(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7605735号
(P7605735)

(45)発行日　令和6年12月24日(2024.12.24)

(24)登録日　令和6年12月16日(2024.12.16)

(51)国際特許分類		FI		
C07K 19/00 (2006.01)		C07K	19/00	ZNA
C12N 15/63 (2006.01)		C12N	15/63	Z
C12N 15/62 (2006.01)		C12N	15/62	Z
C12N 5/10 (2006.01)		C12N	5/10	
C12N 1/21 (2006.01)		C12N	1/21	

請求項の数　36　（全423頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-512393(P2021-512393)
(86)(22)出願日　令和1年9月5日(2019.9.5)
(65)公表番号　特表2021-536249(P2021-536249A)
(43)公表日　令和3年12月27日(2021.12.27)
(86)国際出願番号　PCT/US2019/049816
(87)国際公開番号　WO2020/051374
(87)国際公開日　令和2年3月12日(2020.3.12)
審査請求日　令和4年9月2日(2022.9.2)
(31)優先権主張番号　62/727,498
(32)優先日　平成30年9月5日(2018.9.5)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/744,073
(32)優先日　平成30年10月10日(2018.10.10)
最終頁に続く

(73)特許権者　519331338
ポセイダ セラピューティクス，インコーポレイティド
アメリカ合衆国，カリフォルニア ９２１２１，サンディエゴ，タウン センター ドライブ ９３９０ スイート ２００
(74)代理人　100099759
弁理士　青木 篤
(74)代理人　100123582
弁理士　三橋 真二
(74)代理人　100117019
弁理士　渡辺 陽一
(74)代理人　100141977
弁理士　中島 勝
(74)代理人　100150810
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　同種異系細胞組成物およびその使用方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

非自然発生キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）であって、

（ａ）シグナルペプチドおよび活性化成分を含むエクトドメインであって、前記シグナルペプチドが、ＣＤ２シグナルペプチドを含み、前記活性化成分は、アゴニストが結合するＣＤ２細胞外ドメインを含み、そして、前記ＣＤ２細胞外ドメインが、配列番号１７１１９のアミノ酸配列を含む、エクトドメインと、

（ｂ）膜貫通ドメインであって、ＣＤ２膜貫通ドメインを含む、膜貫通ドメインと、

（ｃ）細胞質ドメインおよび少なくとも１つのシグナル変換ドメインを含むエンドドメインであって、前記細胞質ドメインが、ＣＤ２細胞質ドメインを含み、前記少なくとも１つのシグナル変換ドメインが、ＣＤ３ζタンパク質を含む、エンドドメインと、を含む、非自然発生キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）。

【請求項２】

前記ＣＳＲが、配列番号１７１１８と少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む、請求項１に記載のＣＳＲ。

【請求項３】

前記ＣＳＲが、配列番号１７１１８と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含む、請求項１に記載のＣＳＲ。

【請求項４】

前記ＣＳＲが、配列番号１７１１８と少なくとも９９％同一であるアミノ酸配列を含む

、請求項１に記載のＣＳＲ。
【請求項５】
前記ＣＳＲが、配列番号１７１１８のアミノ酸配列を含む、請求項１に記載のＣＳＲ。
【請求項６】
請求項１～５のいずれか一項に記載のＣＳＲをコードする、核酸。
【請求項７】
請求項６に記載の核酸を含む、ベクター。
【請求項８】
請求項６に記載の核酸を含む、トランスポゾン。
【請求項９】
請求項１～５のいずれか一項に記載のＣＳＲ、または請求項６に記載の核酸を含む、細胞。
【請求項１０】
前記細胞が、同種異系細胞である、請求項９に記載の細胞。
【請求項１１】
前記細胞が、自己細胞である、請求項９に記載の細胞。
【請求項１２】
請求項９～１１のいずれか一項に記載の複数の細胞を含む、組成物。
【請求項１３】
改変されたＴリンパ球（Ｔ細胞）であって、
（ａ）Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）をコードする内因性配列の改変であって、前記ＴＣＲの発現または活性のレベルを低減または排除する、改変と、
（ｂ）請求項１～５のいずれか一項に記載のキメラ刺激受容体（ＣＳＲ）と、を含む、改変されたＴリンパ球（Ｔ細胞）。
【請求項１４】
誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドをさらに含むか、あるいは、ベーター２－ミクログロブリン（Ｂ２Ｍ）をコードする内因性配列の改変をさらに含み、ここで、前記改変が、主要組織性適合性複合体（ＭＨＣ）クラスＩ（ＭＨＣ－Ｉ）の発現または活性のレベルを低減または排除する、請求項１３に記載の改変されたＴ細胞。
【請求項１５】
ＨＬＡクラスＩ組織適合性抗原、アルファ鎖Ｅ（ＨＬＡ－Ｅ）ポリペプチドを含む非自然発生ポリペプチドをさらに含む、請求項１３または１４に記載の改変されたＴ細胞。
【請求項１６】
ＨＬＡ－Ｅを含む前記非自然発生ポリペプチドが、Ｂ２Ｍシグナルペプチド、Ｂ２Ｍポリペプチド、リンカー（前記リンカーは、前記Ｂ２Ｍポリペプチドと前記ＨＬＡ－Ｅポリペプチドとの間に位置する）、および／またはペプチドおよびＢ２Ｍポリペプチドをさらに含む、請求項１５に記載の改変されたＴ細胞。
【請求項１７】
ＨＬＡ－Ｅを含む前記非自然発生ポリペプチドが、
前記Ｂ２Ｍシグナルペプチドと前記ペプチドとの間に位置する、第１のリンカーと、
前記Ｂ２Ｍポリペプチドと前記ＨＬＡ－Ｅをコードする前記ペプチドとの間に位置する、第２のリンカーと、をさらに含む、請求項１５または１６に記載の改変されたＴ細胞。
【請求項１８】
非自然発生抗原受容体、治療用ポリペプチドをコードする配列、またはそれらの組み合わせをさらに含む、請求項１３に記載の改変されたＴ細胞。
【請求項１９】
前記非自然発生抗原受容体が、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を含む、請求項１８に記載の改変されたＴ細胞。
【請求項２０】
前記ＣＳＲが、前記改変されたＴ細胞内で一時的に発現されるか、あるいは、前記ＣＳ

Ｒが、前記改変されたＴ細胞内で安定的に発現される、請求項１３に記載の改変されたＴ細胞。
【請求項２１】
前記ＨＬＡ－Ｅポリペプチドを含む前記ポリペプチドが、前記改変されたＴ細胞内で一時的に発現されるか、あるいは、前記ＨＬＡ－Ｅポリペプチドを含む前記ポリペプチドが、前記改変されたＴ細胞内で安定的に発現される、請求項１５～１７のいずれか一項に記載の改変されたＴ細胞。
【請求項２２】
前記誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドが、前記改変されたＴ細胞内で安定的に発現される、請求項１４に記載の改変されたＴ細胞。
【請求項２３】
前記非自然発生抗原受容体または治療用タンパク質をコードする配列が、前記改変されたＴ細胞内で安定的に発現される、請求項１８または１９に記載の改変されたＴ細胞。
【請求項２４】
前記改変されたＴ細胞が、同種異系細胞、自己細胞、初期記憶Ｔ細胞、幹細胞様Ｔ細胞、幹記憶Ｔ細胞（T_{SCM}）、中央記憶Ｔ細胞（T_{CM}）、または幹細胞様Ｔ細胞である、請求項１３に記載の改変されたＴ細胞。
【請求項２５】
改変されたＴ細胞の集団、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物であって、複数の前記改変されたＴ細胞の集団が、請求項１～５のいずれか一項に記載のＣＳＲ、または請求項１３～２４のいずれか一項に記載の改変されたＴ細胞を含む、医薬組成物。
【請求項２６】
前記組成物が、前記ＣＳＲに結合する少なくとも１つの分子をさらに含む、請求項２５に記載の医薬組成物。
【請求項２７】
疾患または障害を治療する方法における使用のための請求項２５または２６に記載の医薬組成物であって、前記方法は、治療を必要とする対象に、治療上有効量の前記組成物を投与することを含む、医薬組成物。
【請求項２８】
改変されたＴ細胞の集団を産生する方法であって、複数の改変されたＴ細胞内で前記ＣＳＲを安定的にまたは一時的に発現し、かつ前記複数の改変されたＴ細胞の望ましい幹様特性を維持する条件下で、複数の初代ヒトＴ細胞に、請求項１～５に記載のＣＳＲまたはそれをコードする配列を導入して、前記複数の改変されたＴ細胞を産生することを含む、方法。
【請求項２９】
改変されたＴ細胞の集団を増大させる方法であって、複数の改変されたＴ細胞内で前記ＣＳＲを安定的にまたは一時的に発現し、かつ前記複数の改変されたＴ細胞の望ましい幹様特性を維持する条件下で、複数の初代ヒトＴ細胞に、請求項１～５に記載のＣＳＲまたはそれをコードする配列を導入して、前記複数の改変されたＴ細胞を産生することと、前記細胞を活性化因子組成物と接触させて、複数の活性化された改変されたＴ細胞を産生することと、を含み、前記複数の改変されたＴ細胞の増大が、同じ条件下で、前記ＣＳＲを発現しない複数の野生型Ｔ細胞の増大よりも少なくとも２倍高い、方法。
【請求項３０】
請求項２９に記載の方法によって増大された改変されたＴ細胞の集団。
【請求項３１】
疾患または障害を治療する方法における使用のための請求項１３～２４のいずれか１項に記載の改変されたＴ細胞であって、前記方法は、治療を必要とする対象に、治療上有効量の前記改変されたＴ細胞を投与することを含む、改変されたＴ細胞。
【請求項３２】
疾患または障害を治療する方法における使用のための請求項２５～２７のいずれか１項に

記載の医薬組成物であって、前記方法は、治療を必要とする対象に、治療上有効量の前記医薬組成物を投与することを含む、医薬組成物。
【請求項３３】
疾患または障害を治療する方法における使用のための請求項３０に記載の改変されたＴ細胞の集団であって、前記方法は、治療を必要とする対象に、治療上有効量の前記改変されたＴ細胞の集団を投与することを含む、改変されたＴ細胞の集団。
【請求項３４】
前記対象に投与された前記改変されたＴ細胞の集団内の前記改変されたＴ細胞が、もはや前記ＣＳＲを発現しない、請求項３１に記載の改変されたＴ細胞。
【請求項３５】
前記対象に投与された前記改変されたＴ細胞の集団内の前記改変されたＴ細胞が、もはや前記ＣＳＲを発現しない、請求項３２に記載の医薬組成物。
【請求項３６】
前記対象に投与された前記改変されたＴ細胞の集団内の前記改変されたＴ細胞が、もはや前記ＣＳＲを発現しない、請求項３３に記載の改変されたＴ細胞の集団。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０１８年９月５日に出願された米国仮特許出願第６２／７２７，４９８号、２０１８年１０月１０日に出願された米国仮特許出願第６２／７４４，０７３号、２０１９年３月７日に出願された米国仮特許出願第６２／８１５，３３４号、および２０１９年３月８日に出願された米国仮特許出願第６２／８１５，８８０号に対する優先権および利益を主張する。これらの出願の各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。
【０００２】
本開示は、分子生物学、より具体的には、キメラ受容体、同種異系細胞組成物、その作製方法、およびその使用方法を対象とする。
【０００３】
配列表の参照による組み込み
２０１９年９月５日に作成され、５５．７ＭＢのサイズである「ＰＯＴＨ－０４６＿００１ＷＯ＿ＳｅｑｕｅｎｃｅＬｉｓｔｉｎｇ．ｔｘｔ」という名前のファイルの内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。
【背景技術】
【０００４】
移植片対宿主応答および宿主対移植片応答に関与する遺伝子を排除することによって提示される課題を克服する同種異系細胞組成物に対する当該技術分野での長い間感じられてきたが満たされていない必要性が存在する。本開示は、環境刺激に対する同種異系細胞の応答性を回復し、かつナチュラルキラー細胞媒介性細胞毒性による拒絶を低減または防止するための非自然発生構造の改善を含む、同種異系細胞組成物、これらの組成物の作製方法、および使用方法を提供する。
【発明の概要】
【０００５】
本開示は、非自然発生キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）であって、（ａ）活性化成分を含むエクトドメインであって、活性化成分が、第１のタンパク質から単離されるか、またはそれに由来する、エクトドメインと、（ｂ）膜貫通ドメインと、（ｃ）少なくとも１つのシグナル変換ドメインを含むエンドドメインであって、少なくとも１つのシグナル変換ドメインが、第２のタンパク質から単離されるか、またはそれに由来し、第１のタンパク質および第２のタンパク質が、同一ではない、エンドドメインと、を含む、非自然発生キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）を提供する。

【０００６】
活性化成分は、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）の成分、ＴＣＲ複合体の成分、ＴＣＲ共受容体の成分、ＴＣＲ共刺激タンパク質の成分、ＴＣＲ阻害タンパク質の成分、サイトカイン受容体、および活性化成分のアゴニストが結合するケモカイン受容体のうちの１つ以上の一部分を含むことができる。活性化成分は、アゴニストが結合するＣＤ２細胞外ドメインまたはその一部分を含むことができる。
【０００７】
シグナル変換ドメインは、ヒトシグナル変換ドメイン、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）の成分、ＴＣＲ複合体の成分、ＴＣＲ共受容体の成分、ＴＣＲ共刺激タンパク質の成分、ＴＣＲ阻害タンパク質の成分、サイトカイン受容体、およびケモカイン受容体のうちの１つ以上を含むことができる。シグナル変換ドメインは、ＣＤ３タンパク質またはその一部分を含むことができる。ＣＤ３タンパク質は、ＣＤ３ζタンパク質またはその一部分を含むことができる。
【０００８】
エンドドメインは、細胞質ドメインをさらに含むことができる。細胞質ドメインは、第３のタンパク質から単離され得るか、またはそれに由来し得る。第１のタンパク質および第３のタンパク質は、同一であり得る。エクトドメインは、シグナルペプチドをさらに含むことができる。シグナルペプチドは、第４のタンパク質に由来し得る。第１のタンパク質および第４のタンパク質は、同一であり得る。膜貫通ドメインは、第５のタンパク質から単離され得るか、またはそれに由来し得る。第１のタンパク質および第５のタンパク質は、同一であり得る。
【０００９】
いくつかの態様において、活性化成分は、自然発生分子に結合しない。いくつかの態様において、活性化成分は、自然発生分子に結合するが、ＣＳＲは、自然発生分子への活性化成分の結合の際に、シグナルを変換しない。いくつかの態様において、活性化成分は、非自然発生分子と結合する。いくつかの態様において、活性化成分は、自然発生分子に結合しないが、非自然発生分子に結合する。ＣＳＲは、非自然発生分子への活性化成分の結合の際に、シグナルを選択的に変換することができる。
好ましい態様において、本開示は、非自然発生キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）であって、（ａ）シグナルペプチドおよび活性化成分を含むエクトドメインであって、シグナルペプチドが、ＣＤ２シグナルペプチドまたはその一部分を含み、活性化成分が、アゴニストが結合するＣＤ２細胞外ドメインまたはその一部分を含む、エクトドメインと、（ｂ）膜貫通ドメインであって、ＣＤ２膜貫通ドメインまたはその一部分を含む、膜貫通ドメインと、（ｃ）細胞質ドメインおよび少なくとも１つのシグナル変換ドメインを含むエンドドメインであって、細胞質ドメインが、ＣＤ２細胞質ドメインまたはその一部分を含み、少なくとも１つのシグナル変換ドメインが、ＣＤ３ζタンパク質またはその一部分を含むエンドドメインと、を含む、非自然発生キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）を提供する。いくつかの態様において、非自然発生ＣＳＲは、配列番号１７０６２と少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％同一であるアミノ酸配列を含む。好ましい態様において、非自然発生ＣＳＲは、配列番号１７０６２のアミノ酸配列を含む。
【００１０】
本開示はまた、エクトドメインが、改変を含む、非自然発生キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）も提供する。改変は、活性化成分または第１のタンパク質の野生型配列と比較するとき、活性化成分または第１のタンパク質のアミノ酸配列の変異または切断を含むことができる。活性化成分のアミノ酸配列の変異または切断は、アゴニストが結合するＣＤ２細胞外ドメインまたはその一部分の変異または切断を含むことができる。ＣＤ２細胞外ドメインの変異または切断は、自然発生ＣＤ５８との結合を低減または排除することができる。いくつかの態様において、変異または切断を含むＣＤ２細胞外ドメインは、配列番号１７１１９と少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％同一であるアミノ酸配列を含む。好ましい態様において、変異または切断を含むＣＤ２

細胞外ドメインは、配列番号１７１１９のアミノ酸配列を含む。

【００１１】

好ましい態様において、本開示は、非自然発生キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）であって、（ａ）シグナルペプチドおよび活性化成分を含むエクトドメインであって、シグナルペプチドが、ＣＤ２シグナルペプチドまたはその一部分を含み、活性化成分が、アゴニストが結合するＣＤ２細胞外ドメインまたはその一部分を含み、アゴニストが結合するＣＤ２細胞外ドメインまたはその一部分が、変異または切断を含む、エクトドメインと、（ｂ）膜貫通ドメインであって、ＣＤ２膜貫通ドメインまたはその一部分を含む、膜貫通ドメインと、（ｃ）細胞質ドメインおよび少なくとも１つのシグナル変換ドメインを含むエンドドメインであって、細胞質ドメインが、ＣＤ２細胞質ドメインまたはその一部分を含み、少なくとも１つのシグナル変換ドメインが、ＣＤ３ζタンパク質またはその一部分を含むエンドドメインと、を含む、非自然発生キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）を提供する。いくつかの態様において、非自然発生ＣＳＲは、配列番号１７１１８と少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％同一であるアミノ酸配列を含む。好ましい態様において、非自然発生ＣＳＲは、配列番号１７１１８のアミノ酸配列を含む。

【００１２】

本開示は、本明細書に開示される任意のＣＳＲをコードする核酸配列を提供する。本開示は、本明細書に開示される任意のＣＳＲをコードする核酸配列を含むベクターを提供する。本開示は、本明細書に開示される任意のＣＳＲをコードする核酸配列を含むトランスポゾンを提供する。

【００１３】

本開示は、本明細書に開示される任意のＣＳＲを含む細胞を提供する。本開示は、本明細書に開示される任意のＣＳＲをコードする核酸配列を含む細胞を提供する。本開示は、本明細書に開示される任意のＣＳＲをコードする核酸配列を含むベクターを含む細胞を提供する。本開示は、本明細書に開示される任意のＣＳＲをコードする核酸配列を含むトランスポゾンを含む細胞を提供する。

【００１４】

本明細書に開示される改変された細胞は、同種異系細胞または自己細胞であり得る。いくつかの好ましい態様において、改変された細胞は、同種異系細胞である。いくつかの好ましい態様において、改変された細胞は、同種異系Ｔ細胞または改変された同種異系ＣＡＲ　Ｔ細胞である。

【００１５】

本開示は、本明細書に開示される任意のＣＳＲを含む組成物を提供する。本開示は、本明細書に開示される任意のＣＳＲをコードする核酸配列を含む組成物を提供する。本開示は、本明細書に開示される任意のＣＳＲをコードする核酸配列を含むベクターを含む組成物を提供する。本開示は、本明細書に開示される任意のＣＳＲをコードする核酸配列を含むトランスポゾンを含む組成物を提供する。本開示は、本明細書に開示される改変された細胞を含む組成物、または本明細書に開示される複数の改変された細胞を含む組成物を提供する。

【００１６】

本開示は、改変されたＴリンパ球（Ｔ細胞）であって、（ａ）Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）をコードする内因性配列の改変であって、ＴＣＲの発現または活性のレベルを低減または排除する、改変と、（ｂ）キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）であって、（ｉ）活性化成分を含むエクトドメインであって、活性化成分が、第１のタンパク質から単離されるか、またはそれに由来する、エクトドメインと、（ｉｉ）膜貫通ドメインと、（ｉｉｉ）少なくとも１つのシグナル変換ドメインを含むエンドドメインであって、少なくとも１つのシグナル変換ドメインが、第２のタンパク質から単離されるか、またはそれに由来し、第１のタンパク質および第２のタンパク質が、同一ではない、エンドドメインと、を含む、キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）と、を含む、改変されたＴリンパ球（Ｔ細胞）を提供する。

【００１７】
改変されたＴ細胞は、誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドをさらに含むことができる。改変されたＴ細胞は、ベーター２－ミクログロブリン（Ｂ２Ｍ）をコードする内因性配列の改変をさらに含むことができ、この改変は、主要組織性適合性複合体（ＭＨＣ）クラスＩ（ＭＨＣ－Ｉ）の発現または活性のレベルを低減または排除する。
【００１８】
改変されたＴ細胞は、ＨＬＡクラスＩ組織適合性抗原、アルファ鎖Ｅ（ＨＬＡ－Ｅ）ポリペプチドを含む非自然発生ポリペプチドをさらに含むことができる。ＨＬＡ－Ｅポリペプチドを含む非自然発生ポリペプチドは、Ｂ２Ｍシグナルペプチドをさらに含むことができる。ＨＬＡ－Ｅポリペプチドを含む非自然発生ポリペプチドは、Ｂ２Ｍポリペプチドをさらに含むことができる。ＨＬＡ－Ｅポリペプチドを含む非自然発生ポリペプチドは、リンカーをさらに含むことができ、このリンカーは、Ｂ２ＭポリペプチドとＨＬＡ－Ｅポリペプチドとの間に位置する。ＨＬＡ－Ｅポリペプチドを含む非自然発生ポリペプチドは、ペプチドおよびＢ２Ｍポリペプチドをさらに含むことができる。ＨＬＡ－Ｅを含む非自然発生ポリペプチドは、Ｂ２Ｍポリペプチドとペプチドとの間に位置する、第１のリンカーと、ＨＬＡ－ＥをコードするＢ２Ｍポリペプチドとペプチドとの間に位置する、第２のリンカーと、をさらに含むことができる。
【００１９】
改変されたＴ細胞は、非自然発生抗原受容体、治療用ポリペプチドをコードする配列、またはそれらの組み合わせをさらに含むことができる。非自然発生抗原受容体は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を含むことができる。
【００２０】
ＣＳＲは、改変されたＴ細胞内で一時的に発現され得る。ＣＳＲは、改変されたＴ細胞内で安定的に発現され得る。ＨＬＡ－Ｅポリペプチドを含むポリペプチドは、改変されたＴ細胞内で一時的に発現され得る。ＨＬＡ－Ｅポリペプチドを含むポリペプチドは、改変されたＴ細胞内で安定的に発現され得る。誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドは、改変されたＴ細胞内で一時的に発現され得る。誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドは、改変されたＴ細胞内で安定的に発現され得る。非自然発生抗原受容体または治療用タンパク質をコードする配列は、改変されたＴ細胞内で一時的に発現され得る。非自然発生抗原受容体または治療用タンパク質をコードする配列は、改変されたＴ細胞内で安定的に発現され得る。
【００２１】
改変されたＴ細胞は、自己細胞であり得る。改変されたＴ細胞は、同種異系細胞であり得る。改変されたＴ細胞は、初期記憶Ｔ細胞、幹細胞様Ｔ細胞、幹記憶Ｔ細胞（T_{SCM}）、中央記憶Ｔ細胞（T_{CM}）、または幹細胞様Ｔ細胞であり得る。
【００２２】
本開示は、本明細書に開示される任意の改変されたＴ細胞を含む組成物を提供する。本開示はまた、改変されたＴリンパ球（Ｔ細胞）の集団を含む組成物であって、複数の改変されたＴ細胞の集団は、本明細書に開示されるＣＳＲを含む、組成物も提供する。本開示はまた、Ｔリンパ球（Ｔ細胞）の集団を含む組成物であって、複数のＴ細胞の集団は、本明細書に開示される改変されたＴ細胞を含む、組成物も提供する。
【００２３】
本開示は、疾患または障害を治療する方法であって、治療を必要とする対象に、治療上有効量の、本明細書に開示される任意の組成物、または疾患もしくは障害の治療に使用するための組成物を投与することを含む、方法を提供する。一態様において、組成物は、本明細書に開示される改変されたＴ細胞または改変されたＴ細胞の集団である。本開示はまた、疾患または障害を治療する方法であって、治療を必要とする対象に、治療上有効量の本明細書に開示される組成物と、ＣＳＲに結合する少なくとも１つの非自然発生分子と、を投与することを含む、方法。
【００２４】

本開示は、改変されたＴ細胞の集団を産生する方法であって、複数の改変されたＴ細胞内でＣＳＲを安定的に発現し、かつ複数の改変されたＴ細胞の望ましい幹様特性を維持する条件下で、複数の初代ヒトＴ細胞に、本開示のＣＳＲまたはそれをコードする配列を含む組成物を導入して、複数の改変されたＴ細胞を産生することを含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、方法を提供する。本開示は、この方法によって産生された改変されたＴ細胞の集団を含む組成物を提供する。いくつかの態様において、ＣＳＲを含む集団のうちの少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％は、幹記憶Ｔ細胞（T_{SCM}）またはT_{SCM}様細胞のうちの１つ以上の細胞表面マーカーを発現し、かつ１つ以上の細胞表面マーカーは、ＣＤ４５ＲＡおよびＣＤ６２Ｌを含む。いくつかの態様では、集団のうちの少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％は、中央記憶Ｔ細胞（T_{CM}）またはT_{CM}様細胞のうちの１つ以上の細胞表面マーカーを発現し、かつ１つ以上の細胞表面マーカーは、ＣＤ４５ＲＯおよびＣＤ６２Ｌを含む。本組成物は、疾患または障害の治療に使用するためのものであり得る。本開示はまた、疾患または障害の治療のための方法によって産生された組成物の使用も提供する。本開示はさらに、疾患または障害を治療する方法であって、治療を必要とする対象に、治療上有効量の本方法によって産生される組成物を投与することを含む、方法を提供する。治療方法は、インビボで改変されたＴ細胞の集団を活性化するために、インビボで改変されたＴ細胞の集団の細胞分裂を誘導するために、またはそれらの組み合わせのために、対象に、活性化因子組成物を投与することをさらに含むことができる。

【００２５】

本開示は、改変されたＴ細胞の集団を産生する方法であって、複数の改変されたＴ細胞内でＣＳＲを一時的に発現し、かつ複数の改変されたＴ細胞の望ましい幹様特性を維持する条件下で、複数の初代ヒトＴ細胞に、本開示のＣＳＲまたはそれをコードする配列を含む組成物を導入して、複数の改変されたＴ細胞を産生することを含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、方法を提供する。本開示は、この方法によって産生された改変されたＴ細胞の集団を含む組成物を提供する。いくつかの態様において、ＣＳＲを含む集団のうちの少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％は、幹記憶Ｔ細胞（T_{SCM}）またはT_{SCM}様細胞のうちの１つ以上の細胞表面マーカーを発現し、かつ１つ以上の細胞表面マーカーは、ＣＤ４５ＲＡおよびＣＤ６２Ｌを含む。いくつかの態様では、集団のうちの少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％は、中央記憶Ｔ細胞（T_{CM}）またはT_{CM}様細胞のうちの１つ以上の細胞表面マーカーを発現し、かつ１つ以上の細胞表面マーカーは、ＣＤ４５ＲＯおよびＣ

ＣＤ６２Ｌを含む。本組成物は、疾患または障害の治療に使用するためのものであり得る。本開示はまた、疾患または障害の治療のための方法によって産生された組成物の使用も提供する。本開示はさらに、疾患または障害を治療する方法であって、治療を必要とする対象に、治療上有効量の本方法によって産生される組成物を投与することを含む、方法を提供する。いくつかの態様において、対象に投与された改変されたＴ細胞の集団内の改変されたＴ細胞は、もはやＣＳＲを発現しない。

【００２６】

本開示は、改変されたＴ細胞の集団を増大させる方法であって、複数の改変されたＴ細胞内でＣＳＲを安定的に発現し、かつ複数の改変されたＴ細胞の望ましい幹様特性を維持する条件下で、複数の初代ヒトＴ細胞に、本開示のＣＳＲまたはそれをコードする配列を含む組成物を導入して、複数の改変されたＴ細胞を産生することと、細胞を活性化因子組成物と接触させて、複数の活性化された改変されたＴ細胞を産生することと、を含み、複数の改変されたＴ細胞の増大が、同じ条件下で、ＣＳＲを安定的に発現しない複数の野生型Ｔ細胞の増大よりも少なくとも２倍高い、方法を提供する。いくつかの態様において、ＣＳＲを含む集団のうちの少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％は、幹記憶Ｔ細胞（T_{SCM}）またはT_{SCM}様細胞のうちの１つ以上の細胞表面マーカーを発現し、かつ１つ以上の細胞表面マーカーは、ＣＤ４５ＲＡおよびＣＤ６２Ｌを含む。いくつかの態様では、集団のうちの少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％は、中央記憶Ｔ細胞（T_{CM}）またはT_{CM}様細胞のうちの１つ以上の細胞表面マーカーを発現し、かつ１つ以上の細胞表面マーカーは、ＣＤ４５ＲＯおよびＣＤ６２Ｌを含む。本開示は、本方法によって増大された改変されたＴ細胞の集団を含む組成物を提供する。本組成物は、疾患または障害の治療に使用するためのものであり得る。本開示はまた、疾患または障害の治療のための方法によって増大された組成物の使用も提供する。本開示はさらに、疾患または障害を治療する方法であって、治療を必要とする対象に、治療上有効量の本方法によって増大された組成物を投与することを含む、方法を提供する。治療方法は、インビボで改変されたＴ細胞の集団を活性化するために、インビボで改変されたＴ細胞の集団の細胞分裂を誘導するために、またはそれらの組み合わせのために、対象に、活性化因子組成物を投与することをさらに含むことができる。

【００２７】

本開示は、改変されたＴ細胞の集団を増大させる方法であって、複数の改変されたＴ細胞内でＣＳＲを一時的に発現し、かつ複数の改変されたＴ細胞の望ましい幹様特性を維持する条件下で、複数の初代ヒトＴ細胞に、本開示のＣＳＲまたはそれをコードする配列を含む組成物を導入して、複数の改変されたＴ細胞を産生することと、細胞を活性化因子組成物と接触させて、複数の活性化された改変されたＴ細胞を産生することと、を含み、複数の改変されたＴ細胞の増大が、同じ条件下で、ＣＳＲを一時的に発現しない複数の野生型Ｔ細胞の増大よりも少なくとも２倍高い、方法を提供する。本開示は、本方法によって増大された改変されたＴ細胞の集団を含む組成物を提供する。いくつかの態様において、ＣＳＲを含む集団のうちの少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも

８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％は、幹記憶Ｔ細胞（T_{SCM}）またはT_{SCM}様細胞のうちの１つ以上の細胞表面マーカーを発現し、かつ１つ以上の細胞表面マーカーは、ＣＤ４５ＲＡおよびＣＤ６２Ｌを含む。いくつかの態様では、集団のうちの少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％は、中央記憶Ｔ細胞（T_{CM}）またはT_{CM}様細胞のうちのうちの１つ以上の細胞表面マーカーを発現し、かつ１つ以上の細胞表面マーカーは、ＣＤ４５ＲＯおよびＣＤ６２Ｌを含む。本組成物は、疾患または障害の治療に使用するためのものであり得る。本開示はまた、疾患または障害の治療のための方法によって増大された組成物の使用も提供する。本開示はさらに、疾患または障害を治療する方法であって、治療を必要とする対象に、治療上有効量の本方法によって増大された組成物を投与することを含む、方法を提供する。いくつかの態様において、対象に投与された改変されたＴ細胞の集団内の改変されたＴ細胞は、もはやＣＳＲを発現しない。

【００２８】

上記の態様のうちのいずれも、任意の他の態様と組み合わせることができる。

【００２９】

別途定義されない限り、本明細書において使用されるすべての技術用語および科学用語は、本発明に属する技術分野における当業者によって一般に理解されるものと同一の意味を有する。本明細書において、別途文脈が明確に指示しない限り、単数形には複数形も含み得、例として、「ａ」、「ａｎ」、および「ｔｈｅ」という用語は、単数形または複数形であると理解され、「または（ｏｒ）」という用語は、包括的であると理解される。例として、「エレメント（ａｎ　ｅｌｅｍｅｎｔ）」は、１つ以上のエレメントを意味する。本明細書全体を通して、「含むこと（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」という単語、または「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」または「含むこと（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」などの変形は、記述されたエレメント、整数、もしくはステップ、またはエレメント、整数またはステップの群を含むことを意味するが、任意の他のエレメント、整数、もしくはステップ、またはエレメント、整数、もしくはステップの群を除外するものではないことを意味することを理解されたい。約は、記述された値の１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％、１％、０．５％、０．１％、０．０５％、または０．０１％以内であると理解され得る。別途文脈から明らかでない限り、本明細書で提供されるすべての数値は、「約」という用語によって変更される。

【００３０】

本明細書に記載される方法および材料と類似または同等の方法および材料が、本開示の実施または試験に使用され得るが、好適な方法および材料が、以下に記載される。本明細書において言及されるすべての刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献は、参照によりそれらの全体が組み込まれる。本明細書において引用される参考文献は、特許請求される本発明に対する先行技術であるとは認められない。矛盾が生じた場合、定義を含む本明細書が優先するものとする。加えて、材料、方法、および実施例は、例示的であるにすぎず、限定的であることは意図されない。本開示の他の特徴および利点は、以下の発明を実施するための形態、および特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【００３１】

特許または出願ファイルには、カラーで作成された図面を少なくとも１つ含む。カラーの図面を伴う本特許および特許出願公開のコピーは、要請に応じておよび必要な費用の支払いによって特許庁によって提供されるであろう。

【００３２】

【図１】Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）ならびに補助受容体ＣＤ２８およびＣＤ２を示す概略図である。
【図２】一次および二次共刺激が、アゴニストｍＡｂ（抗ＣＤ３、抗ＣＤ２８、および抗ＣＤ２）の結合を介してＴ細胞に送達されることを示す、概略図である。完全なＴ細胞の活性化は、免疫応答を促進する共刺激受容体による第２のシグナルと組み合わせたＴＣＲの関与に大きく依存する。一次および二次共刺激は、アゴニストｍＡｂ（例えば、抗ＣＤ３、抗ＣＤ２８、および抗ＣＤ２）による処理、ならびにそれらとの表面受容体の関与を介してＴ細胞に送達することができる。
【図３】ＴＣＲの不在下で、二次共刺激のみが、アゴニストｍＡｂの結合を介してＴ細胞に送達されることを示す、概略図である。完全なＴ細胞の活性化は、共刺激受容体による第２のシグナルと併せてＣＤ３ζを介した一次刺激に大きく依存しているため、Ｔ細胞の活性化および増大は、準最適であり、したがって低減される。
【図４】ＴＣＲの不在下で、刺激がキメラ刺激受容体（ＣＳＲ）の発現により増強されることを示す、概略図である。ＴＣＲの不在下であるが、表面に発現するＣＳＲ／ｓの存在下では、Ｔ細胞が標準的なアゴニストｍＡｂで処理されるとき、一次および二次共刺激シグナルが、伝達される。より完全なＴ細胞の活性化は、ＣＳＲを介した刺激シグナルを介して達成されるため、Ｔ細胞の活性化および増大が、増強される。
【図５】本開示の例示的なＣＳＲ　ＣＤ２８ｚを示す、概略図である。
【図６】本開示の例示的なＣＳＲ　ＣＤ２ｚを示す、概略図である。
【図７】天然リガンド（ＣＤ５８）の結合を排除するためのＣＳＲ　ＣＤ２ｚの変異のための戦略の概略図である。ＣＳＲ　ＣＤ２ｚ変異体のパネルは、ＣＤ２の細胞外ドメイン内で設計された。このパネルの目的は、もはやＣＤ５８に結合しないが、抗ＣＤ２アクチベーター試薬による結合に対する感受性を保持している変異体を識別することであった。これは、１）活性化Ｔ細胞によるＣＤ５８発現が野生型（ＷＴ）ＣＤ２ｚ　ＣＳＲと相互作用し、ＣＳＲの最適性能を妨げる可能性がある、および２）ＷＴ　ＣＤ２ｚ　ＣＳＲが天然のリガンドＣＡＲとして作用し得るため、ＣＳＲを発現するＴ細胞が、活性化Ｔ細胞を含むＣＤ５８を発現する細胞に対する細胞毒性活性を媒介し得る、という２つの主な理由により望ましくあり得る。したがって、ＣＤ５８と相互作用することはできないが、最適な細胞の増大のために活性化抗ＣＤ２試薬に結合する能力を保持する変異体ＣＤ２ｚ　ＣＳＲが、所望される。
【図８】本開示の例示的なＣＳＲ　ＣＤ２ｚ－Ｄ１１１Ｈを示す、概略図である。Ｄ１１１Ｈ変異は、ＣＳＲ　ＣＤ２ｚ－Ｄ１１１Ｈ構築物のＣＤ２細胞外ドメイン内にある。
【図９Ａ】ＣＳＲのｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）送達が、ＴＣＲｂ／ｂ２Ｍダブルノックアウト ＣＡＲ－Ｔ細胞の増大を増強することを示す、一連のプロットである。正常ドナーの血液から単離された汎Ｔ細胞は、ＣＡＳ－ＣＬＯＶＥＲ（商標）遺伝子編集システムとの組み合わせてｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）ＤＮＡ改変システムを使用して遺伝的に改変された。細胞は、ＣＡＲをコードするトランスポゾン、選択遺伝子、およびＣＳＲ（ＣＤ２８ｚまたはＣＤ２ｚのいずれか）、ｓｕｐｅｒ　ｐｉｇｇｙＢａｃ（商標）トランスポザーゼ酵素をコードするｍＲＮＡ、Ｃａｓ－ＣＬＯＶＥＲ（商標）をコードするｍＲＮＡ、ならびにＴＣＲおよびＭＨＣＩをノックアウト（ダブルノックアウト；ＤＫＯ）するために、ＴＣＲｂおよびｂ２Ｍを標的とする複数のガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）を用いて単一反応でエレクトロポレーションされた。続いて、細胞を、アゴニストｍＡｂ、抗ＣＤ２、抗ＣＤ３、および抗ＣＤ２８で刺激し、その後、１６日間の培養期間にわたって遺伝子改変のために選択した。最初の培養期間の終了時に、すべてのＴ細胞がＣＡＲを発現し、遺伝子改変された細胞の選択が成功したことを示す（データは示さず）。ＣＤ２ｚまたはＣＤ２８ｚ　ＣＳＲのいずれかを発現するサンプルでは、ＤＫＯ細胞のより大きな増大が、ＣＡＲのみのＤＫＯ細胞のより高い頻度として観察された（図９Ａおよび９Ｂ）。ＣＤ２ｚまたはＣＤ２８ｚ　ＣＳＲのいずれかを発現するＤＫＯ　ＣＡＲ－Ｔ細胞サンプルでは、ＤＫＯ　ＣＡＲ－Ｔ細胞のみと比較して、細胞の少なくとも２倍の増大が観察された。
【図９Ｂ】図９Ａの説明に同じ。

【図１０Ａ】精製されたＤＫＯ　ＣＡＲ－Ｔ細胞のＣＳＲ　ＣＤ２ｚまたはＣＤ２８ｚが、再刺激時に増強された増大をもたらすことを示す、一連のプロットである。最初の遺伝子改変および第１ラウンドの刺激および増大後、各群からの細胞（偽（ＷＴ　ＣＡＲ－Ｔ細胞）、ＤＫＯ　ＣＡＲ－Ｔ細胞、ＤＫＯ　ＣＡＲ－Ｔ細胞＋ＣＤ２ｚ　ＣＳＲ、およびＤＫＯ　ＣＡＲ－Ｔ細胞＋ＣＤ２８ｚ　ＣＳＲ）を、磁気ビーズを使用してＴＣＲ-ＭＨＣＩ-細胞のために精製した。次いで、精製した細胞を、抗ＣＤ２、抗ＣＤ３、および抗ＣＤ２８アゴニストｍＡｂを使用して再刺激した。１４日間の培養期間の終了時に、ＴＣＲおよびＭＨＣＩの発現（Ａ）、ならびに細胞集団の増大の大きさ（Ｂ）を、判定した。この二次増大後、ＣＤ２ｚまたはＣＤ２８ｚ　ＣＳＲのいずれかを発現する細胞を含むすべての精製したＤＫＯ細胞は、ＤＫＯ細胞に対して依然として非常に純粋であった（９８．８％超のＤＫＯ）。ＣＤ２ｚまたはＣＤ２８ｚ　ＣＳＲのいずれかを発現するＤＫＯ　ＣＡＲ－Ｔ細胞は、いずれのＣＳＲも発現しない細胞と比較したとき、増強した増大をもたらした。

【図１０Ｂ】図１０Ａの説明に同じ。

【図１１】サイトカイン補充は、再刺激時にＣＳＲを発現する精製ＤＫＯＣＡＲ－Ｔ細胞をさらに増大させることをできることを示す、グラフである。初期の遺伝子改変および第１ラウンドの刺激および増大後、ＣＳＲを発現する細胞を、磁気ビーズを使用してＤＫＯ細胞のために精製した。次いで、精製した細胞を、外因性の精製した組換えＩＬ７およびＩＬ１５の存在下で、抗ＣＤ２、抗ＣＤ３、および抗ＣＤ２８アゴニストｍＡｂを使用して再刺激した。１４日間の培養期間の終了時に、細胞集団の増大の大きさを、判定した。二次増大後、ＣＤ２ｚ　ＣＳＲまたはＣＤ２８ｚ　ＣＳＲのいずれかを発現する細胞を含むすべての精製したＤＫＯ細胞は、ＴＣＲ-ＭＨＣＩ-細胞に対して依然として非常に純粋であった（９８．８％超のダブルノックアウト（データは示さず））。加えて、細胞は、ＩＬ７およびＩＬ１５の存在下で、堅牢に増殖し、これは補充なしの場合よりも大きかった。これらのデータは、外因性サイトカインが、ＣＳＲを発現するＷＴ　ＣＡＲ－Ｔ細胞をさらに増大させるために添加され得ることを示す。

【図１２】ＣＡＲの表面発現が、ＤＫＯ細胞中のＣＳＲの共発現によって有意に影響を受けていないことを示す、グラフである。二次増大後、細胞（偽（ＷＴ　Ｔ細胞）、ＷＴ　ＣＡＲ－Ｔ細胞、ＤＫＯ　ＣＡＲ－Ｔ細胞、ＤＫＯ　ＣＡＲ－Ｔ細胞＋ＣＤ２ｚ　ＣＳＲ、およびＤＫＯ　ＣＡＲ－Ｔ細胞＋ＣＤ２８ｚ　ＣＳＲ）を、ＣＡＲの表面発現について染色し、対照ＷＴ　ＣＡＲ－Ｔ細胞および偽Ｔ細胞と比較した。ＣＤ２ｚまたはＣＤ２８ｚ　ＣＳＲの発現は、Ｔ細胞表面上でのＣＡＲ分子の発現に有意に影響を受けていない。

【図１３】ＣＳＲの発現が、インビトロでのＤＫＯ　ＣＡＲ－Ｔ細胞の細胞毒性に有意な影響を受けていないことを示す、グラフである。二次増大後、細胞（偽（ＷＴ　Ｔ細胞）、ＷＴ　ＣＡＲ－Ｔ細胞、ＤＫＯ　ＣＡＲ－Ｔ細胞、ＤＫＯ　ＣＡＲ－Ｔ細胞＋ＣＤ２ｚ　ＣＳＲ、およびＤＫＯ　ＣＡＲ－Ｔ細胞＋ＣＤ２８ｚ　ＣＳＲ）を、操作されたＫ５６２－ＢＣＭＡ－ルシフェラーゼ（ｅＫ５６２－Ｌｕｃ．ＢＣＭＡ）または陰性対照株Ｋ５６２－ＰＳＭＡ－ルシフェラーゼ（ｅＫ５６２－Ｌｕｃ．ＰＳＭＡ）と、１０：１、３：１、または１：１のＥ：Ｔ比で４８時間共培養した。ルシフェラーゼシグナルを測定して、細胞毒性を判定した。ｅＫ５６２－Ｌｕｃ．ＰＳＭＡの死滅を、点線で示し、一方、ｅＫ５６２－Ｌｕｃ．ＢＣＭＡの死滅を、実線で示す。すべてのＣＡＲ+Ｔ細胞は、抗ＢＣＭＡ特異的ＣＡＲを発現した。ＤＫＯ　ＣＡＲ－Ｔ細胞は、ＷＴ　ＣＡＲ－ＴＣＲ細胞と同様のインビトロ細胞毒性を示す。この活性は、ＣＤ２ｚまたはＣＤ２８ｚ　ＣＳＲの共発現による有意な影響を受けていない。

【図１４】ＣＳＲの発現が、インビトロでのＩＦＮｇのＤＫＯ　ＣＡＲ－Ｔ細胞分泌に有意な影響を与えていないことを示す、グラフである。４８時間死滅アッセイからの上清を、ＢＣＭＡ　ＣＡＲＴ細胞の抗原特異的機能の尺度として分泌されたＩＦＮｇについてアッセイした。ＣＤ２ｚまたはＣＤ２８ｚ　ＣＳＲ発現の有無にかかわらず、すべてのＣＡＲ－Ｔ細胞は、ＢＣＭＡを発現する標的細胞（ｅＫ５６２－Ｌｕｃ．ＢＣＭＡ）との共培養に応答してＩＦＮｇを分泌するが、無関連標的を発現する細胞（ｅＫ５６２－Ｌｕｃ．ＰＳＭＡ）は、ＩＦＮｇを分泌しない。

【図１５】ＣＳＲの発現が、インビトロでのＤＫＯ　ＣＡＲ－Ｔ細胞の増殖に有意な影響を与えていないことを示す、一連のプロットである。偽（ＷＴ　Ｔ細胞）、ＷＴ　ＣＡＲ－Ｔ細胞、ＤＫＯ　ＣＡＲ－Ｔ細胞、ＤＫＯＣＡＲ－Ｔ細胞＋ＣＤ２ｚ　ＣＳＲ、およびＤＫＯ　ＣＡＲ－Ｔ細胞＋ＣＤ２８ｚ　ＣＳＲ細胞は、Ｃｅｌｌ　Ｔｒａｃｅ　Ｖｉｏｌｅｔ（ＣＴＶ）で標識し、細胞が増殖するにつれて希釈される。細胞を、ｅＫ５６２－Ｌｕｃ．ＰＳＭＡまたはｅＫ５６２－Ｌｕｃ．ＢＣＭＡ細胞と１：２のＥ：Ｔ比で５日間共培養した。ＣＤ２ｚまたはＣＤ２８ｚの有無にかかわらず、すべてのＣＡＲ－Ｔ細胞は、ＢＣＭＡを発現する標的細胞（ｅＫ５６２－Ｌｕｃ．ＢＣＭＡ）に応答して増殖するが、無関連抗原を発現する細胞（ｅＫ５６２－Ｌｕｃ．ＰＳＭＡ）では増殖しない。

【図１６】ＤＫＯ　ＣＡＲ－Ｔの記憶表現型が、ＣＤ２ｚ　ＣＳＲ共発現に有意な影響を受けていないことを示す、一対のグラフである。ＷＴ　ＣＡＲ－Ｔ細胞、ＤＫＯ　ＣＡＲ－Ｔ細胞、ＤＫＯＣＡＲ－Ｔ細胞＋ＣＤ２ｚ、およびＤＫＯ　ＣＡＲ－Ｔ細胞＋ＣＤ２８ｚを、表面ＣＤ４５ＲＡ、ＣＤ４５ＲＯ、およびＣＤ６２Ｌの発現に対して染色して、Ｔｓｃｍ、Ｔｃｍ、Ｔｅｍ、およびＴｅｆｆ細胞；Ｔｓｃｍ（ＣＤ４５ＲＡ$^{+}$ＣＤ４５ＲＯ$^{-}$ＣＤ６２Ｌ$^{+}$）、Ｔｃｍ（ＣＤ４５ＲＡ$^{-}$ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$ＣＤ６２Ｌ$^{+}$）、Ｔｅｍ（ＣＤ４５ＲＡ$^{-}$ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$ＣＤ６２Ｌ$^{-}$）、Ｔｅｆｆ（ＣＤ４５ＲＡ$^{+}$ＣＤ４５ＲＯ$^{-}$ＣＤ６２Ｌ$^{-}$）を画定した。ＣＤ２ｚの有無にかかわらず、ＷＴおよびＤＫＯ　ＣＡＲ－Ｔ細胞は、主に非常に高いレベルの好ましいＴｓｃｍおよびＴｃｍ細胞からなる。しかしながら、ＣＤ２８ｚがＤＫＯ　ＣＡＲ－Ｔ細胞内で発現するとき、この表現型は、大幅により分化し、ＴｃｍおよびＴｅｍ細胞に有利に働く。この表現型は、これらのＣＡＲ　Ｔ細胞がより分化しているように思われるため、これらのＣＡＲ　Ｔ細胞のインビボでの機能に悪影響を与え得る。

【図１７】ＤＫＯ　ＣＡＲ－Ｔにおける活性化／枯渇マーカーの発現が、ＣＤ２ｚ　ＣＳＲ共発現に有意な影響を受けていないことを示す、一連のグラフである。偽（ＷＴ　Ｔ細胞）、ＷＴ　ＣＡＲ－Ｔ細胞、ＤＫＯ　ＣＡＲ－Ｔ細胞、ＤＫＯ　ＣＡＲ－Ｔ細胞＋ＣＤ２ｚ、およびＤＫＯ　ＣＡＲ－Ｔ細胞＋ＣＤ２８ｚを、重要な枯渇分子Ｌａｇ３、ＰＤ１、およびＴｉｍ３の発現についてフローサイトメトリーによって検査した。ＣＤ２ｚの有無にかかわらず、ＷＴおよびＤＫＯ　ＣＡＲ－Ｔ細胞は、偽Ｔ細胞と比較したとき、枯渇分子の発現がほとんどまたはまったくない。しかしながら、増大プロセス中のＤＫＯ　ＣＡＲ－ＴにおけるＣＤ２８ｚ　ＣＳＲの発現は、枯渇マーカーＬａｇ３、ＰＤ１、およびＴｉｍ３の有意な上方調節をもたらす。この表現型は、これらのＣＡＲ　Ｔ細胞がより枯渇しているように思われるため、これらのＣＡＲ　Ｔ細胞のインビボでの機能に悪影響を与え得る。対照的に、ＣＤ２ｚの発現は、ＤＫＯ　ＣＡＲ－Ｔ細胞の枯渇表現型にほとんどまたはまったく影響を与えないが、細胞の増大能力を有意に増強する。

【図１８】ＣＳＲ送達は、ＣＡＲ－Ｔ細胞の増大を増強することを示す、グラフである。ＣＳＲは、ｍＲＮＡによって一時的に、またはｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）によって安定的にかのいずれでＣＡＲ－Ｔ細胞に送達された。正常ドナーの血液から単離された汎Ｔ細胞は、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）ＤＮＡ改変システムおよび標準Ｐｏｓｅｉｄａプロセスを使用して遺伝的に改変された。細胞は、ＣＳＲ（ＣＤ２８ｚもしくはＣＤ２ｚのいずれか；一時的発現をもたらす）をコードするさらなるｍＲＮＡ、またはＣＤ１９　ｍＲＮＡ対照、またはＢＣＭＡ　ＣＡＲ、選択遺伝子、およびＣＳＲ（ＣＤ２８ｚまたはＣＤ２ｚのいずれか；安定的発現をもたらす）をコードするトランスポゾン、とともに、Ｓｕｐｅｒ　ｐｉｇｇｙＢａｃ（商標）トランスポザーゼ酵素（ＳＰＢ）をコードするｍＲＮＡ、ＢＣＭＡ　ＣＡＲをコードするトランスポゾン、および選択遺伝子を用いて単一反応でエレクトロポレーションされた。続いて、細胞を、アゴニストｍＡｂ、抗ＣＤ２、抗ＣＤ３、および抗ＣＤ２８で刺激し、その後、１９日間の培養期間にわたって遺伝子改変のために選択した。最初の培養期間の終了時に、すべてのＴ細胞がＣＡＲを発現し、遺伝子改変された細胞の選択が成功したことを示す（データは示さず）。棒は、ウェル内の全生ＣＡＲ－Ｔ細胞を表し、数字は、ＣＳＲまたはＣＤ１９　ｍＲＮＡ対照の不在下で産生されたＣＡＲ－Ｔ細胞を超える増大の倍率増強を示す。ＣＤ２ｚまたはＣＤ２８ｚ　ＣＳ

Ｒのいずれかを一時的または安定的にかのいずれかで発現するサンプルでは、ＣＡＲ－Ｔ細胞のより大きな増大の度合い。
【図１９】ＣＳＲの発現が、ＣＡＲ－Ｔ細胞の細胞毒性に有意な影響を受けていないことを示す、棒グラフである。ＣＳＲは、ｍＲＮＡによって一時的に、またはｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）によって安定的のいずれかでＣＡＲ－Ｔ細胞に送達された。正常ドナーの血液から単離された汎Ｔ細胞は、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）ＤＮＡ改変システムおよび標準Ｐｏｓｅｉｄａプロセスを使用して遺伝的に改変された。細胞は、ＣＳＲ（ＣＤ２８ｚもしくはＣＤ２ｚのいずれか；一時的発現をもたらす）をコードするさらなるｍＲＮＡ、またはＢＣＭＡ　ＣＡＲ、選択遺伝子、およびＣＳＲ（ＣＤ２８ｚまたはＣＤ２ｚのいずれか；安定的発現をもたらす）をコードするトランスポゾン、とともに、ＳｕｐｅｒｐｉｇｇｙＢａｃ（商標）トランスポザーゼ酵素（ＳＰＢ）をコードするｍＲＮＡ、ＢＣＭＡ　ＣＡＲをコードするトランスポゾン、および選択遺伝子を用いて単一反応で同時エレクトロポレーションした。続いて、細胞を、アゴニストｍＡｂ、抗ＣＤ２、抗ＣＤ３、および抗ＣＤ２８で刺激し、その後、１９日間の培養期間にわたって遺伝子改変のために選択した。最初の培養期間の終了時に、すべてのＴ細胞がＣＡＲを発現し、遺伝子改変された細胞の選択が成功したことを示す（データは示さず）。ＣＡＲ－Ｔ細胞の死滅能力を評価するために、細胞を、操作されたＫ５６２－ＢＣＭＡ－ルシフェラーゼ（ｅＫ５６２－Ｌｕｃ．ＢＣＭＡ）または陰性対照株Ｋ５６２－ルシフェラーゼ（ｅＫ５６２－Ｌｕｃ）と、１０：１、３：１、または１：１のＥ：Ｔ比で４８時間共培養した。ルシフェラーゼシグナルを測定して、細胞毒性を判定した。ｅＫ５６２－Ｌｕｃの死滅を、左側の棒グラフに示し、ｅＫ５６２－Ｌｕｃ．ＢＣＭＡ死滅を、右側の棒グラフに示す。すべてのＣＡＲ$^{+}$　Ｔ細胞は、抗ＢＣＭＡ特異的ＣＡＲを発現し、ＢＣＭＡ＋標的細胞に対して同様のインビトロでの細胞毒性を示した。要約すると、この活性は、一時的または安定的にＣＳＲ共発現によって有意に影響を受けていなかった。
【図２０】ＴＣＲの存在下で、刺激がキメラ刺激受容体（ＣＳＲ）の発現により増強されることを示す、概略図である。表面に発現するＣＳＲ／ｓの存在下で、一時的または安定的のいずれかで発現され、かつＴ細胞がアゴニストｍＡｂを示す試薬で処理されるとき、増強された一次および二次共刺激シグナルが送達される。一態様において、この概略図は、自己細胞を表す。より完全なＴ細胞の活性化は、ＣＳＲを介した刺激シグナルを介して達成されるため、Ｔ細胞の活性化および増大が、増強される。
【図２１】ＣＳＲがＴ細胞の表面上に発現しており、外因性刺激の不在下で、細胞活性化を引き起こさないことを示す一連のグラフである。正常な献血者からの汎Ｔ細胞は、標準的なＴ細胞培養培地で抗ＣＤ３／抗ＣＤ２８ビーズで刺激され、その後休止された。次いで、これらの細胞に、ＣＤ２８　ＣＳＲ、ＣＤ２　ＣＳＲ、または野生型ＣＤ１９対照のいずれかをコードする１０μｇのｍＲＮＡをエレクトロポレーションした（５００Ｖ、７００μｓでのＢＴＸ　ＥＣＭ８３０エレクトロポレーター）。２日後、電気穿孔した細胞を、フローサイトメトリーによって各分子の表面発現を調べ、データを積み重ねヒストグラムとして表示する。加えて、細胞サイズ（ＦＳＣ－Ａ）およびＣＤ６９発現は、偽エレクトロポレーションした対照細胞を超える細胞活性化の可能な指標として評価された。ＣＤ２８、ＣＤ２、およびＣＤ１９の表面発現の増加は、それぞれ、ＣＤ２８ｚ　ＣＳＲ、ＣＤ２ｚ　ＣＳＲ、またはＣＤ１９のいずれかでエレクトロポレーションしたＴ細胞で検出された。Ｔ細胞の表面上でのこれらの分子の発現は、外因性刺激の不在下で、細胞を本質的に活性化しなかった。
【図２２】ＣＳＲ分子が、増強したＣＡＲ－Ｔ細胞の増大のために、製造中に一時的に送達することができることを示す、一連の折れ線グラフである。健常なドナーの血液から単離された汎Ｔ細胞は、同種異系（Ａｌｌｏ）ＣＡＲ－Ｔ細胞の産生のためにＣａｓ－ＣＬＯＶＥＲ（商標）遺伝子編集システム（ＣＣ）と組み合わせたｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）ＤＮＡ改変システムを用いて、または自己（Ａｕｔｏ）ＣＡＲ－Ｔ細胞の産生のためにＣＣ遺伝子編集を用いないで、遺伝的に改変され、自己ＣＡＲ－Ｔ細胞を、ｓｕｐｅｒｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）トランスポザーゼ酵素（ＳＰＢ）をコードするｍＲＮＡ、

およびＣＡＲをコードするトランスポゾン、選択遺伝子、および安全スイッチのヌクレオフェクションによって産生された。Ａｌｌｏ　ＣＡＲ－Ｔの産生のために、細胞は、ＳＰＢ酵素をコードするｍＲＮＡ、ＣＣをコードするｍＲＮＡ、ＴＣＲおよびＭＨＣＩをノックアウトするために、ＴＣＲｂおよびｂ２Ｍを標的とする複数のガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）、ならびにＣＡＲ、選択遺伝子、およびＣＳＲ　ＣＤ２ｚのいずれかをコードするトランスポゾン、またはＣＡＲ、選択遺伝子、およびＣＳＲをコードしなかった安全スイッチをコードするトランスポゾンを用いて単一反応でエレクトロポレーション（ＥＰ）した。安定した統合のためにトランスポゾンにコードされたＣＳＲを受け取らなかったＣＡＲ－Ｔ細胞の場合、ＣＤ２ｚ　ＣＳＲは、１００μｌのＥＰ反応で５μｇ、１０μｇ、および２０μｇの様々な量のｍＲＮＡで、最初のＥＰ反応で１回のみｍＲＮＡとして一時的に細胞に提供された。ＥＰ後、すべての細胞は、その後、アゴニストｍＡｂ抗ＣＤ２、抗ＣＤ３、および抗ＣＤ２８のカクテルで刺激され、その後、選択遺伝子を使用して１９日間の培養期間にわたって遺伝子改変のために選択された。最初の培養期間の終了時に、すべてのＴ細胞がＣＡＲを発現し、遺伝子改変された細胞の選択が成功したことを示す（データは示さず）。各々のデータを、様々な製造日で折れ線グラフに表示する。ＣＤ２ｚ　ＣＳＲが安定的に（トランスポゾンにコードされるように（安定した））または一時的に（ｍＲＮＡ（ｍＲＮＡ）にコードされるように）提供されたサンプルでは、ＣＳＲを用いずに産生されたＣＡＲ－Ｔ細胞と比較して、ＣＡＲ－Ｔ細胞の増大のより大きな度合いが、観察された。これらのデータは、自己および同種異系のＣＡＲ－Ｔ生成物の両方の増大を増強するために、製造中にｍＲＮＡとして、ＣＳＲを一時的に送達することができることを示す。

【図２３Ａ】ＣＳＲ　ＣＤ２ｚ変異体染色データを示す棒グラフである。ＣＳＲ　ＣＤ２ｚ変異体のパネルを、設計し、構築し、表面発現およびいくつかの抗ＣＤ２抗体試薬への結合について試験した。そうするために、各変異体を合成し、社内のｍＲＮＡ生成ベクターにサブクローニングし、次いで、各々に対して高品質のｍＲＮＡを生成した。Ｋ５６２細胞に、９μｇのｍＲＮＡをエレクトロポレーションし、各分子の表面発現を、翌日フローサイトメトリーによって分析し、データを棒グラフで示す。各分子は、抗ＣＤ２アクチベーター試薬、抗ＣＤ２モノクローナル抗体（クローンＴＳ１／８）、または抗ＣＤ２ポリクローナル抗体試薬（ヤギ抗ヒトＣＤ２）で染色された。各構築物について可変結合が観察され、データを図２３Ｃに要約する。

【図２３Ｂ】ＣＳＲ　ＣＤ２ｚ変異体脱顆粒データを示す一連の棒グラフである。ＣＳＲ　ＣＤ２ｚ変異体のパネルを、ＣＤ５８陽性細胞標的に対する脱顆粒を媒介する能力について試験した。Ｔ細胞の脱顆粒は、Ｔ細胞の死滅の代理であり、標的抗原を発現する標的細胞株との共培養後の細胞内ＣＤ１０７ａ発現のＦＡＣＳ染色によって測定することができる。具体的には、正常な献血者からの汎Ｔ細胞は、標準的なＴ細胞培養培地で抗ＣＤ３／抗ＣＤ２８ビーズで刺激され、その後休止された。次いで、これらの細胞に、ＣＳＲ　ＣＤ２ｚ変異体を発現する９μｇのｍＲＮＡをエレクトロポレーションし（５００Ｖ、７００μｓでのＢＴＸ　ＥＣＭ８３０エレクトロポレーター）、一晩培養した。翌日、細胞を、様々な標的細胞株の存在下で４～６時間共培養した。陽性の標的細胞株は、それぞれ、ヒトＣＤ５８をコードするｍＲＮＡで、電気穿孔またはリポフェクトしたＫ５６２細胞またはＲａｔ２細胞を含み、陰性対照は、エレクトロポレーションされていないＲａｔ２細胞またはＴ細胞のみを発現するＣＳＲ　ＣＤ２ｚ変異体のいずれかであった。表面発現したヒトＣＤ５８を認識したＣＳＲ　ＣＤ２ｚ変異体を発現するＴ細胞のみが、バックグラウンドを超えるレベルで脱顆粒することができた。Ｄ１１１Ｈ、Ｋ６７Ｒ／Ｙ１１０Ｄ、Ｋ６７Ｒ／Ｑ７０Ｋ／Ｙ１１０Ｄ／Ｄ１１１Ｈ、デルタＫ１０６－１２０、ＣＤ３ｚ欠失、および偽対照についてはほとんど反応性が観察されず、データを図２３Ｃに要約する。

【図２３Ｃ】染色および脱顆粒データの要約である。表面発現および結合研究からのデータ、ならびに各ＣＳＲ　ＣＤ２ｚ変異体の脱顆粒実験からのデータを、表に要約する。表面上に発現する、および／または抗ＣＤ５８脱顆粒活性を媒介しない抗ＣＤ２アクチベーター試薬への結合を保持する２つの候補は、Ｄ１１１ＨおよびＫ６７Ｒ／Ｙ１１０Ｄ　Ｃ

ＳＲ　ＣＤ２ｚ変異体である。Ｄ１１１Ｈ変異体のみが、細胞表面上のすべての染色試薬に強く結合し、抗ＣＤ５８脱顆粒活性を完全に無効にする。
【図２３Ｄ】Ｋ５６２およびＲａｔ２細胞におけるＣＤ４８、ＣＤ５８、またはＣＤ５９の発現を示す一連のフローサイトメトリープロットである。ＣＳＲ　ＷＴ　ＣＤ２ｚ分子の可能なリガンドを確認するために、ヒトＣＤ４８、ＣＤ５８、およびＣＤ５９を含む既知および疑わしいリガンドのパネルを、試験した。操作されたＴ細胞の脱顆粒は、標的リガンドを過剰発現するように作られた細胞株Ｋ５６２およびＲａｔ２に対して評価され、ＦＡＣＳ染色によって発現が確認された。赤色ヒストグラムは、染色されていない細胞であり、青色ヒストグラムは、ｍＲＮＡでエレクトロポレーション／リポフェクトし、ＦＡＣＳによってそれぞれのマーカーの発現に対して染色した細胞である。
【図２３Ｅ】ＣＳＲ　ＣＤ２ｚが人間のＣＤ５８を認識し、ＣＤ４８またはＣＤ５９を認識しないことを示す棒グラフである。ＣＳＲ　ＷＴ　ＣＤ２ｚ分子の可能なリガンドを確認するために、ヒトＣＤ４８、ＣＤ５８、およびＣＤ５９を含む既知および疑わしいリガンドのパネルを、試験した。操作されたＴ細胞の脱顆粒は、標的リガンドを過剰発現するように作られた細胞株Ｋ５６２およびＲａｔ２に対して評価され、ＦＡＣＳ染色によって発現が確認された。細胞を、ｍＲＮＡでエレクトロポレーション／リポフェクトし、ＦＡＣＳによってそれぞれのマーカーの発現に対して染色した。対照として、ＢＣＭＡ　ＣＡＲが、ＢＣＭＡを過剰発現するＫ５６２細胞株と同様に、含まれた。加えて、ＧＦＰでトランスフェクトされたＴ細胞も、対照として含まれた。Ｔ細胞の脱顆粒は、Ｔ細胞の死滅の代理であり、標的抗原を発現する標的細胞株との共培養後の細胞内ＣＤ１０７ａ発現のＦＡＣＳ染色によって測定することができる。正常な献血者からの汎Ｔ細胞は、標準的なＴ細胞培養培地で抗ＣＤ３／抗ＣＤ２８ビーズで刺激され、その後休止された。次いで、これらのＴ細胞に、ＣＳＲ　ＷＴ　ＣＤ２ｚ、ＢＣＭＡ　ＣＡＲ、またはＧＦＰを発現するｍＲＮＡをエレクトロポレーションし、一晩培養した。翌日、細胞は、ヒトＣＤ４８、ＣＤ５８、またはＣＤ５９をコードするｍＲＮＡで電気穿孔／リポフェクトした様々な標的細胞株の存在下で４～６時間共培養したが、陰性対照は、電気穿孔／リポフェクトしなかったＫ５６２もしくはＲａｔ２細胞のいずれか、またはエレクトロポレーションしたＴ細胞の各々のみであった。ＣＳＲ　ＷＴ　ＣＤ２ｚまたはＢＣＭＡ　ＣＡＲのいずれかを発現するＴ細胞は、それぞれ、ヒトＣＤ５８またはＢＣＭＡを過剰発現する細胞株と共培養するとき、バックグラウンドを超えるレベルで脱顆粒することができたが、ヒトＣＤ４８またはＣＤ５９に対して脱顆粒することができなかった。ＧＦＰを発現するＴ細胞では、反応性はほとんど観察されなかった。
【図２４Ａ】ＣＳＲ　ＣＤ２ｚ－Ｄ１１１Ｈ変異体の送達が、Ａｌｌｏ　ＣＡＲ－Ｔ細胞の増大を増強することを示す、棒グラフである。健常なドナーの血液から単離された汎Ｔ細胞は、同種異系（Ａｌｌｏ）ＣＡＲ－Ｔ細胞の産生のためにＣａｓ－ＣＬＯＶＥＲ（商標）遺伝子編集システム（ＣＣ）と組み合わせたｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）ＤＮＡ改変システムを用いて、またはＣＳＲを用いずに（ＣＳＲなし）自己（Ａｕｔｏ）ＣＡＲ－Ｔ細胞の産生のために、対照としてＣＣ遺伝子編集を用いないで、遺伝的に改変され、ａｕｔｏ　ＣＡＲ－Ｔ細胞を、ｓｕｐｅｒ　ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）トランスポザーゼ酵素（ＳＰＢ）をコードするｍＲＮＡ、およびＣＡＲをコードするトランスポゾン、選択遺伝子、および安全スイッチのヌクレオフェクションによって産生された。Ａｌｌｏ　ＣＡＲ－Ｔの産生のために、細胞は、ＳＰＢ酵素をコードするｍＲＮＡ、ＣＣをコードするｍＲＮＡ、ＴＣＲおよびＭＨＣＩをノックアウトするために、ＴＣＲｂおよびｂ２Ｍを標的とする複数のガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）、ならびにＣＡＲ、選択遺伝子、およびＣＳＲ　ＣＤ２ｚのいずれか、ならびにＷＴまたは変異体（Ｄ１１１Ｈ）ＣＳＲ　ＣＤ２ｚのいずれかをコードするトランスポゾン、またはＣＡＲ、選択遺伝子、およびＣＳＲをコードしなかった安全スイッチをコードするトランスポゾンを用いて単一反応でエレクトロポレーション（ＥＰ）した。後者の、安定した統合のためにトランスポゾンにコードされたＣＳＲを受け取らなかったＡｌｌｏ　ＣＡＲ－Ｔ細胞の場合、ＷＴまたは変異体（Ｄ１１１Ｈ）ＣＳＲ　ＣＤ２ｚは、最初のＥＰ反応で１回のみｍＲＮＡとして一時的に細胞に提供さ

れた。ＥＰ後、すべての細胞は、その後、アゴニストｍＡｂ抗ＣＤ２、抗ＣＤ３、および抗ＣＤ２８のカクテルで刺激され、その後、選択遺伝子を使用して最長１５日間の培養期間にわたって遺伝子改変のために選択された。最初の培養期間の終了時に、すべてのＴ細胞がＣＡＲを発現し、遺伝子改変された細胞の選択が成功したことを示し（データは示さず）、次いで、すべての編集されなかったＴＣＲ陽性細胞を、陰性選択を介して枯渇して、９９％超のＴＣＲ陰性であったＡｌｌｏ　ＣＡＲ－Ｔ細胞の集団を得た（データは示さず）。Ａｕｔｏ（ＣＳＲなし）対照を除いて、すべてのサンプルが重複して実行され、各々（ピーク増大の日を表示する）のピーク増大のデータを、エラーバーが標準偏差を表す、棒グラフに示す。ＷＴまたは変異体（Ｄ１１１Ｈ）ＣＤ２ｚが安定的に（トランスポゾンにコードされているように（安定した））または一時的に（ｍＲＮＡ（ｍＲＮＡ）にコードされるように）提供されたサンプルでは、ＣＳＲを用いずに産生されたＡｌｌｏ　ＣＡＲ－Ｔ細胞と比較して、Ａｌｌｏ　ＣＡＲ－Ｔ細胞の増大のより大きな度合いが、観察された。

【図２４Ｂ】ＣＳＲ　ＣＤ２ｚ－Ｄ１１１Ｈ変異体の送達が、遺伝子編集を阻害しないことを示す一連の棒グラフである。健常なドナーの血液から単離された汎Ｔ細胞は、ＣＡＳ－ＣＬＯＶＥＲ（商標）遺伝子編集システム（ＣＣ）との組み合わせてｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）ＤＮＡ改変システムを使用して遺伝的に改変されて、同種異系（Ａｌｌｏ）ＣＡＲ－Ｔ細胞を産生した。細胞は、ＳＰＢ酵素をコードするｍＲＮＡ、ＣＣをコードするｍＲＮＡ、ＴＣＲおよびＭＨＣＩをノックアウトするために、ＴＣＲｂおよびｂ２Ｍを標的とする複数のガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）、ならびにＣＡＲ、選択遺伝子のいずれか、ならびにＷＴまたは変異体（Ｄ１１１Ｈ）ＣＳＲ　ＣＤ２ｚのいずれかをコードするトランスポゾン、またはＣＡＲ、選択遺伝子、およびＣＳＲをコードしなかった安全スイッチをコードするトランスポゾンを用いて単一反応でエレクトロポレーション（ＥＰ）した。後者の、安定した統合のためにトランスポゾンにコードされたＣＳＲを受け取らなかった細胞の場合、ＷＴまたは変異体（Ｄ１１１Ｈ）ＣＳＲ　ＣＤ２ｚは、最初のＥＰ反応で１回のみｍＲＮＡとして一時的に提供された。ＥＰ後、すべての細胞は、その後、アゴニストｍＡｂ抗ＣＤ２、抗ＣＤ３、および抗ＣＤ２８のカクテルで刺激され、その後、選択遺伝子を使用して最長１５日間の培養期間にわたって遺伝子改変のために選択された。最初の培養期間の終了時に、すべてのＴ細胞がＣＡＲを発現し、遺伝子改変された細胞の選択が成功したことを示す（データは示さず）。すべてのサンプルが重複して実行され、データを、エラーバーが標準偏差を表す棒グラフに示す。ＷＴまたは変異体（Ｄ１１１Ｈ）ＣＤ２ｚが安定的に（トランスポゾンにコードされているように（安定した））または一時的に（ｍＲＮＡ（ｍＲＮＡ）にコードされるように）提供されたサンプルでは、ＣＳＲを用いずに産生されたＡｌｌｏ　ＣＡＲ－Ｔ細胞と比較して、Ａｌｌｏ　ＣＡＲ－Ｔ細胞の遺伝子編集と類似したまたはより大きな度合いが、観察された。

【図２４Ｃ】Ａｌｌｏ　ＣＡＲ－Ｔの記憶表現型が、ＣＤ２ｚ　ＣＳＲの送達によって有意な影響を受けていないことを示す棒グラフである。ＣＳＲを含まないＡｌｌｏ　ＣＡＲ－Ｔ細胞、および安定的または一時的のいずれかで送達されたＣＳＲを含むＡｌｌｏ　ＣＡＲ－Ｔを、表面ＣＤ４５ＲＡ、ＣＤ４５ＲＯ、およびＣＤ６２Ｌの発現に対して染色して、Ｔｓｃｍ、Ｔｃｍ、Ｔｅｍ、およびＴｅｆｆ細胞；ＴＳＣＭ（ＣＤ４５ＲＡ$^{+}$ＣＤ４５ＲＯ$^{-}$ＣＤ６２Ｌ$^{+}$）、Ｔｃｍ（ＣＤ４５ＲＡ$^{-}$ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$ＣＤ６２Ｌ$^{+}$）、Ｔｅｍ（ＣＤ４５ＲＡ$^{-}$ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$ＣＤ６２Ｌ$^{-}$）、Ｔｅｆｆ（ＣＤ４５ＲＡ$^{+}$ＣＤ４５ＲＯ$^{-}$ＣＤ６２Ｌ$^{-}$）を画定した。すべてのサンプルが重複して実行され、データを、エラーバーが標準偏差を表す棒グラフに示す。ＣＳＲの送達は、生成物内の好ましいＴｓｃｍおよびＴｃｍ細胞のレベルに劇的な影響を与えなかった。

【図２５】本開示の例示的なＨＬＡ－ｂＧＢＥ組成物を示す概略図である。

【図２６】本開示の例示的なＨＬＡ－ｇＢＥ組成物を示す概略図である。

【図２７】一本鎖ＨＬＡ－Ｅの発現が、ＨＬＡ欠損Ｔ細胞に対するＮＫ細胞を介した細胞毒性を減少させることを示す、一対のグラフである。Ｂ２ＭおよびＴＣＲαβは、ＣＲＩＳＰＲを使用してＴ細胞（Ｊｕｒｋａｔ）からノックアウトされた。Ｂ２Ｍ／ＴＣＲαβ

ダブルノックアウト（ＤＫＯ）Ｔ細胞に、ＨＬＡ－Ｅ分子（ＨＬＡ－ｂＧＢＥ）をコードするｍＲＮＡをエレクトロポレーションし、Ｂ２ＭおよびペプチドＶＭＡＰＲＥＴＬＩＬ（配列番号１７１２７）（Ｂ２Ｍ／ペプチド／ＨＬＡ－Ｅ）を用いて一本鎖に発現した。一本鎖ＨＬＡ－Ｅをコードする様々な量のｍＲＮＡをエレクトロポレーションしたＤＫＯＴ細胞を、３時間の共培養で人工抗原提示細胞（ａＡＰＣ）を増大されたＮＫ細胞の標的として使用した。細胞毒性の割合（％）は、標的細胞のみと比較した、３時間後に残っている標的細胞の数に基づいて計算した。これらのデータは、ＤＫＯ　Ｔ細胞におけるＨＬＡ－Ｅの表面発現が、用量依存的な様式でＮＫ細胞による細胞死滅の総レベルを低下させることを示す。

【図２８】ｇＲＮＡ配列（上から下）およびプライマー配列（上から下）の一覧である。

【図２９】ＨＬＡ－Ｅではなく、内因性ＨＬＡ－ＡＢＣの標的ノックアウトを示す、一連のフローサイトメトリープロットである。ＭＨＣＩ　ＫＯ　Ｔ細胞におけるＨＬＡ－Ｅの表面発現が、ＮＫ細胞を媒介した細胞毒性に対する耐性を高め得ることを示したため、一本鎖ＨＬＡ－Ｅ遺伝子の導入を超えるさらなる戦略を検討した。そうするために、複数のガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）は、内因性ＨＬＡ－Ｅの破壊を最小限に抑えながら、宿主対移植片（ＨｖＧ）、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ｂ、およびＨＬＡ－Ｃの主な標的の発現を破壊するように設計された。具体的には、ガイドは、３つのＭＨＣＩタンパク質標的すべてで生じるが、ＨＬＡ－Ｅでは生じない保存領域を標的とするように設計された。汎ヒトＴ細胞に、様々なｇＲＮＡと組み合わせてＣＲＩＳＰＲ　Ｃａｓ９をコードするｍＲＮＡをエレクトロポレーションし、ＭＨＣＩノックアウトの効率を、表面ＨＬＡ－ＡおよびＨＬＡ－Ｅ発現によって測定した。ＨＬＡ－ＡおよびＨＬＡ－Ｅ発現のＦＡＣＳ分析は、１ラウンドのＴ細胞増大の後に実行され、データを、以下に表示する。これらのデータは、遺伝子編集技術を使用して、遺伝子編集されたＴ細胞の表面上にある内因性ＨＬＡ－Ｅのレベルを維持しながら、ＭＨＣＩの破壊を標的とすることができることを示す。

【図３０】ＭＨＣＩ－ＫＯ細胞に対するナチュラルキラー細胞を媒介した毒性の自己喪失仮説の概略図である。

【図３１】Ｃｓｙ４－Ｔ２Ａ－Ｃｌｏ０５１－Ｇ４Ｓｌｉｎｋｅｒ－ｄＣａｓ９構築物マップ（実施形態２）の概略説明である。

【図３２】ｐＲＴ１－Ｃｌｏ０５１－ｄＣａｓ９ダブルＮＬＳ構築物マップ（実施形態１）の概略説明である。

【図３３】本開示の同種異系ＣＡＲ－Ｔを産生するための例示的な方法を示す、概略図である。

【図３４Ａ】Ｃａｓ－ＣＬＯＶＥＲ（商標）（ｄＣａｓ９－Ｃｌｏ０５１を含むＲＮＡ誘導型融合タンパク質）を使用した同種異系および普遍的ＣＡＲ－Ｔの産生のための例示的な方法として増殖するＪｕｒｋａｔ細胞およびを休止する初代ヒト汎Ｔ細胞における内因性ＴＣＲａの高効率の遺伝子編入を示す、グラフである。Ｃａｓ－ＣＬＯＶＥＲ系は、比較的高いレベルで、急速に増殖するＪｕｒｋａｔ　Ｔ細胞および分裂しない休止Ｔ細胞におけるＴＣＲαの発現を中断した。

【図３４Ｂ】Ｃａｓ－ＣＬＯＶＥＲ（商標）を使用した休止する初代ヒト汎Ｔ細胞における内因性ＴＣＲａ、ＴＣＲｂ、およびＢ２Ｍの効率的な遺伝子編集を示す、一連のフローサイトメトリーグラフである。同種反応性を媒介する重要な標的ＴＣＲａ、ＴＣＲＢ、およびＢ２Ｍは、休止するヒトＴ細胞におけるＣａｓ－ＣＬＯＶＥＲによって効率的に編集された。

【図３５】Ｃａｓ－ＣＬＯＶＥＲが、ＴＣＲβおよびβ２Ｍの試薬を初代ヒトＴ細胞に同時送達することによって多重化することをできることを示す、一連のフローサイトメトリープロットである。ＴＣＲβ／β２Ｍダブルノックアウト（ＤＫＯ）細胞は、抗体ビーズベースの精製を使用してさらに濃縮され、精製された細胞は、表面発現したＣＤ３およびβ２Ｍの下方調節についてＦＡＣＳによって分析された。

【図３６】ＴＣＲおよびＭＨＣＩのＫＯ後の同種反応性の低下を示す、一連のグラフである。ＷＴまたはＤＫＯ（ＴＣＲおよびＭＨＣＩ）ＣＡＲ－Ｔ細胞の同種反応性は、混合リ

ンパ球反応（ＭＬＲ）およびＥＬＩＳｐｏｔアッセイによるＩＦＮγによって分析された。左側では、ＷＴ細胞または遺伝子編集されたＤＫＯ　ＣＡＲ－Ｔ細胞を、ｃｅｌｌｔｒａｃｅ　ｖｉｏｌｅｔ（ＣＴＶ）で標識し、照射された末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）と１：１の比で混合し、それぞれ、ＥＬＩＳｐｏｔアッセイによるＩＦＮγの増殖または活性化誘発性分泌の分析前に１２日間または２０時間インキュベートした。ＷＴまたはＤＫＯＣＡＲ－Ｔ細胞を、同種（ドナー＃１　ＰＢＭＣおよびドナー＃２　ＰＢＭＣ）または自己（自己ＰＢＭＣ）ドナーのいずれかからのＰＢＭＣと１：１の比率でインキュベートしました。１２日後、ＣＴＶ色素希釈を、ＦＡＣＳによって評価し、これらの結果は、同種異系ＰＢＭＣとインキュベートしたときに、ＷＴ　ＣＡＲ－Ｔ細胞の有意な増殖を示し、ＷＴＣＡＲ－Ｔ細胞が自己ＰＢＭＣとインキュベートされた場合のわずか２％と比較して、ＷＴ　ＣＡＲ－Ｔ細胞による４０％および３９％の増殖率が２人の異なるドナーからの同種異系ＰＢＭＣとともに培養された場合に観察された。一方、ＤＫＯ　ＣＡＲ－Ｔ細胞は、同種異系ＰＢＭＣとインキュベートしたときに増殖せず、ＴＣＲおよびＭＨＣＩのＫＯが移植片対宿主の同種異系反応の排除をもたらしたことを示す。これはまた、ＥＬＩＳｐｏｔアッセイ（左下）による短期ＩＦＮγにも当てはまり、同種異系ＰＢＭＣとインキュベートされたときに、ＷＴ　ＣＡＲ－Ｔ細胞のみが活性化され、ＩＦＮγを分泌したが、ＤＫＯＣＡＲ－Ｔ細胞は分泌されなかったことを示した。右側では、照射されたＷＴ細胞またはＤＫＯ　ＣＡＲ－Ｔ細胞を、ＣＦＳＥで標識されたＰＢＭＣと１：１の比で混合し、それぞれ、ＥＬＩＳｐｏｔアッセイによるＩＦＮγの増殖または活性化誘導分泌の分析前に１２日間または２０時間インキュベートした。１２日後、ＣＦＳＥ色素希釈を、ＦＡＣＳによって評価し、これらの結果は、同種異系ＣＡＲ－Ｔ細胞とインキュベートしたときに、ＰＢＭＣ（たいがい、Ｔ細胞）の有意な増殖を示し、自己ＣＡＲ－Ｔ細胞とインキュベートされたときのわずか２％と比較して、３７％および９％のＰＢＭＣが増殖した。一方、ＰＢＭＣは、同種異系ＣＡＲ－Ｔ細胞とインキュベートしたとき、バックグラウンドを超えて増殖せず、ＴＣＲおよびＭＨＣＩのＫＯが、宿主対移植片の同種異系反応の排除をもたらしたことを示す。これは、ＥＬＩＳｐｏｔアッセイによる短期ＩＦＮγ（左下）にも当てはまり、同種異系ＣＡＲ－Ｔとインキュベートされたときに、ＷＴ　ＣＡＲ－Ｔ細胞のみがＰＢＭＣによるＩＦＮγの活性化および分泌されたが、ＤＫＯ　ＣＡＲ－Ｔ細胞は分泌されなかったことを示した。

【図３７】ＤＫＯおよびＷＴ　ＣＡＲ－Ｔが同様のＣＡＲ発現および幹様表現型を有することを示す、一連のグラフである。遺伝子編集は、ＣＡＲ－Ｔ細胞の表現型に影響を与えない。ＢＣＭＡ　ＣＡＲを発現するＴＣＲβ／β２ＭＤＫＯおよびＷＴ　Ｔ細胞を、表現型について分析した。ＣＡＲの発現は、ＷＴおよびＤＫＯにおいて同等であった。ＷＴおよびＤＫＯ　ＣＡＲ－Ｔ細胞は、Ｔ幹細胞記憶（ＴＳＣＭ）のマーカーであるＣＤ４５ＲＡおよびＣＤ６２Ｌの発現についてＦＡＣＳによって分析された。これらのデータは、ａｌｌｏ　ＣＡＲ－Ｔの遺伝子編集が、記憶ＣＡＲ－Ｔ細胞の組成を大幅に減少させず、非常に高く、主にＴｓｃｍ表現型を保持していることを示す。

【図３８】ＤＫＯ　ＣＡＲ－Ｔが高機能であることを示す、一連のグラフである。遺伝子編集は、ＣＡＲ－Ｔ細胞の機能性に影響を与えない。ＢＣＭＡ　ＣＡＲを発現するＴＣＲβ／β２Ｍ　ＤＫＯおよびＷＴ　Ｔ細胞を、機能について分析した。Ｈ９２９（ＢＣＭＡ＋）腫瘍株に対する増殖は、ＣＡＲ－Ｔ細胞をＨ９２９細胞と混合することによって評価され、７日間インキュベートされ、ＦＡＣＳによって腫瘍特異的増殖について分析された。Ｈ９２９（ＢＣＭＡ＋）腫瘍株に対する細胞毒性およびＩＦＮｇ分泌は、ＣＡＲ－Ｔ細胞をＨ９２９細胞と様々な比率で混合し、２４時間インキュベートし、ＦＡＣＳによって腫瘍特異的死滅について分析することによって評価した。細胞毒性データは、腫瘍細胞のみのサンプルに対して正規化される。これらのデータは、ＤＫＯ　ＣＡＲ－Ｔ細胞を産生するための遺伝子編集がそれらの機能的能力に大きな影響を与えないことを示す。

【図３９Ａ】マウス異種移植モデルを用いた「ストレス」用量での完全長プラスミド（ＦＬＰ）対ナノトランスポゾン（ＮＴ）によって送達されたときのＰ－ＰＳＭＡ－１０１トランスポゾンの前臨床評価を示す、概略図である。ＮＳＧマウスに皮下（ＳＣ）注射され

たルシフェラーゼ発現ＬＮＣａＰ細胞株（ＬＮＣａＰ．ｌｕｃ）を使用したマウス異種移植モデルを利用して、２つの異なる正常なドナーからの総ＣＡＲ－Ｔ細胞の２つの異なる「ストレス」用量（２．５×１０＾６または４×１０＾６）での完全長プラスミド（ＦＬＰ）またはナノトランスポゾン（ＮＴ）によって送達されるように、Ｐ－ＰＳＭＡ－１０１トランスポゾンのインビボでの抗腫瘍効果を評価した。すべてのＣＡＲ－Ｔ細胞は、ＦＬＰまたはＮＴ送達のいずれかを使用してＰ－ＰＳＭＡ－１０１トランスポゾンのｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）（ＰＢ）送達を使用して産生された。マウスに、ＬＮＣａＰを腋窩に注射し、腫瘍を構築したとき（キャリパー測定によって１００～２００mm^3）に処置した。マウスを、ＦＬＰによるトランスポゾン送達とＮＴとの間の有効性における可能性がある機能差を検出する際により多くの解像度のためのＩＶ注射によるＰ－ＰＳＭＡ－１０１　ＣＡＲ－Ｔの２つの異なる「ストレス」用量（２．５×１０＾６または４×１０＾６）で処置した。

【図３９Ｂ】図３４Ａに記載されるように処置されたマウスの腫瘍体積評価を示す、一連のグラフである。エラーバー（上）および個々のマウス（下）とともにグループ平均として表示されるように、対照マウス（黒色）、ドナー＃１　ＦＬＰマウス（赤色）、ドナー＃１　ＮＴマウス（青色）、ドナー＃２　ＦＬＰマウス（橙色）、およびドナー＃２　ＮＴマウス（緑色）のキャリパー測定による腫瘍体積評価。ｙ軸は、キャリパー測定によって評価された腫瘍体積（mm^3）を示す。ｘ軸は、Ｔ細胞処置後の日数を示す。ＮＴによって送達された「ストレス」用量のＰ－ＰＳＭＡ－１０１トランスポゾンは、構築されたＳＣＬＮＣａＰ．ｌｕｃ固形腫瘍に対するＦＬＰおよび対照マウスと比較してキャリパーによって測定されるように、増強された抗腫瘍効果を示した。

【発明を実施するための形態】

【００３３】

本開示は、非自然発生キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）であって、（ａ）活性化成分を含むエクトドメインであって、活性化成分が、第１のタンパク質から単離されるか、またはそれに由来する、エクトドメインと、（ｂ）膜貫通ドメインと、（ｃ）少なくとも１つのシグナル変換ドメインを含むエンドドメインであって、少なくとも１つのシグナル変換ドメインが、第２のタンパク質から単離されるか、またはそれに由来し、第１のタンパク質および第２のタンパク質が、同一ではない、エンドドメインと、を含むか、本質的にそれからなる、またはそれからなる、非自然発生キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）を提供する。

【００３４】

活性化成分は、ヒト膜貫通受容体、ヒト細胞表面受容体、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）の成分、ＴＣＲ複合体の成分、ＴＣＲ共受容体の成分、ＴＣＲ共刺激タンパク質の成分、ＴＣＲ阻害タンパク質の成分、サイトカイン受容体、またはケモカイン受容体のうちの１つ以上を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。活性化成分は、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）の成分、ＴＣＲ複合体の成分、ＴＣＲ共受容体の成分、ＴＣＲ共刺激タンパク質の成分、ＴＣＲ阻害タンパク質の成分、サイトカイン受容体、または活性化成分のアゴニストが結合するケモカイン受容体のうちの１つ以上の一部分を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。

【００３５】

エクトドメインは、アゴニストが結合するＣＤ２細胞外ドメインまたはその一部分を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができるか、あるいはエクトドメインは、アゴニストが結合するＣＤ２８細胞外ドメインまたはその一部分を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。活性化成分は、アゴニストが結合するＣＤ２細胞外ドメインまたはその一部分を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができるか、あるいは活性化成分は、アゴニストが結合するＣＤ２８細胞外ドメインまたはその一部分を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。アゴニストが結合するＣＤ２細胞外ドメインは、配列番号１７１１１のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。アゴニストが結合するＣＤ２細胞外ドメインは、配列番号

１７１１１のアミノ酸配列と少なくとも９９％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。アゴニストが結合するＣＤ２細胞外ドメインは、配列番号１７１１１のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。アゴニストが結合するＣＤ２８細胞外ドメインは、配列番号１７０９９のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。アゴニストが結合するＣＤ２８細胞外ドメインは、配列番号１７０９９のアミノ酸配列と少なくとも９９％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。アゴニストが結合するＣＤ２８細胞外ドメインは、配列番号１７０９９のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。

【００３６】

シグナル変換ドメインは、ヒトシグナル変換ドメイン、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）の成分、ＴＣＲ複合体の成分、ＴＣＲ共受容体の成分、ＴＣＲ共刺激タンパク質の成分、ＴＣＲ阻害タンパク質の成分、サイトカイン受容体、またはケモカイン受容体のうちの１つ以上を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。第２のタンパク質は、ＣＤ３タンパク質またはその一部分を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。シグナル変換ドメインは、ＣＤ３タンパク質またはその一部分を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。ＣＤ３タンパク質は、ＣＤ３ζタンパク質またはその一部分を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。ＣＤ３ζタンパク質は、配列番号１７１０２のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。ＣＤ３ζタンパク質は、配列番号１７１０２のアミノ酸配列と少なくとも９９％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。ＣＤ３ζタンパク質は、配列番号１７１０２のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。

【００３７】

本開示のＣＳＲのエンドドメインは、細胞質ドメインをさらに含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。細胞質ドメインは、第３のタンパク質から単離され得るか、またはそれに由来し得る。いくつかの態様において、本開示のＣＳＲの第１のタンパク質および第３のタンパク質は、同一である。細胞質ドメインは、ＣＤ２細胞質ドメインまたはその一部分を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができるか、あるいは細胞質ドメインは、ＣＤ２８細胞質ドメインまたはその一部分を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。

【００３８】

ＣＤ２細胞質ドメインは、配列番号１７１１３のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。ＣＤ２細胞質ドメインは、配列番号１７１１３のアミノ酸配列と少なくとも９９％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。ＣＤ２細胞質ドメインは、配列番号１７１１３のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。ＣＤ２８細胞質ドメインは、配列番号１７１０１のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。ＣＤ２８細胞質ドメインは、配列番号１７１０１のアミノ酸配列と少なくとも９９％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。ＣＤ２８細胞質ドメインは、配列番号１７１０１のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。

【００３９】

本開示のＣＳＲのエンドドメインは、シグナルペプチドをさらに含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。シグナルペプチドは、第４のタンパク質から単離され得るか、またはそれに由来し得る。いくつかの態様において、本開示のＣＳＲの第１のタンパク質および第４のタンパク質は、同一である。シグナルペプチドは、Ｃ

Ｄ２シグナルペプチドまたはその一部分を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができ、シグナルペプチドは、ＣＤ２８シグナルペプチドまたはその一部分を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができるか、あるいはシグナルペプチドは、ＣＤ８ａシグナルペプチドまたはその一部分を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。ＣＤ２シグナルペプチドは、配列番号１７１１０のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。ＣＤ２シグナルペプチドは、配列番号１７１１０のアミノ酸配列と少なくとも９９％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。ＣＤ２シグナルペプチドは、配列番号１７１１０のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。ＣＤ２８シグナルペプチドは、配列番号１７０９８のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。ＣＤ２８シグナルペプチドは、配列番号１７０９８のアミノ酸配列と少なくとも９９％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。ＣＤ２８シグナルペプチドは、配列番号１７０９８のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。ＣＤ８ａシグナルペプチドは、配列番号１７０３７のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。ＣＤ８ａシグナルペプチドは、配列番号１７０３７のアミノ酸配列と少なくとも９９％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。ＣＤ８ａシグナルペプチドは、配列番号１７０３７のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。

【００４０】

本開示のＣＳＲの膜貫通ドメインは、第５のタンパク質から単離され得るか、またはそれに由来し得る。いくつかの態様において、本開示のＣＳＲの第１のタンパク質および第５のタンパク質は、同一である。膜貫通ドメインは、ＣＤ２膜貫通ドメインまたはその一部分を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができるか、あるいは膜貫通ドメインは、ＣＤ２８膜貫通ドメインまたはその一部分を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。ＣＤ２膜貫通ドメインは、配列番号１７１１２のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。ＣＤ２膜貫通ドメインは、配列番号１７１１２のアミノ酸配列と少なくとも９９％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。ＣＤ２膜貫通ドメインは、配列番号１７１１２のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。ＣＤ２８膜貫通ドメインは、配列番号１７１００のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。ＣＤ２８膜貫通ドメインは、配列番号１７１００のアミノ酸配列と少なくとも９９％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。ＣＤ２８膜貫通ドメインは、配列番号１７１００のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。

【００４１】

いくつかの態様において、本開示のＣＳＲの活性化成分は、自然発生分子に結合しないか、または結合することができない。いくつかの態様において、本開示のＣＳＲの活性化成分は、自然発生分子に結合するか、または結合することができ、ＣＳＲは、自然発生分子への活性化成分の結合の際に、シグナルを変換する。他の態様において、本開示のＣＳＲの活性化成分は、自然発生分子に結合することができるが、ＣＳＲは、自然発生分子への活性化成分の結合の際に、シグナルを変換しない。好ましい態様において、本開示のＣＳＲの活性化成分は、非自然発生分子に結合するか、または結合することができる。本開示のＣＳＲの活性化成分は、活性化成分への非自然発生分子の結合の際にシグナルを選択的に変換する。一態様において、自然発生分子は、ＣＳＲの活性化成分のための自然発生アゴニスト／活性化剤である。ＣＳＲ活性化成分に結合することができる自然発生アゴニスト／活性化剤は、任意の自然発生抗体または抗体断片であり得る。自然発生抗体または

抗体断片は、自然発生抗ＣＤ３抗体もしくはその断片、抗ＣＤ２抗体もしくはその断片、抗ＣＤ２８抗体もしくはその断片、またはそれらの任意の組み合わせであり得る。いくつかの態様において、ＣＳＲ活性化成分に結合することができる自然発生アゴニスト／活性化剤は、抗ヒトＣＤ３単一特異性四量体抗体複合体、抗ヒトＣＤ２単一特異性四量体抗体複合体、抗ヒトＣＤ２８単一特異性四量体抗体複合体、またはそれらの組み合わせのうちの１つ以上であり得る。一態様において、非自然発生分子は、ＣＳＲの活性化成分のための非自然発生アゴニスト／活性化剤である。ＣＳＲ活性化成分に結合することができる非自然発生アゴニスト／活性化剤は、任意の非自然発生抗体または抗体断片であり得る。非自然発生抗体または抗体断片は、非自然発生抗ＣＤ３抗体もしくはその断片、抗ＣＤ２抗体もしくはその断片、抗ＣＤ２８抗体もしくはその断片、またはそれらの任意の組み合わせであり得る。いくつかの態様において、ＣＳＲ活性化成分に結合することができる非自然発生アゴニスト／活性化剤は、抗ヒトＣＤ３単一特異性四量体抗体複合体、抗ヒトＣＤ２単一特異性四量体抗体複合体、抗ヒトＣＤ２８単一特異性四量体抗体複合体、またはそれらの組み合わせのうちの１つ以上であり得る。いくつかの態様において、ＣＳＲ活性化成分に結合することができる非自然発生アゴニスト／活性化剤は、抗ＣＤ２モノクローナル抗体、ＢＴＩ－３２２（（Ｐｒｚｅｐｉｏｒｋａ ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ ９２（１１）：４０６６－４０７１，１９９８）、およびヒト化抗ＣＤ２モノクローナル抗体クローンＡＦＣ－ＴＡＢ－１０４（シプリズマブ）（Ｂｉｓｓｏｎｎｅｔｔｅ ｅｔ ａｌ．Ａｒｃｈ．Ｄｅｒｍａｔｏｌ．Ｒｅｓ．３０１（６）：４２９－４４２，２００９）からなる群から選択され得る。

【００４２】

いくつかの態様において、本開示のＣＳＲのエクトドメインは、改変を含むことができる。改変は、活性化成分または第１のタンパク質の野生型配列と比較するとき、活性化成分または第１のタンパク質のアミノ酸配列の変異または切断を含むことができる。活性化成分または第１のタンパク質のアミノ酸配列の変異または切断は、アゴニストが結合するＣＤ２細胞外ドメインまたはその一部分の変異または切断を含むことができる。ＣＤ２細胞外ドメインの変異または切断は、自然発生ＣＤ５８との結合を低減または排除する。

【００４３】

結合の低減は、変異または切断型ＣＤ２細胞外ドメインの結合能力の少なくとも５０％、少なくとも７５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％が、自然発生野生型の対応物と比較したときに低減する。結合の排除は、変異または切断型ＣＤ２細胞外ドメインの結合能力の１００％が、自然発生野生型ＣＤ２細胞外ドメインと比較したときに低減する。

【００４４】

変異または切断型ＣＤ２細胞外ドメインは、抗ＣＤ２活性化アゴニストおよび抗ＣＤ２活性化分子に結合するが、自然発生ＣＤ５８には結合しない。変異または切断型ＣＤ２細胞外ドメインは、配列番号１７１１９のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。変異または切断型ＣＤ２細胞外ドメインは、配列番号１７１１９のアミノ酸配列と少なくとも８５％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。変異または切断型ＣＤ２細胞外ドメインは、配列番号１７１１９のアミノ酸配列と少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。変異または切断型ＣＤ２細胞外ドメインは、配列番号１７１１９のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。変異または切断型ＣＤ２細胞外ドメインは、配列番号１７１１９のアミノ酸配列と少なくとも９９％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。変異または切断型ＣＤ２細胞外ドメインは、配列番号１７１１９のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。変異または切断型ＣＤ２細胞外ドメインを含むＣＳＲは、配列番号１７１１８のアミノ酸配列と少なくとも９０％同一で

あるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。変異または切断型ＣＤ２細胞外ドメインを含むＣＳＲは、配列番号１７１１８のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。変異または切断型ＣＤ２細胞外ドメインを含むＣＳＲは、配列番号１７１１８のアミノ酸配列と少なくとも９９％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。変異または切断型ＣＤ２細胞外ドメインを含むＣＳＲは、配列番号１７１１８のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。

【００４５】

本開示はまた、非自然発生キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）であって、（ａ）活性化成分を含むエクトドメインであって、活性化成分が、第１のタンパク質から単離されるか、またはそれに由来し、活性化成分が、非自然発生分子と結合するが、自然発生分子とは結合しない、エクトドメインと、（ｂ）膜貫通ドメインと、（ｃ）少なくとも１つのシグナル変換ドメインを含むエンドドメインであって、少なくとも１つのシグナル変換ドメインが、第２のタンパク質から単離されるか、またはそれに由来し、第１のタンパク質および第２のタンパク質が、同一ではない、エンドドメインと、を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、非自然発生キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）も提供する。

【００４６】

本開示はまた、非自然発生キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）であって、（ａ）活性化成分を含むエクトドメインであって、活性化成分が、第１のタンパク質から単離されるか、またはそれに由来する、エクトドメインと、（ｂ）膜貫通ドメインと、（ｃ）少なくとも１つのシグナル変換ドメインを含むエンドドメインであって、少なくとも１つのシグナル変換ドメインが、第２のタンパク質から単離されるか、またはそれに由来し、第１のタンパク質および第２のタンパク質が、同一ではなく、ＣＳＲが、活性化成分への自然発生分子の結合の際にシグナルを変換しない、エンドドメインと、を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、非自然発生キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）も提供する。

【００４７】

本開示はまた、非自然発生キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）であって、（ａ）活性化成分を含むエクトドメインであって、活性化成分が、第１のタンパク質から単離されるか、またはそれに由来する、エクトドメインと、（ｂ）膜貫通ドメインと、（ｃ）少なくとも１つのシグナル変換ドメインを含むエンドドメインであって、少なくとも１つのシグナル変換ドメインが、第２のタンパク質から単離されるか、またはそれに由来し、第１のタンパク質および第２のタンパク質が、同一ではなく、ＣＳＲが、活性化成分への非自然発生分子の結合の際にシグナルを変換する、エンドドメインと、を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、非自然発生キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）も提供する。

【００４８】

本開示はまた、非自然発生キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）であって、（ａ）シグナルペプチドおよび活性化成分を含むエクトドメインであって、シグナルペプチドが、ＣＤ２シグナルペプチドまたはその一部分を含み、活性化成分が、アゴニストが結合するＣＤ２細胞外ドメインまたはその一部分を含む、エクトドメインと、（ｂ）膜貫通ドメインであって、ＣＤ２膜貫通ドメインまたはその一部分を含む、膜貫通ドメインと、（ｃ）細胞質ドメインおよび少なくとも１つのシグナル変換ドメインを含むエンドドメインであって、細胞質ドメインが、ＣＤ２細胞質ドメインまたはその一部分を含み、少なくとも１つのシグナル変換ドメインが、ＣＤ３ζタンパク質またはその一部分を含む、エンドドメインと、を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、非自然発生キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）も提供する。

【００４９】

本開示はまた、非自然発生キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）であって、（ａ）エクトドメインであって、配列番号１７１１０のアミノ酸配列を含むシグナルペプチドおよび配列番号１７１１１のアミノ酸配列を含む活性化成分を含む、エクトドメインと、（ｂ）配列番号

１７１１２の膜貫通ドメインと、（ｃ）エンドドメインであって、配列番号１７１１３のアミノ酸配列を含む細胞質ドメインおよび配列番号１７１０２のアミノ酸配列を含む少なくとも１つのシグナル変換ドメインを含む、エンドドメインと、を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、非自然発生キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）も提供する。非自然発生キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）は、配列番号１７０６２と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。非自然発生キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）は、配列番号１７０６２と少なくとも８５％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。非自然発生キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）は、配列番号１７０６２と少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。非自然発生キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）は、配列番号１７０６２と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。非自然発生キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）は、配列番号１７０６２と少なくとも９９％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。非自然発生キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）は、配列番号１７０６２のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。

【００５０】

本開示はさらに、非自然発生キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）であって、（ａ）シグナルペプチドおよび活性化成分を含むエクトドメインであって、シグナルペプチドが、ＣＤ２シグナルペプチドまたはその一部分を含み、活性化成分が、アゴニストが結合する野生型ＣＤ２細胞外ドメインまたはその一部分を含む、エクトドメインと、（ｂ）膜貫通ドメインであって、ＣＤ２膜貫通ドメインまたはその一部分を含む、膜貫通ドメインと、（ｃ）細胞質ドメインおよび少なくとも１つのシグナル変換ドメインを含むエンドドメインであって、細胞質ドメインが、ＣＤ２細胞質ドメインまたはその一部分を含み、少なくとも１つのシグナル変換ドメインが、ＣＤ３ζタンパク質またはその一部分を含む、エンドドメインと、を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、非自然発生キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）を提供する。一態様において、ＣＤ２細胞外ドメインの変異または切断は、自然発生ＣＤ５８との結合を低減または排除する。別の態様において、変異または切断型ＣＤ２細胞外ドメインは、抗ＣＤ２活性化アゴニストおよび抗ＣＤ２活性化分子に結合するが、自然発生ＣＤ５８には結合しない。

【００５１】

本開示はさらに、非自然発生キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）であって、（ａ）エクトドメインであって、配列番号１７１１０のアミノ酸配列を含むシグナルペプチドおよび配列番号１７１１９のアミノ酸配列を含む活性化成分を含む、エクトドメインと、（ｂ）配列番号１７１１２の膜貫通ドメインと、（ｃ）エンドドメインであって、配列番号１７１１３のアミノ酸配列を含む細胞質ドメインおよび配列番号１７１０２のアミノ酸配列を含む少なくとも１つのシグナル変換ドメインを含む、エンドドメインと、を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる、非自然発生キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）を提供する。非自然発生キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）は、配列番号１７１１８と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。非自然発生キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）は、配列番号１７１１８と少なくとも８５％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。非自然発生キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）は、配列番号１７１１８と少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。非自然発生キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）は、配列番号１７１１８と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。非自然発生キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）は、配列番号１７１１８と少なくとも９９％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。非自然発生キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）は、配列番号１７１１８のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができ

る。

【００５２】

本開示はまた、本明細書に開示される任意のキメラ刺激受容体（ＣＳＲ）のアミノ酸配列をコードする核酸配列も提供する。本開示はまた、本明細書に開示される任意のキメラ刺激受容体（ＣＳＲ）のアミノ酸配列をコードする核酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、トランスポゾン、ベクター、ドナー配列、またはドナープラスミドも提供する。一態様において、ベクターは、ウイルスベクターであり得る。一態様において、ウイルスベクターは、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベクター、レトロウイルスベクター、レンチウイルスベクター、またはキメラウイルスベクターであり得る。

【００５３】

本開示はまた、本明細書に開示される任意のキメラ刺激受容体（ＣＳＲ）を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、細胞も提供する。本開示はまた、本明細書に開示される任意のキメラ刺激受容体（ＣＳＲ）のアミノ酸配列をコードする核酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、細胞も提供する。本開示はまた、本明細書に開示される任意のキメラ刺激受容体（ＣＳＲ）のアミノ酸配列をコードする核酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、トランスポゾン、ベクター、ドナー配列、またはドナープラスミドを含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、細胞も提供する。一態様において、ベクターは、ウイルスベクターであり得る。一態様において、ウイルスベクターは、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベクター、レトロウイルスベクター、レンチウイルスベクター、またはキメラウイルスベクターであり得る。本明細書に開示される任意のキメラ刺激受容体（ＣＳＲ）を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、本開示の細胞は、同種異系細胞または自己細胞であり得る。いくつかの好ましい実施形態において、細胞は、同種異系細胞である。

【００５４】

本開示はまた、本明細書に開示される任意のキメラ刺激受容体（ＣＳＲ）を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、組成物も提供する。本開示はまた、本明細書に開示される任意のキメラ刺激受容体（ＣＳＲ）のアミノ酸配列をコードする核酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、組成物も提供する。本開示はまた、本明細書に開示される任意のキメラ刺激受容体（ＣＳＲ）のアミノ酸配列をコードする核酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、トランスポゾン、ベクター、ドナー配列、またはドナープラスミドを含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、組成物も提供する。一態様において、ベクターは、ウイルスベクターであり得る。一態様において、ウイルスベクターは、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベクター、レトロウイルスベクター、レンチウイルスベクター、またはキメラウイルスベクターであり得る。本開示はまた、本明細書に開示される任意のキメラ刺激受容体（ＣＳＲ）を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、細胞または複数の細胞を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、組成物も提供する。

【００５５】

本開示は、改変された細胞であって、（ｉ）活性化成分を含むエクトドメインであって、活性化成分が、第１のタンパク質から単離されるか、またはそれに由来する、エクトドメインと、（ｉｉ）膜貫通ドメインと、（ｉｉｉ）少なくとも１つのシグナル変換ドメインを含むエンドドメインであって、少なくとも１つのシグナル変換ドメインが、第２のタンパク質から単離されるか、またはそれに由来し、第１のタンパク質および第２のタンパク質が、同一ではない、エンドドメインと、を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる、キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、改変された細胞を提供する。

【００５６】

本開示はまた、改変された細胞であって、（ａ）キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）であって、（ｉ）活性化成分を含むエクトドメインであって、活性化成分が、第１のタンパク質から単離されるか、またはそれに由来する、エクトドメインと、（ｉｉ）膜貫通ドメインと、（ｉｉｉ）少なくとも１つのシグナル変換ドメインを含むエンドドメインであって、少なくとも１つのシグナル変換ドメインが、第２のタンパク質から単離されるか、またはそれに由来し、第１のタンパク質および第２のタンパク質が、同一ではない、エンドドメインと、を含む、キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）と、（ｂ）誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドと、を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる、改変された細胞も提供する。

【００５７】

本開示はまた、改変された細胞であって、（ａ）キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）であって、（ｉ）活性化成分を含むエクトドメインであって、活性化成分が、第１のタンパク質から単離されるか、またはそれに由来する、エクトドメインと、（ｉｉ）膜貫通ドメインと、（ｉｉｉ）少なくとも１つのシグナル変換ドメインを含むエンドドメインであって、少なくとも１つのシグナル変換ドメインが、第２のタンパク質から単離されるか、またはそれに由来し、第１のタンパク質および第２のタンパク質が、同一ではない、エンドドメインと、を含む、キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）と、（ｂ）誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドをコードし、かつこの細胞がＴ細胞である、配列と、（ｃ）Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）をコードする内因性配列の改変であって、改変がＴＣＲの発現または活性のレベルを低減するかまたは排除する、改変と、を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる、改変された細胞も提供する。

【００５８】

本開示は、改変された細胞であって、（ａ）ベーター２－ミクログロブリン（Ｂ２Ｍ）をコードする内因性配列の改変であって、主要組織性適合性複合体（ＭＨＣ）クラスＩ（ＭＨＣ－Ｉ）の発現または活性のレベルを低減または排除する、改変と、（ｂ）ＨＬＡクラスＩ組織適合性抗原であるアルファ鎖Ｅ（ＨＬＡ－Ｅ）ポリペプチドを含む非自然発生配列と、を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる、改変された細胞を提供する。

【００５９】

本開示は、改変されたＴリンパ球（Ｔ細胞）であって、（ａ）Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）をコードする内因性配列の改変であって、ＴＣＲの発現または活性のレベルを低減または排除する、改変と、（ｂ）キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）であって、（ｉ）活性化成分を含むエクトドメインであって、活性化成分が、第１のタンパク質から単離されるか、またはそれに由来する、エクトドメインと、（ｉｉ）膜貫通ドメインと、（ｉｉｉ）少なくとも１つのシグナル変換ドメインを含むエンドドメインであって、少なくとも１つのシグナル変換ドメインが、第２のタンパク質から単離されるか、またはそれに由来し、第１のタンパク質および第２のタンパク質が、同一ではない、エンドドメインと、を含む、キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）と、を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる、改変されたＴリンパ球（Ｔ細胞）を提供する。

【００６０】

本開示は、改変されたＴリンパ球（Ｔ細胞）であって、（ａ）Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）をコードする内因性配列の改変であって、ＴＣＲの発現または活性のレベルを低減または排除する、改変と、（ｂ）キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）であって、（ｉ）活性化成分を含むエクトドメインであって、活性化成分が、第１のタンパク質から単離されるか、またはそれに由来する、エクトドメインと、（ｉｉ）膜貫通ドメインと、（ｉｉｉ）少なくとも１つのシグナル変換ドメインを含むエンドドメインであって、少なくとも１つのシグナル変換ドメインが、第２のタンパク質から単離されるか、またはそれに由来し、第１のタンパク質および第２のタンパク質が、同一ではない、エンドドメインと、を含む、キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）と、（ｃ）非自然発生キメラ抗体受容体と、を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる、改変されたＴリンパ球（Ｔ細胞）を提供する。

【００６１】
本開示は、改変されたＴリンパ球（Ｔ細胞）であって、（ａ）Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）をコードする内因性配列の改変であって、ＴＣＲの発現または活性のレベルを低減または排除する、改変と、（ｂ）ベーター２－ミクログロブリン（Ｂ２Ｍ）をコードする内因性配列の改変であって、主要組織性適合性複合体（ＭＨＣ）クラスＩ（ＭＨＣ－Ｉ）の発現または活性のレベルを低減または排除する、改変と、（ｃ）キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）であって、（ｉ）活性化成分を含むエクトドメインであって、活性化成分が、第１のタンパク質から単離されるか、またはそれに由来する、エクトドメインと、（ｉｉ）膜貫通ドメインと、（ｉｉｉ）少なくとも１つのシグナル変換ドメインを含むエンドドメインであって、少なくとも１つのシグナル変換ドメインが、第２のタンパク質から単離されるか、またはそれに由来し、第１のタンパク質および第２のタンパク質が、同一ではない、エンドドメインと、を含む、キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）と、を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる、改変されたＴリンパ球（Ｔ細胞）を提供する。
【００６２】
本開示は、改変されたＴリンパ球（Ｔ細胞）であって、（ａ）Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）をコードする内因性配列の改変であって、ＴＣＲの発現または活性のレベルを低減または排除する、改変と、（ｂ）ベーター２－ミクログロブリン（Ｂ２Ｍ）をコードする内因性配列の改変であって、主要組織性適合性複合体（ＭＨＣ）クラスＩ（ＭＨＣ－Ｉ）の発現または活性のレベルを低減または排除する、改変と、（ｃ）キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）であって、（ｉ）活性化成分を含むエクトドメインであって、活性化成分が、第１のタンパク質から単離されるか、またはそれに由来する、エクトドメインと、（ｉｉ）膜貫通ドメインと、（ｉｉｉ）少なくとも１つのシグナル変換ドメインを含むエンドドメインであって、少なくとも１つのシグナル変換ドメインが、第２のタンパク質から単離されるか、またはそれに由来し、第１のタンパク質および第２のタンパク質が、同一ではない、エンドドメインと、を含む、キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）と、（ｄ）非自然発生キメラ抗原受容体と、を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる、改変されたＴリンパ球（Ｔ細胞）を提供する。
【００６３】
本開示はまた、改変されたＴリンパ球（Ｔ細胞）であって、（ａ）Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）をコードする内因性配列の改変であって、ＴＣＲの発現または活性のレベルを低減または排除する、改変と、（ｂ）ベーター２－ミクログロブリン（Ｂ２Ｍ）をコードする内因性配列の改変であって、主要組織性適合性複合体（ＭＨＣ）クラスＩ（ＭＨＣ－Ｉ）の発現または活性のレベルを低減または排除する、改変と、（ｃ）ＨＬＡクラスＩ組織適合性抗原であるアルファ鎖Ｅ（ＨＬＡ－Ｅ）を含む非自然発生配列と、（ｄ）キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）であって、（ｉ）活性化成分を含むエクトドメインであって、活性化成分が、第１のタンパク質から単離されるか、またはそれに由来する、エクトドメインと、（ｉｉ）膜貫通ドメインと、（ｉｉｉ）少なくとも１つのシグナル変換ドメインを含むエンドドメインであって、少なくとも１つのシグナル変換ドメインが、第２のタンパク質から単離されるか、またはそれに由来し、第１のタンパク質および第２のタンパク質が、同一ではない、エンドドメインと、を含む、キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）と、を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる、改変されたＴリンパ球（Ｔ細胞）も提供する。
【００６４】
本開示はまた、改変されたＴリンパ球（Ｔ細胞）であって、（ａ）Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）をコードする内因性配列の改変であって、ＴＣＲの発現または活性のレベルを低減または排除する、改変と、（ｂ）ベーター２－ミクログロブリン（Ｂ２Ｍ）をコードする内因性配列の改変であって、主要組織性適合性複合体（ＭＨＣ）クラスＩ（ＭＨＣ－Ｉ）の発現または活性のレベルを低減または排除する、改変と、（ｃ）ＨＬＡクラスＩ組織適合性抗原であるアルファ鎖Ｅ（ＨＬＡ－Ｅ）を含む非自然発生配列と、（ｄ）キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）であって、（ｉ）活性化成分を含むエクトドメインであって、活性化成分

が、第１のタンパク質から単離されるか、またはそれに由来する、エクトドメインと、（ｉｉ）膜貫通ドメインと、（ｉｉｉ）少なくとも１つのシグナル変換ドメインを含むエンドドメインであって、少なくとも１つのシグナル変換ドメインが、第２のタンパク質から単離されるか、またはそれに由来し、第１のタンパク質および第２のタンパク質が、同一ではない、エンドドメインと、を含む、キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）と、（ｅ）非自然発生キメラ抗原受容体と、を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる、改変されたＴリンパ球（Ｔ細胞）も提供する。

【００６５】

本開示はまた、改変されたＴリンパ球（Ｔ細胞）であって、（ａ）Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）をコードする内因性配列の改変であって、ＴＣＲの発現または活性のレベルを低減または排除する、改変と、（ｂ）ＨＬＡクラスＩ組織適合性抗原であるアルファ鎖Ａ（ＨＬＡ－Ａ）、ＨＬＡクラスＩ組織適合性抗原であるアルファ鎖Ｂ（ＨＬＡ－Ｂ）、ＨＬＡクラスＩ組織適合性抗原であるアルファ鎖Ｃ（ＨＬＡ－Ｃ）、またはそれらの組み合わせの発現または活性のレベルを低減または排除する、改変と、（ｃ）キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）であって、（ｉ）活性化成分を含むエクトドメインであって、活性化成分が、第１のタンパク質から単離されるか、またはそれに由来する、エクトドメインと、（ｉｉ）膜貫通ドメインと、（ｉｉｉ）少なくとも１つのシグナル変換ドメインを含むエンドドメインであって、少なくとも１つのシグナル変換ドメインが、第２のタンパク質から単離されるか、またはそれに由来し、第１のタンパク質および第２のタンパク質が、同一ではない、エンドドメインと、を含む、キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）と、を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる、改変されたＴリンパ球（Ｔ細胞）も提供する。

【００６６】

本開示はまた、改変されたＴリンパ球（Ｔ細胞）であって、（ａ）Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）をコードする内因性配列の改変であって、ＴＣＲの発現または活性のレベルを低減または排除する、改変と、（ｂ）ＨＬＡクラスＩ組織適合性抗原であるアルファ鎖Ａ（ＨＬＡ－Ａ）、ＨＬＡクラスＩ組織適合性抗原であるアルファ鎖Ｂ（ＨＬＡ－Ｂ）、ＨＬＡクラスＩ組織適合性抗原であるアルファ鎖Ｃ（ＨＬＡ－Ｃ）、またはそれらの組み合わせの発現または活性のレベルを低減または排除する、改変と、（ｃ）ＨＬＡクラスＩ組織適合性抗原であるアルファ鎖Ｅ（ＨＬＡ－Ｅ）を含む非自然発生配列と、（ｄ）キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）であって、（ｉ）活性化成分を含むエクトドメインであって、活性化成分が、第１のタンパク質から単離されるか、またはそれに由来する、エクトドメインと、（ｉｉ）膜貫通ドメインと、（ｉｉｉ）少なくとも１つのシグナル変換ドメインを含むエンドドメインであって、少なくとも１つのシグナル変換ドメインが、第２のタンパク質から単離されるか、またはそれに由来し、第１のタンパク質および第２のタンパク質が、同一ではない、エンドドメインと、を含む、キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）と、を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる、改変されたＴリンパ球（Ｔ細胞）も提供する。

【００６７】

本開示の改変された細胞（好ましくは、本開示の改変されたＴ細胞）は、誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドをさらに含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドは、配列番号１４６４１のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなる、またはそれからなる。誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドは、配列番号１４６４１のアミノ酸配列と少なくとも９９％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなる、またはそれからなる。誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドは、配列番号１４６４１のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。

【００６８】

本開示の改変された細胞（好ましくは、本開示の改変されたＴ細胞）は、ベータ－２－ミクログロブリン（Ｂ２Ｍ）をコードする内因性配列の改変であって、主要組織性適合性複合体（ＭＨＣ）クラスＩ（ＭＨＣ－Ｉ）の発現または活性のレベルを低減または排除す

る、改変、をさらに含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。発現または活性のレベルの低減は、細胞中のＭＨＣ－Ｉの発現または細胞中のＭＨＣ－Ｉの機能的活性の少なくとも５０％、少なくとも７５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％が、細胞の自然発生野生型の対応物と比較したときに低減するときである。発現または活性のレベルの低減は、Ｔ細胞中のＭＨＣ－Ｉの発現またはＴ細胞中のＭＨＣ－Ｉの機能的活性の少なくとも５０％、少なくとも７５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、もしくは少なくとも９９％が、細胞の自然発生野生型Ｔ細胞と比較したときに低減するときである。発現または活性のレベルの排除は、細胞中のＭＨＣ－Ｉの発現または細胞中のＭＨＣ－Ｉの機能的活性の１００％が、細胞の自然発生野生型の対応物と比較したときに低減するときである。発現または活性のレベルの排除は、Ｔ細胞中のＭＨＣ－Ｉの発現またはＴ細胞中のＭＨＣ－Ｉの機能的活性の１００％が、自然発生野生型Ｔ細胞と比較したときに低減するときである。

【００６９】

本開示の改変された細胞（好ましくは、本開示の改変されたＴ細胞）は、ＨＬＡクラスＩ組織適合性抗原であるアルファ鎖Ｅ（ＨＬＡ－Ｅ）を含む非自然発生ポリペプチドをさらに含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。ＨＬＡ－Ｅポリペプチドは、配列番号１７１３１のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。ＨＬＡ－Ｅポリペプチドは、配列番号１７１３１のアミノ酸配列と少なくとも９９％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。ＨＬＡ－Ｅポリペプチドは、配列番号１７１３１のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。

【００７０】

ＨＬＡ－Ｅを含む非自然発生ポリペプチドは、Ｂ２Ｍシグナルペプチドをさらに含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。Ｂ２Ｍシグナルペプチドは、配列番号１７１２６のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。Ｂ２Ｍシグナルペプチドは、配列番号１７１３１のアミノ酸配列と少なくとも９９％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。Ｂ２Ｍシグナルペプチドは、配列番号１７１３１のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。

【００７１】

ＨＬＡ－Ｅを含む非自然発生ポリペプチドは、Ｂ２Ｍポリペプチドをさらに含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。Ｂ２Ｍポリペプチドは、配列番号１７１２９のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。Ｂ２Ｍポリペプチドは、配列番号１７１２９のアミノ酸配列と少なくとも９９％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。Ｂ２Ｍポリペプチドは、配列番号１７１２９のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。

【００７２】

ＨＬＡ－Ｅを含む非自然発生ポリペプチドは、リンカー分子（本明細書においてリンカーと称される）をさらに含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。ＨＬＡ－Ｅを含む非自然発生ポリペプチドは、リンカーをさらに含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができ、リンカーは、Ｂ２ＭポリペプチドとＨＬＡ－Ｅポリペプチドとの間に位置する。リンカーは、配列番号１７１３０のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなる、またはそれからなる。リンカーは、配列番号１７１３０のアミノ酸配列と少なくとも９９％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。リンカー

は、配列番号１７１３０のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。

【００７３】

ＨＬＡ－Ｅを含む非自然発生ポリペプチドは、ペプチドおよびＢ２Ｍポリペプチドをさらに含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。ペプチドは、配列番号１７１２７のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。ペプチドは、配列番号１７１２７のアミノ酸配列と少なくとも９９％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。ペプチドは、配列番号１７１２７のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。

【００７４】

ＨＬＡ－Ｅを含む非自然発生ポリペプチドは、Ｂ２Ｍシグナルペプチドとペプチドとの間に位置する、第１のリンカーと、Ｂ２ＭポリペプチドとＨＬＡ－Ｅポリペプチドとの間に位置する、第２のリンカーと、をさらに含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。第１のリンカーは、配列番号１７１２８のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。第１のリンカーは、配列番号１７１２８のアミノ酸配列と少なくとも９９％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。第１のリンカーは、配列番号１７１２８のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。第２のリンカーは、配列番号１７１３０のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。第２のリンカーは、配列番号１７１３０のアミノ酸配列と少なくとも９９％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。第２のリンカーは、配列番号１７１３０のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。

【００７５】

一態様において、ＨＬＡ－Ｅを含む非自然発生ポリペプチドは、Ｂ２Ｍシグナルペプチド、ペプチド、第１のリンカー、Ｂ２Ｍポリペプチド、第２のリンカー、およびＨＬＡ－Ｅポリペプチドを含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる。ペプチドは、Ｂ２Ｍシグナルペプチドと第１のリンカーとの間に位置することができ、Ｂ２Ｍポリペプチドは、第１のリンカーと第２のリンカーとの間に位置することができ、第２のリンカーは、Ｂ２ＭポリペプチドとＨＬＡ－Ｅポリペプチドとの間に位置することができる。ＨＬＡ－Ｅを含む非自然発生ポリペプチドは、配列番号１７０６４のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。ＨＬＡ－Ｅを含む非自然発生ポリペプチドは、配列番号１７０６４のアミノ酸配列と少なくとも９９％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。ＨＬＡ－Ｅを含む非自然発生ポリペプチドは、配列番号１７０６４のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。ＨＬＡ－Ｅを含む非自然発生ポリペプチドは、配列番号１７０６５の配列を有する核酸によってコードされ得る。

【００７６】

一態様において、ＨＬＡ－Ｅを含む非自然発生ポリペプチドは、Ｂ２Ｍシグナルペプチド、Ｂ２Ｍポリペプチド、リンカー、およびＨＬＡ－Ｅポリペプチドを含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる。Ｂ２Ｍポリペプチドは、Ｂ２Ｍシグナルペプチドとリンカーとの間に位置することができ、リンカーは、Ｂ２ＭポリペプチドとＨＬＡ－Ｅポリペプチドとの間に位置することができる。ＨＬＡ－Ｅを含む非自然発生ポリペプチドは、配列番号１７０６６のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。ＨＬＡ－Ｅを含む非自然発生ポリペプチドは、配列番号１７０６６のアミノ酸配列と少なくとも９９％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。ＨＬＡ－Ｅを含む非

自然発生ポリペプチドは、配列番号１７０６６のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。ＨＬＡ－Ｅを含む非自然発生ポリペプチドは、配列番号１７０６７の配列を有する核酸によってコードされ得る。

【００７７】

一態様において、ＨＬＡ－Ｅを含む非自然発生ポリペプチドは、Ｂ２Ｍシグナルペプチドおよびポリペプチドを含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる。Ｂ２Ｍシグナルペプチドは、ＨＬＡ－Ｅポリペプチドの前（例えば、核酸配列の文脈では５’、またはアミノ酸配列の文脈ではアミノ末端）に位置することができる。ＨＬＡ－Ｅを含む非自然発生ポリペプチドは、配列番号１７０６８のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。ＨＬＡ－Ｅを含む非自然発生ポリペプチドは、配列番号１７０６８のアミノ酸配列と少なくとも９９％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。ＨＬＡ－Ｅを含む非自然発生ポリペプチドは、配列番号１７０６８のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。ＨＬＡ－Ｅを含む非自然発生ポリペプチドは、配列番号１７０６９の配列を有する核酸によってコードされ得る。

【００７８】

本開示の改変された細胞（好ましくは、本開示の改変されたＴ細胞）は、非自然発生抗原受容体、治療用ポリペプチドをコードする配列、またはそれらの組み合わせをさらに含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。好ましい態様において、非自然発生抗原受容体は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。ＣＡＲは、（ａ）抗原認識領域を含むエクトドメインと、（ｂ）膜貫通ドメインと、（ｃ）少なくとも１つの共刺激ドメインを含むエンドドメインと、を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる。ＣＡＲのエクトドメインは、シグナルペプチドをさらに含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。ＣＡＲのエクトドメインは、抗原認識領域と膜貫通ドメインとの間のヒンジをさらに含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。ＣＡＲのエンドドメインは、ヒトＣＤ３ζエンドドメインをさらに含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。ＣＡＲの少なくとも１つの共刺激ドメインは、ヒト４－１ＢＢ、ＣＤ２８、ＣＤ４０、ＩＣＯＳ、ＭｙＤ８８、ＯＸ－４０細胞内セグメント、またはそれらの任意の組み合わせをさらに含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなることができる。好ましい態様において、少なくとも１つの共刺激ドメインは、ヒトＣＤ２８および／または４－１ＢＢ共刺激ドメインを含む。

【００７９】

本開示の改変された細胞は、免疫細胞または免疫細胞前駆体であり得る。免疫細胞は、リンパ系前駆細胞、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞、サイトカイン誘導キラー（ＣＩＫ）細胞、Ｔリンパ球（Ｔ細胞）、Ｂリンパ球（Ｂ細胞）、または抗原提示細胞（ＡＰＣ）であり得る。好ましい態様において、免疫細胞は、Ｔ細胞、初期記憶Ｔ細胞、幹細胞様Ｔ細胞、幹記憶Ｔ細胞（T_{SCM}）、中央記憶Ｔ細胞（T_{CM}）、または幹細胞様Ｔ細胞である。免疫細胞前駆体は、造血幹細胞（ＨＳＣ）であり得る。改変された細胞は、幹細胞、分化細胞、体細胞、または抗原提示細胞（ＡＰＣ）であり得る。改変された細胞は、自己細胞または同種異系細胞であり得る。一態様において、細胞は、改変された同種異系Ｔ細胞である。別の態様において、細胞は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）、ＣＡＲ　Ｔ細胞を発現する改変された同種異系Ｔ細胞である。

【００８０】

本開示の改変された細胞（好ましくは、本開示の改変されたＴ細胞）は、本開示のＣＳＲを一時的または安定的に発現することができる。一態様において、本開示のＣＳＲは、本開示の改変された細胞（好ましくは、本開示の改変されたＴ細胞）内で一時的に発現される。一態様において、本開示のＣＳＲは、本開示の改変された細胞（好ましくは、本開示の改変されたＴ細胞）内で安定的に発現される。

【００８１】

本開示の改変された細胞（好ましくは、本開示の改変されたＴ細胞）は、本開示のＨＬＡ－Ｅを含む非自然発生ポリペプチドを一時的または安定的に発現することができる。一態様において、本開示のＨＬＡ－Ｅを含む非自然発生ポリペプチドは、本開示の改変された細胞（好ましくは、本開示の改変されたＴ細胞）内で一時的に発現される。一態様において、本開示のＨＬＡ－Ｅを含む非自然発生ポリペプチドは、本開示の改変された細胞（好ましくは、本開示の改変されたＴ細胞）内で安定的に発現される。

【００８２】

本開示の改変された細胞（好ましくは、本開示の改変されたＴ細胞）は、本開示の誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドを一時的または安定的に発現することができる。一態様において、本開示の誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドは、本開示の改変された細胞（好ましくは、本開示の改変されたＴ細胞）内で一時的に発現される。好ましい態様において、本開示の誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドは、本開示の改変された細胞（好ましくは、本開示の改変されたＴ細胞）内で安定的に発現される。

【００８３】

本開示の改変された細胞（好ましくは、本開示の改変されたＴ細胞）は、非自然発生抗原受容体または本開示の治療用タンパク質をコードする配列を一時的または安定的に発現することができる。一態様において、非自然発生抗原受容体または本開示の治療用タンパク質をコードする配列は、本開示の改変された細胞（好ましくは、本開示の改変されたＴ細胞）内で一時的に発現される。好ましい態様において、非自然発生抗原受容体または本開示の治療用タンパク質をコードする配列は、本開示の改変された細胞（好ましくは、本開示の改変されたＴ細胞）内で安定的に発現される。

【００８４】

一態様において、本開示のＣＳＲは、安定的に発現され、本開示の誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドは、安定的に発現され、非自然発生抗原受容体または治療用タンパク質をコードする配列は、本開示の改変された細胞（好ましくは、本開示の改変されたＴ細胞）内で安定的に発現される。

【００８５】

一態様において、本開示のＣＳＲは、安定的に発現され、本開示のＨＬＡ－Ｅを含む非自然発生ポリペプチドは、安定的に発現され、本開示の誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドは、安定的に発現され、非自然発生抗原受容体または治療用タンパク質をコードする配列は、本開示の改変された細胞（好ましくは、本開示の改変されたＴ細胞）内で安定的に発現される。

【００８６】

一態様において、本開示のＣＳＲは、安定的に発現され、本開示のＨＬＡ－Ｅを含む非自然発生ポリペプチドは、一時的に発現され、本開示の誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドは、安定的に発現され、非自然発生抗原受容体または治療用タンパク質をコードする配列は、本開示の改変された細胞（好ましくは、本開示の改変されたＴ細胞）内で安定的に発現される。

【００８７】

一態様において、本開示のＣＳＲは、一時的に発現され、本開示の誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドは、安定的に発現され、非自然発生抗原受容体または治療用タンパク質をコードする配列は、本開示の改変された細胞（好ましくは、本開示の改変されたＴ細胞）内で安定的に発現される。

【００８８】

一態様において、本開示のＣＳＲは、一時的に発現され、本開示のＨＬＡ－Ｅを含む非自然発生ポリペプチドは、一時的に発現され、本開示の誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドは、安定的に発現され、非自然発生抗原受容体または治療用タンパク質をコードする配列は、本開示の改変された細胞（好ましくは、本開示の改変されたＴ細胞）内で安定的に発現される。

【００８９】

一態様において、本開示のＣＳＲは、一時的に発現され、本開示のＨＬＡ－Ｅを含む非自然発生ポリペプチドは、安定的に発現され、本開示の誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドは、安定的に発現され、非自然発生抗原受容体または治療用タンパク質をコードする配列は、本開示の改変された細胞（好ましくは、本開示の改変されたＴ細胞）内で安定的に発現される。

【００９０】

本開示は、改変された細胞（好ましくは改変されたＴ細胞であって、（ａ）Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）をコードする内因性配列の改変であって、ＴＣＲの発現または活性のレベルを低減または排除する、改変と、（ｂ）キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）をコードする配列であって、（ｉ）活性化成分を含むエクトドメインであって、活性化成分が、第１のタンパク質から単離されるか、またはそれに由来する、エクトドメインと、（ｉｉ）膜貫通ドメインと、（ｉｉｉ）少なくとも１つのシグナル変換ドメインを含むエンドドメインであって、少なくとも１つのシグナル変換ドメインが、第２のタンパク質から単離されるか、またはそれに由来し、第１のタンパク質および第２のタンパク質が、同一ではない、エンドドメインと、を含む、キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）をコードする配列と、を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる、改変された細胞（好ましくは改変されたＴ細胞を提供する。

【００９１】

改変された細胞は、誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドをコードする配列をさらに含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。改変された細胞は、非自然発生抗原受容体をコードする配列、治療用ポリペプチドをコードする配列、またはそれらの組み合わせをさらに含む、本質的にそれらからなる、またはそれらからなることができる。非自然発生抗原受容体は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。

【００９２】

トランスポゾン、ベクター、ドナー配列、またはドナープラスミドは、ＣＳＲをコードする配列、誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドをコードする配列、またはそれらの組み合わせを含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなることができる。トランスポゾン、ベクター、ドナー配列、またはドナープラスミドは、非自然発生抗原受容体をコードする配列または治療用タンパク質をコードする配列をさらに含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。トランスポゾン、ベクター、ドナー配列、またはドナープラスミドは、選択マーカーをコードする配列をさらに含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。トランスポゾンは、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）トランスポゾン、ｐｉｇｇｙ－Ｂａｃ（登録商標）様トランスポゾン、Ｓｌｅｅｐｉｎｇ Ｂｅａｕｔｙトランスポゾン、Ｈｅｌｒａｉｓｅｒトランスポゾン、Ｔｏｌ２トランスポゾン、またはＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポゾンであり得る。ＣＳＲをコードする配列は、細胞内で一時的に発現され得る。ＣＳＲをコードする配列は、細胞内で安定的に発現され得る。誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドをコードする配列は、細胞内で安定的に発現され得る。非自然発生抗原受容体をコードする配列または治療用タンパク質をコードする配列は、細胞内で安定的に発現される。いくつかの態様において、ＣＳＲをコードする配列は、細胞内で一時的に発現され得、誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドをコードする配列は、細胞内で安定的に発現され得る。いくつかの態様において、ＣＳＲをコードする配列は、細胞内で安定的に発現され得、誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドをコードする配列は、細胞内で安定的に発現され得る。いくつかの態様において、ＣＳＲをコードする配列は、細胞内で一時的に発現され得、誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドをコードする配列は、細胞内で安定的に発現され得、非自然発生抗原受容体をコードする配列または治療用タンパク質をコードする配列は、細胞内で安定的に発現される。いくつかの態様において、ＣＳＲをコードする配列は、細胞内で安定して発現され得、誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドをコードする配列は、細胞内で安定的に発現され得、非自然発生抗原受容体をコードする配列または治療用タンパク質をコー

ドする配列は、細胞内で安定的に発現される。一態様において、ベクターは、ウイルスベクターであり得る。一態様において、ウイルスベクターは、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベクター、レトロウイルスベクター、レンチウイルスベクター、またはキメラウイルスベクターであり得る。

【００９３】

第１のトランスポゾン、第１のベクター、第１のドナー配列、または第１のドナープラスミドは、ＣＳＲをコードする配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。第１のトランスポゾン、第１のベクター、第１のドナー配列、または第１のドナープラスミドは、第１の選択マーカーをコードする配列をさらに含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。

【００９４】

第２のトランスポゾン、第２のベクター、第２のドナー配列、または第２のドナープラスミドは、誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドをコードする配列、非自然発生抗原受容体をコードする配列、および治療用タンパク質をコードする配列のうちの１つ以上を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなることができる。第２のトランスポゾン、第２のベクター、第２のドナー配列、または第２のドナープラスミドは、第２の選択マーカーをコードする配列をさらに含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。第１の選択マーカーおよび第２の選択マーカーは、同一である。第１の選択マーカーおよび第２の選択マーカーは、同一ではない。選択マーカーは、細胞表面マーカーを含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。選択マーカーは、分裂細胞内では活性であり、非分裂細胞では活性ではないタンパク質を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。選択マーカーは、代謝マーカーを含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。

【００９５】

一態様において、選択マーカーは、ジヒドロ葉酸還元酵素（ＤＨＦＲ）ムテイン酵素を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。ＤＨＦＲムテイン酵素は、配列番号１７０１２のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。

【００９６】

配列番号１７０１２のＤＨＦＲムテイン酵素は、８０位、１１３位、または１５３位のうちの１つ以上での変異をさらに含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。配列番号１７０１２のＤＨＦＲムテイン酵素のアミノ酸配列は、８０位のフェニルアラニン（Ｆ）またはロイシン（Ｌ）の置換、１１３位のロイシン（Ｌ）またはバリン（Ｖ）の置換、および１５３位のバリン（Ｖ）またはアスパラギン酸（Ｄ）の置換のうちの１つ以上をさらに含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。

【００９７】

本開示の改変された細胞（好ましくは、本開示の改変されたＴ細胞）は、遺伝子編集組成物をさらに含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。遺伝子編集組成物は、ＤＮＡ結合ドメインをコードする配列、およびヌクレアーゼタンパク質またはそのヌクレアーゼドメインをコードする配列を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなることができる。遺伝子編集組成物は、改変された細胞によって一時的に発現され得る。遺伝子編集組成物は、改変された細胞によって安定的に発現され得る。

【００９８】

遺伝子編集組成物は、ヌクレアーゼタンパク質をコードする配列またはそのヌクレアーゼドメインをコードする配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。ヌクレアーゼタンパク質をコードする配列またはそのヌクレアーゼドメインをコードする配列は、ＤＮＡ配列、ＲＮＡ配列、またはそれらの組み合わせを含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。ヌクレアーゼまたはそのヌク

レアーゼドメインは、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓタンパク質、転写アクチベーター様エフェクターヌクレアーゼ（ＴＡＬＥＮ）、亜鉛フィンガーヌクレアーゼ（ＺＦＮ）、およびエンドヌクレアーゼのうちの１つ以上を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなることができる。ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓタンパク質は、ヌクレアーゼ不活化Ｃａｓ（ｄＣａｓ）タンパク質を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。ヌクレアーゼまたはそのヌクレアーゼドメインは、ヌクレアーゼ不活化Ｃａｓ（ｄＣａｓ）タンパク質およびエンドヌクレアーゼを含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなることができる。エンドヌクレアーゼは、融合タンパク質を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。遺伝子編集組成物は、融合タンパク質を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。融合タンパク質は、ヌクレアーゼ不活化Ｃａｓ９（ｄＣａｓ９）タンパク質およびＣｌｏ０５１ヌクレアーゼまたはＣｌｏ０５１ヌクレアーゼドメインを含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなることができる。融合タンパク質は、配列番号１７０１３のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。融合タンパク質は、配列番号１７０１４のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる核酸によってコードされる。融合タンパク質は、配列番号１７０５８のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。融合タンパク質は、配列番号１７０５９の配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる核酸によってコードされる。

【００９９】

遺伝子編集組成物は、ガイド配列をさらに含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。ガイド配列は、ＲＮＡ配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。改変された細胞がＴ細胞であるときの態様において、ガイドＲＮＡは、内因性ＴＣＲをコードする標的配列に相補的な配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。ガイドＲＮＡは、Ｂ２Ｍポリペプチドをコードする標的配列に相補的な配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。ガイドＲＮＡは、ゲノムＤＮＡ配列のセーフハーバー部位内の標的配列に相補的な配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。

【０１００】

トランスポゾン、ベクター、ドナー配列、またはドナープラスミドは、ガイド配列、ならびに不活性化Ｃａｓ９（ｄＣａｓ９）をコードする配列およびＣｌｏ０５１ヌクレアーゼまたはそのヌクレアーゼドメインをコードする配列を含む融合タンパク質をコードする配列を含む遺伝子編集組成物をさらに含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。

【０１０１】

第１のトランスポゾン、第１のベクター、第１のドナー配列、または第１のドナープラスミドは、ガイド配列、ならびに不活性化Ｃａｓ９（ｄＣａｓ９）をコードする配列およびＣｌｏ０５１ヌクレアーゼまたはそのヌクレアーゼドメインをコードする配列を含む融合タンパク質をコードする配列を含む遺伝子編集組成物をさらに含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。

【０１０２】

第２のトランスポゾン、第２のベクター、第２のドナー配列、または第２のドナープラスミドは、ガイド配列、ならびに不活性化Ｃａｓ９（ｄＣａｓ９）をコードする配列およびＣｌｏ０５１ヌクレアーゼまたはそのヌクレアーゼドメインをコードする配列を含む融合タンパク質をコードする配列を含む遺伝子編集組成物をさらに含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。

【０１０３】

第３のトランスポゾン、第３のベクター、第３のドナー配列、または第３のドナープラスミドは、ガイド配列、ならびに不活性化Ｃａｓ９（ｄＣａｓ９）をコードする配列およ

びＣｌｏ０５１ヌクレアーゼまたはそのヌクレアーゼドメインをコードする配列を含む融合タンパク質をコードする配列を含む遺伝子編集組成物を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。

【０１０４】

Ｃｌｏ０５１ヌクレアーゼまたはそのヌクレアーゼドメインは、標的配列において一本鎖または二本鎖切断を誘導することができる。ドナー配列またはドナープラスミドは、一本鎖もしくは二本鎖切断の位置、または標的配列内の細胞修復の位置、またはそれらの組み合わせで組み込むことができる。

【０１０５】

本開示は、本開示の改変された細胞（好ましくは、本開示の改変されたＴ細胞）を含む、本質的からなる、またはそれからなる組成物を提供する。

【０１０６】

本開示は、本明細書に開示される任意の非自然発生キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）を含む複数の改変された細胞を提供し、本明細書に開示される任意の改変された細胞を含む複数の改変された細胞を提供する。複数の改変された細胞は、免疫細胞または免疫細胞前駆体を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。複数の免疫細胞は、リンパ系前駆細胞、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞、サイトカイン誘導キラー（ＣＩＫ）細胞、Ｔリンパ球（Ｔ細胞）、Ｂリンパ球（Ｂ細胞）、または抗原提示細胞（ＡＰＣ）を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。

【０１０７】

本開示は、改変された細胞の集団を含む組成物であって、複数の改変された細胞の集団は、本明細書に開示される任意の非自然発生キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）を含む、組成物を提供し、かつ改変された細胞の集団を含む組成物であって、複数の改変された細胞の集団は、本明細書に開示される任意の改変された細胞を含む、組成物を提供する。改変された細胞の集団は、免疫細胞または免疫細胞前駆体を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなることができる。免疫細胞の集団は、リンパ系前駆細胞、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞、サイトカイン誘導キラー（ＣＩＫ）細胞、Ｔリンパ球（Ｔ細胞）、Ｂリンパ球（Ｂ細胞）、または抗原提示細胞（ＡＰＣ）を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。組成物は、薬学的に許容される担体を含むことができる。

【０１０８】

本開示は、改変されたＴリンパ球（Ｔ細胞）の集団を含む組成物であって、複数の改変されたＴ細胞の集団は、本明細書に開示される任意の非自然発生キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）を含む、組成物を提供し、かつＴリンパ球（Ｔ細胞）の集団を含む組成物であって、複数のＴ細胞の集団は、本明細書に開示される任意の改変されたＴ細胞を含む、組成物を提供する。組成物は、薬学的に許容される担体を含むことができる。

【０１０９】

好ましくは、本開示は、Ｔリンパ球（Ｔ細胞）の集団を含む組成物を提供し、複数のＴ細胞の集団は、（ａ）活性化成分を含むエクトドメインであって、活性化成分が、第１のタンパク質から単離されるか、またはそれに由来する、エクトドメインと、（ｂ）膜貫通ドメインと、（ｃ）少なくとも１つのシグナル変換ドメインを含むエンドドメインであって、少なくとも１つのシグナル変換ドメインが、第２のタンパク質から単離されるか、またはそれに由来し、第１のタンパク質および第２のタンパク質が、同一ではない、エンドドメインと、を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、非自然発生キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）を含む。組成物は、薬学的に許容される担体を含むことができる。いくつかの態様において、集団のうちの少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少な

くとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％は、ＣＳＲを含む。
【０１１０】
複数のＴ細胞の集団は、誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドをさらに含むことができる。いくつかの態様において、集団のうちの少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％は、誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドを含む。
【０１１１】
複数のＴ細胞の集団は、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）をコードする内因性配列の改変をさらに含むことができ、改変は、ＴＣＲの発現または活性のレベルを低減または排除する。いくつかの態様において、集団のうちの少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％は、ＴＣＲをコードする内因性配列の改変を含み、改変は、ＴＣＲの発現または活性のレベルを低減または排除する。
【０１１２】
複数のＴ細胞の集団は、ベータ－２－ミクログロブリン（Ｂ２Ｍ）をコードする内因性配列の改変をさらに含むことができ、改変は、主要組織性適合性複合体（ＭＨＣ）クラスＩ（ＭＨＣ－Ｉ）の発現または活性のレベルを低減または排除する。いくつかの態様において、集団のうちの少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％は、Ｂ２Ｍをコードする内因性配列の改変を含み、改変は、ＭＨＣ－Ｉの発現または活性のレベルを低減または排除する。
【０１１３】
複数のＴ細胞の集団は、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）をコードする内因性配列の改変であって、ＴＣＲの発現または活性のレベルを低減または排除する、改変、ならびにベータ－２－ミクログロブリン（Ｂ２Ｍ）をコードする内因性配列の改変であって、主要組織性適合性複合体（ＭＨＣ）クラスＩ（ＭＨＣ－Ｉ）の発現または活性のレベルを低減または排除する、改変をさらに含むことができる。
【０１１４】
いくつかの態様において、集団のうちの少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％は、ＴＣＲをコードする内因性配列の改変であって、ＴＣＲの発現または活性のレベルを低減または排除する、改変、ならびにＢ２Ｍをコードする内因性配列の改変であって、ＭＨＣ－Ｉの発現または活性のレベルを低減または排除する、改変、の両方を含む。
【０１１５】
複数のＴ細胞の集団は、ＨＬＡクラスＩ組織適合性抗原、アルファ鎖Ｅ（ＨＬＡ－Ｅ）

ポリペプチドを含む非自然発生配列をさらに含むことができる。いくつかの態様において、集団のうちの少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％は、ＨＬＡ－Ｅポリペプチドを含む非自然発生配列を含む。

【０１１６】

複数のＴ細胞の集団は、非自然発生抗原受容体、治療用ポリペプチドをコードする配列、またはそれらの組み合わせをさらに含むことができる。いくつかの態様において、集団のうちの少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％は、非自然発生抗原受容体、治療用ポリペプチドをコードする配列、またはそれらの組み合わせを含む。好ましい態様において、非自然発生抗原受容体は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）である。

【０１１７】

複数のＴ細胞の集団は、初期記憶Ｔ細胞、幹細胞様Ｔ細胞、幹記憶Ｔ細胞（T_{SCM}）、中央記憶Ｔ細胞（T_{CM}）、または幹細胞様Ｔ細胞を含むことができる。いくつかの態様において、幹細胞様Ｔ細胞、幹細胞記憶Ｔ細胞（T_{SCM}）、および中央記憶Ｔ細胞（T_{CM}）のうちの１つ以上は、改変されたＴ細胞の集団のうちの少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％を含む。

【０１１８】

いくつかの態様において、ＣＳＲを含む集団のうちの少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％は、幹記憶Ｔ細胞（T_{SCM}）またはT_{SCM}様細胞のうちの１つ以上の細胞表面マーカーを発現し、１つ以上の細胞表面マーカーは、ＣＤ４５ＲＡおよびＣＤ６２Ｌを含む。

【０１１９】

いくつかの態様において、集団のうちの少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％は、中央記憶Ｔ細胞（T_{CM}）またはT_{CM}様集団のうちの１つ以上の細胞表面マーカーを発現し、１つ以上の細胞表面マーカーは、ＣＤ４５ＲＯおよびＣＤ６２Ｌを含む。

【０１２０】

いくつかの態様において、集団のうちの少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくと

も１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％は、ＣＤ１２７、ＣＤ４５ＲＯ、ＣＤ９５、およびＩＬ－２Ｒβ細胞表面マーカーのうちの１つ以上を発現する。

【０１２１】

本開示は、本明細書に開示される疾患または障害の治療に使用するための組成物、または本明細書に開示される任意の疾患または障害の治療のための組成物の使用を提供する。本開示はまた、疾患または障害を治療する方法であって、治療を必要とする対象に、治療上有効量の本明細書に開示される組成物を投与することを含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、方法も提供する。本組成物は、本明細書に開示される改変された細胞または改変された細胞の集団のうちのいずれかを含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。好ましくは、本明細書に開示される改変されたＴ細胞またはＣＡＲ　Ｔ細胞のうちのいずれか。

【０１２２】

本開示は、改変されたＴ細胞を産生する方法であって、改変されたＴ細胞内でＣＳＲを安定的に発現し、かつ改変されたＴ細胞の望ましい幹様特性を維持する条件下で、初代ヒトＴ細胞に、本開示のキメラ刺激受容体（ＣＳＲ）またはそれをコードする配列を含む組成物を導入して、改変されたＴ細胞を産生することを含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、方法を提供する。初代ヒトＴ細胞は、休止中の初代ヒトＴ細胞であり得る。本開示は、開示された方法によって産生された改変されたＴ細胞を提供する。本開示は、開示された方法によって産生された安定的に発現されたＣＳＲを含む改変されたＴ細胞を投与する方法を提供する。本開示は、疾患または障害を治療するために、開示された方法によって産生された安定的に発現されたＣＳＲを含む、改変されたＴ細胞を投与する方法を提供する。

【０１２３】

本開示は、改変されたＴ細胞の集団を産生する方法であって、複数の改変されたＴ細胞内でＣＳＲを安定的に発現し、かつ複数の改変されたＴ細胞の望ましい幹様特性を維持する条件下で、複数の初代ヒトＴ細胞に、本開示のキメラ刺激受容体（ＣＳＲ）またはそれをコードする配列を含む組成物を導入して、複数の改変されたＴ細胞を産生することを含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、方法を提供する。初代ヒトＴ細胞は、休止中の初代ヒトＴ細胞であり得る。本開示は、開示された方法によって産生された改変されたＴ細胞の集団を提供する。本開示は、開示された方法によって産生された安定的に発現されたＣＳＲを含む改変されたＴ細胞の集団を投与する方法を提供する。本開示は、疾患または障害を治療するために、開示された方法によって産生された安定的に発現されたＣＳＲを含む改変されたＴ細胞の集団を投与する方法を提供する。

【０１２４】

本開示は、改変されたＴ細胞を産生する方法であって、改変されたＴ細胞内でＣＳＲを一時的に発現し、かつ改変されたＴ細胞の望ましい幹様特性を維持する条件下で、初代ヒトＴ細胞に、本開示のキメラ刺激受容体（ＣＳＲ）またはそれをコードする配列を含む組成物を導入して、改変されたＴ細胞を産生することを含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、方法を提供する。初代ヒトＴ細胞は、休止中の初代ヒトＴ細胞であり得る。本開示は、開示された方法によって産生された改変されたＴ細胞を提供する。本開示は、開示された方法によって産生された一時的に発現されたＣＳＲを含む改変されたＴ細胞を投与する方法を提供する。一態様において、本開示は、改変されたＴ細胞がもはやＣＳＲを発現しなくなった後に、開示された方法によって産生された改変されたＴ細胞を投与する方法を提供する。本開示は、疾患または障害を治療するために、開示された方法によって産生された一時的に発現されたＣＳＲを含む改変されたＴ細胞を投与する方法

を提供する。一態様において、本開示は、疾患または障害を治療するために、改変されたＴ細胞がもはやＣＳＲを発現しなくなった後に、開示された方法によって産生された改変されたＴ細胞を投与する方法を提供する。

【０１２５】

本開示は、改変されたＴ細胞の集団を産生する方法であって、複数の改変されたＴ細胞内でＣＳＲを一時的に発現し、かつ複数の改変されたＴ細胞の望ましい幹様特性を維持する条件下で、複数の初代ヒトＴ細胞に、本開示のキメラ刺激受容体（ＣＳＲ）またはそれをコードする配列を含む組成物を導入して、複数の改変されたＴ細胞を産生することを含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、方法を提供する。初代ヒトＴ細胞は、休止中の初代ヒトＴ細胞であり得る。本開示は、開示された方法によって産生された改変されたＴ細胞の集団を提供する。本開示は、開示された方法によって産生された一時的に発現されたＣＳＲを含む改変されたＴ細胞の集団を投与する方法を提供する。一態様において、本開示は、複数のＴ細胞がもはやＣＳＲを発現しなくなった後に、開示された方法によって産生された改変されたＴ細胞の集団を投与する方法を提供する。本開示は、疾患または障害を治療するために、開示された方法によって産生された一時的に発現されたＣＳＲを含む改変されたＴ細胞の集団を投与する方法を提供する。一態様において、本開示は、疾患または障害を治療するために、複数のＴ細胞がもはやＣＳＲを発現しなくなった後に、開示された方法によって産生された改変されたＴ細胞の集団を投与する方法を提供する。

【０１２６】

改変されたＴ細胞を産生するか、または改変されたＴ細胞の集団を産生する方法は、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）をコードする内因性配列の改変を導入することをさらに含むことができ、改変は、ＴＣＲの発現または活性のレベルを低減または排除する。改変されたＴ細胞を産生するか、または改変されたＴ細胞の集団を産生する方法は、ベーター２－ミクログロブリン（Ｂ２Ｍ）をコードする内因性配列の改変を導入することをさらに含むことができ、改変は、主要組織性適合性複合体（ＭＨＣ）クラスＩ（ＭＨＣ－１）の発現または活性のレベルを低減または排除する。いくつかの態様において、改変されたＴ細胞を産生するか、または改変されたＴ細胞の集団を産生する方法は、ＴＣＲをコードする内因性配列の改変を導入することであって、改変は、ＴＣＲの発現または活性のレベルを低減または排除する、導入することと、Ｂ２Ｍをコードする内因性配列の改変を導入することであって、改変は、ＭＨＣ－１の発現または活性のレベルを低減または排除する、導入することと、の両方をさらに含むことができる。

【０１２７】

改変されたＴ細胞を産生するか、または改変されたＴ細胞の集団を産生する方法は、初代ヒトＴ細胞または複数の初代ヒトＴ細胞に、抗原受容体、治療用タンパク質、またはそれをコードする配列を含む組成物を導入することをさらに含むことができる。一態様において、抗原受容体は、非自然発生抗原受容体である。好ましい態様において、改変されたＴ細胞を産生するか、または改変されたＴ細胞の集団を産生する方法は、初代ヒトＴ細胞または複数の初代ヒトＴ細胞に、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）またはそれをコードする配列を含む組成物を導入することをさらに含むことができる。本方法は、初代ヒトＴ細胞または複数の初代ヒトＴ細胞に、誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドまたはそれをコードする配列を含む組成物を導入することをさらに含むことができる。改変されたＴ細胞を産生するか、または改変されたＴ細胞の集団を産生する方法は、初代ヒトＴ細胞または複数の初代ヒトＴ細胞に、抗原受容体、治療用タンパク質、またはそれをコードする配列を含む組成物、ならびに誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドまたはそれをコードする配列を含む組成物を導入することをさらに含むことができる。

【０１２８】

改変されたＴ細胞を産生するか、または改変されたＴ細胞の集団を産生する方法は、改変されたＴ細胞または改変されたＴ細胞の集団を活性化因子組成物と接触させることをさらに含むことができる。活性化因子組成物は、改変されたＴ細胞または複数の改変された

Ｔ細胞のＣＳＲ活性化成分に結合することができる１つ以上のアゴニストまたは活性化剤を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなることができる。アゴニスト／活性化剤は、自然発生であり得るか、または非自然発生であり得る。好ましい態様において、アゴニスト／活性化剤は、抗体または抗体断片である。アゴニスト／活性化剤は、抗ＣＤ３抗体もしくはその断片、抗ＣＤ２抗体もしくはその断片、抗ＣＤ２８抗体もしくはその断片、またはそれらの任意の組み合わせのうちの１つ以上であり得る。いくつかの態様において、抗ヒトＣＤ３単一特異性四量体抗体複合体、抗ヒトＣＤ２単一特異性四量体抗体複合体、抗ヒトＣＤ２８単一特異性四量体抗体複合体、またはそれらの組み合わせのうちの１つ以上であり得るアゴニスト／活性化剤。アゴニスト／活性化は、インビトロ、エクスビボ、またはインビボで改変されたＴ細胞または改変されたＴ細胞の集団に接触させることができる。好ましい態様において、アゴニスト／活性化は、改変されたＴ細胞または改変されたＴ細胞の集団を活性化し、改変されたＴ細胞または改変されたＴ細胞の集団において細胞分裂を誘導し、改変されたＴ細胞または改変されたＴ細胞の集団において細胞分裂（例えば、細胞倍加時間）を増加させ、改変されたＴ細胞または改変されたＴ細胞の集団、あるいはそれらの任意の組み合わせにおける倍数増大を増加させる。

