c t	a	
	c a t c t a g t c	a g a g a a t a g g	t c c t g t c a a t		
7381	t c c a a c t t c t	c t a t a t g g c t	c c t c t c a g g c	a	
	t g t g c c c t t	a a t t g g c c t a	a t t c t c t a a t		
7441	a c a c c t t c c c	t c t a c a t g c t	c a c t c c c t c a	g	
	a t c a t t g c t	t t a t c a c g t g	t t a c c t g g g t		40
7501	t g c t a t t a c a	t a a a g a g c a a	t c t t t c t a a a	a	
	t g a g g a t c t	t a t c a c t t c a	c t t c c a c a c t		
7561	a a a a t g t t t t	t c c t g g g g a a	c c a c a c t c c t	t	
	a g c a a t c t g	a c c c a t c a g a	c c t t c c a g g c		
7621	t g t c t c c t g c	c t g c t c c c t a	a g g c t c c a g c	c	
	a c a c a g a a t	t a t c a t g g g c	c c a c a c a c c c		
7681	a c c a a a t c c t	c c c a t g c c t t	t g c c c a t g t t	g	
	t c t g g g a t g	c c c t t c t c t c	c c t t c t g t c t		
7741	a c a t c a a g c a	t c a g a c t g a a	t a t c c c t c t t	g	
	t g c g g c c t t	c t a a a a c c t c	c c g t c c a a a g		50

7801 c g a a a t a t a t t g c c c t c t a t t t a t a c t t t t a
c a g c a t t t g g c a c a c a a g t a c a g a g t a g t
7861 a g c t t t t t a t c a c a t t c t c t g a t a a t t a t a t
a g a t a t g g t a t t t c t t a g c t c t c t c t c c a
7921 a c t g g c t a a t a a g t t g c t t t t t g t c t g a g t g
c c t a a t t t t g t g t t t t g t g t c t g a g t g c c
7981 t c a g t t c c t c a a a a a a a g g t t t t t t g a t t a g
t t c a t t a t t c a t t t g a a c a t g g a a a t t a t
8041 g c t c a c t a g t g g c a a a t g c c a c t a a c c g t a t
t c c a g a a g c t a g g t g t c a t g t t t g c a a t a
8101 a g a t a t a t t a t c c c t t c t a c a a g t c a c c t t t
t a t t t c a g g c a t t t g t a a a t g c c c a t t a a
8161 t a a a g t a t g g t t c a t a a a t t t t a c c t t g t a a
g t g c c t a a g a a a t g a g a c t a c a a g c t c c a
8221 t t t c a g c a g g a c a c a a t a a a t a t t a t t t t a t
a a t g c a t c t a

10

配列番号62 ヒトCD84アイソフォーム5アミノ酸配列(NP_001317671.1)

1 m a q h h l w i l l l c l q t w p e a a g k d s e i f t v n g i l g
e s v t f p v n i q e p r q v k i i a w t s k t s v
61 a y v t p g d s e t a p v v t v t h r n y y e r i h a l g p n y n
l v i s d l r m e d a g d y k a d i n t q a d p y t t
121 t k r y n l q i y r r l g k p k i t q s l m a s v n s t c n v t
l t c s v e k e e k n v t y n w s p l g e e g n v l q i
181 f q t p e d q e l t y t c t a q n p v s n n s d s i s a r q l c
a d i a m g f r t h h t g l l s v l a m f f l l v l i l
241 s s v f l f r l f k r r q g s c l n t f t k n p y a a s k k t i
y t y i m a s r n t q p a e s r i y d e i l q s k v l p
301 s k e e p v n t v y s e v q f a d k m g k a s t q d s k p p g t
s s y e i v i

20

30

配列番号63 マウスCD84転写物バリエント1 cDNA配列(NM_013489.3; CDS:180-1169)

1 a g t g c t t g g a g t t c c t c t g t g a c t g a c c a c t t c t
t c c t t t t c t g t c t a a t g g t g a a c a c c
61 t t t c t g g a c c a g c t c t g g a c c a g a a t c t g a t t t
a t g c t c t g c t c c g g a a a c a c c a c a c t g
121 a a g t g a a a g c a g c t a c c a c a c c a g t t a t t t t t
c c t c a g a a g a c t g g a g t c t g a c t g g a c a
181 t g g c c c a g c g c c a t c t g t g g a t c t g g t t c c t t
t g c c t a c a a a c c t g g t c t g a a g c a g c a g
241 g a a a a g a t g c a g a c c c g g t g g t a a t g a a t g g g
a t t c t t g g g g a g t c a g t t a c t t t c c t c t
301 t a a a t a t t c a a g a a c c a a a g a a a a t t g a c a a c
a t t g c c t g g a c t t c t c a a t c a t c t g t t g
361 c t t t t a t a a a a c c a g g a g t c a a t a a a g c t g a a
g t t a c c a t a a c c c a g g g c a c t t a t a a a g
421 g a c g a a t a g a a a t c a t a g a t c a g a a g t a t g a c
c t g g t c a t t a g a g a c c t g a g g a t g g a a g
481 a t g c a g g a a c t t a c a a a g c a g a c a t c a a t g a a
g a g a a t g a g g a a a c c a t c a c c a a g a t c t

40

50

541 actacccttca tatctaccgt cgactttaaaa ca
 ccaaaaaat tacacagagt ttgatatacat
 601 ctttgaacaa tacctgtaat atcacactga ca
 tgctctgt ggaaaaaggaa gaaaaaggatg
 661 tcacatatag ctgggaggtccc tttgggagaga aa
 agcaatgt ccttcaaatc gtccactccc
 721 ccatggacca aaaaactgacc tacacatgta ca
 gcccagaa cccctgtcagc aacagttctg
 781 actctgtcac tgtccagcag ccatgtacag ac
 actccaag cttcccatcct cgccatgtctg 10
 841 tgttgccagg aggattggcc gtgctcttttc tg
 ctatatct cattccgatg ttggcatttc
 901 tgttccgttt gtataagaga aggcgagaca gg
 attgtcct ggaaagcagat gatgtctcaa
 961 agaaaaacagt atatgtctgta gtttcaagaa at
 gctcaacc cacagagtcc agaattctatg
 1021 atgaaatccc tcagttccaag atgctgtcct g
 taagaaaga tccgggtgacc accattttatt
 1081 cctcagtgca gctttcttgag aagatgaagg a
 aaccaacat gaaggacaga agtctgacct a 20
 1141 aggcctttggg taatgaaatt gttgtctagg t
 gattctcta agaccacgaa ggacacaaagg
 1201 acaagtcatac tatgaggatt gaattcaacgg t
 ttcagttctt ttgggataata cctggggccag
 1261 ccaagggtatt taggaatgaa gcaagctccg t
 gggtagagg tctgatcccc agtgtgtaat
 1321 gttagggggcc atgtacaggga ttgactctca g
 gcccacaga tcttttacc ca gagaaaacct
 1381 gacctgtctcc catgtctgttt ttccctggggga a
 aggacctta gggcactcaa ccttttatgca 30
 1441 atcagacatg cctctcagag actgtctaac a
 gcttccaga ctaatctctg tgcagtactt
 1501 agtctttacaa ctcttcacggg caacggccttc a
 agttccaat tttaacgatgt gtctagccctg
 1561 ggatgactgt ttagtttctta atgtggcgag a
 atgtatgtt accatgtagg aagcacagac
 1621 tatggcaatc tataaatgat ttgtggcatg a
 gactgatgt ccgaatttag gggaagggga
 1681 atgggtcttac ttaggcattt tatgggaaatt g
 agtctctct ccccgagaaag aggggtgatga 40
 1741 agcagcatcc acgtctgcct cttctccagt a
 acctgcttg ttatcgacaa tgtccagccg
 1801 atgggtaatga actgaaacaa atgctgcttga a
 agagatgaa tcaattttgag atttaacaaa
 1861 tcggggtcaat ttcttgaaatg cccaaggacc g
 aaggagatc aataatatgga gtcccaatatg
 1921 ggggccctaaaa agggaggggca acaagggttga a
 agtcagggg gaggttga aa accagttttg
 1981 gtagtctacc ttcccccctag gccattgtaa a
 tactttgtgt atggggtgtaa ctcagctatc 50

2041 t a t a g t t c t a a g t a t c c a c t c t g g t t c c t c t
 t t a g g t c t t a a a c t t c c t t c t t c c t a g t t
 2101 g a t g g t a a a t t c c t g t g t a a g g c a g t g g c c t
 a g c t t t t a t t c a a a g t g a t a g t g t a a t g c
 2161 c a g a g g c t a t t c t g a a t g t c a c t g a a t a g g c
 a a c a c t c t c c c t g a a t t c t a a g t c c a t g g
 2221 t c t g t t c a a g g g c t t t t t a g g a c a t t g g a a c
 a c c a g t g a a g g c t t a g c t a t g t c a g a a t t
 2281 c a a t c t t a a a a t g c a c t t a t a a t a a g a t a a t
 a t t a a a a g a g a g c a c a t g g a t c t a t a c a c 10
 2341 c a g a c t a a c t c g g g a a t a g a a t a t g a g t a c a
 a a a t g g g c a g t a t g c a g c t g c t g a a c t a a
 2401 g g c t g t g g t a g a t a c c t t t t c a a a g t t t t g c a
 t t c c c a g a t t t t t a a a c c a a g g a t c g t t t
 2461 c c t a a c t c t a a t a g g c a g c a a a a c g t a a g c a
 g g t c t c t a a c a a a a a c a t a a c a g t a g a t t
 2521 c c t t a t c t a a a t t a g g a t c t a c a c a a t t a g t
 t a a t t g a c a a g a a t t a c a a t g a a t a t a a a
 2581 a a g a c t t g c c a a g a t t g g c g a t c t t a a c t c t
 t a a a a t t a t c t a a c a a t a a g c a t a t a g g t 20
 2641 a a g g t a c a c a a a c t t t c a t a g c t a t a a g g a g
 c t g a c c t g a a a g g c c a a a a a c a g t g t c t c
 2701 t g a c a a a a g c a t c t t g t a c a t t c t c t g t a c c
 a g t c t t t t t g c c t c a t g a g t c a g c t t t t t
 2761 t a g t t g t t t t t a t t t t a a g t t g g c a c c a g g t
 t g g t a c t c c t t g c t g c a g c c c a t g g c g g a
 2821 g a t a c g a a g t t t c t t t a t c t g t t t g t a a g t g
 g c t g c t c t c t g a t t t t c t c t t c t t t t g t a t
 2881 a c t c a a c a t a g c t t t c t g g t c a c c a c t g t c a
 g g g c a c t c a c a g g t c a c a g g t c a g c c t g t 30
 2941 c a c a t t g g a a g c t a g c a t g c t c t t g t a g c a t
 t c t g t g g a a a a a c a g a a a c a t t c t c c c t
 3001 t t t c c c c a t a t t a a g t a t c t g a a c a g g a t c a
 t g g c a a g t g c c a a t a a g t g g a t c c t t t t t
 3061 a t c t g t c c t a g a c a t c a t t a t a t c t a g t t t g
 t t t t t t t t t t g t a a a t a a a a a t g t g a t t t
 3121 t a t g t g c a c a g g g a t a t a a t t c c t a c c t t c t
 t t g t t t t t a a a g a a g g t a t a g t t t t t a a a
 3181 g t t t t a c a a t a c c t t g t c t t t g a g a a t t a t a
 a a a t a t c t c a g t a a c a t g t g t a a c a t t a a 40
 3241 a t t g t t a a c a a a c a t c t c t t g g a g g t t t t g
 a a a a t a a a a a t t t t t g a a g c
 配列番号64 マウスCD84アイソフォーム1アミノ酸配列(NP_038517.1)
 1 m a q r h l w i w f l c l q t w s e a a g k d a d p v v m n g i l g
 e s v t f l l n i q e p k k i d n i a w t s q s s v
 61 a f i k p g v n k a e v t i t q g t y k g r i e i i d q k y d l v
 i r d l r m e d a g t y k a d i n e e n e e t i t k i
 121 y y l h i y r r l k t p k i t q s l i s s l n n t c n i t l t c
 s v e k e e k d v t y s w s p f g e k s n v l q i v h s 50

181 pmdqkltytc taqnpvsns dsvtvqqpct dt
psfhprha vlpggla vlfl lllilipmlaf

241 lfrrlykr rrd rivleaddvs kktvyavvsr na
qptesriy deipqskmls ckkdpvt tiy

301 ssvqlsekmk etnmkdrslp kalgneivv

配列番号65 マウスCD84転写物バリエーション2 cDNA配列(NM_001252472.1; CDS:180-602)

1 agtgcttgga gttcctctgt gactgaccac ttct
tccttt tctgtctaat ggtgaacacc

61 tttctggacc agctctggac cagaatctga ttt 10
atgctct gctccggaaa caccacactg

121 aagtgaaagc agctaccaca ccagttattt tt
cctcagaa gactggagtc tgactggaca

181 tgggccagcgc ccatctgtgg atctgggttcc tt
tgcttaca aacctgggtct gaagcagcag

241 gaaaagatgc agaccgggtg gtaatgaatg gg
attcttgg ggagtcagtt actttcctct

301 taaatat tca agaaccaaaag aaaattgaca ac
attgcttg gacttcttcaa tcatctgttg

361 cttttataaaa accaggagtc aataaagctg aa 20
gttaccat aaccagggc acttataaag

421 gacgaataga aatcatagat cagaagtatg ac
ctgggtcat tagagacctg aggatggaaag

481 atgcagggaac ttacaaaagca gacatcaatg aa
gagaatga ggaaaccatc accaagatct

541 actaccttca tatctaccgt aagttatggc ag
cacggggc cttggattta ctttttgattt

601 gaagattttat gatctaaacc acacccatat tt
ctgataac agagttttcct aactcttctt

661 atccttataaa ttacataaagc acatcagtac tt 30
ataaagggt ctaactttac ttctggcctt

721 gacagacttt agctgtaatc tgttttgtag ca
gaattttgt cctctgtttct ttgtttttcct

781 ttcctataaaa atgtcaataa tcatatttaat ca
attttgtaa gcatatttat gacattctag

841 taagaaacta tatgcagagt ggtctttata ag
gcttctgc ttttaagata attacagaat

901 gcataggga aa atgc aaagaa ctatgaaagg at
gtgttctg tgcccttctc ttgcccctctc

961 ctctgtttata ctagatccaa actcttagtc tc 40
atcccccg tcttatacag accttctggg

1021 gtaggcctttc ttcattgtct ctccctgattc c
aaagagata aaataaagcag atcctgggcac

1081 acacctttga ttccagcact caggaggcaa a
gacagaagg atctctatga gttcaaggct

1141 agcttgggtct tcagagaaag ttccagaaca g
ccaagacta acaaaaagaa acctttctc

1201 aaaccaacct cccatcccca tcctcacc cc c
caaaaacta ctagaatgaa agaaaaaaa

1261 ataccaagac acaaaatgaa cagtggtctga g 50

g a a c t c t t a t t t c t g t a a g t a t t a a t a c t
 1 3 2 1 t t c a g a a a t g c a g a a c a g t g t t c a a g g t c a a
 a a a c a g a a a a t t g g a a c t t t c t t g g a a t g
 1 3 8 1 t g c c a g c a c t t a c t t a g g a a t g g a a t c a c t t
 a t a t t c c t a t a g a a t t t a a t c a c a t a t a t
 1 4 4 1 a g c a c c g g a c a g c a t t a a t c a c a t a t a t a g c
 a c c g g a c a t c a t a a g c a a g g t a g t a g t g a
 1 5 0 1 a g c a c c a t c c c a a c a t t t t t c t t g t c t c a g t t
 c t g c a g g g c a g a g a a c t g t t a g c c c t g a c
 1 5 6 1 t c c a g c t t t t t t c t a c c t a a c a g t t t t g t g c a 10
 g g t g a c a t c t c g t c c c t g c t g a g a a a a t g
 1 6 2 1 a a a t g a g a t t t a g t t t t c a c c a c t a t g g c t g
 t a c c a a t a c c t a c c c c a a c g g g t g g c a c a
 1 6 8 1 c a c a c a c a c a c a c a c a c a c a c a c a c a c
 a c a c a c a c a c a c a c a c g t c t c t c c g a a a a
 1 7 4 1 t a g g t a a a t a a t g a t a c t t t t c t t g t g t t t c
 g g c t a t t t t g g a a t a t t c a g a g c c t a c t g
 1 8 0 1 t t g t a g a a t a g c t g g g a t a a a a t g g a g a c a t
 c c t g c c c a g g c t g t t a t t g a c t g t g c t t t
 1 8 6 1 t t t g t t g g c a t c t a g g c a t c t g g g a c t g g g a 20
 t g a t t a t a a a t c t a g g t g a t g a t g t t t g g
 1 9 2 1 a t t t g t c t t t t g t t g g g t g g g t g g c t t g t t c c
 t t g t t t t c t g t t t c c t c t c t g g a t t t t c a
 1 9 8 1 g a g a g t g t g g t a g c t c t a t g t t t t a g t a g g a
 c a t t t t t c t t t g g a t c t g a c a t t t a t a g c c
 2 0 4 1 a c t g g a g g t t c t c a a t a a a a g a t g t t t c t g g
 g t a t t g g g a g c t a a c a c t t a g g a c c t g t g
 2 1 0 1 a t a g g t t a g g a g t a t g a a a g t g t t c a t a g g a
 g a g a g a a g a a g a g t g t t t a g c c a g g a t c t
 2 1 6 1 g t t t a t t t c a t c c c c t t g g a a t c a g g g a g a c 30
 a g t a a a g t g a g g t c a a c c c a c a g g g t c t t
 2 2 2 1 c t c t a g a t a c t g g g g a t g a g a c t g g g a a g t t
 g g a t c t a g a g g a a c a g a a g g a a a c a g g a a
 2 2 8 1 g a t a t a c a g g c t c c t a t c t g c t t c t g g g c a g
 g a a t g a t c t g g g t t a g c a g g g a g t g c c t g
 2 3 4 1 c t g a a g a t g a g g g c t g g g a t a a a c c a a c a a g
 t g g g g a g a a g g t g g g t a g a a a g g g a a g a t
 2 4 0 1 c t g t g g a a c c a c a a t a g a t g t g g g a t t g g g g
 a t g t g c a g g a g t g g g g a c a t t a g a a g g a a
 2 4 6 1 g g c t g c a g c a g g t g t t c t g t t g c a g a g c t a g 40
 g g a t g a a g c t g g a g c t t t a g a t t t g t a g g
 2 5 2 1 a g a g g a a g c c t t c t g t t a g c t t a c a t g t t t c
 c c a g g c c t g c t t g g g t g g t g t g t t c a c a a
 2 5 8 1 g g a a c a c t g g t t t t g g g g a c t t g t t t a c t g g
 a a t g a a t t g g g g a a g g a a g g t t g g a g t a
 2 6 4 1 g a a g a t a g a g g t c c t c a a a g a g a a a a t t a a t
 a a g t c c a c a a a a t c c a a a c a a a c a g t g g a
 2 7 0 1 a a g a a g t g a a t a a a c t g t a t a a g a c t t g a a a
 a t g a a a a t a a a a t c a a t a a a g a a a a c t a a
 2 7 6 1 a a c c g a g a g a a t t c t a g a a a t g a a a a t t t t a 50

```

a g a a t t t g a   a c a g a a a t t a   c a g a g g t a a a
 2821  c t t c a c c a a c   a a a a t a t g a g   a g a t g g a a g a   g
a g a a t a t t a   g g c a t t g a a g   a t a c a a t a g a
 2881  g a a a a t g a a t   a t a t c a g t c a   a a g a a a a t g t   t
a a a c c a a a a   a a a a a a a g t c   c t a a c a a a a a
 2941  a t a c a a a a a a   t t t a g g a c a c   t a a g a a a a g a   c
a a a a c c t a a   g a c t a a t a g a   a a t a t a g g a a
 3001  g g a a a a g a a t   t c t a c c t c a a   a g g c c c a g a a   a
a t a t t t t c a a   c a a a a t c a t a   g a a g a a a a a t
 3061  t t t c t c a c c t   a a a g a a g a t a   g a t g c c t a t a   a
g g t a t a t g a   a g c a t a t a t a   a c a a c a a a t a
 3121  g a t t t a a c a a   g a a a a t a a a c   t c t c c t t g g c   a
c a t a a c a g t   c a a a t c a c a a   a g c a t a c a g a
 3181  a c a a a g a a a g   a a t a t t a a a a   g c t a c a a g g g   g
a a a a g g c c a   a g t a g t a t a t   a a a t g c a g a c
 3241  c t a g a a t g a t   a c c t g a t t t c   t c a g t g a a g a   c
t c t a a a g g c   c a a t a g a g t c   t g g a c a a a t g
 3301  t g c t a t a a a c   t c t a a g a g a c   c c c a g a g g t c   a
t c c c t g a t t   a c t a t a c c c a   c c a a a a t a t c
 3361  c a a c a t c c t a   a a t g g a a a a a   a t a g g a t a t t   c
c a t a a t a a a   g c c a a a t t t a   a a c a a t a t c t
 3421  g t c t a c a a a t   c c a t c t a t a g   a a g a t g a c a g   g
g c g g a a a a t   t c c a a c c a a a   a g a g t t t a a c
 3481  t a t a c c a a a t   a a a a a c a a a a   g g a a t a a a c a   a
t c t c a a a g c

```

配列番号66 マウスCD84アイソフォーム2アミノ酸配列 (NP_001239401.1)

```

1  m a q r h l w i w f   l c l q t w s e a a   g k d a d p v v m n   g i l g
e s v t f l   l n i q e p k k i d   n i a w t s q s s v
 61  a f i k p g v n k a   e v t i t q g t y k   g r i e i i d q k y   d l v
i r d l r m e   d a g t y k a d i n   e e n e e t i t k i
 121  y y l h i y r k l w   q h g a l d l l l i

```

配列番号67 マウスCD84転写物バリエーション3 cDNA配列 (NM_001289470.1; CDS:180-1166)

```

1  a g t g c t t g g a   g t t c c t c t g t   g a c t g a c c a c   t t c t
t c c t t t   t c t g t c t a a t   g g t g a a c a c c
 61  t t t c t g g a c c   a g c t c t g g a c   c a g a a t c t g a   t t t
a t g c t c t   g c t c c g g a a a   c a c c a c a c t g
 121  a a g t g a a a g c   a g c t a c c a c a   c c a g t t a t t t   t t
c c t c a g a a   g a c t g g a g t c   t g a c t g g a c a
 181  t g g c c c a g c g   c c a t c t g t g g   a t c t g g t t c c   t t
t g c c t a c a   a a c c t g g t c t   g a a g c a g c a g
 241  g a a a a g a t g c   a g a c c c g g t g   g t a a t g a a t g   g g
a t t c t t g g   g g a g t c a g t t   a c t t t c c t c t
 301  t a a a t a t t c a   a g a a c c a a a g   a a a a t t g a c a   a c
a t t g c c t g   g a c t t c t c a a   t c a t c t g t t g
 361  c t t t t a t a a a   a c c a g g a g t c   a a t a a a g c t g   a a
g t t a c c a t   a a c c c a g g g c   a c t t a t a a a g
 421  g a c g a a t a g a   a a t c a t a g a t   c a g a a g t a t g   a c
c t g g t c a t   t a g a g a c c t g   a g g a t g g a a g

```

481 atgcagggaac ttacaaagca gacatcaatg aa
 gagaatga ggaaaccatc accaagatct
 541 actaccttca tatctaccgt cgacttaaaa ca
 ccaaaaaat tacacagagt ttgatatacat
 601 cttttgaacaa tacctgttaat atcacactga ca
 tgcctctgt ggaaaaggaa gaaaaggatg
 661 tcacatatag ctggaggtccc tttggagaga aa
 agcaatgt ccttcaaatc gtccactccc
 721 ccatggacca aaaaactgacc tacacatgta ca
 gcccagaa ccctgttcagc aacagttctg 10
 781 actctgtcac tgtccagcag ccatgtacag ac
 actccaag cttccatcct cgccatgctg
 841 tgttgccagg aggatgggcc gtgctcttttc tg
 cttattct catctccgatg ttggcatcttc
 901 tgttccggttt gtataagaga aggcgagaca gg
 attgtcct ggaagatgat gtctcaaaaga
 961 aaacagtatata tgcctgtagt tcaagaaatg ct
 caaccac agagttccaga atctatgatg
 1021 aaatccctca gtc caagatg ctgtcctgta a
 gaaagatcc ggtgaccacc atttatctct 20
 1081 cagtgccagct ttctgagaag atgaaggaaa c
 caacatgaa ggacagaagt ctgccctaagg
 1141 cttttgggttaa tgaaattgtt gtctagggtga t
 tctctaaaga ccacgaaggga cacaaaggaca
 1201 agtcatactat gaggattgaa tcaacgggttt c
 agtccttttg gatataacct gggccagcca
 1261 aggggattttag gaatgaagca agctccgtgg g
 tagagggtct gatcccccagt gtgtaattgtt
 1321 agggggccatg tacagggatg actctcagggc c
 cacagatct ttaccacagag aaaccctgac 30
 1381 ctgctcccat gctgttttttc ctgggggaaa g
 accctagg g cactcaacct ttatgcaatc
 1441 agacatgcct ctccagagact gtctaacagc t
 tccagacta atctctgtgc agtacttagt
 1501 cttaacaactc tcacggggcaa cggccttcaag t
 tccaattttt acgatgtgtc tagcctggga
 1561 tgactgttta gtttctaatag tggcgagaaat g
 tatgtttacc atgtagggaag cacagactat
 1621 ggcaatctat aaatgatgttg tggcatgaga c
 tgatgtccg aatttagggg aagggggaatg 40
 1681 gtcttactta ggcatttttat ggaaattgag t
 ctctctccc cgagaaaggagg gtgatgaagc
 1741 agcatccacg tctgcctctt ctccagtaac c
 tgcttggtta tcgacaaatgt ccagccgatg
 1801 gtaatgaact gaaacaaatg cgcttgaaa g
 gatgaatca atttgagatt taacaaatcg
 1861 ggtcaattttc tgaaatgcc c aaggaccgaa g
 gagatcaat aataggagtc ccaatagggg
 1921 ccttaaaagg gagggcaaca aggttgaaa g
 caggggggag gttgaaaacc agtttttggt a 50

```

1981  g t c t a c c t t t c   c c c c t a g g c c   a t t g t a a a t a   c
t t g t g t a t g   g g t g t a a c t c   a g c t a t c t a t
2041  a g t t c t a a g t   a t c c a c t c t g   g t t c c t c t t t   a
g g t c t t a a a   c t t c c t t c t t   c c t a g t t g a t
2101  g g t a a a t t c c   t g t g t a a g g c   a g t g g c c t a g   c
t t t t a t t c a   a a g t g a t a g t   g t a a t g c c a g
2161  a g g c t a t t c t   g a a t g t c a c t   g a a t a g g c a a   c
a c t c t c c c t   g a a t t c t a a g   t c c a t g g t c t
2221  g t t c a a g g g c   t t t t t a g g a c   a t t g g a a c a c   c
a g t g a a g g c   t t a g c t a t g t   c a g a a t t c a a
2281  t c t t a a a a t g   c a c t t a t a a t   a a g a t a a t a t   t
a a a a g a g a g   c a c a t g g a t c   t a t a c a c c a g
2341  a c t a a c t c g g   g a a t a g a a t a   t g a g t a c a a a   a
t g g g c a g t a   t g c a g c t g c t   g a a c t a a g g c
2401  t g t g g t a g a t   a c c t t t t c a a   a g t t t g c a t t   c
c c a g a t t t t   t a a a c c a a g g   a t c g t t t c c t
2461  a a c t c t a a t a   g g c a g c a a a a   c g t a a g c a g g   t
c t c t a a c a a   a a a c a t a a c a   g t a g a t t c c t
2521  t a t c t a a a t t   a g g a t c t a c a   c a a t t a g t t a   a
t t g a c a a g a   a t t a c a a t g a   a t a t a a a a a g
2581  a c t t g c c a a g   a t t g g c g a t c   t t a a c t c t t a   a
a a t t a t c t a   a c a a t a a g c a   t a t a g g t a a g
2641  g t a c a c a a a c   t t t c a t a g c t   a t a a g g a g c t   g
a c c t g a a a g   g c c a a a a a c a   g t g t c t c t g a
2701  c a a a a g c a t c   t t g t a c a t t c   t c t g t a c c a g   t
c t t t t t g c c   t c a t g a g t c a   g c t t t t t t a g
2761  t t g t t t t t a t   t t t a a g t t g g   c a c c a g g t t g   g
t a c t c c t t g   c t g c a g c c c a   t g g c g g a g a t
2821  a c g a a g t t t c   t t t a t c t g t t   t g t a a g t g g c   t
g c t c t c t g a   t t t c t c t t c t   t t t g t a t a c t
2881  c a a c a t a g c t   t t c t g g t c a c   c a c t g t c a g g   g
c a c t c a c a g   g t c a c a g g t c   a g c c t g t c a c
2941  a t t g g a a g c t   a g c a t g c t c t   t g t a g c a t t c   t
g t g g a a a a a   a c a g a a a c a t   t c t c c c t t t t
3001  c c c c a t a t t a   a g t a t c t g a a   c a g g a t c a t g   g
c a a g t g c c a   a t a a g t g g a t   c c t t t t t a t c
3061  t g t c c t a g a c   a t c a t t a t a t   c t a g t t t g t t   t
t t t t t t t g t   a a a t a a a a a t   g t g a t t t t a t
3121  g t g c a c a g g g   a t a t a a t t c c   t a c c t t c t t t   g
t t t t t a a a g   a a g g t a t a g t   t t t t a a a g t t
3181  t t a c a a t a c c   t t g t c t t t g a   g a a t t a t a a a   a
t a t c t c a g t   a a c a t g t g t a   a c a t t a a a t t
3241  g t t a a c a a a a   c a t c t c t t g g   a g g t t t t g a a   a
a t a a a a a t t   t t g a a g c

```

配列番号68 マウスCD84アイソフォーム3アミノ酸配列(NP_001276399.1)

```

1  m a q r h l w i w f   l c l q t w s e a a   g k d a d p v v m n   g i l g
e s v t f l   l n i q e p k k i d   n i a w t s q s s v
61  a f i k p g v n k a   e v t i t q g t y k   g r i e i i d q k y   d l v
i r d l r m e   d a g t y k a d i n   e e n e e t i t k i

```

121 yylhiyr rrlk tpk itqsl is slnntcnitl tc
 svekeekd vtyswsp fge ksnvlqivhs
 181 pmdqkltytc taqnpvsns dsvtvqqpct dt
 psfhp rha vlp gglavlf lllilipmlaf
 241 lf rlykr rrd rivleddvsk ktvyavvsrn aq
 ptesriyd eipqskmlsc kkdpvttiys
 301 svqlsekmke tnmkdrslpk algneivv

配列番号69 ヒトIGSF6配列 (NM_005849.3; CDS: 69-794)

1 ccttctgaaa aaagaaagcc aacttttcctt tcaa 10
 atacac accccaaccc gccccggcat
 61 acacagaaat ggggactgcg agcagaagca aca
 tcgctcg ccattctgcaa accaatctca
 121 ttctatttttg tgtcgggtgct gtggg cgcct gt
 actctctc tgtcacacaaa ccgtgggtacc
 181 tagaagtggga ctacactcat gagggccgtca cc
 ataaaagtgt tacccttctcc gcaaccggat
 241 gcccttctga gcaaccaaca tgcctgtgggt tt
 cgctacgg tgcctcacccag cctgagaacc
 301 tgtgcttggga cgggtgcaaaa agtgaggcag ac 20
 aagttcac agtgaggggag gccctcaaaag
 361 aaaaaccaagt ttccctcact gtaaacagag tg
 acttcaaaa tgacagtga atttacatct
 421 gtgggaatagc attccccaggt gtgccgggaag cg
 agagctaa acagacagga ggagggaacca
 481 cactgggtgggt aagagaaatt aagctgctca gc
 aaggaaact gcggagcttc ctgacagctc
 541 ttgtatcact gctctctgtgc tatgtgaccg gt
 gtgtgcgt ggcccttcata ctccctctcca
 601 aatcaaaaatc caaccctcta agaaa caaaag aa 30
 ataaaaga agactcacaa aagaagaaga
 661 gtgctcggcg tatttttctag gaaattgctc aa
 gaactata ccataagaga catgtggaaa
 721 caaatcagca atctgagaaa gataacaca ct
 tatgaaaa cagaagagta ctttccaaact
 781 atgaaaggcc atagaaacgt tttaattttc aa
 tgaagtca ctgaaaatcc aactccagga
 841 gctatggcag tgttaatgaa catatatcat ca
 ggtcttaa aaaaaaaataa aggtaaaactg
 901 aaaaagacaac tggcctacaaa gaaggatgtc ag 40
 aatgtaaag gaaactataa ctaatagtca
 961 ttaccaaaat actaaaacc c aacaaaatgc aa
 ctgaaaaa taccttccaa atttgccaaag
 1021 aaaaaaaaatt ctatttttaaa cttgaaaaaa a
 aaaaaaaa aa

配列番号70 ヒトIGSF6アミノ酸配列 (NP_005840.2)

1 mgta sr snia rh lqtnlilf cvgavgactl sv tq
 pwy lev dytheavtik ctfsatgcps
 61 eqptclwfr y gahqpenlcl dgckseadkf tv r
 eal kenq vs ltvnr vts ndsaiyicgi 50

121 afpsvpeara kqtgggttlv vreikllske lr
sfltalvs llsvyvtgvc vafillsksk

181 snplrnkeik edsqkkksar rifqeiaqel yh
krhvetnq qsekdnntyenrrvlsnyer

241 p

配列番号71 マウスIGSF6 cDN配列(NM_030691.1)

1 ggagaaaggcg gcacatgcag cagagatggg cccc
gtgagt gcacgcaggga gccgcctccg

61 gccagagatc agcctgatcc ttttccaagt cgg
tatggtg ggtgcctgca ctgtgtatgt

121 gctgcaacca ggttacctag aagtggacta cg
gttctgac gccgtcacca tggagtgtaa

181 cttttctaca gttggatgcc ctccagtgcc ac
caaaagagc ttgttgggtttc gctgttgggtac

241 tcaccagcct gaagctctgt gcttggatgg at
gcagaaat gaggcagaca agttcacagt

301 gaaagaaacc ctggaccggg accaagtctt cc
tcactgtt aacaggcctgt ctccaaatga

361 cagtgcgaatt tacatctgtg gaatatgcatt tc
ccaatgaa ctgtcaccaaa gcgctaaaca

421 cgttggaaag gggactacac tgggtggtaag ag
aaagactt ttcagcaagg aggtgcgcag

481 tttcctgata gtgctcttag ctctgctctc tg
tctacatc accgggtgtgt gtgtgacctt

541 catagtcctc ttcaaatcaa aatctaaccgg tc
caagaagc agagaaacca aaggctcaaa

601 aaagaagagt gctcggcgta tctttcagga aa
ttgctcaa gaattatacc ataagagata

661 tgttggaaaca agtcatctac ctgagcaga ga
gcactgat gaaaacagaa aagcactccc

721 caaccctgga agagcataga tgttgcttgct tt
ttacttaa gccactgaca gtgcaactcc

781 agaattctacg gcaatgtgaa tggacataca gc
aatcaaga caacatcaaa gagagctggg

841 gtatagctca gctggcagag tgccttgcccta gt
aggcaca aaagccctagct ttgatcccca

901 gcaccacata aactcatcaa agtgaaacaa gc
ctgtatttc ccaacattgt gaagtataaa

961 gagtcagaag ttcaagggtca tccctgagta ta
ggattaac ctgaagtcag agacacatca

1021 tcttgttctca aaagcaaccg tgaccaccaaa a
agaaaaagga caggacaagt gggaaaaacag

1081 ccgggcctcgc cagacgggcag agcataagta g
ctgtcacta attgtagcta cagaatatga

1141 aaacctcaag aaaaactcaac tggaggacct t
ttttctaat tttccaagaa tagtctaaaa

1201 agcccccactt tgaagaaaaa acttcattctt a
acagttttt aaaaaactgtt accatgttta

1261 tgttgttcagt ctaccacaaca tactagatgt g
tgataggca ttaactgaga gaaggcttca

10

20

30

40

50

1 3 2 1 a g t t a a a c c a c a g a t c t c a g t t c t g a g g g g a
 a a t a a a t a c t t t c c t g a g t t g t a a a a a t g
 1 3 8 1 a t g a a a c a a t t a g a a t c a a g t g a g a a g g g c a
 a a a g g a g t a a g g a g a a g a g c a a t t t c t g a
 1 4 4 1 g t a a g a g a a a c t c a t t g t g a a c a g t a t c t t g
 g a a c a a a a g t g a t t t c t t c t g a t a c t g t a
 1 5 0 1 a c g g a g c a g t g g g c a g t g a a c a t t c t c c a g c
 t g a g g t a t a g g a a a c a a c t t g g g g t t g t a c
 1 5 6 1 c a c c a a a c a a a a c a a t a c t a c a a g a g a c c a g a
 g g a c g a c t a t a a a c a g g a a a c c c a a a a g c c 10
 1 6 2 1 t a t c a g a a a t g c c t c a g g a a t g c a g a c a a c t
 g a c t c t a g a t g t c a g t g t g g t a c c a a a g a
 1 6 8 1 a c t g c a g c c c t a g t g a g c t t g a a a g g a g g g t
 c g g a t a c a a c a a g g g c c t c a c t a t c t c a c
 1 7 4 1 t a a g g t g a c c t g a g c c a g g c a t g c t g g c a c a
 c a c c t t t a a t c c t a a c a c t a a g g a g g c a g
 1 8 0 1 a g g c a g g t g a a t t t c t g a g t t c a a g g c c a g c
 c t g a t c t a t a g a t c g a g t t c c a g g a c a g c
 1 8 6 1 c a g g g c t g t t a a c a g a a a a a c a c t g t c t c a g
 a a a a a a a g g g a g t g g g g g c t t g a c a t g g a 20
 1 9 2 1 t t g t t c t t t g a a t a t a a g t a c c a a c a a g g a c
 a c a c t g c t c a c t a a c t t g a t c a c a g g t c t
 1 9 8 1 a g t a c a g t t g c t t c t a a a c a g g t a c t a a a t a
 t a a a t g g c a c a c a c t c t t a a a c a t c a c a c
 2 0 4 1 a c t g t g a t a c a c a c a t a c a c a c a c a c a a
 c a c a c a c a c a c a g g t t t g a a a t t t a c a t a
 2 1 0 1 c a c a a a a g g a a t a a a a t a a t g g c a t a c a c a g
 t a
 配列番号 72 マウス I G S F 6 アミノ酸配列 (NP_109616.1)
 1 m g p v s a r r s r l r p e i s l i l f q v g m v g a c t v y v l q 30
 p g y l e v d y g s d a v t m e c n f s t v g c p p
 61 v p p k s l w f r c g t h q p e a l c l d g c r n e a d k f t v k
 e t l d p d q v f l t v n r l s p n d s a i y i c g i
 121 a f p n e l s p s a k h v g k g t t l v v r e r l f s k e v r s
 f l i v l l a l l s v y i t g v c v t f i v l f k s k s
 181 n g p r s r e t k g s k k k s a r r i f q e i a q e l y h k r y
 v e t s h l p e q e g t d e n r k a l p n p g r a
 配列番号 73 ヒト CD48 転写物 バリエント 1 cDNA 配列 (NM_001778
 .3; CDS: 89-820)
 1 g t t t t g g t a a g t t c c g t t t t t a g c c c c g g c c t t t t 40
 t c t a g c c a g g c t c t c a a c t g t c t c c t
 61 g c g t t g c t g g g a a g t t c t g g a a g g a a g c a t g t g
 c t c c a g a g g t t g g g a t t c g t g t c t g g c
 121 t c t g g a a t t g c t a c t g c t g c c t c t g t c a c t c c
 t g g t g a c c a g c a t t c a a g g t c a c t t g g t
 181 a c a t a t g a c c g t g g t c t c c g g c a g c a a c g t g a
 c t c t g a a c a t c t c t g a g a g c c t g c c t g a
 241 g a a c t a c a a a c a a c t a a c c t g g t t t t a t a c t t
 t c g a c c a g a a g a t t g t a g a a t g g g a t t c
 301 c a g a a a a t c t a a g t a c t t t g a a t c c a a a t t t a 50

```

a a g g c a g g   g t c a g a c t t g   a t c c t c a g a g
 361   t g g c g c a c t g   t a c a t c t c t a   a g g t c c a g a a   a g
a g g a c a a c   a g c a c c t a c a   t c a t g a g g g t
 421   g t t g a a a a a g   a c t g g g a a t g   a g c a a g a a t g   g a
a g a t c a a g   c t g c a a g t g c   t t g a c c c t g t
 481   a c c c a a g c c t   g t c a t c a a a a   t t g a g a a g a t   a g
a a g a c a t g   g a t g a c a a c t   g t t a t c t g a a
 541   a c t g t c a t g t   g t g a t a c c t g   g c g a g t c t g t   a a
a c t a c a c c   t g g t a t g g g g   a c a a a a a g g c c
 601   c t t c c c a a a g   g a g c t c c a g a   a c a g t g t g c t   t g
a a a c c a c c   c t t a t g c c a c   a t a a t t a c t c
 661   c a g g t g t t a t   a c t t g c c a a g   t c a g c a a t t c   t g
t g a g c a g c   a a g a a t g g c a   c g g t c t g c c t
 721   c a g t c c a c c c   t g t a c c c t g g   c c c g g t c c t t   t g
g a g t a g a a   t g g a t t g c a a   g t t g g c t a g t
 781   g g t c a c g g t g   c c c a c c a t t c   t t g g c c t g t t   a c
t t a c c t g a   g a t g a g c t c t   t t t a a c t c a a
 841   g c g a a a c t t c   a a g g c c a g a a   g a t c t t g c c t   g t
t g g t g a t c   a t g c t c c t c a   c c a g g a c a g a
 901   g a c t g t a t a g   g c t g a c c a g a   a g c a t g c t g c   t g
a a t t a t c a   a c g a g g a t t t   t c a a g t t a a c
 961   t t t t a a a t a c   t g g t t a t t a t   t t a a t t t t a t   a t
c c c t t t g t   t g t t t t c t a g   t a c a c a g a g a
1021   t a t a g a g a t a   c a c a t g c t t t   t t t c c c a c c c   a
a a a t t g t g a   c a a c a t t a t g   t g a a t g t t t t
1081   a t t a t t t t t t   a a a a t a a a c a   t t t g a t a t a a   t
t g t c a a t t a   a c t g a a a a a a   a a a a a a a a a a
1141   a a a a a a a a a a   a a a a a

```

配列番号74 ヒトCD48アイソフォーム1アミノ酸配列 (NP_001769.2)

```

1   m c s r g w d s c l   a l e l l l l p l s   l l v t s i q g h l   v h m t
v v s g s n   v t l n i s e s l p   e n y k q l t w f y
 61   t f d q k i v e w d   s r k s k y f e s k   f k g r v r l d p q   s g a
l y i s k v q   k e d n s t y i m r   v l k k t g n e q e
121   w k i k l q v l d p   v p k p v i k i e k   i e d m d d n c y l   k l
s c v i p g e s   v n y t w y g d k r   p f p k e l q n s v
181   l e t t l m p h n y   s r c y t c q v s n   s v s s k n g t v c   l s
p p c t l a r s   f g v e w i a s w l   v v t v p t i l g l
241   l l t

```

配列番号75 ヒトCD48転写物バリエント2 cDNA配列 (NM_001256030.1; CDS: 89-847)

```

1   g t t t t g g t a a g   t t c c g t t t t t   a g c c c c g g c c   t t t t
t c t a g c   c a g g c t c t c a   a c t g t c t c c t
 61   g c g t t g c t g g   g a a g t t c t g g   a a g g a a g c a t   g t g
c t c c a g a   g g t t g g g a t t   c g t g t c t g g c
121   t c t g g a a t t g   c t a c t g c t g c   c t c t g t c a c t   c c
t g g t g a c c   a g c a t t c a a g   g t c a c t t g g t
181   a c a t a t g a c c   g t g g t c t c c g   g c a g c a a c g t   g a
c t c t g a a c   a t c t c t g a g a   g c c t g c c t g a
241   g a a c t a c a a a   c a a c t a a c c t   g g t t t t a t a c   t t

```

```

t c g a c c a g   a a g a t t g t a g   a a t g g g a t t c
301  c a g a a a a t c t   a a g t a c t t t g   a a t c c a a a t t   t a
a a g g c a g g   g t c a g a c t t g   a t c c t c a g a g
361  t g g c g c a c t g   t a c a t c t c t a   a g g t c c a g a a   a g
a g g a c a a c   a g c a c c t a c a   t c a t g a g g g t
421  g t t g a a a a a g   a c t g g g a a t g   a g c a a g a a t g   g a
a g a t c a a g   c t g c a a g t g c   t t g a c c c t g t
481  a c c c a a a g c c t   g t c a t c a a a a   t t g a g a a g a t   a g
a a g a c a t g   g a t g a c a a a c t   g t t a t c t g a a
541  a c t g t c a t g t   g t g a t a c c t g   g c g a g t c t g t   a a
a c t a c a c c   t g g t a t g g g g   a c a a a a g g c c
601  c t t c c c a a a g   g a g c t c c a g a   a c a g t g t g c t   t g
a a a c c a c c   c t t a t g c c a c   a t a a t t a c t c
661  c a g g t g t t a t   a c t t g c c a a g   t c a g c a a t t c   t g
t g a g c a g c   a a g a a t g g c a   c g g t c t g c c t
721  c a g t c c a c c c   t g t a c c c t g g   g t a a g a a g g a   t c
c c t g g g a g   c t g a g g g g g g   c a c a g g g t a a
781  c t g g a g t t g t   t t t g a a c a a a   g a a a g g c t g g   g g
g t c c t a t t   c a g c c t c c t t   g c a c a g t g t g
841  g t g g t g a a t c   c c t a a g g t g t   c t g g g a g a g c   t g
g g a g a c g t   g g g t t c t g c c   a c c a g c t c t a
901  c c a c c a c c t c   c c a g c c a g c t   t a c c t c a a c t   t c
g t g g g g g c   t c a g t g t t c t   c a c c t g c a a a
961  g g a c g t t t g g   g a g a g a t c t c   t g a t a c t c c t   c t
t c c c t c t c   c c g c t c t a a c   a a a g c a t a g t
1021 c c t a a c a t c t   g a g g c c a g g g   t c a t c a t a g a   g
t a g a c t g a a   a c a t c a g g g t   g a g c a g g g a g
1081 a a g g a a g g g c   a a g t g g g c g a   g c a g c t g t c t   a
g a g g g g c t t   c a t t a g a c a g   c c g a a g t c a g
1141 c c a a g g a a a g   a g g g a c c g a g   g t c a t t a g a c   c
g c c a a a g t c   a g c c a g g g a a   a g a g g g a c t g
1201 a g g a g a c g g g   c c t g a g a g a g   g c c g t c g a g g   a
g g c g t g a g a   g c c t g a g c c t   c a g g c g a a g c
1261 t t c t c c t c c c   c a g c c t g a t g   t t c c t a g a t g   a
a c t t a g g a a   g c c a g a t t c c   c c t g t c t c c t
1321 g g g a g g a t c c   a c t c a t g a g t   g t c a c a c c t g   g
c t c t a g a t c   a g g c c t a c a c   t g g t g c t a g c
1381 a t g g g a c a g c   t a a g g c c a t g   g g t t t t a g a g   t
c a g t c a t a c   c t g g g g t c a c   t t c t a g g a c t
1441 g t c a c t t a c t   a g c t a a a c a a   g t t a c t t a g c   t
t c c c c a a g t   c a t g t t c t t c   c t a a a t a a a g
1501 g a c a a a a t a a   c a g t t c c t a t   a a a a a a a a a a   a
a a a a a a

```

配列番号76 ヒトCD48アイソフォーム2アミノ酸配列 (NP_001242959.1)

```

1  m c s r g w d s c l   a l e l l l l p l s   l l v t s i q g h l   v h m t
v v s g s n   v t l n i s e s l p   e n y k q l t w f y
61  t f d q k i v e w d   s r k s k y f e s k   f k g r v r l d p q   s g a
l y i s k v q   k e d n s t y i m r   v l k k t g n e q e
121 w k i k l q v l d p   v p k p v i k i e k   i e d m d d n c y l   k l

```

s c v i p g e s v n y t w y g d k r p f p k e l q n s v

181 l e t t l m p h n y s r c y t c q v s n s v s s k n g t v c l s

p p c t l g k k d p w e l r g a q g n w s c f e q r k a

241 g g p i q p p c t v w w

配列番号77 マウスCD48転写物バリエーション1 cDNA配列(NM_007649.5; CDS:103-825)

1 a t a c g a c t t c c g g t t t t g g g t t t t g c t t c c t g a t
t g a a g g g c a g g g c g c c c t g a c t t c t c t

61 t a c a g t t g t c t c c a g t g t t c t g g g g a a g c t t c t
c t a a g t a t t a t g t g c t t c a t a a a a c a g

121 g g a t g g t g t c t g g t c c t g g a a c t g c t a c t g c t
g c c c t t g g g a a c t g g a t t t c a a g g t c a t

181 t c a a t a c c a g a t a t a a a t g c c a c c a c c g g c a g
c a a t g t a a c c c t g a a a a t c c a t a a g g a c

241 c c a c t t g g a c c a t a t a a a c g t a t c a c c t g g c t
t c a t a c t a a a a a t c a g a a g a t t t t a g a g

301 t a c a a c t a t a a t a g t a c a a a g a c a a t c t t c g a
g t c t g a a t t t a a a g g c a g g g t t t a t c t t

361 g a a g a a a a c a a t g g t g c a c t t c a t a t c t c t a a
t g t c c g g a a a g a g g a c a a a g g t a c c t a c

421 t a c a t g a g a g t g c t g c g t g a a a c t g a g a a c g a
g t t g a a g a t a a c c c t g g a a g t a t t t g a t

481 c c t g t g c c c a a g c c t t c c a t a g a a a t c a a t a a
g a c t g a a g c g t c g a c t g a t t c c t g t c a c

541 c t g a g g c t a t c g t g t g a g g t a a a g g a c c a g c a
t g t t g a c t a t a c t t g g t a t g a g a g c t c g

601 g g a c c t t t c c c c a a a a a g a g t c c a g g a t a t g t
g c t c g a t c t c a t c g t c a c a c c a c a g a a c

661 a a g t c t a c a t t t t a c a c c t g c c a a g t c a g c a a
t c c t g t a a g c a g c a a g a a c g a c a c a g t g

721 t a c t t c a c t c t a c c t t g t g a t c t a g c c a g a t c
t t c t g g a g t a t g t t g g a c t g c a a c t t g g

781 c t a g t g g t c a c a a c a c t c a t c a t t c a c a g g a t
c c t g t t a a c c t g a c a a g a a c t c t t c t c a

841 c c c a a g a a g g c a a c t t g g a a g c a c a g a g t c t t
g c c t t c a t c c c t a g c a g t g t t c c t a g c c

901 a g c g a a g c a a c t c t g g c t c t a t t g g a c a a a g g
a a a a t g t g t t a c t g a a c g t c t g c g a g a g

961 t t t g c a t g c a t g c t c t a t g a a a c a a g c a c a g g
a c c t t g t a c a g t g c t c c a c c a c t g a c c t

1021 g t g t g c c c a g t c c c t t t a c a a a g a t t t c a a a t
c a a c c t t t t a a a a a c t g t g c a t a a t a t c t

1081 a a t t t t a t a t a c c c t a g t t g t t t c c c a a c a t
a t a t t a a a g a t a a a t g c a t t c t t t t t a c c

1141 a a a a t g t g a c t a t a t t a t t t t c a t g t t t t c a
t a t c t c t t t t t a a a a a t a a a t t c t t t t t a a a

1201 a a a c t

配列番号78 マウスCD48アイソフォーム1アミノ酸配列(NP_031675.1)

1 m c f i k q g w c l v l e l l l l l p l g t g f q g h s i p d i n a t

t g s n v t l k i h k d p l g p y k r i t w l h t k

61 n q k i l e y n y n s t k t i f e s e f k g r v y l e e n n g a l

h i s n v r k e d k g t y y m r v l r e t e n e l k i

121 t l e v f d p v p k p s i e i n k t e a s t d s c h l r l s c e

v k d q h v d y t w y e s s g p f p k k s p g y v l d l

181 i v t p q n k s t f y t c q v s n p v s s k n d t v y f t l p c

d l a r s s g v c w t a t w l v v t t l i i h r i l l t

配列番号79 マウスCD48転写物バリエーション2 cDNA配列(NM_001360767.1; CDS:103-558)

1 a t a c g a c t t c c g g t t t t g g g t t t t g c t t c c t g a t 10

t g a a g g g c a g g c g c c c t g a c t t c t c t

61 t a c a g t t g t c t c c a g t g t t c t g g g g a a g c t t c t

c t a a g t a t t a t g t g c t t c a t a a a a c a g

121 g g a t g g t g t c t g g t c c t g g a a c t g c t a c t g c t

g c c c t t g g g a a c t g g a t t t c a a g g t c a t

181 t c a a t a c c a g a t a t a a a t g c c a c c a c c g g c a g

c a a t g t a a c c c t g a a a a t c c a t a a g g a c

241 c c a c t t g g a c c a t a t a a a c g t a t c a c c t g g c t

t c a t a c t a a a a t c a g a a g a t t t t a g a g

301 t a c a a c t a t a a t a g t a c a a a g a c a a t c t t c g a 20

g t c t g a a t t t a a a g g c a g g g t t t a t c t t

361 g a a g a a a a c a a t g g t g c a c t t c a t a t c t c t a a

t g t c c g g a a a g a g g a c a a a g g t a c c t a c

421 t a c a t g a g a g t g c t g c g t g a a a c t g a g a a c g a

g t t g a a g a t a a c c c t g g a a g t a t t t g c c

481 a g a t c t t c t g g a g t a t g t t g g a c t g c a a c t t g

g c t a g t g g t c a c a a c a c t c a t c a t t c a c

541 a g g a t c c t g t t a a c c t g a c a a g a a c t c t t c t c

a c c c a a g a a g g c a a c t t g g a a g c a c a g a

601 g t c t t g c c t t c a t c c c t a g c a g t g t t c c t a g c 30

c a g c g a a g c a a c t c t g g c t c t a t t g g a c

661 a a a g g a a a a t g t g t t a c t g a a c g t c t g c g a g a

g t t t g c a t g c a t g c t c t a t g a a a c a a g c

721 a c a g g a c c t t g t a c a g t g c t c c a c c a c t g a c c

t g t g t g c c c a g t c c t t t a c a a a g a t t t c

781 a a a t c a a c c t t t t a a a a a c t g t g c a t a a t a t c

t a a t t t t a t a t a c c c t a g t t g t t t c c c a

841 a c a t a t a t t a a a g a t a a a t g c a t t c t t t t t t a c

c a a a a t g t g a c t a t a t t a t t t t c a t g t t

901 t t c a t a t c t c t t t t t a a a a t a a a t t c t t t t t a a 40

a a a a c t

配列番号80 マウスCD48アイソフォーム2アミノ酸配列(NP_001347696.1)

1 m c f i k q g w c l v l e l l l l l p l g t g f q g h s i p d i n a t

t g s n v t l k i h k d p l g p y k r i t w l h t k

61 n q k i l e y n y n s t k t i f e s e f k g r v y l e e n n g a l

h i s n v r k e d k g t y y m r v l r e t e n e l k i

121 t l e v f a r s s g v c w t a t w l v v t t l i i h r i l l t

配列番号81 ヒトCD33転写物バリエーション1 cDNA配列(NM_001772.3; CDS:41-1135)

1 t c t g c t c a c a c a g g a a g c c c t g g a a g c t g c t t c c
 t c a g a c a t g c c g c t g c t g c t a c t g c t
 61 g c c c c t g c t g t g g g c a g g g g c c c t g g c t a t g g a
 t c c a a a t t t c t g g c t g c a a g t g c a g g a
 121 g t c a g t g a c g g t a c a g g a g g g t t t g t g c g t c c
 t c g t g c c c t g c a c t t t c t t c c a t c c c a t
 181 a c c c t a c t a c g a c a a g a a c t c c c c a g t t c a t g
 g t t a c t g g t t c c g g g a a g g a g c c a t t a t
 241 a t c c a g g g a c t c t c c a g t g g c c a c a a a c a a g c
 t a g a t c a a g a a g t a c a g g a g g a g a c t c a 10
 301 g g g c a g a t t c c g c c t c c t t g g g g a t c c c a g t a
 g g a a c a a c t g c t c c c t g a g c a t c g t a g a
 361 c g c c a g g a g g a g g g a t a a t g g t t c a t a c t t c t
 t t c g g a t g g a g a g a g g a a g t a c c a a a t a
 421 c a g t t a c a a a t c t c c c c a g c t c t c t g t g c a t g
 t g a c a g a c t t g a c c c a c a g g c c c a a a a t
 481 c c t c a t c c c t g g c a c t c t a g a a c c c g g c c a c t
 c c a a a a a c c t g a c c t g c t c t g t g t c c t g
 541 g g c c t g t g a g c a g g g a a c a c c c c g a t c t t c t
 c c t g g t t g t c a g c t g c c c c c a c c t c c c t 20
 601 g g g c c c c a g g a c t a c t c a c t c c t c g g t g c t c a
 t a a t c a c c c c a c g g c c c c a g g a c c a c g g
 661 c a c c a a c c t g a c c t g t c a g g t g a a g t t c g c t g
 g a g c t g g t g t g a c t a c g g a g a g a a c c a t
 721 c c a g c t c a a c g t c a c c t a t g t t c c a c a g a a c c
 c a a c a a c t g g t a t c t t t c c a g g a g a t g g
 781 c t c a g g g a a a c a a g a g a c c a g a g c a g g a g t g g
 t t c a t g g g g c c a t t g g a g g a g c t g g t g t
 841 t a c a g c c c t g c t c g c t c t t t g t c t c t g c c t c a
 t c t t c t t c a t a g t g a a g a c c c a c a g g a g 30
 901 g a a a g c a g c c a g g a c a g c a g t g g g c a g g a a t g
 a c a c c c a c c c t a c c a c a g g g t c a g c c t c
 961 c c c g a a a c a c c a g a a g a a g t c c a a g t t a c a t g
 g c c c c a c t g a a a c c t c a a g c t g t t c a g g
 1021 t g c c g c c c c t a c t g t g g a g a t g g a t g a g g a g
 c t g c a t t a t g c t t c c c t c a a c t t t c a t g g
 1081 g a t g a a t c c t t c c a a g g a c a c c t c c a c c g a a
 t a c t c a g a g g t c a g g a c c c a g t g a g g a a c
 1141 c c a c a a g a g c a t c a g g c t c a g c t a g a a g a t c
 c a c a t c c t c t a c a g g t c g g g g a c c a a a g g 40
 1201 c t g a t t c t t g g a g a t t t a a c a c c c c a c a g g c
 a a t g g g t t t a t a g a c a t t a t g t g a g t t t c
 1261 c t g c t a t a t t a a c a t c a t c t t a g a c t t t t g c a
 a g c a g a g a g t c g t g g a a t c a a a t c t g t g c
 1321 t c t t t c a t t t t g c t a a g t g t a t g a t g t c a c a c
 a a g c t c c t t a a c c t t c c a t g t c t c c a t t t
 1381 t c t t c t c t g t g a a g t a g g t a t a a g a a g t c c t
 a t c t c a t a g g g a t g c t g t g a g c a t t a a a t
 1441 a a a g g t a c a c a t g g a a a a c a c c a g t c
 配列番号82 ヒトCD33アイソフォーム1アミノ酸配列 (NP_001763.3 50

)

1 m p l l l l l p l l w a g a l a m d p n f w l q v q e s v t v q e g
 l c v l v p c t f f h p i p y y d k n s p v h g y w
 61 f r e g a i i s r d s p v a t n k l d q e v q e e t q g r f r l l
 g d p s r n n c s l s i v d a r r r d n g s y f f r m
 121 e r g s t k y s y k s p q l s v h v t d l t h r p k i l i p g t
 l e p g h s k n l t c s v s w a c e q g t p p i f s w l
 181 s a a p t s l g p r t t h s s v l i i t p r p q d h g t n l t c
 q v k f a g a g v t t e r t i q l n v t y v p q n p t t
 241 g i f p g d g s g k q e t r a g v v h g a i g g a g v t a l l a 10
 l c l c l i f f i v k t h r r k a a r t a v g r n d t h
 301 p t t g s a s p k h q k k s k l h g p t e t s s c s g a a p t v
 e m d e e l h y a s l n f h g m n p s k d t s t e y s e
 361 v r t q
 配列番号83 ヒトCD33転写物バリエント2 cDNA配列(NM__001082
 618.1;CDS:41-754)
 1 t c t g c t c a c a c a g g a a g c c c t g g a a g c t g c t t c c
 t c a g a c a t g c c g c t g c t g c t a c t g c t
 61 g c c c c t g c t g t g g g c a g a c t t g a c c c a c a g g c c
 c a a a a t c c t c a t c c c t g g c a c t c t a g a 20
 121 a c c c g g c c a c t c c a a a a a c c t g a c c t g c t c t g
 t g t c c t g g g c c c t g t g a g c a g g g a a c a c c
 181 c c c g a t c t t c t c c t g g t t g t c a g c t g c c c c c a
 c c t c c c t g g g c c c c a g g a c t a c t c a c t c
 241 c t c g g t g c t c a t a a t c a c c c c a c g g c c c c a g g
 a c c a c g g c a c c a a c c t g a c c t g t c a g g t
 301 g a a g t t c g c t g g a g c t g g t g t g a c t a c g g a g a
 g a a c c a t c c a g c t c a a c g t c a c c t a t g t
 361 t c c a c a g a a c c c a a c a a c t g g t a t c t t t c c a g
 g a g a t g g c t c a g g g a a a c a a g a g a c c a g 30
 421 a g c a g g a g t g g t t c a t g g g g c c a t t g g a g g a g
 c t g g t g t t a c a g c c c t g c t c g c t c t t t g
 481 t c t c t g c c t c a t c t t c t t c a t a g t g a a g a c c c
 a c a g g a g g a a a g c a g c c a g g a c a g c a g t
 541 g g g c a g g a a t g a c a c c c a c c c t a c c a c a g g g t
 c a g c c t c c c c g a a a c a c c a g a a g a a g t c
 601 c a a g t t a c a t g g c c c c a c t g a a a c c t c a a g c t
 g t t c a g g t g c c g c c c c t a c t g t g g a g a t
 661 g g a t g a g g a g c t g c a t t a t g c t t c c c t c a a c t
 t t c a t g g g a t g a a t c c t t c c a a g g a c a c 40
 721 c t c c a c c g a a t a c t c a g a g g t c a g g a c c c a g t
 g a g g a a c c c a c a a g a g c a t c a g g c t c a g
 781 c t a g a a g a t c c a c a t c c t c t a c a g g t c g g g g a
 c c a a a g g c t g a t t c t t g g a g a t t a a c a
 841 c c c c a c a g g c a a t g g g t t t a t a g a c a t t a t g t
 g a g t t t c c t g c t a t a t t a a c a t c a t c t t
 901 a g a c t t t g c a a g c a g a g a g t c g t g g a a t c a a a
 t c t g t g c t c t t t c a t t t g c t a a g t g t a t
 961 g a t g t c a c a c a a g c t c c t t a a c c t t c c a t g t c
 t c c a t t t t c t t c t c t g t g a a g t a g g t a t 50

1021 aagaagtcct atctcatagg gatgctgtga g
cattaaata aaggtacaca tggaaaacac

1081 cagtc

配列番号84 ヒトCD33アイソフォーム2アミノ酸配列 (NP_001076087.1)

1 mp l l l l l p l l w a d l t h r p k i l i p g t l e p g h s k n l
t c s v s w a c e q g t p p i f s w l s a a p t s l

61 g p r t t h s s v l i i t p r p q d h g t n l t c q v k f a g a g
v t t e r t i q l n v t y v p q n p t t g i f p g d g

121 s g k q e t r a g v v h g a i g g a g v t a l l a l c l c l i f 10
f i v k t h r r k a a r t a v g r n d t h p t t g s a s

181 p k h q k k s k l h g p t e t s s c s g a a p t v e m d e e l h
y a s l n f h g m n p s k d t s t e y s e v r t q

配列番号85 ヒトCD33転写物バリエーション3 cDNA配列 (NM_001177608.1; CDS:41-973)

1 t c t g c t c a c a c a g g a a g c c c t g g a a g c t g c t t c c
t c a g a c a t g c c g c t g c t g c t a c t g c t

61 g c c c c t g c t g t g g g c a g g g g c c c t g g c t a t g g a
t c c a a a t t t c t g g c t g c a a g t g c a g g a

121 g t c a g t g a c g g t a c a g g a g g g t t t g t g c g t c c 20
t c g t g c c c t g c a c t t t c t t c c a t c c c a t

181 a c c c t a c t a c g a c a a g a a c t c c c c a g t t c a t g
g t t a c t g g t t c c g g g a a g g a g c c a t t a t

241 a t c c a g g g a c t c t c c a g t g g c c a c a a a c a a g c
t a g a t c a a g a a g t a c a g g a g g a g a c t c a

301 g g g c a g a t t c c g c c t c c t t g g g g a t c c c a g t a
g g a a c a a c t g c t c c c t g a g c a t c g t a g a

361 c g c c a g g a g g a g g g a t a a t g g t t c a t a c t t c t
t t c g g a t g g a g a g a g g a a g t a c c a a a t a

421 c a g t t a c a a a t c t c c c c a g c t c t c t g t g c a t g 30
t g a c a g a c t t g a c c c a c a g g c c c a a a a t

481 c c t c a t c c c t g g c a c t c t a g a a c c c g g c c a c t
c c a a a a a c c t g a c c t g c t c t g t g t c c t g

541 g g c c t g t g a g c a g g g a a c a c c c c g a t c t t c t
c c t g g t t g t c a g c t g c c c c c a c c t c c c t

601 g g g c c c c a g g a c t a c t c a c t c c t c g g t g c t c a
t a a t c a c c c c a c g g c c c c a g g a c c a c g g

661 c a c c a a c c t g a c c t g t c a g g t g a a g t t c g c t g
g a g c t g g t g t g a c t a c g g a g a g a a c c a t

721 c c a g c t c a a c g t c a c c t a t g t t c c a c a g a a c c 40
c a a c a a c t g g t a t c t t t c c a g g a g a t g g

781 c t c a g g g a a a c a a g a g a c c a g a g c a g g a g t g g
t t c a t g g g g c c a t t g g a g g a g c t g g t g t

841 t a c a g c c c t g c t c g c t c t t t g t c t c t g c c t c a
t c t t c t t c a t a g t g a a g a c c c a c a g g a g

901 g a a a g c a g c c a g g a c a g c a g t g g g c a g g a a t g
a c a c c c a c c c t a c c a c a g g g t c a g c c t c

961 c c c g g t a c g t t g a g g c c a a c a g a t c a g g a g a t
g a t g g c c a t t g a a a a g a t a g t t t c t t g g

1021 c c g g g c a c a g t g t t t c a c a c c t g c a a t c c c a 50

g c a c c t t t g g a g g c c a a g g c g g g c g g a t c
 1081 a c g a g g t c a g g a g a t t g a g a c t a t c c t g
 配列番号86 ヒトCD33アイソフォーム3アミノ酸配列 (NP_001171079.1)

1 m p l l l l l p l l w a g a l a m d p n f w l q v q e s v t v q e g
 l c v l v p c t f f h p i p y y d k n s p v h g y w
 61 f r e g a i i s r d s p v a t n k l d q e v q e e t q g r f r l l
 g d p s r n n c s l s i v d a r r r d n g s y f f r m
 121 e r g s t k y s y k s p q l s v h v t d l t h r p k i l i p g t
 l e p g h s k n l t c s v s w a c e q g t p p i f s w l
 181 s a a p t s l g p r t t h s s v l i i t p r p q d h g t n l t c
 q v k f a g a g v t t e r t i q l n v t y v p q n p t t
 241 g i f p g d g s g k q e t r a g v v h g a i g g a g v t a l l a
 l c l c l i f f i v k t h r r k a a r t a v g r n d t h

10

301 p t t g s a s p v r
 配列番号87 ヒトLST1転写物バリエント1 cDNA配列 (NM_007161.3; CDS:101-415)

1 a t g a g g a a c t t g a g g c a a g t c a c c a g c c c c t g a t
 c a t t t t c g c c t a a a a g a g c a a g g a c t a
 61 g a g t t c c t g a c c t c c a g g c c a g t c c c t g a t c c c
 t g a c c t a a t g t t a t c g c g g a a t g a t g a
 121 t a t a t g t a t c t a c g g g g g c c t g g g g c t g g g c g
 g g c t c c t g c t t c t g g c a g t g g t c c t t c t
 181 g t c c g c c t g c c t g t g t t g g c t g c a t c g a a g a g
 t a a a g a g g c t g g a g a g g a g c t g g c a c c t
 241 t c t g t c c t g g t c c c a g g c c c a g g g c t c c t c a g
 a g c a g g a a c t c c a c t a t g c a t c t c t g c a
 301 g a g g c t g c c a g t g c c c a g c a g t g a g g g a c c t g
 a c c t c a g g g g c a g a g a c a a g a g a g g c a c
 361 c a a g g a g g a t c c a a g a g c t g a c t a t g c c t g c a
 t t g c t g a g a a c a a a c c c a c c t g a g c a c c
 421 c c a g a c a c c t t c c t c a a c c c a g g c g g g t g g a c
 a g g g t c c c c c t g t g g t c c a g c c a g t a a a
 481 a a c c a t g g t c c c c c a c t t c t g t g t c t c a g t c
 c t c t c a g t c c a t c t c g a g c c t c c g t t c a
 541 a a t t g a t c a t c a t c a a a a c t t a t g t g g c t t t t
 t g a c c t t t g a a t a g g g a a t t t t t t a a a t
 601 t t t t t a a a a a t t a a a a t a a a a a a a c a c a t g g
 c t c a c c c t t c c a c c c a a a a a a

20

30

配列番号88 ヒトLST1アイソフォーム1アミノ酸配列 (NP_009092.3)

1 m l s r n d d i c i y g g l g l g g l l l l a v v l l s a c l c w l
 h r r v k r l e r s w h l l s w s q a q g s s e q e
 61 l h y a s l q r l p v p s s e g p d l r g r d k r g t k e d p r a
 d y a c i a e n k p t

配列番号89 ヒトLST1転写物バリエント2 cDNA配列 (NM_205837.2; CDS:210-410)

1 a c t t c a g c c c t a g c a g c a t c t g c c t g t g g g a a g c
 a g c t c t c c a c a c c a g c c a a g g g g g c c
 61 c c c a c a c t c c c g c g c t g c t c t g c g g c t c a g g g a

40

50

```

g c a g c c c   a c c t g c t g g a   t g a g g a a c t t
 121   g a g g c a a g t c   a c c a g c c c c t   g a t c a t t t c g   c c
t a a a a g a g   c a a g g a c t a g   a g t t c c t g a c
 181   c t c c a g g c c a   g t c c c t g a t c   c c t g a c c t a a   t g
t t a t c g c g   g a a t g a t g a t   a t a t g t a t c t
 241   a c g g g g g c c t   g g g g c t g g g c   g g g c t c c t g c   t t
c t g g c a g t   g g t c c t t c t g   t c c g c c t g c c
 301   t g t g t t g g c t   g c a t c g a a g a   g c a c c t t c t g   t c
c t g g t c c c   a g g c c c a g g g   c t c c t c a g a g
 361   c a g g a a c t c c   a c t a t g c a t c   t c t g c a g a g g   c t
g c c a g t g c   c c a g c a g t g a   g g g a c c t g a c
 421   c t c a g g g g c a   g a g a c a a g a g   a g g c a c c a a g   g a
g g a t c c a a   g a g c t g a c t a   t g c c t g c a t t
 481   g c t g a g a a c a   a a c c c a c c t g   a g c a c c c c a g   a c
a c c t t c c t   c a a c c c a g g c   g g g t g g a c a g
 541   g g t c c c c c t g   t g g t c c a g c c   a g t a a a a a c c   a t
g g t c c c c c   c a c t t c t g t g   t c t c a g t c c t
 601   c t c a g t c c a t   c t c g a g c c t c   c g t t c a a a t t   g a
t c a t c a t c   a a a a c t t a t g   t g g c t t t t t g
 661   a c c t t t g a a t   a g g g a a t t t t   t t a a a t t t t t   t a
a a a a t t a a   a a t a a a a a a a   a c a c a t g g c t
 721   c a c c c t t c c a   c c c a a a a a a

```

配列番号90 ヒトLST1アイソフォーム2アミノ酸配列 (NP_995309.2)

```

 1 m l s r n d d i c i   y g g l g l g g l l   l l a v v l l s a c   l c w l
h r r a p s   v l v p g p g l l r   a g t p l c i s a e
 61   a a s a q q
配列番号91 ヒトLST1転写物バリエント3 cDNA配列 (NM_205838
.2; CDS: 238-438)
 1   g c t g g g g a g g   a a c c c a g g c t   g g g g g a g a a g   t t a a
a g c c a g   a g g a g g g g c a   g g a a t g t c t g
 61   a g g t g g c a a c   a c t t c t c t t c   a g c c a g a c a g   c a c
t g g c c a g   t t t g g a g t c t   g t c c a t c c t g
 121   c a g g c c a c a a   g c t c t g g a t g   a g g a a c t t g a   g g
c a a g t c a c   c a g c c c c t g a   t c a t t t c g c c
 181   t a a a a g a g c a   a g g a c t a g a g   t t c c t g a c c t   c c
a g g c c a g t   c c c t g a t c c c   t g a c c t a a t g
 241   t t a t c g c g g a   a t g a t g t a a a   g a g g c t g g a g   a g
g a g c t g g g   c c c a g g g c t c   c t c a g a g c a g
 301   g a a c t c c a c t   a t g c a t c t c t   g c a g a g g c t g   c c
a g t g c c c a   g c a g t g a g g g   a c c t g a c c t c
 361   a g g g g c a g a g   a c a a g a g a g g   c a c c a a g g a g   g a
t c c a a g a g   c t g a c t a t g c   c t g c a t t t g c t
 421   g a g a a c a a a c   c c a c c t g a g c   a c c c c a g a c a   c c
t t c c t c a a   c c c a g g c g g g   t g g a c a g g g t
 481   c c c c c t g t g g   t c c a g c c a g t   a a a a a c c a t g   g t
c c c c c c a c   t t c t g t g t c t   c a g t c c t c t c
 541   a g t c c a t c t c   g a g c c t c c g t   t c a a a t t g a t   c a
t c a t c a a a   a c t t a t g t g g   c t t t t t g a c c
 601   t t t g a a t a g g   g a a t t t t t t a   a a t t t t t t t a a   a a

```

a t t a a a a t a a a a a a a a c a c a t g g c t c a c
6 6 1 c c t t c c a c c c a a a a a a

配列番号 92 ヒト L S T 1 アイソフォーム 3 アミノ酸配列 (NP_995310.2)

1 m l s r n d v k r l e r s w a q g s s e q e l h y a s l q r l p v p
s s e g p d l r g r d k r g t k e d p r a d y a c i
6 1 a e n k p t

配列番号 93 ヒト L S T 1 転写物バリエント 4 c D N A 配列 (NM_205839.2; CDS: 238-531)

1 g c t g g g g a g g a a c c c a g g c t g g g g g a g a a g t t a a 10
a g c c a g a g g a g g g g c a g g a a t g t c t g

6 1 a g g t g g c a a c a c t t c t c t t c a g c c a g a c a g c a c
t g g c c a g t t t g g a g t c t g t c c a t c c t g

1 2 1 c a g g c c a c a a g c t c t g g a t g a g g a a c t t g a g g
c a a g t c a c c a g c c c c t g a t c a t t t c g c c

1 8 1 t a a a a g a g c a a g g a c t a g a g t t c c t g a c c t c c
a g g c c a g t c c c t g a t c c c t g a c c t a a t g

2 4 1 t t a t c g c g g a a t g a t g a t a t a t g t a t c t a c g g
g g g c c t g g g g c t g g g c g g g c t c c t g c t t

3 0 1 c t g g c a g t g g t c c t t c t g t c c g c c t g c c t g t g 20
t t g g c t g c a t c g a a g a g t a a a g a g g c t g

3 6 1 g a g a g g a g c t g g g c c c a g g g c t c c t c a g a g c a
g g a a c t c c a c t a t g c a t c t c t g c a g a g g

4 2 1 c t g c c a g t g c c c a g c a g t g a g g g a c c t g a c c t
c a g g g g c a g a g a c a a g a g a g g c a c c a a g

4 8 1 g a g g a t c c a a g a g c t g a c t a t g c c t g c a t t g c
t g a g a a c a a a c c c a c c t g a g c a c c c c a g

5 4 1 a c a c c t t c c t c a a c c c a g g c g g g t g g a c a g g g
t c c c c c t g t g g t c c a g c c a g t a a a a a c c

6 0 1 a t g g t c c c c c c a c t t c t g t g t c t c a g t c c t c t 30
c a g t c c a t c t c g a g c c t c c g t t c a a a t t

6 6 1 g a t c a t c a t c a a a a c t t a t g t g g c t t t t t g a c
c t t t g a a t a g g g a a t t t t t t a a a t t t t t

7 2 1 t a a a a a t t a a a a t a a a a a a a a c a c a t g g c t c a
c c c t t c c a c c c a a a a a a

配列番号 94 ヒト L S T 1 アイソフォーム 4 アミノ酸配列 (NP_995311.2)

1 m l s r n d d i c i y g g l g l g g l l l l a v v l l s a c l c w l
h r r v k r l e r s w a q g s s e q e l h y a s l q

6 1 r l p v p s s e g p d l r g r d k r g t k e d p r a d y a c i a e 40
n k p t

配列番号 95 ヒト L S T 1 転写物バリエント 5 c D N A 配列 (NM_205840.2; CDS: 101-280)

1 a t g a g g a a c t t g a g g c a a g t c a c c a g c c c c t g a t
c a t t t c g c c t a a a a g a g c a a g g a c t a

6 1 g a g t t c c t g a c c t c c a g g c c a g t c c c t g a t c c c
t g a c c t a a t g t t a t c g c g g a a t g a t g a

1 2 1 t a t a t g t a t c t a c g g g g g c c t g g g g c t g g g c g
g g c t c c t g c t t c t g g c a g t g g t c c t t c t

1 8 1 g t c c g c c t g c c t g t g t t g g c t g c a t c g a a g a g 50

g c c c a g g g c t c c t c a g a g c a g g a a c t c c
 241 a c t a t g c a t c t c t g c a g a g g c t g c c a g t g c c c
 a g c a g t g a g g g a c c t g a c c t c a g g g g c a
 301 g a g a c a a g a g a g g c a c c a a g g a g g a t c c a a g a
 g c t g a c t a t g c c t g c a t t g c t g a g a a c a
 361 a a c c c a c c t g a g c a c c c c a g a c a c c t t c c t c a
 a c c c a g g c g g g t g g a c a g g g t c c c c c t g
 421 t g g t c c a g c c a g t a a a a a c c a t g g t c c c c c c a
 c t t c t g t g t c t c a g t c c t c t c a g t c c a t
 481 c t c g a g c c t c c g t t c a a a t t g a t c a t c a t c a a
 a a c t t a t g t g g c t t t t t g a c c t t t g a a t
 541 a g g g a a t t t t t t a a a a t t t t t t a a a a a t t a a a a
 t a a a a a a a a c a c a t g g c t c a c c c t t c c a
 601 c c c a a a a a a

配列番号96 ヒトLST1アイソフォーム5アミノ酸配列 (NP_995312.2)

1 m l s r n d d i c i y g g l g l g g l l l l a v v l l s a c l c w l
 h r r g p g l l r a g t p l c i s a e a a s a q q

配列番号97 ヒトLST1転写物バリエーション6 cDNA配列 (NM_001166538.1; CDS:101-322)

1 a t g a g g a a c t t g a g g c a a g t c a c c a g c c c c t g a t
 c a t t t c g c c t a a a a g a g c a a g g a c t a
 61 g a g t t c c t g a c c t c c a g g c c a g t c c c t g a t c c c
 t g a c c t a a t g t t a t c g c g g a a t g a t g t
 121 a a a g a g g c t g g a g a g g a g c t g g c a c c t t c t g t
 c c t g g t c c c a g g c c c a g g g c t c c t c a g a
 181 g c a g g a a c t c c a c t a t g c a t c t c t g c a g a g g c
 t g c c a g t g c c c a g c a g t g a g g g a c c t g a
 241 c c t c a g g g g c a g a g a c a a g a g a g g c a c c a a g g
 a g g a t c c a a g a g c t g a c t a t g c c t g c a t
 301 t g c t g a g a a c a a a c c c a c c t g a g c a c c c c a g a
 c a c c t t c c t c a a c c c a g g c g g g t g g a c a
 361 g g g t c c c c c t g t g g t c c a g c c a g t a a a a a c c a
 t g g t c c c c c c a c t t c t g t g t c t c a g t c c
 421 t c t c a g t c c a t c t c g a g c c t c c g t t c a a a t t g
 a t c a t c a t c a a a a c t t a t g t g g c t t t t t
 481 g a c c t t t g a a t a g g g a a t t t t t t a a a t t t t t t t
 a a a a a t t a a a a t a a a a a a a a a c a c a t g g c
 541 t c a c c c t t c c a c c c a a a a a a

配列番号98 ヒトLST1アイソフォーム6アミノ酸配列 (NP_001160010.1)

1 m l s r n d v k r l e r s w h l l s w s q a q g s s e q e l h y a s
 l q r l p v p s s e g p d l r g r d k r g t k e d p

61 r a d y a c i a e n k p t

配列番号99 ヒトTNFAIP8L2 cDNA配列 (NM_024575.4; CDS:127-681)

1 g g c c a a g c c a a a g g g c t c t c a c a c t a a g t g a a g c
 t t c t c c a t t c t g t a a g c t t t c c g g g a
 61 a c a t c c a a g g c a a g a c t g g c a c c c a g c a c a g c a
 g t g a c t g a c c a c a t a c c c c a c t c t c c a

10

20

30

40

50

121 ggacccatgg agtccttcag ctcaaagagc ct
 ggcaactgc aagcagagaa gaagcctactg
 181 agtaagatgg cggggtcgcctc tgtggcctcat ct
 cttcatag atgagacaaag cagtgaagggtg
 241 ctatagatgagc tctaccgtgtgt gtc caaaggag ta
 cacgcaca gccgggcccca ggcccagcgc
 301 gtgatcaagg acctgatcaa agtggccatc aa
 ggtggcctg tgcctgcaccg caatggcctcc
 361 tttggcccca gtgagcctgggc cctggcctacc cg
 ctttctgcc agaagcctgcg gcagggtgccc 10
 421 atgacggcac tttagcctttgg tgagggtagac tt
 cacccttcg aggcctgctgtt tctggcctggc
 481 ctgctgaccg agtgc cgggga tgtgctgcta ga
 gttgggtgg aacacccacct cacgcccaag
 541 tcacatgggcc gcattccgccca cgtgttttgat ca
 cttctctg acccagggtct gctcacggcc
 601 ctctatggggc ctgactttcac tcagcacctt gg
 caagatct gtgacgggact caggaagcctg
 661 ctagacgaag ggaagcctctg agagccctga gc
 ctagcacaca ttccacccttg acaaaaatgggt 20
 721 tgactgagaaa aacacagata atggggccttcc ta
 accctgct caccctggcac taacactttt
 781 caatcttccag gcttccattcc ttcccaagag tg
 ctttttgac tctgagacca gccccacccccc
 841 aaacagcctag tggagaaaggga gcaatgctga gg
 ggtgaggc ctctctccca ctccagccccc
 901 aggacaggaa acagaactgc ctgaaaaagg tg
 aagtga aa cttggtatctc tatttctccc
 961 ataaggggact tctgaaacag ggaagccccc tc
 ccatgtga accaaggga aa ggaggcacag 30
 1021 cccagagaaac cccctttggggg atactaaaga c
 agaagagggg gaagggtggcc cttagagaca
 1081 gagccttggac agatgcccaga ggctctgttcc c
 agagtgcag gaagaaggggg ctaggggcagg
 1141 ggagattcttc atagggggaaa taaaactact a
 aaatatgaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa
 配列番号100 ヒトTNFAIP8L2アミノ酸配列 (NP_078851. 2)
 1 mesfssksla lqaekklslsk magrsvahlf idet
 ssevl d elyrvskeyt hsrpqaqrv i
 61 kdlikvaikv avlhrngsf g pselalatr f rqk 40
 lrqgam t alsfgevdf t feaavlagl l
 121 tecrdvlllel vehhltpksh gri rhvf d h f sd
 pgl l taly gpdf tqhlgk icdgl rklld
 181 egkl
 配列番号101 マウスTNFAIP8L2 cDNA配列 (NM_027206. 2
 ; CDS: 93-647)
 1 gctcttcagaa acatccaagg ccagactggc accc
 agcacaca cggcagccgg ttgacctcttc
 61 cagtgactga tcacacaccg accgcaagca cca
 tggaggtc cttcagctca aagaggtctgg 50

1 2 1 c a c t a c a a g c g g a g a a g a a g c t g c t g a g t a a a
 a t g g c t g g t c g g t c c g t g g c g c a t c t c t
 1 8 1 t t a t c g a c g a g a c c a g c a g c g a g g t g c t a g a c
 g a g c t t t a c c g c g t g t c c a a a g a a t a c a
 2 4 1 c g c a c a g c c g g c c c a a g g c a c a g c g g g t g a t c
 a a a g a c c t c a t c a a g g t a g c g g t t a a a g
 3 0 1 t g g c t g t g c t g c a c c g c a g t g g c t g c t t t g g c
 c c t g g g g a g c t g g g c t c t g g c t a c a c g a t
 3 6 1 t t c g t c a g a a g c t a c g g c a g g g c g c c a t g a c c
 g c a c t t a g c t t c g g t g a g g t g g a c t t c a 10
 4 2 1 c c t t t g a g g c t g c c g t g c t a g c a g g t c t g c t c
 g t c g a g t g c c g g g a c a t t c t g c t g g a g c
 4 8 1 t g g t g g a g c a c c a c c t c a c a c c c a a g t c a c a t
 g a c c g c a t c a g g c a c g t g t t t g a t c a c t
 5 4 1 a c t c t g a c c c c g a c c t g c t g g c t g c c c t c t a t
 g g g c c t g a c t t c a c t c a g c a c c t t g g c a
 6 0 1 a g a t c t g t g a t g g g c t c c g g a a g c t g c t g g a c
 g a g g g c a a g c t c t g a a g c t c c g g a g c t c
 6 6 1 a g c a c a c t g g a c t t t g g c a a a a t g a c t g a c t g
 g g a a a t g a c a c a t c g g g c t c t c t a a c c c 20
 7 2 1 t g c a c c a a t g c t t c t c g a t c c c c t g g c t t c a c
 t c t c t c c c a a g a g t g c t a t a g a c a c t g a
 7 8 1 g g c c a c c c c c a c c c c c a a a c t a c t g c t g g g g c
 a a a g c a a g g c t g a a c t g a g t g a g g c g g c
 8 4 1 t c t c g c t c c c a t c c a g t t c c a g t a a a g g a a a c
 a g c t g a c t g a a g a a g a a g t g a a a c t c a g
 9 0 1 g t c c g c t t c t c c c g g g a g g g c t g c c c a g a a c c
 g g g g g a t c c t c c t c c t c c a c a a a c c c g a
 9 6 1 g g a a g g g g a c a c t a a a g g c c a c a c g c a g g a a g
 g t g g t c a t t a g a g a c c t c c t g g a t c t a g 30
 1 0 2 1 a g t t g g a g g c a g c a c t a g g a c a c a t a c a g a c
 g c t g t g t t c c a g a g c t t c t a g a a g g a g c t
 1 0 8 1 g g g g g a a g g g a g g c a c a g g g g a a a t a a a a c c
 a c t a a a g c a t g
 配列番号102 マウスTNFAIP8L2アミノ酸配列(NP_081482.1)
 1 m e s f s s k s l a l q a e k k l l s k m a g r s v a h l f i d e t
 s s e v l d e l y r v s k e y t h s r p k a q r v i
 6 1 k d l i k v a v k v a v l h r s g c f g p g e l a l a t r f r q k
 l r q g a m t a l s f g e v d f t f e a a v l a g l l
 1 2 1 v e c r d i l l e l v e h h l t p k s h d r i r h v f d h y s d 40
 p d l l a a l y g p d f t q h l g k i c d g l r k l l d
 1 8 1 e g k l
 配列番号103 ヒトSPI1転写物バリエント1 cDNA配列(NM_001080547.1; CDS: 224-1039)
 1 g a c t a t c t c c c a g c g g c a g g c c c t t c g a t a a a a t
 c a g g a a c t t g t g c t g g c c c t g c a a t g
 6 1 t c a a g g g a g g g g g c t c a c c c a g g g c t c c t g t a g
 c t c a g g g g g c a g g c c t g a g c c c t g c a c
 1 2 1 c c g c c c c a c g a c c g t c c a g c c c c t g a c g g g g c
 a c c c c a t c c t g a g g g g c t c t g c a t t g g c 50

1	8	1	c	c	c	c	a	c	c	g	a	g	t	c	g	a	c	t	c	g	g
a	g	c	c	c	g	g	c	t	g	g	a	t	g	t	t	a	c	a	g	g	c
2	4	1	a	a	t	g	g	a	a	g	g	g	t	t	t	c	c	c	c	t	c
c	a	t	c	a	g	a	a	g	a	c	c	t	g	g	t	g	c	c	c	t	a
3	0	1	g	g	a	t	c	t	a	t	a	c	c	a	a	c	g	c	a	c	a
a	c	c	c	c	t	a	t	c	t	c	a	g	c	a	g	t	g	a	t	g	a
3	6	1	c	c	a	t	a	g	c	g	a	c	c	a	t	t	a	c	t	g	g
a	c	c	a	c	g	t	g	c	a	c	a	g	c	g	a	g	t	t	c	c	a
4	2	1	c	g	c	c	g	a	g	a	a	c	a	a	c	t	t	c	a	c	a
t	g	c	a	g	c	c	c	c	g	c	a	g	c	t	g	c	a	g	c	t	c
4	8	1	c	c	g	c	c	a	c	a	t	g	g	a	g	c	a	g	a	t	g
t	c	g	a	t	a	c	c	c	a	t	g	g	t	g	c	c	a	c	c	c	a
5	4	1	c	a	g	t	c	t	t	g	g	c	c	a	c	c	a	g	g	t	c
g	g	a	t	g	t	g	c	c	t	c	c	a	g	t	a	c	c	c	t	g	t
6	0	1	c	c	c	a	g	c	c	c	a	g	c	t	c	a	g	a	t	g	a
g	c	g	a	g	c	g	g	c	a	g	a	g	c	c	c	c	c	a	c	t	g
6	6	1	g	t	c	t	g	a	c	g	g	c	g	a	t	g	g	c	c	t	g
g	g	c	c	t	g	g	g	c	t	c	c	t	g	c	c	t	g	g	a	g	c
7	2	1	c	a	g	c	a	a	g	a	a	g	a	a	t	c	c	g	c	c	t
t	g	t	t	g	g	a	c	c	t	g	c	t	c	c	g	c	a	g	c	g	a
7	8	1	g	a	a	g	g	a	c	a	g	c	a	t	c	t	g	g	t	g	g
a	g	g	g	c	a	c	c	t	t	c	c	a	g	t	t	c	t	c	g	t	c
8	4	1	c	a	a	g	g	a	g	g	c	g	c	t	g	g	c	g	c	a	c
a	g	a	a	g	g	g	c	a	a	c	c	g	c	a	a	g	a	a	g	a	t
9	0	1	c	c	a	g	a	a	g	a	t	g	g	c	g	c	g	c	g	c	g
g	c	a	a	g	a	c	g	g	g	c	g	a	g	g	t	c	a	a	g	a	a
9	6	1	g	a	a	g	a	a	g	c	t	c	a	c	c	a	g	t	t	c	a
t	g	c	t	g	g	g	c	c	g	c	g	g	g	g	g	c	c	t	g	g	c
1	0	2	1	g	c	g	c	c	a	c	c	c	g	c	c	c	a	c	t	g	a
c	g	c	c	g	g	g	c	c	c	g	c	c	a	g	g	c	c	t	c	g	c
1	0	8	1	c	c	a	t	a	g	c	a	t	t	a	a	g	c	c	c	t	c
a	c	a	g	g	g	a	g	g	a	c	g	c	t	c	c	c	g	g	g	c	c
1	1	4	1	c	a	g	g	a	c	t	g	t	g	g	c	g	g	c	c	g	g
c</																					

181 l r s g d m k d s i w w v d k d k g t f q f s s k h k e a l a h
r w g i q k g n r k k m t y q k m a r a l r n y g k t g

241 e v k k v k k k l t y q f s g e v l g r g g l a e r r h p p h

配列番号105 ヒトSPI1転写物バリエーション2 cDNA配列(NM_003120.2; CDS:224-1036)

1 g a c t a t c t c c c a g c g g c a g g c c c t t c g a t a a a a t
c a g g a a c t t g t g c t g g c c c t g c a a t g

61 t c a a g g g a g g g g g c t c a c c c a g g g c t c c t g t a g
c t c a g g g g g c a g g g c c t g a g c c c t g c a c

121 c c g c c c c a c g a c c g t c c a g c c c c t g a c g g g g c 10
a c c c c a t c c t g a g g g g c t c t g c a t t g g c

181 c c c c a c c g a g g c a g g g g a t c t g a c c g a c t c g g
a g c c c g g c t g g a t g t t a c a g g c g t g c a a

241 a a t g g a a g g g t t t c c c c t c g t c c c c c c t c c a t
c a g a a g a c c t g g t g c c c t a t g a c a c g g a

301 t c t a t a c c a a c g c c a a a c g c a c g a g t a t t a c c
c c t a t c t c a g c a g t g a t g g g g a g a g c c a

361 t a g c g a c c a t t a c t g g g a c t t c c a c c c c c a c c
a c g t g c a c a g c g a g t t c g a g a g c t t c g c

421 c g a g a a c a a c t t c a c g g a g c t c c a g a g c g t g c 20
a g c c c c c g c a g c t g c a g c a g c t c t a c c g

481 c c a c a t g g a g c t g g a g c a g a t g c a c g t c c t c g
a t a c c c c c a t g g t g c c a c c c c a t c c c a g

541 t c t t g g c c a c c a g g t c t c c t a c c t g c c c c g g a
t g t g c c t c c a g t a c c c a t c c c t g t c c c c

601 a g c c c a g c c c a g c t c a g a t g a g g a g g a g g g c g
a g c g g c a g a g c c c c c a c t g g a g g t g t c

661 t g a c g g c g a g g c g g a t g g c c t g g a g c c c g g g c
c t g g g c t c c t g c c t g g g g a g a c a g g c a g

721 c a a g a a g a a g a t c c g c c t g t a c c a g t t c c t g t 30
t g g a c c t g c t c c g c a g c g g c g a c a t g a a

781 g g a c a g c a t c t g g t g g g t g g a c a a g g a c a a g g
g c a c c t t c c a g t t c t c g t c c a a g c a c a a

841 g g a g g c g c t g g c g c a c c g c t g g g g c a t c c a g a
a g g g c a a c c g c a a g a a g a t g a c c t a c c a

901 g a a g a t g g c g c g c g c g c t g c g c a a c t a c g g c a
a g a c g g g c g a g g t c a a g a a g g t g a a g a a

961 g a a g c t c a c c t a c c a g t t c a g c g g c g a a g t g c
t g g g c c g c g g g g g c c t g g c c g a g c g g c g

1021 c c a c c c g c c c c a c t g a g c c c g c a g c c c c c g c 40
c g g g c c c c g c c a g g c c t c c c c g c t g g c c a

1081 t a g c a t t a a g c c c t c g c c c g g c c c g g g a c a c a
g g g a g g a c g c t c c c g g g g c c c a g a g g c a g

1141 g a c t g t g g c g g g c c g g g c c t c g c c t c a c c c g
c c c c c t c c c c c c a c t c c a g g c c c c c t c c a

1201 c a t c c c g c t t c g c c t c c c t c c a g g a c t c c a c
c c c g g c t c c c g g a c g c c a g c t g g g c g t c a

1261 g a c c c c a c c g g g g c a a c c t t g c a g a g g a c g a
c c c g g g g t a c t g c c t t g g g a g t c t c a a g t

1321 c c g t a t g t a a a t c a g a t c t c c c c t c t c a c c c 50

ctccccacccc attaacctcc tccccaaaaaa

1381 caagtaaaagt tattctcaat ccatcaaaaa a
aaaaaaaaaaa aaa

配列番号106 ヒトSPI1アイソフォーム2アミノ酸配列(NP_003111.
2)

1 mlqackmegf plvpppsedl vpydt dlyqr qthe
yypyls sdgeshsdhy wdfhphhvhs

61 efesfaennf telqsvqppq lqqlyrhmel eqm
hvl dtpm vpphpslghq vsylprmc lq

121 ypslspaqpss sdeeeegerqs pplevsdgea dg
lep gpgll pgetgskkki rlyqflldll

181 rsgdmkdsiw wvdkdkg t f q fsskhkeala hr
wgiqkgnr kkmtyqkmar alrnygktge

241 vkkvkkklty qfsg evlgrg glaerrhpph

配列番号107 マウスSPI1 cDNA配列(NM_011355.2; CDS:
272-1090)

1 aagagatttta tgcaaacgggg ctgggggcgggt gatg
tcacccc caagggggact atctcccagtt

61 ggcaaggccct tcgataaaaat cagggaacttg tgc
tggccctt gcaatgtcaa gggaggggggc

121 tcacccaggg ctccctgtagc tcaggggggca gg
cctgagcc ctgctgtctga cccacgaccg

181 tcaggtccccc cgacgggggca cctgggtcctg ag
ggggatcc gcctt t gatcc ccaccgaagc

241 aggggatctg accaaccctgg agctcagctg ga
tgttacag gcgtgc aaaaa tggaaagggtt

301 ttccctcaccc gccccctccat cggatgactt gg
ttactttac gatttcagagc tataccaacg

361 tccaatgcat gactactact ccttcgtggg ca
gcgatgga gaaagccata gcgatcacta

421 ctgggattttc tccgcacacc atgtccacaa ca
acgagtttt gagaacttcc ctgagaaacca

481 cttcacagag ctgcagagtg tgcagccccc gc
agctacag cagctctatc gccacatgga

541 gctgggaacag atgcacgtcc tcgatactcc ca
tgggtgcca ccccaacacc gcctcagttca

601 ccagggttttc tacatgcccc ggatgtgctt cc
cttatcaaa accttgtccc cagcccaacca

661 gcagagctca gatgaggagg aggggtgagag gc
agagccct cccctggagg tgtctgatgg

721 agaagctgat ggcttgggagc ctggggccagg tc
ttctgcac ggggagacag gcagcaagaa

781 aaagatttcgc ctgtaccagt tccctgctgga cc
tgctgcgc agcggcgaca tgaaggacag

841 catctgggtgg gtggacaagg acaaaaggta c t
tccagtttc tcgtccaagc acaaggaggc

901 gctggcggcac cgctgggggca tccagaagg g ca
accgcaag aagatgacct accagaagat

961 ggcgcgcgcg ctg cgcaact acggc aagac ag
gcgagggtg aagaaaagtca agaagaagct

10

20

30

40

50

```

1021  c a c c t a c c a g   t t c a g c g g c g   a g g t g c t g g g   c
c g t g g g g g c   c t g g c c g a g c   g g c g c c t c c c
1081  g c c c c a c t g a   t c g c c c g c a g   a g a c c g c c a g   g
c t c c t g g a c   c c c g c c g g c c   a t a g c a t t a a
1141  c c c g t c g c c c   g g c c c g g a c a   c a g g g a g g a c   a
t t c c c a g g g   c c g a g g c a g g   a c t g g g g g c c
1201  c g g c c t c g c c   c t c c c a t g c c   c g g c c t g g c c   c
g c c c c a c c c   g c t t t t g c c t c   c c a c c a g g a c
1261  t c t a g c c c g c   t c c a a g g g c c   g c c t g g g c c t   c
g g a c c t c a a   c c g a g g g t c a   g c c t g g c t t a
1321  g t g g c c a c g g   t g c t t c c t t g   g g a g t c t g g c   g
c t g g c a c c t   t t t t g t a t a t   t g a a t g c t t t
1381  t t a a a a a g c t   c t t c c t c c c c   a c c c c c t c a t   t
a g t c a c t a a   a g a c a a g t a a   a a t t a t t g a c
1441  a g c t a t t c t c   c c a g a a a a a a   a a a a a a a a a a   a
a a

```

配列番号108 マウスSPIL1アミノ酸配列(NP_035485.1)

```

1  m l q a c k m e g f   s l t a p p s d d l   v t y d s e l y q r   p m h d
y y s f v g   s d g e s h s d h y   w d f s a h h v h n
61  n e f e n f p e n h   f t e l q s v q p p   q l q q l y r h m e   l e q
m h v l d t p   m v p p h t g l s h   q v s y m p r m c f
121  p y q t l s p a h q   q s s d e e e g e r   q s p p l e v s d g   e a
d g l e p g p g   l l h g e t g s k k   k i r l y q f l l d
181  l l r s g d m k d s   i w w v d k d k g t   f q f s s k h k e a   l a
h r w g i q k g   n r k k m t y q k m   a r a l r n y g k t
241  g e v k k v k k k l   t y q f s g e v l g   r g g l a e r r l p   p h

```

配列番号109 ヒトLILRB2転写物バリエーション1 cDNA配列(NM_005874.4; CDS:267-2063)

```

1  a t t t t g g t t g a   a a g a a a a c c c   a c a a t c c a g t   g t c a
a g a a a g   a a g t c a a c t t   t t c t t c c c c t
61  a c t t c c c t g c   a t t t c t c c t c   t g t g c t c a c t   g c c
a c a c a c a   g c t c a a c c t g   g a c a g c a c a g
121  c c a g a g g c g a   g a t g c t t c t c   t g c t g a t c t g   a g
t c t g c c t g   c a g c a t g g a c   c t g g g t c t t c
181  c c t g a a g c a t   c t c c a g g g c t   g g a g g g a c g a   c t
g c c a t g c a   c c g a g g g c t c   a t c c a t c c g c
241  a g a g c a g g g c   a g t g g g a g g a   g a c g c c a t g a   c c
c c c a t c g t   c a c a g t c c t g   a t c t g t c t c g
301  g g c t g a g t c t   g g g c c c c a g g   a c c c g c g t g c   a g
a c a g g g a c   c a t c c c c a a g   c c c a c c c t g t
361  g g g c t g a g c c   a g a c t c t g t g   a t c a c c c a g g   g g
a g t c c c g t   c a c c c t c a g t   t g t c a g g g g a
421  g c c t t g a a g c   c c a g g a g t a c   c g t c t a t a t a   g g
g a g a a a a a   a t c a g c a t c t   t g g a t t a c a c
481  g g a t a c g a c c   a g a g c t t g t g   a a g a a c g g c c   a g
t t c c a c a t   c c c a t c c a t c   a c c t g g g a a c
541  a c a c a g g g c g   a t a t g g c t g t   c a g t a t t a c a   g c
c g c g c t c g   g t g g t c t g a g   c t c a g t g a c c
601  c c c t g g t g c t   g g t g a t g a c a   g g a g c c t a c c   c a
a a a c c c a c   c c t c t c a g c c   c a g c c c a g c c

```

661	ctgtggtgac	ctcaggaggga	aggggtgaccc	tc	
	cagtggtga	gtcacagggtg	gcatttg	ggcg	
721	gcttcatct	gtgttaaggaa	ggagaaagatg	aa	
	caccacaca	atgccctgaac	tcccagccccc		
781	atgcccggtgg	gtcgttcccgcc	gccatcttct	cc	
	gtgggccc	cgtgagcccg	aatcgagagg	t	
841	ggtcgcacag	gtgctatgggt	tatgacttga	ac	
	tctcccta	tgtgtgggtct	tcacccagtg		
901	atctcctgga	gctcctgggtc	ccagggtgttt	ct	
	aagaagccc	atcactctca	gtgcagccgg		10
961	gtcctgtcat	ggcccccctggg	gaaagccctga	cc	
	ctccagtg	tgtctctgat	gtcggcctatg		
1021	acagatttgt	tctgtacaag	gaggggggaac	g	
	tgaaccttcg	ccagctccct	ggccgggcagc		
1081	cccaggcctgg	gctctcccag	gccaaacttca	c	
	cctggggccc	tgtgagccgc	tccctacgggg		
1141	gccaggtacag	atgctacgggt	gcacacaacc	t	
	ctcctctga	gtgctcgggcc	cccagcgacc		
1201	ccctgggacat	cctgatcacaca	ggacagatcc	g	
	tggcacacc	cttcatctca	gtgcagccag		20
1261	gccccacacagt	ggcctcaggga	gagaacgtga	c	
	cctgctgtg	tcagttcatgg	cggcagttcc		
1321	acacttttccct	tctgaccaag	gcgggagcag	c	
	tgatgcccc	actccggtcta	agatcaatac		
1381	acgaatatatcc	taagtaccag	gctgaatttc	c	
	catgagttcc	tgtgacctca	gcccacgcgg		
1441	ggacctacag	gtgctacgggc	tcaactcaact	c	
	cgaacctcta	cctgctgtct	caccccagtg		
1501	agccccctgga	gctcgtgggtc	tcagggacccct	c	
	catgggttc	cagcccccca	cccaccgggtc		30
1561	ccatctccac	acctgcagggc	cctgagggacc	a	
	gccccctcac	ccccactggg	tcggtatcccc		
1621	aaagtgggtct	gggaagggcac	ctggggggttg	t	
	gatcgggcat	cttgggtggcc	gtcgttcttac		
1681	tgtctcctcct	cctcctcctc	ctcttctctca	t	
	cctccgaca	tcgacgtcag	ggcaaacact		
1741	ggacatcgac	ccagagaaag	gctgattttcc	a	
	acatccctgc	agggggctgtg	gggcccagagc		
1801	ccacagacag	aggcctgcag	tggagggtcca	g	
	cccagctgc	cgaaggccag	gaagaaaaacc		40
1861	tctatgtgtgc	cgtgaaggac	acacagccctg	a	
	agatgggggt	ggagatggac	actcggggctg		
1921	ctgcattctga	agccccccag	gatgtgacct	a	
	cggccagct	gcacagcttg	accctcagac		
1981	ggaagggaac	tgaagcctcct	ccatcccagg	a	
	aagggaacc	tccagctgag	cccagcatct		
2041	acgccacccct	ggccatccac	tagccccggag	g	
	gtacgcaga	ctccacactc	agtagaaggga		
2101	gactcaggac	tgttgaaggc	acgggagctg	c	
	ccccagtg	acaccaatga	accccagtc	a	50

2161 g c c t g g a c c c c c t a a c a a a g a c c a t g a g g a g a
t g c t g g g a a c t t t g g g a c t c a c t t g a t t c
2221 t g c a g t c g a a a t a a c t a a t a t c c c t a c a t t t
t t t a a t t a a a g c a a c a g a c t t c t c a a t a a
2281 t c a a t g a g t t a a c c g a g a a a a c t a a a a t c a g
a a g t a a g a a t g t g c t t t a a a c t g a a t c a c
2341 a a t a t a a a t a t t a c a c a t c a c a c a a t g a a a t
t g a a a a a g t a c a a a c c a c a a a t g a a a a a a
2401 g t a g a a a c g a a a a a a a a a a c t a g g a a a t g a
a t g a c g t t g g c t t t c g t a t a a g g a a t t t a
2461 g a a a a a g a a t a a c c a a t t a t t c c a a a t g a a g
g t g t a a g a a a g g g a a t a a g a a g a a g a a g a
2521 g t t g c t c a t g a g g a a a a a c c a a a a c t t g a a a
a t t c a a c a a a g c c a a t g a a g c t c a t t c t t
2581 g a a a a t a t t a a t t a c a g t c a t a a a t c c t a a c
t a c a t t g a g c a a g a g a a a g a a a g a g c a g g
2641 c a c g c a t t t t c c a t a t g g g a g t g a g c c a g c a g
a c a g c c c a g c a g a t c c t a c a c a c a t t t t c
2701 a c a a a c t a a c c c c a g a a c a g g c t g c a a a c c t
a t a c c a a t a t a c t a g a a a a t g c a g a t t a a
2761 a t g g a t g a a a t a t t c a a a a c t g g a g t t t a c a
t a a t g a a c g t a a g a g t a a t c a g a g a a t c t
2821 g a c t c a t t t t t a a a t g t g t g t g t a t g t g t g t g
t a t a t a t a t g t g t g t g t g t g t g t g t g t g t g t g t
2881 g t g t g t g t g a a a a c a t t g a c t g t a a t a a a a
a t g t t c c c a t c g t a a a a a a a a a a a a a a a a a a

配列番号110 ヒトLILRB2アイソフォーム1アミノ酸配列(NP_005865.3)

1 m t p i v t v l i c l g l s l g p r t r v q t g t i p k p t l w a e
p d s v i t q g s p v t l s c q g s l e a q e y r l
61 y r e k k s a s w i t r i r p e l v k n g q f h i p s i t w e h t
g r y g c q y y s r a r w s e l s d p l v l v m t g a
121 y p k p t l s a q p s p v v t s g g r v t l q c e s q v a f g g
f i l c k e g e d e h p q c l n s q p h a r g s s r a i
181 f s v g p v s p n r r w s h r c y g y d l n s p y v w s s p s d
l l e l l v p g v s k k p s l s v q p g p v m a p g e s
241 l t l q c v s d v g y d r f v l y k e g e r d l r q l p g r q p
q a g l s q a n f t l g p v s r s y g g q y r c y g a h
301 n l s s e c s a p s d p l d i l i t g q i r g t p f i s v q p g
p t v a s g e n v t l l c q s w r q f h t f l l t k a g
361 a a d a p l r l r s i h e y p k y q a e f p m s p v t s a h a g
t y r c y g s l n s d p y l l s h p s e p l e l v v s g
421 p s m g s s p p p t g p i s t p a g p e d q p l t p t g s d p q
s g l g r h l g v v i g i l v a v v l l l l l l l l l f
481 l i l r h r r q g k h w t s t q r k a d f q h p a g a v g p e p
t d r g l q w r s s p a a d a q e e n l y a a v k d t q
541 p e d g v e m d t r a a a s e a p q d v t y a q l h s l t l r r
k a t e p p p s q e r e p p a e p s i y a t l a i h

配列番号111 ヒトLILRB2転写物バリエーション2 cDNA配列(NM_001080978.3; CDS: 267-2060)

1 a t t t g g t t g a a a g a a a a c c c a c a a t c c a g t g t c a
a g a a a g a a g t c a a c t t t t c t t c c c c t
61 a c t t c c c t g c a t t t c t c c t c t g t g c t c a c t g c c
a c a c a c a g c t c a a c c t g g a c a g c a c a g
121 c c a g a g g c g a g a t g c t t c t c t g c t g a t c t g a g
t c t g c c t g c a g c a t g g a c c t g g g t c t t c
181 c c t g a a g c a t c t c c a g g g c t g g a g g g a c g a c t
g c c a t g c a c c g a g g g c t c a t c c a t c c g c
241 a g a g c a g g g c a g t g g g a g g a g a c g c c a t g a c c
c c c a t c g t c a c a g t c c t g a t c t g t c t c g
301 g g c t g a g t c t g g g c c c c a g g a c c c g c g t g c a g
a c a g g g a c c a t c c c c a a g c c c a c c c t g t
361 g g g c t g a g c c a g a c t c t g t g a t c a c c c a g g g g
a g t c c c g t c a c c c t c a g t t g t c a g g g g a
421 g c c t t g a a g c c c a g g a g t a c c g t c t a t a t a g g
g a g a a a a a a t c a g c a t c t t g g a t t a c a c
481 g g a t a c g a c c a g a g c t t g t g a a g a a c g g c c a g
t t c c a c a t c c c a t c c a t c a c c t g g g a a c
541 a c a c a g g g c g a t a t g g c t g t c a g t a t t a c a g c
c g c g c t c g g t g g t c t g a g c t c a g t g a c c
601 c c c t g g t g c t g g t g a t g a c a g g a g c c t a c c c a
a a a c c c a c c c t c t c a g c c c a g c c c a g c c
661 c t g t g g t g a c c t c a g g a g g a a g g g t g a c c c t c
c a g t g t g a g t c a c a g g t g g c a t t t g g c g
721 g c t t c a t t c t g t g t a a g g a a g g a g a a g a t g a a
c a c c c a c a a t g c c t g a a c t c c c a g c c c c
781 a t g c c c g t g g g t c g t c c c g c g c c a t c t t c t c c
g t g g g c c c c g t g a g c c c g a a t c g c a g g t
841 g g t c g c a c a g g t g c t a t g g t t a t g a c t t g a a c
t c t c c c t a t g t g t g g t c t t c a c c c a g t g
901 a t c t c c t g g a g c t c c t g g t c c c a g g t g t t t c t
a a g a a g c c a t c a c t c t c a g t g c a g c c g g
961 g t c c t g t c a t g g c c c c t g g g g a a a g c c t g a c c
c t c c a g t g t g t c t c t g a t g t c g g g c t a t g
1021 a c a g a t t t g t t c t g t a c a a g g a g g g g g a a c g
t g a c c t t c g c c a g c t c c c t g g c c g g c a g c
1081 c c c a g g c t g g g c t c t c c c a g g c c a a c t t c a c
c c t g g g c c c t g t g a g c c g c t c c t a c g g g g
1141 g c c a g t a c a g a t g c t a c g g t g c a c a c a a c c t
c t c c t c t g a g t g c t c g g c c c c c a g c g a c c
1201 c c c t g g a c a t c c t g a t c a c a g g a c a g a t c c g
t g g c a c a c c c t t c a t c t c a g t g c a g c c a g
1261 g c c c c a c a g t g g c c t c a g g a g a g a a c g t g a c
c c t g c t g t g t c a g t c a t g g c g g c a g t t c c
1321 a c a c t t t c c t t c t g a c c a a g g c g g g a g c a g c
t g a t g c c c c a c t c c g t c t a a g a t c a a t a c
1381 a c g a a t a t c c t a a g t a c c a g g c t g a a t t c c c
c a t g a g t c c t g t g a c c t c a g c c c a c g c g g
1441 g g a c c t a c a g g t g c t a c g g c t c a c t c a a c t c
c g a c c c c t a c c t g c t g t c t c a c c c c a g t g

1 m t p i v t v l i c l g l s l g p r t r v q t g t i p k p t l w a e
p d s v i t q g s p v t l s c q g s l e a q e y r l
61 y r e k k s a s w i t r i r p e l v k n g q f h i p s i t w e h t
g r y g c q y y s r a r w s e l s d p l v l v m t g a
121 y p k p t l s a q p s p v v t s g g r v t l q c e s q v a f g g
f i l c k e g e d e h p q c l n s q p h a r g s s r a i
181 f s v g p v s p n r r w s h r c y g y d l n s p y v w s s p s d
l l e l l v p g v s k k p s l s v q p g p v m a p g e s
241 l t l q c v s d v g y d r f v l y k e g e r d l r q l p g r q p
q a g l s q a n f t l g p v s r s y g g q y r c y g a h
301 n l s s e c s a p s d p l d i l i t g q i r g t p f i s v q p g
p t v a s g e n v t l l c q s w r q f h t f l l t k a g
361 a a d a p l r l r s i h e y p k y q a e f p m s p v t s a h a g
t y r c y g s l n s d p y l l s h p s e p l e l v v s g
421 p s m g s s p p p t g p i s t p g p e d q p l t p t g s d p q s
g l g r h l g v v i g i l v a v v l l l l l l l l l f l
481 i l r h r r q g k h w t s t q r k a d f q h p a g a v g p e p t
d r g l q w r s s p a a d a q e e n l y a a v k d t q p
541 e d g v e m d t r a a a s e a p q d v t y a q l h s l t l r r k
a t e p p p s q e r e p p a e p s i y a t l a i h
配列番号113 ヒトLILRB2転写物バリエント3 cDNA配列(NM_001
278403.2; CDS:129-1922)
1 g g g g a a g c c a c t g c t a c c c t c a t c a g g a a g g g c a
g a c a c a a g a a g c a c c a g t t c t a t t t g
61 c t g c t a c a t c c c g g c t c t c g c a c c g a g g g c t c a
t c c a t c c g c a g a g c a g g g c a g t g g g a g
121 g a g a c g c c a t g a c c c c c a t c g t c a c a g t c c t g
a t c t g t c t c g g g g c t g a g t c t g g g c c c c a
181 g g a c c c g c g t g c a g a c a g g g a c c a t c c c c a a g
c c c a c c c t g t g g g c t g a g c c a g a c t c t g
241 t g a t c a c c c a g g g g a g t c c c g t c a c c c t c a g t
t g t c a g g g g a g c c t t g a a g c c c a g g a g t
301 a c c g t c t a t a t a g g g a g a a a a a a t c a g c a t c t
t g g a t t a c a c g g a t a c g a c c a g a g c t t g
361 t g a a g a a c g g c c a g t t c c a c a t c c c a t c c a t c
a c c t g g g a a c a c a c a g g g c g a t a t g g c t
421 g t c a g t a t t a c a g c c g c g c t c g g t g g t c t g a g
c t c a g t g a c c c c c t g g t g c t g g t g a t g a
481 c a g g a g c c t a c c c a a a a c c c a c c c t c t c a g c c
c a g c c c a g c c c t g t g g t g a c c t c a g g a g
541 g a a g g g t g a c c c t c c a g t g t g a g t c a c a g g t g
g c a t t t g g c g g c t t c a t t c t g t g t a a g g
601 a a g g a g a a g a t g a a c a c c c a c a a t g c c t g a a c
t c c c a g c c c c a t g c c c g t g g g t c g t c c c
661 g c g c c a t c t t c t c c g t g g g c c c c g t g a g c c c g
a a t c g c a g g t g g t c g c a c a g g t g c t a t g
721 g t t a t g a c t t g a a c t c t c c c t a t g t g t g g t c t
t c a c c c a g t g a t c t c c t g g a g c t c c t g g
781 t c c c a g g t g t t t c t a a g a a g c c a t c a c t c t c a
g t g c a g c c g g g t c c t g t c a t g g c c c c t g

10

20

30

40

50

841 g g g a a a g c c t g a c c c t c c a g t g t g t c t c t g a t
 g t c g g c t a t g a c a g a t t t g t t c t g t a c a
 901 a g g a g g g g g a a c g t g a c c t t c g c c a g c t c c c t
 g g c c g g c a g c c c c a g g c t g g g c t c t c c c
 961 a g g c c a a c t t c a c c c t g g g c c c t g t g a g c c g c
 t c c t a c g g g g g c c a g t a c a g a t g c t a c g
 1021 g t g c a c a c a a c c t c t c c t c t g a g t g c t c g g c
 c c c c a g c g a c c c c c t g g a c a t c c t g a t c a
 1081 c a g g a c a g a t c c g t g g c a c a c c c t t c a t c t c
 a g t g c a g c c a g g c c c c a c a g t g g c c t c a g
 1141 g a g a g a a c g t g a c c c t g c t g t g t c a g t c a t g
 g c g g c a g t t c c a c a c t t t c c t t c t g a c c a
 1201 a g g c g g g a g c a g c t g a t g c c c c a c t c c g t c t
 a a g a t c a a t a c a c g a a t a t c c t a a g t a c c
 1261 a g g c t g a a t t c c c c a t g a g t c c t g t g a c c t c
 a g c c c a c g c g g g g a c c t a c a g g t g c t a c g
 1321 g c t c a c t c a a c t c c g a c c c c t a c c t g c t g t c
 t c a c c c c a g t g a g c c c c t g g a g c t c g t g g
 1381 t c t c a g g a c c c t c c a t g g g t t c c a g c c c c c c
 a c c c a c c g g t c c c a t c t c c a c a c c t g g c c
 1441 c t g a g g a c c a g c c c c t c a c c c c c a c t g g g t c
 g g a t c c c c a a a g t g g t c t g g g a a g g c a c c
 1501 t g g g g g t t g t g a t c g g c a t c t t g g t g g c c g t
 c g t c c t a c t g c t c c t c c t c c t c c t c c t c c
 1561 t c t t c c t c a t c c t c c g a c a t c g a c g t c a g g g
 c a a a c a c t g g a c a t c g a c c c a g a g a a a g g
 1621 c t g a t t t c c a a c a t c c t g c a g g g g c t g t g g g
 g c c a g a g c c c a c a g a c a g a g g c c t g c a g t
 1681 g g a g g t c c a g c c c a g c t g c c g a c g c c c a g g a
 a g a a a a c c t c t a t g c t g c c g t g a a g g a c a
 1741 c a c a g c c t g a a g a t g g g g t g g a g a t g g a c a c
 t c g g g c t g c t g c a t c t g a a g c c c c c c a g g
 1801 a t g t g a c c t a c g c c c a g c t g c a c a g c t t g a c
 c c t c a g a c g g a a g g c a a c t g a g c c t c c t c
 1861 c a t c c c a g g a a a g g g a a c c t c c a g c t g a g c c
 c a g c a t c t a c g c c a c c c t g g c c a t c c a c t
 1921 a g c c c g g a g g g t a c g c a g a c t c c a c a c t c a g
 t a g a a g g a g a c t c a g g a c t g c t g a a g g c a
 1981 c g g g a g c t g c c c c c a g t g g a c a c c a a t g a a c
 c c c a g t c a g c c t g g a c c c c t a a c a a a g a c
 2041 c a t g a g g a g a t g c t g g g a a c t t t g g g a c t c a
 c t t g a t t c t g c a g t c g a a a t a a c t a a t a t
 2101 c c c t a c a t t t t t t a a t t a a a g c a a c a g a c t t
 c t c a a t a a t c a a t g a g t t a a c c g a g a a a a
 2161 c t a a a a t c a g a a g t a a g a a t g t g c t t t a a a c
 t g a a t c a c a a t a t a a a t a t t a c a c a t c a c
 2221 a c a a t g a a a t t g a a a a a g t a c a a a c c a c a a a
 t g a a a a a a g t a g a a a c g a a a a a a a a a a c
 2281 t a g g a a a t g a a t g a c g t t g g c t t t c g t a t a a
 g g a a t t t a g a a a a a g a a t a a c c a a t t a t t

2341 ccaaatgaag gtgt aagaaa gggaat aaga a
gaagaa gag ttgctcatga ggaaaaa acca
2401 aaactttgaaa attcaacaaa gccaat gaag c
tcat tcttg aaaaatattaa ttacag tcat
2461 aaatcctaac tacatttgagc aagagaa aga a
agagcaggc acgcattttcc atatgggag t
2521 gagccagcag acagcccagc agatccta ca c
acatttttca caaacttaacc ccagaaacagg
2581 ctgc aaaaacct atacc aatat actagaaaaat g
cagatttaaa tggatgaaat attcaaaaact
2641 ggagttttaca taatgaacgt aagagtaatc a
gagaatctg actcat tttta aatgtgtgtgtg
2701 tatgtgtgtgtg tataatatatg tgtgtgtgtgtg t
gtgtgtgtgtg tgtgtgtgtgaa aaacattgac
2761 tgtataataaaa atgttcccat cgtaaaaaaa a
aaaaaaaaa

10

配列番号114 ヒトLILRB2転写物バリエント4 cDNA配列(NM_001278404.2; CDS:464-1912)

1 attttgggttga aagaaaaaacc cacaatccagt gtca
agaaag aagtc aaactt ttcttcc cct
61 acttcccttgc atttctcctc tgtgtctcact gcc
acacaca gctcaacc tggacagcacag
121 ccagaggcga gatgcttctc tgc t gatctg ag
tctg cctg cagcatggac ctggggtcttc
181 cctgaagcat ctccagg gct ggagg gacga ct
gccatgca ccgagg gctc atccatccgc
241 agagcagg gca agtgggaggga gacgccatga cc
cccatcgt cacagt cctg atctgtctc g
301 ggagaaaaaaa tcagcatctt ggatttacacg ga
tacgacca gagcttgtga agaacggcca
361 gttccacatc ccatccatca cctgggaaaca ca
cagg gca tatggctgtc agtat taca g
421 ccgcgcgtcgg tgggtctgagc tcagt gaccc cc
tgggtgctg gtgatgacag gagcctaccc
481 aaaaacc cacc ctctcagccc agccc agccc tg
tgggtgacc tcaggaggaa ggggtgacc ct
541 ccagtgtgag tcacagggtgg catttggcgg ct
tcat tctg tgt aaggaa g gagaagatga
601 acacccacaaa tgcctgaact cccagccccca tg
cccgtggg tcgtcccgcg ccatcttctc
661 cgtgggccc cgtgagcccga atcgcagg t g
cgcacagg tgc t atgggtt atgacttgaa
721 ctctcccttat gtgtgggtctt cacc c agtga tc
tcc tggag ctcc tgg tcc cagg tgtttc
781 taagaaagcca tcactctcag tgcagccggg tc
ctgtcatg gcccctggggg aaagcc t gac
841 cctccagtggt gtctcttgatg tcgggc t atga ca
gat t t gtt ctgtacaagg aggggggaacg
901 tgacc ttcgc cagctcccctg gccggc agcc cc
aggctggg ctctcccagg ccaacttcac

20

30

40

50

961	c c t g g g c c c t	g t g a g c c g c t	c c t a c g g g g g	c c	
	a g t a c a g a	t g c t a c g g t g	c a c a c a a c c t		
1021	c t c c t c t g a g	t g c t c g g c c c	c c a g c g a c c c	c	
	c t g g a c a t c	c t g a t c a c a g	g a c a g a t c c g		
1081	t g g c a c a c c c	t t c a t c t c a g	t g c a g c c a g g	c	
	c c c a c a g t g	g c c t c a g g a g	a g a a c g t g a c		
1141	c c t g c t g t g t	c a g t c a t g g c	g g c a g t t c c a	c	
	a c t t t c c t t	c t g a c c a a a g g	c g g g a g c a g c		
1201	t g a t g c c c c a	c t c c g t c t a a	g a t c a a t a c a	c	
	g a a t a t c c t	a a g t a c c a g g	c t g a a t t c c c		10
1261	c a t g a g t c c t	g t g a c c t c a g	c c c a c g c g g g	g	
	a c c t a c a g g	t g c t a c g g c t	c a c t c a a c t c		
1321	c g a c c c c t a c	c t g c t g t c t c	a c c c c a g t g a	g	
	c c c c t g g a g	c t c g t g g t c t	c a g g a c c c t c		
1381	c a t g g g t t c c	a g c c c c c c a c	c c a c c g g t c c	c	
	a t c t c c a c a	c c t g c a g g c c	c t g a g g a c c a		
1441	g c c c c t c a c c	c c c a c t g g g t	c g g a t c c c c a	a	
	a g t g g t c t g	g g a a g g c a c c	t g g g g g t t g t		
1501	g a t c g g c a t c	t t g g t g g c c g	t c g t c c t a c t	g	
	c t c c t c c t c	c t c c t c c t c c	t c t t c c t c a t		20
1561	c c t c c g a c a t	c g a c g t c a g g	g c a a a c a c t g	g	
	a c a t c g a c c	c a g a g a a a g g	c t g a t t t c c a		
1621	a c a t c c t g c a	g g g g c t g t g g	g g c c a g a g c c	c	
	a c a g a c a g a	g g c c t g c a g t	g g a g g t c c a g		
1681	c c c a g c t g c c	g a c g c c c a g g	a a g a a a a c c t	c	
	t a t g c t g c c	g t g a a g g a c a	c a c a g c c t g a		
1741	a g a t g g g g t g	g a g a t g g a c a	c t c g g g c t g c	t	
	g c a t c t g a a	g c c c c c c a g g	a t g t g a c c t a		
1801	c g c c c a g c t g	c a c a g c t t g a	c c c t c a g a c g	g	
	a a g g c a a c t	g a g c c t c c t c	c a t c c c a g g a		30
1861	a a g g g a a c c t	c c a g c t g a g c	c c a g c a t c t a	c	
	g c c a c c c t g	g c c a t c c a c t	a g c c c g g a g g		
1921	g t a c g c a g a c	t c c a c a c t c a	g t a g a a g g a g	a	
	c t c a g g a c t	g c t g a a g g c a	c g g g a g c t g c		
1981	c c c c a g t g g a	c a c c a a t g a a	c c c c a g t c a g	c	
	c t g g a c c c c	t a a c a a a g a c	c a t g a g g a g a		
2041	t g c t g g g a a c	t t t g g g a c t c	a c t t g a t t c t	g	
	c a g t c g a a a	t a a c t a a t a t	c c c t a c a t t t		
2101	t t t a a t t a a a	g c a a c a g a c t	t c t c a a t a a t	c	
	a a t g a g t t a	a c c g a g a a a a	c t a a a a t c a g		40
2161	a a g t a a g a a t	g t g c t t t a a a	c t g a a t c a c a	a	
	t a t a a a t a t	t a c a c a t c a c	a c a a t g a a a t		
2221	t g a a a a a g t a	c a a a c c a c a a	a t g a a a a a a g	t	
	a g a a a c g a a	a a a a a a a a a c	t a g g a a a t g a		
2281	a t g a c g t t g g	c t t t c g t a t a	a g g a a t t t a g	a	
	a a a a g a a t a	a c c a a t t a t t	c c a a a t g a a g		
2341	g t g t a a g a a a	g g g a a t a a g a	a g a a g a a g a g	t	
	t g c t c a t g a	g g a a a a a c c a	a a a c t t g a a a		
2401	a t t c a a c a a a	g c c a a t g a a g	c t c a t t c t t g	a	
	a a a t a t t a a	t t a c a g t c a t	a a a t c c t a a c		50

2461 t a c a t t g a g c a a g a g a a a g a a a g a g c a g g c a
c g c a t t t c c a t a t g g g a g t g a g c c a g c a g
2521 a c a g c c c a g c a g a t c c t a c a c a c a t t t t c a c
a a a c t a a c c c c a g a a c a g g c t g c a a a c c t
2581 a t a c c a a t a t a c t a g a a a a t g c a g a t t a a a t
g g a t g a a a t a t t c a a a a c t g g a g t t t a c a
2641 t a a t g a a c g t a a g a g t a a t c a g a g a a t c t g a
c t c a t t t t a a a t g t g t g t g t a t g t g t g t g
2701 t a t a t a t a t g t g t g t g t g t g t g t g t g t g t
g t g t g t g a a a a a c a t t g a c t g t a a t a a a a
2761 a t g t t c c c a t c g t a a a a a a a a a a a a a a a

10

配列番号115 ヒトLILRB2アイソフォーム3アミノ酸配列(NP_001265333.2)

1 m t g a y p k p t l s a q p s p v v t s g g r v t l q c e s q v a f
g g f i l c k e g e d e h p q c l n s q p h a r g s
61 s r a i f s v g p v s p n r r w s h r c y g y d l n s p y v w s s
p s d l l e l l v p g v s k k p s l s v q p g p v m a
121 p g e s l t l q c v s d v g y d r f v l y k e g e r d l r q l p
g r q p q a g l s q a n f t l g p v s r s y g g q y r c
181 y g a h n l s s e c s a p s d p l d i l i t g q i r g t p f i s
v q p g p t v a s g e n v t l l c q s w r q f h t f l l
241 t k a g a a d a p l r l r s i h e y p k y q a e f p m s p v t s
a h a g t y r c y g s l n s d p y l l s h p s e p l e l
301 v v s g p s m g s s p p p t g p i s t p a g p e d q p l t p t g
s d p q s g l g r h l g v v i g i l v a v v l l l l l l
361 l l l f l i l r h r r q g k h w t s t q r k a d f q h p a g a v
g p e p t d r g l q w r s s p a a d a q e e n l y a a v
421 k d t q p e d g v e m d t r a a a s e a p q d v t y a q l h s l
t l r r k a t e p p p s q e r e p p a e p s i y a t l a
481 i h

20

30

配列番号116 ヒトLILRB2転写物バリエント5 cDNA配列(NM_001278405.2; CDS: 49-1581)

1 c a c c g a g g g c t c a t c c a t c c g c a g a g c a g g g c a g
t g g g a g g a g a c g c c a t g a c c c c c a t c
61 g t c a c a g t c c t g a t c t g t c t c g g g c t g a g t c t g
g g c c c c a g g a c c c g c g t g c a g a c a g g g
121 a c c a t c c c c a a g c c c a c c c t g t g g g c t g a g c c
a g a c t c t g t g a t c a c c c a g g g g a g t c c c
181 g t c a c c c t c a g t t g t c a g g g g a g c c t t g a a g c
c c a g g a g t a c c g t c t a t a t a g g g a g a a a
241 a a a t c a g c a t c t t g g a t t a c a c g g a t a c g a c c
a g a g c t t g t g a a g a a c g g c c a g t t c c a c
301 a t c c c a t c c a t c a c c t g g g a a c a c a c a g g g c g
a t a t g g c t g t c a g t a t t a c a g c c g c g c t
361 c g g t g g t c t g a g c t c a g t g a c c c c c t g g t g c t
g g t g a t g a c a g g a g c c t a c c c a a a a c c c
421 a c c c t c t c a g c c c a g c c c a g c c c t g t g g t g a c
c t c a g g a g g a a g g g t g a c c c t c c a g t g t
481 g a g t c a c a g g t g g c a t t t g g c g g c t t c a t t c t
g t g t a a g g a a g g a g a a g a t g a a c a c c c a

40

50

541 caatgcctga actcccagcc ccatgccccgt gg
 gtcgtccc gcgccatctt ctccgtgggc
 601 cccgtgagcc cgaatcgcag gtgggtcgcac ag
 gtgctatg gttatgactt gaactctccc
 661 tatgtgtggt cttcacccag tgatctcctg ga
 gctcctgg tcccagggtgt ttctaagaaag
 721 ccatcactct cagtgccagcc gggtcctgtc at
 ggccccctg gggaagagcc tgaacctccag
 781 tgtgtctctg atgtcggcta tgacagattt gt
 tctgtaca aggaaggaggga acgtgacctt
 841 cgccagctcc ctggccgggca gccccaggcct gg
 gctctccc aggccaaactt caccctgggc
 901 cctgtgagcc gctcctacgg ggggccagtac ag
 atgctacg gtgcacacaaa cctctcctct
 961 gagtgtctcgg cccccagcga cccccctggac at
 cctgatca caggacagat ccgtggcaca
 1021 ccccttcatct cagtgccagcc agggccccaca g
 tggccctcag gagagaacgt gaccttgctg
 1081 tgtcagtcatt ggccggcagtt ccacactttc c
 ttctgacca aggcggggagc agctgatgcc
 1141 ccactccgtc taagatcaat acacgaatat c
 ctaagtacc aggcctgaatt ccccatgagt
 1201 cctgtgacct cagccccacgc gggggacctac a
 ggtgtctacg gctcactcaa ctccgacccc
 1261 taccctgttgt ctcaacccag tgagccccctg g
 agctcgtgg tctcaggacc ctccatgggt
 1321 tccagcccccc caccacccgg tcccatctcc a
 cacctgcag gccctgagga ccagccccctc
 1381 accccccactg ggtcgggattcc ccaaaagtgggt c
 tgggaaggc acctgggggt ttgtgatcggc
 1441 atcttgggtgg ccgtcgtcct actgctcctc c
 tccctcctcc tccctcttccct catcctccga
 1501 catcgcagctc aggggcaaacaa ctgggacatcg a
 gtccagcccc agctgcccgac gcccagggaag
 1561 aaaaacctcta tgctgcccggtg aaggacacac a
 gccctgaaga tgggggtggag atggacactc
 1621 gggctgtctgc atctgaagcc ccccaggatg t
 gacctacgc ccagctgcac agcttgaacc
 1681 tcagacgggaa ggcaactgag cctcctccat c
 ccaggaaag ggaacctcca gctgagccca
 1741 gcatctacgc caccctgggcc atccactagc c
 cggagggtta cgcagacctcc acaactcagta
 1801 gaaggagagct caggagctgct gaagggcacgg g
 agctgcccc cagtggacac caatgaacc
 1861 cagtcagccct ggacccccctaa caaagaccat g
 aggaagatgc tgggaaccttt gggaactcact
 1921 tgattcttgca gtcgaaataa ctaatatccc t
 acattttttt aattaaagca acagacttct
 1981 caataatcaa tgagttaacc gagaaaacta a
 aatcagaag taagaatgtg ctttaaacctg

10

20

30

40

50

2041 aatcacaata taaatat tac acatcacaca a
 tgaat tga aaaagta caa accacaaat g
 2101 aaaaaagtag aaacgaaaa aaaaaactag g
 aatgaat g acgttggc t t t cgtataagg
 2161 aatttagaaa aagaataacc aattattcca a
 atgaagg t g taagaaagg g aataagaaga
 2221 agaagagtt g ctcatgagga aaaacccaaaa c
 ttgaaaatt caacaaagg cc aatgaaggct c
 2281 attcttgaaa atatttaatta cagtcataaaa t
 cctaactac attgagc aag agaaagaaag
 2341 agcaggcac g catttccata tggggagtgag c
 cagcagaca gcccagc aga tcctacacac
 2401 attttcacaa actaacc cca gaacaggct g c
 aaacctata ccaatat act agaaaaatgca
 2461 gattaaatgg atgaaatat t caaaaactgga g
 ttacataaa tgaacgt aag agtaatcaga
 2521 gaatctgact cattttaaat gtgtgtgtgtat g
 tgtgtgtat atatatgtgt gtgtgtgtgtgt
 2581 gtgtgtgtgtgt gtgtgaaaaa cattgactgt a
 ataaaaaat g ttcccatcgt aaaaaaaa
 2641 aaaaaa

10

20

配列番号117 ヒトLILRB2アイソフォーム4アミノ酸配列 (NP_001265334.2)

1 mtpivtvl ic lglslgprtr vqtgtipkpt lwae
 pdsvit qgspvtlscq gsleaqeyrl
 61 yrekksaswi tri rpelvk n gqfhpsitw eht
 grygcqy ysrrarwse ls dplvlvmtga
 121 ypkptlsaqp spvvtsggrv tlqc esqvaf gg
 filckege deh p qclnsq phargssrai
 181 fsvgpvspnr r wshrcygyd lns pyvwss p sd
 llellvp g vskkps lsvq pgpvmapges
 241 ltlqcvsdv g ydrfvlykeg erdlrlqlpgr qp
 qaglsqan ftl g pvsrsy ggqyrcyga h
 301 nlssecsaps dpldilitgq irgt p f i s v q pg
 ptvasgen vtllc qswrq fh t f l l t k a g
 361 aadaplrlrs ihey pky qae fpms p v t s a h ag
 tyrcygs l nsdp y l l shp seplelvvsg
 421 psmgsspppt gpistpagpe dqpltp t g s d pq
 sglgrhl g vvigilvavv lllllllllllf
 481 lilrhr r qgk hwtsspaqlp tprkk t s m l p

30

40

配列番号118 ヒトLILRB2転写物バリエント6 cDNA配列 (NM_001278406.2; CDS: 49-1416)

1 caccgagggc tcatccatcc gcagagcagg gcag
 tgggag gagacgccat gacccccatc
 61 gtcacagttcc tgatctgtct cgggctgagt ctg
 ggcccca ggaccgcgt gcagacagg g
 121 accatcccca agcccaacct gtgggctgag cc
 agactctg tgatcaccca ggggaggtccc
 181 gtcaccctca gttgtcagg g gagcc t t g a a gc
 ccaggagt accgtctata tagggagaaa

50

241 aaatcagcat cttggatttac acgggatacga cc
 agagccttg tgaagaaacgg ccaggttccac
 301 atcccatacca tcacccctggga acacacagg g cg
 atatggct gttagtatta cagccgcgcct
 361 cgggtggtctg agctcagtgga ccccccctgggtg ct
 ggtgatga caggagccta cccaaaaaccc
 421 accctcttcag cccagccccag cccctgtgggtg ac
 cttaggag gaagggtgac cctccagtggt
 481 gagtcaacagg tggcattttgg cggccttcat t ct
 gtgtaagg aaggagaaaga tgaacaccca
 541 caatgcctga actcccagcc ccatgccccgt gg
 gtcgtccc gcgccatctt ctccgtgggc
 601 cccgtgagcc cgaatcgcag gtgggtcgcac ag
 gtgctatg gttatgactt gaactctccc
 661 tatgtgtgtggt cttcacccag tgatctcctg ga
 gctcctgg tcccagggtgt ttctaagaaag
 721 ccatcactct cagtgccagcc ggggtcctgtc at
 ggccccctg gggaaaagcct gacccctccag
 781 tgtgtctcttg atgtcggccta tgacagattt gt
 tctgtaca aggaggggga acgtgacctt
 841 cgccagctcc ctggccggca gccccaggct gg
 gctctccc aggccaaactt caccctgggc
 901 cctgtgagcc gctcctacgg ggggccagtac ag
 atgctacg gtgcacacaaa cctctcctct
 961 gagtgtctcgg ccccccagcga cccccctggac at
 cctgatca caggacagat ccgtggcaca
 1021 ccccttcatct cagtgccagcc agggccccaca g
 tggccctcag gagagaaacgt gacccctgctg
 1081 tgttcagtcatt ggcgggcagtt ccacactttc c
 ttctgacca aggcggggagc agctgatgcc
 1141 ccactccgtc taagatcaat acacgaatat c
 ctaagtacc aggcctgaatt ccccatgagt
 1201 cctgtgacct cagccccacgc gggggacctac a
 ggtgctacg gctcactcaa ctccgacccc
 1261 taccctgctgt ctcacccccag tgagccccctg g
 agctcgtgg tctcaggacc ctccatgggt
 1321 tccagcccccc caccacccgg tcccatctcc a
 caccctgcag gccctgagga ccagcccccctc
 1381 acccccactg ggtcggatcc ccaaaagtgggt g
 agtgagggg ct
 配列番号119 ヒトLILRB2アイソフォーム5アミノ酸配列 (NP_001265335.2)
 1 mtpivtvlic lglslgprtr vqtgtipkpt lwae
 pdsvit qgspvtlscq gsleaqeyrl
 61 yrekksaswi trirpelvkn gqfhpsitw eht
 grygcqy ysrarwsels dplvlvmtga
 121 ypkptlsaqp spvvtsggrv tlqcesqvaf gg
 filckege dehpcclnsq phargssrai
 181 fsvgpvspnr rws hrcygyd lns pyvwssp sd
 llellvp g vskkpslsvq pgpvmages

241 l t l q c v s d v g y d r f v l y k e g e r d l r q l p g r q p
 q a g l s q a n f t l g p v s r s y g g q y r c y g a h
 301 n l s s e c s a p s d p l d i l i t g q i r g t p f i s v q p g
 p t v a s g e n v t l l c q s w r q f h t f l l t k a g
 361 a a d a p l r l r s i h e y p k y q a e f p m s p v t s a h a g
 t y r c y g s l n s d p y l l s h p s e p l e l v v s g
 421 p s m g s s p p p t g p i s t p a g p e d q p l t p t g s d p q
 s g e

配列番号120 ヒトCCR5転写物バリエントA cDNA配列(NM_000579.3; CDS:358-1416)

1 c t t c a g a t a g a t t a t a t c t g g a g t g a a g a a t c c t
 g c c a c c t a t g t a t c t g g c a t a g t a t t
 61 c t g t g t a g t g g g a t g a g c a g a g a a c a a a a a c a a
 a a t a a t c c a g t g a g a a a a g c c c g t a a a
 121 t a a a c c t t c a g a c c a g a g a t c t a t t c t c t a g c
 t t a t t t t a a g c t c a a c t t a a a a a g a a g a
 181 a c t g t t c t c t g a t t c t t t t c g c c t t c a a t a c a
 c t t a a t g a t t t a a c t c c a c c c t c c t t c a
 241 a a a g a a a c a g c a t t t c c t a c t t t t a t a c t g t c
 t a t a t g a t t g a t t t g c a c a g c t c a t c t g
 301 g c c a g a a g a g c t g a g a c a t c c g t t c c c c t a c a
 a g a a a c t c t c c c c g g g t g g a a c a a g a t g
 361 g a t t a t c a a g t g t c a a g t c c a a t c t a t g a c a t
 c a a t t a t t a t a c a t c g g a g c c c t g c c a a
 421 a a a a t c a a t g t g a a g c a a a t c g c a g c c c g c c t
 c c t g c c t c c g c t c t a c t c a c t g g t g t t c
 481 a t c t t t g g t t t t g t g g g c a a c a t g c t g g t c a t
 c c t c a t c c t g a t a a a c t g c a a a a g g c t g
 541 a a g a g c a t g a c t g a c a t c t a c c t g c t c a a c c t
 g g c c a t c t c t g a c c t g t t t t t c c t t c t t
 601 a c t g t c c c c t t c t g g g c t c a c t a t g c t g c c g c
 c c a g t g g g a c t t t g g a a a t a c a a t g t g t
 661 c a a c t c t t g a c a g g g c t c t a t t t t a t a g g c t t
 c t t c t c t g g a a t c t t c t t c a t c a t c c t c
 721 c t g a c a a t c g a t a g g t a c c t g g c t g t c g t c c a
 t g c t g t g t t t g c t t t a a a a g c c a g g a c g
 781 g t c a c c t t t g g g g t g g t g a c a a g t g t g a t c a c
 t t g g g t g g t g g c t g t g t t t g c g t c t c t c
 841 c c a g g a a t c a t c t t t a c c a g a t c t c a a a a a g a
 a g g t c t t c a t t a c a c c t g c a g c t c t c a t
 901 t t t c c a t a c a g t c a g t a t c a a t t c t g g a a g a a
 t t t c c a g a c a t t a a a g a t a g t c a t c t t g
 961 g g g c t g g t c c t g c c g c t g c t t g t c a t g g t c a t
 c t g c t a c t c g g g a a t c c t a a a a a c t c t g
 1021 c t t c g g t g t c g a a a t g a g a a g a a g a g g c a c a
 g g g c t g t g a g g c t t a t c t t c a c c a t c a t g
 1081 a t t g t t t a t t t t c t c t t c t g g g c t c c c t a c a
 a c a t t g t c c t t c t c c t g a a c a c c t t c c a g
 1141 g a a t t c t t t g g c c t g a a t a a t t g c a g t a g c t
 c t a a c a g g t t g g a c c a a g c t a t g c a g g t g

10

20

30

40

50

1201	acagagactc	ttgggatgac	gcactgctgc	a	
	tcaacccca	tcatctatgc	ctttgtcggg		
1261	gagaagttca	gaaactacct	cttagtcttc	t	
	tccaaaagc	acattgccaa	acgcttctgc		
1321	aaatgctgtt	ctatttttcca	gcaagaggct	c	
	ccgagcggag	caagctcagt	ttacacc cga		
1381	tccactgggg	agcagggaat	atctgtgggc	t	
	tgtgacacg	gactcaagt	ggctgggtgac		
1441	ccagtcagag	ttgtgcacat	ggcttagttt	t	10
	catacacag	cctggggctgg	gggtgggggtg		
1501	ggagagggtct	tttttaaaaag	gaagttactg	t	
	tatagagggt	tctaagattc	atccatttat		
1561	ttgggcatctg	tttaaaagtag	attagatctt	t	
	taagcccat	caatttataga	aagccaaatc		
1621	aaaaatatgtt	gatgaaaaaat	agcaaccttt	t	
	tatctccccc	ttcacatgca	tcaagttatt		
1681	gacaaaactct	cccttccactc	cgaaggttcc	t	
	tatgtatat	ttaaaaagaaa	gccctcagaga		
1741	attgctgatt	cttgaggttta	gtgatctgaa	c	20
	agaaatatcc	aaaaattattt	cagaaatgta		
1801	caactttttta	cctagtacaa	ggcaacatat	a	
	ggttgttaaa	tgtgttttaaa	acaggctcttt		
1861	gtcttgcctat	ggggagaaaaa	gacatgaata	t	
	gattagtgaa	agaaatgaca	ctttttcatgt		
1921	gtgattttccc	ctccaagggtta	tgggttaataa	g	
	tttccactga	cttagaacc a	ggcggagagac		
1981	ttgtgggcctg	ggagagcctgg	ggaagccttct	t	
	aaatgagaa	ggaattttgag	ttgggatcatc		
2041	tattgctgggc	aaagacagaa	gccctcactgc	a	30
	agcactgca	tggggcaagct	tggcctgtaga		
2101	aggagacaga	gctgggttggg	aagacatggg	g	
	aggaaaggac	aaggctagat	catgaagaa c		
2161	cttgacgggca	ttgctcccgtc	taagtcatga	g	
	ctgagcagg	gagatccctgg	ttgggtgttgc		
2221	agaaagggttta	ctctgtgggcc	aaagggaagggt	c	
	aggaaaggat	gagcattttag	ggcaaggagaa		
2281	ccaccacaacag	ccctcagggtc	agggtgagga	t	
	ggcctctgc	taagctc aag	gcgtgaggat		
2341	gggaagggagg	gagggtattcg	taagggatggg	a	40
	aggaggggag	gtatttcgtgc	agcatatgag		
2401	gatgcagaggt	cagcagaacct	gggggtggatt	t	
	gggttggaa	gtgagggtca	gagagggaagtc		
2461	agagagaaatc	cctagtcttct	aagcagatttg	g	
	agaaaccct	tgaaaaagaca	tcaagcacag		
2521	aaggagggagg	aggagggttta	ggtcaagaaag	a	
	agatggatt	ggtgttaaaaag	gatgggtctg		
2581	gttttgcagag	cttgaacaca	gtctcacc cca	g	
	actccagggc	tgtcttttcac	tgaatgcttct		
2641	tgacttcata	gatttcccttc	ccatcccagc	t	50
	gaaatatctg	aggggtctcc	aggaggagagac		

2701 tagattttatg aatacacgag gtatgaggtc t
aggaacata cttcagctca cacatgagat
2761 ctagggtgagg attgattacc tagtagtcat t
tcatgggtt gttgggaggga ttctatgagg
2821 caaccacagg cagcattttag cacatactac a
cattcaata agcatcaaac tcttagttac
2881 tcatctcaggga atagcactga gcaaaagcatt g
agcaaaagggtgtcccatagagggtgaggggaa
2941 gccctgaaaaa ctaaagatgct gccctgccccag t
gcacacaaag tgtagggtatc attttcttgca 10
3001 tttaaccgtc aataggcaaaa gggggggaagg g
acatatctca tttgggaata agctgcccttg
3061 agcctttaaaaa cccacaaaaag tacaattttac c
agccttcctgt attttcagact gaattggggggt
3121 gggggggggggcg ccttaggttac ttattccaga t
gcccttctcc agacaaaacca gaagcaacag
3181 aaaaaaatcgt ctctccctcc ctttgaaatg a
atataccccc ttagtgtttg ggtatatctca
3241 tttcaaaaggga agagagagag gtttttttct t
ttctgtctc atatgatgtgt gcacatactt 20
3301 gagactgttt tgaattttggg ggatggcta a
accatcata gtacagggtaa ggtgaggggaa
3361 tagtaagtgg tgaagaactac tcagggaatg a
agggtgtcag aataataaga ggtgctactg
3421 actttctcag cctctgaata tgaacgggtga g
cattgtggc tgtcagcagg aagcaacgaa
3481 gggaaatgtc tttccttttg ctcttaagt t
tgagagagt caacagtagc ataggaccct
3541 accctctgggg ccaagtcaaaa gacattctga c
atcttagta tttgcataatt cttagtgtatg 30
3601 tgaaagtgtac aaatttgcttg aaagaaaaata t
gcatctaat aaaaaaacacc ttctaaaaata
3661 aaaaaaaaaaaaa aaaaaaaaaaaaa aaaaaa
配列番号121 ヒトCCR5転写物バリエントB cDNA配列(NM_00110
0168.1; CDS:123-1181)
1 cttcagatag attatatctg gagtgaagaa tcct
gccacc tatgtatctg gcatagtctc
61 atctgggccag aagagctgag acatccgttc ccc
tacaaga aactctcccc ggggtggaaca
121 agatggattta tcaagtgtca agtccaatct at 40
gacatcaa ttatttataca tcggagaccct
181 gccaaaaaaat caatgtgaag caaatcgcag cc
cgccctcct gccctccgctc tactcactgg
241 tgttcatctt tgggttttgtg ggcaacatgc tg
gtcatcct catcctgata aactgcaaaa
301 ggctgaagag catgactgac atctacctgc tc
aacctggc catctctgac ctgtttttcc
361 ttcttactgt ccccttctgg gctcactatg ct
gccgccca gtgggaccttt ggaaatacaa
421 tgtgtcaact cttgacagggt ctctattttta ta 50

g g c t t c t t c t c t g g a a t c t t c t t c a t c a
 481 t c c t c c t g a c a a t c g a t a g g t a c c t g g c t g t c
 g t c c a t g c t g t g t t t g c t t t a a a a g c c a
 541 g g a c g g t c a c c t t t g g g g t g g t g a c a a g t g t g
 a t c a c t t g g g t g g t g g c t g t g t t t g c g t
 601 c t c t c c c a g g a a t c a t c t t t a c c a g a t c t c a a
 a a a g a a g g t c t t t c a t t a c a c c t g c a g c t
 661 c t c a t t t t t c c a t a c a g t c a g t a t c a a t t c t g g
 a a g a a t t t c c a g a c a t t a a a g a t a g t c a
 721 t c t t g g g g c t g g t c c t g c c g c t g c t t g t c a t g 10
 g t c a t c t g c t a c t c g g g a a t c c t a a a a a
 781 c t c t g c t t c g g t g t c g a a a t g a g a a g a a g a g g
 c a c a g g g c t g t g a g g c t t a t c t t c a c c a
 841 t c a t g a t t g t t t a t t t t c t c t t c t g g g c t c c c
 t a c a a c a t t g t c c t t c t c c t g a a c a c c t
 901 t c c a g g a a t t c t t t g g c c t g a a t a a t t g c a g t
 a g c t c t a a c a g g t t g g a c c a a g c t a t g c
 961 a g g t g a c a g a g a c t c t t g g g a t g a c g c a c t g c
 t g c a t c a a c c c c a t c a t c t a t g c c t t t g
 1021 t c g g g g a g a a g t t c a g a a a c t a c c t c t t a g t 20
 c t t c t t c c a a a a g c a c a t t g c c a a a c g c t
 1081 t c t g c a a a t g c t g t t c t a t t t t c c a g c a a g a
 g g c t c c c g a g c g a g c a a g c t c a g t t t a c a
 1141 c c c g a t c c a c t g g g g a g c a g g a a a t a t c t g t
 g g g c t t g t g a c a c g g a c t c a a g t g g g c t g
 1201 g t g a c c c a g t c a g a g t t g t g c a c a t g g c t t a
 g t t t t c a t a c a c a g c c t g g g c t g g g g g t g
 1261 g g g t g g g a g a g g t c t t t t t t a a a a g g a a g t t
 a c t g t t a t a g a g g g t c t a a g a t t c a t c c a
 1321 t t t a t t t g g c a t c t g t t t a a a g t a g a t t a g a 30
 t c t t t t a a g c c c a t c a a t t a t a g a a a g c c
 1381 a a a t c a a a a t a t g t t g a t g a a a a t a g c a a c
 c t t t t t a t c t c c c c t t c a c a t g c a t c a a g
 1441 t t a t t g a c a a a c t c t c c c t t c a c t c c g a a a g
 t t c c t t a t g t a t a t t t a a a a g a a a g c c t c
 1501 a g a g a a t t g c t g a t t c t t g a g t t t a g t g a t c
 t g a a c a g a a a t a c c a a a a t t a t t t c a g a a
 1561 a t g t a c a a c t t t t t a c c t a g t a c a a g g c a a c
 a t a t a g g t t g t a a a t g t g t t t a a a a c a g g
 1621 t c t t t g t c t t g c t a t g g g g a g a a a a g a c a t g 40
 a a t a t g a t t a g t a a a g a a a t g a c a c t t t t
 1681 c a t g t g t g a t t t c c c c t c c a a g g t a t g g t t a
 a t a a g t t t c a c t g a c t t a g a a c c a g g c g a
 1741 g a g a c t t g t g g c c t g g g a g a g c t g g g g a a g c
 t t c t t a a a t g a g a a g g a a t t t g a g t t g g a
 1801 t c a t c t a t t g c t g g c a a a g a c a g a a g c c t c a
 c t g c a a g c a c t g c a t g g g c a a g c t t g g c t
 1861 g t a g a a g g a g a c a g a g c t g g t t g g g a a g a c a
 t g g g g a g g a a g g a c a a g g c t a g a t c a t g a
 1921 a g a a c c t t g a c g g c a t t g c t c c g t c t a a g t c 50

a t g a g c t g a	g c a g g g a g a t	c c t g g t t g g t	
1 9 8 1	g t t g c a g a a g	g t t t a c t c t g	t g g c c a a a g g a
g g g t c a g g a	a g g a t g a g c a	t t t a g g g c a a	
2 0 4 1	g g a g a c c a c c	a a c a g c c c t c	a g g t c a g g g t g
a g g a t g g c c	t c t g c t a a g c	t c a a g g c g t g	
2 1 0 1	a g g a t g g g a a	g g a g g g a g g t	a t t c g t a a g g a
t g g g a a g g a	g g g a g g t a t t	c g t g c a g c a t	
2 1 6 1	a t g a g g a t g c	a g a g t c a g c a	g a a c t g g g g t g
g a t t t g g g t	t g g a a g t g a g	g g t c a g a g a g	
2 2 2 1	g a g t c a g a g a	g a a t c c c t a g	t c t t c a a g c a g
a t t g g a g a a	a c c c t t g a a a	a g a c a t c a a g	
2 2 8 1	c a c a g a a g g a	g g a g g a g g a g	g t t t a g g t c a a
g a a g a a g a t	g g a t t g g t g t	a a a a g g a t g g	
2 3 4 1	g t c t g g t t t g	c a g a g c t t g a	a c a c a g t c t c a
c c c a g a c t c	c a g g c t g t c t	t t c a c t g a a t	
2 4 0 1	g c t t c t g a c t	t c a t a g a t t t	c c t t c c c a t c c
c a g c t g a a a	t a c t g a g g g g	t c t c c a g g a g	
2 4 6 1	g a g a c t a g a t	t t a t g a a t a c	a c g a g g t a t g a
g g t c t a g g a	a c a t a c t t c a	g c t c a c a c a t	
2 5 2 1	g a g a t c t a g g	t g a g g a t t g a	t t a c c t a g t a g
t c a t t t t c a t	g g g t t g t t g g	g a g g a t t c t a	
2 5 8 1	t g a g g c a a c c	a c a g g c a g c a	t t t a g c a c a t a
c t a c a c a t t	c a a t a a g c a t	c a a a c t c t t a	
2 6 4 1	g t t a c t c a t t	c a g g g a t a g c	a c t g a g c a a a g
c a t t g a g c a	a a g g g g t c c c	a t a g a g g t g a	
2 7 0 1	g g g a a g c c t g	a a a a a c t a a g	a t g c t g c c t g c
c c a g t g c a c	a c a a g t g t a g	g t a t c a t t t t	
2 7 6 1	c t g c a t t t t a a	c c g t c a a t a g	g c a a a g g g g g g
a a g g g a c a t	a t t c a t t t t g g	a a a t a a g c t g	
2 8 2 1	c c t t g a g c c t	t a a a a c c c a c	a a a a g t a c a a t
t t a c c a g c c	t c c g t a t t t t c	a g a c t g a a t g	
2 8 8 1	g g g g t g g g g g	g g g c g c c t t a	g g t a c t t a t t c
c a g a t g c c t	t c t c c a g a c a	a a c c a g a a g c	
2 9 4 1	a a c a g a a a a a	a t c g t c t c t c	c c t c c c t t t g a
a a t g a a t a t	a c c c c t t a g t	g t t t g g g t a t	
3 0 0 1	a t t c a t t t t c a	a a g g g a g a g a	g a g a g g t t t t t
t t c t g t t c t	g t c t c a t a t g	a t t g t g c a c a	
3 0 6 1	t a c t t g a g a c	t g t t t t g a a t	t t g g g g g a t g g
c t a a a a c c a	t c a t a g t a c a	g g t a a g g t g a	
3 1 2 1	g g g a a t a g t a	a g t g g t g a g a	a c t a c t c a g g g
a a t g a a g g t	g t c a g a a t a a	t a a g a g g t g c	
3 1 8 1	t a c t g a c t t t	c t c a g c c t c t	g a a t a t g a a c g
g t g a g c a t t	g t g g c t g t c a	g c a g g a a g c a	
3 2 4 1	a c g a a g g g a a	a t g t c t t t c c	t t t t g c t c t t a
a g t t g t g g a	g a g t g c a a c a	g t a g c a t a g g	
3 3 0 1	a c c c t a c c c t	c t g g g c c a a g	t c a a a g a c a t t
c t g a c a t c t	t a g t a t t t t g c	a t a t t c t t a t	
3 3 6 1	g t a t g t g a a a	g t t a c a a a t t	g c t t g a a a g a a
a a t a t g c a t	c t a a t a a a a a	a c a c c t t c t a	
3 4 2 1	a a a t a a a a a a	a a a a a a a a a a	a a a a a a a a a a a

配列番号122 ヒトCCR5アミノ酸配列 (NP_000570.1及びNP_001093638.1)

```

1  mdyqvsspiy  dinyytsepc  qkinvkqiaa  rllp
plyslv  fifgfvgnml  vililinkr
61  lksmtdiyl  nlaaisdlffl  ltvpfwahya  aaq
wdfgntm  cqllltglyfi  gffsggiffii
121  lltidrylav  vhavfalkar  tvtfgvvtsv  it
wvvavfas  lpgiiftsrq  keglhytcss
181  hfpyseqyqfw  knfqtlkivi  lgllvllpllv  vi
cysgilkt  llrcrnekkkr  hravrlifti
241  mivyyflfwap  ynivllllntf  qeffglnncs  ss
nrldqamq  vtetlgmthc  cinpiiyafv
301  gekfrnyllv  ffqkhiakrf  ckccsifqqe  ap
erassvyt  rstgeqeisv  gl

```

10

配列番号123 ヒトEVI2B cDNA配列 (NM_006495.3; CDS: 156-1502)

```

1  agaaactatt  tcagttttgct  agagggaacat  tttta
aatctg  aattgaacca  cccattttcc
61  tttcttagcc  aaatcaccaa  aatgtccagt  tag
aacaaga  atttagcatt  ctgcaaaaga
121  agttaacagc  tgagataacg  aggaaatatt  ct
gaaatgga  tcccaaatat  ttcattcttaa
181  ttttgttttg  tggacacctg  aacaatacat  tt
ttttcaaa  gacagagaca  attacaacag
241  agaagcagtc  acagcctacc  ttattcacat  ca
tcaatgtc  acagggtatt  gctaattctc
301  aaaaacacaac  agggaaatcct  ttgggtcaac  ca
acacaatt  cagcgacact  ttttcttggac
361  aatcaatatc  acctgccaaa  gtcactgtctg  ga
caaccaac  accagctgtc  tataacctctt
421  ctgaaaaacc  agaagcacat  acttctgtctg  ga
caacctact  tgcctacaac  accaaaacaac
481  caacaccaat  agccaacacc  tcctcccagc  aa
gccgtgtt  cacctctgcc  agacaactac
541  catctgtcccg  tacttctacc  acacaaccac  ca
aagtcatt  tgtctatact  tttactcaac
601  aatcatcatc  tgtccagatc  ccttctagaa  aa
caaataac  tgttcataat  ccatccacac
661  aaccaacatc  aactgtcaaa  aattcaccta  gg
agtacacc  aggattttatc  ttagatacta
721  ccagtaacaa  acaaacccca  caaaaaaaca  at
tataatttc  aatagctgcc  atactaattg
781  gtgtacttct  gacttctatg  ttgggtagcta  ta
atcatcat  tgtactttgg  aaatgcttaa
841  ggaaaccagt  tttaaatgat  caaaattggg  ca
ggtagatc  tccattttgct  gatggagaaa
901  cccctgacat  ttgtatggat  aacatcagag  aa
aatgaaat  atccacaaaa  cgtacatcaa
961  tcattttact  tacaccctgg  aaaccaagca  aa
agcacact  ttttagcagat  gacttagaaa

```

20

30

40

50

1021 ttaagttgtt tgaatcaagtg gaaaacattg a
 agactccaa caacccccaaa acagagaaaa
 1081 taaaagatca agtaaatggg acatcagaag a
 tagtgctga tgggttcaaca gttgggaactg
 1141 ctgtttcttc ttcagatgat gcagatctgc c
 tccaccacc tcccccttctg gattttggaag
 1201 gacaggaaag taaccaatct gacaaaccca c
 aatgacaat tgtatctcct cttccaaatg
 1261 attctactag tctccctcca tctctggact g
 tctcaatca agactgtgga gatcataaat 10
 1321 ctgagataat acaatcattt ccaccgcttg a
 ctcacttaa cttgccccctg ccaccagtag
 1381 attttatgaa aaaccaagaa gattccaacc t
 tgagatcca gtgtcaggag ttctctattc
 1441 ctcccaactc tgatcaagat cttaatgaat c
 cctgccacc tccacctgca gaactgttat
 1501 aaatatataca acttgctttt tagctgatct t
 ccatcctca aatgactctt ttttctttat
 1561 atgttaacat atataaaatg gcaactgata g
 tcaatttttg attttttattc aggaactatc 20
 1621 tgaaatctgc tcagagccta tgtgcataga t
 gaaactttt ttttaaaaaa agttatttaa
 1681 cagtaatcta tttactaat atagtaccta t
 ctttaaaagt atagtacatt ttacatatgt
 1741 aaatgggatg tttcaataat ttaagaactc t
 gaaacaatc tacatatact tattaccag
 1801 tacagttttt tttccccctga aaagctgtgt a
 taaaatttat ggtgaataaaa ctttttatgtt
 1861 tccattttcaa agaccagggt ggagagggaat a
 agagactaa gtatatgctt caagtttttaa 30
 1921 attaatacct caagtattaa ataaatattc c
 aagtttgtg ggaatgggag attaaaatgc
 1981 atgttttgaga atagaaaaaa aaaaaaaaaa
 配列番号124 ヒトEVI2Bアミノ酸配列 (NP_006486.3)
 1 mdpkylflll fcghlnntff sktetitttek qsqp
 tlf tss msqvlansqn ttgnplgqpt
 61 qfsdtfsgqs ispakvtagq ptpavytsse kpe
 ahtsagq playntkqpt piantssqqa
 121 vftsarqlps artsttqppk sfvytftqqs ss
 vqipsrkq itvhnpsstqp tstvknsprs 40
 181 tpgfildtts nkqtpqknny nsiaailigv ll
 tsmllvair iivlwkc lrk pvlndqnwag
 241 rspfadgetp dicmdniren eistkrtsii sl
 tpwkpsks tlladdleik lfessenied
 301 snnpktekik dqvngtseds adgstvgtav ss
 sddadlpp ppplldlegq esnqsdkptm
 361 tivsplpnds tslppsldcl nqdcgdhkse ii
 qsfpplds lnllplppvdf mknqedsnle
 421 iqcqefsi pp nsdqdl nesl ppppaell
 配列番号125 マウスEVI2B cDNA配列 (NM_001077496.1; 50

CDS: 167-1501)

```

1   t a c t g a t a a a   c t t c c t c t g c   t g c a c a g a a g   c c g t
c t c a g t   g c g c t g g a g a   c c a c c g t t a a
61  t c c g c a c t g a   a a c a c c c c t t   t g c t c t c t c a   g c c
a a a t c a c   c a a c a t g t c c   t g t t a g a a c a
121 a g a a t t t a c a   t t c t g c g a a a   g a a g t t c a c a   g g
a g a a a c a   t c t g a a a t g g   a a t t c a a g t a
181 t c t g g t c t t c   a t t g t g c t t t   g t c a a t a c c t   g g
a c a a t a c g   t t t t t c t c a g   a g a c a g a a g c
241 a a t t a c a a c a   g a g c a g c a a t   c a c t g t c t a c   t t
t a a t c a c a   c c g t c g t t a t   a t g t t a c a a c
301 t g a t t c t c a a   a a c a c a g c a g   g g a a t g c t t t   g a
g t c a g a c a   a c a a g a t t c a   a g a a c a t t t c
361 t t c t g g a c a g   c a a g c a t c a c   c t g c c c a a a t   c a
c t c c t g a a   c a a g c a a c a c   c a g c t g t t t a
421 t g t c t c t t c a   a g c c c a c t t a   c t t a t a a c a t   t a
c c a g a c a a   g c a g a a t c a g   c g g t c a a c a a
481 c t c c t t g c c t   c a a a c a t c a c   c a t c t g g g t t   c a
c t t t g a c c   a a t c a g c c a t   c a c c t t c t a c
541 c t a t a a t t c t   a c t g g a c a a c   c a c c a a a a c a   t c
t t g t c t a t   a c t t c c a c a c   a a c a g c c a c c
601 a t c a c c t g c t   c c t a c c t c t t   c t g g a a a a c c   a g
a a g t a g a g   t c t a c t c a t a   a t c a g c c c a c
661 a a a a t c a a c a   c c a a c t a t t t   a t t t a c a a a g   g g
a c a c a c c a   c c a c c a c c a c   c a c c a c c a c t
721 c a c t t c a g a a   c c a c c a a g t g   g c a a a g g a a c   t g
c t c a t a a a   a a c a a c c a c a   a t g c a a t t g c
781 t g c c a t a t t a   a t c g g t a c t a   t t a t a a t t t c   t a
t g t t g g t a   g c t a t a c t c a   t g a t t a t a c t
841 g t g g a a a t a c   t t g a g g a a g c   c a g t c t t a a a   t g
a t c a a a a c   t g g g c a g g t a   g g t c t c c a t t
901 t g c t g a t g g a   g a a a c a c c a g   a a a t g t g t a t   g g
a t a a c a t c   a g a g a g a g t g   a g g c a t c c a c
961 a a a g c g t g c a   t c a g t t g t c t   c a c t t a t g a c   c t
g g a a a c c a   a g t a a a a g c a   c a c t g c t a g c
1021 a g a t g a t t t a   g a a g t t a a g t   t g t t t g a a t c   a
a g t g a a c a c   a t t a a t g a t a   c c a g c a a c c t
1081 c a a g a c t g a t   a a t g t a g a a g   t t c a a a t a a a   t
g g c t t a t c a   g a a g a c a g t g   c t g a t g g g t c
1141 a a c a g t t g g t   a c a g c c g t g t   c t t c a g a t g a   t
g c a g a t c t g   g c c c t g c c a c   c t c c c c t t c t
1201 t g a t t t g g a t   g a g a a c c t a c   c a a a c a a g c c   c
a c a g t g a c a   g t t g t a t c t c   c t t t a c c a a a
1261 t g a t t c t a t c   a a t c c c c a a c   c a t c t c c a g a   t
g g t c t a a a t   c a a g t g t g t g   a a g a a c a g c a
1321 t t c c a a g a t c   c a a g a g c c a t   t c c c g c c a c c   c
c c t g a c t c a   t t t a a t g t g c   c t c t g t c a g c
1381 a g g a g a t t t t   a t a a a c a a t c   a a g a g t c g g c   c
c a c g a g g c t   c a a t g c c a g g   a g t t c t c t a c
1441 t c c t g a c c t c   c a t c c a g a c c   t c a c a g a c t c   c

```

```

c t g c c a c c t   c c a c c t a c a g   a g c t g c t g t a
 1501  a a g t g a c a g c   t g g c t t t c t a   g a c t g c c c t c   c
a t c c t g a g a   t g g c a c c g a c   a c g t t c c t g t
 1561  c t t c g t g g t a   t g g c a c a c a g   g a c a t g a c a c   c
t g g c a c c t g   a g a g a c t c t t   t a g g g a c t a c
 1621  c t g a c c c c t g   a c t g a a g c c c   a c g t a c a c g g   g
t a g a t t a t t   a c a g t g g t a t   g c t t a c c a g c
 1681  t a c a g a a g t a   a t t t t t a a a t   c a g a g t g c c t   t
t t a t a t a t g   t t a a t g a t a g   a t a t t t c a a t
 1741  a a c t t a a t c a   c t t t g g a a a c   a t a t g a t c t a   c   10
a t a t a c t t a   t t a t t a c c c a   a t a g a t t t c c
 1801  c c c g a a a a g c   t g t a t a t a a a   c a t a t c t t a a   a
t a a a t a a a a   t t c t a t t t t t   t c c a c c t c a a
 1861  a a t t t g g g g t   a t a a t a a a a a   t g g a a a t t t t   t
a a a t g g t c a   a a g t t t t a a t   a c t t c a a a t a
 1921  t t a a g t a a a t   a t t t t c a t t t   a t a g a g a t t a   a
a c a c a c a g c   t a c c a a a c t g   t a t t a a a a c a
 1981  t g a a g t c t g a   g t g c t g t g t t   t g g g a t a c a t   t
t a c c c t g a a   a a a g t g a g c a   c t t a c c a t a a
 2041  a a t t t t c t t t   t t t c t t t a t a   a t t a a a a a t t   t   20
t a t g t a t a t   a a g a g t t t t g   c c t g a a t a t g
 2101  t g t g t a t a t a   t t c a t a t a g t   c a c a c a c a c a   c
a c a t a t a t a   t a a g a c a g a a   g a t g g c a c t a
 2161  c t a a c a t t t t g   c c a a t g c c c c   g t g a g t c c t g   g
a a c t g a c t c   c a a g t c c t c t   g t a a g t g c t c
 2221  t t a a c c a c c g   a g c c c c t g c a   a c t c c g t t c t   t
c c c c t c c t c   t t c c t c c t c c   t c c t c t t c c t
 2281  c c t c c t c t t c   c t c t t c a a a t   g t t t g g g g c g   t
g g g g g t g g a   g g t c a a a g a g   a t a g g c t g t a
 2341  t t t g g g g t t a   g a a g a t g a c t   t g t g g g a g t t   g   30
a t t t t t t t c   t t c c a c c t c a   a g g a t a a a a t
 2401  t c a g a a c t c a   a g t c a t g a g a   c c t g a c a g c a   a
g c a a c c t t t   a t c c t c t a a g   c c c a t c t c a c
 2461  t g c c c c c a a a   a t g t a a a c a t   t t t t c t a a a a   t
g t t a g g g a a   g c a t a a a c t a   a c c a c t t a g a
 2521  c a a a a a t c a a   a t g a t a t g g a   a g a c g g g a g a   a
a a a a a t a g a   a g t g g g c t g t   a t c t g t g t g t
 2581  c t c t t c c c a c   a c a t g c a t g a   t a c c a g c c t g   t
g t g a g g g t g   t c t g t g g a g a   c c a c a g a g g a
 2641  t a c c a g c c a t   c c t g g a a c t g   a a g t c c c a g g   a   40
a g t t a t g a g   c t g c t g t c t a   a c a c g g g t a c
 2701  t g g g a a c t g a   a c t t g g g t c c   t a t a g g a c a g   c
a g c a a g t t c   t c t a a a g t a c   t g a c c c a t c a
 2761  c t g c a g c c c c   a g c c t c c t t t   t g t a a a t g c a   g
g a a t g t a a t   c a t c a c c t g a   a g g t t g t t g a
 2821  g t a t g a g g c a   c t c a g a a c a g   a a g t g g g c a c   a
a c t t t t g t t   a a a g t g g a g g   c g g c a g t g g g
 2881  t a c t g g c c t a   c c t t t t g c a g   a t g t c a a a t g   t
t c a t c t g c c   c a a c a a g c c a   t c c t t c t c t t
 2941  a t t a t t a t t a   c a a g t c c a a g   a a a g g a c a g t   t   50

