

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7115982号
(P7115982)

(45)発行日 令和4年8月9日(2022.8.9)

(24)登録日 令和4年8月1日(2022.8.1)

(51)国際特許分類		F I		
C 1 2 N	5/10 (2006.01)	C 1 2 N	5/10	Z N A
C 1 2 N	5/0783(2010.01)	C 1 2 N	5/0783	
C 1 2 N	15/63 (2006.01)	C 1 2 N	15/63	Z
C 0 7 K	19/00 (2006.01)	C 0 7 K	19/00	
A 6 1 K	35/17 (2015.01)	A 6 1 K	35/17	Z
		請求項の数 40		(全184頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2018-543000(P2018-543000)	(73)特許権者	518150334	
(86)(22)出願日	平成28年10月28日(2016.10.28)		アレタ・バイオセラピューティクス・インコーポレイテッド	
(65)公表番号	特表2019-503200(P2019-503200 A)		A l e t a B i o t h e r a p e u t i c s I n c .	
(43)公表日	平成31年2月7日(2019.2.7)		アメリカ合衆国01760マサチューセッツ州ネイティック、ストラスモア・ロード27番	
(86)国際出願番号	PCT/US2016/059582	(74)代理人	100145403	
(87)国際公開番号	WO2017/075537		弁理士 山尾 憲人	
(87)国際公開日	平成29年5月4日(2017.5.4)	(74)代理人	100122301	
審査請求日	令和1年10月25日(2019.10.25)		弁理士 富田 憲史	
(31)優先権主張番号	62/249,144	(74)代理人	100157956	
(32)優先日	平成27年10月30日(2015.10.30)		弁理士 稲井 史生	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100170520	
(31)優先権主張番号	62/331,010			
(32)優先日	平成28年5月3日(2016.5.3)			
		最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 癌の治療のための組成物及び方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

(a) 腫瘍抗原に結合する抗原結合タンパク質又は断片；及び (b) 細胞治療薬、抗体、又は抗体薬物複合体のポリペプチド標的、を含む分泌融合タンパク質をコードする構成性発現構築物を含む細胞であって、前記ポリペプチド標的が C D 1 9、C D 2 0、C D 2 1、C D 2 2、C D 2 4、C D 7 2、C D 7 9 a、C D 7 9 b、R O R 1、B C M A、又は C D 1 8 0 である、細胞。

【請求項2】

前記腫瘍抗原が腫瘍特異的抗原 (T S A) 又は腫瘍関連抗原 (T A A) である、請求項1に記載の細胞。

【請求項3】

前記腫瘍抗原が M A R T - 1 / M e l a n A (M A R T - I)、g p 1 0 0 (P m e l 1 7)、チロシナーゼ、T R P - 1、T R P - 2、M A G E - 1、M A G E - 3、B A G E、G A G E - 1、G A G E - 2、p 1 5、C E A、p 5 3、R a s、H E R 2 / n e u、B C R - A B L、E 2 A - P R L、H 4 - R E T、I G H - I G K、M Y L - R A R、エプスタイン・バー・ウイルス (E p s t e i n B a r r v i r u s) 抗原 E B V A、ヒトパピローマウイルス (p a p i l l o m a v i r u s) (H P V) 抗原 E 6 若しくは E 7、T S P - 1 8 0、M A G E - 4、M A G E - 5、M A G E - 6、R A G E、N Y - E S O、e r b B、p 1 8 5 e r b B 2、p 1 8 0 e r b B - 3、c - m e t、n m - 2 3 H 1、P S A、T A G - 7 2、C A 1 9 - 9、C A 7 2 - 4、C A M 1 7 . 1、N u

Ma、K-ras、 β カテニン、CDK4、Mum-1、p15、p16、43-9F、5T4、791Tgp72、 α フェトプロテイン、 β HCG、BCA225、BTAA、CA125、CA15-3\CA27.29\BCAA、CA195、CA242、CA-50、CAM43、CD68\P1、CO-029、FGF-5、G250、Ga733\EpCAM、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB/70K、NY-CO-1、RCAS1、SDCCAG16、TA-90\Mac-2結合タンパク質\シクロフィリンC関連タンパク質、TAAL6、TAG72、TLP、MUC16、IL13R α 2、FR α 、VEGFR2、ルイス(Lewis)Y、FAP、EphA2、CEACAM5、EGFR、CA6、CA9、GPNMB、EGP1、FOLR1、内皮受容体、STEAP1、SLC44A4、ネクチン-4、AGS-16、グアナリルシクラーゼC、MUC-1、CFC1B、インテグリン α 3鎖(a3b1、ラミニン受容体鎖)、TPS、CD19、CD20、CD22、CD30、CD72、CD180、CD171(L1CAM)、CD123、CD133、CD138、CD37、CD70、CD79a、CD79b、CD56、CD74、CD166、CD71、CLL-1/CLEC12A、ROR1、グリピカン(Glypican)3(GPC3)、メソテリン、CD33/IL3Ra、c-Met、PSCA、PSMA、グリコリピドF77、EGFRvIII、BCMA、GD-2、MY-ESO-1、又はMAGEA3である、請求項1に記載の細胞。

【請求項4】

前記抗原結合タンパク質がIII型フィブロネクチンドメイン、CD19変異体、B細胞特異的マーカー変異体、又は抗体若しくは断片(例えば、scFv、Fv、又はVHH)である、請求項1～3のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項5】

前記細胞治療薬がCAR-T細胞、CAR-NK細胞、TCR-T細胞、TIL細胞、同種異系NK細胞、又はオートログNK細胞である、請求項1～4のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項6】

前記融合タンパク質がN末端に前記抗原結合タンパク質又は断片を、且つC末端に前記ポリペプチド標的を含む、請求項1～5のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項7】

前記融合タンパク質がC末端に前記抗原結合タンパク質又は断片を、且つN末端に前記ポリペプチド標的を含む、請求項1～5のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項8】

前記細胞が免疫細胞又は腫瘍細胞である、請求項1～7のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項9】

(a) 腫瘍抗原に結合する抗原結合タンパク質又は断片；及び(b) 細胞治療薬、抗体、又は抗体薬物複合体のポリペプチド標的を含む融合タンパク質であって、前記ポリペプチド標的がCD19、CD20、CD21、CD22、CD24、CD72、CD79a、CD79b、ROR1、BCMA、又はCD180である、融合タンパク質。

【請求項10】

前記腫瘍抗原が腫瘍特異的抗原(TSA)又は腫瘍関連抗原(TAA)である、請求項9に記載の融合タンパク質。

【請求項11】

前記腫瘍抗原がMART-1/MelanA(MART-1)、gp100(Pmel17)、チロシナーゼ、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3、BAGE、GAGE-1、GAGE-2、p15、CEA、p53、Ras、HER2/neu、BCR-ABL、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR、エプスタイン・バール・ウイルス(Epstein Barr virus)抗原EBVA、ヒトパピローマウイルス(papillomavirus)(HPV)抗原E6若しくはE7、TSP-180、MAGE-4、MAGE-5、MAGE-6、RAGE、NY

10

20

30

40

50

－ESO、erbB、p185erbB2、p180erbB-3、c-met、nm-23H1、PSA、TAG-72、CA19-9、CA72-4、CAM17.1、NuMa、K-ras、βカテニン、CDK4、Mum-1、p15、p16、43-9F、5T4、791Tgp72、αフェトプロテイン、βHCG、BCA225、BTAA、CA125、CA15-3\CA27.29\BCAA、CA195、CA242、CA-50、CAM43、CD68\p1、CO-029、FGF-5、G250、Ga733\EpCAM、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB/70K、NY-CO-1、RCAS1、SDCCAG16、TA-90\Mac-2結合タンパク質\シクロフィリンC関連タンパク質、TAAL6、TAG72、TLP、MUC16、IL13Rα2、FRα、VEGFR2、ルイス(Lewis)Y、FAP、EphA2、CEACAM5、EGFR、CA6、CA9、GPNMB、EGP1、FOLR1、内皮受容体、STEAP1、SLC44A4、ネクチン-4、AGS-16、グアナリルシクラーゼC、MUC-1、CFC1B、インテグリンα3鎖(a3b1、ラミニン受容体鎖)、TPS、CD19、CD20、CD22、CD30、CD72、CD180、CD171(L1CAM)、CD123、CD133、CD138、CD37、CD70、CD79a、CD79b、CD56、CD74、CD166、CD71、CLL-1/CLEC12A、ROR1、グリピカン(Glypican)3(GPC3)、メソテリン、CD33/IL3Ra、c-Met、PSCA、PSMA、グリコリピドF77、EGFRvIII、BCMA、GD-2、MY-ESO-1、又はMAGE A3である、請求項9に記載の融合タンパク質。

10

【請求項12】

前記抗原結合タンパク質がIII型フィブロネクチンドメイン、CD19変異体、B細胞特異的マーカー変異体、又は抗体若しくは断片(例えば、scFv、Fv、又はVHH)である、請求項9～11のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

20

【請求項13】

前記細胞治療薬がCAR-T細胞、CAR-NK細胞、TCR-T細胞、TIL細胞、同種異系NK細胞、又はオートログNK細胞である、請求項9～12のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

【請求項14】

前記融合タンパク質がN末端に前記抗原結合タンパク質又は断片を、且つC末端に前記ポリペプチド標的を含む、請求項9～13のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

30

【請求項15】

前記融合タンパク質がC末端に前記抗原結合タンパク質又は断片を、且つN末端に前記ポリペプチド標的を含む、請求項9～13のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

【請求項16】

(a)腫瘍抗原に結合する抗体又はその抗原結合断片、及び(b)CD19又はその断片を含む融合タンパク質。

【請求項17】

前記腫瘍抗原が神経膠腫関連抗原、癌胎児性抗原(CEA)、β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン、αフェトプロテイン(AFP)、レクチン-反応性AFP、サイログロブリン、RAGE-1、MN-CAIX、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素、RU1、RU2(AS)、腸カルボキシルエステラーゼ、mut hsp70-2、M-CSF、プロスターゼ、前立腺特異的抗原(PSA)、PAP、NY-ESO-1、LAGE-1α、p53、プロステイン、PSMA、Her2/neu、サバイビン(survivin)及びテロメラーゼ、前立腺癌腫瘍抗原-1(PCTA-1)、MAGE、ELF2M、好中球エラスターゼ、エフリンB2、CD22、インスリン増殖因子(IGF)-I、IGF-II、IGF-I受容体、BCMA、又はメソテリンである、請求項16に記載の融合タンパク質。

40

【請求項18】

前記融合タンパク質が前記腫瘍抗原、及びCD19若しくはその断片に結合するscF

50

v、又はVHHを含む、請求項16又は17に記載の融合タンパク質。

【請求項19】

腫瘍を有する対象を治療する方法に用いられる薬剤の製造のための、請求項1～8のいずれか一項に記載の細胞の使用であって、前記方法が、前記細胞を前記対象に投与するステップを含む、使用。

【請求項20】

前記腫瘍が第1腫瘍抗原及び第2腫瘍抗原を発現する、請求項19に記載の方法。

【請求項21】

前記腫瘍が前記ポリペプチド標的を発現しない、請求項19又は20に記載の方法。

【請求項22】

前記細胞が前記第1腫瘍抗原に結合する、請求項19～21のいずれか一項に記載の方法。

【請求項23】

前記融合タンパク質が前記第2腫瘍抗原に結合する、請求項22に記載の方法。

【請求項24】

抗体、抗体薬物複合体、又はCAR-T細胞を前記対象に投与するステップをさらに含み、前記抗体、前記抗体薬物複合体、又は前記CAR-T細胞が前記ポリペプチド標的をターゲティングする、請求項19～23のいずれか一項に記載の方法。

【請求項25】

投与後、前記抗体、抗体薬物複合体、又はCAR-T細胞が、前記ポリペプチド標的を含む前記融合タンパク質に結合する、請求項24に記載の方法。

【請求項26】

前記CAR-T細胞と、前記ポリペプチド標的を含む前記融合タンパク質との結合が前記腫瘍の殺傷を誘導する、請求項25に記載の方法。

【請求項27】

腫瘍を有する対象を治療する方法に用いられる薬剤の製造のための、請求項16～18のいずれか一項に記載の融合タンパク質の使用であって、前記方法が、前記融合タンパク質を前記対象に投与するステップを含む、使用。

【請求項28】

前記腫瘍が前記腫瘍抗原を発現する、請求項27に記載の方法。

【請求項29】

前記腫瘍がCD19を発現しない、請求項27又は28に記載の方法。

【請求項30】

投与後、前記融合タンパク質が前記腫瘍抗原に結合する、請求項27～29のいずれか一項に記載の方法。

【請求項31】

抗体、抗体薬物複合体、又はCAR-T細胞を前記対象に投与するステップをさらに含み、前記抗体、前記抗体薬物複合体、又は前記CAR-T細胞がCD19をターゲティングする、請求項27～30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項32】

投与後、前記抗体、抗体薬物複合体、又はCAR-T細胞が、CD19を含む前記融合タンパク質に結合する、請求項31に記載の方法。

【請求項33】

前記CAR-T細胞と、CD19を含む前記融合タンパク質との結合が前記腫瘍の殺傷を誘導する、請求項32に記載の方法。

【請求項34】

腫瘍を有する対象を治療する方法に用いられる薬剤の製造のための、請求項9～15のいずれか一項に記載の融合タンパク質の使用であって、前記方法が、前記融合タンパク質を前記対象に投与するステップを含む、使用。

【請求項35】

10

20

30

40

50

前記腫瘍が前記腫瘍抗原を発現する、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記腫瘍が前記ポリペプチド標的を発現しない、請求項 3 4 又は 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 7】

投与後、前記融合タンパク質が前記腫瘍抗原に結合する、請求項 3 4 ～ 3 6 のいずれか項に記載の方法。

【請求項 3 8】

抗体、抗体薬物複合体、又は C A R - T 細胞を前記対象に投与するステップをさらに含み、前記抗体、前記抗体薬物複合体、又は前記 C A R - T 細胞が前記ポリペプチド標的をターゲティングする、請求項 3 4 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 9】

投与後、前記抗体、抗体薬物複合体、又は C A R - T 細胞が、前記ポリペプチド標的を含む前記融合タンパク質に結合する、請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記 C A R - T 細胞と、前記ポリペプチド標的を含む前記融合タンパク質との結合が前記腫瘍の殺傷を誘導する、請求項 3 9 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、2 0 1 5 年 1 0 月 3 0 日に提出された米国仮特許出願第 6 2 / 2 4 9 , 1 4 4 号明細書；2 0 1 6 年 5 月 3 日に提出された同第 6 2 / 3 3 1 , 0 1 0 号明細書；及び 2 0 1 6 年 9 月 1 9 日に提出された同第 6 2 / 3 9 6 , 7 8 3 号明細書（これら各々の内容全体は参照により本明細書に組み込まれる）の各々に対する優先権を主張する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

背景

養子細胞療法（A C T）は、ドナーから細胞を採取し、培養及び／又はインビトロで操作した後、疾患の治療のために患者に投与する治療方法である。いくつかのクラスの障害を治療する試みで、A C T には多様な細胞型が使用されてきた。癌の治療の場合、A C T は、一般に、キメラ抗原受容体（C A R）T 細胞などのリンパ球の移入を含む。そうした C A R T 細胞の使用は、C A R T 細胞が結合することができる腫瘍細胞上の抗原を同定するステップを含むが、腫瘍の不均一性のために、抗原の同定が困難となり得る。従って、養子細胞療法を用いて癌を治療する方法の向上が依然として求められている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0 0 0 3】

概要

本発明は、癌の治療のために及び／又は免疫応答を開始若しくは調節する上で有用な方法及び組成物を提供する。一部の実施形態では、本発明は、目的の遺伝子に作動可能に連結したプロモータを含む構成性発現構築物を含む細胞治療薬（例えば、免疫細胞）を提供する。一部の実施形態では、本発明は、（i）抗原結合受容体（ここで、抗原結合受容体は、抗原結合ドメイン、膜貫通ドメイン、及び細胞質シグナル伝達ドメインを含む）と、（i i）目的の遺伝子に作動可能に連結したプロモータを含む誘導性発現構築物を含む細胞治療薬（例えば、免疫細胞）を提供する。中でも、本発明は、本明細書に記載の細胞治療薬と、1 つ又は複数の別の治療薬（例えば、本明細書に記載される 1 つ又は複数の別の細胞治療薬（例えば、C A R - T 細胞、C A R - N K 細胞、T C R - T 細胞、T I L 細胞、同種異系 N K 細胞、及びオートログス N K 細胞）、抗体 - 薬物複合体、抗体、及び／又はポリペプチド）との組合せが有益な免疫応答、例えば、細胞応答（例えば、T 細胞活性化）の誘導を向上させることができるという認識を包含する。

10

20

30

40

50

【0004】

一部の実施形態では、本開示は、腫瘍を有する対象を治療する方法であって、本明細書に記載の細胞治療薬及び／又は本明細書に記載のタンパク質治療薬を対象に投与するステップを含む方法を提供する。一部の実施形態では、方法は、1つ又は複数の別の治療薬（例えば、本明細書に記載される第2細胞治療薬（例えば、CAR-T細胞、CAR-NK細胞、TCR-T細胞、TIL細胞、同種異系NK細胞、及びオートログスNK細胞）、抗体-薬物複合体、抗体、及び／又はポリペプチド）の投与をさらに含む。

【0005】

本発明の他の特徴、目的、及び利点は、以下の詳細な説明から明らかである。しかしながら、詳細な説明は、本発明の実施形態を示すものであるが、限定のためではなく、あくまで例示として提供されることを理解すべきである。本発明の範囲に含まれる様々な変更形態及び改変形態が詳細な説明から当業者に明らかになるであろう。

【0006】

図面は、限定のためではなく、あくまで例示を目的とするものである。

【図面の簡単な説明】

【0007】

【図1】図1は、例示的な細胞治療薬を示す概略図である。

【0008】

【図2-1】図2は、誘導性scFv-CD19融合タンパク質をコードする、例示的な細胞治療薬を示す概略図である。

【図2-2】同上。

【0009】

【図3】図3は、誘導性scFv-EGFR融合タンパク質をコードする、例示的な細胞治療薬を示す概略図である。

【0010】

【図4-1】図4は、誘導性scFv-CD19融合タンパク質及びCD19をターゲティングする誘導性CARをコードする、例示的な「自己増幅」細胞治療薬を示す概略図である。

【図4-2】同上。

【0011】

【図5-1】図5は、誘導性scFv-CD19融合タンパク質及びCD19をターゲティングする構成性発現CARをコードする、例示的な「自己増幅」細胞治療薬を示す概略図である。

【図5-2】同上。

【0012】

【図6】図6は、殺傷の誘導を招くシグナル伝達ドメインを含まないが、遺伝子転写を誘導するのに十分なシグナル伝達ドメインを含む抗原結合受容体を発現すると共に、誘導性scFv-CD19融合タンパク質及びCD19をターゲティングする誘導性CAR（左）又は構成性発現CAR（右）もコードする、例示的な「自己増幅」細胞治療薬を示す概略図である。

【0013】

【図7】図7は、様々な誘導性遺伝子をコードする、例示的な細胞治療薬を示す概略図である。

【0014】

【図8】図8は、誘導性サイトカインをコードする、例示的な細胞治療薬を示す概略図である。

【0015】

【図9】図9は、誘導性scFv-CD30融合タンパク質をコードする、例示的な細胞治療薬を示す概略図である。

【0016】

【図10】図10は、誘導性毒素をコードする、例示的な細胞治療薬を示す概略図である。
【0017】

【図11】図11は、様々な誘導性遺伝子をコードする、例示的な細胞治療薬を示す概略図である。

【0018】

【図12-1】図12A、B、Cは、例示的なCD19変異体を示す概略図である。

【図12-2】同上。

【図12-3】同上。

【0019】

【図13】図13は、1つのポリペプチド抗原が抗体の軽鎖（LC）のC末端に融合され、1つのポリペプチド抗原が抗体のLCのN末端に融合され、1つのポリペプチド抗原が抗体の重鎖（HC）のC末端に融合され、又は1つのポリペプチド抗原が抗体のHCのN末端に融合されている、例示的な抗体融合タンパク質を示す概略図である。

10

【0020】

【図14-1】図14A及びBは、様々なポリペプチド抗原-抗体融合構築物の発現レベルを示す。

【図14-2】同上。

【0021】

【図15】図15は、ポリペプチド抗原が様々な配向でscFvに融合した例示的な抗体融合タンパク質を示す概略図である。

20

【0022】

【図16】図16は、様々なポリペプチド抗原-scFv融合構築物の発現レベルを示す概略図である。

【0023】

【図17-1】図17A、17B、17C及び17Dは、パニツムマブ-CD19融合タンパク質と抗CD19抗体（FMC63）との結合を示す。

【図17-2】同上。

【図17-3】同上。

【0024】

【図18】図18は、陰性対照と比較したパニツムマブ-CD19融合タンパク質と抗CD19抗体（FMC63）との結合を示す。

30

【0025】

【図19-1】図19A、19B、19C及び19Dは、LY2875358-CD19融合タンパク質と抗CD19抗体（FMC63）との結合を示す。

【図19-2】同上。

【0026】

【図20】図20は、陰性対照と比較したLY2875358-CD19融合タンパク質と抗CD19抗体（FMC63）との結合を示す。

【0027】

【図21】図21は、様々な抗体-CD19融合タンパク質の発現及びそのFMC63結合の概要を示す。

40

【0028】

【図22】図22は、トラスツズマブscFv-CD19融合タンパク質と抗CD19抗体（FMC63）との結合を示す。

【0029】

【図23-1】図23A、23B及び23Cは、LY2875358-CD19融合タンパク質と、c-Met発現細胞及び抗CD19抗体（FMC63）との結合を示す。

【図23-2】同上。

【図23-3】同上。

【0030】

50

【図24-1】図24A及び24Bは、トラスツズマブs c F v - C D 1 9融合タンパク質と、抗C D 1 9抗体（F M C 6 3）及びH e r 2タンパク質との結合を示す。

【図24-2】同上。

【0031】

【図25】図25A及び25Bは、陰性対照と比較したトラスツズマブs c F v - C D 1 9融合タンパク質と抗C D 1 9抗体（F M C 6 3）との結合を示す。

【0032】

【図26】図26は、抗H i s抗体被覆E L I S Aプレート上に捕捉されたC D 1 9 - s c F v融合タンパク質の結合を示す。

【0033】

【図27】図27は、抗H i s抗体被覆E L I S Aプレート上に捕捉されたC D 1 9 - s c F v融合タンパク質の結合を示す。

【0034】

【図28】図28は、抗F M C 6 3（抗C D 1 9）被覆プレート上に捕捉された後、抗H i s - H R Pで検出されたC D 1 9 - s c F v融合タンパク質の結合を示す。

【0035】

【図29】図29は、「サンドイッチE L I S A」フォーマットでのC D 1 9 - 抗H e r 2トラスツズマブs c F v - ヒトF c融合タンパク質の検出を示す。

【0036】

【図30】図30は、抗C D 1 9モノクローナル抗体F M C 6 3による複数の融合タンパク質の捕捉及びH R Pに結合した抗H i s抗体によるそれらの検出を示す。

【0037】

【図31】図31は、C末端H i sタグによるC D 1 9完全長細胞外ドメイン-抗C D 2 0 L e u 1 6 s c F v V h - V l - H i s融合タンパク質の捕捉、次にマウスモノクローナル抗体F M C 6 3抗C D 1 9、続いて抗マウスI g G - H R Pによる検出を示す。

【0038】

【図32】図32は、C D 2 2タンパク質ドメイン、又は抗E G F R v I I I s c F v（# 6 4：C D 2 2 - F M C 6 3 s c F v - H i s；# 6 5：C D 2 2 - 抗C D 2 0 s c F v - H i s；# 6 7：C D 1 9全E C D - 抗E G F R v I I I s c F v - h i s；# 6 8：C D 2 2 - 抗E G F R v I I I s c F v - H i s）を組み込む融合タンパク質の結果を示す。

【0039】

【図33】図33は、同じ抗体であるパニツムマブに由来するタンパク質-抗体融合タンパク質及びタンパク質-s c F v融合タンパク質（# 5 7：H e r 2細胞外ドメイン-パニツムマブs c F v V h - V l - H i s；# 5 8 H e r 2細胞外D 4-パニツムマブs c F v V h - V l - H i s；# 3 3 + 4（重鎖及び軽鎖の同時トランスフェクション；一方の鎖はC D 1 9融合物を保有する）：C D 1 9細胞外D 1 + 2パニツムマブ抗体-H i s）についての結果を示す。

【0040】

【図34】図34は、F M C 6 3抗体に対する精製済C D 1 9 - 抗H e r 2 s c F v - H i s融合タンパク質の結合親和性を示す。

【0041】

【図35】図35は、H e r 2に対するF M C 6 3結合C D 1 9 - 抗H e r 2 s c F v - H i s融合タンパク質の結合親和性を示す。

【0042】

【図36】図36は、抗H e r 2 s c F vに対するF M C 6 3結合C D 1 9 - 抗H e r 2 s c F v - H i s融合タンパク質の結合親和性を示す。

【0043】

【図37】図37は、C D 2 0発現2 9 3細胞に結合され、抗C D 1 9モノクローナル抗体F M C 6 3 - P Eコンジュゲートで標識された融合タンパク質C D 1 9 - E C D - L e

10

20

30

40

50

u16scFv (VH/VL) (#63) のフローサイトメトリープロフィールを示す。
【0044】

【図38】図38は、CD20発現293細胞に結合され、抗CD19モノクローナル抗体FMC63-PEコンジュゲートで標識された融合タンパク質CD19-D1+2-Leu16scFv (VH/VL) (#83) のフローサイトメトリープロフィールを示す。
【0045】

【図39】図39は、CD20発現293細胞に結合され、抗CD19モノクローナル抗体FMC63-PEコンジュゲートで標識された融合タンパク質CD19-D1+2-Leu16scFv (VL/VH) (#85) のフローサイトメトリープロフィールを示す。
【0046】

【図40】図40は、CD20発現293細胞+α-huIgG-FITCに結合された融合タンパク質CD19-D1+2-Leu16scFv (VH/VL) -huIgGFC (#82) のフローサイトメトリープロフィールを示す。
【0047】

【図41】図41は、抗huIgG-FITC陰性対照：293-CD20+α-huIgG-FITCの分析を示す。
【0048】

【図42】図42は、CD20発現293細胞+α-huIgG-FITCに結合された融合タンパク質CD19-D1+2-Leu16scFv (VL/VH) -huIgGFC (#84) のフローサイトメトリープロフィールを示す。
【0049】

【図43】図43は、CD20発現293細胞+α-His-PEに結合された融合タンパク質CD22-D123-Leu16scFv (VH/VL) (#65) のフローサイトメトリープロフィールを示す。
【0050】

【図44】図44は、バックグラウンドレベルの結合を呈示するHer2-A431細胞+トラスツズマブ-PEの対照の検出を示す (A431細胞は、Her2陰性である)。
【0051】

【図45】図45は、A431+融合タンパク質Her2-ECD-パニツムマブscFv (VH/VL) (#57) +トラスツズマブ-PEコンジュゲートの分析を示す。
【0052】

【図46】図46は、A431+融合タンパク質Her2-D4-パニツムマブscFv (VH/VL) (#58) +トラスツズマブ-PEコンジュゲートの分析を示す。
【0053】

【図47】図47は、表示のペプチドで被覆し、CD19特異的CAR-Tと10:1のエフェクター標的比でインキュベートしたBT474細胞のIFNγELISA結果を示す。
【0054】

【図48】図48は、表示のペプチドで被覆し、CD19特異的CAR-Tと1:1のエフェクター標的比でインキュベートしたBT474細胞のIFNγELISA結果を示す。
【0055】

【図49】図49は、表示のペプチドで被覆し、CD19特異的CAR-Tと10:1のエフェクター標的比でインキュベートしたBT474細胞のXTT細胞傷害性結果の概要を示す。
【0056】

【図50】図50は、表示のペプチドで被覆し、CD19特異的CAR-Tと10:1のエフェクター標的比でインキュベートしたBT474細胞のIFNγELISA結果を示す。
【0057】

【図51】図51は、表示のペプチドで被覆し、CD19特異的CAR-Tと1:1のエ

10

20

30

40

50

フェクター標的比でインキュベートしたBT474細胞のIFN γ ELISA結果を示す。

【0058】

【図52】図52A-52Cは、例示的なFcベース構築物を示す。

【0059】

【図53】図53A-53Cは、例示的なFcベース二重特異性構築物を示す。

【0060】

【図54】図54A及び54Bは、FcIg「スワップ」を含む例示的なFcベースの構築物を示す。

【0061】

【図55】図55A及び55Bは、一方又は両方のFcCH3ドメインが置換された例示的な構築物を示す。

10

【0062】

【図56】図56は、マスキング部分がscFvのN末端に融合した、図52B及び52Cに記載の構築物及びマスキング部分の融合を有する例示的な構築物を示す。

【0063】

【図57】図57は、マスキング部分がVH/VLアーム上のVH及び／又はVLのN末端に融合した、図53B及び53Cに記載の構築物及びマスキング部分の融合を有する例示的な構築物を示す。

【0064】

【図58】図58は、マスキング部分が各重鎖のN末端に融合した、図54Bに記載の構築物及びマスキング部分の融合を有する例示的な構築物を示す。

20

【0065】

【図59】図59は、マスキング部分が重鎖及び／又はscFv VHのN末端に融合した、図55A及び55Bに記載の構築物及びマスキング部分の融合を有する例示的な構築物を示す。

【0066】

【図60-1】図60A-60Dは、休止又は活性化条件下でのCMVプロモーター-tGFP構築物（#66）からのGFP発現の分析を示す。

【図60-2】同上。

【0067】

【図61-1】図61A-61Dは、休止又は活性化条件下でのヒトCD69プロモーター-tGFP（#46）からのGFP発現の分析を示す。

30

【図61-2】同上。

【0068】

【図62-1】図62A-62Dは、休止又は活性化条件下でのヒトTNF α プロモーター-tGFP（#47）からのGFP発現の分析を示す。

【図62-2】同上。

【0069】

【図63-1】図63A-63Dは、休止又は活性化条件下でのヒトNFATエレメント $\times$ 6プロモーター-tGFP（#49）からのGFP発現の分析を示す。

40

【図63-2】同上。

【0070】

【図64】図64A-64Dは、休止又は活性化条件下での細胞表面上でのCD69の発現の分析を示す。

【0071】

【図65-1】図65A-65Cは、CD19含有融合タンパク質（#42、#43、#56、#82、#83、#91、#92、#93、#94）とFMC63被覆プレートとの結合を示す。図65Dは、融合タンパク質#82、#83、#91、及び#92の力価決定を示す。

【図65-2】同上。

50

【0072】

【図66-1】図66A-66Dは、プレート結合抗原による複数の融合タンパク質の捕捉、並びにHRPに結合した抗His抗体によるそれらの検出を示す。

【図66-2】同上。

【図66-3】同上。

【0073】

【図67】図67A及び67Bは、CD20発現293細胞に結合し、抗His-PE（67A）又は抗CD19モノクローナル抗体FMC63-PE（67B）で標識された融合タンパク質CD19-D1+2-Leu16scFv（VH/VL）（#83）のフローサイトメトリー結果を示す。

10

【0074】

【図68】図68A及び68Bは、CD20発現293細胞に結合し、 α -huIgG-FITC（68A）又はFMC63-PE又は抗CD19モノクローナル抗体FMC63-PE（68B）で標識された融合タンパク質CD19-D1+2-Leu16scFv（VH/VL）-huIgGFc（#82）のフローサイトメトリー結果を示す。

【0075】

【図69】図69A-69Dは、構築物#83融合タンパク質についてのIFN γ ELISAの結果を示す。図69A：24時間、10：1エフェクター：標的比；図69B：24時間、2：1エフェクター：標的比；図69C：48時間、10：1エフェクター：標的比；図69D：48時間、2：1エフェクター：標的比。

20

【0076】

【図70】図70は、2：1エフェクター：標的比で、24時間後の構築物#33+構築物#4の同時トランスフェクションから得られた融合タンパク質についてのIFN γ ELISAの結果を示す。

【0077】

【図71】図71A及び71Bは、融合タンパク質#83及び293-CD20細胞についてのXTT細胞傷害性結果の概要を示す。図71A：48時間、10：1エフェクター：標的比；図71B：48時間、2：1エフェクター：標的比。

【0078】

【図72】図72A及び72Bは、構築物#33+構築物#4及びA4321細胞の同時トランスフェクションから得られた融合タンパク質についてのXTT細胞傷害性結果の概要を示す。図72A：24時間、10：1エフェクター：標的比。図72B：24時間、2：1エフェクター：標的比。

30

【0079】

【図73】図73A及び73Bは、一過的にトランスフェクトした293T細胞におけるHER2及びEGFRの発現を示す。

【0080】

【図74】図74A-74Dは、293T-Her2発現細胞に対する融合タンパク質#43の結合を示す。

【0081】

【図75】図75A-75Dは、293T-Her2発現細胞に対する融合タンパク質#94、及び#95の結合を示す。

40

【0082】

【図76】図76A及び76Bは、293T-EGFR発現細胞に対する融合タンパク質#94の結合を示す。

【0083】

【図77】図77A及び77Bは、構築物#42によりコードされた融合タンパク質のCAR19T細胞分泌によりHER2+細胞に再指向されたCAR19媒介性細胞傷害性を示す。

【0084】

50

【図 78】図 78 は、HRP 共役マウス IgG 抗体により検出される、融合タンパク質 #29 及び #103 からなるヘテロマー融合タンパク質と抗 CD19 抗体 FMC63 の結合を示す。

【0085】

【図 79】図 79A 及び 79B は、野生型 CD19 細胞外ドメインの酵母表面ディスプレイを示す。

【0086】

【図 80】図 80 は、酵母にディスプレイされた CD19 細胞外ドメインに結合する抗体を示す。

【0087】

【図 81】図 81 は、細胞外ドメインの多様化領域を示す。

【0088】

【図 82】図 82 は、コンビナトリアル CD19 ライブラリが酵母表面上に有効にディスプレイされ、抗体結合を維持することを示す。

【0089】

【図 83】図 83A 及び 83B は、リガンドを EGFR 及び HER2 に結合させるために、コンビナトリアル CD19 ライブラリを富化し得ること示す。

【発明を実施するための形態】

【0090】

定義

本発明を理解しやすくする目的で、初めにいくつかの用語を以下に定義する。下記の用語及び他の用語についてのさらに別の定義は、本明細書全体を通して記載する。

【0091】

投与：本明細書で使用されるとき、用語「投与」は、対象又は体系に対する組成物の投与を指す。動物対象（例えば、ヒト）への投与は、任意の適切な経路によって行ってもよい。例えば、一部の実施形態では、投与は、気管支（気管支内注入など）、口腔、腸内、皮下、動脈内、皮内、胃内、脊髄内、筋肉内、鼻内、腹腔内、髄腔内、静脈内、心室内、特定の器官内（例えば、肝臓内）、粘膜、鼻、経口、直腸、皮下、舌下、局所、気管（気管内注入によってなど）、経皮、腔内及び硝子体であってよい。一部の実施形態では、投与は、腫瘍内又は腫瘍周辺であってよい。一部の実施形態では、投与は、間欠投与を含んでもよい。一部の実施形態では、投与は、少なくとも選択された期間にわたる持続投与（例えば、灌流）を含んでもよい。

【0092】

養子細胞療法：本明細書で使用されるとき、「養子細胞療法」又は「ACT」は、抗腫瘍活性を有する免疫細胞の癌患者への移入を含む。一部の実施形態では、ACT は、抗腫瘍活性を有するリンパ球の使用、これらの細胞数のインビトロでの拡大及び担癌宿主へのその注入を含む治療法である。

【0093】

薬剤：本明細書で使用される用語「薬剤」は、例えば、ポリペプチド、核酸、多糖類、脂質、小分子、金属、又はそれらの組合せをはじめとする、任意の化学クラスの化合物又は実体を指し得る。文脈から明らかになるように、一部の実施形態では、薬剤は、細胞若しくは生物、又は画分、抽出物、又はそれらの組合せであるか、或いはそれらを含み得る。一部の実施形態では、薬剤は、天然に見出される、及び／若しくは天然から得られる天然産物であるか、又はそれを含む。一部の実施形態では、薬剤は、人の手によって設計、操作、及び／若しくは製造される、並びに／又は天然に見出されないという点で人工である 1 つ又は複数の実体であるか、或いはそれを含む。一部の実施形態では、薬剤は、単離形態又は純粋な形態で使用してもよく；一部の実施形態では、薬剤は、粗形態で使用してもよい。一部の実施形態では、薬剤候補は、集団又はライブラリとして提供され、例えば、それらをスクリーニングして、それらの中で活性薬剤を同定又は特性決定することができる。本発明に従って使用することができる薬剤のいくつかの具体的な実施形態は、小分

10

20

30

40

50

子、抗体、抗体断片、アプタマー、核酸（例えば、*siRNA*、*shRNA*、DNA/RNAハイブリッド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、リボザイム）、ペプチド、ペプチド模倣物などを含む。一部の実施形態では、薬剤は、ポリマーであるか、又はそれを含む。一部の実施形態では、薬剤は、ポリマーではなく、且つ／又はいずれのポリマーも実質的に含まない。一部の実施形態では、薬剤は、少なくとも1つのポリマー部分を含む。一部の実施形態では、薬剤は、ポリマーポリマー部分が欠如しているか、又はいずれのポリマー部分も実質的に含まない。

【0094】

改善：本明細書で使用されるとき、「改善」は、状態の予防、軽減及び／若しくは好転、又は対象の状態の改善を指す。改善は、疾患、障害若しくは病状の完全な回復又は完全な予防を含むが、それを要求するわけではない。

【0095】

アミノ酸：本明細書で使用されるとき、用語「アミノ酸」は、その広い意味において、ポリペプチド鎖に組み込むことができる任意の化合物及び／又は物質を指す。一部の実施形態では、アミノ酸は、一般的構造： $H_2N-C(H)(R)-COOH$ を有する。一部の実施形態では、アミノ酸は、天然に存在するアミノ酸である。一部の実施形態では、アミノ酸は、合成アミノ酸であり；一部の実施形態では、アミノ酸は、*d*-アミノ酸であり；一部の実施形態では、アミノ酸は、*L*-アミノ酸である。「標準アミノ酸」は、天然に存在するペプチドに一般的に見出される20の標準*L*-アミノ酸のいずれかを指す。「非標準アミノ酸」は、それが合成により作製されるか、又は天然の供給源から得られるかにかかわらず、標準アミノ酸以外のあらゆるアミノ酸を指す。本明細書で使用されるとき、「合成アミノ酸」は、化学的に修飾されたアミノ酸を包含し、そうしたものとして、限定されないが、塩、アミノ酸誘導体（アミドなど）、及び／又は置換物が挙げられる。ペプチド中のカルボキシー及び／又はアミノ末端アミノ酸をはじめとするアミノ酸は、メチル化、アミド化、アセチル化、保護基、及び／又はその活性に有害に作用することなく、ペプチドの循環半減期を変えることができる他の化学基での置換によって修飾することができる。アミノ酸は、ジスルフィド結合に参加し得る。アミノ酸は、1つ又は複数の翻訳後修飾、例えば、1つ又は複数の化学的実体（例えば、メチル基、酢酸基、アセチル基、リン酸基、ホルミル部分、イソプレノイド基、硫酸基、ポリエチレングリコール部分、脂質部分、炭水化物部分、ビオチン部分など）との結合を含んでもよい。用語「アミノ酸」は、「アミノ酸残基」と置き換え可能に使用され、遊離アミノ酸及び／又はペプチドのアミノ酸残基を指す場合もある。この用語が遊離アミノ酸又はペプチドの残基のいずれを指すにかかわらず、使用されることは文脈から明らかであろう。

【0096】

抗体：本明細書で使用されるとき、用語「抗体」は、特定の標的抗原に対する特異的な結合を付与する上で十分な規定免疫グロブリン配列要素を含むポリペプチドを指す。当技術分野で公知のように、天然に産生されるインタクトな抗体は、互いに結合して、一般に「Y字型」構造と呼ばれるものを形成する、2つの同じ重鎖ポリペプチド（各々約50 kD）と2つの同じ軽鎖ポリペプチド（各々約25 kD）からなるおよそ150 kDの四量体物質である。各重鎖は、少なくとも4つのドメイン（各々約110 アミノ酸長）—アミノ末端可変（VH）ドメイン（Y構造の先端に位置する）、続いて3つの定常ドメイン：CH1、CH2、及びカルボキシ末端CH3（Y字の幹の下端に位置する）からなる。「スイッチ」として知られる短い領域は、重鎖可変及び定常領域をつなげる。「ヒンジ」は、CH2及びCH3ドメインを抗体の残り部分とつなげる。このヒンジ領域中の2つのジスルフィド結合は、2つの重鎖ポリペプチドをインタクトな抗体中のもう1つのポリペプチドとつなげる。各軽鎖は、互いに他の「スイッチ」により隔てられた2つのドメイン、すなわち、アミノ末端可変（VL）ドメインと、それに続くカルボキシ末端定常（CL）ドメインからなる。インタクトな抗体四量体は、2つの重鎖—軽鎖二量体から構成され、重鎖及び軽鎖は、単一のジスルフィド結合によって互いに結合され；他の2つのジスルフィド結合が重鎖ヒンジ領域を互いに結合することにより、二量体が互いに結合して四量体

10

20

30

40

50

が形成される。天然に産生される抗体も典型的にはC H 2ドメインでグリコシル化される。天然抗体中の各ドメインは、圧縮された逆平行βバレル中に互いに接触して充填される2つのβシート（例えば、3、4、若しくは5本鎖シート）から形成される「免疫グロブリンフォールド」を特徴とする構造を有する。各可変ドメインは、「補体決定領域」（C D R 1、C D R 2、及びC D R 3）として知られる3つの超可変ループと、4つの幾分不変の「フレームワーク」領域（F R 1、F R 2、F R 3、及びF R 4）とを含む。天然抗体が折り畳まれると、F R領域は、ドメインの構造フレームワークを付与するβシートを形成すると共に、重鎖及び軽鎖の両方からのC D Rループ領域が3次元空間内で一緒になって、Y字構造の先端に位置する単一の超可変抗原結合部位を形成する。天然に存在する抗体のF c領域は、補体系の要素に、さらには例えば細胞傷害性を媒介するエフェクター細胞をはじめとするエフェクター細胞上の受容体にも結合する。当技術分野で公知のように、F c受容体に対するF c領域の親和性及び／又は他の結合属性は、グリコシル化又は他の修飾を介して調節することができる。一部の実施形態では、本開示に従って生成及び／又は使用される抗体は、修飾又は操作されたそのようなグリコシル化を有するF cドメインなどのグリコシル化F cドメインを含む。本開示の目的のために、いくつかの実施形態では、天然抗体に見出されるように十分な免疫グロブリンドメイン配列を含む任意のポリペプチド又はポリペプチドの複合体は、そのようなポリペプチドが天然に生成される（例えば、抗原に反応する生物によって産生される）か、又は組換え操作、化学的合成、又は他の人工系若しくは方法によって生成されるかにかかわらず、「抗体」と呼ぶことができ、且つ／又は「抗体」として使用することができる。一部の実施形態では、抗体は、ポリクローナルであり；一部の実施形態では、抗体は、モノクローナルである。一部の実施形態では、抗体は、マウス、ウサギ、霊長類、又はヒト抗体に特有の定常領域配列を有する。一部の実施形態では、抗体配列要素は、当技術分野で公知のように、完全にヒト由来であるか、又はヒト化、霊長類化、キメラなどである。さらに、本明細書で使用される用語「抗体」は、適切な実施形態（別の解釈が記載されているか、又は文脈から明らかでない限り）では、別の形態で抗体構造及び機能的特徴を使用することを目的とする、当技術分野で公知の又は開発された構築物若しくはフォーマットのいずれも指し得る。例えば、一部の実施形態では、本開示に従って使用される抗体は、限定されないが、以下：インタクトなI g G、I g E及びI g M、二重若しくは多重特異性抗体（例えば、Z y b o d i e s（登録商標）など）、単鎖F v、ポリペプチド－F c融合物、F a b、カメロイド（c a m e l o i d）抗体、マスクされた抗体（例えば、P r o b o d i e s（登録商標））、小モジュラー免疫薬（S m a l l M o d u l a r I m m u n o P h a r m a c e u t i c a l）（「S M I P s T M」）、単鎖若しくはタンデムダイアボディ（T a n d A b（登録商標））、V H H、A n t i c a l i n s（登録商標）、N a n o b o d i e s（登録商標）、ミニボディ、B i T E（登録商標）、アンキリン反復タンパク質若しくはD A R P I N（登録商標）、A v i m e r s（登録商標）、D A R T、T C R様抗体、A d n e c t i n s（登録商標）、A f f i l i n s（登録商標）、T r a n s - b o d i e s（登録商標）、A f f i b o d i e s（登録商標）、T r i m e r X（登録商標）、M i c r o P r o t e i n s、F y n o m e r s（登録商標）、C e n t y r i n s（登録商標）、及びK A L B I T O R（登録商標）から選択されるフォーマットである。一部の

10

20

30

40

【0097】

抗体依存性細胞傷害性：本明細書で使用されるとき、用語「抗体依存性細胞傷害性」又は「A D C C」は、抗体が結合する標的細胞が免疫エフェクター細胞によって殺傷される現象を指す。いずれの特定の理論にも拘束されることは意図しないが、A D C Cは、典型的に、抗体被覆標的細胞（例えば、その表面に、抗体によって結合される特定の抗原を発現する細胞）を認識した後、それらを殺傷することができるF c受容体（F c R）担持工

10

20

30

40

50

フェクター細胞を含むと理解されている。ADCCを媒介するエフェクター細胞は、限定されないが、ナチュラルキラー（NK）細胞、マクロファージ、好中球、好酸球の1つ又は複数をはじめとする、免疫細胞を含み得る。

【0098】

抗体フラグメント：本明細書で使用されるとき、「抗体フラグメント」は、例えば、抗体の抗原結合領域又は可変領域など、インタクトな抗体の一部を含む。抗体フラグメントの例としては、Fab、Fab'、F(ab')₂、及びFvフラグメント；トリアボディ；テトラボディ；直鎖抗体（linear antibody）；単鎖抗体分子；及び抗体フラグメントから形成される多重特異性抗体が挙げられる。例えば、抗体フラグメントは、単離されたフラグメント、「Fv」フラグメント（重鎖及び軽鎖の可変領域からなる）、軽鎖及び重鎖可変領域がペプチドリンカーによって結合された組換え単鎖ポリペプチド分子（「scFvタンパク質」）、抗体重鎖の可変領域（例えば、VHH）からなる組換え単ドメイン抗体、並びに超可変領域（例えば、重鎖可変領域（VH）の超可変領域、軽鎖可変領域（VL）の超可変領域、VH内の1つ又は複数のCDRドメイン、及び／又はVL内の1つ又は複数のCDRドメイン）を模倣するアミノ酸残基から構成される最小認識単位が挙げられる。多くの実施形態では、抗体フラグメントは、親抗体の十分な配列を含有し、その場合、これは、親抗体が結合するのと同じ抗原に結合するフラグメントであり；一部の実施形態では、フラグメントは、親抗体と同等の親和性で抗原に結合し、及び／又は抗原に対する結合について親抗体と競合する。抗体の抗原結合断片の例としては、限定されないが、Fabフラグメント、Fab'フラグメント、F(ab')₂フラグメント、scFvフラグメント、Fvフラグメント、dsFvダイアボディ、dAbフラグメント、Fd'フラグメント、Fdフラグメント、重鎖可変領域、及び単離された相補性決定領域（CDR）領域が挙げられる。抗体の抗原結合断片は、任意の手段で生成してよい。例えば、抗体の抗原結合断片は、インタクトな抗体の断片化によって酵素的若しくは化学的に生成してもよく、及び／又は部分的抗体配列をコードする遺伝子から組換えにより生成してもよい。代わりに又は加えて、抗体の抗原結合断片は、完全又は部分的に合成により生成してもよい。抗体の抗原結合断片は、任意選択で単鎖抗体フラグメントを含んでもよい。代わりに又は加えて、抗体の抗原結合断片は、例えば、ジスルフィド結合により互いに結合された複数の鎖を含んでもよい。抗体の抗原結合断片は、任意選択で多分子複合体を含んでもよい。機能的抗体フラグメントは、一般的には、少なくとも約50アミノ酸を含み、より一般的には、少なくとも約200アミノ酸を含む。

【0099】

抗原：用語「抗原」は、本明細書で使用されるとき、免疫応答を誘発する物質；及び／又はT細胞受容体（例えば、MHC分子により提示される場合）又は抗体若しくは抗体フラグメントに結合する物質を指す。一部の実施形態では、抗原は、体液性応答（例えば、抗原特異的抗体の産生を含む）を誘発し；一部の実施形態では、抗原は、細胞性応答（例えば、受容体が抗原と特異的に相互作用するT細胞を含む）を誘導する。一部の実施形態では、抗原は、抗体に結合して、生物内で特定の生理的応答を誘導し得るか、又は誘導しない場合もある。一般に、抗原は、例えば、小分子、核酸、ポリペプチド、炭水化物、脂質、ポリマー（一部の実施形態では、生体ポリマー以外（例えば、核酸若しくはアミノ酸ポリマー以外））などの任意の化学的実体であってもよく、又はそれを含んでもよい。一部の実施形態では、抗原は、ポリペプチドであるか、又はそれを含む。一部の実施形態では、抗原は、グリカンであるか、又はそれを含む。当業者であれば、一般に、抗原が、単離された形態若しくは純粋な形態で提供されてもよく、或いは粗形態（例えば、細胞抽出物などの抽出物、又は抗原含有供給源の他の比較的天然のままの調製物中に、例えば、他の材料と一緒に含む）で提供されてもよく、或いは細胞上若しくは細胞中に存在してもよいことが理解されるであろう。一部の実施形態では、抗原は、組換え抗原である。

【0100】

抗原提示細胞：フレーズ「抗原提示細胞」又は「APC」は、当技術分野で理解されている意味を有し、本明細書で使用されるとき、抗原をプロセッシングし、T細胞に抗原を提

10

20

30

40

50

示する細胞を指す。例示的なAPCとしては、樹状細胞、マクロファージ、B細胞、いくつかの活性化上皮細胞、並びにTCR刺激及び適切なT細胞共刺激が可能な他の細胞型が挙げられる。

【0101】

およそ又は約：本明細書で使用されるとき、用語「およそ」又は「約」は、対象の1つ又は複数の値に適用される場合、記載の参照値と類似する値を指す。いくつかの実施形態では、用語「およそ」又は「約」は、別の記載があるか、又は文脈から別の解釈が明らかでない限り（そうした数値が、考えられる値の100%を超える場合を除いて）、記載される参照値のいずれか（プラス又はマイナス）の方向に25%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%以内に入るか又はそれを下回る値の範囲を指す。

10

【0102】

結合：用語「結合」は、本明細書で使用されるとき、典型的に、2つ以上の実体同士又はそれらの間の非共有結合を指すことが理解されるであろう。「直接」結合は、実体又は部分間の物理的接触を含み；間接結合は、1つ又は複数の中間実体との物理的接触による物理的相互作用を含む。2つ以上の実体間の結合は、典型的に、様々な状況（相互作用する実体若しくは部分が独立に研究される場合又はより複雑な系である場合（例えば、担体実体と共有若しくはそれ以外で結合する場合、及び／又は生物系若しくは細胞中））のいずれでも評価することができる。

【0103】

癌：用語「癌」、「悪性」、「新生物」、「腫瘍」、及び「癌腫」は、本明細書において置き換え可能に使用され、相対的に異常な非制御的及び／又は自律的増殖を示し、それにより細胞増殖の制御の有意な喪失を特徴とする異常増殖表現型を呈示する細胞を指す。一般に、本出願において検出又は治療の対象となる細胞としては、前癌（例えば、良性）、悪性、前転移、転移、及び非転移性細胞が挙げられる。本開示の教示は、あらゆる癌に関連し得る。ほんの少数の非限定的な例を挙げると、一部の実施形態では、本開示の教示は、例えば、白血病、リンパ腫（ホジキン及び非ホジキンリンパ腫）、骨髄種及び骨髄増殖性疾患をはじめとする血液癌；肉腫、黒色腫、腺癌、固形組織の癌腫、口、咽喉、喉頭、及び肺の扁平上皮癌、肝臓癌、前立腺、子宮頸部、膀胱、子宮、及び子宮内膜癌などの泌尿生殖器の癌、並びに網膜細胞癌、骨癌、脾臓癌、皮膚癌、皮膚若しくは眼内黒色腫、内分泌系の癌、甲状腺の癌、副甲状腺の癌、頭部及び頸部癌、乳癌、胃腸の癌及び神経系の癌、パピローマなどの良性病変などの1つ若しくは複数1つ若しくは複数の癌に適用される。

20

30

【0104】

キメラ抗原受容体：「キメラ抗原受容体」又は「CAR」又は「複数のCAR」は、本明細書で使用されるとき、細胞（例えば、ナイーブT細胞、セントラルメモリーT細胞、エフェクターメモリーT細胞若しくはそれらの組合せなどのT細胞）に抗原特異性を移植する、操作された受容体を指す。CARはまた、人工T細胞受容体、キメラT細胞受容体又はキメラ免疫受容体としても知られる。一部の実施形態では、CARは、抗原特異的標的領域、細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、1つ又は複数の共刺激ドメイン、及び細胞内シグナル伝達ドメインを含む。

40

【0105】

併用療法：本明細書で使用されるとき、用語「併用療法」は、対象が2つ以上の治療レジメン（例えば、2種以上の治療薬）に同時に曝露される状況を指す。一部の実施形態では、2種以上の薬剤を同時に投与してもよく；一部の実施形態では、そうした薬剤を順次投与してもよく；一部の実施形態では、そうした薬剤を重複投薬レジメンで投与する。

【0106】

ドメイン：用語「ドメイン」は、実体の1区分又は一部分を指すよう本明細書で使用される。一部の実施形態では、「ドメイン」は、その実体の特定の構造的及び／又は機能的特徴に関連し、そのため、ドメインがその親実体の他の部分から物理的に分離されたとき

50

、その特定の構造的及び／又は機能的特徴を実質的に若しくは完全に保持する。上記に代わり又は加えて、ドメインは、（親）実体から分離されて、異なる（レシピエント）実体と結合されたとき、親実体においてそれを特徴付ける１つ若しくは複数の構造的及び／若しくは機能的特徴をレシピエント実体において実質的に保持する、並びに／又はレシピエント実体に付与する実体の一部分であるか、又はそれを含んでもよい。一部の実施形態では、ドメインは、分子（例えば、小分子、炭水化物、脂質、核酸、若しくはポリペプチド）の１区分又は一部分である。一部の実施形態では、ドメインは、ポリペプチドの１区分であり；一部のそうした実施形態では、ドメインは、特定の構造的要素（例えば、特定のアミノ酸配列若しくは配列モチーフ、 α ヘリックス特徴、 β シート特徴、コイルドコイル特徴、ランダムコイル特徴など）、及び／又は特定の機能的特徴（例えば、結合活性、酵素活性、折り畳み活性、シグナル伝達活性など）を特徴とする。

10

【０１０７】

剤形：本明細書で使用されるとき、用語「剤形」及び「単位剤形」は、治療しようとする患者の治療薬の物理的に個別の単位を指す。各単位は、所望の治療効果を生み出すように計算された予定量の活性物質を含有する。しかしながら、組成物の総投与量は、健全な医学的判断の範囲内で担当医によって決定されることが理解されるであろう。

【０１０８】

投与レジメン：本明細書で使用されるとき、用語「投与レジメン」は、典型的には時間的間隔をあけて、対象に個別に投与される単位用量（典型的には２つ以上）のセットを指す。一部の実施形態では、所与の治療薬は、１つ又は複数の用量を含み得る、推奨される投与レジメンを有する。一部の実施形態では、投与レジメンは、各々が互いに同じ長さの時間的間隔をあけた複数の用量を含み；一部の実施形態では、投与レジメンは、複数の用量と、個々の用量間の少なくとも２つの異なる時間的間隔とを含む。一部の実施形態では、投与レジメン内の用量は全て同じ単位用量である。一部の実施形態では、投与レジメン内の様々な用量は異なる量である。一部の実施形態では、投与レジメンは、第１投与量の第１用量と、それに続いて第１投与量と異なる第２投与量の１つ又は複数回の追加用量を含む。一部の実施形態では、投与レジメンは、第１投与量の第１用量と、それに続いて第１投与量と同じ第２投与量の１つ又は複数回の追加用量を含む。一部の実施形態では、投与レジメンは、関連集団全体に投与される（すなわち、治療投与レジメンである）とき、所望又は有益な転帰と相関する。

20

30

【０１０９】

エフェクター機能：本明細書で使用されるとき、「エフェクター機能」は、Fc受容体又はリガンドと抗体Fc領域の相互作用によって生じる生化学的事象を指す。エフェクター機能は、限定されないが、抗体依存性細胞傷害性（ADCC）、抗体依存性細胞媒介性食作用（ADCP）、及び補体媒介性細胞傷害性（CMC）が挙げられる。一部の実施形態では、エフェクター機能は、抗原の結合後に作動するもの、抗原結合とは独立に作動するもの、又はその両方である。

【０１１０】

エフェクター細胞：本明細書で使用されるとき、「エフェクター細胞」は、１つ又は複数のFc受容体を発現して、１つ又は複数のエフェクター機能を媒介する免疫系の細胞を指す。一部の実施形態では、エフェクター機能は、限定されないが、以下：単球、マクロファージ、好中球、樹状細胞、好酸球、肥満細胞、血小板、大型顆粒リンパ球、ランゲルハンス細胞、ナチュラルキラー（NK）細胞、Ｔリンパ球、Ｂリンパ球の１つ又は複数であってもよく、限定されないが、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、及びサルなどの任意の生物由来のものであってよい。

40

【０１１１】

発現：本明細書で使用されるとき、核酸配列の「発現」は、以下の事象：（１）DNA配列からのRNAテンプレートの生成（例えば、転写による）；（２）RNA転写物のプロセッシング（例えば、スプライシング、編集、５'キャップ形成、及び／又は３'末端形成による）；（３）ポリペプチド若しくはタンパク質へのRNAの翻訳；及び／又は（４）

50

ポリペプチド若しくはタンパク質の翻訳後修飾の1つ又は複数を指す。

【0112】

細胞外ドメイン：本明細書で使用されるとき、「細胞外ドメイン」（又は「ECD」）は、膜貫通ドメインを超えて細胞外空間へと延伸するポリペプチドの部分进行指す。

【0113】

融合タンパク質：本明細書で使用されるとき、用語「融合タンパク質」は一般に、各々が（1）天然に存在する、及び／又は（2）ポリペプチドの機能性ドメインを表すペプチド部分に対して高度のアミノ酸同一性を示す少なくとも2つのセグメントを含むポリペプチドを指す。典型的には、少なくとも2つのこうしたセグメントを含むポリペプチドは、2つのセグメントが（1）同じペプチド中に天然に含まれず、且つ／又は（2）事前に単一ポリペプチド中で互いに連結されておらず、且つ／又は（3）人の手によって互いに連結されていない部分である場合に融合タンパク質であると考えられる。

【0114】

遺伝子：本明細書で使用されるとき、用語「遺伝子」は、当技術分野で理解されている意味を有する。当業者であれば、用語「遺伝子」が遺伝子調節配列（例えば、プロモータ、エンハンサーなど）及び／又はイントロン配列を含み得ることを理解するであろう。さらに、遺伝子の定義には、タンパク質をコードしないが、代わりにmRNA、RNAi誘導物質などの機能性RNA分子などをコードする核酸を示す場合も含まれることが理解されるであろう。明瞭化のために、本発明者らは、本出願で使用されるとき、用語「遺伝子」が、一般に、タンパク質をコードする核酸の一部分を指し；当業者に文脈から明らかとなるように、この用語は、任意選択で、調節配列を含む場合もあることを明記する。この定義が用語「遺伝子」の非タンパク質コード発現単位への適用を排除することは意図されず、むしろ、ほとんどの場合、本明細書で使用されるこの用語がタンパク質コード核酸を指すことを明らかにすることが意図される。

【0115】

遺伝子産物又は発現産物：本明細書で使用されるとき、用語「遺伝子産物」又は「発現産物」は、一般に、遺伝子から転写されるRNA（プロセシング前及び／又は後）又は遺伝子から転写されるRNAによってコードされるポリペプチド（修飾前及び／又は後）を指す。

【0116】

免疫応答：本明細書で使用されるとき、用語「免疫応答」は、動物において誘発された応答を指す。免疫応答は、細胞性免疫、液性免疫を指すか、又はその両方を含み得る。免疫応答は、免疫系の一部に限定される場合もある。例えば、いくつかの実施形態では、免疫原性組成物は、増大したIFN γ 応答を誘導し得る。いくつかの実施形態では、免疫原性組成物は、粘膜性IgA 応答を誘導し得る（例えば、鼻及び／又は直腸洗浄液中で測定される）。いくつかの実施形態では、免疫原性組成物は、全身性IgG 応答を誘導し得る（例えば、血清中で測定される）。いくつかの実施形態では、免疫原性組成物は、ウイルス中和抗体又は中和抗体応答を誘導し得る。いくつかの実施形態では、免疫原性組成物は、T細胞による細胞溶解（CTL）応答を誘導し得る。

【0117】

改善する、増加する、又は低減する：本明細書で使用されるとき、用語「改善する」、「増加する」、又は「低減する」、或いは文法上の均等物は、本明細書に記載される治療の開始前の同じ個体の測定値、又は本明細書に記載される治療の非存在下の対照個体（若しくは複数の対照個体）の測定値などのベースライン測定値と比した値を示す。

【0118】

個体、対象、患者：本明細書で使用されるとき、用語「対象」、「個体」又は「患者」は、ヒト又は非ヒト哺乳動物対象を指す。治療対象である個体（「患者」又は「対象」とも呼ばれる）は、疾患、例えば、癌に罹患している個体（胎児、乳児、小児、青年、若しくは成人）である。一部の実施形態では、対象は、ヒトである。

【0119】

10

20

30

40

50

リンカー：本明細書で使用されるとき、用語「リンカー」は、例えば、融合タンパク質において、天然のタンパク質中の特定の位置に出現するものと異なる適切な長さのアミノ酸配列を指し、これは、一般に、柔軟であり、且つ／又は2つのタンパク質部分間にヘリックスなどの構造を挿入するように設計される。一般に、リンカーは、融合タンパク質の2つ以上のドメインがドメイン各々の生物活性の50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%以上を保持することを可能にする。リンカーは、スペーサとも呼ばれ得る。

【0120】

マスキング部分：本明細書で使用されるとき、「マスキング部分」は、本明細書に記載の抗原結合タンパク質に連結されると、その標的抗原に対するそうした抗原結合部分の結合をマスクすることができる分子部分を指す。こうしたマスキング部分を含む抗原結合タンパク質は、本明細書において「マスクされた」抗原結合タンパク質と呼ばれる。

【0121】

核酸：本明細書で使用されるとき、「核酸」は、その広い意味で、オリゴヌクレオチド鎖に組み込まれるか又は組み込むことができる任意の化合物及び／又は物質を指す。一部の実施形態では、核酸は、ホスホジエステル結合を介してオリゴヌクレオチド鎖に組み込まれるか又は組み込むことができる任意の化合物及び／又は物質である。文脈から明らかになるように、一部の実施形態では、「核酸」は、個別の核酸残基（例えば、ヌクレオチド及び／又はヌクレオシド）を指し；一部の実施形態では、「核酸」は、個別の核酸残基を含むオリゴヌクレオチド鎖を指す。一部の実施形態では、「核酸」は、RNAであるか、又はRNAを含み；一部の実施形態では、「核酸」は、DNAであるか、DNAを含む。一部の実施形態では、核酸は、1つ又は複数の天然の核酸残基であるか、それを含むか、又はそれから構成される。一部の実施形態では、核酸は、1つ又は複数の核酸類似体であるか、それを含むか、又はそれから構成される。一部の実施形態では、核酸類似体は、ホスホジエステル骨格を使用しない点で核酸と異なる。例えば、一部の実施形態では、核酸は、1つ又は複数の「ペプチド核酸」であるか、それを含むか、又はそれから構成される。ペプチド核酸は、当技術分野において公知であり、骨格中にホスホジエステル結合ではなく、ペプチド結合を有し、本発明の範囲内にあるとみなされる。上記に代わり又は加えて、一部の実施形態では、核酸は、ホスホジエステル結合ではなく、1つ又は複数のホスホロチオエート及び／又は5'-N-ホスホロアミダイト結合を有する。一部の実施形態では、核酸は、1つ又は複数の天然のヌクレオシド（例えば、アデノシン、チミジン、グアノシン、シチジン、ウリジン、デオキシアデノシン、デオキシチミジン、デオキシグアノシン、及びデオキシシチジン）であるか、それを含むか、又はそれから構成される。一部の実施形態では、核酸は、1つ又は複数の核酸類似体（例えば、2-アミノアデノシン、2-チオチミジン、イノシン、ピロローピリミジン、3-メチルアデノシン、5-メチルシチジン、C-5ピロピニル-シチジン、C-5ピロピニル-ウリジン、2-アミノアデノシン、C5-プロモウリジン、C5-フルオロウリジン、C5-ヨードウリジン、C5-プロピニル-ウリジン、C5-プロピニル-シチジン、C5-メチルシチジン、2-アミノアデノシン、7-デアザアデノシン、7-デアザグアノシン、8-オキソアデノシン、8-オキソグアノシン、0(6)-メチルグアニン、2-チオシチジン、メチル化塩基、挿入された塩基、並びにこれらの組合せ）であるか、それを含むか、又はそれから構成される。一部の実施形態では、核酸は、天然の核酸中のものと比較して、1つ又は複数の修飾糖（例えば、2'-フルオロリボース、リボース、2'-デオキシリボース、アラリボース、及びヘキソース）を含む。一部の実施形態では、核酸は、RNA又はタンパク質などの機能性遺伝子産物をコードするヌクレオチド配列を有する。一部の実施形態では、核酸は、1つ又は複数のイントロンを含む。一部の実施形態では、核酸は、天然供給源からの単離、相補的テンプレートに基づく重合による酵素的合成（インビボ若しくはインビトロ）、組換え細胞若しくは系における再生、並びに化学的合成の1つ又は複数によって製造される。一部の実施形態では、核酸は、少なくとも3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、

10

20

30

40

50

80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、20、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、600、700、800、900、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500、5000残基長又はそれを上回る。一部の実施形態では、核酸は、一本鎖であり；一部の実施形態では、核酸は、二本鎖である。一部の実施形態では、核酸は、ポリペプチドをコードする少なくとも1つの要素を含むヌクレオチド配列を有するか、又はポリペプチドをコードする配列の補体である。一部の実施形態では、核酸は、酵素活性を有する。

【0122】

作動可能に連結された：本明細書で使用されるとき、「作動可能に連結された」は、記載の成分がその意図される様式で機能することを可能にする関係にある、並置を指す。1つ又は複数のコード配列と「作動可能に連結された」制御配列とは、1つ又は複数のコード配列の発現が制御配列と適合する条件下で達成されるように連結される。「作動可能に連結された」配列は、目的の遺伝子と連続する発現制御配列、並びに目的の遺伝子を制御するためにトランスで又は間隔を置いて作用する発現制御配列の両方を含む。本明細書で使用される用語「発現制御配列」は、それらが連結されるコード配列の発現及びプロセッシングを達成するのに必要なポリヌクレオチド配列を指す。発現制御配列は、適切な転写開始、終結、プロモータ及びエンハンサー配列；スプライシング及びポリアデニル化シグナルなどの効率的RNAプロセッシングシグナル；細胞質mRNAを安定化させる配列；翻訳効率を高める配列（すなわち、コザック（Kozak）共通配列）；タンパク質安定性を高める配列；並びに必要に応じてタンパク質分泌を増大する配列を含む。こうした制御配列の性質は、宿主生物に応じて異なる。例えば、原核生物の場合、そうした制御配列は、一般に、プロモータ、リボソーム結合部位、及び転写終結配列を含むが、真核生物の場合、典型的に、そうした制御配列は、プロモータと転写終結配列とを含む。用語「制御配列」は、存在が発現及びプロセッシングに不可欠な成分を含むことが意図され、存在が有利な別の成分、例えばリーダ配列及び融合パートナー配列を含んでもよい。

【0123】

患者：本明細書で使用されるとき、用語「患者」は、提供される組成物が例えば実験、診断、予防、美容、及び／又は治療目的のために投与されるか、又は投与され得る任意の生物を指す。典型的な患者としては、動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ、非ヒト霊長類、及び／又はヒトなどの哺乳動物）が挙げられる。一部の実施形態では、患者はヒトである。一部の実施形態では、患者は、1つ若しくは複数の疾患又は病状に罹患しているか、又は罹患しやすい。一部の実施形態では、患者は、疾患又は病状の1つ若しくは複数の症状を呈示する。一部の実施形態では、患者は、1つ若しくは複数の疾患又は病状を有すると診断されている。一部の実施形態では、疾患又は病状は、癌、又は1つ若しくは複数の腫瘍の存在であるか、又はそれを含む。一部の実施形態では、患者は、疾患、障害若しくは病状を診断及び／又は治療するために特定の療法を受けているか又は受けたことがある。

【0124】

ペプチド：本明細書で使用されるとき、用語「ペプチド」は、典型的には、相対的に短い、例えば、約100アミノ酸未満、約50アミノ酸未満、20アミノ酸未満、又は10アミノ酸未満の長さを有するペプチドを指す。

【0125】

薬学的に許容される：本明細書で使用される用語「薬学的に許容される」は、健全な医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題若しくは合併症を起こすことなく、ヒト及び動物の組織と接触させる使用に好適であり、妥当な受益度／危険度比に相応する物質を指す。

【0126】

ポリペプチド：本明細書で使用されるとき、「ポリペプチド」は、一般的に、ペプチド結合によって互いに結合された少なくとも2つのアミノ酸の鎖である。一部の実施形態で

10

20

30

40

50

は、ポリペプチドは、各々が少なくとも1つのペプチド結合によって互いに結合された少なくとも3～5のアミノ酸を含んでもよい。当業者であれば、ポリペプチドが、ときとして、それでもなお任意選択で、ポリペプチド鎖に組み込まれ得る「非天然」アミノ酸又は他の実体を含むことが理解されるであろう。

【0127】

プロモータ：本明細書で使用されるとき、「プロモータ」は、ポリヌクレオチド配列の特定の転写を開始する上で必要である、細胞の合成装置又は導入された合成装置によって認識されるDNA配列である。「構成性」プロモータは、遺伝子産物をコードするか、又はそれを規定するポリヌクレオチドと作動可能に連結されると、細胞のほとんど若しくは全ての生理的条件下で、細胞中で遺伝子産物を産生させるヌクレオチド配列である。「誘導性」プロモータは、遺伝子産物をコードするか、又はそれを規定するポリヌクレオチドと作動可能に連結されると、実質的に、細胞中にプロモータ特異的誘導物質が存在するときに限って、細胞中で遺伝子産物を産生させるヌクレオチド配列である。

【0128】

タンパク質：本明細書で使用されるとき、用語「タンパク質」は、ポリペプチド（すなわち、ペプチド結合によって互いに結合された少なくとも2つのアミノ酸の鎖）を指す。タンパク質は、アミノ酸以外の部分を含んでもよく（例えば、糖タンパク質、プロテオグリカンなどであってもよく）、及び／又は別の方法でプロセッシング若しくは修飾されていてもよい。当業者であれば、「タンパク質」が、細胞によって産生される通りの完全なポリペプチド鎖（シグナル配列を含む若しくは含まない）であっても、又はその一部分であってもよいことを理解するであろう。当業者であれば、タンパク質が、ときとして、例えば1つ若しくは複数のジスルフィド結合により連結されているか、又は他の手段で結合された2つ以上のポリペプチド鎖を含み得ることを理解するであろう。ポリペプチドは、L-アミノ酸、D-アミノ酸、又はその両方を含んでもよく、当技術分野で公知の多様なアミノ酸修飾又は類似体のいずれを含んでもよい。有用な修飾として、例えば、末端アセチル化、アミド化、メチル化などが挙げられる。一部の実施形態では、タンパク質は、天然アミノ酸、非天然アミノ酸、合成アミノ酸、及びそれらの組合せを含んでもよい。

【0129】

参照：本明細書で使用されるとき、「参照」は、比較が行われる標準又は対照を表す。例えば、一部の実施形態では、対象の薬剤、動物、個体、集団、サンプル、配列若しくは値を参照又は対照薬剤、動物、個体、集団、サンプル、配列若しくは値と比較する。一部の実施形態では、参照又は対照は、対象の試験若しくは決定と実質的に同時に、試験及び／若しくは決定される。一部の実施形態では、参照又は対照は、任意選択で有形的表現媒体に組み入れられた履歴的参照又は対照である。典型的に、当業者は、参照又は対照が評価対象のものと同等の条件若しくは状況下で決定又は特性決定されることを理解するであろう。当業者であれば、考えられる特定の参照又は対照への信頼性、及び／若しくはそれとの比較を正当化する上で十分な類似性がいつ存在するかを認識するであろう。

【0130】

固形腫瘍：本明細書で使用されるとき、用語「固形腫瘍」は、通常、嚢胞又は液体領域を含まない異常な組織塊を指す。固形腫瘍は、良性又は悪性のいずれであってもよい。様々なタイプの固形腫瘍がそれらを形成する細胞型の名を取って命名されている。固形腫瘍の例としては、肉腫、癌腫、リンパ腫、中皮腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫などがある。

【0131】

癌の病期：本明細書で使用されるとき、用語「癌の病期」は、癌の進行レベルの定性的又は定量的評価を指す。癌の病期を決定するために用いられる基準としては、限定されないが、腫瘍のサイズ及び転移の範囲（例えば、局在化若しくは遠位）が挙げられる。

【0132】

対象：「対象」とは、哺乳動物（例えば、ヒト、一部の実施形態では、出生前のヒト形態を含む）を意味する。一部の実施形態では、対象は、関連疾患、障害又は病状に罹患している。一部の実施形態では、対象は、疾患、障害又は病状に罹患しやすい。一部の実施

形態では、対象は、疾患、障害又は病状の1つ又は複数の症状若しくは特徴を呈示する。一部の実施形態では、対象は、疾患、障害又は病状のいずれの症状若しくは特徴も呈示しない。一部の実施形態では、対象は、疾患、障害又は病状の危険性に対する感受性に特有の1つ又は複数の特徴を有する者である。一部の実施形態では、対象は、患者である。一部の実施形態では、対象は、診断及び／又は療法が投与される、及び／又は投与された個体である。

【0133】

に罹患している：疾患、障害又は病状（例えば、癌）に「罹患している」個体は、疾患、障害又は病状を有すると診断されているか、及び／又はその1つ若しくは複数の症状を呈示する。

【0134】

症状が軽減される：本発明によれば、特定の疾患、障害又は病状の1つ若しくは複数の症状が程度（例えば、強度、重症度など）又は頻度において低減したとき、「症状が軽減される」。明瞭化のために、特定の症状の発症が遅れることも、その症状の頻度の軽減の一形態とみなされる。本発明を、症状が排除される場合のみに限定することは意図されない。本発明は、特に、1つ若しくは複数の症状が、完全に排除されていなくても、軽減される（並びにそれによって対象の病状が「改善される」）治療を考慮する。

【0135】

T細胞受容体：本明細書で使用されるとき、「T細胞受容体」又は「TCR」は、T細胞の表面に存在する抗原認識分子を指す。正常T細胞の発生中に、4つのTCR遺伝子、 α 、 β 、 γ 、及び δ の各々は再編成して、極めて多様なTCRタンパク質をもたらすことができる。

【0136】

治療薬：本明細書で使用されるとき、フレーズ「治療薬」は、概して、生物に投与されると、所望の薬理学的効果を誘発する任意の薬剤を指す。一部の実施形態では、薬剤は、適切な集団全体に統計的に有意な効果を示す場合、治療薬であるとみなされる。一部の実施形態では、適切な集団は、モデル生物の集団であってよい。一部の実施形態では、適切な集団は、特定の年齢群、性別、遺伝的背景、既往歴などの様々な基準によって定義してもよい。一部の実施形態では、治療薬は、疾患、障害及び／又は病状の1つ若しくは複数の症状又は特徴の発症の緩和、改善、軽減、阻害、予防、遅延、その重症度の軽減、及び／又はその発生率の低減のために使用することができる物質である。一部の実施形態では、「治療薬」は、ヒトへの投与のために市販が可能になる前に、政府機関によって承認されているか、又は承認を必要とする薬剤である。一部の実施形態では、「治療薬」は、ヒトへの投与のために処方箋を必要とする薬剤である。

【0137】

治療有効量：本明細書で使用されるとき、用語「治療有効量」は、治療薬投与レジメンに従って、疾患、障害及び／又は病状に罹患している、又は罹患しやすい集団に投与されるとき、その疾患、障害及び／又は病状を治療する上で十分な量を意味する。一部の実施形態では、治療有効量は、疾患、障害及び／又は病状の1つ若しくは複数の症状の発生率及び／又は重症度を軽減し、その1つ若しくは複数の特徴を安定化させ、並びに／或いはその発症を遅延させる量である。当業者であれば、用語「治療有効量」が、実際には、特定の個体において治療の成功の達成を要求しないことを認識するであろう。そうではなく、治療有効量は、そうした治療を必要とする患者に投与されるとき、有意な数の対象において特定の所望の薬理学的応答をもたらす量であってよい。例えば、一部の実施形態では、「治療有効量」は、集中療法に関連して、それを必要とする個体に投与されると、前記個体に起こる癌の支持プロセスを遮断、安定化、減衰、又は逆転するか、或いは前記個体における癌の支持プロセスを増強又は増加する量を指す。癌治療に関連して、「治療有効量」は、癌と診断された個体に投与されると、個体における癌のさらなる発生を予防、安定化、阻害、又は軽減する量である。本明細書に記載される組成物の特に好ましい「治療有効量」は、膵臓癌などの悪性腫瘍の発生を逆転させる（治療的療法の場合）か、又は悪

10

20

30

40

50

性腫瘍の寛解を達成若しくは持続させるのを助ける。個体における癌を治療するために個体に投与される治療有効量は、寛解を促進する、又は転移を阻害するために投与される治療有効量と同じでも異なってもよい。ほとんどの癌治療と同様に、本明細書に記載される治療方法は、癌の「治療」として解釈される、それに制限される、或いは限定されるべきではなく；むしろ、これらの治療方法は、癌を「治療する」、すなわち癌を有する個体の健康に望ましい若しくは有益な変化をもたらすことを目的とする記載の組成物の使用に関する。こうした利益は、腫瘍学の分野の熟練した医療供給者によって認識されており、そのようなものとして、限定されないが、患者の病状の安定化、腫瘍サイズの減少（腫瘍退縮）、生活機能の改善（例えば、癌組織若しくは器官の機能改善）、それ以上の転移の減少若しくは阻害、日和見感染の減少、生存率の増加、痛みの軽減、運動機能の改善、認知機能の改善、エネルギーの感覚改善（活力、不快感の軽減）、良好な状態の感覚改善、正常な食欲の回復、健全な体重増加の回復、並びにこれらの組合せが挙げられる。さらに、個体の特定の腫瘍の退縮（例えば、本明細書に記載の治療の結果として）は、膵臓腺癌などの腫瘍の部位から癌細胞のサンプルを採取し（例えば、治療過程を通して）、代謝及びシグナル伝達マーカのレベルについて癌細胞をテストして、分子レベルで、より低悪性の表現型への癌細胞の退縮を確認するために癌細胞の状態をモニターすることによって評価してもよい。例えば、本発明の方法を使用することにより誘導される腫瘍退縮は、1つ又は複数の血管新生促進マーカの減少、抗血管新生マーカの増加、癌と診断された個体において異常活性を呈示する代謝経路、細胞間シグナル伝達経路、又は細胞内シグナル伝達経路の正常化（すなわち、癌に罹患していない正常な個体に見出される状態に向かう改変）を見出すことによって示される。当業者であれば、実施形態によっては、治療有効量を単回用量に製剤化、及び／又は投与してもよいことを認識するであろう。一部の実施形態では、例えば、投与レジメンの一環として、治療有効量を複数回の用量に製剤化、及び／又は投与してもよい。

【0138】

形質転換：本明細書で使用されるとき、「形質転換」は、外性DNA配列を宿主細胞に導入するあらゆる工程を指す。形質転換は、当技術分野で公知の様々な方法を用いて天然又は人工的条件下で行ってよい。形質転換に、外来核酸配列を原核又は真核宿主細胞に挿入する任意の公知の方法を利用してもよい。一部の実施形態では特定の形質転換法は、形質転換しようとする宿主細胞に基づいて選択され、限定されないが、ウイルス感染、エレクトロポレーション、交配、リポフェクションを挙げることができる。一部の実施形態では「形質転換」細胞は、挿入されたDNAが、自律的複製プラスミドとして又は宿主染色体の一部としてのいずれかで複製可能であるという点で安定して形質転換されている。一部の実施形態では、形質転換細胞は、限定的な期間にわたって、導入された核酸を一過性発現する。

【0139】

治療：本明細書で使用されるとき、用語「治療」（さらに「治療する」又は「治療すること」）は、特定の疾患、障害及び／又は病状（例えば、癌）の1つ若しくは複数の症状、特徴、及び／又は原因を部分的若しくは完全に緩和、改善、軽減、阻害する、その発症を遅延させる、その重症度を軽減する、及び／又はその発生率を低減する物質のあらゆる投与を指す。こうした治療は、関連疾患、障害及び／若しくは病状の徴候を示していない対象、並びに／又は疾患、障害及び／若しくは病状の早期徴候のみを呈示している対象に対するものであり得る。代わりに又は加えて、こうした治療は、関連疾患、障害及び／若しくは病状の1つ又は複数の確定された徴候を示す患者に対するものでもあり得る。一部の実施形態では、治療は、関連疾患、障害及び／若しくは病状に罹患していると診断された対象に対するものであり得る。一部の実施形態では、治療は、関連疾患、障害及び／若しくは病状の発生の危険性増加と統計的に相関する1つ又は複数の感受性因子を有することがわかっている対象に対するものであり得る。

【0140】

腫瘍浸潤リンパ球：本明細書で使用されるとき、用語「腫瘍浸潤リンパ球」は、癌（黒

10

20

30

40

50

色腫など)に罹患した対象の白血球で、血流を出て、腫瘍に移動したものを指す。一部の実施形態では、腫瘍浸潤リンパ球は、腫瘍特異性を有する。

【0141】

ベクター：本明細書で使用されるとき、「ベクター」は、それが結合する別の核酸を輸送することができる核酸分子を指す。一部の実施形態では、ベクターは、それらが、真核及び／又は原核細胞などの宿主細胞中で、連結される核酸の染色体外複製及び／又は発現が可能である。作動可能に連結された遺伝子の発現を指令することができるベクターは、本明細書において「発現ベクター」と呼ばれる。

【0142】

詳細な説明

中でも、本発明は、癌の治療のために有用な方法及び組成物を提供する。特に、本開示は、細胞治療薬、例えば、組み込まれた遺伝子、例えば、目的のヌクレオチド配列（例えば、そうしたヌクレオチド配列を含む構成性発現構築物及び／又は誘導性発現構築物）で遺伝子改変された免疫細胞を提供する。一部の実施形態では、目的のヌクレオチド配列の発現は、本明細書に記載される通り、そうした目的のヌクレオチド配列に作動可能に連結された発現プロモータ配列の適切な選択、構築及び／又は設計によって構成性若しくは誘導性となるように設計することができる。構成性発現構築物の場合、構築物中の遺伝子は、構成的に発現される。誘導性発現構築物の場合、抗原結合受容体をコードする核酸及び誘導性発現構築物で、細胞治療薬を遺伝子改変することができる。標的抗原と結合すると、細胞治療薬の抗原結合受容体は、例えば、図1に示されるように、誘導性発現構築物に含まれる遺伝子の発現を誘導する。いくつかの実施形態では、こうした遺伝子の発現は、例えば、1つ又は複数の細胞治療薬による癌の治療を促進及び／又は改善する。本発明はまた、特に、例えば、遺伝子療法のための、このような遺伝子によりコードされるタンパク質（例えば、そうした遺伝子産物の可溶性形態、例えば、そうしたタンパク質を含む、投与のための医薬組成物）、並びにそのようなタンパク質をコードする核酸を含むタンパク質治療薬を開示する。

【0143】

構成性発現構築物

いくつかの実施形態では、本開示は、構成性発現構築物を含む。一部の実施形態では、構成性発現構築物は、目的のヌクレオチド配列、例えば、本明細書に記載の遺伝子に作動可能に連結した少なくとも1つのプロモータを含む核酸配列を含む。構成性発現構築物は、転写開始及び翻訳開始及び終結コドンなどの調節配列を含み得る。一部の実施形態では、こうした調節配列は、必要に応じて、非誘導性発現構築物を導入しようとする細胞型に特異的である。構成性発現構築物は、目的のヌクレオチド配列に作動可能に連結したネイティブ若しくは非ネイティブプロモータを含み得る。好ましくは、プロモータは、免疫細胞において機能性である。例示的プロモータとして、例えば、CMV、EF1F、VAV、TCRVbeta、MSCV、及びPGKプロモータが挙げられる。ヌクレオチド配列とプロモータとの作動可能な連結は、当業者の技術の範囲内である。一部の実施形態では、構成性発現構築物は、本明細書に記載の組換え発現ベクターであるか、又はそれを含む。

【0144】

誘導性発現構築物及び誘導性発現

誘導性発現の場合、本開示の細胞治療薬は、(i)細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、及び細胞内（又は細胞質）ドメインを含む、1つ若しくは複数1つ若しくは複数の抗原結合受容体、並びに(ii)誘導性発現構築物を含み得る。

【0145】

抗原結合受容体

抗原結合受容体の細胞外ドメインは、標的特異的抗原結合ドメインを含む。抗原結合受容体の細胞内ドメイン（又は細胞質ドメイン）は、シグナル伝達ドメインを含む。シグナル伝達ドメインは、アミノ酸配列を含み、これは、抗原結合ドメインと標的抗原とが結合すると、細胞内シグナル伝達経路を開始、及び／又は媒介し、この経路は、中でも、誘導

10

20

30

40

50

性遺伝子が発現されるように、本明細書に記載の誘導性発現構築物を活性化することができる。一部の実施形態では、シグナル伝達ドメインは、1つ若しくは複数の免疫細胞エフェクター機能（例えば、ネイティブ免疫細胞エフェクター機能）を活性化する1つ又は複数のシグナル伝達領域（例えば、共刺激シグナル伝達領域）をさらに含む。一部の実施形態では、シグナル伝達ドメインは、T細胞活性化、増殖、生存、又は他のT細胞機能を活性化するが、細胞傷害活性は誘導しない。一部の実施形態では、抗原結合受容体は、キメラ抗原受容体（CAR）の全部又は一部を含む。こうしたCARは、当技術分野で公知である（例えば、Gillet et al., Immunol. Rev. 263:68-89 (2015); Stauss et al., Curr. Opin. Pharmacol. 24:113-118 (2015) を参照）。