【０１２９】

本開示は、改変されたＴ細胞の集団を増大させる方法であって、複数の改変されたＴ細胞内でＣＳＲを安定的に発現し、かつ複数の改変されたＴ細胞の望ましい幹様特性を維持する条件下で、複数の初代ヒトＴ細胞に、本開示のキメラ刺激受容体（ＣＳＲ）またはそれをコードする配列を含む組成物を導入して、複数の改変されたＴ細胞を産生することと、細胞を活性化因子組成物と接触させて、複数の活性化された改変されたＴ細胞を産生することと、を含み、複数の改変されたＴ細胞の増大が、同じ条件下で、本開示のＣＳＲを安定的に発現しない複数の野生型Ｔ細胞の増大よりも少なくとも２倍高い、方法を提供する。複数の改変されたＴ細胞の増大が、同じ条件下で、本開示のＣＳＲを安定的に発現しない複数の野生型Ｔ細胞の増大よりも少なくとも３倍、少なくとも４倍、少なくとも５倍、少なくとも６倍、少なくとも７倍、少なくとも８倍、少なくとも９倍、または少なくとも１０倍高い、方法。

【０１３０】

本開示は、改変されたＴ細胞の集団を増大させる方法であって、複数の改変されたＴ細胞内でＣＳＲを一時的に発現し、かつ複数の改変されたＴ細胞の望ましい幹様特性を維持する条件下で、複数の初代ヒトＴ細胞に、本開示のキメラ刺激受容体（ＣＳＲ）またはそれをコードする配列を含む組成物を導入して、複数の改変されたＴ細胞を産生することと、細胞を活性化因子組成物と接触させて、複数の活性化された改変されたＴ細胞を産生することと、を含み、複数の改変されたＴ細胞の増大が、同じ条件下で、本開示のＣＳＲを一時的に発現しない複数の野生型Ｔ細胞の増大よりも少なくとも２倍高い、方法を提供する。複数の改変されたＴ細胞の増大が、同じ条件下で、本開示のＣＳＲを一時的に発現しない複数の野生型Ｔ細胞の増大よりも少なくとも３倍、少なくとも４倍、少なくとも５倍、少なくとも６倍、少なくとも７倍、少なくとも８倍、少なくとも９倍、または少なくとも１０倍高い、方法。

【０１３１】

集団を増大させる方法の活性化因子組成物は、改変されたＴ細胞または複数の改変されたＴ細胞のＣＳＲ活性化成分に結合することができる１つ以上のアゴニストまたは活性化剤を含む、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなることができる。アゴニスト／活性化剤は、自然発生であり得るか、または非自然発生であり得る。好ましい態様において、アゴニスト／活性化剤は、抗体または抗体断片である。アゴニスト／活性化剤は、抗ＣＤ３抗体もしくはその断片、抗ＣＤ２抗体もしくはその断片、抗ＣＤ２８抗体もしくはその断片、またはそれらの任意の組み合わせのうちの１つ以上であり得る。いくつかの態様において、抗ヒトＣＤ３単一特異性四量体抗体複合体、抗ヒトＣＤ２単一特異性四量体抗体複合体、抗ヒトＣＤ２８単一特異性四量体抗体複合体、またはそれらの組み合わせのうちの１つ以上であり得るアゴニスト／活性化剤。

【０１３２】
条件は、ステロール；アルカン；リン、ならびにオクタン酸、パルミチン酸、リノール酸、およびオレイン酸のうちの１つ以上を含む培地中で改変されたＴ細胞または複数の改変されたＴ細胞を培養することを含むことができる。培養は、インビボまたはエクスビボであり得る。改変されたＴ細胞は、同種異系細胞であり得るか、または複数の改変されたＴ細胞は、同種異系細胞であり得る。改変されたＴ細胞は、自己Ｔ細胞であり得るか、または複数の改変されたＴ細胞は、自己Ｔ細胞であり得る。
【０１３３】
いくつかの態様において、培地は、エンドポイントを含む０．９ｍｇ／ｋｇ～９０ｍｇ／ｋｇの濃度のオクタン酸、エンドポイントを含む０．２ｍｇ／ｋｇ～２０ｍｇ／ｋｇの濃度のパルミチン酸、エンドポイントを含む０．２ｍｇ／ｋｇ～２０ｍｇ／ｋｇの濃度のリノール酸、エンドポイントを含む０．２ｍｇ／ｋｇ～２０ｍｇ／ｋｇの濃度のオレイン酸、およびエンドポイントを含む約０．１ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇの濃度のステロールのうちの１つ以上を含むことができる。
【０１３４】
いくつかの態様において、培地は、約９ｍｇ／ｋｇの濃度のオクタン酸、約２ｍｇ／ｋｇの濃度のパルミチン酸、約２ｍｇ／ｋｇの濃度のリノール酸、約２ｍｇ／ｋｇの濃度のオレイン酸、および約１ｍｇ／ｋｇの濃度のステロールのうちの１つ以上を含むことができる。
【０１３５】
いくつかの態様において、培地は、エンドポイントを含む６．４μｍｏｌ／ｋｇ～６４０μｍｏｌ／ｋｇの濃度のオクタン酸、エンドポイントを含む０．７μｍｏｌ／ｋｇ～７０μｍｏｌ／ｋｇの濃度のパルミチン酸、エンドポイントを含む０．７５μｍｏｌ／ｋｇ～７５μｍｏｌ／ｋｇの濃度のリノール酸、エンドポイントを含む０．７５μｍｏｌ／ｋｇ～７５μｍｏｌ／ｋｇの濃度のオレイン酸、およびエンドポイントを含む０．２５μｍｏｌ／ｋｇ～２５μｍｏｌ／ｋｇの濃度のステロールのうちの１つ以上を含むことができる。
【０１３６】
いくつかの態様において、培地は、約６４μｍｏｌ／ｋｇの濃度のオクタン酸、約７μｍｏｌ／ｋｇの濃度のパルミチン酸、約７．５μｍｏｌ／ｋｇの濃度のリノール酸、約７．５μｍｏｌ／ｋｇの濃度のオレイン酸、および約２．５μｍｏｌ／ｋｇの濃度のステロールの１つ以上を含むことができる。
【０１３７】
本開示は、本明細書に開示される方法によって産生された任意の改変されたＴ細胞を含む組成物を提供する。本開示は、本明細書に開示された方法によって産生された任意の改変されたＴ細胞の集団を含む組成物を提供する。本開示は、本明細書に開示される方法によって増大された任意の改変されたＴ細胞を含む組成物を提供する。本開示は、本明細書に開示される方法によって増大された任意の改変されたＴ細胞の集団を含む組成物を提供する。
【０１３８】
本開示は、本明細書に開示される疾患または障害の治療に使用するための組成物、または本明細書に開示される任意の疾患または障害の治療のための組成物の使用を提供する。本開示はまた、疾患または障害を治療する方法であって、治療を必要とする対象に、治療上有効量の本明細書に開示される組成物および本明細書に開示されるＣＳＲの活性化成分に結合する少なくとも１つの非自然発生分子を投与することを含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、方法も提供する。本組成物は、本明細書に開示される改変された細胞または改変された細胞の集団のうちのいずれかを含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなることができる。好ましくは、本明細書に開示される改変されたＴ細胞またはＣＡＲ　Ｔ細胞のうちのいずれか。本開示のＣＳＲの活性化成分に結合することができ、結合時にシグナルを選択的に変換することができる任意の非自然発生分子が

、投与され得る。好ましくは、非自然発生分子は、活性化成分のための非自然発生ＣＳＲアゴニスト／活性化剤である。ＣＳＲ活性化成分に結合することができる非自然発生アゴニスト／活性化剤は、任意の非自然発生抗体または抗体断片であり得る。非自然発生抗体または抗体断片は、非自然発生抗ＣＤ３抗体もしくはその断片、抗ＣＤ２抗体もしくはその断片、抗ＣＤ２８抗体もしくはその断片、またはそれらの任意の組み合わせであり得る。いくつかの態様において、ＣＳＲ活性化成分に結合することができる非自然発生アゴニスト／活性化剤は、抗ヒトＣＤ３単一特異性四量体抗体複合体、抗ヒトＣＤ２単一特異性四量体抗体複合体、抗ヒトＣＤ２８単一特異性四量体抗体複合体、またはそれらの組み合わせのうちの１つ以上であり得る。いくつかの態様において、活性化成分に結合することができる非自然発生アゴニスト／活性化剤は、抗ＣＤ２モノクローナル抗体、ＢＴＩ－３２２（Ｐｒｚｅｐｉｏｒｋａ ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ ９２（１１）：４０６６－４０７１，１９９８）、およびヒト化抗ＣＤ２モノクローナル抗体クローンＡＦＣ－ＴＡＢ－１０４（シプリズマブ）（Ｂｉｓｓｏｎｎｅｔｔｅ ｅｔ ａｌ．Ａｒｃｈ．Ｄｅｒｍａｔｏｌ．Ｒｅｓ．３０１（６）：４２９－４４２，２００９）からなる群から選択され得る。いくつかの態様において、ＣＳＲの活性化成分に結合することができる非自然発生分子の投与は、インビボで改変された細胞の細胞分裂を刺激する。したがって、本開示は、本開示の改変された細胞を保有する対象に、活性化成分に対する非自然発生ＣＳＲアゴニスト／活性化剤を投与することによって、インビボで本開示の改変された細胞の細胞分裂を刺激する方法を提供する。

【０１３９】

いくつかの態様において、疾患または障害は、細胞増殖疾患または障害である。いくつかの態様において、細胞増殖疾患または障害は、癌である。癌は、固形腫瘍癌または血液学的癌であり得る。いくつかの態様において、固形腫瘍は、前立腺癌または乳癌である。好ましい態様において、前立腺癌は、去勢抵抗性前立腺癌である。いくつかの態様において、血液学的癌は、多発性骨髄腫である。

【０１４０】

開示された組成物内に含まれる改変された細胞または改変された細胞の集団は、投与を必要とする対象に投与する前に、インビトロまたはエクスビボで培養され得る。改変された細胞は、同種異系の改変された細胞または自己の改変された細胞であり得る。いくつかの態様において、細胞は、同種異系の改変されたＴ細胞または自己の改変されたＴ細胞である。いくつかの態様において、細胞は、同種異系の改変されたＣＡＲ　Ｔ細胞または自己の改変されたＣＡＲ　Ｔ細胞である。いくつかの態様において、細胞は、本開示のＣＳＲを含む同種異系の改変されたＣＡＲ　Ｔ細胞、または本開示のＣＳＲを含む自己の改変されたＣＡＲ　Ｔ細胞である。

【０１４１】

改変された細胞組成物または改変された細胞の集団を含む組成物は、患者に、当該技術分野において既知である任意の手段によって投与され得る。いくつかの態様において、組成物は、全身投与によって投与される。いくつかの態様において、組成物は、静脈内投与によって投与される。静脈内投与は、静脈内注射または静脈内注入で投与され得る。いくつかの態様において、組成物は、局所投与によって投与される。いくつかの態様において、組成物は、髄腔内、脳室内、眼内、または骨内注射または注入によって投与される。

【０１４２】

治療有効量は、改変された細胞組成物または改変された細胞の集団を含む組成物の単回投与または複数回投与であり得る。いくつかの態様において、治療有効用量は、単回用量であり、組成物の同種異系細胞は、疾患または障害を治療するのに十分な時間生着および／または持続する。いくつかの態様において、単回投与は、同時に製造されるその間の少なくとも２、５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、または任意の数の用量のうちの１つである。

【０１４３】

いくつかの態様において、疾患または障害の治療のための使用および方法は、本明細書に開示される改変された細胞組成物または本明細書に開示される改変された細胞の集団を含む組成物の投与後に、対象が移植片対宿主（ＧｖＨ）疾患、宿主対移植片（ＨｖＧ）疾患、またはそれらの組み合わせを発症しないことをさらに提供する。

【０１４４】

本開示の同種異系細胞は、対象への投与後の生着に対する有害反応を防ぐように操作される。同種異系細胞は、任意のタイプの細胞であり得る。

【０１４５】

本開示の組成物および方法のいくつかの実施形態において、同種異系細胞は、幹細胞である。いくつかの実施形態において、同種異系細胞は、幹細胞に由来する。例示的な幹細胞には、胚性幹細胞、成体幹細胞、誘導多能性幹細胞（ｉＰＳＣ）、多能性幹細胞、および造血幹細胞（ＨＳＣ）が含まれるが、これらに限定されない。

【０１４６】

本開示の組成物および方法のいくつかの実施形態において、同種異系細胞は、分化した体細胞である。

【０１４７】

本開示の組成物および方法のいくつかの実施形態において、同種異系細胞は、免疫細胞である。いくつかの実施形態において、同種異系細胞は、Ｔリンパ球（Ｔ細胞）である。いくつかの実施形態において、同種異系細胞は、自然発生Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）のうちの１つ以上の成分を発現しないＴ細胞である。いくつかの実施形態において、同種異系細胞は、非自然発生抗原受容体を発現するＴ細胞である。あるいは、または加えて、いくつかの実施形態において、同種異系細胞は、非自然発生キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）を発現するＴ細胞である。いくつかの実施形態において、非自然発生ＣＳＲは、スイッチ受容体を含むか、またはそれからなる。いくつかの実施形態において、スイッチ受容体は、細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内ドメインを含む。いくつかの実施形態において、スイッチ受容体の細胞外ドメインは、ＴＣＲ共刺激分子に結合し、ＴＣＲシグナル伝達またはＴＣＲ共刺激シグナル伝達を再現する同種異系細胞の細胞内空間にシグナルを変換する。

キメラ刺激受容体（ＣＳＲ）

【０１４８】

あらゆる患者への投与に対して「普遍的に」安全である養子細胞組成物は、同種反応性の有意な減少または削除を必要とする。

【０１４９】

この目的に向けて、本開示の同種異系細胞は、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）および／または主要組織性適合性遺伝子複合体（ＭＨＣ）のクラスの発現または機能を妨害するように改変される。ＴＣＲは、移植片対宿主（ＧｖＨ）反応を媒介し、一方、ＭＨＣは、宿主対移植片（ＨｖＧ）反応を媒介する。好ましい実施形態において、ＴＣＲの任意の発現および／または機能は、対象に死を引き起こし得るＴ細胞媒介性ＧｖＨを防止するために、本開示の同種異系細胞において削減される。したがって、特に好ましい実施形態において、本開示は、純粋なＴＣＲ陰性同種異系Ｔ細胞組成物を提供する（例えば、組成物の各細胞は、検出できないかまたは存在しないかのいずれかになるほど低いレベルで発現する）。

【０１５０】

好ましい実施形態において、ＭＨＣクラスＩ（ＭＨＣ－１、具体的には、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ｂ、およびＨＬＡ－Ｃ）の発現および／または機能は、ＨｖＧを防止するために、その結果として、対象における本開示の同種異系細胞の生着を改善するために、本開示の同種異系細胞において減少または削減される。本開示の同種異系細胞の改善された生着は、細胞のより長い持続性をもたらし、したがって、対象にとってより大きな治療濃度域をもたらす。具体的には、本開示の同種異系細胞において、ＭＨＣ－１の構造要素であるベーター２－ミクログロブリン（Ｂ２Ｍ）の発現および／または機能は、本開示の同種異系細胞において低減または排除される。

【０１５１】
本開示の同種異系細胞を生成するための上記の戦略は、さらなる課題を誘発する。Ｔ細胞におけるＴ細胞受容体（ＴＣＲ）ノックアウト（ＫＯ）により、ＴＣＲ複合体の一部であるＣＤ３－ゼータ（ＣＤ３ｚまたはＣＤ３ζ）の発現の欠失をもたらす。ＴＣＲ－ＫＯＴ細胞におけるＣＤ３ζの喪失は、アゴニスト抗ＣＤ３　ｍＡｂを含むが、これに限定されない標準的な刺激／アクチベーター試薬を使用して、これらの細胞を最適に活性化および増大させる能力を劇的に減少させる。ＴＣＲ複合体のいずれか１つの成分の発現または機能が中断されると、ＴＣＲ－アルファ（ＴＣＲα）、ＴＣＲ－ベータ（ＴＣＲβ）、ＣＤ３－ガンマ（ＣＤ３γ）、ＣＤ３－イプシロン（ＣＤ３ε）、ＣＤ３－デルタ（ＣＤ３δ）、およびＣＤ３－ゼータ（ＣＤ３ζ）を含む複合体のすべての成分が、失われる。ＣＤ３εおよびＣＤ３ζの両方が、Ｔ細胞の活性化および増大に必要である。アゴニスト抗ＣＤ３　ｍＡｂは、典型的には、ＣＤ３ε、および場合により、同様にＣＤ３ζにシグナルを送る複合体内の別のタンパク質を認識する。ＣＤ３ζは、最適な活性化および増大のために、Ｔ細胞活性化のための一次刺激を（二次共刺激シグナルとともに）提供する。通常の条件下では、完全なＴ細胞の活性化は、免疫応答を促進する１つ以上の共刺激受容体（例えば、ＣＤ２８、ＣＤ２、４－１ＢＢＬなど）による第２のシグナルと組み合わせたＴＣＲの関与に依存する。しかしながら、ＴＣＲが存在しないとき、アゴニスト抗ＣＤ３ｍＡｂを含む標準的な活性化／刺激試薬を使用して刺激するとき、Ｔ細胞の増大が大幅に低減する。実際、アゴニスト抗ＣＤ３　ｍＡｂを含む標準的な活性化／刺激試薬を使用して刺激するとき、Ｔ細胞の増大は、通常の増大レベルのわずか２０～４０％に低減する。
【０１５２】
本開示は、アゴニスト抗ＣＤ３　ｍＡｂを含む標準的な活性化／刺激試薬を使用して刺激するとき、内因性ＴＣＲ（およびその結果として内因性ＣＤ３ζ）の不在下で、同種異系Ｔ細胞にＣＤ３ｚ一次刺激を送達するキメラ刺激受容体（ＣＳＲ）を提供する。
【０１５３】
内因性ＴＣＲの不在下で、本開示のキメラ刺激受容体（ＣＳＲ）は、同種異系Ｔ細胞の活性化および増大を増強するためのＣＤ３ζ刺激を提供する。換言すれば、内因性ＴＣＲの不在下で、本開示のキメラ刺激受容体（ＣＳＲ）は、内因性ＴＣＲを発現する非同種異系Ｔ細胞と比較したとき、同種異系細胞を活性化に基づく不利益から救済する。いくつかの実施形態において、本開示のＣＳＲは、細胞外にアゴニストｍＡｂエピトープおよび細胞内にＣＤ３ζ刺激ドメインを含み、機能的に、表面上の抗ＣＤ２８または抗ＣＤ２結合事象を、ＣＳＲを発現するように改変された同種異系Ｔ細胞中のＣＤ３ｚシグナル伝達事象に変換する。いくつかの実施形態において、ＣＳＲは、野生型ＣＤ２８またはＣＤ２タンパク質およびＣＤ３ｚ細胞内刺激ドメインを含み、それぞれ、ＣＤ２８ｚ　ＣＳＲおよびＣＤ２ｚ　ＣＳＲを生成する。好ましい実施形態において、ＣＤ２８ｚ　ＣＳＲおよび／またはＣＤ２ｚ　ＣＳＲは、非自然発生抗原受容体および／または治療用タンパク質をさらに発現する。好ましい実施形態において、非自然発生抗原受容体は、キメラ抗原受容体を含む。
【０１５４】
本明細書で提供されるデータは、本開示のＣＳＲを含む／発現する本開示の改変された同種異系Ｔ細胞が、本開示のＣＳＲを含まない／発現しない細胞と比較したときに、もはや内因性ＴＣＲを発現しない同種異系Ｔ細胞の増大を改善または助けることを実証する。
【０１５５】
野生型／天然ヒトＣＤ２８タンパク質（ＮＣＢＩ：ＣＤ２８＿ＨＵＭＡＮ；ＵｎｉＰｒｏｔ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ：Ｐ１０７４７．１）は、以下のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。
ＭＬＲＬＬＬＡＬＮＬＦＰＳＩＱＶＴＧＮＫＩＬＶＫＱＳＰＭＬＶＡＹＤＮＡＶＮＬＳＣ
ＫＹＳＹＮＬＦＳＲＥＦＲＡＳＬＨＫＧＬＤＳＡＶＥＶＣＶＶＹＧＮＹＳＱＱＬＱＶＹＳ
ＫＴＧＦＮＣＤＧＫＬＧＮＥＳＶＴＦＹＬＱＮＬＹＶＮＱＴＤＩＹＦＣＫＩＥＶＭＹＰＰ
ＰＹＬＤＮＥＫＳＮＧＴＩＩＨＶＫＧＫＨＬＣＰＳＰＬＦＰＧＰＳＫＰＦＷＶＬＶＶＶＧ

ＧＶＬＡＣＹＳＬＬＶＴＶＡＦＩＩＦＷＶＲＳＫＲＳＲＬＬＨＳＤＹＭＮＭＴＰＲＲＰＧ
ＰＴＲＫＨＹＱＰＹＡＰＰＲＤＦＡＡＹＲＳ（配列番号１７０９６）

【０１５６】

野生型／天然ＣＤ２８タンパク質（ＮＣＢＩ：ＣＣＤＳ２３６１．１）をコードするヌクレオチド配列は、以下のヌクレオチド配列を含むか、またはそれからなる。

ＡＴＧＣＴＣＡＧＧＣＴＧＣＴＣＴＴＧＧＣＴＣＴＣＡＡＣＴＴＡＴＴＣＣＣＴＴＣＡＡ
ＴＴＣＡＡＧＴＡＡＣＡＧＧＡＡＡＣＡＡＧＡＴＴＴＴＧＧＴＧＡＡＧＣＡＧＴＣＧＣＣ
ＣＡＴＧＣＴＴＧＴＡＧＣＧＴＡＣＧＡＣＡＡＴＧＣＧＧＴＣＡＡＣＣＴＴＡＧＣＴＧＣ
ＡＡＧＴＡＴＴＣＣＴＡＣＡＡＴＣＴＣＴＴＣＴＣＡＡＧＧＧＡＧＴＴＣＣＧＧＧＣＡＴ
ＣＣＣＴＴＣＡＣＡＡＡＧＧＡＣＴＧＧＡＴＡＧＴＧＣＴＧＴＧＧＡＡＧＴＣＴＧＴＧＴ
ＴＧＴＡＴＡＴＧＧＧＡＡＴＴＡＣＴＣＣＣＡＧＣＡＧＣＴＴＣＡＧＧＴＴＴＡＣＴＣＡ
ＡＡＡＡＣＧＧＧＧＴＴＣＡＡＣＴＧＴＧＡＴＧＧＧＡＡＡＴＴＧＧＧＣＡＡＴＧＡＡＴ
ＣＡＧＴＧＡＣＡＴＴＣＴＡＣＣＴＣＣＡＧＡＡＴＴＴＧＴＡＴＧＴＴＡＡＣＣＡＡＡＣ
ＡＧＡＴＡＴＴＴＡＣＴＴＣＴＧＣＡＡＡＡＴＴＧＡＡＧＴＴＡＴＧＴＡＴＣＣＴＣＣＴ
ＣＣＴＴＡＣＣＴＡＧＡＣＡＡＴＧＡＧＡＡＧＡＧＣＡＡＴＧＧＡＡＣＣＡＴＴＡＴＣＣ
ＡＴＧＴＧＡＡＡＧＧＧＡＡＡＣＡＣＣＴＴＴＧＴＣＣＡＡＧＴＣＣＣＣＴＡＴＴＴＣＣ
ＣＧＧＡＣＣＴＴＣＴＡＡＧＣＣＣＴＴＴＴＧＧＧＴＧＣＴＧＧＴＧＧＴＧＧＴＴＧＧＴ
ＧＧＡＧＴＣＣＴＧＧＣＴＴＧＣＴＡＴＡＧＣＴＴＧＣＴＡＧＴＡＡＣＡＧＴＧＧＣＣＴ
ＴＴＡＴＴＡＴＴＴＴＣＴＧＧＧＴＧＡＧＧＡＧＴＡＡＧＡＧＧＡＧＣＡＧＧＣＴＣＣＴ
ＧＣＡＣＡＧＴＧＡＣＴＡＣＡＴＧＡＡＣＡＴＧＡＣＴＣＣＣＣＧＣＣＧＣＣＣＣＧＧＧ
ＣＣＣＡＣＣＣＧＣＡＡＧＣＡＴＴＡＣＣＡＧＣＣＣＴＡＴＧＣＣＣＣＡＣＣＡＣＧＣＧ
ＡＣＴＴＣＧＣＡＧＣＣＴＡＴＣＧＣＴＣＣＴＧＡ（配列番号１７０９７）

【０１５７】

本開示の例示的なＣＳＲ　ＣＤ２８ｚタンパク質は、（ＣＤ２８シグナルペプチド、ＣＤ２８細胞外ドメイン、ＣＤ２８膜貫通ドメイン、ＣＤ２８細胞質ドメイン、ＣＤ３ｚ細胞内ドメイン）のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。

【化１】

MLRLLLALNLFPSIQVTG*NKILVKQSPMLVAYDNAVNLSCKYSYNLFSREFRASLHKGLDSAVE*
VCVVYGNYSQQLQVYSKTGFNCDGKLGNESVTFYLQNLYVNQTDIYFCKIEVMYPPPYLDNEKS
*NGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKP*FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV***RSKRSRLLHSDYM***
NMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLD
KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDT
YDALHMQALPPR（配列番号１７０６０）

ＣＤ２８シグナルペプチド：
ＭＬＲＬＬＬＡＬＮＬＦＰＳＩＱＶＴＧ（配列番号１７０９８）
ＣＤ２８細胞外ドメイン：ＮＫＩＬＶＫＱＳＰＭＬＶＡＹＤＮＡＶＮＬＳＣＫＹＳＹＮＬ
ＦＳＲＥＦＲＡＳＬＨＫＧＬＤＳＡＶＥＶＣＶＶＹＧＮＹＳＱＱＬＱＶＹＳＫＴＧＦＮＣ
ＤＧＫＬＧＮＥＳＶＴＦＹＬＱＮＬＹＶＮＱＴＤＩＹＦＣＫＩＥＶＭＹＰＰＰＹＬＤＮＥ
ＫＳＮＧＴＩＩＨＶＫＧＫＨＬＣＰＳＰＬＦＰＧＰＳＫＰ（配列番号１７０９９）
ＣＤ２８膜貫通ドメイン：
ＦＷＶＬＶＶＶＧＧＶＬＡＣＹＳＬＬＶＴＶＡＦＩＩＦＷＶ（配列番号１７１００）
ＣＤ２８細胞質ドメイン：
ＲＳＫＲＳＲＬＬＨＳＤＹＭＮＭＴＰＲＲＰＧＰＴＲＫＨＹＱＰＹＡＰＰＲＤＦＡＡＹＲ
Ｓ（配列番号１７１０１）
ＣＤ３ｚ細胞内ドメイン：
ＲＶＫＦＳＲＳＡＤＡＰＡＹＫＱＧＱＮＱＬＹＮＥＬＮＬＧＲＲＥＥＹＤＶＬＤＫＲＲＧ
ＲＤＰＥＭＧＧＫＰＲＲＫＮＰＱＥＧＬＹＮＥＬＱＫＤＫＭＡＥＡＹＳＥＩＧＭＫＧＥＲ
ＲＲＧＫＧＨＤＧＬＹＱＧＬＳＴＡＴＫＤＴＹＤＡＬＨＭＱＡＬＰＰＲ（配列番号１７１
０２）

【０１５８】

本開示のＣＳＲ　ＣＤ２８ｚタンパク質をコードする例示的なヌクレオチド配列は、（ＣＤ２８シグナルペプチド、ＣＤ２８細胞外ドメイン、ＣＤ２８膜貫通ドメイン、ＣＤ２８細胞質ドメイン、ＣＤ３ｚ細胞内ドメイン）のヌクレオチド配列を含むか、またはそれからなる。

【化２】

ATGCTGAGACTGCTGCTGGCCCTGAATCTGTTCCCCAGCATCCAAGTGACCGGCAACAAGATCC
TGGTCAAGCAGAGCCCTATGCTGGTGGCCTACGACAACGCCGTGAACCTGAGCTGCAAGTACAG
CTACAACCTGTTCAGCAGAGAGTTCCGGGCCAGCCTGCACAAAGGACTGGATTCTGCTGTGGAA
GTGTGCGTGGTGTACGGCAACTACAGCCAGCAGCTGCAGGTCTACAGCAAGACCGGCTTCAACT
GCGACGGCAAGCTGGGCAATGAGAGCGTGACCTTCTACCTGCAAAACCTGTACGTGAACCAGAC
CGACATCTATTTCTGCAAGATCGAAGTGATGTACCCGCCTCCTTACCTGGACAACGAGAAGTCC
AACGGCACCATCATCCACGTGAAGGGCAAGCACCTGTGTCCTTCTCCACTGTTCCCCGGACCTA
GCAAGCCTTTCTGGGTGCTCGTTGTTGTTGGCGGCGTGCTGGCCTGTTATAGCCTGCTGGTTAC
AGTGGCCTTCATCATCTTTTGGGTC*CGAAGCAAGCGGAGCCGGCTGCTGCACAGCGACTACATG*
AACATGACCCCTAGACGGCCCGGACCAACCAGAAAGCACTACCAGCCTTACGCTCCTCCTAGAG
*ACTTCGCCGCCTACCGGTCC*AGAGTGAAGTTCTCCAGATCCGCCGATGCTCCCGCCTATAAGCA
GGGCCAGAACCAGCTGTACAACGAGCTGAACCTGGGGAGAAGAGAAGAGTACGATGTGCTGGAC
AAGCGGAGAGGCAGAGATCCTGAGATGGGCGGCAAGCCCAGACGGAAGAATCCTCAAGAGGGCC
TGTACAATGAACTGCAGAAAGACAAGATGGCCGAGGCCTACAGCGAGATCGGAATGAAGGGCGA
GCGCAGAAGAGGCAAGGGACACGATGGACTGTACCAGGGCCTGAGCACCGCCACCAAGGATACC
TATGATGCCCTGCACATGCAGGCCCTGCCTCCAAGA（配列番号１７０６１）

ＣＤ２８シグナルペプチド：
ＡＴＧＣＴＧＡＧＡＣＴＧＣＴＧＣＴＧＧＣＣＣＴＧＡＡＴＣＴＧＴＴＣＣＣＣＡＧＣＡ
ＴＣＣＡＡＧＴＧＡＣＣＧＧＣ（配列番号１７１０３）
ＣＤ２８細胞外ドメイン：
ＡＡＣＡＡＧＡＴＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＣＡＧＡＧＣＣＣＴＡＴＧＣＴＧＧＴＧＧＣＣＴ
ＡＣＧＡＣＡＡＣＧＣＣＧＴＧＡＡＣＣＴＧＡＧＣＴＧＣＡＡＧＴＡＣＡＧＣＴＡＣＡＡ
ＣＣＴＧＴＴＣＡＧＣＡＧＡＧＡＧＴＴＣＣＧＧＧＣＣＡＧＣＣＴＧＣＡＣＡＡＡＧＧＡ
ＣＴＧＧＡＴＴＣＴＧＣＴＧＴＧＧＡＡＧＴＧＴＧＣＧＴＧＧＧＴＧＴＡＣＧＧＣＡＡＣＴ
ＡＣＡＧＣＣＡＧＣＡＧＣＴＧＣＡＧＧＴＣＴＡＣＡＧＣＡＡＧＡＣＣＧＧＣＴＴＣＡＡ
ＣＴＧＣＧＡＣＧＧＣＡＡＧＣＴＧＧＧＣＡＡＴＧＡＧＡＧＣＧＴＧＡＣＣＴＴＣＴＡＣ
ＣＴＧＣＡＡＡＡＣＣＴＧＴＡＣＧＴＧＡＡＣＣＡＧＡＣＣＧＡＣＡＴＣＴＡＴＴＴＣＴ
ＧＣＡＡＧＡＴＣＧＡＡＧＴＧＡＴＧＴＡＣＣＣＧＣＣＴＣＣＴＴＡＣＣＴＧＧＡＣＡＡ
ＣＧＡＧＡＡＧＴＣＣＡＡＣＧＧＣＡＣＣＡＴＣＡＴＣＣＡＣＧＴＧＡＡＧＧＧＣＡＡＧ
ＣＡＣＣＴＧＴＧＴＣＣＴＴＣＴＣＣＡＣＴＧＴＴＣＣＣＣＧＧＡＣＣＴＡＧＣＡＡＧＣ
ＣＴ（配列番号１７１０４）
ＣＤ２８膜貫通ドメイン：
ＴＴＣＴＧＧＧＴＧＣＴＣＧＴＴＧＴＴＧＴＴＧＧＣＧＧＣＧＴＧＣＴＧＧＣＣＴＧＴＴ
ＡＴＡＧＣＣＴＧＣＴＧＧＴＴＡＣＡＧＴＧＧＣＣＴＴＣＡＴＣＡＴＣＴＴＴＴＧＧＧＴ
Ｃ（配列番号１７１０５）
ＣＤ２８細胞質ドメイン：
ＣＧＡＡＧＣＡＡＧＣＧＧＡＧＣＣＧＧＣＴＧＣＴＧＣＡＣＡＧＣＧＡＣＴＡＣＡＴＧＡ
ＡＣＡＴＧＡＣＣＣＣＴＡＧＡＣＧＧＣＣＣＧＧＡＣＣＡＡＣＣＡＧＡＡＡＧＣＡＣＴＡ
ＣＣＡＧＣＣＴＴＡＣＧＣＴＣＣＴＣＣＴＡＧＡＧＡＣＴＴＣＧＣＣＧＣＣＴＡＣＣＧＧ
ＴＣＣ
（配列番号１７１０６）
ＣＤ３ｚ細胞内ドメイン：
ＡＧＡＧＴＧＡＡＧＴＴＣＴＣＣＡＧＡＴＣＣＧＣＣＧＡＴＧＣＴＣＣＣＧＣＣＴＡＴＡ
ＡＧＣＡＧＧＧＣＣＡＧＡＡＣＣＡＧＣＴＧＴＡＣＡＡＣＧＡＧＣＴＧＡＡＣＣＴＧＧＧ

ＧＡＧＡＡＧＡＧＡＡＧＡＧＴＡＣＧＡＴＧＴＧＣＴＧＧＡＣＡＡＧＣＧＧＡＧＡＧＧＣ
ＡＧＡＧＡＴＣＣＴＧＡＧＡＴＧＧＧＣＧＧＣＡＡＧＣＣＣＡＧＡＣＧＧＡＡＧＡＡＴＣ
ＣＴＣＡＡＧＡＧＧＧＣＣＴＧＴＡＣＡＡＴＧＡＡＣＴＧＣＡＧＡＡＡＧＡＣＡＡＧＡＴ
ＧＧＣＣＧＡＧＧＣＣＴＡＣＡＧＣＧＡＧＡＴＣＧＧＡＡＴＧＡＡＧＧＧＣＧＡＧＣＧＣ
ＡＧＡＡＧＡＧＧＣＡＡＧＧＧＡＣＡＣＧＡＴＧＧＡＣＴＧＴＡＣＣＡＧＧＧＣＣＴＧＡ
ＧＣＡＣＣＧＣＣＡＣＣＡＡＧＧＡＴＡＣＣＴＡＴＧＡＴＧＣＣＣＴＧＣＡＣＡＴＧＣＡ
ＧＧＣＣＣＴＧＣＣＴＣＣＡＡＧＡ（配列番号１７１０７）

【０１５９】

野生型／天然ヒトＣＤ２タンパク質（ＮＣＢＩ：ＣＤ２＿ＨＵＭＡＮ；ＵｎｉＰｒｏｔ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ：Ｐ０６７２９．２）は、以下のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。

ＭＳＦＰＣＫＦＶＡＳＦＬＬＩＦＮＶＳＳＫＧＡＶＳＫＥＩＴＮＡＬＥＴＷＧＡＬＧＱＤ
ＩＮＬＤＩＰＳＦＱＭＳＤＤＩＤＤＩＫＷＥＫＴＳＤＫＫＫＩＡＱＦＲＫＥＫＥＴＦＫＥ
ＫＤＴＹＫＬＦＫＮＧＴＬＫＩＫＨＬＫＴＤＤＱＤＩＹＫＶＳＩＹＤＴＫＧＫＮＶＬＥＫ
ＩＦＤＬＫＩＱＥＲＶＳＫＰＫＩＳＷＴＣＩＮＴＴＬＴＣＥＶＭＮＧＴＤＰＥＬＮＬＹＱ
ＤＧＫＨＬＫＬＳＱＲＶＩＴＨＫＷＴＴＳＬＳＡＫＦＫＣＴＡＧＮＫＶＳＫＥＳＳＶＥＰ
ＶＳＣＰＥＫＧＬＤＩＹＬＩＩＧＩＣＧＧＧＳＬＬＭＶＦＶＡＬＬＶＦＹＩＴＫＲＫＫＱ
ＲＳＲＲＮＤＥＥＬＥＴＲＡＨＲＶＡＴＥＥＲＧＲＫＰＨＱＩＰＡＳＴＰＱＮＰＡＴＳＱ
ＨＰＰＰＰＰＧＨＲＳＱＡＰＳＨＲＰＰＰＰＧＨＲＶＱＨＱＰＱＫＲＰＰＡＰＳＧＴＱＶ
ＨＱＱＫＧＰＰＬＰＲＰＲＶＱＰＫＰＰＨＧＡＡＥＮＳＬＳＰＳＳＮ（配列番号１７１０８）

【０１６０】

野生型／天然ＣＤ２タンパク質（ＮＣＢＩ：ＣＣＤＳ８８９．１）をコードするヌクレオチド配列は、以下のヌクレオチド配列を含むか、またはそれからなる。

ＡＴＧＡＧＣＴＴＴＣＣＡＴＧＴＡＡＡＴＴＴＧＴＡＧＣＣＡＧＣＴＴＣＣＴＴＣＴＧＡ
ＴＴＴＴＣＡＡＴＧＴＴＴＣＴＴＣＣＡＡＡＧＧＴＧＣＡＧＴＣＴＣＣＡＡＡＧＡＧＡＴ
ＴＡＣＧＡＡＴＧＣＣＴＴＧＧＡＡＡＣＣＴＧＧＧＧＴＧＣＣＴＴＧＧＧＴＣＡＧＧＡＣ
ＡＴＣＡＡＣＴＴＧＧＡＣＡＴＴＣＣＴＡＧＴＴＴＴＣＡＡＡＴＧＡＧＴＧＡＴＧＡＴＡ
ＴＴＧＡＣＧＡＴＡＴＡＡＡＡＴＧＧＧＡＡＡＡＡＡＣＴＴＣＡＧＡＣＡＡＧＡＡＡＡＡ
ＧＡＴＴＧＣＡＣＡＡＴＴＣＡＧＡＡＡＡＧＡＧＡＡＡＧＡＧＡＣＴＴＴＣＡＡＧＧＡＡ
ＡＡＡＧＡＴＡＣＡＴＡＴＡＡＧＣＴＡＴＴＴＡＡＡＡＡＴＧＧＡＡＣＴＣＴＧＡＡＡＡ
ＴＴＡＡＧＣＡＴＣＴＧＡＡＧＡＣＣＧＡＴＧＡＴＣＡＧＧＡＴＡＴＣＴＡＣＡＡＧＧＴ
ＡＴＣＡＡＴＡＴＡＴＧＡＴＡＣＡＡＡＡＧＧＡＡＡＡＡＡＴＧＴＧＴＴＧＧＡＡＡＡＡ
ＡＴＡＴＴＴＧＡＴＴＴＧＡＡＧＡＴＴＣＡＡＧＡＧＡＧＧＧＴＣＴＣＡＡＡＡＣＣＡＡ
ＡＧＡＴＣＴＣＣＴＧＧＡＣＴＴＧＴＡＴＣＡＡＣＡＣＡＡＣＣＣＴＧＡＣＣＴＧＴＧＡ
ＧＧＴＡＡＴＧＡＡＴＧＧＡＡＣＴＧＡＣＣＣＣＧＡＡＴＴＡＡＡＣＣＴＧＴＡＴＣＡＡ
ＧＡＴＧＧＧＡＡＡＣＡＴＣＴＡＡＡＡＣＴＴＴＣＴＣＡＧＡＧＧＧＴＣＡＴＣＡＣＡＣ
ＡＣＡＡＧＴＧＧＡＣＣＡＣＣＡＧＣＣＴＧＡＧＴＧＣＡＡＡＡＴＴＣＡＡＧＴＧＣＡＣ
ＡＧＣＡＧＧＧＡＡＣＡＡＡＧＴＣＡＧＣＡＡＧＧＡＡＴＣＣＡＧＴＧＴＣＧＡＧＣＣＴ
ＧＴＣＡＧＣＴＧＴＣＣＡＧＡＧＡＡＡＧＧＴＣＴＧＧＡＣＡＴＣＴＡＴＣＴＣＡＴＣＡ
ＴＴＧＧＣＡＴＡＴＧＴＧＧＡＧＧＡＧＧＣＡＧＣＣＴＣＴＴＧＡＴＧＧＴＣＴＴＴＧＴ
ＧＧＣＡＣＴＧＣＴＣＧＴＴＴＴＣＴＡＴＡＴＣＡＣＣＡＡＡＡＧＧＡＡＡＡＡＡＣＡＧ
ＡＧＧＡＧＴＣＧＧＡＧＡＡＡＴＧＡＴＧＡＧＧＡＧＣＴＧＧＡＧＡＣＡＡＧＡＧＣＣＣ
ＡＣＡＧＡＧＴＡＧＣＴＡＣＴＧＡＡＧＡＡＡＧＧＧＧＣＣＧＧＡＡＧＣＣＣＣＡＣＣＡ
ＡＡＴＴＣＣＡＧＣＴＴＣＡＡＣＣＣＣＴＣＡＧＡＡＴＣＣＡＧＣＡＡＣＴＴＣＣＣＡＡ
ＣＡＴＣＣＴＣＣＴＣＣＡＣＣＡＣＣＴＧＧＴＣＡＴＣＧＴＴＣＣＣＡＧＧＣＡＣＣＴＡ
ＧＴＣＡＴＣＧＴＣＣＣＣＣＧＣＣＴＣＣＴＧＧＡＣＡＣＣＧＴＧＴＴＣＡＧＣＡＣＣＡ
ＧＣＣＴＣＡＧＡＡＧＡＧＧＣＣＴＣＣＴＧＣＴＣＣＧＴＣＧＧＧＣＡＣＡＣＡＡＧＴＴ
ＣＡＣＣＡＧＣＡＧＡＡＡＧＧＣＣＣＧＣＣＣＣＴＣＣＣＣＡＧＡＣＣＴＣＧＡＧＴＴＣ
ＡＧＣＣＡＡＡＡＣＣＴＣＣＣＣＡＴＧＧＧＧＣＡＧＣＡＧＡＡＡＡＣＴＣＡＴＴＧＴＣ

ＣＣＣＴＴＣＣＴＣＴＡＡＴＴＡＡ（配列番号１７１０９）

【０１６１】

本開示の例示的なＣＳＲ　ＣＤ２ｚタンパク質は、（ＣＤ２シグナルペプチド、ＣＤ２細胞外ドメイン、ＣＤ２膜貫通ドメイン、ＣＤ２細胞質ドメイン、ＣＤ３ｚ細胞内ドメイン）のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。

【化３】



（配列番号１７０６２）

ＣＤ２シグナルペプチド：ＭＳＦＰＣＫＦＶＡＳＦＬＬＩＦＮＶＳＳＫＧＡＶＳ（配列番号１７１１０）

ＣＤ２細胞外ドメイン：ＫＥＩＴＮＡＬＥＴＷＧＡＬＧＱＤＩＮＬＤＩＰＳＦＱＭＳＤＤＩＤＤＩＫＷＥＫＴＳＤＫＫＫＩＡＱＦＲＫＥＫＥＴＦＫＥＫＤＴＹＫＬＦＫＮＧＴＬＫＩＫＨＬＫＴＤＤＱＤＩＹＫＶＳＩＹＤＴＫＧＫＮＶＬＥＫＩＦＤＬＫＩＱＥＲＶＳＫＰＫＩＳＷＴＣＩＮＴＴＬＴＣＥＶＭＮＧＴＤＰＥＬＮＬＹＱＤＧＫＨＬＫＬＳＱＲＶＩＴＨＫＷＴＴＳＬＳＡＫＦＫＣＴＡＧＮＫＶＳＫＥＳＳＶＥＰＶＳＣＰＥＫＧＬＤ（配列番号１７１１１）

ＣＤ２膜貫通ドメイン：ＩＹＬＩＩＧＩＣＧＧＧＳＬＬＭＶＦＶＡＬＬＶＦＹＩＴ（配列番号１７１１２）

ＣＤ２細胞質ドメイン：
ＫＲＫＫＱＲＳＲＲＮＤＥＥＬＥＴＲＡＨＲＶＡＴＥＥＲＧＲＫＰＨＱＩＰＡＳＴＰＱＮＰＡＴＳＱＨＰＰＰＰＰＧＨＲＳＱＡＰＳＨＲＰＰＰＰＧＨＲＶＱＨＱＰＱＫＲＰＰＡＰＳＧＴＱＶＨＱＱＫＧＰＰＬＰＲＰＲＶＱＰＫＰＰＨＧＡＡＥＮＳＬＳＰＳＳＮ（配列番号１７１１３）

ＣＤ３ｚ細胞内ドメイン：
ＲＶＫＦＳＲＳＡＤＡＰＡＹＫＱＧＱＮＱＬＹＮＥＬＮＬＧＲＲＥＥＹＤＶＬＤＫＲＲＧＲＤＰＥＭＧＧＫＰＲＲＫＮＰＱＥＧＬＹＮＥＬＱＫＤＫＭＡＥＡＹＳＥＩＧＭＫＧＥＲＲＲＧＫＧＨＤＧＬＹＱＧＬＳＴＡＴＫＤＴＹＤＡＬＨＭＱＡＬＰＰＲ（配列番号１７１０２）

【０１６２】

本開示は、配列番号１７０６２と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、非自然発生ＣＳＲ　ＣＤ２タンパク質を提供する。本開示は、配列番号１７１１０と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、ＣＤ２シグナルペプチドを提供する。本開示は、配列番号１７１１１と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、ＣＤ２細胞外ドメインを提供する

。本開示は、配列番号１７１１２と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、ＣＤ２膜貫通ドメインを提供する。本開示は、配列番号１７１１３と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、ＣＤ２細胞質ドメインを提供する。本開示は、配列番号１７１０２と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、ＣＤ３ｚ細胞内ドメインを提供する。

【０１６３】

本開示のＣＳＲ　ＣＤ２ｚタンパク質をコードする例示的なヌクレオチド配列は、（ＣＤ２シグナルペプチド、ＣＤ２細胞外ドメイン、ＣＤ２膜貫通ドメイン、ＣＤ２細胞質ドメイン、ＣＤ３ｚ細胞内ドメイン）のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。

【化４】

ATGAGCTTCCCTTGCAAGTTCGTGGCCAGCTTCCTGCTGATCTTCAACGTGTCCTCTAAGGGCG
CCGTGTCC*AAAGAGATCACAAACGCCCTGGAAACCTGGGGAGCCCTCGGCCAGGATATTAACCT*
GGACATCCCCAGCTTCCAGATGAGCGACGACATCGATGACATCAAGTGGGAGAAAACCAGCGAC
AAGAAGAAGATCGCCCAGTTCCGGAAAGAGAAAGAGACATTCAAAGAGAAGGACACCTACAAGC
TGTTCAAGAACGGCACCCTGAAGATCAAGCACCTGAAAACCGACGACCAGGACATCTATAAGGT
GTCCATCTACGACACCAAGGGCAAGAACGTGCTGGAAAAGATCTTCGACCTCAAGATCCAAGAG
CGGGTGTCCAAGCCTAAGATCAGCTGGACCTGCATCAACACCACACTGACCTGCGAAGTGATGA
ACGGCACAGACCCCGAGCTGAACCTGTACCAGGATGGCAAACACCTGAAGCTGAGCCAGCGCGT
GATCACCCACAAGTGGACAACAAGCCTGAGCGCCAAGTTCAAGTGCACCGCCGGAAACAAAGTG
TCTAAAGAGTCCAGCGTCGAGCCCGTGTCTTGCCCTGAAAAAGGACTGGACATCTACCTGATCA
TCGGCATCTGTGGCGGCGGAAGCCTGCTGATGGTGTTTGTGGCTCTGCTGGTGTTCTACATCAC
C***AAGCGGAAGAAGCAGCGGAGCAGACGGAACGACGAGGAACTGGAAACACGGGCCCATAGAGTG***
GCCACCGAGGAAAGAGGCAGAAAGCCCCACCAGATTCCAGCCAGCACACCCCAGAATCCTGCCA
CCTCTCAACACCCTCCACCTCCACCTGGACACAGATCTCAGGCCCCATCTCACAGACCTCCACC
ACCTGGTCATCGGGTGCAGCACCAGCCTCAGAAAAGACCTCCTGCTCCTAGCGGCACACAGGTG
CACCAGCAAAAAGGACCTCCACTGCCTCGGCCTAGAGTGCAGCCTAAACCTCCTCATGGCGCCG
CTGAGAACAGCCTGTCTCCAAGCAGCAACAGAGTGAAGTTCAGCCGCAGCGCCGATGCTCCTGC
CTATAAGCAGGGACAGAACCAGCTGTACAACGAGCTGAATCTGGGGCGCAGAGAAGAGTACGAT
GTGCTGGACAAGCGGAGAGGCAGAGATCCTGAGATGGGCGGCAAGCCCAGACGGAAGAATCCTC
AAGAGGGCCTGTATAATGAGCTGCAGAAAGACAAGATGGCCGAGGCCTACAGCGAGATCGGAAT
GAAGGGCGAGCGCAGAAGAGGCAAGGGACACGATGGACTGTATCAGGGCCTGAGCACCGCCACC

AAGGATACCTATGATGCCCTGCACATGCAGGCCCTGCCTCCAAGA （配列番号１７０６３）

ＣＤ２シグナルペプチド：ＡＴＧＡＧＣＴＴＣＣＣＴＴＧＣＡＡＧＴＴＣＧＴＧＧＣＣＡＧＣＴＴＣＣＴＧＣＴＧＡＴＣＴＴＣＡＡＣＧＴＧＴＣＣＴＣＴＡＡＧＧＧＣＧＣＣＧＴＧＴＣＣ（配列番号１７１１４）

ＣＤ２細胞外ドメイン：ＡＡＡＧＡＧＡＴＣＡＣＡＡＡＣＧＣＣＣＴＧＧＡＡＡＣＣＴＧＧＧＧＡＧＣＣＣＴＣＧＧＣＣＡＧＧＡＴＡＴＴＡＡＣＣＴＧＧＡＣＡＴＣＣＣＣＡＧＣＴＴＣＣＡＧＡＴＧＡＧＣＧＡＣＧＡＣＡＴＣＧＡＴＧＡＣＡＴＣＡＡＧＴＧＧＧＡＧＡＡＡＡＣＣＡＧＣＧＡＣＡＡＧＡＡＧＡＡＧＡＴＣＧＣＣＣＡＧＴＴＣＣＧＧＡＡＡＧＡＧＡＡＡＧＡＧＡＣＡＴＴＣＡＡＡＧＡＧＡＡＧＧＡＣＡＣＣＴＡＣＡＡＧＣＴＧＴＴＣＡＡＧＡＡＣＧＧＣＡＣＣＣＴＧＡＡＧＡＴＣＡＡＧＣＡＣＣＴＧＡＡＡＡＣＣＧＡＣＧＡＣＣＡＧＧＡＣＡＴＣＴＡＴＡＡＧＧＴＧＴＣＣＡＴＣＴＡＣＧＡＣＡＣＣＡＡＧＧＧ

ＣＡＡＧＡＡＣＧＴＧＣＴＧＧＡＡＡＡＧＡＴＣＴＴＣＧＡＣＣＴＣＡＡＧＡＴＣＣＡＡ
ＧＡＧＣＧＧＧＴＧＴＣＣＡＡＧＣＣＴＡＡＧＡＴＣＡＧＣＴＧＧＡＣＣＴＧＣＡＴＣＡ
ＡＣＡＣＣＡＣＡＣＴＧＡＣＣＴＧＣＧＡＡＧＴＧＡＴＧＡＡＣＧＧＣＡＣＡＧＡＣＣＣ
ＣＧＡＧＣＴＧＡＡＣＣＴＧＴＡＣＣＡＧＧＡＴＧＧＣＡＡＡＣＡＣＣＴＧＡＡＧＣＴＧ
ＡＧＣＣＡＧＣＧＣＧＴＧＡＴＣＡＣＣＣＡＣＡＡＧＴＧＧＡＣＡＡＣＡＡＧＣＣＴＧＡ
ＧＣＧＣＣＡＡＧＴＴＣＡＡＧＴＧＣＡＣＣＧＣＣＧＧＡＡＡＣＡＡＡＧＴＧＴＣＴＡＡ
ＡＧＡＧＴＣＣＡＧＣＧＴＣＧＡＧＣＣＣＧＴＧＴＣＴＴＧＣＣＣＴＧＡＡＡＡＡＧＧＡ
ＣＴＧＧＡＣ（配列番号１７１１５）

ＣＤ２膜貫通ドメイン：

ＡＴＣＴＡＣＣＴＧＡＴＣＡＴＣＧＧＣＡＴＣＴＧＴＧＧＣＧＧＣＧＧＡＡＧＣＣＴＧＣ
ＴＧＡＴＧＧＴＧＴＴＴＧＴＧＧＣＴＣＴＧＣＴＧＧＴＧＴＴＣＴＡＣＡＴＣＡＣＣ（配
列番号１７１１６）

ＣＤ２細胞質ドメイン：

ＡＡＧＣＧＧＡＡＧＡＡＧＣＡＧＣＧＧＡＧＣＡＧＡＣＧＧＡＡＣＧＡＣＧＡＧＧＡＡＣ
ＴＧＧＡＡＡＣＡＣＧＧＧＣＣＣＡＴＡＧＡＧＴＧＧＣＣＡＣＣＧＡＧＧＡＡＡＧＡＧＧ
ＣＡＧＡＡＡＧＣＣＣＣＡＣＣＡＧＡＴＴＣＣＡＧＣＣＡＧＣＡＣＡＣＣＣＣＡＧＡＡＴ
ＣＣＴＧＣＣＡＣＣＴＣＴＣＡＡＣＡＣＣＣＴＣＣＡＣＣＴＣＣＡＣＣＴＧＧＡＣＡＣＡ
ＧＡＴＣＴＣＡＧＧＣＣＣＣＡＴＣＴＣＡＣＡＧＡＣＣＴＣＣＡＣＣＡＣＣＴＧＧＴＣＡ
ＴＣＧＧＧＴＧＣＡＧＣＡＣＣＡＧＣＣＴＣＡＧＡＡＡＡＡＧＡＣＣＴＣＣＴＧＣＴＣＣＴ
ＡＧＣＧＧＣＡＣＡＣＡＧＧＴＧＣＡＣＣＡＧＣＡＡＡＡＡＡＧＧＡＣＣＴＣＣＡＣＴＧＣ
ＣＴＣＧＧＣＣＴＡＧＡＧＴＧＣＡＧＣＣＴＡＡＡＣＣＴＣＣＴＣＡＴＧＧＣＧＣＣＧＣ
ＴＧＡＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＴＣＴＣＣＡＡＧＣＡＧＣＡＡＣ（配列番号１７１１７）

ＣＤ３ｚ細胞内ドメイン：

ＡＧＡＧＴＧＡＡＧＴＴＣＡＧＣＣＧＣＡＧＣＧＣＣＧＡＴＧＣＴＣＣＴＧＣＣＴＡＴＡ
ＡＧＣＡＧＧＧＡＣＡＧＡＡＣＣＡＧＣＴＧＴＡＣＡＡＣＧＡＧＣＴＧＡＡＴＣＴＧＧＧ
ＧＣＧＣＡＧＡＧＡＡＧＡＧＴＡＣＧＡＴＧＴＧＣＴＧＧＡＣＡＡＧＣＧＧＡＧＡＧＧＣ
ＡＧＡＧＡＴＣＣＴＧＡＧＡＴＧＧＧＣＧＧＣＡＡＧＣＣＣＡＧＡＣＧＧＡＡＧＡＡＴＣ
ＣＴＣＡＡＧＡＧＧＧＣＣＴＧＴＡＴＡＡＴＧＡＧＣＴＧＣＡＧＡＡＡＧＡＣＡＡＧＡＴ
ＧＧＣＣＧＡＧＧＣＣＴＡＣＡＧＣＧＡＧＡＴＣＧＧＡＡＴＧＡＡＧＧＧＣＧＡＧＣＧＣ
ＡＧＡＡＧＡＧＧＣＡＡＧＧＧＡＣＡＣＧＡＴＧＧＡＣＴＧＴＡＴＣＡＧＧＧＣＣＴＧＡ
ＧＣＡＣＣＧＣＣＡＣＣＡＡＧＧＡＴＡＣＣＴＡＴＧＡＴＧＣＣＣＴＧＣＡＣＡＴＧＣＡ
ＧＧＣＣＣＴＧＣＣＴＣＣＡＡＧＡ（配列番号１７１０７）

【０１６４】

本開示の例示的な変異体ＣＳＲ　ＣＤ２ｚ－Ｄ１１１Ｈタンパク質は、（ＣＤ２シグナルペプチド、ＣＤ２細胞外ドメイン内にＤ１１１Ｈ変異を有するＣＤ２細胞外ドメイン、ＣＤ２膜貫通ドメイン、ＣＤ２細胞質ドメイン、ＣＤ３ｚ細胞内ドメイン）のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。

【化５】

MSFPCKFVASFLLIFNVSSKGAVS*KEITNALETWGALGQDINLDIPSFQMSDDIDDIKWEKTSD*
KKKIAQFRKEKETFKEKDTYKLFKNGTLKIKHLKTDDQDIYKVSIYHTKGKNVLEKIFDLKIQE
RVSKPKISWTCINTTLTCEVMNGTDPELNLYQDGKHLKLSQRVITHKWTTSLSAKFKCTAGNKV
*SKESSVEPVSCPEKGLD*IYLIIGICGGGSLLMVFVALLVFYIT***KRKKQRSRRNDEELETRAHRV***
ATEERGRKPHQIPASTPQNPATSQHPPPPPGHRSQAPSHRPPPPGHRVQHQPQKRPPAPSGTQV
HQQKGPPLPRPRVQPKPPHGAAENSLSPSSNRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYD
VLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTAT
KDTYDALHMQALPPR（配列番号１７１１８）

ＣＤ２シグナルペプチド：ＭＳＦＰＣＫＦＶＡＳＦＬＬＩＦＮＶＳＳＫＧＡＶＳ（配列番号１７１１０）

ＣＤ２細胞外ドメイン内にＤ１１１Ｈ変異を有するＣＤ２細胞外ドメイン：

ＫＥＩＴＮＡＬＥＴＷＧＡＬＧＱＤＩＮＬＤＩＰＳＦＱＭＳＤＤＩＤＤＩＫＷＥＫＴＳＤＫＫＫＩＡＱＦＲＫＥＫＥＴＦＫＥＫＤＴＹＫＬＦＫＮＧＴＬＫＩＫＨＬＫＴＤＤＱＤＩＹＫＶＳＩＹＨＴＫＧＫＮＶＬＥＫＩＦＤＬＫＩＱＥＲＶＳＫＰＫＩＳＷＴＣＩＮＴＴＬＴＣＥＶＭＮＧＴＤＰＥＬＮＬＹＱＤＧＫＨＬＫＬＳＱＲＶＩＴＨＫＷＴＴＳＬＳＡＫＦＫＣＴＡＧＮＫＶＳＫＥＳＳＶＥＰＶＳＣＰＥＫＧＬ（配列番号１７１１９）

ＣＤ２膜貫通ドメイン：

ＩＹＬＩＩＧＩＣＧＧＧＳＬＬＭＶＦＶＡＬＬＶＦＹＩＴ（配列番号１７１１２）

ＣＤ２細胞質ドメイン：

ＫＲＫＫＱＲＳＲＲＮＤＥＥＬＥＴＲＡＨＲＶＡＴＥＥＲＧＲＫＰＨＱＩＰＡＳＴＰＱＮＰＡＴＳＱＨＰＰＰＰＰＧＨＲＳＱＡＰＳＨＲＰＰＰＰＧＨＲＶＱＨＱＰＱＫＲＰＰＡＰＳＧＴＱＶＨＱＱＫＧＰＰＬＰＲＰＲＶＱＰＫＰＰＨＧＡＡＥＮＳＬＳＰＳＳＮ（配列番号１７１１３）

ＣＤ３ｚ細胞内ドメイン：

ＲＶＫＦＳＲＳＡＤＡＰＡＹＫＱＧＱＮＱＬＹＮＥＬＮＬＧＲＲＥＥＹＤＶＬＤＫＲＲＧＲＤＰＥＭＧＧＫＰＲＲＫＮＰＱＥＧＬＹＮＥＬＱＫＤＫＭＡＥＡＹＳＥＩＧＭＫＧＥＲＲＲＧＫＧＨＤＧＬＹＱＧＬＳＴＡＴＫＤＴＹＤＡＬＨＭＱＡＬＰＰＲ（配列番号１７１０２）

【０１６５】

本開示は、配列番号１７１１８と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、非自然発生ＣＳＲ　ＣＤ２タンパク質を提供する。本開示は、配列番号１７１１９と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、ＣＤ２細胞外ドメインを提供する。

【０１６６】

本開示の変異体ＣＳＲ　ＣＤ２ｚ－Ｄ１１１Ｈタンパク質をコードする例示的なヌクレオチド配列は、（ＣＤ２シグナルペプチド、ＣＤ２細胞外ドメイン内にＤ１１１Ｈ変異を有するＣＤ２細胞外ドメイン、ＣＤ２膜貫通ドメイン、ＣＤ２細胞質ドメイン、ＣＤ３ｚ細胞内ドメイン）のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。

【化６】

ATGAGCTTCCCTTGCAAGTTCGTGGCCAGCTTCCTGCTGATCTTCAACGTGTCCTCTAAGGGCG
CCGTGTCCAAAGAGATCACAAACGCCCTGGAAACCTGGGGAGCCCTCGGCCAGGATATTAACCT
GGACATCCCCAGCTTCCAGATGAGCGACGACATCGATGACATCAAGTGGGAGAAAACCAGCGAC
AAGAAGAAGATCGCCCAGTTCCGGAAAGAGAAAGAGACATTCAAAGAGAAGGACACCTACAAGC
TGTTCAAGAACGGCACCCTGAAGATCAAGCACCTGAAAACCGACGACCAGGACATCTATAAGGT
GTCCATCTACCACACCAAGGGCAAGAACGTGCTGGAAAAGATCTTCGACCTCAAGATCCAAGAG
CGGGTGTCCAAGCCTAAGATCAGCTGGACCTGCATCAACACCACACTGACCTGCGAAGTGATGA
ACGGCACAGACCCCGAGCTGAACCTGTACCAGGATGGCAAACACCTGAAGCTGAGCCAGCGCGT
GATCACCCACAAGTGGACAACAAGCCTGAGCGCCAAGTTCAAGTGCACCGCCGGAAACAAAGTG
TCTAAAGAGTCCAGCGTCGAGCCCGTGTCTTGCCCTGAAAAAGGACTGGACATCTACCTGATCA
TCGGCATCTGTGGCGGCGGAAGCCTGCTGATGGTGTTTGTGGCTCTGCTGGTGTTCTACATCAC

CAAGCGGAAGAAGCAGCGGAGCAGACGGAACGACGAGGAACTGGAAACACGGGCCCATAGAGTG
GCCACCGAGGAAAGAGGCAGAAAGCCCCACCAGATTCCAGCCAGCACACCCCAGAATCCTGCCA
CCTCTCAACACCCTCCACCTCCACCTGGACACAGATCTCAGGCCCCATCTCACAGACCTCCACC
ACCTGGTCATCGGGTGCAGCACCAGCCTCAGAAAAGACCTCCTGCTCCTAGCGGCACACAGGTG
CACCAGCAAAAAGGACCTCCACTGCCTCGGCCTAGAGTGCAGCCTAAACCTCCTCATGGCGCCG
CTGAGAACAGCCTGTCTCCAAGCAGCAACAGAGTGAAGTTCAGCCGCAGCGCCGATGCTCCTGC
CTATAAGCAGGGACAGAACCAGCTGTACAACGAGCTGAATCTGGGGCGCAGAGAAGAGTACGAT
GTGCTGGACAAGCGGAGAGGCAGAGATCCTGAGATGGGCGGCAAGCCCAGACGGAAGAATCCTC
AAGAGGGCCTGTATAATGAGCTGCAGAAAGACAAGATGGCCGAGGCCTACAGCGAGATCGGAAT
GAAGGGCGAGCGCAGAAGAGGCAAGGGACACGATGGACTGTATCAGGGCCTGAGCACCGCCACC
AAGGATACCTATGATGCCCTGCACATGCAGGCCCTGCCTCCAAGA（配列番号１７１２０）

ＣＤ２細胞外ドメイン内にＤ１１１Ｈ変異を有するＣＤ２細胞外ドメイン：

【化７】

AAAGAGATCACAAACGCCCTGGAAACCTGGGGAGCCCTCGGCCAGGATATTAACCTGGACATCC
CCAGCTTCCAGATGAGCGACGACATCGATGACATCAAGTGGGAGAAAACCAGCGACAAGAAGAA
GATCGCCCAGTTCCGGAAAGAGAAAGAGACATTCAAAGAGAAGGACACCTACAAGCTGTTCAAG
AACGGCACCCTGAAGATCAAGCACCTGAAAACCGACGACCAGGACATCTATAAGGTGTCCATCT
ACCACACCAAGGGCAAGAACGTGCTGGAAAAGATCTTCGACCTCAAGATCCAAGAGCGGGTGTC
CAAGCCTAAGATCAGCTGGACCTGCATCAACACCACACTGACCTGCGAAGTGATGAACGGCACA
GACCCCGAGCTGAACCTGTACCAGGATGGCAAACACCTGAAGCTGAGCCAGCGCGTGATCACCC
ACAAGTGGACAACAAGCCTGAGCGCCAAGTTCAAGTGCACCGCCGGAAACAAAGTGTCTAAAGA

GTCCAGCGTCGAGCCCGTGTCTTGCCCTGAAAAAGGACTGGAC（配列番号１７１２１）

ＣＤ２膜貫通ドメイン：
ＡＴＣＴＡＣＣＴＧＡＴＣＡＴＣＧＧＣＡＴＣＴＧＴＧＧＣＧＧＣＧＧＡＡＧＣＣＴＧＣ
ＴＧＡＴＧＧＴＧＴＴＴＧＴＧＧＣＴＣＴＧＣＴＧＧＴＧＴＴＣＴＡＣＡＴＣＡＣＣ（配列番号１７１１６）
ＣＤ２細胞質ドメイン：
ＡＡＧＣＧＧＡＡＧＡＡＧＣＡＧＣＧＧＡＧＣＡＧＡＣＧＧＡＡＣＧＡＣＧＡＧＧＡＡＣ
ＴＧＧＡＡＡＣＡＣＧＧＧＣＣＣＡＴＡＧＡＧＴＧＧＣＣＡＣＣＧＡＧＧＡＡＡＧＡＧＧ
ＣＡＧＡＡＡＧＣＣＣＣＡＣＣＡＧＡＴＴＣＣＡＧＣＣＡＧＣＡＣＡＣＣＣＣＡＧＡＡＴ
ＣＣＴＧＣＣＡＣＣＴＣＴＣＡＡＣＡＣＣＣＴＣＣＡＣＣＴＣＣＡＣＣＴＧＧＡＣＡＣＡ
ＧＡＴＣＴＣＡＧＧＣＣＣＣＡＴＣＴＣＡＣＡＧＡＣＣＴＣＣＡＣＣＡＣＣＴＧＧＴＣＡ
ＴＣＧＧＧＴＧＣＡＧＣＡＣＣＡＧＣＣＴＣＡＧＡＡＡＡＧＡＣＣＴＣＣＴＧＣＴＣＣＴ
ＡＧＣＧＧＣＡＣＡＣＡＧＧＴＧＣＡＣＣＡＧＣＡＡＡＡＡＧＧＡＣＣＴＣＣＡＣＴＧＣ
ＣＴＣＧＧＣＣＴＡＧＡＧＴＧＣＡＧＣＣＴＡＡＡＣＣＴＣＣＴＣＡＴＧＧＣＧＣＣＧＣ
ＴＧＡＧＡＡＣＡＧＣＣＴＧＴＣＴＣＣＡＡＧＣＡＧＣＡＡＣ（配列番号１７１１７）
ＣＤ３ｚ細胞内ドメイン：ＡＧＡＧＴＧＡＡＧＴＴＣＡＧＣＣＧＣＡＧＣＧＣＣＧＡＴＧ

ＣＴＣＣＴＧＣＣＴＡＴＡＡＧＣＡＧＧＧＡＣＡＧＡＡＣＣＡＧＣＴＧＴＡＣＡＡＣＧＡＧＣＴＧＡＡＴＣＴＧＧＧＧＣＧＣＡＧＡＧＡＡＧＡＧＴＡＣＧＡＴＧＴＧＣＴＧＧＡＣＡＡＧＣＧＧＡＧＡＧＧＣＡＧＡＧＡＴＣＣＴＧＡＧＡＴＧＧＧＣＧＧＣＡＡＧＣＣＣＡＧＡＣＧＧＡＡＧＡＡＴＣＣＴＣＡＡＧＡＧＧＧＣＣＴＧＴＡＴＡＡＴＧＡＧＣＴＧＣＡＧＡＡＡＧＡＣＡＡＧＡＴＧＧＣＣＧＡＧＧＣＣＴＡＣＡＧＣＧＡＧＡＴＣＧＧＡＡＴＧＡＡＧＧＧＣＧＡＧＣＧＣＡＧＡＡＧＡＧＧＣＡＡＧＧＧＡＣＡＣＧＡＴＧＧＡＣＴＧＴＡＴＣＡＧＧＧＣＣＴＧＡＧＣＡＣＣＧＣＣＡＣＣＡＡＧＧＡＴＡＣＣＴＡＴＧＡＴＧＣＣＣＴＧＣＡＣＡＴＧＣＡＧＧＣＣＣＴＧＣＣＴＣＣＡＡＧＡ（配列番号１７１０７）

【０１６７】

内因性ＴＣＲノックアウト

ｄＣａｓ９－Ｃｌｏ０５１を含むＲＮＡ誘導融合タンパク質を含むが、これに限定されない、本開示の遺伝子編集組成物を使用して、本開示の同種異系細胞の内因性Ｔ細胞受容体の発現を標的とし、減少または削除することができる。好ましい実施形態において、本開示の遺伝子編集組成物は、本開示の同種異系細胞の内因性Ｔ細胞受容体をコードする遺伝子、遺伝子の一部、または遺伝子の調節要素（プロモーターなど）を標的とし、欠失する。

【０１６８】

ＴＣＲ－アルファ（ＴＣＲ－α）を標的とし、欠失するためのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）鋳型を生成するためのプライマー（Ｔ７プロモーター、ゲノム標的配列、およびｇＲＮＡ足場を含む）の非限定的な例を、表１０に提供する。

【０１６９】

【表１－１】

表１０．下線を付した標的配列

名称	配列	配列番号
TCRa-gRNA-WT 1	TAATACGACTCACTATA GCTGGTACACGGCAGGGTCA GTTTTAGAGCTAGAAATAG	16821
TCRa-gRNA-WT 2	TAATACGACTCACTATA GAGAATCAAAATCGGTGAAT	16822
TCRa-gRNA--WT 4	TAATACGACTCACTATA GTGCTAGACATGAGGTCTA	16823
TCRa-gRNA-WT 1-2G	TAATACGACTCACTATAG GCTGGTACACGGCAGGGTCA	16824
TCRa-gRNA-WT 2	TAATACGACTCACTATA GAGAATCAAAATCGGTGAAT GTTTTAGAGCTAGAAATAG	16825
TCRa-gRNA-WT 3	TAATACGACTCACTATA GGATTTAGAGTCTCTCAGC GTTTTAGAGCTAGAAATAG	16826
TCRa-gRNA-WT 4	TAATACGACTCACTATA GTGCTAGACATGAGGTCTA GTTTTAGAGCTAGAAATAG	16827
TCRa-gRNA-WT 5	TAATACGACTCACTATA GACACCTTCTTCCCCAGCCC GTTTTAGAGCTAGAAATAG	16828
TCRa-gRNA-NG1-L	TAATACGACTCACTATA g tggaataatgctgttgttga GTTTTAGAGCTAGAAATAG	16829
TCRa-gRNA-NG2-L	TAATACGACTCACTATA g catcacaggaactttctaaa GTTTTAGAGCTAGAAATAG	16830
TCRa-gRNA-NG3-L	TAATACGACTCACTATA gtaaaaccaagaggccacag GTTTTAGAGCTAGAAATAG	16831
TCRa-gRNA-NG4-L	TAATACGACTCACTATA g acccggccactttcaggagg GTTTTAGAGCTAGAAATAG	16832
TCRa-gRNA-NG5-L	TAATACGACTCACTATA gattaaacccggccactttc GTTTTAGAGCTAGAAATAG	16833
TCRa-gRNA-NG1-R	TAATACGACTCACTATA g agcccaggtaagggcagctt GTTTTAGAGCTAGAAATAG	16834
TCRa-gRNA-NG2-1-R	TAATACGACTCACTATA g agctttgaaacaggtaagac GTTTTAGAGCTAGAAATAG	16835
TCRa-gRNA-NG2-2-R	TAATACGACTCACTATA gctttgaaacaggtaagaca GTTTTAGAGCTAGAAATAG	16836
TCRa-gRNA-NG3-R	TAATACGACTCACTATA g tttcaaaacctgtcagtgat GTTTTAGAGCTAGAAATAG	16837
TCRa-gRNA-NG4-R	TAATACGACTCACTATA g ctgcggctgtggtccagctg GTTTTAGAGCTAGAAATAG	16838

【表１－２】

TCRa-gRNA-NG5-1-R	TAATACGACTCACTATA gctgtggtccagctgaggtg GTTTTAGAGCTAGAAATAG	16839
TCRa-gRNA-NG5-2-R	TAATACGACTCACTATA g ctgtggtccagctgaggtga GTTTTAGAGCTAGAAATAG	16840
TCRa-gRNA-NG5-3-R	TAATACGACTCACTATA g tgtggtccagctgaggtgag GTTTTAGAGCTAGAAATAG	16841
TCRa-gRNA-NG5-3-Rb	TAATACGACTCACTATA gtgtggtccagctgaggtgag GTTTTAGAGCTAGAAATAG	16842

【０１７０】
ＴＣＲ－ベータ（ＴＣＲ－β）を標的とし、欠失するためのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）鋳型を生成するためのプライマーの非限定的な例を、表１１に示す。
【０１７１】

【表２－１】

表１１．下線を付した標的配列

名称	配列	配列番号
TCRb-gRNA-WT 1	TAATACGACTCACTATA GGCTGCTCCTTGAGGGGCTG GTTTTAGAGCTAGAAATAG	16843
TCRb-gRNA-WT 2	TAATACGACTCACTATA GGCAGTATCTGGAGTCATTG GTTTTAGAGCTAGAAATAG	16844
TCRb-gRNA-WT 3	TAATACGACTCACTATA GGCCTCGGCGCTGACGATCT	16845
TCRb-gRNA-WT 5	TAATACGACTCACTATA GGCTCTCGGAGAATGACGAG	16846
TCRb-gRNA-WT 3	TAATACGACTCACTATA GGCCTCGGCGCTGACGATCT GTTTTAGAGCTAGAAATAG	16847
TCRb-gRNA-WT 4	TAATACGACTCACTATA GGAGAATGACGAGTGGACCC GTTTTAGAGCTAGAAATAG	16848
TCRb-gRNA-WT 5	TAATACGACTCACTATA GGCTCTCGGAGAATGACGAG GTTTTAGAGCTAGAAATAG	16849
TCRb-gRNA-NG1-L	TAATACGACTCACTATA G CAAACACAGCGACCTCGGGT GTTTTAGAGCTAGAAATAG	16850
TCRb-gRNA-NG2-L	TAATACGACTCACTATA G TGGCTCAAACACAGCGACCT GTTTTAGAGCTAGAAATAG	16851
TCRb-gRNA-NG3-L	TAATACGACTCACTATA G AGGGCGGGCTGCTCCTTGAG GTTTTAGAGCTAGAAATAG	16852
TCRb-gRNA-NG4-L	TAATACGACTCACTATA GTATCTGGAGTCATTGAGGG GTTTTAGAGCTAGAAATAG	16853
TCRb-gRNA-NG5-L	TAATACGACTCACTATA G ACTGGACTTGACAGCGGAAG GTTTTAGAGCTAGAAATAG	16854
TCRb-gRNA-NG1-R	TAATACGACTCACTATA G AGAGATCTCCCACACCCAAA GTTTTAGAGCTAGAAATAG	16855
TCRb-gRNA-NG2-R	TAATACGACTCACTATA G CCACACCCAAAAGGCCACAC GTTTTAGAGCTAGAAATAG	16856

【表２－２】

TCRb-gRNA-NG3-R	TAATACGACTCACTATA G ACTGCCTGAGCAGCCGCCTG GTTTTAGAGCTAGAAATAG	16857
TCRb-gRNA-NG4-R	TAATACGACTCACTATA G TGAGGGTCTCGGCCACCTTC GTTTTAGAGCTAGAAATAG	16858
TCRb-gRNA-NG5-R	TAATACGACTCACTATA G ATGACGAGTGGACCCAGGAT GTTTTAGAGCTAGAAATAG	16859
TCRb-gRNA-NG6-L	TAATACGACTCACTATA G TGGCTCAAACACAGCGACCT GTTTTAGAGCTAGAAATAG	16860
TCRb-gRNA-NG6-R	TAATACGACTCACTATA G CCACACCCAAAAGGCCACAC GTTTTAGAGCTAGAAATAG	16861

【０１７２】
ベーター２－ミクログロブリン（β２Ｍ）を標的とし、欠失するためのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）鋳型を生成するためのプライマーの非限定的な例を、表１２に提供する。
【０１７３】

【表３】

表１２．下線を付した標的配列

プライマー番号	名称	配列	配列番号
1	B2-Prom-NG1-R	TAATACGACTCACTATAG AGACAGGTGACGGTCCCTGC GTTTTAGAGCTAGAAATAG	16862
2	B2-Prom-NG1-L	TAATACGACTCACTATA GCAGTGCCAGGTTAGAGAGA GTTTTAGAGCTAGAAATAG	16863
3	B2-Ex2-NG-R	TAATACGACTCACTATA GAAGTTGACTTACTGAAGAA GTTTTAGAGCTAGAAATAG	16864
4	B2-Ex2-NG-L	TAATACGACTCACTATA G ACCCAGACACATAGCAATTC GTTTTAGAGCTAGAAATAG	16865
5	B2-Ex2-NG2-R	TAATACGACTCACTATA G TCACGTCATCCAGCAGAGAA GTTTTAGAGCTAGAAATAG	16866
6	B2-Ex2-NG2-L	TAATACGACTCACTATA gatattcctcagGTACTCCA GTTTTAGAGCTAGAAATAG	16867
7	b2MEx1 NG-左	TAATACGACTCACTATA GGCCACGGAGCGAGACATCT GTTTTAGAGCTAGAAATAG	16868
8	b2MEx1 NG-右	TAATACGACTCACTATAG ACTCTCTCTTTCTGGCCTGG GTTTTAGAGCTAGAAATAG	16869
9	b2M-gRNA WT Ex2	TAATACGACTCACTATAG GAGAGAGAATTGAAAAAG GTTTTAGAGCTAGAAATAG	16870

【０１７４】

内因性ＭＨＣノックアウト

ｄＣａｓ９－Ｃｌｏ０５１を含むＲＮＡ誘導融合タンパク質を含むが、これに限定されない、本開示の遺伝子編集組成物を使用して、本開示の同種異系細胞の内因性ＭＨＣＩ、ＭＨＣＩＩ、またはＭＨＣ活性化因子の発現を標的とし、減少または削除することができる。好ましい実施形態において、本開示の遺伝子編集組成物は、本開示の同種異系細胞の内因性ＭＨＣＩ、ＭＨＣＩＩ、またはＭＨＣ活性化因子のうちの１つ以上の成分をコードする遺伝子、遺伝子の一部、または遺伝子の調節要素（プロモーターなど）を標的とし、欠失する。

【０１７５】

ＭＨＣ活性化因子を標的とし、欠失するためのガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）の非限定的な例を、表１３および１４に提供する。

【０１７６】

【表４】

表１３．

遺伝子	試薬/タイプ	左標的配列	配列番号	右標的配列	配列番号
C2TA	C2TA エクソン 4 NG	CATCGCTGTTAAGAAGCTCC	16871	CTACCACTTCTATGACCAGA	16880
	C2TA エクソン 6 NG	GGCCCTCCAGCTGGGAGTCC	16872	CAGTAAGTTTGTGGTGGGTG	16881
RFXANK	RFXANK エクソン 1 NG1	GGGTCTGCTGGGTCTGGATG	16873	GGACCCTGAAGACCCCGGAG	16882
	RFXANK エクソン 1 NG2	GTTCTGAGGCAGGGGTCTGC	16874	CCCGGAGAGGAGGCTGCAGA	16883
RFXAP	RFXAP エクソン 1 NG1	CCCGCCCCAACGCTGCCCCC	16875	CTGTGCGAAGGGGCCGGGGA	16884
	RFXAP エクソン 1 NG2	CCTTCGCACAGGTACCTAAC	16876	AGAGGAGGCTGGGGAGGACG	16885
RFX5	RFX5 エクソン 1 NG1	GTCTTGGGGCTCTTAGCATC	16877	CCCAGGTGGTGCTGAGGCTG	16886
	RFX5 エクソン 2 NG2	ACGGCCTTGCTGTGGGGAAG	16878	GGGATCCTGGTAAGTGTGTT	16887
	RFX5 エクソン 5 NG3	TCTGATGATCTTGCCAAAGT	16879	ATCAAAGCTCGAAGGCTTGG	16888

【０１７７】

【表５－１】

表１４．

遺伝子	試薬/タイプ	エクソンまたは領域	NG-左標的配列	配列番号	NG-右標的配列	配列番号	標的配列(WT crispr である場合)	配列番号
ベータ2-MG	B2-プロモーター-NG1	プロモーター	GCAGTGCCAGGTTAGAGAGA	16889	AGACAGGTGACGGTCCCTGC	16913		
	B2-プロモーター-NG2	プロモーター	CAAGCCAGCGACGCAGTGCC	16890	CCTGCGGGCCTTGTCCTGAT	16914		
	B2-プロモーター-NG3	プロモーター	CCAATCAGGACAAGGCCCGC	16891	TATAAGTGGAGGCGTCGCGC	16915		
	B2-Ex2-NG	エクソン2	ACCCAGACACATAGCAATTC	16892	GAAGTTGACTTACTGAAGAA	16916		
	B2-Ex2-NG2	エクソン2	gatattctcagGTACTCCA	16893	TCACGTCATCCAGCAGAGAA	16917		
	B2-Ex1-NG	エクソン1	GGCCACGGAGCGAGACATCT	16894	ACTCTCTCTTTCTGGCCTGG	16918		
	WT-B2MG-エクソン2						GGAGAGAGAATTGAAAAAG	16937
	WT-B2MG-プロモーター-4	プロモーター領域Yの切断					GGGCCTTGTCCTGATTGGC	16938
	WT-B2MG-プロモーター-5	プロモーター領域の切断					GGCACTGCGTCGCTGGCT	16939

【表５－２】

C2TA	C2TA エクソン 4 NG	エクソン 4	CATCGCTGTTAAGAAGCTCC	16895	CTACCACTTCTATGACCAGA	16919		
	C2TA エクソン 4 NG2	エクソン 4	GGTCCATCTGGTCATAGAAG	16896	AGATTGAGCTCTACTCAGGT	16920		
	C2TA エクソン 6 NG	エクソン 6	GGCCCTCCAGCTGGGAGTCC	16897	CAGTAAGTTTGTGGTGGGTG	16921		
	C2TA エクソン 4-WT	エクソン 4					GGTCCATCTGGTCATAGAAG	16940
	C2TA エクソン 6-WT	エクソン 6					GGAGTCCTGGAAGACATAC	16941
	C2TA エクソン 6 NG2	エクソン 6	CCTTGCTCAGGCCCTCCAGC	16898	TGTGGTGGGTGGGGAGGTCT	16922		
RFXANK	RFXANK エクソン 1 NG1	エクソン 1	GGGTCTGCTGGGTCTGGATG	16899	GGACCCTGAAGACCCCGGAG	16923		
	RFXANK エクソン 1 NG2	エクソン 1	GTTCTGAGGCAGGGGTCTGC	16900	CCCGGAGAGGAGGCTGCAGA	16924		
	RFXANK エクソン 2 NG1	エクソン 2	TGAGAGTGGTGGAGTGCTTC	16901	GAACGAGGTGTCAGCTCTGC	16925		
	RFXANK エクソン 2 NG2	エクソン 2	CTCGTTCCCTCGCTGCCGGT	16902	GGCCACCCTAGACTGTGAGT	16926		
	RFXANK-WT-エクソン 1-3	エクソン 1					GGTCCCCAAGTTCTGAGGC	16942
	RFXANK-WT-エクソン 1-4	エクソン 1					GGCAGGGGGTCTGCTGGGTC	16943

【表５－３】

RFXAP	RFXAP エクソン 1 NG1	エクソン 1	CCCGCCCCAACGCTGCCCCC	16903	CTGTGCGAAGGGGCCGGGGA	16927		
	RFXAP エクソン 1 NG2	エクソン 1	CCTTCGCACAGGTACCTAAC	16904	AGAGGAGGCTGGGGAGGACG	16928		
	RFXAP エクソン 1 NG3	エクソン 1	CAGCCGGGGCTAGGGCCGCG	16905	CTTGGCGCCAGCCTCGGTGG	16929		
	RFXAP エクソン 1 NG4	エクソン 1	GCCGCGGCCGCCACCGAGGC	16906	CTAGTGATGCAACCCTGTGC	16930		
	RFXAP エクソン 1 NG5	エクソン 1	GCCGCGCTCTCGCCTCCCCC	16907	GAGGACGAGGAGACTCACTC	16931		
	WT-RFXAP-ex1-3	エクソン 1					GGCCCCCGGGGGCAGCGTT	16944
	WT-RFXAP-ex1-4	エクソン 1					GGTACCTGTGCGAAGGGGC	16945
RFX5	RFX5 エクソン 1 NG1	エクソン 1	GTCTTGGGGCTCTTAGCATC	16908	CCCAGGTGGTGCTGAGGCTG	16932		
	RFX5 エクソン 2 NG2	エクソン 2	ACGGCCTTGCTGTGGGGAAG	16909	GGGATCCTGGTAAGTGTGTT	16933		
	RFX5 エクソン 5 NG3	エクソン 5	TCTGATGATCTTGCCAAAGT	16910	ATCAAAGCTCGAAGGCTTGG	16934		
	RFX5 エクソン 1 NG2		GTCTTGGGGCTCTTAGCATC	16911	CCCCAGGTGGTGCTGAGGCT	16935		
	RFX5 エクソン 1 NG3		AGGCTCATCTTCTGCCATCC	16912	ACTGGGGGAAGGGCCCCCCC	16936		

【表５－４】

	WT-RFX5-ex1-4	エクソン１				GGGAAGGGCCCCCCCAG G	16946
	WT-RFX5-ex5-5	エクソン５				GCCTTCGAGCTTTGATGT C	16947

【０１７８】

遺伝子操作されたＨＬＡ－Ｅ組成物

ＭＨＣＩノックアウト（ＫＯ）は、細胞をＴ細胞による死滅に対して耐性にするだけでなく、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞を介した細胞毒性）の影響を受けやすくする（「ミッシングセルフ仮説」（図３０を参照）。ＮＫ拒絶は、同種異系（ａｌｌｏ）ＣＡＲ－Ｔ療法などの治療環境において、これらのＫＯ細胞のインビボでの有効性および／または持続性を低下させ得ると仮定される。同種異系ＣＡＲ－Ｔ細胞の表面上にＭＨＣＩが保持されると、古典的な混合型リンパ球反応（ＭＬＲ）実験で観察されるように、宿主Ｔ細胞による死滅の影響を受けやすくなり得る。人のＴ細胞の最大１０％が外来ＭＨＣに特異的で

あり、外来細胞および組織の拒絶反応を媒介し得ると推定される。ＭＨＣＩの標的ＫＯ、特にＨＬＡ－Ａ、Ｂ、およびＣは、Ｂ２Ｍの標的ＫＯによって達成することができ、ＨＬＡ－Ｅを含む追加のＨＬＡ分子の喪失をもたらす。例えば、ＨＬＡ－Ｅが喪失すると、「ミッシングセルフ仮説」により、ＫＯ細胞がＮＫ細胞を媒介した細胞毒性の影響を受けやすくなる。ミッシングセルフ細胞に対するＮＫを媒介した細胞毒性は、感染細胞の表面上でＭＨＣを下方調節して、適応免疫系の細胞による検出および死滅を回避する病原体に対する防御機序である。

【０１７９】

ＮＫ細胞を媒介した細胞毒性に対してより耐性のある同種異系（ＭＨＣＩ陰性）Ｔ細胞（ＣＡＲ－Ｔ細胞を含む）を遺伝子操作するための開示によって、２つの戦略が企図される。いくつかの実施形態において、ＮＫ死滅を減少または防止する分子（一本鎖ＨＬＡ－Ｅなど）をコードする配列が、同種異系細胞に導入または送達される。あるいは、または加えて、本開示の遺伝子編集方法は、ある特定の内因性ＨＬＡ分子（内因性ＨＬＡ－Ｅなど）を保持する。例えば、第１のアプローチは、Ｂ２Ｍ　ＫＯ　Ｔ細胞への一本鎖（ＳＣ）ＨＬＡ－Ｅ分子のｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）（ＰＢ）の送達を伴う。

【０１８０】

第２のアプローチは、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ｂ、ＨＬＡ－Ｃに対して選択的なガイドＲＮＡを含む遺伝子編集組成物を使用するが、例えば、ＨＬＡ－ＥまたはＭＨＣＩ　ＫＯのナチュラルキラー細胞を媒介した細胞毒性から保護するその他の分子は使用しない。

【０１８１】

ＮＫ細胞を媒介した細胞毒性に対して保護するＨＬＡ－Ｅへの代替または追加の分子には、ＣＤ４７、インターフェロンアルファ／ベータ受容体１（ＩＦＮＡＲ１）、ヒトＩＦＮＡＲ１、インターフェロンアルファ／ベータ受容体２（ＩＦＮＡＲ２）、ヒトＩＦＮＡＲ２、ＨＬＡ－Ｇ１、ＨＬＡ－Ｇ２、ＨＬＡ－Ｇ３、ＨＬＡ－Ｇ４、ＨＬＡ－Ｇ５、ＨＬＡ－Ｇ６、ＨＬＡ－Ｇ７、ヒト癌胚性抗原関連細胞接着分子１（ＣＥＡＣＡＭ１）、ウイルス血球凝集素、ＣＤ４８、ＬＬＴ１（Ｃ型レクチンドメインファミリー２メンバー（ＣＬＣ２Ｄ）とも称される）、ＵＬＢＰ２、ＵＬＢＰ３、およびｓＭＩＣＡまたはそれらのバリアントが含まれるが、これらに限定されない。

【０１８２】

本開示の例示的なＣＤ４７タンパク質は、（シグナルペプチド、細胞外、ＴＭ、細胞質）のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。

【化８】

MWPLVAALLLGSACCGSAQLLFNKTKSVEFTFCNDTVVIPCFVTNMEAQNTTEVYV
KWKFKGRDIYTFDGALNKSTVPTDFSSAKIEVSQLLKGDASLKMDKSDAVSHTGNY
TCEVTELTREGETIIELKYRVVSWFSPNENI*LIVIFPIFAILLFWGQFGIKTLKYRSGGM*
DEKTIALLVAGLVITVIVIVGAILFVPGEYSLKNATGLGLIVTSTGILILLHYYVFSTAIG
LTSFVIAILVIQVIAYILAVVGLSLCIAACIPMHGPLLISGLSILALAQLLGLVYMKFVAS

NQKTIQPPRKAVEEPLNAFKESKGMMNDE （配列番号１７０１６）

【０１８３】

本開示の例示的なＩＮＦＡＲ１タンパク質は、（シグナルペプチド、細胞外、ＴＭ、細胞質）のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。

【化９】

MMVVLLGATTLVLVAVAPWVLSAAAGGKNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDESVGNVT
FSFDYQKTG**M**DNWIKLSGCQNITSTKCNFSSLKLNVYEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSF
TPFRKAQIGPPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEERI
ENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIEVSVQ
NQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAFLKRNPGNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQK
GIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTP
VIQDYPLIYEIIFWENTSNAERKIIEKKTDVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLNKSSV
FSDAVCEKTKPGNTSK***IWLIVGICIALFALPFVIYAA***KVFLRCINYVFFPSLKPSSSIDE
YFSEQPLKNLLLSTSEEQIEKCFIIENISTIATVEETNQTDEDHKKYSSQTSQDSGNYSN
EDESESKTSEELQQDFV（配列番号１７０１７）

【０１８４】

本開示の例示的なＩＮＦＡＲ２タンパク質は、（シグナルペプチド、細胞外、ＴＭ、細胞質）のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。

【化１０】

MLLSQNAFIFRSLNLVLMVYISLVFGISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHS
IVPTHYTLLYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLF
SCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGIVKK
HKPEIKGNMSGNFTYIIDKLIPNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQESESAE
SAK***IGGIITVFLIALVLTSTIVTL***KWIGYICLRNSLPKVLNFHNFLAWPFPNLPPLEAMD
MVEVIYINRKKKVWDYNYDDESDSDTEAAPRTSGGGYTMHGLTVRPLGQASATSTESQLI
DPESEEEPDLPEVDVELPTMPKDSPQQLELLSGPCERRKSPLQDPFPEEDYSSTEGSGGR
ITFNVDLNSVFLRVLDDEDSDDLEAPLMLSSHLEEMVDPEDPDNVQSNHLLASGEGTQPT
FPSPSSEGLWSEDAPSDQSDTSESDVDLGDGYIMR（配列番号１７０１８）

【０１８５】

本開示の例示的なＨＬＡ－Ｇ１タンパク質は、（アルファ鎖１、アルファ鎖２、アルファ鎖３）のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。

【化１１】

MVVMAPRTLFLLLSGALTLTETWA**GSHSMRYFSAAVSRPGRGEPRFIAMGYVDDTQFVRFDS**
DSACPRMEPRAPWVEQEGPEYWEEETRNTKAHAQTDRMNLQTLRGYYNQSEA*SSHTLQWMIG*
CDLGSDGRLLRGYEQYAYDGKDYLALNEDLRSWTAADTAAQISKRKCEAANVAEQRRAYLEG
*TCVEWLHRYLENGKEMLQRA*DPPKTHVTHHPVFDYEATLRCWALGFYPAEIILTWQRDGEDQ
TQDVELVETRPAGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPEPLMLRWKQSSLPTIPIMG
IVAGLVVLAAVVTGAAVAAVLWRKKSSD（配列番号１７０１９）

【０１８６】

本開示の例示的なＨＬＡ－Ｇ２タンパク質は、（アルファ鎖１、アルファ鎖２、アルファ鎖３）のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。

【化１２】

MVVMAPRTLFLLLSGALTLTETWA**GSHSMRYFSAAVSRPGRGEPRFIAMGYVDDTQFVRFDS**
DSACPRMEPRAPWVEQEGPEYWEEETRNTKAHAQTDRMNLQTLRGYYNQSEADPPKTHVTHH
PVFDYEATLRCWALGFYPAEIILTWQRDGEDQTQDVELVETRPAGDGTFQKWAAVVVPSGEE
QRYTCHVQHEGLPEPLMLRWKQSSLPTIPIMGIVAGLVVLAAVVTGAAVAAVLWRKKSSD

（配列番号１７０２０）

【０１８７】

本開示の例示的なＨＬＡ－Ｇ３タンパク質は、（アルファ鎖１、アルファ鎖２、アルフ

ァ鎖３）のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。

【化１３】

MVVMAPRTLFLLLSGALTLTETWA**GSHSMRYFSAAVSRPGRGEPRFIAMGYVDDTQFVRFDS**
DSACPRMEPRAPWVEQEGPEYWEEETRNTKAHAQTDRMNLQTLRGYYNQSEAKQSSLPTIPI
MGIVAGLVVLAAVVTGAAVAAVLWRKKSSD（配列番号１７０２１）

【０１８８】

本開示の例示的なＨＬＡ－Ｇ４タンパク質は、（アルファ鎖１、アルファ鎖２、アルファ鎖３）のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。

【化１４】

MVVMAPRTLFLLLSGALTLTETWA**GSHSMRYFSAAVSRPGRGEPRFIAMGYVDDTQFVRFDS**
DSACPRMEPRAPWVEQEGPEYWEEETRNTKAHAQTDRMNLQTLRGYYNQSEA*SSHTLQWMIG*
CDLGSDGRLLRGYEQYAYDGKDYLALNEDLRSWTAADTAAQISKRKCEAANVAEQRRAYLEG
*TCVEWLHRYLENGKEMLQRA*KQSSLPTIPIMGIVAGLVVLAAVVTGAAVAAVLWRKKSSD

（配列番号１７０２２）

【０１８９】

本開示の例示的なＨＬＡ－Ｇ５タンパク質は、（アルファ鎖１、アルファ鎖２、アルファ鎖３、イントロン４）のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。

【化１５】

MVVMAPRTLFLLLSGALTLTETWA**GSHSMRYFSAAVSRPGRGEPRFIAMGYVDDTQFVRFDS**
DSACPRMEPRAPWVEQEGPEYWEEETRNTKAHAQTDRMNLQTLRGYYNQSEA*SSHTLQWMIG*
CDLGSDGRLLRGYEQYAYDGKDYLALNEDLRSWTAADTAAQISKRKCEAANVAEQRRAYLEG
*TCVEWLHRYLENGKEMLQRA*DPPKTHVTHHPVFDYEATLRCWALGFYPAEIILTWQRDGEDQ
TQDVELVETRPAGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPEPLMLRW***SKEGDGGIMSVR***

ESRSLSEDL（配列番号１７０２３）

【０１９０】

本開示の例示的なＨＬＡ－Ｇ５タンパク質は、（アルファ鎖１、アルファ鎖２、アルファ鎖３、イントロン４）のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。

【化１６】

MVVMAPRTLFLLLSGALTLTETWA**GSHSMRYFSAAVSRPGRGEPRFIAMGYVDDTQFVRFDS**
DSACPRMEPRAPWVEQEGPEYWEEETRNTKAHAQTDRMNLQTLRGYYNQSEADPPKTHVTHH
PVFDYEATLRCWALGFYPAEIILTWQRDGEDQTQDVELVETRPAGDGTFQKWAAVVVPSGEE
QRYTCHVQHEGLPEPLMLRW***SKEGDGGIMSVRESRSLSEDL***（配列番号１７０２４）

【０１９１】

本開示の例示的なＨＬＡ－Ｇ５タンパク質は、（アルファ鎖１、アルファ鎖２、アルファ鎖３、イントロン２）のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。

【化１７】

MVVMAPRTLFLLLSGALTLTETWA**GSHSMRYFSAAVSRPGRGEPRFIAMGYVDDTQFVRFDS**
DSACPRMEPRAPWVEQEGPEYWEEETRNTKAHAQTDRMNLQTLRGYYNQSEA*SE*

（配列番号１７０２５）

【０１９２】

本開示の例示的なＣＥＡＣＡＭ１タンパク質は、（細胞外、ＴＭ、細胞質）のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。

【化１８】

MGHLSAPLHRVRVPWQGLLLTASLLTFWNPPTTA**QLTTESMPFNVAEGKEVLLLVHNLPQ**
QLFGYSWYKGERVDGNRQIVGYAIGTQQATPGPANSGRETIYPNASLLIQNVTQNDTGFY
TLQVIKSDLVNEEATGQFHVYPELPKPSISSNNSNPVEDKDAVAFTCEPETQDTTYLWWI
NNQSLPVSPRLQLSNGNRTLTLLSVTRNDTGPYECEIQNPVSANRSDPVTLNVTYGPDTP
TISPSDTYYRPGANLSLSCYAASNPPAQYSWLINGTFQQSTQELFIPNITVNNSGSYTCH
ANNSVTGCNRTTVKTIIVTELSPVVAKPQIKASKTTVTGDKDSVNLTCSTNDTGISIRWF
FKNQSLPSSERMKLSQGNTTLSINPVKREDAGTYWCEVFNPISKNQSDPIMLNVNYNALP
QENGLSPG*AIAGIVIGVVALVALIAVALACFL*HFGKTGRASDQRDLTEHKPSVSNHTQDH
SNDPPNKMNEVTYSTLNFEAQQPTQPTSASPSLTATEIIYSEVKKQ

（配列番号１７０２６）

【０１９３】

本開示の例示的なウイルス血球凝集素タンパク質は、（インフルエンザＡウイルスのＨＡ（Ａ／ＮｅｗＣａｌｅｄｏｎｉａ／２０／１９９９（Ｈ１Ｎ１）；ＴＭ）のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。

【化１９】

MKAKLLVLLCTFTATYADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEDSHNGKLCL
LKGIAPLQLGNCSVAGWILGNPECELLISKESWSYIVETPNPENGTCYPGYFADYEELRE
QLSSVSSFERFEIFPKESSWPNHTVTGVSASCSHNGKSSFYRNLLWLTGKNGLYPNLSKS
YVNNKEKEVLVLWGVHHPPNIGNQRALYHTENAYVSVVSSHYSRRFTPEIAKRPKVRDQE
GRINYYWTLLEPGDTIIFEANGNLIAPWYAFALSRGFGSGIITSNAPMDECDAKCQTPQG
AINSSLPFQNVHPVTIGECPKYVRSAKLRMVTGLRNIPSIQSRGLFGAIAGFIEGGWTGM
VDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKSTQNAINGITNKVNSVIEKMNTQFTAVGKEFNKLERRM
ENLNKKVDDGFLDIWTYNAELLVLLENERTLDFHDSNVKNLYEKVKSQLKNNAKEIGNGC
FEFYHKCNNECMESVKNGTYDYPKYSEESKLNREKIDGVKLESMGVYQI**LAIYSTVASSL**
VLLVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI（配列番号１７０２７）

【０１９４】

本開示の例示的なＣＤ４８タンパク質は、（シグナルペプチド、鎖、成熟形態で除去されたプロペプチド）のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。

【化２０】

MCSRGWDSCLALELLLLPLSLLVTSI**QGHLVHMTVVSGSNVTLNISESLP**
ENYKQLTWFYTFDQKIVEWDSRKSKYFESKFKGRVRLDPQSGALYISKVQ
KEDNSTYIMRVLKKTGNEQEWKIKLQVLDPVPKPVIKIEKIEDMDDNCYL
KLSCVIPGESVNYTWYGDKRPFPKELQNSVLETTLMPHNYSRCYTCQVSN
SVSSKNGTVCLSPPCTLARS*FGVEWIASWLVVTVPTILGLLLT*（配列番号１７０２８）

【０１９５】

本開示の例示的なＬＬＴ１タンパク質は、（細胞質、ＴＭ、細胞外）のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。

【化２１】

MHDSNNVEKDITPSELPANPGCLHSKEHSIKATLIWRL*FFLIMFLTIIVCGMVAALSAIR*
ANCHQEPSVCLQAACPESWIGFQRKCFYFSDDTKNWTSSQRFCDSQDADLAQVESFQELN
FLLRYKGPSDHWIGLSREQGQPWKWINGTEWTRQFPILGAGECAYLNDKGASSARHYTER
KWICSKSDIHV（配列番号１７０２９）

【０１９６】

本開示の例示的なＵＬＢＰ２タンパク質は、（ＮＫＧ２Ｄリガンドとしても知られてい

る；Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＡＡＱ８９０２８）のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。

【化２２】

```
  1 maaaaatkil lclpllllls gwsragradp hslcyditvi pkfrpgprwc avqgqvdekt
 61 flhydcgnkt vtpvsplgkk lnvttawkaq npvlrevvdi lteqlrdiql enytpkeplt
121 lqarmsceqk aeghssgswq fsfdgqifll fdsekrmwtt vhpgarkmke kwendkvvam
181 sfhyfsmgdc igwledflmg mdstlepsag aplamssgtt qlratattli lcclliilpc

241 filpgi
```

（配列番号１７０３０）

【０１９７】

本開示の例示的なＵＬＢＰ３タンパク質は、（ＮＫＧ２Ｄリガンドとしても知られている；Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号ＮＰ＿０７８７９４）のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。

【化２３】

```
  1 maaaaspail prlailpyll fdwsgtgrad ahslwynfti ihlprhgqqw cevqsqvdqk
 61 nflsydcgsd kvlsmghlee qlyatdawgk qlemlrevgq rlrleladte ledftpsgpl
121 tlqvrmscec eadgyirgsw qfsfdgrkfl lfdsnnrkwt vvhagarrmk ekwekdsglt
181 tffkmvsmrd ckswlrdflm hrkkrlepta pptmapglaq pkaiattlsp wsfliilcfi

241 lpgi
```

（配列番号１７０３１）

【０１９８】

本開示の例示的なｓＭＩＣＡタンパク質は、（シグナルペプチド、細胞外ドメインの一部分、ＴＭおよび細胞質ドメイン）（Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号Ｑ２９９８３）のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。

【化２４】

```
  1 mglgpvflll agifpfappg aaaephslry nltvlswdgs vqsgfltevh ldgqpflrcd
 61 rqkcrakpqg qwaedvlgnk twdretrdlt gngkdlrmtl ahikdqkegl hslqeirvce
121 ihednstrss qhfyydgelf lsqnletkew tmpqssraqt lamnvrnflk edamktkthy
181 hamhadclqe lrrylksgvv lrrtvppmvn vtrseasegn itvtcrasgf ypwnitlswr
241 qdgvslshdt qqwgdvlpdg ngtyqtwvat ricqgeeqrf tcymehsgnh sthpvpsgkv
301 lvlqshwqtf hvsavaaaai fviiifyvrc ckkktsaaeg pelvslqvld qhpvgtsdhr
361 datqlgfqpl msdlgstgst ega
```

（配列番号１７０３２）

【０１９９】

本開示の例示的なｓＭＩＣＡタンパク質は、（アルファ－１、アルファ－２、アルファ－３）のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。

【化２５】

```
  1 mglgpvflll agifpfappg aaaephslry nltvlswdgs vqsgfltevh ldgqpflrcd
 61 rqkcrakpqg qwaedvlgnk twdretrdlt gngkdlrmtl ahikdqkegl hslqeirvce
121 ihednstrss qhfyydgelf lsqnletkew tmpqssraqt lamnvrnflk edamktkthy
181 hamhadclqe lrrylksgvv lrrtvppmvn vtrseasegn itvtcrasgf ypwnitlswr
241 qdgvslshdt qqwgdvlpdg ngtyqtwvat ricqgeeqrf tcymehsgnh sthpvpsgkv
301 lvlqshwqtf hvsavaaaai fviiifyvrc ckkktsaaeg pelvslqvld qhpvgtsdhr
361 datqlgfqpl msdlgstgst ega
```

（配列番号１７０３３）

【０２００】

本開示の例示的なｓＭＩＣＡタンパク質は、（シグナルペプチド；アルファ－１、アルファ－２、アルファ－３）のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。

【化２６】

MGGVLLTQRTLLSLVLALLFPSMASM ephslry nltvlswdgs vqsgfltevh ldgqpflrcd
61 rqkcrakpqg qwaedvlgnk twdretrdlt gngkdlrmtl ahikdqke**gl hslqeirvce**
121 **ihednstrss qhfyydgelf lsqnletkew tmpqssraqt l thy**
181 **hamhadclqe lrrylksgvv lrrt***vppmvn vtrseasegn itvtcrasgf ypwnitlswr*
241 *qdgvslshdt qqwgdvlpdg ngtyqtwvat ricqgeeqrf tcymehsgnh* sthpvpsgkv

301 lvlqshw（配列番号１７０３４）

【０２０１】

本開示の例示的なｓＭＩＣＡタンパク質は、（シグナルペプチド）のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。

【化２７】

MGGVLLTQRTLLSLVLALLFPSMASMEPHSLRYNLTVLSWDGSVQSGFLTEVHLDGQPFLRC
DRQKCRAKPQGQWAEDVLGNKTWDRETRDLTGNGKLDLRMTLAHIKLDQKEGLHSLQEIRVC
EIHEDNSTRSSQHFYYNGELFLSQNLETKEWTMPQSSRAQTLTHYHAMHADCLQELRRYLKS
GVVLRRTVPPMVDVTRSEASEGNITVTCRASGFYPWNITLSWRQDGVSLSHDTQQWGDVLPD

GNGTYQTWVATRICQGEEQRFTCYMEHSGNHSTHPVPSGKVLVLQSHW（配列番号１７０３５）

【０２０２】

本開示の例示的なｂＧＢＥ三量体（２７０Ｇおよび４８４Ｓ）タンパク質は、以下のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。

【化２８】

MSRSVALAVLALLSLSGLEAVMAPRTLILGGGGSGGGGSGGGGSIQRTPKIQVYSRHPAENG
KSNFLNCYVSGFHPSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYAC
RVNHVTLSQPKIVKWDRDMGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGSHSLKYFHTSVSRPGRGEPRFI
SVGYVDDTQFVRFDNDAASPRMVPRAPWMEQEGSEYWDRETRSARDTAQIFRVNLRTLRGYY
NQSEAGSHTLQWMHGCELGPD**G**RFLRGYEQFAYDGKDYLTLNEDLRSWTAVDTAAQISEQKS
NDASEAEHQRAYLEDTCVEWLHKYLEKGKETLLHLEPPKTHVTHHPISDHEATLRCWALGFY
PAEITLTWQQDGEGHTQDTELVETRPAGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPEPVT
LRWKPASQPTIPIVGIIAGLVLLGSVVSGAVVAAVIWRKKSSGGKGGSY***S***KAEWSDSAQGSE

SHSL*（配列番号１６９７２）

【０２０３】

本開示の例示的なｂＧＢＥ三量体（２７０Ｇおよび４８４Ｓ）タンパク質は、以下の核酸配列を含むか、またはそれからなる。

【化２９】

atgtctcgcagcgtggccctggccgtgctggccctgctgtccctgtctggcctggaggccgt
gatggccccccggaccctgatcctgggaggaggaggcagcggcggaggaggctccggaggcg
gcggctctatccagcgcacacctaagatccaggtgtattctcggcacccagccgagaacggc
aagagcaacttcctgaattgctacgtgagcggctttcacccttccgacatcgaggtggatct
gctgaagaatggcgagagaatcgagaaggtggagcactccgacctgagcttctccaaggatt
ggtctttttatctgctgtactataccgagtttacccctacagagaaggacgagtacgcctgt
cgcgtgaaccacgtgacactgtcccagccaaagatcgtgaagtgggaccgggatatgggcgg
cggcggctctggcggcggcggcagcggcggcggcggctccggaggaggcggctctggcagcc
actccctgaagtatttccacacctctgtgagccggccaggcagaggagagccacggttcatc
tctgtgggctacgtggacgatacacagttcgtgaggtttgacaatgatgccgccagcccaag
aatggtgcctagggccccatggatggagcaggagggcagcgagtattgggacagggagaccc
ggagcgccagagacacagcacagattttccgggtgaacctgagaaccctgaggggctactat
aatcagtccgaggccggctctcacacactccagtggatgcacggatgcgagctgggaccaga
t**g**gccgcttcctgcggggctacgagcagtttgcctatgacggcaaggattacctgaccctga
acgaggacctgagatcctggaccgccgtggatacagccgcccagatcagcgagcagaagtcc
aatgacgcatctgaggcagagcaccagagggcatatctggaggatacctgcgtggagtggct
gcacaagtacctggagaagggcaaggagacactgctgcacctggagcccccctaagacccacg
tgacacaccacccaatcagcgaccacgaggccaccctgaggtgttgggcactgggcttctat
cccgccgagatcaccctgacatggcagcaggacggagagggacacacccaggatacagagct
ggtggagaccaggcccgccggcgatggcacatttcagaagtgggccgccgtggtggtgcctt
ccggagaggagcagagatacacctgtcacgtgcagcacgagggactgccagagccagtgacc
ctgaggtggaagcctgccagccagcccacaatccctatcgtgggaatcatcgcaggcctggt
gctgctgggctctgtggtgagcggagcagtggtggccgccgtgatctggcggaagaagagca
gcggaggcaagggaggctcctact**c**caaggcagagtggagcgactccgcccagggctctgag
agccactccctgtga（配列番号１６９７３）

【０２０４】

本開示の例示的なｂＧＢＥ三量体（２７０Ｒおよび４８４Ｓ）タンパク質は、以下のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。

【化３０】

MSRSVALAVLALLSLSGLEAVMAPRTLILGGGGSGGGGSGGGGSIQRTPKIQVYSRHPAENG
KSNFLNCYVSGFHPSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYAC
RVNHVTLSQPKIVKWDRDMGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGSHSLKYFHTSVSRPGRGEPRFI
SVGYVDDTQFVRFDNDAASPRMVPRAPWMEQEGSEYWDRETRSARDTAQIFRVNLRTLRGYY
NQSEAGSHTLQWMHGCELGPD**R**RFLRGYEQFAYDGKDYLTLNEDLRSWTAVDTAAQISEQKS
NDASEAEHQRAYLEDTCVEWLHKYLEKGKETLLHLEPPKTHVTHHPISDHEATLRCWALGFY
PAEITLTWQQDGEGHTQDTELVETRPAGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPEPVT
LRWKPASQPTIPIVGIIAGLVLLGSVVSGAVVAAVIWRKKSSGGKGGSY***S***KAEWSDSAQGSE
SHSL*（配列番号１６９７４）

【０２０５】

本開示の例示的なｂＧＢＥ三量体（２７０Ｒおよび４８４Ｓ）タンパク質は、以下の核酸配列を含むか、またはそれからなる。

【化３１】

atgtctcgcagcgtggccctggccgtgctggccctgctgtccctgtctggcctggaggccgt
gatggcccccccggaccctgatcctgggaggaggaggcagcggcggaggaggctccggaggcg
gcggctctatccagcgcacacctaagatccaggtgtattctcggcacccagccgagaacggc
aagagcaacttcctgaattgctacgtgagcggctttcacccttccgacatcgaggtggatct
gctgaagaatggcgagagaatcgagaaggtggagcactccgacctgagcttctccaaggatt
ggtctttttatctgctgtactataccgagtttacccctacagagaaggacgagtacgcctgt
cgcgtgaaccacgtgacactgtcccagccaaagatcgtgaagtgggaccgggatatgggcgg
cggcggctctggcggcggcggcagcggcggcggcggctccggaggaggcggctctggcagcc
actccctgaagtatttccacacctctgtgagccggccaggcagaggagagccacggttcatc
tctgtgggctacgtggacgatacacagttcgtgaggtttgacaatgatgccgccagcccaag
aatggtgcctagggccccatggatggagcaggagggcagcgagtattgggacagggagaccc
ggagcgccagagacacagcacagattttccgggtgaacctgagaaccctgaggggctactat
aatcagtccgaggccggctctcacacactccagtggatgcacggatgcgagctgggaccaga
t**c**gccgcttcctgcggggctacgagcagtttgcctatgacggcaaggattacctgaccctga
acgaggacctgagatcctggaccgccgtggatacagccgcccagatcagcgagcagaagtcc
aatgacgcatctgaggcagagcaccagagggcatatctggaggatacctgcgtggagtggct
gcacaagtacctggagaagggcaaggagacactgctgcacctggagcccccctaagacccacg
tgacacaccacccaatcagcgaccacgaggccaccctgaggtgttgggcactgggcttctat
cccgccgagatcaccctgacatggcagcaggacggagagggacacacccaggatacagagct
ggtggagaccaggcccgccggcgatggcacatttcagaagtgggccgccgtggtggtgcctt
ccggagaggagcagagatacacctgtcacgtgcagcacgagggactgccagagccagtgacc
ctgaggtggaagcctgccagccagcccacaatccctatcgtgggaatcatcgcaggcctggt
gctgctgggctctgtggtgagcggagcagtggtggccgccgtgatctggcggaagaagagca
gcggaggcaagggaggctcctact**c**caaggcagagtggagcgactccgcccagggctctgag
agccactccctgtga (配列番号１６９７５)

【０２０６】

本開示の例示的なｇＢＥ二量体（ＲおよびＳ）タンパク質は、以下のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。

【化３２】

MSRSVALAVLALLSLSGLEAIQRTPKIQVYSRHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEV
DLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSQPKIVKWDR
DMGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGSHSLKYFHTSVSRPGRGEPRFISVGYVDDTQFVRFDN
DAASPRMVPRAPWMEQEGSEYWDRETRSARDTAQIFRVNLRTLRGYYNQSEAGSHTLQWM
HGCELGPD**R**RFLRGYEQFAYDGKDYLTLNEDLRSWTAVDTAAQISEQKSNDASEAEHQRA
YLEDTCVEWLHKYLEKGKETLLHLEPPKTHVTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQ
QDGEGHTQDTELVETRPAGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPEPVTLRWKPAS
QPTIPIVGIIAGLVLLGSVVSGAVVAAVIWRKKSSGGKGGSY***S***KAEWSDSAQGSESHSL
(配列番号１６９７６)

【０２０７】

本開示の例示的なｇＢＥ二量体（ＲおよびＳ）タンパク質は、以下の核酸配列を含むか、またはそれからなる。

【化３３】

ATGAGCAGATCTGTGGCCCTGGCTGTTCTGGCTCTGCTGTCTCTGTCTGGCCTGGAAGCCAT
CCAGCGGACCCCTAAGATCCAGGTGTACAGCAGACACCCCGCCGAGAACGGCAAGAGCAACT
TCCTGAACTGCTACGTGTCCGGCTTTCACCCCAGCGACATTGAGGTGGACCTGCTGAAGAAC
GGCGAGCGGATCGAGAAGGTGGAACACAGCGATCTGAGCTTCAGCAAGGACTGGTCCTTCTA
CCTGCTGTACTACACCGAGTTCACCCCTACCGAGAAGGACGAGTACGCCTGCAGAGTGAACC
ACGTGACACTGAGCCAGCCTAAGATCGTGAAGTGGGACAGAGATATGGGCGGAGGCGGATCT
GGTGGCGGAGGAAGTGGCGGCGGAGGATCTGGCGGTGGTGGTTCTGGATCTCACAGCCTGAA
GTACTTTCACACCTCCGTGTCCAGACCTGGCAGAGGCGAGCCTAGATTCATCAGCGTGGGCT
ACGTGGACGACACCCAGTTCGTCAGATTCGACAACGACGCCGCCTCTCCTCGGATGGTTCCT
AGAGCACCCTGGATGGAACAAGAGGGCAGCGAGTACTGGGATCGCGAGACAAGAAGCGCCAG
AGACACAGCCCAGATCTTCCGCGTGAACCTGAGAACCCTGCGGGGCTACTACAATCAGTCTG
AGGCCGGCTCTCACACCCTGCAGTGGATGCATGGATGTGAACTGGGCCCCGACAGA**CGG**TTC
CTGAGAGGCTATGAGCAGTTCGCCTACGACGGCAAGGACTACCTGACACTGAACGAGGACCT
GAGAAGCTGGACCGCCGTGGATACAGCCGCTCAGATCAGCGAGCAGAAGTCTAACGACGCCA
GCGAGGCCGAACACCAGAGAGCCTATCTGGAAGATACCTGCGTGGAATGGCTGCACAAGTAC
CTGGAAAAGGGCAAAGAGACACTGCTGCACCTGGAACCTCCAAAGACACATGTGACCCACCA
TCCTATCAGCGACCACGAGGCCACACTGAGATGTTGGGCCCTGGGCTTTTACCCTGCCGAGA
TCACACTGACATGGCAGCAGGATGGCGAGGGCCACACACAGGATACAGAGCTGGTGGAAACA
AGACCTGCCGGCGACGGCACCTTCCAGAAATGGGCTGCTGTGGTTGTGCCCAGCGGCGAGGA
ACAGAGATACACCTGTCACGTGCAGCACGAGGGACTGCCTGAACCTGTGACTCTGAGATGGA
AGCCTGCCAGCCAGCCAACAATCCCCATCGTGGGAATCATTGCCGGCCTGGTGCTGCTGGGA
TCTGTGGTTTCTGGTGCTGTGGTGGCCGCCGTGATTTGGAGAAAGAAGTCCTCTGGCGGCAA
AGGCGGCTCCTAC***TCT***AAGGCCGAGTGGAGCGATTCTGCCCAGGGCTCTGAAAGCCACAGCC

TGTAGATAA (配列番号１６９７７)

【０２０８】

本開示の例示的なｇＢＥ二量体（ＧおよびＳ）タンパク質は、以下のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。

【化３４】

DLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSQPKIVKWDR
DMGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGSHSLKYFHTSVSRPGRGEPRFISVGYVDDTQFVRFDN
DAASPRMVPRAPWMEQEGSEYWDRETRSARDTAQIFRVNLRTLRGYYNQSEAGSHTLQWM
HGCELGPD**G**RFLRGYEQFAYDGKDYLTLNEDLRSWTAVDTAAQISEQKSNDASEAEHQRA
YLEDTCVEWLHKYLEKGKETLLHLEPPKTHVTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQ
QDGEGHTQDTELVETRPAGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPEPVTLRWKPAS
QPTIPIVGIIAGLVLLGSVVSGAVVAAVIWRKKSSGGKGGSY***S***KAEWSDSAQGSESHSL
(配列番号１６９７８)

【０２０９】

本開示の例示的なｇＢＥ二量体（ＧおよびＳ）タンパク質は、以下のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。

【化３５】

ATGAGCAGATCTGTGGCCCTGGCTGTTCTGGCTCTGCTGTCTCTGTCTGGCCTGGAAGCCAT
CCAGCGGACCCCTAAGATCCAGGTGTACAGCAGACACCCCGCCGAGAACGGCAAGAGCAACT
TCCTGAACTGCTACGTGTCCGGCTTTCACCCCAGCGACATTGAGGTGGACCTGCTGAAGAAC
GGCGAGCGGATCGAGAAGGTGGAACACAGCGATCTGAGCTTCAGCAAGGACTGGTCCTTCTA
CCTGCTGTACTACACCGAGTTCACCCCTACCGAGAAGGACGAGTACGCCTGCAGAGTGAACC
ACGTGACACTGAGCCAGCCTAAGATCGTGAAGTGGGACAGAGATATGGGCGGAGGCGGATCT
GGTGGCGGAGGAAGTGGCGGCGGAGGATCTGGCGGTGGTGGTTCTGGATCTCACAGCCTGAA
GTACTTTCACACCTCCGTGTCCAGACCTGGCAGAGGCGAGCCTAGATTCATCAGCGTGGGCT
ACGTGGACGACACCCAGTTCGTCAGATTCGACAACGACGCCGCCTCTCCTCGGATGGTTCCT
AGAGCACCCTGGATGGAACAAGAGGGCAGCGAGTACTGGGATCGCGAGACAAGAAGCGCCAG
AGACACAGCCCAGATCTTCCGCGTGAACCTGAGAACCCTGCGGGGCTACTACAATCAGTCTG
AGGCCGGCTCTCACACCCTGCAGTGGATGCATGGATGTGAACTGGGCCCCGACAGA**CAG**TTC
CTGAGAGGCTATGAGCAGTTCGCCTACGACGGCAAGGACTACCTGACACTGAACGAGGACCT
GAGAAGCTGGACCGCCGTGGATACAGCCGCTCAGATCAGCGAGCAGAAGTCTAACGACGCCA
GCGAGGCCGAACACCAGAGAGCCTATCTGGAAGATACCTGCGTGGAATGGCTGCACAAGTAC
CTGGAAAAGGGCAAAGAGACACTGCTGCACCTGGAACCTCCAAAGACACATGTGACCCACCA
TCCTATCAGCGACCACGAGGCCACACTGAGATGTTGGGCCCTGGGCTTTTACCCTGCCGAGA
TCACACTGACATGGCAGCAGGATGGCGAGGGCCACACACAGGATACAGAGCTGGTGGAAACA
AGACCTGCCGGCGACGGCACCTTCCAGAAATGGGCTGCTGTGGTTGTGCCCAGCGGCGAGGA
ACAGAGATACACCTGTCACGTGCAGCACGAGGGACTGCCTGAACCTGTGACTCTGAGATGGA
AGCCTGCCAGCCAGCCAACAATCCCCATCGTGGGAATCATTGCCGGCCTGGTGCTGCTGGGA
TCTGTGGTTTCTGGTGCTGTGGTGGCCGCCGTGATTTGGAGAAAGAAGTCCTCTGGCGGCAA
AGGCGGCTCCTAC***TCT***AAGGCCGAGTGGAGCGATTCTGCCCAGGGCTCTGAAAGCCACAGCC

TGTAGATAA（配列番号１６９７９）

【０２１０】

野生型／天然ヒトＨＬＡ－Ｅタンパク質（ＮＣＢＩ：ＨＬＡＥ＿ＨＵＭＡＮ；ＵｎｉＰｒｏｔ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ：Ｐ１３７４７．４）は、以下のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。

ＭＶＤＧＴＬＬＬＬＬＳＥＡＬＡＬＴＱＴＷＡＧＳＨＳＬＫＹＦＨＴＳＶＳＲＰＧＲＧＥ
ＰＲＦＩＳＶＧＹＶＤＤＴＱＦＶＲＦＤＮＤＡＡＳＰＲＭＶＰＲＡＰＷＭＥＱＥＧＳＥＹ
ＷＤＲＥＴＲＳＡＲＤＴＡＱＩＦＲＶＮＬＲＴＬＲＧＹＹＮＱＳＥＡＧＳＨＴＬＱＷＭＨ
ＧＣＥＬＧＰＤＧＲＦＬＲＧＹＥＱＦＡＹＤＧＫＤＹＬＴＬＮＥＤＬＲＳＷＴＡＶＤＴＡ
ＡＱＩＳＥＱＫＳＮＤＡＳＥＡＥＨＱＲＡＹＬＥＤＴＣＶＥＷＬＨＫＬＥＫＧＫＥＴＬＬ
ＨＬＥＰＰＫＴＨＶＴＨＨＰＩＳＤＨＥＡＴＬＲＣＷＡＬＧＦＹＰＡＥＩＴＬＴＷＱＱＤ
ＧＥＧＨＴＱＤＴＥＬＶＥＴＲＰＡＧＤＧＴＦＱＫＷＡＡＶＶＶＰＳＧＥＥＱＲＹＴＣＨ
ＶＱＨＥＧＬＰＥＰＶＴＬＲＷＫＰＡＳＱＰＴＩＰＩＶＧＩＩＡＧＬＶＬＬＧＳＶＶＳＧ
ＡＶＶＡＡＶＩＷＲＫＫＳＳＧＧＫＧＧＳＹＳＫＡＥＷＳＤＳＡＱＧＳＥＳＨＳＬ（配列番号１７１２２）

【０２１１】

野生型／天然ＨＬＡ－Ｅタンパク質（ＮＣＢＩ：ＣＣＤＳ３４３７９．１）をコードするヌクレオチド配列は、以下のヌクレオチド配列を含むか、またはそれからなる。

ＡＴＧＧＴＡＧＡＴＧＧＡＡＣＣＣＴＣＣＴＴＴＴＡＣＴＣＣＴＣＴＣＧＧＡＧＧＣＣＣ
ＴＧＧＣＣＣＴＴＡＣＣＣＡＧＡＣＣＴＧＧＧＣＧＧＧＣＴＣＣＣＡＣＴＣＣＴＴＧＡＡ
ＧＴＡＴＴＴＣＣＡＣＡＣＴＴＣＣＧＴＧＴＣＣＣＧＧＣＣＣＧＧＣＣＧＣＧＧＧＧＡＧ
ＣＣＣＣＧＣＴＴＣＡＴＣＴＣＴＧＴＧＧＧＣＴＡＣＧＴＧＧＡＣＧＡＣＡＣＣＣＡＧＴ
ＴＣＧＴＧＣＧＣＴＴＣＧＡＣＡＡＣＧＡＣＧＣＣＧＣＧＡＧＴＣＣＧＡＧＧＡＴＧＧＴ
ＧＣＣＧＣＧＧＧＣＧＣＣＧＴＧＧＡＴＧＧＡＧＣＡＧＧＡＧＧＧＧＴＣＡＧＡＧＴＡＴ
ＴＧＧＧＡＣＣＧＧＧＡＧＡＣＡＣＧＧＡＧＣＧＣＣＡＧＧＧＡＣＡＣＣＧＣＡＣＡＧＡ
ＴＴＴＴＣＣＧＡＧＴＧＡＡＴＣＴＧＣＧＧＡＣＧＣＴＧＣＧＣＧＧＣＴＡＣＴＡＣＡＡ

TCAGAGCGAGGCCGGGTCTCACACCCTGCAGTGGATGCAT
GGCTGCGAGCTGGGGCCCGACGGGCGCTTCCTCCGCGGGT
ATGAACAGTTCGCCTACGACGGCAAGGATTATCTCACCCT
GAATGAGGACCTGCGCTCCTGGACCGCGGTGGACACGGCG
GCTCAGATCTCCGAGCAAAAGTCAAATGATGCCTCTGAGG
CGGAGCACCAGAGAGCCTACCTGGAAGACACATGCGTGGA
GTGGCTCCACAAATACCTGGAGAAGGGGAAGGAGACGCTG
CTTCACCTGGAGCCCCAAAGACACACGTGACTCACCACC
CCATCTCTGACCATGAGGCCACCCTGAGGTGCTGGGCCCT
GGGCTTCTACCCTGCGGAGATCACACTGACCTGGCAGCAG
GATGGGGAGGGCCATACCCAGGACACGGAGCTCGTGGAGA
CCAGGCCTGCAGGGGATGGAACCTTCCAGAAGTGGGCAGC
TGTGGTGGTGCCTTCTGGAGAGGAGCAGAGATACACGTGC
CATGTGCAGCATGAGGGGCTACCCGAGCCCGTCACCCTGA
GATGGAAGCCGGCTTCCCAGCCCACCATCCCCATCGTGGG
CATCATTGCTGGCCTGGTTCTCCTTGGATCTGTGGTCTCT
GGAGCTGTGGTTGCTGCTGTGATATGGAGGAAGAAGAGCT
CAGGTGGAAAAGGAGGGAGCTACTCTAAGGCTGAGTGGAG
CGACAGTGCCCAGGGGTCTGAGTCTCACAGCTTGTAA（配列番号１７１２３）

【０２１２】

本開示の例示的なＷＴ　ＨＬＡ－Ｅ単量体（ＲおよびＳ）タンパク質は、以下のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。

【化３６】

MSRSVALAVLALLSLSGLEAGSHSLKYFHTSVSRPGRGEPRFISVGYVDDTQFVRF
DNDAASPRMVPRAPWMEQEGSEYWDRETRSARDTAQIFRVNLRTLRGYYNQSEAGSHTLQ
WMHGCELGPD**R**RFLRGYEQFAYDGKDYLTLNEDLRSWTAVDTAAQISEQKSNDASEAEHQ
RAYLEDTCVEWLHKYLEKGKETLLHLEPPKTHVTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLT
WQQDGEGHTQDTELVETRPAGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPEPVTLRWKP
ASQPTIPIVGIIAGLVLLGSVVSGAVVAAVIWRKKSSGGKGGSY***S***KAEWSDSAQGSESHS
L（配列番号１６９８０）

【０２１３】

本開示の例示的なＷＴ　ＨＬＡ－Ｅ単量体（ＲおよびＳ）タンパク質は、以下の核酸配列を含むか、またはそれからなる。

【化３７】

ATGAGCAGATCTGTGGCCCTGGCTGTTCTGGCTCTGCTGTCTCTGTCTGGACTGGAAGCCGG
CAGCCACAGCCTGAAGTACTTTCACACCAGCGTGTCCAGACCTGGCAGAGGCGAGCCTAGAT
TCATCAGCGTGGGCTACGTGGACGACACCCAGTTCGTCAGATTCGACAACGACGCCGCCTCT
CCTCGGATGGTTCCTAGAGCACCCTGGATGGAACAAGAGGGCAGCGAGTACTGGGACAGAGA
GACAAGAAGCGCCAGAGACACAGCCCAGATCTTCAGAGTGAACCTGCGGACCCTGCGGGGCT
ACTACAATCAGTCTGAAGCCGGCTCTCACACCCTGCAGTGGATGCACGGATGTGAACTGGGC
CCCGAC**AGA**AGATTCCTGAGAGGCTACGAGCAGTTCGCCTACGACGGCAAGGACTACCTGAC
ACTGAACGAGGACCTGAGAAGCTGGACCGCCGTGGATACAGCCGCTCAGATCAGCGAGCAGA
AGTCTAACGACGCCTCTGAGGCCGAACACCAGAGAGCCTACCTGGAAGATACCTGCGTGGAA
TGGCTGCACAAGTACCTGGAAAAGGGCAAAGAGACACTGCTGCACCTGGAACCTCCAAAGAC
ACACGTGACCCACCATCCTATCAGCGACCACGAGGCCACACTGAGATGTTGGGCCCTGGGCT
TTTACCCCGCCGAGATCACACTGACATGGCAGCAGGATGGCGAGGGCCACACACAGGATACA
GAGCTGGTGGAAACAAGACCTGCCGGCGACGGCACCTTCCAGAAATGGGCTGCTGTGGTGGT
TCCCAGCGGCGAGGAACAGAGATACACCTGTCACGTGCAGCACGAGGGACTGCCTGAACCTG
TGACACTGAGGTGGAAGCCTGCCAGCCAGCCTACAATCCCCATCGTGGGAATCATTGCCGGC
CTGGTGCTGCTGGGATCTGTGGTTTCTGGTGCAGTGGTGGCCGCCGTGATCTGGCGGAAAAA
AAGCTCAGGCGGCAAAGGCGGCTCCTAC***TCC***AAAGCCGAGTGGAGCGATTCTGCCCAGGGCT
CTGAAAGCCACTCTCTGTAGATAA（配列番号１６９８１）

【０２１４】

本開示の例示的なＷＴ　ＨＬＡ－Ｅ単量体（ＧおよびＳ）タンパク質は、以下の核酸配列を含むか、またはそれからなる。

【化３８】

MSRSVALAVLALLSLSGLEAGSHSLKYFHTSVSRPGRGEPRFISVGYVDDTQFVRF

DNDAASPRMVPRAPWMEQEGSEYWDRETRSARDTAQIFRVNLRTLRGYYNQSEAGSHTLQ
WMHGCELGPD**G**RFLRGYEQFAYDGKDYLTLNEDLRSWTAVDTAAQISEQKSNDASEAEHQ
RAYLEDTCVEWLHKYLEKGKETLLHLEPPKTHVTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLT
WQQDGEGHTQDTELVETRPAGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPEPVTLRWKP
ASQPTIPIVGIIAGLVLLGSVVSGAVVAAVIWRKKSSGGKGGSY***S***KAEWSDSAQGSESHS
L（配列番号１６９８２）

【０２１５】

本開示の例示的なＷＴ　ＨＬＡ－Ｅ単量体（ＧおよびＳ）タンパク質は、以下の核酸配列を含むか、またはそれからなる。

【化３９】

ATGAGCAGATCTGTGGCCCTGGCTGTTCTGGCTCTGCTGTCTCTGTCTGGACTGGAAGCCGG
CAGCCACAGCCTGAAGTACTTTCACACCAGCGTGTCCAGACCTGGCAGAGGCGAGCCTAGAT
TCATCAGCGTGGGCTACGTGGACGACACCCAGTTCGTCAGATTCGACAACGACGCCGCCTCT
CCTCGGATGGTTCCTAGAGCACCCTGGATGGAACAAGAGGGCAGCGAGTACTGGGACAGAGA
GACAAGAAGCGCCAGAGACACAGCCCAGATCTTCAGAGTGAACCTGCGGACCCTGCGGGGCT
ACTACAATCAGTCTGAAGCCGGCTCTCACACCCTGCAGTGGATGCACGGATGTGAACTGGGC
CCCGAC**GGA**AGATTCCTGAGAGGCTACGAGCAGTTCGCCTACGACGGCAAGGACTACCTGAC
ACTGAACGAGGACCTGAGAAGCTGGACCGCCGTGGATACAGCCGCTCAGATCAGCGAGCAGA
AGTCTAACGACGCCTCTGAGGCCGAACACCAGAGAGCCTACCTGGAAGATACCTGCGTGGAA
TGGCTGCACAAGTACCTGGAAAAGGGCAAAGAGACACTGCTGCACCTGGAACCTCCAAAGAC
ACACGTGACCCACCATCCTATCAGCGACCACGAGGCCACACTGAGATGTTGGGCCCTGGGCT
TTTACCCCGCCGAGATCACACTGACATGGCAGCAGGATGGCGAGGGCCACACACAGGATACA
GAGCTGGTGGAAACAAGACCTGCCGGCGACGGCACCTTCCAGAAATGGGCTGCTGTGGTGGT
TCCCAGCGGCGAGGAACAGAGATACACCTGTCACGTGCAGCACGAGGGACTGCCTGAACCTG
TGACACTGAGGTGGAAGCCTGCCAGCCAGCCTACAATCCCCATCGTGGGAATCATTGCCGGC
CTGGTGCTGCTGGGATCTGTGGTTTCTGGTGCAGTGGTGGCCGCCGTGATCTGGCGGAAAAA
AAGCTCAGGCGGCAAAGGCGGCTCCTAC***TCC***AAAGCCGAGTGGAGCGATTCTGCCCAGGGCT
CTGAAAGCCACTCTCTGTAGATAA（配列番号１６９８３）

【０２１６】

野生型／天然ヒトＢ２Ｍタンパク質（ＮＣＢＩ：Ｂ２ＭＧ＿ＨＵＭＡＮ；ＵｎｉＰｒｏｔ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ：Ｐ６１７６９．１）は、以下のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。

ＭＳＲＳＶＡＬＡＶＬＡＬＬＳＬＳＧＬＥＡＩＱＲＴＰＫＩＱＶＹＳＲＨＰＡＥＮＧＫＳ
ＮＦＬＮＣＹＶＳＧＦＨＰＳＤＩＥＶＤＬＬＫＮＧＥＲＩＥＫＶＥＨＳＤＬＳＦＳＫＤＷ
ＳＦＹＬＬＹＹＴＥＦＴＰＴＥＫＤＥＹＡＣＲＶＮＨＶＴＬＳＱＰＫＩＶＫＷＤＲＤＭ（配列番号１７１２４）

【０２１７】

野生型／天然Ｂ２Ｍタンパク質（ＮＣＢＩ：ＣＣＤＳ１０１１３．１）をコードするヌクレオチド配列は、以下のヌクレオチド配列を含むか、またはそれからなる。

ＡＴＧＴＣＴＣＧＣＴＣＣＧＴＧＧＣＣＴＴＡＧＣＴＧＴＧＣＴＣＧＣＧＣＴＡＣＴＣＴ
ＣＴＣＴＴＴＣＴＧＧＣＣＴＧＧＡＧＧＣＴＡＴＣＣＡＧＣＧＴＡＣＴＣＣＡＡＡＧＡＴ
ＴＣＡＧＧＴＴＴＡＣＴＣＡＣＧＴＣＡＴＣＣＡＧＣＡＧＡＧＡＡＴＧＧＡＡＡＧＴＣＡ
ＡＡＴＴＴＣＣＴＧＡＡＴＴＧＣＴＡＴＧＴＧＴＣＴＧＧＧＴＴＴＣＡＴＣＣＡＴＣＣＧ
ＡＣＡＴＴＧＡＡＧＴＴＧＡＣＴＴＡＣＴＧＡＡＧＡＡＴＧＧＡＧＡＧＡＧＡＡＴＴＧＡ
ＡＡＡＡＧＴＧＧＡＧＣＡＴＴＣＡＧＡＣＴＴＧＴＣＴＴＴＣＡＧＣＡＡＧＧＡＣＴＧＧ
ＴＣＴＴＴＣＴＡＴＣＴＣＴＴＧＴＡＣＴＡＣＡＣＴＧＡＡＴＴＣＡＣＣＣＣＣＡＣＴＧ
ＡＡＡＡＡＧＡＴＧＡＧＴＡＴＧＣＣＴＧＣＣＧＴＧＴＧＡＡＣＣＡＴＧＴＧＡＣＴＴＴ
ＧＴＣＡＣＡＧＣＣＣＡＡＧＡＴＡＧＴＴＡＡＧＴＧＧＧＡＴＣＧＡＧＡＣＡＴＧＴＡＡ
（配列番号１７１２５）

【０２１８】

本開示の例示的なＨＬＡ－ｂＧＢＥ（一本鎖三量体）タンパク質は、（Ｂ２Ｍシグナルペプチド、ペプチド、リンカー、Ｂ２Ｍドメイン、リンカー、ＨＬＡ－Ｅペプチド）のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。

【化４０】

MSRSVALAVLALLSLSGLEA*VMAPRTLIL*GGGGSGGGGSGGGGS*IQRTPKIQVYSRHPAENG*
KSNFLNCYVSGFHPSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYAC
*RVNHVTLSQPKIVKWDRDM*GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGSHSLKYFHTSVSRPGRGEPRFI
SVGYVDDTQFVRFDNDAASPRMVPRAPWMEQEGSEYWDRETRSARDTAQIFRVNLRTLRGYY
NQSEAGSHTLQWMHGCELGPDGRFLRGYEQFAYDGKDYLTLNEDLRSWTAVDTAAQISEQKS
NDASEAEHQRAYLEDTCVEWLHKYLEKGKETLLHLEPPKTHVTHHPISDHEATLRCWALGFY
PAEITLTWQQDGEGHTQDTELVETRPAGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPEPVT
LRWKPASQPTIPIVGIIAGLVLLGSVVSGAVVAAVIWRKKSSGGKGGSYSKAEWSDSAQGSE

SHSL（配列番号１７０６４）

Ｂ２Ｍシグナルペプチド：ＭＳＲＳＶＡＬＡＶＬＡＬＬＳＬＳＧＬＥＡ（配列番号１７１２６）
ペプチド：ＶＭＡＰＲＴＬＩＬ（配列番号１７１２７）
リンカー：ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ（配列番号１７１２８）
Ｂ２Ｍドメイン：ＩＱＲＴＰＫＩＱＶＹＳＲＨＰＡＥＮＧＫＳＮＦＬＮＣＹＶＳＧＦＨＰＳＤＩＥＶＤＬＬＫＮＧＥＲＩＥＫＶＥＨＳＤＬＳＦＳＫＤＷＳＦＹＬＬＹＹＴＥＦＴＰＴＥＫＤＥＹＡＣＲＶＮＨＶＴＬＳＱＰＫＩＶＫＷＤＲＤＭ（配列番号１７１２９）
リンカー：ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ（配列番号１７１３０）
ＨＬＡ－Ｅペプチド：ＧＳＨＳＬＫＹＦＨＴＳＶＳＲＰＧＲＧＥＰＲＦＩＳＶＧＹＶＤＤＴＱＦＶＲＦＤＮＤＡＡＳＰＲＭＶＰＲＡＰＷＭＥＱＥＧＳＥＹＷＤＲＥＴＲＳＡＲＤＴＡＱＩＦＲＶＮＬＲＴＬＲＧＹＹＮＱＳＥＡＧＳＨＴＬＱＷＭＨＧＣＥＬＧＰＤＧＲＦＬＲＧＹＥＱＦＡＹＤＧＫＤＹＬＴＬＮＥＤＬＲＳＷＴＡＶＤＴＡＡＱＩＳＥＱＫＳＮＤＡＳＥＡＥＨＱＲＡＹＬＥＤＴＣＶＥＷＬＨＫＹＬＥＫＧＫＥＴＬＬＨＬＥＰＰＫＴＨＶＴＨＨＰＩＳＤＨＥＡＴＬＲＣＷＡＬＧＦＹＰＡＥＩＴＬＴＷＱＱＤＧＥＧＨＴＱＤＴＥＬＶＥＴＲＰＡＧＤＧＴＦＱＫＷＡＡＶＶＶＰＳＧＥＥＱＲＹＴＣＨＶＱＨＥＧＬＰＥＰＶＴＬＲＷＫＰＡＳＱＰＴＩＰＩＶＧＩＩＡＧＬＶＬＬＧＳＶＶＳＧＡＶＶＡＡＶＩＷＲＫＫＳＳＧＧＫＧＧＳＹＳＫＡＥＷＳＤＳＡＱＧＳＥＳＨＳＬ（配列番号１７１３１）

【０２１９】

本開示のＨＬＡ－ｂＧＢＥ（一本鎖三量体）タンパク質をコードする例示的なヌクレオチド配列は、（Ｂ２Ｍシグナルペプチド、ペプチド、リンカー、Ｂ２Ｍドメイン、リンカー、ＨＬＡ－Ｅペプチド）のヌクレオチド配列を含むか、またはそれからなる。

【化４１】

ATGTCTCGCAGCGTGGCCCTGGCCGTGCTGGCCCTGCTGTCCCTGTCTGGCCTGGAGGCC*GT*
*GATGGCCCCCCGGACCCTGATCCTG*GGAGGAGGAGGCAGCGGCGGAGGAGGCTCCGGAGGCG
GCGGCTCT***ATCCAGCGCACACCTAAGATCCAGGTGTATTCTCGGCACCCAGCCGAGAACGGC***
AAGAGCAACTTCCTGAATTGCTACGTGAGCGGCTTTCACCCTTCCGACATCGAGGTGGATCT
GCTGAAGAATGGCGAGAGAATCGAGAAGGTGGAGCACTCCGACCTGAGCTTCTCCAAGGATT
GGTCTTTTTATCTGCTGTACTATACCGAGTTTACCCCTACAGAGAAGGACGAGTACGCCTGT
CGCGTGAACCACGTGACACTGTCCCAGCCAAAGATCGTGAAGTGGGACCGGGATATGGGCGG
CGGCGGCTCTGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCTCCGGAGGAGGCGGCTCT**GGCAGCC**
ACTCCCTGAAGTATTTCCACACCTCTGTGAGCCGGCCAGGCAGAGGAGAGCCACGGTTCATC
TCTGTGGGCTACGTGGACGATACACAGTTCGTGAGGTTTGACAATGATGCCGCCAGCCCAAG

AATGGTGCCTAGGGCCCCATGGATGGAGCAGGAGGGCAGCGAGTATTGGGACAGGGAGACCC
GGAGCGCCAGAGACACAGCACAGATTTTCCGGGTGAACCTGAGAACCCTGAGGGGCTACTAT
AATCAGTCCGAGGCCGGCTCTCACACACTCCAGTGGATGCACGGATGCGAGCTGGGACCAGA
TGGCCGCTTCCTGCGGGGCTACGAGCAGTTTGCCTATGACGGCAAGGATTACCTGACCCTGA
ACGAGGACCTGAGATCCTGGACCGCCGTGGATACAGCCGCCCAGATCAGCGAGCAGAAGTCC
AATGACGCATCTGAGGCAGAGCACCAGAGGGCATATCTGGAGGATACCTGCGTGGAGTGGCT
GCACAAGTACCTGGAGAAGGGCAAGGAGACACTGCTGCACCTGGAGCCCCCTAAGACCCACG
TGACACACCACCCAATCAGCGACCACGAGGCCACCCTGAGGTGTTGGGCACTGGGCTTCTAT
CCCGCCGAGATCACCCTGACATGGCAGCAGGACGGAGAGGGACACACCCAGGATACAGAGCT
GGTGGAGACCAGGCCCGCCGGCGATGGCACATTTCAGAAGTGGGCCGCCGTGGTGGTGCCTT
CCGGAGAGGAGCAGAGATACACCTGTCACGTGCAGCACGAGGGACTGCCAGAGCCAGTGACC
CTGAGGTGGAAGCCTGCCAGCCAGCCCACAATCCCTATCGTGGGAATCATCGCAGGCCTGGT
GCTGCTGGGCTCTGTGGTGAGCGGAGCAGTGGTGGCCGCCGTGATCTGGCGGAAGAAGAGCA
GCGGAGGCAAGGGAGGCTCCTACTCCAAGGCAGAGTGGAGCGACTCCGCCCAGGGCTCTGAG

AGCCACTCCCTGTGA （配列番号１７０６５）

Ｂ２Ｍシグナルペプチド：ＡＴＧＴＣＴＣＧＣＡＧＣＧＴＧＧＣＣＣＴＧＧＣＣＧＴＧＣ
ＴＧＧＣＣＣＴＧＣＴＧＴＣＣＣＴＧＴＣＴＧＧＣＣＴＧＧＡＧＧＣＣ（配列番号１７１
３２）
ペプチド：ＧＴＧＡＴＧＧＣＣＣＣＣＧＧＡＣＣＣＴＧＡＴＣＣＴＧ（配列番号１７１
３３）
リンカー：ＧＧＡＧＧＡＧＧＡＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧＡＧＧＡＧＧＣＴＣＣＧＧＡＧＧ
ＣＧＧＣＧＧＣＴＣＴ（配列番号１７１３４）
Ｂ２Ｍドメイン：ＡＴＣＣＡＧＣＧＣＡＣＡＣＣＴＡＡＧＡＴＣＣＡＧＧＴＧＴＡＴＴＣ
ＴＣＧＧＣＡＣＣＣＡＧＣＣＧＡＧＡＡＣＧＧＣＡＡＧＡＧＣＡＡＣＴＴＣＣＴＧＡＡＴ
ＴＧＣＴＡＣＧＴＧＡＧＣＧＧＣＴＴＴＣＡＣＣＣＴＴＣＣＧＡＣＡＴＣＧＡＧＧＴＧＧ
ＡＴＣＴＧＣＴＧＡＡＧＡＡＴＧＧＣＧＡＧＡＧＡＡＴＣＧＡＧＡＡＧＧＴＧＧＡＧＣＡ
ＣＴＣＣＧＡＣＣＴＧＡＧＣＴＴＣＴＣＣＡＡＧＧＡＴＴＧＧＴＣＴＴＴＴＴＡＴＣＴＧ
ＣＴＧＴＡＣＴＡＴＡＣＣＧＡＧＴＴＴＡＣＣＣＣＴＡＣＡＧＡＧＡＡＧＧＡＣＧＡＧＴ
ＡＣＧＣＣＴＧＴＣＧＣＧＴＧＡＡＣＣＡＣＧＴＧＡＣＡＣＴＧＴＣＣＣＡＧＣＣＡＡＡ
ＧＡＴＣＧＴＧＡＡＧＴＧＧＧＡＣＣＧＧＧＡＴＡＴＧ（配列番号１７１３５）
リンカー：ＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＴＣＴＧＧＣＧＧＣＧＧＣＧＧＣＡＧＣＧＧＣＧＧ
ＣＧＧＣＧＧＣＴＣＣＧＧＡＧＧＡＧＧＣＧＧＣＴＣＴ（配列番号１７１３６）
ＨＬＡ－Ｅペプチド：ＧＧＣＡＧＣＣＡＣＴＣＣＣＴＧＡＡＧＴＡＴＴＴＣＣＡＣＡＣＣ
ＴＣＴＧＴＧＡＧＣＣＧＧＣＣＡＧＧＣＡＧＡＧＧＡＧＡＧＣＣＡＣＧＧＴＴＣＡＴＣＴ
ＣＴＧＴＧＧＧＣＴＡＣＧＴＧＧＡＣＧＡＴＡＣＡＣＡＧＴＴＣＧＴＧＡＧＧＴＴＴＧＡ
ＣＡＡＴＧＡＴＧＣＣＧＣＣＡＧＣＣＣＡＡＧＡＡＴＧＧＴＧＣＣＴＡＧＧＧＣＣＣＣＡ
ＴＧＧＡＴＧＧＡＧＣＡＧＧＡＧＧＧＣＡＧＣＧＡＧＴＡＴＴＧＧＧＡＣＡＧＧＧＡＧＡ
ＣＣＣＧＧＡＧＣＧＣＣＡＧＡＧＡＣＡＣＡＧＣＡＣＡＧＡＴＴＴＴＣＣＧＧＧＴＧＡＡ

CCTGAGAACCCTGAGGGGCTACTATAATCAGTCCGAGGCC
GGCTCTCACACACTCCAGTGGATGCACGGATGCGAGCTGG
GACCAGATGGCCGCTTCCTGCGGGGCTACGAGCAGTTTGC
CTATGACGGCAAGGATTACCTGACCCTGAACGAGGACCTG
AGATCCTGGACCGCCGTGGATACAGCCGCCCAGATCAGCG
AGCAGAAGTCCAATGACGCATCTGAGGCAGAGCACCAGAG
GGCATATCTGGAGGATACCTGCGTGGAGTGGCTGCACAAG
TACCTGGAGAAGGGCAAGGAGACACTGCTGCACCTGGAGC
CCCCTAAGACCCACGTGACACACCACCCCAATCAGCGACCA
CGAGGCCACCCTGAGGTGTTGGGCACTGGGCTTCTATCCC
GCCGAGATCACCCTGACATGGCAGCAGGACGGAGAGGGAC
ACACCCAGGATACAGAGCTGGTGGAGACCAGGCCCGCCGG
CGATGGCACATTTCAGAAGTGGGCCGCCGTGGTGGTGCCT
TCCGGAGAGGAGCAGAGATACACCTGTCACGTGCAGCACG
AGGGACTGCCAGAGCCAGTGACCCTGAGGTGGAAGCCTGC
CAGCCAGCCCACAATCCCTATCGTGGGAATCATCGCAGGC
CTGGTGCTGCTGGGCTCTGTGGTGAGCGGAGCAGTGGTGG
CCGCCGTGATCTGGCGGAAGAAGAGCAGCGGAGGCAAGGG
AGGCTCCTACTCCAAGGCAGAGTGGAGCGACTCCGCCCAG
GGCTCTGAGAGCCACTCCCTGTGA（配列番号１７１３７）

【０２２０】

本開示の例示的なＨＬＡ－ｇＢＥ（一本鎖二量体）タンパク質は、（Ｂ２Ｍシグナルペプチド、Ｂ２Ｍドメイン、リンカー、ＨＬＡ－Ｅペプチド）のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。

【化４２】

MSRSVALAVLALLSLSGLEA*IQRTPKIQVYSRHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVDLLKN*
*GERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSQPKIVKWDRDM*GGGGS
GGGGSGGGGSGGGGSGSHSLKYFHTSVSRPGRGEPRFISVGYVDDTQFVRFDNDAASPRMVP
RAPWMEQEGSEYWDRETRSARDTAQIFRVNLRTLRGYYNQSEAGSHTLQWMHGCELGPDRRF
LRGYEQFAYDGKDYLTLNEDLRSWTAVDTAAQISEQKSNDASEAEHQRAYLEDTCVEWLHKY
LEKGKETLLHLEPPKTHVTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQQDGEGHTQDTELVET
RPAGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPEPVTLRWKPASQPTIPIVGIIAGLVLLG
SVVSGAVVAAVIWRKKSSGGKGGSYYKAEWSDSAQGSESHSL（配列番号１７０６６）

Ｂ２Ｍシグナルペプチド：ＭＳＲＳＶＡＬＡＶＬＡＬＬＳＬＳＧＬＥＡ（配列番号１７１２６）

Ｂ２Ｍドメイン：ＩＱＲＴＰＫＩＱＶＹＳＲＨＰＡＥＮＧＫＳＮＦＬＮＣＹＶＳＧＦＨＰＳＤＩＥＶＤＬＬＫＮＧＥＲＩＥＫＶＥＨＳＤＬＳＦＳＫＤＷＳＦＹＬＬＹＹＴＥＦＴＰＴＥＫＤＥＹＡＣＲＶＮＨＶＴＬＳＱＰＫＩＶＫＷＤＲＤＭ（配列番号１７１２９）

リンカー：ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ（配列番号１７１３０）

ＨＬＡ－Ｅペプチド：ＧＳＨＳＬＫＹＦＨＴＳＶＳＲＰＧＲＧＥＰＲＦＩＳＶＧＹＶＤＤＴＱＦＶＲＦＤＮＤＡＡＳＰＲＭＶＰＲＡＰＷＭＥＱＥＧＳＥＹＷＤＲＥＴＲＳＡＲＤＴＡＱＩＦＲＶＮＬＲＴＬＲＧＹＹＮＱＳＥＡＧＳＨＴＬＱＷＭＨＧＣＥＬＧＰＤＲＲＦＬＲＧＹＥＱＦＡＹＤＧＫＤＹＬＴＬＮＥＤＬＲＳＷＴＡＶＤＴＡＡＱＩＳＥＱＫＳＮＤＡＳＥＡＥＨＱＲＡＹＬＥＤＴＣＶＥＷＬＨＫＹＬＥＫＧＫＥＴＬＬＨＬＥＰＰＫＴＨＶＴＨＨＰＩＳＤＨＥＡＴＬＲＣＷＡＬＧＦＹＰＡＥＩＴＬＴＷＱＱＤＧＥＧＨＴＱＤＴＥＬＶＥＴＲＰＡＧＤＧＴＦＱＫＷＡＡＶＶＶＰＳＧＥＥＱＲＹＴＣＨＶＱＨＥＧＬＰＥＰＶＴＬＲＷＫＰＡＳＱＰＴＩＰＩＶＧＩＩＡＧＬＶＬＬＧＳＶＶＳＧＡＶＶＡＡＶＩＷＲＫＫＳＳＧＧＫＧＧＳＹＹＫＡＥＷＳＤＳＡＱＧＳＥＳＨＳＬ（配列番号１７１３１）

【０２２１】

本開示のＨＬＡ－ｇＢＥ（一本鎖二量体）タンパク質をコードする例示的なヌクレオチド配列は、（Ｂ２Ｍシグナルペプチド、Ｂ２Ｍドメイン、リンカー、ＨＬＡ－Ｅペプチド）のヌクレオチド配列を含むか、またはそれからなる。

【化４３】

ATGAGCAGATCTGTGGCCCTGGCTGTTCTGGCTCTGCTGTCTCTGTCTGGCCTGGAAGCC*AT*
CCAGCGGACCCCTAAGATCCAGGTGTACAGCAGACACCCCGCCGAGAACGGCAAGAGCAACT
TCCTGAACTGCTACGTGTCCGGCTTTCACCCCAGCGACATTGAGGTGGACCTGCTGAAGAAC
GGCGAGCGGATCGAGAAGGTGGAACACAGCGATCTGAGCTTCAGCAAGGACTGGTCCTTCTA
CCTGCTGTACTACACCGAGTTCACCCCTACCGAGAAGGACGAGTACGCCTGCAGAGTGAACC
*ACGTGACACTGAGCCAGCCTAAGATCGTGAAGTGGGACAGAGATATG*GGCGGAGGCGGATCT
GGTGGCGGAGGAAGTGGCGGCGGAGGATCTGGCGGTGGTGGTTCTGGATCTCACAGCCTGAA
GTACTTTCACACCTCCGTGTCCAGACCTGGCAGAGGCGAGCCTAGATTCATCAGCGTGGGCT
ACGTGGACGACACCCAGTTCGTCAGATTCGACAACGACGCCGCCCTCTCCTCGGATGGTTCCT
AGAGCACCCTGGATGGAACAAGAGGGCAGCGAGTACTGGGATCGCGAGACAAGAAGCGCCAG
AGACACAGCCCAGATCTTCCGCGTGAACCTGAGAACCCTGCGGGGCTACTACAATCAGTCTG
AGGCCGGCTCTCACACCCTGCAGTGGATGCATGGATGTGAACTGGGCCCCGACAGACGGTTC
CTGAGAGGCTATGAGCAGTTCGCCTACGACGGCAAGGACTACCTGACACTGAACGAGGACCT
GAGAAGCTGGACCGCCGTGGATACAGCCGCTCAGATCAGCGAGCAGAAGTCTAACGACGCCA
GCGAGGCCGAACACCAGAGAGCCTATCTGGAAGATACCTGCGTGGAATGGCTGCACAAGTAC
CTGGAAAAGGGCAAAGAGACACTGCTGCACCTGGAACCTCCAAAGACACATGTGACCCACCA
TCCTATCAGCGACCACGAGGCCACACTGAGATGTTGGGCCCTGGGCTTTTACCCTGCCGAGA
TCACACTGACATGGCAGCAGGATGGCGAGGGCCACACACAGGATACAGAGCTGGTGGAAACA
AGACCTGCCGGCGACGGCACCTTCCAGAAATGGGCTGCTGTGGTTGTGCCCAGCGGCGAGGA
ACAGAGATACACCTGTCACGTGCAGCACGAGGGACTGCCTGAACCTGTGACTCTGAGATGGA
AGCCTGCCAGCCAGCCAACAATCCCCATCGTGGGAATCATTGCCGGCCTGGTGCTGCTGGGA
TCTGTGGTTTCTGGTGCTGTGGTGGCCGCCGTGATTTGGAGAAAGAAGTCCTCTGGCGGCAA
AGGCGGCTCCTACTATAAGGCCGAGTGGAGCGATTCTGCCCAGGGCTCTGAAAGCCACAGCC
TGTGA（配列番号１７０６７）