```

g c t t a g a g c a c a g a t t t t g g c a c t t t t c a
 3001 a g a t a g t a t a t a g t a t t t a t t g g t a a c a t t a
 a t g t t c a a a t a c t a a a a a t c c c a t g t a g a
 3061 a t a a a a a c a a g a a g g t t c t c g g g c a g t g g a g
 t t t t a c t a c t a c t g c t a c t a t t a c t a c t a
 3121 c a t a c t a c t a c t a t t a t t t a g t a t a t a a t t a
 t c a a t a a a c a a t t a t t a t a c a t a t t a t a a
 3181 a t a c a t g t a a a t t t a t t a t t g t t g t t g t t t g
 t g t t c t g a g a c a g g a g t c c t c t g g t a g c c
 3241 c t g g c t g t c c t g g c a c t c t c t c t c t a t a g a c 10
 c c a c t g t c c t c a a a c t c a c a g a t a c a c c t
 3301 g c c t c t g t c t c c c a a t c t t t g t g a t t a a c g g
 t g t g a c c t t t a a a c a c c t t a a a a g a c a c t
 3361 g g g c t t a a g t g t t a t t t t t a c a t a c a a t a c t t
 a c c t t a c t t c t t a c a a g c c a c c t c t t a c t
 3421 g a t a a c a c t t t t t t t a t c t a c a g a a a c a c c t
 a c t t c a a g c a t g a t g g c g t t t c a t t t t a t
 3481 t a c a t t g g t t c t t t t c t g t c a t t c a c a a t a a
 a a t t t c t c a c g t g t c t t c
 配列番号126 マウスEVI2Bアミノ酸配列 (NP_001070964.1) 20
 1 m e f k y l v f i v l c q y l d n t f f s e t e a i t t e q q s l s
 t l i t p s l y v t t d s q n t a g n a l s q t t r
 61 f k n i s s g q q a s p a q i t p e q a t p a v y v s s s p l t y
 n i t r q a e s a v n n s l p q t s p s g f t l t n q
 121 p s p s t y n s t g q p p k h l v y t s t q q p p s p a p t s s
 g k p e v e s t h n q p t k s t p t i y l q r d t p p p
 181 p p p p l t s e p p s g k g t a h k n n h n a i a a i l i g t i
 i i s m l v a i l m i i l w k y l r k p v l n d q n w a
 241 g r s p f a d g e t p e m c m d n i r e s e a s t k r a s v v s
 l m t w k p s k s t l l a d d l e v k l f e s s e h i n 30
 301 d t s n l k t d n v e v q i n g l s e d s a d g s t v g t a v s
 s d d a d l a l p p p l l d l d e n l p n k p t v t v v
 361 s p l p n d s i n p q p s p d g l n q v c e e q h s k i q e p f
 p p p p d s f n v p l s a g d f i n n q e s a h e a q c
 421 q e f s t p d l h p d l t d s l p p p p t e l l
 配列番号127 ヒトCLEC7A転写物バリエント1 cDNA配列 (NM_197
 947.2; CDS:188-931)
 1 a g c a t a g t t t t c a t t t t c c t g c t c t t g a a t a t c t g g
 t t g a a c t a c t t a a g c t t a a t t t t g t t a
 61 a a c t c c g g t a a g t a c c t a g c c c a c a t g a t t t g a 40
 c t c a g a g a t t c t c t t t t t g t c c a c a g a c
 121 a g t c a t c t c a g g a g c a g a a a g a a a a g a g c t c c
 c a a a t g c t a t a t c t a t t t c a g g g g c t c t c
 181 a a g a a c a a t g g a a t a t c a t c c t g a t t t a g a a a
 a t t t g g a t g a a g a t g g a t a t a c t c a a t t
 241 a c a c t t c g a c t c t c a a a g c a a t a c c a g g a t a g
 c t g t t g t t t c a g a g a a a g g a t c g t g t g c
 301 t g c a t c t c c t c c t t g g c g c c t c a t t g c t g t a a
 t t t t g g g a a t c c t a t g c t t g g t a a t a c t
 361 g g t g a t a g c t g t g g t c c t g g g t a c c a t g g c t a 50

t t t g g a g a	t c c a a t t c a g	g a a g c a a c a c	
421 a t t g g a g a a t	g g c t a c t t t c	t a t c a a g a a a	t a
a a g a g a a c	c a c a g t c a a c	c c a c a c a a t c	
481 a t c t t t a g a a	g a c a g t g t g a	c t c c t a c c a a	a g
c t g t c a a a	a c c a c a g g g g	t t c t t t c c a g	
541 c c c t t g t c c t	c c t a a t t g g a	t t a t a t a t g a	g a
a g a g c t g t	t a t c t a t t c a	g c a t g t c a c t	
601 a a a t t c c t g g	g a t g g a a g t a	a a a g a c a a t g	c t
g g c a a c t g	g g c t c t a a t c	t c c t a a a g a t	
661 a g a c a g c t c a	a a t g a a t t g g	g a t t t a t a g t	a a
a a c a a g t g	t c t t c c c a a c	c t g a t a a t t c	
721 a t t t t g g a t a	g g c c t t t c t c	g g c c c c a g a c	t g
a g g t a c c a	t g g c t c t g g g	a g g a t g g a t c	
781 a a c a t t c t c t	t c t a a c t t a t	t t c a g a t c a g	a a
c c a c a g c t	a c c c a a g a a a	a c c c a t c t c c	
841 a a a t t g t g t a	t g g a t t c a c g	t g t c a g t c a t	t t
a t g a c c a a	c t g t g t a g t g	t g c c c t c a t a	
901 t a g t a t t t g t	g a g a a g a a g t	t t t c a a t g t a	a g
a g g a a g g g	t g g a g a a g g a	g a g a g a a a t a	
961 t g t g a g g t a g	t a a g g a g g a c	a g a a a a c a g a	a c
a g a a a a g a	g t a a c a g c t g	a g g t c a a g a t	
1021 a a a t g c a g a a	a a t g t t t a g a	g a g c t t g g c c	a
a c t g t a a t c	t t a a c c a a g a	a a t t g a a g g g	
1081 a g a g g c t g t g	a t t t c t g t a t	t t g t c g a c c t	a
c a g g t a g g c	t a g t a t t a t t	t t t c t a g t t a	
1141 g t a g a t c c c t	a g a c a t g g a a	t c a g g g c a g c	c
a a g c t t g a g	t t t t t a t t t t	t t a t t t a t t t	
1201 a t t t t t t t g a	g a t a g g g t c t	c a c t t t t g t t a	c
c c a g g c t g g	a g t g c a g t g g	c a c a a t c t c g	
1261 a c t c a c t g c a	g c t a t c t c t c	g c c t c a g c c c	c
t c a a g t a g c	t g g g a c t a c a	g g t g c a t g c c	
1321 a c c a t g c c a g	g c t a a t t t t t	g g t g t t t t t t	g
t a g a g a c t g	g g t t t t g c c a	t g t t g a c c a a	
1381 g c t g g t c t c t	a a c t c c t g g g	c t t a a g t g a t	c
t g c c c g c c t	t g g c c t c c c a	a a g t g c t g g g	
1441 a t t a c a g a t g	t g a g c c a c c a	c a c c t g g c c c	c
a a g c t t g a a	t t t t c a t t c t	g c c a t t g a c t	
1501 t g g c a t t t t a c	c t t g g g t a a g	c c a t a a g c g a	a
t c t t a a t t t	c t g g c t c t a t	c a g a g t t g t t	
1561 t c a t g c t c a a	c a a t g c c a t t	g a a g t g c a c g	g
t g t g t t g c c	a c g a t t t g a c	c c t c a a c t t c	
1621 t a g c a g t a t a	t c a g t t a t g a	a c t g a g g g t g	a
a a t a t a t t t	c t g a a t a g c t	a a a t g a a g a a	
1681 a t g g g a a a a a	a t c t t c a c c a	c a g t c a g a g c	a
a t t t t a t t a	t t t t c a t c a g	t a t g a t c a t a	
1741 a t t a t g a t t a	t c a t c t t a g t	a a a a a g c a g g	a
a c t c c t a c t	t t t t c t t t a t	c a a t t a a a t a	
1801 g c t c a g a g a g	t a c a t c t g c c	a t a t c t c t a a	t
a g a a t c t t t	t t t t t t t t t t	t t t t t t t t g a	
1861 g a c a g a g t t t	c g c t c t t g t t	g c c c a g g c t g	g

```

a g t g c a a c g   g c a c g a t c t c   g g c t c a c c g c
 1921  a a c c t c c g c c   c c c t g g g t t c   a a g c a a t t c t   c
c t g c c t c a g   c c t c c c a a g t   a g c t g g g a t t
 1981  a c a g t c a g g c   a c c a c c a c a c   c c g g c t a a t t   t
t g t a t t t t t   t t a g t a g a g a   c a g g g t t t c t
 2041  c c a t g t c g g t   c a g g g t a g t c   c c g a a c t c c t   g
a c c t c a a g t   g a t c t g c c t g   c c t c g g c c t c
 2101  c c a a g t g c t g   g g a t t a c a g g   c g t g a g c c a c   t
g c a c c c a g c   c t a g a a t c t t   g t a t a a t a t g
 2161  t a a t t g t a g g   g a a a c t g c t c   t c a t a g g a a a   g
t t t t c t g c t   t t t t a a a t a c   a a a a a t a c a t
 2221  a a a a a t a c a t   a a a a t c t g a t   g a t g a a t a t a   a
a a a a g t a a c   c a a c c t c a t t   g g a a c a a g t a
 2281  t t a a c a t t t t   g g a a t a t g t t   t t a t t a g t t t   t
g t g a t g t a c   t g t t t t a c a a   t t t t t a c c a t
 2341  t t t t t t c a g t   a a t t a c t g t a   a a a t g g t a t t   a
t t g g a a t g a   a a c t a t a t t t   c c t c a t g t g c
 2401  t g a t t t g t c t   t a t t t t t t t c   a t a c t t t c c c   a
c t g g t g c t a   t t t t t a t t t c   c a a t g g a t a t
 2461  t t c t g t a t t a   c t a g g g a g g c   a t t t a c a g t c   c
t c t a a t g t t   g a t t a a t a t g   t g a a a a g a a a
 2521  t t g t a c c a a t   t t t a c t a a a t   t a t g c a g t t t   a
a a a t g g a t g   a t t t t a t g t t   a t g t g g a t t t
 2581  c a t t t c a a t a   a a a a a a a a c t   c t t a t c a a a a   a
a a a a a a a a a   a a

```

配列番号128 ヒトCLEC7AアイソフォームAアミノ酸配列 (NP_922938.1)

```

1  m e y h p d l e n l   d e d g y t q l h f   d s q s n t r i a v   v s e k
g s c a a s   p p w r l i a v i l   g i l c l v i l v i
61  a v v l g t m a i w   r s n s g s n t l e   n g y f l s r n k e   n h s
q p t q s s l   e d s v t p t k a v   k t t g v l s s p c
121  p p n w i i y e k s   c y l f s m s l n s   w d g s k r q c w q   l g
s n l l k i d s   s n e l g f i v k q   v s s q p d n s f w
181  i g l s r p q t e v   p w l w e d g s t f   s s n l f q i r t t   a t
q e n p s p n c   v w i h v s v i y d   q l c s v p s y s i
241  c e k k f s m

```

配列番号129 ヒトCLEC7A転写物バリエント2 cDNA配列 (NM_022570.4; CDS:188-793)

```

1  a g c a t a g t t t   c a t t t c c t g c   t c t t g a a t a t   c t g g
t t g a a c   t a c t t a a g c t   t a a t t t g t t a
61  a a c t c c g g t a   a g t a c c t a g c   c c a c a t g a t t   t g a
c t c a g a g   a t t c t c t t t t   g t c c a c a g a c
121  a g t c a t c t c a   g g a g c a g a a a   g a a a a g a g c t   c c
c a a a t g c t   a t a t c t a t t c   a g g g g c t c t c
181  a a g a a c a a t g   g a a t a t c a t c   c t g a t t t a g a   a a
a t t t g g a t   g a a g a t g g a t   a t a c t c a a t t
241  a c a c t t c g a c   t c t c a a a g c a   a t a c c a g g a t   a g
c t g t t g t t   t c a g a g a a a g   g a t c g t g t g c
301  t g c a t c t c c t   c c t t g g c g c c   t c a t t g c t g t   a a
t t t t g g g a   a t c c t a t g c t   t g g t a a t a c t

```

361 ggtgatagct gtgggtccctgg gtaccatggg gg
 ttctttcc agcccttgtc ctccctaattg
 421 gattatatat gagaagagct gttatctatt ca
 gcatgtca ctaaaattcct gggaatggaag
 481 taaaagacaa tgctgggcaac tggggctctaa tc
 tcctaaag atagacagct caaatgaatt
 541 gggaatttata gtaaaaacaag tgtcttccca ac
 ctgataat tcatttttggga taggcctttc
 601 tcgggcccccag actgaggtac catgggctctg gg
 aggatgga tcaacatctct ctctctaactt 10
 661 atttcagatc agaaccacag ctacccaaga aa
 acccatct ccaaatgtgt tatggattca
 721 cgtgtcagtc atttatgacc aactgtgtag tg
 tgccctca tatagttatt gtgagaagaa
 781 gtttttcaatg taagagggaag ggtgggagaag ga
 gagagaaa tatgtgaggt agtaaggagg
 841 acagaaaaaca gaacagaaaa gagtAACagc tg
 aggtcaag ataaaatgcag aaaaatgttta
 901 gagagccttgg ccaactgtaa tcttaaccaaa ga
 aattgaag ggagaggctgt tgatttctgtt 20
 961 atttgtcgcac ctacaggtag gctagtattt tt
 tttctagt tagtagatcc ctagacatgg
 1021 aatcaggggca gccaaagccttg agttttttatt t
 tttattttat ttatttttttt gagatagggt
 1081 ctcaactttgt taccagaggct ggagtgtagt g
 gcacaatct cgactcactg cagctatctc
 1141 tcgccctcagc cccctcaagta gctggggacta c
 aggtgcatg ccaccatgcc aggcctaatttt
 1201 ttgggtgttttt ttgttagagac tggggtttttg c c
 atgttgacc aagctgggtct ctAAactcctg 30
 1261 ggcttaagtgt atctgcccgc cttggccctcc c
 aaagtgtg ggattacaga tgtgagccac
 1321 cacacctgggc cccaagccttg aatttttcatt c
 tgccattga cttgggcatttt accttgggta
 1381 agccataagc gaatcttaatt ttcttggctct a
 tcagagttg tttcatgtct aacaatgcca
 1441 ttgaagtgc cgggtgtgttg ccacgatttg a
 cccctcaact tctagcagta tatcagttat
 1501 gaactgagggt tgaaatatat ttcttgaatag c
 taaatgaag aaatgggaaa aaatcttcac 40
 1561 cacagtcaga gcaatttttat tattttcatc a
 gtatgatca taatttatgat tatcatctta
 1621 gtaaaaaagca ggaactcccta cttttttcttt a
 tcaattaaa tagctcagag agtacatctg
 1681 ccataatctct aatagaatct ttttttttttt t
 tttttttttt gagacagagt ttctgctcttg
 1741 ttgccccaggc tggagtgcaa cggcacgatc t
 cggctcaccc gcaacctccg ccccttgggt
 1801 tcaagcaatt ctccctgcctc agcctcccaa g
 tagctggga ttacagtcag gcaccaccac 50

1861 acccggtctaa ttttgtatttt ttttagtaga g
acagggttt ctccatgtcg gtcagggtag
1921 tcccggaactc ctgacctcaa gtgatctgcc t
gcctcggcc tcccaagtgc tgggattaca
1981 ggcgtgagcc actgcaccca gcctagaatc t
tgtataata tgtaatgtga gggaaactgc
2041 tctcatagga aagttttctg cttttttaaat a
caaaaaatac ataaaaatac ataaaatctg
2101 atgatgaata taaaaaaagta accaacctca t
tggaaacaag tattaacatt ttgggaatatg
2161 ttttattagt tttgtgatgt actgttttac a
attttttacc attttttttca gtaattactg
2221 taaaaatggta ttattgggaat gaaactatat t
tcctcatgt gctgatattgt cttattttttt
2281 tcatacttttc ccactgggtgc tattttttatt t
ccaatggat atttctgtat tactaggag
2341 gcatttacag tcctctaattg ttgattataa t
gtgaaaaga aattgtacca attttactaa
2401 attatgcagt ttaaaaatgga tgatttttatg t
tatgtggat ttcattttcaa taaaaaaaaaa
2461 ctcttatcaa aaaaaaaaaa aaaa

10

20

配列番号130 ヒトCLEC7AアイソフォームBアミノ酸配列 (NP_072092.2)

1 meyhpdlenl dedgytqlhf dsqsntriav vsek
gscaas ppwrliaivil gilclvivi
61 avvlgtmgvl sspcppnwii yekscylfsm sln
swdgskr qcwqlgsnll kidsnelgf
121 ivkqvssqpd nsfwiglsrp qtevplwed gs
tfssnlfq irttatqenp spncvwhvs
181 viydqlcsvp sysicekkfs m

30

配列番号131 ヒトCLEC7A転写物バリエント3 cDNA配列 (NM_197948.2; CDS:188-757)

1 agcatagtttt catttcctgc tcttgaatat ctgg
ttgaac tacttaagct taattttgtta
61 aactccggta agtacctagc ccacatgatt tga
ctcagag attctcttttt gtccacagac
121 agtcatctca ggagcagaaa gaaaagagct cc
caaatgct atatctattc aggggctctc
181 aagaacaatg gaatatcatc ctgatttaga aa
attttggat gaagatggat atactcaatt
241 acacttcgac tctcaaagca ataccaggat ag
ctgttgttt tcagagaaaag gatcgtgtgc
301 tgcattctcct ccttggcggcc tcatttgctgt aa
ttttggga atcctatgct tggtaatact
361 ggtgatagct gtgggtcctgg gtaccatggc ta
tttggaga tccaatttcag gaagcaaacac
421 attggagaaat ggctacttttc tatcaagaaa ta
aagagAAC cacagtcaac ccacacaatc
481 atcttttagaa gacagtgtga ctccctacca aag
ctgtcaaaa accacaggggg ttcttttcag

40

50

541 c c c t t g t c c t c c t a a t t g g a t t a t a t a t g a g a
a g a g c t g t t a t c t a t t c a g c a t g t c a c t
601 a a a t t c c t g g g a t g g a a g t a a a g a c a a t g c t
g g c a a c t g g g c t c t a a t c t c c t a a a g a t
661 a g a c a g c t c a a a t g a a t t g a t t t c a g a t c a g a
a c c a c a g c t a c c c a a g a a a a c c c a t c t c
721 c a a a t t g t g t a t g g a t t c a c g t g t c a g t c a t t
t a t g a c c a a c t g t g t a g t g t g c c c t c a t
781 a t a g t a t t t g t g a g a a g a a g t t t t c a a t g t a a
g a g g a a g g g t g g a g a a g g a g a g a g a a a t
841 a t g t g a g g t a g t a a g g a g g a c a g a a a a c a g a a
c a g a a a a g a g t a a c a g c t g a g g t c a a g a
901 t a a a t g c a g a a a a t g t t t a g a g a g c t t g g c c a
a c t g t a a t c t t a a c c a a g a a a t t g a a g g
961 g a g a g g c t g t g a t t t c t g t a t t t g t c g a c c t a
c a g g t a g g c t a g t a t t a t t t t t c t a g t t
1021 a g t a g a t c c c t a g a c a t g g a a t c a g g g c a g c
c a a g c t t g a g t t t t t a t t t t t t a t t t a t t
1081 t a t t t t t t t g a g a t a g g g t c t c a c t t t g t t a
c c c a g g c t g g a g t g c a g t g g c a c a a t c t c
1141 g a c t c a c t g c a g c t a t c t c t c g c c t c a g c c c
c t c a a g t a g c t g g g a c t a c a g g t g c a t g c
1201 c a c c a t g c c a g g c t a a t t t t t g g t g t t t t t t
g t a g a g a c t g g g t t t t g c c a t g t t g a c c a
1261 a g c t g g t c t c t a a c t c c t g g g c t t a a g t g a t
c t g c c c g c c t t g g c c t c c c a a a g t g c t g g
1321 g a t t a c a g a t g t g a g c c a c c a c a c c t g g c c c
c a a g c t t g a a t t t t c a t t c t g c c a t t g a c
1381 t t g g c a t t t a c c t t g g g t a a g c c a t a a g c g a
a t c t t a a t t t c t g g c t c t a t c a g a g t t g t
1441 t t c a t g c t c a a c a a t g c c a t t g a a g t g c a c g
g t g t g t t g c c a c g a t t t g a c c c t c a a c t t
1501 c t a g c a g t a t a t c a g t t a t g a a c t g a g g g t g
a a a t a t a t t t c t g a a t a g c t a a a t g a a g a
1561 a a t g g g a a a a a a t c t t c a c c a c a g t c a g a g c
a a t t t t a t t a t t t t c a t c a g t a t g a t c a t
1621 a a t t a t g a t t a t c a t c t t a g t a a a a a g c a g g
a a c t c c t a c t t t t t c t t t a t c a a t t a a a t
1681 a g c t c a g a g a g t a c a t c t g c c a t a t c t c t a a
t a g a a t c t t t t t t t t t t t t t t t t t t g
1741 a g a c a g a g t t t c g c t c t t g t t g c c c a g g c t g
g a g t g c a a c g g c a c g a t c t c g g c t c a c c g
1801 c a a c c t c c g c c c c c t g g g t t c a a g c a a t t c t
c c t g c c t c a g c c t c c c a a g t a g c t g g g a t
1861 t a c a g t c a g g c a c c a c c a c a c c c g g c t a a t t
t t g t a t t t t t t t a g t a g a g a c a g g g t t t c
1921 t c c a t g t c g g t c a g g g t a g t c c c g a a c t c c t
g a c c t c a a g t g a t c t g c c t g c c t c g g c c t
1981 c c c a a g t g c t g g g a t t a c a g g c g t g a g c c a c
t g c a c c c a g c c t a g a a t c t t g t a t a a t a t

2041 g t a a t t g t a g g g a a a c t g c t c t c a t a g g a a a
 g t t t t c t g c t t t t t t a a a t a c a a a a a a t a c a
 2101 t a a a a a t a c a t a a a a t c t g a t g a t g a a t a t a
 a a a a a g t a a c c a a c c t c a t t g g a a c a a g t
 2161 a t t a a c a t t t t t g g a a t a t g t t t t a t t a g t t t
 t g t g a t g t a c t g t t t t a c a a t t t t t a c c a
 2221 t t t t t t t t c a g t a a t t a c t g t a a a a t g g t a t t
 a t t g g a a t g a a a c t a t a t t t c c t c a t g t g
 2281 c t g a t t t g t c t t a t t t t t t t c a t a c t t t t c c c
 a c t g g t g c t a t t t t t a t t t t c c a a t g g a t a
 2341 t t t c t g t a t t a c t a g g g a g g c a t t t a c a g t c
 c t c t a a t g t t g a t t a a t a t g t g a a a a g a a
 2401 a t t g t a c c a a t t t t a c t a a a t t a t g c a g t t t
 a a a a t g g a t g a t t t t t a t g t t a t g t g g a t t
 2461 t c a t t t t c a a t a a a a a a a a a c t c t t a t c a a a a
 a a a a a a a a a a a a a a a

10

配列番号132 ヒトCLEC7AアイソフォームCアミノ酸配列 (NP_922939.1)

1 m e y h p d l e n l d e d g y t q l h f d s q s n t r i a v v s e k
 g s c a a s p p w r l i a v i l g i l c l v i l v i
 61 a v v l g t m a i w r s n s g s n t l e n g y f l s r n k e n h s
 q p t q s s l e d s v t p t k a v k t t g v l s s p c
 121 p p n w i i y e k s c y l f s m s l n s w d g s k r q c w q l g
 s n l l k i d s s n e l i s d q n h s y p r k p i s k l
 181 c m d s r v s h l

20

配列番号133 ヒトCLEC7A転写物バリエント4 cDNA配列 (NM_197949.2)

1 a g c a t a g t t t t c a t t t c c t g c t c t t t g a a t a t c t g g
 t t g a a c t a c t t a a g c t t a a t t t g t t a
 61 a a c t c c g g t a a g t a c c t a g c c c a c a t g a t t t g a
 c t c a g a g a t t c t c t t t t t g t c c a c a g a c
 121 a g t c a t c t c a g g a g c a g a a a g a a a a g a g c t c c
 c a a a t g c t a t a t c t a t t t c a g g g g c t c t c
 181 a a g a a c a a t g g a a t a t c a t c c t g a t t t t a g a a a
 a t t t g g a t g a a g a t g g a t a t a c t c a a t t
 241 a c a c t t c g a c t c t c a a a g c a a t a c c a g g a t a g
 c t g t t g t t t c a g a g a a a g g a t c g t g t g c
 301 t g c a t c t c c t c c t t g g c g c c t c a t t g c t g t a a
 t t t t g g g a a t c c t a t g c t t g g t a a t a c t
 361 g g t g a t a g c t g t g g t c c t g g g t a c c a t g g g g g
 t t c t t t c c a g c c c t t g t c c t c c t a a t t g
 421 g a t t a t a t a t g a g a a g a g c t g t t a t c t a t t c a
 g c a t g t c a c t a a a t t c c t g g g a t g g a a g
 481 t a a a a g a c a a t g c t g g c a a c t g g g c t c t a a t c
 t c c t a a a g a t a g a c a g c t c a a a t g a a t t
 541 g a t t t c a g a t c a g a a c c a c a g c t a c c c a a g a a
 a a c c c a t c t c c a a a t t g t g t a t g g a t t c
 601 a c g t g t c a g t c a t t t a t g a c c a a c t g t g t a g t
 g t g c c c t c a t a t a g t a t t t g t g a g a a g a
 661 a g t t t t c a a t g t a a g a g g a a g g g t g g a g a a g g

30

40

50

a g a g a g a a a t a t g t g a g g t a g t a a g g a g
 7 2 1 g a c a g a a a a c a g a a c a g a a a a g a g t a a c a g c t
 g a g g t c a a g a t a a a t g c a g a a a a t g t t t
 7 8 1 a g a g a g c t t g g c c a a c t g t a a t c t t a a c c a a g
 a a a t t g a a g g g a g a g g c t g t g a t t t c t g
 8 4 1 t a t t t g t c g a c c t a c a g g t a g g c t a g t a t t a t
 t t t t c t a g t t a g t a g a t c c c t a g a c a t g
 9 0 1 g a a t c a g g g c a g c c a a g c t t g a g t t t t t a t t t
 t t t a t t t a t t t a t t t t t t t g a g a t a g g g
 9 6 1 t c t c a c t t t g t t a c c c a g g c t g g a g t g c a g t g 10
 g c a c a a t c t c g a c t c a c t g c a g c t a t c t
 1 0 2 1 c t c g c c t c a g c c c c t c a a g t a g c t g g g a c t a
 c a g g t g c a t g c c a c c a t g c c a g g c t a a t t
 1 0 8 1 t t t g g t g t t t t t t g t a g a g a c t g g g t t t t g c
 c a t g t t g a c c a a g c t g g t c t c t a a c t c c t
 1 1 4 1 g g g c t t a a g t g a t c t g c c c g c c t t g g c c t c c
 c a a a g t g c t g g g a t t a c a g a t g t g a g c c a
 1 2 0 1 c c a c a c c t g g c c c c a a g c t t g a a t t t t c a t t
 c t g c c a t t g a c t t g g c a t t t a c c t t g g g t
 1 2 6 1 a a g c c a t a a g c g a a t c t t a a t t t c t g g c t c t 20
 a t c a g a g t t g t t t c a t g c t c a a c a a t g c c
 1 3 2 1 a t t g a a g t g c a c g g t g t g t t g c c a c g a t t t g
 a c c c t c a a c t t c t a g c a g t a t a t c a g t t a
 1 3 8 1 t g a a c t g a g g g t g a a a t a t a t t t c t g a a t a g
 c t a a a t g a a g a a a t g g g a a a a a t c t t c a
 1 4 4 1 c c a c a g t c a g a g c a a t t t t a t t a t t t t c a t c
 a g t a t g a t c a t a a t t a t g a t t a t c a t c t t
 1 5 0 1 a g t a a a a a g c a g g a a c t c c t a c t t t t t c t t t
 a t c a a t t a a a t a g c t c a g a g a g t a c a t c t
 1 5 6 1 g c c a t a t c t c t a a t a g a a t c t t t t t t t t t t t 30
 t t t t t t t t t t g a g a c a g a g t t t c g c t c t t
 1 6 2 1 g t t g c c c a g g c t g g a g t g c a a c g g c a c g a t c
 t c g g c t c a c c g c a a c c t c c g c c c c c t g g g
 1 6 8 1 t t c a a g c a a t t c t c c t g c c t c a g c c t c c c a a
 g t a g c t g g g a t t a c a g t c a g g c a c c a c c a
 1 7 4 1 c a c c c g g c t a a t t t t g t a t t t t t t a g t a g a
 g a c a g g g t t t c t c c a t g t c g g t c a g g g t a
 1 8 0 1 g t c c c g a a c t c c t g a c c t c a a g t g a t c t g c c
 t g c c t c g g c c t c c c a a g t g c t g g g a t t a c
 1 8 6 1 a g g c g t g a g c c a c t g c a c c c a g c c t a g a a t c 40
 t t g t a t a a t a t g t a a t t g t a g g g a a a c t g
 1 9 2 1 c t c t c a t a g g a a a g t t t t c t g c t t t t t a a a t
 a c a a a a a t a c a t a a a a a t a c a t a a a a t c t
 1 9 8 1 g a t g a t g a a t a t a a a a a a g t a a c c a a c c t c a
 t t g g a a c a a g t a t t a a c a t t t t g g a a t a t
 2 0 4 1 g t t t t a t t a g t t t t g t g a t g t a c t g t t t t a c
 a a t t t t t t a c c a t t t t t t t t c a g t a a t t a c t
 2 1 0 1 g t a a a a t g g t a t t a t t g g a a t g a a a c t a t a t
 t t c c t c a t g t g c t g a t t t g t c t t a t t t t t
 2 1 6 1 t t c a t a c t t t t c c c a c t g g t g c t a t t t t t t a t t 50

t c c a a t g g a t a t t t c t g t a t t a c t a g g g a
 2 2 2 1 g g c a t t t a c a g t c c t c t a a t g t t g a t t a a t a
 t g t g a a a a g a a a t t g t a c c a a t t t t a c t a
 2 2 8 1 a a t t a t g c a g t t t a a a a t g g a t g a t t t t a t g
 t t a t g t g g a t t t c a t t t t c a a t a a a a a a a a
 2 3 4 1 a c t c t t a t c a a a a a a a a a a a a a a a a a a a

配列番号 134 ヒト CLEC7A アイソフォーム D アミノ酸配列 (NP_922940.1)

1 m e y h p d l e n l d e d g y t q l h f d s q s n t r i a v v s e k
 g s c a a s p p w r l i a v i l g i l c l v i l v i

10

61 a v v l g t m g v l s s p c p p n w i i y e k s c y l f s m s l n
 s w d g s k r q c w q l g s n l l k i d s s n e l i s

121 d q n h s y p r k p i s k l c m d s r v s h l

配列番号 135 ヒト CLEC7A 転写物 バリエント 5 cDNA 配列 (NM_197950.2; CDS:188-694)

1 a g c a t a g t t t c a t t t c c t g c t c t t g a a t a t c t g g
 t t g a a c t a c t t a a g c t t a a t t t g t t a

61 a a c t c c g g t a a g t a c c t a g c c c a c a t g a t t t g a
 c t c a g a g a t t c t c t t t t g t c c a c a g a c

121 a g t c a t c t c a g g a g c a g a a a g a a a a g a g c t c c
 c a a a t g c t a t a t c t a t t c a g g g g c t c t c

20

181 a a g a a c a a t g g a a t a t c a t c c t g a t t t a g a a a
 a t t t g g a t g a a g a t g g a t a t a c t c a a t t

241 a c a c t t c g a c t c t c a a a g c a a t a c c a g g a t a g
 c t g t t g t t t c a g a g a a a g g g g t t c t t t c

301 c a g c c c t t g t c c t c c t a a t t g g a t t a t a t a t g
 a g a a g a g c t g t t a t c t a t t c a g c a t g t c

361 a c t a a a t t c c t g g g a t g g a a g t a a a a g a c a a t
 g c t g g c a a c t g g g c t c t a a t c t c c t a a a

421 g a t a g a c a g c t c a a a t g a a t t g g g a t t t a t a g
 t a a a a c a a g t g t c t t c c c a a c c t g a t a a

30

481 t t c a t t t t g g a t a g g c c t t t c t c g g c c c c a g a
 c t g a g g t a c c a t g g c t c t g g g a g g a t g g

541 a t c a a c a t t c t c t t c t a a c t t a t t t t c a g a t c a
 g a a c c a c a g c t a c c c a a g a a a a c c c a t c

601 t c c a a a t t g t g t a t g g a t t c a c g t g t c a g t c a
 t t t a t g a c c a a c t g t g t a g t g t g c c c t c

661 a t a t a g t a t t t g t g a g a a g a a g g a g a g a g a a
 a a g a g g a a g g g t g g a g a a g g a g a g a g a a

721 a t a t g t g a g g t a g t a a g g a g g a c a g a a a a c a g
 a a c a g a a a a g a g t a a c a g c t g a g g t c a a

40

781 g a t a a a t g c a g a a a a t g t t t a g a g a g c t t g g c
 c a a c t g t a a t c t t a a c c a a g a a a t t g a a

841 g g g a g a g g c t g t g a t t t c t g t a t t t g t c g a c c
 t a c a g g t a g g c t a g t a t t a t t t t t c t a g

901 t t a g t a g a t c c c t a g a c a t g g a a t c a g g g c a g
 c c a a g c t t g a g t t t t t a t t t t t a t t t a

961 t t t a t t t t t t t g a g a t a g g g t c t c a c t t t g t t
 a c c c a g g c t g g a g t g c a g t g g c a c a a t c

1021 t c g a c t c a c t g c a g c t a t c t c t c g c c t c a g c

50


```

c c c t c a a g t   a g c t g g g a c t   a c a g g t g c a t
 1081 g c c a c c a t g c   c a g g c t a a t t   t t t g g t g t t t   t
t t g t a g a g a   c t g g g t t t t g   c c a t g t t g a c
 1141 c a a g c t g g t c   t c t a a c t c c t   g g g c t t a a g t   g
a t c t g c c c g   c c t t g g c c t c   c c a a a g t g c t
 1201 g g g a t t a c a g   a t g t g a g c c a   c c a c a c c t g g   c
c c c a a g c t t   g a a t t t t c a t   t c t g c c a t t g
 1261 a c t t g g c a t t   t a c c t t g g g t   a a g c c a t a a g   c
g a a t c t t a a   t t t c t g g c t c   t a t c a g a g t t
 1321 g t t t c a t g c t   c a a c a a t g c c   a t t g a a g t g c   a
c g g t g t g t t   g c c a c g a t t t   g a c c c t c a a c
 1381 t t c t a g c a g t   a t a t c a g t t a   t g a a c t g a g g   g
t g a a a t a t a   t t t c t g a a t a   g c t a a a t g a a
 1441 g a a a t g g g a a   a a a a t c t t c a   c c a c a g t c a g   a
g c a a t t t t a   t t a t t t t c a t   c a g t a t g a t c
 1501 a t a a t t a t g a   t t a t c a t c t t   a g t a a a a a g c   a
g g a a c t c c t   a c t t t t t c t t   t a t c a a t t a a
 1561 a t a g c t c a g a   g a g t a c a t c t   g c c a t a t c t c   t
a a t a g a a t c   t t t t t t t t t t   t t t t t t t t t t
 1621 t g a g a c a g a g   t t t c g c t c t t   g t t g c c c a g g   c
t g g a g t g c a   a c g g c a c g a t   c t c g g c t c a c
 1681 c g c a a c c t c c   g c c c c c t g g g   t t c a a g c a a t   t
c t c c t g c c t   c a g c c t c c c a   a g t a g c t g g g
 1741 a t t a c a g t c a   g g c a c c a c c a   c a c c c g g c t a   a
t t t t g t a t t   t t t t t a g t a g   a g a c a g g g t t
 1801 t c t c c a t g t c   g g t c a g g g t a   g t c c c g a a c t   c
c t g a c c t c a   a g t g a t c t g c   c t g c c t c g g c
 1861 c t c c c a a g t g   c t g g g a t t a c   a g g c g t g a g c   c
a c t g c a c c c   a g c c t a g a a t   c t t g t a t a a t
 1921 a t g t a a t t g t   a g g g a a a c t g   c t c t c a t a g g   a
a a g t t t t c t   g c t t t t t a a a   t a c a a a a a t a
 1981 c a t a a a a a t a   c a t a a a a t c t   g a t g a t g a a t   a
t a a a a a a g t   a a c c a a c c t c   a t t g g a a c a a
 2041 g t a t t a a c a t   t t t g g a a t a t   g t t t t a t t a g   t
t t t g t g a t g   t a c t g t t t t a   c a a t t t t t a c
 2101 c a t t t t t t t c   a g t a a t t a c t   g t a a a a t g g t   a
t t a t t g g a a   t g a a a c t a t a   t t t c c t c a t g
 2161 t g c t g a t t t g   t c t t a t t t t t   t t c a t a c t t t   c
c c a c t g g t g   c t a t t t t t a t   t t c c a a t g g a
 2221 t a t t t c t g t a   t t a c t a g g g a   g g c a t t t a c a   g
t c c t c t a a t   g t t g a t t a a t   a t g t g a a a a g
 2281 a a a t t g t a c c   a a t t t t a c t a   a a t t a t g c a g   t
t t a a a a t g g   a t g a t t t t a t   g t t a t g t g g a
 2341 t t t c a t t t c a   a t a a a a a a a a   a c t c t t a t c a   a
a a a a a a a a a   a a a a a

```

配列番号136 ヒトCLEC7AアイソフォームEアミノ酸配列 (NP_922941.1)

```

1  m e y h p d l e n l   d e d g y t q l h f   d s q s n t r i a v   v s e k
g v l s s p   c p p n w i i y e k   s c y l f s m s l n
61  s w d g s k r q c w   q l g s n l l k i d   s s n e l g f i v k   q v s

```

s q p d n s f w i g l s r p q t e v p w l w e d g s t

1 2 1 f s s n l f q i r t t a t q e n p s p n c v w i h v s v i y d q
l c s v p s y s i c e k k f s m

配列番号137 ヒトCLEC7A転写物バリエーション6 cDNA配列 (NM_197954.2; CDS:188-421)

1 a g c a t a g t t t c a t t t c c t g c t c t t g a a t a t c t g g
t t g a a c t a c t t a a g c t t a a t t t g t t a

61 a a c t c c g g t a a g t a c c t a g c c c a c a t g a t t t g a
c t c a g a g a t t c t c t t t t g t c c a c a g a c

121 a g t c a t c t c a g g a g c a g a a a g a a a g a g c t c c 10
c a a a t g c t a t a t c t a t t c a g g g g c t c t c

181 a a g a a c a a t g g a a t a t c a t c c t g a t t t a g a a a
a t t t g g a t g a a g a t g g a t a t a c t c a a t t

241 a c a c t t c g a c t c t c a a a g c a a t a c c a g g a t a g
c t g t t g t t t c a g a g a a a g g a t c g t g t g c

301 t g c a t c t c c t c c t t g g c g c c t c a t t g c t g t a a
t t t t g g g a a t c c t a t g c t t g g t a a t a c t

361 g g t g a t a g c t g t g g t c c t g g g t a c c a t g g c t g
g t t t c a a a g c t g t g g a a t t c a a a g g a t a

421 a a t t a a t g a a g a a a c a a g c g g a g c t g a a g a a 20
g a a a g t a c a a t a t g g t g c t g t c t t c c t a

481 a t g a a a t a a a t t c a c t a a a t g g a c a t t a a a a a
a a a a a a a

配列番号138 ヒトCLEC7AアイソフォームFアミノ酸配列 (NP_922945.1)

1 m e y h p d l e n l d e d g y t q l h f d s q s n t r i a v v s e k
g s c a a s p p w r l i a v i l g i l c l v i l v i

61 a v v l g t m a g f k a v e f k g

配列番号139 マウスCLEC7A転写物バリエーション2 cDNA配列 (NM_001309637.1; CDS:95-694) 30

1 t g t t t c a g g g t t t g g g t t a g t g a g c c t c a t c c t g
g c a g t t a t t t t a t a g t a a a g a a c a t t

61 c a a g t g c t c t g c c t a c c t a g g g c c c t g t g a a g c
a a t g a a a t a t c a c t c t c a t a t a g a g a a

121 t c t g g a t g a a g a t g g a t a t a c t c a a t t a g a c t
t c a g c a c t c a a g a c a t c c a t a a a a g g c c

181 c a g g g g a t c a g a g a a a g g a a g c c a g g c t c c a t
c t t c a c c t t g g a g g c c c a t t g c a g t g g g

241 t t t a g g a a t c c t g t g c t t t g t g g t a g t a g t g g
t t g c t g c a g t g c t g g g t g c c c t a g g a g g 40

301 t t t t t c t c a g c c t t g c c t t c c t a a t t g g a t c a
t g c a t g g g a a g a g c t g t t a c c t a t t t a g

361 c t t c t c a g g a a a t t c c t g g t a t g g a a g t a a g a
g a c a c t g c t c c c a g c t a g g t g c t c a t c t

421 a c t g a a g a t a g a c a a c t c a a a a g a a t t t g a g t
t c a t t g a a a g c c a a a c a t c g t c t c a c c g

481 t a t t a a t g c a t t t t g g a t a g g c c t t t c c c g c a
a t c a g a g t g a a g g g c c a t g g t t c t g g g a

541 g g a t g g a t c a g c a t t c t t c c c c a a c t c g t t t c
a a g t c a g a a a t a c a g c t c c c c a g g a a a g 50

601 cttactgcac aattgtgtat ggattcatgg at
cagagggtc tacaaccaaa tctgcaatac
661 ttcttctatac agtatctgtg agaagggaact gt
aaatgtat gtgagaaatat aaagatgggtg
721 tgtgtgtgtgtg tgtgtgtgtgtg tgtgtgtacatg ca
cacacacc accaccacca ccactacca
781 caacagaaaca gaacagaaaca gaacagaaaca ga
ttaatat taaaaaacaga aaaaaatgctg
841 ggatgctaag agactttaac ctcat t t t g a g aa
cttg gatg aagaagctga gact t t t t g t a 10
901 cttgtcatct tcacaaagat ggtggcacta tc
ttccagtt aggaagctcac tagacatgga
961 gtgaggggcag ctcaacaata cagagaatat gt
gaaccctga ggtaaccctga ctcaaat t t t c
1021 acaaccacaa tgaaacccct acactatcag g
aaacactgt agaggagtga gactgaagac
1081 tttaaaaagcc agagaatcag cctacttact g
tgggtgt t t t ctagacagga cagggaaggt
1141 atatctagga aataaaaaaca atacaattca g
caaacacaaaa tctgcataat gacaaccctca 20
1201 gttgggtatgg tatgttatgg tatgggtatgg g
tgtagaagt ttcacaaaggc cctatgaaga
1261 actacagaca gttaaaatagg gggaaaagctt t
ttctaggat caagcctact gaacc c c c a a g
1321 aagtcagcac tgaacatatg tacagatcag t
atcattaaa tgaactagta agacatatatc
1381 atatatgtta atcaaatatt ggtaccagag t
acacactgt gt t t t gcatga t t t t t c t c a g t
1441 atctacagta caccagacac aggggagaaagg c
aaaaatgaac ttctaaaattg agaagtgaaa 30
1501 aaaaatgaggg aagagaatct tcaccacaaa t
agggat t c t a t t t t c a c c c a c a t g a t c a t
1561 tatttaagatg gccatcaccc aaacgtcgtg a
cccaagcta ct t c c t c a a c t a g a t a a c t c
1621 aaagaggtctg cccac c t t t t c t g a t a g c a a a
tctgggtatc tagat t t t c a c t g t t t c c t t a
1681 tgc t g t c t g g c c a g c a g t a t g a c a a a g g t g c
tgccct t t t c a g g a a g c a g t c t c c t t a a a t
1741 gctgtagt t g g a a g a t a a a t c a t a t c t g a t
agtgaatat ttaaaaaagcg cccagtcagg 40
1801 ataagtg t t t t t g g a a c a c a g a a c a t a t t t t c a
tct t t t t a t g a t a c a c t a t c t t g c a a t t a
1861 acaaccacaa t t t a a g t c a t t t c t t t a c a a a
catatgact ggaatatgac t g t t t c c t a g
1921 tgtgatctgt ct t g t t a a c t t c t a a g a t t g t
ccattataa ccacccttat t t c c a g t g t g
1981 gacttccaaa ttgctggggga tctgt t t t a t a g
c t t t c t c a g a c t a a t c a a t a t g t g g g c a g
2041 aaattgtgct gagtccactg aattgt t c t c t
tgaaaaatga ttggggt t t a t g t c a c t t t c a 50

2101 tctcaattga aaaactgctt attaaagtat c
tttggcctc tga

配列番号140 マウスCLEC7Aアイソフォーム2アミノ酸配列(NP_001296566.1)

1 mkyhshienl dedgytqldf stqdi hkrpr gsek
gsqaps spwrpiavgl gilcfvvvv

61 aavlgalggf sqpclpnwim hgkscylfsf sgn
swygskr hcsqlgahl lkidnskefef

121 iesqtssshri nafwiglsrn qsegpwfwed gs
affpnsfq vrntapques lhn cvwihgs

181 evynqicnts sysicekel

配列番号141 マウスCLEC7A転写物バリエント1 cDNA配列(NM_020008.3; CDS:95-829)

1 tgttttcagggt tttggggttag tgagcctcat cctg
gcagtt attttatagt aaagaacatt

61 caagtgtctc gccctacctag ggccctgtga agc
aatgaaa tctcactctc atatatagagaa

121 tctggatgaa gatggatata ctcaattaga ct
tcagcact caagacatcc ataaaaaggcc

181 cagggggatca gagaaaggaa gccaggctcc at
cttcacct tggaggccca ttgcagtggg

241 tttagggaatc ctgtgtctttg tggtagtagt gg
ttgctgca gtgctgggtg ccctagcatt

301 ttggcgacac aatttcaggga gaaatccaga gg
agaaagac aacttcctat caagaaataa

361 agagaaccac aagcccacag aatcatcttt ag
atgagaag gtggctccct ccaaggcatc

421 ccaaaactaca ggagggttttt cttagccttg cc
ttcctaat tggatcatgc atggggaagag

481 ctgttaccta tttagcttct caggaaattc ct
ggtatgga agtaagagac actgctccca

541 gctagggtgct catctactga agatagacaa ct
caaaagaa tttgagttca ttgaaaggcca

601 aacatcgctct caccgtattat atgcatttttg ga
taggcctt tcccgcgaatc agagtgaaagg

661 gccatgggttc tgggaggatg gatcagcatt ct
tcccacaac tcgtttcaag tcagaaatac

721 agctccccag gaaagctttac tgcacaaattg tg
tatggatt catggatcag aggtctacaa

781 ccaaatctgc aatacttctt catacagtat ct
gtgagaag gaactgtaaa tgtatgtgag

841 aatataaaga tgggtgtgtgt gtgtgtgtgt gt
gtgtgtgt acatgcacac acaccaccac

901 caccaccact accaacaaca gaacagaaca ga
acagaaca gaacagattat atattaaaaa

961 acagaaaaaaa tgctgggatg ctaagagact tt
aacctcat ttgagaactt ggatgaagaa

1021 gctgagactt ttgtacttgt catcttcaca a
agatgggtgg cactatcttc cagttaggaa

1081 gtcactagac atggagtgag ggcagctcaa c

10

20

30

40

50

a a t a c a g a g a a t a t g t g a a c c t g a g g t a c
 1141 c c t g a c t c a a a t t t c a c a a c c a c a a t g a a a c
 c c c t a c a c t a t c a g g a a a c a c t g t a g a g g
 1201 a g t g a g a c t g a a g a c t t t t a a a a g c c a g a g a a
 t c a g c c c t a c t t a c t g t g g t g t t t t c t a g a
 1261 c a g g a c a g g g a a a g t a t a t c t a g g a a a t a a a
 a a c a a t a c a a t t c a g c a a a c a a a a t c t g c
 1321 a t a a t g a c a a c c t c a g t t g g t a t g g t a t g t t
 a t g g t a t g g t a t g g g t g t a g a a g t t t c a c
 1381 a a g g c c c t a t g a a g a a c t a c a g a c a g t t a a a 10
 t a g g g g g a a a g c t t t t t c t a g g a t c a a g c
 1441 c t a c t g a a c c c c a a g a a g t c a g c a c t g a a c a
 t a t g t a c a g a t c a g t a t c a t t a a a t g a a c
 1501 t a g t a a g a c a t a t a c a t a t a t g t t a a t c a a a
 t a t t g g t a c c a g a g t a c a c a c t g t g t t t g
 1561 c a t g a t t t t c t c a g t a t c t a c a g t a c a c c a g
 a c a c a g g g a g a a g g c a a a a t g a a c t t c t a
 1621 a a t t g a g a a g t g a a a a a a a t g a g g g a a g a g a
 a t c t t t c a c c a c a a a t a g g g a t t c t a t t t t
 1681 c a c c c a c a t g a t c a t t a t t a a g a t g g c c a t c 20
 a c c c a a a c g t c g t g a c c c a a g c t a c t t c c
 1741 t c a a c t a g a t a a c t c a a a g a g t c t g c c c a c c
 t t t t c t g a t a g c a a a t c t g g t a t c t a g a t
 1801 t t c a c t g t t t c c t t a t g c t g t c t g g c c a g c a
 g t a t g a c a a a g g t g c t g c c c t t t c a g g a a
 1861 g c a g t c t c c t t a a a t g c t g t a g t t g g a a a g a
 t a a a t c a t a t c t g a t a g t g a a t a t t t a a a
 1921 a a g c g c c c a g t c a g g a t a a g t g t t t t g g a a c
 a c a g a a c a t a t t t c a t c t t t t t a t g a t a c
 1981 a c t a t c t t g c a a t t a a c a a c c a a t t c t t a a g 30
 t c a t t t c t t t a c a a a c a t a t g a c t g g a a t
 2041 a t g a c t g t t t c c t a g t g t g a t c t g t c t t g t t
 a a c t t c t a a g a t t g t c c a t t a a t a c c a c c
 2101 c t t a t t t c c a g t g t g g a c t t c c a a a t t g c t g
 g g g a t c t g t t t a t a g c t t t c t c a g a c t a a
 2161 t c a a t a t g t g g g c a g a a a t t g t g c t g a g t c c
 a c t g a a t t g t t c t c t t g a a a a t g a t t g g g
 2221 t t t a t g t c a c t t t c a t c t c a a t t g a a a a a c t
 g c t t a t t a a a g t a t c t t t g g c c t c t g a a
 配列番号142 マウスCLEC7Aアイソフォーム1アミノ酸配列（NP_0643 40
 92.2）
 1 m k y h s h i e n l d e d g y t q l d f s t q d i h k r p r g s e k
 g s q a p s s p w r p i a v g l g i l c f v v v v v
 61 a a v l g a l a f w r h n s g r n p e e k d n f l s r n k e n h k
 p t e s s l d e k v a p s k a s q t t g g f s q p c l
 121 p n w i m h g k s c y l f s f s g n s w y g s k r h c s q l g a
 h l l k i d n s k e f e f i e s q t s s h r i n a f w i
 181 g l s r n q s e g p w f w e d g s a f f p n s f q v r n t a p q
 e s l l h n c v w i h g s e v y n q i c n t s s y s i c
 241 e k e l 50

配列番号 143 ヒトTBXAS1 転写物バリエント1 cDNA 配列 (NM_001061.4; CDS: 236-1840)

```
1  a a g g a a t a a a   g t t g c t g a t t   c a t t c c t t t a   c a c t
g a a a c c   c t t t g t t g t g   c c c t c c t c t t
61  c c t t c c t c t t   t a t a g g g a g a   c a c t c t g a g a   a a g
a g c a c a t   t g t g g g g g c c   c a c t c c a t g t
121  g a t g t t t g c t   t g g t t g c c t g   t t c c c t t t t c   t a
c c t g c a g a   g c a c g g t t c c   c a t a a g g g c g
181  g c g a g a t c a g   c c t c c t g t c t   c a t c t g g a a g   a c
c a c c a c t c   t g g g g t c t c a   g a g g a a t g a t
241  g g a a g c c t t g   g g g t t t c t a a   a a t t g g a a g t   g a
a t g g c c c c   a t g g t g a c g g   t g g c c c t g t c
301  a g t g g c t c t c   t t g g c c c t c c   t g a a a t g g t a   c t
c c a c a t c a   g c a t t c t c a a   g a c t g g a g a a
361  g t t a g g c c t c   a g a c a t c c c a   a g c c t t c t c c   t t
t c a t t g g a   a a c t t g a c a t   t t t t c c g c c a
421  g g g t t t t t g g   g a a a g c c a a a   t g g a g c t c a g   a a
a g c t g t a t   g g a c c t c t g t   g t g g g t a c t a
481  t c t t g g t c g t   c g g a t g t t t a   t t g t t a t t t c   t g
a g c c a g a c   a t g a t c a a g c   a g g t g t t g g t
541  t g a g a a c t t c   a g t a a c t t t a   c c a a c a g a a t   g g
c g t c g g g t   t t g g a g t t c a   a g t c g g t a g c
601  c g a c a g c g t t   c t g t t t t t a c   g t g a c a a a a g   a t
g g g a a g a g   g t c a g a g g t g   c c c t g a t g t c
661  t g c t t t c a g t   c c t g a a a a g c   t g a a c g a g a t   g g
t t c c c c t c   a t c a g c c a a g   c c t g c g a c c t
721  t c t c c t g g c t   c a t t t a a a a c   g c t a t g c g g a   a t
c t g g g g a c   g c a t t t g a c a   t c c a g a g g t g
781  c t a c t g c a a t   t a c a c c a c a g   a t g t g g t t g c   c a
g c g t c g c c   t t t g g c a c c c   c g g t g g a c t c
841  c t g g c a g g c c   c c t g a g g a t c   c c t t t g t g a a   a c
a c t g c a a g   c g t t t c t t c g   a a t t c t g c a t
901  c c c c a g a c c t   a t c c t g g t t t   t a c t c t t a t c   a t
t t c c a t c c   a t a a t g g t c c   c a c t g g c c c g
961  g a t t t t g c c c   a a t a a g a a c c   g a g a c g a a c t   g a
a t g g c t t t   t t t a a c a a a c   t c a t t a g g a a
1021  t g t g a t t g c c   t t g c g g g a c c   a g c a a g c t g c   c
g a a g a g a g g   c g g a g a g a c t   t c c t c c a a a t
1081  g g t c c t g g a t   g c c c g a c a t t   c t g c a a g t c c   c
a t g g g c g t g   c a a g a c t t t g   a c a t c g t c a g
1141  a g a c g t t t t c   t c c t c t a c t g   g g t g c a a g c c   g
a a c c c t t c c   c g g c a a c a c c   a g c c c a g c c c
1201  t a t g g c c a g g   c c t t t g a c t g   t g g a t g a g a t   t
g t g g g c c a g   g c c t t c a t c t   t c c t c a t c g c
1261  t g g c t a t g a a   a t c a t c a c c a   a c a c a c t t t c   t
t t t g c c a c c   t a c c t a c t g g   c c a c c a a c c c
1321  t g a c t g c c a a   g a g a a g c t t c   t g a g a g a g g t   a
g a c g t t t t t   a a g g a g a a a c   a c a t g g c c c c
1381  t g a g t t c t g c   a g c c t c g a g g   a a g g c c t g c c   c
t a t c t g g a c   a t g g t g a t t g   c a g a g a c g c t
```

10

20

30

40

50

1441 gag gat g tac ccg cc ag ctt tc ag att c ac a
 cgg gagg ca gct cagg act gc gagg tgc t
 1501 ggg ggc ag cgc at ccc cc gca g gc gct gt gct a
 ga gat ggc gt ggg tgc cc tgc acc at ga
 1561 ccc tga gca c tgg gcc aag cc cgg ag a cct t c
 aac cct ga a aggt tca cgg ct gagg gcc g
 1621 gc ag cag ca c cgg cc ctt tca cgt acc tgc c c
 ttc ggg ggc ggccc a cgg a gct gccc tgc g
 1681 ggt ggc gt cta ggg ctt gct tgc aggt ca agt t g
 aca ctg ctc cac gtg cttgc aca agt tcc g
 1741 gtt cca agcc tgc cct gaga ccc aggt acc g
 ctgc agcta gaat ccaaat ctgccc tagg
 1801 tcc aaaaaaat ggtgtctata tca agatcgt a
 tccc gctga cac agaaaggc tgc cggggtgg
 1861 ggg gagg gca cccccc aaat t caa agaaaaac c
 cta agtgtg gatgtt caga attttggaaa
 1921 aatgtcactg aagtgattga aag agtgcct g
 gcatgcaag gata agagg tctttacata
 1981 acatttctcta aatgcttaaat aaacgtttgt t
 gcacttgggt ttgtgacattg ccaatgggggt
 2041 ttgaaccagt gctctctctcta aatgaaaaaa a
 aaaaaaaaaa aa

10

20

配列番号144 ヒトTBXAS1アイソフォーム1アミノ酸配列 (NP_001052.2及びNP_001124438.1)

1 mmealglflkl evngpmvtva lsvallallk wyst
 safsrleklglrhpkp spfignltff
 61 rqgfwesqme lrklygplcg yyलगrrmfiv ise
 pdmikqv lvenfsnftn rmasglefks
 121 vadsvlflrd krweevrgal msafspekl n em
 vplisqac dlllahlkr y aesgdafdiq
 181 rcycnytt dv vasvafgtpv dswqapedpf vk
 hckrffef ciprpilvll lsfp simvpl
 241 arilpnknrd elngffnkli rnvialrdqq aa
 eer rrdfl qmvl darhsa spmgvqdfdi
 301 vrdv fsstgc kpnp srqhqp spmarpl tvd ei
 vgqafifl iagyei itnt lsfatyllat
 361 npdcqekllr evdv fkekhm apefcsleeg lp
 yldmviae tlrmyppafr ftreaaqdce
 421 vlgqripaga vlemavgalh hdpehwpspe tf
 nperftae arqqhrpfty lpfgagprsc
 481 lgvrlgllev kl tllhvlhk frfqacpetq vp
 lql esksa lgpkn gvyik ivsr

30

40

配列番号145 ヒトTBXAS1転写物バリエント2 cDNA配列 (NM_030984.3; CDS:236-1618)

1 aaggaataaaa gttgctgatt cattccttta cact
 gaaacc ctttgttgtg ccctcctctt
 61 ccttcctctt tatagg gaga cactctgaga aag
 agcacat tgtggggggcc cactccatgt
 121 gatgtttgt tgggttgcctg ttccctttttc ta
 cctgcaga gcacgggttcc cataagggcg

50

181	g c g a g a t c a g	c c t c c t g t c t	c a t c t g g a a g	a c	
	c a c c a c t c	t g g g g t c t c a	g a g g a a t g a t		
241	g g a a g c c t t g	g g g t t t c t a a	a a t t g g a a g t	g a	
	a t g g c c c c	a t g g t g a c g g	t g g c c c t g t c		
301	a g t g g c t c t c	t t g g c c c t c c	t g a a a t g g t a	c t	
	c c a c a t c a	g c a t t c t c a a	g a c t g g a g a a		
361	g t t a g g c c t c	a g a c a t c c c a	a g c c t t c t c c	t t	
	t c a t t g g a	a a c t t g a c a t	t t t t c c g c c a		
421	g g g t t t t t g g	g a a a g c c a a a	t g g a g c t c a g	a a	10
	a g c t g t a t	g g a c c t c t g t	g t g g g t a c t a		
481	t c t t g g t c g t	c g g a t g t t t a	t t g t t a t t t c	t g	
	a g c c a g a c	a t g a t c a a g c	a g g t g t t g g t		
541	t g a g a a c t t c	a g t a a c t t t a	c c a a c a g a a t	g g	
	c g t c g g g t	t t g g a g t t c a	a g t c g g t a g c		
601	c g a c a g c g t t	c t g t t t t t a c	g t g a c a a a a g	a t	
	g g g a a g a g	g t c a g a g g t g	c c c t g a t g t c		
661	t g c t t t c a g t	c c t g a a a a g c	t g a a c g a g a t	g g	
	t t c c c c t c	a t c a g c c a a g	c c t g c g a c c t		
721	t c t c c t g g c t	c a t t t a a a a c	g c t a t g c g g a	a t	20
	c t g g g g a c	g c a t t t g a c a	t c c a g a g g t g		
781	c t a c t g c a a t	t a c a c c a c a g	a t g t g g t t g c	c a	
	g c g t c g c c	t t t g g c a c c c	c g g t g g a c t c		
841	c t g g c a g g c c	c c t g a g g a t c	c c t t t g t g a a	a c	
	a c t g c a a g	c g t t t t c t t c g	a a t t c t g c a t		
901	c c c c a g a c c t	a t c c t g g t t t	t a c t c t t a t c	a t	
	t t c c a t c c	a t a a t g g t c c	c a c t g g c c c g		
961	g a t t t t g c c c	a a t a a g a a c c	g a g a c g a a c t	g a	
	a t g g c t t t	t t t a a c a a a c	t c a t t a g g a a		
1021	t g t g a t t g c c	t t g c g g g a c c	a g c a a g c t g c	c	30
	g a a g a g a g g	c g g a g a g a c t	t c c t c c a a a t		
1081	g g t c c t g g a t	g c c c g a c a t t	c t g c a a g t c c	c	
	a t g g g c g t g	c a a g a c t t t g	a c a t c g t c a g		
1141	a g a c g t t t t c	t c c t c t a c t g	g g t g c a a g c c	g	
	a a c c c t t c c	c g g c a a c a c c	a g c c c a g c c c		
1201	t a t g g c c a g g	c c t t t g a c t g	t g g a t g a g a t	t	
	g t g g g c c a g	g c c t t c a t c t	t c c t c a t c g c		
1261	t g g c t a t g a a	a t c a t c a c c a	a c a c a c t t t c	t	
	t t t g c c a c c	t a c c t a c t g g	c c a c c a a c c c		
1321	t g a c t g c c a a	g a g a a g c t t c	t g a g a g a g g t	a	40
	g a c g t t t t t	a a g g a g a a a c	a c a t g g c c c c		
1381	t g a g t t c t g c	a g c c t c g a g g	a a g g c c t g c c	c	
	t a t c t g g a c	a t g g t g a t t g	c a g a g a c g c t		
1441	g a g g a t g t a c	c c g c c a g c t t	t c a g a t t c a c	a	
	c g g g a g g c a	g c t c a g g a c t	g c g a g g t g c t		
1501	g g g g c a g c g c	a t c c c c g c a g	g c g c t g t g c t	a	
	g a g a t g g c c	g t g g g t g c c c	t g c a c c a t g a		
1561	c c c t g a g c a c	t g g c c a a g c c	c g g a g a c c t t	c	
	a a c c c t g a a	a g g t a c c g c t	g c a g c t a g a a		
1621	t c c a a a t c t g	c c c t a g g t c c	a a a a a a t g g t	g	50
	t c t a t a t c a	a g a t c g t a t c	c c g c t g a c a c		

1681 agaaggctgc cgggtggggg gaggggcaccc c
 caaat tcaa agaaaaaccct aagtggtgat
 1741 gttcagaatt ttggaaaaaat gtcactgaag t
 gattgaaag agtgcctggc atgcaaggat
 1801 aagagggttct ttacataaca tttcctaaat g
 cttataataa cgtttgttgc acttggtttt
 1861 gacattgccca atgggggtttg aaccagtgct c
 tctctaaat gaaaaaaaaa aaaaaaaaaa
 配列番号146 ヒトTBXAS1アイソフォーム2アミノ酸配列 (NP_112246.2)

10

1 mmealglflkl evngpmvtva lsvallallk w yst
 safsrleklglrhpkp spfignltff
 61 rqgfwesqme lrklygplcg yy lgrrmfiv ise
 pdmikqv lvenfsnftn rmasglefks
 121 vadsvlflrd krweevrgal msafspekl n em
 vplisqac d lllahlkry aesgdafdiq
 181 rcycnytt dv vasvafgtpv dswqapedpf vk
 hckrffef ciprpilvll lsfp simvpl
 241 arilpnknrd elngffnkli rnvialrdqq aa
 eer rrdfl qmvl darhsa spmgvqdfdi
 301 vrdv fsstgc kpnpsrqhqp spmarpl tvd ei
 vgqafifl iagyei itnt lsfatyllat
 361 npdcqekllr evdv fkekhm apefcsleeg lp
 yldmviae tlrmyppafr ftreaaqdce
 421 vlgqripaga vlemavgalh hdpehwpspe tf
 nperyrcs
 配列番号147 ヒトTBXAS1転写物バリエント3 cDNA配列 (NM_001130966.2; CDS: 539-2143)

20

30

1 gaggggcgggc ctgggacccggg cggggcgcacg gctc
 cgagcc cagcgcagcc gagccgggtct
 61 gcagagggggc ccccaagaact ttgtgtgtgt gtg
 tgcacgc gcgcgcgtgt gtgcccaagg
 121 gcgagggttc gcgcgtgtgc tggcggggag gg
 aaccgacc cgaaagagag ccccaacgctg
 181 gcaaaagtggc tcgc ccatct cacagccggt tg
 gcgctcgc ggaggctcac agaacaatttc
 241 ctgcctgttg ctca cactct gttgtccaca gc
 ataccgc accctagatg gctgactctt
 301 gtcttctgtgc tctttatttt ccatgtgtga gc
 ctgtgcct gtgggtttatc tctggaggat
 361 gtgcctgagg gaggaagacat atactgcctg ga
 ctgccctgg ctgatgtgag ctagt tttgtc
 421 tgggttgagtt ggatgttttaa atagaaggca ga
 acaacaac agagcacgggt tcccataagg
 481 gcggcgagat cagcctcctg tctcatctgg aa
 gaccacca ctctgggggtc tcagagggaat
 541 gatggaagcc ttgggggtttc taaaaattgga ag
 tgaatggc cccatgggtga cgggtggccct
 601 gtcagtggtc ctcttggccc tcctgaaatg gt
 actccaca tcagcat tct caagactgga

40

50

661 gaagtttaggc ctcagacatc ccaagcccttc tc
 cttttcatt ggaaacttga catttttccg
 721 ccagggtttt tgggaaagcc aaatggagct ca
 gaaagctg tatggaccctc tgtgtgggtta
 781 ctatcttgggt cgtcggatgt ttattgttat tt
 ctgagcca gacatgatca agcagggtgtt
 841 ggttgagaaac ttcagtaact ttaccaacag aa
 tggcgctcg ggttttggagt tcaagctcgggt
 901 agccgacagc gttctgttttt tacgtgacaa aa
 gatgggaa gaggttcagag gtgcccttgat 10
 961 gtcctgcttttc agtcctgaaa agctgaacga ga
 tgggttccc ctcatcagcc aagcctgcga
 1021 ccttctcctg gctcattttaa aacgctatgc g
 gaatctggg gacgcattttg acatccagag
 1081 gtgctactgc aattacacca cagatgtgggt t
 gccagcgtc gccctttggca ccccggtgga
 1141 ctccctgggcag gcccttgagg atccctttgt g
 aaacactgc aagcgtttct tcfgaattctg
 1201 catcccccaga cctatcctggg ttttactctt a
 tcattttcca tccataaatgg tcccactgggc 20
 1261 ccgggatttttg cccaataaaga accgagacga a
 ctgaatggc tttttttaaca aactcattag
 1321 gaatgtgatt gcccttgccggg accagcaagc t
 gccgaagag aggcgggagag acttccctcca
 1381 aatgggtcctg gatgcccgac attctgcaag t
 cccatgggc gtgcaagact ttgacatcgt
 1441 cagagacgtt ttctcctctta ctggggtgcaa g
 ccgaaccct tcccgggcaac accagccag
 1501 cccctatgggcc aggccttttga ctgtgggatga g
 attgtgggc caggcccttca tcttccctcat 30
 1561 cgctgggctat gaaatcatca ccaacacact t
 tcttttgcc acctacctac tggccacca
 1621 cccctgactgc caagagaaagc ttcttgagaga g
 gtagacgtt ttttaaggaga aacacatggc
 1681 cccctgagttc tgcagccctcg aggaaggccct g
 cccatcttg gacatgggtga ttgcagagac
 1741 gctgaggatg tacccgccag cttttcagatt c
 acacgggag gcagctcagg actgcgagggt
 1801 gctgggggcag cgcatccccg caggcgcctgt g
 ctagagatg gccgtgggtg cccctgcacca 40
 1861 tgaccctgag cactggccaa gcccgagagac c
 ttcaaccct gaaagggttca cggcctgaggc
 1921 ccgggcagcag caccgggccct tcacgtacct g
 ccccttcggg gccgggccac ggagctgcct
 1981 cgggggtgcgt ctagggcctgc ttgagggtcaa g
 ttgacactg ctccacgtgc tgcacaaagtt
 2041 ccgggttccaa gccctgccctg agaccaggt a
 ccgctgcag ctagaatcca aatctgccct
 2101 aggttccaaaa aatgggtgtct atatcaagat c
 gtatcccgc tgacacagaa ggctgccggg 50

2161 tggggggagg gca cccccc aa att caa agaa a
a ccccta agt gtggatgttc agaattttgg
2221 aaaaaatgtca ctga agtgat tga aag agtg c
ctggcatgc aaggataaga ggttctttac
2281 ata acatttct ct aaatgctt aataaacgtt t
gttgca ctt ggtttttgaca ttgccaatgg
2341 ggttttgaacc agtgctctct ct aaatgaaa a
aaaaaaaaa aaaaa
配列番号148 ヒトTBXAS1転写物バリエント4 cDNA配列 (NM_001
166253.1; CDS:236-1978)

1 aaggaataaa gttgctgatt cattcctttta cact
gaaacc ctttgttgtg cccctcctctt
61 ccttcctcctt tataagggaga cactctgaga aag
agcacat tgtggggggcc cactccatgt
121 gatgttttgct tgggttgccctg ttccctttttc ta
cctgcaga gcacgggttcc cataaggggcg
181 gcgagatcag cctcctgtct catctggaag ac
caccactc tgggggtctca gaggaaatgat
241 ggaagcccttg ggggtttctaa aatttggaaagt ga
atgggccccc atgggtgacgg tggccctgtct
301 agtggtctctc ttggccctccc tgaaatggta ct
ccacatca gcattctcaa gactggagaa
361 gttaggccctc agacatccca agccttctctc tt
tcat ttgga aacttgacat ttttccgccca
421 ggggttttttg gaaagcccaaa tggagctcag aa
agctgtat ggaccctctgt gtgggtacta
481 tcttgggtcgt cggatgttta ttgtttattttc tg
agccagac atgatcaagc aggtgttgggt
541 tgagaaacttc agtaacttta ccaacagaaat gg
cgtcgggt ttggagttca agtcgggtagc
601 cgacagcgtt ctgttttttac gtgacaaaag at
gggaagag gtcagagggtg cccctgatgtc
661 tgcttttcagt cctgaaaagc tgaacgagct tg
gccctttta atcatgcaag agagaattaaa
721 aggtcacatg ggtggccagc aggcctccaca aa
gaattcca cccacc cgtt tgtcgaagcc
781 gagtggatatc tatgtgaatc tccatttatgc ca
ctctacct ttctgtatgg ttccctctcat
841 cagccaaagcc tgcgaccttc tcctggctca tt
taaaaacgc tatgcggaat ctgggggacgc
901 atttgacatc cagagggtgct actgcaattta ca
ccacagat gtgggttgcca gcgtcgcctt
961 tgggcaccccg gtggactcct ggccaggccccc tg
aggatccc tttgtgaaac actgcaagcg
1021 tttcttcgaa ttctgcattcc ccagacctat c
ctgggtttta ctcttatcat ttccatccat
1081 aatgggtccca ctggcccgga tttttgcccaa t
aagaaccga gacgaactga atggcttttt
1141 taacaaactc attagggaatg tgattgccctt g
cgggaccag caagctgccc gaagagaggcg

10

20

30

40

50

```

1201 gagagacttc ctccaaatgg tcctggatgc c
cgacattctt gcaaggtccca tgggctgt gca
1261 agacttttgac atcgtcagag acgtttttctc c
tctactgggt tgc aagccga acccttccc g
1321 gcaacaccag cccagcccta tgggccaggcc t
ttgactgtg gatgagattg tggggccaggc
1381 cttcatcttc ctcatcgttg gctatgaaat c
atcaccaaac acacttttctt ttggccacct a
1441 cctactggcc acccaaccctg actgccaaaga g
aagctttctg agagaggtag acgttttttaa
1501 ggagaaacac atggccctctg agttctgcag c
ctcgaggaa ggccttgccct atctggacat
1561 ggtgat ttgca gagacgctga ggatgtacc c g
ccagcttttc agattcacac gggaggccagc
1621 tcaggactgc gaggttgctgg ggcagcgc at c
cccgaggc gctgtgtc tag agatggccgt
1681 ggggtgcccctg caccatgacc ctgagcact g g
ccaagcccg gagaccttca accctgaaa g
1741 gtttcacggct gagggcccggc agcagcacc g g
cccttccacg taccctgccct tcgggggcccgg
1801 cccacggagc tggcctcggggg tgcgtctagg g
ctgctttgag gtcaagttga cactgctcca
1861 cgtgctgcac aagtttccgggt tccaagccct g c
cctgagacc cagggtaccgc tgcagctaga
1921 atccaaatct gccctagggtc caaaaaaat gg t
gtctatatc aagatcgtat cccgctgaca
1981 cagaaggctg ccggggtggggg ggaggggcacc c
ccaaattca aagaaaaacc taagtgtgga
2041 tgtttcagaat ttctggaaaaa tgtcactgaa g
tgattgaaa gagtgccctgg catgcaagga
2101 taagagggttc ttctacataac atttcctaaa t
gcttaataa acgttttgttg cacttggttt
2161 tgacattgcc aatgggggttt gaaccagtgc t
ctctctaaa tgaaaaa aaaaaa

```

配列番号149 ヒトTBXAS1アイソフォーム3アミノ酸配列 (NP_001159725.1)

```

1 mmealglflkl evngpmvtva lsvallallk w y s t
safsrleklglrhpkp spfignltff
61 rqgfwesqme lrkllygplcg yylgrrmfiv i s e
pdmikqv lvenfsnftn rmasglefks
121 vadsvlflrd krweevrgal msafspekl n e l
gllimqer ikghmggqqa pqr ppt r l s
181 kpsgiyvnlh yatlpfc mvp lisqacd l l l a h
lkryaesg dafdiqrcyc nytt dvvasv
241 afgtpvdswq apedpfvkhc krffefci pr p i
lvlllsfp simvplaril pnknrdel ng
301 ffnklir nvi alrdqqa aee rrrdflqmv l d a
rhasapmg vqdfdivrdv fsstgckpnp
361 srqhqp spma rpltvdeivg qafifli agy e i
itntlsfa tyl latnpdc qekllrevdv

```

421 f k e k h m a p e f c s l e e g l p y l d m v i a e t l r m y p
p a f r f t r e a a q d c e v l g q r i p a g a v l e m

481 a v g a l h h d p e h w p s p e t f n p e r f t a e a r q q h r
p f t y l p f g a g p r s c l g v r l g l l e v k l t l

541 l h v l h k f r f q a c p e t q v p l q l e s k s a l g p k n g
v y i k i v s r

配列番号150 ヒトTBXAS1転写物バリエーション5 cDNA配列(NM_001
166254.1; CDS:490-1890)

1 g a g g g c c g g c c t g g a c c c g g c g g g c g c a c g g c t c
c g a g c c c a g c g c a g c c g a g c c g g t c t

61 g c a g a g g g g c c c c c a g a a c t t t g t g t g t g t g t g
t g c a c g c g c g c g c g t g t g t g c c c a g g t

121 g c g a g g g t t c g c g c g t g t g c t g g c g g g g a g g g
a a c c g a c c c g a a a g a g a g c c c c a c g c t g

181 g c a a a g t g g c t c g c c c a t c t c a c a g c c g g t t g
g c g c t c g c g g a g c t c t t t a t t t t c c a t g

241 t g t g a g c c t g t g c c t g t g g t t t a t c t c t g g a g
g a t g t g c c t g a g g g a g g a g a c a t a t a c t

301 g c c t g g a c t g c c t g g c t g a t g t g a g c t a g t t t
g t c t g g t t g a g t t g g a t g t t t a a a t a g a

361 a g g c a g a a c a a c a a c a g g t a c t c c a c a t c a g c
a t t c t c a a g a c t g g a g a a g t t a g g c c t c

421 a g a c a t c c c a a g c c t t c t c c t t t c a t t g g a a a
c t t g a c a t t t t t c c g c c a g g g t t t t t g g

481 g a a a g c c a a a t g g a g c t c a g a a a g c t g t a t g g
a c c t c t g t g t g g g t a c t a t c t t g g t c g t

541 c g g a t g t t t a t t g t t a t t t c t g a g c c a g a c a t
g a t c a a g c a g g t g t t g g t t g a g a a c t t c

601 a g t a a c t t t a c c a a c a g a a t g g c g t c g g g t t t
g g a g t t c a a g t c g g t a g c c g a c a g c g t t

661 c t g t t t t t a c g t g a c a a a a g a t g g g a a g a g g t
c a g a g g t g c c c t g a t g t c t g c t t t c a g t

721 c c t g a a a a g c t g a a c g a g a t g g t t c c c c t c a t
c a g c c a a g c c t g c g a c c t t c t c c t g g c t

781 c a t t t a a a a c g c t a t g c g g a a t c t g g g g a c g c
a t t t g a c a t c c a g a g g t g c t a c t g c a a t

841 t a c a c c a c a g a t g t g g t t g c c a g c g t c g c c t t
t g g c a c c c c g g t g g a c t c c t g g c a g g c c

901 c c t g a g g a t c c c t t t g t g a a a c a c t g c a a g c g
t t t c t t c g a a t t c t g c a t c c c c a g a c c t

961 a t c c t g g t t t t a c t c t t a t c a t t t c c a t c c a t
a a t g g t c c c a c t g g c c c g g a t t t t g c c c

1021 a a t a a g a a c c g a g a c g a a c t g a a t g g c t t t t t
t t a a c a a a c t c a t t a g g a a t g t g a t t g c c

1081 t t g c g g g a c c a g c a a g c t g c c g a a g a g a g g c
g g a g a g a c t t c c t c c a a a t g g t c c t g g a t

1141 g c c c g a c a t t c t g c a a g t c c c a t g g g c g t g c
a a g a c t t t g a c a t c g t c a g a g a c g t t t t c

1201 t c c t c t a c t g g g t g c a a g c c g a a c c c t t c c c
g g c a a c a c c a g c c c a g c c c t a t g g c c a g g

10

20

30

40

50

1 2 6 1 c c t t t g a c t g t g g a t g a g a t t g t g g g c c a g g
 c c t t c a t c t t c c t c a t c g c t g g c t a t g a a
 1 3 2 1 a t c a t c a c c a a c a c a c t t t t c t t t t g c c a c c t
 a c c t a c t g g c c a c c a a c c c t g a c t g c c a a
 1 3 8 1 g a g a a g c t t c t g a g a g a g g t a g a c g t t t t t a
 a g g a g a a a c a c a t g g c c c c t g a g t t c t g c
 1 4 4 1 a g c c t c g a g g a a g g c c t g c c c t a t c t g g a c a
 t g g t g a t t g c a g a g a c g c t g a g g a t g t a c
 1 5 0 1 c c g c c a g c t t t c a g a t t c a c a c g g g a g g c a g
 c t c a g g a c t g c g a g g t g c t g g g g c a g c g c
 1 5 6 1 a t c c c c g c a g g c g c t g t g c t a g a g a t g g c c g
 t g g g t g c c c t g c a c c a t g a c c c t g a g c a c
 1 6 2 1 t g g c c a a g c c c g g a g a c c t t c a a c c c t g a a a
 g g t t c a c g g c t g a g g c c c g g c a g c a g c a c
 1 6 8 1 c g g c c c t t c a c g t a c c t g c c c t t c g g g g c c g
 g c c c a c g g a g c t g c c t c g g g g t g c g t c t a
 1 7 4 1 g g g c t g c t t g a g g t c a a g t t g a c a c t g c t c c
 a c g t g c t g c a c a a g t t c c g g t t c c a a g c c
 1 8 0 1 t g c c c t g a g a c c c a g g t a c c g c t g c a g c t a g
 a a t c c a a a t c t g c c c t a g g t c c a a a a a a t
 1 8 6 1 g g t g t c t a t a t c a a g a t c g t a t c c c g c t g a c
 a c a g a a g g c t g c c g g g t g g g g g g a g g g c a
 1 9 2 1 c c c c c a a a t t c a a a g a a a a c c c t a a g t g t g g
 a t g t t c a g a a t t t t g g a a a a a t g t c a c t g
 1 9 8 1 a a g t g a t t g a a a g a g t g c c t g g c a t g c a a g g
 a t a a g a g g t t c t t t t a c a t a a c a t t t c c t a
 2 0 4 1 a a t g c t t a a t a a a c g t t t g t t g c a c t t g g t t
 t t g a c a t t g c c a a t g g g g t t t g a a c c a g t
 2 1 0 1 g c t c t c t c t a a a t g a a a a a a a a a a a a a a a
 a

10

20

30

配列番号 151 ヒトTBXAS1アイソフォーム4アミノ酸配列 (NP_001159726.1)

1 m e l r k l y g p l c g y y l g r r m f i v i s e p d m i k q v l v
 e n f s n f t n r m a s g l e f k s v a d s v l f l
 61 r d k r w e e v r g a l m s a f s p e k l n e m v p l i s q a c d
 l l l a h l k r y a e s g d a f d i q r c y c n y t t
 121 d v v a s v a f g t p v d s w q a p e d p f v k h c k r f f e f
 c i p r p i l v l l l s f p s i m v p l a r i l p n k n
 181 r d e l n g f f n k l i r n v i a l r d q q a a e e r r r d f l
 q m v l d a r h s a s p m g v q d f d i v r d v f s s t
 241 g c k p n p s r q h q p s p m a r p l t v d e i v g q a f i f l
 i a g y e i i t n t l s f a t y l l a t n p d c q e k l
 301 l r e v d v f k e k h m a p e f c s l e e g l p y l d m v i a e
 t l r m y p p a f r f t r e a a q d c e v l g q r i p a
 361 g a v l e m a v g a l h h d p e h w p s p e t f n p e r f t a e
 a r q q h r p f t y l p f g a g p r s c l g v r l g l l
 421 e v k l t l l h v l h k f r f q a c p e t q v p l q l e s k s a
 l g p k n g v y i k i v s r

40

配列番号 152 ヒトTBXAS1転写物バリエーション6 cDNA配列 (NM_001314028.1; CDS: 325-1869)

50

1 a a g g a a t a a a g t t g c t g a t t c a t t c c t t t a c a c t
 g a a a c c c t t t g t t g t g c c c t c c t c t t
 61 c c t t c c t c t t t a t a g g g a g a c a c t c t g a g a a a g
 a g c a c a t t g t g g g g g c c c a c t c c a t g t
 121 g a t g t t t g c t t g g t t g c c t g t t c c c t t t t c t a
 c c t g c a g a g c a c g g t t c c c a t a a g g g c g
 181 g c g a g a t c a g c c t c c t g t c t c a t c t g g a a g a c
 c a c c a c t c t g g g g g t c t c a g a g g a a t g a t
 241 g g a a g c c t t g g g g t t t c t a a a a t t g g a a g t g a
 a t g g c c c c a t g g t g a c g g t g g c c c t g t c 10
 301 a g t g g c t c t c t t g g c c c t c c t g a a a t g g t a c t
 c c a c a t c a g c a t t c t c a a g a c t g g a g a a
 361 g t t a g g c c t c a g a c a t c c c a a g c c t t c t c c t t
 t c a t t g g a a a c t t g a c a t t t t t c c g c c a
 421 g g g t t t t t g g g a a a g c c a a a t g g a g c t c a g a a
 a g c t g t a t g g a c c t c t g t g t g g g t a a g a
 481 a g g a a a c t c a a c g t t t c t a t t a t g t a c t a t c t
 t g g t c g t c g g a t g t t t a t t g t t a t t t c t
 541 g a g c c a g a c a t g a t c a a g c a g g t g t t g g t t g a
 g a a c t t c a g t a a c t t t a c c a a c a g a a t g 20
 601 g c g t c g g g t t t g g a g t t c a a g t c g g t a g c c g a
 c a g c g t t c t g t t t t t a c g t g a c a a a a g a
 661 t g g g a a g a g g t c a g a g g t g c c c t g a t g t c t g c
 t t t c a g t c c t g a a a a g c t g a a c g a g a t g
 721 g t t c c c c t c a t c a g c c a a g c c t g c g a c c t t c t
 c c t g g c t c a t t t a a a a c g c t a t g c g g a a
 781 t c t g g g g a c g c a t t t g a c a t c c a g a g g t g c t a
 c t g c a a t t a c a c c a c a g a t g t g g t t g c c
 841 a g c g t c g c c t t t g g c a c c c c g g t g g a c t c c t g
 g c a g g c c c c t g a g g a t c c c t t t g t g a a a 30
 901 c a c t g c a a g c g t t t c t t c g a a t t c t g c a t c c c
 c a g a c c t a t c c t g g t t t t a c t c t t a t c a
 961 t t t c c a t c c a t a a t g g t c c c a c t g g c c c g g a t
 t t t g c c c a a t a a g a a c c g a g a c g a a c t g
 1021 a a t g g c t t t t t t a a c a a a a c t c a t t a g g a a t g
 t g a t t g c c t t g c g g g a c c a g c a a g c t g c c
 1081 g a a g a g a g g c g g a g a g a c t t c c t c c a a a t g g
 t c c t g g a t g c c c g a c a t t c t g c a a g t c c c
 1141 a t g g g c g t g c a a g a c t t t g a c a t c g t c a g a g
 a c g t t t t c t c c t c t a c t g g g t g c a a g c c g 40
 1201 a a c c c t t c c c g g c a a c a c c a g c c c a g c c c t a
 t g g c c a g g c c t t t g a c t g t g g a t g a g a t t
 1261 g t g g g c c a g g c c t t c a t c t t c c t c a t c g c t g
 g c t a t g a a a t c a t c a c c a a c a c a c t t t t c t
 1321 t t t g c c a c c t a c c t a c t g g c c a c c a a c c c t g
 a c t g c c a a g a g a a g c t t c t g a g a g a g g t a
 1381 g a c g t t t t t a a g g a g a a a c a c a t g g c c c c t g
 a g t t c t g c a g c c t c g a g g a a g g c c t g c c c
 1441 t a t c t g g a c a t g g t g a t t g c a g a g a c g c t g a
 g g a t g t a c c c g c c a g c t t t c a g a t t c a c a 50

```

1501  c g g g a g g c a g   c t c a g g a c t g   c g a g g t g c t g   g
g g c a g c g c a   t c c c c g c a g g   c g c t g t g c t a
1561  g a g a t g g c c g   t g g g t g c c c t   g c a c c a t g a c   c
c t g a g c a c t   g g c c a a g c c c   g g a g a c c t t c
1621  a a c c c t g a a a   g g t t c a c g g c   t g a g g c c c g g   c
a g c a g c a c c   g g c c c t t c a c   g t a c c t g c c c
1681  t t c g g g g c c g   g c c c a c g g a g   c t g c c t c g g g   g
t g c g t c t a g   g g c t g c t t g a   g g t c a a g t t g
1741  a c a c t g c t c c   a c g t g c t g c a   c a a g t t c c g g   t
t c c a a g c c t   g c c c t g a g a c   c c a g g t a c c g
1801  c t g c a g c t a g   a a t c c a a a t c   t g c c c t a g g t   c
c a a a a a a t g   g t g t c t a t a t   c a a g a t c g t a
1861  t c c c g c t g a c   a c a g a a g g c t   g c c g g g g t g g g   g
g g a g g g c a c   c c c c a a a t t c   a a a g a a a a c c
1921  c t a a g t g t g g   a t g t t c a g a a   t t t t g g a a a a   a
t g t c a c t g a   a g t g a t t g a a   a g a g t g c c t g
1981  g c a t g c a a g g   a t a a g a g g t t   c t t t a c a t a a   c
a t t t c c t a a   a t g c t t a a t a   a a c g t t t g t t
2041  g c a c t t g g t t   t t g a c a t t g c   c a a t g g g g t t   t
g a a c c a g t g   c t c t c t c t a a   a t g a a a a a a a
2101  a a a a a a a a a a   a

```

配列番号 153 ヒトTBXAS1アイソフォーム5アミノ酸配列 (NP_001300957.1)

```

1  m v l h i s i l k t   g e v r p q t s q a   f s f h w k l d i f   p p g f
l g k p n g   a q k a v w t s v w   v r r k l n v s i m
61  y y l g r r m f i v   i s e p d m i k q v   l v e n f s n f t n   r m a
s g l e f k s   v a d s v l f l r d   k r w e e v r g a l
121  m s a f s p e k l n   e m v p l i s q a c   d l l l a h l k r y   a e
s g d a f d i q   r c y c n y t t d v   v a s v a f g t p v
181  d s w q a p e d p f   v k h c k r f f e f   c i p r p i l v l l   l s
f p s i m v p l   a r i l p n k n r d   e l n g f f n k l i
241  r n v i a l r d q q   a a e e r r r d f l   q m v l d a r h s a   s p
m g v q d f d i   v r d v f s s t g c   k p n p s r q h q p
301  s p m a r p l t v d   e i v g q a f i f l   i a g y e i i t n t   l s
f a t y l l a t   n p d c q e k l l r   e v d v f k e k h m
361  a p e f c s l e e g   l p y l d m v i a e   t l r m y p p a f r   f t
r e a a q d c e   v l g q r i p a g a   v l e m a v g a l h
421  h d p e h w p s p e   t f n p e r f t a e   a r q q h r p f t y   l p
f g a g p r s c   l g v r l g l l e v   k l t l l h v l h k
481  f r f q a c p e t q   v p l q l e s k s a   l g p k n g v y i k   i v
s r

```

配列番号 154 マウスTBXAS1 cDNA配列 (NM_011539.3; CDS: 168-1769)

```

1  g c a c a c t c t a   a g a a a g a g c a   c t t t t t g g g g g   a c t c
a c t t g a   t g g g a t g t t c   a g c t g a c t a c
61  c t a c t t c t t t   c t c c a c c a c c   t a t a t a c a g a   t c a
g g a c t c c   t a t a a g g g c a   g g a g a g c a g c
121  a c c c t c t t t c   c t c c t g a g g a   c c a c c c c t c c   g g
g g t c t c c g   a g g a a a a a t g   g a a g t g t t g g
181  g g c t t c t c a a   g t t t g a a g t c   a g t g g t a c c a   t a

```


g t g a c t g t g a c t c t g c t c g t g g c t c t c t
 241 t g g c c c t c c t g a a a t g g t a c t c c a t g t c a g c t
 t t c t c a a g a c t g g a g a a g t t g g g c a t c a
 301 g g c a c c c c a a g c c t t c t c c t t t t g t t g g a a a c
 t t g a t g t t t t t c c g c c a g g g t t t t t g g g
 361 a g a g c c a a t t g g a a c t c c g a g a g c g a t a c g g g
 c c t c t g t g t g g g t a c t a t c t t g g c c g t c
 421 g g a t g c a c g t t g t c a t t t c a g a g c c a g a c a t g
 a t c a a g c a g g t g t t g g t t g a g a a c t t c a
 481 g t a a c t t t t c c a a c a g a a t g g c c t c a g g t c t g 10
 g a a c c c a a g a t g g t a g c a g a c a g t g t c c
 541 t g t t g t t a c g t g a c a g a a g a t g g g a g g a a g t c
 a g g g g t g c c c t g a t g t c t t c a t t c a g t c
 601 c t g a a a a g t t g g a t g a g a t g a c a c c t c t c a t c
 a g c c a a g c c t g t g a a c t t c t c g t g g c t c
 661 a c t t a a a a c g c t a t g c a g c a t c c a g g g a c g c a
 t t c a a c a t c c a g a g g t g t t a c t g c t g t t
 721 a c a c c a t a g a t g t g g t g g c c a g t g t g g c c t t t
 g g c a c c c a g g t g g a c t c c c a g a a t t c t c
 781 c a g a a g a t c c c t t t g t g c a a c a c t g c c g g c g t 20
 g c t t c c a c c t t c t g t a t c c c c a g g c c t c
 841 t c c t g g t a t t a a t c t t a t c a t t t c c a t c c a t a
 a t g g t c c c a t t g g c c c g g a t t c t g c c c a
 901 a t a a g a a c c g a g a t g a a c t g a a t g g c t t t t t t t
 a a c a c a c t c a t t a g g a a t g t g a t t g c c t
 961 t a c g g g a c c a g c a a g c a g c a g a a g a g a g g c g g
 a g a g a c t t c c t g c a g a t g g t g c t g g a t g
 1021 c c c a g c a c t c c a t g a a c t c t g t g g g c g t g g a
 a g g c t t t g a c a t g g t c c c a g a a t c c c t g t
 1081 c c t c t t c t g a g t g c a c a a a g g a a c c a c c c c a 30
 a a g g t g c c a t c c t a c c t c c a c a t c t a a g c
 1141 c t t t c a c t g t g g a t g a a a t t g t g g g c c a g g c
 c t t c c t c t t c c t c a t t g c g g g c c a t g a g g
 1201 t c a t c a c a a a c a c g c t g t c c t t c a t c a c a t a
 c c t g c t g g c c a c c c a c c c t g a c t g c c a g g
 1261 a g a g g c t t c t g a a a g a g g t g g a c c t c t t c a t
 g g g g a a g c a c c c a g c c c c t g a g t a c c a c a
 1321 g c c t g c a g g a a g g t c t g c c g t a t c t g g a c a t
 g g t g a t t t c a g a g a c c c t g a g g a t g t a c c
 1381 c a c c a g c t t t c a g g t t c a c a c g g g a g g c a g c 40
 a c a g g a c t g t g a g g t g c t g g g a c a a c g t a
 1441 t c c c t g c a g g t a c a g t g c t g g a g a t a g c t g t
 g g g t g c c c t a c a c c a t g a c c c a g a g c a c t
 1501 g g c c g a a t c c t g a g a c c t t t g a c c c t g a a a g
 g t t c a c a g c a g a g g c c c g g c t t c a g c g g a
 1561 g g c c g t t c a c a t a c c t g c c c t t t g g a g c t g g
 c c c c a g g a g c t g c c t c g g a g t g c g g c t g g
 1621 g c c t g c t g g t g g t c a a g c t g a c a a t a c t c c a
 g g t c c t a c a c a a g t t c c g c t t t g a a g c c a
 1681 g c c c t g a g a c t c a g g t t c c a c t t c a g c t a g a 50

a t c c a a a t c t g c c c t a g g c c c c a a a a a t g
 1741 g a g t c t a c a t c a a g a t t g t g t c a c g c t g a t a
 t a g a a g g c a c g t g g g a a a g a g g a a g c a c t
 1801 t t g t a a t g g t a a c a t c t g c a c a t c g c t g c a g
 g a g g g c a c c c g g g g a t t c a g a t g a a a g c c t
 1861 c g t g t g g a g a t g g a g a g t t t a t a g g a a t a t a
 t a t c t t a g g g t g a t c a a a a g g g c a c a t g g
 1921 c a t g t g a g c c t a c t t t g t c a c a a t t c c t a a a
 t g t t t a a t a a a t g t t t a c c a t g c t t c a a a
 1981 a a a a a a a a a a a a a a a a

10

配列番号155 マウスTBXAS1アミノ酸配列 (NP_035669.3)

1 m e v l g l l k f e v s g t i v t v t l l v a l l a l l k w y s m s
 a f s r l e k l g i r h p k p s p f v g n l m f f r
 61 q g f w e s q l e l r e r y g p l c g y y l g r r m h v v i s e p
 d m i k q v l v e n f s n f s n r m a s g l e p k m v
 121 a d s v l l l r d r r w e e v r g a l m s s f s p e k l d e m t
 p l i s q a c e l l v a h l k r y a a s r d a f n i q r
 181 c y c c y t i d v v a s v a f g t q v d s q n s p e d p f v q h
 c r r a s t f c i p r p l l v l i l s f p s i m v p l a
 241 r i l p n k n r d e l n g f f n t l i r n v i a l r d q q a a e
 e r r r d f l q m v l d a q h s m n s v g v e g f d m v
 301 p e s l s s s e c t k e p p q r c h p t s t s k p f t v d e i v
 g q a f l f l i a g h e v i t n t l s f i t y l l a t h
 361 p d c q e r l l k e v d l f m g k h p a p e y h s l q e g l p y
 l d m v i s e t l r m y p p a f r f t r e a a q d c e v
 421 l g q r i p a g t v l e i a v g a l h h d p e h w p n p e t f d
 p e r f t a e a r l q r r p f t y l p f g a g p r s c l
 481 g v r l g l l v v k l t i l q v l h k f r f e a s p e t q v p l
 q l e s k s a l g p k n g v y i k i v s r

20

配列番号156 ヒトSIGLEC7転写物バリエント1 cDNA配列 (NM_014385.3; CDS:70-1473)

1 g c a g t t c c t g a g a g a a g a a c c c t g a g g a a c a g a c
 g t t c c c t c g c g g c c c t g g c a c c t c c a
 61 a c c c c a g a t a t g c t g c t g c t g c t g c t g c t g c c c
 c t g c t c t g g g g g a g g g a g a g g g t g g a a
 121 g g a c a g a a g a g t a a c c g g a a g g a t t a c t c g c t
 g a c g a t g c a g a g t t c c g t g a c c g t g c a a
 181 g a g g g c a t g t g t g t c c a t g t g c g c t g c t c c t t
 c t c c t a c c c a g t g g a c a g c c a g a c t g a c
 241 t c t g a c c c a g t t c a t g g c t a c t g g t t c c g g g c
 a g g g a a t g a t a t a a g c t g g a a g g c t c c a
 301 g t g g c c a c a a a c a a c c c a g c t t g g g c a g t g c a
 g g a g g a a a c t c g g g a c c g a t t c c a c c t c
 361 c t t g g g g a c c c a c a g a c c a a a a a t t g c a c c c t
 g a g c a t c a g a g a t g c c a g a a t g a g t g a t
 421 g c g g g g a g a t a c t t c t t t c g t a t g g a g a a a g g
 a a a t a t a a a a t g g a a t t a t a a a t a t g a c
 481 c a g c t c t c t g t g a a c g t g a c a g c c t t g a c c c a
 c a g g c c c a a c a t c c t t a t c c c c g g t a c c
 541 c t g g a g t c t g g c t g c t t c c a g a a t c t g a c c t g

30

40

50

c t c t g t g c c c t g g g c c t g t g a g c a g g g g
 601 a c g c c c c c t a t g a t c t c c t g g a t g g g g a c c t c
 t g t g t c c c c c c t g c a c c c c t c c c a c c a c c
 661 c g c t c c t c a g t g c t c a c c c t c a t c c c a c a g c c
 c c a g c a c c a c g g c a c c a g c c t c a c c t g t
 721 c a g g t g a c c t t g c c t g g g g c c g g c g t g a c c a c
 g a a c a g g a c c a t c c a a c t c a a t g t g t c c
 781 t a c c c t c c t c a g a a c t t g a c t g t g a c t g t c t t
 c c a a g g a g a a g g c a c a g c a t c c a c a g c t
 841 c t g g g g a a c a g c t c a t c t c t t t c a g t c c t a g a 10
 g g g c c a g t c t c t g c g c t t g g t c t g t g c t
 901 g t t g a c a g c a a t c c c c c t g c c a g g c t g a g c t g
 g a c c t g g a g g a g t c t g a c c c t g t a c c c c
 961 t c a c a g c c c t c a a a c c c t c t g g t a c t g g a g c t
 g c a a g t g c a c c t g g g g g a t g a a g g g g a a
 1021 t t c a c c t g t c g a g c t c a g a a c t c t c t g g g t t
 c c c a g c a c g t t t c c c t g a a c c t c t c c c t g
 1081 c a a c a g g a g t a c a c a g g c a a a a t g a g g c c t g
 t a t c a g g a g t g t t g c t g g g g g c g g t c g g g
 1141 g g a g c t g g a g c c a c a g c c c t g g t c t t c c t c t 20
 c c t t c t g t g t c a t c t t c a t t g t a g t g a g g
 1201 t c c t g c a g g a a g a a a t c g g c a a g g c c a g c a g
 c g g a c g t g g g a g a c a t a g g c a t g a a g g a t
 1261 g c a a a c a c c a t c a g g g g c t c a g c c t c t c a g g
 g t a a c c t g a c t g a g t c c t g g g c a g a t g a t
 1321 a a c c c c c g a c a c c a t g g c c t g g c t g c c c a c t
 c c t c a g g g g a g g a a a g a g a g a t c c a g t a t
 1381 g c a c c c c t c a g c t t t c a t a a g g g g g a g c c t c
 a g g a c c t a t c a g g a c a a g a a g c c a c c a a c
 1441 a a t g a g t a c t c a g a g a t c a a g a t c c c c a a g t 30
 a a g a a a a t g c a g a g g c t c g g g c t t g t t t g
 1501 a g g g t t c a c g a c c c c t c c a g c a a a g g a g t c t
 g a g g c t g a t t c c a g t a g a a t t a g c a g c c c
 1561 t c a a t g c t g t g c a a c a a g a c a t c a g a a c t t a
 t t c c t c t t g t c t a a c t g a a a a t g c a t g c c
 1621 t g a t g a c c a a a c t c t c c c t t t c c c c a t c c a a
 t c g g t c c a c a c t c c c c g c c c t g g c c t c t g
 1681 g t a c c c a c c a t t c t c c t c t g t a c t t c t c t a a
 g g a t g a c t a c t t t a g a t t c c g a a t a t a g t
 1741 g a g a t t g t a a c g t g a a a a a a a a a a a a a a 40
 配列番号 157 ヒトSIGLEC7アイソフォーム1アミノ酸配列 (NP_055200.1)
 1 m l l l l l l p l l w g r e r v e g q k s n r k d y s l t m q s s v
 t v q e g m c v h v r c s f s y p v d s q t d s d p
 61 v h g y w f r a g n d i s w k a p v a t n n p a w a v q e e t r d
 r f h l l g d p q t k n c t l s i r d a r m s d a g r
 121 y f f r m e k g n i k w n y k y d q l s v n v t a l t h r p n i
 l i p g t l e s g c f q n l t c s v p w a c e q g t p p
 181 m i s w m g t s v s p l h p s t t r s s v l t l i p q p q h h g
 t s l t c q v t l p g a g v t t n r t i q l n v s y p p 50

2 4 1 q n l t v t v f q g e g t a s t a l g n s s s l s v l e g q s l
r l v c a v d s n p p a r l s w t w r s l t l y p s q p
3 0 1 s n p l v l e l q v h l g d e g e f t c r a q n s l g s q h v s
l n l s l q q e y t g k m r p v s g v l l g a v g g a g
3 6 1 a t a l v f l s f c v i f i v v r s c r k k s a r p a a d v g d
i g m k d a n t i r g s a s q g n l t e s w a d d n p r
4 2 1 h h g l a a h s s g e e r e i q y a p l s f h k g e p q d l s g
q e a t n n e y s e i k i p k

配列番号158 ヒトSIGLEC7転写物バリエント2 cDNA配列 (NM_016543.3; CDS:70-1194)

1	g	c	a	g	t	t	c	c	t	g	a	g	a	g	a	a	c	c	c	t	g	a	g	g	a	a	c	a	g	a	c		
g	t	t	c	c	c	t	c	g	c	g	g	c	c	c	t	g	g	c	a	c	c	t	c	c	a								
61	a	c	c	c	c	a	g	a	t	a	t	g	c	t	g	c	t	g	c	t	g	c	t	g	c	t	g	c	c	c			
c	t	g	c	t	c	t	g	g	g	g	g	a	g	g	g	a	g	a	g	g	g	t	g	g	a	a							
121	g	g	a	c	a	g	a	a	g	a	g	t	a	a	c	c	g	g	a	a	g	g	a	t	t	a	c	t	c	g	c	t	
g	a	c	g	a	t	g	c	a	g	a	g	t	t	c	c	g	t	g	a	c	c	g	t	g	c	a	a						
181	g	a	g	g	g	c	a	t	g	t	g	t	g	t	c	c	a	t	g	t	g	c	g	c	t	g	c	t	c	c	t	t	
c	t	c	c	t	a	c	c	a	g	t	g	g	a	c	a	g	c	c	a	g	a	c	t	g	a	c							
241	t	c	t	g	a	c	c	c	a	g	t	t	c	a	t	g	g	c	t	a	c	t	g	g	t	t	c	c	g	g	g	c	
a	g	g	g	a	a	t	g	a	t	a	t	a	a	g	c	t	g	g	a	a	g	g	c	t	c	c	a						
301	g	t	g	g	c	c	a	c	a	a	a	c	c	c	a	g	c	t	t	g	g	g	c	a	g	t	g	c	a				
g	g	a	g	g	a	a	a	c	t	c	g	g	g	a	c	c	g	a	t	t	c	c	a	c	c	t	c						
361	c	t	t	g	g	g	g	a	c	c	c	a	g	a	c	c	a	a	a	a	t	t	g	c	a	c	c	c	t				
g	a	g	c	a	t	c	a	g	a	g	a	t	g	c	c	a	g	a	a	t	g	a	g	t	g	a	t						
421	g	c	g	g	g	g	a	g	a	t	a	c	t	t	c	t	t	t	c	g	t	a	t	g	g	a	g	a	a	a	g	g	
a	a	a	t	a	t	a	a	a	a	t	g	g	a	a	t	t	a	t	a	a	a	t	a	t	g	a	c						
481	c	a	g	c	t	c	t	c	t	g	t	g	a	a	c	g	t	g	a	c	a	g	a	c	c	c	t	c	c	t	c	a	
g	a	a	c	t	t	g	a	c	t	g	t	g	a	c	t	g	t	c	t	t	c	c	a	a	g	g	a						
541	g	a	a	g	g	c	a	c	a	g	c	a	t	c	c	a	c	a	g	c	t	c	t	g	g	g	g	a	a	c	a	g	
c	t	c	a	t	c	t	c	t	t	t	c	a	g	t	c	c	t	a	g	a	g	g	g	c	c	a	g						
601	t	c	t	c	t	g	c	g	c	t	t	g	g	t	c	t	g	t	g	c	t	g	t	t	g	a	c	a	g	c	a	a	
t	c	c	c	c	c	t	g	c	c	a	g	g	c	t	g	a	g	c	t	g	g	a	c	c	t	g	g						
661	a	g	g	a	g	t	c	t	g	a	c	c	c	t	g	t	a	c	c	c	c	c	c	c	t	c	a	c	a	g	c	c	c
a	a	a	c	c	c	t	c	t	g	g	t</																						

1201 gcagaggctc gggccttggttt gaggggttcac g
acccctcca gcaaaaggagt ctgaggctga
1261 ttccagtaga attagcagcc ctcaatgctg t
gcaacaaga catcagaact tattcctctt
1321 gtctaactga aaatgcatgc ctgatgacca a
actctccct ttccccaatcc aatcggtcca
1381 cactccccgc cctggcctct ggtacccacc a
ttctcctct gtacttctct aaggatgact
1441 actttagatt ccgaatatag tgagattgta a
cgtgaaaaa aaaaaaaaaa

10

配列番号159 ヒトSIGLEC7アイソフォーム2アミノ酸配列 (NP_057627.2)

1 mlllllllpll wgrervegqk snrkdy sltm qssv
tvqegm cvhvrcsf sy pvd sqtdsdp
61 vhg ywfragn diswkapvat nnpawavqee trd
rfhlldg pqt knctlsi rdarmsdagr
121 yffr mekg ni kwnykydqls vnvtdppqnl tv
tvfqgegt astalgnsss lsvlegqslr
181 lvcavds npp arlswtwrsl tlypsqpsnp lv
lelqvhl gdegeftcraq nslgsqhvs l
241 nls lqqeytg kmrpvsgvll gavggagata lv
flsfcvif ivvrscrkks arpaadv gdi
301 gmkdantirg sasqgnltes waddnprhhg la
ahssgeer ei qyaplsfh kgepqdlsgq
361 eatnneysei kipk

20

配列番号160 ヒトSIGLEC7転写物バリエント3 cDNA配列 (NM_001277201.1; CDS:70-507)

1 gcagtttcctg agagaagaac cctgaggaac agac
gttccc tcgcgggccct ggcaacctcca
61 accccagata tgctgctgct gctgctgctg ccc
ctgctctt ggggggaggga gaggggtggaa
121 ggacagaaga gtaaccggaa ggattactcg ct
gacgatgc agagtttcctg gaccgtgcaa
181 gagggcatgt gtgtccatgt gcgctgctcc tt
ctcctacc cagtggacag ccagactgac
241 tctgaccag ttcatggcta ctggttccgg gc
agggaatg atataagctg gaaggctcca
301 gtggccacaa acaaccagc ttggggcagtg ca
ggaggaaa ctcgggaccg attccacctc
361 cttggggacc cacagacc aaattgcacc ct
gagcatca gagatgccag aatgagtgat
421 gcggggagat acttctttctg tatggagaaa gg
aaatat aaatggaaatta taaatatgac
481 cagctctctg tgaacgtgac agggtaacct ga
ctgagttcc tgggcagatg ataacc cccg
541 aacccatggc ctggctgccc actcctcagg gg
aggaaaga gagatccagt atgcacccct
601 cagctttctat aagggggagc ctcaggacct at
caggacaa gaagccacca acaatgagta
661 ctcagagatc aagatcccca agtaagaaaa tg

30

40

50

c a g a g g c t c g g g c t t g t t t g a g g g t t c a
721 c g a c c c c t c c a g c a a a g g a g t c t g a g g c t g a t
t c c a g t a g a a t t a g c a g c c c t c a a t g c t
781 g t g c a a c a a g a c a t c a g a a c t t a t t c c t c t t g
t c t a a c t g a a a a t g c a t g c c t g a t g a c c
841 a a a c t c t c c c t t t c c c c a t c c a a t c g g t c c a c
a c t c c c c g c c c t g g c c t c t g g t a c c c a c
901 c a t t c t c c t c t g t a c t t c t c t a a g g a t g a c t a
c t t t a g a t t c c g a a t a t a g t g a g a t t g t
961 a a c g t g a a a a a a a a a a a a a a a
10

配列番号161 ヒトSIGLEC7アイソフォーム3アミノ酸配列(NP_001264130.1)

1 m l l l l l l p l l w g r e r v e g q k s n r k d y s l t m q s s v
t v q e g m c v h v r c s f s y p v d s q t d s d p
61 v h g y w f r a g n d i s w k a p v a t n n p a w a v q e e t r d
r f h l l g d p q t k n c t l s i r d a r m s d a g r
121 y f f r m e k g n i k w n y k y d q l s v n v t g
配列番号162 ヒトDOCK2アミノ酸配列(NP_004937.1)

1 m a p w r k a d k e r h g v a i y n f q g s g a p q l s l q i g d v
v r i q e t c g d w y r g y l i k h k m l q g i f p
61 k s f i h i k e v t v e k r r n t e n i i p a e i p l a q e v t t
t l w e w g s i w k q l y v a s k k e r f l q v q s m
121 m y d l m e w r s q l l s g t l p k d e l k e l k q k v t s k i
d y g n k i l e l d l i v r d e d g n i l d p d n t s v
181 i s l f h a h e e a t d k i t e r i k e e m s k d q p d y a m y
s r i s s s p t h s l y v f v r n f v c r i g e d a e l
241 f m s l y d p n k q t v i s e n y l v r w g s r g f p k e i e m
l n n l k v v f t d l g n k d l n r d k i y l i c q i v
301 r v g k m d l k d t g a k k c t q g l r r p f g v a v m d i t d
i i k g k a e s d e e k q h f i p f h p v t a e n d f l
361 h s l l g k v i a s k g d s g g q g l w v t m k m l v g d i i q
i r k d y p h l v d r t t v v a r k l g f p e i i m p g
421 d v r n d i y i t l l q g d f d k y n k t t q r n v e v i m c v
c a e d g k t l p n a i c v g a g d k p m n e y r s v v
481 y y q v k q p r w m e t v k v a v p i e d m q r i h l r f m f r
h r s s l e s k d k g e k n f a m s y v k l m k e d g t
541 t l h d g f h d l v v l k g d s k k m e d a s a y l t l p s y r
h h v e n k g a t l s r s s s s v g g l s v s s r d v f
601 s i s t l v c s t k l t q n v g l l g l l k w r m k p q l l q e
n l e k l k i v d g e e v v k f l q d t l d a l f n i m
661 m e h s q s d e y d i l v f d a l i y i i g l i a d r k f q h f
n t v l e a y i q q h f s a t l a y k k l m t v l k t y
721 l d t s s r g e q c e p i l r t l k a l e y v f k f i v r s r t
l f s q l y e g k e q m e f e e s m r r l f e s i n n l
781 m k s q y k t t i l l q v a a l k y i p s v l h d v e m v f d a
k l l s q l l y e f y t c i p p v k l q k q k v q s m n
841 e i v q s n l f k k q e c r d i l l p v i t k e l k e l l e q k
d d m q h q v l e r k y c v e l l n s i l e v l s y q d
901 a a f t y h h i q e i m v q l l r t v n r t v i t m g r d h i l
i s h f v a c m t a i l n q m g d q h y s f y i e t f q
50

961 t s s e l v d f l m e t f i m f k d l i g k n v y p g d w m a m
 s m v q n r v f l r a i n k f a e t m n q k f l e h t n
 1021 f e f q l w n n y f h l a v a f i t q d s l q l e q f s h a k
 y n k i l n k y g d m r r l i g f s i r d m w y k l g q n
 1081 k i c f i p g m v g p i l e m t l i p e a e l r k a t i p i f
 f d m m l c e y q r s g d f k k f e n e i i l k l d h e v
 1141 e g g r g d e q y m q l l e s i l m e c a a e h p t i a k s v
 e n f v n l v k g l l e k l l d y r g v m t d e s k d n r
 1201 m s c t v n l l n f y k d n n r e e m y i r y l y k l r d l h
 l d c d n y t e a a y t l l l h t w l l k w s d e q c a s 10
 1261 q v m q t g q q h p q t h r q l k e t l y e t i i g y f d k g
 k m w e e a i s l c k e l a e q y e m e i f d y e l l s q
 1321 n l i q q a k f y e s i m k i l r p k p d y f a v g y y g q g
 f p s f l r n k v f i y r g k e y e r r e d f q m q l m t
 1381 q f p n a e k m n t t s a p g d d v k n a p g q y i q c f t v
 q p v l d e h p r f k n k p v p d q i i n f y k s n y v q
 1441 r f h y s r p v r r g t v d p e n e f a s m w i e r t s f v t
 a y k l p g i l r w f e v v h m s q t t i s p l e n a i e
 1501 t m s t a n e k i l m m i n q y q s d e t l p i n p l s m l l
 n g i v d p a v m g g f a k y e k a f f t e e y v r d h p 20
 1561 e d q d k l t h l k d l i a w q i p f l g a g i k i h e k r v
 s d n l r p f h d r m e e c f k n l k m k v e k e y g v r
 1621 e m p d f d d r r v g r p r s m l r s y r q m s i i s l a s m
 n s d c s t p s k p t s e s f d l e l a s p k t p r v e q
 1681 e e p i s p g s t l p e v k l r r s k k r t k r s s v v f a d
 e k a a a e s d l k r l s r k h e f m s d t n l s e h a a
 1741 i p l k a s v l s q m s f a s q s m p t i p a l a l s v a g i
 p g l d e a n t s p r l s q t f l q l s d g d k k t l t r
 1801 k k v n q f f k t m l a s k s a e e g k q i p d s l s t d l
 配列番号163 ヒトDOCK2 cDNA配列(NM_004946.3; CDS: 30
 53-5545)
 1 a g c c a c c c c c t g a c g g g c t t c c c c a c g g g a g g a c g
 c g a g g c c c c g g c c c a g c c a t g g c c c c
 61 c t g g c g c a a a g c t g a c a a g g a g c g g c a c g g c g t
 g g c c a t a t a c a a c t t c c a a g g c a g c g g
 121 a g c c c c c c a g c t c t c c c t g c a g a t c g g c g a t g
 t g g t g c g a a t a c a g g a g a c g t g t g g a g a
 181 c t g g t a t a g g g g a t a c c t c a t a a a g c a c a a a a
 t g t t a c a g g g c a t t t t t c c t a a g t c a t t
 241 t a t c c a c a t c a a g g a a g t g a c a g t t g a g a a a a 40
 g a a g a a a t a c t g a g a a c a t c a t t c c t g c
 301 a g a a a t t c c t c t g g c a c a a g a a g t g a c a a c g a
 c a c t t t g g g a a t g g g g a a g c a t c t g g a a
 361 a c a a c t c t a t g t g g c c a g c a a a a a g g a g c g t t
 t t c t c c a g g t g c a g t c c a t g a t g t a c g a
 421 t c t g a t g g a g t g g a g g t c c c a g c t t c t c t c a g
 g a a c c t t a c c c a a g g a t g a g c t g a a g g a
 481 a c t g a a g c a g a a a g t c a c g t c c a a a a t t g a c t
 a t g g c a a c a a a a t c c t t g a g c t t g a t t t
 541 g a t t g t c a g a g a t g a a g a c g g a a a t a t c t t g g 50

```

a c c c t g a t   a a t a c c a g t g   t c a t c a g c t t
 601  g t t c c a t g c a   c a t g a g g a a g   c a a c t g a t a a   a a
t c a c a g a g   c g t a t c a a a g   a a g a a a t g t c
 661  a a a a g a c c a g   c c a g a t t a t g   c a a t g t a t t c   c c
g g a t c t c c   t c a t c c c c c a   c c c a t a g c c t
 721  c t a t g t g t t t   g t g a g a a a c t   t t g t g t g c a g   a a
t t g g g g a a   g a t g c t g a g c   t c t t c a t g t c
 781  t c t c t a c g a c   c c c a a c a a g c   a a a c g g t c a t   a a
g t g a g a a c   t a c c t a g t g c   g a t g g g g c a g
 841  c c g g g g c t t c   c c t a a g g a g a   t t g a g a t g c t   c a
a c a a t c t g   a a g g t g g t c t   t c a c g g a t c t
 901  t g g a a a c a a a   g a c c t c a a c a   g g g a t a a a a t   t t
a c t t g a t t   t g t c a a a t a g   t c c g g g t c g g
 961  c a a g a t g g a t   c t t a a g g a t a   c t g g t g c a a a   g a
a g t g c a c g   c a g g g a c t g a   g g a g g c c c t t
1021  t g g g g t g g c a   g t t a t g g a t a   t a a c a g a c a t   c
a t c a a g g g g   a a a g c a g a g a   g t g a t g a a g a
1081  a a a g c a g c a c   t t c a t t c c t t   t t c a c c c g g t   t
a c a g c t g a g   a a t g a c t t c c   t a c a c a g c c t
1141  g c t g g g c a a a   g t c a t a g c c t   c c a a g g g g g a   c
a g t g g a g g g   c a a g g c c t c t   g g g t g a c c a t
1201  g a a g a t g c t g   g t g g g t g a c a   t c a t t c a g a t   t
c g c a a g g a c   t a t c c a c a c c   t g g t g g a c a g
1261  g a c c a c c g t g   g t g g c c a g g a   a g c t g g g a t t   c
c c a g a g a t c   a t c a t g c c a g   g g g a t g t c a g
1321  g a a c g a c a t c   t a c a t t a c t c   t c t t a c a a g g   t
g a c t t t g a c   a a g t a c a a c a   a g a c c a c a c a
1381  g a g g a a t g t g   g a a g t c a t c a   t g t g t g t g t g   c
g c g g a g g a t   g g c a a a a c g c   t g c c t a a t g c
1441  a a t t t g c g t g   g g a g c a g g g g   a c a a g c c c a t   g
a a t g a g t a t   c g c t c c g t t g   t g t a c t a t c a
1501  a g t c a a a c a g   c c a c g c t g g a   t g g a a a c a g t   c
a a g g t g g c t   g t c c c t a t t g   a a g a c a t g c a
1561  g a g g a t c c a t   c t g c g a t t c a   t g t t t c g a c a   t
c g g t c a t c t   c t g g a a t c t a   a a g a t a a a g g
1621  a g a a a a g a a c   t t t g c c a t g t   c c t a t g t g a a   g
c t g a t g a a a   g a a g a t g g g a   c t a c t c t a c a
1681  c g a t g g a t t c   c a t g a c t t a g   t t g t c c t c a a   g
g g g g a c a g c   a a g a a g a t g g   a g g a t g c c a g
1741  c g c a t a c c t g   a c c c t t c c t t   c t t a t c g a c a   c
c a t g t g g a a   a a c a a g g g g g   c c a c g c t g a g
1801  c a g g a g c t c c   a g c a g t g t t g   g g g g g c t t t c   t
g t c a g c t c c   c g g g a t g t g t   t c t c c a t t t c
1861  c a c c c t g g t g   t g c t c c a c a a   a g c t c a c t c a   g
a a t g t g g g c   t t g c t g g g t t   t g c t g a a g t g
1921  g c g t a t g a a g   c c t c a a c t g c   t a c a g g a g a a   t
t t a g a a a a g   t t g a a g a t t g   t g g a t g g a g a
1981  g g a a g t g g t g   a a g t t t c t c c   a g g a t a c t c t   g
g a t g c c c t c   t t c a a c a t c a   t g a t g g a g c a
2041  t t c t c a a a g t   g a t g a a t a t g   a c a t c c t c g t   c

```


t t t g a t g c c	t t g a t t t a c a	t a a t a g g a c t	
2101	c a t t g c a g a c	c g g a a a t t t c	a g c a t t t c a a c
a c c g t t c t g	g a g g c t t a c a	t c c a a c a g c a	
2161	t t t c a g t g c g	a c c t t g g c t t	a c a a g a a a t t g
a t g a c a g t g	c t g a a g a c t t	a c t t g g a t a c	
2221	c t c c a g c a g a	g g g g a g c a a t	g t g a g c c a a t c
c t a a g a a c g	c t g a a g g c t t	t g g a a t a t g t	
2281	g t t c a a g t t c	a t t g t t c g g t	c g a g g a c a t t a
t t t t c a c a g	c t t t a t g a a g	g c a a a g a a c a	
2341	g a t g g a g t t t	g a a g a a t c c a	t g a g a c g g c t c
t t t g a a t c c	a t c a a c a a t c	t g a t g a a a a g	
2401	t c a a t a c a a a	a c t a c c a t c c	t t t t g c a g g t g
g c g g c t t t g	a a a t a c a t c c	c a t c t g t c c t	
2461	g c a t g a t g t a	g a a a t g g t c t	t t g a t g c g a a g
t t a c t c a g c	c a a c t c c t g t	a t g a g t t c t a	
2521	c a c c t g c a t c	c c t c c t g t g a	a a c t c c a g a a g
c a g a a a g t a	c a g t c t a t g a	a t g a g a t a g t	
2581	c c a g a g c a a c	c t c t t t a a a a	a g c a a g a a t g c
c g g g a c a t t	c t g c t t c c t g	t c a t c a c c a a	
2641	a g a g c t g a a g	g a g c t g c t g g	a g c a g a a g g a t
g a c a t g c a a	c a c c a g g t c c	t g g a g a g g a a	
2701	g t a c t g c g t t	g a a t t g c t c a	a c a g c a t c t t g
g a a g t c c t t	a g c t a c c a g g	a t g c g g c c t t	
2761	c a c c t a c c a c	c a t a t c c a g g	a g a t c a t g g t c
c a g c t g c t g	c g g a c a g t g a	a c c g g a c a g t	
2821	c a t c a c c a t g	g g c c g g g a t c	a c a t t c t g a t t
a g t c a c t t t	g t g g c a t g t a	t g a c a g c c a t	
2881	c t t a a a c c a g	a t g g g t g a c c	a g c a c t a c t c c
t t c t a c a t t	g a g a c c t t c c	a g a c c a g c t c	
2941	t g a a c t t g t g	g a c t t c t t g a	t g g a g a c c t t c
a t c a t g t t c	a a g g a c c t c a	t t g g a a a g a a	
3001	c g t g t a c c c t	g g a g a c t g g a	t g g c c a t g a g c
a t g g t t c a a	a a c a g g g t c t	t c c t g a g a g c	
3061	t a t c a a c a a g	t t t g c a g a a a	c c a t g a a c c a g
a a g t t c c t a	g a a c a c a c g a	a c t t t g a g t t	
3121	c c a g c t g t g g	a a c a a c t a t t	t t c a t c t g g c a
g t g g c t t t t	a t c a c c c a g g	a t t c t c t g c a	
3181	g c t g g a g c a g	t t c t c a c a c g	c c a a a t a c a a c
a a a a t c c t g	a a t a a g t a t g	g g g a c a t g a g	
3241	a c g g c t a a t t	g g c t t c t c c a	t c c g t g a t a t g
t g g t a c a a g	c t t g g t c a g a	a c a a a a t c t g	
3301	c t t c a t c c c a	g g c a t g g t a g	g a c c t a t a t t a
g a g a t g a c a	c t t a t c c c t g	a g g c t g a g c t	
3361	c c g g a a a g c c	a c c a t a c c a a	t c t t c t t c g a c
a t g a t g c t g	t g t g a a t a t c	a a a g a a g t g g	
3421	g g a t t t c a a a	a a g t t t g a a a	a c g a a a t c a t c
c t g a a g c t g	g a c c a c g a g g	t a g a a g g g g g	
3481	c c g a g g c g a c	g a g c a g t a c a	t g c a g c t c c t g
g a g t c a a t c	c t g a t g g a a t	g t g c t g c a g a	
3541	g c a c c c a a c c	a t t g c c a a g t	c g g t g g a g a a c

t t c g t g a a c	c t g g t c a a a g	g c c t c c t g g a	
3 6 0 1	g a a g c t g c t g	g a t t a c c g g g	g t g t g a t g a c a
g a t g a g a g c	a a a g a c a a c c	g c a t g a g c t g	
3 6 6 1	c a c c g t g a a c	c t g c t g a a t t	t c t a c a a a g a t
a a c a a c a g g	g a g g a g a t g t	a c a t a a g g t a	
3 7 2 1	c c t g t a c a a a	c t c c g c g a t c	t t c a c c t g g a c
t g t g a c a a t	t a c a c a g a g g	c t g c c t a c a c	
3 7 8 1	g c t c c t t c t c	c a c a c c t g g c	t t c t c a a g t g g
t c g g a t g a g	c a g t g t g c a t	c a c a g g t c a t	
3 8 4 1	g c a g a c a g g c	c a g c a g c a c c	c c c a g a c a c a c
c g g c a g c t g	a a g g a g a c g c	t c t a c g a g a c	
3 9 0 1	c a t c a t a g g c	t a c t t t g a c a	a a g g a a a g a t g
t g g g a a g a g	g c c a t a a g t c	t g t g c a a g g a	
3 9 6 1	g c t g g c g g a a	c a g t a c g a g a	t g g a g a t c t t t
g a c t a t g a g	c t g c t c a g c c	a g a a c c t g a t	
4 0 2 1	c c a g c a g g c a	a a a t t c t a t g	a a a g c a t c a t g
a a a a t c c t c	a g g c c c a a a c	c a g a c t a c t t	
4 0 8 1	t g c t g t t g g a	t a c t a c g g c c	a g g g a t t c c c c
t c c t t c c t g	c g g a a c a a a g	t g t t c a t c t a	
4 1 4 1	c c g c g g g a a g	g a a t a t g a g c	g a a g a g a a g a t
t t c c a g a t g	c a g c t g a t g a	c c c a g t t c c c	
4 2 0 1	c a a t g c a g a g	a a g a t g a a c a	c c a c c t c t g c c
c c g g g a g a t	g a t g t g a a g a	a t g c c c c a g g	
4 2 6 1	c c a g t a t a t c	c a g t g c t t c a	c t g t c c a g c c t
g t c t t g g a t	g a a c a t c c c a	g g t t c a a g a a	
4 3 2 1	t a a g c c a g t g	c c t g a c c a g a	t t a t a a a c t t c
t a c a a a t c c	a a c t a c g t g c	a a a g g t t c c a	
4 3 8 1	c t a c t c c c g g	c c c g t g c g c a	g g g g g a c c g t a
g a c c c a g a g	a a t g a g t t t g	c t t c c a t g t g	
4 4 4 1	g a t t g a g a g a	a c c t c c t t c g	t g a c t g c a t a c
a a g c t g c c g	g g g a t c c t g c	g c t g g t t t g a	
4 5 0 1	g g t g g t g c a c	a t g t c g c a g a	c c a c a a t t a g t
c c t c t g g a g	a a t g c c a t a g	a a a c c a t g t c	
4 5 6 1	c a c g g c c a a t	g a g a a g a t c c	t g a t g a t g a t a
a a c c a g t a c	c a g a g t g a t g	a g a c c c t c c c	
4 6 2 1	c a t c a a c c c a	c t c t c c a t g c	t c c t g a a c g g g
a t t g t g g a c	c c t g c t g t c a	t g g g a g g c t t	
4 6 8 1	c g c c a a g t a t	g a g a a g g c c t	t c t t c a c t g a a
g a g t a t g t c	a g g g a c c a c c	c t g a g g a c c a	
4 7 4 1	g g a c a a g c t g	a c c c a c c t c a	a g g a c c t g a t t
g c a t g g c a g	a t c c c c t t c t	t g g g a g c t g g	
4 8 0 1	g a t t a a g a t c	c a t g a g a a a a	g g g t g t c a g a t
a a c t t g c g a	c c c t t c c a t g	a c c g g a t g g a	
4 8 6 1	g g a a t g t t t c	a a g a a c c t g a	a a a t g a a g g t g
g a g a a g g a g	t a c g g t g t c c	g a g a g a t g c c	
4 9 2 1	t g a c t t t g a c	g a c a g g a g a g	t g g g c c g t c c c
a g g t c t a t g	c t g c g c t c a t	a c a g a c a g a t	
4 9 8 1	g t c c a t c a t c	t c t c t g g c t t	c c a t g a a t t c t
g a c t g c a g c	a c c c c c a g c a	a g c c t a c c t c	
5 0 4 1	a g a g a g c t t t	g a c c t g g a a t	t a g c a t c a c c c

```

a a g a c g c c g   a g a g t g g a g c   a g g a g g a a c c
 5101  g a t c t c c c c g   g g g a g c a c c c   t g c c t g a g g t   c
a a g c t g c g g   a g g t c c a a g a   a g a g g a c a a a
 5161  g a g a a g c a g c   g t a g t t t t t g   c g g a t g a g a a   a
g c a g c t g c a   g a g t c g g a c c   t g a a g c g g c t
 5221  t t c c a g g a a g   c a t g a g t t c a   t g a g t g a c a c   c
a a c c t c t c g   g a g c a t g c g g   c c a t c c c c c t
 5281  c a a g g c g t c t   g t c c t c t c t c   a a a t g a g c t t   t
g c c a g c c a g   t c c a t g c c t a   c c a t c c c a g c
 5341  c c t g g c g c t c   t c a g t g g c a g   g c a t c c c c t g g   g
t t g g a t g a g   g c c a a c a c a t   c t c c c c g c c t
 5401  c a g c c a g a c c   t t c c t c c a a c   t c t c a g a t g g   t
g a c a a g a a g   a c a c t c a c a c   g g a a g a a g g t
 5461  c a a t c a g t t c   t t c a a g a c a a   t g c t g g c c a g   c
a a a t c g g c t   g a a g a a g g c a   a a c a g a t c c c
 5521  a g a c t c g c t g   t c c a c g g a c c   t g t g a g c t g c   t
g c t g a c t a g   g g c t g c a t g g   g a g a g c c a g g
 5581  g a g g g g a g t t   t c t g g a a g a g   g a a a g c c a t g   c
g t g g a a c a t   c g a a g c c t c a   g a g a g t g g g a
 5641  g a c t g t c c c c   a t c a g t t g t c   c t t a c t t a g a   g
g a g a c a g a g   a g g c c a a t c a   g g t c c c a g a g
 5701  c t t g a a t g c t   a a c a a g c c c a   g c a t c c c c t g   g
g g c t g t g a t   c a t g g t g g a t   g a g g a a g c c t
 5761  c a a c g t a g a t   t c c t g a a c t c   a a g g t a c c a g   c
a a g a a t g c c   t t c t c c c a g t   g t g c t c t c c c
 5821  c a a c a t c c t a   g g c a c a g c t t   t c a t a a c c c a   g
t t t c t t a g g   t g t a a g a a a c   t g t t t t t a t c
 5881  t c a t t t a t t a   a g t c t c a g a a   c t t a a c a g a a   a
a g g a a g c c t   t t t a a a t a t t   c t t t t t t a a t t
 5941  t t a t t t t a g a   t t a a c a g t t t   t g t a c t t t a c   a
t t t t t t t a t   a c a a c c a a c c   a g t t t c t t t t
 6001  c t a g c c a a t c   a t c t c t g a a g   a g t t g c t g t t   t
c t t a c t g a c   a a t a a a a a a t   g t t c t c t t g g
 6061  t t c g a a t a a

```

配列番号164 マウスDOCK2アミノ酸配列 (NP_203538.2)

```

1  m a p w r k t d k e   r h g v a i y n f q   g s e a q h l t l q   i g d v
v r i q e t   c g d w y r g y l i   k h k l s q g i f p
61  t s f i h l k e v t   v e k r r n i e n i   i p a e i p l a q e   v t t
t l w e w g s   i w k q l y v a s k   k e r f l q v q s m
121 m y d l m e w r s q   l l s g t l p k d e   l k e l k q k v t s   k i
d y g n k i l e   l d l i v r d e d g   n i l d p d k t s v
181 i s l f h a h e e a   t y k i t e r i k e   e m s k d q p d y g   v y
s r i s s s p t   h s l y v f v r n f   v c r i g e d a e l
241 f m s l y d p h k q   t v i s e n y l v r   w g s k g f p k e i   e m
l n n l k v v f   t d l g n k d l n r   d k i f l i c q i v
301 r i g k m d l k d i   n a k k c t q g l r   r p f g v a v m d i   t d
i i k g k a e s   d e e k q h f i p f   h p v s a e n d f l
361 h s l l g k v i a s   k g d s g g q g l w   v t m k m l v g d i   i q
i r k d y p h l   v d r t t v v a r k   l g f p e i i m p g
421 d v r n d i y i t l   l q g d f d k y t k   t t q r n v e v i m   c v

```

c t e d g k v l p n a i c v g a g d k a m n e y h s v v
 481 y y q v k q p r w m e t v k v a v p i e d m q r i h l r f m f r
 h r s s l e s k d k g e k n f a m s y v k l m k e d g t
 541 t l h d g y h e l v v l k g d s k k m e d a s a y l t l p s y r
 h p v e n k g a t l s r s s s s v g g l s v s s r d v f
 601 s i s t l v c s t k l t q n v g l l g l l k w r m k p q l l q e
 n l e k l k i v d g e e v v k f l q d t l d a l f n i m
 661 m e h s q s n e y d i l v f d a l i y i i g l i a d r k f q h f
 n t v l e a y i q q h f s a t l a y k k l m t v l k t y
 721 l d t s s r g e q c e p i l r t l k a l e y v f k f i v r s r t 10
 l f s q l y e g k e q m e f e e s m r r l f e s i n n l
 781 m k s q y k t t i l l q v a a l k y i p s v l h d v e t v f d a
 k l l s q l l y e f y t c i p p v k l q k q k v q s m n
 841 e i v q s n l f k k q e c r d i l l p v i t k e l k e l l e q r
 d d g q h q a e k k h c v e l l n s i l e v l s c q d a
 901 a f t y d h i q e i m v q l l r t v n r t v i t m g r d h a l i
 s h f v a c m t a i l d q m g d q h y s f y i e t f q t
 961 s s d l v d f l m e t f i m f k d l i g k n v y p g d w m a m s
 m v q n r v f l r a i n k f a e t m n q k f l e h t s f
 1021 e f q l w n n y f h l a v a f i t q d s l q l e q f t h a k y 20
 n k i l n k y g d m r r l i g f s i r d m w y k l g q n k
 1081 i c f i p g m v g p i l e m t l i p e a e l r k a t i p i f f
 d m m l c e y q r t g a f k k f e n e i i l k l d h e v e
 1141 g g r g d e q y m q l l e s i l m e c t a e h p t i a k s v e
 n f v s l v k g l l e k l l d y r g v m t d e s k d n r m
 1201 s c t v n l l n f y k d n n r e e m y i r y l y k l r d l h l
 d c e n y t e a a y t l l l h t w l l k w s d e q c a s q
 1261 v m q t g q q h p q t h r q l k e t l y e t i i g y f d k g k
 m w e e a i s l c k e l a e q y e m e i f d y e l l s q n
 1321 l t q q a k f y e n i m k i l r t k p d y f a v g y y g q g f 30
 p s f l r n k v f i y r g k e y e r r e d f q m q l l s q
 1381 f p n a e k m n t t s a p g d d v r n a p g q y i q c f t v q
 p v l d e h p r f k n k p v p d q i i n f y k s n y v q k
 1441 f h y s r p v r r g k v d p e n e f a s m w i e r t s f l t a
 y k l p g i l r w f e v v h m s q t t i s p l e n a i e t
 1501 m s t v n e k i l m m i n q y q s d e s l p i n p l s m l l n
 g i v d p a v m g g f a k y e k a f f t e e y s r e h p e
 1561 d q d k l s h l k d l i a w q i p f l g a g i k i h e k r v s
 d n l r p f h d r m e e c f k n l k m k v e k e y g v r e
 1621 m p d f e d r r v g r p r s m l r s y r q m s v i s l a s m h 40
 s d c s t p s k v p a e s f d l e s a p p k t p k v e e e
 1681 p i s p g s t l p e v k l r r s k k r t k r s s v v f a d e k
 a a t e s d l k r l s r k q e f m s d t n l s e h a a i p
 1741 a r v s i l s q m s f a s q s m p t i p a l t l s v a g v p g
 l d e a n t s p r l s q t f f q v s d g d k k t l k k k k
 1801 v n q f f k t m l a s k s s e e s k q i p d f l s t n m
 配列番号165 マウスDOCK2 cDNA配列(NM_033374.3;CDS
 :83-5569)
 1 a g t g g g g c c c t g c a a g g c g c c t a a c c a c c c c a g c
 c a g c t t c t t c a c t a g a g a a c a g g a g g 50

61 c t c t c a a g g c t c c g g t c t t g c c a t g g c c c c c t g
 g c g c a a a a c t g a c a a g g a g c g t c a c g g
 121 a g t g g c t a t c t a c a a c t t c c a a g g c a g t g a a g
 c c c a g c a t c t c a c g c t a c a g a t t g g c g a
 181 t g t g g t a c g a a t a c a g g a g a c c t g t g g a g a c t
 g g t a c a g a g g g t a c c t c a t a a a g c a t a a
 241 a c t g t c a c a g g g c a t t t t t c c c t a c a t c c t t t a
 t c c a t c t c a a g g a a g t g a c a g t g g a g a a
 301 g a g a a g g a a c a t a g a g a a c a t c a t t c c t g c a g
 a a a t c c c t c t g g c a c a a g a a g t g a c a a c 10
 361 c a c g c t c t g g g a g t g g g g a a g c a t c t g g a a g c
 a g c t c t a t g t g g c c a g c a a a a g g a a c g
 421 c t t c c t c c a a g t g c a g t c c a t g a t g t a c g a c c
 t g a t g g a a t g g c g c t c t c a g c t c c t c t c
 481 a g g a a c g c t a c c c a a g g a t g a g c t g a a g g a a c
 t g a a g c a g a a a g t c a c a t c g a a g a t c g a
 541 c t a t g g c a a c a a a a t c c t t g a g c t c g a t c t c a
 t t g t c a g a g a t g a a g a t g g a a a c a t a c t
 601 g g a c c c t g a t a a g a c c a g c g t c a t c a g c t t g t
 t c c a t g c t c a c g a g g a g g c a a c t t a c a a 20
 661 a a t c a c a g a g c g c a t c a a a g a a g a a a t g t c a a
 a a g a c c a g c c a g a t t a t g g g g t t t a t t c
 721 t c g g a t c t c c t c a t c c c c c a c c c a c a g c c t c t
 a c g t c t t t g t g a g a a a c t t t g t g t g c c g
 781 a a t t g g g g a g g a t g c t g a g c t c t t c a t g t c t c
 t c t a t g a c c c t c a c a a g c a a a c g g t c a t
 841 c a g t g a g a a c t a t c t g g t g c g a t g g g g c a g c a
 a a g g a t t c c c a a a g g a a a t t g a g a t g c t
 901 c a a t a a c c t g a a g g t a g t c t t c a c g g a t c t t g
 g a a a t a a a g a c c t c a a c a g g g a t a a g a t 30
 961 t t t c t t g a t c t g t c a a a t a g t c c g a a t t g g g a
 a g a t g g a t c t t a a g g a c a t t a a t g c c a a
 1021 g a a g t g c a c c c a g g g g c t g a g g a g a c c t t t t t
 g g g g t g g c a g t t a t g g a c a t c a c c g a c a t
 1081 c a t c a a g g g c a a g g c a g a g a g c g a c g a a g a g
 a a g c a a c a t t t t a t t c c a t t t c a c c c g g t
 1141 c t c a g c t g a g a a c g a t t t t c c t t c a c a g c c t t
 c t g g g c a a a g t c a t a g c t t c c a a g g g a g a
 1201 c a g t g g a g g g c a a g g c c t t t g g g t g a c c a t g
 a a g a t g c t g g t g g g g g a c a t c a t t t c a g a t 40
 1261 c c g t a a a g a c t a c c c a c a c t t g g t g g a c a g g
 a c c a c t g t g g t a g c c c g a a a g c t g g g c t t
 1321 c c c a g a g a t c a t c a t g c c a g g g g a t g t c a g g
 a a c g a c a t c t a c a t c a c t c t c t t a c a a g g
 1381 t g a c t t t g a c a a g t a c a c c a a g a c c a c a c a g
 c g g a a c g t g g a a g t g a t c a t g t g t g t g t g
 1441 c a c a g a g g a t g g c a a a g t g c t a c c t a a t g c a
 a t t t g t g t g g g a g c g g g g g a t a a g g c c a t
 1501 g a a c g a g t a c c a c t c a g t c g t c t a c t a c c a a
 g t c a a a c a g c c c c g a t g g a t g g a a a c a g t 50

1561	caagggtggct	gtccctatttg	aagatatgca	g	
	aggatccat	ttgagggttca	tgttttcgaca		
1621	ccgctcatca	ctagaatctta	aagataaagg	a	
	gaaaagaac	tttgcctatgt	cctacgtgaa		
1681	actcatgaaa	gaagatggaa	ccactctgca	t	
	gatggatac	cacgagttgg	tggttctcaa		
1741	gggagacagc	aagaaaaatgg	aagatgccag	c	
	gcttacctg	acacttccctt	cttatcgcaca		
1801	ccccgtggaa	aacaaagggag	ctacgctgag	c	10
	cggagctcc	agcagttgttg	gggggcctttc		
1861	tgtcagctcc	cgggatgtgt	tctccattttc	c	
	acgctagt	tgctccacaa	agctgaccca		
1921	gaatgtgggt	ttgcttggcct	tgctgaagt	g	
	cgtatgaag	ccacaaactgc	tccaggagaa		
1981	tctagagaag	ttgaagatttg	tggatggcga	g	
	gaagtagt	aagtttccctcc	aggacactct		
2041	ggatgccctc	ttcaacatca	tgatggaaaca	c	
	tctcagagt	aacgagtatg	acatcctcgt		
2101	cttttgatgct	ttgatctata	taataggact	c	20
	attgcagac	cggaaatttcc	agcatttttaa		
2161	caccgtaattg	gaggctttaca	tccaacagca	t	
	ttcagtgct	accttggcct	acaagaaact		
2221	gatgacgggtg	ctgaagactt	acttggatac	c	
	tccagcagg	gggggagcagt	gcgagcccat		
2281	cctcagaacg	ctcaaagcct	tagaatacgt	g	
	ttcaaagttc	attgttccggt	cgaggacatt		
2341	attctcacag	cttttacgaag	gcaaagagca	g	
	atggagtttt	gaagaattcca	tgagacggcct		
2401	cttcgaatcc	atcaacaacc	tgatgaaaag	t	30
	cagtacaag	accaccatcc	tattgcagggt		
2461	ggcgggctttg	aaatatcatcc	cttcagttcct	t	
	cacgatgtg	gaaacagttct	ttgatgccaa		
2521	gttgcctcagc	cagctactgt	atgagttctta	c	
	acctgcatac	cctcccgtga	agctgcagaa		
2581	gcagaaagt	cagttccatga	atgagatcgt	g	
	cagagcaac	ctctttcaaaa	agcaagaatg		
2641	ccgggacatt	ctgctttcctg	tcatcaccaa	a	
	gagctgaag	gagctgtgtgg	agcagaggga		
2701	cgatgggag	caccaggcctg	agaagaaagca	c	40
	tgtgtggaa	cttctcaaca	gcatccttgg		
2761	ggtcctcagc	tgtcaggatg	cggcctttcac	t	
	tatgaccac	atccaagaga	tcatgggtcca		
2821	gctgcttctgc	acagtgaaacc	ggacagttcat	c	
	acgatgggc	cagagatcacg	ctttgattag		
2881	tcacttttgtg	gcgtgtatga	cagctatcttt	a	
	gaccagatg	ggcgaccacac	actattcatt		
2941	ttacatttgag	accttccaga	ccagctcaga	c	
	cttgtggac	ttcttggatgg	agacattcat		
3001	catgttcaag	gacctcat	ggaaagaatgt	g	50
	tatcctggg	gactggatgg	ccatgagcat		

3061 ggtccagAAC cgggtcttcc tgagagccat c
 aacaagttt gcagaaacca tgaaccagaa
 3121 gtttctggaa cacacaagct ttgagttcca g
 ctgtggaac aactattttc atctggcagt
 3181 tgcctttatc actcaggact ctctgcagct g
 gagcagttc acacacgcta agtacaacaa
 3241 aatcctgaat aagttacgggg acatgagacg g
 ctcatagga ttctcccatcc gtgatatgtg
 3301 gtacaaagctt ggccagaaaca aaatctgctt c
 atcccgggac atgggtgggac ctatattaga 10
 3361 gatgacactt atccctgagg ctgagctcag g
 aaagccacc atcccaatct tcttcgacat
 3421 gatgctgtgt gaatatcaaa ggactggggc t
 ttcaaaaag tttgaaaatg aaatcatcct
 3481 gaagctggac catgagggtgg aaggaggccg g
 ggggatgag cagtacatgc aactgctgga
 3541 gtccatcctg atggagtgca cagcggaaaca c
 ccaaccatt gccaaagtcgg tggagaaactt
 3601 tgtgagcttg gtcaaaagggc tgcctggagaa g
 ttgctagat taccggggcg tgatgacaga 20
 3661 tgagagcaaaa gacaaccgta tgagctgcac a
 gtgaacttg ctgaattttct acaaaagataa
 3721 caaccgggaa gagatgtaca taagataacct g
 tataaaactg cgtgaccttc acttggactg
 3781 tgaaaactac acagaggctg cctacacact c
 ctccctccac acctggccttc tcaagtggtc
 3841 agatgagcag tgtgcatccc aggtcatgca g
 acaggccag cagcacccctc agaccacccg
 3901 gcagctgaag gagacactct atgagaccat t
 ataggctac tttgacaaaag gaaagatgtg 30
 3961 ggaagaggcc atcagcctgt gcaaggaaact g
 cggaacaaa tatgagatgg agatctttga
 4021 ctacgagcta ctcagccaga acctgaccca g
 caggccaaa ttctatgaaa acatcatgaa
 4081 aatcctcaga accaaaccag actactttgc t
 gttggatac tatggccagg gattccccctc
 4141 ctttctgcgg aacaaagtgt tcatctaccg a
 ggcaaggaa tatgagcgaa gagaagactt
 4201 ccagatgcag ctttttgagcc agttccccca c
 gcagaaaag atgaacacaa cttctgcccc 40
 4261 aggagacgat gtgagggaatg cccagggcca g
 tacatccag tgttttcaactg tgcagcctgt
 4321 tctgggatgaa cacc ccagggt tcaagaaaca a
 ccggtgcct gaccagatca taaactttta
 4381 caagtcctaatt tatgtgc meta agttccacta c
 tccaggccct gtgcgcagg gcaaggtaga
 4441 cccagagaaac gagttttgctt ccatgtggat c
 gagaggact tccttccctga cggcctacaa
 4501 gctgcctgggc atccctgcgct gggtttgagg t a
 gttcacatg tctcagacca caattagtc 50

4 5 6 1 t c t g g a g a a t g c c a t c g a g a c t a t g t c c a c a
g t c a a c g a g a a g a t c c t g a t g a t g a t a a a
4 6 2 1 c c a g t a c c a g a g t g a t g a a a g c c t c c c c a t c
a a c c c t c t c t c c a t g c t c c t c a a t g g g a t
4 6 8 1 c g t g g a c c c t g c t g t c a t g g g a g g c t t c g c c
a a g t a t g a g a a g g c c t t c t t c a c t g a a g a
4 7 4 1 g t a t a g c a g g g a g c a c c c g g a g g a c c a g g a c
a a g c t g a g c c a t c t c a a g g a c c t g a t t g c
4 8 0 1 a t g g c a g a t c c c t t t c c t g g g a g c t g g g a t t
a a g a t c c a c g a g a a a a g g g t g t c a g a c a a
4 8 6 1 c c t g c g c c c c t t c c a t g a c c g g a t g g a g g a g
t g c t t c a a g a a c c t g a a a a t g a a g g t g g a
4 9 2 1 a a a g g a g t a t g g t g t c c g a g a g a t g c c t g a c
t t c g a a g a c a g g a g a g t g g g c c c g c c c a g
4 9 8 1 g t c c a t g c t g c g t t c c t a c a g g c a g a t g t c c
g t c a t c t c t c t g g c c t c c a t g c a t t c t g a
5 0 4 1 c t g c a g c a c t c c c a g c a a a g t c c c c g c a g a a
a g t t t t g a c c t a g a g t c a g c c c c a c c c a a
5 1 0 1 g a c t c c c a a a g t g g a g g a g g a g c c c a t c t c c
c c a g g g a g c a c t c t g c c a g a g g t c a a g c t
5 1 6 1 g c g g c g g t c c a a g a a a a g g a c c a a g a g g a g c
a g c g t g g t g t t t g c a g a c g a g a a g g c a g c
5 2 2 1 a a c g g a g t c a g a c c t g a a g c g g c t t t c t a g a
a a g c a a g a g t t c a t g a g t g a c a c c a a c c t
5 2 8 1 c t c a g a g c a t g c a g c c a t c c c t g c c a g g g t g
t c t a t c c t c t c t c a g a t g a g t t t t g c c a g
5 3 4 1 c c a g t c c a t g c c c a c c a t c c c a g c c c t c a c a
c t c t c c g t g g c a g g c g t g c c t g g g t t g g a
5 4 0 1 t g a g g c c a a c a c a t c t c c c c g c c t g a g t c a g
a c c t t c t t c c a a g t c t c a g a t g g t g a c a a
5 4 6 1 g a a g a c c c t g a a a a a g a a g a a a g t c a a t c a a
t t c t t c a a g a c c a t g c t g g c t a g c a a g t c
5 5 2 1 g a g t g a a g a a a g c a a g c a g a t c c c a g a c t t c
c t g t c c a c c a a c a t g t g a g g c a c t g c t g a
5 5 8 1 g c c g a g c a c t g t g g g a a c t c g a g c g g g a a t g
c a t g a g t a t g a c c t t g g a g t t c c a c a a g g
5 6 4 1 a g a c a a g t c t g t a a a a g a g a c a g a t g a t c t c
a a g g g g c c c c c a g a a c t c a a g t g a t g a c t
5 7 0 1 a g c c t t g c a t c t c c t g t g g c c a c t a c a a c a g
t g a t g g a t g a c t c a a c a g a c a a a g a a g c c
5 7 6 1 c c a c c a t g g a t t g t t g g a c c c c a a g g a g c c a
g c a a g t g c c c a a t g a a t g t t c t c c c c a g c
5 8 2 1 a t c c a a g g g a c g c a t g t c a t a a c t c a a a t t c
a c a g c t a g g a g g a g c t g t c t t c t g t t t c a
5 8 8 1 t t c c t a a g t g t c a g c a c t t a a a g a a c t g a t
t t a a a t g t t c t a t t t t c c c t t a a c a t t t t
5 9 4 1 t g t a c t t t t t a c a t t t t t t t t c t a a t a a g c c c
c t t g c t a c t c c a t c a t c t c c a g a c t g c t g
6 0 0 1 c t c t t t c t t a c c c a c a t t a a a a t g a c c c a t
a g c t c a a a t g a a c c t t g t t g c t g a g t c t c


```

6061  t t a t t g a a g g   a c t g a g g a g a   a a g a t c c c a g   g
a t g g g a g g c   a g c c c a g g g g   a c t a c a g c a a
6121  t a t g a a a g g c   t t a t g t t g g c   t c a t c t c a a t   g
c c a t g t t t t   c t c t c c t t g c   t c a g g c a a a c
6181  t c a a g a a t c t   t c t c t g c t c t   a a g a a a g a a g   c
a g g a a t g a g   a t t t c t t c t a   a t t t c t c c a t
6241  t g t t t a g t t a   t t t t g a t t t g   a g a t a c t t t a   c
t g a t a t a c a   a g c t a t t t a a   a c t a t t t g g g
6301  g a a a a a a g c a   a t g t t t g a g a   t a g c t a a t a t   a
a t g g c t t c t   c a a t g g a a t g   a t a g c a c a a t
6361  t t g a a a t g a t   a c c a a a a a g a   a t a a t a a a a t   g
a a c c g t t t g   a g g t t t g c t t   a a a a a a a a a a
6421  a a a a a a a a a a   a

```

10

＊表1に列挙される本発明に包括されるバイオマーカーの核酸及びポリペプチド配列は、本明細書に提供される固有の識別子でGenBankに提出されており、GenBankで提出されたかかる固有に識別された各配列は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0247】

＊表1に含まれるのは、RNA核酸分子（例えば、チミジンがウリジンで置き換えられている）、コードされたタンパク質のオルソログをコードする核酸分子、ならびに表1に列挙される（例えば、以下を参照されたい）任意で公的に入手可能な配列の核酸配列またはその一部と、その全長にわたって少なくとも80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、もしくはそれ以上の同一性を有する核酸配列を含むDNAまたはRNA核酸配列である。かかる核酸分子は、本明細書でさらに記載されるように、全長核酸の機能を有することができる。

20

【0248】

＊表1に含まれるのは、タンパク質のオルソログ、ならびに表1に列挙される（例えば、以下を参照されたい）任意で公的に入手可能な配列のアミノ酸配列またはその一部と、全長にわたって少なくとも80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、もしくはそれ以上の同一性を有するアミノ酸配列を含むポリペプチド分子である。かかるポリペプチドは、本明細書でさらに記載されるように、全長ポリペプチドの機能を有することができる。

30

【0249】

＊表1に含まれるのは、列挙されるバイオマーカーについての追加の既知の核酸及びアミノ酸配列である。

【0250】

表2

CD53

FERMT3

CD37

CXorf21

CD48

CD84

配列番号166 ヒトCD53転写物バリエーション1 cDNA配列(NM_001040033.1; CDS:172-831)

```

1   g a g g a c a g a c   t g a a g a a a c a   t c c a a g g t g g   t c t t
g a a g g a   c a c t g g g a t c   c t g t a a c a c a

```

```

61   g c c c c g g a t a   t c t g t g t t a c   c a g c c t t g t c   t c g

```

50

g c c a c c t c a a g g a t a a t c a c t a a a t t c
 1 2 1 t g c c g a a a g g a c t g a g g a a c g g t g c c t g g a a a
 a g g g c a a g a a t a t c a c g g c a t g g g c a t g
 1 8 1 a g t a g c t t g a a a c t g c t g a a g t a t g t c c t g t t
 t t t c t t c a a c t t g c t c t t t t g g a t c t g t
 2 4 1 g g c t g c t g c a t t t t g g g c t t t g g g a t c t a c c t
 g c t g a t c c a c a a c a a c t t c g g a g t g c t c
 3 0 1 t t c c a t a a c c t c c c c t c c c t c a c g c t g g g c a a
 t g t g t t t g t c a t c g t g g g c t c t a t t a t c
 3 6 1 a t g g t a g t t g c c t t c c t g g g c t g c a t g g g c t c 10
 t a t c a a g g a a a a c a a g t g t c t g c t t a t g
 4 2 1 t c g t t c t t c a t c c t g c t g c t g a t t a t c c t c c t
 t g c t g a g g t g a c c t t g g c c a t c c t g c t c
 4 8 1 t t t g t a t a t g a a c a g a a g c t g a a t g a g t a t g t
 g g c t a a g g g t c t g a c c g a c a g c a t c c a c
 5 4 1 c g t t a c c a c t c a g a c a a t a g c a c c a a g g c a g c
 g t g g g a c t c c a t c c a g t c a t t t c t g c a g
 6 0 1 t g t t g t g g t a t a a a t g g c a c g a g t g a t t g g a c
 c a g t g g c c c a c c a g c a t c t t g c c c c t c a
 6 6 1 g a t c g a a a a g t g g a g g g t t g c t a t g c g a a a g c 20
 a a g a c t g t g g t t t c a t t c c a a t t t c c t g
 7 2 1 t a t a t c g g a a t c a t c a c c a t c t g t g t a t g t g t
 g a t t g a g g t g t t g g g g a t g t c c t t t g c a
 7 8 1 c t g a c c c t g a a c t g c c a g a t t g a c a a a a c c a g
 c c a g a c c a t a g g g c t a t g a t c t g c a g t a
 8 4 1 g t c c t g t g g t g a a g a g a c t t g t t t c a t c t c c g
 g a a a t g c a a a a c c a t t t a t a g c a t g a a g
 9 0 1 c c c t a c a t g a t c a c t g c a g g a t g a t c c t c c t c
 c c a t c c t t t c c c t t t t t a g g t c c c t g t c
 9 6 1 t t a t a c a a c c a g a g a a g t g g g t g t t g g c c a g g 30
 c a c a t c c c a t c t c a g g c a g c a a g a c a a t
 1 0 2 1 c t t t c a c t c a c t g a c g g c a g c a g c c a t g t c t
 c t c a a a g t g g t g a a a c t a a t a t c t g a g c a
 1 0 8 1 t c t t t t a g a c a a g a g a g g c a a a g a c a a a c t g
 g a t t t a a t g g c c c a a c a t c a a a g g g t g a a
 1 1 4 1 c c c a g g a t a t g a a t t t t t g c a t c t t c c c a t t
 g t c g a a t t a g t c t c c a g c c t c t a a a t a a t
 1 2 0 1 g c c c a g t c t t c t c c c c a a a g t c a a g c a a g a g
 a c t a g t t g a a g g g a g t t c t g g g g c c a g g c
 1 2 6 1 t c a c t g g a c c a t t g t c a c a a c c c t c t g t t t c 40
 t c t t t g a c t a a g t g c c c t g g c t a c a g g a a
 1 3 2 1 t t a c a c a g t t c t c t t t c t c c a a a g g g c a a g a
 t c t c a t t t c a a t t t c t t t a t t a g a g g g c c
 1 3 8 1 t t a t t g a t g t g t t c t a a g t c t t t c c a g a a a a
 a a a c t a t c c a g t g a t t t a t a t c c t g a t t t
 1 4 4 1 c a a c c a g t c a c t t a g c t g a t a a t c a c a g t a a
 g a a g a c t t c t g g t a t t a t c t c t c t a t c a g
 1 5 0 1 a t a a g a t t t t g t t a a t g t a c t a t t t t a c t c t
 t c a a t a a a t a a a a g t t t a t t a t c t c a a t c
 1 5 6 1 a c a a c a t t g c t a

配列番号167 ヒトCD53アイソフォーム1アミノ酸配列(NP_000551.1及びNP_001035122.1)

```

1  m g m s s l k l l k   y v l f f f n l l f   w i c g c c i l g f   g i y l
l i h n n f   g v l f h n l p s l   t l g n v f v i v g
61  s i i m v v a f l g   c m g s i k e n k c   l l m s f f i l l l   i i l
l a e v t l a   i l l f v y e q k l   n e y v a k g l t d
121 s i h r y h s d n s   t k a a w d s i q s   f l q c c g i n g t   s d
w t s g p p a s   c p s d r k v e g c   y a k a r l w f h s
181 n f l y i g i i t i   c v c v i e v l g m   s f a l t l n c q i   d k
t s q t i g l

```

10

配列番号168 ヒトCD53転写物バリエント2 cDNA配列(NM_000560.3; CDS:167-826)

```

1  g t c g t c a c a g   c a t g a t c a t a   t t t t t t c a c c   c t t c
a c t t c t   c c t t t t a c a c   a a a t a g c c c c
61  g g a t a t c t g t   g t t a c c a g c c   t t g t c t c g g c   c a c
c t c a a g g   a t a a t c a c t a   a a t t c t g c c g
121 a a a g g a c t g a   g g a a c g g t g c   c t g g a a a a g g   g c
a a g a a t a t   c a c g g c a t g g   g c a t g a g t a g
181 c t t g a a a c t g   c t g a a g t a t g   t c c t g t t t t t   c t
t c a a c t t g   c t c t t t t g g a   t c t g t g g c t g
241 c t g c a t t t t g   g g c t t t g g g a   t c t a c c t g c t   g a
t c c a c a a c   a a c t t c g g a g   t g c t c t t c c a
301 t a a c c t c c c c   t c c c t c a c g c   t g g g c a a t g t   g t
t t g t c a t c   g t g g g c t c t a   t t a t c a t g g t
361 a g t t g c c t t c   c t g g g c t g c a   t g g g c t c t a t   c a
a g g a a a a c   a a g t g t c t g c   t t a t g t c g t t
421 c t t c a t c c t g   c t g c t g a t t a   t c c t c c t t g c   t g
a g g t g a c c   t t g g c c a t c c   t g c t c t t t g t
481 a t a t g a a c a g   a a g c t g a a t g   a g t a t g t g g c   t a
a g g g t c t g   a c c g a c a g c a   t c c a c c g t t a
541 c c a c t c a g a c   a a t a g c a c c a   a g g c a g c g t g   g g
a c t c c a t c   c a g t c a t t t c   t g c a g t g t t g
601 t g g t a t a a a t   g g c a c g a g t g   a t t g g a c c a g   t g
g c c c a c c a   g c a t c t t g c c   c c t c a g a t c g
661 a a a a g t g g a g   g g t t g c t a t g   c g a a a g c a a g   a c
t g t g g t t t   c a t t c c a a t t   t c c t g t a t a t
721 c g g a a t c a t c   a c c a t c t g t g   t a t g t g t g a t   t g
a g g t g t t g   g g g a t g t c c t   t t g c a c t g a c
781 c c t g a a c t g c   c a g a t t g a c a   a a a c c a g c c a   g a
c c a t a g g g   c t a t g a t c t g   c a g t a g t c c t
841 g t g g t g a a g a   g a c t t g t t t c   a t c t c c g g a a   a t
g c a a a a c c   a t t t a t a g c a   t g a a g c c c t a
901 c a t g a t c a c t   g c a g g a t g a t   c c t c c t c c c a   t c
c t t t c c c t   t t t t a g g t c c   c t g t c t t a t a
961 c a a c c a g a g a   a g t g g g t g t t   g g c c a g g c a c   a t
c c c a t c t c   a g g c a g c a a g   a c a a t c t t t c
1021 a c t c a c t g a c   g g c a g c a g c c   a t g t c t c t c a   a
a g t g g t g a a   a c t a a t a t c t   g a g c a t c t t t
1081 t a g a c a a g a g   a g g c a a a g a c   a a a c t g g a t t   t
a a t g g c c c a   a c a t c a a a g g   g t g a a c c c a g

```

20

30

40

50

1141 gat at ga att t t t t g c a t c t t c c c a t t g t c g a
 a t t a g t c t c c a g c c t c t a a a t a a t g c c c a
 1201 g t c t t c t c c c c a a a g t c a a g c a a g a g a c t a g
 t t g a a g g g a g t t c t g g g g c c a g g c t c a c t
 1261 g g a c c a t t g t c a c a a c c c t c t g t t t c t c t t t
 g a c t a a g t g c c c t g g c t a c a g g a a t t a c a
 1321 c a g t t c t c t t t t c t c c a a a g g g c a a g a t c t c a
 t t t c a a t t t c t t t a t t a g a g g g c c t t a t t
 1381 g a t g t g t t c t a a g t c t t t c c a g a a a a a a c t
 a t c c a g t g a t t t a t a t c c t g a t t t c a a c c
 1441 a g t c a c t t a g c t g a t a a t c a c a g t a a g a a g a
 c t t c t g g t a t t a t c t c t c t a t c a g a t a a g
 1501 a t t t t g t t a a t g t a c t a t t t t a c t c t t c a a t
 a a a t a a a a g t t t a t t a t c t c a a t c a c a a c
 1561 a t t g c t a

配列番号169 ヒトCD53アイソフォーム2アミノ酸配列 (NP_001307567.1)

1 m g m s s l k l l k y v l f f f n l l f w i c g c c i l g f g i y l
 l i h n n f g v l f h n l p s l t l g n v f v i v g
 61 s i i m v v a f l g c m g s i k e n k c l l m s f f i l l l i i l
 l a e v t l a i l l f v y e q k g c y a k a r l w f h
 121 s n f l y i g i i t i c v c v i e v l g m s f a l t l n c q i d
 k t s q t i g l

配列番号170 ヒトCD53転写物バリエント3 cDNA配列 (NM_001320638.1; CDS:167-649)

1 g t c g t c a c a g c a t g a t c a t a t t t t t t c a c c c t t c
 a c t t c t c c t t t t a c a c a a a t a g c c c c
 61 g g a t a t c t g t g t t a c c a g c c t t g t c t c g g c c a c
 c t c a a g g a t a a t c a c t a a a t t c t g c c g
 121 a a a g g a c t g a g g a a c g g t g c c t g g a a a a g g g c
 a a g a a t a t c a c g g c a t g g g c a t g a g t a g
 181 c t t g a a a c t g c t g a a g t a t g t c c t g t t t t t c t
 t c a a c t t g c t c t t t t g g a t c t g t g g c t g
 241 c t g c a t t t t g g g c t t t g g g a t c t a c c t g c t g a
 t c c a c a a c a a c t t c g g a g t g c t c t t c c a
 301 t a a c c t c c c c t c c c t c a c g c t g g g c a a t g t g t
 t t g t c a t c g t g g g c t c t a t t a t c a t g g t
 361 a g t t g c c t t c c t g g g c t g c a t g g g c t c t a t c a
 a g g a a a a c a a g t g t c t g c t t a t g t c g t t
 421 c t t c a t c c t g c t g c t g a t t a t c c t c c t t g c t g
 a g g t g a c c t t g g c c a t c c t g c t c t t t g t
 481 a t a t g a a c a g a a g g g t t g c t a t g c g a a a g c a a
 g a c t g t g g t t t c a t t c c a a t t t c c t g t a
 541 t a t c g g a a t c a t c a c c a t c t g t g t a t g t g t g a
 t t g a g g t g t t g g g g a t g t c c t t t g c a c t
 601 g a c c c t g a a c t g c c a g a t t g a c a a a a c c a g c c
 a g a c c a t a g g g c t a t g a t c t g c a g t a g t
 661 c c t g t g g t g a a g a g a c t t g t t t c a t c t c c g g a
 a a t g c a a a a c c a t t t a t a g c a t g a a g c c
 721 c t a c a t g a t c a c t g c a g g a t g a t c c t c c t c c c

a t c c t t t c c c t t t t a g g t c c c t g t c t t
781 a t a c a a c c a g a g a a g t g g g t g t t g g c c a g g c a
c a t c c c a t c t c a g g c a g c a a g a c a a t c t
841 t t c a c t c a c t g a c g g c a g c a g c c a t g t c t c t c
a a a g t g g t g a a a c t a a t a t c t g a g c a t c
901 t t t t a g a c a a g a g a g g c a a a g a c a a a c t g g a t
t t a a t g g c c c a a c a t c a a a g g g t g a a c c
961 c a g g a t a t g a a t t t t t g c a t c t t c c c a t t g t c
g a a t t a g t c t c c a g c c t c t a a a t a a t g c
1021 c c a g t c t t t c t c c c c a a a g t c a a g c a a g a g a c 10
t a g t t g a a g g g a g t t c t g g g g c c a g g c t c
1081 a c t g g a c c a t t g t c a c a a c c c t c t g t t t c t c
t t t g a c t a a g t g c c c t g g c t a c a g g a a t t
1141 a c a c a g t t c t c t t t c t c c a a a g g g c a a g a t c
t c a t t t t c a a t t t c t t t a t t a g a g g g c c t t
1201 a t t g a t g t g t t c t a a g t c t t t c c a g a a a a a a
a c t a t c c a g t g a t t t a t a t c c t g a t t t c a
1261 a c c a g t c a c t t a g c t g a t a a t c a c a g t a a g a
a g a c t t c t g g t a t t a t c t c t c t a t c a g a t
1321 a a g a t t t t g t t a a t g t a c t a t t t t a c t c t t c 20
a a t a a a t a a a a g t t t a t t a t c t c a a t c a c
1381 a a c a t t g c t a
配列番号171 マウスCD53 cDNA配列 (NM_007651.3; CDS: 2
00-859)
1 a g t c t c a c t t c c t c a c t c t t c t c g c t t g g g t t t c
c t g t c g t c a c a g c a t g a t t g t a t t t t
61 t t c t c t c t t c a c t t c t c c t t t t a c a c a a a t a g a
c a t a g a c t t c t g g g t t a c a g g c t g t g c
121 t g g c c a c c t a a a a g a t a a t c a g t g a a t t c t a c
c t g a a g t a c t g a g g g a c a c t g c c t t c a a 30
181 a a g g g c a t a c t a t c c c a g c a t g g g c a t g a g c a
g c c t g a a a t t g c t g a a a t a t g t t c t g t t
241 t a t c t t t a a c t t g c t t t t t t g g g t c t g t g g c t
g t t g c a t t t t g g g c t t t g g c a t c t a t t t
301 c c t g g t c c a a a a t a c c t a t g g a g t a c t c t t c c
g t a a c c t t c c c t t c c t g a c a c t t g g c a a
361 c a t t c t g g t c a t t g t g g g a t c c a t t a t c a t g g
t a g t t g c c t t c t t g g g t t g c a t g g g c t c
421 a a t c a a g g a a a a t a a g t g c c t g c t t a t g t c g t
t c t t t g t t c t g c t g c t g a t t a t t c t c c t 40
481 t g c t g a g g t g a c c a t a g c c a t c c t g c t c t t t g
t g t a t g a a c a a a a a c t c a a c a c t t t a g t
541 g g c t g a g g g t c t g a a t g a c a g c a t c c a a c a t t
a t c a c t c t g a c a a c a g c a c t a t g a a g g c
601 a t g g g a c t t c a t c c a g a c a c a a c t g c a g t g t t
g t g g t g t a a a t g g c t c a a g t g a t t g g a c
661 c a g t g g t c c a c c a t c t t c c t g c c c a t c a g g t g
c a g a t g t t c a g g g t t g c t a t a a t a a g g c
721 a a a a t c g t g g t t t c a c t c c a a t t t c t t g t a t a
t t g g a a t c a t t a c c a t c t g t g t a t g t g t 50

781 g a t a c a g g t g c t g g g a a t g t c c t t t g c a c t g a
 c a c t c a a c t g c c a g a t t g a c a a a a c a a g
 841 c c a g g c t t t a g g g c t g t g a c t t g c a a c t t c c c
 c c t g c t t a a g t g a c t t a t t c c t c t c t a g
 901 a a a g t c a a a g c a t c c a t t t c c a t g a g a a c t t a a
 a c a a t t a c c t g c c t g a c t g g c a t t t t g g
 961 c t t c t t c t t a t t c c a t c t t t g a c t g g a t c t c t
 g t c t t a t a c a c a t c c a c t g a a g a g a a t a
 1021 t t t g t c a t g g a c t t c c c a t a t c a a g c a g a a g
 a c a a a c a t t a a c c a a c t g a t a g c a g t a a c 10
 1081 c a t a t c c c t t a a a g a t g g t g a a a c a t a c c t g
 g g t g t t t t t g g t t t t t t t t t t t t t t t t a c
 1141 a t a c t t g g g t a t t t t t t t t a a a g a g a c a c t g
 t a g c a c t g g t g g c t t g a g a t c c a c t g c c a
 1201 g c t g c t g g t g t g g t t a t t t c t c a g a g t a c t a
 g c c t a g c a a a t g t g a g c c c t t g a g t t t a g
 1261 c c c c a a a t a c t a c a a a a a g a g g t c c a a g t t
 t a a a t g t t a g t c t c c t a a c a a c t g t c a a a
 1321 t c a a t t t t c t a g c c t c t a a a t c t t g c t a c t t c
 c a c t c t a c a a a g t c a c a t a a g a g a g a a g c 20
 1381 t g a t g g a a a t t t t t g a g t c c c a t t c a t t a g a
 t a a t t g a c a t a c t c a g t t t c c t t t t g a a c
 1441 a c a g t c c t t g g t a a t a g g a a t c a t a c a g a a a
 t c t t t t a t t t c t g g a a a a t a t t c c a a t t t
 1501 c t t t g t c t t a t t g a t t t t g t t c c a t c c a t c c
 a t c c a g a a a a g a t t a t t c c c a t c c t a t t g
 1561 t t a g t c a g t c t g g t a g c c t t g a a t t a c a t t g
 c c a t a a a a c a a c c c a g a a g t a t t a a t a t c
 1621 t c c a g t g t g t t a g c t g a t a a t c a c a t c c a t g
 t c t a t g t t t t a t t t c t c t a t t a a a t a a g g 30
 1681 t t c t g t t a a t g t a c c a t t t t a a c c t g t t a a t
 a a a c a a a a g t t t a t a a a t c a c t a t c c a t c a
 1741 a a c a t t t t g a c t c a t t c t g a t a t t t c t g t t a c
 a a g c c a a a t a t a t g t t a t a t t t c t g t a t a
 1801 a c a a a t t a g t t c a a a a t g t a g t g g c t a a g a a
 c c t a t a t a t t t g t t t t a t a a a t t g a c t g a
 1861 t t t a a a g a c a g c a t t t t g c t a t g t a g c c c a g
 g c t g t c t t g g a a c t t a c t a t a t g a c c a a a
 1921 g a t g g c a c c a a a c t c a t g a t t a c c c t g c t t t
 t a a c t t c t g a a t a t t a g a a t t a c a g t t a a 40
 1981 g t g c t a c t a a g t c a g a a c a a a c a t t t a t t g t
 c t g a t g g c t t t a t g t a a t c a g g a g t g t g g
 2041 a a g t a g c t t a g a a a a a t g a t t a t a g a t a g t t
 g t t t c t t g c a t a t a g t g a t t a a g t g g t c a
 2101 g c c a t a t c t t c c a t c a t c t c a t g t c t c a t t g
 g a a a a t t a a t c c a t t g t c a t g t t c t c a t a
 2161 t a g t t g t a a t g a a c c t c a t a t a a t g g c c a c a
 c a t a a g t t t a t a t g g g t a g t t t c g t g a a t
 2221 a a t g a g a c a g g t a a g a c a t a a a a t g a t a g g t
 a g c a t c c a a g a c a a a a g t c a t a g c a c t t t 50

2281 tataaacttaaa cccagaaatg atggcatcag t
 tattctggg tcaaaaagt tcaaat tccacc
 2341 caggggcaaaa ttacacaaca ggcatatgac t
 tctaggaag ttgagatcat tgatggccac
 2401 atgagagatt gctaaccatc tcatgcttac t
 atgtcaaaa aatatgggtgt acttgctcat
 2461 attatgtata tacataacta tattctataa a
 gtaaaaaaat tagaacacat ata atgaccta
 2521 atttatagaa ctcaacaagaa tagaaaaataa t
 tgggtttttg ttttagaaaat gttctgtaga
 2581 attctctgac ttgctttaag gaaaactgggt t
 attttctgtg gtgctctata gggaaaaatat
 2641 ctatttgcat tttctgagtcata tataaagagt c
 atgtatttcc tctttgttca gactaacact
 2701 tagtgggtgac attaccagta agtttttccctg c
 cta atgacct gagctttgtt cttagctcta
 2761 ctttgttctt cactcccaat aaaatgttat g
 gaggttctaa gg

10

配列番号172 マウスCD53アミノ酸配列 (NP_031677.1)