10

【0146】

抗原結合ドメイン

抗原結合ドメインは、標的抗原、例えば、本明細書に記載の腫瘍抗原に特異的に結合する任意のポリペプチドであるか、又はそれを含み得る。例えば、一部の実施形態では、抗原結合ドメインとして、本明細書に記載される抗体又は抗原結合断片（例えば、Fabフラグメント、Fab'フラグメント、F(ab')₂フラグメント、scFvフラグメント、Fvフラグメント、dsFvダイアボディ、dAbフラグメント、Fd'フラグメント、Fdフラグメント、単離された相補性決定領域（CDR）、カメロイド（cameloid）抗体、マスクされた抗体（例えば、Probody（登録商標））、単鎖若しくはタンデムダイアボディ（TandAb（登録商標））、VHH、Anticalin（登録商標）、単ドメイン抗体（例えば、Nanobody（登録商標））、アンキリン反復タンパク質若しくはDARPIN（登録商標）、Avimer（登録商標）、Adnectin（登録商標）、Affilin（登録商標）、Affibody（登録商標）、Fynomer（登録商標）、又はCentyrin（登録商標））が挙げられる。一部の実施形態では、抗原結合ドメインは、T細胞受容体（TCR）若しくはその抗原結合部分であるか、又はそれを含む。一部の実施形態では、抗原結合ドメインは、pH感受性ドメインである（例えば、Schroter et al., MAbs 7:138-51 (2015) 参照）。

20

【0147】

抗原結合ドメインは、例えば、標的細胞の表面上又はその近傍に存在する標的抗原のタイプ及び数に基づいて選択することができる。例えば、抗原結合ドメインは、特定の病態と関連する標的細胞上の細胞表面マーカーとして作用する抗原を認識するように、選択することができる。一部の実施形態では、抗原結合ドメインは、腫瘍細胞上の抗原に特異的に結合するように選択される。腫瘍抗原は、腫瘍細胞によって産生されるタンパク質であり、一部の実施形態では、免疫応答、特にT細胞媒介性免疫応答を誘発するタンパク質である。抗原結合ドメインの選択は、例えば、治療しようとする癌の具体的なタイプに左右され得る。

30

【0148】

膜貫通ドメイン

概して、「膜貫通ドメイン」は、本明細書で使用されるとき、膜中に存在する属性を有する（例えば、細胞膜の一部分又は全部にわたる）ドメインを指す。認識されるように、膜貫通ドメイン中の全てのアミノ酸が膜中に存在する必要はない。例えば、一部の実施形態において、膜貫通ドメインは、タンパク質の指定区間又は部分が実質的に膜中に位置することを特徴とする。当技術分野で公知のように、タンパク質細胞下局在化（例えば、膜貫通局在化）を予測するための様々なアルゴリズムを用いてアミノ酸又は核酸配列を分析することができる。こうしたプログラムとして、中でも、psort（PSORT.org）、Prositate（prosite.expasy.org）がある。

40

【0149】

本明細書に記載の抗原結合受容体中に含まれる膜貫通ドメインのタイプは、特定のタイプに限定されない。一部の実施形態では、天然状態で抗原結合ドメイン及び／又は細胞内

50

ドメインと結合している膜貫通ドメインが選択される。一部の実施形態では、膜貫通ドメインは、例えば、こうしたドメインが同じ若しくは異なる表面の膜タンパク質の膜貫通ドメインと結合するのを回避して、受容体複合体の他のメンバーとの相互作用を最小限にするために、1つ又は複数のアミノ酸の修飾（例えば、欠失、挿入、及び／又は置換）を含む。

【0150】

膜貫通ドメインは、天然又は合成供給源のいずれから得ることもできる。供給源が天然の場合、ドメインは、任意の膜結合又は膜貫通タンパク質から得ることができる。例示的な膜貫通領域は、T細胞受容体の α 、 β 若しくは ζ 鎖、CD28、CD3 ϵ 、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD27、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、TNFSFR25、又はCD154から得ることができる（例えば、その少なくとも1つの膜貫通領域を含み得る）。或いは、膜貫通ドメインは、合成であってよい（例えば、主として疎水性残基、例えば、ロイシン及びバリンなどを含み得る）。一部の実施形態では、フェニルアラニン、トリプトファン及びバリンのトリプレットが合成膜貫通ドメインの各末端に含まれる。一部の実施形態では、膜貫通ドメインは、細胞質ドメインに直接連結される。一部の実施形態では、短いオリゴ又はポリペプチドリンカー（例えば、2～10アミノ酸長）が膜貫通ドメインと細胞内ドメインとの間に結合を形成し得る。一部の実施形態では、リンカーは、グリシン-セリンダブレットである。

【0151】

細胞質ドメイン

細胞内ドメイン（又は細胞質ドメイン）は、シグナル伝達ドメインを含み、これは、標的抗原が抗原結合ドメインと結合すると、細胞内シグナル伝達経路を開始及び／又は媒介し、この経路が本明細書に記載の誘導性発現構築物の発現を誘導する。

【0152】

免疫細胞と抗原が結合すると、シグナルを伝達することができる細胞内シグナル伝達ドメインは、公知であり、そのいずれも本発明で使用するすることができる。例えば、T細胞受容体（TCR）の細胞質配列は、TCRが抗原と結合した後に、シグナル伝達を開始することがわかっている（例えば、Brownlie et al., Nature Rev. Immunol. 13: 257-269 (2013)）。一部の実施形態では、シグナル伝達ドメインは、免疫受容体チロシンによる活性化モチーフ（ITAM）を含む。ITAMを含む細胞質シグナル伝達配列の例としては、TCR ζ 、FcR γ 、FcR β 、CD3 ζ 、CD3 γ 、CD3 δ 、CD3 ϵ 、CD5、CD22、CD79a、CD79b、及びCD66d由来のものが挙げられる（例えば、Love et al., Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2: a002485 (2010); Smith-Garvin et al., Annu. Rev. Immunol. 27: 591-619 (2009)を参照）。

【0153】

一部の実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、T細胞（例えば、CD8⁺T細胞）による殺傷を引き起こすシグナルを伝達する配列を含まない。例えば、TCR細胞質配列は、いくつかのシグナル伝達経路を活性化し、そのいくつかは殺傷を引き起こすことがわかっている（例えば、Smith-Garvin et al., Annu. Rev. Immunol. 27: 591-619 (2009)を参照）。一部の実施形態では、細胞内ドメインは、誘導性発現構築物の発現を媒介するが、殺傷の誘導は媒介しないシグナル伝達をもたらすシグナル伝達ドメインを含む（例えば、図6に例示する通り）。例えば、細胞質ドメインは、PDGF受容体の細胞質部分を含むことができ、抗原結合ドメインが抗原と結合すると、誘導性発現構築物のプロモータを誘発する細胞内シグナルをもたらすことができる。当業者は、当技術分野の知識に基づいて、誘導性発現構築物内に含有させる細胞内ドメイン及びコグネイトプロモータを選択することができる。

【0154】

T C Rのみを介して生成されるシグナルは、T細胞の完全な活性化のためには不十分であり、二次又は共刺激シグナルも必要であることがわかっている。従って、一部の実施形態では、シグナル伝達ドメインは、1つ又は複数の免疫細胞エフェクター機能（例えば、本明細書に記載のネイティブ免疫細胞エフェクター機能）を活性化する1つ又は複数の別のシグナル伝達領域（例えば、共刺激シグナル伝達領域）をさらに含む。一部の実施形態では、こうした共刺激シグナル伝達領域の一部分は、その部分がエフェクター機能シグナルを伝達する限り、使用することができる。一部の実施形態では、本明細書に記載の細胞質ドメインは、T細胞補助受容体の1つ又は複数の細胞質配列（又はその断片）を含む。こうしたT細胞補助受容体の非限定的な例としては、C D 2 7、C D 2 8、4-1 B B（C D 1 3 7）、O X 4 0、C D 3 0、C D 4 0、P D-1、I C O S、リンパ球結合抗原 1（L F A-1）、M Y D 8 8、C D 2、C D 7、L I G H T、N K G 2 C、B 7-H 3、及びC D 8 3と特異的に結合するリガンドが挙げられる。

【0155】

一部の実施形態では、2つ以上のシグナル伝達ドメインは、ランダム若しくは指定の順序で互いに連結される。任意選択で、短いオリゴー又はポリペプチドリンカー（例えば、2〜10アミノ酸長）は連結を形成し得る。一部の実施形態では、こうしたリンカーは、グリシン-セリンダブレットである。

【0156】

例示的な抗原結合受容体

一部の実施形態では、膜貫通及び／又は細胞質ドメインは、受容体チロシンキナーゼ（R T K）から得られる。R T Kは、細胞型及び細胞表面からのシグナル統合に応じて、様々な生理的応答をトリガーするシグナルを伝達する細胞表面受容体の大型且つ多様なファミリーである。シグナル伝達のための下流成分は、種々の細胞型間で共有されているため、多くのR T KがT細胞中にシグナルを伝達するのに好適である（Schlessinger, J. 2000. Cell Signaling by Receptor Review Tyrosine Kinases Cell 103, 211-225）。以下に挙げる例は、P D G F受容体に関する。これらの受容体は、例示的であり、他の受容体ペア、例えば、S C F-Rとc-k i t、並びに他のヘテロ二量体及びホモ二量体受容体を使用することもできる。

【0157】

R T Kは、受容体がリガンドの結合にตอบสนองしてシグナル伝達する様式に基づいてサブファミリーに分けられる。一例は、2つのP D G F受容体（P D G F R-アルファ（ α ）及びP D G F R-ベータ（ β ））、C S F 1 R、K I T、R K 2及びF L T 3を含むP D G F Rファミリーである（I I I型R T K）。これらの受容体は、リガンド（P D G Fファミリーのメンバーであるリガンド）の結合によって誘導される二量体化の際に、シグナルを伝達する。これらの受容体は、ホモ二量体（ $\alpha\alpha$ 及び $\beta\beta$ ）として、及びヘテロ二量体（ $\alpha\beta$ ）としてシグナルを伝達することができる（Wu E, Palmer N, Tian Z, Moseman AP, Galdzicki M, et al. (2008) Comprehensive Dissection of PDGF-PDGFR Signaling Pathways in PDGFR Genetically Defined Cells. PLoS ONE 3:e3794. doi:10.1371/journal.pone.0003794）。P D G F R及びいくつかの他のT Y P E I I I R T Kは、一部のT細胞腫瘍及び他の血液系腫瘍において調節異常を起こすが、これは、細胞傷害活性をトリガーすることなく、これらが増殖及び生存のシグナルを伝達する可能性を示す（Wadleigh M, DeAngelo DJ, Griffin JD, Stone RM. 2005. After chronic myelogenous leukemia: tyrosine kinase inhibitors in other hematologic malignancies. Blood. 105, 22-30; Blood. 2010 Jan 7; 115 (1): 51-60; Yang, J. et al. Platelet-derived growth factor mediate

10

20

30

40

50

s survival of leukemic large granular lymphocytes via an autocrine regulatory pathway. doi:10.1182/blood-2009-06-223719)。重要なことに、PDGFRの突然変異により、受容体を自律的様式で、すなわちリガンドの結合により誘導される二量体化とは独立にシグナル伝達させることができる。この自律的シグナル伝達は、タンパク質配列の突然変異によって引き起こされ、これは、PDGFRの膜貫通(TM)及び細胞質ドメインのみを必要とすることが明らかにされている。このように、PDGFR受容体は、CAR-Tシグナル伝達ドメインを設計する上で有用なRTKの一例である。

【0158】

一部の実施形態では、PDGFR α 並びに／又はPDGFR β 受容体のTM及び／若しくは細胞質ドメインは、シグナル伝達ドメインとして使用することができる。一実施形態では、PDGFR、例えば、PDGFR β のTM及び細胞質ドメインをコードするヌクレオチド配列とフレーム内でクローン化されたCD19（例えば、抗体FMC63から得られ得るものなど）に対するscFvをコードするヌクレオチド配列で、T細胞をトランスフェクトするが、その際、成分間に好適なリンカー配列が挿入される。得られたCAR-T細胞は、抗原結合ドメインとして抗CD19scFvを発現し、細胞（例えば、正常B細胞又は悪性B細胞）上のCD19の認識は、CAR-T細胞の活性化及び増殖を誘導して、細胞生存を支持するが、細胞傷害性は誘導しない。PDGFR β シグナル伝達のこれらの性質は、PDGFR β が調節異常となるT細胞腫瘍及び他の血液系腫瘍、例えば、慢性骨髄性白血病(CML)及びT細胞白血病においてわかっている。抗原結合ドメイン(scFv)への抗原の結合は、PDGFR二量体化を誘発する。一部の実施形態では、scFvは、PDGFR二量体化を特異的に誘導する能力について評価され、且つ既知のシグナル伝達アッセイ及び機能性アッセイにより決定することができる。

【0159】

一部の実施形態では、CAR-T細胞活性化及び増殖の結果は、特定のプロモータ、例えば、本明細書に記載のプロモータ、例えば、CD69プロモータ、CD25プロモータ、TNFプロモータ、VLA1プロモータ、LFA1プロモータ、及び本明細書に記載されるその他多数（例えば、実施例9を参照）の刺激であり、これにより、本明細書に記載の誘導性発現構築物の発現が起こり得る。一部の実施形態では、抗原（例えば、CD19）が第1抗原結合受容体（例えば、抗原結合ドメインとしての抗CD19scFv、並びにPDGFRの膜貫通及び／又は細胞質ドメインを含む）と結合すると、第2抗原結合受容体をコードする誘導性発現構築物が発現するように誘導される。この第2の誘導された抗原結合受容体は、目的の腫瘍抗原に結合することができ、本明細書に記載の標準CAR-Tシグナル伝達ドメイン、例えば、CD3／CD28若しくはCD3／4-1BB又はCD3／CD28／4-1BBを含み得る。従って、こうした例示的なCAR-T細胞は、次の2つの活性を有する：まず、第1結合受容体（抗原結合ドメインとしての抗CD19scFv、並びにPDGFRの膜貫通及び／又は細胞質ドメインを含む）を介したシグナル伝達により誘導されるようなT細胞活性化、増殖及び生存であり；もう1つは、標準T細胞活性化、増殖、生存及び抗腫瘍細胞傷害活性であり、この場合、腫瘍細胞は、誘導された抗原結合受容体の標的によって同定される。

【0160】

別の実施形態では、PDGFR β TM及び細胞質ドメインの代わりにPDGFR α TM及び細胞質ドメインが使用される。また別の実施形態では、PDGFR α TM及び／又は細胞質ドメインと連結した抗CD19scFv、並びにPDGFR β TM及び／又は細胞質ドメインと連結した抗CD19scFvをコードする核酸配列がT細胞に発現され、これにより、T細胞は、PDGFR α 及びPDGFR β TM及び細胞質ドメインの両方から構成されるヘテロ二量体CAR構築物を発現する。抗原（例えば、CD19）に応答するCAR媒介性シグナル伝達及びT細胞機能の実証分析を用いて、PDGFR α 及びPDGFR β を代表する適切なPDGFR TM及び細胞質ドメイン（例えば、抗原陽性細胞上

10

20

30

40

50

にディスプレイされるような、抗原に応答してT細胞増殖及び生存を誘導するが、細胞傷害活性を誘導しないドメイン)を同定することができる。

【0161】

別の実施形態では、例えば、抗原陽性細胞上にディスプレイされるような、抗原に応答して細胞傷害活性を誘導せず、T細胞活性化、増殖及び生存を誘導するために、PDGFR α 及び／又はPDGFR β の細胞質ドメインを突然変異誘発させて、下流シグナル伝達の1つ若しくは複数の成分を増強又は低減する。突然変異誘発及び後の分析のための技術は、当業者に周知であり、容易に認識されるであろう。別の実施形態では、特定のプロモータ、例えば、本明細書に記載のプロモータ、例えば、CD69プロモータ、CD25プロモータ、及び／又は実施例9に記載されるプロモータの誘導を最適化するために、PDGFR α 及び／又はPDGFR β の細胞質ドメインを突然変異誘発して、下流シグナル伝達の1つ若しくは複数の成分を増強又は低減する。

【0162】

別の実施形態では、T細胞は、(i)第1抗原結合受容体(例えば、抗原結合ドメインとしてのscFv、並びにPDGFRの膜貫通及び／又は細胞質ドメインを含む)を発現し、ここで、scFvは、腫瘍型上に発現された第1腫瘍抗原に向けられ、(ii)第1抗原結合受容体が第1腫瘍抗原と結合すると、T細胞は誘導されて、同じ腫瘍型に発現される第2腫瘍抗原に対するscFvを含む第2抗原結合受容体を発現する。一部の実施形態では、第1抗原結合受容体は、T細胞活性化、増殖及び生存のシグナルを伝達するが、細胞傷害活性はシグナル伝達せず、誘導された抗原結合受容体(すなわち、第2抗原結合受容体)が細胞傷害性をトリガーする。いくつかのこうした実施形態では、T細胞は、「抗原ゲーティング(antigen-gating)」を可能にし、これにより、CAR T細胞の拡大及び持続性を依然として促進しながら、両方の抗原が良好に遭遇したときのみ細胞傷害性が誘導される。このような実施形態は、例えば、単一抗原のエンゲージメント(engagement)が正常細胞(すなわち、非悪性細胞)破壊及びオンターゲット毒性に対して不十分な治療濃度域をもたらす場合に有用となり得る。第1及び第2抗原結合受容体を向かわせることができるこのような「抗原ペア」の例として、限定されないが、CD56及びCD138、CD56及びBCMA、CD138及びBCMA(多発性骨髄腫)、IL-3R(CD123)及びCD33、CD123及びCLEC12A、CD33及びCLEC12A(急性骨髄性白血病)、CD56及びc-KIT(例えば、小細胞肺癌)、CEA及びPSMA、PSCA及びPSMA、CEA及びPSCA(膵臓癌)、CA-IX及びCD70(腎細胞癌)、HER2及びEGFR、Epcam及びc-MET、EGFR及びIGFR(例えば、乳癌の場合)、MUC16及び葉酸受容体 α 、メソテリン及び葉酸受容体 α (例えば、卵巣癌、中皮腫)、並びにその他多数がある。一部の実施形態では、腫瘍微小環境(TME)、例えば、腫瘍随伴マクロファージ(TAM)又は骨髄系由来免疫抑制細胞(MDSC)又は腫瘍随伴線維芽細胞をターゲティングすることを選択してもよい。関連ターゲティング抗原ペアの例として、限定されないが、FAP及びCD45、FAP及びCSFR1、並びにCD45及びCSFR1が挙げられる。

【0163】

別の実施形態では、T細胞は、(i)第1抗原結合受容体(例えば、抗原結合ドメインとしての二重特異性抗体(若しくは部分)、並びにPDGFRの膜貫通及び／又は細胞質ドメインを含む)を発現し、ここで、二重特異性抗体(若しくは部分)は、B細胞抗原(例えば、CD19)及び目的の腫瘍に発現された腫瘍抗原に結合し、(ii)第1抗原結合受容体が第1腫瘍抗原と結合すると、T細胞は誘導されて、同じ腫瘍型に発現される第2腫瘍抗原に対するscFvを含む第2抗原結合受容体を発現する。一部の実施形態では、第1抗原結合受容体は、拡大、持続性及び／又は細胞傷害性を促進するために、CD19認識(拡大及び／又は持続性を促進するため)と「抗原ペア」認識との両方を使用する。「抗原ペア」の例として、限定されないが、CD56及びCD138、CD56及びBCMA、CD138及びBCMA(多発性骨髄腫)、IL-3R(CD123)及びCD

33 (急性骨髄性白血病)、CD56及びc-KIT (例えば、小細胞肺癌)、CEA及びPSMA、PSCA及びPSMA、CEA及びPSCA (膵臓癌)、CA-IX及びCD70 (腎細胞癌)、HER2及びEGFR、Epcam及びc-MET、EGFR及びIGFR (例えば、乳癌の場合)、MUC16及び葉酸受容体 α 、メソテリン及び葉酸受容体 α (例えば、卵巣癌、中皮腫)、並びにその他多数がある。一部の実施形態では、腫瘍微小環境 (TME)、例えば、腫瘍随伴マクロファージ (TAM) 又は骨髄系由来免疫抑制細胞 (MDSC) 又は腫瘍随伴線維芽細胞をターゲティングすることを選択してもよい。関連ターゲティング抗原ペアの例として、限定されないが、FAP及びCD45、FAP及びCSFR1、並びにCD45及びCSFR1が挙げられる。

【0164】

III型RTKファミリーの他の受容体のドメイン、例えば、CSFR1、KIT、RK2及びFLT3を本明細書に記載の抗原結合受容体に含有させることができる。本開示は、III型RTKファミリーに限定されず、他のRTKファミリーのTM及び細胞質ドメイン、並びに受容体、例えば、表皮増殖因子受容体ファミリー、線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) ファミリー、血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR) ファミリー、RET受容体ファミリー、Eph受容体ファミリー、又はジスコイジン (Discoidin) ドメイン受容体 (DDR) ファミリー、並びにRTKファミリーI~XVII内の受容体及びファミリーを含むその他多数に容易に適用される。受容体シグナル伝達をトリガーするために異なるRTKファミリー内で使用される異なる生理的手段を構成するように、本明細書に記載される構築物を修飾することができる。

【0165】

一部の実施形態では、膜貫通及び／又は細胞質ドメインは、JAK/STAT経路の1つ又は複数の成分から得られる。シグナル伝達タンパク質のJAKファミリーは、JAK1、JAK3、JAK3及びTYK2から構成される。JAKタンパク質は、STATタンパク質をリン酸化するために、ホモ二量体化及びヘテロ二量体化する。STATタンパク質は、このようにシグナル伝達を拡大する。STATファミリーは、STAT1~6からなる。STAT5bと呼ばれるSTAT5の調節形態も同定されている。特定の細胞表面受容体は、シグナル伝達の際に、JAK及びSTATのサブセットを使用することがわかっているが、ほぼ全てのJAK/STAT組合せが可能であると考えられる。

【0166】

血液系腫瘍は、細胞増殖及び生存を支持することができる調節異常JAK/STATシグナル伝達カスケードのいくつかの例を提供する。骨髄細胞障害、真性多血症 (PV)、本態性血小板血症 (ET) 及び原発性骨髄線維症 (PMF) は、JAK2シグナル伝達に突然変異を示し、これは、構成性STAT3及び／又はSTAT5活性化を引き起こし得る。突然変異は、偽キナーゼドメインに最も頻繁に出現し、JAKシグナル伝達及びその調節に影響を及ぼす。遺伝子型／表現型の関係は、複雑であり、単一の対立遺伝子型が、一般に、二重対立遺伝子型と異なる転帰を有するような遺伝子量効果を示す (例えば、PVに対するETの発生)。JAK2とJAK1のいずれも、T細胞白血病におけるドライバー遺伝子突然変異として同定されており、多様なT細胞白血病及びリンパ腫にSTATタンパク質の活性化が関与していた。JAK3遺伝子の体細胞突然変異が急性リンパ芽球性及び急性骨髄性白血病、並びに多発性骨髄腫及び非ホジキンリンパ腫に認められる。JAK/STATシグナル伝達を制御する多様な調節及び負のフィードバック経路における発癌性突然変異も記載されている。これらの事例は、悪性突然変異を受けた際の病原体活性化にもかかわらず、JAK/STAT経路により駆動される増殖性T細胞活性化のエビデンスを提供する。

【0167】

多くの受容体がJAK/STAT複合体を介してシグナル伝達することがわかっている。RTKの中でも、IGF-R、FGFR/Erbb受容体、CSFR/cKit、BDNF、EphA4、VEGFR/Flt-1及びHGFR/c-Metは、JAK1及び／又は2並びにSTAT1、3及び5の様々な組合せを優先的に使用する。RTKはまた

10

20

30

40

50

、多くの他のシグナル伝達カスケードも誘導する。ホルモン受容体（GHR、TpoR、EpoR、プロラクチン（Prolactin）-R）も、JAK1及び／又は2（ホモ二量体及びヘテロ二量体）並びにSTAT1、3及び5の様々な組合せを優先的に使用する。TpoRはまた、JAK2／TYK2複合体を介してTYK2でもシグナル伝達することができる）。プロラクチン受容体（Prolactin-Receptor）経路により活性化される主要なシグナル伝達経路は、JAK／STAT経路である。リガンド（プロラクチン）は、結合して、受容体二量体化及びJAK2活性化を誘導する。JAK2は、プロラクチン受容体と構成的に結合する。JAK2は、受容体細胞質ドメインチロシン残基をリン酸化し、STATタンパク質結合及びリン酸化を可能にする。リン酸化STAT5は、受容体から解離し、二量体化し、核酸転位を経て、遺伝子プロモータ活性化をターゲティングする。プロラクチン受容体はまた、ZAP70、Tec、PTK2、Fyn、NF-κB及びMAPKを介してもシグナル伝達する。プロラクチン受容体は、リンパ球中で活性であり、この活性は、活性化中のリンパ球生存に関連している。

【0168】

共通β鎖及び共通γ鎖受容体ファミリーのサイトカイン受容体は、リガンド（すなわち、サイトカイン）の結合時にシグナルを伝達するために、特にJAK／STAT経路を使用する。あらゆる場合において、リガンド結合及び受容体シグナル伝達は、特定のα鎖と共通（β又はγ）鎖との間にヘテロマー複合体の形成を必要とする。共通β鎖ファミリー（IL-3、IL-5、GM-CSF）内で、IL-5Rα／共通β鎖複合体は、JAK1及び2並びにSTAT3及び5を介してシグナル伝達するのに対し、GM-CSFRα／共通β鎖複合体は、JAK1及び2を利用して、STAT1、3、5及び6を介してシグナル伝達する。共通γ鎖ファミリー（IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-13、IL-21）内で、JAK3は、典型的に、JAK1及び／若しくは2並びに／又はTYK2と一緒にエンゲージされている。その結果、STATシグナル伝達は変動する。関連サイトカインTSLPは、IL-7Rα／TSLP-R複合体を介してJAK1及び2、並びにSTAT1、3及び5にシグナル伝達するため、限定的なJAK利用を示す。

【0169】

IL-6受容体ファミリー、IL-10受容体ファミリー及びIL-12受容体ファミリーは全て、類似する特徴を有する。受容体は、多様に共有されるα鎖（例えば、IL-20Rα）、β鎖（例えば、IL-10Rβ）、λ鎖（例えば、IFN-λ-R1）、又は受容体特異的鎖及びgp130補助受容体から構成されるヘテロマー複合体を形成する。このモジュール性により、リガンド／受容体相互作用及びJAK／STATシグナル伝達にかなりの差異が生じる。これら3つのサイトカイン受容体ファミリー内の受容体複合体の全てがJAK1及びJAK2並びにTYK2、又はそれらのサブセットを利用し、ほとんどの場合、STAT1、3及び5は、わずかに例外はあるが、JAK活性のリン酸化標的である。TYK2の利用は、往々にしてSTAT4及び6などの別のSTATタンパク質をエンゲージする。JAK／STAT経路を介してシグナル伝達するGタンパク質結合受容体（例えば、5-HT2A、AGTR-1、様々なケモカイン受容体）内に非常に類似するパターンが認められる。

【0170】

IL-6受容体（IL-6Rα／gp130）は、JAK1、JAK2、及びTYK2を含むJAK複合体をエンゲージする。次に、これらがSTAT1及びSTAT5を介してシグナル伝達する。T細胞では、IL-6受容体シグナル伝達は、細胞増殖、生存、分化及びT調節細胞媒介性抑制からの保護を助ける。レプチン受容体は、主にJAK2並びにSTAT3及びSTAT5を介してシグナル伝達して、増殖及び抗アポトーシスシグナル伝達の両方を誘導する。レプチン受容体は、T細胞に発現され、その細胞型において、これは、T調節活性の低下にも関連する。IL-12受容体（IL-12Rβ1／IL-12β2）は、T細胞に発現され、これは、CD4+及びCD8+T細胞のTh1表現型の確立に重要である。IL-12受容体は、JAK2及びTYK2を活性化する。具体的

10

20

30

40

50

には、IL-12RB1がTYK2と結合し、IL-12RB2がJAK3と結合する。活性化すると、JAK2は、STAT3及びSTAT4のチロシン残基をリン酸化し、これが次に核に転位して、IFN- γ プロモータに結合することによってTh1活性及び分化を駆動する。

【0171】

一部の実施形態では、受容体と結合するJAK/STATのTM及び／又は細胞質ドメインは、本明細書に記載の抗原結合受容体に含まれる。一実施形態では、CD19（例えば、抗体FMC63から得られ得るものなど）に対するscFvは、JAK/STAT結合活性を有するホモ二量体化若しくはヘテロ二量体化受容体のTM及び細胞質ドメインとフレーム内でクローン化され、その際、これらの成分間に好適なリンカー配列が挿入される。得られたCAR-T細胞は、抗CD19scFvを発現し、細胞（例えば、正常B細胞又は悪性B細胞）上のCD19の認識は、CAR-T細胞の活性化及び増殖を誘導して、細胞生存を支持するが、細胞傷害性は誘導しない。JAK/STATシグナル伝達のこれらの特性は、JAK/STATシグナル伝達が調節異常となったT細胞腫瘍をはじめとする血液系腫瘍に認められる。scFvへの抗原の結合は、受容体二量体化を誘導するのに十分なものとなる。関連する実施形態では、scFvは、シグナル伝達アッセイ及び機能性アッセイによりモニターされる通り、受容体二量体化を特異的に誘導するその能力について評価される。

【0172】

一実施形態では、TM及び／又は細胞質ドメインは、IL-12受容体鎖（IL-12R- β 1/IL-12 β 2）から得られる。別の実施形態では、TM及び／又は細胞質ドメインは、IL-6受容体 α 鎖から得られる。別の実施形態では、TM及び／又は細胞質ドメインは、レプチン受容体から得られる。別の実施形態では、TM及び／又は細胞質ドメインは、プロラクチン受容体から得られる。別の実施形態では、TM及び／又は細胞質ドメインは、JAK/STAT経路をエンゲージするGタンパク質結合受容体（例えば、AGTR-1.5-HT2A、PAR、PAR3、PAR4、ブラジキニン（Bradykinin）-RB2、PAFR、 α アドレナリン性受容体、CXCR4、CCR2、CCR5、CCR1）から得られる。別の実施形態では、TM及び／又は細胞質ドメインは、IL-12受容体ファミリー（例えば、IL-23R、IL-27R、しかし、IL-35Rではない）から得られる。別の実施形態では、TM及び／又は細胞質ドメインは、IL-10受容体ファミリーから得られる。別の実施形態では、TM及び／又は細胞質ドメインは、IL-6受容体ファミリー（IL-11R、CNTFR、LIFR、OSMR、GCSFR、IL-31R、CTNFR）から得られる。別の実施形態では、TM及び／又は細胞質ドメインは、 γ 鎖受容体ファミリー（例えば、IL-2R、IL-4R、IL-7R、IL-9R、IL-13R、IL-15R、IL-21R及び関連受容体TSLPR）から得られる。別の実施形態では、TM及び／又は細胞質ドメインは、 β 鎖受容体ファミリー、例えば（IL-3、IL-5R、GM-CSFR）から得られる。別の実施形態では、TM及び／又は細胞質ドメインは、ホモ二量体受容体ファミリー（例えば、GHR、TpoR、EpoR）から得られる。別の実施形態では、TM及び／又は細胞質ドメインは、RTKファミリー（例えば、インスリンR、EGFR/ERbB受容体、PDGF受容体、SCF-R/c-Kit、M-CSFR、FGF受容体1~4、EphA4、TrkB、Tie2、VEGF受容体、Mer、HGFR/c-MET）から得られる。別の実施形態では、TM及び／又は細胞質ドメインは、I/I型インターフェロン受容体から得られる。

【0173】

一部の受容体について、JAK/STAT経路との相互作用をインタクトにしたまま、受容体複合体シグナル伝達の1つ又は複数のシグナル伝達成分を除去するのが望ましい場合もあることが理解される。こうした改変又は突然変異受容体鎖を作製する方法は、十分に理解されており、当業者は容易に入手し得ることが理解される。

【0174】

一部の実施形態では、JAK/STAT経路をエンゲージする受容体のTM及び／又は細胞質ドメインをシグナル伝達ドメインとして使用することができる。一実施形態では、JAK/STAT経路をエンゲージする受容体のTM及び細胞質ドメインをコードするヌクレオチド配列と一緒にフレーム内でクローン化されたCD19（例えば、抗体FMC63から得られ得るものなど）に対するscFvをコードするヌクレオチド配列で、T細胞をトランスフェクトし、任意選択で、好適なリンカー配列が成分間に挿入される。得られたCAR-T細胞は、抗原結合ドメインとして抗CD19 scFvを発現し、細胞（例えば、正常B細胞又は悪性B細胞）上でのCD19の認識は、CAR-T細胞の活性化及び増殖を誘導して、細胞生存を支持するが、細胞傷害性は誘導しない。一部の実施形態では、CAR-T細胞の活性化及び増殖は、特定のプロモータ、例えば、CD69プロモータ、CD25プロモータ、TNFプロモータ、VLA1プロモータ、LFA1プロモータ、及び本明細書に記載のその他多数（例えば、実施例9を参照）の刺激であり、本明細書に記載の誘導性発現構築物の発現をもたらすことができる。一部の実施形態では、抗原（例えば、CD19）が第1抗原結合受容体（例えば、抗原結合ドメインとしての抗CD19 scFv、並びにJAK/STAT経路をエンゲージする受容体の膜貫通及び／又は細胞質ドメインを含む）と結合すると、第2腫瘍抗原をコードする誘導性発現構築物が誘導されて、発現する。この第2の誘導された抗原結合受容体は、目的の腫瘍抗原に結合することができ、本明細書に記載の標準CAR-Tシグナル伝達ドメイン、例えば、CD3/CD28又はCD3/4-1BB又はCD3/CD28/4-1BBを含み得る。従って、こうした例示的なCAR-T細胞は、次の2つの活性を有する：まず、第1抗原結合受容体（抗原結合ドメインとしての抗CD19 scFv、並びにJAK/STAT経路をエンゲージする受容体の膜貫通及び／又は細胞質ドメインを含む）を介したシグナル伝達により誘導されるようなT細胞活性化、増殖及び生存であり；もう1つは、標準T細胞活性化、増殖、生存及び抗腫瘍細胞傷害活性であり、この場合、腫瘍細胞は、誘導された抗原結合受容体の標的によって同定される。

【0175】

別の実施形態では、両方の受容体鎖（例えば、 α/β 、 γ/γ 、 α/α 、 α/λ 、共通 β 、共通 γ 、gp130、並びに列記したファミリー内の特定の受容体のクラス）のTM及び／又は細胞質ドメインが使用される。例えば、異なる受容体鎖のこうしたTM及び／又は細胞質ドメインに連結した抗CD19 scFvをコードする核酸配列がT細胞に発現され、これにより、T細胞は、両受容体鎖のTM及び細胞質ドメインからなるヘテロ二量体CAR構築物を発現する。抗原（例えば、CD19）に応答するCAR媒介性シグナル伝達及びT細胞機能の実証分析を用いて、様々な受容体鎖（例えば、異なる共有 β パートナー、又は異なるgp130パートナーの）を代表する適切な受容体TM及び細胞質ドメイン（例えば、抗原陽性細胞上にディスプレイされるような、抗原に応答してT細胞増殖及び／若しくは生存を誘導するが、細胞傷害活性を誘導しないドメイン）を同定することができる。

【0176】

別の実施形態では、例えば、抗原陽性細胞上にディスプレイされるような、抗原に応答して細胞傷害活性を誘導せず、T細胞活性化、増殖及び／若しくは生存を誘導するために、特定の受容体又は特定クラスの受容体鎖の細胞質ドメインを突然変異誘発させて、下流シグナル伝達の1つ若しくは複数の成分を増強又は低減する。突然変異誘発及びその後の分析のための技術は、当業者に周知であり、容易に明らかである。別の実施形態では、特定のプロモータ、例えば、CD69プロモータ、CD25プロモータなど、並びに／又は実施例9に記載されるプロモータの誘導をさらに最適化するために、特定の受容体又は特定クラスの受容体鎖の細胞質ドメインを突然変異誘発させて、下流シグナル伝達の1つ若しくは複数の成分を増強又は低減する。

【0177】

別の実施形態では、T細胞は、(i) 第1抗原結合受容体（例えば、抗原結合ドメインとしてのscFv、並びにJAK/STATをエンゲージする受容体の膜貫通及び／又は

10

20

30

40

50

細胞質ドメインを含む)を発現し、ここで、s c F v は、腫瘍型に発現された第1腫瘍抗原に向けられ、(i i) 第1抗原結合受容体が第1腫瘍抗原と結合すると、T細胞は誘導されて、同じ腫瘍型に発現される第2腫瘍抗原に対するs c F vを含む第2抗原結合受容体を発現する。一部の実施形態では、第1抗原結合受容体は、T細胞活性化、増殖及び／又は生存のシグナルを伝達するが、細胞傷害活性はシグナル伝達せず、誘導された抗原結合受容体(すなわち、第2抗原結合受容体)が細胞傷害性をトリガーする。いくつかのこのような実施形態では、本明細書に記載されるように、T細胞は、「抗原ゲーティング」を可能にする。これは、単一抗原のエンゲージメントが正常細胞(すなわち、非悪性細胞)破壊及びオンターゲット毒性に対して不十分な治療濃度域をもたらす場合に有用となる。このような「抗原ペア」の例として、限定されないが、CD 5 6及びCD 1 3 8、CD 5 6及びBCMA、CD 1 3 8及びBCMA(多発性骨髄腫)、IL-3 R(CD 1 2 3)及びCD 3 3、CD 1 2 3及びCLEC 1 2 A、CD 3 3及びCLEC 1 2 A(急性骨髄性白血病)、CD 5 6及びc-KIT(例えば、小細胞肺癌)、CEA及びPSMA、PSCA及びPSMA、CEA及びPSCA(膵臓癌)、CA-IX及びCD 7 0(腎細胞癌)、HER 2及びEGFR、Epcam及びc-MET、EGFR及びIGFR(例えば、乳癌の場合)、MUC 1 6及び葉酸受容体 α 、メソテリン及び葉酸受容体 α (例えば、卵巣癌、中皮腫)、並びにその他多数がある。一部の実施形態では、腫瘍微小環境(TME)、例えば、腫瘍随伴マクロファージ(TAM)又は骨髄系由来免疫抑制細胞(MDSC)又は腫瘍随伴線維芽細胞をターゲッティングすることを選択してもよい。関連ターゲッティング抗原ペアの例として、限定されないが、FAPとCD 4 5、FAPとCSFR 1、及びCD 4 5とCSFR 1が挙げられる。JAK/STAT構築物のCAR-s c F v-受容体と抗原標的が重複する場合(例えば、ERbB/EGFR受容体)に、s c F v及びs c F vのエピトープの選択が、CAR-T細胞の認識と異なるいくつかの標的抗原の認識の達成のために重要となり得ることは理解されたい。JAK/STAT構築物のCAR-s c F v-受容体中の細胞外残基の使用は、設計によって制限し得ることから、これは容易に達成される。

【0178】

別の実施形態では、T細胞は、(i) 第1抗原結合受容体(例えば、抗原結合ドメインとしての二重特異性抗体(若しくは部分)、並びにJAK/STATをエンゲージする受容体の膜貫通及び／又は細胞質ドメインを含む)を発現し、ここで、二重特異性抗体(若しくは部分)は、B細胞抗原(例えば、CD 1 9)及び目的の腫瘍に発現された腫瘍抗原に結合し、(i i) 第1抗原結合受容体が第1腫瘍抗原と結合すると、T細胞は誘導されて、同じ腫瘍型に発現される第2腫瘍抗原に対するs c F vを含む第2抗原結合受容体を発現する。一部の実施形態では、第1抗原結合受容体は、拡大及び／又は持続性並びに細胞傷害性を促進するために、CD 1 9認識(拡大及び／又は持続性を促進するため)と「抗原ペア」認識との両方を利用する。「抗原ペア」の例として、限定されないが、CD 5 6及びCD 1 3 8、CD 5 6及びBCMA、CD 1 3 8及びBCMA(多発性骨髄腫)、IL-3 R(CD 1 2 3)及びCD 3 3、CD 1 2 3及びCLEC 1 2 A、CD 3 3及びCLEC 1 2 A(急性骨髄性白血病)、CD 5 6及びc-KIT(例えば、小細胞肺癌)、CEA及びPSMA、PSCA及びPSMA、CEA及びPSCA(膵臓癌)、CA-IX及びCD 7 0(腎細胞癌)、HER 2及びEGFR、Epcam及びc-MET、EGFR及びIGFR(例えば、乳癌の場合)、MUC 1 6及び葉酸受容体 α 、メソテリン及び葉酸受容体 α (例えば、卵巣癌、中皮腫)、並びにその他多数がある。一部の実施形態では、腫瘍微小環境(TME)、例えば、腫瘍随伴マクロファージ(TAM)又は骨髄系由来免疫抑制細胞(MDSC)又は腫瘍随伴線維芽細胞をターゲッティングすることを選択してもよい。関連ターゲッティング抗原ペアの例として、限定されないが、FAP及びCD 4 5、FAP及びCSFR 1、並びにCD 4 5及びCSFR 1が挙げられる。JAK/STAT構築物のCAR-s c F v-受容体と抗原標的とが重複する場合(例えば、ERbB/EGFR受容体)に、s c F v及びs c F vのエピトープの選択が、CAR-T細胞の認識と異なるいくつかの標的抗原の認識の達成のために重要となり得ることは理

10

20

30

40

50

解されたい。JAK／STAT構築物のCAR-scFv-受容体中の細胞外残基の使用は、設計によって制限し得ることから、これは容易に達成される。

【0179】

誘導性発現構築物

一部の実施形態では、本明細書で使用される「誘導性発現構築物」は、目的のヌクレオチド配列、例えば、本明細書に記載の遺伝子に作動可能に連結した少なくとも1つのプロモータを含む核酸配列であるか、それを含み得る。誘導性発現構築物は、転写開始及び翻訳開始並びに終結コドンなどの調節配列を含み得る。一部の実施形態では、こうした調節配列は、必要に応じて、誘導性発現構築物を導入しようとする細胞型に特異的である。一部の実施形態では、こうした調節配列は、本明細書に記載のシグナル伝達ドメインによって誘導されるシグナル伝達経路に特異的である。

10

【0180】

誘導性発現構築物は、目的の遺伝子をコードする核酸に作動可能に連結したネイティブ若しくは非ネイティブプロモータを含み得る。好ましくは、プロモータは、免疫細胞において機能性である。ヌクレオチド配列とプロモータの作動可能な連結は、当業者の技術の範囲内である。プロモータは、非ウイルスプロモータ又はウイルスプロモータ、例えば、サイトメガロウイルス(CMV)プロモータ、SV40プロモータ、RSVプロモータ、又はマウス幹細胞ウイルスの長い末端反復に見出されるプロモータであってよい。一部の実施形態では、プロモータは、例として、NFAT、NFκB、AP-1又は他の認識配列を含む。

20

【0181】

一部の実施形態では、本明細書に記載の誘導性発現構築物に含まれるプロモータは、IL-2プロモータ、細胞表面タンパク質プロモータ(例えば、CD69プロモータ)、サイトカインプロモータ(例えば、TNFプロモータ)、細胞活性化プロモータ(例えば、CTLA4、OX40、CD40L)、又は細胞表面接着タンパク質プロモータ(例えば、VLA-1プロモータ)である。例えば、強い、弱い、誘導性、組織特異的、発生特異的、特定の活性化動態(例えば、早期及び／若しくは後期活性化)を有する、並びに／又は誘導された遺伝子の特定の発現動態(例えば、短い、若しくは長い発現)有するプロモータの選択は、当業者の技術の範囲内である。一部の実施形態では、プロモータは、数日で測定される高速で、持続的な発現を媒介する(例えば、CD69)。一部の実施形態では、プロモータは、遅延された発現、後期誘導性発現(例えば、VLA1)を媒介する。一部の実施形態では、プロモータは、高速で、一過性の発現を媒介する(例えば、TNF、即初期応答遺伝子及びその他多数)。

30

【0182】

抗原結合受容体が抗原に結合すると、例えば、既知の経路を用いて、本明細書に記載される抗原結合受容体のシグナル伝達ドメインから誘導性発現構築物へとシグナルが伝達され得る(例えば、Chow et al., Mol. Cell. Biol. 9:2300-2307 (1999); Castellanos et al., J. Immunol. 159:5463-73 (1997); Kramer et al., JBC 270:6577-6583 (1995); Gibson et al., J. Immunol. 179:3831-40 (2007); Tsytsykova et al., J. Biol. Chem. 271:3763-70 (1996); Goldstein et al., J. Immunol. 178:201-10 (2007)を参照)。従って、抗原と結合すると、抗原結合受容体は、シグナル伝達経路を活性化し、これが発現の誘導をもたらす(例えば、転写因子と本明細書に記載のプロモータとの結合によって)。

40

【0183】

発現構築物のための遺伝子

あらゆる遺伝子を本明細書に記載の発現構築物(例えば、構成性発現構築物又は誘導性発現構築物)に含有させることができ、本開示は、特定の遺伝子に限定されない。発現構築物に含有させることができる例示的な非限定的遺伝子のタイプとして、例えば、以下：

50

ポリペプチド（例えば、ポリペプチド抗原及び／又は治療用ペプチド）、抗体（例えば、抗体の抗原結合断片及び／又は抗体若しくは抗原結合断片を含む融合タンパク質）、サイトカイン、ケモカイン、サイトカイン受容体、ケモカイン受容体、毒素、腫瘍微小環境をターゲティングする物質、並びに免疫細胞成長／増殖を支持する物質をコードする遺伝子が挙げられる。一部の実施形態では、発現構築物に含まれる遺伝子配列は、転写され、次いで翻訳される。他の事例では、転写された治療薬は、限定しないが、RNAi、miRNA、shRNA又は調節RNAの他のクラスについてわかっているように、遺伝子としての有用性を有する。

【0184】

1. 発現されたポリペプチド

一部の実施形態では、本明細書に記載の細胞治療薬は、ポリペプチド抗原（又はその断片、例えば、エピトープを含む断片）をコードする発現構築物（例えば、構成性発現構築物又は誘導性発現構築物）を含むことができる。一部の実施形態では、発現構築物は、腫瘍抗原をコードするヌクレオチド配列を含む。腫瘍抗原は、当技術分野で公知であり、例えば、神経膠腫関連抗原、癌胎児性抗原（CEA）、β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン、α-フェトプロテイン（AFP）、レクチン-反応性AFP、サイログロブリン、RAGE-1、MN-CAIX、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素、RU1、RU2（AS）、腸カルボキシルエステラーゼ、mut hsp70-2、M-CSF、プロスターゼ、前立腺特異的抗原（PSA）、PAP、NY-ESO-1、LAGE-1α、p53、プロステイン、PSMA、Her2/neu、サバイビン（survivin）及びテロメラーゼ、前立腺癌腫瘍抗原-1（PCTA-1）、MAGE、ELF2M、好中球エラスターゼ、エフリンB2、CD22、インスリン増殖因子（IGF）-I、IGF-II、IGF-I受容体、及びメソテリンが挙げられる。

【0185】

一部の実施形態では、腫瘍抗原は、悪性腫瘍に関連する1つ若しくは複数の癌エピトープであるか、又はそれを含む。そうしたエピトープを含む悪性腫瘍抗原として、例えば、黒色腫のMART-1、チロシナーゼ及びGP100などの組織特異的抗原、並びに前立腺癌の前立腺酸性フォスファターゼ（PAP）及び前立腺癌抗原（PSA）などがある。他の腫瘍抗原は、癌遺伝子HER2/Neu/ErbbB-2などの形質転換関連分子の群に属する。また別の腫瘍抗原群は、癌胎児性抗原（CEA）などの癌胎児抗原である。B細胞リンパ腫の場合、腫瘍特異的イディオタイプ免疫グロブリンは、個々の腫瘍に固有の腫瘍特異的免疫グロブリン抗原を構成する。CD19、CD20及びCD37などのB細胞分化抗原は、B細胞リンパ腫の他の腫瘍抗原である。これらの抗原のいくつか（例えば、CEA、HER2、CD19、CD20、イディオタイプ）は、モノクローナル抗体を用いた受動的免疫療法の標的として使用されているが、成果は限定的である。

【0186】

本明細書に記載される腫瘍抗原は、腫瘍特異的抗体（TSA）又は腫瘍関連抗原（TAA）であってよい。TSAは、腫瘍細胞に固有であり（又は固有であると考えられ）、身体他の細胞には存在しない（例えば、他の細胞に有意な程度まで存在しない）。TAAは、腫瘍に固有ではなく、正常細胞にも発現される（例えば、抗原に対する免疫寛容の状態を誘導できない条件下で発現される）。例えば、TAAは、免疫系が未成熟で、応答することができない胎児発生中に、正常細胞に発現される抗原であるか、又は通常は、正常細胞には極めて低いレベルで存在するが、腫瘍細胞にはより高いレベルで発現される抗原であり得る。

【0187】

TSA又はTAA抗原の非限定的な例としては、MART-1/MelanA（MART-1）などの分化抗原、gp100（Pmel17）、チロシナーゼ、TRP-1、TRP-2並びにMAGE-1、MAGE-3、BAGE、GAGE-1、GAGE-2、p15などの腫瘍特異的多系統抗原；CEAなどの過剰発現胎児抗原；p53、Ras、HER2/neuなどの過剰発現癌遺伝子及び突然変異腫瘍抑制遺伝子；BCR-ABL

10

20

30

40

50

、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RARなどの染色体転座により生じたユニークな腫瘍抗原；並びにエプスタイン・バー・ウイルス（Epstein Barr virus）抗原EBVA及びヒトパピローマウイルス（papillomavirus）（HPV）抗原E6及びE7などのウイルス抗原が挙げられる。他の抗原としては、以下のものが挙げられる：TSP-180、MAGE-4、MAGE-5、MAGE-6、RAGE、NY-ESO、erbB、p185erbB2、p180erbB-3、c-met、nm-23H1、PSA、TAG-72、CA19-9、CA72-4、CAM17.1、NuMa、K-ras、βカテニン、CDK4、Mum-1、p15、p16、43-9F、5T4、791Tgp72、αフエトプロテイン、βHCG、BCA225、BTAA、CA125、CA15-3\CA27.29\BCAA、CA195、CA242、CA-50、CAM43、CD68\p1、CO-029、FGF-5、G250、Ga733\EpCAM、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB/70K、NY-CO-1、RCAS1、SDCCA G16、TA-90\Mac-2結合タンパク質\シクロフィリンC関連タンパク質、TAAL6、TAG72、TLP、MUC16、IL13Rα2、FRα、VEGFR2、ルイス（Lewis）Y、FAP、EphA2、CEACAM5、EGFR、CA6、CA9、GPNMB、EGP1、FOLR1、内皮受容体、STEAP1、SLC44A4、ネクチン-4、AGS-16、グアナリルシクラーゼC、MUC-1、CFC1B、インテグリンα3鎖（α3β1、ラミニン受容体鎖）、及びTPS。

【0188】

一部の実施形態では、腫瘍抗原は、以下：CD19、CD20、CD22、CD30、CD72、CD180、CD171（L1CAM）、CD123、CD133、CD138、CD37、CD70、CD79a、CD79b、CD56、CD74、CD166、CD71、CLL-1/CLECK12A、ROR1、グリピカン（Glypican）3（GPC3）、メソテリン、CD33/IL3Ra、c-Met、PSCA、PSMA、グリコリピド（Glycolipid）F77、EGFRvIII、GD-2、MY-ESO-1、又はMAGE A3である。別の腫瘍抗原は、例えば、腫瘍ゲノム及びエキソームの配列決定、及び／又は腫瘍プロテオームの高感度質量分析によって同定することができ、そのいずれも本明細書に記載の方法で使用する事ができる。

【0189】

一部の実施形態では、腫瘍抗原は、例えば、全ての細胞に存在する、一般的な又は「ハウスキーピング」膜タンパク質である。一部の実施形態では、腫瘍抗原は、腫瘍幹細胞マーカーである。一部の実施形態では、腫瘍抗原は、ネオアンチゲン（neoantigen）（すなわち、例えば、異常増殖のために、腫瘍自体の中に発生する抗原）である。

【0190】

一部の実施形態では、発現ポリペプチドは、融合タンパク質、例えば、ポリペプチド抗原と、本明細書に記載の抗体又は抗体断片を含む融合タンパク質の一部として含有させる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、別のタンパク質のアミノ（N）末端に融合したポリペプチド抗原、例えば、抗原結合タンパク質（例えば、本明細書に記載の抗体若しくは抗体断片、又は本明細書に記載のスカフォールドタンパク質（例えば、クニッツ（Kunitz）様ドメイン、アンキリン反復ドメイン、リポクライン、III型フィブロネクチンドメイン、CD19変異体タンパク質、又は本明細書に記載のB細胞特異的マーカー変異体））のアミノ（N）末端に融合したポリペプチド抗原であるか、又はそれを含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、抗体、又はその断片の軽鎖のアミノ末端に融合したポリペプチド抗原であるか、又はそれを含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、抗体、又はその部分の重鎖のアミノ末端に融合したポリペプチド抗原であるか、又はそれを含む。

【0191】

一部の実施形態では、融合タンパク質は、別のタンパク質のカルボキシル（C）末端に融合したポリペプチド抗原、例えば、抗原結合タンパク質（例えば、本明細書に記載の抗

体若しくは抗体断片、又は本明細書に記載のスcaffoldタンパク質（例えば、III型フィブロネクチンドメイン、CD19変異体タンパク質、又は本明細書に記載のB細胞特異的マーカー変異体）のカルボキシル（C）末端に融合したポリペプチド抗原であるか、又はそれを含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、抗体、又はその断片の軽鎖のカルボキシル末端に融合したポリペプチド抗原であるか、又はそれを含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、融合タンパク質は、抗体、又はその部分の重鎖のカルボキシル末端に融合したポリペプチド抗原であるか、又はそれを含む。

【0192】

一部の実施形態では、発現ポリペプチド抗原（若しくはその断片）は、細胞治療薬の表面に発現される、及び／又は細胞治療薬によって分泌される、及び／又は腫瘍細胞の表面に結合する。任意のポリペプチドを本明細書に記載の発現構築物から発現させることができるが、特定の実施形態では、本明細書に記載の抗原結合タンパク質（例えば、抗体（例えば、二重特異性抗体若しくは多重特異性抗体若しくはその断片）、抗体融合タンパク質又は抗体-薬物複合体）の標的である（例えば、それと結合する）ポリペプチドが選択される。一部の実施形態では、抗体又は抗体融合タンパク質は、例えば、公知の治療用抗体（例えば、ADCC若しくはCDCを呈示する）、治療用融合タンパク質、又は治療用抗体-薬物複合体であってよい。

【0193】

一部の実施形態では、1つ若しくは複数の抗体又は抗体-薬物複合体に結合するポリペプチド抗原をコードする核酸を本明細書に記載の発現構築物に含有させることができる。有用な抗腫瘍抗体を記載する様々な論評記事が公開されている（例えば、Adler et al., Hematol. Oncol. Clin. North Am. 26:447-81 (2012); Li et al., Drug Discov. Ther. 7:178-84 (2013); Scott et al., Cancer Immun. 12:14 (2012); 及びSliwowski et al., Science 341:1192-1198 (2013)を参照）。表1は、既知の入手可能な抗体剤によってターゲティングされるいくつかのヒトポリペプチド抗原の非包括的なリストを示し、抗体剤が有用であると提唱されているいくつかの癌適用を記載する。

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1:

ヒト抗原	抗体(商品名又は学名)	癌適応症
CD2	シブリズマブ	非ホジキンリンパ腫
CD3	UCHT1	末梢性又は皮膚 T 細胞リンパ腫
CD4	HuMax-CD4	
CD19	SAR3419, MEDI-551	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
CD19 及び CD3 又は CD22	ブリナツモマブ、DT2219ARL などの二重特異性抗体	非ホジキンリンパ腫
CD20	リツキシマブ、ベルツズマブ、トシツモマブ、オフアツムマブ、イブリツモマブ、オビヌツズマブ	B 細胞悪性腫瘍(非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病)
CD22 (SIGLEC2)	イノツズマブ、テトラキセタン、CAT-8015、DCDT2980S、ベクツモマブ	化学療法耐性有毛細胞白血病、ホジキンリンパ腫
CD30	ブレンツキシマブ・ベドチン	
CD33	ゲムツズマブ・オゾガマイシン (Mylotarg)	急性骨髄性白血病
CD37	TRU-016	慢性リンパ性白血病

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

CD38	ダラツムマブ	多発性骨髄腫、血液系腫瘍
CD40	ルカツムマブ	非ホジキンリンパ腫
CD52	アレムツズマブ(Campath)	慢性リンパ性白血病
CD56 (NCAM1)	ロルボツズマブ	小細胞肺癌
CD66e (CEA)	ラベツズマブ	乳房、結腸及び肺腫瘍
CD70	SGN-75	非ホジキンリンパ腫
CD74	ミラツズマブ	非ホジキンリンパ腫
CD138 (SYND1)	BT062	多発性黒色腫
CD152 (CTLA-4)	イピリムマブ	転移性黒色腫
CD221 (IGF1R)	AVE1642, IMC-A12, MK-0646, R150, CP 751871	神経膠腫、肺、乳、頭部及び頸部、前立 腺並びに甲状腺癌
CD254 (RANKL)	デノスマブ	乳癌及び前立腺癌
CD261 (TRAILR1)	マバツムマブ	結腸、肺及び脾臓腫瘍並びに血液系腫 瘍
CD262 (TRAILR2)	HGS-ETR2, CS-1008	
CD326 (Epcam)	エドレコロマブ、17-1A、 IGN101、カツマキソマブ、アデ カツムマブ	大腸癌、悪性腹水、上皮性腫瘍(乳房、 結腸、肺)
CD309 (VEGFR2)	IM-2C6, CDP791	上皮由来の固形腫瘍
CD319 (SLAMF7)	HuLuc63	多発性骨髄腫
CD340 (HER2)	トラスツズマブ、ペルツズマブ、 アドトラスツズマブ・エムタンシン	乳癌
CAIX (CA9)	cG250	腎細胞癌
EGFR (c-erbB)	セツキシマブ、パニツムマブ、ニ モツズマブ及び 806	神経膠腫、肺、乳房、結腸並びに頭部及 び頸部腫瘍などの固形腫瘍

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

EPHA3 (HEK)	KB004, IIIA4	肺、腎臓及び結腸腫瘍、骨髄腫、神経膠腫並びに血液系腫瘍
エピシアリン	エピツモマブ	上皮性卵巣腫瘍
FAP	シブロッズマブ及び F19	結腸、乳房、肺、脾臓、並びに頭部及び頸部腫瘍
HLA-DR β	アボリズマブ	慢性リンパ性白血病、非ホジキンリンパ腫
FOLR-1	ファルレッツマブ	卵巣腫瘍
5T4	アナツモマブ	非小細胞肺癌
GD3/GD2	3F8, ch14.18, KW-2871	神経外胚葉性及び上皮性腫瘍
gpA33	huA33	大腸癌
GPNMB	グレムバツムマブ	乳癌
HER3 (ERBB3)	MM-121	乳房、結腸、肺、卵巣、及び前立腺腫瘍
インテグリン α V β 3	エタラシズマブ	腫瘍血管系
インテグリン α 5 β 1	ボロキシバブ	腫瘍血管系
ルイス(Lewis)-Y 抗原	hu3S193, IgN311	乳房、結腸、肺及び前立腺腫瘍
MET (HGFR)	AMG 102 , METMAB SCH900105	乳房、卵巣及び肺腫瘍
ムチン-1/CanAg	ペムツモマブ、オレゴボマブ、カンツズマブ	乳房、結腸、肺及び卵巣腫瘍
PSMA	ADC, J591	前立腺癌
ホスファチジルセリン	バビツキシマブ	固形腫瘍
TAG-72	ミンレッツモマブ	乳房、結腸及び肺腫瘍
テナシン	81C6	神経膠腫、乳房及び前立腺腫瘍
VEGF	ベバシズマブ	腫瘍血管系

【0194】

一部の実施形態では、1つ又は複数のこうしたポリペプチド抗原をコードする発現構築物（例えば、構成性発現構築物又は誘導性発現構築物）を含む細胞治療薬が1つ又は複数のこれらの（若しくは他の）公知の抗体と組み合わせて対象に投与される。

【0195】

抗体-薬物複合体は公知であり、例えば、ブレンツキシバブベドチン（ADCETRIS（登録商標）、Seattle Genetics）；アドーラスツズマブエムタンシン（KADCYLA（登録商標）、Roche）；ゲムツズマブオゾガミシン（Wyeth）；CMC-544；SAR3419；CDX-011；PSMA-ADC；BT-062；及びIMGN901が挙げられる（例えば、Sassoon et al., Methods Mol. Biol. 1045:1-27 (2013)；Bouchard et al., Bioorganic Med. Chem. Lett. 24:5357-5363 (2014)を参照）。一部の実施形態では、1つ又は複数のこうした公知の抗体-薬物複合体に結合するポリペプチド抗原をコードする核酸を本明細書に記載の発現構築物

に含有させることができる。一部のこうした実施形態では、1つ又は複数のこうしたポリペプチド抗原をコードする発現構築物を含む細胞治療薬が1つ又は複数のこれらの（若しくは他の）公知の抗体－薬物複合体と組み合わせて対象に投与される。

【0196】

一部の実施形態では、発現ポリペプチドは、融合タンパク質の一部として含有される。例えば、発現構築物は、本明細書に記載の腫瘍抗原などの腫瘍抗原をターゲティングする（例えば、それに結合する）本明細書に記載の発現ポリペプチド（例えば、抗体のポリペプチド標的、抗体融合タンパク質、及び／若しくは抗体薬物複合体）並びに第2ポリペプチド（例えば、本明細書に記載のスcaffoldingタンパク質（例えば、III型フィブロネクチンドメイン、CD19変異体タンパク質、若しくは本明細書に記載のB細胞特異的マーカー変異体）、抗体又はその断片、例えば、Fabフラグメント、Fab'フラグメント、F(ab')₂フラグメント、scFvフラグメント、Fvフラグメント、dsFvダイアボディ、dAbフラグメント、Fd'フラグメント、Fdフラグメント、CDR領域、カメルロイド（cameloid）抗体、マスクされた抗体（例えば、Probody（登録商標））、単鎖若しくはタンデムダイアボディ（TandAb（登録商標））、VHH、Anticalin（登録商標）、単ドメイン抗体（例えば、Nanobody（登録商標））、アンキリン反復タンパク質若しくはDARPIN（登録商標）、Avimer（登録商標）、Adnectin（登録商標）、Affilin（登録商標）、Affibody（登録商標）、Fynomer（登録商標）、又はCentyrins（登録商標）を含む融合タンパク質をコードすることができる。

【0197】

1つの例示的な細胞治療薬を図9に示す。図9に示すように、例示的な細胞治療薬は、抗原結合ドメイン（例えば、本明細書に記載の抗原結合ドメイン）とシグナル伝達ドメイン（例えば、本明細書に記載のシグナル伝達ドメイン）とを含む、抗原結合受容体を含有する。細胞治療薬は、scFv－CD30融合タンパク質をコードする誘導性発現構築物（例えば、本明細書に記載の誘導性発現構築物）も含有する。抗原結合ドメインが腫瘍細胞上の抗原に結合する（例えば、対象への投与後）と、シグナル伝達ドメインは、scFv－CD30融合タンパク質の発現を誘導する。融合タンパク質のscFv部分は、腫瘍細胞上の第2抗原に結合して、CD30（すなわち、scFv融合パートナー）を腫瘍細胞に局在化させる。この例示的な実施形態では、続いて、ADCETRIS（登録商標）（ブレンツキシバブドチン；Seattle Genetics）を投与して、CD30をターゲティングする。scFv－CD30融合タンパク質（腫瘍細胞に結合している）のCD30に結合すると、ADCETRIS（登録商標）は、増殖腫瘍細胞の殺傷を引き起こす。

【0198】

別の実施形態では、細胞治療薬は、その表面にキメラ抗原受容体（CAR）を含み、これは、抗原結合ドメイン（例えば、本明細書に記載の抗原結合ドメイン）とシグナル伝達ドメイン（例えば、本明細書に記載のシグナル伝達ドメイン）とを含む。細胞治療薬は、CD30をコードする誘導性発現構築物（例えば、本明細書に記載の誘導性発現構築物）も含む。抗原結合ドメインが腫瘍細胞上の抗原に結合する（例えば、対象への投与後）と、シグナル伝達ドメインは、その表面上にCD30の発現を誘導する。この例示的な実施形態では、細胞治療薬上のCD30をターゲティングするためにADCETRISが使用され（例えば、対象への投与後）、これは、細胞治療薬の表面上のCD30に結合すると、増殖腫瘍細胞の局所的殺傷を引き起こす。

【0199】

これらは、少数の例示的な細胞治療薬であり、本開示を限定するものではない。例えば、表1に列記した抗原のいずれも、単独で、又は融合タンパク質（例えば、腫瘍抗原をターゲティングするポリペプチドを含む融合タンパク質）の一部として、発現構築物によってコードされ得る。こうした細胞治療薬のいずれも単独で、又は表1に列記した対応する抗体若しくは抗体薬物複合体と組み合わせて使用することができる。

【0200】

一部の実施形態では、発現構築物（例えば、構成性発現構築物又は誘導性発現構築物）は、1つ若しくは複数の放射性抗体（例えば、放射線療法（RIT）で使用される放射性抗体）の標的である（例えば、それと結合する）ポリペプチドと、本明細書に記載の腫瘍抗原などの腫瘍抗原をターゲティングする（例えば、それに結合する）第2ポリペプチド（例えば、本明細書に記載のスcaffoldingタンパク質（例えば、III型フィブロネクチンドメイン、CD19変異体タンパク質、若しくは本明細書に記載のB細胞特異的マーカー変異体）、抗体又はその断片、例えば、Fabフラグメント、Fab'フラグメント、F(ab')₂フラグメント、scFvフラグメント、Fvフラグメント、dsFvダイアボディ、dAbフラグメント、Fd'フラグメント、Fdフラグメント、若しくはCDR領域）とを含む融合タンパク質をコードすることができる。放射性抗体は、公知である（例えば、BEXXAR（登録商標）（Corixa）、ZEVALIN（登録商標）（Spectrum Pharmaceuticals）、Actimab-A（アクチニウム-225に結合した抗-CD33抗体リンツズマブ；Actinium Pharmaceuticals）、及びβ放射体を含むモノクローナル抗体、例えば、Lu177（例えば、Nordic Nano）。さらに、本明細書に記載される任意の抗体を、例えば、β放射体、オージェ（Auger）放射体、転換電子放射体、α放射体、及び低光子エネルギー放射体をはじめとする放射性同位体に直接又は間接的に連結することができる。例示的な放射性同位体として、⁹⁰Y、³²P、¹⁸⁶Re/¹⁸⁸Re；¹⁶⁶Ho、⁷⁶As/⁷⁷As、⁸⁹Sr、¹⁵³Smなどの長飛程β放射体；¹³¹I、¹⁷⁷Lu、⁶⁷Cu、¹⁶¹Tb、¹⁰⁵Rhなどの中飛程β放射体；⁴⁵Ca又は³⁵Sなどの低飛程β放射体；⁵¹Cr、⁶⁷Ga、^{99m}Tc、¹¹¹In、^{114m}In、¹²³I、¹²⁵I、²⁰¹Tlなどの転換若しくはオージェ（Auger）放射体；並びに²¹²Bi、²¹³Bi、²²³Ac、²²⁵Ac、²¹²Pb、²⁵⁵Fm、²²³Ra、¹⁴⁹Tb及び²²¹Atなどのα放射体を挙げるができる。好適なリンカーは、当技術分野で公知であり、例えば、補欠分子族、非フェノールリンカー（N-スクシミジル-ベンゾエートの誘導体；ドデカボラート）、大環状及び非環状キレート剤両方のキレート部分、例えば、1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-1, 4, 7, 10, 四酢酸（DOTA）の誘導体、ジエチレントリアミン五酢酸（DTPA）の誘導体、S-2-（4-イソチオシアナトベンジル）-1, 4, 7-トリアザシクロノナン-1, 4, 7-トリ酢酸（NOTA）の誘導体及び1, 4, 8, 11-テトラアザシクロデカン-1, 4, 8, 11-四酢酸（TETA）の誘導体並びに他のキレート部分が挙げられる。こうした抗体の放射性標識は、当技術分野において公知である（例えば、Barbet et al., Methods Mol. Biol. 907: 681-97 (2014)；Steiner et al., Clin. Cancer Res. 17: 6406 (2011)；Goldenberg, J. Nucl. Med. 43: 693-713 (2002)を参照）。

【0201】

一部の実施形態では、発現構築物（例えば、構成性発現構築物又は誘導性発現構築物）は、1つ若しくは複数の別の細胞治療薬、例えば、CAR-T細胞の標的であるポリペプチド抗原をコードする遺伝子を含む。CAR-T細胞は、当技術分野では公知であり、例えば、CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD171、CD133、EphA2、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、EGF受容体（EGFR）、EGFR突然変異体（例えば、EGFRvIII）、CEA、GPC3、HER2、GD2、α-フェトプロテイン（AFP）、CA19-9、前立腺特異的抗原（PSA）、及びBCMAなどをターゲティングするCAR-T細胞が挙げられる（例えば、Juno Therapeutics；Bellicum；Kite Pharma；Cellectis；Hillerdal et al., BioDrugs 29: 75-89 (2015)；Magee et al., Discov. Med. 18: 265-71 (2014)；Kakarla et al., Cancer J. 20: 151-155 (201

4)を参照)。CAR-T細胞は、一般に、特定タイプのCAR-T細胞により認識される特定の抗原を発現する細胞のみを殺傷する。CAR-T細胞の使用について知られる1つの問題は、腫瘍不均一性に関するものである。例えば、固形腫瘍は、不均一な抗原分布を特徴とする。一部の実施形態では、本開示の方法及び組成物は、特定のCAR-T細胞によって認識することができる腫瘍の数及び／又はタイプを増加する。例えば、一部の実施形態では、本明細書に記載される発現構築物は、1つ又は複数の既知CAR-T細胞の標的抗原を発現する。いくつかのこうした実施形態では、標的抗原の発現後、こうした標的抗原は、細胞治療薬から分泌され、腫瘍細胞上又はその近傍に結合することができる。続いて、標的抗原をターゲティングするCAR-T細胞で処理すると、こうしたCAR-T細胞は、腫瘍細胞上又はその近傍で発現された標的抗原に結合する。このように、いくつかのこうした方法により、特定のCAR-T細胞を使用して、これが、そうでなければターゲティングしない腫瘍細胞（すなわち、関連標的抗原を発現しない腫瘍細胞）をターゲティングさせることができる。

10

【0202】

一部の実施形態では、本明細書に記載される細胞治療薬は、1つ若しくは複数1つ若しくは複数の別の細胞治療薬（例えば、CAR-T）のポリペプチド標的（例えば、CAR標的）をコードする発現構築物（例えば、構成性発現構築物又は誘導性発現構築物）を含むことができる。特定の理論に拘束されることは望まないが、このような発現されたポリペプチド標的（例えば、CAR標的）がターゲティング及び／若しくは殺傷の上での利点を提供し、且つ／又はTIL及び／若しくはTCR-T細胞に対して増殖及び／又は生存の上で利点を提供し得る（例えば、メモリーT細胞サブセット及び／若しくは長寿命NK細胞サブセットの分化をもたらす）。別の細胞治療薬（例えば、CAR-T細胞）が入手可能で、且つ／又はこうしたポリペプチド標的を認識してそれに結合するように操作することができれば、本明細書に記載される発現構築物によって発現させようとするポリペプチド抗原は、いずれか特定のポリペプチド又はその部分に限定されない。一部の実施形態では、ポリペプチド標的は、腫瘍関連抗原ではないポリペプチドである。一部の実施形態では、標的は、本明細書に記載の腫瘍抗原、例えば、CD19、CD20、CD22、ROR1、グリピカン（Glypican）3（GPC3）、メソテリン、CD33／IL3Ra、c-Met、PSMA、グリコリピド（Glycolipid）F77、EGFRvIII、GD-2、NY-ESO-1、又はMAGE A3である。一部の実施形態では、こうしたポリペプチド標的は、単独で、又は融合タンパク質（例えば、本明細書に記載の腫瘍抗原をターゲティングするポリペプチドを含む融合タンパク質）の一部としてのいずれかで、発現構築物によりコードされ得る。任意のこうした細胞治療薬を単独で、又は対応する別の細胞治療薬（例えば、CAR-T細胞）と組み合わせて使用することができる。

20

30

【0203】

一部の実施形態では、発現構築物は、治療用ペプチドをコードする。例えば、治療用ペプチドは、TGFβとTGFβ受容体との相互作用を遮断することができ、且つ／又はPD-1とPD-L1との相互作用を遮断することができる。別の治療用ペプチドは当技術分野で公知である。

40

【0204】

一部の実施形態では、発現構築物は、TLRアゴニスト、NKリガンド、及び／又はNKTリガンドをコードする。

【0205】

一部の実施形態では、発現されたポリペプチドは、例えば、細胞治療薬からのポリペプチドの分泌をもたらすために、シグナル配列を含む。シグナル配列及びその使用は、当技術分野で公知である。

【0206】

一部の実施形態では、構成性発現構築物は、本明細書に記載の1つ又は複数のポリペプチドをコードする。一部の実施形態では、含有される発現構築物は、本明細書に記載の1

50

つ又は複数のポリペプチドをコードする。一部の実施形態では、加えて又は代わりに、本明細書に記載のポリペプチドは、公知の方法を用いて生成及び／又は精製することができる。一部の実施形態では、このような生成及び／又は精製されたポリペプチドを、本明細書に記載のように、タンパク質治療薬として使用することができる。

【0207】

2. 発現された抗体

一部の実施形態では、細胞治療薬は、抗体（若しくはその断片）、及び／又は抗体若しくはその断片を含む融合タンパク質をコードする発現構築物（例えば、構成性発現構築物又は誘導性発現構築物）を含む。抗体としては、例えば、インタクトなIgG、IgE及びIgM、二重及び多重特異性抗体（例えば、Zybodies（登録商標）など）、単鎖Fv、ポリペプチド-Fc融合物、Fab、カメロイド（cameloid）抗体、マスクされた抗体（例えば、Probodies（登録商標））、小モジュラー免疫薬（Small Modular Immunopharmaceutical）（「SMIPs TM」）、一本鎖若しくはタンデムダイアボディ（TandAb（登録商標））、VHH、Anticalins（登録商標）、Nanobodies（登録商標）、ミニボディ、BiTE（登録商標）、アンキリン反復タンパク質若しくはDARPin（登録商標）、Avimers（登録商標）、DART、TCR様抗体、Adnectins（登録商標）、Affilins（登録商標）、Trans-bodies（登録商標）、Affibodies（登録商標）、TrimerX（登録商標）、MicroProteins、Fynomers（登録商標）、Centyrins（登録商標）、及びKALBITOR（登録商標）が挙げられる。例示的な抗体を表1に列記する。一部の実施形態では、抗体は、PD-1、TIM-3、LAG-3、IDO、A2AR、TGFβ、CD47、又は免疫抑制剤経路に関連する別のタンパク質をターゲティングする。例えば、誘導性発現構築物は、抗体フラグメント（例えば、抗PD1scFv；抗PD-L1scFv；抗CD39scFv；又は抗CD73scFv）をコードすることができる。

【0208】

一部の実施形態では、細胞治療薬は、抗体（又はその断片）と本明細書に記載の別のポリペプチドを含む融合タンパク質をコードする発現構築物を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される発現構築物は、抗体（又はその抗原結合断片）と、1つ若しくは複数1つ若しくは複数の別の細胞治療薬（例えば、CAR-T細胞）の標的を含む融合タンパク質をコードする。抗体（又は断片）は、例えば、腫瘍抗原（例えば、本明細書に記載のTAA若しくはTSA）に結合するように選択することができ、その融合パートナーは、1つ若しくは複数1つ若しくは複数の別の細胞治療薬の標的を含むことができる。こうした抗体（又は抗原結合断片）として、例えば、モノクローナル抗体（mAb）、Fv、scFv、VHHドメイン、ダイアボディ、ナノボディなどを含む。一実施形態では、発現構築物は、mAbの融合タンパク質（例えば、抗腫瘍関連抗原mAb又は抗原結合断片）及びCD19又はその断片（例えば、CD19Igドメイン）をコードする。

【0209】

一部の実施形態では、抗体（又は断片）は、いくつかの細胞型に発現される抗原に結合する。一部の実施形態では、抗体（又は断片）は、腫瘍選択的抗原に結合する。一部の実施形態では、抗体（又は断片）は、腫瘍選択的ではあるが、特異的ではない抗原に結合する。一部の実施形態では、抗体（又は断片）は、血液系腫瘍に関連する腫瘍抗原に結合する。一部の実施形態では、抗体（又は断片）は、固形腫瘍に関連する腫瘍抗原に結合する。一部の実施形態では、抗体（又は断片）は、以下：CD3、CD16、CD19、CD20、CD22、CD72、CD180、ROR1、CCL-1、グリピカン（Glypican）3（GPC3）、メソテリン、CD33／IL3Ra、c-Met、PSMA、グリコリピド（Glycolipid）F77、EGFRvIII、GD-2、NY-ESO-1、及びMAGE A3の1つ又は複数に結合する。

【0210】

一部の実施形態では、抗体（又は断片）は、例えば、CD19、CD20、CD21、

CD22、CD24、CD79a、CD79b、ROR1、又はBCMAをはじめとする、本明細書に記載のB細胞特異的マーカに結合する。一部の実施形態では、抗体（又は断片）は、B細胞特異的マーカの断片又は部分に結合する。例えば、一部の実施形態では、抗体（又はその断片）は、CD20の大きい細胞外ループ（例えば、アミノ酸163～187の少なくとも一部分）に結合する（Du et al. JBC Vol. 282, NO. 20, 2007, pp. 15073-15080を参照）。

【0211】

いくつかのこうした実施形態は、細胞治療薬、例えば、B細胞特異的マーカをターゲティングするCAR-T細胞（例えば、B細胞腫瘍を治療するための）と組み合わせて使用することができる。細胞治療薬（例えば、CAR-T細胞）を対象に治療すると、CAR-T細胞の拡大が効果を媒介することができ、これは、特定の事例では、連続的な抗原刺激を必要とする場合がある。B細胞特異的マーカをターゲティングするCAR-T細胞の場合、対象の正常B細胞がCAR-T細胞の抗原標的を提供することができ、これによってCAR-T細胞刺激及び拡大をもたらす。しかし、B細胞（B細胞特異的マーカを発現する）は、同じB細胞特異的マーカを発現するB細胞腫瘍と一緒に、CAR-T細胞によって破壊される。従って、一部の実施形態では、発現構築物は、抗体（又はその抗原結合断片）とB細胞特異的マーカを含む融合タンパク質をコードする。抗体（又は断片）は、腫瘍抗原（例えば、本明細書に記載のTAA若しくはTSA）に結合するように選択することができ、またB細胞特異的マーカは、別の細胞治療薬、例えば、CAR-T細胞の標的となり得る。一部のこうした実施形態では、融合タンパク質は、腫瘍抗原に結合し、B細胞特異的マーカ（腫瘍抗原に結合した）は、対象に投与された別の細胞治療薬、例えば、CAR-T細胞の細胞刺激及び拡大をもたらす。

【0212】

細胞治療薬の1つの例示的な実施形態を図2に示す。図2に示すように、細胞治療薬は、その表面上に抗原結合受容体を含み、これは、抗原結合ドメイン（例えば、本明細書に記載の抗原結合ドメイン）とシグナル伝達ドメイン（例えば、本明細書に記載のシグナル伝達ドメイン）を含む。細胞治療薬はまた、誘導性発現構築物（例えば、本明細書に記載の誘導性発現構築物）も含み、これは、scFv-CD19IgCドメイン融合タンパク質をコードする。抗原結合ドメインが腫瘍細胞上の第1抗原と結合すると、シグナル伝達ドメインがscFv-CD19IgCドメイン融合タンパク質の発現を誘導する。融合タンパク質のscFv部分は、腫瘍細胞上の第2抗原（例えば、腫瘍関連抗原、TAA）に結合し、CD19（すなわち、scFv融合パートナー）を腫瘍細胞に局在化させる。このように、腫瘍細胞はCD19で「修飾（decorated）」される。別の細胞治療薬（例えば、CD19に結合する抗原結合ドメインを含むCAR-T）は、scFv-CD19融合タンパク質のCD19（腫瘍細胞に結合している）に結合した後、CD19で「修飾」された腫瘍細胞を殺傷する。図2に示すように、誘導されたscFv-CD19融合タンパク質は、第1抗原を発現しない第2腫瘍細胞もターゲティングすることができ、CAR-T細胞を第2腫瘍細胞に結合させて、これを殺傷させる。図2は、発現された抗原に関して腫瘍不均一性を克服するための例示的な方法を示す。

【0213】

細胞治療薬の別の例示的な実施形態を図3に示す。図3に示すように、細胞治療薬は、その表面上に抗原結合受容体を含み、これは、抗原結合ドメイン（例えば、本明細書に記載の抗原結合ドメイン）とシグナル伝達ドメイン（例えば、本明細書に記載のシグナル伝達ドメイン）を含む。さらに、細胞治療薬は、誘導性発現構築物（例えば、本明細書に記載の誘導性発現構築物）も含み、これは、scFv-EGFR融合タンパク質をコードする。抗原結合ドメインが腫瘍細胞上の第1抗原と結合すると、シグナル伝達ドメインがscFv-EGFR融合タンパク質の発現を誘導する。融合タンパク質のscFv部分は、腫瘍細胞上の第2抗原に結合し、EGFR（すなわち、scFv融合パートナー）を腫瘍細胞に局在化させる。このように、腫瘍細胞はEGFRで「修飾（decorated）」される。別の細胞治療薬（例えば、EGFRに結合する抗原結合ドメインを含むCAR

ーT)を使用して、s c F v－E G F R融合タンパク質のE G F R(腫瘍細胞に結合している)に結合させた後、E G F Rで「修飾」された腫瘍細胞を殺傷させることができる。

【0214】

別の例示的な細胞治療薬を図4に示す。図4に示すように、細胞治療薬は、その表面上に第1抗原結合受容体を含み、これは、第1抗原結合ドメイン(例えば、本明細書に記載の抗原結合ドメイン)とシグナル伝達ドメイン(例えば、本明細書に記載のシグナル伝達ドメイン)を含む。さらに、細胞治療薬は、誘導性発現構築物(例えば、本明細書に記載の誘導性発現構築物)も含み、これは、2つのタンパク質:(i) s c F v－C D 1 9融合タンパク質;及び(ii)第2抗原結合ドメイン(C D 1 9に結合する)を含むC A Rをコードする。第1抗原結合ドメインが腫瘍細胞上の第1抗原と結合すると、シグナル伝達ドメインがs c F v－C D 1 9融合タンパク質及びC A Rの発現を誘導する。s c F v－C D 1 9融合タンパク質のs c F v部分は、腫瘍細胞上の第2抗原に結合し、C D 1 9(すなわち、s c F v融合パートナー)を腫瘍細胞に局在化させる。このように、腫瘍細胞はC D 1 9で「修飾(decorated)」される。続いて、細胞治療薬は、s c F v－C D 1 9融合タンパク質のC D 1 9(腫瘍細胞に結合している)に結合し、これはC A Rの発現によって媒介される。代わりに又は加えて、別の細胞治療薬(すなわち、C D 1 9に結合する抗原結合ドメインを含むC A R－T)を用いて、s c F v－C D 1 9融合タンパク質のC D 1 9(腫瘍細胞に結合している)に結合させた後、C D 1 9で「修飾された」腫瘍細胞を殺傷させることができる。

【0215】

一部の実施形態では、s c F v－C D 1 9融合タンパク質とC A Rを同時に発現させることもできるし(例えば、同じ若しくは別のプロモータを用いて)、又は異なる時点で発現させることもできる。一部の実施形態では、誘導性発現構築物は、s c F v－C D 1 9融合タンパク質を発現させるための第1プロモータを含み、第2C A Rを発現させるための第2プロモータを含む。例えば、第1プロモータは、s c F v－C D 1 9融合タンパク質の高速発現を媒介することができ、第2プロモータは、第2C A Rの遅延させた発現を媒介することができる。

【0216】

一部の実施形態では、C A Rは、s c F v－C D 1 9融合タンパク質及び／又はC A Rの構成性若しくは誘導性発現をもたらすことができる(例えば、細胞治療薬を「自己増幅」するために)第2シグナル伝達ドメインを含む。図5は、構成的に発現されたC A Rをコードする例示的な細胞治療薬を示す。図5に示すように、細胞治療薬は、その表面上に第1抗原結合受容体を含み、これは、第1抗原結合ドメイン(例えば、本明細書に記載の抗原結合ドメイン)とシグナル伝達ドメイン(例えば、本明細書に記載のシグナル伝達ドメイン)を含む。さらに、細胞治療薬は、第2抗原結合ドメイン(C D 1 9に結合する)を含むC A Rも発現する。細胞治療薬はまた、誘導性発現構築物(例えば、本明細書に記載の誘導性発現構築物)も含み、これは、s c F v－C D 1 9融合タンパク質をコードする。第1抗原結合ドメインが腫瘍細胞上の第1抗原と結合すると、シグナル伝達ドメインがs c F v－C D 1 9融合タンパク質の発現を誘導する。s c F v－C D 1 9融合タンパク質のs c F v部分は、腫瘍細胞上の第2抗原に結合し、C D 1 9(すなわち、s c F v融合パートナー)を腫瘍細胞に局在化させる。このように、腫瘍細胞はC D 1 9で「修飾(decorated)」される。続いて、細胞治療薬は、s c F v－C D 1 9融合タンパク質のC D 1 9(腫瘍細胞に結合している)に結合し、これは構成的に発現されたC A Rによって媒介される。この実施形態では、C D 1 9をターゲティングするC A Rがより多くのs c F v－C D 1 9融合タンパク質の放出をトリガーするため、細胞治療薬は、自己増幅している。代わりに又は加えて、別の細胞治療薬(すなわち、C D 1 9に結合する抗原結合ドメインを含むC A R－T)を用いて、s c F v－C D 1 9融合タンパク質のC D 1 9(腫瘍細胞に結合している)に結合させた後、C D 1 9で「修飾(decorated)」された腫瘍細胞を殺傷させることができる。