Ｂ２Ｍシグナルペプチド：ＡＴＧＡＧＣＡＧＡＴＣＴＧＴＧＧＣＣＣＴＧＧＣＴＧＴＴＣ
ＴＧＧＣＴＣＴＧＣＴＧＴＣＴＣＴＧＴＣＴＧＧＣＣＴＧＧＡＡＧＣＣ（配列番号１７１
３２）
Ｂ２Ｍドメイン：ＡＴＣＣＡＧＣＧＧＡＣＣＣＣＴＡＡＧＡＴＣＣＡＧＧＴＧＴＡＣＡＧ
ＣＡＧＡＣＡＣＣＣＣＧＣＣＧＡＧＡＡＣＧＧＣＡＡＧＡＧＣＡＡＣＴＴＣＣＴＧＡＡＣ
ＴＧＣＴＡＣＧＴＧＴＣＣＧＧＣＴＴＴＣＡＣＣＣＣＡＧＣＧＡＣＡＴＴＧＡＧＧＴＧＧ
ＡＣＣＴＧＣＴＧＡＡＧＡＡＣＧＧＣＧＡＧＣＧＧＡＴＣＧＡＧＡＡＧＧＴＧＧＡＡＣＡ
ＣＡＧＣＧＡＴＣＴＧＡＧＣＴＴＣＡＧＣＡＡＧＧＡＣＴＧＧＴＣＣＴＴＣＴＡＣＣＴＧ
ＣＴＧＴＡＣＴＡＣＡＣＣＧＡＧＴＴＣＡＣＣＣＣＴＡＣＣＧＡＧＡＡＧＧＡＣＧＡＧＴ
ＡＣＧＣＣＴＧＣＡＧＡＧＴＧＡＡＣＣＡＣＧＴＧＡＣＡＣＴＧＡＧＣＣＡＧＣＣＴＡＡ
ＧＡＴＣＧＴＧＡＡＧＴＧＧＧＡＣＡＧＡＧＡＴＡＴＧ（配列番号１７１３５）
リンカー：ＧＧＣＧＧＡＧＧＣＧＧＡＴＣＴＧＧＴＧＧＣＧＧＡＧＧＡＡＧＴＧＧＣＧＧ
ＣＧＧＡＧＧＡＴＣＴＧＧＣＧＧＴＧＧＴＧＧＴＴＣＴ（配列番号１７１３６）
ＨＬＡ－Ｅペプチド：ＧＧＡＴＣＴＣＡＣＡＧＣＣＴＧＡＡＧＴＡＣＴＴＴＣＡＣＡＣＣ
ＴＣＣＧＴＧＴＣＣＡＧＡＣＣＴＧＧＣＡＧＡＧＧＣＧＡＧＣＣＴＡＧＡＴＴＣＡＴＣＡ
ＧＣＧＴＧＧＧＣＴＡＣＧＴＧＧＡＣＧＡＣＡＣＣＣＡＧＴＴＣＧＴＣＡＧＡＴＴＣＧＡ
ＣＡＡＣＧＡＣＧＣＣＧＣＣＴＣＴＣＣＴＣＧＧＡＴＧＧＴＴＣＣＴＡＧＡＧＣＡＣＣＣ
ＴＧＧＡＴＧＧＡＡＣＡＡＧＡＧＧＧＣＡＧＣＧＡＧＴＡＣＴＧＧＧＡＴＣＧＣＧＡＧＡ
ＣＡＡＧＡＡＧＣＧＣＣＡＧＡＧＡＣＡＣＡＧＣＣＣＡＧＡＴＣＴＴＣＣＧＣＧＴＧＡＡ
ＣＣＴＧＡＧＡＡＣＣＣＴＧＣＧＧＧＧＣＴＡＣＴＡＣＡＡＴＣＡＧＴＣＴＧＡＧＧＣＣ
ＧＧＣＴＣＴＣＡＣＡＣＣＣＴＧＣＡＧＴＧＧＡＴＧＣＡＴＧＧＡＴＧＴＧＡＡＣＴＧＧ
ＧＣＣＣＣＧＡＣＡＧＡＣＧＧＴＴＣＣＴＧＡＧＡＧＧＣＴＡＴＧＡＧＣＡＧＴＴＣＧＣ

ＣＴＡＣＧＡＣＧＧＣＡＡＧＧＡＣＴＡＣＣＴＧＡＣＡＣＴＧＡＡＣＧＡＧＧＡＣＣＴＧ
ＡＧＡＡＧＣＴＧＧＡＣＣＧＣＣＧＴＧＧＡＴＡＣＡＧＣＣＧＣＴＣＡＧＡＴＣＡＧＣＧ
ＡＧＣＡＧＡＡＧＴＣＴＡＡＣＧＡＣＧＣＣＡＧＣＧＡＧＧＣＣＧＡＡＣＡＣＣＡＧＡＧ
ＡＧＣＣＴＡＴＣＴＧＧＡＡＧＡＴＡＣＣＴＧＣＧＴＧＧＡＡＴＧＧＣＴＧＣＡＣＡＡＧ
ＴＡＣＣＴＧＧＡＡＡＡＧＧＧＣＡＡＡＧＡＧＡＣＡＣＴＧＣＴＧＣＡＣＣＴＧＧＡＡＣ
ＣＴＣＣＡＡＡＧＡＣＡＣＡＴＧＴＧＡＣＣＣＡＣＣＡＴＣＣＴＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＡ
ＣＧＡＧＧＣＣＡＣＡＣＴＧＡＧＡＴＧＴＴＧＧＧＣＣＣＴＧＧＧＣＴＴＴＴＡＣＣＣＴ
ＧＣＣＧＡＧＡＴＣＡＣＡＣＴＧＡＣＡＴＧＧＣＡＧＣＡＧＧＡＴＧＧＣＧＡＧＧＧＣＣ
ＡＣＡＣＡＣＡＧＧＡＴＡＣＡＧＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＡＡＣＡＡＧＡＣＣＴＧＣＣＧＧ
ＣＧＡＣＧＧＣＡＣＣＴＴＣＣＡＧＡＡＡＴＧＧＧＣＴＧＣＴＧＴＧＧＴＴＧＴＧＣＣＣ
ＡＧＣＧＧＣＧＡＧＧＡＡＣＡＧＡＧＡＴＡＣＡＣＣＴＧＴＣＡＣＧＴＧＣＡＧＣＡＣＧ
ＡＧＧＧＡＣＴＧＣＣＴＧＡＡＣＣＴＧＴＧＡＣＴＣＴＧＡＧＡＴＧＧＡＡＧＣＣＴＧＣ
ＣＡＧＣＣＡＧＣＣＡＡＣＡＡＴＣＣＣＣＡＴＣＧＴＧＧＧＡＡＴＣＡＴＴＧＣＣＧＧＣ
ＣＴＧＧＴＧＣＴＧＣＴＧＧＧＡＴＣＴＧＴＧＧＴＴＴＣＴＧＧＴＧＣＴＧＴＧＧＴＧＧ
ＣＣＧＣＣＧＴＧＡＴＴＴＧＧＡＧＡＡＡＧＡＡＧＴＣＣＴＣＴＧＧＣＧＧＣＡＡＡＧＧ
ＣＧＧＣＴＣＣＴＡＣＴＡＴＡＡＧＧＣＣＧＡＧＴＧＧＡＧＣＧＡＴＴＣＴＧＣＣＣＡＧ
ＧＧＣＴＣＴＧＡＡＡＧＣＣＡＣＡＧＣＣＴＧＴＧＡ（配列番号１７１３７）

【０２２２】

本開示の例示的なＨＬＡ－ｂＥ（単量体）タンパク質は、（Ｂ２Ｍシグナルペプチド、ＨＬＡ－Ｅペプチド）のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。

【化４４】

MSRSVALAVLALLSLSGLEAGSHSLKYFHTSVSRPGRGEPRFISVGYVDDTQFVRFDNDAAS
PRMVPRAPWMEQEGSEYWDRETRSARDTAQIFRVNLRTLRGYYNQSEAGSHTLQWMHGCELG
PDRRFLRGYEQFAYDGKDYLTLNEDLRSWTAVDTAAQISEQKSNDASEAEHQRAYLEDTCVE
WLHKYLEKGKETLLHLEPPKTHVTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQQDGEGHTQDT
ELVETRPAGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPEPVTLRWKPASQPTIPIVGIIAG
LVLLGSVVSGAVVAAVIWRKKSSGGKGGSYYKAEWSDSAQGSESHSL（配列番号１７０６８）

Ｂ２Ｍシグナルペプチド：ＭＳＲＳＶＡＬＡＶＬＡＬＬＳＬＳＧＬＥＡ（配列番号１７１２６）

ＨＬＡ－Ｅペプチド：ＧＳＨＳＬＫＹＦＨＴＳＶＳＲＰＧＲＧＥＰＲＦＩＳＶＧＹＶＤＤ
ＴＱＦＶＲＦＤＮＤＡＡＳＰＲＭＶＰＲＡＰＷＭＥＱＥＧＳＥＹＷＤＲＥＴＲＳＡＲＤＴ
ＡＱＩＦＲＶＮＬＲＴＬＲＧＹＹＮＱＳＥＡＧＳＨＴＬＱＷＭＨＧＣＥＬＧＰＤＲＲＦＬ
ＲＧＹＥＱＦＡＹＤＧＫＤＹＬＴＬＮＥＤＬＲＳＷＴＡＶＤＴＡＡＱＩＳＥＱＫＳＮＤＡ
ＳＥＡＥＨＱＲＡＹＬＥＤＴＣＶＥＷＬＨＫＹＬＥＫＧＫＥＴＬＬＨＬＥＰＰＫＴＨＶＴ
ＨＨＰＩＳＤＨＥＡＴＬＲＣＷＡＬＧＦＹＰＡＥＩＴＬＴＷＱＱＤＧＥＧＨＴＱＤＴＥＬ
ＶＥＴＲＰＡＧＤＧＴＦＱＫＷＡＡＶＶＶＰＳＧＥＥＱＲＹＴＣＨＶＱＨＥＧＬＰＥＰＶ
ＴＬＲＷＫＰＡＳＱＰＴＩＰＩＶＧＩＩＡＧＬＶＬＬＧＳＶＶＳＧＡＶＶＡＡＶＩＷＲＫ
ＫＳＳＧＧＫＧＧＳＹＹＫＡＥＷＳＤＳＡＱＧＳＥＳＨＳＬ（配列番号１７１３１）

【０２２３】

本開示のＨＬＡ－ｂＥ（単量体）タンパク質をコードする例示的なヌクレオチド配列は、（Ｂ２Ｍシグナルペプチド、ＨＬＡ－Ｅペプチド）のヌクレオチド配列を含むか、またはそれからなる。

【化４５】

ATGTCTCGCAGCGTGGCCCTGGCCGTGCTGGCCCTGCTGTCCCTGTCTGGCCTGGAGGCCGG
CAGCCACTCCCTGAAGTATTTCCACACCTCTGTGAGCCGGCCAGGCAGAGGAGAGCCACGGT
TCATCTCTGTGGGCTACGTGGACGATACACAGTTCGTGAGGTTTGACAATGATGCCGCCAGC
CCAAGAATGGTGCCTAGGGCCCCATGGATGGAGCAGGAGGGCAGCGAGTATTGGGACAGGGA
GACCCGGAGCGCCAGAGACACAGCACAGATTTTCCGGGTGAACCTGAGAACCCTGAGGGGCT
ACTATAATCAGTCCGAGGCCGGCTCTCACACACTCCAGTGGATGCACGGATGCGAGCTGGGA
CCAGATCGCCGCTTCCTGCGGGGCTACGAGCAGTTTGCCTATGACGGCAAGGATTACCTGAC
CCTGAACGAGGACCTGAGATCCTGGACCGCCGTGGATACAGCCGCCCAGATCAGCGAGCAGA
AGTCCAATGACGCATCTGAGGCAGAGCACCAGAGGGCATATCTGGAGGATACCTGCGTGGAG
TGGCTGCACAAGTACCTGGAGAAGGGCAAGGAGACACTGCTGCACCTGGAGCCCCCTAAGAC
CCACGTGACACACCACCCAATCAGCGACCACGAGGCCACCCTGAGGTGTTGGGCACTGGGCT
TCTATCCCGCCGAGATCACCCTGACATGGCAGCAGGACGGAGAGGGACACACCCAGGATACA
GAGCTGGTGGAGACCAGGCCCGCCGGCGATGGCACATTTCAGAAGTGGGCCGCCGTGGTGGT
GCCTTCCGGAGAGGAGCAGAGATACACCTGTCACGTGCAGCACGAGGGACTGCCAGAGCCAG
TGACCCTGAGGTGGAAGCCTGCCAGCCAGCCCACAATCCCTATCGTGGGAATCATCGCAGGC
CTGGTGCTGCTGGGCTCTGTGGTGAGCGGAGCAGTGGTGGCCGCCGTGATCTGGCGGAAGAA
GAGCAGCGGAGGCAAGGGAGGCTCCTACTATAAGGCAGAGTGGAGCGACTCCGCCCAGGGCT
CTGA（配列番号１７０６９）

Ｂ２Ｍシグナルペプチド：ＡＴＧＴＣＴＣＧＣＡＧＣＧＴＧＧＣＣＣＴＧＧＣＣＧＴＧＣ
ＴＧＧＣＣＣＴＧＣＴＧＴＣＣＣＴＧＴＣＴＧＧＣＣＴＧＧＡＧＧＣＣ（配列番号１７１
３２）

ＨＬＡ－Ｅペプチド：ＧＧＣＡＧＣＣＡＣＴＣＣＣＴＧＡＡＧＴＡＴＴＴＣＣＡＣＡＣＣ
ＴＣＴＧＴＧＡＧＣＣＧＧＣＣＡＧＧＣＡＧＡＧＧＡＧＡＧＣＣＡＣＧＧＴＴＣＡＴＣＴ
ＣＴＧＴＧＧＧＣＴＡＣＧＴＧＧＡＣＧＡＴＡＣＡＣＡＧＴＴＣＧＴＧＡＧＧＴＴＴＧＡ
ＣＡＡＴＧＡＴＧＣＣＧＣＣＡＧＣＣＣＡＡＧＡＡＴＧＧＴＧＣＣＴＡＧＧＧＣＣＣＣＡ
ＴＧＧＡＴＧＧＡＧＣＡＧＧＡＧＧＧＣＡＧＣＧＡＧＴＡＴＴＧＧＧＡＣＡＧＧＧＡＧＡ
ＣＣＣＧＧＡＧＣＧＣＣＡＧＡＧＡＣＡＣＡＧＣＡＣＡＧＡＴＴＴＴＣＣＧＧＧＴＧＡＡ
ＣＣＴＧＡＧＡＡＣＣＣＴＧＡＧＧＧＧＣＴＡＣＴＡＴＡＡＴＣＡＧＴＣＣＧＡＧＧＣＣ
ＧＧＣＴＣＴＣＡＣＡＣＡＣＴＣＣＡＧＴＧＧＡＴＧＣＡＣＧＧＡＴＧＣＧＡＧＣＴＧＧ
ＧＡＣＣＡＧＡＴＣＧＣＣＧＣＴＴＣＣＴＧＣＧＧＧＧＣＴＡＣＧＡＧＣＡＧＴＴＴＧＣ
ＣＴＡＴＧＡＣＧＧＣＡＡＧＧＡＴＴＡＣＣＴＧＡＣＣＣＴＧＡＡＣＧＡＧＧＡＣＣＴＧ
ＡＧＡＴＣＣＴＧＧＡＣＣＧＣＣＧＴＧＧＡＴＡＣＡＧＣＣＧＣＣＣＡＧＡＴＣＡＧＣＧ
ＡＧＣＡＧＡＡＧＴＣＣＡＡＴＧＡＣＧＣＡＴＣＴＧＡＧＧＣＡＧＡＧＣＡＣＣＡＧＡＧ
ＧＧＣＡＴＡＴＣＴＧＧＡＧＧＡＴＡＣＣＴＧＣＧＴＧＧＡＧＴＧＧＣＴＧＣＡＣＡＡＧ
ＴＡＣＣＴＧＧＡＧＡＡＧＧＧＣＡＡＧＧＡＧＡＣＡＣＴＧＣＴＧＣＡＣＣＴＧＧＡＧＣ
ＣＣＣＣＴＡＡＧＡＣＣＣＡＣＧＴＧＡＣＡＣＡＣＣＡＣＣＣＡＡＴＣＡＧＣＧＡＣＣＡ
ＣＧＡＧＧＣＣＡＣＣＣＴＧＡＧＧＴＧＴＴＧＧＧＣＡＣＴＧＧＧＣＴＴＣＴＡＴＣＣＣ
ＧＣＣＧＡＧＡＴＣＡＣＣＣＴＧＡＣＡＴＧＧＣＡＧＣＡＧＧＡＣＧＧＡＧＡＧＧＧＡＣ
ＡＣＡＣＣＣＡＧＧＡＴＡＣＡＧＡＧＣＴＧＧＴＧＧＡＧＡＣＣＡＧＧＣＣＣＧＣＣＧＧ
ＣＧＡＴＧＧＣＡＣＡＴＴＴＣＡＧＡＡＧＴＧＧＧＣＣＧＣＣＧＴＧＧＴＧＧＴＧＣＣＴ
ＴＣＣＧＧＡＧＡＧＧＡＧＣＡＧＡＧＡＴＡＣＡＣＣＴＧＴＣＡＣＧＴＧＣＡＧＣＡＣＧ
ＡＧＧＧＡＣＴＧＣＣＡＧＡＧＣＣＡＧＴＧＡＣＣＣＴＧＡＧＧＴＧＧＡＡＧＣＣＴＧＣ
ＣＡＧＣＣＡＧＣＣＣＡＣＡＡＴＣＣＣＴＡＴＣＧＴＧＧＧＡＡＴＣＡＴＣＧＣＡＧＧＣ
ＣＴＧＧＴＧＣＴＧＣＴＧＧＧＣＴＣＴＧＴＧＧＴＧＡＧＣＧＧＡＧＣＡＧＴＧＧＴＧＧ
ＣＣＧＣＣＧＴＧＡＴＣＴＧＧＣＧＧＡＡＧＡＡＧＡＧＣＡＧＣＧＧＡＧＧＣＡＡＧＧＧ
ＡＧＧＣＴＣＣＴＡＣＴＡＴＡＡＧＧＣＡＧＡＧＴＧＧＡＧＣＧＡＣＴＣＣＧＣＣＣＡＧ
ＧＧＣＴＣＴＧＡ（配列番号１７１３７）

【０２２４】

免疫および免疫前駆細胞

ある特定の実施形態において、本開示の免疫細胞は、リンパ系前駆細胞、天然キラー（ＮＫ）細胞、Ｔリンパ球（Ｔ細胞）、幹記憶Ｔ細胞（$Ｔ_{SCM}$細胞）、中央記憶Ｔ細胞（$Ｔ_{CM}$）、幹細胞様Ｔ細胞、Ｂリンパ球（Ｂ細胞）、骨髄前駆細胞、好中球、好塩基球、好酸球、単球、マクロファージ、血小板、赤血球、赤血球（ＲＢＣ）、巨核球、または破骨細胞を含む。

【０２２５】

ある特定の実施形態において、免疫前駆細胞は、１つ以上のタイプの免疫細胞に分化することができる任意の細胞を含む。ある特定の実施形態において、免疫前駆細胞は、自己複製して、免疫細胞に発達することができる多能性幹細胞を含む。ある特定の実施形態において、免疫前駆細胞は、造血幹細胞（ＨＳＣ）またはその子孫を含む。ある特定の実施形態において、免疫前駆細胞は、免疫細胞に発達することができる前駆細胞を含む。ある特定の実施形態において、免疫前駆細胞は、造血前駆細胞（ＨＰＣ）を含む。

【０２２６】

造血幹細胞（ＨＳＣ）

造血幹細胞（ＨＳＣ）は、多能性の自己複製細胞である。リンパ系統および骨髄系統からのすべての分化した血液細胞は、ＨＳＣから生じる。ＨＳＣは、成体骨髄、末梢血、動員された末梢血、腹膜透析廃液、および臍帯血に見られ得る。

【０２２７】

本開示のＨＳＣは、初代幹細胞または培養幹細胞から単離され得るか、またはそれに由来し得る。本開示のＨＳＣは、胚幹細胞、多能性幹細胞、多能性幹細胞、成体幹細胞、または誘導多能性幹細胞（ｉＰＳＣ）から単離され得るか、またはそれに由来し得る。

【０２２８】

本開示の免疫前駆細胞は、ＨＳＣまたはＨＳＣ子孫細胞を含み得る。本開示の例示的なＨＳＣ子孫細胞には、多能性幹細胞、リンパ球前駆細胞、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞、Ｔリンパ球細胞（Ｔ細胞）、Ｂリンパ球細胞（Ｂ細胞）、骨髄性前駆細胞、好中球、好塩基球、好酸球、単球、およびマクロファージが含まれるが、これらに限定されない。

【０２２９】

本開示の方法によって産生されたＨＳＣは、成体幹細胞から単離され得るか、またはそれに由来し得、一方、単一の系統に関与している間、胚幹細胞の特徴を共有する「原始的な」幹細胞の特徴を保持し得る。例えば、本開示の方法によって生成された「原始的な」ＨＳＣは、分割後もそれらの「幹性」を保持し、分化されない。その結果、養子細胞療法として、本開示の方法によって生成された「原始的な」ＨＳＣは、それらの数を補充するだけでなく、インビボで増大する。本開示の方法によって生成された「原始的な」ＨＳＣは、単回投与として投与されたときに治療上有効であり得る。いくつかの実施形態において、本開示の原始的なＨＳＣは、ＣＤ３４＋である。いくつかの実施形態において、本開示の原始的なＨＳＣは、ＣＤ３４＋およびＣＤ３８－である。いくつかの実施形態において、本開示の原始的なＨＳＣは、ＣＤ３４＋、ＣＤ３８－、およびＣＤ９０＋である。いくつかの実施形態において、本開示の原始的なＨＳＣは、ＣＤ３４＋、ＣＤ３８－、ＣＤ９０＋、およびＣＤ４５ＲＡ－である。いくつかの実施形態において、本開示の原始的なＨＳＣは、ＣＤ３４＋、ＣＤ３８－、ＣＤ９０＋、ＣＤ４５ＲＡ－、およびＣＤ４９ｆ＋である。いくつかの実施形態において、本開示の最も原始的なＨＳＣは、ＣＤ３４＋、ＣＤ３８－、ＣＤ９０＋、ＣＤ４５ＲＡ－、およびＣＤ４９ｆ＋である。

【０２３０】

本開示のいくつかの実施形態において、原始的なＨＳＣ、ＨＳＣ、および／またはＨＳＣ子孫細胞は、外因性配列（例えば、キメラ抗原受容体または治療用タンパク質）を発現するように、本開示の方法に従って改変され得る。本開示のいくつかの実施形態において、改変された原始的なＨＳＣ、改変されたＨＳＣ、および／または改変されたＨＳＣ子孫細胞は、改変されたＴ細胞、改変されたナチュラルキラー細胞、および／または本開示の改変されたＢ細胞を含むが、これらに限定されない改変された免疫細胞を産生するために前方分化され得る。

【０２３１】
Ｔ細胞
本開示の改変されたＴ細胞は、改変された造血幹細胞および前駆細胞（ＨＳＰＣ）または改変されたＨＳＣに由来し得る。
【０２３２】
従来の生物学的製剤および化学療法とは異なり、本開示の改変されたＴ細胞は、抗原が認識されると急速に再生する能力を有し、それにより、処置を繰り返す必要性が潜在的になくなる。これを達成するために、いくつかの実施形態において、本開示の改変されたＴ細胞は、初期応答を駆動するだけでなく、潜在的な再発を防ぐために患者において生存可能な記憶Ｔ細胞の安定な集団として持続される。あるいは、いくつかの実施形態において、それが望ましくないとき、本開示の改変されたＴ細胞は、患者において持続されない。
【０２３３】
抗原非依存性（トニック）シグナル伝達を通じたＴ細胞疲弊を引き起こさない抗原受容体分子、ならびに初期記憶Ｔ細胞、特に幹細胞記憶（T_{SCM}）または幹細胞様Ｔ細胞を含有する改変されたＴ細胞生成物の開発に集中的な試みの焦点が当てられている。本開示の幹細胞様改変されたＴ細胞は、自己再生の最大能力ならびに中央記憶（T_{CM}）Ｔ細胞またはT_{CM}様細胞、エフェクター記憶（T_{EM}）およびエフェクターＴ細胞（T_{E}）を引き出す多能性能力を示し、それにより、より良好な腫瘍の根絶および長期間にわたる改変されたＴ細胞の生着が生じる。T_{N}が親前駆細胞であり、T_{SCM}を直接生じさせ、次いで、今度はそれがT_{CM}を直接生じさせるなどの分化の直線的経路：ナイーブＴ細胞（T_{N}）＞T_{SCM}＞T_{CM}＞T_{EM}＞T_{E}＞T_{TE}がこれらの細胞の生成に関与し得る。本開示のＴ細胞の組成物は、各親Ｔ細胞サブセットのうちの１つ以上を含み得、T_{SCM}細胞が最も豊富である（例えば、T_{SCM}＞T_{CM}＞T_{EM}＞T_{E}＞T_{TE}）。
【０２３４】
本開示の方法のいくつかの実施形態において、免疫細胞前駆体は、初期メモリＴ細胞、幹細胞様Ｔ細胞、ナイーブＴ細胞（T_{N}）、T_{SCM}、T_{CM}、T_{EM}、T_{E}、またはT_{TE}に分化するか、または分化することができる。いくつかの実施形態において、免疫細胞前駆体は、本開示の原始的なＨＳＣ、ＨＳＣ、またはＨＳＣ子孫細胞である。
【０２３５】
本開示の方法のいくつかの実施形態において、免疫細胞は、初期記憶Ｔ細胞、幹細胞様Ｔ細胞、ナイーブＴ細胞（T_{N}）、T_{SCM}、T_{CM}、T_{EM}、T_{E}、またはT_{TE}である。
【０２３６】
本開示の方法のいくつかの実施形態において、免疫細胞は、初期記憶Ｔ細胞である。
【０２３７】
本開示の方法のいくつかの実施形態において、免疫細胞は、幹細胞様Ｔ細胞である。
【０２３８】
本開示の方法のいくつかの実施形態において、免疫細胞は、T_{SCM}である。
【０２３９】
本開示の方法のいくつかの実施形態において、免疫細胞は、T_{CM}である。
【０２４０】
本開示の方法のいくつかの実施形態において、本方法は、複数の改変されたＴ細胞を改変し、および／または本方法は、複数の改変されたＴ細胞を産生し、複数の改変されたＴ細胞の少なくとも２％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意のパーセンテージは、初期記憶Ｔ細胞のうちの１つ以上の細胞表面マーカーを発現する。ある特定の実施形態において、複数の改変された初期記憶Ｔ細胞は、少なくとも１つの改変された幹細胞様Ｔ細胞を含む。ある特定の実施形態において、複数の改変された初期記憶Ｔ細胞は、少なくとも１つの改変されたT_{SCM}を含む。ある特定の実施形態において、複数の改変された初期記憶Ｔ細胞は、少なくとも１つの改変されたT_{CM}を含む。

【０２４１】
本開示の方法のいくつかの実施形態において、本方法は、複数の改変されたＴ細胞を改変し、および／または本方法は、複数の改変されたＴ細胞を産生し、複数の改変されたＴ細胞の少なくとも２％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意のパーセンテージは、幹細胞様Ｔ細胞のうちの１つ以上の細胞表面マーカーを発現する。ある特定の実施形態において、複数の改変された幹細胞様Ｔ細胞は、少なくとも１つの改変されたT_{SCM}を含む。ある特定の実施形態において、複数の改変された幹細胞様Ｔ細胞は、少なくとも１つの改変されたT_{CM}を含む。
【０２４２】
本開示の方法のいくつかの実施形態において、本方法は、複数の改変されたＴ細胞を改変し、および／または本方法は、複数の改変されたＴ細胞を産生し、複数の改変されたＴ細胞の少なくとも２％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意のパーセンテージは、幹記憶Ｔ細胞（T_{SCM}）のうちの１つ以上の細胞表面マーカーを発現する。ある特定の実施形態において、細胞表面マーカーは、ＣＤ６２ＬおよびＣＤ４５ＲＡを含む。ある特定の実施形態において、細胞表面マーカーは、ＣＤ６２Ｌ、ＣＤ４５ＲＡ、ＣＤ２８、ＣＣＲ７、ＣＤ１２７、ＣＤ４５ＲＯ、ＣＤ９５、ＣＤ９５、およびＩＬ－２Ｒβのうちの１つ以上を含む。ある特定の実施形態において、細胞表面マーカーは、ＣＤ４５ＲＡ、ＣＤ９５、ＩＬ－２Ｒβ、ＣＣＲ７、およびＣＤ６２Ｌのうちの１つ以上を含む。
【０２４３】
本開示の方法のいくつかの実施形態において、本方法は、複数の改変されたＴ細胞を改変し、および／または本方法は、複数の改変されたＴ細胞を産生し、複数の改変されたＴ細胞の少なくとも２％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意のパーセンテージは、中央記憶Ｔ細胞（T_{CM}）のうちの１つ以上の細胞表面マーカーを発現する。ある特定の実施形態において、細胞表面マーカーは、ＣＤ４５ＲＯ、ＣＤ９５、ＩＬ－２Ｒβ、ＣＣＲ７、およびＣＤ６２Ｌのうちの１つ以上を含む。
【０２４４】
本開示の方法のいくつかの実施形態において、本方法は、複数の改変されたＴ細胞を改変し、および／または本方法は、複数の改変されたＴ細胞を産生し、複数の改変されたＴ細胞の少なくとも２％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意のパーセンテージは、ナイーブＴ細胞（T_{N}）のうちの１つ以上の細胞表面マーカーを発現する。ある特定の実施形態において、細胞表面マーカーは、ＣＤ４５ＲＡ、ＣＣＲ７、およびＣＤ６２Ｌのうちの１つ以上を含む。
【０２４５】
本開示の方法のいくつかの実施形態において、本方法は、複数の改変されたＴ細胞を改変し、および／または本方法は、複数の改変されたＴ細胞を産生し、複数の改変されたＴ細胞の少なくとも２％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意のパーセンテージは、エフェクターＴ細胞（改変されたT_{EFF}）のうちの１つ以上の細胞表面マーカーを発現する。ある特定の実施形態において、細胞表面マーカーは、ＣＤ４５ＲＡ、ＣＤ９５、およびＩＬ－２Ｒβのうちの１つ以上を含む。
【０２４６】
本開示の方法のいくつかの実施形態において、本方法は、複数の改変されたＴ細胞を改変し、および／または本方法は、複数の改変されたＴ細胞を産生し、複数の改変されたＴ

細胞の少なくとも２％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意のパーセンテージは、幹細胞様Ｔ細胞、幹記憶Ｔ細胞（T_{SCM}）、または中央記憶Ｔ細胞（T_{CM}）のうちの１つ以上の細胞表面マーカーを発現する。

【０２４７】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、緩衝液は、免疫細胞またはその前駆体を含む。緩衝液は、Ｔ細胞を含む、免疫細胞またはその前駆体の細胞生存のレベルおよび／または幹様表現型を維持または増強する。ある特定の実施形態において、緩衝液は、ヌクレオフェクションの前に、初代ヒトＴ細胞の細胞生存のレベルおよび／または幹様表現型を維持または増強する。ある特定の実施形態において、緩衝液は、ヌクレオフェクション中に、初代ヒトＴ細胞の細胞生存のレベルおよび／または幹様表現型を維持または増強する。ある特定の実施形態において、緩衝液は、ヌクレオフェクション後に、初代ヒトＴ細胞の細胞生存のレベルおよび／または幹様表現型を維持または増強する。ある特定の実施形態において、緩衝液は、ＫＣｌ、$MgCl_2$、ＣｌＮａ、グルコース、および$Ca(NO_3)_2$のうちの１つ以上を任意の絶対的または相対的存在量または濃度で含み、および任意選択的に、緩衝液は、ＨＥＰＥＳ、Ｔｒｉｓ／ＨＣｌ、およびリン酸緩衝液からなる群から選択される補充物質をさらに含む。ある特定の実施形態において、緩衝液は、５ｍＭのＫＣｌ、１５ｍＭの$MgCl_2$、９０ｍＭのＣｌＮａ、１０ｍＭのグルコース、および０．４ｍＭの$Ca(NO_3)_2$を含む。ある特定の実施形態において、緩衝液は、５ｍＭのＫＣｌ、１５ｍＭの$MgCl_2$、９０ｍＭのＣｌＮａ、１０ｍＭのグルコース、および０．４ｍＭの$Ca(NO_3)_2$、ならびに２０ｍＭのＨＥＰＥＳおよび７５ｍＭのＴｒｉｓ／ＨＣｌ含む補充物質を含む。ある特定の実施形態において、緩衝液は、５ｍＭのＫＣｌ、１５ｍＭの$MgCl_2$、９０ｍＭのＣｌＮａ、１０ｍＭのグルコース、および０．４ｍＭの$Ca(NO_3)_2$、ならびに４０ｍＭのNa_2HPO_4／NaH_2PO_4、ｐＨ　７．２を含む補充物質を含む。ある特定の実施形態において、初代ヒトＴ細胞を含む組成物は、１００μｌの緩衝液および5×10^6～25×10^6個の細胞を含む。ある特定の実施形態において、組成物は、導入ステップの間、緩衝液または他の培地のミリリットルあたり250×10^6個の初代ヒトＴ細胞の測定可能な比率を含む。

【０２４８】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、本方法は、本開示のＴ細胞を含む本開示の免疫細胞、およびＴ細胞増大組成物と接触することを含む。本開示の方法のいくつかの実施形態において、本開示のトランスポゾンおよび／またはトランスポザーゼを本開示の免疫細胞に導入するステップは、免疫細胞およびＴ細胞増大組成物を接触させることをさらに含み得る。方法の導入ステップが電気穿孔またはヌクレオフェクションステップを含むものを含むいくつかの実施形態において、電気穿孔またはヌクレオフェクションステップは、免疫細胞を用いた本開示のＴ細胞増大組成物との接触を実施し得る。

【０２４９】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、Ｔ細胞増大組成物は、リン；オクタン酸、パルミチン酸、リノール酸、およびオレイン酸のうちの１つ以上；ステロール；ならびにアルカンを含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる。

【０２５０】

本開示の改変されたＴ細胞を産生する方法のある特定の実施形態において、増大補充物質は、１つ以上のサイトカインを含む。１つ以上のサイトカインは、リンホカインを含むが、これに限定されない、任意のサイトカインを含み得る。例示的なリンポカインには、インターロイキン－２（ＩＬ－２）、インターロイキン－３（ＩＬ－３）、インターロイキン－４（ＩＬ－４）、インターロイキン－５（ＩＬ－５）、インターロイキン－６（ＩＬ－６）、インターロイキン－７（ＩＬ－７）、インターロイキン－１５（ＩＬ－１５）、インターロイキン－２１（ＩＬ－２１）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（ＧＭ－ＣＳＦ）、およびインターフェロンガンマ（ＩＮＦγ）が含まれるが、これらに限定

されない。１つ以上のサイトカインは、ＩＬ－２を含み得る。

【０２５１】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、Ｔ細胞増大組成物は、ヒト血清アルブミン、組換えヒトインスリン、ヒトトランスフェリン、２－メルカプトエタノール、および増大補充物質を含む。本方法のある特定の実施形態において、Ｔ細胞拡大組成物は、オクタン酸、ニコチンアミド、２，４，７，９－テトラメチル－５－デシン－４，７－ジオール（ＴＭＤＤ）、ジイソプロピルアジペート（ＤＩＰＡ）、ｎ－ブチル－ベンゼンスルホンアミド、１，２－ベンゼンジカルボン酸、ビス（２－メチルプロピル）エステル、パルミチン酸、リノール酸、オレイン酸、ステアリン酸ヒドラジド、オレアミド、ステロール、およびアルカンのうちの１つ以上をさらに含む。本方法のある特定の実施形態において、Ｔ細胞増大組成物は、オクタン酸、パルミチン酸、リノール酸、オレイン酸、およびステロールのうちの１つ以上をさらに含む。本方法のある特定の実施形態において、Ｔ細胞増大組成物は、エンドポイントを含む０．９ｍｇ／ｋｇ～９０ｍｇ／ｋｇの濃度のオクタン酸、エンドポイントを含む０．２ｍｇ／ｋｇ～２０ｍｇ／ｋｇの濃度のパルミチン酸、エンドポイントを含む０．２ｍｇ／ｋｇ～２０ｍｇ／ｋｇの濃度のリノール酸、エンドポイントを含む０．２ｍｇ／ｋｇ～２０ｍｇ／ｋｇの濃度のオレイン酸、およびエンドポイントを含む約０．１ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇの濃度のステロールのうちの１つ以上をさらに含む。本方法のある特定の実施形態において、Ｔ細胞増大組成物は、約９ｍｇ／ｋｇの濃度のオクタン酸、約２ｍｇ／ｋｇの濃度のパルミチン酸、約２ｍｇ／ｋｇの濃度のリノール酸、約２ｍｇ／ｋｇの濃度のオレイン酸、および約１ｍｇ／ｋｇの濃度のステロールのうちの１つ以上をさらに含む。本方法のある特定の実施形態において、Ｔ細胞増大組成物は、エンドポイントを含む６．４μｍｏｌ／ｋｇ～６４０μｍｏｌ／ｋｇの濃度のオクタン酸、エンドポイントを含む０．７μｍｏｌ／ｋｇ～７０μｍｏｌ／ｋｇの濃度のパルミチン酸、エンドポイントを含む０．７５μｍｏｌ／ｋｇ～７５μｍｏｌ／ｋｇの濃度のリノール酸、エンドポイントを含む０．７５μｍｏｌ／ｋｇ～７５μｍｏｌ／ｋｇの濃度のオレイン酸、およびエンドポイントを含む０．２５μｍｏｌ／ｋｇ～２５μｍｏｌ／ｋｇの濃度のステロールのうちの１つ以上をさらに含む。本方法のある特定の実施形態において、Ｔ細胞増大組成物は、約６４μｍｏｌ／ｋｇの濃度のオクタン酸、約７μｍｏｌ／ｋｇの濃度のパルミチン酸、約７．５μｍｏｌ／ｋｇの濃度のリノール酸、約７．５μｍｏｌ／ｋｇの濃度のオレイン酸、および約２．５μｍｏｌ／ｋｇの濃度のステロールの１つ以上をさらに含む。

【０２５２】

ある特定の実施形態において、Ｔ細胞増大組成物は、ヒト血清アルブミン、組換えヒトインスリン、ヒトトランスフェリン、２－メルカプトエタノール、および複数の増大された改変されたＴ細胞を産生するための増大補充物質のうちの１つ以上を含み、複数の改変されたＴ細胞のうちの少なくとも２％は、初期記憶Ｔ細胞、幹細胞様Ｔ細胞、幹記憶Ｔ細胞（T_{SCM}）および／または中央記憶Ｔ細胞（T_{CM}）のうちの１つ以上の細胞表面マーカーを発現する。ある特定の実施形態において、Ｔ細胞増大組成物は、オクタン酸、ニコチンアミド、２，４，７，９－テトラメチル－５－デシン－４，７－ジオール（ＴＭＤＤ）、ジイソプロピルアジペート（ＤＩＰＡ）、ｎ－ブチル－ベンゼンスルホンアミド、１，２－ベンゼンジカルボン酸、ビス（２－メチルプロピル）エステル、パルミチン酸、リノール酸、オレイン酸、ステアリン酸ヒドラジド、オレアミド、ステロール、およびアルカンのうちの１つ以上を含むか、またはそれらをさらに含む。ある特定の実施形態において、Ｔ細胞増大組成物は、オクタン酸、パルミチン酸、リノール酸、オレイン酸、およびステロール（例えばコレステロール）のうちの１つ以上を含む。ある特定の実施形態において、Ｔ細胞増大組成物は、エンドポイントを含む０．９ｍｇ／ｋｇ～９０ｍｇ／ｋｇの濃度のオクタン酸、エンドポイントを含む０．２ｍｇ／ｋｇ～２０ｍｇ／ｋｇの濃度のパルミチン酸、エンドポイントを含む０．２ｍｇ／ｋｇ～２０ｍｇ／ｋｇの濃度のリノール酸、エンドポイントを含む０．２ｍｇ／ｋｇ～２０ｍｇ／ｋｇの濃度のオレイン酸、およびエンドポイントを含む約０．１ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇの濃度のステロール（ｍｇ／

ｋｇ＝百万分率）のうちの１つ以上を含む。ある特定の実施形態において、Ｔ細胞増大組成物は、約９ｍｇ／ｋｇの濃度のオクタン酸、約２ｍｇ／ｋｇの濃度のパルミチン酸、約２ｍｇ／ｋｇの濃度のリノール酸、約２ｍｇ／ｋｇの濃度のオレイン酸、および約１ｍｇ／ｋｇの濃度のステロール（ｍｇ／ｋｇ＝百万分率）のうちの１つ以上を含む。ある特定の実施形態において、Ｔ細胞増大組成物は、約９．１９ｍｇ／ｋｇの濃度のオクタン酸、１．８６ｍｇ／ｋｇの濃度のパルミチン酸、約２．１２ｍｇ／ｋｇの濃度のリノール酸、約２．１３ｍｇ／ｋｇの濃度のオレイン酸、および約１．０１ｍｇ／ｋｇの濃度のステロール（ｍｇ／ｋｇ＝百万分率）のうちの１つ以上を含む。ある特定の実施形態において、Ｔ細胞増大組成物は、９．１９ｍｇ／ｋｇの濃度のオクタン酸、１．８６ｍｇ／ｋｇの濃度のパルミチン酸、２．１２ｍｇ／ｋｇの濃度のリノール酸、約２．１３ｍｇ／ｋｇの濃度のオレイン酸、および１．０１ｍｇ／ｋｇの濃度のステロール（ｍｇ／ｋｇ＝百万分率）を含む。ある特定の実施形態において、Ｔ細胞増大組成物は、エンドポイントを含む６．４μｍｏｌ／ｋｇ～６４０μｍｏｌ／ｋｇの濃度のオクタン酸、エンドポイントを含む０．７μｍｏｌ／ｋｇ～７０μｍｏｌ／ｋｇの濃度のパルミチン酸、エンドポイントを含む０．７５μｍｏｌ／ｋｇ～７５μｍｏｌ／ｋｇの濃度のリノール酸、エンドポイントを含む０．７５μｍｏｌ／ｋｇ～７５μｍｏｌ／ｋｇの濃度のオレイン酸、およびエンドポイントを含む０．２５μｍｏｌ／ｋｇ～２５μｍｏｌ／ｋｇの濃度のステロールのうちの１つ以上を含む。ある特定の実施形態において、Ｔ細胞増大組成物は、約６４μｍｏｌ／ｋｇの濃度のオクタン酸、約７μｍｏｌ／ｋｇの濃度のパルミチン酸、約７．５μｍｏｌ／ｋｇの濃度のリノール酸、約７．５μｍｏｌ／ｋｇの濃度のオレイン酸、および約２．５μｍｏｌ／ｋｇの濃度のステロールの１つ以上を含む。ある特定の実施形態において、Ｔ細胞増大組成物は、約６３．７５μｍｏｌ／ｋｇの濃度のオクタン酸、約７．２７μｍｏｌ／ｋｇの濃度のパルミチン酸、約７．５７μｍｏｌ／ｋｇの濃度のリノール酸、約７．５６μｍｏｌ／ｋｇの濃度のオレイン酸、および約２．６１μｍｏｌ／ｋｇの濃度のステロールの１つ以上を含む。ある特定の実施形態において、Ｔ細胞増大組成物は、約６３．７５μｍｏｌ／ｋｇの濃度のオクタン酸、約７．２７μｍｏｌ／ｋｇの濃度のパルミチン酸、約７．５７μｍｏｌ／ｋｇの濃度のリノール酸、７．５６μｍｏｌ／ｋｇの濃度のオレイン酸、および２．６１μｍｏｌ／ｋｇの濃度のステロールを含む。

【０２５３】

本明細書で使用される場合、「補充されたＴ細胞増大組成物」または「Ｔ細胞増大組成物」という用語は、ヒト血清アルブミン、組換えヒトインスリン、ヒトトランスフェリン、２－メルカプトエタノール、および増大補充物質のうちの１つ以上を含む、３７°Ｃでの培地と互換的に使用することができる。あるいは、または加えて、「補充されたＴ細胞増大組成物」または「Ｔ細胞増大組成物」という用語は、リン、オクタン酸脂肪酸、パルミチン酸脂肪酸、リノール酸脂肪酸、およびオレイン酸を含む培地と互換的に使用することができる。ある特定の実施形態において、培地は、例えば、イスコーブの改変ダルベッコ培地（（ＩＭＤＭ）；ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃでカタログ番号１２４４００５３として入手可能）に見られ得るよりも１０倍高い量のリンを含む。

【０２５４】

本明細書で使用される場合、「補充されたＴ細胞増大組成物」または「Ｔ細胞増大組成物」という用語は、ヒト血清アルブミン、組換えヒトインスリン、ヒトトランスフェリン、２－メルカプトエタノール、イスコーブのＭＤＭ、および増大補充物質のうちの１つ以上を含む、３７°Ｃでの培地と互換的に使用することができる。あるいは、または加えて、「補充されたＴ細胞増大組成物」または「Ｔ細胞増大組成物」という用語は、以下の要素：ホウ素、ナトリウム、マグネシウム、リン、カリウム、およびカルシウムのうちの１つ以上を含む培地と互換的に使用することができる。ある特定の実施形態において、「補充されたＴ細胞増大組成物」または「Ｔ細胞増大組成物」という用語は、対応する平均濃度で存在する以下の要素：３．７ｍｇ／Ｌのホウ素、３０００ｍｇ／Ｌのナトリウム、１８ｍｇ／Ｌのマグネシウム、２９ｍｇ／Ｌのリン、１５ｍｇ／Ｌのカリウム、および４ｍｇ／Ｌのカルシウムのうちの１つ以上を含む培地と互換的に使用することができる。

【０２５５】
本明細書で使用される場合、「補充されたＴ細胞増大組成物」または「Ｔ細胞増大組成物」という用語は、ヒト血清アルブミン、組換えヒトインスリン、ヒトトランスフェリン、２－メルカプトエタノール、および増大補充物質のうちの１つ以上を含む、３７°Ｃでの培地と互換的に使用することができる。あるいは、または加えて、「補充されたＴ細胞増大組成物」または「Ｔ細胞増大組成物」という用語は、以下の成分：オクタン酸（ＣＡＳ番号１２４－０７－２）、ニコチンアミド（ＣＡＳ番号９８－９２－０）、２，４，７，９－テトラメチル－５－デシン－４，７－ジオール（ＴＭＤＤ）（ＣＡＳ番号１２６－８６－３）、アジピン酸ジイソプロピル（ＤＩＰＡ）（ＣＡＳ番号６９３８－９４－９）、ｎ－ブチル－ベンゼンスルホンアミド（ＣＡＳ番号３６２２－８４－２）、１，２－ベンゼンジカルボン酸、ビス（２－メチルプロピル）エステル（ＣＡＳ番号８４－６９－５）、パルミチン酸（ＣＡＳ番号５７－１０－３）、リノール酸（ＣＡＳ番号６０－３３－３）、オレイン酸（ＣＡＳ番号１１２－８０－１）、ステアリン酸ヒドラジド（ＣＡＳ番号４１３０－５４－５）、オレアミド（ＣＡＳ番号３３２２－６２－１）、ステロール（例えば、コレステロール）（ＣＡＳ番号５７－８８－５）、およびアルカン（例えば、ノナデカン）（ＣＡＳ番号６２９－９２－５）のうちの１つ以上を含む培地と互換的に使用することができる。ある特定の実施形態において、「補充されたＴ細胞増大組成物」または「Ｔ細胞増大組成物」という用語は、以下の成分：オクタン酸（ＣＡＳ番号１２４－０７－２）、ニコチンアミド（ＣＡＳ番号９８－９２－０）、２，４，７，９－テトラメチル－５－デシン－４，７－ジオール（ＴＭＤＤ）（ＣＡＳ番号１２６－８６－３）、アジピン酸ジイソプロピル（ＤＩＰＡ）（ＣＡＳ番号６９３８－９４－９）、ｎ－ブチル－ベンゼンスルホンアミド（ＣＡＳ番号３６２２－８４－２）、１，２－ベンゼンジカルボン酸、ビス（２－メチルプロピル）エステル（ＣＡＳ番号８４－６９－５）、パルミチン酸（ＣＡＳ番号５７－１０－３）、リノール酸（ＣＡＳ番号６０－３３－３）、オレイン酸（ＣＡＳ番号１１２－８０－１）、ステアリン酸ヒドラジド（ＣＡＳ番号４１３０－５４－５）、オレアミド（ＣＡＳ番号３３２２－６２－１）、ステロール（例えば、コレステロール）（ＣＡＳ番号５７－８８－５）、アルカン（例えば、ノナデカン）（ＣＡＳ番号６２９－９２－５）、およびフェノールレッド（ＣＡＳ番号１４３－７４－８）のうちの１つ以上を含む培地と互換的に使用することができる。ある特定の実施形態において、「補充されたＴ細胞増大組成物」または「Ｔ細胞増大組成物」という用語は、以下の成分：オクタン酸（ＣＡＳ番号１２４－０７－２）、ニコチンアミド（ＣＡＳ番号９８－９２－０）、２，４，７，９－テトラメチル－５－デシン－４，７－ジオール（ＴＭＤＤ）（ＣＡＳ番号１２６－８６－３）、アジピン酸ジイソプロピル（ＤＩＰＡ）（ＣＡＳ番号６９３８－９４－９）、ｎ－ブチル－ベンゼンスルホンアミド（ＣＡＳ番号３６２２－８４－２）、１，２－ベンゼンジカルボン酸、ビス（２－メチルプロピル）エステル（ＣＡＳ番号８４－６９－５）、パルミチン酸（ＣＡＳ番号５７－１０－３）、リノール酸（ＣＡＳ番号６０－３３－３）、オレイン酸（ＣＡＳ番号１１２－８０－１）、ステアリン酸ヒドラジド（ＣＡＳ番号４１３０－５４－５）、オレアミド（ＣＡＳ番号３３２２－６２－１）、フェノールレッド（ＣＡＳ番号１４３－７４－８）、およびラノリンアルコールのうちの１つ以上を含む培地と互換的に使用することができる。

【０２５６】
ある特定の実施形態において、「補充されたＴ細胞増大組成物」または「Ｔ細胞増大組成物」という用語は、ヒト血清アルブミン、組換えヒトインスリン、ヒトトランスフェリン、２－メルカプトエタノール、および増大補充物質のうちの１つ以上を含む、３７°Ｃでの培地と互換的に使用することができる。あるいは、または加えて、「補充されたＴ細胞増大組成物」または「Ｔ細胞増大組成物」という用語は、以下のイオン：ナトリウム、アンモニウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、塩化物、硫酸塩、およびリン酸塩のうちの１つ以上を含む培地と互換的に使用することができる。

【０２５７】
本明細書で使用される場合、「補充されたＴ細胞増大組成物」または「Ｔ細胞増大組成

物」という用語は、ヒト血清アルブミン、組換えヒトインスリン、ヒトトランスフェリン、２－メルカプトエタノール、および増大補充物質のうちの１つ以上を含む、３７°Ｃでの培地と互換的に使用することができる。あるいは、または加えて、「補充されたＴ細胞増大組成物」または「Ｔ細胞増大組成物」という用語は、以下の遊離アミノ酸：ヒスチジン、アスパラギン、セリン、グルタミン酸塩、アルギニン、グリシン、アスパラギン酸、グルタミン酸、トレオニン、アラニン、プロリン、システイン、リシン、チロシン、メチオニン、バリン、イソロイシン、ロイシン、フェニルアラニン、およびトリプトファンのうちの１つ以上を含む培地と互換的に使用することができる。ある特定の実施形態において、「補充されたＴ細胞増大組成物」または「Ｔ細胞増大組成物」という用語は、対応する平均モルパーセントで以下の遊離アミノ酸：ヒスチジン（約１％）、アスパラギン（約０．５％）、セリン（約１．５％）、グルタミン（約６７％）、アルギニン（約１．５％）、グリシン（約１．５％）、アスパラギン酸（約１％）、グルタミン酸（約２％）、スレオニン（約２％）、アラニン（約１％）、プロリン（約１．５％）、システイン（約１．５％）、リシン（約３％）、チロシン（約１．５％）、メチオニン（約１％）、バリン（約３．５％）、イソロイシン（約３％）、ロイシン（約３．５％）、フェニルアラニン（約１．５％）、およびトリプトファン（約０．５％）のうちの１つ以上を含む培地と互換的に使用することができる。ある特定の実施形態において、「補充されたＴ細胞増大組成物」または「Ｔ細胞増大組成物」という用語は、対応する平均モルパーセントで以下の遊離アミノ酸：ヒスチジン（約０．７８％）、アスパラギン（約０．４％）、セリン（約１．６％）、グルタミン（約６７．０１％）、アルギニン（約１．６７％）、グリシン（約１．７２％）、アスパラギン酸（約１．００％）、グルタミン酸（約１．９３％）、スレオニン（約２．３８％）、アラニン（約１．１１％）、プロリン（約１．４９％）、システイン（約１．６５％）、リシン（約２．８４％）、チロシン（約１．６２％）、メチオニン（約０．８５％）、バリン（約３．４５％）、イソロイシン（約３．１４％）、ロイシン（約３．３％）、フェニルアラニン（約１．６４％）、およびトリプトファン（約０．３７％）のうちの１つ以上を含む培地と互換的に使用することができる。

【０２５８】

本明細書で使用される場合、「補充されたＴ細胞増大組成物」または「Ｔ細胞増大組成物」という用語は、ヒト血清アルブミン、組換えヒトインスリン、ヒトトランスフェリン、２－メルカプトエタノール、イスコーブのＭＤＭ、および増大補充物質のうちの１つ以上を含む、３７°Ｃでの培地と互換的に使用することができる。あるいは、または加えて、「補充されたＴ細胞増大組成物」または「Ｔ細胞増大組成物」という用語は、リン、オクタン酸脂肪酸、パルミチン酸脂肪酸、リノール酸脂肪酸、およびオレイン酸を含む培地と互換的に使用することができる。ある特定の実施形態において、培地は、例えば、イスコーブの改変ダルベッコ培地（（ＩＭＤＭ）；ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃでカタログ番号１２４４００５３として入手可能）に見られ得るよりも１０倍高い量のリンを含む。

【０２５９】

ある特定の実施形態において、「補充されたＴ細胞増大組成物」または「Ｔ細胞増大組成物」という用語は、オクタン酸、パルミチン酸、リノール酸、オレイン酸、およびステロール（例えばコレステロール）のうちの１つ以上を含む培地と互換的に使用することができる。ある特定の実施形態において、「補充されたＴ細胞増大組成物」または「Ｔ細胞増大組成物」という用語は、エンドポイントを含む０．９ｍｇ／ｋｇ～９０ｍｇ／ｋｇの濃度のオクタン酸、エンドポイントを含む０．２ｍｇ／ｋｇ～２０ｍｇ／ｋｇの濃度のパルミチン酸、エンドポイントを含む０．２ｍｇ／ｋｇ～２０ｍｇ／ｋｇの濃度のリノール酸、エンドポイントを含む０．２ｍｇ／ｋｇ～２０ｍｇ／ｋｇの濃度のオレイン酸、およびエンドポイントを含む約０．１ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇの濃度のステロール（ｍｇ／ｋｇ＝百万分率）のうちの１つ以上を含む培地と互換的に使用することができる。ある特定の実施形態において、「補充されたＴ細胞増大組成物」または「Ｔ細胞増大組成物」という用語は、約９ｍｇ／ｋｇの濃度のオクタン酸、約２ｍｇ／ｋｇの濃度のパルミチン

酸、約２ｍｇ／ｋｇの濃度のリノール酸、約２ｍｇ／ｋｇの濃度のオレイン酸、および約１ｍｇ／ｋｇの濃度のステロール（ｍｇ／ｋｇ＝百万分率）のうちの１つ以上を含む培地と互換的に使用することができる。ある特定の実施形態において、「補充されたＴ細胞増大組成物」または「Ｔ細胞増大組成物」という用語は、９．１９ｍｇ／ｋｇの濃度のオクタン酸、１．８６ｍｇ／ｋｇの濃度のパルミチン酸、約２．１２ｍｇ／ｋｇの濃度のリノール酸、約２．１３ｍｇ／ｋｇの濃度のオレイン酸、および約１．０１ｍｇ／ｋｇの濃度のステロール（ｍｇ／ｋｇ＝百万分率）のうちの１つ以上を含む培地と互換的に使用することができる。ある特定の実施形態において、「補充されたＴ細胞増大組成物」または「Ｔ細胞増大組成物」という用語は、９．１９ｍｇ／ｋｇの濃度のオクタン酸、１．８６ｍｇ／ｋｇの濃度のパルミチン酸、２．１２ｍｇ／ｋｇの濃度のリノール酸、約２．１３ｍｇ／ｋｇの濃度のオレイン酸、および１．０１ｍｇ／ｋｇの濃度のステロール（ｍｇ／ｋｇ＝百万分率）のうちの１つ以上を含む培地と互換的に使用することができる。ある特定の実施形態において、「補充されたＴ細胞増大組成物」または「Ｔ細胞増大組成物」という用語は、エンドポイントを含む６．４μｍｏｌ／ｋｇ～６４０μｍｏｌ／ｋｇの濃度のオクタン酸、エンドポイントを含む０．７μｍｏｌ／ｋｇ～７０μｍｏｌ／ｋｇの濃度のパルミチン酸、エンドポイントを含む０．７５μｍｏｌ／ｋｇ～７５μｍｏｌ／ｋｇの濃度のリノール酸、エンドポイントを含む０．７５μｍｏｌ／ｋｇ～７５μｍｏｌ／ｋｇの濃度のオレイン酸、およびエンドポイントを含む０．２５μｍｏｌ／ｋｇ～２５μｍｏｌ／ｋｇの濃度のステロールのうちの１つ以上を含む培地と互換的に使用することができる。ある特定の実施形態において、「補充されたＴ細胞増大組成物」または「Ｔ細胞増大組成物」という用語は、約６４μｍｏｌ／ｋｇの濃度のオクタン酸、約７μｍｏｌ／ｋｇの濃度のパルミチン酸、約７．５μｍｏｌ／ｋｇの濃度のリノール酸、約７．５μｍｏｌ／ｋｇの濃度のオレイン酸、および約２．５μｍｏｌ／ｋｇの濃度のステロールの１つ以上を含む培地と互換的に使用することができる。

【０２６０】

ある特定の実施形態において、「補充されたＴ細胞増大組成物」または「Ｔ細胞増大組成物」という用語は、約６３．７５μｍｏｌ／ｋｇの濃度のオクタン酸、約７．２７μｍｏｌ／ｋｇの濃度のパルミチン酸、約７．５７μｍｏｌ／ｋｇの濃度のリノール酸、約７．５６μｍｏｌ／ｋｇの濃度のオレイン酸、および約２．６１μｍｏｌ／ｋｇの濃度のステロールの１つ以上を含む培地と互換的に使用することができる。ある特定の実施形態において、「補充されたＴ細胞増大組成物」または「Ｔ細胞増大組成物」という用語は、約６３．７５μｍｏｌ／ｋｇの濃度のオクタン酸、約７．２７μｍｏｌ／ｋｇの濃度のパルミチン酸、約７．５７μｍｏｌ／ｋｇの濃度のリノール酸、７．５６μｍｏｌ／ｋｇの濃度のオレイン酸、および２．６１μｍｏｌ／ｋｇの濃度のステロールの１つ以上を含む培地と互換的に使用することができる。

【０２６１】

本開示の改変されたＴ細胞（例えば、幹細胞様Ｔ細胞、T_{SCM}、および／またはT_{CM}）を産生する方法のある特定の実施形態において、本方法は、改変されたＴ細胞およびＰＩ３Ｋ－Ａｋｔ－ｍＴＯＲ経路の阻害剤を接触させることを含む。本開示の改変された幹細胞様Ｔ細胞、T_{SCM}、および／またはT_{CM}を含む本開示の改変されたＴ細胞は、手順の方法の任意のステップにおいて、ＰＩ３Ｋ経路の１つ以上の阻害剤成分を含む成長培地とともに、インキュベートする、培養する、成長させる、保管する、または他のやり法で合わせることができる。ＰＩ３Ｋ経路の例示的な阻害剤成分には、ＴＷＳ１１９（ＧＳＫ ３Ｂ阻害剤ＸＩＩとしても既知；化学式$C_{18}H_{14}N_4O_2$を有するＣＡＳ番号６０１５１４－１９－６）などのＧＳＫ３βの阻害剤が含まれるが、これに限定されない。ＰＩ３Ｋ経路の例示的な阻害剤成分には、ｂｂ００７（ＢＬＵＥＢＩＲＤＢＩＯ（商標））が含まれるが、これに限定されない。ＰＩ３Ｋ経路のさらなる例示的な阻害剤成分には、アロステリックＡｋｔ阻害剤ＶＩＩＩ（化合物番号１０１９６４９９を有するＡｋｔｉ－１／２とも称される）、ＡＴＰ競合阻害剤（タンパク質キナーゼＢ（Ａｋｔ）のＡＴＰ結合ポケットを標的とするオルソステリック阻害剤）、イソキノリン－５－スルホンアミド（Ｈ－８、

Ｈ－８９、およびＮＬ－７１－１０１）、アゼパン誘導体（（－）－バラノールに由来する一連の構造）、アミノフラザン（ＧＳＫ６９０６９３）、複素環（７－アザインドール、６－フェニルプリン誘導体、ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン誘導体、ＣＣＴ１２８９３０、３－アミノピロリジン、アニリノトリアゾール誘導体、スピロインドリン誘導体、ＡＺＤ５３６３、イパタセルチブ（ＧＤＣ－００６８、ＲＧ７４４０）、Ａ－６７４５６３、およびＡ－４４３６５４）、フェニルピラゾール誘導体（ＡＴ７８６７およびＡＴ１３１４８）、チオフェンカルボキサミド誘導体（アフレセルチブ（ＧＳＫ２１１０１８３）、２－ピリミジル－５－アミドチオフェン誘導体（ＤＣ１２０）、アプロセルチブ（ＧＳＫ２１４１７９５））、アロステリック阻害剤（より高い特異性、減少した副作用、およびより少ない毒性を提供するオルソステリック阻害剤より優れている）、２，３－ジフェニルキノキサリン類似体（２，３－ジフェニルキノキサリン誘導体、トリアゾロ［３，４－ｆ］［１，６］ナフチリジン－３（２Ｈ）－オン誘導体（ＭＫ－２２０６））、アルキルリン脂質（エデルホシン（１－Ｏ－オクタデシル－２－Ｏ－メチル－ｒａｃ－グリセロ－３－ホスホコリン、ＥＴ－１８－ＯＣＨ$_3$）イルモフォシン（ＢＭ４１．４４０）、ミルテフォシン（ヘキサデシルホスホコリン、ＨｅＰＣ）、ペリフォシン（Ｄ－２１２６６）、エルシルホスホコリン（ＥｒＰＣ）、エルフォシン（ＥｒＰＣ３、エルシルホスホホモコリン）、インドール－３－カルビノール類似体（インドール－３－カルビノール、３－クロロアセチルインドール、ジインドリルメタン、ジエチル６－メトキシ－５，７－ジヒドロインドロ［２，３－ｂ］カルバゾール－２，１０－ジカルボキシレート（ＳＲ１３６６８）、ＯＳＵ－Ａ９）、スルホンアミド誘導体（ＰＨ－３１６およびＰＨＴ－４２７）、チオ尿素誘導体（ＰＩＴ－１、ＰＩＴ－２、ＤＭ－ＰＩＴ－１、Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルボニル］－Ｎ’－（３－ブロモフェニル）－チオ尿素）、プリン誘導体（トリシリビン（ＴＣＮ、ＮＳＣ　１５４０２０）、トリシリビン一リン酸活性類似体（ＴＣＮ－Ｐ）、４－アミノ－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン誘導体ＡＰＩ－１，３－フェニル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン誘導体、ＡＲＱ　０９２）、ＢＡＹ　１１２５９７６、３－メチル－キサンチン、キノリン－４－カルボキサミドおよび２－［４－（シクロヘキサ－１，３－ジエン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェノール、３－オキソ－チルカル酸、３α－および３β－アセトキシ－チルカル酸、アセトキシ－チルカル酸、および不可逆的阻害剤（抗生物質、ラクトキノマイシン、フレノリシンＢ、カラファンギン、メデルマイシン、Ｂｏｃ－Ｐｈｅ－ビニルケトン、４－ヒドロキシノネナール（４－ＨＮＥ）、１，６－ナフチリジノン誘導体、およびイミダゾ－１，２－ピリジン誘導体）が含まれるが、これらに限定されない。

【０２６２】

本開示の改変されたＴ細胞（例えば、幹細胞様Ｔ細胞、Ｔ$_{SCM}$、および／またはＴ$_{CM}$）を産生する方法のある特定の実施形態において、本方法は、改変されたＴ細胞およびＴ細胞エフェクター分化を接触させることを含む。Ｔ細胞エフェクター分化の例示的な阻害剤には、ＢＥＴ阻害剤（例えば、ＪＱ１、ヒエノトリアゾロジアゼピン）および／またはＢＥＴファミリーのタンパク質の阻害剤（例えば、ＢＲＤ２、ＢＲＤ３、ＢＲＤ４、およびＢＲＤＴ）が含まれるが、これらに限定されない。

【０２６３】

本開示の改変されたＴ細胞（例えば、幹細胞様Ｔ細胞、Ｔ$_{SCM}$、および／またはＴ$_{CM}$）を産生する方法のある特定の実施形態において、本方法は、改変されたＴ細胞および核－細胞質アセチル－ＣｏＡを減少させる薬剤を接触させることを含む。核－細胞質アセチル－ＣｏＡを減少させる例示的な薬剤には、２－ヒドロキシクエン酸（２－ＨＣ）ならびにＡｃｓｓ１の発現を増加させる薬剤が含まれるが、これらに限定されない。

【０２６４】

本開示の改変されたＴ細胞（例えば、幹細胞様Ｔ細胞、ＴＳＣＭ、および／またはＴＣＭ）を産生する方法のある特定の実施形態において、本方法は、改変されたＴ細胞、およびヒストンデアセチラーゼ（ＨＤＡＣ）阻害剤を含む組成物を接触させることを含む。いくつかの実施形態において、ＨＤＡＣ阻害剤を含む組成物は、バルプロ酸、フェニル酪酸

ナトリウム（ＮａＰＢ）、またはそれらの組み合わせを含むか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態において、ＨＤＡＣ阻害剤を含む組成物は、バルプロ酸を含むか、またはそれからなる。いくつかの実施形態において、ＨＤＡＣ阻害剤を含む組成物は、フェニル酪酸ナトリウム（ＮａＰＢ）を含むか、またはそれからなる。

【０２６５】

本開示の改変されたＴ細胞（例えば、幹細胞様Ｔ細胞、T_{SCM}および／またはT_{CM}）を産生する方法のある特定の実施形態において、活性化補充物質は、１つ以上のサイトカインを含み得る。１つ以上のサイトカインは、リンホカインを含むが、これに限定されない、任意のサイトカインを含み得る。例示的なリンポカインには、インターロイキン－２（ＩＬ－２）、インターロイキン－３（ＩＬ－３）、インターロイキン－４（ＩＬ－４）、インターロイキン－５（ＩＬ－５）、インターロイキン－６（ＩＬ－６）、インターロイキン－７（ＩＬ－７）、インターロイキン－１５（ＩＬ－１５）、インターロイキン－２１（ＩＬ－２１）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（ＧＭ－ＣＳＦ）、およびインターフェロンガンマ（ＩＮＦγ）が含まれるが、これらに限定されない。１つ以上のサイトカインは、ＩＬ－２を含み得る。

【０２６６】

本開示の改変されたＴ細胞（例えば、幹細胞様Ｔ細胞、T_{SCM}および／またはT_{CM}）を産生する方法のある特定の実施形態において、活性化補充物質は、１つ以上の活性化因子複合体を含み得る。例示的で非限定的な活性化因子複合体は、ＣＤ３、ＣＤ２８、およびＣＤ２のうちの１つ以上に結合する単量体、二量体、三量体、または四量体抗体複合体を含み得る。いくつかの実施形態において、活性化補充物質は、ヒト、ヒト化、または組換えまたはキメラ抗体を含む活性化因子複合体を含むか、またはそれからなる。いくつかの実施形態において、活性化補充物質は、ＣＤ３およびＣＤ２８に結合する活性化因子複合体を含むか、またはそれからなる。いくつかの実施形態において、活性化補充物質は、ＣＤ３、ＣＤ２８、およびＣＤ２に結合する活性化因子複合体を含むか、またはそれからなる。

【０２６７】

ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞

ある特定の実施形態において、本開示の改変された免疫細胞または免疫前駆細胞は、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞である。ある特定の実施形態において、ＮＫ細胞は、リンパ系前駆細胞から分化する細胞傷害性リンパ球である。

【０２６８】

本開示の改変されたＮＫ細胞は、改変された造血幹細胞および前駆細胞（ＨＳＰＣ）または改変されたＨＳＣに由来し得る。

【０２６９】

ある特定の実施形態において、非活性化ＮＫ細胞は、ＣＤ３枯渇白血球アフェレーシス（ＣＤ１４／ＣＤ１９／ＣＤ５６＋細胞を含む）に由来する。

【０２７０】

ある特定の実施形態において、ＮＫ細胞は、Ｌｏｎｚａ　４Ｄヌクレオフェクターまたは ＢＴＸ　ＥＣＭ　８３０（５００Ｖ、７００ｕｓｅｃパルス長、０．２mm電極ギャップ、１パルス）を使用してエレクトロポレーションされる。すべてのＬｏｎｚａ　４Ｄヌクレオフェクタープログラムは、本開示の方法の範囲内であると企図される。

【０２７１】

ある特定の実施形態において、５ｘ１０Ｅ６細胞は、キュベット内の１００μＬのＰ３緩衝液におけるエレクトロポレーションごとにエレクトロポレーションした。しかしながら、この体積あたりの細胞の比率は、市販の製造方法では拡張可能である。

【０２７２】

ある特定の実施形態において、ＮＫ細胞は、追加の細胞株との共培養によって刺激された。ある特定の実施形態において、追加の細胞株は、人工抗原提示細胞（ａＡＰＣ）を含む。ある特定の実施形態において、刺激は、エレクトロポレーション後の１、２、３、４

、５、６、または７日目に起こる。ある特定の実施形態において、刺激は、エレクトロポレーション後の２日目に起こる。

【０２７３】

ある特定の実施形態において、ＮＫ細胞は、ＣＤ５６を発現する。

【０２７４】

Ｂ細胞

ある特定の実施形態において、本開示の改変された免疫細胞または免疫前駆細胞は、Ｂ細胞である。Ｂ細胞は、細胞表面上にＢ細胞受容体を発現するリンパ球の一種である。Ｂ細胞受容体は、特異性抗原に結合する。

【０２７５】

本開示の改変されたＢ細胞は、改変された造血幹細胞および前駆細胞（ＨＳＰＣ）または改変されたＨＳＣに由来し得る。

【０２７６】

ある特定の実施形態において、ＨＳＰＣは、本開示の方法を使用して改変され、次いで、ヒトＩＬ－３、Ｆｌｔ３Ｌ、ＴＰＯ、ＳＣＦ、およびＧ－ＣＳＦの存在下で、少なくとも３日間、少なくとも４日間、少なくとも５日間、少なくとも６日間、または少なくとも７日間、Ｂ細胞分化のためにプライミングされる。ある特定の実施形態において、ＨＳＰＣは、本開示の方法を使用して改変され、次いで、ヒトＩＬ－３、Ｆｌｔ３Ｌ、ＴＰＯ、ＳＣＦ、およびＧ－ＣＳＦの存在下で、５日間、Ｂ細胞分化のためにプライミングされる。

【０２７７】

ある特定の実施形態において、プライミング後、改変されたＨＳＰＣ細胞は、フィーダー細胞の層に移され、週に１回、フィーダーの新しい層に移されるとともに、隔週で供給される。ある特定の実施形態において、フィーダー細胞は、ＭＳ－５フィーダー細胞である。

【０２７８】

ある特定の実施形態において、改変されたＨＳＰＣ細胞は、ＭＳ－５フィーダー細胞とともに、少なくとも７、１４、２１、２８、３０、３３、３５、４２、または４８日間培養される。ある特定の実施形態において、改変されたＨＳＰＣ細胞は、ＭＳ－５フィーダー細胞とともに、３３日間培養された。

【０２７９】

誘導性アポトーシス促進性ポリペプチド

本開示の誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドは、本開示の誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドがはるかに免疫原性が低いため、既存の誘導性ポリペプチドよりも優れている。本開示の誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドは、組換えポリペプチドであり、したがって、非自然発生が、本開示の誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドを産生するために再結合される配列は、宿主ヒト免疫系が「非自己」として認識し得、その結果、本開示の誘導性アポトーシス促進性ポリペプチド、誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドを含む細胞、または誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドを含む組成物、または誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドを含む細胞を受け取る対象において免疫応答を誘導する、非ヒト配列を含まない。

【０２８０】

本開示は、リガンド結合領域、リンカー、およびアポトーシス促進性ペプチドを含む誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドであって、その誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドは、非ヒト配列を含まない、誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドを提供する。ある特定の実施形態において、非ヒト配列は、制限部位を含む。ある特定の実施形態において、アポトーシス促進性ペプチドは、カスパーゼポリペプチドである。ある特定の実施形態において、カスパーゼポリペプチドは、カスパーゼ９ポリペプチドである。ある特定の実施形態において、カスパーゼ９ポリペプチドは、短縮型カスパーゼ９ポリペプチドである。本開示の誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドは、非自然発生であり得る。

【０２８１】

本開示のカスパーゼポリペプチドには、カスパーゼ１、カスパーゼ２、カスパーゼ３、カスパーゼ４、カスパーゼ５、カスパーゼ６、カスパーゼ７、カスパーゼ８、カスパーゼ９、カスパーゼ１０、カスパーゼ１１、カスパーゼ１２、およびカスパーゼ１４が含まれるが、これらに限定されない。本開示のカスパーゼポリペプチドには、カスパーゼ２、カスパーゼ３、カスパーゼ６、カスパーゼ７、カスパーゼ８、カスパーゼ９、およびカスパーゼ１０を含む、アポトーシスに関連するカスパーゼポリペプチドが含まれるが、これらに限定されない。本開示のカスパーゼポリペプチドには、カスパーゼ２、カスパーゼ８、カスパーゼ９、およびカスパーゼ１０を含む、アポトーシスを開始するカスパーゼポリペプチドが含まれるが、これらに限定されない。本開示のカスパーゼポリペプチドには、カスパーゼ３、カスパーゼ６、およびカスパーゼ７を含む、アポトーシスを実行するカスパーゼポリペプチドが含まれるが、これらに限定されない。

【０２８２】

本開示のカスパーゼポリペプチドは、野生型アミノ酸または核酸配列と比較して１つ以上の改変を有するアミノ酸または核酸配列によってコードされ得る。本開示のカスパーゼポリペプチドをコードする核酸配列は、コドン最適化され得る。本開示のカスパーゼポリペプチドのアミノ酸および／または核酸配列に対する１つ以上の改変は、野生型アミノ酸または核酸配列と比較して、本開示のカスパーゼポリペプチドの相互作用、架橋、交差活性化、または活性化を増加させ得る。あるいは、または加えて、本開示のカスパーゼポリペプチドのアミノ酸および／または核酸配列に対する１つ以上の改変は、野生型アミノ酸または核酸配列と比較して、本開示のカスパーゼポリペプチドの免疫原性を減少させ得る。

【０２８３】

本開示のカスパーゼポリペプチドは、野生型カスパーゼポリペプチドと比較して短縮され得る。例えば、カスパーゼポリペプチドは、本開示の誘導性カスパーゼポリペプチドを含む細胞においてアポトーシスを開始することに加えて、局所的炎症応答を活性化する可能性を排除または最小限にするために、カスパーゼ活性化および動員ドメイン（ＣＡＲＤ）をコードする配列を排除するように短縮され得る。本開示のカスパーゼポリペプチドをコードする核酸配列は、野生型カスパーゼポリペプチドと比較して、本開示のカスパーゼポリペプチドの変異体アミノ酸配列を形成するようにスプライシングされ得る。本開示のカスパーゼポリペプチドは、組換えおよび／またはキメラ配列によってコードされ得る。本開示の組換えおよび／またはキメラカスパーゼポリペプチドは、１つ以上の異なるカスパーゼポリペプチドからの配列を含み得る。あるいは、または加えて、本開示の組換えおよび／またはキメラカスパーゼポリペプチドは、１つ以上の種からの配列（例えば、ヒト配列および非ヒト配列）を含み得る。本開示のカスパーゼポリペプチドは、非自然発生であり得る。

【０２８４】

本開示の誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドのリガンド結合領域は、本開示の第１の誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドの本開示の第２の誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドとの二量体化を促進または促進する任意のポリペプチド配列を含み得、その二量体は、アポトーシス促進性ポリペプチドの架橋、および細胞におけるアポトーシスの開始を活性化または誘導する。

【０２８５】

リガンド結合（「二量体化」）領域は、内因性または非自然発生リガンド（すなわち、誘導剤）、例えば、非自然発生合成リガンドを使用する誘導を可能にする、任意のポリペプチドまたはその機能ドメインを含み得る。リガンド結合領域は、誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドの性質およびリガンド（すなわち、誘導剤）の選択に応じて、細胞膜より内側または外側であり得る。受容体を含む多種多様なリガンド結合ポリペプチドおよびその機能ドメインが、既知である。本開示のリガンド結合領域は、受容体からの１つ以上の配列を含み得る。特に興味深いのは、リガンド（例えば、小さな有機リガンド）が既知である、または容易に生成され得る、リガンド結合領域である。これらのリガンド結合領域または受容体には、ＦＫＢＰおよびシクロフィリン受容体、ステロイド受容体、テトラ

サイクリン受容体など、ならびに、「非自然発生」受容体（抗体、特に、重鎖または軽鎖サブユニット、それらの変異型配列、確率論的手順、コンビナトリアル合成などにより得られたランダムアミノ酸配列から得ることができる）が含まれ得るが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、リガンド結合領域は、ＦＫＢＰリガンド結合領域、シクロフィリン受容体リガンド結合領域、ステロイド受容体リガンド結合領域、シクロフィリン受容体リガンド結合領域、およびテトラサイクリン受容体リガンド結合領域からなる群から選択される。

【０２８６】

１つ以上の受容体ドメインを含むリガンド結合領域は、内因性ドメインまたはその短縮型活性部分のいずれかとして、少なくとも約５０個のアミノ酸、および約３５０個未満のアミノ酸、通常、２００個未満のアミノ酸であり得る。結合領域は、例えば、二量体化のために構成され得る、小さく（ウイルスベクターにおける効率的なトランスフェクションを可能にするために、２５ｋＤａ未満）、単量体で、非免疫原性で、合成的に入手しやすく、細胞透過性で、無毒性のリガンドであり得る。

【０２８７】

１つ以上の受容体ドメインを含むリガンド結合領域は、誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドの設計、および適切なリガンド（すなわち、誘導剤）の利用可能性に依存して、細胞内または細胞外であり得る。疎水性リガンドについて、結合領域は、膜のどちらの側でもあり得るが、親水性リガンド、特にタンパク質リガンドについて、結合領域は、結合のために利用可能な形態でリガンドを内部移行するための輸送系が存在しない限り、通常、細胞膜の外側である。細胞内受容体について、誘導性アポトーシス促進性ポリペプチド、または誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドを含むトランスポゾンもしくはベクターは、受容体ドメイン配列の５’もしくは３’側にシグナルペプチドおよび膜貫通ドメインをコードし得るか、または受容体ドメイン配列の５’側に脂質付着シグナル配列を有し得る。受容体ドメインがシグナルペプチドと膜貫通ドメインの間にある場合、受容体ドメインは細胞外にある。

【０２８８】

抗体および抗体サブユニット、例えば、重鎖または軽鎖、具体的には断片、より具体的には、その可変領域の全部もしくは一部、または高親和性結合を生じる重鎖と軽鎖の融合体が、本開示のリガンド結合領域として使用することができる。企図される抗体には、免疫応答を引き起こさず、一般的に末梢（すなわち、ＣＮＳ／脳領域の外側）において発現していない、細胞外ドメインなどの異所性に発現したヒト産物であるものが含まれる。そのような例には、低親和性神経成長因子受容体（ＬＮＧＦＲ）、および胚性表面タンパク質（すなわち、癌胎児性抗原）が含まれるが、これらに限定されない。なおさらに、抗体は、生理学的に許容されるハプテン分子に対して調製することができ、その個々の抗体サブユニットを結合親和性についてスクリーニングすることができる。そのサブユニットをコードするｃＤＮＡは、リガンドに対する適切な親和性を有する結合タンパク質ドメインを獲得するように、単離され、定常領域、可変領域の部分の欠失、可変領域の突然変異生成などにより改変され得る。このように、ほとんどいかなる生理学的に許容されるハプテン化合物も、リガンドとして、またはリガンドに対するエピトープを提供するために、用いることができる。抗体ユニットの代わりに、結合領域またはドメインが既知であり、結合のための有用なまたは既知のリガンドが存在する、内因性受容体を用いることができる。

【０２８９】

受容体を多量体化することについて、誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドのリガンド結合領域／受容体ドメインに対するリガンドは、リガンドが少なくとも２つの結合部位を有し得、その結合部位の各々がリガンド受容体領域と結合する能力がある（すなわち、第１の誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドのリガンド結合領域を結合する能力がある第１の結合部位、および第２の誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドのリガンド結合領域を結合する能力がある第２の結合部位を有するリガンドであって、第１の誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドのリガンド結合領域および第２の誘導性アポトーシス促進性ポ

リペプチドのリガンド結合領域が、同一か異なるかのいずれかである）という意味において、多量体であり得る。したがって、本明細書で使用される場合、「多量体リガンド結合領域」という用語は、多量体リガンドに結合する本開示の誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドのリガンド結合領域を指す。本開示の多量体リガンドには、二量体リガンドが含まれる。本開示の二量体リガンドは、リガンド受容体ドメインと結合する能力がある２つの結合部位を有し得る。ある特定の実施形態において、本開示の多量体リガンドは、合成有機小分子の二量体またはより高い次数のオリゴマー、通常、約四量体以下であり、個々の分子は、典型的には、少なくとも約１５０Ｄａ、約５ｋＤａ未満、通常、約３ｋＤａ未満である。合成リガンドおよび受容体の様々な対を用いることができる。例えば、内因性受容体を含む実施形態において、二量体ＦＫ５０６は、ＦＫＢＰ１２受容体とともに使用することができ、二量体化シクロスポリンＡは、シクロフィリン受容体とともに使用することができ、二量体化エストロゲンはエストロゲン受容体とともに、二量体化グルココルチコイドはグルココルチコイド受容体とともに、二量体化テトラサイクリンはテトラサイクリン受容体とともに、二量体化ビタミンＤはビタミンＤ受容体とともに、など使用することができる。あるいは、より高い次数のリガンド、例えば、三量体を使用することができる。非自然発生受容体、例えば、抗体サブユニット、改変された抗体サブユニット、柔軟なリンカーによって分離された重鎖および軽鎖可変領域からなる一本鎖抗体、または改変された受容体、ならびにそれらの変異配列などを含む実施形態の場合、多種多様な化合物のいずれかを使用することができる。本開示の多量体リガンドを含むユニットの重要な特性は、各結合部位が、受容体を高親和性で結合し得ること、および好ましくは、それらが化学的に二量体化され得ることである。また、それらが、たいていの適用について、血清中に機能的レベルで溶解し、さらに、形質膜を横断して拡散することができるように、リガンドの疎水性／親水性の平衡を保つための方法が利用可能である。

【０２９０】

本開示の誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドの活性化は、例えば、条件的に調節されるタンパク質またはポリペプチドを生じるように、誘導剤により媒介される化学誘導二量体化（ＣＩＤ）を通して、達成され得る。本開示のアポトーシス促進性ポリペプチドは、誘導性であるだけでなく、不安定な二量体化剤の分解または単量体競合阻害剤の投与に起因して、これらのポリペプチドの誘導はまた可逆的でもある。

【０２９１】

ある特定の実施形態において、リガンド結合領域は、ＦＫ５０６結合タンパク質１２（ＦＫＢＰ１２）ポリペプチドを含む。ある特定の実施形態において、リガンド結合領域は、３６位におけるフェニルアラニン（Ｆ）からバリン（Ｖ）への置換（Ｆ３６Ｖ）を有するＦＫＢＰ１２ポリペプチドを含む。リガンド結合領域が、３６位におけるフェニルアラニン（Ｆ）からバリン（Ｖ）への置換（Ｆ３６Ｖ）を有するＦＫＢＰ１２ポリペプチドを含む、ある特定の実施形態において、誘導剤は、合成薬物であるＡＰ１９０３（ＣＡＳインデックス名：２－ピペリジンカルボン酸、１－［（２Ｓ）－１－オキソ－２－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ブチル］－、１，２－エタンジイルビス［イミノ（２－オキソ－２，１－エタンジイル）オキシ－３，１－フェニレン［（１Ｒ）－３－（３，４－ジメトキシフェニル）プロピリデン］］エステル、［２Ｓ－［１（Ｒ＊），２Ｒ＊［Ｓ＊［Ｓ＊［１（Ｒ＊），２Ｒ＊］］］］］－（９Ｃｌ）ＣＡＳ登録番号：１９５５１４－６３－７；分子式：Ｃ７８Ｈ９８Ｎ４Ｏ２０；分子量：１４１１．６５））を含み得る。リガンド結合領域が、３６位におけるフェニルアラニン（Ｆ）からバリン（Ｖ）への置換（Ｆ３６Ｖ）を有するＦＫＢＰ１２ポリペプチドを含む、ある特定の実施形態において、誘導剤は、ＡＰ２０１８７（ＣＡＳ登録番号：１９５５１４－８０－８および分子式：Ｃ８２Ｈ１０７Ｎ５Ｏ２０）を含み得る。ある特定の実施形態において、誘導剤は、ＡＰ２０１８７アナログ、例えば、ＡＰ１５１０などである。本明細書で使用される場合、誘導剤ＡＰ２０１８７、ＡＰ１９０３、およびＡＰ１５１０は、交換可能に使用され得る。

【０２９２】

ＡＰ１９０３　ＡＰＩは、Ａｌｐｈｏｒａ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｉｎｃ．によって製造さ

れ、ＡＰ１９０３注射用製剤は、Ｆｏｒｍａｔｅｃｈ　Ｉｎｃ．によって製造される。それは、非イオン性可溶化剤Ｓｏｌｕｔｏｌ　ＨＳ　１５（２５０ｍｇ／ｍＬ、ＢＡＳＦ）の２５％溶液中のＡＰ１９０３の５ｍｇ／ｍＬ溶液として製剤化される。室温では、この製剤は、透明の淡黄色の溶液である。冷蔵により、この製剤は、可逆的相転移を起こし、乳濁した溶液を生じる。この相転移は、室温へ再び温めることにより逆転する。充填は、３ｍＬガラスバイアル中に２．３３ｍＬ（バイアルあたり合計で注射用およそ１０ｍｇのＡＰ１９０３）である。ＡＰ１９０３を投与する必要性が決定したら、患者は、例えば、非ＤＥＨＰ、非酸化エチレンで滅菌された注入セットを使用して、ＩＶ注入により２時間にわたって、注射用の単一固定用量のＡＰ１９０３（０．４ｍｇ／ｋｇ）を投与され得る。ＡＰ１９０３の用量は、すべての患者について個々に計算され、体重が≧１０％、変動しない限り、再計算されない。計算された用量は、注入前に０．９％生理食塩水中の１００ｍＬに希釈される。ＡＰ１９０３の以前の第Ｉ相試験において、２４人の健常なボランティアが、２時間にわたってＩＶ注入される０．０１ｍｇ／ｋｇ、０．０５ｍｇ／ｋｇ、０．１ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、および１．０ｍｇ／ｋｇの用量レベルでの注射用単一用量のＡＰ１９０３で治療された。ＡＰ１９０３の血漿中レベルは、用量に正比例し、平均Ｃｍａｘ値は、０．０１～１．０ｍｇ／ｋｇの用量範囲に対しておよそ１０～１２７５ｎｇ／ｍＬであった。最初の注入時間後、血中濃度は、迅速な分布相を示し、血漿中レベルは、投与後０．５時間、２時間、および１０時間において、それぞれ、最大濃度のおよそ１８％、７％、および１％まで低下した。注射用ＡＰ１９０３は、すべての用量レベルにおいて安全で、かつ耐容性が良いことが示され、有利な薬物動態学的プロファイルが実証された。Ｉｕｌｉｕｃｃｉ　Ｊ　Ｄ，ｅｔ　ａｌ．，Ｊ　Ｃｌｉｎ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．４１：８７０－９，２００１。

【０２９３】

例えば、使用される注射用のＡＰ１９０３の固定用量は、２時間にわたって静脈内注入される０．４ｍｇ／ｋｇであり得る。細胞の効果的なシグナル伝達のためにインビトロで必要とされるＡＰ１９０３の量は、１０～１００ｎＭ（１６００Ｄａ　ＭＷ）である。これは、１６～１６０μｇ／Ｌまたは約０．０１６～１．６μｇ／ｋｇ（１．６～１６０μｇ／ｋｇ）に等しい。１ｍｇ／ｋｇまでの用量は、上記のＡＰ１９０３の第Ｉ相試験において耐容性が良かった。したがって、０．４ｍｇ／ｋｇは、治療用細胞と組み合わせてのこの第Ｉ相試験について、ＡＰ１９０３の安全かつ有効な用量であり得る。

【０２９４】

本開示のリガンド結合をコードするアミノ酸および／または核酸配列は、野生型アミノ酸または核酸配列と比較して、１つ以上の改変の配列を含有し得る。例えば、本開示のリガンド結合領域をコードするアミノ酸および／または核酸配列は、コドン最適化配列であり得る。１つ以上の改変は、野生型ポリペプチドと比較して、本開示のリガンド結合領域に対するリガンド（例えば誘導剤）の結合親和性を増加させ得る。あるいは、または加えて、１つ以上の改変は、野生型ポリペプチドと比較して、本開示のリガンド結合領域の免疫原性を減少させ得る。本開示のリガンド結合領域および／または本開示の誘導剤は、非自然発生であり得る。

【０２９５】

本開示の改変された細胞、トランスポゾン、および／またはベクターは、（ａ）リガンド結合領域と、（ｂ）リンカーと、（ｃ）アポトーシス促進性ポリペプチドと、を含む誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドを含み得、誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドは、非ヒト配列を含まない。ある特定の実施形態において、非ヒト配列は、制限部位を含む。ある特定の実施形態において、リガンド結合領域は、多量体リガンド結合領域であり得る。本開示の誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドは、「ｉＣ９安全スイッチ」とも称され得る。ある特定の実施形態において、本開示の改変された細胞および／またはトランスポゾンは、（ａ）リガンド結合領域と、（ｂ）リンカーと、（ｃ）カスパーゼポリペプチドと、を含む誘導性カスパーゼポリペプチドを含み得、誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドは、非ヒト配列を含まない。ある特定の実施形態において、本開示の改変され

た細胞および／またはトランスポゾンは、（ａ）リガンド結合領域と、（ｂ）リンカーと、（ｃ）カスパーゼポリペプチドと、を含む誘導性カスパーゼポリペプチドを含み得、誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドは、非ヒト配列を含まない。ある特定の実施形態において、本開示のトランスポゾンは、（ａ）リガンド結合領域と、（ｂ）リンカーと、（ｃ）短縮型カスパーゼ９ポリペプチドと、を含む誘導性カスパーゼポリペプチドを含み得、誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドは、非ヒト配列を含まない。本開示の誘導性アポトーシス促進性ポリペプチド、誘導性カスパーゼポリペプチド、または短縮型カスパーゼ９ポリペプチドのある特定の実施形態において、リガンド結合領域は、ＦＫ５０６結合タンパク質１２（ＦＫＢＰ１２）ポリペプチドを含み得る。ある特定の実施形態において、ＦＫ５０６結合タンパク質１２（ＦＫＢＰ１２）ポリペプチドを含むリガンド結合領域のアミノ酸配列は、配列の３６位に改変を含み得る。改変は、３６位におけるフェニルアラニン（Ｆ）からバリン（Ｖ）への置換（Ｆ３６Ｖ）であり得る。

【０２９６】

ある特定の実施形態において、ＦＫＢＰ１２ポリペプチドは、ＧＶＱＶＥＴＩＳＰＧＤＧＲＴＦＰＫＲＧＱＴＣＶＶＨＹＴＧＭＬＥＤＧＫＫＶＤＳＳＲＤＲＮＫＰＦＫＦＭＬＧＫＱＥＶＩＲＧＷＥＥＧＶＡＱＭＳＶＧＱＲＡＫＬＴＩＳＰＤＹＡＹＧＡＴＧＨＰＧＩＩＰＰＨＡＴＬＶＦＤＶＥＬＬＫＬＥ（配列番号１４６３５）を含むアミノ酸配列によってコードされる。

【０２９７】

ある特定の実施形態において、ＦＫＢＰ１２ポリペプチドは、ＧＧＧＧＴＣＣＡＧＧＴＣＧＡＧＡＣＴＡＴＴＴＣＡＣＣＡＧＧＧＧＡＴＧＧＧＣＧＡＡＣＡＴＴＴＣＣＡＡＡＡＡＧＧＧＧＣＣＡＧＡＣＴＴＧＣＧＴＣＧＴＧＣＡＴＴＡＣＡＣＣＧＧＧＡＴＧＣＴＧＧＡＧＧＡＣＧＧＧＡＡＧＡＡＡＧＴＧＧＡＣＡＧＣＴＣＣＡＧＧＧＡＴＣＧＣＡＡＣＡＡＧＣＣＣＴＴＣＡＡＧＴＴＣＡＴＧＣＴＧＧＧＡＡＡＧＣＡＧＧＡＡＧＴＧＡＴＣＣＧＡＧＧＡＴＧＧＧＡＧＧＡＡＧＧＣＧＴＧＧＣＡＣＡＧＡＴＧＴＣＡＧＴＣＧＧＣＣＡＧＣＧＧＧＣＣＡＡＡＣＴＧＡＣＣＡＴＴＡＧＣＣＣＴＧＡＣＴＡＣＧＣＴＴＡＴＧＧＡＧＣＡＡＣＡＧＧＣＣＡＣＣＣＡＧＧＧＡＴＣＡＴＴＣＣＣＣＣＴＣＡＴＧＣＣＡＣＣＣＴＧＧＴＣＴＴＣＧＡＴ　ＧＴＧＧＡＡＣＴＧＣＴＧＡＡＧＣＴＧＧＡＧ（配列番号１４６３６）を含む核酸配列によってコードされる。ある特定の実施形態において、３６位におけるフェニルアラニン（Ｆ）からバリン（Ｖ）への置換（Ｆ３６Ｖ）を有するＦＫ５０６結合タンパク質１２（ＦＫＢＰ１２）ポリペプチドを含み得るリガンド結合領域に特異的な誘導剤は、ＡＰ２０１８７および／またはＡＰ１９０３を含み、それらはどちらも合成薬物である。

【０２９８】

本開示の誘導性アポトーシス促進性ポリペプチド、誘導性カスパーゼポリペプチド、または短縮型カスパーゼ９ポリペプチドのある特定の実施形態において、リンカー領域は、ＧＧＧＧＳ（配列番号１４６３７）を含むアミノ酸またはＧＧＡＧＧＡＧＧＡＧＧＡＴＣＣ（配列番号１４６３８）を含む核酸配列によってコードされる。ある特定の実施形態において、リンカーをコードする核酸配列は、制限部位を含まない。

【０２９９】

本開示の短縮型カスパーゼ９ポリペプチドのある特定の実施形態において、短縮型カスパーゼ９ポリペプチドは、配列の８７位においてアルギニン（Ｒ）を含まないアミノ酸配列によってコードされる。あるいは、または加えて、本開示の誘導性アポトーシス促進性ポリペプチド、誘導性カスパーゼポリペプチド、または短縮型カスパーゼ９ポリペプチドのある特定の実施形態において、短縮型カスパーゼ９ポリペプチドは、配列の２８２位においてアラニン（Ａ）を含まないアミノ酸配列によってコードされる。本開示の誘導性アポトーシス促進性ポリペプチド、誘導性カスパーゼポリペプチド、または短縮型カスパーゼ９ポリペプチドのある特定の実施形態において、短縮型カスパーゼ９ポリペプチドは、ＧＦＧＤＶＧＡＬＥＳＬＲＧＮＡＤＬＡＹＩＬＳＭＥＰＣＧＨＣＬＩＩＮＮＶＮＦＣＲＥＳＧＬＲＴＲＴＧＳＮＩＤＣＥＫＬＲＲＲＦＳＳＬＨＦＭＶＥＶＫＧＤＬＴＡＫＫＭＶＬ

ＡＬＬＥＬＡＱＱＤＨＧＡＬＤＣＣＶＶＶＩＬＳＨＧＣＱＡＳＨＬＱＦＰＧＡＶＹＧＴＤ
ＧＣＰＶＳＶＥＫＩＶＮＩＦＮＧＴＳＣＰＳＬＧＧＫＰＫＬＦＦＩＱＡＣＧＧＥＱＫＤＨ
ＧＦＥＶＡＳＴＳＰＥＤＥＳＰＧＳＮＰＥＰＤＡＴＰＦＱＥＧＬＲＴＦＤＱＬＤＡＩＳＳ
ＬＰＴＰＳＤＩＦＶＳＹＳＴＦＰＧＦＶＳＷＲＤＰＫＳＧＳＷＹＶＥＴＬＤＤＩＦＥＱＷ
ＡＨＳＥＤＬＱＳＬＬＬＲＶＡＮＡＶＳＶＫＧＩＹＫＱＭＰＧＣＦＮＦＬＲＫＫＬＦＦＫ
ＴＳ（配列番号１４６３９）を含むアミノ酸配列、またはＴＴＴＧＧＧＡＣＧＴＧＧＧ
ＧＧＣＣＣＴＧＧＡＧＴＣＴＣＴＧＣＧＡＧＧＡＡＡＴＧＣＣＧＡＴＣＴＧＧＣＴＴＡＣ
ＡＴＣＣＴＧＡＧＣＡＴＧＧＡＡＣＣＣＴＧＣＧＧＣＣＡＣＴＧＴＣＴＧＡＴＣＡＴＴＡ
ＡＣＡＡＴＧＴＧＡＡＣＴＴＣＴＧＣＡＧＡＧＡＡＡＧＣＧＧＡＣＴＧＣＧＡＡＣＡＣＧ
ＧＡＣＴＧＧＣＴＣＣＡＡＴＡＴＴＧＡＣＴＧＴＧＡＧＡＡＧＣＴＧＣＧＧＡＧＡＡＧＧ
ＴＴＣＴＣＴＡＧＴＣＴＧＣＡＣＴＴＴＡＴＧＧＴＣＧＡＡＧＴＧＡＡＡＧＧＧＧＡＴＣ
ＴＧＡＣＣＧＣＣＡＡＧＡＡＡＡＴＧＧＴＧＣＴＧＧＣＣＣＴＧＣＴＧＧＡＧＣＴＧＧＣ
ＴＣＡＧＣＡＧＧＡＣＣＡＴＧＧＡＧＣＴＣＴＧＧＡＴＴＧＣＴＧＣＧＴＧＧＴＣＧＴＧ
ＡＴＣＣＴＧＴＣＣＣＡＣＧＧＧＴＧＣＣＡＧＧＣＴＴＣＴＣＡＴＣＴＧＣＡＧＴＴＣＣ
ＣＣＧＧＡＧＣＡＧＴＧＴＡＣＧＧＡＡＣＡＧＡＣＧＧＣＴＧＴＣＣＴＧＴＣＡＧＣＧＴ
ＧＧＡＧＡＡＧＡＴＣＧＴＣＡＡＣＡＴＣＴＴＣＡＡＣＧＧＣＡＣＴＴＣＴＴＧＣＣＣＴ
ＡＧＴＣＴＧＧＧＧＧＧＡＡＡＧＣＣＡＡＡＡＣＴＧＴＴＣＴＴＴＡＴＣＣＡＧＧＣＣＴ
ＧＴＧＧＣＧＧＧＧＡＡＣＡＧＡＡＡＧＡＴＣＡＣＧＧＣＴＴＣＧＡＧＧＴＧＧＣＣＡＧ
ＣＡＣＣＡＧＣＣＣＴＧＡＧＧＡＣＧＡＡＴＣＡＣＣＡＧＧＧＡＧＣＡＡＣＣＣＴＧＡＡ
ＣＣＡＧＡＴＧＣＡＡＣＴＣＣＡＴＴＣＣＡＧＧＡＧＧＧＡＣＴＧＡＧＧＡＣＣＴＴＴＧ
ＡＣＣＡＧＣＴＧＧＡＴＧＣＴＡＴＣＴＣＡＡＧＣＣＴＧＣＣＣＡＣＴＣＣＴＡＧＴＧＡ
ＣＡＴＴＴＴＣＧＴＧＴＣＴＴＡＣＡＧＴＡＣＣＴＴＣＣＣＡＧＧＣＴＴＴＧＴＣＴＣＡ
ＴＧＧＣＧＣＧＡＴＣＣＣＡＡＧＴＣＡＧＧＧＡＧＣＴＧＧＴＡＣＧＴＧＧＡＧＡＣＡＣ
ＴＧＧＡＣＧＡＣＡＴＣＴＴＴＧＡＡＣＡＧＴＧＧＧＣＣＣＡＴＴＣＡＧＡＧＧＡＣＣＴ
ＧＣＡＧＡＧＣＣＴＧＣＴＧＣＴＧＣＧＡＧＴＧＧＣＡＡＡＣＧＣＴＧＴＣＴＣＴＧＴＧ
ＡＡＧＧＧＣＡＴＣＴＡＣＡＡＡＣＡＧＡＴＧＣＣＣＧＧＧＴＧＣＴＴＣＡＡＴＴＴＴＣ
ＴＧＡＧＡＡＡＧＡＡＡＣＴＧＴＴＣＴＴＴＡＡＧＡＣＴＴＣＣ（配列番号１４６４０）
を含む核酸配列によってコードされる。

【０３００】

短縮型カスパーゼ９ポリペプチドを含む、誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドのある特定の実施形態において、誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドは、ＧＶＱＶＥＴＩ
ＳＰＧＤＧＲＴＦＰＫＲＧＱＴＣＶＶＨＹＴＧＭＬＥＤＧＫＫＶＤＳＳＲＤＲＮＫＰＦＫ
ＦＭＬＧＫＱＥＶＩＲＧＷＥＥＧＶＡＱＭＳＶＧＱＲＡＫＬＴＩＳＰＤＹＡＹＧＡＴＧＨ
ＰＧＩＩＰＰＨＡＴＬＶＦＤＶＥＬＬＫＬＥＧＧＧＧＳＧＦＧＤＶＧＡＬＥＳＬＲＧＮＡ
ＤＬＡＹＩＬＳＭＥＰＣＧＨＣＬＩＩＮＮＶＮＦＣＲＥＳＧＬＲＴＲＴＧＳＮＩＤＣＥＫ
ＬＲＲＲＦＳＳＬＨＦＭＶＥＶＫＧＤＬＴＡＫＫＭＶＬＡＬＬＥＬＡＱＱＤＨＧＡＬＤＣ
ＣＶＶＶＩＬＳＨＧＣＱＡＳＨＬＱＦＰＧＡＶＹＧＴＤＧＣＰＶＳＶＥＫＩＶＮＩＦＮＧ
ＴＳＣＰＳＬＧＧＫＰＫＬＦＦＩＱＡＣＧＧＥＱＫＤＨＧＦＥＶＡＳＴＳＰＥＤＥＳＰＧ
ＳＮＰＥＰＤＡＴＰＦＱＥＧＬＲＴＦＤＱＬＤＡＩＳＳＬＰＴＰＳＤＩＦＶＳＹＳＴＦＰ
ＧＦＶＳＷＲＤＰＫＳＧＳＷＹＶＥＴＬＤＤＩＦＥＱＷＡＨＳＥＤＬＱＳＬＬＬＲＶＡＮ
ＡＶＳＶＫＧＩＹＫＱＭＰＧＣＦＮＦＬＲＫＫＬＦＦＫＴＳ（配列番号１４６４１）を含むアミノ酸配列、またはｇｇｇｇｔｃｃａｇｇｔｃｇａｇａｃｔａｔｔｔｃａｃｃａｇｇ
ｇｇａｔｇｇｇｃｇａａｃａｔｔｔｃｃａａａａａｇｇｇｇｃｃａｇａｃｔｔｇｃｇｔｃ
ｇｔｇｃａｔｔａｃａｃｃｇｇｇａｔｇｃｔｇｇａｇｇａｃｇｇｇａａｇａａａｇｔｇｇ
ａｃａｇｃｔｃｃａｇｇｇａｔｃｇｃａａｃａａｇｃｃｃｔｔｃａａｇｔｔｃａｔｇｃｔ
ｇｇｇａａａｇｃａｇｇａａｇｔｇａｔｃｃｇａｇｇａｔｇｇｇａｇｇａａｇｇｃｇｔｇ
ｇｃａｃａｇａｔｇｔｃａｇｔｃｇｇｃｃａｇｃｇｇｇｃｃａａａｃｔｇａｃｃａｔｔａ
ｇｃｃｃｔｇａｃｔａｃｇｃｔｔａｔｇｇａｇｃａａｃａｇｇｃｃａｃｃｃａｇｇｇａｔ
ｃａｔｔｃｃｃｃｃｔｃａｔｇｃｃａｃｃｃｔｇｇｔｃｔｔｃｇａｔｇｔｇｇａａｃｔｇ
ｃｔｇａａｇｃｔｇｇａｇｇｇａｇｇａｇｇａｇｇａｔｃｃｇｇａｔｔｔｇｇｇｇａｃｇ

ｔｇｇｇｇｇｃｃｃｔｇｇａｇｔｃｔｃｔｇｃｇａｇｇａａａｔｇｃｃｇａｔｃｔｇｇｃ
ｔｔａｃａｔｃｃｔｇａｇｃａｔｇｇａａｃｃｃｔｇｃｇｇｃｃａｃｔｇｔｃｔｇａｔｃ
ａｔｔａａｃａａｔｇｔｇａａｃｔｔｃｔｇｃａｇａｇａａａｇｃｇｇａｃｔｇｃｇａａ
ｃａｃｇｇａｃｔｇｇｃｔｃｃａａｔａｔｔｇａｃｔｇｔｇａｇａａｇｃｔｇｃｇｇａｇ
ａａｇｇｔｔｃｔｃｔａｇｔｃｔｇｃａｃｔｔｔａｔｇｇｔｃｇａａｇｔｇａａａｇｇｇ
ｇａｔｃｔｇａｃｃｇｃｃａａｇａａａａｔｇｇｔｇｃｔｇｇｃｃｃｔｇｃｔｇｇａｇｃ
ｔｇｇｃｔｃａｇｃａｇｇａｃｃａｔｇｇａｇｃｔｃｔｇｇａｔｔｇｃｔｇｃｇｔｇｇｔ
ｃｇｔｇａｔｃｃｔｇｔｃｃｃａｃｇｇｇｔｇｃｃａｇｇｃｔｔｃｔｃａｔｃｔｇｃａｇ
ｔｔｃｃｃｃｇｇａｇｃａｇｔｇｔａｃｇｇａａｃａｇａｃｇｇｃｔｇｔｃｃｔｇｔｃａ
ｇｃｇｔｇｇａｇａａｇａｔｃｇｔｃａａｃａｔｃｔｔｃａａｃｇｇｃａｃｔｔｃｔｔｇ
ｃｃｃｔａｇｔｃｔｇｇｇｇｇｇａａａｇｃｃａａａａｃｔｇｔｔｃｔｔｔａｔｃｃａｇ
ｇｃｃｔｇｔｇｇｃｇｇｇｇａａｃａｇａａａｇａｔｃａｃｇｇｃｔｔｃｇａｇｇｔｇｇ
ｃｃａｇｃａｃｃａｇｃｃｃｔｇａｇｇａｃｇａａｔｃａｃｃａｇｇｇａｇｃａａｃｃｃ
ｔｇａａｃｃａｇａｔｇｃａａｃｔｃｃａｔｔｃｃａｇｇａｇｇｇａｃｔｇａｇｇａｃｃ
ｔｔｔｇａｃｃａｇｃｔｇｇａｔｇｃｔａｔｃｔｃａａｇｃｃｔｇｃｃｃａｃｔｃｃｔａ
ｇｔｇａｃａｔｔｔｔｃｇｔｇｔｃｔｔａｃａｇｔａｃｃｔｔｃｃｃａｇｇｃｔｔｔｇｔ
ｃｔｃａｔｇｇｃｇｃｇａｔｃｃｃａａｇｔｃａｇｇｇａｇｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｇ
ａｃａｃｔｇｇａｃｇａｃａｔｃｔｔｔｇａａｃａｇｔｇｇｇｃｃｃａｔｔｃａｇａｇｇ
ａｃｃｔｇｃａｇａｇｃｃｔｇｃｔｇｃｔｇｃｇａｇｔｇｇｃａａａｃｇｃｔｇｔｃｔｃ
ｔｇｔｇａａｇｇｇｃａｔｃｔａｃａａａｃａｇａｔｇｃｃｃｇｇｇｔｇｃｔｔｃａａｔ
ｔｔｔｃｔｇａｇａａａｇａａａｃｔｇｔｔｃｔｔｔａａｇａｃｔｔｃｃ（配列番号１４
６４２）を含む核酸配列によってコードされる。

【０３０１】

本開示の誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドは、細胞において、その細胞における本開示の誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドの発現を開始および／または制御する能力がある任意のプロモーターの転写制御下で、発現し得る。本明細書で使用される場合、「プロモーター」という用語は、遺伝子を転写するＲＮＡポリメラーゼのための最初の結合部位として働くプロモーターを指す。例えば、本開示の誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドは、哺乳動物細胞において、哺乳動物細胞における本開示の誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドの発現を開始および／または制御する能力がある任意のプロモーターの転写制御下で、発現し得、そのプロモーターには、天然プロモーター、内因性プロモーター、外因性プロモーター、および異種プロモーターが含まれるが、これらに限定されない。好ましい哺乳動物細胞には、ヒト細胞が含まれる。したがって、本開示の誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドは、ヒト細胞において、ヒト細胞における本開示の誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドの発現を開始および／または制御する能力がある任意のプロモーターの転写制御下で、発現し得、そのプロモーターには、ヒトプロモーターまたはウイルスプロモーターが含まれるが、これらに限定されない。ヒト細胞における発現のための例示的なプロモーターには、ヒトサイトメガロウイルス（ＣＭＶ）前初期遺伝子プロモーター、ＳＶ４０初期プロモーター、Ｒｏｕｓ肉腫ウイルス長末端反復、β－アクチンプロモーター、ラットインスリンプロモーター、およびグリセルアルデヒド－３－リン酸デヒドロゲナーゼプロモーターが含まれるが、これらに限定されず、それらの各々は、本開示の誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドの高レベルの発現を得るために使用され得る。本開示の誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドの発現を達成するための、当該技術分野において周知である他のウイルスまたは哺乳動物細胞または細菌ファージのプロモーターの使用が、発現レベルが細胞においてアポトーシスを開始するのに十分であるとの条件で、同様に企図される。周知の性質を持つプロモーターを用いることにより、トランスフェクションまたは形質転換後の目的のタンパク質の発現のレベルおよびパターンを最適化することができる。

【０３０２】

特定の生理的シグナルまたは合成シグナルに応答して制御されるプロモーターの選択は

、本開示の誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドの誘導性発現を可能にすることができる。エクジソンシステム（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，Ｃａｒｌｓｂａｄ，Ｃａｌｉｆ．）は、１つのそのようなシステムである。このシステムは、哺乳類細胞において目的の遺伝子の制御された発現を可能にするように設計される。それは、導入遺伝子の基底レベルの発現が実質的にないが、２００倍を超える誘導能を可能にする厳格に制御された発現機構からなる。そのシステムは、Ｄｒｏｓｏｐｈｉｌａのヘテロ二量体エクジソン受容体に基づいており、エクジソンまたはムリステロンＡなどのアナログがその受容体と結合したとき、その受容体は、プロモーターを活性化して、下流の導入遺伝子の発現をオンにし、高レベルのｍＲＮＡ転写物が獲得される。このシステムにおいて、目的の遺伝子の発現を駆動させるエクジソン応答性プロモーターは、別のプラスミド上にあるが、ヘテロ二量体受容体の両方の単量体は、１つのベクターから構成的に発現する。したがって、この型のシステムを目的のベクトルへと操作することは、有用であり得る。有用であり得る別の誘導性システムは、最初、ＧｏｓｓｅｎおよびＢｕｊａｒｄ（Ｇｏｓｓｅｎ ａｎｄ Ｂｕｊａｒｄ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８９：５５４７－５５５１，１９９２、Ｇｏｓｓｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２６８：１７６６－１７６９，１９９５）によって開発されたＴｅｔ－Ｏｆｆ（商標）またはＴｅｔ－Ｏｎ（商標）システム（Ｃｌｏｎｔｅｃｈ，Ｐａｌｏ Ａｌｔｏ，Ｃａｌｉｆ．）である。この系もまた、高レベルの遺伝子発現が、テトラサイクリンまたはドキシサイクリンなどのテトラサイクリン誘導体に応答して制御されることを可能にする。Ｔｅｔ－Ｏｎ（商標）システムにおいて、遺伝子発現は、ドキシサイクリンの存在下でオンにされるが、Ｔｅｔ－Ｏｆｆ（商標）システムにおいて、遺伝子発現は、ドキシサイクリンの不在下でオンにされる。これらのシステムは、Ｅ．ｃｏｌｉのテトラサイクリン耐性オペロンに由来する２つの調節エレメント：テトラサイクリンオペレーター配列（テトラサイクリンリプレッサーが結合する）およびテトラサイクリンリプレッサータンパク質に基づく。目的の遺伝子は、テトラサイクリン応答性エレメントがプラスミドの中に存在するプロモーターの後ろでプラスミド中にクローニングされる。第２のプラスミドは、テトラサイクリン制御性トランス活性化因子と呼ばれる調節エレメントを含有し、その調節エレメントは、Ｔｅｔ－Ｏｆｆ（商標）システムでは、単純ヘルペスウイルスからのＶＰ１６ドメインおよび野生型テトラサイクリンリプレッサーから構成される。したがって、ドキシサイクリンの不在下で、転写は、構成的にオンになる。Ｔｅｔ－Ｏｎ（商標）システムにおいて、テトラサイクリンリプレッサーは、野生型ではなく、ドキシサイクリンの存在下で、転写を活性化する。遺伝子治療ベクターを作製する場合に、Ｔｅｔ－Ｏｆｆ（商標）システムが使用され得、それにより、産生細胞は、テトラサイクリンまたはドキシサイクリンの存在下で成長し、潜在的に毒性の導入遺伝子の発現を阻止することができるが、そのベクターが患者に導入されるとき、遺伝子発現は、構成的にオンになり得る。

【０３０３】

状況によっては、遺伝子治療ベクターにおける導入遺伝子の発現を調節することが望ましい。例えば、様々な活性の強度を有する異なるウイルスプロモーターが、望まれる発現レベルに依存して利用される。哺乳類細胞において、ＣＭＶ前初期プロモーターが、強力な転写活性化をもたらすために使用されることが多い。ＣＭＶプロモーターは、Ｄｏｎｎｅｌｌｙ，Ｊ．Ｊ．，ｅｔ ａｌ．，１９９７．Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５：６１７－４８に概説されている。導入遺伝子の低い発現レベルが望まれるとき、それほど強力ではない、ＣＭＶプロモーターの改変型もまた、使用されている。造血細胞における導入遺伝子の発現が望まれるとき、ＭＬＶまたはＭＭＴＶからのＬＴＲなどのレトロウイルスプロモーターがしばしば、使用される。所望の効果に依存して使用される他のウイルスプロモーターには、ＳＶ４０、ＲＳＶ ＬＴＲ、ＨＩＶ－１およびＨＩＶ－２ ＬＴＲ、Ｅ１Ａ、Ｅ２Ａ、またはＭＬＰ領域からのようなアデノウイルスプロモーター、ＡＡＶ ＬＴＲ、ＨＳＶ－ＴＫ、ならびにトリ肉腫ウイルスが含まれる。

【０３０４】

他の例において、発生的に調節され、特定の分化細胞において活性であるプロモーター

が、選択され得る。したがって、例えば、プロモーターは、多能性幹細胞において不活性であり得るが、例えば、多能性幹細胞がより成熟した細胞へ分化する場合、そのとき、プロモーターは活性化され得る。

【０３０５】

同様に、組織特異的プロモーターは、非標的組織への潜在的毒性または望ましくない効果を低下させるために、特定の組織または細胞において転写をもたらすように使用される。これらのプロモーターは、ＣＭＶプロモーターなどのより強いプロモーターと比較して発現の低下を生じ得るが、より制限された発現および免疫原性もまた生じ得る（Ｂｏｊａｋ，Ａ．，ｅｔ ａｌ．，２００２．Ｖａｃｃｉｎｅ．２０：１９７５－７９、Ｃａｚｅａｕｘ，Ｎ．，ｅｔ ａｌ．，２００２．Ｖａｃｃｉｎｅ ２０：３３２２－３１）。例えば、ＰＳＡ関連プロモーターなどの組織特異的プロモーターまたは前立腺特異的腺性カリクレインまたは筋肉クレアチンキナーゼ遺伝子が、必要に応じて使用され得る。

【０３０６】

組織特異的または分化特異的プロモーターの例には、Ｂ２９（Ｂ細胞）、ＣＤ１４（単球性細胞）、ＣＤ４３（白血球および血小板）、ＣＤ４５（造血細胞）、ＣＤ６８（マクロファージ）、デスミン（筋肉）、エラスターゼ－１（膵臓腺房細胞）、エンドグリン（内皮細胞）、フィブロネクチン（分化中の細胞、治癒中の組織）、ならびにＦｌｔ－１（内皮細胞）、ＧＦＡＰ（星状細胞）が含まれるが、これらに限定されない。

【０３０７】

ある特定の適応症において、遺伝子治療ベクターの投与後の特定の時点に転写を活性化することが望ましい。これは、ホルモンまたはサイトカインで調節可能なプロモーターなどのプロモーターを用いて行われる。使用することができるサイトカインおよび炎症性タンパク質応答性プロモーターには、ＫおよびＴキニノーゲン（Ｋａｇｅｙａｍａ ｅｔ ａｌ．，（１９８７）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．，２６２，２３４５－２３５１）、ｃ－ｆｏｓ、ＴＮＦ－アルファ、Ｃ反応性タンパク質（Ａｒｃｏｎｅ，ｅｔ ａｌ．，（１９８８）Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．，１６（８），３１９５－３２０７）、ハプトグロビン（Ｏｌｉｖｉｅｒｏ ｅｔ ａｌ．，（１９８７）ＥＭＢＯ Ｊ．，６，１９０５－１９１２）、血清アミロイドＡ２、Ｃ／ＥＢＰアルファ、ＩＬ－１、ＩＬ－６（Ｐｏｌｉ ａｎｄ Ｃｏｒｔｅｓｅ，（１９８９）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８６，８２０２－８２０６）、補体Ｃ３（Ｗｉｌｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，（１９９０）Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．，６１８１－６１９１）、ＩＬ－８、アルファ－１酸性糖タンパク質（Ｐｒｏｗｓｅ ａｎｄ Ｂａｕｍａｎｎ，（１９８８）Ｍｏｌ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ，８，４２－５１）、アルファ－１アンチトリプシン、リポタンパク質リパーゼ（Ｚｅｃｈｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．，２３９４－２４０１，１９８８）、アンジオテンシノーゲン（Ｒｏｎ，ｅｔ ａｌ．，（１９９１）Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．，２８８７－２８９５）、フィブリノーゲン、ｃ－ｊｕｎ（ホルボールエステル、ＴＮＦ－アルファ、ＵＶ放射、レチノイン酸、および過酸化水素によって誘導可能）、コラゲナーゼ（ホルボールエステルおよびレチノイン酸によって誘導される）、メタロチオネイン（重金属およびグルココルチコイド誘導性）、ストロメライシン（ホルボールエステル、インターロイキン－１、およびＥＧＦによって誘導可能）、アルファ－２マクログロブリンおよびアルファ－１抗キモトリプシンが含まれる。他のプロモーターには、例えば、ＳＶ４０、ＭＭＴＶ、ヒト免疫不全ウイルス（ＭＶ）、モロニーウイルス、ＡＬＶ、エプスタインバーウイルス、ラウス肉腫ウイルス、ヒトアクチン、ミオシン、ヘモグロビン、およびクレアチンが含まれる。

【０３０８】

所望の作用に応じて、上記のプロモーターのいずれかを単独で、または別のプロモーターと組み合わせて有用であり得ることが想定される。プロモーターおよび他の調節エレメントは、それらが所望の細胞または組織において機能的であるように選択される。加えて、このプロモーターのリストは、網羅的または限定的である解釈されるべきではなく、他のプロモーターが、本明細書に開示されるプロモーターおよび方法とともに使用される。

【０３０９】
抗原受容体
本開示の組成物および方法のいくつかの実施形態において、本開示の改変された自己細胞は、抗原受容体を含む。
【０３１０】
本開示の組成物および方法のいくつかの実施形態において、ベクターは、キメラ抗原受容体またはその一部分をコードする配列を含む。本開示の例示的なベクターには、ウイルスベクター、非ウイルスベクター、プラスミド、ナノプラスミド、ミニサークル、転位系、リポソーム、ポリマーソーム、ミセル、およびナノ粒子が含まれるが、これらに限定されない。
【０３１１】
本開示の組成物および方法のいくつかの実施形態において、トランスポゾンは、キメラ抗原受容体またはその一部分をコードする配列を含む。いくつかの実施形態において、トランスポゾンは、トランスポザーゼによって自己細胞のゲノム配列に組み込まれる。
【０３１２】
本開示の組成物および方法のいくつかの実施形態において、ドナーオリゴヌクレオチドまたはドナープラスミドは、キメラ抗原受容体またはその一部分をコードする配列を含む。いくつかの実施形態において、ドナーオリゴヌクレオチドまたはドナープラスミドは、一本鎖または二本鎖切断、および任意選択で細胞を媒介した修復の後に、自己細胞の染色体配列に完全にまたは部分的に組み込まれる。
【０３１３】
例示的な抗原受容体には、細胞外ドメインの部位で抗原に結合し、細胞内ドメインを介して細胞内シグナルを伝達または誘導する、非自然発生膜貫通タンパク質が含まれる。
【０３１４】
いくつかの実施形態において、非自然発生抗原受容体には、組換え、変異体、キメラ、または合成のＴ細胞受容体（ＴＣＲ）が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、変異型ＴＣＲは、野生型ＴＣＲと比較したとき、ＴＣＲをコードするヌクレオチドまたはアミノ酸配列のいずれかにおいて１つ以上の配列変異を含む。いくつかの実施形態において、合成ＴＣＲは、ＴＣＲをコードする少なくとも１つの合成または改変された核酸またはアミノ酸を含む。いくつかの実施形態において、組換えおよび／またはキメラＴＣＲは、その全長またはその一部分にわたって、配列が１つ以上のソース配列から単離されるか、またはそれらに由来するため、非自然発生である核酸またはアミノ酸配列によってコードされる。
【０３１５】
いくつかの実施形態において、非自然発生抗原受容体には、キメラ抗原受容体が含まれるが、これに限定されない。
【０３１６】
キメラ抗原受容体
本開示の組成物および方法のいくつかの実施形態において、本開示の改変された自己細胞は、キメラ抗原受容体を含む。
【０３１７】
本開示の組成物および方法のいくつかの実施形態において、トランスポゾンは、キメラ抗原受容体またはその一部分をコードする配列を含む。
【０３１８】
本開示のキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）は、（ａ）抗原認識領域を含むエクトドメインと、（ｂ）膜貫通ドメインと、（ｃ）少なくとも１つの共刺激ドメインを含むエンドドメインと、を含み得る。ある特定の実施形態において、エクトドメインは、シグナルペプチドをさらに含み得る。あるいは、または加えて、ある特定の実施形態において、エクトドメインは、抗原認識領域と膜貫通ドメインとの間のヒンジをさらに含み得る。本開示のＣＡＲのある特定の実施形態において、シグナルペプチドは、ヒトＣＤ２、ＣＤ３δ、ＣＤ３

ε、ＣＤ３γ、ＣＤ３ζ、ＣＤ４、ＣＤ８α、ＣＤ１９、ＣＤ２８、４－１ＢＢ、またはＧＭ－ＣＳＦＲシグナルペプチドをコードする配列を含み得る。本開示のＣＡＲのある特定の実施形態において、シグナルペプチドは、ヒトＣＤ８αシグナルペプチドをコードする配列を含み得る。ある特定の実施形態において、膜貫通ドメインは、ヒトＣＤ２、ＣＤ３δ、ＣＤ３ε、ＣＤ３γ、ＣＤ３ζ、ＣＤ４、ＣＤ８α、ＣＤ１９、ＣＤ２８、４－１ＢＢ、またはＧＭ－ＣＳＦＲ膜貫通ドメインをコードする配列を含み得る。本開示のＣＡＲのある特定の実施形態において、膜貫通ドメインは、ヒトＣＤ８α膜貫通ドメインをコードする配列を含み得る。本開示のＣＡＲのある特定の実施形態において、エンドドメインは、ヒトＣＤ３ζエンドドメインを含み得る。

【０３１９】

本開示のＣＡＲのある特定の実施形態において、少なくとも１つの共刺激ドメインは、ヒト４－１ＢＢ、ＣＤ２８、ＣＤ４０、ＩＣＯＳ、ＭｙＤ８８、ＯＸ－４０細胞内セグメント、またはそれらの任意の組み合わせを含み得る。本開示のＣＡＲのある特定の実施形態において、少なくとも１つの共刺激ドメインは、ＣＤ２８および／または４－１ＢＢ共刺激ドメインを含み得る。本開示のＣＡＲのある特定の実施形態において、ヒンジは、ヒトＣＤ８α、ＩｇＧ４、および／またはＣＤ４配列に由来する配列を含み得る。本開示のＣＡＲのある特定の実施形態において、ヒンジは、ヒトＣＤ８α配列に由来する配列を含み得る。

【０３２０】

ＣＤ２８共刺激ドメインは、ＲＶＫＦＳＲＳＡＤＡＰＡＹＫＱＧＱＮＱＬＹＮＥＬＮＬＧＲＲＥＥＹＤＶＬＤＫＲＲＧＲＤＰＥＭＧＧＫＰＲＲＫＮＰＱＥＧＬＹＮＥＬＱＫＤＫＭＡＥＡＹＳＥＩＧＭＫＧＥＲＲＲＧＫＧＨＤＧＬＹＱＧＬＳＴＡＴＫＤＴＹＤＡＬＨＭＱＡＬＰＰＲ（配列番号１４４７７）を含むアミノ酸配列、またはＲＶＫＦＳＲＳＡＤＡＰＡＹＫＱＧＱＮＱＬＹＮＥＬＮＬＧＲＲＥＥＹＤＶＬＤＫＲＲＧＲＤＰＥＭＧＧＫＰＲＲＫＮＰＱＥＧＬＹＮＥＬＱＫＤＫＭＡＥＡＹＳＥＩＧＭＫＧＥＲＲＲＧＫＧＨＤＧＬＹＱＧＬＳＴＡＴＫＤＴＹＤＡＬＨＭＱＡＬＰＰＲ（配列番号１４４７７）を含むアミノ酸配列に少なくとも７０％、８０％、９０％、９５％、または９９％の同一性を有する配列を含み得る。ＣＤ２８共刺激ドメインは、ｃｇｃｇｔｇａａｇｔｔｔａｇｔｃｇａｔｃａｇｃａｇａｔｇｃｃｃｃａｇｃｔｔａｃａａａｃａｇｇｇａｃａｇａａｃｃａｇｃｔｇｔａｔａａｃｇａｇｃｔｇａａｔｃｔｇｇｇｃｃｇｃｃｇａｇａｇｇａａｔａｔｇａｃｇｔｇｃｔｇｇａｔａａｇｃｇｇａｇａｇｇａｃｇｃｇａｃｃｃｃｇａａａｔｇｇｇａｇｇｃａａｇｃｃｃａｇｇｃｇｃａａａａａｃｃｃｔｃａｇｇａａｇｇｃｃｔｇｔａｔａａｃｇａｇｃｔｇｃａｇａａｇｇａｃａａａａｔｇｇｃａｇａａｇｃｃｔａｔｔｃｔｇａｇａｔｃｇｇｃａｔｇａａｇｇｇｇｇａｇｃｇａｃｇｇａｇａｇｇｃａａａｇｇｇｃａｃｇａｔｇｇｇｃｔｇｔａｃｃａｇｇｇａｃｔｇａｇｃａｃｃｇｃｃａｃａａａｇｇａｃａｃｃｔａｔｇａｔｇｃｔｃｔｇｃａｔａｔｇｃａｇｇｃａｃｔｇｃｃｔｃｃａａｇｇ（配列番号１４４７８）を含む核酸配列によってコードされ得る。４－１ＢＢ共刺激ドメインは、ＫＲＧＲＫＫＬＬＹＩＦＫＱＰＦＭＲＰＶＱＴＴＱＥＥＤＧＣＳＣＲＦＰＥＥＥＥＧＧＣＥＬ（配列番号１４４７９）を含むアミノ酸配列、またはＫＲＧＲＫＫＬＬＹＩＦＫＱＰＦＭＲＰＶＱＴＴＱＥＥＤＧＣＳＣＲＦＰＥＥＥＥＧＧＣＥＬ（配列番号１４４７９）を含むアミノ酸配列に少なくとも７０％、８０％、９０％、９５％、または９９％の同一性を有する配列を含み得る。４－１ＢＢ共刺激ドメインは、ａａｇａｇａｇｇｃａｇｇａａｇａａａｃｔｇｃｔｇｔａｔａｔｔｔｔｃａａａｃａｇｃｃｃｔｔｃａｔｇｃｇｃｃｃｃｇｔｇｃａｇａｃｔａｃｃｃａｇｇａｇｇａａｇａｃｇｇｇｔｇｃｔｃｃｔｇｔｃｇａｔｔｃｃｃｔｇａｇｇａａｇａｇｇａａｇｇｃｇｇｇｔｇｔｇａｇｃｔｇ（配列番号１４４８０）、を含む核酸配列によってコードされ得る。４－１ＢＢ共刺激ドメインは、膜貫通ドメインとＣＤ２８共刺激ドメインとの間に位置し得る。

【０３２１】

本開示のＣＡＲのある特定の実施形態において、ヒンジは、ヒトＣＤ８α、ＩｇＧ４、および／またはＣＤ４配列に由来する配列を含み得る。本開示のＣＡＲのある特定の実施

形態において、ヒンジは、ヒトＣＤ８α配列に由来する配列を含み得る。ヒンジは、ＴＴＴＰＡＰＲＰＰＴＰＡＰＴＩＡＳＱＰＬＳＬＲＰＥＡＣＲＰＡＡＧＧＡＶＨＴＲＧＬＤＦＡＣＤ（配列番号１４４８１）を含むヒトＣＤ８αアミノ酸配列、またはＴＴＴＰＡＰＲＰＰＴＰＡＰＴＩＡＳＱＰＬＳＬＲＰＥＡＣＲＰＡＡＧＧＡＶＨＴＲＧＬＤＦＡＣＤ（配列番号１４４８１）を含むアミノ酸配列に少なくとも７０％、８０％、９０％、９５％、または９９％の同一性を有する配列を含み得る。ヒトＣＤ８αヒンジアミノ酸配列は、ａｃｔａｃｃａｃａｃｃａｇｃａｃｃｔａｇａｃｃａｃｃａａｃｔｃｃａｇｃｔｃｃａａｃｃａｔｃｇｃｇａｇｔｃａｇｃｃｃｃｔｇａｇｔｃｔｇａｇａｃｃｔｇａｇｇｃｃｔｇｃａｇｇｃｃａｇｃｔｇｃａｇｇａｇｇａｇｃｔｇｔｇｃａｃａｃｃａｇｇｇｇｃｃｔｇｇａｃｔｔｃｇｃｃｔｇｃｇａｃ（配列番号１４４８２）を含む核酸配列によってコードされ得る。

【０３２２】

ＳｃＦｖ

本開示は、特異的標的タンパク質を認識して結合するためにこれらの組成物を使用するための一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ）組成物および方法を提供する。ＳｃＦｖ組成物は、抗体の重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む。ＳｃＦｖ組成物は、本開示のキメラ抗原受容体の抗原認識領域に組み込まれ得る。ＳｃＦｖは、免疫グロブリンの重鎖（ＶＨ）および軽鎖（ＶＬ）の可変領域の融合タンパク質であり、ＶＨおよびＶＬドメインは、短ペプチドリンカーで接続される。ＳｃＦｖは、定常領域の除去およびリンカーの導入にもかかわらず、元の免疫グロブリンの特異性を保持する。例示的なリンカーは、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ（配列番号１４４８３）の配列を含む。

【０３２３】

センチリン

本開示のセンチリンは、抗原に特異的に結合する。抗原に特異的に結合する１つ以上のセンチリンを含む本開示のキメラ抗原受容体を使用して、細胞（例えば、細胞毒性免疫細胞）の特異性を特異抗原に向けることができる。

【０３２４】

本開示のセンチリンは、タンパク質足場を含み得、この足場は、抗原に特異的に結合することができる。本開示のセンチリンは、少なくとも１つのフィブロネクチンＩＩＩ型（ＦＮ３）ドメインのコンセンサス配列を含むタンパク質足場を含み得、この足場は、抗原に特異的に結合することができる。少なくとも１つのフィブロネクチンＩＩＩ型（ＦＮ３）ドメインは、ヒトタンパク質に由来し得る。ヒトタンパク質は、テネイシン－Ｃであり得る。コンセンサス配列は、ＬＰＡＰＫＮＬＶＶＳＥＶＴＥＤＳＬＲＬＳＷＴＡＰＤＡＡＦＤＳＦＬＩＱＹＱＥＳＥＫＶＧＥＡＩＮＬＴＶＰＧＳＥＲＳＹＤＬＴＧＬＫＰＧＴＥＹＴＶＳＩＹＧＶＫＧＧＨＲＳＮＰＬＳＡＥＦＴＴ（配列番号１４４８８）またはＭＬＰＡＰＫＮＬＶＶＳＥＶＴＥＤＳＬＲＬＳＷＴＡＰＤＡＡＦＤＳＦＬＩＱＹＱＥＳＥＫＶＧＥＡＩＮＬＴＶＰＧＳＥＲＳＹＤＬＴＧＬＫＰＧＴＥＹＴＶＳＩＹＧＶＫＧＧＨＲＳＮＰＬＳＡＥＦＴＴ（配列番号１４４８９）を含み得る。コンセンサス配列は、ＬＰＡＰＫＮＬＶＶＳＥＶＴＥＤＳＬＲＬＳＷＴＡＰＤＡＡＦＤＳＦＬＩＱＹＱＥＳＥＫＶＧＥＡＩＮＬＴＶＰＧＳＥＲＳＹＤＬＴＧＬＫＰＧＴＥＹＴＶＳＩＹＧＶＫＧＧＨＲＳＮＰＬＳＡＥＦＴＴ（配列番号１４４８８）またはＭＬＰＡＰＫＮＬＶＶＳＥＶＴＥＤＳＬＲＬＳＷＴＡＰＤＡＡＦＤＳＦＬＩＱＹＱＥＳＥＫＶＧＥＡＩＮＬＴＶＰＧＳＥＲＳＹＤＬＴＧＬＫＰＧＴＥＹＴＶＳＩＹＧＶＫＧＧＨＲＳＮＰＬＳＡＥＦＴＴ（配列番号１４４８９）に少なくとも７４％同一のアミノ配列を含み得る。コンセンサス配列は、ａｔｇｃｔｇｃｃｔｇｃａｃｃａａａｇａａｃｃｔｇｇｔｇｇｔｇｔｃｔｃａｔｇｔｇａｃａｇａｇｇａｔａｇｔｇｃｃａｇａｃｔｇｔｃａｔｇｇａｃｔｇｃｔｃｃｃｇａｃｇｃａｇｃｃｔｔｃｇａｔａｇｔｔｔｔａｔｃａｔｃｇｔｇｔａｃｃｇｇｇａｇａａｃａｔｃｇａａａａｃｃｇｇｃｇａｇｇｃｃａｔｔｇｔｃｃｔｇａｃａｇｔｇｃｃａｇｇｇｔｃｃｇａａｃｇｃｔｃｔｔａｔｇａｃｃｔｇａｃａｇａｔｃｔｇａａｇｃｃｃｇｇａａｃｔｇａｇｔａｃｔａｔｇｔｇｃａｇａｔｃｇｃｃｇｇｃｇｔｃａａａｇｇａｇｇｃａａｔａｔｃａｇｃｔｔｃｃｃｔｃ

ｔｇｔｃｃｇｃａａｔｃｔｔｃａｃｃａｃａ（配列番号１４４９０）を含む核酸配列によってコードされ得る。コンセンサス配列は、（ａ）コンセンサス配列の１３～１６位のアミノ酸残基ＴＥＤＳ（配列番号１４４９１）を含むか、またはそれからなるＡ－Ｂループ、（ｂ）コンセンサス配列の２２～２８位のアミノ酸残基ＴＡＰＤＡＡＦ（配列番号１４４９２）を含むか、またはそれからなるＢ－Ｃループ、（ｃ）コンセンサス配列の３８～４３位のアミノ酸残基ＳＥＫＶＧＥ（配列番号１４４９３）を含むか、またはそれからなるＣ－Ｄループ、（ｄ）コンセンサス配列の５１～５４位のアミノ酸残基ＧＳＥＲ（配列番号１４４９４）を含むか、またはそれからなるＤ－Ｅループ、（ｅ）コンセンサス配列の６０～６４位のアミノ酸残基ＧＬＫＰＧ（配列番号１４４９５）を含むか、またはそれからなるＥ－Ｆループ、（ｆ）コンセンサス配列の７５～８１位のアミノ酸残基ＫＧＧＨＲＳＮ（配列番号１４４９６）を含むか、またはそれからなるＦ－Ｇループ、あるいは（ｇ）（ａ）～（ｆ）の任意の組み合わせ内の１つ以上の位置で改変され得る。本開示のセンチリンは、少なくとも５つのフィブロネクチンＩＩＩ型（ＦＮ３）ドメイン、少なくとも１０のフィブロネクチンＩＩＩ型（ＦＮ３）ドメイン、または少なくとも１５のフィブロネクチンＩＩＩ型（ＦＮ３）ドメインのコンセンサス配列を含み得る。足場は、10^{-9}Ｍ以下、10^{-10}Ｍ以下、10^{-11}Ｍ以下、10^{-12}Ｍ以下、10^{-13}Ｍ以下、10^{-14}Ｍ以下、および10^{-15}Ｍ以下のK_Dから選択される少なくとも１つの親和性を有する抗原に結合し得る。K_Dは、表面プラズモン共鳴によって決定され得る。

【０３２５】

「抗体模倣物」という用語は、標的配列に特異的に結合し、かつ自然発生抗体とは異なる構造を有する有機化合物を説明することを意図する。抗体模倣物は、タンパク質、核酸、または小分子を含み得る。本開示の抗体模倣物が特異的に結合する標的配列は、抗原であり得る。抗体模倣物は、優れた溶解性、組織浸透、熱および酵素に対する安定性（例えば、酵素的分解への耐性）、ならびにより低い製造コストを含むが、これらに限定されない、抗体よりも優れた特性を提供し得る。例示的な抗体模倣物には、アフィボディ、アフリリン、アフィマー、アフィチン、アルファボディ、アンチカリン、およびアビマー（アビディティマルチマーとしても既知）、ＤＡＲＰｉｎ（設計されたアンキリンリピートタンパク質）、Ｆｙｎｏｍｅｒ、Ｋｕｎｉｔｚドメインペプチド、およびモノボディが含まれるが、これらに限定されない。

【０３２６】

本開示のアフィボディ分子は、ジスルフィド架橋が全くない１つ以上のアルファヘリックスを含むか、またはそれからなるタンパク質足場を含む。好ましくは、本開示のアフィボディ分子は、３つのアルファヘリックスを含むか、またはそれからなる。例えば、本開示の抗体分子は、免疫グロブリン結合ドメインを含み得る。本開示のアフィボディ分子は、プロテインＡのＺドメインを含み得る。

【０３２７】

本開示のアフィリン分子は、例えば、ガンマＢクリスタリンまたはユビキチンのいずれかの露出したアミノ酸の改変によって産生されるタンパク質足場を含む。アフィリン分子は、抗原に対する抗体の親和性を機能的に模倣するが、抗体を構造的には模倣しない。アフィリンを作製するために使用される任意のタンパク質足場において、適切にフォールディングされたタンパク質分子中の、溶媒または可能性のある結合パートナーにアクセス可能であるアミノ酸は、露出したアミノ酸と考えられる。これらの露出したアミノ酸のうちのいずれか１つ以上は、標的配列または抗原に特異的に結合するように改変され得る。

【０３２８】

本開示のアフィマー分子は、特異的な標的配列のための高親和性結合部位をもたらすペプチドループを提示するように遺伝子操作された、高度に安定なタンパク質を含むタンパク質足場を含む。本開示の例示的なアフィマー分子は、シスタチンタンパク質またはその三次構造に基づくタンパク質足場を含む。本開示の例示的なアフィマー分子は、逆平行ベータシートの上に位置するアルファヘリックスを含む共通の三次構造を共有し得る。

【０３２９】

本開示のアフィチン分子は、人工タンパク質足場を含み、その構造は、例えば、ＤＮＡ結合タンパク質（例えば、ＤＮＡ結合タンパク質Ｓａｃ７ｄ）に由来し得る。本開示のアフィチンは、抗原の全体または一部であり得る標的配列に選択的に結合する。本開示の例示的なアフィチンは、ＤＮＡ結合タンパク質の結合表面上の１つ以上のアミノ酸配列をランダム化し、結果として生じたタンパク質をリボソームディスプレイおよび選択に供することによって製造される。本開示のアフィチンの標的配列は、例えば、ゲノム内、またはペプチド、タンパク質、ウイルス、もしくは細菌の表面上に見出され得る。本開示のある特定の実施形態において、アフィチン分子は、酵素の特異的阻害剤として使用され得る。本開示のアフィチン分子は、耐熱性タンパク質またはその誘導体を含み得る。

【０３３０】

本開示のアルファボディ分子は、細胞浸透性アルファボディ（ＣＰＡＢ）と称され得る。本開示のアルファボディ分子は、多様な標的配列（抗原を含む）に結合する小タンパク質（典型的には１０ｋＤａ未満の）を含む。アルファボディ分子は、細胞内標的配列に達し、それに結合することができる。構造的に、本開示のアルファボディ分子は、一本鎖アルファヘリックス（自然発生コイルドコイル構造に類似）を形成する人工配列を含む。本開示のアルファボディ分子は、標的タンパク質に特異的に結合するように改変されている１つ以上のアミノ酸を含むタンパク質足場を含み得る。分子の結合特異性にかかわらず、本開示のアルファボディ分子は、正しいフォールディングおよび熱安定性を維持する。

【０３３１】

本開示のアンチカリン分子は、タンパク質または小分子のいずれかにおける標的配列または部位に結合する人工タンパク質を含む。本開示のアンチカリン分子は、ヒトリポカリンに由来する人工タンパク質を含み得る。本開示のアンチカリン分子は、例えば、モノクローナル抗体またはその断片の代わりに使用され得る。アンチカリン分子は、モノクローナル抗体またはその断片よりも優れた組織透過および熱安定性を示し得る。本開示の例示的なアンチカリン分子は、およそ２０ｋＤａの質量を有する約１８０アミノ酸を含み得る。構造的に、本開示のアンチカリン分子は、ループが接続し、アルファヘリックスが結合したペアワイズの逆平行ベータ鎖を含むバレル構造を含む。好ましい実施形態において、本開示のアンチカリン分子は、ループが接続し、アルファヘリックスが結合したペアワイズの８つの逆平行ベータ鎖を含むバレル構造を含む。

【０３３２】

本開示のアビマー分子は、標的配列（これは抗原でもあり得る）に特異的に結合する人工タンパク質を含む。本開示のアビマーは、同じ標的内または異なる標的内の複数の結合部位を認識し得る。本開示のアビマーが１つを超える標的を認識するとき、このアビマーは、二重特異性抗体の機能を模倣する。人工タンパク質アビマーは、各々、およそ３０～３５アミノ酸の２つ以上のペプチド配列を含み得る。これらのペプチドは、１つ以上のリンカーペプチドを介して接続されていてもよい。アビマーのペプチドのうちの１つ以上のアミノ酸配列は、膜受容体のＡドメインに由来し得る。アビマーは、ジスルフィド結合および／またはカルシウムを任意に含み得る強固な構造を有する。本開示のアビマーは、抗体と比較してより高い熱安定性を示し得る。

【０３３３】

本開示のＤＡＲＰｉｎｓ（設計されたアンキリンリピートタンパク質）は、標的配列に対して高い特異性および高い親和性を有する遺伝子操作されたタンパク質、組換えタンパク質、またはキメラタンパク質を含む。ある特定の実施形態において、本開示のＤＡＲＰｉｎは、アンキリンタンパク質に由来し、任意選択で、アンキリンタンパク質の少なくとも３つの反復モチーフ（反復構造単位とも称される）を含む。アンキリンタンパク質は、高親和性のタンパク質間相互作用を媒介する。本開示のＤＡＲＰｉｎは、大きな標的相互作用表面を含む。

【０３３４】

本開示のＦｙｎｏｍｅｒは、ヒトＦｙｎ　ＳＨ３ドメインに由来し、抗体と等しい親和性および等しい特異性で標的配列および分子に結合するように遺伝子操作された、小さな

結合タンパク質（約７ｋＤａ）を含む。
【０３３５】
本開示のＫｕｎｉｔｚドメインペプチドは、Ｋｕｎｉｔｚドメインを含むタンパク質足場を含む。Ｋｕｎｉｔｚドメインは、プロテアーゼ活性を阻害するための活性部位を含む。構造的に、本開示のＫｕｎｉｔｚドメインは、ジスルフィドに富むアルファ＋ベータフォールドを含む。この構造は、ウシ膵臓トリプシン阻害剤によって例示される。Ｋｕｎｉｔｚドメインペプチドは、特異的なタンパク質構造を認識し、競合的プロテアーゼ阻害剤として働く。本開示のＫｕｎｉｔｚドメインは、エカランチド（ヒトリポタンパク質関連凝固阻害剤（ＬＡＣＩ）に由来する）を含み得る。
【０３３６】
本開示のモノボディは、サイズにおいて一本鎖抗体と同等の小タンパク質である（約９４個のアミノ酸を含み、約１０ｋＤａの質量を有する）。これらの遺伝子操作されたタンパク質は、抗原を含む標的配列に特異的に結合する。本開示のモノボディは、１つ以上の明確に異なるタンパク質または標的配列を特異的に標的とし得る。好ましい実施形態において、本開示のモノボディは、ヒトフィブロネクチンの構造を模倣し、より好ましくは、フィブロネクチンの第１０の細胞外ＩＩＩ型ドメインの構造を模倣する、タンパク質足場を含む。フィブロネクチンの第１０の細胞外ＩＩＩ型ドメイン、およびそのモノボディ模倣物には、抗体の３つの相補性決定領域（ＣＤＲ）に対応する各側面に、バレルを形成する７つのベータシートおよび３つの露出したループを含有する。抗体の可変ドメインの構造とは対照的に、モノボディは、金属イオンのための結合部位ならびに中央のジスルフィド結合を欠いている。多重特異性モノボディは、ループＢＣおよびＦＧを改変することによって最適化することができる。本開示のモノボディは、アドネクチンを含んでもよい。
【０３３７】
ＶＨＨ
ある特定の実施形態において、ＣＡＲは、単一ドメイン抗体（ＳｄＡｂ）を含む。ある特定の実施形態において、ＳｄＡｂは、ＶＨＨである。
【０３３８】
本開示は、少なくとも１つのＶＨＨ（ＶＣＡＲ）を含むキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を提供する。本開示のキメラ抗原受容体は、１つを超えるＶＨＨを含み得る。例えば、二重特異性ＶＣＡＲは、２つの明確に異なる抗原に特異的に結合する２つのＶＨＨを含み得る。
【０３３９】
本開示のＶＨＨタンパク質は、抗原に特異的に結合する。抗原に特異的に結合する１つ以上のＶＨＨを含む本開示のキメラ抗原受容体を使用して、細胞（例えば、細胞毒性免疫細胞）の特異性を特異抗原に向けることができる。
【０３４０】
本開示の少なくとも１つのＶＨＨタンパク質またはＶＣＡＲは、当該技術分野において周知であるように、細胞株、混合細胞株、不死化細胞、または不死化細胞のクローン集団によって任意に産生され得る。例えば、Ａｕｓｕｂｅｌ，ｅｔ ａｌ．，ｅｄ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，ＮＹ，Ｎ．Ｙ．（１９８７－２００１）、Ｓａｍｂｒｏｏｋ，ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，２ｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，Ｎ．Ｙ．（１９８９）、Ｈａｒｌｏｗ ａｎｄ Ｌａｎｅ，Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，Ｎ．Ｙ．（１９８９）、Ｃｏｌｌｉｇａｎ，ｅｔ ａｌ．，ｅｄｓ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，ＮＹ（１９９４－２００１）、Ｃｏｌｌｉｇａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｃｉｅｎｃｅ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，ＮＹ，Ｎ．Ｙ．，（１９９７－２００１）を参照されたい。
【０３４１】

ＶＨＨタンパク質からのアミノ酸は、当該技術分野において既知であるように、免疫原性を低下させるために、あるいは結合、親和性、オン速度、オフ速度、アビディティ、特異性、半減期、安定性、溶解性、または任意の他の好適な特性を低下させる、強化する、または改変するために、変更、追加、および／または削除され得る。

【０３４２】

任意に、ＶＨＨタンパク質は、抗原に対する高い親和性および他の好ましい生物学的特性を保持しながら操作することができる。この目標を達成するために、ＶＨＨタンパク質は、任意に、親配列および操作された配列の三次元モデルを使用して、親配列および様々な概念的な操作された産物の分析プロセスによって調製され得る。三次元モデルは、一般的に入手可能であり、当業者によく知られている。選択された候補配列の考えられる三次元立体構造を図示し、表示するコンピュータプログラムが利用可能であり、潜在的な免疫原性を計測することができる（例えば、Ｘｅｎｃｏｒ，Ｉｎｃ．（Ｍｏｎｒｏｖｉａ，Ｃａｌｉｆ．）のＩｍｍｕｎｏｆｉｌｔｅｒプログラム）。これらのディスプレイの検査は、候補配列の機能における残基の可能な役割の分析、すなわち、候補ＶＨＨタンパク質がその抗原に結合する能力に影響を及ぼす残基の分析を可能にする。このように、残基は、標的抗原に対する親和性などの所望の特徴が達成されるように、親配列および参照配列から選択および組み合わされ得る。あるいは、または上記の手順に加えて、他の好適な操作方法が、使用され得る。

【０３４３】

類似のタンパク質または断片への特異的結合についてのＶＨＨのスクリーニングは、ヌクレオチド（ＤＮＡもしくはＲＮＡディスプレイ）またはペプチドディスプレイライブラリー、例えば、インビトロディスプレイを使用して都合よく達成することができる。この方法は、所望の機能または構造を有する個々のメンバーに対するペプチドの大きな集合体をスクリーニングすることを伴う。ディスプレイされたヌクレオチドまたはペプチド配列は、３～５０００個以上のヌクレオチドまたはアミノ酸の長さ、しばしば、５～１００個のアミノ酸の長さ、およびしばしば、約８～２５個のアミノ酸の長さであり得る。ペプチドライブラリーを生成するための直接的な化学的合成法に加えて、いくつかの組換えＤＮＡ法が、記載されている。１つのタイプは、バクテリオファージまたは細胞の表面上のペプチド配列のディスプレイを含む。各バクテリオファージまたは細胞は、特定のディスプレイされたペプチド配列をコードするヌクレオチド配列を含む。本開示のＶＨＨタンパク質は、広範囲の親和性（ＫＤ）でヒトまたは他の哺乳動物タンパク質に結合することができる。好ましい実施形態において、本開示の少なくとも１つのＶＨＨは、当業者によって実践されるように、表面プラズモン共鳴またはＫｉｎｅｘａ法によって決定されるように、高親和性で、例えば、０．１～９．９（またはその間のいずれかの範囲または値）×１０$^{-8}$、１０$^{-9}$、１０$^{-10}$、１０$^{-11}$、１０$^{-12}$、１０$^{-13}$、１０$^{-14}$、１０$^{-15}$などであるが、これらに限定されない、約１０$^{-7}$Ｍ以下、またはその間のいずれかの範囲または値のＫＤで、標的タンパク質に任意に結合することができる。

【０３４４】

抗原に対するＶＨＨまたはＶＣＡＲの親和性またはアビディティは、任意の好適な方法を使用して実験的に決定することができる（例えば、Ｂｅｒｚｏｆｓｋｙ，ｅｔ ａｌ．，“Ａｎｔｉｂｏｄｙ－Ａｎｔｉｇｅｎ Ｉｎｔｅｒａｃｔｉｏｎｓ，”Ｉｎ Ｆｕｎｄａｍｅｎｔａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，Ｐａｕｌ，Ｗ．Ｅ．，Ｅｄ．，Ｒａｖｅｎ Ｐｒｅｓｓ：Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．（１９８４）、Ｋｕｂｙ，Ｊａｎｉｓ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，Ｗ．Ｈ．Ｆｒｅｅｍａｎ ａｎｄ Ｃｏｍｐａｎｙ：Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．（１９９２）、および本明細書に記載の方法を参照されたい）。特定のＶＨＨ－抗原またはＶＣＡＲ－抗原相互作用の測定された親和性は、異なる条件下（例えば、塩濃度、ｐＨ）で測定された場合、変化し得る。したがって、親和性および他の抗原結合パラメーター（例えば、ＫＤ、Ｋｏｎ、Ｋｏｆｆ）の測定は、好ましくは、ＶＨＨまたはＶＣＡＲおよび抗原の標準化された溶液、ならびに本明細書に記載の緩衝液などの標準化された緩衝液を用いて行われる。

【０３４５】
どのタンパク質、抗体、および他のアンタゴニストが、本開示のＶＨＨもしくはＶＣＡＲと標的タンパク質への結合について競合するか、および／またはエピトープ領域を共有するかを判定するために、競合アッセイを本開示のＶＨＨまたはＶＣＡＲで実施することができる。当業者に容易に知られているこれらのアッセイは、タンパク質上の限られた数の結合部位についてのアンタゴニストまたはリガンド間の競合を評価する。タンパク質および／または抗体は、競合の前後に固定化または不溶化され、標的タンパク質に結合したサンプルは、例えば、デカンテーション（タンパク質／抗体が事前に不溶化された場合）または遠心分離（タンパク質／抗体は競合反応後に沈殿した）によって未結合サンプルから分離される。また、競合的結合は、ＶＨＨまたはＶＣＡＲの標的タンパク質への結合または結合の欠如によって機能が変化するかどうか、例えば、ＶＣＡＲ分子が、例えば、標識の酵素活性を阻害または増強するかどうかによって判定され得る。当該技術分野において周知であるように、ＥＬＩＳＡおよび他の機能アッセイを使用することができる。
【０３４６】
ＶＨ
ある特定の実施形態において、ＣＡＲは、単一ドメイン抗体（ＳｄＡｂ）を含む。ある特定の実施形態において、ＳｄＡｂは、ＶＨである。
【０３４７】
本開示は、単一ドメイン抗体（ＶＣＡＲ）を含むキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を提供する。ある特定の実施形態において、単一ドメイン抗体は、ＶＨを含む。ある特定の実施形態において、ＶＨは、ヒト配列から単離されるか、またはそれに由来する。ある特定の実施形態において、ＶＨは、ヒトＣＤＲ配列および／またはヒトフレームワーク配列、ならびに非ヒトまたはヒト化配列（例えば、ラットＦｃドメイン）を含む。ある特定の実施形態において、ＶＨは、完全にヒト化されたＶＨである。ある特定の実施形態において、ＶＨは、自然発生抗体でも、自然発生抗体の断片でもない。ある特定の実施形態において、ＶＨは、モノクローナル抗体の断片ではない。ある特定の実施形態において、ＶＨは、ＵｎｉＤａｂ（商標）抗体（ＴｅｎｅｏＢｉｏ）である。
【０３４８】
ある特定の実施形態において、ＶＨは、ＵｎｉＲａｔ（商標）（ＴｅｎｅｏＢｉｏ）系および「ＮＧＳベースの発見」を使用して完全に操作されて、ＶＨを生成する。この方法を使用して、特異的ＶＨは、天然に存在せず、完全に操作された系を使用して生成される。ＶＨは、宿主（例えば、マウス、ラット、またはヒト）から直接、または細胞もしくは細胞株の単一クローン（ハイブリドーマ）から直接単離された、自然発生モノクローナル抗体（ｍＡｂ）に由来しない。これらのＶＨは、その後、当該細胞株からクローン化されなかった。代わりに、ＶＨ配列は、ラットＦｃドメインを持つヒト可変領域（ＶＨドメイン）を含む導入遺伝子としてＵｎｉＲａｔ（商標）系を使用して完全に操作されているため、軽鎖のないヒト／ラットキメラであり、標準のｍＡｂ形式とは異なる。天然ラット遺伝子は、ノックアウトされており、ラットで発現する唯一の抗体は、ラットＦｃ（ＵｎｉＡｂ）に連結されたＶＨドメインを持つ導入遺伝子からのものである。これらは、ＵｎｉＲａｔで表現された排他的なＡｂである。次世代シーケンシング（ＮＧＳ）およびバイオインフォマティクスを使用して、免疫後にＵｎｉＲａｔ（商標）によって生成された重鎖抗体の完全な抗原特異的レパートリーを特定する。次いで、独自の遺伝子アセンブリ法を使用して、抗体レパートリー配列情報を、様々な機能についてインビトロでスクリーニングすることができる完全ヒト重鎖抗体の大きな集合体に変換する。ある特定の実施形態において、完全にヒト化されたＶＨは、（非自然発生組換えＶＨ抗体を生成するために）インビトロでヒトＶＨドメインをヒトＦｃと融合することによって生成される。ある特定の実施形態において、ＶＨは、完全にヒト化されているが、それらは、軽鎖のないヒト／ラットキメラ（ヒトＶＨ、ラットＦｃ）としてインビボで発現される。完全にヒト化されたＶＨは、軽鎖のないヒト／ラットキメラ（ヒトＶＨ、ラットＦｃ）が約８０ｋＤａ（対１５０ｋＤａ）であるため、インビボで発現される。