1 mgmsslkllk yvlfifnllf wvcgccilgf giyf
 lvqnty gvlfrnlpfl tlgnilvivg
 61 siimvvafllg cmgsikenkc llmsffvllll iil
 laevtia illlfvyeqkl ntlvaeglnd
 121 siqhyhsdns tmkawdfiq tqlqccgvngs sd
 wts gppss cpsgadvggc ynkakswfhs
 181 nflyigiiiti cvcv iqvlgm sfaltlncqi dk
 tsqalgl

20

配列番号173 ヒトFERMT3転写物バリエント1 cDNA配列 (NM_178443.2; CDS:150-2153)

1 ccgccctgct cgtgataagg cacaagcaag ggct
 gccctg aagggaagctc caaagagaaaa
 61 ggaggggcagg aagcccacgg cccacagggg tgt
 agcccgga gacccacctg cagccccccag
 121 ccccttgccag gaaagcagca gccgcagcca tg
 gcgggggat gaagacagcc tccgggggact
 181 acatcgactc gtcatggggag ctgcgggtgt tt
 gtgggaga ggaggacc ca gaggcagagt
 241 cgggtcacccct gcgggtcact ggggaggtcgc ac
 atcggcggg ggtgctcctg aagattgtgg
 301 agcagatcaa tcgc aagcag gactgggtcag ac
 catgctat ttgggtgggaa cagaagaggc
 361 agtggctgct gcagaccacac tggacactgg ac
 aagtacgg gatcctggcc gacgcacgcc
 421 tcttcttttg gcccacagcac cggcccggtca tc
 ctctcgggtt gcccaaccgc cgcgcactgc
 481 gccctccgtgc cagcttctcc cagccccctct tc
 caggctgt ggctgccatc tgccgccctcc
 541 tcagcatccg gcaccccgag gagctgtccc tg
 ctccgggc tccctgagaa aaggagagaga
 601 agaagaaaga gaaggagcca gaggaagagc tc

30

40

50

t a t g a c t t t	g a g c a a g g t t t	g t c t t g g c t g	
6 6 1	g g g g c g t g g c	a c c t g c a c t g	t t c c g g g g g a t g
c c a g c t c a	c t t c t c g g a c	a g c g c c c a g a	
7 2 1	c t g a g g c c t g	c t a c c a c a t g	c t g a g c c g g c c c
c a g c c g c c	a c c c g a c c c c	c t c c t g c t c c	
7 8 1	a g c g t c t g c c	a c g g c c c a g c	t c c c t g t c a g a c
a a g a c c c a	g c t c c a c a g c	a g g t g g c t g g	
8 4 1	a c t c g t c g c g	g t g t c t c a t g	c a g c a g g g c a t c
a a g g c c g g	g g a c g c a c t c	t g g c t g c g c t	
9 0 1	t c a a g t a c t a	c a g c t t c t t c	g a t t t g g a t c c c
a a g a c a g a	c c c c g t g c g g	c t g a c a c a g c	
9 6 1	t g t a t g a g c a	g g c c c g g t g g	g a c c t g c t g c t g
g a g g a g a t	t g a c t g c a c c	g a g g a g g a g a	
1 0 2 1	t g a t g g t g t t	t g c c g c c c c t g	c a g t a c c a c a t
c a a c a a g c t	g t c c c a g a g c	g g g g a g g t g g	
1 0 8 1	g g g a g c c g g c	t g g c a c a g a c	c c a g g g c t g g a
c g a c c t g g a	t g t g g c c c t g	a g c a a c c t g g	
1 1 4 1	a g g t g a a g c t	g g a g g g g t c g	g c g c c c a c a g a
t g t g c t g g a	c a g c c t c a c c	a c c a t c c c a g	
1 2 0 1	a g c t c a a g g a	c c a t c t c c g a	a t c t t t c g c a t
c c c a c g a a g	g c c c c g g a a g	c t g a c c c t g a	
1 2 6 1	a g g g c t a c c g	c c a a c a c t g g	g t g g t g t t c a a
g g a g a c c a c	a c t g t c c t a c	t a c a a g a g c c	
1 3 2 1	a g g a c g a g g c	c c c t g g g g a c	c c c a t t c a g c a
g c t c a a c c t	c a a g g g c t g t	g a g g t g g t t c	
1 3 8 1	c c g a t g t t a a	c g t c t c c g g c	c a g a a g t t c t g
c a t t a a a c t	c c t a g t g c c c	t c c c c t g a g g	
1 4 4 1	g c a t g a g t g a	g a t c t a c c t g	c g g t g c c a g g a
t g a g c a g c a	g t a t g c c c g c	t g g a t g g c t g	
1 5 0 1	g c t g c c g c c t	g g c c t c c a a a	g g c c g c a c c a t
g g c c g a c a g	c a g c t a c a c c	a g c g a g g t g c	
1 5 6 1	a g g c c a t c c t	g g c c t t c c t c	a g c c t g c a g c g
c a c g g g c a g	t g g g g g c c c g	g g c a a c c a c c	
1 6 2 1	c c c a c g g g c c c	t g a t g c c t c t	g c c g a g g g c c t
c a a c c c c t a	c g g c c t c g t t	g c c c c c c g t t	
1 6 8 1	t c c a g c g a a a	g t t c a a g g c c	a a g c a g c t c a c
c c c a c g g a t	c c t g g a a g c c	c a c c a g a a t g	
1 7 4 1	t g g c c c a g t t	g t c g c t g g c a	g a g g c c c a g c t
g c g c t t c a t	c c a g g c c t g g	c a g t c c c t g c	
1 8 0 1	c c g a c t t c g g	c a t c t c c t a t	g t c a t g g t c a g
g t t c a a g g g	c a g c a g g a a a	g a c g a g a t c c	
1 8 6 1	t g g g c a t c g c	c a a c a a c c g a	c t g a t c c g c a t
c g a c t t g g c	c g t g g g c g a c	g t g g t c a a g a	
1 9 2 1	c c t g g c g t t t	c a g c a a c a t g	c g c c a g t g g a a
t g t c a a c t g	g g a c a t c c g g	c a g g t g g c c a	
1 9 8 1	t c g a g t t t g a	t g a a c a c a t c	a a t g t g g c c t t
c a g c t g c g t	g t c t g c c a g c	t g c c g a a t t g	
2 0 4 1	t a c a c g a g t a	t a t c g g g g g c	t a c a t t t t c c t
g t c g a c g c g	g g a g c g g g c c	c g t g g g g a g g	
2 1 0 1	a g c t g g a t g a	a g a c c t c t t c	c t g c a g c t c a c


```

c g g g g g c c a   t g a g g c c t t c   t g a g g g c t g t
 2 1 6 1   c t g a t t g c c c   c t g c c c t g c t   c a c c a c c c t g   t
c a c a g c c a c   t c c c a a g c c c   a c a c c c a c a g
 2 2 2 1   g g g c t c a c t g   c c c c a c a c c c   g c t c c a g g c a   g
g c a c c c a g c   t g g g c a t t t c   a c c t g c t g t c
 2 2 8 1   a c t g a c t t t g   t g c a g g c c a a   g g a c c t g g c a   g
g g c c a g a c g   c t g t a c c a t c   a c c c a g g c c a
 2 3 4 1   g g g a t g g g g g   t g g g g g t c c c   t g a g c t c a t g   t
g g t g c c c c c   t t t c c t t g t c   t g a g t g g c t g
 2 4 0 1   a g g c t g a t a c   c c c t g a c c t a   t c t g c a g t c c   c
c c a g c a c a c   a a g g a a g a c c   a g a t g t a g c t
 2 4 6 1   a c a g g a t g a t   g a a a c a t g g t   t t c a a a c g a g   t
t c t t t c t t g   t t a c t t t t t a   a a a t t t c t t t
 2 5 2 1   t t t a t a a a t t   a a t a t t t t t a t   t g t t g g a t c c   t
c a a a a a a a a   a a a a a a a a a

```

配列番号174 ヒトFERMT3アイソフォーム1アミノ酸配列 (NP_848537.1)

```

1  m a g m k t a s g d   y i d s s w e l r v   f v g e e d p e a e   s v t l
r v t g e s   h i g g v l l k i v   e q i n r k q d w s
61  d h a i w w e q k r   q w l l q t h w t l   d k y g i l a d a r   l f f
g p q h r p v   i l r l p n r r a l   r l r a s f s q p l
121 f q a v a a i c r l   l s i r h p e e l s   l l r a p e k k e k   k k
k e k e p e e e   l y d l s k v v l a   g g v a p a l f r g
181 m p a h f s d s a q   t e a c y h m l s r   p q p p p d p l l l   q r
l p r p s s l s   d k t q l h s r w l   d s s r c l m q q g
241 i k a g d a l w l r   f k y y s f f d l d   p k t d p v r l t q   l y
e q a r w d l l   l e e i d c t e e e   m m v f a a l q y h
301 i n k l s q s g e v   g e p a g t d p g l   d d l d v a l s n l   e v
k l e g s a p t   d v l d s l t t i p   e l k d h l r i f r
361 i p r r p r k l t l   k g y r q h w v v f   k e t t l s y y k s   q d
e a p g d p i q   q l n l k g c e v v   p d v n v s g q k f
421 c i k l l v p s p e   g m s e i y l r c q   d e q q y a r w m a   g c
r l a s k g r t   m a d s s y t s e v   q a i l a f l s l q
481 r t g s g g p g n h   p h g p d a s a e g   l n p y g l v a p r   f q
r k f k a k q l   t p r i l e a h q n   v a q l s l a e a q
541 l r f i q a w q s l   p d f g i s y v m v   r f k g s r k d e i   l g
i a n n r l i r   i d l a v g d v v k   t w r f s n m r q w
601 n v n w d i r q v a   i e f d e h i n v a   f s c v s a s c r i   v h
e y i g g y i f   l s t r e r a r g e   e l d e d l f l q l
661 t g g h e a f

```

配列番号175 ヒトFERMT3転写物バリエント2 cDNA配列 (NM_031471.5; CDS:150-2141)

```

1  c c g c c c t g c t   c g t g a t a a g g   c a c a a g c a a g   g g c t
g c c c t g   a a g g a a g c t c   c a a a g a g a a a
61  g g a g g g c a g g   a a g c c c a c g g   c c c a c a g g g g   t g t
a g c c c g a   g a c c c a c c t g   c a g c c c c c a g
121 c c c t t g c c a g   g a a a g c a g c a   g c c g c a g c c a   t g
g c g g g g a t   g a a g a c a g c c   t c c g g g g a c t
181 a c a t c g a c t c   g t c a t g g g a g   c t g c g g g t g t   t t
g t g g g a g a   g g a g g a c c c a   g a g g c c g a g t

```

241 c g g t c a c c c t g c g g g t c a c t g g g g a g t c g c a c
a t c g g c g g g g t g c t c c t g a a g a t t g t g g
301 a g c a g a t c a a t c g c a a g c a g g a c t g g t c a g a c
c a t g c t a t t t g g t g g g a a c a g a a g a g g c
361 a g t g g c t g c t g c a g a c c c a c t g g a c a c t g g a c
a a g t a c g g g a t c c t g g c c g a c g c a c g c c
421 t c t t c t t t g g g c c c a g c a c c g g c c c g t c a t c
c t t c g g t t g c c c a a c c g c c c g c g c a c t g c
481 g c c t c c g t g c c a g c t t c t c c c a g c c c c t c t t c
c a g g c t g t g g c t g c c a t c t g c c g c c t c c
541 t c a g c a t c c g g c a c c c c g a g g a g c t g t c c c t g
c t c c g g g c t c c t g a g a a g a a g g a g a a g a
601 a g a a g a a a g a g a a g g a g c c a g a g g a a g a g c t c
t a t g a c t t g a g c a a g g t t g t c t t g g c t g
661 g g g g c g t g g c a c c t g c a c t g t t c c g g g g g a t g
c c a g c t c a c t t c t c g g a c a g c g c c c a g a
721 c t g a g g c c t g c t a c c a c a t g c t g a g c c g g c c c
c a g c c g c c a c c c g a c c c c c t c c t g c t c c
781 a g c g t c t g c c a c g g c c c a g c t c c c t g t c a g a c
a a g a c c c a g c t c c a c a g c a g g t g g c t g g
841 a c t c g t c g c g g t g t c t c a t g c a g c a g g g c a t c
a a g g c c g g g g a c g c a c t c t g g c t g c g c t
901 t c a a g t a c t a c a g c t t c t t c g a t t t g g a t c c c
a a g a c a g a c c c c g t g c g g c t g a c a c a g c
961 t g t a t g a g c a g g c c c g g t g g g a c c t g c t g c t g
g a g g a g a t t g a c t g c a c c g a g g a g g a g a
1021 t g a t g g t g t t t g c c g c c c t g c a g t a c c a c a t
c a a c a a g c t g t c c c a g a g c g g g g a g g t g g
1081 g g g a g c c g g c t g g c a c a g a c c c a g g g c t g g a
c g a c c t g g a t g t g g c c c t g a g c a a c c t g g
1141 a g g t g a a g c t g g a g g g g t c g g c g c c c a c a g a
t g t g c t g g a c a g c c t c a c c a c c a t c c c a g
1201 a g c t c a a g g a c c a t c t c c g a a t c t t t c g g c c
c c g g a a g c t g a c c c t g a a g g g c t a c c g c c
1261 a a c a c t g g g t g g t g t t c a a g g a g a c c a c a c t
g t c c t a c t a c a a g a g c c a g g a c g a g g c c c
1321 c t g g g g a c c c c a t t c a g c a g c t c a a c c t c a a
g g g c t g t g a g g t g g t t c c c g a t g t t a a c g
1381 t c t c c g g c c a g a a g t t c t g c a t t a a a c t c c t
a g t g c c c t c c c c t g a g g g c a t g a g t g a g a
1441 t c t a c c t g c g g t g c c a g g a t g a g c a g c a g t a
t g c c c g c t g g a t g g c t g g c t g c c g c c t g g
1501 c c t c c a a a g g c c g c a c c a t g g c c g a c a g c a g
c t a c a c c a g c g a g g t g c a g g c c a t c c t g g
1561 c c t t c c t c a g c c t g c a g c g c a c g g g c a g t g g
g g g c c c g g g c a a c c a c c c c c a c g g c c c t g
1621 a t g c c t c t g c c g a g g g c c t c a a c c c c t a c g g
c c t c g t t g c c c c c g t t t c c a g c g a a a g t
1681 t c a a g g c c a a g c a g c t c a c c c c a c g g a t c c t
g g a a g c c c a c c a g a a t g t g g c c c a g t t g t

1741 c g c t g g c a g a g g c c c a g c t g c g c t t c a t c c a
g g c c t g g c a g t c c c t g c c c g a c t t c g g c a
1801 t c t c c t a t g t c a t g g t c a g g t t c a a g g g c a g
c a g g a a a g a c g a g a t c c t g g g c a t c g c c a
1861 a c a a c c g a c t g a t c c g c a t c g a c t t g g c c g t
g g g c g a c g t g g t c a a g a c c t g g c g t t t c a
1921 g c a a c a t g c g c c a g t g g a a t g t c a a c t g g g a
c a t c c g g c a g g t g g c c a t c g a g t t t g a t g
1981 a a c a c a t c a a t g t g g c c t t c a g c t g c g t g t c
t g c c a g c t g c c g a a t t g t a c a c g a g t a t a
2041 t c g g g g g c t a c a t t t t c c t g t c g a c g c g g g a
g c g g g c c c g t g g g g a g g a g c t g g a t g a a g
2101 a c c t c t t c c t g c a g c t c a c c g g g g g c c a t g a
g g c c t t c t g a g g g c t g t c t g a t t g c c c c t
2161 g c c c t g c t c a c c a c c c t g t c a c a g c c a c t c c
c a a g c c c a c a c c c a c a g g g g c t c a c t g c c
2221 c c a c a c c c g c t c c a g g c a g g c a c c c a g c t g g
g c a t t t c a c c t g c t g t c a c t g a c t t t g t g
2281 c a g g c c a a g g a c c t g g c a g g g c c a g a c g c t g
t a c c a t c a c c c a g g c c a g g g a t g g g g g t g
2341 g g g g t c c c t g a g c t c a t g t g g t g c c c c c t t t
c c t t g t c t g a g t g g c t g a g g c t g a t a c c c
2401 c t g a c c t a t c t g c a g t c c c c c a g c a c a c a a g
g a a g a c c a g a t g t a g c t a c a g g a t g a t g a
2461 a a c a t g g t t t c a a a c g a g t t c t t t c t t g t t a
c t t t t t a a a a t t t c t t t t t t a t a a a t t a a
2521 t a t t t t a t t g t t g g a t c c t c a a a a a a a a a a
a a a a a a a

10

20

30

40

50

配列番号176 ヒトFERMT3アイソフォーム2アミノ酸配列 (NP_113659.3)

1 m a g m k t a s g d y i d s s w e l r v f v g e e d p e a e s v t l
r v t g e s h i g g v l l k i v e q i n r k q d w s
61 d h a i w w e q k r q w l l q t h w t l d k y g i l a d a r l f f
g p q h r p v i l r l p n r r a l r l r a s f s q p l
121 f q a v a a i c r l l s i r h p e e l s l l r a p e k k e k k k
k e k e p e e e l y d l s k v v l a g g v a p a l f r g
181 m p a h f s d s a q t e a c y h m l s r p q p p p d p l l l q r
l p r p s s l s d k t q l h s r w l d s s r c l m q q g
241 i k a g d a l w l r f k y y s f f d l d p k t d p v r l t q l y
e q a r w d l l l e e i d c t e e e m m v f a a l q y h
301 i n k l s q s g e v g e p a g t d p g l d d l d v a l s n l e v
k l e g s a p t d v l d s l t t i p e l k d h l r i f r
361 p r k l t l k g y r q h w v v f k e t t l s y y k s q d e a p g
d p i q q l n l k g c e v v p d v n v s g q k f c i k l
421 l v p s p e g m s e i y l r c q d e q q y a r w m a g c r l a s
k g r t m a d s s y t s e v q a i l a f l s l q r t g s
481 g g p g n h p h g p d a s a e g l n p y g l v a p r f q r k f k
a k q l t p r i l e a h q n v a q l s l a e a q l r f i
541 q a w q s l p d f g i s y v m v r f k g s r k d e i l g i a n n
r l i r i d l a v g d v v k t w r f s n m r q w n v n w

601 dirqvaiiefd ehinvafscv sascrivhey ig
gyiflstr erargeelde dlflqltgh

661 eaf

配列番号177 マウスFERMT3転写物バリエーション2 cDNA配列(NM_001362399.1; CDS:210-2207)

1 gtggagccct ctgcgtgctg gcagtggtgct tcct
gtaccc agcaacagcc cgccctgggg

61 agggactagt acaactttca tgataaggcc act
acaggct gacctctgaa ggaagcaact

121 gagcaggacc aggccagacc aggggtaacag gt 10
gtcccaact gccacctgca gctgcagccc

181 gttgcaggct agcagaaaca gccgcagcca tg
gcgggtat gaagacagcc tccggggact

241 atatcgactc ttccctggggag ctgagggtgt tt
gtgggcga ggaggaccct gagggcccagt

301 ctgtcacact ccgagtcacg ggggaggtcgc ac
attggtgg ggtacttctg aagatcgtgg

361 aggaatatcaa tcgcaagcag gactgggtctg ac
catgccat ttgggtggggag cagaagagac

421 agtggctgct gcagacacac tggacgctgg ac 20
aagtacgg gattcttggcc gatgcccgcc

481 tcttcttttg gccacagcac cgacctgtca tc
ctgcgact gcccaacaga cgtgtgctgc

541 ggcttcggggc cagttttctcc aagccctctt tc
caaacgggt ggctgccatc tggcggcctcc

601 tcagtatcag gcacccagag gagctgtctc tg
ctgcgtgc tccagagaaag aaggagaaaga

661 agaagaaagga gaaggagccct gaaggaggagg tg
catgacct gacaaagggtt gtcttagctg

721 gcgggtgtggc acccaacttta ttcagaggca tg 30
ccagcaca cttctcggac agcggcccaga

781 ctgaggcttg ttaccacatg ctgagccggc ca
cagccggc acctgacctt ctccctgctcc

841 agcggcctgccc aaggcccagc tccctgacctg ac
aagaccca gctccacagc aggtggcctgg

901 attcatctcg gtgcctcatg cagcaaggta tc
aaggccgg ggatgtgctt tggcctgcgat

961 ttaagtacta cagcttttttt gacctgggatt cc
aagacaga cctgtgctgg ctgacctcagc

1021 tgtatgagca ggcccgcctgg gacttactga c 40
agaggagat cgactgcact gaagaaagaga

1081 tgatgggtgtt tgcctgcccctg cagtaccaca t
caacaaact gaccttgagc ggggatgtgg

1141 gtgagctggc ctcttggggac ctggggactgg a
tgacctgga tgcagcccctg aacaacctgg

1201 aggtgaagct gaagggggtca gcacctcag a
catgctgga tagtctcact accatcccag

1261 aactcaaggga ccattctccgg atcttccggc c
ccggaaagct gaccttgaa ggcctaccgcc

1321 agtactgggt gggtattttaag gacaccacac t 50

```

g t c c t a c t a   t a a g a g c c a a   g a t g a a g c a c
 1381   c g g g g g a c c c   t a c c c a g c a g   c t c a a c c t c a   a
g g g c t g t g a   g g t g g t c c c t   g a t g t c a a t g
 1441   t c t c t g g c c a   g a a g t t c t g c   a t c a a a c t c c   t
g g t a c c c t c   a c c a g a g g g c   a t g a g t g a g a
 1501   t c t a c c t g a g   g t g c c a g g a t   g a a c a g c a g t   a
c g c a c a g t g   g a t g g c t g c c   t g c c g a c t g g
 1561   c c t c c a a g g g   c c g c a c c a t g   g c g g a c a g c a   g
c t a t g c c a g   c g a g g t g c a g   g c c a t t c t g g
 1621   c c t t c c t c a g   c c t g c a g c g g   g c a g g t g g t a   g
c a a t g g a g g   c t c a g g g a a c   a a a c c t c a a g
 1681   g t c c t g a a g c   c c c t g c t g a g   g g c c t t a a c c   c
c t a t g g c c t   c g t g g c t c c t   c g g t t c c a g c
 1741   g a a a g t t c a a   g g c c a a g c a g   c t c a c c c c a a   g
g a t c c t g g a   a g c t c a c c a a   a a c g t g g c c c
 1801   a a c t c t c a c t   g a c c g a g g c c   c a g c t g c g c t   t
t a t c c a g g c   c t g g c a a t c c   t t g c c c g a c t
 1861   t t g g c a t c t c   c t a t g t g a t g   g t c a g g t t c a   a
g g g c a g c a g   g a a a g a t g a g   a t c c t a g g c a
 1921   t t g c c a a c a a   c c g a c t c a t c   c g g a t t g a t c   t
g g c c g t g g g   t g a c g t g g t c   a a g a c c t g g c
 1981   g c t t c a g c a a   c a t g c g g c a a   t g g a a c g t c a   a
c t g g g a c a t   a c g g c a g g t g   g c c a t t g a g t
 2041   t c g a t g a a c a   c a t c a a t g t g   g c c t t c a g c t   g
t g t g t c t g c   t a g c t g c c g c   a t c g t g c a c g
 2101   a g t a c a t c g g   g g g t t a c a t c   t t c c t g t c c a   c
c c g a g a g c g   g g c c c g a g g g   g a a g a g c t g g
 2161   a t g a g g a t c t   g t t c c t g c a g   c t t a c a g g a g   g
c c a t g a g g c   c t t c t g a g g g   c a g c c c c t g c
 2221   t c c a c t c a c c   a c c t c c a g g g   a c c c c c c a a a   g
g c c a c a c c c   a c c t g a a c a c   a c t g c t c c a t
 2281   c a c t c c c g g g   a t g t a c a c t g   c t g g g c a a c t   t
c a c t t g t t g   t c a c c a g g c a   g g c c a g g g c c
 2341   c t c g c t g g g g   t a g g t g c t a c   c a c c a g c c a g   c
c t a g g g a t g   a t g g g c c c t g   a g c c a c a c a g
 2401   a g c c c c t c c t   c t c a c c c t g t   t g g c a g a a g c   t
c a c a c c c c c   g a c c t c t a t g   t a g t c c c t a a
 2461   g c a c a c g a c g   a a t g c c a g a c   a c g g a t g a g g   a
a c c a c a a a t   c c t g g t t t g a   a g c t g g a c t t
 2521   t c t t t c t g t g   t c t g t t t c a g   g t t t t t t a a t   a
a a t a a a t a t   t t t a t t g t t g   g a t c t t t c t t
 2581   c t t c c t c c t c
配列番号 178   マウスFERMT3転写物バリエント1   cDNA配列 (NM__15
3795.2; CDS:207-2204)
 1   g t g g a g c c c t   c t g c g t g c t g   g c a g t g t g c t   t c c t
g t a c c c   a g c a a c a g c c   c g c c c t g g g g
 61   a g g g a c t a g t   a c a a c t t t c a   t g a t a a g g c c   a c t
a c a g g c t   g a c c t c t g a a   g g a a g c a a c t
 121   g a g c a g g a c c   a g g c c a g a c c   a g g g t a a c a g   g t
g t c c c a c t   g c c a c c t g c a   g c t g c a g c c c

```

10

20

30

40

50

181 g t t g c a g g c t a g a a a c a g c c g c a g c c a t g g c g
g g t a t g a a g a c a g c c t c c g g g g a c t a t a
241 t c g a c t c t t c c t g g g a g c t g a g g g t g t t t g t g
g g c g a g g a g g a c c c t g a g g c c c a g t c t g
301 t c a c a c t c c g a g t c a c g g g g g a g t c g c a c a t t
g g t g g g g t a c t t c t g a a g a t c g t g g a g g
361 a a a t c a a t c g c a a g c a g g a c t g g t c t g a c c a t
g c c a t t t g g t g g g a g c a g a a g a g a c a g t
421 g g c t g c t g c a g a c a c a c t g g a c g c t g g a c a a g
t a c g g g a t t c t g g c c g a t g c c c g c c t c t
481 t c t t t g g g c c a c a g c a c c g a c c t g t c a t c c t g
c g a c t g c c c a a c a g a c g t g t g c t g c g g c
541 t t c g g g c c a g t t t c t c c a a g c c c c t c t t c c a a
a c g g t g g c t g c c a t c t g c c g c c t c c t c a
601 g t a t c a g g c a c c c a g a g g a g c t g t c t c t g c t g
c g t g c t c c a g a g a a g a a g g a g a a g a a g a
661 a g a a g g a g a a g g a g c c t g a a g a g g a g g t g c a t
g a c c t g a c a a a g g t t g t c t t a g c t g g c g
721 g t g t g g c a c c c a c t t t a t t c a g a g g c a t g c c a
g c a c a c t t c t c g g a c a g c g c c c a g a c t g
781 a g g c t t g t t a c c a c a t g c t g a g c c g g c c a c a g
c c g g c a c c t g a c c c t c t c c t g c t c c a g c
841 g c c t g c c a a g g c c c a g c t c c c t g c c t g a c a a g
a c c c a g c t c c a c a g c a g g t g g c t g g a t t
901 c a t c t c g g t g c c t c a t g c a g c a a g g t a t c a a g
g c c g g g g a t g t g c t t t g g c t g c g a t t t a
961 a g t a c t a c a g c t t t t t t g a c c t g g a t c c c a a g
a c a g a c c c t g t g c g g c t g a c c c a g c t g t
1021 a t g a g c a g g c c c g c t g g g a c t t a c t g a c a g a
g g a g a t c g a c t g c a c t g a a g a a g a g a t g a
1081 t g g t g t t t g c t g c c c t g c a g t a c c a c a t c a a
c a a a c t g a c c c t g a g c g g g g a t g t g g g t g
1141 a g c t g g c c t c t g g g g a c c t g g g a c t g g a t g a
c c t g g a t g c a g c c c t g a a c a a c c t g g a g g
1201 t g a a g c t g a a g g g g t c a g c a c c c t c a g a c a t
g c t g g a t a g t c t c a c t a c c a t c c c a g a a c
1261 t c a a g g a c c a t c t c c g g a t c t t c c g g c c c c g
g a a g c t g a c c c t g a a g g g c t a c c g c c a g t
1321 a c t g g g t g g t a t t t a a g g a c a c c a c a c t g t c
c t a c t a t a a g a g c c a a g a t g a a g c a c c g g
1381 g g g a c c c t a c c a g c a g c t c a a c c t c a a g g g
c t g t g a g g t g g t c c c t g a t g t c a a t g t c t
1441 c t g g c c a g a a g t t c t g c a t c a a a c t c c t g g t
a c c c t c a c c a g a g g g c a t g a g t g a g a t c t
1501 a c c t g a g g t g c c a g g a t g a a c a g c a g t a c g c
a c a g t g g a t g g c t g c c t g c c g a c t g g c c t
1561 c c a a g g g c c g c a c c a t g g c g g a c a g c a g c t a
t g c c a g c g a g g t g c a g g c c a t t c t g g c c t
1621 t c c t c a g c c t g c a g c g g g c a g g t g g t a g c a a
t g g a g g c t c a g g g a a c a a a c c t c a a g g t c

1681 ctgaagccccc tgcctgaggggc ctttaacccct a
 tggccctcgt ggctcctcgg ttccagcgaa
 1741 agtttcaaggc caagcagctc accccaaggga t
 cctggaagc tcaccaaaaac gtggcccaac
 1801 tcttcaactgac cgagggccccag ctgctgcttta t
 ccaggccctg gcaatccttg cccgactttg
 1861 gcatctccta tgtgatgggtc aggttcaagg g
 cagcaggaa agatgagatc ctaggcattg
 1921 ccaacaaaccg actcatccgg attgatctgg c
 cgtgggtga cgtgggtcaag acctggcgcct 10
 1981 tcagcaacat gcggcaatgg aacgtcaact g
 ggacatacg gcagggtggcc attgagttcg
 2041 atgaacacat caatgtggcc ttccagctgtg t
 gtctgctag ctgccgcatac gtgcacgagtg
 2101 acatcgggggg ttacatcttc ctgtccacccc g
 agagcgggc ccgagggggaa gagctggatg
 2161 aggatctgttt cctgcagctt acaggaggcc a
 tgaggccctt ctgaggggcag cccctgctcc
 2221 actcacccacc tccaggggacc ccccaaaaggc c
 acacccacc tgaacacact gctccatcac 20
 2281 tcccgggatg tacactgctg ggcaacttca c
 ttgttgtca ccaggcaggc caggggccctc
 2341 gctgggggtag gtgctaccac cagccagcct a
 gggatgatg ggccctgagc cacacagagc
 2401 cccctcctctc accctgtttgg cagaagctca c
 acccccgac ctctatgtag tccctaagca
 2461 cacgacgaat gccagacacg gatgaggaa c
 aaaaatcct gggtttgaagc tggactttct
 2521 ttctgtgtct gtttcagggtt tttttaataaa t
 aaataatttt attgttgga ctttcttctt 30
 2581 cctcctc

配列番号179 マウスFERMT3アミノ酸配列 (NP_001349328. 1 及びNP_722490. 1)

1 magmktasgd yidsswelrv fvgfeedpeaq svtl
 rvtges higgvllkiv eeinrkqdw
 61 dhaiwweqkr qwllqthwtl dkygiladar lff
 gpqhrpv ilrlpnrrvl rlrasfskpl
 121 fqtvaaicrl lsirhpeels llrapekke k
 kekepeeee vhdltkvvla ggvaaptlfrg
 181 mpahfsdsaq teacyhmllsr pqpapdp111 qr 40
 lprps slp dktqlhsrwl dssrc lmqg
 241 ikagdv lwlr fkyysffdlld pkt dpvrltq ly
 eqarwdll teeidcteee mmvf aalqyh
 301 inkltlsgdv gelasgdlgl ddlda alnnl ev
 klkgsaps dml dslttip elkdhlrifr
 361 prkltlkgyr qywvvfkdt t lsyyksqdea pg
 dptqq lnl kgcevvpdvn vs gqkfckl
 421 lvpspegmse iylrcqdeqq yaqwmaacr l as
 kgrtmads syasevqail aflslqragg
 481 snggs gnkpq gpeapaegln pyglvaprfq rk 50

f k a k q l t p r i l e a h q n v a q l s l t e a q l r
541 f i q a w q s l p d f g i s y v m v r f k g s r k d e i l g i a
n n r l i r i d l a v g d v v k t w r f s n m r q w n v
601 n w d i r q v a i e f d e h i n v a f s c v s a s c r i v h e y
i g g y i f l s t r e r a r g e e l d e d l f l q l t g
661 g h e a f

配列番号180 ヒトCD37転写物バリエント1 cDNA配列(NM_001774.2; CDS:122-967)

1	t t c c t t t c t c	t c t c a g c t c t	c c g t c t c t c t	t t c t	
	c t c t c a	g c c t c t t t c t	t t c t c c c t g t		10
61	c t c c c c c a c t	g t c a g c a c c t	c t t c t g t g t g	g t g	
	a g t g g a c	c g c t t a c c c c	a c t a g g t g a a		
121	g a t g t c a g c c	c a g g a g a g c t	g c c t c a g c c t	c a	
	t c a a g t a c	t t c c t c t t c g	t t t t c a a c c t		
181	c t t c t t c t t c	g t c c t c g g c a	g c c t g a t c t t	c t	
	g c t t c g g c	a t c t g g a t c c	t c a t t g a c a a		
241	g a c c a g c t t c	g t g t c c t t t g	t g g g c t t g g c	c t	
	t c g t g c c t	c t g c a g a t c t	g g t c c a a a g t		
301	c c t g g c c a t c	t c a g g a a t c t	t c a c c a t g g g	c a	
	t c g c c c t c	c t g g g t t g t g	t g g g g g c c c t		20
361	c a a g g a g c t c	c g c t g c c t c c	t g g g c c t g t a	t t	
	t t g g g a t g	c t g c t g c t c c	t g t t t g c c a c		
421	a c a g a t c a c c	c t g g g a a t c c	t c a t c t c c a c	t c	
	a g c g g g c c	c a g c t g g a g c	g a a g c t t g c g		
481	g g a c g t c g t a	g a g a a a a c c a	t c c a a a a g t a	c g	
	g c a c c a a c	c c c g a g g a g a	c c g c g g c c g a		
541	g g a g a g c t g g	g a c t a t g t g c	a g t t c c a g c t	g c	
	g c t g c t g c	g g c t g g c a c t	a c c c g c a g g a		
601	c t g g t t c c a a	g t c c t c a t c c	t g a g a g g t a a	c g	
	g g t c g g a g	g c g c a c c g c g	t g c c c t g c t c		30
661	c t g c t a c a a c	t t g t c g g c g a	c c a a c g a c t c	c a	
	c a a t c c t a	g a t a a g g t g a	t c t t g c c c c a		
721	g c t c a g c a g g	c t t g g a c a c c	t g g c g c g g t c	c a	
	g a c a c a g t	g c a g a c a t c t	g c g c t g t c c c		
781	t g c a g a g a g c	c a c a t c t a c c	g c g a g g g c t g	c g	
	c g c a g g g c	c t c c a g a a g t	g g c t g c a c a a		
841	c a a c c t t a t t	t c c a t a g t g g	g c a t t t g c c t	g g	
	g c g t c g g c	c t a c t c g a g c	t c g g g t t c a t		
901	g a c g c t c t c g	a t a t t c c t g t	g c a g a a a c c t	g g	
	a c c a c g t c	t a c a a c c g g c	t c g c t c g a t a		40
961	c c g t t a g g c c	c c g c c c t c c c	c a a a g t c c c g	c c	
	c c g c c c c c	g t c a c g t g c g	c t g g g c a c t t		
1021	c c c t g c t g c c	t g t a a a t a t t	t g t t t a a t c c	c	
	c a g t t c g c c	t g g a g c c c t c	c g c c t t c a c a		
1081	t t c c c c t g g g	g a c c c a c g t g	g c t g c g t g c c	c	
	c t g c t g c t g	t c a c c t c t c c	c a c g g g a c c t		
1141	g g g g c t t t c g	t c c a c a g c t t	c c t g t c c c c a	t	
	c t g t c g g c c	t a c c a c c a c c	c a c a a g a t t a		
1201	t t t t t c a c c c	a a a c c t c a a a	t a a a t c c c c t	g	
	c g t t t t t g g	t a a a a a a a a a	a a a a a a a a a a		50

1 2 6 1 a a a

配列番号181 ヒトCD37アイソフォームAアミノ酸配列 (NP_001765.1)

```

1  m s a q e s c l s l   i k y f l f v f n l   f f f v l g s l i f   c f g i
w i l i d k   t s f v s f v g l a   f v p l q i w s k v
61  l a i s g i f t m g   i a l l g c v g a l   k e l r c l l g l y   f g m
l l l l f a t   q i t l g i l i s t   q r a q l e r s l r
121 d v v e k t i q k y   g t n p e e t a a e   e s w d y v q f q l   r c
c g w h y p q d   w f q v l i l r g n   g s e a h r v p c s
181 c y n l s a t n d s   t i l d k v i l p q   l s r l g h l a r s   r h
s a d i c a v p   a e s h i y r e g c   a q g l q k w l h n
241 n l i s i v g i c l   g v g l l e l g f m   t l s i f l c r n l   d h
v y n r l a r y   r

```

10

配列番号182 ヒトCD37転写物バリエント2 cDNA配列 (NM_001040031.1; CDS:292-933)

```

1  t t c c t t t c t c   t c t c a g c t c t   c c g t c t c t c t   t t c t
c t c t c a   g c c t c t t t c t   t t c t c c c t g t
61  c t c c c c c a c t   g t c a g c a c c t   c t t c t g t g t g   g t g
a g t g g a c   c g c t t a c c c c   a c t a g g t g a a
121 g a t g t c a g c c   c a g g a g a g c t   g c c t c a g c c t   c a
t c a a g t c c   t c g g c a g c c t   g a t c t t c t g c
181 t t c g g c a t c t   g g a t c c t c a t   t g a c a a g a c c   a g
c t t c g t g t   c c t t t g t g g g   c t t g g c c t t c
241 g t g c c t c t g c   a g a t c t g g t c   c a a a g t c c t g   g c
c a t c t c a g   g a a t c t t c a c   c a t g g g c a t c
301 g c c c t c c t g g   g t t g t g t g g g   g g c c c t c a a g   g a
g c t c c g c t   g c c t c c t g g g   c c t g t a t t t t
361 g g g a t g c t g c   t g c t c c t g t t   t g c c a c a c a g   a t
c a c c c t g g   g a a t c c t c a t   c t c c a c t c a g
421 c g g g c c c a g c   t g g a g c g a a g   c t t g c g g g a c   g t
c g t a g a g a   a a a c c a t c c a   a a a g t a c g g c
481 a c c a a c c c c g   a g g a g a c c g c   g g c c g a g g a g   a g
c t g g g a c t   a t g t g c a g t t   c c a g c t g c g c
541 t g c t g c g g c t   g g c a c t a c c c   g c a g g a c t g g   t t
c c a a g t c c   t c a t c c t g a g   a g g t a a c g g g
601 t c g g a g g c g c   a c c g c g t g c c   c t g c t c c t g c   t a
c a a c t t g t   c g g c g a c c a a   c g a c t c c a c a
661 a t c c t a g a t a   a g g t g a t c t t   g c c c c a g c t c   a g
c a g g c t t g   g a c a c c t g g c   g c g g t c c a g a
721 c a c a g t g c a g   a c a t c t g c g c   t g t c c c t g c a   g a
g a g c c a c a   t c t a c c g c g a   g g g c t g c g c g
781 c a g g g c c t c c   a g a a g t g g c t   g c a c a a c a a c   c t
t a t t t c c a   t a g t g g g c a t   t t g c c t g g g c
841 g t c g g c c t a c   t c g a g c t c g g   g t t c a t g a c g   c t
c t c g a t a t   t c c t g t g c a g   a a a c c t g g a c
901 c a c g t c t a c a   a c c g g c t c g c   t c g a t a c c g t   t a
g g c c c c g c   c c t c c c c a a a   g t c c c g c c c c
961 g c c c c c g t c a   c g t g c g c t g g   g c a c t t c c c t   g c
t g c c t g t a   a a t a t t t g t t   t a a t c c c c a g
1021 t t c g c c t g g a   g c c c t c c g c c   t t c a c a t t c c   c

```

20

30

40

50

ctgggggacc caccgtggcctg cgtgccccctg
1081 ctgctgtcac ctctcccaac ggaacctgggg c
tttcgtcca cagcttccctg tcccccatctg
1141 tcgggcctacc accacccaca agattatttt t
cacccaaac ctcaaataaaa tccccctgcgt

1201 ttttgggtaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa

配列番号183 ヒトCD37アイソフォームBアミノ酸配列 (NP_001035120.1)

1 mgiallgcvg alkelrcllg lyfgmllllf atqi
tlgili stqraqlers lrdvvekti q
61 kygt npeeta ae eswdyvqf qlrccgwhyp qdw
fqvlllr gngseahr vp cscynlsatn
121 dstil dkvil pqlsrlghla rsrhsadica vp
aeshiyre gcaqglqkw l hnnl isivgi
181 clgv gllelg fmtlsiflcr nldhvy nrla ry
r

10

配列番号184 マウスCD37転写物バリエント1 cDNA配列 (NM_001290802.1; CDS:97-1008)

1 tgtctgtgag gttgaactct gcagaaacaa cctt
gaagtc ccaggacc ca cgtgagtgga
61 agtccatcag aagccccctgt gcgccctgcc tga
gctatgg acacctgcga ggaacccatt
121 gtgtccctgg caccacacata ttccaaggac cc
tcaggcga agatgtccgc ccaagagagt
181 tgcctcagcc tcatcaagta cttcctcttc gt
tttcaacc tcttcttctt tgtactaggc
241 ggccctgattt tctgcttcgg caccctggatc ct
cattgaca agaccagcct cgtgtccctt
301 gtgggtttgt ccttcgtgcc actgcagact tg
gtccaagg tccctggcctgt ctcagggtgtc
361 ctcaaccatgg cccctggcctc cctggggctgt gt
gggggctc taaaggagct gcgcctgtctc
421 ctggggcctgt atttttggaat gctgctgctc ct
gtttgcca cacagattac cctggggcatc
481 ctcatttcca ctcaagcgggt ccggcctggag cg
aagggtgc aggaattggt gttgaggacg
541 atccagagct accgcacgaa tccggatgag ac
agcagccg aggagagttg ggactatgca
601 cagttccagc tgcgcctgctg cggcctggcaa tc
tccgcggg actggaaacaa ggcccagatg
661 ctgaaagcga acgagctctga ggagcccttt gt
gcccctgct cctgctacaa ctccacggcg
721 accaatgact ccacccgtctt tgataagctc tt
tttctccc agctaagccg gttggggccg
781 cggg cgaagc tgaggcagac tgcctgacata tg
tgcaactcc ctgcaaaaagc tcacatctac
841 cgtgaggggct gcgcgcagag cctccagaag tg
gctgcaca acaatatcat ctccatagtg
901 ggaatctgtc tgggagtcgg tcttcttgag ct
cggccttca tgacgctctc aatatctcctg

20

30

40

50

961 t g t a g a a a t c t g g a t c a c g t c t a t g a c c g g c t
g g c c c g g t a c c g c t a g g c c c c a g c c c a c
1021 c c a t c g g c a c c c a c g c a c c t c c a t g c a g t c a
g g a a a t g t t t c c t t c c t g g t t g g t c a c a g
1081 g c t t g g a g c c c a t g c c t c a g g c c t c a t c c c c
t g g g g a c c c a g c t g t c t g c c c t a t c g a c a
1141 g c c t t c a c t t t c c c c a c a t g g c c a g g g a c t t
t t g t g c c c a g c t t c c t t c c c t t c c t g g c t
1201 c c c t c c t c c c c a c a c c a t c t g t c t g c c a c c t
c c c a c a t g a c a c c t c a a a t a a a t c c c c t t
1261 t g g g t t t t t g g c t t t t t

10

配列番号185 マウスCD37アイソフォーム1アミノ酸配列(NP_001277731.1)

1 m d t c e e p i v s l a p t y s k d p q a k m s a q e s c l s l i k
y f l f v f n l f f f v l g g l i f c f g t w i l i
61 d k t s f v s f v g l s f v p l q t w s k v l a v s g v l t m a l
a l l g c v g a l k e l r c l l g l y f g m l l l l f
121 a t q i t l g i l i s t q r v r l e r r v q e l v l r t i q s y
r t n p d e t a a e e s w d y a q f q l r c c g w q s p
181 r d w n k a q m l k a n e s e e p f v p c s c y n s t a t n d s
t v f d k l f f s q l s r l g p r a k l r q t a d i c a
241 l p a k a h i y r e g c a q s l q k w l h n n i i s i v g i c l
g v g l l e l g f m t l s i f l c r n l d h v y d r l a
301 r y r

20

配列番号186 マウスCD37転写物バリエント2 cDNA配列(NM_001290804.1; CDS: 97-933)

1 t g t c t g t g a g g t t g a a c t c t g c a g a a a c a a c c t t
g a a g t c c c a g g a c c c a c g t g a g t g g a
61 a g t c c a t c a g a a g c c c c t g t g c g c c c t g c c t g a
g c t a t g g a c a c c t g c g a g g a a c c c a t t
121 g t g t c c c t g g c a c c c a c a t a t t c c a a g g a c c c
t c a g g t a c t a g g c g g c c t g a t t t t c t g c
181 t t c g g c a c c t g g a t c c t c a t t g a c a a g a c c a g
c t t c g t g t c c t t t g t g g g t t t g t c c t t c
241 g t g c c a c t g c a g a c t t g g t c c a a g g t c c t g g c
t g t c t c a g g t g t c c t c a c c a t g g c c c t g
301 g c t c t c c t g g g c t g t g t g g g g g c t c t a a a g g a
g c t g c g c t g t c t c c t g g g c c t g t a t t t t
361 g g a a t g c t g c t g c t c c t g t t t g c c a c a c a g a t
t a c c c t g g g c a t c c t c a t t t c c a c t c a g
421 c g g g t c c g g c t g g a g c g a a g g g t g c a g g a a t t
g g t g t t g a g g a c g a t c c a g a g c t a c c g c
481 a c g a a t c c g g a t g a g a c a g c a g c c g a g g a g a g
t t g g g a c t a t g c a c a g t t c c a g c t g c g c
541 t g c t g c g g c t g g c a a t c t c c g c g g g a c t g g a a
c a a g g c c c a g a t g c t g a a a g c g a a c g a g
601 t c t g a g g a g c c c t t t g t g c c c t g c t c c t g c t a
c a a c t c c a c g g c g a c c a a t g a c t c c a c c
661 g t c t t t g a t a a g c t c t t t t t c t c c c a g c t a a g
c c g g t t g g g g c c g c g g g c g a a g c t g a g g

30

40

50

721 c a g a c t g c t g a c a t a t g t g c a c t c c c t g c a a a
 a g c t c a c a t c t a c c g t g a g g g c t g c g c g
 781 c a g a g c c t c c a g a a g t g g c t g c a c a a c a a t a t
 c a t c t c c a t a g t g g g a a t c t g t c t g g g a
 841 g t c g g t c t t c t t g a g c t c g g c t t c a t g a c g c t
 c t c a a t a t t c c t g t g t a g a a a t c t g g a t
 901 c a c g t c t a t g a c c g g c t g g c c c g g t a c c g c t a
 g g c c c c a g c c c a c c c a t c g g c a c c c a c g
 961 c a c c t c c a t g c a g t c a g g a a a t g t t t c c t t c c
 t g g t t g g t c a c a g g c t t g g a g c c c a t g c
 1021 c t c a g g c c t c a t c c c c t g g g g a c c c a g c t g t
 c t g c c c t a t c g a c a g c c t t c a c t t t c c c c
 1081 a c a t g g c c a g g g a c t t t t g t g c c c a g c t t c c
 t t c c c t t c c t g g c t c c c t c c t c c c c a c a c
 1141 c a t c t g t c t g c c a c c t c c c a c a t g a c a c c t c
 a a a t a a a t c c c c t t t g g g t t t t t g g c t t t
 1201 t t

10

配列番号187 マウスCD37アイソフォーム2アミノ酸配列 (NP_001277733.1)

1 m d t c e e p i v s l a p t y s k d p q v l g g l i f c f g t w i l
 i d k t s f v s f v g l s f v p l q t w s k v l a v
 61 s g v l t m a l a l l g c v g a l k e l r c l l g l y f g m l l l
 l f a t q i t l g i l i s t q r v r l e r r v q e l v
 121 l r t i q s y r t n p d e t a a e e s w d y a q f q l r c c g w
 q s p r d w n k a q m l k a n e s e e p f v p c s c y n
 181 s t a t n d s t v f d k l f f s q l s r l g p r a k l r q t a d
 i c a l p a k a h i y r e g c a q s l q k w l h n n i i
 241 s i v g i c l g v g l l e l g f m t l s i f l c r n l d h v y d
 r l a r y r

20

配列番号188 マウスCD37転写物バリエント3 cDNA配列 (NM_007645.4; CDS:112-957)

1 t t t g t g c c t c t c a g t c t c t g t c t t t c t t t g c c c a
 c t a t t c c c c t t c c c c c c t g c g g c c a a
 61 c a c c t c t t t c t g t c t g g g t t t c t c g a g t g g g t c a
 t t c c c c a t c t a g g c g a a g a t g t c c g c c
 121 c a a g a g a g t t g c c t c a g c c t c a t c a a g t a c t t
 c c t c t t c g t t t t c a a c c t c t t c t t c t t t
 181 g t a c t a g g c g g c c t g a t t t t c t g c t t c g g c a c
 c t g g a t c c t c a t t g a c a a g a c c a g c t t c
 241 g t g t c c t t t g t g g g t t t g t c c t t c g t g c c a c t
 g c a g a c t t g g t c c a a g g t c c t g g c t g t c
 301 t c a g g t g t c c t c a c c a t g g c c c t g g c t c t c c t
 g g g c t g t g t g g g g g c t c t a a a g g a g c t g
 361 c g c t g t c t c c t g g g c c t g t a t t t t g g a a t g c t
 g c t g c t c c t g t t t g c c a c a c a g a t t a c c
 421 c t g g g c a t c c t c a t t t c c a c t c a g c g g g t c c g
 g c t g g a g c g a a g g g t g c a g g a a t t g g t g
 481 t t g a g g a c g a t c c a g a g c t a c c g c a c g a a t c c
 g g a t g a g a c a g c a g c c g a g g a g a g t t g g
 541 g a c t a t g c a c a g t t c c a g c t g c g c t g c t g c g g

30

40

50

```

c t g g c a a t   c t c c g c g g g a   c t g g a a c a a g
 601   g c c c a g a t g c   t g a a a g c g a a   c g a g t c t g a g   g a
g c c c t t t g   t g c c c t g c t c   c t g c t a c a a c
 661   t c c a c g g c g a   c c a a t g a c t c   c a c c g t c t t t   g a
t a a g c t c t   t t t t c t c c c a   g c t a a g c c g g
 721   t t g g g g c c g c   g g g c g a a g c t   g a g g c a g a c t   g c
t g a c a t a t   g t g c a c t c c c   t g c a a a a g c t
 781   c a c a t c t a c c   g t g a g g g c t g   c g c g c a g a g c   c t
c c a g a a g t   g g c t g c a c a a   c a a t a t c a t c
 841   t c c a t a g t g g   g a a t c t g t c t   g g g a g t c g g t   c t
t c t t g a g c   t c g g c t t c a t   g a c g c t c t c a
 901   a t a t t c c t g t   g t a g a a a t c t   g g a t c a c g t c   t a
t g a c c g g c   t g g c c c g g t a   c c g c t a g g c c
 961   c c a g c c c a c c   c a t c g g c a c c   c a c g c a c c t c   c a
t g c a g t c a   g g a a a t g t t t   c c t t c c t g g t
1021   t g g t c a c a g g   c t t g g a g c c c   a t g c c t c a g g   c
c t c a t c c c c   t g g g g a c c c a   g c t g t c t g c c
1081   c t a t c g a c a g   c c t t c a c t t t   c c c c a c a t g g   c
c a g g g a c t t   t t g t g c c c a g   c t t c c t t c c c
1141   t t c c t g g c t c   c c t c c t c c c c   a c a c c a t c t g   t
c t g c c a c c t   c c c a c a t g a c   a c c t c a a a t a
1201   a a t c c c c t t t   g g g t t t t t g g   c t t t t t t
  配列番号189   マウスCD37アイソフォーム3アミノ酸配列 (NP_031671
. 1)
 1   m s a q e s c l s l   i k y f l f v f n l   f f f v l g g l i f   c f g t
w i l i d k   t s f v s f v g l s   f v p l q t w s k v
 61   l a v s g v l t m a   l a l l g c v g a l   k e l r c l l g l y   f g m
l l l l f a t   q i t l g i l i s t   q r v r l e r r v q
121   e l v l r t i q s y   r t n p d e t a a e   e s w d y a q f q l   r c
c g w q s p r d   w n k a q m l k a n   e s e e p f v p c s
181   c y n s t a t n d s   t v f d k l f f s q   l s r l g p r a k l   r q
t a d i c a l p   a k a h i y r e g c   a q s l q k w l h n
241   n i i s i v g i c l   g v g l l e l g f m   t l s i f l c r n l   d h
v y d r l a r y   r
  配列番号190   ヒト   CXorf21   cDNA配列 (NM_025159.2; C
DS:396-1301)
 1   a t t c t g t g g c   t t g a t g t g g c   t t t g t c a g t t   a c t g
c c t c c c   c a c c t c c c g g   g a c t t c c c a c
 61   t g c c t c t t t a   g c a c a a a t c g   g a c t t g a a c a   a a a
a c a a c t c   t t t t t c c a t g   g g a c c a a t t a
121   t a a a a a g a a t   g g c t t t g c a c   t g a g c a g c t c   a g
t c t a c t g g   t c t c a t c a g t   g a a a g g c t t g
181   t g a a a a t t t c   t g g a a a g a g c   a t t g g c t g g c   t t
g t t c a t c t   c t c t g t t t g g   t c a g t t g c t g
241   t g t t t c t g c c   g g a t c a g a t g   a g c a g a t t g g   t t
a g t g a a g g   t c a g t g t g a g   a a g a a g a t t g
301   t t t c t g a g c t   t g a g a a a g c t t   c t g g a g g a t t   g a
a g a g t a t t   t g a a g t c t g t   g t c a a a c a t c
361   c a t a t c a t a a   g t g g a a t t t t   g g a g a t a t t c   a a
a g a a t g c t   g t c a g a a g g g   t a t c t c a g t g

```

421 g a c t t g a g t a c t g g a a t g a c a t c c a c t g g a g t
 t g t g c c t c t t a t a a t g a g c a g g t g g c t g
 481 g g g a a a a g g a a g a g g a g a c a a a t t c t g t t g c t
 a c c c t t t c c t a t t c c t c t g t g g a t g a a a
 541 c a c a a g t c a g a a g t c t c t a c g t g a g c t g c a a a
 t c a t c t g g c a a g t t t a t c t c t t c a g t g c
 601 a t t c a a g a g a g a g c c a a c a t a g c a g a a g t c a g
 a g a g t c a c a g t g c t g c a g a c a a a c c c c a
 661 a t c c t g t g t t t g a a a g c c c a a a c t t g g c t g c a
 g t t g a a a t a t g t a g a g a t g c c a g c a g a g 10
 721 a g a c c t a c t t g g t t c c a t c t t c t t g c a a a a g t
 a t t t g c a a g a a t t a t a a t g a c t t a c a g a
 781 t t g c a g g g g g c c a g g t g a t g g c c a t t a a t t c a
 g t g a c a a c a g a t t t t c c c t c t g a g a g c a
 841 g t t t t g a a t a t g g c c c t t t g c t g a a g t c a t c t
 g a g a t t c c t t t a c c c a t g g a g g a t t c c a
 901 t t t c t a c t c a g c c c a g t g a c t t t c c c c a a a a a
 c c t a t c c a g c g g t a c t c a t c c t a t t g g a
 961 g a a t a a c a a g c a t c a a a g a g a a a a g c a g c t t g
 c a a a t g c a g a a t c c t a t t t c t a a t g c a g 20
 1021 t t c t g a a t g a g t a c c t g g a g c a g a a g g t t g t
 g g a g t t a t a t a a a c a g t a c a t t a t g g a c a
 1081 c c g t g t t t c a t g a c a g t t c t c c t a c c c a g a t
 t c t g g c g t c t g a a c t c a t c a t g a c a a g t g
 1141 t a g a c c a a a t c a g t c t t c a a g t g t c t a g a g a
 g a a g a a t c t g g a g a c c t c a a a a g c c a g a g
 1201 a t a t a g t c t t t a g c c g c c t a t t g c a a t t g a t
 g t c a a c t g a a a t t a c t g a a a t t a g c a c t c
 1261 c t a g t c t c c a t a t t t c t c a g t a t a g c a a t g t
 a a a t c c a t a g a g a g g a t g c t t c c a t t a c t 30
 1321 g t c t c g c a t t t a c t t a a a c a t g a a g c a a c a c
 t t t a t c c a t t t a t t c t g a g a a t g t g c a g g
 1381 a g g g g t t a g t g a a g g g g a a t t a a g g g c t a g a
 g a a g t a a a g a t c a g c t g g a a g t c a t g t g t
 1441 g a a t c a t g g a g a a a t c t c a t a a t a t t a c a c t
 t g a t g a a g g a a t a t g g t a a g a g g a g c c a t
 1501 a a g g a a t g a t t t c a a a g a g a g g t g t g t a c a g
 c a a g g a a g c a a a a a t a a a a a t g a t c a a a a
 1561 a a g a a a c g g t t a a t t c a t t t t g a a g a a a c a t a
 g g a a t t a a a a a a g a a g a c a g t c a a a t g a g 40
 1621 a t g a a a c a a a a a g g c c a a a a g g t g g c c g g g t
 g t a g t g g c t c a c g c c t g t a a t c c c a g c a t
 1681 t t c g g a g g c t g a t g t g g g t g g a t t a c c t g a c
 g t c a g g a a t t c g a g a c c g g c c t g g c c a a t
 1741 a t g g t g a a a c c c c a t c t c t a c t a a a a a t a c a
 a a a a a t t a g c t g g a c a t g g t g g t g g g t a c
 1801 c t g t a a t c c c a g c t a c t a g g g a g g c t g a g g c
 a g g a g a a t c t c t t g a a c c t g a g a g g c a g a
 1861 g g t t g c a g t g a g c c g a g g t c g c t c c a t t g c a
 c t c c a g c c t g g g c a a c a a g a g t g a g a c t c 50

1921 c c g t c t c

配列番号191 ヒトCXorf21アミノ酸配列 (NP_079435.1)

1 m l s e g y l s g l e y w n d i h w s c a s y n e q v a g e k e e e
t n s v a t l s y s s v d e t q v r s l y v s c k s

61 s g k f i s s v h s r e s q h s r s q r v t v l q t n p n p v f e
s p n l a a v e i c r d a s r e t y l v p s s c k s i

121 c k n y n d l q i a g g q v m a i n s v t t d f p s e s s f e y
g p l l k s s e i p l p m e d s i s t q p s d f p q k p

181 i q r y s s y w r i t s i k e k s s l q m q n p i s n a v l n e
y l e q k v v e l y k q y i m d t v f h d s s p t q i l

241 a s e l i m t s v d q i s l q v s r e k n l e t s k a r d i v f
s r l l q l m s t e i t e i s t p s l h i s q y s n v n

301 p

配列番号192 マウスCXorf21 cDNA配列 (NM_001163539.1; CDS:166-1062)

1 c t c t t g t t c c a t a g g a t c a g t g a t a c t a a g a a g g
g g g c a g a t c t t a g t a g c c t c t t c a g t

61 g a g a g a c t t g a g a g c t t t t t g a a a a g a g c c c t g
t c t g g c t a g t t c t t c t c t a t t a g a t c a

121 g t c a t t g t g t t g c t g c a g g a t c c a a g g a g c a g
a c t c c g g t g a a g a a t g c t a t c a g a a g g a

181 t a t c t c a g t g g a c t t a c c t a c t g g a a t g a c a t
t c a t t g g a a t t g t g c a t c t t a t a a t g a a

241 c c g g t g g c t g g g g a c c a a g g c a a a g a g a c a a g
t t c t g t t g c t g c t c t t t c a t a t t c c t c t

301 g t g g a t g a a a c a c a a g t t c a a a g t c t t t a t g t
g a g c t g c a a a t c c t c t g g g a a g t t t a t t

361 t c a t c a g t g c a t g c a a g g g c g a g t c a g c a c a g
c a g a a g c c a g a g c a g a a c a g t g c t g c a g

421 g c a a a c a g c a a c c c t g t a t t t g a a a g t c c a a c
t t t a g c t g c a g t t g g t a t a t g c a g a g a t

481 g t g a t c a g g g a g a c c t a c t t g g t t c c a c c t t c
t t g t a a a a g t a t t t g c a a a a a t t a c a a c

541 g a c t t a c a t a t t g c a g g g g g a c a g g t g a t g g c
c a t t a a c t c a g t a a t g g c a a a t t t c c c c

601 t c t g a g a g c a g c t t t g a a g a t g g t c c t t t g c t
a a a g t c a t c t g a g a t t t c t t t g t c c a t g

661 g a g g a t t c c a c t t c c a c t c a g c t c a c t g a a c t
t c c c c t c a a a c c t a t c c a g c g g t a c t c a

721 t c c t a c t g g a g g a t a a c c a g c a t c a a a g a g a a
a a g c a g c c t g c a a a t g c a g a a g c c t a t t

781 t c a a a t g c a g t g c t c a a t g a g t a c c t g g a g c a
g a a g g t g g t g g a a t t g t a t a a g c a a t a t

841 a t t a t g g a c a c t g t g t t t c a t g a c a g t t c t c c
t a c c c a g a t t c t g g c a t c a g a a t t c a t c

901 a t g a c g a a t g t a g a t c a a a t t a g t c t t c a a g t
g t c t a a a g a g a a g a a c c t g g a c a c t t c a

961 a a a g t c a a g g a c a t a g t t a t t a g c c a c c t g t t
g c a g t t g g t a t c a t c t g a g a t c a g c a c c

1021 c c t a g t c t t c a t a t t t c t c a g t a t a g c a a t a

10

20

30

40

50

t a a c t c c a t	a g a g a a g g c t	c c t g t c a a t t	
1 0 8 1	c c c c t t a t t c	c t a t g a a t c c	c a a g g c a c t a t
t g t a t t a a t	t t g a t c a g a g	g a t g t g a t g g	
1 1 4 1	a g g g a a t t c t	g g a a g g g a a t	t a a c a a c t a g t
a a a g g a c a c	t t t g a g a a a t	c a c a t a t g g a	
1 2 0 1	a a g g a a c a g g	a a g a g g a a c c	a a a a g a a t g g t
t t c a a g g a c	a a g t t t a t a c	a g a a t c a g a g	
1 2 6 1	c a a a a t t a a a	a a t g a t c a c a	g a g a g a a g g a a
g g t a c t g t g	a t t c a a t t t t	a g g a g t t c t g	
1 3 2 1	a a a c t g g a a g	t t a a g c c a a a	t c a g g a a c a a a
a g g a a a c a c	t a t g g c a a a c	t a g a a a g t c g	
1 3 8 1	a t g g a t t t g a	g a a t t g g g a a	t t a a a c a c c t g
t t t c c t a t t	t a g a t a c a t t	t a t c t a g g t t	
1 4 4 1	g t t t c t t c t g	g a a a g a a a t g	g a c t a c a a g a t
g g t t g t t a a	a t t c a g g t g g	a c t g a c a t t t	
1 5 0 1	t t c c a a g t a t	a a g c t t g t a t	t t c t t t t c c t c
t g t g c t a t a	t c a g t a a g t c	a t g t a g a t a t	
1 5 6 1	a c t c t t t a t a	a a t a t t a a a t	g a a t g a c a a a c
a a a t c t c a g	t t g t t t a a a c	a t t t t t t t t t	
1 6 2 1	t t t g c a a c a a	g g c t c t a t t a	g c t c a g g c t g g
t t t t a c a a t	c c t t a c a t a g	c c g a t g a t c t	
1 6 8 1	t g a a t t c c t t	a t t c t c t t g c	t t c t a t c c c a c
a a g t g c t g g	t a t t a t a g g t	a t g t a t c a t c	
1 7 4 1	a a a t c t g g a t	g t g t t t t t a t	t t g a a a t g a a a
a g g t t c a g c	c a c a a g a c t a	t g a c t t a a a t	
1 8 0 1	c t c c t a a t t c	t a t t t a g t g a	t a g a g a t a g c a
g t g t t t c a a	c g g a a a a c c t	c c t a t t g t g a	
1 8 6 1	a c a t t g a a g c	a t t t t a t t t c	a c t g a g t g t g a
t t t t c a t g g	t g c t a t g a g g	t t c a a a a g g a	
1 9 2 1	t t a t g a a t a c	t t t g c c c c c c	a t t t c c c t t t t
t c a t g t g t t	c t t c t g a c c t	g g a g c c a g a a	
1 9 8 1	a a g g g t c t t c	t g a t t g t t c t	a t a c a a g a c c a
a g g a c t c c a	t a a t t t c a a t	t t c t g t a t a t	
2 0 4 1	t t g t t t a c t a	a a a c a g t a g c	t t t a c a t g t g t
a t t a c t g t c	t t g a t c t t t t	a t t c a g c t c a	
2 1 0 1	g g a c t t a g a a	a a c t a t g a g c	c t t t g g t c a a a
t c t a a c t t t	a t g a t a g c t t	t g g a c t c t c g	
2 1 6 1	t g a g c t a a g g	a t a g g t t t t c	c t t t t c t c t t t
t c t t t t t t c	c c t t t c t t t t	c c t t t t t t c c	
2 2 2 1	t t t t c t t t t t	c t t g a g g g a g	g g c c t c t t t a t
t g t a t a g c t	c c a g c t g t c t	g g a a c t c c c t	
2 2 8 1	a t g t a g a c c a	g g c t g g t g t c	t a a c a c a c a g a
g a t t t g t c t	g c c t g t g c t t	c c c a c a t g c t	
2 3 4 1	a g g a g g a t t a	a g g g c a t g t g	c c a t t a t a t c a
c a c t t g g c a	t g t t t t a t t a	t t t t t a a t t t	
2 4 0 1	t a a t a t a t t t	t a a a a g c c c a	a a a g c t t a a g t
t a a a a a t a c	t t t a g a g c a t	a t g a a a a t t a	
2 4 6 1	t a t g a a a t t t	a a a a t t g a a a	t t c a g t g t a t a
t a a a c t a g a	c t t t a t t t g t	t t a t t t a t t t	
2 5 2 1	a t t t a t t t a t	t t a t t g g c a g	t g c t g g t g a t g


```

g a a t t c a a g   g c c t t a t t c a   t g a c a g g c a a
 2581  g t t c t a t a a c   a t a t t c c a t g   c t g c c t a c t a   a
a t t t t a t t t   g t t t g t t t a t   a t t t t a t a t a
 2641  g t t t g t a g t t   g c t t t t a c a t   a a g a a t g g t c   g
a a c a g a c a t   g a c g g a g a a c   a t a t g a c a c a
 2701  a c a a a g c t t a   a t a t t t c t t t   t t a c c a t c t g   g
c t g t t t a c a   g t g a t g t t t g   c c a a c t c t g t
 2761  t c a a t g a c a g   t g t c t t g c c c   a a a c t t g a t t   t
a g g t t t t c c   a g g a a g c a g a   c t t t c g a a a g
 2821  g a c a t t g g g g   a g c a t t t t t a   t c c t t a t g g g   g
a a t a g g t t c   c c t c t g t g a t   g g a a t g a g g g
 2881  a a g c a a a t c c   a g a t g t t a c c   a g a a a g a g t t   a
g g g t g a a t c   t t c a a a a t a g   t t c c a a a t t g
 2941  a a a c a a g t g a   g t a g g c g t c t   g t t c t c a a g c   g
t c t a a g t g c   a a g g t g c a t a   c c t t g a c t g a
 3001  t g g c c a c a g g   t c t a t g g a g t   g g a g t g g a g t   g
g a g t g g a g t   g g a g t g g a g t   g a a t a g c t g c
 3061  a g c c t c t g g t   c a g g a g c c t g   g t g t c t a g g a   g
c a t g g a a a a   a g g c c t a c c a   t t c c a g t g c a
 3121  g g c t a a g g t c   a c c t g c t g g g   t t a c c g g g g t   t
t t a a a c c t a   g c t c a a c c a g   a a a c c a g g c t
 3181  g c c t c t c a t a   g t c c c a c a a c   t a a t g a c c c a   a
a g t c c a t t a   c a t c c a c a c c   c a g c c a a a t t
 3241  t t c t a c t a t c   a t t c t t g a a a   t t a t g t g a g g   t
t c t a t a a c t   g t a c a t a a a t   a a a t a a a t a a
 3301  a a g c a c t g c a   g a a a t c t g a a   a t g g c t t t a g   t
a a a a t t t t c   t g c c a c a a t g   g g a c t a c a a c
 3361  a g t t t a g a t t   c a g a a a t t c a   g t c t t c c t t t   t
t t t c t t t t t   a a a a a a t t t t   a t t g g g t t c a
 3421  t t g a t t c t a c   c a a g a c t a g t   c t g c a c a g g g   g
a g a g t g t g t   c a c t c t a t g a   a a g a c t a a t a
 3481  t t t c c t a a a a   t t g t g a g g c a   g a g a a a a t t c   t
t t c c t t a a g   t t g c t t c t g t   g t g g t g t t t g
 3541  t t a t g g c a a t   a a g a a a t t a a   t c g a g c c a t c   t
t a g t t c c c a   g a t c c c t c t g   a g a c t a t c t g
 3601  c a c a g g t g a g   a g t a t g g a c t   a c a g a a g c t a   a
c a g c t t c c g   g g a c a g a c c c   t g t t t c a g g t
 3661  t c t c a t c t t c   t g c c a g g a g g   c a g a t c t g a t   t
g c c a g a t a t   c t g t g a a c c t   t t c c t g c a a g
 3721  a g g a g a g c t t   g c a t g c a g t g   a g t g c t c t g a   c
c a c t g a a a c   t c a g a a g a g a   g c t a g t c c c c
 3781  c a g g t c t g c t   g a t a g a g c g t   a a c a g a a t c a   c
c t g a g g a a c   a a g c t c t a a c   c a g a g

```

配列番号193 マウスCXorf21アミノ酸配列(NP_001157011.1)

```

 1  m l s e g y l s g l   t y w n d i h w n c   a s y n e p v a g d   q g k e
t s s v a a   l s y s s v d e t q   v q s l y v s c k s
 61  s g k f i s s v h a   r a s q h s r s q s   r t v l q a n s n p   v f e
s p t l a a v   g i c r d v i r e t   y l v p p s c k s i
121  c k n y n d l h i a   g g q v m a i n s v   m a n f p s e s s f   e d

```

g p l l k s s e i s l s m e d s t s t q l t e l p l k p

181 i q r y s s y w r i t s i k e k s s l q m q k p i s n a v l n e
y l e q k v v e l y k q y i m d t v f h d s s p t q i l

241 a s e f i m t n v d q i s l q v s k e k n l d t s k v k d i v i
s h l l q l v s s e i s t p s l h i s q y s n i t p

配列番号194 ヒトCD48転写物バリエーション1 cDNA配列(NM_001778.3; CDS:89-820)

1 g t t t t g g t a a g t t c c g t t t t t a g c c c c g g c c t t t t t
t c t a g c c a g g c t c t c a a c t g t c t c c t

61 g c g t t g c t g g g a a g t t c t g g a a g g a a g c a t g t g 10
c t c c a g a g g t t g g g a t t c g t g t c t g g c

121 t c t g g a a t t g c t a c t g c t g c c t c t g t c a c t c c
t g g t g a c c a g c a t t c a a g g t c a c t t g g t

181 a c a t a t g a c c g t g g t c t c c g g c a g c a a c g t g a
c t c t g a a c a t c t c t g a g a g c c t g c c t g a

241 g a a c t a c a a a c a a c t a a c c t g g t t t t a t a c t t
t c g a c c a g a a g a t t g t a g a a t g g g a t t c

301 c a g a a a a t c t a a g t a c t t t g a a t c c a a a t t t a
a a g g c a g g g t c a g a c t t g a t c c t c a g a g

361 t g g c g c a c t g t a c a t c t c t a a g g t c c a g a a a g 20
a g g a c a a c a g c a c c t a c a t c a t g a g g g t

421 g t t g a a a a a g a c t g g g a a t g a g c a a g a a t g g a
a g a t c a a g c t g c a a g t g c t t g a c c c t g t

481 a c c c a a a g c c t g t c a t c a a a a t t g a g a a g a t a g
a a g a c a t g g a t g a c a a c t g t t a t c t g a a

541 a c t g t c a t g t g t g a t a c c t g g c g a g t c t g t a a
a c t a c a c c t g g t a t g g g g a c a a a a g g c c

601 c t t c c c a a a g g a g c t c c a g a a c a g t g t g c t t g
a a a c c a c c c t t a t g c c a c a t a a t t a c t c

661 c a g g t g t t a t a c t t g c c a a g t c a g c a a t t c t g 30
t g a g c a g c a a g a a t g g c a c g g t c t g c c t

721 c a g t c c a c c c t g t a c c c t g g c c c g g t c c t t t g
g a g t a g a a t g g a t t g c a a g t t g g c t a g t

781 g g t c a c g g t g c c c a c c a t t c t t g g c c t g t t a c
t t a c c t g a g a t g a g c t c t t t t a a c t c a a

841 g c g a a a c t t c a a g g c c a g a a g a t c t t g c c t g t
t g g t g a t c a t g c t c c t c a c c a g g a c a g a

901 g a c t g t a t a g g c t g a c c a g a a g c a t g c t g c t g
a a t t a t c a a c g a g g a t t t t c a a g t t a a c

961 t t t t a a a t a c t g g t t a t t a t t t a a t t t t a t a t 40
c c c t t t g t t g t t t t c t a g t a c a c a g a g a

1021 t a t a g a g a t a c a c a t g c t t t t t t c c c a c c c a
a a a t t g t g a c a a c a t t a t g t g a a t g t t t t

1081 a t t a t t t t t t t a a a a t a a a c a t t t g a t a t a a t
t g t c a a t t a a c t g a a a a a a a a a a a a a a a

1141 a a a a a a a a a a a a a a a a

配列番号195 ヒトCD48アイソフォーム1アミノ酸配列(NP_001769.2)

1 m c s r g w d s c l a l e l l l l p l s l l v t s i q g h l v h m t
v v s g s n v t l n i s e s l p e n y k q l t w f y

61 t f d q k i v e w d s r k s k y f e s k f k g r v r l d p q s g a
 l y i s k v q k e d n s t y i m r v l k k t g n e q e
 121 w k i k l q v l d p v p k p v i k i e k i e d m d d n c y l k l
 s c v i p g e s v n y t w y g d k r p f p k e l q n s v
 181 l e t t l m p h n y s r c y t c q v s n s v s s k n g t v c l s
 p p c t l a r s f g v e w i a s w l v v t v p t i l g l
 241 l l t

配列番号196 ヒトCD48転写物バリエーション2 cDNA配列(NM_001256030.1; CDS:89-847)

1 g t t t g g t a a g t t c c g t t t t t a g c c c c g g c c t t t t 10
 t c t a g c c a g g c t c t c a a c t g t c t c c t
 61 g c g t t g c t g g g a a g t t c t g g a a g g a a g c a t g t g
 c t c c a g a g g t t g g g a t t c g t g t c t g g c
 121 t c t g g a a t t g c t a c t g c t g c c t c t g t c a c t c c
 t g g t g a c c a g c a t t c a a g g t c a c t t g g t
 181 a c a t a t g a c c g t g g t c t c c g g c a g c a a c g t g a
 c t c t g a a c a t c t c t g a g a g c c t g c c t g a
 241 g a a c t a c a a a c a a c t a a c c t g g t t t t a t a c t t
 t c g a c c a g a a g a t t g t a g a a t g g g a t t c
 301 c a g a a a a t c t a a g t a c t t t g a a t c c a a a t t t a 20
 a a g g c a g g g t c a g a c t t g a t c c t c a g a g
 361 t g g c g c a c t g t a c a t c t c t a a g g t c c a g a a a g
 a g g a c a a c a g c a c c t a c a t c a t g a g g g t
 421 g t t g a a a a a g a c t g g g a a t g a g c a a g a a t g g a
 a g a t c a a g c t g c a a g t g c t t g a c c c t g t
 481 a c c c a a g c c t g t c a t c a a a a t t g a g a a g a t a g
 a a g a c a t g g a t g a c a a c t g t t a t c t g a a
 541 a c t g t c a t g t g t g t g a t a c c t g g c g a g t c t g t a a
 a c t a c a c c t g g t a t g g g g a c a a a a g g c c
 601 c t t c c c a a a g g a g c t c c a g a a c a g t g t g c t t g 30
 a a a c c a c c c t t a t g c c a c a t a a t t a c t c
 661 c a g g t g t t a t a c t t g c c a a g t c a g c a a t t c t g
 t g a g c a g c a a g a a t g g c a c g g t c t g c c t
 721 c a g t c c a c c c t g t a c c c t g g g t a a g a a g g a t c
 c c t g g g a g c t g a g g g g g g c a c a g g g t a a
 781 c t g g a g t t g t t t t g a a c a a a g a a g g c t g g g g
 g t c c t a t t c a g c c t c c t t g c a c a g t g t g
 841 g t g g t g a a t c c c t a a g g t g t c t g g g a g a g c t g
 g g a g a c g t g g g t t c t g c c a c c a g c t c t a
 901 c c a c c a c c t c c c a g c c a g c t t a c c t c a a c t t c 40
 g t g g g g g c t c a g t g t t c t c a c c t g c a a a
 961 g g a c g t t t g g g a g a g a t c t c t g a t a c t c c t c t
 t c c c t c t c c c g c t c t a a c a a a g c a t a g t
 1021 c c t a a c a t c t g a g g c c a g g g t c a t c a t a g a g
 t a g a c t g a a a c a t c a g g g t g a g c a g g g a g
 1081 a a g g a a g g g c a a g t g g g c g a g c a g c t g t c t a
 g a g g g g c t t c a t t a g a c a g c c g a a g t c a g
 1141 c c a a g g a a a g a g g g a c c g a g g t c a t t a g a c c
 g c c a a a g t c a g c c a g g g a a a g a g g g a c t g
 1201 a g g a g a c g g g c c t g a g a g a g g c c g t c g a g g a 50

g g c g t g a g a g c c t g a g c c t c a g g c g a a g c
1 2 6 1 t t c t c c t c c c c a g c c t g a t g t t c c t a g a t g a
a c t t a g g a a g c c a g a t t c c c c t g t c t c c t
1 3 2 1 g g g a g g a t c c a c t c a t g a g t g t c a c a c c t g g
c t c t a g a t c a g g c c t a c a c t g g t g c t a g c
1 3 8 1 a t g g g a c a g c t a a g g c c a t g g g t t t t a g a g t
c a g t c a t a c c t g g g g t c a c t t c t a g g a c t
1 4 4 1 g t c a c t t a c t a g c t a a a c a a g t t a c t t a g c t
t c c c c a a g t c a t g t t c t t c c t a a a t a a a g
1 5 0 1 g a c a a a a t a a c a g t t c c t a t a a a a a a a a a a a 10
a a a a a a
配列番号197 ヒトCD48アイソフォーム2アミノ酸配列(NP_001242959.1)
1 m c s r g w d s c l a l e l l l l p l s l l v t s i q g h l v h m t
v v s g s n v t l n i s e s l p e n y k q l t w f y
6 1 t f d q k i v e w d s r k s k y f e s k f k g r v r l d p q s g a
l y i s k v q k e d n s t y i m r v l k k t g n e q e
1 2 1 w k i k l q v l d p v p k p v i k i e k i e d m d d n c y l k l
s c v i p g e s v n y t w y g d k r p f p k e l q n s v
1 8 1 l e t t l m p h n y s r c y t c q v s n s v s s k n g t v c l s 20
p p c t l g k k d p w e l r g a q g n w s c f e q r k a
2 4 1 g g p i q p p c t v w w
配列番号198 マウスCD48転写物バリエント1 cDNA配列(NM_007649.5; CDS:103-825)
1 a t a c g a c t t c c g g t t t t g g g t t t t g c t t c c t g a t
t g a a g g g c a g g c g c c c t g a c t t c t c t
6 1 t a c a g t t g t c t c c a g t g t t c t g g g g a a g c t t c t
c t a a g t a t t a t g t g c t t c a t a a a a c a g
1 2 1 g g a t g g t g t c t g g t c c t g g a a c t g c t a c t g c t
g c c c t t g g g a a c t g g a t t t c a a g g t c a t 30
1 8 1 t c a a t a c c a g a t a t a a a t g c c a c c a c c g g c a g
c a a t g t a a c c c t g a a a a t c c a t a a g g a c
2 4 1 c c a c t t g g a c c a t a t a a a c g t a t c a c c t g g c t
t c a t a c t a a a a a t c a g a a g a t t t t a g a g
3 0 1 t a c a a c t a t a a t a g t a c a a a g a c a a t c t t c g a
g t c t g a a t t t a a a g g c a g g g t t t a t c t t
3 6 1 g a a g a a a a c a a t g g t g c a c t t c a t a t c t c t a a
t g t c c g g a a a g a g g a c a a a g g t a c c t a c
4 2 1 t a c a t g a g a g t g c t g c g t g a a a c t g a g a a c g a
g t t g a a g a t a a c c c t g g a a g t a t t t g a t 40
4 8 1 c c t g t g c c c a a g c c t t c c a t a g a a a t c a a t a a
g a c t g a a g c g t c g a c t g a t t c c t g t c a c
5 4 1 c t g a g g g c t a t c g t g t g a g g t a a a g g a c c a g c a
t g t t g a c t a t a c t t g g t a t g a g a g c t c g
6 0 1 g g a c c t t t c c c c a a a a a g a g t c c a g g a t a t g t
g c t c g a t c t c a t c g t c a c a c c a c a g a a c
6 6 1 a a g t c t a c a t t t t a c a c c t g c c a a g t c a g c a a
t c c t g t a a g c a g c a a g a a c g a c a c a g t g
7 2 1 t a c t t c a c t c t a c c t t g t g a t c t a g c c a g a t c
t t c t g g a g t a t g t t g g a c t g c a a c t t g g 50

781 ctagtggtca caacactcat cattcacagg at
cctgttaa cctgacaaga actcttctca
841 cccaagaagg caacttgga gacacagagtc tt
gcccttcat ccctagcaggt gttcctagcc
901 agcgaagcaa ctctgggtctt attgggacaaa gg
aaaaatgtg ttactgaacg tctgcgagag
961 tttgcatgca tgctctatga aacaagcaca gg
accttgta cagtgctcca ccactgacct
1021 gtgtgccag tccctttacaa agattttcaaa t
caacctttt aaaaaactgtg cataatatct
1081 aattttatat accctagttg tttcccaaca t
atatataag ataaatgcat tctttttacc
1141 aaaaatgtgac tataattattt tcatgttttc a
tatctctttt ttaaaaataaaa ttccttttaaa
1201 aaact

10

配列番号199 マウスCD48アイソフォーム1アミノ酸配列(NP_031675.1)

1 mcfikqgwcl vlellllplg tgfqghsipd inat
tgsnvt lkikhkdp lgp ykri twlhtk
61 nqkileynyn stktifese f kgrvyleenn gal
hisnvrk edkgtymrv lretenelki
121 tlevfdpvpk psieinktea stdschlrsls ce
vkdqhvdw twyessgpf kkspgyvldl
181 ivtpqnkstf ytcqvsnpvs skndtv yftl pc
dlarssgv cwtatwlvvt tliihri ll t

20

配列番号200 マウスCD48転写物バリエント2 cDNA配列(NM_001360767.1; CDS:103-558)

1 atacgacttc cgggttttggg ttttgcttcc tgat
tgaagg gcaggcgccc tgacttctct
61 tacagttgtc tccagtggtc tgggggaagct tct
ctaagta ttatgtgtct cataaaaacag
121 ggatgggtgtc tgggtcctgga actgctactg ct
gcccttgg gaactggatt tcaagggtcat
181 tcaataaccag atataaatgc caccaccggc ag
caatgtaa ccctgaaaaat ccataaggac
241 ccacttggac catataaacg tatcacctgg ct
tcatacta aaaaatcagaa gatttttagag
301 tacaactata atagtacaaa gacaatcttc ga
gtctgaaat ttaaaaggcag ggtttatctt
361 gaagaaaaaca atgggtgcact tcatatctct aa
tgtccgga aagaggacaa aggtacctac
421 tacatgagag tgctgcgtga aactgagaaac ga
gttgaaga taaccctggga agtatttgccc
481 agatcttctg gagtatgttg gactgcaact tg
gctagtggt tcacaacact catcattcac
541 aggatcctgt taaccctgaca agaactcttc tc
acccaaga aggcaacttg gaagcacaga
601 gtcttgcctt catccctagc agtggttcccta gc
cagcgaag caactctggc tctatttgac
661 aaagggaatat gtgttactga acgtctgcga ga

30

40

50

g t t t g c a t g c a t g c t c t a t g a a a c a a g c
 7 2 1 a c a g g a c c t t g t a c a g t g c t c c a c c a c t g a c c
 t g t g t g c c c a g t c c t t t a c a a a g a t t t c
 7 8 1 a a a t c a a c c t t t t a a a a a c t g t g c a t a a t a t c
 t a a t t t t a t a t a c c c t a g t t g t t t c c c a
 8 4 1 a c a t a t a t t a a a g a t a a a t g c a t t c t t t t t a c
 c a a a a t g t g a c t a t a t t a t t t t c a t g t t
 9 0 1 t t c a t a t c t c t t t t t a a a a t a a a t t c t t t t t a a
 a a a a c t

配列番号 201 マウス CD48 アイソフォーム 2 アミノ酸配列 (NP_001347696.1) 10

1 m c f i k q g w c l v l e l l l l p l g t g f q g h s i p d i n a t
 t g s n v t l k i h k d p l g p y k r i t w l h t k
 6 1 n q k i l e y n y n s t k t i f e s e f k g r v y l e e n n g a l
 h i s n v r k e d k g t y y m r v l r e t e n e l k i
 1 2 1 t l e v f a r s s g v c w t a t w l v v t t l i i h r i l l t

配列番号 202 ヒト CD84 転写物バリエント 1 cDNA 配列 (NM_001184879.1; CDS: 80-1117) 10

1 g g a g g a a g a a a a c t c a a g t g a a a c t g a c t c t g c t
 a g a a c a g t g c c g t g c t t t t c c a c a g a 20

6 1 a g g t t a g a c c c t g a a a g a g a t g g c t c a g c a c c a
 c c t a t g g a t c t t g c t c c t t t g c c t g c a

1 2 1 a a c c t g g c c g g a a g c a g c t g g a a a a g a c t c a g
 a a a t c t t c a c a g t g a a t g g g a t t c t g g g

1 8 1 a g a g t c a g t c a c t t t c c c t g t a a a t a t c c a a g
 a a c c a c g g c a a g t t a a a a t c a t t g c t t g

2 4 1 g a c t t c t a a a a c a t c t g t t g c t t a t g t a a c a c
 c a g g a g a c t c a g a a a c a g c a c c c g t a g t

3 0 1 t a c t g t g a c c c a c a g a a a t t a t t a t g a a c g g a
 t a c a t g c c t t a g g t c c g a a c t a c a a t c t 30

3 6 1 g g t c a t t a g c g a t c t g a g g a t g g a a g a c g c a g
 g a g a c t a c a a a g c a g a c a t a a a t a c a c a

4 2 1 g g c t g a t c c c t a c a c c a c c a c c a a g c g c t a c a
 a c c t g c a a a t c t a t c g t c g g c t t g g g a a

4 8 1 a c c a a a a a t t a c a c a g a g t t t a a t g g c a t c t g
 t g a a c a g c a c c t g t a a t g t c a c a c t g a c

5 4 1 a t g c t c t g t a g a g a a a g a a g a a a a g a a t g t g a
 c a t a c a a t t g g a g t c c c c t g g g a g a a g a

6 0 1 g g g t a a t g t c c t t c a a a t c t t c c a g a c t c c t g
 a g g a c c a a g a g c t g a c t t a c a c g t g t a c 40

6 6 1 a g c c c a g a a c c c t g t c a g c a a c a a t t c t g a c t
 c c a t c t c t g c c c g g c a g c t c t g t g c a g a

7 2 1 c a t c g c a a t g g g c t t c c g t a c t c a c c a c a c c g
 g g t t g c t g a g c g t g c t g g c t a t g t t c t t

7 8 1 t c t g c t t g t t c t c a t t c t g t c t t c a g t g t t t t
 t g t t c c g t t t g t t c a a g a g a a g a c a a g g

8 4 1 t a g g a t t t t c c c a g a a a g g t t c c t g c t t g a a c a
 c c t t c a c t a a g a a c c c t t a t g c t g c c t c

9 0 1 a a a g a a a a c c a t a t a c a c a t a t a t c a t g g c t t
 c a a g g a a c a c c c a g c c a g c a g a g t c c a g 50

961	a a t c t a t g a t g a a a t c c t g c a g t c c a a g g t g c	
t t c c c t c c a a g g a a g a g c c a g t g a a c a c		
1021	a g t t t a t t c c g a a g t g c a g t t t g c t g a t a a g	
a t g g g g a a a g c c a g c a c a c a g g a c a g t a a		
1081	a c c t c c t g g g a c t t c a a g c t a t g a a a t t g t g	
a t c t a g g c t g c t g g g c t g a a t t c t c c c t c		
1141	t g g a a a c t g a g t t a c a a c c a c c a a t a c t g g c	
a g g t t c c c t g g a t c c a g a t c t t c t c t g c c		
1201	c a a c t c t t a c t g g g a g a t t g c a a a c t g c c a c	
a t c t c a g c c t g t a a g c a a a g c a g g a a a c c		10
1261	t t c t g c t g g g c a t a g c t t g t g c c t a a a t g g a	
c a a a t g g a t g c a t a c c c t t c c t g a a a t g a		
1321	c t c c c t t c t g a a t g a a t g a c a a a g c a g g t t a	
c c t a g t a t a g t t t t c c c a a a c t t c t t c c c		
1381	a t c a t a g c a c a t g t a g a a a a t a a t a t t t t t a	
t g g c a c a c t g g g a t a a a c a a g c a a g a t t g		
1441	c t c a c t t c t g g a a g c t g c a t a t g a c t a g a g g	
c c t c t t g t g a c t g g a g g t a a c a a c c c t g c		
1501	c c a g t a a c t g t g g g a g a a g g g g a t c a a t a t t	
t t g c a c a c c t g t a a t a g g c c a t g g c a c a c		20
1561	c a g c c a a g a t g c t c t g c t c a c a g t c a g t a t g	
t g t g a a g a t c c c t g g t g c g t g g c c t t c a c		
1621	c a c g c a t c t t g a g c a a a t t a g g a a a a t g t a c	
c c t t c g c t t g a g g c a g a t g c a g c c c t t c c		
1681	c c c g a g t g c a t g g c t t g g a g a g c a g a a t g t g	
g g c t g c a t a t a a g c a c a c t c a t c c c t t t g		
1741	t c t g g g a a t c t t t g t g c a g g g c a t a a c a g g c	
t t a g t a a g t c c a a a c a c a g a t g a c a g t g c		
1801	t g t g t g g g t c t c t g t c a g a g t t g t g g c t c t c	
a g c c a t g t a g a c a c a c t c t c c a a a t g g a g		30
1861	t g t t g g a a a a t g t t c t t t c t g c a g g g t c t a g	
a g a c t g c t g g g a c a c t t t t c t t g g a g t g c		
1921	t a c t t c a g a a g c c t t a t a g g a t t t t c t t t t c t	
g g c c a a g a t t t c c t t c t g t a t c a c t c c a a		
1981	g c a g c c t c a g c a g a a g a a g c a g c c a t g c c c a	
g t a t t c c c a c t c t c c a a a a g g a a c t g a c c		
2041	a g c t t a t a t t t c t c a c a c t t c t g g g g a a c t g	
g g t a t a a t c c a a c c a t c a a a a t a g a a g a c		
2101	c t t g c a a g a a g c a g a g t c a t t c t c c a g a a g g	
a a c t t g g g a g a t g a t g g t g c a g a t g a t g a		40
2161	a a c t g g g t t c a t c c c a g t t c c a a a g a c t c a g	
a g a a c t a g a g t t t a a g c t g a g g c a g a g t g		
2221	c c g c c a c c c t g g c a t g c c c c a c a a a c a g a t c	
a c c a g c c a g c t t a c a c a g g c a t t a a c t c t		
2281	c c t c a a t g a g g a a g a a t c a t t c a c a a c t g a g	
c a a g a c a t t c a t a t g a t c a t t t a a g g a a g		
2341	t g t t t c c c t t a t g t g t t a g c a a g t a t a a t c g	
g c t a a c t c c t a a a t c c c a a t g a a t a g t c c		
2401	t a g g c t g g a c a g c a a t g g g c t g c a a t t a g g c	
a g a t a a a g a c a t c a g t c c c a g t a a a t g a a		50

2 4 6 1 t c c a t a g a c t c a t c t a g c a c c a a c t a c c a t t
 a g c a c t a t g t t a g g a g c t g c a a g g c c c c a
 2 5 2 1 a a g t a g a a g a t g t g c a t a a t g t c t g c t c t t g
 t g t a g c t c a g g a g a c a a t t c c a g c a c a g a
 2 5 8 1 c a c t a c a g t t a a c g c t g a a c t g c a g c t g c a a
 g t a a t a g c a t g a a c a g t c a g a a a a t a c c
 2 6 4 1 t t a t g a g g g g g c a g g g c t g a a g c t g g g c c t t
 g a a g g a t g g a t g a a a t t t g g a t a g a g a a t
 2 7 0 1 g a g g a a g a c a g a g g g c c t c c a a g t g a g a g a a
 g c a t g a a a a a t g a g c a g g g g c c t g g a t c a 10
 2 7 6 1 g t g g g g t g t a t t c a g a g c a c c t c t c c a g a t g
 c a c c a t g c a t g c t c a c a g t c c c t t g c c t a
 2 8 2 1 t g t g t g g c a g a g t g t c c c a g c c a g a t g t g t g
 c c c t c a c c c c a t g t c c a t t t a c a t g t c c t
 2 8 8 1 t c a a t g c c c a c c t c a a a a g g t a c c t c t t c t g
 t a a a g c t t t c c c t g g t a t c a g g a a t c a a a
 2 9 4 1 a t t a a t c a g g g a t c t t t t c a c a c t g c t g t t t
 t t t c c t c t t t g g t c c t t c t a t c a c t a a a a
 3 0 0 1 c t c a t c t c a t t c a g c c t t a c a g c a t a a c t a a
 t t a t t t g t t t t c c t c a c t a c a t t g t a c a t 20
 3 0 6 1 g t g g g a a t t a c a g a t a a a c g g a a g c c g g c t g
 g g g t g g t g g c t c a c g c c t g t a a t c c c a a c
 3 1 2 1 a c t t t g g g a g g c c a a g g c a g g c g g a t c a c c t
 g a g g t c a g g a g t t c g a g a t t a g t c t g g c c
 3 1 8 1 a a c a t g g t g a a a c c c c a t c t c t a c t a a a a a t
 a c g a a a t t a g c c a g g t g t g g t g g c a c a c a
 3 2 4 1 t c t g t a g t c c c a g c t a c t c t g g a g g c t g a g a
 c a g g a g a a t c g c t t g a a c c c a g g a a g t g g
 3 3 0 1 a g g t t g c a g t g a g c t g a g a t c a c a c c a c t g c
 a c t c c a g c c t g g g a g a g a c a g a g t g a g a c 30
 3 3 6 1 t c c a t c t c g a a a a a a a a a a a a g a t a g a a g c
 c a a t a a g c a t g g t g c a a t c a a a t t c t g g c
 3 4 2 1 a a g c a t t a a a t a t c a g g a t g c a g c t g g g c a c
 g g t g g c t c a c g c c t g t a a t c c c a g c a c t t
 3 4 8 1 t g g g a g g c c a a g g t g g g c g g a t c a c t t g a g g
 t c a g g a a t t t g a g a g g a t c c t g g c c a g c a
 3 5 4 1 t g g c a a a a c c c c a t c t g t a c t t a a a a t a c a a
 a a a a a t t a g c t g g g c g t g g t g g t g c a c a c
 3 6 0 1 c t g t a a t c c c a g c t a c t t g g g a g g c t g a g g t
 g g g a g a a t t g c t t g a a c c t g g g a g g t g g a 40
 3 6 6 1 g g t t g c a g t g a g c t g a g a t c c t g c c a c t g c a
 c t c c a g g c t g g g c a a c a g a g t g a g a c c a t
 3 7 2 1 g t c t c a a a a a a t a a a a a t a a a a t a a a a t a a t
 a t c a g g a t g c a t a c a t c a g a g g c t g t t c c
 3 7 8 1 t a g t g t a a a g g c a c t t t g g a g g g a g a a g a c t
 t t c a g a g t t a g g c a g a c c a a c t a a a g a g g t
 3 8 4 1 c a g c t g a a g c a c c t a a c c a g t t g t a a g g a g g
 t g a a a g a c a g c a c c c c a a g a a g a g a c g t g
 3 9 0 1 c a g g a a g g a g g a a a a g a g g c t t g g t c a t a a a g
 g a t g g a g g a a t t c c a a a g t g a c a c t g a a c 50

3961 aggcctgcgtt tatcctaataa taaaaccact c
 ctcaactctg tggatgcgtt gaagactcat
 4021 tcccaaacat ctttatctc taacttgccc t
 cttcctctt cctaataatgc tcaactcaagt
 4081 aaaaattacta gtgtcctaata gccccctatgc a
 tattgtcaa aaataaaaaat cagaagcagg
 4141 ttagatctgt taggtcttcc agaagagcaa a
 cctgggatg aagccagagc ccagggaattc
 4201 tgaaggtagc ctttggactc aggacacccct a
 ctcttgctct ctccctctcag ttctctctgct 10
 4261 atgaatctcc tgattcatga acacgttatc t
 gttcacccct tctctctctagg tcttagttct
 4321 tagatttttcc ttctgtataaa tgcattgtgat c
 ttatttttcc cctccacaaac ttctccagatg
 4381 aactagactg tgaccagaagag gtctataaaaa t
 caaagcatc atggaaacagg atcttgtatc
 4441 agaccaaaagt gtgccaggttt ttaaaaaatgt g
 catcaaaaat ggaagtctca gagacagagc
 4501 cctctgggtgg aaagtcttag taggttagga c
 agtcctgcc tgcagacacc ttggggcttta 20
 4561 ctgagggact caactgagaa aatgaggaaat g
 ttgcagctc atgattctta gaagaagaaa
 4621 gtgaagccttg tttaaaaatat gatttaaaaa a
 tctgtagaa cactgtataaac tacacaggct
 4681 atgaggggaat agcctgggttg ggccagccttg g
 aaatcgggc acaggcagga aggggacctgt
 4741 ctgggtttggg ccgtgtccac agagagcact t
 cttaggtcc tgcctggaga gaagggaattgg
 4801 ctggggctata ttttcttcca gactcattat t
 tttcttctg tttagactttt ctctgaattt 30
 4861 ccccttgatttt gtataaaattt tctcaataaat t
 agtgacagt gtctactgat tgtaaaaatga
 4921 agcttgaagg ccaggcgcag tggctcatgc c
 tgtaatcct agaattttgg gagggccaagg
 4981 tgggttgatc acaaggagtt cgagaccagc c
 tggccaagg ttgtgaaacc gcgtctctac
 5041 taaaaaataca aaaaaaattag ccggggcatgg t
 ggcacgtgc ctgtagtccc agctactcag
 5101 gaagctgagg caacagaatc acttgaaacct g
 ggagggtgga ggttgcatg agccgagatc 40
 5161 acgccactgc actccagccct gggcgagagaa g
 tgagactcc gtctcaaaaaa aaaaaaaaaa
 5221 aaaaaaaagt tgaagaacaa agacaaataag a
 ggaaatatata atgagtggtc ataaatgtgg
 5281 gctctgacag tagagtgcct ggggtctgcat c
 ctgggtttct tagtcatgtg accttaggca
 5341 agttactttta acctcgcctgt acctcagggtt g
 tccatctgt aaaaatggggga taataaatagt
 5401 gccctaccttt taagggttgat gtgggggatt a
 atgagggtgt tgctcataca ggaatgtgcc 50

5461	t g t g c a t g g c	a a a g t t c g g g	a a a t t t t t t a	t	
	a a g c t g t t c	t a g g c c t g a a	a t c t t c a g a a		
5521	g a t g c t a a t c	t a a a t t c a t g	a a a t a a g c t t	c	
	t t a c a a c a g	a a a t g c t g c t	a g t a t t a t g c		
5581	a a a a t t a a t g	t t g t a t a t c a	a a c t t t t t a a c	t	
	c t c a t c c c t	c c t t a t t c a g	a t a t a t t t t g		
5641	t t a t a a g c a a	t g t t t g t t c c	c c t c g t t a t t	a	
	t a c c a c a g t	c t a c t t a c c t	g a t g c t a t a t		
5701	c t g c c t c c c c	a g t t a g a c t g	a g a g a a c a g g	g	
	g a t a t a c c t	a a a t a a t a a t	a a t a a t a a t a		10
5761	a t a a t a a t a a	a t a a t a a t g g	a g a g c t c c t t	g	
	a a g a t a g g g	a g c c t g t a a g	a a t c a t t g a g		
5821	g g c t t a t t t t	g t a t a c c a a c	t g c t a a a c t a	g	
	a t g c t t c a t	a c a t t g t t g t	c a a t a c t c a t		
5881	g a c a g c c t t g	t a a a g t a g a a	a t t a a t t c t t	c	
	c a g t t a a c a	c t a a g g c t g a	c a t a t g a a t a		
5941	c c t t g g c a a a	t c t g g a a a g c	t g g g a a g a c a	g	
	t a t t t g a a t	t c a a g a c t t c	t t g t c a c c a a		
6001	g g g c c a t g c a	c t t g t a c t c t	g c c a t g t g g c	c	
	c t t t t t t a c	c t c c t g t g g a	t t c t c c c t a c		20
6061	c t g g t a c t t g	g c c t t a g g t g	t a c a c a c a c c	t	
	g g c a c t t t g	c t t g a c a c a t	a a t a g g t g g a		
6121	c c a c a a a t a t	c t a c t a a a t g	a a t a t t t g c a	t	
	a t a g t a a t a	t t t t a a g g t a	c t a a a a g c a g		
6181	c t c a a a g t a a	a t a t a t t a a t	a t a t t a a t t c	c	
	a t t g c t a t c	t g g a t a a c c a	c t c a a c t t t c		
6241	c t g c t g a a a a	t g c c c a t t t a	a t t a a a g a a g	g	
	t t g g a t a g a	g c t c t c t a t a	t g c a t t t t g g		
6301	a c a g g c a g g g	g t t t c a g g t c	a t a a a c a t t c	t	
	g a t g a g t t a	a t a t a a a a t a	a g a g a a a c t g		30
6361	t a a a t t t c c a	c t a c t a a a a a	t c a c a a a a a t	a	
	a c a g a a a c a	a a a g a a g a g a	t a a g a a t t t g		
6421	g g g a a t t g t g	c t g a a c a a t t	t a g t g g t t a a	a	
	a a a a a c a a c	t g t g c a t g t t	t a g a c t t a a a		
6481	t a a g c c c c c a	t c c a a g t g t g	a g g g g t c c a g	t	
	a a t t t t t c a	a a a c a t a t g a	a a g t g t t a a t		
6541	a c a t t t t c g a c	a a a g g a c c a t	t a a a a a a g t c	c	
	t g a a t t c t g	a c t t g a g g g a	g g a a a g t a a t		
6601	g a c t a a t a c a	t t c t c t a g a g	a c t t g c a g a c	t	
	t t g g g a a t t	c a t a a a g g a a	t g g a t g a t a a		40
6661	t t a t t a a c t g	t t g c t g g c t g	a t t g c c c a g a	c	
	a g t t c t c a a	c a g c c c t g t a	c a a g t c t c t g		
6721	g g t t t g g g a t	g g a t c a a t t c	t g a g a c t g g a	a	
	a a t g g c c a a	a t c t t t g c a a	a t g a g a a a t a		
6781	t t t t t c t t a t	a a g t t c t t a t	t g t a g g c a a a	t	
	a a t t a c a t a	g a t t a t t c a t	c a g a g a a t t t		
6841	t t a a a t g c t c	a t a a t c t c a a	c t c t t t c a t t	t	
	a c a a c t t g t	a t t t c c a a t a	g t t t a t g g g t		
6901	c a t c t c t g c a	t a g a t g t c a g	a a g t c a c c t c	a	
	a g t t t a g c g	t g t c c a a a a t	c t a a c t c a c a		50

```

6961  ggtctgttttc  t g a c c t c c c a  a c t t g c t t t c  c
t t g t g t t t t  t c c t a t g c t a  a t g a t c c a c c
7021  a t a a t c a a a a  t a a t t a a c a t  t t a t c c a g t g  c
c t a c t a t g t  a c t a t t c c c t  g t c c t g t t t t
7081  a c a t t t a c t c  a t t t t a a a g t c  c a t a a g a a a c  a
t t a a a t c t c  a t c t g c c t t c  t g a a g a a g a t
7141  a c a a c c a t g c  t c t c t t t t a c  a a a g t a g g a a  a
c t g g g t c a c  a g a a a g g t g a  a g t c t t t a a g
7201  g c t g a a t c a c  a g t a g c t c a t  c c t a g t a a a t  a
g a a a a g c c a  g g a t t c a a c t  c c a g g g g c t g
7261  g g t g c a g a a c  t g c t a t t c t t  c a c t g c t t c a  c
c a a t c a g c a  g c t a c c c a a g  g c a g a a a a c t
7321  t t t t c a t c c t  t g g c t c c t t c  a t t c t c c c t g  t
c a c c c c a g a  t c c c c t c t a c  a t c t a g t c a g
7381  a g a a t a g g t c  c t g t c a a t t c  c a a c t t c t c t  a
t a t g g c t c c  t c t c a g g c a t  g t g c c c t t a a
7441  t t g g c c t a a t  t c t c t a a t a c  a c c t t c c c t c  t
a c a t g c t c a  c t c c c t c a g a  t c a t t g c t t t
7501  a t c a c g t g t t  a c c t g g g t t g  c t a t t a c a t a  a
a g a g c a a t c  t t t c t a a a a t  g a g g a t c t t a
7561  t c a c t t c a c t  t c c a c a c t a a  a a t g t t t t t c  c
t g g g g a a c c  a c a c t c c t t a  g c a a t c t g a c
7621  c c a t c a g a c c  t t c c a g g c t g  t c t c c t g c c t  g
c t c c c t a a g  g c t c c a g c c a  c a c a g a a t t a
7681  t c a t g g g c c c  a c a c a c c c a c  c a a a t c c t c c  c
a t g c c t t t g  c c c a t g t t g t  c t g g g a t g c c
7741  c t t c t c t c c c  t t c t g t c t a c  a t c a a g c a t c  a
g a c t g a a t a  t c c c t c t t g t  g c g g c c t t c t
7801  a a a a c c t c c c  g t c c a a a g c g  a a a t a t a t t g  c
c c t c t a t t t  a t a c t t t t a c  a g c a t t t g g c
7861  a c a c a a g t a c  a g a g t a g t a g  c t t t t t a t c a  c
a t t c t c t g a  t a a t t a t a t a  g a t a t g g t a t
7921  t t c t t a g c t c  t c t c t c c a a c  t g g c t a a t a a  g
t t g c t t t t t  g t c t g a g t g c  c t a a t t t t g t
7981  g t t t t g t g t c  t g a g t g c c t c  a g t t c c t c a a  a
a a a a g g t t t  t t t g a t t a g t  t c a t t a t t c a
8041  t t t g a a c a t g  g a a a t t a t g c  t c a c t a g t g g  c
a a a t g c c a c  t a a c c g t a t t  c c a g a a g c t a
8101  g g t g t c a t g t  t t g c a a t a a g  a t a t a t t a t c  c
c t t c t a c a a  g t c a c c t t t t  a t t t c a g g c a
8161  t t t g t a a a t g  c c c a t t a a t a  a a g t a t g g t t  c
a t a a a t t t t  a c c t t g t a a g  t g c c t a a g a a
8221  a t g a g a c t a c  a a g c t c c a t t  t c a g c a g g a c  a
c a a t a a a t a  t t a t t t t a t a  a t g c a t c t a a
8281  a a a a a a a a a a  a a a a a a

```

配列番号 203 ヒト CD84 アイソフォーム 1 アミノ酸配列 (NP_001171808.1)

```

1  m a q h h l w i l l  l c l q t w p e a a  g k d s e i f t v n  g i l g
e s v t f p  v n i q e p r q v k  i i a w t s k t s v
61  a y v t p g d s e t  a p v v t v t h r n  y y e r i h a l g p  n y n

```

l v i s d l r m e d a g d y k a d i n t q a d p y t t
 1 2 1 t k r y n l q i y r r l g k p k i t q s l m a s v n s t c n v t
 l t c s v e k e e k n v t y n w s p l g e e g n v l q i
 1 8 1 f q t p e d q e l t y t c t a q n p v s n n s d s i s a r q l c
 a d i a m g f r t h h t g l l s v l a m f f l l v l i l
 2 4 1 s s v f l f r l f k r r q g r i f p e g s c l n t f t k n p y a
 a s k k t i y t y i m a s r n t q p a e s r i y d e i l
 3 0 1 q s k v l p s k e e p v n t v y s e v q f a d k m g k a s t q d
 s k p p g t s s y e i v i
 配列番号 204 ヒト CD84 転写物 バリエント 2 cDNA 配列 (NM_003874.3; CDS: 80-1066)
 1 g g a g g a a g a a a a c t c a a g t g a a a c t g a c t c t g c t
 a g a a c a g t g c c g t g c t t t t c c a c a g a
 6 1 a g g t t a g a c c c t g a a a g a g a t g g c t c a g c a c c a
 c c t a t g g a t c t t g c t c c t t t g c c t g c a
 1 2 1 a a c c t g g c c g g a a g c a g c t g g a a a a g a c t c a g
 a a a t c t t c a c a g t g a a t g g g a t t c t g g g
 1 8 1 a g a g t c a g t c a c t t t c c c t g t a a a t a t c c a a g
 a a c c a c g g c a a g t t a a a a t c a t t g c t t g
 2 4 1 g a c t t c t a a a a c a t c t g t t g c t t a t g t a a c a c
 c a g g a g a c t c a g a a a c a g c a c c c g t a g t
 3 0 1 t a c t g t g a c c c a c a g a a a t t a t t a t g a a c g g a
 t a c a t g c c t t a g g t c c g a a c t a c a a t c t
 3 6 1 g g t c a t t a g c g a t c t g a g g a t g g a a g a c g c a g
 g a g a c t a c a a a g c a g a c a t a a a t a c a c a
 4 2 1 g g c t g a t c c c t a c a c c a c c a c c a a g c g c t a c a
 a c c t g c a a a t c t a t c g t c g g c t t g g g a a
 4 8 1 a c c a a a a a t t a c a c a g a g t t t a a t g g c a t c t g
 t g a a c a g c a c c t g t a a t g t c a c a c t g a c
 5 4 1 a t g c t c t g t a g a g a a a g a a g a a a a g a a t g t g a
 c a t a c a a t t g g a g t c c c c t g g g a g a a g a
 6 0 1 g g g t a a t g t c c t t c a a a t c t t c c a g a c t c c t g
 a g g a c c a a g a g c t g a c t t a c a c g t g t a c
 6 6 1 a g c c c a g a a c c c t g t c a g c a a c a a t t c t g a c t
 c c a t c t c t g c c c g g c a g c t c t g t g c a g a
 7 2 1 c a t c g c a a t g g g c t t c c g t a c t c a c c a c a c c g
 g g t t g c t g a g c g t g c t g g c t a t g t t c t t
 7 8 1 t c t g c t t g t t c t c a t t c t g t c t t c a g t g t t t t
 t g t t c c g t t t g t t c a a g a g a a g a c a a g a
 8 4 1 t g c t g c c t c a a a g a a a a c c a t a t a c a c a t a t a
 t c a t g g c t t c a a g g a a c a c c c a g c c a g c
 9 0 1 a g a g t c c a g a a t c t a t g a t g a a a t c c t g c a g t
 c c a a g g t g c t t c c c t c c a a g g a a g a g c c
 9 6 1 a g t g a a c a c a g t t t a t t c c g a a g t g c a g t t t g
 c t g a t a a g a t g g g g a a a g c c a g c a c a c a
 1 0 2 1 g g a c a g t a a a c c t c c t g g g a c t t c a a g c t a t
 g a a a t t g t g a t c t a g g c t g c t g g g c t g a a
 1 0 8 1 t t c t c c c t c t g g a a a c t g a g t t a c a a c c a c c
 a a t a c t g g c a g g t t c c c t g g a t c c a g a t c
 1 1 4 1 t t c t c t g c c c a a c t c t t a c t g g g a g a t t g c a

```

a a c t g c c a c   a t c t c a g c c t   g t a a g c a a a g
 1201   c a g g a a a c c t   t c t g c t g g g c   a t a g c t t g t g   c
c t a a a t g g a   c a a a t g g a t g   c a t a c c c t t c
 1261   c t g a a a t g a c   t c c c t t c t g a   a t g a a t g a c a   a
a g c a g g t t a   c c t a g t a t a g   t t t t c c c a a a
 1321   c t t c t t c c c a   t c a t a g c a c a   t g t a g a a a a t   a
a t a t t t t t a   t g g c a c a c t g   g g a t a a a c a a
 1381   g c a a g a t t g c   t c a c t t c t g g   a a g c t g c a t a   t
g a c t a g a g g   c c t c t t g t g a   c t g g a g g t a a
 1441   c a a c c c t g c c   c a g t a a c t g t   g g g a g a a g g g   g
a t c a a t a t t   t t g c a c a c c t   g t a a t a g g c c
 1501   a t g g c a c a c c   a g c c a a g a t g   c t c t g c t c a c   a
g t c a g t a t g   t g t g a a g a t c   c c t g g t g c g t
 1561   g g c c t t c a c c   a c g c a t c t t g   a g c a a a t t a g   g
a a a a t g t a c   c c t t c g c t t g   a g g c a g a t g c
 1621   a g c c c t t c c c   c c g a g t g c a t   g g c t t g g a g a   g
c a g a a t g t g   g g c t g c a t a t   a a g c a c a c t c
 1681   a t c c c t t t g t   c t g g g a a t c t   t t g t g c a g g g   c
a t a a c a g g c   t t a g t a a g t c   c a a a c a c a g a
 1741   t g a c a g t g c t   g t g t g g g t c t   c t g t c a g a g t   t
g t g g c t c t c   a g c c a t g t a g   a c a c a c t c t c
 1801   c a a a t g g a g t   g t t g g a a a a t   g t t c t t t c t g   c
a g g g t c t a g   a g a c t g c t g g   g a c a c t t t t c
 1861   t t g g a g t g c t   a c t t c a g a a g   c c t t a t a g g a   t
t t t c t t t c t   g g c c a a g a t t   t c c t t c t g t a
 1921   t c a c t c c a a g   c a g c c t c a g c   a g a a g a a g c a   g
c c a t g c c c a   g t a t t c c c a c   t c t c c a a a a g
 1981   g a a c t g a c c a   g c t t a t a t t t   c t c a c a c t t c   t
g g g g a a c t g   g g t a t a a t c c   a a c c a t c a a a
 2041   a t a g a a g a c c   t t g c a a g a a g   c a g a g t c a t t   c
t c c a g a a g g   a a c t t g g g a g   a t g a t g g t g c
 2101   a g a t g a t g a a   a c t g g g t t c a   t c c c a g t t c c   a
a a g a c t c a g   a g a a c t a g a g   t t t a a g c t g a
 2161   g g c a g a g t g c   c g c c a c c c t g   g c a t g c c c c a   c
a a a c a g a t c   a c c a g c c a g c   t t a c a c a g g c
 2221   a t t a a c t c t c   c t c a a t g a g g   a a g a a t c a t t   c
a c a a c t g a g   c a a g a c a t t c   a t a t g a t c a t
 2281   t t a a g g a a g t   g t t t c c c t t a   t g t g t t a g c a   a
g t a t a a t c g   g c t a a c t c c t   a a a t c c c a a t
 2341   g a a t a g t c c t   a g g c t g g a c a   g c a a t g g g c t   g
c a a t t a g g c   a g a t a a a g a c   a t c a g t c c c a
 2401   g t a a a t g a a t   c c a t a g a c t c   a t c t a g c a c c   a
a c t a c c a t t   a g c a c t a t g t   t a g g a g c t g c
 2461   a a g g c c c c a a   a g t a g a a g a t   g t g c a t a a t g   t
c t g c t c t t g   t g t a g c t c a g   g a g a c a a t t c
 2521   c a g c a c a g a c   a c t a c a g t t a   a c g c t g a a c t   g
c a g c t g c a a   g t a a t a g c a t   g a a c a g t c a g
 2581   a a a a a t a c c t   t a t g a g g g g g   c a g g g c t g a a   g
c t g g g c c t t   g a a g g a t g g a   t g a a a t t t g g
 2641   a t a g a g a a t g   a g g a a g a c a g   a g g g c c t c c a   a

```

g t g a g a g a a g c a t g a a a a a t g a g c a g g g g g
 2701 c c t g g a t c a g t g g g g t g t a t t c a g a g c a c c t
 c t c c a g a t g c a c c a t g c a t g c t c a c a g t c
 2761 c c t t g c c t a t g t g t g g c a g a g t g t c c c a g c c
 a g a t g t g t g c c c t c a c c c c a t g t c c a t t t t
 2821 a c a t g t c c t t c a a t g c c c a c c t c a a a a g g t a
 c c t c t t c t g t a a a g c t t t c c c t g g t a t c a
 2881 g g a a t c a a a a t t a a t c a g g g g a t c t t t t t c a c a
 c t g c t g t t t t t t c c t c t t t g g t c c t t c t a
 2941 t c a c t a a a a c t c a t c t c a t t c a g c c t t a c a g 10
 c a t a a c t a a t t a t t t g t t t t c c t c a c t a c
 3001 a t t g t a c a t g t g g g a a t t a c a g a t a a a c g g a
 a g c c g g c t g g g g t g g t g g c t c a c g c c t g t
 3061 a a t c c c a a c a c t t t g g g a g g c c a a g g c a g g c
 g g a t c a c c t g a g g t c a g g a g t t c g a g a t t
 3121 a g t c t g g c c a a c a t g g t g a a a c c c c a t c t c t
 a c t a a a a a t a c g a a a t t a g c c a g g t g t g g
 3181 t g g c a c a c a t c t g t a g t c c c a g c t a c t c t g g
 a g g c t g a g a c a g g a g a a t c g c t t g a a c c c
 3241 a g g a a g t g g a g g t t g c a g t g a g c t g a g a t c a 20
 c a c c a c t g c a c t c c a g c c t g g g a g a g a c a
 3301 g a g t g a g a c t c c a t c t c g a a a a a a a a a a a a
 g a t a g a a g c c a a t a a g c a t g g t g c a a t c a
 3361 a a t t c t g g c a a g c a t t a a a t a t c a g g a t g c a
 g c t g g g c a c g g t g g c t c a c g c c t g t a a t c
 3421 c c a g c a c t t t g g g a g g c c a a g g t g g g c g g a t
 c a c t t g a g g t c a g g a a t t t g a g a g g a t c c
 3481 t g g c c a g c a t g g c a a a a c c c c a t c t g t a c t t
 a a a a t a c a a a a a a a t t a g c t g g g c g t g g t
 3541 g g t g c a c a c c t g t a a t c c c a g c t a c t t g g g a 30
 g g c t g a g g t g g g a g a a t t g c t t g a a c c t g
 3601 g g a g g t g g a g g t t g c a g t g a g c t g a g a t c c t
 g c c a c t g c a c t c c a g g c t g g g c a a c a g a g
 3661 t g a g a c c a t g t c t c a a a a a a t a a a a a t a a a a
 t a a a a t a a t a t c a g g a t g c a t a c a t c a g a
 3721 g g c t g t t c c t a g t g t a a a g g c a c t t t g g a g g
 g a g a a g a c t t t c a g a g t t a g g c a g a c c a a
 3781 c t a a g a g g t c a g c t g a a g c a c c t a a c c a g t t
 g t a a g g a g g t g a a a g a c a g c a c c c c a a g a
 3841 a g a g a c g t g c a g g a a g g a g g a a a g a g g c t t g 40
 g t c a t a a a g g a t g g a g g a a t t c c a a a g t g
 3901 a c a c t g a a c a g g c t g c g t t t a t c c t a a a a t a
 a a a c c a c t c c t c a c t c t g t g g a t g c g t t g
 3961 a a g a c t c a t t c c c a a a c a t c t t t a t t c t c t a
 a c t t g c c c t c t t c c t c t t c c t a a t a t g c t
 4021 c a c t c a a g t a a a a t t a c t a g t g t c c t a a t g c
 c c c t a t g c a t a t t g t c a a a a a t a a a a a t c
 4081 a g a a g c a g g t t a g a t c t g t t a g g t c t t c c a g
 a a g a g c a a a c c t g g g a t g a a g c c a g a g c c
 4141 c a g g a a t t c t g a a g g t a g c c t t t g g a c t c a g 50

```

g a c a c c c t a   c t c t t g t c t c   t c c t c t c a g t
4 2 0 1   t t c t c t g c t a   t g a a t c t c c t   g a t t c a t g a a   c
a c g t t a t c t   g t t c a c c c t t   c t c t c t a g g t
4 2 6 1   c t t a g t t c t t   a g a t t t t c c t   t c t g t a a a a t   g
c a t g t g a t c   t t a t t t t c c c   c t c c a c a a c t
4 3 2 1   t t c c a g a t g a   a c t a g a c t g t   g a c c a a g a g g   t
c t a t a a a a t   c a a a g c a t c a   t g g a a c a g g a
4 3 8 1   t c t t g t a t c a   g a c c a a a g t g   t g c c a g t t t t   t
a a a a a t g t g   c a t c a a a a t g   g a a g t c t c a g
4 4 4 1   a g a c a g a g c c   c t c t g g t g g a   a a g t t c t a g t   a   10
g g t t a g g a c   a g t c c t g c c t   g c a g a c a c c t
4 5 0 1   t g g g c t t t a c   t g a g g g a c t c   a a c t g a g a a a   a
t g a g g a a t g   t t g c a g c t c a   t g a t t c t t a g
4 5 6 1   a a g a a g a a a g   t g a a g c t t g t   t t a a a a t a t g   a
t t t a a a a a a   t c t g t a g a a c   a c t g t a a a c t
4 6 2 1   a c a c a g g c t a   t g a g g g a a t a   g c c t g g t t g g   g
c c a g c t t g g   a a a t c g g g c a   c a g g c a g g a a
4 6 8 1   g g g g c c t g t c   t g g t t t g g g c   c g t g t c c a c a   g
a g a g c a c t t   c t t a g g t c c t   g c c t g g a g a g
4 7 4 1   a a g g a a t g g c   t g g g c t a t a t   t t t c t t c c a g   a   20
c t c a t t a t t   t t t c t t c t g t   t t g a c t t t t c
4 8 0 1   t c t g a a t t t c   c c t t g a t t t g   t a t a a a t t t t   c
t c a a t a a t t   a g t g a c a g t g   t c t a c t g a t t
4 8 6 1   g t a a a a t g a a   g c t t g a a g g c   c a g g c g c a g t   g
g c t c a t g c c   t g t a a t c c t a   g a a t t t t g g g
4 9 2 1   a g g c c a a g g t   g g g t g g a t c a   c a a g g a g t t c   g
a g a c c a g c c   t g g c c a a g g t   t g t g a a a c c g
4 9 8 1   c g t c t c t a c t   a a a a a t a c a a   a a a a a t t a g c   c
g g g c a t g g t   g g c a c g t g c c   t g t a g t c c c a
5 0 4 1   g c t a c t c a g g   a a g c t g a g g c   a a c a g a a t c a   c   30
t t g a a c c t g   g g a g g t g g a g   g t t g c a g t g a
5 1 0 1   g c c g a g a t c a   c g c c a c t g c a   c t c c a g c c t g   g
g c g a g a g a g   t g a g a c t c c g   t c t c a a a a a a
5 1 6 1   a a a a a a a a a a   a a a a a a g t t t   g a a g a a c a a a   g
a c a a t a a g a   g g a a a t a t a a   t g a g t g g t c a
5 2 2 1   t a a a t g t g g g   c t c t g a c a g t   a g a g t g c c t g   g
g t c t g c a t c   c t g g t t t c t t   a g t c a t g t g a
5 2 8 1   c c t t a g g c a a   g t t a c t t t t a a   c c t c g c t g t a   c
c t c a g g t t g   t c c a t c t g t a   a a a t g g g g a t
5 3 4 1   a a t a a t a g t g   c c t a c c t t t t   a a g g t t g a t g   t   40
g g g g a t t a a   a t g a g g t g t t   g c t c a t a c a g
5 4 0 1   g a a t g t g c c t   g t g c a t g g c a   a a g t t c g g g a   a
a t t t t t t a t   a a g c t g t t c t   a g g c c t g a a a
5 4 6 1   t c t t c a g a a g   a t g c t a a t c t   a a a t t c a t g a   a
a t a a g c t t c   t t a c a a c a g a   a a t g c t g c t a
5 5 2 1   g t a t t a t g c a   a a a t t a a t g t   t g t a t a t c a a   a
c t t t t a a c t   c t c a t c c c t c   c t t a t t c a g a
5 5 8 1   t a t a t t t t g t   t a t a a g c a a t   g t t t g t t c c c   c
t c g t t a t t a   t a c c a c a g t c   t a c t t a c c t g
5 6 4 1   a t g c t a t a t c   t g c c t c c c c a   g t t a g a c t g a   g   50

```

a g a a c a g g g g g a t a t a c c t a a a t a a t a a t a
 5701 a t a a t a a t a a t a a t a a t a a a t a a t a a t g g a g
 a g c t c c t t g a a g a t a g g g a g c c t g t a a g a
 5761 a t c a t t g a g g g c t t a t t t t g t a t a c c a a c t g
 c t a a a c t a g a t g c t t c a t a c a t t g t t g t c
 5821 a a t a c t c a t g a c a g c c t t g t a a a g t a g a a a t
 t a a t t c t t c c a g t t a a c a c t a a g g c t g a c
 5881 a t a t g a a t a c c t t g g c a a a t c t g g a a a g c t g
 g g a a g a c a g t a t t t t g a a t t c a a g a c t t c t
 5941 t g t c a c c a a g g g c c a t g c a c t t g t a c t c t g c 10
 c a t g t g g c c c t t t t t t a c c t c c t g t g g a t
 6001 t c t c c c t a c c t g g t a c t t g g c c t t a g g t g t a
 c a c a c a c c t g g c a c t t t g c t t g a c a c a t a
 6061 a t a g g t g g a c c a c a a a t a t c t a c t a a a t g a a
 t a t t t g c a t a t a g t a a t a t t t t a a g g t a c
 6121 t a a a a g c a g c t c a a a g t a a a t a t a t t a a t a t
 a t t a a t t c c a t t g c t a t c t g g a t a a c c a c
 6181 t c a a c t t t c c t g c t g a a a a t g c c c a t t t t a a t
 t a a a g a a g g t t g g a t a g a g c t c t c t a t a t
 6241 g c a t t t t g g a c a g g c a g g g g t t t c a g g t c a t 20
 a a a c a t t c t g a t g a g t t a a t a t a a a a t a a
 6301 g a g a a a c t g t a a a t t t c c a c t a c t a a a a a t c
 a c a a a a a t a a c a g a a a c a a a a g a a g a g a t
 6361 a a g a a t t t g g g g a a t t g t g c t g a a c a a t t t a
 g t g g t t a a a a a a a c a a c t g t g c a t g t t t
 6421 a g a c t t a a a t a a g c c c c c a t c c a a g t g t g a g
 g g g t c c a g t a a t t t t t c a a a a c a t a t g a a
 6481 a g t g t t a a t a c a t t t c g a c a a a g g a c c a t t a
 a a a a a g t c c t g a a t t c t g a c t t g a g g g a g
 6541 g a a a g t a a t g a c t a a t a c a t t c t c t a g a g a c 30
 t t g c a g a c t t t g g g a a t t c a t a a a g g a a t
 6601 g g a t g a t a a t t a t t a a c t g t t g c t g g c t g a t
 t g c c c a g a c a g t t c t c a a c a g c c c t g t a c
 6661 a a g t c t c t g g g t t t g g g a t g g a t c a a t t c t g
 a g a c t g g a a a a t g g c c a a a t c t t t t g c a a a
 6721 t g a g a a a t a t t t t t c t t a t a a g t t c t t a t t g
 t a g g c a a a t a a t t a c a t a g a t t a t t c a t c
 6781 a g a g a a t t t t t a a a t g c t c a t a a t c t c a a c t
 c t t t c a t t t a c a a c t t g t a t t t c c a a t a g
 6841 t t t a t g g g t c a t c t c t g c a t a g a t g t c a g a a 40
 g t c a c c t c a a g t t t a g c g t g t c c a a a a t c
 6901 t a a c t c a c a g g t c t g t t t c t g a c c t c c c a a c
 t t g c t t t c c t t g t g t t t t t c c t a t g c t a a
 6961 t g a t c c a c c a t a a t c a a a a t a a t t a a c a t t t
 a t c c a g t g c c t a c t a t g t a c t a t t c c c t g
 7021 t c c t g t t t t a c a t t t a c t c a t t t a a a g t c c a
 t a a g a a a c a t t a a a t c t c a t c t g c c t t c t
 7081 g a a g a a g a t a c a a c c a t g c t c t c t t t t a c a a
 a g t a g g a a a c t g g g t c a c a g a a a g g t g a a
 7141 g t c t t t a a g g c t g a a t c a c a g t a g c t c a t c c 50


```

t a g t a a a t a   g a a a a g c c a g   g a t t c a a c t c
7 2 0 1   c a g g g g c t g g   g t g c a g a a c t   g c t a t t c t t c   a
c t g c t t c a c   c a a t c a g c a g   c t a c c c a a g g
7 2 6 1   c a g a a a a c t t   t t t c a t c c t t   g g c t c c t t c a   t
t c t c c c t g t   c a c c c c a g a t   c c c c t c t a c a
7 3 2 1   t c t a g t c a g a   g a a t a g g t c c   t g t c a a t t c c   a
a c t t c t c t a   t a t g g c t c c t   c t c a g g c a t g
7 3 8 1   t g c c c t t a a t   t g g c c t a a t t   c t c t a a t a c a   c
c t t c c c t c t   a c a t g c t c a c   t c c c t c a g a t
7 4 4 1   c a t t g c t t t a   t c a c g t g t t a   c c t g g g g t t g c   t
a t t a c a t a a   a g a g c a a t c t   t t c t a a a a t g
7 5 0 1   a g g a t c t t a t   c a c t t c a c t t   c c a c a c t a a a   a
t g t t t t t c c   t g g g g a a c c a   c a c t c c t t a g
7 5 6 1   c a a t c t g a c c   c a t c a g a c c t   t c c a g g c t g t   c
t c c t g c c t g   c t c c c t a a g g   c t c c a g c c a c
7 6 2 1   a c a g a a t t a t   c a t g g g c c c a   c a c a c c c a c c   a
a a t c c t c c c   a t g c c t t t g c   c c a t g t t g t c
7 6 8 1   t g g g a t g c c c   t t c t c t c c c t   t c t g t c t a c a   t
c a a g c a t c a   g a c t g a a t a t   c c c t c t t g t g
7 7 4 1   c g g c c t t c t a   a a a c c t c c c g   t c c a a a g c g a   a
a t a t a t t g c   c c t c t a t t t a   t a c t t t t a c a
7 8 0 1   g c a t t t g g c a   c a c a a g t a c a   g a g t a g t a g c   t
t t t t a t c a c   a t t c t c t g a t   a a t t a t a t a g
7 8 6 1   a t a t g g t a t t   t c t t a g c t c t   c t c t c c a a c t   g
g c t a a t a a g   t t g c t t t t t g   t c t g a g t g c c
7 9 2 1   t a a t t t t g t g   t t t t g t g t c t   g a g t g c c t c a   g
t t c c t c a a a   a a a a g g t t t t   t t g a t t a g t t
7 9 8 1   c a t t a t t c a t   t t g a a c a t g g   a a a t t a t g c t   c
a c t a g t g g c   a a a t g c c a c t   a a c c g t a t t c
8 0 4 1   c a g a a g c t a g   g t g t c a t g t t   t g c a a t a a g a   t
a t a t t a t c c   c t t c t a c a a g   t c a c c t t t t a
8 1 0 1   t t t c a g g c a t   t t g t a a a t g c   c c a t t a a t a a   a
g t a t g g t t c   a t a a a t t t t a   c c t t g t a a g t
8 1 6 1   g c c t a a g a a a   t g a g a c t a c a   a g c t c c a t t t t   c
a g c a g g a c a   c a a t a a a t a t   t a t t t t a t a a
8 2 2 1   t g c a t c t a a a   a a a a a a a a a a   a a a a a

```

配列番号 205 ヒト CD84 アイソフォーム 2 アミノ酸配列 (NP_003865.1)

```

1   m a q h h l w i l l   l c l q t w p e a a   g k d s e i f t v n   g i l g
e s v t f p   v n i q e p r q v k   i i a w t s k t s v
61   a y v t p g d s e t   a p v v t v t h r n   y y e r i h a l g p   n y n
l v i s d l r   m e d a g d y k a d   i n t q a d p y t t
121  t k r y n l q i y r   r l g k p k i t q s   l m a s v n s t c n   v t
l t c s v e k e   e k n v t y n w s p   l g e e g n v l q i
181  f q t p e d q e l t   y t c t a q n p v s   n n s d s i s a r q   l c
a d i a m g f r   t h h t g l l s v l   a m f f l l v l i l
241  s s v f l f r l f k   r r q d a a s k k t   i y t y i m a s r n   t q
p a e s r i y d   e i l q s k v l p s   k e e p v n t v y s
301  e v q f a d k m g k   a s t q d s k p p g   t s s y e i v i

```

配列番号 206 ヒト CD84 転写物バリエント 3 cDNA 配列 (NM_00118

4881. 1 ; CDS : 80 - 898)

1	g g a g g a a g a a a a c t c a a g t g a a a c t g a c t c t g c t	
	a g a a c a g t g c c g t g c t t t t c c a c a g a	
61	a g g t t a g a c c c t g a a a g a g a t g g c t c a g c a c c a	
	c c t a t g g a t c t t g c t c c t t t g c c t g c a	
121	a a c c t g g c c g g a a g c a g c t g g a a a a g a c t c a g	
	a a a t c t t c a c a g t g a a t g g g a t t c t g g g	
181	a g a g t c a g t c a c t t t c c c t g t a a a t a t c c a a g	
	a a c c a c g g c a a g t t a a a a t c a t t g c t t g	
241	g a c t t c t a a a a c a t c t g t t g c t t a t g t a a c a c	10
	c a g g a g a c t c a g a a a c a g c a c c c g t a g t	
301	t a c t g t g a c c c a c a g a a a t t a t t a t g a a c g g a	
	t a c a t g c c t t a g g t c c g a a c t a c a a t c t	
361	g g t c a t t a g c g a t c t g a g g a t g g a a g a c g c a g	
	g a g a c t a c a a a g c a g a c a t a a a t a c a c a	
421	g g c t g a t c c c t a c a c c a c c a c c a a g c g c t a c a	
	a c c t g c a a a t c t a t c g t c g g c t t g g g a a	
481	a c c a a a a a t t a c a c a g a g t t t a a t g g c a t c t g	
	t g a a c a g c a c c t g t a a t g t c a c a c t g a c	
541	a t g c t c t g t a g a g a a a g a a g a a a a g a a t g t g a	20
	c a t a c a a t t g g a g t c c c c t g g g a g a a g a	
601	g g g t a a t g t c c t t c a a a t c t t c c a g a c t c c t g	
	a g g a c c a a g a g c t g a c t t a c a c g t g t a c	
661	a g c c c a g a a c c c t g t c a g c a a c a a t t c t g a c t	
	c c a t c t c t g c c c g g c a g c t c t g t g c a g a	
721	c a t c g c a a t g g g c t t c c g t a c t c a c c a c a c c g	
	g g t t g c t g a g c g t g c t g g c t a t g t t c t t	
781	t c t g c t t g t t c t c a t t c t g t c t t c a g t g t t t t	
	t g t t c c g t t t g t t c a a g a g a a g a c a a g g	
841	t g c t t c c c t c c a a g g a a g a g c c a g t g a a c a c a	30
	g t t t a t t c c g a a g t g c a g t t t g c t g a t a	
901	a g a t g g g g a a a g c c a g c a c a c a g g a c a g t a a a	
	c c t c c t g g g a c t t c a a g c t a t g a a a t t g	
961	t g a t c t a g g c t g c t g g g c t g a a t t c t c c c t c t	
	g g a a a c t g a g t t a c a a c c a c c a a t a c t g	
1021	g c a g g t t c c c t g g a t c c a g a t c t t c t c t g c c	
	c a a c t c t t a c t g g g a g a t t g c a a a c t g c c	
1081	a c a t c t c a g c c t g t a a g c a a a g c a g g a a a c c	
	t t c t g c t g g g c a t a g c t t g t g c c t a a a t g	
1141	g a c a a a t g g a t g c a t a c c c t t c c t g a a a t g a	40
	c t c c c t t c t g a a t g a a t g a c a a a g c a g g t	
1201	t a c c t a g t a t a g t t t t c c c a a a c t t c t t c c c	
	a t c a t a g c a c a t g t a g a a a a t a a t a t t t t	
1261	t a t g g c a c a c t g g g a t a a a c a a g c a a g a t t g	
	c t c a c t t c t g g a a g c t g c a t a t g a c t a g a	
1321	g g c c t c t t g t g a c t g g a g g t a a c a a c c c t g c	
	c c a g t a a c t g t g g g a g a a g g g g a t c a a t a	
1381	t t t t g c a c a c c t g t a a t a g g c c a t g g c a c a c	
	c a g c c a a g a t g c t c t g c t c a c a g t c a g t a	
1441	t g t g t g a a g a t c c c c t g g t g c g t g g c c t t c a c	50

c a c g c a t c t	t g a g c a a a t t	a g g a a a a t g t	
1501	a c c c t t c g c t	t g a g g c a g a t	g c a g c c c t t c c
c c c g a g t g c	a t g g c t t g g a	g a g c a g a a t g	
1561	t g g g c t g c a t	a t a a g c a c a c	t c a t c c c t t t g
t c t g g g a a t	c t t t g t g c a g	g g c a t a a c a g	
1621	g c t t a g t a a g	t c c a a a c a c a	g a t g a c a g t g c
t g t g t g g g t	c t c t g t c a g a	g t t g t g g c t c	
1681	t c a g c c a t g t	a g a c a c a c t c	t c c a a a t g g a g
t g t t g g a a a	a t g t t c t t t c	t g c a g g g t c t	
1741	a g a g a c t g c t	g g g a c a c t t t	t c t t g g a g t g c
t a c t t c a g a	a g c c t t a t a g	g a t t t t c t t t	
1801	c t g g c c a a g a	t t t c c t t c t g	t a t c a c t c c a a
g c a g c c t c a	g c a g a a g a a g	c a g c c a t g c c	
1861	c a g t a t t c c c	a c t c t c c a a a	a g g a a c t g a c c
a g c t t a t a t	t t c t c a c a c t	t c t g g g g a a c	
1921	t g g g t a t a a t	c c a a c c a t c a	a a a t a g a a g a c
c t t g c a a g a	a g c a g a g t c a	t t c t c c a g a a	
1981	g g a a c t t g g g	a g a t g a t g g t	g c a g a t g a t g a
a a c t g g g t t	c a t c c c a g t t	c c a a a g a c t c	
2041	a g a g a a c t a g	a g t t t a a g c t	g a g g c a g a g t g
c c g c c a c c c	t g g c a t g c c c	c a c a a a c a g a	
2101	t c a c c a g c c a	g c t t a c a c a g	g c a t t a a c t c t
c c t c a a t g a	g g a a g a a t c a	t t c a c a a c t g	
2161	a g c a a g a c a t	t c a t a t g a t c	a t t t a a g g a a g
t g t t t c c c t	t a t g t g t t a g	c a a g t a t a a t	
2221	c g g c t a a c t c	c t a a a t c c c a	a t g a a t a g t c c
t a g g c t g g a	c a g c a a t g g g	c t g c a a t t a g	
2281	g c a g a t a a a g	a c a t c a g t c c	c a g t a a a t g a a
t c c a t a g a c	t c a t c t a g c a	c c a a c t a c c a	
2341	t t a g c a c t a t	g t t a g g a g c t	g c a a g g c c c c a
a a g t a g a a g	a t g t g c a t a a	t g t c t g c t c t	
2401	t g t g t a g c t c	a g g a g a c a a t	t c c a g c a c a g a
c a c t a c a g t	t a a c g c t g a a	c t g c a g c t g c	
2461	a a g t a a t a g c	a t g a a c a g t c	a g a a a a a t a c c
t t a t g a g g g	g g c a g g g c t g	a a g c t g g g c c	
2521	t t g a a g g a t g	g a t g a a a t t t	g g a t a g a g a a t
g a g g a a g a c	a g a g g g c c t c	c a a g t g a g a g	
2581	a a g c a t g a a a	a a t g a g c a g g	g g c c t g g a t c a
g t g g g g t g t	a t t c a g a g c a	c c t c t c c a g a	
2641	t g c a c c a t g c	a t g c t c a c a g	t c c c t t g c c t a
t g t g t g g c a	g a g t g t c c c a	g c c a g a t g t g	
2701	t g c c c t c a c c	c c a t g t c c a t	t t a c a t g t c c t
t c a a t g c c c	a c c t c a a a a g	g t a c c t c t t c	
2761	t g t a a a g c t t	t c c c t g g t a t	c a g g a a t c a a a
a t t a a t c a g	g g a t c t t t t c	a c a c t g c t g t	
2821	t t t t t c c t c t	t t g g t c c t t c	t a t c a c t a a a a
c t c a t c t c a	t t c a g c c t t a	c a g c a t a a a c t	
2881	a a t t a t t t g t	t t t c c t c a c t	a c a t t g t a c a t
g t g g g a a t t	a c a g a t a a a c	g g a a g c c g g c	
2941	t g g g g t g g t g	g c t c a c g c c t	g t a a t c c c a a c

a c t t t g g g a g g c c a a g g c a g g c g g a t c a c
 3 0 0 1 c t g a g g t c a g g a g t t c g a g a t t a g t c t g g c c
 a a c a t g g t g a a a c c c c a t c t c t a c t a a a a
 3 0 6 1 a t a c g a a a t t a g c c a g g t g t g g t g g c a c a c a
 t c t g t a g t c c c a g c t a c t c t g g a g g c t g a
 3 1 2 1 g a c a g g a g a a t c g c t t g a a c c c a g g a a g t g g
 a g g t t g c a g t g a g c t g a g a t c a c a c c a c t
 3 1 8 1 g c a c t c c a g c c t g g g a g a g a c a g a g t g a g a c
 t c c a t c t c g a a a a a a a a a a a a a g a t a g a a
 3 2 4 1 g c c a a t a a g c a t g g t g c a a t c a a a t t c t g g c 10
 a a g c a t t a a a t a t c a g g a t g c a g c t g g g c
 3 3 0 1 a c g g t g g c t c a c g c c t g t a a t c c c a g c a c t t
 t g g g a g g c c a a g g t g g g c g g a t c a c t t g a
 3 3 6 1 g g t c a g g a a t t t g a g a g g a t c c t g g c c a g c a
 t g g c a a a a c c c c a t c t g t a c t t a a a a t a c
 3 4 2 1 a a a a a a a t t a g c t g g g c g t g g t g g t g c a c a c
 c t g t a a t c c c a g c t a c t t g g g a g g c t g a g
 3 4 8 1 g t g g g a g a a t t g c t t g a a c c t g g g a g g t g g a
 g g t t g c a g t g a g c t g a g a t c c t g c c a c t g
 3 5 4 1 c a c t c c a g g c t g g g c a a c a g a g t g a g a c c a t 20
 g t c t c a a a a a a t a a a a a a t a a a a t a a a a t a
 3 6 0 1 a t a t c a g g a t g c a t a c a t c a g a g g c t g t t c c
 t a g t g t a a a g g c a c t t t g g a g g g a g a a g a
 3 6 6 1 c t t t t c a g a g t t a g g c a g a c c a a c t a a g a g g t
 c a g c t g a a g c a c c t a a c c a g t t g t a a g g a
 3 7 2 1 g g t g a a a g a c a g c a c c c c a a g a a g a g a c g t g
 c a g g a a g g a g g a a a g a g g c t t g g t c a t a a
 3 7 8 1 a g g a t g g a g g a a t t c c a a a g t g a c a c t g a a c
 a g g c t g c g t t t a t c c t a a a a t a a a a c c a c
 3 8 4 1 t c c t c a c t c t g t g g a t g c g t t g a a g a c t c a t 30
 t c c c a a a c a t c t t t a t t c t c t a a c t t g c c
 3 9 0 1 c t c t t c c t c t t c c t a a t a t g c t c a c t c a a g t
 a a a a t t a c t a g t g t c c t a a t g c c c c c t a t g
 3 9 6 1 c a t a t t g t c a a a a t a a a a a t c a g a a g c a g g
 t t a g a t c t g t t a g g t c t t c c a g a a g a g c a
 4 0 2 1 a a c c t g g g a t g a a g c c a g a g c c c a g g a a t t c
 t g a a g g t a g c c t t t g g a c t c a g g a c a c c c
 4 0 8 1 t a c t c t t g t c t c t c c t c t c a g t t t c t c t g c t
 a t g a a t c t c c t g a t t c a t g a a c a c g t t a t
 4 1 4 1 c t g t t c a c c c t t c t c t c t a g g t c t t a g t t c t 40
 t a g a t t t t c c t t c t g t a a a a t g c a t g t g a
 4 2 0 1 t c t t a t t t t c c c c t c c a c a a c t t t c c a g a t g
 a a c t a g a c t g t g a c c a a g a g g t c t a t a a a
 4 2 6 1 a t c a a a g c a t c a t g g a a c a g g a t c t t g t a t c
 a g a c c a a a g t g t g c c a g t t t t t a a a a a t g
 4 3 2 1 t g c a t c a a a a t g g a a g t c t c a g a g a c a g a g c
 c c t c t g g t g g a a a g t t c t a g t a g g t t a g g
 4 3 8 1 a c a g t c c t g c c t g c a g a c a c c t t g g g c t t t a
 c t g a g g g a c t c a a c t g a g a a a a t g a g g a a
 4 4 4 1 t g t t g c a g c t c a t g a t t c t t a g a a g a a g a a a 50

g t g a a g c t t g t t t a a a a t a t g a t t t a a a a
 4501 a a t c t g t a g a a c a c t g t a a a c t a c a c a g g c t
 a t g a g g g a a t a g c c t g g t t g g g c c a g c t t
 4561 g g a a a t c g g g c a c a g g c a g g a a g g g g c c t g t
 c t g g t t t g g g c c g t g t c c a c a g a g a g c a c
 4621 t t c t t a g g t c c t g c c t g g a g a g a a g g a a t g g
 c t g g g c t a t a t t t t c t t c c a g a c t c a t t a
 4681 t t t t t c t t t c t g t t t g a c t t t t c t c t g a a t t t
 c c c t t g a t t t g t a t a a a t t t t c t c a a t a a
 4741 t t a g t g a c a g t g t c t a c t g a t t g t a a a a t g a 10
 a g c t t g a a g g c c a g g c g c a g t g g c t c a t g
 4801 c c t g t a a t c c t a g a a t t t t g g g a g g c c a a g g
 t g g g t g g a t c a c a a g g a g t t c g a g a c c a g
 4861 c c t g g c c a a g g t t g t g a a a c c g c g t c t c t a c
 t a a a a a t a c a a a a a a a t t a g c c g g g c a t g
 4921 g t g g c a c g t g c c t g t a g t c c c a g c t a c t c a g
 g a a g c t g a g g c a a c a g a a t c a c t t g a a c c
 4981 t g g g a g g t g g a g g t t g c a g t g a g c c g a g a t c
 a c g c c a c t g c a c t c c a g c c t g g g c g a g a g
 5041 a g t g a g a c t c c g t c t c a a a a a a a a a a a a a a a 20
 a a a a a a a g t t t g a a g a a c a a a g a c a a t a a
 5101 g a g g a a a t a t a a t g a g t g g t c a t a a a t g t g g
 g c t c t g a c a g t a g a g t g c c t g g g t c t g c a
 5161 t c c t g g t t t c t t a g t c a t g t g a c c t t a g g c a
 a g t t a c t t t a a c c t c g c t g t a c c t c a g g t
 5221 t g t c c a t c t g t a a a a t g g g g a t a a t a a t a g t
 g c c t a c c t t t t a a g g t t g a t g t g g g g a t t
 5281 a a a t g a g g t g t t g c t c a t a c a g g a a t g t g c c
 t g t g c a t g g c a a a g t t c g g g a a a t t t t t t
 5341 a t a a g c t g t t c t a g g c c t g a a a t c t t c a g a a 30
 g a t g c t a a t c t a a a t t c a t g a a a t a a g c t
 5401 t c t t a c a a c a g a a a t g c t g c t a g t a t t a t g c
 a a a a t t a a t g t t g t a t a t c a a a c t t t t a a
 5461 c t c t c a t c c c t c c t t a t t c a g a t a t a t t t t t g
 t t a t a a g c a a t g t t t g t t c c c c t c g t t a t
 5521 t a t a c c a c a g t c t a c t t a c c t g a t g c t a t a t
 c t g c c t c c c c a g t t a g a c t g a g a g a a c a g
 5581 g g g a t a t a c c t a a a t a a t a a t a a t a a t a a t a
 a t a a t a a t a a a t a a t a a t g g a g a g c t c c t
 5641 t g a a g a t a g g g a g c c t g t a a g a a t c a t t g a g 40
 g g c t t a t t t t g t a t a c c a a c t g c t a a a c t
 5701 a g a t g c t t c a t a c a t t g t t g t c a a t a c t c a t
 g a c a g c c t t g t a a a g t a g a a a t t a a t t c t
 5761 t c c a g t t a a c a c t a a g g c t g a c a t a t g a a t a
 c c t t g g c a a a t c t g g a a a g c t g g g a a g a c
 5821 a g t a t t t g a a t t c a a g a c t t c t t g t c a c c a a
 g g g c c a t g c a c t t g t a c t c t g c c a t g t g g
 5881 c c c t t t t t t a c c t c c t g t g g a t t c t c c c t a c
 c t g g t a c t t g g c c t t a g g t g t a c a c a c a c
 5941 c t g g c a c t t t g c t t g a c a c a t a a t a g g t g g a 50

```

c c a c a a a t a   t c t a c t a a a t   g a a t a t t t g c
 6001  a t a t a g t a a t   a t t t t a a g g t   a c t a a a a g c a   g
c t c a a a g t a   a a t a t a t t a a   t a t a t t a a t t
 6061  c c a t t g c t a t   c t g g a t a a c c   a c t c a a c t t t   c
c t g c t g a a a   a t g c c c a t t t t   a a t t a a a g a a
 6121  g g t t g g a t a g   a g c t c t c t a t   a t g c a t t t t t g   g
a c a g g c a g g   g g t t t c a g g t   c a t a a a c a t t
 6181  c t g a t g a g t t   a a t a t a a a a t   a a g a g a a a c t   g
t a a a t t t c c   a c t a c t a a a a a   a t c a c a a a a a
 6241  t a a c a g a a a c   a a a a g a a g a g   a t a a g a a t t t t   g   10
g g g a a t t g t   g c t g a a c a a t   t t a g t g g t t a
 6301  a a a a a a a c a a   c t g t g c a t g t   t t a g a c t t a a   a
t a a g c c c c c   a t c c a a g t g t   g a g g g g t c c a
 6361  g t a a t t t t t t c   a a a a c a t a t g   a a a g t g t t a a   t
a c a t t t t c g a   c a a a g g a c c a   t t a a a a a a g t
 6421  c c t g a a t t c t   g a c t t g a g g g   a g g a a a g t a a   t
g a c t a a t a c   a t t c t c t a g a   g a c t t g c a g a
 6481  c t t t g g g a a t   t c a t a a a g g a   a t g g a t g a t a   a
t t a t t a a c t   g t t g c t g g c t   g a t t g c c c a g
 6541  a c a g t t c t c a   a c a g c c c t g t   a c a a g t c t c t   g   20
g g t t t g g g a   t g g a t c a a t t   c t g a g a c t g g
 6601  a a a a t g g c c a   a a t c t t t g c a   a a t g a g a a a t   a
t t t t t c t t a   t a a g t t c t t a   t t g t a g g c a a
 6661  a t a a t t a c a t   a g a t t a t t c a   t c a g a g a a t t   t
t t a a a t g c t   c a t a a t c t c a   a c t c t t t c a t
 6721  t t a c a a c t t g   t a t t t c c a a t   a g t t t a t g g g   t
c a t c t c t g c   a t a g a t g t c a   g a a g t c a c c t
 6781  c a a g t t t a g c   g t g t c c a a a a   t c t a a c t c a c   a
g g t c t g t t t   c t g a c c t c c c   a a c t t g c t t t
 6841  c c t t g t g t t t   t t c c t a t g c t   a a t g a t c c a c   c   30
a t a a t c a a a   a t a a t t a a c a   t t t a t c c a g t
 6901  g c c t a c t a t g   t a c t a t t c c c   t g t c c t g t t t   t
a c a t t t a c t   c a t t t t a a a g t   c c a t a a g a a a
 6961  c a t t a a a t c t   c a t c t g c c t t   c t g a a g a a g a   t
a c a a c c a t g   c t c t c t t t t a   c a a a g t a g g a
 7021  a a c t g g g t c a   c a g a a a g g t g   a a g t c t t t a a   g
g c t g a a t c a   c a g t a g c t c a   t c c t a g t a a a
 7081  t a g a a a a g c c   a g g a t t c a a c   t c c a g g g g c t   g
g g t g c a g a a   c t g c t a t t c t   t c a c t g c t t c
 7141  a c c a a t c a g c   a g c t a c c c a a   g g c a g a a a a c   t   40
t t t t c a t c c   t t g g c t c c t t   c a t t c t c c c t
 7201  g t c a c c c c a g   a t c c c c t c t a   c a t c t a g t c a   g
a g a a t a g g t   c c t g t c a a t t   c c a a c t t c t c
 7261  t a t a t g g c t c   c t c t c a g g c a   t g t g c c c t t a   a
t t g g c c t a a   t t c t c t a a t a   c a c c t t c c c t
 7321  c t a c a t g c t c   a c t c c c t c a g   a t c a t t g c t t   t
a t c a c g t g t   t a c c t g g g t t   g c t a t t a c a t
 7381  a a a g a g c a a t   c t t t t c t a a a a   t g a g g a t c t t   a
t c a c t t c a c   t t c c a c a c t a   a a a t g t t t t t
 7441  c c t g g g g a a c   c a c a c t c c t t   a g c a a t c t g a   c   50

```

```

c c a t c a g a c   c t t c c a g g c t   g t c t c c t g c c
 7501 t g c t c c c t a a   g g c t c c a g c c   a c a c a g a a t t   a
t c a t g g g c c   c a c a c a c c c a   c c a a a t c c t c
 7561 c c a t g c c t t t   g c c c a t g t t g   t c t g g g a t g c   c
c t t c t c t c c   c t t c t g t c t a   c a t c a a g c a t
 7621 c a g a c t g a a t   a t c c c t c t t g   t g c g g c c t t c   t
a a a a c c t c c   c g t c c a a a g c   g a a a t a t a t t
 7681 g c c c t c t a t t   t a t a c t t t t a   c a g c a t t t t g g   c
a c a c a a g t a   c a g a g t a g t a   g c t t t t t a t c
 7741 a c a t t c t c t g   a t a a t t a t a t   a g a t a t g g t a   t
t t c t t a g c t   c t c t c t c c a a   c t g g c t a a t a
 7801 a g t t g c t t t t   t g t c t g a g t g   c c t a a t t t t g   t
g t t t t g t g t   c t g a g t g c c t   c a g t t c c t c a
 7861 a a a a a a g g t t   t t t t g a t t a g   t t c a t t a t t c   a
t t t g a a c a t   g g a a a t t a t g   c t c a c t a g t g
 7921 g c a a a t g c c a   c t a a c c g t a t   t c c a g a a g c t   a
g g t g t c a t g   t t t g c a a t a a   g a t a t a t t a t
 7981 c c c t t c t a c a   a g t c a c c t t t   t a t t t c a g g c   a
t t t g t a a a t   g c c c a t t a a t   a a a g t a t g g t
 8041 t c a t a a a t t t   t a c c t t g t a a   g t g c c t a a g a   a
a t g a g a c t a   c a a g c t c c a t   t t c a g c a g g a
 8101 c a c a a t a a a t   a t t a t t t t t a t   a a t g c a t c t a   a
a a a a a a a a a   a a a a a a a

```

配列番号207 ヒトCD84アイソフォーム3アミノ酸配列 (NP_001171810.1)

```

1  m a q h h l w i l l   l c l q t w p e a a   g k d s e i f t v n   g i l g
e s v t f p   v n i q e p r q v k   i i a w t s k t s v
 61  a y v t p g d s e t   a p v v t v t h r n   y y e r i h a l g p   n y n
l v i s d l r   m e d a g d y k a d   i n t q a d p y t t
121 t k r y n l q i y r   r l g k p k i t q s   l m a s v n s t c n   v t
l t c s v e k e   e k n v t y n w s p   l g e e g n v l q i
181 f q t p e d q e l t   y t c t a q n p v s   n n s d s i s a r q   l c
a d i a m g f r   t h h t g l l s v l   a m f f l l v l i l
241 s s v f l f r l f k   r r q g a s l q g r   a s e h s l f r s a   v c

```

配列番号208 ヒトCD84転写物バリエント4 cDNA配列 (NM_001184882.1; CDS: 80-724)

```

1  g g a g g a a g a a   a a c t c a a g t g   a a a c t g a c t c   t g c t
a g a a c a   g t g c c g t g c t   t t t c c a c a g a
 61  a g g t t a g a c c   c t g a a a g a g a   t g g c t c a g c a   c c a
c c t a t g g   a t c t t g c t c c   t t t g c c t g c a
121 a a c c t g t c g g   c t t g g g a a a c   c a a a a a t t a c   a c
a g a g t t t a   a t g g c a t c t g   t g a a c a g c a c
181 c t g t a a t g t c   a c a c t g a c a t   g c t c t g t a g a   g a
a a g a a g a a   a a g a a t g t g a   c a t a c a a t t g
241 g a g t c c c c t g   g g a g a a g a g g   g t a a t g t c c t   t c
a a a t c t t c   c a g a c t c c t g   a g g a c c a a g a
301 g c t g a c t t a c   a c g t g t a c a g   c c c a g a a a c c c   t g
t c a g c a a c   a a t t c t g a c t   c c a t c t c t g c
361 c c g g c a g c t c   t g t g c a g a c a   t c g c a a t g g g   c t
t c c g t a c t   c a c c a c a c c g   g g t t g c t g a g

```

421 cgtgctggct atgttcttttc tgccttggttct ca
 ttctgtct tcagtggttt tgttccgttt
 481 gttcaagaga agacaagatg ctgacctcaaa ga
 aaaccata tacacatata tcatggccttc
 541 aagggaacacc cagccagcag agtccagaat ct
 atgatgaa atcctgcagt ccaagggtgct
 601 tccctccaag gaagagccag tgaacacagt tt
 attccgaa gtgcagttttg ctgataagat
 661 ggggaaagcc agcacacagg acagtaaaacc tc
 ctgggact tcaagctatg aaatttgtgat 10
 721 ctaggctgct gggctgaatt ctccctctgg aa
 actgagtt acaaccacca atactggcag
 781 gttccctgga tccagatctt ctctgccccaa ct
 cttaactgg gagatttgcaa actgccacat
 841 ctcagcctgt aagcaaaagca ggaaaccttc tg
 ctgggcat agcttgttgcc taaatggaca
 901 aatggatgca tacccttccct gaaatgactc cc
 ttctgaat gaatgacaaa gcagggttacc
 961 tagtatagtt ttcccaaact tcttcccatc at
 agcacatg tagaaaaataa tattttttatg 20
 1021 gcacactggg ataaacaagc aagatttgctc a
 ctctctggaa gctgcataatg actagaggcc
 1081 tcttggtgact ggaggtaaca accctgcccc a g
 taactgtgg gagaaaggggga tcaatatTTTT
 1141 gcacacctgt aataggccat ggcacaccag c
 caagatgct ctgctcacag tcagtatgtg
 1201 tgaagatccc tgggtgcgtgg ccttcaccac g
 catcttgag caaattagga aaatgtaccc
 1261 ttctgcttgag gcagatgcag ccccttcccc g
 agtgcatgg cttggaagagc agaattgtggg 30
 1321 ctgcataataa gcacactcat cccctttgtct g
 ggaatcttt gtgcaggggca taacaggcctt
 1381 agtaagttcca aacacagatg acagtgctgt g
 tgggtctct gtccagagttg tggctctcag
 1441 ccatgtagac acactctcca aatggagtggt t
 ggaaaaatgt tctttcttgca gggctctagag
 1501 actgctggga cacttttctt ggagtgctac t
 tcagaagcc ttataggatt ttctttctgg
 1561 ccaagatttct cttctgtatc actccaagca g
 cctcagcag aagaagcagc catgcccagt 40
 1621 attcccactc tccaaaaggga actgaccagc t
 tataatttct cacacttctg gggaactggg
 1681 tataatccaa ccatcaaaaat agaagacctt g
 caagaagca gagtcatctt ccagaaggaa
 1741 cttgggagat gatggtgcag atgatgaaac t
 gggttctatc ccagtttccaa agactcagag
 1801 aactagagtt taagctgagg cagagtgccg c
 caccctggc atgccccaca aacagatcac
 1861 cagccagctt acacaggcat taactctcct c
 aatgaggaa gaatcatctca caactgagca 50

1921	agacattcat	atgattcattt	aagggaagtgt	t	
	tcccttatg	tgttagcaag	tataatcggc		
1981	taacttcctaa	atcccgaatga	atagtccttag	g	
	ctggacagc	aatgggctgc	aattaggcag		
2041	ataaagacat	cagtcccagct	aaatgaatcc	a	
	tagactcat	ctagcacccaa	ctaccatttag		
2101	cactatgttta	ggagcctgc	aaaggccccaag	t	
	agaagatgt	gcataaatgtc	tgcctcttgtg		
2161	tagcttcaggga	gacaaattcca	gcacagacac	t	10
	acagtttaac	gctgaactgc	agcctgc	aaagt	
2221	aatagcatga	acagtcagaa	aaataacctta	t	
	gagggggca	gggctgaagc	tggggccttga		
2281	aggatggatg	aaattttggat	agagaaatgag	g	
	aagacagag	ggcctccaag	tgaagagaagc		
2341	atgaaaaaatg	agcagggggcc	tggatcagtg	g	
	ggtgtattc	agagcacctc	tccagatgca		
2401	ccatgcatgc	tcacagtc	cttgccctatgt	g	
	tggcagagt	gtcccagcca	gatgtgtgcc		
2461	ctcaccccat	gtccattttac	atgtcctttca	a	20
	tgcccaacct	caaaaagggtac	ctcttctgtga		
2521	aagcttttccc	tgggtatcagg	aatcaaaaatt	a	
	atcaggggat	ctttttcacac	tgcctgttttt		
2581	tccctcttttgg	tcccttctatc	actaaaaactc	a	
	tctcatattca	gcctttacagc	ataacttaatt		
2641	attttgtttttc	ctcactacat	tgtacatgtg	g	
	gaatttacag	ataaacggga	gccggcctggg		
2701	gtgggtgggctc	acgccctgttaa	tcccacaact	t	
	tgggagggcc	aaggcagggcg	gatcacctga		
2761	ggctcaggaggt	tcgagagattag	tctgggccaac	a	30
	tgggtgaaac	cccattctcta	ctaaaaaatac		
2821	gaaatttagcc	agggtgtgggtg	gcacacatct	g	
	tagtcccag	ctactcttggga	ggcctgagaca		
2881	ggagaaatcgc	ttgaaccaccag	gaagtggagg	t	
	tgcagtgag	ctgagatcac	accactgcac		
2941	tccagccctggg	gagagacaga	gtgagactcc	a	
	tctcgaaaaa	aaaaaaaaaag	atagaagcca		
3001	ataagcatgg	tgcgaatcaaa	ttcttggc	aaagc	
	attaaaaatat	caggatgcag	ctggggcacgg		
3061	tggcctcacgc	ctgtaatccc	agcacctttgg	g	40
	aggccaagg	tggggcggatc	acttgagggtc		
3121	aggaaatttga	gaggatcctg	gccagcatgg	c	
	aaaaacccca	tctgtacttta	aaataacaaaa		
3181	aaatttagctg	ggcgtgtgggtg	tgcacacctg	t	
	aatcccagc	tacttgggag	gctgagggtgg		
3241	gagaaattgct	tgaacctggg	agggtggagg	t	
	gcagtgagc	tgaatcctg	ccactgcact		
3301	ccaggcctggg	caacagagtg	agaccatgtc	t	
	caaaaaaata	aaaaataaaaat	aaaaataatat		
3361	caggatgcat	acatcagagg	ctgttccctag	t	50
	gtaaaaggca	cttttggagg	agaagacttt		

3 4 2 1	c a g a g t t a g g	c a g a c c a a c t	a a g a g g t c a g	c	
t g a a g c a c c	t a a c c a g t t g	t a a g g a g g t g			
3 4 8 1	a a a g a c a g c a	c c c c a a g a a g	a g a c g t g c a g	g	
a a g g a g g a a	a g a g g c t t g g	t c a t a a a g g a			
3 5 4 1	t g g a g g a a t t	c c a a a g t g a c	a c t g a a c a g g	c	
t g c g t t t a t	c c t a a a a t a a	a a c c a c t c c t			
3 6 0 1	c a c t c t g t g g	a t g c g t t g a a	g a c t c a t t c c	c	
a a a c a t c t t	t a t t c t c t a a	c t t g c c c t c t			
3 6 6 1	t c c t c t t c c t	a a t a t g c t c a	c t c a a g t a a a	a	
t t a c t a g t g	t c c t a a t g c c	c c t a t g c a t a			10
3 7 2 1	t t g t c a a a a a	t a a a a a t c a g	a a g c a g g t t a	g	
a t c t g t t a g	g t c t t c c a g a	a g a g c a a a c c			
3 7 8 1	t g g g a t g a a g	c c a g a g c c c a	g g a a t t c t g a	a	
g g t a g c c t t	t g g a c t c a g g	a c a c c c t a c t			
3 8 4 1	c t t g t c t c t c	c t c t c a g t t t	c t c t g c t a t g	a	
a t c t c c t g a	t t c a t g a a c a	c g t t a t c t g t			
3 9 0 1	t c a c c c t t c t	c t c t a g g t c t	t a g t t c t t a g	a	
t t t t c c t t c	t g t a a a a t g c	a t g t g a t c t t			
3 9 6 1	a t t t t c c c c t	c c a c a a a c t t t	c c a g a t g a a c	t	
a g a c t g t g a	c c a a g a g g t c	t a t a a a a t c a			20
4 0 2 1	a a g c a t c a t g	g a a c a g g a t c	t t g t a t c a g a	c	
c a a a g t g t g	c c a g t t t t t a	a a a a t g t g c a			
4 0 8 1	t c a a a a a t g g a	a g t c t c a g a g	a c a g a g c c c t	c	
t g g t g g a a a	g t t c t a g t a g	g t t a g g a c a g			
4 1 4 1	t c c t g c c t g c	a g a c a c c t t g	g g c t t t a c t g	a	
g g g a c t c a a	c t g a g a a a a t	g a g g a a t g t t			
4 2 0 1	g c a g c t c a t g	a t t c t t a g a a	g a a g a a a g t g	a	
a g c t t g t t t	a a a a t a t g a t	t t a a a a a a t c			
4 2 6 1	t g t a g a a c a c	t g t a a a c t a c	a c a g g c t a t g	a	
g g g a a t a g c	c t g g t t g g g c	c a g c t t g g a a			30
4 3 2 1	a t c g g g c a c a	g g c a g g a a g g	g g c c t g t c t g	g	
t t t g g g c c g	t g t c c a c a g a	g a g c a c t t c t			
4 3 8 1	t a g g t c c t g c	c t g g a g a g a a	g g a a t g g c t g	g	
g c t a t a t t t	t c t t c c a g a c	t c a t t a t t t t			
4 4 4 1	t c t t c t g t t t	g a c t t t t c t c	t g a a t t t c c c	t	
t g a t t t g t a	t a a a t t t t c t	c a a t a a t t a g			
4 5 0 1	t g a c a g t g t c	t a c t g a t t g t	a a a a t g a a g c	t	
t g a a g g c c a	g g c g c a g t g g	c t c a t g c c t g			
4 5 6 1	t a a t c c t a g a	a t t t t g g g a g	g c c a a g g t g g	g	
t g g a t c a c a	a g g a g t t c g a	g a c c a g c c t g			40
4 6 2 1	g c c a a g g t t g	t g a a a c c g c g	t c t c t a c t a a	a	
a a t a c a a a a	a a a t t a g c c g	g g c a t g g t g g			
4 6 8 1	c a c g t g c c t g	t a g t c c c a g c	t a c t c a g g a a	g	
c t g a g g c a a	c a g a a t c a c t	t g a a c c t g g g			
4 7 4 1	a g g t g g a g g t	t g c a g t g a g c	c g a g a t c a c g	c	
c a c t g c a c t	c c a g c c t g g g	c g a g a g a g t g			
4 8 0 1	a g a c t c c g t c	t c a a a a a a a a	a a a a a a a a a a	a	
a a a g t t t g a	a g a a c a a a g a	c a a t a a g a g g			
4 8 6 1	a a a t a t a a t g	a g t g g t c a t a	a a t g t g g g c t	c	
t g a c a g t a g	a g t g c c t g g g	t c t g c a t c c t			50

4921	g g t t t c t t a g	t c a t g t g a c c	t t a g g c a a g t	t	
	a c t t t a a c c	t c g c t g t a c c	t c a g g t t g t c		
4981	c a t c t g t a a a	a t g g g g a t a a	t a a t a g t g c c	t	
	a c c t t t t a a	g g t t g a t g t g	g g g a t t a a a t		
5041	g a g g t g t t g c	t c a t a c a g g a	a t g t g c c t g t	g	
	c a t g g c a a a	g t t c g g g a a a	t t t t t t a t a a		
5101	g c t g t t c t a g	g c c t g a a a t c	t t c a g a a g a t	g	
	c t a a t c t a a	a t t c a t g a a a	t a a g c t t c t t		
5161	a c a a c a g a a a	t g c t g c t a g t	a t t a t g c a a a	a	
	t t a a t g t t g	t a t a t c a a a c	t t t t a a c t c t		10
5221	c a t c c c t c c t	t a t t c a g a t a	t a t t t t g t t a	t	
	a a g c a a t g t	t t g t t c c c c t	c g t t a t t a t a		
5281	c c a c a g t c t a	c t t a c c t g a t	g c t a t a t c t g	c	
	c t c c c c a g t	t a g a c t g a g a	g a a c a g g g g a		
5341	t a t a c c t a a a	t a a t a a t a a t	a a t a a t a a t a	a	
	t a a t a a a t a	a t a a t g g a g a	g c t c c t t g a a		
5401	g a t a g g g a g c	c t g t a a g a a t	c a t t g a g g g c	t	
	t a t t t t g t a	t a c c a a c t g c	t a a a c t a g a t		
5461	g c t t c a t a c a	t t g t t g t c a a	t a c t c a t g a c	a	
	g c c t t g t a a	a g t a g a a a t t	a a t t c t t c c a		20
5521	g t t a a c a c t a	a g g c t g a c a t	a t g a a t a c c t	t	
	g g c a a a t c t	g g a a a g c t g g	g a a g a c a g t a		
5581	t t t g a a t t c a	a g a c t t c t t g	t c a c c a a g g g	c	
	c a t g c a c t t	g t a c t c t g c c	a t g t g g c c c t		
5641	t t t t t a c c t c	c t g t g g a t t c	t c c c t a c c t g	g	
	t a c t t g g c c	t t a g g t g t a c	a c a c a c c t g g		
5701	c a c t t t g c t t	g a c a c a t a a t	a g g t g g a c c a	c	
	a a a t a t c t a	c t a a a a t g a a t	a t t t g c a t a t		
5761	a g t a a t a t t t	t a a g g t a c t a	a a a g c a g c t c	a	
	a a g t a a a t a	t a t t a a t a t a	t t a a t t c c a t		30
5821	t g c t a t c t g g	a t a a c c a c t c	a a c t t t c c t g	c	
	t g a a a a t g c	c c a t t t a a t t	a a a g a a g g t t		
5881	g g a t a g a g c t	c t c t a t a t g c	a t t t t g g a c a	g	
	g c a g g g g t t	t c a g g t c a t a	a a c a t t c t g a		
5941	t g a g t t a a t a	t a a a a t a a g a	g a a a c t g t a a	a	
	t t t c c a c t a	c t a a a a a t c a	c a a a a a t a a c		
6001	a g a a a c a a a a	g a a g a g a t a a	g a a t t t g g g g	a	
	a t t g t g c t g	a a c a a t t t a g	t g g t t a a a a a		
6061	a a a c a a c t g t	g c a t g t t t a g	a c t t a a a t a a	g	
	c c c c c a t c c	a a g t g t g a g g	g g t c c a g t a a		40
6121	t t t t t c a a a a	c a t a t g a a a g	t g t t a a t a c a	t	
	t t c g a c a a a	g g a c c a t t a a	a a a a g t c c t g		
6181	a a t t c t g a c t	t g a g g g a g g a	a a g t a a t g a c	t	
	a a t a c a t t c	t c t a g a g a c t	t g c a g a c t t t		
6241	g g g a a t t c a t	a a a g g a a t g g	a t g a t a a t t a	t	
	t a a c t g t t g	c t g g c t g a t t	g c c c a g a c a g		
6301	t t c t c a a c a g	c c c t g t a c a a	g t c t c t g g g t	t	
	t g g g a t g g a	t c a a t t c t g a	g a c t g g a a a a		
6361	t g g c c a a a t c	t t t g c a a a t g	a g a a a t a t t t	t	
	t c t t a t a a g	t t c t t a t t g t	a g g c a a a t a a		50