【0217】

別の例示的な細胞治療薬を図6に示す。図6に示すように、細胞治療薬は、その表面上に第1抗原結合受容体を含み、これは、第1抗原結合ドメイン（例えば、本明細書に記載の抗原結合ドメイン）と、殺傷を誘導しないシグナル伝達ドメイン（例えば、抗原結合受容体はCARではない）を含む。図6（左）に示す細胞治療薬は、さらに、誘導性発現構築物（例えば、本明細書に記載の誘導性発現構築物）を含み、これは、2つのタンパク質：（i）scFv-CD19融合タンパク質；及び（ii）第2抗原結合ドメイン（CD19に結合する）を含むCARをコードする。第1抗原結合ドメインが腫瘍細胞上の第1抗原と結合すると、シグナル伝達ドメインがscFv-CD19融合タンパク質及びCARの発現を誘導する。scFv-CD19融合タンパク質のscFv部分は、腫瘍細胞上の第2抗原に結合し、CD19（すなわち、scFv融合パートナー）を腫瘍細胞に局在化させる。このように、腫瘍細胞はCD19で「修飾（decorated）」される。続いて、細胞治療薬は、scFv-CD19融合タンパク質のCD19（腫瘍細胞に結合している）に結合し、これはCARの発現によって媒介される。

【0218】

図6（右）に示す細胞治療薬は、さらに、第2抗原結合ドメイン（CD19に結合する）を含むCARを構成的に発現し、また、誘導性発現構築物（例えば、本明細書に記載の誘導性発現構築物）も含み、これは、scFv-CD19融合タンパク質をコードする。第1抗原結合ドメインが腫瘍細胞上の第1抗原と結合すると、シグナル伝達ドメインがscFv-CD19融合タンパク質の発現を誘導する。scFv-CD19融合タンパク質のscFv部分は、腫瘍細胞上の第2抗原に結合し、CD19（すなわち、scFv融合パートナー）を腫瘍細胞に局在化させる。このように、腫瘍細胞はCD19で「修飾（decorated）」される。続いて、細胞治療薬は、scFv-CD19融合タンパク質のCD19（腫瘍細胞に結合している）に結合し、これは構成的に発現したCARによって媒介される。

【0219】

図7は、様々な遺伝子を含む誘導性発現構築物を含む別の例示的な細胞治療薬を示す。

【0220】

別の例示的な細胞治療薬は、本明細書に記載の抗原結合受容体を含み、また、scFv-CD19融合タンパク質をコードする誘導性発現構築物（例えば、本明細書に記載の誘導性発現構築物）も含む。融合タンパク質のscFv部分は、腫瘍抗原に結合する。抗原結合ドメインが腫瘍細胞上の抗原に結合すると（例えば、対象への投与後）、シグナル伝達ドメインがscFv-CD19融合タンパク質の発現を誘導する。融合タンパク質のscFv部分は、腫瘍細胞上の第2抗原に結合し、CD19（すなわち、scFv融合パートナー）を腫瘍細胞に局在化させる。この例示的な実施形態では、次に、BLINCYTO（登録商標）（ブリナツモマブ；Amgen）を投与して、T細胞をCD19（腫瘍細胞に結合している）にターゲティングさせる。

【0221】

一部の実施形態では、構成性発現構築物は、CD19、又は部分に融合した抗原結合タンパク質（B細胞抗原をターゲティングする）を含む、本明細書に記載の融合タンパク質又はFcベースの構築物をコードする。一部の実施形態では、構成性発現構築物は、B細胞特異的抗体（若しくはその部分）／CD19融合タンパク質、又はCD19／B細胞特異的抗体（若しくは部分）融合タンパク質をコードする。抗原結合タンパク質（例えば、B細胞特異的抗体）は、あらゆる既知のB細胞抗原、例えば、本明細書に記載のB細胞抗原（例えば、CD19、CD20、CD21、CD22、CD72、CD79a、CD79b、BCMA、又はCD180）に結合することができる。一部の実施形態では、構成性発現構築物は、scFv／CD19融合タンパク質、例えば、抗CD20scFv／CD19融合タンパク質又は抗CD20scFv／CD19断片融合タンパク質をコードする。一部の実施形態では、構成性発現構築物は、CD19／scFv融合タンパク質、例えば、CD19／抗CD20scFv融合タンパク質、又はCD19断片／抗CD20scFv融合タンパク質をコードする。

【0222】

一部の実施形態では、構成性発現構築物は、B細胞抗原又は部分に融合した抗原結合タンパク質（B細胞抗原をターゲティングする）を含む、本明細書に記載の融合タンパク質又はFcベースの構築物をコードする。一部の実施形態では、構成性発現構築物は、B細胞特異的抗体（若しくはその部分）／B細胞抗原（若しくは部分）融合タンパク質、又はB細胞抗原（若しくは部分）／B細胞特異的抗体（若しくは部分）融合タンパク質をコードする。一部の実施形態では、構成性発現構築物は、以下：（i）CD22若しくは部分（例えば、ドメイン1～3の1つ又は複数）、CD79若しくは部分（例えば、CD79a若しくはCD79b）、及び（ii）B細胞特異的抗体又は部分（例えば、抗CD19、CD20、CD21、CD22、CD72、CD79a、CD79b、BCMA、又はCD180scFv）を含む融合タンパク質をコードする。

10

【0223】

一部の実施形態では、構成性発現構築物は、CD20（若しくは部分）に融合した抗原結合タンパク質（B細胞抗原をターゲティングする）を含む、本明細書に記載の融合タンパク質又はFcベースの構築物をコードする。一部の実施形態では、構成性発現構築物は、B細胞特異的抗体（又はその部分）及びCD20（又は部分）を含む融合タンパク質をコードする。一部の実施形態では、構成性発現構築物は、B細胞特異的抗体（又はその部分）と、CD20のエピトープであるか、又はそれを含むCD20の一部を含む融合タンパク質をコードする（Natarajan et al., Clin. Cancer Res. 19:6820-9 (2013)に記載されている通り）。

20

【0224】

一部の実施形態では、構成性発現構築物は、抗原結合タンパク質（TSA若しくはTAAをターゲティングする）及びCD19、又は部分を含む、本明細書に記載の融合タンパク質又はFcベースの構築物をコードする。一部の実施形態では、構成性発現構築物は、抗TSA抗体（若しくはその部分）／CD19融合タンパク質、又はCD19／抗TSA抗体（若しくは部分）融合タンパク質をコードする。抗TSA抗体は、任意の既知TSA、例えば、本明細書に記載の任意のTSAに結合することができる。一部の実施形態では、TSAは、EGFRvIIIスプライス変異体である。一部の実施形態では、構成性発現構築物は、scFv／CD19融合タンパク質、例えば、抗EGFRvIIIscFv／CD19融合タンパク質又は抗EGFRvIIIscFv／CD19断片融合タンパク質をコードする。一部の実施形態では、構成性発現構築物は、CD19／scFv融合タンパク質、例えば、CD19／抗EGFRvIIIscFv融合タンパク質、又はCD19断片／抗EGFRvIIIscFv融合タンパク質をコードする。

30

【0225】

一部の実施形態では、構成性発現構築物は、抗原結合タンパク質（TSA若しくはTAAをターゲティングする）及びB細胞抗原又は部分を含む、本明細書に記載の融合タンパク質又はFcベースの構築物をコードする。一部の実施形態では、構成性発現構築物は、抗TSA抗体（若しくはその部分）／B細胞抗原融合タンパク質、又はB細胞抗原／抗TSA抗体をコードする。抗原結合タンパク質（例えば、抗TSA抗体）は、任意の既知TSA、例えば、本明細書に記載の任意のTSAに結合することができる。一部の実施形態では、TSAは、EGFRvIIIスプライス変異体である。一部の実施形態では、構成性発現構築物は、以下：（i）抗EGFRvIIIscFvと（ii）B細胞抗原又は部分（例えば、CD20若しくは部分（例えば、Natarajan et al., Clin. Cancer Res. 19:6820-9 (2013)に記載されているようなエピトープ）、CD22若しくは部分（例えば、ドメイン1～3の1つ又は複数）、CD79若しくは部分（例えば、CD79a若しくはCD79b））を含む融合タンパク質をコードする。

40

【0226】

一部の実施形態では、構成性発現構築物は、本明細書に記載される1つ又は複数の抗体（若しくは断片）をコードする。一部の実施形態では、誘導性発現構築物は、本明細書に

50

記載される1つ又は複数の抗体（若しくは断片）をコードする。加えて又は代わりに、一部の実施形態では、発現構築物によりコードされる本明細書に記載の抗体は、公知の方法を用いて生成し、且つ／又は精製することができる。一部の実施形態では、このような生成及び／又は精製された抗体を本明細書に記載のように、タンパク質治療薬として使用することができる。

【0227】

3. 発現されたサイトカイン

一部の実施形態では、本明細書に記載される発現構築物（例えば、構成性発現構築物又は誘導性発現構築物）は、1つ又は複数のサイトカイン、例えば、癌療法に使用される、当技術分野で公知の1つ若しくは複数1つ若しくは複数のサイトカインをコードする。一部の実施形態では、1つ又は複数のサイトカインをコードする発現構築物は、誘導性発現構築物である。一部の実施形態では、1つ又は複数のサイトカインをコードする発現構築物は、構成性発現構築物である。発現構築物に含有させることができる非限定的で、例示的なサイトカインとして、例えば、IFN α 、IFN β 、IFN γ 、IL-1、IL-2、IL-7、IL-12、IL-15、IL-21、IL-36、TNF、LT α 、GM-CSF、及びG-CSFが挙げられる。サイトカインは、腫瘍に対するT細胞の動員をはじめとする、様々な機構によって作動することによって免疫応答に参加する。サイトカインをコードするヌクレオチド配列は、公知であり、そのようなヌクレオチド配列は、ヒト、サル、ラット、マウス、ハムスター、イヌ、又はネコなどの任意の動物に由来するものでよい。

【0228】

サイトカイン療法に関連する周知の問題として、例えば、高用量要件、毒性、及び限定的な有効性が挙げられる。従って、いくつかの実施形態では、本明細書に記載の発現構築物を用いて、（例えば、サイトカイン療法に関連する1つ若しくは複数の危険性を低減若しくは排除するために）特定の部位に及び／又は特定の用量で、1つ若しくは複数1つ若しくは複数のサイトカインを送達する。一部の実施形態では、発現構築物は、サイトカインをコードする遺伝子に作動可能に連結されたプロモータを含み、このプロモータは、高速で、持続的な発現を媒介する。一部の実施形態では、発現構築物は、サイトカインをコードする遺伝子に作動可能に連結されたプロモータを含み、このプロモータは、遅延した、後期誘導性発現を媒介する。一部の実施形態では、発現構築物は、サイトカインをコードする遺伝子に作動可能に連結されたプロモータを含み、このプロモータは、高速で、一過性の発現を媒介する。

【0229】

一部の実施形態では、腫瘍表面又はその近傍でのサイトカイン（例えば、免疫刺激性サイトカイン）の発現は、腫瘍に対する免疫応答を誘導する。一部の実施形態では、発現されたサイトカインは、1つ又は複数の別の細胞治療薬（例えば、1つ又は複数の別のCAR-T細胞）の標的となり得る。一部の実施形態では、腫瘍表面近傍でのサイトカインの発現は、腫瘍に対する免疫応答を誘導し、また、1つ又は複数の別の細胞治療薬（例えば、1つ又は複数の別のCAR-T細胞）の標的としても使用される。

【0230】

例えば、IL-21の放出を用いて、CD8+T細胞の拡大及び／若しくはエフェクター分化を誘導する、且つ／又はNK細胞活性化及び細胞傷害活性を支持することができる。1つの例示的な実施形態では、細胞治療薬は、CD69プロモータと、IL-21をコードする核酸を含む発現構築物を含む。一部の実施形態では、腫瘍細胞上の抗原と結合すると、本明細書に記載の細胞治療薬は、IL-21の持続的な放出を呈示する。一部の実施形態では、IL-21は、細胞治療薬の対象への投与後、細胞治療薬によって構成的に発現される。例示的な細胞治療薬として、例えば、CAR-T細胞、CAR-NK細胞、TCR-T細胞、TIL細胞、同種異系NK細胞、及びオートログスNK細胞が挙げられる。

【0231】

別の例示的な方法では、IL-15の放出を用いて、NK細胞拡大を支持し、及び／又はNK細胞を動員して、抗腫瘍応答を広めることができる。図8は、TNFプロモータと、IL-15をコードする核酸を含む誘導性発現構築物を含む、例示的な細胞治療薬を示す。腫瘍細胞上の抗原と結合すると、細胞治療薬は、IL-15の分泌（例えば、高速分泌）を示す。例示的な細胞治療薬として、例えば、CAR-T細胞、CAR-NK細胞、TCR-T細胞、TIL細胞、同種異系NK細胞、及びオートロガスNK細胞が挙げられる。

【0232】

一部の実施形態では、発現構築物によってコードされる1つ若しくは複数1つ若しくは複数のサイトカインは、高い親和性（例えば、約 10^{-7} 、 10^{-8} 、 10^{-9} 、 10^{-10} 、 10^{-11} 、若しくはそれを下回るKD）で細胞に結合し、且つ／又は低い内在化率（例えば、1日につき1細胞当たり約10、102、103、104、若しくは105個のサイトカイン分子）を有する。様々なサイトカインの結合親和性及び内在化率は、当技術分野で公知であり、及び／又は公知の方法を用いて測定することができる。

【0233】

一部の実施形態では、本明細書に記載される発現構築物（構成性発現構築物又は誘導性発現構築物）は、サイトカイン融合タンパク質、例えば、サイトカインの融合タンパク質（例えば、抗腫瘍サイトカイン）及び本明細書に記載の1つ若しくは複数1つ若しくは複数の別の細胞治療薬（例えば、CAR-T標的）の標的をコードする。こうした発現構築物は、腫瘍表面に1つ又は複数の別の細胞治療薬（例えば、CAR-T標的）の標的と刺激性サイトカインとの両方を提供することができる。例えば、発現構築物は、サイトカイン-CD19融合タンパク質、又はサイトカインとCD19断片（例えば、CD19-CAR-T細胞が結合するCD19断片）の融合物をコードすることができる。一部の実施形態では、CD19断片は、CD19 Ig Cドメインである。特定の理論に拘束されることは望まないが、こうした融合タンパク質をコードする単一発現構築物は、有利にも、最小（例えば、単一）トランスジーンを用いて、細胞治療薬を遺伝子改変することができる。

【0234】

一部の実施形態では、非誘導性発現構築物は、本明細書に記載される1つ又は複数のサイトカイン若しくはサイトカイン融合タンパク質をコードする。一部の実施形態では、誘導性発現構築物は、本明細書に記載される1つ又は複数のサイトカイン若しくはサイトカイン融合タンパク質をコードする。一部の実施形態では、加えて又は代わりに、発現構築物によりコードされる本明細書に記載のサイトカイン融合タンパク質は、公知の方法を用いて生成及び／又は精製することができる。一部の実施形態では、このように生成及び／又は精製された融合タンパク質は、本明細書に記載される通り、タンパク質治療薬として使用することができる。

【0235】

4. 発現されたスカフォールド融合タンパク質

一部の実施形態では、本明細書に記載される発現構築物（構成性発現構築物又は誘導性発現構築物）は、スカフォールドポリペプチド（又はその断片）と本明細書に記載される1つ若しくは複数1つ若しくは複数の別の細胞治療薬（例えば、CAR-T標的）の標的を含む融合タンパク質をコードする。スカフォールドポリペプチド（又は断片）は、例えば、腫瘍抗原（例えば、本明細書に記載の腫瘍抗原）に結合するように選択することができる。こうしたスカフォールドポリペプチド（又は断片）として、例えば、フィブロネクチンドメイン（例えば、III型フィブロネクチンドメイン）、DARPin、アドヒロン、リポカリン／アンチカリン、プロテインA、アフィボディ、チオレドキシンなどが挙げられる。例えば、発現構築物は、III型フィブロネクチンドメイン-CD19融合タンパク質、又はIII型フィブロネクチンドメインとCD19断片、例えば、CD19-CAR-T細胞が結合するCD19断片の融合物をコードすることができる。一部の実施形態では、CD19断片は、CD19 Ig Cドメインである。

【0236】

一部の実施形態では、構成性発現構築物は、本明細書に記載される1つ又は複数のスカフォールド融合タンパク質タンパク質をコードする。一部の実施形態では、誘導性発現構築物は、本明細書に記載される1つ又は複数のスカフォールド融合タンパク質をコードする。一部の実施形態では、加えて又は代わりに、本明細書に記載のスカフォールド融合タンパク質は、公知の方法を用いて生成及び／又は精製することができる。一部の実施形態では、このような生成及び／又は精製されたスカフォールド融合タンパク質は、本明細書に記載される通り、タンパク質治療薬として使用することができる。

【0237】

5. 発現されたCD19変異体タンパク質及びCD19変異体融合タンパク質のスカフォールドとしてのCD19

CD19は、Igスーパーファミリーに属する95kd膜貫通タンパク質であり、2つの細胞外C2型Igドメインを含む（例えば、Tedder Nature Rev. Rheum. 5:572-577 (2009); Wang et al., Exp. Hematol. Oncol. 2012 Nov 29; 1(1):36. doi:10.1186/2162-3619-1-36.）を参照）。一部の実施形態では、CD19の細胞外ドメイン（ECD）、及び／又はC2型Igドメインの一方若しくは両方を突然変異誘発のスカフォールドとして使用し、CD19変異体（例えば、ECD及び／又は一方若しくは両方のC2型Igドメイン内に1つ若しくは複数の突然変異を含むCD19若しくはその一部分）を、本明細書に記載の標的抗原への結合についてスクリーニング及び選択することができる。

【0238】

ヒトCD19のヌクレオチド配列は公知である（Genbank Accession No. M84371.1を参照）。特定の抗原に結合するCD19変異体をコードする変異体核酸配列を取得するために、当技術分野で公知のいくつかの方法を使用することができる。一部の実施形態では、特定の抗原に結合するCD19変異体をコードする核酸の同定及び／又は単離を可能にするスクリーニング法を使用する。例示的な方法としては、いわゆるバイオパニング（biopanning）ステップがあり、これは、ファージディスプレイ（Kang, A. S. et al. 1991. Proc Natl Acad Sci USA 88, 4363-4366）、リボソームディスプレイ（Schaffitzel, C. et al. 1999. J. Immunol. Methods 231, 119-135）、DNAディスプレイ（Cull, M. G. et al. 1992. Proc Natl Acad Sci USA 89, 1865-1869）、RNAペプチドディスプレイ（Roberts, R. W., Szostak, J. W., 1997. Proc Natl Acad Sci USA 94, 12297-12302）、共有結合ディスプレイ（国際公開第98/37186号パンフレット）、細菌表面ディスプレイ（Fuchs, P. et al. 1991. Biotechnology 9, 1369-1372）、酵母表面ディスプレイ（Boder, E. T., Witttrup, K. D., 1997. Nat Biotechnol 15, 553-557）及び真核ウイルスディスプレイ（Grabherr, R., Ernst, W., 2001. Comb. Chem. High Throughput. Screen. 4, 185-192）などの技術から知られている。FACS及び磁気ビーズ選別も、標識抗原を用いた富化（パニング）用途に適用可能である。また、バイオパニングステップの後に又は単独で、ELISA（Dreher, M. L. et al. 1991. J. Immunol. Methods 139, 197-205）及びELISPOT（Czerkinsky, C. C. et al. 1983. J Immunol Methods. 65, 109-21）などの免疫検出アッセイを用いることもできる。

【0239】

従って、一部の実施形態では、本明細書に記載される発現構築物（構成性発現構築物又は誘導性発現構築物）は、単独で、又は本明細書に記載の融合タンパク質の一部としてCD19変異体（若しくは断片）をコードする。例えば、本明細書に記載される発現構築物

は、腫瘍因子に結合するように選択され、発現すると、腫瘍抗原に結合することができ、しかも、それ自体が別の細胞治療薬（例えば、CD19に結合するCAR-T細胞）の標的となり得るCD19変異体（又は断片）をコードすることができる。一部の実施形態では、CD19変異体（又は断片）は、ECD及び／又は一方若しくは両方のIgドメイン内に、野生型CD19に対して、1つ又は複数の突然変異を含み得る。一部の実施形態では、本明細書に記載される発現構築物は、主要抗原に結合するように選択されたECD変異体又はC2型Igドメイン変異体を含むCD19変異体をコードする。CD19変異体が発現すると、ECD又はC2型Igドメインは、腫瘍細胞上の腫瘍抗原に結合する。続いて、CD19を認識するCAR-T細胞による治療（例えば、対象への投与）により、CD19変異体が結合した腫瘍細胞を殺傷する。このようなCD19変異体の一例を図12Aに示す。

10

【0240】

一部の実施形態では、本明細書に記載される発現構築物は、各々が腫瘍抗原（例えば、腫瘍抗原の異なるエピトープ）に結合するように選択された両方のC2型Igドメインの変異体を含むCD19変異体をコードする。CD19変異体が発現すると、C2型Igドメインは、腫瘍細胞上の腫瘍抗原に結合する。これに続いて、CD19を認識するCAR-T細胞による治療（例えば、対象への投与）により、CD19変異体が結合した腫瘍細胞を殺傷する。このようなCD19変異体の一例を図12Bに示す。

【0241】

一部の実施形態では、標的抗原に結合させるために選択されたCD19変異体を融合タンパク質に含有させる。例えば、標的抗原に結合するように選択されたECD変異体又はC2型Igドメイン変異体を含むCD19変異体を、やはり腫瘍抗原（例えば、腫瘍抗原上の異なるエピトープ）に結合する抗体若しくはその断片と融合することができる。例示的な融合タンパク質として、例えば、CD19変異体／scFv融合タンパク質及びCD19変異体／VHH融合タンパク質が挙げられる。本明細書に記載される発現構築物は、こうしたCD19変異体／抗体融合タンパク質をコードすることができ、発現すると、融合タンパク質のCD19変異体及び抗体は、腫瘍細胞上の腫瘍抗原に結合する。これに続いて、CD19を認識するCAR-T細胞による治療（例えば、対象への投与）により、CD19変異体／抗体融合タンパク質が結合した腫瘍細胞を殺傷する。このようなCD19変異体の一例を図12Cに示す。

20

【0242】

一部の実施形態では、構成性発現構築物は、本明細書に記載される1つ若しくは複数のCD19変異体タンパク質又はCD19変異体融合タンパク質をコードする。一部の実施形態では、誘導性発現構築物は、本明細書に記載される1つ若しくは複数のCD19変異体タンパク質又はCD19変異体融合タンパク質をコードする。一部の実施形態では、加えて又は代わりに、本明細書に記載されるCD19変異体タンパク質又はCD19変異体融合タンパク質は、公知の方法を用いて生成及び／又は精製することができる。一部の実施形態では、こうした生成及び／又は精製CD19変異体タンパク質又はCD19変異体融合タンパク質は、本明細書に記載される通り、タンパク質治療薬として使用することができる。

30

【0243】

CD19変異体（又は断片）をスカフォールドとして含む融合タンパク質の非限定的な例として、例えば、CD19変異体／サイトカイン融合タンパク質及びCD19変異体／TLRアゴニスト融合タンパク質が挙げられる。

【0244】

6. スカフォールドとしてのB細胞特異的マーカー及び別のタンパク質

CD19以外に、Igスーパーファミリーに属する他のB細胞特異的マーカーも突然変異誘発のスカフォールドとして使用することができ、B細胞特異的マーカー変異体を本明細書に記載の標的抗原に対する結合についてスクリーニング及び選択することができる。一部の実施形態では、B細胞特異的マーカーは、CD19、CD20、CD21、CD22、C

50

D 2 3、C D 2 4、C D 4 0、C D 7 2、C D 1 8 0、R O R 1、B C M A、C D 7 9 a、又はC D 7 9 bである（例えば、L e B i e n e t a l. , B l o o d 1 1 2 : 1 5 7 0 - 1 5 8 0 (2 0 0 8) を参照）。

【 0 2 4 5 】

例えば、C D 2 2 は、7つのI gドメインを含み、その各々を個別に、又は1つ若しくは複数の他のC D 2 2 I gドメインと組み合わせて突然変異させてから、本明細書に記載の方法を用いてスクリーニングして、腫瘍抗原に結合させることができる。一部の実施形態では、C D 2 2 変異体又は断片は、最初の1、2、3、4、5、6、若しくは全7つのI gドメイン（例えば、ドメイン1～3）を含む。一部の実施形態では、C D 2 2 変異体（又は断片）は、1つ若しくは複数のC D 2 2 I gドメイン（例えば、C D 2 2 ドメイン1及び2、又はC D 2 2 ドメイン1～3など）の各々に、野生型C D 2 2 に対して、1つ若しくは複数の突然変異を含み得る。従って、一部の実施形態では、本明細書に記載される発現構築物は、単独で、又は本明細書に記載の融合タンパク質の一部としてのいずれかで、C D 2 2 変異体（又は断片）をコードする。例えば、本明細書に記載される発現構築物は、腫瘍因子に結合するように選択され、発現すると、腫瘍抗原に結合することができ、しかも、それ自体が別の細胞治療薬（例えば、C D 2 2 に結合するC A R - T細胞）の標的となり得るC D 2 2 変異体（又は断片）をコードすることができる。同様に、C D 7 9 a及びC D 7 9 bは、各々単一のI gドメインから構成され、それぞれを突然変異させてから、本明細書に記載の方法を用いてスクリーニングして、腫瘍抗原に結合させることができる。このように、一部の実施形態では、本明細書に記載される誘導性発現構築物は、単独で、又は本明細書に記載の融合タンパク質の一部としてのいずれかで、C D 7 9 a又はC D 7 9 b変異体をコードする。例えば、本明細書に記載される発現構築物は、腫瘍因子に結合するように選択され、発現すると、腫瘍抗原に結合することができ、しかも、それ自体が別の細胞治療薬（例えば、C D 7 9 a又はC D 7 9 bに結合するC A R - T細胞）の標的となり得るC D 7 9 変異体をコードすることができる。

【 0 2 4 6 】

本明細書に記載されるスカフォールドとして使用することができる別のB細胞特異的タンパク質には、C型レクチンC D 2 3及びC D 7 2がある（例えば、L e B i e n e t a l. , B l o o d 1 1 2 : 1 5 7 0 - 1 5 8 0 (2 0 0 8) を参照）。先例として、別のC型レクチンであるテトラネクチン（例えば、B y l a e t a l. , J B C 2 8 5 : 1 2 0 9 6 - 1 2 1 0 0 (2 0 1 0) を参照）がスカフォールドタンパク質として好適に使用されている。従って、一部の実施形態では、本明細書に記載される発現構築物は、単独で、又は本明細書に記載の融合タンパク質の一部としてのいずれかで、C D 2 3又はC D 7 2 変異体（若しくは断片）をコードする。例えば、本明細書に記載される発現構築物は、腫瘍抗原に結合するように選択され、発現すると、腫瘍抗原に結合することができる、C D 2 3又はC D 7 2 変異体（若しくは断片）を含む融合タンパク質をコードすることができる。この融合タンパク質は、別の細胞治療薬（例えば、ポリペプチド標的に結合するC A R - T細胞）のポリペプチド標的をさらに含み得る。

【 0 2 4 7 】

7. 発現毒素

一部の実施形態では、本明細書に記載される発現構築物（例えば、構成性発現構築物又は誘導性発現構築物）は、1つ又は複数の毒素をコードする。一部のそうした実施形態では、発現構築物は、コードされた毒素の発現のタイミングが制御される（例えば、「スマート爆弾（s m a r t b o m b）」細胞治療薬を生成する）ように設計される。例えば、発現構築物は、コードされた毒素の遅延した発現を媒介するための適切なプロモータ（例えば、V L A 1プロモータ）を含むか、又は発現構築物は、高速及び／若しくは一過性発現を媒介する適切なプロモータ（例えば、T N Fプロモータ）を含むことができる。

【 0 2 4 8 】

任意の既知タンパク質毒素をコードするヌクレオチド配列を誘導性発現構築物に含有させることができ、こうした毒素として、例えば、ジフテリア毒素などの細菌毒素及びリシ

10

20

30

40

50

ンなどの植物毒素がある。使用することができる別の酵素活性型毒素及び断片として、ジフテリアA鎖、ジフテリア毒素の非結合活性断片、炭疽毒素、志賀毒素、外毒素A鎖（緑膿菌（*Pseudomonas aeruginosa*由来）、リシンA鎖、アブリンA鎖、モデッシンA鎖、 α サルシン、シナアブラギリ（*Aleurites fordii*）タンパク質、ジアンチンタンパク質、ヨウシュヤマゴボウ（*Phytolacca americana*）タンパク質（PAPI、PAPII、及びPAP-S）、ツルレイシ（*Momordica charantia*）阻害剤、クルシン、クロチン、サボンソウ（*Saponaaria officinalis*）阻害剤、ゲロニン、ミトゲリン、レストリクトシン、フェノマイシン、エノマイシン及びトリコテセンが挙げられる。例えば、国際公開第93／21232号パンフレットを参照されたい。

10

【0249】

一部の実施形態では、標的細胞での毒素の発現及び／又は標的細胞へのその送達は、毒素をコードする発現構築物を含む規定数の細胞治療用細胞を投与するか、又はそれを標的細胞と接触させることによって制御する。例えば、細胞治療用細胞の集団を対象に投与する、及び／又は標的細胞と接触させることができる。一部の実施形態では、こうした集団は、発現構築物を含む細胞治療用細胞と、発現構築物を含まない細胞治療用細胞を特定の比で含む。例えば、約1：10、1：100、1：1000、1：10000、1：100000、又はそれを上回る比の発現構築物を含有する細胞治療用細胞と発現構築物を含有する細胞治療用細胞を有する集団を投与することができる。

【0250】

一部の実施形態では、毒素を発現するように誘導された細胞治療薬による毒素の送達により、標的細胞近傍で例えば約10、50、100、250、500、750、1000、1500、2000、又はそれを上回る細胞を殺傷することができる。

20

【0251】

一部の実施形態では、毒素をコードする核酸とタンデムで「キルスイッチ（kill switch）」を含み、これにより、規定時間（例えば、1、2、4、8、12時間、又はそれを上回る時間）後に細胞治療薬による毒素の発現を停止することができる。例えば、細胞治療薬が生命を脅かす炎症を引き起こすか、又は健全な正常組織を攻撃する場合、安全「スイッチ」を用いて、細胞治療薬をオフにすることができる。例えば、こうした「スイッチ」は、リミズシド（rimiducid）（生命を脅かす副作用を患者が発生した場合、患者に投与することができる丸薬；Belllicum Pharmaceuticals Inc.）にCAR T細胞が曝露されると、カスパーゼ9-依存性アポトーシスを誘導することができる。前臨床及び臨床試験では多くのこうしたスイッチが知られており、本開示に関して使用することができる（例えば、Tey, 2014. Adoptive T-cell therapy: adverse events and safety switches. *Clinical & Translational Immunology* 3, e17; doi:10.1038/cti.2014.11を参照）。

30

【0252】

図10は、誘導によって発現された毒素（例えば、ジフテリア毒素、炭疽毒素、志賀毒素）をコードする例示的な細胞治療薬を示す。図10に示すように、細胞治療薬は、その表面上に抗原結合受容体を含み、この受容体は、抗原結合ドメイン（例えば、本明細書に記載の抗原結合ドメイン）とシグナル伝達ドメイン（例えば、本明細書に記載のシグナル伝達ドメイン）を含む。細胞治療薬はまた、ジフテリア毒素をコードする誘導性発現構築物（例えば、本明細書に記載の誘導性発現構築物）も含む。抗原結合ドメインが腫瘍細胞上の抗原に結合すると、シグナル伝達ドメインは、ジフテリア毒素の発現を誘導し、これによって細胞死を引き起こす。

40

【0253】

8. 他の発現遺伝子

一部の実施形態では、発現構築物（例えば、構成性発現構築物又は誘導性発現構築物）は、腫瘍微小環境をターゲティングする物質をコードする。特定の癌及び／又は腫瘍の微

50

小環境は、細胞治療薬の攻撃からの腫瘍の防御を賦与することがわかっている。例えば、こうした防御微小環境は、細胞攻撃の有効性を妨害又は低減する細胞外マトリックス（ECM）を含み、低酸素及び／若しくは酸性pH条件を含み、且つ／又は免疫抑制シグナルを含み得る。一部の実施形態では、発現構築物は、腫瘍微小環境をターゲティングする、及び／又はその分解を媒介するタンパク質をコードする。こうしたタンパク質は、当技術分野で公知である。例えば、発現構築物は、ヒアルロニダーゼ、ヘパリナーゼ、マトリックスメタロプロテイナーゼ（MMP）、及び／又はADAM（ディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼ、例えば、ADAM1～20、例えば、ADAM8、ADAM10、ADAM17）をコードすることができる（例えば、Edwards et al., Mol. Aspects Med. 29:258-89 (2008); Decock et al., J. Cell. Mol. Med. 15:1254-65 (2011); McAtee et al., Adv. Cancer Res. 123:1-34 (2014); Stanton et al., Biochim. Biophys. Acta 1812:1616-1629 (2011)を参照）。

【0254】

図11は、誘導的に発現された遺伝子をコードする例示的な細胞治療薬を示す。図11に示すように、細胞治療薬は、その表面上に抗原結合受容体を含み、この受容体は、抗原結合ドメイン（例えば、本明細書に記載の抗原結合ドメイン）とシグナル伝達ドメイン（例えば、本明細書に記載のシグナル伝達ドメイン）を含む。細胞治療薬はまた、遺伝子（例えば、図11に示す遺伝子）をコードする誘導性発現構築物（例えば、本明細書に記載の誘導性発現構築物）も含む。抗原結合ドメインが腫瘍細胞上の抗原に結合すると、シグナル伝達ドメインは、遺伝子の発現を誘導する。

【0255】

一部の実施形態では、誘導性発現構築物は、T細胞及び／又はNK細胞機能及び／又は生存のための因子（例えば、リンパ球拡大分子（LEM）；Leavy, Nat. Rev. Immunol. 15:334 (2015)を参照）をコードする。

【0256】

9. 開裂可能な（Cleavable）リンカーを含む発現融合タンパク質

一部の実施形態では、本明細書に記載される融合タンパク質のいずれも（例えば、scFv-CD19融合タンパク質）、融合パートナー間にリンカーを含んでよい。多種の好適なリンカー及びリンカーを含む融合タンパク質の調製方法が当技術分野で知られている。リンカーは、リンカーが開裂すると融合パートナーが放出されるように、例えば、生理的条件下、例えば、細胞内条件下で、開裂可能となるものでよい。リンカーは、例えば、限定されないが、アミノペプチダーゼ、プラスミン、及びキニン-カリクレインをはじめとする、血漿ペプチダーゼ又はプロテアーゼ酵素によって開裂されるペプチジルリンカーであってよい。一部の実施形態では、リンカーは、腫瘍関連プロテアーゼ、例えば、マトリプターゼ、カテプシンBによって開裂され得る。一部の実施形態では、腫瘍関連プロテアーゼによる開裂は、CD19の配座変化を誘導し、これにより、殺傷を達成するためのCARエピトープの結合及び／又は発現が可能になる。一部の実施形態では、ペプチジルリンカーは、少なくとも2アミノ酸長又は少なくとも3アミノ酸長である。

【0257】

10. 発現Fcベース構築物

一部の実施形態では、本明細書に記載される発現構築物（例えば、構成性発現構築物又は誘導性発現構築物）は、Fcベース構築物をコードする。一部の実施形態では、Fcベース構築物は、CD19-Fc融合タンパク質、例えば、図52Aに示す構築物である。図52Aに示すように、CD19-Fc融合タンパク質は、2つの単量体からなる二量体であってよく、単量体の各々が、CD19の細胞外C2型Igドメイン含有形態に融合した抗体の重鎖Fc領域の全部又は一部を含む。一部の実施形態では、CD19-Fc融合タンパク質は、本明細書に記載されるECD変異体又は1つ若しくは2つのC2型Igドメイン変異体を含む。一部の実施形態では、CD19の細胞外C2型Igドメインの一方

又は両方が、本明細書に記載されるC2型Igドメイン変異体である。図52Aに示される例示的な実施形態では、両方のC2型IgドメインがC2型Igドメイン変異体（「*」で示す）である。一部の実施形態では、こうした構築物は、一方又は両方のC2型Igドメイン変異体（若しくはECD変異体）を介して腫瘍抗原（例えば、本明細書に記載のTSA若しくはTAA）に結合すると共に、本明細書に記載の1つ若しくは複数1つ若しくは複数の別の細胞治療薬（例えば、CART、ADCなど）の標的としてCD19を提示する。

【0258】

一部の実施形態では、Fcベース構築物は、図52Bに概略的に示されるものであり、この場合、構築物は、CD19-scFv-Fc融合タンパク質である。図52Bに示すように、例示的な構築物は、ヘテロ二量体であり、この場合、1つの単量体が、scFv（例えば、本明細書に記載のscFv）に融合した抗体の重鎖Fc領域の全部若しくは一部を含み、もう1つは、CD19の全部若しくは一部に融合した抗体の重鎖Fc領域の全部若しくは一部を含む。一部の実施形態では、こうした構築物は、scFvを介して腫瘍抗原（例えば、本明細書に記載のTSA若しくはTAA）に結合すると共に、本明細書に記載の1つ若しくは複数1つ若しくは複数の別の細胞治療薬（例えば、CART、ADCなど）の標的としてCD19を提示する。

【0259】

一部の実施形態では、Fcベース構築物は、図52Cに概略的に示されるものであり、この場合、構築物は、CD19-scFv-Fc融合タンパク質である。図52Cに示すように、例示的な構築物は、ヘテロ二量体であり、この場合、1つの単量体が、scFv（例えば、本明細書に記載のscFv）に融合した抗体の重鎖Fc領域の全部若しくは一部を含み、もう1つの単量体は、本明細書に記載される細胞外C2型Igドメイン変異体（「**」で示す）に融合した抗体の重鎖Fc領域の全部若しくは一部を含む。一部の実施形態では、こうした構築物は、二価であってよく、この場合、scFv及びC2型Igドメイン変異体（若しくはECD変異体）は、同じ標的（例えば、本明細書に記載のTSA若しくはTAA）に結合し、或いは構築物は二重特異性であってもよく、その場合、scFv及びC2型Igドメイン変異体は、異なる標的（例えば、本明細書に記載のTSA若しくはTAA）に結合する。さらに、こうした構築物は、本明細書に記載の1つ又は複数の別の細胞治療薬（例えば、CART、ADCなど）の標的としてCD19を提示する。

【0260】

一部の実施形態では、Fcベース構築物は、異なる標的（例えば、本明細書に記載のTSA若しくはTAA）に結合する、二重特異性抗体又はその部分であるか、それを含む。様々な二重特異性抗体が当技術分野において知られており（例えば、Kontermann et al., Drug Disc. Today 20:838-847 (2015); Spiess et al., Mol. Immunol. 67:95-106 (2015)）、本明細書に記載される構築物で使用する事ができる。例示的な二重特異性抗体として、例えば、トリオマブ、ノブイントゥホール(knob into hole) IgG、crossMab、オルト-Fab IgG、デュアル可変ドメイン免疫グロブリン(DVD-Ig)、2in1-IgG、IgG-scFv、タンデムscFv、scFv2-Fc、ビーナノボディ、BiTE、tandAb、DART、DART-Fc、scFv-HAS-scFv、ドックアンドロック(DNL)-Fab3、ImmTAC、DAF、HASボディ、IgG-フィノマー、及びART-Igが挙げられる。別の例として、XmAb5574、XmAb5871、XmAb7195、Xtend-TNF、XmAb14045、XmAb13676、XmAb13551(Xencor)が挙げられる。1つの例示的な構築物を図53Aに示すが、これは、ヘテロ二量体重鎖を含み、構築物の一方のアームは、VH/VLを含み、他方のアームは、Fc領域に融合したscFvを含む。一部の実施形態では、図53Aに示される構築物は、一価であり、この場合、VH/VLアームは、腫瘍抗原（例えば、本明細書に記載のTSA若しくはTAA）に結合し、scFvは、本明細書に記載のT細胞抗原（例えば、CD3）に結合する。別の例示

10

20

30

40

50

的な構築物を図53Bに示すが、この場合、図53Aに示す構築物のs c F vがCD19の1つ又は2つの細胞外C2型Igドメインで置換されている。さらに、図53Bに示される構築物は、本明細書に記載の1つ又は複数の別の細胞治療薬（例えば、CART、ADCなど）の標的としてCD19を提示する。別の例示的な構築物を図53Cに示すが、ここでは、CD19の細胞外C2型Igドメインの一方又は両方が、本明細書に記載されるC2型Igドメイン変異体（「**」で示す）である。一部の実施形態では、こうした構築物は、二価であってよく、この場合、VH/VLとC2型Igドメイン変異体（若しくはECD変異体）は、同じ標的（例えば、本明細書に記載のTSA若しくはTAA）に結合し、又は構築物は、二重特異性であってもよく、その場合、VH/VLとC2型Igドメイン変異体（若しくはECD変異体）は、異なる標的（例えば、本明細書に記載のTSA若しくはTAA）に結合する。さらに、図53Cに示されるこうした構築物は、本明細書に記載の1つ又は複数の別の細胞治療薬（例えば、CART、ADCなど）の標的としてCD19を提示する。

【0261】

一部の実施形態では、Fcベース構築物は、Fc Ig「スワップ」を含む。図54Aは、各Fc重鎖が2つのIg定常ドメイン（1つはCH2（青色）、他方はCH3（赤色）と称する）を含む抗体を概略的に示す。一部の実施形態では、Fcベース構築物は、図54Bに示すような抗体を含み、これは、本明細書に記載のCD19の1つ若しくは複数の細胞外C2型Igドメインに融合したCH2（青色）、本明細書に記載のCD22の1つ若しくは複数のIgドメイン、及び／又は本明細書に記載のCD79a又はCD79bの1つ若しくは複数のIgドメイン（図54Bに緑色で示す）を含む1つ又は2つの重鎖を含む。

【0262】

一部の実施形態では、Fcベース構築物は、融合タンパク質（本明細書に記載される通り）を含み、これは、Ig定常ドメイン、又はIII型フィブロネクチンドメイン、並びに本明細書に記載のCD19の細胞外C2型Igドメインの1つ若しくは複数の「ループ」を含む。CD19の細胞外C2型Igドメインの構造は、3つの「ループ」を含むことがわかっている。1つの例示的な構築物を図55Aに示すが、この場合、一方又は両方のFc CH3ドメインのループがCD19の細胞外C2型Igドメインのループで置換されている。別の例示的な構築物を図55Bに示すが、この場合、CD19の細胞外C2型Igドメインの1、2、若しくは3つのループがVH、III型フィブロネクチンドメイン、又はs c F vに移植されている。

【0263】

一部の実施形態では、構成性発現構築物は、本明細書に記載される1つ又は複数のFcベース構築物をコードする。一部の実施形態では、誘導性発現構築物は、本明細書に記載される1つ又は複数のFcベース構築物をコードする。一部の実施形態では、加えて又は代わりに、本明細書に記載のFcベース構築物は、公知の方法を用いて生成及び／又は精製することができる。一部の実施形態では、このように生成及び／又は精製されたFcベース構築物は、本明細書に記載されるように、タンパク質治療薬として使用することができる。

【0264】

11. 誘導性機能を有する発現ポリペプチド

一部の実施形態では、本明細書に記載される発現構築物（例えば、構成性発現構築物又は誘導性発現構築物）は、1つ若しくは複数の誘導性機能を呈示する1つ又は複数のポリペプチドをコードする。一部の実施形態では、ポリペプチドは、例えば、抗体若しくは酵素であるか、又はそれを含み、その1つ若しくは複数の機能は、可逆的に低減、遮断又は阻害され、その機能は、例えば、脱遮断又は脱阻害によって誘導することができる。誘導性機能を有する様々なポリペプチドが当技術分野で知られており、例えば、リガンド結合部位（例えば、ホルモン結合ドメイン誘導性機能（例えば、Eilers et al., Nature 340, 66-68 1989を参照）を含むポリペプチド又はマスクされた

10

20

30

40

50

ポリペプチド（例えば、抗体、酵素）がある。一部の実施形態では、誘導性機能は、標的抗原（例えば、本明細書に記載の T A A 若しくは T S A）の誘導性結合である。

【0265】

マスクされた構築物

一部の実施形態では、発現ポリペプチドは、本明細書に記載される抗原結合タンパク質（例えば、本明細書に記載の抗体若しくは抗体断片、又は本明細書に記載のスcaffoldingタンパク質（例えば、本明細書に記載される E I E 型フィブロネクチンドメイン、C D 19 変異体タンパク質、又は B 細胞特異的マーカー変異体））のマスクされたバージョンであるか、又はそれを含む。一部の実施形態では、発現ポリペプチドは、本明細書に記載される抗体若しくは抗体断片のマスクされたバージョン（例えば、S a n d e r s j o o e t a l. C e l l. M o l. L i f e S c i. (2015) 72:1405-1415；米国特許出願公開第 2015/0183875 号明細書；米国特許第 8,513,390 号明細書；及び同第 9,120,853 号明細書に記載されている、P r o b o d y（登録商標））を含む。一部の実施形態では、マスクされた構築物は、抗体若しくはその断片、又は本明細書に記載のスcaffoldingタンパク質（例えば、本明細書に記載される E I E 型フィブロネクチンドメイン、C D 19 変異体タンパク質、又は B 細胞特異的マーカー変異体）、マスキング部分、開裂可能な部分、及び／又はリンカーを含む。一部の実施形態では、マスクされた構築物は、本明細書に記載される 1 つ又は複数の T S A をターゲティングする抗原結合タンパク質を含む。一部の実施形態では、マスクされた構築物は、本明細書に記載される 1 つ又は複数の T A A をターゲティングする抗原結合タンパク質を含む。一部の実施形態では、マスクされた構築物は、本明細書に記載される 1 つ又は複数の T S A 及び 1 つ又は複数の T A A をターゲティングする抗原結合タンパク質を含む。一部の実施形態では、誘導された発現構築物は、1 つ又は複数のマスクされた構築物をコードする。一部の実施形態では、構成性発現構築物は、1 つ又は複数のマスクされた構築物をコードする。

【0266】

一部の実施形態では、マスクされた抗体は、抗原結合タンパク質（例えば、抗体若しくはその断片、又は本明細書に記載のスcaffoldingタンパク質（例えば、本明細書に記載される E I E 型フィブロネクチンドメイン、C D 19 変異体タンパク質、又は B 細胞特異的マーカー変異体））、及びマスキング部分を含む。一部の実施形態では、マスキング部分は、抗原結合タンパク質に連結されて、タンパク質が特異的にその標的に結合する能力を低減する（抗原結合タンパク質を「マスクする」）ように配置されたアミノ酸配列である。一部の実施形態では、マスキング部分は、リンカーによって抗原結合タンパク質に連結される。一部の実施形態では、マスクされた抗原結合タンパク質のその標的に対する特異的結合は、標的に対する、「マスクされていない」抗原結合タンパク質の特異的結合と比較して、又は親抗原結合タンパク質の特異的結合と比較して、低減若しくは阻害される。一部の実施形態では、マスクされた抗原結合タンパク質は、標的に対して、測定可能な結合がないか、又は測定可能な結合を実質的に示さない、並びに／或いは標的に対する、マスクされていない抗原結合タンパク質の結合と比較して、又は親抗原結合タンパク質の結合と比較して、例えば、インビボで、若しくは標的置換（T a r g e t D i s p l a c e m e n t）インビトロイムノソルベントアッセイ（米国特許第 8,513,390 号明細書に記載）で測定したとき、例えば、少なくとも 2、4、6、8、12、28、24、30、36、48、60、72、84、96 時間、若しくは 5、10、15、30、45、60、90、120、150、180 日、又は 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 ヶ月若しくはそれを上回って 0.001%、0.01%、0.1%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、若しくは 50% 以下を示す。

【0267】

一部の実施形態では、マスクされた抗原結合タンパク質のその標的に対する特異的結合は、標的に対する、マスクされていない抗原結合タンパク質の特異的結合と比較して、又

は親抗原結合タンパク質の特異的結合と比較して、低減若しくは阻害される。標的に対するマスクされた抗原結合タンパク質の K_d は、マスクされていない抗原結合タンパク質の特異的結合のもの又は親抗原結合タンパク質のものとは比べて、少なくとも5、10、25、50、100、250、500、1,000、2,500、5,000、10,000、50,000、100,000、500,000、1,000,000、5,000,000、000、10,000,000、50,000,000倍以上、又は5~10、10~100、10~1,000、10~10,000、10~100,000、10~1,000,000、10~10,000,000、100~1,000、100~10,000、100~100,000、1,000~10,000、1,000~100,000、1,000~1,000,000、1,000~10,000,000、10,000~100,000、10,000~1,000,000、10,000~10,000,000、100,000~1,000,000、100,000~10,000,000、100,000~100,000,000、1,000,000~10,000,000、1,000,000~100,000,000、1,000,000~1,000,000,000、10,000,000~100,000,000、10,000,000~1,000,000,000、100,000,000~1,000,000,000、100,000,000~10,000,000,000、10,000,000、若しくは100,000,000~10,000,000,000倍高くなり得る。逆に、標的に対するマスクされた抗原結合タンパク質の結合親和性は、マスクされていない抗原結合タンパク質の特異的結合のもの又は親抗原結合タンパク質のものとは比べて、少なくとも5、10、25、50、100、250、500、1,000、2,500、5,000、10,000、50,000、100,000、500,000、1,000,000、5,000,000、000、10,000,000、50,000,000倍以上、又は5~10、10~100、10~1,000、10~10,000、10~100,000、10~1,000,000、10~10,000,000、100~1,000、100~10,000、100~100,000、1,000~10,000、1,000~100,000、1,000~1,000,000、1,000~10,000,000、10,000~100,000、10,000~1,000,000、10,000~10,000,000、100,000~1,000,000、100,000~10,000,000、100,000~100,000,000、1,000,000~10,000,000、1,000,000~100,000,000、1,000,000~1,000,000,000、10,000,000~100,000,000、10,000,000~1,000,000,000、100,000,000~1,000,000,000、若しくは100,000,000~10,000,000,000倍低くなり得る。

【0268】

マスキング部分は、当技術分野において知られており、例えば、抗体、若しくはその断片の既知結合パートナーを含む。一部の実施形態では、マスキング部分は、抗原結合タンパク質のN末端、C末端の、及び／又は内部部位（例えば、抗原結合ループ）内のアミノ酸配列である。一部の実施形態では、マスキング部分は、1つ又は複数のシステイン残基ペアであるか、又はそれを含み、例えば、それにより、システインペア間にジスルフィド結合が形成される。一部のそうした実施形態では、ジスルフィド結合によって配座固定された構造が得られ、これは、例えば、還元剤によるジスルフィド結合の開裂によって「マスク解除」することができる。例示的なマスキング部分は、例えば、*Sanders et al. Cell. Mol. Life Sci.* (2015) 72:1405-1415；米国特許出願公開第2015/0183875号明細書；米国特許第8,513,390号明細書及び同第9,120,853号明細書に記載されている。

【0269】

一部の実施形態では、発現ポリペプチドは、マスキング部分を含む本明細書に記載の抗体融合タンパク質、例えば、本明細書に記載のマスクされたscFv-CD19又はマスクされたCD19-scFv融合タンパク質である。一部の実施形態では、マスクされたscFv-CD19融合タンパク質は、融合タンパク質のN末端にマスキング部分を含む。一部の実施形態では、マスクされたscFv-CD19融合タンパク質は、融合タンパク質のC末端にマスキング部分を含む。一部の実施形態では、マスクされたCD19-scFv融合タンパク質は、融合タンパク質のN末端にマスキング部分を含む。一部の実施形態では、マスクされたCD19-scFv融合タンパク質は、融合タンパク質のC末端にマスキング部分を含む。

【0270】

一部の実施形態では、発現ポリペプチドは、N末端に本明細書に記載のscFvを、C

末端にCD19の断片を含むマスクされた融合タンパク質（scFv-CD19断片融合タンパク質）、又はN末端にCD19の断片を、C末端に本明細書に記載のscFvを含むマスクされた融合タンパク質（CD19断片-scFv融合タンパク質）である。一部の実施形態では、マスクされたscFv-CD19断片融合タンパク質は、融合タンパク質のN末端にマスク部分を含む。一部の実施形態では、マスクされたscFv-CD19断片融合タンパク質は、融合タンパク質のC末端にマスク部分を含む。一部の実施形態では、マスクされたCD19断片-scFv融合タンパク質は、融合タンパク質のN末端にマスク部分を含む。一部の実施形態では、マスクされたCD19断片-scFv融合タンパク質は、融合タンパク質のC末端にマスク部分を含む。

【0271】

一部の実施形態では、発現ポリペプチドは、当技術分野で公知のマスクされた抗体（若しくはその断片）であるか、又はそれを含み、そうしたものとして、限定されないが、セツキシマブ、パニツムマブ、インフリキシマブ、アダリムマブ、エファリズマブ、イピリムマブ、トレメリムマブ、アデカツムマブ、Hu5c8、アレムツズマブ、ラニビズマブ、トシツモマブ、イブリツモマブチウキセタン、リツキシマブ、インフリキシマブ、ベバシズマブ、若しくはフィギツムマブ、又はそれらの断片（例えば、マスクされたscFv断片）のマスクされたバージョンが挙げられる。マスクすることができる別の抗体は、例えば、米国特許第8,513,390号明細書、同第9,120,853号明細書、同第9,127,053号明細書、米国特許出願公開第20150183875号明細書、同第20140363430号明細書、同第20140045195号明細書、同第20130101555号明細書、及び同第20100189651号明細書に記載されている。

【0272】

一部の実施形態では、マスクされた抗体又は融合タンパク質は、さらに、1つ又は複数の開裂可能部分を含む。一部の実施形態では、開裂可能部分は、例えば、1つ又は複数の細胞外プロテアーゼなどの1つ又は複数のプロテアーゼのための基質として役立つことができる1つ又は複数のアミノ酸配列であるか、又はそれを含む。一部の実施形態では、開裂可能部分は、還元剤の作用により開裂することができるジスルフィド結合を形成することができるシステイン-システインペアであるか、又はそれを含む。他の実施形態では、開裂可能部分は、光分解時に切断することができる基質であるか、又はそれを含む。

【0273】

一部の実施形態では、開裂可能部分は、抗体若しくはその断片の所望の標的を有する組織中又はその近傍でのプロテアーゼの存在に基づいて選択される。一部の実施形態では、標的組織は癌組織である。いくつかの癌、例えば、固形腫瘍中に基質を有するプロテアーゼが当技術分野において知られている（例えば、La Rocca et al., (2004) British J. of Cancer 90 (7): 1414-1421を参照）。一部の実施形態では、開裂可能部分は、例えば、レグマイン、プラスミン、TMPRSS-3/4、MMP-9、MT1-MMP、ADAM（ディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼ、例えば、ADAM1-20、例えば、ADAM8、ADAM10、ADAM17）、カテプシン（例えば、カテプシンA、B、C、D、E、F、G、H、L、K、O、S、V、若しくはW（Tan et al., World J. Biol. Chem. 4: 91-101 (2013)）、カスパーゼ、ヒト好中球エラスターゼ、βセクレターゼ、マトリブターゼ、uPA、又はPSAの標的であるか、或いはそれを含む。

【0274】

一部の実施形態では、本明細書に記載のマスクされた構築物は、リンカー、例えば、マスク部分及び／若しくは開裂部分に対するC末端並びに／又はN末端を含む。一部の実施形態では、リンカーは、抗原結合タンパク質のその標的に対する結合を可逆的に阻害するために、マスク部分に柔軟性を賦与することができる。好適なリンカーを容易に選択することができ、それは、4アミノ酸～10アミノ酸、5アミノ酸～9アミノ酸、6アミノ酸～8アミノ酸、又は7アミノ酸～8アミノ酸をはじめとする、1アミノ酸（例えば、Gly）～20アミノ酸、2アミノ酸～15アミノ酸、3アミノ酸～12アミノ酸な

どの様々な長さのうちの好適ないずれであってもよく、1、2、3、4、5、6、若しくは7アミノ酸であってもよい。一部の実施形態では、マスキング部分は、ポリペプチドリッカーを介して抗原結合タンパク質に融合される。一部の実施形態では、マスキング部分を抗原結合タンパク質に融合させるために用いられるリンカーは、本明細書に記載の開裂可能な部分である。一部の実施形態では、マスキング部分は、抗原結合タンパク質のN末端に、直接又はリンカーにより融合される。一部の実施形態では、マスキング部分は、抗原結合タンパク質のC末端に、直接又はリンカーにより融合される。

【0275】

マスクされた構築物は、本明細書に記載される任意の発現ポリペプチドを含んでよい。例示的な1組のマスクされた構築物を図56に示すが、これは、図52B及び52Cに記載される構築物とマスキング部分の融合物を示す。一部の実施形態では、図56に示すように、マスキング部分をscFvのN末端に融合させることができる。別の例示的な1組のマスクされた構築物を図57に示すが、これは、図53B及び53Cに記載される構築物とマスキング部分の融合物を示す。一部の実施形態では、図57に示すように、マスキング部分をVH/VLアーム上のVH及び／又はVLのN末端に融合させることができる。別の例示的な1組のマスクされた構築物を図58に示すが、これは、図54Bに記載される構築物とマスキング部分の融合物を示す。一部の実施形態では、図58に示すように、マスキング部分は、各重鎖のN末端に融合させることができ、これらは各々、本明細書に記載のCD19の1つ若しくは複数の細胞外C2型Igドメインに融合したCH2（青色）、本明細書に記載のCD22の1つ若しくは複数のIgドメイン、及び／又は本明細書に記載のCD79a若しくはCD79bのIgドメイン（緑色で示す）を含む。一部の実施形態では、マスキング部分を一方又は両方の重鎖のN末端に融合させることができる。上記に加えて又はその代わりに、一部の実施形態では、マスキング部分は、一方又は両方の軽鎖のN末端に融合させることができる。さらに別の例示的なマスクされた構築物を図59に示すが、これは、図55A及び55Bに記載される構築物とマスキング部分の融合物を示す。一部の実施形態では、図59に示すように、マスキング部分を重鎖及び／又はscFv-VHのN末端に融合させることができる。

【0276】

一部の実施形態では、構成性発現構築物は、本明細書に記載される1つ又は複数のマスクされた構築物をコードする。一部の実施形態では、誘導性発現構築物は、本明細書に記載される1つ又は複数のマスクされた構築物をコードする。

【0277】

一部の実施形態では、構成性発現構築物は、本明細書に記載のマスクされた構築物（例えば、図56、57、58、又は59に示されるマスクされた構築物）をコードする。一部の実施形態では、構成性発現構築物は、本明細書に記載されるCART細胞、ADCなどの標的に融合した抗原結合タンパク質（TSA若しくはTAAをターゲッティングする）を含む、本明細書に記載のマスクされた融合タンパク質又はマスクされたFcベース構築物をコードする。一部の実施形態では、構成性発現構築物は、本明細書に記載されるB細胞抗原若しくは部分に融合した抗原結合タンパク質（TSA若しくはTAAをターゲッティングする）を含む、本明細書に記載のマスクされた融合タンパク質又はマスクされたFcベース構築物をコードする。一部の実施形態では、構成性発現構築物は、マスクされた抗TAA及び／又は抗TSA抗体（若しくはその部分）及びCD19若しくは断片を含む融合タンパク質をコードする。マスクされた抗原結合タンパク質は（アンマスキングされると）、任意の既知TAA及び／又はTSA、例えば、本明細書に記載のTAA及び／又はTSAに結合することができる。

【0278】

上記に加えて又はその代わりに、一部の実施形態では、本明細書に記載のマスクされた構築物は、公知の方法を用いて生成及び／又は精製することができる。一部の実施形態では、このような生成及び／又は精製済のマスクされた構築物を、本明細書に記載されるように、タンパク質治療薬として使用することができる。

【0279】

細胞治療薬を生成する方法

一般に、本明細書に記載される細胞治療薬は、免疫細胞、例えば、養子細胞療法において有用な細胞又は養子細胞療法に使用することができる細胞から生成することができる。一部の実施形態では、細胞治療薬は、TIL、T細胞、CD8+細胞、CD4+細胞、NK細胞、 δ - γ T細胞、調節T細胞又は末梢血単核細胞からなる群から選択される細胞型から生成される。本明細書で使用されるとき、「腫瘍浸潤リンパ球」又はTILは、血流から出て、腫瘍中に移動した白血球を指す。リンパ球は、B細胞、T細胞及びナチュラルキラー細胞を含む3つの群に区分することができる。本明細書で使用されるとき、「T細胞」は、CD3+細胞を指し、CD4+ヘルパー細胞、CD8+細胞傷害性T細胞及び δ - γ T細胞などを含む。

10

【0280】

いくつかの実施形態では、細胞治療薬は、細胞、例えば、免疫細胞を、抗原結合受容体及び／又は本明細書に記載の発現構築物をコードする核酸（例えば、(i) 抗原結合受容体をコードする核酸を含む第1組換え発現ベクターと誘導性発現構築物を含む第2組換え発現ベクター、(ii) 抗原結合受容体をコードする核酸と誘導性発現構築物との両方を含む単一組換え発現ベクター；又は(iii) 構成性発現構築物を含む組換え発現ベクター）で遺伝子改変（例えば、形質転換）することによって生成される。組換え発現ベクターは、限定されないが、DNA及びRNAをはじめとする、あらゆるタイプのヌクレオチドを含むことができ、これらは、一本鎖若しくは二本鎖でも、合成又は一部が天然供給源から得られるものでもよく、天然、非天然若しくは改変ヌクレオチドを含有してもよい。組換え発現ベクターは、天然若しくは非天然のヌクレオチド間結合、又は両タイプの結合を含むことができる。

20

【0281】

組換え発現ベクターは、任意の好適な組換え発現ベクターであってよい。好適なベクターとしては、増殖及び拡大、若しくは発現、又はその両方のために設計されたもの、例えば、プラスミド及びウイルスが挙げられる。例えば、ベクターは、pUCシリーズ（Fermentas Life Sciences, Glen Burnie, Md.）、pBluescriptシリーズ（Stratagene, La Jolla, Calif.）、pETシリーズ（Novagen, Madison, Wis.）、pGEXシリーズ（Pharmacia Biotech, Uppsala, Sweden）、及びpEXシリーズ（Clontech, Palo Alto, Calif.）から選択することができる。また、 λ GT10、 λ GT11、 λ ZapII（Stratagene）、 λ EMBL4、及び λ NM1149などのバクテリオファージベクターも使用することができる。本開示に関して有用な植物発現ベクターの例として、pBI01、pBI101.2、pBI101.3、pBI121及びpBIN19（Clontech）が挙げられる。本開示に関して有用な動物発現ベクターの例として、pcDNA、pEUK-CL、pMAM、及びpMAMneo（Clontech）が挙げられる。一部の実施形態では、バイシストロン性IRESベクター（例えば、Clontech製）を使用して、抗原結合受容体をコードする核酸と本明細書に記載の誘導性発現構築物との両方を含有させる。

30

40

【0282】

一部の実施形態では、組換え発現ベクターは、ウイルスベクターである。好適なウイルスベクターとして、限定されないが、レトロウイルスベクター、アルファウイルス、ワクシニア、アデノウイルス、アデノ関連ウイルス、ヘルペスウイルス、及び鶏痘ウイルスが挙げられ、これらは、免疫細胞（例えば、T細胞）を形質転換するネイティブ若しくは操作された能力を有するのが好ましい。

【0283】

組換え発現ベクターは、例えば、以下の文献に記載される標準的組換えDNA技術を用いて調製することができる：Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd ed., Cold Sp

50

ring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N. Y. 2001; 及び Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates and John Wiley & Sons, NY, 1994。環状又は線状の発現ベクターの構築物を調製して、原核若しくは真核宿主細胞中で機能性の複製系を含有させることができる。複製系は、例えば、ColE1、2 μ プラスミド、 λ 、SV40、ウシパピローマウイルスなどから得ることができる。

【0284】

組換え発現ベクターは、形質転換又はトランスフェクトされた宿主の選択を可能にする、1つ又は複数のマーカー遺伝子を含んでもよい。マーカー遺伝子は、バイオサイド耐性、例えば、抗生物質、重金属などに対する耐性、原栄養性を提供するための栄養要求性宿主における相補性などを含む。組換え発現ベクターに好適なマーカー遺伝子として、例えば、ネオマイシン／G418耐性遺伝子、プロマイシン耐性遺伝子、ヒグロマイシン耐性遺伝子、ヒスチジノール耐性遺伝子、テトラサイクリン耐性遺伝子、及びアンピシリン耐性遺伝子が挙げられる。

【0285】

本開示に関して有用なベクターは、「ネイキッド」核酸ベクター（すなわち、それらを包膜するタンパク質、糖、及び／若しくは脂質がほとんど若しくは全くないベクター）、又は他の分子と複合体化したベクターであってよい。ベクターと好適に組み合わせることができる他の分子として、限定されないが、ウイルスコート、カチオン性脂質、リポソーム、ポリアミン、金粒子、並びに細胞分子をターゲティングするリガンド、受容体、又は抗体などのターゲティング部分が挙げられる。

従来の形質転換又はトランスフェクション技術を用いて、ベクターDNAを細胞、例えば、免疫細胞に導入することができる。本明細書で使用されるとき、用語「形質転換」及び「トランスフェクション」は、外来の核酸（例えば、DNA）を細胞に導入するための多様な当該技術分野で承認されている技術を指すことが意図され、そうした技術として、リン酸カルシウム若しくは塩化カルシウム同時沈降、DEAE-デキストラン-媒介トランスフェクション、リポフェクション、遺伝子ガン、又はエレクトロポレーションが挙げられる。

【0286】

タンパク質治療薬

一部の態様では、本明細書に記載の発現構築物に含有させることができる遺伝子によってコードされるポリペプチドを生成し、本明細書に記載の細胞治療薬によって生成されるものの代わりに又はそれに加えて、治療薬として使用することができる。こうしたポリペプチドは、例えば、医薬組成物などの組成物に含有させて、タンパク質治療薬として使用することができる。例えば、細胞治療薬、例えば、CAR-T細胞若しくはADCの標的であるか、またそれを含むポリペプチドを含むタンパク質治療薬は、こうした細胞治療薬、例えば、CAR-T細胞若しくはADCと組み合わせ投与することができる。

【0287】

一例では、タンパク質治療薬は、抗原（例えば、本明細書に記載される1つ又は複数のタイプ）に結合する抗体（例えば、本明細書に記載される1つ又は複数のタイプ）の抗原結合断片を含有する抗体融合タンパク質を含む。別の例では、抗体融合タンパク質は、2つの抗原に結合する二重特異性抗体（又は断片）を含む。一部の実施形態では、そうした二重特異性抗体は、例えば、一緒に特定の腫瘍型を規定する、1つ若しくは複数のTAA及び／又はTSA標的に結合する。腫瘍型の特異的な認識を可能にするTAA及び／又はTSA標的のそうした組合せの例として、例えば、CD70及び炭酸脱水酵素IX（腎細胞癌）、MUC16及びメソテリン（卵巣癌）、並びにその他多数がある。こうした抗原結合断片（例えば、二重特異性）は、次に、細胞治療薬、例えば、CAR-T細胞によって認識されるポリペプチド抗原に融合する。1つの例示的なポリペプチド抗原は、CAR-CD19T細胞によって認識されるCD19のIgドメインである。抗体抗原認識ドメ

10

20

30

40

50

インのモジュール特性により、細胞治療薬の標的ポリペプチドに融合させる抗原認識ドメインの多数の組合せの検討が可能になる。

【0288】

一部の実施形態では、ポリペプチド抗原、例えば、細胞治療薬によって認識されるものを、抗原結合断片のアミノ（N）末端に融合させる。一部の実施形態では、ポリペプチド抗原を抗原結合断片のカルボキシ（C）末端に融合させる。特定の実施形態では、タンパク質治療薬は、本明細書に記載されるFcベース構築物であるか、又はそれを含む。

【0289】

ポリペプチドを作製する様々な方法が当技術分野で公知であり、これらを用いて、タンパク質治療薬に含有させるポリペプチドを作製することができる。例えば、ポリペプチドは、ポリペプチドをコードする核酸を発現させるように操作された宿主細胞系を使用して、組換えにより生成することができる。遺伝子の組換え発現は、ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含有する発現ベクターの構築を含んでもよい。ポリヌクレオチドが得られたら、当技術分野で公知の技術を用いて、組換えDNA技術により、ポリペプチド生成のためのベクターを生成することができる。公知の方法を用いて、ポリペプチドコード配列と適切な転写及び翻訳制御シグナルを含有する発現ベクターを構築することができる。これらの方法は、例えば、インビトロ組換えDNA技術、合成技術、及びインビボ遺伝子組換えを含む。

【0290】

発現ベクターを従来の技術によって宿主細胞に移入した後、トランスフェクトした細胞を従来の技術により培養して、ポリペプチドを生成することができる。

【0291】

様々な宿主発現ベクター系を使用することができる（例えば、米国特許第5,807,715号明細書を参照）。こうした宿主発現系を用いて、ポリペプチドを生成することができ、必要に応じて後に精製することができる。こうした宿主発現系としては、ポリペプチドコード配列を含有する組換えバクテリオファージDNA、プラスミドDNA若しくはコスミドDNA発現ベクターで形質転換させた細菌（例えば、大腸菌（*E. coli*）及び枯草菌（*B. subtilis*））などの微生物；ポリペプチドコード配列を含有する組換え酵母発現ベクターで形質転換させた酵母（例えば、サッカロミセス属（*Saccharomyces*）及びピキア属（*Pichia*））；ポリペプチドコード配列を含有する組換えウイルス発現ベクター（例えば、バキュロウイルス（*baculovirus*））に感染させた昆虫細胞系；組換えウイルス発現ベクター（例えば、カリフラワーモザイクウイルス（*cauliflower mosaic virus*）、CaMV；タバコモザイクウイルス（*tobacco mosaic virus*）TMV）に感染させた、又はポリペプチドコード配列を含有する組換えプラスミド発現ベクター（例えば、Tiプラスミド）で形質転換させた植物細胞系；或いは哺乳動物細胞のゲノム由来のプロモータ（例えば、メタロチオネインプロモータ）又は哺乳動物ウイルス由来のプロモータ（例えば、アデノウイルス後期プロモータ；ワクシニアウイルス7.5Kプロモータ）を含有する組換え発現構築物を保有する哺乳動物細胞系（例えば、COS、CHO、BHK、293、NS0、及び3T3細胞）が挙げられる。

【0292】

細菌系の場合、いくつかの発現ベクターを使用することができ、こうしたものとして、限定されないが、大腸菌（*E. coli*）発現ベクターpUR278（Rutherford et al., 1983, EMBO 12:1791）；pINベクター（Inouye & Inouye, 1985, Nucleic Acids Res. 13:3101-3109；Van Heeke & Schuster, 1989, J. Biol. Chem. 264:5503-5509）などが挙げられる。グルタチオンS-トランスフェラーゼ（GST）を含む融合タンパク質として外来ポリペプチドを発現させるために、pGEXベクターも使用することができる。

【0293】

哺乳動物宿主細胞での発現の場合、ウイルスベースの発現系を使用することができる（例えば、Logan & Shenk, 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:355-359を参照）。適切な転写エンハンサーエレメント、転写終結因子などの含有によって発現の効率を高めることができる（例えば、Bittner et al., 1987, Methods in Enzymol. 153:516-544を参照）。

【0294】

加えて、挿入された配列の発現を調節する、又は所望する特定の様式で遺伝子産物を修飾及びプロセッシングする宿主細胞株を選択することができる。様々な宿主細胞がタンパク質及び遺伝子産物の翻訳後プロセッシング及び修飾のための特徴的且つ特異的機構を有する。発現されるポリペプチドの正しい修飾及びプロセッシングを確実にするために、適切な細胞株又は宿主系を選択することができる。こうした細胞として、例えば、樹立された哺乳動物細胞株及び昆虫細胞株、動物細胞、真菌細胞、及び酵母細胞が挙げられる。哺乳動物細胞としては、例えば、以下のものが挙げられる：BALB/cマウス骨髓種細胞株（NSO/l, ECACC No: 85110503）；ヒト網膜芽細胞（PER.C6, CruCell, Leiden, The Netherlands）；S40により形質転換させたサル腎臓CV1細胞株（COS-7, ATCC CRL 1651）；ヒト胎児腎臓細胞株（懸濁培養のためにサブクローン化した293若しくは293細胞、Graham et al., J. Gen. Virol., 36:59, 1977）；ヒト線維肉腫細胞株（例えば、HT1080）；ベビーハムスター腎細胞（BHK, ATCC CCL 10）；チャニーズハムスター卵巣細胞+/-DHFR（CHO, Urlaub and Chasin, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:4216, 1980）；マウスセルトリ細胞（TM4, Mather, Biol. Reprod., 23:243-251, 1980）；サル腎細胞（CV1 ATCC CCL 70）；アフリカミドリザル腎細胞（VERO-76, ATCC CRL-1 587）；ヒト子宮頸癌細胞（HeLa, ATCC CCL 2）；イヌ腎細胞（MDCK, ATCC CCL 34）；バッファロー（buffalo）ラット腎細胞（BRL 3A, ATCC CRL 1442）；ヒト肺細胞（W138, ATCC CCL 75）；ヒト腎細胞（Hep G2, HB 8065）；マウス乳房腫瘍（MMT 060562, ATCC CCL 51）；TRI細胞（Mather et al., Annals N. Y. Acad. Sci., 383:44-68, 1982）；MRC5細胞；FS4細胞；並びにヒト肝細胞株（Hep G2）。

【0295】

組換えタンパク質の長期高収率生産のために、ポリペプチドを安定的に発現するように宿主細胞を操作する。プロモータ、エンハンサー、配列、転写終結因子、ポリアデニル化部位、及び選択マーカをはじめとする、当技術分野で公知の適切な発現制御要素によって制御されるDNAで宿主細胞を形質転換することができる。組換えDNA技術の当技術分野で周知の方法を用いて、所望の組換えクローンを選択することができる。

【0296】

本明細書に記載のタンパク質が組換え発現によって生成されたら、当技術分野で公知の任意の精製方法、例えば、クロマトグラフィー（例えば、イオン交換、アフィニティ、及びサイジングカラムクロマトグラフィー）、遠心分離、較差溶解度により、又は任意の他の標準的なタンパク質精製方法によりそれを精製することができる。例えば、プロテインAカラムなどのアフィニティカラムを適切に選択し、クロマトグラフィーカラム、濾過、限外濾過、塩析及び透析法と組み合わせることにより、抗体を分離及び精製することができる（Antibodies: A Laboratory Manual, Ed Harlow, David Lane, Cold Spring Harbor Laboratory, 1988を参照）。さらに、本明細書に記載されるように、精製を促進するために、ポリペプチドを異種ポリペプチド配列に融合させることができる。上記に代わり又は加えて、化学的合成により、ポリペプチドの一部又は全部を調製することもできる。上記に

代わり又は加えて、天然供給源からポリペプチドを精製することもできる。

【0297】

投与

本開示のいくつかの実施形態は、本明細書に記載の細胞治療薬（若しくはその集団）、本明細書に記載のタンパク質治療薬、細胞治療薬を含む組成物、及び／又はタンパク質治療薬を含む組成物を、例えば対象を治療するのに有効な量で、対象に投与する方法を含む。一部の実施形態では、本方法は対象の癌を有効に治療する。

【0298】

一部の実施形態では、免疫細胞を対象から採取し、これを、本明細書に記載の誘導性発現構築物又は構成性発現構築物、例えば、本明細書に記載の誘導性発現構築物又は構成性発現構築物を含む発現ベクターで形質転換、例えば、形質導入することによって細胞治療薬を取得する。従って、一部の実施形態では、細胞治療薬は、オートロガス細胞を含み、これを、免疫細胞を採取した同じ対象に投与する。或いは、免疫細胞を対象から採取し、これを、本明細書に記載の誘導性発現構築物又は構成性発現構築物、例えば、本明細書に記載の誘導性発現構築物又は構成性発現構築物を含む発現ベクターで形質転換、例えば、形質導入することによって細胞治療薬を取得し、これを別の対象に同種移入する。

10

【0299】

一部の実施形態では、細胞治療薬は、対象にオートロガスであり、対象は、対象から免疫細胞を単離する前に、免疫学的にナイーブ、免疫されている、疾患状態、又は別の状態であってよい。

20

【0300】

一部の実施形態では、対象への投与前に別のステップを実施することができる。例えば、本明細書に記載の誘導性発現構築物又は構成性発現構築物（例えば、誘導性発現構築物又は構成性発現構築物を含む発現ベクター）と免疫細胞を接触（例えば、形質導入若しくはトランスフェクト）させた後で、しかも、対象への投与の前に、細胞治療薬をインビトロで拡大することができる。インビトロ拡大は、対象への投与の前に、1日以上、例えば、2日以上、3日以上、4日以上、6日以上、又は8日以上にわたって実施することができる。代わりにまた加えて、インビトロ拡大は、対象への投与の前に、21日以下、例えば、18日以下、16日以下、14日以下、10日以下、7日以下、又は5日以下にわたって実施することができる。例えば、インビトロ拡大は、対象への投与の前に、1～7日、2～10日、3～5日、又は8～14日にわたって実施することができる。

30

【0301】

一部の実施形態では、インビトロ拡大中、細胞治療薬を抗原（例えば、TCR抗原）で刺激することができる。抗原特異的拡大は、任意選択で、例えば、抗CD3抗体、抗Tac抗体、抗CD28抗体、又はフィトヘマグルチニン（PHA）など、リンパ球増殖を非特異的に刺激する条件下の拡大によって補うことができる。拡大された細胞治療薬を対象に直接投与してもよく、又は将来の使用、すなわち対象への後の投与のために凍結してもよい。

【0302】

一部の実施形態では、細胞治療薬をインターロイキン-2（IL-2）でエクスピボ処置した後、癌患者に注入し、注入後に癌患者をIL-2で治療する。さらに、一部の実施形態では、癌患者は、細胞治療薬の投与の前に、前処置的リンパ枯渇（免疫系の一時的アブレーション）を受けることができる。IL-2処置及び前処置的リンパ枯渇の組合せは、細胞治療薬の持続性を増大することができる。

40

【0303】

一部の実施形態では、サイトカインをコードする核酸で細胞治療薬を形質導入又はトランスフェクトし、この核酸は、サイトカインの構成性、調節可能、又は一過性制御発現を提供するように操作することができる。好適なサイトカインとしては、例えば、収縮期中のTリンパ球の生存を増大するために作用するサイトカインがあり、これは、メモリーTリンパ球の形成及び生存を促進することができる。

50

【0304】

いくつかの実施形態では、細胞治療薬は、癌治療薬などの別の治療薬の投与前、ほぼ同時、又は投与後に投与する。癌治療薬は、例えば、化学療法薬、生物剤、又は放射線治療であってよい。一部の実施形態では、細胞治療薬を受ける対象に、リンパ枯渇化学療法又は放射線療法などの免疫細胞の枯渇を引き起こすのに十分な治療を投与しない。

【0305】

本明細書に記載される細胞治療薬は、組成物、例えば、細胞治療薬及び薬学的に許容される担体として、形成することができる。いくつかの実施形態では、組成物は、本明細書に記載の少なくとも1種の細胞治療薬と、薬学的に許容される担体、希釈剤、及び／又は賦形剤を含む医薬組成物である。本明細書に記載の薬学的に許容される担体、例えば、ビヒクル、アジュバント、賦形剤、及び希釈剤は、公知であり、当業者には容易に入手可能である。好ましくは、薬学的に許容される担体は、活性薬剤、例えば、細胞治療薬に対して化学的に不活性であり、使用条件下で有害な副作用又は毒性を誘発しない。

【0306】

組成物は、例えば、静脈内、腫瘍内、動脈内、筋肉内、腹腔内、髄腔内、硬膜外、及び／又は皮下投与経路などのいずれかの好適な経路による投与のために製剤化することができる。好ましくは、組成物は、非経口投与経路のために製剤化される。

【0307】

非経口に好適な組成物は、水性又は非水性、等張滅菌注射液であってよく、これは、酸化防止剤、バッファー、静菌薬、並びに例えば、組成物を対象レシピエントの血液と等張にする溶質を含有することができる。水性若しくは非水性滅菌懸濁液は、1つ又は複数の懸濁剤、可溶化剤、増粘剤、安定剤、及び防腐剤を含有してよい。

【0308】

対象、特にヒトに投与される用量は、具体的な実施形態、使用される組成物、投与方法、並びに治療しようとする具体的な部位及び対象によって変動し得る。しかし、用量は、治療応答をもたらす上で十分でなければならない。当技術分野で熟練した臨床医は、特定の医学的状态を治療する、又は予防するために、ヒト又は他の対象に投与すべき組成物の治療有効量を決定することができる。治療有効であるのに必要な組成物の正確な量は、対象に特有の多くの考慮事項に加えて、例えば、細胞治療薬の具体的な活性、及び投与経路などの様々な要因に応じて変動するが、これは当業者の技術の範囲内である。

【0309】

任意の好適な数の細胞治療用細胞を対象に投与することができる。本明細書に記載される単一の細胞治療用細胞で、治療利益を拡大及び提供することができるが、一部の実施形態では、 10^2 以上、例えば、 10^3 以上、 10^4 以上、 10^5 以上、又は 10^8 以上の細胞治療用細胞を投与する。代わりに又は加えて、 10^{12} 以下、例えば、 10^{11} 以下、 10^9 以下、 10^7 以下、又は 10^5 以下の本明細書に記載される細胞治療用細胞を対象に投与する。一部の実施形態では、 $10^2 \sim 10^5$ 、 $10^4 \sim 10^7$ 、 $10^3 \sim 10^9$ 、又は $10^5 \sim 10^{10}$ の本明細書に記載される細胞治療用細胞を投与する。

【0310】

本明細書に記載される細胞治療薬の用量は、哺乳類に一度に投与することもできるし、又は好適な期間にわたって、必要に応じて、例えば、毎日、週2回、毎週、隔週、月2回、隔月、年2回、若しくは年毎に、一連のサブ用量で投与することもできる。必要に応じて、有効量の細胞治療薬を含む1用量単位を単回1日用量として投与してもよく、又は1日の総用量を2、3、4回、若しくはそれを上回って分割して毎日投与してもよい。

【0311】

本明細書に記載されるポリペプチドは、医薬組成物中に組み込むことができる（例えば、タンパク質治療薬としての使用のために）。ポリペプチドを含む医薬組成物は、当業者に周知の方法によって製剤化することができる（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences pp. 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro, ed., 19th ed. 1995)を参照）。医薬組成物は、滅

10

20

30

40

50

菌溶液若しくは水中懸濁液、又は別の薬学的に許容される液体を含む注射液の形態で非経口投与することができる。例えば、医薬組成物は、滅菌水及び生理食塩水、植物油、乳化剤、懸濁剤、界面活性剤、安定剤、矯味賦形剤、希釈剤、ビヒクル、防腐剤、結合剤などの薬学的に許容されるビヒクル若しくは媒体とポリペプチドを好適に組み合わせた後、一般に認められている製薬基準に必要な単位剤形中で混合することにより製剤化することができる。医薬製剤中に含有させる活性成分の量は、指定範囲内の好適な用量が供給されるような量である。

【0312】

注射用の滅菌組成物は、ビヒクルとして注射用蒸留水を用いて、一般的製薬基準に従って製剤化することができる。例えば、グルコース、並びにD-ソルビトール、D-マンノース、D-マンニトール、及び塩化ナトリウムなどの他の添加剤を含有する生理食塩水又は等張液を注射用水溶液として、任意選択で、好適な可溶化剤、例えば、エタノールなどのアルコール及びプロピレングリコール若しくはポリエチレングリコールなどのポリアルコール、並びにポリソルベート80（商標）、HCO-50などのノニオン性界面活性剤などと組み合わせて使用してもよい。

10

【0313】

油性液体の非限定的例として、ゴマ油及びダイズ油が挙げられ、これは、可溶化剤としての安息香酸ベンジル又はベンジルアルコールと組み合わせてもよい。含有させることができる他の品目は、リン酸バッファー、又は酢酸ナトリウムバッファーなどのバッファー、水酸化プロカインなどの無痛化薬、ベンジルアルコール若しくはフェノールなどの安定剤、並びに酸化防止剤である。製剤化した注射液は好適なアンプルにパッケージングすることができる。

20

【0314】

投与経路は、非経口、例えば、注射、経鼻投与、経肺投与、又は経皮投与による投与であってよい。投与は、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射、皮下注射による全身又は局所のいずれであってもよい。

【0315】

好適な投与手段は、対象の年齢及び状態に基づいて選択することができる。ポリペプチドを含有する医薬組成物の単回用量は、 $0.001 \sim 1000 \text{ mg/kg}$ 体重の範囲から選択することができる。他方で、用量は、 $0.001 \sim 100000 \text{ mg}$ / 体重の範囲内で選択することができるが、本開示は、このような範囲に限定されない。用量及び投与方法は、対象の体重、年齢、状態などに応じて変動し得るものであり、必要に応じて当業者により好適に選択することができる。

30

【0316】

腫瘍

本開示は、あらゆる腫瘍の治療において有用な技術を提供する。一部の実施形態では、腫瘍は、限定されないが、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、有毛細胞白血病、AIDS関連リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ランゲルハンス細胞組織球症、多発性骨髄腫、若しくは骨髄増殖性腫瘍などの血液系腫瘍であるか、又はそれを含む。

40

【0317】

一部の特定の実施形態では、腫瘍は、限定されないが、乳癌、扁平上皮細胞癌、結腸癌、頭部及び頸部癌、卵巣癌、肺癌、中皮腫、生殖泌尿器癌、直腸癌、胃癌、若しくは食道癌などの固形腫瘍であるか、又はそれを含む。

【0318】

一部の実施形態では、腫瘍は、進行性腫瘍、及び／若しくは不応性腫瘍であるか、又はそれを含む。一部の実施形態では、腫瘍は、腫瘍（例えば、腫瘍から採取した生検試料などの組織サンプル）中に特定の病理が観察される場合、及び／又はそうした腫瘍を有する癌患者が典型的に従来の化学療法候補ではないとみなされる場合、進行していると特徴付けられる。一部の実施形態では、進行性として腫瘍を特徴付ける病理としては、腫瘍サ

50

イズ、遺伝子マーカの発現改変、腫瘍細胞による隣接器官及び／又はリンパ節の浸潤を挙げることができる。一部の実施形態では、腫瘍は、そうした腫瘍を有する患者が1つ若しくは複数1つ若しくは複数の既知の治療法（例えば、1つ若しくは複数1つ若しくは複数の従来の化学療法レジメン）に対して耐性である場合、及び／又は特定の患者が1つ若しくは複数1つ若しくは複数のそうした既知の治療法に対して耐性（例えば、応答性の欠如）を示した場合、不応性と特徴付けられる。