【０３４９】
本開示のＶＣＡＲは、本開示の少なくとも１つのＶＨを含み得る。ある特定の実施形態において、本開示のＶＨは、Ｆｃドメインまたはその一部分を除去するように改変され得る。ある特定の実施形態において、本開示のＶＨのフレームワーク配列は、例えば、発現を改善するために、免疫原性を低下させるために、または機能を改善するために改変され得る。
【０３５０】
本開示全体において使用されるように、単数形「ａ」、「および」、および「ｔｈｅ」は、文脈がそうでないことを明確に示さない限り、複数の参照を含む。したがって、例えば、「方法」への言及は、複数のそのような方法を含み、「用量」への言及は、当業者などに知られている１つ以上の用量およびその同等物への言及を含む。
【０３５１】
「約（ａｂｏｕｔ）」または「およそ（ａｐｐｒｏｘｉｍａｔｅｌｙ）」という用語は、当業者によって決定される特定の値について、許容可能な誤差範囲内を意味し、その値がどのように測定または決定されるか、例えば、測定システムの限界に、部分的には依存している。例えば、「約」は、１つ以上の標準偏差内を意味することができる。あるいは、「約」は、所与の値の最大２０％、または最大１０％、または最大５％、または最大１％の範囲を意味することができる。あるいは、特に生物学的システムまたはプロセスに関して、この用語は、値の１桁以内、好ましくは５倍以内、より好ましくは２倍以内を意味することができる。特定の値が本出願および特許請求の範囲に記載されている場合、特に明記しない限り、特定の値の許容可能な誤差範囲内を意味する「約」という用語が、仮定されるべきである。
【０３５２】
本開示は、単離された、または実質的に精製されたポリヌクレオチドまたはタンパク質組成物を提供する。「単離された」または「精製された」ポリヌクレオチドまたはタンパク質、またはその生物学的に活性な部分は、その自然発生環境に見られるようなポリヌクレオチドまたはタンパク質に通常付随または相互作用する成分を実質的または本質的に含まない。したがって、単離または精製されたポリヌクレオチドまたはタンパク質は、組換え技術によって生成されるとき、他の細胞材料または培養培地を実質的に含まないか、または化学的に合成されるとき、化学前駆体または他の化学物質を実質的に含まない。最適には、「単離された」ポリヌクレオチドは、ポリヌクレオチドが由来する生物のゲノムＤＮＡにおいてポリヌクレオチド（すなわち、ポリヌクレオチドの５’および３’末端に位置する配列）に自然に隣接する配列（最適にはタンパク質をコードする配列）を含まない。例えば、様々な実施形態において、単離されたポリヌクレオチドは、ポリヌクレオチドが由来する細胞のゲノムＤＮＡにおいてポリヌクレオチドに自然に隣接する約５ｋｂ、４ｋｂ、３ｋｂ、２ｋｂ、１ｋｂ、０．５ｋｂ、または０．１ｋｂ未満のヌクレオチド配列を含み得る。細胞物質を実質的に含まないタンパク質には、約３０％、２０％、１０％、５％、または１％未満（乾燥重量で）の汚染タンパク質を有するタンパク質の調製物が含まれる。本開示のタンパク質またはその生物学的に活性な部分が組換え的に産生されるとき、最適な培養培地は、化学前駆体または目的の非タンパク質化学物質の約３０％、２０％、１０％、５％、または１％未満（乾燥重量で）を表す。
【０３５３】
本開示は、これらのＤＮＡ配列によってコードされる開示されたＤＮＡ配列およびタンパク質の断片および変異体を提供する。本開示全体において使用される場合、「断片」という用語は、ＤＮＡ配列の一部分またはアミノ酸配列の一部分、したがってそれによってコードされるタンパク質を指す。コード配列を含むＤＮＡ配列の断片は、天然タンパク質の生物学的活性を保持するタンパク質断片をコードし、したがって、本明細書に記載の標的ＤＮＡ配列へのＤＮＡ認識または結合活性をコードし得る。あるいは、ハイブリダイゼーションプローブとして有用なＤＮＡ配列の断片は、一般に、生物学的活性を保持するタンパク質をコードしない、またはプロモーター活性を保持しない。したがって、ＤＮＡ配

列の断片は、少なくとも約２０ヌクレオチド、約５０ヌクレオチド、約１００ヌクレオチドから、本開示の完全長ポリヌクレオチドまでの範囲であり得る。

【０３５４】

本開示の核酸またはタンパク質は、後に最終的な目的のベクターへとアセンブルされ得る標的ベクターにおいて単量体単位および／または反復単位をプリアセンブルすることを含むモジュラーアプローチによって構築することができる。本開示のポリペプチドは、本開示の反復単量体を含んでもよく、後に最終的な目的のベクターへとアセンブルされ得る標的ベクターにおいて反復単位をプリアセンブルすることによるモジュラーアプローチによって構築することができる。本開示は、本方法によって産生されるポリペプチド、ならびにこれらのポリペプチドをコードする核酸配列を提供する。本開示は、このモジュラーアプローチによって産生されるポリペプチドをコードする核酸配列を含む宿主生物および細胞を提供する。

【０３５５】

「抗体」という用語は、最も広い意味において使用され、単一モノクローナル抗体（アゴニスト抗体およびアンタゴニスト抗体を含む）および多エピトープ特異性を有する抗体組成物を明確に網羅する。本明細書において定義される本明細書の抗体の天然または合成の類似体、変異体、バリアント、対立遺伝子、ホモログ、およびオルソログ（本明細書では集合的に「類似体」と称される）を使用することも本明細書の範囲内である。したがって、本明細書の一実施形態によれば、「本明細書の抗体」という用語は、その最も広い意味において、そのような類似体も網羅する。一般に、そのような類似体では、本明細書において定義される本明細書の抗体と比較して、１つ以上のアミノ酸残基が、置き換えられ、欠失し、かつ／または付加されてもよい。

【０３５６】

本明細書で使用される「抗体断片」、およびそのあらゆる文法的な変化形は、無傷抗体の抗原結合部位または可変領域を含む無傷抗体の一部分であって、無傷抗体のＦｃ領域の定常重鎖ドメイン（すなわち、抗体アイソタイプに応じてＣＨ２、ＣＨ３、およびＣＨ４）を含まない一部分と定義される。抗体断片の例としては、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆａｂ’－ＳＨ、Ｆ（ａｂ’）$_2$、およびＦｖ断片；ダイアボディ；（１）一本鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）分子、（２）軽鎖可変ドメインを１つだけ含有する一本鎖ポリペプチド、または関連した重鎖部分のない軽鎖可変ドメインの３つのＣＤＲを含有するその断片、および（３）重鎖可変領域を１つだけ含有する一本鎖ポリペプチド、または関連した軽鎖部分のない重鎖可変領域の３つのＣＤＲを含有するその断片を含むが、これらに限定されない、連続したアミノ酸残基の１つの中断されていない配列からなる一次構造を有するポリペプチドである任意の抗体断片（本明細書では「一本鎖抗体断片」または「一本鎖ポリペプチド」と称される）；ならびに抗体断片から形成された多特異性または多価の構造が挙げられる。１つ以上の重鎖を含む抗体断片において、重鎖は、無傷抗体の非Ｆｃ領域に見られる任意の定常ドメイン配列（例えば、ＩｇＧアイソタイプのＣＨＩ）を含むことができ、および／または無傷の抗体に見られる任意のヒンジ領域を含むことができ、および／または重鎖のヒンジ領域配列もしくは定常ドメイン配列に融合もしくは位置するロイシンジッパー配列を含むことができる。この用語は、一般的に（例えば、ラクダからの）単一の単量体可変抗体ドメインを有する抗体断片を指す単一のドメイン抗体（「ｓｄＡＢ」）をさらに含む。そのような抗体断片のタイプは、当業者によって容易に理解されるであろう。

【０３５７】

「結合」とは、巨大分子間（例えば、タンパク質と核酸との間）の配列特異的な非共有相互作用を指す。相互作用が全体として配列特異的である限り、結合の相互作用のすべての成分が配列特異的である必要はない（例えば、ＤＮＡ骨格におけるリン酸残基と接触する）。

【０３５８】

「含む」という用語は、組成物および方法が、列挙された要素を含むが、他のものを除外しないことを意味することが意図される。組成物および方法を定義するために使用され

るとき、「から本質的になる」とは、意図される目的のために使用するときの組み合わせに対してあらゆる本質的な意義のある他の要素を除外することを意味するものとする。したがって、本明細書において定義されている要素から本質的になる組成物は、微量混入物質または不活性担体を除外しない。「からなるとは、他の成分の微量を超える要素および実質的な方法ステップを除外することを意味するものとする。これらの移行用語の各々によって定義される実施形態は、本開示の範囲内である。

【０３５９】

「エピトープ」という用語は、ポリペプチドの抗原決定基を指す。エピトープは、エピトープに特有の空間的コンフォメーションで３つのアミノ酸を含み得る。一般に、エピトープは、少なくとも４、５、６、または７個のそのようなアミノ酸からなり、より通常は、少なくとも８、９、または１０個のそのようなアミノ酸からなる。アミノ酸の空間的コンフォメーションを決定する方法は、当該技術分野において既知であり、例えば、Ｘ線結晶学および二次元核磁気共鳴を含む。

【０３６０】

本明細書で使用される場合、「発現」は、ポリヌクレオチドがｍＲＮＡに転写されるプロセス、および／または転写されたｍＲＮＡがその後にペプチド、ポリペプチド、もしくはタンパク質に翻訳されるプロセスを指す。ポリヌクレオチドがゲノムＤＮＡに由来する場合、発現は、真核細胞におけるｍＲＮＡのスプライシングを含み得る。

【０３６１】

「遺伝子発現」とは、遺伝子に含まれる情報の、遺伝子産物への変換を指す。遺伝子産物は、遺伝子の直接的転写産物（例えば、ｍＲＮＡ、ｔＲＮＡ、ｒＲＮＡ、アンチセンスＲＮＡ、リボザイム、ｓｈＲＮＡ、マイクロＲＮＡ、構造ＲＮＡ、もしくは任意の他の型のＲＮＡ）またはｍＲＮＡの翻訳によって産生されるタンパク質であり得る。遺伝子産物には、キャップ形成、ポリアデニル化、メチル化、および編集などのプロセスによって改変されたＲＮＡ、ならびに例えば、メチル化、アセチル化、リン酸化、ユビキチン化、ＡＤＰ－リボシル化、ミリスチル化、およびグリコシル化によって改変されたタンパク質も含まれる。

【０３６２】

遺伝子発現の「モジュレーション」または「調節」は、遺伝子の活性における変化を指す。発現のモジュレーションには、遺伝子活性化および遺伝子抑制が含まれ得るが、これらに限定されない。

【０３６３】

「作動可能に連結された（ｏｐｅｒａｔｉｖｅｌｙ　ｌｉｎｋｅｄ）」またはその等価物（例えば、「作動可能的に連結された（ｌｉｎｋｅｄ　ｏｐｅｒａｔｉｖｅｌｙ）」）は、２つ以上の分子が、１つまたは両方の分子またはその組み合わせに起因する機能に影響を与えるために相互作用することができるように互いに配置されることを意味する。

【０３６４】

非共有結合的に連結された構成成分、ならびに非共有結合的に連結された構成成分を作製および使用する方法が、開示されている。様々な構成成分は、本明細書に記載されるように、様々な異なる形態をとり得る。例えば、非共有結合的に連結された（すなわち、作動可能に連結された）タンパク質を使用して、当該技術分野における１つ以上の問題を回避する一時的な相互作用を可能にし得る。タンパク質などの非共有結合的に連結された成分が会合および解離する能力は、そのような会合が所望の活性に必要である状況下でのみ、またはそのような状況下で主に、機能的会合を可能にする。連結は、所望の効果を可能にするのに十分な持続時間のものであり得る。

【０３６５】

生物のゲノム中の特異的遺伝子座にタンパク質を指向させるための方法が、開示されている。本方法は、ＤＮＡ局在化構成成分を提供するステップと、エフェクター分子を提供するステップと、を含み得、ＤＮＡ局在化構成成分およびエフェクター分子は、非共有結合的連結を介して作動可能に連結することが可能である。

【０３６６】
「ｓｃＦｖ」という用語は、一本鎖可変断片を指す。ｓｃＦｖは、リンカーペプチドで連結された、免疫グロブリンの重鎖（ＶＨ）および軽鎖（ＶＬ）の可変領域の融合タンパク質である。このリンカーペプチドは、約５～４０アミノ酸長または約１０～３０アミノ酸長または約５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、または４０アミノ酸長であり得る。一本鎖可変断片は、完全な抗体分子に見られる定常Ｆｃ領域を欠き、したがって、抗体を精製するために使用される一般的結合部位（例えば、プロテインＧ）を欠く。この用語は、細胞の細胞質において安定であって、細胞内タンパク質に結合し得る抗体、イントラボディ（ｉｎｔｒａｂｏｄｙ）であるｓｃＦｖをさらに含む。
【０３６７】
「単一ドメイン抗体」という用語は、特異的抗原に選択的に結合することができる単一の単量体可変抗体ドメインを有する抗体断片を意味する。単一ドメイン抗体は、重鎖抗体、または通常のＩｇＧの１つの可変ドメイン（ＶＨ）を含む約１１０アミノ酸の長さのペプチド鎖であり、一般に、抗原に対して全抗体と同様の親和性を有するが、より耐熱性であり、洗浄剤および高濃度の尿素に対してより安定である。例は、ラクダ科または魚類抗体に由来するものである。あるいは、単一ドメイン抗体は、４つの鎖を有する一般的なマウスまたはヒトＩｇＧから作製され得る。
【０３６８】
遺伝子送達の方法
本開示の方法のいくつかの実施形態において、組成物は、送達または導入ステップ中に、緩衝液または他の培地のミリリットルあたり２５０×10^6個の初代ヒトＴ細胞の測定可能な比率を含む。
【０３６９】
本開示の方法のいくつかの実施形態において、組成物は、エレクトロポレーションまたはヌクレオフェクションによって細胞に送達または導入される。いくつかの実施形態において、送達または導入ステップは、エレクトロポレーションまたはヌクレオフェクションを含む。
【０３７０】
本開示の方法のいくつかの実施形態において、組成物は、エレクトロポレーションまたはヌクレオフェクション以外の方法によって細胞に送達または導入される。
【０３７１】
本開示の方法のいくつかの実施形態において、組成物は、局所送達、吸着、吸収、エレクトロポレーション、スピンフェクション、共培養、トランスフェクション、機械的送達、音波送達、振動送達、マグネトフェクションのうちの１つ以上によって、またはナノ粒子を媒介した送達によって送達または導入される。いくつかの実施形態において、送達または導入ステップは、局所送達、吸着、吸収、エレクトロポレーション、スピンフェクション、共培養、トランスフェクション、機械的送達、音波送達、振動送達、マグネトフェクションのうちの１つ以上、またはナノ粒子を媒介した送達によるものを含む。
【０３７２】
本開示の方法のいくつかの実施形態において、組成物は、リポソームトランスフェクション、リン酸カルシウムトランスフェクション、ｆｕｇｅｎｅトランスフェクション、およびデンドリマーを媒介したトランスフェクションによって送達または導入される。いくつかの実施形態において、送達または導入ステップは、リポソームトランスフェクション、リン酸カルシウムトランスフェクション、ｆｕｇｅｎｅトランスフェクション、およびデンドリマーを媒介したトランスフェクションのうちの１つ以上を含む。
【０３７３】
本開示の方法のいくつかの実施形態において、組成物は、細胞圧搾（ｃｅｌｌ　ｓｑｕｅｅｚｉｎｇ）、細胞衝撃、または遺伝子銃技術を含む機械的トランスフェクションによって送達または導入される。いくつかの実施形態において、送達または導入ステップは、細胞圧搾、細胞衝撃、または遺伝子銃技術を含む機械的トランスフェクションのうちの１

つ以上を含む。
【０３７４】
本開示の方法のいくつかの実施形態において、組成物は、リポソーム送達、ミセルによる送達、およびポリマーソームによる送達を含むナノ粒子を媒介したトランスフェクションによって送達または導入される。いくつかの実施形態において、送達または導入ステップは、リポソーム送達、ミセルによる送達、およびポリマーソームによる送達のうちの１つ以上を含む。
【０３７５】
核酸の構築
本開示の単離された核酸は、当該技術分野において周知であるように、（ａ）組換え法、（ｂ）合成技術、（ｃ）精製技術、および／または（ｄ）それらの組み合わせを使用して作製することができる。
【０３７６】
核酸は、本開示のポリヌクレオチドに加えて配列を便利に含むことができる。例えば、１つ以上のエンドヌクレアーゼ制限部位を含むマルチクローニング部位を核酸に挿入して、ポリヌクレオチドの単離に役立てることができる。また、翻訳可能な配列を挿入して、本開示の翻訳されたポリヌクレオチドの単離に役立てることができる。例えば、ヘキサヒスチジンマーカー配列は、本開示のタンパク質を精製するための便利な手段を提供する。コード配列を除く本開示の核酸は、任意選択で、本開示のポリヌクレオチドのクローニングおよび／または発現のためのベクター、アダプター、またはリンカーである。
【０３７７】
追加の配列をそのようなクローニングおよび／または発現配列に付加して、クローニングおよび／または発現におけるそれらの機能を最適化し、ポリヌクレオチドの単離に役立てることができるか、または細胞へのポリヌクレオチドの導入を改善することができる。クローニングベクター、発現ベクター、アダプター、およびリンカーの使用は、当該技術分野において周知である（例えば、Ａｕｓｕｂｅｌ、上記；またはＳａｍｂｒｏｏｋ、上記を参照されたい）。
【０３７８】
核酸を構築するための組換え法
ＲＮＡ、ｃＤＮＡ、ゲノムＤＮＡ、またはそれらの任意の組み合わせなどの本開示の単離された核酸組成物は、当業者に既知の任意の数のクローニング方法論を使用して生物学的起源から得ることができる。いくつかの実施形態において、本開示のポリヌクレオチドに対してストリンジェントな条件下で選択的にハイブリダイズするオリゴヌクレオチドプローブを使用して、ｃＤＮＡまたはゲノムＤＮＡライブラリー中の所望の配列を同定する。ＲＮＡの単離、ならびにｃＤＮＡおよびゲノムライブラリーの構築は、当業者に周知である。（例えば、Ａｕｓｕｂｅｌ、上記；またはＳａｍｂｒｏｏｋ、上記を参照されたい）。
【０３７９】
核酸のスクリーニングおよび単離方法
ｃＤＮＡまたはゲノムライブラリーは、本開示のポリヌクレオチドの配列に基づいたプローブを使用してスクリーニングすることができる。プローブを使用して、同じまたは異なる生体内の相同遺伝子を単離するため、ゲノムＤＮＡまたはｃＤＮＡ配列にハイブリダイズさせることができる。当業者は、アッセイ中で様々な程度のハイブリダイゼーションのストリンジェンシーを用いることができ、ハイブリダイゼーションまたは洗浄媒質のいずれかがストリンジェントであり得るということは明らかであろう。ハイブリダイゼーションのための条件が、ストリンジェントになるほど、二重鎖形成が生じるためにプローブと標的との間にはさらに高い程度の相補性がなければならない。ストリンジェンシーの程度は、温度、イオン強度、ｐＨ、およびホルムアミドなどの部分的変性溶媒の存在のうちの１つ以上によって制御することができる。例えば、ハイブリダイゼーションのストリンジェンシーは、例えば、０％～５０％の範囲内のホルムアミドの濃度の操作を通して反応

溶液の極性を変えることによって都合よく変更される。検出可能な結合のために必要な相補性（配列同一性）の程度は、ハイブリダイゼーション媒質および／または洗浄媒質のストリンジェンシーに従って変化する。相補性の程度は、最適には、１００％、または７０～１００％、またはその間の任意の範囲もしくは値である。しかしながら、プローブおよびプライマー内のわずかな配列変動は、ハイブリダイゼーションおよび／または洗浄媒質のストリンジェンシーを低下させることによって補償することができることを理解すべきである。

【０３８０】

ＲＮＡまたはＤＮＡの増幅方法は、当該技術分野において周知であり、本明細書に提示される教示および指針に基づいて、過度の実験なしに、本開示に従って使用することができる。

【０３８１】

ＤＮＡまたはＲＮＡ増幅の既知の方法には、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）および関連する増幅プロセス（例えば、米国特許第４，６８３，１９５号、同第４，６８３，２０２号、同第４，８００，１５９号、同第４，９６５，１８８号（Ｍｕｌｌｉｓら）、同第４，７９５，６９９号、および同第４，９２１，７９４号（Ｔａｂｏｒら）、同第５，１４２，０３３号（Ｉｎｎｉｓ）、同第５，１２２，４６４号（Ｗｉｌｓｏｎら）、同第５，０９１，３１０号（Ｉｎｎｉｓ）、同第５，０６６，５８４号（Ｇｙｌｌｅｎｓｔｅｎら）、同第４，８８９，８１８号（Ｇｅｌｆａｎｄら）、同第４，９９４，３７０号（Ｓｉｌｖｅｒら）、同第４，７６６，０６７号（Ｂｉｓｗａｓ）、同第４，６５６，１３４号（Ｒｉｎｇｏｌｄ）、および二本鎖ＤＮＡ合成のテンプレートとして標的配列に対するアンチセンスＲＮＡを用いるＲＮＡ媒介増幅（米国特許第５，１３０，２３８号（Ｍａｌｅｋら）、商標ＮＡＳＢＡ）が含まれるが、これらに限定されず、これらの参考文献の全容は参照により本明細書に組み込まれる（例えば、Ａｕｓｕｂｅｌ、上記；またはＳａｍｂｒｏｏｋ、上記を参照されたい）。

【０３８２】

例えば、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）技術を用いて、ゲノムＤＮＡまたはｃＤＮＡライブラリーから直接的に、本開示のポリヌクレオチドおよび関連する遺伝子の配列を増幅することができる。ＰＣＲおよび他のインビトロ増幅方法はまた、例えば、発現すべきタンパク質をコードする核酸配列をクローン化する、サンプル中の所望のｍＲＮＡの存在を検出するため、核酸の配列決定のため、または他の目的のためのプローブとして用いるための核酸を作製するのに有用であり得る。インビトロ増幅方法を通して当業者を導くのに十分な技術の例は、Ｂｅｒｇｅｒ、上記、Ｓａｍｂｒｏｏｋ、上記、およびＡｕｓｕｂｅｌ、上記、ならびにＭｕｌｌｉｓらの米国特許第４，６８３，２０２号（１９８７）、およびＩｎｎｉｓらのＰＣＲ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ Ａ Ｇｕｉｄｅ ｔｏ Ｍｅｔｈｏｄｓ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ，Ｅｄｓ．，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ Ｉｎｃ．，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，Ｃａｌｉｆ．（１９９０）に見られる。ゲノムＰＣＲ増幅用の市販のキットは、当該技術分野において既知である。例えば、Ａｄｖａｎｔａｇｅ－ＧＣ Ｇｅｎｏｍｉｃ ＰＣＲ Ｋｉｔ（Ｃｌｏｎｔｅｃｈ）を参照されたい。加えて、例えば、Ｔ４遺伝子３２タンパク質（Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ Ｍａｎｎｈｅｉｍ）を用いて、長いＰＣＲ産物の収率を改善することができる。

【０３８３】

核酸を構築するための合成方法

本開示の単離された核酸はまた、既知の方法による直接化学合成によって調製され得る（例えば、Ａｕｓｕｂｅｌら、上記を参照のこと）。化学合成は、一般に、相補的配列とのハイブリダイゼーション、または一本鎖をテンプレートとして使用するＤＮＡポリメラーゼでの重合によって、二本鎖ＤＮＡに変換され得る一本鎖オリゴヌクレオチドを生成する。当業者は、ＤＮＡの化学合成が約１００以上の塩基の配列に限定され得るが、より長い配列は、より短い配列のライゲーションによって得ることができることを認識するであろう。

【０３８４】
組換え発現カセット
本開示はさらに、本開示の核酸を含む組換え発現カセットを提供する。本開示の核酸配列、例えば、本開示のＣＡＲＴｙｒｉｎをコードするｃＤＮＡまたはゲノム配列を使用して、少なくとも１つの所望の宿主細胞に導入することができる組換え発現カセットを構築することができる。組換え発現カセットは、典型的には、意図される宿主細胞においてポリヌクレオチドの転写を導く、転写開始調節配列に作動可能に連結された本開示のポリヌクレオチドを含むであろう。異種および非異種（すなわち、内因性）プロモーターの両方を使用して、本開示の核酸の発現を導くことができる。
【０３８５】
いくつかの実施形態において、プロモーター、エンハンサー、または他のエレメントとして機能する単離された核酸を、本開示のポリヌクレオチドの発現を上方または下方調節するために、本開示のポリヌクレオチドの非異種形の適切な位置（上流、下流、またはイントロン内）に導入することができる。例えば、内因性プロモーターを、突然変異、欠失、および／または置換によってインビボまたはインビトロで変化させることができる。
【０３８６】
ベクターおよび宿主細胞
本開示はまた、本開示の単離された核酸分子を含むベクター、組換えベクターで遺伝子操作された宿主細胞、および当該技術分野において周知であるように、組換え技術による少なくとも１つの配列の産生に関する。例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋら、上記、Ａｕｓｕｂｅｌら、上記を参照されたく、各々が、参照により全体が本明細書に組み込まれる。
【０３８７】
例えば、ＰＢ－ＥＦ１ａベクターを使用することができる。ベクターは、以下のヌクレオチド配列を含む：
ｔｇｔａｃａｔａｇａｔｔａａｃｃｃｔａｇａａａｇａｔａａｔｃａｔａｔｔｇｔｇａｃ
ｇｔａｃｇｔｔａａａｇａｔａａｔｃａｔｇｃｇｔａａａａｔｔｇａｃｇｃａｔｇｔｇｔ
ｔｔｔａｔｃｇｇｔｃｔｇｔａｔａｔｃｇａｇｇｔｔｔａｔｔｔａｔｔａａｔｔｔｇａａ
ｔａｇａｔａｔｔａａｇｔｔｔｔａｔｔａｔａｔｔｔａｃａｃｔｔａｃａｔａｃｔａａｔ
ａａｔａａａｔｔｃａａｃａａａｃａａｔｔｔａｔｔｔａｔｇｔｔｔａｔｔｔａｔｔｔａ
ｔｔａａａａａａａａａｃａａａａａｃｔｃａａａａｔｔｔｃｔｔｃｔａｔａａａｇｔａ
ａｃａａａａｃｔｔｔｔａｔｃｇａａｔａｃｃｔｇｃａｇｃｃｃｇｇｇｇｇｇａｔｇｃａｇ
ａｇｇｇａｃａｇｃｃｃｃｃｃｃｃｃｃａａａｇｃｃｃｃｃａｇｇｇａｔｇｔａａｔｔａｃ
ｇｔｃｃｃｔｃｃｃｃｃｇｃｔａｇｇｇｇｇｇｃａｇｃａｇｃｇａｇｃｃｇｃｃｃｇｇｇｇ
ｃｔｃｃｇｃｔｃｃｇｇｔｃｃｇｇｃｇｃｔｃｃｃｃｃｃｇｃａｔｃｃｃｃｇａｇｃｃｇ
ｇｃａｇｃｇｔｇｃｇｇｇｇａｃａｇｃｃｃｇｇｇｃａｃｇｇｇｇｇａａｇｇｔｇｇｃａｃ
ｇｇｇａｔｃｇｃｔｔｔｃｃｔｃｔｇａａｃｇｃｔｔｃｔｃｇｃｔｇｃｔｃｔｔｔｇａｇ
ｃｃｔｇｃａｇａｃａｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｔａｃｇｇｇｇａａａａｇｔｔｇａｃｔｇｔ
ｇｃｃｔｔｔｃｇａｔｃｇａａｃｃａｔｇｇａｃａｇｔｔａｇｃｔｔｔｇｃａａａｇａｔ
ｇｇａｔａａａｇｔｔｔｔａａａｃａｇａｇａｇｇａａｔｃｔｔｔｇｃａｇｃｔａａｔｇ
ｇａｃｃｔｔｃｔａｇｇｔｃｔｔｇａａａｇｇａｇｔｇｇｇａａｔｔｇｇｃｔｃｃｇｇｔ
ｇｃｃｃｇｔｃａｇｔｇｇｇｃａｇａｇｃｇｃａｃａｔｃｇｃｃｃａｃａｇｔｃｃｃｃｇ
ａｇａａｇｔｔｇｇｇｇｇｇａｇｇｇｇｔｃｇｇｃａａｔｔｇａａｃｃｇｇｔｇｃｃｔａ
ｇａｇａａｇｇｔｇｇｃｇｃｇｇｇｇｔａａａｃｔｇｇｇａａａｇｔｇａｔｇｔｃｇｔｇ
ｔａｃｔｇｇｃｔｃｃｇｃｃｔｔｔｔｔｔｃｃｃｇａｇｇｇｔｇｇｇｇｇｇａｇａａｃｃｇｔ
ａｔａｔａａｇｔｇｃａｇｔａｇｔｃｇｃｃｇｔｇａａｃｇｔｔｃｔｔｔｔｔｔｃｇｃａａ
ｃｇｇｇｔｔｔｇｃｃｇｃｃａｇａａｃａｃａｇｇｔａａｇｔｇｃｃｇｔｇｔｇｔｇｇｔ
ｔｃｃｃｇｃｇｇｇｃｃｔｇｇｃｃｔｃｔｔｔａｃｇｇｇｔｔａｔｇｇｃｃｃｔｔｇｃｇ
ｔｇｃｃｔｔｇａａｔｔａｃｔｔｃｃａｃｃｔｇｇｃｔｇｃａｇｔａｃｇｔｇａｔｔｃｔ
ｔｇａｔｃｃｃｇａｇｃｔｔｃｇｇｇｇｔｔｇｇａａｇｔｇｇｇｇｔｇｇｇｇａｇａｇｔｔｃｇ
ａｇｇｃｃｔｔｇｃｇｃｔｔａａｇｇａｇｃｃｃｃｔｔｃｇｃｃｔｃｇｔｇｃｔｔｇａｇ

ttgaggcctggcctgggcgctggggccgccgcgtgcgaat
ctggtggcaccttcgcgcctgtctcgctgctttcgataag
tctctagccatttaaaattttgatgacctgctgcgacgc
ttttttctctgggcaagatagtcttgtaaatgcgggccaaga
tctgcacactggtatttcggttttttgggggccgcgggcggc
gacggggcccgtgcgtcccagcgcacatgttcggcgaggc
ggggcctgcgagcgcggccaccgagaatcggacgggggta
gtctcaagctggccggcctgctctggtgcctggcctcgcg
ccgccgtgtatcgccccgcccctgggcgggcaaggctggccc
ggtcggcaccagttgcgtgagcggaaagatggccgcttcc
cggccctgctgcagggagctcaaaatggagggacgcggcgc
tcgggagagcgggcgggtgagtcacccacacaaaggaaaa
gggcctttccgtcctcagccgtcgcttcatgtgactccac
ggagtaccgggcgccgtccaggcacctcgattagttctcg
agctttttggagtacgtcgtctttaggttgggggggaggggt
ttatgcgatggagttttccccacactgagtggggtggagac
tgaagttaggccagcttggcacttgatgtaattctcccttg
gaatttgccctttttgagtttggatcttggttcattctca
agcctcagacagtggttcaaagttttttttcttccatttca
ggtgtcgtgagaatttctaatacgactcactatagggtgtg
ctgtctcatcatttttggcaaagattggccaccaagcttgt
cctgcaggagggtcgacgcctctagacgggcgggccgctcc
ggatccacgggtaccgatcacatatgcctttaattaaaca
ctagttctatagtgtcacctaaattcccttttagtgagggt
taatggccgtaggccgccagaattgggtccagacatgata
agatacattgatgagtttggacaaaccacaactagaatgc
agtgaaaaaaaatgctttatttgtgaaatttgtgatgctat
tgctttatttgtaaccattataagctgcaatAaaacaagtt
aacaacaacaattgcattcattttatgtttcaggttcagg
gggaggtgtgggaggttttttcggactctaggacctgcgc
atgcgcttggcgtaatcatggtcatagctgtttcctgtttt
tccccgtatccccccaggtgtctgcaggctcaaagagcag
cgagaagcgttcagaggaaagcgatcccgtgccaccttcc
ccgtgcccgggctgtccccgcacgctgccgggctcgggggat
gcgggggggagcgccggaccggagcgggagccccgggcggct
cgctgctgccccctagcgggggggagggacgtaattacatcc
ctgggggctttgggggggggctgtccctctcaccgcggtg
gagctccagctttttgttcgaattgggggccccccctcgagg
gtatcgatgatatctataacaagaaaatatatatataata
agttatcacgtaagtagaacatgaaataacaatataattta
tcgtatgagttaaatcttaaaagtcacgtaaaagataatc
atgcgtcatttttgactcacgcggtcgttatagttcaaaat
cagtgacacttaccgcattgacaagcacgcctcacgggag
ctccaagcggcgactgagatgtcctaaatgcacagcgacg
gattcgcgctatttagaaagagagagcaatatttcaagaa
tgcatgcgtcaatttttacgcagactatctttctagggtta
atctagctagccttaaggggcgcctattgcgttgcgctcac
tgcccgctttccagtcgggaaacctgtcgtgccagctgca
ttaatgaatcggccaacgcgcggggagaggcggtttgcgt
attgggcgctcttccgcttcctcgctcactgactcgctgc

gctcggtcgttcggctgcggcgagcggtatcagctcactc
aaaggcggtaatacggttatccacagaatcaggggataac
gcaggaaagaacatgaccaaaaatcccttaacgtgagtttt
cgttccactgagcgtcagaccccgtagaaaagatcaaagg
atcttcttgagatcctttttttctgcgcgtaatctgctgc
ttgcaaacaaaaaaaccaccgctaccagcggtggtttgtt
tgccggatcaagagctaccaactctttttccgaaggtaac
tggcttcagcagagcgcagataccaaatactgttcttcta
gtgtagccgtagttaggccaccacttcaagaactctgtag
caccgcctacatacctcgctctgctaatcctgttaccagt
ggctgctgccagtggcgataagtcgtgtcttaccgggttg
gactcaagacgatagttaccggataaggcgcagcggtcgg
gctgaacggggggttcgtgcacacagcccagcttggagcg
aacgacctacaccgaactgagatacctacagcgtgagcta
tgagaaagcgccacgcttcccgaagggagaaaggcggaca
ggtatccggtaagcggcagggtcggaacaggagagcgcac
gagggagcttccagggggaaacgcctggtatctttatagt
cctgtcgggtttcgccacctctgacttgagcgtcgatttt
tgtgatgctcgtcaggggggcggagcctatggaaaaacgc
cagcaacgcggcctttttacggttcctggccttttgctgg
cctttttgctcacatgagattatcaaaaaggatcttcacct
agatcctttttaaattaaaaatgaagttttaaatcaatcta
aagtatatatgagtaaacttggtctgacagtcagaagaac
tcgtcaagaaggcgatagaaggcgatgcgctgcgaatcgg
gagcgggcgataccgtaaagcacgaggaagcggtcagccca
ttcgccgccaagctcttcagcaatatcacgggtagccaac
gctatgtcctgatagcggtccgccacacccagccggccac
agtcgatgaatccagaaaagcggccattttccaccatgat
attcggcaagcaggcatcgccatgggtcacgacgagatcc
tcgccgtcgggcatgctcgccttgagcctggcgaacagtt
cggctggcgcgagcccctgatgctcttcgtccagatcatc
ctgatcgacaagaccggcttccatccgagtacgtgctcgc
tcgatgcgatgtttcgcttggtggtcgaatgggcaggtag
ccggatcaagcgtatgcagccgccgcattgcatcagccat
gatggatacttttctcggcaggagcaaggtgagatgacagg
agatcctgccccggcacttcgcccaatagcagccagtccc
ttcccgcttcagtgacaacgtcgagcacagctgcgcaagg
aacgcccgtcgtggccagccacgatagccgcgctgcctcg
tcttgcagttcattcagggcaccggacaggtcggtcttga
caaaaaggaaccgggcgcccctgcgctgacagccggaacac
ggcggcatcagagcagccgattgtctgttgtgcccagtca
tagccgaatagcctctccacccaagcggccggagaacctg
cgtgcaatccatcttgttcaatcataatattattgaagca
tttatcagggttcgtctcgtcccggtctcctccccaatgca
tgtcaatattggccattagccatattattcattggttata
tagcataaaatcaatattggctattggccattgcatacgtt
gtatctatatcataata（配列番号１７０３６）

【０３８８】

ポリヌクレオチドは、任意選択で、宿主中で増殖のための選択可能なマーカーを含むベクターに結合され得る。一般的に、プラスミドベクターは、リン酸カルシウム沈殿物など

の沈殿物、または荷電した脂質との複合体に導入される。ベクターがウイルスである場合、適切なパッケージング細胞株を使用してインビトロでパッケージングし、その後、宿主細胞に形質導入することができる。

【０３８９】

ＤＮＡ挿入物は、適切なプロモーターに作動可能に連結されるべきである。発現構築物は、転写開始、終結のための部位、および転写された領域において、翻訳のためのリボソーム結合部位をさらに含むであろう。構築物によって発現される成熟転写物のコード部分は、好ましくは、翻訳されるべきｍＲＮＡの最後に適切に位置する開始および終止コドン（例えば、ＵＡＡ、ＵＧＡ、またはＵＡＧ）で始まる翻訳を含み、哺乳動物または真核生物細胞の発現では、ＵＡＡおよびＵＡＧが好ましい。

【０３９０】

発現ベクターは、好ましくは、しかし任意選択で、少なくとも１つの選択可能なマーカーを含む。そのようなマーカーには、例えば、真核細胞培養のためのアンピシリン、ゼオシン（Ｓｈ　ｂｌａ遺伝子）、ピューロマイシン（ｐａｃ遺伝子）、ハイグロマイシンＢ（ｈｙｇＢ遺伝子）、Ｇ４１８／ジェネティシン（ｎｅｏ遺伝子）、ミコフェノール酸またはグルタミン合成酵素（ＧＳ、米国特許第５，１２２，４６４号、同第５，７７０，３５９号、同第５，８２７，７３９号）、ブラスチシジン（ｂｓｄ遺伝子）、耐性遺伝子、ならびにＥ．ｃｏｌｉおよび他の細菌または原核生物での培養のためのアンピシリン、ゼオシン（Ｓｈ　ｂｌａ遺伝子）、ピューロマイシン（ｐａｃ遺伝子）、ハイグロマイシンＢ（ｈｙｇＢ遺伝子）、Ｇ４１８／ジェネティシン（ｎｅｏ遺伝子）、カナマイシン、スペクチノマイシン、ストレプトマイシン、カルベニシリン、ブレオマイシン、エリスロマイシン、ポリミキシンＢ、またはテトラサイクリン耐性遺伝子が含まれるが、これらに限定されない（上記特許は、参照により全体が本明細書に組み込まれる）。上記の宿主細胞のための適切な培養培地および条件は、当該技術分野において既知である。好適なベクターは、当業者に容易に明らかであろう。宿主細胞へのベクター構築物の導入は、リン酸カルシウムトランスフェクション、ＤＥＡＥ－デキストランに媒介したトランスフェクション、カチオン性脂質に媒介したトランスフェクション、エレクトロポレーション、形質導入、感染または他の既知の方法によって達成され得る。そのような方法は、Ｓａｍｂｒｏｏｋ、上記、第１～４章および第１６～１８章、Ａｕｓｕｂｅｌ、上記、第１、９、１３、１５、１６章などの当該技術分野において記載される。

【０３９１】

発現ベクターは、好ましくは、しかし任意選択で、本開示の組成物および方法によって改変された細胞の単離のための少なくとも１つの選択可能な細胞表面マーカーを含む。本開示の選択可能な細胞表面マーカーは、細胞または細胞のサブセットを別の定義された細胞のサブセットと区別する、表面タンパク質、糖タンパク質、またはタンパク質の群を含む。好ましくは、選択可能な細胞表面マーカーは、本開示の組成物または方法によって改変された細胞を、本開示の組成物または方法によって改変されていない細胞と区別する。そのような細胞表面マーカーには、例えば、「表面抗原分類（ｃｌｕｓｔｅｒ　ｏｆ　ｄｅｓｉｇｎａｔｉｏｎ）」、または「分類決定基（ｃｌａｓｓｉｆｉｃａｔｉｏｎ　ｄｅｔｅｒｍｉｎａｎｔ）」タンパク質（しばしば、「ＣＤ」と略記される）、例えば、切断型または完全長形態のＣＤ１９、ＣＤ２７１、ＣＤ３４、ＣＤ２２、ＣＤ２０、ＣＤ３３、ＣＤ５２、またはそれらの任意の組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。細胞表面マーカーは、自殺遺伝子マーカーＲＱＲ８（Ｐｈｉｌｉｐ　Ｂ　ｅｔ　ａｌ．Ｂｌｏｏｄ．２０１４　Ａｕｇ　２１；１２４（８）：１２７７－８７）をさらに含む。

【０３９２】

発現ベクターは、好ましくは、しかし任意選択で、本開示の組成物および方法によって改変された細胞を単離するための少なくとも１つの選択可能な薬物耐性マーカーを含むであろう。本開示の選択可能な薬物耐性マーカーは、野生型または変異型のＮｅｏ、ＴＹＭＳ、ＦＲＡＮＣＦ、ＲＡＤ５１Ｃ、ＧＣＳ、ＭＤＲ１、ＡＬＤＨ１、ＮＫＸ２．２、またはそれらの任意の組み合わせを含み得る。

【０３９３】
本開示の少なくとも１つの配列は、融合タンパク質などの改変された形態で発現され得、分泌シグナルだけでなく、さらなる異種の機能性領域も含み得る。例えば、さらなるアミノ酸の領域、特に荷電アミノ酸の領域を、配列のＮ末端に付加させて、精製中またはその後の取り扱いおよび保管中の宿主細胞における安定性および存続を改善することができる。また、ペプチド部分を本開示の配列に付加させて、精製を助長することができる。そのような領域は、配列またはその少なくとも１つの断片の最終調製の前に除去することができる。そのような方法は、Ｓａｍｂｒｏｏｋ、上記、第１７．２９～１７．４２章および第１８．１～１８．７４章、Ａｕｓｕｂｅｌ、上記、第１６、１７、および１８章などの多くの標準的な実験室マニュアルに記載されている。

【０３９４】
当業者は、本開示のタンパク質をコードする核酸の発現に利用可能な多数の発現系を熟知している。あるいは、本開示の核酸を、本開示の内因性ＤＮＡを含む宿主細胞において（操作によって）オンにすることによって、宿主細胞において発現させることができる。そのような方法は、例えば、米国特許第５，５８０，７３４号、同第５，６４１，６７０号、同第５，７３３，７４６号、および同第５，７３３，７６１号（参照により本明細書に全体が組み込まれる）に記載されるように、当該技術分野において周知である。

【０３９５】
タンパク質、それらの特定の部分、または変異体の産生に有用な実例となる細胞培養物は、当該技術分野において既知である、細菌、酵母、および哺乳動物細胞である。哺乳動物細胞系は、しばしば、細胞の単層の形態であるが、哺乳動物細胞懸濁物またはバイオリアクターを使用することもできる。無傷のグリコシル化タンパク質を発現することができる多数の好適な宿主細胞株が、当該技術分野において開発されており、それらは、ＣＯＳ－１（例えば、ＡＴＣＣ　ＣＲＬ　１６５０）、ＣＯＳ－７（例えば、ＡＴＣＣ　ＣＲＬ－１６５１）、ＨＥＫ２９３、ＢＨＫ２１（例えば、ＡＴＣＣ　ＣＲＬ－１０）、ＣＨＯ（例えば、ＡＴＣＣ　ＣＲＬ　１６１０）およびＢＳＣ－１（例えば、ＡＴＣＣ　ＣＲＬ－２６）細胞株、Ｃｏｓ－７細胞、ＣＨＯ細胞、ｈｅｐ　Ｇ２細胞、Ｐ３Ｘ６３Ａｇ８．６５３、ＳＰ２／０－Ａｇ１４、２９３細胞、ＨｅＬａ細胞などを含み、これらは、例えば、Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｔｙｐｅ　Ｃｕｌｔｕｒｅ　Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ，Ｍａｎａｓｓａｓ，Ｖａ．（ｗｗｗ．ａｔｃｃ．ｏｒｇ）から容易に入手可能である。好ましい宿主細胞は、骨髄腫およびリンパ腫細胞などのリンパ系起源の細胞を含む。特に好ましい宿主細胞は、Ｐ３Ｘ６３Ａｇ８．６５３細胞（ＡＴＣＣ受託番号ＣＲＬ－１５８０）およびＳＰ２／０－Ａｇ１４細胞（ＡＴＣＣ受託番号ＣＲＬ－１８５１）である。特に好ましい実施形態において、組換え細胞は、Ｐ３Ｘ６３Ａｂ８．６５３またはＳＰ２／０－Ａｇ１４細胞である。

【０３９６】
これらの細胞の発現ベクターは、複製起点、プロモーター（例えば、後期または早期ＳＶ４０プロモーター、ＣＭＶプロモーター（米国特許第５，１６８，０６２号、同第５，３８５，８３９号）、ＨＳＶ　ｔｋプロモーター、ｐｇｋ（ホスホグリセリン酸キナーゼ）プロモーター、ＥＦ－１アルファプロモーター（米国特許第５，２６６，４９１号）、少なくとも１つのヒトプロモーター、エンハンサー、および／またはプロセシング情報部位、例えば、リボソーム結合部位、ＲＮＡスプライス部位、ポリアデニル化部位（例えば、ＳＶ４０ラージＴ　Ａｇポリ Ａ付加部位）、ならびに転写終結配列などであるが、これらに限定されない、発現制御配列のうちの１つ以上を含むことができる。例えば、Ａｕｓｕｂｅｌら、上記、Ｓａｍｂｒｏｏｋら、上記を参照されたい。本開示の核酸またはタンパク質の産生に有用な他の細胞は、既知であり、および／または例えば、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ Ｃａｔａｌｏｇｕｅ ｏｆ Ｃｅｌｌ Ｌｉｎｅｓ ａｎｄ Ｈｙｂｒｉｄｏｍａｓ（ｗｗｗ．ａｔｃｃ．ｏｒｇ）、もしくは他の既知もしくは商業的供給源から入手可能である。

【０３９７】

真核生物の宿主細胞が用いられるとき、ポリアデニル化または転写終結配列が、通常はベクターに組み込まれる。終結配列の例は、ウシ成長ホルモン遺伝子からのポリアデニル化配列である。転写物の正確なスプライシングのための配列も含めることができる。スプライシング配列の例は、ＳＶ４０からのＶＰ１イントロンである（Ｓｐｒａｇｕｅ，ｅｔａｌ．，Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．４５：７７３－７８１（１９８３））。加えて、宿主細胞における複製を制御するための遺伝子配列を、当該技術分野において既知であるように、ベクターに組み込むことができる。

【０３９８】

アミノ酸コード

本開示の組成物を構成するアミノ酸は、しばしば、短縮される。アミノ酸名は、当該技術分野において十分理解されているように、その１文字コード、その３文字コード、名称、または３つのヌクレオチドコドンによってアミノ酸を指定することによって示すことができる（Ａｌｂｅｒｔｓ，Ｂ．，ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ ｏｆ Ｔｈｅ Ｃｅｌｌ，Ｔｈｉｒｄ Ｅｄ．，Ｇａｒｌａｎｄ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９４を参照のこと）。本開示のＣＡＲＴｙｒｉｎは、本明細書で特定されるように、自発的もしくは突然変異および／またはヒトによる操作からの１つ以上のアミノ酸の置換、欠失、または付加を含むことができる。機能に不可欠である、本開示の組成物中のアミノ酸は、当該技術分野において既知の方法、例えば、部位特異的変異誘発またはアラニンスキャニング変異誘発によって同定することができる（例えば、Ａｕｓｕｂｅｌ、上記、第８、１５章、Ｃｕｎｎｉｎｇｈａｍ ａｎｄ Ｗｅｌｌｓ，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４４：１０８１－１０８５（１９８９））。後者の手順は、分子の残基ごとに単一のアラニン変異を導入する。次いで、結果として得られた変異体分子は、少なくとも１つの中和活性などであるが、これらに限定されない、生物学的活性について試験される。ＣＳＲまたはＣＡＲの結合に重要な部位は、結晶化、核磁気共鳴、または光親和性標識などの構造解析によって同定することができる（Ｓｍｉｔｈ，ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２２４：８９９－９０４（１９９２）およびｄｅ Ｖｏｓ，ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２５５：３０６－３１２（１９９２））。

【０３９９】

当業者が理解するように、本開示は、本開示の少なくとも１つの生物学的に活性なタンパク質を含む。生物学的に活性なタンパク質は、天然（非合成）の、内因性の、または関連するおよび既知のタンパク質の比活性の少なくとも２０％、３０％、または４０％、好ましくは少なくとも５０％、６０％、または７０％、および最も好ましくは少なくとも８０％、９０％、または９５％～９９％またはそれより高い、比活性を有する。酵素活性および基質特異性の尺度をアッセイおよび定量する方法は、当業者に周知である。

【０４００】

別の態様において、本開示は、有機部分の共有結合によって改変される、本明細書に記載のセンチリンおよび断片に関する。そのような改変は、改善された薬物動態特性（例えば、増加したインビボ血清半減期）を有するタンパク質断片を生成することができる。有機部分は、直鎖状もしくは分岐親水性ポリマー基、脂肪酸基、または脂肪酸エステル基であり得る。特定の実施形態において、親水性ポリマー基は、約８００～約１２０，０００ダルトンの分子量を有することができ、ポリアルカングリコール（例えば、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、ポリプロピレングリコール（ＰＰＧ））、炭水化物ポリマー、アミノ酸ポリマー、またはポリビニルピロリドンであり得、脂肪酸または脂肪酸エステル基は、約８～約４０個の炭素原子を含むことができる。

【０４０１】

本開示の改変された配列および断片は、抗体に直接的または間接的に共有結合している１つ以上の有機部分を含むことができる。本開示の配列またはその断片に結合している各有機部分は、独立して、親水性ポリマー基、脂肪酸基、または脂肪酸エステル基であり得る。本明細書で使用される場合、「脂肪酸」という用語は、モノカルボン酸およびジカルボン酸を包含する。「親水性ポリマー基」は、この用語が本明細書で使用される場合、オ

クタンよりも水においてより可溶性である有機ポリマーを指す。例えば、ポリリジンは、オクタンよりも水においてより可溶性である。したがって、ポリリジンの共有結合によって改変された配列は、本開示により包含される。本開示の配列を改変するのに好適な親水性ポリマーは、直鎖状もしくは分岐であることができ、例えば、ポリアルカングリコール（例えば、ＰＥＧ、モノメトキシ－ポリエチレングリコール（ｍＰＥＧ）、ＰＰＧなど）、炭水化物（例えば、デキストラン、セルロース、オリゴ糖類、多糖類など）、親水性アミノ酸のポリマー（例えば、ポリリシン、ポリアルギニン、ポリアスパラギン酸エステル（ｐｏｌｙａｓｐａｒｔａｔｅ）など）、ポリアルカンオキシド（例えば、ポリエチレンオキシド、ポリプロピレンオキシドなど）、およびポリビニルピロリドンを含むことができる。好ましくは、本開示の配列を改変する親水性ポリマーは、別個の分子実体として約８００～約１５０，０００ダルトンの分子量を有する。例えば、ＰＥＧ５０００およびＰＥＧ２０，０００（下付き文字は、ダルトンでのポリマーの平均分子量である）を使用することができる。親水性ポリマー基は、１～約６個のアルキル、脂肪酸、または脂肪酸エステル基で置換することができる。脂肪酸または脂肪酸エステル基で置換された親水性ポリマーは、好適な方法を用いることによって調製することができる。例えば、アミン基を含むポリマーは、脂肪酸または脂肪酸エステルのカルボン酸塩にカップリングさせることができ、脂肪酸または脂肪酸エステル上の活性化されたカルボン酸塩（例えば、Ｎ，Ｎ－カルボニルジイミダゾールで活性化される）は、ポリマー上のヒドロキシル基にカップリングさせることができる。

【０４０２】

白血球アフェレーシス産物からのＴ細胞の分離

白血球アフェレーシス産物または血液は、閉鎖系および標準的な方法（例えば、ＣＯＢＥ　Ｓｐｅｃｔｒａ　Ａｐｈｅｒｅｓｉｓ　Ｓｙｓｔｅｍ）を使用して、臨床現場で対象から収集され得る。好ましくは、産物は、標準的な白血球アフェレーシス収集バッグにおいて標準的な病院または機関の白血球アフェレーシス手順に従って採取される。例えば、本開示の方法の好ましい実施形態において、白血球アフェレーシス中に通常使用されるものに加えてさらなる抗凝固剤または血液添加物（ヘパリンなど）は含まれない。

【０４０３】

あるいは、白血球（ＷＢＣ）／末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）（Ｂｉｏｓａｆｅ　Ｓｅｐａｘ　２（閉鎖／自動化）を使用）またはＴ細胞（ＣｌｉｎｉＭＡＣＳ（登録商標）Ｐｒｏｄｉｇｙ（閉鎖／自動化）を使用）は、全血から直接単離することができる。しかしながら、特定の対象（例えば、癌と診断および／または癌の治療された対象）では、ＷＢＣ／ＰＢＭＣの収量は、全血から単離されたとき、白血球アフェレーシスによって単離されたときよりも著しく低くなり得る。

【０４０４】

白血球アフェレーシス手順および／または直接細胞単離手順はいずれも、本開示の任意の対象に使用することができる。

【０４０５】

白血球アフェレーシス産物、血液、ＷＢＣ／ＰＢＭＣ組成物、および／またはＴ細胞組成物は、遮蔽された容器に充填され、臨床プロトコルでの使用が承認された標準的な病院または機関の血液採取手順に従って、制御された室温（＋１９℃～＋２５℃）に維持されるべきである。白血球アフェレーシス産物、血液、ＷＢＣ／ＰＢＭＣ組成物、および／またはＴ細胞組成物は、冷蔵されるべきではない。

【０４０６】

白血球搬出産物、血液、ＷＢＣ／ＰＢＭＣ組成物および／またはＴ細胞組成物の細胞濃度は、輸送中、１ｍＬ当たり０．２×10^9個の細胞を超えるべきではない。白血球アフェレーシス産物、血液、ＷＢＣ／ＰＢＭＣ組成物、および／またはＴ細胞組成物の激しい混合は、避けるべきである。

【０４０７】

白血球アフェレーシス産物、血液、ＷＢＣ／ＰＢＭＣ組成物、および／またはＴ細胞組

成物を、例えば、一晩保管しなければならない場合、制御された室温（上記と同じ）に維持されなければならない。保管中、白血球搬出産物、血液、ＷＢＣ／ＰＢＭＣ組成物、および／またはＴ細胞組成物の濃度は、１ｍＬあたり０．２×１０^{9}個の細胞を超えてはならない。

【０４０８】

好ましくは、白血球アフェレーシス産物、血液、ＷＢＣ／ＰＢＭＣ組成物、および／またはＴ細胞組成物の細胞は、自己の血漿中で保存されるべきである。ある特定の実施形態において、白血球アフェレーシス産物、血液、ＷＢＣ／ＰＢＭＣ組成物、および／またはＴ細胞組成物の細胞濃度が、１ｍＬあたり０．２×１０^{9}個の細胞よりも高い場合、産物は、自己の血漿で希釈されるべきである。

【０４０９】

好ましくは、白血球アフェレーシス産物、血液、ＷＢＣ／ＰＢＭＣ組成物、および／またはＴ細胞組成物は、標識および分離手順を開始するときに２４時間を過ぎてはならない。白血球アフェレーシス産物、血液、ＷＢＣ／ＰＢＭＣ組成物、および／またはＴ細胞組成物は、閉鎖および／または自動化系（例えば、ＣｌｉｎｉＭＡＣＳ　Ｐｒｏｄｉｇｙ）を使用して細胞標識のために処理および／または調製することができる。

【０４１０】

自動化系は、場合により、フィコレーション（ｆｉｃｏｌａｔｉｏｎ）、および／または細胞産物（例えば、白血球アフェレーシス産物、血液、ＷＢＣ／ＰＢＭＣ組成物、および／またはＴ細胞組成物）の洗浄によって、さらなるバフィーコート単離を行うことができる。おそらくフィコレーション、および／または細胞産物（例えば、白血球アフェレーシス産物、血液、ＷＢＣ／ＰＢＭＣ組成物および／またはＴ細胞組成物）の洗浄によって、さらなるバフィーコート単離を行うことができる。

【０４１１】

閉鎖および／または自動化系を使用して、Ｔ細胞単離（例えば、白血球アフェレーシス産物、血液、ＷＢＣ／ＰＢＭＣ組成物、および／またはＴ細胞組成物から）のために細胞を調製および標識することができる。

【０４１２】

ＷＢＣ／ＰＢＭＣには、直接ヌクレオフェクトしてもよいが（容易であり、追加のステップを保存する）、本開示の方法は、ヌクレオフェクションの前に最初にＴ細胞を単離するステップを含んでもよい。ＰＢＭＣに直接ヌクレオフェクトする容易な戦略は、ＣＳＲまたはＣＡＲシグナル伝達によって媒介される改変された細胞の選択的増大を必要とし、それ自体は、Ｔ細胞を機能的に消耗させることによって産物のインビボ効率を直接低減する劣った増大方法であることがわかっている。産物は、Ｔ細胞、ＮＫ細胞、ＮＫＴ細胞、単球、またはそれらの任意の組み合わせを含む改変された細胞の不均一な組成物であり得、これは患者ごとの産物の変動性を増加させ、投薬およびＣＲＳ管理をより困難にする。Ｔ細胞は、腫瘍抑制および死滅において主要なエフェクターであると考えられるため、自己の産物の製造のためのＴ細胞単離が、他のより不均一な組成物に優る顕著な利益をもたらし得る。

【０４１３】

Ｔ細胞は、一方向性の標識手順で標識した細胞の濃縮または標識した細胞の枯渇によって、直接単離することができるか、または二段階の標識手順で間接的に単離することができる。本開示の特定の濃縮戦略によれば、Ｔ細胞は、細胞収集バッグに、非標識細胞（非標的細胞）は、陰性画分バッグに採取することができる。本開示の濃縮戦略とは対照的に、非標識細胞（標的細胞）は、細胞収集バッグに採取され、標識細胞（非標的細胞）は、陰性画分バッグまたは非標的細胞バッグにそれぞれ採取される。選択試薬には、抗体でコーティングされたビーズが含まれ得るが、これに限定されない。抗体でコーティングされたビーズは、改変および／または増大ステップの前に除去され得るか、あるいは改変および／または増大ステップの前に細胞上に保持され得る。細胞マーカーの以下の非限定的な例のうちの１つ以上を、Ｔ細胞の単離に使用することができる：ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８

、ＣＤ２５、抗ビオチン、ＣＤ１ｃ、ＣＤ３／ＣＤ１９、ＣＤ３／ＣＤ５６、ＣＤ１４、ＣＤ１９、ＣＤ３４、ＣＤ４５ＲＡ、ＣＤ５６、ＣＤ６２Ｌ、ＣＤ１３３、ＣＤ１３７、ＣＤ２７１、ＣＤ３０４、ＩＦＮ－ガンマ、ＴＣＲアルファ／ベータ、および／またはそれらの任意の組み合わせ。Ｔ細胞の単離のための方法は、Ｔ細胞の単離に使用することができる以下の細胞マーカーの非限定的な例のうちの１つ以上に特異的に結合するおよび／または検出可能に標識する１つ以上の試薬を含んでもよい：ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ２５、抗ビオチン、ＣＤ１ｃ、ＣＤ３／ＣＤ１９、ＣＤ３／ＣＤ５６、ＣＤ１４、ＣＤ１９、ＣＤ３４、ＣＤ４５ＲＡ、ＣＤ５６、ＣＤ６２Ｌ、ＣＤ１３３、ＣＤ１３７、ＣＤ２７１、ＣＤ３０４、ＩＦＮ－ガンマ、ＴＣＲアルファ／ベータ、および／またはそれらの任意の組み合わせ。これらの試薬は、「適正製造基準」（「ＧＭＰ」）グレードであってもなくてもよい。試薬には、Ｔｈｅｒｍｏ　ＤｙｎａＢｅａｄｓおよびＭｉｌｔｅｎｙｉ　ＣｌｉｎｉＭＡＣＳ製品を含み得るが、これらに限定されない。本開示のＴ細胞を単離する方法は、標識および／または単離ステップの複数回の反復を含んでもよい。本開示のＴ細胞を単離する方法の任意の時点で、望ましくない細胞および／または望ましくない細胞型は、望ましくない細胞および／または望ましくない細胞型の正または負に選択することによって本開示のＴ細胞産物組成物から枯渇され得る。本開示のＴ細胞産物組成物は、ＣＤ４、ＣＤ８、および／または別のＴ細胞マーカーを発現し得るさらなる細胞型を含有してもよい。

【０４１４】

Ｔ細胞のヌクレオフェクションの本開示の方法は、例えば、ヌクレオフェクション後にＴＣＲシグナル伝達を介して単離ステップまたは選択的増大ステップを含むＷＢＣ／ＰＢＭＣの集団または組成物のＴ細胞のヌクレオフェクションのプロセスにより、Ｔ細胞単離のステップを除外してもよい。

【０４１５】

ある特定の細胞集団は、Ｔ細胞の濃縮および／または分類の前または後に生または負の選択によって枯渇され得る。細胞産物組成物から枯渇され得る細胞組成物の例は、骨髄性細胞、ＣＤ２５＋調節Ｔ細胞（Ｔ　Ｒｅｇｓ）、樹状細胞、マクロファージ、赤血球、マスト細胞、ガンマ－デルタＴ細胞、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞、ナチュラルキラー（ＮＫ）様細胞（例えば、サイトカイン誘導キラー（ＣＩＫ）細胞）、誘導ナチュラルキラー（ｉＮＫ）Ｔ細胞、ＮＫ　Ｔ細胞、Ｂ細胞、またはそれらの任意の組み合わせを含み得る。

【０４１６】

本開示のＴ細胞産物組成物は、ＣＤ４＋およびＣＤ８＋Ｔ細胞を含み得る。ＣＤ４＋およびＣＤ８＋Ｔ細胞は、単離または選択手順中に別々の収集バッグに単離することができる。ＣＤ４＋　Ｔ細胞およびＣＤ８＋Ｔ細胞は、さらに別々に処理され、または特定の比で再構成（同じ組成への組み合わせ）した後に処理することができる。

【０４１７】

ＣＤ４＋Ｔ細胞およびＣＤ８＋Ｔ細胞を再構成され得る特定の比は、使用された増大技術の型および有効性、細胞培地、および／またはＴ細胞産物組成物の増大に利用される成長条件に依存し得る。可能なＣＤ４＋：ＣＤ８＋比の例は、５０％：５０％、６０％：４０％、４０％：６０％　７５％：２５％、および２５％：７５％を含むが、これらに限定されない。

【０４１８】

ＣＤ８＋　Ｔ細胞は、腫瘍細胞死滅に対して強力な能力を示すが、ＣＤ４＋　Ｔ細胞は、ＣＤ８＋　Ｔ細胞増殖能力および機能を支持するのに必要な多くのサイトカインを提供する。正常なドナーから単離されたＴ細胞は、主にＣＤ４＋であるため、Ｔ細胞産物の組成物は、ＣＤ４＋：ＣＤ８＋比に関してインビトロで人工的に調整され、そうでなければ、インビボで存在するであろうＣＤ８＋Ｔ細胞に対するＣＤ４＋Ｔ細胞の比が改善する。最適化された比率はまた、自己Ｔ細胞産物組成物のエクスビボ増大のためにも使用され得る。Ｔ細胞産物組成物の人工的に調整されたＣＤ４＋：ＣＤ８＋比を考慮して、本開示の産

物組成物が、任意の内因的に存在するＴ細胞の集団と著しく異なり、著しくより大きな利点を提供することができることに注意することが重要である。

【０４１９】

Ｔ細胞単離のための好ましい方法は、手つかずの汎Ｔ細胞を産生する負の選択戦略を含み得、結果として得られるＴ細胞組成物は、操作されておらず、かつ内因的に存在するＴ細胞の種類／比を含有するＴ細胞を含むことを意味する。

【０４２０】

正または負の選択に使用することができる試薬には、磁性細胞分離ビーズが含まれるが、これらに限定されない。磁性細胞分離ビーズは、本開示のＴ細胞単離法の次のステップを実行する前に、ＣＤ４＋　Ｔ細胞、ＣＤ８＋　Ｔ細胞の選択された集団、、またはＣＤ４＋およびＣＤ８＋　Ｔ細胞の両方の混合された集団から除去または枯渇され得る。

【０４２１】

Ｔ細胞組成物およびＴ細胞産物組成物は、凍結保存、標準的なＴ細胞培養培地での悪寒、および／または遺伝子改変のために調製されてもよい。

【０４２２】

Ｔ細胞組成物、Ｔ細胞産物組成物、未刺激のＴ細胞組成物、休止Ｔ細胞組成物またはそれらの任意の部分は、高い回復、生存度、表現型、および／または機能的能力を有するヒト細胞を保管および回復させるのに最適化された標準的な凍結保存方法を使用して凍結保存することができる。市販の凍結保存培地および／またはプロトコルを使用することができる。本開示の凍結保存方法は、凍結関連毒性を低減するＤＭＳＯを含まない凍結保存剤（例えば、ＣｒｙｏＳＯｆｒｅｅ（商標）ＤＭＳＯ不含凍結保存培地）を含み得る。

【０４２３】

Ｔ細胞組成物、Ｔ細胞産物組成物、未刺激のＴ細胞組成物、休止Ｔ細胞組成物、またはそれらの任意の部分は、培養培地中で保管され得る。本開示のＴ細胞培養培地は、細胞保管、細胞遺伝子改変、細胞表現型、および／または細胞増大のために最適化することができる。本開示のＴ細胞培養培地は、１つ以上の抗生物質を含むことができる。細胞培養培地内への抗生物質の包含が、トランスフェクション効率および／またはヌクレオフェクションによる遺伝子改変後の細胞収率を下げ得るため、特定の抗生物質（またはそれらの組み合わせ）およびこれらのそれぞれの濃度は、最適なトランスフェクション効率および／またはヌクレオフェクションによる遺伝子改変後の細胞収率のために変更することができる。

【０４２４】

本開示のＴ細胞培養培地は、血清を含むことができ、さらには、血清組成物および濃縮物は、最適な細胞結果のために変更することができる。ヒトＡＢ血清は、本開示のＴ細胞培養培地での使用のために企図されているが、ＦＢＳ／ＦＣＳは異種タンパク質を誘導し得るため、Ｔ細胞の培養のためにＦＢＳ／ＦＣＳよりも好ましい。血清は、培養物中のＴ細胞組成物が投与のために意図される対象の血液から単離されてもよく、したがって、本開示のＴ細胞培養培地は自己の血清を含むことができる。無血清培地または血清代替物もまた、本開示のＴ細胞培養培地で使用され得る。本開示のＴ細胞培養培地および方法のある特定の実施形態において、無血清培地または血清代替物は、より優れた生存度を有し、より高い効率でヌクレオフェクトされ、ヌクレオフェクション後により優れた生存度を示し、より望ましい細胞表現型、および／または増大技術の追加の際に、より優れた／速い増大を示す、より健康な細胞を含むが、これらに限定されない、培地への異種血清の補充に優る利点を提供することができる。

【０４２５】

Ｔ細胞培養培地は、市販の細胞増殖培地を含むことができる。例示的な市販の細胞成長培地には、ＰＢＳ、ＨＢＳＳ、ＯｐｔｉＭＥＭ、ＤＭＥＭ、ＲＰＭＩ　１６４０、ＡＩＭ－Ｖ、Ｘ－ＶＩＶＯ　１５、ＣｅｌｌＧｒｏ　ＤＣ培地、ＣＴＳ　ＯｐＴｉｍｉｚｅｒ　Ｔ細胞増大培地ＳＦＭ、ＴｅｘＭＡＣＳ培地、ＰＲＩＭＥ－ＸＶ　Ｔ細胞増大培地、ＩｍｍｕｎｏＣｕｌｔ－ＸＦ　Ｔ細胞増大培地、またはそれらの任意の組み合わせが含まれるが

、これらに限定されない。

【０４２６】

Ｔ細胞組成物、Ｔ細胞産物組成物、未刺激のＴ細胞組成物、休止Ｔ細胞組成物、またはそれらの任意の部分は、遺伝子改変のために調製することができる。遺伝子改変のためのＴ細胞組成物、Ｔ細胞産物組成物、未刺激のＴ細胞組成物、休止Ｔ細胞組成物、またはそれらの任意の部分の調製は、細胞洗浄および／または所望のヌクレオフェクション緩衝液への再懸濁を含むことができる。凍結保存されたＴ細胞組成物は、ヌクレオフェクションによる遺伝子改変のために解凍および調製することができる。凍結保存された細胞は、標準的なまたは既知のプロトコルに従って解凍することができる。凍結保存された細胞の解凍および調製を最適化して、より優れた生存度を有し、より高い効率でヌクレオフェクトされ、ヌクレオフェクション後により優れた生存度を示し、より望ましい細胞表現型、および／または増大技術の追加の際に、より優れた／速い増大を示す細胞を産生することができる。例えば、Ｇｒｉｆｏｌｓ　Ａｌｂｕｔｅｉｎ（２５％ヒトアルブミン）を解凍および／または調製プロセスで使用することができる。

【０４２７】

自己Ｔ細胞産物組成物の改変

Ｔ細胞組成物、Ｔ細胞産物組成物、未刺激のＴ細胞組成物、休止Ｔ細胞組成物、またはそれらの任意の部分は、例えば、エレクトロポレーションなどのヌクレオフェクション戦略を使用して遺伝子改変することができる。ヌクレオフェクトされる細胞の総数、ヌクレオフェクション反応の総容積、およびサンプル調製の正確なタイミングを最適化して、より優れた生存度を有し、より高い効率でヌクレオフェクトされ、ヌクレオフェクション後により優れた生存度を示し、より望ましい細胞表現型、および／または増大技術の追加の際に、より優れた／速い増大を示す細胞を産生することができる。

【０４２８】

ヌクレオフェクションおよび／またはエレクトロポレーションは、例えば、Ｌｏｎｚａ　Ａｍａｘａ、ＭａｘＣｙｔｅ　ＰｕｌｓｅＡｇｉｌｅ、Ｈａｒｖａｒｄ　Ａｐｐａｒａｔｕｓ　ＢＴＸ、および／またはＩｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　Ｎｅｏｎを使用して達成することができる。プラスチックポリマー電極を含むが、これに限定されない、非金属電極系が、ヌクレオフェクションに好ましくあり得る。

【０４２９】

ヌクレオフェクションによる改変の前に、Ｔ細胞組成物、Ｔ細胞産物組成物、未刺激のＴ細胞組成物、休止Ｔ細胞組成物、またはそれらの任意の部分は、ヌクレオフェクション緩衝液に再懸濁されてもよい。本開示のヌクレオフェクション緩衝液は、市販のヌクレオフェクション緩衝液を含む。本開示のヌクレオフェクション緩衝液を最適化して、より優れた生存度を有し、より高い効率でヌクレオフェクトされ、ヌクレオフェクション後により優れた生存度を示し、より望ましい細胞表現型、および／または増大技術の追加の際に、より優れた／速い増大を示す細胞を産生することができる。本開示のヌクレオフェクション緩衝液には、ＰＢＳ、ＨＢＳＳ、ＯｐｔｉＭＥＭ、ＢＴＸｐｒｅｓ、Ａｍａｘａ　Ｎｕｃｌｅｏｆｏｃｔｅｒ、ヒトＴ細胞ヌクレオフェクション緩衝液、およびそれらの任意の組み合わせが含まれ得るが、これらに限定されない。本開示のヌクレオフェクション緩衝液は、１つ以上の補助的因子を含み、より優れた生存度を有し、より高い効率でヌクレオフェクトされ、ヌクレオフェクション後により優れた生存度を示し、より望ましい細胞表現型、および／または増大技術の追加の際に、より優れた／速い増大を示す細胞を産生することができる。例示的な補助的因子には、組換えヒトサイトカイン、ケモカイン、インターロイキン、およびそれらの任意の組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。例示的なサイトカイン、ケモカイン、およびインターロイキンには、ＩＬ２、ＩＬ７、ＩＬ１２、ＩＬ１５、ＩＬ２１、ＩＬ１、ＩＬ３、ＩＬ４、ＩＬ５、ＩＬ６、ＩＬ８、ＣＸＣＬ８、ＩＬ９、ＩＬ１０、ＩＬ１１、ＩＬ１３、ＩＬ１４、ＩＬ１６、ＩＬ１７、ＩＬ１８、ＩＬ１９、ＩＬ２０、ＩＬ２２、ＩＬ２３、ＩＬ２５、ＩＬ２６、ＩＬ２７、ＩＬ２８、ＩＬ２９、ＩＬ３０、ＩＬ３１、ＩＬ３２、ＩＬ３３、ＩＬ３５、ＩＬ３６、Ｇ

Ｍ－ＣＳＦ、ＩＦＮ－ガンマ、ＩＬ－１アルファ／ＩＬ－１Ｆ１、ＩＬ－１ベータ／ＩＬ－１Ｆ２、ＩＬ－１２　ｐ７０、ＩＬ－１２／ＩＬ－３５　ｐ３５、ＩＬ－１３、ＩＬ－１７／ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－１７Ａ／Ｆヘテロ二量体、ＩＬ－１７Ｆ、ＩＬ－１８／ＩＬ－１Ｆ４、ＩＬ－２３、ＩＬ－２４、ＩＬ－３２、ＩＬ－３２ベータ、ＩＬ－３２ガンマ、ＩＬ－３３、ＬＡＰ（ＴＧＦ－ベータ１）、リンホトキシン－アルファ／ＴＮＦ－ベータ、ＴＧＦ－ベータ、ＴＮＦ－アルファ、ＴＲＡＮＣＥ／ＴＮＦＳＦ１１／ＲＡＮＫＬ、およびそれらの任意の組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。例示的な補助的因子には、塩、無機物、代謝産物、またはそれらの任意の組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。例示的な塩、無機物、および代謝産物には、ＨＥＰＥＳ、ニコチンアミド、ヘパリン、ピルビン酸ナトリウム、Ｌ－グルタミン、ＭＥＭ非必須アミノ酸溶液、アスコルビン酸、ヌクレオシド、ＦＢＳ／ＦＣＳ、ヒト血清、代用血清、抗生物質、ｐＨ調節剤、アール塩、２－メルカプトエタノール、ヒトトランスフェリン、組換えヒトインスリン、ヒト血清アルブミン、Ｎｕｃｌｅｏｆｅｃｔｏｒ　ＰＬＵＳ　Ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔ、ＫＣＬ、ＭｇＣｌ２、Ｎａ２ＨＰＯ４、ＮＡＨ２ＰＯ４、ラクトビオン酸ナトリウム、マンニトール、コハク酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ＣＩＮａ、グルコース、Ｃａ（ＮＯ３）２、Ｔｒｉｓ／ＨＣｌ、Ｋ２ＨＰＯ４、ＫＨ２ＰＯ４、ポリエチレンイミン、ポリエチレングリコール、ポロクサマー１８８、ポロクサマー１８１、ポロクサマー４０７、ポリビニルピロリドン、Ｐｏｐ３１３、クラウン－５、またはそれらの任意の組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。例示的な補助的因子には、ＰＢＳ、ＨＢＳＳ、ＯｐｔｉＭＥＭ、ＤＭＥＭ、ＲＰＭＩ　１６４０、ＡＩＭ－Ｖ、Ｘ－ＶＩＶＯ　１５、ＣｅｌｌＧｒｏ　ＤＣ培地、ＣＴＳ　ＯｐＴｉｍｉｚｅｒ　Ｔ細胞増大培地ＳＦＭ、ＴｅｘＭＡＣＳ培地、ＰＲＩＭＥ－ＸＶ　Ｔ細胞増大培地、ＩｍｍｕｎｏＣｕｌｔ－ＸＦ　Ｔ細胞増大培地、およびそれらの任意の組み合わせなどの培地が含まれるが、これらに限定されない。例示的な補助的因子には、細胞のＤＮＡ感知、代謝、分化、シグナル伝達、アポトーシス経路、およびそれらの組み合わせの阻害剤が含まれるが、これらに限定されない。例示的な阻害剤には、ＴＬＲ９、ＭｙＤ８８、ＩＲＡＫ、ＴＲＡＦ６、ＴＲＡＦ３、ＩＲＦ－７、ＮＦ－ＫＢ、１型インターフェロン、炎症誘発性サイトカイン、ｃＧＡＳ、ＳＴＩＮＧ、Ｓｅｃ５、ＴＢＫ１、ＩＲＦ－３、ＲＮＡ　ｐｏｌ　ＩＩＩ、ＲＩＧ－１、ＩＰＳ－１、ＦＡＤＤ、ＲＩＰ１、ＴＲＡＦ３、ＡＩＭ２、ＡＳＣ、カスパーゼ１、Ｐｒｏ－ＩＬ１Ｂ、ＰＩ３Ｋ、Ａｋｔ、Ｗｎｔ３Ａの阻害剤、グリコーゲンシンターゼキナーゼ－３β（ＧＳＫ－３β）の阻害剤（例えば、ＴＷＳ１１９）、バフィロマイシン、クロロキン、キナクリン、ＡＣ－ＹＶＡＤ－ＣＭＫ、Ｚ－ＶＡＤ－ＦＭＫ、Ｚ－ＩＥＴＤ－ＦＭＫ、およびそれらの任意の組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。例示的な補助的因子には、細胞送達を増強する、核送達または輸送を増強する、核への核酸の助長された輸送を増強する、染色体上の核酸の分解を増強する、および／またはＤＮＡを媒介した毒性を減少させるように、１つ以上の核酸を改変または安定化する試薬が含まれるが、これらに限定されない。１つ以上の核酸を改変または安定化する例示的な試薬には、ｐＨ調整剤、ＤＮＡ結合タンパク質、脂質、リン脂質、ＣａＰＯ４、ＮＬＳ配列を有するもしくは有さない正味中性電荷ＤＮＡ結合ペプチド、ＴＲＥＸ１酵素、およびそれらの任意の組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

【０４３０】

トランスポゾンおよびトランスポザーゼを含む転位試薬は、ヌクレオフェクション緩衝液への細胞の添加前、同時、または後に本開示のヌクレオフェクション反応に添加することができる（任意選択で、ヌクレオフェクション反応バイアルまたはキュベット内に含有される）。本開示のトランスポゾンは、プラスミドＤＮＡ、線状化プラスミドＤＮＡ、ＰＣＲ産物、ナノプラスミド、ＤＯＧＧＹＢＯＮＥ（商標）ＤＮＡ、ｍＲＮＡ鋳型、一本鎖または二本鎖ＤＮＡ、タンパク質－核酸の組み合わせ、またはそれらの任意の組み合わせを含み得る。本開示のトランスポゾンは、１つ以上のＴＴＡＡ部位、１つ以上の逆方向末端反復（ＩＴＲ）、１つ以上の長い末端反復（ＬＴＲ）、１つ以上のインスレーター、１つ以上のプロモーター、１つ以上の完全長もしくは切断された遺伝子、１つ以上のポリＡ

シグナル、１つ以上の自己切断２Ａペプチド切断部位、１つ以上の配列内リボソーム進入部位（ＩＲＥＳ）、１つ以上のエンハンサー、１つ以上の調節因子、１つ以上の複製起点、およびそれらの任意の組み合わせをコードする、１つ以上の配列を含んでもよい。

【０４３１】

本開示のトランスポゾンは、１つ以上の完全長または短縮型遺伝子をコードする１つ以上の配列を含み得る。本開示のトランスポゾンによって導入される完全長および／または短縮型遺伝子は、シグナルペプチド、ヒンジ、膜貫通ドメイン、共刺激ドメイン、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）、キメラＴ細胞受容体（ＣＡＲ－Ｔ、ＣＡＲＴｙｒｉｎ、もしくはＶＣＡＲ）、受容体、リガンド、サイトカイン、薬剤耐性遺伝子、腫瘍抗原、同種または自己抗原、酵素、タンパク質、ペプチド、ポリペプチド、蛍光タンパク質、ムテイン、またはそれらの任意の組み合わせのうちの１つ以上をコードし得る。

【０４３２】

本開示のトランスポゾンは、水、ＴＡＥ、ＴＢＥ、ＰＢＳ、ＨＢＳＳ、培地、本開示の補助的因子、またはそれらの任意の組み合わせで調製され得る。

【０４３３】

本開示のトランスポゾンは、臨床的安全性を最適化し、および／または製造可能性を改善するために設計され得る。非限定的な例として、本開示のトランスポゾンは、不必要な配列または領域を除去するおよび／または非抗生物質の選択マーカーを含むことによって、臨床的安全性を最適化および／または製造可能性を改善するために設計され得る。本開示のトランスポゾンは、ＧＭＰグレードであってもなくてもよい。

【０４３４】

本開示のトランスポザーゼ酵素は、プラスミドＤＮＡ、ｍＲＮＡ、タンパク質、タンパク質－核酸の組み合わせ、またはそれらの任意の組み合わせのうちの１つ以上の配列によってコードされ得る。

【０４３５】

本開示のトランスポザーゼ酵素は、水、ＴＡＥ、ＴＢＥ、ＰＢＳ、ＨＢＳＳ、培地、本開示の補助的因子、またはそれらの任意の組み合わせで調製され得る。本開示のトランスポザーゼ酵素、またはそれらをコードもしくは送達する配列／構築物は、ＧＭＰグレードであってもなくてもよい。

【０４３６】

本開示のトランスポゾンおよびトランスポザーゼ酵素は、任意の手段によって細胞に送達され得る。

【０４３７】

本開示の組成物および方法は、本開示のトランスポゾンおよび／またはトランスポザーゼのプラスミドＤＮＡ（ｐＤＮＡ）による細胞への送達を含むが、送達のためのプラスミドの使用により、トランスポゾンおよび／またはトランスポザーゼの細胞の染色体ＤＮＡへの組込みが可能になり、継続的なトランスポザーゼ発現をもたらすことができる。したがって、本開示のトランスポゾンおよび／またはトランスポザーゼ酵素は、染色体組み込みの可能性を排除するために、ｍＲＮＡまたはタンパク質のいずれかとして細胞に送達され得る。

【０４３８】

本開示のトランスポゾンおよびトランスポザーゼは、トランスポゾンおよび／またはトランスポザーゼをヌクレオフェクション反応に導入する前に、単独で、または互いに組み合わせて事前にインキュベートされ得る。トランスポゾンおよびトランスポザーゼのそれぞれの絶対量、ならびに相対量、例えば、トランスポゾン対トランスポザーゼの比率を最適化することができる。

【０４３９】

任意選択で、バイアルまたはキュベット中でのヌクレオフェクション反応の調整に続いて、反応は、ヌクレオフェクター装置にロードされ、製造業者のプロトコルに従って電気パルスの送達のために活性化され得る。本開示のトランスポゾンおよび／またはトランス

ポザーゼ（または本開示のトランスポゾンおよび／もしくはトランスポザーゼをコードする配列）の細胞への送達に使用される電気パルス条件は、増強された生存度、より高いヌクレオフェクション効率、ヌクレオフェクション後のより優れた生存度、望ましい細胞表現型、および／または増大技術の追加の際に、より優れた／速い増大を有する細胞を産生するために最適化することができる。Ａｍａｘａヌクレオフェクター技術を使用するとき、Ａｍａｘａ　２Ｂまたは４Ｄヌクレオフェクターの様々なヌクレオフェクションプログラムの各々が企図されている。

【０４４０】

本開示のヌクレオフェクション反応に続いて、細胞を、細胞培地に穏やかに添加することができる。例えば、Ｔ細胞がヌクレオフェクション反応を受けるとき、Ｔ細胞を、Ｔ細胞培地に添加することができる。本開示のヌクレオフェクション後の細胞培地は、任意の１つ以上の市販の培地を含み得る。本開示のヌクレオフェクション後の細胞培地（本開示のヌクレオフェクション後のＴ細胞培地を含む）は、より優れた生存度、より高いヌクレオフェクション効率を有し、ヌクレオフェクション後により優れた生存度を示し、より望ましい細胞表現型、および／または増大技術の追加の際に、より優れた／速い増大を示す細胞を産生するように最適化することができる。本開示のヌクレオフェクション後の細胞培地（本開示のヌクレオフェクション後のＴ細胞培地を含む）は、ＰＢＳ、ＨＢＳＳ、ＯｐｔｉＭＥＭ、ＤＭＥＭ、ＲＰＭＩ　１６４０、ＡＩＭ－Ｖ、Ｘ－ＶＩＶＯ　１５、ＣｅｌｌＧｒｏ　ＤＣ培地、ＣＴＳ　ＯｐＴｉｍｉｚｅｒＴ細胞増大ＳＦＭ、ＴｅｘＭＡＣＳ培地、ＰＲＩＭＥ－ＸＶ　Ｔ細胞増大培地、ＩｍｍｕｎｏＣｕｌｔ－ＸＦ　Ｔ細胞増大培地、およびそれらの任意の組み合わせを含み得る。本開示のヌクレオフェクション後の細胞培地（本開示のヌクレオフェクション後のＴ細胞培地を含む）は、生存度、ヌクレオフェクション効率、ヌクレオフェクション後の生存度、細胞表現型、および／または増大技術の追加の際に、より優れた／速い増大を増強させるために本開示の１つ以上の補助的因子を含み得る。例示的な補助的因子には、組換えヒトサイトカイン、ケモカイン、インターロイキン、およびそれらの任意の組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。例示的なサイトカイン、ケモカイン、およびインターロイキンには、ＩＬ２、ＩＬ７、ＩＬ１２、ＩＬ１５、ＩＬ２１、ＩＬ１、ＩＬ３、ＩＬ４、ＩＬ５、ＩＬ６、ＩＬ８、ＣＸＣＬ８、ＩＬ９、ＩＬ１０、ＩＬ１１、ＩＬ１３、ＩＬ１４、ＩＬ１６、ＩＬ１７、ＩＬ１８、ＩＬ１９、ＩＬ２０、ＩＬ２２、ＩＬ２３、ＩＬ２５、ＩＬ２６、ＩＬ２７、ＩＬ２８、ＩＬ２９、ＩＬ３０、ＩＬ３１、ＩＬ３２、ＩＬ３３、ＩＬ３５、ＩＬ３６、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＦＮ－ガンマ、ＩＬ－１アルファ／ＩＬ－１Ｆ１、ＩＬ－１ベータ／ＩＬ－１Ｆ２、ＩＬ－１２　ｐ７０、ＩＬ－１２／ＩＬ－３５　ｐ３５、ＩＬ－１３、ＩＬ－１７／ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－１７Ａ／Ｆヘテロ二量体、ＩＬ－１７Ｆ、ＩＬ－１８／ＩＬ－１Ｆ４、ＩＬ－２３、ＩＬ－２４、ＩＬ－３２、ＩＬ－３２ベータ、ＩＬ－３２ガンマ、ＩＬ－３３、ＬＡＰ（ＴＧＦ－ベータ１）、リンホトキシン－アルファ／ＴＮＦ－ベータ、ＴＧＦ－ベータ、ＴＮＦ－アルファ、ＴＲＡＮＣＥ／ＴＮＦＳＦ１１／ＲＡＮＫＬ、およびそれらの任意の組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。例示的な補助的因子には、塩、無機物、代謝産物、またはそれらの任意の組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。例示的な塩、無機物、および代謝産物には、ＨＥＰＥＳ、ニコチンアミド、ヘパリン、ピルビン酸ナトリウム、Ｌ－グルタミン、ＭＥＭ非必須アミノ酸溶液、アスコルビン酸、ヌクレオシド、ＦＢＳ／ＦＣＳ、ヒト血清、代用血清、抗生物質、ｐＨ調節剤、アール塩、２－メルカプトエタノール、ヒトトランスフェリン、組換えヒトインスリン、ヒト血清アルブミン、Ｎｕｃｌｅｏｆｅｃｔｏｒ　ＰＬＵＳ　Ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔ、ＫＣＬ、ＭｇＣｌ２、Ｎａ２ＨＰＯ４、ＮＡＨ２ＰＯ４、ラクトビオン酸ナトリウム、マンニトール、コハク酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ＣＩＮａ、グルコース、Ｃａ（ＮＯ３）２、Ｔｒｉｓ／ＨＣｌ、Ｋ２ＨＰＯ４、ＫＨ２ＰＯ４、ポリエチレンイミン、ポリエチレングリコール、ポロクサマー１８８、ポロクサマー１８１、ポロクサマー４０７、ポリビニルピロリドン、Ｐｏｐ３１３、クラウン－５、またはそれらの任意の組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。例示的な補助的因子には、ＰＢＳ、ＨＢＳＳ、ＯｐｔｉＭＥ

Ｍ、ＤＭＥＭ、ＲＰＭＩ　１６４０、ＡＩＭ－Ｖ、Ｘ－ＶＩＶＯ　１５、ＣｅｌｌＧｒｏＤＣ培地、ＣＴＳ　ＯｐＴｉｍｉｚｅｒ　Ｔ細胞増大培地ＳＦＭ、ＴｅｘＭＡＣＳ培地、ＰＲＩＭＥ－ＸＶ　Ｔ細胞増大培地、ＩｍｍｕｎｏＣｕｌｔ－ＸＦ　Ｔ細胞増大培地、およびそれらの任意の組み合わせなどの培地が含まれるが、これらに限定されない。例示的な補助的因子には、細胞のＤＮＡ感知、代謝、分化、シグナル伝達、アポトーシス経路、およびそれらの組み合わせの阻害剤が含まれるが、これらに限定されない。例示的な阻害剤には、ＴＬＲ９、ＭｙＤ８８、ＩＲＡＫ、ＴＲＡＦ６、ＴＲＡＦ３、ＩＲＦ－７、ＮＦ－ＫＢ、１型インターフェロン、炎症誘発性サイトカイン、ｃＧＡＳ、ＳＴＩＮＧ、Ｓｅｃ５、ＴＢＫ１、ＩＲＦ－３、ＲＮＡ　ｐｏｌ　ＩＩＩ、ＲＩＧ－１、ＩＰＳ－１、ＦＡＤＤ、ＲＩＰ１、ＴＲＡＦ３、ＡＩＭ２、ＡＳＣ、カスパーゼ１、Ｐｒｏ－ＩＬ１Ｂ、ＰＩ３Ｋ、Ａｋｔ、Ｗｎｔ３Ａの阻害剤、グリコーゲンシンターゼキナーゼ－３β（ＧＳＫ－３β）の阻害剤（例えば、ＴＷＳ１１９）、バフィロマイシン、クロロキン、キナクリン、ＡＣ－ＹＶＡＤ－ＣＭＫ、Ｚ－ＶＡＤ－ＦＭＫ、Ｚ－ＩＥＴＤ－ＦＭＫ、およびそれらの任意の組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。例示的な補助的因子には、細胞送達を増強する、核送達または輸送を増強する、核への核酸の助長された輸送を増強する、染色体上の核酸の分解を増強する、および／またはＤＮＡを媒介した毒性を減少させるように、１つ以上の核酸を改変または安定化する試薬が含まれるが、これらに限定されない。１つ以上の核酸を改変または安定化する例示的な試薬には、ｐＨ調整剤、ＤＮＡ結合タンパク質、脂質、リン脂質、ＣａＰＯ４、ＮＬＳ配列を有するもしくは有さない正味中性電荷ＤＮＡ結合ペプチド、ＴＲＥＸ１酵素、およびそれらの任意の組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

【０４４１】

本開示のヌクレオフェクション後の細胞培地（本開示のヌクレオフェクション後のＴ細胞培地を含む）は、室温で使用され、または例えば、エンドポイントを含む３２℃～３７℃の間まで予熱され得る。本開示のヌクレオフェクション後の細胞培地（本開示のヌクレオフェクション後のＴ細胞培地を含む）は、細胞の生存度および／または本開示のトランスポゾンもしくはその一部の発現を維持または増強する任意の温度まで予熱され得る。

【０４４２】

本開示のヌクレオフェクション後の細胞培地（本開示のヌクレオフェクション後のＴ細胞培地を含む）は、組織培養フラスコまたは皿、Ｇ－Ｒｅｘフラスコ、バイオリアクターもしくは細胞培養バッグ、または任意の他の標準的な容器中に含有され得る。本開示のヌクレオフェクション後の細胞培養物（本開示のヌクレオフェクション後のＴ細胞培養物を含む）は、静置しておいてもよく、または代わりにそれらを摂動してもよい（例えば、揺する、旋回する、または振盪する）。

【０４４３】

ヌクレオフェクション後の細胞培養物は、改変された細胞を含み得る。ヌクレオフェクション後のＴ細胞培養物は、改変されたＴ細胞を含み得る。本開示の改変された細胞は、規定した期間休止されるか、または例えばＴ　Ｃｅｌｌ　Ｅｘｐａｎｄｅｒ技術の追加により、増大を刺激されるかのいずれかであってもよい。ある特定の実施形態において、本開示の改変された細胞は、規定した期間休止されるか、または例えばＴ　Ｃｅｌｌ　Ｅｘｐａｎｄｅｒ技術の追加により、増大を直ちに刺激されるかのいずれかであってもよい。本開示の改変された細胞は、順応するのに十分な時間、転位が生じるのに十分な時間、および／または正もしくは負の選択のための十分な時間が与えられるように休止され得、増強された生存度、より高いヌクレオフェクション効率、ヌクレオフェクション後のより優れた生存度、望ましい細胞表現型、および／または増大技術の追加の際に、より優れた／速い増大を有する細胞を生じてもよい。本開示の改変された細胞は、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４時間、またはそれより長い時間にわたって休止され得る。ある特定の実施形態において、本開示の遺伝的に改変された細胞は、例えば、一晩休止され得る。ある特定の態様において、一晩は、約１２時間である。本開示の改変された細

胞は、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４日またはそれより長い時間にわたって休止され得る。

【０４４４】

本開示の改変された細胞は、ヌクレオフェクション反応後、エキスパンダー（ｅｘｐａｎｄｅｒ）技術の追加前に選択することができる。改変された細胞を最適な選択のために、細胞は、少なくとも２～１４日間ヌクレオフェクション後の細胞培地中で休止され、改変された細胞の同定（例えば、非改変された細胞から改変された細胞の分化）を助長することができる。

【０４４５】

本開示のトランスポゾンのヌクレオフェクションが成功した場合、ヌクレオフェクション後２４時間の早期に、ＣｅｎｔｙｒｉｎまたはＣＡＲＴｙｒｉｎおよび本開示の選択マーカーの発現は、改変されたＴ細胞で検出可能であり得る。トランスポゾンの染色体上の発現により、選択マーカーのみの発現は、非改変Ｔ細胞（トランスポゾンの組み込みが成功しなかった細胞）から改変されたＴ細胞（トランスポゾンの組み込みが成功した細胞）を区別することができない。トランスポゾンの染色体上の発現が、選択マーカーによる改変された細胞の検出をあいまいにするとき、ヌクレオフェクトされた細胞（改変および非改変細胞の両方）は、一定期間（例えば２～１４日間）休止され、細胞の発現を終わらせ、またはすべての染色体上のトランスポゾン発現を喪失させることができる。この延長された休止期に続いて、改変されたＴ細胞のみが、選択マーカーの発現に対して陽性のままであるはずである。この延長された休止期間の長さは、各ヌクレオフェクション反応および選択プロセスに対して最適化され得る。トランスポゾンの染色体上の発現が、選択マーカーによる改変された細胞の検出をあいまいにするとき、選択は、この延長された休止期なしで行われてもよいが、追加の選択ステップが後の時点で含まれ得る（例えば、増大ステージ中または後のいずれか）。

【０４４６】

本開示の改変された細胞の選択は、任意の手段によって実施され得る。本開示の方法のある特定の実施形態において、本開示の改変された細胞の選択は、特定の選択マーカーを発現する細胞を単離することによって実施され得る。本開示の選択マーカーは、トランスポゾン内の１つ以上の配列によってコードされ得る。本開示の選択マーカーは、成功した転位の結果として改変された細胞によって発現することができる（すなわち、トランスポゾンの１つ以上の配列によってコードされていない）。ある特定の実施形態において、本開示の改変された細胞は、ヌクレオフェクション後の細胞培地の有害な化合物に対する耐性を付与する選択マーカーを含有する。有害な化合物は、例えば、改変された細胞に対して選択マーカーによって付与された耐性がなく、細胞死をもたらす抗生物質または薬物を含み得る。例示的な選択マーカーには、遺伝子：ｎｅｏ、ＤＨＦＲ、ＴＹＭＳ、ＡＬＤＨ、ＭＤＲ１、ＭＧＭＴ、ＦＡＮＣＦ、ＲＡＤ５１Ｃ、ＧＣＳ、およびＮＫＸ２．２のうちの１つ以上の野生型（ＷＴ）または変異型が含まれるが、これらに限定されない。例示的な選択マーカーは、表面発現選択マーカーまたは表面発現タグを含むが、これらに限定されず、それぞれ、Ａｂコーティングされた磁性ビーズ技術またはカラム選択によって標的化することができる。タンパク質精製に使用されるものなどの切断可能なタグは、効率的なカラム選択、洗浄、および溶出のために本開示の選択マーカーに追加することができる。ある特定の実施形態において、本開示の選択マーカーは、改変された細胞（改変されたＴ細胞を含む）によって内因的に発現されず、したがって、改変された細胞の物理的単離（例えば、セルソーティング技術による）において有用であり得る。本開示の例示的な選択マーカーは、ＣＤ２７１、ＣＤ１９、ＣＤ５２、ＣＤ３４、ＲＱＲ８、ＣＤ２２、ＣＤ２０、ＣＤ３３、およびそれらの任意の組み合わせの完全長、変異、または短縮型を含むが、これらに限定されない、改変された細胞（改変されたＴ細胞を含む）によって内因的に発現されない。

【０４４７】

本開示の改変された細胞のいくつかの実施形態において、選択マーカーは、分裂細胞に

おいて活性であり、非分裂細胞において活性ではないタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、選択マーカーは、代謝マーカーを含む。いくつかの実施形態において、選択マーカーは、ジヒドロ葉酸還元酵素（ＤＨＦＲ）ムテイン酵素を含む。いくつかの実施形態において、ＤＨＦＲムテイン酵素は、以下のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。

【化４６】

```
  1 MVGSLNCIVA VSQNMGIGKN GDFPWPPLRN ESRYFQRMTT TSSVEGKQNL
 61 VIMGKKTWFS IPEKNRPLKG RINLVLSREL KEPPQGAHFL SRSLDDALKL
121 TEQPELANKV DMVWIVGGSS VYKEAMNHPG HLKLFVTRIM QDFESDTFFP
181 EIDLEKYKLL PEYPGVLSDV QEEKGIKYKF EVYEKND
```

（配列番号１７０１２）

いくつかの実施形態において、ＤＨＦＲムテイン酵素のアミノ酸配列は、８０位、１１３位、または１５３位のうちの１つ以上での変異をさらに含む。いくつかの実施形態において、ＤＨＦＲムテイン酵素のアミノ酸配列は、８０位におけるフェニルアラニン（Ｆ）またはロイシン（Ｌ）の置換、１１３位におけるロイシン（Ｌ）またはバリン（Ｖ）の置換、および１５３位におけるバリン（Ｖ）またはアスパラギン酸（Ｄ）の置換のうちの１つ以上を含む。

【０４４８】

本開示の改変された細胞は、ヌクレオフェクション反応後、選択的に増大させることができる。ある特定の実施形態において、ＣＡＲＴｙｒｉｎを含む改変されたＴ細胞は、ＣＡＲＴｙｒｉｎ刺激によって選択的に増大させることができる。ＣＡＲＴｙｒｉｎを含む改変されたＴ細胞は、標的で覆われた試薬（例えば、標的を発現する腫瘍株もしくは正常細胞株または標的において覆われているエキスパンダービーズ）との接触によって刺激することができる。あるいは、ＣＡＲＴｙｒｉｎを含む改変されたＴ細胞は、照射された腫瘍細胞、照射された同種異系正常細胞、照射された自己ＰＢＭＣとの接触によって刺激することができる。刺激に使用された標的発現細胞による本開示の細胞産物組成物の混入を最小限にするために、例えば、細胞産物組成物を対象に直接投与することができるとき、刺激は、ＣＡＲＴｙｒｉｎ標的タンパク質によってコーティングされたエキスパンダービーズを使用して実施することができる。ＣＡＲＴｙｒｉｎ刺激によるＣＡＲＴｙｒｉｎを含む改変されたＴ細胞の選択的増大は、改変されたＴ細胞の機能的枯渇を回避するために最適化することができる。

【０４４９】

本開示の選択された改変された細胞は、凍結保存され、規定した期間休止され、またはＣｅｌｌ　Ｅｘｐａｎｄｅｒ技術の追加によって増大のために刺激され得る。本開示の選択された改変された細胞は、凍結保存され、規定した期間休止され、またはＣｅｌｌ　Ｅｘｐａｎｄｅｒ技術の追加によって増大のために直ちに刺激され得る。選択された改変された細胞がＴ細胞であるとき、Ｔ細胞は、Ｔ－Ｃｅｌｌ　Ｅｘｐａｎｄｅｒ技術の追加によって増大のために刺激することができる。本開示の選択された改変された細胞は、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４時間、またはそれより長い時間にわたって休止されてもよい。ある特定の実施形態において、本開示の選択された改変された細胞は、例えば、一晩休止されてもよい。ある特定の態様において、一晩は、約１２時間である。本開示の選択された改変された細胞は、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４日またはそれより長い時間にわたって休止されてもよい。本開示の選択された改変された細胞は、増強された生存度、より高いヌクレオフェクション効率、ヌクレオフェクション後のより優れた生存度、望ましい細胞表現型、および／または増大技術の追加の際に、より優れた／速い増大を有する細胞をもたらす任意の期間休止されてもよい。

【０４５０】
選択された改変された細胞（本開示の選択された改変されたＴ細胞を含む）は、高い回復、生存度、表現型、および／または機能的能力を有するヒト細胞を保管および／または回復させるのに最適化され得る任意の標準的な凍結保存方法を使用して凍結保存することができる。本開示の凍結保存方法は、市販の凍結保存培地および／またはプロトコルを含み得る。
【０４５１】
選択された改変された細胞（本開示の選択された改変されたＴ細胞を含む）の転位効率は、任意の手段によって評価され得る。例えば、エキスパンダー技術を適用する前に、選択された改変された細胞（本開示の選択された改変されたＴ細胞を含む）によるトランスポゾンの発現は、蛍光活性化セルソーティング（ＦＡＣＳ）によって測定することができる。選択された改変された細胞（本開示の選択された改変されたＴ細胞を含む）の転位効率の決定は、トランスポゾン（例えば、ＣＡＲＴｙｒｉｎ）を発現する選択された細胞のパーセンテージを決定することを含み得る。あるいは、または加えて、Ｔ細胞の純度、トランスポゾン発現（例えば、ＣＡＲＴｙｒｉｎ発現）の平均蛍光強度（ＭＦＩ）、ＣＡＲＴｙｒｉｎリガンドを発現する標的細胞の脱顆粒および／または死滅を媒介するＣＡＲＴｙｒｉｎ（トランスポゾンで送達される）の能力、および／または選択された改変された細胞（本開示の選択された改変されたＴ細胞を含む）の表現型は、任意の手段によって評価され得る。
【０４５２】
本開示の細胞産物組成物は、特定の放出基準を満たすと、対象への投与のために放出され得る。例示的な放出基準には、細胞表面上に検出可能なレベルのＣＡＲＴｙｒｉｎを発現する、特定の割合の改変、選択、および／または増大されたＴ細胞が含まれ得るが、これらに限定されない。
【０４５３】
自己Ｔ細胞産物組成物の改変
本開示の改変された細胞（改変されたＴ細胞を含む）は、エキスパンダー技術を使用して増大させることができる。本開示のエキスパンダー技術は、市販のエキスパンダー技術を含み得る。本開示の例示的なエキスパンダー技術は、ＴＣＲを介した本開示の改変されたＴ細胞の刺激を含む。本開示の改変されたＴ細胞を刺激するためのすべての手段が企図されているが、ＴＣＲを介して本開示の改変されたＴ細胞を刺激することは、好ましい方法であり、優れたレベルの死滅能力を有する産物をもたらす。
【０４５４】
ＴＣＲを介して本開示の改変されたＴ細胞を刺激するために、Ｔｈｅｒｍｏ　Ｅｘｐａｎｄｅｒ　ＤｙｎａＢｅａｄｓを３：１のビーズ対Ｔ細胞比で使用することができる。エキスパンダービーズが生分解性でない場合、ビーズは、エキスパンダー組成物から除去されてもよい。例えば、ビーズは、約５日後にエキスパンダー組成物から除去されてもよい。ＴＣＲを介して本開示の改変されたＴ細胞を刺激するために、Ｍｉｌｔｅｎｙｉ　Ｔ細胞活性化／増大試薬を使用してもよい。ＴＣＲを介して本開示の改変されたＴ細胞を刺激するために、ＳｔｅｍＣｅｌｌ　ＴｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓのＩｍｍｕｎｏＣｕｌｔヒトＣＤ３／ＣＤ２８またはＣＤ３／ＣＤ２８／ＣＤ２Ｔ細胞アクチベーター試薬を使用してもよい。この技術は、可溶性の四量体抗体複合体が期間後に分解され、プロセスからの除去を必要としないため、好ましくあり得る。
【０４５５】
人工抗原提示細胞（ＡＰＣ）は、標的抗原を共発現するように操作され、本開示のＴＣＲおよび／またはＣＡＲＴｙｒｉｎにより本開示の細胞またはＴ細胞を刺激するために使用されてもよい。人工ＡＰＣは、腫瘍細胞株（例えば、不死化骨髄性白血病株Ｋ５６２を含む）を含む、またはそれらに由来し得、複数の共刺激分子または技術（ＣＤ２８、４－１ＢＢＬ、ＣＤ６４、ｍｂＩＬ－２１、ｍｂＩＬ－１５、ＣＡＲ標的分子など）を共発現するように操作されてもよい。本開示の人工ＡＰＣが共刺激分子と組み合わされるとき、

望ましくない表現型および機能的能力、すなわち最終分化したエフェクターＴ細胞の発生または出現を防ぐために条件は、最適化されてもよい。

【０４５６】

照射されたＰＢＭＣ（自己または同種）は、ＣＤ１９などのいくつかの標的抗原を発現し得、本開示のＴＣＲおよび／またはＣＡＲＴｙｒｉｎにより本開示の細胞またはＴ細胞を刺激するために使用することができる。あるいは、または加えて、照射された腫瘍細胞は、いくつかの標的抗原を発現し得、本開示のＴＣＲおよび／またはＣＡＲＴｙｒｉｎにより本開示の細胞またはＴ細胞を刺激するために使用することができる。

【０４５７】

プレートに結合したおよび／または可溶性の抗ＣＤ３、抗ＣＤ２および／または抗ＣＤ２８刺激は、本開示のＴＣＲおよび／またはＣＡＲＴｙｒｉｎにより本開示の細胞またはＴ細胞を刺激するために使用することができる。

【０４５８】

抗原でコーティングされたビーズは、標的タンパク質を提示することができ、本開示のＴＣＲおよび／またはＣＡＲにより本開示の細胞またはＴ細胞を刺激するために使用することができる。あるいは、または加えて、ＣＡＲＴｙｒｉｎ標的タンパク質でコーティングされたエキスパンダービーズは、本開示のＴＣＲおよび／またはＣＡＲＴｙｒｉｎにより本開示の細胞またはＴ細胞を刺激するために使用することができる。

【０４５９】

増大方法は、ＴＣＲまたはＣＡＲＴｙｒｉｎにより、および改変されたＴ細胞上の表面発現されたＣＤ２、ＣＤ３、ＣＤ２８、４－１ＢＢ、および／または他のマーカーを介して、本開示の細胞またはＴ細胞の刺激を導く。

【０４６０】

増大技術は、ヌクレオフェクションの直後からヌクレオフェクションのおよそ２４時間後まで、本開示の細胞に適用することができる。様々な細胞培地を増大手順中に使用することができるが、本開示の望ましいＴ細胞増大培地は、例えば、より優れた生存度、細胞表現型、全増大、またはインビボでの持続、生着、および／もしくはＣＡＲを媒介した死滅のより優れた能力を有する細胞を産生することができる。本開示の細胞培地は、本開示の改変された細胞の増大、表現型、および機能を改善／増強するように最適化され得る。増大されたＴ細胞の好ましい表現型は、Ｔ幹細胞記憶、Ｔ中央、およびＴエフェクター記憶細胞の混合物を含み得る。Ｅｘｐａｎｄｅｒ　Ｄｙｎａｂｅａｄｓは、主に、臨床で優れた性能をもたらし得る中央記憶Ｔ細胞を産生することができる。

【０４６１】

本開示の例示的なＴ細胞増大培地は、部分的または全体的に、ＰＢＳ、ＨＢＳＳ、ＯｐｉｔＭＥＭ、ＤＭＥＭ、ＲＰＭＩ　１６４０、ＡＩＭ－Ｖ、Ｘ－ＶＩＶＯ　１５、ＣｅｌｌＧｒｏ　ＤＣ培地、ＣＴＳ　ＯｐＴｉｍｉｚｅｒ　Ｔ細胞増大ＳＦＭ、ＴｅｘＭＡＣＳ培地、ＰＲＩＭＥ－ＸＶ　Ｔ細胞増大培地、ＩｍｍｕｎｏＣｕｌｔ－ＸＦ　Ｔ細胞増大培地、またはそれらの任意の組み合わせを含み得る。本開示のＴ細胞増大培地は、１つ以上の補助的因子をさらに含み得る。本開示のＴ細胞増大培地に含まれ得る補助的因子は、生存度、細胞表現型、全増大を増強し、またはインビボでの持続、生着、および／もしくはＣＡＲＴｙｒｉｎを媒介した死滅の能力を増加させる。本開示のＴ細胞増大培地に含まれ得る補助的因子には、組換えヒトサイトカイン、ケモカイン、および／またはインターロイキン、例えば、ＩＬ２、ＩＬ７、ＩＬ１２、ＩＬ１５、ＩＬ２１、ＩＬ１、ＩＬ３、ＩＬ４、ＩＬ５、ＩＬ６、ＩＬ８、ＣＸＣＬ８、ＩＬ９、ＩＬ１０、ＩＬ１１、ＩＬ１３、ＩＬ１４、ＩＬ１６、ＩＬ１７、ＩＬ１８、ＩＬ１９、ＩＬ２０、ＩＬ２２、ＩＬ２３、ＩＬ２５、ＩＬ２６、ＩＬ２７、ＩＬ２８、ＩＬ２９、ＩＬ３０、ＩＬ３１、ＩＬ３２、ＩＬ３３、ＩＬ３５、ＩＬ３６、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＦＮ－ガンマ、ＩＬ－１アルファ／ＩＬ－１Ｆ１、ＩＬ－１ベータ／ＩＬ－１Ｆ２、ＩＬ－１２　ｐ７０、ＩＬ－１２／ＩＬ－３５　ｐ３５、ＩＬ－１３、ＩＬ－１７／ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－１７Ａ／Ｆヘテロ二量体、ＩＬ－１７Ｆ、ＩＬ－１８／ＩＬ－１Ｆ４、ＩＬ－２３、ＩＬ－２４、ＩＬ－３２、ＩＬ－３２

ベータ、ＩＬ－３２ガンマ、ＩＬ－３３、ＬＡＰ（ＴＧＦ－ベータ１）、リンホトキシン－アルファ／ＴＮＦ－ベータ、ＴＧＦ－ベータ、ＴＮＦ－アルファ、ＴＲＡＮＣＥ／ＴＮＦＳＦ１１／ＲＡＮＫ　Ｌ、またはそれらの任意の組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。本開示のＴ細胞増大培地に含まれ得る補助的因子には、塩、無機物、および／または代謝産物、例えば、ＨＥＰＥＳ、ニコチンアミド、ヘパリン、ピルビン酸ナトリウム、Ｌ－グルタミン、ＭＥＭ非必須アミノ酸溶液、アスコルビン酸、ヌクレオシド、ＦＢＳ／ＦＣＳ、ヒト血清、代用血清、抗生物質、ｐＨ調節剤、アール塩、２－メルカプトエタノール、ヒトトランスフェリン、組換えヒトインスリン、ヒト血清アルブミン、Ｎｕｃｌｅｏｆｅｃｔｏｒ　ＰＬＵＳ　Ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔ、ＫＣＬ、ＭｇＣｌ２、Ｎａ２ＨＰＯ４、ＮＡＨ２ＰＯ４、ラクトビオン酸ナトリウム、マンニトール、コハク酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ＣＩＮａ、グルコース、Ｃａ（ＮＯ３）２、Ｔｒｉｓ／ＨＣｌ、Ｋ２ＨＰＯ４、ＫＨ２ＰＯ４、ポリエチレンイミン、ポリエチレングリコール、ポロクサマー１８８、ポロクサマー１８１、ポロクサマー４０７、ポリビニルピロリドン、Ｐｏｐ３１３、クラウン－５、またはそれらの任意の組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。本開示のＴ細胞増大培地に含まれ得る補助的因子には、細胞のＤＮＡ感知、代謝、分化、シグナル伝達、および／またはアポトーシス経路の阻害剤、例えば、ＴＬＲ９、ＭｙＤ８８、ＩＲＡＫ、ＴＲＡＦ６、ＴＲＡＦ３、ＩＲＦ－７、ＮＦ－ＫＢ、１型インターフェロン、炎症促進性サイトカイン、ｃＧＡＳ、ＳＴＩＮＧ、Ｓｅｃ５、ＴＢＫ１、ＩＲＦ－３、ＲＮＡ　ｐｏｌ　ＩＩＩ、ＲＩＧ－１、ＩＰＳ－１、ＦＡＤＤ、ＲＩＰ１、ＴＲＡＦ３、ＡＩＭ２、ＡＳＣ、カスパーゼ１、Ｐｒｏ－ＩＬ１Ｂ、ＰＩ３Ｋ、Ａｋｔ、Ｗｎｔ３Ａの阻害剤、グリコーゲンシンターゼキナーゼ－３β（ＧＳＫ－３β）の阻害剤（例えば、ＴＷＳ１１９）、バフィロマイシン、クロロキン、キナクリン、ＡＣ－ＹＶＡＤ－ＣＭＫ、Ｚ－ＶＡＤ－ＦＭＫ、Ｚ－ＩＥＴＤ－ＦＭＫ、またはそれらの任意の組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

【０４６２】

本開示のＴ細胞増大培地に含まれ得る補助的因子には、細胞送達を増強し、核送達もしくは輸送を増強し、核酸の核への助長された輸送を増強し、染色体上の核酸の分解を増強し、および／またはＤＮＡを媒介した毒性を減少させるように核酸を改変または安定化する試薬、例えば、ｐＨ調整剤、ＤＮＡ結合タンパク質、脂質、リン脂質、ＣａＰＯ４、ＮＬＳ配列を有するもしくは有さない正味中性電荷ＤＮＡ結合ペプチド、ＴＲＥＸ１酵素、またはそれらの任意の組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

【０４６３】

本開示の改変された細胞は、選択可能な薬物または化合物の使用によって、増殖プロセス中に選択することができる。例えば、ある特定の実施形態において、本開示のトランスポゾンが、培養培地に添加される薬物への耐性を改変された細胞に付与する選択マーカーをコードすることができるとき、選択は、増殖プロセス中に起こり得、選択が起こるのにおおよそ１～１４日の培養を必要とし得る。本開示のトランスポゾンによってコードされる選択マーカーとして使用することができる薬物耐性遺伝子の例には、遺伝子ｎｅｏ、ＤＨＦＲ、ＴＹＭＳ、ＡＬＤＨ、ＭＤＲ１、ＭＧＭＴ、ＦＡＮＣＦ、ＲＡＤ５１Ｃ、ＧＣＳ、ＮＫＸ２．２、またはそれらの任意の組み合わせの野生型（ＷＴ）または変異型が含まれるが、これらに限定されない。培養培地に添加され、選択マーカーが耐性を付与することができる、対応する薬物または化合物の例は、Ｇ４１８、ピューロマイシン、アンピシリン、カナマイシン、メトトレキサート、メファラン（Ｍｅｐｈａｌａｎ）、テモゾロミド、ビンクリスチン、エトポシド、ドキソルビシン、ベンダムスチン、フルダラビン、アレディア（パミドロン酸二ナトリウム）、ベセナム（Ｂｅｃｅｎｕｍ）（カルムスチン）、ＢｉＣＮＵ（カルムスチン）、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、カルムブリス（Ｃａｒｍｕｂｒｉｓ）（カルムスチン）、カルムスチン、クラフェン（Ｃｌａｆｅｎ）（シクロホスファミド）、シクロホスファミド、シトキサン（シクロホスファミド）、ダラツムマブ、ダルザレックス（ダラツムマブ）、ドキシル（塩酸ドキソルビシンリポソーム）、塩酸ドキソルビシンリポソーム、Ｄｏｘ－ＳＬ（塩酸ドキソルビシンリポソーム）、エロ

ツズマブ、エムプリシティ（エロツズマブ）、Ｅｖａｃｅｔ（塩酸ドキソルビシンリポソーム）、ファリーダック（パノビノスタット）、イキサゾミブクエン酸エステル、カイプロリス（カルフィルゾミブ）、レナリドマイド、リポドックス（ＬｉｐｏＤｏｘ）（塩酸ドキソルビシンリポソーム）、モゾビル（プレリキサフォル）、ネオザール（Ｎｅｏｓａｒ）（シクロホスファミド）、ニンラーロ（イキサゾミブクエン酸エステル）、パミドロン酸二ナトリウム、パノビノスタット、プレリキサフォル、ポマリドマイド、ポマリスト（ポマリドマイド）、レブリミド（レナリドマイド）、シノビル（Ｓｙｎｏｖｉｒ）（サリドマイド）、サリドマイド、サロミド（Ｔｈａｌｏｍｉｄ）（サリドマイド）、ベルケイド（ボルテゾミブ）、ゾレドロン酸、ゾメタ（ゾレドロン酸）、またはそれらの任意の組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

【０４６４】

本開示のＴ細胞増殖プロセスは、ＷＡＶＥバイオリアクター内の細胞培養バッグ、Ｇ－Ｒｅｘフラスコ、または任意の他の好適な容器および／またはリアクター内で起こり得る。

【０４６５】

本開示の細胞またはＴ細胞培養物は、安定に維持され、揺すられ、旋回され、または振盪されてもよい。

【０４６６】

本開示の細胞またはＴ細胞増大プロセスは、培養期間、細胞濃度、Ｔ細胞培地の添加／除去のスケジュール、細胞サイズ、総細胞数、細胞表現型、細胞集団の純度、成長する細胞集団における改変された細胞のパーセンテージ、サプリメントの使用および組成、エキスパンダー技術の追加／除去、またはそれらの任意の組み合わせを含むが、これらに限定されない、ある特定の条件を最適化することができる。

【０４６７】

本開示の細胞またはＴ細胞増大プロセスは、結果として生じる増大した細胞集団の製剤前に、予め規定されたエンドポイントまで継続することができる。例えば、本開示の細胞またはＴ細胞増大プロセスは、予め決定された時間：少なくとも２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２０、２２、２４時間；少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０日間；少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２週間；少なくとも１、２、３、４、５、６カ月間、または少なくとも１年間継続することができる。本開示の細胞またはＴ細胞増大プロセスは、結果として生じる培養物が予め決定された全体細胞密度：容積（μｌ、ｍｌ、Ｌ）当たり１、１０、１００、１０００、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１０１０個の細胞またはその間の任意の密度に達するまで継続することができる。本開示の細胞またはＴ細胞増大プロセスは、結果として生じる培養物の改変された細胞が本開示のトランスポゾンの発現の予め決定されたレベル：１％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、もしくは１００％またはその間の任意のパーセンテージの発現閾値レベル（発現の最小、最大、または平均レベルは、結果として生じる改変された細胞が臨床的に効果的であることを示している）を示すまで継続することができる。本開示の細胞またはＴ細胞増大プロセスは、非改変細胞の割合に対する結果として生じる培養物の改変された細胞の割合が予め決定された閾値：少なくとも１：１０、１：９、１：８、１：７、１：６、１：５、１：４、１：３、１：２、１：１、２：１、２：１、４：１、５：１、６：１、７：１、８：１、９：１　１０：１、またはその間の任意の比に達するまで継続することができる。

【０４６８】

放出のための改変された自己Ｔ細胞の分析

改変された細胞のパーセンテージは、本開示の増大プロセス中またはその後に評価することができる。本開示の改変された細胞によるトランスポゾンの細胞発現は、蛍光活性化セルソーティング（ＦＡＣＳ）によって測定することができる。例えば、ＦＡＣＳは、本開示のＣＡＲＴｙｒｉｎを発現する細胞またはＴ細胞のパーセンテージを決定するために

使用することができる。あるいは、または加えて、改変された細胞またはＴ細胞の純度、本開示の改変された細胞またはＴ細胞によって発現されたＣＡＲＴｙｒｉｎの平均蛍光強度（ＭＦＩ）、ＣＡＲＴｙｒｉｎリガンドを発現する標的細胞の脱顆粒および／または死滅を媒介するＣＡＲＴｙｒｉｎの能力、および／またはＣＡＲＴｙｒｉｎ＋Ｔ細胞の表現型を評価することができる。

【０４６９】

対象への投与を意図する本開示の組成物は、組成物が安全であり、薬学的製剤としての製剤および／または対象への投与に効果的であることを示す１つ以上の「放出基準」を満たす必要があり得る。放出基準は、本開示の組成物（例えば、本開示のＴ細胞産物）が、それらの細胞表面上に検出可能なレベルの本開示のＣＡＲＴｙｒｉｎを発現するＴ細胞の特定のパーセンテージを含むという必要条件を含み得る。

【０４７０】

増大プロセスは、特定の基準が満たされるまで継続するべきである（例えば、特定の総数の細胞を達成すること、記憶細胞の特定の集団を達成すること、特定のサイズの集団を達成すること）。

【０４７１】

ある特定の基準は、増殖プロセスを終わるべき時点で信号を送る。例えば、細胞は、細胞サイズが３００ｆＬに達すると、製剤化、再活性化、または凍結保存されるべきである（そうでなければ、この閾値を超えたサイズに達する細胞は死滅し始め得る）。細胞の集団が３００ｆＬより少ない平均細胞サイズに達してすぐの凍結保存は、細胞が凍結保存前に完全に静止した状態に達していないため、解凍および培養時により良い細胞の回復をもたらし得る（完全な静止サイズは、おおよそ１８０ｆＬである）。増殖前に、本開示のＴ細胞は、約１８０ｆＬの細胞サイズを有し得るが、増殖後３日では、それらの細胞サイズは、４倍より大きくなり、おおよそ９００ｆＬになり得る。次の６～１２日間にわたり、Ｔ細胞の集団は、ゆっくりと細胞サイズを減少させ、１８０ｆＬで完全に静止する。

【０４７２】

製剤のための細胞集団を調製するプロセスは、細胞集団の細胞を濃縮するステップ、細胞を洗浄するステップ、および／または薬物耐性もしくは特定の表面発現マーカーに対する磁性ビーズのソーティングを介する細胞のさらなる選択のステップを含み得るが、これらに限定されない。製剤のための細胞集団を調製するためのプロセスは、最終産物の安全性および純度を確実にするためのソーティングステップをさらに含み得る。例えば、患者からの腫瘍細胞が、本開示の改変されたＴ細胞を刺激するために、または製剤のために調製されている本開示の改変されたＴ細胞を刺激するために改変されていた場合、患者からの腫瘍細胞が最終産物に含まれないことが重要である。

【０４７３】

細胞産物の注入および／または注入のための凍結保存

本開示の薬学的製剤は、注入、凍結保存、および／または保管のためにバッグに分配されてもよい。

【０４７４】

本開示の薬学的製剤は、標準的なプロトコル、および任意選択で、注入可能な凍結保存培地を使用して凍結保存することができる。例えば、ＤＭＳＯを含まない凍結保存剤（例えば、ＣｒｙｏＳＯｆｒｅｅ（商標）ＤＭＳＯ不含凍結保存培地）を使用して、凍結に関連する毒性を低減することができる。本開示の凍結保存された薬学的製剤は、後日、患者への注入のために保管することができる。有効な治療は、本開示の薬学的製剤の複数回投与を必要とすることがあり、したがって、薬学的製剤は、凍結して保管することができるが個々の用量の解凍のために分けられた予めアリコートにされた「用量」で包装されてもよい。

【０４７５】

本開示の薬学的製剤は、室温で保管してもよい。有効な治療は、本開示の薬学的製剤の複数回投与を必要とすることがあり、したがって、薬学的製剤は、一緒に保管することが

できるが個々の用量の投与のために分けられた予めアリコートにされた「用量」で包装されてもよい。

【０４７６】

本開示の薬学的製剤は、将来、例えば、状態の寛解および再発後、同種異系療法の場合に投与が必要であり得る同じ患者へのさらなる用量の生成のための、その後の再増殖および／または選択のために記録することができる。

【０４７７】

製剤

上記のように、本開示は、薬学的に許容される製剤中に少なくとも１つの改変された細胞を含む、好ましくはリン酸緩衝液と食塩水または選択された塩を含む安定した製剤、ならびに保存剤を含有する保存溶液および製剤、ならびに薬学的または獣医学的使用に好適な複数回使用用保存製剤を提供する。保存製剤は、少なくとも１つの既知の保存剤、または任意選択で、水性希釈剤中の少なくとも１つのフェノール、ｍ－クレゾール、ｐ－クレゾール、ｏ－クレゾール、クロロクレゾール、ベンジルアルコール、亜硝酸フェニル水銀、フェノキシエタノール、ホルムアルデヒド、クロロブタノール、塩化マグネシウム（例えば、六水和物）、アルキルパラベン（メチル、エチル、プロピル、ブチルなど）、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、およびチメロサール、ポリマーまたはこれらの混合物からなる群より選択されるものを含有する。約０．００１５％、または任意の範囲、値、もしくはその間の画分などの、当該技術分野において既知であるように、任意の好適な濃度または混合物を使用することができる。非限定的な例は、保存剤なし、約０．１～２％ｍ－クレゾール（例えば、０．２、０．３、０．４、０．５、０．９、１．０％）、約０．１～３％ベンジルアルコール（例えば、０．５、０．９、１．１、１．５、１．９、２．０、２．５％）、約０．００１～０．５％チメロサール（例えば、０．００５、０．０１）、約０．００１～２．０％フェノール（例えば、０．０５、０．２５、０．２８、０．５、０．９、１．０％）、０．０００５～１．０％アルキルパラベン（例えば、０．０００７５、０．０００９、０．００１、０．００２、０．００５、０．００７５、０．００９、０．０１、０．０２、０．０５、０．０７５、０．０９、０．１、０．２、０．３、０．５、０．７５、０．９、１．０％）などを含む。

【０４７８】

上述のように、本開示は、包装材料と、任意選択で水性希釈剤中の、処方された緩衝剤および／または保存剤を有する少なくとも１つの改変された細胞の溶液を含む少なくとも１つのバイアルと、を含む製造品であって、当該包装材料が、そのような溶液を１、２、３、４、５、６、９、１２、１８、２０、２４、３０、３６、４０、４８、５４、６０、６６、７２時間またはそれより長時間の期間にわたって保持することができることを示すラベルを含む、製造品を提供する。

【０４７９】

特許請求される製造品は、即時から２４時間以上の範囲の期間にわたる投与に有用である。したがって、特許請求される製造品は、患者に重要な利点を提供する。本開示の製剤は、任意に、約２℃～約４０℃の温度で安全に保管することができ、タンパク質の生物学的活性を長期間保持するため、溶液を６、１２、１８、２４、３６、４８、７２、または９６時間またはそれより長期間の期間にわたって保持および／または使用することができることを示す包装ラベルが可能になる。

【０４８０】

特許請求される製品には、包装材料が含まれる。包装材料は、規制当局により求められる情報に加えて、製品を使用することができる条件を提供する。

【０４８１】

治療への応用

本開示はまた、本開示の少なくとも１つの組成物を使用して、当該技術分野において既知であるように、または本明細書に記載されているように、細胞、組織、器官、動物、または患者における疾患を調節または治療するための方法であって、例えば、細胞、組織、

器官、動物、または患者に治療有効量の本開示の組成物を投与して、または細胞、組織、器官、動物、または患者を治療有効量の本開示の組成物と接触させるための方法も提供する。本開示はまた、悪性疾患を含むが、これに限定されない、細胞、組織、器官、動物、または患者における疾患を調節または治療するための方法も提供する。

【０４８２】

本開示はまた、白血病、急性白血病、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、急性リンパ球性白血病、Ｂ細胞、Ｔ細胞またはＦＡＢ　ＡＬＬ、急性骨髄性白血病（ａｃｕｔｅ　ｍｙｅｌｏｉｄ　ｌｅｕｋｅｍｉａ）（ＡＭＬ）、急性骨髄性白血病（ａｃｕｔｅ　ｍｙｅｌｏｇｅｎｏｕｓ　ｌｅｕｋｅｍｉａ）、慢性骨髄球性白血病（ＣＭＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、ヘアリー細胞白血病、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、リンパ腫、ホジキン病、悪性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、多発性骨髄腫、カポジ肉腫、結腸直腸癌、膵臓癌、鼻咽頭癌、悪性組織球増殖症、腫瘍随伴症候群／悪性疾患に伴う高カルシウム血症、固形腫瘍、膀胱癌、乳癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、頭部癌、頸部癌、遺伝性非ポリポーシス癌、ホジキンリンパ腫、肝臓癌、肺癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、腎細胞癌、精巣癌、腺癌、肉腫、悪性黒色腫、血管腫、転移性疾患、癌関連骨吸収、癌関連骨痛などのうちの少なくとも１つを含むが、これらに限定されない、細胞、組織、器官、動物、または患者における少なくとも１つの悪性疾患を調節または治療するための方法も提供する。

【０４８３】

本開示のいずれの方法は、有効量の組成物または薬学的組成物を、そのような調節、治療、または治療を必要とする細胞、組織、器官、動物、または患者に投与するステップを含むことができる。そのような方法は、任意に、そのような疾患または障害を治療するための共投与または併用療法であって、当該少なくとも１つの組成物の投与は、第２の治療剤のうちの少なくとも１つから選択される少なくとも１つの前に、それと同時に、および／またはその後に投与することをさらに含む。好適な投薬量は、当該技術分野において周知である。例えば、Ｗｅｌｌｓ　ｅｔ　ａｌ．，ｅｄｓ．，Ｐｈａｒｍａｃｏｔｈｅｒａｐｙ　Ｈａｎｄｂｏｏｋ，２ｎｄ　Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ａｐｐｌｅｔｏｎ　ａｎｄ　Ｌａｎｇｅ，Ｓｔａｍｆｏｒｄ，Ｃｏｎｎ．（２０００）、ＰＤＲ　Ｐｈａｒｍａｃｏｐｏｅｉａ，Ｔａｒａｓｃｏｎ　Ｐｏｃｋｅｔ　Ｐｈａｒｍａｃｏｐｏｅｉａ　２０００，Ｄｅｌｕｘｅ　Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｔａｒａｓｃｏｎ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ，Ｌｏｍａ　Ｌｉｎｄａ，Ｃａｌｉｆ．（２０００）、Ｎｕｒｓｉｎｇ　２００１　Ｈａｎｄｂｏｏｋ　ｏｆ　Ｄｒｕｇｓ，２１ｓｔ　ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｓｐｒｉｎｇｈｏｕｓｅ　Ｃｏｒｐ．，Ｓｐｒｉｎｇｈｏｕｓｅ，Ｐａ．，２００１、Ｈｅａｌｔｈ　Ｐｒｏｆｅｓｓｉｏｎａｌ’ｓ　Ｄｒｕｇ　Ｇｕｉｄｅ　２００１，ｅｄ．，Ｓｈａｎｎｏｎ，Ｗｉｌｓｏｎ，Ｓｔａｎｇ，Ｐｒｅｎｔｉｃｅ－Ｈａｌｌ，Ｉｎｃ，Ｕｐｐｅｒ　Ｓａｄｄｌｅ　Ｒｉｖｅｒ，Ｎ．Ｊ．を参照されたく、これらの参照の各々は、全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０４８４】

養子細胞療法としての改変された細胞の注入

本開示は、本開示の１つ以上のＣＳＲおよび／またはＣＡＲを発現する改変された細胞であって、それを必要とする対象に投与するために選択および／または増大された、改変された細胞を提供する。本開示の改変された細胞は、室温および体温を含む任意の温度で保管するために製剤化され得る。本開示の改変された細胞は、凍結保存およびその後の解凍のために製剤化され得る。本開示の改変された細胞は、滅菌包装からの対象への直接投与のために薬学的に許容される担体中で製剤化され得る。本開示の改変された細胞は、最低レベルの細胞機能およびタンパク質発現を確実にするための細胞生存度および／またはタンパク質発現レベルの指示薬とともに薬学的に許容される担体中で製剤化され得る。本開示の改変された細胞は、さらなる増殖を阻害するため、および／または細胞死を防止するための１つ以上の試薬とともに処方された密度で薬学的に許容される担体に製剤化され得る。

【０４８５】

装甲Ｔ細胞の「ノックダウン」戦略

本開示のＴ細胞は、それらの治療可能性を高めるために改変され得る。あるいは、または加えて、本開示のＴ細胞は、それらを免疫学的および／または代謝チェックポイントに対する感受性を低下させるように改変され得る。このタイプの改変は、本開示のＴ細胞を「装甲」し、これは、改変に続いて、本明細書では「装甲」Ｔ細胞と称され得る。本開示の武装化Ｔ細胞は、例えば、腫瘍免疫抑制微小環境内のＴ細胞に送達される特定の内因性チェックポイントシグナルを遮断および／または希釈すること（すなわち、チェックポイント阻害）によって生成され得る。

【０４８６】

いくつかの実施形態において、本開示の装甲Ｔ細胞は、Ｔ細胞、ＮＫ細胞、造血前駆細胞、末梢血（ＰＢ）由来のＴ細胞（Ｇ－ＣＳＦ－動員末梢血から単離またはそれに由来するＴ細胞を含む）、または臍帯血（ＵＣＢ）由来のＴ細胞に由来する。いくつかの実施形態において、本開示の装甲Ｔ細胞は、本開示のキメラリガンド受容体（タンパク質足場、抗体、ＳｃＦｖ、または抗体模倣物を含むＣＬＲ）／キメラ抗原受容体（タンパク質足場、抗体、ＳｃＦｖ、または抗体模倣物を含むＣＡＲ）、ＣＡＲＴｙｒｉｎ（センチリンを含むＣＡＲ）、および／またはＶＣＡＲ（ラクダ科ＶＨＨまたは単一ドメインＶＨを含むＣＡＲ）のうちの１つ以上を含む。いくつかの実施形態において、本開示の装甲Ｔ細胞は、（ａ）リガンド結合領域と、（ｂ）リンカーと、（ｃ）短縮型カスパーゼ９ポリペプチドと、を含む誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドを含み、誘導性アポトーシス促進性ポリペプチドは、非ヒト配列を含まない。いくつかの実施形態において、非ヒト配列は、制限部位である。いくつかの実施形態において、リガンド結合領域誘導性カスパーゼポリペプチドは、ＦＫ５０６結合タンパク質１２（ＦＫＢＰ１２）ポリペプチドを含む。いくつかの実施形態において、ＦＫ５０６結合タンパク質１２（ＦＫＢＰ１２）ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列の３６位における改変を含む。いくつかの実施形態において、改変は、３６位におけるフェニルアラニン（Ｆ）からバリン（Ｖ）への置換（Ｆ３６Ｖ）である。いくつかの実施形態において、本開示の装甲Ｔ細胞は、外因性配列を含む。いくつかの実施形態において、外因性配列は、治療用タンパク質をコードする配列を含む。例示的な治療用タンパク質は、核、細胞質、細胞内、膜貫通、細胞表面結合、または分泌タンパク質であり得る。装甲Ｔ細胞によって発現される例示的な治療用タンパク質は、装甲Ｔ細胞の活性を改変し得るか、または第２の細胞の活性を改変し得る。いくつかの実施形態において、本開示の装甲Ｔ細胞は、選択遺伝子または選択マーカーを含む。いくつかの実施形態において、本開示の装甲Ｔ細胞は、合成遺伝子発現カセット（本明細書において、誘導性導入遺伝子構築物とも称される）を含む。

【０４８７】

いくつかの実施形態において、本開示のＴ細胞は、阻害チェックポイントシグナルの受容体をコードする１つ以上の遺伝子の発現をサイレンシングまたは低減して、本開示の装甲Ｔ細胞を生成するように改変される。阻害性チェックポイントシグナルの例には、本開示のＣＡＲ－Ｔ細胞上のＰＤ－１受容体に結合するＰＤ－Ｌ１リガンド、またはＣＡＲ－Ｔ細胞上のＴＧＦβＲＩＩ受容体に結合するＴＧＦβサイトカインが含まれるが、これらに限定されない。阻害チェックポイントシグナルの受容体は、細胞表面上またはＴ細胞の細胞質内に発現する。阻害チェックポイントシグナルの受容体をコードする遺伝子の発現をサイレンシングまたは低減することは、本開示の装甲Ｔ細胞の表面上または細胞質内での阻害チェックポイント受容体のタンパク質発現が失われる。したがって、阻害チェックポイント受容体をコードする１つ以上の遺伝子の発現をサイレンシングまたは低減した本開示の装甲Ｔ細胞は、チェックポイントシグナルに対して耐性、非受容性、または非感受性である。阻害チェックポイントシグナルに対する装甲Ｔ細胞の抵抗性または感受性の低下は、これらの阻害チェックポイントシグナルの存在下での装甲Ｔ細胞の治療可能性を高める。阻害チェックポイントシグナルには、表１に列記されている例が含まれるが、これらに限定されない。本開示の装甲Ｔ細胞においてサイレンシングされ得る例示的な阻害チェックポイントシグナルには、ＰＤ－１およびＴＧＦβＲＩＩが含まれるが、これらに限

定されない。

【０４８８】

【表６－１】

表１．例示的な阻害チェックポイントシグナル（および免疫抑制を誘導するタンパク質）。本開示のＣＳＲは、この表のタンパク質のうちのいずれか１つのエンドドメインを含み得る。

正式な名称	略語	配列番号
プログラム化された細胞死タンパク質１	PD1	14643~14644
形質転換成長因子β受容体１	TGFβR1	14645
形質転換成長因子β受容体２	TGFβR2	14646
Ｔ細胞免疫グロブリンおよびムチンドメイン含有３	TIM3	14647
リンパ球活性化遺伝子３	LAG3	14648
細胞傷害性Ｔリンパ球タンパク質４	CTLA4	14649
Ｂリンパ球およびＴリンパ球アテニュエーター	BTLA	14650
キラー細胞免疫グロブリン様受容体	KIR	14651
アルファ-2Aアドレナリン受容体	A2aR	14652
Ｔ細胞活性化のＶ型免疫グロブリンドメイン含有サプレッサー	VISTA	14653
IgおよびITIMドメインを有するＴ細胞免疫受容体	TIGIT	14654
プログラム化された細胞死１リガンド１	B7H1またはPD-L1	14655
プログラム化された細胞死１リガンド２	B7DCまたはPD-L2	14656
Ｔリンパ球活性化抗原CD80	B7-1またはCD80	14657
Ｔリンパ球活性化抗原CD86	B7-2またはCD86	14658
CD160抗原	CD160	14659
白血球関連免疫グロブリン様受容体１	LAIR1	14660
Ｔ細胞免疫グロブリンおよびムチンドメイン含有タンパク質４	TIM4またはTIMD4	14661
ナチュラルキラー細胞受容体2B4	2B4またはCD244	14662
主要組織性適合遺伝子複合体Ｉ型	MHC I	14663
主要組織性適合遺伝子複合体II型	MHC II	
推定2-メチルクエン酸デヒドラターゼ受容体	PDH1R	
Ｔ細胞免疫グロブリンおよびムチンドメイン１受容体	TIM1R	
Ｔ細胞免疫グロブリンおよびムチンドメイン４受容体	TIM4R	
B7-H3受容体	B7H3RまたはCD176受容体	
B7-H4受容体	B7H4R	
免疫グロブリン様転写物(ILT)3受容体	ILT3R	
ホスホイノシチド3-キナーゼ、サブユニットアルファ	PI3Kアルファ	14664

【表６－２】

ホスホイノシチド3-キナーゼ、サブユニットガンマ	PI3K ガンマ	14665
チロシンプロテインホスファターゼ非受容体11型	SHP2 またはPTPN11	14666
プロテインホスファターゼ2、サブユニットガンマ	PP2A ガンマ	14667
プロテインホスファターゼ2、サブユニットベータ	PP2A ベータ	14668
プロテインホスファターゼ2、サブユニットデルタ	PP2A デルタ	14669
プロテインホスファターゼ2、サブユニットイプシロン	PP2A イプシロン	14670
プロテインホスファターゼ2、サブユニットアルファ	PP2A アルファ	14671
T細胞受容体、サブユニットアルファ	TCR アルファ	14672
T細胞受容体、サブユニットベータ	TCR ベータ	14673
T細胞受容体、サブユニットゼータ	TCR ゼータ	14674
T細胞受容体、サブユニットCD3イプシロン	TCR CD3 イプシロン	14675
T細胞受容体、サブユニットCD3ガンマ	TCR CD3 ガンマ	14676
T細胞受容体、サブユニットCD3デルタ	TCR CD3 デルタ	14677
分化のクラスター28	CD28	14678
ガレクチン	ガレクチン	
ガレクチン9	ガレクチン9	14679
高移動度群ボックス1	HMGB1	14680
アルギナーゼ1	ARG1	14681
プロスタグランジン-エンドペルオキシドシンターゼ1	PTGS1	14682
プロスタグランジン-エンドペルオキシドシンターゼ2	PTGS2	14683
ムチン1、細胞表面関連	MUC1	14684
ムチン2、オリゴマー粘液/ゲル形成	MUC2	14685
ムチン3A、細胞表面関連	MUC3A	14686
ムチン3B、細胞表面関連	MUC3B	14687
ムチン4、細胞表面関連	MUC4	14688
ムチン5AC、オリゴマー粘液/ゲル形成	MUC5AC	14689
ムチン5B、オリゴマー粘液/ゲル形成	MUC5B	14690
ムチン6、オリゴマー粘液/ゲル形成	MUC6	14691
ムチン7、分泌型	MUC7	14692
ムチン8	MUC8	
ムチン12、細胞表面関連	MUC12	14693
ムチン13、細胞表面関連	MUC13	14694
ムチン15、細胞表面関連	MUC15	14695

【表６－３】

ムチン 16、細胞表面関連	MUC16	14696
ムチン 17、細胞表面関連	MUC17	14697
ムチン 19、オリゴマー	MUC19	14698
ムチン 20、細胞表面関連	MUC20	14699
ムチン 21、細胞表面関連	MUC21	14700
ムチン 22	MUC22	14701
インドールアミン 2,3-ジオキシゲナーゼ 1	IDO1	14702
インドールアミン 2,3-ジオキシゲナーゼ 2	IDO2	14703
誘導性 T 細胞共刺激分子リガンド	ICOSLG	14704
ROS 癌原遺伝子 1、受容体チロシンキナーゼ	ROS1	14705
腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー 9	4-1BB、CD137、ILA、または TNFRSF9	14706
4-1BB リガンド	4-1BB-L	14707
糖質コルチコイド誘発性 TNFR ファミリー関連遺伝子	GITR	14708
糖質コルチコイド誘発性 TNFR ファミリー関連遺伝子リガンド	GITRL	14709

【０４８９】

いくつかの実施形態において、本開示のＴ細胞は、チェックポイントシグナル伝達に関与する細胞内タンパク質をコードする１つ以上の遺伝子の発現をサイレンシングまたは低減して、本開示の装甲Ｔ細胞を産生するように改変される。本開示のＴ細胞の活性は、チェックポイントシグナル伝達経路に関与する任意の細胞内シグナル伝達タンパク質を標的とすることによって増強され、それにより、チェックポイント阻害または１つ以上のチェックポイント経路への干渉を達成し得る。チェックポイントシグナル伝達に関与する細胞内シグナル伝達タンパク質には、表２に列記されている例示的な細胞内シグナル伝達タンパク質が含まれるが、これらに限定されない。

【０４９０】

【表７】

表２．例示的な細胞内シグナル伝達タンパク質。

正式な名称	略語	配列番号
ホスホイノシチド3-キナーゼ、サブユニットアルファ	PI3K アルファ	14710
ホスホイノシチド3-キナーゼ、サブユニットガンマ	PI3K ガンマ	14711
チロシンプロテインホスファターゼ非受容体11型	SHP2 またはPTPN11	14712
プロテインホスファターゼ2、サブユニットガンマ	PP2A ガンマ	14713
プロテインホスファターゼ2、サブユニットベータ	PP2A ベータ	14714
プロテインホスファターゼ2、サブユニットデルタ	PP2A デルタ	14715
プロテインホスファターゼ2、サブユニットイプシロン	PP2A イプシロン	14716
プロテインホスファターゼ2、サブユニットアルファ	PP2A アルファ	14717
RAC-アルファセリン/スレオニン-タンパク質キナーゼ	AKT またはPKB	14718
チロシンタンパク質キナーゼZAP-70	ZAP70	14719
アミノ酸配列(KIEELE)含有ドメインタンパク質	KIEELE-ドメイン含有タンパク質	
BCL2関連アタノ遺伝子6	Bat3、Bag6、またはScythe	14720
B細胞リンパ腫-特大	Bcl-xL	14721
Bcl-2関連タンパク質A1	Bfl-1 またはBCL2A1	14722

【０４９１】

いくつかの実施形態において、本開示のＴ細胞は、本開示の装甲Ｔ細胞を産生するための治療法の有効性を妨げる転写因子をコードする１つ以上の遺伝子の発現をサイレンシングまたは低減して、本開示の装甲Ｔ細胞を産生するように改変される。装甲Ｔ細胞の活性は、治療法の有効性を妨げる転写因子の発現をサイレンシングまたは低減する（または機能を抑制する）ことによって増強または調節され得る。発現をサイレンシングまたは低減するために、またはその機能を抑制するために改変され得る例示的な転写因子には、表３に列記された例示的な転写因子が含まれるが、これらに限定されない。例えば、ＦＯＸＰ３遺伝子の発現は、Ｔ制御性ＣＡＲ－Ｔ細胞（ＣＡＲ－Ｔｒｅｇ細胞）の形成を防止または低減するために、本開示の装甲Ｔ細胞においてサイレンシングまたは低減され得、その発現または活性は、治療法の有効性を低減され得る。

【０４９２】

【表８－１】

表３．例示的な転写因子

正式な名称	略語	配列番号
活性依存性神経保護ホメオボックス	ADNP	14723
ADNP ホメオボックス 2	ADNP2	14724
AE 結合タンパク質 1	AEBP1	14725
AE 結合タンパク質 2	AEBP2	14726
AF4/FMR2 ファミリーメンバー1	AFF1	14727
AF4/FMR2 ファミリーメンバー2	AFF2	14728
AF4/FMR2 ファミリーメンバー3	AFF3	14729
AF4/FMR2 ファミリーメンバー4	AFF4	14730
AT フック含有転写因子 1	AHCTF1	14731
アリール炭化水素受容体	AHR	14732
アリール炭化水素受容体リプレッサー	AHRR	14733
自己免疫調節因子	AIRE	14734
AT フック転写因子	AKNA	14735
ALX ホメオボックス 1	ALX1	14736
ALX ホメオボックス 3	ALX3	14737
ALX ホメオボックス 4	ALX4	14738
アンキリンリピートおよび亜鉛フィンガードメイン含有 1	ANKZF1	14739
アダプター関連タンパク質複合体 5 ゼータ 1 サブユニット	AP5Z1	14740
アンドロゲン受容体	AR	14741
アルギニン 50 ホメオボックス	ARGFX	14742
Rho GTPase 活性化タンパク質 35	ARHGAP35	14743
AT リッチ相互作用ドメイン 1A	ARID1A	14744
AT リッチ相互作用ドメイン 1B	ARID1B	14745
AT リッチ相互作用ドメイン 2	ARID2	14746
AT リッチ相互作用ドメイン 3A	ARID3A	14747
AT リッチ相互作用ドメイン 3B	ARID3B	14748
AT リッチ相互作用ドメイン 3C	ARID3C	14749
AT リッチ相互作用ドメイン 4A	ARID4A	14750
AT リッチ相互作用ドメイン 4B	ARID4B	14751
AT リッチ相互作用ドメイン 5A	ARID5A	14752
AT リッチ相互作用ドメイン 5B	ARID5B	14753
アリール炭化水素受容体核トランスロケーター	ARNT	14754
アリール炭化水素受容体核トランスロケーター2	ARNT2	14755
アリール炭化水素受容体核トランスロケーター様	ARNTL	14756
アリール炭化水素受容体核トランスロケーター様 2	ARNTL2	14757

【表８－２】

アリスタレス関連ホメオボックス	ARX	14758
achaete-scute ファミリーbHLH 転写因子 1	ASCL1	14759
achaete-scute ファミリーbHLH 転写因子 2	ASCL2	14760
achaete-scute ファミリーbHLH 転写因子 3	ASCL3	14761
achaete-scute ファミリーbHLH 転写因子 4	ASCL4	14762
achaete-scute ファミリーbHLH 転写因子 5	ASCL5	14763
ash1(不在、小さい、またはホメオティック)様(Drosophila)	ASH1L	14764
ash2(不在、小さい、またはホメオティック)様(Drosophila)	ASH2L	14765
活性化転写因子 1	ATF1	14766
活性化転写因子 2	ATF2	14767
活性化転写因子 3	ATF3	14768
活性化転写因子 4	ATF4	14769
活性化転写因子 5	ATF5	14770
活性化転写因子 6	ATF6	14771
活性化転写因子 6 ベータ	ATF6B	14772
活性化転写因子 7	ATF7	14773
無調 bHLH 転写因子 1	ATOH1	14774
無調 bHLH 転写因子 7	ATOH7	14775
無調 bHLH 転写因子 8	ATOH8	14776
アルファサラセミア/精神遅滞症候群 X 連鎖	ATRX	14777
アタキシン 7	ATXN7	14778
BTB および CNC ホモロジー1、塩基性ロイシンジッパー転写因子 1	BACH1	14779-14780
BTB ドメインおよび CNC ホモログ 2	BACH2	14781
BarH 様ホメオボックス 1	BARHL1	14782
BarH 様ホメオボックス 2	BARHL2	14783
BARX ホメオボックス 1	BARX1	14784
BARX ホメオボックス 2	BARX2	14785
塩基性ロイシンジッパーATF 様転写因子、	Batf	14786
塩基性ロイシンジッパー転写因子、ATF 様	BATF	14786
塩基性ロイシンジッパー転写因子、ATF 様 2	BATF2	14787
塩基性ロイシンジッパー転写因子、ATF 様 3	BATF3	14788
ボビーソックスホモログ(Drosophila)	BBX	14789
B 細胞 CLL/リンパ腫 11A	BCL11A	14790
B 細胞 CLL/リンパ腫 11B	BCL11B	14791
B 細胞 CLL/リンパ腫 3	BCL3	14792
B 細胞 CLL/リンパ腫 6	BCL6	14793
B 細胞 CLL/リンパ腫 6、メンバーB	BCL6B	14794
BCL2 関連転写因子 1	BCLAF1	14795

【表８－３】

塩基性ヘリックス-ループ-ヘリックスファミリーメンバーa15	BHLHA15	14796
塩基性ヘリックス-ループ-ヘリックスファミリーメンバーa9	BHLHA9	14797
塩基性ヘリックス-ループ-ヘリックスドメイン含有、クラスB、9	BHLHB9	14798
塩基性ヘリックス-ループ-ヘリックスファミリーメンバーe22	BHLHE22	14799
塩基性ヘリックス-ループ-ヘリックスファミリーメンバーe23	BHLHE23	14800
塩基性ヘリックス-ループ-ヘリックスファミリーメンバーe40	BHLHE40	14801
塩基性ヘリックス-ループ-ヘリックスファミリーメンバーe41	BHLHE41	14802
ベータインターフェロン遺伝子陽性調節ドメインI結合因子	Blimp-1	14803
骨形態形成タンパク質2	BMP2	14804
バソヌクリン1	BNC1	14805
バソヌクリン2	BNC2	14806
bolAファミリーメンバー1	BOLA1	14807
bolAファミリーメンバー2	BOLA2	14808
bolAファミリーメンバー3	BOLA3	14809
ブロモドメインPHDフィンガー転写因子	BPTF	14810
乳癌1	BRCA1	14811
脳特異的ホメオボックス	BSX	14812
染色体20オープンリーディングフレーム194	C20orf194	14813
カルモジュリン結合転写活性化因子1	CAMTA1	14814
カルモジュリン結合転写活性化因子2	CAMTA2	14815
カルシウムで調節された熱安定性タンパク質1	CARHSP1	14816
キャスター亜鉛フィンガー1	CASZ1	14817
コア結合因子、ベータサブユニット	CBFB	14818
コイルドコイルドメイン含有79	CCDC79	14819
細胞分裂周期5様	CDC5L	14820
尾側型ホメオボックス1	CDX1	14821
尾側型ホメオボックス2	CDX2	14822
尾側型ホメオボックス4	CDX4	14823
CCAAT/エンハンサー結合タンパク質アルファ	CEBPA	14824
CCAAT/エンハンサー結合タンパク質ベータ	CEBPB	14825
CCAAT/エンハンサー結合タンパク質デルタ	CEBPD	14826

【表８－４】

CCAAT/エンハンサー結合タンパク質イプシロン	CEBPE	14827
CCAAT/エンハンサー結合タンパク質ガンマ	CEBPG	14828
CCAAT/エンハンサー結合タンパク質ゼータ	CEBPZ	14829
セントロメアタンパク質T	CENPT	14830
セラミドシンターゼ3	CERS3	14831
セラミドシンターゼ6	CERS6	14832
染色体整列を維持するリンタンパク質1	CHAMP1	14833
capicua転写リプレッサー	CIC	14834
CDKN1A相互作用亜鉛フィンガータンパク質1	CIZ1	14835
時計概日レギュレーター	CLOCK	14836
CCR4-NOT転写複合体サブユニット4	CNOT4	14837
CPX染色体領域、候補1	CPXCR1	14838
窮屈なクロマチンレギュレーターホモログ1	CRAMP1	14839
cAMP応答性エレメント結合タンパク質1	CREB1	14840
cAMP応答性エレメント結合タンパク質3	CREB3	14841
cAMP応答性エレメント結合タンパク質3様1	CREB3L1	14842
cAMP応答性エレメント結合タンパク質3様2	CREB3L2	14843
cAMP応答性エレメント結合タンパク質3様3	CREB3L3	14844
cAMP応答性エレメント結合タンパク質3様4	CREB3L4	14845
cAMP応答性エレメント結合タンパク質5	CREB5	14846
CREB結合タンパク質	CREBBP	14847
cAMP応答性エレメント結合タンパク質様2	CREBL2	14848
CREB3制御因子	CREBRF	14849
CREB/ATF bZIP転写因子	CREBZF	14850
cAMP応答性エレメントモジュレーター	CREM	14851
コーンロッドホメオボックス	CRX	14852
システイン-セリンリッチな核タンパク質1	CSRNP1	14853
システイン-セリンリッチな核タンパク質2	CSRNP2	14854
システイン-セリンリッチな核タンパク質3	CSRNP3	14855
CCCTC結合因子(亜鉛フィンガータンパク質)	CTCF	14856
CCCTC結合因子様	CTCFL	14857
カット様ホメオボックス1	CUX1	14858-14859
カット様ホメオボックス2	CUX2	14860
CXXCフィンガータンパク質1	CXXC1	14861
ダックスフントファミリー転写因子1	DACH1	14862
ダックスフントファミリー転写因子2	DACH2	14863
アルブミンプロモーター(アルブミンDボックス)結合タンパク質のD部位	DBP	14864
開発中の脳ホメオボックス1	DBX1	14865

【表８－５】

開発中の脳ホメオボックス 2	DBX2	14866
損傷特異的 DNA 結合タンパク質 2	DDB2	14867
DNA 損傷誘導性転写物 3	DDIT3	14868
DEAF1、転写因子	DEAF1	14869
遠位のないホメオボックス 1	DLX1	14870
遠位のないホメオボックス 2	DLX2	14871
遠位のないホメオボックス 3	DLX3	14872
遠位のないホメオボックス 4	DLX4	14873
遠位のないホメオボックス 5	DLX5	14874
遠位のないホメオボックス 6	DLX6	14875
DNA メチルトランスフェラーゼ 1 関連タンパク質 1	DMAP1	14876
間脳/中脳ホメオボックス 1	DMBX1	14877
ダブルセックスおよび mab-3 関連転写因子 1	DMRT1	14878
ダブルセックスおよび mab-3 関連転写因子 2	DMRT2	14879
ダブルセックスおよび mab-3 関連転写因子 3	DMRT3	14880
DMRT 様ファミリーA1	DMRTA1	14881
DMRT 様ファミリーA2	DMRTA2	14882
プロリンリッチ C 末端を持つ DMRT 様ファミリーB1	DMRTB1	14883
DMRT 様ファミリーC1	DMRTC1	14884
DMRT 様ファミリーC1B	DMRTC1B	14884
DMRT 様ファミリーC2	DMRTC2	14885
サイクリン D 結合 myb 様転写因子 1	DMTF1	14886
DnaJ 熱ショックタンパク質ファミリー(Hsp40)メンバーC1	DNAJC1	14887
DnaJ 熱ショックタンパク質ファミリー(Hsp40)メンバーC2	DNAJC2	14888
DnaJ 熱ショックタンパク質ファミリー(Hsp40)メンバーC21	DNAJC21	14889
DNA(シトシン-5-)-メチルトランスフェラーゼ 1	DNMT1	14890
DNA(シトシン-5-)-メチルトランスフェラーゼ 3 アルファ	DNMT3A	14891
DNA(シトシン-5-)-メチルトランスフェラーゼ 3 ベータ	DNMT3B	14892
DNA(シトシン-5-)-メチルトランスフェラーゼ 3 様	DNMT3L	14893
ダブル PHD フィンガー1	DPF1	14894
ダブル PHD フィンガー2	DPF2	14895
ダブル PHD フィンガー3	DPF3	14896
分岐対関連ホメオボックス	DPRX	14897
転写のダウンレギュレータ 1	DR1	14898
DR1 関連タンパク質 1	DRAP1	14899

【表８－６】

後根神経節ホメオボックス	DRGX	14900
ダブルホメオボックス 4	DUX4	14901
ダブルホメオボックス 4 様 9	DUX4L9	14902
ダブルホメオボックス A	DUXA	14903
E2F 転写因子 1	E2F1	14904
E2F 転写因子 2	E2F2	14905
E2F 転写因子 3	E2F3	14906
E2F 転写因子 4	E2F4	14907
E2F 転写因子 5	E2F5	14908
E2F 転写因子 6	E2F6	14909
E2F 転写因子 7	E2F7	14910
E2F 転写因子 8	E2F8	14911
E4F 転写因子 1	E4F1	14912
初期 B 細胞因子 1	EBF1	14913
初期 B 細胞因子 2	EBF2	14914
初期 B 細胞因子 3	EBF3	14915
初期 B 細胞因子 4	EBF4	14916
初期成長反応 1	EGR1	14917
初期成長反応 2	EGR2	14918
初期成長反応 3	EGR3	14919
初期成長反応 4	EGR4	14920
ets 相同因子	EHF	14921
E74 様因子 1(ets ドメイン転写因子)	ELF1	14922
E74 様因子 2(ets ドメイン転写因子)	ELF2	14923
E74 様因子 3(ets ドメイン転写因子、上皮特異的)	ELF3	14924
E74 様因子 4(ets ドメイン転写因子)	ELF4	14925
E74 様因子 5(ets ドメイン転写因子)	ELF5	14926
ELK1、ETS 癌遺伝子ファミリーのメンバー	ELK1	14927
ELK3、ETS ドメインタンパク質(SRF アクセサリータンパク質 2)	ELK3	14928
ELK4、ETS ドメインタンパク質(SRF アクセサリータンパク質 1)	ELK4	14929
ELM2 および Myb/SANT 様ドメイン含有 1	ELMSAN1	14930
空の気門ホメオボックス 1	EMX1	14931
空の気門ホメオボックス 2	EMX2	14932
エングレイルドホメオボックス 1	EN1	14933
エングレイルドホメオボックス 2	EN2	14934
エノラーゼ 1、(アルファ)	ENO1	14935
エオメソデルミン	EOMES	14936