6421 ttacatagat tattcatcag agaatttttta a
 atgctcata atctcaactc tttcatTTac
 6481 aacttggtatt tccaatagtt tatgggtcat c
 tctgcatag atgtcagaag tcacctcaag
 6541 ttttagcgtgt ccaaaatcta actcacagggt c
 tgtttctga cctcccaact tgcTTTTcctt
 6601 gtgtTTTTtcc tatgctaattg atccaccata a
 tcaaaaataa ttaacatTTa tccagtgccct
 6661 actatgtact attccctgtc ctgtTTTTaca t
 ttactcatt taaagtccat aagaaacatt 10
 6721 aaatctcatc tgccttctga agaagataca a
 ccatgctct cTTTTacaaa gtaggaaact
 6781 ggggtcacaga aagggtgaagt ctttaagggt g
 aatcacagt agctcatcct agtaaataga
 6841 aaagccaggga ttcaactcca gggggtgggt g
 cagaactgc tattcttTcac tgcTtTacca
 6901 atcagcagct acccaaggca gaaaactTTTT t
 catccttgg ctcccttcat tctccctgtca
 6961 ccccagatcc cctctacatc tagtcagaga a
 taggtcctg tcaattTcaa cttctctata 20
 7021 tggctcctct caggcatgtg cccttaattg g
 cctaattct ctaatacaccc ttccctctac
 7081 atgctcactc cctcagatca ttgctttTatc a
 cgtgtTacc tgggttgcta ttacataaaag
 7141 agcaatcttt ctaaaaatgag gatcttatca c
 ttcaactTcc acaactaaaat gTTTTTcctg
 7201 gggaaccaca ctcccttagca atctgaccca t
 cagacctTc caggctgtct cctgcctgtct
 7261 ccctaaaggct ccagccacac agaatttatca t
 gggcccaaca caccacccaa atcctcccat 30
 7321 gccTTTTgcc atgttgtctg ggatgccctt c
 tctccctTc tgtctacatc aagcatcaga
 7381 ctgaatatcc ctcttgttgcc gcccttctaaa a
 cctcccgTc caaagcgaaa tatattgccc
 7441 tctattttata cttttTacagc atttggcaca c
 aagtacaga gtagtagctt tttatTacat
 7501 tctctgataa ttatatagat atgggtattTc t
 tagctctct ctccaactgg ctaataaagtt
 7561 gctTTTTtgTc tgagtgcccta attttgtgtt t
 tgtgtctga gtgcctcagt tcctcaaaaa 40
 7621 aagggtTTTTt gattagttca ttattcattt g
 aacatggaa attatgctca ctagtgggcaa
 7681 atgccactaa ccgtattTcca gaagctagggt g
 tcatgtttg caataagata tattatccct
 7741 tctacaagtc acctttttatt tcaggcatTT g
 taaatgccc attaaataaag tatgggtTcat
 7801 aaattttTacc ttgtaaagtgc ctaagaaatg a
 gactacaag ctccattTca gcaggacaca
 7861 ataaaataTTa tttttataatg catctaaaaa a
 aaaaaaaaaaaa aaa 50

配列番号 209 ヒト CD84 アイソフォーム 4 アミノ酸配列 (NP_001171811.1)

```

1  m a q h h l w i l l   l c l q t c r l g k   p k i t q s l m a s   v n s t
c n v t l t   c s v e k e e k n v   t y n w s p l g e e
61  g n v l q i f q t p   e d q e l t y t c t   a q n p v s n n s d   s i s
a r q l c a d   i a m g f r t h h t   g l l s v l a m f f
121  l l v l i l s s v f   l f r l f k r r q d   a a s k k t i y t y   i m
a s r n t q p a   e s r i y d e i l q   s k v l p s k e e p
181  v n t v y s e v q f   a d k m g k a s t q   d s k p p g t s s y   e i
v i

```

10

配列番号 210 ヒト CD84 転写物バリエーション 5 cDNA 配列 (NM_001330742.1; CDS: 80-1099)

```

1  g g a g g a a g a a   a a c t c a a g t g   a a a c t g a c t c   t g c t
a g a a c a   g t g c c g t g c t   t t t c c a c a g a
61  a g g t t a g a c c   c t g a a a g a g a   t g g c t c a g c a   c c a
c c t a t g g   a t c t t g c t c c   t t t g c c t g c a
121  a a c c t g g c c g   g a a g c a g c t g   g a a a a g a c t c   a g
a a a t c t t c   a c a g t g a a t g   g g a t t c t g g g
181  a g a g t c a g t c   a c t t t c c c t g   t a a a t a t c c a   a g
a a c c a c g g   c a a g t t a a a a   t c a t t g c t t g
241  g a c t t c t a a a   a c a t c t g t t g   c t t a t g t a a c   a c
c a g g a g a c   t c a g a a a c a g   c a c c c g t a g t
301  t a c t g t g a c c   c a c a g a a a t t   a t t a t g a a c g   g a
t a c a t g c c   t t a g g t c c g a   a c t a c a a t c t
361  g g t c a t t a g c   g a t c t g a g g a   t g g a a g a c g c   a g
g a g a c t a c   a a a g c a g a c a   t a a a t a c a c a
421  g g c t g a t c c c   t a c a c c a c c a   c c a a g c g c t a   c a
a c c t g c a a   a t c t a t c g t c   g g c t t g g g a a
481  a c c a a a a a t t   a c a c a g a g t t   t a a t g g c a t c   t g
t g a a c a g c   a c c t g t a a t g   t c a c a c t g a c
541  a t g c t c t g t a   g a g a a a g a a g   a a a a g a a t g t   g a
c a t a c a a t   t g g a g t c c c c   t g g g a g a a g a
601  g g g t a a t g t c   c t t c a a a t c t   t c c a g a c t c c   t g
a g g a c c a a   g a g c t g a c t t   a c a c g t g t a c
661  a g c c c a g a a c   c c t g t c a g c a   a c a a t t c t g a   c t
c c a t c t c t   g c c c g g c a g c   t c t g t g c a g a
721  c a t c g c a a t g   g g c t t c c g t a   c t c a c c a c a c   c g
g g t t g c t g   a g c g t g c t g g   c t a t g t t c t t
781  t c t g c t t g t t   c t c a t t c t g t   c t t c a g t g t t   t t
t g t t c c g t   t t g t t c a a g a   g a a g a c a a g g
841  t t c c t g c t t g   a a c a c c t t c a   c t a a g a a c c c   t t
a t g c t g c c   t c a a a g a a a a   c c a t a t a c a c
901  a t a t a t c a t g   g c t t c a a g g a   a c a c c c a g c c   a g
c a g a g t c c   a g a a t c t a t g   a t g a a a t c c t
961  g c a g t c c a a g   g t g c t t c c c t   c c a a g g a a g a   g c
c a g t g a a c   a c a g t t t a t t   c c g a a g t g c a
1021  g t t t g c t g a t   a a g a t g g g g a   a a g c c a g c a c   a
c a g g a c a g t   a a a c c t c c t g   g g a c t t c a a g
1081  c t a t g a a a t t   g t g a t c t a g g   c t g c t g g g c t   g
a a t t c t c c c   t c t g g a a a c t   g a g t t a c a a c

```

20

30

40

50

1141	c a c c c a a t a c t	g g c a g g t t c c	c t g g a t c c a g	a	
	t c t t c t c t g	c c c a a c t c t t	a c t g g g a g a t		
1201	t g c a a a c t g c	c a c a t c t c a g	c c t g t a a g c a	a	
	a g c a g g a a a	c c t t c t g c t g	g g c a t a g c t t		
1261	g t g c c t a a a t	g g a c a a a t g g	a t g c a t a c c c	t	
	t c c t g a a a t	g a c t c c c t t c	t g a a t g a a t g		
1321	a c a a a g c a g g	t t a c c t a g t a	t a g t t t t c c c	a	
	a a c t t c t t c	c c a t c a t a g c	a c a t g t a g a a		
1381	a a t a a t a t t t	t t a t g g c a c a	c t g g g a t a a a	c	
	a a g c a a g a t	t g c t c a c t t c	t g g a a g c t g c		10
1441	a t a t g a c t a g	a g g c c t c t t g	t g a c t g g a g g	t	
	a a c a a c c c t	g c c c a g t a a c	t g t g g g a g a a		
1501	g g g g a t c a a t	a t t t t g c a c a	c c t g t a a t a g	g	
	c c a t g g c a c	a c c a g c c a a g	a t g c t c t g c t		
1561	c a c a g t c a g t	a t g t g t g a a g	a t c c c t g g t g	c	
	g t g g c c t t c	a c c a c g c a t c	t t g a g c a a a t		
1621	t a g g a a a a t g	t a c c c t t c g c	t t g a g g c a g a	t	
	g c a g c c c t t	c c c c c g a g t g	c a t g g c t t g g		
1681	a g a g c a g a a t	g t g g g c t g c a	t a t a a g c a c a	c	
	t c a t c c c t t	t g t c t g g g a a	t c t t t g t g c a		20
1741	g g g c a t a a c a	g g c t t a g t a a	g t c c a a a c a c	a	
	g a t g a c a g t	g c t g t g t g g g	t c t c t g t c a g		
1801	a g t t g t g g c t	c t c a g c c a t g	t a g a c a c a c t	c	
	t c c a a a t g g	a g t g t t g g a a	a a t g t t c t t t		
1861	c t g c a g g g t c	t a g a g a c t g c	t g g g a c a c t t	t	
	t c t t g g a g t	g c t a c t t c a g	a a g c c t t a t a		
1921	g g a t t t t c t t	t c t g g c c a a g	a t t t c c t t c t	g	
	t a t c a c t c c	a a g c a g c c t c	a g c a g a a g a a		
1981	g c a g c c a t g c	c c a g t a t t c c	c a c t c t c c a a	a	
	a g g a a c t g a	c c a g c t t a t a	t t t c t c a c a c		30
2041	t t c t g g g g a a	c t g g g t a t a a	t c c a a c c a t c	a	
	a a a t a g a a g	a c c t t g c a a g	a a g c a g a g t c		
2101	a t t c t c c a g a	a g g a a c t t g g	g a g a t g a t g g	t	
	g c a g a t g a t	g a a a c t g g g t	t c a t c c c a g t		
2161	t c c a a a g a c t	c a g a g a a c t a	g a g t t t a a g c	t	
	g a g g c a g a g	t g c c g c c a c c	c t g g c a t g c c		
2221	c c a c a a a c a g	a t c a c c a g c c	a g c t t a c a c a	g	
	g c a t t a a c t	c t c c t c a a t g	a g g a a g a a t c		
2281	a t t c a c a a c t	g a g c a a g a c a	t t c a t a t g a t	c	
	a t t t a a g g a	a g t g t t t c c c	t t a t g t g t t a		40
2341	g c a a g t a t a a	t c g g c t a a c t	c c t a a a t c c c	a	
	a t g a a t a g t	c c t a g g c t g g	a c a g c a a t g g		
2401	g c t g c a a t t a	g g c a g a t a a a	g a c a t c a g t c	c	
	c a g t a a a t g	a a t c c a t a g a	c t c a t c t a g c		
2461	a c c a a c t a c c	a t t a g c a c t a	t g t t a g g a g c	t	
	g c a a g g c c c	c a a a g t a g a a	g a t g t g c a t a		
2521	a t g t c t g c t c	t t g t g t a g c t	c a g g a g a c a a	t	
	t c c a g c a c a	g a c a c t a c a g	t t a a c g c t g a		
2581	a c t g c a g c t g	c a a g t a a t a g	c a t g a a c a g t	c	
	a g a a a a a t a	c c t t a t g a g g	g g g c a g g g c t		50

2641 gaagcctggggc cttgaaggat ggatgaaatt t
 ggatagaga atgagggaaga caggaggccct
 2701 ccaagtgaga gaagcatgaa aaatgagcag g
 ggccttgat cagtggggtg tattcagagc
 2761 accctctccag atgcacccatg catgctcaca g
 tccctttgcc tatgtgtggc agagtgtccc
 2821 agccagatgt gtgccctcac cccatgtcca t
 ttacatgtc cttcaatgcc caccctcaaaa
 2881 ggtaacctctt ctgtaaagct tttccctggta t
 cagggaatca aaatttaattca gggatctttt 10
 2941 cacactgctg tttttttcctc tttgggtccctt c
 tatcactaa aactcatctc attcagccctt
 3001 acagcataaac taattattttg tttttcctcac t
 acattgtac atgtggggaat tacagataaaa
 3061 cgggaagccgg ctgggggtgggt ggctcacgcc t
 gtaattccca acactttggg aggcccaaggc
 3121 aggcgggatca cctgagggtca ggagt t c gag a
 ttagtctgg ccaacatgggt gaaacc ccat
 3181 ctctactaaa aatacga aat tagccaggtg t
 ggtggcaca catctgtagt cccagctact 20
 3241 ctggaggcctg agacaggaga atcgcttgaa c
 ccagggaagt ggagggttgca gtgagctgag
 3301 atcacaccac tgcactccag cctgggagag a
 cagagtgag actccatctc gaaaaaaaaaaaa
 3361 aaaaagataga agccaat aag catgggtgcaa t
 caaat tctg gcaagcatt a aatatcagga
 3421 tgcagctggg cacgggtggct cacgccctgta a
 tcccagcac tttggggaaggc caagggtgggc
 3481 ggatcaccttg aggtcaggga tttgagagga t
 cctggccag catggc aaaa ccccatctgt 30
 3541 acttaaaaata caaaaaaaatt agctggg cgt g
 gtgggtgcac accctgt aatc ccagctactt
 3601 gggaggcctga ggtgggagaa ttgcttgaa c
 tgggagggtg gaggttgtag ttagctgaga
 3661 tcctgcccact gcactccagg ctggggcaaca g
 agtgagacc atgtctc aaaa aaataaaaaat
 3721 aaaaataaaaat aatatcagga tgcatacatc a
 gaggctgtt cctagtgt aag aggcactttg
 3781 gagggagaga ag actttcagag ttaggcagac c
 aactaagag gtcagctgaa gcaccctaacc 40
 3841 agttgt aagg aggtgaaaga cagcacc cca a
 gaagagacg tgcagggaagg aggaaagagg
 3901 cttgggtcata aaggatggag gaatttccaaa g
 tgacactga acaggctgcg tttatcc taa
 3961 aataaaaacca ctccctcactc tgtgggatgcg t
 tgaagactc attcccaaac atctttattc
 4021 tctaactttgc cctcttccctc ttcctaataat g
 ctcaactcaa gtaaaaattac tagtgtccta
 4081 atgcc cctat gcatattgtc aaaaaataaaa a
 tcagaagca ggttagatct gttaggtctt 50

4 1 4 1 c c a g a a g a g c a a a c c t g g g a t g a a g c c a g a g
 c c c a g g a a t t c t g a a g g t a g c c t t t g g a c
 4 2 0 1 t c a g g a c a c c c t a c t c t t g t c t c t c c t c t c a
 g t t t c t c t g c t a t g a a t c t c c t g a t t c a t
 4 2 6 1 g a a c a c g t t a t c t g t t c a c c c t t c t c t c t a g
 g t c t t a g t t c t t a g a t t t t c c t t c t g t a a
 4 3 2 1 a a t g c a t g t g a t c t t a t t t t c c c c t c c a c a a
 c t t t c c a g a t g a a c t a g a c t g t g a c c a a g
 4 3 8 1 a g g t c t a t a a a a t c a a a g c a t c a t g g a a c a g
 g a t c t t g t a t c a g a c c a a a g t g t g c c a g t
 4 4 4 1 t t t t a a a a a t g t g c a t c a a a a t g g a a g t c t c
 a g a g a c a g a g c c c t c t g g t g g a a a g t t c t
 4 5 0 1 a g t a g g t t a g g a c a g t c c t g c c t g c a g a c a c
 c t t g g g c t t t a c t g a g g g a c t c a a c t g a g
 4 5 6 1 a a a a t g a g g a a t g t t g c a g c t c a t g a t t c t t
 a g a a g a a g a a a g t g a a g c t t g t t t a a a a t
 4 6 2 1 a t g a t t t a a a a a a t c t g t a g a a c a c t g t a a a
 c t a c a c a g g c t a t g a g g g a a t a g c c t g g t
 4 6 8 1 t g g g c c a g c t t g g a a a t c g g g c a c a g g c a g g
 a a g g g g c c t g t c t g g t t t g g g c c g t g t c c
 4 7 4 1 a c a g a g a g c a c t t c t t a g g t c c t g c c t g g a g
 a g a a g g a a t g g c t g g g c t a t a t t t t c t t c
 4 8 0 1 c a g a c t c a t t a t t t t t c t t c t g t t t g a c t t t
 t c t c t g a a t t t c c c t t g a t t t g t a t a a a t
 4 8 6 1 t t t c t c a a t a a t t a g t g a c a g t g t c t a c t g a
 t t g t a a a a t g a a g c t t g a a g g c c a g g c g c
 4 9 2 1 a g t g g c t c a t g c c t g t a a t c c t a g a a t t t t g
 g g a g g c c a a g g t g g g t g g a t c a c a a g g a g
 4 9 8 1 t t c g a g a c c a g c c t g g c c a a g g t t g t g a a a c
 c g c g t c t c t a c t a a a a a t a c a a a a a a a t t
 5 0 4 1 a g c c g g g c a t g g t g g c a c g t g c c t g t a g t c c
 c a g c t a c t c a g g a a g c t g a g g c a a c a g a a
 5 1 0 1 t c a c t t g a a c c t g g g a g g t g g a g g t t g c a g t
 g a g c c g a g a t c a c g c c a c t g c a c t c c a g c
 5 1 6 1 c t g g g c g a g a g a g t g a g a c t c c g t c t c a a a a
 a a a a a a a a a a a a a a a a a a g t t t g a a g a a c
 5 2 2 1 a a a g a c a a t a a g a g g a a a t a t a a t g a g t g g t
 c a t a a a t g t g g g c t c t g a c a g t a g a g t g c
 5 2 8 1 c t g g g t c t g c a t c c t g g t t t c t t a g t c a t g t
 g a c c t t a g g c a a g t t a c t t t a a c c t c g c t
 5 3 4 1 g t a c c t c a g g t t g t c c a t c t g t a a a a t g g g g
 a t a a t a a t a g t g c c t a c c t t t t a a g g t t g
 5 4 0 1 a t g t g g g g a t t a a a t g a g g t g t t g c t c a t a c
 a g g a a t g t g c c t g t g c a t g g c a a a g t t c g
 5 4 6 1 g g a a a t t t t t t a t a a g c t g t t c t a g g c c t g a
 a a t c t t c a g a a g a t g c t a a t c t a a a t t c a
 5 5 2 1 t g a a a t a a g c t t c t t a c a a c a g a a a t g c t g c
 t a g t a t t a t g c a a a a t t a a t g t t g t a t a t
 5 5 8 1 c a a a c t t t t a a c t c t c a t c c c t c c t t a t t c a
 g a t a t a t t t t g t t a t a a g c a a t g t t t g t t

10

20

30

40

50

5641 c c c c c t c g t t a t t a t a c c a c a g t c t a c t t a c c
 t g a t g c t a t a t c t g c c t c c c c a g t t a g a c
 5701 t g a g a g a a c a g g g g a t a t a c c t a a a t a a t a a
 t a a t a a t a a t a a t a a t a a a t a a t a a t
 5761 g g a g a g c t c c t t g a a g a t a g g g a g c c t g t a a
 g a a t c a t t g a g g g c t t a t t t t g t a t a c c a
 5821 a c t g c t a a a c t a g a t g c t t c a t a c a t t g t t g
 t c a a t a c t c a t g a c a g c c t t g t a a a g t a g
 5881 a a a t t a a t t c t t c c a g t t a a c a c t a a g g c t g
 a c a t a t g a a t a c c t t g g c a a a t c t g g a a a
 5941 g c t g g g a a g a c a g t a t t t g a a t t c a a g a c t t
 c t t g t c a c c a a g g g c c a t g c a c t t g t a c t
 6001 c t g c c a t g t g g c c c t t t t t t a c c t c c t g t g g
 a t t c t c c c t a c c t g g t a c t t g g c c t t a g g
 6061 t g t a c a c a c a c c t g g c a c t t t g c t t g a c a c a
 t a a t a g g t g g a c c a c a a a t a t c t a c t a a a
 6121 t g a a t a t t t g c a t a t a g t a a t a t t t t a a g g t
 a c t a a a a g c a g c t c a a a g t a a a t a t a t t a
 6181 a t a t a t t a a t t c c a t t g c t a t c t g g a t a a c c
 a c t c a a c t t t c c t g c t g a a a a t g c c c a t t
 6241 t a a t t a a a g a a g g t t g g a t a g a g c t c t c t a t
 a t g c a t t t t t g g a c a g g c a g g g g t t t c a g g
 6301 t c a t a a a c a t t c t g a t g a g t t a a t a t a a a a t
 a a g a g a a a c t g t a a a t t t c c a c t a c t a a a
 6361 a a t c a c a a a a a t a a c a g a a a c a a a a g a a g a g
 a t a a g a a t t t g g g g a a t t g t g c t g a a c a a
 6421 t t t a g t g g t t a a a a a a a a c a a c t g t g c a t g t
 t t a g a c t t a a a t a a g c c c c c a t c c a a g t g
 6481 t g a g g g g t c c a g t a a t t t t t c a a a a c a t a t g
 a a a g t g t t a a t a c a t t t c g a c a a a g g a c c
 6541 a t t a a a a a a g t c c t g a a t t c t g a c t t g a g g g
 a g g a a a g t a a t g a c t a a t a c a t t c t c t a g
 6601 a g a c t t g c a g a c t t t g g g a a t t c a t a a a g g a
 a t g g a t g a t a a t t a t t a a c t g t t g c t g g c
 6661 t g a t t g c c c a g a c a g t t c t c a a c a g c c c t g t
 a c a a g t c t c t g g g t t t g g g a t g g a t c a a t
 6721 t c t g a g a c t g g a a a a t g g c c a a a t c t t t g c a
 a a t g a g a a a t a t t t t t t c t t a t a a g t t c t t
 6781 a t t g t a g g c a a a t a a t t a c a t a g a t t a t t c a
 t c a g a g a a t t t t t a a a t g c t c a t a a t c t c
 6841 a a c t c t t t t c a t t t a c a a c t t g t a t t t c c a a t
 a g t t t a t g g g t c a t c t c t g c a t a g a t g t c
 6901 a g a a g t c a c c t c a a g t t t a g c g t g t c c a a a a
 t c t a a c t c a c a g g t c t g t t t c t g a c c t c c
 6961 c a a c t t g c t t t c c t t g t g t t t t t c c t a t g c t
 a a t g a t c c a c c a t a a t c a a a a t a a t t a a c
 7021 a t t t a t c c a g t g c c t a c t a t g t a c t a t t c c c
 t g t c c t g t t t t a c a t t t t a c t c a t t t t a a a g
 7081 t c c a t a a g a a a c a t t a a a t c t c a t c t g c c t t
 c t g a a g a a g a t a c a a c c a t g c t c t c t t t t

7141 acaaaagtagg aaactggggtc acagaaaagggt g
 aagtccttta aggcctgaatc acagtagctc
 7201 atcctagtaaa atagaaaagc caggattcaa c
 tccagggggc tgggtgcaga actgctattc
 7261 ttcactgctt caccaatcag cagctaccca a
 ggcagaaaaa cttttttcatc cttgggtcct
 7321 tcatctctccc tgtcaccccca gatccccctct a
 catctagtc agagaatatagg tcctgtcaat
 7381 tccaacttct ctatatggct cctctcaggc a
 tgtgccctt aattgggccta attctctaat 10
 7441 acaccttccc tctacatgct cactccctca g
 atcatctgct ttatcacgtg ttacctgggt
 7501 tgctattaca taaagagcaa tcttttctaaa a
 tgaggatct tatcacttca cttccacact
 7561 aaaaatgtttt tcctgggggaa ccacactcct t
 agcaatctg acccatcaga ccttccaggc
 7621 tgtctcctgct ctgctcccta aggcctccagc c
 acacagaat tatcatgggc ccacacaccc
 7681 accaaaatcct cccatgcctt tgcccatgtt g
 tctgggatg cccttctctc ccttctgtct 20
 7741 acatcaagca tcagactgaa tatccctctt g
 tgcggcctt ctaaaacctc ccgtccaaag
 7801 cgaaaatatat tgccctctat ttatactttt a
 cagcatttg gcacacaaagt acagagtagt
 7861 agcttttttat cacattctct gataattata t
 agatatgggt atttctttagc tctctctcca
 7921 actggctaat aagttgcttt ttgtctgagt g
 cctaatttt gtgtttttgtg tctgagtgcc
 7981 tcagttcctc aaaaaaaagggt ttttttgatt a g
 ttcatattt catttgaaca tggaaattat 30
 8041 gctcactagt ggcaaatgcc actaaccgta t
 tccagaagc taggtgtcat gtttgcaata
 8101 agatatatta tcccttctac aagtcacctt t
 tattttcagg catttgtaaa tgcccattaa
 8161 taaagtatgg ttcataaatt ttaccttgta a
 gtgcctaag aaatgagact acaagctcca
 8221 tttcagcagg acacaataaaa tattattttta t
 aatgcatct a

配列番号211 ヒトCD84アイソフォーム5アミノ酸配列 (NP_001317671.1)

1 maqhhlwill lclqtwpeaa gkdseiftvn gilg
 esvtfp vniqepqrqvk iiawtsktsv
 61 ayvtpgdset apvvvtvthrn yyerihalgp nyn
 lvisdlr medagdykad intqadpytt
 121 tkrynlqiyr rlgkpkits lmasvnstcn vt
 ltcsveke eknvtynwsp lgeegnvli
 181 fqtpedqelt ytcataqnpvs nnsdsisarq lc
 adiamgfr thhtgllsvl amffllvli
 241 ssvflfrlfrk rrqgsclnft tknpyaaskk ti
 ytyimasr ntqpasesriy deilqskvlp 50

301 s k e e p v n t v y s e v q f a d k m g k a s t q d s k p p g t
s s y e i v i

配列番号212 マウスCD84転写物バリエーション1 cDNA配列(NM_013489.3; CDS:180-1169)

1 a g t g c t t g g a g t t c c t c t g t g a c t g a c c a c t t c t
t c c t t t t c t g t c t a a t g g t g a a c a c c

61 t t t c t g g a c c a g c t c t g g a c c a g a a t c t g a t t t
a t g c t c t g c t c c g g a a a c a c c a c a c t g

121 a a g t g a a a g c a g c t a c c a c a c c a g t t a t t t t t t
c c t c a g a a g a c t g g a g t c t g a c t g g a c a

181 t g g c c c a g c g c c a t c t g t g g a t c t g g t t c c t t
t g c c t a c a a a c c t g g t c t g a a g c a g c a g

241 g a a a a g a t g c a g a c c c g g t g g t a a t g a a t g g g
a t t c t t g g g g a g t c a g t t a c t t t c c t c t

301 t a a a t a t t c a a g a a c c a a a g a a a a t t g a c a a c
a t t g c c t g g a c t t c t c a a t c a t c t g t t g

361 c t t t t a t a a a a c c a g g a g t c a a t a a a g c t g a a
g t t a c c a t a a c c c a g g g c a c t t a t a a a g

421 g a c g a a t a g a a a t c a t a g a t c a g a a g t a t g a c
c t g g t c a t t a g a g a c c t g a g g a t g g a a g

481 a t g c a g g a a c t t a c a a a g c a g a c a t c a a t g a a
g a g a a t g a g g a a a c c a t c a c c a a g a t c t

541 a c t a c c t t c a t a t c t a c c g t c g a c t t a a a a c a
c c a a a a a t t a c a c a g a g t t t g a t a t c a t

601 c t t t g a a c a a t a c c t g t a a t a t c a c a c t g a c a
t g c t c t g t g g a a a a g g a a g a a a a g g a t g

661 t c a c a t a t a g c t g g a g t c c c t t t g g a g a g a a a
a g c a a t g t c c t t c a a a t c g t c c a c t c c c

721 c c a t g g a c c a a a a a c t g a c c t a c a c a t g t a c a
g c c c a g a a c c c t g t c a g c a a c a g t t c t g

781 a c t c t g t c a c t g t c c a g c a g c c a t g t a c a g a c
a c t c c a a g c t t c c a t c c t c g c c a t g c t g

841 t g t t g c c a g g a g g a t t g g c c g t g c t c t t t c t g
c t t a t t c t c a t t c c g a t g t t g g c a t t t c

901 t g t t c c g t t t g t a t a a g a g a a g g c g a g a c a g g
a t t g t c c t g g a a g c a g a t g a t g t c t c a a

961 a g a a a a c a g t a t a t g c t g t a g t t t c a a g a a a t
g c t c a a c c c a c a g a g t c c a g a a t c t a t g

1021 a t g a a a t c c c t c a g t c c a a g a t g c t g t c c t g
t a a g a a a g a t c c g g t g a c c a c c a t t t a t t

1081 c c t c a g t g c a g c t t t c t g a g a a g a t g a a g g a
a a c c a a c a t g a a g g a c a g a a g t c t g c c t a

1141 a g g c t t t g g g t a a t g a a a t t g t t g t c t a g g t
g a t t c t c t a a g a c c a c g a a g g a c a c a a g g

1201 a c a a g t c a t c t a t g a g g a t t g a a t c a a c g g t
t t c a g t c t t t t g g a t a t a a c c t g g g c c a g

1261 c c a a g g g a t t t a g g a a t g a a g c a a g c t c c g t
g g g t a g a g g t c t g a t c c c c a g t g t g t a a t

1321 g t t a g g g g c c a t g t a c a g g a t t g a c t c t c a g
g c c c a c a g a t c t t t a c c c a g a g a a a c c c t

10

20

30

40

50

1381 g a c c t g c t c c c a t g c t g t t t t t c c t g g g g a a
a g g a c c c t a g g g c a c t c a a c c t t t a t g c a
1441 a t c a g a c a t g c c t c t c a g a g a c t g t c t a a c a
g c t t c c a g a c t a a t c t c t g t g c a g t a c t t
1501 a g t c t t a c a a c t c t c a c g g g c a a c g g c t t c a
a g t t c c a a t t t t a c g a t g t g t c t a g c c t g
1561 g g a t g a c t g t t t a g t t t c t a a t g t g g c g a g a
a t g t a t g t t a c c a t g t a g g a a g c a c a g a c
1621 t a t g g c a a t c t a t a a a t g a t t t g t g g c a t g a
g a c t g a t g t c c g a a t t t a g g g g a a g g g g a
1681 a t g g t c t t a c t t a g g c a t t t t a t g g a a a t t g
a g t c t c t c t c c c c g a g a a g a g g g t g a t g a
1741 a g c a g c a t c c a c g t c t g c c t c t t c t c c a g t a
a c c t g c t t g t t a t c g a c a a t g t c c a g c c g
1801 a t g g t a a t g a a c t g a a a c a a a t g c g c t t g a a
a g a g a t g a a t c a a t t t g a g a t t t a a c a a a
1861 t c g g g t c a a t t t c t g a a a t g c c c a a g g a c c g
a a g g a g a t c a a t a a t a g g a g t c c c a a t a g
1921 g g g c c c t a a a a g g g a g g g c a a c a a g g t t g a a
a g t c a g g g g g a g g g t t g a a a a c c a g t t t t g
1981 g t a g t c t a c c t t c c c c c t a g g c c a t t g t a a a
t a c t t g t g t a t g g g t g t a a c t c a g c t a t c
2041 t a t a g t t c t a a g t a t c c a c t c t g g t t c c t c t
t t a g g t c t t a a a c t t c c t t c t t c c t a g t t
2101 g a t g g t a a a t t c c t g t g t a a g g c a g t g g c c t
a g c t t t t a t t c a a a g t g a t a g t g t a a t g c
2161 c a g a g g c t a t t c t g a a t g t c a c t g a a t a g g c
a a c a c t c t c c c t g a a t t c t a a g t c c a t g g
2221 t c t g t t c a a g g g c t t t t t a g g a c a t t g g a a c
a c c a g t g a a g g c t t a g c t a t g t c a g a a t t
2281 c a a t c t t a a a a t g c a c t t a t a a t a a g a t a a t
a t t a a a a g a g a g c a c a t g g a t c t a t a c a c
2341 c a g a c t a a c t c g g g a a t a g a a t a t g a g t a c a
a a a t g g g c a g t a t g c a g c t g c t g a a c t a a
2401 g g c t g t g g t a g a t a c c t t t t c a a a g t t t g c a
t t c c c a g a t t t t t a a a c c a a g g a t c g t t t
2461 c c t a a c t c t a a t a g g c a g c a a a a c g t a a g c a
g g t c t c t a a c a a a a a c a t a a c a g t a g a t t
2521 c c t t a t c t a a a t t a g g a t c t a c a c a a t t a g t
t a a t t g a c a a g a a t t a c a a t g a a t a t a a a
2581 a a g a c t t g c c a a g a t t g g c g a t c t t a a c t c t
t a a a a t t a t c t a a c a a t a a g c a t a t a g g t
2641 a a g g t a c a c a a a c t t t c a t a g c t a t a a g g a g
c t g a c c t g a a a g g c c a a a a a c a g t g t c t c
2701 t g a c a a a a g c a t c t t g t a c a t t c t c t g t a c c
a g t c t t t t t g c c t c a t g a g t c a g c t t t t t
2761 t a g t t g t t t t t a t t t t a a g t t g g c a c c a g g t
t g g t a c t c c t t g c t g c a g c c c a t g g c g g a
2821 g a t a c g a a g t t t c t t t a t c t g t t t g t a a g t g
g c t g c t c t c t g a t t t c t c t t c t t t t g t a t

2881 actcaacata gctttcttggt caccactgtc a
gggcactca cagggtcacag gtcagccctgt
2941 cacattggaa gctagcatgc tcttgtagca t
tctgtggaa aaaacagaaa cattctccct
3001 tttcccccata ttaagtatct gaacaggatc a
tggcaagtgc ccaataagtgc gatcccttttt
3061 atctgtcccta gacatcatta tatctagt ttt g
tttttttttt tgtaaaataaaa aatgtgatttt
3121 tatgtgcaca gggatataaat tcctaccttc t
ttgtttttta aagaagggtat agtttttttaaa
3181 gttttacaat accttgtctt tgagaatttat a
aaatatctc agtaacatgt gtaacattaa
3241 attgttaaca aaacatctct tggagggtttt g
aaaataaaaa attttgaagc

10

配列番号213 マウスCD84アイソフォーム1アミノ酸配列 (NP_038517.1)

1 maqrhlwif lclqtwseaa gkdadpvmn gilg
esvtfl lniqepkkid niawtsqssv
61 afikpgvnka evtitqgtyk grieiidqky dl v
irdlrme dagtykadin eeneet itki
121 yylhiyr rrlk tpk itqslis slnntcnitl tc
svekeekd vtyswsp fge ksnvlqivhs
181 pmdqkltytc taqnpvsns dsvtvqqpct dt
psfhprha vlpggglavlf llilipmlaf
241 lfrlykr rrd rivlead dvs kktvyavvsr na
qptesriy deipqskmls ckkdpvt tiy
301 ssvqlsekmk etnmkdrslp kalgneivv

20

配列番号214 マウスCD84転写物バリエント2 cDNA配列 (NM_001252472.1; CDS:180-602)

1 agtgcttgga gttcctctgt gactgaccac ttct
tccttt tctgtctaat ggtgaacacc
61 tttctggacc agctctggac cagaatctga ttt
atgctct gctccggaaa caccacactg
121 aagtgaagc agctaccaca ccagttatttt tt
cctcagaa gactggagtc tgactggaca
181 tggcccagcg ccatctgtgg atctgggttcc tt
tgccataa aacctgggtct gaagcagcag
241 gaaaagatgc agacccggtg gtaatgaatg gg
attcttgg ggagtcagtt actttcctct
301 taaatat tca agaacc aaag aaaattgaca ac
attgcctg gacttctcaa tcatctgttg
361 cttttataaaa accaggagtc aataaagctg aa
gttaccat aacccagggc acttataaag
421 gacgaataga aatcatagat cagaagtatg ac
ctgggtcat tagagacctg aggatggaag
481 atgcaggaac ttacaaagca gacatcaatg aa
gagaatga ggaaaccatc accaagatct
541 actaccttca tatctaccgt aagttatggc ag
cacggggc cttggattta cttttgattt
601 gaagatttat gatctaaacc acaccatatt tt

30

40

50

```

c t g a t a a c   a g a g t t t t c c t   a a c t c t t t c t t
 661   a t c c t t a t a a   t t a c a t a a g c   a c a t c a g t a c   t t
a t a a a g g t   c t a a c t t t a c   t t c t g g c c t t
 721   g a c a g a c t t t   a g c t g t a a t c   t g t t t t g c a g   c a
g a a t t t g t   c c t c t g t t c t   t t g t t t t c c t
 781   t t c c t a t a a a   a t g t c a a t a a   t c a t a t t a a t   c a
a t t t g t a a   g c a t t a t t a t   g a c a t t c t a g
 841   t a a g a a a c t a   t a t g c a g a g t   g g t c t t t a t a   a g
g c t t c t g c   t t t t a a g a t a   a t t a c a g a a t
 901   g c a t a g g a a a   a t g c a a a g a a   c t a t g a a a g g   a t
g t g t t c t g   t g c c c t t c t c   t t g c c c t c t c
 961   c t c t g t t a t a   c t a g a t c c a a   a c t c t t a g t c   t c
a t c c c c c g   t c t t a t a c a g   a c c t t c t g g g
1021   g t a g c c t t t c   t t c a t t g t c t   c t c c t g a t t c   c
a a a g a g a t a   a a a t a a g c a g   a t c c t g g c a c
1081   a c a c c t t t g a   t t c c a g c a c t   c a g g a g g c a a   a
g a c a g a a g g   a t c t c t a t g a   g t t c a a g g c t
1141   a g c t t g g t c t   t c a g a g a a a g   t t c c a g a a c a   g
c c a a g a c t a   a c a a a a a g a a   a c c c t t t c t c
1201   a a a c c a a c c t   c c c a t c c c c a   t c c t c a c c c c   c
c a a a a a c t a   c t a g a a t g a a   a g a a a a a a a a
1261   a t a c c a a g a c   a c a a a a t g a a   c a g t g t c t g a   g
g a a c t c t t a   t t t c t g t a a g   t a t t a a t a c t
1321   t t c a g a a a t g   c a g a a c a g t g   t t c a a g g t c a   a
a a a c a g a a a   a t t g g a a c t t   t c t t g g a a t g
1381   t g c c a g c a c t   t a c t t a g g a a   t g g a a t c a c t   t
a t a t t c c t a   t a g a a t t t a a   t c a c a t a t a t
1441   a g c a c c g g a c   a g c a t t a a t c   a c a t a t a t a g   c
a c c g g a c a t   c a t a a g c a a g   g t a g t a g t g a
1501   a g c a c c a t c c   c a a c a t t t t t c   t t g t c t c a g t   t
c t g c a g g g c   a g a g a a c t g t   t a g c c c t g a c
1561   t c c a g c t t t t   t c t a c c t a a c   a g t t t t g t g c   a
g g t g a c a t c   t c g t c c c t g c   t g a g a a a a t g
1621   a a a t g a g a t t   t a g t t t t c a c   c a c t a t g g c t   g
t a c c a a t a c   c t a c c c c a a c   g g g t g g c a c a
1681   c a c a c a c a c a   c a c a c a c a c a   c a c a c a c a c a   c
a c a c a c a c a   c a c a c a c g t c   t c t c c g a a a a
1741   t a g g t a a a t a   a t g a t a c t t t t   t c t t g t g t t t   c
g g c t a t t t t   g g a a t a t t c a   g a g c c t a c t g
1801   t t g t a g a a t a   g c t g g g a t a a   a a t g g a g a c a   t
c c t g c c c a g   g c t g t t a t t g   a c t g t g c t t t
1861   t t t g t t g g c a   t c t a g g c a t c   t g g g a c t g g g   a
t g a t t a t a a   a t c t a g g t g a   t g a t g t t t g g
1921   a t t t g t c t t t   g t t g g g t g g g   t g g c t t g t t c   c
t t g t t t t c t   g t t t c c t c t c   t g g a t t t t c a
1981   g a g a g t g t g g   t a g c t c t a t g   t t t t a g t a g g   a
c a t t t t t c t t   t g g a t c t g a c   a t t t a t a g c c
2041   a c t g g a g g t t   c t c a a t a a a a   g a t g t t t c t g   g
g t a t t g g g a   g c t a a c a c t t   a g g a c c t g t g
2101   a t a g g t t a g g   a g t a t g a a a g   t g t t c a t a g g   a

```

```

g a g a g a a g a   a g a g t g t t t a   g c c a g g a t c t
2 1 6 1   g t t t a t t t c a   t c c c c t t g g a   a t c a g g g a g a   c
a g t a a a g t g   a g g t c a a c c c   a c a g g g t c t t
2 2 2 1   c t c t a g a t a c   t g g g g a t g a g   a c t g g g a a g t   t
g g a t c t a g a   g g a a c a g a a g   g a a a c a g g a a
2 2 8 1   g a t a t a c a g g   c t c c t a t c t g   c t t c t g g g c a   g
g a a t g a t c t   g g g t t a g c a g   g g a g t g c c t g
2 3 4 1   c t g a a g a t g a   g g g c t g g g a t   a a a c c a a c a a   g
t g g g g a g a a   g g t g g g t a g a   a a g g g a a g a t
2 4 0 1   c t g t g g a a c c   a c a a t a g a t g   t g g g a t t g g g   g   10
a t g t g c a g g   a g t g g g g a c a   t t a g a a g g a a
2 4 6 1   g g c t g c a g c a   g g t g t t c t g t   t g c a g a g c t a   g
g g a t g a a g c   t g g a g c t t t a   g a t t t g t a g g
2 5 2 1   a g a g g a a g c c   t t c t g t t a g c   t t a c a t g t t t   c
c c a g g c c t g   c t t g g g t g g t   g t g t t c a c a a
2 5 8 1   g g a a c a c t g g   t t t t g g g g a c   t t g t t t a c t g   g
a a t g a a t t g   g g g g a a g g a a   g g t t g g a g t a
2 6 4 1   g a a g a t a g a g   g t c c t c a a a g   a g a a a a t t a a   t
a a g t c c a c a   a a a t c c a a a c   a a a c a g t g g a
2 7 0 1   a a g a a g t g a a   t a a a c t g t a t   a a g a c t t g a a   a   20
a t g a a a a t a   a a a t c a a t a a   a g a a a a c t a a
2 7 6 1   a a c c g a g a g a   a t t c t a g a a a   t g a a a a t t t t   a
a g a a t t t g a   a c a g a a a t t a   c a g a g g t a a a
2 8 2 1   c t t c a c c a a c   a a a a t a t g a g   a g a t g g a a g a   g
a g a a t a t t a   g g c a t t g a a g   a t a c a a t a g a
2 8 8 1   g a a a a t g a a t   a t a t c a g t c a   a a g a a a a t g t   t
a a a c c a a a a   a a a a a a a g t c   c t a a c a a a a a
2 9 4 1   a t a c a a a a a a   t t t a g g g a c a c   t a a g a a a a g a   c
a a a a c c t a a   g a c t a a t a g a   a a t a t a g g a a
3 0 0 1   g g a a a a g a a t   t c t a c c t c a a   a g g c c c a g a a   a   30
a t a t t t c a a   c a a a a t c a t a   g a a g a a a a a t
3 0 6 1   t t t c t c a c c t   a a a g a a g a t a   g a t g c c t a t a   a
g g t a t a t g a   a g c a t a t a t a   a c a a c a a a t a
3 1 2 1   g a t t t a a c a a   g a a a a t a a a c   t c t c c t t g g c   a
c a t a a c a g t   c a a a t c a c a a   a g c a t a c a g a
3 1 8 1   a c a a a g a a a g   a a t a t t a a a a   g c t a c a a g g g   g
a a a a g g c c a   a g t a g t a t a t   a a a t g c a g a c
3 2 4 1   c t a g a a a t g a t   a c c t g a t t t c   t c a g t g a a g a   c
t c t a a a g g c   c a a t a g a g t c   t g g a c a a a t g
3 3 0 1   t g c t a t a a a c   t c t a a g a g a c   c c c a g a g g t c   a   40
t c c c t g a t t   a c t a t a c c c a   c c a a a a t a t c
3 3 6 1   c a a c a t c c t a   a a t g g a a a a a   a t a g g a t a t t   c
c a t a a t a a a   g c c a a a t t t a   a a c a a t a t c t
3 4 2 1   g t c t a c a a a t   c c a t c t a t a g   a a g a t g a c a g   g
g c g g a a a a t   t c c a a c c a a a   a g a g t t t a a c
3 4 8 1   t a t a c c a a a t   a a a a a c a a a a   g g a a t a a a c a   a
t c t c a a a g c

```

配列番号 215 マウス CD84 アイソフォーム 2 アミノ酸配列 (NP_001239401.1)

```
1  m a q r h l w i w f   l c l q t w s e a a   g k d a d p v v m n   g i l g   50
```

e s v t f l l n i q e p k k i d n i a w t s q s s v

61 a f i k p g v n k a e v t i t q g t y k g r i e i i d q k y d l v

i r d l r m e d a g t y k a d i n e e n e e t i t k i

121 y y l h i y r k l w q h g a l d l l l i

配列番号216 マウスCD84転写物バリエーション3 cDNA配列(NM_001289470.1; CDS:180-1166)

1 a g t g c t t g g a g t t c c t c t g t g a c t g a c c a c t t c t
t c c t t t t c t g t c t a a t g g t g a a c a c c

61 t t t c t g g a c c a g c t c t g g a c c a g a a t c t g a t t t
a t g c t c t g c t c c g g a a a c a c c a c a c t g

121 a a g t g a a a g c a g c t a c c a c a c c a g t t a t t t t t
c c t c a g a a g a c t g g a g t c t g a c t g g a c a

181 t g g c c c a g c g c c a t c t g t g g a t c t g g t t c c t t
t g c c t a c a a a c c t g g t c t g a a g c a g c a g

241 g a a a a g a t g c a g a c c c g g t g g t a a t g a a t g g g
a t t c t t g g g g a g t c a g t t a c t t t c c t c t

301 t a a a t a t t c a a g a a c c a a a g a a a a t t g a c a a c
a t t g c c t g g a c t t c t c a a t c a t c t g t t g

361 c t t t t a t a a a a c c a g g a g t c a a t a a a g c t g a a
g t t a c c a t a a c c c a g g g c a c t t a t a a a g

421 g a c g a a t a g a a a t c a t a g a t c a g a a g t a t g a c
c t g g t c a t t a g a g a c c t g a g g a t g g a a g

481 a t g c a g g a a c t t a c a a a g c a g a c a t c a a t g a a
g a g a a t g a g g a a a c c a t c a c c a a g a t c t

541 a c t a c c t t c a t a t c t a c c g t c g a c t t a a a a c a
c c a a a a a t t a c a c a g a g t t t g a t a t c a t

601 c t t t t g a a c a a t a c c t g t a a t a t c a c a c t g a c a
t g c t c t g t g g a a a a g g a a g a a a a g g a t g

661 t c a c a t a t a g c t g g a g t c c c t t t g g a g a g a a a
a g c a a t g t c c t t c a a a t c g t c c a c t c c c

721 c c a t g g a c c a a a a a c t g a c c t a c a c a t g t a c a
g c c c a g a a c c c t g t c a g c a a c a g t t c t g

781 a c t c t g t c a c t g t c c a g c a g c c a t g t a c a g a c
a c t c c a a g c t t c c a t c c t c g c c a t g c t g

841 t g t t g c c a g g a g g a t t g g c c g t g c t c t t t c t g
c t t a t t c t c a t t c c g a t g t t g g c a t t t c

901 t g t t c c g t t t g t a t a a g a g a a g g c g a g a c a g g
a t t g t c c t g g a a g a t g a t g t c t c a a a g a

961 a a a c a g t a t a t g c t g t a g t t t c a a g a a a t g c t
c a a c c c a c a g a g t c c a g a a t c t a t g a t g

1021 a a a t c c c t c a g t c c a a g a t g c t g t c c t g t a a
g a a a g a t c c g g t g a c c a c c a t t t a t t c c t

1081 c a g t g c a g c t t t c t g a g a a g a t g a a g g a a a c
c a a c a t g a a g g a c a g a a g t c t g c c t a a g g

1141 c t t t g g g t a a t g a a a t t g t t g t c t a g g t g a t
t c t c t a a g a c c a c g a a g g a c a c a a g g a c a

1201 a g t c a t c t a t g a g g a t t g a a t c a a c g g t t t c
a g t c t t t t g g a t a t a a c c t g g g c c a g c c a

1261 a g g g a t t t a g g a a t g a a g c a a g c t c c g t g g g
t a g a g g t c t g a t c c c c a g t g t g t a a t g t t

10

20

30

40

50

1 3 2 1	a g g g g c c a t g	t a c a g g a t t g	a c t c t c a g g c	c	
c a c a g a t c t	t t a c c c a g a g	a a a c c c t g a c			
1 3 8 1	c t g c t c c c a t	g c t g t t t t t c	c t g g g g a a a g	g	
a c c c t a g g g	c a c t c a a c c t	t t a t g c a a t c			
1 4 4 1	a g a c a t g c c t	c t c a g a g a c t	g t c t a a c a g c	t	
t c c a g a c t a	a t c t c t g t g c	a g t a c t t a g t			
1 5 0 1	c t t a c a a c t c	t c a c g g g c a a	c g g c t t c a a g	t	
t c c a a t t t t	a c g a t g t g t c	t a g c c t g g g a			
1 5 6 1	t g a c t g t t t a	g t t t c t a a t g	t g g c g a g a a t	g	
t a t g t t a c c	a t g t a g g a a g	c a c a g a c t a t			10
1 6 2 1	g g c a a t c t a t	a a a t g a t t t g	t g g c a t g a g a	c	
t g a t g t c c g	a a t t t a g g g g	a a g g g g a a t g			
1 6 8 1	g t c t t a c t t a	g g c a t t t t t a t	g g a a a t t g a g	t	
c t c t c t c c c	c g a g a a g a g g	g t g a t g a a g c			
1 7 4 1	a g c a t c c a c g	t c t g c c t c t t	c t c c a g t a a c	c	
t g c t t g t t a	t c g a c a a t g t	c c a g c c g a t g			
1 8 0 1	g t a a t g a a c t	g a a a c a a a t g	c g c t t g a a a g	a	
g a t g a a t c a	a t t t g a g a t t	t a a c a a a t c g			
1 8 6 1	g g t c a a t t t c	t g a a a t g c c c	a a g g a c c g a a	g	
g a g a t c a a t	a a t a g g a g t c	c c a a t a g g g g			20
1 9 2 1	c c c t a a a a g g	g a g g g c a a c a	a g g t t g a a a g	t	
c a g g g g g a g	g t t g a a a a c c	a g t t t t g g t a			
1 9 8 1	g t c t a c c t t c	c c c c t a g g c c	a t t g t a a a t a	c	
t t g t g t a t g	g g t g t a a c t c	a g c t a t c t a t			
2 0 4 1	a g t t c t a a g t	a t c c a c t c t g	g t t c c t c t t t	a	
g g t c t t a a a	c t t c c t t c t t	c c t a g t t g a t			
2 1 0 1	g g t a a a t t c c	t g t g t a a g g c	a g t g g c c t a g	c	
t t t t a t t c a	a a g t g a t a g t	g t a a t g c c a g			
2 1 6 1	a g g c t a t t t c t	g a a t g t c a c t	g a a t a g g c a a	c	
a c t c t c c c t	g a a t t c t a a g	t c c a t g g t c t			30
2 2 2 1	g t t c a a g g g c	t t t t t a g g a c	a t t g g a a c a c	c	
a g t g a a g g c	t t a g c t a t g t	c a g a a t t c a a			
2 2 8 1	t c t t a a a a t g	c a c t t a t a a t	a a g a t a a t a t	t	
a a a a g a g a g	c a c a t g g a t c	t a t a c a c c a g			
2 3 4 1	a c t a a c t c g g	g a a t a g a a t a	t g a g t a c a a a	a	
t g g g c a g t a	t g c a g c t g c t	g a a c t a a g g c			
2 4 0 1	t g t g g t a g a t	a c c t t t t c a a	a g t t t g c a t t	c	
c c a g a t t t t	t a a a c c a a g g	a t c g t t t c c t			
2 4 6 1	a a c t c t a a t a	g g c a g c a a a a	c g t a a g c a g g	t	
c t c t a a c a a	a a a c a t a a c a	g t a g a t t c c t			40
2 5 2 1	t a t c t a a a t t	a g g a t c t a c a	c a a t t a g t t a	a	
t t g a c a a g a	a t t a c a a t g a	a t a t a a a a a g			
2 5 8 1	a c t t g c c a a g	a t t g g c g a t c	t t a a c t c t t a	a	
a a t t a t c t a	a c a a t a a g c a	t a t a g g t a a g			
2 6 4 1	g t a c a c a a a c	t t t c a t a g c t	a t a a g g a g c t	g	
a c c t g a a a g	g c c a a a a a c a	g t g t c t c t g a			
2 7 0 1	c a a a a g c a t c	t t g t a c a t t c	t c t g t a c c a g	t	
c t t t t t g c c	t c a t g a g t c a	g c t t t t t t a g			
2 7 6 1	t t g t t t t t a t	t t t a a g t t g g	c a c c a g g t t g	g	
t a c t c c t t g	c t g c a g c c c a	t g g c g g a g a t			50

2821 acgaagttttc tttatctgtt t gtaagtggc t
 gctctctga tttctcttct tttgtatact
 2881 caacatagct tttctgggtcac cactgtcagg g
 cactcacag gtcacagggtc agcctgtcac
 2941 attggaagct agcatgtctt t gtagcattc t
 gtggaaaaa acagaaacat tctccctttt
 3001 ccccatatta agtatctgaa caggatcatg g
 caagtggca ataatgtggat ccttttttatc
 3061 tgtcctagac atcatatat ctagtttgtt t
 tttttttgt aaataaaaaat gtgattttat
 3121 gtgcacagg g atataattcc taccttcttt g
 ttttttaaag aagggtatagt ttttaaagt
 3181 ttacaatacc ttgtctttga gaattataaaa a
 tatctcagt aacatgtgta acattaaatt
 3241 gttaaacaaaa catctcttgg aggtttttgaa a
 ataaaaaatt ttgaagc

配列番号217 マウスCD84アイソフォーム3アミノ酸配列 (NP_001276399.1)

1 maqrhlwif lclqtwseaa gkdadpvmn gilg
 esvtfl lniqepkkid niawtsqssv
 61 afikpgvnka evtitqgtyk grieiidqky dlv
 irdlrme dagtykadineeneetitki
 121 yylhiyr rrlk tpk itqslis slnntcnitl tc
 svekeekd vtyswsp fge ksnvlqivhs
 181 pmdqkltytc taqnpvsns dsvtvqqpct dt
 psfhprha vlpgg la vlf llilipmlaf
 241 lf rlykr rrd rivleddvsk ktvyavvsrn aq
 ptesriyd eipqskmlsc kkd pvt tiys
 301 svqlsekmke tnmkdrslpk algneivv

＊表2に列挙される本発明に包括されるバイオマーカーの核酸及びポリペプチド配列は、本明細書に提供される固有の識別子でGenBankに提出されており、GenBankで提出されたかかると固有に識別された各配列は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

＊表2に含まれるのは、RNA核酸分子（例えば、チミジンがウリジンで置き換えられている）、コードされたタンパク質のオルソログをコードする核酸分子、ならびに表2に列挙される任意で公的に入手可能な配列の核酸配列またはその一部と、その全長にわたって少なくとも80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、もしくはそれ以上の同一性を有する核酸配列を含むDNAまたはRNA核酸配列である。かかる核酸分子は、本明細書でさらに記載されるように、全長核酸の機能を有することができる。

＊表2に含まれるのは、タンパク質のオルソログ、ならびに表2に列挙される任意で公的に入手可能な配列のアミノ酸配列またはその一部と、全長にわたって少なくとも80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、もしくはそれ以上の同一性を有するアミノ酸配列を含むポリペプチド分子である。かかるポリペプチドは、本明細書でさらに記載されるように、全長ポリペプチドの機能を有することができる。

＊表2に含まれるのは、列挙されるバイオマーカーについての追加の既知の核酸及びアミノ酸配列である。

【0251】

I V. 標的及びバイオマーカーを調節するために有用な薬剤

それにより、単独または組み合わせのいずれかで、単球及び／またはマクロファージの炎症性表現型が、特定のバイオマーカー（例えば、表1及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的）のコピー数、量、及び／または活性を調節することによって制御でき、炎症性表現型の調節が、免疫応答を調節できることが本明細書に示される。本発明は、炎症性表現型を上方制御または下方制御することができ、それにより免疫応答をそれぞれ上方制御または下方制御する、少なくとも1つのバイオマーカー（例えば、表1及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的）のコピー数、量、及び／または活性を調節する組成物を提供する。少なくとも1つのバイオマーカー（例えば、表1及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的）によって媒介される有効性を診断、予後診断、及びスクリーニングするために有用である、少なくとも1つのバイオマーカー（例えば、表1及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的）のコピー数、量、及び／または活性を検出することができる薬剤がさらに本明細書に記載される。

10

【0252】

本明細書に記載される抗体、s i R N A などのような少なくとも1つの標的を下方制御する薬剤によってなど、表1に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を下方制御する薬剤は、単球及び／またはマクロファージの炎症性表現型を増加させることができる。

20

【0253】

本明細書に記載される抗体、s i R N A などのような少なくとも1つの標的を下方制御する薬剤など、表2に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を下方制御する薬剤は、単球及び／またはマクロファージの炎症性表現型を低減させることができる。

【0254】

本明細書に記載される少なくとも1つのバイオマーカー（例えば、表1及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的）を調節する任意の薬剤が本発明に包括される。本薬剤は、遺伝子配列、コピー数、遺伝子発現、翻訳、翻訳後修飾、細胞内局在、分解、高次構造、安定性、分泌、酵素活性、転写因子、受容体活性化、シグナル伝達、及び少なくとも1つのバイオマーカーによって媒介される他の生化学的機能を調節することができる。

30

【0255】

薬剤は、受容体、細胞膜、抗原決定基、または標的分子もしくは標的細胞上に存在する他の結合部位などの任意の細胞部分に結合することができる。いくつかの実施形態では、薬剤は、細胞内に拡散または輸送され得、それは細胞内で作用することができる。いくつかの実施形態では、薬剤は、細胞ベースである。

【0256】

以下でさらに記載するように、代表的な薬剤には、これらに限定されないが、単独または他の薬剤との組み合わせのいずれかで核酸（DNA及びRNA）、オリゴヌクレオチド、ポリペプチド、ペプチド、抗体、融合タンパク質、抗生物質、低分子、脂質／脂肪、糖、ベクター、複合体、ワクチン、遺伝子治療剤、細胞治療剤など、例えば、低分子、ポリペプチドをコードするmRNA、CRISPRガイドRNA（gRNA）、RNA干渉剤、低分子干渉RNA（siRNA）、CRISPR RNA（crRNA及びtracrRNA）、低分子ヘアピンRNA（shRNA）、マイクロRNA（miRNA）、piwi相互作用RNA（piRNA）、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ペプチドもしくはペプチド模倣阻害剤、アプタマー、天然リガンド、及びタンパク質バイオマーカー、抗体、細胞内抗体、または細胞と結合して活性化もしくは阻害するそれらの誘導体が含まれる。

40

【0257】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つのバイオマーカー（例えば、表1及び／また

50

は表 2 に列挙される少なくとも 1 つの標的) と天然結合パートナーとの間の相互作用を調節する薬剤が、本発明に従って有用である。例えば、一実施形態では、バイオマーカーとその天然結合パートナーのうちの 1 つ以上との間の相互作用を直接的に遮断する薬剤 (例えば、遮断抗体) は、バイオマーカー活性を調節し、それによって炎症性表現型を調節することができる。代替的に、相互作用 (複数可) を間接的に遮断する薬剤が有用である。例えば、可溶性タンパク質は、バイオマーカーの天然結合パートナーと結合することにより、または代替的にバイオマーカーの天然結合パートナーを模倣することにより、細胞上のそれぞれのタンパク質と結合するために利用可能なバイオマーカー及び/またはバイオマーカー天然結合パートナーの有効濃度を間接的に減少させる。例示的な薬剤には、バイオマーカーと天然結合パートナー (複数可) との間の相互作用を遮断する、バイオマーカーまたはバイオマーカーの天然結合パートナー (複数可) ; 非活性化形態のバイオマーカー及び/またはバイオマーカーの天然結合パートナー (複数可) (例えば、ドミナントネガティブポリペプチド)、バイオマーカーとその天然結合パートナー (複数可) との間の相互作用を遮断する低分子またはペプチド; バイオマーカーとその天然結合パートナー (複数可) との間の相互作用を阻害する融合タンパク質 (例えば、バイオマーカーの細胞外部分及び/または抗体もしくは免疫グロブリンの Fc 部分と融合したその天然結合パートナー) ; バイオマーカー及び/またはその天然結合パートナー (複数可) の転写もしくは翻訳を遮断する核酸分子及び/または遺伝的修飾因子; 非活性化形態のバイオマーカー及び/またはその天然結合パートナーに指向する抗体が含まれる。

10

【0258】

20

他の例示的な実施形態では、バイオマーカー (例えば、表 1 及び/または表 2 に列挙される 1 つ以上の標的) の 1 つ以上の天然結合パートナーとの結合を促進する薬剤が本発明に包括される。かかる相互作用を調整する薬剤は、直接的または間接的のいずれかで調整することができる。したがって、一実施形態では、バイオマーカーとバイオマーカーの天然結合パートナーとの間の相互作用を直接的に増強する薬剤は、有用な調節剤である。代替的に、バイオマーカー及び/またはバイオマーカーの他の結合パートナーとの天然結合パートナー (複数可) の結合を遮断する薬剤は、互いに結合するために利用可能な 2 つの成分の有効濃度を増加させる。例示的な薬剤には、バイオマーカー及び/またはその天然結合パートナーに指向する抗体、低分子、及びバイオマーカーとその天然結合パートナーとの間の相互作用を活性化または促進するペプチドが含まれる。

30

【0259】

本発明に包括される薬剤は、任意の数、種類、及び様式を含むことができる。例えば、薬剤は、1 つまたは複数のバイオマーカーを調節する 1、2、3、4、5、もしくはそれ以上、またはそれらの間の任意の範囲の薬剤を含むことができる (例えば、表 1 または表 2 に列挙される同じ標的を調整する 2 つの薬剤、表 1 に列挙される標的を調整する第 1 の薬剤、及び表 2 に列挙される標的を調整する第 2 の薬剤、表 2 に列挙される標的を調節する siRNA 及び抗体剤の組み合わせ、表 1 に列挙される単一の標的を調節する 2 つの siRNA と、表 2 に列挙される単一の標的を調節する単一の siRNA、及び表 2 に列挙される異なる標的を調節する抗体剤との組み合わせなど)。

【0260】

40

いくつかの実施形態では、本発明に包括される調節剤は、貪食細胞、例えば、単球及び/またはマクロファージを標的とする 1 つ以上の追加の薬剤をさらに含む。かかる単球/マクロファージ標的剤には、これらに限定されないが、CD11b を標的とするロベリズマブ、低分子を含み、MNRP1685A (ニューロフィリン-1 を標的とする)、ANG2 を標的とするネシツムマブ、IL-4 と特異的なバスコリズマブ、IL4Ra と特異的なデュピルマブ、トシリズマブ、及び IL-6R と特異的なサルリマブ、アダリムマブ、セルトリズマブ、タネルセプト、ゴリムマブ、及び TNF- α と特異的なインフリキシマブ、ならびに CD40 を標的とする CP-870 及び CP-893 が含まれる。

【0261】

以下及び本明細書に記載される薬剤に加えて、本発明に包括される目的のバイオマーカー

50

ーを調節するための例示的な薬剤が当技術分野に記載されている（例えば、（i）「Anti-PSGL-1 Compositions and Methods for Modulating Monocyte and Macrophage Inflammatory Phenotypes and Uses Thereof」と題され、U. S. S. N. 62/857, 169として2019年6月4日にNovobrantsevaら（Verseau Therapeutics, Inc.）によって提出された同時係属中の出願、（ii）「Anti-PSGL-1 Compositions and Methods for Modulating Monocyte and Macrophage Inflammatory Phenotypes and Uses Thereof」と題され、U. S. S. N. 62/867, 569として2019年6月27日にNovobrantsevaら（Verseau Therapeutics, Inc.）によって提出された同時係属中の出願、（iii）「Anti-SIGLEC-9 Compositions and Methods for Modulating Monocyte and Macrophage Inflammatory Phenotypes and Uses Thereof」と題され、U. S. S. N. 62/857, 194として2019年6月4日にNovobrantsevaら（Verseau Therapeutics, Inc.）によって提出された同時係属中の出願、（iv）「Anti-SIGLEC-9 Compositions and Methods for Modulating Monocyte and Macrophage Inflammatory Phenotypes and Uses Thereof」と題され、U. S. S. N. 62/867, 577として2019年6月27日にNovobrantsevaら（Verseau Therapeutics, Inc.）によって提出された同時係属中の出願、（v）「Anti-LRRC25 Compositions and Methods for Modulating Monocyte and Macrophage Inflammatory Phenotypes and Uses Thereof」と題され、U. S. S. N. 62/867, 593として2019年6月27日にNovobrantsevaら（Verseau Therapeutics, Inc.）によって提出された同時係属中の出願、及び（vi）「Anti-CD53 Compositions and Methods for Modulating Monocyte and Macrophage Inflammatory Phenotypes and Uses Thereof」と題され、U. S. S. N. 62/867, 602として2019年6月27日にNovobrantsevaら（Verseau Therapeutics, Inc.）によって提出された同時係属中の出願を参照されたく、該各出願の全内容は、本参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。

【0262】

1. 核酸薬剤

本発明に包括される一態様は、核酸分子の使用を伴う。核酸分子は、デオキシリボ核酸（DNA）分子（例えば、cDNA、ゲノムDNAなど）、リボ核酸（RNA）分子（例えば、mRNA、長鎖ノンコーディングRNA、低分子RNA種など）、DNA/RNAハイブリッド、及びヌクレオチド類似体を使用して生成されるDNAまたはRNAの類似体であり得る。RNA剤には、RNAi（RNA干渉）剤（例えば、低分子干渉RNA（siRNA））、一本鎖RNA（ssRNA）分子（例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチド）、または二本鎖RNA（dsRNA）分子が含まれ得る。dsRNA分子は、第1の鎖及び第2の鎖を含み、第2の鎖は、第1の鎖と実質的に相補的であり、第1の鎖及び第2の鎖は、少なくとも1つの二本鎖二重領域を形成する。dsRNA分子は、平滑末端であるか、または少なくとも1つの末端オーバーハングを有することができる。標的核酸配列と結合する薬剤として使用される場合、本発明に包括される核酸薬剤は、ゲノム配列及び／またはmRNA配列などの標的配列の任意の領域とハイブリダイズでき、例えば、これらに限定されないが、エンハンサー領域、プロモーター領域、転写開始及び／また

は停止領域、スプライス部位、コード領域、3'非翻訳領域(3'-UTR)、5'非翻訳領域(5'-UTR)、5'キャップ、3'ポリアデニルルテイル、またはそれらの任意の組み合わせを含む。

【0263】

「単離された」核酸分子は、核酸分子の天然の供給源に存在する他の核酸分子から分離されているものである。好ましくは、「単離された」核酸分子は、核酸が由来する生物のゲノムDNA中の核酸(すなわち、核酸の5'及び3'末端に位置する配列)に天然に隣接する配列(好ましくは、タンパク質コード配列)を含まない。例えば、様々な実施形態では、単離された核酸分子は、核酸が由来する細胞のゲノムDNA中の核酸分子に天然に隣接する、約5kB、4kB、3kB、2kB、1kB、0.5kB、または0.1kBのヌクレオチド配列を含有し得る。さらに、cDNA分子などの「単離された」核酸分子は、組換え技術によって生産される場合、他の細胞性物質もしくは培地を実質的に含まないか、または化学的に合成される場合、化学前駆体もしくは他の化学物質を実質的に含み得ない。

10

【0264】

本発明に包括される核酸分子は、標準的な分子生物学技術及び本明細書に記載されるデータベース記録内の配列情報を使用して単離することができる。かかる核酸配列の全てまたは一部を使用して、本発明に包括される核酸分子は、標準的なハイブリダイゼーション及びクローニング技術を使用して単離することができる(例えば、Sambrook et al., ed., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 4th ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 2012に記載される)。

20

【0265】

本発明に包括される核酸分子は、cDNA、mRNA、またはゲノムDNAを鋳型として使用し、標準的なPCR増幅技術に従って適切なオリゴヌクレオチドプライマーを使用して増幅することができる。そのように増幅された核酸分子は、適切なベクターにクローン化され、DNA配列分析によって特徴付けられ得る。さらに、本発明に包括される核酸分子の全てまたは一部に対応する核酸分子は、例えば、自動化された核酸シンセサイザーを使用する、標準的な合成技術によって調製することができる。代替的に、核酸分子は、核酸がサブクローン化されている発現ベクターを使用して生物学的に生成され得る。例えば、アンチセンス核酸分子は、アンチセンス配向でクローン化することができる(すなわち、挿入された核酸から転写されたRNAは、以下でさらに記載されるように、目的の標的核酸に対してアンチセンス配向である)。

30

【0266】

また、本発明に包括される核酸分子は、核酸配列の一部のみを含むことができ、全長核酸配列は、本発明に包括されるマーカー、または本発明に包括されるマーカーに対応するポリペプチドをコードするマーカーを含む。かかる核酸分子は、例えば、プライマーまたはプローブとして使用され得る。プローブ/プライマーは通常、1つ以上の実質的に精製されたオリゴヌクレオチドとして使用される。オリゴヌクレオチドは、典型的には、ストリンジントな条件下で、バイオマーカー核酸配列の少なくとも約7、好ましくは約15、より好ましくは約25、50、75、100、125、150、175、200、250、300、350、もしくは400、またはそれ以上の連続したヌクレオチドにハイブリダイズするヌクレオチド配列の領域を含む。バイオマーカー核酸分子の配列に基づくプローブを使用して、本発明に包括される1つ以上のマーカーに対応する転写物またはゲノム配列を検出することができる。プローブは、それに付着した標識基、例えば、放射性同位元素、蛍光化合物、酵素、または酵素補因子を含む。

40

【0267】

遺伝コードの縮重のために、バイオマーカーに対応するタンパク質をコードする核酸分子のヌクレオチド配列とは異なり、したがって同じタンパク質をコードするバイオマーカー

50

一核酸分子もまた企図される。

【0268】

さらに、アミノ酸配列の変化をもたらすDNA配列多型が集団（例えば、ヒト集団）内に存在し得ることは、当業者によって理解されるであろう。かかる遺伝的多型は、自然の対立遺伝子変動により、集団内の個体間に存在し得る。対立遺伝子は、所定の遺伝子座で交互に発生する遺伝子の群の1つである。さらに、その遺伝子の全体的な発現レベルに影響を与え得る、RNA発現レベルに影響を与えるDNA多型も存在し得ることが理解されよう（例えば、制御または分解に影響を与えることによって）。

【0269】

本明細書で「対立遺伝子バリエーション」と互換的に使用される「対立遺伝子」という用語は、遺伝子またはその一部の代替形態を指す。対立遺伝子は、相同染色体上の同じ遺伝子座または位置を占める。対象が遺伝子の2つの同一対立遺伝子を有する場合、対象は、その遺伝子または対立遺伝子についてホモ接合性であると言われる。対象が遺伝子の2つの異なる対立遺伝子を有する場合、対象は、その遺伝子または対立遺伝子についてヘテロ接合であると言われる。例えば、バイオマーカー対立遺伝子は、単一のヌクレオチドまたはいくつかのヌクレオチドにおいて互いに異なり得、ヌクレオチドの置換、欠失、及び挿入を含み得る。遺伝子の対立遺伝子はまた、1つ以上の変異を含む遺伝子の形態であり得る。

10

【0270】

本明細書で互換的に使用される「遺伝子の多型領域の対立遺伝子バリエーション」または「対立遺伝子バリエーション」という用語は、集団内の遺伝子のその領域に見られるいくつかの可能なヌクレオチド配列のうちの1つを有する遺伝子の代替形態を指す。本明細書で使用される場合、対立遺伝子バリエーションは、機能的対立遺伝子バリエーション、非機能的対立遺伝子バリエーション、SNP、変異、及び多型を包含することを意味する。

20

【0271】

「一塩基多型」（SNP）という用語は、対立遺伝子配列間の変動部位である一塩基が占める多型部位を指す。この部分は、通常、その対立遺伝子の高度に保存された配列（例えば、集団の1/100または1/1000メンバー未満で異なる配列）により先行及び後続される。SNPは通常、多型部位で1つのヌクレオチドが別のものに置換されるために発生する。SNPは、参照対立遺伝子に対するヌクレオチドの欠失またはヌクレオチドの挿入からも発生し得る。通常、多型部位は、参照塩基以外の塩基によって占められる。例えば、参照対立遺伝子が多型部位に塩基「T」（チミジン）を含む場合、改変された対立遺伝子は、多型部位に「C」（シチジン）、「G」（グアニン）、または「A」（アデニン）を含むことができる。SNPは、タンパク質をコードする核酸配列で発生することができ、その場合、それらは欠損、あるいはバリエーションタンパク質、または遺伝的疾患を生じさせ得る。かかるSNPは遺伝子のコード配列を改変させ得、別のアミノ酸を指定するか（「ミスセンス」SNP）、またはSNPが終止コドンを導入し得る（「ナンセンス」SNP）。SNPがタンパク質のアミノ酸配列を改変しない場合、SNPは「サイレント」と称される。SNPは、ヌクレオチド配列の非コード領域でも生じ得る。これは、例えば、代替的なスプライシングの結果として、欠陥のあるタンパク質発現をもたらし得るか、またはそれはタンパク質の機能に影響を及ぼし得ない。

30

40

【0272】

本明細書で使用される場合、「遺伝子」及び「組換え遺伝子」という用語は、本発明に包括されるマーカーに対応するポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームを含む核酸分子を指す。かかる自然対立遺伝子バリエーションは、通常、所定の遺伝子のヌクレオチド配列内に1～5%の変動をもたらし得る。代替的な対立遺伝子は、いくつかの異なる個体で目的の遺伝子を配列決定することによって特定できる。これは、ハイブリダイゼーションプローブを使用して、様々な個体において同じ遺伝子座を特定することにより、容易に実行できる。自然対立遺伝子バリエーションの結果であり、機能的活性を改変させない、かかるヌクレオチドバリエーション及び結果として生じるアミノ酸多型また

50

はバリエーションのいずれか及び全ては、本発明に包括される範囲内にいることが意図される。

【0273】

別の実施形態では、バイオマーカー核酸分子は、少なくとも7、15、20、25、30、40、60、80、100、150、200、250、300、350、400、450、550、650、700、800、900、1000、1100、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2200、2400、2600、2800、3000、3500、4000、4500、またはそれ以上のヌクレオチドの長さであり得、ストリンジェントな条件下で、本発明に包括されるマーカーに対応する核酸分子、または本発明に包括されるマーカーに対応するタンパク質をコードする核酸分子にハイブリダイズする。「ストリンジェントな条件下でハイブリダイズする」という用語は、ハイブリダイゼーション及び洗浄のための条件を記載することを意図しており、その下で、互いに少なくとも60%（65%、70%、75%、80%、好ましくは85%）同一のヌクレオチド配列は、通常、互いにハイブリダイズしたままである。かかるストリンジェントな条件は当業者に即知であり、Current Protocols in Molecular Biology、John Wiley & Sons、N. Y.（1989）のセクション6.3.1-6.3.6に見出すことができる。ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件の好ましい非限定的な例は、約45°Cでの6X塩化ナトリウム／クエン酸ナトリウム（SSC）、続いて50～65°Cでの0.2X SSC、0.1% SDSでの1回以上の洗浄におけるハイブリダイゼーションである。

10

20

【0274】

集団内に存在することができる、本発明に包括される核酸分子の天然に存在する対立遺伝子バリエーションに加えて、当業者は、配列の変化が変異によって導入され、それによってコードされるタンパク質の生物学的活性を改変することなく、コードされるタンパク質のアミノ酸配列の変化をもたらすことができることをさらに理解するであろう。例えば、「非必須」アミノ酸残基でのアミノ酸置換につながるヌクレオチド置換を行うことができる。「非必須」アミノ酸残基は、生物活性を改変することなく野生型配列から改変することができる残基であるが、「必須」アミノ酸残基は、生物活性に必要である。例えば、様々な種の相同体間で保存されていないか、または半分だけ保存されているアミノ酸残基は、活性にとって必須ではない可能性があり、したがって、改変の標的となる可能性が高い。代替的に、様々な種（例えば、ネズミ及びヒト）の相同体間で保存されているアミノ酸残基は、活性に必須であり得、したがって、改変の標的ではない可能性が高い。

30

【0275】

したがって、本発明に包括される別の態様は、活性に必須ではないアミノ酸残基における変化を含む、本発明に包含されるポリペプチドをコードする核酸分子を包含する。かかるポリペプチドは、本発明に包括されるマーカーに対応し、依然として生物学的活性を保持する天然に存在するタンパク質とはアミノ酸配列が異なる。一実施形態では、バイオマーカータンパク質は、本明細書に記載されるバイオマーカータンパク質のアミノ酸配列と少なくとも約40%同一、50%、60%、70%、75%、80%、83%、85%、87.5%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%同一であるアミノ酸配列を有する。

40

【0276】

バリエーションタンパク質をコードする単離された核酸分子は、1つ以上のアミノ酸残基の置換、追加、または欠失がコードされたタンパク質に導入されるように、本発明に包括される核酸のヌクレオチド配列に1つ以上のヌクレオチド置換、追加、または欠失を導入することによって作製することができる。変異は、部位特異的変異誘発及びPCRを媒介した変異誘発などの標準的な技術によって導入することができる。好ましくは、保存的アミノ酸置換は、1つ以上の予測される非必須アミノ酸残基で行われる。「保存的アミノ酸置換」とは、アミノ酸残基が、類似の側鎖を有するアミノ酸残基に置換されている置換であ

50

る。類似の側鎖を有するアミノ酸残基ファミリーは、当該技術分野において定義されている。これらのファミリーとしては、塩基性側鎖（例えば、リジン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸）、非荷電極性側鎖（例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、チロシン、システイン）、非極性側鎖（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン）、 β 分岐側鎖（例えば、トレオニン、バリン、イソロイシン）及び芳香族側鎖（例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）を有するアミノ酸が含まれる。代替的に、変異は、飽和変異誘発などによって、コード配列の全てまたは一部に沿ってランダムに導入することができ、結果として得られる変異体を生物学的活性についてスクリーニングして、活性を保持する変異体を同定することができる。変異誘発に続いて、コードされたタンパク質を組換え的に発現させることができ、タンパク質の活性を決定することができる。

10

【0277】

以下でさらに記載するように、本発明に従う有用ないくつかの形態の核酸は、生物学的標的の機能を阻害する薬剤を指す阻害剤として作用することができる。いくつかの実施形態では、阻害剤は、遺伝子または遺伝子産物の発現を妨げる遺伝子サイレンシング剤である。「遺伝子サイレンシング」は、しばしば「遺伝子ノックダウン」と称される。遺伝子サイレンシングは、転写レベルで、すなわち、DNAからRNAへの転写を妨げるか、または翻訳レベルで、すなわち、転写後サイレンシング、すなわち、mRNAからタンパク質への翻訳を妨げることができる。転写遺伝子サイレンシングの種類には、例えば、ゲノムインプリンティング、パラ変異、トランスポゾンサイレンシング、ヒストン修飾、導入遺伝子サイレンシング、位置効果、及びRNA指令DNAメチル化が含まれる。転写後遺伝子サイレンシングの例には、RNA干渉（RNAi）、RNAサイレンシング、ナンセンス変異依存分解機構などが含まれる。遺伝子サイレンシング剤は、特定の遺伝子をサイレンシングする（例えば、発現を阻害する）か、または複数の遺伝子を同時にサイレンシングするように設計することができる。遺伝子サイレンシング剤は、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、または少なくとも約100%で遺伝子及び／または遺伝子産物の発現を減少させることができる。いくつかの実施形態では、遺伝子サイレンシング剤は、少なくとも約70%で遺伝子及び／または遺伝子産物の発現を減少させる。

20

30

【0278】

いくつかの実施形態では、ゲノム中の核酸は有用であり、標的及び／または薬剤として使用することができる。例えば、ゲノム中の標的DNAは、当技術分野で周知の方法を使用して操作することができる。ゲノム内の標的DNAは、欠失、挿入、及び／または変異、レトロウイルス挿入、人工染色体技術、遺伝子挿入、組織特異的プロモーターによるランダム挿入、遺伝子標的化、転移因子、及び／または外来DNAを導入するための他の方法、または修飾されたDNA／修飾された核DNAを生成することによって操作することができる。他の修飾技術には、ゲノムからのDNA配列の欠失、及び／または核DNA配列の改変が含まれる。核DNA配列は、例えば、部位特異的変異誘発によって改変され得る。

40

【0279】

a. メッセンジャーRNA（mRNA）及びcDNA

いくつかの実施形態では、標的タンパク質及びそのバリエーションをコードするmRNA及び／またはcDNAは、標的タンパク質の量及び／または目的の活性を調節するための薬剤として使用することができる。mRNA及びcDNAは、安定性及び／または免疫原性を増加させるために、例えば、コドン最適化することができる。

【0280】

b. 低分子干渉RNA（siRNA）

50

いくつかの実施形態では、核酸薬剤は、RNAi (RNA干渉) 剤であり得る。RNAi 薬剤は、一本鎖RNA分子または二本鎖RNA分子、例えば、低分子 (または短鎖)、干渉RNA (siRNA) 分子などであり得る。siRNA分子は、センス鎖及びアンチセンス鎖を有する二本鎖オリゴヌクレオチドまたはRNA分子であり、アンチセンス鎖は、標的mRNA分子の配列と実質的に相補的である。細胞送達時のsiRNA分子が、RNA干渉 (RNAi) を誘導するであろう。RNAiは、クロマチンリモデリング、タンパク質翻訳の阻害、または直接的なmRNA分解を介した遺伝子サイレンシングの転写後メカニズムである。RNAiプロセス中に、siRNAなどの低分子RNA分子がRNA誘導サイレンシング複合体 (RISC) に動員される。この複合体は、siRNA分子を介して、実質的に相補的な配列 (すなわち、転写された遺伝子のmRNA) と結合し、エンドヌクレアーゼ活性によってそれらを分解することができる。これは最終的に、siRNA分子と相補的なmRNAをコードする対応する遺伝子の発現の阻害につながる (例えば、McManus and Sharp (2002) Nat. Rev. Genet. 3 : 737-747)。

【0281】

「二本鎖RNA」、「二重鎖RNA」、または「RNA二本鎖」という用語は、二本鎖及び少なくとも1つの二本鎖領域を有するRNAを指し、二本鎖領域内または2つの隣接する二本鎖領域の間のいずれかに少なくとも1つのギャップ、ニック、バルジ、ループ、及び/またはバブルを有するRNA分子を含む。1つの鎖が2つの二本鎖領域の間にギャップまたは一致しないヌクレオチドの一本鎖領域を有する場合、その鎖は、複数の断片を有しているとして考慮される。本明細書で使用される二本鎖RNAは、末端のいずれかまたは末端の両方に末端オーバーハングを有することができる。いくつかの実施形態では、二本鎖RNAの2つの鎖は、特定の化学リンカーを介して連結することができる。

【0282】

「アンチセンス鎖」という用語は、標的メッセンジャーRNAに指向する実質的な配列相補性を有するRNA鎖を指す。アンチセンス鎖は、siRNA分子の一部、miRNA/miRNA二重鎖の一部、または一本鎖成熟miRNAの一部であり得る。

【0283】

siRNA分子のセンス及びアンチセンス鎖はそれぞれ、約10~50ヌクレオチドまたはヌクレオチド類似体を含むことができる。好ましくは、siRNA分子のセンス及びアンチセンス鎖はそれぞれ、約15~45ヌクレオチドの長さを有する。さらに好ましくは、siRNA分子のアンチセンス及びセンス鎖はそれぞれ、18~30ヌクレオチド、または21~23ヌクレオチド、例えば、約18ヌクレオチド、約19ヌクレオチド、約20ヌクレオチド、約21ヌクレオチド、約22ヌクレオチド、約23ヌクレオチド、約24ヌクレオチド、約25ヌクレオチド、約26ヌクレオチド、約27ヌクレオチド、約28ヌクレオチド、約29ヌクレオチド、または約30ヌクレオチドの長さを有する。

【0284】

siRNA分子のセンス及びアンチセンス鎖は、二重鎖領域を形成する。アンチセンス鎖は、RNAiを媒介する標的mRNAと実質的に相補的であるヌクレオチド配列を含む (または代替的に、本質的になるか、またはそれからなる)。

【0285】

「実質的に相補的」という用語は、siRNA分子の塩基対及び二本鎖領域における相補性を指す。相補性は完全である必要はなく、ストリンジェントでないハイブリダイゼーション条件下でもハイブリダイゼーションに影響を与えない任意のいくつかの塩基対のミスマッチが存在し得る。例えば、本発明に包括されるsiRNA分子のアンチセンス領域は、標的mRNA分子の核酸配列に対して少なくとも約70%以上の相補性、少なくとも約75%以上の相補性、少なくとも約80%以上の相補性、または少なくとも約85%以上の相補性、または少なくとも約90%以上の相補性、または少なくとも約91%以上の相補性、または少なくとも約92%以上の相補性、または少なくとも約93%以上の相補性、または少なくとも約94%以上の相補性、または少なくとも約95%以上の相補性、

または少なくとも約 96% 以上の相補性、または少なくとも約 97% 以上の相補性、または少なくとも約 98% 以上の相補性、または少なくとも約 99% 以上の相補性を含み得る。

【0286】

s i R N A 分子は、少なくとも 1 つのオーバーハング領域をさらに含むことができ、各オーバーハング領域は、6 つ以下のヌクレオチドを有する。例えば、s i R N A 分子のアンチセンス及びセンス鎖が整列している場合、鎖の終端には整列しないヌクレオチドが少なくとも 1、2、3、4、5、または 6 つ存在する（すなわち、反対側の鎖に相補的な塩基がない）。いくつかの例では、センス及びアンチセンス鎖がアニーリングされる場合、二重鎖の一端または両端でオーバーハングが生じ得る。

10

【0287】

いくつかの例では、s i R N A 分子のアンチセンス領域及びセンス領域は、長さ、配列、及びそれらに対する化学修飾の性質が異なり得る。

【0288】

c. マイクロ R N A (m i R N A) 及び p i w i 相互作用 R N A (p i R N A)

いくつかの実施形態では、核酸分子は、m i R N A、m i R N A 模倣物、または m i R N A 阻害剤であり得る。m i R N A は、転写後の遺伝子発現及び細胞の R N A i メカニズムの一部を調節する、長さが 21 ~ 25 ヌクレオチドの天然に存在する小さな非コーディング R N A 分子のクラスである。m i R N A は、メッセンジャー R N A (m R N A) 分子と部分的に相補的であり、その主な機能は、翻訳抑制、m R N A 切断、及び脱アデニル化を介した遺伝子発現の下方制御である。

20

【0289】

マイクロ R N A 阻害剤は、内因性 m i R N A のサイレンシングに使用できるアンタゴニストである。m i R N A 模倣物または模倣物は、m i R N A アゴニストであり、機能的同等物として内因性 m i R N A を置き換えるために使用でき、それによってかかる内因性 m i R N A によって影響を受ける経路を上方制御する。

【0290】

「P i w i 相互作用 R N A (p i R N A)」は、小さな非コーディング R N A 分子の最大のクラスである。p i R N A は、p i w i タンパク質との相互作用を通じて R N A -タンパク質複合体を形成する。これらの p i R N A 複合体は、生殖系列細胞、特に精子形成におけるレトロトランスポゾン及び他の遺伝子要素のエピジェネティックならびに転写後遺伝子サイレンシングの両方に関連している。それらは、サイズ (21 ~ 24 n t よりも 26 ~ 31 n t)、配列保存の欠如、及び複雑性の増強においてマイクロ R N A (m i R N A) とは異なる。しかしながら、他の低分子 R N A と同様に、p i R N A は、遺伝子サイレンシング、特にトランスポゾンのサイレンシングに関与していると考えられている。p i R N A の大部分は、トランスポゾン配列に対してアンチセンスであり、トランスポゾンが p i R N A 標的であることを示唆する。哺乳動物では、トランスポゾンサイレンシングにおける p i R N A の活性が胚の発生中に最も重要であるように思われ、線虫及びヒトの両方で、p i R N A は精子形成に必要である。p i R N A は、R N A 誘導サイレンシング複合体 (R I S C) の形成を介して R N A サイレンシングにおいて役割を果たしている。

30

40

【0291】

d. アンチセンス核酸及びオリゴヌクレオチド

いくつかの実施形態では、核酸分子は、標的 m R N A と相補的及び／または二本鎖 c D N A のコード鎖と相補的な配列を有するものなどのアンチセンス核酸分子を含み得る。本発明に包括されるアンチセンス核酸分子は、コード鎖全体、またはその一部のみ、例えば、タンパク質コード領域（またはオープンリーディングフレーム）の全てまたは一部に水素結合する（すなわち、アニールする）ことができる。アンチセンス核酸分子はまた、目的のポリペプチドをコードするヌクレオチド配列のコード鎖の非コード領域の全てまたは一部に対してアンチセンスであり得る。非コード領域（「5' 及び 3' 非翻訳領域」）は

50

、コード領域に隣接し、アミノ酸に翻訳されない 5' 及び 3' 配列である。

【0292】

いくつかの実施形態では、核酸分子は、アンチセンス及びセンスオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチドを含み得る。オリゴヌクレオチドは、短い一本鎖核酸分子であり、細胞に取り込まれると、標的タンパク質の発現及び機能を選択的に阻害することができる。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、標的 mRNA に相補的であり、及び／または二本鎖 cDNA のコード鎖に相補的であり、典型的には 10～50 ヌクレオチドの長さ、好ましくは 15～30 ヌクレオチド、より好ましくは 18～20 ヌクレオチドの長さを有する。例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、18 ヌクレオチド、または 19 ヌクレオチド、または 20 ヌクレオチド、または 21 ヌクレオチド、または 22 ヌクレオチド、または 23 ヌクレオチド、または 24 ヌクレオチド、または 25 ヌクレオチド、または 26 ヌクレオチド、または 27 ヌクレオチド、または 28 ヌクレオチド、または 29 ヌクレオチド、または 30 ヌクレオチドを含み得る。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、標的 mRNA と二重鎖を形成し、その翻訳またはプロセッシングを阻害し、その結果、タンパク質生合成を阻害することができる。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、好ましくは、開始コドン、標的遺伝子の転写開始部位、またはイントロン-エクソン接合を標的とするように設計されている。治療目的で、オリゴヌクレオチドを使用して、疾患に関連するマクロファージに関連する標的タンパク質の発現を選択的に遮断することができる。

10

【0293】

アンチセンスオリゴヌクレオチドは、様々なメカニズムを通じて遺伝子発現を阻害できる：(1) RNase H による標的 RNA/DNA オリゴヌクレオチド間の複合体を分解する。後者は、DNA 合成に必要な遍在する核酵素であり、二本鎖の RNA を認識して切断するエンドヌクレアーゼとして機能する。全てではないが、大部分の種類のオリゴヌクレオチドは、RNase H による切断を指示する mRNA との複合体に由来する。(2) リボソーム複合体により翻訳を阻害する；(3) オリゴヌクレオチドがイントロン-エクソン接合に指向して設計される場合に mRNA スプライシングに競合する。

20

【0294】

e. リボザイム及び DNA ザイム

いくつかの実施形態では、核酸分子は、リボザイム及び DNA ザイムであり得る。リボザイムは、RNA 分子の配列特異的切断が可能な触媒活性を保持する一本鎖 RNA 分子である（例えば、Haselhoff and Gerlach (1988) Nature 334: 585-591 を参照されたい）。それらは、アンチセンス配列特異的ハイブリダイゼーションを通じて標的と結合し、特定の部位でホスホジエステル骨格を切断することによって、それを不活性化することによって機能する。それらの構造は、天然に存在する部位特異的な自己切断 RNA 分子に基づく。リボザイムの 5つのクラス、すなわち、テトラヒメナグループ I イントロン、RNase P、ハンマーヘッド型リボザイム、ヘアピンリボザイム、及びデルタ肝炎ウイルスリボザイムが、その固有の特性に基づいて記載されている。ハンマーヘッド型リボザイムは、3'-5' ホスホジエステル結合の場合、加水分解によってヌクレオチド配列 U-H (H=A、C、または U) で RNA を切断する。ヘアピンリボザイムは、ヌクレオチド配列 C-U-G をその切断部位として利用する。いくつかの実施形態では、リボザイムは、目的の細胞中で過剰発現された遺伝子を標的とすることによるノックアウト治療ために使用され得る。本発明に包括されるマーカーに対応するポリペプチドをコードする核酸分子に特異性を有するリボザイムは、マーカーに対応する cDNA のヌクレオチド配列に基づいて設計することができる。例えば、活性部位のヌクレオチド配列が切断されるヌクレオチド配列に相補的である Tetrahymena L-19 IVS RNA の誘導体を構築することができる（例えば、米国特許第 4,987,071 号及び同第 5,116,742 号を参照されたい）。代替的に、目的のポリペプチドをコードする mRNA を使用して、RNA 分子のプールから特定のリボヌクレアーゼ活性を有する触媒 RNA を選択することができる（例えば、Bartel and Szostak (1993) Science 261: 1411-1418 を参照

30

40

50

されたい)。

【0295】

DNAザイムは、生物学的安定性が高いリボザイムの類似体であり、RNA骨格が生物学的安定性の向上をもたらすDNAモチーフに置き換えられている。

【0296】

f. アプタマー

いくつかの実施形態では、核酸分子は、アプタマーであり得る。DNAまたはRNAアプタマーは、二本鎖（すなわち、DNAアプタマー）または一本鎖（すなわち、RNAアプタマー）核酸セグメントであり、標的タンパク質と直接的に相互作用し、それらの活性を妨げることができる。一般に、「アプタマー」は、特定の標的分子と結合するオリゴヌクレオチドまたはペプチド分子である。「核酸アプタマー」は、低分子、タンパク質、核酸、さらには細胞、組織、及び生物などの様々な分子標的と結合するように、インビトロ選択または同等のSELEX（試験管内進化法）を繰り返して操作されている核酸種である。「ペプチドアプタマー」は、特定の標的分子と結合するように選択または操作された人工タンパク質である。これらのタンパク質は、タンパク質足場によって表示される可変配列の1つ以上のペプチドループで構成されている。それらは通常、コンビナトリアルライブラリから単離され、その後、定方向変異または可変領域変異誘発及び選択のラウンドによってしばしば改善される。ペプチドアプタマーの進化形である「アフィマータンパク質」は、特定の標的タンパク質に高親和性結合表面を提供するペプチドループを表示するように設計された、小さな非常に安定したタンパク質である。これは、シスタチンのシステインプロテアーゼ阻害剤ファミリーに由来する、12～14kDaの低分子量のタンパク質である。アプタマーは、一般的に使用される生体分子である抗体に匹敵する分子認識特性を提供するため、生物工学及び治療用途で有用である。それらの識別的な認識に加えて、アプタマーは、試験管内で完全に操作でき、化学合成によって容易に生成され、望ましい貯蔵特性を有し、治療用途で免疫原性をほとんどまたは完全に誘発しないため、抗体よりも優れている。いくつかの実施形態では、アプタマーは、疾患に関係するように、マクロファージの標的タンパク質の分子機能を調節するために使用され得る。いくつかの事例では、アプタマーは、標的タンパク質に対するそれらの特異性及び親和性、非免疫原性、ならびに薬学的製剤の安定性のために、タンパク質阻害において抗体よりも好ましい。

【0297】

g. 核酸デコイ

いくつかの実施形態では、核酸分子は、デコイDNAまたはデコイRNAであり得る。核酸デコイは、転写因子を標的とするのに特に有用である。RNAデコイは、翻訳活性化因子またはmRNA安定化要素として機能するタンパク質について、代替的に競合する結合部位を提供するように特異的に設計された低分子RNA分子である。RNAデコイは、翻訳を防ぐか、または不安定性を誘導し、最終的にmRNA分子を破壊したりするために使用できる。いくつかの例では、決定的なシス作用性制御性要素に対応する過剰発現された短いRNA分子は、トランス活性化タンパク質のデコイとして使用でき、したがって、これらのトランス活性化因子のそれらの対応するシス作用性要素との結合を防ぐ。

【0298】

他の例では、デコイは、標的タンパク質、特にマクロファージ内の1つ以上の特定の遺伝子の転写比率を調節する（増加または低減）配列特異的二本鎖DNA結合タンパク質である転写因子に対して高い結合親和性を有する二本鎖核酸分子（例えば、DNA）であり得る。

【0299】

h. 核酸キメラ

いくつかの実施形態では、核酸分子は、核酸キメラであり得る。核酸キメラは、マクロファージ関連標的タンパク質を調節するように設計された異なる種類の核酸分子の複合体である。例えば、担体として細胞表面受容体と結合する細胞内在化DNAまたはRNAアプタマーの複合体及び標的タンパク質に特異的なsiRNA分子（またはmiRNA）は

、マクロファージを制御するためのアプローチとして使用することができる。アプタマー-s iRNAキメラは、送達及び治療効果を改善することができる。

【0300】

i. 三重らせん構造

いくつかの実施形態では、本発明に包括される核酸分子は、三重らせん構造を形成することができる。例えば、目的のタンパク質の発現は、ポリペプチドをコードする遺伝子の制御性領域（例えば、プロモーター及び／またはエンハンサー）と相補的なヌクレオチド配列を標的にして、標的細胞中の遺伝子の転写を妨げる三重らせん構造を形成することによって阻害することができる（例えば、Helene (1991) Anticancer Drug Des. 6:569-584、Helene (1992) Ann. N. Y. Acad. Sci. 660:27-36、Maher (1992) Bioassays 14:807-815を参照されたい）。かかる核酸は、二重らせんの主溝での特定の相互作用を介してDNA二重鎖と結合することができる。

【0301】

j. 核酸修飾及びバリエーション

いくつかの実施形態では、本発明に包括される核酸分子は、1つ以上の化学修飾を含むことができる。修飾は、核酸分子の活性を損なうことはないであろう。当技術分野で周知の化学修飾は、核酸分子の安定性、有用性、及び／または細胞取り込みを増加させることができる。一実施形態では、修飾を使用して、分解（ヌクレアーゼによる）に対する耐性の改善、または細胞による核酸分子の取り込みの改善を提供することができる。いくつかの実施形態では、本発明に包括される修飾核酸分子は、対応する非修飾核酸分子と比較して、増強された標的効率を有することができる。

【0302】

いくつかの実施形態では、本発明に包括される核酸分子は、発現を増加させる、標的遺伝子をサイレンシングするために使用するための遺伝子サイレンシングの有効性を改善するなど、最適化することができる。別の実施形態では、修飾を使用して、標的mRNA及び／または相補的s iRNA鎖における相補的ヌクレオチドに対する親和性を増加または低減させることができる。いくつかの実施形態では、本発明に包括されるs iRNAは、細胞、組織、もしくは生物における免疫応答を防ぐまたは調節する能力を増強するように修飾することができる。

【0303】

いくつかの実施形態では、本発明に包括される核酸分子は、膜浸透度及び／または標的器官、組織、及び細胞への送達を増強させるためにさらに修飾され得る。一例では、核酸分子を修飾して、骨髄細胞、単球、及びマクロファージへのその送達を増強させることができる。例えば、核酸分子は、例えば、アンチセンス核酸分子を、細胞表面受容体もしくは抗原と結合するペプチドまたは抗体に連結することによって、選択された細胞表面に発現される受容体または抗原と特異的に結合するように修飾することができる。核酸分子はまた、目的の細胞を標的とする、及び／または目的の細胞内で選択的に発現するベクターの一部として修飾することができる。

【0304】

s iRNA分子などの本発明に包括される二重鎖分子は、修飾されたセンス鎖、修飾されたアンチセンス鎖、または修飾されたセンス及びアンチセンス鎖を含み得る。

【0305】

いくつかの実施形態では、本発明に包括される核酸分子は、 α -アノマー核酸分子であり得る。 α -アノマー核酸分子は、相補的RNAと特定の二本鎖ハイブリッドを形成し、通常の α -ユニットとは異なり、鎖は互いに平行に走る（Gaultier et al. (1987) Nucleic Acids Res. 15:6625-6641）。アンチセンス核酸分子はまた、2'-O-メチルリボヌクレオチド（Inoue et al. (1987) Nucleic Acids Res. 15:6131-6148）またはキメラRNA-DNA類似体（Inoue et al. (1987) FEBS L

e t t . 2 1 5 : 3 2 7 - 3 3 0) を含み得る。

【0306】

本発明に包括される核酸分子は、5'末端、3'末端、5'及び3'末端、及び／または内部残基、またはそれらの任意の組み合わせで修飾することができる。本明細書に記載されるように、繰り返しヌクレオチド残基を有する天然に存在する核酸は、糖及びホスホジエステル、ならびに窒素塩基（しばしば核酸塩基または単純に塩基と称される）からなる骨格を有する。したがって、化学的に修飾されたヌクレオチドは、修飾された核酸塩基、修飾された糖及び／または非ホスホジエステル結合（すなわち、骨格修飾）を含み得る。いくつかの実施形態では、修飾は、アンロックヌクレオモノマー剤（UNA）、修飾されたキャップ構造、修飾されたヌクレオシド間連結、及び／または核酸塩基修飾の組み合わせなど、本明細書に記載される異なる種類の修飾の組み合わせである。

10

【0307】

いくつかの実施形態では、本発明に包括される核酸分子は、少なくとも1つの末端修飾または「キャップ」をさらに含むことができる。

【0308】

例えば、キャップは、5'及び／または3'キャップ構造であり得る。「キャップ」及び「エンドキャップ」という用語は、核酸分子の各鎖のいずれかの末端での化学修飾（末端リボヌクレオチドに関して）、及び／または5'末端の最後の2つのヌクレオチド及び／または3'末端の最後の2つのヌクレオチド間の連結での修飾を含む。キャップ構造は、標的mRNAまたは細胞機構との分子相互作用を損なうことなく、エキソヌクレアーゼに対する核酸分子の耐性を増強することができる。かかる修飾は、インビトロまたはインビボでのそれらの増強した効力に基づいて選択することができる。

20

【0309】

キャップは、5'-末端（5'-キャップ）または3'-末端（3'-キャップ）に存在し得るか、または両方の終端に存在し得る。特定の実施形態では、5'-及び／または3'-キャップは独立して、ホスホロチオエートーリン酸、脱塩基残留物（部分）、ホスホロチオエート連結、4'-チオヌクレオチド、炭素環式ヌクレオチド、ホスホロジチオエート連結、逆ヌクレオチドまたは逆脱塩基部分（2'-3'または3'-3'）（例えば、Invabasic X、Abasic II、rSpacer/RNA abasic）、及びdSpacer）、ホスホロジチオエートーリン酸、及びメチルホスホネート部分から選択される。ホスホロチオエートまたはホスホロジチオエート連結（複数可）は、キャップ構造の一部である場合、一般に、5'末端の2つの末端ヌクレオチドと3'末端の2つの末端ヌクレオチドとの間に配置される。

30

【0310】

いくつかの実施形態では、本発明に包括される核酸分子は、少なくとも1つの末端ホスホロチオエートーリン酸を有する。ホスホロチオエートーリン酸は、核酸分子の各鎖の5'及び／または3'末端にあり得る。他の実施形態では、核酸分子は、センス及び／またはアンチセンス鎖の5'及び3'末端の両方に末端ホスホロチオエートーリン酸を有する。ホスホロチオエートーリン酸は、エキソヌクレアーゼの作用を阻害することにより、より高い効力を支持することができる。

40

【0311】

いくつかの実施形態では、5'末端での修飾がセンス鎖において好ましく、例えば、5'-プロピルアミン基を含む。3'OH末端への修飾は、センス鎖、アンチセンス鎖、またはセンス鎖及びアンチセンス鎖においてである。3'末端修飾は、例えば、3'-ピューロマイシン、3'-ビオチンなどを含む。

【0312】

末端修飾はまた、分布をモニタリングするために有用であり得、このような場合、追加される好ましい基には、フルオロフォア、例えば、フルオレセインまたはAlexa色素、例えば、Alexa488が含まれる。末端修飾はまた、取り込みを増強するために有用であり得、これのための有用な修飾は、標的化リガンドを含む。末端修飾は、オリゴヌ

50

クレオチドを別の部分に架橋するためにも有用であり得、これに有用な修飾には、マイトマイシンC、ソラレン、及びそれらの誘導体が含まれる。例示的な5'-修飾には、これらに限定されないが、5'-リン酸 $(\text{(HO)}_2(\text{O})\text{P}-\text{O}-5')$ ；5'-二リン酸 $(\text{(HO)}_2(\text{O})\text{P}-\text{O}-\text{P}(\text{HO})(\text{O})-\text{O}-5')$ ；5'-三リン酸 $(\text{(HO)}_2(\text{O})\text{P}-\text{O}-\text{(HO)}(\text{O})\text{P}-\text{O}-\text{P}(\text{HO})(\text{O})-\text{O}-5')$ ；5'-チオリン酸（ホスホロチオエート； $(\text{HO})_2(\text{S})\text{P}-\text{O}-5'$ ）；5'-ジチオリン酸（ジチオリン酸； $(\text{HO})(\text{HS})(\text{S})\text{P}-\text{O}-5'$ ）、5'-ホスホロチオレート $(\text{(HO)}_2(\text{O})\text{P}-\text{S}-5')$ ；5'-アルファチオ三リン酸；5'-ベータチオ三リン酸；5'-ガンマチオ三リン酸；5'-ホスホロアミド酸 $(\text{(HO)}_2(\text{O})\text{P}-\text{NH}-5'$ 、 $(\text{HO})(\text{NH}_2)(\text{O})\text{P}-\text{O}-5'$ ）が含まれる。他の5'-修飾には、5'-アルキルホスホン酸 $(\text{R}(\text{OH})(\text{O})\text{P}-\text{O}-5'$ 、 $\text{R}=\text{アルキル}$ 、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、プロピルなど）、5'-アルキルエーテルホスホン酸 $(\text{R}(\text{OH})(\text{O})\text{P}-\text{O}-5'$ 、 $\text{R}=\text{アルキルエーテル}$ 、例えば、メトキシメチル (CH_2OMe) 、エトキシメチルなど）が含まれる。

【0313】

いくつかの実施形態では、核酸分子の末端のキャップは、複合体、例えば、5'複合体であり得る。5'末端複合体は、5'から3'へのエキソヌクレアーゼによる切断を阻害することができる（例えば、ナプロキセン；イブプロフェン；小さなアルキル鎖；アリアル基；複素環複合体；修飾糖（D-リボース、デオキシリボース、グルコースなど））。

【0314】

いくつかの実施形態では、本発明に包括される核酸分子は、天然の核酸塩基の塩基修飾及び／または置換を含み得る。

【0315】

「非修飾」または「天然」核酸塩基という用語には、プリン塩基アデニン（A）及びグアニン（G）、ならびにピリミジン塩基チミン（T）、シトシン（C）、及びウラシル（U）が含まれる。いくつかの実施形態では、核酸分子は、1つ以上の核酸塩基修飾ヌクレオチドを含み得る。それは、約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、約20、約21、約22、約23、約24、約25、約26、約27、約28、約29、またはそれ以上の核酸塩基修飾ヌクレオチドを含むことができる。いくつかの例では、核酸分子は、約1%～10%の修飾ヌクレオチド、または約10%～50%の修飾ヌクレオチドを含み得る。修飾塩基は、例えば、1つ以上の原子もしくは基の置換または追加によって修飾されている、アデニン（A）、グアニン（G）、シトシン（C）、チミン（T）、ウラシル（U）、キサンチン、イノシン、及びクエオシンなどのヌクレオチド塩基を指す。塩基部分に関して修飾されたヌクレオチドを含むことができる修飾の種類のいくつかの例には、これらに限定されないが、アルキル化、ハロゲン化、チオール化、アミノ化、アミド化、またはアセチル化された塩基を、個別にまたは組み合わせて含む。より詳細な例には、例えば、5-フルオロウラシル、5-ブロモウラシル、5-クロロウラシル、5-ヨードウラシル、ヒポキサンチン、キサンチン、4-アセチルシトシン、5-（カルボキシヒドロキシメチル）ウラシル、5-カルボキシメチルアミノメチル-2-チオウリジン、5-カルボキシメチルアミノメチルウラシル、ジヒドロウラシル、ベータ-D-ガラクトシルケオシン、イノシン、N6-イソペンテニルアデニン、1-メチルグアニン、1-メチルイノシン、2, 2-ジメチルグアニン、2-メチルアデニン、2-メチルグアニン、3-メチルシトシン、5-メチルシトシン、N6-アデニン、7-メチルグアニン、5-メチルアミノメチルウラシル、5-メトキシアミノメチル-2-チオウラシル、ベータ-D-マンノシルケオシン、5'-メトキシカルボキシメチルウラシル、5-メトキシウラシル、2-メチルチオ-N6-イソペンテニルアデニン、ウラシル-5-オキシ酢酸（v）、ウィブトキソシン、シュードウラシル、クエオシン、2-チオシトシン、5-メチル-2-チオウラシル、2-チオウラシル、4-チオウラシル、5-メチルウラシル、ウラシル-5-オキシ酢酸メチルエステル、ウラシル-5-オキシ酢酸（v）、5-メチ

ル-2-チオウラシル、3-(3-アミノ-3-N-2-カルボキシプロピル)ウラシル、(acp3)w、及び2, 6-ジアミノプリン、5-プロピニルウリジン、5-プロピニルシチジン、6-メチルアデニン、6-メチルグアニン、N、N、-ジメチルアデニン、2-プロピルアデニン、2-プロピルグアニン、2-アミノアデニン、3-メチルウリジン、5-メチルシチジン、5位での修飾を有する5-メチルウリジン及び他のヌクレオチド、5-(2-アミノ)プロピルウリジン、5-ハロシチジン、5-ハロウリジン、4-アセチルシチジン、1-メチルアデノシン、2-メチルアデノシン、3-メチルシチジン、6-メチルウリジン、2-メチルグアノシン、7-メチルグアノシン、2, 2-ジメチルグアノシン、5-メチルアミノエチルウリジン、5-メチルオキシウリジン、デアザヌクレオチド、例えば、7-デアザアデノシン、6-アゾウリジン、6-アゾシチジン、6-アゾチミジン、5-メチル-2-チオウリジン、他のチオ塩基、例えば、2-チオウリジン及び4-チオウリジン及び2-チオシチジン、ジヒドロウリジン、シュードウリジン、クエオシン、アルカエオシン、ナフチル及び置換ナフチル基、任意のO-及びN-アルキル化プリンならびにピリミジン、例えば、N6-メチルアデノシン、5-メチルカルボニルメチルウリジン、ウリジン5-オキシ酢酸、ピリジン-4-オン、ピリジン-2-オン、フェニル及び修飾フェニル基、例えば、アミノフェノールまたは2, 4, 6-トリメトキシベンゼン、Gクランプヌクレオチドとして機能する修飾シトシン、8-置換アデニン及びグアニン、5-置換ウラシル及びチミン、アザピリミジン、カルボキシヒドロキシアルキルヌクレオチド、カルボキシアルキルアミノアルキルヌクレオチド、ならびにアルキルカルボニルアルキル化ヌクレオチドが含まれる。修飾ヌクレオチドには、糖部分に関して修飾されたヌクレオチド、及びリボシルではない糖またはその類似体を有するヌクレオチドも含まれる。例えば、糖部分は、マンノース、アラビノーズ、グルコピラノース、ガラクトピラノース、4'-チオリボース、及び他の糖、複素環、もしくは炭素環であり得るか、またはそれらに基づく。

【0316】

例示的な修飾核酸塩基は、これらに限定されないが、他の合成及び天然の修飾核酸塩基、例えば、5-メチルシトシン(5-me-C)、5-ヒドロキシメチルシトシン、キサンチン、ヒポキサンチン、2-アミノアデニン、アデニン及びグアニンの6-メチル及び他のアルキル誘導体、アデニン及びグアニンの2-プロピル及び他のアルキル誘導体、2-チオウラシル、2-チオチミン及び2-チオシトシン、5-ハロウラシル及びシトシン、5-プロピニルウラシル及びシトシン、6-アゾウラシル、シトシン及びチミン、5-ウラシル(シュードウラシル)、4-チオウラシル、8-ハロ、8-アミノ、8-チオール、8-チオールアルキル、8-ヒドロキシル、ならびに他の8-置換アデニン及びグアニン、5-ハロ、特に5-プロモ、5-トリフルオロメチル、ならびに他の5-置換ウラシル及びシトシン、7-メチルグアニン及び7-メチルアデニン、8-アザグアニン及び8-アザアデニン、7-デアザグアニン及び7-デアザアデニン、ならびに3-デアザグアニン及び3-デアザアデニンを含むことができる。いくつかの特定の実施形態では、本発明において有用な核酸塩基修飾ヌクレオチドには、これらに限定されないが、5-プロモウリジン、5-ヨードウリジン、5-メチル-シチジン、リボ-チミジン、2-アミノプリン、5-フルオロ-シチジン、及び5-フルオロウリジン、2, 6-ジアミノプリン、4-チオールウリジン、ならびに5-アミノ-アリルウリジンなどが含まれる。

【0317】

いくつかの実施形態では、本発明に包括される核酸分子はまた、塩基類似体を有するヌクレオチドを含むことができる。

【0318】

核酸塩基は、CpGアイランド、C、U、またはAと塩基対であり得るイノシン、チオウリジン、ジヒドロウリジン、クエオシン、キサンチン、ヒポキサンチン、ヌブラリン、イソグアニシン、ツベルクジン、及びウィオシンなどの天然に存在する非規準塩基であり得る。他の類似体には、フルオロフォア(例えば、ローダミン、フルオレセイン)、ならびに他の蛍光性塩基類似体、例えば、2-AP(2-アミノプリン)、3-MI、6-M

I、6-MAP、ピロロ-dC、フラン修飾塩基、及び三環系シトシンファミリーの修飾及び改良誘導体（例えば、1,3-ジアザ-2-オキソフェノチアジン、tC；tCのオキソ同族列、tC⁰；1,3-ジアザ-2-オキソフェノキサジン）が含まれ得る。核酸塩基修飾ヌクレオチドはまた、普遍的な塩基を含むことができる。例として、普遍的な塩基には、これらに限定されないが、3-ニトロピロール、5-ニトロインドール、またはネブラリンが含まれる。「ヌクレオチド」という用語はまた、リボシル3'酸素のアミン基による置換から生じる、N3'からP5'へのホスホロアミド酸を含むことを意味する。本明細書で使用される場合、普遍的な核酸塩基は、融解挙動、細胞内酵素による認識、またはオリゴヌクレオチド二重鎖の活性に実質的に影響を与えることなく、4つの天然に存在する核酸塩基すべてと塩基対になり得る任意の修飾核酸塩基である。いくつかの例示的な普遍的な核酸塩基には、これらに限定されないが、2,4-ジフルオロトルエン、ニトロピロリル、ニトロインドリル、8-アザ-7-デアザアデニン、4-フルオロ-6-メチルベンズイミダズル、4-メチルベンズイミダズル、3-メチルイソカルボスチリリル、5-メチルイソカルボスチリリル、3-メチル-7-プロピニルイソカルボスチリリル、7-アザインドリル、6-メチル-7-アザインドリル、イミジゾピリジニル、9-メチル-イミジゾピリジニル、ピロロピリジニル、イソカルボスチリリル、7-プロピニルイソカルボスチリリル、プロピニル-7-アザインドリル、2,4,5-トリメチルフェニル、4-メチリノリル、4,6-ジメチルインドリル、フェニル、ナフタレニル、アントラセニル、フェナントラセニル、ピレニル、スチルベンジル、テトラセニル、ペンタセニル、及びそれらの構造的誘導体が含まれる。いくつかの実施形態では、核酸分子のヌクレオチドは、米国特許第6,008,334号、同第6,107,039号、同第6,664,058号、同第7,678,894号、同第7,786,292号、及び同第7,956,171号、米国特許公開第2013/122,506号、及び同第2013/0296402号に記載される塩基類似体ならびに修飾塩基、PCT特許公開第WO2012/061810）に記載されるカルボキシアミド修飾塩基を組み込むことができる。

【0319】

いくつかの実施形態では、本発明に包括される修飾核酸分子は、人工核酸類似体を含むことができる。

【0320】

「人工核酸類似体」または単に「核酸類似体」という用語は、天然に存在するDNAまたはRNAに構造的に類似する化合物を指す。類似体は、リン酸骨格、糖、または核酸塩基（すなわち、G、C、T、U、及びA）のいずれかを有することができる。いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオチドは、アンロックされたヌクレオモノマー剤（UNA）であり得る。UNAは、オリゴヌクレオチドもしくはポリヌクレオチドなどのオリゴマーまたはポリマー組成物に含めるのに好適であり、ヌクレオシドまたはヌクレオチドに関して、アンロックまたは非環式糖部分を有する任意のモノマー単位を含む。かかるUNAがより大きなオリゴマーまたはポリマーに含まれる場合、かかるより大きなオリゴマーまたはポリマー、例えば、オリゴヌクレオチドはまた、UNAオリゴマーもしくはUNAポリマー、またはUNAオリゴヌクレオチドと称され得る。UNAが標準的なヌクレオチドに含まれる場合、かかるバリエーションヌクレオチドは、UNAヌクレオチドと称される。UNAが標準的なヌクレオシドに含まれる場合、かかるバリエーションヌクレオシドは、UNAヌクレオシドと称される。UNAは、オリゴヌクレオチドにおけるヌクレオシドまたはヌクレオチドの代替物として使用できる。この場合、UNAは、モノマーであろうと、またはモノマーを含むオリゴマーであろうと、当技術分野では「アンロックされた核酸」と称されていることが多い。本明細書でアンロックされた核酸と称される場合、当業者は、発明者がUNAに言及していることを理解するであろう。本発明によれば、UNAは天然に存在するヌクレオモノマー剤ではない。一実施形態では、核酸分子内の1つ以上のヌクレオチドは、1つ以上のアンロックされた核酸／ヌクレオモノマー剤（UNA）部分で置き換えることができ、例えば、PCT公開WO2015/148580に記載されるものが含まれる。UNAオリゴマーは、UNAモノマー、及び天然に存在するヌクレオシドまたは修

飾ヌクレオチドに基づくことができる様々なヌクレオチドで構成される鎖であり得る。U N Aオリゴマーは、修飾を欠く対応するオリゴヌクレオチドと比較して、オフターゲット効果が減少していることが報告されている。本発明に従って利用することができる他のU N A修飾及び使用には、米国公開第U S 2 0 1 5 / 0 2 3 2 8 5 1号、米国特許第U S 9 0 5 1 5 7 0号、米国公開第U S 2 0 1 5 / 0 2 3 2 8 4 9号、E P公開第E P 2 1 6 2 5 3 8号、米国公開第U S 2 0 1 5 / 0 2 3 9 9 2 6号、米国公開第U S 2 0 1 5 / 0 2 3 9 8 3 4号、米国公開第U S 2 0 1 5 / 0 1 4 1 6 7 8、国際公開第W O 2 0 1 5 / 0 7 4 0 8 5号、及び／またはE P公開第E P 2 3 7 0 5 7 7号に開示されているもののうちのいずれかが含まれる。

【0321】

いくつかの実施形態では、骨格類似体を有する人工核酸類似体は、これらに限定されないが、ロックされた核酸（L N A）、架橋核酸（B N A）、グリコール核酸（G N A）、スレオース核酸（T N A）、及びモルホリノが含まれる。これらの骨格類似体を含む修飾オリゴヌクレオチドは、異なる骨格糖を有するか、またはP N Aの場合、リボースリン酸の代替のアミノ酸残基は、ワトソン及びクリックのペアリングに従ってR N AまたはD N Aと結合するが、ヌクレアーゼ活性に免疫性である。L N Aは、例えば、米国特許第6, 268, 490号、同第6, 316, 198号、同第6, 403, 566号、同第6, 770, 748号、同第6, 998, 484号、同第6, 670, 461号、及び同第7, 034, 133号、P C T公開第99 / 14226号に記載されている。本発明に包括される核酸分子に組み込むことができる他の好適なロックされたヌクレオチドには、米国特許第6, 403, 566号、同第6, 833, 361号、及び同第7, 060, 809号に記載されているものが含まれる。D-オキシ-L N A、 α -L-オキシ-L N A、 β -D-アミノ-L N A、 α -L-アミノ-L N A、チオ-L N A、 α -L-チオ-L N A、セレノ-L N A、メチレン-L N A、及び β -D-E N Aなどの他のロックされた核酸誘導体は、本発明に包括される核酸分子に組み込むことができる。米国特許第7, 569, 575号、同第8, 084, 458号、及び同第8, 429, 390号に記載されるそれらのL N A誘導体はまた、核酸分子に組み込むことができる。

【0322】

いくつかの実施形態では、本発明に包括される核酸分子は、1つ以上の糖修飾ヌクレオチドを含むことができる。

【0323】

それは、約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、またはそれ以上の糖修飾ヌクレオチドを含むことができる。本発明において有用な糖修飾ヌクレオチドには、これらに限定されないが、2'-フルオロ修飾リボヌクレオチド、2'-O M e修飾リボヌクレオチド、2'-デオキシリボヌクレオチド、2'-アミノ修飾リボヌクレオチド、及び2'-チオ修飾リボヌクレオチドが含まれる。糖修飾ヌクレオチドは、例えば、2'-フルオロシチジン、2'-フルオロウリジン、2'-フルオロアデノシン、2'-フルオログアノシン、2'-アミノシチジン、2'-アミノウリジン、2'-アミノアデノシン、2'-アミノグアノシン、または2'-アミノブチルピレンウリジンが含まれ得る。骨格糖の2'修飾に加えて、糖基は他の位置で修飾することができる。糖基は、糖の同じ炭素で2つの異なる修飾を含むことができる。糖基はまた、リボース中の対応する炭素とは反対の立体化学的配置を有する1つ以上の炭素を含むことができる。したがって、核酸分子は、例えば、アラビノースを糖として含むヌクレオチドを含むことができる。ヌクレオチドは、糖上の1'位でのアルファ連結、例えば、アルファヌクレオシドを有することができる。ヌクレオチドはまた、4'位で反対の配置を有することができる、例えば、C 5'及びH 4'、またはそれらを置き換える置換基が互いに交換される。C 5'及びH 4'またはそれらを置き換える置換基が互いに交換される場合、糖は、4'位で修飾されていると言われる。

【0324】

本発明に包括される核酸分子はまた、C-1'で核酸塩基を欠くか、またはC 1'で核

10

20

30

40

50

20

30

40

50

ヌクレオシド間連結修飾は、センス鎖、アンチセンス鎖内、またはセンス及びアンチセンス鎖内にあり得る。「ヌクレオシド間連結基」という用語は、DNA残基間、RNA残基間、DNA及びRNA残基ならびにヌクレオチド類似体間、2つの非LNA残基間、非LNA残基及びLNA残基間、2つのLNA残基間など、2つのヌクレオ塩基を共有結合できる基を意味することを意図する。自然な標準的な結合は、 $-O-P(O)_2-O-$ （5'から3'末端）からなるホスホジエステル結合（PO連結）であり、デオキシリボース／リボース糖は、3'-ヒドロキシル基及び5'-ヒドロキシル基の両方で、「ホスホジエステル」結合／リンカーとしても知られるエステル連結におけるリン酸基と結合している。リンカーは、一方または両方の連結酸素（すなわち、リン酸をヌクレオシドに連結する酸素）を、窒素（架橋ホスホロアミデート）、硫黄（架橋ホスホロチオエート）、及び炭素（架橋メチレンホスホネート）で置き換えることによって修飾することができる。いくつかの実施形態では、リン酸リンカー部分は、非リン含有リンカー、例えば、脱リン酸リンカーによって置き換えることができる。理論に束縛されることを望まないが、荷電ホスホジエステル基が核酸分解の反応中心であるため、中性構造模倣物でのその置換は、ヌクレアーゼ安定性の増強を与えると考えられている。リン酸リンカーを置き換えることができる部分の例には、これらに限定されないが、アミド（例えば、アミド-3（ $3'-CH_2-C(=O)-N(H)-5'$ ）及びアミド-4（ $3'-CH_2-N(H)-C(=O)-5'$ ））、ヒドロキシルアミノ、シロキサン（ジアルキルシロキサン）、カルボキサミド、炭酸塩、カルボキシメチル、カルバメート、カルボン酸エステル、チオエーテル、エチレンオキシドリリンカー、硫化物、スルホン酸、スルホンアミド、スルホン酸エステル、チオホルムアセタール（ $3'-S-CH_2-O-5'$ ）、ホルムアセタール（ $3'-O-CH_2-O-5'$ ）、オキシム、メチレンイミノ、メチケネカルボニルアミノ、メチレンメチルイミノ（MMI、 $3'-CH_2-N(CH_3)-O-5'$ ）、メチレンヒドラゾ、メチレンジメチルヒドラゾ、メチレンオキシメチルイミノ、エーテル（ $C3'-O-C5'$ ）、チオエーテル（ $C3'-S-C5'$ ）、チオアセトアミド（ $C3'-N(H)-C(=O)-CH_2-S-C5'$ ）、 $C3'-O-P(O)-O-SS-C5'$ 、 C

3' - CH₂ - NH - NH - C 5'、3' - NHP (O) (OCH₃) - O - 5'、及び
3' - NHP (O) (OCH₃) - O - 5'、ならびにN、O、S、CH₂構成部分を含む非イオン性連結が含まれる。

【0327】

いくつかの実施形態では、連結の修飾は、置換または修飾された1つのリン酸の酸素原子の少なくとも1つをさらに含む。いくつかの態様では、リン酸リンカー上の非連結リン酸酸素の一方または両方は、修飾または置換され得る。修飾リン酸塩には、これらに限定されないが、ホスホノカルボン酸（非連結酸素原子の1つがカルボン酸で置換／修飾されている）（例えば、ホスホ酢酸、ホスホノギ酸、ホスホルアミデート）、ホスホロチオエート（-O-P(O, S)-O-、-O-P(S)₂-O-）、メチルホスホン酸（-O-P(OCH₃)-O-）、及びアルキルまたはアリールホスホン酸が含まれる。本明細書で論じられるように、本発明に包括される siRNA 分子中の2つの連続するモノマー間の連結の1つ以上の原子は、修飾されている。かかる連結の例示的な例は、-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-CO-CH₂-、-CH₂-CHOH-CH₂-、-O-CH₂-O-、-O-CH₂-CH₂-、-O-CH₂-CH=、-CH₂-CH₂-O-、-NR^H-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-NR^H-、-CH₂-NR^H-CH₂-、-O-CH₂-CH₂-NR^H-、-NR^H-CO-O-、-NR^H-CO-NR^H-、-NR^H-CS-NR^H-、-NR^HC(=NR^H)-NR^H-、-NR^H-CO-CH₂-NR^H-、-O-CO-O-、-O-CO-CH₂-O-、-O-CH₂-CO-O-、-CH₂-CO-NR^H-、-O-CO-NR^H-、-NR^H-CO-CH₂-、-O-CH₂-CO-NR^H-、-O-CH₂-CH₂-NR^H-、-CH=NR^H-O-、-CH₂-NR^HO-、-CH₂-O-N=、-S-P(O)₂-O-、-S-P(O, S)-O-、-S-P(S)₂-O-、-O-P(O)₂-S-、-O-P(O, S)-S-、-S-P(O)₂-S-、-O-PO(R^H)-O-、-O-PO(NR^H)-O-、-O-PO(OCH₂CH₂S-R)-O-、-O-PO(BH₃)-O-、-O-PO(NHR^H)-O-、-O-P(O)₂-NR^H-、-NR^H-P(O)₂-O-、-NR^H-CO-O-、-NR^H-CO-NR^H-、-O-CO-O-、-O-CO-NR^H-、-NR^H-CO-CH₂-、-O-CH₂-CO-NR^H-、-O-CH₂-CH₂-NR^H-、-CO-NR^H-CH₂-、-CH₂-NR^H-CO-、-O-CH₂-CH₂-S-、-S-CH₂-CH₂-O-、-S-CH₂-CH₂-S-、-CH₂-SO₂-CH₂-、-CH₂-CO-NR^H-、-O-CH₂-CH₂-NR^H-CO-、-CH₂-NCH₃-O-CH₂-、-S-CH₂-CH=、-O-PO(OCH₂CH₃)-O-、-O-PO(OCH₂CH₂S-R)-O-、-O-PO(BH₃)-O-、-CH₂-S-CH₂-、-CH₂-SO-CH₂-、-CH₂-SO₂-CH₂-、-O-SO-O-、-O-S(O)₂-O-、-O-S(O)₂-CH₂-、-O-S(O)₂-NR^H-、-NR^H-S(O)₂-CH₂-、-O-S(O)₂-CH₂-、-O-P(O)₂-O-、-O-P(O, S)-O-、-O-P(S)₂-O-、-O-P(O, NR^H)-O-、-O-PO(R^H)-O-、-O-PO(CH₃)-O-、及び-O-PO(NHR^N)-O-であり、R^Hは、水素及びC₁-4-アルキルから選択される。

【0328】

本発明に包括される文脈において、好ましい例には、リン酸、ホスホジエステル(PO)連結、及びホスホロチオエート(PS)連結が含まれる。ホスホロチオエートは、両方の非架橋酸素が硫黄に置き換えられている。ホスホロチオエートのリン中心はアキラルであり、オリゴヌクレオチドジエステルの形成を妨げる。したがって、理論に束縛されることを望まないが、キラル中心を排除する両方の非連結酸素への修飾、例えば、ホスホロチオエート形成は、それらがジエステル混合物を生成できないという点で所望され得る。したがって、非連結酸素は独立して、O、S、Se、B、C、H、N、またはOR(Rはアルキルまたはアリール)のいずれか1つであり得る。いくつかの実施形態では、本発明に包括される核酸分子は、1つ以上のホスホロチオエート連結を含むこ

10

20

30

40

50

とができる。例えば、ポリヌクレオチドは、部分的にホスホロチオエート連結することができ、例えば、ホスホロチオエート連結は、ホスホジエステル連結と交代することができる。特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、完全なホスホロチオエート連結である。他の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、1～7、1～5、または1～3のホスホジエステル連結を有する。ホスホロチオエート連結は、オリゴヌクレオチドをヌクレアーゼ切断に対してより抵抗性にするために使用されている。通常の5'－3'連結に加えて、修飾オリゴヌクレオチドは、5'－2'連結、及びヌクレオシド単位の隣接する対が3'－5'から5'－3'または2'－5'から5'－2'に連結している逆極性を有するものを有することができる。ヌクレオシド間連結基の修飾を教示する代表的な米国特許には、米国特許第5,519,126号、同第5,536,821号、同第5,541,306号、同第5,550,111号、同第5,563,253号、同第5,571,799号、同第5,587,361号、同第5,625,050号、同第5,378,825号、同第5,697,248号、及び同第7,368,439号が含まれる。ヌクレオシド間連結修飾を教示する他の参考文献には、Mesmaeker et al. (1995) Curr. Opin. Struct. Biol. 5:343-355、Freier and Altmann (1997) Nucleic Acids Res. 25:4429-4443、及びMicklefield (2001) Curr. Med. Chem. 8:1157-1179が含まれる。

【0329】

いくつかの実施形態では、本発明に包括される核酸分子は、1つ以上の骨格修飾ヌクレオチドを含むことができる。

【0330】

骨格修飾ヌクレオチドは、センス鎖、アンチセンス鎖内、またはセンス及びアンチセンス鎖内にある。本明細書で使用される通常の「骨格」は、DNAまたはRNA分子内で繰り返される交互の糖リン酸配列を指す。天然に存在するDNA及びRNA分子では、核酸分子の骨格には、3'-ヒドロキシル基及び5'-ヒドロキシル基の両方でエステル結合（すなわち、PO連結）のリン酸基と結合したデオキシリボース／リボース糖が含まれる。天然のホスホジエステル結合は、アミド結合で置き換えることができるが、2つの糖単位間の4つの原子は保持される。かかるアミド修飾は、miRNA補体で形成された二重鎖の熱力学的安定性を高めることができる（例えば、Mesmaeker et al. (1997) Pure Appl. Chem. 3:437-440を参照されたい）。いくつかの実施形態では、本発明に包括される核酸分子は、2'ヒドロキシルに関する2'修飾など、配列内の非ロックヌクレオチドに関する化学修飾を含めることができる。例えば、siRNA分子に2'位の修飾ヌクレオチドを組み込むと、ヌクレアーゼに対するオリゴヌクレオチドの抵抗性、及び相補的な標的との熱安定性の両方を増強することができる。2'位での様々な修飾は、標的または細胞機構との分子相互作用を損なうことなく、増強したヌクレアーゼ抵抗性を提供するものから独立して選択することができる。かかる修飾は、インビトロまたはインビボでのそれらの増強した効力に基づいて選択することができる。いくつかの実施形態では、2'修飾は、いくつかの異なる「オキシ」または「デオキシ」置換基から独立して選択することができる。「オキシ」－2'ヒドロキシル基修飾の例には、アルコキシまたはアリールオキシ（例えば、Oメチル、R=H、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラールキル、ヘテロアリール、または糖；ポリエチレングリコール（PEG）、 $O(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2OR$ （ $n=1\sim50$ ）；O－アミンまたはO－ $(CH_2)_n$ アミン（ $n=1\sim10$ ）、アミン= NH_2 ；アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、エチレンジアミン、またはポリアミノ；及びO－ $CH_2CH_2(NCH_2CH_2NMe_2)_2$ ）が含まれる。「デオキシ」修飾には、水素（すなわち、一本鎖オーバーハングに特に関連するデオキシリボース糖）；ハロ（例えば、フルオロ）；アミノ（例えば、 NH_2 ；アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリール

アミノ、またはアミノ酸； $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH})_n\text{CH}_2\text{CH}_2$ —アミン（アミン＝ NH_2 ；アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、またはジヘテロアリールアミノ；— $\text{NHC}(\text{O})\text{R}$ （ R ＝アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、または糖）；シアノ；メルカプト；アルキル—チオールアルキル；チオアルコキシ；チオアルキル；アルキル；シクロアルキル；アリール；アルケニル、及びアルキニルが含まれる。

【0331】

非ロックヌクレオチドの実質的に全て、または全てのヌクレオチドの2'位が、特定の実施形態において修飾され得る。例えば、2'修飾はそれぞれ、O—メチル及びフルオロから独立して選択することができる。例示的な実施形態では、プリンヌクレオチドはそれぞれ、2'O—メチルを有し、ピロリジンヌクレオチドはそれぞれ、2'—Fを有する。本発明によれば、2'位の修飾はまた、小さな炭化水素置換基を含み得る。炭化水素置換基には、アルキル、アルケニル、アルキニル、及びアルコキシアルキルが含まれ、アルキル（アルコキシのアルキル部分を含む）、アルキル、及びアルキルは、置換または非置換であり得る。アルキル、アルケニル、及びアルキニルは、C1からC10アルキル、アルケニル、またはアルキニル、例えば、C1、C2、またはC3であり得る。炭化水素置換基は、N、O、及び／またはSから独立して選択することができる1つまたは2つまたは3つの非炭素原子を含むことができる。2'修飾は、O—アルキル、O—アルケニル、及びO—アルキニルとしてのアルキル、アルケニル、及びアルキニルをさらに含むことができる。本発明による例示的な2'修飾には、2'—H、2'—O—アルキル（C1—3アルキル、例えば、2'O—メチルまたは2'OEt）、2'—O—メトキシエチル（2'—O—MOE）、2'—O—アミノプロピル（2'—O—AP）、2'—O—ジメチルアミノエチル（2'—O—DMAOE）、2'—O—ジメチルアミノプロピル（2'—O—DMA P）、2'—O—ジメチルアミノエチルオキシエチル（2'—O—DMAEOE）、2'—O—N—メチルアセトアミド（2'—O—NMA）、またはgem 2'—OMe／2'F置換が含まれる。いくつかの実施形態において、本発明に包括される核酸分子は、非ロックヌクレオチドにおいて2'O—メトキシ（2'—OMe）として修飾された少なくとも1つの2'位を含む。オリゴヌクレオチドは、1から約5の2'—O—メトキシ（2'—OMe）修飾ヌクレオチド、または1から約3の2'—O—メトキシ（2'—OMe）修飾ヌクレオチドを含むことができる。いくつかの実施形態では、miR-124模倣物の全てのヌクレオチドは、2'—O—メトキシ（2'—OMe）修飾を含む。異なる種類の2'位修飾の他の例示的な組み合わせは、2'—フルオロ、2'—クロロ、2'—ブロモ、及び2'—ヨードなどの少なくとも1つの2'—ハロ修飾（例えば、2'ヒドロキシルの代わりに）を含むことができる。

【0332】

いくつかの実施形態では、鎖の骨格または核酸分子の鎖は、リン酸リンカー及びリボース糖がヌクレアーゼ抵抗性ヌクレオシドまたはヌクレオチド代替物によって置き換えられて構築され得る。理論に拘束されることを望まないが、反復的に荷電した骨格が存在しないと、ポリアニオンを認識するタンパク質（例えば、ヌクレアーゼ）との結合が減少すると考えられている。非限定的な例として、かかるヌクレオチド代替物には、モルホリノ、シクロブチル、ピロリジン、ペプチド核酸（PNA）、アミノエチルグリシルPNA（Aegina）、及び骨格拡張ピリミジンPNA（bep PNA）ヌクレオシド代替物が含まれる（例えば、米国特許第5,359,044号、同第5,519,134号、同第5,142,047号、及び同第5,235,033号、Bioorganic & Medicinal Chemistry（1996）, 4:5-23）が含まれる。糖リン酸骨格の置換のための代替物は、PNA代替物（ペプチド核酸）を含む。「ペプチド核酸（PNA）」という用語は、DNA及びRNAと同様の化学合成ポリマーであり、骨格は、ペプチド結合によって連結された繰り返しのN—（2—アミノエチル）—グリシン（AEG）単位で構成されている（Nielsen et al.（1991）Science 254:1497-1500）。PNAを有する合成オリゴヌクレオチドは、相補的

DNAまたはRNAとの結合においてより高い結合強度及びより大きな特異性を有し、PNA/DNA塩基ミスマッチは、同様のDNA/RNA二重鎖よりも望ましい。PNAは、ヌクレアーゼまたはプロテアーゼのいずれによっても容易に認識されないため、酵素分解に対してそれを抵抗性とする。PNAはさらに、広いpH範囲にわたって安定性である。PNAは、多くの研究でアンチセンス及び抗遺伝子治療での使用が提案されている。PNAは、DNase及びプロテアーゼに抵抗性であり、細胞透過性の増加などのためにさらに修飾され得る。

【0333】

PNAは、例えば、転写もしくは翻訳停止を誘導するか、または複製を阻害することによって、遺伝子発現の配列特異的調節のためのアンチセンスまたは抗原剤として使用することができる。PNAはまた、例えば、S1ヌクレアーゼなどの他の酵素と組み合わせて使用する場合の人工制限酵素として(Hyrup et al. (1996) Bioorg. Med. Chem. 4: 5-23、またはDNA配列及びハイブリダイゼーションのプロブもしくはプライマーとして(Perry-O'Keefe et al. (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 93: 14670-14675)、例えば、PNA指向性PCRクランピングにより、例えば、遺伝子における単一塩基対変異の分析において使用され得る。

【0334】

別の実施形態では、PNAは、例えば、親油性もしくは他のヘルパー基をPNAに結合することによって、PNA-DNAキメラの形成によって、またはリボソームもしくは当技術分野で即知である他の薬物送達技術の使用によって、それらの安定性または細胞取り込みを増強するように修飾することができる。例えば、PNA及びDNAの有利な特性を組み合わせることができるPNA-DNAキメラを生成することができる。かかるキメラは、DNA認識酵素、例えば、RNASE H及びDNAポリメラーゼがDNA部分と相互作用することを可能にし、一方、PNA部分は、高い結合親和性及び特異性を提供するであろう。PNA-DNAキメラは、塩基スタッキング、核酸塩基間の結合数、及び配向に関して選択された適切な長さのリンカーを使用して連結され得る(Hyrup et al. (1996) Bioorg. Med. Chem. 4: 5-23)。PNA-DNAキメラの合成は、Hyrup et al. (1996) Bioorg. Med. Chem. 4: 5-23、及びFinn et al. (1996) Nucleic Acids Res. 24: 3357-3363に記載されるように実行することができる。例えば、DNA鎖は、標準的なホスホルアミダイトカップリング化学及び修飾ヌクレオシド類似体を使用して、固体支持体上で合成できる。5'-(4-メトキシトリチル)アミノ-5'-デオキシチミジンホスホルアミダイトなどの化合物は、PNAとDNAの5'末端との間の連結として使用され得る(Mag et al. (1989) Nucleic Acids Res. 17: 5973-5988)。次に、PNAモノマーを段階的な様式でカップリングして、5' PNAセグメント及び3' DNAセグメントを伴うキメラ分子を生成する(Finn et al. (1996) Nucleic Acids Res. 24: 3357-3363)。代替的に、キメラ分子は、5' DNAセグメント及び3' PNAセグメントを伴って合成することができる(Peterser et al. (1975) Bioorganic Med. Chem. Lett. 5: 1119-1124)。

【0335】

本発明に包括される核酸分子はまた、ミスマッチ、バルジ、または架橋などの追加の修飾を含むことができる。同様に、それらはまた、リンカー、ヘテロ機能性架橋リンカー、 dendrimer、ナノ粒子、ペプチド、有機化合物(例えば、蛍光色素)、及び/または光分解可能な化合物などの他の複合体を含み得る。いくつかの実施形態では、本発明に包括される核酸分子は、本明細書に記載されるような2つ以上の修飾の任意の組み合わせを含むことができる。核酸配列は独立して、1つ以上の糖部分、1つ以上のヌクレオシド間連結、及び/または1つ以上の核酸塩基に対する1つ以上の修飾を含むことができる。本明

10

20

30

40

50

細書に開示されるように、これらの配列は、化学修飾の任意の組み合わせを用いて修飾することができる。

【0336】

いくつかの実施形態では、核酸分子は、センス鎖及びアンチセンス鎖が1つ以上のミスマッチ、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれ以上のミスマッチを含む核酸配列を含む s i R N A である。「ミスマッチ」という用語は、非相補的塩基からなる塩基対を指し、例えば、通常の相補的 G : C、A : T、または A : U 塩基対ではない。いくつかの実施形態では、本発明に包括される s i R N A 分子のアンチセンス鎖及び標的 m R N A 配列は、1つ以上のミスマッチ、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれ以上のミスマッチを含むことができる。いくつかの事例では、ミスマッチは、アンチセンス鎖を参照する切断部位の下流にあり得る。より好ましくは、ミスマッチは、アンチセンス鎖の 3' 末端から 1 ~ 6 ヌクレオチド以内に存在し得る。別の実施形態では、本発明に包括される s i R N A 分子は、二重鎖 s i R N A 内に、バルジ、例えば 1 つ以上、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれ以上の不對塩基を含む。好ましくは、バルジは、センス鎖にあり得る。

【0337】

いくつかの実施形態では、本発明に包括される s i R N A 分子は、1つ以上（例えば、約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれ以上）の架橋、例えば、センス鎖が s i R N A 二重鎖のアンチセンス鎖に架橋されている架橋を含む。本発明において有用な架橋剤は、ソラレン、マイトマイシン C、シスプラチン、クロロエチルニトロソ尿素などを含むがこれらに限定されない、当技術分野で一般的に即知のものである。好ましくは、架橋は、アンチセンス鎖を参照する切断部位の下流に存在し、より好ましくは、架橋は、センス鎖の 5' 末端に存在する。本発明によれば、s i R N A 誘導体はまた、単一の架橋（例えば、ソラレン架橋）を有する s i R N A 誘導体、光分解可能なビオチン（例えば、光分解可能なビオチン）を有する s i R N A、ペプチド（例えば、T a t ペプチド）、ナノ粒子、ペプチド模倣物、有機化合物（例えば、蛍光色素などの色素）、またはデンドリマーなどを含む。

【0338】

いくつかの実施形態では、本発明に包括される核酸分子は、ペプチド（例えば、インビボで宿主細胞受容体を標的とするため）、または細胞膜（例えば、L e t s i n g e r e t a l . (1989) P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U . S . A . 86 : 6553-6556、L e m a i t r e e t a l . (1987) P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U . S . A . 84 : 648-652、P C T 特許公開第 W O 88 / 09810 号を参照されたい）、もしくは血液脳関門（例えば、P C T 公開第 W O 89 / 10134 号を参照されたい）を通過する輸送を促進する薬剤などの他の付加された基を含むことができる。さらに、核酸分子は、ハイブリダイゼーションによって誘発される切断剤（例えば、K r o l e t a l . (1988) B i o T e c h n i q u e s 6 : 958-976を参照されたい）、または挿入剤（例えば、Z o n (1988) P h a r m . R e s . 5 : 539-549を参照されたい）を用いて修飾することができる。

【0339】

k. ベクター及び他の核酸ビヒクル

本発明によれば、核酸分子及びそのバリエーションは、直接的な合成及び遺伝子組換え技術などの当技術分野で即知である任意の方法によって生成することができる。核酸分子は、純な核酸分子、プラスミド、DNA ベクター、RNA ベクター、ウイルスベクター、及び粒子などの任意の形態で存在することができる。「ベクター」という用語は、結合している別の核酸を輸送することができる核酸分子を指す。本発明に包括されるベクターを使用して、封入されたポリヌクレオチドを細胞、局所組織部位、または対象に送達することもできる。

【0340】

ベクターの 1 つの種類は、「プラスミド」であり、追加の核酸セグメントをライゲーション

10

20

30

40

50

ョンできる環状二本鎖DNAループを指す。別の種類のベクターは、「ウイルスベクター」であり、追加のDNAセグメントをウイルスゲノムにライゲーションすることができる。ウイルス核酸送達ベクターは、レトロウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、単純ヘルペスウイルス及びそれらのバリエーションを含む、任意の種類のものであり得る。ウイルスベクター技術は周知であり、Sambrook et al. (2012, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory (4th Ed.), New York)に記載されている。

【0341】

特定のベクターは、それらが導入された宿主細胞において自律的に複製することができる（例えば、細菌性複製起点を有する細菌ベクター及びエピソーム哺乳動物ベクター）。他のベクター（例えば、非エピソーム哺乳動物ベクター）は、宿主細胞への導入時に宿主細胞のゲノムに組み込まれ、それにより、宿主ゲノムと共に複製される。さらに、特定のベクター、すなわち発現ベクターは、それらが作動可能に連結された遺伝子の発現を指示することができる。一般に、組み換えDNA技法における利用される発現ベクターは、プラスミド（ベクター）の形態である場合が多い。しかしながら、本発明は、同等の機能を果たすウイルスベクター（例えば、複製欠陥レトロウイルス、アデノウイルス、及びアデノ随伴ウイルス）などのかかる他の形態の発現ベクターを含むことを意図している。

【0342】

本発明に包括される組換え発現ベクターは、宿主細胞における核酸の発現に好適な形態の本発明に包括される核酸を含む。これは、組換え発現ベクターが、発現に使用される宿主細胞に基づいて選択され、発現される核酸配列に作動可能に連結された1つ以上の制御性配列を含むことを意味する。組換え発現ベクター内で、「作動可能に連結された」は、目的のヌクレオチド配列が、ヌクレオチド配列の発現を可能にする様式で制御性配列（複数可）に連結されていることを意味することを意図している（例えば、インビトロ転写／翻訳システムにおいて、またはベクターが宿主細胞に導入される場合の宿主細胞において）。「制御性配列」という用語は、プロモーター、エンハンサー、及び他の発現制御要素（例えば、ポリアダニル化シグナル）を含むことを意図している。かかる制御性配列は、例えば、Goeddel, Methods in Enzymology: Gene Expression Technology vol. 185, Academic Press, San Diego, CA (1991)に記載されている。制御性配列には、多くの種類の宿主細胞においてヌクレオチド配列の構成的発現を指示するもの、及び特定の宿主細胞においてのみヌクレオチド配列の発現を指示するもの（例えば、組織特異的制御性配列）が含まれる。発現ベクターの設計は、形質転換される宿主細胞の選択、所望のタンパク質の発現レベルなどのような要因に依存し得ることが当業者によって理解されるであろう。本発明に包括される発現ベクターを宿主細胞に導入して、それにより、本明細書に記載される核酸によってコードされる、融合タンパク質もしくはペプチドを含むタンパク質またはペプチドを生成することができる。例えば、一般に、ベクターは、少なくとも1つの生物において機能的な複製起点、プロモーター配列、及び簡便的な制限エンドヌクレアーゼ部位、ならびに1つ以上の選択可能なマーカー、例えば、薬剤耐性遺伝子を含む。ベクターは、本発明に包括されるポリヌクレオチドに作動可能に連結された天然または非天然のプロモーターを含むことができる。選択されるプロモーターは、強い、弱い、構成的、誘導性、組織特異的、発達段階特異的、及び／または生物特異的であり得る。いくつかの実施形態では、ベクターは、ベクターが導入される宿主細胞の種類に特異的な、エンハンサー、転写及び翻訳の開始ならびに終止コドンなどの制御性配列を含むことができる。

【0343】

本発明に従って使用するための組換え発現ベクターは、原核生物（例えば、E. coli）または真核生物細胞（例えば、バキュロウイルス発現ベクター、酵母細胞または哺乳動物細胞を使用するような昆虫細胞）における本発明に包括されるバイオマーカーに対応

10

20

30

40

50

するポリペプチドの発現のために設計することができる。好適な宿主細胞は、上記の *G o e d d e l* でさらに論じられている。代替的に、組換え発現ベクターは、例えば、T7プロモーター制御性配列及びT7ポリメラーゼを使用して、インビトロで転写及び翻訳することができる。

【0344】

原核生物におけるタンパク質の発現は、多くの場合、融合タンパク質もしくは非融合タンパク質のいずれかの発現を指示する構成的または誘導性プロモーターを含むベクターを用いて *E. coli* で実施される。融合ベクターは、そこにコードされるタンパク質、通常は組換えタンパク質のアミノ末端にいくつかのアミノ酸を付加する。かかる融合ベクターは通常、1) 組換えタンパク質の発現を増加させること、2) 組換えタンパク質の溶解性を増加させること、3) 親和性精製においてリガンドとして作用することにより、組換えタンパク質の精製を助けることの3つの目的を果たす。多くの場合、融合発現ベクターでは、タンパク質分解性切断部位が融合部分及び組換えタンパク質の接合部に導入され、融合タンパク質の精製に続いて融合部分から組換えタンパク質を分離できるようにする。かかる酵素、及びそれらの同族の認識配列には、第Xa因子、トロンビン、及びエンテロキナーゼが含まれる。典型的な融合発現ベクターには、pGEX (Pharmacia Biotech Inc; Smith and Johnson (1988) Gene 67:31-40)、pMAL (New England Biolabs, Beverly, MA)、及びpRIT5 (Pharmacia, Piscataway, NJ) が含まれ、グルタチオンS-トランスフェラーゼ (GST)、マルトースE結合タンパク質、またはプロテインAがそれぞれ、標的組換えタンパク質に融合される。

10

20

【0345】

好適な誘導性非融合 *E. coli* 発現ベクターの代表的な非限定的な例には、pTrc (Amann et al. (1988) Gene 69:301-315)、及びpET11d (Studier et al. (1991) Meth. Enzymol. 185:60-89) が含まれる。pTrcベクターからの標的バイオマーカー核酸発現は、ハイブリッド *trp-lac* 融合プロモーターからの宿主RNAポリメラーゼ転写に依存する。pET11dベクターからの標的バイオマーカー核酸発現は、共発現されたウイルスRNAポリメラーゼ (T7 *gn1*) によって媒介されるT7 *gn10-lac* 融合プロモーターからの転写に依存する。このウイルスポリメラーゼは、*lacUV5* プロモーターの転写制御下にあるT7 *gn1* 遺伝子を含む常在性プロファージから宿主株BL21 (DE3) またはHMS174 (DE3) によって供給される。

30

【0346】

E. coli で組換えタンパク質の発現を最大化するための1つの戦略は、組換えタンパク質をタンパク質分解的に切断する能力が損なわれた宿主細菌でタンパク質を発現させることである (Gottesman (1990) Meth. Enzymol. 185:119-128)。別の戦略は、発現ベクターに挿入される核酸の核酸配列を改変して、各アミノ酸の個々のコドンが *E. coli* で優先的に利用されるものになるようにすることである (Wada et al., (1992) Nucleic Acids Res. 20:2111-2118)。本発明に包括される核酸配列のかかる改変は、標準的なDNA合成技術によって実施することができる。

40

【0347】

いくつかの実施形態では、ベクターは、酵母発現ベクターである。*S. cerevisiae* の酵母において発現させるためのベクターの例には、pYepSec1 (Baldari et al. (1987) EMBO J. 6:229-234)、pMFa (Kurjan and Herskowitz (1982) Cell 30:933-943)、pJRY88 (Schultz et al. (1987) Gene 54:113-123)、pYES2 (Invitrogen Corporation, San Diego, CA)、及びpPicZ (Invitrogen Corp, San Diego, CA) が含まれる。

50

【0348】

代替的に、発現ベクターは、バキュロウイルス発現ベクターである。培養昆虫細胞（例えば、Sf 9細胞）におけるタンパク質発現に利用可能なバキュロウイルスベクターには、pAc系（Smith et al. (1983) Mol. Cell Biol. 3: 2156-2165）、及びpVL系（Lucklow and Summers (1989) Virology 170: 31-39）が含まれる。

【0349】

いくつかの実施形態では、本発明に包括される核酸は、哺乳動物発現ベクターを使用して哺乳動物細胞において発現される。哺乳動物発現ベクターの例には、pCDM8（Seed (1987) Nature 329: 840）、及びpMT2PC（Kaufman et al. (1987) EMBO J. 6: 187-195）が含まれる。哺乳動物細胞で使用される場合、発現ベクターの制御機能は、ウイルス制御性要素によって提供されることが多い。例えば、一般的に用いられるプロモーターは、ポリオーマ、アデノウイルス2、サイトメガウイルス、及びサルウイルス40に由来する。原核及び真核細胞の両方で好適な他の発現システムについては、上記のSambrookらの第16章及び第17章を参照されたい。

【0350】

いくつかの実施形態では、組換え哺乳動物発現ベクターは、特定の細胞型において優先的に核酸の発現を指令することができる（例えば、組織特異的制御性要素が核酸を発現するために使用されている）。組織特異的制御性要素は当技術分野で周知である。好適な組織特異的プロモーターの非限定的な例には、アルブミンプロモーター（肝臓特異的；Pinkert et al. (1987) Genes Dev. 1: 268-277）、リンパ系特異的プロモーター（Calame and Eaton (1988) Adv. Immunol. 43: 235-275）、特にT細胞受容体のプロモーター（Winoto and Baltimore (1989) EMBO J. 8: 729-733）、及び免疫グロブリン（Banerji et al. (1983) Cell 33: 729-740；Queen and Baltimore (1983) Cell 33: 741-748）、ニューロン特異的プロモーター（例えば、ニューロフィラメントプロモーター；Byrne and Ruddie (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 86: 5473-5477）、膵臓特異的プロモーター（Edlund et al. (1985) Science 230: 912-916）、及び乳腺特異的プロモーター（例えば、乳清プロモーター；米国特許第4, 873, 316号及び欧州出願公開第264, 166号）が含まれる。発生的な制御性プロモーターは、例えば、ネズミhoxプロモーター（Kessel and Gruss (1990) Science 249: 374-379）、及びα-フェトプロテインプロモーター（Camper and Tilghman (1989) Genes Dev. 3: 537-546）も包括される。

【0351】

本発明はまた、以下にさらに記載されるように、アンチセンス核酸を発現するための組換え発現ベクターを提供する。例えば、DNA分子は、本発明に包括されるポリペプチドをコードするmRNAに対してアンチセンスであるRNA分子の発現（DNA分子の転写による）を可能にする様式で、制御性配列と作動可能に連結され得る。アンチセンス配向でクローン化された核酸と作動可能に連結された制御性配列を選択することができ、これは、様々な細胞型におけるアンチセンスRNA分子の連続的発現を指示し、例えば、アンチセンスRNAの構成的、組織特異的、または細胞型特異的発現を指示するウイルスプロモーター及び／またはエンハンサー、または制御性配列を選択することができる。アンチセンス発現ベクターは、アンチセンス核酸が高効率制御性領域の制御下で産生される、組換えプラスミド、ファージミド、または弱毒化ウイルスの形態であり得、その活性は、ベクターが導入される細胞型によって決定することができる。遺伝子発現の制御の議論については、アンチセンス遺伝子を使用する（Weintraub et al. (1986

) Trends Genet. 1 (1) を参照されたい)。

【0352】

いくつかの実施形態では、レトロウイルスベクターは、本発明に従って有用である。レトロウイルスは、ウイルスRNAゲノムのDNAへの逆転写が、宿主細胞ゲノムに組み込まれる前に必要とされるために命名された。このように、レトロウイルスベクターの最も重要な特徴は、それらの遺伝物質が標的／宿主細胞のゲノムに恒久的に組み込まれていることである。核酸送達にも最も一般的に使用されるレトロウイルスベクターは、レンチウイルスビヒクル／粒子である。レンチウイルスのいくつかの例には、ヒト免疫不全ウイルス：HIV-1及びHIV-2、サル免疫不全ウイルス(SIV)、ネコ免疫不全ウイルス(FIV)、ウシ免疫不全ウイルス(BIV)、ジェンブラナ病ウイルス(JDV)、ウマ伝染性貧血ウイルス(EIAV)、ウマ伝染性貧血ウイルス、ビスナウイルス、及びヤギ関節炎脳炎ウイルス(CAEV)が含まれる。

【0353】

通常、遺伝子送達ビヒクルを構成するレンチウイルス粒子は、それ自体で複製に欠陥があるため、宿主細胞で複製することができず、1つの細胞にしか感染できない(「自己不活化」とも称される)。レンチウイルスは、無傷の宿主核膜を介した侵入メカニズムにより、分裂細胞及び非分裂細胞の両方に感染することができる(Naldini et al. (1998) Curr. Opin. Biotechnol. 9:457-463)。組換えレンチウイルスビヒクル／粒子は、HIV病原性遺伝子を多重に弱毒化することによって生成されており、例えば、Env、Vif、Vpr、Vpu、Nef、及びTat遺伝子を欠失した、生物学的に安全なベクターを作製する。それに対応して、例えば、HIV-1/HIV-2に由来するレンチウイルスビヒクルは、非分裂細胞への導入遺伝子の効率的な送達、組み込み、及び長期発現を媒介することができる。「組換え」という用語は、レンチウイルス配列及び非レンチウイルスレトロウイルス配列の両方を含むベクターまたは他の核酸を指す。レンチウイルス粒子は、HEK293T細胞、293G細胞、STAR細胞、及び他のウイルス発現細胞株などのプロデューサー細胞においてウイルス封入要素及びベクターゲノム自体を共発現させることによって生成され得る。これらの要素は通常、3つ(第2世代レンチウイルスシステム)または4つの別々のプラスミド(第3世代レンチウイルスシステム)で提供される。プロデューサー細胞は、ウイルスのコア(すなわち、構造タンパク質)及び酵素成分を含むレンチウイルス成分、エンベロープタンパク質(複数可)(封入システムと称される)をコードするプラスミド、ならびに外来導入遺伝子を含むゲノムをコードするプラスミドで共トランスフェクトされ、標的細胞、ビヒクル自体に導入される(導入ベクトルとも称される)。

【0354】

組換えレンチウイルスベクターのエンベロープタンパク質は、水疱性口内炎ウイルス(VSV-G)のGタンパク質またはバキュロウイルスgp64エンベロープタンパク質などの他のウイルスからの異種エンベロープタンパク質であり得る。VSV-G糖タンパク質は、水疱性口内炎属：Carajásウイルス(CJSV)、Chandipuraウイルス(CHPV)、Cocalウイルス(COCV)、Isfahanウイルス(ISFV)、Marabaウイルス(MARAV)、Piryウイルス(PIRYV)、小胞性口内炎アラゴアウイルス(VSAV)、水疱性口内炎インディアナウイルス(VSIV)、及び水疱性口内炎ニュージャージウイルス(VSNJV)、及び／またはソウギョラブドウイルスとしてベシキュロウイルス属に暫定的に分類された株、BeAn 157575ウイルス(BeAn 157575)、Botkeウイルス(BTKV)、Calchaquiウイルス(CQIV)、ウナギラブドウイルス(EVA)、Gray Lodgeウイルス(GLOV)、Juronaウイルス(JURY)、Klamathウイルス(KLAV)、Kwattaウイルス(KWAV)、La Joyaウイルス(LJV)、Malpais Springウイルス(MSPV)、Mount Elgon batウイルス(MEBV)、Perinetウイルス(PERV)、Pike fryラブドウイルス(PFRV)、Portonウイルス(PORV)、Radiウイルス

(RADIV)、コイ春季ウイルス血症ウイルス(SVCV)、Tupaiaウイルス(TUPV)、潰瘍性大腸炎ラブドウイルス(UDRV)、及びYug Bogdanov acウイルス(YBV)に分類される種の中から特に選択され得る。gp64または他のバキュロウイルスenvタンパク質は、Autographa californica核多角体ウイルス(AcMNPV)、Anagrapha falcifera核多角体病ウイルス、Bombyx mori核多角体病ウイルス、Choristoneura fumiferana核多角体病ウイルス、Orgyia pseudotsugata単一カプシド核多角体病ウイルス、Epiphyas postvittana核多角体病ウイルス、Hyphantria cunea核多角体病ウイルス、Galleria mellonella核多角体病ウイルス、Dhoriウイルス、Thogotoウイルス、Antheraea pernyi核多角体病ウイルス、またはBatkenウイルスに由来し得る。

10

【0355】

組換えレンチウイルス粒子を生成するための方法は、当技術分野、例えば、米国特許第8,846,385号、同第7,745,179号、同第7,629,153号、同第7,575,924号、同第7,179,903号、及び同第6,808,905号で論じられている。

【0356】

使用するレンチウイルスベクターは、これらに限定されないが、pLVX、pLenti i、pLenti6、pLJM1、FUGW、pWPXL、pWPI、pLenti CMV puro DEST、pLJM1-EGFP、pULTRA、pInducer20、pHIV-EGFP、pCW57.1、pTRPE、pELPS、pRRL、及びpLionIIから選択され得る。当技術分野で即知であるレンチウイルスビヒクルも使用することができる(米国特許第9,260,725号、同第9,068,199号、同第9,023,646号、同第8,900,858号、同第8,748,169号、同第8,709,799号、同第8,420,104号、同第8,329,462号、同第8,076,106号、同第6,013,516号、及び同第5,994,136号、PCT公開第WO2012/079000号を参照されたい)。

20

【0357】

追加の要素は、5'または3'末端のいずれかでのレトロウイルスLTR(ロングターミナルリピート)、レトロウイルス排出要素、任意選択的に、レンチウイルス逆応答要素(RRE)、そのプロモーターまたは活性部分、及び遺伝子座制御領域(LCR)またはその活性部分を含む組換えレンチウイルス粒子に含めることができる。他の要素には、非分裂細胞における形質導入効率を改善するための中央ポリプリントラクト(cPPT)配列、ウッドチャック肝炎ウイルス(WHP)転写後制御性要素(WPRE)が含まれ、それらは導入遺伝子の発現を増強し、力価を高める。エフェクターモジュールは、ベクターに連結されている。複雑なHIV-1/2に基づくレンチウイルスベクターに加えて、単純なガンマレトロウイルスに基づくレトロウイルスベクターは、治療用核酸を送達するために広く使用されており、広範囲の細胞型を形質導入できる最も効率的で強力な核酸送達システムの1つとして臨床的に示されている。ガンマレトロウイルスの例示的な種には、ネズミ白血病ウイルス(MLV)及びネコ白血病ウイルス(FeLV)が含まれる。ネズミ白血病ウイルス(MLV)などの哺乳動物ガンマレトロウイルスに由来するガンマレトロウイルスベクターは、組換え体であり得る。ガンマレトロウイルスのMLVファミリーには、エコトロピック、アンホトロピック、ゼノトロピック、及びポリトロピックサブファミリーが含まれる。エコトロピックウイルスは、mCAT-1受容体を使用してネズミ細胞にのみ感染することが可能である。エコトロピックウイルスの例は、モロニーMLV及びAKVである。アンホトロピックウイルスは、Pit-2受容体を介してネズミ、ヒト、及び他の種に感染する。アンホトロピックウイルスの一例は、4070Aウイルスである。ゼノトロピック及びポリトロピックウイルスは、同じ(Xpr1)受容体を利用するが、種のトロピズムが異なる。NZB-9-1などのゼノトロピックウイルスは、ヒト

30

40

50

及び他の種に感染するが、ネズミ種には感染せず、一方、フォーカス形成ウイルス（MCF）などのポリトロピックウイルスは、ネズミ、ヒト、及び他の種に感染する。

【0358】

ガンマレトロウイルスベクターは、新たに形成されたウイルス粒子に封入化される、本発明に包括される組成物をコードするポリヌクレオチドを含む、レトロウイルスの構造的及び酵素的（gag-pol）ポリタンパク質をコードするもの、エンベロープ（env）タンパク質をコードするもの、ベクターmRNAをコードするものを含むいくつかのプラスミドを用いて細胞を共トランスフェクトすることにより、封入細胞で生成され得る。組換えガンマレトロウイルスベクターは、他のウイルスからのエンベロープタンパク質を用いてシュードタイプ化され得る。エンベロープ糖タンパク質は、ウイルス粒子の外側の脂質層に組み込まれており、細胞トロピズムを増加／改変させることができる。例示的なエンベロープタンパク質には、テナガザル白血病ウイルスエンベロープタンパク質（GALV）、または水疱性口内炎ウイルスGタンパク質（VSV-G）、またはシミアン内在性レトロウイルスエンベロープタンパク質、または麻疹ウイルスH及びFタンパク質、またはヒト免疫不全ウイルスgp120エンベロープタンパク質、またはcocalベシキウウイルスエンベロープタンパク質が含まれる（例えば、米国公開第2012/164118号を参照されたい）。他の実施形態では、エンベロープ糖タンパク質は、標的／結合リガンドをガンマレトロウイルスベクターに組み込むように遺伝子改変することができ、結合リガンドには、これらに限定されないが、ペプチドリガンド、一本鎖抗体、及び成長因子が含まれる（Waehler et al. (2007) Nat. Rev. Genet. 8:573-587）。これらの操作された糖タンパク質は、対応する標的部分を発現する細胞にベクターを再標的化することができる。他の態様では、「分子架橋」を導入して、ベクターを特定の細胞に指向することができる。分子架橋は、一方の終端はウイルス糖タンパク質を認識でき、他方の終端は標的細胞上の分子決定基と結合できる、二重特異性を有する。リガンド受容体、アビジン-ビオチン、化学結合、モノクローナル抗体、及び操作された融合性タンパク質などのかかる分子架橋は、形質導入のために標的細胞へのウイルスベクターの付着を指示することができる（Yang et al. (2008) Biotechnol. Bioeng. 101:357-368、Maetz et al. (2011) Viruses 3:677-713）。組換えガンマレトロウイルスベクターは、自己不活化（SIN）ガンマレトロウイルスベクターであり得る。ベクターは、複製能力がない。SINベクターは、最初にエンハンサー／プロモーター活性を含む3' U3領域内に欠失を保有し得る。さらに、5' U3領域は、サイトメガロウイルスもしくはRSVに由来する強力なプロモーター（封入細胞株内で必要）、または選択した内部プロモーター、及び／またはエンハンサー要素で置き換えることができる。内部プロモーターの選択は、本発明に包括される特定の目的に必要な遺伝子発現の特定の要件に従って行うことができる。

【0359】

同様に、組換えアデノ随伴ウイルス（rAAV）ベクターを使用して、本発明に包括される核酸分子を封入及び送達することができる。かかるベクターまたはウイルス粒子は、既知の血清型カプシドまたは血清型カプシドの組み合わせのいずれかを利用するように設計することができる。血清型カプシドは、任意の同定されたAAV血清型及びそのバリエーション、例えば、AAV1、AAV2、AAV2G9、AAV3、AAV4、AAV4-4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、及びAAVrh10からのカプシド（例えば、米国特許公開第20030138772号）、またはそのバリエーションを含み得る。AAVベクターには、一本鎖ベクターだけでなく、自己相補的AAVベクター（scAAV）も含まれる。scAAVベクターには、二本鎖ベクターゲノムを形成するために一緒にアニーリングするDNAが含まれる。第2の鎖の合成をスキップすることにより、scAAVは細胞内での迅速な発現を可能にする。rAAVベクターは、三重トランスフェクション、sf9昆虫細胞、またはHEK293細胞などのヒト細胞の浮遊細胞培養などの当技術分野における標準的な方法によ

10

20

30

40

50

て製造することができる。本発明に包括される核酸分子は、AAVカプシドに封入される1つ以上のウイルスゲノムにコードされ得る。かかるベクターまたはウイルスゲノムはまた、少なくとも1つまたは2つのITR（逆方向末端反復）に加えて、ベクターまたはウイルスゲノムからの発現に必要な特定の制御性要素を含み得る。かかる制御性要素は、当技術分野で周知であり、例えば、プロモーター、イントロン、スパーサー、スタッファー配列などが含まれる。

【0360】

さらに、核酸分子の非ウイルス送達システムは、当技術分野で周知である。「非ウイルスベクター」という用語は、総称して、ウイルス粒子を使用せずに、本発明に包括される核酸分子を目的の細胞に移入する任意のビヒクルを指す。かかる非ウイルス送達ベクターの代表的な例は、ベクター上のカチオン部位と遺伝子を構成する負に電荷した核酸上のアニオン部位との間の電氣的相互作用に基づいて核酸をコードするベクターである。送達のためのいくつかの例示的な非ウイルスベクターは、ネイキッド核酸送達システム、ポリマー送達システム、及びリポソーム送達システムを含み得る。カチオン性ポリマー及びカチオン性脂質は、アニオン性ヌクレオチドと容易に複合体を形成できるため、核酸の送達に使用される。一般的に使用されるポリマーには、これらに限定されないが、ポリエチレンイミン、ポリ-L-リシン、キトサン、及びデンドリマーが含まれる。カチオン性脂質には、これらに限定されないが、一価カチオン性脂質、多価カチオン性脂質、グアニジン含有脂質、コレステロール誘導体化合物、カチオン性ポリマー：ポリ（エチレンイミン）（PEI）、ポリ-L-リジン（PLL）、プロタミン、他のカチオン性ポリマー、及び脂質-ポリマーハイブリッドが含まれる。

【0361】

ベクターは、従来の形質転換またはトランスフェクション技法を介して、細胞中に導入することができる。本明細書で使用される場合、「形質転換」及び「トランスフェクション」という用語は、リン酸カルシウムまたは塩化カルシウムの共沈殿、DEAE-デキストランを介したトランスフェクション、リポフェクション、またはエレクトロポレーションを含む、外来核酸を宿主細胞に導入するための様々な当技術分野で認識された技術を指すことを意図している。宿主細胞を形質転換するまたはトランスフェクトするための好適な方法は、Sambrookら（上記）、及び他の実験マニュアルに見出すことができる。

【0362】

哺乳動物細胞の安定したトランスフェクションのために、使用される発現ベクター及びトランスフェクション技術に応じて、細胞のごく一部のみが外来DNAをそれらのゲノムに組み込むことができることが知られている。これらの組み込み体を同定及び選択するために、選択可能なマーカーをコードする遺伝子（例えば、neo、DHFR、Glnシンテターゼ、ADAなどの抗生物質に対する抵抗性）が、一般に目的の遺伝子と共に宿主細胞に導入される。好ましい選択可能なマーカーには、G418、ハイグロマイシン、及びメトトレキサートなどの薬剤に対する抵抗性を付与するものが含まれる。導入した核酸を用いて安定的にトランスフェクトされた細胞は、薬物選択によって同定することができる（例えば、選択可能なマーカー遺伝子を組み込んだ細胞が生き残り、一方で他の細胞が死亡する）。

【0363】

したがって、本発明は、本発明に包括される組換え発現ベクターが導入された宿主細胞を包含する。「宿主細胞」及び「組換え宿主細胞」という用語は、本明細書では互換的に使用される。かかる用語は、特定の対象細胞だけでなく、かかる細胞の子孫または潜在的な子孫を指すことが理解される。変異または環境的影響のいずれかに起因して、後続の世代においてある特定の修飾が起こる場合があるため、かかる子孫は、実際には、親細胞と同一でない場合があるが、本明細書で使用される用語の範囲内に依然として含まれる。宿主細胞は、任意の原核生物（例えば、E. coli）または真核生物細胞（例えば、昆虫細胞、酵母、または哺乳動物細胞）であり得る。

【0364】

2. タンパク質薬剤

本発明に包括される別の態様は、アミノ酸系薬剤の使用を伴う。薬剤には、これらに限定されないが、抗体、融合タンパク質、合成ポリペプチド、及びペプチド、ならびにそれらの断片（例えば、生物学的に活性な断片）が含まれ得る。かかるアミノ酸系化合物をコードするポリヌクレオチドも提供される。

【0365】

本発明のアミノ酸系薬剤（例えば、抗体及び組換えタンパク質）は、ポリペプチド全体、複数のポリペプチド、またはポリペプチドの断片として存在することができ、これらは、1つ以上の核酸、複数の核酸、核酸の断片、または前述のいずれかのバリエーションによって独立してコードされ得る。

10

【0366】

「ポリペプチド」という用語は、ペプチド結合によって最も多く一緒に連結されたアミノ酸残基（天然または非天然）のポリマーを指す。本明細書で使用される用語は、任意のサイズ、構造、または機能のタンパク質、ポリペプチド、及びペプチドを指す。したがって、ポリペプチドという用語は、「ペプチド」及び「タンパク質」という用語を相互に含む。「融合タンパク質」という用語は、異なる源からの少なくとも2つのアミノ酸配列を含む融合ポリペプチド分子を指し、構成アミノ酸配列は、直接的にまたは1つ以上のペプチドリンカーを介して、ペプチド結合によって互いに連結されている。いくつかの事例では、コードされるポリペプチドは、約50アミノ酸よりも小さく、ポリペプチドは「ペプチド」と称される。ポリペプチドがペプチドである場合、それは少なくとも約2、3、4、または少なくとも5アミノ酸残基の長さとなる。したがって、ポリペプチドには、遺伝子産物、天然に存在するポリペプチド、合成ポリペプチド、ホモログ、オルソログ、パラログ、断片、及び他の同等物、バリエーション、ならびに前述の類似体が含まれる。ポリペプチドは、単一分子であり得るか、または二量体、三量体または四量体などの多分子複合体であり得る。それらはまた、一本鎖または多鎖ポリペプチドを含み得、関連または連結し得る。ポリペプチドという用語は、1つ以上のアミノ酸残基が対応する天然に存在するアミノ酸の人工化学類似体であるアミノ酸ポリマーにも適用され得る。

20

【0367】

「単離された」もしくは「精製された」タンパク質またはその生物学的に活性な部分は、タンパク質が由来する細胞もしくは組織源からの細胞物質または他の汚染タンパク質を実質的に含まないか、あるいは化学的に合成された場合、化学前駆体または他の化学物質を実質的に含まない。「細胞物質を実質的に含まない」という用語は、タンパク質が、それが単離されるかまたは組換え的に産生される細胞の細胞成分から分離されるタンパク質の調製物を含む。したがって、細胞物質を実質的に含まないタンパク質には、約30%、20%、10%、または5%（乾燥重量で）未満の異種タンパク質（本明細書では「混入タンパク質」とも称される）を有するタンパク質の調製物が含まれる。タンパク質またはその生物学的に活性な部分が組換え的に生成される場合、それはまた、好ましくは実質的に培養培地を含まない、すなわち、培養培地は、タンパク質調製物の体積の約20%、10%、または5%未満であることを表す。タンパク質が化学合成によって生成される場合、それは、好ましくは化学前駆体または他の化学物質を実質的に含まない、すなわち、それはタンパク質の合成に関与する化学前駆体または他の化学物質から分離される。したがって、かかるタンパク質の調製物は、目的のポリペプチド以外の化学前駆体または化合物の約30%、20%、10%、5%（乾燥重量で）未満を有する。

30

40

【0368】

いくつかの実施形態では、マーカーに対応する天然ポリペプチドは、標準的なタンパク質精製技術を使用する適切な精製スキームによって、細胞または組織源から単離され得る。別の実施形態では、本発明に包括されるマーカーに対応するポリペプチドは、組換えDNA技術によって生成される。組換え発現の代わりに、本発明に包括されるマーカーに対応するポリペプチドは、標準的なペプチド合成技術を使用して化学的に合成することがで

50

きる。

【0369】

ポリペプチド断片には、目的のアミノ酸配列と十分に同一であるか、またはそれに由来するアミノ酸配列を含むが、全長タンパク質よりも少ないアミノ酸を含むポリペプチドが含まれる。それらはまた、対応する全長タンパク質の少なくとも1つの活性を示すことができる。典型的には、生物学的に活性な部分は、対応するタンパク質の少なくとも1つの活性を有するドメインまたはモチーフを含む。本発明に包括されるタンパク質の生物学的に活性な部分は、例えば、長さが10、25、50、100、またはそれ以上のアミノ酸であるポリペプチドであり得る。さらに、タンパク質の他の領域が欠失されている他の生物学的に活性な部分は、組換え技術によって調製され、本発明に包括されるポリペプチドの天然型の機能的活性の1つ以上について評価され得る。