【0319】

黒色腫

黒色腫は、アメリカ人男性において新たに診断される第5番目に頻度の高い癌の種類であり、アメリカ人女性では7番目に頻度が高い。浸潤性黒色腫の発生率及び死亡率は、黒色腫発生危険性がアフリカ系アメリカ人よりはるかに高い白人において、最も高い。45歳未満の人では、発生率は男性より女性の方が高い。60歳まででは、男性の黒色腫発生率は、女性の2倍を超え；80歳まででは、男性が黒色腫を発症する傾向は、女性のほぼ3倍高い。白人における黒色腫の年間発生率は、1991年から2011年までに60%超増加した。黒色腫の発生率は、65歳以上の白人において他の群より急速に増加している。

【0320】

黒色腫の危険因子は、日焼けしやすい色白の皮膚、天然若しくは人工日光への高い生涯曝露、日焼けによる水膨れ歴（特に若年時の）、多数の一般的母斑、異型母斑若しくは黒色腫の個人又は家族の病歴、並びに白人であることが挙げられる。黒色腫の標準的治療としては、手術、化学療法、放射線療法、標的療法、及び生物学的療法が挙げられる。

【0321】

肺癌

肺癌は、2番目に頻度の高い癌であり、米国において男性及び女性の両方で癌に関連する死亡の主要原因である。肺及び気管支癌の総死亡率は、1980年代までに段々上昇し、1990年代初めにピークに達し、2001年以降ゆっくりと下降している。肺癌発生率及び死亡率の傾向は、一定のタイムラグを置いて、喫煙普及の歴史パターンと酷似している。喫煙の普及は、男性より女性の方が遅くピークに達したため、肺癌発生率及び死亡率も男性より女性の方が遅く下降し始めた。発生率は、男性では1980年代半ば以降下降しているが、女性では2000年代半ばからようやく下降しており；死亡率は、男性では1991年に下降し始め、女性では2003年まで下降しなかった。発生率及び死亡率は、アフリカ系アメリカ人男性が最も高く、次に白人男性が続く。

【0322】

喫煙は、肺癌の主要原因であるが、肺癌の危険性は、間接喫煙への曝露；例えば、ラドン、作業場の毒素（例えば、アスベスト、ヒ素）、及び大気汚染などの環境への曝露によっても増加する。肺癌の標準的治療としては、手術、放射線療法、化学療法、標的療法、レーザ療法、光線力学療法、凍結手術、内視鏡ステント留置術、及び電気焼灼術が挙げられる。

【0323】

頭部及び頸部癌

口腔、喉頭、咽頭、唾液腺、及び鼻／鼻腔の癌をはじめとする、頭部及び頸部癌は、米国における全悪性腫瘍の約3%を占める。アルコール及びタバコが頭部及び頸部癌の2つの突出した危険因子であり、頭部及び頸部癌の少なくとも75%がアルコール及びタバコの使用に起因する。他の危険因子としては、ヒトパピローマウイルス（papillomavirus）、特にHPV-16への感染；Pann（ビンロウジュ（betel quid））、Mate及び特定の保存又は塩蔵食品の消費；口腔の健康状態不良、職業上の曝露又は放射線曝露；エプスタイン・バー・ウイルス（Epstein-Barr virus）感染；並びに家系を挙げることができる。

【0324】

大腸癌

大腸癌は、男性及び女性の両方で3番目に頻度の高い非皮膚癌である。これは、米国での癌に関連する主な死亡原因の第2位を占める。過去10年にわたって、大腸癌の発生率及び死亡率は、アメリカンインディアン／アラスカ先住民を除く全ての人種／民族集団で減少している。39歳まで男性及び女性は同様の発生率を有し；40歳を超えると、男性の方が高くなる。

【0325】

発生率及び死亡率の両方で人種／民族群間に差が存在する。アフリカ系アメリカ人は、他の全ての人種／民族群より死亡率が高く、アメリカンインディアン／アラスカ先住民を除く全ての群より発生率が高い。発生率及び死亡率は、ヒスパニック系及びアジア系／パシフィックアイランダー間で最も低い。大腸癌の発生率及び死亡率全体が過去20年にわたって下降しており；このような減少は、主にスクリーニングテストの使用増加によるものである。

10

【0326】

大腸癌の危険因子としては、高齢、大腸ポリープ、大腸癌の家族歴、特定の遺伝子突然変異、過剰なアルコール摂取、肥満、身体不活動、喫煙、及び炎症性腸疾患の病歴などが挙げられる。大腸癌の標準的治療には、手術、化学療法、放射線療法、凍結手術、高周波アブレーション、及び標的療法などがある。

【0327】

リンパ腫

ホジキンリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫（NHL）をはじめとするリンパ腫は、米国で最も一般的な血液癌であり、2014年に米国で診断される新たな癌全体の約5%を占めることが推定される。約71,000人の新たなNHL患者及び約9,200人の新たなホジキンリンパ腫患者が2014年に推定されている。ホジキンリンパ腫の発生率は、白人及びアフリカ系アメリカ人が最も高く、死亡率は、白人、ヒスパニック系、及びアフリカ系アメリカ人が最も高い。

20

【0328】

ホジキンリンパ腫及びNHL両方の危険因子としては、男性であること、免疫系の低下、又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）若しくはエプスタイン・バー・ウイルス（Epstein-Barr virus）への感染などが挙げられる。ヘリコバクター・ピロリ（*Helicobacter pylori*）若しくはヒトT細胞白血病／リンパ腫ウイルス1型（HTLV-1）への感染は、特定のタイプのNHLに対する危険性を高める。NHLの危険性は年齢と共に増加し、ホジキンリンパ腫の危険性は、成人早期及びそれ以降の両方で高くなる。両タイプのリンパ腫の標準的治療は、化学療法、放射線療法、及び幹細胞移植である。別の標準的療法として、ホジキンリンパ腫の場合には手術、並びにNHLの場合には標的療法、血漿交換療法、経過観察及び生物学的療法がある。

30

【0329】

B細胞腫瘍

一部の実施形態では、本明細書に記載されるB細胞特異的抗体（若しくはその部分）／CD19融合タンパク質、又はCD19／B細胞特異的抗体（若しくはその部分）融合タンパク質を用いて、B細胞腫瘍を有する対象を治療する。一部の実施形態では、scFv／CD19融合タンパク質、例えば、抗CD20scFv／CD19融合タンパク質又は抗CD20scFv／CD19断片融合タンパク質を用いて、B細胞腫瘍を有する対象を治療する。一部の実施形態では、CD19／scFv融合タンパク質、例えば、CD19／抗CD20scFv融合タンパク質、又はCD19断片／抗CD20scFv融合タンパク質を用いて、B細胞腫瘍を有する対象を治療する。

40

【0330】

一部の実施形態では、B細胞特異的抗体（若しくはその部分）／B細胞抗原（若しくはその部分）融合タンパク質、又はB細胞抗原（若しくはその部分）／B細胞特異的抗体（若しくはその部分）融合タンパク質を用いて、B細胞腫瘍を有する対象を治療する。一部の実施形態では、（i）CD22若しくは部分（例えば、ドメイン1～3の1つ又は複数

50

)、CD79若しくは部分(例えば、CD79a又はCD79b)、並びに(ii)B細胞特異的抗体若しくは部分(例えば、CD19、CD20、CD21、CD22、CD72、又はCD180scFv)を含む融合タンパク質を用いて、B細胞腫瘍を有する対象を治療する。

【0331】

一部の実施形態では、B細胞特異的抗体(若しくはその部分)とCD20(若しくは部分)を含む融合タンパク質を用いて、B細胞腫瘍を有する対象を治療する。一部の実施形態では、B細胞特異的抗体(若しくはその部分)と、CD20のエピトープであるか、又はそれを含むCD20の部分(例えば、Natarajan et al., Clin. Cancer Res. 19:6820-9 (2013)に記載の通り)を含む融合タンパク質を用いて、B細胞腫瘍を有する対象を治療する。

10

【0332】

一部の実施形態では、タンパク質治療薬としての上記の融合タンパク質の1つ又は複数でB細胞腫瘍を有する対象を治療する。一部の実施形態では、上記の融合タンパク質の1つ又は複数にコードする本明細書に記載の構成性発現構築物を含む細胞治療薬で、B細胞腫瘍を有する対象を治療する。一部の実施形態では、B細胞腫瘍を有する対象を、上記の融合タンパク質の1つ若しくは複数にコードするネイキッド核酸で治療するか、又はそうした融合タンパク質にコードする核酸を含む本明細書に記載のウイルスベクターで治療する。

【0333】

血液系腫瘍

一部の実施形態では、(i)TSAに結合する抗原結合タンパク質及び(ii)CD19若しくはその断片を含む本明細書に記載の融合タンパク質を用いて、血液系腫瘍を有する対象を治療する。一部の実施形態では、TSA結合タンパク質(例えば、抗TSA抗体(若しくはその部分)/CD19融合タンパク質、又はCD19/TSA結合タンパク質(例えば、抗TSA抗体)融合タンパク質を用いて、血液系腫瘍を有する対象を治療する。一部の実施形態では、血液系腫瘍は、CD19発現によって確定されない血液細胞の悪性腫瘍である。一部の実施形態では、血液系腫瘍は、非B細胞系統悪性腫瘍であってもよい。一部の実施形態では、血液系腫瘍は、例えば、骨髄悪性腫瘍(例えば、急性骨髄悪性腫瘍)、血漿細胞悪性腫瘍、及び骨髄異形成悪性腫瘍を含み得る。一部の実施形態では、TSA結合タンパク質(例えば、抗TSA抗体)は、いずれか既知のTSA、例えば、本明細書に記載されるいずれかのTSAに結合し得る。一部の実施形態では、TSAは、ROR1、BCMA、CS1、CD33、CD123、CD38、CD138、又はCLL-1/CLECK12Aである。

20

30

【0334】

一部の実施形態では、(i)TSAに結合する抗原結合タンパク質及び(ii)B細胞抗原又はその部分を含む本明細書に記載の融合タンパク質を用いて、血液系腫瘍を有する対象を治療する。一部の実施形態では、TSA結合タンパク質(例えば、抗TSA抗体(若しくはその部分)/B細胞抗原融合タンパク質、又はB細胞抗原/TSA結合タンパク質(例えば、抗TSA抗体)融合タンパク質を用いて、血液系腫瘍を有する対象を治療する。一部の実施形態では、融合タンパク質は、B細胞抗原若しくは部分(例えば、CD20若しくは部分(例えば、Natarajan et al., Clin. Cancer Res. 19:6820-9 (2013)に記載される通り)、CD22若しくは部分(例えば、ドメイン1~3の1つ又は複数)、又はCD79若しくは部分(例えば、CD79a又はCD79b))を含む。

40

【0335】

一部の実施形態では、タンパク質治療薬としての上記の融合タンパク質の1つ又は複数を用いて、血液系腫瘍を有する対象を治療する。一部の実施形態では、上記の融合タンパク質の1つ又は複数にコードする本明細書に記載の構成性発現構築物を含む細胞治療薬を用いて、血液系腫瘍を有する対象を治療する。一部の実施形態では、血液系腫瘍を有する

50

対象は、上記の融合タンパク質の1つ若しくは複数をコードするネイキッド核酸で治療するか、又はそうした融合タンパク質をコードする核酸を含む本明細書に記載のウイルスベクターで治療する。

【0336】

固形腫瘍

一部の実施形態では、構成性発現構築物を含む本明細書に記載の細胞治療薬を用いて、固形腫瘍を有する対象を治療することができる。一部の実施形態では、構成性発現構築物は、(i) TSAをターゲッティングする抗原結合タンパク質、及び(ii) 第2細胞治療薬、抗体、又は抗体-薬物複合体の標的を含む本明細書に記載の融合タンパク質をコードする。一部の実施形態では、誘導性発現構築物を含む本明細書に記載の細胞治療薬を用いて、固形腫瘍を有する対象を治療することができる。一部の実施形態では、誘導性発現構築物は、(i) TSA又はTAAをターゲッティングする抗原結合タンパク質、及び(ii) 第2細胞治療薬、抗体、又は抗体-薬物複合体の標的を含む本明細書に記載の融合タンパク質をコードする。一部の実施形態では、マスクされた構築物若しくはその部分(本明細書に記載される)であるか、又はそれを含む融合タンパク質を用いて、固形腫瘍を有する対象を治療する。一部の実施形態では、マスクされた抗原結合タンパク質(アンマスキングされると、本明細書に記載のTAAに結合する)及びCD19若しくは断片を含む融合タンパク質を用いて、固形腫瘍を有する対象を治療する。

【0337】

一部の実施形態では、タンパク質治療薬としての上記の融合タンパク質の1つ又は複数をを用いて、固形腫瘍を有する対象を治療する。一部の実施形態では、上記の融合タンパク質の1つ又は複数をコードする本明細書に記載の構成性発現構築物を含む細胞治療薬を用いて、固形腫瘍を有する対象を治療する。一部の実施形態では、固形腫瘍を有する対象は、上記の融合タンパク質の1つ若しくは複数をコードするネイキッド核酸で治療するか、又はそうした融合タンパク質をコードする核酸を含む本明細書に記載のウイルスベクターで治療する。

【0338】

併用療法

本明細書に記載されるように、一部の実施形態では、細胞治療薬及び／又はタンパク質治療薬は、第2細胞治療薬、抗体-薬物複合体、抗体、及び／又はポリペプチドと組み合わせて投与する。一部の実施形態では、第2細胞治療薬(例えば、CAR-T細胞)による腫瘍のターゲッティング及び／又は殺傷の程度は、本明細書に記載の細胞治療薬又はタンパク質治療薬との併用療法の非存在下で観察若しくは測定されるレベルよりも高い。

【0339】

本明細書に記載される細胞治療薬及び／又はタンパク質治療薬を含む医薬組成物は、任意選択で、例えば、化学療法薬若しくは生物剤といった癌治療薬などの1つ若しくは複数の別の治療薬を含有してもよく、及び／又はそれと組み合わせて投与してもよい。本明細書に記載の細胞治療薬と組み合わせて使用することができる化学療法薬の例として、以下のものが挙げられる：白金化合物(例えば、シスプラチン、カルボプラチン、及びオキサリプラチン)、アルキル化剤(例えば、シクロホスファミド、イホスファミド、クロラムブシル、ナイトロジェンマスタード、チオテパ、メルファラン、ブスルファン、プロカルバジン、ストレプトゾシン、テモゾロミド、ダカルバジン、及びベンダムスチン)、抗腫瘍抗生物質(例えば、ダウノルビシン、ドキソルビシン、イダルビシン、エピルビシン、ミトキサントロン、ブレオマイシン、マイトマイシンC、プリカマイシン、及びダクチノマイシン)、タキサン(例えば、パクリタキセル及びドセタキセル)、代謝拮抗剤(例えば、5-フルオロウラシル、シタラビン、プレメトレキセド、チオグアニン、フロクサリジン、カペシタビン、及びメトトレキサート)、ヌクレオシド類似体(例えば、フルダラビン、クロファラビン、クラドリピン、ペントスタチン、及びネララビン)、トポイソメラーゼ阻害剤(例えば、トポテカン及びイリノテカン)、ヒポメチル化剤(例えば、アダシチジン及びデシタビン)、プロテオソーム阻害剤(例えば、ボルテゾミブ)、エピド

フィロトキシシ（例えば、エトポシド及びテニポシド）、DNA合成阻害剤（例えば、ヒドロキシウレア）、ビンカアルカロイド（例えば、ビクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、及びビンブラスチン）、チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、ソラフェニブ、及びスニチニブ）、ニトロソウレア（例えば、カルムスチン、フォテムスチン、及びロムスチン）、ヘキサメチルメラミン、ミトタン、血管新生阻害剤（例えば、タリドミド及びレナリドミド）、ステロイド（例えば、プレドニゾン、デキサメタゾン、及びプレドニゾロン）、ホルモン剤（例えば、タモキシフェン、ラロキシフェン、ロイプロリド、ピカルアトミド、グラニセトロン、及びフルタミド）、アロマターゼ阻害剤（例えば、レトロゾール及びアナストロゾール）、三酸化ヒ素、トレチノイン、非選択性シクロオキシゲナーゼ阻害剤（例えば、非ステロイド性抗炎症剤、サリチル酸塩、アスピリン、ピロキシカム、イブプロフェン、インドメタシン、ナプロシン、ジクロフェナク、トルメチン、ケトプロフェン、ナブメトン、及びオキサプロジン）、選択性シクロオキシゲナーゼ-2（COX-2）阻害剤、又はこれらの任意の組合せ。

【0340】

本明細書に記載される組成物及び方法で 사용할 ことができる生物剤の例としては、以下のものが挙げられる：モノクローナル抗体（例えば、リツキシマブ、セツキシマブ、パネツムマブ、トシツモマブ、トラスツズマブ、アレムツズマブ、ゲムツズマブ、オゾガマイシン、ベバシズマブ、カツマキソマブ、デノスマブ、オビヌツズマブ、オフアツムマブ、ラムシルマブ、ペルツズマブ、イピリムマブ、ニボルマブ、ニモツズマブ、ラムプロリズマブ、ピジリズマブ、シルツキシマブ、BMS-936559、RG7446/MPDL3280A、MED14736、トレメリムマブ、若しくは本明細書の表1に列記するその他）、酵素（例えば、L-アスパラギナーゼ）、サイトカイン（例えば、インターフェロン及びインターロイキン）、増殖因子（例えば、コロニー刺激因子及びエリスロポエチン）、癌ワクチン、遺伝子療法ベクター、又はこれらの任意の組合せ）。

【0341】

一部の実施形態では、本明細書に記載される治療方法は、医学的状態の他の治療が失敗したか、又は他の手段による治療であまり成果がなかった対象に対して実施される。さらに、本明細書に記載される治療方法は、医学的状態の1つ又は複数の別の治療と一緒に実施することができる。例えば、本方法は、本明細書に記載の細胞治療薬及び／若しくはタンパク質治療薬、又はそれらの組合せの投与前、ほぼ同時、又は投与後に、癌レジメン、例えば、骨髄非破壊的化学療法、手術、ホルモン療法、及び／若しくは放射線を投与するステップを含んでよい。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の細胞治療薬及び／若しくはタンパク質治療薬が投与される対象は、抗生物質及び／又は1つ若しくは複数の別の薬剤で治療することもできる。

【0342】

本開示の例示的なアミノ酸及びヌクレオチド配列を以下の表に列記する。

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

アミノ酸配列番号	ヌクレオチド配列番号	名称
1	201	パニツムマブ重鎖 (HC)
2	202	CD19-D1-パニツムマブ軽鎖 (LC)
3	203	CD19-D1-パニツムマブ HC
4	204	パニツムマブ LC
5	205	パニツムマブ LC-CD19-D1
6	206	パニツムマブ HC-CD19-D1
7	207	LY2875358 HC
8	208	CD19-D1-LY2875358 LC
9	209	CD19-D1-LY2875358 HC
10	210	LY2875358 LC
11	211	LY2875358 LC-CD19-D1
12	212	LY2875358 HC-CD19-D1
13	213	FMC63 CAR-19 構築物
14	214	CD19-D1
15	215	CD19-D1-huIgGFc
16	216	トラスツズマブ scFv (VH/VL)
17	217	MOC31 scFv (VH/VL)
18	218	MOC31 scFv (VL/VH)
19	219	LY2875358 scFv (VH/VL)
20	220	LY2875358 scFv (VL/VH)
21	221	パニツムマブ scFv (VH/VL)
22	222	パニツムマブ scFv (VL/VH)
23	223	CD19-D1+2-可溶性 TNF
24	224	トラスツズマブ scFv (VH/VL)-CD19-D1
25	225	トラスツズマブ scFv (VH/VL)-CD19-D1-huIgGFc
26	226	CD19-D1-トラスツズマブ scFv (VH/VL)

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

27	227	CD19-D1-トラスツズマブ scFv (VH/VL)- huIgGFc
28	228	CD19-D1+2
29	229	CD19-D1+D2-huIgGFc
30	230	CD19-D2
31	231	CD19-D2-huIgGFc
32	232	CD19-D1+2-パニツムマブ LC
33	233	CD19-D1+2-パニツムマブ HC
34	234	パニツムマブ LC-CD19-D1+2
35	235	パニツムマブ HC-CD19-D1+2
36	236	CD19-D1+2-LY2875358 LC
37	237	CD19-D1+2-LY2875358 HC
38	238	LY2875358 LC-CD19-D1+2
39	239	LY2875358 HC-CD19-D1+2
40	240	トラスツズマブ scFv (VH/VL)-CD19-D1+2
41	241	トラスツズマブ scFv (VH/VL)-CD19-D1+2- huIgGFc
42	242	CD19-D1+2-トラスツズマブ scFv (VH/VL)
43	243	CD19-D1+2-トラスツズマブ scFv (VH/VL)- huIgGFc
46	246	ヒト CD69 プロモータ-tGFP
47	247	ヒト TNFalpha プロモータ-tGFP
48	248	マウス CD25 プロモータ -tGFP
49	249	NFAT エlement x 6 プロモータ-tGFP
50	250	CD19-ECD-パニツムマブ HC
51	251	CD19-ECD-LY2875358 HC
52	252	CD19-ECD-MOC31 scFv (VH/VL)
53	253	CD19-ECD-LY2875358-scFv (VH/VL)
54	254	CD19-ECD-パニツムマブ scFv (VH/VL)
55	255	CD19-ECD-トラスツズマブ scFv (VH/VL)
56	256	CD19-ECD-huIgGFc-トラスツズマブ scFv (VH/VL)
57	257	Her2-ECD-パニツムマブ scFv (VH/VL)
58	258	Her2-D4-パニツムマブ scFv (VH/VL)
63	263	CD19-ECD-Leu16 scFv (VH/VL)
64	264	CD22-D123-FMC63 scFv (VH/VL)
65	265	CD22-D123-Leu16 scFv (VH/VL)

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

66	266	CMV プロモータ-tGFP
67	267	CD19-ECD-抗 EGFRvIII scFv (VL/VH)
68	268	CD22-D123-抗 EGFRvIII scFv (VH/VL)
71	271	FMC63 CAR-19 構築物フラグ-タグ付け-1
72	272	FMC63 CAR-19 構築物フラグ-タグ付け-2
73	273	CD19 FMC63 CAR 及び CMV-#42
74	274	CD19 FMC63 CAR 及び CD25 プロモータ-#42
75	275	CD19 FMC63 CAR 及び CD69 プロモータ-#42
76	276	CD19 FMC63 CAR 及び TNF プロモータ-#42
77	277	CD19 FMC63 CAR 及び NFAT プロモータ-#42
78	278	Leu16 scFv (VH/VL)-huIgGFc
79	279	Leu16 scFv (VH/VL)
80	280	Leu16 scFv (VL/VH)-huIgGFc
81	281	Leu16 scFv (VL/VH)
82	282	CD19-D1+2-Leu16 scFv (VH/VL)-huIgGFc
83	283	CD19-D1+2-Leu16 scFv (VH/VL)
84	284	CD19-D1+2-Leu16 scFv (VL/VH)-huIgGFc
85	285	CD19-D1+2-Leu16 scFv (VL/VH)
86	286	CD19-D1+2-MOC31 scFv (VH/VL)
87	287	CD19-D1+2-Ly2875358 scFv (VH/VL)
88	288	CD19 D1+2-パニツムマブ scFv (VH/VL)
89	289	C11D5.3 scFv (VL/VH)
90	290	C11D5.3 scFv (VH/VL)
91	291	CD19-D1+2-C11D5.3 scFv (VL/VH)
92	292	CD19-D1+2-C11D5.3 scFv (VH/VL)
93	293	CD19-D1+2-huIgGFc-トラスツズマブ (VH/VL)
94	294	二重特異性 CD19-D1+D2-トラスツズマブ scFv (VH/VL)-パニツムマブ scFv (VH/VL)
95	295	二重特異性 CD19-D1+D2-トラスツズマブ scFv (VH/VL)-パニツムマブ scFv (VL/VH)
96	296	二重特異性トラスツズマブ scFv-パニツムマブ scFv (VH/VL)
97	297	二重特異性トラスツズマブ scFv-パニツムマブ scFv (VL/VH)

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

98	298	レンチウイルス CMV プロモータ- #42
99	299	レンチウイルス CD25 プロモータ- #42
100	300	レンチウイルス CD69 プロモータ- #42
101	301	レンチウイルス TNFa プロモータ- #42
102	302	レンチウイルス NFATx6 プロモータ- #42
103	303	トラスツズマブ scFv (VH/VL)-huIgGFc
104	304	CD19-D1+2-伸長リンカー-Leu16 scFv (VH/VL)-huIgGFc
105	305	CD19-D1+2-伸長リンカー-Leu16 scFv (VH/VL)
106	306	CD19-D1+2-huIgGFc-Leu16 scFv (VH/VL)
107	307	Leu16 scFv (VH/VL)-CD19-D1+2-huIgGFc
108	308	EF1a - #72 - T2A - #42
109	309	EF1a - #42 - T2A - #72
110	310	#98 EF1a プロモータ及び CMV (変異体)
111	311	#42 EF1a プロモータ (pCDH-EF1a)
112	312	CD19 全 ECD

10

【0343】

20

本明細書に記載される実施形態のいずれかにおいて、本明細書に記載のタンパク質及び／又は構築物は、開示されるアミノ酸配列に対して少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、若しくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を有し、且つ／又は本明細書に開示されるヌクレオチド配列に対して少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、若しくは99%の同一性を有するヌクレオチド配列によってコードされる。

【0344】

本明細書で引用される、GenBank配列をはじめとする全ての刊行物は、参照により本明細書に明示的に組み込むものとする。

30

【実施例】

【0345】

実施例1. 抗体-CD19融合タンパク質の構築

抗EGFRモノクローナル抗体パニツムマブ、ヒト化抗c-METモノクローナル抗体LY2875358 (エミベツズマブ)、又は抗HER2モノクローナル抗体トラスツズマブを用いて、CD19といずれかの完全長抗体若しくはscFvを含有する融合タンパク質を生成した。C末端に13アミノ酸が欠失し、且つCD19の2つのC2型Igドメイン(「CD19-D1+D2」、CD19遺伝子のエキソン1~4の非コード及びコード配列を含む)を含むCD19の細胞外ドメインを、図13に概略的に示すように、様々な配向で完全長抗体に融合した。いくつかの構築物では、融合タンパク質にCD19ドメイン1(「CD19-D1」)又はドメイン2(「CD19-D2」)を単独で使用した。いくつかの構築物では、CD19の完全長細胞外ドメイン(「CD19-ECD」; 配列番号112)を使用した。

40

【0346】

パニツムマブ-CD19融合タンパク質は、パニツムマブ-CD19融合タンパク質をコードする核酸を含有するベクターを発現することによって293T細胞中に生成した。本明細書に記載のパニツムマブの重鎖及び軽鎖のコード配列を用いて、pcDNA由来のベクター中で合成遺伝子配列を設計した。合成遺伝子配列は、CD19-D1+D2ドメインがフレーム内で重鎖のN末端、若しくは重鎖のC末端、又は軽鎖のN末端、若しくは軽鎖のC末端のいずれかで融合された、パニツムマブ抗体配列をコードした。

50

【0347】

293T細胞において、LY2875358-CD19融合タンパク質をコードする核酸を含有するベクターを発現することによってLY2875358-CD19融合タンパク質を生成した。LY2875358の重鎖及び軽鎖のコード配列（本明細書に記載される）を用いて、pcDNA由来のベクター中で合成遺伝子配列を設計した。合成遺伝子配列は、CD19-D1+D2ドメインがフレーム内で重鎖のN末端、若しくは重鎖のC末端、又は軽鎖のN末端、若しくは軽鎖のC末端のいずれかで融合された、LY2875358抗体配列をコードした。いくつかの構築物では、CD19-D1又はCD19-D2のみを融合タンパク質に使用した。いくつかの構築物では、CD19-ECFを使用した。

【0348】

トランスフェクションの際に、293T細胞を90～95%密集となるように培養した。第0日に2ml/ウェル（1プレート当たり6ウェル）中に細胞を 1×10^6 で接種し、一晚培養した。細胞は、第1日に約90%密集に達した。重鎖及び軽鎖をコードするベクターDNAをトランスフェクション試薬と混合した。第1日に150μlの無血清OptiMEM（商標）（Gibco）を10μlのLipofectamine 2000（商標）（Invitrogen）と混合してから、室温で5分間インキュベートした（A部）。別のチューブ内で2.5μgの各ベクターDNA（重鎖及び軽鎖）を混合した（B部）後、150μlの無血清OptiMEM（商標）を添加した。次に、A部とB部を穏やかに混合し、室温で20分間インキュベートした。続いて、2ml細胞培地中の細胞を含むウェルにトランスフェクション試薬を直接添加した。48時間後、細胞培養物の上清を採取した。

【0349】

パニツムマブ-CD19及びLY2875358-CD19融合タンパク質の発現レベルを、融合タンパク質を発現する細胞の培養物からのウエスタンブロット分析によって決定した。トランスフェクションから48時間後に細胞培養物から1mlの上清を取得した。細胞培地をPBS中20μlの50% rProtein A Sepharose Fast Flowスラッシュ（GE Healthcare）と室温で3時間穏やかに揺らしながら混合した。捕捉された抗体が結合したプロテインAビーズを遠心分離により旋回させ、PBSで洗浄した。洗浄ステップを繰り返した。次に、還元剤としてDTTを含む20μlの2×Laemmli Sampleバッファ（Bio-Rad）を添加して、ビーズによって捕捉された抗体を全て除去した。還元条件下でタンパク質を分離するために、溶解物（10μl）をBio-Rad製の4～20%ポリアクリルアミドゲルにロードした。ペルオキシダーゼ結合抗ヒトIgGポリクローナル抗体を用いて重鎖及び軽鎖を同定した。SuperSignal West Femto Maximum Sensitivity Substrate（Thermo Fisher）を用いて、酵素によりペルオキシダーゼシグナルを検出し、Chemi Doc MP Imaging System（Bio-Rad）及びImage Labソフトウェアを用いて、得られたバンドをイメージングした。発現レベルを図14A及び14Bに示す。図14A及び14Bには、以下の構築物の発現を示す：パニツムマブ重鎖（配列番号1）及びパニツムマブ軽鎖（配列番号4）（構築物「1+4」）；CD19-D1+2-パニツムマブLC（配列番号32）及びパニツムマブHC（配列番号1）（構築物「32+1」）；CD19-D1+2-パニツムマブHC（配列番号33）及びパニツムマブLC（配列番号4）（構築物「33+4」）；パニツムマブLC-CD19-D1+2（配列番号34）及びパニツムマブHC（配列番号1）（構築物「34+1」）；パニツムマブHC-CD19-D1+2（配列番号35）及びパニツムマブLC（配列番号4）（構築物「35+4」）；CD19-D1+2-LY2875358LC（配列番号36）及びLY2875358HC（配列番号7）（構築物「36+7」）；CD19-D1+2-LY2875358HC（配列番号37）及びLY2875358LC（配列番号10）（構築物「37+10」）；LY2875358LC-CD19-D1+2（配列番号38）及びLY2875358HC（配列番号7）（構築物「38+7」）；LY2875358HC-CD19-

10

20

30

40

50

D1+2（配列番号39）及びLY2875358LC（配列番号10）（構築物「39+10」）；LY2875358HC（配列番号7）及びLY2875358LC（配列番号10）（構築物「7+10」）。

【0350】

図14に示すように、CD19含有重鎖及び軽鎖は検出可能であり、非修飾重鎖及び軽鎖よりも高分子量で泳動した（例えば、図14A（パニツムマブ）でのレーン1と3、並びに図14B（LY2875358）のレーン7と10を比較）。

【0351】

s c F v - C D 1 9 融合タンパク質は、図15に概略的に示すように、抗HER2抗体トラスツズマブ由来のs c F vと、s c F vのN末端若しくはC末端に融合したCD19（すなわち、親抗体の連結したVH及びVL配列）を用いて生成した。s c F v - C D 1 9 融合タンパク質は、C末端HISタグ（例えば、構築物#40及び42）又はヒトIgG（「h u I g G F c」）由来のヒンジ-CH2-CH3（例えば、構築物#41及び43）を含有するように設計した。いくつかの構築物には、融合タンパク質のためにCD19-D1又はCD19-D2のみを使用した。いくつかの構築物には、CD19-ECDを使用した。

【0352】

構築物が直鎖状であるため、発現させる配列をコードするただ1つのベクターを使用した以外は、前述したのと同じ方法を用いて、s c F v - C D 1 9 融合タンパク質を293T細胞に発現させた。s c F v - 融合タンパク質の発現レベルは、ウエスタンブロット分析によって決定した。プロテインAを被覆したビーズを用いて、Fcタグ付けs c F v 融合タンパク質を免疫沈降させ、還元ゲル上で泳動させて、抗ヒトIgGペルオキシダーゼ染色及び酵素検出によって検出した。抗HIS樹脂（R & D Systems）を用いて、HISタグ付けs c F v 融合タンパク質を免疫沈降させ、抗HISポリクローナル抗体-ペルオキシダーゼコンジュゲート及び酵素的検出によって検出した。トラスツズマブs c F v - C D 1 9 融合タンパク質の発現を図16に示す。

【0353】

実施例2．抗体-CD19融合タンパク質は抗CD19抗体により認識される

特異的結合を示す様々な方法を用いて、抗CD19抗体（FMC63）が実施例1に記載した様々な抗体-CD19融合タンパク質に結合する能力を決定した。

【0354】

図17A～17Dは、実施例1に記載したパニツムマブ-CD19融合タンパク質とFMC63との結合を示す。ELISAプレート（Pierce）を1μg/mlのFMC63抗ヒトCD19抗体（Millipore）で、4℃において一晚被覆した。プレートをTBS中の0.3%NF粉乳で室温において1時間遮断した。細胞培養上清をELISAバッファー中のウェルに直接添加した後、1:3から1:2187への希釈を順次行った。ELISAプレートをTBST（50mM Tris、150mM NaCl、0.05% Tween 20）ELISAバッファーで穏やかに3回洗浄した後、ペルオキシダーゼ共役ポリクローナル抗ヒトIgGを添加して、結合したヒト抗体を検出した。このアッセイフォーマットにおいて、プレート表面に被覆されたFMC63へのCD19の結合を介してヒト抗体を保持する。特異性を立証するために、別の対照も使用した（図18に示す）。「mAbのみ」は、CD19融合物を保有しない親抗体の添加を示し、「擬似Tfx」は、トランスフェクションプロトコルで処理したが、ベクターは一切添加していないウェルからの培地の添加を示す。結合は、試験した4つの融合タンパク質全て（CD19と重鎖及び軽鎖とのN及びC末端融合物に対応する；図18）についてバックグラウンドを超えることが立証された。結合の強度は、ウエスタンブロットに示されるように、タンパク質発現の量を表すことが判明した（図14A）。

【0355】

図19A～19Dは、パニツムマブ-CD19融合タンパク質について記載したのと同じ方法を用いて、実施例1に記載したLY2875358-CD19融合タンパク質とF

MC63との結合を示す。図20に示すように、LY2875358-CD19融合タンパク質とMC63との結合は、パニツムマブ-CD19融合タンパク質の実施例について記載したように、「mAbのみ」及び「擬似Tf α 」対照と比較して特異的であった。

【0356】

この実施例は、抗CD19抗体が抗CD19融合タンパク質を認識し得ることを立証している。図21に、実施例1に記載した抗体-CD19融合タンパク質の発現、及びMC63との結合をまとめる。

【0357】

図22は、MC63被覆ELISAプレートに対するCD19-D1+2-トラスツズマブscFv (VH/VL) 融合タンパク質 (実施例1に記載の構築物#42) の結合を示す。結合したscFv-融合タンパク質をペルオキシダーゼ結合抗HIS抗体で検出した。CD19のC末端 (構築物#42にはない) に結合する抗CD19mAbである3B10は、結合しなかったことに留意されたい。

【0358】

実施例3. LY2875358-CD19融合タンパク質は、A549癌細胞に結合し、抗CD19抗体に結合する

LY2875358-CD19融合タンパク質 (実施例1に記載の構築物「37+10」) がA549癌細胞及びMC63 (抗CD19抗体) に結合する能力を蛍光活性化細胞選別 (Fluorescence Activated Cell Sorting) (別名「FACS」又は「フローサイトメトリー」) によってテストした。A549細胞は、LY2875358によって特異的に認識される癌細胞関連タンパク質c-METを発現する。LY2875358HC (配列番号7) 及びLY2875358LC (配列番号10) を293T細胞で発現させ、細胞培養物上清をA549細胞と一緒にインキュベートした。氷上で30分間のインキュベーション後、細胞をFACSバッファ (1% BSA及び0.1% アジ化ナトリウムを含むPBS) で洗浄した。次に、フローサイトメータ内で特殊なレーザにより活性化されると蛍光シグナルを発する抗ヒトIgGフルオレセインイソチオシアネート (FITC) コンジュゲートと一緒に細胞をインキュベートすることにより、結合した抗体を検出した。得られたFACSシグナルは、計器により検出された平均蛍光強度 (MFI) の増加として見ることができ、これによってシグナルがより高くシフトされる (図23Aに示す右側のシフト)。構築物「37+10」融合タンパク質を含有する上清をA549細胞と一緒にインキュベートしたとき、類似のシフトが検出された。重要なことに、A549細胞と結合した構築物「37+10」融合タンパク質は、抗CD19抗体MC63を用いて、フィコエリスリン (PE) がフローサイトメータにより活性化されたPE-コンジュゲート、又は抗ヒトIgGFITCが後に結合する精製済抗体のいずれかとして検出することができた (図23B~C)。これらの結果は、LY2875358-CD19融合タンパク質が抗体結合ドメインによるc-METの認識によってA549細胞と結合し、次に、この融合タンパク質がMC63抗CD19抗体によって認識されたことを示す。従って、抗体結合ドメインとCD19との両方はインタクトであった。この実施例は、LY2875358-CD19融合タンパク質がc-METを発現する細胞及び抗CD19抗体に結合することができたことを立証するものである。

【0359】

実施例4. トラスツズマブscFv-CD19融合タンパク質は、Her2及び抗CD19抗体に結合する

2つのトラスツズマブscFv-CD19融合タンパク質 (CD19-D1+2-トラスツズマブscFv (VH/VL) ; 実施例1に記載の構築物#42 ; 及びCD19-D1+2-トラスツズマブscFv (VH/VL) -huIgGfc ; 実施例1に記載の構築物#43) がHer2及び抗CD19抗体 (MC63) に結合する能力を決定した。ELISAプレートを1 μ g/mlのMC63抗CD19抗体で被覆してから、HISタグ付け構築物#42又はFc-融合構築物#43を含有する細胞培養物上清を様々な希釈物に添加した。室温で1時間のインキュベーション及び洗浄後、精製済ビオチン化HE

10

20

30

40

50

R2タンパク質 (ACRO Biosystems) を $1\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度でさらに1時間室温において添加し、プレート再度洗浄し、ストレプトアビジン-ペルオキシダーゼを添加して、HER2と共役した結合ビオチンを検出した (図24A、B)。特異性を立証するためのさらなる一連の実験において、ビオチン化HER2タンパク質に代わって無関係のビオチン化タンパク質を使用する (「ビオ-EpCAM」、「ビオ-EGFR」) か、又はトラスツズマブ scFv-CD19 融合タンパク質の代わりにトラスツズマブ scFv の非共役形態を使用する (「#17-ビオ-HER2」) か、又はトラスツズマブ scFv-CD19 融合タンパク質の代わりに培地のみを添加した (「培地-ビオ-HER2」)。これらの結果から、抗CD19抗体によってELISAプレート上に捕捉されたトラスツズマブ scFv-CD19 融合タンパク質に対するビオチン化HER2の結合の特異性が立証された (図25A、B)。図24Aに示すように、構築物#42は、FMC63とHer2抗原との両方に結合した。図24Bは、構築物#43融合タンパク質もFMC63とHer2抗原との両方に結合したことを示す。この実施例は、トラスツズマブ scFv-CD19 融合タンパク質がHer2及び抗CD19抗体に結合することができたことを立証するものである。

【0360】

実施例5. 様々な融合タンパク質のELISA分析 方法

以下に記載する様々な融合タンパク質についてELISAを実施した。手短には、96ウェルプレート (Pierce, Cat#15041) を 0.1M 炭酸塩、 $\text{pH}9.5$ 中の $1.0\mu\text{g}/\text{ml}$ の試薬で、一晚 4°C で被覆した。次に、プレートをTBS ($200\mu\text{l}/\text{ウェル}$) 中の 0.3% 脱脂粉乳 (NFD) で、1時間RTで遮断した。続いて、プレートを洗浄バッファー ($1\times\text{TBS-T}$: 0.1M Tris、 0.5M NaCl、 0.05% Tween20) で3回洗浄した。1つの非希釈細胞培養物上清又はウェル当たり $100\mu\text{l}$ 、段階的 $3\times$ 希釈物を含む $1.0\mu\text{g}/\text{ml}$ の精製済タンパク質から滴定を実施し、RTで1時間インキュベートした。希釈バッファーは、 $1\times\text{TBS}$ (0.1M Tris、 0.5M NaCl) 中の 1% BSAであり、続いて、洗浄バッファーで3回洗浄する。 $1\mu\text{g}/\text{ml}$ 濃度のビオチン化試薬などの二次試薬をRTで1時間 (必要に応じて) 添加した。HRP共役試薬を $1:2000$ で添加し、1ウェル当たり $100\mu\text{l}$ 塗布して、RTの暗所において1時間インキュベートした。1ウェル当たり $100\mu\text{l}$ の1-Step Ultra TMB-ELISA (Thermo Fisher, Prod#34028) を添加した。発色が起こったとき、プレートを 405nm で読み取った。

【0361】

以下の試薬を使用した。

- ・ヒトCD19 (20-278) タンパク質、Fcタグ: ACRO Biosystems, Cat#CD9-H5255
- ・ヒトCD19 (20-291) タンパク質、Hisタグ: ACRO Biosystems, Cat#CD9-H5226
- ・抗CD19 (3B10): NOVUS, Cat#NBP2-46116
- ・抗CD19 (MFC63): Millipore, Cat#MAB1794
- ・ヒトHer2/ErbB2タンパク質、Fcタグ: ACRO Biosystems, Cat#HE2-H5253
- ・ヒトEGFRタンパク質、Fcタグ: ACRO Biosystems, Cat#EGR-H5252
- ・ヒトBCMAタンパク質、Fcタグ: R&D Systems, Cat#193-BC-050
- ・ヤギ抗ヒトIgG (H+L) 二次抗体: Thermo Fisher, Cat#31130
- ・ $6\times$ -Hisエピトープタグ抗体: Thermo Fisher, Cat#PA1-983B

- ・6×-Hisエピトープタグ抗体、HRPコンジュゲート：Thermo Fisher, Cat#MA1-21315-HRP
- ・Pierce高感受性ストレプトアビジン-HRP：Thermo Fisher, Cat#21130
- ・ヤギ抗マウスIgG (H+L)、HRPコンジュゲート：Jackson ImmunoResearch, Cat#115-035-062
- ・ヤギ抗ヒトIgG (H+L)、HRPコンジュゲート：Jackson ImmunoResearch, Cat#109-035-088

以下の表に、この実施例で検定した様々な融合タンパク質を列記する。

【表3-1】

構築物 #	説明	アミノ酸配列番号	スクレオチド配列番号
28	CD19-D1+2	28	228
29	CD19-D1+D2-huIgGfc	29	229
33+4	CD19-D1+2-パニツムマブ HC 及びパニツムマブ LC	33/4	233/204
42	CD19-D1+2-トラスツズマブ scFv (VH/VL)	42	242
43	CD19-D1+2-トラスツズマブ scFv (VH/VL)-huIgGfc	43	243
52	CD19-ECD-MOC31 scFv (VH/VL)	52	252
53	CD19-ECD-LY2875358-scFv (VH/VL)	53	253
54	CD19-ECD-パニツムマブ scFv (VH/VL)	54	254
55	CD19-ECD-トラスツズマブ scFv (VH/VL)	55	255
56	CD19-ECD-huIgGfc-トラスツ ズマブ scFv (VH/VL)	56	256

【表 3 - 2】

57	Her2-ECD-パニツムマブ scFv (VH/VL)	57	257
58	Her2-D4-パニツムマブ scFv (VH/VL)	58	258
63	CD19-ECD-Leu16 scFv (VH/VL)	63	263
64	CD22-D123-FMC63 scFv (VH/VL)	64	264
65	CD22-D123-Leu16 scFv (VH/VL)	65	265
67	CD19-ECD-抗 EGFRvIII scFv (VL/VH)	67	267
68	CD22-D123-抗 EGFRvIII scFv (VH/VL)	68	268
82	CD19-D1+2-Leu16 scFv (VH/VL)-huIgGFc	82	282
83	CD19-D1+2-Leu16 scFv (VH/VL)	83	283
89	C11D5.3 scFv (VL/VH)	89	289
90	C11D5.3 scFv (VH/VL)	90	290

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

91	CD19-D1+2-C11D5.3 scFv (VL/VH)	91	291
92	CD19-D1+2-C11D5.3 scFv (VH/VL)	92	292
93	CD19-D1+2-huIgGFC-トラスツ ズマブ(VH/VL)	93	293
94	二重特異性 CD19-D1+D2-ト ラスツズマブ scFv (VH/VL)-パ ニツムマブ scFv (VH/VL)	94	294
95	二重特異性 CD19-D1+D2-ト ラスツズマブ scFv (VH/VL)- パニツムマブ scFv (VL/VH)	95	295
96	二重特異性トラスツズマブ scFv-パニツムマブ scFv (VH/VL)	96	296
97	二重特異性トラスツズマブ scFv-パニツムマブ scFv (VL/VH)	97	297

【0362】

結果

図26は、抗His抗体被覆ELISAプレート上に捕捉された融合タンパク質を示す。図26に示すように、C末端-Hisタグ付けCD19-scFv融合タンパク質の結合能力が立証された(図26、矢印)。CD19-ECD-MOC31scFv(VH/VL)(構築物#52)及びCD19-ECD-Leu16scFv(VH/VL)(構築物#63)がC末端Hisタグに対する抗体を介してELISAプレート上に捕捉された。一旦結合したら、CD19タンパク質を認識するHRP結合抗CD19モノクローナル抗体3B10を用いて、融合タンパク質を検出した。このように、陽性シグナルにより、融合タンパク質のC末端及びN末端の両方がインタクトであり、結合し得ることが立証された。

【0363】

図27は、抗His抗体被覆ELISAプレート上に捕捉された融合タンパク質を示す。図27に示すように、C末端-Hisタグ付けCD19-scFv融合タンパク質の結合能力が立証された。Hisタグ付けCD19タンパク質(D1+D2;構築物#28)

をCD19認識のための陽性対照として作製した。融合タンパク質は、C末端Hisタグに対する抗体を介してELISAプレート上に捕捉された。一旦結合したら、抗CD19マウスモノクローナル抗体FMC63を用いて、融合タンパク質を検出した。マウスIgGFcドメインに対するHRP結合ポリクローナル抗体を用いて、結合したFMC63を検出した。このように、陽性シグナルにより、融合タンパク質のC末端及びN末端の両方がインタクトであり、結合し得ることが立証された。

【0364】

図28は、抗FMC63（抗CD19）被覆プレート上に捕捉され、次に抗His-HRPで検出された融合タンパク質を示す。図28に示すように、C末端-Hisタグ付けCD19-scFv融合タンパク質の結合能力が立証された。融合タンパク質は、抗CD19マウスモノクローナル抗体FMC63で被覆したELISAプレート上に捕捉された。FMC63は、N末端CD19タンパク質と結合することによって融合タンパク質を捕捉する。一旦結合したら、融合タンパク質上のC末端Hisタグを認識するHRP結合抗His抗体を用いて、融合タンパク質を検出した。このように、陽性シグナルにより、融合タンパク質のC末端及びN末端の両方がインタクトであり、結合し得ることが立証された。

【0365】

図65A、65B、及び65Cは、別のCD19含有融合タンパク質（構築物#42、#43、#56、#82、#83、#91、#92、#93、#94）と図28に記載するFMC63被覆ELISAプレートの結合を示す。結合した融合タンパク質を、ペルオキシダーゼ結合抗His抗体又はペルオキシダーゼ結合抗hIgG抗体を用いて検出した。図65Dは、精製済構築物#42に対する滴定による融合タンパク質構築物力価の推定値を示す。

【0366】

図65Cは、CD19二重特異性融合タンパク質（構築物#94）が発現され、抗CD19抗体FMC63に結合し、これが、C末端Hisタグに結合した抗His抗体によって検出されたことを明らかにする。これは、このタンパク質がインタクトであること、並びにN及びC末端が存在したことを示す。対照は、トラスツズマブscFvのみを含む融合タンパク質（構築物#42）による、及びトラスツズマブscFv-huIgGFc融合タンパク質（構築物#43）による強力な結合を示す。huIgGFcをCD19タンパク質の正確にC末端の位置に移すと、FMC63mAbとの結合が低下した融合タンパク質（構築物#56及び#93）が得られた。

【0367】

図29は、「サンドイッチELISA」フォーマットのCD19-抗Her2トラスツズマブscFv-ヒトFc融合タンパク質（構築物#29、43、56）の検出を示す。ポリクローナル抗ヒトIgGFcポリクローナル抗体を用いて、ヒトFcドメインをプレートに結合させた。一旦結合したら、HRPに結合した異なる抗ヒトIgGFcポリクローナル抗体を用いて、融合タンパク質を検出した。結果から、これらの融合タンパク質が発現されること、並びにヒトFcドメインが存在することが立証された。

【0368】

図30及び31は、様々なELISAフォーマットによって検出された融合タンパク質を示す。図30は、抗CD19モノクローナル抗体FMC63による複数の融合タンパク質（構築物#52、53、54、63）の捕捉及びHRPに結合した抗His抗体によるそれらの検出を示す。さらに、図31は、逆のフォーマットを用いて、CD19-ECDC-16scFv（VH/VL）融合タンパク質（構築物#63）が検出されたことを示し、ここで、タンパク質は、C末端Hisタグを介して捕捉され、次にマウスモノクローナル抗体FMC63抗CD19、続いて抗マウスIgG-HRPによって検出された。これらの結果は、これらの融合タンパク質の所望の結合特性が維持されたことを立証するものである。

【0369】

図32は、CD22タンパク質ドメイン、又は抗EGFRvIIIs cFvを組み込む融合タンパク質の結果を示す。図32は、短縮且つ最適化された形態である、CD22タンパク質が、タンパク質の細胞外部分の最初の3つのN末端ドメイン及び特定の突然変異をコードする2つのフォーマットをs c F vに良好に融合し得ることを明らかにする。構築物#64及び#65は、C末端Hisタグを介して捕捉され、N末端のCD22を検出した。対照的に、抗EGFRvIIIsタンパク質に融合した同じCD22タンパク質は十分に検出されず(#68)、抗EGFRvIIIs cFvに融合したCD19タンパク質(#67)も同様であった。

【0370】

図33は、同じ抗体、パニツムマブから得られたタンパク質-抗体融合タンパク質（構築物「33+4」）及びタンパク質-s c F v融合タンパク質（構築物#57及び58）についての結果を示す。プレートを抗His抗体で被覆し、結合したタンパク質をビオチン化EGFRタンパク質及びストレプトアビジン-HRPで検出した。図33は、パニツムマブ及びパニツムマブ由来のs c F v融合タンパク質がC末端Hisタグによってプレートに結合すると、それらの抗原リガンド、EGFRと結合する能力があったことを明らかにする。図33はまた、Her2細胞外ドメイン（完全長又はドメイン4（D4）のみ）がパニツムマブ及びパニツムマブ由来のs c F v結合機能を破壊しないことも示す。Her2融合タンパク質は、これに関してCD19融合タンパク質と同様であった。

【0371】

図66A～66Dは、プレート結合抗原による様々な融合タンパク質（構築物#42、#52、#89、#90、#91、#92、#94、#95、#96、#97）の捕捉、並びにHRPに結合した抗His抗体によるそれらの検出を示す。表示されるように、ヒトBCMA-Fc（図66A）、Her2-Fc（#42、#94）又はEGFR-Fc（#94、#57）（図66B）、及びHer2-Fc又はEGFR-Fc（図66D）は、ポリクローナル抗ヒトIgG Fcポリクローナル抗体を用いてプレートに結合させた。表示の融合タンパク質（精製済若しくは発現）によるトランスフェクションから得られた上清を被覆プレートに添加して、インキュベートさせた。洗浄後、HRP共役抗HIS抗体を用いて結合タンパク質を検出した。これは、融合タンパク質がそれぞれの抗原に結合する能力を維持することを立証するものである。さらに、融合タンパク質#94（図66B、66C）及び融合タンパク質#95、#96、及び#97（図66C～66D）は、Her2及びEGFRに対してコードされたs c F vを介して捕捉されたが、これは、両方のs c F vが、生成された融合タンパク質において機能性であったことを示す。

【0372】

実施例6．様々な融合タンパク質の標的親和性の分析

CD19タンパク質と抗CD19モノクローナル抗体の結合及びトラスツズマブs c F vと精製済Her2タンパク質の結合についてのCD19-D1+2-トラスツズマブs c F v（VH/VL）融合タンパク質（構築物#42）の結合親和性を評価した。

【0373】

方法

96ウェルELISAプレートを、PBS中の2 µg/mlの抗CD19モノクローナル抗体FMC63で被覆した。プレートを4℃で一晩インキュベートさせた。被覆プレートをPBSで洗浄した後、PBS/0.3%脱脂粉乳（NFD）で30分間37℃において遮断した。精製済CD19-D1+2-トラスツズマブs c F v（VH/VL）融合タンパク質をPBS/NFDで希釈し、最終濃度の3 log超にわたる0.005 µg/ml～1 µg/mlの様々な量で添加した。融合タンパク質を37℃で1時間インキュベートさせた後、プレートを洗浄し、HRP結合抗His抗体を37℃で30分間かけて添加してから、製造者の指示に従い、酵素的検出のために使用した。Softmaxソフトウェアの4パラメータ曲線あてはめ関数を用いて、見掛けEC50を計算した。

【0374】

次に、Her2に対するFMC63結合CD19-D1+2-トラスツズマブs c F v

(VH/VL) 融合タンパク質の結合親和性を評価した。前述と同様に、ELISA プレートに被覆し、洗浄した後、融合タンパク質と一緒にインキュベートした。続いて、精製済 Her2-Fc の滴定物をウェルに添加し、37℃で1時間インキュベートさせた。PBSでの洗浄後、HRP 結合抗 h IgG Fc 抗体を添加してから、37℃で30分間インキュベートした。製造者の指示に従い、酵素的検出により HRP を検出した。

【0375】

CD19-D1+2-トラスツズマブ s c F v (VH/VL) 融合タンパク質の Her2 に対する結合親和性は、親 (トラスツズマブ) s c F v (構築物 #16) の Her2 に対する結合親和性とも比較した。ELISA プレートを、PBS 中の 2 µg/ml の HER2-hFc で一晩 4℃において被覆した。プレートを PBS で洗浄した後、PBS/NFD で、1時間 37℃で遮断した。PBS でもう1回洗浄した後、タンパク質又は上清をプレートに滴定しながら添加し、37℃で1時間インキュベートした。PBS でプレートを再度洗浄し、HRP 結合抗 His 抗体を 37℃で30分間かけて添加して、製造者の指示に従って展開させた。前述した通りに見掛け EC50 を計算した。

【0376】

結果

精製済 CD19-D1+2-トラスツズマブ s c F v (VH/VL) 融合タンパク質は、0.14 nM の見掛け EC50 で FMC63 抗体に結合した (図34) が、これは、FMC63 由来の CAR 構築物 s c F v に結合する精製済 CD19 について記載されている 0.4 nM の EC50 と非常に類似していた (Nicholson, I. C. et al. 1998. Mol. Immunol., 34:1157-1165)。FMC63 結合 CD19-D1+2-トラスツズマブ s c F v (VH/VL) 融合タンパク質の Her2 に対する結合親和性を ELISA フォーマットで評価した。図35に示すように、このフォーマットでの見掛け親和性は、0.18 nM であった (丸は、精製済 CD19 タンパク質対照を示すが、Her2 に結合しなかったため、検出されなかった)。発現された抗 Her2 s c F v に対する融合タンパク質中の s c F v の親和性を比較した。タンパク質上清の見掛け親和性は、Her2 について非常に似通っており、発現された融合タンパク質が 0.33 nM の見掛け親和性で結合するのに対し、発現された s c F v の見掛け親和性は、0.77 nM であった (図36)。精製済融合タンパク質の親和性は、0.4 nM であり、精製が Her2 に対する融合タンパク質の結合能力に影響を与えなかったことを示す (図36)。これらの親和性は、トラスツズマブ s c F v について公開されたものと非常に類似している (0.3 nM, Zhao et al. 2009 J. Immunol. 183:5563-5574)。

【0377】

実施例7. フローサイトメトリーによる様々な融合タンパク質の分析

方法

必要に応じて、分析しようとする細胞を PBS 中の 0.5 mM EDTA を用いて脱離させ、氷冷 FACS バッファー (PBS 中の 1% BSA + 0.1% アジ化ナトリウム) で2回洗浄した。細胞を FACS バッファー (5 × 10⁵ / µl / テスト) 中に再懸濁させた。精製済タンパク質 (最終濃度が最大 10 µg/ml)、又は 200 µl の上清を、100 µl の FACS バッファー中に懸濁させた細胞に添加した後、4℃で30分間インキュベートした。氷冷 FACS バッファーで2回洗浄した後、細胞を FACS バッファー (5 × 10⁵ / 100 µl / テスト) 中に再懸濁させ、FACS バッファー中の検出抗体と一緒に 4℃で30分間インキュベートした。二次抗体が必要な場合、細胞を洗浄した後、検出ステップのために所望の濃度の二次抗体を 4℃で30分かけて添加した。次に、サンプルを氷冷 FACS バッファーで2回洗浄し、細胞を PBS 中の 2% パラホルムアルデヒドで固定してから、Accuri Flow Cytometer (BD Biosciences) で分析した。

【0378】

実施例5に記載のいくつかの構築物を検定した。追加構築物を以下の表に列記する。

【表 4】

構築物#	説明	アミノ酸配列番号	ヌクレオチド配列 番号
84	CD19-D1+2-Leu16 scFv (VL/VH)-huIgGFc	84	284
85	CD19-D1+2-Leu16 scFv (VL/VH)	85	285

10

【0379】

結果

安定な形質転換体株 293-CD20 を 200 μ l の融合タンパク質 CD19-EC D-Leu16 scFv (VH/VL) (構築物#63)、次に、抗CD19モノクローナル抗体 FMC63-PE コンジュゲート (別名「293-CD20+#63+FMC63-PE」) と一緒にインキュベートした。図37に示すように、小さい正シフトが対照に対してフローサイトメトリー (FACS) プロフィールに観察された。

20

【0380】

図38は、293-CD20+200 μ l の融合タンパク質 CD19-D1+2-Leu16 scFv (VH/VL) (構築物#83) の分析を示す。FMC63-PE を用いて、293-CD20細胞に結合した融合タンパク質を検出した。結果は、#63に比べ、FACSプロフィールにおいて良好なシフトを示した。これは、短縮型CD19タンパク質 (D1+D2、すなわちエキソン1~4がコードされ、細胞外ドメインの最後の13アミノ酸が欠失している) が、完全長細胞外ドメインよりも、この融合タンパク質フォーマットにおいて (#63と#83を比較) FMC63と有効に結合するためである。さらに、図67Aは、 α HIS-PEによって検出された、293-CD20細胞に結合した構築物#83の様々な濃度の分析を示す。図67Bは、FMC63-PEによって検出された、293-CD20細胞に結合した構築物#83の様々な濃度の分析を示す。これらの結果は、融合タンパク質が細胞表面上のCD20に良好に結合し、検出抗体により認識されるべきCD19ドメインを提示するという結論をさらに支持するものである。

30

【0381】

図39は、293-CD20+200 μ l の融合タンパク質 CD19-D1+2-Leu16 scFv (VL/VH) (構築物#85) の分析を示す。FMC63-PE を用いて、293-CD20細胞に結合した融合タンパク質を検出した。この結果から、Leu16 scFvは、#83の逆にコードされた融合タンパク質を示すこと：従って、#83がVH、続いてVLをコードするのに対し、#85は、VL、続いてVHをコードすることが判明した。VL-VH Leu16 scFvは、細胞に結合しなかったため、CD19 (融合タンパク質のN末端成分) は検出されなかった。

40

【0382】

図40は、293-CD20+200 μ l の融合タンパク質 CD19-D1+2-Leu16 scFv (VH/VL)-huIgGFc (構築物#82) の分析を示す。抗huIgG-FITC抗体を用いて、293-CD20細胞に結合した融合タンパク質を検出した。図41は、抗huIgG-FITC陰性対照：293-CD20細胞+抗huIgG-FITC抗体 (2 μ l) の分析を示す。この実験は、CD19-D1+2-Leu16 scFv (VH/VL)-huIgGFc (図40) が、平均蛍光強度 (MFI) によ

50

り、陰性対照（図41）に対して少なくとも1-logで結合したこと、並びに91.7%の293-CD20細胞がFACSプロフィールにおいて陽性染色されたことを明らかにした。これは、ヒトIgGFc（ヒンジ-CH2-CH3）に結合した融合タンパク質が細胞表面上のCD20に良好に結合して、検出抗体（抗ヒトIgG-FITC共役）によって認識されるべきC末端ヒトIgGFcドメインを提示したことを立証するものである。さらに、図68Aは、 α -hIgG-FITCによって検出された、293-CD20細胞に結合した構築物#82の様々な濃度の分析を示す。図68Bは、FMC63-PEによって検出された、293-CD20細胞に結合した構築物#82の様々な濃度の分析を示す。これらの結果は、ヒトIgGFc（ヒンジ-CH2-CH3）に結合した融合タンパク質が細胞表面上のCD20に良好に結合し、検出抗体により認識されるべきC末端IgGFcドメインを提示したという結論をさらに支持するものである。

10

【0383】

図42は、293-CD20+200 μ lの融合タンパク質CD19-D1+2-Leu16scFv（VL/VH）-huIgGFc（構築物#84）の分析を示す。抗huIgG-FITC抗体を用いて、293-CD20細胞に結合した融合タンパク質を検出した。この実験から、構築物#85の融合タンパク質と同様に、この融合タンパク質フォーマットで、scFvをVL-VHとして良好にコードすることができなかったことが判明した。

【0384】

図43は、293-CD20+200 μ lの融合タンパク質CD22-D123-Leu16scFv（VH/VL）（構築物#65）+抗His-PE抗体の分析を示す。図43は、CD22の最初の3つのドメイン（さらに突然変異していた）をLeu16scFvに融合させた融合タンパク質CD22-D123-Leu16scFv（VH/VL）がC末端Hisタグに対する抗体によって293-CD20細胞の表面上で検出されたことを明らかにする。

20

【0385】

図44~46は、融合タンパク質がパニツムマブscFvによるEGFR結合を介してトラスツズマブをHer2-陰性/EGFR-陽性細胞に架橋することを明らかにする。図44は、Her2-A431細胞+トラスツズマブ-PEの検出対照を示し、これは、バックグラウンドレベルの結合を示す（A431細胞は、Her2-低/陰性である）。図45は、A431+融合タンパク質Her2-EGD-パニツムマブscFv（VH/VL）（構築物#57）+PE-共役トラスツズマブの分析を示す。図46は、A431+融合タンパク質Her2-D4-パニツムマブscFv（VH/VL）（構築物#58）+PE-共役トラスツズマブの分析を示す。これらの結果は、Her2-抗-EGFRscFv融合タンパク質がEGFR-陽性細胞に結合してHer2を提示し、これにより、次にこれが抗Her2モノクローナル抗体トラスツズマブに結合されたことを立証するものである。

30

【0386】

図73~76は、さらに、融合タンパク質が抗原結合ドメインを他の抗原結合ドメインと架橋し得ることを明らかにする。293T細胞を、リポフェクタミン2000試薬（ThermoFisher）を用いて、製造者の指示に従い、HER2又はEGFRcDNA発現構築物（Genscript）で一過的にトランスフェクトした。トランスフェクションから48時間後、EDTA溶液を用いて、組織培養プレートから細胞を穏やかに取り出した。FACバッファで洗浄した後、トランスフェクト細胞を、表示の発現融合タンパク質を含有する上清と一緒にインキュベートした。インキュベーションは全て、4℃で実施した。低温FACバッファで細胞を洗浄した後、2 μ g/mlのHER2-huIgGFc又はEGFR-huIgGFcのいずれかを添加し、細胞と一緒にインキュベートした。結合融合タンパク質をフローサイトメータ（Accuri, BD Biosciences）上の抗huIgGFc-FITC共役抗体（Jackson ImmunoResearch Laboratories, cat # : 100-096-098）

40

50

で検出した。

【0387】

図73A及び73Bは、発現を確認するために、抗EGFR又は抗HER2抗体で染色した対照サンプルを示す。図74A～74Dは、293T-HER2発現細胞に結合する構築物#43により発現される融合タンパク質を示す。蛍光標識抗CD19抗体（FMC63-PE）が存在する（図74A対74C）か、又は蛍光標識抗ヒトIgG-Fc（抗huIgG-Fc-FITC）が存在する（図74B対74D）いずれかの場合、シグナルの増加が認められた。図75A～75Dは、構築物#94、及び#95と293T-HER2発現細胞の結合を示す。組換えFcタグ付けEGFR（EGFR-Fc）を、融合タンパク質#94に結合した細胞と一緒にインキュベートしたとき、融合タンパク質#94について蛍光シグナルの増加が認められたが、これは、抗HER2及び抗EGFR scFvの両方が、発現された融合タンパク質中で機能性であることを示す。対照的に、抗EGFR scFvがVH/VLではなくVL/VHとして含まれる構築物#95は、HER2陽性細胞との結合が乏しく、あったとしてもごくわずかであることが判明した。図76A及び76Bは、精製済可溶性HER2-Fc及びhuIgG-Fcの検出によって検出される融合タンパク質#94と293T-EGFR発現細胞の結合を示す。

10

【0388】

実施例8．融合タンパク質によるCAR19T細胞ターゲティング及び活性化

特定の構築物（実施例5に記載）の発現から得られた様々な融合タンパク質及び下記の標的細胞株の存在下で、CAR19T細胞の活性化及び細胞傷害性を評価した。

20

【0389】

方法

1．HER2に結合する融合タンパク質によりBT474細胞をターゲティングするCAR19T細胞

HER2発現標的細胞としてBT474細胞を使用した。表示の構築物により発現された、以下のサンプルを重複して使用した。

- ・BT474+構築物#42融合タンパク質+CAR-T
- ・BT474+構築物#28タンパク質+CAR-T
- ・BT474+CAR-T
- ・BT474+構築物#42融合タンパク質又は構築物#28タンパク質
- ・BT474のみ
- ・CAR-T+構築物#42融合タンパク質又は構築物#28タンパク質
- ・CAR-Tのみ

30

【0390】

第1日において、腫瘍細胞株BT474を細胞培地（RPMI1640、10%FBS）中に平底96ウェルプレート（Thermo Fisher, Cat#130188）の1ウェル当たり 1×10^4 で接種した。1つのプレートを24時間の培養及び分析のために接種し、第2のプレートは、48時間の培養及び分析のために接種した。第2日において、構築物#42の融合タンパク質（実施例5に記載）又は対照タンパク質（実施例5に記載の構築物#28）を $0.5 \mu\text{g}$ /ウェルで表示の通り添加した後、細胞培養インキュベータを用いて、 37°C で1時間インキュベートした。

40

【0391】

CAR-CD19指向性T細胞（Promabからの）を、液体窒素中に維持された一定分量バイアルから新しく解凍し、培地で1回洗浄して、DMSOを除去した。次に、CAR19T細胞を96ウェルプレートに、表示の通り、標的がBT474細胞の場合、10:1又は1:1のT細胞:標的細胞（別名エフェクター:標的）細胞比を用いて添加した。

【0392】

第3日において、24時間の培養プレートを分析のために回収した。細胞培養物上清を取り出し、後のインターフェロン γ 測定のために -20°C で凍結した。プレートをRPM

50

I 1 6 4 0 で 2 回 穏 や か に 洗 浄 し、 続 い て 1 0 0 μ l の 培 地 を 各 ウ ェ ル に 添 加 し た 後、 X T T 細 胞 傷 害 性 ア ッ セ イ を 実 施 し た。 第 4 日 に お い て、 2 4 時 間 プ レ ー ト に つ い て 用 い た の と 全 く 同 じ 手 順 で 4 8 時 間 培 養 プ レ ー ト を 分 析 の た め に 回 収 し た。

【 0 3 9 3 】

X T T 細 胞 増 殖 ア ッ セ イ (A T C C、 C a t # 3 0 - 1 0 1 1 K)

X T T 試 薬 の ア リ コ ー ト 及 び 活 性 化 試 薬 を 使 用 前 に 3 7 $^{\circ}$ C で 急 速 解 凍 し た。 次 に、 0 . 1 m l の 活 性 化 試 薬 を 5 . 0 m l の X T T 試 薬 に 添 加 し た。 続 い て、 5 0 μ l の 活 性 化 - X T T 溶 液 を 各 ウ ェ ル に 添 加 し た。 プ レ ー ト を 細 胞 培 養 イ ン キ ュ ベ ー タ 内 に 2 ~ 4 時 間 配 置 し、 発 色 に つ い て モ ニ タ ー し た。 プ レ ー ト の 吸 光 度 を 波 長 4 5 0 n m で 読 み 取 っ た。 細 胞 死 % (別 名 : 細 胞 傷 害 性) を 以 下 の よ う に 計 算 し た。

殺 傷 % = [1 - O D (実 験 ウ ェ ル - 対 応 す る T 細 胞 数) / O D (T 細 胞 - 培 地 を 含 ま な い 腫 瘍 細 胞)] $\times$ 1 0 0

【 0 3 9 4 】

E L I S A に よ る イ ン タ ー フ ェ ロ ン γ 濃 度 ア ッ セ イ

9 6 ウ ェ ル プ レ ー ト (P i e r c e、 製 品 # 1 5 0 4 1) を 0 . 1 M 炭 酸 塩 バ ッ フ ァ ー、 p H 9 . 5 中 の 1 . 0 μ g / m l の マ ウ ス 抗 ヒ ト I F N γ (B D P h a r m i n g e n、 C a t # 5 5 1 2 2 1) で 一 晩 4 $^{\circ}$ C に お い て 被 覆 し た。 次 に、 ト リ ス 緩 衝 食 塩 水 (T B S) 中 の 0 . 3 % 脱 脂 粉 乳 溶 液 2 0 0 μ l / ウ ェ ル を 用 い て、 プ レ ー ト を 1 時 間 室 温 で 遮 断 し た。 プ レ ー ト を 洗 浄 バ ッ フ ァ ー (1 $\times$ T B S / T w e e n : 0 . 1 M T r i s、 0 . 5 M N a C l、 0 . 0 5 % T w e e n 2 0) で 3 回 洗 浄 し た。 2 4 時 間 又 は 4 8 時 間 培 養 プ レ ー ト (前 述 参 照) か ら の 1 0 0 μ l の 培 養 物 上 清 を E L I S A プ レ ー ト に 添 加 し た。 組 換 え ヒ ト I F N γ (T h e r m o F i s h e r、 C a t # R I F N G 1 0 0) の 滴 定 も、 3 0 0 n g / m l か ら 段 階 的 3 $\times$ 希 釈 に よ り 2 p g / m l ま で 同 じ プ レ ー ト 中 で 実 施 し て 標 準 曲 線 を 作 成 し た。 次 に、 プ レ ー ト を 室 温 で 1 時 間 イ ン キ ュ ベ ー ト し た。 希 釈 バ ッ フ ァ ー は、 1 % B S A を 含 む 1 $\times$ T B S (0 . 1 M T r i s、 0 . 5 M N a C l) で あ っ た。 プ レ ー ト を 洗 浄 バ ッ フ ァ ー で 3 回 洗 浄 し た。 ビ オ チ ン 化 マ ウ ス 抗 ヒ ト I F N γ (B D P h a r m i n g e n、 C a t # 5 5 4 5 5 0) を 1 μ g / m l 濃 度 で 添 加 し て か ら、 プ レ ー ト を 室 温 で 1 時 間 イ ン キュベートした。 プレートをさらに洗浄バッファで3回洗浄した。 H R P 共 役 ス ト レ プ ト ア ビ ジ ン (T h e r m o F i s h e r、 C a t # 2 1 1 3 0) を 原 液 か ら 1 : 2 0 0 0 希 釈 で、 1 ウ ェ ル 当 たり 1 0 0 μ l 添 加 し た。 次 に、 プ レ ー ト を 室 温 の 暗 所 に お い て 1 時 間 イ ン キュベートした。 プレートをさらに洗浄バッファで3回洗浄した。 1 ウェル当たり 1 0 0 μ l の 1 - S t e p U l t r a TM B - E L I S A 発 色 溶 液 (T h e r m o F i s h e r、 C a t # 3 4 0 2 8) を 各 ウ ェ ル に 添 加 し た。 発 色 が 十 分 に 起 こ っ た と き、 プ レ ー ト を 波 長 4 0 5 n m で 読 み 取 っ た。

【 0 3 9 5 】

2 . C D 2 0 結 合 融 合 タ ン パ ク 質 に よ る、 2 9 3 - C D 2 0 細 胞 を タ ー ゲ ッ テ ィ ン グ す る C A R 1 9 T 細 胞 の 分 析

C D 2 0 を 発 現 す る 2 9 3 細 胞 を 標 的 細 胞 と し て 用 い て、 前 述 と 同 じ X T T ア ッ セ イ に よ り 検 定 し た。

【 0 3 9 6 】

3 . E G F R 結 合 融 合 タ ン パ ク 質 に よ る、 A 4 3 1 細 胞 を タ ー ゲ ッ テ ィ ン グ す る C A R 1 9 T 細 胞 の 分 析

E G F R を 発 現 す る 標 的 細 胞 と し て、 A 4 3 1 細 胞 を 用 い て、 前 述 と 同 じ X T T ア ッ セ イ に よ り 検 定 し た。

【 0 3 9 7 】

結 果

構 築 物 # 4 2 融 合 タ ン パ ク 質 に つ い て 2 4 時 間 後 の I F N γ E L I S A の 概 略 的 結 果 を 図 4 7 (1 0 : 1 エ フ ェ ク タ ー : 標 的 比) 及 び 図 4 8 (1 : 1 エ フ ェ ク タ ー : 標 的 比) に 示 す。 い ず れ の 場 合 も I F N γ 濃 度 の 増 加 は、 バ ッ ク グ ラ ウ ン ド に 対 し て > 2 倍 で あ っ た。 構 築 物 # 8 3 融 合 タ ン パ ク 質 に つ い て 2 4 時 間 後 の I F N γ E L I S A の 概 略 的 結 果 を

10

20

30

40

50

図69A(10:1エフェクター:標的比)及び図69B(2:1エフェクター:標的比)に示す。構築物#83融合タンパク質について48時間後のIFN γ ELISAの概略的結果を図69C(10:1エフェクター:標的比)及び図69D(2:1エフェクター:標的比)に示す。構築物#33-4について24時間後のIFN γ ELISAの概略的結果を図70(2:1エフェクター:標的比)に示す。

【0398】

図49は、構築物#42融合タンパク質及びBT474細胞を用いた48時間後の10:1エフェクター:標的比のXTT-細胞傷害性結果の概要を示し、バックグラウンドに対して>3倍の細胞傷害性増加を呈示する。これらの結果は、構築物#42の融合タンパク質の添加により、Her2-陽性(及びCD19-陰性)細胞を殺傷するように、CAR19T細胞のターゲッティング活性が良好に再指向されたことを立証するものである。追加的IFN γ 濃度対照を図50及び51に示す。

【0399】

図71Aは、構築物#83融合タンパク質及び293-CD20細胞を用いた48時間後の10:1エフェクター:標的比のXTT-細胞傷害性結果の概要を示す。図71Bは、構築物#83融合タンパク質及び293-CD20細胞を用いた48時間後の2:1エフェクター:標的比のXTT-細胞傷害性結果の概要を示す。負の値は、アッセイ過程での活発な細胞増殖を示す。これらの結果は、融合タンパク質(#83)の添加により、抗CD20scFv-CD19タンパク質融合物を介してCD20-陽性(及びCD19-陰性)細胞を殺傷するように、CAR19T細胞のターゲッティング活性が良好に再指向されたことを立証するものである。

【0400】

図72Aは、構築物#33+#4及びA4321細胞を用いた24時間後の10:1エフェクター:標的比のXTT-細胞傷害性結果の概要を示す。図72Bは、構築物#33+#4及びA4321細胞を用いた24時間後の2:1エフェクター:標的比のXTT-細胞傷害性結果の概要を示す。これらの結果は、融合タンパク質(構築物#33+#4、同時発現)の添加により、抗EGFR-CD19タンパク質融合物を介してEGFR-陽性(及びCD19-陰性)細胞を殺傷するように、CAR19T細胞のターゲッティング活性が良好に再指向されたことを立証するものである。図77Aは、CD19CAR構築物(配列番号71:FMC63CAR-19構築物Flagタグ付け-1)を安定して発現するトランスフェクトJurkat細胞から分泌される構築物#42融合タンパク質の発現及び分泌を示す。捕捉のための抗体FMC63と、検出のためのHRP共役抗HIS抗体を用いて、本明細書に記載されるELISA手順により、融合タンパク質の分泌の検出を実施した。図77Bは、構築物#42によりコードされる融合タンパク質のCAR19T細胞分泌によってHER2+細胞に再指向されたCAR19媒介の細胞傷害性を示す。1 $\times$ 104HER2+BT474細胞を12ウェル細胞培養プレートの各ウェル中に平板培養した。#42が挿入された、又は挿入されていないJurkat-#71安定株を、XTTアッセイを用いた細胞傷害性分析のために、BT474細胞を含むウェルに2:1の比で添加した。T細胞とBT474細胞の24時間の同時培養後にアッセイを実施した。アッセイの陽性対照は、Jurkat-71と架橋する構築物#42融合タンパク質からの精製済融合タンパク質の使用及びCAR19T細胞(Promab)と架橋する構築物#42融合タンパク質からの精製済融合タンパク質の使用であった。CAR19構築物#71で安定にトランスフェクトした後、構築物#42で一過的にトランスフェクトしたJurkat細胞は、コードされた#42融合タンパク質を分泌し、HER2+BT474細胞の殺傷の再指向を媒介することができた。

【0401】

実施例9. Jurkat細胞中の構成性及び誘導性プロモータの分析方法

10%ウシ胎仔血清(Gibco)を含有するRPMI培地中でJurkat細胞を増殖させて、以下のようにInvitrogen Neonエレクトロポレーションシステ

10

20

30

40

50

ムを用いてトランスフェクトした。全てのステップは室温で実施した。約 1.4×10^7 個の細胞を 1000 rpm で3分間遠心分離した。上清を取り出し、カルシウム又はマグネシウムなしのPBS (Gibco) で細胞を2回洗浄した後、前述のように遠心分離した。Neonトランスフェクションシステム $100 \mu\text{l}$ キット (cat. #MPK10096) に供給された 1.3 ml のR再懸濁バッファー中に細胞を再懸濁させた。約 10^6 のJurkat細胞を含有する $100 \mu\text{l}$ の細胞懸濁液を各エレクトロポレーションのために使用した。DNA構築物 (最小DNA濃度 $0.73 \mu\text{g}/\mu\text{l}$; 最大DNA濃度 $1.48 \mu\text{g}/\mu\text{l}$) を各々 $10 \mu\text{l}$ の最大量で 1.5 ml チューブに添加した後、細胞を配分した。混合物を穏やかに混合し、Neonチップに導入した。Neonトランスフェクションシステムキットに供給される、 3 ml の電解バッファーE2が充填されたNeonエレクトロポレーションチューブにおいて、 1600 ボルト、 10 ms 及び3パルスの設定で細胞及びDNA混合物をエレクトロポレーションした。次に、細胞を6ウェルディッシュ内の 2 ml のRPMI/10%FBS中に導入し、 37°C 及び5% CO_2 で一晩インキュベートした。第2日に各ウェルからの細胞をピペティングし、12ウェルディッシュ (各 1 ml) の2ウェルに移した。一方のウェルは、刺激しないまま維持し、他方のウェルは、PMA ($50 \text{ ng}/\text{ml}$) 及びイオノマイシン ($1 \mu\text{g}/\text{ml}$) で様々な時間にわたって刺激した。6時間、18時間又は48時間後、フローサイトメータ (Accuri, BD Biosystems) によりFL1チャンネルでGFPリポータの発現を読み取った。抗ヒトCD69染色 (Browning, J. L et al. 1997. J. Immunol. 159:3288-3298) を用いて、細胞の活性化状態を決定した。

【0402】

次の構築物を評価した：CMVプロモーター-tGFP (配列番号266) ; ヒトCD69プロモーター-tGFP (配列番号246) ; ヒトTNF α プロモーター-tGFP (配列番号247) ; 及びNFAT要素 $\times 6$ プロモーター-tGFP (配列番号249)。対照としてDNAなしのエレクトロポレーションを使用した。

【0403】

5×10^5 細胞/テストを用いてフローサイトメトリーを実施し、FL1にゲーティングして、tGFPを検出した。抗CD69-PE共役抗体を $100 \mu\text{l}$ 中 $10 \mu\text{l}$ /テストで使用した (BD Biosystems)。CD69に対するPE (フィコエリスリン) 蛍光染料-共役抗体をFL2チャンネルで読み取った。FACSバッファーは、1%BSAと0.1%アジ化ナトリウムを含有するPBSであった。最終洗浄後、細胞を2%パラホルムアルデヒド中に固定した。

【0404】

結果

図61B及び61Dに示すように、構成性CMVプロモータはJurkat細胞活性化によりわずかに影響を受け、増加したMFIのtGFPゲートに約4%多く細胞が存在した。しかし、陽性ゲートに14.7~17.9%細胞を有する非活性化サンプルに示されるように (図60A及び60Cを参照)、構成性活性化は十分であった。

【0405】

誘導性プロモータの場合、PMA及びイオノマイシンを用いて細胞を活性化させて、標準T細胞活性化を模倣した。これらの活性化条件 (「P+I」) 下で、TNFプロモータは、6時間後にMFIに顕著な影響をもたらした (図62A~Dを参照)、CD69プロモータは、48時間後の陽性細胞%及びMFIの両方に劇的な影響をもたらす (図61A~61Dを参照)。これらの知見は、T細胞活性化後のTNF及びCD69上方制御の既知動態と一致し、ここで、TNFは、急速且つ一時的な活性化を有するが、CD69は、徐々に上昇した後、高レベルを維持する (Sarenneva, T. et al. 1998. Immunology 93:350-357; Browning, J. L et al. 1997. J. Immunol. 159:3288-3298)。細胞表面上のCD69の発現は、18時間後に上昇制御を示し、これは48時間まで持続し (図64A~64Dを参照)、CD69-tGFPプロモータデータを支持する。NFAT $\times 6$ は、6時間後

にわずかな影響をもたらしたに過ぎず、ここに示した中で最も弱いことが明らかになった（図 6 3 A～D を参照）。結果を以下の表にまとめる。

【表 5】

プロモータ	活性化	6時間 % pos	6時間 MFI	18時間 % pos	18時間 MFI	48時間 % pos	48時間 MFI
構成性							
CMV	-	14.7	1.3			17.9	0.5
CMV	+	19	1.6			22	1.1
誘導性							
TNF	-	33.8	1.5	0.1	0.02		
TNF	+	39.3	2.2	0.1	0.03		
NFATx6	-	4	0.2	0	0.02		
NFATx6	+	5.6	0.7	0.1	0.025		
CD69	-			20.5	0.6	7.6	1.3
CD69	+			24	1	16.3	3.4

%Posは、FACSプロットにおけるR2(tGFP陽性)ゲート中の細胞のパーセンテージを指し; MFIは、R2ゲート内の細胞(細胞数 $\times 10^6$)の平均蛍光である。DNAのない陰性対照細胞培養物は、平均して0.5未満の「%Pos」値と0.03未満の「MFI」を有した。

【0406】

実施例 10. ヘテロマー融合タンパク質の分析

方法

CD19-D1+D2-huIgGFc（実施例5に記載の構築物#29）とトラスツズマブscFv（VH/VL）-huIgGFc（アミノ酸配列番号103：ヌクレオチド配列番号303；構築物#103）の同時発現を293T細胞において分析した。構築物#29のみ、又は#29と#103をコードするヌクレオチド配列でリポフェクタミン2000を用いて293T細胞をトランスフェクトし；3日後上清を採取した。構築物#29ホモ二量体の検出のためにmAb FMC63で、また、構築物#29+#103ヘテロ二量体の検出のためにはHER2+huIgGFcでELISAプレートを被覆した。上清を被覆プレートに添加して、1時間インキュベートさせた。洗浄後、結合したタンパク質を、#29のホモ二量体についてHRP共役抗huIgG抗体を用いて検出した。#29+#103のヘテロ二量体は、mAb FMC63、続いてHRP共役マウスIgG抗体の結合によって検出した。

【0407】

図78は、構築物#103（トラスツズマブscFv（VH/VL）-huIgGFcを発現する）と一緒に構築物#29（CD19-D1+D2-huIgGFcを発現する）を同時トランスフェクトすると、ホモ二量体とヘテロ二量体が形成されることを示し、ここで、一方のアームは、CD19-D1+D2-huIgGFcで、他方のアームは、scFv（VH/VL）-huIgGFcである。ヘテロ二量体の形成は、トラスツズマブ（Her2-Fc）のリガンドを用いて複合体を捕捉し、抗CD19mAb、FMC63を用いて検出することにより、検出された。

【0408】

実施例 11 - CD19及び変異体の酵母ディスプレイ

本開示に論じるように、一部の実施形態では、CD19をスカフォールドとして用いて、目的の標的に結合することができるCD19変異体を生成することができる。この実施

例では、こうしたCD19変異体をスクリーニングするための酵母ディスプレイライブラリの生成を示す。

【0409】

野生型CD19細胞外ドメインの酵母ディスプレイ

ヒト野生型CD19の細胞外ドメイン（アミノ酸1～272）を、ポリペプチドリンカーを介して、AgA2pのC末端又はN末端のいずれかに遺伝子的に融合させた。C末端c-mycエピトープタグを有する融合構築物をEBY100サッカロミセス・セレビシエ（*Saccharomyces cerevisiae*）酵母内に発現させた。フルオレセイン共役マウス抗c-mycエピトープ抗体（Bethyl）で標識した後、酵母毎にCD19発現をフローサイトメトリーにより評価した。実験は、以下：Chao et al., Isolating and engineering human antibodies using yeast surface display. Nat. Protoc. 1, 755–768 (2006)に記載されている通りに実施した。図79に示すように、野生型CD19細胞外ドメインは、AgA2p-リンカー-CD19（図79A）又はCD19-リンカー-AgA2p（図79B）いずれかのフォーマットにおいて、AgA2pとの融合物として酵母表面上に有効にディスプレイされた。