【表８－７】

内皮 PAS ドメインタンパク質 1	EPAS1	14937
Ets2 リプレッサー因子	ERF	14938
v-ets 鳥類赤芽球症ウイルス E26 癌遺伝子ホモログ	ERG	14939-14940
エストロゲン受容体 1	ESR1	14941
エストロゲン受容体 2(ER ベータ)	ESR2	14942
エストロゲン関連受容体アルファ	ESRRA	14943
エストロゲン関連受容体ベータ	ESRRB	14944
エストロゲン関連受容体ガンマ	ESRRG	14945
ESX ホメオボックス 1	ESX1	14946
v-ets 鳥類赤芽球症ウイルス E26 癌遺伝子ホモログ 1	ETS1	14947
v-ets 鳥類赤芽球症ウイルス E26 癌遺伝子ホモログ 2	ETS2	14948
ets バリアント 1	ETV1	14949
ets バリアント 2	ETV2	14950
ets バリアント 3	ETV3	14951
ets バリアント 3 様	ETV3L	14952
ets バリアント 4	ETV4	14953
ets バリアント 5	ETV5	14954
ets バリアント 6	ETV6	14955
ets バリアント 7	ETV7	14956
偶数スキップホメオボックス 1	EVX1	14957
偶数スキップホメオボックス 2	EVX2	14958
zeste 1 ポリコーム抑制複合体 2 サブユニットのエンハンサー	EZH1	14959
zeste 2 ポリコーム抑制複合体 2 サブユニットのエンハンサー	EZH2	14960
配列相同性を有するファミリー170 メンバーA	FAM170A	14961
Fer3 様 bHLH 転写因子	FERD3L	14962
FEV(ETS 癌遺伝子ファミリー)	FEV	14963
FEZ ファミリー亜鉛フィンガー1	FEZF1	14964
FEZ ファミリー亜鉛フィンガー2	FEZF2	14965
卵子特異的 bHLH 転写因子	FIGLA	14966
FLT3 相互作用亜鉛フィンガー1	FIZ1	14967
Fli-1 癌原遺伝子、ETS 転写因子	FLI1	14968
FBJ マウス骨肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ	FOS	14969
FBJ マウス骨肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ B	FOSB	14970
FOS 様抗原 1	FOSL1	14971
FOS 様抗原 2	FOSL2	14972
フォークヘッドボックス A1	FOXA1	14973
フォークヘッドボックス A2	FOXA2	14974

【表８－８】

フォークヘッドボックス A3	FOXA3	14975
フォークヘッドボックス B1	FOXB1	14976
フォークヘッドボックス B2	FOXB2	14977
フォークヘッドボックス C1	FOXC1	14978
フォークヘッドボックス C2	FOXC2	14979
フォークヘッドボックス D1	FOXD1	14980
フォークヘッドボックス D2	FOXD2	14981
フォークヘッドボックス D3	FOXD3	14982
フォークヘッドボックス D4	FOXD4	14983
フォークヘッドボックス D4 様 1	FOXD4L1	14984
フォークヘッドボックス D4 様 3	FOXD4L3	14985
フォークヘッドボックス D4 様 4	FOXD4L4	14986
フォークヘッドボックス D4 様 5	FOXD4L5	14987
フォークヘッドボックス D4 様 6	FOXD4L6	14988
フォークヘッドボックス E1	FOXE1	14989
フォークヘッドボックス E3	FOXE3	14990
フォークヘッドボックス F1	FOXF1	14991
フォークヘッドボックス F2	FOXF2	14992
フォークヘッドボックス G1	FOXG1	14993
フォークヘッドボックス H1	FOXH1	14994
フォークヘッドボックス I1	FOXI1	14995
フォークヘッドボックス I2	FOXI2	14996
フォークヘッドボックス I3	FOXI3	14997
フォークヘッドボックス J1	FOXJ1	14998
フォークヘッドボックス J2	FOXJ2	14999
フォークヘッドボックス J3	FOXJ3	15000
フォークヘッドボックス K1	FOXK1	15001
フォークヘッドボックス K2	FOXK2	15002
フォークヘッドボックス L1	FOXL1	15003
フォークヘッドボックス L2	FOXL2	15004
フォークヘッドボックス M1	FOXM1	15005
フォークヘッドボックス N1	FOXN1	15006
フォークヘッドボックス N2	FOXN2	15007
フォークヘッドボックス N3	FOXN3	15008
フォークヘッドボックス N4	FOXN4	15009
フォークヘッドボックス O1	FOXO1	15010
フォークヘッドボックス O3	FOXO3	15011
フォークヘッドボックス O4	FOXO4	15012
フォークヘッドボックス O6	FOXO6	15013

【表８－９】

フォークヘッドボックス P1	FOXP1	15014
フォークヘッドボックス P2	FOXP3	15015
フォークヘッドボックス P3	FOXP4	15016
フォークヘッドボックス P4	FOXQ1	15017
フォークヘッドボックス Q1	FOXR1	15018
フォークヘッドボックス R1	FOXR2	15019
フォークヘッドボックス R2	FOXS1	15020
フォークヘッドボックス S1	FOXP3	15021
はるか上流のエレメント結合タンパク質 1	FUBP1	15022
はるか上流のエレメント(FUSE)結合タンパク質 3	FUBP3	15023
GA 結合タンパク質転写因子アルファサブユニット	GABPA	15024
GA 結合タンパク質転写因子、ベータサブユニット 1	GABPB1	15025
GA 結合タンパク質転写因子、ベータサブユニット 2	GABPB2	15026
GATA 結合タンパク質 1(グロビン転写因子 1)	GATA1	15027
GATA 結合タンパク質 2	GATA2	15028
GATA 結合タンパク質 3	GATA3	15029
GATA 結合タンパク質 4	GATA4	15030
GATA 結合タンパク質 5	GATA5	15031
GATA 結合タンパク質 6	GATA6	15032
GATA 亜鉛フィンガードメイン含有 1	GATAD1	15033
GATA 亜鉛フィンガードメイン含有 2A	GATAD2A	15034
GATA 亜鉛フィンガードメイン含有 2B	GATAD2B	15035
原腸形成脳ホメオボックス 1	GBX1	15036
原腸形成脳ホメオボックス 2	GBX2	15037
GC リッチ配列 DNA 結合因子 2	GCFC2	15038
グリア細胞欠損ホモログ 1	GCM1	15039
グリア細胞欠損ホモログ 2	GCM2	15040
成長因子非依存性 1 転写リプレッサー	GFI1	15041
成長因子非依存性 1B 転写リプレッサー	GFI1B	15042
GLI ファミリー亜鉛フィンガー1	GLI1	15043
GLI ファミリー亜鉛フィンガー2	GLI2	15044
GLI ファミリー亜鉛フィンガー3	GLI3	15045
GLI ファミリー亜鉛フィンガー4	GLI4	15046
GLIS ファミリー亜鉛フィンガー1	GLIS1	15047
GLIS ファミリー亜鉛フィンガー2	GLIS2	15048
GLIS ファミリー亜鉛フィンガー3	GLIS3	15049
糖質コルチコイド調節エレメント結合タンパク質 1	GMEB1	15050
糖質コルチコイド調節エレメント結合タンパク質 2	GMEB2	15051
gon-4 様(C.elegans)	GON4L	15052

【表８－１０】

グレイニーヘッド様転写因子 1	GRHL1	15053
グレイニーヘッド様転写因子 2	GRHL2	15054
グレイニーヘッド様転写因子 3	GRHL3	15055
グースコイドホメオボックス	GSC	15056
グースコイドホメオボックス 2	GSC2	15057
GS ホメオボックス 1	GSX1	15058
GS ホメオボックス 2	GSX2	15059
一般的な転写因子 IIi	GTF2I	15060
一般的な転写因子 IIIA	GTF3A	15061
GDNF 誘導性亜鉛フィンガータンパク質 1	GZF1	15062
心臓および神経堤誘導体発現 1	HAND1	15063
心臓および神経堤誘導体発現 2	HAND2	15064
HMG ボックス転写因子 1	HBP1	15065~15066
高度に分岐したホメオボックス	HDX	15067
helt bHLH 転写因子	HELT	15068
hes ファミリーbHLH 転写因子 1	HES1	15069~15070
hes ファミリーbHLH 転写因子 2	HES2	15071
hes ファミリーbHLH 転写因子 3	HES3	15072
hes ファミリーbHLH 転写因子 4	HES4	15073
hes ファミリーbHLH 転写因子 5	HES5	15074
hes ファミリーbHLH 転写因子 6	HES6	15075
hes ファミリーbHLH 転写因子 7	HES7	15076
HESX ホメオボックス 1	HESX1	15077
YRPW モチーフ 1 を持つ hes 関連ファミリーbHLH 転写因子	HEY1	15078
YRPW モチーフ 2 を持つ hes 関連ファミリーbHLH 転写因子	HEY2	15079
YRPW モチーフ様を持つ hes 関連ファミリーbHLH 転写因子	HEYL	15080
造血的に発現されたホメオボックス	HHEX	15081
癌 1 の高メチル化	HIC1	15082
癌 2 の高メチル化	HIC2	15083
低酸素誘導因子 1、アルファサブユニット(塩基性ヘリックス-ループ-ヘリックス転写因子)	HIF1A	15084
低酸素誘導因子 3、アルファサブユニット	HIF3A	15085
ヒストン H4 転写因子	HINFP	15086
ヒト免疫不全ウイルス I 型エンハンサー結合タンパク質 1	HIVEP1	15087

【表８－１１】

ヒト免疫不全ウイルスＩ型エンハンサー結合タンパク質2	HIVEP2	15088
ヒト免疫不全ウイルスＩ型エンハンサー結合タンパク質3	HIVEP3	15089
HKR1、GLI-Kruppel 亜鉛フィンガーファミリーメンバー	HKR1	15090
肝白血病因子	HLF	15091
ヘリカーゼ様転写因子	HLTF	15092
H2.0 様ホメオボックス	HLX	15093
ホメオボックス含有 1	HMBOX1	15094
高移動度群 20A	HMG20A	15095
高移動度群 20B	HMG20B	15096
高移動度群 AT フック 1	HMGA1	15097
高移動度群 AT フック 2	HMGA2	15098
HMG ボックス含有 3	HMGXB3	15099
HMG ボックス含有 4	HMGXB4	15100
H6 ファミリーホメオボックス 1	HMX1	15101
H6 ファミリーホメオボックス 2	HMX2	15102
H6 ファミリーホメオボックス 3	HMX3	15103~15104
HNF1 ホメオボックス A	HNF1A	15105
HNF1 ホメオボックス B	HNF1B	15106
肝細胞核因子 4 アルファ	HNF4A	15107
肝細胞核因子 4 ガンマ	HNF4G	15108
ヘテロ核リボ核タンパク質 K	HNRNPK	15109
ホメオボックスおよびロイシンジッパーエンコーディング	HOMEZ	15110
HOP ホメオボックス	HOPX	15111
ホメオボックス A1	HOXA1	15112
ホメオボックス A10	HOXA10	15113
ホメオボックス A11	HOXA11	15114
ホメオボックス A13	HOXA13	15115
ホメオボックス A2	HOXA2	15116
ホメオボックス A3	HOXA3	15117
ホメオボックス A4	HOXA4	15118
ホメオボックス A5	HOXA5	15119
ホメオボックス A6	HOXA6	15120
ホメオボックス A7	HOXA7	15121
ホメオボックス A9	HOXA9	15122
ホメオボックス B1	HOXB1	15123
ホメオボックス B13	HOXB13	15124

【表８－１２】

ホメオボックス B2	HOXB2	15125
ホメオボックス B3	HOXB3	15126
ホメオボックス B4	HOXB4	15127
ホメオボックス B5	HOXB5	15128
ホメオボックス B6	HOXB6	15129
ホメオボックス B7	HOXB7	15130
ホメオボックス B8	HOXB8	15131
ホメオボックス B9	HOXB9	15132
ホメオボックス C10	HOXC10	15133
ホメオボックス C11	HOXC11	15134
ホメオボックス C12	HOXC12	15135
ホメオボックス C13	HOXC13	15136
ホメオボックス C4	HOXC4	15137
ホメオボックス C5	HOXC5	15138
ホメオボックス C6	HOXC6	15139
ホメオボックス C8	HOXC8	15140
ホメオボックス C9	HOXC9	15141
ホメオボックス D1	HOXD1	15142
ホメオボックス D10	HOXD10	15143
ホメオボックス D11	HOXD11	15144
ホメオボックス D12	HOXD12	15145
ホメオボックス D13	HOXD13	15146
ホメオボックス D3	HOXD3	15147
ホメオボックス D4	HOXD4	15148
ホメオボックス D8	HOXD8	15149
ホメオボックス D9	HOXD9	15150
熱ショック転写因子 1	HSF1	15151
熱ショック転写因子 2	HSF2	15152
熱ショック転写因子 4	HSF4	15153
熱ショック転写因子ファミリーメンバー5	HSF5	15154
熱ショック転写因子ファミリー、X 連鎖 1	HSFX1	15155
熱ショック転写因子、Y 連鎖 1	HSFY1	15156
熱ショック転写因子、Y 連鎖 2	HSFY2	15156
DNA 結合の阻害剤 1、ドミナントネガティブヘリックス-ループ-ヘリックスタンパク質	ID1	15157
DNA 結合の阻害剤 2、ドミナントネガティブヘリックス-ループ-ヘリックスタンパク質	ID2	15158
DNA 結合の阻害剤 3、ドミナントネガティブヘリックス-ループ-ヘリックスタンパク質	ID3	15159

【表８－１３】

DNA 結合の阻害剤 4、ドミナントネガティブヘリックス-ループ-ヘリックスタンパク質	ID4	15160
インターフェロン、ガンマ誘導性タンパク質 16	IFI16	15161
IKAROS ファミリー亜鉛フィンガー1	IKZF1	15162
IKAROS ファミリー亜鉛フィンガー2	IKZF2	15163
IKAROS ファミリー亜鉛フィンガー3	IKZF3	15164
IKAROS ファミリー亜鉛フィンガー4	IKZF4	15165
IKAROS ファミリー亜鉛フィンガー5	IKZF5	15166
インスリノーマ関連 1	INSM1	15167
インスリノーマ関連 2	INSM2	15168
インターフェロン制御因子 1	IRF1	15169
インターフェロン制御因子 2	IRF2	15170
インターフェロン制御因子 3	IRF3	15171
インターフェロン制御因子 4	IRF4	15172
インターフェロン制御因子 5	IRF5	15173
インターフェロン制御因子 6	IRF6	15174
インターフェロン制御因子 7	IRF7	15175
インターフェロン制御因子 8	IRF8	15176
インターフェロン制御因子 9	IRF9	15177
イロコイホメオボックス 1	IRX1	15178
イロコイホメオボックス 2	IRX2	15179
イロコイホメオボックス 3	IRX3	15180
イロコイホメオボックス 4	IRX4	15181
イロコイホメオボックス 5	IRX5	15182
イロコイホメオボックス 6	IRX6	15183
ISL LIM ホメオボックス 1	ISL1	15184
ISL LIM ホメオボックス 2	ISL2	15185
腸特異的ホメオボックス	ISX	15186
jumonji および AT リッチ相互作用ドメイン含有 2	JARID2	15187
JAZF 亜鉛フィンガー1	JAZF1	15188
Jun 二量体化タンパク質 2	JDP2	15189
jun 癌原遺伝子	JUN	15190
jun B 癌原遺伝子	JUNB	15191
jun D 癌原遺伝子	JUND	15192
K(リジン)アセチルトランスフェラーゼ 5	KAT5	15193
リジンアセチルトランスフェラーゼ 6A	KAT6A	15194
リジンアセチルトランスフェラーゼ 6B	KAT6B	15195
リジンアセチルトランスフェラーゼ 7	KAT7	15196
リジンアセチルトランスフェラーゼ 8	KAT8	15197

【表８－１４】

カリウムチャネル調節因子 1	KCMF1	15198
カリウム電位依存性チャネル相互作用タンパク質 3	KCNIP3	15199
リジンデメチラーゼ 2A	KDM2A	15200
リジンデメチラーゼ 5A	KDM5A	15201
リジンデメチラーゼ 5B	KDM5B	15202
リジンデメチラーゼ 5C	KDM5C	15203
リジンデメチラーゼ 5D	KDM5D	15204
KH 型スプライシング調節タンパク質	KHSRP	15205
KIAA1549	KIAA1549	15206
Kruppel 様因子 1(赤血球)	KLF1	15207
Kruppel 様因子 10	KLF10	15208
Kruppel 様因子 11	KLF11	15209
Kruppel 様因子 12	KLF12	15210
Kruppel 様因子 13	KLF13	15211
Kruppel 様因子 14	KLF14	15212
Kruppel 様因子 15	KLF15	15213
Kruppel 様因子 16	KLF16	15214
Kruppel 様因子 17	KLF17	15215
Kruppel 様因子 2	KLF2	15216
Kruppel 様因子 3(塩基性)	KLF3	15217
Kruppel 様因子 4(腸)	KLF4	15218
Kruppel 様因子 5(腸管)	KLF5	15219
Kruppel 様因子 6	KLF6	15220
Kruppel 様因子 7(ユビキタス)	KLF7	15221
Kruppel 様因子 8	KLF8	15222
Kruppel 様因子 9	KLF9	15223
リジンメチルトランスフェラーゼ 2A	KMT2A	15224
リジンメチルトランスフェラーゼ 2B	KMT2B	15225
リジンメチルトランスフェラーゼ 2C	KMT2C	15226
リジンメチルトランスフェラーゼ 2E	KMT2E	15227
l(3)mbt 様 1(Drosophila)	L3MBTL1	15228
l(3)mbt 様 2(Drosophila)	L3MBTL2	15229
l(3)mbt 様 3(Drosophila)	L3MBTL3	15230
l(3)mbt 様 4(Drosophila)	L3MBTL4	15231
テントウムシホメオボックス 1	LBX1	15232
テントウムシホメオボックス 2	LBX2	15233
リガンド依存性核内受容体コリプレッサー	LCOR	15234
リガンド依存性核内受容体コリプレッサー様	LCORL	15235
リンパ系エンハンサー結合因子 1	LEF1	15236

【表８－１５】

ロイシン 20 ホメオボックス	LEUTX	15237
LIM ホメオボックス 1	LHX1	15238
LIM ホメオボックス 2	LHX2	15239
LIM ホメオボックス 3	LHX3	15240
LIM ホメオボックス 4	LHX4	15241
LIM ホメオボックス 5	LHX5	15242
LIM ホメオボックス 6	LHX6	15243
LIM ホメオボックス 8	LHX8	15244
LIM ホメオボックス 9	LHX9	15245
LIM ホメオボックス転写因子 1、アルファ	LMX1A	15246
LIM ホメオボックス転写因子 1、ベータ	LMX1B	15247
LOC730110	LOC730110	
ロイシンリッチリピート(FLII)相互作用タンパク質 1	LRRFIP1	15248
ロイシンリッチリピート(FLII)相互作用タンパク質 2	LRRFIP2	15249
Ly1 抗体反応性	LYAR	15250
リンパ芽球性白血病関連造血調節因子 1	LYL1	15251
maelstrom 精子形成トランスポゾンサイレンサー	MAEL	15252
v-maf 鳥類筋腱膜線維肉腫癌遺伝子ホモログ	MAF	15253
MAF1 ホモログ、RNA ポリメラーゼ III の負の調節因子	MAF1	15254
v-maf 鳥類筋腱膜線維肉腫癌遺伝子ホモログ A	MAFA	15255~15256
v-maf 鳥類筋腱膜線維肉腫癌遺伝子ホモログ B	MAFB	15257
v-maf 鳥類筋腱膜線維肉腫癌遺伝子ホモログ F	MAFF	15258
v-maf 鳥類筋腱膜線維肉腫癌遺伝子ホモログ G	MAFG	15259
v-maf 鳥類筋腱膜線維肉腫癌遺伝子ホモログ K	MAFK	15260
マトリン 3	MATR3	15261
MYC 関連因子 X	MAX	15262
MYC 関連亜鉛フィンガータンパク質	MAZ	15263
メチル-CpG 結合ドメインタンパク質 1	MBD1	15264
メチル-CpG 結合ドメインタンパク質 2	MBD2	15265
メチル-CpG 結合ドメインタンパク質 3	MBD3	15266
メチル-CpG 結合ドメインタンパク質 3 様 1	MBD3L1	15267
メチル-CpG 結合ドメインタンパク質 3 様 2	MBD3L2	15268
メチル-CpG 結合ドメイン 4DNA グリコシラーゼ	MBD4	15269
メチル-CpG 結合ドメインタンパク質 5	MBD5	15270
メチル-CpG 結合ドメインタンパク質 6	MBD6	15271
マッスルブラインド様スプライシング調節因子 3	MBNL3	15272
MDS1 および EVI1 複合遺伝子座	MECOM	15273
メチル-CpG 結合タンパク質 2	MECP2	15274
筋細胞エンハンサー因子 2A	MEF2A	15275

【表８－１６】

筋細胞エンハンサー因子 2B	MEF2B	15276
筋細胞エンハンサー因子 2C	MEF2C	15277
筋細胞エンハンサー因子 2D	MEF2D	15278
Meis ホメオボックス 1	MEIS1	15279
Meis ホメオボックス 2	MEIS2	15280
Meis ホメオボックス 3	MEIS3	15281
Meis ホメオボックス 3 偽遺伝子 1	MEIS3P1	15282
Meis ホメオボックス 3 偽遺伝子 2	MEIS3P2	15283
間葉ホメオボックス 1	MEOX1	15284
間葉ホメオボックス 2	MEOX2	15285
中胚葉後部 bHLH 転写因子 1	MESP1	15286
中胚葉後部 bHLH 転写因子 2	MESP2	15287
MGA、MAX 二量体化タンパク質	MGA	15288~15289
MIER1 転写調節因子	MIER1	15290
MIER ファミリーメンバー2	MIER2	15291
MIER ファミリーメンバー3	MIER3	15292
MIS18 結合タンパク質 1	MIS18BP1	15293
小眼球症関連転写因子	MITF	15294
Mix 対様ホメオボックス	MIXL1	15295
mohawk ホメオボックス	MKX	15296
骨髄性/リンパ性または混合系統白血病;転座、1	MLLT1	15297
骨髄性/リンパ性または混合系統白血病;転座、10	MLLT10	15298
骨髄性/リンパ性または混合系統白血病;転座、11	MLLT11	15299
骨髄性/リンパ性または混合系統白血病;転座、3	MLLT3	15300
骨髄性/リンパ性または混合系統白血病;転座、4	MLLT4	15301
骨髄性/リンパ性または混合系統白血病;転座、6	MLLT6	15302
MLX、MAX 二量体化タンパク質	MLX	15303
MLX 相互作用タンパク質	MLXIP	15304
MLX 相互作用タンパク質様	MLXIPL	15305
MAX ネットワーク転写リプレッサー	MNT	15306
運動ニューロンおよび膵臓ホメオボックス 1	MNX1	15307
ムスクリン	MSC	15308
メソゲニン 1	MSGN1	15309
msh ホメオボックス 1	MSX1	15310
msh ホメオボックス 2	MSX2	15311
転移関連 1	MTA1	15312
転移関連 1 ファミリーメンバー2	MTA2	15313
転移関連 1 ファミリーメンバー3	MTA3	15314
金属調節転写因子 1	MTF1	15315

【表８－１７】

金属反応エレメント結合転写因子 2	MTF2	15316
MAX 二量体化タンパク質 1	MXD1	15317
MAX 二量体化タンパク質 3	MXD3	15318
MAX 二量体化タンパク質 4	MXD4	15319
MAX インタラクター1、二量体化タンパク質	MXI1	15320
v-myb 鳥類骨髄芽球症ウイルス癌遺伝子ホモログ	MYB	15321
v-myb 鳥類骨髄芽球症ウイルス癌遺伝子ホモログ様 1	MYBL1	15322
v-myb 鳥類骨髄芽球症ウイルス癌遺伝子ホモログ様 2	MYBL2	15323
v-myc 鳥類骨髄球腫症ウイルス癌遺伝子ホモログ	MYC	15324
v-myc 鳥類骨髄球腫症ウイルス癌遺伝子肺癌由来ホモログ	MYCL	15325
MYCL 偽遺伝子 1	MYCLP1	15326
v-myc 鳥類骨髄球腫症ウイルス癌遺伝子神経芽細胞腫由来ホモログ	MYCN	15327
筋原性因子 5	MYF5	15328
筋原性因子 6	MYF6	15329
ミオネウリン	MYNN	15330
筋原性分化 1	MYOD1	15331
ミオゲニン(筋原性因子 4)	MYOG	15332
ミエリン制御因子	MYRF	15333
Myb 様、SWIRM および MPN ドメイン 1	MYSM1	15334
ミエリン転写因子 1	MYT1	15335~15336
ミエリン転写因子 1 様	MYT1L	15337
骨髄性亜鉛フィンガー1	MZF1	15338
Nanog ホメオボックス	NANOG	15339
NANOG ネイバーホメオボックス	NANOGNB	15340
Nanog ホメオボックス偽遺伝子 1	NANOGP1	15341
Nanog ホメオボックス偽遺伝子 8	NANOGP8	15342
核内受容体コアクチベーター1	NCOA1	15343
核内受容体コアクチベーター2	NCOA2	15344
核内受容体コアクチベーター3	NCOA3	15345
核内受容体コアクチベーター4	NCOA4	15346
核内受容体コアクチベーター5	NCOA5	15347
核内受容体コアクチベーター6	NCOA6	15348
核内受容体コアクチベーター7	NCOA7	15349
核内受容体コリプレッサー1	NCOR1	15350
核内受容体コリプレッサー2	NCOR2	15351
神経分化 1	NEUROD1	15352
神経分化 2	NEUROD2	15353

【表８－１８】

神経分化 4	NEUROD4	15354
神経分化 6	NEUROD6	15355
ニューロゲニン 1	NEUROG1	15356
ニューロゲニン 2	NEUROG2	15357
ニューロゲニン 3	NEUROG3	15358
活性化 T 細胞の核因子 5、等張剤応答性	NFAT5	15359
活性化 T 細胞の核因子、細胞質、カルシニューリン依存性 1	NFATC1	15360
活性化 T 細胞の核因子、細胞質、カルシニューリン依存性 2	NFATC2	15361
活性化 T 細胞の核因子、細胞質、カルシニューリン依存性 3	NFATC3	15362
活性化 T 細胞の核因子、細胞質、カルシニューリン依存性 4	NFATC4	15363
核因子、赤血球 2	NFE2	15364
核因子、赤血球 2 様 1	NFE2L1	15365
核因子、赤血球 2 様 2	NFE2L2	15366
核因子、赤血球 2 様 3	NFE2L3	15367
核因子 I/A	NFIA	15368
核因子 I/B	NFIB	15369
核因子 I/C(CCAAT 結合転写因子)	NFIC	15370
核因子、インターロイキン 3 調節	NFIL3	15371
核因子 I/X(CCAAT 結合転写因子)	NFIX	15372
B 細胞におけるカッパライトポリペプチド遺伝子エンハンサーの核因子 1	NFKB1	15373
B 細胞におけるカッパライトポリペプチド遺伝子エンハンサーの核因子 2(p49/p100)	NFKB2	15374
B 細胞阻害剤、アルファにおけるカッパライトポリペプチド遺伝子エンハンサーの核因子	NFKBIA	15375
B 細胞阻害剤、ベータにおけるカッパライトポリペプチド遺伝子エンハンサーの核因子	NFKBIB	15376
B 細胞阻害剤、デルタにおけるカッパライトポリペプチド遺伝子エンハンサーの核因子	NFKBID	15377
B 細胞阻害剤、イプシロンにおけるカッパライトポリペプチド遺伝子エンハンサーの核因子	NFKBIE	15378
B 細胞阻害剤様 1 におけるカッパライトポリペプチド遺伝子エンハンサーの核因子	NFKBIL1	15379
B 細胞阻害剤、ゼータにおけるカッパライトポリペプチド遺伝子エンハンサーの核因子	NFKBIZ	15380

【表８－１９】

カッパB結合タンパク質に関連する核因子	NFRKB	15381
核転写因子、Xボックス結合1	NFX1	15382
核転写因子、Xボックス結合様1	NFXL1	15383
核転写因子Yサブユニットアルファ	NFYA	15384
核転写因子Yサブユニットベータ	NFYB	15385
核転写因子Yサブユニットガンマ	NFYC	15386
nescient ヘリックス-ループ-ヘリックス1	NHLH1	15387
nescient ヘリックス-ループ-ヘリックス2	NHLH2	15388
NFKB抑制因子	NKRF	15389
NK1ホメオボックス1	NKX1-1	15390
NK1ホメオボックス2	NKX1-2	15391
NK2ホメオボックス1	NKX2-1	15392
NK2ホメオボックス2	NKX2-2	15393
NK2ホメオボックス3	NKX2-3	15394
NK2ホメオボックス4	NKX2-4	15395
NK2ホメオボックス5	NKX2-5	15396
NK2ホメオボックス6	NKX2-6	15397
NK2ホメオボックス8	NKX2-8	15398
NK3ホメオボックス1	NKX3-1	15399
NK3ホメオボックス2	NKX3-2	15400
NK6ホメオボックス1	NKX6-1	15401
NK6ホメオボックス2	NKX6-2	15402
NK6ホメオボックス3	NKX6-3	15403
NOBOX卵形成ホメオボックス	NOBOX	15404
NOC3様DNA複製調節因子	NOC3L	15405
核複合体関連4ホモログ	NOC4L	15406
非POUドメイン含有、八量体結合	NONO	15407
脊索ホメオボックス	NOTO	15408
ニューロンPASドメインタンパク質1	NPAS1	15409
ニューロンPASドメインタンパク質2	NPAS2	15410
ニューロンPASドメインタンパク質3	NPAS3	15411
ニューロンPASドメインタンパク質4	NPAS4	15412
核内受容体サブファミリー0グループBメンバー1	NR0B1	15413
核内受容体サブファミリー0グループBメンバー2	NR0B2	15414
核内受容体サブファミリー1グループDメンバー1	NR1D1	15415
核内受容体サブファミリー1グループDメンバー2	NR1D2	15416
核内受容体サブファミリー1グループHメンバー2	NR1H2	15417
核内受容体サブファミリー1グループHメンバー3	NR1H3	15418
核内受容体サブファミリー1グループHメンバー4	NR1H4	15419

【表８－２０】

核内受容体サブファミリー1 グループ I メンバー2	NR1I2	15420
核内受容体サブファミリー1 グループ I メンバー3	NR1I3	15421
核内受容体サブファミリー2 グループ C メンバー1	NR2C1	15422
核内受容体サブファミリー2 グループ C メンバー2	NR2C2	15423
核内受容体サブファミリー2 グループ E メンバー1	NR2E1	15424
核内受容体サブファミリー2 グループ E メンバー3	NR2E3	15425
核内受容体サブファミリー2 グループ F メンバー1	NR2F1	15426
核内受容体サブファミリー2 グループ F メンバー2	NR2F2	15427
核内受容体サブファミリー2 グループ F メンバー6	NR2F6	15428
核内受容体サブファミリー3 グループ C メンバー1	NR3C1	15429
核内受容体サブファミリー3 グループ C メンバー2	NR3C2	15430
核内受容体サブファミリー4 グループ A メンバー1	NR4A1	15431
核内受容体サブファミリー4 グループ A メンバー2	NR4A2	15432
核内受容体サブファミリー4 グループ A メンバー3	NR4A3	15433
核内受容体サブファミリー5 グループ A メンバー1	NR5A1	15434
核内受容体サブファミリー5 グループ A メンバー2	NR5A2	15435
核内受容体サブファミリー6 グループ A メンバー1	NR6A1	15436
核呼吸因子 1	NRF1	15437~15438
神経網膜ロイシンジッパー	NRL	15439
オリゴデンドロサイト転写因子 1	OLIG1	15440
オリゴデンドロサイト系統転写因子 2	OLIG2	15441
オリゴデンドロサイト転写因子 3	OLIG3	15442
ワンカットホメオボックス 1	ONECUT1	15443
ワンカットホメオボックス 2	ONECUT2	15444
ワンカットホメオボックス 3	ONECUT3	15445
奇数スキップ関連転写因子 1	OSR1	15446
奇数スキップ関連転写因子 2	OSR2	15447
orthopedia ホメオボックス	OTP	15448
orthodenticle ホメオボックス 1	OTX1	15449
orthodenticle ホメオボックス 2	OTX2	15450
ovo 様亜鉛フィンガー1	OVOL1	15451
ovo 様亜鉛フィンガー2	OVOL2	15452
ovo 様亜鉛フィンガー3	OVOL3	15453
ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ 1	PARP1	15454
ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼファミリーメンバー 12	PARP12	15455
POZ/BTB および AT フック含有亜鉛フィンガー1	PATZ1	15456
PRKC、アポトーシス、WT1、調節因子	PAWR	15457
対ボックス 1	PAX1	15458

【表８－２１】

対ボックス 2	PAX2	15459
対ボックス 3	PAX3	15460
対ボックス 4	PAX4	15461
対ボックス 5	PAX5	15462
対ボックス 6	PAX6	15463
対ボックス 7	PAX7	15464
対ボックス 8	PAX8	15465
対ボックス 9	PAX9	15466
PAX3 および PAX7 結合タンパク質 1	PAXBP1	15467
ポリブロモ 1	PBRM1	15468
プレ B 細胞白血病ホメオボックス 1	PBX1	15469
プレ B 細胞白血病ホメオボックス 2	PBX2	15470
プレ B 細胞白血病ホメオボックス 3	PBX3	15471
プレ B 細胞白血病ホメオボックス 4	PBX4	15472
ポリ(rC)結合タンパク質 1	PCBP1	15473
ポリ(rC)結合タンパク質 2	PCBP2	15474
ポリ(rC)結合タンパク質 3	PCBP3	15475
ポリ(rC)結合タンパク質 4	PCBP4	15476
ポリコーム群リングフィンガー6	PCGF6	15477
膵臓および十二指腸ホメオボックス 1	PDX1	15478~15479
父性的発現 3	PEG3	15480
プロゲステロン受容体	PGR	15481
プロヒビチン	PHB	15482
プロヒビチン 2	PHB2	15483
PHD フィンガータンパク質 20	PHF20	15484
PHD フィンガータンパク質 5A	PHF5A	15485
対様ホメオボックス 2a	PHOX2A	15486
対様ホメオボックス 2b	PHOX2B	15487
推定ホメオドメイン転写因子 1	PHTF1	15488
推定ホメオドメイン転写因子 2	PHTF2	15489
対様ホメオドメイン 1	PITX1	15490
対様ホメオドメイン 2	PITX2	15491
対様ホメオドメイン 3	PITX3	15492
PBX/knotted 1 ホメオボックス 1	PKNOX1	15493
PBX/knotted 1 ホメオボックス 2	PKNOX2	15494
PLAG1 亜鉛フィンガー	PLAG1	15495
PLAG1 様亜鉛フィンガー1	PLAGL1	15496
PLAG1 様亜鉛フィンガー2	PLAGL2	15497
プレクストリン	PLEK	15498

【表８－２２】

前骨髄球性白血病亜鉛フィンガー	PLZF	15499
ZNF ドメインを持つ pogo 転移可能なエレメント	POGZ	15500
POU クラス 1 ホメオボックス 1	POU1F1	15501
POU クラス 2 関連因子 1	POU2AF1	15502
POU クラス 2 ホメオボックス 1	POU2F1	15503
POU クラス 2 ホメオボックス 2	POU2F2	15504
POU クラス 2 ホメオボックス 3	POU2F3	15505
POU クラス 3 ホメオボックス 1	POU3F1	15506
POU クラス 3 ホメオボックス 2	POU3F2	15507
POU クラス 3 ホメオボックス 3	POU3F3	15508
POU クラス 3 ホメオボックス 4	POU3F4	15509
POU クラス 4 ホメオボックス 1	POU4F1	15510
POU クラス 4 ホメオボックス 2	POU4F2	15511
POU クラス 4 ホメオボックス 3	POU4F3	15512
POU クラス 5 ホメオボックス 1	POU5F1	15513
POU クラス 5 ホメオボックス 1B	POU5F1B	15514
POU ドメインクラス 5、転写因子 2	POU5F2	15515
POU クラス 6 ホメオボックス 1	POU6F1	15516
POU クラス 6 ホメオボックス 2	POU6F2	15517
ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体アルファ	PPARA	15518
ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体デルタ	PPARD	15519
ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体ガンマ	PPARG	15520
プロテインホスファターゼ 1 調節サブユニット 13 様	PPP1R13L	15521
PR ドメイン 1	PRDM1	15522
PR ドメイン 10	PRDM10	15523
PR ドメイン 11	PRDM11	15524
PR ドメイン 12	PRDM12	15525
PR ドメイン 13	PRDM13	15526
PR ドメイン 14	PRDM14	15527
PR ドメイン 15	PRDM15	15528
PR ドメイン 16	PRDM16	15529
PR ドメイン 2	PRDM2	15530
PR ドメイン 4	PRDM4	15531
PR ドメイン 5	PRDM5	15532
PR ドメイン 6	PRDM6	15533
PR ドメイン 7	PRDM7	15534
PR ドメイン 8	PRDM8	15535
PR ドメイン 9	PRDM9	15536
プロラクチン調節エレメント結合	PREB	15537

【表８－２３】

PROP 対様ホメオボックス 1	PROP1	15538
プロスペロホメオボックス 1	PROX1	15539
プロスペロホメオボックス 2	PROX2	15540
対関連ホメオボックス 1	PRRX1	15541
対関連ホメオボックス 2	PRRX2	15542
パラスペックル成分 1	PSPC1	15543
膵臓特異的転写因子、1a	PTF1A	15544
プリンリッチエレメント結合タンパク質 A	PURA	15545
プリンリッチエレメント結合タンパク質 B	PURB	15546
プリンリッチエレメント結合タンパク質 G	PURG	15547
レチノイン酸受容体アルファ	RARA	15548
レチノイン酸受容体ベータ	RARB	15549
レチノイン酸受容体ガンマ	RARG	15550
網膜および前神経襞ホメオボックス	RAX	15551~15552
網膜および前神経襞ホメオボックス 2	RAX2	15553
RB 関連 KRAB 亜鉛フィンガー	RBAK	15554
RNA 結合モチーフタンパク質 22	RBM22	15555
免疫グロブリンカッパ J 領域の組換えシグナル結合タンパク質	RBPJ	15556
免疫グロブリンカッパ J 領域様の組換えシグナル結合タンパク質	RBPJL	15557
リングフィンガーおよび CCCH 型ドメイン 1	RC3H1	15558
リングフィンガーおよび CCCH 型ドメイン 2	RC3H2	15559
REST コリプレッサー1	RCOR1	15560
REST コリプレッサー2	RCOR2	15561
REST コリプレッサー3	RCOR3	15562
v-rel 鳥類細網内皮症ウイルス癌遺伝子ホモログ	REL	15563
v-rel 鳥類細網内皮症ウイルス癌遺伝子ホモログ A	RELA	15564
v-rel 鳥類細網内皮症ウイルス癌遺伝子ホモログ B	RELB	15565
アルギニン-グルタミン酸ジペプチド(RE)リピート	RERE	15566
RE1-サイレンシング転写因子	REST	15567
制御因子 X1	RFX1	15568
制御因子 X2	RFX2	15569
制御因子 X3	RFX3	15570
制御因子 X4	RFX4	15571
制御因子 X5	RFX5	15572
制御因子 X6	RFX6	15573
制御因子 X7	RFX7	15574

【表８－２４】

RFX DNA 結合ドメインを欠く RFX ファミリーメンバー8	RFX8	15575
制御因子 X 関連アンキリン含有タンパク質	RFXANK	15576
制御因子 X 関連タンパク質	RFXAP	15577
Rhox ホメオボックスファミリーメンバー1	RHOXF1	15578
Rhox ホメオボックスファミリーメンバー2	RHOXF2	15579
Rhox ホメオボックスファミリーメンバー2B	RHOXF2B	15580
再配列された L-myc 融合	RLF	15581~15582
RAR 関連オーファン受容体 A	RORA	15583
RAR 関連オーファン受容体 B	RORB	15584
RAR 関連オーファン受容体 C	RORC	15585
レチノイン酸受容体関連オーファン核内受容体ガンマ	RORgT	15586
ras 応答性エレメント結合タンパク質 1	RREB1	15587
runt 関連転写因子 1	RUNX1	15588
runt 関連転写因子 1;転座、1(サイクリン D 関連)	RUNX1T1	15589
runt 関連転写因子 2	RUNX2	15590
runt 関連転写因子 3	RUNX3	15591
レチノイド X 受容体アルファ	RXRA	15592
レチノイド X 受容体ベータ	RXRB	15593
レチノイド X 受容体ガンマ	RXRG	15594
spalt 様転写因子 1	SALL1	15595
spalt 様転写因子 2	SALL2	15596
spalt 様転写因子 3	SALL3	15597
spalt 様転写因子 4	SALL4	15598
SATB ホメオボックス 1	SATB1	15599
SATB ホメオボックス 2	SATB2	15600
ER における S 期サイクリン A 関連タンパク質	SCAPER	15601
スクラッチファミリー亜鉛フィンガー1	SCRT1	15602
スクラッチファミリー亜鉛フィンガー2	SCRT2	15603
scleraxis bHLH 転写因子	SCX	15604
SEBOX ホメオボックス	SEBOX	15605
SET 結合タンパク質 1	SETBP1	15606
スプライシング因子プロリン/グルタミンリッチ	SFPQ	15607
小人症ホメオボックス	SHOX	15608
小人症ホメオボックス 2	SHOX2	15609
single-minded ファミリーbHLH 転写因子 1	SIM1	15610
single-minded ファミリーbHLH 転写因子 2	SIM2	15611
SIX ホメオボックス 1	SIX1	15612
SIX ホメオボックス 2	SIX2	15613

【表８－２５】

SIX ホメオボックス 3	SIX3	15614
SIX ホメオボックス 4	SIX4	15615
SIX ホメオボックス 5	SIX5	15616
SIX ホメオボックス 6	SIX6	15617
SKI 癌原遺伝子	SKI	15618
SKI 様癌原遺伝子	SKIL	15619
SKI ファミリー転写コリプレッサー1	SKOR1	15620
SKI ファミリー転写コリプレッサー2	SKOR2	15621
溶質キャリアファミリー30(亜鉛トランスポーター)、メンバー9	SLC30A9	15622
SMAD ファミリーメンバー1	SMAD1	15623
SMAD ファミリーメンバー2	SMAD2	15624
SMAD ファミリーメンバー3	SMAD3	15625
SMAD ファミリーメンバー4	SMAD4	15626
SMAD ファミリーメンバー5	SMAD5	15627
SMAD ファミリーメンバー6	SMAD6	15628
SMAD ファミリーメンバー7	SMAD7	15629
SMAD ファミリーメンバー9	SMAD9	15630
SWI/SNF 関連、マトリックス関連、クロマチンのアクチン依存性調節因子、サブファミリーa、メンバー1	SMARCA1	15631
SWI/SNF 関連、マトリックス関連、クロマチンのアクチン依存性調節因子、サブファミリーa、メンバー2	SMARCA2	15632
SWI/SNF 関連、マトリックス関連、クロマチンのアクチン依存性調節因子、サブファミリーa、メンバー4	SMARCA4	15633
SWI/SNF 関連、マトリックス関連、クロマチンのアクチン依存性調節因子、サブファミリーa、メンバー5	SMARCA5	15634
SWI/SNF 関連、マトリックス関連クロマチンのアクチン依存性調節因子、サブファミリーa、DEAD/H ボックス 1 を含む	SMARCAD1	15635
SWI/SNF 関連、マトリックス関連、クロマチンのアクチン依存性調節因子、サブファミリーa 様 1	SMARCAL1	15636
SWI/SNF 関連、マトリックス関連、クロマチンのアクチン依存性調節因子、サブファミリーb、メンバー1	SMARCB1	15637
SWI/SNF 関連、マトリックス関連、クロマチンのアクチン依存性調節因子、サブファミリーc、メンバー1	SMARCC1	15638
SWI/SNF 関連、マトリックス関連、クロマチンのアクチン依存性調節因子、サブファミリーc、メンバー2	SMARCC2	15639
SWI/SNF 関連、マトリックス関連、クロマチンのアクチン依存性調節因子、サブファミリーd、メンバー1	SMARCD1	15640

【表８－２６】

SWI/SNF 関連、マトリックス関連、クロマチンのアクチン依存性調節因子、サブファミリーd、メンバー2	SMARCD2	15641
SWI/SNF 関連、マトリックス関連、クロマチンのアクチン依存性調節因子、サブファミリーd、メンバー3	SMARCD3	15642
SWI/SNF 関連、マトリックス関連、クロマチンのアクチン依存性調節因子、サブファミリーe、メンバー1	SMARCE1	15643
カタツムリファミリー亜鉛フィンガー1	SNAI1	15644
カタツムリファミリー亜鉛フィンガー2	SNAI2	15645
カタツムリファミリー亜鉛フィンガー3	SNAI3	15646
核内低分子 RNA 活性化複合体ポリペプチド 4	SNAPC4	15647
精子形成および卵形成特異的塩基性ヘリックス-ループ-ヘリックス 1	SOHLH1	15648
精子形成および卵形成特異的塩基性ヘリックスループヘリックス 2	SOHLH2	15649
SRY-ボックス 1	SOX1	15650
SRY-ボックス 10	SOX10	15651
SRY ボックス 11	SOX11	15652
SRY-ボックス 12	SOX12	15653
SRY-ボックス 13	SOX13	15654
SRY-ボックス 14	SOX14	15655
SRY-ボックス 15	SOX15	15656
SRY-ボックス 17	SOX17	15657
SRY-ボックス 18	SOX18	15658
SRY-ボックス 2	SOX2	15659
SRY-ボックス 21	SOX21	15660
SRY-ボックス 3	SOX3	15661
SRY-ボックス 30	SOX30	15662
SRY-ボックス 4	SOX4	15663
SRY-ボックス 5	SOX5	15664
SRY-ボックス 6	SOX6	15665
SRY-ボックス 7	SOX7	15666
SRY-ボックス 8	SOX8	15667
SRY-ボックス 9	SOX9	15668
Sp1 転写因子	SP1	15669~15670
SP100 核抗原	SP100	15671
SP110 核体タンパク質	SP110	15672
SP140 核体タンパク質	SP140	15673
SP140 核体タンパク質様	SP140L	15674
Sp2 転写因子	SP2	15675

【表８－２７】

Sp3 転写因子	SP3	15676
Sp4 転写因子	SP4	15677
Sp5 転写因子	SP5	15678
Sp6 転写因子	SP6	15679
Sp7 転写因子	SP7	15680
Sp8 転写因子	SP8	15681
Sp9 転写因子	SP9	15682
SAM ポインテッドドメイン含有 ETS 転写因子	SPDEF	15683
Spi-1 癌原遺伝子	SPI1	15684
Spi-B 転写因子(Spi-1/PU.1 関連)	SPIB	15685
Spi-C 転写因子(Spi-1/PU.1 関連)	SPIC	15686
精子形成ロイシンジッパー1	SPZ1	15687
ステロール制御エレメント結合転写因子 1	SREBF1	15688
ステロール制御エレメント結合転写因子 2	SREBF2	15689
血清応答因子	SRF	15690
性別決定地域 Y	SRY	15691
構造特異的認識タンパク質 1	SSRP1	15692
腫瘍原性の抑制 18、亜鉛フィンガー	ST18	15693
シグナル伝達物質および転写活性化因子 1	STAT1	15694
シグナル伝達物質および転写活性化因子 2	STAT2	15695
シグナル伝達物質および転写活性化因子 3(急性期応答因子)	STAT3	15696
シグナル伝達物質および転写活性化因子 4	STAT4	15697
シグナル伝達および転写活性化因子 5	STAT5	15698
シグナル伝達物質および転写活性化因子 5A	STAT5A	15699
シグナル伝達物質および転写活性化因子 5B	STAT5B	15700
シグナル伝達物質および転写活性化因子 6、インターロイキン-4 誘導	STAT6	15701
転写アダプター2A	TADA2A	15702
転写アダプター2B	TADA2B	15703
TATA ボックス結合タンパク質関連因子 1	TAF1	15704
T 細胞急性リンパ性白血病 1	TAL1	15705
T 細胞急性リンパ性白血病 2	TAL2	15706
Tax1(ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型)結合タンパク質 1	TAX1BP1	15707
Tax1(ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型)結合タンパク質 3	TAX1BP3	15708
T ボックス転写因子 T-bet	Tbet	15709
TATA ボックス結合タンパク質	TBP	15710
TATA ボックス結合タンパク質様 1	TBPL1	15711
TATA ボックス結合タンパク質様 2	TBPL2	15712

【表８－２８】

Tボックス、脳1	TBR1	15713
Tボックス1	TBX1	15714
Tボックス10	TBX10	15715
Tボックス15	TBX15	15716
Tボックス18	TBX18	15717
Tボックス19	TBX19	15718
Tボックス2	TBX2	15719
Tボックス20	TBX20	15720
Tボックス21	TBX21	15721
Tボックス22	TBX22	15722
Tボックス3	TBX3	15723
Tボックス4	TBX4	15724
Tボックス5	TBX5	15725
Tボックス6	TBX6	15726
転写因子12	TCF12	15727
転写因子15(塩基性ヘリックス-ループ-ヘリックス)	TCF15	15728
転写因子19	TCF19	15729
転写因子20(AR1)	TCF20	15730
転写因子21	TCF21	15731
転写因子23	TCF23	15732
転写因子24	TCF24	15733
転写因子25(塩基性ヘリックス-ループ-ヘリックス)	TCF25	15734
転写因子3	TCF3	15735
転写因子4	TCF4	15736
転写因子7(T細胞特異的、HMGボックス、TCF1)	TCF7	15737
転写因子7様1	TCF7L1	15738
転写因子7様2	TCF7L2	15739
転写因子様5(塩基性ヘリックス-ループ-ヘリックス)	TCFL5	15740
TEAドメイン転写因子1	TEAD1	15741
TEAドメイン転写因子2	TEAD2	15742
TEAドメイン転写因子3	TEAD3	15743
TEAドメイン転写因子4	TEAD4	15744
甲状腺刺激胚性因子	TEF	15745
テロメア反復結合因子(NIMA相互作用)1	TERF1	15746
テロメア反復結合因子2	TERF2	15747
tetメチルシトシンジオキシゲナーゼ1	TET1	15748
tetメチルシトシンジオキシゲナーゼ2	TET2	15749
tetメチルシトシンジオキシゲナーゼ3	TET3	15750
転写因子A、ミトコンドリア	TFAM	15751

【表８－２９】

転写因子 AP-2 アルファ(活性化エンハンサー結合タンパク質 2 アルファ)	TFAP2A	15752
転写因子 AP-2 ベータ(活性化エンハンサー結合タンパク質 2 ベータ)	TFAP2B	15753
転写因子 AP-2 ガンマ(活性化エンハンサー結合タンパク質 2 ガンマ)	TFAP2C	15754
転写因子 AP-2 デルタ(活性化エンハンサー結合タンパク質 2 デルタ)	TFAP2D	15755
転写因子 AP-2 イプシロン(活性化エンハンサー結合タンパク質 2 イプシロン)	TFAP2E	15756
転写因子 AP-4(活性化エンハンサー結合タンパク質 4)	TFAP4	15757
転写因子 B1、ミトコンドリア	TFB1M	15758
転写因子 B2、ミトコンドリア	TFB2M	15759
転写因子 CP2	TFCP2	15760
転写因子 CP2 様 1	TFCP2L1	15761
転写因子 Dp-1	TFDP1	15762
転写因子 Dp-2(E2F 二量体化パートナー2)	TFDP2	15763
転写因子 Dp ファミリーメンバー3	TFDP3	15764
IGHM エンハンサーに結合する転写因子 3	TFE3	15765
転写因子 EB	TFEB	15766
転写因子 EC	TFEC	15767
TGFB 誘導因子ホメオボックス 1	TGIF1	15768
TGFB 誘導因子ホメオボックス 2	TGIF2	15769
TGFB 誘導因子ホメオボックス 2 様、X 連鎖	TGIF2LX	15770
TGFB 誘導因子ホメオボックス 2 様、Y 連鎖	TGIF2LY	15771
THAP ドメイン含有、アポトーシス関連タンパク質 1	THAP1	15772
THAP ドメイン含有 10	THAP10	15773
THAP ドメイン含有 11	THAP11	15774
THAP ドメイン含有 12	THAP12	15775
THAP ドメイン含有、アポトーシス関連タンパク質 2	THAP2	15776
THAP ドメイン含有、アポトーシス関連タンパク質 3	THAP3	15777
THAP ドメイン含有 4	THAP4	15778
THAP ドメイン含有 5	THAP5	15779
THAP ドメイン含有 6	THAP6	15780
THAP ドメイン含有 7	THAP7	15781
THAP ドメイン含有 8	THAP8	15782
THAP ドメイン含有 9	THAP9	15783
誘導 POZ-Kruppel 因子	ThPOK	15784
甲状腺ホルモン受容体、アルファ	THRA	15785

【表８－３０】

甲状腺ホルモン受容体、ベータ	THRB	15786
T 細胞白血病ホメオボックス 1	TLX1	15787
T 細胞白血病ホメオボックス 2	TLX2	15788
T 細胞白血病ホメオボックス 3	TLX3	15789
EGR1 の標的、メンバー1(核)	TOE1	15790
tonsoku 様、DNA 修復タンパク質	TONSL	15791
トポイソメラーゼ I 結合、アルギニン/セリンリッチ、E3 ユビキチンタンパク質リガーゼ	TOPORS	15792
胸腺細胞選択に関連する高移動度群ボックス	TOX	15793
TOX 高移動度群ボックスファミリーメンバー2	TOX2	15794
TOX 高移動度群ボックスファミリーメンバー3	TOX3	15795
TOX 高移動度群ボックスファミリーメンバー4	TOX4	15796
腫瘍タンパク質 p53	TP53	15797
腫瘍タンパク質 p63	TP63	15798
腫瘍タンパク質 p73	TP73	15799
テトラペプチド反復ホメオボックス 1	TPRX1	15800
テトラペプチド反復ホメオボックス様	TPRXL	15801
転写調節因子 1	TRERF1	15802
毛髪鼻指節骨症候群 I	TRPS1	15803
TSC22 ドメインファミリーメンバー1	TSC22D1	15804
TSC22 ドメインファミリーメンバー2	TSC22D2	15805
TSC22 ドメインファミリーメンバー3	TSC22D3	15806
TSC22 ドメインファミリーメンバー4	TSC22D4	15807
ティーシャツ亜鉛フィンガーホメオボックス 1	TSHZ1	15808
ティーシャツ亜鉛フィンガーホメオボックス 2	TSHZ2	15809
ティーシャツ亜鉛フィンガーホメオボックス 3	TSHZ3	15810
転写終結因子、RNA ポリメラーゼ I	TTF1	15811~15812
転写終結因子、RNA ポリメラーゼ II	TTF2	15813~15814
タビー二部転写因子	TUB	15815
ツイストファミリーbHLH 転写因子 1	TWIST1	15816
ツイストファミリーbHLH 転写因子 2	TWIST2	15817
上流結合タンパク質 1(LBP-1a)	UBP1	15818
上流結合転写因子、RNA ポリメラーゼ I	UBTF	15819
上流結合転写因子、RNA ポリメラーゼ I 様 1	UBTFL1	15820
上流結合転写因子、RNA ポリメラーゼ I 様 6(偽遺伝子)	UBTFL6	15821
UNC ホメオボックス	UNCX	15822
unkempt ファミリー亜鉛フィンガー	UNK	15823
unkempt ファミリー様亜鉛フィンガー	UNKL	15824
上流転写因子 1	USF1	15825

【表８－３１】

上流転写因子 2、c-fos 相互作用	USF2	15826
上流転写因子ファミリーメンバー3	USF3	15827
未分化胚性細胞転写因子 1	UTF1	15828
腹側前方ホメオボックス 1	VAX1	15829
腹側前方ホメオボックス 2	VAX2	15830
ビタミン D(1,25-ジヒドロキシビタミン D3)受容体	VDR	15831
VENT ホメオボックス	VENTX	15832
血管内皮亜鉛フィンガー1	VEZF1	15833
視覚系ホメオボックス 1	VSX1	15834
視覚系ホメオボックス 2	VSX2	15835
WD 反復および HMG ボックス DNA 結合タンパク質 1	WDHD1	15836
Wolf-Hirschhorn 症候群候補 1	WHSC1	15837
広く間隔の開いた亜鉛フィンガーモチーフ	WIZ	15838
ウィルムス腫瘍 1	WT1	15839
X ボックス結合タンパク質 1	XBP1	15840
Y ボックス結合タンパク質 1	YBX1	15841
Y ボックス結合タンパク質 2	YBX2	15842
Y ボックス結合タンパク質 3	YBX3	15843
YEATS ドメイン含有 2	YEATS2	15844
YEATS ドメイン含有 4	YEATS4	15845
YY1 転写因子	YY1	15846
YY2 転写因子	YY2	15847
亜鉛フィンガーBED 型含有 1	ZBED1	15848
亜鉛フィンガーBED 型含有 2	ZBED2	15849
亜鉛フィンガーBED 型含有 3	ZBED3	15850
亜鉛フィンガーBED 型含有 4	ZBED4	15851
亜鉛フィンガーBED 型含有 5	ZBED5	15852
亜鉛フィンガー、BED 型含有 6	ZBED6	15853
Z-DNA 結合タンパク質 1	ZBP1	15854~15855
亜鉛フィンガーおよび BTB ドメイン含有 1	ZBTB1	15856
亜鉛フィンガーおよび BTB ドメイン含有 10	ZBTB10	15857
亜鉛フィンガーおよび BTB ドメイン含有 11	ZBTB11	15858
亜鉛フィンガーおよび BTB ドメイン含有 12	ZBTB12	15859
亜鉛フィンガーおよび BTB ドメイン含有 14	ZBTB14	15860
亜鉛フィンガーおよび BTB ドメイン含有 16	ZBTB16	15861
亜鉛フィンガーおよび BTB ドメイン含有 17	ZBTB17	15862
亜鉛フィンガーおよび BTB ドメイン含有 18	ZBTB18	15863
亜鉛フィンガーおよび BTB ドメイン含有 2	ZBTB2	15864
亜鉛フィンガーおよび BTB ドメイン含有 20	ZBTB20	15865

【表８－３２】

亜鉛フィンガーおよびBTBドメイン含有21	ZBTB21	15866
亜鉛フィンガーおよびBTBドメイン含有22	ZBTB22	15867
亜鉛フィンガーおよびBTBドメイン含有24	ZBTB24	15868
亜鉛フィンガーおよびBTBドメイン含有25	ZBTB25	15869
亜鉛フィンガーおよびBTBドメイン含有26	ZBTB26	15870
亜鉛フィンガーおよびBTBドメイン含有3	ZBTB3	15871
亜鉛フィンガーおよびBTBドメイン含有32	ZBTB32	15872
亜鉛フィンガーおよびBTBドメイン含有33	ZBTB33	15873
亜鉛フィンガーおよびBTBドメイン含有34	ZBTB34	15874
亜鉛フィンガーおよびBTBドメイン含有37	ZBTB37	15875
亜鉛フィンガーおよびBTBドメイン含有38	ZBTB38	15876
亜鉛フィンガーおよびBTBドメイン含有39	ZBTB39	15877
亜鉛フィンガーおよびBTBドメイン含有4	ZBTB4	15878
亜鉛フィンガーおよびBTBドメイン含有40	ZBTB40	15879
亜鉛フィンガーおよびBTBドメイン含有41	ZBTB41	15880
亜鉛フィンガーおよびBTBドメイン含有42	ZBTB42	15881
亜鉛フィンガーおよびBTBドメイン含有43	ZBTB43	15882
亜鉛フィンガーおよびBTBドメイン含有44	ZBTB44	15883
亜鉛フィンガーおよびBTBドメイン含有45	ZBTB45	15884
亜鉛フィンガーおよびBTBドメイン含有46	ZBTB46	15885
亜鉛フィンガーおよびBTBドメイン含有47	ZBTB47	15886
亜鉛フィンガーおよびBTBドメイン含有48	ZBTB48	15887
亜鉛フィンガーおよびBTBドメイン含有49	ZBTB49	15888
亜鉛フィンガーおよびBTBドメイン含有5	ZBTB5	15889
亜鉛フィンガーおよびBTBドメイン含有6	ZBTB6	15890
亜鉛フィンガーおよびBTBドメイン含有7A	ZBTB7A	15891
亜鉛フィンガーおよびBTBドメイン含有7B	ZBTB7B	15892
亜鉛フィンガーおよびBTBドメイン含有7C	ZBTB7C	15893
亜鉛フィンガーおよびBTBドメイン含有8A	ZBTB8A	15894
亜鉛フィンガーおよびBTBドメイン含有9	ZBTB9	15895
亜鉛フィンガーCCCH型含有10	ZC3H10	15896
亜鉛フィンガーCCCH型含有11A	ZC3H11A	15897
亜鉛フィンガーCCCH型含有12A	ZC3H12A	15898
亜鉛フィンガーCCCH型含有12B	ZC3H12B	15899
亜鉛フィンガーCCCH型含有13	ZC3H13	15900
亜鉛フィンガーCCCH型含有14	ZC3H14	15901
亜鉛フィンガーCCCH型含有15	ZC3H15	15902
亜鉛フィンガーCCCH型含有18	ZC3H18	15903
亜鉛フィンガーCCCH型含有3	ZC3H3	15904

【表８－３３】

亜鉛フィンガーCCCH型含有4	ZC3H4	15905
亜鉛フィンガーCCCH型含有6	ZC3H6	15906
亜鉛フィンガーCCCH型含有7A	ZC3H7A	15907
亜鉛フィンガーCCCH型含有7B	ZC3H7B	15908
亜鉛フィンガーCCCH型含有8	ZC3H8	15909
亜鉛フィンガーCCHC型含有11	ZCCHC11	15910
亜鉛フィンガーCCHC型含有6	ZCCHC6	15911
亜鉛フィンガーEボックス結合ホメオボックス1	ZEB1	15912
亜鉛フィンガーEボックス結合ホメオボックス2	ZEB2	15913
亜鉛フィンガーおよびATフックドメイン含有	ZFAT	15914
亜鉛フィンガーホメオボックス2	ZFHX2	15915
亜鉛フィンガーホメオボックス3	ZFHX3	15916
亜鉛フィンガーホメオボックス4	ZFHX4	15917
ZFP1亜鉛フィンガータンパク質	ZFP1	15918
ZFP14亜鉛フィンガータンパク質	ZFP14	15919
ZFP2亜鉛フィンガータンパク質	ZFP2	15920
ZFP28亜鉛フィンガータンパク質	ZFP28	15921
ZFP3亜鉛フィンガータンパク質	ZFP3	15922
ZFP30亜鉛フィンガータンパク質	ZFP30	15923
ZFP36リングフィンガータンパク質様1	ZFP36L1	15924
ZFP36リングフィンガータンパク質様2	ZFP36L2	15925
ZFP37亜鉛フィンガータンパク質	ZFP37	15926
ZFP41亜鉛フィンガータンパク質	ZFP41	15927
ZFP42亜鉛フィンガータンパク質	ZFP42	15928
ZFP57亜鉛フィンガータンパク質	ZFP57	15929
ZFP62亜鉛フィンガータンパク質	ZFP62	15930
ZFP64亜鉛フィンガータンパク質	ZFP64	15931
ZFP69亜鉛フィンガータンパク質	ZFP69	15932~15933
ZFP69亜鉛フィンガータンパク質B	ZFP69B	15934
ZFP82亜鉛フィンガータンパク質	ZFP82	15935
ZFP90亜鉛フィンガータンパク質	ZFP90	15936
ZFP91亜鉛フィンガータンパク質	ZFP91	15937
ZFP92亜鉛フィンガータンパク質	ZFP92	15938
亜鉛フィンガータンパク質、FOGファミリーメンバー1	ZFPM1	15939
亜鉛フィンガータンパク質、FOGファミリーメンバー2	ZFPM2	15940
亜鉛フィンガータンパク質、X連鎖	ZFX	15941
亜鉛フィンガータンパク質、Y連鎖	ZFY	15942
亜鉛フィンガー、FYVEドメイン含有26	ZFYVE26	15943
亜鉛フィンガー、GATA様タンパク質1	ZGLP1	15944

【表８－３４】

亜鉛フィンガーCCCH型およびGパッチドメイン含有	ZGPAT	15945
亜鉛フィンガーおよびホメオボックス1	ZHX1	15946
亜鉛フィンガーおよびホメオボックス2	ZHX2	15947
亜鉛フィンガーおよびホメオボックス3	ZHX3	15948
Zicファミリーメンバー1	ZIC1	15949
Zicファミリーメンバー2	ZIC2	15950
Zicファミリーメンバー3	ZIC3	15951
Zicファミリーメンバー4	ZIC4	15952
Zicファミリーメンバー5	ZIC5	15953
Kタンパク質と相互作用する亜鉛フィンガータンパク質1	ZIK1	15954
亜鉛フィンガー、インプリンティング2	ZIM2	15955
亜鉛フィンガー、インプリンティング3	ZIM3	15956
KRABおよびSCANドメインを含む亜鉛フィンガー1	ZKSCAN1	15957
KRABおよびSCANドメインを含む亜鉛フィンガー2	ZKSCAN2	15958
KRABおよびSCANドメインを含む亜鉛フィンガー3	ZKSCAN3	15959
KRABおよびSCANドメインを含む亜鉛フィンガー4	ZKSCAN4	15960
KRABおよびSCANドメインを含む亜鉛フィンガー5	ZKSCAN5	15961
KRABおよびSCANドメインを含む亜鉛フィンガー7	ZKSCAN7	15962
KRABおよびSCANドメインを含む亜鉛フィンガー8	ZKSCAN8	15963
亜鉛フィンガーマトリン型1	ZMAT1	15964
亜鉛フィンガーマトリン型2	ZMAT2	15965
亜鉛フィンガーマトリン型3	ZMAT3	15966
亜鉛フィンガーマトリン型4	ZMAT4	15967
亜鉛フィンガーマトリン型5	ZMAT5	15968
亜鉛フィンガータンパク質10	ZNF10	15969
亜鉛フィンガータンパク質100	ZNF100	15970
亜鉛フィンガータンパク質101	ZNF101	15971
亜鉛フィンガータンパク質106	ZNF106	15972
亜鉛フィンガータンパク質107	ZNF107	15973
亜鉛フィンガータンパク質112	ZNF112	15974
亜鉛フィンガータンパク質114	ZNF114	15975
亜鉛フィンガータンパク質117	ZNF117	15976
亜鉛フィンガータンパク質12	ZNF12	15977
亜鉛フィンガータンパク質121	ZNF121	15978
亜鉛フィンガータンパク質124	ZNF124	15979
亜鉛フィンガータンパク質131	ZNF131	15980
亜鉛フィンガータンパク質132	ZNF132	15981
亜鉛フィンガータンパク質133	ZNF133	15982

【表８－３５】

亜鉛フィンガータンパク質 134	ZNF134	15983
亜鉛フィンガータンパク質 135	ZNF135	15984
亜鉛フィンガータンパク質 136	ZNF136	15985
亜鉛フィンガータンパク質 137、偽遺伝子	ZNF137P	15986
亜鉛フィンガータンパク質 138	ZNF138	15987
亜鉛フィンガータンパク質 14	ZNF14	15988
亜鉛フィンガータンパク質 140	ZNF140	15989
亜鉛フィンガータンパク質 141	ZNF141	15990
亜鉛フィンガータンパク質 142	ZNF142	15991
亜鉛フィンガータンパク質 143	ZNF143	15992
亜鉛フィンガータンパク質 146	ZNF146	15993
亜鉛フィンガータンパク質 148	ZNF148	15994
亜鉛フィンガータンパク質 154	ZNF154	15995
亜鉛フィンガータンパク質 155	ZNF155	15996
亜鉛フィンガータンパク質 157	ZNF157	15997
亜鉛フィンガータンパク質 16	ZNF16	15998
亜鉛フィンガータンパク質 160	ZNF160	15999
亜鉛フィンガータンパク質 165	ZNF165	16000
亜鉛フィンガータンパク質 169	ZNF169	16001
亜鉛フィンガータンパク質 17	ZNF17	16002
亜鉛フィンガータンパク質 174	ZNF174	16003
亜鉛フィンガータンパク質 175	ZNF175	16004
亜鉛フィンガータンパク質 18	ZNF18	16005
亜鉛フィンガータンパク質 180	ZNF180	16006
亜鉛フィンガータンパク質 181	ZNF181	16007
亜鉛フィンガータンパク質 182	ZNF182	16008
亜鉛フィンガータンパク質 184	ZNF184	16009
亜鉛フィンガータンパク質 189	ZNF189	16010
亜鉛フィンガータンパク質 19	ZNF19	16011
亜鉛フィンガータンパク質 195	ZNF195	16012
亜鉛フィンガータンパク質 197	ZNF197	16013
亜鉛フィンガータンパク質 2	ZNF2	16014
亜鉛フィンガータンパク質 20	ZNF20	16015~16016
亜鉛フィンガータンパク質 200	ZNF200	16017
亜鉛フィンガータンパク質 202	ZNF202	16018
亜鉛フィンガータンパク質 205	ZNF205	16019
亜鉛フィンガータンパク質 207	ZNF207	16020
亜鉛フィンガータンパク質 208	ZNF208	16021
亜鉛フィンガータンパク質 211	ZNF211	16022

【表８－３６】

亜鉛フィンガータンパク質 212	ZNF212	16023
亜鉛フィンガータンパク質 213	ZNF213	16024
亜鉛フィンガータンパク質 214	ZNF214	16025
亜鉛フィンガータンパク質 215	ZNF215	16026
亜鉛フィンガータンパク質 217	ZNF217	16027
亜鉛フィンガータンパク質 219	ZNF219	16028
亜鉛フィンガータンパク質 22	ZNF22	16029
亜鉛フィンガータンパク質 221	ZNF221	16030
亜鉛フィンガータンパク質 223	ZNF223	16031
亜鉛フィンガータンパク質 224	ZNF224	16032
亜鉛フィンガータンパク質 225	ZNF225	16033~16034
亜鉛フィンガータンパク質 226	ZNF226	16035
亜鉛フィンガータンパク質 227	ZNF227	16036
亜鉛フィンガータンパク質 229	ZNF229	16037
亜鉛フィンガータンパク質 23	ZNF23	16038
亜鉛フィンガータンパク質 230	ZNF230	16039~16040
亜鉛フィンガータンパク質 232	ZNF232	16041
亜鉛フィンガータンパク質 233	ZNF233	16042~16043
亜鉛フィンガータンパク質 234	ZNF234	16044
亜鉛フィンガータンパク質 235	ZNF235	16045
亜鉛フィンガータンパク質 236	ZNF236	16046
亜鉛フィンガータンパク質 239	ZNF239	16047
亜鉛フィンガータンパク質 24	ZNF24	16048
亜鉛フィンガータンパク質 248	ZNF248	16049
亜鉛フィンガータンパク質 25	ZNF25	16050
亜鉛フィンガータンパク質 250	ZNF250	16051
亜鉛フィンガータンパク質 251	ZNF251	16052
亜鉛フィンガータンパク質 252、偽遺伝子	ZNF252P	16053
亜鉛フィンガータンパク質 253	ZNF253	16054
亜鉛フィンガータンパク質 254	ZNF254	16055
亜鉛フィンガータンパク質 256	ZNF256	16056
亜鉛フィンガータンパク質 257	ZNF257	16057
亜鉛フィンガータンパク質 26	ZNF26	16058
亜鉛フィンガータンパク質 260	ZNF260	16059
亜鉛フィンガータンパク質 263	ZNF263	16060
亜鉛フィンガータンパク質 264	ZNF264	16061
亜鉛フィンガータンパク質 266	ZNF266	16062
亜鉛フィンガータンパク質 267	ZNF267	16063
亜鉛フィンガータンパク質 268	ZNF268	16064

【表８－３７】

亜鉛フィンガータンパク質 273	ZNF273	16065
亜鉛フィンガータンパク質 274	ZNF274	16066
亜鉛フィンガータンパク質 275	ZNF275	16067
亜鉛フィンガータンパク質 276	ZNF276	16068
亜鉛フィンガータンパク質 277	ZNF277	16069
亜鉛フィンガータンパク質 28	ZNF28	16070
亜鉛フィンガータンパク質 280A	ZNF280A	16071
亜鉛フィンガータンパク質 280B	ZNF280B	16072
亜鉛フィンガータンパク質 280C	ZNF280C	16073
亜鉛フィンガータンパク質 280D	ZNF280D	16074
亜鉛フィンガータンパク質 281	ZNF281	16075
亜鉛フィンガータンパク質 282	ZNF282	16076
亜鉛フィンガータンパク質 283	ZNF283	16077
亜鉛フィンガータンパク質 284	ZNF284	16078
亜鉛フィンガータンパク質 285	ZNF285	16079
亜鉛フィンガータンパク質 286A	ZNF286A	16080
亜鉛フィンガータンパク質 286B	ZNF286B	16081
亜鉛フィンガータンパク質 287	ZNF287	16082
亜鉛フィンガータンパク質 292	ZNF292	16083
亜鉛フィンガータンパク質 296	ZNF296	16084
亜鉛フィンガータンパク質 3	ZNF3	16085
亜鉛フィンガータンパク質 30	ZNF30	16086
亜鉛フィンガータンパク質 300	ZNF300	16087
亜鉛フィンガータンパク質 302	ZNF302	16088
亜鉛フィンガータンパク質 304	ZNF304	16089
亜鉛フィンガータンパク質 311	ZNF311	16090
亜鉛フィンガータンパク質 316	ZNF316	16091
亜鉛フィンガータンパク質 317	ZNF317	16092
亜鉛フィンガータンパク質 318	ZNF318	16093
亜鉛フィンガータンパク質 319	ZNF319	16094
亜鉛フィンガータンパク質 32	ZNF32	16095
亜鉛フィンガータンパク質 320	ZNF320	16096
亜鉛フィンガータンパク質 322	ZNF322	16097
亜鉛フィンガータンパク質 324	ZNF324	16098
亜鉛フィンガータンパク質 324B	ZNF324B	16099
亜鉛フィンガータンパク質 326	ZNF326	16100
亜鉛フィンガータンパク質 329	ZNF329	16101
亜鉛フィンガータンパク質 331	ZNF331	16102
亜鉛フィンガータンパク質 333	ZNF333	16103

【表８－３８】

亜鉛フィンガータンパク質 334	ZNF334	16104
亜鉛フィンガータンパク質 335	ZNF335	16105
亜鉛フィンガータンパク質 337	ZNF337	16106
亜鉛フィンガータンパク質 33A	ZNF33A	16107
亜鉛フィンガータンパク質 33B	ZNF33B	16108
亜鉛フィンガータンパク質 34	ZNF34	16109
亜鉛フィンガータンパク質 341	ZNF341	16110
亜鉛フィンガータンパク質 343	ZNF343	16111
亜鉛フィンガータンパク質 345	ZNF345	16112
亜鉛フィンガータンパク質 346	ZNF346	16113
亜鉛フィンガータンパク質 347	ZNF347	16114
亜鉛フィンガータンパク質 35	ZNF35	16115
亜鉛フィンガータンパク質 350	ZNF350	16116
亜鉛フィンガータンパク質 354A	ZNF354A	16117
亜鉛フィンガータンパク質 354B	ZNF354B	16118
亜鉛フィンガータンパク質 354C	ZNF354C	16119
亜鉛フィンガータンパク質 355、偽遺伝子	ZNF355P	16120
亜鉛フィンガータンパク質 358	ZNF358	16121
亜鉛フィンガータンパク質 362	ZNF362	16122
亜鉛フィンガータンパク質 365	ZNF365	16123~16124
亜鉛フィンガータンパク質 366	ZNF366	16125
亜鉛フィンガータンパク質 367	ZNF367	16126
亜鉛フィンガータンパク質 37A	ZNF37A	16127
亜鉛フィンガータンパク質 382	ZNF382	16128
亜鉛フィンガータンパク質 383	ZNF383	16129
亜鉛フィンガータンパク質 384	ZNF384	16130
亜鉛フィンガータンパク質 385A	ZNF385A	16131
亜鉛フィンガータンパク質 385B	ZNF385B	16132
亜鉛フィンガータンパク質 385C	ZNF385C	16133
亜鉛フィンガータンパク質 385D	ZNF385D	16134
亜鉛フィンガータンパク質 391	ZNF391	16135
亜鉛フィンガータンパク質 394	ZNF394	16136
亜鉛フィンガータンパク質 395	ZNF395	16137
亜鉛フィンガータンパク質 396	ZNF396	16138
亜鉛フィンガータンパク質 397	ZNF397	16139
亜鉛フィンガータンパク質 398	ZNF398	16140
亜鉛フィンガータンパク質 404	ZNF404	16141
亜鉛フィンガータンパク質 407	ZNF407	16142
亜鉛フィンガータンパク質 408	ZNF408	16143

【表８－３９】

亜鉛フィンガータンパク質 41	ZNF41	16144
亜鉛フィンガータンパク質 410	ZNF410	16145
亜鉛フィンガータンパク質 414	ZNF414	16146
亜鉛フィンガータンパク質 415	ZNF415	16147
亜鉛フィンガータンパク質 416	ZNF416	16148
亜鉛フィンガータンパク質 417	ZNF417	16149
亜鉛フィンガータンパク質 418	ZNF418	16150
亜鉛フィンガータンパク質 419	ZNF419	16151
亜鉛フィンガータンパク質 420	ZNF420	16152
亜鉛フィンガータンパク質 423	ZNF423	16153
亜鉛フィンガータンパク質 425	ZNF425	16154
亜鉛フィンガータンパク質 426	ZNF426	16155
亜鉛フィンガータンパク質 428	ZNF428	16156
亜鉛フィンガータンパク質 429	ZNF429	16157
亜鉛フィンガータンパク質 43	ZNF43	16158
亜鉛フィンガータンパク質 430	ZNF430	16159
亜鉛フィンガータンパク質 431	ZNF431	16160
亜鉛フィンガータンパク質 432	ZNF432	16161
亜鉛フィンガータンパク質 433	ZNF433	16162
亜鉛フィンガータンパク質 436	ZNF436	16163
亜鉛フィンガータンパク質 438	ZNF438	16164
亜鉛フィンガータンパク質 439	ZNF439	16165
亜鉛フィンガータンパク質 44	ZNF44	16166
亜鉛フィンガータンパク質 440	ZNF440	16167
亜鉛フィンガータンパク質 441	ZNF441	16168
亜鉛フィンガータンパク質 442	ZNF442	16169
亜鉛フィンガータンパク質 443	ZNF443	16170
亜鉛フィンガータンパク質 444	ZNF444	16171
亜鉛フィンガータンパク質 445	ZNF445	16172
亜鉛フィンガータンパク質 446	ZNF446	16173
亜鉛フィンガータンパク質 449	ZNF449	16174
亜鉛フィンガータンパク質 45	ZNF45	16175
亜鉛フィンガータンパク質 451	ZNF451	16176
亜鉛フィンガータンパク質 454	ZNF454	16177
亜鉛フィンガータンパク質 460	ZNF460	16178
亜鉛フィンガータンパク質 461	ZNF461	16179
亜鉛フィンガータンパク質 462	ZNF462	16180
亜鉛フィンガータンパク質 467	ZNF467	16181
亜鉛フィンガータンパク質 468	ZNF468	16182

【表８－４０】

亜鉛フィンガータンパク質 469	ZNF469	16183
亜鉛フィンガータンパク質 470	ZNF470	16184
亜鉛フィンガータンパク質 471	ZNF471	16185
亜鉛フィンガータンパク質 473	ZNF473	16186
亜鉛フィンガータンパク質 474	ZNF474	16187~16188
亜鉛フィンガータンパク質 479	ZNF479	16189
亜鉛フィンガータンパク質 48	ZNF48	16190
亜鉛フィンガータンパク質 480	ZNF480	16191
亜鉛フィンガータンパク質 483	ZNF483	16192
亜鉛フィンガータンパク質 484	ZNF484	16193
亜鉛フィンガータンパク質 485	ZNF485	16194
亜鉛フィンガータンパク質 486	ZNF486	16195
亜鉛フィンガータンパク質 487	ZNF487	16196
亜鉛フィンガータンパク質 488	ZNF488	16197
亜鉛フィンガータンパク質 490	ZNF490	16198
亜鉛フィンガータンパク質 491	ZNF491	16199
亜鉛フィンガータンパク質 492	ZNF492	16200
亜鉛フィンガータンパク質 493	ZNF493	16201
亜鉛フィンガータンパク質 496	ZNF496	16202
亜鉛フィンガータンパク質 497	ZNF497	16203
亜鉛フィンガータンパク質 500	ZNF500	16204
亜鉛フィンガータンパク質 501	ZNF501	16205
亜鉛フィンガータンパク質 502	ZNF502	16206
亜鉛フィンガータンパク質 503	ZNF503	16207
亜鉛フィンガータンパク質 506	ZNF506	16208
亜鉛フィンガータンパク質 507	ZNF507	16209
亜鉛フィンガータンパク質 510	ZNF510	16210
亜鉛フィンガータンパク質 511	ZNF511	16211
亜鉛フィンガータンパク質 512	ZNF512	16212
亜鉛フィンガータンパク質 512B	ZNF512B	16213
亜鉛フィンガータンパク質 513	ZNF513	16214
亜鉛フィンガータンパク質 514	ZNF514	16215
亜鉛フィンガータンパク質 516	ZNF516	16216
亜鉛フィンガータンパク質 517	ZNF517	16217
亜鉛フィンガータンパク質 518A	ZNF518A	16218
亜鉛フィンガータンパク質 518B	ZNF518B	16219
亜鉛フィンガータンパク質 519	ZNF519	16220
亜鉛フィンガータンパク質 521	ZNF521	16221
亜鉛フィンガータンパク質 524	ZNF524	16222

【表８－４１】

亜鉛フィンガータンパク質526	ZNF526	16223
亜鉛フィンガータンパク質527	ZNF527	16224
亜鉛フィンガータンパク質528	ZNF528	16225
亜鉛フィンガータンパク質529	ZNF529	16226
亜鉛フィンガータンパク質530	ZNF530	16227
亜鉛フィンガータンパク質532	ZNF532	16228
亜鉛フィンガータンパク質534	ZNF534	16229
亜鉛フィンガータンパク質536	ZNF536	16230
亜鉛フィンガータンパク質540	ZNF540	16231
亜鉛フィンガータンパク質541	ZNF541	16232
亜鉛フィンガータンパク質542、偽遺伝子	ZNF542P	16233
亜鉛フィンガータンパク質543	ZNF543	16234
亜鉛フィンガータンパク質544	ZNF544	16235
亜鉛フィンガータンパク質546	ZNF546	16236
亜鉛フィンガータンパク質547	ZNF547	16237
亜鉛フィンガータンパク質548	ZNF548	16238
亜鉛フィンガータンパク質549	ZNF549	16239
亜鉛フィンガータンパク質550	ZNF550	16240
亜鉛フィンガータンパク質552	ZNF552	16241
亜鉛フィンガータンパク質554	ZNF554	16242
亜鉛フィンガータンパク質555	ZNF555	16243
亜鉛フィンガータンパク質556	ZNF556	16244
亜鉛フィンガータンパク質557	ZNF557	16245
亜鉛フィンガータンパク質558	ZNF558	16246
亜鉛フィンガータンパク質559	ZNF559	16247
亜鉛フィンガータンパク質56	ZNF56	16248
亜鉛フィンガータンパク質560	ZNF560	16249
亜鉛フィンガータンパク質561	ZNF561	16250
亜鉛フィンガータンパク質562	ZNF562	16251
亜鉛フィンガータンパク質563	ZNF563	16252
亜鉛フィンガータンパク質564	ZNF564	16253
亜鉛フィンガータンパク質565	ZNF565	16254
亜鉛フィンガータンパク質566	ZNF566	16255
亜鉛フィンガータンパク質567	ZNF567	16256
亜鉛フィンガータンパク質568	ZNF568	16257
亜鉛フィンガータンパク質569	ZNF569	16258
亜鉛フィンガータンパク質57	ZNF57	16259
亜鉛フィンガータンパク質570	ZNF570	16260
亜鉛フィンガータンパク質571	ZNF571	16261

【表８－４２】

亜鉛フィンガータンパク質 572	ZNF572	16262
亜鉛フィンガータンパク質 573	ZNF573	16263
亜鉛フィンガータンパク質 574	ZNF574	16264
亜鉛フィンガータンパク質 575	ZNF575	16265
亜鉛フィンガータンパク質 576	ZNF576	16266~16267
亜鉛フィンガータンパク質 577	ZNF577	16268
亜鉛フィンガータンパク質 578	ZNF578	16269
亜鉛フィンガータンパク質 579	ZNF579	16270
亜鉛フィンガータンパク質 580	ZNF580	16271
亜鉛フィンガータンパク質 581	ZNF581	16272
亜鉛フィンガータンパク質 582	ZNF582	16273
亜鉛フィンガータンパク質 583	ZNF583	16274
亜鉛フィンガータンパク質 584	ZNF584	16275
亜鉛フィンガータンパク質 585A	ZNF585A	16276
亜鉛フィンガータンパク質 585B	ZNF585B	16277
亜鉛フィンガータンパク質 586	ZNF586	16278
亜鉛フィンガータンパク質 587	ZNF587	16279
亜鉛フィンガータンパク質 589	ZNF589	16280
亜鉛フィンガータンパク質 592	ZNF592	16281
亜鉛フィンガータンパク質 593	ZNF593	16282
亜鉛フィンガータンパク質 594	ZNF594	16283
亜鉛フィンガータンパク質 595	ZNF595	16284
亜鉛フィンガータンパク質 596	ZNF596	16285
亜鉛フィンガータンパク質 597	ZNF597	16286
亜鉛フィンガータンパク質 598	ZNF598	16287
亜鉛フィンガータンパク質 599	ZNF599	16288
亜鉛フィンガータンパク質 600	ZNF600	16289
亜鉛フィンガータンパク質 605	ZNF605	16290
亜鉛フィンガータンパク質 606	ZNF606	16291
亜鉛フィンガータンパク質 607	ZNF607	16292
亜鉛フィンガータンパク質 608	ZNF608	16293
亜鉛フィンガータンパク質 609	ZNF609	16294
亜鉛フィンガータンパク質 610	ZNF610	16295
亜鉛フィンガータンパク質 611	ZNF611	16296
亜鉛フィンガータンパク質 613	ZNF613	16297
亜鉛フィンガータンパク質 614	ZNF614	16298
亜鉛フィンガータンパク質 615	ZNF615	16299
亜鉛フィンガータンパク質 616	ZNF616	16300
亜鉛フィンガータンパク質 618	ZNF618	16301

【表８－４３】

亜鉛フィンガータンパク質 619	ZNF619	16302
亜鉛フィンガータンパク質 620	ZNF620	16303
亜鉛フィンガータンパク質 621	ZNF621	16304
亜鉛フィンガータンパク質 622	ZNF622	16305
亜鉛フィンガータンパク質 623	ZNF623	16306
亜鉛フィンガータンパク質 624	ZNF624	16307
亜鉛フィンガータンパク質 625	ZNF625	16308
亜鉛フィンガータンパク質 626	ZNF626	16309
亜鉛フィンガータンパク質 627	ZNF627	16310
亜鉛フィンガータンパク質 628	ZNF628	16311
亜鉛フィンガータンパク質 629	ZNF629	16312
亜鉛フィンガータンパク質 639	ZNF639	16313
亜鉛フィンガータンパク質 641	ZNF641	16314
亜鉛フィンガータンパク質 644	ZNF644	16315
亜鉛フィンガータンパク質 645	ZNF645	16316
亜鉛フィンガータンパク質 646	ZNF646	16317
亜鉛フィンガータンパク質 648	ZNF648	16318
亜鉛フィンガータンパク質 649	ZNF649	16319
亜鉛フィンガータンパク質 652	ZNF652	16320
亜鉛フィンガータンパク質 653	ZNF653	16321
亜鉛フィンガータンパク質 654	ZNF654	16322
亜鉛フィンガータンパク質 655	ZNF655	16323
亜鉛フィンガータンパク質 658	ZNF658	16324
亜鉛フィンガータンパク質 658B(偽遺伝子)	ZNF658B	16325
亜鉛フィンガータンパク質 66	ZNF66	16326
亜鉛フィンガータンパク質 660	ZNF660	16327
亜鉛フィンガータンパク質 662	ZNF662	16328
亜鉛フィンガータンパク質 664	ZNF664	16329
亜鉛フィンガータンパク質 665	ZNF665	16330
亜鉛フィンガータンパク質 667	ZNF667	16331
亜鉛フィンガータンパク質 668	ZNF668	16332
亜鉛フィンガータンパク質 669	ZNF669	16333
亜鉛フィンガータンパク質 670	ZNF670	16334
亜鉛フィンガータンパク質 671	ZNF671	16335
亜鉛フィンガータンパク質 672	ZNF672	16336
亜鉛フィンガータンパク質 674	ZNF674	16337
亜鉛フィンガータンパク質 675	ZNF675	16338
亜鉛フィンガータンパク質 676	ZNF676	16339
亜鉛フィンガータンパク質 677	ZNF677	16340

【表８－４４】

亜鉛フィンガータンパク質 678	ZNF678	16341
亜鉛フィンガータンパク質 679	ZNF679	16342
亜鉛フィンガータンパク質 680	ZNF680	16343
亜鉛フィンガータンパク質 681	ZNF681	16344
亜鉛フィンガータンパク質 682	ZNF682	16345
亜鉛フィンガータンパク質 683	ZNF683	16346
亜鉛フィンガータンパク質 684	ZNF684	16347
亜鉛フィンガータンパク質 687	ZNF687	16348
亜鉛フィンガータンパク質 688	ZNF688	16349
亜鉛フィンガータンパク質 689	ZNF689	16350
亜鉛フィンガータンパク質 69	ZNF69	16351
亜鉛フィンガータンパク質 691	ZNF691	16352
亜鉛フィンガータンパク質 692	ZNF692	16353
亜鉛フィンガータンパク質 695	ZNF695	16354
亜鉛フィンガータンパク質 696	ZNF696	16355
亜鉛フィンガータンパク質 697	ZNF697	16356
亜鉛フィンガータンパク質 699	ZNF699	16357
亜鉛フィンガータンパク質 7	ZNF7	16358
亜鉛フィンガータンパク質 70	ZNF70	16359
亜鉛フィンガータンパク質 701	ZNF701	16360
亜鉛フィンガータンパク質 702、偽遺伝子	ZNF702P	16361
亜鉛フィンガータンパク質 703	ZNF703	16362
亜鉛フィンガータンパク質 704	ZNF704	16363
亜鉛フィンガータンパク質 705A	ZNF705A	16364
亜鉛フィンガータンパク質 705D	ZNF705D	16365
亜鉛フィンガータンパク質 705E	ZNF705E	16366
亜鉛フィンガータンパク質 705G	ZNF705G	16367
亜鉛フィンガータンパク質 706	ZNF706	16368
亜鉛フィンガータンパク質 707	ZNF707	16369
亜鉛フィンガータンパク質 708	ZNF708	16370
亜鉛フィンガータンパク質 709	ZNF709	16371
亜鉛フィンガータンパク質 71	ZNF71	16372
亜鉛フィンガータンパク質 710	ZNF710	16373
亜鉛フィンガータンパク質 711	ZNF711	16374
亜鉛フィンガータンパク質 713	ZNF713	16375
亜鉛フィンガータンパク質 714	ZNF714	16376
亜鉛フィンガータンパク質 716	ZNF716	16377
亜鉛フィンガータンパク質 717	ZNF717	16378
亜鉛フィンガータンパク質 718	ZNF718	16379

【表８－４５】

亜鉛フィンガータンパク質 720	ZNF720	16380
亜鉛フィンガータンパク質 721	ZNF721	16381
亜鉛フィンガータンパク質 724、偽遺伝子	ZNF724P	16382
亜鉛フィンガータンパク質 726	ZNF726	16383
亜鉛フィンガータンパク質 727	ZNF727	16384
亜鉛フィンガータンパク質 729	ZNF729	16385
亜鉛フィンガータンパク質 730	ZNF730	16386
亜鉛フィンガータンパク質 732	ZNF732	16387
亜鉛フィンガータンパク質 735	ZNF735	16388
亜鉛フィンガータンパク質 737	ZNF737	16389
亜鉛フィンガータンパク質 74	ZNF74	16390
亜鉛フィンガータンパク質 740	ZNF740	16391
亜鉛フィンガータンパク質 746	ZNF746	16392
亜鉛フィンガータンパク質 747	ZNF747	16393
亜鉛フィンガータンパク質 749	ZNF749	16394
亜鉛フィンガータンパク質 750	ZNF750	16395
亜鉛フィンガータンパク質 75a	ZNF75A	16396
亜鉛フィンガータンパク質 75D	ZNF75D	16397
亜鉛フィンガータンパク質 76	ZNF76	16398
亜鉛フィンガータンパク質 761	ZNF761	16399
亜鉛フィンガータンパク質 763	ZNF763	16400
亜鉛フィンガータンパク質 764	ZNF764	16401
亜鉛フィンガータンパク質 765	ZNF765	16402
亜鉛フィンガータンパク質 766	ZNF766	16403
亜鉛フィンガータンパク質 768	ZNF768	16404
亜鉛フィンガータンパク質 77	ZNF77	16405
亜鉛フィンガータンパク質 770	ZNF770	16406
亜鉛フィンガータンパク質 771	ZNF771	16407
亜鉛フィンガータンパク質 772	ZNF772	16408
亜鉛フィンガータンパク質 773	ZNF773	16409
亜鉛フィンガータンパク質 774	ZNF774	16410
亜鉛フィンガータンパク質 775	ZNF775	16411
亜鉛フィンガータンパク質 776	ZNF776	16412
亜鉛フィンガータンパク質 777	ZNF777	16413
亜鉛フィンガータンパク質 778	ZNF778	16414
亜鉛フィンガータンパク質 780A	ZNF780A	16415
亜鉛フィンガータンパク質 780B	ZNF780B	16416
亜鉛フィンガータンパク質 781	ZNF781	16417
亜鉛フィンガータンパク質 782	ZNF782	16418

【表８－４６】

亜鉛フィンガーファミリーメンバー783	ZNF783	16419
亜鉛フィンガータンパク質 784	ZNF784	16420
亜鉛フィンガータンパク質 785	ZNF785	16421
亜鉛フィンガータンパク質 786	ZNF786	16422
亜鉛フィンガータンパク質 787	ZNF787	16423
亜鉛フィンガーファミリーメンバー788	ZNF788	16424
亜鉛フィンガータンパク質 789	ZNF789	16425
亜鉛フィンガータンパク質 79	ZNF79	16426
亜鉛フィンガータンパク質 790	ZNF790	16427
亜鉛フィンガータンパク質 791	ZNF791	16428
亜鉛フィンガータンパク質 792	ZNF792	16429
亜鉛フィンガータンパク質 793	ZNF793	16430
亜鉛フィンガータンパク質 799	ZNF799	16431
亜鉛フィンガータンパク質 8	ZNF8	16432
亜鉛フィンガータンパク質 80	ZNF80	16433
亜鉛フィンガータンパク質 800	ZNF800	16434
亜鉛フィンガータンパク質 804A	ZNF804A	16435
亜鉛フィンガータンパク質 804B	ZNF804B	16436
亜鉛フィンガータンパク質 805	ZNF805	16437
亜鉛フィンガータンパク質 806	ZNF806	16438
亜鉛フィンガータンパク質 808	ZNF808	16439
亜鉛フィンガータンパク質 81	ZNF81	16440
亜鉛フィンガータンパク質 813	ZNF813	16441
亜鉛フィンガータンパク質 814	ZNF814	16442
亜鉛フィンガータンパク質 816	ZNF816	16443
亜鉛フィンガータンパク質 821	ZNF821	16444
亜鉛フィンガータンパク質 823	ZNF823	16445
亜鉛フィンガータンパク質 827	ZNF827	16446
亜鉛フィンガータンパク質 829	ZNF829	16447
亜鉛フィンガータンパク質 83	ZNF83	16448
亜鉛フィンガータンパク質 830	ZNF830	16449
亜鉛フィンガータンパク質 831	ZNF831	16450
亜鉛フィンガータンパク質 833、偽遺伝子	ZNF833P	16451
亜鉛フィンガータンパク質 835	ZNF835	16452
亜鉛フィンガータンパク質 836	ZNF836	16453
亜鉛フィンガータンパク質 837	ZNF837	16454
亜鉛フィンガータンパク質 839	ZNF839	16455
亜鉛フィンガータンパク質 84	ZNF84	16456
亜鉛フィンガータンパク質 840、偽遺伝子	ZNF840P	16457

【表８－４７】

亜鉛フィンガータンパク質 841	ZNF841	16458
亜鉛フィンガータンパク質 843	ZNF843	16459
亜鉛フィンガータンパク質 844	ZNF844	16460
亜鉛フィンガータンパク質 845	ZNF845	16461
亜鉛フィンガータンパク質 846	ZNF846	16462
亜鉛フィンガータンパク質 85	ZNF85	16463
亜鉛フィンガータンパク質 853	ZNF853	16464
亜鉛フィンガータンパク質 860	ZNF860	16465
亜鉛フィンガータンパク質 876、偽遺伝子	ZNF876P	16466
亜鉛フィンガータンパク質 878	ZNF878	16467
亜鉛フィンガータンパク質 879	ZNF879	16468
亜鉛フィンガータンパク質 880	ZNF880	16469
亜鉛フィンガータンパク質 891	ZNF891	16470
亜鉛フィンガータンパク質 90	ZNF90	16471
亜鉛フィンガータンパク質 91	ZNF91	16472
亜鉛フィンガータンパク質 92	ZNF92	16473
亜鉛フィンガータンパク質 93	ZNF93	16474
亜鉛フィンガータンパク質 98	ZNF98	16475
亜鉛フィンガータンパク質 99	ZNF99	16476
亜鉛フィンガー、NFX1 型含有 1	ZNFX1	16477
亜鉛フィンガーおよび SCAN ドメイン含有 1	ZSCAN1	16478
亜鉛フィンガーおよび SCAN ドメイン含有 10	ZSCAN10	16479
亜鉛フィンガーおよび SCAN ドメイン含有 12	ZSCAN12	16480
亜鉛フィンガーおよび SCAN ドメイン含有 16	ZSCAN16	16481
亜鉛フィンガーおよび SCAN ドメイン含有 18	ZSCAN18	16482
亜鉛フィンガーおよび SCAN ドメイン含有 2	ZSCAN2	16483
亜鉛フィンガーおよび SCAN ドメイン含有 20	ZSCAN20	16484
亜鉛フィンガーおよび SCAN ドメイン含有 21	ZSCAN21	16485
亜鉛フィンガーおよび SCAN ドメイン含有 22	ZSCAN22	16486
亜鉛フィンガーおよび SCAN ドメイン含有 23	ZSCAN23	16487
亜鉛フィンガーおよび SCAN ドメイン含有 25	ZSCAN25	16488
亜鉛フィンガーおよび SCAN ドメイン含有 26	ZSCAN26	16489
亜鉛フィンガーおよび SCAN ドメイン含有 29	ZSCAN29	16490
亜鉛フィンガーおよび SCAN ドメイン含有 30	ZSCAN30	16491
亜鉛フィンガーおよび SCAN ドメイン含有 31	ZSCAN31	16492
亜鉛フィンガーおよび SCAN ドメイン含有 32	ZSCAN32	16493
亜鉛フィンガーおよび SCAN ドメイン含有 4	ZSCAN4	16494
亜鉛フィンガーおよび SCAN ドメイン含有 5A	ZSCAN5A	16495
亜鉛フィンガーおよび SCAN ドメイン含有 5B	ZSCAN5B	16496

【表８－４８】

亜鉛フィンガーおよびSCANドメイン含有5C、偽遺伝子	ZSCAN5CP	16497
亜鉛フィンガーおよびSCANドメイン含有9	ZSCAN9	16498
UFM1特異的ペプチダーゼドメインを持つ亜鉛フィンガー	ZUFSP	16499
亜鉛フィンガー、X連鎖、重複A	ZXDA	16500
亜鉛フィンガー、X連鎖、複重複B	ZXDB	16501
ZXDファミリー亜鉛フィンガーC	ZXDC	16502
亜鉛フィンガーZZ型含有3	ZZZ3	16503

【０４９３】

いくつかの実施形態において、本開示のＴ細胞は、細胞死または細胞アポトーシス受容体をコードする１つ以上の遺伝子の発現をサイレンシングまたは低減して、本開示の装甲Ｔ細胞を産生するように改変される。死受容体とその内因性リガンドの相互作用は、アポトーシスの開始をもたらす。細胞死および／または細胞アポトーシス受容体および／またはリガンドの発現、活性、または相互作用の破壊は、本開示の装甲Ｔ細胞を死のシグナルに対する受容性を低下させ、その結果、腫瘍環境における本開示の装甲Ｔ細胞をより効果的に作製する。本開示の装甲Ｔ細胞において改変され得る例示的な細胞死受容体は、Ｆａｓ（ＣＤ９５）である。本開示の例示的な細胞死および／または細胞アポトーシス受容体およびリガンドには、表４に提供される例示的な受容体およびリガンドが含まれるが、これらに限定されない。

【０４９４】

【表９－１】

表４．例示的な細胞死および／または細胞アポトーシス受容体およびリガンド

正式な名称	略語	配列番号
分化のクラスター120	CD120a	16504~16505
死受容体３	DR3	16506
死受容体６	DR6	16507
第１のアポトーシスシグナル(Fas)受容体	Fas(CD95/APO-1)	16508~16509
Fas リガンド	FasL	16510
細胞性腫瘍抗原 p53	p53	16511
腫瘍壊死因子受容体１	TNF-R1	16512
腫瘍壊死因子受容体２	TNF-R2	16513
腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘導リガンド受容体１	TRAIL-R1(DR4)	16514
腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘導リガンド受容体２	TRAIL-R2(DR5)	16515
死ドメインを持つ Fas 関連タンパク質	FADD	16516
腫瘍壊死因子受容体１型関連 DEATH ドメインタンパク質	TRADD	16517
Bcl-2 関連 X タンパク質	Bax	16518
Bcl-2 相同作用キラー	BAK	16519
14-3-3 タンパク質	14-3-3	16520
B 細胞リンパ腫２	Bcl-2	16521
シトクロム C	Cyt C	16522
カスパーゼの第２のミトコンドリア由来の活性化因子	Smac/Diablo	16523
高温要求タンパク質 A2	HTRA2/Omi	16524
アポトーシス誘導因子	AIF	16525
エンドヌクレアーゼ G	EXOG	16526
カスパーゼ９	Cas9	16527
カスパーゼ２	Cas2	16528
カスパーゼ８	Cas8	16529
カスパーゼ 10	Cas10	16530
カスパーゼ３	Cas3	16531
カスパーゼ６	Cas6	16532
カスパーゼ７	Cas7	16533
腫瘍壊死因子アルファ	TNF-アルファ	16534
TNF 関連のアポトーシスの弱い誘導因子	TWEAK	16535
TNF 関連のアポトーシスの弱い誘導因子受容体	TWEAK-R	16536
腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘導リガンド	TRAIL	16537
TNF リガンド関連分子１	TL1A	16538
受容体と相互作用するセリン/スレオニン-タンパク質キナーゼ１	RIP1	16539

【表９－２】

アポトーシスの細胞阻害剤１	cIAP-1	16540
TNF 受容体関連因子２	TRAF-2	16541

【０４９５】

いくつかの実施形態において、本開示のＴ細胞は、代謝センシングタンパク質をコードする１つ以上の遺伝子の発現をサイレンシングまたは低減して、本開示の装甲Ｔ細胞を生成するように改変される。本開示の装甲Ｔ細胞による免疫抑制腫瘍微小環境（低レベルの

酸素、ｐＨ、グルコース、および他の分子によって特徴付けられる）の代謝センシングの破壊は、Ｔ細胞機能の延長された保持をもたらし、その結果、装甲Ｔ細胞ごとに死滅されたより多くの腫瘍細胞をもたらす。例えば、ＨＩＦ１ａおよびＶＨＬは、Ｔ細胞機能に関与し、さらに低酸素環境において関与する。本開示の装甲Ｔ細胞は、ＨＩＦ１ａまたはＶＨＬをコードする１つ以上の遺伝子の発現をサイレンシングまたは低下させ得る。代謝センシングに関与する遺伝子およびタンパク質には、表５に提供される例示的な遺伝子およびタンパク質が含まれるが、これらに限定されない。

【０４９６】

【表１０－１】

表５．例示的な代謝センシング遺伝子（およびコードされたタンパク質）

正式な名称	代謝物	略語	配列番号
低酸素誘導因子 1α	低酸素	HIF-1α	16542
フォンヒッペルリンダウ腫瘍サプレッサー	低酸素	VHL	16543
プロリルヒドロキシラーゼドメインタンパク質	高酸素	PHD タンパク質	
グルコーストランスポーター1	グルコース	GLUT1	16544
活性化Ｔ細胞のリンカー	アミノ酸(ロイシン)	LAT	16545
CD98 糖タンパク質	アミノ酸(ロイシン)	CD98	16546
アラニン、セリン、システイン優先トランスポーター2	カチオン性アミノ酸(グルタミン)	ASCT2/Slc1a5	16547
溶質キャリアファミリー7 メンバー1	カチオン性アミノ酸	Slc7a1	16548
溶質キャリアファミリー7 メンバー2	カチオン性アミノ酸	Slc7a2	16549
溶質キャリアファミリー7 メンバー3	カチオン性アミノ酸	Slc7a3	16550
溶質キャリアファミリー7 メンバー4	カチオン性アミノ酸	Slc7a4	16551
溶質キャリアファミリー7 メンバー5	糖タンパク質関連アミノ酸	Slc7a5	16552
溶質キャリアファミリー7 メンバー6	糖タンパク質関連アミノ酸	Slc7a6	16553
溶質キャリアファミリー7 メンバー7	糖タンパク質関連アミノ酸	Slc7a7	16554
溶質キャリアファミリー7 メンバー8	糖タンパク質関連アミノ酸	Slc7a8	16555
溶質キャリアファミリー7 メンバー9	糖タンパク質関連アミノ酸	Slc7a9	16556
溶質キャリアファミリー7 メンバー10	糖タンパク質関連アミノ酸	Slc7a10	16557
溶質キャリアファミリー7 メンバー11	糖タンパク質関連アミノ酸	Slc7a11	16558
溶質キャリアファミリー7 メンバー13	糖タンパク質関連アミノ酸	Slc7a13	16559
溶質キャリアファミリー7 メンバー14	カチオン性アミノ酸	Slc7a14	16560
溶質キャリアファミリー3 メンバー2	アミノ酸	Slc3a2	16561
カルシウム輸送タンパク質 2	カチオン性アミノ酸(アルギニン)	CAT2	16562
カルシウム輸送タンパク質 3	カチオン性アミノ酸(アルギニン)	CAT3	16563

【表１０－２】

カルシウム輸送タンパク質 4	カチオン性アミノ酸(アルギニン)	CAT4	16564
亜鉛フィンガードメインタンパク質 1B に隣接するブロモドメイン	アミノ酸(アルギニン)	BAZ1B	16565
PC4 および SFRS1 相互作用タンパク質	アミノ酸(アルギニン)	PSIP1	16566
トランスリン	アミノ酸(アルギニン)	TSN	16567
G タンパク質共役型受容体	脂肪酸およびコレステロール	GPCR	
T 細胞受容体、サブユニットアルファ	脂肪酸およびコレステロール	TCR アルファ	16568
T 細胞受容体、サブユニットベータ	脂肪酸およびコレステロール	TCR ベータ	16569
T 細胞受容体、サブユニットゼータ	脂肪酸およびコレステロール	TCR ゼータ	16570
T 細胞受容体、サブユニット CD3 イプシロン	脂肪酸およびコレステロール	TCR CD3 イプシロン	16571
T 細胞受容体、サブユニット CD3 ガンマ	脂肪酸およびコレステロール	TCR CD3 ガンマ	16572
T 細胞受容体、サブユニット CD3 デルタ	脂肪酸およびコレステロール	TCR CD3 デルタ	16573
ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体	脂肪酸およびコレステロール	PPAR	
AMP 活性化タンパク質キナーゼ	エネルギー恒常性(細胞内 AMP 対 ATP 比)	AMPK	16574~16575
P2X プリン受容体 7	酸化還元ホメオスタシス	P2X7	16576

【０４９７】

いくつかの実施形態において、本開示のＴ細胞は、モノクローナル抗体を含む癌治療に対する感受性を付与するタンパク質をコードする１つ以上の遺伝子の発現をサイレンシングまたは低減して、本開示の装甲Ｔ細胞を産生するように改変される。したがって、本開示の装甲Ｔ細胞は、癌治療（例えば、化学療法、モノクローナル抗体療法、または別の抗腫瘍治療）の存在下であっても、優れた機能または有効性を示し得る。癌治療に対する感受性の付与に関与するタンパク質には、表６に提供される例示的なタンパク質が含まれるが、これらに限定されない。

【０４９８】

【表１１】

表６．癌治療に感受性を付与する例示的なタンパク質

正式な名称	略語	配列番号
銅輸送 ATPase2	ATP7B	16577
切断点クラスター領域タンパク質	BCR	16578
アベルソンチロシンタンパク質キナーゼ 1	ABL	16579
乳癌耐性タンパク質	BCRP	16580
乳癌 1 型感受性タンパク質	BRCA1	16581
乳癌 2 型感受性タンパク質	BRCA2	16582
CAMPATH-1 抗原	CD52	16583
シトクロム P450 2D6	CYP2D6	16584
デオキシシチジンキナーゼ	dCK	16585
ジヒドロ葉酸還元酵素	DHFR	16586
ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ[NADP(+)]	DPYD	16587
上皮成長因子受容体	EGFR	16588
DNA 除去修復タンパク質 ERCC-1	ERCC1	16589
エストロゲン受容体	ESR	16590
低親和性免疫グロブリンガンマ Fc 領域受容体 III-A	FCGR3A	16591
受容体チロシンタンパク質キナーゼ erbB-2	IIER2 または ERBB2	16592
インスリン様成長因子 1 受容体	IGF1R	16593
GTPase KRas	KRAS	16594
多剤耐性タンパク質 1	MDR1 または ABCB1	16595
メチル化-DNA--タンパク質-システインメチルトランスフェラーゼ	MGMT	16596
多剤耐性関連タンパク質 1	MRP1 または ABCC1	16597
プロゲステロン受容体	PGR	16598
G タンパク質シグナル伝達の調節因子 10	RGS10	16599
サイトカインシグナル伝達のサプレッサー3	SOCS-3	16600
チミジル酸生成酵素	TYMS	16601
UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ 1-1	UGT1A1	16602

【０４９９】

いくつかの実施形態において、本開示のＴ細胞は、成長優位性因子をコードする１つ以上の遺伝子の発現をサイレンシングまたは低減して、装甲Ｔ細胞を産生するように改変される。癌遺伝子の発現をサイレンシングまたは低減することにより、本開示の装甲Ｔ細胞に成長優位性を与えることができる。例えば、ＣＡＲ－Ｔ製造プロセス中のＴＥＴ２遺伝子の発現のサイレンシングまたは減少（例えば、発現の破壊）は、この増大能力を欠いている非装甲ＣＡＲ－Ｔと比較したとき、腫瘍の増大およびその後の根絶のための有意な能力を備えた装甲ＣＡＲ－Ｔの生成をもたらす。この戦略は、安全スイッチ（例えば、本開示のｉＣ９安全スイッチ）と結合することができ、これは、対象からの有害反応または装甲ＣＡＲの制御されない成長が生じた場合には、装甲ＣＡＲ－Ｔ細胞の標的破壊を可能にする。例示的な成長優位性因子には、表７に提供される因子が含まれるが、これらに限定されない。

【０５００】

【表１２】

表７．例示的な成長優位性因子

正式な名称	略語	配列番号
テンイレブン転座 2	TET2	16603
DNA(シトシン-5)-メチルトランスフェラーゼ 3A	DNMT3A	16604
形質転換タンパク質 RhoA	RHOA	16605
癌原遺伝子 vav	VAV1	16606
ロンボチン-2	LMO2	16607
T 細胞急性リンパ性白血病タンパク質 1	TAL1	16608
サイトカインシグナル伝達のサプレッサー1	SOCS1	16609
ヘルペスウイルス侵入メディエーター	HVEM	16610
T 細胞死関連遺伝子 8	TDAG8	16611
BCL6 コリプレッサー	BCOR	16612
B およびT 細胞アテニュエーター	BTLA	16613
SPARC 様タンパク質 1	SPARCL1	16614
Msh ホメオボックス 1 様タンパク質	MSX1	16615

【０５０１】

装甲Ｔ細胞の「ヌルまたはスイッチ受容体」戦略

いくつかの実施形態において、本開示のＴ細胞は、改変された／キメラチェックポイント受容体を発現して、本開示の装甲Ｔ細胞を産生するように改変される。

【０５０２】

いくつかの実施形態において、改変された／キメラチェックポイント受容体は、ヌル受容体、デコイ受容体、またはドミナントネガティブ受容体を含む。本開示のヌル受容体、デコイ受容体、またはドミナントネガティブ受容体は、改変された／キメラ受容体／タンパク質であり得る。本開示のヌル受容体、デコイ受容体、またはドミナントネガティブ受容体は、細胞内シグナル伝達ドメインの発現のために切断され得る。あるいは、または加えて、本開示のヌル受容体、デコイ受容体、またはドミナントネガティブ受容体は、決定的であるかまたは効果的なシグナル伝達に必要な１つ以上のアミノ酸位置で細胞内シグナル伝達ドメイン内で変異され得る。本開示のヌル受容体、デコイ受容体、またはドミナントネガティブ受容体の切断または突然変異は、チェックポイントシグナルを細胞または細胞内に伝達または伝達する受容体の能力の喪失をもたらし得る。

【０５０３】

例えば、腫瘍細胞の表面上に発現するＰＤ－Ｌ１受容体からの免疫抑制チェックポイントシグナルの希釈または遮断は、本開示の装甲Ｔ細胞の表面上に改変された／キメラＰＤ－１ヌル受容体を発現させることによって達成することができ、装甲Ｔ細胞の表面上にも発現する内因性（非改変）ＰＤ－１受容体と効果的に競合して、装甲Ｔ細胞の内因性ＰＤ－１受容体を介した免疫抑制チェックポイントシグナルの伝達を低減または阻害する。この例示的な実施形態において、腫瘍細胞上に発現されるＰＤ－Ｌ１に結合するための２つの異なる受容体間の競合は、有効なチェックポイントシグナル伝達のレベルを低下または低下させ、それにより、ＰＤ－１ヌル受容体を発現する装甲Ｔ細胞の治療可能性を増強する。

【０５０４】

いくつかの実施形態において、改変された／キメラチェックポイント受容体は、ヌル受容体、デコイ受容体、または膜貫通受容体であるドミナントネガティブ受容体を含む。

【０５０５】

いくつかの実施形態において、改変された／キメラチェックポイント受容体は、ヌル受

容体、デコイ受容体、または膜関連もしくは膜連結受容体／タンパク質であるドミナントネガティブ受容体を含む。

【０５０６】

いくつかの実施形態において、改変された／キメラチェックポイント受容体は、ヌル受容体、デコイ受容体、または細胞内受容体／タンパク質であるドミナントネガティブ受容体を含む。

【０５０７】

いくつかの実施形態において、改変された／キメラチェックポイント受容体は、ヌル受容体、デコイ受容体、または細胞内受容体／タンパク質であるドミナントネガティブ受容体を含む。本開示の例示的なヌル、デコイ、またはドミナントネガティブ細胞内受容体／タンパク質には、阻害性チェックポイントシグナルの下流のシグナル伝達成分（例えば、表１および２に提供される）、転写因子（例えば、表３に提供される）、サイトカインまたはサイトカイン受容体、ケモカインまたはケモカイン受容体、細胞死またはアポトーシス受容体／リガンド（例えば、表４に提供される）、代謝センシング分子（例えば、表５に提供される）、癌治療に対する感受性を付与するタンパク質（例えば、表６に提供される）、ならびに癌遺伝子または腫瘍サプレッサー遺伝子（例えば、表７に提供される）が含まれるが、これらに限定されない。本開示の例示的なサイトカイン、サイトカイン受容体、ケモカインおよびケモカイン受容体には、表８に提供されるサイトカインおよびサイトカイン受容体、ならびにケモカインおよびケモカイン受容体が含まれるが、これらに限定されない。

【０５０８】

【表１３－１】

表８．例示的なサイトカイン、サイトカイン受容体、ケモカインおよびケモカイン受容体

正式な名称	略語	配列番号
4-1BB リガンド	4-1BBL	16616
腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー25	Apo3 または TNFRSF25	16617
腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー13	APRIL または TNFRSF13	16618
細胞死の Bcl2 関連アゴニスト	Bcl-xL または BAD	16619
腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー17	BCMA または TNFRSF17	16620
C-C モチーフケモカイン 1	CCL1	16621
C-C モチーフケモカイン 11	CCL11	16622
C-C モチーフケモカイン 13	CCL13	16623
C-C モチーフケモカイン 14	CCL14	16624
C-C モチーフケモカイン 15	CCL15	16625
C-C モチーフケモカイン 16	CCL16	16626
C-C モチーフケモカイン 17	CCL17	16627
C-C モチーフケモカイン 18	CCL18	16628
C-C モチーフケモカイン 19	CCL19	16629
C-C モチーフケモカイン 2	CCL2	16630
C-C モチーフケモカイン 20	CCL20	16631
C-C モチーフケモカイン 21	CCL21	16632
C-C モチーフケモカイン 22	CCL22	16633
C-C モチーフケモカイン 23	CCL23	16634
C-C モチーフケモカイン 24	CCL24	16635
C-C モチーフケモカイン 25	CCL25	16636
C-C モチーフケモカイン 26	CCL26	16637
C-C モチーフケモカイン 27	CCL27	16638
C-C モチーフケモカイン 28	CCL28	16639
C-C モチーフケモカイン 3	CCL3	16640
C-C モチーフケモカイン 4	CCL4	16641
C-C モチーフケモカイン 5	CCL5	16642
C-C モチーフケモカイン 7	CCL7	16643
C-C モチーフケモカイン 8	CCL8	16644
C-C ケモカイン受容体 1 型	CCR1	16645
C-C ケモカイン受容体 10 型	CCR10	16646
C-C ケモカイン受容体 11 型	CCR11	16647
C-C ケモカイン受容体 2 型	CCR2	16648
C-C ケモカイン受容体 3 型	CCR3	16649

【表１３－２】

C-C ケモカイン受容体４型	CCR4	16650
C-C ケモカイン受容体５型	CCR5	16651
C-C ケモカイン受容体６型	CCR6	16652
C-C ケモカイン受容体７型	CCR7	16653
C-C ケモカイン受容体８型	CCR8	16654
C-C ケモカイン受容体９型	CCR9	16655
顆粒球コロニー刺激因子受容体	CD114 または CSF3R	16656
マクロファージコロニー刺激因子１受容体	CD115 または CSF1R	16657
顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子受容体サブユニットアルファ	CD116 または CSF2RA	16658
マスト/幹細胞成長因子受容体キット	CD117 または KIT	16659
白血病抑制因子受容体	CD118 または LIFR	16660
腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー1A	CD120a または TNFRSF1A	16661
腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー1B	CD120b または TNFRSF1B	16662
インターロイキン-1 受容体１型	CD121a または IL1R1	16663
インターロイキン２受容体サブユニットベータ	CD122 または IL2RB	16664
インターロイキン３受容体サブユニットアルファ	CD123 または IL3RA	16665
インターロイキン-4 受容体サブユニットアルファ	CD124 または IL4R	16666
インターロイキン６受容体サブユニットアルファ	CD126 または IL6R	16667
インターロイキン-7 受容体サブユニットアルファ	CD127 または IL7R	16668
インターロイキン６受容体サブユニットベータ	CD130 または IL6ST	16669
サイトカイン受容体共通サブユニットガンマ	CD132 または IL2RG	16670
腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリーメンバー8	CD153 または TNFSF8	16671
CD40 リガンド	CD154 または CD40L	16672
腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリーメンバー6	CD178 または FASLG	16673
インターロイキン-12 受容体サブユニットベータ-1	CD212 または IL12RB1	16674

【表１３－３】

インターロイキン-13 受容体サブユニットアルファ-1	CD213a1 または IL13RA1	16675
インターロイキン-13 受容体サブユニットアルファ-2	CD213a2 または IL13RA2	16676
インターロイキン 2 受容体サブユニットアルファ	CD25 または IL2RA	16677
CD27 抗原	CD27	16678
腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー8	CD30 または TNFRSF8	16679
T 細胞表面糖タンパク質 CD4	CD4	16680
腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー5	CD40 または TNFRSF5	16681
CD70 抗原	CD70	16682
腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー6	CD95 または FAS または FNFRSF6	16683
顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子受容体サブユニットアルファ	CDw116 または CSF2RA	16684
インターフェロンガンマ受容体 1	CDw119 または IFNGR1	16685
インターロイキン-1 受容体 2 型	CDw121b または IL1R2	16686
インターロイキン-5 受容体サブユニットアルファ	CDw125 または IL5RA	16687
サイトカイン受容体共通サブユニットベータ	CDw131 または CSF2RB	16688
腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー9	CDw137 または TNFRSF9	16689
インターロイキン-10 受容体	CDw210 または IL10R	16690
インターロイキン 17 受容体 A	CDw217 または IL17RA	16691
C-X3-C モチーフケモカイン 1	CX3CL1	16692
CX3C ケモカイン受容体 1	CX3CR1	16693
C-X-C モチーフケモカイン 1	CXCL1	16694
C-X-C モチーフケモカイン 10	CXCL10	16695
C-X-C モチーフケモカイン 11	CXCL11	16696
C-X-C モチーフケモカイン 12	CXCL12	16697
C-X-C モチーフケモカイン 13	CXCL13	16698
C-X-C モチーフケモカイン 14	CXCL14	16699
C-X-C モチーフケモカイン 16	CXCL16	16700
C-X-C モチーフケモカイン 2	CXCL2	16701
C-X-C モチーフケモカイン 3	CXCL3	16702
C-X-C モチーフケモカイン 4	CXCL4	16703

【表１３－４】

C-X-C モチーフケモカイン 5	CXCL5	16704
C-X-C モチーフケモカイン 6	CXCL6	16705
C-X-C モチーフケモカイン 7	CXCL7	16706
C-X-C モチーフケモカイン 8	CXCL8	16707
C-X-C モチーフケモカイン 9	CXCL9	16708
C-X-C ケモカイン受容体 1 型	CXCR1	16709
C-X-C ケモカイン受容体 2 型	CXCR2	16710
C-X-C ケモカイン受容体 3 型	CXCR3	16711
C-X-C ケモカイン受容体 4 型	CXCR4	16712
C-X-C ケモカイン受容体 5 型	CXCR5	16713
C-X-C ケモカイン受容体 6 型	CXCR6	16714
C-X-C ケモカイン受容体 7 型	CXCR7	16715
非定型ケモカイン受容体 1	DARC または ACKR1	16716
エリスロポエチン	Epo	16717
エリスロポエチン受容体	EpoR	16718
受容体型チロシンタンパク質キナーゼ FLT3	Flt-3	16719
FLT3 リガンド	Flt-3L	16720
顆粒球コロニー刺激因子受容体	G-CSF または GSF3R	16721
腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー18	GITR または TNFRSF18	16722
GITR リガンド	GITRL	16723
サイトカイン受容体共通サブユニットベータ	GM-CSF または CSF2RB	16724
インターロイキン 6 受容体サブユニットベータ	gp130 または IL6ST	16725
腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー14	HVEM または TNFRSF14	16726
インターフェロンガンマ	IFNγ	16727
インターフェロンガンマ受容体 2	IFNGR2	16728
インターフェロン-アルファ	IFN-α	16729
インターフェロン-ベータ	IFN-β	16730
インターロイキン-1 アルファ	IL1	16731
インターロイキン-10	IL10	16732
インターロイキン-10 受容体	IL10R	16733
インターロイキン-11	IL-11	16734
インターロイキン-11 受容体アルファ	IL-11Ra	16735
インターロイキン-12	IL12	16736
インターロイキン-13	IL13	16737

【表１３－５】

インターロイキン-13 受容体	IL13R	16738
インターロイキン-14	IL-14	16739
インターロイキン-15	IL15	16740
インターロイキン-15 受容体アルファ	IL-15Ra	16741
インターロイキン-16	IL-16	16742
インターロイキン-17	IL17	16743
インターロイキン-17 受容体	IL17R	16744
インターロイキン-18	IL18	16745
インターロイキン-1 受容体アルファ	IL-1RA	16746
インターロイキン-1 アルファ	IL-1α	16747
インターロイキン-1 ベータ	IL-1β	16748
インターロイキン-2	IL2	16749
インターロイキン-20	IL-20	16750
インターロイキン-20 受容体アルファ	IL-20Rα	16751
インターロイキン-20 受容体ベータ	IL-20Rβ	16752
インターロイキン-21	IL21	16753
インターロイキン-3	IL-3	16754
インターロイキン-35	IL35	16755
インターロイキン-4	IL4	16756
インターロイキン-4 受容体	IL4R	16757
インターロイキン-5	IL5	16758
インターロイキン-5 受容体	IL5R	16759
インターロイキン-6	IL6	16760
インターロイキン-6 受容体	IL6R	16761
インターロイキン-7	IL7	16762
インターロイキン-9 受容体	IL-9R	16763
白血病抑制因子	LIF	16764
白血病抑制因子受容体	LIFR	16765
腫瘍壊死因子スーパーファミリーメンバー14	LIGHT または TNFSF14	16766
腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー3	LTβR または TNFRSF3	16767
リンホトキシン-ベータ	LT-β	16768
マクロファージコロニー刺激因子 1	M-CSF	16769
腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー11B	OPG または TNFRSF11B	16770
オンコスタチン-M	OSM	16771
オンコスタチン-M 受容体	OSMR	16772

【表１３－６】

腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー4	OX40 または TNFRSF4	16773
腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリーメンバー4	OX40L または TNFSF4	16774
腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー11A	RANK または TNFRSF11A	16775
Kit リガンド	SCF または KITLG	16776
腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー13B	TACI または TNFRSF13B	16777
腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリーメンバー13B	TALL-1 または TNFSF13B	16778
TGF-ベータ受容体 1 型	TGF-βR1	16779
TGF-ベータ受容体 2 型	TGF-βR2	16780
TGF-ベータ受容体 3 型	TGF-βR3	16781
形質転換成長因子ベータ 1	TGF-β1	16782
形質転換成長因子ベータ 2	TGF-β2	16783
形質転換成長因子ベータ 3	TGF-β3	16784
腫瘍壊死因子アルファ	TNF または TNF-α	16785
腫瘍壊死因子ベータ	TNF-β	16786
甲状腺ペルオキシダーゼ	Tpo	16787
甲状腺ペルオキシダーゼ受容体	TpoR	16788
腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリーメンバー10	TRAIL または TNFSF10	16789
腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー10A	TRAILR1 または TNFRSF10A	16790
腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー10B	TRAILR2 または TNFRSF10B	16791
腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリーメンバー11	TRANCE または TNFSF11	16792
腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリーメンバー12	TWEAK または TNFSF11	16793
リンホタクチン	XCL1	16794
サイトカイン SCM-1 ベータ	XCL2	16795

【０５０９】

いくつかの実施形態において、改変された／キメラのチェックポイント受容体は、スイッチ受容体を含む。例示的なスイッチ受容体は、天然または野生型の細胞内シグナル伝達ドメインが、タンパク質に対して非天然であるか、および／または野生型ドメインではない異なる細胞内シグナル伝達ドメインに切り替えられるか、または置換される、本開示の改変された／キメラ受容体／タンパク質を含み得る。例えば、阻害性シグナル伝達ドメインの刺激性シグナル伝達ドメインによる置き換えは、免疫阻害性シグナルを免疫刺激性シグナルに切り替え得る。あるいは、阻害性シグナル伝達ドメインの異なる阻害性ドメインによる置き換えは、阻害性シグナル伝達のレベルを低下させるまたは高めることができる

。スイッチ受容体の発現または過剰発現は、免疫抑制腫瘍微小環境内で発現される同族チェックポイント受容体への結合について、内因性野生型チェックポイント受容体（スイッチ受容体ではない）との競合を介して同族チェックポイントシグナルの希釈および／または遮断をもたらすことができる。本開示の装甲Ｔ細胞は、本開示のスイッチ受容体をコードする配列を含み得、本開示の１つ以上のスイッチ受容体の発現をもたらし、その結果、本開示の装甲Ｔ細胞の活性を変化させる。本開示の装甲Ｔ細胞は、チェックポイント受容体、転写因子、サイトカイン受容体、死受容体、代謝センシング分子、癌治療、癌遺伝子の下流の細胞内発現タンパク質、および／または本開示の腫瘍サプレッサータンパク質もしくは遺伝子を標的とする本開示のスイッチ受容体を発現し得る。

【０５１０】

本開示の例示的なスイッチ受容体には、阻害性チェックポイントシグナルの下流のシグナル伝達成分（例えば、表１および２に提供される）、転写因子（例えば、表３に提供される）、サイトカインまたはサイトカイン受容体、ケモカインまたはケモカイン受容体、細胞死またはアポトーシス受容体／リガンド（例えば、表４に提供される）、代謝センシング分子（例えば、表５に提供される）、癌治療に対する感受性を付与するタンパク質（例えば、表６に提供される）、ならびに癌遺伝子または腫瘍サプレッサー遺伝子（例えば、表７に提供される）が含まれるが、これらに限定されないタンパク質を含み得るか、またはそれに由来し得る。本開示の例示的なサイトカイン、サイトカイン受容体、ケモカインおよびケモカイン受容体には、表８に提供されるサイトカインおよびサイトカイン受容体、ならびにケモカインおよびケモカイン受容体が含まれるが、これらに限定されない。

【０５１１】

装甲Ｔ細胞「合成遺伝子発現」戦略

いくつかの実施形態において、本開示のＴ細胞は、条件付き遺伝子発現を媒介するキメラリガンド受容体（ＣＬＲ）またはキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を発現して、本開示の装甲Ｔ細胞を産生するように改変される。装甲Ｔ細胞の核におけるＣＬＲ／ＣＡＲおよび条件遺伝子発現システムの組み合わせは、同族リガンドとＣＬＲとの結合、または同族抗原とＣＡＲとの結合の際に条件付きで活性化される合成遺伝子発現システムを構成する。このシステムは、例えば腫瘍環境で、または腫瘍環境内で、リガンドまたは抗原結合の部位での合成遺伝子発現を減少または制限することによって、改変されたＴ細胞の「装甲」または治療可能性を高めるのに役立ち得る。

【０５１２】

外因性受容体

いくつかの実施形態において、装甲Ｔ細胞は、（ａ）誘導性プロモーターをコードする配列および導入遺伝子をコードする配列を含む、誘導性導入遺伝子構築物と、（ｂ）構成的プロモーターをコードする配列およびＣＬＲまたはＣＡＲなどの外因性受容体をコードする配列を含む受容体構築物と、を含む組成物を含み、（ａ）の構築物および（ｂ）の構築物の細胞のゲノム配列への統合の際に、外因性受容体が発現され、外因性受容体は、リガンドまたは抗原に結合する際に、誘導性導入遺伝子（ａ）の発現を調節する誘導性プロモーターを直接的または間接的に標的とする細胞内シグナルを伝達して、遺伝子発現を改変する。

【０５１３】

本開示の合成遺伝子発現システムのいくつかの実施形態において、組成物は、遺伝子発現を減少させることによって遺伝子発現を改変する。いくつかの実施形態において、組成物は、遺伝子発現を一時的に改変する（例えば、リガンドの外因性受容体への結合の持続時間）ことによって遺伝子発現を改変する。いくつかの実施形態において、組成物は、遺伝子発現を急激に改変する（例えば、リガンドは、外因性受容体に可逆的に結合する）。いくつかの実施形態において、組成物は、遺伝子発現を慢性的に改変する（例えば、リガンドは、外因性受容体に不可逆的に結合する）。

【０５１４】

本開示の組成物のいくつかの実施形態において、（ｂ）の外因性受容体は、細胞のゲノ

ム配列に関して内因性受容体を含む。例示的な受容体には、細胞内受容体、細胞表面受容体、膜貫通受容体、リガンド依存性イオンチャネル、およびＧタンパク質共役型受容体が含まれるが、これらに限定されない。

【０５１５】

本開示の組成物のいくつかの実施形態において、（ｂ）の外因性受容体は、非自然発生受容体を含む。いくつかの実施形態において、非自然発生受容体は、合成、改変、組換え、突然変異、またはキメラ受容体である。いくつかの実施形態において、非自然発生受容体は、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）から単離されるか、またはそれに由来する１つ以上の配列を含む。いくつかの実施形態において、非自然発生受容体は、足場タンパク質から単離されるか、またはそれに由来する１つ以上の配列を含む。非自然発生受容体が膜貫通ドメインを含まないものを含むいくつかの実施形態において、非自然発生受容体は、非自然発生との接触に続いて、細胞内シグナルを伝達する、第２の膜貫通、膜結合、および／または細胞内受容体と相互作用する。

【０５１６】

本開示の組成物のいくつかの実施形態において、（ｂ）の外因性受容体は、非自然発生受容体を含む。いくつかの実施形態において、非自然発生受容体は、合成、改変、組換え、突然変異、またはキメラ受容体である。いくつかの実施形態において、非自然発生受容体は、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）から単離されるか、またはそれに由来する１つ以上の配列を含む。いくつかの実施形態において、非自然発生受容体は、足場タンパク質から単離されるか、またはそれに由来する１つ以上の配列を含む。いくつかの実施形態において、非自然発生受容体は、膜貫通ドメインを含む。いくつかの実施形態において、非自然発生受容体は、細胞内シグナルを伝達する細胞内受容体と相互作用する。いくつかの実施形態において、非自然発生受容体は、細胞内シグナル伝達ドメインを含む。いくつかの実施形態において、非自然発生受容体は、キメラリガンド受容体（ＣＬＲ）である。いくつかの実施形態において、ＣＬＲは、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）である。

【０５１７】

本開示の組成物のいくつかの実施形態において、（ｂ）の外因性受容体は、非自然発生受容体を含む。いくつかの実施形態において、ＣＬＲは、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）である。いくつかの実施形態において、キメラリガンド受容体は、（ａ）リガンド認識領域を含むエクトドメインであって、リガンド認識領域は、少なくとも足場タンパク質を含む、エクトドメインと、（ｂ）膜貫通ドメインと、（ｃ）少なくとも１つの共刺激ドメインを含むエンドドメインと、を含む。いくつかの実施形態において、（ａ）のエクトドメインは、シグナルペプチドをさらに含む。いくつかの実施形態において、（ａ）のエクトドメインは、リガンド認識領域と膜貫通ドメインとの間のヒンジをさらに含む。

【０５１８】

本開示のＣＬＲ／ＣＡＲのいくつかの実施形態において、シグナルペプチドは、ヒトＣＤ２、ＣＤ３δ、ＣＤ３ε、ＣＤ３γ、ＣＤ３ζ、ＣＤ４、ＣＤ８α、ＣＤ１９、ＣＤ２８、４－１ＢＢ、またはＧＭ－ＣＳＦＲシグナルペプチドをコードする配列を含む。いくつかの実施形態において、シグナルペプチドは、ヒトＣＤ８αシグナルペプチドをコードする配列を含む。いくつかの実施形態において、シグナルペプチドは、ＭＡＬＰＶＴＡＬＬＬＰＬＡＬＬＬＨＡＡＲＰ（配列番号１７０３７）を含むアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態において、シグナルペプチドは、ａｔｇｇｃａｃｔｇｃｃａｇｔｃａｃｃｇｃｃｃｔｇｃｔｇｃｔｇｃｃｔｃｔｇｇｃｔｃｔｇｃｔｇｃｔｇｃａｃｇｃａｇｃｔａｇａｃｃａ（配列番号１７０３９）を含む核酸配列によってコードされる。

【０５１９】

本開示のＣＬＲ／ＣＡＲのいくつかの実施形態において、膜貫通ドメインは、ヒトＣＤ２、ＣＤ３δ、ＣＤ３ε、ＣＤ３γ、ＣＤ３ζ、ＣＤ４、ＣＤ８α、ＣＤ１９、ＣＤ２８、４－１ＢＢ、またはＧＭ－ＣＳＦＲ膜貫通ドメインをコードする配列を含む。いくつかの実施形態において、膜貫通ドメインは、ヒトＣＤ８α膜貫通ドメインをコードする配列を含む。いくつかの実施形態において、膜貫通ドメインは、ＩＹＩＷＡＰＬＡＧＴＣＧＶ

ＬＬＬＳＬＶＩＴＬＹＣ（配列番号１７０３８）を含むアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態において、膜貫通ドメインは、ａｔｃｔａｃａｔｔｔｇｇｇｃａｃｃａｃｔｇｇｃｃｇｇｇａｃｃｔｇｔｇｇａｇｔｇｃｔｇｃｔｇｃｔｇａｇｃｃｔｇｇｔｃａｔｃａｃａｃｔｇｔａｃｔｇｃ（配列番号１７０４０）を含む核酸配列によってコードされる。

【０５２０】

本開示のＣＬＲ／ＣＡＲのいくつかの実施形態において、エンドドメインは、ヒトＣＤ３ζエンドドメインを含む。いくつかの実施形態において、少なくとも１つの共刺激ドメインは、ヒト４－１ＢＢ、ＣＤ２８、ＣＤ４０、ＩＣＯＳ、ＭｙＤ８８、ＯＸ－４０細胞内セグメント、またはそれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、少なくとも１つの共刺激ドメインは、ヒトＣＤ２８および／または４－１ＢＢ共刺激ドメインを含む。いくつかの実施形態において、ＣＤ３ζ共刺激ドメインは、ＲＶＫＦＳＲＳＡＤＡＰＡＹＫＱＧＱＮＱＬＹＮＥＬＮＬＧＲＲＥＥＹＤＶＬＤＫＲＲＧＲＤＰＥＭＧＧＫＰＲＲＫＮＰＱＥＧＬＹＮＥＬＱＫＤＫＭＡＥＡＹＳＥＩＧＭＫＧＥＲＲＲＧＫＧＨＤＧＬＹＱＧＬＳＴＡＴＫＤＴＹＤＡＬＨＭＱＡＬＰＰＲ（配列番号１４４７７）を含むアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態において、ＣＤ３ζ共刺激ドメインはｃｇｃｇｔｇａａｇｔｔｔａｇｔｃｇａｔｃａｇｃａｇａｔｇｃｃｃｃａｇｃｔｔａｃａａａｃａｇｇｇａｃａｇａａｃｃａｇｃｔｇｔａｔａａｃｇａｇｃｔｇａａｔｃｔｇｇｇｃｃｇｃｃｇａｇａｇｇａａｔａｔｇａｃｇｔｇｃｔｇｇａｔａａｇｃｇｇａｇａｇｇａｃｇｃｇａｃｃｃｃｇａａａｔｇｇｇａｇｇｃａａｇｃｃｃａｇｇｃｇｃａａａａａｃｃｃｔｃａｇｇａａｇｇｃｃｔｇｔａｔａａｃｇａｇｃｔｇｃａｇａａｇｇａｃａａａａｔｇｇｃａｇａａｇｃｃｔａｔｔｃｔｇａｇａｔｃｇｇｃａｔｇａａｇｇｇｇｇａｇｃｇａｃｇｇａｇａｇｇｃａａａｇｇｇｃａｃｇａｔｇｇｇｃｔｇｔａｃｃａｇｇｇａｃｔｇａｇｃａｃｃｇｃｃａｃａａａｇｇａｃａｃｃｔａｔｇａｔｇｃｔｃｔｇｃａｔａｔｇｃａｇｇｃａｃｔｇｃｃｔｃｃａａｇｇ（配列番号１４４７８）を含む核酸配列によってコードされる。いくつかの実施形態において、４－１ＢＢ共刺激ドメインは、ＫＲＧＲＫＫＬＬＹＩＦＫＱＰＦＭＲＰＶＱＴＴＱＥＥＤＧＣＳＣＲＦＰＥＥＥＥＧＧＣＥＬ（配列番号１４４７９）を含むアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態において、４－１ＢＢ共刺激ドメインは、ａａｇａｇａｇｇｃａｇｇａａｇａａａｃｔｇｃｔｇｔａｔａｔｔｔｔｃａａａｃａｇｃｃｃｔｔｃａｔｇｃｇｃｃｃｃｇｔｇｃａｇａｃｔａｃｃｃａｇｇａｇｇａａｇａｃｇｇｇｔｇｃｔｃｃｔｇｔｃｇａｔｔｃｃｃｔｇａｇｇａａｇａｇｇａａｇｇｃｇｇｇｔｇｔｇａｇｃｔｇ（配列番号１４４８０）を含む核酸配列によってコードされる。いくつかの実施形態において、４－１ＢＢ共刺激ドメインは、膜貫通ドメインとＣＤ２８共刺激ドメインとの間に位置する。

【０５２１】

本開示のＣＬＲ／ＣＡＲのいくつかの実施形態において、ヒンジは、ヒトＣＤ８α、ＩｇＧ４、および／またはＣＤ４配列に由来する配列を含む。いくつかの実施形態において、ヒンジは、ヒトＣＤ８α配列に由来する配列を含む。いくつかの実施形態において、ヒンジは、ＴＴＴＰＡＰＲＰＰＴＰＡＰＴＩＡＳＱＰＬＳＬＲＰＥＡＣＲＰＡＡＧＧＡＶＨＴＲＧＬＤＦＡＣＤ（配列番号１４４８１）を含むアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態において、ヒンジは、ａｃｔａｃｃａｃａｃｃａｇｃａｃｃｔａｇａｃｃａｃｃａａｃｔｃｃａｇｃｔｃｃａａｃｃａｔｃｇｃｇａｇｔｃａｇｃｃｃｃｔｇａｇｔｃｔｇａｇａｃｃｔｇａｇｇｃｃｔｇｃａｇｇｃｃａｇｃｔｇｃａｇｇａｇｇａｇｃｔｇｔｇｃａｃａｃｃａｇｇｇｇｃｃｔｇｇａｃｔｔｃｇｃｃｔｇｃｇａｃ（配列番号１４４８２）またはＡＣＣＡＣＡＡＣＣＣＣＴＧＣＣＣＣＣＡＧＡＣＣＴＣＣＣＡＣＡＣＣＣＧＣＣＣＣＴＡＣＣＡＴＣＧＣＧＡＧＴＣＡＧＣＣＣＣＴＧＡＧＴＣＴＧＡＧＡＣＣＴＧＡＧＧＣＣＴＧＣＡＧＧＣＣＡＧＣＴＧＣＡＧＧＡＧＧＡＧＣＴＧＴＧＣＡＣＡＣＣＡＧＧＧＧＣＣＴＧＧＡＣＴＴＣＧＣＣＴＧＣＧＡＣ（配列番号１７０４７）を含む核酸配列によってコードされる。いくつかの実施形態において、少なくとも１つのタンパク質足場は、リガンドに特異的に結合する。

【０５２２】

本開示の組成物のいくつかの実施形態において、（ｂ）の外因性受容体は、非自然発生受容体を含む。いくつかの実施形態において、ＣＬＲは、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）である。いくつかの実施形態において、キメラリガンド受容体は、（ａ）リガンド認識領域を含むエクトドメインであって、リガンド認識領域は、少なくとも足場タンパク質を含む、エクトドメインと、（ｂ）膜貫通ドメインと、（ｃ）少なくとも１つの共刺激ドメインを含むエンドドメインと、を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも１つのタンパク質足場は、抗体、抗体断片、単一ドメイン抗体、一本鎖抗体、抗体模倣物、またはセンチリン（本明細書ではＣＡＲＴｙｒｉｎと称される）を含む。いくつかの実施形態において、リガンド認識領域は、抗体、抗体断片、単一ドメイン抗体、一本鎖抗体、抗体模倣物、およびセンチリンのうちの１つ以上を含む。いくつかの実施形態において、単一ドメイン抗体は、ＶＨＨまたはＶＨ（本明細書ではＶＣＡＲと称される）を含むか、またはそれからなる。いくつかの実施形態において、単一ドメイン抗体は、ヒト相補性決定領域（ＣＤＲ）を含むＶＨＨまたはＶＨを含むか、またはそれからなる。いくつかの実施形態において、ＶＨは、組換えまたはキメラタンパク質である。いくつかの実施形態において、ＶＨは、組換えまたはキメラヒトタンパク質である。いくつかの実施形態において、抗体模倣物は、アフィボディ、アフリリン、アフィマー、アフィチン、アルファボディ、アンチカリン、アビマー、ＤＡＲＰｉｎ、Ｆｙｎｏｍｅｒ、Ｋｕｎｉｔｚドメインペプチド、またはモノボディを含むか、またはそれからなる。いくつかの実施形態において、センチリンは、少なくとも１つのフィブロネクチンＩＩＩ型（ＦＮ３）ドメインのコンセンサス配列を含むか、またはそれからなる。

【０５２３】

本開示の組成物のいくつかの実施形態において、（ｂ）の外因性受容体は、非自然発生受容体を含む。いくつかの実施形態において、ＣＬＲは、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）である。いくつかの実施形態において、キメラリガンド受容体は、（ａ）リガンド認識領域を含むエクトドメインであって、リガンド認識領域は、少なくとも足場タンパク質を含む、エクトドメインと、（ｂ）膜貫通ドメインと、（ｃ）少なくとも１つの共刺激ドメインを含むエンドドメインと、を含む。いくつかの実施形態において、センチリンは、少なくとも１つのフィブロネクチンＩＩＩ型（ＦＮ３）ドメインのコンセンサス配列を含むか、またはそれからなる。いくつかの実施形態において、少なくとも１つのフィブロネクチンＩＩＩ型（ＦＮ３）ドメインは、ヒトタンパク質に由来する。いくつかの実施形態において、ヒトタンパク質は、テネイシン－Ｃである。いくつかの実施形態において、コンセンサス配列は、ＬＰＡＰＫＮＬＶＶＳＥＶＴＥＤＳＬＲＬＳＷＴＡＰＤＡＡＦＤＳＦＬＩＱＹＱＥＳＥＫＶＧＥＡＩＮＬＴＶＰＧＳＥＲＳＹＤＬＴＧＬＫＰＧＴＥＹＴＶＳＩＹＧＶＫＧＧＨＲＳＮＰＬＳＡＥＦＴＴ（配列番号１４４８８）を含む。いくつかの実施形態において、コンセンサス配列は、ＭＬＰＡＰＫＮＬＶＶＳＥＶＴＥＤＳＬＲＬＳＷＴＡＰＤＡＡＦＤＳＦＬＩＱＹＱＥＳＥＫＶＧＥＡＩＮＬＴＶＰＧＳＥＲＳＹＤＬＴＧＬＫＰＧＴＥＹＴＶＳＩＹＧＶＫＧＧＨＲＳＮＰＬＳＡＥＦＴＴ（配列番号１４４８９）を含む。いくつかの実施形態において、コンセンサス配列は、（ａ）コンセンサス配列の１３～１６位のアミノ酸残基ＴＥＤＳを含むか、またはそれからなるＡ－Ｂループ、（ｂ）コンセンサス配列の２２～２８位のアミノ酸残基ＴＡＰＤＡＡＦを含むか、またはそれからなるＢ－Ｃループ、（ｃ）コンセンサス配列の３８～４３位のアミノ酸残基ＳＥＫＶＧＥを含むか、またはそれからなるＣ－Ｄループ、（ｄ）コンセンサス配列の５１～５４位のアミノ酸残基ＧＳＥＲを含むか、またはそれからなるＤ－Ｅループ、（ｅ）コンセンサス配列の６０～６４位のアミノ酸残基ＧＬＫＰＧを含むか、またはそれからなるＥ－Ｆループ、（ｆ）コンセンサス配列の７５～８１位のアミノ酸残基ＫＧＧＨＲＳＮを含むか、またはそれからなるＦ－Ｇループ、あるいは（ｇ）（ａ）～（ｆ）の任意の組み合わせ内の１つ以上の位置で改変される。いくつかの実施形態において、センチリンは、少なくとも５つのフィブロネクチンＩＩＩ型（ＦＮ３）ドメインのコンセンサス配列を含む。いくつかの実施形態において、センチリンは、少なくとも１０のフィブロネクチンＩＩＩ型（ＦＮ３）ドメインのコンセンサス配列を含む。いくつかの実施形態において、センチリンは、少な

くとも１５のフィブロネクチンＩＩＩ型（ＦＮ３）ドメインのコンセンサス配列を含む。いくつかの実施形態において、足場は、10^{-9}Ｍ以下、10^{-10}Ｍ以下、10^{-11}Ｍ以下、10^{-12}Ｍ以下、10^{-13}Ｍ以下、10^{-14}Ｍ以下、および10^{-15}Ｍ以下のK_Dから選択される少なくとも１つの親和性を有する抗原に結合する。いくつかの実施形態において、K_Dは、表面プラズモン共鳴によって決定される。

【０５２４】

誘導性プロモーター

本開示の組成物のいくつかの実施形態において、（ａ）の誘導性プロモーターをコードする配列は、ＮＦκＢプロモーターをコードする配列を含む。本開示の組成物のいくつかの実施形態において、（ａ）の誘導性プロモーターをコードする配列は、インターフェロン（ＩＦＮ）プロモーターをコードする配列またはインターロイキン－２プロモーターをコードする配列を含む。いくつかの実施形態において、インターフェロン（ＩＦＮ）プロモーターは、ＩＦＮγプロモーターである。本開示の組成物のいくつかの実施形態において、誘導性プロモーターは、サイトカインまたはケモカインのプロモーターから単離されるか、またはそれに由来する。いくつかの実施形態において、サイトカインまたはケモカインは、ＩＬ２、ＩＬ３、ＩＬ４、ＩＬ５、ＩＬ６、ＩＬ１０、ＩＬ１２、ＩＬ１３、ＩＬ１７Ａ／Ｆ、ＩＬ２１、ＩＬ２２、ＩＬ２３、形質転換成長因子ベータ（ＴＧＦβ）、コロニー刺激因子２（ＧＭ－ＣＳＦ）、インターフェロンガンマ（ＩＦＮγ）、腫瘍壊死因子（ＴＮＦα）、ＬＴα、パーフォリン、グランザイムＣ（Ｇｚｍｃ）、グランザイムＢ（Ｇｚｍｂ）、Ｃ－Ｃモチーフケモカインリガンド５（ＣＣＬ５）、Ｃ－Ｃモチーフケモカインリガンド４（Ｃｃｌ４）、Ｃ－Ｃモチーフケモカインリガンド３（Ｃｃｌ３）、Ｘ－Ｃモチーフケモカインリガンド１（Ｘｃｌ１）、およびＬＩＦインターロイキン６ファミリーサイトカイン（Ｌｉｆ）を含む。

【０５２５】

本開示の組成物のいくつかの実施形態において、誘導性プロモーターは、細胞分化、活性化、枯渇、および機能に関与する表面タンパク質を含む遺伝子のプロモーターから単離されるか、またはそれに由来する。いくつかの実施形態において、遺伝子は、ＣＤ６９、ＣＤ７１、ＣＴＬＡ４、ＰＤ－１、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＧ３、ＴＩＭ－３、ＧＩＴＲ、ＭＨＣＩＩ、ＣＯＸ－２、ＦＡＳＬ、および４－１ＢＢを含む。

【０５２６】

本開示の組成物のいくつかの実施形態において、誘導性プロモーターは、ＣＤ代謝および分化に関与する遺伝子のプロモーターから単離されるか、またはそれに由来する。本開示の組成物のいくつかの実施形態において、誘導性プロモーターは、Ｎｒ４ａ１、Ｎｒ４ａ３、Ｔｎｆｒｓｆ９（４－１ＢＢ）、Ｓｅｍａ７ａ、Ｚｆｐ３６ｌ２、Ｇａｄｄ４５ｂ、Ｄｕｓｐ５、Ｄｕｓｐ６、およびＮｅｔｏ２のプロモーターから単離されるか、またはそれに由来する。

【０５２７】

誘導性導入遺伝子

いくつかの実施形態において、誘導性導入遺伝子構築物は、阻害性チェックポイントシグナルの下流のシグナル伝達成分（例えば、表１および２に提供される）、転写因子（例えば、表３に提供される）、サイトカインまたはサイトカイン受容体、ケモカインまたはケモカイン受容体、細胞死またはアポトーシス受容体／リガンド（例えば、表４に提供される）、代謝センシング分子（例えば、表５に提供される）、癌治療に対する感受性を付与するタンパク質（例えば、表６および／または９に提供される）、ならびに癌遺伝子または腫瘍サプレッサー遺伝子（例えば、表７に提供される）の発現を含むか、またはそれを起動する。本開示の例示的なサイトカイン、サイトカイン受容体、ケモカインおよびケモカイン受容体には、表８に提供されるサイトカインおよびサイトカイン受容体、ならびにケモカインおよびケモカイン受容体が含まれるが、これらに限定されない。

【０５２８】

【表１４－１】

表９．例示的な治療用タンパク質（およびＣＡＲ－Ｔの有効性を高めるためのタンパク質）

遺伝子名称	遺伝子の説明	タンパク質の配列番号
A1BG	アルファ-1-B 糖タンパク質	配列番号 1~2
A2M	アルファ-2-マクログロブリン	配列番号 3~6
A2ML1	アルファ-2-マクログロブリン様 1	配列番号 7~12
A4GNT	アルファ-1,4-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ	配列番号 13
AADACL2	アリールアセトアミドデアセチラーゼ様 2	配列番号 14~15
AANAT	アラルキルアミン N-アセチルトランスフェラーゼ	配列番号 16~19
ABCG1	ATP 結合カセット、サブファミリーG(WHITE)、メンバー1	配列番号 20~26

【表１４－２】

ABHD1	アブヒドロラーゼドメイン含有 1	配列番号 27~31
ABHD10	アブヒドロラーゼドメイン含有 10	配列番号 32~35
ABHD14A	アブヒドロラーゼドメイン含有 14A	配列番号 36~40
ABHD15	アブヒドロラーゼドメイン含有 15	配列番号 41
ABI3BP	ABI ファミリー、メンバー3(NESH)結合タンパク質	配列番号 42~63
AC008641.1		配列番号 73
AC009133.22		配列番号 76
AC009491.2		配列番号 77
AC011513.3		配列番号 92~93
AC136352.5		配列番号 88
AC145212.4	MaFF 相互作用タンパク質	配列番号 90
AC233755.1		配列番号 91
ACACB	アセチル-CoA カルボキシラーゼベータ	配列番号 94~100
ACAN	アグリカン	配列番号 101~108
ACE	アンジオテンシン I 変換酵素	配列番号 109~121
ACHE	アセチルコリンエステラーゼ(Yt 血液型)	配列番号 122~134
ACP2	酸性ホスファターゼ 2、リソソーム	配列番号 135~142
ACP5	酸性ホスファターゼ 5、酒石酸塩耐性	配列番号 143~151
ACP6	酸性ホスファターゼ 6、リゾホスファチジン酸	配列番号 152~158
ACPP	酸性ホスファターゼ、前立腺	配列番号 163~167
ACR	アクロシン	配列番号 168~169
ACRBP	アクロシン結合タンパク質	配列番号 170~174
ACRV1	先体小胞タンパク質 1	配列番号 175~178
ACSF2	アシル-CoA シンテターゼファミリーメンバー2	配列番号 179~187
ACTL10	アクチン様 10	配列番号 188
ACVR1	アクチビン A 受容体、I 型	配列番号 189~197
ACVR1C	アクチビン A 受容体、IC 型	配列番号 198~201
ACVRL1	アクチビン A 受容体 II 型様 1	配列番号 202~207
ACYP1	アシルホスファターゼ 1、赤血球(一般)型	配列番号 208~213
ACYP2	アシルホスファターゼ 2、筋肉型	配列番号 214~221
ADAM10	ADAM メタロペプチダーゼドメイン 10	配列番号 230~237
ADAM12	ADAM メタロペプチダーゼドメイン 12	配列番号 238~240
ADAM15	ADAM メタロペプチダーゼドメイン 15	配列番号 241~252
ADAM17	ADAM メタロペプチダーゼドメイン 17	配列番号 253~255
ADAM18	ADAM メタロペプチダーゼドメイン 18	配列番号 256~260
ADAM22	ADAM メタロペプチダーゼドメイン 22	配列番号 261~269
ADAM28	ADAM メタロペプチダーゼドメイン 28	配列番号 270~275
ADAM29	ADAM メタロペプチダーゼドメイン 29	配列番号 276~284

【表１４－３】

ADAM32	ADAM メタロペプチダーゼドメイン 32	配列番号 285~291
ADAM33	ADAM メタロペプチダーゼドメイン 33	配列番号 292~296
ADAM7	ADAM メタロペプチダーゼドメイン 7	配列番号 297~300
ADAM8	ADAM メタロペプチダーゼドメイン 8	配列番号 301~305
ADAM9	ADAM メタロペプチダーゼドメイン 9	配列番号 306~311
ADAMDEC1	ADAM 様、デシシン 1	配列番号 312~314
ADAMTS1	トロンボスポンジン 1 型モチーフを有する ADAM メタロペプチダーゼ、1	配列番号 315~318
ADAMTS10	トロンボスポンジン 1 型モチーフを有する ADAM メタロペプチダーゼ、10	配列番号 319~324
ADAMTS12	トロンボスポンジン 1 型モチーフを有する ADAM メタロペプチダーゼ、12	配列番号 325~327
ADAMTS13	トロンボスポンジン 1 型モチーフを有する ADAM メタロペプチダーゼ、13	配列番号 328~335
ADAMTS14	トロンボスポンジン 1 型モチーフを有する ADAM メタロペプチダーゼ、14	配列番号 336~337
ADAMTS15	トロンボスポンジン 1 型モチーフを有する ADAM メタロペプチダーゼ、15	配列番号 338
ADAMTS16	トロンボスポンジン 1 型モチーフを有する ADAM メタロペプチダーゼ、16	配列番号 339~340
ADAMTS17	トロンボスポンジン 1 型モチーフを有する ADAM メタロペプチダーゼ、17	配列番号 341~344
ADAMTS18	トロンボスポンジン 1 型モチーフを有する ADAM メタロペプチダーゼ、18	配列番号 345~348
ADAMTS19	トロンボスポンジン 1 型モチーフを有する ADAM メタロペプチダーゼ、19	配列番号 349~352
ADAMTS2	トロンボスポンジン 1 型モチーフを有する ADAM メタロペプチダーゼ、2	配列番号 353~355
ADAMTS20	トロンボスポンジン 1 型モチーフを有する ADAM メタロペプチダーゼ、20	配列番号 356~359
ADAMTS3	トロンボスポンジン 1 型モチーフを有する ADAM メタロペプチダーゼ、3	配列番号 360~361
ADAMTS5	トロンボスポンジン 1 型モチーフを有する ADAM メタロペプチダーゼ、5	配列番号 362
ADAMTS6	トロンボスポンジン 1 型モチーフを有する ADAM メタロペプチダーゼ、6	配列番号 363~364
ADAMTS7	トロンボスポンジン 1 型モチーフを有する ADAM メタロペプチダーゼ、7	配列番号 365