10

【0370】

好ましいポリペプチドは、本明細書に記載される核酸分子によってコードされるポリペプチドなどの、目的のポリペプチドのアミノ酸配列を有する。他の有用なタンパク質は、これらの配列のうちの1つと実質的に同一（例えば、少なくとも約40%、好ましくは50%、60%、70%、75%、80%、83%、85%、88%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%）であり、対応する天然に存在するタンパク質のタンパク質の機能的活性を保持するが、天然の対立遺伝子変異または変異誘発性のためにアミノ酸配列が異なる。

【0371】

「同一性」という用語は、アミノ酸配列に適用され、最大パーセント同一性を達成するために、必要に応じて、配列を整列及びギャップを導入した後、第2の配列のアミノ酸配列の残基と同一である候補アミノ酸配列の残基の割合として定義される。整列のための方法及びコンピュータプログラムは、当技術分野において周知である。相同性は、パーセント同一性の計算に依存するが、計算で導入されたギャップ及びペナルティのために値が異なり得ることが理解される。

20

【0372】

2つのアミノ酸配列または2つの核酸の同一性パーセントを決定するために、配列は、最適な比較の目的で整列される（例えば、ギャップは、第2のアミノ酸または核酸配列との最適な整列のために、第1のアミノ酸または核酸配列の配列に導入され得る）。次に、対応するアミノ酸位置またはヌクレオチド位置にあるアミノ酸残基またはヌクレオチドを比較する。第1の配列における位置が、第2の配列における対応する位置と同じアミノ酸残基またはヌクレオチドによって占有される場合には、分子は、その位置にて同一である。2つの配列間のパーセント同一性は、配列によって共有される同一位置の数の関数である（すなわち、同一性% = 同一位置の数 / 位置の総数（例えば、重複する位置）× 100）。一実施形態では、2つの配列は、同じ長さである。

30

【0373】

2つの配列間の同一性パーセントの決定は、数学的アルゴリズムを使用して達成され得る。2つの配列の比較に利用される数学的アルゴリズムの好ましい非限定的な例は、Karlin and Altschul (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 87: 2264-2268、修正されたKarlin and Altschul (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 90: 5873-5877のアルゴリズムである。かかるアルゴリズムは、Altschul, et al. (1990) J. Mol. Biol. 215: 403-410のNBLAST及びXBLASTプログラムに組み込まれる。BLASTヌクレオチド検索は、NBLASTプログラム、スコア=100、ワード長=12を用いて実行され、本発明に包括される核酸分子に相同なヌクレオチド配列を取得することができる。BLASTタンパク質検索は、XBLASTプログラム、スコア=50、ワード長=3を用いて実行され、本発明に包括されるタンパク質分子に相同なアミノ酸配列を取得することができる。比較目的のためのギャップ整列を取得するために、Altschul et al. (1997) N

40

50

uc l. A c i d s R e s. 25:3389-3402に記載されるようにG a p p e d B L A S Tが利用され得る。代替的に、P S I-B l a s tを使用して、分子間の離れた関係を検出する反復検索が実行され得る。B L A S T、G a p p e d B L A S T、及びP S I-B l a s tプログラムを利用する場合、それぞれのプログラム（例えば、X B L A S T及びN B L A S T）のデフォルトパラメータが使用され得る（例えば、n c b i. n l m. n i h. g o vを参照されたい）。配列の比較のために利用される数学的アルゴリズムの別の好ましい非限定的な例は、M y e r s a n d M i l l e r (1988) C o m p u t. A p p l. B i o s c i. 4:11-17のアルゴリズムである。かかるアルゴリズムは、G C G配列整列ソフトウェアパッケージの一部であるA L I G Nプログラム（バージョン2.0）に組み込まれる。アミノ酸配列を比較するためにA L I G Nプログラムを利用する場合、P A M 120重量残基表、ギャップ長ペナルティ12、及びギャップペナルティ4が使用できる。局所配列類似性及び整列の領域を同定するためのさらに別の有用なアルゴリズムは、P e a r s o n a n d L i p m a n (1988) P r o c. N a t l. A c a d. S c i. U. S. A. 85:2444-2448に記載されるようなF A S T Aアルゴリズムである。ヌクレオチドまたはアミノ酸配列を比較するためにF A S T Aアルゴリズムを使用する場合、P A M 120重量残基表は、例えば、k-タプル値2を用いて使用され得る。2つの配列間の同一性パーセントは、ギャップを許容する場合と許容しない場合で、上記と同様の手法を使用して決定され得る。パーセント同一性の計算では、完全一致のみがカウントされる。

10

【0374】

20

「ポリペプチドバリエーション」または「アミノ酸配列バリエーション」という用語は、それらのアミノ酸配列が天然または参照配列とは異なる分子を指す。アミノ酸配列バリエーションは、天然または参照配列と比較して、アミノ酸配列内の特定の位置に置換、欠失、及び／または挿入を有し得る。配列を指す場合の「天然」または「参照」という用語は、比較を行うことができる元の分子を指す相対的な用語である。天然または参照配列は、野生型配列と混同すべきでない。天然配列または分子は、野生型（自然界に見られる配列）を表すことができるが、野生型配列と同一である必要はない。バリエーションは、天然または参照配列と少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約91%、少なくとも約92%、少なくとも約93%、少なくとも約94%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、少なくとも約99.5%、もしくは少なくとも約99.9%のアミノ酸配列同一性（相同性）を保有する。

30

【0375】

ポリペプチドバリエーションは、改変されたアミノ酸配列を有し、いくつかの実施形態では、アゴニストまたはアンタゴニストのいずれかとして機能することができる。バリエーションは、変異誘発、例えば、分散点変異またはトランケーションによって生成され得る。アゴニストは、天然に存在する形態のタンパク質の生物学的活性と実質的に同じまたはサブセットを保持することができる。タンパク質のアンタゴニストは、例えば、目的のタンパク質を含む細胞シグナル伝達カスケードの下流またはその上流のメンバーに競合的に結合することによって、タンパク質の天然に存在する形態の1つ以上の活性を阻害することができる。したがって、特定の生物学的効果は、限られた機能のバリエーションを用いた治療によって誘発することができる。天然に存在する形態のタンパク質の生物学的活性のサブセットを有するバリエーションを用いた対象の治療は、天然に存在する形態のタンパク質を用いた治療と比較して、対象においてより少ない副作用を有し得る。

40

【0376】

アゴニストまたはアンタゴニストのいずれかとして機能するバイオマーカータンパク質のバリエーションは、アゴニストまたはアンタゴニスト活性について本発明に包括されるタンパク質の変異体、例えば、トランケーション変異体のコンビナトリアルライブラリをスクリーニングすることによって同定することができる。一実施形態では、バリエーションの多彩

50

なライブラリは、核酸レベルでのコンビナトリアル変異誘発によって生成され、多彩な遺伝子ライブラリによってコードされる。バリエーションの多様なライブラリは、例えば、合成オリゴヌクレオチドの混合物を遺伝子配列に酵素的にライゲーションして、潜在的なタンパク質配列の縮重セットが個々のポリペプチドとして、代替的により大きな融合タンパク質のセットとして（例えば、ファージディスプレイのために）発現できるようにすることによって生成することができる。縮重オリゴヌクレオチド配列から本発明に包括されるポリペプチドの潜在的なバリエーションのライブラリを作製するために使用することができる様々な方法が存在する。縮重オリゴヌクレオチドを合成するための方法は当技術分野において即知である（例えば、Narang (1983) Tetrahedron 39:3、Itakura et al. (1984) Annu. Rev. Biochem. 53:323、Itakura et al. (1984) Science 198:1056、及びIke et al. (1983) Nucleic Acid Res. 11:477を参照されたい）。

10

【0377】

さらに、本発明に包括されるマーカーに対応するポリペプチドのコード配列の断片のライブラリを使用して、スクリーニング及びその後のバリエーションの選択のためのポリペプチドの多彩な集団を生成することができる。例えば、コード配列断片のライブラリは、ニックキングが分子あたり約1回だけ発生する条件下で、目的のコード配列の二本鎖PCR断片をヌクレアーゼで処理し、二本鎖DNAを変性させ、DNAを再生して二本鎖DNAを形成することによって生成でき、これには、異なるニック生成物からのセンス／アンチセンス対、S1ヌクレアーゼを用いた処理による再形成された二重鎖からの一本鎖部分の除去、及び得られた断片ライブラリの発現ベクターへのライゲーションが含まれる。この方法により、目的のタンパク質の様々なサイズのアミノ末端及び内部断片をコードする発現ライブラリを導出することができる。

20

【0378】

点変異またはトランケーションによって作製されたコンビナトリアルライブラリの遺伝子産物をスクリーニングするため、及び選択された特性を有する遺伝子産物についてcDNAライブラリをスクリーニングするためのいくつかの技術が当技術分野において即知である。大規模な遺伝子ライブラリをスクリーニングするためにハイスループット分析に適した最も広く使用されている技術には、遺伝子ライブラリを複製可能な発現ベクターにクローニングすること、得られたベクターのライブラリで適切な細胞を形質転換すること、及び所望する活性の検出が、その産物が検出された遺伝子をコードするベクターの単離を容易にする条件下でコンビナトリアル遺伝子を発現することが含まれる。ライブラリ内の機能的変異体の頻度を高める技術である再帰的アンサンブル変異誘発（REM）をスクリーニングアクセシビリティと組み合わせて使用して、本発明に包括されるタンパク質のバリエーションを同定することができる（Arkin and Yourvan (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 89:7811-7815、及びDelgrave et al. (1993) Prot. Engin. 6:327-331）。

30

【0379】

いくつかの実施形態では、「バリエーション模倣物」が提供される。本明細書で使用される場合、「バリエーション模倣物」という用語は、活性化された配列を模倣するであろう1つ以上のアミノ酸を含むバリエーションを指す。例えば、グルタメートは、ホスホスレオニン及び／またはホスホセリンの模倣物として機能することができる。代替的に、バリエーション模倣物は、不活性化をもたらすか、または模倣物を含む不活性化生成物をもたらすことができ、例えば、フェニルアラニンは、チロシンの不活性化置換として作用することができるか、またはアラニンは、セリンの不活性化置換として機能することができる。アミノ酸配列は、天然に存在するアミノ酸を含むことができ、それ自体は、タンパク質、ペプチド、ポリペプチド、またはそれらの断片であることを見なすことができる。代替的に、本発明に包括される薬剤は、天然及び非天然の両方に存在するアミノ酸を含むことができる。非天然に存在するアミノ酸には、これらに限定されないが、カルボニル基、またはアミノオキシ基、ま

40

50

たはヒドラジド基、またはセミカルバジド基、またはアジド基を含むアミノ酸が含まれる。

【0380】

アミノ酸配列に適用される「相同体」という用語は、第2の種の第2の配列と実質的な同一性を有する他の種の対応する配列を意味する。

【0381】

「類似体」という用語は、1つ以上のアミノ酸の改変、例えば、親ポリペプチドの特性を依然として維持しているアミノ酸残基の置換、追加、または欠失によって異なるポリペプチドバリエーションを含むことを意味する。

【0382】

「誘導体」という用語は、「バリエーション」という用語と同義語として使用され、参照分子または開始分子に対して何らかの方法で修飾または変更された分子を指す。本発明は、バリエーション及び誘導体を含むアミノ酸系であるいくつかの種類の化合物及び／または組成物を企図する。これらには、置換、挿入、欠失、及び共有結合のバリエーションならびに誘導体が含まれる。したがって、本発明の範囲内に含まれるのは、置換、挿入、追加、欠失、及び／または共有結合修飾を含む薬剤である。ペプチドまたはタンパク質のアミノ酸配列のカルボキシ及びアミノ末端領域に位置するアミノ酸残基は、任意選択に欠失させて、短縮配列を提供することができる。特定のアミノ酸（例えば、C末端またはN末端残基）は、配列の使用に応じて、例えば、可溶性であるか、または固体支持体に連結されたより大きな配列の一部としての配列の発現など、代替的に欠失させることができる。

【0383】

タンパク質を指す場合の「置換バリエーション」は、天然または参照配列における少なくとも1つのアミノ酸残基が除去され、同じ位置でのその場所に異なるアミノ酸が挿入されているものである。置換は、分子内の1つのアミノ酸のみが置換されている場合のような単一であり得るか、同じ分子内で2つ以上のアミノ酸が置換されている場合のような複数であり得る。一例では、本発明に包括されるポリペプチドにおけるアミノ酸は、同様の構造的及び／または化学的特性を有する別のアミノ酸、例えば、保存的アミノ酸置換で置換される。本明細書で使用される場合、「保存的アミノ酸置換」という用語は、配列内に通常存在するアミノ酸を、関与する残基の同様のサイズ、電荷、極性、溶解性、疎水性、親水性、及び／または両親媒性の異なるアミノ酸で置換することを指す。保存的置換の例には、アラニン、プロリン、フェニルアラニン、トリプトファン、イソロイシン、バリン、ロイシン、及びメチオニンなどの非極性（疎水性）残基の別の非極性残基への置換が含まれる。同様に、保存的置換の例には、アルギニンとリジンとの間、グルタミンとアスパラギンとの間、及びグリシンとセリンとの間など、ある極性（親水性）残基の別の残基への置換が含まれる。さらに、リシン、アルギニン、もしくはヒスチジンなどの塩基性残基を別の残基に置換すること、またはアスパラギン酸もしくはグルタミン酸などのある酸性残基を別の酸性残基に置換することは、保存的置換の追加の例である。「非保存的置換」では、これらのクラスのあるメンバーを別のクラスに交換する必要がある。非保存的置換の例には、イソロイシン、バリン、ロイシン、アラニン、メチオニンなどの非極性（疎水性）アミノ酸残基の、システイン、グルタミン、グルタミン酸またはリジンなどの極性（親水性）残基、及び／または非極性残基の場合は極性残基への置換が含まれる。アミノ酸置換は、当技術分野で周知の遺伝的または化学的方法を使用して生成することができる。遺伝的方法には、部位特異的変異誘発、PCR、遺伝子合成などが含まれ得る。化学修飾などの遺伝子工学以外の方法によってアミノ酸の側鎖基を改変する方法もまた有用であり得ることが企図される。

【0384】

タンパク質を指す場合の「挿入バリエーション」という用語は、天然または開始配列における特定の位置でアミノ酸に直接的に隣接して挿入された1つ以上のアミノ酸を有するものである。本明細書で使用される場合、「隣接」という用語は、開始もしくは参照アミノ酸のアルファカルボキシまたはアルファアミノ官能基のいずれかに接続されている隣接

アミノ酸を指す。対照的に、タンパク質を指す場合の「欠失バリエーション」という用語は、天然または開始アミノ酸配列における1つ以上のアミノ酸を欠失したものである。通常、欠失バリエーションは、分子の特定の領域内で1つ以上のアミノ酸が欠失している。

【0385】

「誘導体」という用語には、有機タンパク質または非タンパク質誘導体化剤による1つ以上の修飾、及び翻訳後修飾を含む、天然または参照タンパク質のバリエーションが含まれる。共有結合修飾は、タンパク質の標的アミノ酸残基を、選択された側鎖もしくは末端残基と反応することができる有機誘導体化剤と反応させることによって、または選択された組換え宿主細胞で機能する翻訳後修飾のメカニズムを利用することによって従来的に導入される。得られた共有結合誘導体は、生物学的活性、イムノアッセイ、または組換え糖タンパク質の免疫親和性精製のための抗タンパク質抗体の調製に重要な残基を同定することを目的としたプログラムにおいて有用である。かかる修正は当該技術分野の範囲内であり、過度の実験を伴わずに実行される。

【0386】

特定の翻訳後修飾は、発現したポリペプチドに対する組換え宿主細胞の作用の結果である。グルタミル及びアスパラギン残基は、しばしば翻訳後脱アミド化されて、対応するグルタミン及びアスパルチル残基となる。代替的に、これらの残基は、弱酸性条件下で脱アミド化される。これらの残基のいずれの形態も、本発明に従って使用されるタンパク質に存在することができる。他の翻訳後修飾には、プロリン及びリジンのヒドロキシル化、セリルまたはスレオニル残基のヒドロキシル基のリン酸化、リジン、アルギニン、及びヒスチジン側鎖のアルファアミノ基のメチル化が含まれる (T. E. Creighton, *Proteins: Structure and Molecular Properties*, W. H. Freeman & Co., San Francisco, pp. 79-86 (1983))。

【0387】

いくつかの実施形態では、異種ポリペプチドで修飾されたポリペプチド及び／または非ポリペプチド修飾などの共有結合で修飾されたポリペプチド (例えば、融合タンパク質) が提供される。例えば、共有誘導体は詳細には、本発明に包括されるタンパク質が非タンパク質性ポリマーに共有結合している融合分子を含む。非タンパク質性ポリマーは、通常、親水性合成ポリマー (すなわち、実際には自然界に見られないポリマー) である。しかしながら、自然界に存在し、組換えまたはインビトロ法によって生成されるポリマーは、自然界から単離されたポリマーと同様に有用である。親水性ポリビニルポリマー、例えば、ポリビニルアルコール及びポリビニルピロリドン、は、本発明の範囲内に含まれる。特に有用なのは、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール (PEG) などのポリビニルアルキレンエーテルである。タンパク質は、米国特許第4,640,835号、同第4,496,689号、同第4,301,144号、同第4,670,417号、同第4,791,192号、または同第4,179,337号に記載されている様式で、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、またはポリオキシアルキレンなどの様々な非タンパク質性ポリマーに連結することができる。融合分子は、他の生物学的に活性な分子またはリンカーに共有結合している本発明に包括されるタンパク質をさらに含むことができる。

【0388】

「キメラタンパク質」または「融合タンパク質」という用語は、異種ポリペプチド (例えば、バイオマーカーポリペプチド以外のポリペプチド) に作動可能に連結された本発明に包括されるポリペプチドに対応するポリペプチドの全てまたは一部 (好ましくは生物学的に活性な部分) を含むポリペプチドを指す。融合タンパク質内で、「作動可能に連結された」という用語は、本発明に包括されるポリペプチド及び異種ポリペプチドが互いにインフレームで融合されることを示すことを意図している。異種ポリペプチドは、本発明に包括されるポリペプチドのアミノ末端またはカルボキシル末端に融合させることができる。

。

10

20

30

40

50

【0389】

1つの有用な融合タンパク質は、本発明に包括されるマーカーに対応するポリペプチドがGST配列のカルボキシル末端に融合しているGST融合タンパク質である。かかる融合タンパク質は、本発明に包括される組換えポリペプチドの精製を容易にすることができる。別の実施形態では、融合タンパク質は、異種シグナル配列、免疫グロブリン融合タンパク質、毒素、または他の有用なタンパク質配列を含む。本発明に包括されるキメラ及び融合タンパク質は、標準的な組換えDNA技術によって生成することができる。別の実施形態では、融合遺伝子は、自動化されたDNAシンセサイザーを含む従来の技術によって合成することができる。代替的に、遺伝子断片のPCR増幅は、アンカープライマーを使用して実行でき、これは、2つの連続する遺伝子断片間に相補的なオーバーハングを生じさせ、その後、アニーリング及び再増幅して、キメラ遺伝子配列を生成することができる（例えば、Ausubelら、上記）。さらに、すでに融合部分をコードする多くの発現ベクター（例えば、GSTポリペプチド）が市販されている。本発明に包括されるポリペプチドをコードする核酸は、融合部分が本発明に包括されるポリペプチドにインフレームで連結されるように、かかる発現ベクターにクローン化することができる。

10

【0390】

シグナル配列を使用して、分泌されたタンパク質または他の目的のタンパク質の分泌及び単離を容易にすることができる。シグナル配列は通常、1つ以上の切断事象において、分泌中に成熟タンパク質から一般的に切断される疎水性アミノ酸のコアによって特徴付けられる。かかるシグナルペプチドは、それらが分泌経路を通過する際に成熟タンパク質からのシグナル配列の切断を可能にするプロセッシング部位を含む。したがって、本発明は、シグナル配列を有する記載のポリペプチド、ならびにシグナル配列がタンパク質分解的に切断されたポリペプチド（すなわち、切断産物）を包含する。一実施形態では、シグナル配列をコードする核酸配列は、発現ベクターにおいて、通常は分泌されないか、または単離が困難なタンパク質などの目的のタンパク質に作動可能に連結され得る。シグナル配列は、発現ベクターが形質転換される真核生物宿主からのようなタンパク質の分泌を指示し、シグナル配列は、その後または同時に切断される。次に、タンパク質は、当技術分野で認識される方法によって細胞外培地から容易に精製することができる。代替的に、シグナル配列は、GSTドメインなどで精製を容易にする配列を使用して目的のタンパク質に連結することができる。

20

30

【0391】

タンパク質を指す場合の「特徴」という用語は、分子の別個のアミノ酸配列系成分として定義される。本発明に包括されるタンパク質の特徴には、表面発現、局所的立体構造形状、折り畳み、ループ、半ループ、ドメイン、半ドメイン、部位、末端、またはそれらの任意の組み合わせが含まれる。例えば、タンパク質を指すときの「表面発現」という用語は、最も外側の表面に現れるタンパク質のポリペプチド系成分を指す。タンパク質に言及する場合の「局所的立体構造形状」という用語は、タンパク質の定義可能な空間内に位置するタンパク質のポリペプチド系構造的発現を指す。タンパク質を指す場合の「折り畳み」という用語は、エネルギー最小化の際に結果として生じるアミノ酸配列の立体構造を指す。折り畳みは、折り畳みプロセスの二次または三次レベルで生じ得る。二次レベルの折り畳みの例には、ベータシート及びアルファヘリックスが含まれる。三次折り畳みの例には、エネルギー力の凝集または分離によって形成されたドメイン及び領域が含まれる。この方法で形成された領域には、疎水性及び親水性ポケットなどが含まれる。タンパク質立体構造に関連する「ターン」という用語は、ペプチドまたはポリペプチドの骨格の方向を改変する屈曲を指し、1つ、2つ、3つ、またはそれ以上のアミノ酸残基を含み得る。タンパク質に関連する「ループ」という用語は、ペプチドまたはポリペプチドの骨格の方向を逆転させ、4つ以上のアミノ酸残基を含むペプチドまたはポリペプチドの構造的特徴を指す（Oliva et al. (1997) J. Mol. Biol. 266: 814-830）。タンパク質を指す場合の「半ループ」という用語は、それが由来するループとして存在するアミノ酸の数の少なくとも半分を有する同定されたループの一部を指す。ル

40

50

ープが常に偶数のアミノ酸残基を含むとは限らないことが理解される。したがって、ループに奇数のアミノ酸が含まれているか、または含まれていると同定された場合、奇数ループの半ループは、ループの整数部分または次の整数部分を含む（ループのアミノ酸数／2＋／－0.5アミノ酸）。例えば、7アミノ酸ループとして同定されたループは、3アミノ酸または4アミノ酸の半ループを生成し得る（ $7/2 = 3.5$ ＋／－0.5は3または4である）。タンパク質を指す場合の「ドメイン」という用語は、1つ以上の同定可能な構造的または機能的特徴または特性（例えば、結合能力及び／またはタンパク質間相互作用の部位として機能する）を有するポリペプチドのモチーフを指す。タンパク質を指す場合の「半ドメイン」という用語は、それが由来するドメインとして存在する少なくとも半分の数のアミノ酸を有する同定されたドメインの一部を指す。それはドメインが必ずしも偶数のアミノ酸残基を含むとは限らないことが理解される。したがって、ドメインに奇数のアミノ酸が含まれているか、または含まれていると同定された場合、奇数のドメインの半ドメインは、ドメインの整数部分または次の整数部分を含む（ドメインのアミノ酸数／2＋／－0.5アミノ酸）。例えば、7アミノ酸ドメインとして同定されたドメインは、3アミノ酸または4アミノ酸の半ドメインを生成し得る（ $7/2 = 3.5$ ＋／－0.5は3または4である）。サブドメインは、ドメインまたは半ドメイン内で同定され得ることも理解され、これらのサブドメインは、それらが由来するドメインまたは半ドメインにおいて同定されるすべての構造的または機能的特性よりも少数を保有する。本明細書のドメインタイプのいずれかを含むアミノ酸は、ポリペプチドの骨格に沿って隣接する必要がないことも理解される（すなわち、非隣接アミノ酸は、構造的に折り畳まれ、ドメイン、半ドメイン、またはサブドメインを生成することができる）。アミノ酸系の実施形態に関連する「部位」という用語は、「アミノ酸残基」及び「アミノ酸側鎖」と同義的に使用される。部位は、本発明に包括されるアミノ酸系分子内で修飾、操作、改変、誘導体化、もしくは変化させることができるペプチドまたはポリペプチド内の位置を表す。タンパク質を指す場合の「末端（termini）」または「末端（terminus）」という用語は、ペプチドまたはポリペプチドの端を指す。かかる端は、ペプチドもしくはポリペプチドの最初または最後の部位に限定されるのではなく、末端領域に追加のアミノ酸を含むことができる。本発明に包括されるポリペプチド系分子は、N末端（すなわち、遊離アミノ基（NH₂）を有するアミノ酸で終結する）、及びC末端（すなわち、遊離カルボキシル基（COOH）を有するアミノ酸で終結する）の両方を有するものとして特徴付けることができる。本発明に包括されるタンパク質は、いくつかの事例において、ジスルフィド結合、または非共有結合的な力、例えば、多量体もしくはオリゴマーなどによって一緒にもたらされた複数のポリペプチド鎖から構成される。これらのタンパク質は、複数のN-及びC-末端を有する。代替的に、ポリペプチドの末端は、事例によっては、有機複合などの非ポリペプチド系部分で開始または終了するように修飾することができる。

【0392】

特徴のいずれかが本発明に包括される分子の成分として同定または定義されていると、これらの特徴のいくつかの操作及び／または修飾のいずれかは、移動、交換、反転、欠失、ランダム化、または複製によって実行することができる。さらに、それは、特徴の操作が、本発明に包括される分子への修飾と同じ結果をもたらすことができることが理解される。例えば、ドメインの欠失を伴う操作は、全長よりも短い分子をコードするように核酸を修飾するのと同じように、分子の長さの改変をもたらすであろう。改変及び操作は、部位特異的変異誘発などの当技術分野で即知である方法によって達成することができる。

【0393】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される薬剤は、同位体である1つ以上の原子を含むことができる。本明細書で使用される場合、「同位体」という用語は、重水素同位体などの1つ以上の追加の中性子を有する化学元素を指す。

【0394】

3. 抗体薬剤

別の態様では、抗体薬剤、ならびにそのバリエーション及び／または抗原結合断片は、本発

明に包括される。

【0395】

a. 抗体組成物

「抗体」または「Ab」という用語は、広範な意味で使用され、詳細には、これらに限定されないが、全抗体、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、多重特異的抗体（例えば、少なくとも2つの無傷抗体、三重特異的、またはより高い多重特異的な抗体から形成された二重特異的抗体）、抗体断片、二重特異性抗体、抗体バリエーション、及び他のペプチドの一部であるか、または他のペプチドに関連する抗体由来結合ドメインを含む。抗体は主に、アミノ酸系分子であるが、1つ以上の修飾（これらに限定されないが、糖部分、蛍光部分、化学タグなどの付加を含む）を含むこともできる。いくつかの事例では、抗体は、非アミノ酸系分子を含むことができる。本発明に包括される抗体は、天然に存在するか、または生物工学によって生成され得る。

10

【0396】

いくつかの実施形態では、抗体は、重及び軽可変ドメインならびにFc領域を含み得る。「天然抗体」という用語は、2つの同一の軽（L）鎖及び2つの同一の重（H）鎖から構成される、通常約150,000ダルトンのヘテロ四量体糖タンパク質を指す。各軽鎖が1つの共有ジスルフィド結合により重鎖に連結している一方で、ジスルフィド結合の数は、異なる免疫グロブリンアイソタイプ（例えば、IgG、IgA、IgE、IgM）の重鎖間で異なる。各重及び軽鎖は、規則的間隔の鎖内ジスルフィド架橋も有する。各重鎖は、一端に可変ドメイン（VH）を有し、その後いくつかの定常ドメインが続く。各軽鎖は、一方の端に可変ドメイン（VL）を有し、その他方の端に定常ドメインを有し、軽鎖の定常ドメインは、重鎖の第1の定常ドメインと整列し、軽鎖の可変ドメインは、重鎖の可変ドメインと整列している。抗体の2つの重鎖の重鎖の残りの定常ドメインは、抗体の断片結晶化可能（Fc）領域で構成される。抗体のテイル領域におけるFc領域は、Fc受容体と称される細胞表面受容体及び補体系のいくつかのタンパク質と相互作用する。

20

【0397】

「軽鎖」という用語は、定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、カッパ及びラムダと称される2つの明確に異なる種類のうちの1つに割り当てられた任意の脊椎動物種からの抗体の構成成分を指す。それらの重鎖の定常ドメインのアミノ酸配列に応じて、抗体は、異なるクラスに割り当てることができる。無傷抗体の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にさらに分割され得る。

30

【0398】

「可変ドメイン」という用語は、抗体間で配列が大きく異なり、その特定の抗原に対する各特定の抗体の結合性及び特異性において使用される、抗体の重及び軽鎖上の両方の特定の抗体ドメインを指す。例えば、「VH」という用語は「重鎖可変ドメイン」を指し、「VL」という用語は「軽鎖可変鎖」を指す。可変ドメインは、超可変領域で構成される。「超可変領域」という用語は、抗原結合に参与するアミノ酸残基を含む可変ドメイン内の領域を指す。これらの領域は、配列が超可変性であり、及び／または構造的に定義されたループを形成する。超可変性領域内に存在するアミノ酸は、抗体の抗原結合部位の一部となる相補性決定領域（CDR）の構造を決定する。概して、抗体は、6つのHVRを含み、3つがVHにあり（H1、H2、H3）、3つがVLにある（L1、L2、L3）。天然抗体において、H3及びL3は、これらの6つのHVRのうちで最も高い多様性を呈し、特にH3が、抗体に優れた特異性を与える上で特有の役割を果たすと考えられている（例えば、Xu et al. (2000) Immunity 13, 37-45、Johnson and Wu (2003) Meth. Mol. Biol. 248:1-25を参照されたい）。「CDR」という用語は、その標的抗原またはエピトープと相補的な構造を含む抗体の領域を指す。抗原と相互作用しない可変ドメインの他の部分は、フレームワーク（FW）領域と称される。抗原結合部位（抗原結合部位またはパラトープとして

40

50

も即知である)は、特定の抗原と相互作用するために必要なアミノ酸残基を含む。抗原結合部位を構成する正確な残基は通常、結合した抗原との共結晶学によって解明されるが、他の抗体との比較に基づく計算的な評価も使用できる (Strohl, W. R. Therapeutic Antibody Engineering. Woodhead Publishing, Philadelphia PA. 2012. Ch. 3, p 47-54)。CDRを構成する残基の決定には、これらに限定されないが、Kabat (Wu et al. (1970) JEM 132:211-250; Kabat et al. (1992), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Edition, U. S. Department of Health and Human Services; Johnson et al. (2000) Nucl. Acids Res. 28:214-218)、Chothia (Chothia and Lesk (1987) J. Mol. Biol. 196:901; Chothia et al. (1989) Nature 342:877; Al-Lazikani et al. (1997) J. Mol. Biol. 273:927-948)、Lefranc (Lefranc et al. (1995) Immunome Res. 1:3)、Honegger (Honegger and Pluckthun (2001) J. Mol. Biol. 309:657-670)、及びMacCallum (MacCallum et al. (1996) J. Mol. Biol. 262:732)によって教示されるものを含む、番号付けスキームの使用を含めることができる。

【0399】

VHドメイン及びVLドメインの各々は、3つのCDRを有する。VL CDRは、可変ドメインポリペプチドに沿ってN-末端からC-末端に移動する場合に生じる順序で、本明細書ではCDR-L1、CDR-L2、及びCDR-L3と称される。VH CDRは、可変ドメインポリペプチドに沿ってN-末端からC-末端に移動する場合に生じる順序で、本明細書ではCDR-H1、CDR-H2、及びCDR-H3と称される。CDR-H3を除いて、各CDRは標準的な構造を支持しており、これは、抗体間で配列及び長さが大きく変化するし得るアミノ酸配列を含み、抗原結合ドメインに様々な三次元構造をもたらす (Nikoloudis et al. (2014) Peer J. 2:e456)。いくつかの事例では、CDR-H3は、関連する抗体のパネル間で分析して、抗体の多様性を評価することができる。CDR配列を決定する様々な方法が当技術分野で即知であり、既知の抗体配列に適用することができる (Strohl, W. R. Therapeutic Antibody Engineering. Woodhead Publishing, Philadelphia PA. 2012. Ch. 3, p 47-54)。

【0400】

いくつかの実施形態では、抗体断片及びバリエーションは、無傷抗体の任意の部分を含むことができる。「抗体断片」及び「抗体バリエーション」という用語はまた、特定の抗原と結合して複合体を形成することによって抗体のように作用する任意の合成または遺伝子操作されたタンパク質／ポリペプチドを含む。いくつかの実施形態では、抗体断片及びバリエーションは、無傷抗体からの抗原結合領域を含む。抗体断片の例には、これらに限定されないが、Fab、Fab'、F(ab')₂、及びFv断片；Fd、二重特異性抗体；胞内抗体、直鎖状抗体；一本鎖抗体分子、例えば、一本鎖可変断片 (scFv)；及び抗体断片から形成された多特異的抗体などが含まれる。構造に関係なく、抗体断片またはバリエーションは、親全長抗体によって認識されるのと同じ抗原と結合する。

【0401】

野生型抗体の限定的なタンパク質分解によって生成される抗体断片は、タンパク質分解性抗体断片と称される。これらには、限定されないが、Fab断片、Fab'断片、及びF(ab')₂断片が含まれる。抗体のパロイン消化は、それぞれが単一の抗原結合部位を有する、「Fab」断片と称される2つの同一の抗原結合断片を生成する。残留する「

F c」断片がさらに生成され、その名前は、容易に結晶化する能力を反映する。ペプシンまたはフィシン処理により、2つの抗原結合部位を有しながら抗原に架橋することができる F (a b ')₂ 断片が得られる。概して、F (a b ')₂ 断片は、2つの「アーム」を含み、その各々が共通の抗原に指向し、特異的に結合する可変領域を含む。2つの F a b ' 分子は、重鎖のヒンジ領域で鎖間ジスルフィド結合によって結合されており、F a b ' 分子は、同じ（二価）または異なる（二重特異性）エピトープに指向することができる。本明細書で使用される場合、「F a b」断片は、F a b 及びヒンジ領域を介する重鎖の追加部分を含む単一の抗結合ドメインを含む。本発明に包括される化合物及び／または組成物は、これらの断片のうちの1つ以上を含むことができる。

【0402】

「F v」という用語は、完全な抗原認識及び抗原結合部位を含む抗体断片を指す。これらの領域は、緊密な非共有結合性会合にある1つの重鎖可変ドメイン及び1つの軽鎖可変ドメインの二量体からなる。F v断片は、タンパク質分解性切断によって生成することができるが、大部分が不安定である。安定したF v断片を生成するための当技術分野で即知である組換え方法は、典型的には、軽鎖可変ドメイン及び重鎖可変ドメインの間に柔軟なリンカーを挿入するか（一本鎖F v (s c F v を形成するために）、または重及び軽鎖可変ドメインの間にジスルフィド架橋を導入することを介する（Strohl, W. R. Therapeutic Antibody Engineering. Woodhead Publishing, Philadelphia PA. 2012. Ch. 3, p 46-47）。

【0403】

「一本鎖F v」または「s c F v」という用語は、VH及びVL抗体ドメインの融合タンパク質を指し、これらのドメインは、柔軟なペプチドリンカーによって単一のポリペプチド鎖と一緒に連結されている。いくつかの実施形態では、F vポリペプチドリンカーは、s c F vが抗原結合に望ましい構造を形成することが可能になる。いくつかの実施形態では、VH及びVLドメインは、10～30アミノ酸残基のペプチドによって連結され得る。いくつかの実施形態では、s c F vは、ファージディスプレイ、酵母ディスプレイ、または他のディスプレイ方法と組み合わせて利用され、それらは、表面メンバー（例えば、ファージコートタンパク質）と関連して発現し、特定の抗原に対する高親和性ペプチドの同定に使用できる。いくつかの実施形態では、「一本鎖抗体」という用語は、2つの一本鎖抗体（その各々が異なるエピトープに指向され得る）がジスルフィド結合によって一緒に連結されているジスルフィド連結F v (d s F v) をさらに含むことができるが、これらに限定されない。分子遺伝学を使用して、2つのs c F vは、リンカードメインによって分離された単一のポリペプチドをタンデムに操作することができ、「タンデムs c F v」(t a s c F v) と称される。2つの異なるs c F vの遺伝子を用いてt a s c F vを構築すると、「二重特異的一本鎖可変断片」(b i s - s c F v) が得られる（Nelson (2010) Mabs 2: 77-83）。マキシボディ（IgGのFc (CH2-CH3ドメインのアミノ末端に融合した二価s c F v) も含むことができる。

【0404】

いくつかの実施形態では、抗体は、修飾されたFc領域を含むことができる。非限定的な例として、修飾されたFc領域は、米国特許公開第US 2015-0065690号に記載される方法によって作製され得るか。またはいずれかの範囲であり得る。

【0405】

「ポリクローナル抗体」という用語は、多くのエピトープを有するタンパク質に対する免疫原性応答で生成される抗体を含む。したがって、ポリクローナル抗体の組成物（例えば、血清）は、タンパク質内の同じ及び異なるエピトープに指向する様々な異なる抗体を含む。ポリクローナル抗体を生成するための方法は当技術分野で即知である（例えば、Cooper et al., Section III of Chapter 11: Short Protocols in Molecular Biology, 2nd Ed., Ausubel et al., eds., John Wiley and S

10

20

30

40

50

ons, New York, 1992, 11-37~11-41頁を参照されたい)。

【0406】

対照的に、「モノクローナル抗体」という用語は、実質的に同種の細胞（またはクローン）の集団から得られる抗体を指し、すなわち、集団を構成する個々の抗体は、モノクローナル抗体の生成中に生じ得る想定されるバリエーションを除いて、同一であり、及び／または抗原の同じ特定のエピトープと結合し、かかるバリエーションは一般に少量で存在する。異なる決定基（エピトープ）に対して指向される異なる抗体を典型的に含むポリクローナル抗体調製物とは対照的に、各モノクローナル抗体は、抗原上の単一の決定基に対して指向される。「モノクローナル」という修飾語は、実質的に同種の抗体集団から得られるという抗体の特徴を示し、任意の特定の方法による抗体の産生を必要とするものと解釈されるべきではない。モノクローナル抗体には、詳細には、重鎖及び／または軽鎖の一部が、特定の種に由来するかまたは特定の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体における対応する配列と同一または同種であるが、鎖（複数可）の残りが、別の種に由来するかまたは別の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体における対応する配列と同一または同種である、「キメラ」抗体（免疫グロブリン）、ならびにかかる抗体の断片が含まれる。

10

【0407】

「抗体バリエーション」という用語は、修飾された抗体（天然または開始抗体に関連して）または構造及び／または機能において天然または開始抗体に類似する生体分子を指し、天然または開始抗体（例えば、抗体模倣物）と比較した場合のアミノ酸配列、組成、または構造のいくつかの差異が含まれる。抗体バリエーションは、天然抗体と比較して、そのアミノ酸配列、組成、または構造を改変することができる。抗体バリエーションには、限定されないが、改変されたアイソタイプを伴う抗体（例えば、IgA、IgD、IgE、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4の、またはIgM）、ヒト化バリエーション、最適化されたバリエーション、多特異的抗体バリエーション（例えば、二重特異性的バリエーション）、及び抗体断片が含まれる。

20

【0408】

いくつかの実施形態では、本発明に包括される抗体は、抗体融合タンパク質を含むことができる。本明細書で使用される場合、「抗体融合タンパク質」という用語は、同じもしくは異なる特異性を有する、同じまたは異なる天然抗体、一本鎖抗体、あるいは抗体断片セグメントのうちの2つ以上が連結される、組換えにより生成された抗原結合分子である。融合タンパク質の原子価は、融合タンパク質が抗原またはエピトープに対して有する結合アームまたは部位の総数すなわち、一価、二価、三価、または多価を示す。抗体融合タンパク質の多価性は、抗原との結合において複数の相互作用を利用できることを意味し、したがって、抗原との結合の能力を増強する。特異性は、抗体融合タンパク質が結合可能な異なる抗原またはエピトープの数、すなわち、単一特異的、二重特異的、三重特異的、多重特異的などを示す。これらの定義を使用すると、例えば、IgGなどの天然抗体は、2つの結合アームを有するため二価であるが、1つの抗原と結合するため単一特異的である。単一特異的な多価融合タンパク質は、エピトープに対して1つを超える結合部位を有するが、同じ抗原上の同じエピトープ、例えば、同じ抗原と反応する2つの結合部位を有する二重特異性抗体とのみ結合する。融合タンパク質は、異なる抗体成分の多価もしくは多重特異的な組み合わせ、または同じ抗体成分の複数コピーを含むことができる。融合タンパク質は、治療剤をさらに含むことができる。かかる融合タンパク質に好適な治療剤の例には、免疫調節剤（「抗体-免疫調節剤融合タンパク質」）及び毒素（「抗体-毒素融合タンパク質」）が含まれる。1つの好ましい毒素は、リボヌクレアーゼ（RNase）、好ましくは組換えRNaseを含む。

30

40

【0409】

いくつかの実施形態では、本発明に包括される抗体は、多重特異性抗体を含むことができる。本明細書で使用される場合、「多重特異性抗体」という用語は、複数のエピトープと結合する抗体を指す。本明細書で使用される場合、「マルチボディ」または「多重特異

50

性抗体」という用語は、2つ以上の可変領域が異なるエピトープと結合する抗体を指す。エピトープは、同じまたは異なる標的上にあり得る。一実施形態では、多重特異性抗体は、PCT公開第WO2011/109726号及び米国特許公開第2015-0252119号に記載される方法によって生成及び最適化することができる。これらの抗体は、高い特異性及び高い親和性を伴って複数の抗原と結合することができる。いくつかの実施形態では、多重特異性抗体は、二重特異性抗体である。本明細書で使用される場合、「二重特異性抗体」という用語は、同じまたは異なる抗原上の2つの異なるエピトープと結合することが可能な抗体を指す。一態様では、二重特異性抗体は、2つの異なる抗原と結合することが可能である。かかる抗体は典型的には、少なくとも2つの異なる抗体からの抗原結合領域を含む。例えば、二重特異性モノクローナル抗体(BsMAb、BsAb)は、2つの異なるモノクローナル抗体の断片からなる人工タンパク質であるため、BsAbは2つの異なるタイプの抗原と結合できる。二重特異性抗体は、Rietz et al. (2012) Cancer Immun. 12:12-18、Marvin et al. (2005) Acta Pharmacol. Sinica 26:649-658、及びSchaefer et al. (2011) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 108:11187-11192に記載されるもののうちのいずれかを含むことができる。「三機能二重特異性」抗体と称される新世代のBsMAbが開発されている。これらは、2つの異なる抗体からそれぞれ1つずつ、2つの重鎖及び2つの軽鎖で構成されており、2つのFab領域(アーム)は2つの抗原に対して指向しており、Fc領域(フット)は2つの重鎖を含み、第3の結合部位を形成する。

10

20

【0410】

いくつかの実施形態では、本発明に包括される組成物は、抗ペプチド抗体を含むことができる。本明細書で使用される場合、「抗ペプチド抗体」という用語は、それが由来するタンパク質(例えば、本発明に包括される標的タンパク質)のいくつか(好ましくは1つ)の単離されたエピトープに対応する短い(通常は5~20アミノ酸)免疫原性ポリペプチドに対する体液性応答において生成される「単一特異性抗体」を指す。複数の抗ペプチド抗体は、タンパク質の特定の部分、すなわち、少なくとも1つ、好ましくは1つのみのエピトープを含むアミノ酸配列に指向する様々な異なる抗体を含む。抗ペプチド抗体を生成するための方法は当技術分野で即知である(例えば、Cooper et al., Section III of Chapter 11: Short Protocols in Molecular Biology, 2nd Ed., Ausubel et al., eds., John Wiley and Sons, New York, 1992, 11-42~11-46頁を参照されたい)。

30

【0411】

いくつかの実施形態では、本発明に包括される抗体は、二重特異性抗体を含むことができる。本明細書で使用される場合、「二重特異性抗体」という用語は、2つの抗原結合部位を有する小さな抗体断片を指す。二重特異性抗体は、同じポリペプチド鎖内の軽鎖可変ドメインVLに接続された重鎖可変ドメインVHを含む。同じ鎖上の2つのドメイン間での対合を可能にするには短すぎるリンカーを使用することによって、ドメインを別の鎖の相補的ドメインと対合させ、2つの抗原結合部位を生成することができる。二重特異性抗体は、例えば、欧州特許第404,097号、WO93/11161、及びHollinger et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 90:6444-6448にさらに詳述されている。

40

【0412】

いくつかの実施形態では、本発明に包括される抗体は、細胞内抗体を含むことができる。本明細書で使用される場合、「細胞内抗体」という用語は、それが生成される細胞から分泌されないが、代わりに1つ以上の細胞内タンパク質を標的とする抗体の形態を指す。細胞内抗体は、細胞内輸送、転写、翻訳、代謝プロセス、増殖シグナル伝達、及び細胞分裂を含むがこれらに限定されない多数の細胞プロセスに影響を与えるために使用することができる。いくつかの実施形態では、本発明に包括される方法は、細胞内抗体系療法を含

50

むことができる。いくつかのかかる実施形態では、本明細書に開示される可変ドメイン配列及び／またはCDR配列は、細胞内抗体系療法のための1つ以上の構築物に組み込むことができる。例えば、細胞内抗体は、1つ以上の糖化細胞内タンパク質を標的にすることができるか、または1つ以上の糖化細胞内タンパク質と代替的なタンパク質との間の相互作用を調節することができる。哺乳動物細胞の異なる区画における細胞内抗体の細胞内発現は、内因性分子の機能の遮断または調節を可能にする (Biocca et al. (1990) EMBO J. 9:101-108、Colby et al. (2004) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 101:17616-17621)。細胞内抗体は、タンパク質の折り畳み、タンパク質-タンパク質、タンパク質-DNA、タンパク質-RNA相互作用、及びタンパク質修飾を改変することができる。それらは、表現型ノックアウトを誘導し、標的抗原と直接的に結合することにより、その細胞内輸送を転換させることにより、または結合パートナーとのその会合を阻害することにより、中和剤として働くことができる。細胞内抗体は、標的抗原に対する高い特異性及び親和性を備えているため、特定の標的分子の特定の結合相互作用を遮断し、一方で他のものを温存するという利点を有する。ドナー抗体からの配列を使用して、細胞内抗体を開発できる。細胞内抗体は、多くの場合、単離されたVH及びVLドメインなどの単ドメイン断片として、または細胞内の一本鎖可変断片 (scFv) 抗体として組換え発現される。例えば、細胞内抗体は、多くの場合、単一ポリペプチドとして発現され、柔軟なリンカーポリペプチドによって結合された重及び軽鎖の可変ドメインを含む一本鎖抗体を形成する。細胞内抗体は通常、ジスルフィド結合を欠いており、それらの特異的結合活性を介して標的遺伝子の発現または活性を調節することが可能である。一本鎖細胞内抗体は、多くの場合、組換え核酸分子から発現され、細胞内に保持されるように操作される (例えば、細胞質、小胞体、または周辺質内に保持される)。細胞内抗体は、例えば、Marasco et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 90:7889-7893、Chen et al. (1994) Hum. Gene Ther. 5:595-601、Chen et al. (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 91:5932-5936、Maciejewski et al. (1995) Nat. Med. 1:667-673、Marasco (1995) Immunotech. 1:1-19、Mhashilkar et al. (1995) EMBO J. 14:542-1451、Chen et al. (1996) Hum. Gene Therap. 7:1515-1525、Marasco (1997) Gene Ther. 4:11-15、Rondon and Marasco (1997) Annu. Rev. Microbiol. 51:257-283、Cohen et al. (1998) Oncogene 17:2445-2456、Proba et al. (1998) J. Mol. Biol. 275:245-253、Cohen et al. (1998) Oncogene 17:2445-2456、Hassanzadeh et al. (1998) FEBS Lett. 437:81-86、Richardson et al. (1998) Gene Ther. 5:635-644、Ohage and Steipe (1999) J. Mol. Biol. 291:1119-1128、Ohage et al. (1999) J. Mol. Biol. 291:1129-1134、Wirtz and Steipe (1999) Protein Sci. 8:2245-2250、Zhu et al. (1999) J. Immunol. Methods 231:207-222、Arafat et al. (2000) Cancer Gene Ther. 7:1250-1256、der Maur et al. (2002) J. Biol. Chem. 277:45075-45085、Mhashilkar et al. (2002) Gene Ther. 9:307-319、及びWheeler et al. (2003) FASEB J. 17:1733-1735) に開示ならびに概説されるものなど、当技術分野で即知である方法を使用して生成することができる。

【0413】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、本発明に包括される抗体は、キメラ抗体を含むことができる。本明細書で使用される場合、「キメラ抗体」という用語は、重鎖及び軽鎖の一部が、特定の種に由来するか、または特定の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体内の対応する配列と同一または相同である一方で、鎖（複数可）の残りが、別の種に由来するか、または別の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体における対応する配列と同一または相同である組換え抗体、ならびにかかる抗体の断片を指し、これは、それらが所望される生物活性を呈する限りにおいてである（例えば、米国特許第4,816,567号、Morrison et al. (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 81:6851-6855を参照されたい）。例えば、本明細書において対象となるキメラ抗体は、非ヒト霊長類（例えば、ヒヒ、アカゲザル、またはカニクイザル等の旧世界ザル）に由来する可変ドメイン抗原結合配列と、ヒト定常領域配列とを含む、「霊長類化」抗体を含むことができる。 10

【0414】

いくつかの実施形態では、本発明に包括される抗体は、ヒト化抗体であり得る。本明細書で使用される場合、「ヒト化抗体」という用語は、1つ以上の非ヒト（例えば、ネズミ）抗体源からの最小部分と、1つ以上のヒト免疫グロブリン源に由来する残りを含むキメラ抗体を指す。ほとんどの部分において、ヒト化抗体は、レシピエントの抗体からの超可変領域からの残基が、所望の特異性、親和性、及び／または能力を有するマウス、ラット、ウサギ、または非ヒト霊長類等の非ヒト種（ドナー抗体）の抗体からの超可変領域からの残基によって置き換えられる、ヒト免疫グロブリン（レシピエント抗体）である。一実施形態では、抗体は、ヒト化全長抗体であり得る。ヒト化抗体は、タンパク質工学技術を使用して生成することができる（例えば、Gussow and Seemann (1991) Meth. Enzymol. 203:99-121）。非限定的な例として、抗体は、米国特許公開第2013/0303399号に教示される方法を使用してヒト化することができる。 20

【0415】

いくつかの実施形態では、本発明に包括される抗体は、システイン修飾抗体を含むことができる。「システイン修飾抗体」では、システインアミノ酸が遺伝子操作によって抗体の表面に挿入または置換され、例えば、ジスルフィド架橋を介して抗体を別の分子に結合させるために使用される。抗体のシステイン置換または挿入が記載されている（例えば、米国特許第5,219,996号を参照されたい）。抗体の部位特異的複合で使用するためにIgG抗体の定常領域にシステイン残基を導入する方法は、Stimmell et al. (2000) J. Biol. Chem. 275:330445-30450）に記載される。 30

【0416】

いくつかの実施形態では、本発明に包括される抗体バリエントは、抗体模倣物であり得る。本明細書で使用される場合、「抗体模倣物」という用語は、抗体の機能または効果を模倣し、それらの分子標的と特異的かつ高い親和性で結合する任意の分子を指す。いくつかの実施形態では、抗体模倣物は、タンパク質足場としてフィブロネクチンIII型ドメイン（Fn3）を組み込むように設計されたモノボディであり得る（米国特許第6,673,901号及び第6,348,584号を参照されたい）。いくつかの実施形態では、抗体模倣物は、アフィボディ分子、アフィリン、アフィチン、アンチカリン、アビマー、Centyrins、DARPINS（商標）、ファイノマー、及びクニッツ、及びドメインペプチドを含むがこれらに限定されない、当技術分野で即知であるもののうちのいずれかを含み得る。他の実施形態では、抗体模倣物は、1つ以上の非ペプチド領域を含むことができる。 40

【0417】

いくつかの実施形態では、本発明に包括される抗体は、単一抗原結合ドメインを含むことができる。これらの分子は非常に小さく、分子量は完全なサイズのmAbで観察される分子量の約10分の1である。さらなる抗体には、軽鎖を欠く、ラクダ及びラマに見られ 50

る重鎖抗体の抗原結合可変重鎖領域（VHH）に由来する「ナノボディ」が含まれ得る（例えば、Nelson（2010）Mabs 2：77-83を参照されたい）。

【0418】

いくつかの実施形態では、本発明に包括される抗体は、「小型化」することができる。mAbの小型化の一例としては、小さなモジュラー免疫医薬品（SMIP）がある。一価または二価のこれらの分子は、1つのVL、1つのVH抗原結合ドメイン、及び1つまたは2つの一定の「エフェクター」ドメインを含む組換え一本鎖分子であり、すべてがリンカードメインによって接続されている（例えば、Nelson（2010）Mabs 2：77-83を参照されたい）。かかる分子は、定常ドメインによって与えられる免疫エフェクター機能を保持しながら、断片によって要求される組織または腫瘍浸透の増加という利点を提供すると考えられている。小型化された抗体の別の例は「ユニボディ」と称され、ヒンジ領域がIgG4分子から除去されている。IgG4分子は不安定であり、軽重鎖ヘテロダイマーを相互に交換できるが、ヒンジ領域を欠失すると、重鎖-重鎖対形成が完全に防止され、Fc領域を保持して生体内での安定性及び半減期を確保しながら、非常に特異的な一価の軽鎖/重鎖ヘテロダイマーが残る。IgG4は、FcRとの相互作用が不十分であり、一価のユニボディが細胞内シグナル伝達複合体の形成を促進できないため、この構成は免疫活性化または発癌性増加のリスクを最小限に抑えることができる（例えば、Nelson（2010）Mabs 2：77-83を参照されたい）。

【0419】

いくつかの実施形態では、本発明に包括される抗体バリエーションは、単一ドメイン抗体（sdAb、またはナノボディ）であり得る。本明細書で使用される場合、「sdAb」または「ナノボディ」という用語は、単一の単量体可変抗体ドメインからなる抗体断片を指す。全抗体と同様に、それは特定の抗原と選択的に結合することが可能である。一態様では、sdAbは、「ラクダIg」または「ラクダ科VHH」であり得る。本明細書で使用される場合、「ラクダIg」という用語は、重鎖抗体の最小の既知の抗原結合単位を指す（Kocher-Nolte et al（2007）FASEB J. 21：3490-3498）。「重鎖抗体」または「ラクダ科抗体」は、2つのVHドメインを含み、軽鎖を含まない抗体を指す（Hamers-Casterman et al.（1993）Nature 363：446-448（1993）、Sheriff et al.（1996）Nat. Struct. Biol. 3：733-736、Riechmann et al（1999）J. Immunol. Meth. 231：25-38、PCT公開第WO1994/04678号、及び同第WO1994/025591号、ならびに米国特許第6,005,079号）。別の態様では、sdAbは、「免疫グロブリン新規抗原受容体」（IgNAR）であり得る。「免疫グロブリン新規抗原受容体」という用語は、1つの可変新規抗原受容体（VNAR）ドメイン、及び5つの定常新規抗原受容体（CNAR）ドメインのホモ二量体からなるサメ免疫レパートリーからの抗体のクラスを指す。IgNARは、既知の最小の免疫グロブリン系タンパク質足場のいくつかを表し、非常に安定性であり、効率的な結合特性を保有する。固有の安定性は、（i）ネズミ科抗体に見られる従来の抗体VH及びVLドメインと比較して、かなりの数の荷電及び親水性表面露出残基を提示する、基礎となるIg足場、ならびに（ii）ループ間ジスルフィド架橋、及びループ間水素結合のパターンを含む相補性決定領域（CDR）ループにおける構造的特徴の安定化の両方に起因し得る。他の小型化された抗体断片には、「相補性決定領域ペプチド」または「CDRペプチド」が含まれ得る。CDRペプチド（「最小認識単位」としても即知である）は、単一の相補性決定領域（CDR）に対応するペプチドであり、目的の抗体のCDRをコードする遺伝子を構築することによって調製され得る。かかる遺伝子は、抗体産生細胞のRNAから可変領域を合成するために、例えば、ポリメラーゼ連鎖反応を使用することによって、調製される（例えば、Larrick et al（1991）Methods Enzymol. 2：106を参照されたい）。

【0420】

抗体の抗原結合断片を含む他のバリエーションには、これらに限定されないが、ジスルフィ

10

20

30

40

50

ド連結 Fv (sdFv)、V_L、V_H、ラクダ Ig、V-NAR、VHH、三重特異的 (Fab₃)、二重特異的 (Fab₂)、トリアポディ (三価)、テトラポディ (四価)、ミニポディ ((scFv-CH3)₂)、二重特異的一本鎖 Fv (Bis-scFv)、IgG デルタ CH2、scFv-Fc、(scFv)₂-Fc、アフイポディ、ペプチド アプタマー、アビマー、またはナノポディ、または無傷免疫グロブリンの他の抗原結合サブシーケンスが含まれ得る。

【0421】

いくつかの実施形態では、本発明に包括される抗体は、米国特許第 5,091,513 号に記載される抗体であり得る。かかる抗体は、生合成抗体結合部位 (BABS) として挙動する領域を構成するアミノ酸の 1 つ以上の配列を含むことができる。これらの部位は、1) 非共有結合もしくはジスルフィド結合した合成 VH 及び VL 二量体、2) VH 及び VL がポリペプチドリンカーによって結合される VH-VL もしくは VL-VH 単鎖、または 3) 個々の VH もしくは VL ドメインを含む。結合ドメインは、連結された CDR 及び FR 領域を含み、これらは別々の免疫グロブリンに由来し得る。生合成抗体はまた、例えば、酵素、毒素、結合部位、または固定化媒体もしくは放射性原子との付着部位として機能する他のポリペプチド配列を含み得る。生合成抗体を産生するための方法、抗体のインビボ生成によって誘発され得る任意の特異性を有する BABS を設計するための方法、及びその類似体を産生するための方法が開示される。

【0422】

いくつかの実施形態では、本発明に包括される抗体は、米国特許第 8,399,625 号に教示される抗体アクセプターフレームワークを有する抗体であり得る。このような抗体アクセプターフレームワークは、目的の抗体からの CDR を受容するのに特に好適であり得る。

【0423】

一実施形態では、抗体は、条件付き活性生物学的タンパク質であり得る。抗体を使用して、野生型の通常の生理学的条件で可逆的または不可逆的に不活性化される条件付き活性生物学的タンパク質、ならびにかかる条件付き活性生物学的タンパク質を生成することができ、かかる条件付き活性生物学的タンパク質の使用が提供される。かかる方法及び条件付き活性タンパク質は、例えば、PCT 公開第 WO 2015/175375、及び同第 WO 2016/036916 号、ならびに米国特許公開第 2014/0378660 号に教示される。

【0424】

本明細書に記載される抗体、ならびにそのバリエーション及び／または断片は、組換えポリヌクレオチドを使用して生成することができる。一実施形態では、ポリヌクレオチドは、抗体、断片、またはそのバリエーションのうちの少なくとも 1 つをコードするためのモジュラー設計を有する。非限定的な例として、ポリヌクレオチド構築物は、(1) 抗体の重鎖、(2) 抗体の軽鎖、(3) 抗体の重及び軽鎖、(4) リンカーによって分離された重鎖及び軽鎖、(5) VH1、CH1、CH2、CH3 ドメイン、リンカー、及び軽鎖、または (6) VH1、CH1、CH2、CH3 ドメイン、VL 領域、及び軽鎖の設計のうちのいずれかをコードすることができる。これらの設計のいずれも、任意のドメイン及び／または領域間の任意選択的なリンカーを含むことができる。本発明に包括されるポリヌクレオチドは、本明細書に記載される抗体またはその構成要素のいずれかを開始分子として使用して、任意の標準的なクラスの免疫グロブリンを産生するように操作することができる。

【0425】

いくつかの実施形態では、本発明に包括される抗体は、治療用抗体である。本明細書で使用される場合、「治療用抗体」という用語は、疾患もしくは障害を有するまたはその素因を有する哺乳動物における、疾患または障害を治療するのに有効な抗体を意味する。抗体は、細胞透過性抗体、中和抗体、アゴニスト抗体、部分アゴニスト、逆アゴニスト、部分アンタゴニスト、またはアンタゴニスト抗体であり得る。

【0426】

いくつかの実施形態では、本発明に包括される抗体は、ネイキッド抗体であり得る。本明細書で使用される場合、「ネイキッド抗体」という用語は、毒素または放射性核種と結合するためのキレートとの複合など、さらなる修飾を含まない無傷抗体分子である。ネイキッド抗体のFc部分は、補体結合及びADCC（抗体依存性細胞傷害）などのエフェクター機能を提供し、細胞溶解をもたらすことができるメカニズムを作用させる（例えば、Markrides（1998）Pharmacol. Rev. 50：59－87を参照されたい）。

【0427】

いくつかの実施形態では、本発明に包括される抗体は、目的のバイオマーカー（例えば、表1及び／または表2に列挙されるバイオマーカー）を発現する細胞に対してADCC 10
活性を有しない。いくつかの実施形態では、本発明に包括される抗体は、目的のバイオマーカー（例えば、表1及び／または表2に列挙されるバイオマーカー）を発現する細胞に対してCDC活性を有しない。いくつかの実施形態では、本発明に包括される抗体は、別の治療成分（例えば、細胞傷害剤）と複合化されていない。いくつかの実施形態では、本発明に包括される抗体は、細胞との結合時、及び／または細胞による内在化時に、目的のバイオマーカー（例えば、表1及び／または表2に列挙されるバイオマーカー）を発現する細胞を殺傷しない。

【0428】

b. 抗体生成

本発明に包括される抗体は、天然に存在するか、あるいは従来のハイブリドーマ技術、組換え技術、既知の抗体の変異または最適化、抗体ライブラリまたは抗体断片ライブラリからの選択、及び免疫化によって産生されるモノクローナル抗体（mAb）などの当技術分野で即知である任意の方法を介して人工的に作製することもできる。モノクローナルまたはポリクローナルであるかに関係なく、抗体の生成は当技術分野において周知である。抗体を産生するための技術は当技術分野で周知であり、例えば、Harlow and Lane "Antibodies, A Laboratory Manual", Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988、Harlow and Lane "Using Antibodies: A Laboratory Manual" Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999、及び "Therapeutic Antibody Engineering: Current and Future Advances Driving the Strongest Growth Area in the Pharmaceutical Industry" Woodhead Publishing, 2012に記載される。 20
30

【0429】

抗体開発の方法は、典型的には、抗体の親和性及び／または特異性の選択、免疫化、及び／または確認のための標的分子の使用に依存する。本発明に従って使用される標的分子には、標的抗原が含まれる。標的抗原は、アミノ酸系分子、非アミノ酸系分子、またはアミノ酸系分子及び非アミノ酸系分子の両方から構成される化合物であり得る。「アミノ酸」及び「アミノ酸」という用語は、全ての天然に存在するL-アルファアミノ酸、なら 40
びに非天然に存在するアミノ酸を指す。アミノ酸は、アスパラギン酸（Asp：D）、イソロイシン（Ile：I）、スレオニン（Thr：T）、ロイシン（Leu：L）、セリン（Ser：S）、チロシン（Tyr：Y）、グルタミン酸（Glu：E）、フェニルアラニン（Phe：F）、プロリン（Pro：P）、ヒスチジン（His：H）、グリシン（Gly：G）、リジン（Lys：K）、アラニン（Ala：A）、アルギニン（Arg：R）、システイン（Cys：C）、トリプトファン（Trp：W）、バリン（Val：V）、グルタミン（Gln：Q）、メチオニン（Met：M）、及びアスパラギン（Asn：N）のように1文字または3文字の指定のいずれかで識別され、アミノ酸を最初に列挙し、括弧内にそれぞれ3文字及び1文字のコードが続く。アミノ酸系の標的抗原は、タンパク質またはペプチドであり得る。本明細書で使用される場合、「ペプチド」という用 50

語は、2～50以上のアミノ酸を有するアミノ酸系分子を指す。特別な指定子は、2つのアミノ酸分子を指す「ジペプチド」及び3つのアミノ酸分子を指す「トリペプチド」を用いて小さなペプチドに適用される。50を超える連続したアミノ酸を有するアミノ酸系分子は、ポリペプチドまたはタンパク質と見なされる。

【0430】

いくつかの実施形態では、抗体は、免疫学的応答を誘発するための免疫原として作用する1つ以上の標的抗原による宿主の免疫化を通じて調製され得る。いくつかの事例では、特定の抗原の一部または領域のみが使用され得る。アミノ酸系抗原の事例では、1つ以上の抗原由来のポリペプチドまたはペプチド（本明細書では「抗原ペプチド」と称される）が使用され得る。抗体を生成するために好適な抗原ペプチドは、好ましくは、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、約5～約50アミノ酸、約10～約30アミノ酸、約10～約20アミノ酸、約40～約200アミノ酸、または少なくとも200アミノ酸の長さの配列を含む。より大きなポリペプチドまたはタンパク質が抗体を生成するために使用される、本発明に包括される特定の実施形態では、これらは、好ましくは、少なくとも50、少なくとも55、少なくとも60、少なくとも70、少なくとも80、少なくとも90、またはそれ以上の長さのアミノ酸である。

【0431】

免疫化による抗体生成は、典型的には、免疫化の対象としての非ヒト動物宿主の使用を伴い、本明細書では「免疫原性宿主」と称される。いくつかの実施形態では、免疫原性宿主は、任意の脊椎動物から選択される。さらなる実施形態では、免疫原性宿主は、全ての哺乳動物から選択される。さらなる実施形態では、免疫原性宿主は、トランスジェニックまたはノックアウトマウスを含むマウスである。他の免疫原性宿主には、これらに限定されないが、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ、ヤギ、ヒツジ、ハムスター、モルモット、ウシ、ウマ、ブタ、ラマ、ラクダ、及びニワトリが含まれる。

【0432】

本明細書に記載される標的抗原による免疫原性宿主の免疫化は、1つ以上のアジュバントの使用を含み得る。アジュバントは、かかる免疫原性宿主においてより高い免疫応答を誘発するために使用され得る。したがって、本発明に従って使用されるアジュバントは、抗体力価に影響を与えるそれらの能力に基づいて選択することができる。アジュバントは、これらに限定されないが、フロイント（完全及び不完全）、水酸化アルミニウムなどのミネラルゲル、リゾレシチンなどの界面活性物質、ブルロニック（登録商標）ポリオール、ポリアニオン、ペプチド、油乳剤、キーホールリンペットヘモシアニン、ジニトロフェノール、ならびにBCG（*Bacillus Calmette-Guérin*）及び*Corynebacterium parvum*などの他の有用なヒトアジュバントを含むことができる。かかるアジュバントはまた、当技術分野で周知である。いくつかの実施形態では、油中水型乳剤は、アジュバントとして有用であり得る。油中水型乳剤は、可動性の抗原デポーを形成し、緩徐な抗原放出を促進し、免疫成分への抗原提示を強化することによって作用することができる。フロイントのアジュバントは、乾燥及び不活化されているマイコバクテリア粒子を含む完全なフロイントのアジュバント（CFA）として、またはかかる粒子を欠く不完全なフロイントのアジュバント（IFA）として使用することができる。他の油中水型系アジュバントには、EMULS I GEN（登録商標）（MVP Technologies, Omaha, NE）が含まれる。EMULS I GEN（登録商標）は、動物系構成要素を含まないミクロンサイズの油滴で構成される。それは、単独で、または水酸化アルミニウム及びCARB I GEN（商標）（MVP Technologies, Omaha, NE）を含むがこれらに限定されない他のアジュバントと組み合わせ使用することができる。いくつかの実施形態では、T I T E R M A X（登録商標）アジュバントが使用され得る。T I T E R M A X（登録商標）は、スクアレン、ならびにソルビタンモノオレエート80（乳化剤として）及び他の成分を含む別の油中水型乳剤

である。いくつかの事例では、T I T E R M A X（登録商標）は、より高い免疫応答を提供するが、免疫原性宿主に対する低減した毒性を提供することができる。免疫刺激性オリゴヌクレオチドもアジュバントとして使用することができる。かかるアジュバントは、例えば、C p Gオリゴデオキシヌクレオチド（ODN）（Ch u e t a l.（2000）I n f e c t . I m m u n i t y 68：1450-1456；ODNは、ODN-1585、ODN-1668、ODN-1826、ODN-2006、ODN-2007、ODN-2216、ODN-2336、ODN-2395、及び／またはODN-M362などの市販のもののうちのいずれかを含むことができ、その各々が、例えば、I n v i v o G e n、S a n D i e g o、C Aから購入できる）、または免疫刺激複合体（I S C O M）を含むことができ、これらは、特定の化学量論の下でコレステロール、リン脂質、及びキラヤサポニンと一緒に混合すると自発的に形成される球状の開いたケージのような構造（通常は直径40nm）である（例えば、A b I S C O-100, I s c o n o v a, U p p s a l a, S w e d e nを参照されたい）。本発明に包括される実施形態によれば、免疫化溶液のアジュバント成分は、所望の結果を達成するために変更することができる。かかる結果には、免疫原性宿主における免疫応答の全体的なレベル及び／または毒性のレベルの調節が含まれ得る。

10

【0433】

本発明に包括されるモノクローナル抗体は、当該技術分野で即知である十分に確立された方法を使用して調製することができる。一実施形態では、モノクローナル抗体は、ハイブリドーマ技術を使用して調製される（K o h l e r e t a l.（1975）N a t u r e 256：495-497）。ハイブリドーマ法では、マウス、ハムスター、または他の適切な免疫原性宿主動物は、典型的に、免疫剤（例えば、標的抗原）で免疫化され、免疫剤と特異的に結合する抗体を産生するか、または産生することができるリンパ球を誘発する。代替的に、リンパ球は、インビトロで免疫化され得る。次いで、ポリエチレングリコールなどの好適な融剤を使用してリンパ球を不死化細胞株と融合し、ハイブリドーマ細胞を形成する（G o d i n g, J. W., M o n o c l o n a l A n t i b o d i e s : P r i n c i p l e s a n d P r a c t i c e. A c a d e m i c P r e s s. 1986；59-1031）。不死化細胞株は、典型的に、形質転換された哺乳類細胞、特に齧歯類、ウサギ、ウシ、及びヒト起源の骨髓腫細胞である。通常、ラットまたはマウスの骨髓腫細胞株が用いられる。ハイブリドーマ細胞は、好ましくは、非融合の不死化細胞の成長または生存を阻害する1つ以上の物質を含む、適した培養培地中で培養され得る。例えば、親細胞が酵素ヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（H G P R TまたはH P R T）を欠失する場合、ハイブリドーマのための培養培地は、典型的には、ヒポキサンチン、アミノプテリン、及びチミジン（「H A T培地」）を含み、それらの物質は、H G P R T欠損細胞の増殖を防止する。

20

30

【0434】

いくつかの実施形態では、不死化細胞株は、効率的に融合し、選択された抗体生成細胞による安定した高レベルの抗体発現を支持し、H A T培地などの培地に感受性であるものである。かかる細胞株は、ネズミ骨髓腫株であり、それらは例えば、S a l k I n s t i t u t e C e l l D i s t r i b u t i o n C e n t e r（S a n D i e g o, C a l i f）及びt h e A m e r i c a n T y p e C u l t u r e C o l l e c t i o n（M a n a s s a s, V a）から入手され得る。ヒト骨髓腫及びマウス-ヒトヘテロ骨髓腫細胞株は、ヒトモノクローナル抗体の生成についても記載されている（K o z b o r e t a l.（1984）J. I m m u n o l. 133：3001-3005、B r o d e u r, B. e t a l., M o n o c l o n a l A n t i b o d y P r o d u c t i o n T e c h n i q u e s a n d A p p l i c a t i o n s. M a r c e l D e k k e r, I n c., N e w Y o r k. 1987；33：51-63）。次に、ハイブリドーマ細胞が培養される培養培地を、モノクローナル抗体の存在についてアッセイすることができる。好ましくは、ハイブリドーマ細胞によって産生されるモノクローナル抗体の結合特異性（すなわち、特異的免疫反応性）は、免疫沈降またはインビト

40

50

ロ結合アッセイ、例えば、ラジオイムノアッセイ（RIA）または酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）によって決定される。かかる技術及びアッセイは、当技術分野の当業者に即知である。モノクローナル抗体の結合特異性は、例えば、スキッチャード分析によって決定することができる（Munson（1980）Anal. Biochem. 107：220-239）。所望のハイブリドーマ細胞が同定された後、クローンは、限界希釈手順によってサブクローン化され、標準的な方法によって増殖され得る。この目的に好適な培養培地には、例えば、ダルベッコ変法イーグル培地またはRPMI-1640培地が含まれる。代替的に、ハイブリドーマ細胞は、哺乳動物の腹水としてインビボで増殖させることができる。サブクローンにより分泌されるモノクローナル抗体は、例えば、タンパク質A-セファロース、ヒドロキシルアパタイトクロマトグラフィ、ゲル電気泳動、透析、または親和性クロマトグラフィ等により従来の免疫グロブリン精製手順により培養培地または腹水流体から単離または精製され得る。

10

【0435】

いくつかの実施形態では、本発明に包括されるモノクローナル抗体はまた、米国特許第4,816,567号に記載されるものなどの組換えDNA法によって作製することができる。本発明に包括されるモノクローナル抗体をコードするDNAは、従来手順を使用して（例えば、マウス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）容易に単離され、配列決定され得る。本発明に包括されるハイブリドーマ細胞は、好ましいDNA源として機能する。一旦単離されると、DNAは、発現ベクター中に置かれてもよく、次にシミアンCOS細胞、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞、またはそうでなければ免疫グロブリンタンパク質を産生しない骨髓腫細胞などの宿主細胞に形質移入され、組み換え宿主細胞におけるモノクローナル抗体の合成を得る。DNAは、例えば、ヒト重鎖及び軽鎖定常ドメインのコード配列を、相同性マウス配列の代わりに用いることによるか（例えば、米国特許第4,816,567号を参照されたい）、または非免疫グロブリンポリペプチドのコード配列の全てもしくは一部を免疫グロブリンコード配列に共有結合することにより修飾されてもよい。かかる非免疫グロブリンポリペプチドは、本発明に包括される抗体の定常ドメインの代わりに用いられ得るか、またはキメラ二価抗体を創出するために、本発明に包括される抗体の可変ドメインの代わりに用いられ得る。

20

【0436】

本発明に包括される抗体はまた、ポリクローナル抗体の産生のための当技術分野で周知の様々な手順によって産生され得る。ポリクローナル抗体産生は、典型的に、例えば、腹腔内及び／または皮内注射による、遊離または担体結合免疫原（例えば、標的抗原）のいずれかによる、ウサギ、ラット、マウス、ヒツジ、またはヤギなどの免疫原性宿主動物の免疫化を伴う。注入物質は、典型的に、約100 µgの免疫原または担体タンパク質を含む乳剤である。例えば、固体表面に吸着された遊離ペプチドを使用するELISAアッセイによって検出され得る抗体の有用な力価を提供するために、例えば、約2週間の間隔で、いくつかの追加免疫注入が必要とされ得る。免疫化された動物からの血清中の抗体の力価は、抗体の選択によって、例えば、固体支持体へのペプチドの吸着及び当技術分野で周知の方法による選択された抗体の溶出によって増強させることができる。

40

【0437】

c. 抗体選択

所望の抗体は、標的抗原及び／またはそのエピトープに対する親和性及び／または特異性に基づいて、2つ以上の候補抗体のより大きなプールから選択することができる。いくつかの実施形態では、抗体選択は、抗体結合アッセイを使用して実施され得る。かかるアッセイには、表面プラズモン共鳴（SPR）系アッセイ、ELISA、及びフローサイトメトリ系アッセイが含まれ得るが、これらに限定されない。アッセイは、標的抗原を利用して所望の抗体と結合し、次に1つ以上の検出方法を使用して結合を検出することができる。

【0438】

50

いくつかの実施形態では、本発明に包括される抗体は、ハイスループットの発見方法を使用して選択及び生成することができる。一実施形態では、本発明に包括される抗体は、ディスプレイライブラリを使用することを介して生成される。「ディスプレイ」という用語は、所定のディスプレイ宿主の表面上のタンパク質もしくはペプチドの発現または「ディスプレイ」を指す。「ライブラリ」という用語は、固有のcDNA配列のコレクションを指す。ライブラリは、わずか2つの固有のcDNAから数千億の固有のcDNAまでを含むことができる。いくつかの実施形態では、合成抗体を含む検出剤は、抗体ディスプレイライブラリまたは抗体断片ディスプレイライブラリを使用して生成される。「抗体断片ディスプレイライブラリ」という用語は、各メンバーが抗体の少なくとも1つの可変領域を含む抗体断片をコードするディスプレイライブラリを指す。かかる抗体断片は、好ましくはFab断片であるが、一本鎖可変断片(scFv)などの他の抗体断片も同様に企図される。Fab抗体断片ライブラリでは、コードされた各Fabは、Fab断片の相補性決定領域(CDR)の可変ループ内に含まれるアミノ酸配列を除いて同一であり得る。代替または追加の実施形態では、個々のVH及び／またはVL領域内のアミノ酸配列も同様に異なり得る。

10

【0439】

ディスプレイライブラリは、酵母、バクテリオファージ（本明細書では「ファージ」または「ファージ粒子」とも称される）、細菌、及びレトロウイルスを含むがこれらに限定されない、いくつかの可能な宿主（本明細書では「ディスプレイ宿主」と称される）内で発現し得る。使用できる追加のディスプレイ技術には、リボソームディスプレイ、マイクロビーズディスプレイ、及びタンパク質-DNA連結技術が含まれる。発現されると、Fabは、宿主（例えば、ファージまたは酵母）の表面を装飾し、それらは所定の標的抗原と相互作用することができる。任意の標的抗原を使用して、その標的に対して最も高い親和性を有する抗体断片を発現するディスプレイ宿主を選択することができる。次に、結合した抗体断片の可変ドメインをコードするDNA配列は、結合した粒子または細胞を使用する配列決を介して決定することができる。いくつかの実施形態では、ポジティブ選択は、抗体の開発において使用される。「ポジティブ選択」という用語は、抗体及び／またはその断片が、所望の標的部位を含む標的抗原に対する親和性に基づいてディスプレイライブラリから選択されるプロセスを指す。いくつかの実施形態では、ネガティブ選択は、抗体の開発において利用される。「ネガティブ選択」という用語は、抗体及び／またはその断片が、抗体の開発中に非標的薬剤を使用して、所定のディスプレイライブラリから除外されるプロセスを指す。いくつかの実施形態では、ポジティブ及びネガティブ選択プロセスの両方が、ディスプレイライブラリを使用する抗体の開発における複数ラウンドの選択中に利用される。

20

30

【0440】

酵母ディスプレイでは、異なる抗体断片をコードするcDNAが、Chao et al. (2006) Nat. Protoc. 1:755-768に記載されるように、酵母細胞に導入され、そこで発現され、抗体断片が細胞表面上に「ディスプレイ」される。酵母表面ディスプレイでは、発現した抗体断片には、酵母凝集素タンパク質であるAgapを含む追加のドメインが含まれる。このドメインにより、抗体断片融合タンパク質は、表面に発現したAgapとのジスルフィド結合の形成を通じて酵母細胞の外表面と付着することができる。その結果、特定の抗体断片で被覆された酵母細胞がもたらされる。これらの抗体断片をコードするcDNAのディスプレイライブラリが最初に利用され、抗体断片のそれぞれが固有の配列を有する。これらの融合タンパク質は、数百万の酵母細胞の細胞表面上に発現し、細胞と共にインキュベートして、目的の標的と相互作用することができる。好適な抗体断片との結合が成功した後、効率的な細胞選別を可能にするために、標的ペプチドを共有結合もしくは他の方法で化学または磁性基で修飾することができる。回収は、磁気活性化細胞選別(MACS)、蛍光活性化細胞選別(FACS)、または当技術分野で即知である他の細胞選別法を介し得る。酵母細胞の亜集団が選択されると、対応するプラスミドを分析して、ディスプレイされた抗体断片の配列を決定することができ

40

50

る。

【0441】

バクテリオファージディスプレイ法は、典型的に、fd、F1、及びM13ビリオンを含む繊維状ファージを利用する。かかる菌株は非溶解性であり、宿主の継続的な増殖及びウイルス力価の増強を可能とする。本発明に包括される抗体を作製するために使用することができるファージディスプレイ法の例には、Miersch et al. (2012) Methods. 57:486-498、Bradbury et al. (2011) Nat. Biotechnol. 29:245-254、Brinkman et al. (1995) J. Immunol. Meth. 182:41-50、Ames et al. (1995) J. Immunol. Meth. 184:177-186、Kettleborough et al. (1994) Eur. J. Immunol. 24:952-958)、Persic et al. (1997) Gene 187:9-18)、PCT公開第PCT/GB91/01134号、同第WO90/02809号、同第WO91/10737号、同第WO92/01047号、同第WO92/18619号、同第WO93/11236号、同第WO95/15982号、及び同第WO95/20401号、ならびに米国特許第5,698,426号、同第5,223,409号、同第5,403,484号、同第5,580,717号、同第5,427,908号、同第5,750,753号、同第5,821,047号、同第5,571,698号、同第5,427,908号、同第5,516,637号、同第5,780,225号、同第5,658,727号。同第5,733,743号、及び同第5,969,108号に開示されるものが含まれる。

【0442】

バクテリオファージでの抗体断片の発現は、断片をコードするcDNAをウイルスコートタンパク質を発現する遺伝子に挿入することによって実行できる。繊維状バクテリオファージのウイルスコートは、一本鎖ゲノムによってコードされる5つのコートタンパク質で構成される。コートタンパク質pIIIは、典型的にN末端での抗体断片発現に適したタンパク質である。抗体断片の発現がpIIIの機能を損なう場合、ウイルス機能は、野生型pIIIの共発現を通じて回復することができるが、かかる発現は、ウイルスコート上に発現する抗体断片の数を低減し得、しかしながら標的による抗体断片へのアクセスを増強することができる。代替的に、ウイルス及び抗体断片タンパク質の発現は、複数のプラスミドにコードすることができる。この方法は、感染性プラスミドの全体的なサイズを縮小し、形質転換効率を高めるために使用できる。ファージディスプレイライブラリは、数百万から数十億のファージ粒子を含むことができ、各々がウイルスコート上に固有の抗体断片を発現する。かかるライブラリは、1つ以上の標的に対して多様なレベルの親和性を有する潜在的な数百の抗体断片を選択するために使用できる豊富で多様な供給源を提供できる(McCafferty et al. (1990) Nature 348:552-554、Edwards et al. (2003) JMB 334:103-118、Schofield et al. (2007) Genome Biol. 8:R254、及びPershad et al. (2010) Prot. Engin. Design Select. 23:279-288)。多くの場合、かかるライブラリに存在する抗体断片は、柔軟なリンカー(例えば、Ser/Glyリッチリンカー)によって結合されたVH及びVL抗体ドメインの融合タンパク質を含むscFv抗体断片を含む。これらの断片は、典型的に、第1にVHドメインを含むが、VL-リンカー-VHフラグメントも本明細書で企図される。いくつかの事例では、scFvは、相補性決定領域(CDR)の可変ループをコードする固有な配列を除いて同じ配列を含むことができる。いくつかの事例では、scFvは、融合タンパク質として発現され、ウイルスコートタンパク質(例えば、ウイルスpIIIコートタンパク質のN末端)と連結する。VL鎖は、ウイルスコートに複雑に組み込まれる前に、周辺質でVH鎖と組み立てるために別々に発現させることができる。

【0443】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、ファージ濃縮は、標的抗原がファージ溶液と組み合わせられる溶液中に存在する液相ファージ濃縮を含む。かかる方法によれば、標的抗原は、溶液からの回収及び結合したファージの回収を容易にするために、検出可能な標識（例えば、ビオチン標識）を含むことができる。他の実施形態では、液相ファージ濃縮は、ビーズ（例えば、ストレプトアビジンビーズ）と結合した標的の使用を含み得る。いくつかの事例では、かかるビーズは、沈殿を促進するための磁性ビーズであり得る。他の実施形態では、ファージ濃縮は、標的抗原が固体表面上に固定化される固相濃縮を含み得る。かかる方法によれば、ファージ溶液を使用して、固定化された標的の濃縮のために固体表面に接触させることができる。固体表面は、標的を保持することが可能な任意の表面を含むことができ、ディッシュ、プレート、フラスコ、膜、及びチューブを含むことができるが、これらに限定されない。いくつかの事例では、かかるチューブの内面が標的抗原でコーティングされている免疫チューブを使用することができる（例えば、ビオチン化標的をストレプトアビジンまたはニュートラアビジンでコーティングしたチューブに通すことによって）。免疫チューブによるファージ濃縮は、結合した標的を濃縮するためにチューブにファージ溶液を通すことによって実施することができる。

10

【0444】

選択後、結合したファージを使用して、ヘルパーファージと同時感染したE. coli 培養物に感染させ、次の濃縮ラウンドのために増幅された出力ライブラリを作製することができる。このプロセスを繰り返して、より狭小なクローンセットを生成できる。いくつかの実施形態では、濃縮のラウンドは、選択されたファージの多様性を向上するために制限される。沈殿したライブラリメンバーは、結合したファージから配列決定され、所望のscFvをコードするcDNAを得ることができる。かかる配列は、組換え抗体産生のために抗体配列に直接的に組み込むか、または変異させて、インビトロでの親和性成熟を介してさらなる最適化に利用することができる。選択されたscFvからの1つ以上の可変ドメインを含むIgG抗体は、さらなる試験及び／または生成物開発のために合成することができる。かかる抗体は、IgG産生に好適な発現ベクターにscFv cDNAのうちの1つ以上のセグメントを挿入することによって産生することができる。

20

【0445】

d. 抗体工学

上記のように、Fab及びscFvなどの抗体ならびに抗体断片を産生するために使用することができる技術は、当技術分野で周知であり、米国特許第4,946,778号及び同第5,258,498号、Miersch et al. (2012) Methods 57:486-498、Chao et al. (2006) Nat. Protoc. 1:755-768、Huston et al. (1991) Methods Enzymol. 203:46-88、Shu et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 90:7995-7999、及びSkerra et al. (1988) Science 240:1038-1041)に記載されるものを含む。

30

【0446】

標的抗原特異的抗体の単離または選択後、抗体配列は、かかる抗体の組換え産生及び／または最適化に使用することができる。ディスプレイライブラリから抗体断片を単離する場合、例えば、以下で詳細に記載されるように、単離された断片からのコーディング領域を使用して、ヒト抗体または他の任意の所望の標的結合断片を含む抗体全体を生成し、哺乳動物細胞、昆虫細胞、植物細胞、酵母、及び細菌を含む任意の所望の宿主で発現させることができる。必要に応じて、IgG抗体（例えば、IgG1、IgG2、IgG3、またはIgG4）を合成して、本明細書に記載される方法に従って生成または選択された可変ドメイン断片からさらなる試験及び／または生成物開発を行うことができる。かかる抗体は、IgG産生に好適な発現ベクターに所望のアミノ酸配列をコードするcDNAのうちの1つ以上のセグメントを挿入することによって産生することができる。発現ベクターは、哺乳動物細胞におけるIgG発現に好適な哺乳動物発現ベクターを含むことができる

40

50

。I g Gの哺乳動物発現は、産生された抗体が、哺乳動物タンパク質に特徴的な修飾（例えば、グリコシル化）を含むことを確実にするため、及び／または抗体調製物が、細菌発現系からのタンパク質調製物に存在し得るエンドトキシン及び／または他の汚染物質を欠くことを確実にするために実施され得る。

【0447】

いくつかの実施形態では、親和性成熟が実行される。「親和性成熟」という用語は、変異の連続的なラウンド及び抗体または抗体断片をコードするcDNA配列の選択を通じて、所定の標的に対する親和性を増強させて抗体を産生する方法を指す。いくつかの事例では、このプロセスは、インビトロで実行される。これを達成するために、可変ドメイン配列（いくつかの事例ではCDRコード配列に限定される）の増幅は、エラープロンプC Rを使用して実行すると、点変異、局所変異、挿入変異、及び欠失変異を含むがこれらに限定されない変異を含む数百万のコピーを生成することができる。本明細書で使用される場合、「点変異」という用語は、ヌクレオチド配列内の1つのヌクレオチドが異なるヌクレオチドに変更される核酸変異を指す。本明細書で使用される場合、「局所変異」という用語は、2つ以上の連続するヌクレオチドが異なるヌクレオチドに変更される核酸変異を指す。本明細書で使用される場合、「挿入変異」という用語は、1つ以上のヌクレオチドがヌクレオチド配列に挿入される核酸変異を指す。本明細書で使用される場合、「欠失突然変異」という用語は、1つ以上のヌクレオチドがヌクレオチド配列から除去される核酸変異を指す。挿入または欠失変異には、開始コドンの1つまたは2つのヌクレオチドを改変することによる、コドン全体の完全な置換、または1つのコドンから別のコドンへの変

10

20

【0448】

変異誘発は、CDRをコードするcDNA配列に対して実行され、重鎖及び軽鎖のCDR領域に特異な変異を有する数百万の変異体を作製することができる。別のアプローチでは、ランダムな変異は、親和性を向上する可能性が最も高いCDR残基にのみ導入される。これらの新しく生成された変異原性ライブラリは、標的ペプチドに対してさらに高い親和性を有する抗体断片をコードするクローンをスクリーニングするプロセスを繰り返して使用することができる。変異及び選択の継続的なラウンドは、徐々に高い親和性を有するクローンの合成を促進する（例えば、Chao et al. (2006) Nat. Protoc. 1: 755-768を参照されたい）。

30

【0449】

親和性成熟クローンは、結合アッセイ（例えば、FACS、ELISA、表面プラズモン共鳴など）によって決定される親和性に基づいて選択することができる。次に、選択したクローンをI g Gに変換し、親和性及び機能的活性についてさらに試験され得る。いくつかの事例では、親和性最適化の目標は、元の抗体の親和性と比較して、少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも6倍、少なくとも7倍、少なくとも8倍、少なくとも9倍、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100倍、少なくとも500倍、もしくは少なくとも1,000倍、またはそれ以上で親和性を増強させることである。最適化された親和性が所望するよりも低い場合は、このプロセスを繰り返すことができる。

40

【0450】

いくつかの実施形態では、キメラ及び／またはヒト化抗体を生成することが有用である。例えば、ヒトにおける抗体のインビボ使用及びインビトロ検出アッセイを含むいくつかの用途について、キメラ、ヒト化、またはヒト抗体を使用することが好ましい場合がある。キメラ抗体は、マウスモノクローナル免疫グロブリン及びヒト免疫グロブリン定常領域に由来する可変領域を有する抗体など、抗体の異なる部分が異なる動物種に由来する分子である。キメラ抗体を生成する方法は、当技術分野で既知である（例えば、Morrison (1985) Science 229: 1202-1207、Gillies et al. (1989) J. Immunol. Meth. 125: 191-202、ならび

50

に米国特許第 5, 807, 715 号、同第 4, 816, 567 号、及び同第 4, 816, 397 号を参照されたい)。

【0451】

ヒト化抗体は、所望の標的と結合し、非ヒト種からの 1 つ以上の相補性決定領域 (CDR) 及びヒト免疫グロブリン分子からのフレームワーク領域を有する非ヒト種からの抗体分子である。多くの場合、ヒトフレームワーク領域内のフレームワーク残基は、ドナー抗体の CDR 及びフレームワーク領域からの対応する残基で置換され、標的結合を改変、好ましくは向上させる。これらのフレームワーク置換は、当技術分野で周知の方法、例えば、CDR 及びフレームワーク残基の相互作用をモデル化して標的結合に重要なフレームワーク残基を同定すること、ならびに配列比較によって特定の位置にある異常なフレームワーク残基を同定することによって同定される (例えば、米国特許第 5, 693, 762 号、及び同第 5, 585, 089 号、Riechmann et al. (1988) Nature 332: 323-327 を参照されたい)。

【0452】

抗体は、例えば、CDR のグラフト化 (例えば、EP 特許公開第 239, 400 号、PCT 公開第 WO91/09967 号、米国特許第 5, 225, 539 号、同第 5, 530, 101 号、及び同第 5, 585, 089 号)、ベニアリングまたは再表面化 (例えば、EP 特許公開第 592, 106 号、EP 特許公開第 519, 596 号、Padlan (1991) Mol. Immunol. 28: 489-498、Studnicka et al. (1994) Protein Eng. 7: 805-814、Roguska et al. (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 91: 969-973)、及び鎖組み換え (例えば、米国特許第 5, 565, 332 号を参照されたい) を含む、当技術分野で即知である様々な技術を使用してヒト化することができる。

【0453】

完全なヒト抗体は、外来タンパク質に対する免疫反応を回避または軽減するために、ヒト患者の治療的療法に特に所望される。ヒト抗体は、ヒト免疫グロブリン配列に由来する抗体ライブラリを使用して、上記の抗体ディスプレイ法を含む当技術分野で即知である様々な方法によって作製することができる (例えば、米国特許第 4, 444, 887、及び同第 4, 716, 111 号、ならびに PCT 公開第 WO98/46645 号、同第 WO98/50433 号、同第 WO98/24893 号、同第 WO98/16654 号、同第 WO96/34096 号、同第 WO96/33735 号、同第 WO91/10741 号を参照されたい)。ヒト抗体はまた、機能的な内因性免疫グロブリンを発現することができないが、ヒト免疫グロブリンポリヌクレオチドを発現することができるトランスジェニックマウスを用いて作製することもできる。例えば、ヒト重及び軽鎖免疫グロブリンポリヌクレオチド複合体は、ランダムに、または相同組換えによって、マウス胚性幹細胞に導入することができる。代替的に、ヒト重及び軽鎖ポリヌクレオチドに加えて、ヒト可変領域、定常領域、及び多様性領域は、マウス胚性幹細胞に導入することができる。マウス重及び軽鎖免疫グロブリンポリヌクレオチドは、相同組換えによるヒト免疫グロブリン遺伝子座の導入とは別にまたは同時に非機能性となり得る。特に、JH 領域のホモ接合性欠失は、内因性抗体産生を防ぐ。修飾された胚性幹細胞は、増殖され、胚盤胞にマイクロインジェクションされて、キメラマウスを産生する。次に、キメラマウスは、育種して、ヒト抗体を発現するホモ接合性の子孫を産生する。トランスジェニックマウスは、選択された免疫原 (例えば、標的抗原) で通常の方法で免疫化される。かかる技術を使用して、有用なヒト IgG、IgA、IgM、IgD、及び IgE 抗体を産生することが可能である。上記に示したように、ヒト抗体及びヒトモノクローナル抗体を産生するための方法、ならびにかかる抗体を産生するためのプロトコルは、当技術分野で周知である (例えば、PCT 公開第 WO98/24893 号、同第 WO92/01047 号、同第 WO96/34096 号、及び同第 WO96/33735 号、ならびに米国特許第 5, 413, 923 号、同第 5, 625, 126 号、同第 5, 633, 425 号、同第 5, 569, 825 号、同第 5, 661, 016 号、同第 5, 545, 806 号、同第 5, 814, 318 号、同第 5,

885, 793号、同第5, 916, 771号、同第5, 939, 598号、同第6, 075, 181号、及び同第6, 114, 598号も参照されたい)。

【0454】

本発明に包括される抗体分子が動物、細胞株によって産生され、化学的に合成されるか、または組換え発現されると、それは、免疫グロブリンまたはポリペプチド分子の精製のための当技術分野で即知である任意の方法によって、例えば、クロマトグラフィ（例えば、イオン交換、親和性、特に特定の標的に対する親和性、プロテインA、及びサイズ排除クロマトグラフィによる）、遠心分離、溶解度差によって、またはタンパク質の精製のための他の標準的な技術によって精製する（すなわち、単離される）ことができる。さらに、本発明に包括される抗体またはその断片は、精製を容易にするために、本明細書に記載の、または当技術分野で即知である異種ポリペプチド配列に融合させることができる。

10

【0455】

本発明によれば、抗原と特異的に結合する抗体は、溶液中に存在するか、または基質に結合することができる。いくつかの実施形態では、抗体は、セルロースナノビーズと結合され、検出デバイスの基板の1つ以上の検出領域に拘束される。

【0456】

e. 抗体の特徴付け

本発明に包括される抗体は、構造、アイソタイプ、結合（例えば、親和性及び特異性）、複合、グリコシル化、及び他の識別する特徴からなる群から選択される1つ以上の特徴によって特徴付けすることができる。

20

【0457】

本発明に包括される抗体は、トリ及び哺乳動物を含む任意の動物起源のものであり得る。好ましくは、かかる抗体は、ヒト、ネズミ（例えば、マウス及びラット）、ロバ、ヒツジ、ウサギ、ヤギ、モルモット、ラクダ、ウマ、またはニワトリ起源のものである。本発明に包括される抗体は、単一特異性または多重特異性であり得る。多重特異性抗体は、本発明に包括されるペプチドの異なるエピトープと特異的であり得るか、または本発明に包括されるペプチド、及び異種ペプチドまたは固体支持体物質などの異種エピトープの両方と特異的であり得る（例えば、PCT公開第WO93/17715号、同第WO92/08802号、同第WO91/00360号、及び同第WO92/05793号、Tuttle et al. (1991) J. Immunol. 147:60-69、米国特許第4, 474, 893号、同第4, 714, 681号、同第4, 925, 648号、同第5, 573, 920号、及び同第5, 601, 819号、ならびにKostelny et al. (1992) J. Immunol. 148:1547-1553を参照されたい)。例えば、抗体は、本発明に包括されるペプチド配列の反復単位を含むペプチドに対して産生され得るか、または本発明に包括される2つ以上のペプチド配列を含むペプチド、またはそれらの組み合わせに対して産生され得る。非限定的な例として、肥満細胞と結合したIgE抗体との抗原の結合を競合的に阻害し、それによって肥満細胞の脱顆粒を阻害するヘテロ二価リガンド(HBL)システムが設計されている(Handlogten et al. (2011) Chem. Biol. 18:1179-1188)。

30

【0458】

抗体の特徴は、インビトロまたはインビボのいずれかで、正常な生理学的条件下で標準に対して決定することができる。測定は、抗体の存在または欠如に関連して実行され得る。かかる測定する方法には、ウェスタンブロット、酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA)、活性アッセイ、レポーターアッセイ、ルシフェラーゼアッセイ、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)アレイ、遺伝子アレイ、リアルタイム逆転写酵素(RT)PCRなど、血清もしくは血液などの組織または体液における標準的な測定が含まれる。

40

【0459】

抗体は、標的タンパク質上またはそれに沿った任意の数の位置と結合または相互作用することができる。企図される抗体標的部位は、標的タンパク質上の任意及び全ての可能な部位を含む。抗体は、特定の標的上の1つ以上のエピトープ（可逆的または不可逆的に）

50

と結合するその能力について選択することができる。標的上のエピトープには、これらに限定されないが、1つ以上の特徴、領域、ドメイン、化学基、官能基、または部分が含まれる。かかるエピトープは、1つ以上の原子、原子のグループ、原子構造、分子構造、環状構造、疎水性構造、親水性構造、糖、脂質、アミノ酸、ペプチド、糖ペプチド、核酸分子、または任意の他の抗原構造から構成することができる。

【0460】

f. 抗体複合体

いくつかの実施形態では、本発明に包括される抗体は、当技術分野で周知である方法による検出の目的で、1つ以上の検出可能な標識と複合することができる。標識は、放射性同位元素、蛍光化合物、化学発光化合物、酵素、または酵素補因子、または当技術分野で即知である他の任意の標識であり得る。いくつかの実施形態では、所望の標的と結合する抗体（本明細書では「一次抗体」とも称される）は、標識されていないが、一次抗体と特異的に結合する二次抗体（本明細書では「二次抗体」と称される）の結合によって検出することができる。かかる方法によれば、二次抗体は、検出可能な標識を含むことができる。

10

【0461】

いくつかの実施形態では、抗体と付着することができる酵素には、これらに限定されないが、西洋ワサビペルオキシダーゼ（HRP）、アルカリホスファターゼ、及びグルコースオキシダーゼ（GOx）が含まれ得る。蛍光化合物は、これらに限定されないが、臭化エチジウム。フルオレセイン及びその誘導体（例えば、FITC）、シアニン及びその誘導体（例えば、インドカルボシアニン、オキサカルボシアニン、チアカルボシアニン、及びメロシアニン）、ローダミン、オレゴングリーン、エオシン、テキサスレッド、ナイルレッド、ナイルブルー、クレシルバイオレット、オキサジン170、プロフラビン、アクリジンオレンジ、アクリジンイエロー、オーラミン、クリスタルバイオレット、マラカイトグリーン、ポルフィン、フタロシアニン、ビリルビン、アロフィコシアニン（APC）、緑色蛍光タンパク質（GFP）及びそのバリエーション（例えば、黄色蛍光タンパク質YFP、青色蛍光タンパク質BFP、及びシアン蛍光タンパク質CFP）、ALEXIFLOUR（登録商標）化合物（Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA）、ならびに量子ドットを含むことができる。抗体を標識するために使用できる他の複合体には、ビオチン、アビジン、及びストレプトアビジンが含まれる。

20

30

【0462】

いくつかの実施形態では、本発明は、抗体薬物複合体（ADC）剤を包含する。ADCは、抗体と別の成分との複合体であり、その結果、薬剤は、抗体によって付与される標的化能力及び成分によって付与される追加の効果を有する。例えば、細胞傷害性薬は、疾患の進行（例えば、腫瘍の進行）に寄与する目的の細胞に薬物を標的化し、内在化すると、その毒性ペイロードを細胞に放出するモノクローナル抗体に係留することができる。上記のように、複合部分に基づいて異なる効果が達成される。

【0463】

4. 低分子薬剤

別の態様では、低分子薬剤が本発明に包括される。低分子は、本明細書に記載されるバイオマーカー（例えば、表1及び／または表2に記載される1つ以上の標的）の阻害剤、活性化因子、または修飾因子であり得る。「低分子」という用語は、生物学的プロセスの制御を助けることができる 10^{-9} mのオーダーのサイズを有する低分子量（すなわち、約900ダルトン未満）の有機化合物を指す。いくつかの実施形態では、低分子は、酵素（例えば、キナーゼ及び転写因子）の阻害剤であり得る。

40

【0464】

低分子はまた、例えば、化合物の多形、疑似多形、溶媒和物、水和物、非溶媒和多形（無水物を含む）、立体配座多形、及び非結晶形態、ならびにそれらの混合物を含む、それらの化合物の結晶及び非結晶形態を含み得る。「結晶形態」及び「多形」という用語は、特定の結晶または非結晶形態が意図されていない限り、例えば、化合物の多形、疑似多形

50

、溶媒和物、水和物、非溶媒和多形（無水物を含む）、立体配座多形、及び非結晶形態、ならびにそれらの混合物を含む、化合物の全ての結晶及び非結晶形態を含むことを意図する。

【0465】

標的遺伝子及び／または遺伝子産物と結合して調節する既知の小分子、ならびに影響を受ける生物学的活性及び経路に関する情報は、Drugbank、PharmGKB、MedChemExpress、及び Selleckchemなどの公的に利用可能なデータベースから容易に決定できる。

【0466】

5. 細胞系薬剤

別の態様では、細胞系薬剤が企図される。いくつかの実施形態では、単球及び／またはマクロファージは、本発明に包括される1つ以上のバイオマーカー（例えば、表1及び／または表2に列挙される1つ以上の標的）を調節するために1つ以上の薬剤と接触するように操作される。例えば、培養細胞及び／または初代細胞は、薬剤と接触させ、処理し、アッセイで、対象などに導入することができる。かかる細胞の後代は、本明細書に記載される細胞系薬剤に包括される。

【0467】

いくつかの実施形態では、単球及び／またはマクロファージは、本発明に包括される1つ以上のバイオマーカー（例えば、表1及び／または表2に列挙される1つ以上の標的）を調節するように組換え操作される。例えば、上記のように、ゲノム編集を使用して、目的のバイオマーカーの構成的または誘導されたノックアウトまたは変異など、目的のバイオマーカーのコピー数または遺伝子配列を調節することができる。例えば、CRISPR-Casシステムは、ゲノム核酸の正確な編集に使用できる（例えば、非機能的またはヌル変異を作製するために）。かかる実施形態では、CRISPRガイドRNA及び／またはCas酵素を発現させることができる。例えば、ガイドRNAのみを含むベクターは、Cas9酵素についてトランスジェニックな動物または細胞に投与することができる。同様の戦略を使用することができる（例えば、ジンクフィンガーヌクレアーゼ（ZFN）、転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ（TALEN）、またはホーミングメガヌクレアーゼ（HE）、例えば、MegaTAL、MegaTev、Tev-mTALEN、CPF1など）。かかるシステムは当技術分野で周知である（例えば、米国特許第8,697,359号、Sander and Joung (2014) Nat. Biotech. 32:347-355、Hale et al. (2009) Cell 139:945-956、Karginov and Hannon (2010) Mol. Cell 37:7、米国特許公開第2014/0087426号及び同第2012/0178169号、Boch et al. (2011) Nat. Biotech. 29:135-136、Boch et al. (2009) Science 326:1509-1512、Moscou and Bogdanove (2009) Science 326:1501、Weber et al. (2011) PLoS One 6:e19722、Li et al. (2011) Nucl. Acids Res. 39:6315-6325、Zhang et al. (2011) Nat. Biotech. 29:149-153、Miller et al. (2011) Nat. Biotech. 29:143-148、Lin et al. (2014) Nucl. Acids Res. 42:e47を参照されたい）。かかる遺伝的戦略は、当技術分野で周知の方法に従って、構成的発現システムまたは誘導性発現システムを使用することができる。

【0468】

細胞系薬剤は、対象宿主に対して免疫適合性の関係を有し、かかる関係は、本発明による使用が企図される。例えば、養子単球及び／またはマクロファージ、T細胞などのような細胞は、同系であり得る。「同系」という用語は、特に抗原または免疫反応に関して、遺伝的に同一である同じ種に由来する、起源である、またはそのメンバーである状態を指し得る。これらには、一致するMHC型を有する同一の対が含まれる。したがって、「同

10

20

30

40

50

系移植」は、ドナーから、ドナーと遺伝的に同一であるか、または望ましくない有害な免疫原性応答（例えば、本明細書に記載される免疫学的スクリーニング結果の解釈に反するものなど）を伴わずに移植を可能にするのに十分な免疫学的に適合性のあるレシピエントへの細胞の移入を指す。

【0469】

移植された細胞が同じ対象から得られ、同じ対象に移植された場合、同系移植は「自家」であり得る。「自家移植」とは、対象自身の細胞または臓器の採取及び再注入または移植を指す。自家細胞の排他的または補足的な使用は、宿主への細胞の投与、特定の移植片対宿主反応の多くの悪影響を排除または低減することができる。

【0470】

移植された細胞が同じ種の異なるメンバーから得られ、移植されたが、主要組織適合遺伝子複合体（MHC）抗原と十分に一致しており、有害な免疫原性応答を回避する場合、同系移植は「同種異系」として考慮される。MHCミスマッチの程度を決定することは、当技術分野で即知であり、使用されている標準的な試験に従って達成することができる。例えば、ヒトにおけるMHC遺伝子には少なくとも6つの主要なカテゴリがあり、移植生物学において重要であると同定されている。HLA-A、HLA-B、HLA-Cは、HLAクラスIタンパク質をコードし、一方でHLA-DR、HLA-DQ、及びHLA-DPは、HLAクラスIIタンパク質をコードする。各々のこれらのグループ内の遺伝子は、ヒト集団に見られる多数のHLA対立遺伝子またはバリエーションに反映されているように、高度に多型であり、個人間のこれらのグループの差異は、移植細胞に対する免疫応答の強さに関連している。MHC一致の程度を決定するための標準的な方法は、HLA-B及びHLA-DR、またはHLA-A、HLA-B、及びHLA-DRグループ内の対立遺伝子を調査する。したがって、試験はそれぞれ、2つまたは3つのHLAグループ内の少なくとも4つ、さらには5つ、または6つのMHC抗原で行うことができる。血清学的MHC試験において、各HLA抗原型に対する抗体は、抗体と反応する特定のMHC抗原の存在または欠如を決定するために、1人の対象（例えば、ドナー）からの細胞と反応させる。これは、他の対象（例えば、レシピエント）の反応性プロファイルと比較される。抗体とMHC抗原との反応は、典型的に、抗体を細胞とインキュベートし、次に補体を追加して細胞溶解を誘導することによって決定される（すなわち、リンパ球毒性試験）。反応は、反応において溶解された細胞の量に従って調査され、類別される（例えば、Mickelson and Petersdorf (1999) Hematopoietic Cell Transplantation, Thomas, E. D. et al. eds., 28~37項, Blackwell Scientific, Malden, Massを参考されたい）。他の細胞系アッセイには、標識抗体を使用したフローサイトメトリまたは酵素結合免疫測定法（ELISA）が含まれる。MHC型を決定するための分子的方法が周知であり、一般に、HLAタンパク質をコードする特定の遺伝子配列を検出するために合成プローブ及び／またはプライマーを使用する。合成オリゴヌクレオチドは、特定のHLA型に関連する制限酵素断片長多型を検出するためのハイブリダイゼーションプローブとして使用できる（Vaughn (2002) Method. Mol. Biol. MHC Protocol. 210:45-60）。代替的に、プライマーは、HLA配列を増幅するために使用することができ（例えば、ポリメラーゼ連鎖反応またはリガーゼ連鎖反応によって）、その産物は、直接的なDNA配列決定、制限酵素断片多型分析（RFLP）、または一連の配列特異的オリゴヌクレオチドプライマー（SSOP）とのハイブリダイゼーションによってさらに調査することができる（Petersdorf et al. (1998) Blood 92:3515-3520、Morishima et al. (2002) Blood 99:4200-4206、及びMiddleton and Williams (2002) Method. Mol. Biol. MHC Protocol. 210:67-112）。

【0471】

移植された細胞及び対象の細胞が、典型的には同系交配によって、単一の遺伝子座など

10

20

30

40

50

の定義された遺伝子座において異なる場合、同系移植は「コンジェニック」であり得る。「コンジェニック」という用語は、同じ種に由来する、起源である、またはそのメンバーであることを指し、メンバーは、小さな遺伝子領域、典型的には単一の遺伝子座（すなわち、単一の遺伝子）を除いて遺伝的に同一である。「コンジェニック移植」とは、ドナーからレシピエントへの細胞または臓器の移植を指し、レシピエントは、単一の遺伝子座を除いてドナーと遺伝的に同一である。例えば、CD45は、いくつかの対立遺伝子型で存在し、CD45.1またはCD45.2対立遺伝子バージョンが発現されるかに関してマウス系統が異なるコンジェニックマウス系統が存在する。

【0472】

対照的に、「ミスマッチな同種異系」とは、有害な免疫原性応答を誘発するのに十分な、定義された数のMHC抗原の血清学的または分子分析など、当技術分野で使用される標準的なアッセイによって通常決定される、同一ではない主要組織適合遺伝子複合体（MHC）抗原（すなわち、タンパク質）を有する同じ種に由来する、由起源である、またはそのメンバーであることを指す。「部分的なミスマッチ」は、メンバー間、典型的にはドナーとレシピエントとの間で試験されたMHC抗原の部分的な一致を指す。例えば、「半分のミスマッチ」は、2つのメンバー間で異なるMHC抗原型を示すものとして試験されたMHC抗原の50%を指す。「全部の」または「完全な」ミスマッチは、全てが2つのメンバー間で異なるものとして試験されたMHC抗原を指す。

【0473】

同様に、対照的に、「異種」とは、異なる種、例えば、ヒト及び齧歯類、ヒト及びブタ、ヒト及びチンパンジーなどに由来する、起源である、またはそれらのメンバーであることを指す。「異種移植」は、レシピエントがドナーの種とは異なる種である場合に、ドナーからレシピエントへの細胞または臓器の移植を指す。

【0474】

さらに、細胞は、単一の源または複数の源（例えば、単一の対象または複数の対象）から得ることができる。複数の源は、少なくとも2つ（例えば、1つより多い）を指す。さらに別の実施形態では、非ヒト哺乳動物は、マウスである。目的の細胞型が得られる動物は、成体、新生児（例えば、生後48時間未満）、未成熟、または子宮内であり得る。目標の細胞型は、原発性がん細胞、がん幹細胞、確立されたがん細胞株、不死化原発性がん細胞などであり得る。特定の実施形態では、宿主対象の免疫系は、移植されたがん細胞と免疫学的に適合性があるように操作されるか、または選出され得る。例えば、一実施形態では、対象は、ヒトがん細胞と適合性であるために「ヒト化」され得る。「免疫系ヒト化」という用語は、ヒトHSC系統細胞ならびにヒト後天性及び先天性免疫細胞を含み、宿主動物から拒絶されることなく生存することにより、ヒトの造血ならびに獲得免疫及び自然免疫の両方を宿主動物で再構成することができるマウスなどの動物を指す。後天性免疫細胞には、T細胞及びB細胞が含まれる。自然免疫細胞には、マクロファージ、顆粒球（好塩基球、好酸球、好中球）、DC、NK細胞、及び肥満細胞が含まれる。代表的な非限定的な例には、SCID-hu、Hu-PBL-SCID、Hu-SRC-SCID、NSG（NOD-SCID IL2r-ガンマ（null）は、自然免疫系、B細胞、T細胞、及びサイトカインシグナル伝達を欠く）、NOG（NOD-SCID IL2r-ガンマ（切断型））、BRG（BALB/c-Rag2（null）IL2r-ガンマ（null））、及びH2dRG（Stock-H2d-Rag2（null）IL2r-ガンマ（null））マウス（例えば、Shultz et al.（2007）Nat. Rev. Immunol. 7:118、Pearson et al.（2008）Curr. Protocol. Immunol. 15:21、Brehm et al.（2010）Clin. Immunol. 135:84-98、McCune et al.（1988）Science 241:1632-1639、米国特許第7,960,175号、及び米国特許公開第2006/0161996号を参照されたい）、ならびにRag1（B及びT細胞を欠く）、Rag2（B及びT細胞を欠く）、TCRアルファ（T細胞を欠く）、パーフォリン（CD8+T細胞が細胞傷害性機能を欠く）、FoxP3（機能性

10

20

30

40

50

C D 4 + T 制御性細胞を欠く)、I L 2 r g、またはP r f lなどの免疫関連遺伝子の関連n u l l変異体、ならびにP D - 1、P D - L 1、T i m 3、及び／または2 B 4の変異体またはノックアウト体が含まれ、マウスのような免疫不全動物のモデルにおけるヒト免疫細胞の効率的な生着を可能にし、及び／または区画特異性を提供する(例えば、P C T公開第W O 2 0 1 3 / 0 6 2 1 3 4号を参照されたい)。さらに、N S G - C D 3 4 + (N O D - S C I D I L 2 r - ガンマ(n u l l) C D 3 4 +) ヒト化マウスは、マウスなどの動物モデルにおいてヒト遺伝子及び腫瘍活性を研究するために有用である。

【0475】

本明細書で使用される場合、生物学的物質源から「得られる」とは、ドナーから生物学的物質の源を収集または分配する任意の従来の方法を意味する。例えば、生物学的物質は、固形腫瘍、末梢血もしくは臍帯血試料などの血液試料から得られるか、または骨髓もしくは羊水などの別の体液から得ることができる。かかる試料を得るための方法は、技術者に周知である。本発明では、試料は、新鮮であり得る(すなわち、凍結することなくドナーから得られる)。さらに、試料をさらに操作して、増殖前に無関係または不要な成分を除去することができる。試料は、保存されたストックからも入手することができる。例えば、細胞株または末梢血もしくは臍帯血などの体液の場合、試料は、かかる細胞株もしくは体液の極低温または他の方法で保存されたバンクから取り除くことができる。かかる試料は、任意の好適なドナーから入手することができる。

【0476】

得られた細胞集団は、直接使用するか、または後日使用するために凍結することができる。凍結保存のための様々な媒体及びプロトコルが当技術分野で即知である。一般に、凍結培地は、約5~10%、10~90%の血清アルブミン、及び50~90%の培養培地からのDMSOを含む。細胞を保存するのに有用な他の添加剤には、例としてこれらに限定されないが、トレハロースなどの二糖類(Scheinkoniget al. (2004) Bone Marrow Transplant. 34:531-536)、またはヘタスターチ(すなわち、ヒドロキシエチルスターチ)などの血漿増量剤が含まれる。いくつかの実施形態では、リン酸緩衝生理食塩水などの等張緩衝液を使用することができる。例示的な凍結保存組成物は、4% HSA、7.5%ジメチルスルホキシド(DMSO)、及び2%ヘタスターチを含む細胞培養培地を有する。凍結保存のための他の組成物及び方法は、当該技術分野で周知であり、記載されている(例えば、Broxmeyer et al. (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 100:645-650を参照されたい)。細胞は、約-135°C未満の最終温度で保存される。

【0477】

いくつかの実施形態では、免疫療法は、CAR(キメラ抗原受容体)-T療法であり得、T細胞は、目的の腫瘍細胞上の抗原と特異的な抗原結合ドメインを含むCARを発現するように操作される。「キメラ抗原受容体」または「CAR」という用語は、所望の抗原特異性及び抗原結合時に細胞内シグナルを伝達するためのシグナル伝達ドメインを有する受容体を指す。例えば、Tリンパ球は、T細胞受容体(TCR)と、主要組織適合遺伝子複合体(MHC)クラスIまたはII分子によって提示される短いペプチドとの相互作用を通じて特定の抗原を認識する。初期活性化及びクローン増殖については、ナイーブT細胞は、追加の共刺激シグナルを提供するプロフェッショナル抗原提示細胞(APC)に依存する。共刺激を伴わないTCRの活性化は、無応答性及びクローン性アネルギーをもたらし得る。免疫化を回避するために、移植された認識特異性を有する細胞傷害性エフェクター細胞を誘導するための異なるアプローチが開発されている。TCRに関連するCD3複合体の細胞表面成分に特異的な天然リガンドまたは抗体に由来する結合ドメインからなるCARが構築されている。抗原が結合すると、かかるキメラ抗原受容体は、エフェクター細胞における内因性シグナル伝達経路と連携し、TCR複合体によって開始されるものと同様の活性化シグナルを生成する。キメラ抗原受容体に関する最初の報告以来、この概念は着実に洗練されており、キメラ受容体の分子設計は最適化されており、s c F V、F

10

20

30

40

50

av、及び本明細書に記載される別のタンパク質結合断片などの任意の数の周知である結合ドメインを慣例的に使用している。

【0478】

いくつかの実施形態では、単球及びマクロファージは、例えば、キメラ抗原受容体（CAR）を発現するように操作され得る。修飾された細胞は、腫瘍微小環境に動員することができ、それが腫瘍に浸潤し、標的のがん細胞を殺傷することにより、強力な免疫エフェクターとして機能する。CARには、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、及び細胞内ドメインが含まれる。抗原結合ドメインは、標的細胞上の抗原と結合する。CARの抗原結合ドメインと結合する抗原として作用することができる細胞表面マーカーの例には、ウイルス、細菌、寄生虫感染、自己免疫疾患、及びがん細胞（例えば、腫瘍抗原）に関連するものが含まれる。

10

【0479】

一実施形態では、抗原結合ドメインは、目的の腫瘍またはがんと特異的な抗原などの腫瘍抗原と結合する。腫瘍関連抗原の非限定的な例には、BCMA、CD19、CD24、CD33、CD38、CD44v6、CD123、CD22、CD30、CD117、CD171、CEA、CS-1、CLL-1、EGFR、ERBB2、EGFRvIII、FLT3、GD2、NY-BR-1、NY-ESO-1、p53、PRSS21、PSMA、ROR1、TAG72、Tn Ag、VEGFR2が含まれる。

【0480】

一実施形態では、膜貫通ドメインは、CAR内の1つ以上のドメインと自然に関連している。膜貫通ドメインは、天然または合成源からのいずれかに由来し得る。本発明で特に使用される膜貫通領域は、T細胞受容体のアルファ、ベータ、またはゼータ鎖、CD28、CD3イプシロン、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154、Toll様受容体1（TLR1）、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、及びTLR9に由来（すなわち、少なくともそれらの膜貫通領域を含む）し得る。いくつかの事例では、ヒトIg（免疫グロブリン）ヒンジを含む様々なヒトヒンジを利用することもできる。

20

【0481】

一実施形態では、CARの細胞内ドメインは、シグナル活性化及び／または形質導入に参与するドメインを含む。細胞内ドメインの例には、TCR、CD3ゼータ、CD3ガンマ、CD3デルタ、CD3イプシロン、CD86、一般的なFcRガンマ、FcRベータ（Fcイプシロンリブ）、CD79a、CD79b、FcガンマRIIa、DAP10、DAP12、T細胞受容体（TCR）、CD27、CD28、4-1BB（CD137）、OX40、CD30、CD40、PD-1、ICOS、リンパ球機能関連抗原-1（LFA-1）、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3、CD83と特異的に結合するリガンド、CDS、ICAM-1、GITR、BAFFR、HVEM（LIGHTR）、SLAMF7、Nkp80（KLRF1）、CD127、CD160、CD19、CD4、CD8アルファ、CD8ベータ、IL2Rベータ、IL2Rガンマ、IL7Rアルファ、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1（CD226）、SLAMF4（CD244、2B4）、CD84、CD96（触覚）、CEACAM1、CRTAM、Ly9（CD229）、CD160（BY55）、PSGL1、CD100（SEMA4D）、CD69、SLAMF6（NTB-A、Ly108）、SLAM（SLAMF1、CD150、IPO-3）、BLAME（SLAMF8）、SELPLG（CD162）、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、Nkp44、Nkp30、Nkp46、NKG2D、Toll様受容体1（TLR1）、TLR2、TLR3、

30

40

50

T L R 4、T L R 5、T L R 6、T L R 7、T L R 8、T L R 9、本明細書に記載される他の共刺激分子、それらの任意の誘導体、バリエーション、または断片、同じ機能的能力を有する共刺激分子の任意の合成配列、及びそれらの任意の組み合わせを含むがこれらに限定されない1つ以上の分子もしくは受容体からの断片またはドメインが含まれる。

【0482】

いくつかの実施形態では、本発明に包括される薬剤、組成物、及び方法を使用して、単球及びマクロファージを再操作して、他の免疫エフェクター細胞、例えば、T細胞に抗原を提示するそれらの能力を増強することができる。抗原提示細胞（APC）として操作された単球及びマクロファージは、腫瘍抗原を処理し、抗原エピトープをT細胞に提示して、腫瘍細胞を攻撃する適応免疫応答を刺激する。

10

【0483】

V. 使用及び方法

本明細書に記載される組成物及び薬剤は、本明細書に記載されるバイオマーカー（例えば、表1及び／または表2に列挙される1つ以上の標的）に関する様々な調節、治療、スクリーニング、診断、予後、及び治療用途で 사용할 ことができる。調節法、治療法、スクリーニング法、診断法、予後法、またはそれらの組み合わせなど、本明細書に記載される任意の方法において、方法のすべてのステップは、単一のアクターによって、または代替的に、複数のアクターによって実行され得る。例えば、診断は、治療的処置を提供するアクターによって直接的に実施することができる。代替的に、治療剤を提供する人は、診断アッセイの実施を要求することができる。診断医及び／または治療介入者は、診断アッセイの結果を解釈して、治療戦略を決定することができる。同様に、かかる代替的なプロセスは、予後アッセイなどの他のアッセイに適用することができる。

20

【0484】

さらに、本明細書に記載される本発明の任意の態様は、単独で、またはその1つ、1つより多い、もしくはすべての実施形態を含む本発明の他の任意の態様と組み合わせて実施することができる。例えば、診断及び／またはスクリーニング法は、単独で、または適切な診断及び／またはスクリーニング結果を決定する際に適切な治療を提供するように治療ステップと組み合わせて実施することができる。

【0485】

1. 調節及び治療法

本発明に包括される1つの態様は、治療目的などのために、本明細書に記載される少なくとも1つのバイオマーカー（例えば、表1、表2、実施例などに列挙される1つ以上の標的）のコピー数、量（例えば、発現）、及び／または活性（例えば、細胞内局在化を調節する）を調節する方法に関する。かかる薬剤は、単球及び／またはマクロファージの特定の亜集団を操作し、生理学的状態におけるそれらの数及び／または活性を制御し、マクロファージ関連疾患及び他の臨床状態を治療するためのその使用に利用することができる。例えば、本発明に包括される組成物及び薬学的製剤を含む薬剤は、バイオマーカー（例えば、表1、表2、実施例などに列挙される少なくとも1つの標的）のコピー数、量、及び／または活性を調節して、それによって単球及び／またはマクロファージの炎症性表現型を調節し、さらに免疫応答を調節することができる。いくつかの実施形態では、細胞活性（例えば、サイトカイン分泌、細胞集団比率など）は、免疫応答自体を調節するのではなく、調節される。本明細書に開示される薬剤、組成物、及び製剤を使用して単球ならびにマクロファージの炎症性表現型を調節するための方法が提供される。したがって、薬剤、組成物、及び方法は、バイオマーカー（例えば、表1、表2、実施例などに列挙される少なくとも1つの標的）のコピー数、量、及び／または活性を調節することによって免疫応答を調節するための方法を使用して、特定の細胞型を枯渇もしくは濃縮し、及び／または細胞型の比率を調節することができる。例えば、表1及び／または表2に列挙される特定の標的は、標的を阻害することが細胞死につながるなど、細胞の生存に必要である。かかる調節は、免疫応答を媒介する細胞型（例えば、炎症誘発性対炎症性細胞）の比率が調節されるため、免疫応答を調節するのに有用であり得る。いくつかの実施形態では、薬

30

40

50

剤は、がん罹患する対象におけるがんを治療するために使用される。

【0486】

本開示は、マクロファージにおけるこれらの遺伝子の発現の下方制御が、マクロファージを再分極させる（例えば、表現型を変更する）ことができることを示している。いくつかの実施形態では、M2マクロファージの表現型は、1型（M2様）またはM1表現型を有するマクロファージ、またはM1マクロファージに関してはその逆、2型（M2様）またはM2表現型をもたらすように変更される。いくつかの実施形態では、本発明に包括される薬剤は、M2表現型を有する単球及びマクロファージの輸送、分極、及び／または活性化を調節する（例えば、阻害する）ために、またはその逆として1型及びM1マクロファージに関して使用される。本発明はさらに、M1マクロファージ、M2マクロファージ（例えば、腫瘍内のTAM）などの、目的の単球及び／またはマクロファージの集団を減少させるための方法を提供する。

10

【0487】

いくつかの実施形態では、本発明は、単球及び／またはマクロファージの分布を変更するための方法を提供し、これには、前腫瘍マクロファージ及び抗腫瘍マクロファージなどのそのサブタイプが含まれる。一例では、本発明は、マクロファージを抗炎症性免疫応答から炎症誘発性免疫応答に向けて、及びその逆に駆動するための方法を提供する。細胞型は、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%、またはそれ以上、または45～55%などその間の任意の範囲で枯渇及び／または濃縮され得る。

20

【0488】

いくつかの実施形態では、調節は、単球、マクロファージ、または樹状細胞のような他の貪食細胞などの細胞で生じる。いくつかの実施形態では、細胞は、本明細書に記載されるマクロファージサブタイプなどのマクロファージサブタイプである。例えば、マクロファージは、組織に常在するマクロファージ（TAM）または血流中の循環単球に由来するマクロファージであり得る。

【0489】

いくつかの実施形態では、単球及び／またはマクロファージの炎症性表現型を調節することは、異常な単球の遊走及び増殖、組織に常在するマクロファージの非制御性の増殖、非制御性の炎症誘発性マクロファージ、非制御性の抗炎症性マクロファージ、組織における炎症誘発性及び抗炎症性マクロファージ亜集団の不均衡な分布、疾患状態における単球及びマクロファージの異常に取り入れられた活性化状態、調節された細胞傷害性T細胞活性化及び機能、治療に対するがん細胞の抵抗性の克服、ならびに免疫チェックポイント療法などの免疫療法に対するがん細胞の感受性の調節など、所望の調節された免疫応答がもたらされる。いくつかの実施形態では、かかる表現型を逆転させる。

30

【0490】

単球及びマクロファージに関連する疾患を治療及び／または予防するための方法は、インビトロ、エクスピボ、またはインビボ（例えば、対象への投与）のいずれかで、本発明に包括される薬剤及び組成物と細胞を接触させることを含み、薬剤及び組成物は、単球及びマクロファージの遊走、動員、分化及び分極、活性化、機能、及び／または生存を操作する。いくつかの実施形態では、本発明に包括される1つ以上のバイオマーカーを調節することは、腫瘍組織などの組織微小環境における単球及びマクロファージの増殖、動員、分極、及び／または活性化を調節（例えば、阻害または枯渇）するために使用される。

40

【0491】

本発明に包括される一態様では、単球及び／またはマクロファージの抗炎症活性を減少させるための方法が提供される。

【0492】

本発明に包括される別の態様では、単球及び／またはマクロファージの炎症誘発性活性を増加させるための方法が提供される。

50

【0493】

本発明に包括される別の態様では、組織内の炎症誘発性単球及びマクロファージと炎症性単球及びマクロファージとのバランスをとるための方法が提供される。

【0494】

本発明に包括される調節方法は、本発明に包括されるバイオマーカーの1つ以上の修飾因子と細胞を接触させることを伴い、本発明に包括される少なくとも1つのバイオマーカー（例えば、表1及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的）を含み、表1、表2、及び実施例に列挙される少なくとも1つのバイオマーカー（例えば、表1及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的）、もしくはその断片、または細胞に関連するバイオマーカー活性の1つ以上の活性を調節する薬剤を含む。バイオマーカー活性を調節する薬剤は、核酸もしくはポリペプチド、バイオマーカーの天然に存在する結合パートナー、バイオマーカーに対する抗体、バイオマーカーに対する抗体及び他の免疫関連標的に対する抗体の組み合わせ、少なくとも1つのバイオマーカー（例えば、表1及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的）アゴニストもしくはアンタゴニスト、少なくとも1つのバイオマーカー（例えば、表1及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的）アゴニストまたはアンタゴニストのペプチド模倣物、少なくとも1つのバイオマーカー（例えば、表1及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的）ペプチド模倣物、他の低分子、または少なくとも1つのバイオマーカー（例えば、表1及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的）核酸遺伝子発現産物に対して指向するか、もしくは模倣物などの本明細書に記載される薬剤であり得る。

【0495】

本発明に包括される少なくとも1つのバイオマーカー（例えば、表1及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的）の発現を調節する薬剤は、本発明に包括される少なくとも1つのバイオマーカー（例えば、表1及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的）を含み、表1、表2、及び実施例に列挙される少なくとも1つのバイオマーカー（例えば、表1及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的）、またはその断片を含み、例えば、少なくとも1つのバイオマーカー（例えば、表1及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的）ポリペプチドの発現のためのアンチセンス核酸分子、RNAi分子、shRNA、成熟miRNA、プレmiRNA、プリmiRNA、miRNA*、抗miRNA、またはmiRNA結合部位、またはそのバリエーション、または他の低RNA分子、三重オリゴヌクレオチド、リボザイム、または組換えベクターである。例えば、少なくとも1つのバイオマーカー（例えば、表1及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的）ポリペプチド翻訳開始部位の周辺領域と相補的なオリゴヌクレオチドを合成することができる。1つ以上のアンチセンスオリゴヌクレオチドは、典型的には200 µg/mlで細胞培地に添加するか、または患者に投与して、少なくとも1つのバイオマーカー（例えば、表1及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的）ポリペプチドの合成を防ぐことができる。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、細胞に取り込まれ、翻訳を防ぐために少なくとも1つのバイオマーカー（例えば、表1及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的）mRNAとハイブリダイズする。代替的に、二本鎖DNAと結合して三重構築物を形成し、DNAの巻き戻し及び転写を防ぐオリゴヌクレオチドを使用することができる。いずれの結果においても、バイオマーカーポリペプチドの合成が遮断される。バイオマーカー発現が調節される場合、かかる調節は、バイオマーカー遺伝子をノックアウトする以外の手段によって生じ得る。

【0496】

それらが細胞内のバイオマーカーの量を制御するという事実の長所により、発現を調節する薬剤はまた、細胞内のバイオマーカー活性の総量も調節する。

【0497】

一実施形態では、薬剤は、表1及び実施例に列挙される少なくとも1つのバイオマーカー（例えば、表1及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的）またはその断片を含む、本発明に包括される少なくとも1つのバイオマーカー（例えば、表1及び／また

は表2に列挙される少なくとも1つの標的)の1つ以上の活性を刺激する。かかる刺激剤の例には、活性バイオマーカーポリペプチドまたはその断片、及び細胞に導入されているバイオマーカーまたはその断片をコードする核酸分子が含まれる(例えば、cDNA、mRNA、shRNA、siRNA、低分子RNA、成熟miRNA、プレmiRNA、プリmiRNA、miRNA*、抗miRNA、miRNA結合部位、またはそのバリエーション、または当該技術分野で即知である他の機能的に同等な分子)。別の実施形態では、薬剤は、1つ以上のバイオマーカー活性を阻害する。一実施形態では、薬剤は、バイオマーカーとその天然の結合パートナーとの相互作用を阻害または増強する。かかる阻害剤の例には、アンチセンス核酸分子、抗バイオマーカー抗体、バイオマーカー阻害剤、及び本明細書に記載されるスクリーニングアッセイで同定された化合物が含まれる。

10

【0498】

いくつかの実施形態では、1つ以上のバイオマーカーは、1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上などであり、最大で本明細書に記載される全てのバイオマーカー、ならびに表1及び/または表2に列挙される2~4つの標的などその間の任意の範囲を含む。

【0499】

これらの調節方法は、インビトロで(例えば、細胞を薬剤と接触させることによって)、または代替的に、薬剤をインビボで細胞と接触させることによって(例えば、薬剤を対象に投与することによって)実施することができる。いくつかの実施形態では、本発明に包括される薬剤、組成物、及び方法は、ワクチン接種間に単球及び/またはマクロファージを調節するために使用することができる。ワクチン防御は、炎症誘発性サイトカインの誘導の必要性がしばしば存在する。1つの潜在的な治療介入は、例えば、制御性マクロファージの誘導を最小限にするために、ワクチン接種間に単球及び/またはマクロファージ集団を操作することであり得る。

20

【0500】

a. 対象

本発明は、例えば、バイオマーカーまたはその断片の望ましくない、不十分な、もしくは異常な発現または活性を特徴とする障害など、表1及び/または表2及び実施例に列挙される本発明に包括される少なくとも1つのバイオマーカー(例えば、表1及び/または表2に列挙される少なくとも1つの標的)もしくはその断片の上方または下方調節から利益を得るであろう状態または障害に罹患する個体を治療する方法を提供する。一実施形態では、本方法は、薬剤(例えば、本明細書に記載されるスクリーニングアッセイによって同定された薬剤)、またはバイオマーカー発現もしくは活性を調節する(例えば、上方制御または下方制御する)薬剤の組み合わせを投与することを含む。別の実施形態では、本方法は、減少した、異常な、もしくは望ましくないバイオマーカー発現または活性を補償するための療法として、少なくとも1つのバイオマーカー(例えば、表1及び/または表2に列挙される少なくとも1つの標的)ポリペプチドまたは核酸分子を投与することを含む。治療を必要とする対象は、本明細書にも記載されるものなど、本明細書に記載される方法に従って治療することができ、例えば、診断、予知、モニタリングなどの方法と、かかる治療方法とを組み合わせることができる(例えば、目的のバイオマーカーの発現を有することが確認された、ならびにかかる単球及び/またはマクロファージを含む対象の単球及び/またはマクロファージの集団の調節)。

30

40

【0501】

バイオマーカー活性の刺激は、バイオマーカーが異常に下方制御されている、及び/または増強されたバイオマーカー活性が有益な効果を有する可能性が高い状況において望ましい。同様に、バイオマーカー活性の阻害は、バイオマーカーが異常に上方制御されている、及び/または低減されたバイオマーカー活性が有益な効果を有する可能性が高い状況において望ましい。

【0502】

いくつかの実施形態では、対象は動物である。動物はどちらの性別でもよく、発育のいずれの段階でも可能である。いくつかの実施形態では、動物は、哺乳動物などの脊椎動物

50

である。いくつかの実施形態では、対象は、非ヒト哺乳動物である。いくつかの実施形態では、対象は、イヌ、ネコ、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、またはヤギなどの家畜化動物である。いくつかの実施形態では、対象は、イヌまたはネコなどのコンパニオンアニマルである。いくつかの実施形態では、対象は、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、またはヤギなどの家畜動物である。いくつかの実施形態では、対象は動物園の動物である。いくつかの実施形態では、対象は、齧歯類（例えば、マウスまたはラット）、イヌ、ブタ、または非ヒト霊長類などの研究動物である。いくつかの実施形態では、動物は、遺伝子操作された動物である。いくつかの実施形態では、動物は、トランスジェニック動物（例えば、トランスジェニックマウス及びトランスジェニックブタ）である。いくつかの実施形態では、対象は、サカナまたは爬虫類である。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。いくつかの実施形態では、対象は、がんの動物モデルである。例えば、動物モデルは、ヒト由来であるがんの同所性異種移植動物モデルであり得る。

10

【0503】

本発明に包括される方法のいくつかの実施形態では、対象は、化学療法、放射線療法、標的療法、及び／または免疫療法などの治療を受けていない。いくつかの実施形態では、対象は、化学療法、放射線療法、標的療法、及び／または免疫療法などの治療を受けている。

【0504】

いくつかの実施形態では、対象は、がん性または前がん性組織を除去するための手術を受けている。いくつかの実施形態では、がん性組織は、除去されておらず、例えば、がん性組織は、生命に必須の組織など、身体の手術不能な領域、または外科的処置が患者に害を及ぼすかなりのリスクを引き起こす領域に位置し得る。

20

【0505】

いくつかの実施形態では、対象またはその細胞は、免疫チェックポイント阻害剤療法に抵抗性であるなど、関連性のある療法に抵抗性である。例えば、本発明に包括される1つ以上のバイオマーカーを調節することにより、免疫チェックポイント阻害剤療法に対する抵抗性を克服することができる。

【0506】

いくつかの実施形態では、対象は、本明細書に記載される1つ以上のバイオマーカーの望ましくない欠如、存在、または異常な発現及び／または活性を有するとして同定されているなど、本明細書に記載される組成物及び方法による調節を必要とする。

30

【0507】

いくつかの実施形態では、対象は、腫瘍または腫瘍微小環境における細胞の質量、体積、及び／または数の少なくとも約5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、もしくはそれ以上、または少なくとも約5%～少なくとも約20%など、その間の任意の範囲を表現するマクロファージが浸潤している固形腫瘍を有する。かかる細胞は、1型マクロファージ、M1マクロファージ、TAM、CD11bもしくはCD14、またはCD11及びCD14の両方を発現する単球及び／またはマクロファージなど、本明細書の他の実施形態において有用であると記載され得る。

40

【0508】

本発明に包括される方法を使用して、本明細書に記載されるものなどの対象における多くの異なるがんのがん療法（例えば、表1及び／または表2に列挙されるバイオマーカーの少なくとも1つの修飾因子）に対する応答性を決定することができる。

【0509】

さらに、これらの調節剤はまた、所望の活性をさらに調節するために、併用療法で投与

50

することができる。例えば、IL-4、IL-4R α 、IL-13、及びCD40を標的とする薬剤ならびに組成物を使用して、単球及び／またはマクロファージの分化及び／または分極を調節することができる。CD11b、CSF-1R、CCL2、ニューロフィリン-1、及びANG-2を標的とする薬剤ならびに組成物を使用して、組織へのマクロファージ動員を調節することができる。IL-6、IL-6R、及びTNF- α を標的とする薬剤ならびに組成物を使用して、マクロファージ機能を調節することができる。追加の薬剤には、化学療法剤、ホルモン、抗血管新生剤、放射性標識化合物、または外科手術、凍結療法、及び／または放射線療法を伴うものが含まれるが、これらに限定されない。前述の治療法は、従来の治療の前または後のいずれかで、他の形態の従来の治療（例えば、当業者に周知であるがんの標準治療）と組み合わせて投与することができる。例えば、これらの調節剤は、治療的に有効な用量の化学療法剤と共に投与することができる。別の実施形態では、これらの調節剤は、化学療法剤と組み合わせて投与されて、化学療法剤の活性及び有効性を増強する。米国医師用卓上参考書（PDR）は、様々ながんの治療に使用されてきた化学療法剤の投与量を開示している。治療的に有効なこれらの前述の化学療法剤の投薬レジメン及び投薬量は、治療される特定の黒色腫、疾患の程度、及び当業者に周知である他の要因に依存し、医師により決定され得る。

10

【0510】

b. がん治療

いくつかの実施形態では、本発明に包括される薬剤は、がんを治療するために使用される。例えば、本発明は、単球及び／またはマクロファージの前腫瘍機能（すなわち、腫瘍形成能）を低減するための方法、及び／または単球及び／またはマクロファージの抗腫瘍機能を増加させるための方法を提供する。いくつかの特定の実施形態では、本発明に包括される方法は、1) 腫瘍関連マクロファージ（TAM）の動員及び分極、2) 腫瘍血管新生、3) 腫瘍増殖、4) 腫瘍細胞分化、5) 腫瘍細胞生存、6) 腫瘍浸潤及び転移、7) 免疫阻害、ならびに8) 免疫抑制性の腫瘍微小環境を含む、マクロファージの腫瘍促進機能のうちの少なくとも1つを低減することができる。

20

【0511】

がん治療（例えば、表1及び／または表2に列举される1つ以上の標的の少なくとも1つの修飾因子）または治療の組み合わせ（例えば、少なくとも1つの免疫療法と組み合わせた、表1及び／または表2に列举される1つ以上の標的の少なくとも1つの修飾因子）を使用して、がん細胞と接触させ、及び／またはがん治療（例えば、表1及び／または表2に列举される1つ以上の標的の少なくとも1つの修飾因子）に応答する可能性が高いと示される対象などの所望の対象に投与することができる。別の実施形態では、かかるがん治療（例えば、表1及び／または表2に列举される1つ以上の標的の少なくとも1つの修飾因子）は、対象ががん治療（例えば、表1及び／または表2に列举される1つ以上の標的の少なくとも1つの修飾因子）に応答する可能性が低いと示されると、回避することができ、標的化及び／または非標的化がん治療などの代替的な治療レジメンを施すことができる。併用療法も企図されており、例えば、1つ以上の化学療法剤及び放射線、1つ以上の化学療法剤及び免疫療法、または1つ以上の化学療法剤、放射線、及び化学療法を含むことができ、それらの各組み合わせは、がん治療（例えば、表1及び／または表2に列举される1つ以上の標的の少なくとも1つの修飾因子）を伴うか、もしくはは伴わない場合がある。

30

40

【0512】

本発明に包括されるバイオマーカーを調節するのに有用な代表的な例示的な薬剤（例えば、表1及び／または表2に列举される1つ以上の標的）が上述される。以下でさらに記載するように、抗がん剤は、生物療法的抗がん剤（例えば、インターフェロン、サイトカイン（例えば、腫瘍壊死因子、インターフェロン α 、インターフェロン γ など）、ワクチン、造血成長因子、モノクローナル血清療法、免疫刺激剤及び／または免疫調節剤（例えば、IL-1、2、4、6、及び／または12）、免疫細胞増殖因子（例えば、GM-CSF）、及び抗体（例えば、トラスツズマブ、T-DM1、ペバシズマブ、セツキシマブ

50

、パニツムマブ、リツキシマブ、トシツモマブなど）、ならびに化学療法剤が包括される。

【0513】

「標的療法」という用語は、選択された生体分子と選択的に相互作用してそれによってがんを治療する薬剤の投与を指す。例えば、免疫チェックポイント阻害剤の阻害に関する標的療法は、本発明に包括される方法と組み合わせて有用である。

【0514】

「免疫療法」または「免疫療法（複数可）」という用語は、典型的に、有益な方法で免疫応答を調節するための任意の戦略を指し、免疫応答を誘導、増強、抑制、またはさもなくば修飾すること、ならびにがんなどの疾患と戦うために対象の免疫系の特定の部分を10
使用する任意の治療を含む方法により、疾患に罹患する、または罹患もしくは再発のリスクがある対象を治療することを包含する。対象自身の免疫系は、その目的のための1つ以上の薬剤の投与の有無にかかわらず、刺激（または抑制）される。免疫応答を誘発または増幅するように設計された免疫療法は、「活性化免疫療法」と称される。免疫反応を低減または抑制するように設計された免疫療法は、「抑制免疫療法」と称される。いくつかの実施形態では、免疫療法は、がん細胞などの目的の細胞と特異的である。いくつかの実施形態では、免疫療法は、免疫系細胞と選択的に相互作用しないが、免疫系機能を調節する薬剤の投与を指す「非標的」であり得る。非標的療法の代表的な例には、化学療法、遺伝子治療、及び放射線療法が含まれるが、これらに限定されない。

【0515】

免疫療法のいくつかの形態は、例えば、がんワクチン及び／または感作された抗原提示細胞の使用を含むことができる標的療法である。例えば、腫瘍溶解性ウイルスは、正常細胞を無傷のまま残し、がん細胞に感染して溶解することができるウイルスであり、がん治療において潜在的に有用であり得る。腫瘍溶解性ウイルスの複製は、腫瘍細胞の破壊を促進し、腫瘍部位での用量増幅も引き起こす。それらはまた、抗がん遺伝子のベクターとして作用することができ、それらを腫瘍部位に特異的に送達することを可能にする。免疫療法は、がん抗原または疾患抗原に対して指向する予め形成された抗体の投与によって達成される、宿主の短期保護のための受動免疫を含み得る（例えば、任意選択に化学療法剤または毒素に連結されたモノクローナル抗体の腫瘍抗原への投与）。例えば、抗VEGF及びmTOR阻害剤は、腎細胞癌の治療に有効であることが即知である。免疫療法はまた、がん細胞株の細胞傷害性リンパ球認識エピトープを使用することに焦点を当てることができる。代替的に、アンチセンスポリヌクレオチド、リボザイム、RNA干渉分子、三重らせんポリヌクレオチドなどを使用して、腫瘍もしくはがんの開始、進行、及び／または病状に関連する生体分子を選択的に調節することができる。同様に、免疫療法は、細胞系療法の形態をとることができる。例えば、養子細胞免疫療法は、T細胞などの免疫細胞を使用する免疫療法の一種であり、患者のがんに対して自然または遺伝子操作された反応性を有するものが生成され、次にがん患者に戻される。多数の活性化された腫瘍特異的T細胞の注入は、がんの完全で永続的な退行を誘導し得る。

【0516】

免疫療法は、がん抗原または疾患抗原に対して指向する予め形成された抗体の投与によって達成される、宿主の短期保護のための受動免疫を含み得る（例えば、任意選択に化学療法剤または毒素に連結されたモノクローナル抗体の腫瘍抗原への投与）。免疫療法はまた、がん細胞株の細胞傷害性リンパ球認識エピトープを使用することに焦点を当てることができる。代替的に、アンチセンスポリヌクレオチド、リボザイム、RNA干渉分子、三重らせんポリヌクレオチドなどを使用して、腫瘍もしくはがんの開始、進行、及び／または病状に関連する生体分子を選択的に調節することができる。

【0517】

いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、免疫刺激分子のアゴニスト、免疫阻害分子のアンタゴニスト、ケモカインのアンタゴニスト、T細胞活性化を刺激するサイトカインのアゴニスト、T細胞活性化を阻害するサイトカインに拮抗または阻害する薬剤、及び／ま50

たはB7ファミリーの膜結合タンパク質と結合する薬剤である。いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、免疫阻害分子のアンタゴニストである。いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、サイトカイン、ケモカイン、及び成長因子、例えば、腫瘍関連サイトカイン、ケモカイン、成長因子、ならびにIL-10、TGF-β、及びVEGFを含む他の可溶性因子の阻害効果を中和する中和抗体の薬剤であり得る。

【0518】

いくつかの実施形態では、免疫療法は、1つ以上の免疫チェックポイントの阻害剤を含む。「免疫チェックポイント」という用語は、CD4+及び/またはCD8+T細胞の細胞表面上にある分子のグループを指し、抗腫瘍免疫の下方調節または阻害など、抗がん免疫応答を調節することによって免疫応答を微調整する。免疫チェックポイントタンパク質は、当技術分野で周知であり、これらに限定されないが、CTLA-4、PD-1、VISTA、B7-H2、B7-H3、PD-L1、B7-H4、B7-H6、ICOS、HVEM、PD-L2、CD200R、CD160、gp49B、PIR-B、KRLG-1、KIRファミリー受容体、TIM-1、TIM-3、TIM-4、LAG-3 (CD223)、IDO、GITR、4-1BB、OX-40、BTLA、SIRPアルファ (CD47)、CD48、2B4 (CD244)、B7.1、B7.2、ILT-2、ILT-4、TIGIT、HHLA2、ブチロフィリン、及びA2aR (例えば、WO2012/177624を参照されたい) が含まれる。

【0519】

いくつかの免疫チェックポイントは、免疫系の機能 (免疫応答など) を阻害、下方制御、または抑制する分子 (例えば、タンパク質) を包括する「免疫阻害免疫チェックポイント」である。例えば、CD274またはB7-H1としても知られるPD-L1 (プログラムされたデスリガンド1) は、T細胞の増殖を減少させ、免疫系を抑制する阻害シグナルを伝達するタンパク質である。CD152としても知られるCTLA-4 (細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質4) は、抗原提示細胞の表面上にあるタンパク質受容体であり、免疫応答を下方制御する免疫チェックポイント (「オフ」スイッチ) として機能する。HAVCR2としても知られるTIM-3 (T細胞免疫グロブリン及びムチンドメイン含有-3) は、マクロファージ活性化を制御する免疫チェックポイントとして機能する細胞表面タンパク質である。VISTA (T細胞活性化のVドメインIgサブプレッサー) は、T細胞エフェクター機能を阻害し、末梢性免疫寛容を維持する免疫チェックポイントとして機能するI型膜貫通タンパク質である。LAG-3 (リンパ球活性化遺伝子3) は、T細胞の増殖、活性化、及び恒常性を負に制御する免疫チェックポイント受容体である。BTLA (B及びTリンパ球アテニューエータ) は、腫瘍壊死ファミリー受容体 (TNF-R) との相互作用を介してT細胞阻害を示すタンパク質である。KIR (キラー細胞免疫グロブリン様受容体) は、NK細胞で発現するタンパク質のファミリーであり、少数のT細胞であり、NK細胞の細胞傷害性活性を抑制する。いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、アルギナーゼ (ARG) 及びインドールアミン2, 3-ジオキシゲナーゼ (IDO)、T細胞及びNK細胞を抑制する免疫チェックポイントタンパク質の活性を遮断できる阻害剤などの免疫抑制酵素と特異的な薬剤であり得、免疫抑制性腫瘍微小環境におけるアミノ酸アルギニン及びトリプトファンの異化作用を変更する。阻害剤には、これらに限定されないが、ARG及び一酸化窒素シンターゼ (NOS) を同時に遮断する、ARGを発現するM2マクロファージを標的とするN-ヒドロキシ-L-Arg (NOHA)、ニトロアスピリン、またはシルデナフィル (Viagra (登録商標))、及び1-メチルトリプトファンなどのIDO阻害剤が含まれる。この用語はさらに、生物学的に活性なタンパク質断片、ならびに全長免疫チェックポイントタンパク質及びその生物学的に活性なタンパク質断片をコードする核酸を包含する。いくつかの実施形態では、用語は、本明細書で提供される相同性の記載に従う任意の断片をさらに包含する。

【0520】

対照的に、他の免疫チェックポイントは、免疫系の機能 (例えば、免疫応答) を活性化、刺激、または促進する分子 (例えば、タンパク質) を含む「免疫刺激性」である。いく

10

20

30

40

50

つかの実施形態では、免疫刺激性分子は、CD28、CD80 (B7.1)、CD86 (B7.2)、4-1BB (CD137)、4-1BBL (CD137L)、CD27、CD70、CD40、CD40L、CD122、CD226、CD30、CD30L、OX40、OX40L、HVEM、BTLA、GITR及びそのリガンドGITRL、LIGHT、LTβR、LTαβ、ICOS (CD278)、ICOSL (B7-H2)、ならびにNKGD2である。CD40 (表面抗原分類40) は、抗原提示細胞上に見られる共刺激タンパク質であり、それらの活性化に必要である。腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー4 (TNFRSF4) またはCD134としても知られるOX40は、T細胞死を防ぎ、その後サイトカイン産生を増加させることにより、活性化後の免疫応答の維持に参与する。CD137は、腫瘍壊死因子受容体 (TNF-R) ファミリーのメンバーであり、活性化T細胞を共刺激して増殖及びT細胞の生存を促進する。CD122は、インターロイキン2受容体 (IL-2) タンパク質のサブユニットであり、未成熟T細胞の制御性、エフェクター、またはメモリーT細胞への分化を促進する。CD27は、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーのメンバーであり、共刺激免疫チェックポイント分子として機能する。CD28 (表面抗原分類28) は、T細胞上に発現するタンパク質であり、T細胞活性化及び生存に必要な共刺激シグナルを提供する。TNFRSF18及びAITRとしても知られるGITR (糖質コルチコイド誘導性TNFR関連タンパク質) は、制御性T細胞によって維持される優性免疫自己寛容において重要な役割を果たすタンパク質である。CD278としても知られるICOS (誘導性T細胞共刺激因子) は、活性化T細胞上で発現し、T細胞シグナル伝達及び免疫応答で役割を果たすCD28スーパーファミリー共刺激分子である。

10

20

【0521】

免疫チェックポイント及びそれらの配列は、当技術分野で周知であり、代表的な実施形態を以下でさらに記載する。免疫チェックポイントは、典型的に、阻害性受容体及び天然結合パートナー (例えば、リガンド) の対に関連する。例えば、PD-1ポリペプチドは、免疫細胞に阻害性シグナルを伝達することにより免疫細胞エフェクター機能を阻害することが可能な阻害性受容体であるか、または例えば、可溶性の単量体形態で存在する場合、免疫細胞の共刺激 (例えば、競合阻害による) を促進することが可能である。好ましいPD-1ファミリーメンバーは、PD-1と配列同一性を共有し、1つ以上のB7ファミリーメンバー、例えば、B7-1、B7-2、PD-1リガンド、及び／または抗原提示細胞上の他のポリペプチドと結合する。「PD-1活性」という用語は、例えば、抗原提示細胞上の天然のPD-1リガンドと結合することによって、活性化された免疫細胞における阻害シグナルを調節するPD-1ポリペプチドの能力を含む。免疫細胞における阻害性シグナルの調節は、免疫細胞の増殖及び／または免疫細胞によるサイトカイン分泌の調節をもたらす。したがって、「PD-1活性」という用語には、PD-1ポリペプチドとその天然のリガンド (複数可) とが結合する能力、免疫細胞阻害シグナルを調節する能力、及び免疫応答を調節する能力が含まれる。「PD-1リガンド」という用語は、PD-1受容体の結合パートナーを指し、PD-L1 (Freeman et al. (2000) J. Exp. Med. 192:1027-1034)、及びPD-L2 (Latchman et al. (2001) Nat. Immunol. 2:261) の両方が含まれる。「PD-1リガンド活性」という用語には、PD-1リガンドポリペプチドとその天然の受容体 (複数可) (例えば、PD-1またはB7-1) とが結合する能力、免疫細胞阻害シグナルを調節する能力、及び免疫応答を調節する能力が含まれる。

30

40

【0522】

本明細書で使用される場合、「免疫チェックポイント療法」という用語は、それらの核酸及び／またはタンパク質を阻害するなど、免疫阻害性免疫チェックポイントを阻害する薬剤の使用を指す。1つ以上のかかる免疫チェックポイントの阻害は、阻害シグナル伝達を遮断または中和して、それにより、がんをより効果的に治療するために免疫応答を上方制御することができる。免疫チェックポイントを阻害するのに有用な例示的な薬剤には、免疫チェックポイントタンパク質もしくはその断片と結合及び／または不活性化または阻

50

害することのいずれかができる抗体、低分子、ペプチド、ペプチド模倣体、天然リガンド、及び天然リガンドの誘導体、ならびに免疫チェックポイント核酸もしくはその断片の発現及び／または活性を下方制御することができるRNA干渉、アンチセンス、核酸アプタマーなどが含まれる。免疫応答を上方制御するための例示的な薬剤には、タンパク質とその天然の受容体（複数可）との間の相互作用を遮断する1つ以上の免疫チェックポイントタンパク質に指向する抗体、1つ以上の免疫チェックポイントタンパク質の非活性化形態（例えば、ドミナントネガティブポリペプチド）、1つ以上の免疫チェックポイントタンパク質とその天然の受容体（複数可）との間の相互作用を遮断する低分子またはペプチド、その天然の受容体（複数可）と結合する融合タンパク質（例えば、抗体または免疫グロブリンのFc部分と融合した免疫チェックポイント阻害タンパク質の細胞外部分）、免疫チェックポイント核酸の転写または翻訳を遮断する核酸分子などが含まれる。かかる薬剤は、1つ以上の免疫チェックポイントとその天然の受容体（複数可）（例えば、抗体）との間の相互作用を直接的に遮断して、阻害性シグナル伝達を防ぎ、免疫応答を上方制御することができる。代替的に、薬剤は、1つ以上の免疫チェックポイントタンパク質とその天然の受容体（複数可）との間の相互作用を間接的に遮断して、阻害性シグナル伝達を防ぎ、免疫応答を上方制御することができる。例えば、安定化された細胞外ドメインなどの免疫チェックポイントタンパク質リガンドの可溶性バージョンは、その受容体と結合して、受容体の有効濃度を間接的に減少させて適切なリガンドと結合することができる。一実施形態では、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、及び／または抗PD-L2抗体は、単独または組み合わせのいずれで、免疫チェックポイントを阻害するために使用される。PD-1経路を遮断するために使用される治療剤には、アンタゴニスト性抗体及び可溶性PD-L1リガンドが含まれる。PD-1及びPD-L1／2阻害経路に指向するアンタゴニスト剤は、これらに限定されないが、PD-1またはPD-L1／2に指向するアンタゴニスト性抗体（例えば、米国特許第8,008,449号に開示される17D8、2D3、4H1、5C4（ニボルマブまたはBMS-936558としても即知である）、4A11、7D3及び5F4と、AMP-224、ピジリズマブ（CT-011）、ペンブロリズマブならびに米国特許第8,779,105号、同第8,552,154号、同第8,217,149号、同第8,168,757号、同第8,008,449号、同第7,488,802号、同第7,943,743号、同第7,635,757号、及び同第6,808,710号に開示される抗体を含むことができる。同様に、追加の代表的なチェックポイント阻害剤は、これらに限定されないが、阻害性調節因子CTLA-4（抗細胞傷害性Tリンパ球抗原4、抗細胞傷害性Tリンパ球抗原4）に指向する抗体、例えば、イピリムマブ、トレメリムマブ（完全ヒト化）、抗CD28抗体、抗CTLA-4アドネクチン、抗CTLA-4ドメイン抗体、一本鎖抗CTLA-4抗体断片、重鎖抗CTLA-4断片、軽鎖抗CTLA-4断片、ならびに米国特許第8,748,815号、同第8,529,902号、同第8,318,916号、同第8,017,114号、同第7,744,875号、同第7,605,238号、同第7,465,446号、同第7,109,003号、同第7,132,281号、同第6,984,720号、同第6,682,736号、同第6,207,156号、及び同第5,977,318号、ならびにEP特許第1212422号、米国特許公開第2002/0039581号、及び同第2002/086014号、ならびにHurwitz et al. (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 95:10067-10071に開示されるものなどの他の抗体を含むことができる。

【0523】

PD-1、PD-L1、PD-L2、及びCTLA-4について例示された免疫チェックポイント活性、リガンド、遮断などの代表的な定義は、一般に他の免疫チェックポイントに適用される。

【0524】

「非標的療法」という用語は、選択された生体分子と選択的に相互作用しないが、がんを治療する薬剤の投与を指す。非標的療法の代表的な例には、化学療法、遺伝子治療、及

10

20

30

40

50

び放射線療法が含まれるが、これらに限定されない。

【0525】

一実施形態では、化学療法が使用される。化学療法には、化学療法剤の投与が含まれる。かかる化学療法剤は、これらに限定されないが、白金化合物、細胞傷害性抗生物質、代謝拮抗剤、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、ヒ素化合物、DNAトポイソメラーゼ阻害剤、タキサン、ヌクレオシド類似体、植物アルカロイド、及び毒素、ならびにその合成誘導体の化合物群の中から選択されるものであり得る。例示的な薬剤には、これらに限定されないが、アルキル化剤：ナイトロジェンマスタード（例えば、シクロホスファミド、イホスファミド、トロホスファミド、クロラムブシル、エストラムスチン、及びメルファラン）、ニトロソウレア（例えば、カルムスチン（BCNU）及びロムスチン（CCNU））、アルキルスルホン酸（例えば、ブスルファン及びトレオスルファン）、トリアゼン（例えば、ダカルバジン、テモゾロミド）、シスプラチン、トレオスルファン、及びトロホスファミド；植物アルカロイド：ビンブラスチン、パクリタキセル、ドセタキソール；DNAトポイソメラーゼ阻害剤：テニポシド、クリスナトール、及びマイトマイシン；葉酸拮抗薬：メトトレキサート、ミコフェノール酸、及びヒドロキシ尿素；ピリミジン類似体：5-フルオロウラシル、ドキシフルリジン、及びシトシンアラビノシド；プリン類似体：メルカプトプリン及びチオグアニン；DNA代謝拮抗剤：2'-デオキシ-5-フルオロウリジン、グリシン酸アフィジコリン、及びピラゾロイミダゾール；ならびに有糸分裂阻害剤：ハリコンドリル、コルヒチン、及びリゾキシシンが含まれる。同様に、追加の例示的な薬剤には、白金含有化合物（例えば、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン）、ビンカアルカロイド（例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、及びビノレルビン）、タキソイド（例えば、パクリタキセルまたは同等のパクリタキセル、例えば、ナノ粒子アルブミン結合パクリタキセル（ABRAXANE）、ドコサヘキサエン酸結合パクリタキセル（DHA-パクリタキセル、タキソブレキシン）、ポリグルタミン酸結合パクリタキセル（PG-パクリタキセル、パクリタキセルポリグルメックス、CT-2103、XYOTAX）、腫瘍活性化プロドラッグ（TAP）ANG1005（Angiopoep-2が3分子のパクリタキセルと結合）、パクリタキセル-EC-1（パクリタキセルがerbB2認識ペプチドEC-1と結合）、及びグルコース結合パクリタキセル、例えば、2'-パクリタキセルメチル2-グルコピラノシルコハク酸；ドセタキセル、タキソール）、エポドフィリン（例えば、エトポシド、リン酸エトポシド、テニポシド、トポテカン、9-アミノカンプトテシン、カンプトイリノテカン、イリノテカン、クリスナトール、マイトマイシンC）、代謝拮抗剤、DHFR阻害剤（例えば、メトトレキサート、ジクロロメトトレキサート、トリメトトレキサート、エダトレキサート）、IMPデヒドロゲナーゼ阻害剤（例えば、ミコフェノール酸、チアゾプリン、リバビリン、及びEICAR）、リボヌクロチドレダクターゼ阻害剤（例えば、ヒドロキシ尿素及びデフェロキサミン）、ウラシル類似体（例えば、5-フルオロウラシル（5-FU）、フロクスウリジン、ドキシフルリジン、ラチトレキセド、テガフル-ウラシル、カペシタビン）、シタラビン類似体（例えば、シタラビン（ara-C）、シトシンアラビノシド、及びフルダラビン）、プリン類似体（例えば、メルカプトプリン及びチオグアニン）、ビタミンD3類似体（例えば、EB1089、CB1093、及びKH1060）、イソプレニル化阻害剤（例えば、ロバスタチン）、ドーパミン作動性神経毒（例えば、1-メチル-4-フェニルピリジニウムイオン）、細胞周期阻害剤（例えば、スタウロスポリン）、アクチノマイシン（例えば、アクチノマイシンD、ダクチノマイシン）、ブレオマイシン（例えば、ブレオマイシンA2、ブレオマイシンB2、ペプロマイシン）、アントラサイクリン（例えば、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ペグ化リボソームドキソルビシン、イダルビシン、エピルビシン、ピラルビシン、ゾルビシン、ミトキサントロン）、MDR阻害剤（例えば、ベラパミル）、Ca²⁺ATPase阻害剤（例えば、タブシガルジン）、イマチニブ、サリドマイド、レナリドマイド、チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、アキシチニブ（AG013736）、ボスチニブ（SKI-606）、セディラニブ（RECENTIN（商標）、AZD2171）、ダサチニブ（SPRYCEL（登録商

10

20

30

40

50

標)、BMS-354825)、エルロチニブ(TARCEVA(登録商標))、ゲフィチニブ(IRESSA(登録商標))、イマチニブ(Gleevec(登録商標))、CGP57148B、STI-571)、ラパチニブ(TYKERB(登録商標))、TYVERB(登録商標))、レスタウルチニブ(CEP-701)、ネラチニブ(HKI-272)、ニロチニブ(TASIGNA(登録商標))、セマキシニブ(セマキシニブ、SU5416)、スニチニブ(SUTENT(登録商標)、SU11248)、トセラニブ(PALLADIA(登録商標))、バンデタニブ(ZACTIMA(登録商標))、ZD6474)、バタラニブ(PTK787、PTK/ZK)、トラスツズマブ(HERCEPTIN(登録商標))、ベバシズマブ(AVASTIN(登録商標))、リツキシマブ(RITUXAN(登録商標))、セツキシマブ(ERBITUX(登録商標))、パニツムマブ(VECTIBIX(登録商標))、ラニビズマブ(Lucentis(登録商標))、ニロチニブ(TASIGNA(登録商標))、ソラフェニブ(NEXAVAR(登録商標))、エベロリムス(AFINITOR(登録商標))、アレムツズマブ(CAMPATH(登録商標))、ゲムツズマブオゾガマイシン(MYLOTARG(登録商標))、テムシロリムス(TORISEL(登録商標))、ENMD-2076、PCI-32765、AC220、乳酸ドビチニブ(TKI258、CHIR-258)、BIBW2992(TOVOK(商標))、SGX523、PF-04217903、PF-02341066、PF-299804、BMS-777607、ABT-869、MP470、BIBF1120(VARGATEF(登録商標))、AP24534、JNJ-26483327、MGC265、DCC-2036、BMS-690154、CEP-11981、チボザニブ(AV-951)、OSI-930、MM-121、XL-184、XL-647、及び/またはXL228)、プロテアソーム阻害剤(例えば、ボルテゾミブ(ベルケイド))、mTOR阻害剤(例えば、ラパマイシン、テムシロリムス(CCI-779)、エベロリムス(RAD-001)、リダフォロリムス、AP23573(Ariad)、AZD8055(AstraZeneca)、BEZ235(Novartis)、BGT226(Novartis)、XL765(Sanofi Aventis)、PF-4691502(Pfizer)、GDC0980(Genentech)、SF1126(Semaphore)、OSI-027(OSI))、オブリメルセン、ゲムシタビン、カルミノマイシン、ロイコボリン、ペメトレキセド、シクロホスファミド、ダカルバジン、プロカルビジン、プレドニゾロン、デキサメタゾン、カンパテシン、プリカマイシン、アスパラギナーゼ、アミノプテリン、メトプテリン、ボルフィロマイシン、メルファラン、ロイロシジン、ロイロシン、クロラムブシル、トラベクテジン、プロカルバジン、ディスコデルモライド、カルミノマイシン、アミノプテリン、ならびにヘキサメチルメラミンが含まれる。1つ以上の化学療法剤(例えば、FLAG、CHOP)を含む組成物も使用することができる。FLAGには、フルダラビン、シトシンアラビノシド(Ara-C)、及びG-CSFが含まれる。CHOPには、シクロホスファミド、ピンクリスチン、ドキシソルビシン、及びプレドニゾンが含まれる。別の実施形態では、PARP(例えば、PARP-1及び/またはPARP-2)阻害剤が使用され、かかる阻害剤は当技術分野で周知である(例えば、オラパリブ、ABT-888、BSI-201、BGP-15(N-Gene Research Laboratories, Inc.); INO-1001(Inotek Pharmaceuticals Inc.); PJ34(Soriano et al., 2001; Pacher et al., 2002b); 3-アミノベンザミド(Trevigen); 4-アミノ-1, 8-フタルイミド(Trevigen); 6(5H)-フェナントリジノン(Trevigen); ベンズアミド(米国特許再第36, 397号); 及びNU1025(Bowman et al.))。作用機序は一般に、PARP阻害剤がPARPと結合してその活性を減少させる能力に関連する。PARPは、ベータニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(NAD+)からニコチンアミド及びポリADPリボース(PAR)への変換を触媒する。ポリ(ADP-リボース)及びPARPの両方が、転写、細胞増殖、ゲノム安定性、及び発がんの制御に関連している(Bouchard et al. (2003) Exp

10

20

30

40

50

．Hematol. 31:446-454)、Herceg (2001) Mut. Res. 477:97-110)。ポリ (ADPリボース) ポリメラーゼ1 (PARP1) は、DNA一本鎖切断 (SSB) の修復における重要な分子である (de Murcia J. et al. (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 94:7303-7307、Schreiber et al. (2006) Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 7:517-528、Wang et al. (1997) Genes Dev. 11:2347-2358)。PARP1機能の阻害によるSSB修復のノックアウトは、DNA二本鎖切断 (DSB) を誘導し、相同性指向のDSB修復に欠陥があるがん細胞で合成致死性を引き起こし得る (Bryant et al. (2005) Nature 434:913-917、Farmer et al. (2005) Nature 434:917-921)。化学療法剤の前述の例は例示的なものであり、限定することを意図するものではない。

【0526】

別の実施形態では、放射線療法が使用される。放射線療法で使用される放射線は、電離放射線であり得る。放射線療法はまた、ガンマ線、X線、または陽子線でもあり得る。放射線療法の例には、これらに限定されないが、外部ビーム放射線療法、放射性同位元素 (I-125、パラジウム、イリジウム) の間質移植、ストロンチウム89などの放射性同位元素、胸部放射線療法、腹腔内P-32放射線療法、及び／または腹部及び骨盤全体の放射線療法が含まれる。放射線療法の一般的な概要については、Hellman, 16章: Principles of Cancer Management: Radiation Therapy, 第6版, 2001、DeVita et al., eds., J. B. Lippencott Company, Philadelphiaを参照されたい。放射線療法は、外部ビーム放射線または遠隔療法として施すことができ、放射線は遠隔源から向けられる。放射線治療は、放射線源が、がん細胞または腫瘍塊の近くの体内に配置される内部療法または近接照射療法として施すこともできる。ヘマトポルフィリン及びその誘導体、ベルトポルフィン (BPD-MA)、フタロシアニン、光増感剤Pc4、デメトキシヒポクレリンA、ならびに2BA-2-DMHAなどの光増感剤の投与を含む光線力学療法の使用も含まれる。

【0527】

別の実施形態では、ホルモン療法が使用される。ホルモン治療的処置は、例えば、ホルモンアゴニスト、ホルモンアンタゴニスト (例えば、フルタミド、ビカルタミド、タモキシフェン、ラロキシフェン、酢酸リュープロリド (LUPRON)、LH-RHアンタゴニスト)、ホルモン生合成及びプロセッシングの阻害剤、ならびにステロイド (例えば、デキサメタゾン、レチノイド、デルトイド、ベタメタゾン、コルチゾール、コルチゾン、プレドニゾン、デヒドロテストステロン、グルココルチコイド、ミネラルコルチコイド、エストロゲン、テストステロン、プロゲステロン)、ビタミンA誘導体 (例えば、オールトランスレチノイン酸 (ATRA))、ビタミンD3類似体、抗ゲスタゲン剤 (例えば、ミフェプリストン、オナプリストン)、または抗アンドロゲン剤 (例えば、酢酸シプロテロン) を含むことができる。

【0528】

別の実施形態では、身体組織が高温 (最大106 °F) に曝露される手順である温熱療法が使用される。熱は、細胞に損傷を与えるか、またはそれらの生存のために必要な物質をそれらから欠乏させることで、腫瘍を縮小させるのを助ける。温熱療法は、外部及び内部の加熱デバイスを使用する、局所、領域、及び全身の温熱療法であり得る。温熱療法は、ほとんどの場合、その有効性を増強しようと試みるために療法の他の形態 (例えば、放射線療法、化学療法、及び生物学的療法) と一緒に使用される。局所温熱療法は、腫瘍などの非常に小さな領域に加えられる熱を指す。領域は、身体の外側のデバイスから腫瘍に向けられた高周波で外部から加熱することができる。内部加熱を達成するために、細い加熱されたワイヤーまたは温水で満たされた中空のチューブ、埋め込まれたマイクロ波アンテナ、及び高周波電極など、いくつかの種類の滅菌プローブの1つを使用できる。局所温

熱療法では、器官または四肢が加熱される。高エネルギーを生成する磁石及びデバイスは、加熱される領域を覆って配置される。灌流と称される別のアプローチでは、患者の血液の一部を除去し、加熱し、次に内部で加熱された領域にポンピングされる（灌流される）。全身加熱は、身体に至る所に拡散している転移性がんの治療に使用される。これは、温水ブランケット、ホットワックス、誘導コイル（電気ブランケットのようなもの）、または温熱性チャンバ（大型インキュベータと同様）を使用して実現され得る。温熱療法は、放射線の副作用または合併症の顕著な増加を引き起こさない。しかし、皮膚に直接的に熱を加えると、治療を受けた患者の約半数において不快感または局所的な痛みが生じ得る。また、一般的に急速に治癒する水疱を引き起こし得る。

【0529】

さらに別の実施形態では、光線力学療法（PDT、光放射線療法、光線療法、または光化学療法とも称される）が、いくつかの種類のがんの治療に使用される。これは、光増感剤として知られる特定の化学物質が、特定の種類の光に曝露された場合に単細胞生物を殺傷することができるという発見に基づく。PDTは、固定周波数のレーザー光を光増感剤と組み合わせて使用することにより、がん細胞を破壊する。PDTでは、光増感剤が血流中に注入され、全身の細胞にわたって吸収される。この薬剤は、正常細胞よりも長い期間でがん細胞に留まる。処置されたがん細胞がレーザー光に曝露されると、光増感剤が光を吸収し、処置されたがん細胞を破壊する活性型の酸素を生成する。光増感剤の大部分が健康な細胞を離れているが、がん細胞に依然として存在している場合に生じるように、露光のタイミングを慎重に設定する必要がある。PDTで使用されるレーザー光は、光ファイバー（非常に細いガラスストランド）を通して向けることができる。光ファイバーは、適切な量の光を照射するために、がんの近くに配置される。光ファイバーは、肺癌の治療のために気管支鏡を通して肺に向けることができ、または食道癌の治療のために内視鏡を通して食道に向けることができる。PDTの利点は、健康な組織への損傷を最小限に抑えることである。しかしながら、現在使用されているレーザー光は、約3センチメートル（1／8インチ強）を超える組織を通過できないため、PDTは主に、皮膚上またはそのすぐ下、または内臓の内層の腫瘍を治療するために使用される。光線力学療法は、治療後6週間以上、皮膚及び目を光に敏感にする。患者は、直射日光及び明るい室内光を少なくとも6週間は避けるように助言される。患者が屋外に出なければならない場合は、サングラスを含む保護衣類を着用する必要がある。PDTの他の一時的な副作用は、特定の領域の治療に関連しており、咳、嚥下障害、腹痛、呼吸困難、または息切れなどがある。1995年12月、米国食品医薬品局（FDA）は、閉塞を引き起こしている食道癌の症状を緩和し、レーザーだけでは十分に治療できない食道癌に対して、ポルフィマーナトリウムまたはPhotofrin（登録商標）と称される光増感剤を承認した。1998年1月、FDAは、肺癌の通常の治療が適切でない患者の初期の非小細胞肺癌の治療にポルフィマーナトリウムを承認した。国立がん研究所及び他の機関は、膀胱、脳、喉頭、及び口腔のがんを含むいくつかの種類のがんに対する光線力学療法の使用を評価するための臨床治験（調査研究）を支援している。