【0410】

酵母にディスプレイされたCD19ECDは、抗CD19モノクローナル抗体（mAb）に有効に結合する

C末端c-mycエピトープタグを有する融合構築物をEBY100サッカロミセス・セレビシエ（*Saccharomyces cerevisiae*）酵母内に発現させた。フルオレセイン共役ヤギ抗c-mycエピトープ抗体並びに表示のマウスモノクローナル抗体、続いてAlexaFluor647-共役抗マウス抗体で標識した後、酵母毎のCD19発現及び抗体結合をフローサイトメトリーにより評価した。実験は、以下の文献に記載の通りに実施した：Chao et al., Isolating and engineering human antibodies using yeast surface display. Nat. Protoc. 1, 755–768 (2006)。図80に示すように、酵母にディスプレイされたCD19細胞外ドメインは、市販の抗CD19mAb UltramAb103（Origene）及び3B10（Novus）に有効に結合した。

【0411】

コンビナトリアルリガンドライブラリの作製及び初期分析

CD19ECDを多様化して、様々な分子標的に対する新しい結合機能性を生み出すことができる（Woldring et al., High-Throughput Ligand Discovery Reveals a Sitewise Gradient of Diversity in Broadly Evolved Hydrophilic Fibronectin Domains. PLoS One 10, e0138956 (2015)を参照）。これを例示するために、Igドメイン1、若しくはIgドメイン2の溶媒曝露ループ、又はIgドメイン2のβシート表面を変更した。多様性設計の例を図81に示す。相同性モデルを以下のように決定した。N末端ドメイン、ドメインリンカー、及びC末端ドメインからなるCD19の258残基アミノ酸配列を、デフォルトパラメータを用いてHHPred3に付した。次に、HHPredメイクモデルを使用して、最良テンプレートオプションの自動選択を用い、MODELLER4のモデルを作製した。最適な単一テンプレート（1qz1）をMODELLERのために選択した（注：複数の最適テンプレートを選択するオプションでも、1qz1と類似の構造を出力する）。次に、出力された構造を、側鎖再充填、及び全構造最小化により、Foldit5中で単独に改良した。

【0412】

これらのライブラリ例は、Woldring et al., High-Throughput Ligand Discovery Reveals a Sitewise Gr

10

20

30

40

50

radient of Diversity in Broadly Evolved Hydrophilic Fibronectin Domains. PLoS One 10, e0138956 (2015)に記載されているように、遺伝子レベル ($>1 \times 10^8$ 酵母形質転換体) で構築した。以下: Chao et al., Isolating and engineering human antibodies using yeast surface display. Nat. Protoc. 1, 755–768 (2006)に記載されている通りに、フルオレセイン共役ヤギ抗c-mycエピトープ抗体並びに表示のマウスモノクローナル抗体、続いてAlexaFluor647-共役抗マウス抗体で標識した後、酵母毎のCD19発現及び抗体結合をフローサイトメトリーにより評価した。変異体は、酵母細胞表面上に有効にディスプレイされ、mAb UltraMAb 103及び3B10に対する結合を維持した(図82)が、これは、突然変異CD19 ECDがその構造全体を保持することを示唆している。

【0413】

コンビナトリアルライブラリからのリガンド発見により新規の結合分子を有効に取得することができる

ビオチン化表皮増殖因子受容体(EGFR)及びビオチン化ヒト表皮増殖因子受容体2(HER2)に対する結合剤について、磁気ビーズ選択を用いて、例示的ライブラリを選別した(Woldring et al., High-Throughput Ligand Discovery Reveals a Sitewise Gradient of Diversity in Broadly Evolved Hydrophilic Fibronectin Domains. PLoS One 10, e0138956 (2015); Ackerman et al., Highly avid magnetic bead capture: an efficient selection method for de novo protein engineering utilizing yeast surface display. Biotechnol. Prog. 25, 774–783 (2009); Hackel et al., Stability and CDR Composition Biases Enrich Binder Functionality Landscapes. J. Mol. Biol. 401, 84–96 (2010)に記載されている通り)。EGFR及びHER2に対する結合剤の選択性富化は、3つ全てのライブラリから明らかにされた(図83)。図83Aは、アビジン(CtLA及びCtLB)又は所望の標的(EGFR又はHER2)に対する結合について評価された、得られたリガンド集団の結果を示す。所望の標的についての実質的な選択性が観察された。図83Bは、ドメイン2シートライブラリ分析からの結果を示し、このライブラリは、HER2に対する結合について2回選別され、50nMビオチン化IgG(左パネル)又はビオチン化HER2(右パネル)、続いてストレプトアビジン-AlexaFluor647で標識した。酵母は、マウス抗-c-myc抗体、続いて抗-マウス-AlexaFluor488でも標識した。選択変異体は、強力なHER2特異的結合を示す(右パネル、右上象限)。

【0414】

均等物

当業者であれば、本明細書に記載される本発明の特定の実施形態に対する多数の均等物を認識するか、又はルーティンに過ぎない実験を使用して確認することができよう。本発明の範囲は、以上の説明に限定することが意図されるのではなく、以下の特許請求の範囲に記載される。

【0415】

アミノ酸配列表

【化 1】

配列番号 1

MEFGLSWVFLVALFRGVQCQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQ
 SPGKGLEWIGHIYYSGNTNYPNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDR
 VTGAFDIWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
 SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQTYTCNVDPHKPSNTKVDKTVKRC
 CVECPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVE
 VHNATKPREEQFQSTFRVVSFLTIVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQP
 REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGS
 FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPG

配列番号 2

MPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTS DGPTQQLTWSRESPLKP
 FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGG
 GSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLL
 IYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIAITYFCQHFHDLPLAFGGGKVEIK
 RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
 SKDSTYLSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

10

配列番号 3

MPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTS DGPTQQLTWSRESPLKP
 FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGG
 GSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLL
 EWIIGHIYYSGNTNYPNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFD
 IWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
 GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQTYTCNVDPHKPSNTKVDKTVKRCCECPC
 CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNATK
 KPREEQFQSTFRVVSFLTIVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVY
 TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSK
 LTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPG

20

配列番号 4

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQK
 GKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIAITYFCQHFHDLPLAFGG
 GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
 ESVTEQDSKDSTYLSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

配列番号 5

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQK
 GKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIAITYFCQHFHDLPLAFGG
 GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
 ESVTEQDSKDSTYLSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC DKHTS
 PPSPAPEAAGGPSEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTS DGPTQQLTWSRESPLKPFLLK
 LSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSG

30

配列番号 6

MEFGLSWVFLVALFRGVQCQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQ
 SPGKGLEWIGHIYYSGNTNYPNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDR
 VTGAFDIWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
 SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQTYTCNVDPHKPSNTKVDKTVKRC
 CVECPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVE
 VHNATKPREEQFQSTFRVVSFLTIVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQP

40

【化 2】

REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSEV
RPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFKLKSLGLPGLGIHMRPL
AIWLFI FNVSQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSG

配列番号 7

MEFGLSWVFLVALFRGVQCQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDYIMHWVRQAP
GQGLEWMGRVNPNNRRGTTYNQKFEGRVMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANW
LDYWGQGT'TVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPFC
PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREP
QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL
YSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLGL

10

配列番号 8

MPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKP
FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFI FNVSQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGG
GGSGGGGSGGGSDIQTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSVSSIYLHWYQQKPKAPKL
LIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQVYSGYPLTFGGGTKEVI
KRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
DSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

配列番号 9

MPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKP
FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFI FNVSQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGG
GGSGGGGSGGGGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDYIMHWVRQAPGQGLEW
MGRVNPNNRRGTTYNQKFEGRVMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANWLDYWGQ
GTTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT
FPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPFCPPCPAP
EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNNAKTKPR
EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTL
PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV
DKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLGL

20

配列番号 10

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDIQTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSVSSIYLHWYQQK
PGKAPKLLIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQVYSGYPLTFG
GGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

30

配列番号 11

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDIQTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSVSSIYLHWYQQK
PGKAPKLLIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQVYSGYPLTFG
GGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECDKTHT
SPPSPAPEAAGGPSEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPF
KLKSLGLPGLGIHMRPLAIWLFI FNVSQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSG

配列番号 12

MEFGLSWVFLVALFRGVQCQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDYIMHWVRQAP
GQGLEWMGRVNPNNRRGTTYNQKFEGRVMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANW
LDYWGQGT'TVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPFC

40

【化 3】

PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP
QVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL
YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGGGGSGGGGSGGGGSEVRPE
EPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTS DGPTQQLTWSRESPLKPFLLKSLGLPGLGIHMRPLAIW
LFI FNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSG

配列番号 13

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLWYQQKP
DGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGG
GTKLEITGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYG
VSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYNSALKSRLLTIKDNSKSQLFLKMNLSLQTDITAIY
YCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSTVTVSSPSQFRVSPLDRTWNLGETVELKCCVLLSNPTSG
CSWLFQPRGAAASPTFLYLSQNKPKAAEGLDTRFSGKRLGDTFVLTLSDFRRENEGYY
FCSALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVH
TRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPY
APPRDFAAYRSKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRS
ADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPPRRKNPQEGLYNELQKDK
MAEAYSEIGMKGERRRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQLPPR

10

配列番号 14

MPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTS DGPTQQLTWSRESPLKP
FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFI FNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGH
HHHHH

20

配列番号 15

MPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTS DGPTQQLTWSRESPLKP
FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFI FNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG
QPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPG

配列番号 16

MEFGLSWVFLVALFRGVQCQVQLVQSGAEDKKPGESVKISCKASGYTFYNYGMNWVRQAP
GKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRADTAVYYCSRWGG
DGFYAMDYWGQGTITLVTVSSASTGGGSGGGGSGGGGSDIQTQSPSSLSASVGDRTITC
RASQDVNTAVAWYQKPKGKAPKLLIYSASFYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISLQPEDF
ATYYCQQHYTTPPTFGQGTKEIKRTGPHHHHHH

30

配列番号 17

MEFGLSWVFLVALFRGVQCQVQLVQSGAEDKKPGESVKISCKASGYTFYNYGMNWVRQAP
GQGLKWMGWINTYTGSTYADDFKGRFAFSLDTSASTAYLQLSSLRGEDTAVYFCARFAI
KGDYWGQGTITLVTVSSASTGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPLSLEVSPGEPASIS
CRSTKSLHSDGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQLSNLASGVPDRFSSSGSGTDFTLKISR
VEAEDEGTYTCAQNLEIERTFGQGTKEIKRTGPHHHHHH

配列番号 18

METDTLLLWVLLLWVPGSTGDIVMTQSPLSLFVTPGEPASISCRSTKSLHSDGITYLYW
YLQKPGQSPQLLIYQLSNLASGVPDRFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDGVIYCAQNLEI P
RTFGCGTKLEIKRTGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKASG
YTFYNYGMNWVRQAPGQCLKWMGWINTYTGSTYADDFKGRFAFSLDTSASTAYLQLSSL
RSEDYAVYFCARFAIKGDYWGQGTITLVTVSSGPHHHHHH

40

【化 4】

配列番号 19

MEFGLSWVFLVALFRGVQCQVQLVQSGAEDVKPDASVKLSCKASGYTFTDYIMHWVRQAP
GQGLEWMGRVNPNNRRGTTYNQKFEGRVMTTDTSTSTAYMQLSSLRGEDTAVYYCARANW
LDYWGQGTTVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLEASVGDRVITC
SVSSSVSSIYHLHWYQQKPGKSPKLLIYSTSNLASGVDPDRFSGSGSGTDFTLTITSSSLQAE
EGTYYCQVYSGYPLTFGGGTKEIKRTGPHHHHHH

配列番号 20

METDTLLLLWVLLLWVPGSTGDIQMTQSPSSLSASVGDRVITC SVSSSVSSIYHLHWYQQK
PGKAPKLLIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTITSSSLQPEDEATYYCQVYSGYPLTFG
CGTKVEIKRTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLVQSGAEDKKPGASVKVSCASGYTFT
DYIMHWVRQAPGQCLEWMGRVNPNNRRGTTYNQKFEGRVMTTDTSTSTAYMELRSLRSD
TAVYYCARANWLDYWGQGTTVTVSSGPHHHHHH

10

配列番号 21

MEFGLSWVFLVALFRGVQCQVQLQESGPGDVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQ
SPGKGLEWIGHIYYSGNTNYPNPSLKSRLTISIDTSKTTFSLQLSSVTGEDTAIYYCVRDR
VTGAFDIWGQGTTVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLEASVGDRV
TITCQASQDISNYLNWYQQKPGKSPKLLIYDASNLETGVPDRFSGSGSGTDFTTITSSSLQ
AEDEGTYFCQHFHDLPLAFGGGTKEIKRTGPHHHHHH

配列番号 22

METDTLLLLWVLLLWVPGSTGDIQMTQSPSSLSASVGDRVITCQASQDISNYLNWYQQK
GKAPKLLIYDASNLETGVPSPRFSGSGSGTDFTTITSSSLQPEDEATYFCQHFHDLPLAFGC
GTKVEIKRTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLQESGPGDVKPSETLSLTCTVSGGSVSS
GDYYWTWIRQSPGKCLEWIGHIYYSGNTNYPNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTAAD
TAIYYCVRDRVVTGAFDIWGQGTTVTVSSGPHHHHHH

20

配列番号 23

MPPRLLFFLLFLTPMEVRHHHHHHPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSR
ESPLKPFLLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFI FNVSQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVN
VEGSGELFRWNVSDLGGLGCLGNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCL
PPRDSLNQSLSQDLTMAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKPKSLLSLELKDDR
PARDMWVWMTGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARPGGGSGGGGSGGGGSGV
RSSRTPSDKPPVAHVANPQAEGQLQWLNRRANALLANGVELRDNLVVPSEGLYLIYSQ
VLFKGGQCPSTHVLLTHTISRIAVSYQTKVNLLSAIKSPCQRETPEGAEAKPWYEPYILQ
GVFQLEKGDRLSAEINRPDYLDFAESGQVYFGI IAL

配列番号 24

MEFGLSWVFLVALFRGVQCEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAP
GKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGG
DGFYAMDYWGQGTTLTVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITC
RASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTITSSSLQPEDF
ATYYCQGHYTPPTFGQGTKEIKRTDKTHTSPSPAPEAAAGGPSEVRPEEPLVVKVEEG
DNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFI FNVSQM
GGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGSRGPHHHHHH

30

配列番号 25

MEFGLSWVFLVALFRGVQCEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAP
GKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGG
DGFYAMDYWGQGTTLTVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITC
RASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTITSSSLQPEDF
ATYYCQGHYTPPTFGQGTKEIKRTDKTHTSPSPAPEAAAGGPSEVRPEEPLVVKVEEG

40

【化 5】

DNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFI FNVSQOM
GGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGDKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM
ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNKKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPG

配列番号 26

MPPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPF
FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFI FNVSQOMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGG
GGSGGGGGGGGGGGGGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAP
GKGLEWARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGG
DGFYAMDYWGQGTLLVTVSSASTGGGGGGGGGGGGGGGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITC
RASQDVNTAVAWYQQKPKGAPKLLIYSASFYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISLQPEDF
ATYYCQQHYTTPPTFGQGTKEIKRTSRGPHHHHHH

10

配列番号 27

MPPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPF
FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFI FNVSQOMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGG
GGSGGGGGGGGGGGGGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAP
GKGLEWARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGG
DGFYAMDYWGQGTLLVTVSSASTGGGGGGGGGGGGGGGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITC
RASQDVNTAVAWYQQKPKGAPKLLIYSASFYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISLQPEDF
ATYYCQQHYTTPPTFGQGTKEIKRTDKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS
RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL
NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYF
SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHN
HYTQKSLSLSPG

20

配列番号 28

MPPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPF
FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFI FNVSQOMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGE
LFRWNVSDLGGLGCGLNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL
NQSLSQDLTMAPGSTLWLSGVPFDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMW
VMETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHEITARPHHHHHH

配列番号 29

MPPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPF
FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFI FNVSQOMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGE
LFRWNVSDLGGLGCGLNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL
NQSLSQDLTMAPGSTLWLSGVPFDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMW
VMETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHEITARPDKHTCPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNKKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

30

配列番号 30

MPPPRLLFFLLFLTPMEVRPRDSL NQSLSQDLTMAPGSTLWLSGVPFDSVSRGPLSWTH
VHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHEITA
RPHHHHHH

配列番号 31

MPPPRLLFFLLFLTPMEVRPRDSL NQSLSQDLTMAPGSTLWLSGVPFDSVSRGPLSWTH

40

【化 6】

VHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMEETGLLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITA
 RPKDTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
 VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK
 AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTFPFVL
 DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG

配列番号 32

MPPRLLFFLLFLLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKP
 FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGE
 LFRWNVSDLGGLGCGLKNNRSEGGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPFRDSL
 NQSLSQDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMW
 VMEETGLLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARPGGGGGGGGGGGGGGGSDIQMTQS
 PSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPKGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGS
 GTDFTFTISSLOPEDATYFCQHFHDLPLAFGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKKS
 GTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYE
 KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

10

配列番号 33

MPPRLLFFLLFLLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKP
 FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGE
 LFRWNVSDLGGLGCGLKNNRSEGGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPFRDSL
 NQSLSQDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMW
 VMEETGLLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARPGGGGGGGGGGGGGGGSQVQLQES
 GPGLVKPSETLSLTCTVSGGVSSSGDIYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYPNLSKS
 RLTIISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMTVTVSSASTKGPSV
 FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
 VTPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKCCVECPPEPPVAGPSVFLFPPKPKD
 TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTFRVSVLTVV
 HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV
 KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTFPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMH
 EALHNHYTQKSLSLSPG

20

配列番号 34

METDTLLLVVLLLWVPGSTGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPK
 GKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDTFTFTISSLOPEDATYFCQHFHDLPLAFGG
 GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
 ESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECDKHTS
 PPSPAPEAAAGPSPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPLKLSL
 GLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSSELFRWNV
 SDLGGLGCGLKNNRSEGGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPFRDSL NQSLSQ
 DLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMEETGL
 LLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARP

30

配列番号 35

MEFGLSWVFLVALFRGVQCQVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGVSSSGDIYWTWIRQ
 SPGKGLEWIGHIYYSGNTNYPNLSKSLRLTIISIDTSKTQFSLKLSSVTAADTAIYYCVRDR
 VTGAFDIWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
 SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTKVERK
 CVECPPEPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVE
 VHNKTKPREEQFQSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQF
 REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTFPMLDSDGS
 FFLYSLKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG GGGGGGGGGGGGGGGG
 EPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPLKLSLGLPGLGIHMRPLAIW
 LFI FNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSSELFRWNVSDLGGLGCGLKNNR

40

【化 7】

EGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSQDLTMAPGSTLWLSG
VPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWMETGLLLPRATAQDAGKYC
HRGNLTMSFHLEITARP

配列番号 36

MPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKP
FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFI FNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGS
LFRWNVSDLGGLGCGLKNRSSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL
NQSLSQDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMW
VMETGLLLPRATAQDAGKYCHRGNTMSFHLEITARPGGGGSGGGSGGGGSDIQMTQS
PSSLSASVGDRVTITCSVSSSVSSIYHLHWYQQKPGKAPKLLIYSTSNLASGVPSRFSGSG
SGTDFTLTISLQPEDFATYYCQVYSGYPLTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK
SGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKADY
EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

10

配列番号 37

MPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKP
FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFI FNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGS
LFRWNVSDLGGLGCGLKNRSSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL
NQSLSQDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMW
VMETGLLLPRATAQDAGKYCHRGNTMSFHLEITARPGGGGSGGGSGGGGSGVQLVQS
GAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYYMHVVRQAPGQGLEWMGRVNPNNRGTYYNQKFEGR
VTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANWLDYWGQGTFTVTVSSASTKGPSVFPLA
PCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTP
SSSLGTTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPAPAEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLM
ISRTEPVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNATKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH
EALHNHYTQKSLSL

20

配列番号 38

METDTLLLVLLLWVPGSTGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSVSSIYHLHWYQQK
PGKAPKLLIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQVYSGYPLTFG
GGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECDKTHT
SPPSPAPEAAAGGPSPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLLKLS
LGLPGLGIHMRPLAIWLFI FNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSSELFRWN
VSDLGGLGCGLKNRSSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSL
QDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWMETG
LLLPRATAQDAGKYCHRGNTMSFHLEITARP

30

配列番号 39

MEFGLSWVFLVALFRGVQCQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYYMHVVRQAP
GQGLEWMGRVNPNNRGTYYNQKFEGRVMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANW
LDYWGQGTFTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPC
PPCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTEPVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHN
ATKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREP
QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL
YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSSLGSGGGSGGGSGGGSGPEEPL
VVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFI
FNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSSELFRWNVSDLGGLGCGLKNRSSSEGP
SPSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSQDLTMAPGSTLWLSGCVPP
DSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWMETGLLLPRATAQDAGKYCHRG

40

【化 8】

NLTMSFHLEITARP

配列番号 40

MEFGLSWVFLVALFRGVQCEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAP
 GKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGG
 DGFYAMDYWGQGTLLVTVSSASTGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITC
 RASQDVNTAVAWYQQKPKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISLQPEDF
 ATYYCQQHYTTPTTFGQGTKVEIKRTDKTHTSPSPAPEAAGGSPSEEPFLVVKVEEGDNA
 VLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGF
 YLCQPGPFSEKAWQPGWTVNVESGSGELFRWNVSDLGGLGCGLKNSSEGPSSPSGKLMSF
 KLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPFRDSL NQSLSDQLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGFLSW
 THVHPKGP KLSLSLELKDDRPARDMWVWVETGLLLPRATAQDAGKYCHRGNL TMSFHLEI
 TARP SRGPHHHHHH

10

配列番号 41

MEFGLSWVFLVALFRGVQCEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAP
 GKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGG
 DGFYAMDYWGQGTLLVTVSSASTGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITC
 RASQDVNTAVAWYQQKPKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISLQPEDF
 ATYYCQQHYTTPTTFGQGTKVEIKRTDKTHTSPSPAPEAAGGSPSEEPFLVVKVEEGDNA
 VLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGF
 YLCQPGPFSEKAWQPGWTVNVESGSGELFRWNVSDLGGLGCGLKNSSEGPSSPSGKLMSF
 KLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPFRDSL NQSLSDQLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGFLSW
 THVHPKGP KLSLSLELKDDRPARDMWVWVETGLLLPRATAQDAGKYCHRGNL TMSFHLEI
 TARPDKTHTCPFPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN
 WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I
 S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P
 V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G

20

配列番号 42

MPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPFLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPL
 FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPFSEKAWQPGWTVNVESGSE
 LFRWNVSDLGGLGCGLKNSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPFRDSL
 NQSLSDQLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGFLSWTHVHPKGP KLSLSLELKDDRPARDMW
 VMETGLLLPRATAQDAGKYCHRGNL TMSFHLEITARP GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEV
 QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYAD
 SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLLVTVSSAS
 TGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAWYQQKPKAP
 KLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYTTPTTFGQGTKV
 EIKRTSRGPHHHHHH

30

配列番号 43

MPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPFLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPL
 FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPFSEKAWQPGWTVNVESGSE
 LFRWNVSDLGGLGCGLKNSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPFRDSL
 NQSLSDQLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGFLSWTHVHPKGP KLSLSLELKDDRPARDMW
 VMETGLLLPRATAQDAGKYCHRGNL TMSFHLEITARP GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEV
 QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYAD
 SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLLVTVSSAS
 TGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAWYQQKPKAP
 KLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYTTPTTFGQGTKV
 EIKRTDKTHTCPFPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF
 NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I
 S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P

40

【化 9】

PVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

配列番号 46

MESDESGLPAMEIECRITGTLNGVEFELVGGGEGTPEQGRMTNKMKSTKGALTFSPYLLSHVMGY
GFYHFGTYPSGYENPFLHAINNGGYTNTRIEKYEDGGVLHVFSFSYRYEAGRVIGDFKVMGTGFPE
DSVIFTDKIIRSNATVEHLHPMGDNDLDGSFTRTFSLRDGGYYSSVVD SHMHFKSAIHPSILQNG
GPMFAFRRVEEDHSNTELGIVEYQHAFKTPDADAGEERV

配列番号 47

MESDESGLPAMEIECRITGTLNGVEFELVGGGEGTPEQGRMTNKMKSTKGALTFSPYLLSHVMGY
GFYHFGTYPSGYENPFLHAINNGGYTNTRIEKYEDGGVLHVFSFSYRYEAGRVIGDFKVMGTGFPE
DSVIFTDKIIRSNATVEHLHPMGDNDLDGSFTRTFSLRDGGYYSSVVD SHMHFKSAIHPSILQNG
GPMFAFRRVEEDHSNTELGIVEYQHAFKTPDADAGEERV

10

配列番号 48

MESDESGLPAMEIECRITGTLNGVEFELVGGGEGTPEQGRMTNKMKSTKGALTFSPYLLSHVMGY
GFYHFGTYPSGYENPFLHAINNGGYTNTRIEKYEDGGVLHVFSFSYRYEAGRVIGDFKVMGTGFPE
DSVIFTDKIIRSNATVEHLHPMGDNDLDGSFTRTFSLRDGGYYSSVVD SHMHFKSAIHPSILQNG
GPMFAFRRVEEDHSNTELGIVEYQHAFKTPDADAGEERV

配列番号 49

MESDESGLPAMEIECRITGTLNGVEFELVGGGEGTPEQGRMTNKMKSTKGALTFSPYLLSHVMGY
GFYHFGTYPSGYENPFLHAINNGGYTNTRIEKYEDGGVLHVFSFSYRYEAGRVIGDFKVMGTGFPE
DSVIFTDKIIRSNATVEHLHPMGDNDLDGSFTRTFSLRDGGYYSSVVD SHMHFKSAIHPSILQNG
GPMFAFRRVEEDHSNTELGIVEYQHAFKTPDADAGEERV

20

配列番号 50

MPPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKP
FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFI FNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSSE
LFRWNVSDLGGLGCGLNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPFRDSL
NQSLSQDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGP KSKLLSLELKDDRPARDMW
VMETGLLLPRATAQDAGKYCHRGNTMSFHLEITARPVLWHWLLRTGGWKGGGGSGGGG
SGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEW
IGHIYYSGNTNYPNPSLKSRLTISIDTSKTQPSLKLSSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIW
GQGTMTVTSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVRKKCCVECPFCP
APPVAGPSVFLFPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQFQSTFRVVSFLTIVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTL
PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGSGFFLYSKLT
VDKSRWQQGNVFSVCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

30

配列番号 51

MPPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKP
FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFI FNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSSE
LFRWNVSDLGGLGCGLNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPFRDSL
NQSLSQDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGP KSKLLSLELKDDRPARDMW
VMETGLLLPRATAQDAGKYCHRGNTMSFHLEITARPVLWHWLLRTGGWKGGGGSGGGG
SGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYTFDYYMHVWRQAPGQGLEWMG
RVNPNRRGTTYNQKFEGRVMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARANWLDYWGQGT
TVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPCCPAPPEA
AGGPSVFLFPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QFNSTYRVVSVLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPS
QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSGFFLYSRLTVDK

40

【化 10】

SRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSL

配列番号52

MPPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKP
FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFI FNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSSE
LFRWNVSDLGGLGCGLKNRSSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPFRDSL
NQSLSQDLTMAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMW
VMETGLLLPRATAQDAGKYCHRGNLTMSPHLEITARPVLWHWLLRTGGWKGGGGSGGGG
SGGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEDKKPGESVKISCKASGYTFTNYGMNVWRQAPGQGLKWMG
WINTYTGESTYADDFKGRFAFSLDTSASTAYLQLSSLRGEDTAVYFCARFAIKGDYWGQG
TTVTVSSASTGGGGSGGGGGSGGGGGSDIVMTQSPLSLEVSPGEPASISCRSTKSL
HSDGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQLSNLASGVDPDRFSSSGSGTDFTLTKISRVEAEDGTY
XYCAQNLEIPRTFGQGTKEIKRTHHHHHH

10

配列番号53

MPPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKP
FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFI FNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSSE
LFRWNVSDLGGLGCGLKNRSSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPFRDSL
NQSLSQDLTMAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMW
VMETGLLLPRATAQDAGKYCHRGNLTMSPHLEITARPVLWHWLLRTGGWKGGGGSGGGG
SGGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEDVKPDASVKLSCKASGYTFTDYMHVWRQAPGQGLEWMG
RVNPNRRGTTYNQKFEGRVMTTDTSTSTAYMQLSSLRGEDTAVYYCARANWLDYWGQGT
TFTVSSASTGGGGSGGGGGSGGGGGSDIQMTQSPSSLEASVGDRVTITCSVSSSVSS
IYLHWYQQKPGKSPKLLIYSTSNLASGVDPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDEGTYCYQV
YSGYPLTFGGGTKEIKRTHHHHHH

20

配列番号54

MPPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKP
FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFI FNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSSE
LFRWNVSDLGGLGCGLKNRSSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPFRDSL
NQSLSQDLTMAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMW
VMETGLLLPRATAQDAGKYCHRGNLTMSPHLEITARPVLWHWLLRTGGWKGGGGSGGGG
SGGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEDVKPDASVKLSCKASGYTFTDYMHVWRQAPGQGLEWMG
IGHIYYSGNTNYPNPSLKSRLTISIDTSKTTFSLQLSSVTGEDTAIYYCVRDRVTGAFDIW
GQGTFTVTVSSASTGGGGSGGGGGSGGGGGSDIQMTQSPSSLEASVGDRVTITCQASQ
DISNYLNWYQQKPGKSPKLLIYDASNLETGVPDRFSGSGSGTDFTFTISSLQAEDEGTYF
CQHFHDLPLAFGGGTKEIKRTHHHHHH

配列番号55

MPPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKP
FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFI FNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSSE
LFRWNVSDLGGLGCGLKNRSSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPFRDSL
NQSLSQDLTMAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMW
VMETGLLLPRATAQDAGKYCHRGNLTMSPHLEITARPVLWHWLLRTGGWKGGGGSGGGG
SGGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVA
RIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDY
WGQGTFLVTVSSASTGGGGSGGGGGSGGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNT
AVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQH
YTPPTFGQGTKEIKRTHHHHHH

30

配列番号56

MPPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKP
FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFI FNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSSE
LFRWNVSDLGGLGCGLKNRSSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPFRDSL

40

【化 1 1】

NQSLSQDLTMAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMW
 VMETGLLLPRATAQDAGKYCHRGNTMSFHLEITARPVLWHWLLRTGGWKDKTHTCPCP
 PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
 KFREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
 TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFFLYSK
 LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGCGGGGGGGGGGGGGGGGGGGSEVQ
 LVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADS
 VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRADETAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLLTVTVSSAST
 GGGGGGGGGGGGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPKGAPK
 LLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSRGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQGHYTPPTFGQGTKE
 IKRT

10

配列番号 57

MELAAALCRWGLLLALLPPGAASTQVCTGTDMKLRPLASPETHLDMRLHLYQGCQVVGQNL
 ELTYLPTNASLSFLQDIQEVQGYVLIHNNQVRQVPLQRLRIVRGTLQFEDNYALAVLDNG
 DPLNNTTPTVTGASPGGLRELQLRSLTEILKGGVLIQRNPQLCYQDTILWKDIFHKNNQLA
 LTLIDTNRSRACHPCSPMCKGSRGWGESSEDCQSLTRTVACAGGCARCKGPLETDCCHEQC
 AAGCTGPKHSDCLACLFHNSGTICELHCPALVTYNTDTFESMPNPEGRTYTFGASCVTACF
 YNYLSTDVGSCTLVCPHNNQEVTAEDGTQRCCKKPCARVCYGLGMEHLREVRAVTSAN
 IQEFAGCKKIFGSLAFLEESFDGDPASNTAPLQPEQLQVFETLEEITGYLYISAWPDSLP
 DLSVFQNLQVIRGRILHNGAYSLTLQGLGISWLGLRSLRELGSGLALIHNNHNLCFVHTV
 PWDQLFRNPHQALLHTANRPEDECVGEGGLACHQLCARGHCWGPGPTQCVNCSQFLRGQEC
 VEECRVLQGLPREYVNAHCLPCHPECPQNGSVTCFGPEADQCACAHYKDPFFCVARC
 PSGVKFDLSYMPIWKFPDEEGACQPCPINCTHSCVDLDDKGCFAEQRASPLTGGGGGGGG
 GSGGG
 WIGHIYYSGNTNYPNPSLKSRLTISIDTSKTFPSLQLSSVTGEDTAIYYCVRDRVTGAFDI
 WGQGTTVTVSSASTGG
 QDISNYLNWYQQKPKGKSPKLLIYDASNLETGVPDRFSGSGSGTDFTFITISLQAEDEGTY
 FCQHFDHLPLAFGGGTKEIKRTHHHHHH

20

配列番号 58

MELAAALCRWGLLLALLPPGAASNRPEDCEVGEGLACHQLCARGHCWGPGPTQCVNCSQFL
 RGQECVEECRVLQGLPREYVNAHCLPCHPECPQNGSVTCFGPEADQCACAHYKDPFF
 CVARCPSGVKFDLSYMPIWKFPDEEGACQPCPINCTHSCVDLDDKGCFAEQRASPLTGGG
 GSGGG
 GKGLEWIGHIYYSGNTNYPNPSLKSRLTISIDTSKTFPSLQLSSVTGEDTAIYYCVRDRVT
 GAFDIWGQGTTVTVSSASTGG
 TCQASQDISNYLNWYQQKPKGKSPKLLIYDASNLETGVPDRFSGSGSGTDFTFITISLQAE
 DEGTYFCQHFDHLPLAFGGGTKEIKRTHHHHHH

30

配列番号 63

MPPPRLLFFLLFLTPEVVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKP
 FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGFPSEKAWQPGWTVNVEGSSE
 LFRWNVSDLGGLGCLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL
 NQSLSQDLTMAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMW
 VMETGLLLPRATAQDAGKYCHRGNTMSFHLEITARPVLWHWLLRTGGWKGGGGGGGGGG
 SGG
 AIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSADYYCARSNYYGSSYWFF
 DVWGAGTTTVTVSSGSTSGGG
 NYMDWYQKKPGSSPKFWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ
 WSNPPTFGGGTKEIKHHHHHHH

配列番号 64

MHLLGPWLLLLLVLEYLAFSDSSKWVFEHPETLYAWEGACVWIPCTYRALDGDLESFILFH

40

【化 1 2】

NPEYNKNTSKFDGTRLYESTKDGKVPSEQKRVQFLGDKNKACTLSIHPVHLNDSGQLGLR
 MESKTEKWMERIHNLVSRPFFPHIQLPPEIQESQEVTLTCLLNFSYGYPIQLQWLLEG
 VPMRQAAVTSTSLTIKSVFTRSELKFSPOWSHHGKIIVTCQLQDADGKFLSNDTVQLNVKH
 TPKLEIKVTPSDAIVREGDSVTMTCEVSSSNPEYTTVSWLKDGTSLKKQNTFTLNLREVT
 KDQSGKYCCQVSNVDVGPGRSEEVFLQVQYAPEGGGGSGGGGGSGGGGGSDIQMTQTT
 SSLASLGDRTVITSCRASQDISKYLWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSG
 TDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGGGGSGGGGGSGGGGGSGGGGSE
 VKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYNS
 ALKSRITI IKDNSKSQVFLKMNSLQTDATAIYYCAKHYYGGSYAMDYWGQGTSTVTVSSH
 HHHHH

配列番号 65

MHLLGFWLLLLLVLEYLAFSDSSKWFVEHPETLYAWEGACVWIPCTYRALDGDLESFILFH
 NPEYNKNTSKFDGTRLYESTKDGKVPSEQKRVQFLGDKNKACTLSIHPVHLNDSGQLGLR
 MESKTEKWMERIHNLVSRPFFPHIQLPPEIQESQEVTLTCLLNFSYGYPIQLQWLLEG
 VPMRQAAVTSTSLTIKSVFTRSELKFSPOWSHHGKIIVTCQLQDADGKFLSNDTVQLNVKH
 TPKLEIKVTPSDAIVREGDSVTMTCEVSSSNPEYTTVSWLKDGTSLKKQNTFTLNLREVT
 KDQSGKYCCQVSNVDVGPGRSEEVFLQVQYAPEGGGGSGGGGGSGGGGGSEVQLQSG
 AELVKPGASVVMKSCASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKA
 TLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSADYYCARSNYGGSSYWFDFVWGAGTTTVTVSSGTSGG
 GSGGGSGGGGSSDILVLTQSPAILASAPGKVTMTCRASSSVNYMDWYQKKPGSSPKPWIY
 ATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVAEDAATYYCQQWSFNPPTFGGGTKLEIKHH
 HHHH

配列番号 67

MPPPRLLFFLLFLTPMEVVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKP
 FLKLSLGLPGLGILMRPLAIWLFI FNVSQQMGGFYLCQPGPFSEKAWQPGWTVNVEGSSE
 LFRWNVSDLGGLGCLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL
 NQSLSQDLTMAPGSTLWLSGVPDSDVSRGFLSWTHVHPKGPKSLLSLELEKDDRPARDMW
 VMETGLLLPRATAQDAGKYCHRGNTLMSFHEITARPVLWHLLRTGGWKGGGGSGGGG
 SGGGGSGGGGSDILMTQSPSSMSVSLGDTVSTCHSSQDINSNIGWLQQRPGKSFKGLIY
 HGTNLDDDEVPSRFSGSGSGADYSLTISSESEDFADYYCVQYQAQFPWTFGGGTKLEIKRG
 GGGSGGGGGSGGGSGGGGSMRVLILLWLFTAFFGVLSDVQLQESGPSLVKPSQSLSLTCT
 VTGYSITSDFAWNWIRQFPGNKLEWMCYISYSGNTRYNPFLSKSRISITRDTSKNQFFLQL
 NSVTIETATYYCVTAGRGFPYWGQGTTLVTVSAHHHHHHH

配列番号 68

MHLLGFWLLLLLVLEYLAFSDSSKWFVEHPETLYAWEGACVWIPCTYRALDGDLESFILFH
 NPEYNKNTSKFDGTRLYESTKDGKVPSEQKRVQFLGDKNKACTLSIHPVHLNDSGQLGLR
 MESKTEKWMERIHNLVSRPFFPHIQLPPEIQESQEVTLTCLLNFSYGYPIQLQWLLEG
 VPMRQAAVTSTSLTIKSVFTRSELKFSPOWSHHGKIIVTCQLQDADGKFLSNDTVQLNVKH
 TPKLEIKVTPSDAIVREGDSVTMTCEVSSSNPEYTTVSWLKDGTSLKKQNTFTLNLREVT
 KDQSGKYCCQVSNVDVGPGRSEEVFLQVQYAPEGGGGSGGGGGSGGGGGSDILMTQSP
 SSMSVSLGDTVSTCHSSQDINSNIGWLQQRPGKSFKGLIYHGTNLDDDEVPSRFSGSGSG
 ADYSLTISSESEDFADYYCVQYQAQFPWTFGGGTKLEIKRGGGGGSGGGGGSGGGGGSGGGG
 MRVLILLWLFTAFFGVLSDVQLQESGPSLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSDFAWNWIRQFP
 GNKLEWMCYISYSGNTRYNPFLSKSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTIETATYYCVTAGRG
 FPYWGQGTTLVTVSAHHHHHHH

配列番号 71

MLRLLALNLFPISQVTGDIQMTQTTSSLSASLGDRTVITSCRASQDISKYLWYQQKPDG
 TVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDSYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGT
 KLEITGGGGSGGGGGSGGGGGSGGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGV
 SWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYNSALKSRITI IKDNSKSQVFLKMNSLQTDATAIYYC

10

20

30

40

50

【化 1 3】

AKHYYYGGSYAMDYWGQGTSTVTVSSDYKDDDDKIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHL
CPSPLFPGPSKPFVWLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSLHSDYMNMTFPRPG
PTRKHYPYAPPRDFAAYRSKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPPEEEGGC
ELRVKFSRSADAPAYQQGQNLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPFEMGGKPKRRKNPQEG
LYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

配列番号 72

MLRLLALNLFPSIQVTGDIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDG
TVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGT
KLEITGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGS
WIRQPPRKGLEWLGVWGGSETTYNSALKSRLTIKDNSKSQVFLKMNSLOTDDTAIYYC
AKHYYYGGSYAMDYWGQGTSTVTVSSDYKDDDDKIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHL
CPSPLFPGPSKPFVWLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSLHSDYMNMTFPRPG
PTRKHYPYAPPRDFAAYRSKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPPEEEGGC
ELRVKFSRSADAPAYQQGQNLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPFEMGGKPKRRKNPQEG
LYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

10

配列番号 73

MPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKP
FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSSE
LFRWNVSDLGGLGCGLKNRSSGPGSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL
NQSLSQDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMW
VMETGLLLPRATAQDAGKYCHRGNTMSFHLEITARPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEV
QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYAD
SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNLSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTILVTVSSAS
TGGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAP
KLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKV
EIKRTHHHHHH

20

配列番号 74

MPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKP
FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSSE
LFRWNVSDLGGLGCGLKNRSSGPGSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL
NQSLSQDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMW
VMETGLLLPRATAQDAGKYCHRGNTMSFHLEITARPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEV
QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYAD
SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNLSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTILVTVSSAS
TGGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAP
KLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKV
EIKRTHHHHHH

30

配列番号 75

MPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKP
FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSSE
LFRWNVSDLGGLGCGLKNRSSGPGSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL
NQSLSQDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMW
VMETGLLLPRATAQDAGKYCHRGNTMSFHLEITARPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEV
QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYAD
SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNLSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTILVTVSSAS
TGGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAP
KLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKV
EIKRTHHHHHH

配列番号 76

40

【化 1 4】

MPPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKP
 FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFI FNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSSE
 LFRWNVSDLGGLGCGLKNRSSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL
 NQSLSQDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMW
 VMETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEV
 QLVESSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHVVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYAD
 SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTTLTVSSAS
 TGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAP
 KLLIYSASFVLYSGVPSRFSGRSGTDFTLTITSSLPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKV
 EIKRTHHHHHH

10

配列番号 77

MPPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKP
 FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFI FNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSSE
 LFRWNVSDLGGLGCGLKNRSSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL
 NQSLSQDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMW
 VMETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEV
 QLVESSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHVVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYAD
 SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTTLTVSSAS
 TGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAP
 KLLIYSASFVLYSGVPSRFSGRSGTDFTLTITSSLPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKV
 EIKRTHHHHHH

配列番号 78

MDFQVQIFSFLLISASVIMSRMAQVKLQESGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWV
 KQTPGQGLEWIGAIYPNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSADYYCA
 RSNYYGSSYWFDFVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIELTQSPITLSASPGEKVT
 MTCRASSSVNYMDWYQKKPGSSPKPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSSYSLTISRVEAE
 DAATYYCQQWSFNPTFGGGTKLEIKRAAAGDPAEPKSPDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF
 LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
 VVSVLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
 QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN
 VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG

20

配列番号 79

MDFQVQIFSFLLISASVIMSRMAQVKLQESGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWV
 KQTPGQGLEWIGAIYPNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSADYYCA
 RSNYYGSSYWFDFVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIELTQSPITLSASPGEKVT
 MTCRASSSVNYMDWYQKKPGSSPKPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSSYSLTISRVEAE
 DAATYYCQQWSFNPTFGGGTKLEIKRAAAHHHHHH

30

配列番号 80

MDFQVQIFSFLLISASVIMSRDIELTQSPITLSASPGEKVTMTCRASSSVNYMDWYQKKP
 GSSPKPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWSFNPTFGG
 GTKLEIKRGGGGSGGGGSGGGGSMQVKLQESGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMH
 WVKQTPGQGLEWIGAIYPNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSADYY
 CARENYYGSSYWFDFVWGQGTITVTVSSAAAGDPAEPKSPDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF
 LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
 VVSVLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
 QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN
 VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG

配列番号 81

MDFQVQIFSFLLISASVIMSRDIELTQSPITLSASPGEKVTMTCRASSSVNYMDWYQKKP

40

50

【化 15】

GSSPKPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWSFNPPTFGG
 GTKLEIKRGGGSGGGGSGGGGSGMAQVKLQESGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMH
 WVKQTPGQGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSADYY
 CARSNYYGSSYWFFDVWGQGTTVTVSSAAHHHHHH

配列番号 82

MPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTS DGPTQQLTWSRESPLKP
 FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFI FNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSSE
 LFRWNVSDLGGLGCGLKNSRSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPFRDSL
 NQSLSDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMW
 VMETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARPGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGMA
 QVKLQESGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGLEWIGAIYPGNGDTSY
 NQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSADYYCARSNYYGSSYWFFDVWGQGTTVTV
 SSGGGGSGGGGSGGGGSDIELTQSPITLSASPGKEKVTMTCRASSSVNYMDWYQKKPGSSP
 KPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWSFNPPTFGGGTKL
 EIKRAAAGDPAEPKSPDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVV
 DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVTLHQDWLNGKEYKCKVS
 NKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
 GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMH EALHNHYTQKSLSLS
 PG

10

配列番号 83

MPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTS DGPTQQLTWSRESPLKP
 FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFI FNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSSE
 LFRWNVSDLGGLGCGLKNSRSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPFRDSL
 NQSLSDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMW
 VMETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARPGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGMA
 QVKLQESGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGLEWIGAIYPGNGDTSY
 NQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSADYYCARSNYYGSSYWFFDVWGQGTTVTV
 SSGGGGSGGGGSGGGGSDIELTQSPITLSASPGKEKVTMTCRASSSVNYMDWYQKKPGSSP
 KPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWSFNPPTFGGGTKL
 EIKRAAHHHHHHH

20

配列番号 84

MPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTS DGPTQQLTWSRESPLKP
 FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFI FNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSSE
 LFRWNVSDLGGLGCGLKNSRSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPFRDSL
 NQSLSDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMW
 VMETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARPGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGDI
 ELTQSPITLSASPGKEKVTMTCRASSSVNYMDWYQKKPGSSPKPWIYATSNLASGVPARFS
 GSGSGTSSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWSFNPPTFGGGTKLEIKRGGGSGGGGSGGGGSG
 MAQVKLQESGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGLEWIGAIYPGNGDT
 SYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSADYYCARSNYYGSSYWFFDVWGQGTTV
 TVSSAAAGDPAEPKSPDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVV
 DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVTLHQDWLNGKEYKCKVS
 NKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
 GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMH EALHNHYTQKSLSLS
 PG

30

配列番号 85

MPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTS DGPTQQLTWSRESPLKP
 FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFI FNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSSE
 LFRWNVSDLGGLGCGLKNSRSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPFRDSL
 NQSLSDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMW

40

【化 16】

VMETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDI
ELTQSPITLSASPGEKVTMTCRASSSVNYMDWYQKKPGSSPKFWIYATSNLASGVFARFS
GSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQOWSFNPPTFGGGTKEIKRGGGGSGGGGSGGGGSG
MAQVKLQESGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGLEWIGAIYPGNGDT
SYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSADYYCARSNYYGSSYWFDDVWGQGTTV
TVSSAAAHHHHHH

配列番号 86

MPPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKP
FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSSE
LFRWNVSDLGGLGCGLNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPFRDSL
NQSLSQDLTMAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGFKSLLSLELKDDRPARDMW
VMETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGV
QLVQSGAEDKKPGESVKISCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLKWMGWINTYTGESTYAD
DFKGRFAFSLDTSASTAYLQLSSLRGEDTAVYFCARFAIKGDIWGQGTTVTVSSASTGGG
GSGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPSLSEVSPGEPASISCRSTKSLHSDGITYLYWYLQ
KPGQSPQLLIYQLENLASGVDPDRFSSSGSGTDFTLTKISRVEAEDGEITYYCAQNLEIPRTF
GQGTKEIKRTHHHHHH

10

配列番号 87

MPPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKP
FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSSE
LFRWNVSDLGGLGCGLNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPFRDSL
NQSLSQDLTMAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGFKSLLSLELKDDRPARDMW
VMETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGV
QLVQSGAEDVKPDASVKLSCKASGYTFTDYMHVVRQAPGQGLEWMGRVNPNNRGTTYNQ
KFEGRVTMTDTSTSTAYMQLSSLRGEDTAVYYCARANWLDYWGQGTTVTVSSASTGGGG
SGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLEASVGDRTTITCSVSSSVSSIYHLHWYQOKPGKS
PKLLIYSTSNLASGVDPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDEGTYYCQVYSGYPLTFGGGK
LEIKRTHHHHHH

20

配列番号 88

MPPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKP
FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSSE
LFRWNVSDLGGLGCGLNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPFRDSL
NQSLSQDLTMAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGFKSLLSLELKDDRPARDMW
VMETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGV
QLQESGPGDVKPESETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNIN
PSLKSRLTISIDTSKTTFSLQLSSVTGEDTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTTVTVSSAST
GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLEASVGDRTTITCQASQDISNYLNWYQOKP
GKSPKLLIYDASNLETGVDPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDEGTYFCQHFHDLPLAFGG
GTKLEIKRTHHHHHH

30

配列番号 89

METDTLLLVVLLLVPGSTGDIVLTQSPFSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIHWY
QKPGQPFPTLLIQLASNVQTGVPAFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRITFR
TFGGGTKEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTD
YSINWVKRAPGKGLKWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLYEDT
ATYFCALDYSYAMDYWGQGTSTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSHHHHHH

配列番号 90

MEFGLSWVFLVALFRGVQCQIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAP
GKGLKWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLYEDTATYFCALDYS
YAMDYWGQGTSTVTVSSGSTSGSGKPGSGEGSTKGDIVLTQSPFSLAMSLGKRATISCRAS

40

【化 17】

ESVTILGSHLIHWYQQKPGQPPTLLIQLASNVQTVGPAREFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDD
VAVYYCQSRTIPRTFGGGKLEIKGGGSGGGGSGGGGSHHHHHH

配列番号 91

MPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKP
FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSSQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSSE
LFRWNVSDLGGLGCLGNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL
NQSLSQDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMW
VMETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARPGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDI
VLTQSPFSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIHWYQQKPGQPPTLLIQLASNVQTV
PARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCQSRTIPRTFGGGKLEIKGSTSGSGKPGS
GEGSTKGQIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLKWMGWINT
ETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTSTV
TVSSGGGSGGGGSGGGGSHHHHHH

10

配列番号 92

MPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKP
FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSSQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSSE
LFRWNVSDLGGLGCLGNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL
NQSLSQDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMW
VMETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARPGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGI
QLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLKWMGWINTETREPAYAY
DFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTSTVTVSSGSTSG
SGKPGSGEGSTKGDIVLTQSPFSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIHWYQQKPGQP
PTLLIQLASNVQTVGPAREFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCQSRTIPRTFGGGK
LEIKGGGSGGGGSGGGGSHHHHHH

20

配列番号 93

MPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKP
FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSSQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSSE
LFRWNVSDLGGLGCLGNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL
NQSLSQDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMW
VMETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARPDKTHTCPPCPAPELLGGESVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG
SLRLSCAASGFNIKDTYIHVVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSK
NTAYLQMNSLRADETAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGG
GSDIQMTQSPFSLASVGDRTVITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFYSGV
PSRFSGSRSGTDFTLTITSSLPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKEIKRT

30

配列番号 94

MPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKP
FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSSQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSSE
LFRWNVSDLGGLGCLGNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL
NQSLSQDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMW
VMETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARPGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEV
QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHVVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYAD
SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRADETAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLLVTVSSAS
TGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPFSLASVGDRTVITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAP
KLLIYSASFYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTITSSLPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTQV
EIKRTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLQESGGPGDVKPSSETLSLTCTVSGGSVSSGDYY
WTWIRQSPGKGLEWIGHIYSGNTNYPNPSLKSRLTISIDTSKTTFSLQLSSVTGEDTAIY

40

【化 18】

YCVRDRVTGAFDIWGQGTTVTVSSASTGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLEA
SVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKSPKLLIYDASNLETGVPDRFSGSGSGTDFTF
TISSLQAEDEGTYFCQHFHDLPLAFGGGCKLEIKRTGGGGSHHHHHH

配列番号 95

MPPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKP
FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFI FNVSQQMGGFYLCQPGPFSEKAWQPGWTVNVEGSGE
LFRWNVSDLGGLGCGLNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL
NQSLSQDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMW
VMETGLLLPRATAQDAGKYCHRGNTMSFHLEITARPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEV
QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYAD
SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTTLTVSSAS
TGGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAP
KLLIYSASFYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTITSSLPEDFATYYCQGHYTTPTTFGQGTQV
EIKRTGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLEASVGDRVTITCQASQDISNYLNW
YQQKPGKSPKLLIYDASNLETGVPDRFSGSGSGTDFTFTISSLQAEDEGTYFCQHFHDLPL
LAFGGGCKLEIKRTGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGVQLQESGPGDVKPKSETLSLTCTVSG
GSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYPNPSLKSRLTISIDTSKTTFSLQLSS
VTGEDTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTTVTVSSASTGGGGSHHHHHH

10

配列番号 96

MEFGLSWVFLVALFRGVQCEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAP
GKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGG
DGFYAMDYWGQGTTLTVSSASTGGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITC
RASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTITSSLPEDF
ATYYCQGHYTTPTTFGQGTQVEIKRTGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGVQLQESGPGDVK
SETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYPNPSLKSRLTISID
TSKTTFSLQLSSVTGEDTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTTVTVSSASTGGGGSGGGSGGG
GGSGGGSGSDIQMTQSPSSLEASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKSPKLLIYDAS
NLETGVPDRFSGSGSGTDFTFTISSLQAEDEGTYFCQHFHDLPLAFGGGCKLEIKRTGGG
GSHHHHHH

20

配列番号 97

MEFGLSWVFLVALFRGVQCEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAP
GKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGG
DGFYAMDYWGQGTTLTVSSASTGGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITC
RASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTITSSLPEDF
ATYYCQGHYTTPTTFGQGTQVEIKRTGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLEAS
VGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKSPKLLIYDASNLETGVPDRFSGSGSGTDFTFT
ISSLQAEDEGTYFCQHFHDLPLAFGGGCKLEIKRTGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGVQLQ
ESGPGDVKPKSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYPNPSL
KSRLTISIDTSKTTFSLQLSSVTGEDTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTTVTVSSASTGGG
GSHHHHHH

30

配列番号 98

MPPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKP
FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFI FNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGE
LFRWNVSDLGGLGCGLNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL
NQSLSQDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMW
VMETGLLLPRATAQDAGKYCHRGNTMSFHLEITARPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEV
QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYAD
SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTTLTVSSAS
TGGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAP
KLLIYSASFYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTITSSLPEDFATYYCQGHYTTPTTFGQGTQV

40

【化 19】

EIKRTHHHHHH

配列番号 99

MDFQVQIFSFLLISASVIMSRMAQVKLQESGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWV
 KQTPGQGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSADYYCA
 RSNYYGSSYWFEDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIELTQSPTILSASPGEKVT
 MTCRASSSVNYMDWYQKKPGSSPKPWYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAE
 DAATYYCQQWSFNPTFGGGTKLEIKRAAAGDPAEPKSPDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF
 LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
 VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
 QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN
 VFSCSVMHEALHNYHTQKSLSLSPG

10

配列番号 100

MDFQVQIFSFLLISASVIMSRMAQVKLQESGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWV
 KQTPGQGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSADYYCA
 RSNYYGSSYWFEDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIELTQSPTILSASPGEKVT
 MTCRASSSVNYMDWYQKKPGSSPKPWYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAE
 DAATYYCQQWSFNPTFGGGTKLEIKRAAAHHHHHH

配列番号 101

MDFQVQIFSFLLISASVIMSRDIELTQSPTILSASPGEKVTMTTCRASSSVNYMDWYQKKP
 GSSPKPWYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWSFNPTFGG
 GTKLEIKRGGGGSGGGSGGGGSMQVKLQESGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMH
 WVKQTPGQGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSADYY
 CARSNYYGSSYWFEDVWGQGTTVTVSSAAAGDPAEPKSPDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF
 LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
 VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
 QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN
 VFSCSVMHEALHNYHTQKSLSLSPG

20

配列番号 102

MDFQVQIFSFLLISASVIMSRDIELTQSPTILSASPGEKVTMTTCRASSSVNYMDWYQKKP
 GSSPKPWYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWSFNPTFGG
 GTKLEIKRGGGGSGGGSGGGGSMQVKLQESGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMH
 WVKQTPGQGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSADYY
 CARSNYYGSSYWFEDVWGQGTTVTVSSAAHHHHHHH

配列番号 103

MEFGLSWVFLVALFRGVQCEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAP
 GKGLEWVARIYFTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGG
 DGFYAMDYWGQGTTLTVSSASTGGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITC
 RASQDVNTAVAWYQKPKGKAPKLLIYASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDF
 ATYYCQQHYTTPPTFGQGTKEIKRTDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS
 RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL
 NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
 SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH
 NYHTQKSLSLSPG

30

配列番号 104

MPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKP
 FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGE
 LFRWNVSDLGLGCLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEFPCLPPRDSL
 NQSLSQDLTMAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMW

40

【化 2 0】

VMETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGG
GGSGGGSGGGSGMAQVKLQESGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGL
EWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSADYYCARSNYYGSS
YWFFDVGQGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSDIELTQSPTILSASPGEKVTMTCRASSS
VNMDWYQKKPGSSPKPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQ
QWSFNPTFGGGTKLEIKRAAAGDPAEPKSPDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV
KGFYPDSIAVEWESNGQOPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMH
EALHNHYTQKSLSLSPG

配列番号 105

MPPFRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKP
FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFI FNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSSE
LFRWNVSDLGGLGCGLKNSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL
NQSLSQDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMW
VMETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGG
GGSGGGSGGGSGMAQVKLQESGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGL
EWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSADYYCARSNYYGSS
YWFFDVGQGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSDIELTQSPTILSASPGEKVTMTCRASSS
VNMDWYQKKPGSSPKPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQ
QWSFNPTFGGGTKLEIKRAAAHHHHHH

配列番号 106

MPPFRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKP
FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFI FNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSSE
LFRWNVSDLGGLGCGLKNSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL
NQSLSQDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMW
VMETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARPDPAEPKSPDKTHTCPPCPAPELL
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSQSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGMAQVKLQ
ESGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKG
KATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSADYYCARSNYYGSSYWFFDVGQGTTVTVSSGGGG
SGGGSGGGSGSDIELTQSPTILSASPGEKVTMTCRASSSVNMDWYQKKPGSSPKPWIYA
TSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQWSFNPTFGGGTKLEIKRA

配列番号 107

MDFQVQIFSFLLISASVIMSRMAQVKLQESGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWV
KQTPGQGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSADYYCA
RSNYYGSSYWFFDVGQGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSDIELTQSPTILSASPGEKVT
MTCRASSSVNMDWYQKKPGSSPKPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAE
DAATYYCQWSFNPTFGGGTKLEIKRAAAGCGGSGGGSGGGSGGGSGGGSPPEPLVVKVE
EGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFI FNVSQ
QMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSSE LFRWNVSDLGGLGCGLKNSSEGPSSPSG
KLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL NQSLSQDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSR
GPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMS
FHLEITARPDPAEPKSPDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQOPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMH EALHNHYTQKSLSL
SPG

10

20

30

40

50

【化 2 1】

配列番号108

MLRLLLLALNLFPSIQVTGDIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLWYQOKPDG
TVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGT
KLEITGGGGSGGGSGGGSGGGGSEVKLQESGPGGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGV
WIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYNSALKSRLLTIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDETAIYYC
AKHYYYGGSYAMDYWGQTSVTVSSDYKDDDDKIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHL
CPSPLFPGPSKPFVVLVVVGVLACYSLLVTVAFTIFWVRSKRRLHSDYMNMTPRRPG
PTRKHYQPYAPPRDFAAYRSKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGC
ELRVKFSRSADAPAYQQQNLQYNEINLGRREEYDVLDRGRDPGEMGGKQRRKNPQEG
LYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRPGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPREGGS
LLTCGDVEENPGMPMPRLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPT
QQLTWSRESPLKPLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFI FNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAW
QPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGGLKNRSSGPGSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEI
EGEPPCLPFRDSLNLQSLSDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLS
LELKDDRPARDMWVMTGLLLPRATAQDAGKYCHRGNTMSFHLEITARPGGGGSGGGG
SGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVA
RIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRADTAVYYCSRWGGDGFYAMDY
WGQGTLLTVSSASTGGGGSGGGSGGGSGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNT
AVAWYQOKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQOH
YTPPTFGQGTKEIKRTSRHHHHHH

10

配列番号109

MPPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLK
FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFI FNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGS
LFRWNVSDLGGLGGLKNRSSGPGSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPFRDSL
NQSLSDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMW
VMTGLLLPRATAQDAGKYCHRGNTMSFHLEITARPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEV
QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYAD
SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRADTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLLTVSSAS
TGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAWYQOKPGKAP
KLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQOHYTPPTFGQGTKEI
KRTSRHHHHHHEGRGSLTCGDVEENPGMPRLRLLLLALNLFPSIQVTGDIQMTQTSSLS
SASLGDRVTISCRASQDISKYLWYQOKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDY
SLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKEITGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVKL
QESGPGGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYNSALK
SRLLTIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDETAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQTSVTVSSDYKD
DDDKIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFLFPGPSKPFVVLVVVGVLACYSLL
VTVAFTIFWVRSKRRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSKRGRKKLLY
IFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCCELRVKFSRSADAPAYQQQNLQYNEINL
RREEYDVLDRGRDPGEMGGKQRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRPGKGH
DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

20

30

配列番号110

MPPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLK
FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFI FNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGS
LFRWNVSDLGGLGGLKNRSSGPGSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPFRDSL
NQSLSDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMW
VMTGLLLPRATAQDAGKYCHRGNTMSFHLEITARPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEV
QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYAD
SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRADTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLLTVSSAS
TGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAWYQOKPGKAP
KLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQOHYTPPTFGQGTKEI
KRTSRHHHHH

40

【化 2 2】

配列番号 1.1.1

MPPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKP
FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFI FNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGE
LFRWNVSDLGCLGCLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL
NQSLSQDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGFLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMW
VMETGLLLPRATAQDAGKYCHRGNLTMSEHLEITARPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEV
QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYAD
SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLVTVSSAS
TGGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVSGDRVITTCRASQDVNTEAVAWYQQKPGKAP
KLLIYSASFYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTITSSLPEDFAFYQCQHYTTPPTFGQGTKV
EIKRTHHHHHH

10

配列番号 1.1.2

MPPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKP
FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFI FNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGE
LFRWNVSDLGCLGCLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL
NQSLSQDLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGFLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMW
VMETGLLLPRATAQDAGKYCHRGNLTMSEHLEITARPVLWHWLLRTGGWK

【0 4 1 6】

ヌクレオチド配列表

20

30

40

50

【化 2 3】

配列番号 201

ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTCTCGTTGCTCTTTTAGAGGTGTCCAGTGTGAGGTGCAGCTGCAGGAGTCTG
GGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCGTGAGCAGTGGTGAT
TACTACTGGACCTGGATCCGGCAGTCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGACACATCTATTACAGTGGGAACACC
AATTATAACCCCTCCCTCAAGAGTCGACTCACCATATCAATTGACACGTCCAAGACTCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGT
TCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCATTTATTACTGTGTGCGAGATCGAGTACTGGTGCTTTTGATATCTGGGGCCAA
GGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACC
TCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCTGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGC
GCTCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC
GTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAATACCAAGGTGGACAAG
ACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTGTCGAGTGCCACCGTGCCAGCACACCTGTGGCAGGACCGTCACTCTTCTCTCTC
CCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA
GACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAG
TTCCAAAGCAGTTCGGTGTGGTCAAGCTCTCACCGTCTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGC
AAGGTTCACCAAAAGGCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAG
GTGTACACCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAC
CCCAGCGACATCGCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCATGCTGGAC
TCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGC
TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGT

10

配列番号 202

ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTCCTCCTCCTCACCCCCATGGAAGTCAGGCCCCGAGGAACCTCTAGTGGTG
AAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGG
TCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCCTCTTAAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCTGGGAATCCACATGAGGCCCCCTG
GCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAG
AAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGG
GGTGGGTCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAACCATCTTGC
CAGGCTGAGTCAGGACATCAGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAAGGAAAGCCCTCACTGATCTATC
GATGCATCCAATTTGGAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTTACCATC
AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTTCTGTCAACACTTTGATCATCTCCCGCTCGCTTTCGGCGGAGGG
ACCAAGGTGGAGATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCTATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGAATCTCCTCTGTGTGTGCTGTGAATAATTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCC
CTCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTG
ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTC
ACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

20

配列番号 203

ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTCCTCCTCCTCACCCCCATGGAAGTCAGGCCCCGAGGAACCTCTAGTGGTG
AAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGG
TCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCCTCTTAAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCTGGGAATCCACATGAGGCCCCCTG
GCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAG
AAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGG
GGTGGGTCTCAGGTGCAGCTGCAGGAGTGGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACT
GTCTCTGGTGGTCCGTGAGCAGTGGTGATTACTACTGGACCTGGATCCGGCAGTCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGG
ATTGGACACATCTATTACAGTGGGAACACCAATTATAACCCCTCCCTCAAGAGTCGACTCACCATATCAATTGACACG
TCCAAGACTCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCATTTATTACTGTGTGCGAGATCGA
GTGACTGGTGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGT
TTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCT
GAACCGGTGACCGTGTCTGTGAACTCAGGCGCTCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCCTCA
GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGAT
CACAAGCCCAGCAATACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTGAGTGGCCACCGTGCCAGCACCA
CCTGTGGCAGGACCGTCACTCTTCTTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGT
ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAT
AATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCCAAAGCAGTTCCGTGTGGTCAAGCTCTCACCGTCTGTGCACCAG
GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC
AAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCCAGGT
AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAAC
AACTACAAGACCACGCTCCCATGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGC
AGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC
TCCCTGTCTCCGGT

30

40

【化 2 4】

配列番号 204

ATGGAGACAGACACACTCCTGCTATGGGTACTGCTGCTCTGGGTTCCAGGTTCCACTGGTGACATCCAGATGACCCAG
TCTCCATCCTCCTGTCTGATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATCAGCAACTAT
TTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGAAAGCCCTAAACTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAAACAGGGGTC
CCATCAAGGTTTCAGTGGAAGTGATCTGGGACAGATTTTACTTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCA
ACATATTTCTGTCAACACTTTGATCATCTCCCGCTCGCTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGAACGTG
GCTGCACCATCTGTCTTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG
AATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGT
GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAGCAGACTACGAGAAA
CACAAAGTCTACGCTGCGAAGTACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

配列番号 205

ATGGAGACAGACACACTCCTGCTATGGGTACTGCTGCTCTGGGTTCCAGGTTCCACTGGTGACATCCAGATGACCCAG
TCTCCATCCTCCTGTCTGATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATCAGCAACTAT
TTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGAAAGCCCTAAACTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAAACAGGGGTC
CCATCAAGGTTTCAGTGGAAGTGATCTGGGACAGATTTTACTTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCA
ACATATTTCTGTCAACACTTTGATCATCTCCCGCTCGCTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGAACGTG
GCTGCACCATCTGTCTTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG
AATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGT
GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAGCAGACTACGAGAAA
CACAAAGTCTACGCTGCGAAGTACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
GACAAAACCTACACATCGCCACCGTCCCCAGCACCTGAAGCCGCGGGGGGACCGTCAGAAGTCAGGCCCCGAGGAACCT
CTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAG
CTGACCTGGTCTCGGAGTCCCCGCTTAAACCTTCTTAAACCTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCTGGGAATCCACATG
AGGCCCTGGCCCTGCTGAGTCTTTCATCTTCAACGCTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCC
CCCTCTGAGAAGGCTTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGG

10

配列番号 206

ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCTCGTTGCTCTTTTATAGAGGTGTCCAGTGTGAGGTGCAGCTGCAGGAGTGC
GGCCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCAGCTGCTGCTCTGGTGGCTCCGTCAGCAGTGGTGAT
TACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGTCCCAGGGAAGGACTGGAGTGGATTGGACACATCTATTACAGTGGGAAACACC
AATTATAACCCCTCCCTCAAGAGTGCAGTCAACATATCAATTTGACAGCTCCAAGACTCAGTCTCCTCTGAAGCTGAGT
TCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCATTATTACTGTGTGCGAGATCGAGTGAAGTGGTGTCTTTGATATCTGGGGCCAA
GGGCAATGGTCACCGTCTCTTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCTCGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACC
TCCGAGAGCACACGGCCCTGGGCTGCTGCTGCTCAAGGACTACTTCCCTGAACCGGTGACGGTGTCTGTTGAACTCAGGC
GCTCTGACAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC
GTGCCCTCCAGCACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATCAACAGCCAGCAATACCAAGGTGGACAAAG
ACAGTTGAGCGCAATGTTGTGTGAGTGCCACCGTGCACAGCACACCTGTGGCAGGACCGTCACTCTTCTCTTCTC
CCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACAGTGCCTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA
GACCCCGAGGTCCAGTTCACACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAG
TTCCAAAGCACGTTCCGTGTGGTCAAGCTCCTCAGCGTCTGACACAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGC
AAGGTCTCCAACAAAGGCCCTCCAGCCCCCTCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACCCAG
GTGTACACCCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAC
CCCAGGCACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCCAGCCTCCCATGCTGGAC
TCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGACAAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTCTTCTCATGC
TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTGGTGGAGGTGGGTCT
GGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGAAGTCAGGCCCGAGGAACCTCTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGAT
AACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTT
AAACCTTCTTAAACCTCAGCCTGGGGCTGCGAGGCCTGGGAATCCACATGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATC
TTCAACGCTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAGAAGCCTGGCAGCCTGGC
TGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGG

20

30

配列番号 207

ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCTCGTTGCTCTTTTATAGAGGTGTCCAGTGTGAGGTTCAGCTGGTGCAGTCT
GGTGTGAGGTGAAGAAGCCTGGTGCCTCAGTGAAGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACATTCAGTCACTACTAC
ATGCACTGGGTGCGTCAGGCCCCCTGGTCAAGGTCTTGTAGTGGATGGGTGCTGTTAATCCTAACCGGAGGGGTACTACC
TACAACCAAGAAATTCGAGGGCCGTGTACCATGACACAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGCGTAGC
CTGCGTTCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGCGTGCAGTGGCTTGACTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTC
ACCGTCTCCTCCGCTCCACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCGCTAGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACA
GCCGCCCTGGGTGCTTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCAGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACGAGC
GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGC
AGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAGGCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCC
AAATATGGTCCCCATGCCCACCTGCCCAGCACCTGAGGCCGCCGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCCCCAAAA
CCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCTGAGGTACAGTGCCTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCGAG

40

50

10

20

30

40

TACTTGGCACTGGTATCAGCAGAAAACAGGGGAAAGCCCTTAAGCTCCTGATCTATAGCACATCCAACCTTGGCTTCTGGA
GTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTACCATCAGCAGCTGTGCAACCTGAAGATTTT
GCAACTTACTACTGTCAAGTCTACAGTGGTTACCCGCTCAGGTTCCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAAGCAAC
GTGGCTGCACCATCTGTCTTTCATCTTCCCGGCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTGTGCGCT
CTGAATAACCTTCTATCCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTGGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTTAACTCCCAGGAG
ATGTCTACAGAGCAGGACAGCAGGACAGCAGCACTACAGCCTCAGCAGCAGCACTTCAAGCTGTAGCAAGCAGACTACGAG
AAACACAAAGTCTACGCTCGCAAGTCAACCATCAGGCGCTGAGCTCGCCGCTCAACAAGAGCTTCAACAGGGGAGAG
TGCGACAAAACCTCACACATCGCCACCGTCCCCAGCACCTGAAGCCGCGGGGGGACCGTCAGAAGTCAGGCCCGAGGAA
CCTCTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAAGCTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAG
CAGCTGACCTGGTCTCGGAGTCCCGGCTTAAACCTTCTTAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCAC
ATGAGGCCCTTGGCCATCTGGCTTTTCACTCTTCAACGCTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCACTCTGTGCCAGCCGGG
CCCCCTCTGAGAAGGCTTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGG

ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCTCGTTGCTCTTTTTAGAGGTGTCCAGTGTCAAGTTACAGCTGGTGCAGTCT
GGTGTCTAGGTGAAGAAGCCTGTGGCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACATTCACTGACTACTAC
ATGCACTGGGTGCGCTCAGGCCCTGGTCAAGTCTTGTAGTGGATGGGTCTGTTAATCCTAACCGGAGGGGTACTAC
TACAACCGAATAATTCGAGGGCGGTGTACCATGACCAACAGACATCCACGAGCACAGCTCATATGGAGCTGCTTAGC
CTGCGTTCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGCGTGCGAAGTGGCTTGAATACTGAGGGCCAGGGCACCACCGT
ACCGTCTCTCCGCTCCACCAAGAGGCCATCGGTCTTCCCGCTAGCGCCCTGTCTCAGGAGCACCTCCGAGAGACACA
GGCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTCTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAGTCAAGGCGCTGACCGAC
GCGGTGCACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCTTCCAGC
AGCTTGGGCACGAAGACTACACTGCAACGTAGATACAAGCCAGCAACACCAAGAGTGGACAAAGAGAGTTGAGTCC
AAATATGGTCCCCCTGCCACCTGCCAGCAGCTGAGGCCGCGGGGGACCATTAGTCTTCTTCCCCCCCCAAA
CCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGACCCTGAGTGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCGGAAGACCCCGAG
GTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGC
ACGTACCGTGTGGTCAAGCTCTTCAACGTTCTGCACAGGAGTGCTGTAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC
AACAAGAGGCTCTCCGCTCCATCCAGAAACCACTCCAAGCCAAAGGCCAGCCCGAGAGCCACAGGTGTACAC
CTGCCCCATCCACGAGGAGATGACACAAGAACAGGTGACGCTGACCTGCTTGTGTTCAAGGCTTCTACCCAGCGAC
ATCGCCGTGGAGTGGGAAAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGC
TCCTTCTTCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGACAGGTGGTGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATG
CATGAGGCTCTGCACCAACCTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTGGTGGTGGAGTGGGTCTGGAGGTGGA
GGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGAAGTCAGGCCCGAGGAACCTCTAGTGGTGAAGGTGGAAGGAGGAGATAACGCTGTG
CTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAACCCCTTC
TTAAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCACATGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTC
TCTCAACAGATGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTC
AATGTGAGAGGGCAGCGGG

ATGGAGACAGACACACTCCIGCTATGGGTACTGCTGCTCTGGGTTCCAGGTTCCACTGGTGACATCCAGATGACACAG
ACTACATCCTCCCTGCTTGCTCCTCTGGGAGACAGAGTACCATTCACTAGTTGCAGGGGCAAGTCAGGCACATTAGTAAGAATAT
TTAAATTGGTATCAGACGAAACCAAGTGAACCTGTTAAACTCCTGATTCACCATACATCAAGATTACACTCAGGAGAT
CCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGAACAGATTATTCTCTCACCATTAGCAACCTGGAGCAAGAAGATATTGGC
ACTTACTTTTGGCCAAAGGGTAATAACGCTTCCGTACACGTTCCGAGGGGGGGACTAAGTTTGAAATAACACGGAGGAGG
GGGTCTGGAGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTGAGGTGAAACTGCAGGAGTCAGGACC
GGCTGGTGGCGCCCTCAGACAGCTGTCCGTACATGCAGTGTCTCAGGGGTCTCATTACCCGACTATGGTGTAAAGC
TGGATTCCGCAGCCTCCACGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGGAGTAATATGGGGTAGTGAAACCATATACTATAATTCA
GCTCTCAATCCAGACTGACCATCATCAAGGACAACCTCAAGAGCCAAGTTTCTTTAAATAAGAACAGTCTGCAAACT
GATGACACAGCCATTTACTACTGTGCCAAACATTATTACTACGTTGGTAGTACTGTCTAGGACTCTGGGTCAAGGA
ACCTCAGTCACCGTCTCCTCACGAGCCAGTTCCGGGTGTCCGCGCTGGATCGGACCTGGAACCTGGCGGAGACAGTG
GAGCTGAAGTGCCAGGTGCTGCTGTGCCAACCCGACAGTCCGGGCTGCTGTTGGCTCTTCCAGCCGCGGGCGCCCGGCC
AGTCCCACCTTCTCTCTATACCTCTCCCCAAAACAGGCCAACGGCGGGCGAGGGGCTGGACACCCAGCGGTTCTCGGGC
AAGAGGTTTGGGGGACACCTTCGTCTCACCTGAGCGACTTCCGCGGAGAGAACAGAGGCTACTATTTCTGTCTCGGCC
CTGAGCAACTCCATCATGTACTTTCAGCCACTTCGTGCCGGTCTTCTCTGCCAGCGAAGCCACCACGACGCCAGCGCGG
CGACACCAACACCGCGGCCACCATCGCGTGCAGCCCTGTCCCTGCGCCAGAGCGGTGCCGCGCAGCGCGGGG
CGCGCAGTGCACACGAGGGGCTGGACTTCGCTGTGATATTCATCTCTGGCGCGCTTGGCCGGGACTTGTGGGTCT
CTTCTCCTGTCACTGGTTATCACCAAGGAGTAAGAGGACAGGCTCTCGACAGTGACTACATGAACATGACTCCCCG
CGCCCCGGGCCCCACCGCAAGCATTACAGCCCTGTGCCCCACCACGCGACTTCGAGCCTATCGCTCCAACGGGGC
AGAAAGAAACTCCTGTATATATTAACAAACACATTATGAGACAGTACAAACTACTCAAGAGGAAGATGGTGTAGT
TGCCGATTTCCAGAGAAGAAAGAGGAGTGTGAATCGAGAGTGAAGTTACAGAGGAGCGACGCCCCCGGTAC
CAGCAGGGCCAGAACCGACTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGT
GGCCGGGACCTTGAGATGGGGGGAAAGCCGCAGAGAAGGAAGAACCTCAGGAAGGCCCTGTACAATTGAAGTGCAGAAA
GATAAGATGGCGGAGGCTCAGTGTGAGATTGGGATGAAAGCGAGCGAGGGGACAGGGGACAGTGGCCTTTAC
CAGGGTTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACTACGACGCGCTTCACATGCAGGCGCTGCCCTTCGC

40

50

ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCTCGTTGCTCTTTTTAGAGGTGTCCAGTGTCAGGTTACAGCTGGTGCAGTCT
GGTGCTGAGGATGCTGAAGCCGTGATGCTCAGTGAAGCTCTCTGCTGAAGGCTTCTGGTTACACATTCAGTCACTACTAC
ATGCACTGGGTGCGTCAGGCCCTGCTCAAGGCTTTGAGTGGATGGGTCGTGTTAATCCTAACCGGAGGGGTACTACC
TACAACCGAAAATTCAGGGGCCGTGTACCATTGACCACAGACATCCACGAGCACAGCCTACATGCAGCTGAGTAGC
CTGCGTGGTGAAGACACGGCCGTTATTACTGTGCGCGTGCGAATCTGGCTTGACTACTGGGGCCAGGGCACCACCGCTC
ACCGTCTCTCCCGCTCCACCGGGGGAGGTTGGGTTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTTCTGGTGGAGGTGGG
TCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTCCTGGAGGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAACCATCACTTGCAGTGTC
AGCTCAAGTGATCTCTCCATTTACTTGCACCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAAGCCCTAAGCTCTGATCTATAGC
ACATCCAATCTGGCTTCTGGAGTCCCAATAGGTTCAAGTGAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC
AGCTGCTCAAGCCGAAAGATGAGGGCACTTACTGTCAAGCTACAGTGGTTACCCGCTACGTTTCGGCGGAGGGACC
AAGCTGGAGATCAAACGAACTGGGCCCCATCATCACCATCACCAT

ATGGAGACAGACACACTCCCTGCTATGGGTACTGCTGCTCTGGGTTCCAGGTTCCACTGGTGACATCCAGATGACCCAG
TCTCCATCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAACAGAGTACCATCATCTGCAGTGTACAGTGTATCCTCCATT
TACTTGCATCGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTAAGCTCTGATCTATAGCAGATCCAATTCGGCTTCTGG
GTCCCATCAAGGTTCACTGGCAGTGATCTGGGACAGATTAACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATGAA
GCAACTTACTTACTGTCAAGTGTACAGTGGTTACCCGCTCAGTTTCGGCTCGCGGACCAAGGTGGAGATCAAACGAACT
GGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGTGGAGGTGGGTCTGAGGTTCAGTGTGCTGTCAG
TCTGGTGCTGAGGATAAGAAGCTTGGTGCTCAGTGAAGTCTCTGCAAGGCTTCTGGTTACACATTCACTGACTAC
TACATGCACTGGGTGCGTCAGGCCCTGGTCAATGTCTTGAGTGGATGGGTTCGTGTTAATCCTAACCGGAGGGGTACT
ACCTACAACCAGAAATTGAGGGCCGTGTACCATTGACCAAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGCGT
AGCCTGCGTTCTGACGACAGCGCCGTGATTACTGTGCGCGTGCAGCTGGCTTGACTACTGGGGCCAGGGCACCACC
GTACCGCTCTCTCGGGCCCCATCATCACCATACCAT

ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCTCGTTGCTCTTTTTAGAGGTGTCCAGTGT CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGC
GGCCCCGGCGACGTGAGCCCCAGCGAGACCGCTGAGCCTGACCTGCACCGTGAGCGGCGCGCAGCGTGAGCAGCGCGGCAC
TACTACTGGACCTGGATCAGCCAGAGACCCCGCAAGGCGCTGGATGGATCGGCCACATCTACTACAGCGGCAACAC
AACTACAACCCACGCTGAAGAGCAGGCTGACCATCAGCATCGACACAGCAAGAACCACTTCAGCCTGCGAGTGTAGC
AGCGTGACCGGCGAGGACACCGCATCTACTACTGCGTGAGGGACAGGTTGACCGGCGCCTTCGACATCTGGGGCCAG
GGCACCACCGTGACGTTGAGCAGCGCCAGCACCGGC
GGCGGCGGCGGCGCAGCATCTCAGATGACCCAGAGCCCAAGCAGCTGAGGCGCAGCGTGGGGCGACAGGGTGACCATC
ACCTGCCAGGCCAGCCAGGACATCAGCAACTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGAGCCCCAAGCTGCTG
ATCTACGACGCCAGCTAACCTGGAGACCGGCGTGCCCGCAGGTTTCAGCGGCGAGCGGCGAGCGGCACCGACTTCACCTTC
ACCATCAGCAGCGCTGCAGGCCAGGAGCAGGGCGACCTACTTTCGCCAGCATTTCGACCACCTGCCCTTGGCCTTCGGC
CGCGGCACCAAGCTGGAGATCAAGAGGACCGGGCCCCATCATCACCATCACCAT

[illegible]

ATGTCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCTCCTCCTTTCCTCACCCCATGGAAGTCAGGCATCATCACCATCACCATCCC
GAGGAACCTCTAGTGTGTGAAGGTGGAAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCC
ACTCAGCAGCTGACCTGGTGTCTGGGAGTCCCCGCTTAAACCTTCTTAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCTTGGGA
ATCCACATGAGGCCCTTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAG
CCGGGGCCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGG
AATGTTTTCCGACCTAGGTGGCCTGGGCTGTGGCCTGAAGAACAGGTCTCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCTTCCGGGAAG
CTCATGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCG
AGGGAAGCCTGAACAGAGACCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTA
CCCCCTGACTCTGTGTCCAGGGGGCCCCCTCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGGGCCTAAGTCATTGCTGAGCCTA
GAGCTGAAGGACGATCGCCCGGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTGCCCCGGGCCACAGCTCAA
GACGCTGGAAAGATATTATTGTACCGTGGCAACTGACCATTCGATTCACCTTGGAGATCCTGTGGCCGAGGGGA
GTTGGGCTTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGTGCATCATCTTCTCGAACCCGAGTGCAAGCCTGT

【化 2 9】

GCCCATGTTGTAGCAAACCTCAAGCTGAGGGGCGAGCTCCAGTGGCTGAACCGCCGGGCCAATGCCCTCCTGGCCAAT
GGCGTGGAGCTGAGAGATAACCAAGCTGGTGGTGCCATCAGAGGGCCTGTACCTCATCTACTCCAGGTCTCTTCAAG
GGCCAAGGCTGCCCTCCACCCATGTGCTCCTCAGCCACACCATCAGCCGCATCGCCGTCTCTACCAGACCAAGGTC
AACCTCCTCTCTGCCATCAAGAGCCCCTGCCAGAGGGAGACCCAGAGGGGGCTGAGGCCAAGCCCTGGTATGAGCCC
ATCTATCTGGGAGGGGTCTTCCAGCTGGAGAAGGGTGACCCGATCAGCGCTGAGATCAATCGGCCCCGACTATCTCGAC
TTTGCCGAGTCTGGGCAGGTCTACTTTGGGATCATTGCCCTG

配列番号 224

ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCTCGTTGCTCTTTTTAGAGGTGTCCAGTGTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCT
GGTGGTGGTCTTGTTC AACCTGGTGGTTCTCTTCGTCTTTCTTGTGCTGCTTCTGGTTTTAATATTAAGATACTTAT
ATTCAATTGGGTTCTGTCAAGCTCCTGGTAAAGGTCTTGAATGGGTGCTCGTATTTATCTACTAATGGTTATACTCGT
TATGCTGATTCTGTAAAGGTCTTTTTACTATTTCTGCTGATACTTCTAAAAATACTGCTTATCTTCAAATGAAGTCT
CTTCGTGCTGAAGATACTGCTGTTTTATTATTGTTCTCGTTGGGGTGGTGATGGTTTTTATGCTATGGATTATTGGGGT
CAAGGTACTCTTTGTCAACCGTCTCCTCAGCTAGCACCGGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGG
TCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCTTCTCTTCTGCTTCTGTTGGTGATCGTGTACTATTACTTTGTCGTGCT
TCTCAAGATGTTAATACTGCTGTTGCTTGGTATCAACAAAAACCTGGTAAAGCTCCTAAACTTCTTATTTATTCTGCT
TCTTTTCTTTAATTCTGGTGTTCCTTCTCGTTTTCTGGTTCTCGTTCTGGTACTGATTTTACTCTTACTATTTCTTCT
CTTCAACCTGAAGATTTTGCTACTTATTATTGTCAACAACATTATACTACTCCTCCTACTTTTGGTCAAGGTACCAAG
GTGGAGATCAAACGTACGGACAAAACTCACACATCGCCACCGTCCCCAGCACCTGAAGCCGCGGGGGGACCGTCAGAA
GTAGGCCCGGAGGACCTCTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCA
GATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCTTCTTAAAACTCAGCCTGGGGCTGCCA
GGCCTGGGAATCCACATGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTAC
CTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGTCTAGA
GGCCCCATCATCACCATCACCAT