【表１４－４】

ADAMTS8	トロンボスポンジン１型モチーフを有する ADAM メタロペプチダーゼ、8	配列番号 366
ADAMTS9	トロンボスポンジン１型モチーフを有する ADAM メタロペプチダーゼ、9	配列番号 367~371
ADAMTSL1	ADAMTS 様 1	配列番号 372~382
ADAMTSL2	ADAMTS 様 2	配列番号 383~385
ADAMTSL3	ADAMTS 様 3	配列番号 386~387
ADAMTSL4	ADAMTS 様 4	配列番号 388~391
ADAMTSL5	ADAMTS 様 5	配列番号 392~397
ADCK1	AarF ドメイン含有キナーゼ 1	配列番号 398~402
ADCYAP1	アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド 1(下垂体)	配列番号 403~404
ADCYAP1R1	アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド 1(下垂体)受容体 I 型	配列番号 405~411
ADGRA3	接着 G タンパク質共役型受容体 A3	配列番号 412~416
ADGRB2	接着 G タンパク質共役型受容体 B2	配列番号 417~425
ADGRD1	接着 G タンパク質共役型受容体 D1	配列番号 426~431
ADGRE3	接着 G タンパク質共役型受容体 E3	配列番号 432~436
ADGRE5	接着 G タンパク質共役型受容体 E5	配列番号 437~442
ADGRF1	接着 G タンパク質共役型受容体 F1	配列番号 443~447
ADGRG1	接着 G タンパク質共役型受容体 G1	配列番号 448~512
ADGRG5	接着 G タンパク質共役型受容体 G5	配列番号 513~515
ADGRG6	接着 G タンパク質共役型受容体 G6	配列番号 516~523
ADGRV1	接着 G タンパク質共役型受容体 V1	配列番号 524~540
ADI1	アシレダクトンジオキシゲナーゼ 1	配列番号 541~543
ADIG	アディポゲニン	配列番号 544~547
ADIPOQ	アディポネクチン、C1Q およびコラーゲンドメイン含有	配列番号 548~549
ADM	アドレノメデュリン	配列番号 550~557
ADM2	アドレノメデュリン 2	配列番号 558~559
ADM5	アドレノメデュリン 5(推定)	配列番号 560
ADPGK	ADP 依存性グルコキナーゼ	配列番号 561~570
ADPRHL2	ADP-リボシルヒドロラーゼ様 2	配列番号 571
AEBP1	AE 結合タンパク質 1	配列番号 572~579
AFM	アファミン	配列番号 584
AFP	アルファ-フェトプロテイン	配列番号 585~586
AGA	アスパルチルグルコサミニダーゼ	配列番号 587~589
AGER	高度なグリコシル化最終産物特異的受容体	配列番号 590~600
AGK	アシルグリセロールキナーゼ	配列番号 601~606

【表１４－５】

AGPS	アルキルグリセロンリン酸シンターゼ	配列番号 607~610
AGR2	前方勾配 2、タンパク質ジスルフィドイソメラーゼファミリーメンバー	配列番号 611~614
AGR3	前部勾配 3、タンパク質ジスルフィドイソメラーゼファミリーメンバー	配列番号 615~617
AGRN	アグリン	配列番号 618~621
AGRP	アグーチ関連神経ペプチド	配列番号 622
AGT	アンジオテンシノーゲン(セルピンペプチダーゼ阻害剤、クレード A、メンバー8)	配列番号 623
AGTPBP1	ATP/GTP 結合タンパク質 1	配列番号 624~627
AGTRAP	アンジオテンシン II 受容体関連タンパク質	配列番号 628~635
AHCYL2	アデノシルホモシステイナーゼ様 2	配列番号 636~642
AHSG	アルファ-2-HS-糖タンパク質	配列番号 643~644
AIG1	アンドロゲン誘発性 1	配列番号 645~653
AK4	アデニル酸キナーゼ 4	配列番号 654~657
AKAP10	A キナーゼ(PRKA)アンカータンパク質 10	配列番号 658~666
AKR1C1	アルド-ケトレダクターゼファミリー1、メンバーC1	配列番号 667~669
AL356289.1		配列番号 677
AL589743.1		配列番号 678
ALAS2	5’-アミノレブリン酸シンターゼ 2	配列番号 684~691
ALB	アルブミン	配列番号 692~701
ALDH9A1	アルデヒドデヒドロゲナーゼ 9 ファミリー、メンバーA1	配列番号 702
ALDOA	アルドラーゼ A、フルクトース二リン酸	配列番号 703~717
ALG1	ALG1、キトビオシルジホスホドリコールベータ-マンノシルトランスフェラーゼ	配列番号 718~723
ALG5	ALG5、ドリチルリン酸ベータ-グルコシルトランスフェラーゼ	配列番号 724~725
ALG9	ALG9、アルファ-1,2-マンノシルトランスフェラーゼ	配列番号 726~736
ALKBH1	AlkB ホモログ 1、ヒストン H2A ジオキシゲナーゼ	配列番号 746~748
ALKBH5	AlkB ホモログ 5、RNA デメチラーゼ	配列番号 749~750
ALPI	アルカリホスファターゼ、腸	配列番号 751~752
ALPL	アルカリホスファターゼ、肝臓/骨/腎臓	配列番号 753~757
ALPP	アルカリホスファターゼ、胎盤	配列番号 758
ALPPL2	アルカリホスファターゼ、胎盤様 2	配列番号 759

【表１４－６】

AMBN	アメロブラスチン(エナメルマトリックスタンパク質)	配列番号 760~762
AMBP	アルファ-1-ミクログロブリン/ビクニン前駆体	配列番号 763~765
AMELX	アメロゲニン、X 連鎖	配列番号 766~768
AMELY	アメロゲニン、Y 連鎖	配列番号 769~770
AMH	抗ミューラー管ホルモン	配列番号 771
AMICA1	接着分子、CXADR 抗原と相互作用 1	配列番号 7348~7356
AMPD1	アデノシン一リン酸デアミナーゼ 1	配列番号 772~774
AMTN	アメロチン	配列番号 775~776
AMY1A	アミラーゼ、アルファ 1A(唾液)	配列番号 777~779
AMY1B	アミラーゼ、アルファ 1B(唾液)	配列番号 780~783
AMY1C	アミラーゼ、アルファ 1C(唾液)	配列番号 784
AMY2A	アミラーゼ、アルファ 2A(膵臓)	配列番号 785~787
AMY2B	アミラーゼ、アルファ 2B(膵臓)	配列番号 788~792
ANG	アンギオゲニン、リボヌクレアーゼ、RNase A ファミリー、5	配列番号 793~794
ANGEL1	エンジェルホモログ 1(Drosophila)	配列番号 795~798
ANGPT1	アンジオポエチン 1	配列番号 799~803
ANGPT2	アンジオポエチン 2	配列番号 804~807
ANGPT4	アンジオポエチン 4	配列番号 808
ANGPTL1	アンジオポエチン様 1	配列番号 809~811
ANGPTL2	アンジオポエチン様 2	配列番号 812~813
ANGPTL3	アンジオポエチン様 3	配列番号 814
ANGPTL4	アンジオポエチン様 4	配列番号 815~822
ANGPTL5	アンジオポエチン様 5	配列番号 823~824
ANGPTL6	アンジオポエチン様 6	配列番号 825~827
ANGPTL7	アンジオポエチン様 7	配列番号 828
ANK1	アンキリン 1、赤血球	配列番号 833~843
ANKDD1A	アンキリンリピートおよびデスドメイン含有 1A	配列番号 844~850
ANKRD54	アンキリン反復ドメイン 54	配列番号 851~859
ANKRD60	アンキリン反復ドメイン 60	配列番号 860
ANO7	アノクタミン 7	配列番号 861~864
ANO1	#N/A	配列番号 865
ANTXR1	炭疽菌毒素受容体 1	配列番号 866~869
AOAH	アシルオキシアシル加水分解酵素(好中球)	配列番号 870~874
AOC1	アミンオキシダーゼ、銅含有 1	配列番号 875~880
AOC2	アミンオキシダーゼ、銅含有 2(網膜特異的)	配列番号 881~882
AOC3	アミンオキシダーゼ、銅含有 3	配列番号 883~889
AP000721.4		配列番号 890

【表１４－７】

APBB1	アミロイドベータ(A4)前駆体タンパク質結合、ファミリーB、メンバー1(Fe65)	配列番号 891~907
APCDD1	下方調節された腺腫症ポリポーシスコリ 1	配列番号 908~913
APCS	アミロイド P 成分、血清	配列番号 914
APELA	アペリン受容体初期内因性リガンド	配列番号 915~917
APLN	アペリン	配列番号 918
APLP2	アミロイドベータ(A4)前駆体様タンパク質 2	配列番号 919~928
APOA1	アポリポタンパク質 A-I	配列番号 929~933
APOA1BP	アポリポタンパク質 A-I 結合タンパク質	配列番号 9177~9179
APOA2	アポリポタンパク質 A-II	配列番号 934~942
APOA4	アポリポタンパク質 A-IV	配列番号 943
APOA5	アポリポタンパク質 A-V	配列番号 944~946
APOB	アポリポタンパク質 B	配列番号 947~948
APOC1	アポリポタンパク質 C-I	配列番号 949~957
APOC2	アポリポタンパク質 C-II	配列番号 958~962
APOC3	アポリポタンパク質 C-III	配列番号 963~966
APOC4	アポリポタンパク質 C-IV	配列番号 967~968
APOC4-APOC2	APOC4-APOC2 リードスルー(NMD 候補)	配列番号 969~970
APOD	アポリポタンパク質 D	配列番号 971~974
APOE	アポリポタンパク質 E	配列番号 975~978
APOF	アポリポタンパク質 F	配列番号 979
APOH	アポリポタンパク質 H(ベータ-2-糖タンパク質 I)	配列番号 980~983
APOL1	アポリポタンパク質 L、1	配列番号 984~994
APOL3	アポリポタンパク質 L、3	配列番号 995~1009
APOM	アポリポタンパク質 M	配列番号 1010~1012
APOOL	アポリポタンパク質 O 様	配列番号 1013~1015
ARCN1	Archain 1	配列番号 1016~1020
ARFIP2	ADP-リボシル化因子相互作用タンパク質 2	配列番号 1021~1027
ARHGAP36	Rho GTPase 活性化タンパク質 36	配列番号 1028~1033
ARHGAP6	Rho GTPase 活性化タンパク質 6	配列番号 1043~1048
ARHGEF4	Rho グアニンヌクレオチド交換因子(GEF)4	配列番号 1049~1059
ARL16	ADP-リボシル化因子様 16	配列番号 1060~1068
ARMC5	アルマジロリピート含有 5	配列番号 1069~1075
ARNTL	アリール炭化水素受容体核トランスロケーター様	配列番号 1076~1090
ARSA	アリールスルファターゼ A	配列番号 1091~1096
ARSB	アリールスルファターゼ B	配列番号 1097~1100
ARSE	アリールスルファターゼ E(点状軟骨異形成症 1)	配列番号 1101~1104
ARSG	アリールスルファターゼ G	配列番号 1105~1108

【表１４－８】

ARSI	アリールスルファターゼファミリー、メンバーI	配列番号 1109~1111
ARSK	アリールスルファターゼファミリー、メンバーK	配列番号 1112~1116
ART3	ADP-リボシルトランスフェラーゼ 3	配列番号 1117~1124
ART4	ADP-リボシルトランスフェラーゼ 4(Dombrock 血液型)	配列番号 1125~1128
ART5	ADP-リボシルトランスフェラーゼ 5	配列番号 1129~1133
ARTN	アルテミン	配列番号 1134~1144
ASAH1	N-アシルスフィンゴシンアミドヒドロラーゼ(酸性セラミダーゼ)1	配列番号 1145~1195
ASAH2	N-アシルスフィンゴシンアミドヒドロラーゼ(非リソソームセラミダーゼ)2	配列番号 1196~1201
ASCL1	Achaete-scute ファミリーbHLH 転写因子 1	配列番号 1202
ASIP	Agouti シグナル伝達タンパク質	配列番号 1203~1204
ASPN	アスポリン	配列番号 1205~1206
ASTL	アスタシン様メタロエンドペプチダーゼ(M12 ファミリー)	配列番号 1207
ATAD5	ATPase ファミリー、AAA ドメイン含有 5	配列番号 1208~1209
ATAT1	アルファチューブリンアセチルトランスフェラーゼ 1	配列番号 1210~1215
ATG2A	オートファジー関連 2A	配列番号 1216~1218
ATG5	オートファジー関連 5	配列番号 1219~1227
ATMIN	ATM インタラクター	配列番号 1228~1231
ATP13A1	ATPase 型 13A1	配列番号 1232~1234
ATP5F1	ATP 合成酵素、H+輸送、ミトコンドリア Fo 複合体、サブユニット B1	配列番号 1235~1236
ATP6AP1	ATPase、H+輸送、リソソームアクセサリータンパク質 1	配列番号 1237~1244
ATP6AP2	ATPase、H+輸送、リソソームアクセサリータンパク質 2	配列番号 1245~1267
ATPAF1	ATP 合成酵素ミトコンドリア F1 複合体アセンブリ因子 1	配列番号 1268~1278
AUH	AURNA 結合タンパク質/エノイル-CoA ヒドラターゼ	配列番号 1279~1280
AVP	アルギニンバソプレッシン	配列番号 1281
AXIN2	アキシン 2	配列番号 1282~1289
AZGP1	アルファ-2-糖タンパク質 1、亜鉛結合	配列番号 1290~1292
AZU1	アズロシジン 1	配列番号 1293~1294
B2M	ベータ-2-ミクログロブリン	配列番号 1295~1301

【表１４－９】

B3GALNT1	ベータ-1,3-N-アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ 1(グロボシド血液型)	配列番号 1302~1314
B3GALNT2	ベータ-1,3-N-アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ 2	配列番号 1315~1317
B3GALT1	UDP-Gal:betaGlcNAc ベータ 1,3-ガラクトシルトランスフェラーゼ、ポリペプチド 1	配列番号 1318
B3GALT4	UDP-Gal:betaGlcNAc ベータ 1,3-ガラクトシルトランスフェラーゼ、ポリペプチド 4	配列番号 1319
B3GALT5	UDP-Gal:betaGlcNAc ベータ 1,3-ガラクトシルトランスフェラーゼ、ポリペプチド 5	配列番号 1320~1324
B3GALT6	UDP-Gal:betaGal ベータ 1,3-ガラクトシルトランスフェラーゼポリペプチド 6	配列番号 1325
B3GAT3	ベータ-1,3-グルクロニルトランスフェラーゼ 3	配列番号 1326~1330
B3GLCT	ベータ 3-グルコシルトランスフェラーゼ	配列番号 1331
B3GNT3	UDP-GlcNAc:betaGal ベータ-1,3-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ 3	配列番号 1332~1335
B3GNT4	UDP-GlcNAc:betaGal ベータ-1,3-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ 4	配列番号 1336~1339
B3GNT6	UDP-GlcNAc:betaGal ベータ-1,3-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ 6	配列番号 1340~1341
B3GNT7	UDP-GlcNAc:betaGal ベータ-1,3-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ 7	配列番号 1342
B3GNT8	UDP-GlcNAc:betaGal ベータ-1,3-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ 8	配列番号 1343
B3GNT9	UDP-GlcNAc:betaGal ベータ-1,3-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ 9	配列番号 1344
B4GALNT1	ベータ-1,4-N-アセチル-ガラクトサミニルトランスフェラーゼ 1	配列番号 1345~1356
B4GALNT3	ベータ-1,4-N-アセチル-ガラクトサミニルトランスフェラーゼ 3	配列番号 1357~1358
B4GALNT4	ベータ-1,4-N-アセチル-ガラクトサミニルトランスフェラーゼ 4	配列番号 1359~1361
B4GALT4	UDP-Gal:betaGlcNAc ベータ 1,4-ガラクトシルトランスフェラーゼ、ポリペプチド 4	配列番号 1362~1374
B4GALT5	UDP-Gal:betaGlcNAc ベータ 1,4-ガラクトシルトランスフェラーゼ、ポリペプチド 5	配列番号 1375
B4GALT6	UDP-Gal:betaGlcNAc ベータ 1,4-ガラクトシルトランスフェラーゼ、ポリペプチド 6	配列番号 1376~1379
B4GAT1	ベータ-1,4-グルクロニルトランスフェラーゼ 1	配列番号 1380

【表１４－１０】

B9D1	B9 タンパク質ドメイン 1	配列番号 1381~1397
BACE2	ベータ-部位 APP 切断酵素 2	配列番号 1398~1400
BAGE5	B 黒色腫抗原ファミリー、メンバー5	配列番号 1401
BCAM	基底細胞接着分子(Lutheran 血液型)	配列番号 1402~1405
BCAN	ブレビカン	配列番号 1406~1412
BCAP29	B 細胞受容体関連タンパク質 29	配列番号 1413~1425
BCAR1	乳癌抗エストロゲン耐性 1	配列番号 1426~1443
BCHE	ブチリルコリンエステラーゼ	配列番号 1444~1448
BCKDHB	分岐鎖ケト酸デヒドロゲナーゼ E1、ベータポリペプチド	配列番号 1449~1451
BDNF	脳由来神経栄養因子	配列番号 1452~1469
BGLAP	骨ガンマ-カルボキシグルタミン酸(gla)タンパク質	配列番号 1470
BGN	ビグリカン	配列番号 1471~1472
BLVRB	ビリベルジンレダクターゼ B	配列番号 1473~1477
BMP1	骨形態形成タンパク質 1	配列番号 1478~1489
BMP10	骨形態形成タンパク質 10	配列番号 1490
BMP15	骨形態形成タンパク質 15	配列番号 1491
BMP2	骨形態形成タンパク質 2	配列番号 1492
BMP3	骨形態形成タンパク質 3	配列番号 1493
BMP4	骨形態形成タンパク質 4	配列番号 1494~1501
BMP6	骨形態形成タンパク質 6	配列番号 1502
BMP7	骨形態形成タンパク質 7	配列番号 1503~1506
BMP8A	骨形態形成タンパク質 8a	配列番号 1507
BMP8B	骨形態形成タンパク質 8b	配列番号 1508
BMPER	BMP 結合内皮調節因子	配列番号 1509~1512
BNC1	バソヌクリン 1	配列番号 1513~1514
BOC	BOC 細胞接着関連、癌遺伝子調節	配列番号 1515~1525
BOD1	細胞分裂における染色体の二方向性 1	配列番号 1526~1530
BOLA1	BolA ファミリーメンバー1	配列番号 1531~1533
BPI	殺菌性/透過性を高めるタンパク質	配列番号 1534~1537
BPIFA1	BPI フォールド含有ファミリーA、メンバー1	配列番号 1538~1541
BPIFA2	BPI フォールド含有ファミリーA、メンバー2	配列番号 1542~1543
BPIFA3	BPI フォールド含有ファミリーA、メンバー3	配列番号 1544~1545
BPIFB1	BPI フォールド含有ファミリーB、メンバー1	配列番号 1546~1547
BPIFB2	BPI フォールド含有ファミリーB、メンバー2	配列番号 1548
BPIFB3	BPI フォールド含有ファミリーB、メンバー3	配列番号 1549
BPIFB4	BPI フォールド含有ファミリーB、メンバー4	配列番号 1550~1551
BPIFB6	BPI フォールド含有ファミリーB、メンバー6	配列番号 1552~1553

【表１４－１１】

BPIFC	BPI フォールド含有ファミリーC	配列番号 1554~1557
BRF1	BRF1、RNA ポリメラーゼ III 転写開始因子 90kDa サブユニット	配列番号 1558~1573
BRINP1	骨形態形成タンパク質/レチノイン酸誘導性神経特異的 1	配列番号 1574~1575
BRINP2	骨形態形成タンパク質/レチノイン酸誘導性神経特異的 2	配列番号 1576
BRINP3	骨形態形成タンパク質/レチノイン酸誘導性神経特異的 3	配列番号 1577~1579
BSG	バシギン(OK 血液型)	配列番号 1580~1590
BSPH1	精子タンパク質ホモログの結合剤 1	配列番号 1591
BST1	骨髄間質細胞抗原 1	配列番号 1592~1596
BTBD17	BTB(POZ)ドメイン含有 17	配列番号 1597
BTD	ビオチニダーゼ	配列番号 1598~1607
BTN2A2	ブチロフィリン、サブファミリー2、メンバーA2	配列番号 1608~1621
BTN3A1	ブチロフィリン、サブファミリー3、メンバーA1	配列番号 1622~1628
BTN3A2	ブチロフィリン、サブファミリー3、メンバーA2	配列番号 1629~1639
BTN3A3	ブチロフィリン、サブファミリー3、メンバーA3	配列番号 1640~1648
C10orf10	染色体 10 オープンリーディングフレーム 10	配列番号 4169~4170
C10orf99	染色体 10 オープンリーディングフレーム 99	配列番号 1650
C11orf1	染色体 11 オープンリーディングフレーム 1	配列番号 1651~1655
C11orf24	染色体 11 オープンリーディングフレーム 24	配列番号 1656~1658
C11orf45	染色体 11 オープンリーディングフレーム 45	配列番号 1659~1660
C11orf94	染色体 11 オープンリーディングフレーム 94	配列番号 1661
C12orf10	染色体 12 オープンリーディングフレーム 10	配列番号 1662~1665
C12orf49	染色体 12 オープンリーディングフレーム 49	配列番号 1666~1669
C12orf73	染色体 12 オープンリーディングフレーム 73	配列番号 1670~1679
C12orf76	染色体 12 オープンリーディングフレーム 76	配列番号 1680~1687
C14orf80	染色体 14 オープンリーディングフレーム 80	配列番号 13083~13096
C14orf93	染色体 14 オープンリーディングフレーム 93	配列番号 1688~1703
C16orf89	染色体 16 オープンリーディングフレーム 89	配列番号 1704~1706
C16orf90	染色体 16 オープンリーディングフレーム 90	配列番号 1707~1708
C17orf67	染色体 17 オープンリーディングフレーム 67	配列番号 1709
C17orf75	染色体 17 オープンリーディングフレーム 75	配列番号 1710~1718
C17orf99	染色体 17 オープンリーディングフレーム 99	配列番号 1719~1721
C18orf54	染色体 18 オープンリーディングフレーム 54	配列番号 1722~1726
C19orf47	染色体 19 オープンリーディングフレーム 47	配列番号 1727~1734
C19orf70	染色体 19 オープンリーディングフレーム 70	配列番号 1735~1738
C19orf80	染色体 19 オープンリーディングフレーム 80	配列番号 829~832

【表１４－１２】

C1GALT1	コア 1 シンターゼ、糖タンパク質-N-アセチルガラクトサミン 3-ベータ-ガラクトシルトランスフェラーゼ 1	配列番号 1739~1743
C1orf127	染色体 1 オープンリーディングフレーム 127	配列番号 1744~1747
C1orf159	染色体 1 オープンリーディングフレーム 159	配列番号 1748~1760
C1orf198	染色体 1 オープンリーディングフレーム 198	配列番号 1761~1765
C1orf234	染色体 1 オープンリーディングフレーム 234	配列番号 13118~13120
C1orf54	染色体 1 オープンリーディングフレーム 54	配列番号 1766~1768
C1orf56	染色体 1 オープンリーディングフレーム 56	配列番号 1769
C1QA	補体成分 1、q サブ成分、A 鎖	配列番号 1770~1772
C1QB	補体成分 1、q サブ成分、B 鎖	配列番号 1773~1776
C1QC	補体成分 1、q サブ成分、C 鎖	配列番号 1777~1779
C1QL1	補体成分 1、q サブ成分様 1	配列番号 1780
C1QL2	補体成分 1、q サブ成分様 2	配列番号 1781
C1QL3	補体成分 1、q サブ成分様 3	配列番号 1782~1783
C1QL4	補体成分 1、q サブ成分様 4	配列番号 1784
C1QTNF1	C1q および腫瘍壊死因子関連タンパク質 1	配列番号 1785~1794
C1QTNF2	C1q および腫瘍壊死因子関連タンパク質 2	配列番号 1796
C1QTNF3	C1q および腫瘍壊死因子関連タンパク質 3	配列番号 1797~1798
C1QTNF4	C1q および腫瘍壊死因子関連タンパク質 4	配列番号 1799~1800
C1QTNF5	C1q および腫瘍壊死因子関連タンパク質 5	配列番号 1801~1803
C1QTNF7	C1q および腫瘍壊死因子関連タンパク質 7	配列番号 1804~1808
C1QTNF8	C1q および腫瘍壊死因子関連タンパク質 8	配列番号 1809~1810
C1QTNF9	C1q および腫瘍壊死因子関連タンパク質 9	配列番号 1811~1812
C1QTNF9B	C1q および腫瘍壊死因子関連タンパク質 9B	配列番号 1813~1815
C1R	補体成分 1、r サブ成分	配列番号 1816~1824
C1RL	補体成分 1、r サブ成分様	配列番号 1825~1833
C1S	補体成分 1、s サブ成分	配列番号 1834~1843
C2	補体成分 2	配列番号 1844~1858
C21orf33	染色体 21 オープンリーディングフレーム 33	配列番号 1859~1867
C21orf62	染色体 21 オープンリーディングフレーム 62	配列番号 1868~1871
C22orf15	染色体 22 オープンリーディングフレーム 15	配列番号 1872~1874
C22orf46	染色体 22 オープンリーディングフレーム 46	配列番号 1875
C2CD2	C2 カルシウム依存性ドメイン含有 2	配列番号 1876~1878
C2orf40	染色体 2 オープンリーディングフレーム 40	配列番号 1879~1881
C2orf66	染色体 2 オープンリーディングフレーム 66	配列番号 1882
C2orf69	染色体 2 オープンリーディングフレーム 69	配列番号 1883
C2orf78	染色体 2 オープンリーディングフレーム 78	配列番号 1884
C3	補体成分 3	配列番号 1885~1889

【表１４－１３】

C3orf33	染色体 3 オープンリーディングフレーム 33	配列番号 1890~1894
C3orf58	染色体 3 オープンリーディングフレーム 58	配列番号 1895~1898
C4A	補体成分 4A(Rodgers 血液型)	配列番号 1899~1900
C4B	補体成分 4B(Chido 血液型)	配列番号 1901~1902
C4BPA	補体成分 4 結合タンパク質、アルファ	配列番号 1903~1905
C4BPB	補体成分 4 結合タンパク質、ベータ	配列番号 1906~1910
C4orf26	染色体 4 オープンリーディングフレーム 26	配列番号 9751~9754
C4orf48	染色体 4 オープンリーディングフレーム 48	配列番号 1911~1912
C5	補体成分 5	配列番号 1913
C5orf46	染色体 5 オープンリーディングフレーム 46	配列番号 1914~1915
C6	補体成分 6	配列番号 1916~1919
C6orf120	染色体 6 オープンリーディングフレーム 120	配列番号 1920
C6orf15	染色体 6 オープンリーディングフレーム 15	配列番号 1921
C6orf25	染色体 6 オープンリーディングフレーム 25	配列番号 8832~8839
C6orf58	染色体 6 オープンリーディングフレーム 58	配列番号 1922
C7	補体成分 7	配列番号 1923
C7orf57	染色体 7 オープンリーディングフレーム 57	配列番号 1924~1928
C7orf73	染色体 7 オープンリーディングフレーム 73	配列番号 12924~12925
C8A	補体成分 8、アルファポリペプチド	配列番号 1929
C8B	補体成分 8、ベータポリペプチド	配列番号 1930~1932
C8G	補体成分 8、ガンマポリペプチド	配列番号 1933~1934
C9	補体成分 9	配列番号 1935
C9orf47	染色体 9 オープンリーディングフレーム 47	配列番号 1936~1938
CA10	炭酸脱水酵素 X	配列番号 1939~1945
CA11	炭酸脱水酵素 XI	配列番号 1946~1947
CA6	炭酸脱水酵素 VI	配列番号 1948~1952
CA9	炭酸脱水酵素 IX	配列番号 1953~1954
CABLES1	Cdk5 および Abl 酵素基質 1	配列番号 1955~1960
CABP1	カルシウム結合タンパク質 1	配列番号 1961~1964
CACNA2D1	カルシウムチャネル、電位依存性、アルファ 2/デルタサブユニット 1	配列番号 1965~1968
CACNA2D4	カルシウムチャネル、電位依存性、アルファ 2/デルタサブユニット 4	配列番号 1969~1982
CADM3	細胞接着分子 3	配列番号 1983~1985
CALCA	カルシトニン関連ポリペプチドアルファ	配列番号 1986~1990
CALCB	カルシトニン関連ポリペプチドベータ	配列番号 1991~1993
CALCR	カルシトニン受容体	配列番号 1994~2000
CALCRL	カルシトニン受容体様	配列番号 2001~2005
CALR	カルレティキュリン	配列番号 2011~2014

【表１４－１４】

CALR3	カルレティキュリン 3	配列番号 2015~2016
CALU	カルメニン	配列番号 2017~2022
CAMK2D	カルシウム/カルモジュリン依存性タンパク質キナーゼ II デルタ	配列番号 2023~2034
CAMP	カテリシジン抗微生物ペプチド	配列番号 2035
CANX	カルネキシン	配列番号 2036~2050
CARKD	炭水化物キナーゼドメイン含有	配列番号 9175~9176
CARM1	コアクチベーター関連アルギニンメチルトランスフェラーゼ 1	配列番号 2051~2058
CARNS1	カルノシンシンターゼ 1	配列番号 2059~2061
CARTPT	CART プレプロペプチド	配列番号 2062
CASQ1	カルセクエストリン 1(速収縮、骨格筋)	配列番号 2063~2064
CASQ2	カルセクエストリン 2(心筋)	配列番号 2065
CATSPERG	Catsper チャネル補助サブユニットガンマ	配列番号 2066~2073
CBLN1	セレベリン 1 前駆体	配列番号 2074~2076
CBLN2	セレベリン 2 前駆体	配列番号 2077~2080
CBLN3	セレベリン 3 前駆体	配列番号 2081~2082
CBLN4	セレベリン 4 前駆体	配列番号 2083
CCBE1	コラーゲンおよびカルシウム結合 EGF ドメイン 1	配列番号 2084~2086
CCDC108	コイルドコイルドメイン含有 108	配列番号 2659~2668
CCDC112	コイルドコイルドメイン含有 112	配列番号 2087~2090
CCDC129	コイルドコイルドメイン含有 129	配列番号 2091~2098
CCDC134	コイルドコイルドメイン含有 134	配列番号 2099~2100
CCDC149	コイルドコイルドメイン含有 149	配列番号 2101~2104
CCDC3	コイルドコイルドメイン含有 3	配列番号 2105~2106
CCDC80	コイルドコイルドメイン含有 80	配列番号 2107~2110
CCDC85A	コイルドコイルドメイン含有 85A	配列番号 2111
CCDC88B	コイルドコイルドメイン含有 88B	配列番号 2112~2114
CCER2	コイルドコイルグルタミン酸リッチタンパク質 2	配列番号 2115~2116
CCK	コレシストキニン	配列番号 2117~2119
CCL1	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド 1	配列番号 2120
CCL11	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド 11	配列番号 2121
CCL13	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド 13	配列番号 2122~2123
CCL14	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド 14	配列番号 2124~2127
CCL15	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド 15	配列番号 2128~2129
CCL16	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド 16	配列番号 2130~2132
CCL17	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド 17	配列番号 2133~2134

【表１４－１５】

CCL18	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド 18(肺および活性化調節)	配列番号 2135
CCL19	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド 19	配列番号 2136~2137
CCL2	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド 2	配列番号 2138~2139
CCL20	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド 20	配列番号 2140~2142
CCL21	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド 21	配列番号 2143~2144
CCL22	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド 22	配列番号 2145
CCL23	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド 23	配列番号 2146~2148
CCL24	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド 24	配列番号 2149~2150
CCL25	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド 25	配列番号 2151~2154
CCL26	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド 26	配列番号 2155~2156
CCL27	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド 27	配列番号 2157
CCL28	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド 28	配列番号 2158~2160
CCL3	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド 3	配列番号 2161
CCL3L3	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド 3 様 3	配列番号 2162
CCL4	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド 4	配列番号 2163~2164
CCL4L2	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド 4 様 2	配列番号 2165~2174
CCL5	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド 5	配列番号 2175~2177
CCL7	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド 7	配列番号 2178~2180
CCL8	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド 8	配列番号 2181
CCNB1IP1	サイクリン B1 相互作用タンパク質 1、E3 ユビキチンタンパク質リガーゼ	配列番号 2182~2193
CCNL1	サイクリン L1	配列番号 2194~2202
CCNL2	サイクリン L2	配列番号 2203~2210
CD14	CD14 分子	配列番号 2211~2215
CD160	CD160 分子	配列番号 2216~2220
CD164	CD164 分子、シアロムチン	配列番号 2221~2226
CD177	CD177 分子	配列番号 2227~2229
CD1E	CD1e 分子	配列番号 2230~2243
CD2	CD2 分子	配列番号 2244~2245
CD200	CD200 分子	配列番号 2246~2252
CD200R1	CD200 受容体 1	配列番号 2253~2257
CD22	CD22 分子	配列番号 2258~2275
CD226	CD226 分子	配列番号 2276~2283
CD24	CD24 分子	配列番号 2284~2290
CD276	CD276 分子	配列番号 2291~2306
CD300A	CD300a 分子	配列番号 2307~2311
CD300LB	CD300 分子様ファミリーメンバーb	配列番号 2312~2313
CD300LF	CD300 分子様ファミリーメンバーf	配列番号 2314~2322

【表１４－１６】

CD300LG	CD300 分子様ファミリーメンバーg	配列番号 2323~2328
CD3D	CD3d 分子、デルタ(CD3-TCR 複合体)	配列番号 2329~2332
CD4	CD4 分子	配列番号 2333~2335
CD40	CD40 分子、TNF 受容体スーパーファミリーメンバー5	配列番号 2336~2339
CD44	CD44 分子(Indian 血液型)	配列番号 2340~2366
CD48	CD48 分子	配列番号 2367~2369
CD5	CD5 分子	配列番号 2370~2371
CD55	CD55 分子、補体の崩壊促進因子(Cromer 血液型)	配列番号 2372~2382
CD59	CD59 分子、補体調節タンパク質	配列番号 2383~2393
CD5L	CD5 分子様	配列番号 2394
CD6	CD6 分子	配列番号 2395~2402
CD68	CD68 分子	配列番号 2403~2406
CD7	CD7 分子	配列番号 2407~2412
CD79A	CD79a 分子、免疫グロブリン関連アルファ	配列番号 2413~2415
CD80	CD80 分子	配列番号 2416~2418
CD86	CD86 分子	配列番号 2419~2425
CD8A	CD8a 分子	配列番号 2426~2429
CD8B	CD8b 分子	配列番号 2430~2435
CD99	CD99 分子	配列番号 2436~2444
CDC23	細胞分裂周期 23	配列番号 2445~2449
CDC40	細胞分裂周期 40	配列番号 2450~2452
CDC45	細胞分裂周期 45	配列番号 2453~2459
CDCP1	CUB ドメイン含有タンパク質 1	配列番号 2460~2461
CDCP2	CUB ドメイン含有タンパク質 2	配列番号 2462~2463
CDH1	カドヘリン 1、1 型	配列番号 2464~2471
CDH11	カドヘリン 11、2 型、OB-カドヘリン(骨芽細胞)	配列番号 2472~2481
CDH13	カドヘリン 13	配列番号 2482~2491
CDH17	カドヘリン 17、LI カドヘリン(肝臓-腸)	配列番号 2492~2496
CDH18	カドヘリン 18、2 型	配列番号 2497~2503
CDH19	カドヘリン 19、2 型	配列番号 2504~2508
CDH23	カドヘリン関連 23	配列番号 2509~2524
CDH5	カドヘリン 5、2 型(血管内皮)	配列番号 2525~2532
CDHR1	カドヘリン関連ファミリーメンバー1	配列番号 2533~2538
CDHR4	カドヘリン関連ファミリーメンバー4	配列番号 2539~2543
CDHR5	カドヘリン関連ファミリーメンバー5	配列番号 2544~2550
CDKN2A	サイクリン依存性キナーゼ阻害剤 2A	配列番号 2551~2561
CDNF	脳内ドーパミン神経栄養因子	配列番号 2562~2563
CDON	細胞接着関連、癌遺伝子調節	配列番号 2564~2571

【表１４－１７】

CDSN	コルネオデスモシン	配列番号 2572
CEACAM16	癌胎児性抗原関連細胞接着分子 16	配列番号 2573~2574
CEACAM18	癌胎児性抗原関連細胞接着分子 18	配列番号 2575
CEACAM19	癌胎児性抗原関連細胞接着分子 19	配列番号 2576~2582
CEACAM5	癌胎児性抗原関連細胞接着分子 5	配列番号 2583~2590
CEACAM7	癌胎児性抗原関連細胞接着分子 7	配列番号 2591~2593
CEACAM8	癌胎児性抗原関連細胞接着分子 8	配列番号 2594~2595
CECR1	ネコ眼症候群染色体領域、候補 1	配列番号 222~229
CECR5	ネコ眼症候群染色体領域、候補 5	配列番号 6411~6413
CEL	カルボン酸エステルリパーゼ	配列番号 2596
CELA2A	キモトリプシン様エラスターゼファミリー、メンバー2A	配列番号 2597
CELA2B	キモトリプシン様エラスターゼファミリー、メンバー2B	配列番号 2598~2599
CELA3A	キモトリプシン様エラスターゼファミリー、メンバー3A	配列番号 2600~1602
CELA3B	キモトリプシン様エラスターゼファミリー、メンバー3B	配列番号 2603~2605
CEMIP	細胞遊走誘導タンパク質、ヒアルロン酸結合	配列番号 2606~2610
CEP89	中心体タンパク質 89kDa	配列番号 2611~2616
CER1	ケルベロス 1、DAN ファミリーBMP アンタゴニスト	配列番号 2167
CERCAM	脳内皮細胞接着分子	配列番号 2618~2625
CERS1	セラミドシンターゼ 1	配列番号 2626~2630
CES1	カルボキシルエステラーゼ 1	配列番号 2631~2636
CES3	カルボキシルエステラーゼ 3	配列番号 2637~2641
CES4A	カルボキシルエステラーゼ 4A	配列番号 2642~2647
CES5A	カルボキシルエステラーゼ 5A	配列番号 2648~2655
CETP	コレステリルエステル転送タンパク質、血漿	配列番号 2656~2658
CFB	補体因子 B	配列番号 2669~2673
CFC1	クリプト、FRL-1、クリプティックファミリー1	配列番号 2674~2676
CFC1B	クリプト、FRL-1、クリプティックファミリー1B	配列番号 2677~2679
CFD	補体因子 D(アジプシン)	配列番号 2680~2681
CFDP1	頭蓋顔面発達タンパク質 1	配列番号 2682~2685
CFH	補体因子 H	配列番号 2686~2688
CFHR1	補体因子 H 関連 1	配列番号 2689~2690
CFHR2	補体因子 H 関連 2	配列番号 2691~2692
CFHR3	補体因子 H 関連 3	配列番号 2693~2697
CFHR4	補体因子 H 関連 4	配列番号 2698~2701

【表１４－１８】

CFHR5	補体因子 H 関連 5	配列番号 2702
CFI	補体因子 I	配列番号 2703~2707
CFP	補体因子プロペルジン	配列番号 2708~2711
CGA	糖タンパク質ホルモン、アルファポリペプチド	配列番号 2712~2716
CGB	絨毛性ゴナドトロピン、ベータポリペプチド	配列番号 2721
CGB1	絨毛性ゴナドトロピン、ベータポリペプチド 1	配列番号 2717~2718
CGB2	絨毛性ゴナドトロピン、ベータポリペプチド 2	配列番号 2719~2720
CGB5	絨毛性ゴナドトロピン、ベータポリペプチド 5	配列番号 2722
CGB7	絨毛性ゴナドトロピン、ベータポリペプチド 7	配列番号 2723~2725
CGB8	絨毛性ゴナドトロピン、ベータポリペプチド 8	配列番号 2726
CGREF1	細胞成長調節因子を有する EF ハンドドメイン 1	配列番号 2727~2734
CH507-9B2.3		配列番号 5532~5538
CHAD	コンドロアドヘリン	配列番号 2735~2737
CHADL	コンドロアドヘリン様	配列番号 2738~2740
CHEK2	チェックポイントキナーゼ 2	配列番号 2741~2762
CHGA	クロモグラニン A	配列番号 2763~2765
CHGB	クロモグラニン B	配列番号 2766~2767
CHI3L1	キチナーゼ 3 様 1(軟骨糖タンパク質-39)	配列番号 2768~2769
CHI3L2	キチナーゼ 3 様 2	配列番号 2770~2783
CHIA	キチナーゼ、酸性	配列番号 2784~2792
CHID1	キチナーゼドメイン含有 1	配列番号 2793~2811
CHIT1	キチナーゼ 1(キトトリオシダーゼ)	配列番号 2812~2815
CHL1	細胞接着分子 L1 様	配列番号 2816~2824
CHN1	キメリン 1	配列番号 2825~2835
CHPF	コンドロイチン重合因子	配列番号 2836~2838
CHPF2	コンドロイチン重合因子 2	配列番号 2839~2842
CHRD	コーディン	配列番号 2843~2848
CHRDL1	コーディン様 1	配列番号 2849~2853
CHRDL2	コーディン様 2	配列番号 2854~2862
CHRNA2	コリン作動性受容体、ニコチン性、アルファ 2(ニューロン)	配列番号 2863~2871
CHRNA5	コリン作動性受容体、ニコチン性、アルファ 5(ニューロン)	配列番号 2872~2875
CHRNB1	コリン作動性受容体、ニコチン性、ベータ 1(筋肉)	配列番号 2876~2881
CHRND	コリン作動性受容体、ニコチン性、デルタ(筋肉)	配列番号 2882~2887
CHST1	炭水化物(ケラタン硫酸 Gal-6)スルホトランスフェラーゼ 1	配列番号 2888
CHST10	炭水化物スルホトランスフェラーゼ 10	配列番号 2889~2896

【表１４－１９】

CHST11	炭水化物(コンドロイチン 4)スルホトランスフェラーゼ 11	配列番号 2897~2901
CHST13	炭水化物(コンドロイチン 4)スルホトランスフェラーゼ 13	配列番号 2902~2903
CHST4	炭水化物(N-アセチルグルコサミン 6-O)スルホトランスフェラーゼ 4	配列番号 2904~2905
CHST5	炭水化物(N-アセチルグルコサミン 6-O)スルホトランスフェラーゼ 5	配列番号 2906~2907
CHST6	炭水化物(N-アセチルグルコサミン 6-O)スルホトランスフェラーゼ 6	配列番号 2908~2909
CHST7	炭水化物(N-アセチルグルコサミン 6-O)スルホトランスフェラーゼ 7	配列番号 2910
CHST8	炭水化物(N-アセチルガラクトサミン 4-0)スルホトランスフェラーゼ 8	配列番号 2911~2914
CHSY1	コンドロイチン硫酸シンターゼ 1	配列番号 2915~2916
CHSY3	コンドロイチン硫酸シンターゼ 3	配列番号 2917
CHTF8	染色体伝達忠実度因子 8	配列番号 2918~2928
CILP	軟骨中間層タンパク質、ヌクレオチドピロホスホヒドロラーゼ	配列番号 2929
CILP2	軟骨中間層タンパク質 2	配列番号 2930~2931
CIRH1A	肝硬変、常染色体劣性 1A(cirhin)	配列番号 13974~13983
CKLF	ケモカイン様因子	配列番号 2932~2937
CKMT1A	クレアチンキナーゼ、ミトコンドリア 1A	配列番号 2938~2943
CKMT1B	クレアチンキナーゼ、ミトコンドリア 1B	配列番号 2944~2953
CLCA1	クロライドチャネルアクセサリー1	配列番号 2954~2955
CLCF1	カルジオトロフィン様サイトカイン因子 1	配列番号 2956~2957
CLDN15	クローディン 15	配列番号 2958~2963
CLDN7	クローディン 7	配列番号 2964~2970
CLDND1	クローディンドメイン含有 1	配列番号 2971~2996
CLEC11A	C 型レクチンドメインファミリー11、メンバーA	配列番号 2997~2999
CLEC16A	C 型レクチンドメインファミリー16、メンバーA	配列番号 3000~3005
CLEC18A	C 型レクチンドメインファミリー18、メンバーA	配列番号 3006~3011
CLEC18B	C 型レクチンドメインファミリー18、メンバーB	配列番号 3012~3015
CLEC18C	C 型レクチンドメインファミリー18、メンバーC	配列番号 3016~3022
CLEC19A	C 型レクチンドメインファミリー19、メンバーA	配列番号 3023~3026
CLEC2B	C 型レクチンドメインファミリー2、メンバーB	配列番号 3027~3028
CLEC3A	C 型レクチンドメインファミリー3、メンバーA	配列番号 3029~3030
CLEC3B	C 型レクチンドメインファミリー3、メンバーB	配列番号 3031~3032
CLGN	カルメギン	配列番号 3033~3035

【表１４－２０】

CLN5	セロイドリポフスチン症、ニューロン 5	配列番号 3036~3047
CLPS	コリパーゼ、膵臓	配列番号 3048~3050
CLPSL1	コリパーゼ様 1	配列番号 3051~3052
CLPSL2	コリパーゼ様 2	配列番号 3053~3054
CLPX	カゼイン分解性ミトコンドリアマトリックスペプチダーゼシャペロンサブユニット	配列番号 3055~3057
CLSTN3	カルシンテニン 3	配列番号 3058~3064
CLU	クラステリン	配列番号 3065~3078
CLUL1	クラステリン様 1(網膜)	配列番号 3079~3086
CMA1	キマーゼ 1、マスト細胞	配列番号 3087~3088
CMPK1	シチジル一リン酸(UMP-CMP)キナーゼ 1、細胞質ゾル	配列番号 3089~3092
CNBD1	環状ヌクレオチド結合ドメイン含有 1	配列番号 3093~3096
CNDP1	カルノシンジペプチダーゼ 1(メタロペプチダーゼ M20 ファミリー)	配列番号 3097~3099
CNPY2	Canopy FGF シグナル伝達調節因子 2	配列番号 3107~3111
CNPY3	Canopy FGF シグナル伝達調節因子 3	配列番号 3112~3113
CNPY4	Canopy FGF シグナル伝達調節因子 4	配列番号 3114~3116
CNTFR	繊毛神経栄養因子受容体	配列番号 3117~3120
CNTN1	コンタクチン 1	配列番号 3121~3130
CNTN2	コンタクチン 2(軸索)	配列番号 3131~3142
CNTN3	コンタクチン 3(形質細胞腫関連)	配列番号 3143
CNTN4	コンタクチン 4	配列番号 3144~3152
CNTN5	コンタクチン 5	配列番号 3153~3158
CNTNAP2	コンタクチン関連タンパク質様 2	配列番号 3159~3162
CNTNAP3	コンタクチン関連タンパク質様 3	配列番号 3163~3167
CNTNAP3B	コンタクチン関連タンパク質様 3B	配列番号 3168~3176
COASY	CoA シンターゼ	配列番号 3177~3186
COCH	コクリン	配列番号 3187~3198
COG3	オリゴマーゴルジ複合体の成分 3	配列番号 3199~3202
COL10A1	コラーゲン、X 型、アルファ 1	配列番号 3203~3206
COL11A1	コラーゲン、XI 型、アルファ 1	配列番号 3207~3217
COL11A2	コラーゲン、XI 型、アルファ 2	配列番号 3218~3222
COL12A1	コラーゲン、XII 型、アルファ 1	配列番号 3223~3230
COL14A1	コラーゲン、XIV 型、アルファ 1	配列番号 3231~3238
COL15A1	コラーゲン、XV 型、アルファ 1	配列番号 3239~3240
COL16A1	コラーゲン、XVI 型、アルファ 1	配列番号 3241~3245
COL18A1	コラーゲン、XVIII 型、アルファ 1	配列番号 3246~3250
COL19A1	コラーゲン、XIX 型、アルファ 1	配列番号 3251~3253

【表１４－２１】

COL1A1	コラーゲン、I 型、アルファ 1	配列番号 3254~3255
COL1A2	コラーゲン、I 型、アルファ 2	配列番号 3256~3257
COL20A1	コラーゲン、XX 型、アルファ 1	配列番号 3258~3261
COL21A1	コラーゲン、XXI 型、アルファ 1	配列番号 3262~3267
COL22A1	コラーゲン、XXII 型、アルファ 1	配列番号 3268~3270
COL24A1	コラーゲン、XXIV 型、アルファ 1	配列番号 3271~3274
COL26A1	コラーゲン、XXVI 型、アルファ 1	配列番号 3275~3276
COL27A1	コラーゲン、XXVII 型、アルファ 1	配列番号 3277~3279
COL28A1	コラーゲン、XXVIII 型、アルファ 1	配列番号 3280~3284
COL2A1	コラーゲン、II 型、アルファ 1	配列番号 3285~3286
COL3A1	コラーゲン、III 型、アルファ 1	配列番号 3287~3289
COL4A1	コラーゲン、IV 型、アルファ 1	配列番号 3290~3292
COL4A2	コラーゲン、IV 型、アルファ 2	配列番号 3293~3295
COL4A3	コラーゲン、IV 型、アルファ 3(グッドパスチャー抗原)	配列番号 3296~3299
COL4A4	コラーゲン、IV 型、アルファ 4	配列番号 3300~3301
COL4A5	コラーゲン、IV 型、アルファ 5	配列番号 3302~3308
COL4A6	コラーゲン、IV 型、アルファ 6	配列番号 3309~3314
COL5A1	コラーゲン、V 型、アルファ 1	配列番号 3315~3317
COL5A2	コラーゲン、V 型、アルファ 2	配列番号 3318~3319
COL5A3	コラーゲン、V 型、アルファ 3	配列番号 3320
COL6A1	コラーゲン、VI 型、アルファ 1	配列番号 3321~3322
COL6A2	コラーゲン、VI 型、アルファ 2	配列番号 3323~3328
COL6A3	コラーゲン、VI 型、アルファ 3	配列番号 3329~3337
COL6A5	コラーゲン、VI 型、アルファ 5	配列番号 3338~3342
COL6A6	コラーゲン、VI 型、アルファ 6	配列番号 3343~3345
COL7A1	コラーゲン、VII 型、アルファ 1	配列番号 3346~3347
COL8A1	コラーゲン、VIII 型、アルファ 1	配列番号 3348~3351
COL8A2	コラーゲン、VIII 型、アルファ 2	配列番号 3352~3354
COL9A1	コラーゲン、IX 型、アルファ 1	配列番号 3355~3358
COL9A2	コラーゲン、IX 型、アルファ 2	配列番号 3359~3362
COL9A3	コラーゲン、IX 型、アルファ 3	配列番号 3363~3364
COLEC10	コレクチンサブファミリーメンバー10(C 型レクチン)	配列番号 3365
COLEC11	コレクチンサブファミリーメンバー11	配列番号 3366~3375
COLGALT1	コラーゲンベータ(1-O)ガラクトシルトランスフェラーゼ 1	配列番号 3376~3378
COLGALT2	コラーゲンベータ(1-O)ガラクトシルトランスフェラーゼ 2	配列番号 3379~3381

【表１４－２２】

COLQ	非対称アセチルコリンエステラーゼのコラーゲン様テールサブユニット(ホモ三量体の一本鎖)	配列番号 3382~3386
COMP	軟骨オリゴマーマトリックスタンパク質	配列番号 3387~3389
COPS6	COP9 シグナロソームサブユニット 6	配列番号 3390~3393
COQ6	コエンザイム Q6 モノオキシゲナーゼ	配列番号 3394~3401
CORT	コルチスタチン	配列番号 3402
CP	セルロプラスミン(フェロキシダーゼ)	配列番号 3403~3407
CPA1	カルボキシペプチダーゼ A1(膵臓)	配列番号 3408~3412
CPA2	カルボキシペプチダーゼ A2(膵臓)	配列番号 3413~3414
CPA3	カルボキシペプチダーゼ A3(マスト細胞)	配列番号 3415
CPA4	カルボキシペプチダーゼ A4	配列番号 3416~3421
CPA6	カルボキシペプチダーゼ A6	配列番号 3422~3424
CPAMD8	C3 および PZP 様、アルファ-2-マクログロブリンドメイン含有 8	配列番号 3425~3430
CPB1	カルボキシペプチダーゼ B1(組織)	配列番号 3431~3435
CPB2	カルボキシペプチダーゼ B2(血漿)	配列番号 3436~3438
CPE	カルボキシペプチダーゼ E	配列番号 3439~3443
CPM	カルボキシペプチダーゼ M	配列番号 3444~3453
CPN1	カルボキシペプチダーゼ N、ポリペプチド 1	配列番号 3454~3455
CPN2	カルボキシペプチダーゼ N、ポリペプチド 2	配列番号 3456~3457
CPO	カルボキシペプチダーゼ O	配列番号 3458
CPQ	カルボキシペプチダーゼ Q	配列番号 3459~3464
CPVL	カルボキシペプチダーゼ、卵黄形成様	配列番号 3465~3475
CPXM1	カルボキシペプチダーゼ X(M14 ファミリー)、メンバー1	配列番号 3476
CPXM2	カルボキシペプチダーゼ X(M14 ファミリー)、メンバー2	配列番号 3477~3478
CPZ	カルボキシペプチダーゼ Z	配列番号 3479~3482
CR1L	補体成分(3b/4b)受容体 1 様	配列番号 3483~3484
CRB2	Crumbs ファミリーメンバー2	配列番号 3485~3487
CREG1	E1A 刺激遺伝子の細胞リプレッサー1	配列番号 3488
CREG2	E1A 刺激遺伝子の細胞リプレッサー2	配列番号 3489
CRELD1	EGF 様ドメインを有するシステインリッチ 1	配列番号 3490~3495
CRELD2	EGF 様ドメインを有するシステインリッチ 2	配列番号 3496~3500
CRH	コルチコトロピン放出ホルモン	配列番号 3501
CRHBP	コルチコトロピン放出ホルモン結合タンパク質	配列番号 3502~3503
CRHR1	コルチコトロピン放出ホルモン受容体 1	配列番号 3504~3515
CRHR2	コルチコトロピン放出ホルモン受容体 2	配列番号 3516~3522
CRISP1	システインリッチ分泌タンパク質 1	配列番号 3523~3526

【表１４－２３】

CRISP2	システインリッチ分泌タンパク質 2	配列番号 3527~3529
CRISP3	システインリッチ分泌タンパク質 3	配列番号 3530~3533
CRISPLD2	システインリッチ分泌タンパク質 LCCL ドメイン含有 2	配列番号 3534~3541
CRLF1	サイトカイン受容体様因子 1	配列番号 3542~3543
CRP	C 反応性タンパク質、ペントラキシン関連	配列番号 3544~3548
CRTAC1	軟骨酸性タンパク質 1	配列番号 3549~3553
CRTAP	軟骨関連タンパク質	配列番号 3554~3555
CRY2	クリプトクロム体内時計 2	配列番号 3556~3559
CSAD	システインスルフィン酸デカルボキシラーゼ	配列番号 3560~3572
CSF1	コロニー刺激因子 1(マクロファージ)	配列番号 3573~3580
CSF1R	コロニー刺激因子 1 受容体	配列番号 3581~3585
CSF2	コロニー刺激因子 2(顆粒球-マクロファージ)	配列番号 3586
CSF2RA	コロニー刺激因子 2 受容体、アルファ、低親和性(顆粒球-マクロファージ)	配列番号 3587~3598
CSF3	コロニー刺激因子 3(顆粒球)	配列番号 3599~3605
CSGALNACT1	コンドロイチン硫酸 N-アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ 1	配列番号 3606~3614
CSH1	絨毛性ソマトマンモトロピンホルモン 1(胎盤性ラクトゲン)	配列番号 3615~3618
CSH2	絨毛性ソマトマンモトロピンホルモン 2	配列番号 3619~3623
CSHL1	絨毛性ソマトマンモトロピンホルモン様 1	配列番号 3624~3630
CSN1S1	カゼインアルファ s1	配列番号 3631~3636
CSN2	カゼインベータ	配列番号 3637
CSN3	カゼインカッパ	配列番号 3638
CST1	シスタチン SN	配列番号 3639~3640
CST11	シスタチン 11	配列番号 3641~3642
CST2	シスタチン SA	配列番号 3643
CST3	シスタチン C	配列番号 3644~3646
CST4	シスタチン S	配列番号 3647
CST5	シスタチン D	配列番号 3648
CST6	シスタチン E/M	配列番号 3649
CST7	シスタチン F(ロイコシスタチン)	配列番号 3650
CST8	シスタチン 8(シスタチン関連精巣上体特異的)	配列番号 3651~3652
CST9	シスタチン 9(テスタチン)	配列番号 3653
CST9L	シスタチン 9 様	配列番号 3654
CSTL1	シスタチン様 1	配列番号 3655~3657
CT55	癌/精巣抗原 55	配列番号 3658~3659
CTB-60B18.6		配列番号 74~75

【表１４－２４】

CTBS	キトビアーゼ、ジ-N-アセチル-	配列番号 3660~3662
CTD-2313N18.7		配列番号 4160
CTD-2370N5.3		配列番号 81~84
CTGF	結合組織成長因子	配列番号 3663
CTHRC1	コラーゲントリプルヘリックスリピート含有 1	配列番号 3664~3667
CTLA4	細胞傷害性 T リンパ球関連タンパク質 4	配列番号 3668~3671
CTNS	シスチン、リソソームシスチントランスポーター	配列番号 3672~3679
CTRB1	キモトリプシノーゲン B1	配列番号 3680~3682
CTRB2	キモトリプシノーゲン B2	配列番号 3683~3686
CTRC	キモトリプシン C(カルデクリン)	配列番号 3687~3688
CTRL	キモトリプシン様	配列番号 3689~3691
CTSA	カテプシン A	配列番号 3692~3700
CTSB	カテプシン B	配列番号 3701~3725
CTSC	カテプシン C	配列番号 3726~3730
CTSD	カテプシン D	配列番号 3731~3741
CTSE	カテプシン E	配列番号 3742~3743
CTSF	カテプシン F	配列番号 3744~3747
CTSG	カテプシン G	配列番号 3748
CTSH	カテプシン H	配列番号 3749~3754
CTSK	カテプシン K	配列番号 3755~3756
CTSL	カテプシン L	配列番号 3757~3759
CTSO	カテプシン O	配列番号 3760
CTSS	カテプシン S	配列番号 3761~3765
CTSV	カテプシン V	配列番号 3766~3767
CTSW	カテプシン W	配列番号 3768~3770
CTSZ	カテプシン Z	配列番号 3771
CUBN	キュービリン(内因子-コバラミン受容体)	配列番号 3772~3775
CUTA	CutA 二価陽イオン耐性ホモログ(E.coli)	配列番号 3776~3785
CX3CL1	ケモカイン(C-X3-C モチーフ)リガンド 1	配列番号 3786~3789
CXADR	コクサッキーウイルスおよびアデノウイルス受容体	配列番号 3790~3794
CXCL1	ケモカイン(C-X-C モチーフ)リガンド 1(黒色腫成長刺激活性、アルファ)	配列番号 3795
CXCL10	ケモカイン(C-X-C モチーフ)リガンド 10	配列番号 3796
CXCL11	ケモカイン(C-X-C モチーフ)リガンド 11	配列番号 3797~3798
CXCL12	ケモカイン(C-X-C モチーフ)リガンド 12	配列番号 3799~3804
CXCL13	ケモカイン(C-X-C モチーフ)リガンド 13	配列番号 3805
CXCL14	ケモカイン(C-X-C モチーフ)リガンド 14	配列番号 3806~3807
CXCL17	ケモカイン(C-X-C モチーフ)リガンド 17	配列番号 3808~3809

【表１４－２５】

CXCL2	ケモカイン(C-X-C モチーフ)リガンド 2	配列番号 3810
CXCL3	ケモカイン(C-X-C モチーフ)リガンド 3	配列番号 3811
CXCL5	ケモカイン(C-X-C モチーフ)リガンド 5	配列番号 3812
CXCL6	ケモカイン(C-X-C モチーフ)リガンド 6	配列番号 3813~3814
CXCL8	ケモカイン(C-X-C モチーフ)リガンド 8	配列番号 3815~3816
CXCL9	ケモカイン(C-X-C モチーフ)リガンド 9	配列番号 3817
CXorf36	染色体 X オープンリーディングフレーム 36	配列番号 3818~3819
CYB5D2	シトクロム b5 ドメイン含有 2	配列番号 3820~3823
CYHR1	システイン/ヒスチジンリッチ 1	配列番号 3824~3831
CYP17A1	シトクロム P450、ファミリー17、サブファミリー A、ポリペプチド 1	配列番号 3832~3836
CYP20A1	シトクロム P450、ファミリー20、サブファミリー A、ポリペプチド 1	配列番号 3837~3843
CYP21A2	シトクロム P450、ファミリー21、サブファミリー A、ポリペプチド 2	配列番号 3844~3851
CYP26B1	シトクロム P450、ファミリー26、サブファミリー B、ポリペプチド 1	配列番号 3852~3856
CYP2A6	シトクロム P450、ファミリー2、サブファミリー A、ポリペプチド 6	配列番号 3857~3858
CYP2A7	シトクロム P450、ファミリー2、サブファミリー A、ポリペプチド 7	配列番号 3859~3861
CYP2B6	シトクロム P450、ファミリー2、サブファミリー B、ポリペプチド 6	配列番号 3862~3865
CYP2C18	シトクロム P450、ファミリー2、サブファミリー C、ポリペプチド 18	配列番号 3866~3867
CYP2C19	シトクロム P450、ファミリー2、サブファミリー C、ポリペプチド 19	配列番号 3868~3869
CYP2C8	シトクロム P450、ファミリー2、サブファミリー C、ポリペプチド 8	配列番号 3870~3877
CYP2C9	シトクロム P450、ファミリー2、サブファミリー C、ポリペプチド 9	配列番号 3878~3880
CYP2E1	シトクロム P450、ファミリー2、サブファミリーE、ポリペプチド 1	配列番号 3881~3886
CYP2F1	シトクロム P450、ファミリー2、サブファミリーF、ポリペプチド 1	配列番号 3887~3890
CYP2J2	シトクロム P450、ファミリー2、サブファミリーJ、ポリペプチド 2	配列番号 3891
CYP2R1	シトクロム P450、ファミリー2、サブファミリー R、ポリペプチド 1	配列番号 3892~3897

【表１４－２６】

CYP2S1	シトクロムP450、ファミリー2、サブファミリーS、ポリペプチド1	配列番号3898~3903
CYP2W1	シトクロムP450、ファミリー2、サブファミリーW、ポリペプチド1	配列番号3904~3906
CYP46A1	シトクロムP450、ファミリー46、サブファミリーA、ポリペプチド1	配列番号3907~3911
CYP4F11	シトクロムP450、ファミリー4、サブファミリーF、ポリペプチド11	配列番号3912~3916
CYP4F2	シトクロムP450、ファミリー4、サブファミリーF、ポリペプチド2	配列番号3917~3921
CYR61	システインリッチ、血管新生誘導物質、61	配列番号3922
CYTL1	サイトカイン様1	配列番号3923~3925
D2HGDH	D-2-ヒドロキシグルタル酸デヒドロゲナーゼ	配列番号3926~3934
DAG1	ジストログリカン1(ジストロフィン関連糖タンパク質1)	配列番号3935~3949
DAND5	DANドメインファミリーメンバー5、BMPアンタゴニスト	配列番号3950~3951
DAO	D-アミノ酸オキシダーゼ	配列番号3952~3957
DAZAP2	DAZ関連タンパク質2	配列番号3958~3966
DBH	ドーパミンベータヒドロキシラーゼ(ドーパミンベータモノオキシゲナーゼ)	配列番号3967~3968
DBNL	ドレブリン様	配列番号3969~3986
DCD	ダームシジン	配列番号3987~3989
DCN	デコリン	配列番号3990~4008
DDIAS	DNA損傷誘導性アポトーシスサプレッサー	配列番号4009~4018
DDOST	ドリチル-ジホスホオリゴ糖-タンパク質グリコシルトランスフェラーゼサブユニット(非触媒)	配列番号4019~4022
DDR1	ジスコイジンドメイン受容体チロシンキナーゼ1	配列番号4023~4068
DDR2	ジスコイジンドメイン受容体チロシンキナーゼ2	配列番号4069~4074
DDT	D-ドーパクロームトートメラーゼ	配列番号4075~4080
DDX17	DEAD(Asp-Glu-Ala-Asp)ボックスヘリカーゼ17	配列番号4081~4085
DDX20	DEAD(Asp-Glu-Ala-Asp)ボックスポリペプチド20	配列番号4086~4088
DDX25	DEAD(Asp-Glu-Ala-Asp)ボックスヘリカーゼ25	配列番号4089~4095
DDX28	DEAD(Asp-Glu-Ala-Asp)ボックスポリペプチド28	配列番号4096
DEAF1	DEAF1転写因子	配列番号4097~4099
DEF8	FDCPにおいて差示的に発現8ホモログ(マウス)	配列番号4100~4119
DEFA1	デフェンシン、アルファ1	配列番号4120~4121
DEFA1B	デフェンシン、アルファ1B	配列番号4122
DEFA3	デフェンシン、アルファ3、好中球特異的	配列番号4123

【表１４－２７】

DEFA4	デフェンシン、アルファ 4、コルチコスタチン	配列番号 4124
DEFA5	デフェンシン、アルファ 5、Paneth 細胞特異的	配列番号 4125
DEFA6	デフェンシン、アルファ 6、Paneth 細胞特異的	配列番号 4126
DEFB1	デフェンシン、ベータ 1	配列番号 4127
DEFB103A	デフェンシン、ベータ 103A	配列番号 4128
DEFB103B	デフェンシン、ベータ 103B	配列番号 4129
DEFB104A	デフェンシン、ベータ 104A	配列番号 4130
DEFB104B	デフェンシン、ベータ 104B	配列番号 4131
DEFB105A	デフェンシン、ベータ 105A	配列番号 4132
DEFB105B	デフェンシン、ベータ 105B	配列番号 4133
DEFB106A	デフェンシン、ベータ 106A	配列番号 4134
DEFB106B	デフェンシン、ベータ 106B	配列番号 4135
DEFB107A	デフェンシン、ベータ 107A	配列番号 4136
DEFB107B	デフェンシン、ベータ 107B	配列番号 4137
DEFB108B	デフェンシン、ベータ 108B	配列番号 4138
DEFB110	デフェンシン、ベータ 110	配列番号 4139~4140
DEFB113	デフェンシン、ベータ 113	配列番号 4141
DEFB114	デフェンシン、ベータ 114	配列番号 4142
DEFB115	デフェンシン、ベータ 115	配列番号 4143
DEFB116	デフェンシン、ベータ 116	配列番号 4144
DEFB118	デフェンシン、ベータ 118	配列番号 4145
DEFB119	デフェンシン、ベータ 119	配列番号 4146~4148
DEFB121	デフェンシン、ベータ 121	配列番号 4149
DEFB123	デフェンシン、ベータ 123	配列番号 4150
DEFB124	デフェンシン、ベータ 124	配列番号 4151
DEFB125	デフェンシン、ベータ 125	配列番号 4152
DEFB126	デフェンシン、ベータ 126	配列番号 4153
DEFB127	デフェンシン、ベータ 127	配列番号 4154
DEFB128	デフェンシン、ベータ 128	配列番号 4155
DEFB129	デフェンシン、ベータ 129	配列番号 4156
DEFB130	デフェンシン、ベータ 130	配列番号 4157
DEFB131	デフェンシン、ベータ 131	配列番号 4159
DEFB132	デフェンシン、ベータ 132	配列番号 4161
DEFB133	デフェンシン、ベータ 133	配列番号 4162
DEFB134	デフェンシン、ベータ 134	配列番号 4163~4164
DEFB135	デフェンシン、ベータ 135	配列番号 4165
DEFB136	デフェンシン、ベータ 136	配列番号 4166
DEFB4A	デフェンシン、ベータ 4A	配列番号 4167
DEFB4B	デフェンシン、ベータ 4B	配列番号 4168

【表１４－２８】

DFNA5	難聴、常染色体優性 5	配列番号 6271~6279
DFNB31	難聴、常染色体劣性 31	配列番号 14251~14254
DGCR2	ディジョージ症候群臨界領域遺伝子 2	配列番号 4171~4174
DHH	デザートヘッジホッグ	配列番号 4175
DHRS4	デヒドロゲナーゼ/レダクターゼ(SDR ファミリー)メンバー4	配列番号 4176~4183
DHRS4L2	デヒドロゲナーゼ/レダクターゼ(SDR ファミリー)メンバー4 様 2	配列番号 4184~4193
DHRS7	デヒドロゲナーゼ/レダクターゼ(SDR ファミリー)メンバー7	配列番号 4194~4201
DHRS7C	デヒドロゲナーゼ/レダクターゼ(SDR ファミリー)メンバー7C	配列番号 4202~4204
DHRS9	デヒドロゲナーゼ/レダクターゼ(SDR ファミリー)メンバー9	配列番号 4205~4212
DHRSX	デヒドロゲナーゼ/レダクターゼ(SDR ファミリー)X 連鎖	配列番号 4213~4217
DHX29	DEAH(Asp-Glu-Ala-His)ボックスポリペプチド 29	配列番号 4218~4220
DHX30	DEAH(Asp-Glu-Ala-His)ボックスヘリカーゼ 30	配列番号 4221~4228
DHX8	DEAH(Asp-Glu-Ala-His)ボックスポリペプチド 8	配列番号 4229~4233
DIO2	デヨージナーゼ、ヨードチロニン、II 型	配列番号 4234~4243
DIXDC1	DIX ドメイン含有 1	配列番号 4244~4247
DKK1	Dickkopf WNT シグナル伝達経路阻害剤 1	配列番号 4248
DKK2	Dickkopf WNT シグナル伝達経路阻害剤 2	配列番号 4249~4251
DKK3	Dickkopf WNT シグナル伝達経路阻害剤 3	配列番号 4252~4257
DKK4	Dickkopf WNT シグナル伝達経路阻害剤 4	配列番号 4258
DKKL1	Dickkopf 様 1	配列番号 4259~4264
DLG4	ディスク、ラージホモログ 4(Drosophila)	配列番号 4265~4273
DLK1	デルタ様 1 ホモログ(Drosophila)	配列番号 4274~4277
DLL1	デルタ様 1(Drosophila)	配列番号 4278~4279
DLL3	デルタ様 3(Drosophila)	配列番号 4280~4282
DMBT1	悪性脳腫瘍で欠失する 1	配列番号 4283~4289
DMKN	ダーモカイン	配列番号 4290~4336
DMP1	象牙質マトリックス酸性リンタンパク質 1	配列番号 4337~4338
DMRTA2	DMRT 様ファミリーA2	配列番号 4339~4340
DNAAF5	ダイニン、軸糸、アセンブリ因子 5	配列番号 4341~4344
DNAH14	ダイニン、軸糸、重鎖 14	配列番号 4345~4359
DNAJB11	DnaJ(Hsp40)ホモログ、サブファミリーB、メンバー11	配列番号 4360~4361

【表１４－２９】

DNAJB9	DnaJ(Hsp40)ホモログ、サブファミリーB、メンバー9	配列番号 4362
DNAJC25-GNG10	DNAJC25-GNG10 リードスルー	配列番号 4363
DNAJC3	DnaJ(Hsp40)ホモログ、サブファミリーC、メンバー3	配列番号 4364~4365
DNASE1	デオキシリボヌクレアーゼ I	配列番号 4366~4376
DNASE1L1	デオキシリボヌクレアーゼ I 様 1	配列番号 4377~4387
DNASE1L2	デオキシリボヌクレアーゼ I 様 2	配列番号 4388~4393
DNASE1L3	デオキシリボヌクレアーゼ I 様 3	配列番号 4394~4399
DNASE2	デオキシリボヌクレアーゼ II、リソソーム	配列番号 4400~4401
DNASE2B	デオキシリボヌクレアーゼ II ベータ	配列番号 4402~4403
DPEP1	ジペプチダーゼ 1(腎臓)	配列番号 4404~4408
DPEP2	ジペプチダーゼ 2	配列番号 4409~4415
DPEP3	ジペプチダーゼ 3	配列番号 4416
DPF3	D4、亜鉛およびダブル PHD フィンガー、ファミリー3	配列番号 4417~4423
DPP4	ジペプチジルペプチダーゼ 4	配列番号 4424~4428
DPP7	ジペプチジルペプチダーゼ 7	配列番号 4429~4434
DPT	デルマトポンチン	配列番号 4435
ドラキシン	背側阻害性軸索ガイダンスタンパク質	配列番号 4436
DSE	デルマタン硫酸エピメラーゼ	配列番号 4437~4445
DSG2	デスモグレイン 2	配列番号 4446~4447
DSPP	デンチンシアロリンタンパク質	配列番号 4448~4449
DST	ジストニン	配列番号 4450~4468
DUOX1	デュアルオキシダーゼ 1	配列番号 4469~4473
DYNLT3	ダイニン、軽鎖、Tctex3 型	配列番号 4474~4476
E2F5	E2F 転写因子 5、p130 結合	配列番号 4477~4483
EBAG9	エストロゲン受容体結合部位関連、抗原、9	配列番号 4484~4492
EBI3	エプスタイン-バーウイルス誘導 3	配列番号 4493
ECHDC1	エチルマロニル CoA デカルボキシラーゼ 1	配列番号 4494~4512
ECM1	細胞外マトリックスタンパク質 1	配列番号 4513~4515
ECM2	細胞外マトリックスタンパク質 2、雌性器官および脂肪細胞特異的	配列番号 4516~4519
ECSIT	ECSIT シグナリングインテグレーター	配列番号 4520~4531
EDDM3A	精巣上体タンパク質 3A	配列番号 4532
EDDM3B	精巣上体タンパク質 3B	配列番号 4533
EDEM2	ER 分解エンハンサー、マンノシダーゼアルファ様 2	配列番号 4534~4535

【表１４－３０】

EDEM3	ER 分解エンハンサー、マンノシダーゼアルファ様 3	配列番号 4536~4538
EDIL3	EGF 様リピートおよびジスコイジン I 様ドメイン 3	配列番号 4539~4540
EDN1	エンドセリン 1	配列番号 4541
EDN2	エンドセリン 2	配列番号 4542
EDN3	エンドセリン 3	配列番号 4543~4548
EDNRB	エンドセリン受容体 B 型	配列番号 4549~4557
EFEMP1	EGF 含有フィブリン様細胞外マトリックスタンパク質 1	配列番号 4558~4568
EFEMP2	EGF 含有フィブリン様細胞外マトリックスタンパク質 2	配列番号 4569~4580
EFNA1	エフリン-A1	配列番号 4581~4582
EFNA2	エフリン-A2	配列番号 4583
EFNA4	エフリン-A4	配列番号 4584~4586
EGFL6	EGF 様ドメイン、マルチプル 6	配列番号 4587~4588
EGFL7	EGF 様ドメイン、マルチプル 7	配列番号 4589~4593
EGFL8	EGF 様ドメイン、マルチプル 8	配列番号 4594~4596
EGFLAM	EGF 様、フィブロネクチン III 型およびラミニン G ドメイン	配列番号 4597~4605
EGFR	上皮成長因子受容体	配列番号 4606~4613
EHBP1	EH ドメイン結合タンパク質 1	配列番号 4614~4625
EHF	Ets 相同因子	配列番号 4626~4635
EHMT1	真正染色質ヒストン-リジン N-メチルトランスフェラーゼ 1	配列番号 4636~4661
EHMT2	真正染色質ヒストン-リジン N-メチルトランスフェラーゼ 2	配列番号 4662~4666
EIF2AK1	真核性翻訳開始因子 2-アルファキナーゼ 1	配列番号 4667~4670
ELANE	エラスターゼ、好中球発現	配列番号 4671~4672
ELN	エラスチン	配列番号 4673~4695
ELP2	伸長器アセチルトランスフェラーゼ複合体サブユニット 2	配列番号 4696~4708
ELSPBP1	精巣上体精子結合タンパク質 1	配列番号 4709~4714
EMC1	ER 膜タンパク質複合体サブユニット 1	配列番号 4715~4721
EMC10	ER 膜タンパク質複合体サブユニット 10	配列番号 4722~4728
EMC9	ER 膜タンパク質複合体サブユニット 9	配列番号 4729~4732
EMCN	エンドムチン	配列番号 4733~4737
EMID1	EMI ドメイン含有 1	配列番号 4738~4744

【表１４－３１】

EMILIN1	エラスチンミクロフィブリルインターフェイサー1	配列番号 4745~4746
EMILIN2	エラスチンミクロフィブリルインターフェイサー2	配列番号 4747
EMILIN3	エラスチンミクロフィブリルインターフェイサー3	配列番号 4748
ENAM	エナメリン	配列番号 4749
ENDOG	エンドヌクレアーゼ G	配列番号 4750
ENDOU	エンドヌクレアーゼ、polyU 特異的	配列番号 4751~4753
ENHO	エネルギー恒常性関連	配列番号 4754
ENO4	エノラーゼファミリーメンバー4	配列番号 4755~4759
ENPP6	エクトヌクレオチドピロホスファターゼ/ホスホジエステラーゼ 6	配列番号 4760~4761
ENPP7	エクトヌクレオチドピロホスファターゼ/ホスホジエステラーゼ 7	配列番号 4762~4763
ENTPD5	エクトヌクレオシド三リン酸ジホスホヒドロラーゼ 5	配列番号 4764~4768
ENTPD8	エクトヌクレオシド三リン酸ジホスホヒドロラーゼ 8	配列番号 4769~4772
EOGT	EGF ドメイン特異的 O 連鎖型 N-アセチルグルコサミン(GlcNAc)トランスフェラーゼ	配列番号 4773~4780
EPCAM	上皮細胞接着分子	配列番号 4781~4784
EPDR1	エペンジミン関連 1	配列番号 4785~4788
EPGN	上皮マイトジェン	配列番号 4789~4797
EPHA10	EPH 受容体 A10	配列番号 4798~4805
EPHA3	EPH 受容体 A3	配列番号 4806~4808
EPHA4	EPH 受容体 A4	配列番号 4809~4818
EPHA7	EPH 受容体 A7	配列番号 4819~4820
EPHA8	EPH 受容体 A8	配列番号 4821~4822
EPHB2	EPH 受容体 B2	配列番号 4823~4827
EPHB4	EPH 受容体 B4	配列番号 4828~4830
EPHX3	エポキシド加水分解酵素 3	配列番号 4831~4834
EPO	エリスロポエチン	配列番号 4835
EPPIN	精巣上体ペプチダーゼ阻害剤	配列番号 4836~4838
EPPIN-WFDC6	EPPIN-WFDC6 リードスルー	配列番号 4839
EPS15	上皮成長因子受容体経路基質 15	配列番号 4840~4842
EPS8L1	EPS8 様 1	配列番号 4843~4848
EPX	好酸球ペルオキシダーゼ	配列番号 4849
EPYC	エピフィカン	配列番号 4850~4851

【表１４－３２】

EQTN	エクアトリン、精子先体関連	配列番号 4852~4854
ERAP1	小胞体アミノペプチダーゼ 1	配列番号 4855~4859
ERAP2	小胞体アミノペプチダーゼ 2	配列番号 4860~4867
ERBB3	Erb-b2 受容体チロシンキナーゼ 3	配列番号 4868~4881
ERLIN1	ER 脂質ラフト関連 1	配列番号 4885~4887
ERLIN2	ER 脂質ラフト関連 2	配列番号 4888~4896
ERN1	小胞体から核へのシグナル伝達 1	配列番号 4897~4898
ERN2	小胞体から核へのシグナル伝達 2	配列番号 4899~4903
ERO1A	小胞体オキシドレダクターゼアルファ	配列番号 4904~4910
ERO1B	小胞体オキシドレダクターゼベータ	配列番号 4911~4913
ERP27	小胞体タンパク質 27	配列番号 4914~4915
ERP29	小胞体タンパク質 29	配列番号 4916~4919
ERP44	小胞体タンパク質 44	配列番号 4920
ERV3-1	内因性レトロウイルスグループ 3、メンバー1	配列番号 4921
ESM1	内皮細胞特異的分子 1	配列番号 4922~4924
ESRP1	上皮スプライシング調節タンパク質 1	配列番号 4925~4933
EXOG	エンド/エキソヌクレアーゼ(5'-3')、エンドヌクレアーゼ G 様	配列番号 4934~4947
EXTL1	エキソストシン様グリコシルトランスフェラーゼ 1	配列番号 4948
EXTL2	エキソストシン様グリコシルトランスフェラーゼ 2	配列番号 4949~4953
F10	凝固第 X 因子	配列番号 4954~4957
F11	凝固第 XI 因子	配列番号 4958~4962
F12	凝固第 XII 因子(ハーゲマン因子)	配列番号 4963
F13B	凝固第 XIII 因子、B ポリペプチド	配列番号 4964
F2	凝固第 II 因子(トロンビン)	配列番号 4965~4967
F2R	凝固第 II 因子(トロンビン)受容体	配列番号 4968~4969
F2RL3	凝固第 II 因子(トロンビン)受容体様 3	配列番号 4970~4971
F5	凝固第 V 因子(プロアセレリン、不安定因子)	配列番号 4972~4973
F7	凝固第 VII 因子(血清プロトロンビン転化促進因子)	配列番号 4974~4977
F8	凝固第 VIII 因子、凝固促進成分	配列番号 4978~4983
F9	凝固第 IX 因子	配列番号 4984~4985
FABP6	脂肪酸結合タンパク質 6、回腸	配列番号 4986~4988
FAM107B	配列相同性を有するファミリー107、メンバーB	配列番号 4989~5010
FAM131A	配列相同性を有するファミリー131、メンバーA	配列番号 5011~5019
FAM132A	配列相同性を有するファミリー132、メンバーA	配列番号 1795
FAM132B	配列相同性を有するファミリー132、メンバーB	配列番号 4882~4884

【表１４－３３】

FAM150A	配列相同性を有するファミリー150、メンバーA	配列番号 737~738
FAM150B	配列相同性を有するファミリー150、メンバーB	配列番号 739~745
FAM171A1	配列相同性を有するファミリー171、メンバーA1	配列番号 5020~5021
FAM171B	配列相同性を有するファミリー171、メンバーB	配列番号 5022~5023
FAM172A	配列相同性を有するファミリー172、メンバーA	配列番号 5024~5028
FAM175A	配列相同性を有するファミリー175、メンバーA	配列番号 64~71
FAM177A1	配列相同性を有するファミリー177、メンバーA1	配列番号 5029~5038
FAM179B	配列相同性を有するファミリー179、メンバーB	配列番号 13628~13633
FAM180A	配列相同性を有するファミリー180、メンバーA	配列番号 5039~5041
FAM189A1	配列相同性を有するファミリー189、メンバーA1	配列番号 5042~5043
FAM198A	配列相同性を有するファミリー198、メンバーA	配列番号 5044~5046
FAM19A1	配列相同性を有するファミリー19(ケモカイン(C-C モチーフ)様)、メンバーA1	配列番号 5047~5049
FAM19A2	配列相同性を有するファミリー19(ケモカイン(C-C モチーフ)様)、メンバーA2	配列番号 5050~5057
FAM19A3	配列相同性を有するファミリー19(ケモカイン(C-C モチーフ)様)、メンバーA3	配列番号 5058~5059
FAM19A4	配列相同性を有するファミリー19(ケモカイン(C-C モチーフ)様)、メンバーA4	配列番号 5060~5062
FAM19A5	配列相同性を有するファミリー19(ケモカイン(C-C モチーフ)様)、メンバーA5	配列番号 5063~5066
FAM20A	配列相同性を有するファミリー20、メンバーA	配列番号 5067~5070
FAM20C	配列相同性を有するファミリー20、メンバーC	配列番号 5071
FAM213A	配列相同性を有するファミリー213、メンバーA	配列番号 5072~5077
FAM26D	配列相同性を有するファミリー26、メンバーD	配列番号 2006~2010
FAM46B	配列相同性を有するファミリー46、メンバーB	配列番号 5078
FAM57A	配列相同性を有するファミリー57、メンバーA	配列番号 5079~5084
FAM78A	配列相同性を有するファミリー78、メンバーA	配列番号 5085~5087
FAM96A	配列相同性を有するファミリー96、メンバーA	配列番号 5088~5092
FAM9B	配列相同性を有するファミリー9、メンバーB	配列番号 5093~5096
FAP	線維芽細胞活性化タンパク質、アルファ	配列番号 5097~5103
FAS	Fas 細胞表面死受容体	配列番号 5104~5113
FAT1	FAT 非定型カドヘリン 1	配列番号 5114~5120
FBLN1	フィブリン 1	配列番号 5121~5133
FBLN2	フィブリン 2	配列番号 5134~5139
FBLN5	フィブリン 5	配列番号 5140~5145
FBLN7	フィブリン 7	配列番号 5146~5151
FBN1	フィブリリン 1	配列番号 5152~5155
FBN2	フィブリリン 2	配列番号 5156~5161

【表１４－３４】

FBN3	フィブリリン 3	配列番号 5162~5166
FBXW7	F ボックスおよび WD 反復ドメイン含有 7、E3 ユビキチンタンパク質リガーゼ	配列番号 5167~5177
FCAR	IgA 受容体の Fc 断片	配列番号 5178~5187
FCGBP	IgG 結合タンパク質の Fc 断片	配列番号 5188~5190
FCGR1B	IgG の Fc 断片、高親和性 Ib、受容体(CD64)	配列番号 5191~5196
FCGR3A	IgG の Fc 断片、低親和性 IIIa、受容体(CD16a)	配列番号 5197~5203
FCGRT	IgG の Fc 断片、受容体、トランスポーター、アルファ	配列番号 5204~5214
FCMR	IgM 受容体の Fc 断片	配列番号 5215~5221
FCN1	フィコリン(コラーゲン/フィブリノーゲンドメイン含有)1	配列番号 5222~5223
FCN2	フィコリン(コラーゲン/フィブリノーゲンドメイン含有レクチン)2	配列番号 5224~5225
FCN3	フィコリン(コラーゲン/フィブリノーゲンドメイン含有)3	配列番号 5226~5227
FCRL1	Fc 受容体様 1	配列番号 5228~5230
FCRL3	Fc 受容体様 3	配列番号 5231~5236
FCRL5	Fc 受容体様 5	配列番号 5237~5239
FCRLA	Fc 受容体様 A	配列番号 5240~5251
FCRLB	Fc 受容体様 B	配列番号 5252~5256
FDCSP	濾胞樹状細胞分泌タンパク質	配列番号 5257
FETUB	フェチュイン B	配列番号 5258~5264
FGA	フィブリノーゲンアルファ鎖	配列番号 5265~5267
FGB	フィブリノーゲンベータ鎖	配列番号 5268~5270
FGF10	線維芽細胞成長因子 10	配列番号 5271~5272
FGF17	線維芽細胞成長因子 17	配列番号 5273~5274
FGF18	線維芽細胞成長因子 18	配列番号 5275
FGF19	線維芽細胞成長因子 19	配列番号 5276
FGF21	線維芽細胞成長因子 21	配列番号 5277~5278
FGF22	線維芽細胞成長因子 22	配列番号 5279~5280
FGF23	線維芽細胞成長因子 23	配列番号 5281
FGF3	線維芽細胞成長因子 3	配列番号 5282
FGF4	線維芽細胞成長因子 4	配列番号 5283
FGF5	線維芽細胞成長因子 5	配列番号 5284~5286
FGF7	線維芽細胞成長因子 7	配列番号 5287~5291
FGF8	線維芽細胞成長因子 8(アンドロゲン誘導)	配列番号 5292~5297
FGFBP1	線維芽細胞成長因子結合タンパク質 1	配列番号 5298
FGFBP2	線維芽細胞成長因子結合タンパク質 2	配列番号 5299

【表１４－３５】

FGFBP3	線維芽細胞成長因子結合タンパク質 3	配列番号 5300
FGFR1	線維芽細胞成長因子受容体 1	配列番号 5301~5322
FGFR2	線維芽細胞成長因子受容体 2	配列番号 5323~5344
FGFR3	線維芽細胞成長因子受容体 3	配列番号 5345~5352
FGFR4	線維芽細胞成長因子受容体 4	配列番号 5353~5362
FGFRL1	線維芽細胞成長因子受容体様 1	配列番号 5363~5368
FGG	フィブリノーゲンガンマ鎖	配列番号 5369~5374
FGL1	フィブリノーゲン様 1	配列番号 5375~5381
FGL2	フィブリノーゲン様 2	配列番号 5382~5383
FHL1	4 1/2 の LIM ドメイン 1	配列番号 5384~5411
FHOD3	フォルミン相同性 2 ドメイン含有 3	配列番号 5412~5418
FIBIN	鰭芽開始因子ホモログ(ゼブラフィッシュ)	配列番号 5419
FICD	FIC ドメイン含有	配列番号 5420~5423
FIGF	C-fos 誘導成長因子(血管内皮増殖因子 D)	配列番号 14054
FJX1	4 ジョイントボックス 1	配列番号 5424
FKBP10	FK506 結合タンパク質 10、65kDa	配列番号 5425~5430
FKBP11	FK506 結合タンパク質 11、19kDa	配列番号 5431~5437
FKBP14	FK506 結合タンパク質 14、22kDa	配列番号 5438~5440
FKBP2	FK506 結合タンパク質 2、13kDa	配列番号 5441~5444
FKBP7	FK506 結合タンパク質 7	配列番号 5445~5450
FKBP9	FK506 結合タンパク質 9、63kDa	配列番号 5451~5454
FLT1	Fms 関連チロシンキナーゼ 1	配列番号 5455~5463
FLT4	Fms 関連チロシンキナーゼ 4	配列番号 5464~5468
FMO1	フラビン含有モノオキシゲナーゼ 1	配列番号 5469~5473
FMO2	フラビン含有モノオキシゲナーゼ 2(非機能性)	配列番号 5474~5476
FMO3	フラビン含有モノオキシゲナーゼ 3	配列番号 5477~5479
FMO5	フラビン含有モノオキシゲナーゼ 5	配列番号 5480~5486
FMOD	フィブロモジュリン	配列番号 5487
FN1	フィブロネクチン 1	配列番号 5488~5500
FNDC1	フィブロネクチン III 型ドメイン含有 1	配列番号 5501~5502
FNDC7	フィブロネクチン III 型ドメイン含有 7	配列番号 5503~5504
FOCAD	フォカデシン	配列番号 5505~5511
FOLR2	葉酸受容体 2(胎児)	配列番号 5512~5521
FOLR3	葉酸受容体 3(ガンマ)	配列番号 5522~5526
FOXRED2	FAD 依存性オキシドレダクターゼドメイン含有 2	配列番号 5527~5530
FP325331.1	性質不明タンパク質 UNQ6126/PRO20091	配列番号 5531
FPGS	フォリルポリグルタミン酸シンターゼ	配列番号 5539~5545
FRAS1	Fraser 細胞外マトリックス複合体サブユニット 1	配列番号 5546~5551

【表１４－３６】

FREM1	FRAS1 関連細胞外マトリックス 1	配列番号 5552~5556
FREM3	FRAS1 関連細胞外マトリックス 3	配列番号 5557
FRMPD2	FERM および PDZ ドメイン含有 2	配列番号 5558~5561
FRZB	Frizzled 関連タンパク質	配列番号 5562
FSHB	卵胞刺激ホルモン、ベータポリペプチド	配列番号 5563~5565
FSHR	卵胞刺激ホルモン受容体	配列番号 5566~5569
FST	ホリスタチン	配列番号 5570~5573
FSTL1	ホリスタチン様 1	配列番号 5574~5577
FSTL3	ホリスタチン様 3(分泌型糖タンパク質)	配列番号 5578~5583
FSTL4	ホリスタチン様 4	配列番号 5584~5586
FSTL5	ホリスタチン様 5	配列番号 5587~5589
FTCDNL1	ホルムイミノトランスフェラーゼシクロデアミナーゼ N 末端様	配列番号 5590~5593
FUCA1	フコシダーゼ、アルファ-L-1、組織	配列番号 5594
FUCA2	フコシダーゼ、アルファ-L-2、血漿	配列番号 5595~5596
FURIN	フリン(対塩基性アミノ酸切断酵素)	配列番号 5597~5603
FUT10	フコシルトランスフェラーゼ 10(アルファ(1,3)フコシルトランスフェラーゼ)	配列番号 5604~5606
FUT11	フコシルトランスフェラーゼ 11(アルファ(1,3)フコシルトランスフェラーゼ)	配列番号 5607~5608
FXN	フラタキシン	配列番号 5609~5616
FXR1	脆弱 X 精神遅滞、常染色体ホモログ 1	配列番号 5617~5629
FXYD3	FXYD ドメイン含有イオン輸送調節因子 3	配列番号 5630~5642
GABBR1	ガンマアミノ酪酸(GABA)B 受容体、1	配列番号 5643~5654
GABRA1	ガンマアミノ酪酸(GABA)A 受容体、アルファ 1	配列番号 5655~5670
GABRA2	ガンマアミノ酪酸(GABA)A 受容体、アルファ 2	配列番号 5671~5685
GABRA5	ガンマアミノ酪酸(GABA)A 受容体、アルファ 5	配列番号 5686~5694
GABRG3	ガンマアミノ酪酸(GABA)A 受容体、ガンマ 3	配列番号 5695~5700
GABRP	ガンマアミノ酪酸(GABA)A 受容体、パイ	配列番号 5701~5709
GAL	ガラニン/GMAP プレプロペプチド	配列番号 5710
GAL3ST1	ガラクトース-3-O-スルホトランスフェラーゼ 1	配列番号 5711~5732
GAL3ST2	ガラクトース-3-O-スルホトランスフェラーゼ 2	配列番号 5733
GAL3ST3	ガラクトース-3-O-スルホトランスフェラーゼ 3	配列番号 5734~5735
GALC	ガラクトシルセラミダーゼ	配列番号 5736~5745
GALNS	ガラクトサミン(N-アセチル)-6-スルファターゼ	配列番号 5746~5751
GALNT10	ポリペプチド N-アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ 10	配列番号 5752~5755
GALNT12	ポリペプチド N-アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ 12	配列番号 5756~5757

【表１４－３７】

GALNT15	ポリペプチドN-アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ15	配列番号5758~5761
GALNT2	ポリペプチドN-アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ2	配列番号5762
GALNT6	ポリペプチドN-アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ6	配列番号5763~5774
GALNT8	ポリペプチドN-アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ8	配列番号5775~5778
GALNTL6	ポリペプチドN-アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ様6	配列番号5779~5782
GALP	ガラニン様ペプチド	配列番号5783~5785
GANAB	グルコシダーゼ、アルファ;ニュートラルAB	配列番号5786~5794
GARS	グリシル-tRNAシンテターゼ	配列番号5795~5798
GAS1	成長停止特異的1	配列番号5799
GAS6	成長停止特異的6	配列番号5800
GAST	ガストリン	配列番号5801
GBA	グルコシダーゼ、ベータ、酸	配列番号5811~5814
GBGT1	グロボシドアルファ-1,3-N-アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ1	配列番号5815~5823
GC	群特異的成分(ビタミンD結合タンパク質)	配列番号5824~5828
GCG	グルカゴン	配列番号5829~5830
GCGR	グルカゴン受容体	配列番号5831~5833
GCNT7	グルコサミニル(N-アセチル)トランスフェラーゼファミリーメンバー7	配列番号5834~5835
GCSH	グリシン開裂系タンパク質H(アミノメチル担体)	配列番号5836~5844
GDF1	成長分化因子1	配列番号5845
GDF10	成長分化因子10	配列番号5846
GDF11	成長分化因子11	配列番号5847~5848
GDF15	成長分化因子15	配列番号5849~5851
GDF2	成長分化因子2	配列番号5852
GDF3	成長分化因子3	配列番号5853
GDF5	成長分化因子5	配列番号5854~5855
GDF6	成長分化因子6	配列番号5856~5858
GDF7	成長分化因子7	配列番号5859
GDF9	成長分化因子9	配列番号5860~5864
GDNF	グリア細胞由来神経栄養因子	配列番号5865~5872
GFOD2	グルコース-フルクトースオキシドレダクターゼドメイン含有2	配列番号5873~5878

【表１４－３８】

GFPT2	グルタミン-フルクトース-6-リン酸トランスアミナーゼ 2	配列番号 5879~5881
GFRA2	GDNF ファミリー受容体アルファ 2	配列番号 5882~5888
GFRA4	GDNF ファミリー受容体アルファ 4	配列番号 5889~5891
GGA2	ゴルジ関連、ガンマアダプチン耳含有、ARF 結合タンパク質 2	配列番号 5892~5900
GGH	ガンマ-グルタミル加水分解酵素(抱合体、フォリルポリガンマグルタミル加水分解酵素)	配列番号 5901
GGT1	ガンマ-グルタミルトランスフェラーゼ 1	配列番号 5902~5924
GGT5	ガンマ-グルタミルトランスフェラーゼ 5	配列番号 5925~5929
GH1	成長ホルモン 1	配列番号 5930~5934
GH2	成長ホルモン 2	配列番号 5935~5939
GHDC	GH3 ドメイン含有	配列番号 5940~5947
GHRH	成長ホルモン放出ホルモン	配列番号 5948~5950
GHRHR	成長ホルモン放出ホルモン受容体	配列番号 5951~5956
GHRL	グレリン/オベスタチンプレプロペプチド	配列番号 5957~5967
GIF	胃内因子(ビタミン B 合成)	配列番号 5968~5969
GIP	胃抑制ポリペプチド	配列番号 5970
GKN1	ガストロカイン 1	配列番号 5971
GKN2	ガストロカイン 2	配列番号 5972~5973
GLA	ガラクトシダーゼ、アルファ	配列番号 5974~5975
GLB1	ガラクトシダーゼ、ベータ 1	配列番号 5976~5984
GLB1L	ガラクトシダーゼ、ベータ 1 様	配列番号 5985~5992
GLB1L2	ガラクトシダーゼ、ベータ 1 様 2	配列番号 5993~5994
GLCE	グルクロン酸エピメラーゼ	配列番号 5995~5996
GLG1	ゴルジ糖タンパク質 1	配列番号 5997~6004
GLIPR1	GLI 病因関連 1	配列番号 6005~6008
GLIPR1L1	GLI 病因関連 1 様 1	配列番号 6009~6012
GLIS3	GLIS ファミリー亜鉛フィンガー3	配列番号 6013~6021
GLMP	グリコシル化リソソーム膜タンパク質	配列番号 6022~6030
GLRB	グリシン受容体、ベータ	配列番号 6031~6036
GLS	グルタミナーゼ	配列番号 6037~6044
GLT6D1	グリコシルトランスフェラーゼ 6 ドメイン含有 1	配列番号 6045~6046
GLTPD2	糖脂質転移タンパク質ドメイン含有 2	配列番号 6047
GLUD1	グルタミン酸デヒドロゲナーゼ 1	配列番号 6048
GM2A	GM2 ガングリオシド活性化因子	配列番号 6049~6051
GML	グリコシルホスファチジルイノシトールアンカー分子様	配列番号 6052~6053
GNAS	GNAS 複合遺伝子座	配列番号 6054~6075

【表１４－３９】

GNLY	グラニュリシン	配列番号 6076~6079
GNPTG	N-アセチルグルコサミン-1-リン酸トランスフェラーゼ、ガンマサブユニット	配列番号 6080~6084
GNRH1	ゴナドトロピン放出ホルモン 1(黄体形成放出ホルモン)	配列番号 6085~6086
GNRH2	ゴナドトロピン放出ホルモン 2	配列番号 6087~6090
GNS	グルコサミン(N-アセチル)-6-スルファターゼ	配列番号 6091~6096
GOLM1	ゴルジ膜タンパク質 1	配列番号 6097~6101
GORAB	ゴルジ、RAB6 相互作用	配列番号 6102~6104
GOT2	グルタミン酸-オキサロ酢酸トランスアミナーゼ 2、ミトコンドリア	配列番号 6105~6107
GP2	糖タンパク質 2(ザイモゲン顆粒膜)	配列番号 6108~6116
GP6	糖タンパク質 VI(血小板)	配列番号 6117~6120
GPC2	グリピカン 2	配列番号 6121~6122
GPC5	グリピカン 5	配列番号 6123~6125
GPC6	グリピカン 6	配列番号 6126~6127
GPD2	グリセロール-3-リン酸デヒドロゲナーゼ 2(ミトコンドリア)	配列番号 6128~6136
GPER1	G タンパク質共役型エストロゲン受容体 1	配列番号 6137~6143
GPHA2	糖タンパク質ホルモンアルファ 2	配列番号 6144~6146
GPHB5	糖タンパク質ホルモンベータ 5	配列番号 6147~6148
GPIHBP1	グリコシルホスファチジルイノシトールアンカー型高密度リポタンパク質結合タンパク質 1	配列番号 6149
GPLD1	グリコシルホスファチジルイノシトール特異的ホスホリパーゼ D1	配列番号 6150
GPNMB	糖タンパク質(膜貫通)nmb	配列番号 6151~6153
GPR162	G タンパク質共役型受容体 162	配列番号 6154~6157
GPX3	グルタチオンペルオキシダーゼ 3	配列番号 6158~6165
GPX4	グルタチオンペルオキシダーゼ 4	配列番号 6166~6176
GPX5	グルタチオンペルオキシダーゼ 5	配列番号 6177~6178
GPX6	グルタチオンペルオキシダーゼ 6	配列番号 6179~6181
GPX7	グルタチオンペルオキシダーゼ 7	配列番号 6182
GREM1	グレムリン 1、DAN ファミリーBMP アンタゴニスト	配列番号 6183~6185
GREM2	グレムリン 2、DAN ファミリーBMP アンタゴニスト	配列番号 6186
GRHL3	Grainyhead 様転写因子 3	配列番号 6187~6192
GRIA2	グルタミン酸受容体、イオンチャネル型、AMPA 2	配列番号 6193~6204
GRIA3	グルタミン酸受容体、イオンチャネル型、AMPA 3	配列番号 6205~6210

【表１４－４０】

GRIA4	グルタミン酸受容体、イオンチャネル型、AMPA 4	配列番号 6211~6222
GRIK2	グルタミン酸受容体、イオンチャネル型、カイニン酸 2	配列番号 6223~6231
GRIN2B	グルタミン酸受容体、イオンチャネル型、N-メチル D-アスパラギン酸 2B	配列番号 6232~6235
GRM2	グルタメート受容体、代謝型 2	配列番号 6236~6239
GRM3	グルタメート受容体、代謝型 3	配列番号 6240~6244
GRM5	グルタメート受容体、代謝型 5	配列番号 6245~6249
GRN	グラニュリン	配列番号 6250~6265
GRP	ガストリン放出ペプチド	配列番号 6266~6270
GSG1	生殖細胞関連 1	配列番号 6280~6288
GSN	ゲルゾリン	配列番号 6289~6297
GTDC1	グリコシルトランスフェラーゼ様ドメイン含有 1	配列番号 6298~6311
GTPBP10	GTP 結合タンパク質 10(推定)	配列番号 6312~6320
GUCA2A	グアニル酸シクラーゼ活性化因子 2A(グアニリン)	配列番号 6321
GUCA2B	グアニル酸シクラーゼ活性化因子 2B(ウログアニリン)	配列番号 6322
GUSB	グルクロニダーゼ、ベータ	配列番号 6323~6327
GVQW1	GVQW モチーフ含有 1	配列番号 6328
GXYLT1	グルコシドキシロシルトランスフェラーゼ 1	配列番号 6329~6330
GXYLT2	グルコシドキシロシルトランスフェラーゼ 2	配列番号 6331~6333
GYLTL1B	グリコシルトランスフェラーゼ様 1B	配列番号 7702~7707
GYPB	グリコホリン B(MNS 血液型)	配列番号 6334~6342
GZMA	グランザイム A(グランザイム 1、細胞傷害性 T リンパ球関連セリンエステラーゼ 3)	配列番号 6343
GZMB	グランザイム B(グランザイム 2、細胞傷害性 T リンパ球関連セリンエステラーゼ 1)	配列番号 6344~6352
GZMH	グランザイム H(カテプシン G 様 2、タンパク質 h-CCPX)	配列番号 6353~6355
GZMK	グランザイム K(グランザイム 3;トリプターゼ II)	配列番号 6356
GZMM	グランザイム M(リンパ球メターゼ 1)	配列番号 6357~6358
H6PD	ヘキソース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ(グルコース 1-デヒドロゲナーゼ)	配列番号 6359~6360
HABP2	ヒアルロン酸結合タンパク質 2	配列番号 6361~6362
HADHB	ヒドロキシアシル-CoA デヒドロゲナーゼ/3-ケトアシル-CoA チオラーゼ/エノイル-CoA ヒドラターゼ(三機能性タンパク質)、ベータサブユニット	配列番号 6363~6369
HAMP	ヘプシジン抗微生物ペプチド	配列番号 6370~6371

【表１４－４１】

HAPLN1	ヒアルロン酸およびプロテオグリカン結合タンパク質 1	配列番号 6372~6378
HAPLN2	ヒアルロン酸およびプロテオグリカン結合タンパク質 2	配列番号 6379~6380
HAPLN3	ヒアルロン酸およびプロテオグリカン結合タンパク質 3	配列番号 6381~6384
HAPLN4	ヒアルロン酸およびプロテオグリカン結合タンパク質 4	配列番号 6385
HARS2	ヒスチジル tRNA シンテターゼ 2、ミトコンドリア	配列番号 6386~6401
HAVCR1	A 型肝炎ウイルス細胞受容体 1	配列番号 6402~6406
HCCS	ホロチトクローム c シンターゼ	配列番号 6407~6409
HCRT	ヒポクレチン(オレキシン)神経ペプチド前駆体	配列番号 6410
HEATR5A	HEAT リピート含有 5A	配列番号 6414~6420
HEPH	ヘファスチン	配列番号 6421~6428
HEXA	ヘキソサミニダーゼ A(アルファポリペプチド)	配列番号 6429~6438
HEXB	ヘキソサミニダーゼ B(ベータポリペプチド)	配列番号 6439~6444
HFE2	ヘモクロマトーシス 2 型(若年性)	配列番号 6445~6451
HGF	肝細胞成長因子(ヘパポイエチン A;散乱因子)	配列番号 6452~6462
HGFAC	HGF 活性化因子	配列番号 6463~6464
HHIP	ヘッジホッグ相互作用タンパク質	配列番号 6465~6466
HHIPL1	HHIP 様 1	配列番号 6467~6468
HHIPL2	HHIP 様 2	配列番号 6469
HHLA1	HERV-HLTR 関連 1	配列番号 6470~6471
HHLA2	HERV-HLTR-関連 2	配列番号 6472~6482
HIBADH	3-ヒドロキシイソ酪酸デヒドロゲナーゼ	配列番号 6483~6485
HINT2	ヒスチジントライアドヌクレオチド結合タンパク質 2	配列番号 6486
HLA-A	主要組織性適合遺伝子複合体、クラス I、A	配列番号 6487~6491
HLA-C	主要組織性適合遺伝子複合体、クラス I、C	配列番号 6492~6496
HLA-DOA	主要組織性適合遺伝子複合体、クラス II、DO アルファ	配列番号 6497~6498
HLA-DPA1	主要組織性適合遺伝子複合体、クラス II、DP アルファ 1	配列番号 6499~6502
HLA-DQA1	主要組織性適合遺伝子複合体、クラス II、DQ アルファ 1	配列番号 6503~6508
HLA-DQB1	主要組織性適合遺伝子複合体、クラス II、DQ ベータ 1	配列番号 6509~6514

【表１４－４２】

HLA-DQB2	主要組織性適合遺伝子複合体、クラス II、DQ ベータ 2	配列番号 6515~6518
HMCN1	ヘミセンチン 1	配列番号 6519~6520
HMCN2	ヘミセンチン 2	配列番号 6521~6524
HMGCL	3-ヒドロキシメチル-3-メチルグルタリル-CoA リアーゼ	配列番号 6525~6528
HMHA1	組織適合性(マイナー)HA-1	配列番号 1034~1042
HMSD	組織適合性(マイナー)セルピンドメイン含有	配列番号 6529~6530
HP	ハプトグロビン	配列番号 6531~6544
HPR	ハプトグロビン関連タンパク質	配列番号 6545~6547
HPSE	ヘパラナーゼ	配列番号 6548~6554
HPSE2	ヘパラナーゼ 2(不活性)	配列番号 6555~6560
HPX	ヘモペキシン	配列番号 6561~6562
HRC	ヒスチジンリッチカルシウム結合タンパク質	配列番号 6563~6565
HRG	ヒスチジンリッチ糖タンパク質	配列番号 6566
HRSP12	熱応答性タンパク質 12	配列番号 11389~11392
HS2ST1	ヘパラン硫酸 2-O-スルホトランスフェラーゼ 1	配列番号 6567~6569
HS3ST1	ヘパラン硫酸(グルコサミン)3-O-スルホトランスフェラーゼ 1	配列番号 6570~6572
HS6ST1	ヘパラン硫酸 6-O-スルホトランスフェラーゼ 1	配列番号 6573
HS6ST3	ヘパラン硫酸 6-O-スルホトランスフェラーゼ 3	配列番号 6574~6575
HSD11B1L	ヒドロキシステロイド(11-ベータ)デヒドロゲナーゼ 1 様	配列番号 6576~6594
HSD17B11	ヒドロキシステロイド(17-ベータ)デヒドロゲナーゼ 11	配列番号 6595~6596
HSD17B7	ヒドロキシステロイド(17-ベータ)デヒドロゲナーゼ 7	配列番号 6597~6601
HSP90B1	熱ショックタンパク質 90kDa ベータ(Grp94)、メンバー1	配列番号 6602~6607
HSPA13	熱ショックタンパク質 70kDa ファミリー、メンバー13	配列番号 6608
HSPA5	熱ショック 70kDa タンパク質 5(グルコース調節タンパク質、78kDa)	配列番号 6609
HSPG2	ヘパラン硫酸プロテオグリカン 2	配列番号 6610~6614
HTATIP2	HIV-1 Tat 相互作用タンパク質 2、30kDa	配列番号 6615~6622
HTN1	ヒスタチン 1	配列番号 6623~6625
HTN3	ヒスタチン 3	配列番号 6626~6628
HTRA1	HtrA セリンペプチダーゼ 1	配列番号 6629~6630
HTRA3	HtrA セリンペプチダーゼ 3	配列番号 6631~6632

【表１４－４３】

HTRA4	HtrA セリンペプチダーゼ 4	配列番号 6633
HYAL1	ヒアルロノグルコサミニダーゼ 1	配列番号 6634~6642
HYAL2	ヒアルロノグルコサミニダーゼ 2	配列番号 6643~6651
HYAL3	ヒアルロノグルコサミニダーゼ 3	配列番号 6652~6658
HYOU1	低酸素上方調節 1	配列番号 6659~6673
IAPP	膵島アミロイドポリペプチド	配列番号 6674~6678
IBSP	インテグリン結合シアロタンパク質	配列番号 6679
ICAM1	細胞間接着分子 1	配列番号 6680~6682
ICAM2	細胞間接着分子 2	配列番号 6683~6693
ICAM4	細胞間接着分子 4(Landsteiner-Wiener 血液型)	配列番号 6694~6696
ID1	DNA 結合の阻害剤 1、ドミナントネガティブヘリックス-ループ-ヘリックスタンパク質	配列番号 6697~6698
IDE	インスリン分解酵素	配列番号 6699~6702
IDNK	IdnK、グルコノキナーゼホモログ(E.coli)	配列番号 6703~6708
IDS	イズロン酸 2-スルファターゼ	配列番号 6709~6714
IDUA	イズロニダーゼ、アルファ-L-	配列番号 6715~6720
IFI27L2	インターフェロン、α誘導性タンパク質 27 様 2	配列番号 6721~6722
IFI30	インターフェロン、ガンマ誘導性タンパク質 30	配列番号 6723~6724
IFNA1	インターフェロン、アルファ 1	配列番号 6725
IFNA10	インターフェロン、アルファ 10	配列番号 6726
IFNA13	インターフェロン、アルファ 13	配列番号 6727~6728
IFNA14	インターフェロン、アルファ 14	配列番号 6729
IFNA16	インターフェロン、アルファ 16	配列番号 6730
IFNA17	インターフェロン、アルファ 17	配列番号 6731
IFNA2	インターフェロン、アルファ 2	配列番号 6732
IFNA21	インターフェロン、アルファ 21	配列番号 6733
IFNA4	インターフェロン、アルファ 4	配列番号 6734
IFNA5	インターフェロン、アルファ 5	配列番号 6735
IFNA6	インターフェロン、アルファ 6	配列番号 6736~6737
IFNA7	インターフェロン、アルファ 7	配列番号 6738
IFNA8	インターフェロン、アルファ 8	配列番号 6739
IFNAR1	インターフェロン(アルファ、ベータ、およびオメガ)受容体 1	配列番号 6740~6741
IFNB1	インターフェロン、ベータ 1、線維芽細胞	配列番号 6742
IFNE	インターフェロン、イプシロン	配列番号 6743
IFNG	インターフェロン、ガンマ	配列番号 6744
IFNGR1	インターフェロンガンマ受容体 1	配列番号 6745~6755
IFNL1	インターフェロン、ラムダ 1	配列番号 6756
IFNL2	インターフェロン、ラムダ 2	配列番号 6757

【表１４－４４】

IFNL3	インターフェロン、ラムダ 3	配列番号 6758~6759
IFNLR1	インターフェロン、ラムダ受容体 1	配列番号 6760~6764
IFNW1	インターフェロン、オメガ 1	配列番号 6765
IGF1	インスリン様成長因子 1(ソマトメジン C)	配列番号 6766~6771
IGF2	インスリン様成長因子 2	配列番号 6772~6779
IGFALS	インスリン様成長因子結合タンパク質、酸に不安定なサブユニット	配列番号 6780~6782
IGFBP1	インスリン様成長因子結合タンパク質 1	配列番号 6783~6785
IGFBP2	インスリン様成長因子結合タンパク質 2、36kDa	配列番号 6786~6789
IGFBP3	インスリン様成長因子結合タンパク質 3	配列番号 6790~6797
IGFBP4	インスリン様成長因子結合タンパク質 4	配列番号 6798
IGFBP5	インスリン様成長因子結合タンパク質 5	配列番号 6799~6800
IGFBP6	インスリン様成長因子結合タンパク質 6	配列番号 6801~6803
IGFBP7	インスリン様成長因子結合タンパク質 7	配列番号 6804~6805
IGFBPL1	インスリン様成長因子結合タンパク質様 1	配列番号 6806
IGFL1	IGF 様ファミリーメンバー1	配列番号 6807
IGFL2	IGF 様ファミリーメンバー2	配列番号 6808~6810
IGFL3	IGF 様ファミリーメンバー3	配列番号 6811
IGFLR1	IGF 様ファミリー受容体 1	配列番号 6812~6820
IGIP	IgA 誘導タンパク質	配列番号 6821
IGLON5	IgLON ファミリーメンバー5	配列番号 6822
IGSF1	免疫グロブリンスーパーファミリー、メンバー1	配列番号 6823~6828
IGSF10	免疫グロブリンスーパーファミリー、メンバー10	配列番号 6829~6830
IGSF11	免疫グロブリンスーパーファミリー、メンバー11	配列番号 6831~6838
IGSF21	イムノグロビンスーパーファミリー、メンバー21	配列番号 6839
IGSF8	免疫グロブリンスーパーファミリー、メンバー8	配列番号 6840~6843
IGSF9	免疫グロブリンスーパーファミリー、メンバー9	配列番号 6844~6846
IHH	インディアンヘッジホッグ	配列番号 6847
IL10	インターロイキン 10	配列番号 6848~6849
IL11	インターロイキン 11	配列番号 6850~6853
IL11RA	インターロイキン 11 受容体、アルファ	配列番号 6854~6864
IL12B	インターロイキン 12B	配列番号 6865
IL12RB1	インターロイキン 12 受容体、ベータ 1	配列番号 6866~6871
IL12RB2	インターロイキン 12 受容体、ベータ 2	配列番号 6872~6876
IL13	インターロイキン 13	配列番号 6877~6878
IL13RA1	インターロイキン 13 受容体、アルファ 1	配列番号 6879~6880
IL15RA	インターロイキン 15 受容体、アルファ	配列番号 6881~6898
IL17A	インターロイキン 17A	配列番号 6899
IL17B	インターロイキン 17B	配列番号 6900

【表１４－４５】

IL17C	インターロイキン 17C	配列番号 6901
IL17D	インターロイキン 17D	配列番号 6902~6904
IL17F	インターロイキン 17F	配列番号 6905
IL17RA	インターロイキン 17 受容体 A	配列番号 6906~6907
IL17RC	インターロイキン 17 受容体 C	配列番号 6908~6923
IL17RE	インターロイキン 17 受容体 E	配列番号 6924~6930
IL18BP	インターロイキン 18 結合タンパク質	配列番号 6931~6941
IL18R1	インターロイキン 18 受容体 1	配列番号 6942~6945
IL18RAP	インターロイキン 18 受容体アクセサリータンパク質	配列番号 6946~6948
IL19	インターロイキン 19	配列番号 6949~6951
IL1R1	インターロイキン 1 受容体、I 型	配列番号 6952~6964
IL1R2	インターロイキン 1 受容体、II 型	配列番号 6965~6968
IL1RAP	インターロイキン 1 受容体アクセサリータンパク質	配列番号 6969~6982
IL1RL1	インターロイキン 1 受容体様 1	配列番号 6983~6988
IL1RL2	インターロイキン 1 受容体様 2	配列番号 6989~6991
IL1RN	インターロイキン 1 受容体アンタゴニスト	配列番号 6992~6996
IL2	インターロイキン 2	配列番号 6997
IL20	インターロイキン 20	配列番号 6998~7000
IL20RA	インターロイキン 20 受容体、アルファ	配列番号 7001~7007
IL21	インターロイキン 21	配列番号 7008~7009
IL22	インターロイキン 22	配列番号 7010~7011
IL22RA2	インターロイキン 22 受容体、アルファ 2	配列番号 7012~7014
IL23A	インターロイキン 23、アルファサブユニット p19	配列番号 7015
IL24	インターロイキン 24	配列番号 7016~7021
IL25	インターロイキン 25	配列番号 7022~7023
IL26	インターロイキン 26	配列番号 7024
IL27	インターロイキン 27	配列番号 7025~7026
IL2RB	インターロイキン 2 受容体、ベータ	配列番号 7027~7031
IL3	インターロイキン 3	配列番号 7032
IL31	インターロイキン 31	配列番号 7033
IL31RA	インターロイキン 31 受容体 A	配列番号 7034~7041
IL32	インターロイキン 32	配列番号 7042~7071
IL34	インターロイキン 34	配列番号 7072~7075
IL3RA	インターロイキン 3 受容体、アルファ(低親和性)	配列番号 7076~7078
IL4	インターロイキン 4	配列番号 7079~7081
IL4I1	インターロイキン 4 誘導 1	配列番号 7082~7089
IL4R	インターロイキン 4 受容体	配列番号 7090~7103

【表１４－４６】

IL5	インターロイキン 5	配列番号 7104~7105
IL5RA	インターロイキン 5 受容体、アルファ	配列番号 7106~7115
IL6	インターロイキン 6	配列番号 7116~7122
IL6R	インターロイキン 6 受容体	配列番号 7123~7128
IL6ST	インターロイキン 6 シグナル伝達物質	配列番号 7129~7138
IL7	インターロイキン 7	配列番号 7139~7146
IL7R	インターロイキン 7 受容体	配列番号 7147~7153
IL9	インターロイキン 9	配列番号 7154
ILDR1	免疫グロブリン様ドメイン含有受容体 1	配列番号 7155~7159
ILDR2	免疫グロブリン様ドメイン含有受容体 2	配列番号 7160~7166
IMP4	IMP4、U3 核小体低分子リボ核タンパク質	配列番号 7167~7172
IMPG1	光受容体間マトリックスプロテオグリカン 1	配列番号 7173~7176
INHA	インヒビン、アルファ	配列番号 7177
INHBA	インヒビン、ベータ A	配列番号 7178~7180
INHBB	インヒビン、ベータ B	配列番号 7181
INHBC	インヒビン、ベータ C	配列番号 7182
INHBE	インヒビン、ベータ E	配列番号 7183~7184
INPP5A	イノシトールポリホスフェート-5-ホスファターゼ A	配列番号 7185~7189
INS	インスリン	配列番号 7190~7194
INS-IGF2	INS-IGF2 リードスルー	配列番号 7195~7196
INSL3	インスリン様 3(ライディッヒ細胞)	配列番号 7197~7199
INSL4	インスリン様 4(胎盤)	配列番号 7200
INSL5	インスリン様 5	配列番号 7201
INSL6	インスリン様 6	配列番号 7202
INTS3	インテグレーター複合体サブユニット 3	配列番号 7203~7208
IPO11	インポーチン 11	配列番号 7209~7217
IPO9	インポーチン 9	配列番号 7218~7219
IQCF6	IQ モチーフ含有 F6	配列番号 7220~7221
IRAK3	インターロイキン-1 受容体関連キナーゼ 3	配列番号 7222~7224
IRS4	インスリン受容体基質 4	配列番号 7225
ISLR	免疫グロブリンスーパーファミリー含有ロイシンリッチリピート	配列番号 7226~7229
ISLR2	免疫グロブリンスーパーファミリー含有ロイシンリッチリピート 2	配列番号 7230~7239
ISM1	イスミン 1、血管新生阻害剤	配列番号 7240
ISM2	イスミン 2	配列番号 7241~7246
ITGA4	インテグリン、アルファ 4(抗原 CD49D、VLA-4 受容体のアルファ 4 サブユニット)	配列番号 7247~7249

【表１４－４７】

ITGA9	インテグリン、アルファ 9	配列番号 7250~7252
ITGAL	インテグリン、アルファ L(抗原 CD11A(p180)、リンパ球機能関連抗原 1;アルファポリペプチド)	配列番号 7253~7262
ITGAX	インテグリン、アルファ X(補体成分 3 受容体 4 サブユニット)	配列番号 7263~7265
ITGB1	インテグリン、ベータ 1(フィブロネクチン受容体、ベータポリペプチド、抗原 CD29 には、MDF2、MSK12 が含まれる)	配列番号 7266~7281
ITGB2	インテグリン、ベータ 2(補体成分 3 受容体 3 および 4 サブユニット)	配列番号 7282~7298
ITGB3	インテグリン、ベータ 3(血小板糖タンパク質 IIIa、抗原 CD61)	配列番号 7299~7301
ITGB7	インテグリン、ベータ 7	配列番号 7302~7309
ITGBL1	インテグリン、ベータ様 1(EGF 様反復ドメインを有する)	配列番号 7310~7315
ITIH1	インターアルファトリプシン阻害剤重鎖 1	配列番号 7316~7321
ITIH2	インターアルファトリプシン阻害剤重鎖 2	配列番号 7322~7324
ITIH3	インターアルファトリプシン阻害剤重鎖 3	配列番号 7325~7327
ITIH4	インターアルファトリプシン阻害剤重鎖ファミリー、メンバー4	配列番号 7328~7331
ITIH5	インターアルファトリプシン阻害剤重鎖ファミリー、メンバー5	配列番号 7332~7335
ITIH6	インターアルファトリプシン阻害剤重鎖ファミリー、メンバー6	配列番号 7336
ITLN1	インテルクチン 1(ガラクトフラノース結合)	配列番号 7337
ITLN2	インテルクチン 2	配列番号 7338
IZUMO1R	IZUMO1 受容体、JUNO	配列番号 7339~7340
IZUMO4	IZUMO ファミリーメンバー4	配列番号 7341~7347
JCHAIN	多量体 IgA および IgM の結合鎖	配列番号 7357~7362
JMJD8	Jumonji ドメイン含有 8	配列番号 7363~7367
JSRP1	接合部筋小胞体タンパク質 1	配列番号 7368
KANSL2	KAT8 調節 NSL 複合体サブユニット 2	配列番号 7369~7379
KAZALD1	カザル型セリンペプチダーゼ阻害剤ドメイン 1	配列番号 7380
KCNIP3	Kv チャネル相互作用タンパク質 3、カルセニリン	配列番号 7381~7383
KCNK7	カリウムチャネル、2 つの細孔ドメインサブファミリーK、メンバー7	配列番号 7384~7389
KCNN4	カリウムチャネル、カルシウム活性化中間/小コンダクタンスサブファミリーN アルファ、メンバー4	配列番号 7390~7395

【表１４－４８】

KCNU1	カリウムチャネル、サブファミリーU、メンバー1	配列番号 7396~7400
KCP	キーリン/コーディン様タンパク質	配列番号 7401~7404
KDELC1	KDEL(Lys-Asp-Glu-Leu)含有 1	配列番号 7405
KDELC2	KDEL(Lys-Asp-Glu-Leu)含有 2	配列番号 7406~7409
KDM1A	リジン(K)特異的デメチラーゼ 1A	配列番号 7410~7413
KDM3B	リジン(K)特異的デメチラーゼ 3B	配列番号 7414~7417
KDM6A	リジン(K)特異的デメチラーゼ 6A	配列番号 7418~7427
KDM7A	リジン(K)特異的デメチラーゼ 7A	配列番号 7428~7429
KDSR	3-ケトジヒドロスフィンゴシンレダクターゼ	配列番号 7430~7436
KERA	ケラトカン	配列番号 7437
KIAA0100	KIAA0100	配列番号 7438~7443
KIAA0319	KIAA0319	配列番号 7444~7449
KIAA1324	KIAA1324	配列番号 7450~7458
KIFC2	キネシンファミリーメンバーC2	配列番号 7459~7461
KIR2DL4	キラー細胞免疫グロブリン様受容体、2 つのドメイン、長い細胞質尾部、4	配列番号 7462~7468
KIR3DX1	キラー細胞免疫グロブリン様受容体、3 つのドメイン、X1	配列番号 7469~7473
KIRREL2	IRRE 様の同類 2(Drosophila)	配列番号 7474~7478
KISS1	KiSS-1 転移スプレッサー	配列番号 7479~7480
KLHL11	ケルチ様ファミリーメンバー11	配列番号 7481
KLHL22	ケルチ様ファミリーメンバー22	配列番号 7482~7488
KLK1	カリクレイン 1	配列番号 7489~7490
KLK10	カリクレイン関連ペプチダーゼ 10	配列番号 7491~7495
KLK11	カリクレイン関連ペプチダーゼ 11	配列番号 7496~7504
KLK12	カリクレイン関連ペプチダーゼ 12	配列番号 7505~7511
KLK13	カリクレイン関連ペプチダーゼ 13	配列番号 7512~7520
KLK14	カリクレイン関連ペプチダーゼ 14	配列番号 7521~7522
KLK15	カリクレイン関連ペプチダーゼ 15	配列番号 7523~7527
KLK2	カリクレイン関連ペプチダーゼ 2	配列番号 7528~7540
KLK3	カリクレイン関連ペプチダーゼ 3	配列番号 7541~7552
KLK4	カリクレイン関連ペプチダーゼ 4	配列番号 7553~7557
KLK5	カリクレイン関連ペプチダーゼ 5	配列番号 7558~7561
KLK6	カリクレイン関連ペプチダーゼ 6	配列番号 7562~7568
KLK7	カリクレイン関連ペプチダーゼ 7	配列番号 7569~7573
KLK8	カリクレイン関連ペプチダーゼ 8	配列番号 7574~7581
KLK9	カリクレイン関連ペプチダーゼ 9	配列番号 7582~7583
KLKB1	カリクレイン B、血漿(Fletcher 因子)1	配列番号 7584~7588
KNDC1	キナーゼ非触媒 C ローブドメイン(KIND)含有 1	配列番号 7593~7594

【表１４－４９】

KNG1	キニノーゲン 1	配列番号 7595~7599
KRBA2	ドメイン含有 2	配列番号 7600~7603
KREMEN2	Kringle 含有膜貫通タンパク質 2	配列番号 7604~7609
KRTDAP	ケラチノ生成細胞分化関連タンパク質	配列番号 7610~7611
L1CAM	L1 細胞接着分子	配列番号 7612~7621
L3MBTL2	L(3)mbt 様 2(Drosophila)	配列番号 7622~7626
LA16c-380H5.3		配列番号 72
LACE1	泌乳上昇 1	配列番号 580~583
LACRT	ラクリチン	配列番号 7627~7629
LACTB	ラクタマーゼ、ベータ	配列番号 7630~7632
LAG3	リンパ球活性化遺伝子 3	配列番号 7633~7634
LAIR2	白血球関連免疫グロブリン様受容体 2	配列番号 7635~7638
LALBA	ラクトアルブミン、アルファ-	配列番号 7639~7640
LAMA1	ラミニン、アルファ 1	配列番号 7641~7642
LAMA2	ラミニン、アルファ 2	配列番号 7643~7646
LAMA3	ラミニン、アルファ 3	配列番号 7647~7656
LAMA4	ラミニン、アルファ 4	配列番号 7657~7671
LAMA5	ラミニン、アルファ 5	配列番号 7672~7674
LAMB1	ラミニン、ベータ 1	配列番号 7675~7679
LAMB2	ラミニン、ベータ 2(ラミニン S)	配列番号 7680~7682
LAMB3	ラミニン、ベータ 3	配列番号 7683~7687
LAMB4	ラミニン、ベータ 4	配列番号 7688~7691
LAMC1	ラミニン、ガンマ 1(以前の LAMB2)	配列番号 7692~7693
LAMC2	ラミニン、ガンマ 2	配列番号 7694~7695
LAMC3	ラミニン、ガンマ 3	配列番号 7696~7697
LAMP3	リソソーム関連膜タンパク質 3	配列番号 7698~7701
LAT	T 細胞の活性化のためのリンカー	配列番号 7708~7717
LAT2	T 細胞ファミリーの活性化のためのリンカー、メンバー2	配列番号 7718~7726
LBP	リポ多糖結合タンパク質	配列番号 7727
LCAT	レシチン-コレステロールアシルトランスフェラーゼ	配列番号 7728~7734
LCN1	リポカリン 1	配列番号 7735~7736
LCN10	リポカリン 10	配列番号 7737~7742
LCN12	リポカリン 12	配列番号 7743~7745
LCN15	リポカリン 15	配列番号 7746
LCN2	リポカリン 2	配列番号 7747~7749
LCN6	リポカリン 6	配列番号 7750~7751
LCN8	リポカリン 8	配列番号 7752~7753

【表１４－５０】

LCN9	リポカリン 9	配列番号 7754~7755
LCORL	リガンド依存性核受容体コリプレッサー様	配列番号 7756~7761
LDLR	低密度リポタンパク質受容体	配列番号 7762~7770
LDLRAD2	低密度リポタンパク質受容体クラス A ドメイン含有 2	配列番号 7771~7772
LEAP2	肝臓で発現した抗微生物ペプチド 2	配列番号 7773
LECT2	白血球細胞由来ケモタキシン 2	配列番号 7774~7777
LEFTY1	左右決定因子 1	配列番号 7778~7779
LEFTY2	左右決定因子 2	配列番号 7780~7781
LEP	レプチン	配列番号 7782
LFNG	LFNG O-フコシルペプチド 3-ベータ-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ	配列番号 7783~7788
LGALS3BP	レクチン、ガラクトシド結合、可溶性、3 結合タンパク質	配列番号 7789~7803
LGI1	ロイシンリッチ、神経膠腫不活化 1	配列番号 7804~7822
LGI2	ロイシンリッチリピート LGI ファミリー、メンバー2	配列番号 7823~7824
LGI3	ロイシンリッチリピート LGI ファミリー、メンバー3	配列番号 7825~7828
LGI4	ロイシンリッチリピート LGI ファミリー、メンバー4	配列番号 7829~7832
LGMN	レグマイン	配列番号 7833~7846
LGR4	ロイシンリッチリピート含有 G タンパク質共役型受容体 4	配列番号 7847~7849
LHB	黄体形成ホルモンベータポリペプチド	配列番号 7850
LHCGR	黄体形成ホルモン/絨毛性ゴナドトロピン受容体	配列番号 7851~7855
LIF	白血病抑制因子	配列番号 7856~7857
LIFR	白血病抑制因子受容体アルファ	配列番号 7858~7862
LILRA1	白血球免疫グロブリン様受容体、サブファミリー A(TM ドメインを有する)、メンバー1	配列番号 7863~7864
LILRA2	白血球免疫グロブリン様受容体、サブファミリー A(TM ドメインを有する)、メンバー2	配列番号 7865~7871
LILRB3	白血球免疫グロブリン様受容体、サブファミリー B(TM および ITIM ドメインを有する)、メンバー3	配列番号 7872~7876
LIME1	Lck 相互作用膜貫通アダプター1	配列番号 7877~7882
LINGO1	ロイシンリッチリピートおよび Ig ドメイン含有 1	配列番号 7883~7893
LIPA	リパーゼ A、リソソーム酸、コレステロールエステラーゼ	配列番号 7894~7898

【表１４－５１】

LIPC	リパーゼ、肝臓	配列番号 7899~7902
LIPF	リパーゼ、胃	配列番号 7903~7906
LIPG	リパーゼ、内皮	配列番号 7907~7912
LIPH	リパーゼ、メンバーH	配列番号 7913~7917
LIPK	リパーゼ、ファミリーメンバーK	配列番号 7918
LIPM	リパーゼ、ファミリーメンバーM	配列番号 7919~7920
LIPN	リパーゼ、ファミリーメンバーN	配列番号 7921
LMAN2	レクチン、マンノース結合 2	配列番号 7922~7926
LMNTD1	ラミンテールドメイン含有 1	配列番号 7927~7937
LNX1	numb タンパク質 X1、E3 ユビキチンタンパク質リガーゼのリガンド	配列番号 7938~7944
LOX	リシルオキシダーゼ	配列番号 7945~7947
LOXL1	リシルオキシダーゼ様 1	配列番号 7948~7949
LOXL2	リシルオキシダーゼ様 2	配列番号 7950~7958
LOXL3	リシルオキシダーゼ様 3	配列番号 7959~7965
LOXL4	リシルオキシダーゼ様 4	配列番号 7966
LPA	リポタンパク質、Lp(a)	配列番号 7967~7969
LPL	リポタンパク質リパーゼ	配列番号 7970~7974
LPO	ラクトペルオキシダーゼ	配列番号 7975~7981
LRAT	レシチンレチノールアシルトランスフェラーゼ(ホスファチジルコリン-レチノール O-アシルトランスフェラーゼ)	配列番号 7982~7984
LRCH3	ロイシンリッチリピートおよびカルポニン相同性(CH)ドメイン含有 3	配列番号 7985~7993
LRCOL1	ロイシンリッチコリパーゼ様 1	配列番号 7994~7997
LRFN4	ロイシンリッチリピートおよびフィブロネクチン III 型ドメイン含有 4	配列番号 7998~7999
LRFN5	ロイシンリッチリピートおよびフィブロネクチン III 型ドメイン含有 5	配列番号 8000~8002
LRG1	ロイシンリッチアルファ-2-糖タンパク質 1	配列番号 8003
LRP1	低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質 1	配列番号 8004~8009
LRP11	低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質 11	配列番号 8010~8011
LRP1B	低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質 1B	配列番号 8012~8015
LRP2	低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質 2	配列番号 8016~8017
LRP4	低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質 4	配列番号 8018~8019
LRPAP1	低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質関連タンパク質 1	配列番号 8020~8021
LRRC17	ロイシンリッチリピート含有 17	配列番号 8022~8024
LRRC32	ロイシンリッチリピート含有 32	配列番号 8025~8028

【表１４－５２】

LRRC3B	ロイシンリッチリピート含有 3B	配列番号 8029~8033
LRRC4B	ロイシンリッチリピート含有 4B	配列番号 8034~8036
LRRC70	ロイシンリッチリピート含有 70	配列番号 8037~8038
LRRN3	ロイシンリッチリピートニューロン 3	配列番号 8039~8042
LRRTM1	ロイシンリッチリピート膜貫通ニューロン 1	配列番号 8043~8049
LRRTM2	ロイシンリッチリピート膜貫通ニューロン 2	配列番号 8050~8052
LRRTM4	ロイシンリッチリピート膜貫通ニューロン 4	配列番号 8053~8058
LRTM2	ロイシンリッチリピートおよび膜貫通ドメイン 2	配列番号 8059~8063
LSR	脂肪分解刺激リポタンパク質受容体	配列番号 8064~8074
LST1	白血球特異的転写産物 1	配列番号 8075~8092
LTA	リンホトキシンアルファ	配列番号 8093~8094
LTBP1	潜在的形質転換成長因子ベータ結合タンパク質 1	配列番号 8095~8104
LTBP2	潜在的形質転換成長因子ベータ結合タンパク質 2	配列番号 8105~8108
LTBP3	潜在的形質転換成長因子ベータ結合タンパク質 3	配列番号 8109~8121
LTBP4	潜在的形質転換成長因子ベータ結合タンパク質 4	配列番号 8122~8137
LTBR	リンホトキシンベータ受容体(TNFR スーパーファミリー、メンバー3)	配列番号 8138~8143
LTF	ラクトトランスフェリン	配列番号 8144~8148
LTK	白血球受容体チロシンキナーゼ	配列番号 8149~8152
LUM	ルミカン	配列番号 8153
LUZP2	ロイシンジッパータンパク質 2	配列番号 8154~8157
LVRN	Laeverin	配列番号 8158~8163
LY6E	リンパ球抗原 6 複合体、遺伝子座 E	配列番号 8164~8177
LY6G5B	リンパ球抗原 6 複合体、遺伝子座 G5B	配列番号 8178~8179
LY6G6D	リンパ球抗原 6 複合体、遺伝子座 G6D	配列番号 8180~8181
LY6G6E	リンパ球抗原 6 複合体、遺伝子座 G6E(偽遺伝子)	配列番号 8182~8185
LY6H	リンパ球抗原 6 複合体、遺伝子座 H	配列番号 8186~8189
LY6K	リンパ球抗原 6 複合体、遺伝子座 K	配列番号 8190~8193
LY86	リンパ球抗原 86	配列番号 8195~8196
LY96	リンパ球抗原 96	配列番号 8197~8198
LYG1	リゾチーム G 様 1	配列番号 8199~8200
LYG2	リゾチーム G 様 2	配列番号 8201~8206
LYNX1	Ly6/神経毒 1	配列番号 8207~8211
LYPD1	LY6/PLAUR ドメイン含有 1	配列番号 8212~8214
LYPD2	LY6/PLAUR ドメイン含有 2	配列番号 8215
LYPD4	LY6/PLAUR ドメイン含有 4	配列番号 8216~8218
LYPD6	LY6/PLAUR ドメイン含有 6	配列番号 8219~8223
LYPD6B	LY6/PLAUR ドメイン含有 6B	配列番号 8224~8230
LYPD8	LY6/PLAUR ドメイン含有 8	配列番号 8231~8232

【表１４－５３】

LYZ	リゾチーム	配列番号 8233~8235
LYZL4	リゾチーム様 4	配列番号 8236~8237
LYZL6	リゾチーム様 6	配列番号 8238~8240
M6PR	マンノース-6-リン酸受容体(陽イオン依存性)	配列番号 8241~8251
MAD1L1	MAD1 有糸分裂停止欠損様 1(酵母)	配列番号 8252~8264
MAG	ミエリン関連糖タンパク質	配列番号 8265~8270
MAGT1	マグネシウムトランスポーター1	配列番号 8271~8274
MALSU1	リボソーム大サブユニットのミトコンドリア集合体 1	配列番号 8275
MAMDC2	MAM ドメイン含有 2	配列番号 8276
MAN2B1	マンノシダーゼ、アルファ、クラス 2B、メンバー1	配列番号 8277~8282
MAN2B2	マンノシダーゼ、アルファ、クラス 2B、メンバー2	配列番号 8283~8285
MANBA	マンノシダーゼ、ベータ A、リソソーム	配列番号 8286~8299
MANEAL	マンノシダーゼ、エンドアルファ様	配列番号 8300~8304
MANF	中脳星状細胞由来神経栄養因子	配列番号 8305~8306
MANSC1	MANSC ドメイン含有 1	配列番号 8307~8310
MAP3K9	マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ 9	配列番号 8311~8316
MASP1	マンナン結合レクチンセリンペプチダーゼ 1(Ra 反応性因子の C4/C2 活性化成分)	配列番号 8317~8324
MASP2	マンナン結合レクチンセリンペプチダーゼ 2	配列番号 8325~8326
MATN1	マトリリン 1、軟骨基質タンパク質	配列番号 8327
MATN2	マトリリン 2	配列番号 8328~8340
MATN3	マトリリン 3	配列番号 8341~8342
MATN4	マトリリン 4	配列番号 8343~8347
MATR3	マトリン 3	配列番号 8348~8375
MAU2	MAU2 姉妹染色分体凝集因子	配列番号 8376~8378
MAZ	MYC 関連亜鉛フィンガータンパク質(プリン結合転写因子)	配列番号 8379~8393
MBD6	メチル-CpG 結合ドメインタンパク質 6	配列番号 8394~8405
MBL2	マンノース結合レクチン(プロテイン C)2、可溶性	配列番号 8406
MBNL1	マッスルブラインド様スプライシングレギュレーター1	配列番号 8407~8425
MCCC1	メチルクロトニル-CoA カルボキシラーゼ 1(アルファ)	配列番号 8426~8437
MCCD1	ミトコンドリアコイルドコイルドメイン 1	配列番号 8438
MCEE	メチルマロニル CoA エピメラーゼ	配列番号 8439~8442
MCF2L	MCF.2 細胞株由来の形質転換配列様	配列番号 8443~8464
MCFD2	複数の凝固因子欠乏症 2	配列番号 8465~8476
MDFIC	MyoD ファミリー阻害剤ドメイン含有	配列番号 8477~8484

【表１４－５４】

MDGA1	MAM ドメイン含有グリコシルホスファチジルイノシトールアンカー1	配列番号 8485~8490
MDK	ミッドカイン(神経突起成長促進因子 2)	配列番号 8491~8500
MED20	メディエーター複合体サブユニット 20	配列番号 8501~8505
MEGF10	複数の EGF 様ドメイン 10	配列番号 8506~8509
MEGF6	複数の EGF 様ドメイン 6	配列番号 8510~8513
MEI1	減数分裂二本鎖切断形成タンパク質 1	配列番号 8514~8517
MEI4	減数分裂二本鎖切断形成タンパク質 4	配列番号 8518
MEIS1	Meis ホメオボックス 1	配列番号 8519~8524
MEIS3	Meis ホメオボックス 3	配列番号 8525~8534
MEPE	マトリックス細胞外リン糖タンパク質	配列番号 8538~8544
MESDC2	中胚葉発達候補 2	配列番号 8545~8549
MEST	中胚葉特異的転写産物	配列番号 8550~8563
MET	MET 癌原遺伝子、受容体チロシンキナーゼ	配列番号 8564~8569
METRN	メテオリン、グリア細胞分化レギュレーター	配列番号 8570~8574
METRNL	メテオリン、グリア細胞分化レギュレーター様	配列番号 8575~8578
METTL17	メチルトランスフェラーゼ様 17	配列番号 8579~8589
METTL24	メチルトランスフェラーゼ様 24	配列番号 8590
METTL7B	メチルトランスフェラーゼ様 7B	配列番号 8591~8592
METTL9	メチルトランスフェラーゼ様 9	配列番号 8593~8601
MEX3C	Mex-3RNA 結合ファミリーメンバーC	配列番号 8602~8604
MFAP2	ミクロフィブリル関連タンパク質 2	配列番号 8605~8606
MFAP3	ミクロフィブリル関連タンパク質 3	配列番号 8607~8611
MFAP3L	ミクロフィブリル関連タンパク質 3 様	配列番号 8612~8621
MFAP4	ミクロフィブリル関連タンパク質 4	配列番号 8622~8624
MFAP5	ミクロフィブリル関連タンパク質 5	配列番号 8625~8635
MFGE8	乳脂肪球-EGF 因子 8 タンパク質	配列番号 8636~8642
MFI2	モノクローナル抗体 133.2 および 96.5 によって識別された抗原 p97(黒色腫関連)	配列番号 8535~8537
MFNG	MFNG O-フコシルペプチド 3-ベータ-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ	配列番号 8643~8650
MGA	MGA、MAX 二量体化タンパク質	配列番号 8651~8659
MGAT2	マンノシル(アルファ-1,6-)-糖タンパク質ベータ-1,2-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ	配列番号 8660
MGAT3	マンノシル(ベータ-1,4-)-糖タンパク質ベータ-1,4-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ	配列番号 8661~8663

【表１４－５５】

MGAT4A	マンノシル(アルファ-1,3-)-糖タンパク質ベータ-1,4-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ、アイソザイム A	配列番号 8664~8668
MGAT4B	マンノシル(アルファ-1,3-)-糖タンパク質ベータ-1,4-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ、アイソザイム B	配列番号 8669~8679
MGAT4D	MGAT4 ファミリー、メンバーD	配列番号 8680~8685
MGLL	モノグリセリドリパーゼ	配列番号 8686~8695
MGP	マトリックス Gla タンパク質	配列番号 8696~8698
MGST2	ミクロソームグルタチオン S-トランスフェラーゼ 2	配列番号 8699~8702
MIA	黒色腫抑制活性	配列番号 8703~8708
MIA2	黒色腫抑制活性 2	配列番号 8709
MIA3	黒色腫抑制活性ファミリー、メンバー3	配列番号 8710~8714
MICU1	ミトコンドリアのカルシウム取り込み 1	配列番号 8715~8724
MIER1	中胚葉誘導初期応答 1、転写レギュレーター	配列番号 8725~8733
MINOS1-NBL1	MINOS1-NBL1 リードスルー	配列番号 8734~8736
MINPP1	複数のイノシトール-ポリリン酸ホスファターゼ 1	配列番号 8737~8739
MLEC	マレクチン	配列番号 8740~8743
MLN	モチリン	配列番号 8744~8746
MLXIP	MLX 相互作用タンパク質	配列番号 8747~8752
MLXIPL	MLX 相互作用タンパク質様	配列番号 8753~8760
MMP1	マトリックスメタロペプチダーゼ 1	配列番号 8761
MMP10	マトリックスメタロペプチダーゼ 10	配列番号 8762~8763
MMP11	マトリックスメタロペプチダーゼ 11	配列番号 8764~8767
MMP12	マトリックスメタロペプチダーゼ 12	配列番号 8768
MMP13	マトリックスメタロペプチダーゼ 13	配列番号 8769~8771
MMP14	マトリックスメタロペプチダーゼ 14(膜挿入)	配列番号 8772~8774
MMP17	マトリックスメタロペプチダーゼ 17(膜挿入)	配列番号 8775~8782
MMP19	マトリックスメタロペプチダーゼ 19	配列番号 8783~8788
MMP2	マトリックスメタロペプチダーゼ 2	配列番号 8789~8796
MMP20	マトリックスメタロペプチダーゼ 20	配列番号 8797
MMP21	マトリックスメタロペプチダーゼ 21	配列番号 8798
MMP25	マトリックスメタロペプチダーゼ 25	配列番号 8799~8800
MMP26	マトリックスメタロペプチダーゼ 26	配列番号 8801~8802
MMP27	マトリックスメタロペプチダーゼ 27	配列番号 8803
MMP28	マトリックスメタロペプチダーゼ 28	配列番号 8804~8809
MMP3	マトリックスメタロペプチダーゼ 3	配列番号 8810~8812

【表１４－５６】

MMP7	マトリックスメタロペプチダーゼ 7	配列番号 8813
MMP8	マトリックスメタロペプチダーゼ 8	配列番号 8814~8819
MMP9	マトリックスメタロペプチダーゼ 9	配列番号 8820
MMRN1	マルチメリン 1	配列番号 8821~8823
MMRN2	マルチメリン 2	配列番号 8824~8828
MOXD1	モノオキシゲナーゼ、DBH 様 1	配列番号 8829~8831
MPO	ミエロペルオキシダーゼ	配列番号 8840~8841
MPPED1	メタロホスホエステラーゼドメイン含有 1	配列番号 8842~8845
MPZL1	ミエリンタンパク質ゼロ様 1	配列番号 8846~8850
MR1	主要組織性適合遺伝子複合体、クラス I 関連	配列番号 8851~8856
MRPL2	ミトコンドリアリボソームタンパク質 L2	配列番号 8857~8861
MRPL21	ミトコンドリアリボソームタンパク質 L21	配列番号 8862~8868
MRPL22	ミトコンドリアリボソームタンパク質 L22	配列番号 8869~8873
MRPL24	ミトコンドリアリボソームタンパク質 L24	配列番号 8874~8878
MRPL27	ミトコンドリアリボソームタンパク質 L27	配列番号 8879~8884
MRPL32	ミトコンドリアリボソームタンパク質 L32	配列番号 8885~8887
MRPL34	ミトコンドリアリボソームタンパク質 L34	配列番号 8888~8892
MRPL35	ミトコンドリアリボソームタンパク質 L35	配列番号 8893~8896
MRPL52	ミトコンドリアリボソームタンパク質 L52	配列番号 8897~8907
MRPL55	ミトコンドリアリボソームタンパク質 L55	配列番号 8908~8933
MRPS14	ミトコンドリアリボソームタンパク質 S14	配列番号 8934~8935
MRPS22	ミトコンドリアリボソームタンパク質 S22	配列番号 8936~8944
MRPS28	ミトコンドリアリボソームタンパク質 S28	配列番号 8945~8952
MS4A14	膜貫通 4 ドメイン、サブファミリーA、メンバー14	配列番号 8953~8963
MS4A3	膜貫通 4 ドメイン、サブファミリーA、メンバー 3(造血細胞特異的)	配列番号 8964~8968
MSH3	MutS ホモログ 3	配列番号 8969
MSH5	MutS ホモログ 5	配列番号 8970~8981
MSLN	メソテリン	配列番号 8982~8989
MSMB	マイクロセミノプロテイン、ベータ-	配列番号 8990~8991
MSRA	メチオニンスルホキシドレダクターゼ A	配列番号 8992~8999
MSRB2	メチオニンスルホキシドレダクターゼ B2	配列番号 9000~9001
MSRB3	メチオニンスルホキシドレダクターゼ B3	配列番号 9002~9015
MST1	マクロファージ刺激 1	配列番号 9016~9017
MSTN	ミオスタチン	配列番号 9018
MT1G	メタロチオネイン 1G	配列番号 9019~9022
MTHFD2	メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ (NADP+依存性)2、メテニルテトラヒドロ葉酸シクロヒドロラーゼ	配列番号 9023~9027

【表１４－５７】

MTMR14	ミオチューブラリン関連タンパク質 14	配列番号 9028~9038
MTRNR2L11	MT-RNR2 様 11(偽遺伝子)	配列番号 9039
MTRR	5-メチルテトラヒドロ葉酸-ホモシステインメチルトランスフェラーゼレダクターゼ	配列番号 9040~9052
MTTP	ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質	配列番号 9053~9063
MTX2	メタキシン 2	配列番号 9064~9068
MUC1	ムチン 1、細胞表面関連	配列番号 9069~9094
MUC13	ムチン 13、細胞表面関連	配列番号 9095~9096
MUC20	ムチン 20、細胞表面関連	配列番号 9097~9101
MUC3A	ムチン 3A、細胞表面関連	配列番号 9102~9104
MUC5AC	ムチン 5AC、オリゴマー粘液/ゲル形成	配列番号 9105
MUC5B	ムチン 5B、オリゴマー粘液/ゲル形成	配列番号 9106~9107
MUC6	ムチン 6、オリゴマー粘液/ゲル形成	配列番号 9108~9111
MUC7	ムチン 7、分泌型	配列番号 9112~9115
MUCL1	ムチン様 1	配列番号 9116~9118
MXRA5	マトリックスリモデリング関連 5	配列番号 9119
MXRA7	マトリックスリモデリング関連 7	配列番号 9120~9126
MYDGF	骨髄由来成長因子	配列番号 9127~9129
MYL1	ミオシン、軽鎖 1、アルカリ;骨格、速い	配列番号 9130~9131
MYOC	ミオシリン、小柱網誘導性グルココルチコイド応答	配列番号 9132~9133
MYRFL	ミエリン調節因子様	配列番号 9134~9138
MZB1	辺縁帯 B および B1 細胞特異的タンパク質	配列番号 9139~9143
N4BP2L2	NEDD4 結合タンパク質 2 様 2	配列番号 9144~9149
NAA38	N(アルファ)-アセチルトランスフェラーゼ 38、NatC 補助サブユニット	配列番号 9150~9155
NAAA	N-アシルエタノールアミン酸アミダーゼ	配列番号 9156~9161
NAGA	N-アセチルガラクトサミニダーゼ、アルファ-	配列番号 9162~9164
NAGLU	N-アセチルグルコサミニダーゼ、アルファ	配列番号 9165~9169
NAGS	N-アセチルグルタミン酸シンターゼ	配列番号 9170~9171
NAPSA	ナプシン A アスパラギン酸ペプチダーゼ	配列番号 9172~9174
NBL1	神経芽細胞腫 1、DAN ファミリーBMP アンタゴニスト	配列番号 9180~9193
NCAM1	神経細胞接着分子 1	配列番号 9194~9213
NCAN	ニューロカン	配列番号 9214~9215
NCBP2-AS2	NCBP2 アンチセンス RNA2(直接対決)	配列番号 9216
NCSTN	ニカストリン	配列番号 9217~9226
NDNF	ニューロン由来神経栄養因子	配列番号 9227~9229
NDP	ノリエ病(偽神経膠腫)	配列番号 9230~9232

【表１４－５８】

NDUFA10	NADH デヒドロゲナーゼ(ユビキノン)1 アルファ部分複合体、10、42kDa	配列番号 9233~9242
NDUFB5	NADH デヒドロゲナーゼ(ユビキノン)1 ベータ部分複合体、5、16kDa	配列番号 9243~9251
NDUFS8	NADH デヒドロゲナーゼ(ユビキノン)Fe-S タンパク質 8、23kDa(NADH-コエンザイム Q レダクターゼ)	配列番号 9252~9261
NDUFV1	NADH デヒドロゲナーゼ(ユビキノン)フラボタンパク質 1、51kDa	配列番号 9262~9275
NECAB3	N 末端 EF ハンドカルシウム結合タンパク質 3	配列番号 9276~9285
NELL1	神経 EGFL 様 1	配列番号 9289~9292
NELL2	神経 EGFL 様 2	配列番号 9293~9307
NENF	ニューデシン神経栄養因子	配列番号 9308
NETO1	ニューロピリン(NRP)およびトロイド(TLL)様 1	配列番号 9309~9312
NFASC	ニューロファシン	配列番号 9313~9327
NFE2L1	核因子、赤血球 2 様 1	配列番号 9328~9346
NFE2L3	核因子、赤血球 2 様 3	配列番号 9347~9348
NGEF	ニューロングアニンヌクレオチド交換因子	配列番号 9349~9354
NGF	神経成長因子(ベータポリペプチド)	配列番号 9355
NGLY1	N-グリカナーゼ 1	配列番号 9356~9362
NGRN	ニューグリン、神経突起伸長関連	配列番号 9363~9364
NHLRC3	NHL リピート含有 3	配列番号 9365~9367
NID1	ニドゲン 1	配列番号 9368~9369
NID2	ニドゲン 2(オステオニドゲン)	配列番号 9370~9372
NKG7	ナチュラルキラー細胞顆粒タンパク質 7	配列番号 9373~9377
NLGN3	ニューロリギン 3	配列番号 9378~9382
NLGN4Y	ニューロリギン 4、Y 連鎖	配列番号 9383~9389
NLRP5	NLR ファミリー、ピリンドメイン含有 5	配列番号 9390~9392
NMB	ニューロメジン B	配列番号 9393~9394
NME1	NME/NM23 ヌクレオシド二リン酸キナーゼ 1	配列番号 9395~9401
NME1-NME2	NME1-NME2 リードスルー	配列番号 9402~9404
NME3	NME/NM23 ヌクレオシド二リン酸キナーゼ 3	配列番号 9405~9409
NMS	ニューロメジン S	配列番号 9410
NMU	ニューロメジン U	配列番号 9411~9414
NOA1	一酸化窒素関連 1	配列番号 9415
NODAL	節点成長分化因子	配列番号 9416~9417
NOG	ノギン	配列番号 9418
NOMO3	NODAL モジュレーター3	配列番号 9419~9425

【表１４－５９】

NOS1AP	一酸化窒素シンターゼ 1(ニューロン)アダプタータンパク質	配列番号 9426~9430
NOTCH3	ノッチ 3	配列番号 9431~9434
NOTUM	Notum ペクチンアセチルエステラーゼホモログ (Drosophila)	配列番号 9435~9437
NOV	腎芽細胞腫過剰発現	配列番号 9438
NPB	ニューロペプチド B	配列番号 9439~9440
NPC2	ニーマンピック病、C2 型	配列番号 9441~9449
NPFF	ニューロペプチド FF-アミドペプチド前駆体	配列番号 9450
NPFFR2	ニューロペプチド FF 受容体 2	配列番号 9451~9454
NPHS1	ネフローゼ 1、先天性、Finnish 型(ネフリン)	配列番号 9455~9456
NPNT	ネフロネクチン	配列番号 9457~9467
NPPA	ナトリウム利尿ペプチド A	配列番号 9468~9470
NPPB	ナトリウム利尿ペプチド B	配列番号 9471
NPPC	ナトリウム利尿ペプチド C	配列番号 9472~9473
NPS	ニューロペプチド S	配列番号 9474
NPTX1	ニューロンペントラキシン I	配列番号 9475
NPTX2	ニューロンペントラキシン II	配列番号 9476
NPTXR	ニューロンペントラキシン受容体	配列番号 9477~9478
NPVF	ニューロペプチド VF 前駆体	配列番号 9479
NPW	ニューロペプチド W	配列番号 9480~9482
NPY	ニューロペプチド Y	配列番号 9483~9485
NQO2	NAD(P)H デヒドロゲナーゼ、キノン 2	配列番号 9486~9494
NRCAM	神経細胞接着分子	配列番号 9495~9507
NRG1	ニューレグリン 1	配列番号 9508~9525
NRN1L	ニューリチン 1 様	配列番号 9526~9528
NRP1	ニューロピリン 1	配列番号 9529~9542
NRP2	ニューロピリン 2	配列番号 9543~9549
NRTN	ニュールツリン	配列番号 9550
NRXN1	ニューレキシン 1	配列番号 9551~9581
NRXN2	ニューレキシン 2	配列番号 9582~9590
NT5C3A	5’-ヌクレオチダーゼ、細胞質 IIIA	配列番号 9591~9601
NT5DC3	5’-ヌクレオチダーゼドメイン含有 3	配列番号 9602~9604
NT5E	5’-ヌクレオチダーゼ、エクト(CD73)	配列番号 9605~9609
NTF3	ニューロトロフィン 3	配列番号 9610~9611
NTF4	ニューロトロフィン 4	配列番号 9612~9613
NTM	ニューロトリミン	配列番号 9614~9623
NTN1	ネトリン 1	配列番号 9624~9625
NTN3	ネトリン 3	配列番号 9626

【表１４－６０】

NTN4	ネトリン 4	配列番号 9627~9631
NTN5	ネトリン 5	配列番号 9632~9633
NTNG1	ネトリン G1	配列番号 9634~9640
NTNG2	ネトリン G2	配列番号 9641~9642
NTS	ニューロテンシン	配列番号 9643~9644
NUBPL	ヌクレオチド結合タンパク質様	配列番号 9645~9651
NUCB1	ヌクレオビンジン 1	配列番号 9652~9658
NUCB2	ヌクレオビンジン 2	配列番号 9659~9674
NUDT19	ヌディックス(ヌクレオシド二リン酸結合部分 X)型モチーフ 19	配列番号 9675
NUDT9	ヌディックス(ヌクレオシド二リン酸結合部分 X)型モチーフ 9	配列番号 9676~9680
NUP155	ヌクレオポリン 155kDa	配列番号 9681~9684
NUP214	ヌクレオポリン 214kDa	配列番号 9685~9696
NUP85	ヌクレオポリン 85kDa	配列番号 9697~9711
NXPE3	ニューレキソフィリンおよび PC-エステラーゼドメインファミリー、メンバー3	配列番号 9712~9716
NXPE4	ニューレキソフィリンおよび PC-エステラーゼドメインファミリー、メンバー4	配列番号 9717~9718
NXPH1	ニューレキソフィリン 1	配列番号 9719~9722
NXPH2	ニューレキソフィリン 2	配列番号 9723
NXPH3	ニューレキソフィリン 3	配列番号 9724~9725
NXPH4	ニューレキソフィリン 4	配列番号 9726~9727
NYX	ニクタロピン	配列番号 9728~9729
OAF	Out at first ホモログ	配列番号 9730~9731
OBP2A	臭気物質結合タンパク質 2A	配列番号 9732~9738
OBP2B	臭気物質結合タンパク質 2B	配列番号 9739~9742
OC90	オトコニン 90	配列番号 9743
OCLN	オクルディン	配列番号 9744~9746
ODAM	歯原性、エナメル芽細胞関連	配列番号 9747~9750
OGG1	8-オキソグアニン DNA グリコシラーゼ	配列番号 9755~9768
OGN	オステオグリシン	配列番号 9769~9771
OIT3	オンコプロテイン誘導性転写産物 3	配列番号 9772~9773
OLFM1	オルファクトメジン 1	配列番号 9774~9784
OLFM2	オルファクトメジン 2	配列番号 9785~9788
OLFM3	オルファクトメジン 3	配列番号 9789~9791
OLFM4	オルファクトメジン 4	配列番号 9792
OLFML1	オルファクトメジン様 1	配列番号 9793~9796
OLFML2A	オルファクトメジン様 2A	配列番号 9797~9799