【0530】

さらに別の実施形態では、レーザー治療を使用して、高強度の光を利用して癌細胞を破壊する。この技術は、特に他の治療法ではがんを治癒できない場合に、出血または閉塞などのがんの症状を緩和するためによく使用される。また、腫瘍を縮小または破壊することによってがんを治療するために使用することもできる。「レーザー」という用語は、放射線の誘導放出による光増幅を表す。電球からの光などの通常の光は、多くの波長を有し、全ての方向に広がる。一方、レーザー光は特定の波長を有し、狭いビームに集束する。このタイプの高輝度光には多くのエネルギーが含まれる。レーザーは非常に強力であり、鋼を切断したり、ダイヤモンドを成形したりするために使用できる。レーザーは、目の損傷した網膜の修復または組織の切断（メスの代わりに）など、非常に正確な外科手術にも使用できる。レーザーにはいくつかの種類があるが、医学で広く使用されているのは3種類のみである：二酸化炭素（CO₂）レーザー—この種類のレーザーは、深い層に浸透すること

なく、皮膚の表面から薄い層を取り除くことができる。この技術は、皮膚の深層まで広がっていない腫瘍及び特定のながん状態の治療に特に有用である。従来のメス手術に代わるものとして、CO₂レーザーはまた、皮膚をカットすることもできる。レーザーは、皮膚癌を除去するための方法で使用される。ネオジウム：イットリウム－アルミニウム－ガーネット（Nd：YAG）レーザーこのレーザーからの光は、他の種類のレーザーからの光よりも組織の深層まで浸透することができ、血液の急速な凝固をもたらす得る。それは光ファイバーを通して身体のアクセスしにくい部分に運ぶことができる。この種類のレーザーは、咽頭癌の治療に使用されることがある。アルゴンレーザーこのレーザーは組織の表層のみを通過できるため、皮膚科及び眼科手術に有用である。また、光線力学療法（PDT）として知られる手順で腫瘍を治療するために、感光性染料と共に使用される。レーザーには、レーザーがメスよりも正確であるような標準的な手術器具に比べていくつかの利点を有する。周囲の皮膚及び他の組織の接触がほとんどないため、切開部付近の組織が保護される。レーザーによって生成された熱は、手術部位を滅菌し、感染のリスクを低減する。レーザーの精度により切開が小さくなるため、必要な操作時間が短縮される。多くの場合、治療時間が短縮され、レーザー熱が血管を密閉するため、出血、腫れ、瘢痕が少なくなる。レーザー手術はそれほど複雑ではない。例えば、光ファイバーを使用すると、大きな切開を行うことなく、レーザー光を身体の一部に向けることができる。より多くの手順を外来で行うことができる。レーザーは、熱で腫瘍を縮小もしくは破壊することによるか、またはがん細胞を破壊する化学物質（光増感剤と称される）を活性化することによる、がんを治療するための2つの方法で使用できる。PDTでは、光増感剤はがん細胞に保持され、光によって刺激されてがん細胞を殺傷する反応を引き起こすことができる。CO₂及びNd：YAGレーザーは、腫瘍を縮小または破壊するために使用される。それらは、内視鏡、膀胱などの身体の特定の領域を医師が見ることができるチューブと共に使用できる。一部のレーザーからの光は、光ファイバーを備えた柔軟な内視鏡を透過することができる。これにより、医師は、手術以外では到達できない身体の部分を確認して作業できるため、レーザービームを非常に正確に照準することができる。レーザーは低倍率の顕微鏡でも使用できるため、医師は治療部位をはっきりと見ることができる。他の機器と一緒に使用すると、レーザーシステムは直径200ミクロンという非常に細いねじの幅よりも小さい切断領域を生成できる。レーザーは、多くの種類のがんを治療するために使用される。レーザー手術は、声門（声帯）、子宮頸部、皮膚、肺、膣、外陰部、及び陰茎のがんの特定の段階の標準的な治療法である。レーザー手術は、がんを破壊するための使用に加えて、がんによって引き起こされる症状を緩和するためにも使用される（緩和ケア）。例えば、レーザーを使用して、患者の気管（気道）を塞いでいる腫瘍を縮小または破壊して、呼吸を容易にすることができる。また、結腸直腸癌及び肛門癌の緩和にも使用されることがある。レーザー誘発間質温熱療法（LITT）は、レーザー療法の最新の開発の1つである。LITTは、温熱療法と称されるがん治療と同じアイデアを使用しており、その熱は、細胞に損傷を与えるか、またはそれらが生存するために必要な物質を欠乏させることで、腫瘍を縮小させるのを助ける。この治療では、レーザーは体内の間質領域（臓器間の領域）に向けられる。次に、レーザー光が腫瘍の温度を上昇させ、がん細胞を損傷または破壊する。

【0531】

がん治療（例えば、表1及び／または表2に列挙されるバイオマーカーの少なくとも1つの修飾因子）による処置の期間及び／または用量は、表1及び／または表2に列挙されているバイオマーカーの特定の修飾因子またはそれらの組み合わせに応じて変化し得る。特定のながん治療剤の適切な処置時間は、当業者によって理解されるであろう。本発明は、各がん治療剤の最適な治療スケジュールの継続的な評価を企図しており、本発明に包括される方法によって決定される対象のがんの表現型は、最適な治療用量及びスケジュールを決定する要因である。

【0532】

2. スクリーニング方法

10

20

30

40

50

本発明に包括される別の態様は、スクリーニングアッセイを包括する。

【0533】

いくつかの実施形態では、単球及び／またはマクロファージにおいて本発明に包括される1つ以上のバイオマーカー（例えば、表1及び／または表2に列挙される1つ以上の標的）のコピー数、量、及び／または活性を調節する薬剤を選択するための方法（例えば、抗体、融合タンパク質、ペプチド、または小分子）が提供される。いくつかの実施形態では、選択された薬剤はまた、かかる単球及び／またはマクロファージによって媒介される免疫応答を調節する（例えば、CD8+細胞傷害性T細胞の殺傷の調節を調節する、免疫チェックポイント療法に対するがん細胞の感受性を調節する、免疫チェックポイント療法のような抗がん療法に対する抵抗性を調節する、調節性がん治療を調節する、NK、好中球、マクロファージ細胞などの免疫細胞の遊走、動員、分化、及び／または生存を調節する）。したがって、本明細書に記載される任意の診断、予後、またはスクリーニング方法は、1つ以上のバイオマーカーの調節を確認するため、及び／または調節された免疫応答、免疫チェックポイント阻害に対する感受性などの、所望の表現型の読み出しに対する薬剤の効果を確認するために、本明細書に記載されるバイオマーカーを調節された免疫表現型などの所望の表現型の読み出しとして、ならびに本明細書に記載される1つ以上のバイオマーカーのコピー数、量、及び／または活性を調節する薬剤として使用することができる。かかる方法は、細胞系及び非細胞系アッセイを含むスクリーニングアッセイを利用することができる。

10

【0534】

20

例えば、細胞傷害性T細胞を媒介した殺傷及び／または免疫チェックポイント療法に対してがん細胞を感作する薬剤をスクリーニングするための方法であって、a) i) 表1に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を低減させる少なくとも1つの薬剤、及び／またはii) 表2に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を増加させる少なくとも1つの薬剤と接触した単球及び／またはマクロファージの存在下で、がん細胞と細胞傷害性T細胞及び／または免疫チェックポイント療法とが接触することと、b) 少なくとも1つまたは複数の薬剤と接触していない対照単球及び／またはマクロファージの存在下で、がん細胞と細胞傷害性T細胞及び／または免疫チェックポイント療法とが接触することと、c) b)と比較してa)において細胞傷害性T細胞を媒介した殺傷及び／または免疫チェックポイント療法の有効性（細胞殺傷など）を増加させる薬剤を同定することにより、細胞傷害性T細胞を媒介した殺傷及び／または免疫チェックポイント療法に対してがん細胞を感作する薬剤を同定することと、を含む、方法が提供される。

30

【0535】

いくつかの実施形態では、アッセイは、免疫細胞増殖及び／またはエフェクター機能を阻害する薬剤を同定すること、または1つ以上のバイオマーカーの反対の調節効果をアッセイすることによってアネルギー、クローン欠失、及び／または消耗を誘導することを対象とする。本発明はさらに、免疫細胞増殖及び／またはエフェクター機能を阻害する方法、あるいはかかる調節を介してアネルギー、クローン欠失、及び／または消耗を誘導する方法を包含する。

40

【0536】

別の例では、細胞傷害性T細胞を媒介した殺傷及び／または免疫チェックポイント療法に対してがん細胞を感作する薬剤をスクリーニングするための方法であって、a) 表1に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を低減させるように操作された、及び／またはii) 表2に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を増加させるように操作された単球及び／またはマクロファージの存在下で、がん細胞と細胞傷害性T細胞及び／または免疫チェックポイント療法とが接触することと、b) 対照単球及び／またはマクロファージの存在下で、がん細胞と細胞傷害性T細胞及び／または免疫チェックポイント療法とが接触することと、c) b)と比較してa)において細胞傷害性T細胞を媒介した殺傷及び／または免疫チェックポイント療法の

50

有効性（細胞殺傷など）に対してがん細胞を感作する薬剤を同定することと、を含む、方法が提供される。

【0537】

一般に、本発明は、本発明に包括される1つ以上のバイオマーカー（例えば、表1、表2、実施例などに列挙される標的）と結合するか、またはその活性を調節する、試験化合物などのスクリーニング剤のアッセイを包含する。一実施形態では、免疫応答を調節する薬剤を同定するための方法は、例えば、表1及び／または表2に列挙される1つ以上の標的を増強または阻害する、調節するための薬剤の能力を決定することを伴う。かかる薬剤には、これらに限定されないが、抗体、タンパク質、融合タンパク質、低分子、及び核酸が含まれる。

10

【0538】

いくつかの実施形態では、免疫応答を増強する薬剤を同定するための方法は、調節された炎症性表現型、細胞傷害性T細胞活性化及び／または活性、免疫チェックポイント療法に対するがん細胞の感受性など、候補薬剤が1つ以上のバイオマーカーを調節し、目的の免疫応答をさらに調節する能力を決定することを伴う。

【0539】

いくつかの実施形態では、アッセイは、1つ以上のバイオマーカー（例えば、表1及び／または表2に列挙される1つ以上の標的）を試験剤と接触させ、例えば、以下に記載するように、直接的または間接的なパラメータを測定することにより、バイオマーカーのコピー数、量、及び／または活性を調節する（例えば、上方制御または下方制御）試験剤の能力を決定することを含む、無細胞または細胞系アッセイである。

20

【0540】

いくつかの実施形態では、アッセイは、（a）目的の細胞（例えば、単球及び／またはマクロファージ）を試験剤と接触させ、1つ以上のバイオマーカーと1つ以上の天然結合パートナーとの間の結合など、1つ以上のバイオマーカーのコピー数、量、及び／または活性を調節する（例えば、上方制御または下方制御）試験剤の能力を決定することを含むものなどの細胞系アッセイである。ポリペプチドが互いに結合する、または相互作用する能力を決定することは、例えば、直接的な結合を測定することによって、または免疫細胞活性化のパラメータを測定することによって達成することができる。

【0541】

別の実施形態では、アッセイは、がん細胞を細胞傷害性T細胞、単球及び／またはマクロファージ、及び試験薬と接触させ、例えば、以下に記載するように、直接的にまたは間接的にパラメータを測定することにより表1及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数、量、及び／または活性を調節する、及び／または調節された免疫応答を調節する試験薬剤の能力を決定することを含む、細胞系アッセイである。

30

【0542】

上記及び本明細書に記載される方法はまた、1つ以上のバイオマーカーの調節を確認するため、及び／または調節された免疫応答、免疫チェックポイント阻害に対する感受性などの、所望の表現型の読み出しに対する薬剤の効果を確認するために、本明細書に記載される1つ以上のバイオマーカーのコピー数、量、及び／または活性を調節することが即知である1つ以上の薬剤を試験するために適合され得る。

40

【0543】

直接的な結合アッセイでは、バイオマーカータンパク質（またはそれらのそれぞれの標的ポリペプチドまたは分子）を放射性同位元素または酵素標識と結合させて、複合体中の標識タンパク質または分子を検出することで結合を決定できる。例えば、標的は、 ^{125}I 、 ^{35}S 、 ^{14}C 、または ^3H で直接的または間接的のいずれかで標識することができ、放射性同位元素は、放射性放射の直接的カウントまたはシンチレーションカウントによって検出される。代替的に、標的は、例えば、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、またはルシフェラーゼで酵素的に標識され得、酵素標識は、適切な基質の生成物への変換の決定によって検出され得る。バイオマーカーと基質との間の相互作用の

50

決定は、標準的な結合または酵素分析アッセイを使用して行うこともできる。上記のアッセイ方法の1つ以上の実施形態では、ポリペプチドまたは分子を固定化して、タンパク質もしくは分子の一方または両方の複合体形態から非複合体形態への分離を容易にし、アッセイの自動化に適応することが望ましい。

【0544】

標的との試験薬剤の結合は、反応物を収容するのに適した任意の容器で達成することができる。かかる容器の非限定的な例には、マイクロタイタープレート、試験管、及びマイクロ遠心分離管が含まれる。本発明に包括される固定化形態の抗体はまた、多孔質、マイクロ多孔質（約1ミクロン未満の平均細孔径を有する）またはマクロ多孔質（約10ミクロンを超える平均細孔径を有する）材料、例えば、膜、セルロース、ニトロセルロース、またはガラス繊維、ビーズ、例えば、アガロースもしくはポリアクリルアミドもしくはラテックスで作製されたものなど、ディッシュ、プレート、またはウェルの表面、例えば、ポリスチレン製のものなどのような固相に結合した抗体を含めることもできる。

【0545】

例えば、直接的な結合アッセイにおいて、ポリペプチドは、放射性同位元素または酵素標識と結合することができ、その結果、ポリペプチドの相互作用及び／または結合事象などの活性は、複合体中の標識タンパク質を検出することによって決定することができる。例えば、ポリペプチドは、 ^{125}I 、 ^{35}S 、 ^{14}C 、または ^3H で直接的または間接的のいずれかで標識することができ、放射性同位元素は、放射性放射の直接的カウントまたはシンチレーションカウントによって検出される。代替的に、ポリペプチドは、例えば、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、またはルシフェラーゼで酵素的に標識され得、酵素標識は、適切な基質の生成物への変換の決定によって検出され得る。

【0546】

相互作用物質のいずれも標識せずに、目的のパラメータを調節する薬剤の能力を決定することもまた、本発明の範囲内である。例えば、マイクロフィジオメータは、モニターされるポリペプチドを標識することなく、ポリペプチド間の相互作用を検出するために使用できる（McConnell et al., (1992) Science 257:1906-1912）。本明細書で使用される場合、「マイクロフィジオメータ」（例えば、細胞センサなど）は、光アドレス指定可能な電位差センサー（LAPS）を使用して、細胞が環境を酸性化する速度を測定する分析機器である。この酸性化率の変化は、化合物と受容体との間の相互作用の指標として使用できる。

【0547】

いくつかの実施形態では、特定のポリペプチドのセット間の相互作用に拮抗する遮断剤（例えば、抗体、融合タンパク質、ペプチド、または小分子）の能力を決定することは、ポリペプチドのセットの1つ以上のメンバーの活性を決定することによって達成することができる。例えば、タンパク質及び／または1つ以上の天然結合パートナーの活性は、細胞性セカンドメッセンジャー（例えば、細胞内シグナル伝達）の誘導を検出すること、適切な基質の触媒／酵素活性を検出すること、レポーター遺伝子（検出可能なマーカー、例えば、クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼをコードする核酸と作動可能に連結される標的応答制御性要素を含む）の誘導を検出すること、あるいはタンパク質及び／または1つ以上の天然結合パートナーによって調節される細胞応答を検出することによって決定することができる。該ポリペプチドと結合または相互作用する遮断剤の能力を決定することは、例えば、増殖アッセイにおいて免疫細胞の共刺激もしくは阻害を調節する化合物の能力を測定することによって、またはその一部を認識する抗体と結合する該ポリペプチドの能力を妨害することによって達成することができる。

【0548】

1つ以上の天然結合パートナーとの相互作用などのバイオマーカーの量及び／または活性を調節する薬剤は、免疫細胞の増殖及び／またはエフェクター機能を阻害する能力、またはインビトロアッセイに追加した場合にアネルギー、クローンの欠失、及び／または消耗を誘導する能力によって同定することができる。例えば、細胞は、活性化受容体を介し

てシグナル伝達を刺激する薬剤の存在下で培養することができる。細胞活性化の多くの認識された読み出しを利用して、活性化剤の存在下で、細胞増殖またはエフェクター機能（例えば、抗体産生、サイトカイン産生、貪食作用）を測定することができる。この活性化を遮断する試験薬剤の能力は、当技術分野で即知である技術を使用して、測定される増殖またはエフェクター機能の減少をもたらす薬剤の能力を測定することによって容易に決定することができる。

【0549】

例えば、本発明に包括される薬剤は、T細胞アッセイにおいて共刺激を阻害または増強する能力について試験することができ、Freeman et al. (2000) J. Exp. Med. 192:1027、及びLatchman et al. (2001) Nat. Immunol. 2:261に記載される。CD4+T細胞は、ヒトPBMCから単離し、活性化抗CD3抗体で刺激され得る。T細胞の増殖は、³Hチミジン取り込みによって測定することができる。アッセイは、アッセイにおけるCD28共刺激の有無にかかわらず実行できる。同様のアッセイは、Jurkat T細胞及びPBMCからのPHA芽球を使用して実行できる。

【0550】

代替的に、本発明に包括される薬剤は、1つ以上のバイオマーカーの調節に応答して、免疫細胞によって産生されるか、またはその産生が免疫細胞において増強または阻害されるサイトカインの細胞産生を調節する能力について試験することができる。目的の免疫細胞によって放出される指標となるサイトカインは、ELISAによって、またはサイトカインを遮断する抗体が免疫細胞の増殖またはサイトカインによって誘導される他の細胞型の増殖を阻害する能力によって同定できる。例えば、IL-4 ELISAキットは、Genzyme (Cambridge MA) から入手可能であり、IL-7遮断抗体も同様である。IL-9及びIL-12に指向する遮断抗体は、Genetics Institute (Cambridge, MA) から入手可能である。インビトロ免疫細胞共刺激アッセイはまた、1つ以上のバイオマーカーの調節によって調節することができるサイトカインを同定するための方法で使用することができる。例えば、共刺激時に誘導される特定の活性、例えば免疫細胞増殖が、既知のサイトカインに指向する遮断抗体の追加によって阻害できない場合、その活性は、未知のサイトカインの作用に起因し得る。共刺激に続いて、このサイトカインは従来の方法によって培地から精製することができ、その活性は免疫細胞増殖を誘導するその能力によって測定される。寛容性の誘導の役割を果たすことができるサイトカインを同定するために、上述のようなインビトロT細胞共刺激アッセイを使用することができる。いくつかの事例では、T細胞は一次活性化シグナルが付与され、選択されたサイトカインと接触するが、共刺激シグナルは付与されない。免疫細胞を洗浄して静止させた後、細胞は一次活性化シグナル及び共刺激シグナルの両方で再負荷される。免疫細胞が応答しない場合（例えば、サイトカインの増殖または産生）、それらは寛容化されており、サイトカインは寛容の誘導を妨げていない。しかし、免疫細胞が応答する場合、寛容の誘導はサイトカインによって妨げられている。寛容の誘導を防ぐことができるこれらのサイトカインは、移植レシピエントまたは自己免疫疾患を有する対象において寛容を誘導するためのより効率的な手段として、Bリンパ球抗原を遮断する試薬と組み合わせることで遮断の標的とすることができる。

【0551】

いくつかの実施形態では、本発明に包含されるアッセイは、ポリペプチド及び1つ以上の天然結合パートナーまたはその生物学的活性部分を試験薬剤と接触させ、ポリペプチドと1つ以上の天然結合パートナーまたはその生物学的活性部分との間の相互作用を調節する試験化合物の能力を決定することを含む、バイオマーカー及び／または1つ以上の天然結合パートナー間の相互作用を調節する薬剤をスクリーニングするための無細胞アッセイである。試験化合物の結合は、上述のように直接的または間接的に決定することができる。一実施形態では、アッセイは、ポリペプチドまたはその生物学的に活性な部分をその結合パートナーと接触させ、アッセイ混合物を形成し、アッセイ混合物を試験化合物と接触

させ、試験化合物がアッセイ混合物中のポリペプチドと相互作用する能力を決定することを含み、ポリペプチドと相互作用する試験化合物の能力を決定することは、結合パートナーと比較して、ポリペプチドまたはその生物学的に活性な部分と優先的に結合する試験化合物の能力を決定することを含む。

【0552】

いくつかの実施形態では、細胞系または無細胞アッセイのいずれの場合でも、試験剤をさらにアッセイして、それが、ポリペプチドと他の結合パートナーを伴う1つ以上の天然結合パートナーとの間の結合及び／または相互作用の活性に影響を与えるかを決定する。他の有用な結合分析方法には、リアルタイム生体分子相互作用分析(BIA)の使用が含まれる(Sjolander and Urbaniczky (1991) Anal. Chem. 63:2338-2345、及びSzabo et al. (1995) Curr. Opin. Struct. Biol. 5:699-705)。本明細書で使用される場合、「BIA」は、いかなる相互作用物質(例えば、BIACore)を標識することなく、生体特異的相互作用をリアルタイムで研究するための技術である。表面プラズモン共鳴(SPR)の光学現象の変化は、生物学的ポリペプチド間のリアルタイム反応の指標として使用できる。目的のポリペプチドはBIACoreチップに固定化でき、複数の薬剤(遮断抗体、融合タンパク質、ペプチド、または低分子)を目的のポリペプチドとの結合について試験できる。BIA技術の使用例は、Fitz et al. (1997) Oncogene 15:613に記載される。

【0553】

本発明に包括される無細胞アッセイは、可溶性及び／または膜結合型のタンパク質の両方の使用に適している。膜結合型タンパク質が使用される無細胞アッセイの場合、膜結合型のタンパク質が溶液中で維持されるように可溶化剤を利用することが望ましい場合がある。かかる可溶化剤の例には、非イオン性界面活性剤、例えば、*n*-オクチルグルコシド、*n*-ドデシルグルコシド、*n*-ドデシルマルトシド、オクタノイル-N-メチルグルカミド、デカノイル-N-メチルグルカミド、Triton(登録商標)X-100、Triton(登録商標)X-114、Thesit(登録商標)、イソトリデシポリ(エチレングリコールエーテル)*n*、3-[(3-コラミドプロピル)ジメチルアンミニオ]-1-プロパンスルホネート(CHAPS)、3-[(3-コラミドプロピル)ジメチルアンミニオ]-2-ヒドロキシー-1-プロパンスルホネート(CHAPSO)、またはN-ドデシル=N, N-ジメチル-3-アンモニオ-1-プロパンスルホネートが含まれる。

【0554】

上記のアッセイ方法の1つ以上の実施形態では、いずれかのポリペプチドを固定化して、タンパク質の一方または両方の複合体形態から非複合体形態への分離を容易にし、アッセイの自動化に適応することが望ましい。試験化合物のポリペプチドとの結合は、反応物を収容するのに適した任意の容器で達成することができる。かかる容器の例には、マイクロタイタープレート、試験管、及びマイクロ遠心分離管が含まれる。一実施形態では、タンパク質の一方または両方がマトリックスと結合することを可能にするドメインを追加する融合タンパク質を提供することができる。例えば、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ系ポリペプチド融合タンパク質、またはグルタチオン-S-トランスフェラーゼ/標的融合タンパク質は、グルタチオンセファロースビーズ(Sigma Chemical, St. Louis, MO)またはグルタチオン誘導体化マイクロタイタープレートに吸着させ、次に、これらを試験化合物と組み合わせ、混合物を複合体形成を助長する条件下(例えば、塩及びpHの生理学的条件で)でインキュベートされ得る。インキュベーション後、ビーズまたはマイクロタイタープレートウェルを洗浄して、結合していない成分、ビーズの場合は固定化されたマトリックス、例えば上記のように直接的または間接的に決定された複合体を除去する。代替的に、複合体をマトリックスから解離させ、ポリペプチド結合または活性のレベルを標準的な技術を使用して決定することができる。

【0555】

代替的な実施形態では、目的のバイオマーカー(例えば、表1及び／または表2に列挙

される1つ以上の標的)の活性を調節する試験化合物の能力を決定することは、ポリペプチドの下流で機能するポリペプチドの活性を調節する試験化合物の能力を決定することなどによって、細胞系アッセイについて上述のように達成することができる。例えば、セカンドメッセンジャーのレベルを決定することができ、適切な標的に対する相互作用物質ポリペプチドの活性を決定することができ、または適切な標的との相互作用物質の結合を前述のように決定することができる。

【0556】

本発明はさらに、上述のスクリーニングアッセイによって同定された新規薬剤に関する。したがって、適切な動物モデルにおいて本明細書に記載されるように同定された薬剤をさらに使用することは、本発明の範囲内である。例えば、本明細書に記載されるように同定された薬剤は、かかる薬剤による治療の有効性、毒性、または副作用を決定するために動物モデルで使用することができる。代替的に、本明細書に記載されるように同定された薬剤を動物モデルで使用して、かかる薬剤の作用機序を決定することができる。さらに、本発明は、本明細書に記載される治療のための上述のスクリーニングアッセイによって同定された新規薬剤の使用に関する。

【0557】

3. 診断の使用及び分析

本発明は、本明細書に記載される1つ以上のバイオマーカーの調節に従って調節された表現型を有することができる単球及び／またはマクロファージであるか、がん治療（例えば、表1及び／または表2に列举される1つ以上の標的の少なくとも1つの修飾因子）に
20
応答する可能性が高いがんであるかなど、生物学的試料が目的の結果に関連しているかを正確に分類するための方法、システム、及びコードを部分的に提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、統計的アルゴリズム及び／または経験的データ（例えば、表1及び／または表2に列举される少なくとも1つの標的の量または活性）を使用して、がん治療（例えば、表1及び／または表2に列举されるバイオマーカーの少なくとも1つの修飾因子）に関連するか、または応答しないリスクがあるとして試料（例えば、対象から）を分類するのに有用である。いくつかの実施形態では、本発明は、表1、表2、実施例などに
30
列举されているものなど（例えば、CD53、PSGL1、及び／またはVSI G4）、本明細書に記載されるバイオマーカーの存在、欠如、及び／または調節された発現の検出に基づいて、単球及び／またはマクロファージ（例えば、M1、1型、M2、2型など）の免疫表現型状態を検出する方法を包含する。

【0558】

バイオマーカー（例えば、表1及び／または表2に列举される1つ以上の標的）の量または活性を検出するための例示的な方法、したがって、試料が炎症性表現型の調節に応答する可能性が高いかまたは低いかを分類するのに有用であるがん治療などは、生物学的試料を、抗体またはその抗原結合断片のようなタンパク質結合剤、またはオリゴヌクレオチドのような核酸結合剤などの、生物学的試料中のバイオマーカーの量または活性を検出することが可能な薬剤と接触させることを伴う。いくつかの実施形態では、方法は、試験対象などから生物学的試料を取得することをさらに含む。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの薬剤が使用され、2、3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれ以上の
40
かかる薬剤を組み合わせ（例えば、サンドイッチELISAで）または連続して使用することができる。いくつかの事例では、統計アルゴリズムは、単一の学習統計分類システムである。例えば、単一の学習統計分類システムを使用して、予測値または確率値、及びバイオマーカーの存在またはレベルに基づいて試料を分類することができる。単一の学習統計分類システムの使用は、典型的に、少なくとも約75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%の感受性、特異性、正の予測値、負の予測値、及び／または全体的な正確性で試料を分類する。

【0559】

10

20

30

40

50

他の好適な統計的アルゴリズムが当業者に周知である。例えば、学習統計分類システムは、複雑なデータセット（例えば、目的のマーカのパネル）に適応し、かかるデータセットに基づいて決定を下すことができる機械学習アルゴリズム技術を含む。いくつかの実施形態では、分類ツリー（例えば、ランダムフォレスト）などの単一の学習統計分類システムが使用される。他の実施形態では、2、3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれ以上の学習統計分類システムの組み合わせが、好ましくはタンデムで使用される。統計的分類システムの学習の例には、これらに限定されないが、帰納的学習（ランダムフォレスト、分類及び回帰ツリー（C & R T）、ブースティングツリーなどの決定／分類ツリーなど）を使用しているもの、確率的で近似的に正しい（P A C）学習、コネクショニスト学習（例えば、ニューラルネットワーク（N N）、人工ニューラルネットワーク（A N N）、ニューロファジーネットワーク（N F N）、ネットワーク構造、パーセプトロン、例えば、多層パーセプトロン、多層フィードフォワードネットワーク、ニューラルネットワークのアプリケーション、ビリーフネットワークのベイズ学習など）、強化学習（例えば、既知の環境での受動的学習、例えば、ナイーブ学習、適応動的学習、時間差学習、未知環境での受動学習、未知環境での能動学習、行動価値関数の学習、強化学習の応用など）、ならびに遺伝的アルゴリズム及び進化的プログラミングが含まれる。他の学習統計的分類システムは、サポートベクターマシン（例えば、カーネル法）、多変量適応回帰スプライン（M A R S）、レベンバーグ・マーカートアルゴリズム、ガウス・ニュートンアルゴリズム、混合ガウス、勾配降下アルゴリズム、ならびに学習ベクトル量子化（L V Q）が含まれる。特定の実施形態では、本発明に包括される方法は、試料分類結果を臨床医、例えば、腫瘍学者に送ることをさらに含む。

10

20

【0560】

いくつかの実施形態では、対象の診断に続いて、診断に基づいて治療有効量の定義された治療を個体に投与する。

【0561】

いくつかの実施形態では、方法は、対照の生物学的試料（例えば、がんを有しないか、またはがんが、がん治療に感受性である対象からの生物学的試料、寛解中の対象からの生物学的試料、またはがん治療にもかかわらず進行する、発達するがんの治療中の対象からの生物学的試料を取得することを含む。

【0562】

30

4. 予測的医学

本発明はまた、診断アッセイ、予後アッセイ、及びモニタリング臨床試験が、それによって個体を予防的に治療するための予後（予測）目的のために使用される予測的医学の分野に関する。したがって、本発明に包括される一態様は、表1及び／または表2に列举されるものなど、本明細書に記載されるバイオマーカーの存在、欠如、コピー数、量、及び／または活性レベルを決定（例えば、検出）するための診断アッセイを包含し、生物学的試料（例えば、血液、血清、細胞、または組織）との関連で、それにより、がん罹患する個体が、最初のまたは再発性のがんであらうと、がん治療（例えば、表1及び／または表2に列举されるバイオマーカーの少なくとも1つの修飾因子）に応答する可能性が高いかを決定する。かかるアッセイは、予後または予測の目的で使用することができ、それにより、バイオマーカーポリペプチド、核酸の発現または活性によって特徴付けられる、または関連する障害の発症前または再発後に、個体を予防的に治療する。当業者は、任意の方法が、表1及び／または表2に列举されるものなど、本明細書に記載されるバイオマーカーの1つ以上の（例えば、組み合わせ）を使用できることを理解するであろう。任意の予測的な医学分析のために、目的のバイオマーカー、目的の層別化指標（例えば、C D 1 1 b + 状態、C D 1 4 + 状態など）、またはそれらの任意の組み合わせを分析することができる。

40

【0563】

本発明に包括される別の態様は、表1及び／または表2に列举される標的の発現または活性、及び／または目的の細胞の炎症性表現型に対する薬剤（例えば、薬物、化合物、及

50

び低核酸系分子)の影響をモニタリングすることを包含する。これら及び他の薬剤については、以下のセクションでさらに詳細に記載する。

【0564】

当業者はまた、特定の実施形態では、本発明に包括される方法がコンピュータプログラム及びコンピュータシステムを実装することを理解するであろう。例えば、コンピュータプログラムを使用して、本明細書に記載されるアルゴリズムを実行することができる。コンピュータシステムはまた、本発明の方法を実施する際にコンピュータシステムによって使用され得る複数のバイオマーカーシグナル変化／プロファイルを含む、本発明に包括される方法によって生成されたデータを格納及び操作することができる。特定の実施形態では、コンピュータシステムは、バイオマーカー発現データを受け取り、(i i)データを保存し、(i i i)本明細書に記載される任意の数の方法(例えば、適切な対照と比較した分析)でデータを比較して、がん性または前がん性組織からの有益なバイオマーカーの状態を決定する。他の実施形態では、コンピュータシステムは、(i)決定された発現バイオマーカーレベルを閾値と比較し、(i i)該バイオマーカーレベルが閾値を有意に(例えば、上または下に)調節しているかの指標、または該指標に基づく表現型を出力する。

10

【0565】

特定の実施形態では、かかるコンピュータシステムもまた、本発明に包括される部分として考慮される。バイオインフォマティクス及び／またはコンピュータ技術において熟練した技術分野が所有する知識に従って、本発明の分析方法を実施するために、多数の種類のコンピュータシステムを使用することができる。かかるコンピュータシステムの動作中に、いくつかのソフトウェア構成要素がメモリーにロードされ得る。ソフトウェア構成要素は、当技術分野で標準的なソフトウェア構成要素、及び本発明に特有の構成要素の両方を含むことができる(例えば、Lin et al. (2004) Bioinformatics 20, 1233-1240に記載のdCHIPソフトウェア、当技術分野で即知である動径基底機械学習アルゴリズム(RBM))。

20

【0566】

本発明に包括される方法はまた、方程式の記号入力及び使用される特定のアルゴリズムを含む処理の高レベルの仕様を可能にする数学的ソフトウェアパッケージでプログラムまたはモデル化することができ、これにより、ユーザは個々の方程式及びアルゴリズムを手続き的にプログラムする必要がない。かかるパッケージには、例えば、MathWorks (Natick, Mass.)からのMatlab、Wolfram Research (Champaign, Ill.)からのMathematica、MathSoft (Seattle, Wash.)からのS-Plusが含まれる。

30

【0567】

特定の実施形態では、コンピュータは、バイオマーカーデータを保存するためのデータベースを含む。かかる保存されたプロファイルは、後に目的の比較を実行するためにアクセス及び使用できる。例えば、対象の非がん性組織に由来する試料のバイオマーカー発現プロファイル、及び／または同じ種の関連する集団における目的の有益な遺伝子座の集団系分布から生成されたプロファイルは、保存して、後に対象のがん性組織または対象のがん性が疑われる組織に由来する試料と比較することができる。

40

【0568】

本明細書に記載される例示的なプログラム構造及びコンピュータシステムに加えて、他の代替的なプログラム構造及びコンピュータシステムは、当業者には容易に明らかであろう。したがって、精神または目的の範囲のいずれかで上述のコンピュータシステム及びプログラム構造から逸脱しないかかる代替的なシステムは、添付の特許請求の範囲内で理解されることを意図する。

【0569】

さらに、本明細書に記載される予後アッセイを使用して、異常なバイオマーカー発現もしくは活性に関連する疾患または障害を治療するための薬剤(例えば、アゴニスト、アン

50

タゴニスト、ペプチド模倣物、ポリペプチド、ペプチド、核酸、低分子、または他の薬物候補)を対象に投与できるかを決定することができる。

【0570】

5. 臨床的有効性

臨床的有効性は、当技術分野で即知である任意の方法によって測定することができる。例えば、がん治療(例えば、表1及び/または表2に列挙されるバイオマーカーの少なくとも1つの修飾因子)への応答は、例えば、腫瘍、治療、好ましくは、ネオアジュバントまたはアジュバント化学療法の開始後などの、がん細胞の数、腫瘍の質量、及び/または腫瘍の体積の変化などががんの任意の応答に関連する。腫瘍応答は、全身治療介入後の腫瘍のサイズが、CT、PET、マンモグラム、超音波、または触診によって測定された初期サイズ及び寸法と比較でき、腫瘍の細胞型が、組織学的に推定でき、治療の開始前に採取した腫瘍生検の細胞型と比較できる、ネオアジュバントまたはアジュバントの状況で評価することができる。応答は、生検もしくは外科的切除後の腫瘍のノギス測定または病理学的検査によって評価することもできる。応答は、腫瘍の体積または細胞型の変化率などの定量的な方法で、または半定量的なスコアリングシステム、例えば、残存するがん量(Symmans et al., J. Clin. Oncol. (2007) 25:4414-4422)、または「病理学的完全奏効」(pCR)、「臨床的完全寛解」(cCR)、「臨床的部分寛解」(cPR)、「臨床的安定疾患」(cSD)、「臨床的進行性疾患」(cPD)、もしくは他の定性的基準のような定性的な方法におけるMiller-Payneスコア(Ogston et al., (2003) Breast (Edinburgh, Scotland) 12:320-327)を使用して記録され得る。腫瘍応答の評価は、ネオアジュバント療法またはアジュバント療法の開始後早期に、例えば、数時間、数日、数週間後、または好ましくは数ヶ月後に実施され得る。応答評価の典型的なエンドポイントは、ネオアジュバント化学療法の終了時、または残存腫瘍細胞及び/または腫瘍床の外科的除去時である。

【0571】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される治療的処置の臨床的有効性は、臨床的利益率(CBR)を測定することによって決定することができる。臨床的有益率は、完全寛解(CR)にある患者の割合、治療終了後少なくとも6ヶ月の時点で部分寛解(PR)にある患者の数及び安定した疾患(SD)を有する患者の数の合計を決定することによって測定される。この式の簡略表記は、6ヶ月にわたる $CBR = CR + PR + SD$ である。いくつかの実施形態では、表1及び/または表2に列挙されたバイオマーカーの特定の修飾因子についての治療レジメンのCBRは、少なくとも25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、またはそれ以上である。

【0572】

がん治療(例えば、表1及び/または表2に列挙されるバイオマーカーの少なくとも1つの修飾因子)への応答を評価するための追加の基準は、「生存期間」に関連しており、全生存期間としても知られる死亡までの生存期間(該死亡は、原因または腫瘍に関連するもののいずれかに関係し得ない)、「無再発生存期間」(再発という用語には、局在性及び遠隔再発の両方が含まれる)、転移のない生存期間、無疾患生存期間(疾患という用語には、がん及びそれに関連する疾患が含まれる)の全てが含まれる。該生存期間の長さは、定義された開始点(例えば、診断または治療の開始の時点)及び終了点(例えば、死亡、再発、または転移)を参照することによって計算することができる。さらに、治療の有効性の基準は、化学療法への応答、生存期間の蓋然性、所与の期間内の転移の蓋然性、及び腫瘍再発の蓋然性を含むように拡張することができる。

【0573】

例えば、適切な閾値を決定するために、1つ以上のバイオマーカーの特定の修飾因子(例えば、表1及び/または表2に列挙される標的)を対象の集団に施すことができ、転帰は、任意のがん治療(例えば、表1及び/または表2に列挙されるバイオマーカーの少な

10

20

30

40

50

くとも1つの修飾因子)を施す前に決定されたバイオマーカー測定値と相関させることができる。転帰の測定は、ネオアジュバント設定で与えられた治療に対する病理学的応答であり得る。代替的に、全生存期間及び無疾患生存期間などの転帰指標は、バイオマーカーの測定値が即知であるがん治療(例えば、表1及び/または表2に列挙されるバイオマーカーの少なくとも1つの修飾因子)後の対象について、一定期間にわたってモニタリングすることができる。特定の実施形態では、表1及び/または表2に列挙される少なくとも1つのバイオマーカーを調節する薬剤の同じ用量が、各対象に投与される。関連する実施形態では、投与される用量は、本発明に包括される少なくとも1つのバイオマーカー(例えば、表1及び/または表2に列挙される1つ以上の標的)を調節する薬剤について当技術分野で即知である標準的な用量である。対象がモニタリングされる期間は様々であり得る。例えば、対象は、少なくとも2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、45、50、55、または60ヶ月間モニタリングされ得る。がん治療(例えば、表1及び/または表2に列挙されるバイオマーカーの少なくとも1つの修飾因子)の転帰に相関するバイオマーカー測定閾値は、実施例のセクションに記載されているような方法を使用して決定することができる。

10

【0574】

6. バイオマーカー核酸及びポリペプチドの分析

a. 試料収集及び調整

いくつかの実施形態では、対象からの試料におけるバイオマーカー量及び/または活性測定値(複数可)は、所定の対照(標準)試料と比較される。対象からの試料は、通常、がん細胞または組織などの疾患組織からのものである。対照試料は、同じ対象からのものであるか、または異なる対象からのものであり得る。対照試料は、通常、正常な非疾患試料である。しかしながら、疾患のステージ分類または治療の有効性を評価するためなどのいくつかの実施形態では、対照試料は、疾患組織からのものであり得る。対照試料は、いくつかの異なる対象からの試料の組み合わせであり得る。いくつかの実施形態では、対象からのバイオマーカー量及び/または活性測定値(複数可)は、所定のレベルと比較される。この事前に決定されたレベルは、通常、定常な試料から取得される。本明細書に記載されるように、「予め決定された」バイオマーカー量及び/または活性測定値(複数可)は、例としてのみ、治療のために選択され得る対象を評価し、がん治療(例えば、表1及び/または表2に列挙される1つ以上のバイオマーカーの少なくとも1つの修飾因子)への応答を評価し、及び/または併用がん治療(例えば、少なくとも1つの免疫療法の組み合わせにおける表1及び/または表2に列挙される1つ以上のバイオマーカーの少なくとも1つの修飾因子)への応答を評価するために使用されるバイオマーカー量及び/または活性測定値(複数可)であり得る。予め決定されたバイオマーカー量及び/または活性測定値(複数可)は、がんの有無に関わらず、患者の集団において決定することができる。予め決定されたバイオマーカー量及び/または活性測定値(複数可)は、全ての患者に等しく適用可能な単一の数値であり得るか、あるいは予め決定されたバイオマーカー量及び/または活性測定値(複数可)は、患者の特定の亜集団に従って変化し得る。対象の年齢、体重、身長、及び他の要因は、個人の予め決定されたバイオマーカー量及び/または活性測定値(複数可)に影響し得る。さらに、予め決定されたバイオマーカーの量及び/または活性は、各対象について個別に決定することができる。一実施形態では、本明細書に記載される方法で決定及び/または比較された量は、絶対測定に基づく。

20

30

40

【0575】

別の実施形態では、本明細書に記載される方法で決定及び/または比較される量は、比率などの相対的な測定値に基づく(例えば、治療前対治療後のバイオマーカーのコピー数、レベル、及び/または活性、スパイクまたは人工の対照と比較したかかるバイオマーカー測定値、ハウスキーピング遺伝子の発現と比較したかかるバイオマーカー測定値など)。例えば、相対分析は、治療後のバイオマーカー測定と比較した治療前のバイオマーカー測定の比率に基づくことができる。治療前のバイオマーカーの測定は、がん治療の開始前にいつでも行うことができる。治療後のバイオマーカーの測定は、がん治療の開始後にい

50

つでも行うことができる。いくつかの実施形態では、治療後のバイオマーカー測定は、がん治療の開始から1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20週間、またはそれ以上後、継続的なモニタリングのために無期限にさらに長く行われる。治療は、単独で、または免疫チェックポイント阻害剤などの他のがん薬剤と組み合わせて、表1及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的の1つ以上の修飾因子を含む治療レジメンなどのがん治療を含み得る。

【0576】

予め決定されたバイオマーカー量及び／または活性測定値（複数可）は、任意の好適な標準であり得る。例えば、予め決定されたバイオマーカー量及び／または活性測定値（複数可）は、患者の選定が評価されている同じまたは異なるヒトから得ることができる。一実施形態では、予め決定されたバイオマーカー量及び／または活性測定値（複数可）は、同じ患者の以前の評価から得ることができる。そのような様式で、患者の選定の進行を経時的にモニタリングすることができる。さらに、対照は、対象がヒトである場合、別のヒトまたは複数のヒト、例えば、選択されたヒトの群の評価から得ることができる。そのような様式で、選定が評価されているヒトの選定の程度は、好適な他のヒト、例えば、目的のヒトと同様の状況にある他のヒト、例えば、類似もしくは同じ状態（複数可）に罹患する者、及び／または同じ民族群のヒトと比較することができる。

【0577】

本発明に包括されるいくつかの実施形態では、バイオマーカー量及び／または活性測定値（複数可）の予め決定されたレベルからの変化は、約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0倍、もしくはそれ以上、またはその間の任意の範囲（境界値を含む）である。かかるカットオフ値は、測定が治療後のバイオマーカー測定と比較した治療前のバイオマーカー測定の比率に基づくなど、相対的な変化に基づく場合にも等しく適用される。

【0578】

生物学的試料は、核酸及び／またはタンパク質を含む、体液試料、細胞試料、または組織試料を含む、患者からの様々な源から収集することができる。「体液」は、体から排泄または分泌される体液、及び通常は存在しない体液を指す（例えば、羊水、房水、胆汁、血液及び血漿、脳脊髄液、耳垢（cerumen）及び耳垢（earwax）、カウパー液または尿道球腺液、乳糜、粥状液、便、女性の精液、間質液、細胞内液、リンパ液、月経、母乳、粘液、胸水、膿、唾液、精液、血清、汗、滑液、涙、尿、膈分泌液、硝子体液、嘔吐）。好ましい実施形態では、対象及び／または対照試料は、細胞、細胞株、組織学的スライド、パラフィン包埋組織、生検、全血、乳頭吸引物、血清、血漿、頬側擦過傷、唾液、脳脊髄液、尿、便、及び骨髓からなる群から選択される。一実施形態では、試料は、血清、血漿、または尿である。別の実施形態では、試料は、血清である。

【0579】

試料は、長期にわたって繰り返し個体から収集することができる（例えば、日、週、月、年次、半年ごとなどの順序で1回以上）。特定の期間にわたって個体から多数の試料を取得することは、以前の検出からの結果を検証するため、及び／または、例えば、疾患の進行、薬物治療などの結果としての生物学的パターンの変化を同定するために使用することができる。例えば、対象試料は、本発明によれば、毎月、2ヶ月ごと、または1ヶ月、2ヶ月、または3ヶ月間隔の組み合わせで収集及びモニタリングされ得る。さらに、経時的に得られた対象のバイオマーカー量及び／または活性測定値は、モニタリング期間中、相互に、及び正常な対照の値と簡単に比較できるため、長期的なモニタリングのための内部または個人的な対照として、対象自身の値を提供できる。

【0580】

試料調整及び分離は、収集された試料の種類及び／またはバイオマーカー測定値（複数可）の分析に応じて、任意の手順が含まれる。かかる手順には、ほんの一例として、濃縮、希釈、pHの調整、豊富なポリペプチド（例えば、アルブミン、ガンマグロブリン、及

10

20

30

40

50

びトランスフェリンなど)の除去、防腐剤及び校正物の添加、プロテアーゼ阻害剤の添加、変性剤の添加、試料の脱塩、試料タンパク質の濃縮、脂質の抽出及び精製が含まれる。

【0581】

試料調製は、非共有結合複合体において他のタンパク質(例えば、担体タンパク質)と結合している分子を単離することもできる。このプロセスは、特定の担体タンパク質(例えば、アルブミン)と結合した分子を単離するか、または例えば、酸を使用するタンパク質変性を介した全ての担体タンパク質からの結合分子の放出、それに続く担体タンパク質の除去など、より一般的なプロセスを使用することができる。

【0582】

試料からの所望されないタンパク質(例えば、高い存在量、情報価値のない、または検出できないタンパク質)の除去は、高親和性試薬、高分子量フィルタ、超遠心分離、及び/または電気透析を使用して達成することができる。高親和性試薬には、高い存在量のタンパク質と選択的に結合する抗体または他の試薬(例えば、アプタマー)が含まれる。試料前処理には、イオン交換クロマトグラフィ、金属イオン親和性クロマトグラフィ、ゲルろ過、疎水性クロマトグラフィ、クロマトフォーカシング、吸着クロマトグラフィ、等電点電気泳動、及び関連技術も含まれる。分子量フィルタには、サイズ及び分子量に基づいて分子を分離する膜が含まれる。かかるフィルタは、逆浸透、ナノ濾過、限外ろ過、及び精密ろ過をさらに使用することができる。

【0583】

超遠心分離は、試料から不要なポリペプチドを除去する方法である。超遠心分離は、光学システムで粒子の沈降(またはその欠如)をモニタリングしながら、約15,000~60,000rpmで試料を遠心分離する。電気透析は、電位勾配の影響下でイオンが半透膜を通過して一方の溶液から別の溶液に輸送されるプロセスにおいて、電気膜または半透膜を使用する手順である。電気透析で使用される膜は、サイズ及び電荷に基づいて正または負の電荷を有するイオンを選択的に輸送する、反対の電荷のイオンを拒絶する、または種が半透過性膜を通過して移動できる能力を有することができ、電気透析は、電解質の濃縮、除去、または分離に有用である。

【0584】

本発明における分離及び精製は、キャピラリー電気泳動(例えば、キャピラリーまたはチップ上)またはクロマトグラフィ(例えば、キャピラリー、カラム、またはチップ上)などの当技術分野で即知である任意の手順を含み得る。電気泳動は、電場の影響下でイオン分子を分離するために使用できる方法である。電気泳動は、ゲル、キャピラリー、またはチップ上のマイクロチャンネルで行うことができる。電気泳動に使用されるゲルの例には、澱粉、アクリルアミド、ポリエチレンオキシド、アガロース、またはそれらの組み合わせが含まれる。ゲルは、その架橋、界面活性剤または変性剤の添加、酵素または抗体の固定化(アフィニティ電気泳動)または基質(ザイモグラフィ)、及びpH勾配の組み込みによって修飾することができる。電気泳動に使用されるキャピラリーの例には、エレクトロスプレーと境界するキャピラリーが含まれる。

【0585】

複雑な親水性分子及び高電荷の溶質を分離するために、キャピラリー電気泳動(CE)が好ましい。CE技術は、マイクロ流体チップにも実装できる。使用するキャピラリー及び緩衝液の種類に応じて、CEは、キャピラリーゾーン電気泳動(CZE)、キャピラリー等電点電気泳動(CIEF)、キャピラリー等電点電気泳動(cITP)、キャピラリー電気クロマトグラフィ(CEC)などの分離技術にさらに分割できる。CE技術をエレクトロスプレーイオン化と関連させる一実施形態は、揮発性溶液、例えば、揮発性の酸及び/または塩基と、アルコールまたはアセトニトリルなどの有機物とを含む水性混合物の使用を含む。

【0586】

キャピラリー等電点電気泳動(cITP)は、分析対象物がキャピラリー内を一定の速度で移動するが、それでもそれぞれの移動度によって分離される手法である。キャピラリーゾーン電気泳動(CZE)は、遊離溶液CE(FSCE)とも称され、分子上の電荷によって

10

20

30

40

50

決定される種の電気泳動移動度の差異、ならびに分子のサイズに直接的に比例することが多い移動中に分子が遭遇する摩擦抵抗に基づいている。キャピラリー等電点電気泳動（CIEF）は、弱イオン化可能な両性分子をpH勾配での電気泳動によって分離できる。CECは、従来の高速液体クロマトグラフィ（HPLC）及びCEのハイブリッド技術である。

【0587】

本発明で使用される分離及び精製技術には、当技術分野で即知である任意のクロマトグラフィ手順が含まれる。クロマトグラフィは、特定の分析対象物の吸着及び溶出の差異、または移動相と固定相との間の分析対象物の分配に基づくことができる。クロマトグラフィの様々な例には、これらに限定されないが、液体クロマトグラフィ（LC）、ガスクロマトグラフィ（GC）、高速液体クロマトグラフィ（HPLC）などが含まれる。

10

【0588】

b. バイオマーカー核酸及びポリペプチドの分析

バイオマーカー核酸及び／またはバイオマーカーポリペプチドは、1) バイオマーカー転写物またはポリペプチドのレベルの改変、2) バイオマーカー遺伝子からの1つ以上のヌクレオチドの欠失または追加、4) バイオマーカー遺伝子の1つ以上のヌクレオチドの置換、5) 発現制御性領域などのバイオマーカー遺伝子の異常な修飾などを含むが、これらに限定されない本明細書に記載される方法及び当業者に即知である技術に従って分析して、本発明に有用であるかかする遺伝子または発現の変化を同定することができる。

【0589】

20

c. コピー数及び／またはゲノム核酸変異を検出する方法

バイオマーカー核酸のコピー数及び／またはゲノム核酸状態（例えば、変異）を評価する方法は、当業者に周知である。染色体の増加もしくは喪失の存在または欠如は、本明細書で同定された領域またはマーカーのコピー数を決定することによって簡単に評価することができる。

【0590】

一実施形態では、生物学的試料は、ゲノムマーカーを含むゲノム遺伝子座におけるコピー数変化の存在について試験される。いくつかの実施形態では、表1に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数の増加、及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的のコピー数の低減は、がん治療（例えば、表1及び／または表2に列挙されるバイオマーカーの少なくとも1つの修飾因子）の不十分な転帰を予測する。表1及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的の少なくとも3、4、5、6、7、8、9、または10のコピー数は、がん治療（例えば、表1及び／または表2に列挙されるバイオマーカーの少なくとも1つの修飾因子）に応答する可能性が高いことを予測する。

30

【0591】

バイオマーカー遺伝子座のコピー数を評価する方法には、ハイブリダイゼーション系アッセイが含まれるが、これに限定されない。ハイブリダイゼーション系アッセイには、これらに限定されないが、従来の「直接プローブ」法、例えば、サザンブロット、インサイチュハイブリダイゼーション（例えば、FISH及びFISHプラスSKY）法、「比較プローブ」法、例えば、比較ゲノムハイブリダイゼーション（CGH）、例えば、cDNA系またはオリゴヌクレオチド系CGHが含まれる。これらの方法は、基板（例えば、膜またはガラス）結合法またはアレイ系アプローチを含むがこれらに限定されない、多種多様な様式で使用するすることができる。

40

【0592】

一実施形態では、試料中のバイオマーカー遺伝子のコピー数を評価することは、サザンブロットを伴う。サザンブロットでは、ゲノムDNA（典型的に電気泳動ゲル上で断片化及び分離される）が、標的領域に特異的なプローブにハイブリダイズする。標的領域のプローブからのハイブリダイゼーションシグナルの強度を、正常なゲノムDNA（例えば、同じまたは関連する細胞、組織、器官などの非増幅部分）の分析からの対照プローブシグナルと比較することにより、標的核酸の相対コピー数の推定値が得られる。代替的に、ノ

50

ーザンブロットを利用して、試料中のコード核酸のコピー数を評価することができる。ノーザンブロットでは、mRNAは、標的領域に特異的なプローブにハイブリダイズする。標的領域のプローブからのハイブリダイゼーションシグナルの強度を、正常なRNA（例えば、同じまたは関連する細胞、組織、器官などの非増幅部分）の分析からの対照プローブシグナルと比較することにより、標的核酸の相対コピー数の推定値が得られる。代替的に、RNAを検出するための当技術分野で周知の他の方法を使用することができ、適切な対照（例えば、同じまたは関連する細胞組織、器官などの非増幅部分）と比較してより高いまたはより低い発現が、標的核酸の相対的なコピー数の推定値を提供する。

【0593】

ゲノムコピー数を決定するための代替的な手段は、インサイチュハイブリダイゼーションである（例えば、Angerer（1987）Meth. Enzymol 1152:649）。一般的に、インサイチュハイブリダイゼーションは、（1）分析する組織または生物学的構造の固定、（2）標的DNAの到達性を増強し、非特異的結合を減少させるための生物学的構造のプレハイブリダイゼーション処理、（3）生物学的構造または組織における核酸との核酸の混合物のハイブリダイゼーション、（4）ハイブリダイゼーション後に結合していない核酸断片を除去するためのハイブリダイゼーション後の洗浄、ならびに（5）ハイブリダイズした核酸断片の検出のステップを含む。これらの各ステップで使用する試薬及び使用条件は、特定の用途によって異なる。典型的なインサイチュハイブリダイゼーションアッセイでは、細胞は固体支持体、典型的にはスライドガラスに固定される。核酸をプローブする場合、細胞は典型的に、熱またはアルカリで変性する。次に、細胞を中程度の温度でハイブリダイゼーション溶液と接触させて、タンパク質をコードする核酸配列に特異的な標識プローブのアニールングを可能にする。次に、標的（例えば、細胞）は典型的に、適切なシグナル対ノイズ比が得られるまで、予め決定されたストリンジェンシー、または増加したストリンジェンシーで洗浄される。プローブは典型的に、例えば、放射性同位元素または蛍光レポーターで標識される。一実施形態では、プローブは、ストリンジェントな条件下で標的核酸と特異的にハイブリダイズするように十分に長い。プローブの長さは一般に約200塩基～約1000塩基の範囲である。いくつかのアプリケーションでは、反復配列のハイブリダイゼーション能力を遮断する必要がある。したがって、いくつかの実施形態では、tRNA、ヒトゲノムDNA、またはCot-1 DNAを使用して、非特異的ハイブリダイゼーションを遮断する。

【0594】

ゲノムコピー数を決定するための代替的な手段は、比較ゲノムハイブリダイゼーションである。必要であれば、一般的に、ゲノムDNAは、正常な参照細胞から、ならびに試験細胞（例えば、腫瘍細胞）から単離され、増幅される。2つの核酸は特異的に標識され、その後、参照細胞の中期染色体にインサイチュでハイブリダイズする。参照及び試験DNAの両方の反復配列は、いくつかの方法、例えば、適切な遮断核酸とのプレハイブリダイゼーション、及び／または該ハイブリダイゼーション中の該反復配列に対するかかる遮断核酸配列を含むことにより除去されるか、またはそれらのハイブリダイゼーション能力が減少するかのいずれかである。結合し、標識されたDNA配列は、必要に応じて視覚化可能な形態で与えられる。コピー数が増加または低減している試験細胞の染色体領域は、2つのDNAからのシグナルの比率が改変している領域を検出することで同定できる。例えば、試験細胞内でコピー数が低減しているそれらの領域は、ゲノムの他の領域と比較して、参照よりも試験DNAからのシグナルが相対的に低い。試験細胞内でコピー数が増加している領域は、試験DNAからの相対的に高いシグナルを示す。染色体の欠失または増殖がある場合、2つの標識からのシグナルの比率の差異が検出され、その比率がコピー数の程度を提供する。CGHの別の実施形態では、アレイCGH（aCGH）は、固定化された染色体要素が、アレイ上の固体支持体と結合した標的核酸の収集物で置き換えられ、ゲノムの大部分または完全な割合を、固体支持体と結合した標的の収集物で表現することができる。標的核酸は、cDNA、ゲノムDNA、オリゴヌクレオチド（例えば、一塩基多型を検出するため）などを含むことができる。アレイ系CGHは、単色標識でも実行でき

る（対照及び可能性のある腫瘍試料を2つの異なる色素で標識し、ハイブリダイゼーションの前にそれらを混合するのとは対照的に、アレイ上のプローブの競合ハイブリダイゼーションによる比率が得られる）。単色CGHでは、対照を標識し、1つのアレイとハイブリダイズし、絶対的なシグナルを読み取り、可能性のある腫瘍試料を標識し、第2のアレイ（同一内容物）とハイブリダイズし、絶対的なシグナルを読み取る。コピー数の差異は、2つのアレイからの絶対的なシグナルに基づいて計算される。固定化された染色体またはアレイを調製し、比較ゲノムハイブリダイゼーションを実施する方法は、当技術分野で周知である（例えば、米国特許第6,335,167号、同第6,197,501号、同第5,830,645号、及び同第5,665,549号、ならびにAlbertson (1984) EMBO J. 3:1227-1234、Pinkel (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 85:9138-9142、EP特許公開第430,402号、Methods in Molecular Biology, Vol. 33: In situ Hybridization Protocols, Choo, ed., Humana Press, Totowa, N. J. (1994)などを参照されたい）。別の実施形態では、Pinkel, et al. (1998) Nat. Genet. 20:207-211、またはKallioniemi (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 89:5321-5325 (1992)のハイブリダイゼーションプロトコルが使用される。

【0595】

さらに別の実施形態では、増幅系アッセイを使用して、コピー数を測定することができる。かかる増幅系アッセイでは、核酸配列は、増幅反応（例えば、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR））における鋳型として機能する。定量的増幅では、増幅産物の量は元の試料の鋳型の量に比例する。適切な対照、例えば、健康な組織との比較は、コピー数の程度を提供する。

【0596】

「定量的」増幅の方法は、当業者に周知である。例えば、定量的PCRは、同じプライマーを使用して既知量の対照配列を同時に共増幅することを伴う。これは、PCR反応の補正に使用できる内部標準を提供する。定量的PCRの詳細なプロトコルは、Innis, et al. (1990) PCR Protocols, A Guide to Methods and Applications, Academic Press, Inc. N. Y.)に提供される。定量的PCR分析を使用するマイクロサテライト遺伝子座でのDNAコピー数の測定は、Ginzinger et al. (2000) Cancer Res. 60:5405-5409に記載される。遺伝子の既知の核酸配列は、当業者が慣例的にプライマーを選択して遺伝子の任意の部分を増幅することを可能にするのに十分である。蛍光発生定量PCRは、本発明に包括される方法でも使用することができる。蛍光発生定量PCRでは、定量は、例えば、TaqMan及びSYBR greenなどの蛍光シグナルの量に基づく。

【0597】

他の好適な増幅方法には、これらに限定されないが、リガーゼ連鎖反応（LCR）（Wu and Wallace (1989) Genomics 4:560、Landegren, et al. (1988) Science 241:1077、及びBarringer et al. (1990) Gene 89:117を参照されたい）、転写増幅（Kwoh et al. (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 86:1173）、自家持続配列複製法（Guatelli et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 87:1874）、ドットPCR、及びリンカーアダプタPCRなどが含まれる。

【0598】

ヘテロ接合性の消失（LOH）及びメジャーコピー比率（MCP）マッピング（Wang et al. (2004) Cancer Res. 64:64-71、Seymour et al. (1994) Cancer Res. 54:2761-2764、Ha

hn et al. (1995) Cancer Res. 55:4670-4675、Kimura et al. (1996) Genes Chromosomes Cancer 17:88-93、Li et al. (2008) MBC Bioinform. 9:204-219)は、増幅または欠失の領域を特定するためにも使用できる。

【0599】

d. バイオマーカー核酸発現を検出するための方法

バイオマーカー発現は、転写された分子またはタンパク質の発現を検出するための多種多様な周知である方法のいずれかによって評価することができる。かかる方法の非限定的な例には、分泌、細胞表面、細胞質、または核タンパク質を検出するための免疫学的方法、タンパク質精製法、タンパク質機能または活性アッセイ、核酸ハイブリダイゼーション法、核酸逆転写法、及び核酸増幅法が含まれる。

10

【0600】

好ましい実施形態では、特定の遺伝子の活性は、遺伝子転写物（例えば、mRNA）の測定、翻訳されたタンパク質の量の測定、または遺伝子産物活性の測定によって特徴付けされる。マーカーの発現は、mRNAレベル、タンパク質レベル、またはタンパク質活性を検出することを含む、様々な方法でモニタリングすることができ、これらはいずれも、標準的な手法を使用して測定できる。検出は、遺伝子発現レベル（例えば、ゲノムDNA、cDNA、mRNA、タンパク質、酵素活性など）の定量化を伴い、または代替的に、特に対照レベルと比較した、遺伝子発現のレベルの定性的評価であり得る。検出されるレベルの種類は、状況から明確になる。

20

【0601】

別の実施形態では、バイオマーカー及びその断片または遺伝子改変（例えば、その制御性領域またはプロモーター領域）を含むその機能的に類似した相同体の発現レベルを検出または決定することは、目的のマーカーのRNAレベルを検出または決定することを含む。一実施形態では、試験される対象からの1つ以上の細胞が取得され、RNAが細胞から単離される。好ましい実施形態では、乳房組織細胞の試料は、対象から取得される。

【0602】

一実施形態では、RNAは、単一細胞から取得される。例えば、細胞は、レーザーキャプチャマイクロダイセクション（LCM）により、組織試料から単離できる。この技術を使用して、染色された組織切片を含む組織切片から細胞を単離することができ、それにより、所望の細胞が確実に単離される（例えば、Bonner et al. (1997) Science 278:1481、Emmert-Buck et al. (1996) Science 274:998、Fend et al. (1999) Am. J. Path. 154:61、及びMurakami et al. (2000) Kidney Int. 58:1346を参照されたい）。例えば、上記のMurakamiらは、以前に免疫染色された組織切片からの細胞の単離を記載している。

30

【0603】

それは、対象から細胞を取得し、細胞をインビトロで培養すること、例えば、RNAを抽出することができる細胞のより大きな集団を取得することも可能である。非形質転換細胞の培養物、すなわち初代細胞培養物を確立するための方法は、当技術分野で即知である。

40

【0604】

組織試料または個体の細胞からRNAを単離する場合、それは組織または細胞が対象から除去された後の遺伝子発現のいかなるさらなる変化を防ぐことが重要であり得る。発現レベルの変化は、例えば、熱ショックまたはリポ多糖（LPS）もしくは他の試薬による活性化などの摂動に続いて急速に変化することが知られている。さらに、組織及び細胞内のRNAは、急速に分解され得る。したがって、好ましい実施形態では、対象から取得された組織または細胞は、できるだけ早く急速凍結される。

【0605】

RNAは、例えば、グアニジンチオシアン酸溶解とそれに続くCsCl遠心分離など、

50

様々な方法で組織試料から抽出できる (Chirgwin et al. (1979) Biochem. 18:5294-5299)。単一細胞からのRNAは、Dulac (1998) Curr. Top. Dev. Biol. 36:245、及びJena et al. (1996) J. Immunol. Methods 190:199に記載されるものなど、単一細胞からcDNAライブラリを調製する方法に記載されているように取得することができる。RNA分解を防止するように注意する必要がある、例えば、RNA sinを含める。

【0606】

次に、RNA試料を特定の種で濃縮することができる。一実施形態では、ポリ(A)+RNAは、RNA試料から単離される。一般に、かかる精製は、mRNAのポリAテイルを利用する。特に、上記のように、ポリ-Tオリゴヌクレオチドを固体支持体上に固定化して、mRNAの親和性リガンドとして機能させることができる。この目的のためのキットは、例えば、MessageMakerキット (Life Technologies, Grand Island, NY) など、市販されている。

【0607】

好ましい実施形態では、RNA集団は、マーカー配列内に濃縮される。濃縮は、例えば、プライマー特異的cDNA合成、またはcDNA合成及び鋳型指向性のインビトロ転写に基づく複数ラウンドの線形増幅によって行うことができる (例えば、Wang et al. (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 86:9717、上記のDulac et al.、及び上記のJena et al. を参照されたい)。

【0608】

特定の種または配列が濃縮されているか否かに関わらず、RNAの集団をさらに増幅することができる。本明細書で定義されるように、「増幅プロセス」は、RNA内の分子を強化、増強、または増大するように設計されている。例えば、RNAがmRNAである場合、RT-PCRなどの増幅プロセスを利用して、シグナルが検出可能であるか、または検出が増強されるように、mRNAを増幅することができる。かかる増幅プロセスは、生物学的、組織、または腫瘍試料が小さいサイズまたは体積である場合に特に有益である。

【0609】

様々な増幅及び検出方法を使用できる。例えば、mRNAをcDNAに逆転写し、続いてポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR) を行うこと、または米国特許第5,322,770号に記載されているように、両ステップで単一の酵素を使用すること、またはMarshall et al. (1994) PCR Methods Appls. 4:80-84に記載されるように、mRNAをcDNAに逆転写し、続いて対称ギャップリガーゼ連鎖反応 (RT-AGLCR) を行うことは、本発明に包括される範囲内である。リアルタイムPCRも使用できる。

【0610】

本明細書で利用できる他の既知の増幅法は、これらに限定されないが、Guatelli et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 87:1874-1878に記載される、及びさらにCompton et al. (1991) Nature 350:91-92に記載される、いわゆる「NASBA」または「3SR」技術、EP特許公開第4544610号に記載されるQ-ベータ増幅、鎖変位増幅 (Walker et al. (1996) Clin. Chem. 42:9-13及びEP特許公開第684315号に記載される、標的を媒介する増幅、PCT公開第WO93/22461号に記載される、PCR、リガーゼ連鎖反応 (LCR) (例えば、Wu and Wallace (1989) Genomics 4:560、Landegren et al. (1988) Science 241:1077を参照されたい)、自家持続配列複製法 (SSR) (例えば、Guatelli et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 87:1874を参照されたい)、及び転写増幅 (例えば、Kwoh et al. (1989) Proc. Natl. Acad

10

20

30

40

50

Sci. U. S. A. 86:1173を参照されたい)が含まれる。

【0611】

遺伝子発現の絶対的及び相対的レベルを決定するための多くの技術が最先端技術で知られており、本発明での使用に好適な一般的に使用される技術には、ノーザン分析、RNase保護アッセイ(RPA)、マイクロアレイ、ならびに定量的PCR及びディファレンシャルディスプレイPCRなどのPCR系技術が含まれる。例えば、ノーザンブロッティングは、変性アガロースゲル上でRNAの調製を実行し、それを活性化セルロース、ニトロセルロース、またはガラス、またはナイロンメンブレンなどの好適な支持体に転写することを伴う。次に、放射性標識されたcDNAまたはRNAを調製物にハイブリダイズさせ、洗浄し、オートラジオグラフィによって分析する。

10

【0612】

インサイチュハイブリダイゼーションの視覚化をさらに利用することができ、放射性標識されたアンチセンスRNAプローブは、生検サンプルの薄片とハイブリダイズされ、洗浄され、RNaseで切断され、オートラジオグラフィ用の高感度エマルジョンに曝露される。試料をヘマトキシリンで染色し、試料の組織学的組成を示し、好適な光フィルタを用いた暗視野イメージングにより、現像されたエマルジョンを示すことができる。ジゴキシゲニンなどの非放射性標識も使用できる。

【0613】

代替的に、mRNA発現は、DNAアレイ、チップ、またはマイクロアレイで検出できる。対象から取得された試験試料の標識された核酸は、バイオマーカーDNAを含む固体表面とハイブリダイズすることができる。陽性のハイブリダイゼーションシグナルは、バイオマーカー転写物を含む試料で取得される。DNAアレイを調製する方法及びそれらの使用は当技術分野で周知である(例えば、米国特許第6,618,679号、同第6,379,897号、同第6,664,377号、同第6,451,536号、及び同第6,548,257号、米国特許公開第2003/0157485号、ならびにSchen et al. (1995) Science 20:467-470、Gerhold et al. (1999) Trends Biochem. Sci. 24:168-173、及びLennon et al. (2000) Drug Discovery Today 5:59-65を参照されたい)。遺伝子発現の逐次分析法(SAGE)も実行できる(例えば、米国特許公開第2003/0215858号を参照されたい)。

20

30

【0614】

mRNAレベルをモニタリングするために、例えば、mRNAは、試験される対象の生体試料から抽出され、逆転写され、蛍光標識されたcDNAプローブが生成される。次に、マーカーcDNAにハイブリダイズすることが可能なマイクロアレイは、標識cDNAプローブでプローブし、スライドをスキャンして蛍光強度を測定する。この強度は、ハイブリダイゼーション強度及び発現レベルと相関する。

【0615】

本明細書に記載される方法で使用するプローブの種類には、cDNA、リボプローブ、合成オリゴヌクレオチド、及びゲノムプローブが含まれる。使用されるプローブの種類は、典型的に、例えば、インサイチュハイブリダイゼーション用のリボプローブ及びノーザンブロッティング用のcDNAなどの特定の状況によって決定される。一実施形態では、プローブは、RNAに固有のヌクレオチド領域に指向する。プローブは、マーカーmRNA転写物を差次的に認識するために必要なだけ短くすることができ、例えば、15塩基短くすることができるが、少なくとも17、18、19、または20塩基以上のプローブが使用され得る。一実施形態では、プライマー及びプローブは、厳密な条件下で、マーカーに対応するヌクレオチド配列を有するDNA断片と特異的にハイブリダイズする。本明細書で使用される場合、「厳密な条件」という用語は、ヌクレオチド配列と少なくとも95%同一性がある場合にのみハイブリダイゼーションが生じることを意味する。別の実施形態では、「厳密な条件下」でのハイブリダイゼーションは、配列間に少なくとも97%同一性がある場合に生じる。

40

50

【0616】

プローブの標識化の形態は、放射性同位元素、例えば、 ^{32}P 及び ^{35}S の使用など、任意の適切なものであり得る。放射性同位元素による標識化は、プローブが化学的または生物学的に合成されているかにかかわらず、好適に標識された塩基を使用することによって達成できる。

【0617】

一実施形態では、生物学的試料は、試験対象からのポリペプチド分子を含む。代替的に、生物学的試料は、試験対象からのmRNA分子または試験対象からのゲノムDNA分子を含み得る。

【0618】

別の実施形態では、方法はさらに、対照の対象から対照生物学的試料を取得することと、マーカーポリペプチド、mRNA、ゲノムDNA、またはそれらの断片の存在が生物学的試料において検出されるように、対照試料をマーカーポリペプチド、mRNA、ゲノムDNA、またはそれらの断片を検出することができる化合物または薬剤と接触させることと、対照試料中のマーカーポリペプチド、mRNA、ゲノムDNA、またはそれらの断片の存在を、試験試料中のマーカーポリペプチド、mRNA、ゲノムDNA、またはそれらの断片の存在と比較することと、を伴う。

【0619】

e. バイオマーカータンパク質発現を検出するための方法

バイオマーカータンパク質の活性またはレベルは、発現されたポリペプチドを検出または定量化することによって検出及び／または定量化することができる。ポリペプチドは、当業者に周知のいくつかの手段のうちのいずれかによって検出及び定量化することができる。バイオマーカー核酸及びその断片または遺伝的変化を含むその機能的に類似した相同体によってコードされるポリペプチドの異常なレベルのポリペプチド発現（例えば、その制御性またはプロモーター領域における）は、単独で、または免疫療法治療と組み合わせて、T細胞を媒介する細胞傷害性の修飾因子に対するがんの応答の可能性と関連する。ポリペプチドを検出するための当技術分野で即知である任意の方法を使用することができる。かかる方法には、これらに限定されないが、免疫拡散法、免疫電気泳動法、放射免疫測定法（RIA）、酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）、免疫蛍光アッセイ、ウェスタンブロッティング、バインダーリガンドアッセイ、免疫組織化学的手法、凝集、補体アッセイ、高速液体クロマトグラフィ（HPLC）、薄層クロマトグラフィ（TLC）、超拡散クロマトグラフィなどが含まれる（例えば、Basic and Clinical Immunology, Sites and Terr, eds., Appleton and Lange, Norwalk, Conn. pp217-262, 1991）。好ましくは、抗体を1つまたは複数のエピトープと反応させ、標識されたポリペプチドまたはその誘導体を競合的に置換することを含むバインダーリガンドイムノアッセイ法である。

【0620】

例えば、ELISA及びRIAの手順は、所望のバイオマーカータンパク質標準を標識し（ ^{125}I または ^{35}S などの放射性同位元素、または西洋ワサビペルオキシダーゼやアルカリホスファターゼなどの分析可能な酵素を用いて）、非標識試料と一緒に、対応する抗体と接触するように行うことができ、二次抗体を使用して一次抗体を結合し、放射能または固定化酵素をアッセイする（競合アッセイ）。代替的に、試料中のバイオマーカータンパク質を対応する固定化抗体と反応させ、放射性同位元素または酵素標識抗バイオマーカータンパク質抗体を系と反応させ、放射能または酵素をアッセイする（ELISAサンドイッチアッセイ）。他の従来の方法も適切に利用することができる。

【0621】

上記の技術は、本質的に「1段階」または「2段階」アッセイとして実施することができる。「1段階」アッセイでは、抗原を固定化抗体と接触させ、洗浄せずに混合物を標識抗体と接触させることを伴う。「2段階」アッセイは、混合物を標識抗体と接触させる前

10

20

30

40

50

に洗浄することを伴う。他の従来の方法も適切に利用することができる。

【0622】

一実施形態では、バイオマーカータンパク質レベルを測定するための方法は、生物学的標本を、バイオマーカータンパク質と選択的に結合する抗体またはそのバリエーション（例えば、断片）と接触させるステップと、該抗体またはそのバリエーションが、該試料と結合しているかを検出し、それによってバイオマーカータンパク質のレベルを測定するステップと、を含む。

【0623】

バイオマーカータンパク質及び／または抗体の酵素的ならびに放射性標識は、従来の手段によって行うことができる。かかる手段は、一般に、特に酵素の活性に悪影響を及ぼさないように、グルタルアルデヒドなどによる、問題の抗原または抗体への酵素の共有結合を含み、酵素がその基質と相互作用する必要があることを意味するが、それがアッセイを実行するのに十分な活性が維持されている限り、すべての酵素が活性である必要はない。実際に、酵素を結合するためのいくつかの技術は非特異的であり（ホルムアルデヒドを使用するなど）、ある割合の活性酵素しか生成しない。

【0624】

通常、アッセイ系の1つの成分を支持体上に固定し、それによって系の他の成分を成分と接触させ、面倒で時間のかかる労力を伴わずに簡単に除去できるようにすることが望ましい。第2の相を第1の相から離して固定化することは可能であるが、通常は1つの相で十分である。

【0625】

酵素自体を支持体上に固定化することは可能であるが、固相酵素が必要な場合、これは一般に、抗体と結合し、抗体を、当技術分野で周知である支持体、モデル、及び系に固定することによって最も良く達成される。単純なポリエチレンは好適な支持を提供できる。

【0626】

標識化に使用できる酵素は特に限定されないが、例えば、オキシダーゼグループのメンバーから選択することができる。これらは、それらの基質との反応によって過酸化水素の生成を触媒し、グルコースオキシダーゼは、その優れた安定性、入手の容易さ、及び安価さ、ならびにその基質（グルコース）の容易な入手可能性のために多くの場合で使用される。オキシダーゼの活性は、当技術分野で周知の制御された条件下で酵素標識抗体と基質との反応後に形成される過酸化水素の濃度を測定することによってアッセイすることができる。

【0627】

他の技術を使用して、本開示に基づいて、実行者の選好に従ってバイオマーカータンパク質を検出することができる。かかる技術の1つがウエスタンブロッティングであり（Towbin et al. (1979) Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A. 76:4350）、適切に処理された試料が、ニトロセルロースフィルタなどの固体支持体に移される前にSDS-PAGEゲル上で実行される。次に、抗バイオマーカータンパク質抗体（非標識）を支持体と接触させ、標識されたプロテインAまたは抗免疫グロブリン（¹²⁵I、西洋ワサビペルオキシダーゼ、及びアルカリホスファターゼを含む好適な標識）などの二次免疫試薬によってアッセイする。クロマトグラフィ検出も使用できる。

【0628】

免疫組織化学は、例えば、生検試料におけるバイオマーカータンパク質の発現を検出するために使用することができる。好適な抗体は、例えば、細胞の薄層と接触させ、洗浄し、次いで、第2の標識された抗体と接触させる。標識は、蛍光マーカー、ペルオキシダーゼ、アビジンなどの酵素、または放射性標識によって行うことができる。顕微鏡を使用して、アッセイを視覚的に記録する。

【0629】

細胞内抗体などの抗バイオマーカータンパク質抗体は、例えば、対象の細胞及び組織に

おけるバイオマーカータンパク質の存在を検出するためのイメージングの目的にも使用することができる。好適な標識には、放射性同位元素、ヨウ素 (^{125}I 、 ^{121}I)、炭素 (^{14}C)、硫黄 (^{35}S)、トリチウム (^3H)、インジウム (^{112}In)、ならびにテクニチウム ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)、蛍光標識、例えば、フルオレセイン及びローダミン、及びビオチンが含まれる。

【0630】

インビボイメージングの目的のために、抗体は、体外からは検出できないため、検出を可能にするために、標識するか、または修飾する必要がある。この目的のためのマーカーは、抗体結合を実質的に妨害しないが、外部検出を可能にするものであり得る。適切なマーカーには、X線撮影、NMR、またはMRIで検出できるマーカーが含まれる。X線撮影技術の場合、好適なマーカーには、検出可能な放射線を放出するが、例えば、バリウムまたはセシウムなど、対象に明白に有害ではない放射性同位元素が含まれる。NMR及びMRIについての好適なマーカーには、一般に、重水素などの検出可能な特徴的なスピンを有するマーカーが含まれ、例えば、関連するハイブリドーマの栄養物を好適に標識することによって抗体に組み込むことができる。

10

【0631】

対象のサイズ、及び使用されるイメージング系は、必要なイメージング部分の程度を決定し、診断画像を生成する。放射性同位元素部分の場合、ヒト対象について、注入される放射能の程度は通常、約5〜20ミリキュリーのテクネチウム99の範囲である。標識された抗体または抗体断片は、バイオマーカータンパク質を含む細胞の位置に優先的に蓄積する。次に、標識された抗体または抗体断片は、既知の技術を使用して検出することができる。

20

【0632】

バイオマーカータンパク質を検出するために使用できる抗体には、天然または合成、全長またはその断片、モノクローナルまたはポリクローナルを問わず、検出されるバイオマーカータンパク質と十分に強く特異的に結合する任意の抗体が含まれる。抗体は、最大で約 10^{-6}M 、 10^{-7}M 、 10^{-8}M 、 10^{-9}M 、 10^{-10}M 、 10^{-11}M 、または 10^{-12}M の K_d を有することができる。「特異的に結合する」という句は、例えば、結合が置換されるか、または同一もしくは類似のエピトープ、抗原もしくは抗原決定基の第2の調製物と競合し得るような様式での、エピトープまたは抗原または抗原決定基との抗体の結合を指す。抗体は、関連タンパク質などの他のタンパク質と比較して、バイオマーカータンパク質と優先的に結合することができる。

30

【0633】

抗体は市販されているか、または当技術分野で即知である方法に従って調製することができる。

【0634】

いくつかの実施形態では、ペプチドなど、抗体以外のバイオマーカータンパク質と特異的に結合する薬剤が使用される。バイオマーカータンパク質と特異的に結合するペプチドは、当技術分野で即知である任意の手段によって同定することができる。例えば、バイオマーカータンパク質の特定のペプチドバインダーは、ペプチドファージディスプレイライブラリを使用するためにスクリーニングすることができる。

40

【0635】

f. バイオマーカー構造改変を検出するための方法

以下の例示的な方法を使用して、例えば、T細胞を媒介したがん細胞の死滅に影響を与える配列または薬剤を同定するために、バイオマーカー核酸及び／またはバイオマーカーポリペプチド分子における構造改変の存在を同定することができる。

【0636】

特定の実施形態では、改変の検出は、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) (例えば、米国特許第4,683,195号及び同第4,683,202号を参照されたい)、例えば、アンカーPCRもしくはRACE PCR、または代替的に、ライゲーション連鎖反応 (

50

LCR) (例えば、Landegran et al. (1988) Science 241:1077-1080、及びNakazawa et al. (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 91:360-364を参照されたい)におけるプローブ／プライマーの使用を伴い、後者は、バイオマーカー遺伝子などのバイオマーカー核酸の点変異を検出するのに特に有用であり得る (Abravaya et al. (1995) Nucl. Acids Res. 23:675-682を参照されたい)。この方法は、対象から細胞の試料を収集するステップと、試料の細胞から核酸 (例えば、ゲノム、mRNA、またはその両方) を単離するステップと、バイオマーカー遺伝子 (存在する場合) のハイブリダイゼーション及び増幅が生じるような条件下で、バイオマーカー遺伝子と特異的にハイブリダイズする1つ以上のプライマーと核酸試料を接触させるステップと、増幅産物の存在または欠如を検出するか、または増幅産物のサイズを検出し、長さを対照試料と比較するステップと、を含むことができる。PCR及び／またはLCRは、本明細書に記載される変異を検出するために使用される技術のいずれかと組み合わせて、予備的な増幅ステップとして使用することが望ましいと予想される。

【0637】

代替的な増幅法には、自家持続配列複製法 (Guatelli et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 87:1874-1878)、転写増幅システム (Kwoh et al. (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 86:1173-1177)、Q-ベータレプリカーゼ (Lizardi et al. (1988) Biotechnol. 6:1197)、または他の核酸増幅法が含まれ、続いて、当業者に周知の技術を使用して増幅された分子を検出する。これらの検出スキームは、核酸分子が非常に少ない数で存在する場合、そのような分子の検出に特に有用である。

【0638】

代替的な実施形態では、試料細胞からのバイオマーカー核酸における変異は、制限酵素切断パターンの変化によって同定され得る。例えば、試料及び対照DNAを単離し、増幅し (任意で)、1つ以上の制限エンドヌクレアーゼで消化し、ゲル電気泳動によって断片の長さのサイズを決定して比較する。試料及び対照DNAの断片長サイズの差異は、試料DNAにおける変異を示している。さらに、配列特異的リボザイムの使用 (例えば、米国特許第5,498,531号を参照されたい) を使用して、リボザイム切断部位の発生または喪失による特定の変異の存在をスコアリングすることができる。

【0639】

他の実施形態では、バイオマーカー核酸における遺伝子変異は、試料及び対照核酸、例えば、DNAまたはRNAを、数百または数千のオリゴヌクレオチドプローブを含む高密度アレイにハイブリダイズさせることで同定できる (Cronin et al. (1996) Hum. Mutat. 7:244-255、Kozal et al. (1996) Nat. Med. 2:753-759)。例えば、バイオマーカー遺伝子変異は、上記のCroninら (1996) で記載されているように、光で生成されたDNAプローブを含む二次元アレイで同定できる。簡潔に、プローブの第1のハイブリダイゼーションアレイを使用して、試料内の長いDNAをスキャンし、連続した重複するプローブの線形アレイを作製することにより、配列間の塩基変化を同定することができる。このステップにより、点変異の同定を可能とする。このステップは、検出された全てのバリエーションまたは変異を補完する、より小さく特殊なプローブアレイを使用して、特定の変異の特性評価を可能にする第2のハイブリダイゼーションアレイが続く。各変異アレイは、一方が野生型遺伝子と相補的であり、他方が変異遺伝子と相補的な並列プローブセットからなる。かかるバイオマーカー遺伝子変異は、例えば、生殖細胞及び体細胞変異などを含む、様々な状況で同定できる。

【0640】

さらに別の実施形態では、当技術分野で即知である様々な配列決定反応のいずれかを使用して、バイオマーカー遺伝子を直接的に配列決定し、試料バイオマーカーの配列を対応

する野生型（対照）配列と比較することによって変異を検出することができる。配列決定反応の例には、Maxam and Gilbert (1977) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 74:560またはSanger (1977) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 74:5463によって開発された技術に基づくものが含まれる。質量分析による配列決定を含む、診断アッセイ (Naevé (1995) Biotechniques 19:448-53) を実施する際に、様々な自動的な配列決定手順のいずれかを利用することも企図される（例えば、PCT公開第WO 94/16101号、Cohen et al. (1996) Adv. Chromatogr. 36:127-162、及びGriffin et al. (1993) Appl. Biochem. Biotechnol. 38:147-159を参照されたい）。

10

【0641】

バイオマーカー遺伝子における変異を検出するための他の方法は、RNA/RNAまたはRNA/DNAヘテロ二本鎖のミスマッチ塩基を検出するために切断剤からの保護を使用する方法を含む (Myers et al. (1985) Science 230:1242)。一般に、「ミスマッチ切断」の技術は、野生型バイオマーカー配列を含む（標識された）RNAまたはDNAを、組織試料から取得された潜在的な変異RNAまたはDNAとハイブリダイズすることによって形成されるヘテロ二本鎖を提供することから始まる。2本の鎖からなる二本鎖は、対照鎖とサンプル鎖との間の塩基対のミスマッチのために存在する二本鎖などの一本鎖領域を切断する薬剤で処理される。例えば、RNA/DNA二本鎖をRNaseで処理し、DNA/DNAハイブリッドをSIヌクレアーゼで処理してミスマッチ領域を酵素的に消化する。いくつかの実施形態では、ミスマッチ領域を消化するために、DNA/DNA二本鎖またはRNA/DNA二本鎖のいずれかをヒドロキシルアミンまたは四酸化オスミウム、及びピペリジンで処理し得る。ミスマッチ領域を消化した後、得られた物質を変性ポリアクリルアミドゲル上でサイズにより分離し、変異部位を決定する。例えば、Cotton et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 85:4397、及びSaleeba et al. (1992) Methods Enzymol. 217:286-295を参照されたい。好ましい実施形態では、対照DNAまたはRNAは、検出のために標識することができる。

20

【0642】

さらに別の実施形態では、ミスマッチ切断反応は、細胞の試料から取得されたバイオマーカーcDNAにおける点変異を検出及びマッピングするための定義されたシステムで、二本鎖DNAのミスマッチ塩基対を認識する1つ以上のタンパク質（いわゆる「DNAミスマッチ修復」酵素）を利用する。例えば、E. coliのmutY酵素は、G/AミスマッチでAを切断し、HeLa細胞からのチミジンDNAグリコシラーゼは、G/TミスマッチでTを切断する (Hsu et al. (1994) Carcinogenesis 15:1657-1662)。例示的な実施形態によれば、バイオマーカー配列に基づくプローブ、例えば、DNAミスマッチ修復酵素で処理された野生型バイオマーカー、及び存在する場合、切断産物は、電気泳動プロトコルなどから検出することができる（例えば、米国特許第5,459,039号）。

30

40

【0643】

他の実施形態では、電気泳動移動度の改変を使用して、バイオマーカー遺伝子の変異を同定することができる。例えば、一本鎖立体配座多型 (SSCP) を使用して、変異及び野生型核酸の間の電気泳動移動度の差異を検出できる (Orita et al. (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 86:2766、Cotton (1993) Mutat. Res. 285:125-144、Hayashi (1992) Genet. Anal. Tech. Appl. 9:73-79)。試料及び対照バイオマーカー核酸の一本鎖DNA断片は、変性され、再生される。一本鎖核酸の二次構造は配列によって異なり、電気泳動移動度の結果として生じる改変により、単一塩基変化の検出さえ可能とする。DNA断片は、標識されたプローブによって標識または検出し得る

50

。アッセイの感度を、二次構造が配列の変化により感受性である（DNAではなく）RNAを使用することによって強化しても良い。好ましい実施形態では、主題の方法は、ヘテロ二本鎖分析を利用して、電気泳動性の変化に基づいて2本の鎖からなるヘテロ二本鎖分子を分離する（Keen et al. (1991) Trends Genet. 7:5）。

【0644】

さらに別の実施形態では、変性剤の勾配を含むポリアクリルアミドゲルにおける変異または野生型断片の動きは、変性剤濃度勾配ゲル電気泳動法（DGGE）を使用してアッセイされる（Myers et al. (1985) Nature 313:495）。DGGEを分析方法として使用する場合、DNAを、例えば、PCRにより約40bpの高融点のGC豊富なDNAのGCクランプを添加することによって、それが完全に変性しないことを確実にするように修飾する。さらなる実施形態では、温度勾配を変性勾配の代わりに使用して、対照及び試料DNAの移動性の差異を同定する（Rosenbaum and Reissner (1987) Biophys. Chem. 265:12753）。

10

【0645】

点変異を検出するための他の技術の例には、これらに限定されないが、選択的オリゴヌクレオチドハイブリダイゼーション、選択的増幅、または選択的プライマー伸長が含まれる。例えば、既知の変異が中央に配置され、完全一致が見出された場合にのみハイブリダイゼーションを可能にする条件下で標的DNAにハイブリダイズするオリゴヌクレオチドプライマーを調製することができる（Saiki et al. (1986) Nature 324:163、Saiki et al. (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 86:6230）。かかる対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドがハイブリダイズする膜に付着し、標識された標的DNAとハイブリダイズする場合、PCR増幅された標的DNAまたはいくつかの異なる変異とハイブリダイズする。

20

【0646】

代替的に、選択的PCR増幅に依存する対立遺伝子特異的増幅技術を、本発明と併せて使用することができる。特定の増幅のためのプライマーとして使用されるオリゴヌクレオチドは、分子の中心または1つのプライマーの極端な3'末端に目的の変異を運ぶことができ（増幅が差次的なハイブリダイゼーションに依存するため）（Gibbs et al. (1989) Nucleic Acids Res. 17:2437-2448）、適切な条件下で、ミスマッチがポリメラーゼの伸長を防止または低減することができる（Prossner (1993) Tibtech. 11:238）。さらに、切断に基づく検出を作製するために、変異の領域内に新規の制限部位を導入することが望ましい場合がある（Gasparini et al. (1992) Mol. Cell Probes 6:1）。特定の実施形態では、増幅のためにTaqリガーゼを使用して増幅を実施することもできると予想される（Barany (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 88:189）。このような場合、ライゲーションは、5'配列の3'末端と完全に一致する場合にのみ発生し、増幅の存在または欠如を探すことで特定の部位で既知の変異の存在を検出することができる。

30

40

【0647】

VI. 製剤及び薬学的組成物を含む組成物

本発明に包括される薬剤を含む組成物は、限定されることなく企図される。例えば、核酸系組成物（例えば、メッセンジャーRNA（mRNA）、cDNA、siRNA、アンチセンス核酸、オリゴヌクレオチド、リボザイム、DNAzyme、アプタマー、核酸デコイ、核酸キメラ、三重らせん構造など）、タンパク質系組成物、細胞系組成物、ならびにそのバリエーション、修飾体、及び操作されたバージョンは、本明細書に記載される方法、ならびに組成物自体での使用が企図されている。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される配列から各々選択されるセンス鎖核酸配列及びアンチセンス鎖核酸配列、ならび

50

にその配列バリエーション及び／または化学修飾バージョンを有する s i R N A 分子は、本発明に包含され、上記で詳細に記載される。いくつかの実施形態では、単球及び／またはマクロファージなど、本明細書に記載されるように修飾された細胞は、調節された炎症性表現型を有する。

【0648】

かかる組成物は、薬学的組成物及び／または製剤内に含まれ得る。かかる組成物は、薬理学の分野において即知である、または今後開発される任意の方法によって調製することができる。一般に、かかる調整方法には、活性成分などの薬剤を、賦形剤及び／または1つ以上の他の補助成分と関連付け、次に、必要及び／または望ましい場合、製品を所望の単回もしくは複数回投与単位に分割、成形、及び／または包装するステップを含む。本明細書で使用される場合、「活性成分」という用語は、それに曝露された際に、ヒトまたは動物において生理学的効果を有する任意の化学的及び生物学的物質を指す。本発明に包含される状況において、製剤中の活性成分は、本発明に包含されるバイオマーカー（例えば、表1及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的）を調節する任意の薬剤であり得る。

【0649】

1. 組成物調整

本発明による組成物は、単一単位用量として、及び／または複数の単一単位用量として、大量に調製、包装、及び／または販売することができる。本明細書で使用される、「単位用量」は、予め決定された量の活性成分を含む薬学的組成物の個別量である。活性成分の量は一般的に、対象に投与されるであろう活性成分の用量及び／またはかかる用量の便利な分画、例えば、かかる用量の半分もしくは3分の1に等しい。

【0650】

「薬学的に許容される」という用語は、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症のないヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに適した、安全な医学的判断の範囲内にあり、妥当な利益／リスク比に見合う、薬剤、材料、組成物及び／または剤形を指す。

【0651】

本発明に包含される薬学的組成物は、無水性薬学的製剤及び剤形、液体性薬学的製剤、固体性薬学的製剤、ワクチンなどとして提示することができる。好適な液体調製物には、等張水溶液、懸濁液、乳濁液、または選択されたpHに緩衝化された粘性組成物が含まれ得るが、これらに限定されない。

【0652】

以下に詳細に記載するように、本発明に包含される薬剤及び他の組成物は、様々な投与経路に適合したものを含む、固体または液体形態での投与のために特別に製剤化され得る：例えば、（1）経口投与、例えば、水薬（水性もしくは非水性溶液または懸濁液）、錠剤、ポーラス、粉末、顆粒、ペースト、（2）例えば、滅菌溶液または懸濁液としての、例えば皮下、筋肉内、または静脈内注射による非経口投与、（3）例えば、皮膚に適用されるクリーム、軟膏、またはスプレーとしての、局所的な適用、（4）例えば、ペッサリー、クリーム、もしくはフォームとしての腔内または直腸内投与、または（5）例えば、化合物を含む水性エアゾール、リポソーム製剤、または固体粒子としてのエアゾール。錠剤、カプセル、液体シロップ、ソフトゲル、坐剤、及び浣腸などであるがこれらに限定されない、本明細書に記載される薬剤または組成物の任意の適切なフォーム因子が企図される。

【0653】

本発明に包含される薬学的組成物は、カプセル、サシェ、もしくは錠剤、または液体もしくはエアロゾルスプレーなどの個別の剤形として提示され得、各々が粉末もしくは顆粒、溶液、または水性もしくは非水性液体中の懸濁液、水中油型乳剤、油中水型液体乳剤、再構成用粉末、経口摂取用粉末、ボトル（ボトル内の粉末または液体を含む）、経口溶解フィルム、トローチ、ペースト、チューブ、ガム、及びバックとして予め決定された量の

活性成分を含有する。かかる剤形は、薬局の任意の方法によって調製することができる。

【0654】

錠剤は、任意に1つ以上の補助的な成分とともに、圧縮または成形によって作製され得る。圧縮錠は、結合剤（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、滑沢剤、不活性希釈剤、防腐剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウムまたは架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、界面活性剤または分散剤を使用して調製され得る。成形錠剤は、粉末ペプチドまたは不活性液体希釈剤で湿らせたペプチド模倣物の混合物を好適な機械で成形することによって作製することができる。

【0655】

錠剤、及び他の固体剤形、例えば、糖衣錠、カプセル、丸剤及び顆粒は、任意に、割線を入れてもよいし、コーティング及びシェル、例えば、腸溶性コーティング及び医薬製剤分野で周知の他のコーティングと共に製剤化してもよい。それらはまた、その中の該活性成分の持続もしくは制御放出をもたらすために、例えば、所望の放出プロファイルを与えるようにヒドロキシプロピルメチルセルロースを様々な割合で用いて、他のポリマーマトリックスを用いて、リポソームを用いて、及び／またはミクロスフェアを用いて製剤化してもよい。それらは、例えば、細菌保持フィルタを通して濾過することにより、または滅菌水、もしくは何らかの他の滅菌注射用媒体に使用直前に溶解することができる滅菌固体組成物の形態の滅菌剤を組み込むことにより、滅菌され得る。これらの組成物はまた、任意に乳白剤を含んでもよく、また、それらが活性成分（複数可）を腸管の特定の部分のみにまたは当該部分に優先的に、任意に遅延して放出する組成物でもよい。使用され得る包埋組成物の例としては、ポリマー物質及びワックスが含まれる。活性成分はまた、適切な場合、賦形剤のうちの1つ以上とともにマイクロカプセル化された形態でもよい。

【0656】

経口投与用の固体剤形（カプセル、錠剤、丸剤、糖衣錠、粉末、顆粒など）では、活性成分は、1つ以上の薬学的に許容される担体、例えば、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウム、及び／または以下のいずれかと混合される：（1）充填剤または増量剤、例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及び／またはケイ酸、（2）結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース及び／またはアカシア等、（3）保湿剤、例えば、グリセロール、（4）崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のシリケート、及び炭酸ナトリウム、（5）溶解遅延剤（*solution retarding agent*）、例えば、パラフィン、（6）吸収促進剤、例えば第四級アンモニウム化合物、（7）湿潤剤、例えば、アセチルアルコール及びグリセロールモノステアレート等、（8）吸収剤、例えば、カオリン及びベントナイトクレイ、（9）滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びそれらの混合物、ならびに（10）着色剤。カプセル、錠剤、及び丸剤の場合、本薬学的組成物はまた、緩衝剤も含み得る。同様の種類の固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖、及び高分子量ポリエチレングリコール等の賦形剤を使用して、軟質及び硬質充填ゼラチンカプセルの充填剤として使用され得る。

【0657】

経口投与のための液体投薬形態は、薬学的に許容される乳剤、マイクロ乳剤、溶液、懸濁剤、シロップ剤、及びエリキシル剤を含む。活性成分に加えて、液体剤形は、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤及び乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、油（具体的には、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルビタンの脂肪酸エステル、及びこれらの混合物などの当技術分野で一般に使用される不活性希釈剤を含むことができる。不活性希釈剤に加えて、経口組成物はまた、アジュバント、例えば、湿潤剤、乳化剤及

び懸濁剤、甘味剤、香味剤、着色剤、芳香剤ならびに防腐剤を含むこともできる。懸濁液は、活性剤に加えて、懸濁剤、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、微結晶性セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天及びトラガカント、ならびにそれらの混合物を含むことができる。

【0658】

直腸または腔内投与用の製剤は、坐剤として存在してもよく、これは、1つ以上の薬剤を、室温では固体であるが、体温では液体であり、それ故、直腸または腔内内で溶融して活性剤を放出する、例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール、坐剤ワックスまたはサリシレートを含む1つ以上の好適な非刺激性賦形剤または担体と混合して調製され得る。

10

【0659】

腔内投与に適した製剤としては同様に、当技術分野で適切であることが知られている担体を含むベッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォームまたはスプレー製剤が含まれる。

【0660】

バイオマーカー発現及び／または活性を調節する（例えば、阻害する）薬剤の局所または経皮投与のための剤形には、粉末、スプレー、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶液、パッチ、及び吸入剤が含まれる。活性成分は、無菌条件下で、薬学的に許容される担体、及び必要とされ得る任意の防腐剤、緩衝液、または噴射剤と混合することができる。

20

【0661】

軟膏、ペースト、クリーム、及びゲルは、薬剤に加えて、賦形剤、例えば、動物性及び植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、タルク及び酸化亜鉛、またはそれらの混合物を含むことができる。

【0662】

粉末及びスプレーは、バイオマーカー発現及び／または活性を調節する（例えば、阻害する）薬剤に加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム、及びポリアミド粉末、またはそれらの物質の混合物などの賦形剤を含むことができる。スプレーはさらに、通常の噴射剤、例えば、クロロフルオロハイドロカーボン及び揮発性非置換炭化水素、例えば、ブタン及びプロパンを含むことができる。

30

【0663】

薬剤は、エアロゾルで投与され得る。これは、水性エアロゾル、リボソーム調製物、または化合物を含む固体粒子を調製することによって達成される。非水性（例えば、フルオロカーボン噴霧剤）懸濁液を使用することができる。ソニックネブライザーは、薬剤がせん断にさらされるのを最小限に抑え、化合物の分解をもたらし得るため、好ましい。

【0664】

通常、水性エアロゾルは、従来の薬学的に許容される担体及び安定剤と一緒に薬剤の水溶液または懸濁液を製剤化することによって作製される。担体及び安定剤は特定の化合物の必要条件によって異なるが、通常、非イオン性界面活性剤（Tweens（登録商標）、Pluronic（登録商標）、またはポリエチレングリコール）、血清アルブミン、ソルビタンエステル、オレイン酸、レシチン、グリシンなどのアミノ酸、緩衝液、塩、糖、糖アルコールなどの無害なタンパク質が含まれる。エアロゾルは一般的に、等張液から調製される。

40

【0665】

経皮パッチは、身体への薬剤の制御された送達を提供するという追加の利点を有する。かかる剤形は、薬剤を適切な培地に溶解または分散させることによって作製することができる。吸収促進剤もまた、模倣物の皮膚を横切る流れを増加させるために使用され得る。かかる流れの速度は、速度制御膜を提供することまたは模倣物をポリマーマトリックスも

50

しくはゲルに分散させることのいずれかによって制御することができる。

【0666】

眼科用製剤、眼軟膏剤、粉末、溶液等もまた、本発明の範囲内であることが企図される。

【0667】

いくつかの実施形態では、本発明に包括される薬学的組成物は、非経口剤形に製剤化される。非経口製剤は、塩、炭水化物、及び緩衝剤などの担体または賦形剤を含む水溶液（例えば、3～9のpHで）、または無菌の非水溶液、または無菌のパイロジェンフリー水などの好適なビヒクルと組み合わせて使用できる乾燥形態であり得る。例えば、本発明に包括される治療剤の水溶液は、等張食塩水、5%グルコース、または例えば、米国特許第7,910,594号に開示されているような液体アルコール、グリコール、エステル、及びアミドなどの他の薬学的に許容される液体担体を含む。別の例では、本発明に包括される治療剤の水溶液は、PCT公開第WO2011/014821号に開示されているような静脈内投与用のリン酸緩衝剤（pH7.4）を含む。非経口剤形は、本発明に包括される治療剤の用量を含む再構成可能な凍結乾燥物の形態であり得る。当技術分野で即知である任意の持効性放出剤形は、例えば、米国特許第4,713,249号、同第5,266,333号、同第5,417,982号に記載されている生分解性炭水化物マトリックスなどを利用することができ、代替的に、遅効性ポンプ（例えば、浸透圧ポンプ）を使用することができる。例えば、無菌条件下での凍結乾燥による、無菌条件下での非経口製剤の調製は、当業者に周知の標準的な薬学的技術を使用して容易に達成することができる。非経口製剤の調製に使用される本発明に包括される治療剤の溶解度は、溶解度増強剤の組み込みなどの適切な製剤技術の使用によって増加させることができる。非経口投与用の製剤は、1つ以上の薬剤を、1つ以上の薬学的に許容される滅菌等張水溶液もしくは非水溶液、分散液、懸濁液もしくはエマルジョン、または滅菌注射用溶液もしくは分散液に使用直前に再構成され得る滅菌粉末と組み合わせて含むことができ、酸化防止剤、緩衝剤、静菌薬、当該製剤を対象とするレシピエントの血液と等張にする溶質、または懸濁剤もしくは増粘剤を含んでもよい。

【0668】

これらの組成物はまた、アジュバント、例えば、防腐剤、湿潤剤、乳化剤及び分散剤を含んでもよい。微生物の作用の防止は、様々な抗細菌及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸等を含めることによって確保され得る。等張剤、例えば、糖、塩化ナトリウム等を該組成物中に含むこともまた望ましい場合がある。さらに、注入可能な薬学的形態の持続的吸収は、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンなどの吸収を遅らせる薬剤の含有によってもたらすことができる。

【0669】

いくつかの事例では、薬物の効果を長くするために、皮下または筋肉注射によって該薬物の吸収を減速することが望ましい。これは、水溶性が低い結晶性または非晶性材料の懸濁液の使用により達成され得る。薬物の吸収速度は、その結果その溶解速度に依存し、これは次に、結晶サイズ及び結晶形態に依存し得る。代替的に、非経口的に投与される薬物形態の遅延吸収は、該薬物を油媒体に溶解または懸濁することによって達成される。

【0670】

注入可能なデポー形態は、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマーにおいて、バイオマーカー発現及び／または活性を調節する（例えば、阻害する）薬剤のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって作製される。薬物対ポリマーの比、及び使用される特定のポリマーの性質に応じて、薬物放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルソエステル）及びポリ（無水物）が含まれる。デポー注射製剤もまた、体内組織と適合するリポソームまたはマイクロエマルジョンに薬物を封入することによって調製される。

【0671】

本発明に包括される薬剤が医薬品としてヒト及び動物に投与される場合、それらは、そ

れ自体で、または例えば、薬学的に許容される担体と組み合わせて0.1～99.5%（より好ましくは0.5～90%）の活性成分を含む薬学的組成物として与えることができる。

【0672】

本発明の薬学的組成物中の有効成分の実際の投薬量レベルは、対象に毒性を与えることなく、特定の対象、組成物、及び投与様式に対して所望の治療的応答を達成するのに効果的である有効成分の量を得るために、本発明に包括される方法によって決定することができる。

【0673】

いくつかの実施形態において、本発明に包括される薬学的組成物は、制御性放出及び／または標的化送達のために製剤化され得る。本明細書で使用される場合、「制御性放出」は、治療転帰をもたらすための特定の放出パターンに一致する薬学的組成物または化合物放出プロファイルを指す。一実施形態では、本発明に包括される組成物は、本明細書に記載される、及び／または制御性放出及び／または標的化送達について当技術分野で即知である送達剤にカプセル化することができる。本明細書で使用される場合、「カプセル化する」という用語は、封入する、包囲する、または包むことを意味する。それは本発明に包括される製剤に関連し、カプセル化は、実質的、完全、または部分的であり得る。「実質的にカプセル化される」という用語は、本発明に包括される治療剤の少なくとも50、60、70、80、85、90、95、96、97、98、99、99.9、99.9超、または99.999%超が、粒子内に封入、包囲、または包まれ得ることを意味する。「部分的にカプセル化する」という用語は、本発明に包括される複合体の10、10、20、30、40、50未満が、粒子内に封入、包囲、または包まれ得ることを意味する。例えば、本発明に包括される薬学的組成物または化合物の少なくとも1、5、10、20、30、40、50、60、70、80、85、90、95、96、97、98、99、99.9、99.99、または99.99%超が、製剤内に封入される。

【0674】

いくつかの実施形態では、かかる製剤はまた、単球、マクロファージ、及び他の免疫細胞（例えば、樹状細胞、抗原提示細胞、Tリンパ球、Bリンパ球、及びナチュラルキラー細胞）、がん細胞などを含むがこれらに限定されない、インビボで異なる細胞型に受動的または能動的に指向するように構築または組成改変することができる。製剤はまた、葉酸、トランスフェリン、N-アセチルガラクトサミン（GalNAc）、及び抗体標的化アプローチによって例示されるが、これらに限定されない、それらの表面上の異なるリガンドの発現を通じて選択的に標的化され得る。

【0675】

2. 賦形剤

本発明に包括される薬学的組成物は、1つ以上の賦形剤を使用して以下のように製剤化することができる：（1）安定性を高める、（2）持続放出または遅延放出を許可する（例えば、デポ製剤から）、（3）生体内分布を改変する（例えば、特定の組織または細胞型に薬剤を標的化する）、（4）インビボでの薬剤の放出プロファイルを改変する。賦形剤の非限定的な例には、あらゆる全ての溶媒、分散媒体、希釈剤、または他の液体ビヒクル、分散剤もしくは懸濁助剤、界面活性剤、等張剤、増粘剤もしくは乳化剤、及び防腐剤が含まれる。本発明に包括される賦形剤には、リポイド、リポソーム、脂質ナノ粒子、ポリマー、リポプレックス、コアシェルナノ粒子、ペプチド、タンパク質、ヒアルロニダーゼ、ナノ粒子模倣物、及びそれらの組み合わせも含まれるが、これらに限定されない。

【0676】

「薬学的に許容される担体」または「薬学的に許容される賦形剤」という用語は、所望の特定の剤形に適したものとして、あらゆる全ての溶媒、分散媒体、希釈剤または他の液体ビヒクル、分散剤または懸濁剤、界面活性剤、等張剤、増粘剤または乳化剤、崩壊剤、防腐剤、緩衝剤、固体結合剤、潤滑剤、油、コーティング、抗菌剤、及び抗真菌剤、吸収遅延剤などを含むことを意図する。Remington's The Science

10

20

30

40

50

and Practice of Pharmacy, 21st Edition, A. R. Gennaro, (Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2006) は、薬学的組成物の製剤化に使用される様々な賦形剤及びそれを調製するための既知の技術を開示している。任意の従来の賦形剤媒体が、任意の望ましくない生物学的作用をもたらす、ないしは別の方法で薬学的組成物の任意の他の成分（複数可）と有害な様式で相互作用することなどにより、物質またはその誘導体と不適合である場合を除き、その使用は、本発明の範囲内であると想定される。補助的な有効成分もまた、記載される組成物中に組み込むことができる。

【0677】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容される賦形剤は、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、少なくとも99.5%、または少なくとも99.9%、または100%純粋である。いくつかの実施形態では、賦形剤は、ヒトでの使用及び獣医学的な使用が承認されている。いくつかの実施形態では、賦形剤は、米国食品医薬品局によって承認されている。いくつかの実施形態では、賦形剤は、医薬品グレードである。いくつかの実施形態では、賦形剤は、米国薬局方（USP）、欧州薬局方（EP）、英国薬局方、及び／または国際薬局方の基準を満たす。

【0678】

例示的な希釈剤には、これらに限定されないが、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸ナトリウムラクトース、スクロース、セルロース、微結晶性セルロース、カオリン、マンニトール、ソルビトール、イノシトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、コーンスターチ、粉砂糖など、及び／またはそれらの組み合わせが含まれる。

【0679】

例示的な造粒剤及び／または分散剤には、これらに限定されないが、馬鈴薯澱粉、コーンスターチ、タピオカ澱粉、デンプングリコール酸ナトリウム、粘土、アルギン酸、グアーガム、柑橘類果肉、寒天、ベントナイト、セルロース及び木製物質、天然スポンジ、陽イオン交換樹脂、炭酸カルシウム、ケイ酸塩、炭酸ナトリウム、架橋ポリ（ビニルピロリドン）（クロスポビドン）、カルボキシメチルデンプンナトリウム（デンプングリコール酸ナトリウム）、カルボキシメチルセルロース、架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース（クロスカルメロース）、メチルセルロース、アルファ化デンプン（デンプン1500）、微結晶澱粉、水不溶性澱粉、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム（VEEGUM（登録商標））、ラウリル硫酸ナトリウム、第四級アンモニウム化合物など、及び／またはそれらの組み合わせが含まれる。

【0680】

例示的な界面活性剤及び／または乳化剤には、これらに限定されないが、天然乳化剤（例えば、アカシア、寒天、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、トラガカンス、コンドラックス、コレステロール、キサントラン、ペクチン、ゼラチン、卵黄、カゼイン、羊毛脂肪、コレステロール、ワックス、レシチン）、コロイド状粘土（例えば、ベントナイト〔ケイ酸アルミニウム〕及びVEEGUM（登録商標）〔ケイ酸アルミニウムマグネシウム〕）、長鎖アミノ酸誘導体、高分子量アルコール（例えば、ステアリルアルコール、セチルアルコール、オレイルアルコール、モノステアリン酸トリアセトイン、ジステアリン酸エチレングリコール、モノステアリン酸グリセリル、及びモノステアリン酸プロピレングリコール、ポリビニルアルコール）、カルボマー（例えば、カルボキシポリメチレン、ポリアクリル酸、アクリル酸ポリマー、及びカルボキシビニルポリマー）、カラゲナン、セルロース誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、粉末セルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース）、ソルビタン脂肪酸エステル（例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート〔TWEEN（登録商標）20〕、ポリオキシエチレンソルビタン〔TWEENn（登録商標）60〕、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート〔TWEEN（登録商標）80〕、ソルビタンモノパルミテート〔SPAN（登録商標

10

20

30

40

50

）４０］、ソルビタンモノステアレート〔SPAN（登録商標）６０］、ソルビタントリステアレート〔SPAN（登録商標）６５］、モノオレイン酸グリセリル、モノオレイン酸ソルビタン〔SPAN（登録商標）８０］）、ポリオキシエチレンエステル（例えば、ポリオキシエチレンモノステアレート〔MYRJ（登録商標）４５］、ポリオキシエチレン水素化ヒマシ油、ポリエトキシ化ヒマシ油、ポリオキシメチレンステアレート、SOLUTOL（登録商標））、スクロース脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル（例えば、CREMOPHOR（登録商標））、ポリオキシエチレンエーテル（例えば、ポリオキシエチレンラウリルエーテル〔BRIJ（登録商標）３０］）、ポリ（ビニルピロリドン）、モノラウリン酸ジエチレングリコール、オレイン酸トリエタノールアミン、オレイン酸ナトリウム、オレイン酸カリウム、オレイン酸エチル、オレイン酸、ラウリン酸エチル、ラウリル硫酸ナトリウム、PLUORINC（登録商標）F68、POLOXAMER（登録商標）１８８、臭化セトリモニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム、ドキュセートナトリウムなど、及び／またはそれらの組み合わせが含まれる。

10

【０６８１】

例示的な結合剤には、これらに限定されないが、澱粉（例えば、コーンスターチ及び澱粉ペースト）、ゼラチン、糖（例えば、ショ糖、ブドウ糖、ブドウ糖、デキストリン、糖蜜、乳糖、ラクチトール、マンニトール）、天然及び合成ガム（例えば、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アイリッシュモスの抽出物、バンワーガム、ガッティガム、イサポール殻の粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微結晶性セルロース、酢酸セルロース、ポリ（ビニルピロリドン）、ケイ酸アルミニウムマグネシウム（Veegum（登録商標））、及びカラマツアラボガラクタン）、アルギン酸、ポリエチレンオキシド；ポリエチレングリコール、無機カルシウム塩、ケイ酸、ポリメタクリレート、ワックス、水、アルコールなど、及びそれらの組み合わせが含まれる。

20

【０６８２】

例示的な防腐剤には、これらに限定されないが、抗酸化剤、キレート剤、抗菌性防腐剤、抗真菌性防腐剤、アルコール防腐剤、酸性防腐剤、及び／または他の防腐剤が含まれ得る。例示的な抗酸化剤には、これらに限定されないが、アルファトコフェロール、アスコルビン酸、パルミチン酸アコルビル、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン、モノチオグリセロール、メタ重亜硫酸カリウム、プロピオン酸、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、及び／または亜硫酸ナトリウムが含まれる。例示的なキレート剤には、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）、クエン酸一水和物、エデト酸ジナトリウム、エデト酸ジカリウム、エデト酸、フマル酸、リンゴ酸、リン酸、エデト酸ナトリウム、酒石酸、及び／またはエデト酸トリナトリウムが含まれる。例示的な抗菌防腐剤には、これらに限定されないが、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、プロノポール、セトリミド、塩化セチルピリジニウム、クロルヘキシジン、クロロブタノール、クロロクレゾール、クロロキシレノール、クレゾール、エチルアルコール、グリセリン、ヘキセチジン、イミド尿素、フェノール、フェノキシエタノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀、プロピレングリコール、及び／またはチメロサルが含まれる。例示的な抗真菌性防腐剤には、これらに限定されないが、ブチルパラベン、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、安息香酸カリウム、ソルビン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、及び／またはソルビン酸が含まれる。例示的なアルコール防腐剤には、これらに限定されないが、エタノール、ポリエチレングリコール、フェノール、フェノール化合物、ビスフェノール、クロロブタノール、安息香酸ヒドロキシ、及び／またはフェニルエチルアルコールが含まれる。例示的な酸性防腐剤には、これらに限定されないが、ビタミンA、ビタミンC、ビタミンE、ベータカロチン、クエン酸、酢酸、デヒドロ酢酸、アスコルビン酸、ソルビン酸、及び／フィチ

30

40

50

ン酸が含まれる。他の防腐剤には、これらに限定されないが、トコフェロール、酢酸トコフェロール、メシル酸デテロキシム、セトリミド、ブチルヒドロキシアニソール（BHA）、ブチルヒドロキシトルエン（BHT）、エチレンジアミン、ラウリル硫酸ナトリウム（SLS）、ラウリルエーテル硫酸ナトリウム（SLES）、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム、メタ重亜硫酸カリウム、GLYDANT PLUS（登録商標）、PHENONIP（登録商標）、メチルパラベン、GERMALL（登録商標）115、GERMABEN（登録商標）II、NEOLONE（商標）、KATHON（商標）、及び／またはEUXYL（登録商標）が含まれる。

【0683】

例示的な緩衝剤には、これらに限定されないが、クエン酸緩衝液、酢酸緩衝液、リン酸緩衝液、塩化アンモニウム、炭酸カルシウム、塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、グルビオン酸カルシウム、グルセプト酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、D-グルコン酸、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、プロパン酸、レプリン酸カルシウム、ペンタン酸、二塩基性リン酸カルシウム、リン酸、三塩基性リン酸カルシウム、水酸化カルシウムリン酸、酢酸カリウム、塩化カリウム、グルコン酸カリウム、カリウム混合物、二塩基性リン酸カリウム、一塩基性リン酸カリウム、リン酸カリウム混合物、酢酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、乳酸塩ナトリウム、二塩基性リン酸ナトリウム、一塩基性リン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム混合物、トロメタミン、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、アルギン酸、バイロジェンフリー水、等張食塩水、リングル液、エチルアルコールなど、及び／またはそれらの組み合わせが含まれる。

【0684】

例示的な潤滑剤には、これらに限定されないが、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、シリカ、タルク、麦芽、ベハニン酸グリセリル、硬化植物油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ラウリル硫酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウムなど、及びそれらの組み合わせが含まれる。

【0685】

例示的な油には、これらに限定されないが、アーモンド油、杏仁油、アボカド油、パパス油、ベルガモット油、黒潮種油、ルリジサ油、カデ油、カミツレ油、キャノーラ油、キャラウェイ油、カルナウバ油、海狸香、シナモン油、カカオバター、ココナツ油、タラ肝油、コーヒーの油、トウモロコシ油、綿実油、エミュー油、ユーカリ油、月見草油、魚油、アマニ油、ゲラニオール油、ゴード油、グレープシード油、ヘーゼルナッツ油、ヒソップ油、ミリスチン酸イソプロピル、ホホバ油、ククイナッツ油、ラバンディン油、ラベンダー油、レモン油、リツェアクベバ油、マカデミアナッツ油、ゼニアオイ油、マンゴー種子油、メドウフォームシード油、ミンク油、ナツメグ油、オリーブ油、オレンジ油、オレンジラッフィー油、パーム油、パーム核油、桃仁油、ピーナッツ油、ケシの実油、パンプキンシード油、菜種油、米ぬか油、ローズマリー油、ベニバナ油、サンダルウッド油、サスクアナ油、セイボリー油、シーバックソーン油、ゴマ油、シアバター、シリコーン油、ダイズ油、ヒマワリ油、ティーツリー油、アザミ油、ツバキ油、ベチバー油、クルミ油、及び小麦胚種油が含まれる。例示的な油には、これらに限定されないが、ステアリン酸ブチル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、シクロメチコン、セバシン酸ジエチル、ジメチコン360、ミリスチン酸イソプロピル、鉱物油、オクチルドデカノール、オレイルアルコール、シリコーン油、及び／またはそれらの組み合わせが含まれる。

【0686】

製剤者の判断に従って、カカオバター及び坐剤ワックス、着色剤、コーティング剤、甘味料、香味料、及び／または芳香剤などの賦形剤が組成物中に存在し得る。

【0687】

薬学的製剤はまた、薬学的に許容される塩を含み得る。「薬学的に許容される塩」とい

10

20

30

40

50

う用語は、当技術分野で即知である様々な有機及び無機対イオンに由来する塩を指す（例えば、Berge et al. (1977) J. Pharm. Sci. 66:1-19を参照されたい）。これらの塩は、薬剤の最終的な単離及び精製中にインサイチュで、または遊離塩基形態の精製された薬剤を適切な有機または無機酸と別々に反応させ、そのように形成された塩を単離することによって調製することができる。製薬的に許容される酸付加塩は、無機酸及び有機酸で形成することができる。塩を誘導することができる無機酸には、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、及びリン酸が含まれる。塩を誘導することができる有機酸には、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、及びサリチル酸が含まれる。製薬的に許容される塩基付加塩は、無機及び有機塩基で形成することができる。塩を誘導することができる無機塩基には、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、及びアルミニウムが含まれる。塩を誘導することができる有機塩基には、例えば、第一級、第二級、及び第三級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、ならびに塩基性イオン交換樹脂が含まれる。詳細な例としては、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、及びエタノールアミンなどが含まれる。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩基付加塩は、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム、及びマグネシウム塩から選択される。

10

20

【0688】

いくつかの実施形態では、本発明に包括される薬剤は、1つ以上の酸性官能基を含むことができ、したがって、薬学的に許容される塩基と薬学的に許容される塩を形成することができる。これらの場合の「薬学的に許容される塩」という用語は、バイオマーカーの発現を調節する（例えば、阻害する）薬剤の相対的に非毒性の無機及び有機塩基付加塩を指す。これらの塩は、同様に、薬剤の最終的な単離及び精製中にインサイチュで、または遊離酸形態の精製された薬剤を好適な塩基、例えば、薬学的に許容される金属カチオンの水酸化物、炭酸塩、または重炭酸塩、アンモニア、または薬学的に許容される有機第一級、第二級、または第三級アミンなどとは別々に反応させることによって調製することができる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類塩には、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、及びアルミニウム塩などが含まれる。塩基付加塩の形成に有用な代表的な有機アミンには、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなどが含まれる（例えば、上記のBergeらを参照されたい）。

30

【0689】

「共結晶」という用語は、当技術分野で即知であるいくつかの共結晶形成剤に由来する分子複合体を指す。塩とは異なり、共結晶は通常、共結晶と薬物との間の水素移動を伴わず、代わりに、共結晶形成剤と結晶構造内の薬物との間の水素結合、芳香環スタッキング、または分散力などの分子間相互作用を伴う。

【0690】

本発明に包括される薬学的組成物及び剤形を形成するために使用することができる例示的な界面活性剤には、これらに限定されないが、親水性界面活性剤、親油性界面活性剤、及びそれらの混合物が含まれる。つまり、親水性界面活性剤の混合物が利用され得るか、親油性界面活性剤の混合物が利用され得るか、または少なくとも1つの親水性界面活性剤と少なくとも1つの親油性界面活性剤との混合物が利用され得る。親水性界面活性剤は、イオン性または非イオン性であり得る。好適なイオン性界面活性剤には、これらに限定されないが、アルキルアンモニウム塩；フシジン酸塩；アミノ酸、オリゴペプチド、及びポリペプチドの脂肪酸誘導體；アミノ酸、オリゴペプチド、及びポリペプチドのグリセリド誘導體；レシチン及び水素化レシチン；リゾレシチン及び水素化リゾレシチン；リン脂質及びこれらの誘導體；リゾリン脂質及びこれらの誘導體；カルニチン脂肪酸エステル塩；

40

50

アルキルスルフェートの塩；脂肪酸塩；ドクサートナトリウム；アシルアクチレート（acylactylate）；モノ及びジグリセリドのモノ及びジアセチル化酒石酸エステル；スクシニル化モノ及びジグリセリド；モノ及びジグリセリドのクエン酸エステル；ならびにこれらの混合物が含まれる。イオン性界面活性剤は、例として、レシチン、リゾレシチン、リン脂質、リゾリン脂質、及びこれらの誘導体；カルニチン脂肪酸エステル塩；アルキルスルフェートの塩；脂肪酸塩；ドクサートナトリウム；アシルアクチレート（acylactylate）；モノ及びジグリセリドのモノ及びジアセチル化酒石酸エステル；スクシニル化モノ及びジグリセリド；モノ及びジグリセリドのクエン酸エステル；ならびにこれらの混合物が含まれるが、これらに限定されない。

【0691】

イオン性界面活性剤は、レシチン、リゾレシチン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、ホスファチジルセリン、リゾホスファチジルコリン、リゾホスファチジルエタノールアミン、リゾホスファチジルグリセロール、リゾホスファチジン酸、リゾホスファチジルセリン、PEG-ホスファチジルエタノールアミン、PVP-ホスファチジルエタノールアミン、脂肪酸のラクチルエステル（lactylic esters）、ステアロイル-2-ラクチレート、ステアロイルラクチレート、スクシニル化モノグリセリド、モノ／ジグリセリドのモノ／ジアセチル化酒石酸エステル、モノ／ジグリセリドのクエン酸エステル、コリルサルコシン（chollylsarcosine）、カプロアート、カプリレート、カブラート、ラウラート、ミリストート、パルミテート、オレエート、リシノレート、リノレート、リノレネート、ステアレート、ラウリルスルフェート、テラセシルスルフェート、ドクサート、ラウロイルカルニチン、パルミトイルカルニチン、ミリストイルカルニチン、ならびにこれらの塩及び混合物のイオン化形態であり得る。

【0692】

親水性非イオン性界面活性剤は、これらに限定されないが、アルキルグルコシド；アルキルマルトシド；アルキルチオグルコシド；ラウリルマクロゴールグリセリド；ポリエチレングリコールアルキルエーテルなどのポリオキシアルキレンアルキルエーテル；ポリエチレングリコールアルキルフェノールなどのポリオキシアルキレンアルキルフェノール；ポリエチレングリコール脂肪酸モノエステル及びポリエチレングリコール脂肪酸ジエステルなどのポリオキシアルキレンアルキルフェノール脂肪酸エステル；ポリエチレングリコールグリセロール脂肪酸エステル；ポリグリセロール脂肪酸エステル；ポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステルなどのポリオキシアルキレンソルビタン脂肪酸エステル；グリセリド、植物油、水素化植物油、脂肪酸、及びステロールからなる群の少なくとも1つのメンバーを有するポリオール親水性エステル交換生成物；ポリオキシエチレンステロール、誘導体、及びこれらのアナログ；ポリオキシエチル化ビタミン及びこれらの誘導体；ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマー；及びこれらの混合物；ポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステルならびにトリグリセリド、植物油、及び水素化植物油からなる群の少なくとも1つのメンバーを含むポリオール親水性エステル交換生成物を含むことができる。ポリオールは、グリセロール、エチレングリコール、ポリエチレングリコール、ソルビトール、プロピレングリコール、ペンタエリスリトール、またはサッカライドであり得る。

【0693】

他の親水性-非イオン性界面活性剤には、限定されないが、PEG-10ラウレート、PEG-12ラウレート、PEG-20ラウレート、PEG-32ラウレート、PEG-32ジラウレート、PEG-12オレエート、PEG-15オレエート、PEG-20オレエート、PEG-20ジオレエート、PEG-32オレエート、PEG-200オレエート、PEG-400オレエート、PEG-15ステアレート、PEG-32ジステアレート、PEG-40ステアレート、PEG-100ステアレート、PEG-20ジラウレート、PEG-25グリセリルトリオレエート、PEG-32ジオレエート、PEG-20グリセリルラウレート、PEG-30グリセリルラウレート、PEG-20グリセリル

10

20

30

40

50

ステアレート、PEG-20グリセリルオレエート、PEG-30グリセリルオレエート、PEG-30グリセリルラウレート、PEG-40グリセリルラウレート、PEG-40パーム核油、PEG-50水素化ひまし油、PEG-40ひまし油、PEG-35ひまし油、PEG-60ひまし油、PEG-40水素化ひまし油、PEG-60水素化ひまし油、PEG-60トウモロコシ油、PEG-6カプラート／カプリレートグリセリド、PEG-8カプラート／カプリレートグリセリド、ポリグリセリル-10ラウレート、PEG-30コレステロール、PEG-25フィトステロール、PEG-30ダイズステロール、PEG-20トリオレエート、PEG-40ソルビタンオレエート、PEG-80ソルビタンラウレート、ポリソルベート20、ポリソルベート80、POE-9ラウリルエーテル、POE-23ラウリルエーテル、POE-10オレイルエーテル、POE-20オレイルエーテル、POE-20ステアリルエーテル、トコフェリルPEG-100スクシネート、PEG-24コレステロール、ポリグリセリル-10オレエート、Tween（登録商標）40、Tween（登録商標）60、ショ糖モノステアレート、ショ糖モノラウレート、ショ糖モノパルミテート、PEG10～100ノニルフェノールシリーズ、PEG15～100オクチルフェノールシリーズ、及びボロキサマーが含まれる。

10

【0694】

好適な親油性界面活性剤は、これらに限定されないが、脂肪アルコール；グリセロール脂肪酸エステル；アセチル化グリセロール脂肪酸エステル；低級アルコール脂肪酸エステル；プロピレングリコール脂肪酸エステル；ソルビタン脂肪酸エステル；ポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステル；ステロール及びステロール誘導体；ポリオキシエチル化ステロール及びステロール誘導体；ポリエチレングリコールアルキルエーテル；糖エステル；糖エーテル；モノ及びジグリセリドの乳酸誘導体；グリセリド、植物油、水素化植物油、脂肪酸、及びステロールからなる群の少なくとも1つのメンバーを有するポリオール疎水性エステル交換生成物；油溶性ビタミン／ビタミン誘導体；ならびにこれらの混合物を含むことができる。この群内で、好ましい親油性界面活性剤には、グリセロール脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、及びこれらの混合物が含まれるか、または植物油、水素化植物油、及びトリグリセリドからなる群の少なくとも1つのメンバーを含むポリオールの疎水性エステル交換生成物である。

20

【0695】

本発明に包括される薬剤（例えば、化合物）の良好な可溶化及び／または溶解を確実にし、本発明に包括される薬物様式の沈殿を最小限にするために、可溶化剤を本製剤に含めることができる。これは、注入用組成物などの非経口使用のための組成物にとって特に重要であり得る。可溶化剤は、親水性薬物及び／または界面活性剤などの他の構成成分の溶解度を増加するか、または組成物を、安定しているかもしくは均一な溶液もしくは分散液として維持するために添加することもできる。好適な可溶化剤の例には、以下の、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、ベンジルアルコール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブタンジオール及びこれらの異性体、グリセロール、ペンタエリスリトール、ソルビトール、マンニトール、トランスクトール、ジメチルイソソルビド、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及び他のセルロース誘導体、シクロデキストリン及びシクロデキストリン誘導体などのアルコール及びポリオール；テトラヒドロフルフリルアルコールPEGエーテル（グリコフロール）またはメトキシPEGなどの、約200～約6000個の平均分子量を有するポリエチレングリコールのエーテル；2-ピロリドン、2-ピペリドン、

30

40

【数1】

3
ーカプロラクタム、N-アルキルピロリドン、N-ヒドロキシアルキルピロリドン、N-アルキルピペリドン、N-アルキルカプロラクタム、ジメチルアセトアミド、及びポリビニルピロリドンなどのアミド及び他の窒素含有化合物；エチルプロピオネート、トリブチルシトレート、アセチルトリエチルシトレート、アセチルトリブチルシトレート、トリエ

50

チルシトレート、エチルオレエート、エチルカプリレート、エチルブチレート、トリアセチン、プロピレングリコールモノアセテート、プロピレングリコールジアセテート、イブシロンーカプロラクトン及びこれらの異性体、 ϵ -バレロラクトン及びこれらの異性体、 γ -ブチロラクトン及びこれらの異性体などのエステル；ならびにジメチルアセトアミド、ジメチルイソソルビド、*N*-メチルピロリドン、モノオクタノイン、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、及び水などの当技術分野で既知の他の可溶化剤が含まれるが、これらに限定されない。

【0696】

可溶化剤の混合物も使用され得る。例には、これらに限定されないが、トリアセチン、トリエチルシトレート、エチルオレエート、エチルカプリレート、ジメチルアセトアミド、*N*-メチルピロリドン、*N*-ヒドロキシエチルピロリドン、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン、エタノール、ポリエチレングリコール200~100、グリコフロール、トランスクトール、プロピレングリコール、及びジメチルイソソルビドが含まれる。特に好ましい可溶化剤には、ソルビトール、グリセロール、トリアセチン、エチルアルコール、PEG-400、グリコフロール、及びプロピレングリコールが含まれる。

【0697】

薬学的に許容される添加物が、必要に応じて製剤に含まれ得る。かかる添加剤及び賦形剤には、限定されないが、脱粘着剤、消泡剤、緩衝剤、ポリマー、抗酸化剤、防腐剤、キレート剤、粘度調節剤、等張化剤、香料、着色料、付臭剤、乳白剤、懸濁剤、結合剤、充填剤、可塑剤、潤滑剤、及びこれらの混合物が含まれる。

【0698】

加えて、酸または塩基は、プロセスを促進するため、安定性を高めるため、または他の理由で組成物中に組み込まれ得る。薬学的に許容される塩基の例には、アミノ酸、アミノ酸エステル、水酸化アンモニウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化アルミニウム、炭酸カルシウム、水酸化マグネシウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロカルサイト、水酸化マグネシウムアルミニウム、ジイソプロピルエチルアミン、エタノールアミン、エチレンジアミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミン、トリイソプロパノールアミン、トリメチルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン（TRIS）などが含まれる。さらに、好適なものは、酢酸、アクリル酸、アジピン酸、アルギン酸、アルカンスルホン酸、アミノ酸、アスコルビン酸、安息香酸、ホウ酸、酪酸、炭酸、クエン酸、脂肪酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、ヒドロキノスルホン酸（hydroquinosulfonic acid）、イソアスコルビン酸、乳酸、マレイン酸、シュウ酸、パラプロモフェニルスルホン酸、プロピオン酸、*p*-トルエンスルホン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、タンニン酸、酒石酸、チオグリコール酸、トルエンスルホン酸、尿酸などの薬学的に許容される酸の塩である塩基である。リン酸ナトリウム、リン酸水素ジナトリウム、及びリン酸二水素ナトリウムなどの多塩基酸の塩も使用され得る。塩基が塩であるとき、カチオンは、アンモニウム、アルカリ金属、及びアルカリ性土類金属などの、任意の便宜的で薬学的に許容されるカチオンであり得る。例には、ナトリウム、カリウム、リチウム、マグネシウム、カルシウム、及びアンモニウムが含まれ得るが、これらに限定されない。

【0699】

好適な酸は、薬学的に許容される有機または無機酸である。好適な無機酸の例には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、ホウ酸、リン酸などが含まれる。好適な有機酸の例には、酢酸、アクリル酸、アジピン酸、アルギン酸、アルカンスルホン酸、アミノ酸、アスコルビン酸、安息香酸、ホウ酸、酪酸、炭酸、クエン酸、脂肪酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、ヒドロキノスルホン酸（hydroquinosulfonic acid）、イソアスコルビン酸、乳酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、パラプロモフェニルスルホン酸、プロピオン酸、*p*-トルエンスルホン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、タンニン酸、酒石酸、チオグリコール酸、トルエンスルホン酸、尿

酸が含まれる。

【0700】

3. 脂質系製剤

いくつかの実施形態では、脂質系製剤が使用される。したがって、本明細書で提供されるのは、本明細書に記載される組成物及び1つ以上の脂質を含む脂質系製剤である。いくつかの実施形態では、脂質は、脂質粒子または両親媒性化合物である。脂質は、生理学的pHで中性、アニオン性、またはカチオン性であり得る。

【0701】

好適な固体脂質には、これらに限定されないが、高飽和アルコール、高脂肪酸、スフィンゴ脂質、合成エステル、ならびに高飽和脂肪酸のモノ、ジ、及びトリグリセリドが含まれる。固体脂質には、セトステアリルアルコールなど、10～40個、好ましくは12～30個の炭素原子を有する脂肪族アルコールが含まれ得る。固体脂質には、ステアリン酸、パルミチン酸、デカン酸、及びベヘン酸などの、炭素原子が10～40個、好ましくは12～30個の高級脂肪酸が含まれ得る。固体脂質は、例えば、モノステアリン酸グリセリル、ベヘン酸グリセロール、パルミトステアリン酸グリセロール、トリラウリン酸グリセロール、トリカプリン、トリラウリン、トリミリスチン、トリパルミチン、トリストアリン、及び硬化ヒマシ油など、モノグリセリド、ジグリセリド、及びトリグリセリドを含む、10～40個、好ましくは12～30個の炭素原子を有する高飽和脂肪酸のグリセリドが含まれ得る。好適な固体脂質には、パルミチン酸セチル、ミツロウ、またはシクロデキストリンが含まれ得る。

【0702】

両親媒性化合物には、これらに限定されないが、リン脂質、例えば、1,2ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン(DSPE)、ジパルミトイルホスファチジルコリン(DPPC)、ジステアロイルホスファチジルコリン(DSPC)、ジアラキドイルホスファチジルコリン(DAPC)、ジベヘノイルホスファチジルコリン(DBPC)、ジトリコサノイルホスファチジルコリン(DTPC)、及びジリグノセロイルファチジルコリン(DLPC)が含まれ、0.01～60(重量脂質/wポリマー)、例えば、0.1～30(重量脂質/wポリマー)の比率で組み込まれる。使用できるリン脂質には、これらに限定されないが、ホスファチジン酸、飽和脂質及び不飽和脂質の両方を含むホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、リゾホスファチジル誘導体、カルジオリピン、及びβ-アシル-γ-アルキルリン脂質が含まれる。リン脂質の例には、これらに限定されないが、ホスファチジルコリン、例えば、ジオレオイルホスファチジルコリン、ジミリストイルホスファチジルコリン、ジペンタデカノイルホスファチジルコリン、ジラウロイルホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルコリン(DPPC)、ジステアロイルホスファチジルコリン(DSPC)、ジアラキドイルホスファチジルコリン(DAPC)、ジベヘノイルホスファチジルコリン(DBPC)、ジトリコサノイルホスファチジルコリン(DTPC)、ジリグノセロイルファチジルコリン(DLPC)、及びホスファチジルエタノールアミン、例えば、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミンまたは1-ヘキサデシル-2-パルミトイルグリセロホスホエタノールアミンが含まれる。非対称アシル鎖(例えば、6個の炭素の1つのアシル鎖及び12個の炭素の別のアシル鎖)を有する合成リン脂質も使用することができる。

【0703】

いくつかの実施形態では、脂質系粒子が使用される。「脂質粒子」という用語は、リポソーム、脂質ミセル、固体脂質粒子、リポブレックス、脂質ナノ粒子(LNP)、または脂質安定化高分子粒子を指し、異なる生体適合性脂質のうちの1つまたは混合物、例えば、少なくとも1つ以上のカチオン性脂質及び/または1つ以上の中性脂質及び/またはポリエチレングリコール(PEG)-脂質から構成される。

【0704】

粒子は、脂質ミセルであり得る。脂質ミセルは、例えば、脂質界面活性剤を含む油中水

型乳剤として形成することができる。乳剤は、分散した液滴を安定化するために界面活性剤が追加された2つの非混和性相のブレンドである。いくつかの実施形態では、脂質ミセルは、マイクロ乳剤である。マイクロ乳剤は、少なくとも水、油、及び脂質界面活性剤からなる熱力学的に安定な系であり、液滴サイズが1ミクロン未満、約10nm～約500nm、または約10nm～約250nmの透明で熱力学的に安定した系を生成する。脂質ミセルは、一般に、疎水性治療剤、疎水性予防剤、または疎水性診断剤を含む疎水性活性剤をカプセル化するのに有用である。

【0705】

粒子は、固体脂質粒子であり得る。固体脂質粒子は、コロイド状ミセル及びリポソームの代替物を提供する。固体脂質粒子は、典型的にはサブミクロンのサイズ、すなわち、約10nm～約1ミクロン、10nm～約500nm、または10nm～約250nmである。固体脂質粒子は、室温で固体である脂質で形成される。それらは、液体油を固体脂質に置き換えることにより、水中油型乳剤から得られる。

【0706】

粒子は、リポソームであり得る。リポソームは、球状の二重層に配置された脂質に囲まれた水性媒体からなる小さな小胞である。リポソームは、小さな単層小胞、大きな単層小胞、または多層小胞に分類することができる。多層状のリポソームには、複数の同心脂質二重層が含まれる。リポソームは、水性内部または二重層の間に親水性薬剤を捕捉することによって、または二重層内に疎水性薬剤を捕捉することによって、薬剤をカプセル化するために使用することができる。

【0707】

脂質ミセル及びリポソームは、通常、水性中心を有する。水性中心は、水または水及びアルコールの混合物を含むことができる。好適なアルコールには、これらに限定されないが、メタノール、エタノール、プロパノール（イソプロパノールなど）、ブタノール（n-ブタノール、イソブタノール、sec-ブタノール、tert-ブタノールなど）、ペンタノール（アミルアルコール、イソブチルカルビノールなど）、ヘキサノール（1-ヘキサノール、2-ヘキサノール、3-ヘキサノールなど）、ヘプタノール（1-ヘプタノール、2-ヘプタノール、3-ヘプタノール、4-ヘプタノールなど）、もしくはオクタノール（1-オクタノールなど）、またはそれらの組み合わせが含まれる。

【0708】

リポソームは人工的に調製された小胞であり、主に脂質二重層で構成され、栄養素及び薬学的製剤の投与のための送達媒体として使用することができる。リポソームは、直径数百ナノメートルであり得る多層小胞（MLV）などの異なるサイズであり得るが、これらに限定されない、狭い水性区画によって分離された一連の同心円状の二重層、直径50nmより小さい、小さな単細胞小胞（SUV）、及び直径50～500nmの大きな単細胞小胞（LUV）を含み得る。リポソーム設計は、これらに限定されないが、不健康な組織へのリポソームの付着を改善するため、またはエンドサイトーシスなどの事象を活性化するために、オプソニンまたはリガンドを含み得る。リポソームは、薬学的製剤の送達を改善するために、低または高pHを含むことができる。

【0709】

リポソームの形成は、これらに限定されないが、封入された薬学的製剤及びリポソーム成分、脂質小胞が分散される媒体の性質、封入された物質の有効濃度及びその潜在的な毒性、小胞の適用及び／または送達中に関与する任意の追加のプロセス、最適化サイズ、多分散度、ならびに目的の用途での小胞の有効期間、ならびにバッチ間の再現性及び安全性での効率的なリポソーム生成物の大規模生産の可能性などの物理化学的特性に依存し得る。

【0710】

一実施形態では、本明細書に記載される薬学的組成物は、限定されないが、リポソーム、例えば、1, 2-ジオレイルオキシ-N, N-ジメチルアミノプロパン（DODMA）リポソームから形成されるもの、Marina Biotech（Bothell, WA

10

20

30

40

50

）からのD i L a 2 リポソーム、1, 2-ジリノレイルオキシ-3-ジメチルアミノプロパン (D L i n-DMA)、2, 2-ジリノレイル-4-(2-ジメチルアミノエチル)-[1, 3]-ジオキソラン (D L i n-KC2-DMA)、及びMC3を含むことができる (例えば、米国特許公開第2010/0324120号に記載されているように)。

【0711】

一実施形態では、本発明に包括される組成物は、脂質-ポリカチオン複合体に製剤化することができる。脂質-ポリカチオン複合体の形成は、当技術分野で即知である方法によって、及び／または米国特許公開第2012/0178702号に記載される方法によって達成することができる。非限定的な例として、ポリカチオンは、カチオン性ペプチドまたはポリペプチド、例えば、ポリリジン、ポリオルニチン及び／またはポリアルギニン、ならびにPCT公開第WO2012/013326号に記載されるカチオン性ペプチドを含み得る。別の実施形態では、本発明に包括される組成物は、コレステロールまたはジオレオイルホスファチジルエタノールアミン (DOPE) などであるがこれらに限定されない中性脂質をさらに含むことができる脂質-ポリカチオン複合体で製剤化することができる。リポソーム製剤は、これらに限定されないが、カチオン性脂質成分の選択、カチオン性脂質飽和の程度、PEG化の性質、全ての成分の比率、及びサイズなどの生物物理学的パラメータによって影響を受け得る。

【0712】

いくつかの実施形態では、脂質粒子は、脂質ナノ粒子 (LNP) である。「脂質ナノ粒子 (LNP)」という用語は、本明細書に記載されるような1つ以上の脂質成分を含むサブミクロン範囲の脂質系粒子を指す。LNPは、リポソームの構造的特徴を有し、及び／または代替的な非二重層型の構造を有し得、これは、例えば、本明細書に記載される少なくとも1つのバイオマーカー (例えば、表1及び／または表2に列挙される少なくとも1つの標的) から転写されるmRNAの核酸配列と相補的なsiRNA分子を含む、核酸系薬物を全身的に送達するために使用することができる。いくつかの実施形態では、LNP製剤は、1つ以上のカチオン性脂質を含む。カチオン性脂質は、任意の生理学的pHで正味の正電荷を帯びる脂質である。ある特定の実施形態では、LNPは、本明細書に記載されるリポドイドを含む。正電荷は、siRNA分子などの負電荷の治療剤との連結に有用である。

【0713】

特定の実施形態では、脂質ナノ粒子は、1つ以上の脂質及び本明細書に記載される組成物を含む。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物は、脂質ナノ粒子内にカプセル化される。

【0714】

いくつかの実施形態では、LNPのサイズ及び電荷比ならびに他の物理的特性 (例えば、膜流動性) は、細胞のトランスフェクション及び送達の増強のために最適化される。

【0715】

脂質またはリポドイド粒子は、例えば、カチオン性脂質、中性脂質、アミノ酸またはペプチド系脂質、ポリエチレングリコール (PEG)-脂質、例えば、硬化大豆ホスファチジルコリン (HSPC) などのPEG鎖を有する脂質、コレステロール (CHE)、1, 2-ジステアロイル-グリセロール-3-ホスホエタノールアミン-N-[メトキシ (PEG)-2000] (DSPE-PEG2000)、1, 2-ジステアロイル-s n-グリセロール-3-ホスホエタノールアミン-N-[メトキシ (PEG)-2000] 鎖の遠位端がマレイミド基で修飾された1, 2-ジステアロイル-s n-グリセロール-3-ホスホエタノールアミン-N-[マレイミド (PEG)-2000]、DSPE-PEG2000-MAL、1, 2-ジミリスチル-s n-グリセロール-3-ホスホエタノールアミン-N-[メトキシ (ポリエチレングリコール)-550] (DMPE-PEG550)、1, 2-ジオレオイル-3-トリメチルアンモニウムプロパン (DOTAP)、及びグリセロール骨格を有するもの、例えば、DMG-PEG、DSG-PEG (DMG-PEG2000) を含むことができる。本明細書で使用される場合、リポソームは、水性内部を取り囲む

脂質含有膜を含む構造である。例えば、脂質系製剤を使用して、本発明の核酸薬剤、例えば、*s i R N A*、*m i R N A*、オリゴヌクレオチド、修飾された*m R N A*、及び他の種類の核酸分子を送達することができる。

【0716】

好適な中性及びアニオン性脂質には、これらに限定されないが、ステロール及び脂質、例えば、コレステロール、リン脂質、リゾ脂質、リゾリン脂質、スフィンゴ脂質、またはベグ化脂質などが含まれる。中性及びアニオン性脂質には、これらに限定されないが、1, 2-ジアシル-グリセロール-3-ホスホコリンを含むホスファチジルコリン (PC) (タマゴPC、ダイズPCなど) ; ホスファチジルセリン (PS)、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルイノシトール (PI) ; 糖脂質 ; スフィンゴミエリンなどのスフィンゴリン脂質、及びセラミドガラクトピラノシド、ガングリオシド、セレブロシドなどのスフィンゴ糖脂質 (1-セラミジルグルコシドとしても即知である)、例えばコレステロールなどのカルボン酸基を含む脂肪酸、ステロール ; 1, 2-ジオレイルホスファチジルコリン (DOPE)、1, 2-ジヘキサデシルホスファチジルコリン (DHPE)、1, 2-ジステアロイルホスファチジルコリン (DSPC)、1, 2-ジパルミトイルホスファチジルコリン (DPPC)、及び1, 2-ジミリストイルホスファチジルコリン (DMP C) を含むが、これらに限定されない、1, 2-ジアシル-s n-グリセロール-3-ホスホエタノールアミンが含まれる。脂質はまた、脂質の様々な天然 (例えば、組織由来のL- α -ホスファチジル : 卵黄、心臓、脳、肝臓、ダイズ) 及び/または合成 (例えば、飽和及び不飽和の1, 2-ジアシル-s n-グリセロール-3-ホスホコリン、1-アシル-2-アシル-s n-グリセロール-3-ホスホコリン、1, 2-ジヘプタノイル-S N-グリセロール-3-ホスホコリン) 誘導体を含み得る。

【0717】

いくつかのカチオン性脂質、及びそれらを作製するための方法は、例えば、米国特許第5, 830, 430号、同第6, 056, 938号、同第7, 893, 302号、同第7, 404, 969号、同第8, 034, 376号、同第8, 283, 333号、及び同第8, 642, 076号、ならびにPCT公開第WO2010/054406号、同第WO2010/054401号、同第WO2010/054405号、同第WO2010/054384号、同第WO2012/040184号、同第WO2011/153120号、同第WO2011/149733号、同第WO2011/090965号、同第WO2011/043913号、同第WO2011/022460号、同第WO2012/061259号、同第WO2012/054365号、同第WO2012/044638号、同第WO2010/080724号、同第WO2010/21865号、及び同第WO2008/103276号に記載される。

【0718】

「カチオン性脂質」という用語は、プロトン化されて生理学的pHでカチオン性脂質を形成することができる、1つまたは2つの脂肪酸または脂肪酸脂肪族鎖、及びアミノ頭部基を有する脂質を含むことを意味し、正に電荷した頭部及び疎水性尾部からなる。正に電荷した頭部は、負に電荷した*s i R N A*分子を静電的に結合する働きをし、一方で疎水性尾部は、親油性粒子への自己組織化をもたらす。カチオン性脂質の例は、これらに限定されないが、DLin-K-DMA、DLinDMA、DLinDAP、DLin-K-C2-DMA、DLin-K2-DMA、DOTAP、DMRIE、DORIE、DOTMA、DDAB、エチルPC、多価カチオン性脂質、及びDC-コレステロール、DODA、DODMA、DSDMA、DOTMA、DDAB、DODAP、DOTAP、DOTAP-Cl、DC-Chol、DMRIE、DOSPA、DOGS、DOPE、CLinDMA、CpLinDMA、DMOBA、DOcarbDAP、DLincarbDAP、DLinCDAPを含むことができる。これらの脂質及び関連する類似体の多くは、米国特許公開第2006/0083780号、及び同第2006/0240554号、ならびに米国特許第5, 208, 036号、同第5, 264, 618号、同第5, 279, 833号、同第5, 283, 185号、同第5, 753, 613号、及び同第5, 785, 9

92号に記載されている。カチオン性脂質はまた、リポフェクタミン（登録商標）、リポフェクタミン2000（登録商標）、リポフェクタミン3000（登録商標）、RNAiMAX（登録商標）などのリポフェクチン（例えば、米国特許第5,705,188号を参照されたい）であり得る。

【0719】

ほぼ生理学的pHで正味の正電荷を帯びる他のカチオン性脂質は、本発明の脂質粒子に使用することができ、これらに限定されないが、N,N-ジオレイル-N,N-ジメチルアンモニウムクロリド（DODAC）、ジオクタデシルジメチルアンモニウム（DODMA）、ジステアerylジメチルアンモニウム（DSDMA）、N-（1-（2,3-ジオレイルオキシ）プロピル）-N,N,N-トリメチルアンモニウムクロリド（DOTMA）
10、N,N-ジステアeryl-N,N-ジメチルアンモニウムブロミド（DDAB）、1,2-ジオレオイル-3-ジメチルアンモニウムプロパン（DODAP）、N-（1-（2,3-ジオレオイルオキシ）プロピル）-N,N,N-トリメチルアンモニウムクロリド（DOTAP）
20、1,2-ジオレイルオキシ-3-トリメチルアミノプロパンクロリド塩（DOTAP・Cl）、3-（N-（N',N'-ジメチルアミノエタン）-カルバモイル）コレステロール（DC-Chol）、N-（1,2-ジミリスチルオキシプロパ-3-イル）-N,N-ジメチル-N-ヒドロキシエチルアンモニウムブロミド（DMRIE）
30、2,3-ジオレイルオキシ-N-〔2（スペルミン-カルボキサミド）エチル〕-N,N-ジメチル-1-プロパニウムトリフルオロアセテート（DOSPA）、ジオクタデシルアミドグリシルスペルミン（DOGS）、1,2-ジレオイル-sn-3-ホスホエタノールアミン（DOPE、生理学的pHしかし酸性pHでは正電荷を帯びている）
40、3-ジメチルアミノ-2-（コレスト-5-エン-3-ベーターオキシブタン-4-オキシ）-1-（シス,シス-9,12-オクタデカジエノキシ）プロパン（CLiNDMA）、2-〔5'-（コレスト-5-エン-3β-オキシ）-3'-オキサペントキシ）-3-ジメチル-1-（シス,シス-9',1-2'-オクタデカジエノキシ）プロパン（CpLiNDMA）
50、N,N-ジメチル-3,4-ジオレイルオキシベンジルアミン（DMOBA）、1,2-N,N'-ジオレイルカルバミル-3-ジメチルアミノプロパン（DOcarbDAP）、1,2-N,N'-ジリノレイルカルバミル-3-ジメチルアミノプロパン（DLincarbDAP）
60、1,2-ジリノレオイルカルバミル-3-ジメチルアミノプロパン（DLiNCDAp）、及びそれらの混合物が含まれる。これらの脂質及び関連する類似体の多くは、米国特許出願公開第2006/0083780号、及び同第2006/0240554号、米国特許第5,208,036号、同第5,264,618号、同第5,279,833号、同第5,283,185号、同第5,753,613号、及び同第5,785,992号に記載されている。

【0720】

好適な追加のカチオン性脂質はまた、限定されないが、N-〔1-（2,3-ジオレオイルオキシ）プロピル〕-N,N,N-トリメチルアンモニウム塩を含み得、TAP脂質とも称され、例えば、硫酸メチル塩である。好適なTAP脂質には、これらに限定されないが、DOTAP（ジオレオイル-）、DMTAP（ジミリストイル-）、DPTAP（ジバルミトイル-）、及びDSTAP（ジステアロイル-）が含まれる。リボソーム中の
40好適なカチオン性脂質には、これらに限定されないが、ジメチルジオクタデシルアンモニウムブロミド（DDAB）、1,2-ジアシルオキシ-3-トリメチルアンモニウムプロパン、N-〔1-（2,3-ジオロイルオキシ）プロピル〕-N,N-ジメチルアミン（DODAP）
50、1,2-ジアシルオキシ-3-ジメチルアンモニウムプロパン、N-〔1-（2,3-ジオレイルオキシ）プロピル〕-N,N,N-トリメチルアンモニウムクロリド（DOTMA）、1,2-ジアルキルオキシ-3-ジメチルアンモニウムプロパン、ジオクタデシルアミドグリシルスペルミン（DOGS）、3-〔N-（N',N'-ジメチルアミノエタン）カルバモイル〕コレステロール（DC-Chol）；2,3-ジオレオイルオキシ-N-（2-（スペルミンカルボキサミド）-エチル）-N,N-ジメチル-1-プロパニウムトリフルオロアセテート（DOSPA）、β-アラニルコレステ

ロール、セチルトリメチルアンモニウムブロミド (CTAB)、ジC₁₄-アミジン、N-ferf-ブチル-N'-テトラデシル-3-テトラデシルアミノ-プロピオンアミジン、N-(アルファートリメチルアンモニオアセチル)ジドデシル-D-グルタミン酸クロリド (TMAG)、ジテトラデカノイル-N-(トリメチルアンモニオアセチル)ジエタノールアミンクロリド、1, 3-ジオレオイルオキシ-2-(6-カルボキシスベルミル)-プロピルアミド (DOSPER)、及びN, N, N', N'-テトラメチル-N'-ビス(2-ヒドロキシエチル)-2, 3-ジオレオイルオキシ-1, 4-ブタンジアンモニウムヨウ化物が含まれる。一実施形態では、カチオン性脂質は、1-[2-(アシルオキシ)エチル]2-アルキル(アルケニル)-3-(2-ヒドロキシエチル)-イミダゾリニウムクロリド誘導体、例えば、1-[2-(9(Z)-オクタデセノイルオキシ)エチル]-2-(8(Z)-ヘプタデセニル-3-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾリニウムクロリド (DOTIM)、及び1-[2-(ヘキサデカノイルオキシ)エチル]-2-ペンタデシル-3-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾリニウムクロリド (DPTIM)であり得る。一実施形態では、カチオン性脂質は、第四級アミン上にヒドロキシアルキル部分を含む2, 3-ジアルキルオキシプロピル第四級アンモニウム化合物誘導体、例えば、1, 2-ジオレオイル-3-ジメチル-ヒドロキシエチルアンモニウムブロミド (DORI)、1, 2-ジオレイルオキシプロピル-3-ジメチル-ヒドロキシエチルアンモニウムブロミド (DORIE)、1, 2-ジオレイルオキシプロピル-3-ジメチル-ヒドロキシプロピルアンモニウムブロミド (DORIE-HP)、1, 2-ジオレイル-オキシ-プロピル-3-ジメチル-ヒドロキシブチルアンモニウムブロミド (DORIE-HB)、1, 2-ジオレイルオキシプロピル-3-ジメチル-ヒドロキシペンチルアンモニウムブロミド (DORIE-Hpe)、1, 2-ジミリスチルオキシプロピル-3-ジメチル-ヒドロキシエチルアンモニウムブロミド (DMRIE)、1, 2-ジパルミチルオキシプロピル-3-ジメチル-ヒドロキシエチルアンモニウムブロミド (DPRIE)、及び1, 2-ジステリルオキシプロピル-3-ジメチル-ヒドロキシエチルアンモニウムブロミド (DSRIE)であり得る。

【0721】

カチオン性脂質はまた、イオン化可能なカチオン性脂質であり得る。本明細書に記載される組成物の製剤化において使用するために好適なイオン化可能なカチオン性脂質には、WO2015/074805に記載されている脂質が含まれる。本発明の組成物を製剤化するための他の好適なイオン化可能なカチオン性脂質には、US 2015/0239834に記載されているものが含まれ得る。

【0722】

いくつかの実施形態では、対称または非対称またはイオン化可能なカチオン性脂質は、ナノ粒子または脂質製剤で使うことができる。かかる脂質は、例えば、米国特許出願公開第2015/0239926号、同第2015/0239834号、及び同第2015/0141678号、ならびにPCT公開第WO2015/074805号に開示されている。

【0723】

さらに、LIPOFECTIN (登録商標) (GIBCO/BRLから入手可能なDOTMA及びDOPEを含む)、LIPOFECTAMINE (登録商標) (GIBCO/BRLから入手可能なDOSPA及びDOPEを含む)、TRANSFECTIN (登録商標) (Bio-Rad Laboratories, Inc. から)、siPORT NEOFX (登録商標) (Applied Biosystemsから)などのカチオン性脂質の多くの市販製剤を使うことができる。

【0724】

カチオン性脂質はまた、siRNA分子 (例えば、米国特許公開第2013/0323269号)、カチオン性グリセロール誘導体、及びポリリジンなどのポリカチオン性分子 (PCT公開第WO97/30731号)、1つ以上の生分解性基を含むカチオン性基 (米国特許公開第2013/0195920号)などの本明細書に記載される薬剤を含む組

10

20

30

40

50

成物の細胞送達に好適な修飾カチオン性脂質であり得る。

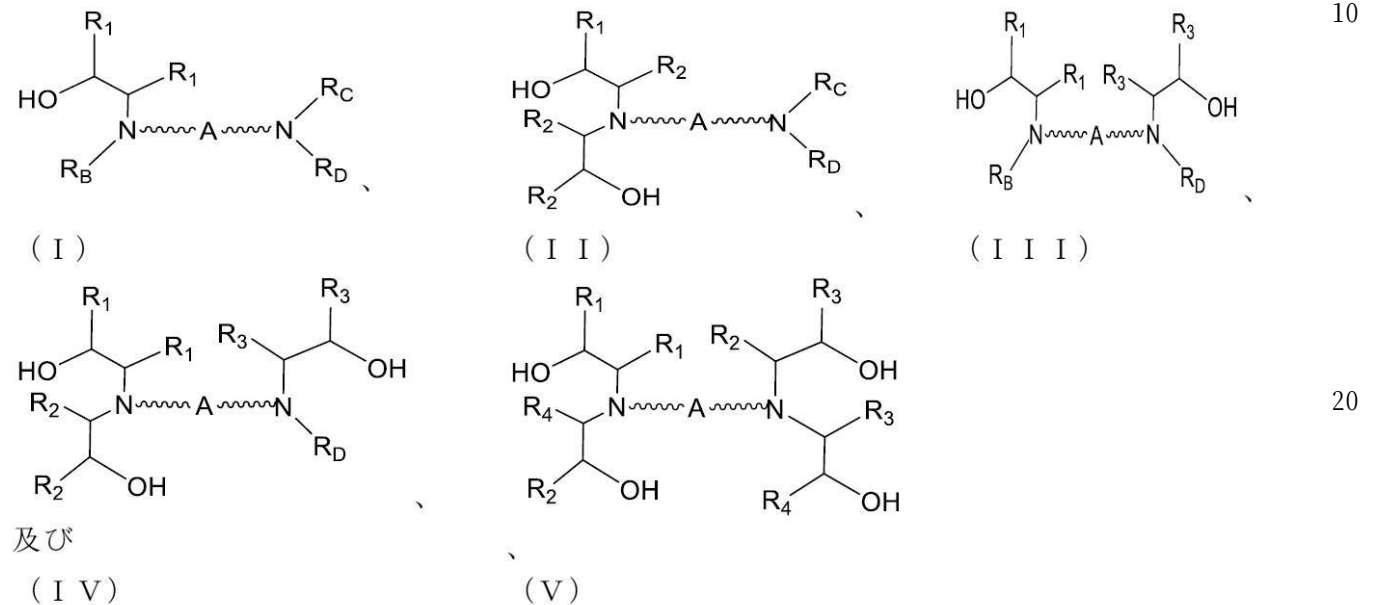
【0725】

いくつかの実施形態では、イオン化可能な脂質は、WO2015/074805またはUS2015/0239834に記載されるイオン化可能なアミノ脂質であり得る。

【0726】

特定の実施形態において、本明細書に記載される組成物は、WO2010/053572に記載されるようなアミノアルコールリポイドをさらに含む。特定の実施形態では、リポイド化合物は、式(I)～(V)：

【化11】



ならびにその薬学的に許容される塩から選択され、式中、

Aは、置換または非置換、分枝または非分枝、環状または非環状C₂ - C₂₀アルキレンであり、任意選択的に独立して、O、S、及びNから選択される1つ以上のヘテロ原子によって妨害されているか、またはAは、置換または非置換、飽和または不飽和の4 - 6員環であり、

R₁は、水素、置換、非置換、分枝、もしくは非分枝C₁ - C₂₀脂肪族、または置換、非置換、分枝、もしくは非分岐C₁ - C₂₀ヘテロ脂肪族であり、R₁の少なくとも1つの出現は水素であり、

R_B、R_C、及びR_Dは独立して、水素、置換、非置換、分枝、もしくは非分枝C₁ - C₂₀脂肪族、または置換、非置換、分枝、もしくは非分岐C₁ - C₂₀ヘテロ脂肪族、または -CH₂CH(OH)R_Eであり；

R_B及びR_Dは一緒に、任意選択で環状構造を形成することができ、

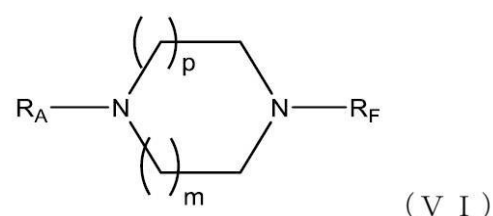
R_C及びR_Dは一緒に、任意選択で環状構造を形成することができ、

R_Eは、置換、非置換、分枝、もしくは非分枝C₁ - C₂₀脂肪族、または置換、非置換、分枝、もしくは非分岐C₁ - C₂₀ヘテロ脂肪族である。

【0727】

ある特定の実施形態では、リポイドは、式(VI)のものであり、

【化12】

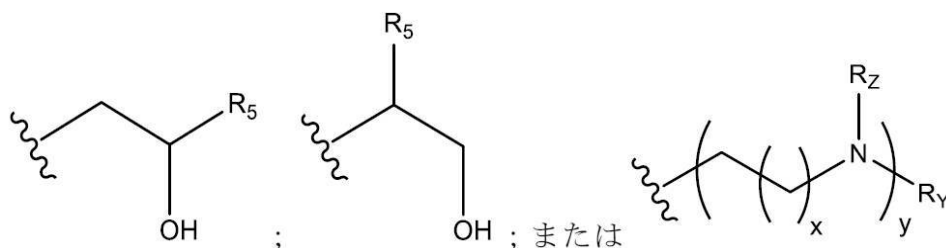


またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

p が、1～3（境界値を含む）の整数であり、

m が、1～3（境界値を含む）の整数であり、

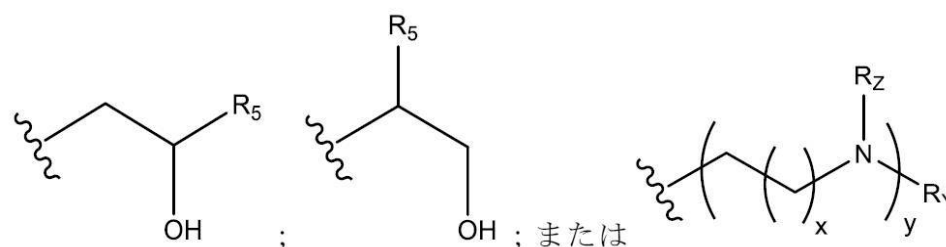
R_A が、水素；置換もしくは非置換、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝 C_{1-20} 脂肪族；置換もしくは非置換、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝 C_{1-20} ヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換アリール；置換もしくは非置換ヘテロアリール；
【化 13】



10

であり、

R_F が、水素；置換もしくは非置換、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝 C_{1-20} 脂肪族；置換もしくは非置換、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝 C_{1-20} ヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換アリール；置換もしくは非置換ヘテロアリール；
【化 14】



20

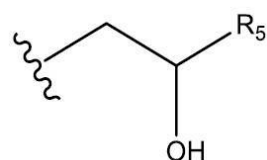
であり、

R_5 の各出現が独立して、水素；置換もしくは非置換、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝 C_{1-20} 脂肪族；置換もしくは非置換、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝 C_{1-20} ヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換アリール；または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

30

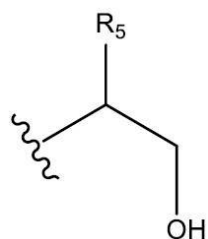
式中、 R_A 、 R_F 、 R_Y 、及び R_Z のうちの少なくとも 1 つが、

【化 15】



または

【化 16】



40

であり、

x の各出現が、1～10（境界値を含む）の整数であり、

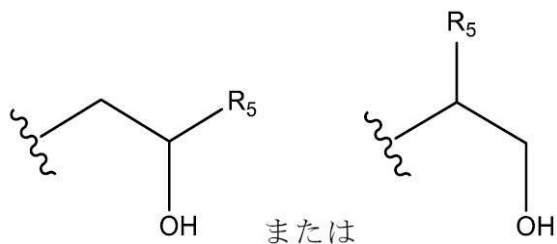
y の各出現が、1～10（境界値を含む）の整数であり、

R_Y の各出現が、水素；置換もしくは非置換、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分

50

枝 C_{1-20} 脂肪族；置換もしくは非置換、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝 C_{1-20} ヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換アリール；置換もしくは非置換ヘテロアリール；

【化 17】

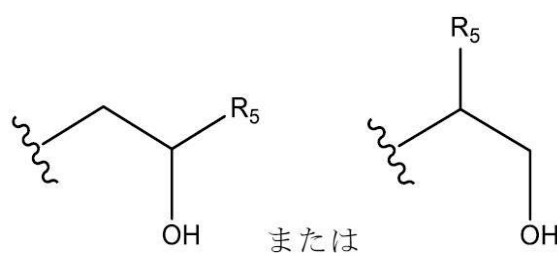


10

であり、

R_Z の各出現が、水素；置換もしくは非置換、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝 C_{1-20} 脂肪族；置換もしくは非置換、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝 C_{1-20} ヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換アリール；置換もしくは非置換ヘテロアリール；

【化 18】



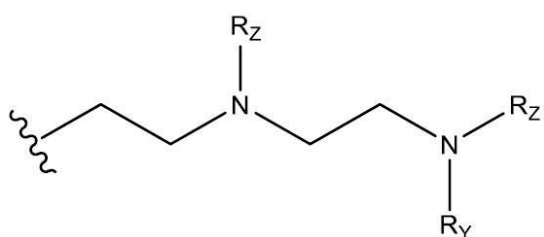
20

である。

【0728】

式 (VI) の特定の実施形態では、 p は 1 である。特定の実施形態では、 m は 1 である。特定の実施形態では、 p 及び m は両方とも 1 である。特定の実施形態では、 R_F は、

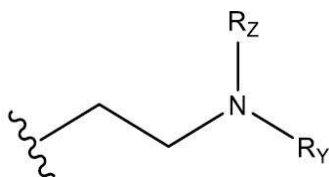
【化 19】



30

である。特定の実施形態では、 R_A は、

【化 20】



40

である。

【0729】

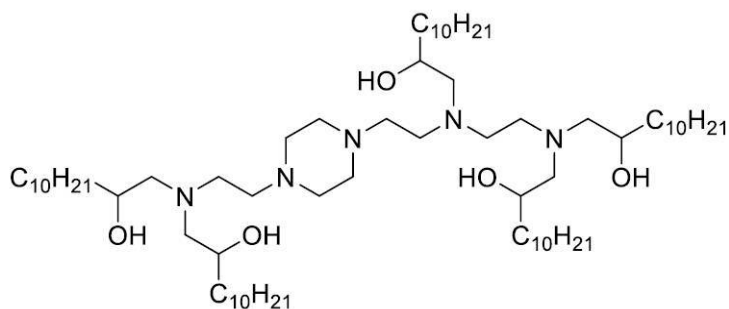
特定の実施形態では、組成物は、 C_{14-120} 、 C_{16-120} 、 C_{14-98} 、 C_{14-113} 、 C_{14-96} 、 C_{12-200} 、 C_{12-205} 、 C_{16-96} 、 C_{12-111} 、及び C_{12-210} から選択されるアミノアルコールリピドイドを含む（米国特許第 8,450,298 号及び PCT 公開第 WO2010/053572 号を参照されたく、上記を参照されたい）。

50

【0730】

ある特定の実施形態では、アミノアルコールリポイドは、C12-200である：

【化21】

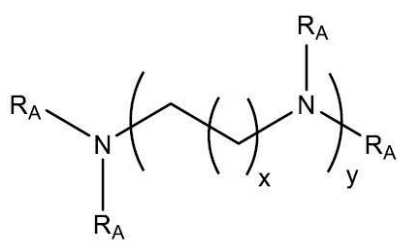


(C12-200)

10

ある特定の実施形態では、リポイドは、式(VII)のもの、

【化22】



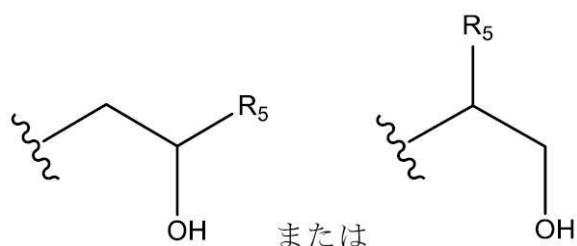
(VII)

20

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

R_A の各出現が独立して、水素；置換もしくは非置換、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝 C_{1-20} 脂肪族；置換もしくは非置換、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝 C_{1-20} ヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換アリール；または置換もしくは非置換ヘテロアリール；

【化23】

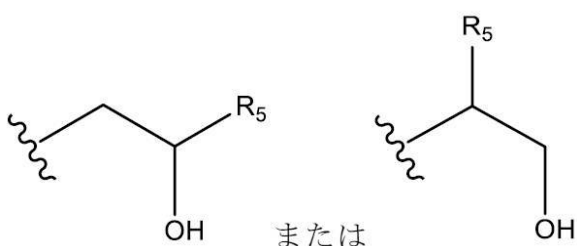


30

であり、

少なくとも1つの R_A が、

【化24】



40

あり、

R_5 の各出現が独立して、水素；置換もしくは非置換、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝 C_{1-20} 脂肪族；置換もしくは非置換、環状もしくは非環状、分枝もしくは非分枝 C_{1-20} ヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換アリール；または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

50

x の各出現が、1 ～ 10（境界値を含む）の整数であり、
y の各出現が、1 ～ 10（境界値を含む）の整数である。

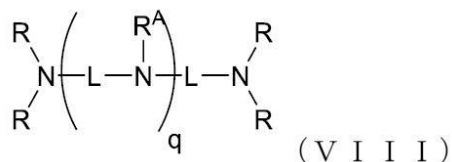
【0731】

特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物は、WO2014/028847 に記載されるようなアミン含有リポイドをさらに含む。

【0732】

特定の実施形態では、アミン含有リポイドは、式（VII）のもの、

【化25】



10

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

各 L は独立して、分枝または非分枝 C₁₋₆ アルキレンであり、式中、L は、任意選択に、1 つ以上のフッ素ラジカルで置換され、

各 R^A は独立して、分枝もしくは非分枝 C₁₋₆ アルキル、C₃₋₇ シクロアルキル、または分枝もしくは非分枝 C₄₋₁₂ シクロアルキルアルキルであり、式中、R^A は、任意選択に、1 つ以上のフッ素ラジカルで置換され、