10

配列番号 225

ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCTCGTTGCTCTTTTTAGAGGTGTCCAGTGTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCT
GGTGGTGGTCTTGTTC AACCTGGTGGTTCTCTTCGTCTTTCTTGTGCTGCTTCTGGTTTTAATATTAAGATACTTAT
ATTCAATTGGGTTCTGTCAAGCTCCTGGTAAAGGTCTTGAATGGGTGCTCGTATTTATCTACTAATGGTTATACTCGT
TATGCTGATTCTGTAAAGGTCTTTTTACTATTTCTGCTGATACTTCTAAAAATACTGCTTATCTTCAAATGAAGTCT
CTTCGTGCTGAAGATACTGCTGTTTTATTATTGTTCTCGTTGGGGTGGTGATGGTTTTTATGCTATGGATTATTGGGGT
CAAGGTACTCTTGTCAACCGTCTCCTCAGCTAGCACCGGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGG
TCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCTTCTCTTCTGCTTCTGTTGGTGATCGTGTACTATTACTTTGTCGTGCT
TCTCAAGATGTTAATACTGCTGTTGCTTGGTATCAACAAAAACCTGGTAAAGCTCCTAAACTTCTTATTTATTCTGCT
TCTTTTCTTTAATTCTGGTGTTCCTTCTCGTTTTCTGGTTCTCGTTCTGGTACTGATTTTACTCTTACTATTTCTTCT
CTTCAACCTGAAGATTTTGCTACTTATTATTGTCAACAACATTATACTACTCCTCCTACTTTTGGTCAAGGTACCAAG
GTGGAGATCAAACGTACGGACAAAACTCACACATCGCCACCGTCCCCAGCACCTGAAGCCGCGGGGGGACCGTCAGAA
GTCAGGCCCGAGGAACCTCTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCA
GATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCTTCTTAAAACTCAGCCTGGGGCTGCCA
GGCCTGGGAATCCACATGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTAC
CTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGACAAA
ACTCACACATGCCACCGTGGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAG
GACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAG
TTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTAC
CGTGTGGTCAAGCTCCTCACCGTCTGCAACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAA
GCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAAGGTGTACACCTGCCC
CCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCC
GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTCTGGACTCCGACGGCTCCTTC
TTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCACGAG
GCTCTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCCTCTCCTGTCTCCGGT

20

30

配列番号 226

ATGCCACCTCCTCGCTCCTCTTCTCTCTCTTCTCACCCCCATGGAAGTCAGGCCCGAGGAACCTCTAGTGGTG
AAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGG
TCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCTTCTTAAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACATGAGGCCCTG
GCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAG
AAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGT
GGAGGTGGGTCTGGTGGAGGTGGGTCTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGTGGTGGTCTTGTTC AACCTGGTGGTTCT
CTTCGTCTTTCTGTGCTGCTTCTGGTTTTAATATTAAGATACTTATATTCAATTGGGTTCGTCAAGCTCCTGGTAAA
GGTCTTGAATGGGTGCTCGTATTTATCTACTAATGGTTATACTCGTTATGCTGATTCTGTTAAAGGTCTGTTTTACT
ATTTCTGCTGATACTTCTAAAAATACTGCTTATCTTCAAATGAAGTCTCTTCGTGCTGAAGATACTGCTGTTTTATTAT
TGTTCTCGTTGGGGTGGTGATGGTTTTTATGCTATGGATTATTGGGGTCAAGGTACTCTTGTACCCGCTCCTCAGCT
AGCACCGGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCT
TCTCTTCTGCTTCTGTTGGTGATCGTGTACTATTACTTGTGCTGCTTCTCAAGATGTTAATACTGCTGTTGCTTGG

40

50

【化 3 0】

TATCAACAAAAACCTGGTAAAGCTCCTAAACTTCTTATTTATTCTGCTTCTTTTCTTTATTCTGGTGTTCTTCTCGT
TTTTCTGGTTCTCGTTCTGGTACTGATTTTACTCTTACTATTTCTTCTCTCAACCTGAAGATTTTGCTACTTATTAT
TGTCAACAACATTATACTACTCTCTCTACTTTTGGTCAAGGTACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGTCTAGAGGGCCC
CATCATCACCATCACCAT

配列番号 227

ATGCCACCTCCTCGCTCCTCTTCTTCTCTCTCTTCTCACCCCCATGGAAGTCAGGCCCCGAGGAACCTCTAGTGGTG
AAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGG
TCTCGGGAGTCCCGCTTAAACCTTCTTAAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACATGAGGCCCCCTG
GCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAG
AAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGGGAGGTGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGT
GGAGGTGGGTCTGGTGGAGGTGGGTCTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGTGGTGGTCTTGTTCACCTGGTGGTTCT
CTTCGTCTTTCTGTGCTGCTTCTGGTTTAAATATTAAAGATACTTATATTCATTGGGTTCGTCAAGCTCCTGGTAAA
GGTCTTGAATGGGTGCTCGTATTTATCCTACTAATGGTTATACTCGTTATGCTGATTCTGTTAAAGGTCGTTTACT
ATTTCTGCTGATACTTCTAAAAAATACTGCTTATCTTCAAAATGAACCTCTCTCGTGCTGAAGATACTGCTGTTTATTAT
TGTTCTCGTTGGGGTGGTGATGGTTTTTATGCTATGGATTATTGGGGTCAAGGTACTCTTGTCAACCGTCTCTCAGCT
AGCACCGGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCT
TCTCTTTCTGCTTCTGTTGGTGATCGTGTACTATTACTTGTGCTGCTTCTCAAGATGTTAATACTGCTGTTGCTTGG
TATCAACAAAAACCTGGTAAAGCTCCTAAACTTCTTATTTATTCTGCTTCTTTTCTTTATTCTGGTGTTCTTCTCTCGT
TTTTCTGGTTCTCTTCTGCTACTGATTTTACTCTTACTATTTCTTCTCTTCAACCTGAAGATTTTGCTACTTATTAT
TGTCACAACATTATACTACTCTCTCTACTTTTGGTCAAGGTACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGACAAAACCTCAC
ACATGCCCCACCGTGGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACC
CTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTCAATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAAC
TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTG
GTCAGCGTCTCACCGTCTGCACACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTC
CCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACACCTGCCCCCATCC
CGGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAG
TGGGAGAGCAATGGCGAGCCGAGAACAACTACAAGACCAAGCCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCCT
TACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGTCCGTGATGCACGAGGCTCTG
CACAACTACTACACGAGAAGAGCCTCTCCTGTCTCCGGT

10

20

配列番号 228

ATGCCACCTCCTCGCTCCTCTTCTTCTCTCTTCTCACCCCCATGGAAGTCAGGCCCCGAGGAACCTCTAGTGGTG
AAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGG
TCTCGGGAGTCCCGCTTAAACCTTCTTAAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACATGAGGCCCCCTG
GCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAG
AAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGGGAATGTTTCGGACCTAGGT
GGCCTGGGCTGTGGCCTGAAGAACAGGTCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCCTTCCGGGAAGCTCATGAGCCCCAAGCTG
TATGTGTGGGCCAAAGACCGCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCGAGGGACAGCCTGAACACAG
AGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACCCCTGACTCTGTGTCC
AGGGGGCCCCCTCTCTGGACCATGTGACCCCCAAGGGGCCCTAAGTCATTGCTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCGC
CCGGCCAGAGATATGTGGGTAAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCCGGGCCACAGCTCAAGACGCTGGAAAGTATTAT
TGTCACCGTGGCAACCTGACCATGTATTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCACATCATCACCATCACCAT

配列番号 229

ATGCCACCTCCTCGCTCCTCTTCTTCTCTCTTCTCACCCCCATGGAAGTCAGGCCCCGAGGAACCTCTAGTGGTG
AAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGG
TCTCGGGAGTCCCGCTTAAACCTTCTTAAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACATGAGGCCCCCTG
GCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAG
AAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGGGAATGTTTCGGACCTAGGT
GGCCTGGGCTGTGGCCTGAAGAACAGGTCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCCTTCCGGGAAGCTCATGAGCCCCAAGCTG
TATGTGTGGGCCAAAGACCGCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCGAGGGACAGCCTGAACACAG
AGGGGGCCCCCTCTCTGGACCATGTGACCCCCAAGGGGCCCTAAGTCATTGCTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCGC
CCGGCCAGAGATATGTGGGTAAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCCGGGCCACAGCTCAAGACGCTGGAAAGTATTAT
TGTCACCGTGGCAACCTGACCATGTATTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGACAAAACCTACACATGCCCAACCG
TGCCACAGCCTGAACTCCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCC
CGGACCCCTGAGGTCAATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGAC
GGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTACGCGTCTC
ACCGTCTGACACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTTCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATC
GAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATG
ACCAAGAACAGGTGACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT
GGGACGCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCGTGCTGGAAGTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTC

30

40

50

【化 3 1】

ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCACGAGGCTCTGCACAACCACTAC
ACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

配列番号 230

ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCTCCTCCTCTCCTCACCCCCATGGAAGTCAGGCCGAGGGACAGCCTGAACCAG
AGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACCCCCCTGACTCTGTGTCC
AGGGGCCCTCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGCCCTAAGTCATTGCTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCGC
CCGGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCCGGGCCACAGCTCAAGACGCTGGAAGTATTAT
TGTACCGTGGCAACCTGACCATGTCAATCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCACATCATCACCATCACCAT

配列番号 231

ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCTCCTCCTCTCCTCACCCCCATGGAAGTCAGGCCGAGGGACAGCCTGAACCAG
AGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACCCCCCTGACTCTGTGTCC
AGGGGCCCTCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGCCCTAAGTCATTGCTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCGC
CCGGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCCGGGCCACAGCTCAAGACGCTGGAAGTATTAT
TGTACCGTGGCAACCTGACCATGTCAATCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGACAAACTCACACATGCCACCCG
TGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCC
GGACCCCTGAGGTACATGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGAC
GGCGTGAGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCCTC
ACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATC
GAGAAAACCATCTCCAAGGCCAAAGGGCAGCCCGAGAACCAAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATG
ACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT
GGGACCGCGGAGAACAACTACAAGACACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTCTACAGCAAGCTC
ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCACGAGGCTCTGCACAACCACTAC
ACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

配列番号 232

ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCTCCTCCTCTCCTCACCCCCATGGAAGTCAGGCCCGAGGAACCTCTAGTGGTG
AAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGG
TCTCGGGAGTCCCGCTTAAACCTTCTTAAACTCAGCCTGGGGGTGCCAGGCTGGGAATCCACATGAGGCCCTG
GCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCGGGGCCCTCTGAG
AAGGCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGAATGTTTCGGACCTAGGT
GGCCTGGGCTGTGGCCTGAAGAACAGGTCTCAGAGGGGCCAGCTCCCTTCCGGGAAGCTCATGAGCCCCAAGCTG
TATGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCGAGGGACAGCCTGAACCAG
AGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACCCCCCTGACTCTGTGTCC
AGGGGCCCTCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGGCTAAGTCATTGCTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCGC
CCGGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCCGGGCCACAGCTCAAGACGCTGGAAGTATTAT
TGTACCGTGGCAACCTGACCATGTCAATCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGA
GGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTC
ACCATCACTTGGCAGGCGAGTCAGGACATCAGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAA
CTCCTGATCTACAGATGCATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGAAGTGGATCTGGGACAGATTTT
ACTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTTCTGTCAACACTTTGATCATCTCCCGCTCGCT
TTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGAAGTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCATCTGATGAG
CAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAG
GTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTCAAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC
AGCAGACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTG
AGCTCGCCCGTCAAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

配列番号 233

ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCTCCTCCTCTCCTCACCCCCATGGAAGTCAGGCCCGAGGAACCTCTAGTGGTG
AAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGG
TCTCGGGAGTCCCGCTTAAACCTTCTTAAACTCAGCCTGGGGGTGCCAGGCTGGGAATCCACATGAGGCCCTG
GCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCGGGGCCCTCTGAG
AAGGCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGAATGTTTCGGACCTAGGT
GGCCTGGGCTGTGGCCTGAAGAACAGGTCTCAGAGGGGCCAGCTCCCTTCCGGGAAGCTCATGAGCCCCAAGCTG
TATGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCGAGGGACAGCCTGAACCAG
AGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACCCCCCTGACTCTGTGTCC
AGGGGCCCTCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGGCTAAGTCATTGCTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCGC
CCGGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCCGGGCCACAGCTCAAGACGCTGGAAGTATTAT
TGTACCGTGGCAACCTGACCATGTCAATCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGA
GGATCTGGTGGAGGTGGGTCTCAGGTGCAGCTGCAGGAGTGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCCTGTCC
CTCAGCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCGTGAGCAGTGGTGATTACTACTGGACCTGGATCCGGCAGTCCCCAGGGAAG
GACTGGAGTGGATTGGACACATCTATTACAGTGGGAACACCAATTATAACCCCTCCCTCAAGAGTCAAGTCAACATA
TCAATTGACACGTCCAAGACTCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCATTTATTACTGT

10

20

30

40

50

【化 3 2】

GTGCGAGATCGAGTGACTGGTGCTTTTGTATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGCCTCCACCAAG
GGCCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG
GACTACTTCCCTGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACTCAGGGCGCTCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCGGCTGTC
CTACAGTCTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACC
TGCAACGTAGATCACAAGCCAGCAATACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTGCGAGTGCCACCG
TGCCACGACCCACCTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGG
ACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGC
GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCCAAAGCACGTTCCGTGTGGTCAGCGTCTCACC
GTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCTCCAGCCCCCATCGAG
AAAACCATCTCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACCAAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACC
AAGAACCAGGTGACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG
CAGCCGGAGAACTACAAGACCACGCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACC
GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACAG
CAGAAGACCTCTCCCTGTCTCCGGT

10

配列番号 234

ATGGAGACAGACACTCCTGCTATGGGTACTGCTGCTCTGGGTTCCAGGTTCCACTGGTGACATCCAGATGACCCAG
TCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATCAGCAACTAT
TTAAATTTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCCATAACTCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAAACAGGGGTC
CCATCAAGGTTTCACTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTACCATCAGCAGCTGCAGCTGCAAGATATTGCA
ACATATTTCTGTCAACACTTTGATCATCTCCCGCTCGCTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAAGCAACTGTG
GCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTGTGCTGCTG
AATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGT
GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAAGCAGACTACGAGAAA
CACAAGTCTACGCTGCGAAGTCACCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
GACAAAACCTACACATCGCCACCGTCCCCAGCACCTGAAGCGCGGGGGGACCGTCACCCGAGGAACCTCTAGTGGT
AAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGG
TCTCGGAGTCCCCGCTTAAACCCCTTCTTAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACATGAGGCCCTG
GCCATCTGGCTTTTCTATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCGAGCCGGGGCCCCCTCTGAG
AAGGCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGGAAATGTTTCGGACCTAGGT
GGCCTGGGCTGTGGCTGAAGAACAGGTCTCAGAGGGGCCAGCTCCCTTCCGGGAAGCTCATGAGCCCCAAGCTG
TATGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCGAGGGACAGCCTGAACAG
AGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGTACCCCTGACTCTGTGTCC
AGGGGCCCTCTCCTGGACCATGTGCACCCAAAGGGGCCCTAAGTCATTGCTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCCG
CCGGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCCGGGCCACAGCTCAAGACGCTGGAAAGTATTAT
TGTACCGTGGCAACCTGACCATGTCAATCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCA

20

配列番号 235

ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCTCGTTGCTCTTTTATAGAGGTGTCCAGTGTGAGGTGCAGCTGCAGGAGTGC
GGCCAGGACTGTGGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCAGCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCGTGAGCAGTGGTGTAT
TACTACTGGACCTGGATCCGGCAGTCCCGAGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGACACATCTATTACAGTGGGAACACC
AATTATAACCCCTCCCTCAAGAGTGCAGCTCACCATATCAATTGACACGTCCAAGACTCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGT
TCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCATTATTACTGTGTGCGAGATCGAGTGACTGGTGCTTTTGATATCTGGGGCCAA
GGGACAATGGTCAACGCTCTCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACC
TCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCTGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGC
GCTCTGACCAAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC
GTGCCCCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGCTAGATCACAAGCCAGCAATACCAAGGTGGACAAG
ACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTGAGTGCCCCACCGTGGCCAGCACACCTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCTCTTTC
CCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACGCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA
GACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAG
TTCAAAGCACGTTCCGTGTGGTCAAGCTCTCAGCTCGTGACACAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGC
AAGGTCTCCAACAAAGGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACCCACAG
GTGTACACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAC
CCCAGCGACATCGCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCATGCTGGAC
TCCGACGGCTCCTTCTTCTTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTTCTCATGC
TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTGGTGGAGTGGGTCT
GGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTCCCGAGGAACCTCTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTG
CTGCACTGCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCGCTTAAACCCCTTC
TTAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCTGGGAATCCACATGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCTTCAACGTC
TCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCGGGGCCCTCTGAGAAGGCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTC
AATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGGAAATGTTTCGGACCTAGGTGGCCTGGGCTGTGGCCTGAAGAACAGG
TCCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCTTCCGGGAAGCTCATGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGGCCAAAGACGCCCTGAG
ATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCGAGGGACAGCCTGAACAGAGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCC
CCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGTACCCCTGACTCTGTGTCCAGGGGGCCCCCTCTCCTGGACCCATGTG

30

40

50

10

20

30

【化 3 4】

CTGAATAAATTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAG
AGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAG
AAACACAAAGTCTACGCCCTGCGAAGTACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCTCACAAGAGCTTCAACAGGGGAGAG
TGCGACAAAACCTACACATCGCCACCGTCCCCAGCACCTGAAGCCGCGGGGGGACCGTCAACCGAGGAACCTCTAGTG
GTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACCGTGTGCTGCGAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACC
TGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCCTTCTTAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACATGAGGCCC
CTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCT
GAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGGAAATGTTTCGGACCTA
GGTGGCCTGGGCTGTGGCTGAAGAACAGGTCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCTTCCGGGAAGCTCATGAGCCCCAAG
CTGTATGTGTGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCGAGGGACAGCCTGAAC
CAGAGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACCCCTGACTCTGTG
TCCAGGGGCCCCCTCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGGCCCTAAGTCAATGTCTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGAT
CGCCCCGCCAGAGATATGTGGGTAAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCCGGGCCACAGCTCAAGACGCTGGAAAGTAT
TATTGTACCGTGGCAACCTGACCATGTCAATCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCA

10

配列番号 239

ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCTCGTTGCTCTTTTATAGAGGTGTCCAGTGTGAGGTTTCACTGGTGCAGTCT
GGTGTGAGGTGAAGAAGCTTGGTGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACATTCACTGACTACTAC
ATGCACTGGGTGCGTCAGGCCCCCTGGTCAAGGTCTTGAAGTGGATGGGTGCTGTTAATCCTAACCGGAGGGGTACTACC
TACAACCCAGAAATTCGAGGGCCGTGTCAACATGACACAGACACATCCACGAGCAAGCTTACATGGAGCTGCGTAGC
CTGCGTTCTGACGACACGGCCGTGATTACTGTGCGCTGCGAACTGGCTTGAAGTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTC
ACCGTCTCCTCGCCCTCCACCAAGGGCCCCATCGGTCTTCCCGCTAGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACA
GCCGCCCTGGGTGCTGCTGTCAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGC
GGCGTGACACACCTTCCCGGTGTCTCTACAGTCTCAGGACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC
AGCTTGGGCACGAAGACCTTACCTGCAACGTAGATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGATTGAGTCC
AAATATGGTCCCCATGCCCACCTGCCCCAGCACCTGAGGCCGCGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCCCCAAAA
CCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACGTCGCTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAG
GTCCAGTTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCTAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTCAACAGC
ACGTACCGTGTGGTCAAGCTCTCACCCTGCTGACACAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC
AACAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACC
CTGCCCCATCCAGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGAG
ATCGCCGTGGAGTGGGAAAGCAATGGGCAGCCGAGAGAACAACTACAAGACCAAGCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGC
TCTTCTTCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATG
CATGAGGCTCTGCACAACCACTACACAGAAAGACCTCTCCCTGTCTCTGGGTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGA
GGATCTGGTGGAGGTGGGTCTCCCGAGGAACCTCTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACCGTGTCTGCAAGTGC
CTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCCTTCTTAAACTC
AGCCTGGGGCTGCCAGGCTGGGAATCCACATGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCTATCTTCAACGTCTCTCAACAG
ATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAGAAGGCCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAG
GGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGGAAATGTTTCGGACCTAGGTGGCTGGGCTGTGGCCTGAAGAACAGGTCTCAGAG
GGCCCCAGCTCCCTTCCGGGAAGCTCATGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAG
GGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCGAGGGACAGCCTGAACCCAGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCCTGGCTCC
ACACTCTGGCTCTCCTGTGGGTACCCCTGACTCTGTCTGACAGGGGCCCTCTCCTGGACCCATGTGACCCCAAG
GGGCCCTAAGTCAATGCTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCGCCCCGCCAGAGATATGTGGGTAAATGGAGACGGGTCTG
TTGTTGCCCGGGCCACAGCTCAAGACGCTGGAAAGTATTATTGTACCCGTGGCAACCTGACCATGTCAATCCACCTG
GAGATCACTGCTCGGCCA

20

配列番号 240

ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCTCGTTGCTCTTTTATAGAGGTGTCCAGTGTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCT
GGTGGTGGTCTTGTTCACCTGGTGGTCTCTTCGCTCTTCTTGTGCTGCTTCTGGTTTTAATATTAAAGATACTTAT
ATTCAATGGGTTTCTCAAGCTCCTGGTAAAGGTCTTGAATGGGTGCTCGTATTTATCCTACTAATGGTTATACTCGT
TATGCTGATTCTGTAAAGGTGTTTTACTATTTCTGCTGATACTTCTAAAAATACTGCTTATCTTCAAATGAACCTCT
CTTCGTGCTGAAGATACTGCTGTTTATTATTGTTCTCGTTGGGGTGGTGGTGGTTTTATGCTATGGATTATTGGGGT
CAAGGTACTCTTGTACCGTCTCCTCAGCTAGCACCGGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGG
TCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCTTCTCTTCTGCTTCTGTTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGT
TCTCAAGATGTTAATACTGCTGTTGCTTGGTATCAACAAAAACCTGGTAAAGCTCCTAAACTTCTATTATTTCTGCT
TCTTTTCTTTATTCTGGTGTCTTCTCGTTTTCTGTTTCTGTTTCTGTTTCTGGTACTGATTTTACTCTTACTATTTCTTCT
CTTCAACCTGAAGATTTTGTACTTATTATTGTCAACAACATTACTACTCTCTACTTTTGGTCAAGGTACCAAG
GTGGAGATCAAACGTACGGAACAAAACCTCACACATCGCCACCGTCCCCAGCACCTGAAGCCGCGGGGGACCGTCAACC
GAGGAACCTCTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACCGTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCC
ACTCAGCAGCTGACCTGCTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCCTTCTTAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGA
ATCCACATGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAG
CCGGGGCCCCCTCTGAGAAGGCCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGG
AATGTTTCGGACCTAGGTGGCTGGCTGTGGCTGAAGAACAGGTCTCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCTTCCGGGAAG
CTCATGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCCG

30

40

50

【化 3 5】

AGGGACAGCCTGAACCAGAGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTA
CCCCCTGACTCTGTGTCCAGGGGCCCCCTCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGGCCAAGTCAATTGCTGAGCCTA
GAGCTGAAGGACGATCGCCCGGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCGGCCACAGCTCAA
GACGCTGGAAAGTATTATTGTACCCGTGGCAACCTGACCATGTCACTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCATCTAGA
GGGCCCCATCATCACCATCACCAT

配列番号 241

ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCTCGTTGCTCTTTTTAGAGGTGTCCAGTGTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCT
GGTGGTGGTCTTGTTC AACCTGGTGGTCTCTTCGTCTTTCTTGTGCTGCTTCTGGTTTTAATATTAAAGATACTTAT
ATTCATTGGGTTCTGTCAAGCTCCTGGTAAAGGTCTTGAATGGGTGCTCGTATTTATCCTACTAATGGTTATACTCGT
TATGCTGATTCTGTTAAAGGTCTGTTTTACTATTTCTGCTGATACTTCTAAAAATACTGCTTATCTTCAAATGAACTCT
CTTCGTGCTGAAGATACTGCTGTTTATTATTGTTCTCGTTGGGGTGGTGATGGTTTTTATGCTATGGATTATTGGGGT
CAAGGTACTCTTGTACCGTCTCCTCAGCTAGCACCGGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGG
TCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCTCTCTTCTGCTTCTGTTGGTGATCGTGTTACTATTACTTGTCTGCT
TCTCAAGATGTTAATACTGCTGTTGCTTGGTATCAACAAAAACCTGGTAAAGCTCCTAAACTTCTTATTTATTCTGCT
TCTTTTCTTTATTCTGGTGTCTCTCTCGTTTCTGTTCTCGTTCTGTTACTGATTCTTACTCTTACTATTTCTTCT
CTTCAACCTGAAGATTTTGGCTACTTATTATTGTCAACAACATTATACTACTCCTCCTACTTTTGGTCAAGGTACCAAG
GTGGAGATCAAACGTACGGACAAAACTCACACATCGCCACCGTCCCCAGCACCTGAAGCCGCGGGGGACCGTCAACC
GAGGAACCTCTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCC
ACTCAGCAGCTGACCTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCTTCTTAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCCTGGGA
ATCCACATGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCACTCTCAACAGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAG
CCGGGGCCCCCTCTGAGAAGGCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGAGCTGTTCCGGTGG
AATGTTTTCGGACCTAGGTGGCTGGGGCTGTGGCCTGAAGAACAGGTCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCTTCCGGGAAG
CTCATGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCG
AGGGACAGCCTGAACCAGAGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTA
CCCCCTGACTCTGTGTCCAGGGGCCCCCTCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGGCCAAGTCAATTGCTGAGCCTA
GAGCTGAAGGACGATCGCCCGGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCGGGCCACAGCTCAA
GACGCTGGAAAGTATTATTGTACCGTGGCAACCTGACCATGTCACTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGACAAA
ACTCACACATGCCACCGTGGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCACTCTTCTCTTCCCCCAAACCCCAAG
GACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAG
TTCAACTGGTACGTGGACGGCTGGAGGTGCATAATGCCAAGCAAAAGCCGCGGGAGGACGTACACACAGCAGCTAC
CGTGTGGTCAAGCTCCTCACCGTCTGCACCAAGGATGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAACAAA
GCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCC
CCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCC
GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGAGCGCCGGAGAACAACTACAAGACCAACGCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTC
TTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTTCTCATGCTCCGTGATGCACGAG
GCTCTGCAACAACCTACACGCAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGT

配列番号 242

ATGCCACCTCCTCGCTCCTCTTCTTCTCCTCTTCTCACCACCCCATGGAAGTCAGGCCCCGAGGAACCTCTAGTGGT
AAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGG
TCTCGGAGTCCCCGCTTAAACCTTCTTAAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACATGAGGCCCTCG
GCCATCTGGCTTTTCTATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAG
AAGCCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGAGCTGTTCCGGTGGAAATGTTTCGGACCTAGGT
GGCCTGGGCTGTGGCTGAAGAACAGGTCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCTTCCGGGAAGCTCATGAGCCCCAAGCTG
TATGTGTGGGCCAAAGACCGCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCGAGGGACAGCCTGAACAG
AGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACCCCTGACTCTGTGTCC
AGGGGCCCCCTCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGGCCAAGTCAATTGCTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCGC
CCGGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCGGGCCACAGCTCAAGACGCTGGAAAGTATTAT
TGTCACCGTGGCAACCTGACCATGTCACTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGA
GGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGTGGAGGTGGGTCTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGTGGTGGTCTGTTCAACCT
GGTGGTCTCTTCTGCTCTTCTTGTGCTGCTTCTGGTTTTAATATTAAAGATACTTATATTATTGGGTTCGTCAAGCT
CCTGGTAAAGGTCTTGAATGGGTGCTCGTATTTATCTACTAATGGTTATACTCGTTATGCTGATTCTGTTAAAGGT
CGTTTTTACTATTTCTGCTGATACTTCTAAAAATACTGCTTATCTTCAAATGAACTCTCTTCGTGCTGAAGATACTGCT
GTTTATTATTGTTCTCGTTGGGGTGGTGATGGTTTTTATGCTATGGATTATTGGGGTCAAGGTACTCTTGTCAACCGT
TCCTCAGCTGACACCGGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGACATCCAGATGACCCAG
TCTCCTTCTTCTCTTCTGCTTCTGTTGGTGATCGTGTTACTATTACTTGTCTGCTTCTCAAGATGTTAATACTGCT
GTTGCTTGGTATCAACAAAAACCTGGTAAAGCTCCTAAACTTCTTATTTATTCTGCTTCTTTCTTTATTCTGGTGT
CCTTCTCGTTTTTCTGGTCTCGTCTGGTACTGATTTTACTCTTACTATTCTTCTCTTCAACCTGAAGATTTGCT
ACTTATTATTGTCAACACATTATACTACTCCTCTACTTTTGGTCAAGGTACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGCTCT
AGAGGGCCCCATCATCACCATCACCAT

配列番号 243

10

20

30

40

50

20

30

40

【化 3 7】

TCAGCCCTACCTGCTGAGCCACGTGATGGGCTACGGCTTCTACCACTTCGGGCACCTACCCAGCGGCTACGAGAACC
CCTTCTGCACGCCATCAACAACGGCGGCTACACCAACACCCGCATCGAGAAGTACGAGGACGGCGGCGTGTGCACG
TGAGCTTCAGCTACCGCTACGAGGCCGGCGCGGTGATCGGGCACTTCAAGGTGATGGGCACCGGCTTCCCCGAGGACA
GCGTGATCTTCACCGACAAGATCATCCGCAGCAACGCCACCGTGGAGCACCTGCACCCCATGGGCGATAACGATCTGG
ATGGCAGCTTCACCCGCACCTTCAGCCTCGCGCAGCGGGGCTACTACAGTCCCGTGGTGGACAGCCACATGCACCTTCA
AGAGCGCCATCCACCCAGCATCCTGCAGAACGGGGGCCCCATGTTTCGCTTCCGCGCGTGGAGGAGGATCACAGCA
ACACCGAGCTGGGCATCGTGGAGTACCAGCACGCCCTTCAAGACCCCCGGATGCAGATGCCGGTGAAGAAAGAGTT

配列番号 248

AAGCTTGGGAGAAGCTAGACTTAAATCTTCCATTGCAGCTGTAAACACATCTGGACAATAGTCTGTTTTCTGCATTT
GTGAATCCCAACCCATGGAACATATGAATCGTGCATCAGAGTTATTTAAACACCGTGCATGGAGTGAACCAATACC
GAGGTGTTTGGCTTATCATTTTTCTTTGAGCACACAGCACAGCCTTGAACCTCAGTGACATCCTAAGAGGGCTCTAGGG
TCAGGCCAAGCTTAGATGAGATGCTAGTCTTTAGCTAAAGATGCCCTTCCACCCCGTTGCACGACCTTGCTTCTCAGT
CTTTGTTGAGTCTTCTGGGGGAGAATCCCCCTAGAGGACTCAGTTTACAAAACCCCTAAGTGAGACCACTGCCAAGAAG
TGCTTGCTCACCCCTCTGCGCGGCGAGGAATCCCCCTTCTTGTACAGGCAAAACACAAAAAGGACTCATAAGT
GAAGCCTGATCCTTCTACCAAAACACTGCCCACACCTCTAGTAATTGAACCTTGAAAAAAAACCTGGTTTTGAAAAAT
TACCGCAAAACCATATTGTCTATAAAAAAAAACACTTCTCTATATGAGATCACAGAACAGAGTAGGCACAAGTTC
CTGCTGAGCAGATCAGCCTAATGCTTAAATAGAACAACTCCTGGCTGTCTTGCATTTGTCTAAAGCCCAAGATGACA
GACTGAGAGGCTCGAGCCCTTGTCTGCGATTCTCCAGGAAGATGCAGTAAAGGGTTGACCCAATATACAGCTTA
ACTAGTTAGCGGACCGACGCGTACGCGGCGCTCGAGATGGAGAGCGACGAGAGCGGCTGCCCGCCATGGAGATCGA
GTGCCGATCACCCGCACCTGAAACGGCGTGGAGTTCGAGCTGGTGGCGGCGGAGAGGGCACCCCCGAGCAGGGCCG
CATGACCAACAAGATGAAGAGCACCAAGGCGCCCTGACCTTCAGCCCCCTACCTGCTGAGCCACGTGATGGGCTACGG
CTTCTACCACTTCGCGACCTACCCAGCGGCTACGAGAACCCTTCTGACGCCATCAACAACGGCGGCTACACCAA
CACCCGCATCGAGAAGTACGAGGACGGCGGCGTGTGACGTGAGCTTCAGCTACCGCTACGAGGCCGCGCGCGTGT
CGGCGACTTCAAGGTGATGGGCACCGGCTTCCCCGAGGACAGCGTGTCTTACCGACAAGATCATCCGCAGCAACGC
CACCGTGAGCACCTGCACCCCATGGGCGATAACGATCTGGATGGCAGCTTCACCCGCACCTTCAGCCTGCGCGACGG
CGGCTACTACAGCTCCGTGGTGGACAGCCACATGCACCTTCAAGAGCGCCATCCACCCAGCATCCTGCAGAACGGGGG
CCCCATGTTTCGCTTCCGCGCGTGGAGGAGGATCACAGCAACACCGAGCTGGGCATCGTGGAGTACCAGCACGCCTT
CAAGACCCCGGATGCAGATGCCGGTGAAGAAAGAGTT

配列番号 249

AAGCTTGATATCGAATTAGGAGGAAAACTGTTTTCATACAGAAGGCGTCAATTAGGAGGAAAACTGTTTTCATACAGAA
GGCGTCAATTAGGAGGAAAACTGTTTTCATACAGAAGGCGTCAATTGGTCCCATCGAATTAGGAGGAAAACTGTTTTC
ATACAGAAGGCGTCAATTAGGAGGAAAACTGTTTTCATACAGAAGGCGTCAATTAGGAGGAAAACTGTTTTCATACAG
AAGGCGTCAATTGGTCCCGGACATTTTGACACCCCATATAATTTTCCAGAATTAACAGTATAAATTGCATCTCTT
GTTCAAGAGTTCCCTATCACTCTCTTTAATCACTACTCAAGTAACCTCAACTCCTGAAGCTTAAGTATGAGCGGAC
CGACGCGTACGCGGCGCTCGAGATGGAGAGCGACGAGAGCGGCTGCCCGCCATGGAGATCGAGTGCCGCTACACCG
GCACCTGAAACGGCGTGGAGTTCGAGCTGGTGGGCGGCGGAGAGGGCACCCCCGAGCAGGGCCGCGATGACCAACAAGA
TGAAGAGCACCAAGGCGCCCTGACCTTCAGCCCCCTACCTGCTGAGCCACGTGATGGGCTACGGCTTCTACCACTTCG
GCACCTACCCAGCGGCTACGAGAACCCTTCTGACGCCATCAACAACGGCGGCTACACCAACACCCGCATCGAGA
AGTACGAGGACGGCGGCGTGTGACGTGAGCTTCAGCTACCGCTACGAGGCCGCGCGCGTGTGCGGCGACTTCAAGG
TGATGGGACACCGCTTCCCCGAGGACAGCGTGTCTTACCGACAAGATCATCCGCAGCAACGCCACCGTGGAGCACC
TGCACCCCATGGGCGATAACGATCTGGATGGCAGCTTCACCCGCACCTTCAGCCTGCGCGACGGCGGCTACTACAGCT
CCGTGGTGGACAGCCACATGCACCTTCAAGAGCGCCATCCACCCAGCATCCTGCAGAACGGGGGCCCCATGTTTCGCT
TCCGCGCGTGGAGGAGGATCACAGCAACACCGAGCTGGGCATCGTGGAGTACCAGCACGCCTTCAAGACCCCGGATG
CAGATGCCGGTGAAGAAAGAGTT

配列番号 250

ATGCCACCTCCTCGCTCCTCTTCTCTCTCTCTCTCACCCCATGGAAGTCAGGCCCGAGGAACCTCTAGTGGTG
AAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGG
TCTCGGGAGTCCCGCTTAAACCTTCTTAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACATGAGGCCCTG
GCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAG
AAGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGGAAATGTTTCGGACCTAGGT
GGCCTGGGCTGTGGCTGAAGAACAGGTCTCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCCTTCCGGGAAGCTCATGAGCCCCAAGCTG
TATGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCGGAGGACAGCCTGAACAG
AGCCTCAGCCAGGACCTACCATGGCCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGTACCCCTGACTCTGTGTCC
AGGGGGCCCCCTCTCCTGGAGCCATGTGCACCCCAAGGGGCTAAGTCAATGCTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCGC
CCGGCCAGAGATATGTGGGTAAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCCGGGCCACAGCTCAAGACGCTGGAAAGTATTAT
TGTCACCGTGGCAACCTGACCATGTCTTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGTACTATGGCACTGGCTGCTGAGG
ACTGGTGGCTGGAAGGGAGGAGGTGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGTGGGTCTCAG
GTGCAGCTGCAGGAGTCCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCAGTGTCTCTGGTGGC
TCCGTACGAGTGGTGATTACTACTGGACCTGGATCCGGCAGTCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGACACATC

10

20

30

40

50

【化 3 8】

TATTACAGTGGGAACACCAATTATAACCCCTCCCTCAAGAGTCGACTCACCATATCAATTGACACGTCCAAGACTCAG
TTCTCCCTGGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCATTTATTACTGTGTGCGAGATCGAGTGACTGGTGCT
TTTGATATCTGGGGCCAAGGACAATGGTCACCGTCTCTTACGCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCG
CCCTGTCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCTGAACCGGTGACG
GTGTGCTGGAACCTAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCTGTCTTACAGTCTCTAGGACTCTACTCC
CTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGC
AATACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGCTGAGTGCCACCGTGCCAGCACACCTGTGGCAGGA
CCGTCACTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACAGTGCCTGGTG
GTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCATAATGCCAAGACA
AAGCCACGGGAGGAGCAGTTCCAAAGCACGTTCCGTGTGGTCAGCGTCTTACCCTCGTGCACAGGACTGGCTGAAC
GGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAACAAAGGCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAGGG
CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGAGCTGACCTGC
CTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC
ACGCCCTCCATGCTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG
GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCCTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCG
GGT

10

配列番号 251

ATGCCACCTCCTCGCTCCTCTTCTTCTCTCTTCTTCAACCCCATGGAAGTCAGGCCCCGAGGAACCTCTAGTGGTG
AAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGG
TCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCCTTCTTAAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACATGAGGCCCTG
GCCATCTGGCTTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAG
AAGGCTTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGGAATGTTTCGGACCTAGGT
GGCCTGGGCTGTGGCTGAAGAACAGGTCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCCTCCGGGAAGCTCATGAGCCCCAAGCTG
TATGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCTCCGTGTCTCCACCGAGGGACAGCCTGAACAG
AGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACCCCTGACTCTGTGTCC
AGGGGGCCCCCTCTCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGGCTAAGTCATTGCTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCGC
CCGGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCCGGGCCACAGCTCAAGACGCTGGAAAGTATTAT
TGTCACCGTGGCAACCTGACCATGTCTTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGTACTATGGCACTGGCTGCTGAGG
ACTGGTGGCTGGAAGGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTCAG
GTTCACTGGTGGCTGCTGGTCTGAGGTGAAGAAGCCTGGTGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTAC
ACATTCACTGACTACTACATGCACTGGGTGCGTCAGGCCCTGGTCAAGGTCTTGAGTGGATGGGTGCTGTTAATCCT
AACCAGGAGGGTACTACCTACAACAGAAATTCGAGGGCCGTGTACCATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCC
TACATGGAGCTCGGTAGCCTGCGTCTGACGACACGGCCGTGATTACTGTGCGCGTGCGAACTGGCTTGACTACTGG
GGCCAGGGCACCCGCTACCGTCTCCTCCGCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCGCTAGCGCCCTGCTCCAGG
AGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTTGAAC
TCAGGCGCCCTGACCAGCGGGCTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG
GTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACTTACAGTGAACGTAGATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTG
GACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCCACCTGCCCAGCACCTGAGGCCGCCGGGGGACCATCAGTC
TTCCTGTTCCTCCCAAAACCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGACGTG
AGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGCGG
GAGGAGCAGTTCAACAGCAGCTACCGTGTGGTCAAGCTCTCACCCTGCTGCACAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAG
TACAAGTGCAAGGTCTCAACAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA
GAGCCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCAGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAA
GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAAAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACACCGCTCC
GTGCTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTC
TTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCCTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTG

20

30

配列番号 252

ATGCCACCTCCTCGCTCCTCTTCTTCTCTCTTCTTCAACCCCATGGAAGTCAGGCCCCGAGGAACCTCTAGTGGTG
AAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGG
TCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCCTTCTTAAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACATGAGGCCCTG
GCCATCTGGCTTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAG
AAGGCTTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGGAATGTTTCGGACCTAGGT
GGCCTGGGCTGTGGCTGAAGAACAGGTCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCCTCCGGGAAGCTCATGAGCCCCAAGCTG
TATGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCGAGGGACAGCCTGAACAG
AGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACCCCTGACTCTGTGTCC
AGGGGGCCCCCTCTCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGGCTAAGTCATTGCTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCGC
CCGGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCCGGGCCACAGCTCAAGACGCTGGAAAGTATTAT
TGTCACCGTGGCAACCTGACCATGTCTTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGTACTATGGCACTGGCTGCTGAGG
ACTGGTGGCTGGAAGGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTCAG
GTGCACTGGTGCAGAGCGCGCCGAGGACAAGAAGCCCGGAGAGCGTGAAGATCAGCTGCAAGGCCAGCGGCTAC
ACCTTCAACCAACTACGGCATGAATGGGTGAGGCAGGCCCGCCGAGGCTGAAGTGGATGGGTGATCAACACC
TACACCGCGAGAGCACCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGGTTGCGCTTCAAGCCTGGACACACAGCGCCAGCACCGCC

40

50

【化 3 9】

TACCTGCAGCTGAGCAGCCTTAGGGGCGAGGACACCGCCGTGTACTTCTGCGCCAGGTTGCGCATCAAGGGCGACTAC
TGGGGCCAGGGGACACACCTGTAGCCTGAGCAGCGCCAGCACCGGCGGGCGGGCGAGCGGGCGGCGGCGAGCGCGGGC
GGCGGCGACGGCGGGCGGGCGGCAGCATCTGTGATGACCCAGGACCCCTTGAGCTGAGGTTGAGCCCGCGGAGCCG
GCCAGCATCAGCTGCAGGAGCACCAAGAGCCTGCTGCACAGCGACGGCATCACCTACCTGTACTGGTACCTGCAGAAG
CCCGGCCAGAGCCCCAGCTGCTGTATCTACCAGCTGAGCAACCTGGCCAGCGCGCTGCCCGCAGAGGTTTCAGACGACGC
GGCAGCGGCACCGACTTCACTTGAAGATCAGCAGGTTGGAGGCGAGGACGAGGGCACTTACTATCGCGCCGCAAGC
CTGGAGATCCCCAGGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAGAGGACCATCATCACCATCACCAT

配列番号 253

ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTCTTCTTCTCCTCCTCTTCCCTCACCCCATGGAAGTCAGGCCCGAGGAACCTCTAGTGGTG
AAGTGGGAAGAGGGAGATAACCGCTGTGCTGCAGCTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGG
TCTCGGAGGATCCCCGCTTAAACCTCTTTAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACATGAGGCCCTGT
GCCATCTGGCTTTTTCATCTTCAACGCTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAG
AAGGCCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGCTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGAATGTTTTCGGACCAAGGT
GGCTCTGGGCTGTGGCTCTGAAGAACAAGGTCTCTCAGAGGGCCCCAGCCTCCCTTCCGGGAAGCTCATGAGCCCCAAGCT
TATGTGTGGGCCAAAGACCGCCTAGATCTGGGAGGAGAGCAGCTCCGTGTCTCCCAACGAGGACAGCCTGAACAG
AGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACCCCCTGACTCTGTGTCC
AGGGGCCCTCTCTCTGGACCCATGTGACCCCCAAGGGGCTTAAGTCATTGTGAGCCTTAGAGCTGAAGACGATCGC
CCGGCCACAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTGTTGCCCGGGCCACAGCTCAAGACGCTGGAAGATTAT
TGTCACTGTGGCACTGACCATGTGATTCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGTACTATGGCACTGGAGTCTGTGAGG
ACTGGTGGCTGGAAGGGAGAGGTGGGTCTGGAGGTTGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTCAG
GTTCACTGGTGGCTGTGGTCTGGAGGATGTGAAGCCTGATGCCTCAGTGAAGCTCTCTGTCAAGGCTTCTGGTTAC
ACATTCAGTACTACTACATGCACTGGGTGCGTCAGGCCCTGGTCAAGGCTTGTAGTGGATGGGTCTGGTAACTCT
AACCGGAGGGGTACTACCTACAACAGAAATTCGAGGGCCGTGTCAACATGACCACAGACATCCACGAGCACAGC
TACATGCAGCTGAGTAGCCTGCGTGGTGAAGACACGCCGTGTATTACTGTGCGCGTGCGAACCTGGCTTGACTACTGG
GGCCAGGGCACCACCGTCAACCTCTCTCCGCTCCACCGGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGT
GGGTCTGGTGGAGGTGGGTCTGACATCCAGATGACCACTCTCATCTCCTCTGGAGGCATCTGTAGGAGACAGAGTC
ACCATCACTTGCAGTGTGAGCTCAAGTGTATCCTCCATTTACTTGCAGTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAAGCCCT
AAGCTCTGATCTATAGACATCAAACTTGCTTCTGGAGTCCAGATAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT
TCTACTCTACCATCAGCAGCTCTGCAAGCCAGAGTAGGGCACTTACTACTCTCAAGTCTACAGTGGTTACCCGCTC
ACGTTTCGGCGGAGGACCAAGCTGGAGATCAAACGAACCTCATCATCACCATCACCAT

10

20

配列番号 254

ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCTCCTCCTTTCCTCACCCCATGGAAGTCAGGCCCGAGGAACCTCTAGTGETG
AAGGTGGAGAGAGGGAGATAACGCTGTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGCGGCCCACTCAGCAGCTGACCTGG
TCTCGGGAGATCCCCGCTTAAACCCCTTTAAACCTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACATGAGGCCCTG
GCCATCTGGCTTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGTCTTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAG
AAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGAGCTGTTCCGGTGAATGTTTCGGACCTAGGT
GGCTGTGGCTGTGGCTCGAAGAACAGGCTCTCAGAGGGCCCCAGCTCCGCTTCCGGGAAGCTCATGAGCCCTCAAGCTG
TATGTGTGGGGCAAGAAGCCGCTGAGATCTGGGAGGAGAGAGCCCTCGCTTCTCCCAAGGAGGACAGCCTGAACAG
AGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACCCCCTGACTCTGTGTCC
AGGGGGCCCCCTCTCTGGAACCAATGTGCACCCAAAGGGGCCATAAGTCATTGCTGAGCCTTAGAGCTGAAGGACGATCGC
CCGGCCAGAGATATGTGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTCGCCCGGCCACAGCTCAAGACGCTGGAAGATTATT
TGTCAACCTGGCAACTCTGACCTGTCTATTCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGTACTATGGCACTGGCTGCTGAGG
ACTGGTGGCTGGAAGGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTCAG
GTGCAGCTTCAGGAGAGCGGCCGCCCGCGCAGCTGAAGCCAGCGAGACCTGAGCCTGACTCTGACCTGACCTGACCGTGAAGCGCGCG
AGCGTGAGACGCGCGACTACTACTGACACTGGATCAGGCAGAGCCCCGGCAAGGCCCTGGATGGATCGGCGCACATC
TACTACAGCGGCAACCAACTACAACCCAGCCTGAAGAGCAGGCTGACCATCAGCATCGACACCAAGCAAGACCAC
TTCAGCCTCAGCTGAGCAGCGTGACCGGGCAGGACACGCCCATCTACTACTGCTGAGGGACAGGGTGACCGCGGCC
TTCGACATCTGGGGCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAGCGCCAGCCGCGCGCGGCGAGCGCGCGCGCGCGCG
ATCGCGCGCGCGCGCAGCGCGCGCGCGCGCAGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGAGGCCAGCGTG
GGCGACAGGGTGACCATCACCTGCCAGGCCAGCCAGGACATCAGCAACTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCCGC
AAGAGCCCCAAGCTGCTGATCTACAGCGCCAGCAACTGGAGACCGCGCTGCCGACAGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGC
GGCACCGACTTCACTCTCAACATCAGCAGCCCTGAGGCCAGGACGAGGGCACCCTACTTCTCGCAGCACTTCGACCAC
CTGCCCCCTGGCCTTCGGCGGGCGCACCAAGCTGGAGATCAAGAGAGCCATCATCACCATCACCAT

30

配列番号 255

ATGCCACCTCCTCGCCTCCCTCTTCTTCTCCTCTTCTCCTACCCCCATGGAAGTCAGGCCCGGAGGAACCTCTAGTGGTG
AAGGTGGAGAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGG
TCTCGGGAGTCCCCGTTTAAACCTGTTCTTAAACTCAGCTGGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACATGAGGCCCTGG
GCCATCTGGCTTTTTCATCTTCAACGTCCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAG
AAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGCTCAATGTGGAGGGCAGCCGGGAGCTGTTCCGGTGGAAATGTTTTCGGAACCTAGGT
GGCCTGGGCTGTGGCTGAAGAACAAGGTCCTCAGAGGGCCCCAGGCTCCCTTCCGGGAAGCTCATGAGCCCCAAGCTG
TATGTGTGGGCCAAAGACCGCCTGAGATCTGGGGAGGAGAGCCTCCGTGTCTCCCACCGAGGACAGCCTGAACCA

40

【化 4 0】

AGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACCCCCCTGACTCTGTGTCC
AGGGGGCCCCCTCTCTGGACCCATGTGCACCCCCAAGGGGCTAAAGTCATTGCTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCGC
CCGGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCGGGCCACAGCTCAAGACGCTGGAAAGTATTAT
TGTACCGTGGCAACCTGACCATGTCTTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGTACTATGGCACTGGCTGTGAGG
ACTGGTGGCTGGAAGGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGTGGAGGTGGGTCTGAG
GTGCAGCTGGTGGAGTCTGGTGGTGGTCTGTTCAACCTGGTGGTCTCTTCGTCTTTCTGTGCTGCTTCTGGTTTT
AATATTAAAGATACTTATATTCAATTGGGTTCGTCAAGCTCCTGGTAAAGGTCTTGAATGGGTGCTCGTATTATCTCT
ACTAATGGTTATACTCGTTATGCTGATTCTGTTAAAGGTCTGTTTTACTATTCTGCTGATACTTCTAAAAATACTGCT
TATCTTCAAATGAACTCTCTTCGTGCTGAAGATACTGCTGTTTATTATGTTCTCGTTGGGGTGGTGAATGGTTTTAT
GCTATGGATTATTGGGGTCAAGGTACTCTTGTCAACCTCTCTCAGCTAGCACCGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGA
GGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCTCTCTCTGCTTCTGTTGGTGTATCGTGT
ACTATTACTTGTCTGCTTCTCAAGATGTTAATACTGCTGTGCTTGGTATCAACAAAAACCTGGTAAAGCTCTTAAA
CTTCTTATTTATCTGCTTCTTTCTTATTCTGGTGTTCCTTCTCGTTTTCTGGTCTCGTCTGGTACTGATTTTT
ACTCTTACTATTTCTTCTCTTCAACCTGAAGATTGTGCTACTTATTATGTTCAACAACATTATACTACTCTCTCTACT
TTTGGTCAAGGTACCAAGGTGGAGATCAACGTACGCATCATCACCATCACCAT

10

配列番号 256

ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTCTCTCTCTCTCCTCACCCCCATGGAAGTCAGGCCCCGAGGAACCTCTAGTGGTG
AAGGTGGAAGAGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGG
TCTCGGAGTCCCCGCTTAAACCTTCTTAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACATGAGGCCCTCG
GCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAG
AAGGCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGAGCTGTTCCGGTGGAAATGTTTCGGACCTAGGT
GGCTCTGGCTGTGGCCTGAAGAACAGGTCTCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCCTCCGGGAAGCTCATGAGCCCCAAGCTG
TATGTGTGGGCCAAAGACCCGCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCTCCGTGTCTCCACCCGAGGGACAGCTGAACAG
AGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACCCCCCTGACTCTGTGTCC
AGGGGGCCCCCTCTCTGGACCCATGTGCACCCCCAAGGGGCTAAAGTCATTGCTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCGC
CCGGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCGGGCCACAGCTCAAGACGCTGGAAAGTATTAT
TGTACCGTGGCAACCTGACCATGTCTTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGTACTATGGCACTGGCTGTGAGG
ACTGGTGGCTGGAAGGACAAACTCACACATGCCACCGTCCCGAGCAGCTGAATCCTGGGGGACCGTCACTCTTC
CTCTTCCCCCAAACCCAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAATGCGTGGTGGTGGACGTGAGC
CACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCGCGGAG
GAGCAGTACAACAGCAGTACCGTGTGGTCAACCTGCTCCTCAGCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC
AAGTCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAA
CCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGGCTGGTCAAAGGC
TTCTATCCAGCGACATCGCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAGAACAACTACAAGACCAGCCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC
TCATGCTCCGTGATGCACGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTGGAGGAGGT
GGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGTGGT
GGTCTTGTCAACCTGGTGGTCTCTTCTGCTTTCTTGTGCTGCTTCTGGTTTTAATATTAAAGATACTTATATTAT
TGGGTTCTGTCAGCTCCTGGTAAAGGTCTTGAATGGGTGCTCGTATTATCTACTAATGGTTATACTCGTTATGCT
GATTCTGTTAAAGGTCTCTTCTTACTATTCTGCTGATACTTCTAAAAATACTGCTTATCTTCAAATGAACCTCTCTCGT
GCTGAAGATACTGCTGTTTATTATTGTTCTCGTTGGGGTGGTGAATGGTTTTATGCTATGGATTATTGGGGTCAAGGT
ACTCTTGTCAACCTCTCTCAGCTAGCACCGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGAC
ATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCTTCTCTTCTGCTTCTGTTGGTGAATCGTGTACTATTACTTGTCTGCTTCTCAA
GATGTTAATACTGCTGTTGCTTGGTATCAACAAAAACCTGGTAAAGTCTTAACTTCTTATTTATTTCTGCTTCTTT
CTTTATTTCTGGTGTCTCTCTGTTTTCTGTTCTCGTTCTGGTACTGATTTTACTCTTACTATTTCTTCTCTCAA
CCTGAAGATTTTGTACTTATTATTGTCAACAACATTATACTACTCTCTCTACTTTTGGTCAAGGTACCAAGGTGGAG
ATCAAAAGTACG

20

30

配列番号 257

ATGGAGCTGGCGGCTTGTGCGCTGGGGCTCTCTCTCGCCCTCTTGCCCCCGGAGCCGCGAGCACCCAAGTGTGC
ACCGGCACAGACATGAAGCTGCGGCTCCCTGCCAGTCCCGAGACCCACCTGGACATGCTCCGCCACCTCTACCAGGGC
TGCCAGGTGGTGCAGGGAAACCTGGAACCTCACCTACCTGCCACCAATGCCAGCCTGTCTTCTCTGAGGATATCCAG
GAGGTGCAGGGCTACGTGCTCATCGCTCAACCAAGTGAGGCAGGTCCCACTGCAGAGGCTGCGGATTGTGCGAGGC
ACCCAGCTCTTTGAGGACAACTATGCCCTGGCCGTGCTAGACAATGGAGACCCGCTGAACAATAACACCCCTGTCA
GGGGCTCTCCCGAGGAGCTGCGGGAGCTGCAGCTTCAAGCCTCACAGAGATCTTGAAGGAGGGGTCTTGATCCAG
CGGAACCCCCAGCTCTGCTACCAGGACAGGATTTGTGGAAGGACATCTTCCACAAGAACAACAGCTGGCTCTCACA
CTGATAGACACCAACCGCTCTCGGGCTGCCACCCCTGTTCTCCGATGTGTAAGGGCTCCCGCTGCTGGGGAGAGAGT
TCTGAGGATTGTGAGGCTGACGCGCACTGTCTGTGCCGTGGTGTGCCCCGCTGCAAGGGGCCACTGCCCACTGAC
TGCTGCCATGAGCAGTGTGTGCCGGCTGCACGGGCCCAAGCACTGACTGCTGGCCTGCCTCCACTTCAACCAC
AGTGGCATCTGTGAGCTGCACTGCCAGCCCTGGTCACTACAACACAGACACGTTTGTGTCATGCCCAATCCCGAG
GGCCGGTATACATTGCGCGCAGCTGTGTGACTGCTTCTTCAACTACCTTTCTACGGAGCTGGGATCCTGCAAC
CTCGTCTGCCCTGTCACAACCAAGAGGTGACAGCAGAGGATGGAACACAGCGGTGTGAGAGTGCAGCAAGCCCTGT
GCCCCAGTGTGCTATGGTCTGGGCATGGAGCACTTGCAGAGAGGTGAGGGCAGTTACCAGTGCCAATATCCAGGAGTTT

40

50

【化 4 1】

GCTGGCTGCAAGAAGATCTTTGGGAGCCTGGCATTCTGCGGAGAGCTTTGATGGGGACCCAGCCTCCAACACTGCC
CCGCTCCAGCCAGAGCAGCTCCAAGTGTGAGACTCTGGAAGAGATCACAGGTTACCTATACATCTCAGCATGGCCG
GACAGCTGCCTGACCTCAGCGTCTTCCAGAACCCTGCAAGTAATCCGGGGACGAATTCTGCACAAATGGCGCCTACTCG
CTGACCTGCAAGGGCTGGGCATCAGCTGGCTGGGGCTGCGCTCACTGAGGGAACCTGGGCAGTGGACTGGCCCTCATC
CACCATAACACCCACCTCTGCTTCGTGCACACGGTGCCCTGGGACCAGCTCTTTCGGAACCCGACCAAGCTCTGCTC
CACACTGCCAACCGGCCAGAGGACGAGTGTGTGGGCGAGGGCCTGGCCTGCCACCAGCTGTGCGCCGAGGGCACTGC
TGGGGTCCAGGGCCACCCAGTGTGTCAACTGCAGCCAGTTCTTTCGGGGCCAGGAGTGCGTGGAGGAATGCCGAGTA
CTGCAGGGGCTCCCCAGGGAGTATGTGAATGCCAGGCACTGTTTCCGTGCCACCCTGAGTGTGAGCCCCAGAATGGC
TCAGTGACCTGTTTTGGACCGAGGCTGACAGTGTGTGGCCTGTGCCCACTATAAGGACCCTCCCTTCTGCGTGGCC
CGCTGCCCCAGCGGTGTGAAACCTGACCTCTCCTACATGCCCATCTGGAAGTTTCCAGATGAGGAGGGCGCATGCCAG
CCTTGCCCCATCAACTGCACCCACTCCTGTGTGGACCTGGATGACAAGGGCTGCCCGCCGAGCAGAGAGCCAGCCCT
CTGACGGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTCAGGTGCAGCTG
CAGGAGAGCGGCCCCGGCGACGTGAAGCCAGCGAGACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTGAGCGGCGGCAGCGTGAGC
AGCGGCGACTACTACTGGACCTGGATCAGGCAGAGCCCCGGCCAGGGCCTGGAGTGGATCGGCCACATCTACTACAGC
GGCAACACCAACTACAACCCAGCCTGAAGAGCAGGCTGACCATCAGCATCGACACCAGCAAGACCACCTTACGCCTG
CAGCTGAGCAGCGTGACCGGCGAGGACACCGCCATCTACTACTGCGTGAGGGACAGGGTGACCGGCGCCTTCGACATC
TGGGGCCAGGGCACCCAGCCTGACCGTGAGCAGCGCCAGCACCGGCGGCGGCGGCGAGCGGCGGCGGCGGCGGCGG
GGCGGCGAGCGG
GTGACCATCAGCTGCCAGGCGAGCCAGGACATCAGCAACTACCTGAAGTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGAGCCCC
AAGCTGCTGATCTACGACGCGCAGCAACCTGGAGACCGCGTGCCCGACAGGTTACGCGGCGAGCGGCGGCGGCGGCGG
TTACACCTTACCATCAGCAGCGCTGACGGCGAGGACGAGGGCACCTACTTCTGCCAGCACTTCGACCACCTGCCCCCTG
GCCTTCGGCGGCGGCGGCAACAGCTGGAGATCAAGAGGACCCATCATCACCATCACCAT

配列番号 258

ATGGAGCTGGCGGCCTTGTGCGCTGGGGGCTCCTCCTCGCCCTCTTGCCCCCGGAGCCGCGAGCAACCGGCCAGAG
GACGAGTGTGTGGGCGAGGGGCTGGCCTGCCACCAGCTGTGCGCCCGAGGGCACTGTGGGGTCCAGGGGCCACCCAG
TGTGTCAACTGCAGCCAGTCTCTTTCGGGGCCAGGAGTGCCTGGAGGAATGCCAGTACTGCAGGGGCTCCCCAGGGAG
TATGTGAATGCCAGGCACTGTTTGGCGTGCACCCCTGAGTGTGAGCCCCAGAATGGCTCAGTGACCTGTTTTGGACCG
GAGGCTGACAGTGTGTGGCCTGTGCCCACTATAAGGACCCTCCCTTCTGCGTGCGCCGCTGCCCCAGCGGTGTGAAA
CCTGACCTCTCCTACATGCCCATCTGGAAGTTTCCAGATGAGGAGGGCGCATGCCAGCCTTGCCCCATCAACTGCACC
CACTCCTGTGTGGACCTGGATGACAAGGGCTGCCCGCCGAGCAGAGAGCCAGCCCTCTGACGGGAGGAGGTGGGTCT
GGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTCAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCCGGCGAC
GTGAAGCCAGCGAGACCCCTGAGCCTGACCTGCACCGTGAGCGGCGGCGAGCGTGAGCAGCGGCGGCGGCGGCGG
TGGATCAGGCGAGGCCCCAGGGCCTGGAGTGGATCGGCGACATCTACTACAGCGGCAACCAACTACAACCC
AGCCTGAAGAGCAGGCTGACCATCAGCATCGACACCAGCAAGACCACCTTACGCCTGCAGCTGAGCAGCGTGACCGGC
GAGGACACCGCCATCTACTACTGCGTGAGGGACAGGGTGACCGGCGCCTTCGACATCTGGGGCCAGGGCACACCGTG
ACCGTGAGCAGCGCCAGCACCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGG
AGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGGAGGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCAGCTGCCAGGCC
AGCCAGGACATCAGCAACTACCTGAAGTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGAGCCCCAAGCTGCTGATCTACGACGCC
AGCAACCTGGAGACCGGCGTGCCCGACAGGTTACGCGGCGAGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGG
CTGAGGCGGAGGAGGAGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGG
CTGGAGATCAAGAGGACCCATCATCACCATCACCAT

配列番号 263

ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTCCTCCTCCTCCTCACCCTCATGGAAGTCAGGCCCCAGGAACCTCTAGTGGTG
AAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGG
TCTCGGGAGTCCCGCTTAAACCCCTCTTAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACATGAGGCCCTG
GCCATCTGGCTTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAG
AAGGCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGGAATGTTTCGGACCTAGGT
GGCCTGGGCTGTGGCTGAAGAACAGGTCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCCTCCGGGAAGCTCATGAGCCCCAAGCTG
TATGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCGAGGGACAGCCTGAACAG
AGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACCCCTGACTCTGTGTCC
AGGGGCCCTCTCCTGGACCATGTGCACCCCAAGGGGCTAAGTCATTGCTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCGC
CCGGCCAGAGATATGTGGGTAAAGGAGCGGGTCTGTTGTTGCCCCGGGCCACAGCTCAAGACGCTGGAAAGTATTAT
TGTACCGTGGCAACCTGACCATGTCTTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGTACTATGGCACTGGCTGCTGAGG
ACTGGTGGCTGGAAGGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTGAG
GTGCAGCTGCAGCAGTCTGGGCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTCAGTGAAGATGCTCTGCAAGGCTTCTGGCTAC
ACATTTACAGTTACAATATGCACTGGGTAAAGCAGACACCTGGACAGGGCCTGGAATGGATTGGAGCTATTTATCCA
GGAAATGGTGATACTTCTTACAATCAGAAGTTCAAGGCCAAGGCCACATTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCC
TACATGCACTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGACTATTACTGTGCAAGATCTAATTATTACGGTAGTAGC
TACTGGTTCTTCGATGTCTGGGGCGCAGGGACACGGTCAACCTCTCCTCAGGCAGTACTAGCGGTGGTGGCTCCGGG
GGCGGTTCCGGTGGGGCGGCGAGCAGCGACATTGTGCTGACCAATCTCCAGCTATCCTGTCTGCATCTCCAGGGGAG
AAGGTCACAATGACTTGACGGGCCAGCTCAAGTGTAAATTACATGGACTGGTACCAGAAGAAGCCAGGATCCTCCCC
AAACCTGGATTTATGCCACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCTGCTCGCTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACCTCT

10

20

30

40

50

【化 4 2】

TACTCTCTCACAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAAGATGCTGCCACTTATTACTGCCAGCAGTGGAGTTTTAATCCACCC
ACGTTCCGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAACATCATCACCATCACCAT

配列番号 264

ATGCATCTCCTCGGCCCCCTGGCTCCTGCTCCTGGTTCTAGAATACTTGGCTTTCTCTGACTCAAGTAAATGGGTTTTT
GAGCACCTTGAAACCTCTACGCCTGGGAGGGGGCTGCGTCTGGATCCCTGCACCTACAGAGCCCTAGATGGTGAC
CTGGAAAGCTTCATCCTGTTCCACAATCCTGAGTATAACAAGAACACCTCGAAGTTTGATGGGACAAGACTCTATGAA
AGCACAAAGGATGGGAAGGTTCTTCTGAGCAGAAAAGGGTGCAATTCTGGGAGACAAGAATAAGGCCTGCACACTG
AGTATCCACCCGGTGACCTCAATGACAGTGGTCAGCTGGGGCTGAGGATGGAGTCCAAGACTGAGAAATGGATGGAA
CGAATACACCTCAATGTCTCTGAAAGGCCTTTTCCACCTCATATCCAGCTCCCTCCAGAAATTCAAGAGTCCCAGGAA
GTCACTCTGACCTGCTTGCTGAATTTCTCCTGCTATGGGTATCCGATCCAATTGCAGTGGCTCCTAGAGGGGTTCCA
ATGAGGCAGGCTGCTGTACCTCGACCTCCTTGACCATCAAGTCTGTCTTCAACCCGAGCGAGCTCAAGTTCTCCCCA
CAGTGGAGTCAACATGGGAAGATTGTGACCTGCCAGCTTCAGGATGCAGATGGGAAGTTCTCTCCAATGACACGGTG
CAGCTGAACGTGAAGCACACCCCGAAGTTGGAGATCAAGGTCACTCCAGTGATGCCATAGTGAGGGAGGGGACTCT
GTGACCATGACCTGCGAGGTGAGCAGCAGCAACCCGGAGTACACGACGGTATCCTGGCTCAAGGATGGGACCTCGCTG
AAGAAGCAGAATACATTACGCTAAACCTGCGCGAAGTGACCAAGGACCAGAGTGGGAAGTACTGCTGTCAAGTCTCC
AATGACGTGGGCCCCGGAAGGTGCGAAGAAGTGTTCTGCAAGTGAGTATGCCCCGGAAGGAGGAGGTGGGTCTGGA
GGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTGACATCCAGATGACACAGACTACATCCTCGCTGTCT
GCCTCTCTGGGAGACAGAGTCAACATCAGTTGACAGGCAAGTCAAGGACATTAGTAAATATTTAATTGGTATCAGCAG
AAACCAAGATGGAAGTGTAACTCCTGATCTACCATACATCAAGATTACACTCAGGAGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGC
AGTGGGTCTGGAACAGATTATCTCTCACCATTAGCAACCTGGAGCAAGAAGATATTGCCACTTACTTTTGGCCAACAG
GGTAATACGCTTCCGTACACGTTCCGAGGGGGGACTAAGTTGGAAATAACAGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGA
TCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTGAGGTGAACTGCAGGAGTCAAGGACCTGGCTGGTGGCGCCCTCA
CAGAGCCTGTCCGTACATGCACTGTCTCAGGGTCTCATTACCCGACTATGGTGTAAGCTGGATTCCGCCAGCTCCA
CGAAAGGCTCTGGAGTGGCTGGGAGTAAATATGGGGTAGTGAAACCCACATACTATAATTCAAGTCTCAAATCCAGACTG
ACCATCATCAAGGACAACCTCAAGAGCCAAGTTTTCTTAAAAATGAACAGTCTGCAACTGATGACACAGCCATTTAC
TACTGTGCCAAACATTATTACTACGGTGGTAGCTATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCC
TCACATCATCACCATCACCAT

10

配列番号 265

ATGCATCTCCTCGGCCCCCTGGCTCCTGCTCCTGGTTCTAGAATACTTGGCTTTCTCTGACTCAAGTAAATGGGTTTTT
GAGCACCTTGAAACCTCTACGCCTGGGAGGGGGCTGCGTCTGGATCCCTGCACCTACAGAGCCCTAGATGGTGAC
CTGGAAAGCTTCATCCTGTTCCACAATCCTGAGTATAACAAGAACACCTCGAAGTTTGATGGGACAAGACTCTATGAA
AGCACAAAGGATGGGAAGGTTCTTCTGAGCAGAAAAGGGTGCAATTCTGGGAGACAAGAATAAGGCCTGCACACTG
AGTATCCACCCGGTGACCTCAATGACAGTGGTCAGCTGGGGCTGAGGATGGAGTCCAAGACTGAGAAATGGATGGAA
CGAATACACCTCAATGTCTCTGAAAGGCCTTTTCCACCTCATATCCAGCTCCCTCCAGAAATTCAAGAGTCCCAGGAA
GTCACTCTGACCTGCTTGCTGAATTTCTCCTGCTATGGGTATCCGATCCAATTGCAGTGGCTCCTAGAGGGGTTCCA
ATGAGCAGGTCTGTGTGTCACCTCGACCTCCTTGACCATCAAGTCTGTCTTCAACCCGAGCGAGCTCAAGTTCTCCCCA
CAGTGGAGTCAACATGGGAAGATTGTGACCTGCCAGCTTCAGGATGCAGATGGGAAGTTCTCTCCAATGACACGGTG
CAGCTGAACGTGAAGCACACCCCGAAGTTGGAGATCAAGGTCACTCCAGTGATGCCATAGTGAGGGAGGGGACTCT
GTGACCATGACCTGCGAGGTGAGCAGCAGCAACCCGGAGTACACGACGGTATCCTGGCTCAAGGATGGGACCTCGCTG
AAGAAGCAGAATACATTACGCTAAACCTGCGCGAAGTGACCAAGGACCAGAGTGGGAAGTACTGCTGTCAAGTCTCC
AATGACGTGGGCCCCGGAAGGTGCGAAGAAGTGTTCTGCAAGTGAGTATGCCCCGGAAGGAGGAGGTGGGTCTGGA
GGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTGAGGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTGGTG
AAGCCTGGGGCTCAGTGAAGATGTCTGCAAGGCTTCTGGCTACACATTACAGTTACAATATGCACTGGGTAAAG
CAGACACCTGGACAGGGCCTGGAATGGATTGGAGCTATTTATCCAGGAATGGTGATACTTCTTACAATCAGAAGTTC
AAAGGCCAAGGCCACATTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCTGACATCTGAGGAC
TCTGCGGACTATTACTGTGCAAGATCTAATTATTACGGTAGTAGCTACTGGTTCTTCGATGTCTGGGGCGCAGGGACC
ACGGTCACCGTCTCCTCAGGCAGTACTAGCGGTGGTGGCTCCGGGGGCGGTTCCGGTGGGGGCGGCAGCAGCGACATT
GTGCTGACCCAATCTCCAGCTATCCTGTCTGCATCTCCAGGGGAGAAGGTCACAATGACTTGCAGGGCCAGCTCAAGT
GTAAATTACATGGACTGGTACCAGAAGAAGCCAGGATCCTCCCCAAACCTGGATTATGCCACATCCAACCTGGCT
TCTGGAGTCCCTGCTCGCTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACCTCTTACTCTCTCACAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAA
GATGCTGCCACTTATTACTGCCAGCAGTGGAGTTTTAATCCACCCACGTTCCGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA
CATCATCACCATCACCAT

20

30

配列番号 266

AAGCTTGTTGACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTTCATAGCCCATATATGG
AGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCGCCCATTGACGTCAATAA
TGACGTATGTTCCCATAGTAAACGCCAATAGGGACTTTCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCC
ACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCTGGC
ATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCTTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGG
TGATGCGGTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGAATCACGGGGATTTCAGTCTCCACCCATTG
ACGTCAATGGGAGTTTGTGTTGGCACCAAAATCAACGGGACTTTCAAAATGTCTGAACAACCTCCGCCCATTTGACGC
AAATGGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCAAGCTTAACAGTTAGCGGACCGACGCGTA

40

50

【化 4 3】

CGCGGCGCTCGAGATGGAGAGCGACGAGAGCGGCTGCCCCGCCATGGAGATCGAGTGCCGCATCACCGGCACCCCTGA
ACGGCGTGGAGTTTCGAGCTGGTGGGCGGCGGAGAGGGCACCCCGAGCAGGGCCGCATGACCAACAAGATGAAGAGCA
CCAAAGGCGCCCTGACCTTCAGCCCTACCTGCTGAGCCACGTGATGGGTACGGCTTCTACCACTTCGGGACCTACC
CCAGCGGCTACGAGAACCCTTCCTGCAAGCCATCAACAACGGCGGCTACCAACACCCGCATCGAGAAGTACGAGG
ACGGCGGCGTGTGCACGTGAGCTTCAGCTACCGCTACGAGGCGGCGCGTGTGATCGGCGACTTCAAGGTGATGGGCA
CCGGCTTCCCCGAGGACAGCGTGTATCTTCACCGACAAGATCATCCGACGCAACGCCACCGTGGAGCACCTGCACCCCA
TGGGCGATAACGATCTGGATGGCAGCTTCACCCGCACCTTCAGCCTGCGCGACGGCGGCTACTACAGCTCCGTGGTGG
ACAGCCACATGCACCTTCAAGAGCGCCATCCACCCAGCATCTTGCAGAACGGGGGGCCCATGTTCCGCTTCGCGCCG
TGGAGGAGGATCACAGCAACACCGAGCTGGGCATCGTGGAGTACCAGCACGCCTTCAAGACCCCGATGCAGATGCCG
GTGAAGAAAGAGTT

配列番号 267

ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCTCTCTCTCTCTCACCCCCATGGAAGTCAGGCCCCGAGGAACCTCTAGTGGTG
AAGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGG
TCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCCTTCTTAAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCTGGGAATCCACATGAGGCCCTG
GCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAG
AAGGCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGGAAATGTTTCGGACCTAGGT
GGCTGGCTGTGGCTGAAGAACAGGTCTCAGAGGGGCCAGCTCCCTTCCGGGAAGCTCATGAGCCCCAAGCTG
TATGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCGAGGGACAGCCTGAACCAG
AGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGTACCCCTGACTCTGTGTCTC
AGGGCCCCCTCTCTGACCCATGTGCACCCCAAGGGGCCCTAAGTCATTGCTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCGC
CCGGCCAGAGATATGTGGGTAAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCCGGGCCACAGCTCAAGACGCTGGAAAGTATTAT
TGTACCGTGGCAACCTGACCATGTCTATCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGTACTATGGCACTGGCTCTGAGG
ACTGGTGGCTGGAAGGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTGAC
ATCTGTATGACCCCAATCTCCATCCTCCATGTCTGTATCTCTGGGAGACACAGTCAGCATCACTTGCCATTCAAGTCAG
GACATTAACAGTAATATAGGGTGGTTGCAGCAGAGACCAGGGAATCATTTAAGGGCCTGATCTATCATGGAACCAAC
TTGGACAGATGAAGTTCATCAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGAGCCGATTATTTCTCTCACCATCAGCAGCTGGAA
TCTGAAGATTTTGCAGACTATTACTGTGTACAGTATGCTCAGTTTCCGTGGACGTTCCGTGGAGGCCACCAAGCTCGAA
ATCAAAAGTGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTGAGAGTG
CTGATTTCTTTGTGGCTGTTTACAGCCTTTCCTGGTGTCTGTCTGATGTGCAGCTTCAGGAGTCGGGACCTAGCCTG
GTGAAACCTTCTCAGTCTCTGTCCCTCACCTGCAGTGTCTACTGGCTACTCAATCACCAGTGATTTTGCCTGGAAGTGG
ATCCGGCAGTTTTCAGGAACAAGCTGGAGTGGATGGGCTACATAAGTTATAGTGGAACACTAGGTACAACCCATCT
CTCAAAAGTCAATCTCTATCACTCGAGACACATCCAAGAACCAATTCTTCTGCAGTTGAATTCTGTGACTATTGAG
GACACAGCCACATATTACTGTAAACGGCGGGACGCGGGTTTCTTATTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCT
GCACATCATCACCATCACCAT

配列番号 268

ATGCATCTCCTCGGCCCCCTGGCTCCTGCTCTCTGGTTCTAGAATACTTGGCTTTCTCTGACTCAAGTAAATGGGTTTTT
GAGCACCTGAAACCCCTCTACGCTGGGAGGGGGCTGCGTCTGGATCCCTGCACCTACAGAGCCCTAGATGGTGAC
CTGGAAAGCTTCATCCTGTTCCACAATCTGAGTATAACAAGAACACCTCGAAGTTTGATGGGACAAGACTCTATGAA
AGCACAAGGATGGGAAGGTTCCCTTCTGAGCAGAAAAGGGTGCAATTCTGGGAGACAAGAATAAGGCCTGCACACTG
AGTATCCACCCGGTGCACCTCAATGACAGTGGTTCAGCTGGGGCTGAGGATGGAGTCCAAGACTGAGAAATGGATGGAA
CGAATACACCTCAATGTCTCTGAAAGGCCTTTTCCACCTCATATCCAGCTCCCTCCAGAAATTCAAGAGTCCCAGGAA
GTCACTCTGACCTGCTGTGAATTTCTCCTGCTATGGGTATCCGATCCAATTGCAGTGGCTCCTAGAGGGGGTTCCA
ATGAGGCAGGCTGCTGTCACTCGACCTCCTTGACCATCAAGTCTGTCTTCAACCCGAGCGAGCTCAAGTTCTCCCCA
CAGTGGAGTCACCATGGGAAGATTGTGACCTGCCAGCTTCAGGATGCAGATGGGAAGTTCTCTCCAATGACACGGTG
CAGCTGAACGTGAAGCACACCCGAAGTTGGAGATCAAGGTCACTCCAGTGATGCCATAGTGAGGGAGGGGGACTCT
GTGACCATGACCTGCGAGGTGAGCAGCAGCAACCCGAGTACACGACGGTATCCTGGCTCAAGGATGGGACCTCGCTG
AAGAAGCAGAATACATTACGCTAAACCTGCGCGAAGTGACCAAGGACCAGAGTGGGAAGTACTGCTGTCAAGTCTCC
AATGACGTGGGCCCCGGAAGGTGGAAGAAGTGTCTCTGCAAGTGAGTATGCCCCGAAGGAGGAGGTGGGTCTGGA
GGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTGACATCCTGATGACCAATCTCCATCCTCCATGTCT
GTATCTCTGGGAGACACAGTCAGCATCACTTGCCATTCAAGTCAGGACATTAACAGTAATATAGGGTGGTTGCAGCAG
AGACCAGGGAATCATTTAAGGGCCTGATCTATCATGGAACCAACTTGGACGATGAAGTTCCATCAAGGTTCAAGTGGC
AGTGGATCTGGAGCCGATTATTTCTCTCACCATCAGCAGCCTGGAATCTGAAGATTTTGCAGACTATTACTGTGTACAG
TATGCTCAGTTTCCGTGGACGTTCCGTGGAGGCACCAAGCTCGAAATCAAACGTGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGA
GGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTATGAGAGTGTGATTCTTTTGTGGCTGTTCAACAGCCTTTCT
GGTGTCTGTCTGATGTGCAGCTTCAGGAGTCGGGACCTAGCCTGGTGAACCTTCTCAGTCTCTGTCCCTCACCTGC
ACTGTCACTGGCTACTCAATCACCAGTGATTTTGCCTGGAACCTGGATCCGGCAGTTTCCAGGAAACAAGCTGGAGTGG
ATGGGCTACATAAGTTATAGTGGTAACACTAGGTACAACCCATCTCTCAAAAGTCAATCTCTATCACTCGAGACACA
TCCAAGAACCAATTCTCTGCAGTTGAATTCTGTGACTATTGAGGACACAGCCACATATTACTGTGTAAACGGCGGGA
CGCGGGTTTCTTATTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCACATCATCACCATCACCAT

配列番号 271

10

20

30

40

50

【化 4 4】

ATGCTCAGGCTGCTCTTGGCTCTCAACTTATTCCCTTCAATTCAAGTAACAGGAGACATCCAGATGACACAGACTACA
TCCTCCCTGTCTGCCTCTCTGGGAGACAGAGTCACCATCAGTTGCAGGGCAAGTCAGGACATTAGTAAATATTTAAAT
TGGTATCAGCAGAAACAGATGGAACCTGTTAACTCCTGATCTACCATAACATCAAGATTACACTCAGGAGTCCCATCA
AGGTTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGAACAGATTATTCTCTCACCATTAGCAACCTGGAGCAAGAAGATTGCCACTTAC
TTTTGCCAACAGGGTAATACGCTTCCGTACACGTTCCGAGGGGGGACTAAGTTGGAATAACAGGAGGAGGTGGGTCT
GGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTGAGGTGAAACTGCAGGAGTCAGGACCTGGCCTG
GTGGCGCCCTCACAGAGCCTGTCCGTACATGCACTGTCTCAGGGGTCTCATTACCCGACTATGGTGTAAAGCTGGATT
CGCCAGCCTCCACGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGGAGTAATATGGGGTAGTGAAACCACATACTATAATTACAGTCTC
AAATCCAGACTGACCATCATCAAGGACAACCTCCAAGAGCCAAGTTTCTTAAAAATGAACAGTCTGCAAACTGATGAC
ACAGCCATTTACTACTGTGCCAAACATTATTACTACGGTGGTAGCTATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCA
GTCACCGTCTCCTCAGACTACAAAGACGATGACGACAAGATTGAAGTTATGTATCCTCCTCCTTACCTAGACAATGAG
AAGAGCAATGGAACCATTTATCCATGTGAAAGGGAACACCTTTGTCCAAGTCCCTTATTTCCCGGACCTTCTAAGCCC
TTTTGGGTGCTGGTGGTGGTGGTGGGAGTCTGGCTTGTATAGCTTGCTAGTAACAGTGGCCTTTTATTATTTCTGG
GTGAGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGACTACATGAACATGACTCCCGCCGCCCCGGGCCACCCGCAAG
CATTACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGCGAGCTATCGCTCCAAACGGGGCAGAAAGAACTCCTGTATATA
TTCAAACAACCATTTATGAGACCAGTACAACTACTCAAGAGGAAGATGGCTGTAGCTGCCGATTTCAGAGAAGAGAA
GAAGGAGGATGTGAACCTGAGAGTGAAGTTTCAAGAGGAGCGCAGACGCCCGCGGTACCCAGCAGGGCCAGAACAGCTC
TATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCCTGAGATGGGG
GGAAAGCCGCGCAGAGAAGGAAGAACCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACCTGCAGAAAGATAAGATGCGGAGGCCTAC
AGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACC
AAGGACACCTACGACGCCCTTACATGACAGGCCCTGCCCCCTCGC

10

配列番号 272

ATGCTCAGGCTGCTCTTGGCTCTCAACTTATTCCCTTCAATTCAAGTAACAGGAGACATCCAGATGACACAGACTACA
TCCTCCCTGTCTGCCTCTCTGGGAGACAGAGTCACCATCAGTTGCAGGGCAAGTCAGGACATTAGTAAATATTTAAAT
TGGTATCAGCAGAAACAGATGGAACCTGTTAACTCCTGATCTACCATAACATCAAGATTACACTCAGGAGTCCCATCA
AGGTTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGAACAGATTATTCTCTCACCATTAGCAACCTGGAGCAAGAAGATTATTGCCACTTAC
TTTTGCCAACAGGGTAATACGCTTCCGTACACGTTCCGAGGGGGGACTAAGTTGGAATAACAGGAGGAGGTGGGTCT
GGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTGAGGTGAAACTGCAGGAGTCAGGACCTGGCCTG
GTGGCGCCCTCACAGAGCCTGTCCGTACATGCACTGTCTCAGGGGTCTCATTACCCGACTATGGTGTAAAGCTGGATT
CGCCAGCCTCCACGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGGAGTAATATGGGGTAGTGAAACCACATACTATAATTACAGTCTC
AAATCCAGACTGACCATCATCAAGGACAACCTCCAAGAGCCAAGTTTCTTAAAAATGAACAGTCTGCAAACTGATGAC
ACAGCCATTTACTACTGTGCCAAACATTATTACTACGGTGGTAGCTATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCA
GTCACCGTCTCCTCAGACTACAAAGACGATGACGACAAGATTGAAGTTATGTATCCTCCTCCTTACCTAGACAATGAG
AAGAGCAATGGAACCATTTATCCATGTGAAAGGGAACACCTTTGTCCAAGTCCCTTATTTCCCGGACCTTCTAAGCCC
TTTTGGGTGCTGGTGGTGGTGGTGGGAGTCTGGCTTGTATAGCTTGCTAGTAACAGTGGCCTTTTATTATTTCTGG
GTGAGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGACTACATGAACATGACTCCCGCCGCCCCGGGCCACCCGCAAG
CATTACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGCGAGCTATCGCTCCAAACGGGGCAGAAAGAACTCCTGTATATA
TTCAAACAACCATTTATGAGACCAGTACAACTACTCAAGAGGAAGATGGCTGTAGCTGCCGATTTCAGAGAAGAGAA
GAAGGAGGATGTGAACCTGAGAGTGAAGTTTCAAGAGGAGCGCAGACGCCCGCGGTACCCAGCAGGGCCAGAACAGCTC
TATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCCTGAGATGGGG
GGAAAGCCGCGCAGAGAAGGAAGAACCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACCTGCAGAAAGATAAGATGCGGAGGCCTAC
AGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACC
AAGGACACCTACGACGCCCTTACATGACAGGCCCTGCCCCCTCGC