【表１４－６１】

OLFML2B	オルファクトメジン様2B	配列番号9800~9804
OLFML3	オルファクトメジン様3	配列番号9805~9807
OMD	オステオモジュリン	配列番号9808
OMG	オリゴデンドロサイトミエリン糖タンパク質	配列番号9809
OOSP2	卵母細胞分泌タンパク質2	配列番号9810~9811
OPCML	オピオイド結合タンパク質/細胞接着分子様	配列番号9812~9816
OPTC	オプティシン	配列番号9818~9819
ORAI1	ORAIカルシウム放出活性化カルシウムモジュレーター1	配列番号9820
ORM1	オロソムコイド1	配列番号9821
ORM2	オロソムコイド2	配列番号9822
ORMDL2	ORMDLスフィンゴ脂質生合成レギュレーター2	配列番号9823~9826
OS9	骨肉腫増幅9、小胞体レクチン	配列番号9827~9841
OSCAR	破骨細胞関連、免疫グロブリン様受容体	配列番号9842~9852
OSM	オンコスタチンM	配列番号9853~9855
OSMR	オンコスタチンM受容体	配列番号9856~9860
OSTN	オステオクリン	配列番号9861~9862
OTOA	オトアンコリン	配列番号9863~9868
OTOG	オトゲリン	配列番号9869~9871
OTOGL	オトゲリン様	配列番号9872~9878
OTOL1	オトリン1	配列番号9879
OTOR	オトラプリン	配列番号9880
OTOS	オトスピラリン	配列番号9881~9882
OVCH1	オボキマーゼ1	配列番号9883~9885
OVCH2	オボキマーゼ2(遺伝子/偽遺伝子)	配列番号9886~9887
OVGP1	卵管糖タンパク質1、120kDa	配列番号9888
OXCT1	3-オキソ酸CoAトランスフェラーゼ1	配列番号9889~9892
OXCT2	3-オキソ酸CoAトランスフェラーゼ2	配列番号9893
OXNAD1	酸化還元酵素NAD結合ドメイン含有1	配列番号9894~9900
OXT	オキシトシン/ニューロフィジンIプレプロペプチド	配列番号9901
P3H1	プロリル3-ヒドロキシラーゼ1	配列番号9902~9906
P3H2	プロリル3-ヒドロキシラーゼ2	配列番号9907~9910
P3H3	プロリル3-ヒドロキシラーゼ3	配列番号9911
P3H4	プロリル3-ヒドロキシラーゼファミリーメンバー4(非酵素的)	配列番号9912~9916
P4HA1	プロリル4-ヒドロキシラーゼ、アルファポリペプチドI	配列番号9917~9921

【表１４－６２】

P4HA2	プロリル 4-ヒドロキシラーゼ、アルファポリペプチドII	配列番号 9922~9936
P4HA3	プロリル 4-ヒドロキシラーゼ、アルファポリペプチドIII	配列番号 9937~9941
P4HB	プロリル 4-ヒドロキシラーゼ、ベータポリペプチド	配列番号 9942~9953
PAEP	プロゲスターゲン関連子宮内膜タンパク質	配列番号 9954~9962
PAM	ペプチジルグリシンアルファ-アミド化モノオキシゲナーゼ	配列番号 9963~9976
PAMR1	筋肉再生に関連するペプチダーゼドメイン含有 1	配列番号 9977~9983
PAPL	鉄/亜鉛紫色酸性ホスファターゼ様タンパク質	配列番号 159~162
PAPLN	パピリン、プロテオグリカン様硫酸化糖タンパク質	配列番号 9984~9991
PAPPA	妊娠関連血漿タンパク質 A、パパリシン 1	配列番号 9992
PAPPA2	パパリシン 2	配列番号 9993~9994
PARP15	ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼファミリー、メンバー15	配列番号 9995~9998
PARVB	パービン、ベータ	配列番号 9999~10003
PATE1	前立腺および精巣発現 1	配列番号 10004~10005
PATE2	前立腺および精巣発現 2	配列番号 10006~10007
PATE3	前立腺および精巣発現 3	配列番号 10008
PATE4	前立腺および精巣発現 4	配列番号 10009~10010
PATL2	トポイソメラーゼII ホモログ 2 に関連するタンパク質(酵母)	配列番号 10011~10016
PAX2	対ボックス 2	配列番号 10017~10022
PAX4	対ボックス 4	配列番号 10023~10029
PCCB	プロピオニル CoA カルボキシラーゼ、ベータポリペプチド	配列番号 10030~10044
PCDH1	プロトカドヘリン 1	配列番号 10045~10050
PCDH12	プロトカドヘリン 12	配列番号 10051~10052
PCDH15	プロトカドヘリン関連 15	配列番号 10053~10086
PCDHA1	プロトカドヘリンアルファ 1	配列番号 10087~10089
PCDHA10	プロトカドヘリンアルファ 10	配列番号 10090~10092
PCDHA11	プロトカドヘリンアルファ 11	配列番号 19993~10095
PCDHA6	プロトカドヘリンアルファ 6	配列番号 10096~10098
PCDHB12	プロトカドヘリンベータ 12	配列番号 10099~10101
PCDHGA11	プロトカドヘリンガンマサブファミリーA、11	配列番号 10102~10104
PCF11	PCF11 切断およびポリアデニル化因子サブユニット	配列番号 10105~10109

【表１４－６３】

PCOLCE	プロコラーゲンC-エンドペプチダーゼエンハンサー	配列番号10110
PCOLCE2	プロコラーゲンC-エンドペプチダーゼエンハンサー2	配列番号10111~10114
PCSK1	プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン1型	配列番号10115~10117
PCSK1N	プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン1型阻害剤	配列番号10118
PCSK2	プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン2型	配列番号10119~10121
PCSK4	プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン4型	配列番号10122~10124
PCSK5	プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン5型	配列番号10125~10129
PCSK9	プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン9型	配列番号10130
PCYOX1	プレニルシステインオキシダーゼ1	配列番号10131~10135
PCYOX1L	プレニルシステインオキシダーゼ1様	配列番号10136~10140
PDDC1	パーキンソン病7ドメイン含有1	配列番号5802~5810
PDE11A	ホスホジエステラーゼ11A	配列番号10141~10146
PDE2A	ホスホジエステラーゼ2A、cGMP刺激	配列番号10147~10168
PDE7A	ホスホジエステラーゼ7A	配列番号10169~10172
PDF	ペプチドデホルミラーゼ(ミトコンドリア)	配列番号10173
PDGFA	血小板由来成長因子アルファポリペプチド	配列番号10174~10177
PDGFB	血小板由来成長因子ベータポリペプチド	配列番号10178~10181
PDGFC	血小板由来成長因子C	配列番号10182~10185
PDGFD	血小板由来成長因子D	配列番号10186~10188
PDGFRA	血小板由来成長因子受容体、アルファポリペプチド	配列番号10189~10195
PDGFRB	血小板由来成長因子受容体、ベータポリペプチド	配列番号10196~10199
PDGFRL	血小板由来成長因子受容体様	配列番号1020~10201
PDHA1	ピルビン酸デヒドロゲナーゼ(リポアミド)アルファ1	配列番号10202~10210
PDIA2	タンパク質ジスルフィドイソメラーゼファミリーA、メンバー2	配列番号10211~10214
PDIA3	タンパク質ジスルフィドイソメラーゼファミリーA、メンバー3	配列番号10215~10218
PDIA4	タンパク質ジスルフィドイソメラーゼファミリーA、メンバー4	配列番号10219~10220

【表１４－６４】

PDIA5	タンパク質ジスルフィドイソメラーゼファミリーA、メンバー5	配列番号 10221~10224
PDIA6	タンパク質ジスルフィドイソメラーゼファミリーA、メンバー6	配列番号 10225~10231
PDILT	タンパク質ジスルフィドイソメラーゼ様、精巣発現	配列番号 10232~10233
PDYN	プロダイノルフィン	配列番号 10234~10236
PDZD8	PDZ ドメイン含有 8	配列番号 10237
PDZRN4	PDZ ドメイン含有リングフィンガー4	配列番号 10238~10240
PEAR1	血小板内皮凝集受容体 1	配列番号 10241~10244
PEBP4	ホスファチジルエタノールアミン結合タンパク質 4	配列番号 10245~10246
PECAM1	血小板/内皮細胞接着分子 1	配列番号 10247~10250
PENK	プロエンケファリン	配列番号 10251~10256
PET117	PET117 ホモログ	配列番号 10257
PF4	血小板第 4 因子	配列番号 10258
PF4V1	血小板第 4 因子バリアント 1	配列番号 10259
PFKP	ホスホフルクトキナーゼ、血小板	配列番号 10260~10268
PFN1	プロフィリン 1	配列番号 10269~10271
PGA3	ペプシノーゲン 3、グループ I(ペプシノーゲン A)	配列番号 10272~10275
PGA4	ペプシノーゲン 4、グループ I(ペプシノーゲン A)	配列番号 10276~10278
PGA5	ペプシノーゲン 5、グループ I(ペプシノーゲン A)	配列番号 10279~10281
PGAM5	PGAM ファミリーメンバー5、セリン/スレオニンプロテインホスファターゼ、ミトコンドリア	配列番号 10282~10285
PGAP3	タンパク質への GPI 後の付着 3	配列番号 10286~10293
PGC	プロガストリクシン(ペプシノーゲン C)	配列番号 10294~10297
PGF	胎盤成長因子	配列番号 10298~10301
PGLYRP1	ペプチドグリカン認識タンパク質 1	配列番号 10302
PGLYRP2	ペプチドグリカン認識タンパク質 2	配列番号 10303~10306
PGLYRP3	ペプチドグリカン認識タンパク質 3	配列番号 10307
PGLYRP4	ペプチドグリカン認識タンパク質 4	配列番号 10308~10309
PHACTR1	ホスファターゼおよびアクチンレギュレーター1	配列番号 10310~10316
PHB	プロヒビチン	配列番号 10317~10325
PI15	ペプチダーゼ阻害剤 15	配列番号 10326~10327
PI3	ペプチダーゼ阻害剤 3、皮膚由来	配列番号 10328
PIANP	PILR アルファ関連神経タンパク質	配列番号 10329~10334
PIGK	ホスファチジルイノシトールグリカンアンカー生合成、クラス K	配列番号 10335~10338

【表１４－６５】

PIGL	ホスファチジルイノシトールグリカンアンカー生合成、クラスL	配列番号 10339~10346
PIGT	ホスファチジルイノシトールグリカンアンカー生合成、クラスT	配列番号 10347~10400
PIGZ	ホスファチジルイノシトールグリカンアンカー生合成、クラスZ	配列番号 10401~10403
PIK3AP1	ホスホイノシチド-3-キナーゼアダプタータンパク質1	配列番号 10404~10406
PIK3IP1	ホスホイノシチド-3-キナーゼ相互作用タンパク質1	配列番号 10407~10410
PILRA	対になった免疫グロブリン様2型受容体アルファ	配列番号 10411~10415
PILRB	対になった免疫グロブリン様2型受容体ベータ	配列番号 10416~10427
PINLYP	ホスホリパーゼA2阻害剤およびLY6/PLAURドメイン含有	配列番号 10428~10432
PIP	プロラクチン誘導タンパク質	配列番号 10433
PIWIL4	Piwi様RNAを媒介した遺伝子サイレンシング4	配列番号 10434~10438
PKDCC	タンパク質キナーゼドメイン含有、細胞質	配列番号 10439~10440
PKHD1	多発性嚢胞腎および肝疾患1(常染色体劣性)	配列番号 10441~10442
PLA1A	ホスホリパーゼA1メンバーA	配列番号 10443~10447
PLA2G10	ホスホリパーゼA2、グループX	配列番号 10448~10449
PLA2G12A	ホスホリパーゼA2、グループXIIA	配列番号 10450~10452
PLA2G12B	ホスホリパーゼA2、グループXIIB	配列番号 10453
PLA2G15	ホスホリパーゼA2、グループXV	配列番号 10454~10461
PLA2G1B	ホスホリパーゼA2、グループIB(膵臓)	配列番号 10462~10464
PLA2G2A	ホスホリパーゼA2、グループIIA(血小板、滑液)	配列番号 10465~10466
PLA2G2C	ホスホリパーゼA2、グループIIC	配列番号 10467~10468
PLA2G2D	ホスホリパーゼA2、グループIID	配列番号 10469~10470
PLA2G2E	ホスホリパーゼA2、グループIIE	配列番号 10471
PLA2G3	ホスホリパーゼA2、グループIII	配列番号 10472
PLA2G5	ホスホリパーゼA2、グループV	配列番号 10473
PLA2G7	ホスホリパーゼA2、グループVII(血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ、血漿)	配列番号 10474~10475
PLA2R1	ホスホリパーゼA2受容体1、180kDa	配列番号 10476~10477
PLAC1	胎盤特異的1	配列番号 10478
PLAC9	胎盤特異的9	配列番号 10479~10481
PLAT	プラスミノーゲンアクチベーター、組織	配列番号 10482~10490
PLAU	プラスミノーゲンアクチベーター、ウロキナーゼ	配列番号 10491~10493

【表１４－６６】

PLAUR	プラスミノーゲンアクチベーター、ウロキナーゼ受容体	配列番号 10494~10505
PLBD1	ホスホリパーゼ B ドメイン含有 1	配列番号 10506~10508
PLBD2	ホスホリパーゼ B ドメイン含有 2	配列番号 10509~10511
PLG	プラスミノーゲン	配列番号 10512~10514
PLGLB1	プラスミノーゲン様 B1	配列番号 10515~10518
PLGLB2	プラスミノーゲン様 B2	配列番号 10519~10520
PLOD1	プロコラーゲン-リジン、2-オキソグルタル酸 5-ジオキシゲナーゼ 1	配列番号 10521~10523
PLOD2	プロコラーゲン-リジン、2-オキソグルタル酸 5-ジオキシゲナーゼ 2	配列番号 10524~10529
PLOD3	プロコラーゲン-リジン、2-オキソグルタル酸 5-ジオキシゲナーゼ 3	配列番号 10530~10536
PLTP	リン脂質輸送タンパク質	配列番号 10537~10541
PLXNA4	プレキシン A4	配列番号 10542~10545
PLXNB2	プレキシン B2	配列番号 10546~10554
PM20D1	ペプチダーゼ M20 ドメイン含有 1	配列番号 10555
PMCH	プロメラニン凝集ホルモン	配列番号 10556
PMEL	プレメラノソームタンパク質	配列番号 10557~10568
PMEPA1	前立腺膜貫通タンパク質、アンドロゲン誘導 1	配列番号 10569~10575
PNLIP	膵臓リパーゼ	配列番号 10576
PNLIPRP1	膵臓リパーゼ関連タンパク質 1	配列番号 10577~10585
PNLIPRP3	膵臓リパーゼ関連タンパク質 3	配列番号 10586
PNOC	プレプロノシセプチン	配列番号 10587~10589
PNP	プリンヌクレオシドホスホリラーゼ	配列番号 10590~10593
PNPLA4	パタチン様ホスホリパーゼドメイン含有 4	配列番号 10594~10597
PODNL1	ポドカン様 1	配列番号 10598~10609
POFUT1	タンパク質 O-フコシルトランスフェラーゼ 1	配列番号 10610~10611
POFUT2	タンパク質 O-フコシルトランスフェラーゼ 2	配列番号 10612~10617
POGLUT1	タンパク質 O-グルコシルトランスフェラーゼ 1	配列番号 10618~10622
POLL	ポリメラーゼ(DNA 指向性)、ラムダ	配列番号 10623~10635
POMC	プロオピオメラノコルチン	配列番号 10636~10640
POMGNT2	タンパク質 O-結合型マンノース N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ 2(ベータ 1,4-)	配列番号 10641~10642
PON1	パラオキソナーゼ 1	配列番号 10643~10644
PON2	パラオキソナーゼ 2	配列番号 10645~10657
PON3	パラオキソナーゼ 3	配列番号 10658~10663
POSTN	ペリオスチン、骨芽細胞特異的因子	配列番号 10664~10669

【表１４－６７】

PPBP	プロ血小板塩基性タンパク質(ケモカイン(C-X-C モチーフ)リガンド 7)	配列番号 10670
PPIB	ペプチジルプロリルイソメラーゼ B(シクロフィリン B)	配列番号 10671
PPIC	ペプチジルプロリルイソメラーゼ C(シクロフィリン C)	配列番号 10672
PPOX	プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ	配列番号 10673~10683
PPP1CA	プロテインホスファターゼ 1、触媒サブユニット、アルファアイソザイム	配列番号 10684~10689
PPT1	パルミトイルタンパク質チオエステラーゼ 1	配列番号 10690~10706
PPT2	パルミトイルタンパク質チオエステラーゼ 2	配列番号 10707~10714
PPY	膵臓ポリペプチド	配列番号 10715~10719
PRAC2	前立腺癌感受性候補 2	配列番号 10720~10721
PRADC1	プロテアーゼ関連ドメイン含有 1	配列番号 10722
PRAP1	プロリンリッチ酸性タンパク質 1	配列番号 10723~10724
PRB1	プロリンリッチタンパク質 BstNI サブファミリー 1	配列番号 10725~10728
PRB2	プロリンリッチタンパク質 BstNI サブファミリー 2	配列番号 10729~10730
PRB3	プロリンリッチタンパク質 BstNI サブファミリー 3	配列番号 10731~10732
PRB4	プロリンリッチタンパク質 BstNI サブファミリー 4	配列番号 10733~10736
PRCD	進行性桿体錐体変性	配列番号 10737~10738
PRCP	プロリルカルボキシペプチダーゼ(アンギオテンシナーゼ C)	配列番号 10739~10750
PRDM12	PR ドメイン含有 12	配列番号 10751
PRDX4	ペルオキシレドキシン 4	配列番号 10752~10755
PRELP	プロリン/アルギニンリッチエンドロイシンリッチ反復タンパク質	配列番号 10756
PRF1	パーフォリン 1(孔形成タンパク質)	配列番号 10757~10759
PRG2	プロテオグリカン 2、骨髄(ナチュラルキラー細胞活性化因子、好酸球顆粒主要塩基性タンパク質)	配列番号 10760~10762
PRG3	プロテオグリカン 3	配列番号 10763
PRG4	プロテオグリカン 4	配列番号 10764~10769
PRH1	プロリンリッチタンパク質 HaeIII サブファミリー1	配列番号 10770~10772
PRH2	プロリンリッチタンパク質 HaeIII サブファミリー2	配列番号 10773~10774

【表１４－６８】

PRKAG1	タンパク質キナーゼ、AMP 活性化、ガンマ 1 非触媒サブユニット	配列番号 10775~10789
PRKCSH	タンパク質キナーゼ C 基質 80K-H	配列番号 10790~10799
PRKD1	タンパク質キナーゼ D1	配列番号 10800~10805
PRL	プロラクチン	配列番号 10806~10808
PRLH	プロラクチン放出ホルモン	配列番号 10809
PRLR	プロラクチン受容体	配列番号 10810~10828
PRNP	プリオンタンパク質	配列番号 10829~10832
PRNT	プリオンタンパク質(精巣特異的)	配列番号 10833
PROC	プロテイン C(凝固第 Va 因子および第 VIIIa 因子の不活性化因子)	配列番号 10834~10841
PROK1	プロキネチシン 1	配列番号 10842
PROK2	プロキネチシン 2	配列番号 10843~10844
PROL1	プロリンリッチ、涙腺 1	配列番号 9817
PROM1	プロミニン 1	配列番号 10845~10856
PROS1	プロテイン S(アルファ)	配列番号 10857~10860
PROZ	プロテイン Z、ビタミン K 依存性血漿糖タンパク質	配列番号 10861~10862
PRR27	プロリンリッチ 27	配列番号 10863~10866
PRR4	プロリンリッチ 4(涙腺)	配列番号 10867~10869
PRRG2	プロリンリッチ Gla(G-カルボキシグルタミン酸)2	配列番号 10870~10872
PRRT3	プロリンリッチ膜貫通タンパク質 3	配列番号 10873~10875
PRRT4	プロリンリッチ膜貫通タンパク質 4	配列番号 10876~10882
PRSS1	プロテアーゼ、セリン、1(トリプシン 1)	配列番号 10883~10886
PRSS12	プロテアーゼ、セリン、12(ニューロトリプシン、モトプシン)	配列番号 10887
PRSS16	プロテアーゼ、セリン、16(胸腺)	配列番号 10888~10895
PRSS2	プロテアーゼ、セリン、2(トリプシン 2)	配列番号 10896~10899
PRSS21	プロテアーゼ、セリン、21(テスチシン)	配列番号 1090~10905
PRSS22	プロテアーゼ、セリン、22	配列番号 10906~10908
PRSS23	プロテアーゼ、セリン、23	配列番号 10909~10912
PRSS27	プロテアーゼ、セリン 27	配列番号 10913~10915
PRSS3	プロテアーゼ、セリン、3	配列番号 10916~10920
PRSS33	プロテアーゼ、セリン、33	配列番号 10921~10924
PRSS35	プロテアーゼ、セリン、35	配列番号 10925
PRSS36	プロテアーゼ、セリン、36	配列番号 10926~10929
PRSS37	プロテアーゼ、セリン、37	配列番号 10930~10933
PRSS38	プロテアーゼ、セリン、38	配列番号 10934
PRSS42	プロテアーゼ、セリン、42	配列番号 10935~10936

【表１４－６９】

PRSS48	プロテアーゼ、セリン、48	配列番号 10937~10938
PRSS50	プロテアーゼ、セリン、50	配列番号 10939
PRSS53	プロテアーゼ、セリン、53	配列番号 10940
PRSS54	プロテアーゼ、セリン、54	配列番号 10941~10945
PRSS55	プロテアーゼ、セリン、55	配列番号 10946~10948
PRSS56	プロテアーゼ、セリン、56	配列番号 10949~10950
PRSS57	プロテアーゼ、セリン、57	配列番号 10951~10952
PRSS58	プロテアーゼ、セリン、58	配列番号 10953~10954
PRSS8	プロテアーゼ、セリン、8	配列番号 10955~10958
PRTG	プロトゲニン	配列番号 10959~10962
PRTN3	プロテイナーゼ 3	配列番号 10963~10964
PSAP	プロサポシン	配列番号 10965~10968
PSAPL1	プロサポシン様 1(遺伝子/偽遺伝子)	配列番号 10969
PSG1	妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質 1	配列番号 10970~10977
PSG11	妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質 11	配列番号 10978~10982
PSG2	妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質 2	配列番号 10983~10984
PSG3	妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質 3	配列番号 10985~10988
PSG4	妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質 4	配列番号 10989~11000
PSG5	妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質 5	配列番号 11001~11006
PSG6	妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質 6	配列番号 11007~110012
PSG7	妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質 7(遺伝子/偽遺伝子)	配列番号 11013~11015
PSG8	妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質 8	配列番号 11016~11020
PSG9	妊娠特異的ベータ-1-糖タンパク質 9	配列番号 11021~11028
PSMD1	プロテアソーム 26S サブユニット、非 ATPase 1	配列番号 11029~11036
PSORS1C2	乾癬感受性 1 候補 2	配列番号 11037
PSPN	ペルセフィン	配列番号 11038~11039
PTGDS	プロスタグランジン D2 シンターゼ 21kDa(脳)	配列番号 11040~11044
PTGIR	プロスタグランジン I2(プロスタサイクリン)受容体(IP)	配列番号 11045~11049
PTGS1	プロスタグランジン-エンドペルオキシドシンターゼ 1(プロスタグランジン G/H シンターゼおよびシクロオキシゲナーゼ)	配列番号 11050~11058
PTGS2	プロスタグランジン-エンドペルオキシドシンターゼ 2(プロスタグランジン G/H シンターゼおよびシクロオキシゲナーゼ)	配列番号 11059~11060
PTH	副甲状腺ホルモン	配列番号 11061~11062
PTH2	副甲状腺ホルモン 2	配列番号 11063
PTHLH	副甲状腺ホルモン様ホルモン	配列番号 11064~11072

【表１４－７０】

PTK7	タンパク質チロシンキナーゼ 7(不活性)	配列番号 11073~11088
PTN	プレイオトロフィン	配列番号 11089~11090
PTPRA	タンパク質チロシンホスファターゼ、受容体タイプ、A	配列番号 11091~11098
PTPRB	タンパク質チロシンホスファターゼ、受容体タイプ、B	配列番号 11099~11106
PTPRC	タンパク質チロシンホスファターゼ、受容体タイプ、C	配列番号 11107~11117
PTPRCAP	タンパク質チロシンホスファターゼ、受容体タイプ、C 関連タンパク質	配列番号 11118
PTPRD	タンパク質チロシンホスファターゼ、受容体タイプ、D	配列番号 11119~11130
PTPRF	タンパク質チロシンホスファターゼ、受容体タイプ、F	配列番号 11131~11138
PTPRJ	タンパク質チロシンホスファターゼ、受容体タイプ、J	配列番号 11139~11144
PTPRO	タンパク質チロシンホスファターゼ、受容体タイプ、O	配列番号 11145~11153
PTPRS	タンパク質チロシンホスファターゼ、受容体タイプ、S	配列番号 11154~11161
PTTG1IP	下垂体腫瘍形質転換 1 相互作用タンパク質	配列番号 11162~11165
PTX3	ペントラキシン 3、長い	配列番号 11166
PTX4	ペントラキシン 4、長い	配列番号 11167~11169
PVR	ポリオウイルス受容体	配列番号 11170~11175
PVRL1	ポリオウイルス受容体関連 1(ヘルペスウイルス侵入メディエーターC)	配列番号 9286~9288
PXDN	ペルオキシダシン	配列番号 11176~11180
PXDNL	ペルオキシダシン様	配列番号 11181~11183
PXYLP1	2-ホスホキシロースホスファターゼ 1	配列番号 11184~11196
PYY	ペプチド YY	配列番号 11197~11198
PZP	妊娠ゾーンタンパク質	配列番号 11199~11200
QPCT	グルタミニルペプチドシクロトランスフェラーゼ	配列番号 11201~11203
QPRT	キノリン酸ホスホリボシルトランスフェラーゼ	配列番号 11204~11205
QRFP	ピログルタミル化 RF アミドペプチド	配列番号 11206~11207
QSOX1	キエシン Q6 スルフヒドリルオキシダーゼ 1	配列番号 11208~11211
R3HDML	R3H ドメイン含有様	配列番号 11212
RAB26	RAB26、メンバーRAS 癌遺伝子ファミリー	配列番号 11213~11216
RAB36	RAB36、メンバーRAS 癌遺伝子ファミリー	配列番号 11217~11219

【表１４－７１】

RAB9B	RAB9B、メンバーRAS 癌遺伝子ファミリー	配列番号 11220
RAET1E	レチノイン酸初期転写産物 1E	配列番号 11221~11226
RAET1G	レチノイン酸初期転写産物 1G	配列番号 11227~11229
RAMP2	受容体(G タンパク質共役型)活性改変タンパク質 2	配列番号 11230~11234
RAPGEF5	Rap グアニンヌクレオチド交換因子(GEF)5	配列番号 11235~11241
RARRES1	レチノイン酸受容体レスポンダー(タザロテン誘導)1	配列番号 11242~11243
RARRES2	レチノイン酸受容体レスポンダー(タザロテン誘導)2	配列番号 11244~11247
RASA2	RAS p21 タンパク質活性化因子 2	配列番号 11248~11250
RBM3	RNA 結合モチーフ(RNP1、RRM)タンパク質 3	配列番号 11251~11253
RBP3	レチノール結合タンパク質 3、間質	配列番号 11254
RBP4	レチノール結合タンパク質 4、血漿	配列番号 11255~11258
RCN1	レティキュロカルビン 1、EF-ハンドカルシウム結合ドメイン	配列番号 11259~11262
RCN2	レティキュロカルビン 2、EF-ハンドカルシウム結合ドメイン	配列番号 11263~11266
RCN3	レティキュロカルビン 3、EF-ハンドカルシウム結合ドメイン	配列番号 11267~11270
RCOR1	REST コリプレッサー1	配列番号 11271~11272
RDH11	レチノールデヒドロゲナーゼ 11(オールトランス/9-シス/11-シス)	配列番号 11273~11280
RDH12	レチノールデヒドロゲナーゼ 12(オールトランス/9-シス/11-シス)	配列番号 11281~11282
RDH13	レチノールデヒドロゲナーゼ 13(オールトランス/9-シス)	配列番号 11283~11291
RDH5	レチノールデヒドロゲナーゼ 5(11-シス/9-シス)	配列番号 11292~11296
RDH8	レチノールデヒドロゲナーゼ 8(オールトランス)	配列番号 11297~11298
REG1A	再生膵島由来 1 アルファ	配列番号 11299
REG1B	再生膵島由来 1 ベータ	配列番号 11300~11301
REG3A	再生膵島由来 3 アルファ	配列番号 11302~11304
REG3G	再生膵島由来 3 ガンマ	配列番号 11305~11307
REG4	再生膵島由来ファミリー、メンバー4	配列番号 11308~11311
RELN	リーリン	配列番号 11312~11315
RELT	RELT 腫瘍壊死因子受容体	配列番号 11316~11319
REN	レニン	配列番号 11320~11321
REPIN1	複製イニシエーター1	配列番号 11322~11335
REPS2	RALBP1 関連 Eps ドメイン含有 2	配列番号 11336~11337

【表１４－７２】

RET	Ret 癌原遺伝子	配列番号 11338~11343
RETN	レジスチン	配列番号 11344~11346
RETNLB	レジスチン様ベータ	配列番号 11347
RETSAT	レチノールサチュラーゼ(オールトランス-レチノール 13,14-レダクターゼ)	配列番号 11348~11352
RFNG	RFNG O-フコシルペプチド 3-ベータ-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼ	配列番号 11353~11355
RGCC	細胞周期レギュレーター	配列番号 11356
RGL4	Ral グアニンヌクレオチド解離刺激物質様 4	配列番号 11357~11363
RGMA	斥力誘導分子ファミリーメンバーa	配列番号 11364~11373
RGMB	斥力誘導分子ファミリーメンバーb	配列番号 11374~11375
RHOQ	Ras ホモログファミリーメンバーQ	配列番号 11376~11380
RIC3	RIC3 アセチルコリン受容体シャペロン	配列番号 11381~11388
RIMS1	調節シナプス膜エクソサイトーシス 1	配列番号 11393~11408
RIPPLY1	Ripply 転写リプレッサー1	配列番号 11409~11410
RLN1	リラキシン 1	配列番号 11411
RLN2	リラキシン 2	配列番号 11412~11413
RLN3	リラキシン 3	配列番号 11414~11415
RMDN1	微小管動態レギュレーター1	配列番号 11416~11429
RNASE1	リボヌクレアーゼ、RNase A ファミリー、1(膵臓)	配列番号 11430~11434
RNASE10	リボヌクレアーゼ、RNase A ファミリー、10(非活性)	配列番号 11435~11436
RNASE11	リボヌクレアーゼ、RNase A ファミリー、11(非活性)	配列番号 11437~11447
RNASE12	リボヌクレアーゼ、RNase A ファミリー、12(非活性)	配列番号 11448
RNASE13	リボヌクレアーゼ、RNase A ファミリー、13(非活性)	配列番号 11449
RNASE2	リボヌクレアーゼ、RNase A ファミリー、2(肝臓、好酸球由来ニューロトキシン)	配列番号 11450
RNASE3	リボヌクレアーゼ、RNase A ファミリー、3	配列番号 11451
RNASE4	リボヌクレアーゼ、RNase A ファミリー、4	配列番号 11452~11454
RNASE6	リボヌクレアーゼ、RNase A ファミリー、k6	配列番号 11455
RNASE7	リボヌクレアーゼ、RNase A ファミリー、7	配列番号 11456~11457
RNASE8	リボヌクレアーゼ、RNase A ファミリー、8	配列番号 11458
RNASE9	リボヌクレアーゼ、RNase A ファミリー、9(非活性)	配列番号 11459~11469
RNASEH1	リボヌクレアーゼ H1	配列番号 11470~11472
RNASET2	リボヌクレアーゼ T2	配列番号 11473~11480

【表１４－７３】

RNF146	リングフィンガータンパク質 146	配列番号 11481~11492
RNF148	リングフィンガータンパク質 148	配列番号 11493~11494
RNF150	リングフィンガータンパク質 150	配列番号 11495~11499
RNF167	リングフィンガータンパク質 167	配列番号 11500~11510
RNF220	リングフィンガータンパク質 220	配列番号 11511~11517
RNF34	リングフィンガータンパク質 34、E3 ユビキチンタンパク質リガーゼ	配列番号 11518~11525
RNLS	レナラーゼ、FAD 依存性アミンオキシダーゼ	配列番号 11526~11528
RNPEP	アルギニルアミノペプチダーゼ(アミノペプチダーゼ B)	配列番号 11529~11534
ROR1	受容体チロシンキナーゼ様オーファン受容体 1	配列番号 11535~11537
RP11-1236K1.1		配列番号 4158
RP11-14J7.7		配列番号 674~675
RP11-196G11.1		配列番号 85~87
RP11-350O14.18		配列番号 683
RP11-520P18.5		配列番号 8194
RP11-812E19.9		配列番号 89
RP11-903H12.5		配列番号 676
RP11-977G19.10		配列番号 78~80
RP4-576H24.4		配列番号 670~672
RP4-608O15.3	補体因子 H 関連タンパク質 2	配列番号 1649
RPL3	リボソームタンパク質 L3	配列番号 11538~11543
RPLP2	リボソームタンパク質、大、P2	配列番号 11544~11546
RPN2	リボホリン II	配列番号 11547~11553
RPS27L	リボソームタンパク質 S27 様	配列番号 11554~11559
RQCD1	細胞分化 1 ホモログに必要な RCD1(S.pombe)	配列番号 3100~3106
RS1	レチノスキシン 1	配列番号 11560
RSF1	リモデリングおよびスペーシング因子 1	配列番号 11561~11567
RSPO1	R-スポンジン 1	配列番号 11568~11571
RSPO2	R-スポンジン 2	配列番号 11572~11579
RSPO3	R-スポンジン 3	配列番号 11580~11581
RSPO4	R-スポンジン 4	配列番号 11582~11583
RSPRY1	リングフィンガーおよび SPRY ドメイン含有 1	配列番号 11584~11590
RTBDN	レトビンディン	配列番号 11591~11603
RTN4RL1	レティキュロン 4 受容体様 1	配列番号 11604
RTN4RL2	レティキュロン 4 受容体様 2	配列番号 11605~11607
SAA1	血清アミロイド A1	配列番号 11608~11610
SAA2	血清アミロイド A2	配列番号 11611~11616
SAA4	血清アミロイド A4、構造的	配列番号 11617

【表１４－７４】

SAP30	Sin3A 関連タンパク質、30kDa	配列番号 11618
SAR1A	分泌関連、Ras 関連 GTPase 1A	配列番号 11619~11625
SARAF	ストア作動性カルシウム流入関連調節因子	配列番号 11626~11636
SARM1	滅菌アルファおよび TIR モチーフ含有 1	配列番号 11637~11640
SATB1	SATB ホメオボックス 1	配列番号 11641~11653
SAXO2	軸糸微小管の安定剤 2	配列番号 11654~11658
SBSN	スプラバシン	配列番号 11659~11661
SBSPON	ソマトメジン B およびトロンボスポンジン、1 型ドメイン含有	配列番号 11662
SCARF1	スカベンジャー受容体クラス F、メンバー1	配列番号 11663~11667
SCG2	セクレトグラニン II	配列番号 11668~11670
SCG3	セクレトグラニン III	配列番号 11671~11673
SCG5	セクレトグラニン V	配列番号 11674~11678
SCGB1A1	セクレトグロビン、ファミリー1A、メンバー1(ウテログロビン)	配列番号 11679~11680
SCGB1C1	セクレトグロビン、ファミリー1C、メンバー1	配列番号 11681
SCGB1C2	セクレトグロビン、ファミリー1C、メンバー2	配列番号 11682
SCGB1D1	セクレトグロビン、ファミリー1D、メンバー1	配列番号 11683
SCGB1D2	セクレトグロビン、ファミリー1D、メンバー2	配列番号 11684
SCGB1D4	セクレトグロビン、ファミリー1D、メンバー4	配列番号 11685
SCGB2A1	セクレトグロビン、ファミリー2A、メンバー1	配列番号 11686
SCGB2A2	セクレトグロビン、ファミリー2A、メンバー2	配列番号 11687~11688
SCGB2B2	セクレトグロビン、ファミリー2B、メンバー2	配列番号 11689~11690
SCGB3A1	セクレトグロビン、ファミリー3A、メンバー1	配列番号 11691
SCGB3A2	セクレトグロビン、ファミリー3A、メンバー2	配列番号 11692~11693
SCN1B	ナトリウムチャネル、電位依存性、I 型ベータサブユニット	配列番号 11694~11699
SCN3B	ナトリウムチャネル、電位依存性、III 型ベータサブユニット	配列番号 11700~11704
SCPEP1	セリンカルボキシペプチダーゼ 1	配列番号 11705~11712
SCRG1	軟骨形成の刺激因子 1	配列番号 11713~11714
SCT	セクレチン	配列番号 11715
SCUBE1	シグナルペプチド、CUB ドメイン、EGF 様 1	配列番号 11716~11719
SCUBE2	シグナルペプチド、CUB ドメイン、EGF 様 2	配列番号 11720~11726
SCUBE3	シグナルペプチド、CUB ドメイン、EGF 様 3	配列番号 11727
SDC1	シンデカン 1	配列番号 11728~11732
SDF2	間質細胞由来因子 2	配列番号 11733~11735
SDF2L1	間質細胞由来因子 2 様 1	配列番号 11736
SDF4	間質細胞由来因子 4	配列番号 11737~11740

【表１４－７５】

SDHAF2	コハク酸デヒドロゲナーゼ複合体集合因子 2	配列番号 11741~11748
SDHAF4	コハク酸デヒドロゲナーゼ複合体集合因子 4	配列番号 11749
SDHB	コハク酸デヒドロゲナーゼ複合体、サブユニット B、鉄硫黄(Ip)	配列番号 11750~11752
SDHD	コハク酸デヒドロゲナーゼ複合体、サブユニット D、内因性膜タンパク質	配列番号 11753~11762
SEC14L3	SEC14 様脂質結合 3	配列番号 11763~11769
SEC16A	SEC16 ホモログ A、小胞体輸出因子	配列番号 11770~11776
SEC16B	SEC16 ホモログ B、小胞体輸出因子	配列番号 11777~11780
SEC22C	SEC22 ホモログ C、小胞輸送タンパク質	配列番号 11781~11793
SEC31A	SEC31 ホモログ A、COPII コート複合体成分	配列番号 11794~11823
SECISBP2	SECIS 結合タンパク質 2	配列番号 11824~11828
SECTM1	分泌型および膜貫通型 1	配列番号 11829~11836
SEL1L	lin-12 様の Sel-1 サプレッサー(C.elegans)	配列番号 11837~11839
SELM	セレノタンパク質 M	配列番号 11847~11849
SELO	セレノタンパク質 O	配列番号 11854~11855
SEMA3A	セマドメイン、免疫グロブリンドメイン(Ig)、短い塩基性ドメイン、分泌型、(セマフォリン)3A	配列番号 11862~11866
SEMA3B	セマドメイン、免疫グロブリンドメイン(Ig)、短い塩基性ドメイン、分泌型、(セマフォリン)3B	配列番号 11867~11873
SEMA3C	セマドメイン、免疫グロブリンドメイン(Ig)、短い塩基性ドメイン、分泌型、(セマフォリン)3C	配列番号 11874~11878
SEMA3E	セマドメイン、免疫グロブリンドメイン(Ig)、短い塩基性ドメイン、分泌型、(セマフォリン)3E	配列番号 11879~11883
SEMA3F	セマドメイン、免疫グロブリンドメイン(Ig)、短い塩基性ドメイン、分泌型、(セマフォリン)3F	配列番号 11884~11890
SEMA3G	セマドメイン、免疫グロブリンドメイン(Ig)、短い塩基性ドメイン、分泌型、(セマフォリン)3G	配列番号 11891~11893
SEMA4A	セマドメイン、免疫グロブリンドメイン(Ig)、膜貫通ドメイン(TM)、および短い細胞質ドメイン、(セマフォリン)4A	配列番号 11894~11902
SEMA4B	セマドメイン、免疫グロブリンドメイン(Ig)、膜貫通ドメイン(TM)、および短い細胞質ドメイン、(セマフォリン)4B	配列番号 11903~11913
SEMA4C	セマドメイン、免疫グロブリンドメイン(Ig)、膜貫通ドメイン(TM)、および短い細胞質ドメイン、(セマフォリン)4C	配列番号 11914~11916

【表１４－７６】

SEMA4D	セマドメイン、免疫グロブリンドメイン(Ig)、膜貫通ドメイン(TM)、および短い細胞質ドメイン、(セマフォリン)4D	配列番号 11917~11930
SEMA4F	セマドメイン、免疫グロブリンドメイン(Ig)、膜貫通ドメイン(TM)、および短い細胞質ドメイン、(セマフォリン)4F	配列番号 11931~11939
SEMA4G	セマドメイン、免疫グロブリンドメイン(Ig)、膜貫通ドメイン(TM)、および短い細胞質ドメイン、(セマフォリン)4G	配列番号 11940~11947
SEMA5A	セマドメイン、7つのトロンボスポンジン反復(1型および1型様)、膜貫通ドメイン(TM)、および短い細胞質ドメイン、(セマフォリン)5A	配列番号 11948~11949
SEMA6A	セマドメイン、膜貫通ドメイン(TM)、および細胞質ドメイン、(セマフォリン)6A	配列番号 11950~11957
SEMA6C	セマドメイン、膜貫通ドメイン(TM)、および細胞質ドメイン、(セマフォリン)6C	配列番号 11958~11963
SEMA6D	セマドメイン、膜貫通ドメイン(TM)、および細胞質ドメイン、(セマフォリン)6D	配列番号 11964~11977
SEMG1	セメノゲリンI	配列番号 11978
SEMG2	セメノゲリンII	配列番号 11979
SEPN1	セレノタンパク質N、1	配列番号 11850~11853
SEPP1	セレノタンパク質P、血漿、1	配列番号 11856~118661
SEPT15	15kDaのセレノタンパク質	配列番号 11840~11846
SEPT9	セプチン9	配列番号 11980~12016
SERPINA1	セルピンペプチダーゼ阻害剤、クレードA(アルファ-1抗プロテイナーゼ、抗トリプシン)、メンバー1	配列番号 12017~12033
SERPINA10	セルピンペプチダーゼ阻害剤、クレードA(アルファ-1抗プロテイナーゼ、抗トリプシン)、メンバー10	配列番号 12034~12037
SERPINA11	セルピンペプチダーゼ阻害剤、クレードA(アルファ-1抗プロテイナーゼ、抗トリプシン)、メンバー11	配列番号 12038
SERPINA12	セルピンペプチダーゼ阻害剤、クレードA(アルファ-1抗プロテイナーゼ、抗トリプシン)、メンバー12	配列番号 12039~12040
SERPINA3	セルピンペプチダーゼ阻害剤、クレードA(アルファ-1抗プロテイナーゼ、抗トリプシン)、メンバー3	配列番号 673~12047
SERPINA4	セルピンペプチダーゼ阻害剤、クレードA(アルファ-1抗プロテイナーゼ、抗トリプシン)、メンバー4	配列番号 12048~12050

【表１４－７７】

SERPINA5	セルピンペプチダーゼ阻害剤、クレードA(アルファ-1抗プロテイナーゼ、抗トリプシン)、メンバー5	配列番号12051~12062
SERPINA6	セルピンペプチダーゼ阻害剤、クレードA(アルファ-1抗プロテイナーゼ、抗トリプシン)、メンバー6	配列番号12063~12065
SERPINA7	セルピンペプチダーゼ阻害剤、クレードA(アルファ-1アンチプロテイナーゼ、アンチトリプシン)、メンバー7	配列番号12066~12067
SERPINA9	セルピンペプチダーゼ阻害剤、クレードA(アルファ-1抗プロテイナーゼ、抗トリプシン)、メンバー9	配列番号12068~12074
SERPINB2	セルピンペプチダーゼ阻害剤、クレードB(オボアルブミン)、メンバー2	配列番号12075~12079
SERPINC1	セルピンペプチダーゼ阻害剤、クレードC(抗トロンビン)、メンバー1	配列番号12080~12081
SERPIND1	セルピンペプチダーゼ阻害剤、クレードD(ヘパリン補因子)、メンバー1	配列番号12082~12083
SERPINE1	セルピンペプチダーゼ阻害剤、クレードE(ネキシン、プラスミノーゲンアクチベーター阻害剤1型)、メンバー1	配列番号12084
SERPINE2	セルピンペプチダーゼ阻害剤、クレードE(ネキシン、プラスミノーゲンアクチベーター阻害剤1型)、メンバー2	配列番号12085~12091
SERPINE3	セルピンペプチダーゼ阻害剤、クレードE(ネキシン、プラスミノーゲンアクチベーター阻害剤1科型)、メンバー3	配列番号12092~12095
SERPINF1	セルピンペプチダーゼ阻害剤、クレードF(アルファ-2抗プラスミン、色素上皮由来因子)、メンバー1	配列番号12096~12104
SERPINF2	セルピンペプチダーゼ阻害剤、クレードF(アルファ-2抗プラスミン、色素上皮由来因子)、メンバー2	配列番号12105~12109
SERPING1	セルピンペプチダーゼ阻害剤、クレードG(C1阻害剤)、メンバー1	配列番号12110~12120
SERPINH1	セルピンペプチダーゼ阻害剤、クレードH(熱ショックタンパク質47)、メンバー1、(コラーゲン結合タンパク質1)	配列番号12121~12135
SERPINI1	セルピンペプチダーゼ阻害剤、クレードI(ニューロセルピン)、メンバー1	配列番号12136~12140
SERPINI2	セルピンペプチダーゼ阻害剤、クレードI(パンクピン)、メンバー2	配列番号12141~12147
SETD8	SETドメイン含有(リジンメチルトランスフェラーゼ)8	配列番号7589~7592

【表１４－７８】

SEZ6L2	発作関連 6 ホモログ(マウス)様 2	配列番号 12148~12154
SFRP1	分泌型 frizzled 関連タンパク質 1	配列番号 12155~12156
SFRP2	分泌型 frizzled 関連タンパク質 2	配列番号 12157
SFRP4	分泌型 frizzled 関連タンパク質 4	配列番号 12158~12159
SFRP5	分泌型 frizzled 関連タンパク質 5	配列番号 12160
SFTA2	界面活性剤関連 2	配列番号 12161~12162
SFTPA1	界面活性剤タンパク質 A1	配列番号 12163~12167
SFTPA2	界面活性剤タンパク質 A2	配列番号 12168~12172
SFTPB	界面活性剤タンパク質 B	配列番号 12173~12177
SFTPD	界面活性剤タンパク質 D	配列番号 12178~12179
SFXN5	シデロフレクシン 5	配列番号 12180~12184
SGCA	サルコグリカン、アルファ(50kDa のジストロフィン関連糖タンパク質)	配列番号 12185~12192
SGSH	N-スルホグルコサミンスルホヒドロラーゼ	配列番号 12193~12201
SH3RF3	SH3 ドメイン含有リングフィンガー3	配列番号 12202
SHBG	性ホルモン結合グロブリン	配列番号 12203~12221
SHE	Src 相同性 2 ドメイン含有 E	配列番号 12222~12224
SHH	ソニックヘッジホッグ	配列番号 12225~12228
SHKBP1	SH3KBP1 結合タンパク質 1	配列番号 12229~12244
SIAE	シアル酸アセチルエステラーゼ	配列番号 12245~12247
SIDT2	SID1 膜貫通ファミリー、メンバー2	配列番号 12248~12257
SIGLEC10	シアル酸結合 Ig 様レクチン 10	配列番号 12258~12266
SIGLEC6	シアル酸結合 Ig 様レクチン 6	配列番号 12267~12272
SIGLEC7	シアル酸結合 Ig 様レクチン 7	配列番号 12273~12277
SIGLECL1	SIGLEC ファミリー様 1	配列番号 12278~12283
SIGMAR1	シグマ非オピオイド細胞内受容体 1	配列番号 12284~12287
SIL1	SIL1 ヌクレオチド交換因子	配列番号 12288~12296
SIRPB1	シグナル調節タンパク質ベータ 1	配列番号 12297~12309
SIRPD	シグナル調節タンパク質デルタ	配列番号 12310~12312
SLAMF1	シグナル伝達リンパ球活性化分子ファミリーメンバー1	配列番号 12313~12315
SLAMF7	SLAM ファミリーメンバー7	配列番号 12316~12324
SLC10A3	溶質キャリアファミリー10、メンバー3	配列番号 12325~12329
SLC15A3	溶質キャリアファミリー15(オリゴペプチドトランスポーター)、メンバー3	配列番号 12330~12335
SLC25A14	溶質キャリアファミリー25(ミトコンドリアキャリア、脳)、メンバー14	配列番号 12336~12342
SLC25A25	溶質キャリアファミリー25(ミトコンドリアキャリア;リン酸キャリア)、メンバー25	配列番号 12343~12349

【表１４－７９】

SLC2A5	溶質キャリアファミリー2(促進されたグルコース/フルクトーストランスポーター)、メンバー5	配列番号 12350~12358
SLC35E3	溶質キャリアファミリー35、メンバーE3	配列番号 12359~12360
SLC39A10	溶質キャリアファミリー39(亜鉛トランスポーター)、メンバー10	配列番号 12361~12367
SLC39A14	溶質キャリアファミリー39(亜鉛トランスポーター)、メンバー14	配列番号 12368~12378
SLC39A4	溶質キャリアファミリー39(亜鉛トランスポーター)、メンバー4	配列番号 12379~12381
SLC39A5	溶質キャリアファミリー39(亜鉛トランスポーター)、メンバー5	配列番号 12382~12388
SLC3A1	溶質キャリアファミリー3(アミノ酸トランスポーター重鎖)、メンバー1	配列番号 12389~12398
SLC51A	溶質キャリアファミリー51、アルファサブユニット	配列番号 12399~12403
SLC52A2	溶質キャリアファミリー52(リボフラビントランスポーター)、メンバー2	配列番号 12404~12414
SLC5A6	溶質キャリアファミリー5(ナトリウム/マルチビタミンおよびヨウ素共輸送体)、メンバー6	配列番号 12415~12425
SLC6A9	溶質キャリアファミリー6(神経伝達物質トランスポーター、グリシン)、メンバー9	配列番号 12426~12433
SLC8A1	溶質キャリアファミリー8(ナトリウム/カルシウム交換体)、メンバー1	配列番号 12434~12445
SLC8B1	溶質キャリアファミリー8(ナトリウム/リチウム/カルシウム交換体)、メンバーB1	配列番号 12446~12456
SLC9A6	溶質キャリアファミリー9、サブファミリーA(NHE6、カチオンプロトンアンチポーター6)、メンバー6	配列番号 12457~12468
SLCO1A2	溶質キャリア有機アニオントランスポーターファミリー、メンバー1A2	配列番号 12469~12481
SLIT1	Slit ガイダンスリガンド 1	配列番号 12482~12485
SLIT2	Slit ガイダンスリガンド 2	配列番号 12486~12494
SLIT3	Slit ガイダンスリガンド 3	配列番号 12495~12497
SLITRK3	SLIT および NTRK 様ファミリー、メンバー3	配列番号 12498~12500
SLPI	分泌白血球ペプチダーゼ阻害剤	配列番号 12501
SLTM	SAFB 様転写モジュレーター	配列番号 12502~12515
SLURP1	分泌型 LY6/PLAUR ドメイン含有 1	配列番号 12516

【表１４－８０】

SMARCA2	SWI/SNF 関連、マトリックス関連、クロマチンのアクチン依存性調節因子、サブファミリーa、メンバー2	配列番号 12517~12562
SMG6	SMG6 ナンセンス媒介型 mRNA 崩壊因子	配列番号 12563~12574
SMIM7	小さな内因性膜タンパク質 7	配列番号 12575~12591
SMOC1	SPARC 関連モジュラーカルシウム結合 1	配列番号 12592~12593
SMOC2	SPARC 関連モジュラーカルシウム結合 2	配列番号 12594~12598
SMPDL3A	スフィンゴミエリンホスホジエステラーゼ、酸様 3A	配列番号 12599~12600
SMPDL3B	スフィンゴミエリンホスホジエステラーゼ、酸様 3B	配列番号 12601~12605
SMR3A	顎下腺アンドロゲン調節タンパク質 3A	配列番号 12606
SMR3B	顎下腺アンドロゲン調節タンパク質 3B	配列番号 12607~12609
SNED1	Sushi、ニドゲン、および EGF 様ドメイン含有 1	配列番号 12610~12616
SNTB1	シントロフィン、ベータ 1(ジストロフィン関連タンパク質 A1、59kDa、主要成分 1)	配列番号 12617~12619
SNTB2	シントロフィン、ベータ 2(ジストロフィン関連タンパク質 A1、59kDa、主要成分 2)	配列番号 12620~12624
SNX14	選別ネキシン 14	配列番号 12625~12636
SOD3	スーパーオキシドジスムターゼ 3、細胞外	配列番号 12637~12638
SOST	スクレロスチン	配列番号 12639
SOSTDC1	スクレロスチンドメイン含有 1	配列番号 12640~12641
SOWAHA	Sosondowah アンキリン反復ドメインファミリーメンバーA	配列番号 12642
SPACA3	精子先体関連 3	配列番号 12643~12645
SPACA4	精子先体関連 4	配列番号 12646
SPACA5	精子先体関連 5	配列番号 12647~12648
SPACA5B	精子先体関連 5B	配列番号 12649
SPACA7	精子先体関連 7	配列番号 12650~12653
SPAG11A	精子関連抗原 11A	配列番号 12654~12662
SPAG11B	精子関連抗原 11B	配列番号 12663~12671
SPARC	分泌型タンパク質、酸性、システインリッチ(オステオネクチン)	配列番号 12672~12676
SPARCL1	SPARC 様 1(ヘビン)	配列番号 12677~12686
SPATA20	精子形成関連 20	配列番号 12687~12700
SPESP1	精子赤道部分タンパク質 1	配列番号 12701
SPINK1	セリンペプチダーゼ阻害剤、Kazal1 型	配列番号 12702~12703
SPINK13	セリンペプチダーゼ阻害剤、Kazal13 型(推定)	配列番号 12704~12706
SPINK14	セリンペプチダーゼ阻害剤、Kazal14 型(推定)	配列番号 12707~12708

【表１４－８１】

SPINK2	セリンペプチダーゼ阻害剤、Kazal2 型(アクロシン-トリプシン阻害剤)	配列番号 12709~12714
SPINK4	セリンペプチダーゼ阻害剤、Kazal4 型	配列番号 12715~12716
SPINK5	セリンペプチダーゼ阻害剤、Kazal5 型	配列番号 12717~12722
SPINK6	セリンペプチダーゼ阻害剤、Kazal6 型	配列番号 12723~12725
SPINK7	セリンペプチダーゼ阻害剤、Kazal7 型(推定)	配列番号 12726~12727
SPINK8	セリンペプチダーゼ阻害剤、Kazal8 型(推定)	配列番号 12728
SPINK9	セリンペプチダーゼ阻害剤、Kazal9 型	配列番号 12729~12730
SPINT1	セリンペプチダーゼ阻害剤、Kunitz1 型	配列番号 12731~12738
SPINT2	セリンペプチダーゼ阻害剤、Kunitz 型、2	配列番号 12739~12746
SPINT3	セリンペプチダーゼ阻害剤、Kunitz 型、3	配列番号 12747
SPINT4	セリンペプチダーゼ阻害剤、Kunitz4 型	配列番号 12748
SPOCK1	Sparc/オステオネクチン、cwcv および kazal 様ドメインプロテオグリカン(精巣)1	配列番号 12749~12752
SPOCK2	Sparc/オステオネクチン、cwcv および kazal 様ドメインプロテオグリカン(精巣)2	配列番号 12753~12756
SPOCK3	Sparc/オステオネクチン、cwcv および kazal 様ドメインプロテオグリカン(精巣)3	配列番号 12757~12782
SPON1	スポンジン 1、細胞外マトリックスタンパク質	配列番号 12783
SPON2	スポンジン 2、細胞外マトリックスタンパク質	配列番号 12784~12793
SPP1	分泌型リンタンパク質 1	配列番号 12794~12798
SPP2	分泌型リンタンパク質 2、24kDa	配列番号 12799~12801
SPRN	プリオンタンパク質ホモログの Shadow(ゼブラフィッシュ)	配列番号 12802
SPRYD3	SPRY ドメイン含有 3	配列番号 12803~12806
SPRYD4	SPRY ドメイン含有 4	配列番号 12807
SPTY2D1-AS1	SPTY2D1 アンチセンス RNA1	配列番号 12808~12813
SPX	スペキシンホルモン	配列番号 128144~12815
SRGN	セルグリシン	配列番号 12816
SRL	サルカルメニン	配列番号 12817~12819
SRP14	シグナル認識粒子 14kDa(相同 Alu RNA 結合タンパク質)	配列番号 12820~12823
SRPX	Sushi 反復含有タンパク質、X 連鎖	配列番号 12824~12827
SRPX2	Sushi 反復含有タンパク質、X 連鎖 2	配列番号 12828~12831
SSC4D	スカベンジャー受容体システインリッチファミリー、4 ドメイン	配列番号 12832
SSC5D	スカベンジャー受容体システインリッチファミリー、5 ドメイン	配列番号 12833~12836
SSPO	SCO-スポンジン	配列番号 12837

【表１４－８２】

SSR2	シグナル配列受容体、ベータ(トランスロコン関連タンパク質ベータ)	配列番号 12838~12847
SST	ソマトスタチン	配列番号 12848
ST3GAL1	ST3 ベータ-ガラクトシドアルファ-2,3-シアリルトランスフェラーゼ 1	配列番号 12849~12856
ST3GAL4	ST3 ベータ-ガラクトシドアルファ-2,3-シアリルトランスフェラーゼ 4	配列番号 12857~12872
ST6GAL1	ST6 ベータ-ガラクトサミドアルファ-2,6-シアリルトランスフェラーゼ 1	配列番号 12873~12888
ST6GALNAC2	ST6(アルファ-N-アセチル-ニューラミニル-2,3-ベータ-ガラクトシル-1,3)-N-アセチルガラクトサミニドアルファ-2,6-シアリルトランスフェラーゼ 2	配列番号 12889~12893
ST6GALNAC5	ST6(アルファ-N-アセチル-ニューラミニル-2,3-ベータ-ガラクトシル-1,3)-N-アセチルガラクトサミニドアルファ-2,6-シアリルトランスフェラーゼ 5	配列番号 12894~12895
ST6GALNAC6	ST6(アルファ-N-アセチル-ニューラミニル-2,3-ベータ-ガラクトシル-1,3)-N-アセチルガラクトサミニドアルファ-2,6-シアリルトランスフェラーゼ 6	配列番号 12896~12903
ST8SIA2	ST8 アルファ-N-アセチル-ニューラミニドアルファ-2,8-シアリルトランスフェラーゼ 2	配列番号 12904~12906
ST8SIA4	ST8 アルファ-N-アセチル-ニューラミニドアルファ-2,8-シアリルトランスフェラーゼ 4	配列番号 12907~12909
ST8SIA6	ST8 アルファ-N-アセチル-ニューラミニドアルファ-2,8-シアリルトランスフェラーゼ 6	配列番号 12910~12911
STARD7	StAR 関連脂質転移(START)ドメイン含有 7	配列番号 12912~12913
STATH	スタテリン	配列番号 12914~12916
STC1	スタニオカルシン 1	配列番号 12917~12918
STC2	スタニオカルシン 2	配列番号 12919~12921
STMND1	スタスミンドメイン含有 1	配列番号 12922~12923
STOML2	ストマチン(EPB72)様 2	配列番号 12926~12929
STOX1	ストークヘッドボックス 1	配列番号 12930~12934
STRC	ステレオシリン	配列番号 12935~12940
SUCLG1	コハク酸-CoA リガーゼ、アルファサブユニット	配列番号 12941~12942
SUDS3	SDS3 ホモログ、SIN3A コリプレッサー複合体成分	配列番号 12943
SULF1	スルファターゼ 1	配列番号 12944~12954
SULF2	スルファターゼ 2	配列番号 12955~12959
SUMF1	スルファターゼ改変因子 1	配列番号 12960~12964
SUMF2	スルファターゼ改変因子 2	配列番号 12965~12978

【表１４－８３】

SUSD1	Sushi ドメイン含有 1	配列番号 12979~12984
SUSD5	Sushi ドメイン含有 5	配列番号 12985~12986
SVEP1	Sushi、フォンヴィレブランド因子 A 型、EGF およびペントラキシンドメイン含有 1	配列番号 12987~12989
SWSAP1	SWIM 型亜鉛フィンガー7 関連タンパク質 1	配列番号 12990
SYAP1	シナプス関連タンパク質 1	配列番号 12991
SYCN	シンコリン	配列番号 12992
TAC1	タキキニン、前駆体 1	配列番号 12993~12995
TAC3	タキキニン 3	配列番号 12996~13005
TAC4	タキキニン 4(ヘモキニン)	配列番号 13006~13011
TAGLN2	トランスゲリン 2	配列番号 13012~13015
TAPBP	TAP 結合タンパク質(タパシン)	配列番号 13016~13021
TAPBPL	TAP 結合タンパク質様	配列番号 13022~13023
TBL2	トランスデューシン(ベータ)様 2	配列番号 13024~13036
TBX10	T ボックス 10	配列番号 13037
TCF12	転写因子 12	配列番号 13038~13051
TCN1	トランスコバラミン I(ビタミン B12 結合タンパク質、R バインダーファミリー)	配列番号 13052
TCN2	トランスコバラミン II	配列番号 13053~13056
TCTN1	Tectonic ファミリーメンバー1	配列番号 13057~13075
TCTN3	Tectonic ファミリーメンバー3	配列番号 13076~13080
TDP2	チロシル-DNA ホスホジエステラーゼ 2	配列番号 13081~13082
TEK	TEK チロシンキナーゼ、内皮	配列番号 13097~13101
TEPP	精巣、前立腺、および胎盤発現	配列番号 13102~13103
TEX101	精巣発現 101	配列番号 13104~13105
TEX264	精巣発現 264	配列番号 13106~13117
TF	トランスフェリン	配列番号 13121~13127
TFAM	転写因子 A、ミトコンドリア	配列番号 13128~13130
TFF1	Trefoil 因子 1	配列番号 13131
TFF2	Trefoil 因子 2	配列番号 13132
TFF3	Trefoil 因子 3(腸)	配列番号 13133~13135
TFPI	組織因子経路阻害剤(リポタンパク質関連凝固阻害剤)	配列番号 13136~13145
TFPI2	組織因子経路阻害剤 2	配列番号 13146~13147
TG	サイログロブリン	配列番号 13148~13157
TGFB1	形質転換成長因子、ベータ 1	配列番号 13158~13159
TGFB2	形質転換成長因子、ベータ 2	配列番号 13160~13161
TGFB3	形質転換成長因子、ベータ 3	配列番号 13162~13163
TGFBI	形質転換成長因子、ベータ誘導、68kDa	配列番号 13164~13171

【表１４－８４】

TGFBR1	形質転換成長因子、ベータ受容体 1	配列番号 13172~13181
TGFBR3	形質転換成長因子、ベータ受容体 III	配列番号 13182~13188
THBS1	トロンボスポンジン 1	配列番号 13189~13190
THBS2	トロンボスポンジン 2	配列番号 13191~13193
THBS3	トロンボスポンジン 3	配列番号 13194~13198
THBS4	トロンボスポンジン 4	配列番号 13199~13200
THOC3	THO 複合体 3	配列番号 13201~13210
THPO	トロンボポエチン	配列番号 13211~13216
THSD4	トロンボスポンジン、I 型、ドメイン含有 4	配列番号 13217~13220
THY1	Thy-1 細胞表面抗原	配列番号 13221~13226
TIE1	免疫グロブリン様および EGF 様ドメインを有するチロシンキナーゼ 1	配列番号 13227~13228
TIMMDC1	ミトコンドリア内膜ドメイン含有 1 のトランスロカーゼ	配列番号 13229~13236
TIMP1	TIMP メタロペプチダーゼ阻害剤 1	配列番号 13237~13241
TIMP2	TIMP メタロペプチダーゼ阻害剤 2	配列番号 13242~13246
TIMP3	TIMP メタロペプチダーゼ阻害剤 3	配列番号 13247
TIMP4	TIMP メタロペプチダーゼ阻害剤 4	配列番号 13248
TINAGL1	尿細管間質性腎炎抗原様 1	配列番号 13249~13251
TINF2	TERF1(TRF1)-相互作用核因子 2	配列番号 13252~13261
TLL2	トロイド様 2	配列番号 13262
TLR1	Toll 様受容体 1	配列番号 13263~13268
TLR3	トール様受容体 3	配列番号 13269~13271
TM2D2	TM2 ドメイン含有 2	配列番号 13272~13277
TM2D3	TM2 ドメイン含有 2	配列番号 13278~13285
TM7SF3	膜貫通 7 スーパーファミリーメンバー3	配列番号 13286~13300
TM9SF1	膜貫通 9 スーパーファミリーメンバー1	配列番号 13301~13311
TMCO6	膜貫通およびコイルドコイルドメイン 6	配列番号 13312~13319
TMED1	膜貫通 p24 輸送タンパク質 1	配列番号 13320~13326
TMED2	膜貫通 p24 輸送タンパク質 2	配列番号 13327~13329
TMED3	膜貫通 p24 輸送タンパク質 3	配列番号 13330~13333
TMED4	膜貫通 p24 輸送タンパク質 4	配列番号 13334~13336
TMED5	膜貫通 p24 輸送タンパク質 5	配列番号 13337~13340
TMED7	膜貫通 p24 輸送タンパク質 7	配列番号 13341~13342
TMED7-TICAM2	TMED7-TICAM2 リードスルー	配列番号 13343~13344
TMEM108	膜貫通タンパク質 108	配列番号 13345~13353
TMEM116	膜貫通タンパク質 116	配列番号 13354~13365
TMEM119	膜貫通タンパク質 119	配列番号 13366~13369
TMEM155	膜貫通タンパク質 155	配列番号 13370~13373

【表１４－８５】

TMEM168	膜貫通タンパク質 168	配列番号 13374~13379
TMEM178A	膜貫通タンパク質 178A	配列番号 13380~13381
TMEM179	膜貫通タンパク質 179	配列番号 13382~13387
TMEM196	膜貫通タンパク質 196	配列番号 13388~13392
TMEM199	膜貫通タンパク質 199	配列番号 13393~13396
TMEM205	膜貫通タンパク質 205	配列番号 13397~13410
TMEM213	膜貫通タンパク質 213	配列番号 13411~13414
TMEM25	膜貫通タンパク質 25	配列番号 13415~13431
TMEM30C	膜貫通タンパク質 30C	配列番号 13432
TMEM38B	膜貫通タンパク質 38B	配列番号 13433~13437
TMEM44	膜貫通タンパク質 44	配列番号 13438~13447
TMEM52	膜貫通タンパク質 52	配列番号 13448~13452
TMEM52B	膜貫通タンパク質 52B	配列番号 13453~13455
TMEM59	膜貫通タンパク質 59	配列番号 13456~13463
TMEM67	膜貫通タンパク質 67	配列番号 13464~13475
TMEM70	膜貫通タンパク質 70	配列番号 13476~13478
TMEM87A	膜貫通タンパク質 87A	配列番号 13479~13488
TMEM94	膜貫通タンパク質 94	配列番号 13489~13504
TMEM95	膜貫通タンパク質 95	配列番号 13505~13507
TMIGD1	膜貫通および免疫グロブリンドメイン含有 1	配列番号 13508~13509
TMPRSS12	膜貫通(C 末端)プロテアーゼ、セリン 12	配列番号 13510~13511
TMPRSS5	膜貫通プロテアーゼ、セリン 5	配列番号 13512~13523
TMUB1	膜貫通およびユビキチン様ドメイン含有 1	配列番号 13524~13530
TMX2	チオレドキシン関連膜貫通タンパク質 2	配列番号 13531~13538
TMX3	チオレドキシン関連膜貫通タンパク質 3	配列番号 13539~13546
TNC	テネイシン C	配列番号 13547~13555
TNFAIP6	腫瘍壊死因子、アルファ誘導タンパク質 6	配列番号 13556
TNFRSF11A	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー11a、NFKB 活性化因子	配列番号 13557~13561
TNFRSF11B	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー11b	配列番号 13562~13563
TNFRSF12A	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー12A	配列番号 13564~13569
TNFRSF14	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー14	配列番号 13570~13576
TNFRSF18	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー18	配列番号 13577~13580
TNFRSF1A	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー1A	配列番号 13581~13589

【表１４－８６】

TNFRSF1B	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー1B	配列番号 13590~13591
TNFRSF25	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー25	配列番号 13592~13603
TNFRSF6B	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー6b、デコイ	配列番号 13604
TNFSF11	腫瘍壊死因子(リガンド)スーパーファミリー、メンバー11	配列番号 13605~13609
TNFSF12	腫瘍壊死因子(リガンド)スーパーファミリー、メンバー12	配列番号 13610~13611
TNFSF12-TNFSF13	TNFSF12-TNFSF13 リードスルー	配列番号 13612
TNFSF15	腫瘍壊死因子(リガンド)スーパーファミリー、メンバー15	配列番号 13613~13614
TNN	テネイシン N	配列番号 13615~13617
TNR	テネイシン R	配列番号 13618~13620
TNXB	テネイシン XB	配列番号 13621~13627
TOMM7	ミトコンドリア外膜 7 ホモログのトランスロカーゼ(酵母)	配列番号 13634~13637
TOP1MT	トポイソメラーゼ(DNA)I、ミトコンドリア	配列番号 13638~13652
TOR1A	トルシンファミリー1、メンバーA(トルシン A)	配列番号 13653
TOR1B	トルシンファミリー1、メンバーB(トルシン B)	配列番号 13654~13655
TOR2A	トルシンファミリー2、メンバーA	配列番号 13656~13662
TOR3A	トルシンファミリー3、メンバーA	配列番号 13663~13667
TPD52	腫瘍タンパク質 D52	配列番号 13668~13680
TPO	甲状腺ペルオキシダーゼ	配列番号 13681~13691
TPP1	トリペプチジルペプチダーゼ I	配列番号 13692~13709
TPSAB1	トリプターゼアルファ/ベータ 1	配列番号 13710~13712
TPSB2	トリプターゼベータ 2(遺伝子/偽遺伝子)	配列番号 13713~13715
TPSD1	トリプターゼデルタ 1	配列番号 13716~13717
TPST1	チロシルタンパク質スルホトランスフェラーゼ 1	配列番号 13718~13720
TPST2	チロシルタンパク質スルホトランスフェラーゼ 2	配列番号 13721~13729
TRABD2A	TraB ドメイン含有 2A	配列番号 13730~13732
TRABD2B	TraB ドメイン含有 2B	配列番号 13733
TREH	トレハラーゼ(刷子縁膜糖タンパク質)	配列番号 13734~13736
TREM1	骨髄細胞に発現するトリガー受容体 1	配列番号 13737~13740
TREM2	骨髄細胞に発現するトリガー受容体 2	配列番号 13741~13743
TRH	甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン	配列番号 13744~13745
TRIM24	三要素モチーフ含有 24	配列番号 13746~13747

【表１４－８７】

TRIM28	三要素モチーフ含有 28	配列番号 13748~13753
TRIO	Trio Rho グアニンヌクレオチド交換因子	配列番号 13754~13760
TRNP1	TMF1 によって調節される核タンパク質 1	配列番号 13761~13762
TSC22D4	TSC22 ドメインファミリー、メンバー4	配列番号 13763~13766
TSHB	甲状腺刺激ホルモン、ベータ	配列番号 13767~13768
TSHR	甲状腺刺激ホルモン受容体	配列番号 13769~13776
TSKU	Tsukushi、小さなロイシンリッチプロテオグリカン	配列番号 13777~13781
TSLP	胸腺間質リンホポイエチン	配列番号 13782~13784
TSPAN3	テトラスパニン 3	配列番号 13785~13790
TSPAN31	テトラスパニン 31	配列番号 13791~13797
TSPEAR	トロンボスポンジン型ラミニン G ドメインおよび EAR 反復	配列番号 13798~13801
TTC13	テトラトリコペプチド反復ドメイン 13	配列番号 13802~13808
TTC19	テトラトリコペプチド反復ドメイン 19	配列番号 13809~13814
TTC9B	テトラトリコペプチド反復ドメイン 9B	配列番号 13815
TTLL11	チューブリンチロシンリガーゼ様ファミリーメンバー11	配列番号 13816~13820
TTR	トランスサイレチン	配列番号 13821~13823
TWSG1	ねじれ原腸形成 BMP シグナル伝達モジュレーター1	配列番号 13824~13826
TXNDC12	チオレドキシンドメイン含有 12(小胞体)	配列番号 13827~13829
TXNDC15	チオレドキシンドメイン含有 15	配列番号 13830~13836
TXNDC5	チオレドキシンドメイン含有 5(小胞体)	配列番号 13837~13838
TXNRD2	チオレドキシンレダクターゼ 2	配列番号 13839~13851
TYRP1	チロシナーゼ関連タンパク質 1	配列番号 13852~13854
UBAC2	UBA ドメイン含有 2	配列番号 13855~13859
UBALD1	UBA 様ドメイン含有 1	配列番号 13860~13868
UBAP2	ユビキチン関連タンパク質 2	配列番号 13869~13875
UBXN8	UBX ドメインタンパク質 8	配列番号 13876~13882
UCMA	成長板および軟骨基質関連の上部ゾーン	配列番号 13883~13884
UCN	ウロコルチン	配列番号 13885
UCN2	ウロコルチン 2	配列番号 13886
UCN3	ウロコルチン 3	配列番号 13886
UGGT2	UDP-グルコース糖タンパク質グルコシルトランスフェラーゼ 2	配列番号 13888~13893
UGT1A10	UDP グルクロノシルトランスフェラーゼ 1 ファミリー、ポリペプチド A10	配列番号 13894~13895

【表１４－８８】

UGT2A1	UDP グルクロノシルトランスフェラーゼ 2 ファミリー、ポリペプチド A1、複合遺伝子座	配列番号 13896~13900
UGT2B11	UDP グルクロノシルトランスフェラーゼ 2 ファミリー、ポリペプチド B11	配列番号 13901
UGT2B28	UDP グルクロノシルトランスフェラーゼ 2 ファミリー、ポリペプチド B28	配列番号 13902~13903
UGT2B4	UDP グルクロノシルトランスフェラーゼ 2 ファミリー、ポリペプチド B4	配列番号 13904~13907
UGT2B7	UDP グルクロノシルトランスフェラーゼ 2 ファミリー、ポリペプチド B7	配列番号 13908~13911
UGT3A1	UDP グリコシルトランスフェラーゼ 3 ファミリー、ポリペプチド A1	配列番号 13912~13917
UGT3A2	UDP グリコシルトランスフェラーゼ 3 ファミリー、ポリペプチド A2	配列番号 13918~13921
UGT8	UDP グリコシルトランスフェラーゼ 8	配列番号 13922~13924
ULBP3	UL16 結合タンパク質 3	配列番号 13925~13926
UMOD	ウロモジュリン	配列番号 13927~13938
UNC5C	Unc-5 ネトリン受容体 C	配列番号 13939~13943
UPK3B	ウロプラキン 3B	配列番号 13944~13946
USP11	ユビキチン特異的ペプチダーゼ 11	配列番号 13947~13950
USP14	ユビキチン特異的ペプチダーゼ 14(tRNA-グアニントランスグリコシラーゼ)	配列番号 13951~13957
USP3	ユビキチン特異的ペプチダーゼ 3	配列番号 13958~13973
UTS2	ウロテンシン 2	配列番号 13984~13986
UTS2B	ウロテンシン 2B	配列番号 13987~13992
UTY	遍在的に転写されたテトラトリコペプチド反復含有、Y 連鎖	配列番号 13993~14005
UXS1	UDP-グルクロン酸デカルボキシラーゼ 1	配列番号 14006~14013
VASH1	バソヒビン 1	配列番号 14014~14016
VCAN	バルシカン	配列番号 14017~14023
VEGFA	血管内皮成長因子 A	配列番号 14024~14049
VEGFB	血管内皮成長因子 B	配列番号 14050~14052
VEGFC	血管内皮成長因子 C	配列番号成長
VGF	誘導性 VGF 神経成長因子	配列番号 14055~14057
VIP	血管作動性腸管ペプチド	配列番号 14058~14060
VIPR2	血管作動性腸管ペプチド受容体 2	配列番号 14061~14064
VIT	ビトリン	配列番号 14065~14072
VKORC1	ビタミン K エポキシドレダクターゼ複合体、サブユニット 1	配列番号 14073~14080

【表１４－８９】

VLDLR	非常に低密度のリポタンパク質受容体	配列番号 14081~14083
VMO1	卵黄膜外層 1 ホモログ(ニワトリ)	配列番号 14084~14087
VNN1	バニン 1	配列番号 14088
VNN2	バニン 2	配列番号 14089~14102
VNN3	バニン 3	配列番号 14103~14114
VOPP1	小胞性、癌で過剰発現、生存促進タンパク質 1	配列番号 14115~14127
VPREB1	プレ B リンパ球 1	配列番号 14128~14129
VPREB3	プレ B リンパ球 3	配列番号 14130~14131
VPS37B	液胞タンパク質選別 37 ホモログ B(S.cerevisiae)	配列番号 14132~14134
VPS51	液胞タンパク質選別 51 ホモログ(S.cerevisiae)	配列番号 14135~14146
VSIG1	V セットおよび免疫グロブリンドメイン含有 1	配列番号 14147~14149
VSIG10	V セットおよび免疫グロブリンドメイン含有 10	配列番号 14150~14151
VSTM1	V セットおよび膜貫通ドメイン含有 1	配列番号 14152~14158
VSTM2A	V セットおよび膜貫通ドメイン含有 2A	配列番号 14159~14162
VSTM2B	V セットおよび膜貫通ドメイン含有 2B	配列番号 14163
VSTM2L	V セットおよび膜貫通ドメイン含有 2 様	配列番号 14164~14166
VSTM4	V セットおよび膜貫通ドメイン含有 4	配列番号 14167~14168
VTN	ビトロネクチン	配列番号 14169~14170
VWA1	フォンヴィレブランド因子 A ドメイン含有 1	配列番号 14171~14174
VWA2	フォンヴィレブランド因子 A ドメイン含有 2	配列番号 14175~14176
VWA5B2	フォンヴィレブランド因子 A ドメイン含有 5B2	配列番号 14177~14178
VWA7	フォンヴィレブランド因子 A ドメイン含有 7	配列番号 14179
VWC2	フォンヴィレブランド因子 C ドメイン含有 2	配列番号 14180
VWC2L	フォンヴィレブランド因子 C ドメイン含有タンパク質 2 様	配列番号 14181~14182
VWCE	フォンヴィレブランド因子 C および EGF ドメイン	配列番号 14183~14187
VWDE	フォンヴィレブランド因子 D および EGF ドメイン	配列番号 14188~14193
VWF	フォンヴィレブランド因子	配列番号 14194~14196
WDR25	WD 反復ドメイン 25	配列番号 14197~14203
WDR81	WD 反復ドメイン 81	配列番号 14204~14213
WDR90	WD 反復ドメイン 90	配列番号 14214~14221
WFDC1	WAP 4-ジスルフィドコアドメイン 1	配列番号 14222~14224
WFDC10A	WAP 4-ジスルフィドコアドメイン 10A	配列番号 14225
WFDC10B	WAP 4-ジスルフィドコアドメイン 10B	配列番号 14226~14227
WFDC11	WAP 4-ジスルフィドコアドメイン 11	配列番号 14228~14230
WFDC12	WAP 4-ジスルフィドコアドメイン 12	配列番号 14231
WFDC13	WAP 4-ジスルフィドコアドメイン 13	配列番号 14232

【表１４－９０】

WFDC2	WAP 4-ジスルフィドコアドメイン 2	配列番号 14233~14237
WFDC3	WAP 4-ジスルフィドコアドメイン 3	配列番号 14238~14241
WFDC5	WAP 4-ジスルフィドコアドメイン 5	配列番号 14242~14243
WFDC6	WAP 4-ジスルフィドコアドメイン 6	配列番号 14244~14245
WFDC8	WAP 4-ジスルフィドコアドメイン 8	配列番号 14246~14247
WFIKKN1	WAP、ホリスタチン/kazal、免疫グロブリン、kunitz およびネトリンドメイン含有 1	配列番号 14248
WFIKKN2	WAP、ホリスタチン/kazal、免疫グロブリン、kunitz およびネトリンドメイン含有 2	配列番号 14249~14250
WIF1	WNT 阻害因子 1	配列番号 14255~14257
WISP1	WNT1 誘導性シグナル伝達経路タンパク質 1	配列番号 14258~14262
WISP2	WNT1 誘導性シグナル伝達経路タンパク質 2	配列番号 14263~14265
WISP3	WNT1 誘導性シグナル伝達経路タンパク質 3	配列番号 14266~14273
WNK1	WNK リジン欠乏タンパク質キナーゼ 1	配列番号 14274~14287
WNT1	ウィングレス型 MMTV 統合サイトファミリー、メンバー1	配列番号 14288~14289
WNT10B	ウィングレス型 MMTV 統合サイトファミリー、メンバー10B	配列番号 14290~14294
WNT11	ウィングレス型 MMTV 統合サイトファミリー、メンバー11	配列番号 14295~14297
WNT16	ウィングレス型 MMTV 統合サイトファミリー、メンバー16	配列番号 14298~14299
WNT2	ウィングレス型 MMTV 統合サイトファミリーメンバー2	配列番号 14300~14302
WNT3	ウィングレス型 MMTV 統合サイトファミリー、メンバー3	配列番号 14303
WNT3A	ウィングレス型 MMTV 統合サイトファミリー、メンバー3A	配列番号 14304
WNT5A	ウィングレス型 MMTV 統合サイトファミリー、メンバー5A	配列番号 14305~14308
WNT5B	ウィングレス型 MMTV 統合サイトファミリー、メンバー5B	配列番号 14309~14315
WNT6	ウィングレス型 MMTV 統合サイトファミリー、メンバー6	配列番号 14316
WNT7A	ウィングレス型 MMTV 統合サイトファミリー、メンバー7A	配列番号 14317
WNT7B	ウィングレス型 MMTV 統合サイトファミリー、メンバー7B	配列番号 14318~14322

【表１４－９１】

WNT8A	ウィングレス型 MMTV 統合サイトファミリー、メンバー8A	配列番号 14323~14326
WNT8B	ウィングレス型 MMTV 統合サイトファミリー、メンバー8B	配列番号 14327
WNT9A	ウィングレス型 MMTV 統合サイトファミリー、メンバー9A	配列番号 14328
WNT9B	ウィングレス型 MMTV 統合サイトファミリー、メンバー9B	配列番号 14329~14331
WSB1	WD リピートおよび SOCS ボックス含有 1	配列番号 14332~14341
WSCD1	WSC ドメイン含有 1	配列番号 14342~14351
WSCD2	WSC ドメイン含有 2	配列番号 14352~14355
XCL1	ケモカイン(C モチーフ)リガンド 1	配列番号 14356
XCL2	ケモカイン(C モチーフ)リガンド 2	配列番号 14357
XPNPEP2	X-プロリルアミノペプチダーゼ(アミノペプチダーゼ P)2、膜結合	配列番号 14358~14359
XXbac-BPG116M5.17		配列番号 679~680
XXbac-BPG181M17.5		配列番号 681
XXbac-BPG32J3.20		配列番号 682
XXYLT1	キシロシドキシロシルトランスフェラーゼ 1	配列番号 14360~14365
XYLT1	キシロシルトランスフェラーゼ I	配列番号 14366
XYLT2	キシロシルトランスフェラーゼ II	配列番号 14367~14372
ZFYVE21	亜鉛フィンガー、FYVE ドメイン含有 21	配列番号 14373~14377
ZG16	チモーゲン顆粒タンパク質 16	配列番号 14378
ZG16B	チモーゲン顆粒タンパク質 16B	配列番号 14379~14382
ZIC4	Zic ファミリーメンバー4	配列番号 14383~14391
ZNF207	亜鉛フィンガータンパク質 207	配列番号 14392~14402
ZNF26	亜鉛フィンガータンパク質 26	配列番号 14403~14406
ZNF34	亜鉛フィンガータンパク質 34	配列番号 14407~14410
ZNF419	亜鉛フィンガータンパク質 419	配列番号 14411~14425
ZNF433	亜鉛フィンガータンパク質 433	配列番号 14426~14435
ZNF449	亜鉛フィンガータンパク質 449	配列番号 14436~14437
ZNF488	亜鉛フィンガータンパク質 488	配列番号 14438~14439
ZNF511	亜鉛フィンガータンパク質 511	配列番号 14440~14441
ZNF570	亜鉛フィンガータンパク質 570	配列番号 14442~14447
ZNF691	亜鉛フィンガータンパク質 691	配列番号 14448~14455
ZNF98	亜鉛フィンガータンパク質 98	配列番号 14456~14459

【表１４－９２】

ZPBP	透明帯結合タンパク質	配列番号 14460~14463
ZPBP2	透明帯結合タンパク質 2	配列番号 14464~14467
ZSCAN29	亜鉛フィンガーおよび SCAN ドメイン含有 29	配列番号 14468~14474

【０５２９】

Ｃａｓ－Ｃｌｏｖｅｒ

本開示は、ガイドＲＮＡおよび融合タンパク質または融合タンパク質をコードする配列

を含む組成物を提供し、融合タンパク質は、ｄＣａｓ９およびＣｌｏ０５１エンドヌクレアーゼまたはそのヌクレアーゼドメインを含む。

【０５３０】

小さなＣａｓ９（ＳａＣａｓ９）

本開示は、エフェクターに作動可能に連結された小さなＣａｓ９（Ｃａｓ９）を含む組成物を提供する。ある特定の実施形態において、本開示は、ＤＮＡ局在化成分およびエフェクター分子を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる融合タンパク質を提供し、エフェクターは、小さなＣａｓ９（Ｃａｓ９）を含む。ある特定の実施形態において、本開示の小さなＣａｓ９構築物は、ＩＩＳ型エンドヌクレアーゼを含むエフェクターを含み得る。

【０５３１】

活性触媒部位を持つＳｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ　Ｃａｓ９のアミノ酸配列。

【化４７】

```
1    mkrnyilgld igitsvgygi idyetrdvid agvrlfkean vennegrrsk rgarrlkrrr
61   rhriqrvkkl lfdynlltdh selsginpye arvkglsqkl seeefsaall hlakrrgvhn
121  vneveedtgn elstkeqisr nskaleekyv aelqlerlkk dgevrgsinr fktsdyvkea
181  kqllkvqkay hqldqsfidt yidlletrrt yyegpgegsp fgwkdikewy emlmghctyf
241  peelrsvkya ynadlynaln dlnnlvitrd enekleyyek fqiienvfkq kkkptlkqia
301  keilvneedi kgyrvtstgk peftnlkvyh dikditarke iienaelldq iakiltiyqs
361  sediqeeltn lnseltqeei eqisnlkgyt gthnlslkai nlildelwht ndnqiaifnr
421  lklvpkkvdl sqqkeipttl vddfilspvv krsfiqsikv inaiikkygl pndiiielar
481  eknskdaqkm inemqkrnrq tnerieeiir ttgkenakyl iekiklhdmq egkclyslea
541  ipledllnnp fnyevdhiip rsvsfdnsfn nkvlvkqeen skkgnrtpfq ylsssdskis
601  yetfkkhiln lakgkgrisk tkkeylleer dinrfsvqkd finrnlvdtr yatrglmnll
661  rsyfrvnnld vkvksinggf tsflrrkwkf kkernkgykh haedaliian adfifkewkk
721  ldkakkvmen qmfeekqaes mpeieteqey keifitphqi khikdfkdyk yshrvdkkpn
781  relindtlys trkddkgntl ivnnlnglyd kdndklkkli nkspekllmy hhdpqtyqkl
841  klimeqygde knplykyyee tgnyltkysk kdngpvikki kyygnklnah lditddypns
901  rnkvvklslk pyrfdvyldn gvykfvtvkn ldvikkenyy evnskcyeea kklkkisnqa
961  efiasfynnd likingelyr vigvnndlln rievnmidit yreylenmnd krppriikti
1021 asktqsikky stdilqnlye vkskkhpqii kkq  (配列番号１７０５１)
```

【０５３２】

不活化した小さなＣａｓ９（ｄＳａＣａｓ９）

本開示は、エフェクターに作動可能に連結された不活化した小さなＣａｓ９（ｄＳａＣａｓ９）を含む組成物を提供する。ある特定の実施形態において、本開示は、ＤＮＡ局在化成分およびエフェクター分子を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる融合タンパク質を提供し、このエフェクターは、小さな不活化したＣａｓ９（ｄＳａＣａｓ９）を含む。ある特定の実施形態において、本開示の小さな不活化Ｃａｓ９（ｄＳａＣａｓ９）構築物は、ＩＩＳ型エンドヌクレアーゼを含むエフェクターを含み得る。

【０５３３】

ｄＳａＣａｓ９配列：Ｄ１０ＡおよびＮ５８０Ａ突然変異（太字、大文字、下線付き）は、触媒部位を不活性化する。

【化４８】

```
1    mkrnyilglA igitsvgygi idyetrdvid agvrlfkean vennegrrsk rgarrlkrrr
61   rhriqrvkkl lfdynlltdh selsginpye arvkglsqkl seeefsaall hlakrrgvhn
121  vneveedtgn elstkeqisr nskaleekyv aelqlerlkk dgevrgsinr fktsdyvkea
181  kqllkvqkay hqldqsfidt yidlletrrt yyegpgegsp fgwkdikewy emlmghctyf
241  peelrsvkya ynadlynaln dlnnlvitrd enekleyyek fqiienvfkq kkkptlkqia
301  keilvneedi kgyrvtstgk peftnlkvyh dikditarke iienaelldq iakiltiyqs
361  sediqeeltn lnselnqeei eqisnlkgyt gthnlslkai nlildelwht ndnqiaifnr
421  lklvpkkvdl sqqkeipttl vddfilspvv krsfiqsikv inaiikkygl pndiiielar
481  eknskdaqkm inemqkrnrq tnerieeiir ttgkenakyl iekiklhdmq egkclyslea
541  ipledllnnp fnyevdhiip rsvsfdnsfn nkvlvkqeeA skkgnrtpfq ylsssdskis
601  yetfkkhiln lakgkgrisk tkkeylleer dinrfsvqkd finrnlvdtr yatrglmnll
661  rsyfrvnnld vkvksinggf tsflrrkwkf kkernkgykh haedaliian adfifkewkk
721  ldkakkvmen qmfeekqaes mpeieteqey keifitphqi khikdfkdyk yshrvdkkpn
781  relindtlys trkddkgntl ivnnlnglyd kdndklkkli nkspekllmy hhdpqtyqkl
841  klimeqygde knplykyyee tgnyltkysk kdngpvikki kyygnklnah lditddypns
901  rnkvvklslk pyrfdvyldn gvykfvtvkn ldvikkenyy evnskcyeea kklkkisnqa
961  efiasfynnd likingelyr vigvnndlln rievnmidit yreylenmnd krppriikti
1021 asktqsikky stdilgnlye vkskkhpqii kkg （配列番号１７０５２）
```

【０５３４】

不活化Ｃａｓ９（ｄＣａｓ９）

本開示は、エフェクターに作動可能に連結された不活化Ｃａｓ９（ｄＣａｓ９）を含む組成物を提供する。ある特定の実施形態において、本開示は、ＤＮＡ局在化成分およびエフェクター分子を含む、本質的にそれらからなる、またはそれらからなる融合タンパク質を提供し、このエフェクターは、不活化Ｃａｓ９（ｄＣａｓ９）を含む。ある特定の実施形態において、本開示の不活化Ｃａｓ９（ｄＣａｓ９）構築物は、ＩＩＳ型エンドヌクレアーゼを含むエフェクターを含み得る。

【０５３５】

ある特定の実施形態において、本開示のｄＣａｓ９は、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｃｏｃｕｓ ｐｙｏｇｅｎｅｓから単離されるか、またはそれに由来するｄＣａｓ９を含む。ある特定の実施形態において、ｄＣａｓ９は、触媒部位を不活性化するｄＣａｓ９のアミノ酸配列の１０位および８４０位での置換を有するｄＣａｓ９を含む。ある特定の実施形態において、これらの置換は、Ｄ１０ＡおよびＨ８４０Ａである。ある特定の実施形態において、ｄＣａｓ９のアミノ酸配列は、以下の配列を含む。

【化４９】

```
   1  XDKKYSIGLA IGTNSVGWAV ITDEYKVPSK KFKVLGNTDR HSIKKNLIGA LLFDSGETAE
  61 ATRLKRTARR RYTRRKNRIC YLQEIFSNEM AKVDDSFFHR LEESFLVEED KKHERHPIFG
 121 NIVDEVAYHE KYPTIYHLRK KLVDSTDKAD LRLIYLALAH MIKFRGHFLI EGDLNPDNSD
 181 VDKLFIQLVQ TYNQLFEENP INASGVDAKA ILSARLSKSR RLENLIAQLP GEKKNGLFGN
 241 LIALSLGLTP NFKSNFDLAE DAKLQLSKDT YDDDLDNLLA QIGDQYADLF LAAKNLSDAI
 301 LLSDILRVNT EITKAPLSAS MIKRYDEHHQ DLTLLKALVR QQLPEKYKEI FFDQSKNGYA

 361 GYIDGGASQE EFYKFIKPIL EKMDGTEELL VKLNREDLLR KQRTFDNGSI PHQIHLGELH
 421 AILRRQEDFY PFLKDNREKI EKILTFRIPY YVGPLARGNS RFAWMTRKSE ETITPWNFEE
 481 VVDKGASAQS FIERMTNFDK NLPNEKVLPK HSLLYEYFTV YNELTKVKYV TEGMRKPAFL
 541 SGEQKKAIVD LLFKTNRKVT VKQLKEDYFK KIECFDSVEI SGVEDRFNAS LGTYHDLLKI
 601 IKDKDFLDNE ENEDILEDIV LTLTLFEDRE MIEERLKTYA HLFDDKVMKQ LKRRRYTGWG
 661 RLSRKLINGI RDKQSGKTIL DFLKSDGFAN RNFMQLIHDD SLTFKEDIQK AQVSGQGDSL
 721 HEHIANLAGS PAIKKGILQT VKVVDELVKV MGRHKPENIV IEMARENQTT QKGQKNSRER
 781 MKRIEEGIKE LGSQILKEHP VENTQLQNEK LYLYYLQNGR DMYVDQELDI NRLSDYDVDA
 841 IVPQSFLKDD SIDNKVLTRS DKNRGKSDNV PSEEVVKKMK NYWRQLLNAK LITQRKFDNL
 901 TKAERGGLSE LDKAGFIKRQ LVETRQITKH VAQILDSRMN TKYDENDKLI REVKVITLKS
 961 KLVSDFRKDF QFYKVREINN YHHAHDAYLN AVVGTALIKK YPKLESEFVY GDYKVYDVRK
1021 MIAKSEQEIG KATAKYFFYS NIMNFFKTEI TLANGEIRKR PLIETNGETG EIVWDKGRDF
1081 ATVRKVLSMP QVNIVKKTEV QTGGFSKESI LPKRNSDKLI ARKKDWDPKK YGGFDSPTVA
1141 YSVLVVAKVE KGKSKKLKSV KELLGITIME RSSFEKNPID FLEAKGYKEV KKDLIIKLPK
1201 YSLFELENGR KRMLASAGEL QKGNELALPS KYVNFLYLAS HYEKLKGSPE DNEQKQLFVE
1261 QHKHYLDEII EQISEFSKRV ILADANLDKV LSAYNKHRDK PIREQAENII HLFTLTNLGA

1321 PAAFKYFDTT IDRKRYTSTK EVLDATLIHQ SITGLYETRI DLSQLGGD （配列番号１７０５３）
```

【０５３６】

ある特定の実施形態において、ｄＣａｓ９のアミノ酸配列は、以下の配列を含む。

【化５０】

```
  1  MDKKYSIGLA IGTNSVGWAV ITDEYKVPSK KFKVLGNTDR HSIKKNLIGA LLFDSGETAE
 61 ATRLKRTARR RYTRRKNRIC YLQEIFSNEM AKVDDSFFHR LEESFLVEED KKHERHPIFG
121 NIVDEVAYHE KYPTIYHLRK KLVDSTDKAD LRLIYLALAH MIKFRGHFLI EGDLNPDNSD
181 VDKLFIQLVQ TYNQLFEENP INASGVDAKA ILSARLSKSR RLENLIAQLP GEKKNGLFGN
241 LIALSLGLTP NFKSNFDLAE DAKLQLSKDT YDDDLDNLLA QIGDQYADLF LAAKNLSDAI
301 LLSDILRVNT EITKAPLSAS MIKRYDEHHQ DLTLLKALVR QQLPEKYKEI FFDQSKNGYA
361 GYIDGGASQE EFYKFIKPIL EKMDGTEELL VKLNREDLLR KQRTFDNGSI PHQIHLGELH
421 AILRRQEDFY PFLKDNREKI EKILTFRIPY YVGPLARGNS RFAWMTRKSE ETITPWNFEE
481 VVDKGASAQS FIERMTNFDK NLPNEKVLPK HSLLYEYFTV YNELTKVKYV TEGMRKPAFL
541 SGEQKKAIVD LLFKTNRKVT VKQLKEDYFK KIECFDSVEI SGVEDRFNAS LGTYHDLLKI
601 IKDKDFLDNE ENEDILEDIV LTLTLFEDRE MIEERLKTYA HLFDDKVMKQ LKRRRYTGWG
661 RLSRKLINGI RDKQSGKTIL DFLKSDGFAN RNFMQLIHDD SLTFKEDIQK AQVSGQGDSL
721 HEHIANLAGS PAIKKGILQT VKVVDELVKV MGRHKPENIV IEMARENQTT QKGQKNSRER
781 MKRIEEGIKE LGSQILKEHP VENTQLQNEK LYLYYLQNGR DMYVDQELDI NRLSDYDVDA
841 IVPQSFLKDD SIDNKVLTRS DKNRGKSDNV PSEEVVKKMK NYWRQLLNAK LITQRKFDNL
901 TKAERGGLSE LDKAGFIKRQ LVETRQITKH VAQILDSRMN TKYDENDKLI REVKVITLKS
961 KLVSDFRKDF QFYKVREINN YHHAHDAYLN AVVGTALIKK YPKLESEFVY GDYKVYDVRK
1021 MIAKSEQEIG KATAKYFFYS NIMNFFKTEI TLANGEIRKR PLIETNGETG EIVWDKGRDF
1081 ATVRKVLSMP QVNIVKKTEV QTGGFSKESI LPKRNSDKLI ARKKDWDPKK YGGFDSPTVA

1141 YSVLVVAKVE KGKSKKLKSV KELLGITIME RSSFEKNPID FLEAKGYKEV KKDLIIKLPK
1201 YSLFELENGR KRMLASAGEL QKGNELALPS KYVNFLYLAS HYEKLKGSPE DNEQKQLFVE
1261 QHKHYLDEII EQISEFSKRV ILADANLDKV LSAYNKHRDK PIREQAENII HLFTLTNLGA
1321 PAAFKYFDTT IDRKRYTSTK EVLDATLIHQ SITGLYETRI DLSQLGGD
```

（配列番号１７０５４）

【０５３７】

Ｃｌｏ０５１エンドヌクレアーゼ

例示的なＣｌｏ０５１ヌクレアーゼドメインは、ＥＧＩＫＳＮＩＳＬＬＫＤＥＬＲＧＱＩＳＨＩＳＨＥＹＬＳＬＩＤＬＡＦＤＳＫＱＮＲＬＦＥＭＫＶＬＥＬＬＶＮＥＹＧＦＫＧＲＨＬＧＧＳＲＫＰＤＧＩＶＹＳＴＴＬＥＤＮＦＧＩＩＶＤＴＫＡＹＳＥＧＹＳＬＰＩＳＱＡＤＥＭＥＲＹＶＲＥＮＳＮＲＤＥＥＶＮＰＮＫＷＷＥＮＦＳＥＥＶＫＫＹＹＦＶＦＩＳＧＳＦＫＧＫＦＥＥＱＬＲＲＬＳＭＴＴＧＶＮＧＳＡＶＮＶＶＮＬＬＬＧＡＥＫＩＲＳＧＥＭＴＩＥＥＬＥＲＡＭＦＮＮＳＥＦＩＬＫＹ（配列番号１７０５５）のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなり得る。

【０５３８】

Ｃａｓ－Ｃｌｏｖｅｒ融合タンパク質

ある特定の実施形態において、例示的なｄＣａｓ９－Ｃｌｏ０５１融合タンパク質（実施形態１）は、（Ｃｌｏ０５１配列は下線が引かれ、リンカーは太字イタリック体、ｄＣａｓ９配列（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｃｏｃｕｓ　ｐｙｏｇｅｎｅｓ）はイタリック体）のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれらからなり得る。

【化５１】

MAPKKKRKVEGIKSNISLLKDELRGQISHISHEYLSLIDLAFDSKQNRLFEMKVLELLVNEYGFKGRHLGGSRKP
DGIVYSTTLEDNFGIIVDTKAYSEGYSLPISQADEMERYVRENSNRDEEVNPNKWWENFSEEVKKYYFVFISGSF
KGKFEEQLRRLSMTTGVNGSAVNVVNLLLGAEKIRSGEMTIEELERAMFNNSEFILKY***GGGGS***DKKYSIGLAIGT
NSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSN
EMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIK
FRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLF
GNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEIT
KAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEE
LLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFA
WMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPA
FLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENE
DILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGF
ANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEM
ARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDV
DAIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDK
AGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAY
LNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLI
ETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPT
VAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRM
LASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLD
KVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLS
QLGGDGSPKKKRKVSS（配列番号１７０５６）

【０５３９】

ある特定の実施形態において、例示的なｄＣａｓ９－Ｃｌｏ０５１融合タンパク質（実施形態１）は、（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｃｏｃｕｓ　ｐｙｏｇｅｎｅｓに由来するｄＣａｓ９配列）の核酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなり得る。

【化５２－１】

```
   1 atggcaccaa agaagaaaag aaaagtggag ggcatcaagt caaacatcag cctgctgaaa
  61 gacgaactgc ggggacagat tagtcacatc agtcacgagt acctgtcact gattgatctg
 121 gccttcgaca gcaagcagaa tagactgttt gagatgaaag tgctggaact gctggtcaac
 181 gagtatggct tcaagggcag acatctgggc gggtctagga aacctgacgg catcgtgtac
 241 agtaccacac tggaagacaa cttcggaatc attgtcgata ccaaggctta ttccgagggc
 301 tactctctgc caattagtca ggcagatgag atggaaaggt acgtgcgcga aaactcaaat
 361 agggacgagg aagtcaaccc caataagtgg tgggagaatt tcagcgagga agtgaagaaa
 421 tactacttcg tctttatctc aggcagcttc aaagggaagt ttgaggaaca gctgcggaga
 481 ctgtccatga ctaccggggt gaacggatct gctgtcaacg tggtcaatct gctgctgggc
 541 gcagaaaaga tcaggtccgg ggagatgaca attgaggaac tggaacgcgc catgttcaac
 601 aattctgagt ttatcctgaa gtatggaggc gggggaagcg ataagaaata ctccatcgga
 661 ctggccattg gcaccaattc cgtgggctgg gctgtcatca cagacgagta caaggtgcca
 721 agcaagaagt tcaaggtcct ggggaacacc gatcgccaca gtatcaagaa aaatctgatt
 781 ggagccctgc tgttcgactc aggcgagact gctgaagcaa cccgactgaa gcggactgct
 841 aggcgccgat atacccggag aaaaaatcgg atctgctacc tgcaggaaat tttcagcaac
 901 gagatggcca aggtggacga tagtttcttt caccgcctgg aggaatcatt cctggtggag
 961 gaagataaga aacacgagcg gcatcccatc tttggcaaca ttgtggacga agtcgcttat
1021 cacgagaagt accctactat ctatcatctg aggaagaaac tggtggactc caccgataag
1081 gcagacctgc gcctgatcta tctggccctg gctcacatga tcaagttccg ggggcatttt
1141 ctgatcgagg gagatctgaa ccctgacaat tctgatgtgg acaagctgtt catccagctg
1201 gtccagacat acaatcagct gtttgaggaa aacccaatta atgcctcagg cgtggacgca
1261 aaggccatcc tgagcgccag actgtccaaa tctaggcgcc tggaaaacct gatcgctcag
1321 ctgccaggag agaagaaaaa cggcctgttt gggaatctga ttgcactgtc cctgggcctg
1381 acacccaact tcaagtctaa ttttgatctg gccgaggacg ctaagctgca gctgtccaaa
1441 gacacttatg acgatgacct ggataacctg ctggctcaga tcggcgatca gtacgcagac
1501 ctgttcctgg ccgctaagaa tctgagtgac gccatcctgc tgtcagatat tctgcgcgtg
1561 aacacagaga ttactaaggc cccactgagt gcttcaatga tcaaaagata tgacgagcac
1621 catcaggatc tgaccctgct gaaggctctg gtgaggcagc agctgcccga gaaatacaag
1681 gaaatcttct ttgatcagag caagaatgga tacgccggct atattgacgg cggggcttcc
1741 caggaggagt tctacaagtt catcaagccc attctggaaa agatggacgg caccgaggaa
1801 ctgctggtga agctgaatcg ggaggacctg ctgagaaaac agaggacatt tgataacgga
1861 agcatccctc accagattca tctgggcgaa ctgcacgcca tcctgcgacg gcaggaggac
1921 ttctacccat ttctgaagga taaccgcgag aaaatcgaaa agatcctgac cttcagaatc
1981 ccctactatg tggggcctct ggcacgggga aatagtagat ttgcctggat gacaagaaag
2041 tcagaggaaa ctatcacccc ctggaacttc gaggaagtgg tcgataaagg cgctagcgca
2101 cagtccttca ttgaaaggat gacaaatttt gacaagaacc tgccaaatga gaaggtgctg
2161 cccaaacaca gcctgctgta cgaatatttc acagtgtata acgagctgac taaagtgaag
2221 tacgtcaccg aagggatgcg caagcccgca ttcctgtccg gagagcagaa gaaagccatc
2281 gtggacctgc tgtttaagac aaatcggaaa gtgactgtca aacagctgaa ggaagactat
2341 ttcaagaaaa ttgagtgttt cgattcagtg gaaatcagcg gcgtcgagga caggtttaac
2401 gcctccctgg ggacctacca cgatctgctg aagatcatca aggataagga cttcctggac
2461 aacgaggaaa atgaggacat cctggaggac attgtgctga cactgactct gtttgaggat
2521 cgcgaaatga tcgaggaacg actgaagact tatgcccatc tgttcgatga caaagtgatg
2581 aagcagctga aaagaaggcg ctacaccgga tggggacgcc tgagccgaaa actgatcaat
2641 gggattagag acaagcagag cggaaaaact atcctggact ttctgaagtc cgatggcttc
2701 gccaacagga acttcatgca gctgattcac gatgactctc tgaccttcaa ggaggacatc
2761 cagaaagcac aggtgtctgg ccaggggac agtctgcacg agcatatcgc aaacctggcc
2821 ggcagccccg ccatcaagaa agggattctg cagaccgtga aggtggtgga cgaactggtc
2881 aaggtcatgg gacgacacaa acctgagaac atcgtgattg agatggcccg cgaaaatcag
2941 acaactcaga agggccagaa aaacagtcga gaacggatga agagaatcga ggaaggcatc
```

【化５２－２】

```
3001 aaggagctgg ggtcacagat cctgaaggag catcctgtgg aaaacactca gctgcagaat
3061 gagaaactgt atctgtacta tctgcagaat ggacgggata tgtacgtgga ccaggagctg
3121 gatattaaca gactgagtga ttatgacgtg gatgccatcg tccctcagag cttcctgaag
3181 gatgactcca ttgacaacaa ggtgctgacc aggtccgaca agaaccgcgg caaatcagat
3241 aatgtgccaa gcgaggaagt ggtcaagaaa atgaagaact actggaggca gctgctgaat
3301 gccaagctga tcacacagcg gaaatttgat aacctgacta aggcagaaag aggaggcctg
3361 tctgagctgg acaaggccgg cttcatcaag cggcagctgg tggagacaag acagatcact
3421 aagcacgtcg ctcagattct ggatagcaga atgaacacaa agtacgatga aaacgacaag
3481 ctgatcaggg aggtgaaagt cattactctg aaatccaagc tggtgtctga ctttagaaag
3541 gatttccagt tttataaagt cagggagatc aacaactacc accatgctca tgacgcatac
3601 ctgaacgcag tggtcgggac cgccctgatt aagaaatacc ccaagctgga gtccgagttc
3661 gtgtacggag actataaagt gtacgatgtc cggaagatga tcgccaaatc tgagcaggaa
3721 attggcaagg ccaccgctaa gtatttcttt tacagtaaca tcatgaattt ctttaagacc
3781 gaaatcacac tggcaaatgg ggagatcaga aaaaggcctc tgattgagac caacggggag
3841 acaggagaaa tcgtgtggga caagggaagg gattttgcta ccgtgcgcaa agtcctgtcc
3901 atgccccaag tgaatattgt caagaaaact gaagtgcaga ccgggggatt ctctaaggag
3961 agtattctgc ctaagcgaaa ctctgataaa ctgatcgccc ggaagaaaga ctgggacccc
4021 aagaagtatg gcgggttcga ctctccaaca gtggcttaca gtgtcctggt ggtcgcaaag
4081 gtggaaaagg ggaagtccaa gaaactgaag tctgtcaaag agctgctggg aatcactatt
4141 atggaacgca gctccttcga gaagaatcct atcgattttc tggaagccaa gggctataaa
4201 gaggtgaaga aagacctgat cattaagctg ccaaaatact cactgtttga gctggaaaac
4261 ggacgaaagc gaatgctggc aagcgccgga gaactgcaga agggcaatga gctggccctg
4321 ccctccaaat acgtgaactt cctgtatctg gctagccact acgagaaact gaaggggtcc
4381 cctgaggata acgaacagaa gcagctgttt gtggagcagc acaaacatta tctggacgag
4441 atcattgaac agatttcaga gttcagcaag agagtgatcc tggctgacgc aaatctggat
4501 aaagtcctga gcgcatacaa caagcaccga gacaaaccaa tccgggagca ggccgaaaat
4561 atcattcatc tgttcaccct gacaaacctg ggcgccctg cagccttcaa gtattttgac
4621 accacaatcg atcggaagag atacacttct accaaagagg tgctggatgc taccctgatc
4681 caccagagta ttaccggcct gtatgagaca cgcatcgacc tgtcacagct gggaggcgat
4741 gggagcccca agaaaaagcg gaaggtgtct agttaa （配列番号１７０５７）
```

【０５４０】

ある特定の実施形態において、本開示のｄＣａｓ９－Ｃｌｏ０５１融合タンパク質（実施形態１）をコードする核酸配列は、ＤＮＡを含み得る。ある特定の実施形態において、本開示のｄＣａｓ９－Ｃｌｏ０５１融合タンパク質（実施形態１）をコードする核酸配列は、ＲＮＡを含み得る。

【０５４１】

ある特定の実施形態において、例示的なｄＣａｓ９－Ｃｌｏ０５１融合タンパク質（実施形態２）は、（Ｃｌｏ０５１配列は下線が引かれ、リンカーは太字イタリック体、ｄＣａｓ９配列（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｃｏｃｕｓ　ｐｙｏｇｅｎｅｓ）はイタリック体）のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれらからなり得る。

【化５３】

```
   1 MPKKKRKVEG IKSNISLLKD ELRGQISHIS HEYLSLIDLA FDSKQNRLFE MKVLELLVNE
  61 YGFKGRHLGG SRKPDGIVYS TTLEDNFGII VDTKAYSEGY SLPISQADEM ERYVRENSNR
 121 DEEVNPNKWW ENFSEEVKKY YFVFISGSFK GKFEEQLRRL SMTTGVNGSA VNVVNLLLGA
 181 EKIRSGEMTI EELERAMFNN SEFILKYGGG GSDKKYSIGL AIGTNSVGWA VITDEYKVPS
 241 KKFKVLGNTD RHSIKKNLIG ALLFDSGETA EATRLKRTAR RRYTRRKNRI CYLQEIFSNE
 301 MAKVDDSFFH RLEESFLVEE DKKHERHPIF GNIVDEVAYH EKYPTIYHLR KKLVDSTDKA
 361 DLRLIYLALA HMIKFRGHFL IEGDLNPDNS DVDKLFIQLV QTYNQLFEEN PINASGVDAK
 421 AILSARLSKS RRLENLIAQL PGEKKNGLFG NLIALSLGLT PNFKSNFDLA EDAKLQLSKD
 481 TYDDDLDNLL AQIGDQYADL FLAAKNLSDA ILLSDILRVN TEITKAPLSA SMIKRYDEHH
 541 QDLTLLKALV RQQLPEKYKE IFFDQSKNGY AGYIDGGASQ EEFYKFIKPI LEKMDGTEEL

 601 LVKLNREDLL RKQRTFDNGS IPHQIHLGEL HAILRRQEDF YPFLKDNREK IEKILTFRIP
 661 YYVGPLARGN SRFAWMTRKS EETITPWNFE EVVDKGASAQ SFIERMTNFD KNLPNEKVLP
 721 KHSLLYEYFT VYNELTKVKY VTEGMRKPAF LSGEQKKAIV DLLFKTNRKV TVKQLKEDYF
 781 KKIECFDSVE ISGVEDRFNA SLGTYHDLLK IIKDKDFLDN EENEDILEDI VLTLTLFEDR
 841 EMIEERLKTY AHLFDDKVMK QLKRRRYTGW GRLSRKLING IRDKQSGKTI LDFLKSDGFA
 901 NRNFMQLIHD DSLTFKEDIQ KAQVSGQGDS LHEHIANLAG SPAIKKGILQ TVKVVDELVK
 961 VMGRHKPENI VIEMARENQT TQKGQKNSRE RMKRIEEGIK ELGSQILKEH PVENTQLQNE
1021 KLYLYYLQNG RDMYVDQELD INRLSDYDVD AIVPQSFLKD DSIDNKVLTR SDKNRGKSDN
1081 VPSEEVVKKM KNYWRQLLNA KLITQRKFDN LTKAERGGLS ELDKAGFIKR QLVETRQITK
1141 HVAQILDSRM NTKYDENDKL IREVKVITLK SKLVSDFRKD FQFYKVREIN NYHHAHDAYL
1201 NAVVGTALIK KYPKLESEFV YGDYKVYDVR KMIAKSEQEI GKATAKYFFY SNIMNFFKTE
1261 ITLANGEIRK RPLIETNGET GEIVWDKGRD FATVRKVLSM PQVNIVKKTE VQTGGFSKES
1321 ILPKRNSDKL IARKKDWDPK KYGGFDSPTV AYSVLVVAKV EKGKSKKLKS VKELLGITIM
1381 ERSSFEKNPI DFLEAKGYKE VKKDLIIKLP KYSLFELENG RKRMLASAGE LQKGNELALP
1441 SKYVNFLYLA SHYEKLKGSP EDNEQKQLFV EQHKHYLDEI IEQISEFSKR VILADANLDK
1501 VLSAYNKHRD KPIREQAENI IHLFTLTNLG APAAFKYFDT TIDRKRYTST KEVLDATLIH

1561 QSITGLYETR IDLSQLGGDG SPKKKRKV （配列番号１７０５８）
```

【０５４２】

ある特定の実施形態において、例示的なｄＣａｓ９－Ｃｌｏ０５１融合タンパク質（実施形態２）は、（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｃｏｃｕｓ　ｐｙｏｇｅｎｅｓに由来するｄＣａｓ９配列）の核酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなり得る。

【化５４－１】

```
   1 atgcctaaga agaagcggaa ggtggaaggc atcaaaagca acatctccct cctgaaagac
  61 gaactccggg ggcagattag ccacattagt cacgaatacc tctccctcat cgacctggct
 121 ttcgatagca agcagaacag gctctttgag atgaaagtgc tggaactgct cgtcaatgag
 181 tacgggttca agggtcgaca cctcggcgga tctaggaaac cagacggcat cgtgtatagt
 241 accacactgg aagacaactt tgggatcatt gtggatacca aggcatactc tgagggttat
 301 agtctgccca tttcacaggc cgacgagatg gaacggtacg tgcgcgagaa ctcaaataga
 361 gatgaggaag tcaaccctaa caagtggtgg gagaacttct ctgaggaagt gaagaaatac
 421 tacttcgtct ttatcagcgg gtccttcaag ggtaaatttg aggaacagct caggagactg
 481 agcatgacta ccggcgtgaa tggcagcgcc gtcaacgtgg tcaatctgct cctgggcgct
 541 gaaaagattc ggagcggaga gatgaccatc gaagagctgg agagggcaat gtttaataat
 601 agcgagttta tcctgaaata cggtggcggt ggatccgata aaaagtattc tattggttta
 661 gccatcggca ctaattccgt tggatgggct gtcataaccg atgaatacaa agtaccttca
 721 aagaaattta aggtgttggg gaacacagac cgtcattcga ttaaaaagaa tcttatcggt
 781 gccctcctat tcgatagtgg cgaaacggca gaggcgactc gcctgaaacg aaccgctcgg
 841 agaaggtata cacgtcgcaa gaaccgaata tgttacttac aagaaatttt tagcaatgag
 901 atggccaaag ttgacgattc tttctttcac cgtttggaag agtccttcct tgtcgaagag
 961 gacaagaaac atgaacggca ccccatcttt ggaaacatag tagatgaggt ggcatatcat
1021 gaaaagtacc caacgattta tcacctcaga aaaaagctag ttgactcaac tgataaagcg
1081 gacctgaggt taatctactt ggctcttgcc catatgataa agttccgtgg gcactttctc
1141 attgagggtg atctaaatcc ggacaactcg gatgtcgaca aactgttcat ccagttagta
1201 caaacctata atcagttgtt tgaagagaac cctataaatg caagtggcgt ggatgcgaag
1261 gctattctta gcgcccgcct ctctaaatcc cgacggctag aaaacctgat cgcacaatta
1321 cccggagaga agaaaaatgg gttgttcggt aaccttatag cgctctcact aggcctgaca
1381 ccaaatttta agtcgaactt cgacttagct gaagatgcca aattgcagct tagtaaggac
1441 acgtacgatg acgatctcga caatctactg gcacaaattg gagatcagta tgcggactta
1501 tttttggctg ccaaaaacct tagcgatgca atcctcctat ctgacatact gagagttaat
1561 actgagatta ccaaggcgcc gttatccgct tcaatgatca aaaggtacga tgaacatcac
1621 caagacttga cacttctcaa ggccctagtc cgtcagcaac tgcctgagaa atataaggaa
```

【化５４－２】

```
1681 atattctttg atcagtcgaa aaacgggtac gcaggttata ttgacggcgg agcgagtcaa
1741 gaggaattct acaagtttat caaacccata ttagagaaga tggatgggac ggaagagttg
1801 cttgtaaaac tcaatcgcga agatctactg cgaaagcagc ggactttcga caacggtagc
1861 attccacatc aaatccactt aggcgaattg catgctatac ttagaaggca ggaggatttt
1921 tatccgttcc tcaaagacaa tcgtgaaaag attgagaaaa tcctaacctt tcgcatacct
1981 tactatgtgg gacccctggc ccgagggaac tctcggttcg catggatgac aagaaagtcc
2041 gaagaaacga ttactccatg gaattttgag gaagttgtcg ataaaggtgc gtcagctcaa
2101 tcgttcatcg agaggatgac caactttgac aagaatttac cgaacgaaaa agtattgcct
2161 aagcacagtt tactttacga gtatttcaca gtgtacaatg aactcacgaa agttaagtat
2221 gtcactgagg gcatgcgtaa acccgccttt ctaagcggag aacagaagaa agcaatagta
2281 gatctgttat tcaagaccaa ccgcaaagtg acagttaagc aattgaaaga ggactacttt
2341 aagaaaattg aatgcttcga ttctgtcgag atctccgggg tagaagatcg atttaatgcg
2401 tcacttggta cgtatcatga cctcctaaag ataattaaag ataaggactt cctggataac
2461 gaagagaatg aagatatctt agaagatata gtgttgactc ttaccctctt tgaagatcgg
2521 gaaatgattg aggaaagact aaaaacatac gctcacctgt tcgacgataa ggttatgaaa
2581 cagttaaaga ggcgtcgcta tacgggctgg ggacgattgt cgcggaaact tatcaacggg
2641 ataagagaca agcaaagtgg taaaactatt ctcgattttc taaagagcga cggcttcgcc
2701 aataggaact ttatgcagct gatccatgat gactctttaa ccttcaaaga ggatatacaa
2761 aaggcacagg tttccggaca aggggactca ttgcacgaac atattgcgaa tcttgctggt
2821 tcgccagcca tcaaaaaggg catactccag acagtcaaag tagtggatga gctagttaag
2881 gtcatgggac gtcacaaacc ggaaaacatt gtaatcgaga tggcacgcga aaatcaaacg
2941 actcagaagg ggcaaaaaaa cagtcgagag cggatgaaga gaatagaaga gggtattaaa
3001 gaactgggca gccagatctt aaaggagcat cctgtggaaa atacccaatt gcagaacgag
3061 aaactttacc tctattacct acaaaatgga agggacatgt atgttgatca ggaactggac
3121 ataaaccgtt tatctgatta cgacgtcgat gccattgtac cccaatcctt tttgaaggac
3181 gattcaatcg acaataaagt gcttacacgc tcggataaga accgagggaa aagtgacaat
3241 gttccaagcg aggaagtcgt aaagaaaatg aagaactatt ggcggcagct cctaaatgcg
3301 aaactgataa cgcaaagaaa gttcgataac ttaactaaag ctgagagggg tggcttgtct
3361 gaacttgaca aggccggatt tattaaacgt cagctcgtgg aaacccgcca aatcacaaag
3421 catgttgcac agatactaga ttcccgaatg aatacgaaat acgacgagaa cgataagctg
3481 attcgggaag tcaaagtaat cactttaaag tcaaaattgg tgtcggactt cagaaaggat
3541 tttcaattct ataaagttag ggagataaat aactaccacc atgcgcacga cgcttatctt
3601 aatgccgtcg tagggaccgc actcattaag aaatacccga agctagaaag tgagtttgtg
3661 tatggtgatt acaaagttta tgacgtccgt aagatgatcg cgaaaagcga acaggagata
3721 ggcaaggcta cagccaaata cttcttttat tctaacatta tgaatttctt taagacggaa
3781 atcactctgg caaacggaga gatacgcaaa cgacctttaa ttgaaaccaa tggggagaca
3841 ggtgaaatcg tatgggataa gggccgggac ttcgcgaccg tgaggaaagt tttgtccatc
3901 ccccaagtca acatagtaaa gaaaactgag gtgcagaccg gagggttttc aaaggaatcg
3961 attcttccaa aaaggaatag tgataagctc atcgctcgta aaaaggactg ggacccgaaa
4021 aagtacggtg gcttcgatag ccctacagtt gcctattctg tcctagtagt ggcaaaagtt
4081 gagaagggaa aatccaagaa actgaagtca gtcaaagaat tattggggat aacgattatg
4141 gagcgctcgt cttttgaaaa gaaccccatc gacttccttg aggcgaaagg ttacaaggaa
4201 gtaaaaaagg atctcataat taaactacca aagtatagtc tgtttgagtt agaaaatggc
4261 cgaaaacgga tgttggctag cgccggagag cttcaaaagg ggaacgaact cgcactaccg
4321 tctaaatacg tgaatttcct gtatttagcg tcccattacg agaagttgaa aggttcacct
4381 gaagataacg aacagaagca acttttgtt gagcagcaca aacattatct cgacgaaatc
4441 atagagcaaa tttcggaatt cagtaagaga gtcatcctag ctgatgccaa tctggacaaa
4501 gtattaagcg catacaacaa gcacagggat aaacccatac gtgagcaggc ggaaaatatt
4561 atccatttgt ttactcttac caacctcggc gctccagccg cattcaagta ttttgacaca
4621 acgatagatc gcaaacgata cacttctacc aaggaggtgc tagacgcgac actgattcac
4681 caatccatca cgggattata tgaaactcgg atagatttgt cacagcttgg gggtgacgga

4741 tcccccaaga agaagaggaa agtctga （配列番号１７０５９）
```

ある特定の実施形態において、本開示のｄＣａｓ９－Ｃｌｏ０５１融合タンパク質（実施形態２）をコードする核酸配列は、ＤＮＡを含み得る。ある特定の実施形態において、本開示のｄＣａｓ９－Ｃｌｏ０５１融合タンパク質（実施形態２）をコードする核酸配列は、ＲＮＡを含み得る。

【０５４３】

転位システム

本開示の例示的なトランスポゾン／トランスポザーゼシステムとしては、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）トランスポゾンおよびトランスポザーゼ、Ｓｌｅｅｐｉｎｇ Ｂｅａｕｔｙトランスポゾンおよびトランスポザーゼ、Ｈｅｌｒａｉｓｅｒトランスポゾンおよび

トランスポザーゼ、ならびにＴｏｌ２トランスポゾンおよびトランスポザーゼが挙げられるが、これらに限定されない。

【０５４４】

ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）トランスポザーゼは、トランスポゾンの両末端上のトランスポゾン特異的逆方向末端反復配列（ＩＴＲ）を認識し、ＩＴＲ間の内容物をＴＴＡＡ染色体部位に移行させる。ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）トランスポゾンシステムは、ＩＴＲ間に含まれ得る目的の遺伝子についてペイロード限界がない。ある特定の実施形態、特に、トランスポゾンがｐｉｇｇｙＢａｃトランスポゾンである実施形態において、このトランスポザーゼは、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはＳｕｐｅｒ　ｐｉｇｇｙＢａｃ（商標）（ＳＰＢ）トランスポザーゼである。ある特定の実施形態、特に、トランスポザーゼがＳｕｐｅｒ　ｐｉｇｇｙＢａｃ（商標）（ＳＰＢ）トランスポザーゼである実施形態において、トランスポザーゼをコードする配列は、ｍＲＮＡ配列である。

【０５４５】

本開示の方法のある特定の実施形態において、トランスポザーゼ酵素は、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）（ＰＢ）トランスポザーゼ酵素である。ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）（ＰＢ）トランスポザーゼ酵素は、以下と少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意のパーセンテージで同一であるアミノ酸配列を含むか、またはそれからなり得る。

【化５５】

```
  1 MGSSLDDEHI LSALLQSDDE LVGEDSDSEI SDHVSEDDVQ SDTEEAFIDE VHEVQPTSSG
 61 SEILDEQNVI EQPGSSLASN RILTLPQRTI RGKNKHCWST SKSTRRSRVS ALNIVRSQRG
121 PTRMCRNIYD PLLCFKLFFT DEIISEIVKW TNAEISLKRR ESMTGATFRD TNEDEIYAFF
181 GILVMTAVRK DNHMSTDDLF DRSLSMVYVS VMSRDRFDFL IRCLRMDDKS IRPTLRENDV
241 FTPVRKIWDL FIHQCIQNYT PGAHLTIDEQ LLGFRGRCPF RMYIPNKPSK YGIKILMMCD
301 SGTKYMINGM PYLGRGTQTN GVPLGEYYVK ELSKPVHGSC RNITCDNWFT SIPLAKNLLQ
361 EPYKLTIVGT VRSNKREIPE VLKNSRSRPV GTSMFCFDGP LTLVSYKPKP AKMVYLLSSC
421 DEDASINEST GKPQMVMYYN QTKGGVDTLD QMCSVMTCSR KTNRWPMALL YGMINIACIN
481 SFIIYSHNVS SKGEKVQSRK KFMRNLYMSL TSSFMRKRLE APTLKRYLRD NISNILPNEV
541 PGTSDDSTEE PVMKKRTYCT YCPSKIRRKA NASCKKCKKV ICREHNIDMC QSCF (配列番号１４４８７)
```

【０５４６】

本開示の方法のある特定の実施形態において、トランスポザーゼ酵素は、以下の配列の位３０位、１６５位、２８２位、または５３８位のうちの１つ以上においてアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）（ＰＢ）トランスポザーゼ酵素である。

【化５６】

```
  1 MGSSLDDEHI LSALLQSDDE LVGEDSDSEI SDHVSEDDVQ SDTEEAFIDE VHEVQPTSSG
 61 SEILDEQNVI EQPGSSLASN RILTLPQRTI RGKNKHCWST SKSTRRSRVS ALNIVRSQRG
121 PTRMCRNIYD PLLCFKLFFT DEIISEIVKW TNAEISLKRR ESMTGATFRD TNEDEIYAFF
181 GILVMTAVRK DNHMSTDDLF DRSLSMVYVS VMSRDRFDFL IRCLRMDDKS IRPTLRENDV
241 FTPVRKIWDL FIHQCIQNYT PGAHLTIDEQ LLGFRGRCPF RMYIPNKPSK YGIKILMMCD
301 SGTKYMINGM PYLGRGTQTN GVPLGEYYVK ELSKPVHGSC RNITCDNWFT SIPLAKNLLQ
361 EPYKLTIVGT VRSNKREIPE VLKNSRSRPV GTSMFCFDGP LTLVSYKPKP AKMVYLLSSC
421 DEDASINEST GKPQMVMYYN QTKGGVDTLD QMCSVMTCSR KTNRWPMALL YGMINIACIN
481 SFIIYSHNVS SKGEKVQSRK KFMRNLYMSL TSSFMRKRLE APTLKRYLRD NISNILPNEV
541 PGTSDDSTEE PVMKKRTYCT YCPSKIRRKA NASCKKCKKV ICREHNIDMC QSCF
```

（配列番号１４４８７）

【０５４７】

ある特定の実施形態において、トランスポザーゼ酵素は、配列番号１４４８７の配列の３０位、１６５位、２８２位、または５３８位のうちの２つ以上においてアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）（ＰＢ）トランスポザーゼ酵素である。ＮＯ：１４４８７。ある特定の実施形態において、トランスポザーゼ酵素は、配列番号１４４８７の配列の３０位、１６５位、２８２位、または５３８位のうちの３つ以上においてアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）（ＰＢ）トランスポザーゼ酵素である。ある特定の実施形態において、トランスポザーゼ酵素は、配列番号１４４８７の配列の３０位、１６５位、２８２位、および５３８位の各々においてアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）（ＰＢ）トランスポザーゼ酵素である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７の配列の３０位におけるアミノ酸置換は、イソロイシン（Ｉ）からバリン（Ｖ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７の配列の１６５位におけるアミノ酸置換は、グリシン（Ｇ）からセリン（Ｓ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７の配列の２８２位におけるアミノ酸置換は、メチオニン（Ｍ）からバリン（Ｖ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７の配列の５３８位におけるアミノ酸置換は、アスパラギン（Ｎ）からリシン（Ｋ）への置換である。

【０５４８】

本開示の方法のある特定の実施形態において、トランスポザーゼ酵素は、Ｓｕｐｅｒ ｐｉｇｇｙＢａｃ（商標）（ＳＰＢ）トランスポザーゼ酵素である。ある特定の実施形態において、本開示のＳｕｐｅｒ ｐｉｇｇｙＢａｃ（商標）（ＳＰＢ）トランスポサーゼ酵素は、配列番号１４４８７の配列のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなり得、３０位におけるアミノ酸置換が、イソロイシン（Ｉ）からバリン（Ｖ）への置換であり、１６５位におけるアミノ酸置換が、グリシン（Ｇ）からセリン（Ｓ）への置換であり、２８２位におけるアミノ酸置換が、メチオニン（Ｍ）からバリン（Ｖ）への置換であり、５３８位におけるアミノ酸置換が、アスパラギン（Ｎ）からリジン（Ｋ）への置換である。ある特定の実施形態において、Ｓｕｐｅｒ ｐｉｇｇｙＢａｃ（商標）（ＳＰＢ）トランスポザーゼ酵素は、以下と少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意のパーセンテージで同一であるアミノ酸配列を含むか、またはそれからなり得る。

【化５７】

```
  1 MGSSLDDEHI LSALLQSDDE LVGEDSDSEV SDHVSEDDVQ SDTEEAFIDE VHEVQPTSSG
 61 SEILDEQNVI EQPGSSLASN RILTLPQRTI RGKNKHCWST SKSTRRSRVS ALNIVRSQRG
121 PTRMCRNIYD PLLCFKLFFT DEIISEIVKW TNAEISLKRR ESMTSATFRD TNEDEIYAFF
181 GILVMTAVRK DNHMSTDDLF DRSLSMVYVS VMSRDRFDFL IRCLRMDDKS IRPTLRENDV
241 FTPVRKIWDL FIHQCIQNYT PGAHLTIDEQ LLGFRGRCPF RVYIPNKPSK YGIKILMMCD
301 SGTKYMINGM PYLGRGTQTN GVPLGEYYVK ELSKPVHGSC RNITCDNWFT SIPLAKNLLQ
361 EPYKLTIVGT VRSNKREIPE VLKNSRSRPV GTSMFCFDGP LTLVSYKPKP AKMVYLLSSC
421 DEDASINEST GKPQMVMYYN QTKGGVDTLD QMCSVMTCSR KTNRWPMALL YGMINIACIN
481 SFIIYSHNVS SKGEKVQSRK KFMRNLYMSL TSSFMRKRLE APTLKRYLRD NISNILPKEV
541 PGTSDDSTEE PVMKKRTYCT YCPSKIRRKA NASCKKCKKV ICREHNIDMC QSCF (配列番号１４４８
4)
```

【０５４９】

トランスポザーゼが、３０位、１６５位、２８２位、および／または５３８位において上記の変異を含む、これらの実施形態を含む、本開示の方法のある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（商標）またはＳｕｐｅｒ　ｐｉｇｇｙＢａｃ（商標）トランスポザーゼ酵素は、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の配列の３位、４６位、８２位、１０３位、１１９位、１２５位、１７７位、１８０位、１８５位、１８７位、２００位、２０７位、２０９位、２２６位、２３５位、２４０位、２４１位、２４３位、２５８位、２９６位、２９８位、３１１位、３１５位、３１９位、３２７位、３２８位、３４０位、４２１位、４３６位、４５６位、４７０位、４８６位、５０３位、５５２位、５７０位、および５９１位のうちの１つ以上におけるアミノ酸置換をさらに含み得る。トランスポザーゼが、３０位、１６５位、２８２位、および／または５３８位において上記の変異を含む、これらの実施形態を含む、ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（商標）またはＳｕｐｅｒ　ｐｉｇｇｙＢａｃ（商標）トランスポザーゼ酵素は、４６位、１１９位、１２５位、１７７位、１８０位、１８５位、１８７位、２００位、２０７位、２０９位、２２６位、２３５位、２４０位、２４１位、２４３位、２９６位、２９８位、３１１位、３１５位、３１９位、３２７位、３２８位、３４０位、４２１位、４３６位、４５６位、４７０位、４８５位、５０３位、５５２位、および５７０位のうちの１つ以上におけるアミノ酸置換をさらに含み得る。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の３位におけるアミノ酸置換は、セリン（Ｓ）からアスパラギン（Ｎ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の４６位におけるアミノ酸置換は、アラニン（Ａ）からセリン（Ｓ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の４６位におけるアミノ酸置換は、アラニン（Ａ）からスレオニン（Ｔ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の８２位におけるアミノ酸置換は、イソロイシン（Ｉ）からトリプトファン（Ｗ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の１０３位におけるアミノ酸置換は、セリン（Ｓ）からプロリン（Ｐ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の１１９位におけるアミノ酸置換は、アルギニン（Ｒ）からプロリン（Ｐ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の１２５位におけるアミノ酸置換は、システイン（Ｃ）からアラニン（Ａ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の１２５位におけるアミノ酸置換は、システイン（Ｃ）からロイシン（Ｌ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の１７７位におけるアミノ酸置換は、チロシン（Ｙ）からリシン（Ｋ）への置換である。ある特定の実施形態において、配

列番号１４４８７または配列番号１４４８４の１７７位におけるアミノ酸置換は、チロシン（Ｙ）からヒスチジン（Ｈ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の１８０位におけるアミノ酸置換は、フェニルアラニン（Ｆ）からロイシン（Ｌ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の１８０位におけるアミノ酸置換は、フェニルアラニン（Ｆ）からイソロイシン（Ｉ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の１８０位におけるアミノ酸置換は、フェニルアラニン（Ｆ）からバリン（Ｖ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の１８５位におけるアミノ酸置換は、メチオニン（Ｍ）からロイシン（Ｌ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の１８７位におけるアミノ酸置換は、アラニン（Ａ）からグリシン（Ｇ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の２００位におけるアミノ酸置換は、フェニルアラニン（Ｆ）からトリプトファン（Ｗ）への置換である。ある特定の実施形態において、、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の２０７位におけるアミノ酸置換は、バリン（Ｖ）からプロリン（Ｐ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の２０９位におけるアミノ酸置換は、バリン（Ｖ）からフェニルアラニン（Ｆ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の２２６位におけるアミノ酸置換は、メチオニン（Ｍ）からフェニルアラニン（Ｆ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の２３５位におけるアミノ酸置換は、ロイシン（Ｌ）からアルギニン（Ｒ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の２４０位におけるアミノ酸置換は、バリン（Ｖ）からリシン（Ｋ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の２４１位におけるアミノ酸置換は、フェニルアラニン（Ｆ）からロイシン（Ｌ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の２４３位におけるアミノ酸置換は、プロリン（Ｐ）からリシン（Ｋ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の２５８位におけるアミノ酸置換は、アスパラギン（Ｎ）からセリン（Ｓ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の２９６位におけるアミノ酸置換は、ロイシン（Ｌ）からトリプトファン（Ｗ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の２９６位におけるアミノ酸置換は、ロイシン（Ｌ）からチロシン（Ｙ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の２９６位におけるアミノ酸置換は、ロイシン（Ｌ）からフェニルアラニン（Ｆ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の２９８位におけるアミノ酸置換は、メチオニン（Ｍ）からロイシン（Ｌ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の２９８位におけるアミノ酸置換は、メチオニン（Ｍ）からアラニン（Ａ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の２９８位におけるアミノ酸置換は、メチオニン（Ｍ）からバリン（Ｖ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の３１１位におけるアミノ酸置換は、プロリン（Ｐ）からイソロイシン（Ｉ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の３１１位におけるアミノ酸置換は、プロリン（Ｐ）からバリンへの置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の３１５位におけるアミノ酸置換は、アルギニン（Ｒ）からリジン（Ｋ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の３１９位におけるアミノ酸置換は、スレオニン（Ｔ）からグリシン（Ｇ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の３２７位におけるアミノ酸置換は、チロシン（Ｙ）からアルギニン（Ｒ）への置換で

ある。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の３２８位におけるアミノ酸置換は、チロシン（Ｙ）からバリン（Ｖ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の３４０位におけるアミノ酸置換は、システイン（Ｃ）からグリシン（Ｇ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の３４０位におけるアミノ酸置換は、システイン（Ｃ）からロイシン（Ｌ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の４２１位におけるアミノ酸置換は、アスパラギン酸（Ｄ）からヒスチジン（Ｈ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の４３６位におけるアミノ酸置換は、バリン（Ｖ）からイソロイシン（Ｉ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の４５６位におけるアミノ酸置換は、メチオニン（Ｍ）からチロシン（Ｙ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の４７０位におけるアミノ酸置換は、ロイシン（Ｌ）からフェニルアラニン（Ｆ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の４８５位におけるアミノ酸置換は、セリン（Ｓ）からリシン（Ｋ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の５０３位におけるアミノ酸置換は、メチオニン（Ｍ）からロイシン（Ｌ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の５０３位におけるアミノ酸置換は、メチオニン（Ｍ）からイソロイシン（Ｉ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の５５２位におけるアミノ酸置換は、バリン（Ｖ）からリシン（Ｋ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の５７０位におけるアミノ酸置換は、アラニン（Ａ）のスレオニン（Ｔ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の５９１位におけるアミノ酸置換は、グルタミン（Ｑ）からプロリン（Ｐ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の５９１位におけるでのアミノ酸置換は、グルタミン（Ｑ）からアルギニン（Ｒ）への置換である。

【０５５０】

トランスポザーゼが、３０位、１６５位、２８２位、および／または５３８位において上記の変異を含む、これらの実施形態を含む、本開示の方法のある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（商標）トランスポザーゼ酵素は、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の配列の１０３位、１９４位、３７２位、３７５位、４５０位、５０９位、および５７０位のうちの１つ以上におけるアミノ酸置換を含み得るか、またはＳｕｐｅｒ　ｐｉｇｇｙＢａｃ（商標）トランスポザーゼ酵素は、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の配列の１０３位、１９４位、３７２位、３７５位、４５０位、５０９位、および５７０位のうちの１つ以上におけるアミノ酸置換をさらに含み得る。トランスポザーゼが、３０位、１６５位、２８２位、および／または５３８位において上記の変異を含む、これらの実施形態を含む、本開示の方法のある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（商標）トランスポザーゼ酵素は、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の配列の１０３位、１９４位、３７２位、３７５位、４５０位、５０９位、および５７０位のうちの２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、またはそれ超におけるアミノ酸置換を含み得るか、またはＳｕｐｅｒ　ｐｉｇｇｙＢａｃ（商標）トランスポザーゼ酵素は、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の配列の１０３位、１９４位、３７２位、３７５位、４５０位、５０９位、および５７０位のうちの２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、またはそれ超におけるアミノ酸置換をさらに含み得る。トランスポザーゼが、３０位、１６５位、２８２位、および／または５３８位において上記の変異を含む、これらの実施形態を含む、ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（商標）トランスポザーゼ酵素は、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の配列の１０３位、１９４位、３７２位、３７５位、４５０位、５０９位、および５７０位におけるアミノ酸置換を含み得るか、

またはＳｕｐｅｒ ｐｉｇｇｙＢａｃ（商標）トランスポザーゼ酵素は、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の配列の１０３位、１９４位、３７２位、３７５位、４５０位、５０９位、および５７０位におけるアミノ酸置換をさらに含み得る。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の１０３位におけるアミノ酸置換は、セリン（Ｓ）からプロリン（Ｐ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の１９４位におけるアミノ酸置換は、メチオニン（Ｍ）からバリン（Ｖ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の３７２位におけるアミノ酸置換は、アルギニン（Ｒ）からアラニン（Ａ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の３７５位におけるアミノ酸置換は、リジン（Ｋ）からアラニン（Ａ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の４５０位におけるアミノ酸置換は、アスパラギン酸（Ｄ）からアスパラギン（Ｎ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の５０９位におけるアミノ酸置換は、セリン（Ｓ）からグリシン（Ｇ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の５７０位におけるアミノ酸置換は、アスパラギン（Ｎ）からセリン（Ｓ）への置換である。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）トランスポザーゼ酵素は、配列番号１４４８７の１９４位におけるメチオニン（Ｍ）からバリン（Ｖ）への置換を含み得る。ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）トランスポザーゼ酵素が、配列番号１４４８７の１９４位におけるメチオニン（Ｍ）からバリン（Ｖ）への置換を含み得る、これらの実施形態を含む、ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）トランスポザーゼ酵素は、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の配列の３７２位、３７５位、および４５０位におけるアミノ酸置換をさらに含み得る。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）トランスポザーゼ酵素は、配列番号１４４８７の１９４位におけるメチオニン（Ｍ）からバリン（Ｖ）への置換、配列番号１４４８７の３７２位におけるアルギニン（Ｒ）からアラニン（Ａ）への置換、および配列番号１４４８７の３７５位におけるリジン（Ｋ）からアラニン（Ａ）への置換を含み得る。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）トランスポザーゼ酵素は、配列番号１４４８７の１９４位におけるメチオニン（Ｍ）からバリン（Ｖ）への置換、配列番号１４４８７の３７２位におけるアルギニン（Ｒ）からアラニン（Ａ）への置換、配列番号１４４８７の３７５位におけるリジン（Ｋ）からアラニン（Ａ）への置換、および配列番号１４４８７の４５０位におけるアスパラギン酸（Ｄ）からアスパラギン（Ｎ）への置換を含み得る。

【０５５１】

ｓｌｅｅｐｉｎｇ ｂｅａｕｔｙトランスポゾンは、ＩＴＲを認識するｓｌｅｅｐｉｎｇ ｂｅａｕｔｙトランスポザーゼによって標的ゲノムに転位され、ＩＴＲ間の内容物をＴＡ染色体部位に移行させる。様々な実施形態において、ＳＢトランスポゾン媒介遺伝子導入、またはいくつかの同様のトランスポゾンのうちのいずれかを使用する遺伝子導入が、本開示の組成物および方法において使用され得る。

【０５５２】

ある特定の実施形態、特に、トランスポゾンが、Ｓｌｅｅｐｉｎｇ Ｂｅａｕｔｙトランスポゾンである実施形態において、このトランスポザーゼは、Ｓｌｅｅｐｉｎｇ Ｂｅａｕｔｙトランスポザーゼまたは高活性Ｓｌｅｅｐｉｎｇ Ｂｅａｕｔｙトランスポザーゼ（ＳＢ１００Ｘ）である。

【０５５３】

本開示の方法のある特定の実施形態において、Ｓｌｅｅｐｉｎｇ Ｂｅａｕｔｙトランスポザーゼ酵素は、以下と少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意のパーセンテージで同一であるアミノ酸配列を含む。

【化５８】

```
  1 MGKSKEISQD LRKKIVDLHK SGSSLGAISK RLKVPRSSVQ TIVRKYKHHG TTQPSYRSGR
 61 RRVLSPRDER TLVRKVQINP RTTAKDLVKM LEETGTKVSI STVKRVLYRH NLKGRSARKK
121 PLLQNRHKKA RLRFATAHGD KDRTFWRNVL WSDETKIELF GHNDHRYVWR KKGEACKPKN
181 TIPTVKHGGG SIMLWGCFAA GGTGALHKID GIMRKENYVD ILKQHLKTSV RKLKLGRKWV
241 FQMDNDPKHT SKVVAKWLKD NKVKVLEWPS QSPDLNPIEN LWAELKKRVR ARRPTNLTQL
301 HQLCQEEWAK IHPTYCGKLV EGYPKRLTQV KQFKGNATKY (配列番号１４４８５)
```

【０５５４】

本開示の方法のある特定の実施形態において、高活性Ｓｌｅｅｐｉｎｇ　Ｂｅａｕｔｙ（ＳＢ１００Ｘ）トランスポザーゼ酵素は、以下と少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意のパーセンテージで同一であるアミノ酸配列を含む。

【化５９】

```
  1 MGKSKEISQD LRKRIVDLHK SGSSLGAISK RLAVPRSSVQ TIVRKYKHHG TTQPSYRSGR
 61 RRVLSPRDER TLVRKVQINP RTTAKDLVKM LEETGTKVSI STVKRVLYRH NLKGHSARKK
121 PLLQNRHKKA RLRFATAHGD KDRTFWRNVL WSDETKIELF GHNDHRYVWR KKGEACKPKN
181 TIPTVKHGGG SIMLWGCFAA GGTGALHKID GIMDAVQYVD ILKQHLKTSV RKLKLGRKWV
241 FQHDNDPKHT SKVVAKWLKD NKVKVLEWPS QSPDLNPIEN LWAELKKRVR ARRPTNLTQL
301 HQLCQEEWAK IHPNYCGKLV EGYPKRLTQV KQFKGNATKY (配列番号１４４８６)
```

【０５５５】

Ｈｅｌｒａｉｓｅｒトランスポゾンは、Ｈｅｌｉｔｒｏｎトランスポザーゼによって転位される。Ｈｅｌｉｔｒｏｎトランスポザーゼは、約３，０００～３，６００万年前に活動的であったコウモリゲノムからの古来のエレメントであるＨｅｌｒａｉｓｅｒトランスポゾンを動員する。本開示の例示的なＨｅｌｌａｉｓｅｒトランスポゾンは、以下を含む核酸配列を含むＨｅｌｉｂａｔ１を含む。

【化６０－１】

```
   1 TCCTATATAA TAAAAGAGAA ACATGCAAAT TGACCATCCC TCCGCTACGC TCAAGCCACG
  61 CCCACCAGCC AATCAGAAGT GACTATGCAA ATTAACCCAA CAAAGATGGC AGTTAAATTT
 121 GCATACGCAG GTGTCAAGCG CCCCAGGAGG CAACGGCGGC CGCGGGCTCC CAGGACCTTC
 181 GCTGGCCCCG GGAGGCGAGG CCGGCCGCGC CTAGCCACAC CCGCGGGCTC CCGGGACCTT
 241 CGCCAGCAGA GAGCAGAGCG GGAGAGCGGG CGGAGAGCGG GAGGTTTGGA GGACTTGGCA
 301 GAGCAGGAGG CCGCTGGACA TAGAGCAGAG CGAGAGAGAG GGTGGCTTGG AGGGCGTGGC
 361 TCCCTCTGTC ACCCCAGCTT CCTCATCACA GCTGTGGAAA CTGACAGCAG GGAGGAGGAA
 421 GTCCCACCCC CACAGAATCA GCCAGAATCA GCCGTTGGTC AGACAGCTCT CAGCGGCCTG
 481 ACAGCCAGGA CTCTCATTCA CCTGCATCTC AGACCGTGAC AGTAGAGAGG TGGGACTATG
 541 TCTAAAGAAC AACTGTTGAT ACAACGTAGC TCTGCAGCCG AAAGATGCCG GCGTTATCGA
 601 CAGAAAATGT CTGCAGAGCA ACGTGCGTCT GATCTTGAAA GAAGGCGGCG CCTGCAACAG
 661 AATGTATCTG AAGAGCAGCT ACTGGAAAAA CGTCGCTCTG AAGCCGAAAA ACAGCGGCGT
 721 CATCGACAGA AAATGTCTAA AGACCAACGT GCCTTTGAAG TTGAAAGAAG GCGGTGGCGA
 781 CGACAGAATA TGTCTAGAGA ACAGTCATCA ACAAGTACTA CCAATACCGG TAGGAACTGC
 841 CTTCTCAGCA AAAATGGAGT ACATGAGGAT GCAATTCTCG AACATAGTTG TGGTGGAATG
 901 ACTGTTCGAT GTGAATTTTG CCTATCACTA AATTTCTCTG ATGAAAAACC ATCCGATGGG
```

【化６０－２】

```
 961 AAATTTACTC GATGTTGTAG CAAAGGGAAA GTCTGTCCAA ATGATATACA TTTTCCAGAT
1021 TACCCGGCAT ATTTAAAAAG ATTAATGACA AACGAAGATT CTGACAGTAA AAATTTCATG
1081 GAAAATATTC GTTCCATAAA TAGTTCTTTT GCTTTTGCTT CCATGGGTGC AAATATTGCA
1141 TCGCCATCAG GATATGGGCC ATACTGTTTT AGAATACACG GACAAGTTTA TCACCGTACT
1201 GGAACTTTAC ATCCTTCGGA TGGTGTTTCT CGGAAGTTTG CTCAACTCTA TATTTTGGAT
1261 ACAGCCGAAG CTACAAGTAA AAGATTAGCA ATGCCAGAAA ACCAGGGCTG CTCAGAAAGA
1321 CTCATGATCA ACATCAACAA CCTCATGCAT GAAATAAATG AATTAACAAA ATCGTACAAG
1381 ATGCTACATG AGGTAGAAAA GGAAGCCCAA TCTGAAGCAG CAGCAAAAGG TATTGCTCCC
1441 ACAGAAGTAA CAATGGCGAT TAAATACGAT CGTAACAGTG ACCCAGGTAG ATATAATTCT
1501 CCCCGTGTAA CCGAGGTTGC TGTCATATTC AGAAACGAAG ATGGAGAACC TCCTTTTGAA
1561 AGGGACTTGC TCATTCATTG TAAACCAGAT CCCAATAATC CAAATGCCAC TAAAATGAAA
1621 CAAATCAGTA TCCTGTTTCC TACATTAGAT GCAATGACAT ATCCTATTCT TTTTCCACAT
1681 GGTGAAAAAG GCTGGGGAAC AGATATTGCA TTAAGACTCA GAGACAACAG TGTAATCGAC
1741 AATAATACTA GACAAAATGT AAGGACACGA GTCACACAAA TGCAGTATTA TGGATTTCAT
1801 CTCTCTGTGC GGGACACGTT CAATCCTATT TTAAATGCAG GAAAATTAAC TCAACAGTTT
1861 ATTGTGGATT CATATTCAAA AATGGAGGCC AATCGGATAA ATTTCATCAA AGCAAACCAA
1921 TCTAAGTTGA GAGTTGAAAA ATATAGTGGT TTGATGGATT ATCTCAAATC TAGATCTGAA
1981 AATGACAATG TGCCGATTGG TAAAATGATA ATACTTCCAT CATCTTTTGA GGGTAGTCCC
2041 AGAAATATGC AGCAGCGATA TCAGGATGCT ATGGCAATTG TAACGAAGTA TGGCAAGCCC
2101 GATTTATTCA TAACCATGAC ATGCAACCCC AAATGGGCAG ATATTACAAA CAATTTACAA
2161 CGCTGGCAAA AAGTTGAAAA CAGACCTGAC TTGGTAGCCA GAGTTTTTAA TATTAAGCTG
2221 AATGCTCTTT TAAATGATAT ATGTAAATTC CATTTATTTG GCAAAGTAAT AGCTAAAATT
2281 CATGTCATTG AATTTCAGAA ACGCGGACTG CCTCACGCTC ACATATTATT GATATTAGAT
2341 AGTGAGTCCA AATTACGTTC AGAAGATGAC ATTGACCGTA TAGTTAAGGC AGAAATTCCA
2401 GATGAAGACC AGTGTCCTCG ACTTTTTCAA ATTGTAAAAT CAAATATGGT ACATGGACCA
2461 TGTGGAATAC AAAATCCAAA TAGTCCATGT ATGGAAAATG GAAAATGTTC AAAGGGATAT
2521 CCAAAAGAAT TTCAAAATGC GACCATTGGA AATATTGATG GATATCCCAA ATACAAACGA
2581 AGATCTGGTA GCACCATGTC TATTGGAAAT AAAGTTGTCG ATAACACTTG GATTGTCCCT
2641 TATAACCCGT ATTTGTGCCT TAAATATAAC TGTCATATAA ATGTTGAAGT CTGTGCATCA
2701 ATTAAAAGTG TCAAATATTT ATTTAAATAC ATCTATAAAG GGCACGATTG TGCAAATATT
2761 CAAATTTCTG AAAAAAATAT TATCAATCAT GACGAAGTAC AGGACTTCAT TGACTCCAGG
2821 TATGTGAGCG CTCCTGAGGC TGTTTGGAGA CTTTTTGCAA TGCGAATGCA TGACCAATCT
2881 CATGCAATCA CAAGATTAGC TATTCATTTG CCAAATGATC AGAATTTGTA TTTTCATACC
2941 CATCATTTTG CTCAACTTTT ACATAGCGCT AAAACCCATA ACTCCACTTT CATGCCTTGC
3001 TTCTTATTGA ATAGAGAAGA TTCTGATGCA CGTAATTATT ATTATTGGGA GATTCCACAG
3061 CATTATGTGT TTAATAATTC TTTGTGGACA AAACGCCGAA AGGGTGGGAA TAAAGTATTA
3121 GGTAGACTGT TCACTGTGAG CTTTAGAGAA CCAGAACGAT ATTACCTTAG ACTTTTGCTT
3181 CTGCATGTAA AAGGTGCGAT AAGTTTTGAG GATCTGCGAA CTGTAGGAGG TGTAACTTAT
3241 GATACATTTC ATGAAGCTGC TAAACACCGA GGATTATTAC TTGATGACAC TATCTGGAAA
3301 GATACGATTG ACGATGCAAT CATCCTTAAT ATGCCCAAAC AACTACGGCA ACTTTTTGCA
```

【化６０－３】

3361 TATATATGTG TGTTTGGATG TCCTTCTGCT GCAGACAAAT TATGGGATGA GAATAAATCT
3421 CATTTTATTG AAGATTTCTG TTGGAAATTA CACCGAAGAG AAGGTGCCTG TGTGAACTGT
3481 GAAATGCATG CCCTTAACGA AATTCAGGAG GTATTCACAT TGCATGGAAT GAAATGTTCA
3541 CATTTCAAAC TTCCGGACTA TCCTTTATTA ATGAATGCAA ATACATGTGA TCAATTGTAC
3601 GAGCAACAAC AGGCAGAGGT TTTGATAAAT TCTCTGAATG ATGAACAGTT GGCAGCCTTT
3661 CAGACTATAA CTTCAGCCAT CGAAGATCAA ACTGTACACC CCAAATGCTT TTTCTTGGAT
3721 GGTCCAGGTG GTAGTGGAAA AACATATCTG TATAAAGTTT TAACACATTA TATTAGAGGT
3781 CGTGGTGGTA CTGTTTTACC CACAGCATCT ACAGGAATTG CTGCAAATTT ACTTCTTGGT
3841 GGAAGAACCT TTCATTCCCA ATATAAATTA CCAATTCCAT TAAATGAAAC TTCAATTTCT
3901 AGACTCGATA TAAAGAGTGA AGTTGCTAAA ACCATTAAAA AGGCCCAACT TCTCATTATT
3961 GATGAATGCA CCATGGCATC CAGTCATGCT ATAAACGCCA TAGATAGATT ACTAAGAGAA
4021 ATTATGAATT TGAATGTTGC ATTTGGTGGG AAAGTTCTCC TTCTCGGAGG GGATTTTCGA
4081 CAATGTCTCA GTATTGTACC ACATGCTATG CGATCGGCCA TAGTACAAAC GAGTTTAAAG
4141 TACTGTAATG TTTGGGGATG TTTCAGAAAG TTGTCTCTTA AAACAAATAT GAGATCAGAG
4201 GATTCTGCTT ATAGTGAATG GTTAGTAAAA CTTGGAGATG GCAAACTTGA TAGCAGTTTT
4261 CATTTAGCAA TGCATATTAT TCAAATCCCC CATCAAATGA TTTGTAACGG ATCTATTATT
4321 GAAGCTACCT TTGGAAATAG TATATCTATA GATAATATTA AAAATATATC TAAACGTGCA
4381 ATTCTTTGTC CAAAAAATGA GCATGTTCAA AAATTAAATG AAGAAATTTT GGATATACTT
4441 GATGGAGATT TTCACACATA TTTGAGTGAT GATTCCATTG ATTCAACAGA TGATGCTGAA
4501 AAGGAAAATT TTCCCATCGA ATTTCTTAAT AGTATTACTC CTTCGGGAAT GCCGTGTCAT
4561 AAATTAAAAT TGAAAGTGGG TGCAATCATC ATGCTATTGA GAAATCTTAA TAGTAAATGG
4621 GGTCTTTGTA ATGGTACTAG ATTTATTATC AAAAGATTAC GACCTAACAT TATCGAAGCT
4681 GAAGTATTAA CAGGATCTGC AGAGGGAGAG GTTGTTCTGA TTCCAAGAAT TGATTTGTCC
4741 CCATCTGACA CTGGCCTCCC ATTTAAATTA ATTCGAAGAC AGTTTCCCGT GATGCCAGCA
4801 TTTGCGATGA CTATTAATAA ATCACAAGGA CAAACTCTAG ACAGAGTAGG AATATTCCTA
4861 CCTGAACCCG TTTTCGCACA TGGTCAGTTA TATGTTGCTT TCTCTCGAGT TCGAAGAGCA
4921 TGTGACGTTA AAGTTAAAGT TGTAAATACT TCATCACAAG GGAAATTAGT CAAGCACTCT
4981 GAAAGTGTTT TTACTCTTAA TGTGGTATAC AGGGAGATAT TAGAATAAGT TTAATCACTT
5041 TATCAGTCAT TGTTTGCATC AATGTTGTTT TTATATCATG TTTTTGTTGT TTTTATATCA
5101 TGTCTTTGTT GTTGTTATAT CATGTTGTTA TTGTTTATTT ATTAATAAAT TTATGTATTA
5161 TTTTCATATA CATTTTACTC ATTTCCTTTC ATCTCTCACA CTTCTATTAT AGAGAAAGGG
5221 CAAATAGCAA TATTAAAATA TTTCCTCTAA TTAATTCCCT TTCAATGTGC ACGAATTTCG
5281 TGCACCGGGC CACTAG （配列番号１７００６）