各 R は独立して、水素、または -CH₂CH₂C(=O)OR^B であり、

各 R^B は独立して、C₁₀₋₁₄ アルキルであり、式中、R^B は、任意選択に、1 つ以上のフッ素ラジカルで置換され、

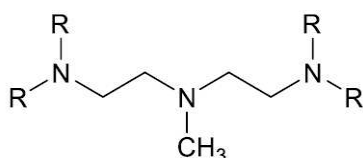
q は 1、2、または 3 であり、

ただし、少なくとも 3 つの R 基は、-CH₂CH₂C(=O)OR^B であり、

ただし、化合物は、

20

【化26】



30

でない。

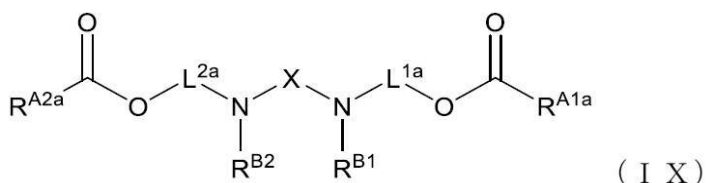
【0733】

特定の実施形態では、本明細書に記載の組成物は、WO2016/004202 に記載されているように、ポリアミン-脂肪酸由来リポイドをさらに含む。

【0734】

特定の実施形態では、アミン含有リポイドは、式（IX）のもの、

【化27】



40

または薬学的に許容される塩であり、式中、

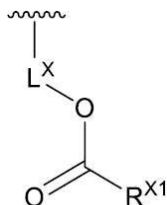
X は、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換アルケニレン、置換もしくは非置換アルキニレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルケニレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキニレン、置換もしくは非置換カルボシクリレン、置換もしくは非置換ヘテロシクリレン、置換もしくは非置換アリーレン、置換もしくは非置換ヘテロアリーレン、式：

【化 2 8】



の二価部分、またはそれらの組み合わせであり、式中、 R^X の各実例は独立して水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、窒素保護基、または式

【化 2 9】



10

の一部であり、あるいは R^{B1} 及び R^X の実例が連結され、置換もしくは非置換複素環または置換もしくは非置換ヘテロアリール環を形成し、あるいは R^{B2} 及び R^X の実例が連結され、置換もしくは非置換複素環または置換もしくは非置換ヘテロアリール環を形成し、式中、

L^X の各実例は独立して、置換もしくは非置換アルキレンまたは置換もしくは非置換ヘテロアルキレンであり、

R^{X1} の各実例は独立して、置換もしくは非置換 C_{4-30} アルキル、置換もしくは非置換 C_{4-30} アルケニル、または置換もしくは非置換 C_{4-30} アルキニルであり、

L^{1a} は、置換もしくは非置換アルキレンまたは置換もしくは非置換ヘテロアルキレンであり、

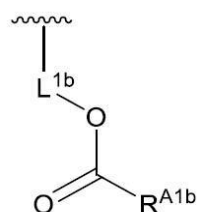
R^{A1a} は、置換もしくは非置換 C_{4-30} アルキル、置換もしくは非置換 C_{4-30} アルケニル、または置換もしくは非置換 C_{4-30} アルキニルであり、

R^{B1} は、水素、置換もしくは非置換アシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、窒素保護基、または式：

20

30

【化 3 0】



の一部であり、式中、 L^{1b} は、置換もしくは非置換アルキレンまたは置換もしくは非置換ヘテロアルキレンであり、 R^{A1b} は、置換もしくは非置換 C_{4-30} アルキル、置換もしくは非置換 C_{4-30} アルケニル、または置換もしくは非置換 C_{4-30} アルキニルであり、

L^{2a} は、置換もしくは非置換アルキレンまたは置換もしくは非置換ヘテロアルキレンであり、

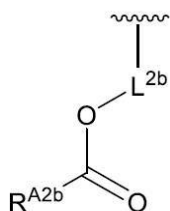
R^{A2a} は、置換もしくは非置換 C_{4-30} アルキル、置換もしくは非置換 C_{4-30} アルケニル、または置換もしくは非置換 C_{4-30} アルキニルであり、

R^{B2} は、水素、置換もしくは非置換アシル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、窒素保護基、または式：

40

50

【化 3 1】



の一部であり、式中、 L^{2b} は、置換もしくは非置換アルキレンまたは置換もしくは非置換ヘテロアルキレンであり、 R^{A2b} は、置換もしくは非置換 C_{4-30} アルキル、置換もしくは非置換 C_{4-30} アルケニル、または置換もしくは非置換 C_{4-30} アルキニル

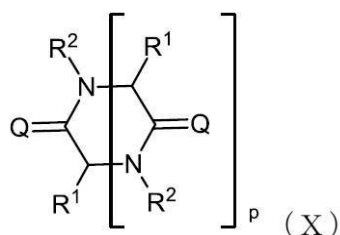
10

であり、あるいは
 R^{B1} 及び R^{B2} が連結され、置換もしくは非置換複素環または置換もしくは非置換ヘテロアリール環を形成する。

【0735】

特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物は、WO2013/063468に記載されているようなアミノ酸脂質、ペプチド脂質、またはポリペプチド脂質をさらに含む。特定の実施形態では、アミン含有リポイドは、式(X)のもの、

【化 3 2】



20

または薬学的に許容される塩であり、式中、

p が、1～9（境界値を含む）の整数であり、

Q の各実例は独立して、O、S、または NR^Q であり、 R^Q は、水素、任意選択で置換アルキル、任意選択で置換アルケニル、任意選択で置換アルキニル、任意選択で置換カルボシクリル、任意選択で置換ヘテロシクリル、任意選択で置換アリール、任意選択で置換ヘテロアリール、窒素保護基、または式(i)、(ii)、(iii)の基であり、

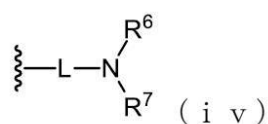
30

R^1 の各実例は独立して、水素、任意選択で置換アルキル、任意選択で置換アルケニル、任意選択で置換アルキニル、任意選択で置換カルボシクリル、任意選択で置換ヘテロシクリル、任意選択で置換アリール、任意選択で置換ヘテロアリール、ハロゲン、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-SR^{A1}$ であり、式中、 R^{A1} の各実例は独立して、水素、任意選択で置換アルキル、任意選択で置換アルケニル、任意選択で置換アルキニル、任意選択で置換カルボシクリル、任意選択で置換ヘテロシクリル、任意選択で置換アリール、任意選択で置換ヘテロアリール、酸素原子と結合した場合の酸素保護基、硫黄原子と結合した場合の硫黄保護基、窒素原子と結合した場合の窒素保護基、あるいは2つの R^{A1} 基が連結され、任意選択で置換複素環または任意選択で置換ヘテロアリール環を形成し、

40

あるいは R^1 の少なくとも1つの実例は、以下の式の基であり、

【化 3 3】



式中、 L は、任意選択で置換アルキレン、任意選択で置換アルケニレン、任意選択で置換アルキニレン、任意選択で置換ヘテロアルキレン、任意選択で置換ヘテロアルケニレン、任意選択で置換ヘテロアルキニレン、任意選択で置換カルボシクリレン、任意選択で置

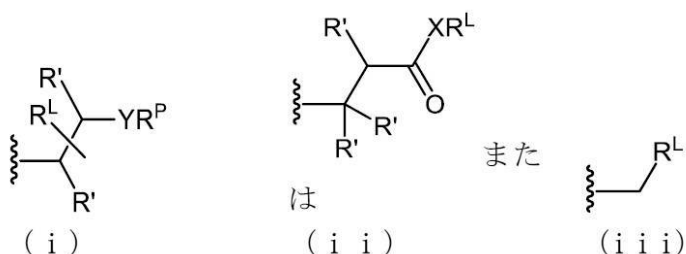
50

換ヘテロシクリレン、任意選択で置換アリーレン、または任意選択で置換ヘテロアリーレンであり、

R^6 及び R^7 は各々独立して、水素、任意選択で置換アルキル、任意選択で置換アルケニル、任意選択で置換アルキニル、任意選択で置換カルボシクリル、任意選択で置換ヘテロシクリル、任意選択で置換アリール、任意選択で置換ヘテロアリール、及び窒素保護基からなる群から選択され、

R^2 の各実例は独立して、水素、任意選択で置換アルキル、任意選択で置換アルケニル、任意選択で置換アルキニル、任意選択で置換カルボシクリル、任意選択で置換ヘテロシクリル、任意選択で置換アリール、任意選択で置換ヘテロアリール、窒素保護基、または式 (i)、(ii)、もしくは (iii) の基であり、

式 (i)、(ii)、及び (iii) は、以下のとおりであり、
【化 34】



式中、

R' の各実例は独立して、水素または任意選択で置換アルキルであり、

X は、 O 、 S 、 NR^X であり、 R^X は、水素、任意選択で置換アルキル、任意選択で置換アルケニル、任意選択で置換アルキニル、任意選択で置換カルボシクリル、任意選択で置換ヘテロシクリル、任意選択で置換アリール、任意選択で置換ヘテロアリール、または窒素保護基であり、

Y は、 O 、 S 、 NR^Y であり、 R^Y は、水素、任意選択で置換アルキル、任意選択で置換アルケニル、任意選択で置換アルキニル、任意選択で置換カルボシクリル、任意選択で置換ヘテロシクリル、任意選択で置換アリール、任意選択で置換ヘテロアリール、または窒素保護基であり、

R^P は、水素、任意選択で置換アルキル、任意選択で置換アルケニル、任意選択で置換アルキニル、任意選択で置換カルボシクリル、任意選択で置換ヘテロシクリル、任意選択で置換アリール、任意選択で置換ヘテロアリール、酸素原子と結合した場合は酸素保護基、硫黄原子と結合した場合は硫黄保護基、または窒素原子と結合した場合は窒素保護基であり、

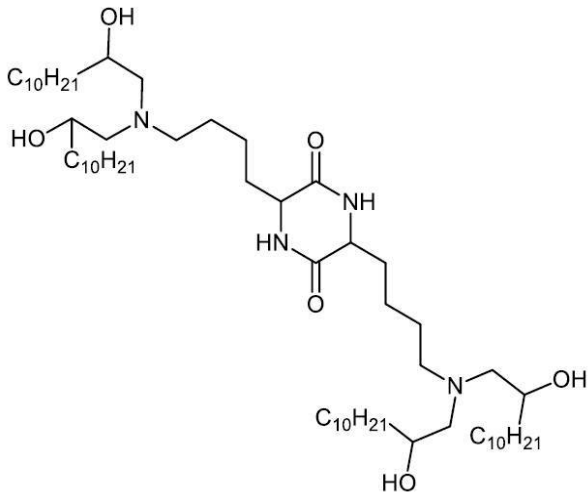
R^L は、任意選択で置換 C_{1-50} アルキル、任意選択で置換 C_{2-50} アルケニル、任意選択で置換 C_{2-50} アルキニル、任意選択で置換ヘテロ C_{1-50} アルキル、任意選択で置換ヘテロ C_{2-50} アルケニル、任意選択で置換ヘテロ C_{2-50} アルキニル、またはポリマーであり、

ただし、 R^Q 、 R^2 、 R^6 、または R^7 の少なくとも 1 つの実例は、式 (i)、(ii)、または (iii) の基である。

【0736】

ある特定の実施形態では、アミノ酸脂質、ペプチド脂質、またはポリペプチド脂質は、以下の式を有する：

【化 3 5】



(c K K - E 1 2)

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物は、脂質ナノ粒子を含む C 1 2 - 2 0 0 で製剤化することができる。いくつかの実施形態では、C 1 2 - 2 0 0 は、全組成物の約 1. 0 % ~ 約 6 0. 0 %、約 1 0. 0 % ~ 4 0. 0 %、または約 2 0. 0 % ~ 約 5 0. 0 % のモルパーセントで存在する。いくつかの実施形態では、組成物は、全組成物の約 5. 0 モル %、約 7. 5 モル %、約 1 0. 0 モル %、約 1 2. 5 モル %、約 1 5. 0 モル %、約 1 7. 5 モル %、約 2 0. 0 モル %、約 2 0. 5 モル %、約 2 1. 0 モル %、約 2 1. 5 モル %、約 2 2. 0 モル %、約 2 2. 5 モル %、約 2 3. 0 モル %、約 2 3. 5 モル %、約 2 4. 0 モル %、約 2 4. 5 モル %、約 2 5. 0 モル %、約 2 5. 5 モル %、約 2 6. 0 モル %、約 2 6. 5 モル %、約 2 7. 0 モル %、約 2 7. 5 モル %、約 2 8. 0 モル %、約 2 8. 5 モル %、約 2 9. 0 モル %、約 2 9. 5 モル %、約 3 0. 0 モル %、約 3 0. 5 モル %、約 3 1. 0 モル %、約 3 1. 5 モル %、約 3 2. 0 モル %、約 3 2. 5 モル %、約 3 3. 0 モル %、約 3 3. 5 モル %、約 3 4. 0 モル %、約 3 4. 5 モル %、約 3 5. 0 モル %、約 3 5. 5 モル %、約 3 6. 0 モル %、約 3 6. 5 モル %、約 3 7. 0 モル %、約 3 7. 5 モル %、約 3 8. 0 モル %、約 3 8. 5 モル %、約 3 9. 0 モル %、約 3 9. 5 モル %、約 4 0. 0 モル %、約 4 0. 5 モル %、約 4 1. 0 モル %、約 4 1. 5 モル %、約 4 2. 0 モル %、約 4 2. 5 モル %、約 4 3. 0 モル %、約 4 3. 5 モル %、約 4 4. 0 モル %、約 4 4. 5 モル %、約 4 5. 0 モル %、約 4 5. 5 モル %、約 4 6. 0 モル %、約 4 6. 5 モル %、約 4 7. 0 モル %、約 4 7. 5 モル %、約 4 8. 0 モル %、約 4 8. 5 モル %、約 4 9. 0 モル %、約 4 9. 5 モル %、約 5 0. 0 モル %、約 5 0. 5 モル %、約 5 1. 0 モル %、約 5 2. 0 モル %、約 5 3. 0 モル %、約 5 4. 0 モル %、約 5 5. 0 モル %、約 5 6. 0 モル %、約 5 7. 0 モル %、約 5 8. 0 モル %、約 5 9. 0 モル %、または約 6 0. 0 モル % の濃度で C 1 2 - 2 0 0 を含む。特定の

【0 7 3 7】

いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子はまた、中性脂質、両親媒性脂質、P E G 含有脂質、陰イオン性脂質、及びステロールを含むがこれらに限定されない、1 つ以上の補助脂質（本明細書では「共脂質」とも称される）を含み得る。

【0 7 3 8】

いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子は、1 つ以上の中性脂質をさらに含む。中性脂質は、存在する場合、生理学的 p H で非荷電または中性の双性イオン形態のいずれかで存在する任意の多くの脂質種であり得る。かかる脂質には、例えば、ジアシルホスファチジルコリン、ジアシルホスファチジルエタノールアミン、セラミド、スフィンゴミエリン、ジヒドロスフィンゴミエリン、セファリン、及びセレブロシドが含まれる。いくつかの実施形態では、中性脂質成分は、2 つのアシル基（例えば、ジアシルホスファチジルコリン及びジアシルホスファチジルエタノールアミン）を有する脂質である。いくつかの実施形

態では、中性脂質は、 C_{10} から C_{20} の範囲（境界値を含む）の炭素鎖長を有する飽和脂肪酸を含み、いくつかの実施形態では、中性脂質は、 C_{10} から C_{20} の範囲（境界値を含む）の炭素鎖長を有するモノ不飽和またはジ不飽和脂肪酸を含む。好適な中性脂質には、これらに限定されないが、DPPC（ジパルミトイルホスファチジルコリン）、POPC（パルミトイル-オレオイルホスファチジルコリン）、DOPE（1, 2-ジオレオイル-sn-グリセロール-3-ホスホエタノールアミン）、DSPC（ジステロイルホスファチジルコリン）、エッグL- α -ホスファチジルコリン（EPC）；1, 2-ジパルミトイル-sn-グリセロール-3-ホスホエタノールアミン（DPPE）；及びSM（スフィンゴミエリン）が含まれる。いくつかの実施形態では、中性脂質は、DSPC（ジステロイルホスファチジルコリン）である。いくつかの実施形態では、組成物は、全組成物の約 10%～約 20%、または約 5%～約 10% モル%のDSPCを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、全組成物の約 1%、1.5%、約 2%、約 2.5%、約 3%、約 3.5%、約 4%、約 4.5%、約 5%、約 5.5%、約 6%、約 6.5%、約 7%、約 7.5%、約 8%、約 8.5%、約 9%、約 9.5%、約 10%、約 10.5%、約 11%、約 11.5%、約 12%、約 12.5%、約 13%、約 13.5%、約 14%、約 14.5%、約 15%、約 15.5%、約 16%、約 16.5%、約 17%、約 17.5%、約 18%、約 18.5%、約 19%、約 19.5%、または約 20% モル%のDSPCを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約 10% モル%のDSPCを含む。

【0739】

いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子は、1つ以上のアニオン性脂質をさらに含む。アニオン性脂質は、生理的 pH で正味の負電荷を帯びる脂質である。アニオン性脂質は、カチオン性脂質と組み合わせて使用すると、脂質粒子の全体的な表面電荷を低減し、及び/または脂質構造の pH 依存性破壊を導入し、脂質粒子（例えば、siRNA 分子）に製剤化された治療薬の放出を促進する。アニオン性脂質には、これらに限定されないが、脂肪酸（例えば、オレイン、リノール、リノレン）；ヘミコハク酸コレステリル（CHEMS）；1, 2-ジオ-0-テトラデシル-sn-グリセロール-3-ホスホ-（1'-rac-グリセロール）（ジエテルPG）；1, 2-ジミリストイル-sn-グリセロール-3-ホスホ-（1'-rac-グリセロール）（ナトリウム塩）；1, 2-ジミリストイル-sn-グリセロール-3-ホスホ-L-セリン（ナトリウム塩）；1-ヘキサデカノイル、2-（9Z, 12Z）-オクタデカジエノイル-sn-グリセロール-3-ホスフェート；1, 2-ジオレオイル-sn-グリセロール-3-[ホスホ-rac-（1-グリセロール）]（DOPG）；ジオレオイルホスファチジン酸（DOPA）；1, 2-ジオレオイル-sn-グリセロール-3-ホスホ-L-セリン（DOPS）；及びその誘導体が含まれる。好適なアニオン性脂質の他の例には、これらに限定されないが、脂肪酸、例えば、オレイン、リノール、及びリノレン酸、ならびにコレステリルヘミコハク酸塩が含まれる。かかる脂質は、リポソーム表面にリガンドを付着させるなどの様々な目的のために、単独でまたは組み合わせて使用することができる。

【0740】

脂質ナノ粒子はまた、凝集を低減することができる1つ以上の脂質を含むことができる。製剤中の粒子の凝集を低減する脂質の例には、PEG 脂質（例えば、DMG-PEG（1, 2-ジミリストイル-sn-グリセロール、メトキシポリエチレングリコール-PEG）、DMA-PEG（ポリ（エチレングリコール）-ジメタクリレート-PEG）、及びDMPE-PEG 550（1, 2-ジミリストイル-sn-グリセロール-3-ホスホエタノールアミン-N-[メトキシ（ポリエチレングリコール）-550]）、PEG）、モノシアロガングリオシドGm1、及びポリアミドオリゴマー（PAO）、米国特許第6, 320, 017号に記載されるものが含まれる。脂質ナノ粒子は、本明細書で教示される製剤のいずれかにおいてDMPE-PEG 2000で置換され得るDMPE-PEG 20

00またはDMG-PEGを含むことができる。他の好適なPEG脂質には、これらに限定されないが、PEG修飾ホスファチジルエタノールアミン及びホスファチジン酸、PEG-セラミド複合体（例えば、PEG-CerC₁₄またはPEG-CerC₂₀）（米国特許第5,820,873号に記載されるものなど）、PEG修飾ジアルキルアミン及びPEG修飾1,2-ジアシルオキシプロパン-3-アミン、PEG修飾ジアルグリセロール及びジアルグリセロール、mPEG（mw2000）-ジアステアロイルホスファチジルエタノールアミン（PEG-DSPE）が含まれる。

【0741】

いくつかの実施形態では、凝集を低減することができる脂質は、DMPE-PEG2000またはDMG-PEG（1,2-ジミリスチル-sn-グリセロール、メトキシポリエチレングリコール、PEG）である。いくつかの実施形態では、組成物は、約0.1モル%～約5.0モル%のDMPE-PEG2000もしくはDMG-PEG（すなわち、約0.1%～約5.0%のDMPE-PEG2000または0.1%～約5.0%のDMG-PEG）、または約0.5モル%～2.0モル%のDMPE-PEG2000もしくはDMG-PEGを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、全組成物中に約0.1モル%、約0.2モル%、約0.3モル%、約0.4モル%、約0.5モル%、約0.6モル%、約0.7モル%、約0.8モル%、約0.9モル%、約1.0モル%、約1.1モル%、約1.2モル%、約1.3モル%、約1.4モル%、約1.5モル%、約1.6モル%、約1.7モル%、約1.8モル%、約1.9モル%、約2.0モル%、約2.1モル%、約2.2モル%、約2.3モル%、約2.4モル%、約2.5モル%、約2.6モル%、約2.7モル%、約2.8モル%、約2.9モル%、約3.0モル%、約3.1モル%、約3.2モル%、約3.3モル%、約3.4モル%、約3.5モル%、約3.6モル%、約3.7モル%、約3.8モル%、約3.9モル%、約4.0モル%、約4.1モル%、約4.2モル%、約4.3モル%、約4.4モル%、約4.5モル%、約4.6モル%、約4.7モル%、約4.8モル%、約4.9モル%、または約5.0モル%のDMPE-PEG2000またはDMG-PEGを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約1.5モル%のDMPE-PEG2000またはDMG-PEGを含む。

【0742】

いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子は、ステロールをさらに含む。いくつかの実施形態では、ステロールは、コレステロールである。いくつかの実施形態では、組成物は、約10.0モル%～約50.0モル%のコレステロール、または約15.0モル%～約40.0モル%のコレステロールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約10.0モル%、約11.0モル%、約11.5モル%、約12.0モル%、約12.5モル%、約13.0モル%、約13.5モル%、約14.0モル%、約14.5モル%、約15.0モル%、約15.5モル%、約16.0モル%、約16.5モル%、約17.0モル%、約17.5モル%、約18.0モル%、約18.5モル%、約19.0モル%、約19.5モル%、約20.0モル%、約20.5モル%、約21.0モル%、約21.5モル%、約22.0モル%、約22.5モル%、約23.0モル%、約23.5モル%、約24.0モル%、約24.5モル%、約25.0モル%、約25.5モル%、約26.0モル%、約26.5モル%、約27.0モル%、約27.5モル%、約28.0モル%、約28.5モル%、約29.0モル%、約29.5モル%、約30.0モル%、約30.5モル%、約31.0モル%、約31.5モル%、約32.0モル%、約32.5モル%、約33.0モル%、約33.5モル%、約34.0モル%、約34.5モル%、約35.0モル%、約35.5モル%、約36.0モル%、約36.5モル%、約37.0モル%、約37.5モル%、約38.0モル%、約38.5モル%、約39.0モル%、約39.5モル%、または約40.0モル%のコレステロールを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約38.5モル%のコレステロールを含む。

【0743】

LNP製剤中のPEGの比率は、増加または低減させることができ、及び／またはPEG脂質の炭素鎖長をC14からC18に修飾して、LNP製剤の薬物動態及び／または生

10

20

30

40

50

体内分布を改変することができる。

【0744】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される脂質ナノ粒子は、脂質ナノ粒子及び／またはそのカプセル化された組成物（例えば、遺伝子サイレンシング剤、siRNA分子、ペプチドなど）の細胞取り込みまたは細胞質ゾル分布を増強することができる1つ以上の化合物をさらに含む。細胞取り込みを増強することができる化合物は、レボドパ、塩酸ナファゾリン、アセトヘキサミド、ニコロサミド、ジプロフィリン、及びイソキシカム、またはそれらの組み合わせが含まれ得る。細胞質ゾル分布を増強することができる化合物は、アザグアニン-8、酢酸イソフルプレドン、クロロキン、トリメトベンズアミド、塩酸塩、イソクスプリン塩酸塩、及びジフェマニル硫酸メチル、またはそれらの組み合わせを含み得る。

10

【0745】

いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子は、本明細書に記載される少なくとも1つのバイオマーカーのmRNA転写産物と十分に相補的なsiRNA分子など、本発明に包括される1つ以上の薬剤をカプセル化する脂質二重層を含む。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子は、細胞への取り込みを促進するように製剤化される。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子は、単球、樹状細胞、及び／またはマクロファージへの取り込みを促進するように製剤化される。

【0746】

脂質ナノ粒子は、いくつかの態様において、追加の薬剤をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子は、1つ以上の抗酸化剤をさらに含む。特定の理論に拘束されることを望まないが、抗酸化剤は、脂質ナノ粒子を安定化し、脂質ナノ粒子にカプセル化されたカチオン性脂質及び／または活性剤の分解を防止、減少、及び／または阻害するのを助けることができる。いくつかの実施形態では、抗酸化剤は、親水性抗酸化剤、親油性抗酸化剤、金属キレート剤、一次抗酸化剤、二次抗酸化剤、またはそれらの塩もしくは混合物である。いくつかの実施形態では、抗酸化剤は、EDTAまたはその塩を含む。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子は、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、またはそれ以上の追加の抗酸化剤（例えば、一次抗酸化剤、二次抗酸化剤、または他の金属キレート剤）と組み合わせたEDTAをさらに含む。抗酸化剤の例には、これらに限定されないが、親水性抗酸化剤、親油性抗酸化剤、及びそれらの混合物が含まれる。親水性抗酸化剤の非限定的な例には、キレート剤（例えば、金属キレート剤）例えば、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）、クエン酸、エチレングリコール四酢酸（EGTA）、1, 2-ビス（o-アミノフェノキシ）エタン-N, N, N', N'-四酢酸（BAPTA）、ジエチレントリアミン五酢酸（DTPA）、2, 3-ジメルカプト-1-プロパンスルホン酸（DMPS）、ジメルカプトコハク酸（DMSA）、c c-リポ酸、サリチルアルデヒドイソニコチノイルヒドラゾン（SIR）、ヘキシルチオエチルアミン塩酸塩（HTA）、デスフェリオキサミン、それらの塩、及びそれらの混合物が含まれる。追加の親水性抗酸化剤には、アスコルビン酸、システイン、グルタチオン、ジヒドロリポ酸、2-メルカプトエタンスルホン酸、2-メルカプトベンズイミダゾールスルホン酸、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸、二亜硫酸ナトリウム、それらの塩、及びそれらの混合物が含まれる。親油性抗酸化剤の非限定的な例には、ビタミンE異性体、例えば、 α -、 β -、 γ -、及び δ -トコフェロール、ならびに α -、 β -、 γ -、及び δ -トコトリエノール；ポリフェノール、例えば、2-tert-ブチル-4-メチルフェノール、2-tert-ブチル-5-メチルフェノール、及び2-tert-ブチル-6-メチルフェノール；ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）（例えば、2-テリーブチル-4-ヒドロキシアニソール及び3-tert-ブチル-4-ヒドロキシアニソール）；ブチルヒドロキシトルエン（BHT）；tert-ブチルヒドロキノン（TBHQ）；パルミチン酸アスコルビル；rc-没食子酸プロピル；それらの塩；及びそれらの混合物が含まれる。

20

30

40

【0747】

50

いくつかの実施形態では、1つ以上の薬剤（例えば、遺伝子サイレンシング剤、siRNA分子、ペプチド）の送達のために製剤化される脂質系粒子は、脂質ベクター、リポソーム、リポプレックス、脂質ナノ粒子、及びミセルから選択される。いくつかの実施形態では、脂質系粒子は、pH感受性ナノ粒子である。かかるpH感受性ナノ粒子（PNSDS）は、酸に不安定なアセタールリンカーを介してマルチアームポリ（エチレングリコール）担体と化学的に架橋されたsiRNAを含む正電荷のないナノ担体であり、siRNA分子の送達に有益であり得る（Tang et al., *SiRNA Crosslinked Nanoparticles for the Treatment of Inflammation-induced Liver Injury*, *Advanced Science*, 2016, 4(2), e1600228）。

10

【0748】

いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子は、1つ以上のC12-200アミノアルコール脂質をさらに含む。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子は、約40.0モル%～約50.0モル%のC12-200を含む。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子は、約5.0モル%～約10.0モル%のDSPCを含む。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子は、約1.0モル%～約2.0モル%のDMG-PEGを含む。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子は、約20.0モル%～約40.0モル%のコレステロールを含む。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子は、50モル%のC12-200、10.0モル%のDSPC、1.5モル%のDMG-PEG、及び38.5モル%のコレステロールを含む。

20

【0749】

いくつかの実施形態では、製剤内の総脂質モルに対する総siRNA分子モルは、約1:5～約1:20の範囲である。いくつかの実施形態では、総脂質モルに対する総siRNA分子モルは、約1:5、約1:6、約1:7、約1:8、約1:9、約1:10、約1:11、約1:12、約1:13、約1:14、約1:15、約1:16、約1:17、約1:18、約1:18、約1:19、または約1:20である。いくつかの実施形態では、総脂質モルに対する総siRNA分子モルは、約1:9である。

【0750】

いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子（LNP）は、Semple et al. (2010) *Nat. Biotechnol.* 28172-28176で以前に記載されるように、自発性の小胞形成製剤手順を使用して、siRNAなどの薬剤をカプセル化するように製剤化される。

30

【0751】

いくつかの実施形態では、本発明に包括される1つ以上の薬剤、例えば、製剤中の本明細書に記載される少なくとも1つのバイオマーカーのmRNA転写産物と十分に相補的であるsiRNA分子の総濃度は、約0.001mg/ml～約100mg/ml、約0.01mg/ml～約10mg/ml、または約0.1mg/ml～約20mg/mlである。いくつかの実施形態では、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、または6つ全てのsiRNA分子の総濃度は、約0.001mg/ml～約100mg/ml、約0.01mg/ml～約10mg/ml、または約0.1mg/ml～約20mg/mlである。

40

【0752】

いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子（LNP）は、約40～約200nm、または約50nm～約100nmのサイズ範囲である。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子は、約40nm、約45nm、約50nm、約55nm、約60nm、約65nm、約70nm、約75nm、約80nm、約85nm、約90nm、約95nm、約100nm、約110nm、約120nm、約130nm、約140nm、約150nm、約160nm、約170nm、約180nm、または約200nmのサイズである。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子は、約80nmのサイズである。

【0753】

50

本発明によれば、本明細書に記載される製剤は、安定性である。本明細書で使用される「安定性」という用語は、患者への投与に好適な状況または状態に留まることを意味する。いくつかの実施形態では、製剤は、実質的に純粋である。本明細書で使用される場合、「実質的に純粋」とは、活性成分（例えば、本明細書に記載される少なくとも1つのバイオマーカーのmRNA転写産物と十分に相補的なsiRNA分子）が製剤中に存在する主要な種であることを意味する。いくつかの実施形態では、実質的に純粋な組成物は、高分子種（例えば、活性剤、遺伝子サイレンシング剤、siRNA分子、追加の薬剤（例えば、抗酸化剤））からなる80%を超える組成物を含む。いくつかの実施形態では、実質的に純粋な組成物は、高分子種からなる85%、90%、95%、96%、97%、98%、または99%を超える組成物を含む。いくつかの実施形態において、1つ以上の活性剤は、本質的に均一になるまで精製され（すなわち、従来の検出方法によって、組成物中に汚染種を検出することができない）、組成物は、単一の巨大分子種から本質的になる。

10

【0754】

他のナノ粒子は、本明細書に記載される薬剤及び組成物の送達ビヒクルとして使用することができる。いくつかの実施形態では、ナノ粒子は、化学的及び／または酵素的に修飾されたりポタンパク質（例えば、米国特許公開第2011/0256224号に記載されるアポリポタンパク質）を含む。いくつかの実施形態では、ナノ粒子は、HDL、HDL様リポタンパク質粒子、または合成HDL様粒子などの他のリポタンパク質系ナノ粒子を含む（例えば、米国特許公開第2009/0110739号；及び米国特許第7,824,709号を参照されたい）。

20

【0755】

いくつかの実施形態では、マクロファージを標的とする送達が増強したナノ粒子は、本明細書に記載される組成物をカプセル化するために使用される。いくつかの実施形態では、ナノ粒子は、1,3-D-グルカンを含むGPナノ粒子（Soto et al. (2012) J. Drug. Deliv. 143524）、またはマンノシル化キットサン（MCS）ナノ粒子（Peng et al. (2015) J. Nanosci. Nanotechnol. 15:2619-2627）である。

【0756】

ナノ粒子製剤は、炭水化物担体を含む炭水化物ナノ粒子であり得る。非限定的な例として、炭水化物担体には、これらに限定されないが、無水物で修飾されたフィトグリコーゲンまたはグリコーゲン型物質、コハク酸植物グリコーゲンオクテニル、フィトグリコーゲンベーターデキストリン、無水物で修飾されたフィトグリコーゲンベーターデキストリン（例えば、PCT公開第WO2012/109121号を参照されたい）。

30

【0757】

いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子は、脂質ナノ粒子が粘膜バリアを貫通できるように、粒子の表面特性を改変するように操作することができる。粘液は、これらに限定されないが、口腔（例えば、頬及び食道膜及び舌組織）、眼、胃腸（例えば、胃、小腸、大腸、結腸、直腸）、鼻、呼吸器（例えば、鼻、咽頭、気管、気管支膜）、生殖器（例えば、膣、頸部、尿道膜）などの粘膜組織に位置する。より高い薬物カプセル化効率及び広範囲の薬物の持続的送達を提供する能力のために好ましい10~200nmより大きいナノ粒子は、粘膜バリアを通して急速に拡散するには大きすぎると考えられてきた。粘液は継続的に分泌、排出、廃棄、消化、リサイクルされるため、捕捉された粒子のほとんどは数秒または数時間以内に粘膜組織から除去され得る。低分子量ポリエチレングリコール（PEG）で高密度に被覆されている高分子ポリマーナノ粒子（直径200nm~500nm）は、水に拡散する同じ粒子よりもわずか4~6倍低い粘液を通して拡散した（Lai et al. (2007) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 104:1482-1487、Lai et al. (2009) Adv Drug Deliv Rev. 61:158-171）。ナノ粒子の輸送は、光退色後蛍光回復法（FRAP）及び高解像度の複数粒子追跡（MPT）を含むがこれらに限定されない浸透速度及び／または蛍光顕微鏡技術を使用して決定され得る。非限定的な例として、粘膜バリアを貫

40

50

通することができる組成物は、米国特許第 8, 241, 670 号に記載されるように作製することができる。

【0758】

粘液を浸透するように設計された脂質ナノ粒子は、ポリマー材料（すなわち、ポリマーコア）及び／またはポリマー-ビタミン複合体及び／またはトリブロックコポリマーを含むことができる。高分子材料は、これらに限定されないが、ポリアミン、ポリエーテル、ポリアミド、ポリエステル、ポリカルバメート、ポリ尿素、ポリカーボネート、ポリ（スチレン）、ポリイミド、ポリスルホン、ポリウレタン、ポリアセチレン、ポリエチレン、ポリエチレンイミン、ポリイソシアネート、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、ポリアクリロニトリル、及びポリアリレートを含むことができる。ポリマー材料は、生分解性及び／または生体適合性であり得る。高分子材料はさらに照射することができる。非限定的な例として、ポリマー材料は、ガンマ線照射することができる（例えば、PCT 公開第 WO 2012/082165 を参照されたい）。特定のポリマーの非限定的な例には、ポリ（カプロラクトン）（PCL）、エチレン酢酸ビニルポリマー（EVA）、ポリ（乳酸）（PLA）、ポリ（L-乳酸）（PLLA）、ポリ（グリコール酸）（PGA）、ポリ（乳酸-c-グリコール酸）（PLGA）、ポリ（L-乳酸-c-グリコール酸）（PLLGA）、ポリ（D, L-ラクチド）（PDLA）、ポリ（L-ラクチド）（PLLA）、ポリ（D, L-ラクチド-c-カプロラクトン）、ポリ（D, L-ラクチド-c-カプロラクトン-c-グリコリド）、ポリ（D, L-ラクチド-c-PEO-c-PEO-D, L-ラクチド）、ポリ（D, L-ラクチド-c-PEO-c-PEO-D, L-ラクチド）、ポリアルキルシアノアクラレート、ポリウレタン、ポリ-L-リジン（PLL）、ヒドロキシプロピルメタクリレート（HPMA）、ポリエチレングリコール、ポリ-L-グルタミン酸、ポリ（ヒドロキシ酸）、ポリ無水物、ポリオルトエステル、ポリ（エステルアミド）、ポリアミド、ポリ（エステルエーテル）、ポリカーボネート、ポリエチレンやポリプロピレンなどのポリアルキレン、ポリ（エチレングリコール）（PEG）などのポリアルキレングリコール、ポリアルキレンオキシド（PEO）、ポリ（エチレンテレフタレート）などのポリアルキレンテレフタレート、ポリビニルアルコール（PVA）、ポリビニルエーテル、ポリ（酢酸ビニル）などのポリ酢酸エステル、ポリ（塩化ビニル）（PVC）などのポリ塩化ビニル、ポリビニルピロリドン、ポリシロキサン、ポリスチレン（PS）、ポリウレタン、アルキルセルロースなどの誘導体化セルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、セルロースエーテル、セルロースエステル、ニトロセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリ（メチル（メタ）アクリレート）（PMMA）、ポリ（エチル（メタ）アクリレート）、ポリ（ブチル（メタ）アクリレート）、ポリ（イソブチル（メタ）アクリレート）、ポリ（ヘキシル（メタ）アクリレート）、ポリ（イソデシル（メタ）アクリレート）、ポリ（ラウリル（メタ）アクリレート）、ポリ（フェニル（メタ）アクリレート）、ポリ（メチルアクリレート）、ポリ（イソプロピルアクリレート）、ポリ（イソブチルアクリレート）、ポリ（オクタデシルアクリレート）などのアクリル酸のポリマー、ならびにそれらのコポリマー及び混合物、ポリジオキサノン及びそのコポリマー、ポリヒドロキシアルカノエート、ポリプロピレンフマレート、ポリオキシメチレン、ポロキサマー、ポリ（オルト）エステル、ポリ（酪酸）、ポリ（吉草酸）、ポリ（ラクチド-コ-カプロラクトン）、ならびに炭酸トリメチレン、ポリビニルピロリドンが含まれる。脂質ナノ粒子は、これらに限定されないが、ブロックコポリマー、及び（ポリ（エチレングリコール））-（ポリ（プロピレンオキシド））-（ポリ（エチレングリコール））トリブロックコポリマーなどのコポリマーで被覆または結合することができる（例えば、米国特許公開第 2012/0121718 号、及び同第 2010/0003337 号、ならびに米国特許第 8, 263, 665 を参照されたい）。コポリマーは、一般に安全と見なされている（GRAS）ポリマーであり得、脂質ナノ粒子の形成は、新しい化学物質が作製されないような方法で行うことができる。例えば、脂質ナノ粒子は、PLGA ナノ粒子を被覆するポロキサマーを含むことができ、新しい化学物質を形成することなく、ヒトの粘液に急速に浸透することができる（Yang

10

20

30

40

50

et al. (2011) Angew. Chem. Int. Ed. 50:2597-2600)。

【0759】

例えば、本発明に包括されるLNPは、PLGA-PEGブロックコポリマー（例えば、米国特許公開第2012/0004293号及び米国特許第8,236,330号を参照されたい）、PEG及びPLAまたはPEG及びPLGAのジブロックコポリマー（例えば、米国特許第8,246,968号を参照されたい）、マルチブロックコポリマー（例えば、米国特許第8,263,665号及び同第8,287,910号）、非高分子ミセル及びブロックコポリマーを含むポリイオン複合体（例えば、米国特許公開第2012/00768号を参照されたい）、またはこれらに限定されないが、ポリリジン、ポリエチレンイミン、ポリ（アミドアミン）デンドリマー、ポリ（ペーターアミノエステル）などのアミン含有ポリマー（例えば、米国特許第8,287,849号を参照されたい）を含むことができる。

10

【0760】

本発明に包括されるLNPは、アクリルポリマーなどの1つ以上の他のポリマーを含むことができる。アクリルポリマーは、これらに限定されないが、アクリル酸、メタクリル酸及びメタクリル酸コポリマー、メタクリル酸メチルコポリマー、エトキシエチルメタクリレート、シアノエチルメタクリレート、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、ポリ（アクリル酸）、ポリ（メタクリル酸）、ポリシアノアクリレート、ならびにそれらの組み合わせを含むことができる。

20

【0761】

本発明に包括されるLNPは、ポリカチオン性側鎖が含まれ得る1つ以上の分解性ポリエステルを含むことができる。分解性ポリエステルには、これらに限定されないが、ポリ（セリンエステル）、ポリ（L-ラクチド-co-L-リジン）、ポリ（4-ヒドロキシ-L-プロリンエステル）、及びそれらの組み合わせが含まれる。別の実施形態では、分解性ポリエステルは、PEG化されたポリマーを形成するためのPEG複合体を含むことができる。LNPは、少なくとも1つの標的化リガンドをさらに含むことができる。標的化リガンドは、モノクローナル抗体などであるがこれに限定されない、当技術分野で即知である任意のリガンドであり得る（Kirpotin et al. (2006) Cancer Res. 66:6732-6740）。

30

【0762】

いくつかの実施形態では、本発明に包括される組成物は、固体脂質ナノ粒子として製剤化することができる。固体脂質ナノ粒子（SLN）は、平均直径が10~1000nmの球形であり得る。SLNは、親油性分子を可溶化し、界面活性剤及び／または乳化剤で安定化できる固体脂質コアマトリックスを保有する。さらなる実施形態では、脂質ナノ粒子は、自己組織化脂質ポリマーナノ粒子であり得る（例えば、Zhang et al (2008) ACS Nano 2:1696-1702を参照されたい）。

【0763】

いくつかの実施形態では、本発明に包括される薬剤は、ナノ粒子または急速に排除されるナノ粒子にカプセル化されるような徐放性製剤であり得、ナノ粒子または急速に排除されるナノ粒子は、本明細書に記載される及び／または当技術分野で即知であるポリマー、ヒドロゲル、及び／または外科用シーラントにカプセル化され得る。非限定的な例として、ポリマー、ヒドロゲル、または外科用シーラントは、PLGA、エチレン酢酸ビニル（EVAc）、ポロキサマー、GELSITE（登録商標）（Nanotherapeutics, Inc. Alachua, FL）、HYLENEX（登録商標）（Halozyme Therapeutics, San Diego CA）、フィブリノーゲンポリマーなどの外科用シーラント（Ethicon Inc. Cornelia, GA）、TISSELL（登録商標）（Baxter International, Inc Deerfield, IL）、PEG系シーラント、及びCOSEAL（登録商標）（Baxter International, Inc Deerfield, IL）であり得る

40

50

。別の実施形態では、ナノ粒子は、対象に注入されたときにゲルを形成することができる当技術分野で即知である任意のポリマーにカプセル化することができる。非限定的な例として、ナノ粒子は、生分解性であり得るポリマーマトリックスにカプセル化することができる。

【0764】

いくつかの実施形態では、本発明に包括される組成物は、制御性放出ナノ粒子として製剤化することができる。一例では、制御性放出及び／または標的化送達のためのナノ粒子製剤は、少なくとも1つの制御性放出コーティングをさらに含むことができる。制御性コーティングには、これらに限定されないが、OPADRY（登録商標）、ポリビニルピロリドン／酢酸ビニルコポリマー、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、EUDRAGIT RL（登録商標）、EUDRAGIT RS（登録商標）、及びエチルセルロース水性分散液などのセルロース誘導体（AQUACOAT（登録商標）及びSURELEASE（登録商標））が含まれる。別の例では、制御性放出及び／または標的化送達製剤は、ポリカチオン性側鎖を含み得る少なくとも1つの分解性ポリエステルを含むことができる。分解性ポリエステルには、これらに限定されないが、ポリ（セリンエステル）、ポリ（L-ラクチド-co-L-リジン）、ポリ（4-ヒドロキシ-L-プロリンエステル）、及びそれらの組み合わせが含まれる。

【0765】

別の実施形態では、分解性ポリエステルは、PEG化されたポリマーを形成するためのPEG複合体を含むことができる。

【0766】

いくつかの実施形態では、本発明に包括される組成物は、限定されないが、リポプレックス、例えば、ATUPLEX（商標）システム、DACCシステム、DBTCシステム、及びSilence Therapeutics（London, United Kingdom）からの他の複合リポプレックス技術、STEMGENT（登録商標）（Cambridge, MA）からのSTEMFECT（商標）、ならびにポリエチレンイミン（PEI）またはプロタミン系の標的化及び非標的化送達の治療剤として製剤化することができる（Aleku et al. (2008) Cancer Res. 68:9788-9798、Strumberg et al. (2012) Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. (2012) 50:76-78、Santel et al. (2006) Gene Ther. 13:1222-1234、Santel et al. (2006) Gene Ther. 13:1360-1370、Gutbier et al. (2010) Pulm. Pharmacol. Ther. 23:334-344、Kaufmann et al. (2010) Microvasc. Res. 80:286-293、Weide et al. (2009) J. Immunother. 32:498-507、Weide et al. (2008) J. Immunother. 31:180-188、Pascolo (2004) Exp. Opin. Biol. Ther. 4:1285-1294、Fotin-Mleczek et al. (2011) J. Immunother. 34:1-15、Song et al. (2005) Nature Biotechnol. 23:709-717、Peer et al. (2007) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 6:4095-4100、及びdeFougerolles (2008) Hum. Gene Ther. 19:125-132)。

【0767】

いくつかの実施形態では、本発明に包括される治療剤及び組成物は、合成ナノ担体にカプセル化され、連結され、及び／または関連付けられ得る。合成ナノ担体には、これらに限定されないが、国際公開第WO2010/005740号、同第WO2010/030763号、同第WO2012/13501号、同第WO2012/149252号、同第WO2012/149255号、同第WO2012/149259号、同第WO2012

／149265号、同第WO2012／149268号、同第WO2012／149282号、同第WO2012／149301号、同第WO2012／149393号、同第WO2012／149405号、同第WO2012／149411号、及び同第WO2012／149454号、ならびに米国特許公開第2011／0262491号、同第2010／0104645号、同第2010／0087337号、及び同第2012／0244222号に記載されるものが含まれる。別の実施形態では、合成ナノ担体制剤は、PCT公開第WO2011／072218号、及び米国特許第8,211,473号に記載される方法などによって凍結乾燥することができる。

【0768】

いくつかの実施形態では、合成ナノ担体は、本明細書に記載される複合体を放出するための反応性基を含むことができる（例えば、PCT公開第WO2012／0952552号、及び米国特許公開第2012／0171229号を参照されたい）。一実施形態では、合成ナノ担体は、標的放出のために製剤化することができる。一実施形態では、合成ナノ担体は、特定のpHで及び／または所望の時間間隔後に治療剤を放出するように製剤化される。非限定的な例として、合成ナノ粒子は、24時間後及び／または4.5のpHで複合体を放出するように製剤化することができる（例えば、PCT公開第WO2010／138193号、及び同第WO2010／138194号、ならびに米国特許公開第2011／0020388号、及び同第2011／0027217号に記載される）。いくつかの実施形態では、合成ナノ担体は、本明細書に記載される複合体の制御性及び／または徐放性放出のために製剤化することができる。非限定的な例として、徐放性放出のための合成ナノ担体は、本明細書に記載される及び／またはPCT公開第WO2010／138192号、及び米国特許公開第2010／0303850号に記載される、当技術分野で即知である方法によって製剤化することができる。

【0769】

いくつかの実施形態では、ナノ粒子は、経口投与のために最適化することができる。ナノ粒子は、キトサンまたはその誘導体などであるがこれらに限定されない、少なくとも1つのカチオン性生体高分子を含むことができる。非限定的な例として、ナノ粒子は、米国特許公開第2012／0282343号に記載される方法によって製剤化することができる。

【0770】

いくつかの実施形態では、本発明に包括される薬剤はまた、天然及び／または合成ポリマーを使用して製剤化することができる。薬物送達に使用できるポリマーの非限定的な例には、これらに限定されないが、MIRUS（登録商標）Bio（Madison, WI）及びRoche Madison（Madison, WI）からのDYNAMIC POLYCONJUGATE（登録商標）（Arrowhead Research Corp., Pasadena, CA）製剤、PHASERX（商標）ポリマー製剤、限定されないが、例えば、SMARTT POLYMER TECHNOLOGY（商標）（Seattle, WA）、DMRI／DOPE、ポロキサマー、Vical（San Diego, CA）からのVAXFECTIN（登録商標）アジュバント、キトサン、Calandro Pharmaceuticals（Pasadena, CA）からのシクロデキストリン、デンドリマー及びポリ（乳酸－c o o グリコール酸）（PLGA）ポリマー、RONDEL（商標）（RNA i／オリゴヌクレオチドナノ粒子送達）ポリマー（Arrowhead Research Corporation, Pasadena, CA）、ならびにpH応答性コブロックポリマー、限定されないが、例えば、PHASERX（商標）（Seattle, WA）が含まれる。例えば、本発明に包括される薬剤及び組成物は、ポリ（アルキレンイミン）、生分解性カチオン性リポポリマー、生分解性ブロックコポリマー、生分解性ポリマー、または生分解性ランダムコポリマー、生分解性ポリエステルブロックコポリマー、生分解性ポリエステルポリマー、生分解性ポリエステルランダムコポリマー、線状生分解性コポリマー、PAGA、生分解性架橋カチオン性マルチブロックコポリマー、またはそれらの組み合わせを含む薬学的化合物に製剤化することがで

きる。

【0771】

本発明で使用するポリマーは、ポリマーの表面への細菌などの望ましくない物質の付着を低減及び／または阻害するための処理を受けている可能性がある。ポリマーは、当技術分野で即知である及び／またはPCT公開第WO2011/50467号に記載される方法によって処理することができる。

【0772】

ナノ粒子は、1つ以上のポリマーを含むことができる。ポリマーは、本明細書で「PGA」と称されるグリコール酸単位、及び乳酸単位を含むホモポリマー、例えば、ポリ-L-乳酸、ポリ-D-乳酸、ポリ-D、L-乳酸、ポリ-L-ラクチド、ポリ-D-ラクチド、及びポリ-D、L-ラクチド、本明細書では総称して「PLA」と称され、及びカプロラクトン単位、例えば、ポリ(ε-カプロラクトン)、本明細書で総称して「PCL」と称され、乳酸及びグリコール酸単位を含むコポリマー、例えば、乳酸：グリコール酸の比率を特徴とするポリ(乳酸-co-グリコール酸)及びポリ(ラクチド-co-グリコリド)の様々な形態、本明細書では総称して「PLGA」と称され、及びポリアクリレート、ならびにそれらの誘導体のポリエステルの中の1つ以上を含むことができる。ε例示的なポリマーには、ポリエチレングリコール(PEG)及び前述のポリエステルのコポリマー、例えば、本明細書で総称して「PEG化ポリマー」と称される様々な形態のPLGA-PEGまたはPLA-PEGコポリマーも含まれる。特定の実施形態では、PEG領域は、ポリマーと共有結合して、切断可能なリンカーによって「PEG化ポリマー」を生成することができる。

【0773】

ナノ粒子は、1つ以上の親水性ポリマーを含むことができる。親水性ポリマーには、澱粉及び多糖類などのセルロース系ポリマー；親水性ポリペプチド；ポリ-L-グルタミン酸(PGS)、ガンマーポリグルタミン酸、ポリ-L-アスパラギン酸、ポリ-L-セリン、またはポリ-L-リジンなどのポリ(アミノ酸)；ポリエチレングリコール(PEG)、ポリプロピレングリコール(PPG)、及びポリ(エチレンオキシド)(PEO)などのポリアルキレングリコールならびにポリアルキレンオキシド；ポリ(オキシエチル化ポリオール)；ポリ(オレフィンアルコール)；ポリビニルピロリドン)；ポリ(ヒドロキシアルキルメタクリルアミド)；ポリ(ヒドロキシアルキルメタクリレート)；ポリ(糖類)；ポリ(ヒドロキシ酸)；ポリビニルアルコール)；ポリオキサゾリン；及びそのコポリマーが含まれる。

【0774】

ナノ粒子は、1つ以上の疎水性ポリマーを含むことができる。好適な疎水性ポリマーの例には、ポリ(乳酸)、ポリ(グリコール酸)、及びポリ(乳酸-co-グリコール酸)などのポリヒドロキシ酸；ポリ3-ヒドロキシブチレートまたはポリ4-ヒドロキシブチレートなどのポリヒドロキシアルファノエート；ポリカプロラクトン；ポリ(オルトエステル)；ポリ無水物；ポリ(ホスファゼン)；ポリ(ラクチド-co-ε-カプロラクトン)；チロシンポリカーボネートなどのポリカーボネート；ポリアミド(合成及び天然ポリアミドを含む)、ポリペプチド、及びポリ(アミノ酸)；ポリエステルアミド；ポリエステル；ポリ(ジオキサノン)；ポリ(アルキレンアルキレート)；疎水性ポリエーテル；ポリウレタン；ポリエーテルエステル；ポリアセタール；ポリシアノアクリレート；ポリアクリレート；ポリメチルメタクリレート；ポリシロキサン；ポリ(オキシエチレン)／ポリ(オキシプロピレン)コポリマー；ポリケタール；ポリリン酸；ポリヒドロキシ吉草酸；ポリアルキレンシュウ酸；コハク酸ポリアルキレン；ポリ(マレイン酸)、ならびにそれらのコポリマーが含まれる。

【0775】

特定の実施形態では、疎水性ポリマーは、脂肪族ポリエステルである。いくつかの実施形態では、疎水性ポリマーは、ポリ(乳酸)、ポリ(グリコール酸)、またはポリ(乳酸-co-グリコール酸)である。

10

20

30

40

50

【0776】

ナノ粒子は、1つ以上の両親媒性ポリマーを含み得る。両親媒性ポリマーは、疎水性ポリマーブロック及び親水性ポリマーブロックを含むポリマーであり得る。疎水性ポリマーブロックは、上記の疎水性ポリマーのうちの1つ以上、またはその誘導体もしくはコポリマーを含むことができる。親水性ポリマーブロックは、上記の親水性ポリマーのうちの1つ以上、またはその誘導体もしくはコポリマーを含むことができる。いくつかの実施形態では、両親媒性ポリマーは、疎水性ポリマーから形成された疎水性末端及び親水性ポリマーから形成された親水性末端を含むジブロックポリマーである。いくつかの実施形態では、部分は、疎水性末端、親水性末端、またはその両方に付着させることができる。粒子は、2つ以上の両親媒性ポリマーを含むことができる。

10

【0777】

ポリマーはまた、これらに限定されないが、ポリエテン、ポリエチレングリコール（PEG）、ポリ（1-リジン）（PLL）、PLLにグラフトされたPEG、カチオン性リポポリマー、生分解性カチオン性リポポリマー、ポリエチレンイミン（PEI）、架橋分枝ポリ（アルキレンイミン）、ポリアミン誘導体、修飾ポロキサマー、生分解性ポリマー、弾性生分解性ポリマー、生分解性ブロックコポリマー、生分解性ランダムコポリマー、生分解性ポリエステルコポリマー、生分解性ポリエステルブロックコポリマー、生分解性ポリエステルブロックコポリマー、マルチブロックコポリマー、線状生分解性コポリマー、ポリ[α -(4-アミノブチル)-L-グリコール酸]（PAGA）、生分解性架橋カチオン性マルチブロックコポリマー、ポリカーボネート、ポリ無水物、ポリヒドロキシ酸、ポリプロピレンフメレート、ポリカプロラクトン、ポリアミド、ポリアセタール、ポリエーテル、ポリエステル、ポリ（オルトエステル）、ポリシアノアクリレート、ポリビニルアルコール、ポリウレタン、ポリホスファゼン、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、ポリシアノアクリレート、ポリ尿素、ポリスチレン、ポリアミン、ポリリジン、ポリ（エチレンイミン）、ポリ（セリンエステル）、ポリ（L-ラクチド-co-L-リジン）、ポリ（4-ヒドロキシ-L-プロリンエステル）、アクリルポリマー、アミン含有ポリマー、デキストランポリマー、デキストランポリマー誘導体、またはそれらの組み合わせが含まれる。

20

【0778】

ポリマーは、架橋可能なポリエステルであり得る。架橋可能なポリエステルには、当技術分野で即知であり、米国特許公開第2012/0269761号に記載されるものが含まれる。

30

【0779】

ナノ粒子は、1つ以上の生分解性ポリマーを含むことができる。生分解性ポリマーには、体内で化学的または酵素的に水溶性材料に変換される、水に不溶性または難溶性のポリマーが含まれ得る。生分解性ポリマーには、架橋ポリマーを水に不溶性または難溶性にするために、加水分解性架橋基によって架橋される可溶性ポリマーが含まれ得る。

【0780】

生分解性ポリマーは、ポリアミド、ポリカーボネート、ポリアルキレン、ポリアルキレングリコール、ポリアルキレンオキシド、ポリアルキレンテレフタレート、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、ポリビニルエステル、ポリビニルハライド、ポリビニルピロリドン、ポリグリコリド、ポリシロキサン、ポリウレタン、及びそれらのコポリマー、アルキルセルロース、例えば、メチルセルロース及びエチルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びヒドロキシブチルメチルセルロース、セルロースエーテル、セルロースエステル、ニトロセルロース、酢酸セルロース、プロピオン酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、酢酸フタル酸セルロース、カルボキシエチルセルロース、三酢酸セルロース、硫酸セルロースナトリウム塩、アクリル酸及びメタクリル酸エステルのポリマー、例えば、ポリ（メチルメタクリレート）、ポリ（エチルメタクリレート）、ポリ（ブチルメタクリレート）、ポリ（イソブチルメタクリレート）、ポリ（ヘキシルメタクリレート）、ポ

40

50

リ（イソデシルメタクリレート）、ポリ（ラウリルメタクリレート）、ポリ（フェニルメタクリレート）、ポリ（メチルアクリレート）、ポリ（イソプロピルアクリレート）、ポリ（イソブチルアクリレート）、ポリ（オクタデシルアクリレート）、ポリエチレン、ポリプロピレンポリ（エチレングリコール）、ポリ（エチレンオキシド）、ポリ（エチレンテレフタレート）、ポリ（ビニルアルコール）、ポリ（酢酸ビニル、ポリ塩化ビニルポリスチレン、及びポリビニルプリロリドン、それらの誘導体、それらの線状及び分枝状コポリマー及びブロックコポリマー、ならびにそれらのブレンドを含むことができる。例示的な生分解性ポリマーには、ポリエステル、ポリ（オルトエステル）、ポリ（エチレンイミン）、ポリ（カプロラクトン）、ポリ（ヒドロキシアルカノエート）、ポリ（ヒドロキシ吉草酸）、ポリ無水物、ポリ（アクリル酸）、ポリグリコリド、ポリ（ウレタン）、ポリカーボネート、ポリホスフェートエステル、ポリホスファゼン、それらの誘導体、それらの線状及び分枝状コポリマー及びブロックコポリマー、ならびにそれらのブレンドが含まれる。いくつかの実施形態では、粒子は、ポリ（乳酸）、ポリ（グリコール酸）、及びポリ（乳酸－c o－グリコール酸）などの生分解性ポリエステルまたはポリ無水物を含む。

10

【0781】

分解性ポリエステルは、ポリカチオン性側鎖を含み得ない。分解性ポリエステルには、これらに限定されないが、ポリ（セリンエステル）、ポリ（L－ラクチド－c o－L－リジン）、ポリ（4－ヒドロキシ－L－プロリンエステル）、及びそれらの組み合わせが含まれる。別の実施形態では、分解性ポリエステルは、PEG化されたポリマーを形成するためのPEG複合体を含むことができる。

20

【0782】

生分解性カチオン性リポポリマーは、米国特許第6,696,038号、ならびに米国特許公開第2003/0073619号、及び同第2004/0142474号に記載されているものなどの当技術分野で即知である方法によって作製することができる。ポリ（アルキレンイミン）は、米国特許公開第2010/0004315号に記載されているものなどの当技術分野で即知である方法を使用して作製することができる。生分解性ポリマー、生分解性ブロックコポリマー、生分解性ランダムコポリマー、生分解性ポリエステルブロックコポリマー、生分解性ポリエステルポリマー、または生分解性ポリエステルランダムコポリマーは、米国特許第6,517,869号、及び同第6,267,987号に記載されているものなどの当技術分野で即知である方法を使用して作製することができる。線状生分解性カチオン性ポリマーは、米国特許第6,652,886号に記載されているものなどの当技術分野で即知である方法を使用して作製することができる。PAGAポリマーは、米国特許第6,217,912号に記載されているものなどの当技術分野で即知である方法を使用して作製することができる。PAGAポリマーを共重合して、これらに限定されないが、ポリ－L－リジン、ポリアルギニン、ポリオルニチン、ヒストン、アビジン、プロタミン、ポリラクチド、及びポリ（ラクチド－c o－グリコリド）などのポリマーとコポリマーまたはブロックコポリマーを形成することができる。生分解性架橋カチオン性マルチブロックポリマーは、米国特許第8,057,821号、及び米国特許公開第2012/009145号に記載されているものなどの当技術分野で即知である方法を使用して作製することができる。例えば、マルチブロックコポリマーは、分枝ポリエチレンイミンと比較して異なるパターンを有する線状ポリエチレンイミン（LPEI）ブロックを使用して合成することができる。

30

40

【0783】

本明細書に記載されるポリマーは、脂質末端PEGに複合することができる。非限定的な例として、PLGAは、PLGA－DSP E－PEGを形成する脂質末端PEGに複合することができる。別の非限定的な例として、本発明に従って使用するためのPEG複合体は、PCT公開第WO2008/103276号に記載される。ポリマーは、米国特許第8,273,363号に記載される複合体などであるがこれに限定されないリガンド複合を使用して複合化することができる。

【0784】

50

ポリマーナノ粒子は、キトサンを含むこともできる。キトサン製剤は、正に電荷したキトサンのコア及び負に電荷した基質の外側部分を含む（例えば、米国特許公開第2012/0258176号を参照されたい）。キトサンには、これらに限定されないが、N-トリメチルキトサン、モノ-N-カルボキシメチルキトサン（MCC）、N-パルミトイルキトサン（NPCS）、EDTA-キトサン、低分子量キトサン、キトサン誘導体、またはそれらの組み合わせが含まれる。

【0785】

ポリマーナノ粒子は、PLGAを含むこともできる。PLGA製剤は、PLGA注入可能デポー（例えば、PLGAを66%N-メチル-2-ピロリドン（NMP）に溶解することによって形成され、その残留物が水性溶媒及びリユープロリドである、ELIGARD（登録商標）を含み得るが、これらに限定されない。注入されると、PLGA及びリユープロリドペプチドが皮下腔に沈殿する。他の例では、PLGA微粒子は、調整可能な放出速度（例えば、日及び週）でPLGA微粒子を調製し、カプセル化プロセス中に薬剤の完全性を維持しながら、PLGA微粒子に活性薬剤をカプセル化することによって製剤化することができる。

【0786】

いくつかの実施形態では、前臨床徐放性インプラント用途（例えば、徐放性製品Ocuser[®]、緑内障または黄体ホルモンのためのピロカルピン点眼インサート、徐放性黄体ホルモン子宮内デバイス；経皮送達システムTestoderm、Duragesic、及びSelegiline；ならびにカテーテル）で広く使用される非生分解性、生体適合性ポリマーであるEvacが使用される。ポロキサマーF-407 NFは、5℃未満の温度で低粘度を有し、15℃を超える温度で固体ゲルを形成する、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン-ポリオキシエチレンの親水性非イオン性界面活性剤トリブロックコポリマーである。PEG系外科用シーラントは、1分で調製でき、3分で密封し、30日以内に再吸収される送達デバイス内で混合された2つの合成PEG成分を含む。GELLSITE（登録商標）及び天然ポリマーは、投与部位でインサイチュゲル化することができる。それらは、安定化効果を提供するために、イオン相互作用を介してタンパク質及びペプチド治療候補と相互作用することが示されている。

【0787】

本発明に従う有用なポリマーナノ粒子の他の代表的な例には、米国特許第6,177,274号に記載されるようにPLLでグラフト化されたPEGのポリマー化合物、ならびにカチオン性ポリマーを含む溶液もしくは媒体中、乾燥薬学的組成物中、または米国特許公開第2009/0042829号、及び第2009/0042825号に記載されるように乾燥することができる溶液中の懸濁液が含まれる。

【0788】

ポリアミン誘導体を使用して、本発明に包括される治療剤及び組成物を送達するか、あるいは疾患を治療及び／または予防するか、または移植可能または注入可能なデバイスに含めることができる（米国特許公開第2010/0260817号）。非限定的な例として、本発明に包括される薬剤は、炭水化物ジアジドモノマーを、オリゴアミンを含むジルキン結合体と組み合わせることによって調製された、1,3-双極子付加ポリマーを含むポリアミドポリマーを使用して送達することができる（米国特許第8,236,280号）。

【0789】

他のポリマーは、アクリルポリマー、例えば、アクリル酸、メタクリル酸、アクリル酸及びメタクリル酸コポリマー、メタクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸エトキシエチル、メタクリル酸シアノエチル、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、ポリ（アクリル酸）、ポリ（メタクリル酸）、ポリシアノアクリレート、ならびにそれらの組み合わせ、またはアミン含有ポリマー、例えば、これらに限定されないが、ポリリジン、ポリエチレンイミン、ポリ（アミドアミン）デンドリマー、もしくはそれらの組み合わせ、またはPEG-電荷変換ポリマー（Pitella et al. (2011) Bioma

10

20

30

40

50

t. 32:3106-3114)を含むことができる。

【0790】

ポリマーナノ粒子は、ジブロックコポリマーをさらに含むことができる一実施形態では、ジブロックコポリマーは、ポリマー、例えば、これらに限定されないが、ポリエチレン、ポリカーボネート、ポリ無水物、ポリヒドロキシ酸、ポリプロピレンフメレート、ポリカプロラクトン、ポリアミド、ポリアセタール、ポリエーテル、ポリエステル、ポリ（オルトエステル）、ポリシアノアクリレート、ポリビニルアルコール、ポリウレタン、ポリホスファゼン、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、ポリシアノアクリレート、ポリ尿素、ポリスチレン、ポリアミン、ポリリジン、ポリ（エチレンイミン）、ポリ（セリンエステル）、ポリ（L-ラクチド-co-L-リジン）、ポリ（4-ヒドロキシ-L-プロリンエステル）、またはそれらの組み合わせと組み合わせてPEGを含むことができる。いくつかの実施形態では、本発明に包括される薬剤は、PLGA-PEGブロックコポリマー（例えば、米国特許公開第US 2012/0004293号及び米国特許第8,236,330号を参照されたい）、またはPLGA-PEG-PLGAブロックコポリマー（例えば、米国特許第6,004,573号を参照されたい）で製剤化することができる。非限定的な例として、本発明に包括される薬剤は、PEG及びPLAまたはPEG及びPLGAのジブロックコポリマーで製剤化することができる（例えば、米国特許第8,246,968号を参照されたい）。

【0791】

いくつかの実施形態では、ポリマーナノ粒子は、親水性-疎水性ポリマー（例えば、PEG-PLGA）、疎水性ポリマー（例えば、PEG）、及び/または親水性ポリマー（例えば、PCT公開第WO2012/0225129号を参照されたい）などであるがこれらに限定されない複数のポリマーを含むことができる。

【0792】

いくつかの実施形態では、ポリマーナノ粒子は、治療用ナノ粒子として製剤化することができる。治療用ナノ粒子は、本明細書に記載され、これらに限定されないが、PCT公開第WO2010/005740号、同第WO2010/030763号、同第WO2010/005721号、同第WO2010/005723号、及び同第WO2012/054923号、ならびに米国特許公開第2011/0262491号、同第2010/0104645号、同第2010/0087337号、同第2010/0068285号、同第2011/0274759号、同第2010/0068286号、同第2012/0288541号、ならびに米国特許第8,206,747号、同第8,293,276号、同第8,318,208号、及び同第8,318,211号などの当技術分野で即知である方法及びポリマーによって製剤化することができる。いくつかの実施形態では、治療用ポリマーナノ粒子は、米国特許公開第2012/0140790号に記載される方法によって同定することができる。

【0793】

ポリマー製剤はまた、これらに限定されないが、葉酸、トランスフェリン、及びN-アセチルガラクトサミン（GalNAc）によって例示されるように、異なるリガンドの発現を介して選択的に標的化することができる（Benoit et al. (2011) Biomacromol. 12:2708-2714、Rozema et al. (2007) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 104:12982-12987、Davis (2009) Mol. Pharm. 6:659-668、Davis (2010) Nature 464:1067-1070）。

【0794】

いくつかの実施形態では、本発明に包括されるポリマー製剤は、カチオン性担体を含むことができるポリマー製剤を、コレステロール及びポリエチレングリコール基に共有結合することができるカチオン性リポポリマーと接触させることによって安定化することができる。ポリマー配合物は、米国特許公開第2009/0042829号に記載される方法を使用してカチオン性リポポリマーと接触させることができる。カチオン性担体は、これ

らに限定されないが、ポリエチレンイミン、ポリ（トリメチルエニミン）、ポリ（テトラメチレニミン）、ポリプロピレンイミン、アミノグリコシドーポリアミン、ジデオキシジアミノー β -シクロデキストリン、スペルミン、スペルミジン、ポリ（2-ジメチルアミノ）エチルメタクリレート、ポリ（リジン）、ポリ（ヒスチジン）、ポリ（アルギニン）、カチオン化ゼラチン、デンドリマー、キトサン、1, 2-ジオレオイル-3-トリメチルアンモニウムプロパン（DOTAP）、N-[1-(2, 3-ジオレオイルオキシ)プロピル]-N, N, N-トリメチルアンモニウムクロリド（DOTMA）、1-[2-(オレイルオキシ)エチル]-2-オレイル-3-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾリニウムクロリド（DOTIM）、2, 3-ジオレイルオキシ-N-[2(スペルミンカルボキサミド)エチル]-N, N-ジメチル-1-プロパナミニウムトリフルオロアセテート（DOSPA）、3B-[N-(N', N'-ジメチルアミノエタン)-カルバモイル]コレステロール塩酸塩（DC-コレステロールHCl）ジヘプタデシルアミドグリシルスペルミジン（DOGS）、N, N-ジステアリル-N, N-ジメチルアンモニウムブロミド（DDAB）、N-(1, 2-ジミリスチルオキシプロプ-3-イル)-N, N-ジメチル-N-ヒドロキシエチルアンモニウムブロミド（DMRIE）、N, N-ジオレイル-N, N-ジメチルアンモニウムクロリド（DODAC）、及びそれらの組み合わせを含むことができる。

【0795】

本発明に包括される複合体は、1つ以上のポリマーのポリプレックスを製剤化することができる（例えば、米国特許公開第2012/0237565号、及び同第2012/0270927号を参照されたい）。一実施形態では、ポリプレックスは、2つ以上のカチオン性ポリマーを含む。カチオン性ポリマーは、線状PEIなどのポリ（エチレンイミン）（PEI）を含むことができる。

【0796】

いくつかの実施形態では、他の形態のナノ粒子を使用することができる。

【0797】

例えば、本発明に包括される薬剤及び組成物は、ポリマー、脂質、及び／またはリン酸カルシウムなどであるがこれらに限定されない他の生分解性薬剤の組み合わせを使用して、ナノ粒子として製剤化することができる。成分は、コアシェル、ハイブリッド、及び／または層ごとの構造で組み合わせることができ、ナノ粒子の微調整を可能にし、本発明に包括される組成物の送達を可能にする。脂質及び／またはポリマーと組み合わせた生分解性リン酸カルシウムナノ粒子は、インビボで治療薬を送達することが示されている。一実施形態では、アニサミドなどの標的化リガンドも含むことができる脂質被覆リン酸カルシウムナノ粒子を使用して、本発明に包括される組成物を送達することができる（例えば、Li et al. (2010) J. Contr. Rel. 142: 416-421、Li et al. (2012) J. Contr. Rel. 158: 108-114、Yang et al. (2012) Mol. Ther. 20: 609-615を参照されたい）。この送達システムは、薬剤の送達を改善するために、標的ナノ粒子及び成分の両方を組み合わせて、エンドソーム回避、リン酸カルシウムを強化する。

【0798】

いくつかの実施形態では、粒子は、上記の1つ以上の複合体及び対イオンによって形成される疎水性イオン対錯体または疎水性イオン対であり得る。

【0799】

いくつかの実施形態では、コアシェルナノ粒子は、薬学的製剤に使用することができる。コアシェルナノ粒子の使用は、カチオン性架橋ナノゲルコア及び様々なシェルを合成するためのハイスループットアプローチにさらに焦点を合わせている（Siegwart et al. (2011) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 108: 12996-13001）。ポリマーナノ粒子の複合体形成、送達、及び内部移行は、ナノ粒子のコア及びシェル成分の両方における化学組成を改変することによって正確に制御することができる。例えば、コアシェルナノ粒子は、コレステロールをナノ粒子と共有

結合させた後、マウス肝細胞に治療剤を効率的に送達できる。本発明に包括される組成物と共に使用するためのコアシェルナノ粒子が記載されており、米国特許第8,313,777号に記載される方法によって形成することができる。

【0800】

無機ナノ粒子は、物理的、化学的、光学的、及び電子的特性の組み合わせを示し、疾患の画像化及び診断、治療剤の選択的送達、ならびに治療レジメンへの感受性な細胞及び組織への高度に多機能なプラットフォームを提供する。いかなる理論に束縛されることも望まず、無機ナノ粒子の強化された透過性及び保持（EPR）効果は、多くの高分子量薬物の選択的蓄積の基礎を提供する。循環する無機ナノ粒子は、腫瘍部位及び炎症組織に優先的に蓄積し（Yuan et al. (1995) Cancer Res. 55:3752-3756）、拡散性が低いために留まり続ける（Pluen et al. (2001) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 98:4628-4633）。無機ナノ粒子のサイズは、10nm～500nm、10nm～100nm、または100nm～500nmであり得る。無機ナノ粒子は、金属（金、鉄、銀、銅、ニッケルなど）、酸化物（ZnO、TiO₂、Al₂O₃、SiO₂、酸化鉄、酸化銅、酸化ニッケルなど）、または半導体（CdS、CdSeなど）を含むことができる。無機ナノ粒子はまた、パーフルオロカーボンまたはFeCoであり得る。

【0801】

無機ナノ粒子は、単位体積あたりの表面積が大きい。したがって、それらは、高密度で治療剤及び造影剤を負荷することができる。共有結合、静電相互作用、捕捉、及びカプセル化を含むがこれらに限定されない、様々な方法を使用して、無機ナノ粒子内に／上に治療剤をロ負荷することができる。治療剤の薬物負荷に加えて、無機ナノ粒子は、表面上の腫瘍標的化リガンドなどの標的化部分で機能化することができる。無機ナノ粒子を用いて治療剤を製剤化することは、治療剤のイメージング、検出、及びモニタリングを可能とする。

【0802】

いくつかの実施形態では、本発明に包括される薬剤及び組成物は疎水性であり、水溶性双性イオン配位子で機能化された金ナノ粒子と速度論的に安定な複合体を形成することができる（例えば、Kim et al. (2009) JACS 131:1360-1361を参照されたい）。

【0803】

本発明に包括される薬剤及び組成物は、金ナノシェルで製剤化することができる。非限定的な例として、組成物は、ポリマー及び金ナノシェルを含む温度感受性システムで送達することができ、光熱的に放出することができる（例えば、Sershen et al. (2000) J. Biomed. Mater. 51:293-298を参照されたい）。1064nmでの照射はナノシェルによって吸収され、熱に変換され、これにより、水素が崩壊し、薬物が放出される。薬剤は、薬剤とナノ粒子との間の共有結合などによって、中空の金ナノシェル内にカプセル化することもできる。金ナノ粒子への共有結合は、遊離チオール、アミン、またはカルボン酸官能基などのリンカーを介して達成され得る。いくつかの実施形態では、リンカーは、金ナノ粒子の表面に配置される。いくつかの実施形態では、本発明に包括される薬剤は、リンカーを含むように修飾され得る。リンカーは、生物学的環境における粒子の安定性を増強し、薬物負荷の密度を制御するために、様々な長さのPEGまたはオリゴエチレングリコール部分を含み得る。PEGまたはオリゴエチレングリコール部分は、望ましくない生体分子の非特異的吸着も最小限に抑える。PEGまたはオリゴエチレングリコール部分は、分枝状または線状であり得る（例えば、Tong et al. (2009) Langmuir 25:12454-12549を参照されたい）。本発明に包括される薬剤は、アミン官能化金ナノ粒子につながる（例えば、Lippard et al. (2009) JACS 131:14652-14653を参照されたい）。Pt（IV）-金ナノ粒子複合体の細胞傷害性効果は、遊離Pt（IV）剤及び遊離シスプラチンよりも高い。

10

20

30

40

50

【0804】

いくつかの実施形態では、本発明に包括される薬剤は、鉄、コバルト、ニッケル、及びそれらの酸化物から作製されたものなどの磁性ナノ粒子、または水酸化鉄ナノ粒子で製剤化することができる。局所的な磁場勾配を使用して、磁性ナノ粒子を選択した部位に誘引し、治療が完了するまでそれらを保持し、次にそれらを除去することができる（例えば、Alexiou et al. (2000) Cancer Res. 60:6641-6648を参照されたい）。いくつかの実施形態では、本発明に包括される薬剤は、リンカーを用いて磁性ナノ粒子と結合することができる。リンカーは、分子内環化を受けて離型剤を放出することができるリンカーであり得る。開示されている任意のリンカー及びナノ粒子を使用することができる（例えば、PCT公開第WO2014/124329号を参照されたい）。環状化は、磁性ナノ粒子を加熱することによって、または磁性ナノ粒子に交流電磁界を印加することによって誘発することができる。

10

【0805】

いくつかの実施形態では、本発明に包括される薬剤は、酸化鉄ナノ粒子に負荷される。いくつかの実施形態では、本発明に包括される薬剤は、酸化鉄（SPION）からなるコアに基づく超常磁性ナノ粒子で製剤化される。SPIONは、無機材料（シリカ、金など）または有機材料（リン脂質、脂肪酸、多糖類、ペプチド、または他の界面活性剤及びポリマー）で被覆されており、薬物、タンパク質、またはプラスミドでさらに機能化することができる。

20

【0806】

一実施形態では、水分散性オレイン酸（OA）-ポロキサマーで被覆された酸化鉄磁性ナノ粒子を使用して（例えば、Jain Mol. Pharm. (2005) 2:194-205を参照されたい）、薬剤を送達することができる。薬剤は、酸化鉄ナノ粒子を包囲するOAシェルに分配され得、ポロキサマーコポリマー（例えば、プルロニック（登録商標））は、製剤に水分散性を与える。

【0807】

いくつかの実施形態では、リン酸部分を有するナノ粒子は、本発明に包括される薬剤を送達するために使用される（例えば、米国特許第8,828,975号を参照されたい）。ナノ粒子は、金、酸化鉄、二酸化チタン、酸化亜鉛、二酸化スズ、銅、アルミニウム、セレン化カドミウム、二酸化ケイ素、及び／またはダイヤモンドを含むことができる。ナノ粒子は、表面上にPEG部分を含み得る。

30

【0808】

いくつかの実施形態では、本発明に包括される薬剤は、マクロファージ及び他の免疫細胞などの細胞の浸透を増加させるために、ペプチド及び／または他の複合体で製剤化され得る。一実施形態では、これらに限定されないが、細胞透過性ペプチド、ならびに細胞内送達を可能にするタンパク質及びペプチドなどのペプチドを使用して、薬学的製剤を送達することができる。本発明に包括される薬剤と共に使用することができる細胞透過性ペプチドの非限定的な例は、細胞内空間への送達を促進するポリカチオンと付着した細胞透過性ペプチド配列、例えば、HIV由来のTATペプチド、ペネトラチン、トランスポーター、またはhCT由来の細胞透過性ペプチドを含む（例えば、Caron et al. (2001) Mol. Ther. 3:310-318; Langel, Cell-Penetrating Peptides: Processes and Applications (CRC Press, Boca Raton FL, 2002)、El-Agdaloussi et al. (2003) Curr. Pharm. Des. 11:3597-35611、及びDeshayes et al. (2005) Cell. Mol. Life Sci. 62:1839-1849を参照されたい）。

40

【0809】

いくつかの実施形態では、本発明に包括される薬剤は、標的細胞（例えば、単球、マクロファージなど）への活性薬剤（例えば、siRNA分子）の送達を増強する1つ以上の複合体をさらに含み得る。複合体は、目的の細胞を特異的に標的化するために脂質製剤に

50

組み込むことができるリガンドであり得る。脂質粒子薬物送達のためのリガンド標的化戦略を使用することは、潜在的に標的特異性を増加させ、細胞内送達を誘発するためのカチオン性脂質の必要性を回避するという利点を有する。リガンドは、ペプチド、抗体、タンパク質、多糖類、糖脂質、糖タンパク質、及びレクチンを含むことができ、これらは、単核貪食細胞の特徴的な受容体発現および貪食作用の生来のプロセスを利用する。

【0810】

いくつかの実施形態では、複合化されたリガンドは、細胞特異的標的化及び細胞取り込みを改善することができる細胞標的化ペプチド (CTP) または細胞透過性ペプチド (CPP) であり得る。ペプチドのいくつかの例には、これらに限定されないが、ムラミルトリペプチド (MTP)、RGDペプチド、GGP-単球と選択的に結合するペプチドが含まれる (Karathanasis et al. (2009) Ann. Biomed. Engin. 37:1984-1992)。マクロファージペプチド標的化剤はまた、ファージディスプレイ及び配列決定から同定されたものを含み得る (例えば、Liu et al. (2015) Bioconjug. Chem. 26:1811-1817を参照されたい)。いくつかの実施形態では、リガンドは、抗体及びその断片であり得る。単球及びマクロファージと特異的な例示的な抗体には、抗VCAM-1抗体、抗CC52抗体、抗CC531抗体、抗CD11c/DEC-205抗体が含まれる。例えば、抗体は、リポソームの表面に結合するか、Fc領域を介してリポソームに付着したPEGと遠位に結合させることができる。

【0811】

いくつかの実施形態では、ナノ粒子は、脂質粒子にアルキルマンノシド、Mann-C4-Chol、Mann-His-C4-Chol、Man2DOG、4-アミノフェニル- α -D-マンノピラノシド、アミノフェニル- α -D-マンノピラノシド、及びMan3-DPPEなどのレクチンを組み込むことによってマンノシル化することができる。肺胞マクロファージ、腹膜マクロファージ、単球由来樹状細胞、及びクッパー細胞を含む免疫細胞は、高レベルのマンノース受容体 (MR) を構成的に発現する。したがって、マクロファージ及びDCは、マンノシル化脂質ナノ粒子を介して標的化することができる。

【0812】

他のリガンドには、マレイル化ウシ血清アルブミン (MBSA)、オーステロリアミロペクチン (O-SAP)、及びフィブロネクチンも含まれる (例えば、Ahsan et al. (2002) J. Cont. Rel. 79:29-40、Vyas et al. (2004) Intl. J. Pharm. 269:37-49を参照されたい)。

【0813】

VII. 投与及び投薬量

本明細書に記載される薬剤 (例えば、組成物及び製剤) は、所望の対象 (例えば、細胞、無細胞結合パートナーなど) と接触し、及び/または当技術分野で周知である方法を使用して生物に投与することができる。例えば、薬剤は、カチオン性リポソーム及びポリマーなどの化学的方法、または遺伝子銃、エレクトロポレーション、粒子照射、超音波利用、及びマグネットフェクションなどの物理的方法を介して細胞に送達することができる。

【0814】

マクロファージと接触させるための投与の方法は、特にマクロファージが一般的に組織種全体にわたって存在するため、当技術分野で即知である (Ries et al. (2014) Cancer Cell 25:846-859、Perry et al. (2018) J. Exp. Med. 215:877-893、Novobrantseva et al. (2012) Mol. Ther. Nucl. Acids 1:e4、Majmudar et al. (2013) Circulation 127:2038-2046、Leuschner et al. (2011) Nat. Biotechnol. 29:11を参照されたい)。さらに、薬剤の局所的な投与を使用して、空間的に制限されたマクロファージの集団を標的とすることなどによって (例えば、TAMを標的とする腫瘍内投与)、目的のマクロファージ集団を標的とするように調整することができる (

Shirota et al. (2012) J. Immunol. 188:1592-1599、Wang et al. (Oct. 2016) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 113:11525-11530を参照されたい)。かかる示差的な投与方法は、他のマクロファージ集団との接触を低減または排除しながら、目的のマクロファージ集団を選択的に標的化することができる（例えば、循環マクロファージから選択的にTAMを標的化する腫瘍内投与）。

【0815】

薬剤はまた、治療上有効な結果をもたらす任意の経路によって有効量で投与することができる。投与経路は、これらに限定されないが、経腸（腸内へ）、胃腸、硬膜外（硬膜内へ）、経口（口を経由して）、経皮、硬膜外、脳内（大脳内へ）、脳室内（大脳室内へ）、表皮（皮膚への適用）、皮内（皮膚自体へ）、皮下（皮膚の下）、経鼻投与（鼻を通して）、静脈内（静脈内へ）、静脈内ボラス、静脈内点滴、動脈内（動脈内へ）、筋肉内（筋肉内へ）、心臓内（心臓内へ）、骨内注入（骨髄内へ）、くも膜下腔内（脊柱管内へ）、腹腔内（腹膜内への注入または注射）、膀胱内注入、硝子体内（眼を通して）、海綿体内注射（病的空洞内へ）、腔内（陰茎の基部内へ）、腔内投与、子宮内、羊膜外投与、経皮（全身分布のための無傷の皮膚を通した拡散）、経粘膜（粘膜を通した拡散）、経膈、吹送（鼻息）、舌下、陰唇下、浣腸、点眼薬（結膜上）、点耳薬、耳介（耳の中または耳を経由して）、頬側（頬に指向して）、結膜、皮膚、歯科（1つまたは複数の歯に）、電気浸透、子宮頸管内、洞内、気管内、体外、血液透析、浸潤、間質性、腹腔内、羊膜内、関節内、胆管内、気管支内、嚢内、軟骨内（軟骨内へ）、尾側（馬尾内へ）、大槽内（大槽小脳延髄内）、角膜内（角膜内）、歯の角膜内、冠状動脈内（冠状動脈内へ）、海綿体内（陰茎の海綿体の拡張可能な空間内へ）、椎間板内（椎間板内へ）、管内（腺管内へ）、十二指腸内（十二指腸内へ）、硬膜内（硬膜内へまたは硬膜下へ）、表皮内（表皮内へ）、食道内（食道へ）、胃内（胃内へ）、歯肉内（歯肉内へ）、回腸内（小腸の遠位部分内へ）、病変内（限局性病変内または直接的な導入）、管腔内（管の管腔内へ）、リンパ管内（リンパ管内へ）、髄内（骨の骨髄腔内へ）、髄膜内（髄膜内へ）、心筋内（心筋内へ）、眼内（眼内へ）、卵巣内（卵巣内へ）、心膜内（心膜内へ）、胸膜内（胸膜内へ）、前立腺内（前立腺内へ）、肺内（肺またはその気管支内へ）、鼻腔内（鼻または眼窩周囲洞内へ）、脊髓内（脊柱内へ）、滑膜内（関節の滑膜腔内へ）、腱内（腱内へ）、精巣内（睾丸内へ）、髄腔内（脳脊髄軸の任意のレベルの脳脊髄液内へ）、胸腔内（胸部内へ）、尿細管内（臓器の尿細管内へ）、腫瘍内（腫瘍内へ）、鼓室内（耳中膜内へ）、血管内（1つまたは複数の血管内へ）、脳室内（心室内へ）、イオン泳動（可溶性塩のイオンが体の組織に移動する電流による）、洗浄（開いた傷もしくは体腔を浸すまたは洗い流すため）、喉頭（喉頭に直接的に）、経鼻胃（鼻から胃へ）、密封包帯法（局所経路投与は、その後その領域を閉塞する包帯で覆われる）、眼科（外眼へ）、中咽頭（口及び咽頭へ直接的に）、非経口、経皮、関節周囲、硬膜外、神経周囲、歯周、直腸、呼吸器（局所もしくは全身効果のために経口または経鼻的に吸入することによる気道内へ）、球後（脳橋の後ろまたは眼球の後ろ）、心筋内（心筋に侵入する）、軟組織、くも膜下、結膜下、粘膜下、局所、経胎盤（胎盤を通してまたは胎盤の全体へ）、経気管（気管の壁を通して）、経鼓膜（鼓室の全体へまたは通して）、尿管（尿管へ）、尿道（尿道へ）、腔、尾側ブロック、診断上、神経ブロック、胆管灌流、心臓灌流、フォトフェレーシス、または脊髄を含むことができる。

【0816】

薬剤は、典型的に、投与を容易にし、投与量を均一にするために、投与量単位の形態で製剤化される。しかしながら、本発明に包括される薬剤の1日あたりの総使用量は、合理的な医学的判断の範囲内で担当医師によって決定され得ることが理解されるであろう。任意の特定の患者のための特定の治療上の有効性、予防的有効性、または適切なイメージング用量レベルは、治療される障害及び障害の重症度；利用される特定の薬剤の活性；利用される特定の組成物；患者の年齢、体重、一般的な健康状態、性別、及び食事；利用される特定の薬剤の投与時間、投与経路、及び排泄率；治療期間；利用される特定の化合物と

組み合わせて、または同時に使用される薬物；ならびに医療技術分野で周知である同様の要因を含む様々な要因に依存するであろう。

【0817】

いくつかの実施形態では、本発明による薬剤は、所望の治療的、診断的、予防的、またはイメージング的な有効性を得るために、1日あたり対象体重の約0.0001mg/kg～約1000mg/kg、約0.001mg/kg～約0.05mg/kg、約0.005mg/kg～約0.05mg/kg、約0.001mg/kg～約0.005mg/kg、約0.05mg/kg～約0.5mg/kg、約0.01mg/kg～約50mg/kg、約0.1mg/kg～約40mg/kg、約0.5mg/kg～約30mg/kg、約0.01mg/kg～約10mg/kg、約0.1mg/kg～約10mg/kg、または約1mg/kg～約25mg/kg、または約10mg/kg～約100mg/kg、または約100mg/kg～約500mg/kgを送達するのに十分な用量レベルで、1日に1回以上投与され得る。所望の投与量は、1日3回、1日2回、1日1回、1日おき、3日おき、毎週、2週間ごと、3週間ごと、または4週間ごと、または2ヶ月ごとに送達され得る。いくつかの実施形態では、所望の投与量は、複数回の投与（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、またはそれ以上の投与）を使用して送達され得る。複数回の投与が利用される場合、本明細書に記載されるような分割投薬レジメンを使用することができる。

10

【0818】

いくつかの実施形態では、本発明に包括される薬剤は、抗体である。本明細書で定義されるように、治療上有効な抗体の量（すなわち、有効な投与量）は、体重の約0.001～30mg/kg、好ましくは体重の約0.01～25mg/kg、より好ましくは体重の約0.1～20mg/kg、及びさらに好ましくは体重の1～10mg/kg、2～9mg/kg、3～8mg/kg、4～7mg/kg、または5～6mg/kgの範囲である。当業者は、疾患または障害の重症度、以前の治療、対象の一般的な健康及び／または年齢、ならびに存在する他の疾患を含むがこれらに限定されない、特定の要因が対象を効果的に治療するために必要な投薬量に影響を及ぼし得ることを理解するであろう。さらに、治療上有効量の抗体による対象の治療は、単一の治療を含むことができ、または好ましくは、一連の治療を含むことができる。好ましい例では、対象は、体重の約0.1～20mg/kgの範囲の抗体で、週に1回、約1～10週間、好ましくは2～8週間、より好ましくは3～7週間、さらに好ましくは4、5、または6週間治療される。治療に使用される抗体の有効投与量は、特定の治療の過程で増加または減少し得ることも理解されよう。投与量の変化は、診断アッセイの結果からもたらされ得る。

20

30

【0819】

本明細書で使用される場合、「分割用量」は、単一の単位用量または総日用量を2つ以上の用量、例えば、単一の単位用量を2回以上の投与に分割することである。本明細書で使用される場合、「単一単位用量」は、1回の用量／一度に／単一の経路／単一の接触点、すなわち、単一の投与事象で投与される任意の治療上投与の用量である。本明細書で使用される場合、「総日用量」は、24時間の期間に与えられるかまたは処方される量である。それは単回用量として投与することができる。

40

【0820】

いくつかの実施形態では、剤形は液体剤形であり得る。非経口投与のための液体投薬形態は、薬学的に許容される乳剤、マイクロ乳剤、溶液、懸濁剤、シロップ剤、及び／またはエリキシル剤を含むが、これに限定されない。活性成分に加えて、液体剤形は、水または他の溶媒、可溶化剤及び乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルビタンの脂肪酸エステル、及びこれらの混合物などを含むがこれに限定されない当技術分野で一般に使用さ

50

れる不活性希釈剤を含むことができる。非経口投与の特定の実施形態では、組成物は、C R E M O P H O R（登録商標）、アルコール、油、変性油、グリコール、ポリソルベート、シクロデキストリン、ポリマー、及び／またはそれらの組み合わせなどの可溶化剤と混合することができる。

【0821】

特定の実施形態では、投薬形態は注入可能であり得る。注入可能な調製物、例えば、無菌の注入可能な水性または油性懸濁液は、既知の技術に従って製剤化することができ、好適な分散剤、湿潤剤、及び／または懸濁剤を含むことができる。無菌の注入可能な調製物は、非毒性の非経口的に許容される希釈剤及び／または溶媒中の無菌の注入可能な溶液、懸濁液、及び／または乳濁液、例えば、1, 3-ブタンジオール中の溶液であり得る。利用され得る許容されるビヒクル及び溶媒には、水、リンゲル液、U. S. P.、及び等張塩化ナトリウム溶液が含まれるが、これらに限定されない。無菌の固定油が、溶媒または懸濁培地として従来用いられる。この目的のために、合成モノまたはジグリセリドを含む、任意のブランドの固定油が用いられ得る。オレイン酸などの脂肪酸が、注射剤の調製において使用され得る。注入可能な製剤は、例えば、細菌を保持するフィルタに通して濾過することにより、及び／または使用前に無菌水または他の無菌注射可能培地に溶解または分散され得る無菌の固形組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって、滅菌され得る。

10

【0822】

いくつかの実施形態では、錠剤、糖衣錠、カプセル、ピル、及び顆粒の固形剤形は、腸溶コーティング及び薬学的製剤の分野で周知である他のコーティングなどのコーティング及びシェルを用いて調製することができる。それらは、任意選択で乳白剤を含むことができ、それらが活性成分（複数可）のみを放出するか、または優先的に、腸管の特定の部分で、任意選択で遅延して放出する組成物であり得る。使用され得る包埋組成物の例としては、ポリマー物質及びワックスが含まれる。同様の種類の固体組成物は、ラクトースまたは乳糖、及び高分子量ポリエチレングリコール等の賦形剤を使用して、軟質及び硬質充填ゼラチンカプセルの充填剤として使用され得る。

20

【0823】

細胞は、対象体重1キログラムあたり、 0.1×10^6 、 0.2×10^6 、 0.3×10^6 、 0.4×10^6 、 0.5×10^6 、 0.6×10^6 、 0.7×10^6 、 0.8×10^6 、 0.9×10^6 、 1.0×10^6 、 5.0×10^6 、 1.0×10^7 、 5.0×10^7 、 1.0×10^8 、 5.0×10^8 、またはそれ以上、またはその間の任意の範囲、またはその間の任意の値で投与することができる。移植される細胞の数は、特定の時間内の生着の所望のレベルに基づいて調整することができる。一般的に、体重の 1×10^5 ～約 1×10^9 細胞/kg、体重の約 1×10^6 ～約 1×10^8 細胞/kg、もしくは体重の約 1×10^7 細胞/kg、または必要に応じてそれ以上の細胞を移植することができる。いくつかの実施形態では、平均サイズのマウスと比較して、少なくとも約 0.1×10^6 、 0.5×10^6 、 1.0×10^6 、 2.0×10^6 、 3.0×10^6 、 4.0×10^6 、または 5.0×10^6 の総細胞の移植が効果的である。

30

【0824】

細胞は、注入などによって、本明細書に記載される任意の好適な経路で投与することができる。細胞はまた、他の抗がん剤の前、同時、または後に投与することができる。

40

【0825】

投与は、当技術分野で一般に即知である方法を使用して達成することができる。細胞を含む薬剤は、直接的な注入によって、または血管内、脳内、非経口、腹腔内、静脈内、硬膜外、脊髄内、胸骨内、関節内、滑膜内、髄腔内、動脈内、心臓内、もしくは筋肉内投与を含むがこれらに限定されない当技術分野で使用される任意の他の手段によって所望の部位に導入することができる。例えば、目的の対象は、様々な経路によって移植された細胞を生着させることができる。かかる経路には、これらに限定されないが、静脈内投与、皮下投与、特定の組織への投与（例えば、限局性移植）、大腿骨髓腔への注入、脾臓への注

50

入、胎児肝臓の腎被膜下への注入などが含まれる。特定の実施形態では、本発明のがんワクチンは、腫瘍内または皮下に対象に注入される。細胞は、1回の注入で、または所望の効果を生み出すのに十分な定義された期間にわたる連続的な注入を通して投与することができる。移植、生着評価、及び移植された細胞のマーカー表現型分析のための例示的な方法は、当技術分野で周知である（例えば、Pearson et al. (2008) Curr. Protoc. Immunol. 81:15.21.1-15.21.21、Ito et al. (2002) Blood 100:3175-3182、Traggi ai et al. (2004) Science 304:104-107、Ishikawa et al. Blood (2005) 106:1565-1573; Shultz et al. (2005) J. Immunol. 174:6477-6489、及びHollyoake et al. (1999) Exp. Hematol. 27:1418-1427を参照されたい）。

【0826】

幹細胞の細胞系治療及び養子細胞移植、がんワクチン及び細胞系治療などのように、2つ以上の細胞型を組み合わせることで投与することができる。例えば、養子細胞系免疫療法は、本発明の細胞系療法と組み合わせることができる。いくつかの実施形態では、細胞系薬剤は、単独で、または養子T細胞療法（ACT）のような免疫療法などの追加の細胞系薬剤と組み合わせることで使用することができる。例えば、T細胞は、濾胞性B細胞リンパ腫の治療に使用されるCD19を認識するように遺伝子操作される。ACTの免疫細胞は、樹状細胞、T細胞、例えば、CD8⁺T細胞及びCD4⁺T細胞、ナチュラルキラー（NK）細胞、NK⁺T細胞、細胞傷害性Tリンパ球（CTL）、腫瘍浸潤リンパ球（TIL）、リンホカイン活性化キラー（LAK）細胞、メモリーT細胞、制御性T細胞（Treg）、ヘルパーT細胞、サイトカイン誘導キラー（CIK）細胞、及びそれらの任意の組み合わせであり得る。周知である養子細胞系免疫療法モダリティは、限定されないが、照射された自己または同種異系腫瘍細胞、腫瘍溶解物またはアポトーシス腫瘍細胞、抗原提示細胞系免疫療法、樹状細胞系免疫療法、養子T細胞移植、養子CAR⁺T細胞療法、自家免疫強化療法（AIEIT）、がんワクチン、及び／または抗原提示細胞が含まれる。かかる細胞系免疫療法は、GM-CSFなどのサイトカインを発現するような免疫応答をさらに調節するため、及び／またはMAGE-1、gp-100などの腫瘍関連抗原（TAA）抗原を発現するように、1つ以上の遺伝子産物を発現するようにさらに改変することができる。本発明に包括される薬剤と、例えば、がん細胞、本発明に包括される別の薬剤または他の組成物の比は、互いに1:1であり得る（例えば、等量の2つの薬剤、3つの薬剤、4つの薬剤など）が、所望の任意の量（例えば、1:1、1.1:1、1.2:1、1.3:1、1.4:1、1.5:1、2:1、2.5:1、3:1、3.5:1、4:1、4.5:1、5:1、5.5:1、6:1、6.5:1、7:1、7.5:1、8:1、8.5:1、9:1、9.5:1、10:1、またはそれ以上）で調節され得る。

【0827】

移植された細胞の生着は、腫瘍体積、サイトカインレベル、投与時間、移植後の1つ以上の時点で対象から得られた目的の細胞のフローサイトメトリ分析などの様々な方法のいずれかによって評価することができる。例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28日間待機する時間系分析、または腫瘍採取の時期を合図することができる。任意のかかる測定基準は、抗がん免疫療法への応答に対する変数の影響を判断するために、周知であるパラメータに従って調整できる変数である。さらに、移植された細胞は、サイトカイン、細胞外マトリックス、細胞培養支持体などの他の薬剤と同時に移植することができる。

【0828】

VII. キット

本発明はまた、本明細書に記載されるバイオマーカーを検出及び／または調節するためのキットを包含する。「キット」は、少なくとも1つの試薬、例えば本発明のマーカーの

発現を特異的に検出及び／または影響を与えるためのプローブまたは小分子を含む任意の製造物（例えば、パッケージまたは容器）である。キットは、本発明の方法を実行するためのユニットとして、奨励、流通、または販売され得る。キットは、本発明の方法において有用な1つ以上の薬剤を検出、発現、スクリーニングなどするために必要な1つ以上の試薬を含むことができる。例えば、本発明に包括されるバイオマーカーを検出するのに有用な薬剤の組み合わせ（例えば、表1及び／または表2に列挙される標的）は、単球及び／またはマクロファージの炎症性表現型、免疫応答、抗がん機能、免疫チェックポイント療法に対する感受性などを同定するのに有用な、バイオマーカー及びその調節を検出するためのキットで提供することができる。かかる組み合わせは、本発明に包括されるバイオマーカーを最大で全て含むなど、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれ以上（境界値を含む）のバイオマーカーを検出するための1つ以上の薬剤を含むことができる。

【0829】

いくつかの実施形態では、キットは、参照標準、例えば、細胞の成長、分裂、移動、生存、またはアポトーシスを制御するシグナル伝達経路に影響を与えたり調節したりしないタンパク質をコードする核酸をさらに含むことができる。当業者は、一般的な分子タグ（例えば、緑色蛍光タンパク質及びベータガラクトシダーゼ）、Gene Ontology参照による細胞増殖、分裂、移動、生存、またはアポトーシスを包括する経路のいずれにも分類されないタンパク質、または遍在するハウスキーピングタンパク質を含むがこれらに限定されない多くのかかる制御タンパク質を想定することができる。キット内の試薬は、個別の容器で、または単一の容器内の2つ以上の試薬の混合物として提供できる。さらに、キット内の組成物の使用を説明する指導書を含めることができる。本発明に包括されるキットはまた、本明細書で提供される開示された発明の方法における開示された発明のキットまたは抗体の使用を開示または説明する指導書を含むことができる。キットには、キットが設計される特定のアプリケーションを容易にするための追加の成分を含めることもできる。例えば、キットは、ラベルを検出する手段（例えば、酵素ラベルの酵素基質、蛍光ラベルを検出するフィルタセット、ヒツジ抗マウスHRPなどの適切な二次ラベル）及び対照に必要な試薬（例えば、対照生物学的試料または標準）を追加で含めることができる。キットは、開示された本発明の方法において使用が認識される緩衝液及び他の試薬をさらに含むことができる。非限定的な例には、担体タンパク質または界面活性剤などの非特異的結合を低減するための薬剤が含まれる。

【0830】

本発明に包括される他の実施形態は、以下の実施例に記載される。本発明は、以下の実施例によってさらに説明されるが、これはさらなる限定と解釈されるべきではない。

【実施例】

【0831】

実施例1：初代単球及びマクロファージ系は、インビボで単球及びマクロファージの生物学的特性を再現する

ヒトマクロファージは、炎症誘発性（M1様、本明細書では1型とも称される）から腫瘍形成促進性／抗炎症性（M2様、本明細書では2型とも称される）への分化スペクトルに沿って存在する（例えば、Biswas et al. (2010) Nat. Immunol. 11: 889-896、Mosser and Edwards (2008) Nat. Rev. Immunol. 8: 958-969、Mantovani et al. (2009) Hum. Immunol. 70: 325-330を参照されたい）。この機能のスペクトルに沿って、マクロファージは、他の複数の特性を改変することに加えて、それらの表面マーカーの発現及び形態を改変する。初代ヒトマクロファージにおいてこれらのマーカーがこのスペクトルに沿ってどのように変化するかを理解することは、腫瘍（腫瘍関連マクロファージ）及び／または炎症組織などの特定の免疫環境にどの細胞が存在するかを理解し、これらのマクロファージがこれらの組織内の免疫応答にどのように影響するかを理解するために重要である。CD163、CD16、及びCD206を含む特

定の細胞表面マーカーは、従来、マクロファージのサブタイプを分類するために使用されてきた。これらの表面マーカーに加えて、マクロファージサブタイプは独自の形態を示す。M1マクロファージは、増加した樹状突起を有する樹状細胞のような外観を示す。M2マクロファージは、より丸みを帯びた、または紡錘状の形態を示す。

【0832】

本明細書に記載される各単球／マクロファージ細胞系実験について、細胞株を使用するのではなく、初代ヒト単球／マクロファージを使用して、単離された細胞型を有する任意のインビトロ実験系が可能にする可能な限り最も近い方法で、インビボ既存細胞を模倣する生物学的特性を再現した。特に、系は、初代細胞の自然の生物学的特性を研究するためのアクセスを提供し、様々な遺伝的及び環境的曝露を有するさまざまなドナーから生じる自然の多様性へのアクセスを提供する。したがって、アッセイの結果を解釈する際には、ヒト集団間の自然の遺伝的及び免疫学的変動を考慮することが重要である。

【0833】

単球を、インビトロでM1様（1型）及び／またはM2様（2型）の表現型に分化した（Ries et al. (2014) Cancer Cell 25: 846-859、Vogel et al. (2014) Immunobiol. 219: 695-703）。単球をM1とM2表現型に区別するために、RosetteSep（商標）ヒト単球濃縮カクテル（Stemcell Technologies, Vancouver, Canada）を使用したフィコール分離により、健康なドナーの全血から製造元の指示に従って単球を単離した。単離した単球を、24ウェルプレートに整列し10%ウシ胎児血清を含むIMDM培地で一晚おき、非接着細胞を24時間後に洗い流した。単球は、M2マクロファージの場合は50ng/mlのヒトM-CSFと共に、またはM1マクロファージの場合は50ng/mlのGM-CSF（Biolegend, San Diego, CA）と共に、IMDM 10%FBS中で6日間培養することによりマクロファージに分化した。6日後、M1マクロファージを、10ng/mlのヒトインターフェロンガンマ及び100ng/mlのLPS（Invivogen, San Diego, CA）で活性化し、M2様マクロファージを2つの別々の培養物に分け、それぞれを、IL-10を添加することによりM2cマクロファージにさらに誘導し、IL-4、IL-10、及びTGF-βをそれぞれ添加することによりM2dマクロファージに誘導した。8日目に、マクロファージを収集し、さらなる分析のために処理した。M1及びM2マクロファージマーカー及び表面発現標的の発現は、フローサイトメトリによって評価した。フローサイトメトリでは、細胞を収集して、50ulのFACS緩衝液（PBS+2.5%FBS+0.5%アジ化ナトリウム）に再懸濁し、氷上でTruStain FcX（商標）（Biolegendカタログ番号422302）で15分間ブロックした。抗体（表3）を製造元の指示に従ってFACS緩衝液で希釈して、添加し、15分間氷上に置いた。

【0834】

標識細胞をFACS緩衝液で2回洗浄し、Attune（商標）フローサイトメータ（ThermoFisher）でのフローサイトメトリ分析のためにPBS+2%パラホルムアルデヒドで固定した。FlowJoソフトウェアを介してデータを分析した。顕微鏡法を介して形態を評価した。

表3：フロー抗体

10

20

30

40

【表 3 - 1】

抗原	クローン	供給源
CD163	215927	RnD Systems
CD16	3a8	BioLegend
CD206	15-2	BioLegend
SIGLEC9	191240	RnD Systems
LCP2	130-107-085	Miltenyi Biotec
CLEC7A	15E2	BioLegend
SIGLEC7	194211	RnD Systems
CD33	WM53	BioLegend
SELPLG	688101	RnD Systems
CCR5	J418F1	BioLegend
CD84	CD84.1.21	BioLegend
C3AR1	hC3ARZ8	BioLegend
CD37	MB371	BD Biosciences
VISG4	JAV4	eBioscience
LILRB2	287219	RnD Systems
TIM3	344823	RnD Systems

10

20

30

40

【表 3 - 2】

T L R 8	9 3 5 1 6 6	R n D S y s t e m s
C D 4 8	3 9 4 6 0 7	R n D S y s t e m s
C D 5 3	H 1 2 9	B i o L e g e n d
S R P a	S E 5 A 5	B i o L e g e n d
C D 7 4	L N 2	B i o L e g e n d
R P 1 0 5	M H R 7 3 - 1 1	B i o L e g e n d
C D 4 5	2 D 1	B i o L e g e n d
C D 3	O K T 3	B i o L e g e n d
C D 4	A 1 6 1 A 1	B i o L e g e n d
C D 1 9	H I B 1 9	B i o L e g e n d
P D - 1	N A T 1 0 5	B i o L e g e n d
C D 1 1 b	I C R F 4 4	B i o L e g e n d
C D 8 a	R P A - T 8	B i o L e g e n d
C D 1 4	M 5 E 2	B i o L e g e n d
C D 5 6	5 . 1 H 1 1	B i o L e g e n d
I F N g	4 S . B 3	B i o L e g e n d
グランザイ ム B	G B 1 1	B i o L e g e n d

10

20

30

40

【 0 8 3 5】

M 2 表現型へのマクロファージの傾斜は、M 1 マクロファージと比較して C D 1 6 3、C D 1 6、及び C D 2 0 6 を上方制御することを示した（図 1 A）。これらの古典的なマーカーに加えて、図 1 B は、C D 5 3、P S G L 1、V S I G 4 など、本明細書で記載する新しいバイオマーカーも M 2 マクロファージで上方制御されることを示す。図 1 C は、マクロファージスペクトル内に存在する形態学的差異を示しており、重要なことに、初代ヒト細胞内に存在する変動性を示す。

【 0 8 3 6】

実施例 2：標的核酸ノックダウンによるマクロファージ炎症性表現型を調節する標的の確

50

認

マクロファージ表現型を調節する本明細書に記載されるマクロファージ関連標的の能力を検証するために、初代ヒトマクロファージにおいて設計、検証、及び試験された標的の特異的 siRNA を使用するなどによって、標的ノックダウン実験を行った。

【0837】

siRNA は、AXO Labs (Kulmbach, Germany) によって合成した。オリゴボヌクレオチドは、10 μ mol スケールで ABI 394 シンセサイザー (Applied Biosystems) を利用して、固相でホスホルアミダイト技術を使用して合成した。合成は、制御された細孔ガラス (CPG、520 Å、75 μ mol/g の負荷を伴う、Prime Synthesis、Prime Synthesis、Aston、PA、USA から入手) で作製した固体支持体上で実施した。通常の RNA ホスホルアミダイト、2'-O-メチルホスホルアミダイト、及び補助試薬は、Proligo (Hamburg, Germany) から購入した。詳細には、(5'-O-ジメトキシトリチル-N6-(ベンゾイル)-2'-O-tert-ブチルジメチルシリルアデノシン-3'-O-(2-シアノエチル-N, N-ジイソプロピルアミノ)ホスホルアミダイト、5'-O-ジメトキシトリチル-N4-(アセチル)-2'-O-tert-ブチルジメチルシリル-シチジン-3'-O-(2-シアノエチル-N, N-ジイソプロピルアミノ)ホスホルアミダイト、(5'-O-ジメトキシトリチル-N2-(イソブチリル)-2'-O-tert-ブチルジメチルシリル-グアノシン-3'-O-(2-シアノエチル-N, N-ジイソプロピルアミノ)ホスホルアミダイト、及び5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O-tert-ブチルジメチルシリル-ウリジン-3'-O-(2-シアノエチル-N, N-ジイソプロピルアミノ)ホスホルアミダイトのアミダイトを使用した。2'-O-メチルホスホルアミダイトは、通常の RNA アミダイトと同じ保護基を保有した。全てアミダイトを無水アセトニトリル (100 mM) に溶解し、モレキュラーシーブ (3 Å) を追加した。5-エチルチオテトラゾール (ETT、アセトニトリル中 500 mM) を活性化剤溶液として使用した。カップリング時間は6分とした。ホスホロチオエート連結を導入するために、無水アセトニトリル中の3-(N, N-ジメチルアミノメチリデン)アミノ-3H-1, 2, 4-ジチアゾール-5-チオン (DDTT、Chemgenes、Wilmington、MA、USA から入手) の50 mM 溶液を利用した。

【0838】

固相合成が完了した後、乾燥した固体支持体を15 mL チューブに移し、メタノール中のメチルアミン (2 M、Aldrich) を用いて45 °C で180 分間処理した。遠心分離後、上清を新しい15 mL チューブに移し、CPG を1200 μ L のN-メチルピロリジン-2-オン (NMP, Fluka, Buchs, Switzerland) で洗浄した。洗浄液をメチルアミンメタノール溶液と混合し、450 μ L のトリエチルアミントリヒドロフルオリド (TEA $\cdot$ 3HF、Alfa Aesar, Karlsruhe, Germany) を追加した。この混合物を65 °C に150 分間置いた。室温まで冷却した後、0.75 mL のNMP 及び1.5 mL のエトキシトリメチルシラン (Merck, Darmstadt, Germany) を追加した。10 分後、沈殿したオリゴボヌクレオチドを遠心分離によって収集し、上澄みを廃棄し、固体を1 mL の緩衝液A (以下に記載) で再構成した。

【0839】

粗オリゴマーを、Source Q15 (GE Healthcare) 及びAKTA Explorer システム (GE Healthcare) が充填されたカラムを使用した陰イオン交換HPLCによって精製した。緩衝液Aは、10 mM 過塩素酸ナトリウム、20 mM Tris、1 mM EDTA、pH 7.4 (Sigma Aldrich) であり、20 % アセトニトリルを含む。緩衝液Bは、500 mM 過塩素酸ナトリウムを除いて、緩衝液Aと同様である。42 カラム体積 (CV) 内で22 % B から42 % B の勾配を利用した。280 nm でのUVトレースを記録した。適切な画分をプールし、3 M NaOAc、5.2 のpH、及び70 % エタノールで沈殿させた。最後に、ペレットを70

%エタノールで洗浄した。または、製造元の推奨に従って、Sephadex（登録商標）HiTrap（登録商標）カラム（GE Healthcare）を使用して脱塩を行った。溶液の濃度は、UV光度計（Eppendorf, Hamburg, Germany）で、260nmでの吸光度測定によって決定した。アニーリングするまで、個々の鎖は−20℃で凍結溶液として保存した。

【0840】

等モルのRNA溶液を組み合わせることにより、相補鎖をアニーリングした。混合物を凍結乾燥し、適切な体積のアニーリング緩衝液（100mM NaCl、20mMリン酸ナトリウム、pH6.8）で再構成して、目的の濃度を達成した。この溶液を75℃の水浴に入れ、2時間以内に室温に冷却した。

【0841】

siRNAの用量反応曲線は、表4に従って様々な細胞株を使用してインビトロで生成した。

表4：siRNA分析のための細胞株及び条件

【表4-1】

遺伝子	細胞株	ウェルあたりの細胞播種密度	mRNAノックダウンを測定するためのエンドポイントアッセイ
SIGLEC9	Hepa1-6+レポータープラスミド	15,000	Dual-Gloルシフェラーゼアッセイ
CD74	THP-1	25,000	bDNAアッセイ
SEPLG	THP-1	25,000	bDNAアッセイ
VSIG4	Hepa1-6+レポータープラスミド	15,000	Dual-Gloルシフェラーゼアッセイ
LRRC25	Hepa1-6+レポータープラスミド	15,000	Dual-Gloルシフェラーゼアッセイ
CD84	Hepa1-6+レポータープラスミド	15,000	Dual-Gloルシフェラーゼアッセイ
IGSF6	Hepa1-6+レポータープラスミド	15,000	Dual-Gloルシフェラーゼアッセイ

10

20

30

【表 4-2】

CD 4 8	H e p a 1-6+レポ ータープラスミド	1 5, 0 0 0	D u a l-G l o rシフ ェラーゼアッセイ
CD 3 3	S K-M E L-2	1 5, 0 0 0	b D N Aアッセイ
CD 2 0 7	H e p a 1-6+レポ ータープラスミド	1 5, 0 0 0	D u a l-G l o rシフ ェラーゼアッセイ
L I L R B 2	H e p a 1-6+レポ ータープラスミド	2 0, 0 0 0	D u a l-G l o rシフ ェラーゼアッセイ
E V I 2 B	A 1 7 2	1 5, 0 0 0	b D N Aアッセイ
C L E C 7 A	H e p a 1-6+レポ ータープラスミド	2 0, 0 0 0	D u a l-G l o rシフ ェラーゼアッセイ
S I G L E C 7	H e p a 1-6+レポ ータープラスミド	2 0, 0 0 0	D u a l-G l o rシフ ェラーゼアッセイ
A I F 1	T H P-1	2 5, 0 0 0	b D N Aアッセイ
L S T 1	T H P-1	2 5, 0 0 0	b D N Aアッセイ
T N F A I P 8 L 2	T H P-1	2 5, 0 0 0	b D N Aアッセイ
S P I 1	T H P-1	2 5, 0 0 0	b D N Aアッセイ
T B X A S 1	A 5 4 9	1 5, 0 0 0	b D N Aアッセイ
CD 3 7	T H P-1	2 5, 0 0 0	b D N Aアッセイ
CD 5 3	T H P-1	2 5, 0 0 0	b D N Aアッセイ
F E R M T 3	T H P-1	2 5, 0 0 0	b D N Aアッセイ
C X o r f 2 1	T H P-1	2 5, 0 0 0	b D N Aアッセイ
C C R 5	H e p a 1-6+レポ ータープラスミド	2 0, 0 0 0	D u a l-G l o rシフ ェラーゼアッセイ
D O C K 2	T H P-1	2 5, 0 0 0	b D N Aアッセイ

【0842】

簡潔に、細胞を96ウェルプレートに播種し、s i R N A、L i p o f e c t a m i n e（登録商標）2000（0.5 uL/ウェル；ThermoFisher）、いくつかの事例ではレポータープラスミド（50ng/ウェル）を逆トランスフェクトした。レポータープラスミド（p s i C H E C K（商標）-2、Promega）は、ホタルルシフェラーゼ及びレニラルシフェラーゼと融合した目的の遺伝子の両方をコードし、目的の遺伝子のサイレンシングは、レニラルシフェラーゼの比例サイレンシングをもたらすが、ホタルルシフェラーゼは内部対照として影響を受けない。

【0843】

37℃で24時間インキュベートした後、mRNAノックダウンを、エンドポイントアッセイを使用して測定した。レポータープラスミドを有しない標的については、製造元の指示（Quant i G e n e（登録商標）シングルプレックス遺伝子発現アッセイ、Th

ermoFisher)に従って分枝DNA (bDNA) アッセイを実行し、標的遺伝子及びGAPDH (ハウスキーピング遺伝子) mRNAの両方を測定した。データは、siRNA濃度 (nM) 対残りのmRNA (GAPDHに対する標的遺伝子の比率、模擬siRNAトランスフェクト細胞に対して正規化) としてプロットした。レポータープラスミドを有する標的の場合、製造元の指示 (Promega) に従ってDual-Glo (登録商標) ルシフェラーゼアッセイを実行し、ホタル及びレニラルシフェラーゼの発現を測定した。データは、siRNA濃度 (nM) 対残りのmRNA (ホタル発光に対するレニラの比率、模擬siRNAトランスフェクト細胞に対して正規化) としてプロットした。

【0844】

全ての用量反応曲線について、4パラメータロジスティックモデルを適用し、各siRNA配列のIC50を決定した (表5及び図2)。表5及び図2に示したデータは、4重の平均、+/-標準偏差を表す。

表5: siRNA配列及びIC50値

【表5-1】

標的	siRNA ID	IC50 (nM)	センス	アンチセンス
SIGLEC9	XD-09180	0.040	5' - a c A A G u A A A c u G c u G A c G A d T s d T - 3'	5' - U C G U c A G c A G U U u A C U U G U d T s d T - 3'
SIGLEC9	XD-09181	0.286	5' - g u A A A c u G c u G A c g A u G c A d T s d T - 3'	5' - U G c A U C G U c A G c A G U U u A C d T s d T - 3'
SIGLEC9	XD-09182	0.837	5' - u c G c A u G G c u G G A u u u A c c d T s d T - 3'	5' - G G u A A A U C c A G C c A U G C G A d T s d T - 3'
SIGLEC9	XD-09183	0.229	5' - g u u c c G G G A A G G G g c c A A u d T s d T - 3'	5' - A U U G G C C C C U U C C C G G A A C d T s d T - 3'
SIGLEC9	XD-09184	0.127	5' - g g G c c A A u A c A G A c c A G G A d T s d T - 3'	5' - U C C U G G U C U G u A U U G G C C C d T s d T - 3'
SIGLEC9	XD-09185	0.094	5' - c c A G A A G A A G u G A u G c G G G d T s d T - 3'	5' - C C C G c A U c A C U U C U U C U G G d T s d T - 3'
SIGLEC9	XD-09186	0.488	5' - u c A c c G G c u c u c u g u G A A u d T s d T - 3'	5' - A U U c A c A G A G A G C C G G U G A d T s d T - 3'

【表 5 - 2】

S I G L E C 9	X D - 0 9 1 8 7	0 . 4 0 6	5 ' - g a c c A c G A A c A A G a c c G u c d T s d T - 3 '	5 ' - G A C G G U C U U G U U C G U G G U C d T s d T - 3 '
S I G L E C 9	X D - 0 9 1 8 8	0 . 1 4 8	5 ' - g a A c A A G A c c G u c c A u c u c d T s d T - 3 '	5 ' - G A G A U G G A C G G U C U U G U U C d T s d T - 3 '
S I G L E C 9	X D - 0 9 1 8 9	0 . 6 9 4	5 ' - a g A c c G u c c A u c u c A A c G u d T s d T - 3 '	5 ' - A C G U U G A G A U G G A C G G U C U d T s d T - 3 '
S I G L E C 9	X D - 0 9 1 9 0	0 . 9 0 5	5 ' - c c G u c c A u c u c A A c G u G u c d T s d T - 3 '	5 ' - G A c A C G U U G A G A U G G A C G G d T s d T - 3 '
S I G L E C 9	X D - 0 9 1 9 1	判定され ず	5 ' - g g A G A c G G c A c A G u A u c c A d T s d T - 3 '	5 ' - U G G A u A C U G U G C C G U C U C C d T s d T - 3 '
S I G L E C 9	X D - 0 9 1 9 2	0 . 2 3 6	5 ' - c a G u A u c c A c A G u c u u G G G d T s d T - 3 '	5 ' - C C c A A G A C U G U G G A u A C U G d T s d T - 3 '
S I G L E C 9	X D - 0 9 1 9 3	0 . 4 5 9	5 ' - g u A u c c A c A G u c u u G G G A A d T s d T - 3 '	5 ' - U U C C c A A G A C U G U G G A u A C d T s d T - 3 '
S I G L E C 9	X D - 0 9 1 9 4	5 . 6 2 6	5 ' - c u c A G c A G G u c u A c c u G A A d T s d T - 3 '	5 ' - U U c A G G u A G A C C U G C U G A G d T s d T - 3 '
S I G L E C 9	X D - 0 9 1 9 5	0 . 1 2 5	5 ' - g c G u G G G A G A u A c g G G c A u d T s d T - 3 '	5 ' - A U G C C C G u A U C U C C c A C G C d T s d T - 3 '
S I G L E C 9	X D - 0 9 1 9 6	判定され ず	5 ' - u g G G A G A u A c G G G c A u A G A d T s d T - 3 '	5 ' - U C u A U G C C C G u A U C U C C c A d T s d T - 3 '
S I G L E C 9	X D - 0 9 1 9 7	0 . 8 5 1	5 ' - g g A G A u A c G G G c A u A G A G G d T s d T - 3 '	5 ' - C C U C u A U G C C C G u A U C U C C d T s d T - 3 '
S I G L E C 9	X D - 0 9 1 9 8	判定され ず	5 ' - g a u A c G G G c A u A G a G G A u G d T s d T - 3 '	5 ' - c A U C C U C u A U G C C C G u A U C d T s d T - 3 '
S I G L E C 9	X D - 0 9 1 9 9	判定され ず	5 ' - a c G G G c A u A G A G G a u G c A A d T s d T - 3 '	5 ' - U U G c A U C C U C u A U G C C C G U d T s d T - 3 '
C D 7 4	X D - 0 9 2 2 3	0 . 3 4 0	5 ' - g g A G c u G u c G G G A a G A u c A d T s d T - 3 '	5 ' - U G A U C U U C C C G A c A G C U C C d T s d T - 3 '

10

20

30

40

【表 5 - 3】

CD 7 4	XD - 0 9 2 2 4	1. 9 8 3	5' - g c G c G A c c u u A u c u c c A A c d T s d T - 3'	5' - GUUGGAGA u AAGGUCGCGC d T s d T - 3'
CD 7 4	XD - 0 9 2 2 5	判定され ず	5' - g c G A c c u u A u c u c c A A c A A d T s d T - 3'	5' - UUGUUGGA G A u AAGGUCGCGC d T s d T - 3'
CD 7 4	XD - 0 9 2 2 6	0. 1 4 3	5' - c u G G A c A A A c u G A c A G u c A d T s d T - 3'	5' - UGACUGU c AGUUUGUC c AG d T s d T - 3'
CD 7 4	XD - 0 9 2 2 7	0. 5 8 3	5' - g g A A c u G G A G G A c c c G u c u d T s d T - 3'	5' - AGACGGGU CCUC c AGUUC C d T s d T - 3'
CD 7 4	XD - 0 9 2 2 8	判定され ず	5' - g c A G A G G c G G u c u u c A A c A d T s d T - 3'	5' - UGUUGAAG ACCGCCUCUGC d T s d T - 3'
CD 7 4	XD - 0 9 2 2 9	判定され ず	5' - u g u A c c u c A u c c c a u G A G A d T s d T - 3'	5' - UCU c AUGG GAUGAGG u A c A d T s d T - 3'
CD 7 4	XD - 0 9 2 3 0	0. 1 9 6	5' - g a c A A A c c A A G u c g G A A c A d T s d T - 3'	5' - UGUUCCGA CUUGGUUUGUC d T s d T - 3'
CD 7 4	XD - 0 9 2 3 1	0. 2 5 5	5' - a a A c c A A G u c G G A a c A G c A d T s d T - 3'	5' - UGCUGUUC CGACUUGGUUU d T s d T - 3'
CD 7 4	XD - 0 9 2 3 2	0. 7 4 7	5' - a g c u A G A c A G A u c c c c G u u d T s d T - 3'	5' - AACGGGGA UCUGUC u AGCU d T s d T - 3'
CD 7 4	XD - 0 9 2 3 3	判定され ず	5' - c u A G G c u c A u G G A c G A G A u d T s d T - 3'	5' - AUCUCGUC c AUGAGCC u AG d T s d T - 3'
CD 7 4	XD - 0 9 2 3 4	判定され ず	5' - g a G A A G G G A u A A c c c u A c A d T s d T - 3'	5' - UG u AGGGU u AUCCCUUCUC d T s d T - 3'
CD 7 4	XD - 0 9 2 3 5	0. 2 4 5	5' - c c A A u G u u u u c c A c c c A u A d T s d T - 3'	5' - u AUGGGUG G A A A A c AUUGG d T s d T - 3'
CD 7 4	XD - 0 9 2 3 6	判定され ず	5' - g u u u u c c A c c c A u a A u c c u d T s d T - 3'	5' - AGGAU u AU GGUGGAAAAC d T s d T - 3'
CD 7 4	XD - 0 9 2 3 7	1. 8 4 1	5' - c c A u A A u c c u u u c u G c c G A d T s d T - 3'	5' - UCGG c AGA AAGGAU u AUGG d T s d T - 3'

10

20

30

40

【表 5 - 4】

CD 7 4	XD - 0 9 2 3 8	判定され ず	5' - c c A A G c u u G u u A u c A G c u u d T s d T - 3'	5' - A A G C U G A u A A c A A G C U U G G d T s d T - 3'
CD 7 4	XD - 0 9 2 3 9	0. 0 7 0	5' - g g c c A u G G u u c A c a u u A G A d T s d T - 3'	5' - U C u A A U G U G A A C c A U G G C C d T s d T - 3'
CD 5 3	XD - 0 9 2 0 0	判定され ず	5' - c c G G A u A u c u G u G u u A c c A d T s d T - 3'	5' - U G G u A A c A c A G A u A U C C G G d T s d T - 3'
CD 5 3	XD - 0 9 2 0 1	0. 0 6 7	5' - g c A u G A G u A G c u u g A A A c u d T s d T - 3'	5' - A G U U U c A A G C u A C U c A U G C d T s d T - 3'
CD 5 3	XD - 0 9 2 0 3	0. 1 7 8	5' - g c A u G G G c u c u A u c A A G G A d T s d T - 3'	5' - U C C U U G A u A G A G C C c A U G C d T s d T - 3'
CD 5 3	XD - 0 9 2 0 5	0. 1 3 2	5' - a c u A A u A u c u G A G c A u c u u d T s d T - 3'	5' - A A G A U G C U c A G A u A U u A G U d T s d T - 3'
CD 5 3	XD - 0 9 2 0 6	判定され ず	5' - g g A u u u A A u G G c c c A A c A u d T s d T - 3'	5' - A U G U U G G G C c A U u A A A U C C d T s d T - 3'
CD 5 3	XD - 0 9 2 0 7	0. 0 3 8	5' - a g G G c A A G A u c u c a u u u c A d T s d T - 3'	5' - U G A A A U G A G A U C U U G C C C U d T s d T - 3'
CD 5 3	XD - 0 9 2 0 8	0. 1 6 2	5' - u u u A u u A G A G G G c c u u A u u d T s d T - 3'	5' - A A u A A G G C C C U C u A A u A A A d T s d T - 3'
CD 5 3	XD - 0 9 2 0 9	0. 0 4 1	5' - a u u G A u G u G u u c u a A G u c u d T s d T - 3'	5' - A G A C U u A G A A c A c A U c A A U d T s d T - 3'
SEL P LG	XD - 0 9 2 6 0	判定され ず	5' - g g G c A G A u G A A G c c G A G A A d T s d T - 3'	5' - U U C U C G G C U U c A U C U G C C C d T s d T - 3'
SEL P LG	XD - 0 9 2 6 1	0. 3 8 6	5' - c c A c c G A A u A u G A g u A c c u d T s d T - 3'	5' - A G G u A C U c A u A U U C G G U G G d T s d T - 3'
SEL P LG	XD - 0 9 2 6 2	1. 3 5 4	5' - c c G A A u A u G A G u A c c u A G A d T s d T - 3'	5' - U C u A G G u A C U c A u A U U C G G d T s d T - 3'
SEL P LG	XD - 0 9 2 6 3	2. 9 6 4	5' - g c A c A G A c c A c u c a A c c c A d T s d T - 3'	5' - U G G G U U G A G U G G U C U G U G C d T s d T - 3'

10

20

30

40

【表 5 - 5】

SELP LG	XD- 092 64	1. 96 3	5' - a c c A A A A G A G G u c u G u u c A d T s d T - 3'	5' - U G A A c A G A C C U C U U U U G G U d T s d T - 3'
SELP LG	XD- 092 65	0. 48 6	5' - a a G c A G A c G G G c A a G u G G A d T s d T - 3'	5' - U C c A C U U G C C C G U C U G C U U d T s d T - 3'
SELP LG	XD- 092 66	0. 20 7	5' - a g u A c u G A A G A G u g A c G G A d T s d T - 3'	5' - U C C G U c A C U C U U c A G u A C U d T s d T - 3'
SELP LG	XD- 092 67	1. 06 7	5' - a c u G A A G A G u G A c g G A c u u d T s d T - 3'	5' - A A G U C C G U c A C U C U U c A G U d T s d T - 3'
SELP LG	XD- 092 68	0. 47 1	5' - c c A A G G G c A G A c c u u u c u u d T s d T - 3'	5' - A A G A A A G G U C U G C C C U U G G d T s d T - 3'
VSIG 4	XD- 091 70	0. 02 4	5' - a a G G c u A c A c c c A a G u c u u d T s d T - 3'	5' - A A G A C U U G G G U G u A G C C U U d T s d T - 3'
VSIG 4	XD- 091 71	0. 02 3	5' - c u u u c u A c G u G A c u c u u c u d T s d T - 3'	5' - A G A A G A G U c A C G u A G A A A G d T s d T - 3'
VSIG 4	XD- 091 72	< 0. 0 05	5' - g c A A c c A A G u c G u g A G A G A d T s d T - 3'	5' - U C U C U c A C G A C U U G G U U G C d T s d T - 3'
VSIG 4	XD- 091 73	< 0. 0 05	5' - c g u G A G A G A u A A G a u u A c u d T s d T - 3'	5' - A G u A A U C U u A U C U C U c A C G d T s d T - 3'
VSIG 4	XD- 091 74	0. 03 6	5' - a a c A A G A G c A u G u c u A c G A d T s d T - 3'	5' - U C G u A G A c A U G C U C U U G U U d T s d T - 3'
VSIG 4	XD- 091 76	0. 03 1	5' - c a c u A G G A c u u G G u c A u c A d T s d T - 3'	5' - U G A U G A C c A A G U C C u A G U G d T s d T - 3'
VSIG 4	XD- 091 77	0. 00 7	5' - a c u A G G A c u u G G u c A u c A u d T s d T - 3'	5' - A U G A U G A C c A A G U C C u A G U d T s d T - 3'
VSIG 4	XD- 091 78	0. 06 0	5' - g u c A u c A u G c c u A c A G A c A d T s d T - 3'	5' - U G U C U G u A G G c A U G A U G A C d T s d T - 3'
VSIG 4	XD- 091 79	0. 00 6	5' - g g c c A G A c A G c u u u u A A u u d T s d T - 3'	5' - A A U u A A A A G C U G U C U G G C C d T s d T - 3'

10

20

30

40

【表 5 - 6】

L R R C 2 5	X D - 0 9 2 5 0	1 4 . 9 7 8	5' - g c c A G A G G A A c G c c A G c G A d T s d T - 3'	5' - U C G C U G G C G U U C C U C U G G C d T s d T - 3'
L R R C 2 5	X D - 0 9 2 5 1	2 . 7 7 0	5' - g c c G u c G c u u u u c c A G c A u d T s d T - 3'	5' - A U G C U G G A A A A G C G A C G G C d T s d T - 3'
L R R C 2 5	X D - 0 9 2 5 2	判定され ず	5' - g g A A c G G c c u G c G a G A G c u d T s d T - 3'	5' - A G C U C U C G c A G G C C G U U C C d T s d T - 3'
L R R C 2 5	X D - 0 9 2 5 6	0 . 6 0 1	5' - c c G A c u A u G A G A A c A u G u u d T s d T - 3'	5' - A A c A U G U U C U c A u A G U C G G d T s d T - 3'
L R R C 2 5	X D - 0 9 2 5 7	判定され ず	5' - g c c u A A G A u G u c c u A A c c u d T s d T - 3'	5' - A G G U u A G G A c A U C U u A G G C d T s d T - 3'
L R R C 2 5	X D - 0 9 2 5 8	0 . 0 3 3	5' - c a A u A A A u G c u u c g A G G c u d T s d T - 3'	5' - A G C C U C G A A G c A U U u A U U G d T s d T - 3'
L R R C 2 5	X D - 0 9 2 5 9	0 . 2 9 3	5' - c u u c G A G G c u G A u g A G G c u d T s d T - 3'	5' - A G C C U c A U c A G C C U C G A A G d T s d T - 3'
A I F 1	X D - 0 9 6 6 0	判定され ず	5' - c u u A A u G G A A A u G g c G A u A d T s d T - 3'	5' - u A U C G C c A U U U C c A U u A A G d T s d T - 3'
A I F 1	X D - 0 9 6 6 1	0 . 0 4 5	5' - u a A u G G A A A u G G c g A u A u u d T s d T - 3'	5' - A A u A U C G C c A U U U C c A U u A d T s d T - 3'
A I F 1	X D - 0 9 6 6 2	0 . 1 2 0	5' - u a u c A u G u c c c u G a A A c G A d T s d T - 3'	5' - U C G U U U c A G G G A c A U G A u A d T s d T - 3'
A I F 1	X D - 0 9 6 6 3	0 . 2 6 3	5' - g a A A c G A A u G c u G g A G A A A d T s d T - 3'	5' - U U U C U C c A G c A U U C G U U U C d T s d T - 3'
A I F 1	X D - 0 9 6 6 4	0 . 4 3 3	5' - a g A c u c A c c u A G A g c u A A A d T s d T - 3'	5' - U U u A G C U C u A G G U G A G U C U d T s d T - 3'
A I F 1	X D - 0 9 6 6 5	0 . 3 4 9	5' - c u c A c c u A G A G c u a A A G A A d T s d T - 3'	5' - U U C U U u A G C U C u A G G U G A G d T s d T - 3'
A I F 1	X D - 0 9 6 6 6	0 . 1 0 5	5' - u c A c c u A G A G c u A a A G A A A d T s d T - 3'	5' - U U U C U U u A G C U C u A G G U G A d T s d T - 3'

10

20

30

40

【表 5 - 7】

A I F 1	X D - 0 9 6 6 7	0 . 0 4 2	5' - a c c u A G A G c u A A A g A A A u u d T s d T - 3'	5' - A A U U U C U U u A G C U C u A G G U d T s d T - 3'
A I F 1	X D - 0 9 6 6 8	0 . 2 6 7	5' - c c u A G A G c u A A A G a A A u u A d T s d T - 3'	5' - u A A U U U C U U u A G C U C u A G G d T s d T - 3'
A I F 1	X D - 0 9 6 6 9	1 . 2 3 4	5' - c c G G G G A G A c G u u c A G c u A d T s d T - 3'	5' - u A G C U G A A C G U C U C C C C G G d T s d T - 3'
C D 8 4	X D - 0 9 6 1 0	0 . 0 4 7	5' - a c c A A A A A u u A c A c A G A G u d T s d T - 3'	5' - A C U C U G U G u A A U U U U G G U d T s d T - 3'
C D 8 4	X D - 0 9 6 1 1	0 . 0 8 2	5' - g a G G G u A A u G u c c u u c A A A d T s d T - 3'	5' - U U U G A A G G A c A U u A C C C U C d T s d T - 3'
C D 8 4	X D - 0 9 6 1 2	0 . 3 5 1	5' - g g u A A u G u c c u u c a A A u c u d T s d T - 3'	5' - A G A U U U G A A G G A c A U u A C C d T s d T - 3'
C D 8 4	X D - 0 9 6 1 3	0 . 2 4 1	5' - u c A u A u G A u c A u u u A A G G A d T s d T - 3'	5' - U C C U u A A A U G A U c A u A U G A d T s d T - 3'
C D 8 4	X D - 0 9 6 1 4	< 0 . 0 0 5	5' - g a A c A c A G u u u A u u c c G A A d T s d T - 3'	5' - U U C G G A A u A A A C U G U G U U C d T s d T - 3'
C D 8 4	X D - 0 9 6 1 5	0 . 0 4 8	5' - g g A A c u G G G u A u A a u c c A A d T s d T - 3'	5' - U U G G A U u A u A C C c A G U U C C d T s d T - 3'
C D 8 4	X D - 0 9 6 1 6	0 . 0 6 7	5' - g c A c c A A c u A c c A u u A G c A d T s d T - 3'	5' - U G C u A A U G G u A G U U G G U G C d T s d T - 3'
C D 8 4	X D - 0 9 6 1 7	0 . 0 1 0	5' - c a c u A c A G u u A A c g c u G A A d T s d T - 3'	5' - U U c A G C G U u A A C U G u A G U G d T s d T - 3'
C D 8 4	X D - 0 9 6 1 8	< 0 . 0 0 5	5' - g g u A u c A G G A A u c a A A A u u d T s d T - 3'	5' - A A U U U U G A U U C C U G A u A C C d T s d T - 3'
C D 8 4	X D - 0 9 6 1 9	< 0 . 0 0 5	5' - c c u u A c A G c A u A A c u A A u u d T s d T - 3'	5' - A A U u A G U u A U G C U G u A A G G d T s d T - 3'
I G S F 6	X D - 0 9 6 4 1	判定され ず	5' - g a G G c c G u c A c c A u A A A G u d T s d T - 3'	5' - A C U U u A U G G U G A C G G C C U C d T s d T - 3'

10

20

30

40

【表 5 - 8】

I G S F 6	XD - 0 9 6 4 2	0. 0 3 5	5' - g a A G c G A G A G c u A a A c A G A d T s d T - 3'	5' - U C U G U U u A G C U C U C G C U U C d T s d T - 3'
I G S F 6	XD - 0 9 6 4 3	0. 0 7 7	5' - g u G c u c G G c G u A u u u u c A d T s d T - 3'	5' - U G A A A A A u A C G C C G A G c A C d T s d T - 3'
I G S F 6	XD - 0 9 6 4 5	0. 0 3 4	5' - a g A A c u A u A c c A u a A G A G A d T s d T - 3'	5' - U C U C U u A U G G u A u A G U U C U d T s d T - 3'
I G S F 6	XD - 0 9 6 4 6	0. 0 1 0	5' - c c A u A A G A G A c A u g u G G A A d T s d T - 3'	5' - U U C c A c A U G U C U C U u A U G G d T s d T - 3'
I G S F 6	XD - 0 9 6 4 7	0. 0 6 9	5' - g g c c A u A G A A A c G u u u u A A d T s d T - 3'	5' - U u A A A A C G U U U C u A U G G C C d T s d T - 3'
I G S F 6	XD - 0 9 6 4 8	0. 5 0 3	5' - c c A u A G A A A c G u u u u A A u u d T s d T - 3'	5' - A A U u A A A A C G U U U C u A U G G d T s d T - 3'
I G S F 6	XD - 0 9 6 4 9	0. 5 0 3	5' - a c A u A u A u c A u c A g G u c u u d T s d T - 3'	5' - A A G A C C U G A U G A u A u A U G U d T s d T - 3'
F E R M T 3	XD - 0 9 7 0 0	判定され ず	5' - c g A c G c A c G c c u c u u c u u u d T s d T - 3'	5' - A A A G A A G A G G C G U G C G U C G d T s d T - 3'
F E R M T 3	XD - 0 9 7 0 1	0. 9 2 1	5' - g g c u G c G c u u c A A g u A c u A d T s d T - 3'	5' - u A G u A C U U G A A G C G c A G C C d T s d T - 3'
F E R M T 3	XD - 0 9 7 0 5	6. 7 5 3	5' - g u u c c c G A u G u u A a c G u c u d T s d T - 3'	5' - A G A C G U u A A c A U C G G G A A C d T s d T - 3'
F E R M T 3	XD - 0 9 7 0 7	判定され ず	5' - c c A G c u G c c G A A u u G u A c A d T s d T - 3'	5' - U G u A c A A U U C G G c A G C U G G d T s d T - 3'
F E R M T 3	XD - 0 9 7 0 8	0. 0 1 2	5' - g c u G c c G A A u u G u a c A c G A d T s d T - 3'	5' - U C G U G u A c A A U U C G G c A G C d T s d T - 3'
F E R M T 3	XD - 0 9 7 0 9	0. 0 4 8	5' - g u A G c u A c A G G A u g A u G A A d T s d T - 3'	5' - U U c A U c A U C C U G u A G C u A C d T s d T - 3'
C D 4 8	XD - 0 9 7 2 0	0. 0 1 2	5' - c u c u G G A A u u G c u a c u G c u d T s d T - 3'	5' - A G c A G u A G c A A U U C c A G A G d T s d T - 3'

10

20

30

40

【表 5 - 9】

CD 4 8	XD - 0 9 7 2 1	0. 0 0 9	5' - c u A A c c u G G u u u u a u A c u u d T s d T - 3'	5' - A A G u A u A A A A C c A G G U u A G d T s d T - 3'
CD 4 8	XD - 0 9 7 2 2	0. 0 1 4	5' - c u u u c G A c c A G A A g A u u G u d T s d T - 3'	5' - A c A A U C U U C U G G U C G A A A G d T s d T - 3'
CD 4 8	XD - 0 9 7 2 3	0. 0 3 0	5' - u c c A G A A A A u c u A a G u A c u d T s d T - 3'	5' - A G u A C U u A G A U U U U C U G G A d T s d T - 3'
CD 4 8	XD - 0 9 7 2 4	0. 0 5 5	5' - g a A u c c A A A u u u A a A G G c A d T s d T - 3'	5' - U G C C U U u A A A U U U G G A U U C d T s d T - 3'
CD 4 8	XD - 0 9 7 2 5	0. 0 2 2	5' - c c c A A G c c u G u c A u c A A A A d T s d T - 3'	5' - U U U U G A U G A c A G G C U U G G G d T s d T - 3'
CD 4 8	XD - 0 9 7 2 6	0. 0 1 7	5' - a c A A c u G u u A u c u g A A A c u d T s d T - 3'	5' - A G U U U c A G A u A A c A G U U G U d T s d T - 3'
CD 4 8	XD - 0 9 7 2 7	0. 0 4 6	5' - c c u G G c G A G u c u G u A A A c u d T s d T - 3'	5' - A G U U u A c A G A C U C G C c A G G d T s d T - 3'
CD 4 8	XD - 0 9 7 2 8	0. 0 3 2	5' - c u G G c G A G u c u G u a A A c u A d T s d T - 3'	5' - u A G U U u A c A G A C U C G C c A G d T s d T - 3'
CD 4 8	XD - 0 9 7 2 9	0. 0 1 5	5' - u g u u A u A c u u G c c a A G u c A d T s d T - 3'	5' - U G A C U U G G c A A G u A u A A c A d T s d T - 3'
CD 3 3	XD - 0 9 7 3 1	判定され ず	5' - c c G G c c A c u c c A A a A A c c u d T s d T - 3'	5' - A G G U U U U U G G A G U G G C C G G d T s d T - 3'
CD 3 3	XD - 0 9 7 3 2	5. 4 0 0	5' - g g c c c c A G G A c u A c u c A c u d T s d T - 3'	5' - A G U G A G u A G U C C U G G G G C C d T s d T - 3'
CD 3 3	XD - 0 9 7 3 4	0. 7 4 0	5' - a c u c c u c G G u G c u c A u A A u d T s d T - 3'	5' - A U u A U G A G c A C C G A G G A G U d T s d T - 3'
CD 3 3	XD - 0 9 7 3 5	0. 8 1 8	5' - c a A c G u c A c c u A u g u u c c A d T s d T - 3'	5' - U G G A A c A u A G G U G A C G U U G d T s d T - 3'
CD 3 3	XD - 0 9 7 3 6	0. 1 7 6	5' - u c A c c u A u G u u c c a c A G A A d T s d T - 3'	5' - U U C U G U G G A A c A u A G G U G A d T s d T - 3'

10

20

30

40

【表 5 - 1 0】

CD 3 3	XD - 0 9 7 3 7	0 . 3 3 4	5' - c c c A A c A A c u G G u a u c u u u d T s d T - 3'	5' - A A A G A u A C c A G U U G U U G G G d T s d T - 3'
CD 3 3	XD - 0 9 7 3 8	0 . 2 2 0	5' - c c A G A G c A G G A G u g G u u c A d T s d T - 3'	5' - U G A A C c A C U C C U G C U C U G G d T s d T - 3'
CD 3 3	XD - 0 9 7 3 9	判定され ず	5' - g g u u c A u G G G G c c a u u G G A d T s d T - 3'	5' - U C c A A U G G C C C c A U G A A C C d T s d T - 3'
L S T 1	XD - 0 9 7 5 0	3 . 5 9 4	5' - c u G A u c A u u u c G c c u A A A A d T s d T - 3'	5' - U U U u A G G C G A A A U G A U c A G d T s d T - 3'
L S T 1	XD - 0 9 7 5 1	1 . 5 3 9	5' - c a u u u c G c c u A A A a G A G c A d T s d T - 3'	5' - U G C U C U U U u A G G C G A A A U G d T s d T - 3'
L S T 1	XD - 0 9 7 5 2	0 . 7 3 7	5' - g c c u A A A A G A G c A a G G A c u d T s d T - 3'	5' - A G U C C U U G C U C U U U u A G G C d T s d T - 3'
L S T 1	XD - 0 9 7 5 3	判定され ず	5' - g g A A c u c c A c u A u g c A u c u d T s d T - 3'	5' - A G A U G c A u A G U G G A G U U C C d T s d T - 3'
L S T 1	XD - 0 9 7 5 4	0 . 0 5 2	5' - c a A G G A G G A u c c A a G A G c u d T s d T - 3'	5' - A G C U C U U G G A U C C U C C U U G d T s d T - 3'
L S T 1	XD - 0 9 7 5 5	0 . 0 4 6	5' - g g A u c c A A G A G c u g A c u A u d T s d T - 3'	5' - A u A G U c A G C U C U U G G A U C C d T s d T - 3'
L S T 1	XD - 0 9 7 5 6	6 . 5 9 8	5' - u c u c G A G c c u c c G u u c A A A d T s d T - 3'	5' - U U U G A A C G G A G G C U C G A G A d T s d T - 3'
L S T 1	XD - 0 9 7 5 7	判定され ず	5' - c u c c G u u c A A A u u g A u c A u d T s d T - 3'	5' - A U G A U c A A U U U G A A C G G A G d T s d T - 3'
L S T 1	XD - 0 9 7 5 8	8 . 2 0 5	5' - u g A u c A u c A u c A A a A c u u A d T s d T - 3'	5' - u A A G U U U U G A U G A U G A U c A d T s d T - 3'
L S T 1	XD - 0 9 7 5 9	判定され ず	5' - a c c u u u G A A u A G G g A A u u u d T s d T - 3'	5' - A A A U U C C C u A U U c A A A G G U d T s d T - 3'
T N F A I P 8 L 2	XD - 0 9 7 6 0	0 . 0 5 8	5' - g g A c c A G G c c G u G a u c u c u d T s d T - 3'	5' - A G A G A U c A C G G C C U G G U C C d T s d T - 3'

10

20

30

40

【表 5 - 1 1】

TNFA IP8L 2	XD- 097 61	0. 70 1	5' - g g u c A G G u G G A G A u c u c u u d T s d T - 3'	5' - A A G A G A U C U C c A C C U G A C C d T s d T - 3'
TNFA IP8L 2	XD- 097 62	0. 22 6	5' - u u u A A u G u A u c G c u A c c A A d T s d T - 3'	5' - U U G G u A G C G A u A c A U u A A A d T s d T - 3'
TNFA IP8L 2	XD- 097 63	判定され ず	5' - a a A u c G A c A c c u G a A A A A G d T s d T - 3'	5' - C U U U U U c A G G U G U C G A U U U d T s d T - 3'
TNFA IP8L 2	XD- 097 64	2. 97 9	5' - c g u u G c G c u G G A A g G A A u u d T s d T - 3'	5' - A A U U C C U U C c A G C G c A A C G d T s d T - 3'
TNFA IP8L 2	XD- 097 65	0. 02 3	5' - c u G c G c G A G G c G c a A u A c A d T s d T - 3'	5' - U G u A U U G C G C C U C G C G c A G d T s d T - 3'
TNFA IP8L 2	XD- 097 66	0. 12 7	5' - c c c u c G A u G u A c A u A G c u u d T s d T - 3'	5' - A A G C u A U G u A c A U C G A G G G d T s d T - 3'
TNFA IP8L 2	XD- 097 67	判定され ず	5' - c a c A G u G c A u A A G c A G u u u d T s d T - 3'	5' - A A A C U G C U u A U G c A C U G U G d T s d T - 3'
TNFA IP8L 2	XD- 097 68	0. 35 3	5' - a a A u c A A u c A u G u u A c A c u d T s d T - 3'	5' - A G U G u A A c A U G A U U G A U U U d T s d T - 3'
TNFA IP8L 2	XD- 097 96	11. 6 02	5' - g c A c A u A G c A A G c u G A A c u d T s d T - 3'	5' - A G U U c A G C U U G C u A U G U G C d T s d T - 3'
CD37	XD- 097 70	0. 55 3	5' - g c u u G c G G G A c G u c G u A G A d T s d T - 3'	5' - U C u A C G A C G U C C C G c A A G C d T s d T - 3'
CD37	XD- 097 71	0. 38 8	5' - g a c G u c G u A G A G A a A A c c A d T s d T - 3'	5' - U G G U U U U C U C u A C G A C G U C d T s d T - 3'
CD37	XD- 097 73	0. 31 1	5' - c g A c c A A c G A c u c c A c A A u d T s d T - 3'	5' - A U U G U G G A G U C G U U G G U C G d T s d T - 3'
CD37	XD- 097 74	0. 12 9	5' - c c A A c G A c u c c A c a A u c c u d T s d T - 3'	5' - A G G A U U G U G G A G U C G U U G G d T s d T - 3'
CD37	XD- 097 75	1. 60 0	5' - c c A c A A u c c u A G A u A A G G u d T s d T - 3'	5' - A C C U u A U C u A G G A U U G U G G d T s d T - 3'

10

20

30

40

【表 5 - 1 2】

CD 3 7	XD - 0 9 7 7 6	1. 3 2 0	5' - g g c u G c A c A A c A A c c u u A u d T s d T - 3'	5' - A u A A G G U U G U U G U G c A G C C d T s d T - 3'
CD 3 7	XD - 0 9 7 7 7	0. 4 1 4	5' - g u u c A u G A c G c u c u c G A u A d T s d T - 3'	5' - u A U C G A G A G C G U c A U G A A C d T s d T - 3'
CD 3 7	XD - 0 9 7 7 8	1 1. 4 0 0	5' - c g G c u c G c u c G A u a c c G u u d T s d T - 3'	5' - A A C G G u A U C G A G C G A G C C G d T s d T - 3'
CD 3 7	XD - 0 9 7 7 9	< 0. 0 0 5	5' - a c c A c c c A c A A G A u u A u u u d T s d T - 3'	5' - A A A u A A U C U U G U G G G U G G U d T s d T - 3'
S P I 1	XD - 0 9 7 8 0	2. 6 6 3	5' - g g A u c u A u A c c A A c G c c A A d T s d T - 3'	5' - U U G G C G U U G G u A u A G A U C C d T s d T - 3'
S P I 1	XD - 0 9 7 8 1	0. 4 5 5	5' - c g c c A A A c G c A c G a G u A u u d T s d T - 3'	5' - A A u A C U C G U G C G U U U G G C G d T s d T - 3'
S P I 1	XD - 0 9 7 8 2	判定され ず	5' - g c u u c G c c G A G A A c A A c u u d T s d T - 3'	5' - A A G U U G U U C U C G G C G A A G C d T s d T - 3'
S P I 1	XD - 0 9 7 8 3	1. 1 0 8	5' - g c G A c A u G A A G G A c A G c A u d T s d T - 3'	5' - A U G C U G U C C U U c A U G U C G C d T s d T - 3'
S P I 1	XD - 0 9 7 8 4	判定され ず	5' - c c c G c u G G c c A u A g c A u u A d T s d T - 3'	5' - u A A U G C u A U G G C c A G C G G G d T s d T - 3'
S P I 1	XD - 0 9 7 8 5	0. 4 7 9	5' - g u c u c A A G u c c G u a u G u A A d T s d T - 3'	5' - U u A c A u A C G G A C U U G A G A C d T s d T - 3'
S P I 1	XD - 0 9 7 8 6	0. 2 5 0	5' - u c u c A A G u c c G u A u G u A A A d T s d T - 3'	5' - U U u A c A u A C G G A C U U G A G A d T s d T - 3'
S P I 1	XD - 0 9 7 8 7	0. 0 7 5	5' - c c G u A u G u A A A u c a G A u c u d T s d T - 3'	5' - A G A U C U G A U U u A c A u A C G G d T s d T - 3'
S P I 1	XD - 0 9 7 8 8	1. 3 1 6	5' - a c A A G u A A A G u u A u u c u c A d T s d T - 3'	5' - U G A G A A u A A C U U u A C U U G U d T s d T - 3'
S P I 1	XD - 0 9 7 8 9	0. 4 4 2	5' - a a A G u u A u u c u c A a u c c A u d T s d T - 3'	5' - A U G G A U U G A G A A u A A C U U U d T s d T - 3'

10

20

30

40

【表 5 - 1 3】

CD 2 0 7	XD - 0 9 2 4 0	0. 6 7 8	5' - g u G A G c A c u c A G G a u G A c u d T s d T - 3'	5' - A G U c A U C C U G A G U G C U c A C d T s d T - 3'
CD 2 0 7	XD - 0 9 2 4 1	0. 2 0 3	5' - g a A A A c A c c c A c A g u c c G u d T s d T - 3'	5' - A C G G A C U G U G G G U G U U U U C d T s d T - 3'
CD 2 0 7	XD - 0 9 2 4 2	0. 0 0 9	5' - c a G u c c G u G c u G c a u u A A u d T s d T - 3'	5' - A U u A A U G c A G c A C G G A C U G d T s d T - 3'
CD 2 0 7	XD - 0 9 2 4 3	0. 1 9 8	5' - g u c c G u G c u G c A u u A A u c u d T s d T - 3'	5' - A G A U u A A U G c A G c A C G G A C d T s d T - 3'
CD 2 0 7	XD - 0 9 2 4 4	0. 0 0 5	5' - u g c u G A A A G G u c G u G u G G A d T s d T - 3'	5' - U C c A c A C G A C C U U U c A G c A d T s d T - 3'
CD 2 0 7	XD - 0 9 2 4 5	0. 0 2 0	5' - g c G u u c A G A u c c A g A u G G u d T s d T - 3'	5' - A C c A U C U G G A U C U G A A C G C d T s d T - 3'
CD 2 0 7	XD - 0 9 2 4 6	0. 0 2 5	5' - a a A u A c A A A G A u c c G G G c A d T s d T - 3'	5' - U G C C C G G A U C U U U G u A U U U d T s d T - 3'
CD 2 0 7	XD - 0 9 2 4 7	判定され ず	5' - a u A u G A G c A A G u u g c u c A A d T s d T - 3'	5' - U U G A G c A A C U U G C U c A u A U d T s d T - 3'
CD 2 0 7	XD - 0 9 2 4 8	< 0. 0 0 5	5' - u a u u c u A c A G G u G g u u u c u d T s d T - 3'	5' - A G A A A C c A C C U G u A G A A u A d T s d T - 3'
CD 2 0 7	XD - 0 9 2 4 9	0. 1 5 3	5' - u a u A G u G c c G A G c a G u u c u d T s d T - 3'	5' - A G A A C U G C U C G G c A C u A u A d T s d T - 3'
L I L R B 2	XD - 1 0 5 9 0	0. 0 6 8	5' - c a G c A u C u u G G A u u A c A c s a - 3'	5' - d T G U G u A A U C c A A G A U G C U G u s u - 3'
L I L R B 2	XD - 1 0 5 9 1	0. 0 7 3	5' - g g A u A c G A c c A G A g c u u g s a - 3'	5' - d T C A A G C U C U G G U C G u A U C C u s u - 3'
L I L R B 2	XD - 1 0 5 9 2	0. 4 5 9	5' - g c G A u A U G G c u G u c A G u a s a - 3'	5' - d T U A C U G A c A G C c A U A U C G C u s u - 3'
L I L R B 2	XD - 1 0 5 9 3	0. 1 3 6	5' - c u A u G G U u A u G A c u u G A a s a - 3'	5' - d T U U c A A G U c A u A A C c A u A G u s u - 3'

10

20

30

40

【表 5 - 1 4】

L I L R B 2	XD- 1 0 5 9 4	0. 0 8 9	5' - g g u u A u G A c u u G A a c u c u s a - 3'	5' - d T A G A G U U c A A G U c A u A A C C u s u - 3'
L I L R B 2	XD- 1 0 5 9 5	判定され ず	5' - g g c A c A C c c u u c A u c u c a s a - 3'	5' - d T U G A G A U G A A G G G U G U G C C u s u - 3'
L I L R B 2	XD- 1 0 5 9 7	0. 0 5 9	5' - c c c A c u C c G u c u A a G A u c s a - 3'	5' - d T G A U C U u A G A C G G A G U G G G u s u - 3'
L I L R B 2	XD- 1 0 5 9 8	0. 1 0 9	5' - c c A c u c C G u c u A A g A u c a s a - 3'	5' - d T U G A U C U u A G A C G G A G U G G u s u - 3'
L I L R B 2	XD- 1 0 5 9 9	0. 1 2 7	5' - c a c u c c G u c u A A G a u c A a s a - 3'	5' - d T U U G A U C U u A G A C G G A G U G u s u - 3'
E V I 2 B	XD- 1 0 4 8 0	0. 0 9 4	5' - g a G A c A A u u A c A A c A G A G A d T s d T - 3'	5' - U C U C U G U U G u A A U U G U C U C d T s d T - 3'
E V I 2 B	XD- 1 0 4 8 1	0. 1 6 9	5' - c u u u G G G u c A A c c a A c A c A d T s d T - 3'	5' - U G U G U U G G U U G A C C c A A A G d T s d T - 3'
E V I 2 B	XD- 1 0 4 8 2	0. 0 1 7	5' - c a A c c A A c A c c A A u A G c c A d T s d T - 3'	5' - U G G C u A U U G G U G U U G G U U G d T s d T - 3'
E V I 2 B	XD- 1 0 4 8 3	3. 2 7 2	5' - c c A u c u G c c c G u A c u u c u A d T s d T - 3'	5' - u A G A A G u A C G G G c A G A U G G d T s d T - 3'
E V I 2 B	XD- 1 0 4 8 4	0. 0 1 4	5' - c c A c c A A A G u c A u u u G u c u d T s d T - 3'	5' - A G A c A A A U G A C U U U G G U G G d T s d T - 3'
E V I 2 B	XD- 1 0 4 8 5	1. 3 8 0	5' - g u c A A A A A u u c A c c u A G G A d T s d T - 3'	5' - U C C u A G G U G A A U U U U G A C d T s d T - 3'
E V I 2 B	XD- 1 0 4 8 6	0. 2 2 5	5' - g g A u u u A u c u u A G a u A c u A d T s d T - 3'	5' - u A G u A U C u A A G A u A A A U C C d T s d T - 3'
E V I 2 B	XD- 1 0 4 8 7	0. 1 5 6	5' - c a u A c u A A u u G G u g u A c u u d T s d T - 3'	5' - A A G u A c A C c A A U u A G u A U G d T s d T - 3'
E V I 2 B	XD- 1 0 4 8 8	2. 5 5 2	5' - a g c u A u A A u c A u c a u u G u A d T s d T - 3'	5' - u A c A A U G A U G A U u A u A G C U d T s d T - 3'

10

20

30

40

【表 5 - 1 5】

EVI 2 B	XD- 104 89	0. 01 3	5' - c u c c c A A c u c u G A u c A A G A d T s d T - 3'	5' - U C U U G A U c A G A G U U G G G A G d T s d T - 3'
CLEC 7A	XD- 105 60	0. 00 5	5' - g g A u A u A c u c A A u u A c A c u d T s d T - 3'	5' - A G U G u A A U U G A G u A u A U C C d T s d T - 3'
CLEC 7A	XD- 105 61	0. 00 9	5' - g g u c A A G A u A A A u g c A G A A d T s d T - 3'	5' - U U C U G c A U U u A U C U U G A C C d T s d T - 3'
CLEC 7A	XD- 105 62	0. 03 3	5' - a g G u A G G c u A G u A u u A u u u d T s d T - 3'	5' - A A A u A A u A C u A G C C u A C C U d T s d T - 3'
CLEC 7A	XD- 105 63	0. 00 5	5' - c c c c A A G c u u G A A u u u u c A d T s d T - 3'	5' - U G A A A A U U c A A G C U U G G G G d T s d T - 3'
CLEC 7A	XD- 105 64	< 0. 0 04	5' - g g G u A A G c c A u A A g c G A A u d T s d T - 3'	5' - A U U C G C U u A U G G C U u A C C C d T s d T - 3'
CLEC 7A	XD- 105 65	< 0. 0 04	5' - c c A u A A G c G A A u c u u A A u u d T s d T - 3'	5' - A A U u A A G A U U C G C U u A U G G d T s d T - 3'
CLEC 7A	XD- 105 66	0. 00 6	5' - u g c c A u A u c u c u A a u A G A A d T s d T - 3'	5' - U U C u A U u A G A G A u A U G G c A d T s d T - 3'
CLEC 7A	XD- 105 67	0. 02 3	5' - g c c u A G A A u c u u G u A u A A u d T s d T - 3'	5' - A U u A u A c A A G A U U C u A G G C d T s d T - 3'
CLEC 7A	XD- 105 68	0. 01 6	5' - c c u A G A A u c u u G u a u A A u A d T s d T - 3'	5' - u A U u A u A c A A G A U U C u A G G d T s d T - 3'
CLEC 7A	XD- 105 69	0. 01 6	5' - g c u c u c A u A G G A A a G u u u u d T s d T - 3'	5' - A A A A C U U U C C u A U G A G A G C d T s d T - 3'
CXor f21	XD- 105 02	6. 02 7	5' - c u G u c A G A A G G G u a u c u c A d T s d T - 3'	5' - U G A G A u A C C C U U C U G A c A G d T s d T - 3'
CXor f21	XD- 105 03	0. 65 4	5' - c u A c G u G A G c u G c a A A u c A d T s d T - 3'	5' - U G A U U U G c A G C U c A C G u A G d T s d T - 3'
CXor f21	XD- 105 04	1. 75 6	5' - g g u G A u G G c c A u u a A u u c A d T s d T - 3'	5' - U G A A U u A A U G G C c A U c A C C d T s d T - 3'

10

20

30

40

【表 5 - 1 6】

C X o r f 2 1	XD- 1 0 5 0 5	1 3 . 1 0 3	5' - c a u u A u G G A c A c c g u G u u u d T s d T - 3'	5' - A A A c A C G G U G U C c A u A A U G d T s d T - 3'
C X o r f 2 1	XD- 1 0 5 0 6	0 . 7 5 0	5' - g u c u G A A c u c A u c a u G A c A d T s d T - 3'	5' - U G U c A U G A U G A G U U c A G A C d T s d T - 3'
C X o r f 2 1	XD- 1 0 5 0 7	判定され ず	5' - g c A A u u G A u G u c A a c u G A A d T s d T - 3'	5' - U U c A G U U G A c A U c A A U U G C d T s d T - 3'
C X o r f 2 1	XD- 1 0 5 0 8	1 . 6 5 3	5' - c a A u G u A A A u c c A u A G A G A d T s d T - 3'	5' - U C U C u A U G G A U U u A c A U U G d T s d T - 3'
C X o r f 2 1	XD- 1 0 5 0 9	判定され ず	5' - g u A A G A G G A G c c A u A A G G A d T s d T - 3'	5' - U C C U u A U G G C U C C U C U u A C d T s d T - 3'
T B X A S 1	XD- 1 0 4 9 0	0 . 5 7 3	5' - g c c G A c A G c G u u c u G u u u u d T s d T - 3'	5' - A A A A c A G A A C G C U G U C G G C d T s d T - 3'
T B X A S 1	XD- 1 0 4 9 1	0 . 0 4 8	5' - c u G c A A G c G u u u c u u c G A A d T s d T - 3'	5' - U U C G A A G A A A C G C U U G c A G d T s d T - 3'
T B X A S 1	XD- 1 0 4 9 2	1 . 4 3 7	5' - g c c c G G A u u u u G c c c A A u A d T s d T - 3'	5' - u A U U G G G c A A A A U C C G G G C d T s d T - 3'
T B X A S 1	XD- 1 0 4 9 3	0 . 2 3 9	5' - g g A u u u u G c c c A A u A A G A A d T s d T - 3'	5' - U U C U u A U U G G G c A A A A U C C d T s d T - 3'
T B X A S 1	XD- 1 0 4 9 4	0 . 0 4 9	5' - c a A u A A G A A c c G A g A c G A A d T s d T - 3'	5' - U U C G U C U C G G U U C U u A U U G d T s d T - 3'
T B X A S 1	XD- 1 0 4 9 5	0 . 1 2 5	5' - g a A c c G A G A c G A A c u G A A u d T s d T - 3'	5' - A U U c A G U U C G U C U C G G U U C d T s d T - 3'
T B X A S 1	XD- 1 0 4 9 6	0 . 0 6 1	5' - a g A c G A A c u G A A u g G c u u u d T s d T - 3'	5' - A A A G C c A U U c A G U U C G U C U d T s d T - 3'
T B X A S 1	XD- 1 0 4 9 7	0 . 1 3 7	5' - c c A u G G G c G u G c A a G A c u u d T s d T - 3'	5' - A A G U C U U G c A C G C C c A U G G d T s d T - 3'
T B X A S 1	XD- 1 0 4 9 8	0 . 2 7 3	5' - g c G u G c A A G A c u u u G A c A u d T s d T - 3'	5' - A U G U c A A A G U C U U G c A C G C d T s d T - 3'

10

20

30

40

【表 5 - 1 7】

S I G L E C 7	XD- 1 0 6 0 0	0. 1 5 5	5' - a g A G u A A c c G G A A g G A u u s a - 3'	5' - d T A A U C C U U C C G G U U A C U C U u s u - 3'
S I G L E C 7	XD- 1 0 6 0 1	0. 1 2 7	5' - g a G u A A C c G G A A G g A u u a s a - 3'	5' - d T U A A U C C U U C C G G U u A C U C u s u - 3'
S I G L E C 7	XD- 1 0 6 0 2	3. 5 3 4	5' - g u A A c c G G A A G G A u u A c u s a - 3'	5' - d T A G u A A U C C U U C C G G U u A C u s u - 3'
S I G L E C 7	XD- 1 0 6 0 3	0. 0 2 9	5' - c g G A A G G A u u A c u c G c u g s a - 3'	5' - d T C A G C G A G u A A U C C U U C C G u s u - 3'
S I G L E C 7	XD- 1 0 6 0 4	0. 0 3 2	5' - g g A A G G A u u A c u c g c u G a s a - 3'	5' - d T U c A G C G A G u A A U C C U U C C u s u - 3'
S I G L E C 7	XD- 1 0 6 0 5	0. 0 2 2	5' - g g A u u A C u c G c u G a c G A u s a - 3'	5' - d T A U C G U c A G C G A G U A A U C C u s u - 3'
S I G L E C 7	XD- 1 0 6 0 6	0. 0 4 5	5' - c c G u G c A A G A G G G c A u G u s a - 3'	5' - d T A c A U G C C C U C U U G c A C G G u s u - 3'
S I G L E C 7	XD- 1 0 6 0 7	0. 0 3 9	5' - c g G G c A G G G A A u G a u A u a s a - 3'	5' - d T U A u A U c A U U C C C U G C C C G u s u - 3'
S I G L E C 7	XD- 1 0 6 0 8	0. 0 5 6	5' - g c A G G G A A u G A u A u A A G c s a - 3'	5' - d T G C U u A u A U c A U U C C C U G C u s u - 3'
S I G L E C 7	XD- 1 0 6 0 9	0. 0 5 9	5' - g g A A u G A u A u A A G c u G G a s a - 3'	5' - d T U C c A G C U u A u A U C A U U C C u s u - 3'
CCR 5	XD- 1 0 5 5 0	0. 0 1 7	5' - g g A A c A A G A u G G A u u A u c A d T s d T - 3'	5' - U G A u A A U C c A U C U U G U U C C d T s d T - 3'
CCR 5	XD- 1 0 5 5 1	0. 0 4 6	5' - c c A u A c A G u c A G u a u c A A u d T s d T - 3'	5' - A U U G A u A C U G A C U G u A U G G d T s d T - 3'
CCR 5	XD- 1 0 5 5 2	0. 0 7 0	5' - c a u u A A A G A u A G u c A u c u u d T s d T - 3'	5' - A A G A U G A C u A U C U U u A A U G d T s d T - 3'
CCR 5	XD- 1 0 5 5 3	0. 3 6 1	5' - a g G u A u G G u u A A u a A G u u u d T s d T - 3'	5' - A A A C U u A U u A A C c A u A C C U d T s d T - 3'

10

20

30

40

【表 5 - 1 8】

CCR 5	XD - 1 0 5 5 4	判定され ず	5' - g a u c c u G G u u G G u g u u G c A d T s d T - 3'	5' - U G c A A c A C c A A C c A G G A U C d T s d T - 3'
CCR 5	XD - 1 0 5 5 5	判定され ず	5' - g u A u G A G G u c u A G g A A c A u d T s d T - 3'	5' - A U G U U C C u A G A C C U c A u A C d T s d T - 3'
CCR 5	XD - 1 0 5 5 6	判定され ず	5' - c a u c A A A c u c u u A g u u A c u d T s d T - 3'	5' - A G u A A C u A A G A G U U U G A U G d T s d T - 3'
CCR 5	XD - 1 0 5 5 7	判定され ず	5' - c u c c G u A u u u c A G a c u G A A d T s d T - 3'	5' - U U c A G U C U G A A A u A C G G A G d T s d T - 3'
CCR 5	XD - 1 0 5 5 8	1. 0 5 2	5' - g c A c A u A c u u G A G a c u G u u d T s d T - 3'	5' - A A c A G U C U c A A G u A U G U G C d T s d T - 3'
CCR 5	XD - 1 0 5 5 9	1. 0 1 8	5' - g c A A c G A A G G G A A a u G u c u d T s d T - 3'	5' - A G A c A U U U C C C U U C G U U G C d T s d T - 3'
DOCK 2	XD - 0 9 6 9 0	判定され ず	5' - c a c G G c G u G G c c A u A u A c A d T s d T - 3'	5' - U G u A u A U G G C c A C G C C G U G d T s d T - 3'
DOCK 2	XD - 0 9 6 9 1	1 1. 7 1 3	5' - g g G G A u A c c u c A u a A A G c A d T s d T - 3'	5' - U G C U U u A U G A G G u A U C C C C d T s d T - 3'
DOCK 2	XD - 0 9 6 9 2	判定され ず	5' - c a A G c A A A c G G u c a u A A G u d T s d T - 3'	5' - A C U u A U G A C C G U U U G C U U G d T s d T - 3'
DOCK 2	XD - 0 9 6 9 3	判定され ず	5' - u u G u G u A c u A u c A a G u c A A d T s d T - 3'	5' - U U G A C U U G A u A G u A c A c A A d T s d T - 3'
DOCK 2	XD - 0 9 6 9 4	0. 4 0 3	5' - c c A u c u G c G A u u c a u G u u u d T s d T - 3'	5' - A A A c A U G A A U C G c A G A U G G d T s d T - 3'
DOCK 2	XD - 0 9 6 9 5	判定され ず	5' - c u c u A c A c G A u G G a u u c c A d T s d T - 3'	5' - U G G A A U C c A U C G U G u A G A G d T s d T - 3'
DOCK 2	XD - 0 9 6 9 6	1. 7 7 5	5' - c u c A u u G c A G A c c g G A A A u d T s d T - 3'	5' - A U U U C C G G U C U G c A A U G A G d T s d T - 3'
DOCK 2	XD - 0 9 6 9 7	0. 5 5 6	5' - a c c G G A A A u u u c A g c A u u u d T s d T - 3'	5' - A A A U G C U G A A A U U U C C G G U d T s d T - 3'

10

20

30

40

【表 5－19】

DOCK 2	XD－ 096 98	1. 35 6	5'－g g u c G A G G A c A u u a u u u u c d T s d T－3'	5'－G A A A A u A A U G U C C U C G A C C d T s d T－3'
F L u c (対照)	XD－ 001 94	判定され ず	5'－c u u A c G c u G A G u A c u u c G A d T s d T－3'	5'－U C G A A G u A C U c A G C G u A A G d T s d T－3'

【0845】

10

次に、検証した s i R N A を初代ヒトマクロファージアッセイで使用して、上記の実施例 1 に記載したように、腫瘍形成促進性 (M2) または炎症誘発性 (M1) 表現型を改変させる標的ノックダウンの能力を決定した。簡潔に、R o s e t t e S e p (商標) ヒト単球濃縮カクテル (S t e m c e l l T e c h h n o l o g i e s , V a n c o u v e r C a n a d a) を使用したフィコール分離により、製造元の指示に従って、新鮮なドナーの全血から単球を分離した。単離した単球を、24 ウェルプレートに整列し 10 % ウシ胎児血清を含むイスコフ改変ダルベッコ培地 (I M D M) (T h e r m o F i s h e r) 培地で一晩おき、非接着細胞を 24 時間後に洗い流した。単球は、M2 マクロファージの場合は 50 n g / m l のヒト M－C S F と共に、または M1 マクロファージの場合は 50 n g / m l の G M－C S F (B i o l e g e n d , S a n D i e g o , C A) と共に、I M D M 10 % F B S 中で 6 日間培養することによりマクロファージに分化した。