20

配列番号 273

TATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCGCGGTACATAACTTACGGTAAAT
GGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCGCCCATTTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATA
GGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATG
CCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCAGTACATGACCTTATGGGAC
TTTCTACTTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGTATGCGGTTTTGGCAGTACATCAATGGG
CGTGGATAGCGGTTTTGACTCACGGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCATTTGACGTCAATGGGAGTTTGTGTTGGCACCAA
AATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAACAACTCCGCCCATTTGACGCAATGGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGAG
GTCTATATAAGCAGAGCTCGCGGCCGCGCCACCATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTCCTCCTCTTCCCTACCCCC
ATGGAAGTCAGGCCCGAGGAACCTCTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGG
ACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACTTGGTCTCGGGAGTCCCGCTTAAACCTTCTTAAACTCAGCCTGGGG
CTGCCAGGCCTGGGAATCCACATGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGC
TTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGG
GAGCTGTTCCGGTGAATGTTTCGGACCTAGGTGGCTGGGCTGTGGCTGAAGAACAGGTCTCAGAGGGCCCCAGC
TCCCTTCCGGGAAGCTCATGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCT
CCGTGTCTCCACCGAGGGACAGCCTGAACCAGAGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCCTGGCTCCACACTCTGG
CTGTCTGTGGGGTACCCCTGACTCTGTGTCCAGGGGCCCCCTCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGGCCCTAAG
TCATTGCTGAGCTAGAGCTGAAGGACGATCGCCCGCCAGAGATATGTGGTAAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCC

30

40

50

【化 4 5】

CGGGCCACAGCTCAAGACGCTGGAAAGTATTATTGTACCGTGGCAACCTGACCATGTCAATCCACCTGGAGATCACT
GCTCGGCCAGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGTGGAGGTGGGTCTGAGGTGCAG
CTGGTGGAGTCTGGTGGTGGTCTGGTTCAACCCGGTGGTCTCTCGTCTTTCTTGTGCTGCTTCTGGTTTAAATATT
AAAGATACTTATATTCATTGGGTTCGTCAAGCTCCTGGTAAAGGTCTTGAATGGGTGCTCGTATTTATCCTACTAAT
GGTTAACTCGTTATGCTGATTCTGTTAAAGGTCTTTTACTATTTCTGCTGATACTTCTAAAAAATACTGCTTATCTT
CAAATGAACTCTCTTCGTGCTGAAGATACTGCTGTTTATTATTGTTCTCGTTGGGTGGTGATGGTTTTTATGCTATG
GATTATTGGGGTCAAGGTACTCTTGTACCCGTCTCCTCAGCTAGCACCGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCT
GGTGGAGGTGGGTCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCTCTCTTTCTGCTTCTGTTGGTGATCGTGTTACTATT
ACTTGTCTGCTTCTCAAGATGTTAATACTGCTGTTGCTTGGTATCAACAAAAACCCGGTAAAGCTCCTAAACTTCTT
ATTTATTTCTGCTTCTTTCTTTATTCTGCTGTTCTCTCGTCTTTCTGCTTCTCGTTCTGGTACTGATTTTACTCTT
ACTATTTCTTCTCTTCAACCTGAAGATTTGCTACTTATTATTGTCAACAACATTATACTACTCCTCCTACTTTTGGT
CAAGGTACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGCATCATCACCATCACCAT

配列番号 274

GGGAGAAGCTAGACTTAAAAATCTTCCATTGTCAGCTGTAAACACATCTGGACAATAGTCTGTTTTCTGCATTTGTGAAT
CCCACACCCATGGAATCATGAATCGTGCATCAGAGTTATTTAAACCACCGTGCATGGAGTGAACCAATACCGAGGTG
TTTGCTTATCATTTTCTTTTCTTTGAGCACACAGCACAGCCTTGAACCTCAGTGACACTCCTAAGAGGGCTCTAGGGTCAAGG
CAACTTAGATGAGATGCTAGTCTTTAGCTAAAGATGCCCTTCCACCCCGTTCACGACCTTGTCTCTCAGTCTTTGT
TGAGTCTTCTGGGGGAGAATCCCCCTAGAGGACTCAGTTTACAAAAACCCTAAGTGAGACCACTGCCAAGAAGTGCTTG
CTCACCCCTCCTGCGCGGGCAGGGAATCCCCCTTTCTCAGGCAAAACACAAAAAAGGACTCAAGTGAAGCC
TGATCCTTCTCACCAACACTGCCCCACACCTCCTAGTAATTGAACTTGAAAAAATACTGGTTTGAATAATTACCGC
AAACCATATTGTCTAAAAAATAAATAAACAACCTTCTATATGAGATCAGAGAACAGAGTAGGCACAAGTTCTGTCTG
AGCAGATCAGCCTAATGCTTAAATAGAACAACCTCTGGCTGTCTTACATTGACATTGTCTAAAAGCCAAGATGACAGACTGA
GAGGCTGAGCCCTTGTCTTGGCATTCTCCAGGAAGATGACGTAAAGGGGTTGACCCAATATACGCGGCCGCGCCAC
CATGCCACCTCCTCGCCTCCTTCTTCTCCTCCTTCTCCTCACCCCATGGAAGTCAGGCCCGAGGAACCTCTAGTGGT
GAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACTTG
GTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCTTCTAAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACATGAGGCCCT
GGCCATCTGGCTTTTCTATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGA
GAAGGCTTGGCAGCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGGAAATGTTTTCGAGCTAGG
TGGCTGGGCTGTGGCCTGAAGAACAGGTCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCCTCCGGGAAGCTCATGAGCCCCAAGCT
GTATGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCGAGGGACAGCCTGAACCA
GAGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGTACCCCTGACTCTGTGTC
CAGGGGCCCTCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGGCCCTAAGTCATTGCTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCG
CCCGGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCGGGCCACAGCTCAAGACGCTGGAAGTATTA
TTGTCACCGTGGCAACCTGACCATGTCTATCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGG
AGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGTGGAGGTGGGTCTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGTGGTGGTCTTGTTCACCC
CGGTGGTCTCTTCTGCTCTTCTTGTGCTGCTTCTGGTTTTTAATATTAAAGATACTTATATTTCATGGGTTCGTGAAGC
TCCTGGTAAAGGTCTTGAATGGGTGCTCGTATTTATCCTACTAATGGTTATACTCGTTATGCTGATTCTGTTAAAGG
TCGTTTTACTATTCTGCTGATACTTCTAAAAATACTGCTTATCTTCAAATGAACTCTCTTCGTGCTGAAGATACTGC
TGTTTTATTATTGTTCTCGTTGGGGTGGTGATGGTTTTTATGCTATGGATTATTGGGGTCAAGGTACTCTTGTACCCGT
CTCTCAGCTAGCACCGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGACATCCAGATGAACCA
GTCTCCTTCTTCTCTTCTGCTTCTGTTGGTGATCGTGTTACTATTACTTGTCTGCTTCTCAAGATGTTAATACTGC
TGTTGCTTGGTATCAACAAAAACCCGGTAAAGCTCCTAAACTTCTTATTATTCTGCTTCTTTTCTTTATTCTGGTGT
TCCTTCTCGTTTTTCTGTTCTCGTTCTGGTACTGATTTTACTCTTACTATTTCTTCTCTTCAACCTGAAGATTTTGC
TACTTATTATTGTCAACAACATTATACTACTCCTCCTACTTTTGGTCAAGGTACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGCA
TCATCACCATCACCAT

配列番号 275

AATTTAAGGCAGGATGTCTCAGAGTCTGGGAAAATCCCACTTTCTCCTGCTACACCTTACAGTTGTGAGAAAGCACA
TTTCAGACAACAGGAAAAACCCATACTTCAACACAAACAACACTATACTTGTCTGGTCCACTGGAGCATAAATTA
AGAGAAAACAATGTAGTCAAGCAAGTAGGCGGCAAGAGGAAGGGGGCGGAGACATCATCAGGGAGTATAAACTCTGAGA
TGCCTCAGAGCCTCAGAGACTCAACAAGAGCTCCAGCAAAGACTTTCACTGTAGCTTGACTTGACCTGAGATTAACCTA
GGGAATCTTGAGAATAAAGGCGGCCGCGCCACCATGCCACCTCTCGCCTCCTCTTCTCCTCCTCTTCTCCTCAACCC
ATGGAAGTCAGGCCCGAGGAACCTCTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGG
ACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACTTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCTTCTTAAACTCAGCCTGGGG
CTGCCAGGCCTGGGAATCCACATGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCTATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGC
TTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGG
GAGCTGTTCGGTGAATGTTTCGGACCTAGGTGGCTGGGCTGTGGCTGAAGAACAGGTCTCTCAGAGGGCCCCAGC
TCCCTTCCGGGAAGCTCATGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCT
CCGTGTCTCCCACGAGGGGACGCTGAACAGAGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCCTGGCTCCACACTCTGG
CTGTCTGTGGGGTACCCCTGACTCTGTGTCCAGGGGCCCTCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGGCCCTAAG
TCATTGCTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCGCCCGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGGCC
CGGGCCACAGCTCAAGACGCTGGAAAGTATTATTGTACCGTGGCAACCTGACCATGTCAATCCACCTGGAGATCACT
GCTCGGCCAGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGTGGAGGTGGGTCTGAGGTGCAG

10

20

30

40

50

【化 4 6】

CTGGTGGAGTCTGGTGGTGGTCTTGTTCACCCGGTGGTCTCTCTCGTCTTTCTTGTGCTGCTTCTGGTTTTAATATT
AAAGATACTTATATTATTGGGTTTCGTCAAGCTCCTGGTAAAGGCTTGAATGGGTTGCTCGTATTATCTACTAAT
GGTTATACTCGTTATGCTGATTCTGTTAAAGGTCGTTTACTATTCTGCTGATACTTCTAAAAATACTGCTTATCTT
CAAATGAACTCTCTTCGTGCTGAAGATACTGCTGTTTATTATTGTTCTCGTTGGGGTGGTGATGGTTTTATGCTATG
GATTATTGGGGTCAAGGTAATCTTGTACCGTCTCCTCAGCTAGACCGGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCT
GGTGGAGGTGGGTCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCTTCTCTTCTGCTTCTGTTGGTGATCGTGTTACTATT
ACTTGTGCTGCTTCTCAAGATGTTAATACTGCTGTTGCTTGGTATCAACAAAAACCCGGTAAAGCTCCTAAACTTCTT
ATTTATTCTGCTTCTTTCTTTATTCTGCTGTTCTTCTCGTTTTTCTGCTTCTCGTTCTGGTACTGATTTTACTCTT
ACTATTCTTCTCTTCAACCTGAAGATTTTGCTACTTATTATTGTCAACAACATTATACTACTCCTCTACTTTTGGT
CAAGGTACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGCATCATCACCATCACCAT

配列番号 276

TAACGAAGACAGGGCCATGTAGAGGGCCCCAGGGAGTGAAAGGGCCTCCAGGACCTCCAGGTATGGAATACAGGGGAC
GTTTAAAGAGATATGGCCACACACTGGGGCCCTGAGAAGTGAGAGCTTCATGAAAAAATCAGGGACCCAGAGTTCC
TTGGAAGCAAGACTGAAACCAGCATTATGAGTCTCCGGGTGAGAAAGAAAGGCTGCCCGAGTGGGGTCTG
TGAATTCGCGGGGTGATTTCACTCCCGGGGTGTCCAGGCTTGTCCCTGCTACCCCAACCCAGCCTTTCTGAGG
CCTCAAGCTGCCACCAAGCCCCAGCTCCTTCTCCCGCAGGGACCCAAACACAGGCTCGGGACTCAACACAGCTT
TTCCCTCCAACCCGTTTCTCTCCCTCAAGGACTCAGCTTTCTGAGGCCCTCCAGTTCTAGTTCTATCTTTTCC
TGCATCTGTCTGGAAGTTAGAAGGAAACAGACCACAGACCCGGTCCCCAAAGAAATGGAGGCAATAGGTTTTGAGG
GGCATGGGACGGGTTCAGCTCCAGGTCCTACACAAATCAGTCAGTGGCCAGAGACCCCTCGGAATCGGGA
GCAGGGAGGATGGGGAGTGTGAGGGGTATCCTTGATGCTTGTGTGTCCTCAACTTTCCAAATCCCCGCCCCGCGATG
GAGAAGAAACCGAGACAGAAGGTGCAGGGCCCACTACCGCTTCTCCAGATGAGCTCATGGGTTTCTCCACCAAGGAA
GTTTTCCGCTGGTTGAATGATTCTTTCCCGCCCTCCTCTCGCCCCAGGGACATATAAAGGCAGTTGTTGGCACACCC
AGCCAGCAGACGCTCCCTCAGCAAGGACAGCAGAGGACCAAGCTAAGAGGGAGAGAAGCACTACAGACCCCTCGAA
AACAACCTCAGACGCCACATCCCTGACAAGCTGCCAGGCAGGTTCTCTTCTCTCACATACTGACCCACGGCTCCA
CCCTCTCTCCCTGGAAAGGACACGCGGCGCGGCCACCATGCCACCTCCTCGCTCCTCTCTTCTCTCTCTCTCA
CCCCATGGAAAGTCAAGGCCGAGGAACCTCTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCA
AGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACTTGGTCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCCTTCTTAAACTCAGCC
TGGGGCTGCCAGGCTGGGAATCCACATGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGG
GGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCA
GCGGGGAGCTGTTCCGGTGGAATGTTTCGGACCTAGGTGGCCTGGGCTGTGGCTGAAGAACAGGTCTCAGAGGGCC
CCAGCTCCCTTCCGGGAAGCTCATGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAG
AGCCTCCGTGTCTCCACCGGAGGGACAGCCTGAACACAGAGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCCTGGCTCCACAC
TCTGGCTGTCTGTGGGTACCCCTGACTCTGTGTCCAGGGGCCCTCTCCTGGACCATGTGTCACCCCAAGGGGC
CTAAGTCATTGCTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCGCCCGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGT
TGCCCCGGGCCACAGCTCAAGACGCTGGAAAGTATTATTGTACCGTGGCAACCTGACCATGTCAATCCACCTGGAGA
TCACTGCTCGGCCAGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGTGGAGGTGGGTCTGAGG
TGACGCTGGTGGAGTCTGGTGGTGGTCTTGTTCACCCGGGTGGTCTCTTCTCTTCTTCTGCTGCTCTCTGGTTT
ATATTAAAGATACTTATATTATTGGGTTTCGTCAAGCTCCTGGTAAAGGCTTGAATGGGTTGCTCGTATTTATCCTA
CTAATGTTATATCTGTTATGCTGATTCTGTTAAAGGTCGTTTTACTATTCTGCTGATACTTCTAAAAATACTGCTT
ATCTTCAATGAACCTCTTCTGCTGCTGAAGATACTGCTGTTTATTATTGTTCTCGTTGGGGTGGTGATGTTTTATG
CTATGGATTATTGGGGTCAAGGTAATCTTGTACCGTCTCCTCAGCTAGCACCGGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAG
GATCTGGTGGAGGTGGGTCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCTCTCTTCTGCTTCTGTTGGTGATCGTGTTA
CTATTACTTGTGCTGCTTCTCAAGATGTTAATACTGCTGTTGCTTGGTATCAACAAAAACCCGGTAAAGCTCCTAAAC
TTCTTATTATTCTGCTTCTTTCTTTATTCTGGTGTCTTCTCTGTTTTCTGGTTCTCGTTCTGGTACTGATTTTA
CTCTTACTATTTCTTCTCTTCAACCTGAAGATTTTGCTACTTATTATTGTCAACAACATTATACTACTCCTCTACTT
TTGGTCAAGGTACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGCATCATCACCATCACCAT

配列番号 277

GATATCGAATTAGGAGGAAAACTGTTTCATACAGAAGGCGTCAATTAGGAGGAAAACTGTTTCATACAGAAGGCGTC
AATTAGGAGGAAAACTGTTTCATACAGAAGGCGTCAATTGGTCCCATCGAATTAGGAGGAAAACTGTTTCATACAG
AAGGCGTCAATTAGGAGGAAAACTGTTTCATACAGAAGGCGTCAATTAGGAGGAAAACTGTTTCATACAGAAGGCG
TCAATTGGTCCCGGACATTTTGACACCCCCATAATATTTTCCAGAATTAACAGTATAAATTGCATCTCTTGTTCAA
GAGTTCCTATCACTCTCTTTAATCACTACTCACAGTAACCTCAACTCCTGGCGGCCGCCACCATGCCACCTCCTC
GCCTCCTCTTCTTCTCTCTCTTCTCACCCTCATGGAAGTCAGGCCGAGGAACCTCTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGG
GAGATAACGCTGTGCTGAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACTTGGTCTCGGGAGTCCC
CGCTTAAACCTTCTTAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACATGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTT
TCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAGAAGGCCTGGCAGC
CTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGGACGCGGGGAGCTGTTCCGGTGGAAATGTTTCGGACCTAGGTGGCTGGGCTGTG
GCCTGAAGAACAGGTCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCTTCCGGGAAGCTCATGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGGCCA
AAGACCGCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCGAGGGACAGCCTGAACAGAGCCTCAGCCAGG
ACCTCACCATGGCCCTGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGTACCCCTGACTCTGTGTCCAGGGGCCCTCT
CCTGGACCATGTGCACCCCAAGGGGCCTAAGTCATTGCTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCGCCGGCCAGAGATA
TGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCGGCCACAGCTCAAGACGCTGGAAGTATTATTGTACCGTGCCA

10

20

30

40

50

50

【化 4 8】

ATCGAGAAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAG
ATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGGCTCAAGGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGAGAGC
AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCAGCCTCCCGTGGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTACAGCAAG
CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCACGAGGCTCTGCACAACCAC
TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

配列番号 281

ATGGATTTTCAGGTGCAGATTTTCAGCTTCTCTGCTAATCAGTGCCTCAGTCATAATGTCTAGAGACATCGAGCTCACT
CAGTCTCCAAACAATCCTGTCTGCATCTCCAGGGGAGAGGTCAACAATGACTTGCAGGGCCAGCTCAAGTGTAAATTAC
ATGGACTGGTACCAGAAGAAGCCAGGATCCTCCCCAAACCCTGGATTTATGCCACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTC
CCTGCTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCTCTTACTCTCTCACAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAAGATGCTGCC
ACTTATTACTGCCAGCAGTGGAGTTTAAATCCACCCACGTTCCGGAGGGGGGACAAAGTTGGAAATAAAACGGGGTGGGA
GGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGATGGCCAGGTCAAACCTACAGGAGTCAAGGGCTGAGCTG
GTGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGATGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACATTTACCAGTTACAATATGCACTGGGTA
AAGCAGACACCTGGACAGGGCCTGGAATGGATTGGAGCTATTTATCCAGGAAATGGTGATACTTCTTACAATCAGAAG
TTCAAAGGCAAGGCCACATTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCTGACATCTGAG
GACTCTGCGGACTATTACTGTGCAAGATCTAATTATTACGGTAGTAGCTACTGGTTCTTCGATGTCTGGGGCCAAAGG
ACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCCGCGCTCATCATCACCATCACCAT

10

配列番号 282

ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCTCCTCTTCTCACCCTCATGGAAGTCAGGCCCCGAGGAACCTCTAGTGGTG
AAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGG
TCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCTTCTTAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCTGGGAATCCACATGAGGCCCCCTG
CCATCTGGCTTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAG
AAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGAATGTTTTCGGACCTAGGT
GGCCTGGGCTGTGGCTGAAGAACAGGTCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCCTCCGGGAAGCTCATGAGCCCCAAGCTG
TATGTGTGGGCCAAAGACCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCGAGGGACAGCCTGAACCAG
AGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGTACCCCCCTGACTCTGTGTCC
AGGGGGCCCCCTCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGGCTTAAGTCATTGCTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCGC
CCGGCCAGAGATATGTGGTAATGGAGACGGTCTGTTGTTGCCCGGGCCACAGCTCAAGACGCTGGAAAGTATTAT
TGTACCGTGGCAACCTGACCATGTCTTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGA
GGATCTGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTATGGCCAGGTCAAATACAGGAGTCAAGGGCTGAGCTGGTG
AAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGATGTCTGCAAGGCTTCTGGCTACACATTTACCAGTTACAATATGCACTGGGTAAAG
CAGACACCTGGACAGGGCCTGGAATGGATTGGAGCTATTTATCCAGGAAATGGTGATACTTCTTACAATCAGAAGTTC
AAAGGCAAGGCCACATTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGAC
TCTGCGGACTATTACTGTGCAAGATCTAATTATTACGTAGTAGCTACTGGTTCTTCGATGTCTGGGGCCAAAGGACC
ACGGTCAACCTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTCCAGGCGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGGACATCGAGCTCACT
CAGTCTCCAACAATCTGTCTGCATCTCCAGGGGAGAGGTCAACAATGACTTGCAGGGCCAGCTCAAGTGTAAATTAC
ATGGACTGGTACCAGAAGAAGCCAGGATCCTCCCCAAACCCTGGATTTATGCCACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTC
CCTGCTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCTCTTACTCTCTCACAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAAGATGTGCC
ACTTATTACTGCCAGCAGTGGAGTTTAAATCCACCCACGTTCCGGAGGGGGGACAAAGTTGGAAATAAAACGGGGCCGC
GCTGGTGATCCCGCCGAGCCCCAAATCTCCTGACAAACTCACACATGCCCCACCGTGCCCGAGCAGCTGAACTCCTGGGG
GGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAATGCGTG
GTGGTGGACGTGAGCCAGAACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAG
ACAAAGCCCGCGGAGGAGCAGTACAACAGCAGTACCGTGTGGTCAAGTCTCACCCTCTGCACCAGGACTGGCTG
AATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAACCATCTCCAAGCCAAA
GGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAAGCTGACC
TGCCTGTGCAAAAGCTTCTATCCAGCGACATCGCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG
ACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAG
CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCACGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT
CCGGGT

20

30

40

配列番号 283

ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCTCCTCTTCTCACCCTCATGGAAGTCAGGCCCCGAGGAACCTCTAGTGGTG
AAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGG
TCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCTTCTTAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCTGGGAATCCACATGAGGCCCCCTG
GCCATCTGGCTTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAG
AAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGAATGTTTTCGGACCTAGGT
GGCCTGGGCTGTGGCTGAAGAACAGGTCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCCTCCGGGAAGCTCATGAGCCCCAAGCTG
TATGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCGAGGGACAGCCTGAACCAG
AGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGTACCCCCCTGACTCTGTGTCC
AGGGGGCCCCCTCTCCTGGACCATGTGCACCCCAAGGGGCTTAAGTCATTGCTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCGC
CCGGCCAGAGATATGTGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCGGGCCACAGCTCAAGACGCTGGAAAGTATTAT
TGTACCGTGGCAACCTGACCATGTCTTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGA

50

【化 4 9】

GGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTATGGCCAGGTCAAACCTACAGGAGTCAGGGGCTGAGCTGGTG
AAGCCTGGGGCCCTCAGTGAAGATGTCTGCAAGGCTTCTGGCTACACATTTACCAGTTACAATATGCAGCTGGGTAAAG
CAGACACCTGGACAGGGCCCTGGAATGGATTGGAGCTATTATCCAGGAAATGGTGATACTTCCTACAATCAGAAGTTC
AAAGGCAAGGCCACATTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGAC
TCTGCGGACTATTACTGTGCAAGATCTAATTATTACGGTAGTAGTACTGGTTCTTCGATGTCTGGGGCCAGGGACC
ACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTCAAGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGGACATCGAGCTCACT
CAGTCTCCAACAATCCTGTCTGCATCTCCAGGGGAGAAGGTACAATGACTTGCAGGGCCAGCTCAAGTGTAAATTAC
ATGGACTGGTACCAGAAGAAGCCAGGATCCTCCCCCAAACCTGGATTATGCCCACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTC
CCTGCTCGCTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACCTTCTACTCTCTCACAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAAGATGCTGCC
ACTTATTACTGCCAGTGGAGTTTAAATCCACCCACGTTTCGGAGGGGGGACAAAGTTGGAATAAAACGGGCCCGCC
GCTCATCATCACCATCACCAT

配列番号 284

ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCTCCTCTTCTCCTCACCCCCATGGAAGTCAGGCCCCGAGGAACCTCTAGTGGTG
AAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGG
TCTCGGAGTCCCCGCTTAAACCTTCTTAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCTGGGAATCCACATGAGGCCCCCTG
GCCATCTGGCTTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAG
AAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGGGAATGTTTCGGACCTAGGT
GGCCTGGGCTGTGGCTGAAGAACAGGTCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCCTTCCGGGAAGCTCATGAGCCCCAAGCTG
TATGTGTGGGCCAAAGACCGCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCGAGGGACAGCCTGAACAG
AGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGTACCCCTGACTCTGTGTCC
AGGGGCCCCCTCTCCTGGACCATGTGCAACCCAAAGGGGCTAAGTCATTGCTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCGC
CCGGCCAGAGATATGTGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCGGCCACAGCTCAAGACGCTGGAAAGTATTAT
TGTACCGTGGCAACCTGACCATGTCTTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGA
GGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTGCATCGAGCTCACTCAGTCTCCAACAATCCTGTCTGCATCT
CCAGGGGAGAAGGTACAATGACTTGCAGGGCCAGCTCAAGTGTAAATTACATGGACTGGTACCAGAAGAAGCCAGGA
TCCTCCCCCAAACCTGGATTATGCCCACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCTGCTCGCTTCACTGGCAGTGGGTCT
GGGACCTCTTACTCTCTCACAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAAGATGCTGCCACTTATTACTGCCAGCAGTGGAGTTTT
AATCCACCCACGTTCCGAGGGGGGACAAAGTTGGAATAAAACGGGGTGGAGGCGGTTCAAGGCGAGGTGGCTCTGGC
GGTGGCGGATCGATGGGCCAGGTCAAACCTACAGGAGTCAAGGGCTGAGCTGGTGAAGCTTGGGGCTCAGTGAAGATG
TCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACATTTACCAGTTACAATATGCACTGGGTAAAGCAGACACCTGGACAGGGCCTGGAA
TGGATTGGAGCTATTATCCAGGAAATGGTGATACTTCCTACAATCAGAAAGTTCAAAGGCAAGGCCACATTGACTGCA
GACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGACTATTACTGTGCAAGA
TCTAATTATTACGTTAGTAGTCTACTGGTCTTTCGATGTCTGGGGCCAAGGGACACCGGTCAACGCTCTCCTCAGCCGCC
GCTGGTGTATCCCGCCGAGCCCAAATCTCCTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGGCCAGCACCTGAACCTCCTGGGG
GGACCGTCACTCTTCTCTCCCCCAAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAATGCGGTG
GTGGTGGACGTGAGTGGGCCAGGACCCCTGAGGTCAAAGTTCAACTGGTACGTGGAGCGGTGGAGGTGGATTAATGCCAAG
ACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCCTCACCCTCCTGCACCAGGACTGGCTG
AATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAGGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCTCTCCAAGGCCAAA
GGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAAGCTGACC
AGGGGCCCCCTCTCCTGGACCATGTGCAACCCAAAGGGGCTAAGTCATTGCTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCGC
CCGGCCAGAGATATGTGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCGGGCCACAGCTCAAGACGCTGGAAAGTATTAT
TGTACCGTGGCAACCTGACCATGTCTTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGA
GGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTGCATCGAGCTCACTCAGTCTCCAACAATCCTGTCTGCATCT
CCAGGGGAGAAGGTACAATGACTTGCAGGGCCAGCTCAAGTGTAAATTACATGGACTGGTACCAGAAGAAGCCAGGA
TCCTCCCCCAAACCTGGATTATGCCCACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCTGCTCGCTTCACTGGCAGTGGGTCT
GGGACCTCTTACTCTCTCACAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAAGATGCTGCCACTTATTACTGCCAGCAGTGGAGTTTT
AATCCACCCACGTTCCGAGGGGGGACAAAGTTGGAATAAAACGGGGTGGAGGCGGTTCAAGGCGAGGTGGCTCTGGC
GGTGGCGGATCGATGGGCCAGGTCAAACCTACAGGAGTCAAGGGCTGAGCTGGTGAAGCTTGGGGCTCAGTGAAGATG
TCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACATTTACCAGTTACAATATGCACTGGGTAAAGCAGACACCTGGACAGGGCCTGGAA

配列番号 285

ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCTCCTCTTCTCCTCACCCCCATGGAAGTCAGGCCCCGAGGAACCTCTAGTGGTG
AAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGG
TCTCGGAGTCCCCGCTTAAACCTTCTTAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCTGGGAATCCACATGAGGCCCCCTG
GCCATCTGGCTTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAG
AAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGGGAATGTTTCGGACCTAGGT
GGCCTGGGCTGTGGCTGAAGAACAGGTCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCCTTCCGGGAAGCTCATGAGCCCCAAGCTG
TATGTGTGGGCCAAAGACCGCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCGAGGGACAGCCTGAACAG
AGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGTACCCCTGACTCTGTGTCC
AGGGGCCCCCTCTCCTGGACCATGTGCAACCCAAAGGGGCTAAGTCATTGCTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCGC
CCGGCCAGAGATATGTGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCGGGCCACAGCTCAAGACGCTGGAAAGTATTAT
TGTACCGTGGCAACCTGACCATGTCTTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGA
GGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTGCATCGAGCTCACTCAGTCTCCAACAATCCTGTCTGCATCT
CCAGGGGAGAAGGTACAATGACTTGCAGGGCCAGCTCAAGTGTAAATTACATGGACTGGTACCAGAAGAAGCCAGGA
TCCTCCCCCAAACCTGGATTATGCCCACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCTGCTCGCTTCACTGGCAGTGGGTCT
GGGACCTCTTACTCTCTCACAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAAGATGCTGCCACTTATTACTGCCAGCAGTGGAGTTTT
AATCCACCCACGTTCCGAGGGGGGACAAAGTTGGAATAAAACGGGGTGGAGGCGGTTCAAGGCGAGGTGGCTCTGGC
GGTGGCGGATCGATGGGCCAGGTCAAACCTACAGGAGTCAAGGGCTGAGCTGGTGAAGCTTGGGGCTCAGTGAAGATG
TCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACATTTACCAGTTACAATATGCACTGGGTAAAGCAGACACCTGGACAGGGCCTGGAA

10

20

30

40

50

TGGATTGGAGCTATTTATCCAGGAAATGGTGATACTTCCTACAATCAGAAGTTCAAAGGCCAAGGCCACATTGACTGCA
GACAAATCCTCCAGCAGACGCTACATGCAAGCTCAGCAGCCTGCATCTGAGGACTCTGCGGACTATTACTGTGCAAGA
TCTAATATTACCGCTAGTAGCTACTGGTTCTTCGATGTCTGGGGCCAAGGGACCAGGTACCCGTCTCTCAGCCGCC
GCTCATCATCACCATCACCAT

[illegible]

10

ATGCCACCTCCTCGCCTCCCTCTTCTTCTCTCTCTCTCTCTCACCCCCATGGAAGTCAGGCCCCGAGGAACCTCTAGTGGTG
AAGGTGGAAGAGGGGAGATACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGG
TCTCGGGAGATCCCCGCTTAAACCTTTTAAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCTTGGGAATCCACATGAGGCCCTG
GCCATCTGGCTTTTTCATCTTCAACGCTCTCTCAACAGATGEGGGGCTTCTACCTGTGTCACGGCGGGGCCCCCTCTGAG
AAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGGAATGTTTCGGACCTAGGT
GGCCTGGGCTGTGGCCTGAGAACAGGCTCTCAGAGGGGCCAGCTCCCCCTCCGGGGAAGCTCATGAGCCCTCAAGCTG
TATGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCTCCGTGTCTCCACCGAGGAGACGCTGAACCAAG
AGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACCCCCCTGACTCTGTGTCC
AGGGGGCCCCCTCTCTGGAGACCATGTGACACCCCAAGGGGCCCTAAGTCATTGCTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCGC
CCGGCCACAGATATCTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCCGGCCACAGCTCAAGACGCTGGAAAGTATTAT
TGTACCGCTGGCAACTGTGACCATGTCTATTCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGGAGGAGTGGGTCTGGAGTGGA
GGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTCAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGTGTCTGAGGATGTGAAGCCT
GATGCTCTCAGTGAGCTCTCTCTGCAAGGCTCTTGGTTACACATTCAGTACTACTACATGCATCGGATGGGTGCGTCAAGCC
CTGGTCAAGGCTTTGAGTGGATGGGTCTGTGTTAATCCTAACCCGAGGGGTACTACTACACAGGAATTCGAGGCC
CGTGTACCATGACACAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGCAGCTGAGTAGCCTGCGTGGTGAAGACACGGCC
GTGTATTACTGTGCGCGTGCGAAGCTGGCTTGACTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTCAACCGTCTCTCTCCGCTCCACC
GGGGAGGTTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGTGGAGGCTGTGACATCCAGATGACCCAG
TCTCCATCTCTCTGGAGGCATCTGTAGGAGACAGATGCCATCACTATCTGCAGTGTTCAGCTCAAGTGTTATCTCCATT
TACTTGCACTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATAGCACATCCAACCTTGGCTTCTGGA
GTCCACAGATAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAAGCCGAAGATGAG
GGCATTACTACTGTCTCAAGTCTACAGTGGTTACCCGCTCAGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGGAGATCAACAGAACT
CATCATCACCATCACCAT

20

ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCTCCTCCTTCTCCTCACCCCCATGGAAGTCAGGCCCGAGGAACCTCTAGTGGTG
AAGGTGGAGGAGGAGGATACAGCTGTGCTGCAGATGCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGG
TCTCGGAGACTCCCGGCTTAAACCTTTCTTAAACCTACGCTGGGGCTGCCAGGCTGGGAATCCACATCTAGCTAGGCCCTG
GCCATCTGGGCTTTTTCATCTTCAACGCTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAG
AAGGCCTGGCAGCTGGCTGGCAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTTCCCGTGGAAATGTTTCCGACCTAGGT
GGCTGGGCTGTGGCTGGAAGAACAGGTCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCCTCCGGAGACTCATGAGCCCCAAGCTG
TATGTGTGGGCCAAAGACGCCTTGAGATCTGGGAGGAGAGCTCCGTGCTCCCAACGAGGGAAGCTGAAACCAG
AGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCCTGGCTCCACCTGCTGGCTGTCTGTGGGGTACCCCCGACTGCTGTGTGCC
AGGGGCCCCCCCTCTCTGGACCCCATGTGCACCCCAAGGGGCTTAAGTCATTGCTGAGCCTAGAGCTGAGGACGATGCC
CCGGCCAGGAGATATGTGGGTAATGAGAGCGGTCTGTGTTGCCCCGGGGCAGACTCAAGAAGCTGGAAAGTATTAT

30

40

[illegible]

ATGGAGACAGACACACTCCTGCTATGGGTACTGCTGCTCTGGGTTCCAGGTTCCACTGGTGACATCGTGCTGACCCAG
AGCCCCCCCAGCCTGGCCATGAGCCTGGGCAGAGGGGCCACCATCAGCTGCAGGGCCAGCGAGAGCGTGACCATCTCTG
GGCAGCCACTGTATCCACTGGTACCAGCAAGAGCCCGGCCAGCCCCCCTGCTGATCCAGCTGGCCAGCAACGTT
CAGACCGGCGCTGCCCGCAGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGGACCGCACTTCACCTTGACCATCGAACCGCTGGAGGAG
GACGACGTGGCCGTGTACTACTGCTGCGAGAGCAGGACCATCCCCAGGACCTTCGGCGGCGGCACCAAGCTGGAGATC
AAGGGCAGCACCAGCGGCAGCGCAAGCCCGGCAGCGGCAGGGGCAGCACCAAGGGCCAGATCCAGCTGGTGACAGAG
GGCCCCGAGCTGAAGAAGCCCGGCAGACCGTGAAGATCAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCGACTACAGC
ATCAACTGGGTGAAGAGGGCCCCCGGCAGAGGCTGAGTGGATGGGCTGGATCAACACCGAGACAGGGGAGCCCGCC
TACGCCTACGACTTCAGGGGCAGGTTTCGCCTTCAGCCTGGAGACCAGCGCCAGCACCGCCTACCTGCAGATCAACAAC
CTGAAGTACGAGGACACCGCCACCTACTTCTGCGCCCTGGACTACAGCTACGCCATGGACTACTGGGGCCAGGGCACC
AGCGTGACCGTGAGCAGCGGAGGAGTGGTCTGGAGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTCATCATCACCATCAC
CAT

ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCCTCGTTGCTCTTTTTAGAGGTGTCCAGTGTCCAGATCCAGCTGGTGCAGAGC
GGCCCCGAGCTGAAGAGAGCCCGGCGAGACCGTGAAGATCAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTACCCGACTACAGC
ATCAACTGGGTGAAGAGGGCCCGGCAAGGGCTGTGAAGTGGATGGGTGGATCAACACCGAGACCAGGGAGCCCGC
TACGCTCAGCACTTCAGGGGCGAGTTTGCCTTCAGCCTGGAGACCAAGCCAGCAGCCGCTACCTTGAGATCAACAAC
CTGAAGTACGAGGACACCGCCACCTACTTCTGCGCCCTGGACTACAGCTACGCCATGGACTACTGGGGCCAGGGCACC
AGCGTGACCGTGAGCAGCGGCAGCACACCGCGGCAGCGCAAGCCCGGCAGCGGCAGGGCAGCACCACAGGGC
GACATCGTGTGACCCAGAGGCCCTCCAGCTGTGGCCATGAGCTGTGGCAGAGGGCCACCATCAGCTGTGAGGGCCAGC
GAGAGCGTGACCATCTCGGGCAGCCACTGATCCACTGTTACCGACAGAAGCCCGGCCAGCCCTCCGCTGCTGATC
CAGCTGGCCAGCAACGTGCAGACCGGCGTGCCCGCCAGGTTTACGCGGCAGCGGCAGCAGGACCGACTTCACCTGACC
ATCGACCCCGTGGAGGAGGACGAGTGGCCGTGTACTACTGCCTGCAGAGCAGGACCATCCCAGGACCTTCGCGCGC
GGCACCAGCTGGAGATCAAGGGAGGAGTGGGTCTGAGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTCATCATCACCAT
CACCAT

ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCTCCTCCTTTCCTCACCCCATGGAAGTCAGGCCCGAGGAACTCTAGTGGTG
AAGTTGGAGAGGGAGATAACGCTGTGCTCGACAGTGCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGG
TCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCTTCTTAAAGCTCAGCCTGGGCTGCCAGCTGGGGAATCCACATGAGGCCCTG
GCCATCTGGCTTTTCACTTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTACTCTGTGCCAGCGGGGGCCCCCTTGAG
AAGGCCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGAGCTGTTCCGGTGGAATGTTTCGGAGCCTAGGT
GGCTCGGGCTGTGGCTGGAAGAACAGGTCTCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCTTCCGGGAAGCTCATGAGCCCCAAGCTG
TATGTGTGGGCCAAAGACGCCCTTGAGATCTGGAGGGGAGAGCCTCGTGTTCTCCCAACGAGGAGACAGCTGAACAG
AGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACCCCCTGACTCTGTGTCC
AGGGGCCCCCTCTCTTGGACCCATGTGCAACCCAAAGGGGCCATAAGTCATTGTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCGC
CCGGCCAGAGATATCTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTCGCCCGGGCCACAGTCAAGACGCTGGAAGATTATT
TGTCACCGTGGCAACTGACATTGCTATTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGGAGAGGTGGGTCTGGAGGTGGA
GGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTGACATCGTGCTGACCCAGAGCCCCCCCAGCCTGGCCATGAGC
CTGGGCCAAGAGGGCCACCATCAGCTGCAAGGGCCAGCGAGAGCGTGACCATTCTGGGCAGCCACCTGATCCACTGGTAC
CAGCAGAAGCCCGGCCAGCCCCACCTCTGATCAGCTGGCCAGCAACGTGCAGACCGGCTGCCCGCAGGTTG
AGCGGCAGCGGCAGCAGGACCGCATTCACCTGACCATCGACCCCGTGGAGAGGACGAGCTGGCCGTGTACTACTGC
CTGCAGAGCAGGACCATCCCCAGGACCTTCGGCGGGCGGCACCAAGCTGGAGATCAAGGGCAGCACCAGCGGCAGCGGC
AAGCCCGGCAGCGGCAGGGCAGCACCAGGGCCAGATCCAGCTGGTGAGAGCGGCCCGGAGCTGAAGAGACCCCGC
GAGACCGTGAAGATCAGCTGCAAGGGCAGCGGCTACACCTTACCGACTACAGCATCAACTGGGTGAAGAGGGCCCCC
GGCAAGGGCCTGAAGTGGATGGGCTGGATCAACACCGAGACCAGGGAGCCCCGCTACGCCCTACGACTTCAGGGGCAGG
TTCGCTTCAGCCTTGAGACACAGCGCCACAGCGCTACTGTGGAGATCAACAACTGTAGATACGAGGACACCGCCACC
TACTTCTGCGCCCTGGACTACAGTACGCCATGGACTACTGGGCGCAGGGCACCAGCTGACCGTGAGCAGCGGAGGA
GGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTCATCATCACCATCACCAT

40

【化 5 2】

配列番号 292

ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTCTCTCTCTCTCTCACCCCCATGGAAGTCAGGCCCCGAGGAACCTCTAGTGGTG
AAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGG
TCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCTTCTTAAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCTGGGAATCCACATGAGGCCCCCTG
GCCATCTGGCTTTTTCATCTTCAACGCTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAG
AAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGGAAATGTTTCGGACCTAGGT
GGCCTGGGCTGTGGCTGAAGAACAGGTCTCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCCTCCGGGAAGCTCATGAGCCCCAAGCTG
TATGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCGAGGGACAGCCTGAACCAG
AGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCCTGGTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACCCCCTGACTCTGTGTCC
AGGGGCCCCCTCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGGCTAAGTCATTGCTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCGC
CCGGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCGGGCCACAGCTCAAGACGCTGGAAAGTATTAT
TGTCAACCTGGCAACCTGACCATGTCAATTCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGA
GGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTCAGATCCAGCTGGTGCAGAGCGGCCCCGAGCTGAAGAAGCCC
GGCGAGACCGTGAAGATCAGCTGCAAGGCCAGCGGTACACCTTCAACCGACTACAGCATCAACTGGGTGAAGAGGGCC
CCCGGCAAGGGCCTGAAGTGGATGGGCTGGATCAACACCGAGACCAGGGAGCCCCGCTACGCCTACGACTTCAGGGGC
AGGTTCCGCTTCAGCCTGGAGACCAGCGCCAGCACCCTACCTGCAGATCAACAACCTGAAGTACGAGGACACCGCC
ACCTACTTCTGCGCCTGGACTACAGCTACGCCATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCAGCGTGACCGTGAGCAGCGGC
AGCACCGCGCAGCGCAAGCCCGGCGAGCGGACAGCACCAAGGGCGACATCGTGTGACCGTGAAGACCGCCCC
AGCCTGGCCATGAGCCTGGGCAAGAGGGCCACCATCAGCTGCAGGGCCAGCGAGAGCGTGACCATCTGGGCAGCCAC
CTGATCCACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGCCCCCACCCTGCTGATCCAGCTGGCCAGCAACGTGCAGACCGGC
GTGCCCGCCAGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGCAGGACCGACTTCACCCTGACCATCGACCCCGTGGAGGAGGACGAGCTG
GCCGTGTACTACTGCCTGCAGAGCAGGACCATCCCCAGGACCTTCGGCGGCGGCACCAAGCTGGAGATCAAGGGAGGA
GGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTCATCATCACCATCACCAT

10

配列番号 293

ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTCTCTCTCTCTCTCACCCCCATGGAAGTCAGGCCCCGAGGAACCTCTAGTGGTG
AAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGG
TCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCTTCTTAAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCTGGGAATCCACATGAGGCCCCCTG
GCTATCTGGCTTTTTCATCTTCAACGCTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAG
AAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGGAAATGTTTCGGACCTAGGT
GGCCTGGGCTGTGGCTGAAGAACAGGTCTCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCCTCCGGGAAGCTCATGAGCCCCAAGCTG
TGTGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCGAGGGACAGCCTGAACCG
AGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCCTGGTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACCCCCTGACTCTGTGTCC
AGGGGCCCCCTCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGGCTAAGTCATTGCTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCGC
CCGGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCGGGCCACAGCTCAAGACGCTGGAAAGTATTAT
TGTCAACCTGGCAACCTGACCATGTCAATTCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGACAAAACCTCACACATGCCACCG
TGCCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCC
CGGACCCCTGAGGTCAATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGAC
GGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTGCAGCTCTCTC
ACCGTCTCTGCACCAAGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCCTC
GAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATG
ACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT
GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCAGCCTCCCGTGGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTTACAGCAAGCTC
ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCACGAGGCTCTGCACAACCACTAC
ACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGA
GGAGGTGGGTCTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGTGGTGGTCTTGTTCACCTGGTGGTCTCTTCTCGTCTTTCTTGT
GCTGCTTCTGGTTTTTAATATTAAAGATACTTATATTCAATGGGTTTCGTCAAGCTCCTGGTAAAGGTCTTGAATGGGT
GCTCGTATTTATCTACTAATGGTTATACTCGTATGCTGATCTGTAAAGGTCGTTTTACTATTTCTGCTGATACT
TCTAAAAATACTGCTTATCTTCAAATGAACCTCTTTCGTGCTGAAGATACTGCTGTTTATTATTGTTCTCGTTGGGT
GGTGTGGTTTTTATGCTATGGATTATTGGGGTCAAGTACTCTTGTACCGTCTCCTCAGCTAGCACCGGGGAGGT
GGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCTTCTTTCTGCTTCT
GTTGGTGTGCTGTTACTATTACTTGTGCTGCTTCTCAAGATGTTAATACTGCTGTTGCTTGGTATCAACAAAAACCT
GGTAAAGCTCCTAAACTTCTTATTTATTCTGCTTCTTTTCTTATTCTGGTGTTCCTTCTCGTTTTTCTGGTTCTCGT
TCTGGTACTGATTTTACTCTTACTATTTCTTCTTCAACCTGAAGATTTTGCTACTTATTATTGTCAACAACATTAT
ACTACTCTCTACTTTTGGTCAAGGTACCAAGGTGGAGATCAACGTAACG

20

30

配列番号 294

ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTCTCTCTCTCTCTCACCCCCATGGAAGTCAGGCCCCGAGGAACCTCTAGTGGTG
AAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGG
TCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCTTCTTAAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCTGGGAATCCACATGAGGCCCCCTG
GCCATCTGGCTTTTTCATCTTCAACGCTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAG
AAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGGAAATGTTTCGGACCTAGGT
GGCCTGGGCTGTGGCTGAAGAACAGGTCTCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCCTCCGGGAAGCTCATGAGCCCCAAGCTG

40

50

【化 5 3】

TATGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCCGAGGGACAGCCTGAACCAG
AGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACCCCTGACTCTGTGTCC
AGGGCCCCCTCTCCTGGACCATGTGCACCCCAAGGGGCTAAGTCATTGCTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCGC
CCGGCCAGAGATATGTGGGTAAAGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCGGGCCACAGCTCAAGACGCTGGAAAGTATTAT
TGTCACCGTGGCAACCTGACCATGTCAATCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGA
GGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGTGGAGGTGGGTCTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGTGGTGGTCTTGTTCACCT
GGTGGTCTCTCTCGCTCTTTCTGTGCTGCTTCTGGTTTAAATATTAAGATACTTATATTATTGGGTTCTGCAAGCT
CCTGGTAAAGGTCTGAATGGGTGCTCGTATTTATCTACTAATGGTTATACTCGTTATGCTGATTCTGTTAAAGGT
CGTTTTACTATTTCTGCTGATACTTCTAAAAATACTGCTTATCTTCAAATGAACTCTCTCGTCTGTAAGATACTGCT
GTTTATTATTGTTCTCGTTGGGGTGGTGATGGTTTTTATGCTATGGATTATTGGGGTCAAGGTACTCTTGTACCCGTC
TCCTCAGCTAGCACCGGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGACATCCAGATGACCCAG
TCTCCTTCTTCTCTTCTGCTTCTGTTGGTGATCGTGTACTATTACTTGTCTGCTTCTCAAGATGTTAATACTGCT
GTTGCTTGGTATCAACAAAAACCTGGTAAAGCTCCTAAACTTCTTATTTATTCTGCTTCTTTTCTTATTCTGGTGT
CCTTCTCGTTTTTCTGGTTCTCGTTCTGGTACTGATTTTACTCTTACTATTCTTCTTCAACCTGAAGATTTTGCT
ACTTATTATTGTCAACAACATTATACTACTCCTCCTACTTTTGGTCAAGGTACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGGA
GGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTCAGGTGCAGCTGCAGGAGAGC
GGCCCCGGCGACGTGAAGCCAGCGAGACCTGAGCCTGACCTGCACCGTGAGCGGCGAGCGTGAGCAGCGGCGAC
TACTACTGGACCTGGATCAGGCAGAGCCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGATCGGCCACATCTACTACAGCGGCAACACC
AACTACAAACCCAGCCTGAAGAGCAGGCTGACCATCAGCATCGACACCAGCAAGACCACCTTACGCTGACGCTGAGC
AGCGTGACCGGCGAGGACACCGCCATCTACTACTCGGTGAGGGACAGGGTGACCGGCGCCTTCGACATCTGGGGCCAG
GGCACCACCGTGACCGTGAGCAGCGCCAGCACCAGCGGAGGTGGCAGCGCGGAGGTGGCAGCGCGGAGGTGGCAGC
GGCGGAGGTGGCAGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGGAGGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATC
ACCTGCCAGGCCAGCCAGGACATCAGCAACTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCCGGCAAGAGCCCCAAGCTGCTG
ATCTACAGACGCCAGCAACCTGGAGACCGCGGTGCCGACAGGTTACGCGCGAGCGGCGAGCGGACCCGACTTCACTTC
ACCATCAGCAGCCTGCAGGCCGAGGACGAGGGCACCTACTTCTGCCAGCACTTCGACCACCTGCCCTTGGCTTGGC
GGCGGCCCAAGCTGGAGATCAAGAGGACCGGAGGAGGTGGGTCTCATCATCACCATCACCAT

10

配列番号 295

ATGCCACTCCTCGCTCCTCTTCTTCTCCTCCTCCTCACCCTCATGGAAGTCAGGCCCCGAGGAACCTCTAGTGGTG
AAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGG
TCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCTTCTTAAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACATGAGGCCCTG
GCCATCTGGCTTTTCTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAG
AAGGCCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGAGCTGTTCCGGTGGGAATGTTTCGGAGCTAGGT
GGCTGGGCTGTGGCTGAAGAACAGGTCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCTTCCGGGAAGCTCATGAGCCCCAAGCTG
TATGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCCGAGGGACAGCCTGAACCAG
AGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACCCCTGACTCTGTGTCC
AGGGGGCCCCCTCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGGCTAAGTCATTGCTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCGC
CCGGCCAGAGATATGTGGGTAAAGGAGACGGGTCTGTTTGTGCCCCGGGCCACAGCTCAAGACGCTGGAAAGTATTAT
TGTCACCGTGGCAACCTGACCATGTCAATCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGA
GGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGTGGAGGTGGGTCTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGTGGTGGTCTTGTTCACCT
GGTGGTCTCTCTCGCTTCTGTTCTGCTGCTTCTGGTTTAAATATTAAGATACTTATATTATTGGGTTCTGCAAGCT
CCTGGTAAAGGTCTTGAATGGGTGCTCGTATTTATCTACTAATGGTTATACTCGTTATGCTGATTCTGTTAAAGGT
CGTTTTACTATTTCTGCTGATACTTCTAAAAATACTGCTTATCTTCAAATGAACTCTCTCGTCTGTAAGATACTGCT
GTTTATTATTGTTCTCGTTGGGGTGGTGATGGTTTTTATGCTATGGATTATTGGGGTCAAGGTACTCTTGTACCCGTC
TCCTCAGCTAGCACCGGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGACATCCAGATGACCCAG
TCTCCTTCTTCTCTTCTGCTTCTGTTGGTGATCGTGTACTATTACTTGTCTGCTTCTCAAGATGTTAATACTGCT
GTTGCTTGGTATCAACAAAAACCTGGTAAAGCTCCTAAACTTCTTATTTATTCTGCTTCTTTTCTTATTCTGGTGT
CCTTCTCGTTTTTCTGGTTCTCGTTCTGGTACTGATTTTACTCTTACTATTCTTCTCTTCAACCTGAAGATTTTGCT
ACTTATTATTGTCAACAACATTATACTACTCCTCCTACTTTTGGTCAAGGTACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGGA
GGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTGACATCCAGATGACCCAGAGC
CCCAGCAGCCTGGAGGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCCAGGCCAGCCAGGACATCAGCAACTACCTG
AACTGGTACCAGCAGAAGCCCCGGCAAGAGCCCCAAGCTGCTGATCTACGACGCCAGCAACCTGGAGACCGGCGTGCCC
GACAGGTTTCAGCGCGAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACTTACCATCAGCAGCCTGCAGGCCGAGGACGAGGGCACC
TACTTCTGCCAGCACTTCGACCACTGCCCCCTGGCCTTCGGCGCGCGCACCAAGCTGGAGATCAAGAGGACCGGCGGA
GGTGGCAGCGGCGAGGTGGCAGCGCGGAGGTGGCAGCGCGGAGGTGGCAGCCAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGC
CCCGCGCAGCTGAAGCCAGCGAGACCTGAGCCTGACCTGCACCGTGAGCGGCGGCGAGCGTGAGCAGCGGCGACTAC
TACTGGACCTGGATCAGGCAGAGCCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGATCGGCCACATCTACTACAGCGGCAACACCAAC
TACAACCCAGCCTGAAGAGCAGGCTGACCATCAGCATCGACACCAGCAAGACCACCTTCAGCCTGCAGCTGAGCAGC
GTGACCGGCGAGGACACCGCATCTACTACTGCGTGAGGGACAGGGTGACCGGCGCTTCGACATCTGGGGCCAGGGC
ACCACCGTGACCGTGAGCAGCGCCAGCACCGGAGGAGGTGGGTCTCATCATCACCATCACCAT

20

30

配列番号 296

ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCTCGTTGCTCTTTTTAGAGGTGTCCAGTGTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCT
GGTGGTGGTCTTGTTCACCTGGTGGTCTCTTCTGCTCTTCTGCTGCTTCTGGTTTTAATATTAAGATACTTAT

40

【化 5 4】

ATTCATTGGGTTTCGTCAGCTCCTGGTAAAGGCTCTGAATGGGTTGCTCGTATTTATCCTACTAATGGTTATACTCGT
TATGCTGATTCTGTTAAAGGTCGTTTTACTATTTCTGCTGATACTTCTAAAAATACTGCTTATCTTCAAATGAACTCT
CTTCCTGCTGAAGATACTGCTGTTTTATTATTGTTCTCGTTGGGGTGGTGATGGTTTTATGCTATGGATTATTGGGGT
CAAGGTACTCTTGTACCCGTCCTCAGCTAGCACCGGGGGAGGTGGGCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGG
TCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTCTCTTCTCTTCTGTTCTGTTGGTGATCGTGTTACTATTACTTGTCTGCT
TCTCAAGATGTTAATACTGCTGTTGCTTGGTATCAACAAAAACCTGGTAAAGCTCCTAAACTTCTTATTTATTCTGCT
TCTTTTCTTTATCTGGTGTCTCTCTCGTTTTCTGTTTTCTGTTCTGGTACTGATTTTACTCTTACTTTCTTCT
CTTCAACCTGAAGATTTTGTACTTATTATTGTCAACAACATTATACTACTCCTCCTACTTTTGGTCAAGGTACCAAG
GTGGAGATCAACGTAACGGAGGAGGTGGGCTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGCTCTGGAGGAGGTGGGCT
CAGGTGACAGCTGACGAGAGCGGCCCCGGCGACGTGAAGCCAGCGAGACCCCTGAGCCTGACCTGCACCCGTGAGCGGC
GGCAGCGTGAGCAGCGGCGACTACTACTGGACCTGGATCAGGCAGAGCCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGATCGGCCAC
ATCTACTACAGCGGCAACACCAACTACAACCCAGCCTGAAGAGCAGGCTGACCATCAGCATCGACACCAGCAAGACC
ACCTTCAGCCTGCAGCTGAGCAGCGTGACCGGCGAGGACACCGCCATCTACTACTGCGTGAGGGACAGGGTGACCGGC
GCCTTCGACATCTGGGGCCAGGGCACACCGTGACCGTGAGCAGCGCCAGCACCGCGGAGGTGGCAGCGCGGAGGT
GGCAGCGCGGAGGTGGCAGCGCGGAGGTGGCAGCGCATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGGAGGCCAGC
GTGGCGCAGAGGTGACCATCACCTGCCAGGCCAGCCAGGACATCAGCAACTACCTGAACCTGGTACAGCAGAAGCCC
GGCAAGAGCCCCAAGCTGCTGATCTACGACGCCAGCAACCTGGAGACCGCGCTGCCCGACAGGTTACGCGGCAGCGC
AGCGGCACCGACTTCACCTTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCCGAGGACGAGGGCACCTACTTCTGCCAGCACTTCGAC
CACCTGCCCTTGCCCTTCGCGCGCGGCACCAAGCTGGAGATCAAGAGGACCGGAGGAGGTGGGTCTCATCATCACCAT
CACCAT

10

配列番号 297

ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCTCGTTGCTCTTTTTAGAGGTGTCCAGTGTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCT
GGTGGTGGTCTTGTTCACCTGGTGGTCTCTCTCGTCTTTCTTGTGCTGCTTCTGGTTTTAATATTAAAGATACTTAT
ATTCATTGGGTTTCGTCAGCTCCTGGTAAAGGCTCTGAATGGGTTGCTCGTATTTATCCTACTAATGGTTATACTCGT
TATGCTGATTCTGTTAAAGGTCGTTTTACTATTTCTGCTGATACTTCTAAAAATACTGCTTATCTTCAAATGAACTCT
CTTCGTGCTGAAGATACTGCTGTTTTATTATTGTTCTCGTTGGGGTGGTGATGGTTTTATGCTATGGATTATTGGGGT
CAAGGTACTCTTGTACCCGTCCTCAGCTAGCACCGGGGAGGTGGGCTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGCT
TCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTCTCTTCTCTTCTGTTCTGTTGGTGATCGTGTTACTATTACTTGTCTGCT
TCTCAAGATGTTAATACTGCTGTTGCTTGGTATCAACAAAAACCTGGTAAAGCTCCTAAACTTCTTATTTATTCTGCT
TCTTTTCTTTATCTGGTGTCTCTCTCGTTTTCTGTTTTCTGTTCTGTTCTGGTACTGATTTTACTCTTACTATTCTTCT
CTTCAACCTGAAGATTTTGTACTTATTATTGTCAACAACATTATACTACTCCTCCTACTTTTGGTCAAGGTACCAAG
GTGGAGATCAACGTAACGGAGGAGGTGGGCTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGCTCTGGAGGAGGTGGGCT
GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGGAGGCCAGGTGGCGACAGGTGACCATCACCTGCCAGGCCAGC
CAGGACATCAGCAACTACCTGAACCTGGTACAGCAGAAGCCCCGCAAGAGCCCCAAGCTGCTGATCTACGACGCCAGC
AACCTGGAGACCGGCGTGCCCGACAGGTTACGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCTTCACCATCAGCAGCCTG
CAGGCCGAGGACGAGGGCACCTACTTCTGCCAGCACTTCGACCACCTGCCCTTGCCCTTCGCGCGCGGCACCAAGCTG
GAGATCAAGAGGACCGGCGGAGGTGGCAGCGGCGGAGGTGGCAGCGGCGGAGGTGGCAGCGGCGGAGGTGGCAGCGG
GTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCCGGCGACGTGAAGCCAGCGAGACCCCTGAGCCTGACCTGCACCGTGAGCGGCGGC
AGCGTGAGCAGCGGCGACTACTACTGGACCTGGATCAGGCAGAGCCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGATCGGCCACATC
TACTACAGCGGCAACCACTACAACCCAGCCTGAAGAGCAGGCTGACCATCAGCATCGACACCAGCAAGACC
TTCAGCCTGCAGCTGAGCAGCGTGACCGGCGAGGACACCGCATCTACTACTGCGTGAGGGACAGGGTGACCGGCGGC
TTCGACATCTGGGGCCAGGGCACACCGTGACCGTGAGCAGCGCCAGCACCGGAGGAGGTGGGTCTCATCATCACCAT
CACCAT

20

配列番号 298

GATATCGAATTAGGAGGAAAACTGTTTCATACAGAAGGCGTCAATTAGGAGGAAAACTGTTTCATACAGAAGGCGTC
AATTAGGAGGAAAACTGTTTCATACAGAAGGCGTCAATTGGTCCCATCGAATTAGGAGGAAAACTGTTTCATACAG
AAGGCGTCAATTAGGAGGAAAACTGTTTCATACAGAAGGCGTCAATTAGGAGGAAAACTGTTTCATACAGAAGGCG
TCAATTGGTCCCGGACATTTTGACACCCCCATAATATTTTCCAGAATTAAAGTATAAATGTCATCTCTTGTTCAA
GAGTTCCCTATCACTCTCTTAAATCACTACTCACAGTAACCTCAACTCCTGGCGGCCCGCCACCATGCCACCTCCTC
GCCTCCTCTTCTCTCTCTCTCTCTCACCCTTGGAGGTGAGGCCCGAGGAACCTCTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGG
GAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACTTGGTCTCGGGAGTCCC
CGCTTAAACCCCTTCTTAAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACATGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTT
TCATCTTCAACGCTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCGGGGGCCCCCTCTGAGAAGAGGCTGGCAGC
CTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGGAAATGTTTCGGACCTAGGTGGCTGGGCTGTG
GCCTGAAGAACAGGTCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCTTCCGGGAAGCTCATGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGGCCA
AAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCGAGGGACAGCCTGAACCAGAGCCTCAGCCAGG
ACCTCACCATGGCCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACCCCTGACTCTGTGTCCAGGGGGCCCCCT
CCTGGACCATGTGCACCCCAAGGGGCTAAGTCATTGCTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCGCCCGGCAGAGATA
TGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCGGGCCACAGCTCAAGACGCTGGAAAGTATTATTGTACCGTGGCA
ACCTGACCATGTCAATCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAG
GTGGGTCTGGTGGAGGTGGGTCTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGTGGTGGTCTGTTTCAACCCGCTGGTCTCTTC
GTCTTTCTTGTCTGCTTCTGGTTTTAATATTAAAGATACTTATATTATTGGGTTTCGTCAGCTCCTGGTAAAGGTC

30

40

50

【化 5 5】

TTGAATGGGTTGCTCGTATTTATCCTACTAATGGTTATACTCGTTATGCTGATTCTGTTAAAGGTCGTTTTACTATTT
CTGCTGATACTTCTAAAAAATACTGCTTATCTTCAAATGAACCTCTCTCGTGCTGAAGATACTGCTGTTTATTATTGTT
CTCGTTGGGGTGGTGATGGTTTTTATGCTATGGATTATTGGGGTCAAGGTACTCTTGTACCGTCTCCTCAGCTAGCA
CCGGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCTTCTC
TTTCTGCTTCTGTTGGTGATCGTGTTACTATTACTTGTCTGCTGCTTCTCAAGATGTTAATACTGCTGTTGCTTGGTATC
AACAAAAACCCGGTAAAGCTCCTAAACTTCTTATTTATTCTGCTTCTTTTCTTTATTCTGGTGTTCCTTCTCGTTTTT
CTGGTTCTCGTTCTGGTACTGATTTTACTCTTACTATTTCTTCTTCTTCAACCTGAAGATTTTGTACTATTATTGTC
AACACATTATACTACTCTCTACTTTTGGTCAAGGTACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGCATCATCACCATCACC
AT

配列番号 299

ATGGATTTTCAGGTGCAGATTTTCAGCTTCTCTGCTAATCAGTGCCTCAGTCATAATGTCTAGAATGGCCCCAGGTCAAA
CTACAGGAGTCAGGGGCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGATGTCTGCAAGGCTTCTGGCTACACATTT
ACCAGTTACAATATGCACTGGGTAAAGCAGACACCTGGACAGGGCCTGGAATGGATTGGAGCTATTTATCCAGGAAAT
GGTGATACTTCTTACAATCAGAAGTTCAAAGGCCAAGGCCACATTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATG
CAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGACTATTACTGTGCAAGATCTAATTATTACGGTAGTAGCTACTGG
TTCTTCGATGTCTGGGGCCAAGGGACCAAGGTACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTCAAGCGGAGGTGGCTCTGGC
GGTGGCGGATCGGACATCGAGCTCACTCAGTCTCCAACAATCCTGTCTGCATCTCCAGGGGAGAAGGTCACAATGACT
TGCAGGGCCAGCTCAAGTGTAATTAACATGGACTGGTACCAGAAGAAGCCAGGATCCTCCCCCAAACCTGGATTTAT
GCCACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCTGCTCGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCTCTTACTCTCTACAATC
AGCAGAGTGGAGGCTGAAGATGCTGCCACTTATTACTGCCAGCAGTGGAGTTTAAATCCACCCACGTTCCGAGGGGGG
ACAAAGTTGGAAATAAAACGGGCCGCCGCTGGTGATCCCGCCGAGCCCAATCTCCTGACAAAACCTCACACATGCCCA
CCGTGCCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCCAAGGACACCCCTCATGATC
TCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTG
GACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC
CTCACCGTCTGCAACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCC
ATCGAGAAAACCATCTCCAAGGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCCGGAGGAG
ATGACCAAGAACCAGGTGAGCTGACCTGCTGCTGCTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC
AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGTCTCTTCTTCTCTACAGCAAG
CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCACGAGGCTCTGCACAACCAC
TACACGCAGAAGAGCCTCTCCTGTCTCCGGGT

10

20

配列番号 300

ATGGATTTTCAGGTGCAGATTTTCAGCTTCTCTGCTAATCAGTGCCTCAGTCATAATGTCTAGAATGGCCCCAGGTCAAA
CTACAGGAGTCAGGGGCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGATGTCTGCAAGGCTTCTGGCTACACATTT
ACCAGTTACAATATGCACTGGGTAAAGCAGACACCTGGACAGGGCCTGGAATGGATTGGAGCTATTTATCCAGGAAAT
GGTGATACTTCTTACAATCAGAAGTTCAAAGGCCAAGGCCACATTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATG
CAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGACTATTACTGTGCAAGATCTAATTATTACGGTAGTAGCTACTGG
TTCTTCGATGTCTGGGGCCAAGGGACCAAGGTACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTCAAGCGGAGGTGGCTCTGGC
GGTGGCGGATCGGACATCGAGCTCACTCAGTCTCCAACAATCCTGTCTGCATCTCCAGGGGAGAAGGTCACAATGACT
TGCAGGGCCAGCTCAAGTGTAATTAACATGGACTGGTACCAGAAGAAGCCAGGATCCTCCCCAAACCTGGATTAT
GCCACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCTGCTCGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCTCTTACTCTCTACAATC
AGCAGAGTGGAGGCTGAAGATGCTGCCACTTATTACTGCCAGCAGTGGAGTTTAAATCCACCCACGTTCCGAGGGGGG
ACAAAGTTGGAAATAAAACGGGCCGCCGCTCATCATCACCATCACCAT

配列番号 301

ATGGATTTTCAGGTGCAGATTTTCAGCTTCTCTGCTAATCAGTGCCTCAGTCATAATGTCTAGAGACATCGAGCTCACT
CAGTCTCCAACAATCCTGTCTGCATCTCCAGGGGAGAAGGTCACAATGACTTGCAGGGCCAGCTCAAGTGTAATTAAC
ATGGACTGGTACCAGAAGAAGCCAGGATCCTCCCCCAAACCTGGATTATGCCACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTC
CCTGCTCGCTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACCTCTTACTCTCTACAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAAGATGCTGCC
ACTTATTACTGCCAGCAGTGGAGTTTTAATCCACCCACGTTCCGAGGGGGGACAAAGTTGGAAATAAAACGGGGTGG
GGCGGTTCCAGGCGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGATGGCCAGGTCAAACTACAGGAGTCAGGGGCTGAGCTG
GTGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGATGTCTGCAAGGCTTCTGGCTACACATTTACCAGTTACAATATGCACTGGGTA
AAGCAGACACCTGGACAGGGCCTGGAATGGATTGGAGCTATTTATCCAGGAAATGGTGATACTTCTTACAATCAGAAG
TTCAAAGGCAAGGCCACATTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCTTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAG
GACTCTGCGGACTATTACTGTGCAAGATCTAATTAATACGGTAGTAGCTACTGGTTCTTCGATGTCTGGGGCCAAGGG
ACCACGGTCAACGCTCTCCTCAGCCGCCGCTGGTGATCCCGCCGAGCCCAATCTCCTGACAAAACCTCACACATGCCCA
CCGTGCCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCCAAGGACACCCCTCATGATC
TCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTG
GACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC
CTCACCGTCTGCAACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCC
ATCGAGAAAACCATCTCCAAGGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCCGGAGGAG
ATGACCAAGAACCAGGTGAGCTGACCTGCTGCTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC
AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGTCTCTTCTTCTCTACAGCAAG

30

40

50

【化 5 6】

CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCACGAGGCTCTGCACAACCAC
TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

配列番号 302

ATGGATTTCAGGTGCAGATTTCAGCTTCCTGCTAATCAGTGCCTCAGTCATAATGTCTAGAGACATCGAGCTCACT
CAGTCTCCAACAATCCTGTCTGCATCTCCAGGGGAGAAGGTACAATGACTTGCAGGGCCAGCTCAAGTGTAATTTAC
ATGGACTGGTACCAGAAGAAGCCAGGATCCTCCCCAAACCTGGATTATGCCACATCCAACTGGCTTCTGGAGTC
CCTGCTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCTCTTACTCTCTACAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAAGATGCTGCC
ACTTATTACTGCCAGCAGTGGAGTTTTAATCCACCCACGTTCCGAGGGGGGACAAAGTTGGAAATAAAACGGGGTGA
GGCGGTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGATGGCCAGGTCAAACCTACAGGAGTCAAGGGCTGAGCTG
GTGAAGCCTGGGGCTCAGTGAAGATGTCTGCAAGGCTTCTGGCTACACATTTACCAGTTACAATATGCACTGGGTAA
AAGCAGACACCTGGACAGGGCTTGAATGGATTGGAGCTATTTATCCAGGAAATGGTGATACCTTCTACAATCAGAAG
TTCAAAGGCAAGGCCACATTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAG
GACTCTGCGGACTATTACTGTGCAAGATCTAATTATTACGGTAGTAGCTACTGGTTCTTCGATGTCTGGGGCCAAGGG
ACCACGGTCAACCTCTCCTCAGCCGCGCTCATCATCACCATCACCAT

10

配列番号 303

ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCTCGTTGCTCTTTTATAGAGGTGTCCAGTGTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCT
GGTGGTGGTCTTTGTTCAACCTGGTGGTCTCTTCGTCTTTCTTGTGCTGCTTCTGGTTTTAATATTAAAGATACTTAT
ATTCAATTGGGTTCTGCAAGCTCCTGGTAAAGGTCTTGAATGGGTGCTCGTATTATCCTACTAATGTTATACTCGT
TATGCTGATTCTGTTAAAGTCTGTTTTACTATTTCTGCTGATACTTCTAAAAATACTGCTTATCTTCAAATGAACCTCT
CTTCGTGCTGAAGATACTGCTGTTTTATTATTGTTCTCGTTGGGGTGGTGATGGTTTTATGCTATGGATTATTGGGGT
CAAGGTACTCTTGTCAACGCTCTCCTCAGCTAGCACCGGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGG
TCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCTTCTCTTCTGCTTCTGTTGGTGATCGTGTTACTATTACTTGTCTGCTGCT
TCTCAAGATGTTAATACTGCTGTTGCTGGTATCAACAAAAACCTGGTAAAGCTCCTAAACTCTTATTATTCTGCT
TCTTTTCTTTATTCTGGTGTCTCTTCTCGTTTTCTGGTTCTCGTTCTGGTACTGATTTTACTCTTACTATTCTTCTCT
CTTCAACCTGAAGATTTTGTACTTATTATTGTCAACAACATTATACTACTCCTCCTACTTTTGGTCAAGGTACCAAG
GTGGAGATCAAACGTACGGACAAAACCTCACATGCCCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGACCGTCACTC
TTCCTCTTCCCCCAAAACCCCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAATGCGTGGTGGTGGAGCTG
AGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG
GAGGAGCAGTACAACAGCAGTACCGTGTGGTCAAGCTCCTCACCCTCTGCAACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA
GAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCCGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTCAAGCTGACCTGCCTGGTCAAA
GGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACACTACAAGACCACGCCTCCC
GTGCTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTC
TTCTCATGCTCCGTGATGCACGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

20

配列番号 304

ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCTCCTCTTCTCCTCACCCCCATGGAAGTCAGGCCCCGAGGAACCTCTAGTGGTG
AAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGG
TCTCGGGAGTCCCGCTTAAACCTCTTAAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCTGGGAATCCACATGAGGCCCCCTG
GCCATCTGGCTTTTCACTCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAG
AAGGCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGAGCTGTTCCGGTGGAAATGTTTCGGACCTAGGT
GGCCTGGGCTGTGGCCTGAAGAACAGGTCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCCTCCGGGAAGCTCATGAGCCCCAAGCTG
TATGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCGAGGGACAGCCTGAACAG
AGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACCCCTGACTCTGTGTCC
AGGGGCCCCCTCTCCTGGACCCATGTGCACCCCCAAGGGGCTAAGTCAATTGCTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCGC
CCGGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCCGGGGCCACAGCTCAAGACGCTGGAAAGTATTAT
TGTACCGTGGCAACCTGACCATGTCAATCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGA
GGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGG
TCTATGGCCAGGTCAAACCTACAGGAGTCAGGGGCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTCAGTGAAGATGTCTCTGCAAG
GCTTCTGGCTACACATTTACCAGTTACAATATGCACTGGGTAAAGCAGACACCTGGACAGGGCCTGGAATGGATTGGA
GCTATTTATCCAGGAAATGGTGATACTTCTTACAATCAGAAGTTCAAAGGCAAGGCCACATTGACTGCAGACAAATCC
TCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGACTATTACTGTGCAAGATCTAATTAT
TACGGTAGTAGCTACTGGTTCTTCGATGTCTGGGGCCAAGGACACCGGTCAACCTCTCCTCAGGTGGAGGGCGGTTCA
GGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGGACATCGAGCTCACTCAGTCTCCAACAATCCTGTCTGCATCTCCAGGG
GAGAAGGTCACAATGACTTGCAGGGCCAGCTCAAGTGTAATTTACATGCACTGGTACCAGAAGAAGCCAGGATCCTCC
CCCCAACCTGGATTTATGCCACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCTGCTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACC
TCTTACTCTCTACAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAAGATGTCTGCCACTTATTACTGCCAGCAGTGGAGTTTTAATCCA
CCCACGTTCTGGAGGGGGGACAAAGTTGGAAATAAAACGGGCCGCGCTGGTGATCCCCCGAGGCCAAATCTCCTGAC
AAAACCTCACACATGCCCCACCGTGGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCACTCTTCTCTTCCCCCAAAACCC
AAGGACACCCCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTCAATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGAACCCCTGAGGT
AAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAG
TACCGTGTGGTCAAGCTCCTCACCCTCTGACACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAAC

30

40

50

【化 5 7】

AAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACACCCTG
CCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGAGCCTGACCTGCTGCTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATC
GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC
TTCTTCCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCAC
GAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGT

配列番号 305

ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCTCCTCCTCCTCACCCCCATGGAAGTCAGGCCCGAGGAACCTCTAGTGGTG
AAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGG
TCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCCTTCTTAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACATGAGGCCCTG
GCCATCTGGCTTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAG
AAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTCCGGTGGAAATGTTTCGGACCTAGGT
GGCCTGGGCTGTGGCTGAAGAACAGGTCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCTTCCGGGAAGCTCATGAGCCCCAAGCTG
TATGTGTGGGCCAAAGACCGCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCGAGGGACAGCCTGAACCA
AGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACCCCTGACTCTGTGTCC
AGGGGGCCCCCTCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGGCCTAAGTCATTGTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCGC
CCGGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCGGGGCCACAGCTCAAGACGCTGGAAAGTATTAT
TGTACCGTGGCAACCTGACCATGTCTATTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGA
GGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGG
TCTATGGCCAGGTCAAACCTACAGGAGTCAGGGGCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTCAGTGAAGATGTCTCTCAAG
GCTTCTGGCTACACATTTACCAGTTACAATATGCAATGAGGTAAGCAGACACCTGGACAGGGCCTGGAATGGATTGGA
GCTATTATCCAGGAAATGGTGATACTTCTTACAATCAGAAAGTTCAAAGGCAAGGCCACATTGACTGCAGACAAATCC
TCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCTGACATCTGAGGACTCTGCGGACTATTACTGTGCAAGATCTAATTAT
TACGGTAGTAGCTACTGGTCTTCTCGATGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGGCGTTCA
GGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGGACATCGAGCTCACTCAGTCTCCAACAATCCTGTCTGCATCTCCAGGG
GAGAAGGTCACAATGACTTGCAGGGCCAGCTCAAGTGTAATTACATGGACTGGTACCAGAAGAAGCCAGGATCTCTCC
CCCAAACCTGGATTATGCCACATCAAACCTGGCTTCTGGAGTCCCTGCTCGCTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACC
TCTTACTCTCACAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAAGATGCTGCCACTTATTACTGCCAGCAGTGGAGTTTAATCCA
CCCACGTTCCGAGGGGGGACAAAGTTGGAATAAAAACGGGCCCGCTCATCATCACCATCACCAT

配列番号 306

ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCTCCTCCTCCTCACCCCCATGGAAGTCAGGCCCGAGGAACCTCTAGTGGTG
AAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGG
TCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCCTTCTTAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACATGAGGCCCTG
GCCATCTGGCTTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAG
AAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGGAAATGTTTCGGACCTAGGT
GGCCTGGGCTGTGGCTGAAGAACAGGTCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCTTCCGGGAAGCTCATGAGCCCCAAGCTG
TATGTGTGGGCCAAAGACCGCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCGAGGGACAGCCTGAACCA
AGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACCCCTGACTCTGTGTCC
AGGGGGCCCCCTCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGGCCTAAGTCATTGTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCGC
CCGGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCGGGGCCACAGCTCAAGACGCTGGAAAGTATTAT
TGTACCGTGGCAACCTGACCATGTCTATTCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGATCCCGCCGAGCCAAATCTCCT
GACAAAACCTCACACATGCCACCGTGGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAA
CCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAG
GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGC
ACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTTGACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCC
AACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACACC
CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGAC
ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGC
TCCTTCTCTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATG
CACGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTGGAGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGA
GGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTATGGCCAGGTCAAACCTACAGGAGTCAGGGGCTGAGCTGGTG
AAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGATGTCTTGAAGGCTTCTGGCTACACATTTACCAGTTACAATATGCACTGGGTAAG
CAGACACCTGGACAGGGCCTGGAATGGATTGGAGCTATTTATCCAGGAAATGGTGATACTTCTTACAATCAGAAGTTC
AAAGGCAAGGCCACATTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGAC
TCTGCGGACTATTACTGTGCAAGATCTAATTATTACGGTAGTAGCTACTGGTTCTTCTGATGTCTGGGGCCAAGGGACC
ACGGTACCGTCTCTCAGGTGGAGGCGGTTAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGATCGGACATCGAGCTCACT
CAGTCTCCAACAATCCTGTCTGCATCTCCAGGGGAGAGGTCACAATGACTTGCAGGGCCAGCTCAAGTGTAATTAC
ATGGACTGGTACCAGAAGAAGCCAGGATCTCCCCCAAACCTGGATTATGCCACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTC
CCTGCTCGCTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACCTTCTACTCTCTCACAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAAGATGCTGCC
ACTTATTACTGCCAGCAGTGGAGTTTAAATCCACCCACGTTCCGAGGGGGGACAAAGTTGGAATAAAAACGGGCT

配列番号 307

10

20

30

40

50

20

40

【化 5 9】

CAAGACGCTGGAAAGTATTATTGTACCGTGGCAACCTGACCATGTCAATCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGGG
GGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGTGGAGGTGGGTCTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCT
GGTGGTGGTCTTGTCAACCTGGTGGTCTCTTCGTCTTTCTGTGCTGCTTCTGGTTTTAATATTAAGATACTTAT
ATTCATTGGGTTTCGTCAAGCTCCTGGTAAAGGTCTTGAATGGGTGGTGGTATTTATCCTACTAATGGTTATACCTCGT
TATGCTGATTCTGTAAAGGTGGTTTTACTATTTCTGCTGATACTTCTAAAAATACTGCTTATCTTCAAATGAACCTCT
CTTCGTGCTGAAGATACTGCTGTTTATATTGTTCTCGTTGGGGTGGTGATGGTTTTATGCTATGGATTATTGGGGT
CAAGGTACTCTTGTACCGTCTCCTCAGCTAGCACCGGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGG
TCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCTTCTCTTCTGCTTCTGTTGGTGATCGTGTTACTATTACTTGTGCTGCT
TCTCAAGATGTTAATACTGCTGTTGCTTGGTATCAACAAAAACCTGGTAAAGCTCCTAAACTTCTTATTATTCTGCT
TCTTTTCTTATTCTGGTGTCTCTTCTCGTTTTCTGGTCTCGTTCTGGTACTGATTTTACTCTTACTATTCTTCTCT
CTTCAACCTGAAGATTTTGTACTTATTATTGTCAACAACATTATACTACTCCTCTACTTTTGGTCAAGGTACCAAG
GTGGAGATCAAACGTACGTCTAGACATCATCACCATCACCAT

配列番号 309

ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCTCCTCTTCTCCTCACCCCCATGGAAGTCAGGCCCCGAGGAACCTCTAGTGGTG
AAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGG
TCTCGGAGTCCCCGCTTAAACCTTCTTAAACTCAGCCTAGGGCTGCCAGGCTGGGAATCCACATGAGGCCCTCG
GCCATCTGGCTTTTCATCTTCAACGTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCGGGGGCCCCCTCTGAG
AAGGCTTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGAGCTGTTCCGGTGGATGTTTTCGGACCTAGGT
GGCCTGGGCTGTGGCCTGAAGAACAGGTCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCCTCCGGGAAGCTCATGAGCCCCAAGCTG
TATGTTGGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCGGGGACAGCTGAACCCAG
AGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACCCCTGACTCTGTGTCC
AGGGGGCCCCCTCTCCTGGACCCATGTGCACCCCCAAGGGGCTAAGTCATTGCTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCGC
CCGGCCAGAGATATGTGGGTAAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCGGGCCACAGCTCAAGACGCTGGAAAGTATTAT
TGTACCCGTGGCAACCTGACCATGTCAATCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGA
GGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGTGGAGGTGGGTCTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGTGGTGGTCTGTTTCAACCT
GGTGGTCTCTTCGTCTTTCTGTGCTGCTTCTGGTTTTAATATTAAGATACTTATATTCAATGGGTTCGTCAAGCT
CTTGGTAAAGGTCTGAAATGGGTGGCTGCTGATTTATCCTACTAATGGTTATACTCGTTATGCTGATTCTGTTAAAGGT
CGTTTTACTATTTCTGCTGATACTTCTAAAAATACTGCTTATCTTCAAATGAACCTCTCTTCGTGCTGAAGATACTGCT
GTTTATTATTGTTCTCGTTGGGGTGGTGATGGTTTTATGCTATGGATTATTGGGGTCAAGGTACTCTTGTACCGTCT
TCTCAGCTAGCACCGGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGACATCCAGATGACCCAG
TCTCCTTCTTCTCTTCTGCTTCTGTTGGTGATCGTGTTACTATTACTTGTGCTGCTTCTCAAGATGTTAATACTGCT
GTTGCTTGGTATCAACAAAAACCTGGTAAAGCTCCTAAACTTCTTATTATTCTGCTTCTTTCTTTATTCTGGTGT
CTTCTGCTTTTTCTGTTCTCGTTCTGGTACTGATTTTACTCTTACTATTCTTCTCTTCAACCTGAAGATTTTGCT
ACTTATTATTGTCAACAACATTATACTACTCCTCTACTTTTGGTCAAGGTACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGCTCT
AGACATCATCACCATCACCATGAGGGCAGAGGAAGTCTTCTAACATGCGGTGACGTGGAGGAGAATCCCGGCCCTATG
CTCAGGCTGCTCTTGGCTCTCAACTTATTCCTTCAATTCAAGTAACAGGAGACATCCAGATGACACAGACTACATCC
TCCCTGTCTGCCCTCTCTGGGAGACAGAGTCACCATCAGTTGACGGGCAAGTCAGGACATTAGTAAATTTTAAATTGG
TATCAGCAGAAACAGATGGAACCTGTTAACTCCTGATCTACCATACATCAAGATTACACTCAGGAGTCCCATCAAGG
TTCAGTGGCAGTGGGTCTGGAACAGATATTCTCTCACCATTAGCAACCTGGAGCAAGAAGATATTGCCACTTACTTT
TGCCAAACAGGGTAATACGCTTCCGTACACGTTTCGGAGGGGGGACTAAGTTGGAATAACAGGAGGAGGTGGGTCTGGA
GGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGAGGAGGTGGGTCTGAGGTGAAACTGCAGGAGTCAGGACCTGGCCTGGTG
GCGCCCTCACAGAGCCTGTCCGTACATGCACTGTCTCAGGGGTCTCATTACCCGACTATGGTGTAAGCTGGATTGCGC
CAGCCTCCACGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGGAGTAATATGGGGTAGTGAAACCACATACTATAATTCAAGCTCTCAAA
TCCAGACTGACCATCATCAAGGACAACTCCAAGAGCCAAGTTTCTTAAAAATGAACAGTCTGCAAACTGATGACACA
GCCATTACTACTGTGCCAAACATTATTACTACGGTGGTAGCTATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTC
ACCGTCTCCTCAGACTACAAAGACGATGACGACAAGATTGAAGTTATGTATCCTCCTCTTACCTAGACAATGAGAAG
AGCAATGGAACCATTTATCCATGTGAAAGGGAAACACCTTTGTCCAAGTCCCTATTTCCCGGACCTTCTAAGCCCTTT
TGGGTGCTGGTGGTGGTGGTGGAGTCTGGCTTGTCTATAGCTTGTAGTAACAGTGGCCTTTATTATTTTCTGGGTG
AGGAGTAAAGAGGACAGGCTCCTGCACAGTGACTACATGAACATGACTCCCGCCGCCCGGGCCCCACCCGCAAGCAT
TACCGCCCTATGCCCCACCGCGACTTTCGAGCCTATCGCTCCTCAACCGGGGAGAAAGAACTCCTGTATATATTC
AAACAACCATTTATGAGACCACTACAACTACTCAAGAGGAAGATGGCTGTAGCTGCCGATTTCAGAAAGAAGAAGAA
GGAGGATGTGAACGTGAGAGTGAAGTTGAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGGTACAGCAGGGCCAGAACAGCTCTAT
AAGGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCCTGAGATGGGGGA
AAGCCGACAGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCGTACAAATGAACCTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCCTACAGT
GAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCGGAGGGGCAAGGGGACGATGGCCTTTACAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAG
GACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGC

配列番号 310

GATATCGAATTAGGAGGAAAACTGTTTCATACAGAAGGCGTCAATTAGGAGGAAAACTGTTTCATACAGAAGGCGTC
AATTAGGAGGAAAACTGTTTCATACAGAAGGCGTCAATTGGTCCCATCGAATTAGGAGGAAAACTGTTTCATACAGA
AAGGCGTCAATTAGGAGGAAAACTGTTTCATACAGAAGGCGTCAATTAGGAGGAAAACTGTTTCATACAGAAGGCG
TCAATTGGTCCCGGGACATTTTGACACCCCATATATTTTCCAGAATTAACAGTATAAATGTCATCTTGTTCAA
GAGTTCCTATCACTCTCTTAATCACTACTACAGTAACCTCAACTCCTGGCGGCCGCGCCACCATGCCACCTCCTC

10

20

30

40

50

【化 6 0】

GCCTCCTCTTCTTCTCCTCTTCTCCTCAGCCCCATGGAAGTCAGGCCCCGAGGAACCTCTAGTGGTGAAGGTGGAAGAGG
 GAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACTTGGTCTCGGGAGTCCC
 CGCTTAAACCCCTTCTTAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACATGAGGCCCTGGCCATCTGGCTTT
 TCATCTTCAACGCTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCGGAGCCGGGGCCCCCTCTGAGAAGGCTGGCAGC
 CTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGAATGTTTCGGACCTAGGTGGCCTGGGCTGTG
 GCCTGAAGAACAGGTCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCCTCCGGGAAGCTCATGAGCCCCAAGCTGTATGTGTGGGCCA
 AAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCGAGGGACAGCCTGAACCAGAGCCTCAGCCAGG
 ACCTCACCATGGCCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACCCCTGACTCTGTGTCCAGGGGGCCCCCTCT
 CCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGGCTTAAGTCATTGTGCTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCGCCCCGGCCAGAGATA
 TGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCCGGGCCACAGCTCAAGACGCTGGAAAGTATTATTGTACCGTGGCA
 ACCTGACCATGTCAATCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAG
 GTGGTCTGTGGAGGTGGGTCTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGTGGTGGTCTTGTTCACCCCGGTGGTCTCTTC
 GTCTTTCTGTGCTGCTTCTGGTTTTAATATTAAAGATACTTATATTCTGGGTTCGTCAAGCTCCTGGTAAAGGTC
 TTGAATGGGTGTGCTCGTATTATCCTACTAATGGTTATACTCGTTATGCTGATTCTGTTAAAGGTCTGTTTTACTATTT
 CTGCTGATACTTCTAAAAATACTGCTTATCTTCAAATGAACTCTCTTCGTGCTGAAGATACTGCTGTTTTATTATTGTT
 CTGGTTCTGGTCTGTGATAGTTTATCTATGGATTATTTGGGGTCAAGGTACTCTTGTACCGTCTCCTCAGGCTGATGTC
 CCGGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCTTCTC
 TTTCTGCTTCTGTTGGTGATCGTGTTACTATTACTTGTCTGCTTCTCAAGATGTTAATACTGCTGTTGCTTGGTATC
 AACAAAAACCGGTAAAGCTCCTAAACTTCTTATTTATTCTGCTTCTTTTCTTATTCTGGTGTCTCTTCTCGTTTTT
 CTGGTTCTCGTCTGTGATAGTTTATCTTACTTACTTCTTCTTCTTCAACCTGAAGATTTTGTCTATTTATTATTGTC
 AACACATTATACTACTCTCTCTACTTTTGGTCAAGGTACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGCATCATCACCATCACC
 AT

配列番号 311

ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCTCCTCTTCTCCTCAGCCCCATGGAAGTCAGGCCCCGAGGAACCTCTAGTGGTG
 AAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGG
 TCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCCTTCTTAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACATGAGGCCCTG
 GCCATCTGGCTTTTTCATCTTCAACGCTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAG
 AAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGAATGTTTCGGACCTAGGT
 GGCCTGGGCTGTGGCCTGAAGAACAGGTCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCCTCCGGGAAGCTCATGAGCCCCAAGCTG
 TATGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCGAGGGACAGCCTGAACCAG
 AGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACCCCTGACTCTGTGTCC
 AGGGGGCCCCCTCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGGCTTAAGTCATTGTGCTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCGC
 CCGGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCCGGGCCACAGCTCAAGACGCTGGAAAGTATTAT
 TGTACCGTGGCAACCTGACCATGTCAATCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGA
 GGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGGTGGAGGTGGGTCTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGTGGTGGTCTTGTTCACCT
 GGTGGTCTCTTCTGCTTTCTGTGCTGCTTCTGGTTTTAATATTAAAGATACTTATATTCTGGGTTCGTCAAGCT
 CCTGGTAAAGGTCTTGAATGGGTGCTCGTATTTATCCTACTAATGGTTATACTCGTTATGCTGATTCTGTTAAAGGT
 CGTTTTACTATTTCTGCTGATACTTCTAAAAATACTGCTTATCTTCAAATGAACTCTCTTCGTGCTGAAGATACTGCT
 GTTTATTATTGTTCTCGTTGGGGTGGTGATGGTTTTTATGCTATGGATTATTGGGGTCAAGGTACTCTTGTCAACCT
 TCCTCAGCTAGCACCGGGGGAGGTGGGTCTGGAGGTGGAGGATCTGGTGGAGGTGGGTCTGACATCCAGATGACCCAG
 TCTCCTTCTTCTTTCTGCTTCTGTTGGTGATCGTGTTACTATTACTTGTCTGCTTCTCAAGATGTTAATACTGCT
 GTTGCTTGGTATCAACAAAAACCTGGTAAAGCTCCTAAACTTCTTATTTATTCTGCTTCTTTCTTTATTCTGGTGT
 CTTCTCGTTTTTCTGGTCTCGTTCTGGTACTGATTTTACTCTTACTATTCTTCTCTTCAACCTGAAGATTTTGTCT
 ACTTATTATTGTCAACAACATTATACTACTCTCTACTTTTGGTCAAGGTACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGCAC
 CACCATCACCACCAT

配列番号 312

ATGCCACCTCCTCGCCTCCTCTTCTTCTCCTCTTCTCCTCAGCCCCATGGAAGTCAGGCCCCGAGGAACCTCTAGTGGTG
 AAGGTGGAAGAGGGAGATAACGCTGTGCTGCAGTGCCTCAAGGGGACCTCAGATGGCCCCACTCAGCAGCTGACCTGG
 TCTCGGGAGTCCCCGCTTAAACCCCTTCTTAAACTCAGCCTGGGGCTGCCAGGCCTGGGAATCCACATGAGGCCCTG
 GCCATCTGGCTTTTTCATCTTCAACGCTCTCTCAACAGATGGGGGGCTTCTACCTGTGCCAGCCGGGGCCCCCTCTGAG
 AAGGCCTGGCAGCCTGGCTGGACAGTCAATGTGGAGGGCAGCGGGGAGCTGTTCCGGTGAATGTTTCGGACCTAGGT
 GGCCTGGGCTGTGGCCTGAAGAACAGGTCTCAGAGGGCCCCAGCTCCCCCTCCGGGAAGCTCATGAGCCCCAAGCTG
 TATGTGTGGGCCAAAGACCGCCCTGAGATCTGGGAGGGAGAGCCTCCGTGTCTCCACCGAGGGACAGCCTGAACCAG
 AGCCTCAGCCAGGACCTCACCATGGCCCCCTGGCTCCACACTCTGGCTGTCTGTGGGGTACCCCTGACTCTGTGTCC
 AGGGGGCCCCCTCTCCTGGACCCATGTGCACCCCAAGGGGCTTAAGTCATTGTGCTGAGCCTAGAGCTGAAGGACGATCGC
 CCGGCCAGAGATATGTGGGTAATGGAGACGGGTCTGTTGTTGCCCCGGGCCACAGCTCAAGACGCTGGAAAGTATTAT
 TGTACCGTGGCAACCTGACCATGTCAATCCACCTGGAGATCACTGCTCGGCCAGTACTATGGCACTGGCTGCTGAGG
 ACTGGTGGCTGGAAG

10

20

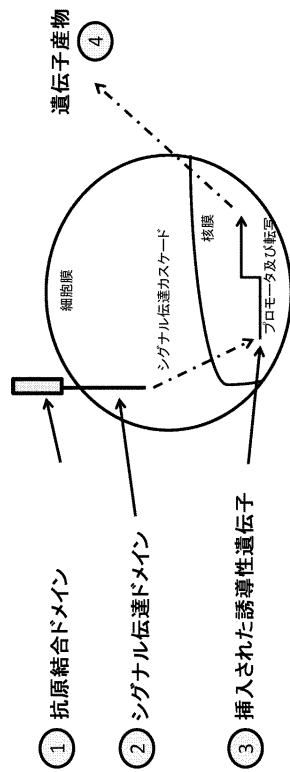
30

40

50

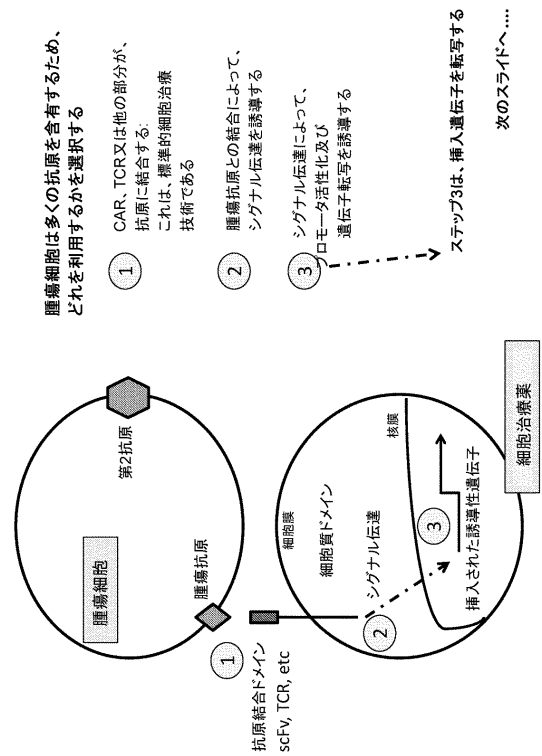
【図面】
【図 1】

図 1: 新規の誘導性遺伝子



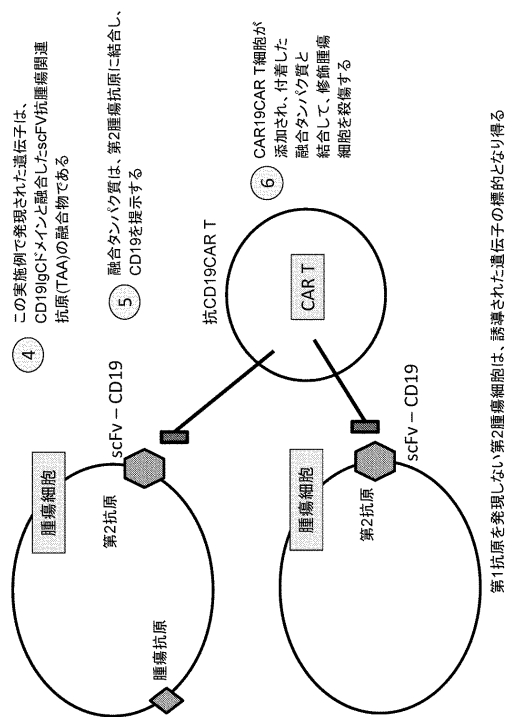
【図 2 - 1】

図 2: 発現された遺伝子の基本例



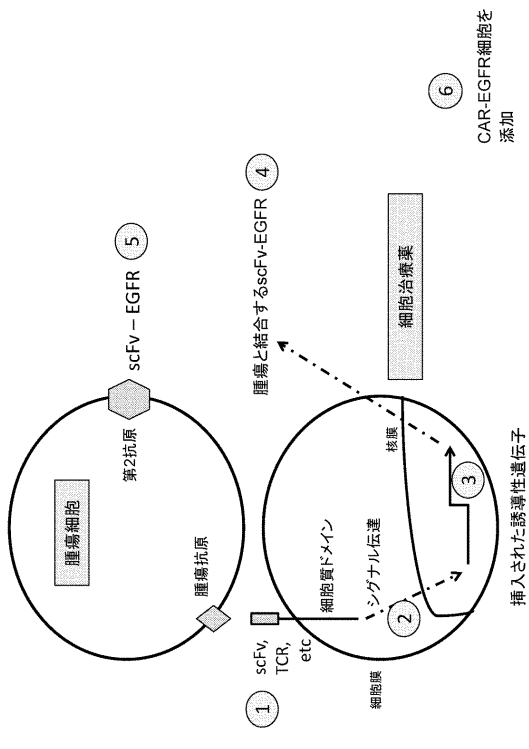
【図 2 - 2】

図 2: 続き



【図 3】

図 3:



【図 6】

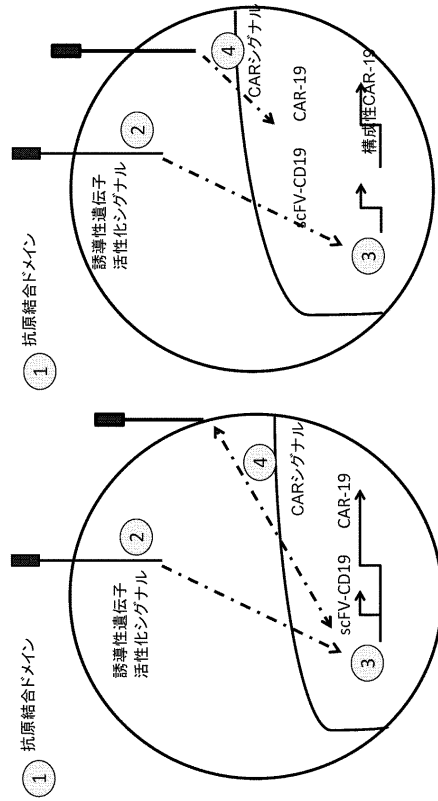
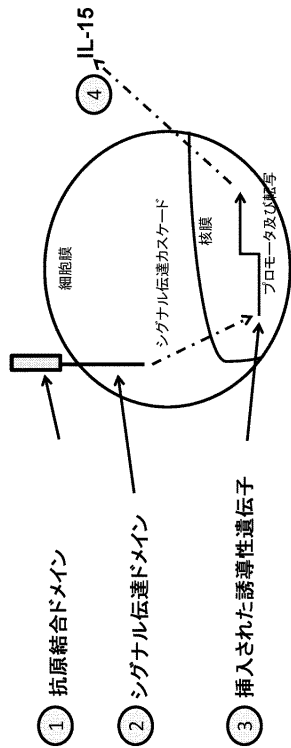


図 6:

【図 8】

図 8:新規の誘導性遺伝子-サイトカイン例:NK細胞及びエフェクターT細胞の生存及び拡大のためのIL-15



【図 7】

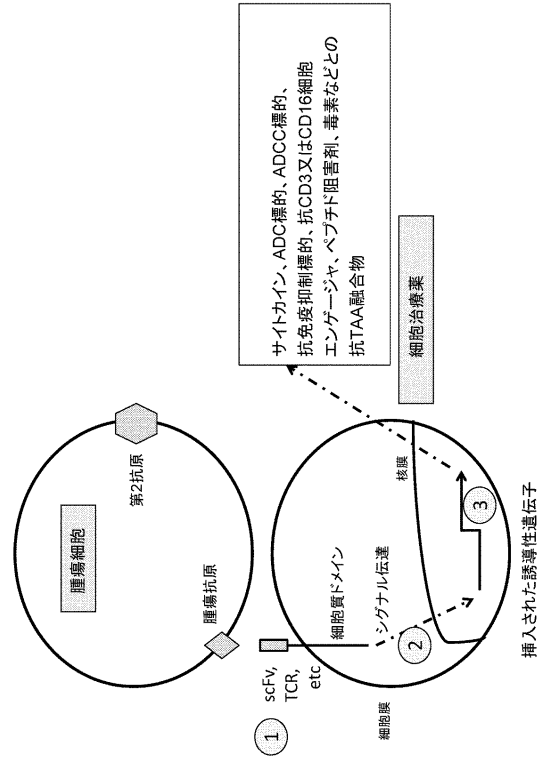
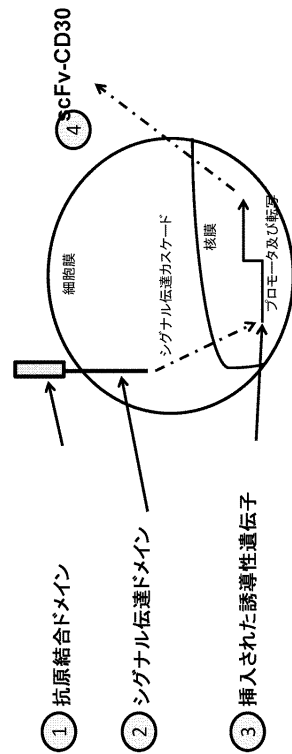


図 7:

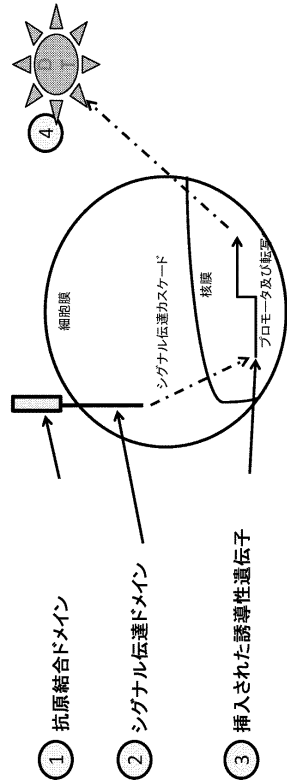
【図 9】

図 9:新規の誘導性遺伝子-ADC例:scFv-CD30が、ADC標的を有する腫瘍細胞を被覆する



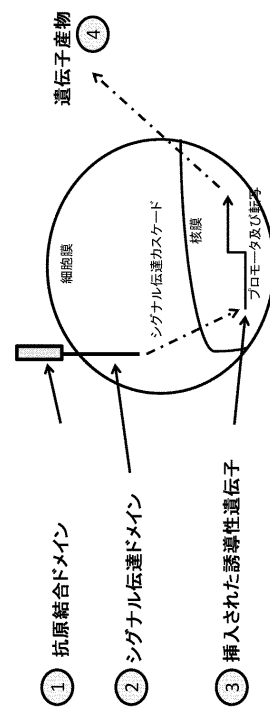
【図 10】

図10: 誘導性遺伝子-毒素例:ジフテリア毒素が、局所的に放出されて、腫瘍細胞を殺傷する



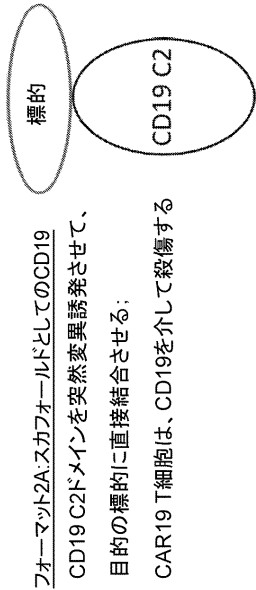
【図 11】

図11: 誘導性遺伝子及び他の多様な因子の局所的誘導



【図 12 - 1】

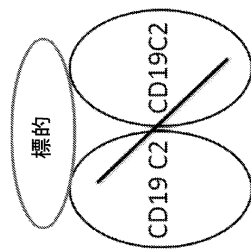
図 12A: スカフォールドとしてのCD19、フォーマットA



フォーマット2A: スカフォールドとしてのCD19
CD19 C2ドメインを突然変異誘発させて、
目的の標的に直接結合させる;
CAR19 T細胞は、CD19を介して殺傷する

【図 12 - 2】

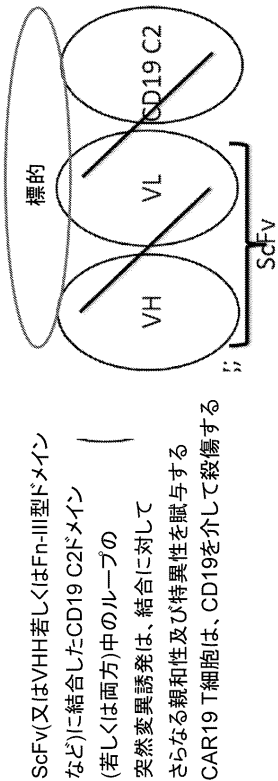
図 12B: スカフォールドとしてのCD19、フォーマットB



フォーマット2B: スカフォールドとしてのCD19
両方のCD19 C2ドメインを
突然変異誘発させて、目的の標的に
直接結合させる;
VH/VLと類似; これは、より強力な
結合物質となるはずである
CAR19 T細胞は、CD19を介して殺傷する

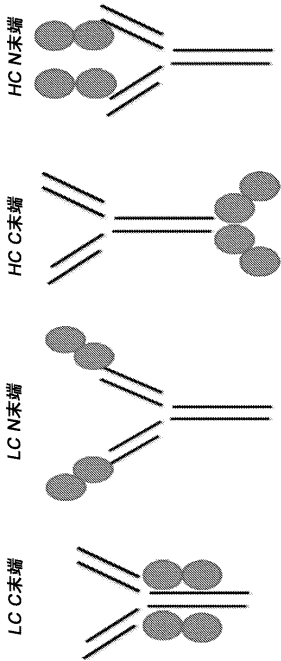
【図 1 2 - 3】

図 12C: CD19配列の突然変異誘発



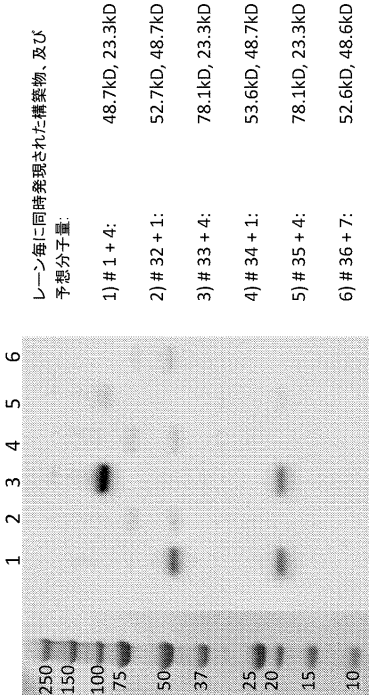
【図 1 3】

図 13



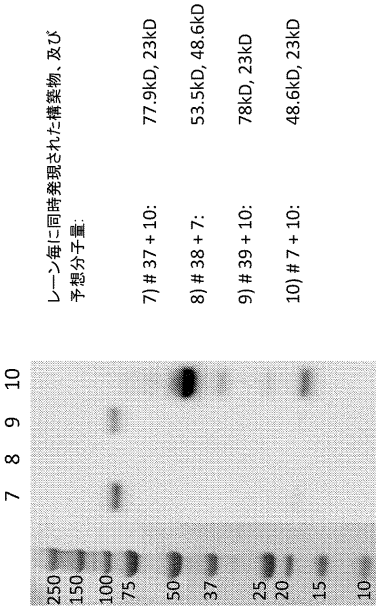
【図 1 4 - 1】

図 14A



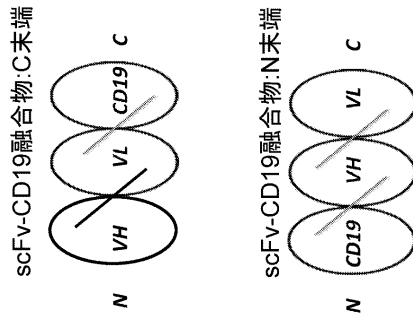
【図 1 4 - 2】

図 14B



【図 15】

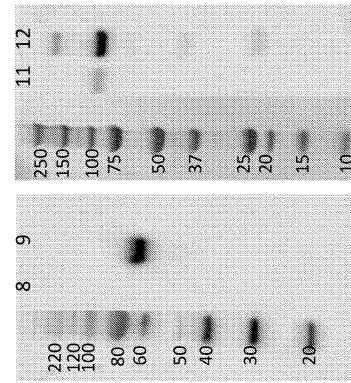
図15



【図 16】

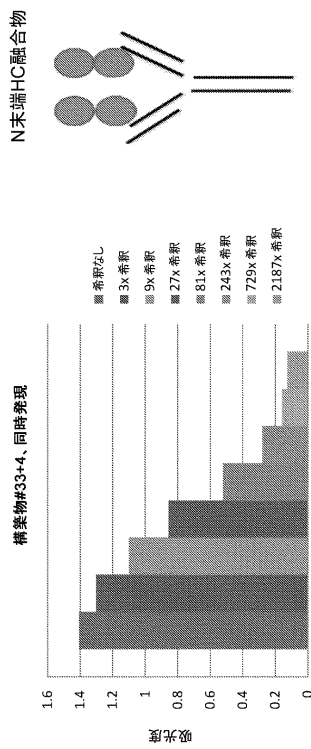
図16

レーン毎に発現された構築物、及び
予想分子量。検出方法(Hisタグ又はヒgFcドメインを
介した)を表示する。



【図 17 - 1】

図17A



【図 17 - 2】

図17B

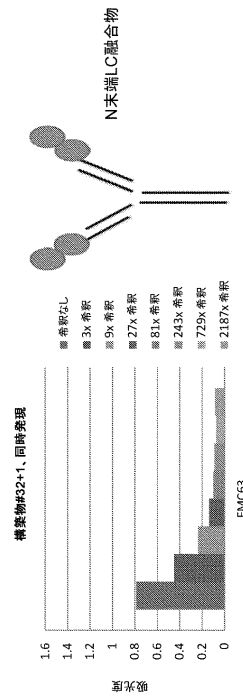
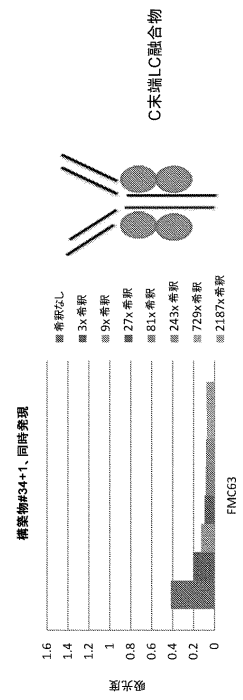


図17C



10

20

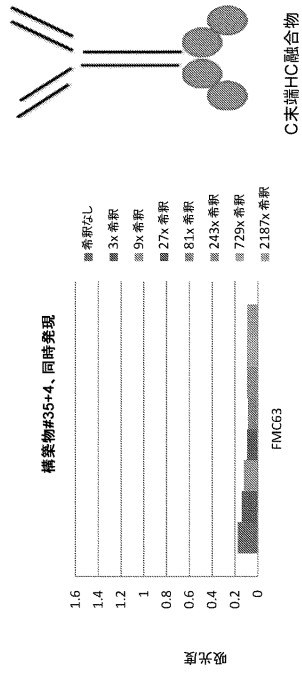
30

40

50

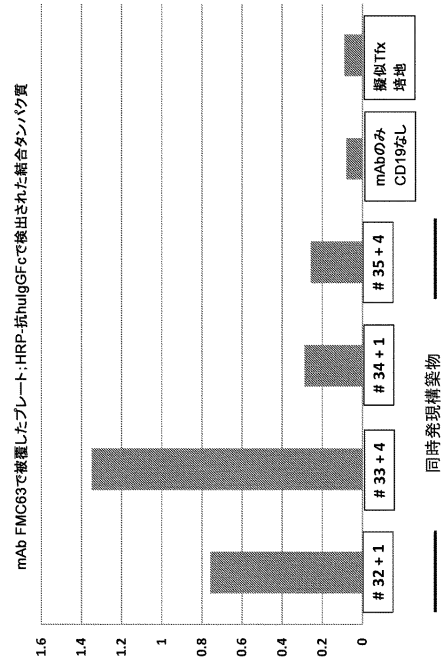
【図 17-3】

図17D



【図 18】

図 18



【図 19-1】

図 19A

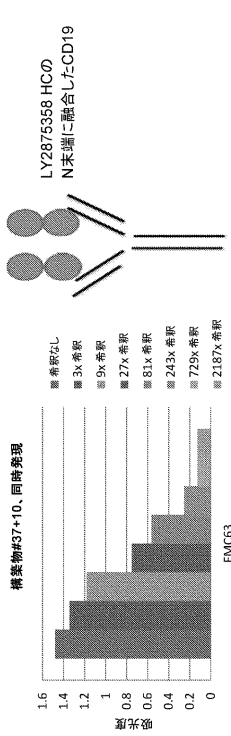
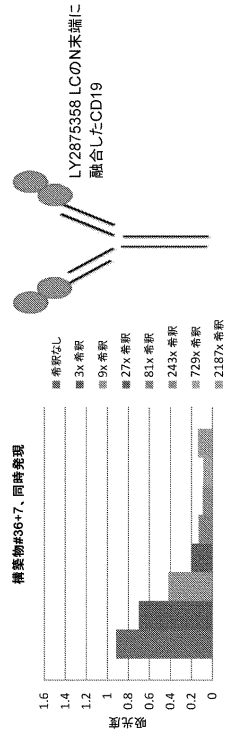


図 19B



【図 19-2】

図 19C

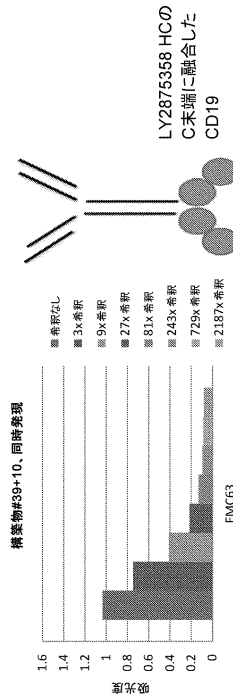
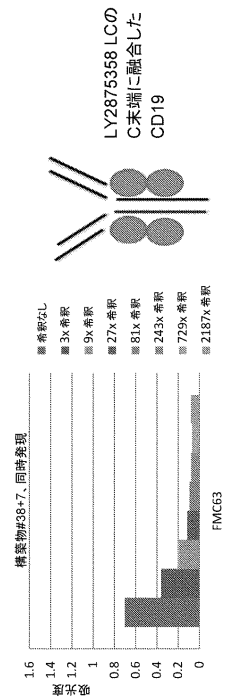


図 19D



10

20

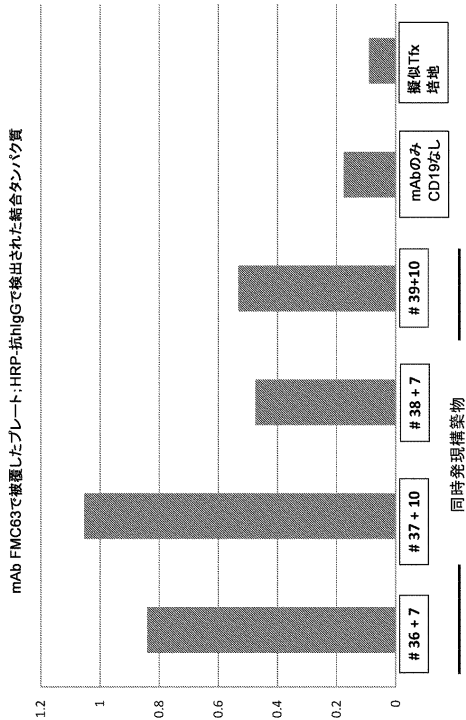
30

40

50

【図 20】

図 20



【図 21】

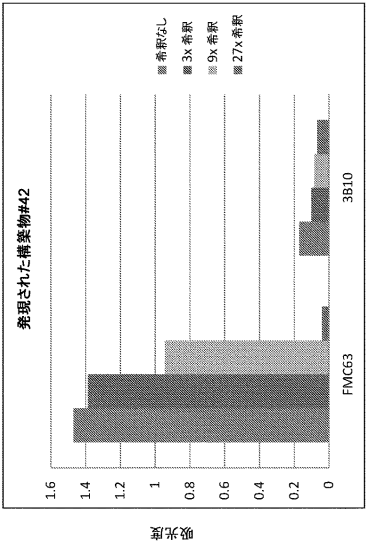
図 21

mAb-CD19融合物:FMC63結合及び発現レベル

	N末端LC	C末端LC	N末端HC	C末端HC
パニツムマブ	+	+/-	++	+/-
発現	低	低	高	低
LY2875358	+	+	++	+
発現	低	?	中	中

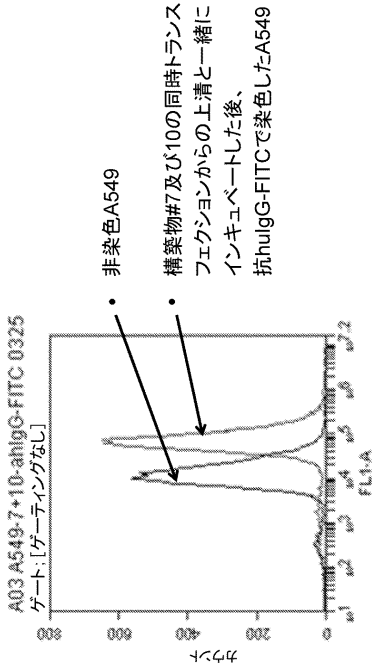
【図 22】

図 22



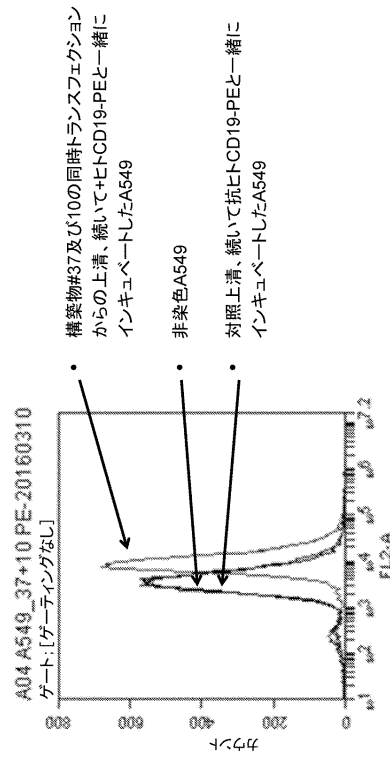
【図 23 - 1】

図 23A



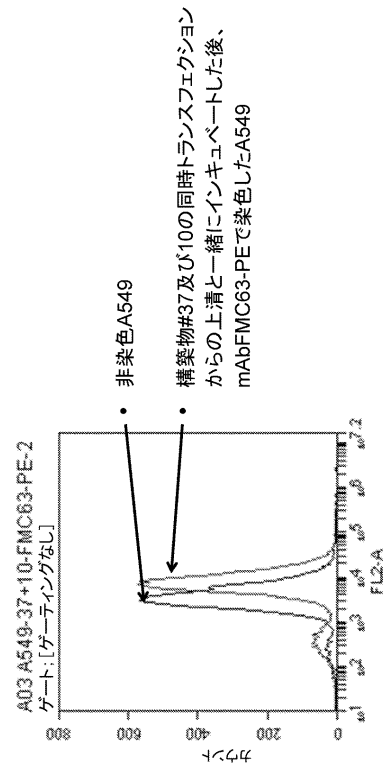
【図 2 3 - 2】

図 23B



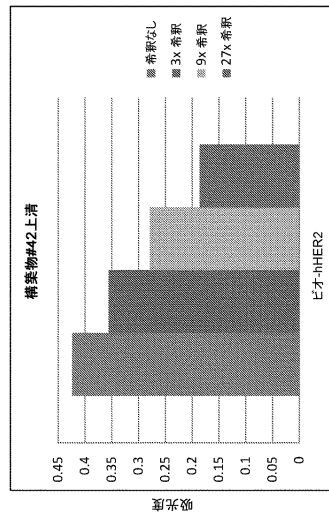
【図 2 3 - 3】

図 23C



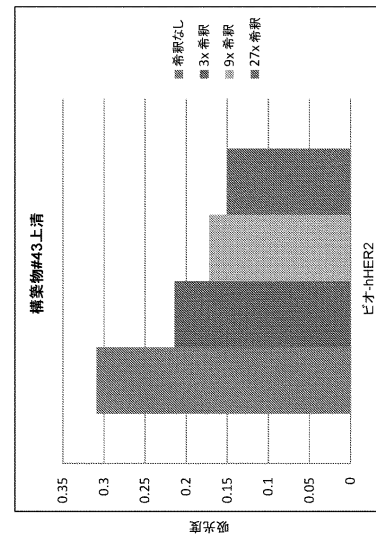
【図 2 4 - 1】

図 24A



【図 2 4 - 2】

図 24B



10

20

30

40

50

【図 25】

図 25A

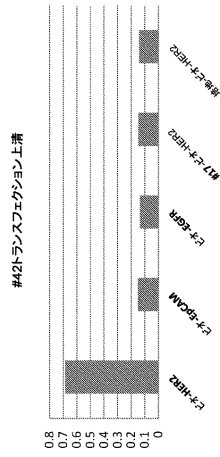
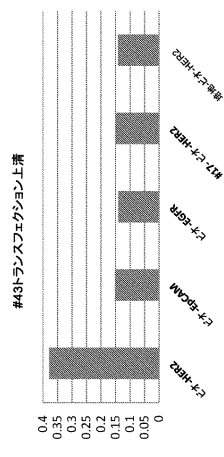
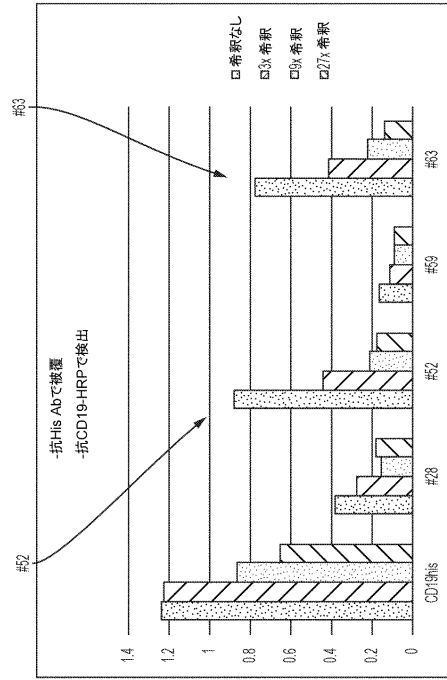


図 25B



【図 26】

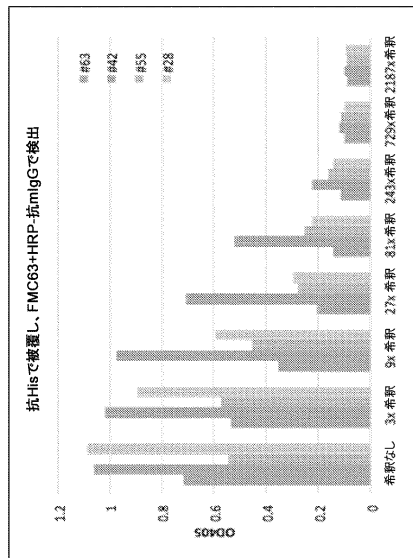
図 26



トランスフェクションに使用された構築物#を表示する

【図 27】

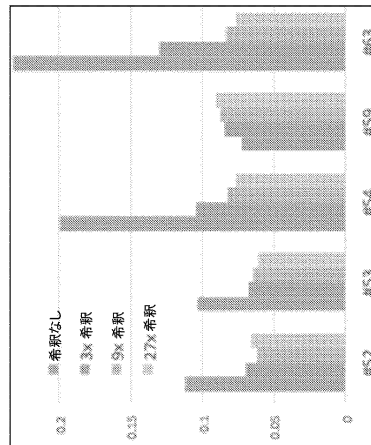
図 27



トランスフェクションに使用された構築物#を表示する

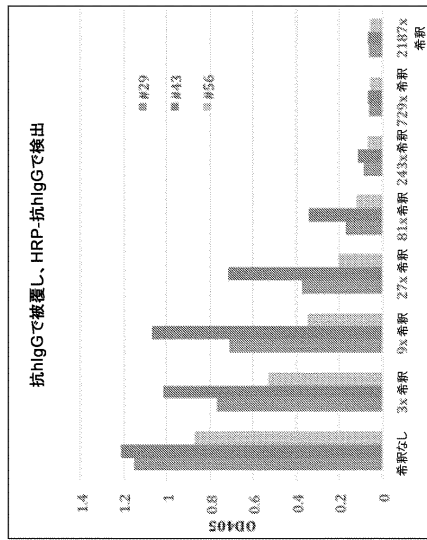
【図 28】

図 28



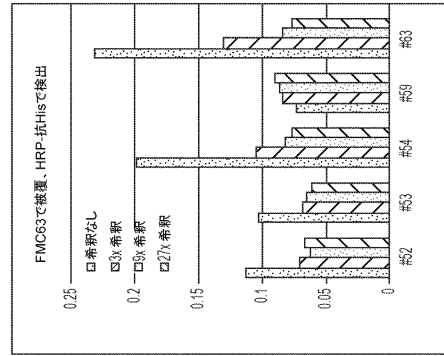
トランスフェクションに使用された構築物#を表示する

【図 29】



トランスフェクションに使用された構築物#を表示する

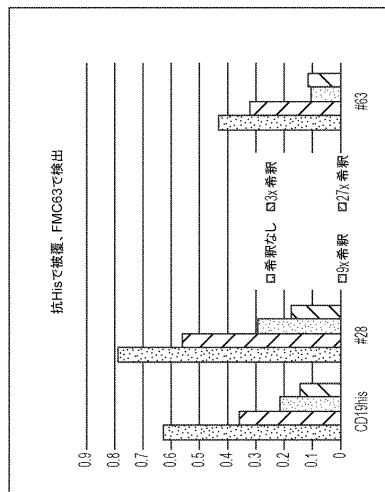
【図 30】



トランスフェクションに使用された構築物#を表示する

【図 31】

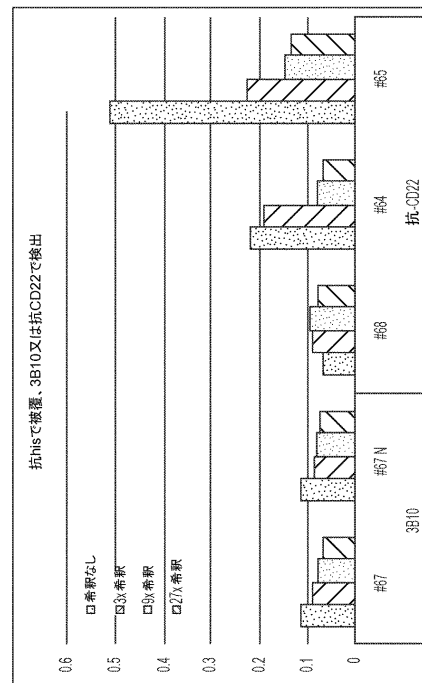
図 31



トランスフェクションに使用された構築物#を表示する

【図 32】

図 32



トランスフェクションに使用された構築物#を表示する

10

20

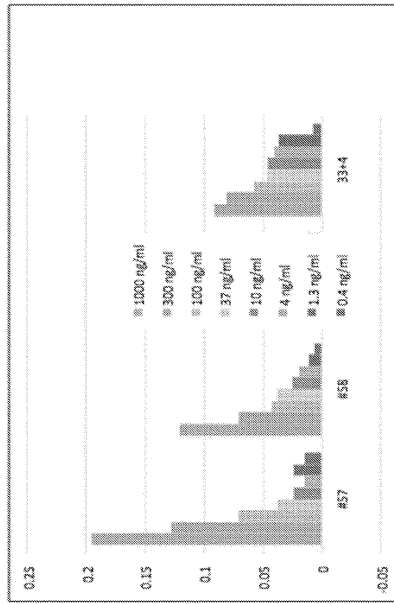
30

40

50

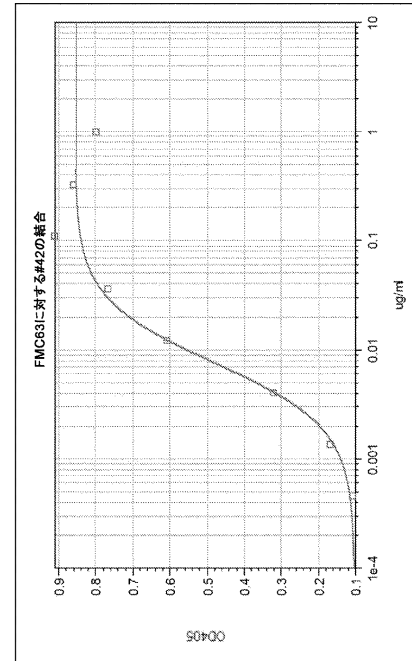
【図 3 3】

図 33



【図 3 4】

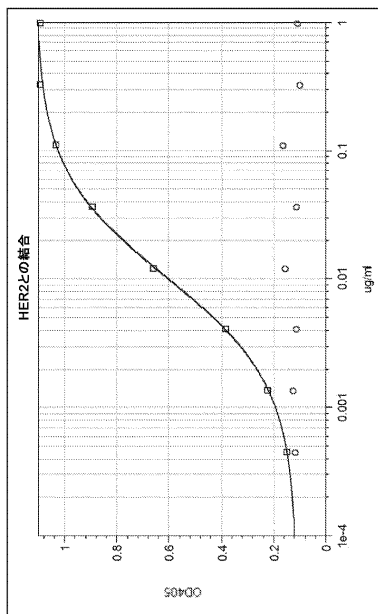
図 34



【図 3 5】

図 35

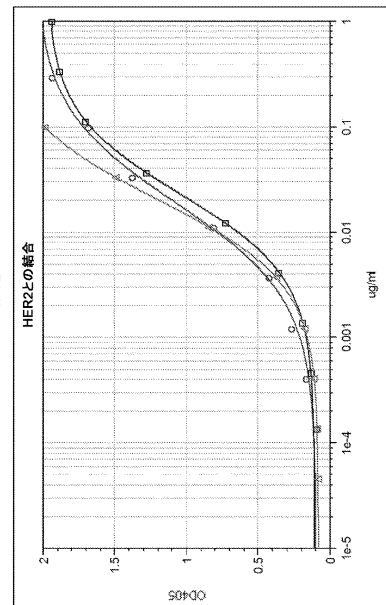
#42



【図 3 6】

図 36

#42



10

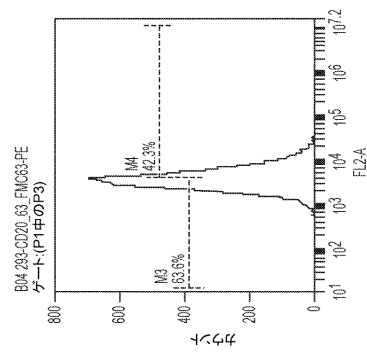
20

30

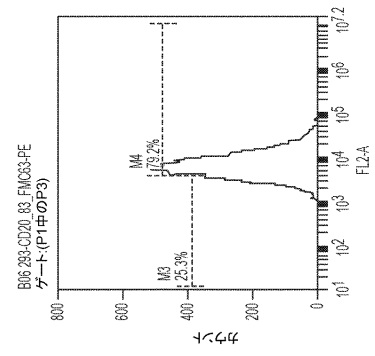
40

50

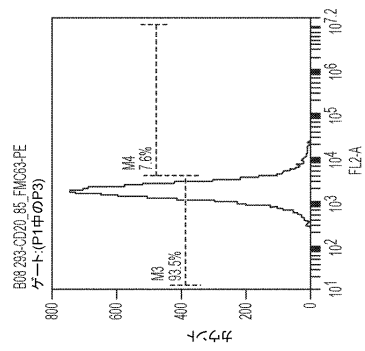
【図 37】



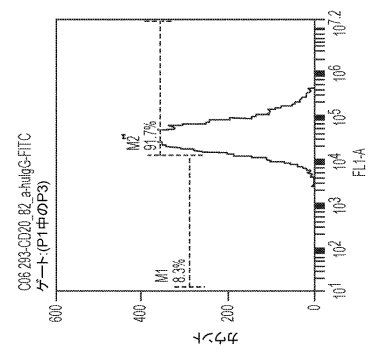
【図 38】



【図 39】



【図 40】



10

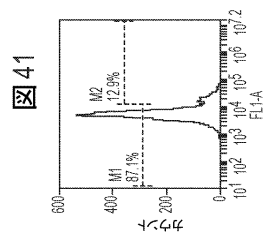
20

30

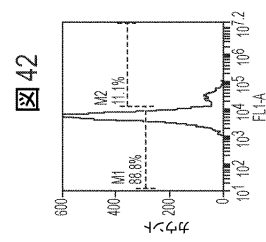
40

50

【図 4 1】

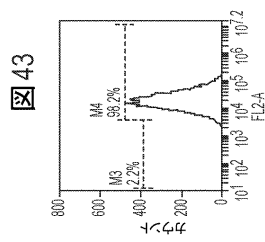


【図 4 2】

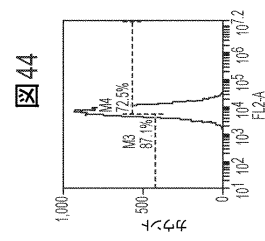


10

【図 4 3】

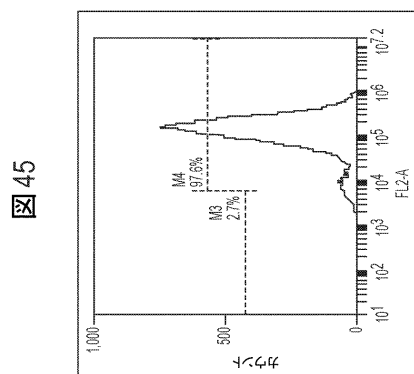


【図 4 4】

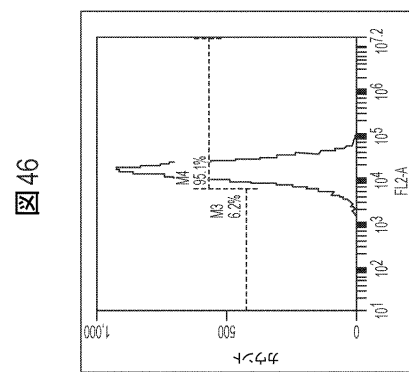


20

【図 4 5】



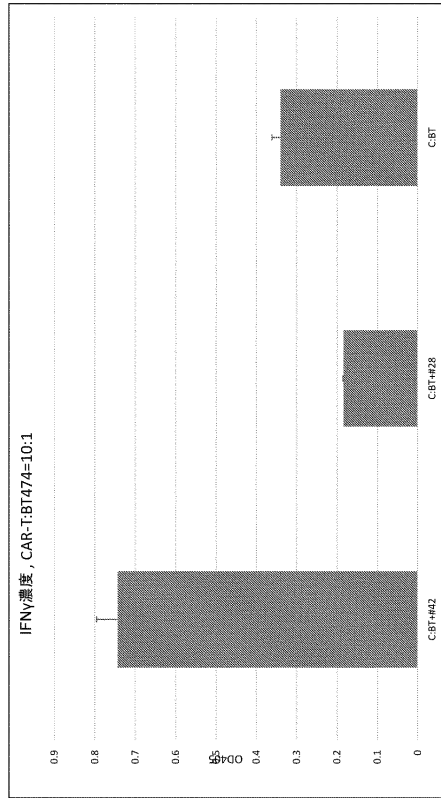
【図 4 6】



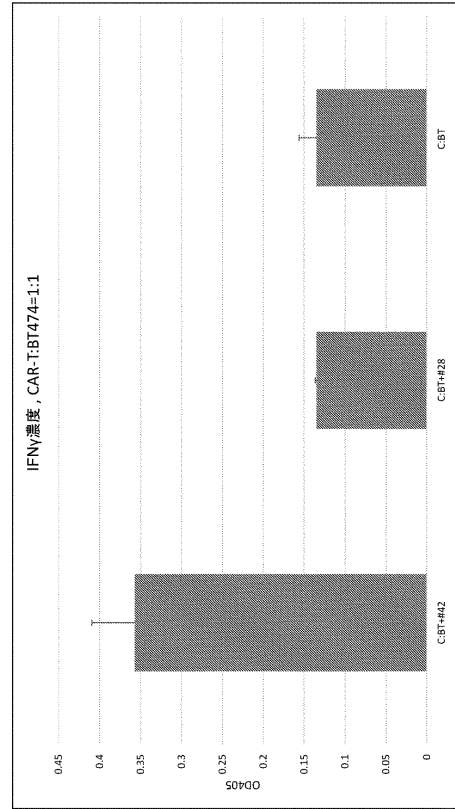
30

40

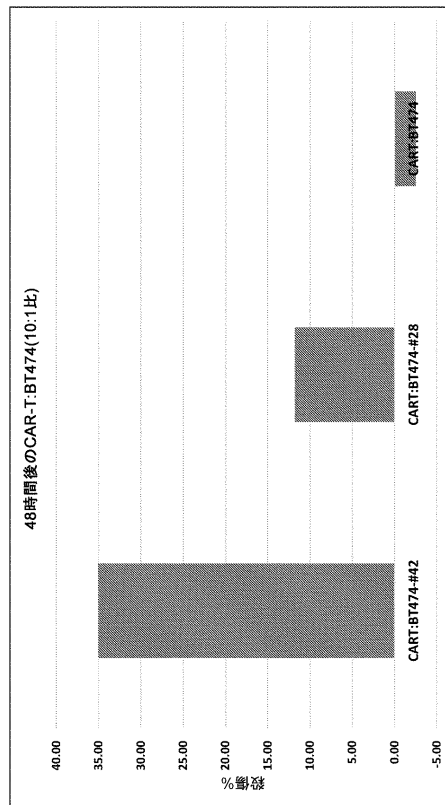
【図 4 7】



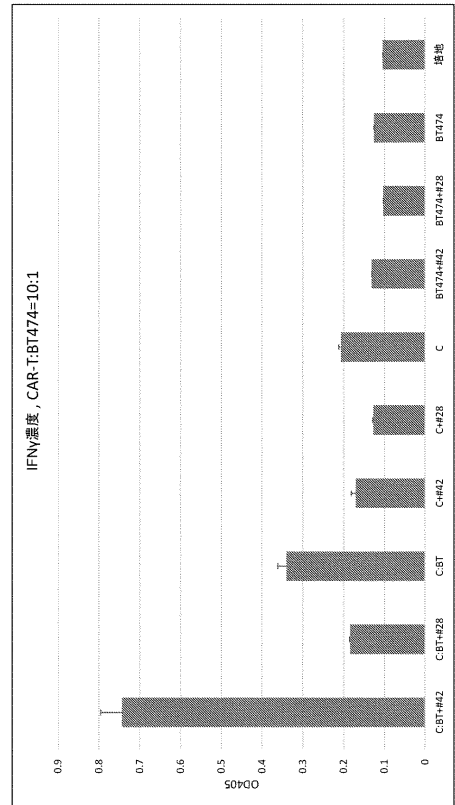
【図 4 8】



【図 4 9】



【図 5 0】



10

20

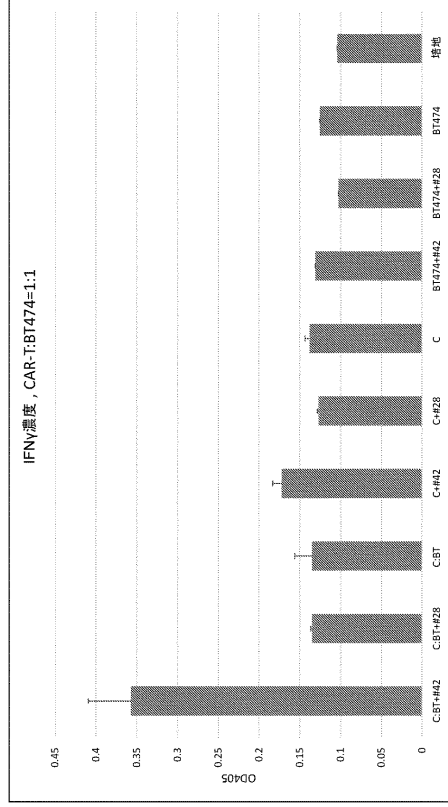
30

40

50

【図 5 1】

図 51



【図 5 2】

Figure 52B

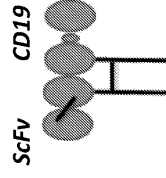


Figure 52A

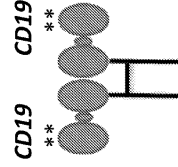
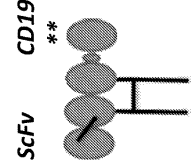


Figure 52C



【図 5 3】

Figure 53B

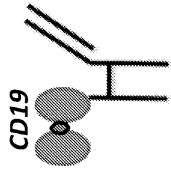


Figure 53A

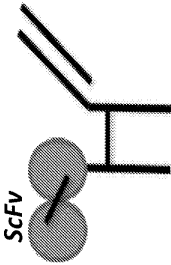
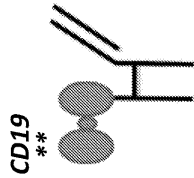


Figure 53C



【図 5 4】

Figure 54A

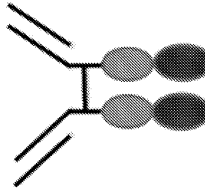
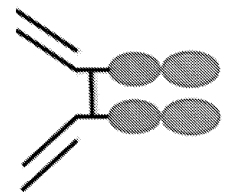


Figure 54B



10

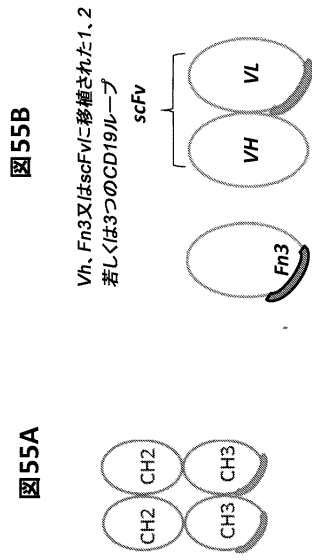
20

30

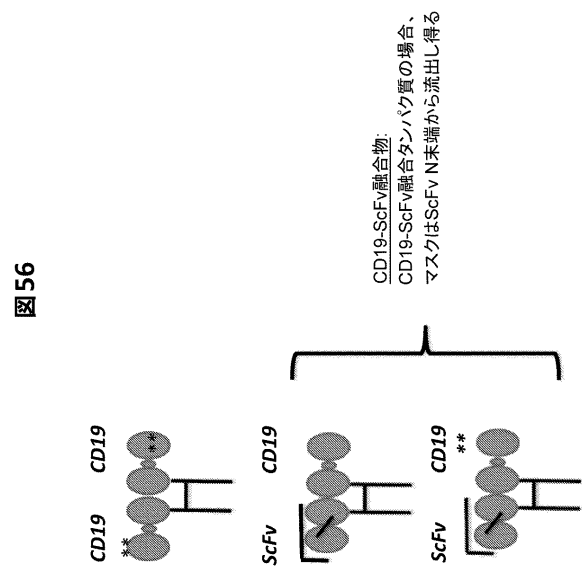
40

50

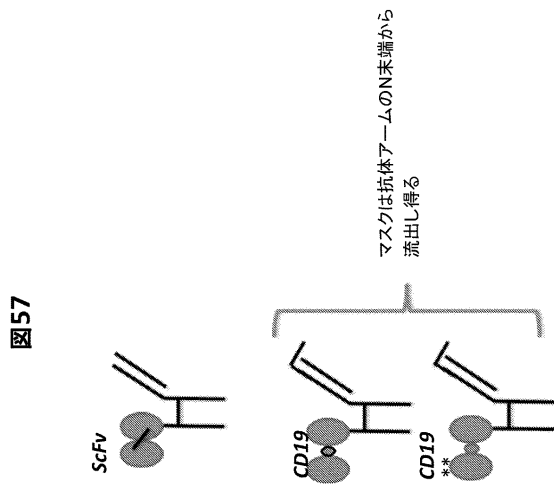
【図 5 5】



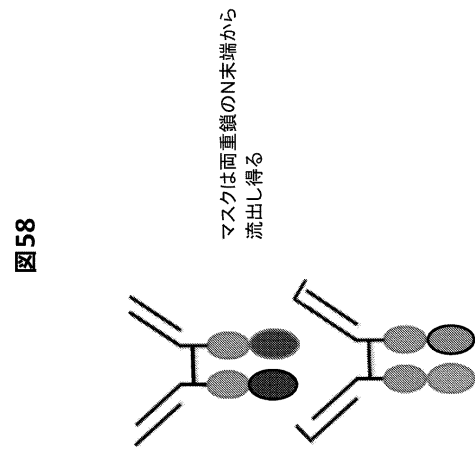
【図 5 6】



【図 5 7】



【図 5 8】



10

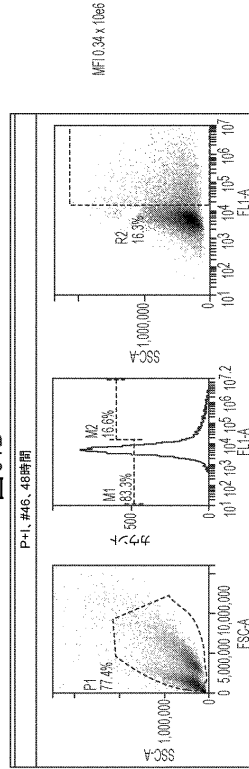
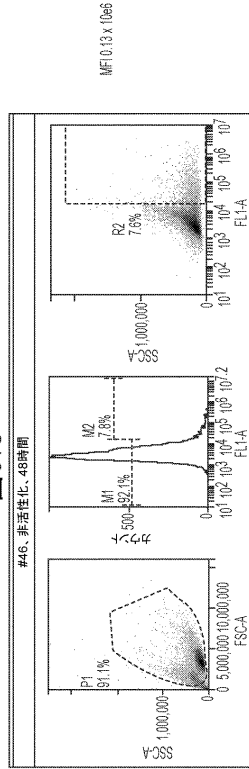
20

30

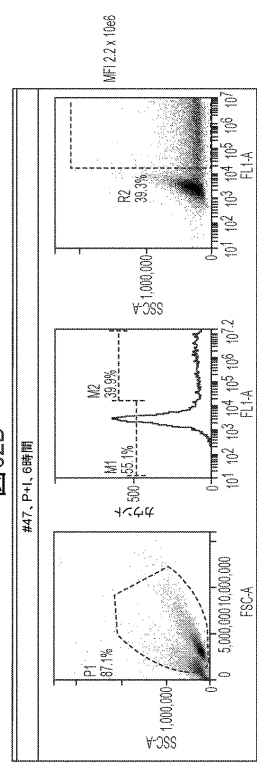
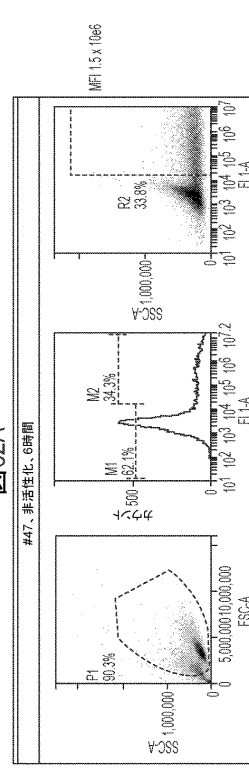
40

50

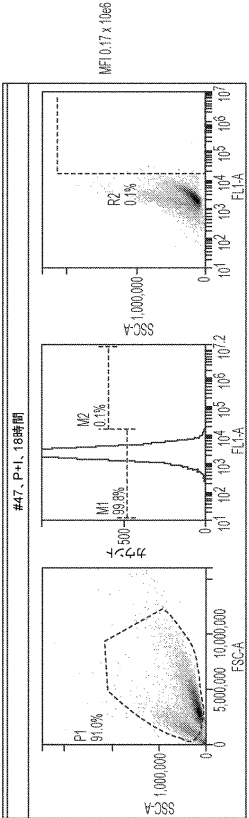
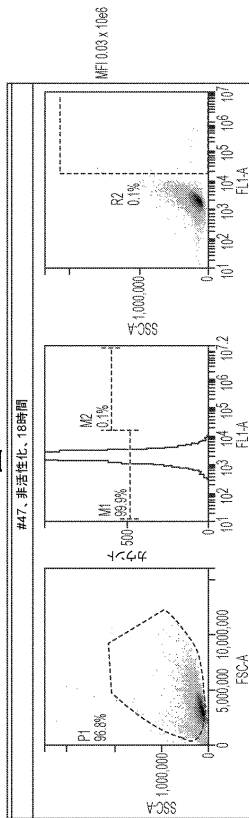
【図 6 1 - 2】



【図 6 2 - 1】



【図 6 2 - 2】



【図 6 3 - 1】

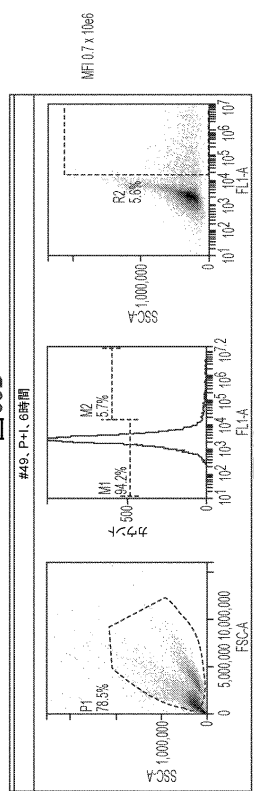
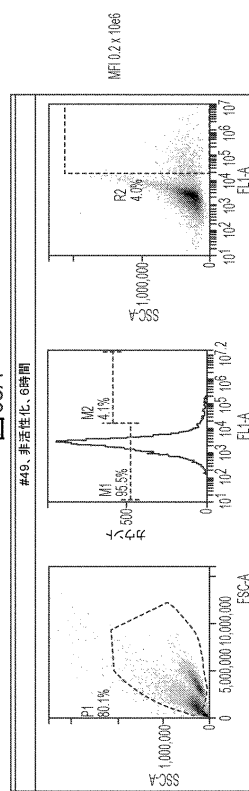


図 26

10

20

30

40

50

【図 6 6 - 1】

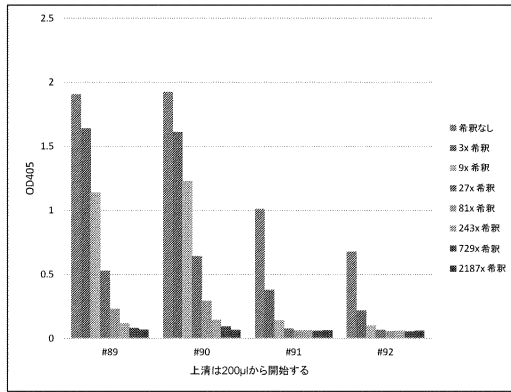


図66A

【図 6 6 - 2】

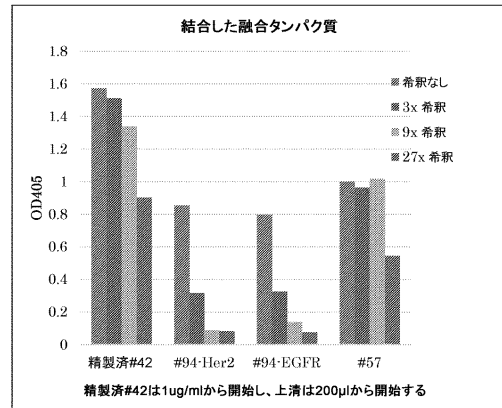


図66B

【図 6 6 - 3】

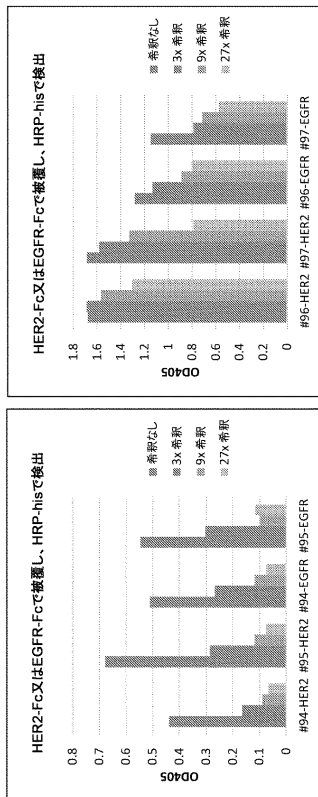


図66D

図66C

【図 6 7】

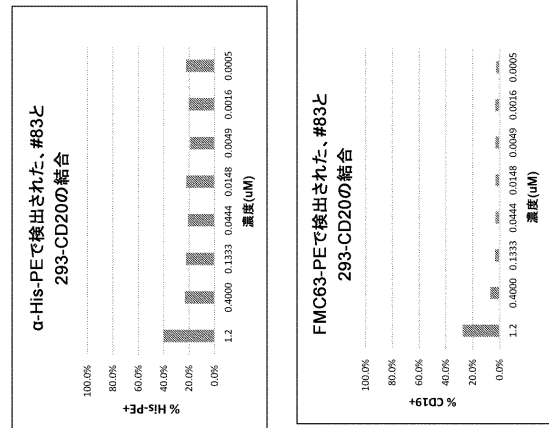


図67A

図67B

10

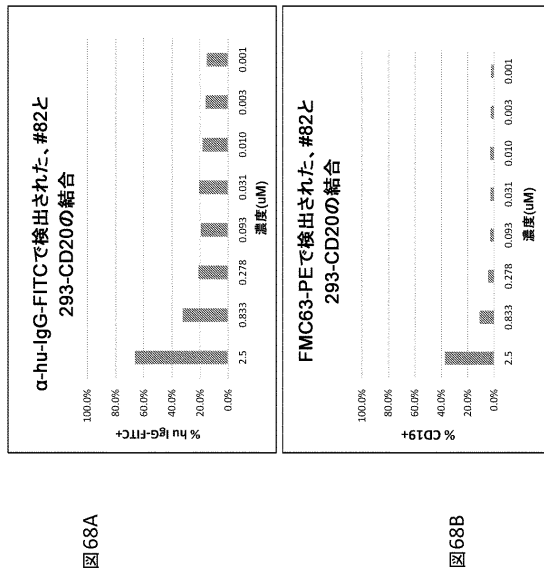
20

30

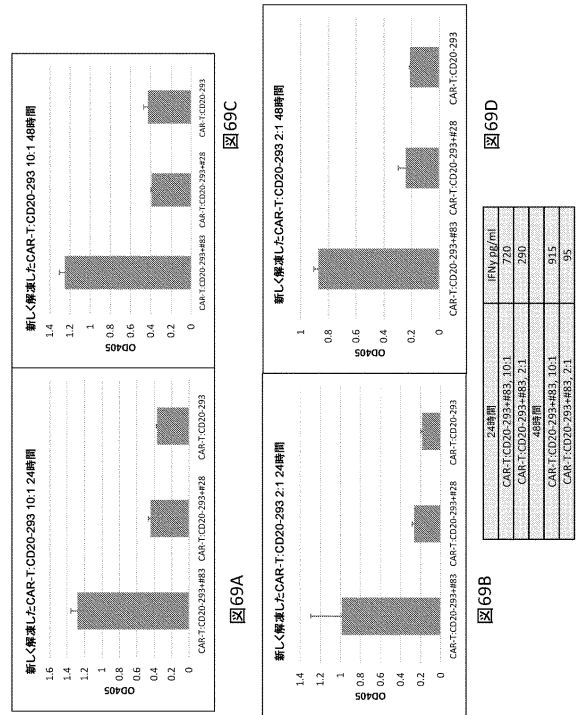
40

50

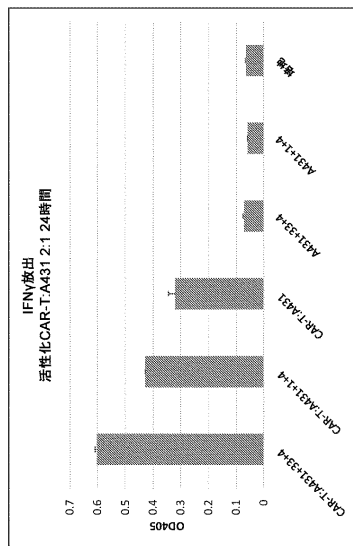
【図 68】



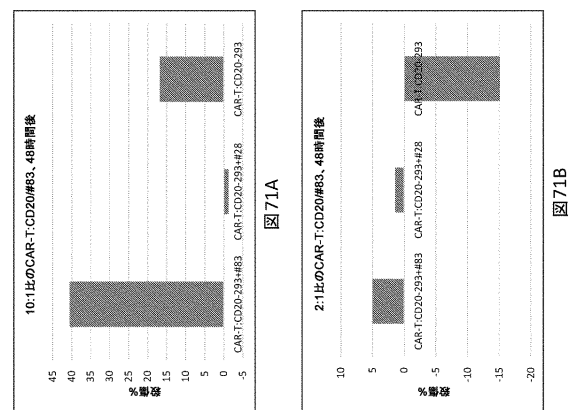
【図 69】



【図 70】



【図 71】



10

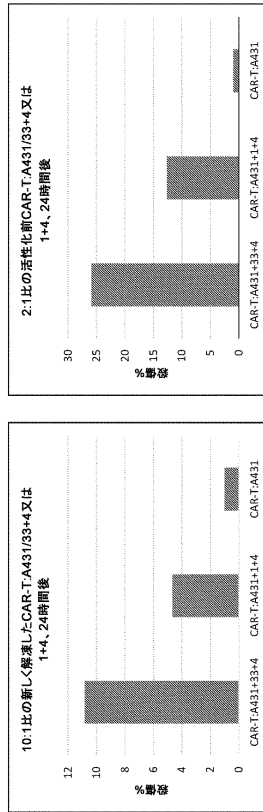
20

30

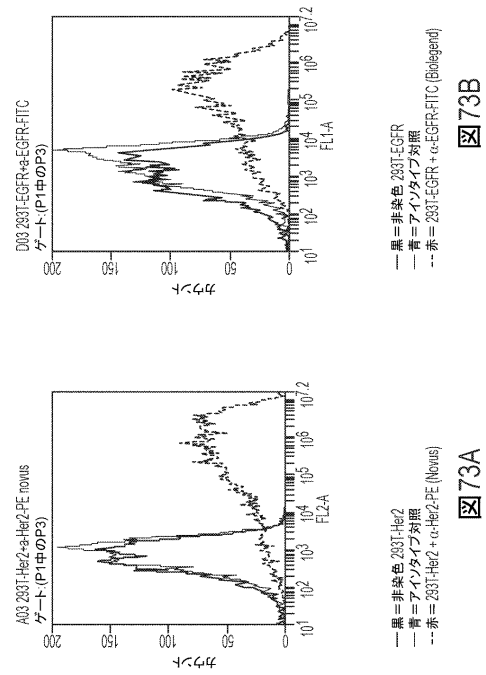
40

50

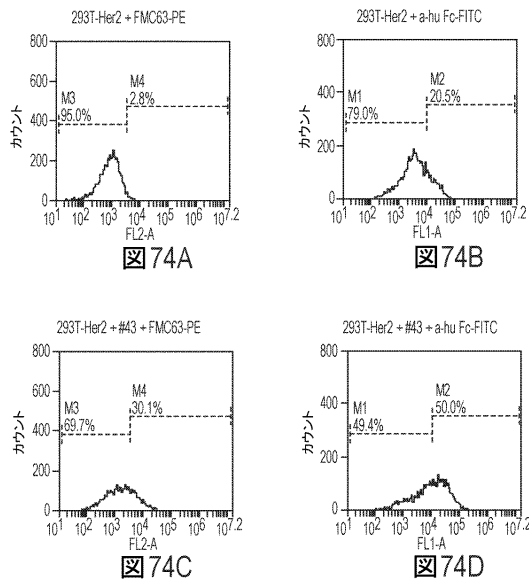
【図 7 2】



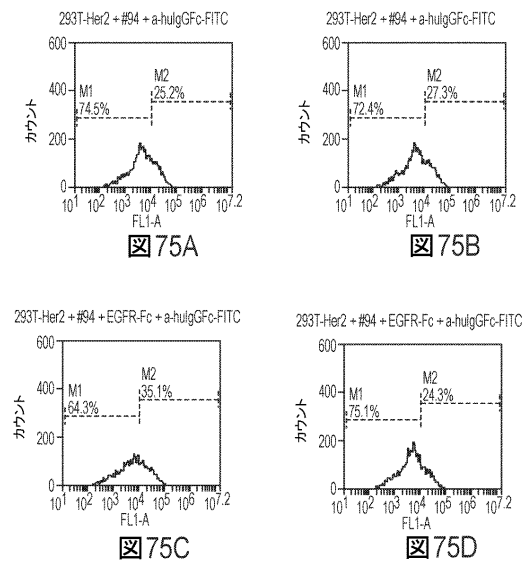
【図 7 3】



【図 7 4】



【図 7 5】



10

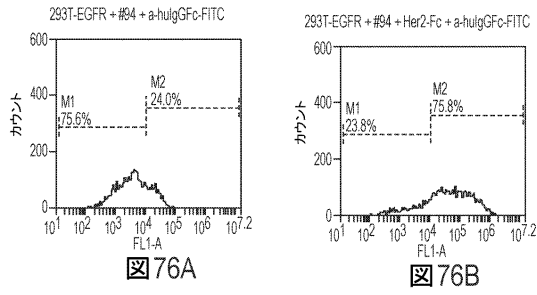
20

30

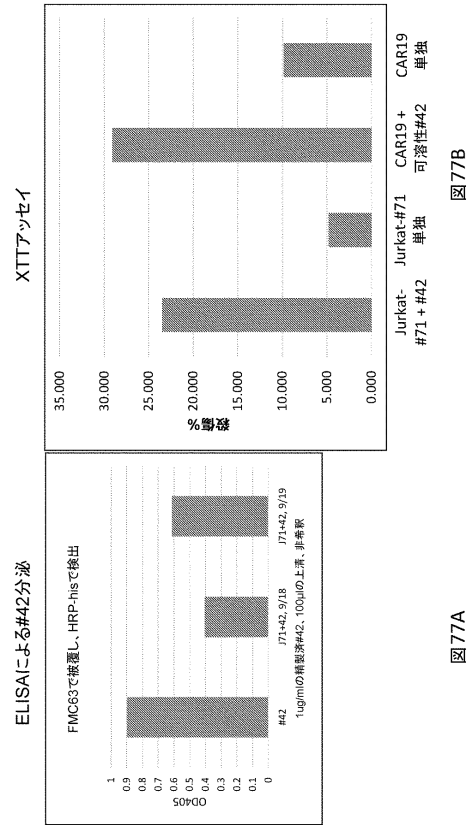
40

50

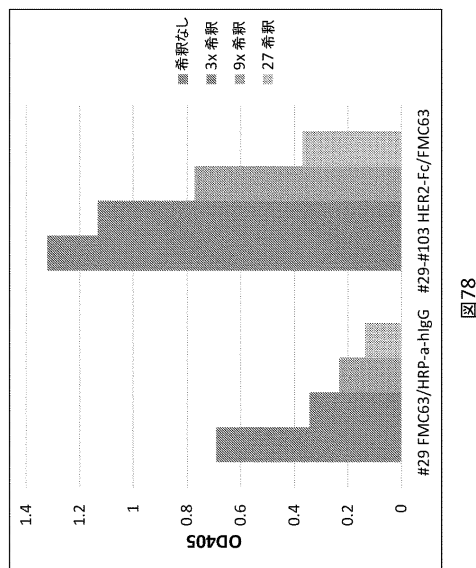
【図 7 6】



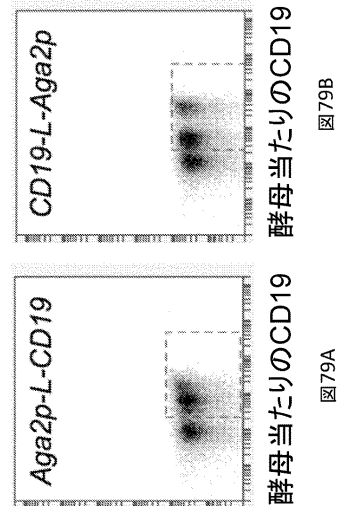
【図 7 7】



【図 7 8】



【図 7 9】



10

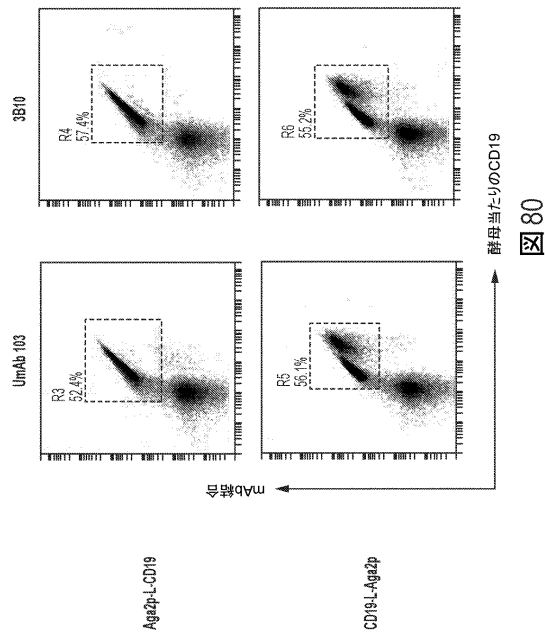
20

30

40

50

【図 80】



【図 81】

ドメイン1ループ			ドメイン2ループ			ドメイン2シート		
Site	WT	Div. 1	Site	WT	Div. 1	Site	WT	Div. 1
23	T	SANTDYPH	186	D	SANTDYPH	194	S	SANTDYPH
24	S	SANTDYPH	187	S	SANTDYPH	196	T	TENAVDG
25	D	SANTDYPH	188	V	VLMATSF	198	V	VLMATSF
26	G	GAST	189	S	SANTDYPH	204	K	KNRSEDG
27	T	PSANTDGH	190	R	REKQDNY	206	L	VLMATSF
28	T	SANTDYPH	191	G	GAST	208	S	SANTDYPH
29	Q	QKDNH	192	P	PSA	239	K	KTRNSM
30	Q	QKDNH	209	L	LYGAT	241	Y	YHFLDIN
56	M	VLMATSF	210	E	QKDNH	243	H	HYNLFDV
57	R	GAST	224	E	EGAGRPAL	248	T	SANTDYPH
58	P	PSA	225	T	SANTDYPH	250	S	SANTDYPH
59	L	VLMATSF	243	H	SANTDYPH	252	H	SANTDYPH
60	A	GASTDGV	244	R	REKQDNY	254	E	EQのみ
82	P	PSERAT	245	G	GASTDGV			
83	P	PSA	246	N	SANTDYPH			
84	S	SANTDYPH	247	L	LYSTNR			
85	E	QKDNH						
86	K	QKDNH						

図81

【図 82】

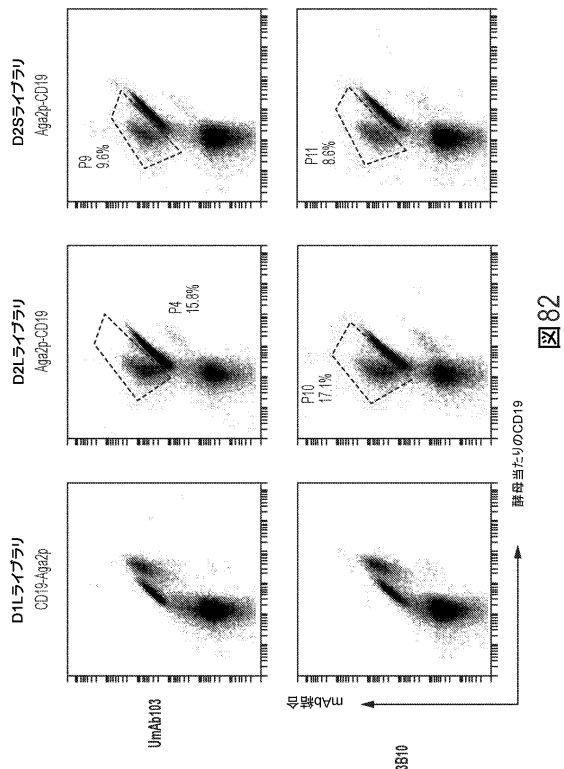


図 82

【図 83】

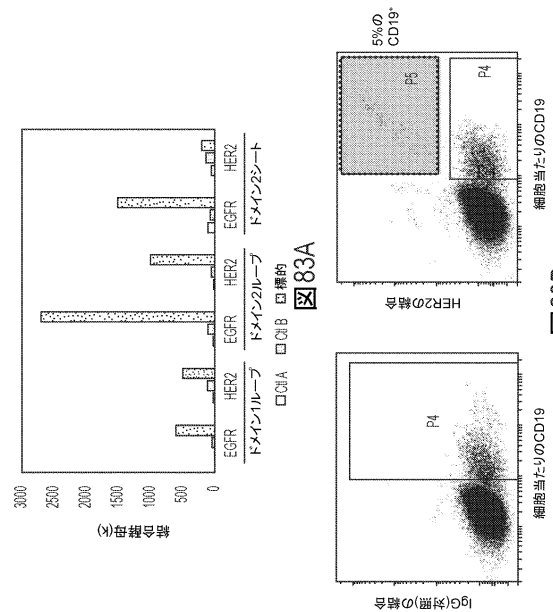


図83B

【配列表】
0007115982000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	48/00	(2006.01)	A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	39/395	(2006.01)	A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	35/13	(2015.01)	A 6 1 K	35/13	
A 6 1 K	47/68	(2017.01)	A 6 1 K	39/395	L
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 K	47/68	
C 1 2 N	15/62	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
C 0 7 K	14/705	(2006.01)	C 1 2 N	15/62	Z
C 0 7 K	14/47	(2006.01)	C 0 7 K	14/705	
C 0 7 K	16/30	(2006.01)	C 0 7 K	14/47	
C 1 2 N	15/12	(2006.01)	C 0 7 K	16/30	
C 1 2 N	15/13	(2006.01)	C 1 2 N	15/12	
			C 1 2 N	15/13	

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/396,783

(32)優先日 平成28年9月19日(2016.9.19)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

弁理士 笹倉 真奈美

(72)発明者 ロイ・ロブ

アメリカ合衆国02482マサチューセッツ州ウェルズリー、ワシントン・ストリート580番、
アパートメント304

(72)発明者 ポール・レナート

アメリカ合衆国01746マサチューセッツ州ホリストン、アンダーウッド・ストリート205番

審査官 山本 匡子

(56)参考文献 特表2009-500346(JP, A)

国際公開第2015/057834(WO, A1)

特表2004-529636(JP, A)

国際公開第2014/184143(WO, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C12N 15/00-90

C07K

C12Q

MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS/CAPLUS(STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)