20

【0846】

s i R N A 脂質ナノ粒子を、1 日目及び 3 日目に 50 n M の最終濃度で投与した。C 1 2－200 脂質ナノ粒子 (L N P) を、N o v o b r a n t s e v a e t a l . (2012) M o l T h e r . N u c l . A c i d s 1 : e 4 に記載されるように製剤化した。簡潔に、50 : 10 : 38.5 : 1.5 のモル比で、イオン化可能な脂質 C 1 2－200 (L o v e e t a l . (2010) に記載され、A X O L a b s G m b H , K u l m b a c h , G e r m a n y ; W o r l d W i d e W e b a t d o i . o r g / 10.1073/pnas.0910603106 で入手可能)、ジステアロイル－s n－グリセロ－3－ホスホコリン (D S P C , A v a n t i P o l a r L i p i d s , A l a b a s t e r A L) 、コレステロール (M P B i o m e d i c a l s , S a n t a A n a C A) 、及び D M P E－P E G 2000 (1, 2－ジミリスチル－s n－グリセロ－3－ホスホエタノールアミン－N－[メトキシ (ポリエチレングリコール)－2000]、A v a n t i) を含むエタノール相を、マイクロ流体混合を介して、10 m M クエン酸緩衝液中の s i R N A の水相と一緒に混合した。エタノール：水の体積比は 1 : 3 であり、脂質：s i R N A の総重量比は約 9 : 1 であった。得られた L N P を 1 x P B S に対して一晩透析した。製剤化した L N P は、ナノ粒子追跡分析 (Z e t a V i e w , P a r t i c l e M e t r i x) で測定した場合におよそ 60～70 nm の粒子径の中央値を有し、修正された Q u a n t－i T (商標) R i b o G r e e n (登録商標) アッセイ (H e y e s e t a l . , 2005 ; d o i : 10.1016/j.jconrel.2005.06.014) で測定した場合におよそ 80～90 % の s i R N A カプセル化効率を有した。

30

40

【0847】

培養 6 日目に、M2 マクロファージを 20 n g / m l のヒト I L－10 (B i o l e g e n d , S a n D i e g o , C A) で極性化した。48 時間後、マクロファージを掻き取りによってプレートから取り除き、m R N A レベルを上記のように b D N A によって評価した。図 3 A は、M2 マクロファージで評価された個々の標的の相対的なノックダウンを示す。図 3 B は、フローサイトメトリ分析による、同じ M2 マクロファージで表面発現した場合の標的タンパク質のノックダウンを示す。

【0848】

50

図 3 は、上述の s i R N A で処理した M 2 マクロファージの結果を示しており、C D 1 6 3、C D 1 6、及び C D 2 0 6 の従来のマーカーの発現を使用した評価、ならびに C D 5 3、P S G L 1、V S I G 4 などの上記の実施例 1 で記載したバイオマーカーを介した評価など、M 2 マクロファージを M 1 表現型に向けて、及び／または M 2 スペクトルに沿ってさらに駆動すると決定された 2 6 の確認した標的を示す。さらに、これらの標的は、これらの M 2 マクロファージの形態を M 1 様及び／またはより M 2 様に改変する能力を示した。重要なことに、分化中のこれらのアッセイ内の細胞は、アッセイ全体を通して傾斜状態の存在下にとどまる。したがって、s i R N A が標的を M 2 様から M 1 様に駆動するためには、連続的な強い傾斜カクテルの存在下でそれを行う必要がある。これは、完全なノックダウンを達成しないために、これらの s i R N A の機能に非常に高い基準を設定するが、有意な表現型の変化が示された。実施例 1 は、従来のマクロファージマーカー C D 1 6 3、C D 1 6、及び C D 2 0 6、ならびにバイオマーカー C D 5 3、P S G L 1、及び V S I G 4 の発現を示す。図 1 は、個々のドナー間のこれらのマーカー内の自然で有意な変動も示す。また、いくつかのマーカーの M 1 分化細胞及び M 2 分化細胞の発現の差異は、0.5 倍未満の変化であり（図 1 A）、わずかな発現変化でも非常に劇的な機能的結果をもたらす可能性があることを示している。したがって、表 1 及び表 2 の標的は、最低 4 人のドナーの平均変化が、i) 従来のマーカー、i i) 新規バイオマーカー、i i i) 従来もしくは新規バイオマーカーの組み合わせ、または i v) 形態学的変化と組み合わせた i、i i、もしくは i i i のいずれかで 1 0 % を超える場合、s i R N A ノックダウンを介して確認したと見なした。

10

20

【0849】

実施例 3：標的タンパク質を遮断することによるマクロファージ炎症性表現型を調節する標的の確認

マクロファージは、免疫応答を誘導または抑制するかのいずれかで生物学的に最適化される。したがって、s i R N A、抗体、または他のモダリティを介してマクロファージを標的とすることにより、免疫応答の開始、抑制、及び／または永続化の改変を可能とする。

【0850】

実施例 2 に記載されているように確認した標的に対する抗体を同定し、生成した。本明細書に記載される実験で使

30

表 6：抗体可変領域配列

【表 6 - 1】

抗体名	抗体領域	配列
AB 5	VH	EVQLQQSGPDLVKPGALVKISCKA SGYSFTAYYIHWVKQSHGKSLEWI GRVNPNTGGTSYNPKFKGKAILNV DKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYC ARSGSPYYRYDDWGQGTTTLTVSS
AB 5	VL (カッ パ)	ENVLTQSPA IMSASPG EKVTMTCR ASSTVNSTYLHWFQQKSGASPKLW IYGSSNLASGVPARFSGSGSGTSY SLTISSVEAEDAATYYCQQYSGYP LTFGAGTTLELK
AB 6	VH	EVQLVETGGGLVQPKGSLKLSCAA SGFTFNTNAMNWVRQAPGKGLEWV ARIRSKSNNYATYYADSVKDRFTI SRDDTQSMIYLQMNNLKTEDTGM YCVRGGSYWYFDVWGAGTTVTVSS
AB 6	VL (カッ パ)	DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCR SSQSI VNSNGNTYLEWYLQKPGQS PKLLIYKVS NRFS GVPDRFSGSGS GTDFTLTKISRVEAEDLG VYYCFQG SHVPWTFGGG TKLEIK
AB 7	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFTFSSFGMHWVRQAPGKGLEWV AYINGGSSTIFYANAVKGRFTISR DNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARYASYGGGAMDYWGQGTTLVTVSS
AB 7	VL (カッ パ)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCR SSQSI VHNDGNTYFEWYQQKPGKA PKLLIYKVS NRFS GVPDRFSGSGS GTHFTLTITSSSLQPEDFATYYCFQG SYVPLTFGQG TKVEIK
AB 8	VH	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAI SGDSVSSNIAAWHWIRLSPSRGLE WLGRITYYRRSKWNYDYALSVKSRI NINPDTSKNLFS LQLNSVTPEDTA VYYCTRGGGRAHSAWGQGTTLVTVS S
AB 8	VL (カッ パ)	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCR ASQSVSRSHLAWYQQKPGQAPRLL IFGASSRATGIPDRFSGSGSGTDF TLTISRLEPEDFAVYYCQQYGRPG VTFGQG TKVEIK

10

20

30

40

【表 6 - 2】

AB 1 6	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSSVRVSCKA SGGSFSSSYGIHWVQQAPGQGLEWM GRIIPVLRIRNYAQKFHDRVTIDA DTSTGTAYMELSSSLTSDDTAVYYC AGSRQGVAPTGYWGQGTMTVTVSS	
AB 1 6	VL (ラム ダ)	QAVLTQPSSLSASPGASASLTCNL RSGIDVGTYRIYWYQQKPGSPPY LLRYKSDSDKQQGSGVPSRFSGTK DASANAGILLISGLQSEDEADYYC MIWHSNGWVFGGGTKLTVL	10
AB 1 8	VH	EVQLLES GGGGLVRPGGSLRLSCAA SGFTFSSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARDKRLTYWGQGTMTVTVSS	
AB 1 8	VL (ラム ダ)	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSG SSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLL IYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSA TLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSL SARVFGGGTKVTVL	20
AB 3 3	VH	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKA SGYTFTSYVMHWMKQKPGQGLEWI GYINPYNDGTKYNDKFKGKATLTS DKSSSTAYMELSSSLTSEDSAVYYC ARGSNYEDFAMDYRGQGTSTVTVSS	30
AB 3 3	VL (カッ パ)	DIVMTQSPASQSASLGESVTITCL ASQTIGTWLAWYQQKPGKSPQLLI YAATTTLADGVPSRFSGSGSGTKFS FKISSSLQAEDFVSYYCQQLYSTPL TFGGGGTKVEIK	
AB 3 4	VH	EVQLQQSGPELVKPGASVKVSCKA SGYAFTSYNMYWVKQSHGKSLEWI GYIDPYNGGTRHNQKFKDKATLTV DKSSSTAYMHLNSLTSEDSAVYYC ASQNYEYFDYWGQGTTLTVSS	40
AB 3 4	VL (カッ パ)	DIVLTQSPKFMSTSVGDRVSITCK ASQDVGDVAWAYQQKPGQSPKLLF YWTSTRHTGVPDRFTGSGSGTEFT LTIRNVQSEDLADYFCQQYRSTPL TFGSGGTKVEIK	

【0851】

すべての組換え抗体は、カッパまたはラムダ軽鎖のいずれかと対になったS228P重

鎖変異を有するヒト I g G 4 キメラとして発現された。可変重鎖（H C）及び軽鎖（L C）配列は、表 7 に示す抗体定常領域配列を含むベクターにクローン化した。

表 7：抗体定常領域配列

【表 7】

領域	配列
h I g G 4 (S 2 2 8 P)	A S T K G P S V F P L A P C S R S T S E S T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T K T Y T C N V D H K P S N T K V D K R V E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
h カッパ L C	R T V A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C
h ラムダ L C	G Q P K A A P S V T L F P P S S E E L Q A N K A T L V C L I S D F Y P G A V T V A W K A D S S P V K A G V E T T T P S K Q S N N K Y A A S S Y L S L T P E Q W K S H R S Y S C Q V T H E G S T V E K T V A P T E C S

10

20

【0852】

30

タンパク質発現及び精製は、A T U M（Newark, CA）によって、重鎖及び軽鎖を含む独自のベクターを懸濁液に適応した H E K 2 9 3 細胞に一過性にトランスフェクトすることによって実施した。細胞培養上清は、プロテイン A 親和性クロマトグラフィ（M a b S e l e c t S u R e（商標）p c c, G E L i f e S c i e n c e s）により、製造元のプロトコルに従って精製した。溶出した中和タンパク質を、P B S、p H 7 . 4（C o r n i n g）に緩衝液交換し、フィルタ滅菌した。精製した抗体を、一次アミノ酸配列から計算した吸光係数を使用して、O D 2 8 0 によって定量化した。精製した抗体を、キャピラリゲル電気泳動（P e r k i n E l m e r G X I I）または S D S - P A G E（B i o - R a d C r i t e r i o n（商標）T r i s / G l y c i n e / S D S、4 ~ 2 0 %）、及び H P L C - S E C によって特徴付けした。エンドトキシンレベルもまた特徴づけした（C h a r l e s R i v e r E n d o s a f e（商標））。

40

【0853】

表 8 に列挙した市販の抗体を購入し、アッセイに使用した。さらに、表 9 に列挙した抗体は、実施例 2 に記載される確認した標的に対して生成し、これらのアッセイに含まれる。

表 8：市販の抗体

【表 8】

抗体名	販売元	クローン名	抗原
AB 62	RND Systems	287219	LILRB2
AB 63	BioLegend	WM53	CD33
AB 64	BioLegend	KPL-1	PSGL1
AB 65	Ebiosciences	156-4H9	CD48
AB 66	NovusBio	394607	CD48
AB 67	RND Systems	424925	CD37
AB 68	Ebiosciences	GE2	デクチン
AB 69	Merck	Keytruda	PD1
AB 70	BioLegend	QA16a12	hIgG1ア イソタイプ
AB 71	BioLegend	QA16A15	hIgG4ア イソタイプ
AB 72	BioLegend	LN2	CD74
AB 73	BioLegend	MOPC-21	mIgG1ア イソタイプ
AB 74	BioLegend	CD84. 1. 2	CD84

表 9：ATCC 寄託抗体

【表 9-1】

抗体	ATCC 寄託番号	抗原
AB 75	13H10 (PTA-125 944) (Ike 9. m. 13H1 0. hyb. mG 1)	Siglec9
AB 76	13J19 (PTA-125 945) (Ike9. m. 13J19. hy b. mG1)	Siglec9
AB 77	18F02 (PTA-125 946)	PSGL1

【表 9 - 2】

	(H n 1. m. 1 8 F 0 2. h y b. m G 1)	
AB 7 8	1 9 I 0 1 (P T A - 1 2 5 9 4 3) (H n 1. m. 1 9 I 0 1. h y b. m G 1)	P S G L 1
AB 7 9	3 C 0 1 (P T A - 1 2 6 0 2 6) (L f 2. m. F J P 5 _ 3 C 0 1. h G 4)	L R C 2 5
AB 8 0	1 F 0 1 (P T A - 1 2 6 0 2 5) (L f 2. m. F J P 5 _ 1 F 0 1. h G 4)	L R C 2 5
AB 8 1	7 A 1 2 (P T A - 1 2 6 0 2 9) (P x 1. m. 7 A 1 2. h y b. m G 2 b)	C D 5 3
AB 8 2	7 F 1 9 (P T A - 1 2 6 0 3 0) (P x 1. m. 7 F 1 9. h y b. m G 2 b)	C D 5 3
AB 8 3	1 0 M 1 5 (P T A - 1 2 6 0 2 7) P x 1. m. 1 0 M 1 5. h y b. m G 3	C D 5 3
AB 8 4	4 H 2 3 (P T A - 1 2 6 0 2 8)	C D 5 3

10

20

30

40

【表 9 - 3】

	(P x 1 . m . 4 H 2 3 . h y b . m G 2 b)	

【0854】

実施例 2 に記載されているように確認した標的に対して生成した抗体は、機能的アッセイで利用した。マクロファージ分化状態に対するこれらの抗体の効果は、マクロファージ状態特異的バイオマーカー、サイトカイン分泌、及び複雑な多細胞アッセイで協調免疫応答を永続させる能力などの他の機能的特徴を含む読み出しによって測定した。

10

【0855】

例えば、図 4 は、マクロファージ分化アッセイで利用した、表 6、8、及び 9 に列挙した 20 個の抗体の結果を示す。

【0856】

簡潔に、単球を Rosette Sep (商標) ヒト単球濃縮カクテル (Stem cell Technologies, Vancouver, Canada) を使用したフィコール分離により、新鮮なドナーの全血から製造元の指示に従って単球を単離した。単離した単球を、24 ウェルプレートに整列し 10% ウシ胎児血清を含むイスコフ改変ダルベッコ培地 (IMDM) (ThermoFisher) 培地で一晩おき、非接着細胞を 24 時間後に洗い流した。単球は、M2 マクロファージの場合は 50 ng/ml のヒト M-CSF と共に、または M1 マクロファージの場合は 50 ng/ml の GM-CSF (Biolegend, San Diego, CA) と共に、IMDM 10% FBS 中で 6 日間培養することによりマクロファージに分化した。M1 マクロファージを 6 日目に IFN- γ 及び LPS で活性化し、一方で M2 マクロファージを 6 日目に 20 ng/ml の IL-10 で分極化し、7 日目に 100 ng/ml の LPS で活性化した。表 6 及び 8 に記載したモノクローナル抗体を、培養の 1、3、及び 7 日目に 10 μ g/ml の最終濃度で投与した。細胞を、上述のように M1 及び M2 マーカーの発現について評価し、分析のために無細胞上清を収集した。データは、代表的な少なくとも 3~4 人の健康なドナーである。

20

【0857】

特定の抗体は、実施例 1 など、本明細書に記載される古典的及び新規のバイオマーカーの両方によって決定されるように、M2 表現型への傾斜を逆転させることができた。特定の標的に対して指向する全ての mAb がマクロファージ表現型マーカーにおいて顕著な変化を誘導したわけではないため、これは標的に対するすべての抗体の汎機能的効果ではない。さらに、抗体 Ab 8 及び Ab 18 は、これら全てのマーカーセットに対して用量滴定可能な効果を示すことができた (図 4)。上記のように、標的は、最低 4 人のドナーの間の平均変化が、i) 従来のマーカー、ii) 新規バイオマーカー、iii) 従来もしくは新規バイオマーカーの組み合わせ、または iv) 形態学的変化と組み合わせた i、ii、もしくは iii のいずれかで 10% を超える場合、抗体処理を介して確認したと見なした。

30

【0858】

表現型表面マーカーを超えて、M1 (1 型など) 及び M2 (2 型など) マクロファージは、異なるサイトカイン及びケモカインを産生する。例えば、M1 マクロファージは、GM-CSF、IL-12、及び TNF α を含むがこれらに限定されない、より多くの炎症誘発性サイトカインを産生し、一方で M2 マクロファージは、VEGF、IL-10、及び TGF β などの腫瘍形成促進性ならびに免疫抑制性のサイトカインを産生する。この効果は、図 4C で見ることができ、M1 分化マクロファージは、M2 マクロファージと比較して高レベルの炎症誘発性サイトカインを産生する。これらのアッセイを通して、マクロファージは、強力なサイトカイン IL-10 及び M-CSF の存在を介して、M2 表現型に強く駆動される。分化プロセス全体を通じて、確認した標的と結合する mAb を追加することで、この強力な分極を克服し、M2 マクロファージをより M1 様状態に駆動

40

50

することができる。これは、古典的な表現型マーカーだけでなく、新規のバイオマーカーの変化、及び炎症誘発性サイトカイン産生の機能的誘導の変化によって証明される。

【0859】

分化及び分極プロセス全体に追加された s i R N A または抗体が応答をもたらす能力を上記で実証した。腫瘍などの疾患環境では、細胞はすでに M 2 スペクトルに沿って、ある程度分化していると考えられている。したがって、図 4 D ~ 4 G では、単球は上記のように M 2 に分極されたが、抗体は分極プロセスの最後の 2 日間にのみ追加した。さらに、抗体 7 7、7 8、及び 8 1 ~ 8 4 は、上記のような全ての他の m A b が投与された 1 0 u g / m L ではなく、1 u g / m L で投与した。この限られた時間枠の間に、m A b 8、1 8、及び 7 5 ~ 8 2 は、炎症誘発性サイトカインの増加によって示されるように、M 2 マクロファージの分極をより M 1 様状態に劇的に影響を与えることができた。実施例 2 に示されるように、いくつかの標的の下方制御対 s i R N A ノックダウンは、マクロファージがより M 2 様免疫抑制表現型を達成するように導いた。m A b 8 3 及び 8 4 は、m A b による標的遮断を介してこの機能的効果を再現する能力を示す。

10

【0860】

これらの図は、確認した標的に対する抗体が、M 2 マクロファージの表現型及び機能特性の両方を逆転させて、マクロファージをより M 1 様とし、マクロファージをより免疫抑制性のある M 2 様表現型に駆動する能力を示す。

【0861】

実施例 4：複雑な多細胞アッセイを使用するマクロファージ炎症性表現型を調節する標的の確認

20

マクロファージが腫瘍免疫原性を誘導するか、または自己免疫及び炎症性疾患の経過を逆転させたりするためには、一般に、協奏的な免疫応答を誘導または遮断することで可能であり得る。これには、骨髄細胞及びリンパ系細胞の両方に直接的及び下流の影響を与えることが含まれる。かかる効果を分析するには、リンパ系及び骨髄系の両方の初代細胞からなる複雑な多細胞アッセイが必要である。

【0862】

S t a p h y l o c o c c a l エンテロトキシン B (S E B) アッセイ及び混合リンパ球反応 (M L R) アッセイを含む、本明細書に記載される確認した標的が協奏的な免疫応答をもたらす能力を実証するために、いくつかのシステムを利用した。これらのアッセイは、初代ヒト細胞を利用し、これらは研究のために最も自然な細胞であり、ヒト疾患などのインビボ疾患に対して最適な予測的な力を有する。これらのアッセイは、当然のことながら、バックグラウンド活性及び応答の振幅の両方において、ドナーごとに大きなばらつきを有する。

30

【0863】

S E B アッセイでは、末梢血単核細胞 (P B M C) を、F i c o l l (登録商標) 分離によって新鮮なドナーの血液から単離し、9 0 % ウシ胎児血清 (F B S)、1 0 % D M S O で、- 1 5 0 ° C で長期保存した。P B M C は、1 0 % F B S、5 0 n M の 2 -メルカプトエタノール、非必須アミノ酸、1 m M のピルビン酸ナトリウム、及び 1 0 m M の M H E P E S を含む完全 R P M I 培地中に解凍した。次に、2 0 0, 0 0 0 個の細胞を、完全 R P M I 中に 9 6 ウェルプレートの各ウェルに播種した。抗ヒト P D - 1 ペンブロリズマブ (M e r c k, K E Y T R U D A (登録商標), M K - 3 4 7 5) を 5 u g / m l で追加し、表 6 ~ 9 に示した他の抗体は、1 u g / m L で追加した m A b 7 7、7 8、及び 8 1 ~ 8 4 を除いて、示すように 1 0 u g / m l で追加した。細胞及び m A b を 3 7 ° C で 3 0 分間インキュベートし、S t a p h y l o c o c c a l エンテロトキシン B (S E B) (E M D M i l l i p o r e, B i l l e r i c a, M A) を 0. 1 u g / m l の最終濃度で追加した。活性化の 4 日後、上清を収集し、- 2 0 ° C で凍結した。サイトカイン濃度は、マルチパラメータ P r o c a r t a P l e x (商標) アッセイ (T h e r m o F i s h e r S c i e n t i f i c) を使用して測定した。データは、代表的な少なくとも 4 人の健康なドナーである。

40

50

【0864】

MLRアッセイでは、Ficoll（登録商標）Paque Plus（GE Healthcare, Chicago IL）での勾配遠心分離により、最初に全血からPBMCを単離することにより、MHC不適合ドナーから単球及び細胞を単離した。単球を、製造元のマニュアルに従って、CD16枯渇を伴わないEasySep（商標）ヒト単球濃縮キット（StemCell Technologies, Vancouver Canada）を使用してPBMCから単離した。示される場合、単球を上述のように抗体の存在下でM2マクロファージに分化した。T細胞を、製造元のマニュアルに従って、EasySep（商標）ヒト単球濃縮キット（StemCell Technologies, Vancouver Canada）を使用してPBMCから単離した。同種異系混合リンパ球反応は、20,000個の単球（M0）をU底96ウェルプレートに播種し、それらを1ug/mLの示した抗体と37℃で30分間、前培養することによって設定した。次に、50,000個のT細胞を各ウェルに追加し、細胞を加湿インキュベータ内で、37℃/5%CO₂で3日間培養した。培地は、IMDM+10%FCS（ウシ胎児血清）である。3日目に、製造業者のマニュアルに従って、プレフェルジンA（BioLegend, San Diego, CA）を含むT細胞活性化カクテルを使用して、細胞を4時間再刺激した。示される場合、上清を収集し、T細胞を、Attuneフローサイトメータ（Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA）でのフローサイトメトリによって分析し、FlowJoソフトウェア（BD Bioscience, San Jose, CA）を使用して分析した。上清からのサイトカインを、製造元のプロトコルに従って、Luminexパネル（Thermo Fisher, Waltham, MA）を使用して測定した。Cytation 5 Imaging Reader（Biotek, Winooski, VT）を使用して発光を検出した。データは、アイソタイプ対照群に対して正規化したものとして提示した。

【0865】

これらのアッセイでは、確認した標的に対する特異的抗体が、協奏的な多細胞免疫応答に影響を与えることができることを示した。この協奏的な多細胞応答には、以前に示したように骨髄細胞の表現型及び機能を改変するだけでなく、リンパ系細胞、特にT細胞の機能的出力も含まれた。SEBアッセイの結果を図5に示す。図5Aは、IFN γ のT細胞特異的な細胞内染色を示す。特定の確認したmAbに見られるように、IFN γ を対照レベルよりも増加させることが可能である。図5B及び5Cは、SEBアッセイからの分泌されたサイトカインレベルを示す。確認したmAbによる処理は、骨髄由来のサイトカイン及びケモカイン（例えば、IL-1B、GM-CSF、及びCCL3、4）、ならびにT細胞由来のサイトカイン（例えば、IL-2、IFN γ 、及びIL-10）の産生に変化をもたらした。これは、マクロファージをより炎症誘発性のM1様状態に駆動することを確認したmAbが、多細胞アッセイで一貫した効果を発揮し、増加した炎症性サイトカイン有することができること、ならびにマクロファージをより免疫抑制性に駆動することを確認したmAbが、複雑な多細胞アッセイでその効果を再現することを明確に示す。

【0866】

図6は、MLR実験の結果を示しており、2つの異なる応答を示した。図6Aは、T細胞からのIFN γ 及びグランザイムBの細胞内フロー染色を示す。細胞内染色は、固定及び透過化ステップを含め、上述のように実施した。細胞内エピトープの染色は、BD Cytotfix/Cytoperm（商標）Fixation/Permeabilizationキットを使用して、製造元のプロトコルに従って実行した。このアッセイでは、いくつかのmAbがT細胞機能の低減をもたらすことができた。MLRアッセイが炎症性GVHD型の反応を模倣していることを考慮すると、その結果は、炎症の低減が正当化または望まれる状況でマクロファージ関連標的を使用する潜在性を示す。図6Bは、M2マクロファージをよりM1様状態に駆動する能力を、以前に示したmAbによる他の明確な応答を示す。リンパ系及び骨髄由来の両方のサイトカインの増加を測定し、これは、SEBアッセイで測定されたものを暗示した。これらのアッセイは両方とも、マクロファージ

関連標的を調節してマクロファージ機能及びT細胞機能の両方を改変させ、それによって協奏的な免疫応答を誘発する可能性を明確に示す。

【0867】

実施例5：免疫チェックポイント阻害剤治療と比較した、確認した標的を調節することによるマクロファージ炎症性表現型調節

チェックポイント阻害剤、例えばPD-1遮断抗体は、現在、至適基準の免疫腫瘍治療である。従来、チェックポイント阻害剤は、T細胞上に直接発現する阻害性受容体を遮断し、それによって腫瘍に対するT細胞活性を直接的に増強することに焦点を合わせてきた。上記で確認された標的は、最初にマクロファージの表現型及び機能を改変し、次にT細胞活性化を含む協奏的な免疫応答をもたらすことを示した。したがって、これらのマクロ

10

【0868】

チェックポイント阻害剤が機能しない場合を含め、チェックポイント阻害剤と同等またはそれ以上に機能する確認した標的の能力を図5に示す。このアッセイでは、2人のドナーを示す。上記のSEBアッセイに記載されるようにアッセイを行った。例えば、ドナー5でのPD1遮断（例えば、ペンブロリズマブを使用する）は、IFN γ 産生によって示されるように、T細胞特異的応答の増加をもたらし、一方ドナー2では、PD1遮断の存在下でT細胞活性の増加はなかった。ドナー2及びドナー5の両方で、特異抗体は、T細胞及び骨髄細胞の両方と特異的な応答を誘導することが可能であった。さらに、PD1遮断と確認した標的抗体の組み合わせは相加的応答をもたらし、単独またはチェックポイント阻害剤との組み合わせでの抗標的治療の使用の有効性を示す。

20

【0869】

実施例6：腫瘍微小環境におけるマクロファージ関連標的の発現及び機能

確認したマクロファージ関連標的は、腫瘍関連マクロファージ(TAM)での発現について試験した(図7)。フローサイトメトリを上述のように実施した。マクロファージ関連標的は、肺、腫瘍、腎臓腫瘍、及び婦人科がんからの腹水に含まれる細胞成分などのTAMで発現することが示された(図7B)。これらの確認したマクロファージ関連標的の一貫した強固な発現は、様々な腫瘍の種類及び系にわたって見られた。

【0870】

上記のインビトロ系は、これらの確認したマクロファージ関連標的がマクロファージ機能を改変させる能力、及びT細胞を含む複雑な多細胞アッセイを明確に示す。これらのデータを、エクスピオ培養系で患者腫瘍材料を使用してさらに確認した。この種類の系は、ヒトインビボ研究に近く、一般的に容認される代替であり、したがって、治療的有効性の強力な証拠を提供する。マクロファージ関連標的を、いくつかの独立した系を使用して、組織環境におけるマクロファージの生物学のそれらの制御についてさらに試験した。

30

【0871】

この目的で使用した1つのシステムは、解離腫瘍アッセイである。解離した腫瘍は、例えば、腫瘍細胞、免疫細胞、及び支持細胞を含む、腫瘍微小環境に存在する全ての様々な細胞集団を含む。これらの実行可能な単一細胞懸濁液は、多くのアプリケーションに有用であり、実験の各複製内の細胞数及び組成の正規化を可能とする。新鮮な腫瘍組織の取得時に、解離した腫瘍実験を行うために(24時間未満)、はさみ及びメスを使用して、腫瘍試料から周囲の脂肪、線維性領域、及び壊死領域を除去した。腫瘍を2~4mm³の小片に切断した。腫瘍解離キット酵素ミックス(MACS Miltenyi Biotec)を、製造元のプロトコルに従って調製した。腫瘍片及び解離酵素を5mlのSnap Lockマイクロ遠心チューブに移し、直剪刀を使用して組織を細かく切り刻んだ。チューブを37℃のシェーカーに200~250rpmで45分~1時間置いた。培養時間の終わりに、消化された腫瘍を、40uMセルストレーナーを通して50mL Falcon(商標)コニカル遠心チューブに濾過した。消化を止めるために、チューブを冷たい2%~5%FBS/PBS混合物で充填した。残りの全てのステップは氷上で実行した。特に

40

50

、チューブを300gで5分間遠心分離し、上清を廃棄し、細胞を冷2%～5% FBS / PBS混合物で2回洗浄した。最後の洗浄に続いて、細胞を1～5mlの冷2%～5% FBS / PBS混合物に再懸濁し、細胞数を数えた。およそ300k～400kの細胞を、1mlの培地（L-グルタミン、4.5g / Lグルコース及びピルビン酸ナトリウムを含むDMEM（Fisher Scientific）、Gibco（商標）GlutaMAX（商標）サプリメント（Fisher Scientific）、Gibco（商標）MEM非必須アミノ酸溶液（Fisher Scientific）、2-メルカプトエタノール（55mM）（Fisher Scientific）、熱不活化ヒト男性AB血漿（Sigma-Aldrich, Inc）、熱不活化ウシ胎児血清（BioFlu-10
id Technologies）、100xペニシリン / ストレプトマイシン、及びヒトM-CSF（BioLegend））及び示した抗体を含む、6ウェル培養プレートの各ウェルに播種した。すべての抗体を10ug / mLの濃度で追加した。プレートを、細胞培養インキュベータ内で37℃、5% CO₂で24時間または48時間培養した。研究の最後に、培養上清中のサイトカイン / ケモカインを、製造元の指示に従って、Invitrogen（商標）Luminex（商標）Cytokine Human Magnetic 25-Plex Panelを使用して測定した。

【0872】

特定の抗体及びペンブロリズマブ（KEYTRUDA（登録商標））で処理した腫瘍試料を図8に示す。本明細書に記載されるデータは、6つの腫瘍型を含む34（図8A～8C）または11（図8D）の個々の腫瘍を表す。データは、TNFα、GM-CSF、及びIL-12の産生によって示されるように、確認したマクロファージ関連標的に対する抗体がTAM内でM1様炎症誘発性機能を誘導する能力を示す。このアッセイはまた、IFNγなどのサイトカインの産生によって示されるように、マクロファージ機能を超えて腫瘍内で協奏的な免疫応答を誘発する可能性を示す。これは、免疫抑制環境で表面受容体に向けて指向する単一の薬剤を投与し、骨髄細胞を調節し、次にT細胞応答に影響を与え、それにより腫瘍内でM2からM1様分化を促進し、抗腫瘍応答を誘発する可能性を示すことを示しているため、重要な発見である。この強力な協奏的な免疫応答は、ペンブロリズマブ（KEYTRUDA（登録商標））応答と直接的に比較され、結果は、マクロファージ関連標的の調節が劇的により強力な応答を示し、確認した標的に向けられた単剤療法の効果的な使用を示す。さらに、マクロファージ関連標的の効果は、ペンブロリズマブ（KEYTRUDA（登録商標））が明白でない場合において見られ、応答者集団を拡大する道を築く。選択された抗体はまた、ペンブロリズマブ（KEYTRUDA（登録商標））と組み合わせて、有効性を高め、及び / またはチェックポイント療法に対する抵抗性を克服するための併用療法を実証する相加効果を示す。ペンブロリズマブ（KEYTRUDA（登録商標））は、IFNγ産生を刺激することに加えて、免疫抑制性IL-10を誘導し、その活性を制限し得、一方で標的会合が免疫抑制性IL-10を刺激していないことにも注意する必要がある。ケモカインの有意な上方制御の明確な例も存在し、これは新鮮な免疫細胞を動員して抗腫瘍免疫応答をさらに永続させると考えられる。

【0873】

第2の系を使用して、解離した腫瘍アッセイの結果をさらに確認した。簡潔に、解離腫瘍アッセイには、実行した全ての条件で細胞数を正常化できるという利点がある。それらはまた、腫瘍構造及び非細胞間質成分を失うという潜在的な欠点を有する。この疑問に対処し、無傷の腫瘍において協奏的な免疫応答を誘導する確認した標的の能力を実証するために、組織切片培養を実施した。新鮮な腫瘍組織試料を採取したら（24時間未満）、はさみ及びメスを使用して、腫瘍試料から周囲の脂肪、線維、及び壊死領域を可能な限り除去した。組織を、4%アガロースを使用して組織型の中央に包埋した。固化後、アガロースブロックを除去し、型をLeica VT1000 Sミクロトームティッシュホルダーに接着し、Leica VT1000 Sミクロトームを使用して300～400ミクロンの切片に切断した。組織切片を、細胞培地に移し、次に、培地（L-グルタミン、4.5g / Lグルコース及びピルビン酸ナトリウムを含むDMEM（Fisher Scie-40
50

ntific)、Gibco(商標)GlutaMAX(商標)サプリメント(Fisher Scientific)、Gibco(商標)MEM非必須アミノ酸溶液(Fisher Scientific)、2-メルカプトエタノール(55mM)(Fisher Scientific)、熱不活化ヒト男性AB血漿(Sigma-Aldrich, Inc)、熱不活化ウシ胎児血清(BioFluid Technologies)、100xペニシリン/スト렙トマイシン、及びヒトM-CSF(BioLegend)及び示した抗体を含む、6ウェル細胞培養プレートの各ウェルに入れた。すべての抗体を10ug/mLの濃度で追加した。次に、切片を、37℃で、5%CO₂で1~5日間培養した。研究の最後に、製造元の指示に従って、Invitrogen(商標)Luminescence Cytokine Human Magnetic 25-Plex Panelを使用して測定した、培養上清に分泌されたサイトカイン/ケモカインの量を分析することにより、有効性を評価した。腫瘍組織試料がLeica VT1000 Sミクロトームを使用して切断するのに適切でない場合は、メスを使用して可能な限り薄く切断し、その後切片を上記のように処理した。全ての試料について、処理前に切片を採取し、免疫表現型検査に利用した。この切片を上記のように解離させ、上記のようにフローサイトメトリ分析のために染色した。

【0874】

図8は、複数の腫瘍種及びドナーにわたる選択した抗体の機能を示す。この図では、腎臓、肺、消化管の腫瘍を含む6つの異なる腫瘍の結果が、各治療で組み合わせられている。炎症誘発性応答の誘導は一貫して有意であり、それによって幅広い機能及び適用性を示した。これらの様々な腫瘍は、図10A~Cに示すように、高度に浸潤した例及び最小限に浸潤した腫瘍の両方からなる。これらの結果は、確認した標的に対する抗体が、腫瘍微小環境内で強力な炎症誘発性、そしておそらく抗腫瘍性の免疫応答を誘導できることをさらに示す。この効果は、ペンブロリズマブ(KEYTRUDA(登録商標))の効果と同等かそれ以上であり、T細胞の浸潤が非常に少ないか存在しない腫瘍を含む。

【0875】

図9A~9Cは、抗体及び上記の確認したsiRNAで処理した3つの異なる腫瘍種から生じるサイトカイン産生を示す。3つの独立した試料全てにおいて、確認したマクロファージ関連標的を抗体またはsiRNAで変調すると、骨髄性及びリンパ性特異的応答の両方を含む炎症誘発性免疫応答を誘導した。

【0876】

図9A及び9Bは、PD1遮断に関する2つの異なる応答も示す。肺腫瘍アッセイ(図9A)は、ペンブロリズマブ(KEYTRUDA(登録商標))に対する応答を示し、IFN γ 及びTNF α などの予想されるサイトカインを産生した。この腫瘍の標的に対して選択した抗体は、ペンブロリズマブ(KEYTRUDA(登録商標))治療と同等またはそれ以上の応答を誘発した。図9Bに示されているGI腫瘍の結果は、ペンブロリズマブ(KEYTRUDA(登録商標))によって誘発された応答を提供しない。重要なことに、この腫瘍の免疫表現型検査では、PD1+CD8⁺T細胞の有意な集団が示され(図10A)、これはPD-1応答に必要であるが、十分ではない。この腫瘍では、示した抗体は、CCl3、CCl4、GM-CSFの産生によって示されるように、骨髄細胞とIFN γ の産生によって示されるT細胞の両方から応答を誘発することを可能とした。

【0877】

したがって、少なくとも以下の代表的な例が提供される：a) T細胞浸潤腫瘍において、確認したマクロファージ関連標的(VTx)単剤療法または併用療法により、ペンブロリズマブ(KEYTRUDA(登録商標))よりもT細胞及びマクロファージの強力な活性化をもたらす、b) T細胞浸潤腫瘍において、VTxの単剤療法または併用療法は、ペンブロリズマブ(KEYTRUDA(登録商標))が活性化をもたらさない場合に、T細胞及びマクロファージの両方の活性化をもたらすことができる、c) T細胞浸潤がない/非常に不良な腫瘍において、VTxの単剤療法または併用療法は、腫瘍の微小環境に広範な炎症性変化をもたらすことができ、免疫チェックポイント阻害に対する相加性及び潜在

的な相乗効果を明確に達成する。

【0878】

理論に拘束されることなく、炎症状態の影響を受けたマクロファージは、他の免疫細胞のような抗原特異的相互作用に限定されない存在のために、免疫応答を調節すると考えられている。したがって、これら全てのレベルの免疫浸潤にわたって免疫応答を誘発する能力は、腫瘍種及び免疫状態の全体に幅広い適用性を示す。全てのヒトがんの約4分の1が免疫砂漠であると考えられており、一方で残りは免疫細胞が浸潤している。これらの腫瘍のごく少数が、T細胞による完全な免疫監視を有するが、それらの全ては監視（炎症誘発性）及び腫瘍支持（腫瘍形成促進性）マクロファージの両方による有意な浸潤を有する。図11は、ヒトがんの大規模な公開データセット（TCGA、The Cancer Genome Atlas、2017年版、OmicSoft/Qiagenによって処理及び配布）のがん種全体にわたってマクロファージ浸潤腫瘍の分布を示す。腫瘍浸潤は、カットオフより上の標準的な骨髄性マーカーCD11bの存在によって測定した。カットオフは、データセット内の全ての原発腫瘍にわたるCD11b mRNA発現分布の最初の四分位数として定義した。これらのマクロファージ浸潤腫瘍は、本明細書に記載される組成物及び方法による調節に特に有用であると考えられる。

10

【0879】

生物学的寄託

本発明の代表的な材料は、2019年6月4日及び2019年6月20日にVerseau Therapeutics, Inc. によってアメリカンタイプカルチャーコレクション（ATCC）に寄託された。特に、モノクローナル抗体は、「13H10」（PTA-125944）、「13J19」（PTA-125945）、「18F02」（PTA-125946）、及び「19I01」（PTA-125943）の名称を有する個別の寄託物として寄託され、表9及び実施例に示される識別特性を有し、2019年6月4日にVerseau Therapeutics, Inc. により、特許手続上の微生物の寄託の国際承認に関するブダペスト条約及びその下の規制（ブダペスト条約）の規定に基づいてATCCに寄託された。同様に、モノクローナル抗体は、「1F01」（PTA-126025）、「3C01」（PTA-126026）、「10M15」（PTA-126027）、「4H23」（PTA-126028）、「7A12」（PTA-126029）、及び「7F19」（PTA-126030）の名称を有する個別の寄託物として寄託され、表9及び実施例に示される識別特性を有し、2019年6月20日にVerseau Therapeutics, Inc. により、特許手続上の微生物の寄託の国際承認に関するブダペスト条約及びその下の規制（ブダペスト条約）の規定に基づいてATCCに寄託された。これにより、寄託日から30年間、実行可能な寄託の維持が保証される。寄託は、ブダペスト条約の条件に基づいてATCCによって利用可能となり、Verseau Therapeutics, Inc. 及びATCCの間の合意に従い、関連する米国特許の公開時、または米国もしくは外国の特許出願を一般に公開した際に、寄託の永続的かつ無制限の利用可能性を保証し、どちらか早い方に、米国特許商標庁が米国特許法セクション122及びそれに基づく長官の規則に従って（特に886 O G 6 3 8を参照した37 C. F. R. セクション1. 14を含む）権利を有すると決定したものに寄託物の利用可能性を保証する。

20

30

40

【0880】

本出願の譲受人は、寄託が紛失または破壊された場合、通知に応じて資料を別のものと迅速に交換することに同意した。寄託された材料の入手可能性は、その特許法に従って政府の権限の下で付与された権利に違反して発明を実施するための権利として解釈されるべきではない。

【0881】

参照による援用

本明細書で述べられる全ての刊行物、特許、及び特許出願は、各々の個々の刊行物、特許、または特許出願が参照によって組み込まれることが具体的かつ個別に示されるかのよ

50

うに、参照によってそれらの全体が本明細書に組み込まれる。矛盾する場合には、本出願が、本明細書における任意の定義を含めて優先する。

【0882】

ワールドワイドウェブ上でThe Institute for Genomic Research (TIGR) 及び／またはワールドワイドウェブ上でNational Center for Biotechnology Information (NCBI) によって維持されているものなどの公開データベースにおけるエントリーと相関する受託番号を参照する任意のポリヌクレオチド及びポリペプチド配列も参照によってそれらの全体が組み込まれる。

【0883】

等価物及び範囲

本発明に包括される1つ以上の実施形態の詳細は、上記の記載に示される。好ましい材料及び方法は上記に記載されているが、本明細書に記載されているものと類似または同等の任意の材料及び方法を、本発明に包括される実施形態の実施または試験に使用することができる。本発明に関連する他の特徴、目的、及び利点が、記載から明らかである。別途定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語及び科学用語は、本発明が属する当業者が一般に理解する意味と同一の意味を有する。競合が発生した場合は、上記の現在の記載が優先される。

【0884】

当業者は、ほんの日常的な実験を使用して、本明細書に記載される本発明に包括される特定の実施形態に対する多くの等価物を認識するか、または確認することができるであろう。本発明の範囲は、本明細書で提供される記載に限定されることを意図するものではなく、かかる同等物は、添付の特許請求の範囲に含まれることを意図する。

【0885】

冠詞「a」及び「an」は、反対に示されない限り、または文脈から明らかでない限り、冠詞の文法上の目的語のうちの1つを超えるもの（すなわち、少なくとも1つ）を指すために本明細書で使用される。例として、「(an) 要素」は、1つの要素または1つを超える要素を意味する。群の1つ以上の要素の間に「または」を含む請求項または記載は、その反対が示されるか、または別途文脈から明白でない限り、1つ、2つ以上、または全ての群要素が、所与の製品または過程において存在するか、用いられるか、または別途関連している場合に、満たされると考えられる。本発明は、群の正確に1つの要素が、所与の製品または過程において存在するか、用いられるか、または別途関連している実施形態を含む。本発明はまた、2つ以上、または全ての群要素が、所与の製品または過程を提示するか、それらにおいて用いられるか、または別途それらに関連している実施形態を含む。

【0886】

「含む」という用語は、制約がないことが意図され、追加の要素またはステップの包含する必要がないことに留意されたい。したがって、本明細書で「含む」という用語が使用される場合、「からなる」という用語も包含され、開示される。

【0887】

範囲が与えられている場合、終点を含む。さらに、別途示されるか、または別途文脈及び当業者の理解から明白でない限り、範囲として表される値は、文脈が別途明確に指示しない限り、範囲の下限の単位の10分の1まで、本発明に包括される異なる実施形態の状態範囲内の任意の特定の値または部分範囲をとることができることが理解されるべきである。

【0888】

その上、先行技術範囲内の本発明の任意の特定の実施形態が、請求項のうちのいずれか1つ以上から明らかに除外され得ることが理解されるべきである。かかる実施形態は、当業者に既知であると見なされるので、除外が明らかに本明細書に記載されていない場合でも除外され得る。本発明に包括される組成物（例えば、任意の抗生物質、治療または有効

10

20

30

40

50

成分、製造方法、使用方法など)のいずれの特定の実施形態も、先行技術の存在に関連するかどうかに関わらず、あらゆる理由により、任意の1つ以上の請求項から除外することができる。

【0889】

使用されている単語は、限定ではなく説明の単語であり、その変更は、本発明のより広い態様に含まれる真の範囲及び精神から逸脱することなく、添付の特許請求の範囲内で行うことができることが理解される。

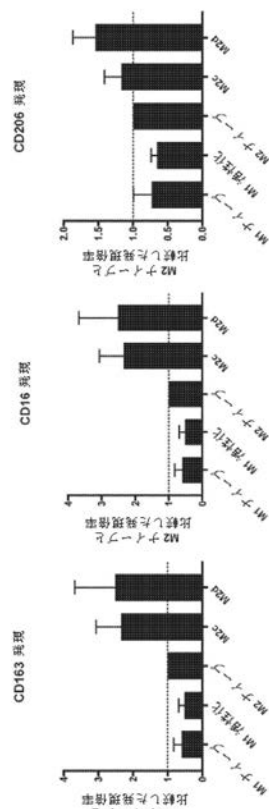
【0890】

本発明は、いくつかの記載された実施形態に関して、ある程度の長さで、ある程度の特殊性をもって記載されてきたが、それが任意のかかる詳細または実施形態または特定の実施形態に限定されるべきであることは意図されず、しかし先行技術を考慮してかかる特許請求の範囲の可能な限り広い解釈を提供し、したがって、本発明の意図された範囲を効果的に包含するように、添付の特許請求の範囲を参照して解釈されるべきである。

10

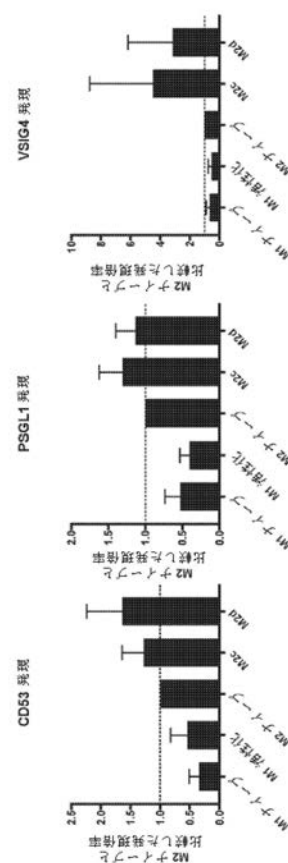
【図1A】

【図1A】



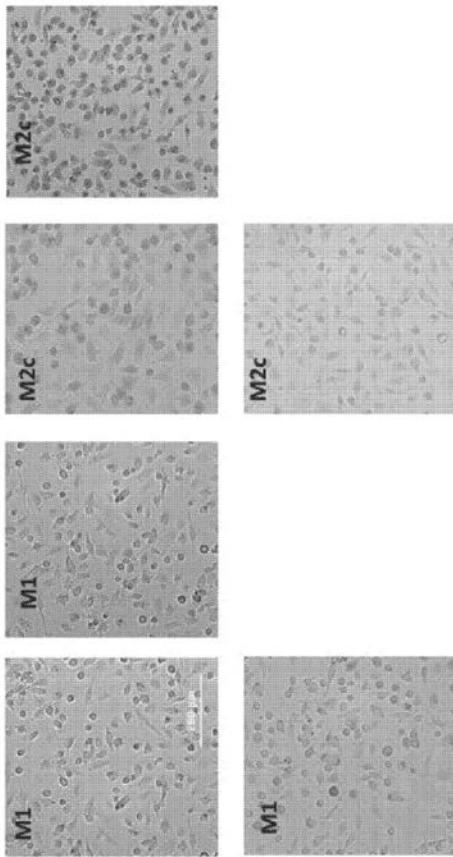
【図1B】

【図1B】



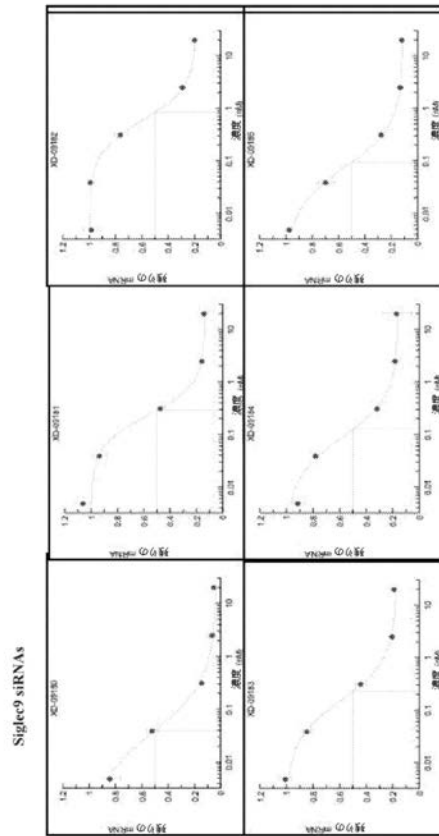
【図 1 C】

【図 1 C】



【図 2 A - 1】

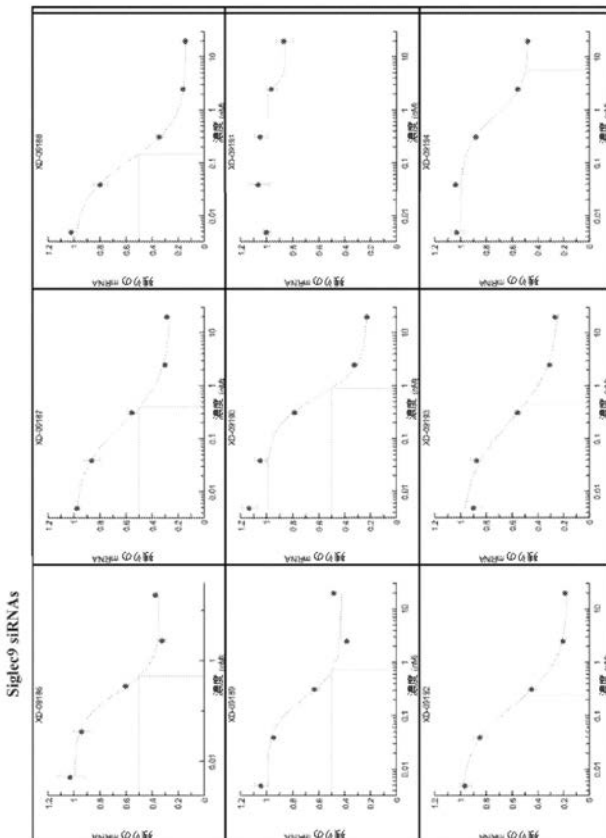
【図 2 A - 1】



【図 2 A - 2】

【図 2 A - 2】

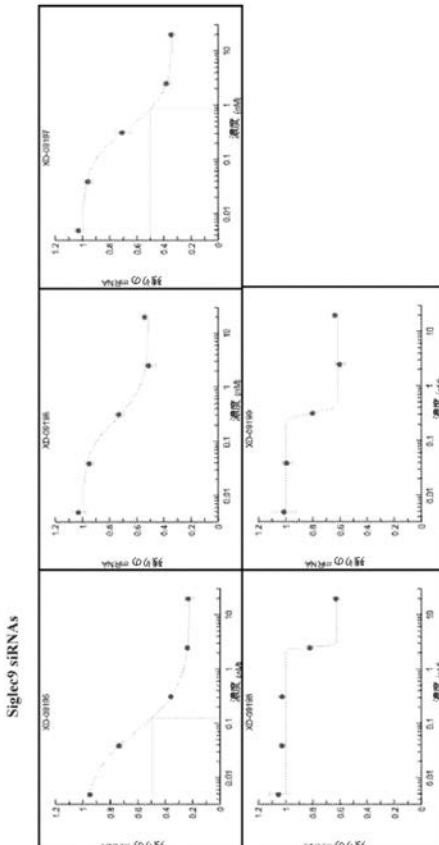
(続き)



【図 2 A - 3】

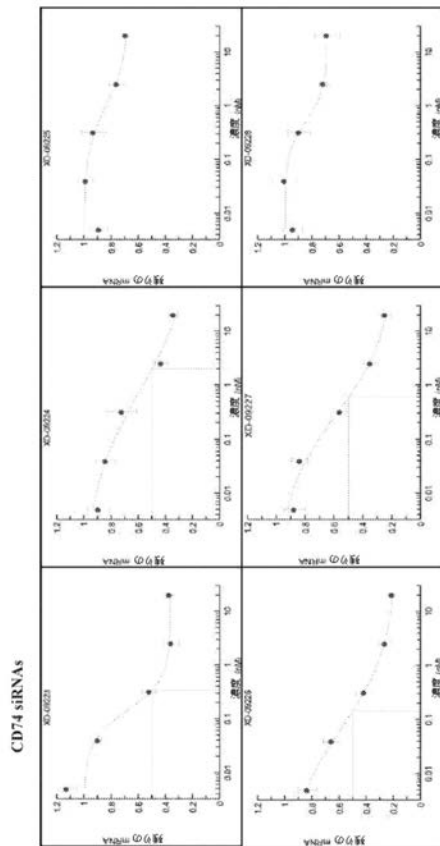
【図 2 A - 3】

(続き)



【図 2 B - 1】

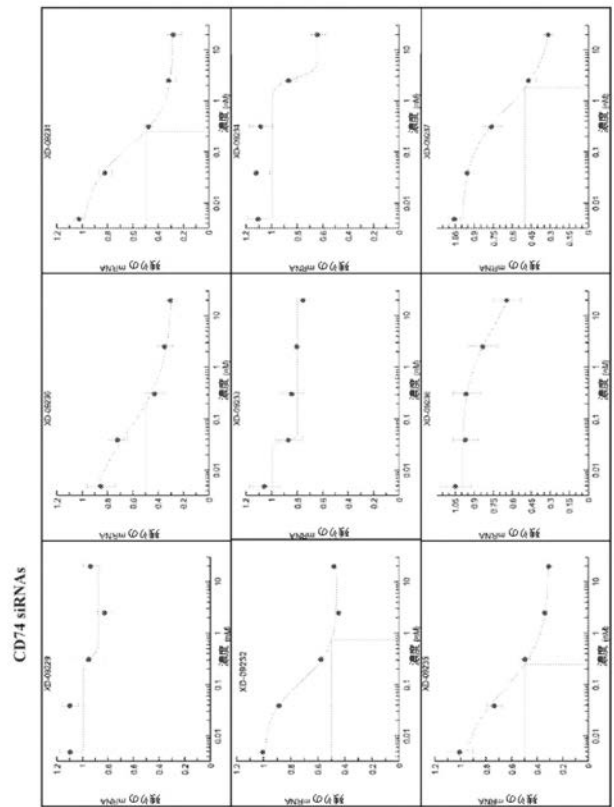
【図 2 B - 1】



【図 2 B - 2】

【図 2 B - 2】

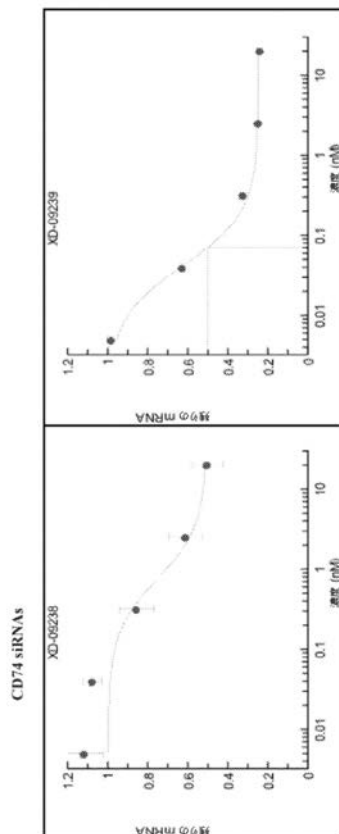
(続き)



【図 2 B - 3】

【図 2 B - 3】

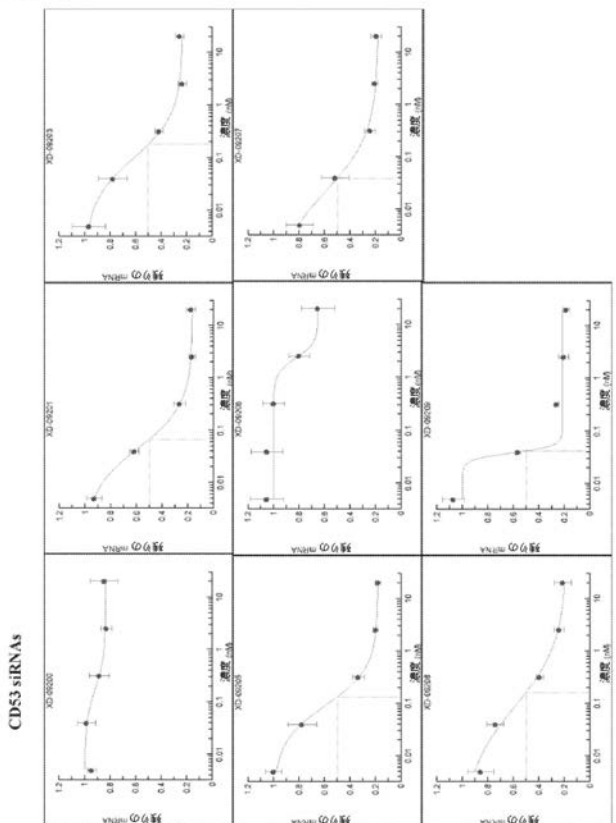
(続き)



【図 2 C】

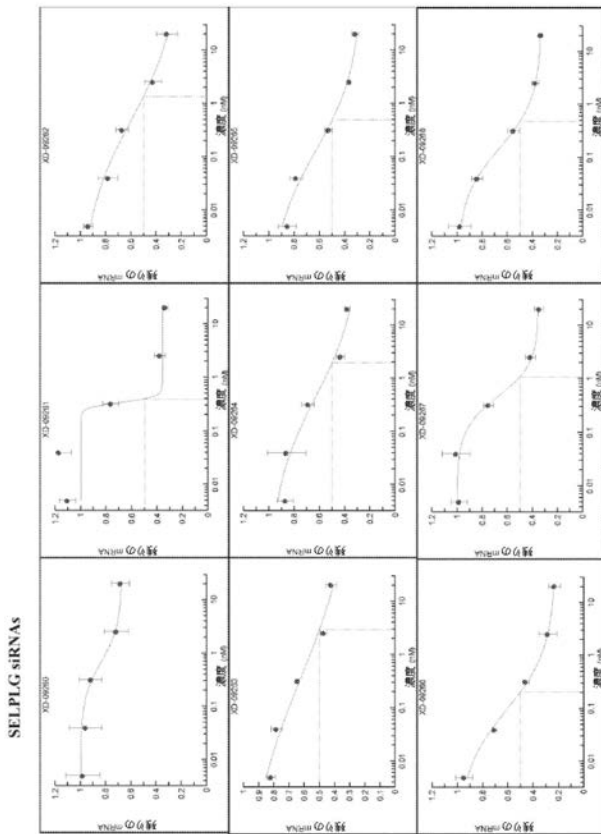
【図 2 C】

(続き)



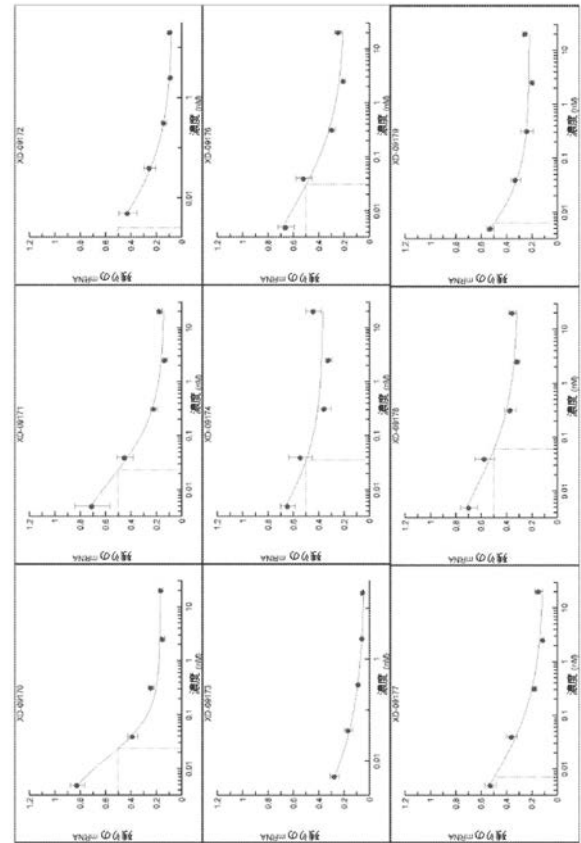
【図 2 D】

【図 2 D】



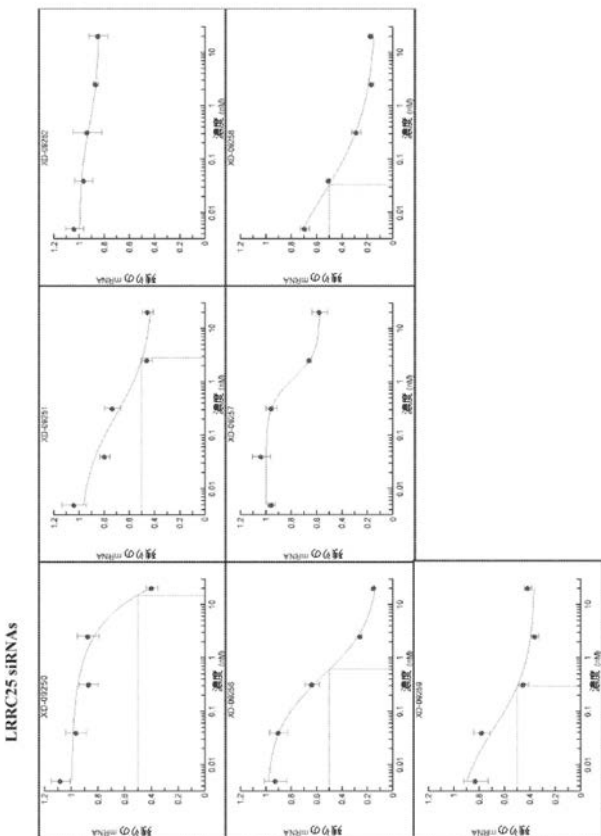
【図 2 E】

【図 2 E】



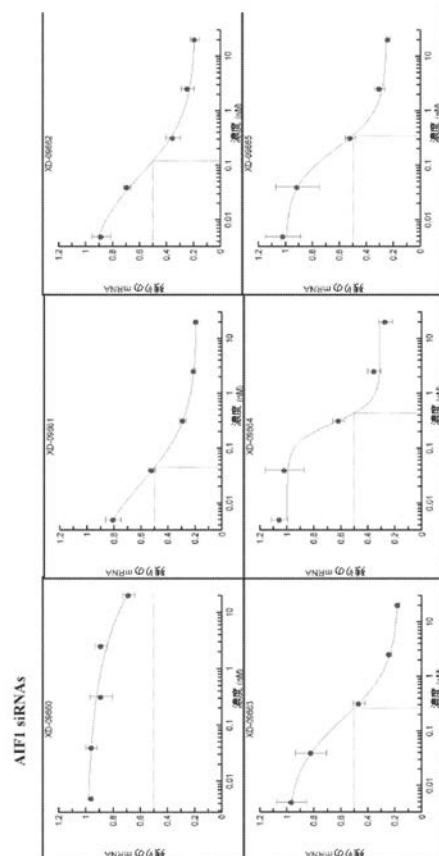
【図 2 F】

【図 2 F】



【図 2 G - 1】

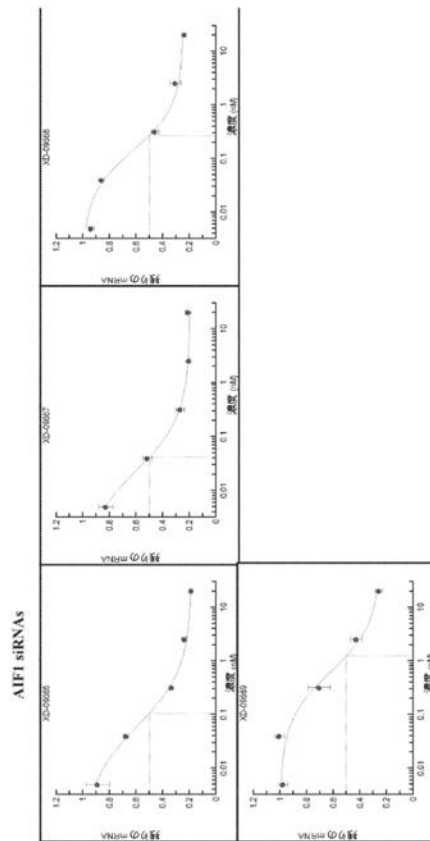
【図 2 G - 1】



【図 2 G - 2】

【図 2 G - 2】

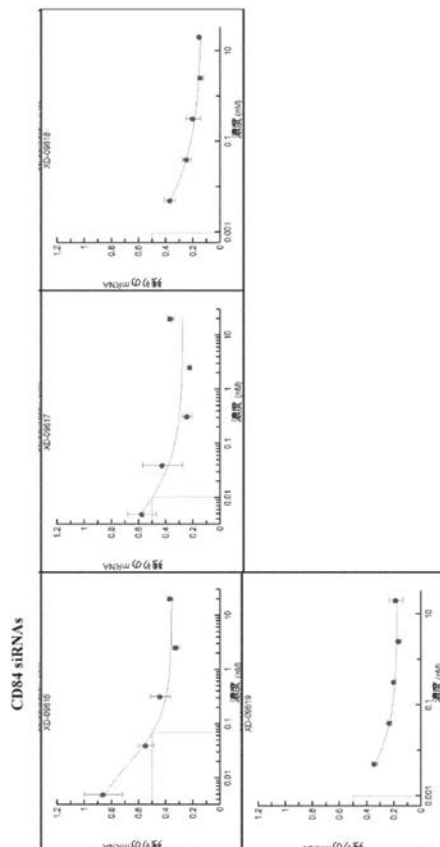
(続き)



【図 2 H - 2】

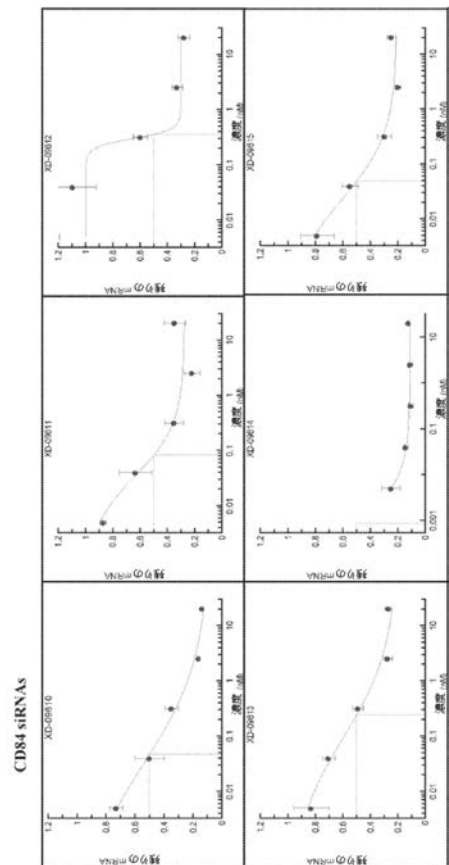
【図 2 H - 2】

(続き)



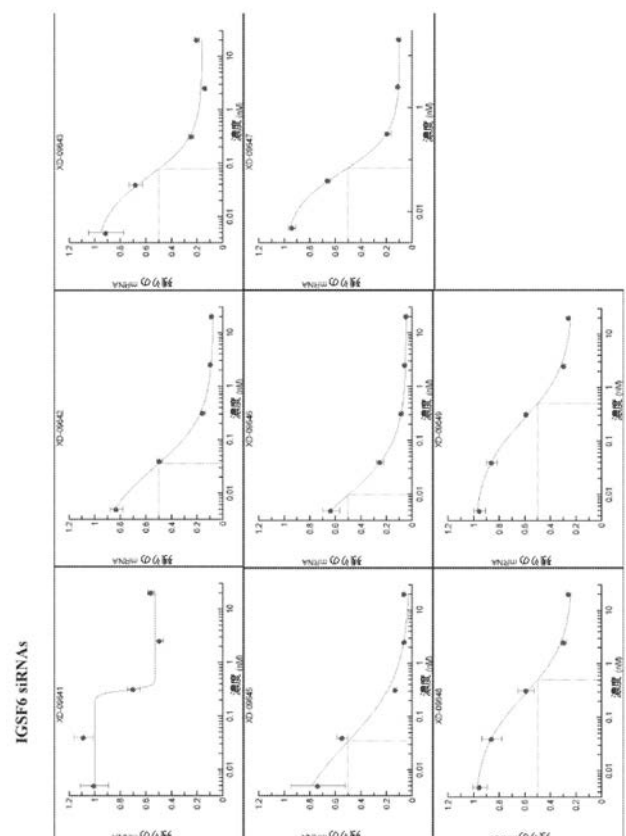
【図 2 H - 1】

【図 2 H - 1】



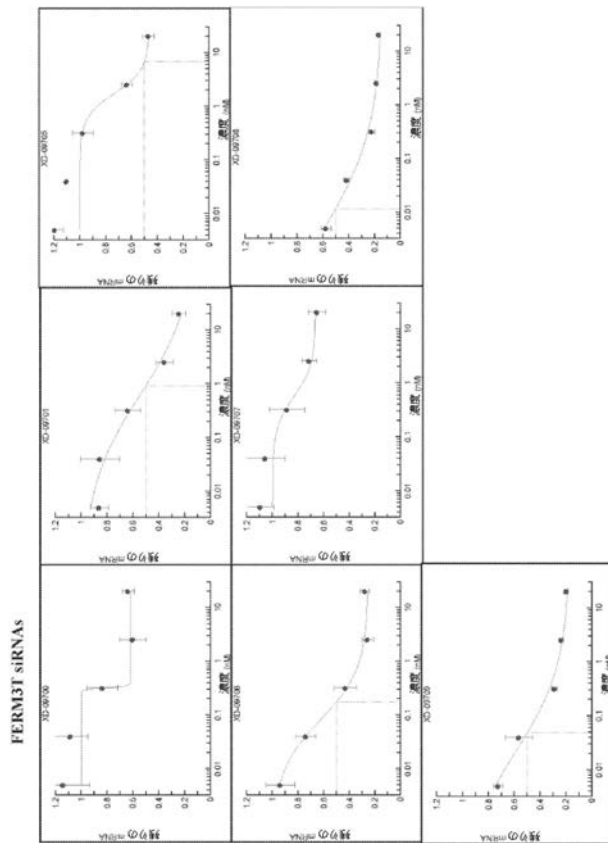
【図 2 I】

【図 2 I】



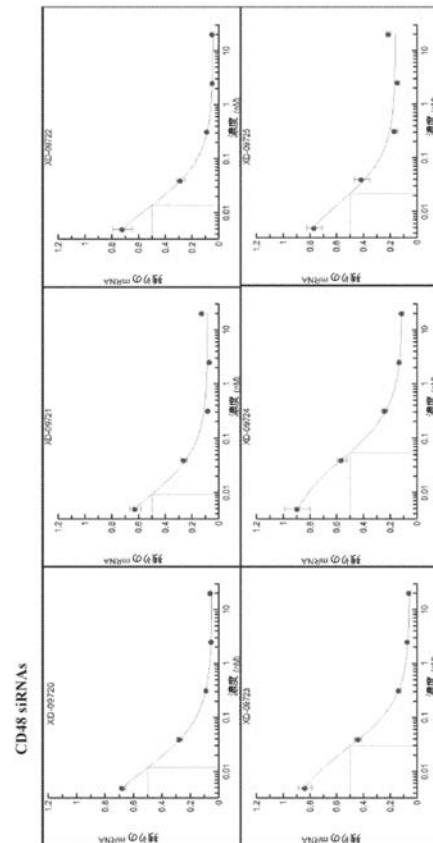
【図 2 J】

【図 2 J】



【図 2 K - 1】

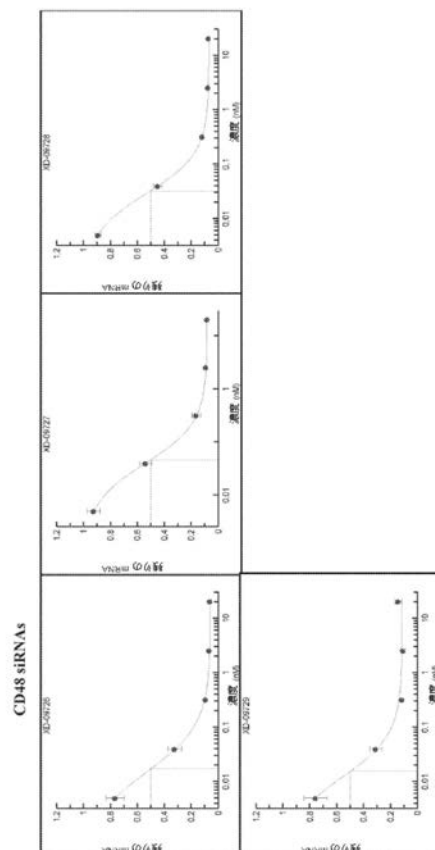
【図 2 K - 1】



【図 2 K - 2】

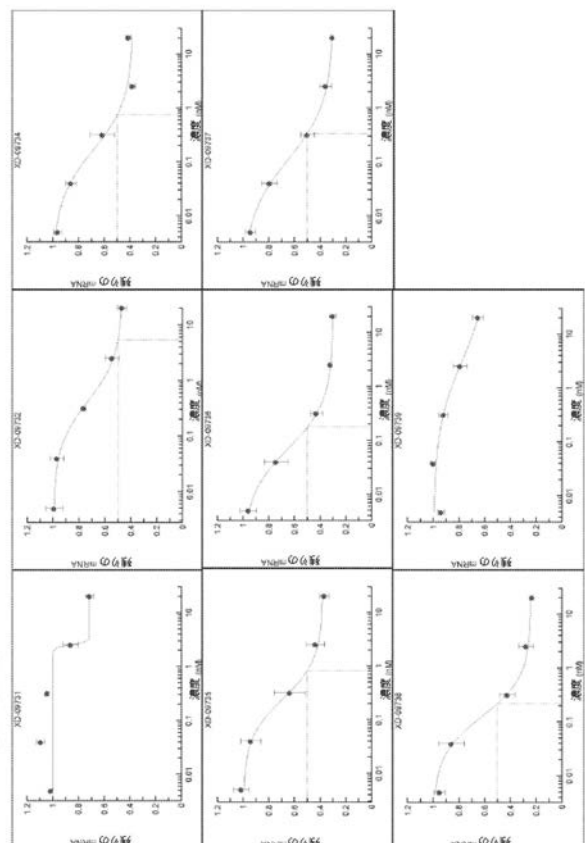
【図 2 K - 2】

(続き)



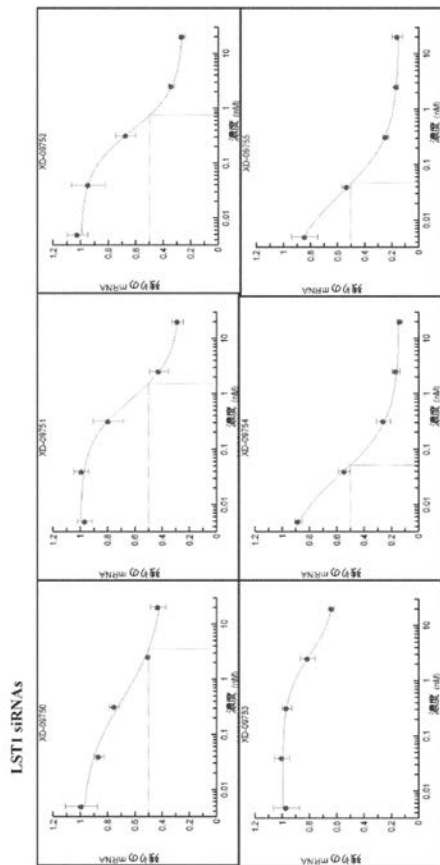
【図 2 L】

【図 2 L】



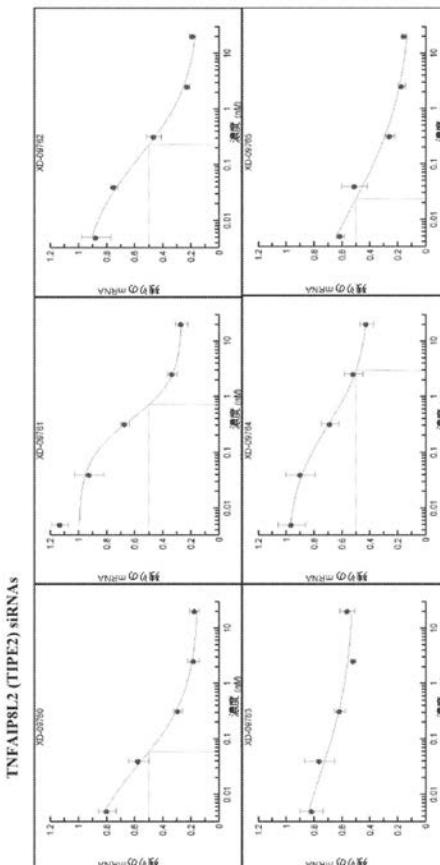
【図 2 M-1】

【図 2 M-1】



【図 2 N-1】

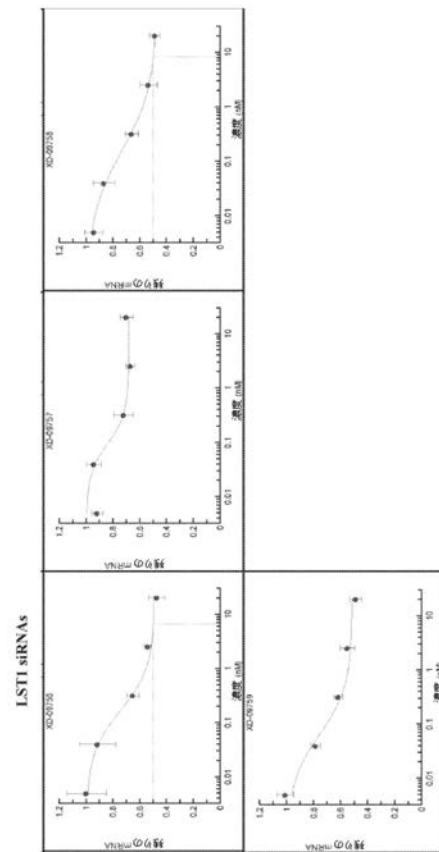
【図 2 N-1】



【図 2 M-2】

【図 2 M-2】

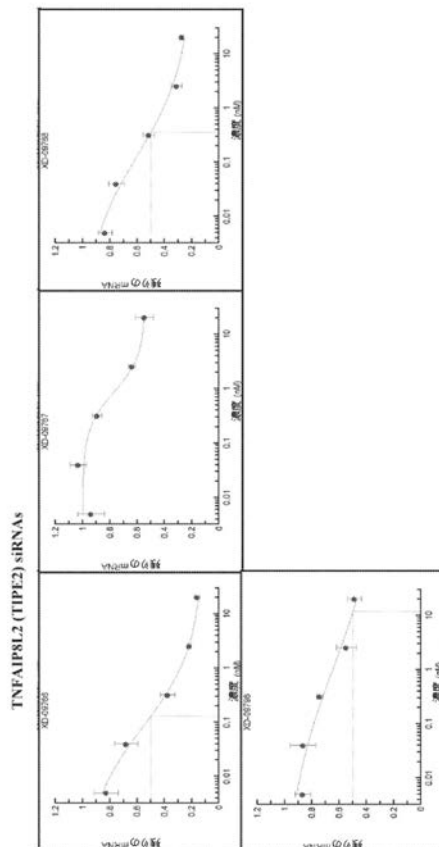
(続き)



【図 2 N-2】

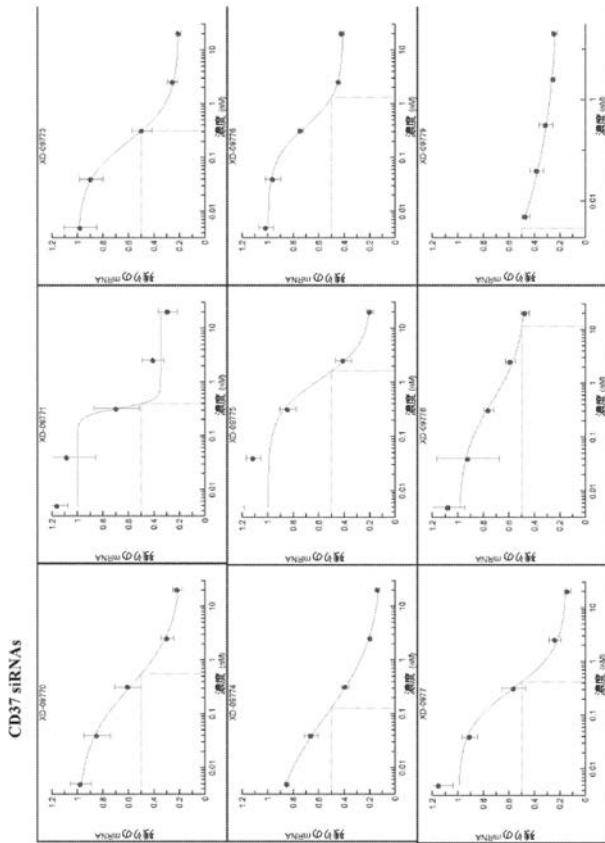
【図 2 N-2】

(続き)



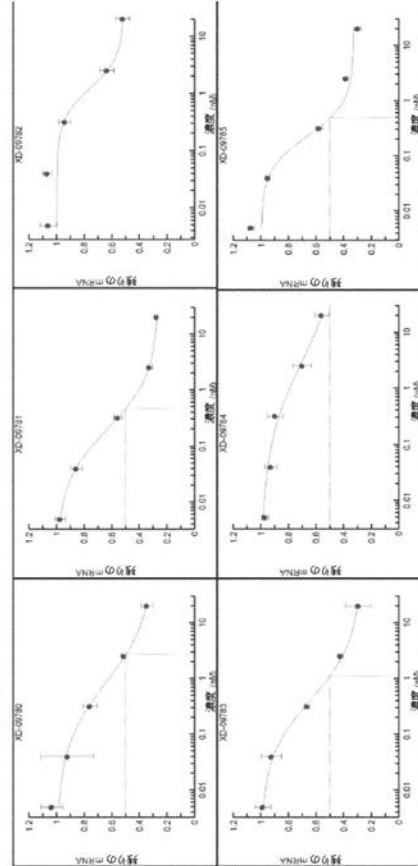
【図 2 O】

【図 2 O】



【図 2 P - 1】

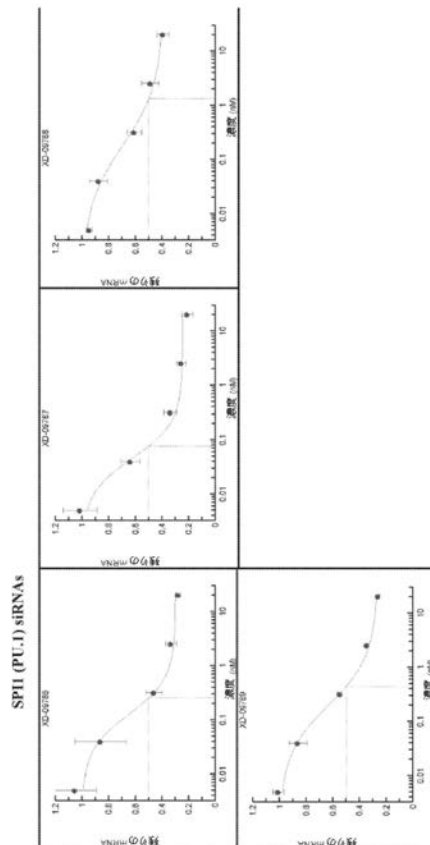
【図 2 P - 1】



【図 2 P - 2】

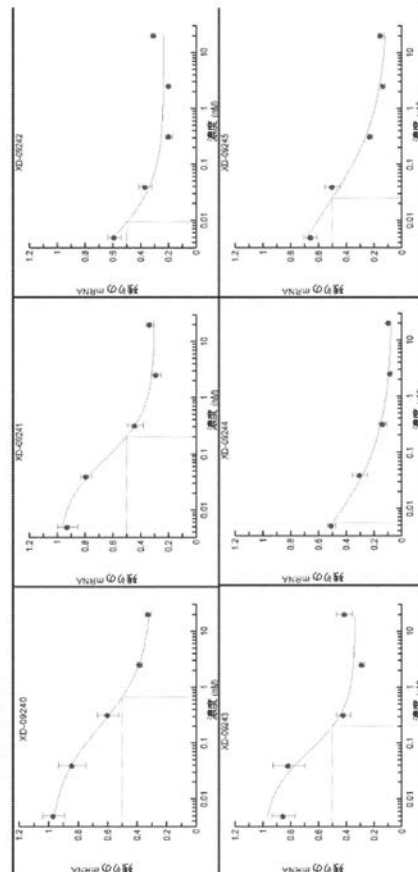
【図 2 P - 2】

(続き)



【図 2 Q - 1】

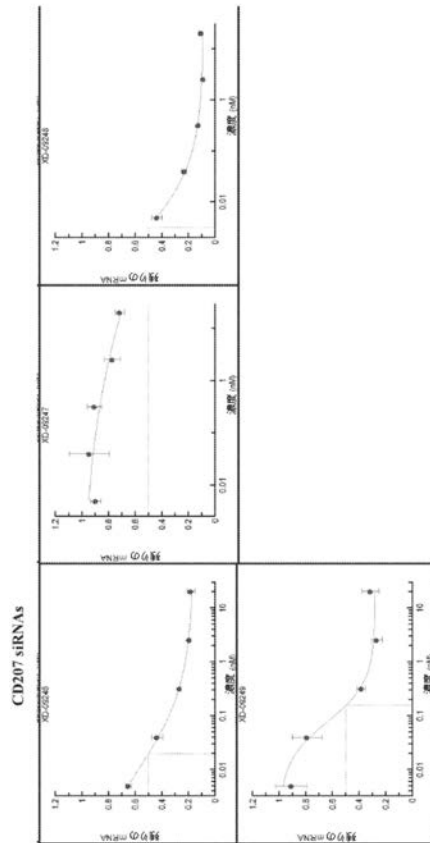
【図 2 Q - 1】



【図 2 Q - 2】

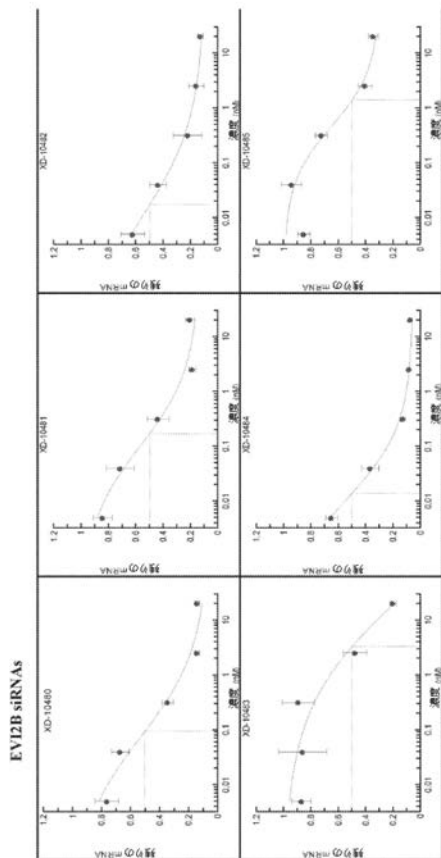
【図 2 Q - 2】

(続き)



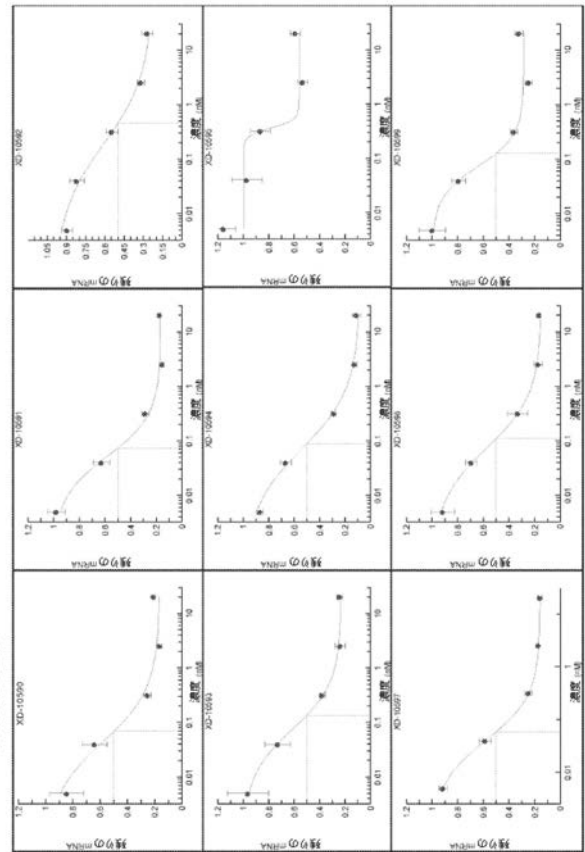
【図 2 S - 1】

【図 2 S - 1】



【図 2 R】

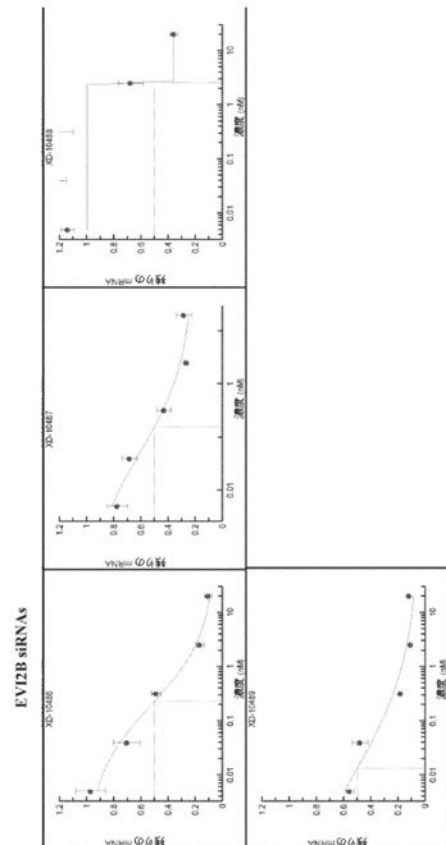
【図 2 R】



【図 2 S - 2】

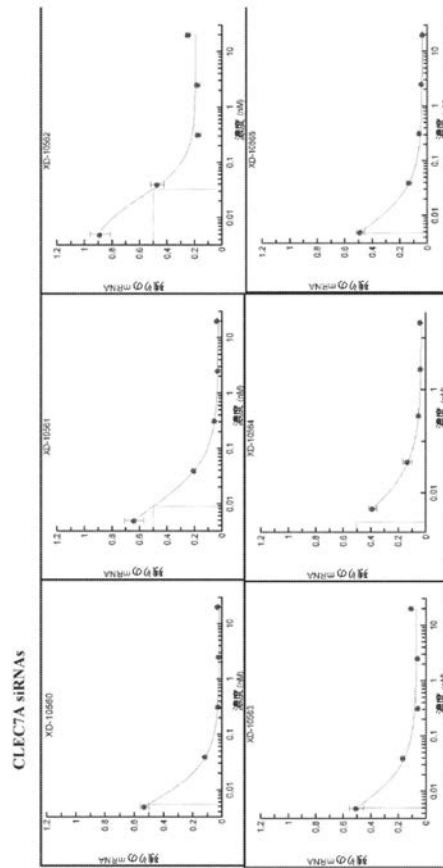
【図 2 S - 2】

(続き)



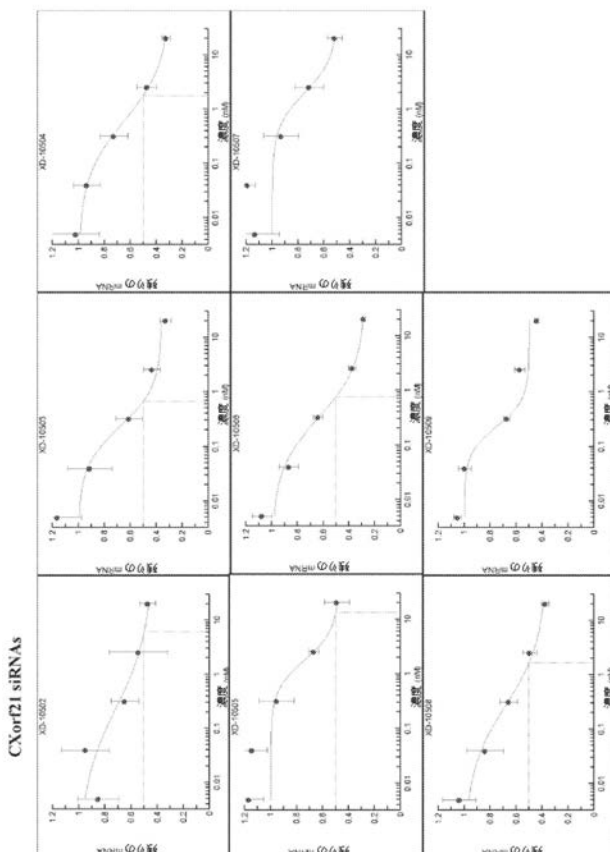
【図 2 T - 1】

【図 2 T - 1】



【図 2 U】

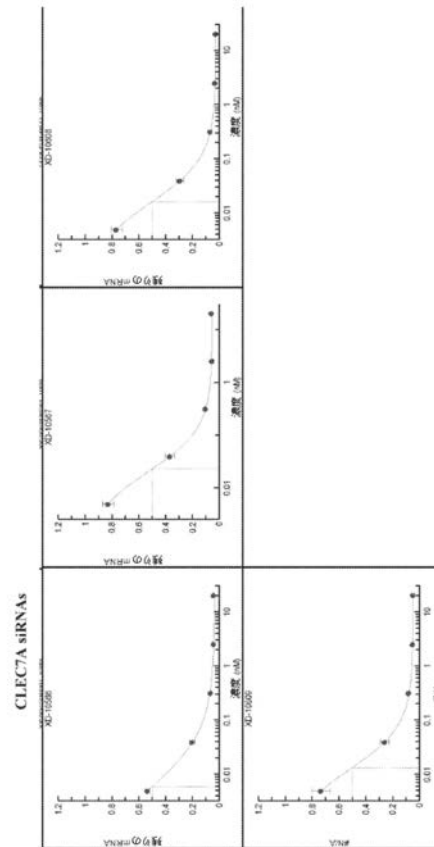
【図 2 U】



【図 2 T - 2】

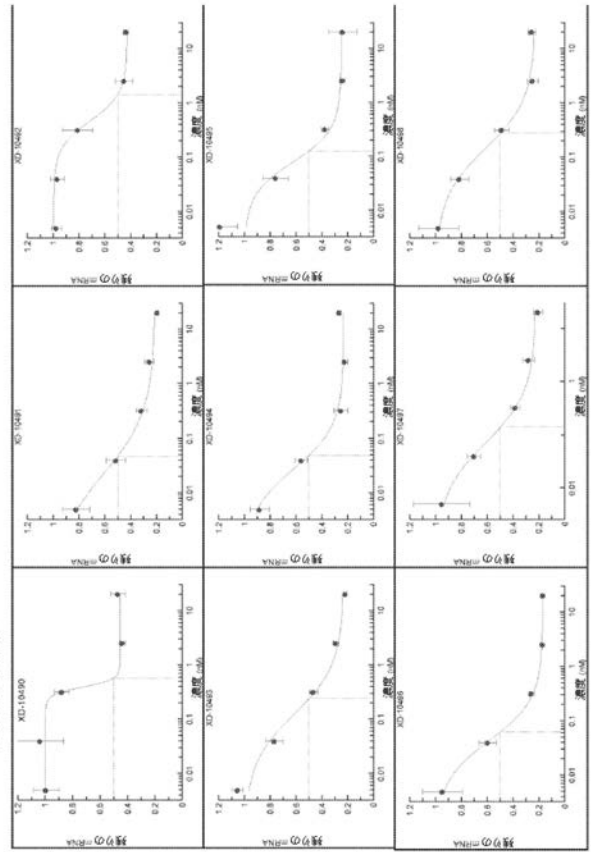
【図 2 T - 2】

(続き)



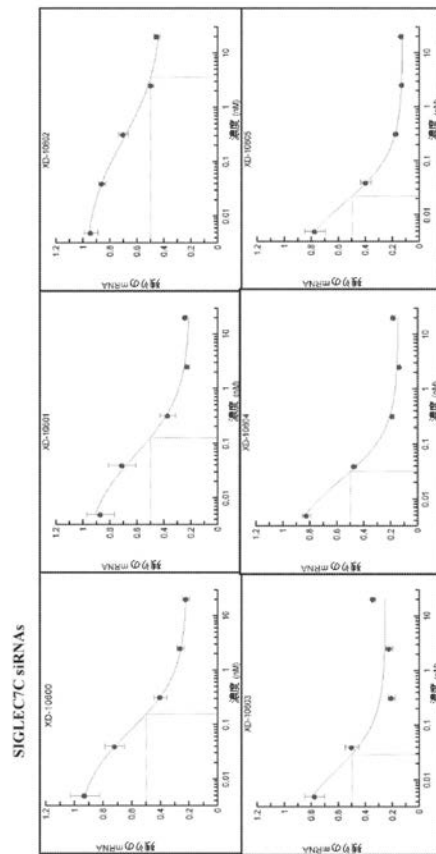
【図 2 V】

【図 2 V】



【図 2 W-1】

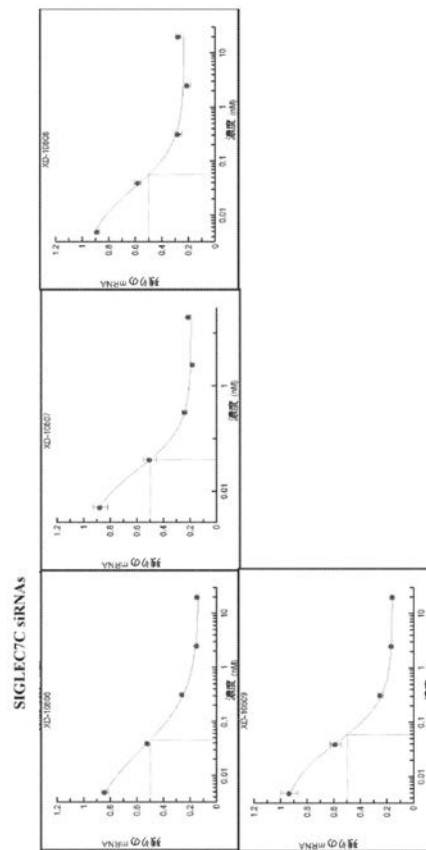
【図 2 W-1】



【図 2 W-2】

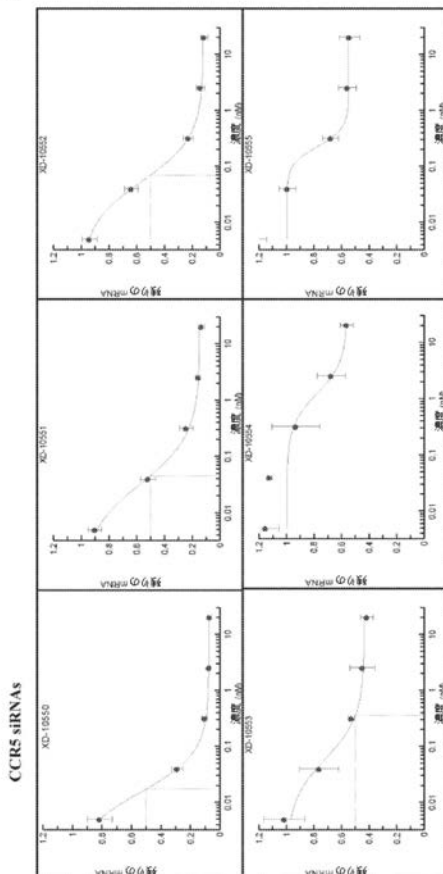
【図 2 W-2】

(続き)



【図 2 X-1】

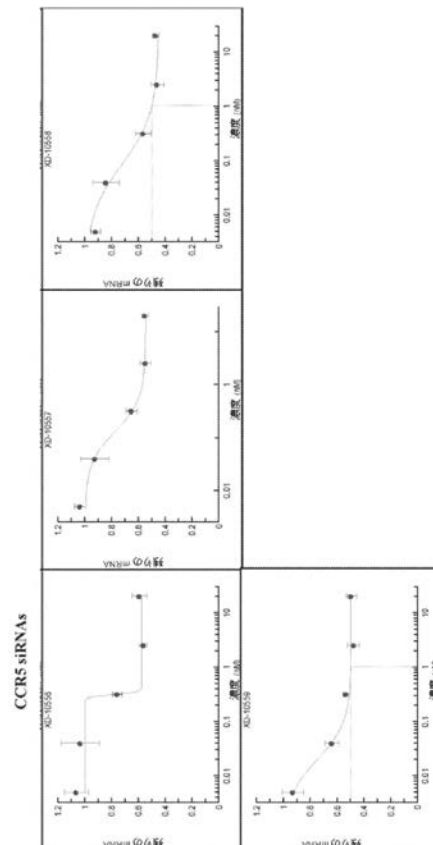
【図 2 X-1】



【図 2 X-2】

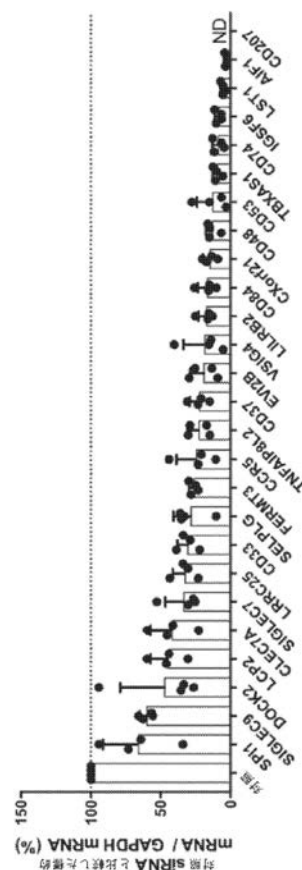
【図 2 X-2】

(続き)



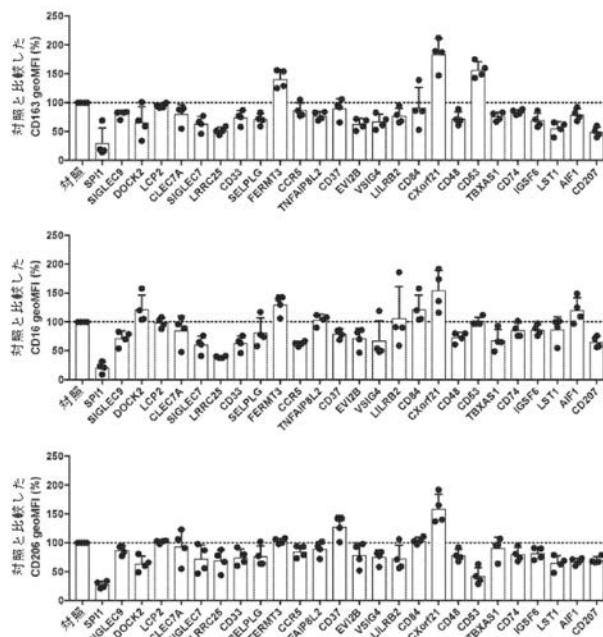
【図 3 A】

【図 3 A】



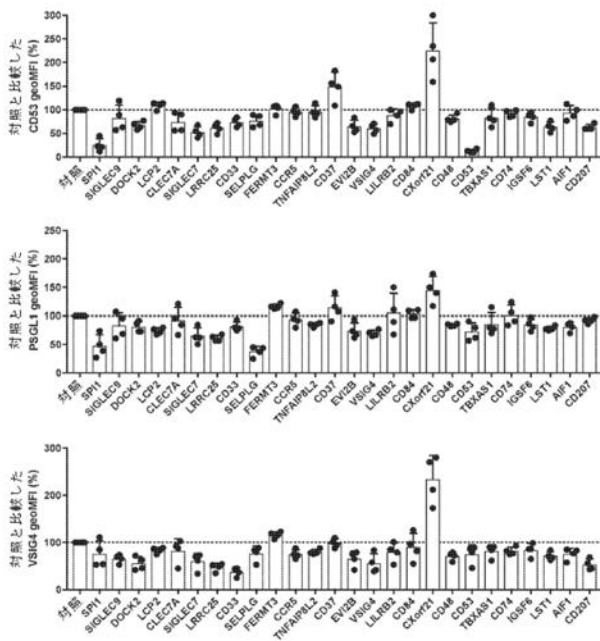
【図 3 C】

【図3C】



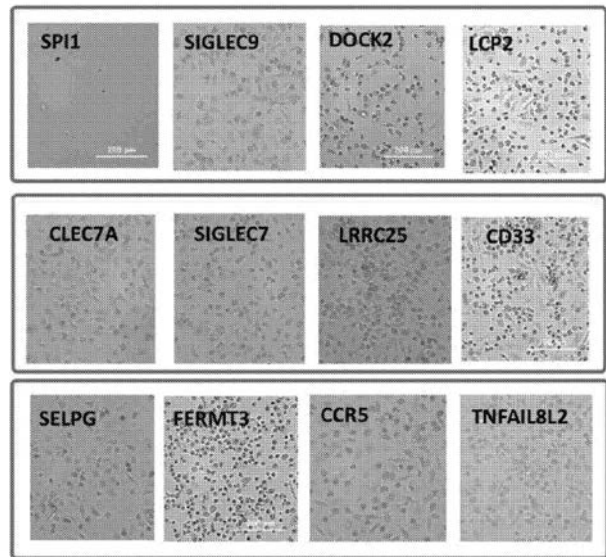
【図 3 D】

【図 3 D】



【図 3 E - 1】

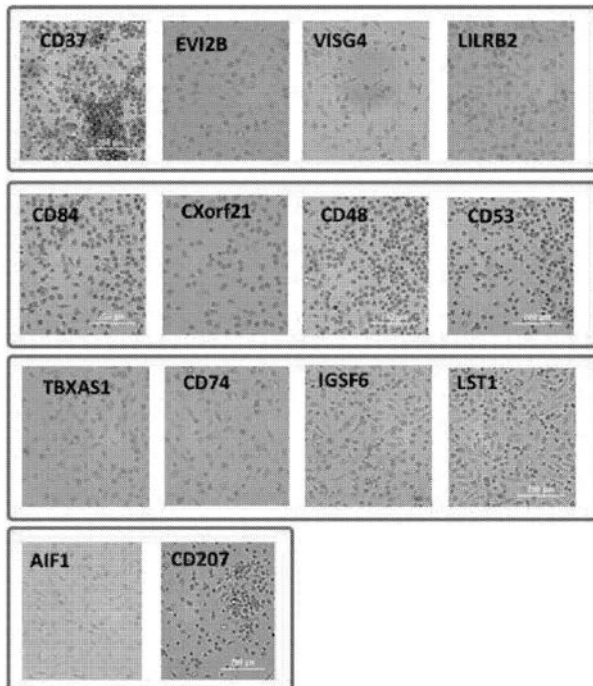
【図 3 E - 1】



【図 3 E - 2】

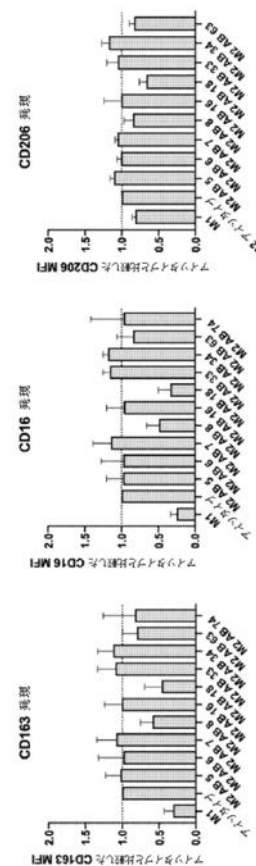
【図 3 E - 2】

(続き)



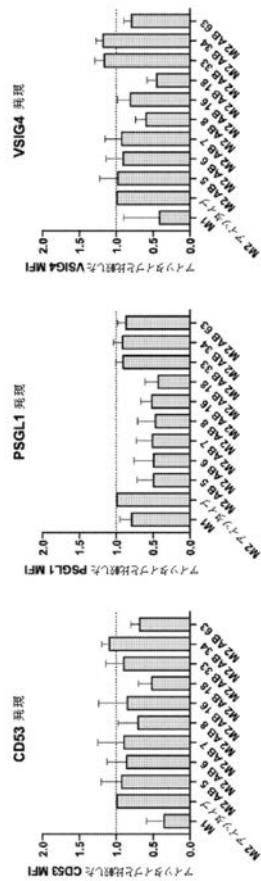
【図 4 A】

【図 4 A】



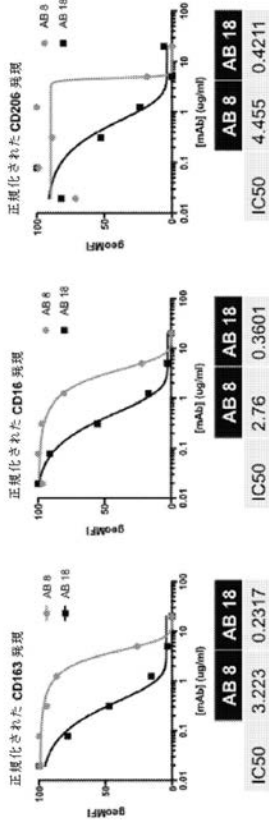
【図 4 B】

【図 4 B】



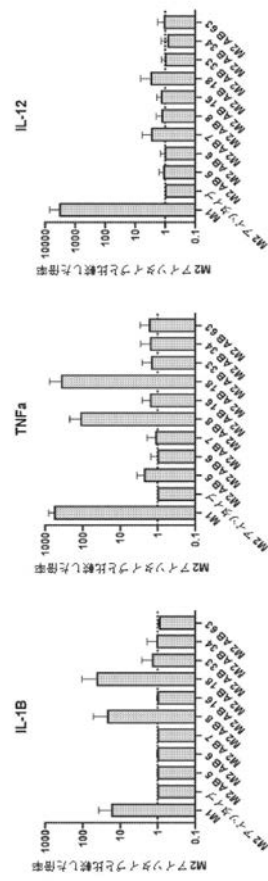
【図 4 D】

【図 4 D】



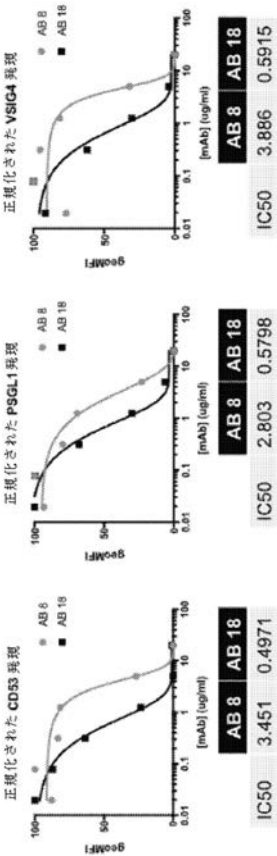
【図 4 C】

【図 4 C】



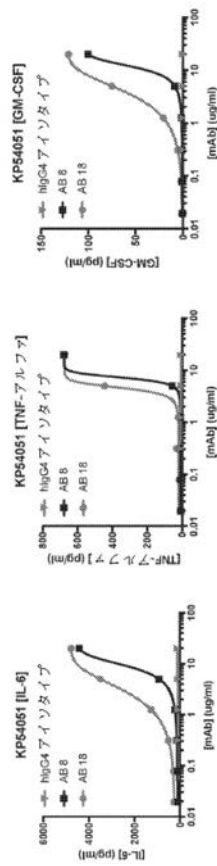
【図 4 E】

【図 4 E】



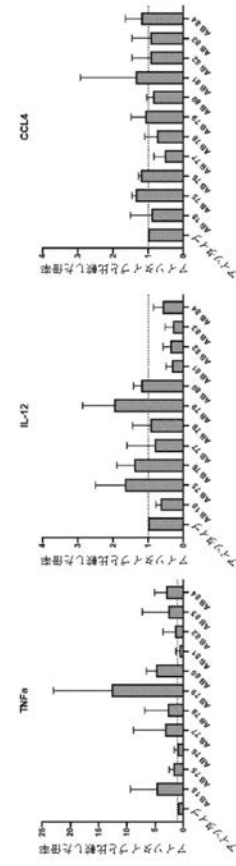
【図 4 F】

【図 4 F】



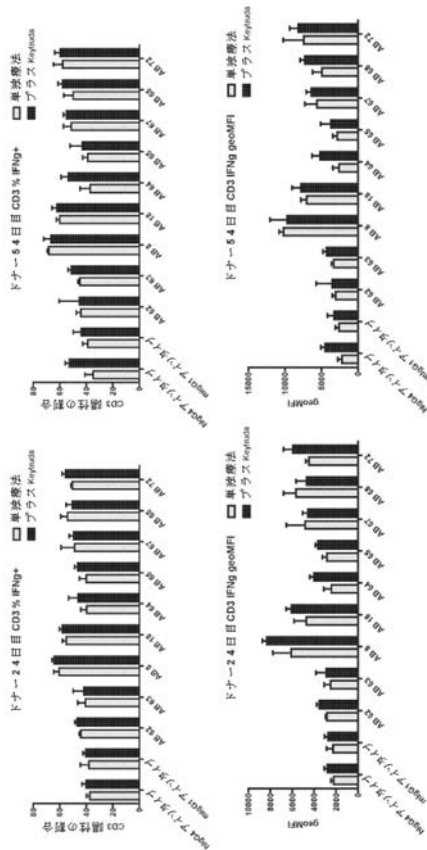
【図 4 G】

【図 4 G】



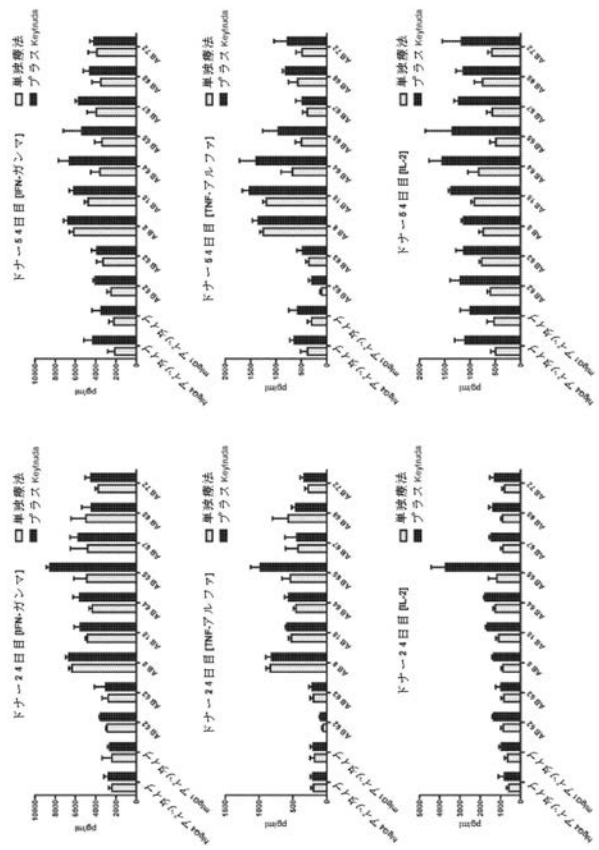
【図 5 A】

【図 5 A】



【図 5 B - 1】

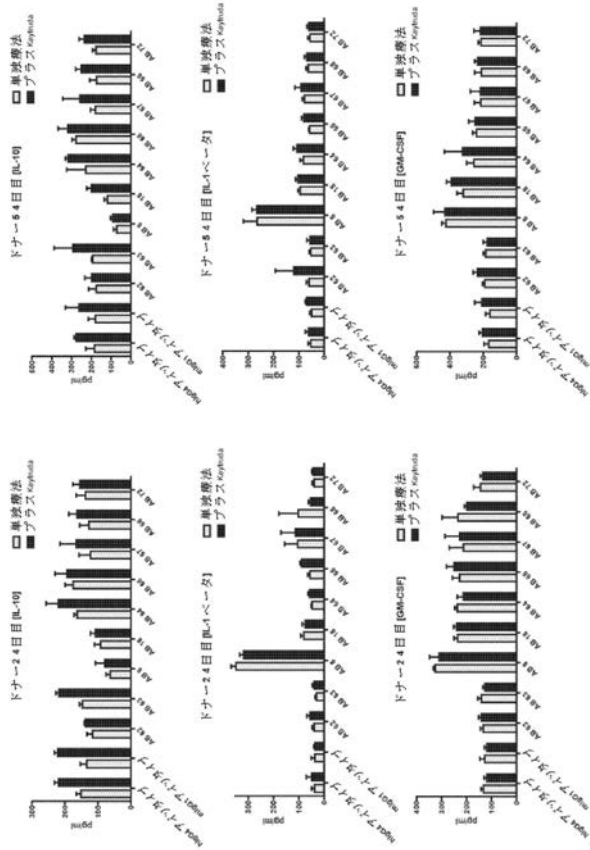
【図 5 B - 1】



【図 5 B - 2】

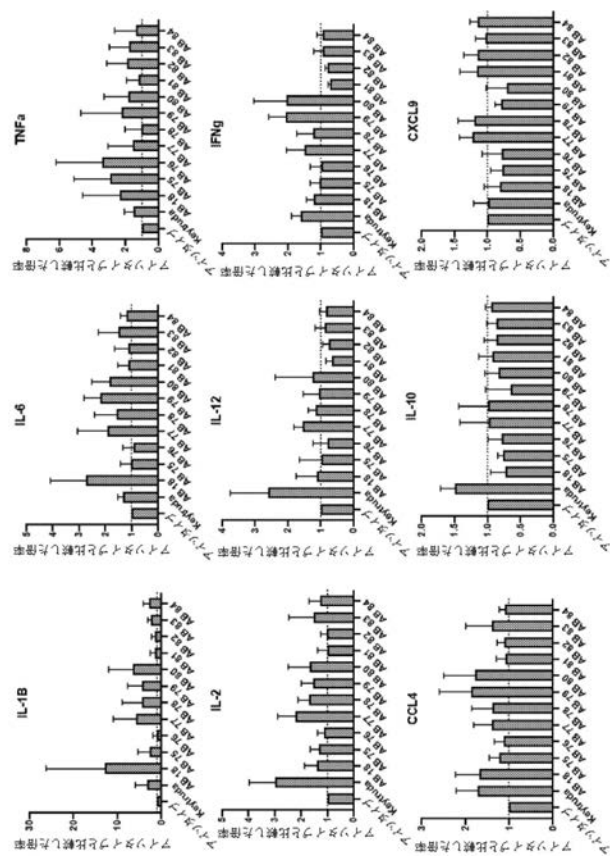
【図 5 B - 2】

(続き)



【図 5 C】

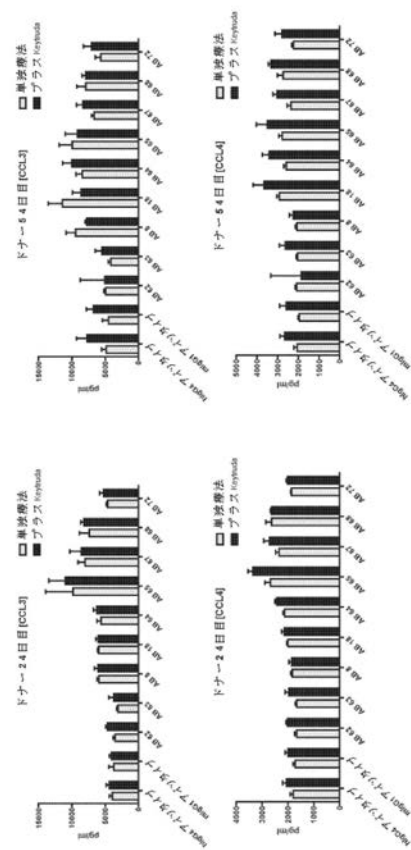
【図 5 C】



【図 5 B - 3】

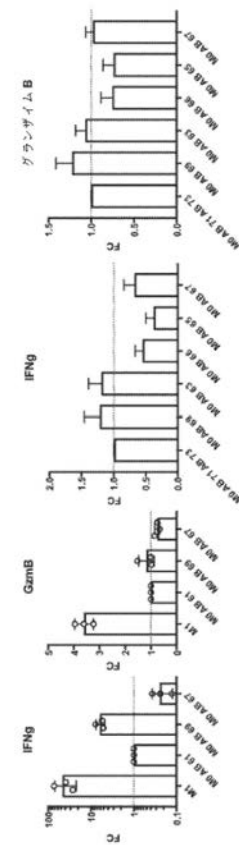
【図 5 B - 3】

(続き)



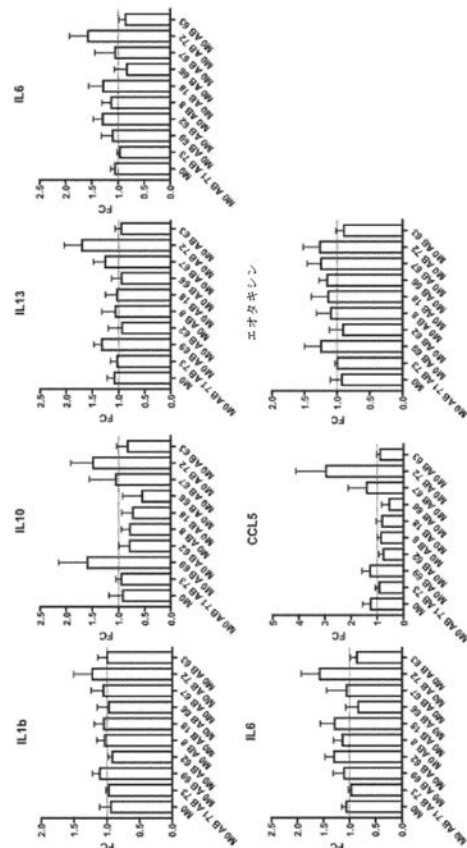
【図 6 A】

【図 6 A】



【図 6 B - 1】

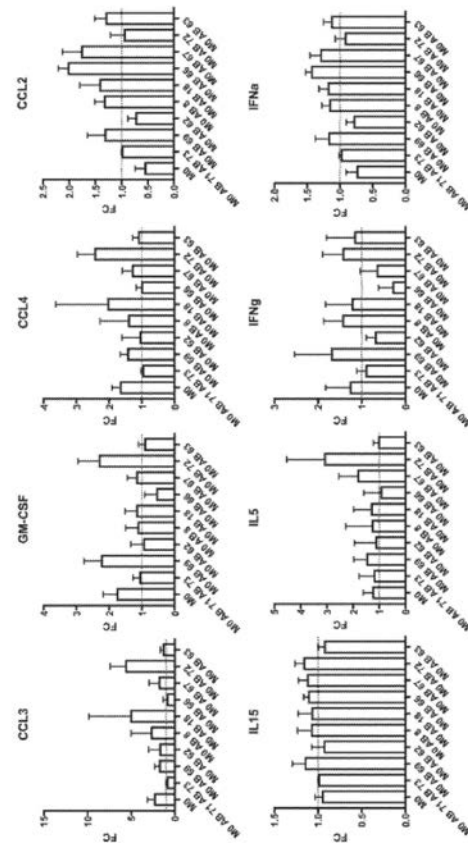
【図 6 B - 1】



【図 6 B - 2】

【図 6 B - 2】

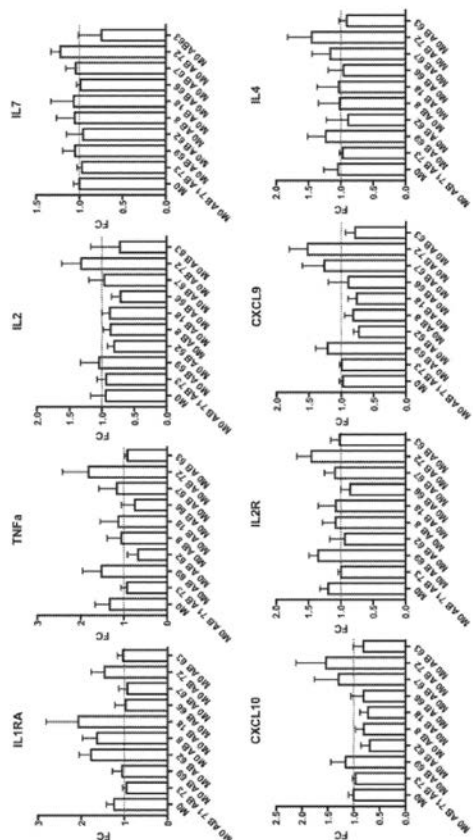
(続き)



【図 6 B - 3】

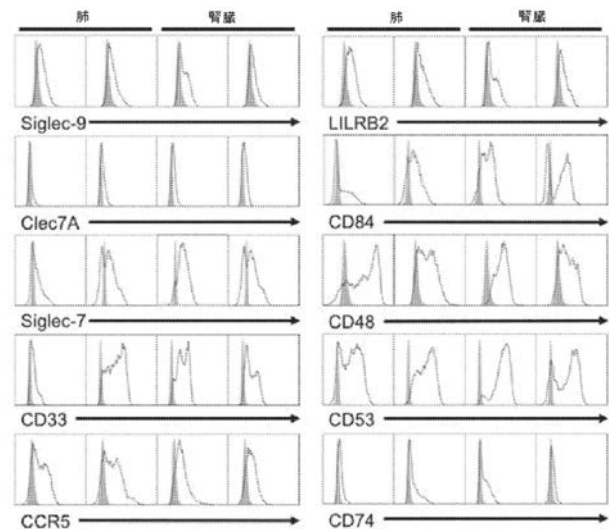
【図 6 B - 3】

(続き)



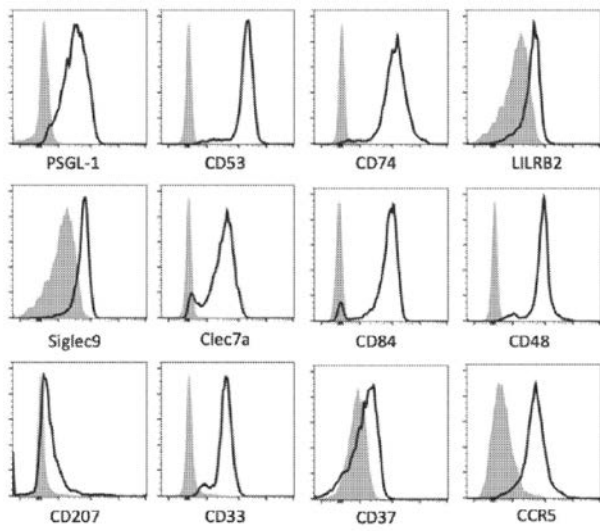
【図 7 A】

【図 7 A】



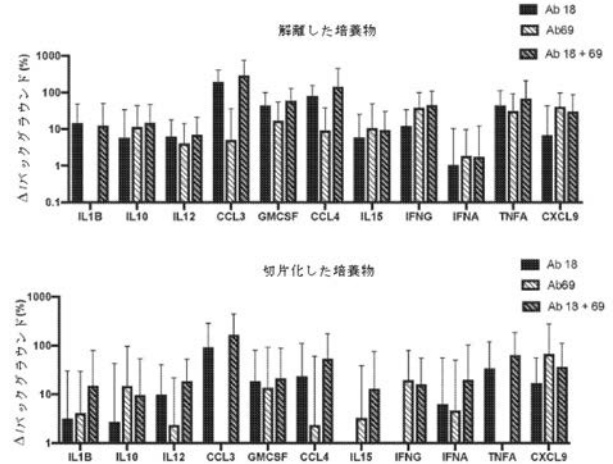
【図 7 B】

【図 7 B】



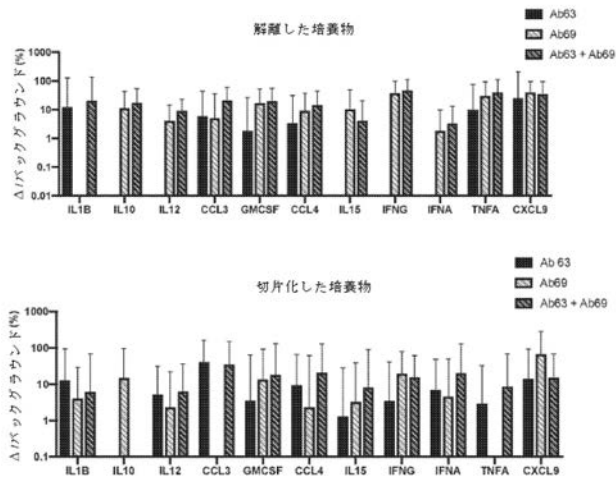
【図 8 A】

【図 8 A】



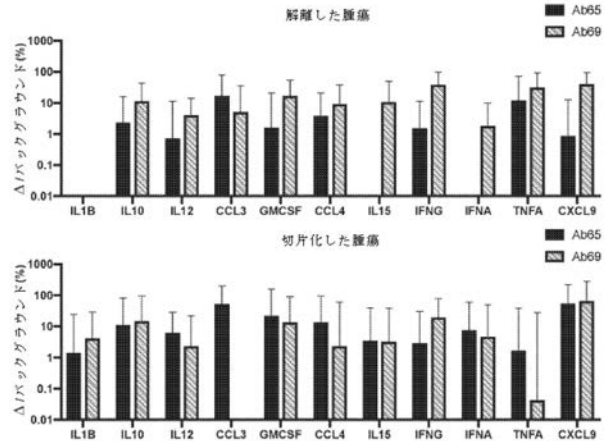
【図 8 B】

【図 8 B】



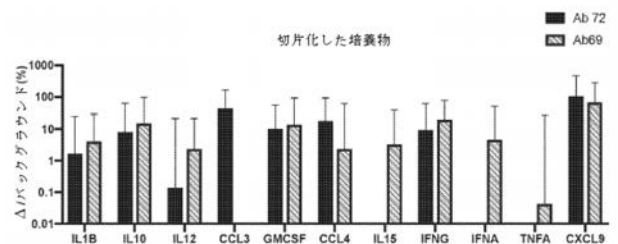
【図 8 C】

【図 8 C】



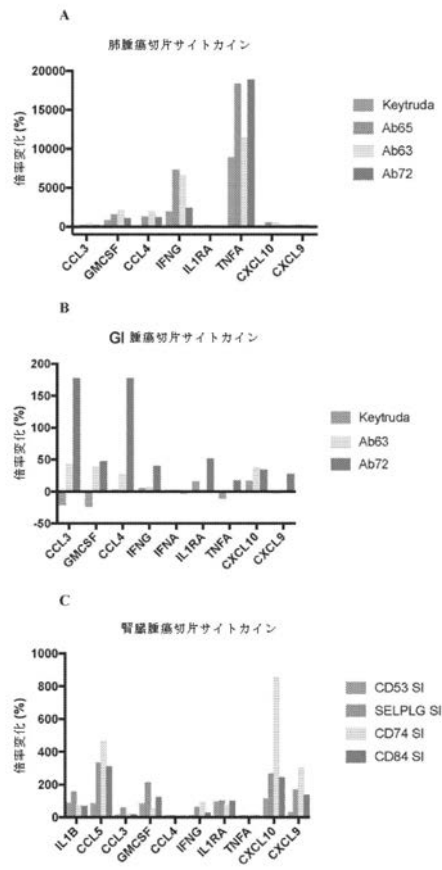
【図 8 D】

【図 8 D】



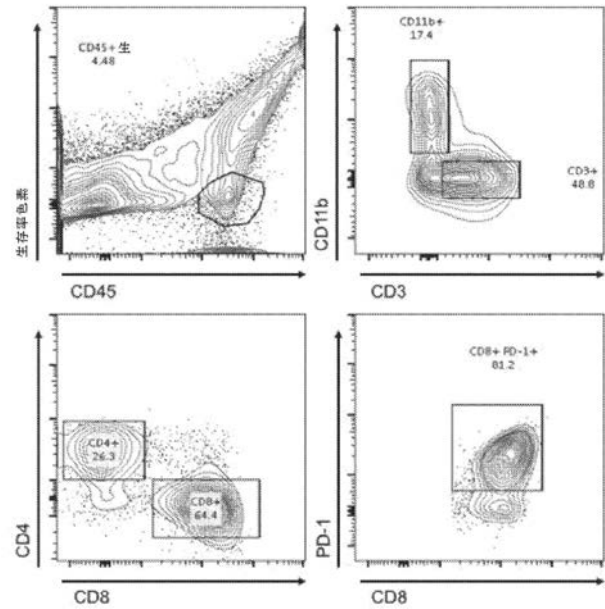
【図 9】

【図 9】



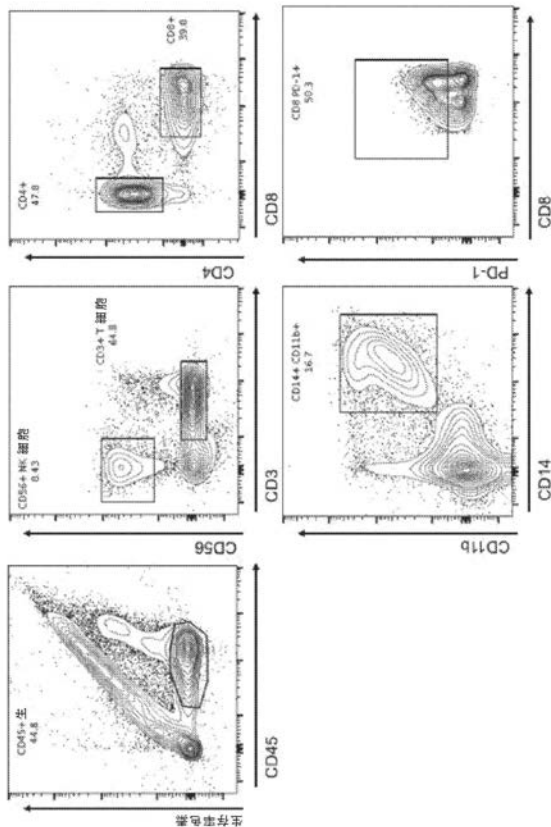
【図 10 A】

【図 10 A】



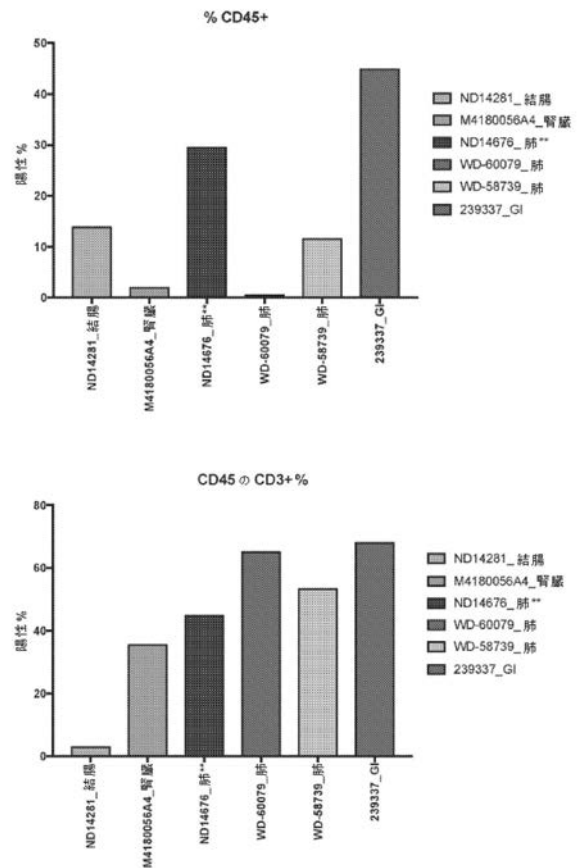
【図 10 B】

【図 10 B】



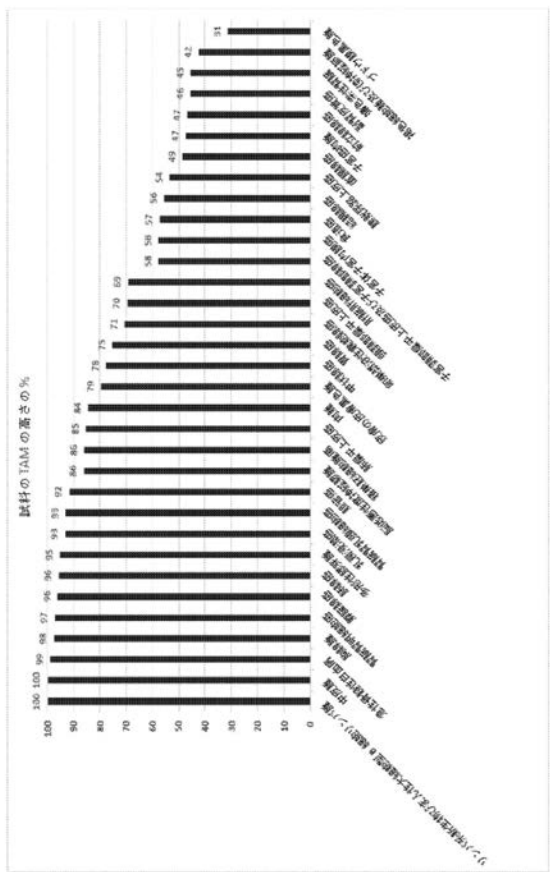
【図 10 C】

【図 10 C】



【図 1 1】

【図 1 1】



【配列表】

2021529753000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2019/039773

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 39/395; C07K 14/52; C12N 5/0786; C12Q 1/68; G01N 33/50 (2019.01) CPC - A61K 35/15; A61K 2039/505; C12N 5/0645; C12N 2501/20; G01N 33/5055; G01N 33/6863 (2019.08)		
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 USPC - 424/130.1; 435/6; 435/375; 435/377; 530/351 (keyword delimited)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2018/002640 A2 (KING'S COLLEGE LONDON) 04 January 2018 (04.01.2018) entire document	1-3, 25-27, 56-63
A	US 2016/0256502 A1 (COX et al) 08 September 2016 (08.09.2016) entire document	1-3, 25-27, 44-46, 56-63, 66-68, 80-84, 100-103, 105-107, 120-122, 126, 127
A	US 2016/0279286 A1 (DREXEL UNIVERSITY) 29 September 2016 (29.09.2016) entire document	1-3, 25-27, 44-46, 56-63, 66-68, 80-84, 100-103, 105-107, 120-122, 126, 127
A	US 9,139,652 B2 (HAEGEL et al) 22 September 2015 (22.09.2015) entire document	1-3, 25-27, 44-46, 56-63, 66-68, 80-84, 100-103, 105-107, 120-122, 126, 127
A	US 2016/0200815 A1 (JOUNCE THERAPEUTICS, INC.) 14 July 2016 (14.07.2016) entire document	1-3, 25-27, 44-46, 56-63, 66-68, 80-84, 100-103, 105-107, 120-122, 126, 127
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 25 November 2019		Date of mailing of the international search report 20 DEC 2019
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2019/039773

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2008/0019910 A1 (ROMER et al) 24 January 2008 (24.01.2008) entire document	1-3, 25-27, 44-46, 56-63, 66-68, 80-84, 100-103, 105-107, 120-122, 126, 127
A	US 2017/0306042 A1 (THE UNITED STATES OF AMERICA, AS REPRESENTED BY THE SECRETARY, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERV) 26 October 2017 (26.10.2017) entire document	1-3, 25-27, 44-46, 56-63, 66-68, 80-84, 100-103, 105-107, 120-122, 126, 127
A	US 2014/0255417 A1 (TRANSGENE SA) 11 September 2014 (11.09.2014) entire document	1-3, 25-27, 44-46, 56-63, 66-68, 80-84, 100-103, 105-107, 120-122, 126, 127

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2019/039773

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3. Additional comments:

SEQ ID NOs: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, and 40 were searched.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2019/039773

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

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

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

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 4, 8-24, 28, 32-43, 47-49, 53-55, 69-79, 85-89, 94-98, 104, 111-119, 123-125, 128-164
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet(s).

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-3, 25-27, 44-46, 56-63, 66-68, 80-84, 100-103, 105-107, 120-122, 126, and 127 to the extent that they read an agent that downregulates the copy number, amount, and/or activity of SIGLEC9 in monocytes and/or macrophages.

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/US2019/039773

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

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

Group I+: claims 1-3, 5-7, 25-27, 29-31, 44-46, 50-52, 56-68, 80-84, 90-93, 99-103, 105-110, 120-122, 126, and 127 are drawn to agents that downregulate the copy number, amount, and/or activity of targets and agents that upregulate the copy number, amount, and/or activity of targets in monocytes and/or macrophages, and methods comprising the same.

The first invention of Group I+ is restricted to an agent that downregulates the copy number, amount, and/or activity of SIGLEC9 in monocytes and/or macrophages. It is believed that claims 1-3; 25-27, 44-46, 56-63, 66-68, 80-84, 100-103, 105-107, 120-122, 126, and 127 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read an agent that downregulates the copy number, amount, and/or activity of SIGLEC9 in monocytes and/or macrophages.

Applicant is invited to select additional agents to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. An exemplary election would be an agent that downregulates the copy number, amount, and/or activity of VSIG4 in monocytes and/or macrophages. Additional agents will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

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

The Groups I+ formulas do not share a significant structural element responsible for increasing/decreasing an inflammatory phenotype, requiring the selection of alternatives for the target of the modulatory agent(s), where "at least one target listed in Table 1 and/or ...at least one target listed in Table 2".

Additionally, even if Groups I+ were considered to share the technical features of a method of generating monocytes and/or macrophages having an increased inflammatory phenotype after contact with at least one agent comprising contacting monocytes and/or macrophages with an effective amount of the at least one agent, wherein the at least one agent is a) an agent that downregulates the copy number, amount, and/or activity of at least one target and/or b) an agent that upregulates the copy number, amount, and/or activity of at least one target; a method of generating monocytes and/or macrophages having a decreased inflammatory phenotype after contact with at least one agent comprising contacting monocytes and/or macrophages with an effective amount of the at least one agent, wherein the agent is a) an agent that upregulates the copy number, amount, and/or activity of at least one target and/or b) an agent that downregulates the copy number, amount, and/or activity of at least one target; a method of increasing an inflammatory phenotype of monocytes and/or macrophages in a subject after contact with at least one agent comprising administering to the subject an effective amount of the at least one agent, wherein the at least one agent is a) an agent that downregulates the copy number, amount, and/or activity of at least one target in or on the monocytes and/or macrophages, and/or b) an agent that upregulates the copy number, amount, and/or activity of at least one target in or on the monocytes and/or macrophages; a method of decreasing an inflammatory phenotype of monocytes and/or macrophages in a subject after contact with at least one agent comprising administering to the subject an effective amount of the at least one agent, wherein the at least one agent is a) an agent that upregulates the copy number, amount, and/or activity of at least one target in or on the monocytes and/or macrophages, and/or b) an agent that downregulates the copy number, amount, and/or activity of at least one target in or on the monocytes and/or macrophages; a method of increasing inflammation in a subject comprising administering to the subject an effective amount of a) monocytes and/or macrophages contacted with at least one agent to downregulate the copy number, amount, and/or activity of at least one target and/or b) monocytes and/or macrophages contacted with at least one agent to upregulate the copy number, amount, and/or activity of at least one target; a method of decreasing inflammation in a subject comprising administering to the subject an effective amount of a) monocytes and/or macrophages contacted with at least one agent to upregulate the copy number, amount, and/or activity of at least one target and/or b) monocytes and/or macrophages contacted with at least one agent to downregulate the copy number, amount, and/or activity of at least one target; a method of sensitizing cancer cells in a subject to cytotoxic CD8+ T cell-mediated killing and/or immune checkpoint therapy comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a) at least one agent that downregulates the copy number amount- and/or activity of at least one target in or on monocytes and/or macrophages and/or b) at least one agent that upregulates the copy number, amount, and/or activity of at least one target in or on monocytes and/or macrophages; a method of sensitizing cancer cells in a subject afflicted with a cancer to cytotoxic CD8+ T cell-mediated killing and/or immune checkpoint therapy comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a) monocyte cells and/or macrophage cells contacted with at least one agent to downregulate the copy number, amount, and/or activity of at least one target and/or b) monocyte cells and/or macrophage cells contacted with at least one agent to upregulate the copy number, amount, and/or activity of at least one target; a method of identifying monocytes and/or macrophages that can increase an inflammatory phenotype thereof by modulating at least one target comprising: a) determining the copy number, amount, and/or activity of at least one target from the monocytes and/or macrophages; b) determining the copy number, amount, and/or activity of the at least one target in a control; and c) comparing the copy number, amount, and/or activity of the at least one target detected in steps a) and b); wherein the presence of, or an increase in, the copy number, amount, and/or activity of, the at least one target and/or the absence of, or a decrease in, the copy number, amount, and/or activity of, the at least one target, in the monocytes and/or macrophages relative to the control copy number, amount, and/or activity of the at least one target indicates that the monocytes and/or macrophages can increase the inflammatory phenotype thereof by modulating the at least one target; a method of identifying monocytes and/or macrophages that can decrease an inflammatory phenotype thereof by modulating at least one target comprising: a) determining the copy number, amount, and/or activity of at least one target from the monocytes and/or macrophages; b) determining the copy number, amount, and/or activity of the at least one target in a control; and c) comparing the copy number, amount, and/or activity of the

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2019/039773

at least one target detected in steps a) and b); wherein the absence of, or a decrease in, the copy number, amount, and/or activity of, the at least one target and/or the presence of, or an increase in, the copy number, amount, and/or activity of, the at least one target in the monocytes and/or macrophages relative to the control copy number, amount, and/or activity of the at least one target indicates that the monocytes and/or macrophages that can decrease the inflammatory phenotype thereof by modulating the at least one target; a method for monitoring the inflammatory phenotype of monocytes and/or macrophages in a subject, the method comprising: a) detecting in a first subject sample at a first point in time the copy number, amount, and/or activity of at least one target from monocytes and/or macrophages from the subject; b) repeating step a) using a subsequent sample comprising monocytes and/or macrophages obtained at a subsequent point in time; and c) comparing the amount or activity of at least one target detected in steps a) and b), wherein the absence of, or a decrease in, the copy number, amount, and/or activity of, the at least one target and/or the presence of, or an increase in, the copy number, amount, and/or activity of, the at least one target from the monocytes and/or macrophages from the subsequent sample as compared to the copy number, amount and/or activity from the monocytes and/or macrophages from the first sample indicates that the subject's monocytes and/or macrophages have an upregulated inflammatory phenotype; or wherein the presence of, or an increase in, the copy number, amount, and/or activity of, the at least one target and/or the absence of, or a decrease in, the copy number, amount, and/or activity of, the at least one target from the monocytes and/or macrophages from the subsequent sample as compared to the copy number, amount and/or activity from the monocytes and/or macrophages from the first sample indicates that the subject's monocytes and/or macrophages have a downregulated inflammatory phenotype; a method of assessing the efficacy of an agent for increasing an inflammatory phenotype of monocytes and/or macrophages in a subject, comprising: a) detecting in a subject sample comprising monocytes and/or macrophages at a first point in time i) the copy number, amount, and/or activity of at least one target in or on the monocytes and/or macrophages and/or ii) an inflammatory phenotype of the monocytes and/or macrophages; b) repeating step a) during at least one subsequent point in time after the monocytes and/or macrophages are contacted with the agent; and c) comparing the value of i) and/or ii) detected in steps a) and b), wherein the absence of, or a decrease in, the copy number, amount, and/or activity of, the at least one target and/or the presence of, or an increase in, the copy number, amount, and/or activity of, the at least one target and/or an increase in ii) in the subsequent sample as compared to the copy number, amount, and/or activity in the sample at the first point in time, indicates that the agent increases the inflammatory phenotype of monocytes and/or macrophages in the subject; a method of assessing the efficacy of an agent for decreasing an inflammatory phenotype of monocytes and/or macrophages, comprising: a) detecting in a subject sample comprising monocytes and/or macrophages at a first point in time the copy number, amount, and/or activity of at least one target in or on the monocytes and/or macrophages and/or ii) an inflammatory phenotype of the monocytes and/or macrophages; b) repeating step a) during at least one subsequent point in time after the monocytes and/or macrophages are contacted with the agent; and c) comparing the value of i) and/or ii) detected in steps a) and b), wherein the absence of, or a decrease in, the copy number, amount, and/or activity of, the at least one target and/or the presence of, or an increase in, the copy number, amount, and/or activity of, the at least one target and/or an increase in ii) in or on the monocytes and/or macrophages of the subject sample at the subsequent point in time as compared to the copy number, amount, and/or activity in or on the monocytes and/or macrophages of the subject sample at the first point in time, indicates that the agent treats the cancer in the subject; a method for screening for agents that sensitize cancer cells to cytotoxic T cell-mediated killing and/or immune checkpoint therapy comprising a) contacting cancer cells with cytotoxic T cells and/or immune checkpoint therapy in the presence of monocytes and/or macrophages contacted with i) at least one agent that decreases the copy number, amount, and/or activity of at least one target and/or ii) at least one agent that increases the copy number, amount, and/or activity of the at least one target; b) contacting cancer cells with cytotoxic T cells and/or immune checkpoint therapy in the presence of control monocytes and/or macrophages that are not contacted with the at least one agent or agents; and c) identifying agents that sensitize cancer cells to cytotoxic T cell-mediated killing and/or immune checkpoint therapy by identifying agents that increase cytotoxic T cell-mediated killing and/or immune checkpoint therapy efficacy in a) compared to b); a method for screening for agents that sensitize cancer cells to cytotoxic T cell-mediated killing and/or immune checkpoint therapy comprising a) contacting cancer cells with cytotoxic T cells and/or immune checkpoint therapy in the presence of monocytes and/or macrophages engineered to decrease the copy number, amount, and/or activity of at least one target and/or ii) engineered to increase the copy number, amount, and/or activity of the at least one target; b) contacting cancer cells with cytotoxic T cells and/or immune checkpoint therapy in the presence of control monocytes and/or macrophages; and c) identifying agents that sensitize cancer cells to cytotoxic T cell-mediated killing and/or immune checkpoint therapy by identifying agents that increase cytotoxic T cell-mediated killing and/or immune checkpoint therapy efficacy in a) compared to b); these shared technical features do not represent a contribution over the prior art.

Specifically, US 2016/0279286 A1 to Drexel University discloses a method of generating monocytes and/or macrophages having a decreased inflammatory phenotype after contact with at least one agent (The present invention describes methods and compositions ... for inducing macrophage conversion, Abstract; n agent that induces macrophage conversion, such as M0 and/or M1 wound macrophages to M2A macrophages or M2A, Para. [0052]; transitioning macrophage from pro-inflammatory (M1) to pro-healing (M2A), Para. [0070]; the agent induces sequential conversion of a first population of wound macrophages in the wound to M2A macrophages, Para. [0013]) comprising contacting monocytes and/or macrophages with an effective amount of the at least one agent (administering to the wound at least one agent from a delivery system wherein the agent induces sequential conversion of a first population of wound macrophages in the wound to M2A macrophages, Para. [0013]; the agent induces sequential conversion of a first population of wound macrophages in the wound to M2A macrophages, Para. [0013]; compositions of the invention comprise a therapeutically effective amount of at least one agent, Para. [0115]), wherein the agent is a) an agent that upregulates the copy number, amount, and/or activity of at least one target (the agent is ... a molecule that activates an IL-4 signaling pathway, Para. [0015]); a method of decreasing an inflammatory phenotype of monocytes and/or macrophages in a subject after contact with at least one agent (The present invention describes methods and compositions ... for inducing macrophage conversion, Abstract; n agent that induces macrophage conversion, such as M0 and/or M1 wound macrophages to M2A macrophages or M2A, Para. [0052]; transitioning macrophage from pro-inflammatory (M1) to pro-healing (M2A), Para. [0070]; the agent induces sequential conversion of a first population of wound macrophages in the wound to M2A macrophages, Para. [0013]) comprising administering to the subject an effective amount of the at least one agent, wherein the at least one agent is b) an agent that upregulates the activity of at least one target in or on the monocytes and/or macrophages (administering to the wound at least one agent from a delivery system wherein the agent induces sequential

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2019/039773

conversion of a first population of wound macrophages in the wound to M2A macrophages, Para. [0013]; the agent is... a molecule that activates an IL-4 signaling pathway, Para. [0015]; compositions of the invention comprise a therapeutically effective amount of at least one agent, Para. [0115]; a method of decreasing inflammation in a subject (The hydrogel microsphere technology described herein converts inflammatory macrophages, also known as M1, to M2A macrophages that inhibit inflammation and promote cell proliferation and deposition of extracellular matrix components (the second phase of normal healing), Para. [0121]; he wound composition may include a composition that is administered to a subject in need thereof, Para. [0084]) comprising administering to the subject an effective amount of a) monocytes and/or macrophages contacted with at least one agent to upregulate the activity of at least one target (administering to the wound at least one agent from a delivery system wherein the agent induces sequential conversion of a first population of wound macrophages in the wound to M2A macrophages, Para. [0013]; the agent is... a molecule that activates an IL-4 signaling pathway, Para. [0015]; compositions of the invention comprise a therapeutically effective amount of at least one agent, Para. [0115]); comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of at least one agent that upregulates the activity of at least one target in or on monocytes and/or macrophages (administering to the wound at least one agent from a delivery system wherein the agent induces sequential conversion of a first population of wound macrophages in the wound to M2A macrophages, Para. [0013]; the agent is... a molecule that activates an IL-4 signaling pathway, Para. [0015]; compositions of the invention comprise a therapeutically effective amount of at least one agent, Para. [0115]; comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of monocyte cells and/or macrophage cells contacted with at least one agent to upregulate the activity of at least one target (administering to the wound at least one agent from a delivery system wherein the agent induces sequential conversion of a first population of wound macrophages in the wound to M2A macrophages, Para. [0013]; the agent is... a molecule that activates an IL-4 signaling pathway, Para. [0015]; compositions of the invention comprise a therapeutically effective amount of at least one agent, Para. [0115]).

Further, US 9,139,652 B2 to Haegel et al. discloses a method of increasing an inflammatory phenotype of monocytes and/or macrophages in a subject after contact with at least one agent (the invention is generally directed to promoting M1-type (macrophage M1 polarization) immune response by administering a compound that modulates macrophage activation, Abstract; antibody able to bind to CSF-1R for modulating macrophage activation, Col. 1, Lns. 16-17) comprising administering to the subject an effective amount of the at least one agent, wherein the at least one agent is a) an agent that upregulates activity of at least one target in or on the monocytes and/or macrophages (administering to the said patient an effective amount of an antibody able to bind to CSF-1R for modulating macrophage activation, Col. 2, Ln. 67, and Col. 3, Lns. 1-2; These results show that targeting CD115 with mAb H27K15 on differentiating macrophages induces a population of SSC^{low} cells expressing high levels of the CD86 activation marker. In addition, H27K15 can induce IL-12p70 production and upregulates IL-12p70/IL-10 ratios in all donors, Col. 22, Lns. 7-10); a method of generating monocytes and/or macrophages having an increased inflammatory phenotype after contact with at least one agent (the invention is generally directed to promoting M1-type (macrophage M1 polarization) immune response by administering a compound that modulates macrophage activation, Abstract; antibody able to bind to CSF-1R for modulating macrophage activation, Col. 1, Lns. 16-17) comprising contacting monocytes and/or macrophages with an effective amount of the at least one agent, wherein the at least one agent is an agent that upregulates the activity of at least one target macrophages (administering to the said patient an effective amount of an antibody able to bind to CSF-1R for modulating macrophage activation, Col. 2, Ln. 67, and Col. 3, Lns. 1-2; These results show that targeting CD115 with mAb H27K15 on differentiating macrophages induces a population of SSC^{low} cells expressing high levels of the CD86 activation marker. In addition, H27K15 can induce IL-12p70 production and upregulates IL-12p70/IL-10 ratios in all donors, Col. 22, Lns. 7-10); a method of increasing inflammation in a subject (the invention is generally directed to promoting M1-type (macrophage M1 polarization) immune response by administering a compound that modulates macrophage activation, Abstract; antibody able to bind to CSF-1R for modulating macrophage activation, Col. 1, Lns. 16-17) comprising administering to the subject an effective amount monocytes and/or macrophages contacted with at least one agent to upregulate the or activity of at least one target (administering to the said patient an effective amount of an antibody able to bind to CSF-1R for modulating macrophage activation, Col. 2, Ln. 67, and Col. 3, Lns. 1-2; These results show that targeting CD115 with mAb H27K15 on differentiating macrophages induces a population of SSC^{low} cells expressing high levels of the CD86 activation marker. In addition, H27K15 can induce IL-12p70 production and upregulates IL-12p70/IL-10 ratios in all donors, Col. 22, Lns. 7-10); a method of identifying monocytes and/or macrophages that can increase an inflammatory phenotype thereof by modulating at least one target (the invention is generally directed to promoting M1-type (macrophage M1 polarization) immune response by administering a compound that modulates macrophage activation, Abstract; antibody able to bind to CSF-1R for modulating macrophage activation, Col. 1, Lns. 16-17; antibody able to bind to CSF-1R for modulating macrophage activation, for driving macrophages towards a M1-type, Col. 4, Lns. 57-59; includes post-treatment monitoring assays, following administration to a patient of an antibody able to bind to CSF-1R to assess efficacy of said treatment, Col. 15, Lns. 48-50) comprising: a) determining the amount of at least one target from the monocytes and/or macrophages (the method includes determining the levels of Interleukin-6, interleukin-12, MMP9 and/or MCP-1 in a patient following administration into patient of an antibody able to bind to CSF-1R; comparing said levels to a cut-off value, Col. 17, Lns. 14-18); b) determining the amount of the at least one target in a control (the M1/M2 macrophage ratios calculated among the CD14⁺ macrophage population for each culture condition. MAb H27K15 at 1 g/ml increased M1/M2 ratios in macrophages from the 2 donors tested, compared to control, Col. 23, Lns. 19-22); and c) comparing the amount of the at least one target detected in steps a) and b) (the M1/M2 macrophage ratios calculated among the CD14⁺ macrophage population for each culture condition. MAb H27K15 at 1 g/ml increased M1/M2 ratios in macrophages from the 2 donors tested, compared to control, Col. 23, Lns. 19-22); wherein the presence of, or an increase in, the amount of, the at least one target in the monocytes and/or macrophages relative to the control amount of the at least one target indicates that the monocytes and/or macrophages can increase the inflammatory phenotype thereof by modulating the at least one target (antibodies of the invention cause a decrease in the M2 macrophage activation pool and/or increase in M1 macrophages pool, preferably a decrease in the M2 macrophage activation pool and an increase in M1 macrophages pool. Thus, the M1/M2 ratio increases, Col. 3, Lns. 15-19); a method of assessing the efficacy of an agent for increasing an inflammatory phenotype of monocytes and/or macrophages in a subject (the invention is generally directed to promoting M1-type (macrophage M1 polarization) immune response by administering a compound that modulates macrophage activation, Abstract; antibody able to bind to CSF-1R for modulating macrophage activation, Col. 1, Lns. 16-17; antibody able to bind to CSF-1R for modulating macrophage activation, for driving macrophages towards a M1-type, Col. 4, Lns. 57-59; includes post-treatment monitoring assays, following administration to a patient of an antibody able to bind to CSF-1R to assess efficacy of said treatment, Col. 15, Lns. 48-50), comprising: a) detecting in a subject sample comprising monocytes and/or macrophages at a first point in time i) the amount of at least one target in or on the monocytes and/or macrophages (administration of an antibody able to bind to CSF-1R during treatment, monitor one or more times for the presence of M1 Versus M2 macrophages in tissues (tumoral or normal tissues). One could then determine the optimized dose for treatment that will result in skewing from M2-type macrophages to M1-type macrophages response, Col. 16, Lns.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2019/039773

9-14); b) repeating step a) during at least one subsequent point in time after the monocytes and/or macrophages are contacted with the agent (following administration of an antibody able to bind to CSF-1R during treatment, monitor one or more times for the presence of the macrophages in the circulation, Col. 18, Lns. 24-26); and c) comparing the value of i) and/or ii) detected in steps a) and b) (antibodies of the invention cause a decrease in the M2 macrophage activation pool and/or increase in M1 macrophages pool, preferably a decrease in the M2 macrophage activation pool and an increase in M1 macrophages pool. Thus, the M1/M2 ratio increases, Col. 3, Lns. 15-19), wherein an increase in the amount of the at least one sample as compared to the amount in the sample at the first point in time, indicates that the agent increases the inflammatory phenotype of monocytes and/or macrophages in the subject target (antibodies of the invention cause a decrease in the M2 macrophage activation pool and/or increase in M1 macrophages pool, preferably a decrease in the M2 macrophage activation pool and an increase in M1 macrophages pool. Thus, the M1/M2 ratio increases, Col. 3, Lns. 15-19); a method of assessing the efficacy of an agent for treating a cancer in a subject (the invention is directed to the treatment of metastatic cancer, Col. 15, Lns. 17-18; the invention further includes post-treatment monitoring assays, following administration to a patient of an antibody able to bind to CSF-1R to assess efficacy of said treatment, and/or to evaluate the clinical outcome of the said treatment, Col. 15, Lns. 48-51), comprising: a) detecting in a subject sample comprising monocytes and/or macrophages at a first point in time i) the amount of at least one target in or on monocytes and/or macrophages and/or ii) an inflammatory phenotype of the monocytes and/or macrophages (administration of an antibody able to bind to CSF-1R during treatment, monitor one or more times for the presence of M1 Versus M2 macrophages in tissues (tumoral or normal tissues). One could then determine the optimized dose for treatment that will result in skewing from M2-type macrophages to M1-type macrophages response, Col. 16, Lns. 9-14); b) repeating step a) during at least one subsequent point in time after administration of the agent (following administration of an antibody able to bind to CSF-1R during treatment, monitor one or more times for the presence of the macrophages in the circulation, Col. 18, Lns. 24-26); and c) comparing the value of i) and/or ii) detected in steps a) and b), wherein an increase in, the amount of the at least one target (antibodies of the invention cause a decrease in the M2 macrophage activation pool and/or increase in M1 macrophages pool, preferably a decrease in the M2 macrophage activation pool and an increase in M1 macrophages pool. Thus, the M1/M2 ratio increases, Col. 3, Lns. 15-19), in or on the monocytes and/or macrophages of the subject sample at the subsequent point in time as compared to the amount on the monocytes and/or macrophages of the subject sample at the first point in time, indicates that the agent treats the cancer in the subject (antibodies of the invention cause a decrease in the M2 macrophage activation pool and/or increase in M1 macrophages pool, preferably a decrease in the M2 macrophage activation pool and an increase in M1 macrophages pool. Thus, the M1/M2 ratio increases, Col. 3, Lns. 15-19; the invention is directed to the treatment of metastatic cancer, Col. 15, Lns. 17-18; antibody able to bind to CSF-1R to a patient using biological markers (biomarkers) that have been determined to be substantially reliable signature which correlates with the desired immune response. The biomarkers are present in biological samples obtained from the patient. The ability to predict the clinical outcome of a treatment, Col. 16, Lns. 17-22).

US 2017/0306042 A1 to The United States of America, as represented by the Secretary, Department of Health and Human Services discloses a method of sensitizing cancer cells in a subject to cytotoxic CD8⁺ T cell-mediated killing and/or immune checkpoint therapy (methods of reducing growth of prostate cancer cells and breast cancer cells, Abstract; endocrine deprivation therapies induce immunogenic modulation in prostate and breast cancer cells, which sensitizes these cells to T-cell-mediated lysis., Para. [0023]); a method of sensitizing cancer cells in a subject afflicted with a cancer to cytotoxic CD8⁺ T cell-mediated killing and/or immune checkpoint therapy (methods of reducing growth of prostate cancer cells and breast cancer cells, Abstract; endocrine deprivation therapies induce immunogenic modulation in prostate and breast cancer cells, which sensitizes these cells to T-cell-mediated lysis, Para. [0023]).

US 2016/0256502 A1 to Cox et al. discloses a method of identifying monocytes and/or macrophages that can decrease an inflammatory phenotype thereof by modulating at least one target (increase M2:M1 macrophage ratio at the site of injury. The invention is also directed to drug discovery methods to screen for agents that modulate the ability of the cells to have these effects, Abstract) comprising: a) determining the amount of at least one target from the monocytes and/or macrophages; b) determining the amount of the at least one target in a control; and c) comparing the amount of the at least one target detected in steps a) and b) (observation of the slides shows a slight decrease in occludin staining in the CCI injury control and treatment animals when compared to the uninjured control group, Para. [0060]; measured and is displayed in FIG. 5B. A trend towards increased IL-4 and IL-10 production is observed for both treatment groups compared to CCI injury alone control animals, Para. [0215]; alter the ratio of M1/M2 macrophages at the site of injury so that the ratio of M2/M1 macrophages increases, Para. [0003]); wherein the presence of, or an increase in, the amount of the at least one target in the monocytes and/or macrophages relative to the control amount of the at least one target indicates that the monocytes and/or macrophages that can decrease the inflammatory phenotype thereof by modulating the at least one target (measured and is displayed in FIG. 5B. A trend towards increased IL-4 and IL-10 production is observed for both treatment groups compared to CCI injury alone control animals, Para. [0215]; alter the ratio of M1/M2 macrophages at the site of injury so that the ratio of M2/M1 macrophages increases, Para. [0003]; the number of M2 macrophages at the site of injury was greatly increased when cells described herein were administered intravenously to an injured subject, Para. [0004]); a method for monitoring the inflammatory phenotype of monocytes and/or macrophages in a subject (increase M2:M1 macrophage ratio at the site of injury. The invention is also directed to drug discovery methods to screen for agents that modulate the ability of the cells to have these effects, Abstract; one would monitor efficacy, by methods including one or more of the assays described, Para. [0053]), the method comprising: a) detecting in a first subject sample at a first point in time the amount of at least one target from monocytes and/or macrophages from the subject; b) repeating step a) using a subsequent sample comprising monocytes and/or macrophages obtained at a subsequent point in time (This is to confirm that the cells can still achieve the effects, at desired levels, after manipulations that occur within this time frame. For example, an assay may be performed after each expansion of the cells, Para. [0050]; A trend towards increased CD3/CD4 cells was observed at the 24-hour time point, Para. [0246]; Analysis of the tight junction protein, occludin, was repeated, Para. [0203]; and c) comparing the amount or activity of at least one target detected in steps a) and b), wherein an increase in the amount of the at least one target from the monocytes and/or macrophages from the subsequent sample as compared to amount from the monocytes and/or macrophages from the first sample indicates that the subject's monocytes and/or macrophages have an upregulated inflammatory phenotype (observation of the slides shows a slight decrease in occludin staining in the CCI injury control and treatment animals when compared to the uninjured control group, Para. [0060]; measured and is displayed in FIG. 5B. A trend towards increased IL-4 and IL-10 production is observed for both treatment groups compared to CCI injury alone control animals, Para. [0215]; alter the ratio of M1/M2 macrophages at the site of injury so that the ratio of M2/M1 macrophages increases, Para. [0003]); a method of assessing the efficacy of an agent for decreasing an inflammatory phenotype of monocytes and/or macrophages (The invention further includes diagnostic assays, following administration of the cells, to assess efficacy. The diagnostic assays include, but are not limited to, measuring splenic mass (for example, by ultrasound), measuring the amount of CD4 and CD8⁺ T-cells, Para. [0051]; increase M2:M1 macrophage ratio at the site of injury. The invention is

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2019/039773

also directed to drug discovery methods to screen for agents that modulate the ability of the cells to have these effects, Abstract). comprising: a) detecting in a subject sample comprising monocytes and/or macrophages at a first point in time the copy number, amount, and/or activity of at least one target in or on the monocytes and/or macrophages and/or ii) an inflammatory phenotype of the monocytes and/or macrophages (This is to confirm that the cells can still achieve the effects, at desired levels, after manipulations that occur within this time frame. For example, an assay may be performed after each expansion of the cells, Para. [0050]; A trend towards increased CD3/CD4 cells was observed at the 24-hour time point, Para. [0246]; Analysis of the tight junction protein, occludin, was repeated, Para. [0203]; b) repeating step a) during at least one subsequent point in time after the monocytes and/or macrophages are contacted with the agent (repeat staining with the rats' status post-splenectomy failed to show a qualitative difference in occluding staining when compared to uninjured control animals, Para. [0220]; and c) comparing the value of i) and/or ii) detected in steps a) and b), wherein the presence of, or an increase in the amount of the at least one target in the subsequent sample as compared to the amount in the sample at the first point in time, indicates that the agent decreases the inflammatory phenotype of monocytes and/or macrophages in the subject (measured and is displayed in FIG. 5B. A trend towards increased IL-4 and IL-10 production is observed for both treatment groups compared to CCI injury alone control animals, Para. [0215]; alter the ratio of M1/M2 macrophages at the site of injury so that the ratio of M2/M1 macrophages increases, Para. [0003]; the number of M2 macrophages at the site of injury was greatly increased when cells described herein were administered intravenously to an injured subject, Para. [0004]).

US 2008/0019910 A1 to Romer et al. discloses a method for screening for agents that sensitize cancer cells to cytotoxic T cell-mediated killing and/or immune checkpoint therapy (study the significance of a particular gene product for the sensitivity to anti-neoplastic treatment of cancer, cell lines are, according to the invention, established from wild-type and gene deficient animals. These cell lines can then be used in Screening systems, Para. [0136]; activated dendritic cells that can induce cytotoxic T-cell mediated killing of tumour cells, Para. [0051]) comprising a) contacting cancer cells with cytotoxic T cells and/or immune checkpoint therapy in the presence of monocytes and/or macrophages contacted with i) at least one agent that decreases the copy number, amount, and/or activity of at least one target and/or ii) at least one agent that increases the copy number, amount, and/or activity of the at least one target (effecting inhibition of the anti-apoptotic effect of protease inhibitor activity of at least one protease inhibitor in the patient, thereby increasing the Susceptibility of malignant cells to said anti-cancer therapy relative to the susceptibility of non-malignant cells to said anti-cancer therapy, Para. [0052]; establishing that the reverted cells susceptibility to apoptosis can be significantly increased by the candidate agent, Para. [0112]); b) contacting cancer cells with cytotoxic T cells and/or immune checkpoint therapy in the presence of control monocytes and/or macrophages that are not contacted with the at least one agent or agents (As an alternative to utilising -/- cells as a control, it is possible to utilise a relatively simple animal model when identifying an agent that blocks the anti-apoptotic effect of a protease inhibitor, Para. [0114]); and c) identifying agents that sensitize cancer cells to cytotoxic T cell-mediated killing and/or immune checkpoint therapy by identifying agents that increase cytotoxic T cell-mediated killing and/or immune checkpoint therapy efficacy in a) compared to b) (providing a first population of malignancy-derived cells that are +/- or +/- for said protease inhibitor or where the protease inhibitor is provided from an external Source, Para. [0115]; identifying the candidate agent as an agent that blocks the anti-apoptotic effect of the protease inhibitor if 1) the degree of tumour development is significantly lower in the presence of the candidate agent, and 2) the degree of apoptosis-related adverse effects induced is not significantly higher in the presence of the candidate agent, Para. [0120]); method for screening for agents that sensitize cancer cells to cytotoxic T cell-mediated killing and/or immune checkpoint therapy (study the significance of a particular gene product for the sensitivity to anti-neoplastic treatment of cancer, cell lines are, according to the invention, established from wild-type and gene deficient animals. These cell lines can then be used in Screening systems, Para. [0136]; activated dendritic cells that can induce cytotoxic T-cell mediated killing of tumour cells, Para. [0051]) comprising a) contacting cancer cells with cytotoxic T cells and/or immune checkpoint therapy in the presence of monocytes and/or macrophages engineered to decrease the copy number, amount, and/or activity of at least one target and/or ii) engineered to increase the copy number, amount, and/or activity of the at least one target (effecting inhibition of the anti-apoptotic effect of protease inhibitor activity of at least one protease inhibitor in the patient, thereby increasing the Susceptibility of malignant cells to said anti-cancer therapy relative to the susceptibility of non-malignant cells to said anti-cancer therapy, Para. [0052]; establishing that the reverted cells susceptibility to apoptosis can be significantly increased by the candidate agent, Para. [0112]); b) contacting cancer cells with cytotoxic T cells and/or immune checkpoint therapy in the presence of control monocytes and/or macrophages (As an alternative to utilising -/- cells as a control, it is possible to utilise a relatively simple animal model when identifying an agent that blocks the anti-apoptotic effect of a protease inhibitor, Para. [0114]); and c) identifying agents that sensitize cancer cells to cytotoxic T cell-mediated killing and/or immune checkpoint therapy by identifying agents that increase cytotoxic T cell-mediated killing and/or immune checkpoint therapy efficacy in a) compared to b) (providing a first population of malignancy-derived cells that are +/- or +/- for said protease inhibitor or where the protease inhibitor is provided from an external Source, Para. [0115]; identifying the candidate agent as an agent that blocks the anti-apoptotic effect of the protease inhibitor if 1) the degree of tumour development is significantly lower in the presence of the candidate agent, and 2) the degree of apoptosis-related adverse effects induced is not significantly higher in the presence of the candidate agent, Para. [0120]).

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

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	D
A 6 1 K 47/68 (2017.01)	A 6 1 K 39/395	N
A 6 1 K 39/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	L
A 6 1 K 35/76 (2015.01)	A 6 1 K 39/395	C
A 6 1 K 31/495 (2006.01)	A 6 1 K 47/68	
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 39/00	H
A 6 1 K 47/44 (2017.01)	A 6 1 K 35/76	
A 6 1 K 47/24 (2006.01)	A 6 1 K 31/495	
A 6 1 K 47/28 (2006.01)	A 6 1 K 9/14	
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/44	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/24	
C 1 2 N 15/113 (2010.01)	A 6 1 K 47/28	
	A 6 1 K 47/14	
	A 6 1 P 35/02	
	C 1 2 N 15/113	Z N A Z

(31)優先権主張番号 62/857,199

(32)優先日 令和1年6月4日(2019.6.4)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/810,683

(32)優先日 平成31年2月26日(2019.2.26)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

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

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ノボブラントセバ, タティアナ アイ.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02482, ウェルズリー, ハイ レッジ アベニュー 15

(72)発明者 フェルドマン, イゴール

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02451, ウォルサム, スターンズ ヒル ロード 4904, アpartment 4

Fターム(参考) 4C076 AA29 AA95 BB11 BB34 CC04 CC27 CC41 DD63 DD70 EE23

EE51 EE59 FF70

4C084 AA13 AA17 MA66 NA14 ZB092 ZB111 ZB112 ZB261 ZB262 ZB271
ZB272

4C085 AA03 AA13 AA14 AA21 BB01 BB41 BB43 EE01 EE03 GG10

4C086 AA01 AA02 BC50 EA16 MA01 MA04 MA43 NA14 ZB26 ZB27

ZC41

4C087 AA01 AA02 BC83 CA12 NA05 ZB26 ZB27 ZC75