【０５５６】

他のトランスポザーゼとは異なり、Ｈｅｌｉｔｒｏｎトランスポザーゼは、ＲＮａｓｅ－Ｈ様触媒ドメインを含有しないが、その代わりに、複製開始ドメイン（Ｒｅｐ）およびＤＮＡヘリカーゼドメインで構成されるＲｅｐＨｅｌモチーフを含む。Ｒｅｐドメインは、ヌクレアーゼのＨＵＨスーパーファミリーのヌクレアーゼドメインである。

【０５５７】

本開示の例示的なＨｅｌｉｔｒｏｎトランスポザーゼは、以下を含むアミノ酸配列を含む。

【化６１】

```
   1 MSKEQLLIQR SSAAERCRRY RQKMSAEQRA SDLERRRRLQ QNVSEEQLLE KRRSEAEKQR
  61 RHRQKMSKDQ RAFEVERRRW RRQNMSREQS STSTTNTGRN CLLSKNGVHE DAILEHSCGG
 121 MTVRCEFCLS LNFSDEKPSD GKFTRCCSKG KVCPNDIHFP DYPAYLKRLM TNEDSDSKNF
 181 MENIRSINSS FAFASMGANI ASPSGYGPYC FRIHGQVYHR TGTLHPSDGV SRKFAQLYIL
 241 DTAEATSKRL AMPENQGCSE RLMININNLM HEINELTKSY KMLHEVEKEA QSEAAAKGIA
 301 PTEVTMAIKY DRNSDPGRYN SPRVTEVAVI FRNEDGEPPF ERDLLIHCKP DPNNPNATKM
 361 KQISILFPTL DAMTYPILFP HGEKGWGTDI ALRLRDNSVI DNNTRQNVRT RVTQMQYYGF
 421 HLSVRDTFNP ILNAGKLTQQ FIVDSYSKME ANRINFIKAN QSKLRVEKYS GLMDYLKSRS
 481 ENDNVPIGKM IILPSSFEGS PRNMQQRYQD AMAIVTKYGK PDLFITMTCN PKWADITNNL
 541 QRWQKVENRP DLVARVFNIK LNALLNDICK FHLFGKVIAK IHVIEFQKRG LPHAHILLIL
 601 DSESKLRSED DIDRIVKAEI PDEDQCPRLF QIVKSNMVHG PCGIQNPNSP CMENGKCSKG
 661 YPKEFQNATI GNIDGYPKYK RRSGSTMSIG NKVVDNTWIV PYNPYLCLKY NCHINVEVCA
 721 SIKSVKYLFK YIYKGHDCAN IQISEKNIIN HDEVQDFIDS RYVSAPEAVW RLFAMRMHDQ
 781 SHAITRLAIH LPNDQNLYFH TDDFAEVLDR AKRHNSTLMA WFLLNREDSD ARNYYYWEIP
 841 QHYVFNNSLW TKRRKGGNKV LGRLFTVSFR EPERYYLRLL LLHVKGAISF EDLRTVGGVT
 901 YDTFHEAAKH RGLLLDDTIW KDTIDDAIIL NMPKQLRQLF AYICVFGCPS AADKLWDENK
 961 SHFIEDFCWK LHRREGACVN CEMHALNEIQ EVFTLHGMKC SHFKLPDYPL LMNANTCDQL
1021 YEQQQAEVLI NSLNDEQLAA FQTITSAIED QTVHPKCFFL DGPGGSGKTY LYKVLTHYIR
1081 GRGGTVLPTA STGIAANLLL GGRTFHSQYK LPIPLNETSI SRLDIKSEVA KTIKKAQLLI
1141 IDECTMASSH AINAIDRLLR EIMNLNVAFG GKVLLLGGDF RQCLSIVPHA MRSAIVQTSL
1201 KYCNVWGCFR KLSLKTNMRS EDSAYSEWLV KLGDGKLDSS FHLGMDIIEI PHEMICNGSI
1261 IEATFGNSIS IDNIKNISKR AILCPKNEHV QKLNEEILDI LDGDFHTYLS DDSIDSTDDA
1321 EKENFPIEFL NSITPSGMPC HKLKLKVGAI IMLLRNLNSK WGLCNGTRFI IKRLRPNIIE
1381 AEVLTGSAEG EVVLIPRIDL SPSDTGLPFK LIRRQFPVMP AFAMTINKSQ GQTLDRVGIF
1441 LPEPVFAHGQ LYVAFSRVRR ACDVKVKVVN TSSQGKLVKH SESVFTLNVV YREILE
```

（配列番号１４５０１）

【０５５８】

Ｈｅｌｉｔｒｏｎ転位では、トランスポゾンの３’末端の近くのヘアピンがターミネーターとして機能する。しかしながら、このヘアピンは、トランスポザーゼによって迂回され、その結果、隣接する配列の形質導入がもたらされ得る。さらに、Ｈｅｌｌａｉｓｅｒ転位により、共有結合により閉じた環状中間体が生じる。さらに、Ｈｅｌｉｔｒｏｎ転位は、標的部位重複を欠き得る。Ｈｅｌｒａｉｓｅｒ配列では、トランスポザーゼは、ＬＴＳおよびＲＴＳと称される左末端配列および右末端配列に挟まれている。これらの配列は、保存された５’－ＴＣ／ＣＴＡＧ－３’モチーフで終結する。ヘアピン終結構造が形成される潜在性がある１９ｂｐのパリンドローム配列が、ＲＴＳの１１ヌクレオチド上流に位置し、配列ＧＴＧＣＡＣＧＡＡＴＴＴＣＧＴＧＣＡＣＣＧＧＧＣＣＡＣＴＡＧ（配列番号１４５００）からなる。

【０５５９】

Ｔｏｌ２トランスポゾンは、メダカのゲノムから単離されるか、またはそれに由来し得、ｈＡＴファミリーのトランスポゾンと類似し得る。本開示の例示的なＴｏｌ２トランスポゾンは、約４．７キロベースを含む配列によってコードされ、４つのエクソンを含有するＴｏｌ２トランスポザーゼをコードする遺伝子を含有する。本開示の例示的なＴｏｌ２トランスポザーゼは、以下を含むアミノ酸配列を含む。

【化６２】

```
  1 MEEVCDSSAA ASSTVQNQPQ DQEHPWPYLR EFFSLSGVNK DSFKMKCVLC LPLNKEISAF
 61 KSSPSNLRKH IERMHPNYLK NYSKLTAQKR KIGTSTHASS SKQLKVDSVF PVKHVSPVTV
121 NKAILKYIIQ GLHPFSTVDL PSFKELISTL QPGISVITRP TLRSKIAEAA LIMKQKVTAA
181 MSEVEWIATT TDCWTARRKS FIGVTAHWIN PGSLERHSAA LACKRLMGSH TFEVLASAMN
241 DIHSEYEIRC KVVCTTTDSG SNFMKAFRVF GVENNDIETE ARRCESDDTD SEGCGEGSDG
301 VEFQDASRVL DQDDGFEFQL PKHQKCACHL LNLVSSVDAQ KALSNEHYKK LYRSVFGKCQ
361 ALWNKSSRSA LAAEAVESES RLQLLRPNQT RWNSTFMAVD RILQICKEAG EGALRNICTS
421 LEVPMFNPAE MLFLTEWANT MRPVAKVLDI LQAETNTQLG WLLPSVHQLS LKLQRLHHSL
481 RYCDPLVDAL QQGIQTRFKH MFEDPEIIAA AILLPKFRTS WTNDETIIKR GMDYIRVHLE
541 PLDHKKELAN SSSDDEDFFA SLKPTTHEAS KELDGYLACV SDTRESLLTF PAICSLSIKT
601 NTPLPASAAC ERLFSTAGLL FSPKRARLDT NNFENQLLLK LNLRFYNFE （配列番号１４５０２）
```

【０５６０】

本開示の例示的なＴｏｌ２トランスポゾンは、逆方向反復、末端近くの配列、およびＴｏｌ２トランスポザーゼを含め、以下を含む核酸配列によってコードされる。

【化６３－１】

```
   1 CAGAGGTGTA AAGTACTTGA GTAATTTTAC TTGATTACTG TACTTAAGTA TTATTTTTGG
  61 GGATTTTTAC TTTACTTGAG TACAATTAAA AATCAATACT TTTACTTTTA CTTAATTACA
 121 TTTTTTTAGA AAAAAAAGTA CTTTTTTACTC CTTACAATTT TATTTACAGT CAAAAAGTAC
 181 TTATTTTTTG GAGATCACTT CATTCTATTT TCCCTTGCTA TTACCAAACC AATTGAATTG
 241 CGCTGATGCC CAGTTTAATT TAAATGTTAT TTATTCTGCC TATGAAAATC GTTTTCACAT
 301 TATATGAAAT TGGTCAGACA TGTTCATTGG TCCTTTGGAA GTGACGTCAT GTCACATCTA
 361 TTACCACAAT GCACAGCACC TTGACCTGGA AATTAGGGAA ATTATAACAG TCAATCAGTG
 421 GAAGAAAATG GAGGAAGTAT GTGATTCATC AGCAGCTGCG AGCAGCACAG TCCAAAATCA
 481 GCCACAGGAT CAAGAGCACC CGTGGCCGTA TCTTCGCGAA TTCTTTTCTT TAAGTGGTGT
 541 AAATAAAGAT TCATTCAAGA TGAAATGTGT CCTCTGTCTC CCGCTTAATA AAGAAATATC
 601 GGCCTTCAAA AGTTCGCCAT CAAACCTAAG GAAGCATATT GAGGTAAGTA CATTAAGTAT
 661 TTTGTTTTAC TGATAGTTTT TTTTTTTTTT TTTTTTTTTT TTTTTGGGTG TGCATGTTTT
 721 GACGTTGATG GCGCGCCTTT TATATGTGTA GTAGGCCTAT TTTCACTAAT GCATGCGATT
 781 GACAATATAA GGCTCACGTA ATAAAATGCT AAAATGCATT TGTAATTGGT AACGTTAGGT
 841 CCACGGGAAA TTTGGCGCCT ATTGCAGCTT TGAATAATCA TTATCATTCC GTGCTCTCAT
 901 TGTGTTTGAA TTCATGCAAA ACACAAGAAA ACCAAGCGAG AAATTTTTTT CCAAACATGT
 961 TGTATTGTCA AAACGGTAAC ACTTTACAAT GAGGTTGATT AGTTCATGTA TTAACTAACA
1021 TTAAATAACC ATGAGCAATA CATTTGTTAC TGTATCTGTT AATCTTTGTT AACGTTAGTT
```

【化６３－２】

```
1081 AATAGAAATA CAGATGTTCA TTGTTTGTTC ATGTTAGTTC ACAGTGCATT AACTAATGTT
1141 AACAAGATAT AAAGTATTAG TAAATGTTGA AATTAACATG TATACGTGCA GTTCATTATT
1201 AGTTCATGTT AACTAATGTA GTTAACTAAC GAACCTTATT GTAAAAGTGT TACCATCAAA
1261 ACTAATGTAA TGAAATCAAT TCACCCTGTC ATGTCAGCCT TACAGTCCTG TGTTTTTGTC
1321 AATATAATCA GAAATAAAAT TAATGTTTGA TTGTCACTAA ATGCTACTGT ATTTCTAAAA
1381 TCAACAAGTA TTTAACATTA TAAAGTGTGC AATTGGCTGC AAATGTCAGT TTTATTAAAG
1441 GGTTAGTTCA CCCAAAAATG AAAATAATGT CATTAATGAC TCGCCCTCAT GTCGTTCCAA
1501 GCCCGTAAGA CCTCCGTTCA TCTTCAGAAC ACAGTTTAAG ATATTTTAGA TTTAGTCCGA
1561 GAGCTTTCTG TGCCTCCATT GAGAATGTAT GTACGGTATA CTGTCCATGT CCAGAAAGGT
1621 AATAAAAACA TCAAAGTAGT CCATGTGACA TCAGTGGGTT AGTTAGAATT TTTTGAAGCA
1681 TCGAATACAT TTTGGTCCAA AAATAACAAA ACCTACGACT TTATTCGGCA TTGTATTCTC
1741 TTCCGGGTCT GTTGTCAATC CGCGTTCACG ACTTCGCAGT GACGCTACAA TGCTGAATAA
1801 AGTCGTAGGT TTTGTTATTT TTGGACCAAA ATGTATTTTC GATGCTTCAA ATAATTCTAC
1861 CTAACCCACT GATGTCACAT GGACTACTTT GATGTTTTTA TTACCTTTCT GGACATGGAC
1921 AGTATACCGT ACATACATTT TCAGTGGAGG GACAGAAAGC TCTCGGACTA AATCTAAAAT
1981 ATCTTAAACT GTGTTCCGAA GATGAACGGA GGTGTTACGG GCTTGGAACG ACATGAGGGT
2041 GAGTCATTAA TGACATCTTT TCATTTTTGG GTGAACTAAC CCTTTAATGC TGTAATCAGA
2101 GAGTGTATGT GTAATTGTTA CATTTATTGC ATACAATATA AATATTTATT TGTTGTTTTT
2161 ACAGAGAATG CACCCAAATT ACCTCAAAAA CTACTCTAAA TTGACAGCAC AGAAGAGAAA
2221 GATCGGGACC TCCACCCATG CTTCCAGCAG TAAGCAACTG AAAGTTGACT CAGTTTTCCC
2281 AGTCAAACAT GTGTCTCCAG TCACTGTGAA CAAAGCTATA TTAAGGTACA TCATTCAAGG
2341 ACTTCATCCT TTCAGCACTG TTGATCTGCC ATCATTTAAA GAGCTGATTA GTACACTGCA
2401 GCCTGGCATT TCTGTCATTA CAAGGCCTAC TTTACGCTCC AAGATAGCTG AAGCTGCTCT
2461 GATCATGAAA CAGAAAGTGA CTGCTGCCAT GAGTGAAGTT GAATGGATTG CAACCACAAC
2521 GGATTGTTGG ACTGCACGTA GAAAGTCATT CATTGGTGTA ACTGCTCACT GGATCAACCC
2581 TGGAAGTCTT GAAAGACATT CCGCTGCACT TGCCTGCAAA AGATTAATGG GCTCTCATAC
2641 TTTTGAGGTA CTGGCCAGTG CCATGAATGA TATCCACTCA GAGTATGAAA TACGTGACAA
2701 GGTTGTTTGC ACAACCACAG ACAGTGGTTC CAACTTTATG AAGGCTTTCA GAGTTTTTGG
2761 TGTGCAAAAC AATGATATCG AGACTGAGGC AAGAAGGTGT GAAAGTGATG ACACTGATTC
2821 TGAAGGCTGT GGTGAGGGAA GTGATGGTGT GGAATTCCAA GATGCCTCAC GAGTCCTGGA
2881 CCAAGACGAT GGCTTCGAAT TCCAGCTACC AAAACATCAA AAGTGTGCCT GTCACTTACT
2941 TAACCTAGTC TCAAGCGTTG ATGCCCAAAA AGCTCTCTCA AATGAACACT ACAAGAAACT
3001 CTACAGATCT GTCTTTGGCA AATGCCAAGC TTTATGGAAT AAAAGCAGCC GATCGGCTCT
3061 AGCAGCTGAA GCTGTTGAAT CAGAAAGCCG GCTTCAGCTT TTAAGGCCAA ACCAAACGCG
3121 GTGGAATTCA ACTTTTATGG CTGTTGACAG AATTCTTCAA ATTTGCAAAG AAGCAGGAGA
3181 AGGCGCACTT CGGAATATAT GCACCTCTCT TGAGGTTCCA ATGTAAGTGT TTTTCCCCTC
3241 TATCGATGTA AACAAATGTG GGTTGTTTTT GTTTAATACT CTTTGATTAT GCTGATTTCT
3301 CCTGTAGGTT TAATCCAGCA GAAATGCTGT TCTTGACAGA GTGGGCCAAC ACAATGCGTC
3361 CAGTTGCAAA AGTACTCGAC ATCTTGCAAG CGGAAACGAA TACACAGCTG GGGTGGCTGC
3421 TGCCTAGTGT CCATCAGTTA AGCTTGAAAC TTCAGCGACT CCACCATTCT CTCAGGTACT
```

【化６３－３】

3481 GTGACCCACT TGTGGATGCC CTACAACAAG GAATCCAAAC ACGATTCAAC CATATGTTTG
3541 AAGATCCTGA GATCATAGCA GCTGCCATCC TTCTCCCTAA ATTTCGGACC TCTTGGACAA
3601 ATGATGAAAC CATCATAAAA CGAGGTAAAT GAATGCAAGC AACATACACT TGACGAATTC
3661 TAATCTGGGC AACCTTTGAG CCATACCAAA ATTATTCTTT TATTTATTTA TTTTTGCACT
3721 TTTTAGGAAT GTTATATCCC ATCTTTGGCT GTGATCTCAA TATGAATATT GATGTAAAGT
3781 ATTCTTGCAG CAGGTTGTAG TTATCCCTCA GTGTTTCTTG AAACCAAACT CATATGTATC
3841 ATATGTGGTT TGGAAATGCA GTTAGATTTT ATGCTAAAAT AAGGGATTTG CATGATTTTA
3901 GATGTAGATG ACTGCACGTA AATGTAGTTA ATGACAAAAT CCATAAAATT TGTTCCCAGT
3961 CAGAAGCCCC TCAACCAAAC TTTTCTTTGT GTCTGCTCAC TGTGCTTGTA GGCATGGACT
4021 ACATCAGAGT GCATCTGGAG CCTTTGGACC ACAAGAAGGA ATTGGCCAAC AGTTCATCTG
4081 ATGATGAAGA TTTTTTCGCT TCTTTGAAAC CGACAACACA TGAAGCCAGC AAAGAGTTGG
4141 ATGGATATCT GGCCTGTGTT TCAGACACCA GGGAGTCTCT GCTCACGTTT CCTGCTATTT
4201 GCAGCCTCTC TATCAAGACT AATACACCTC TTCCCGCATC GGCTGCCTGT GAGAGGCTTT
4261 TCAGCACTGC AGGATTGCTT TTCAGCCCCA AAAGAGCTAG GCTTGACACT AACAATTTTG
4321 AGAATCAGCT TCTACTGAAG TTAAATCTGA GGTTTTACAA CTTTGAGTAG CGTGTACTGG
4381 CATTAGATTG TCTGTCTTAT AGTTTGATAA TTAAATACAA ACAGTTCTAA AGCAGGATAA
4441 AACCTTGTAT GCATTTCATT TAATGTTTTT TGAGATTAAA AGCTTAAACA AGAATCTCTA
4501 GTTTTCTTTC TTGCTTTTAC TTTTACTTCC TTAATACTCA AGTACAATTT TAATGGAGTA
4561 CTTTTTTACT TTTACTCAAG TAAGATTCTA GCCAGATACT TTTACTTTTA ATTGAGTAAA
4621 ATTTTCCCTA AGTACTTGTA CTTTCACTTG AGTAAAATTT TTGAGTACTT TTTACACCTC
4681 TG （配列番号１７００７）

【０５６１】
本開示の例示的なトランスポゾン／トランスポザーゼシステムには、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）およびｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンおよびトランスポザーゼが含まれるが、これらに限定されない。

【０５６２】
ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）およびｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、トランスポゾンの両末端上のトランスポゾン特異的逆方向末端反復配列（ＩＴＲ）を認識し、ＩＴＲ間の内容物をＴＴＡＡまたはＴＴＡＴ染色体部位に移行させる。ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンシステムは、ＩＴＲ間に含まれ得る目的の遺伝子についてペイロード限界がない。

【０５６３】
ある特定の実施形態、特に、トランスポゾンがｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）トランスポゾンである実施形態において、このトランスポザーゼは、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）、Ｓｕｐｅｒ ｐｉｇｇｙＢａｃ（商標）（ＳＰＢ）トランスポザーゼである。ある特定の実施形態、特に、トランスポザーゼが、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）、Ｓｕｐｅｒ ｐｉｇｇｙＢａｃ（商標）（ＳＰＢ）である実施形態において、トランスポザーゼをコードする配列は、ｍＲＮＡ配列である。

【０５６４】
本開示の方法のある特定の実施形態において、トランスポザーゼ酵素は、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素である。

【０５６５】
本開示の方法のある特定の実施形態において、トランスポザーゼ酵素は、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素である。ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）（ＰＢ）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素は、以下と少

なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意のパーセンテージで同一であるアミノ酸配列を含むか、またはそれからなり得る。

【化６４】

```
  1 MGSSLDDEHI LSALLQSDDE LVGEDSDSEI SDHVSEDDVQ SDTEEAFIDE VHEVQPTSSG
 61 SEILDEQNVI EQPGSSLASN RILTLPQRTI RGKNKHCWST SKSTRRSRVS ALNIVRSQRG
121 PTRMCRNIYD PLLCFKLFFT DEIISEIVKW TNAEISLKRR ESMTGATFRD TNEDEIYAFF
181 GILVMTAVRK DNHMSTDDLF DRSLSMVYVS VMSRDRFDFL IRCLRMDDKS IRPTLRENDV
241 FTPVRKIWDL FIHQCIQNYT PGAHLTIDEQ LLGFRGRCPF RMYIPNKPSK YGIKILMMCD
301 SGTKYMINGM PYLGRGTQTN GVPLGEYYVK ELSKPVHGSC RNITCDNWFT SIPLAKNLLQ
361 EPYKLTIVGT VRSNKREIPE VLKNSRSRPV GTSMFCFDGP LTLVSYKPKP AKMVYLLSSC
421 DEDASINEST GKPQMVMYYN QTKGGVDTLD QMCSVMTCSR KTNRWPMALL YGMINIACIN
481 SFIIYSHNVS SKGEKVQSRK KFMRNLYMSL TSSFMRKRLE APTLKRYLRD NISNILPNEV
541 PGTSDDSTEE PVMKKRTYCT YCPSKIRRKA NASCKKCKKV ICREHNIDMC QSCF
```

（配列番号１４４８７）

【０５６６】

本開示の方法のある特定の実施形態において、トランスポザーゼ酵素は、以下の配列の位３０位、１６５位、２８２位、または５３８位のうちの１つ以上においてアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素である。

【化６５】

```
  1 MGSSLDDEHI LSALLQSDDE LVGEDSDSEI SDHVSEDDVQ SDTEEAFIDE VHEVQPTSSG
 61 SEILDEQNVI EQPGSSLASN RILTLPQRTI RGKNKHCWST SKSTRRSRVS ALNIVRSQRG
121 PTRMCRNIYD PLLCFKLFFT DEIISEIVKW TNAEISLKRR ESMTGATFRD TNEDEIYAFF
181 GILVMTAVRK DNHMSTDDLF DRSLSMVYVS VMSRDRFDFL IRCLRMDDKS IRPTLRENDV
241 FTPVRKIWDL FIHQCIQNYT PGAHLTIDEQ LLGFRGRCPF RMYIPNKPSK YGIKILMMCD
301 SGTKYMINGM PYLGRGTQTN GVPLGEYYVK ELSKPVHGSC RNITCDNWFT SIPLAKNLLQ
361 EPYKLTIVGT VRSNKREIPE VLKNSRSRPV GTSMFCFDGP LTLVSYKPKP AKMVYLLSSC
421 DEDASINEST GKPQMVMYYN QTKGGVDTLD QMCSVMTCSR KTNRWPMALL YGMINIACIN
481 SFIIYSHNVS SKGEKVQSRK KFMRNLYMSL TSSFMRKRLE APTLKRYLRD NISNILPNEV
541 PGTSDDSTEE PVMKKRTYCT YCPSKIRRKA NASCKKCKKV ICREHNIDMC QSCF
```

（配列番号１４４８７）

【０５６７】

ある特定の実施形態において、トランスポザーゼ酵素は、配列番号１４４８７の配列の３０位、１６５位、２８２位、または５３８位のうちの２つ以上においてアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素である。ある特定の実施形態において、トランスポザーゼ酵素は、配列番号１４４８７の配列の３０位、１６５位、２８２位、または５３８位のうちの３つ以上においてアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素である。ある特定の実施形態において、トランスポザーゼ酵素は、配列番号１４４８７の配列の３０位、１６５位、２８２位、および５３８位の各々においてアミノ酸置換を有するアミノ酸配列を含むか、またはそれからなるｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐ

ｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７の配列の３０位におけるアミノ酸置換は、イソロイシン（Ｉ）からバリン（Ｖ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７の配列の１６５位におけるアミノ酸置換は、グリシン（Ｇ）からセリン（Ｓ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７の配列の２８２位におけるアミノ酸置換は、メチオニン（Ｍ）からバリン（Ｖ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７の配列の５３８位におけるアミノ酸置換は、アスパラギン（Ｎ）からリシン（Ｋ）への置換である。

【０５６８】

本開示の方法のある特定の実施形態において、トランスポザーゼ酵素は、Ｓｕｐｅｒ ｐｉｇｇｙＢａｃ（商標）（ＳＰＢ）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素である。ある特定の実施形態において、本開示のＳｕｐｅｒ ｐｉｇｇｙＢａｃ（商標）（ＳＰＢ）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポサーゼ酵素は、配列番号１４４８７の配列のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなり得、３０位におけるアミノ酸置換が、イソロイシン（Ｉ）からバリン（Ｖ）への置換であり、１６５位におけるアミノ酸置換が、グリシン（Ｇ）からセリン（Ｓ）への置換であり、２８２位におけるアミノ酸置換が、メチオニン（Ｍ）からバリン（Ｖ）への置換であり、５３８位におけるアミノ酸置換が、アスパラギン（Ｎ）からリジン（Ｋ）への置換である。ある特定の実施形態において、Ｓｕｐｅｒ ｐｉｇｇｙＢａｃ（商標）（ＳＰＢ）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素は、以下と少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意のパーセンテージで同一であるアミノ酸配列を含むか、またはそれからなり得る。

【化６６】

```
  1 MGSSLDDEHI LSALLQSDDE LVGEDSDSEV SDHVSEDDVQ SDTEEAFIDE VHEVQPTSSG
 61 SEILDEQNVI EQPGSSLASN RILTLPQRTI RGKNKHCWST SKSTRRSRVS ALNIVRSQRG
121 PTRMCRNIYD PLLCFKLFFT DEIISEIVKW TNAEISLKRR ESMTSATFRD TNEDEIYAFF
181 GILVMTAVRK DNHMSTDDLF DRSLSMVYVS VMSRDRFDFL IRCLRMDDKS IRPTLRENDV
241 FTPVRKIWDL FIHQCIQNYT PGAHLTIDEQ LLGFRGRCPF RVYIPNKPSK YGIKILMMCD
301 SGTKYMINGM PYLGRGTQTN GVPLGEYYVK ELSKPVHGSC RNITCDNWFT SIPLAKNLLQ
361 EPYKLTIVGT VRSNKREIPE VLKNSRSRPV GTSMFCFDGP LTLVSYKPKP AKMVYLLSSC
421 DEDASINEST GKPQMVMYYN QTKGGVDTLD QMCSVMTCSR KTNRWPMALL YGMINIACIN
481 SFIIYSHNVS SKGEKVQSRK KFMRNLYMSL TSSFMRKRLE APTLKRYLRD NISNILPKEV
541 PGTSDDSTEE PVMKKRTYCT YCPSKIRRKA NASCKKCKKV ICREHNIDMC QSCF
```

（配列番号１４４８４）

【０５６９】

トランスポザーゼが、３０位、１６５位、２８２位、および／または５３８位において上記の変異を含む、これらの実施形態を含む、本開示の方法のある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（商標）またはＳｕｐｅｒ ｐｉｇｇｙＢａｃ（商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素は、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の配列の３位、４６位、８２位、１０３位、１１９位、１２５位、１７７位、１８０位、１８５位、１８７位、２００位、２０７位、２０９位、２２６位、２３５位、２４０位、２４１位、２４３位、２５８位、２９６位、２９８位、３１１位、３１５位、３１９位、３２７位、３２８位、３４０位、４２１位、４３６位、４５６位、４７０位、４８６位、５０３位、５５２位、５７０位、および５９１位のうちの１つ以上におけるアミノ酸置換をさらに含み得る。トランスポザーゼが、３０位、１６５位、２８２位、および／または５３８位において上記の変異を含む、これらの実施形態を含む、ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（商標）、Ｓｕｐｅｒ ｐｉｇｇｙＢａｃ（商標）、またはｐｉ

ｇｇｙＢａｃ様Ｓｕｐｅｒ ｐｉｇｇｙＢａｃ（商標）トランスポザーゼ酵素は、４６位、１１９位、１２５位、１７７位、１８０位、１８５位、１８７位、２００位、２０７位、２０９位、２２６位、２３５位、２４０位、２４１位、２４３位、２９６位、２９８位、３１１位、３１５位、３１９位、３２７位、３２８位、３４０位、４２１位、４３６位、４５６位、４７０位、４８５位、５０３位、５５２位、および５７０位のうちの１つ以上におけるアミノ酸置換をさらに含み得る。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の３位におけるアミノ酸置換は、セリン（Ｓ）からアスパラギン（Ｎ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の４６位におけるアミノ酸置換は、アラニン（Ａ）からセリン（Ｓ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の４６位におけるアミノ酸置換は、アラニン（Ａ）からスレオニン（Ｔ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の８２位におけるアミノ酸置換は、イソロイシン（Ｉ）からトリプトファン（Ｗ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の１０３位におけるアミノ酸置換は、セリン（Ｓ）からプロリン（Ｐ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の１１９位におけるアミノ酸置換は、アルギニン（Ｒ）からプロリン（Ｐ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の１２５位におけるアミノ酸置換は、システイン（Ｃ）からアラニン（Ａ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の１２５位におけるアミノ酸置換は、システイン（Ｃ）からロイシン（Ｌ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の１７７位におけるアミノ酸置換は、チロシン（Ｙ）からリシン（Ｋ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の１７７位におけるアミノ酸置換は、チロシン（Ｙ）からヒスチジン（Ｈ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の１８０位におけるアミノ酸置換は、フェニルアラニン（Ｆ）からロイシン（Ｌ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の１８０位におけるアミノ酸置換は、フェニルアラニン（Ｆ）からイソロイシン（Ｉ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の１８０位におけるアミノ酸置換は、フェニルアラニン（Ｆ）からバリン（Ｖ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の１８５位におけるアミノ酸置換は、メチオニン（Ｍ）からロイシン（Ｌ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の１８７位におけるアミノ酸置換は、アラニン（Ａ）からグリシン（Ｇ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の２００位におけるアミノ酸置換は、フェニルアラニン（Ｆ）からトリプトファン（Ｗ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の２０７位におけるアミノ酸置換は、バリン（Ｖ）からプロリン（Ｐ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の２０９位におけるアミノ酸置換は、バリン（Ｖ）からフェニルアラニン（Ｆ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の２２６位におけるアミノ酸置換は、メチオニン（Ｍ）からフェニルアラニン（Ｆ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の２３５位におけるアミノ酸置換は、ロイシン（Ｌ）からアルギニン（Ｒ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の２４０位におけるアミノ酸置換は、バリン（Ｖ）からリシン（Ｋ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の２４１位におけるアミノ酸置換は、フェニルアラニン（Ｆ）からロイシン（Ｌ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の２４３位におけるアミノ酸置換は、プロリン（Ｐ）からリシン（Ｋ）への置換である

。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の２５８位におけるアミノ酸置換は、アスパラギン（Ｎ）からセリン（Ｓ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の２９６位におけるアミノ酸置換は、ロイシン（Ｌ）からトリプトファン（Ｗ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の２９６位におけるアミノ酸置換は、ロイシン（Ｌ）からチロシン（Ｙ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の２９６位におけるアミノ酸置換は、ロイシン（Ｌ）からフェニルアラニン（Ｆ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の２９８位におけるアミノ酸置換は、メチオニン（Ｍ）からロイシン（Ｌ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の２９８位におけるアミノ酸置換は、メチオニン（Ｍ）からアラニン（Ａ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の２９８位におけるアミノ酸置換は、メチオニン（Ｍ）からバリン（Ｖ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の３１１位におけるアミノ酸置換は、プロリン（Ｐ）からイソロイシン（Ｉ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の３１１位におけるアミノ酸置換は、プロリン（Ｐ）からバリンへの置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の３１５位におけるアミノ酸置換は、アルギニン（Ｒ）からリジン（Ｋ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の３１９位におけるアミノ酸置換は、スレオニン（Ｔ）からグリシン（Ｇ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の３２７位におけるアミノ酸置換は、チロシン（Ｙ）からアルギニン（Ｒ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の３２８位におけるアミノ酸置換は、チロシン（Ｙ）からバリン（Ｖ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の３４０位におけるアミノ酸置換は、システイン（Ｃ）からグリシン（Ｇ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の３４０位におけるアミノ酸置換は、システイン（Ｃ）からロイシン（Ｌ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の４２１位におけるアミノ酸置換は、アスパラギン酸（Ｄ）からヒスチジン（Ｈ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の４３６位におけるアミノ酸置換は、バリン（Ｖ）からイソロイシン（Ｉ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の４５６位におけるアミノ酸置換は、メチオニン（Ｍ）からチロシン（Ｙ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の４７０位におけるアミノ酸置換は、ロイシン（Ｌ）からフェニルアラニン（Ｆ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の４８５位におけるアミノ酸置換は、セリン（Ｓ）からリシン（Ｋ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の５０３位におけるアミノ酸置換は、メチオニン（Ｍ）からロイシン（Ｌ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の５０３位におけるアミノ酸置換は、メチオニン（Ｍ）からイソロイシン（Ｉ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の５５２位におけるアミノ酸置換は、バリン（Ｖ）からリシン（Ｋ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の５７０位におけるアミノ酸置換は、アラニン（Ａ）のスレオニン（Ｔ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の５９１位におけるアミノ酸置換は、グルタミン（Ｑ）からプロリン（Ｐ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の５９１位におけるでのアミノ酸置換は、グルタミン（Ｑ）からアルギニン（Ｒ）への置換で

ある。

【０５７０】

トランスポザーゼが、３０位、１６５位、２８２位、および／または５３８位において上記の変異を含む、これらの実施形態を含む、本開示の方法のある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素は、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の配列の１０３位、１９４位、３７２位、３７５位、４５０位、５０９位、および５７０位のうちの１つ以上におけるアミノ酸置換を含み得るか、またはＳｕｐｅｒ　ｐｉｇｇｙＢａｃ（商標）トランスポザーゼ酵素は、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の配列の１０３位、１９４位、３７２位、３７５位、４５０位、５０９位、および５７０位のうちの１つ以上におけるアミノ酸置換をさらに含み得る。トランスポザーゼが、３０位、１６５位、２８２位、および／または５３８位において上記の変異を含む、これらの実施形態を含む、本開示の方法のある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素は、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の配列の１０３位、１９４位、３７２位、３７５位、４５０位、５０９位、および５７０位のうちの２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、またはそれ以上におけるアミノ酸置換を含み得るか、またはＳｕｐｅｒ　ｐｉｇｇｙＢａｃ（商標）トランスポザーゼ酵素は、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の配列の１０３位、１９４位、３７２位、３７５位、４５０位、５０９位、および５７０位のうちの２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、またはそれ以上におけるアミノ酸置換をさらに含み得る。トランスポザーゼが、３０位、１６５位、２８２位、および／または５３８位において上記の変異を含む、これらの実施形態を含む、ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素は、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の配列の１０３位、１９４位、３７２位、３７５位、４５０位、５０９位、および５７０位におけるアミノ酸置換を含み得るか、またはＳｕｐｅｒ　ｐｉｇｇｙＢａｃ（商標）トランスポザーゼ酵素は、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の配列の１０３位、１９４位、３７２位、３７５位、４５０位、５０９位、および５７０位におけるアミノ酸置換をさらに含み得る。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の１０３位におけるアミノ酸置換は、セリン（Ｓ）からプロリン（Ｐ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の１９４位におけるアミノ酸置換は、メチオニン（Ｍ）からバリン（Ｖ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の３７２位におけるアミノ酸置換は、アルギニン（Ｒ）からアラニン（Ａ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の３７５位におけるアミノ酸置換は、リジン（Ｋ）からアラニン（Ａ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の４５０位におけるアミノ酸置換は、アスパラギン酸（Ｄ）からアスパラギン（Ｎ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の５０９位におけるアミノ酸置換は、セリン（Ｓ）からグリシン（Ｇ）への置換である。ある特定の実施形態において、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の５７０位におけるアミノ酸置換は、アスパラギン（Ｎ）からセリン（Ｓ）への置換である。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素は、配列番号１４４８７の１９４位におけるメチオニン（Ｍ）からバリン（Ｖ）への置換を含み得る。ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素が、配列番号１４４８７の１９４位におけるメチオニン（Ｍ）からバリン（Ｖ）への置換を含み得る、これらの実施形態を含む、ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素は、配列番号１４４８７または配列番号１４４８４の配列の３７２位、３７５位、および４５０位におけるアミノ酸置換をさらに含み得る。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素は、配列番号１４４８７の１９４位におけるメチオニン（Ｍ）からバリン（Ｖ

）への置換、配列番号１４４８７の３７２位におけるアルギニン（Ｒ）からアラニン（Ａ）への置換、および配列番号１４４８７の３７５位におけるリジン（Ｋ）からアラニン（Ａ）への置換を含み得る。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素は、配列番号１４４８７の１９４位におけるメチオニン（Ｍ）からバリン（Ｖ）への置換、配列番号１４４８７の３７２位におけるアルギニン（Ｒ）からアラニン（Ａ）への置換、配列番号１４４８７の３７５位におけるリジン（Ｋ）からアラニン（Ａ）への置換、および配列番号１４４８７の４５０位におけるアスパラギン酸（Ｄ）からアスパラギン（Ｎ）への置換を含み得る。

【０５７１】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素は、昆虫から単離されるか、またはそれに由来する。ある特定の実施形態において、昆虫は、Ｔｒｉｃｈｏｐｌｕｓｉａ ｎｉ（ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＡＡＡ８７３７５；配列番号１６７９６）、Ａｒｇｙｒｏｇｒａｍｍａ ａｇｎａｔａ（ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＧＵ４７７７１３；配列番号１４５３４、配列番号１６７９７）、Ａｎｏｐｈｅｌｅｓ ｇａｍｂｉａｅ（ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＸＰ＿３１２６１５（配列番号１６７９８）；ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＸＰ＿３２０４１４（配列番号１６７９９）；ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＸＰ＿３１０７２９（配列番号１６８００））、Ａｐｈｉｓ ｇｏｓｓｙｐｉｉ（ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＧＵ３２９９１８；配列番号１６８０１、配列番号１６８０２）、Ａｃｙｒｔｈｏｓｉｐｈｏｎ ｐｉｓｕｍ（ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＸＰ＿００１９４８１３９；配列番号１６８０３）、Ａｇｒｏｔｉｓ ｉｐｓｉｌｏｎ（ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＧＵ４７７７１４；配列番号１４５３７、配列番号１６８０４）、Ｂｏｍｂｙｘ ｍｏｒｉ（ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＢＡＤ１１１３５；配列番号１４５０５）、Ｃｈｉｌｏ ｓｕｐｐｒｅｓｓａｌｉｓ（ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＪＸ２９４４７６；配列番号１６８０５、配列番号１６８０６）、Ｄｒｏｓｏｐｈｉｌａ ｍｅｌａｎｏｇａｓｔｅｒ（ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＡＡＬ３９７８４；配列番号１６８０７）、Ｈｅｌｉｃｏｖｅｒｐａ ａｒｍｉｇｅｒａ（ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＡＢＳ１８３９１；配列番号１４５２５）、Ｈｅｌｉｏｔｈｉｓ ｖｉｒｅｓｃｅｎｓ（ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＡＢＤ７６３３５；配列番号１６８０８）、Ｍａｃｄｕｎｎｏｕｇｈｉａ ｃｒａｓｓｉｓｉｇｎａ（ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＥＵ２８７４５１；配列番号１６８０９、配列番号１６８１０）、Ｐｅｃｔｉｎｏｐｈｏｒａ ｇｏｓｓｙｐｉｅｌｌａ（ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＧＵ２７０３２２；配列番号１４５３０、配列番号１６８１１）、Ｔｒｉｂｏｌｉｕｍ ｃａｓｔａｎｅｕｍ（ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＸＰ＿００１８１４５６６；配列番号１６８１２）、Ｃｔｅｎｏｐｌｕｓｉａ ａｇｎａｔａ（Ａｒｇｙｒｏｇｒａｍｍａ ａｇｎａｔａとも呼ばれる）、Ｍｅｓｓｏｕｒ ｂｏｕｖｉｅｒｉ、Ｍｅｇａｃｈｉｌｅ ｒｏｔｕｎｄａｔａ、Ｂｏｍｂｕｓ ｉｍｐａｔｉｅｎｓ、Ｍａｍｅｓｔｒａ Ｂｒａｓｓｉｃａｅ、Ｍａｙｅｔｉｏｌａｄｅｓｔｒｕｃｔｏｒ、またはＡｐｉｓ ｍｅｌｌｉｆｅｒａである。

【０５７２】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素は、昆虫から単離されるか、またはそれに由来する。ある特定の実施形態において、昆虫は、Ｔｒｉｃｈｏｐｌｕｓｉａ ｎｉ（ＡＡＡ８７３７５）である。

【０５７３】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素は、昆虫から単離されるか、またはそれに由来する。ある特定の実施形態において、昆虫は、Ｂｏｍｂｙｘ ｍｏｒｉ（ＢＡＤ１１１３５）である。

【０５７４】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ

様トランスポザーゼ酵素は、甲殻類から単離されるか、またはそれに由来する。ある特定の実施形態において、甲殻類は、Ｄａｐｈｎｉａ　ｐｕｌｉｃａｒｉａ（ＡＡＭ７６３４２、配列番号１６８１３）である。

【０５７５】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素は、脊椎動物から単離されるか、またはそれに由来する。ある特定の実施形態において、脊椎動物は、Ｘｅｎｏｐｕｓ　ｔｒｏｐｉｃａｌｉｓ（ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＢＡＦ８２０２６；配列番号１４５１８）、Ｈｏｍｏ　ｓａｐｉｅｎｓ（ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＮＰ＿６８９８０８；配列番号１６８１４）、Ｍｕｓ　ｍｕｓｃｕｌｕｓ（ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＮＰ＿７４１９５８；配列番号１６８１５）、Ｍａｃａｃａ　ｆａｓｃｉｃｕｌａｒｉｓ（ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＡＢ１７９０１２；配列番号１６８１６、配列番号１６８１７）、Ｒａｔｔｕｓ　ｎｏｒｖｅｇｉｃｕｓ（ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＸＰ＿０２２０４５３；配列番号１６８１８）、またはＭｙｏｔｉｓ　ｌｕｃｉｆｕｇｕｓである。

【０５７６】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素は、尾索動物から単離されるか、またはそれに由来する。ある特定の実施形態において、尾索動物は、Ｃｉｏｎａ　ｉｎｔｅｓｔｉｎａｌｉｓ（ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＸＰ＿００２１２３６０２；配列番号１６８１９）である。

【０５７７】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、染色体部位（ＴＴＡＴ標的配列）内の配列５’－ＴＴＡＴ－３’にトランスポゾンを挿入する。

【０５７８】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、染色体部位（ＴＴＡＡ標的配列）内の配列５’－ＴＴＡＡ－３’にトランスポゾンを挿入する。

【０５７９】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンの標的配列は、５’－ＣＴＡＡ－３’、５’－ＴＴＡＧ－３’、５’－ＡＴＡＡ－３’、５’－ＴＣＡＡ－３’、５’ＡＧＴＴ－３’、５’－ＡＴＴＡ－３’、５’－ＧＴＴＡ－３’、５’－ＴＴＧＡ－３’、５’－ＴＴＴＡ－３’、５’－ＴＴＡＣ－３’、５’－ＡＣＴＡ－３’、５’－ＡＧＧＧ－３’、５’－ＣＴＡＧ－３’、５’－ＴＧＡＡ－３’、５’－ＡＧＧＴ－３’、５’－ＡＴＣＡ－３’、５’－ＣＴＣＣ－３’、５’－ＴＡＡＡ－３’、５’－ＴＣＴＣ－３’、５’ＴＧＡＡ－３’、５’－ＡＡＡＴ－３’、５’－ＡＡＴＣ－３’、５’－ＡＣＡＡ－３’、５’－ＡＣＡＴ－３’、５’－ＡＣＴＣ－３’、５’－ＡＧＴＧ－３’、５’－ＡＴＡＧ－３’、５’－ＣＡＡＡ－３’、５’－ＣＡＣＡ－３’、５’－ＣＡＴＡ－３’、５’－ＣＣＡＧ－３’、５’－ＣＣＣＡ－３’、５’－ＣＧＴＡ－３’、５’－ＧＴＣＣ－３’、５’－ＴＡＡＧ－３’、５’－ＴＣＴＡ－３’、５’－ＴＧＡＧ－３’、５’－ＴＧＴＴ－３’、５’－ＴＴＣＡ－３’５’－ＴＴＣＴ－３’、および５’－ＴＴＴＴ－３’を含むか、またはそれらからなる。

【０５８０】

本開示の方法のある特定の実施形態において、トランスポザーゼ酵素は、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素である。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素は、Ｂｏｍｂｙｘ　ｍｏｒｉから単離されるか、またはそれに由来する。ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素は、以下と少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意のパーセンテージで同一であるアミノ酸配列を含むか、またはそれからなり得る。

【化６７】

```
  1 MDIERQEERI RAMLEEELSD YSDESSSEDE TDHCSEHEVN YDTEEERIDS VDVPSNSRQE
 61 EANAIIANES DSDPDDDLPL SLVRQRASAS RQVSGPFYTS KDGTKWYKNC QRPNVRLRSE
121 NIVTEQAQVK NIARDASTEY ECWNIFVTSD MLQEILTHTN SSIRHRQTKT AAENSSAETS
181 FYMQETTLCE LKALIALLYL AGLIKSNRQS LKDLWRTDGT GVDIFRTTMS LQRFQFLQNN
241 IRFDDKSTRD ERKQTDNMAA FRSIFDQFVQ CCQNAYSPSE FLTIDEMLLS FRGRCLFRVY
301 IPNKPAKYGI KILALVDAKN FDVVNLEVYA GKQPSGPYAV SNRPFEVVER LIQPVARSHR
361 NVTFDNWFTG YELMLHLLNE YRLTSVGTVR KNKRQIPESF IRTDRQPNSS VFGFQKDITL
421 VSYAPKKNKV VVVMSTMHHD NSIDESTGEK QKPEMITFYN STKAGVDVVD ELSANYNVSR
481 NSKRWPMTLF YGVLNMAAIN ACIIYRANKN VTIKRTEFIR SLGLSMIYEH LHSRNKKKNI
541 PTYLRQRIEK QLGEPSPRHV NVPGRYVRCQ DCPYKKDRKT KHSCNACAKP ICMEHAKFLC

601 ENCAELDSSL （配列番号１４５０４）
```

【０５８１】

ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）（ＰＢ）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素は、以下と少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意のパーセンテージで同一であるアミノ酸配列を含むか、またはそれからなり得る。

【化６８】

```
  1 MDIERQEERI RAMLEEELSD YSDESSSEDE TDHCSEHEVN YDTEEERIDS VDVPSNSRQE
 61 EANAIIANES DSDPDDDLPL SLVRQRASAS RQVSGPFYTS KDGTKWYKNC QRPNVRLRSE
121 NIVTEQAQVK NIARDASTEY ECWNIFVTSD MLQEILTHTN SSIRHRQTKT AAENSSAETS
181 FYMQETTLCE LKALIALLYL AGLIKSNRQS LKDLWRTDGT GVDIFRTTMS LQRFQFLQNN
241 IRFDDKSTRD ERKQTDNMAA FRSIFDQFVQ CCQNAYSPSE FLTIDEMLLS FRGRCLFRVY
301 IPNKPAKYGI KILALVDAKN FYVVNLEVYA GKQPSGPYAV SNRPFEVVER LIQPVARSHR
361 NVTFDNWFTG YELMLHLLNE YRLTSVGTVR KNKRQIPESF IRTDRQPNSS VFGFQKDITL
421 VSYAPKKNKV VVVMSTMHHD NSIDESTGEK QKPEMITFYN STKAGVDVVD ELCANYNVSR
481 NSKRWPMTLF YGVLNMAAIN ACIIYRTNKN VTIKRTEFIR SLGLSMIYEH LHSRNKKKNI
541 PTYLRQRIEK QLGEPSPRHV NVPGRYVRCQ DCPYKKDRKT KRSCNACAKP ICMEHAKFLC

601 ENCAELDSSL （配列番号１４５０５）
```

【０５８２】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、核局在化シグナルに融合される。ある特定の実施形態において、核局在化シグナルに融合されたｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼのアミノ酸配列は、以下を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる。

【化６９】

```
   1 atggcaccca aaaagaaacg taaagtgatg gacattgaaa gacaggaaga aagaatcagg
  61 gcgatgctcg aagaagaact gagcgactac tccgacgaat cgtcatcaga ggatgaaacc
 121 gaccactgta gcgagcatga ggttaactac gacaccgagg aggagaagaat cgactctgtg
 181 gatgtgccct ccaactcacg ccaagaagag gccaatgcaa ttatcgcaaa cgaatcggac
 241 agcgatccag acgatgatct gccactgtcc ctcgtgcgcc agcgggccag cgcttcgaga
 301 caagtgtcag gtccattcta cacttcgaag gacggcacta agtggtacaa gaattgccag
 361 cgacctaacg tcagactccg ctccgagaat atcgtgaccg aacaggctca ggtcaagaat
 421 atcgcccgcg acgcctcgac tgagtacgag tgttggaata tcttcgtgac ttcggacatg

 481 ctgcaagaaa ttctgacgca caccaacagc tcgattaggc atcgccagac caagactgca
 541 gcggagaact catcggccga aacctccttc tatatgcaag agactactct gtgcgaactg
 601 aaggcgctga ttgcactgct gtacttggcc ggcctcatca aatcaaatag gcagagcctc
 661 aaagatctct ggagaacgga tggaactgga gtggatatct ttcggacgac tatgagcttg
 721 cagcggttcc agtttctgca aaacaatatc agattcgacg acaagtccac ccgggacgaa
 781 aggaaacaga ctgacaacat ggctgcgttc cggtcaatat tcgatcagtt tgtgcagtgc
 841 tgccaaaacg cttatagccc atcggaattc ctgaccatcg acgaaatgct tctctccttc
 901 cgggggcgct gcctgttccg agtgtacatc ccgaacaagc cggctaaata cggaatcaaa
 961 atcctggccc tggtggacgc caagaatttc tacgtcgtga atctcgaagt gtacgcagga
1021 aagcaaccgt cgggaccgta cgctgtttcg aaccgcccgt ttgaagtcgt cgagcggctt
1081 attcagccgg tggccagatc ccaccgcaat gttaccttcg acaattggtt caccggctac
1141 gagctgatgc ttcaccttct gaacgagtac cggctcacta gcgtggggac tgtcaggaag
1201 aacaagcggc agatcccaga atccttcatc cgcaccgacc gccagcctaa ctcgtccgtg
1261 ttcggatttc aaaaggatat cacgcttgtc tcgtacgccc ccaagaaaaa caaggtcgtg
1321 gtcgtgatga gcaccatgca tcacgacaac agcatcgacg agtcaaccgg agaaaagcaa
1381 aagcccgaga tgatcacctt ctacaattca actaaggccg gcgtcgacgt cgtggatgaa
1441 ctgtgcgcga actataacgt gtcccggaac tctaagcggt ggcctatgac tctcttctac
1501 ggagtgctga atatggccgc aatcaacgcg tgcatcatct accgcaccaa caagaacgtg
1561 accatcaagc gcaccgagtt catcagatcg ctgggtttga gcatgatcta cgagcacctc
1621 cattcacgga acaagaagaa gaatatccct acttacctga ggcagcgtat cgagaagcag
1681 ttgggagaac caagcccgcg ccacgtgaac gtgccggggc gctacgtgcg gtgccaagat
1741 tgcccgtaca aaaaggaccg caaaaccaaa agatcgtgta acgcgtgcgc caaacctatc
1801 tgcatggagc atgccaaatt tctgtgtgaa aattgtgctg aactcgattc ctccctg
```

（配列番号１４６２９）

【０５８３】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、高活性である。高活性ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、それが由来する自然発生バリアントよりもさらに活性であるトランスポザーゼである。ある特定の実施形態において、高活性ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素は、Ｂｏｍｂｙｘ　ｍｏｒｉから単離されるか、またはそれに由来する。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、配列番号１４５０５の高活性バリアントである。ある特定の実施形態において、高活性ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、以下と少なくとも９０％同一である配列を含む。

【化７０】

```
   1 MDIERQEERI RAMLEEELSD YSDESSSEDE TDHCSEHEVN YDTEEERIDS VDVPSNSRQE
  61 EANAIIANES DSDPDDDLPL SLVRQRASAS RQMSGPHYTS KDGTKWYKNC QRPNVRLRSE
 121 NIVTEQAQVK NIARDASTEY ECWNIFVTSD MLQEILTHTN SSIRWRQTKT AAENSSASTS
 181 FYMQETTLCE LKALIGLLYI AGLIKSNRQS LKDLWRTDGT GVDIFRTTMS LQRFQFLQNN
 241 IRFDDKSTRD ERKQTDNMAA FRSIFDQFVQ SCQNAYSPSE FLTIDEMLLS FRGRCLFRVY
 301 IPNKPAKYGI KILALVDAKN FYVKNLEVYA GKQPSGPYAV SNRPFEVVER LIQPVARSHR
 361 NVTFDNWFTG YELMLHLLNE YRLTSVGTVR KNKRQIPESF IRTDRQPNSS VFGFQKDITL
 421 VSYAPKKNKV VVVMSTMHHD NSIDESTGEK QKPEMITFYN STKAGVDVVD ELCANYNVSR
 481 NSKRWPMTLF YGVLNMAAIN ACIIYRTNKN VTIKRTEFIR SLGLSMIYEH LHSRNKKKNI
 541 PTYLRQRIEK QLGEPSPRHV NVPGRYVRCQ DCPYKKDRKT KRSCNACAKP ICMEHAKFLC

 601 ENCAELDSHL
```

（配列番号１４５７６）

【０５８４】

ある特定の実施形態において、高活性ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、配列番号１４５７６を含む。ある特定の実施形態において、高活性ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、以下の配列を含む。

【化７１】

```
  1 MDIERQEERI RAMLEEELSD YSDESSSEDE TDHCSEHEVN YDTEEERIDS VDVPSNSRQE
 61 EANAIIANES DSDPDDDLPL SLVRQRASAS RQVSGPFYTS KDGTKWYKNC QRPNVRLRSE
121 NIVTEQAQVK NIARDASTEY ECWNIFVTSD MLQEILTHTN SSIRWRQTKT AAENSSAETS
181 FYMQETTLCE LKALIGLLYI AGLIKSNRQS LKDLWRTDGT GVDIFRTTMS LQRFQFLLNN
241 IRFDDKSTRD ERKQTDNMAA FRSIFDQFVQ SCQNAYSPSE FLTIDEMLLS FRGRCLFRVY

301 IPNKPAKYGI KILALVDAKN FYVHNLEVYA GKQPSGPYAV SNRPFEVVER LIQPVARSHR
361 NVTFDNWFTG YEVMLHLLNE YRLTSVGTVR KNKRQIPESF IRTDRQPNSS VFGFQKDITL
421 VSYAPKKNKV VVVMSTMHHD NSIDESTGEK QKPEMITFYN STKAGVDVVD ELCANYNVSR
481 NSKRWPMTLF YGVLNMAAIN ACIIYRTNKN VTIKRTEFIR SLGLSMIYEH LHSRNKKKNI
541 PTYLRQRIEK QLGEPSPRHV NVPGRYVRCQ DCPYKKDRKT KRSCNACAKP ICMEHAKFLC

601 ENCAHLDS （配列番号１４６３０）
```

【０５８５】

ある特定の実施形態において、高活性ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、以下の配列を含む。

【化７２】

```
  1 MDIERQEERI RAMLEEELSD YSDESSSEDE TDHCSEHEVN YDTEEERIDS VDVPSNSRQE
 61 EANAIIANES DSDPDDDLPL SLVRQRASAS RQVSGPFYTS KDGTKWYKNC QRPNVRLRSE
121 NIVTEQAQVK NIARDASTEY ECWNIFVTSD MLQEILTHTN SSIRWRQTKT AAENSSASTS
181 FYMQETTLCE LKALIGLLYI AGLIKSNRQS LKDLWRTDGT GVDIFRTTMS LQRFQFLLNN
241 IRFDDKSTRD ERKQTDNMAA FRSIFDQFVQ SCQNAYSPSE FLTIDEMLLS FRGRCLFRVY
301 IPNKPAKYGI KILALVDAKN FYVKNLEVYA GKQPSGPYAV SNRPFEVVER LIQPVARSHR
361 NVTFDNWFTG YELMLHLLNE YRLTSVGTVR KNKRQIPESF IRTDRQPNSS VFGFQKDITL
421 VSYAPKKNKV VVVMSTMHHD NSIDESTGEK QKPEMITFYN STKAGVDVVD ELCANYNVSR
481 NSKRWPMTLF YGVLNMAAIN ACIIYRTNKN VTIKRTEFIR SLGLSMIYEH LHSRNKKKNI
541 PTYLRQRIAM QLGEPSPRHV NVPGRYVRCQ DCPYKKDRKT KRSCNACAKP ICMEHAKFLC

601 ENCAELDSSL （配列番号１４６３１）
```

【０５８６】

ある特定の実施形態において、高活性ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、以下の配列を含む。

【化７３】

```
  1 MDIERQEERI RAMLEEELSD YSDESSSEDE TDHCSEHEVN YDTEEERIDS VDVPSNSRQE
 61 EANAIIANES DSDPDDDLPL SLVRQRASAS RQVSGPFYTS KDGTKWYKNC QRPNVRLRSE
121 NIVTEQAQVK NIARDASTEY ECWNIFVTSD MLQEILTHTN SSIRWRQTKT AAENSSAETS
181 FYMQETTLCE LKALIGLLYI AGLIKSNRQS LKDLWRTDGT GVDIFRTTMS LQRFQFLLNN
241 IRFDDKSTRD ERKQTDNMAA FRSIFDQFVQ SCQNAYSPSE FLTIDEMLLS FRGRCLFRVY
301 IPNKPAKYGI KILALVDAKN FYVKNLEVYA GKQPSGPYAV SNRPFEVVER LIQPVARSHR
361 NVTFDNWFTG YELMLHLLNE YRLTSVGTVR KNKTQIPENF IRTDRQPNSS VFGFQKDITL
421 VSYAPKKNKV VVVMSTMHHD NSIDESTGEK QKPEMITFYN STKAGVDVVD ELQANYNVSR
481 NSKRWPMTLF YGVLNMAAIN ACIIYRTNKN VTIKRTEFIR SLGLSMIYEH LHSRNKKKNI
541 PTYLRQRIEK QLGEPSPRHV NVPGRYVRCQ DCPYKKDRKT KRSCNACAKP ICMEHAKFLC

601 ENCAELDSSL （配列番号１４６３２）
```

【０５８７】

ある特定の実施形態において、高活性ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、以下の配列を含む。

【化７４】

```
  1 MDIERQEERI RAMLEEELSD YSDESSSEDE TDHCSEHEVN YDTEEERIDS VDVPSNSRQE
 61 EANAIIANES DSDPDDDLPL SLVRQRASAS RQVSGPFYTS KDGTKWYKNC QRPNVRLRSE
121 NIVTEQAQVK NIARDASTEY ECWNIFVTSD MLQEILTHTN SSIRWRQTKT AAENSSAETS
181 FYMQETTLCE LKALIGLLYI AGLIKSNRQS LKDLWRTDGT GVDIFRTTMS LQRFQFLQNN
241 IRFDDKSTRD ERKQTDNMAA FRSIFDQFVQ SCQNAYSPSE FLTIDEMLLS FRGRCLFRVY
301 IPNKPAKYGI KILALVDAKN FYVKNLEVYA GKQPSGPYAV SNRPFEVVER LIQPVARSHR
361 NVTFDNWFTG YELMLHLLNE YRLTSVGTVR KNKRQIPESF IRTDRQPNSS VFGFQKDITL
421 VSYAPKKNKV VVVMSTMHHD NSIDESTGEK QKPEMITFYN STKAGVDVVD ELCANYNVSR
481 NSKRWPMTLF YGVLNMAAIN ACIIYRTNKN VTIKRTEFIR SLGLSMIYEH LHSRNKKKNI
541 PTYLRQRIEK QLGEPSPRHV NVPGRYVRCQ DCPYKKDRKT KRSCNACAKP ICMEHAKFLC
601 ENCAELDSSL （配列番号１４６３３）
```

【０５８８】

ある特定の実施形態において、高活性ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、以下の配列を含む。

【化７５】

```
  1 MDIERQEERI RAMLEEELSD YSDESSSEDE TDHCSEHEVN YDTEEERIDS VDVPSNSRQE
 61 EANAIIANES DSDPDDDLPL SLVRQRASAS RQVSGPFYTS KDGTKWYKNC QRPNVRLRSE
121 NIVTEQAQVK NIARDASTEY ECWNIFVTSD MLQEILTHTN SSIRHRQTKT AAENSSAETS
181 FYMQETTLCE LKALIALLYL AGLIKSNRQS LKDLWRTDGT GVDIFRTTMS LQRFQFLQNN
241 IRFDDKSTRD ERKQTDNMAA FRSIFDQFVQ CCQNAYSPSE FLTIDEMLLS FRGRCLFRVY
301 IPNKPAKYGI KILALVDAKN DYVVNLEVYA GKQPSGPYAV SNRPFEVVER LIQPVARSHR
361 NVTFDNWFTG YELMLHLLNE YRLTSVGTVR KNKRQIPESF IRTDRQPNSS VFGFQKDITL
421 VSYAPKKNKV VVVMSTMHHD NSIDESTGEK QKPEMITFYN STKAGVDVVD ELCANYNVSR
481 NSKRWPMTLF YGVLNMAAIN ACIIYRTNKN VTIKRTEFIR SLGLSMIYEH LHSRNKKKNI
541 PTYLRQRIEK QLGEPSSRHV NVKGRYVRCQ DCPYKKDRKT KRSCNACAKP ICMEHAKFLC
601 ENCAELDSSL （配列番号１４６３４）
```

【０５８９】

ある特定の実施形態において、高活性ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、配列番号１４５０５のトランスポザーゼよりもさらに活性である。ある特定の実施形態において、高活性ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、配列番号１４５０５と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％、あるいはその間の任意のパーセンテージで同一である。

【０５９０】

ある特定の実施形態において、高活性ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、（配列番号１４５０５に対して）９２、９３、９６、９７、１６５、１７８、１８９、１９６、２００、２０１、２１１、２１５、２３５、２３８、２４６、２５３、２５８、２６１、２６３、２７１、３０３、３２１、３２４、３３０、３７３、３８９、３９９、４０２、４０３、４０４、４４８、４７３、４８４、５０７、５２３、５２７、５２８、５４３、５４９、５５０、５５７、６０１、６０５、６０７、６０９、６１０、またはそれらの組み合わせから選択される位置におけるアミノ酸置換を含む。ある特定の実施形態において、高活性ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、Ｑ９２Ａ、Ｖ９３Ｌ、Ｖ９３Ｍ、Ｐ９６Ｇ、Ｆ９７Ｈ、Ｆ９７Ｃ、Ｈ１６５Ｅ、Ｈ１６５Ｗ、Ｅ１７８Ｓ、Ｅ１７８Ｈ、Ｃ１８９Ｐ、Ａ１９６Ｇ、Ｌ２００Ｉ、Ａ２０１Ｑ、Ｌ２１１Ａ、Ｗ２１５Ｙ、Ｇ２１９Ｓ、Ｑ２３５Ｙ、Ｑ２３５Ｇ、Ｑ２３８Ｌ、Ｋ２４６Ｉ、Ｋ２５３Ｖ、Ｍ２５８Ｖ、Ｆ２６１Ｌ、Ｓ２６３Ｋ、Ｃ２７１Ｓ、Ｎ３０３Ｒ、Ｆ３２１Ｗ、Ｆ３２１Ｄ、Ｖ３２４Ｋ、Ｖ３２４Ｈ、Ａ３３０Ｖ、Ｌ３７３Ｃ、Ｌ３７３Ｖ、Ｖ３８９Ｌ、Ｓ３９９Ｎ、Ｒ４０２Ｋ、Ｔ４０３Ｌ、Ｄ４０４Ｑ、Ｄ４０４Ｓ、Ｄ４０４Ｍ、Ｎ４４１Ｒ、Ｇ４４８Ｗ、Ｅ４４９Ａ、Ｖ４６９Ｔ、Ｃ４７３Ｑ、Ｒ４８４Ｋ

Ｔ５０７Ｃ、Ｇ５２３Ａ、Ｉ５２７Ｍ、Ｙ５２８Ｋ　Ｙ５４３Ｉ、Ｅ５４９Ａ、Ｋ５５０Ｍ、Ｐ５５７Ｓ、Ｅ６０１Ｖ、Ｅ６０５Ｈ、Ｅ６０５Ｗ、Ｄ６０７Ｈ、Ｓ６０９Ｈ、Ｌ６１０Ｉ、またはそれらの任意の組み合わせのアミノ酸置換を含む。ある特定の実施形態において、高活性ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、Ｑ９２Ａ、Ｖ９３Ｌ、Ｖ９３Ｍ、Ｐ９６Ｇ、Ｆ９７Ｈ、Ｆ９７Ｃ、Ｈ１６５Ｅ、Ｈ１６５Ｗ、Ｅ１７８Ｓ、Ｅ１７８Ｈ、Ｃ１８９Ｐ、Ａ１９６Ｇ、Ｌ２００Ｉ、Ａ２０１Ｑ、Ｌ２１１Ａ、Ｗ２１５Ｙ、Ｇ２１９Ｓ、Ｑ２３５Ｙ、Ｑ２３５Ｇ、Ｑ２３８Ｌ、Ｋ２４６Ｉ、Ｋ２５３Ｖ、Ｍ２５８Ｖ、Ｆ２６１Ｌ、Ｓ２６３Ｋ、Ｃ２７１Ｓ、Ｎ３０３Ｒ、Ｆ３２１Ｗ、Ｆ３２１Ｄ、Ｖ３２４Ｋ、Ｖ３２４Ｈ、Ａ３３０Ｖ、Ｌ３７３Ｃ、Ｌ３７３Ｖ、Ｖ３８９Ｌ、Ｓ３９９Ｎ、Ｒ４０２Ｋ、Ｔ４０３Ｌ、Ｄ４０４Ｑ、Ｄ４０４Ｓ、Ｄ４０４Ｍ、Ｎ４４１Ｒ、Ｇ４４８Ｗ、Ｅ４４９Ａ、Ｖ４６９Ｔ、Ｃ４７３Ｑ、Ｒ４８４Ｋ　Ｔ５０７Ｃ、Ｇ５２３Ａ、Ｉ５２７Ｍ、Ｙ５２８Ｋ　Ｙ５４３Ｉ、Ｅ５４９Ａ、Ｋ５５０Ｍ、Ｐ５５７Ｓ、Ｅ６０１Ｖ、Ｅ６０５Ｈ、Ｅ６０５Ｗ、Ｄ６０７Ｈ、Ｓ６０９Ｈ、およびＬ６１０Ｉのアミノ酸置換を含む。

【０５９１】

ある特定の実施形態において、高活性ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、野生型ではないアミノ酸のうちの１つ以上の置換を含み、野生型アミノ酸の１つ以上の置換は、（配列番号１４５０５に対して）Ｅ４Ｘ、Ａ１２Ｘ、Ｍ１３Ｘ、Ｌ１４Ｘ、Ｅ１５Ｘ、Ｄ２０Ｘ、Ｅ２４Ｘ、Ｓ２５Ｘ、Ｓ２６Ｘ、Ｓ２７Ｘ、Ｄ３２Ｘ、Ｈ３３Ｘ、Ｅ３６Ｘ、Ｅ４４Ｘ、Ｅ４５Ｘ、Ｅ４６Ｘ、Ｉ４８Ｘ、Ｄ４９Ｘ、Ｒ５８Ｘ、Ａ６２Ｘ、Ｎ６３Ｘ、Ａ６４Ｘ、Ｉ６５Ｘ、Ｉ６６Ｘ、Ｎ６８Ｘ、Ｅ６９Ｘ、Ｄ７１Ｘ、Ｓ７２Ｘ、Ｄ７６Ｘ、Ｐ７９Ｘ、Ｒ８４Ｘ、Ｑ８５Ｘ、Ａ８７Ｘ、Ｓ８８Ｘ、Ｑ９２Ｘ、Ｖ９３Ｘ、Ｓ９４Ｘ、Ｇ９５Ｘ、Ｐ９６Ｘ、Ｆ９７Ｘ、Ｙ９８Ｘ、Ｔ９９Ｘ、Ｉ１４５Ｘ、Ｓ１４９Ｘ、Ｄ１５０Ｘ、Ｌ１５２Ｘ、Ｅ１５４Ｘ、Ｔ１５７Ｘ、Ｎ１６０Ｘ、Ｓ１６１Ｘ、Ｓ１６２Ｘ、Ｈ１６５Ｘ、Ｒ１６６Ｘ、Ｔ１６８Ｘ、Ｋ１６９Ｘ、Ｔ１７０Ｘ、Ａ１７１Ｘ、Ｅ１７３Ｘ、Ｓ１７５Ｘ、Ｓ１７６Ｘ、Ｅ１７８Ｘ、Ｔ１７９Ｘ、Ｍ１８３Ｘ、Ｑ１８４Ｘ、Ｔ１８６Ｘ、Ｔ１８７Ｘ、Ｌ１８８Ｘ、Ｃ１８９Ｘ、Ｌ１９４Ｘ、Ｉ１９５Ｘ、Ａ１９６Ｘ、Ｌ１９８Ｘ、Ｌ２００Ｘ、Ａ２０１Ｘ、Ｌ２０３Ｘ、Ｉ２０４Ｘ、Ｋ２０５Ｘ、Ａ２０６Ｘ、Ｎ２０７Ｘ、Ｑ２０９Ｘ、Ｓ２１０Ｘ、Ｌ２１１Ｘ、Ｋ２１２Ｘ、Ｄ２１３Ｘ、Ｌ２１４Ｘ、Ｗ２１５Ｘ、Ｒ２１６Ｘ、Ｔ２１７Ｘ、Ｇ２１９Ｘ、Ｖ２２２Ｘ、Ｄ２２３Ｘ、Ｉ２２４Ｘ、Ｔ２２７Ｘ、Ｍ２２９Ｘ、Ｑ２３５Ｘ、Ｌ２３７Ｘ、Ｑ２３８Ｘ、Ｎ２３９Ｘ、Ｎ２４０Ｘ、Ｐ３０２Ｘ、Ｎ３０３Ｘ、Ｐ３０５Ｘ、Ａ３０６Ｘ、Ｋ３０７Ｘ、Ｙ３０８Ｘ、Ｉ３１０Ｘ、Ｋ３１１Ｘ、Ｉ３１２Ｘ、Ｌ３１３Ｘ、Ａ３１４Ｘ、Ｌ３１５Ｘ、Ｖ３１６Ｘ、Ｄ３１７Ｘ、Ａ３１８Ｘ、Ｋ３１９Ｘ、Ｎ３２０Ｘ、Ｆ３２１Ｘ、Ｙ３２２Ｘ、Ｖ３２３Ｘ、Ｖ３２４Ｘ、Ｌ３２６Ｘ、Ｅ３２７Ｘ、Ｖ３２８Ｘ、Ａ３３０Ｘ、Ｑ３３３Ｘ、Ｐ３３４Ｘ、Ｓ３３５Ｘ、Ｇ３３６Ｘ、Ｐ３３７Ｘ、Ａ３３９Ｘ、Ｖ３４０Ｘ、Ｓ３４１Ｘ、Ｎ３４２Ｘ、Ｒ３４３Ｘ、Ｐ３４４Ｘ、Ｆ３４５Ｘ、Ｅ３４６Ｘ、Ｖ３４７Ｘ、Ｅ３４９Ｘ、Ｉ３５２Ｘ、Ｑ３５３Ｘ、Ｖ３５５Ｘ、Ａ３５６Ｘ、Ｒ３５７Ｘ、Ｎ３６１Ｘ、Ｄ３６５Ｘ、Ｗ３６７Ｘ、Ｔ３６９Ｘ、Ｇ３７０Ｘ、Ｌ３７３Ｘ、Ｍ３７４Ｘ、Ｌ３７５Ｘ、Ｈ３７６Ｘ、Ｎ３７９Ｘ、Ｅ３８０Ｘ、Ｒ３８２Ｘ、Ｖ３８６Ｘ、Ｖ３８９Ｘ、Ｎ３９２Ｘ、Ｒ３９４Ｘ、Ｑ３９５Ｘ、Ｓ３９９Ｘ、Ｆ４００Ｘ、Ｉ４０１Ｘ、Ｒ４０２ＸＴ４０３Ｘ、Ｄ４０４Ｘ、Ｒ４０５Ｘ、Ｑ４０６Ｘ、Ｐ４０７Ｘ、Ｎ４０８Ｘ、Ｓ４０９Ｘ、Ｓ４１０Ｘ、Ｖ４１１Ｘ、Ｆ４１２Ｘ、Ｆ４１４Ｘ、Ｑ４１５Ｘ、Ｉ４１８Ｘ、Ｔ４１９Ｘ、Ｌ４２０Ｘ、Ｎ４２８ＸＶ４３２Ｘ、Ｍ４３４Ｘ、Ｄ４４０Ｘ、Ｎ４４１Ｘ、Ｓ４４２Ｘ、Ｉ４４３Ｘ、Ｄ４４４Ｘ、Ｅ４４５Ｘ、Ｇ４４８Ｘ、Ｅ４４９Ｘ、Ｑ４５１Ｘ、Ｋ４５２Ｘ、Ｍ４５５Ｘ、Ｉ４５６Ｘ、Ｔ４５７Ｘ、Ｆ４５８Ｘ、Ｓ４６１Ｘ、Ａ４６４Ｘ、Ｖ４６６Ｘ、Ｑ４６８Ｘ、Ｖ４６９Ｘ、Ｅ４７１Ｘ、Ｌ４７２Ｘ、Ｃ４７３Ｘ、Ａ４７４Ｘ、Ｋ４８３Ｘ、Ｗ４８５Ｘ、Ｔ４８８Ｘ、Ｌ４８９Ｘ、Ｙ４９１Ｘ、Ｇ４９２Ｘ、Ｖ４９３Ｘ、Ｍ４９６Ｘ、Ｉ４９９Ｘ、Ｃ５０２Ｘ、Ｉ５０３Ｘ、Ｔ５０７Ｘ、Ｋ５０９Ｘ、Ｎ５１０Ｘ、Ｖ５１１Ｘ、Ｔ５１２Ｘ、Ｉ５１３Ｘ、Ｒ

５１５Ｘ、Ｅ５１７Ｘ、Ｓ５２１Ｘ、Ｇ５２３Ｘ、Ｌ５２４Ｘ、Ｓ５２５Ｘ、Ｉ５２７Ｘ、Ｙ５２８Ｘ、Ｅ５２９Ｘ、Ｈ５３２Ｘ、Ｓ５３３Ｘ、Ｎ５３５Ｘ、Ｋ５３６Ｘ、Ｋ５３７Ｘ、Ｎ５３９Ｘ、Ｉ５４０Ｘ、Ｔ５４２Ｘ、Ｙ５４３Ｘ、Ｑ５４６Ｘ、Ｅ５４９Ｘ、Ｋ５５０Ｘ、Ｑ５５１Ｘ、Ｇ５５３Ｘ、Ｅ５５４Ｘ、Ｐ５５５Ｘ、Ｓ５５６Ｘ、Ｐ５５７Ｘ、Ｒ５５８Ｘ、Ｈ５５９Ｘ、Ｖ５６０Ｘ、Ｎ５６１Ｘ、Ｖ５６２Ｘ、Ｐ５６３Ｘ、Ｇ５６４Ｘ、Ｒ５６５Ｘ、Ｙ５６６Ｘ、Ｖ５６７Ｘ、Ｑ５７０Ｘ、Ｄ５７１Ｘ、Ｐ５７３Ｘ、Ｙ５７４Ｘ、Ｋ５７６Ｘ、Ｋ５８１Ｘ、Ｓ５８３Ｘ、Ａ５８６Ｘ、Ａ５８８Ｘ、Ｅ５９４Ｘ、Ｆ５９８Ｘ、Ｌ５９９Ｘ、Ｅ６０１Ｘ、Ｎ６０２Ｘ、Ｃ６０３Ｘ、Ａ６０４Ｘ、Ｅ６０５Ｘ、Ｌ６０６Ｘ、Ｄ６０７Ｘ、Ｓ６０８Ｘ、Ｓ６０９Ｘ、またはＬ６１０Ｘの置換を含む。高活性アミノ酸置換の一覧は、米国特許第１０，０４１，０７７号に見出すことができ、その内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【０５９２】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、組み込み欠損である。ある特定の実施形態において、組み込み欠損ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、その対応するトランスポゾンを切除することができるが、切除されたトランスポゾンを対応する野生型トランスポザーゼよりも低い頻度で組み込むトランスポザーゼである。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、配列番号１４５０５の組み込み欠損バリアントである。

【０５９３】

ある特定の実施形態において、切除能力のある、組み込み欠損ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、野生型ではないアミノ酸のうちの１つ以上の置換を含み、野生型アミノ酸の１つ以上の置換は、（配列番号１４５０５に対して）Ｒ９Ｘ、Ａ１２Ｘ、Ｍ１３Ｘ、Ｄ２０Ｘ、Ｙ２１Ｋ、Ｄ２３Ｘ、Ｅ２４Ｘ、Ｓ２５Ｘ、Ｓ２６Ｘ、Ｓ２７Ｘ、Ｅ２８Ｘ、Ｅ３０Ｘ、Ｄ３２Ｘ、Ｈ３３Ｘ、Ｅ３６Ｘ、Ｈ３７Ｘ、Ａ３９Ｘ、Ｙ４１Ｘ、Ｄ４２Ｘ、Ｔ４３Ｘ、Ｅ４４Ｘ、Ｅ４５Ｘ、Ｅ４６Ｘ、Ｒ４７Ｘ、Ｄ４９Ｘ、Ｓ５０Ｘ、Ｓ５５Ｘ、Ａ６２Ｘ、Ｎ６３Ｘ、Ａ６４Ｘ、Ｉ６６Ｘ、Ａ６７Ｘ、Ｎ６８Ｘ、Ｅ６９Ｘ、Ｄ７０Ｘ、Ｄ７１Ｘ、Ｓ７２Ｘ、Ｄ７３Ｘ、Ｐ７４Ｘ、Ｄ７５Ｘ、Ｄ７６Ｘ、Ｄ７７Ｘ、Ｉ７８Ｘ、Ｓ８１Ｘ、Ｖ８３Ｘ、Ｒ８４Ｘ、Ｑ８５Ｘ、Ａ８７Ｘ、Ｓ８８Ｘ、Ａ８９Ｘ、Ｓ９０Ｘ、Ｒ９１Ｘ、Ｑ９２Ｘ、Ｖ９３Ｘ、Ｓ９４Ｘ、Ｇ９５Ｘ、Ｐ９６Ｘ、Ｆ９７Ｘ、Ｙ９８Ｘ、Ｔ９９Ｘ、Ｗ０１２Ｘ、Ｇ１０３Ｘ、Ｙ１０７Ｘ、Ｋ１０８Ｘ、Ｌ１１７Ｘ、Ｉ１２２Ｘ、Ｑ１２８Ｘ、Ｉ３１２Ｘ、Ｄ１３５Ｘ、Ｓ１３７Ｘ、Ｅ１３９Ｘ、Ｙ１４０Ｘ、Ｉ１４５Ｘ、Ｓ１４９Ｘ、Ｄ１５０Ｘ、Ｑ１５３Ｘ、Ｅ１５４Ｘ、Ｔ１５７Ｘ、Ｓ１６１Ｘ、Ｓ１６２Ｘ、Ｒ１６４Ｘ、Ｈ１６５Ｘ、Ｒ１６６Ｘ、Ｑ１６７Ｘ、Ｔ１６８Ｘ、Ｋ１６９Ｘ、Ｔ１７０Ｘ、Ａ１７１Ｘ、Ａ１７２Ｘ、Ｅ１７３Ｘ、Ｒ１７４Ｘ、Ｓ１７５Ｘ、Ｓ１７６Ｘ、Ａ１７７Ｘ、Ｅ１７８Ｘ、Ｔ１７９Ｘ、Ｓ１８０Ｘ、Ｙ１８２Ｘ、Ｑ１８４Ｘ、Ｅ１８５Ｘ、Ｔ１８７Ｘ、Ｌ１８８Ｘ、Ｃ１８９Ｘ、Ｌ１９４Ｘ、Ｉ１９５Ｘ、Ａ１９６Ｘ、Ｌ１９８Ｘ、Ｌ２００Ｘ、Ａ２０１Ｘ、Ｌ２０３Ｘ、Ｉ２０４Ｘ、Ｋ２０５Ｘ、Ｎ２０７Ｘ、Ｑ２０９Ｘ、Ｌ２１１Ｘ、Ｄ２１３Ｘ、Ｌ２１４Ｘ、Ｗ２１５Ｘ、Ｒ２１６Ｘ、Ｔ２１７Ｘ、Ｇ２１９Ｘ、Ｔ２２０Ｘ、Ｖ２２２Ｘ、Ｄ２２３Ｘ、Ｉ２２４Ｘ、Ｔ２２７Ｘ、Ｔ２２８Ｘ、Ｆ２３４Ｘ、Ｑ２３５Ｘ、Ｌ２３７Ｘ、Ｑ２３８Ｘ、Ｎ２３９Ｘ、Ｎ２４０Ｘ、Ｎ３０３Ｘ、Ｋ３０４Ｘ、Ｉ３１０Ｘ、Ｉ３１２Ｘ、Ｌ３１３Ｘ、Ａ３１４Ｘ、Ｌ３１５Ｘ、Ｖ３１６Ｘ、Ｄ３１７Ｘ、Ａ３１８Ｘ、Ｋ３１９Ｘ、Ｎ３２０Ｘ、Ｆ３２１Ｘ、Ｙ３２２Ｘ、Ｖ３２３Ｘ、Ｖ３２４Ｘ、Ｎ３２５Ｘ、Ｌ３２６Ｘ、Ｅ３２７Ｘ、Ｖ３２８Ｘ、Ａ３３０Ｘ、Ｇ３３１Ｘ、Ｋ３３２Ｘ、Ｑ３３３Ｘ、Ｓ３３５Ｘ、Ｐ３３７Ｘ、Ｐ３４４Ｘ、Ｆ３４５Ｘ、Ｅ３４９Ｘ、Ｈ３５９Ｘ、Ｎ３６１Ｘ、Ｖ３６２Ｘ、Ｄ３６５Ｘ、Ｆ３６８Ｘ、Ｙ３７１Ｘ、Ｅ３７２Ｘ、Ｌ３７３Ｘ、Ｈ３７６Ｘ、Ｅ３８０Ｘ、Ｒ３８２Ｘ、Ｒ３８２Ｘ、Ｖ３８６Ｘ、Ｇ３８７Ｘ、Ｔ３８８Ｘ、Ｖ３８９Ｘ、Ｋ３９１Ｘ、Ｎ３９２Ｘ、Ｒ３９４Ｘ、Ｑ３９５Ｘ、Ｅ３９８Ｘ、Ｓ３９９Ｘ、Ｆ４００Ｘ、Ｉ４０１Ｘ、Ｒ４０２ＸＴ４０３Ｘ、Ｄ４０４Ｘ、Ｒ４０５Ｘ、Ｑ４０６Ｘ

、Ｐ４０７Ｘ、Ｎ４０８Ｘ、Ｓ４０９Ｘ、Ｓ４１０Ｘ、Ｑ４１５Ｘ、Ｋ４１６Ｘ、Ａ４２４Ｘ、Ｋ４２６Ｘ、Ｎ４２８Ｘ、Ｖ４３０Ｘ、Ｖ４３２Ｘ、Ｖ４３３Ｘ、Ｍ４３４Ｘ、Ｄ４３６Ｘ、Ｄ４４０Ｘ、Ｎ４４１Ｘ、Ｓ４４２Ｘ、Ｉ４４３Ｘ、Ｄ４４４Ｘ、Ｅ４４５Ｘ、Ｓ４４６Ｘ、Ｔ４４７Ｘ、Ｇ４４８Ｘ、Ｅ４４９Ｘ、Ｋ４５０Ｘ、Ｑ４５１Ｘ、Ｅ４５４Ｘ、Ｍ４５５Ｘ、Ｉ４５６Ｘ、Ｔ４５７Ｘ、Ｆ４５８Ｘ、Ｓ４６１Ｘ、Ａ４６４Ｘ、Ｖ４６６Ｘ、Ｑ４６８Ｘ、Ｖ４６９Ｘ、Ｃ４７３Ｘ、Ａ４７４Ｘ、Ｎ４７５Ｘ、Ｎ４７７Ｘ、Ｋ４８３Ｘ、Ｒ４８４Ｘ、Ｐ４８６Ｘ、Ｔ４８８Ｘ、Ｌ４８９Ｘ、Ｇ４９２Ｘ、Ｖ４９３Ｘ、Ｍ４９６Ｘ、Ｉ４９９Ｘ、Ｉ５０３Ｘ、Ｙ５０５Ｘ、Ｔ５０７Ｘ、Ｎ５１０Ｘ、Ｖ５１１Ｘ、Ｔ５１２Ｘ、Ｉ５１３Ｘ、Ｋ５１４Ｘ、Ｔ５１６Ｘ、Ｅ５１７Ｘ、Ｓ５２１Ｘ、Ｇ５２３Ｘ、Ｌ５２４Ｘ、Ｓ５２５Ｘ、Ｉ５２７Ｘ、Ｙ５２８Ｘ、Ｌ５３１Ｘ、Ｈ５３２Ｘ、Ｓ５３３Ｘ、Ｎ５３５Ｘ、Ｉ５４０Ｘ、Ｔ５４２Ｘ、Ｙ５４３Ｘ、Ｒ５４５Ｘ、Ｑ５４６Ｘ、Ｅ５４９Ｘ、Ｌ５５２Ｘ、Ｇ５５３Ｘ、Ｅ５５４Ｘ、Ｐ５５５Ｘ、Ｓ５５６Ｘ、Ｐ５５７Ｘ、Ｒ５５８Ｘ、Ｈ５５９Ｘ、Ｖ５６０Ｘ、Ｎ５６１Ｘ、Ｖ５６２Ｘ、Ｐ５６３Ｘ、Ｇ５６４Ｘ、Ｖ５６７Ｘ、Ｑ５７０Ｘ、Ｄ５７１Ｘ、Ｐ５７３Ｘ、Ｙ５７４Ｘ、Ｋ５７５Ｘ、Ｋ５７６Ｘ、Ｎ５８５Ｘ、Ａ５８６Ｘ、Ｍ５９３Ｘ、Ｋ５９６Ｘ、Ｅ６０１Ｘ、Ｎ６０２Ｘ、Ａ６０４Ｘ、Ｅ６０５Ｘ、Ｌ６０６Ｘ、Ｄ６０７Ｘ、Ｓ６０８Ｘ、Ｓ６０９Ｘ、またはＬ６１０Ｘの置換を含む。組み込み欠損アミノ酸置換の一覧は、米国特許第１０，０４１，０７７号に見出すことができ、その内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【０５９４】

ある特定の実施形態において、組み込み欠損ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、以下の配列を含む。

【化７６】

```
  1 MDIERQEERI RAMLEEELSD YSDESSSEDE TDHCSEHEVN YDTEEERIDS VDVPSNSRQE
 61 EANAIIANES DSDPDDDLPL SLVRQRASAS RQVSGPFYTS KDGTKWYKNC QRPNVRLRSE
121 NIVTEQAQVK NIARDASTEY ECWNIFVTSD MLQEILTHTN SSIRHRQTKT AAENSSAETS
181 FYMQETTLCE LKALIALLYL AGLIKSNRQS LKDLWRKDGT GVDIFRTTMS LQRFQFLLNN
241 IRFDDISTRD ERKQTDNMAA FRSIFDQFVQ CCQNAYSPSE FLTIDEMLLS FRGRCLFRVY
301 IPNKPAKYGI KILALVDAKN FYVVNLEVYA GKQPSGPYAV SNRPFEVVER LIQPVARSHR
361 NVTFDNWFTG YELMLHLLNE YRLTSVGTVR KNKRQIPESF IRTDRQPNSS VFGFQKDITL
421 VSYAPKKNKV VVVMSTMHHD NSIDESTGEK QKPEMITFYN STKAGVDVVD ELCANYNVSR
481 NSKKWPMTLF YGVLNMAAIN ACIIYRTNKN VTIKRTEFIR SLGLSMMYEH LHSRNKKKNI
541 PTYLRQRIEK QLGEPVPRHV NVPGRYVRCQ DCPYKKDRKT KRSCNACAKP ICMEHAKFLC

601 ENCAELDSSL （配列番号１４６０６）
```

ある特定の実施形態において、組み込み欠損ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、以下の配列を含む。

【化７７】

```
  1 MDIERQEERI RAMLEEELSD YSDESSSEDE TDHCSEHEVN YDTEEERIDS VDVPSNSRQE
 61 EANAIIANES DSDPDDDLPL SLVRQRASAS RQVSGPFYTS KDGTKWYKNC QRPNVRLRSE
121 NIVTEQAQVK NIARDASTEY ECWNIFVTSD MLQEILTHTN SSIRHRQTKT AAENSSAETS
181 FYMQETTLCE LKALIGLLYL AGLIKSNRQS LKDLWRTDGT GVDIFRTTMS LQRFYFLQNN
241 IRFDDKSTLD ERKQTDNMAA FRSIFDQFVQ SCQNAYSPSE FLTIDEMLLS FRGRCLFRVY
301 IPNKPAKYGI KILALVDAKN FYVVNLEVYA GKQPSGPYAV SNRPFEVVER LIQPVARSHR
361 NVTFDNWFTG YELMLHLLNE YRLTSVGTVR KNKRQIPESF IRTDRQPNSS VFGFQKDITL
421 VSYAPKKNKV VVVMSTMHHD NSIDESTGEK QKPEMITFYN STKAGVDVVD ELCANYNVSR
481 NSKRWPMTLF YGVLNMAAIN ACIIYRTNKN VTIKRTEFIR SLGLSMIYEH LHSRNKKKNI
541 PTYLRQRIEK QLGEPSPRHV NYPGRYVRCQ DCPYKKDRKT KRSCNACAKP ICMEHAKFLC

601 VNCAELDSSL （配列番号１４６０７）
```

ある特定の実施形態において、組み込み欠損であるであるｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、以下の配列を含む。

【化７８】

```
  1 MDIERQEERI RAMLEEEELSD YSDESSSEDE TDHCSEHEVN YDTEEERIDS VDVPSNSRQE
 61 EANAIIANES DSDPDDDLPL SLVRQRASAS RQVSGPFYTS KDGTKWYKNC QRPNVRLRSE
121 NIVTEQAQVK NIARDASTEY ECWNIFVTSD MLQEILTHTN SSIRHRQTKT AAENSSAETS
181 FYMQETTLCE LKALIALLYL AGLIKSNRQS LKDLWRKDGT GVDIFRTTMS LQRFQFLLNN
241 IRFDDKSTRD ERKQTDNMAA FRSIFDQFVQ CCQNAYSPSE FLTIDEMLLS FRGRCLFRVY
301 IPNKPAKYGI KILALVDAKN DYVVNLEVYA GKQPSGPYAV SNRPFEVVER LIQPVARSHR
361 NVTFDNWFTG YECMLHLLNE YRLTSVGTVR KNKRQIPESF IRTDRQPNSS VFGFQKDITL
421 VSYAPKKNKV VVVMSTMHHD NSIDESTGEK QKPEMITFYN STKAGVDVVD ELCANYNVSR
481 NSKKWPMTLF YGVLNMAAIN ACIIYRTNKN VTIKRTEFIR SLGLSMIKEH LHSRNKKKNI
541 PTYLRQRIEK QLGEPSPRHV NVPGRYVRCQ DCPYKKDRKT KRSCNACAKP ICMEHAKFLC

601 ENCAELDSSL (配列番号１４６０８)
```

ある特定の実施形態において、組み込み欠損トランスポザーゼは、配列番号１４６０８と少なくとも９０％同一である配列を含む。

【０５９５】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、Ｂｏｍｂｙｘ　ｍｏｒｉから単離されるか、またはそれに由来する。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化７９】

```
  1 ttatcccggc gagcatgagg cagggtatct cataccctgg taaaatttta aagttgtgta
 61 ttttataaaa ttttcgtctg acaacactag cgcgctcagt agctggaggc aggagcgtgc
121 gggaggggat agtggcgtga tcgcagtgtg gcacgggaca ccggcgagat attcgtgtgc

181 aaacctgttt cgggtatgtt ataccctgcc tcattgttga cgtatttttt ttatgtaatt
241 tttccgatta ttaatttcaa ctgttttatt ggtatttttа tgttatccat tgttcttttt
301 ttatgattta ctgtatcggt tgtctttcgt tcctttagtt gagttttttt ttattatttt
361 cagtttttga tcaaa (配列番号１４５０６)
```

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化８０】

```
  1 tcatattttt agtttaaaaa aataattata tgttttataa tgaaaagaat ctcattatct
 61 ttcagtatta ggttgattta tattccaaag aataatattt ttgttaaatt gttgattttt
121 gtaaacctct aaatgtttgt tgctaaaatt actgtgttta agaaaaagat taataaataa
181 taataatttc ataattaaaa acttctttca ttgaatgcca ttaaataaac cattatttta
241 caaaataaga tcaacataat tgagtaaata ataataagaa caatattata gtacaacaaa
301 atatgggtat gtcataccct gccacattct tgatgtaact ttttttcacc tcatgctcgc
361 cgggttat (配列番号１４５０７)
```

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化８１】

```
  1 ttatcccggc gagcatgagg cagggtatct cataccctgg taaaatttta aagttgtgta
 61 ttttataaaa ttttcgtctg acaacactag cgcgctcagt agctggaggc aggagcgtgc
121 gggaggggat agtggcgtga tcgcagtgtg gcacgggaca ccggcgagat attcgtgtgc
181 aaacctgttt cgggtatgtt ataccctgcc tcat (配列番号１４５０８)
```

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）（ＰＢ）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化８２】

```
  1 taaataataa taatttcata attaaaaact tctttcattg aatgccatta aataaaccat
 61 tattttacaa aataagatca acataattga gtaaataata ataagaacaa tattatagta
121 caacaaaata tgggtatgtc ataccctgcc acattcttga tgtaactttt tttcacctca
181 tgctcgccgg gttat （配列番号１４５０９）
```

【０５９６】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、配列番号１４５０６に対応する左配列および配列番号１４５０７に対応する右配列を含む。ある特定の実施形態において、一方のｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ末端は、配列番号１４５０６と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、少なくとも９９％同一であるか、またはその間の任意のパーセンテージで同一であり、もう一方のｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ末端は、配列番号１４５０７と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、またはその間の任意のパーセンテージで同一である。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）)またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、配列番号１４５０６および配列番号１４５０７または配列番号１４５０９を含む。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、配列番号１４５０８および配列番号１４５０７または配列番号１４５０９を含む。ある特定の実施形態において、左および右のトランスポゾン末端は、２つの末端で配向を反転される、５’－ＴＴＡＴ－３標的挿入部位に直接隣接するＣＣＣＧＧＣＧＡＧＣＡＴＧＡＧＧ（配列番号１４５１０）のそれらの末端で１６ｂｐの反復配列を共有する。ある特定の実施形態において、左トランスポゾン末端は、５’－ＴＴＡＴＣＣＣＧＧＣＧＡＧＣＡＴＧＡＧＧ－３（配列番号１４５１１）を含む配列で始まり、右トランスポゾン末端は、この配列と逆相補体を含む配列、すなわち、５’－ＣＣＴＣＡＴＧＣＴＣＧＣＣＧＧＧＴＴＡＴ－３’（配列番号１４５１２）で終わる。

【０５９７】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、配列番号１４５０６または配列番号１４５０８の少なくとも１４個、１６個、１８個、２０個、３０個、または４０個の連続するヌクレオチドを含む一末端を含む。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、配列番号１４５０７または配列番号１４５０９の少なくとも１４個、１６個、１８個、２０個、３０個、または４０個の連続するヌクレオチドを含む一末端を含む。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、配列番号１４５０６または配列番号１４５０８と少なくとも９０％の同一性を有する一末端を含む。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、配列番号１４５０７または配列番号１４５０９と少なくとも９０％の同一性を有する一末端を含む。

【０５９８】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化８３】

```
  1 ttaacccggc gagcatgagg cagggtatct catacgctgg taaaatttta aagttgtgta
 61 ttttataaaa ttttcgtctg acaacactag cgcgctcagt agctggaggc aggagcgtgc
121 gggaggggat agtggcgtga tcgcagtgtg gcacgggaca ccggcgagat attcgtgtgc
181 aaacctgttt cgggtatgtt ataccctgcc tcattgttga cgtatttttt ttatgtaatt
241 tttccgatta ttaatttcaa ctgttttatt ggtatttta tgttatccat tgttcttttt
301 ttatgattta ctgtatcggt tgtctttcgt tcctttagtt gagtttttt ttattatttt
361 cagttttttga tcaaa （配列番号１４５１５）
```

【０５９９】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化８４】

```
  1 tcatattttt agtttaaaaa aataattata tgttttataa tgaaaagaat ctcattatct
 61 ttcagtatta ggttgattta tattccaaag aataatattt ttgttaaatt gttgattttt
121 gtaaacctct aaatgtttgt tgctaaaatt actgtgttta agaaaaagat taataaataa
181 taataatttc ataattaaaa acttctttca ttgaatgcca ttaaataatt cattatttta
241 caaaataaga tcaacataat tgagtaaata ataataagaa caatattata gtacaacaaa
301 atatgggtat gtcataccct ttttttttt ttttttttt ttttttcggg tagagggccg
361 aacctcctac gaggtccccg cgcaaaaggg gcgcgcgggg tatgtgagac tcaacgatct
421 gcatggtgtt gtgagcagac cgcgggccca aggattttag agcccaccca ctaaacgact
481 cctctgcact cttacacccg acgtccgatc ccctccgagg tcagaacccg gatgaggtag
541 ggggctacc gcggtcaaca ctacaaccag acggcgcggc tcaccccaag gacgcccagc
601 cgacggagcc ttcgaggcga atcgaaggct ctgaaacgtc ggccgtctcg gtacggcagc
661 ccgtcgggcc gcccagacgg tgccgctggt gtcccggaat accccgctgg accagaacca
721 gcctgccggg tcgggacgcg atacaccgtc gaccggtcgc tctaatcact ccacggcagc

781 gcgctagagt gctggta （配列番号１４５１６）
```

【０６００】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、ＣＣＣＧＧＣＧＡＧＣＡＴＧＡＧＧ（配列番号１４５１０）の配列を含む。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、配列番号１４５１０のＩＴＲ配列を含む。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、ＴＴＡＴＣＣＣＧＧＣＧＡＧＣＡＴＧＡＧＧ（配列番号１４５１１）の配列を含む。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、配列番号１４５１１からの少なくとも１６個の連続するヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、ＣＣＴＣＡＴＧＣＴＣＧＣＣＧＧＧＴＴＡＴ（配列番号１４５１２）の配列を含む。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、配列番号１４５１２からの少なくとも１６個の連続するヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、配列番号１４５１１からの少なくとも１６個の連続するヌクレオチドを含む一末端と、配列番号１４５１２からの少なくとも１６個の連続するヌクレオチドを含む一末端と、を含む。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、配列番号１４５１１および配列番号１４５１２を含む。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、ＴＴＡＡＣＣＣＧＧＣＧＡＧＣＡＴＧＡＧＧ（配列番号１４５１３）の配列を含む。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、ＣＣＴＣＡＴＧＣＴＣＧＣＣＧＧＧＴＴＡＡ（配列番号１４５１４）の配列を含む。

【０６０１】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、配列番号１４５０６および配列番号１４５０７を含む末端、または配列番号１４５０６および配列番号１４５０６と少なくとも９０％の配列同一性を有するこれらのいずれかまたは両方のバリアントを有し得、かつ、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、配列番号１４５０４もしくは配列番号１４５０５の配列、または配列番号１４５０４もしくは配列番号１４５０５と少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意のパーセンテージで同一である配列を有する。ある特定の実施形態におい

て、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、逆方向反復の対の間に挿入された異種ポリヌクレオチドを含み、このトランスポゾンは、配列番号１４５０４または配列番号１４５０５と少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意のパーセンテージで同一性を有するｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼによって転位することができる。ある特定の実施形態において、トランスポゾンは、２つのトランスポゾン末端を含み、それらの各々は、２つのトランスポゾン末端において逆方向に配列番号１４５１０を含む。ある特定の実施形態において、各逆方向末端反復（ＩＴＲ）は、配列番号１４５１０と少なくとも９０％同一である。

【０６０２】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、標的核酸内の配列５’－ＴＴＡＴ－３で、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼによって挿入することができる。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンの一末端は、配列番号１４５０６からの少なくとも１６個の連続するヌクレオチドを含み、もう一方のトランスポゾン末端は、配列番号１４５０７からの少なくとも１６個の連続するヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンの一末端は、配列番号１４５０６からの少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、少なくとも２２個、少なくとも２５個、少なくとも３０個の連続するヌクレオチドを含み、かつ、もう一方のトランスポゾン末端は、配列番号１４５０７からの少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、少なくとも２２個、少なくとも２５個、少なくとも３０個の連続するヌクレオチドを含む。

【０６０３】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、配列番号１４５０６および配列番号１４５０７に対応するトランスポゾン末端（各末端はＩＴＲを含む）を含み、かつ、５’－ＴＴＡＴ３’に対応する標的配列を有する。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンはまた、トランスポザーゼをコードする配列（例えば、配列番号１４５０５）も含む。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、配列番号１４５０６に対応する一方のトランスポゾン末端と、配列番号１４５１６に対応する第２のトランスポゾン末端と、を含む。配列番号１４５１６は、配列番号１４５０７に非常に類似しているが、ＩＴＲの少し前に大きな挿入物を有する。２つのトランスポゾン末端のＩＴＲ配列は、同一（それらはいずれも配列番号１４５１０に同一）であるが、それらは、異なる標的配列を有する。すなわち、第２のトランスポゾンは、５’－ＴＴＡＡ－３’に対応する標的配列を有し、これは、標的配列特異性を改変するためにＩＴＲ配列を変更する必要がないということの証拠である。５’－ＴＴＡＡ－３’標的部位に関連するｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ（配列番号１４５０４）は、５’－ＴＴＡＴ－３’－関連トランスポザーゼ（配列番号１４５０５）とはわずか４つのアミノ酸変化（Ｄ３２２Ｙ、Ｓ４７３Ｃ、Ａ５０７Ｔ、Ｈ５８２Ｒ）による違いしかない。ある特定の実施形態において、５’－ＴＴＡＡ－３’標的部位に関連するｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ（配列番号１４５０４）は、５’－ＴＴＡＡ－３’に関連するｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ（配列番号１４５０５）よりも５’－ＴＴＡＴ－３’末端を持つトランスポゾンに対する活性が低い。ある特定の実施形態において、５’－ＴＴＡＡ－３’標的部位を持つｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、５’－ＴＴＡＡ－３’標的部位を５’－ＴＴＡＴ－３’で置き換えることによって５’－ＴＴＡＴ－３標的部位を持つｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼに変換することができ

る。そのようなトランスポゾンは、５’－ＴＴＡＴ－３’標的配列を認識する配列番号１４５０４などのｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）もしくはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ、または本来５’－ＴＴＡＡ－３’トランスポゾンに関連するトランスポザーゼのバリアントのいずれかとともに使用することができる。ある特定の実施形態において、５’－ＴＴＡＡ－３’と５’－ＴＴＡＴ－３’との間のｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼの高類似性は、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼのアミノ酸配列のごくわずかな変化によって標的配列特異性が変わることを示す。ある特定の実施形態において、５’－ＴＴＡＡ－３’標的配列は、５’－ＴＴＡＴ－３’－標的配列と置換されている任意のｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾン－トランスポザーゼ遺伝子導入システムの改変、ＩＴＲは、同一のままであり、トランスポザーゼは、元のｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）もしくはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ、またはそのトランスポザーゼに変異を導入するために、低レベルの突然変異生成を使用してから得られたそのバリアントである。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾン－トランスポザーゼ遺伝子導入システムは、５’－ＴＴＡＡ－３’標的配列は、５’－ＴＴＡＴ－３’－標的配列と置換されている５’－ＴＴＡＡ－３’活性のｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾン－トランスポザーゼ遺伝子導入システムの改変によって形成され得、ＩＴＲは、同一のままであり、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）もしくはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、元のトランスポザーゼまたはそのバリアントである。

【０６０４】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、Ｂｏｍｂｙｘ　ｍｏｒｉから単離されるか、またはそれに由来する。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化８５】

```
  1 cccggcgagc atgaggcagg gtatctcata ccctggtaaa attttaaagt tgtgtatttt
 61 ataaaatttt cgtctgacaa cactagcgcg ctcagtagct ggaggcagga gcgtgcggga
121 ggggatagtg gcgtgatcgc agtgtggcac gggacaccgg cgagatattc gtgtgcaaac
181 ctgtttcggg tatgttatac cctgcctcat tgttgacgta t
```

（配列番号１４５７７）

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化８６】

```
  1 tttaagaaaa agattaataa ataataataa tttcataatt aaaaacttct ttcattgaat
 61 gccattaaat aaaccattat tttacaaaat aagatcaaca taattgagta aataataata
121 agaacaatat tatagtacaa caaaatatgg gtatgtcata ccctgccaca ttcttgatgt
181 aacttttttt cacctcatgc tcgccggg
```

（配列番号１４５７８）

ある特定の実施形態において、トランスポゾンは、配列番号１４５７７からの少なくとも１６個の連続する塩基および配列番号１４５８８からの少なくとも１６個の連続する塩基、ならびにＣＣＣＧＧＣＧＡＧＣＡＴＧＡＧＧ（配列番号１４５１０）と少なくとも８７％同一である逆方向末端反復を含む。

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化８７】

```
  1 cccggcgagc atgaggcagg gtatctcata ccctggtaaa attttaaagt tgtgtatttt
 61 ataaaatttt cgtctgacaa cactagcgcg ctcagtagct ggaggcagga gcgtgcggga
121 ggggatagtg gcgtgatcgc agtgtggcac gggacaccgg cgagatattc gtgtgcaaac
181 ctgtttcggg tatgttatac cctgcctcat tgttgacgta ttttttttat gtaatttttc
241 cgattattaa tttcaactgt tttattggta tttttatgtt atccattgtt cttttttttat
301 gatttactgt atcggttgtc tttcgttcct ttagttgagt tttttttttat tattttcagt
361 ttttgatcaa a
```

（配列番号１４５９５）

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化８８】

```
  1 tcatattttt agtttaaaaa aataattata tgttttataa tgaaaagaat ctcattatct
 61 ttcagtatta ggttgattta tattccaaag aataatattt ttgttaaatt gttgattttt
121 gtaaacctct aaatgtttgt tgctaaaatt actgtgttta agaaaaagat taataaataa
181 taataatttc ataattaaaa acttctttca ttgaatgcca ttaaataaac cattatttta
241 caaaataaga tcaacataat tgagtaaata ataataagaa caatattata gtacaacaaa
301 atatgggtat gtcataccct gccacattct tgatgtaact ttttttcacc tcatgctcgc
361 cggg
```

（配列番号１４５９６）

【０６０５】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、配列番号１４９５および配列番号１４５９６を含み、配列番号１４５０５のｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼによって転位される。ある特定の実施形態において、配列番号１４９５５および配列番号１４５９６のＩＴＲは、５’－ＴＴＡＡ－３’配列に隣接していない。ある特定の実施形態において、配列番号１４９５５および配列番号１４５９６のＩＴＲは、５’－ＴＴＡＡ－３’配列に隣接している。

【０６０６】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化８９】

```
  1 cccggcgagc atgaggcagg gtatctcata ccctggtaaa attttaaagt tgtgtatttt
 61 ataaaatttt cgtctgacaa cactagcgcg ctcagtagct ggaggcagga gcgtgcggga
121 ggggatagtg gcgtgatcgc agtgtggcac gggacaccgg cgagatattc gtgtgcaaac
181 ctgtttcggg tatgttatac cctgcctcat tgttgacgta ttttttttat gtaatttttc
241 cgattattaa tttcaactgt tttattggta tttttatgtt atccattgtt cttttttttat
301 g
```

（配列番号１４５９７）

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化９０】

```
  1 cagggtatct cataccctgg taaaatttta aagttgtgta ttttataaaa ttttcgtctg
 61 acaacactag cgcgctcagt agctggaggc aggagcgtgc gggaggggat agtggcgtga
121 tcgcagtgtg gcacgggaca ccggcgagat attcgtgtgc aaacctgttt cgggtatgtt
181 ataccctgcc tcattgttga cgtatttttt ttatgtaatt tttccgatta ttaatttcaa
241 ctgttttatt ggtatttttа tgttatccat tgttcttttt ttatg
```

（配列番号１４５９８）

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化９１】

```
  1 cagggtatct catacccctgg taaaatttta aagttgtgta ttttataaaa ttttcgtctg
 61 acaacactag cgcgctcagt agctggaggc aggagcgtgc gggaggggat agtggcgtga
121 tcgcagtgtg gcacgggaca ccggcgagat attcgtgtgc aaacctgttt cgggtatgtt
181 ataccctgcc tcattgttga cgtat （配列番号１４５９９）
```

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンの左末端は、配列番号１４５７７、配列番号１４５９５、または配列番号１４５９７～１４５９９の配列を含む。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンの左末端は、前に左標的配列がある。

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化９２】

```
  1 tcatattttt agtttaaaaa aataattata tgttttataa tgaaaagaat ctcattatct
 61 ttcagtatta ggttgattta tattccaaag aataatattt ttgttaaatt gttgatttct
121 gtaaacctct aaatgtttgt tgctaaaatt actgtgttta agaaaaagat taataaataa
181 taataatttc ataattaaaa acttctttca ttgaatgcca ttaaataaac cattatttta
241 caaaataaga tcaacataat tgagtaaata ataataagaa caatattata gtacaacaaa
301 atatgggtat gtcataccct gccacattct tgatgtaact ttttttcacc tcatgctcgc
361 cggg （配列番号１４６００）
```

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化９３】

```
  1 tttaagaaaa agattaataa ataataataa tttcataatt aaaaacttct ttcattgaat
 61 gccattaaat aaaccattat tttacaaaat aagatcaaca taattgagta aataataata
121 agaacaatat tatagtacaa caaaatatgg gtatgtcata ccctgccaca ttcttgatgt
181 aacttttttt ca （配列番号１４６０１）
```

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化９４】

```
  1 cccggcgagc atgaggcagg gtatctcata ccctggtaaa attttaaagt tgtgtatttt
 61 ataaaatttt cgtctgacaa cactagcgcg ctcagtagct ggaggcagga gcgtgcggga
121 ggggatagtg gcgtgatcgc agtgtggcac gggacaccgg cgagatattc gtgtgcaaac
181 ctgtttcggg tatgttatac cctgcctcat tgttgacgta ttttttttat gtaatttttc
241 cgattattaa tttcaactgt tttattggta tttttatgtt atccattgtt cttttttttat
301 gatttactgt atcggttgtc tttcgttcct ttagttgagt tttttttttat tattttcagt
361 ttttgatcaa a （配列番号１４６０２）
```

【０６０７】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンの右端は、配列番号１４５８、配列番号１４５９６、または配列番号１４６００～１４６０１の配列を含む。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンの右端の後に、右の標的配列が続く。ある特定の実施形態において、トランスポゾンは、配列番号１４５０５のトランスポザーゼによって転位される。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンの左末端および右末端は、逆方向で、標的配列に直接隣接する、配列番号１４５１０の１６ｂｐ反復配列を共有する。ある特定の実施形態において、左トランスポゾン末端は、配列番号１４５１０で始まり、右トランスポゾン

末端は、配列番号１４１０、５’－ＣＣＴＣＡＴＧＣＴＣＧＣＣＧＧＧ－３’（配列番号１４６０３）の逆相補体で終わる。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、配列番号１４５１０または配列番号１４６０３と少なくとも９３％、少なくとも８７％、もしくは少なくとも８１％またはその間の任意のパーセンテージで同一性を有するＩＴＲを含む。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、標的配列、続いて、配列番号８８、１０５、または１０７から選択される配列を含む左トランスポゾン末端と、配列番号１４５７８または１０６、続いて標的配列を含む右トランスポゾン末端と、を含む。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、配列番号１４５７７と少なくとも９０％、少なくとも９５％、もしくは少なくとも９９％、またはその間の任意のパーセンテージで同一である配列を含む一末端と、配列番号１４５７８と少なくとも９０％、少なくとも９５％、もしくは少なくとも９９％、またはその間の任意のパーセンテージで同一である配列を含む一末端と、を含む。ある特定の実施形態において、一方のトランスポゾン末端は、配列番号１４５７７からの少なくとも１４個、少なくとも１６個、少なくとも１８個、または少なくとも２０個の連続する塩基を含み、一方のトランスポゾン末端は、配列番号１４５７８からの少なくとも１４個、少なくとも１６個、少なくとも１８個、または少なくとも２０個の連続する塩基を含む。

【０６０８】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、２つのトランスポゾン末端を含み、各トランスポゾン末端は、２つのトランスポゾン末端において逆方向で配列番号１４５１０と少なくとも８１％同一、少なくとも８７％同一、または少なくとも９３％同一、またはその間の任意のパーセンテージで同一である配列を含む。一末端は、配列番号１４５９９からの少なくとも１４個、少なくとも１６個、少なくとも１８個、または少なくとも２０個の連続する塩基をさらに含み得、もう一方の末端は、配列番号１４６０１からの少なくとも１４個、少なくとも１６個、少なくとも１８個、または少なくとも２０個の連続する塩基をさらに含み得る。ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、配列番号１４５０５のトランスポザーゼによって転位され得、トランスポザーゼは、任意に、核局在化シグナルに融合され得る。

【０６０９】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、配列番号１４５９５および配列番号１４５９６を含み、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、配列番号１４５０４または配列番号１４５０５を含む。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、配列番号１４５９７および配列番号１４５９６を含み、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、配列番号１４５０４または配列番号１４５０５を含む。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、配列番号１４５９５および配列番号１４５７８を含み、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、配列番号１４５０４または配列番号１４５０５を含む。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、配列番号１４６０２および配列番号１４６００を含み、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、配列番号１４５０４または配列番号１４５０５を含む。

【０６１０】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、ＡＴＧＡＧＧＣＡＧＧＧＴＡＴ（配列番号１４６１４）、ＡＴＡＣＣＴＧＣＣＴＣＡＴ（配列番号１４６１５）、ＧＧＣＡＧＧＧＴＡＴ（配列番号１４６１６）、ＡＴＡＣＣＣＴＧＣＣ（配列番号１４６１７）、ＴＡＡＡＡＴＴＴＴＡ（配列番

号１４６１８）、ＡＴＴＴＴＡＴＡＡＡＴ（配列番号１４６１９）、ＴＣＡＴＡＣＣＣＴＧ（配列番号１４６２０）、およびＴＡＡＡＴＡＡＴＡＡＴＡＡ（配列番号１４６２１）から選択される１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、または７つの配列を含む左末端を含む。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、配列番号１４６１７、配列番号１４６２０、および配列番号１４６２１から選択される１つ、２つ、または３つの配列を含む右末端を含む。

【０６１１】

本開示の方法のある特定の実施形態において、トランスポザーゼ酵素は、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素である。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素は、Ｘｅｎｏｐｕｓ ｔｒｏｐｉｃａｌｉｓから単離されるか、またはそれに由来する。ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素は、以下と少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意のパーセンテージで同一であるアミノ酸配列を含むか、またはそれからなり得る。

【化９５】

```
  1 MAKRFYSAEE AAAHCMASSS EEFSGSDSEY VPPASESDSS TEESWCSSST VSALEEPMEV

 61 DEDVDDLEDQ EAGDRADAAA GGEPAWGPPC NFPPEIPPFT TVPGVKVDTS NFEPINFFQL
121 FMTEAILQDM VLYTNVYAEQ YLTQNFLPRY ARAHAWHPTD IAEMKRFVGL TLAMGLIKAN
181 SLESYWDTTT VLSIPVFSAT MSRNRYQLLL RFLHFNNNAT AVPPDQPGHD RLHKLRPLID
241 SLSERFAAVY TPCQNICIDE SLLLFKGRLQ FRQYIPSKRA RYGIKFYKLC ESSSGYTSYF
301 LIYEGKDSKL DPPGCPPDLT VSGKIVWELI SPLLGQGFHL YVDNFYSSIP LFTALYCLDT
361 PACGTINRNR KGLPRALLDK KLNRGETYAL RKNELLAIKF FDKKNVFMLT SIHDESVIRE
421 QRVGRPPKNK PLCSKEYSKY MGGVDRTDQL QHYYNATRKT RAWYKKVGIY LIQMALRNSY
481 IVYKAAVPGP KLSYYKYQLQ ILPALLFGGV EEQTVPEMPP SDNVARLIGK HFIDTLPPTP

541 GKQRPQKGCK VCRKRGIRRD TRYYCPKCPR NPGLCFKPCF EIYHTQLHY （配列番号１４５１７）
```

【０６１２】

いくつかの実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、配列番号１４５１７の高活性バリアントである。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、配列番号１４５１７の組み込み欠損バリアントである。ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素は、以下と少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意のパーセンテージで同一であるアミノ酸配列を含むか、またはそれからなり得る。

【化９６】

```
  1 MAKRFYSAEE AAAHCMAPSS EEFSGSDSEY VPPASESDSS TEESWCSSST VSALEEPMEV
 61 DEDVDDLEDQ EAGDRADAAA GGEPAWGPPC NFPPEIPPFT TVPGVKVDTS NFEPINFFQL
121 FMTEAILQDM VLYTNVYAEQ YLTQNPLPRY ARAHAWHPTD IAEMKRFVGL TLAMGLIKAN
181 SLESYWNTTT VLSIPVFSAT MSRNRYQLLL RFLHFNNNAT AVPPDQPDHD RLHKLRPLID
241 SLSERFAAVY TPCQNICIDE SLLLFKGRLR FRQYIPSKRA RYGIKFYKLC ESSSGYTSYF
301 LIYEGKDSKL DPPGCPPDLT VSGKIVWELI SPLLGQGFHL YVDNFYSSIP LFTALYCLDT
361 PACGTINRTR KGLPRALLDK KLNRGETYAL RKNELLAIKF FDKKNVFMLT SIHDESVIRE
421 QRVGRPPKNK PLCSKEYSKY MGGVDRTDQL QHYYNATRKT SAWYKKVGIY LIQMALRNSY
481 IVYKAAVPGP KLSYYKYQLQ ILPALLFGGV EEQTVPEMLP SDNVARLIGK HFIDTLPPTP

541 GKQRPQKGCK VCRKRGIRRD TRYYCPKCPR NPGLCFKPCF EIYHTQLHY （配列番号１４５１８）
```

【０６１３】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ

様トランスポザーゼは、Ｘｅｎｏｐｕｓ　ｔｒｏｐｉｃａｌｉｓから単離されるか、またはそれに由来する。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、高活性ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼである。ある特定の実施形態において、高活性ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、以下と少なくとも９０％同一である配列を含む。

【化９７】

```
  1 MAKRFYSAEE AAAHCSASSS EEFSGSDSEY VPPASESDSS TEESWCSSST VSALEEPMEV
 61 DEDVDDLEDQ EAGDRADAAA GGEPAWGPPC NFPPEIPPFT TVPGVKVDTS NFEPINFFQL
121 FMTEAILQDM VLYTNVYAEQ YLTQNPLTRG ARAHAWHPTD IAEMKRFVGL TLAMGLIKAN
181 SIESYWDTTT VLSIPVFGAT MSRNRYQLLL RFLHFNNNAT AVPPDQPGHD RLHKLRPLID
241 SLSERFANVY TPCQNICIDE SLMLFKGRLQ FRQYIPSKRA RYGIKFYKLC ESSTGYTSYF
301 LIYEGKDSKL DPPGCPPDLT VSGKIVWELI SPLLGQGFHL YVDNFYSSIP LFTALYCLNT
361 PACGTINRNR KGLPRALLDK KLNRGETYAL RKNELLAIKF FDKKNVFMLT SIHDESVIRE
421 QRVGRPPKNK PLCSKEYSKY MGGVDRTDQL QHYYNATRKT RHWYKKVGIY LIQMALRNSY
481 IVYKAAVPGP KLSYYKYQLQ ILPALLFGGV EEQTVPEMPD SDNVARLIGK HFIDTLPPTP
541 GKQRPQKGCK VCRKRGIRRD TRYYCPKCPR NPGLCRKPCF EIYHTQLHY  (配列番号１４５７２)
```

【０６１４】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、高活性ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼである。高活性ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、それが由来する自然発生バリアントよりもさらに活性であるトランスポザーゼである。ある特定の実施形態において、高活性ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、配列番号１４５１７のトランスポザーゼよりもさらに活性である。ある特定の実施形態において、高活性ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、以下の配列を含む。

【化９８】

```
  1 MAKRFYSAEE AAAHCSASSS EEFSGSDSEY VPPASESDSS TEESWCSSST VSALEEPMEV
 61 DEDVDDLEDQ EAGDRADAAA GGEPAWGPPC NFPPEIPPFT TVPGVKVDTS NFEPINFFQL
121 FMTEAILQDM VLYTNVYAEQ YLTQNPLTRG ARAHAWHPTD IAEMKRFVGL TLAMGLIKAN
181 SIESYWDTTT VLSIPVFGAT MSRNRYQLLL RFLHFNNNAT AVPPDQPGHD RLHKLRPLID
241 SLSERFANVY TPCQNICIDE SLMLFKGRLQ FRQYIPSKRA RYGIKFYKLC ESSTGYTSYF
301 LIYEGKDSKL DPPGCPPDLT VSGKIVWELI SPLLGQGFHL YVDNFYSSIP LFTALYCLNT
361 PACGTINRNR KGLPRALLDK KLNRGETYAL RKNELLAIKF FDKKNVFMLT SIHDESVIRE
421 QRVGRPPKNK PLCSKEYSKY MGGVDRTDQL QHYYNATRKT RHWYKKVGIY LIQMALRNSY
481 IVYKAAVPGP KLSYYKYQLQ ILPALLFGGV EEQTVPEMPD SDNVARLIGK HFIDTLPPTP
541 GKQRPQKGCK VCRKRGIRRD TRYYCPKCPR NPGLCRKPCF EIYHTQLHY  (配列番号１４５７２)
```

【０６１５】

ある特定の実施形態において、高活性ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、以下の配列を含む。

【化９９】

```
  1 MAKRFYSAEE AAAHCMASSS EEFSGSDSEY VPPASESDSS TEESWCSSST VSALEEPMEV
 61 DEDVDDLEDQ EAGDRADAAA GGEPAWGPPC NFPPEIPPFT TVPGVKVDTS NFEPINFFQL
121 FMTEAILQDM VLYTNVYAEQ YLTQNPLTRY ARAHAWHPTD IAEMKRFVGL TLAMGLIKAN
181 SLESYWDTTT VLSIPVFSAT MSRNRYQLLL RFLHFNNNAT AVPPDQPGHD RLHKLRPLID
241 SLSERFAAVY TPCQNICIDE SLLLFKGRLQ FRQYIPSKRA RYGIKFYKLC ESSSGYTSYF
301 LIYEGKDSKL DPPGCPPDLT VSGKIVWELI SPLLGQGFHL YVDNFYSSIP LFTALYCLNT
361 PACGTINRNR KGLPRALLDK KLNRGETYAL RKNELLAIKF FDKKNVFMLT SIHDESVIRE
421 QRVGRPPKNK PLCSKEYSKY MGGVDRTDQL QHYYNATRKT RHWYKKVGIY LIQMALRNSY
481 IVYKAAVPGP KLSYYKYQLQ ILPALLFGGV EEQTVPEMPP SDNVARLIGK HFIDTLPPTP
541 GKQRPQKGCK VCRKRGIRRD TRYYCPKCPR NPGLCRKPCF EIYHTQLHY  (配列番号１４６２４)
```

【０６１６】
ある特定の実施形態において、高活性ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、以下の配列を含む。
【化１００】

```
  1 MAKRFYSAEE AAAHCMASSS EEFSGSDSEY VPPASESDSS TEESWCSSST VSALEEPMEV
 61 DEDVDDLEDQ EAGDRADAAA GGEPAWGPPC NFPPEIPPFT TVPGVKVDTS NFEPINFFQL
121 FMTEAILQDM VLYTNVYAEQ YLTQNPLPRY ARAHAWHPTD IAEMKRFVGL TLAMGLIKAN
181 SLESYWDTTT VLKIPVFSAT MSRNRYQLLL RFLHFNNNAT AVPPDQPGHD RLHKLRPLID
241 SLSERFAAVY TPCQNICIDE SLLLFKGRLQ FRQYIPSKRA RYGIKFYKLC ESSSGYTSYF
301 LIYEGKDSKL DPPGCPPDLT VSGKIVWELI SPLLGQGFHL YVDNFYSSIP LFTALYCLNT
361 PACGTINRNR KGLPRALLDK KLNRGETYAL RKNELLAIKF FDKKNVFMLT SIHDESVIRE
421 QRVGRPPKNK PLCSKEYSKY MGGVDRTDQL QHYYNATRKT RHWYKKVGIY LIQMALRNSY
481 IVYKAAVPGP KLSYYKYQLQ ILPALLFGGV EEQTVPEMPP SDNVARLIGK HFIDTLPPTP
541 GKQRPQKGCK VCRKRGIRRD TRYYCPKCPR NPGLCFKPCF EIYHTQLHY  (配列番号１４６２５)
```

【０６１７】
ある特定の実施形態において、高活性ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、以下の配列を含む。
【化１０１】

```
  1 MAKRFYSAEE AAAHCMASSS EQTSGSDSEY VPPASESDSS TEESWCSSST VSALEEPMEV
 61 DEDVDDLEDQ EAGDRADAAA GGEPAWGPPC NFPPEIPPFT TVPGVKVDTS NFEPINFFQL
121 FMTEAILQDM VLYTNVYAEQ YLTQNPLTRY ARAHAWHPTD IAEMKRFVGL TLAMGLIKAN
181 SIESYWDTTT VLSIPVFGAT MSRNRYQLLL RFLHFNNNAT AVPPDQPGHD RLHKLRPLID
241 SLSERFANVY TPCQNICIDE SLLLFKGRLQ FRQYIPSKRA RYGIKFYKLC ESSSGYTSYF
301 LIYEGKDSKL DPPGCPPDLT VSGKIVWELI SPLLGQGFHL YVDNFYSSIP LFTALYCLNT
361 PACGTINRNR KGLPRALLDK KLNRGETYAL RKNELLAIKF FDKKNVFMLT SIHDESVIRE
421 QRVGRKPKNK PLCSKEYSKY MGGVDRTDQL QHYYNATRKT RHWYKKVGIY LIQMALRNSY
481 IVYKAAVPGP KLSYYKYQLQ ILPALLFGGV EEQTVPEMPP SDNVARLIGK HFIDTLPPTP
541 GKQRPQKGCK VCRKRGIRRD TRYYCPKCPR NPGLCRKPCF EIYHTQLHY  (配列番号１４６２７)
```

【０６１８】
ある特定の実施形態において、高活性ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、以下の配列を含む。
【化１０２】

```
  1 MAKRFYSAEE AAAHCSASSS EEFSGSDSEY VPPASESDSS TEESWCSSST VSALEEPMEV
 61 DEDVDDLEDQ EAGDRADAAA GGEPAWGPPC NFPPEIPPFT TVPGVKVDTS NFEPINFFQL
121 FMTEAILQDM VLYTNVYAEQ YLTQNPLTRG ARAHAWHPTD IAEMKRFVGL TLAMGLIKAN
181 SLESYWDTTT VLSIPVFGAT MSRNRYQLLL RFLHFNNNAT AVPPDQPGHD RLHKLRPLID
241 SLSERFANVY TPCQNICIDE SLMLFKGRLQ FRQYIPSKRA RYGIKFYKLC ESSTGYTSYF
301 LIYEGKDSKL DPPGCPPDLT VSGKIVWELI SPLLGQGFHL YVDNFYSSIP LFTALYCLNT
361 PACGTINRNR KGLPRALLDK KLNRGETYAL RKNELLAIKF FDKKNVFMLT SIHDESVIRE
421 QRVGRPPKNK PLCSKEYSKY MGGVDRTDQL QHYYNATRKT RHWYKKVGIY LIQMALRNSY
481 IVYKAAVPGP KLSYYKYQLQ ILPALLFGGV EEQTVPEMPP SDNVARLIGK HFIDTLPPTP
541 GKQRPQKGCK VCRKRGIRRD TRYYCPKCPR NPGLCRKPCF EIYHTQLHY  (配列番号１４６２８)
```

【０６１９】
ある特定の実施形態において、高活性ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、以下の配列を含む。

【化１０３】

```
  1 MAKRFYSAEE AAAHCMASSS EEFSGSDSEY VPPASESDSS TEESWCSSST VSALEEPMEV
 61 DEDVDDLEDQ EAGDRADAAA GGEPAWGPPC NFPPEIPPFT TVPGVKVDTS NFEPINFFQL
121 FMTEAILQDM VLYTNVYAEQ YLTQNPLTRY ARAHAWHPTD IAEMKRFVGL TLAMGLIKAN
181 SLESYWDTTT VLSIPVFGAT MSRNRYQLLL RFLHFNNNAT AVPPDQPGHD RLHKLRPLID
241 SLSERFANVY TPCQNICIDE SLLLFKGRLQ FRQYIPSKRA RYGIKFYKLC ESSSGYTSYF
301 LIYEGKDSKL DPPGCPPDLT VSGKIVWELI SPLLGQGFHL YVDNFYSSIP LFTALYCLNT
361 PACCTINRNR KGLPRALLDK KLNRGETYAL RKNELLAIKF FDKKNVFMLT SIHDESVIRE
421 QRVGRPPKNK PLCSKEYSKY MGGVDRTDQL QHYYNATRKT RHWYKKVGIY LIQMALRNSY
481 IVYKAAVPGP KLSYYKYQLQ ILPALLFGGV EEQTVPEMPP SDNVARLIGK HFIDTLPPTP
541 GKQRPQKGCK VCRKRGIRRD TRYYCPKCPR NPGLCRKPCF EIYHTQLHY (配列番号１６８２０)
```

【０６２０】

ある特定の実施形態において、高活性ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、（配列番号１４５１７に対して）アミノ酸６、７、１６、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２６、２８、３１、３４、６７、７３、７６、７７、８８、９１、１４１、１４５、１４６、１４８、１５０、１５７、１６２、１７９、１８２、１８９、１９２、１９３、１９６、１９８、２００、２１０、２１２、２１８、２４８、２６３、２７０、２９４、２９７、３０８、３１０、３３３、３３６、３５４、３５７、３５８、３５９、３７７、４２３、４２６、４２８、４３８、４４７、４５０、４６２、４６９、４７２、４９８、５０２、５１７、５２０、５２３、５３３、５３４、５７６、５７７、５８２、５８３、または５８７から選択される位置におけるアミノ酸置換を含む。ある特定の実施形態において、高活性ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、（配列番号１４５１７に対して）これらの突然変異の少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、またはすべてを含む、Ｙ６Ｃ、Ｓ７Ｇ、Ｍ１６Ｓ、Ｓ１９Ｇ、Ｓ２０Ｑ、Ｓ２０Ｇ、Ｓ２０Ｄ、Ｅ２１Ｄ、Ｅ２２Ｑ、Ｆ２３Ｔ、Ｆ２３Ｐ、Ｓ２４Ｙ、Ｓ２６Ｖ、Ｓ２８Ｑ、Ｖ３１Ｋ、Ａ３４Ｅ、Ｌ６７Ａ、Ｇ７３Ｈ、Ａ７６Ｖ、Ｄ７７Ｎ、Ｐ８８Ａ、Ｎ９１Ｄ、Ｙ１４１Ｑ、Ｙ１４１Ａ、Ｎ１４５Ｅ、Ｎ１４５Ｖ、Ｐ１４６Ｔ、Ｐ１４６Ｖ、Ｐ１４６Ｋ、Ｐ１４８Ｔ、Ｐ１４８Ｈ、Ｙ１５０Ｇ、Ｙ１５０Ｓ、Ｙ１５０Ｃ、Ｈ１５７Ｙ、Ａ１６２Ｃ、Ａ１７９Ｋ、Ｌ１８２Ｉ、Ｌ１８２Ｖ、Ｔ１８９Ｇ、Ｌ１９２Ｈ、Ｓ１９３Ｎ、Ｓ１９３Ｋ、Ｖ１９６Ｉ、Ｓ１９８Ｇ、Ｔ２００Ｗ、Ｌ２１０Ｈ、Ｆ２１２Ｎ、Ｎ２１８Ｅ、Ａ２４８Ｎ、Ｌ２６３Ｍ、Ｑ２７０Ｌ、Ｓ２９４Ｔ、Ｔ２９７Ｍ、Ｓ３０８Ｒ、Ｌ３１０Ｒ、Ｌ３３３Ｍ、Ｑ３３６Ｍ、Ａ３５４Ｈ、Ｃ３５７Ｖ、Ｌ３５８Ｆ、Ｄ３５９Ｎ、Ｌ３７７Ｉ、Ｖ　４２３Ｈ、Ｐ４２６Ｋ、Ｋ４２８Ｒ、Ｓ４３８Ａ、Ｔ４４７Ｇ、Ｔ４４７Ａ、Ｌ４５０Ｖ、Ａ４６２Ｈ、Ａ４６２Ｑ、Ｉ４６９Ｖ、Ｉ４７２Ｌ、Ｑ４９８Ｍ、Ｌ５０２Ｖ、Ｅ５１７１、Ｐ５２０Ｄ、Ｐ５２０Ｇ、Ｎ５２３Ｓ、Ｉ５３３Ｅ、Ｄ５３４Ａ、Ｆ５７６Ｒ、Ｆ５７６Ｅ、Ｋ５７７Ｉ、Ｉ５８２Ｒ、Ｙ５８３Ｆ、Ｌ５８７Ｙ、もしくはＬ５８７Ｗ、またはそれらの任意の組み合わせのアミノ酸置換を含む。

【０６２１】

ある特定の実施形態において、高活性ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、野生型ではないアミノ酸の１つ以上の置換を含み、野生型アミノ酸の１つ以上の置換は、（配列番号１４５１７に対して）Ａ２Ｘ、Ｋ３Ｘ、Ｒ４Ｘ、Ｆ５Ｘ、Ｙ６Ｘ、Ｓ７Ｘ、Ａ１１Ｘ、Ａ１３Ｘ、Ｃ１５Ｘ、Ｍ１６Ｘ、Ａ１７Ｘ、Ｓ１８Ｘ、Ｓ１９Ｘ、Ｓ２０Ｘ、Ｅ２１Ｘ、Ｅ２２Ｘ、Ｆ２３Ｘ、Ｓ２４Ｘ、Ｇ２５Ｘ、２６Ｘ、Ｄ２７Ｘ、Ｓ２８Ｘ、Ｅ２９Ｘ、Ｅ４２Ｘ、Ｅ４３Ｘ、Ｓ４４Ｘ、Ｃ４６Ｘ、Ｓ４７Ｘ、Ｓ４８Ｘ、Ｓ４９Ｘ、Ｔ５０Ｘ、Ｖ５１Ｘ、Ｓ５２Ｘ、Ａ５３Ｘ、Ｌ５４Ｘ、Ｅ５５Ｘ、Ｅ５６Ｘ、Ｐ５７Ｘ、Ｍ５８Ｘ、Ｅ５９Ｘ、Ｅ６２Ｘ、Ｄ６３Ｘ、Ｖ６４Ｘ、Ｄ６５Ｘ、Ｄ６６Ｘ、Ｌ６７Ｘ、Ｅ６８Ｘ、Ｄ６９Ｘ、Ｑ７０Ｘ、Ｅ７１Ｘ、Ａ７２Ｘ、Ｇ７３Ｘ、Ｄ７４Ｘ、Ｒ７５Ｘ、Ａ７６Ｘ、Ｄ７７Ｘ、Ａ７８Ｘ、Ａ７９Ｘ、Ａ８０Ｘ、Ｇ８１Ｘ、Ｇ８２Ｘ、Ｅ８３Ｘ、Ｐ８４Ｘ、Ａ８５Ｘ、Ｗ８６Ｘ、Ｇ８７Ｘ、Ｐ８８Ｘ、Ｐ８９Ｘ、Ｃ９０Ｘ、Ｎ９１Ｘ、Ｆ９２Ｘ、Ｐ９３Ｘ、Ｅ９５Ｘ、Ｉ９６Ｘ、Ｐ９７Ｘ、Ｐ９８Ｘ、Ｆ９９Ｘ

、Ｔ１００Ｘ、Ｔ１０１Ｘ、Ｐ１０３Ｘ、Ｇ１０４Ｘ、Ｖ１０５Ｘ、Ｋ１０６Ｘ、Ｖ１０７Ｘ、Ｄ１０８Ｘ、Ｔ１０９Ｘ、Ｎ１１１Ｘ、Ｐ１１４Ｘ、Ｉ１１５Ｘ、Ｎ１１６Ｘ、Ｆ１１７Ｘ、Ｆ１１８Ｘ、Ｑ１１９Ｘ、Ｍ１２２Ｘ、Ｔ１２３Ｘ、Ｅ１２４Ｘ、Ａ１２５Ｘ、Ｉ１２６Ｘ、Ｌ１２７Ｘ、Ｑ１２８Ｘ、Ｄ１２９Ｘ、Ｍ１３０Ｘ、Ｌ１３２Ｘ、Ｙ１３３Ｘ、Ｖ１２６Ｘ、Ｙ１２７Ｘ、Ａ１３８Ｘ、Ｅ１３９Ｘ、Ｑ１４０Ｘ、Ｙ１４１Ｘ、Ｌ１４２Ｘ、Ｑ１４４Ｘ、Ｎ１４５Ｘ、Ｐ１４６Ｘ、Ｌ１４７Ｘ、Ｐ１４８Ｘ、Ｙ１５０Ｘ、Ａ１５１Ｘ、Ａ１５５Ｘ、Ｈ１５７Ｘ、Ｐ１５８Ｘ、Ｉ１６１Ｘ、Ａ１６２Ｘ、Ｖ１６８Ｘ、Ｔ１７１Ｘ、Ｌ１７２Ｘ、Ａ１７３Ｘ、Ｍ１７４Ｘ、Ｉ１７７Ｘ、Ａ１７９Ｘ、Ｌ１８２Ｘ、Ｄ１８７Ｘ、Ｔ１８８Ｘ、Ｔ１８９Ｘ、Ｔ１９０Ｘ、Ｌ１９２Ｘ、Ｓ１９３Ｘ、Ｉ１９４Ｘ、Ｐ１９５Ｘ、Ｖ１９６Ｘ、Ｓ１９８Ｘ、Ａ１９９Ｘ、Ｔ２００Ｘ、Ｓ２０２Ｘ、Ｌ２０８Ｘ、Ｌ２０９Ｘ、Ｌ２１０Ｘ、Ｒ２１１Ｘ、Ｆ２１２Ｘ、Ｆ２１５Ｘ、Ｎ２１７Ｘ、Ｎ２１８Ｘ、Ａ２１９Ｘ、Ｔ２２０Ｘ、Ａ２２１Ｘ、Ｖ２２２Ｘ、Ｐ２２４Ｘ、Ｄ２２５Ｘ、Ｑ２２６Ｘ、Ｐ２２７Ｘ、Ｈ２２９Ｘ、Ｒ２３１Ｘ、Ｈ２３３Ｘ、Ｌ２３５Ｘ、Ｐ２３７Ｘ、Ｉ２３９Ｘ、Ｄ２４０Ｘ、Ｌ２４２Ｘ、Ｓ２４３Ｘ、Ｅ２４４Ｘ、Ｒ２４４Ｘ、Ｆ２４６Ｘ、Ａ２４７Ｘ、Ａ２４８Ｘ、Ｖ２４９Ｘ、Ｙ２５０Ｘ、Ｔ２５１Ｘ、Ｐ２５２Ｘ、Ｃ２５３Ｘ、Ｑ２５４Ｘ、Ｉ２５６Ｘ、Ｃ２５７Ｘ、Ｉ２５８Ｘ、Ｄ２５９Ｘ、Ｅ２６０Ｘ、Ｓ２６１Ｘ、Ｌ２６２Ｘ、Ｌ２６３Ｘ、Ｌ２６４Ｘ、Ｆ２６５Ｘ、Ｋ２６６Ｘ、Ｇ２６７Ｘ、Ｒ２６８Ｘ、Ｌ２６９Ｘ、Ｑ２７０Ｘ、Ｆ２７１Ｘ、Ｒ２７２Ｘ、Ｑ２７３Ｘ、Ｙ２７４Ｘ、Ｉ２７５Ｘ、Ｐ２７６Ｘ、Ｓ２７７Ｘ、Ｋ２７８Ｘ、Ｒ２７９Ｘ、Ａ２８０Ｘ、Ｒ２８１Ｘ、Ｙ２８２Ｘ、Ｇ２８３Ｘ、Ｉ２８４Ｘ、Ｋ２８５Ｘ、Ｆ２８６Ｘ、Ｙ２８７Ｘ、Ｋ２８８Ｘ、Ｌ２８９Ｘ、Ｃ２９０Ｘ、Ｅ２９１Ｘ、Ｓ２９２Ｘ、Ｓ２９３ＸＳ２９４Ｘ、Ｇ２９５Ｘ、Ｙ２９６Ｘ、Ｔ２９７Ｘ、Ｓ２９８Ｘ、Ｙ２９９Ｘ、Ｆ３００Ｘ、Ｅ３０４Ｘ、Ｌ３１０Ｘ、Ｐ３１３Ｘ、Ｇ３１４Ｘ、Ｐ３１６Ｘ、Ｐ３１７Ｘ、Ｄ３１８Ｘ、Ｌ３１９Ｘ、Ｔ３２０Ｘ、Ｖ３２１Ｘ、Ｋ３２４Ｘ、Ｅ３２８Ｘ、Ｉ３３０Ｘ、Ｓ３３１Ｘ、Ｐ３３２Ｘ、Ｌ３３３Ｘ、Ｌ３３４Ｘ、Ｇ３３５Ｘ、Ｑ３３６Ｘ、Ｆ３３８Ｘ、Ｌ３４０Ｘ、Ｄ３４３Ｘ、Ｎ３４４Ｘ、Ｆ３４５Ｘ、Ｙ３４６Ｘ、Ｓ３４７Ｘ、Ｌ３５１Ｘ、Ｆ３５２Ｘ、Ａ３５４Ｘ、Ｌ３５５Ｘ、Ｙ３５６Ｘ、Ｃ３５７Ｘ、Ｌ３５８Ｘ、Ｄ３５９Ｘ、Ｔ３６０Ｘ、Ｒ４２２Ｘ、Ｙ４２３Ｘ、Ｇ４２４Ｘ、Ｐ４２６Ｘ、Ｋ４２８Ｘ、Ｎ４２９Ｘ、Ｋ４３０Ｘ、Ｐ４３１Ｘ、Ｌ４３２Ｘ、Ｓ４３４Ｘ、Ｋ４３５Ｘ、Ｅ４３６Ｘ、Ｓ４３８Ｘ、Ｋ４３９Ｘ、Ｙ４４０Ｘ、Ｇ４４３Ｘ、Ｒ４４６Ｘ、Ｔ４４７Ｘ、Ｌ４５０Ｘ、Ｑ４５１Ｘ、Ｎ４５５Ｘ、Ｔ４６０Ｘ、Ｒ４６１Ｘ、Ａ４６２Ｘ、Ｋ４６５Ｘ、Ｖ４６７Ｘ、Ｇ４６８Ｘ、Ｉ４６９Ｘ、Ｙ４７０Ｘ、Ｌ４７１Ｘ、Ｉ４７２Ｘ、Ｍ４７４Ｘ、Ａ４７５Ｘ、Ｌ４７６Ｘ、Ｒ４７７Ｘ、Ｓ４７９Ｘ、Ｙ４８０Ｘ、Ｖ４８２ＸＹ４８３Ｘ、Ｋ４８４Ｘ、Ａ４８５Ｘ、Ａ４８６Ｘ、Ｖ４８７Ｘ、Ｐ４８８Ｘ、Ｐ４９０Ｘ、Ｋ４９１Ｘ、Ｓ４９３Ｘ、Ｙ４９４Ｘ、Ｙ４９５Ｘ、Ｋ４９６Ｘ、Ｙ４９７Ｔ、Ｑ４９８Ｘ、Ｌ４９９Ｘ、Ｑ５００Ｘ、Ｉ５０１Ｘ、Ｌ５０２Ｘ、Ｐ５０３Ｘ、Ａ５０４Ｘ、Ｌ５０５Ｘ、Ｌ５０６Ｘ、Ｆ５０７Ｘ、Ｇ５０８Ｘ、Ｇ５０９Ｘ、Ｖ５１０Ｘ、Ｅ５１１Ｘ、Ｅ５１２Ｘ、Ｑ５１３Ｘ、Ｔ５１４Ｘ、Ｖ５１５Ｘ、Ｅ５１７Ｘ、Ｍ５１８Ｘ、Ｐ５１９Ｘ、Ｐ５２０Ｘ、Ｓ５２１Ｘ、Ｄ５２２Ｘ、Ｎ５２３Ｘ、Ｖ５２４Ｘ、Ａ５２５Ｘ、Ｌ５２７Ｘ、Ｉ５２８Ｘ、Ｋ５３０Ｘ、Ｈ５３１Ｘ、Ｆ５３２Ｘ、Ｉ５３３Ｘ、Ｄ５３４Ｘ、Ｔ５３５Ｘ、Ｌ５３６Ｘ、Ｔ５３９Ｘ、Ｐ５４０Ｘ、Ｑ５４６Ｘ、Ｋ５５０Ｘ、Ｒ５５３Ｘ、Ｋ５５４Ｘ、Ｒ５５５Ｘ、Ｇ５５６Ｘ、Ｉ５５７Ｘ、Ｒ５５８Ｘ、Ｒ５５９Ｘ、Ｄ５６０Ｘ、Ｔ５６１Ｘ、Ｙ５６４Ｘ、Ｐ５６６Ｘ、Ｋ５６７Ｘ、Ｐ５６９Ｘ、Ｒ５７０Ｘ、Ｎ５７１Ｘ、Ｌ５７４Ｘ、Ｃ５７５Ｘ、Ｆ５７６Ｘ、Ｋ５７７Ｘ、Ｐ５７８Ｘ、Ｆ５８０Ｘ、Ｅ５８１Ｘ、Ｉ５８２Ｘ、Ｙ５８３Ｘ、Ｔ５８５Ｘ、Ｑ５８６Ｘ、Ｌ５８７Ｘ、Ｈ５８８Ｘ、またはＹ５８９Ｘの置換を含む。高活性アミノ酸置換の一覧は、米国特許第１０，０４１，０７７号に見出すことができ、その内容は、参照によりその全体が組み込まれる。

【０６２２】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ

様トランスポザーゼは、組み込み欠損である。ある特定の実施形態において、組み込み欠損ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、その対応するトランスポゾンを切除することができるが、切除されたトランスポゾンを、対応する自然発生トランスポザーゼよりも低い頻度で組み込むトランスポザーゼである。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、配列番号１４５１７の組み込み欠損バリアントである。ある特定の実施形態において、組み込み欠損ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、配列番号１４５１７に対して欠損している。

【０６２３】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、切除に対して活性であるが、組み込みが欠損している。ある特定の実施形態において、組み込み欠損ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、以下の配列と少なくとも９０％同一である配列を含む。

【化１０４】

```
  1 MAKRFYSAEE AAAHCMASSS EEFSGSDSEY VPPASESDSS TEESWCSSST VSALEEPMEV
 61 DEDVDDLEDQ EAGDRVDAAA GGEPAWGPPC NFPPEIPPFT TVPGVKVDTS NFEPINFFQL
121 FMTEAILQDM VLYTNVYAEQ YLTQNPLPRY ARAHAWHPTD IAEMKRFVGL TLAMGLIKAN
181 SLESYWDTTT VLSIPVFSAT MSRNRYQLLL KFLHFNNEAT AVPPDQPGHD RLHKLRPLID
241 SLSERFAAVY TPCQNICIDE SLLLFKGRLQ FRQYIPSKRA RYGIKFYKLC ESSSGYTSYF
301 LIYEGKDSKL DPPGCPPDLT VSGKIVWELI SPLLGQGFHL YVDNFYSSIP LFTALYCLDT
361 PACGTINRNR KGLPRALLDK KLNRGETYAL RKNELLAIKF FDKKNVFMLT SIHDESVIRE
421 QRVGRPPKNK PLCSKEYSKY MGGVDRTDQL QHYYNATRKT RAWYKKVGIY LIQMALRNSY
481 IVYKAAVPGP KLSYYKYQLQ ILPALLFGGV EEQTVPEMPP SDNVARLIGK HFIDTLPPTP
541 GKQRPQKGCK VCRKRGIRRD TRYYCPKCPR NPGLCFKPCF EIYHTQLHYG RR
```

（配列番号１４６０５）。

【０６２４】

ある特定の実施形態において、組み込み欠損ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、以下の配列と少なくとも９０％同一である配列を含む。

【化１０５】

```
  1 MAKRFYSAEE AAAHCMASSS EEFSGSDSEY VPPASESDSS TEESWCSSST VSALEEPMEV
 61 DEDVDDLEDQ EAGDRADAAA GGEPAWGPPC NFPPEIPPFT TVPGVKVDTS NFEPINFFQL
121 FMTEAILQDM VLYTNVYAEQ YLTQVPLPRY ARAHAWHPTD IAEMKRFVGL TLAMGLIKAN
181 SLESYWDTTT VLNIPVFSAT MSRNRYQLLL RFLEFNNEAT AVPPDQPGHD RLHKLRPLID
241 SLSERFAAVY TPCQNICIDE SLLLFKGRLQ FRQYIPSKRA RYGIKFYKLC ESSSGYTSYF
301 LIYEGKDSKL DPPGCPPDLT VSGKIVWELI SPLLGQGFHL YVDNFYSSIP LFTALYCLDT
361 PACGTINRNR KGLPRALLDK KLNRGETYAL RKNELLAIKF FDKKNVFMLT SIHDESVIRE
421 QRVGRPPKNK PLCSKEYSKY MGGVDRTDQL QHYYNATRKT RAWYKKVGIY LIQMALRNSY
481 IVYKAAVPGP KLSYYKYQLQ ILPALLFGGV EEQTVPEMPP SDNVARLIGK HFIDTLPPTP
541 GKQRPQKGCK VCRKRGIRRD TRYYCPKCPR NPGLCFKPCF EIYHTQLHY
```

（配列番号１４６０４）。

【０６２５】

ある特定の実施形態において、組み込み欠損ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、以下の配列と少なくとも９０％同一である配列を含む。

【化１０６】

```
  1 MAKRFYSAEE AAAHCMASSS EEFSGSDSEY VPPASESDSS TEESWCSSST VSALEEPMEV
 61 DEDVDDLEDQ EAGDRADAAA GGEPAWGPPC NFPPEIPPFT TVPGVKVDTS NFEPINFFQL
121 FMTEAILQDM VLYTNVYAEQ YLTQNVLPRY ARAHAWHPTD IAEMKRFVGL TLAMGLIKAN
181 SLESYWDTTT VLSIPVFSAT MSRNRYQLLL RFLHFNNDAT AVPPDQPGHD RLHKLRPLID
241 SLTERFAAVY TPCQNICIDE SLLLFKGRLQ FRQYIPSKRA RYGIKFYKLC ESSSGYTSYF
301 LIYEGKDSKL DPPGCPPDLT VSGKIVWELI SPLLGQGFHL YVDNFYSSIP LFTALYCLDT
361 PACGTINRNR KGLPRALLDK KLNRGETYAL RKNELLAIKF FDKKNVFMLT SIHDESVIRE
421 QRVGRPPKNK PLCSKEYSKY MGGVDRTDQL QHYYNATRKT RAWYKKVGIY LIQMALRNSY
481 IVYKAAVPGP KLSYYKYQLQ ILPALLFGGV EEQTVPEMPP SDNVARLIGK HFIDTLPPTP
541 GKQRPQKGCK VCRKRGIRRD TRYYCPKCPR NPGLCFKPCF EIYHTQLHYG RR
```

（配列番号１４６１１）。

【０６２６】

ある特定の実施形態において、組み込み欠損ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、配列番号１４６１１を含む。ある特定の実施形態において、組み込み欠損ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、以下の配列と少なくとも９０％同一である配列を含む。

【化１０７】

```
  1 MAKRFYSAEE AAAHCMASSS EEFSGSDSEY VPPASESDSS TEESWCSSST VSALEEPMEV
 61 DEDVDDLEDQ EAGDRADAAP GGEPAWGPPC NFPPEIPPFT TVPGVKVDTS NFEPINFFQL
121 FMTEAILQDM VLYTNVYAEQ YLTQVPLPRY ARAHAWHPTD IAEMKRFVGL TLAMGLIKAN
181 SLESYWDTTT VLSIPVFSAT MSRNRYQLLL RFLHFNNEAT AVPPDQPGHD RLHKLRPLID
241 SLSERFAAVY TPCQNICIDE SLLLFKGRLQ FRQYIPSKRA RYGIKFYKLC ESSSGYTSYF
301 LIYEGKDSKL DPPGCPPDLT VSGKIVWELI SPLLGQGFHL YVDNFYSSIP LFTALYCLDT
361 PACGTINRNR KGLPRALLDK KLNRGETYAL RKNELLAIKF FDKKNVFMLT SIHDESVIRE
421 QRVGRPPKNK PLCSKEYSKY MGGVDRTDQL QHYYNATRKT RAWYKKVGIY LIQMALRNSY
481 IVYKAAVPGP KLSYYKYQLQ ILPALLFGGV EEQTVPEMPP SDNVARLIGK HFIDTLPPTP
541 GKQRPQKGCK VCRKRGIRRD TRYYCPKCPR NPGLCFKPCF EIYHTQLHYG RR
```

（配列番号１４６１２）。

【０６２７】

ある特定の実施形態において、組み込み欠損ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、配列番号１４６１２を含む。ある特定の実施形態において、組み込み欠損ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、以下の配列と少なくとも９０％同一である配列を含む。

【化１０８】

```
  1 MAKRFYSAEE AAAHCMASSS EEFSGSDSEY VPPASESDSS TEESWCSSST VSALEEPMEV
 61 DEDVDDLEDQ EAGDRADAAA GGEPAWGPPC NFPPEIPPFT TVPGVKVDTS NFEPINFFQL
121 FMTEAILQDM VLYTNVYAEQ YLTQVPLPRY ARAHAWHPTD IAEMKRFVGL TLAMGLIKAN
181 SLESYWDTTT VLNIPVFSAT MSRNRYQLLL RFLEFNNNAT AVPPDQPGHD RLHKLRPLID
241 SLSERFAAVY TPCQNICIDE SLLLFKGRLQ FRQYIPSKRA RYGIKFYKLC ESSSGYTSYF
301 LIYEGKDSKL DPPGCPPDLT VSGKIVWELI SPLLGQGFHL YVDNFYSSIP LFTALYCLDT
361 PACGTINRNR KGLPRALLDK KLNRGETYAL RKNELLAIKF FDKKNVFMLT SIHDESVIRE
421 QRVGRPPKNK PLCSKEYSKY MGGVDRTDQL QHYYNATRKT RAWYKKVGIY LIQMALRNSY
481 IVYKAAVPGP KLSYYKYQLQ ILPALLFGGV EEQTVPEMPP SDNVARLIGK HFIDTLPPTP
541 GKQRPQKGCK VCRKRGIRRD TRYYCPKCPR NPGLCFKPCF EIYHTQLHYG RR
```

（配列番号１４６１３）。

【０６２８】

ある特定の実施形態において、組み込み欠損ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、配列番号１４６１３を含む。ある特定の実施形態において、組み込み欠損ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、（配列番号１４５１７に対して）２１８位のＡｓｎがＧｌｕまたはＡｓｐ（Ｎ２１８ＤまたはＮ２１８Ｅ）で置き換えられるアミノ酸置換を含む。

【０６２９】

ある特定の実施形態において、切除能力のある、組み込み欠損ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、野生型ではないアミノ酸のうちの１つ以上の置換を含み、野生型アミノ酸の１つ以上の置換は、（配列番号１４５１７に対して）Ａ２Ｘ、Ｋ３Ｘ、Ｒ４Ｘ、Ｆ５Ｘ、Ｙ６Ｘ、Ｓ７Ｘ、Ａ８Ｘ、Ｅ９Ｘ、Ｅ１０Ｘ、Ａ１１Ｘ、Ａ１２Ｘ、Ａ１３Ｘ、Ｈ１４Ｘ、Ｃ１５Ｘ、Ｍ１６Ｘ、Ａ１７Ｘ、Ｓ１８Ｘ、Ｓ１９Ｘ、Ｓ２０Ｘ、Ｅ２１Ｘ、Ｅ２２Ｘ、Ｆ２３Ｘ、Ｓ２４Ｘ、Ｇ２５Ｘ、２６Ｘ、Ｄ２７Ｘ、Ｓ２８Ｘ、Ｅ２９Ｘ、Ｖ３１Ｘ、Ｐ３２Ｘ、Ｐ３３Ｘ、Ａ３４Ｘ、Ｓ３５Ｘ、Ｅ３６Ｘ、Ｓ３７Ｘ、Ｄ３８Ｘ、Ｓ３９Ｘ、Ｓ４０Ｘ、Ｔ４１Ｘ、Ｅ４２Ｘ、Ｅ４３Ｘ、Ｓ４４Ｘ、Ｗ４５Ｘ、Ｃ４６Ｘ、Ｓ４７Ｘ、Ｓ４８Ｘ、Ｓ４９Ｘ、Ｔ５０Ｘ、Ｖ５１Ｘ、Ｓ５２Ｘ、Ａ５３Ｘ、Ｌ５４Ｘ、Ｅ５５Ｘ、Ｅ５６Ｘ、Ｐ５７Ｘ、Ｍ５８Ｘ、Ｅ５９Ｘ、Ｖ６０Ｘ、Ｍ１２２Ｘ、Ｔ１２３Ｘ、Ｅ１２４Ｘ、Ａ１２５Ｘ、Ｌ１２７Ｘ、Ｑ１２８Ｘ、Ｄ１２９Ｘ、Ｌ１３２Ｘ、Ｙ１３３Ｘ、Ｖ１２６Ｘ、Ｙ１２７Ｘ、Ｅ１３９Ｘ、Ｑ１４０Ｘ、Ｙ１４１Ｘ、Ｌ１４２Ｘ、Ｔ１４３Ｘ、Ｑ１４４Ｘ、Ｎ１４５Ｘ、Ｐ１４６Ｘ、Ｌ１４７Ｘ、Ｐ１４８Ｘ、Ｒ１４９Ｘ、Ｙ１５０Ｘ、Ａ１５１Ｘ、Ｈ１５４Ｘ、Ｈ１５７Ｘ、Ｐ１５８Ｘ、Ｔ１５９Ｘ、Ｄ１６０Ｘ、Ｉ１６１Ｘ、Ａ１６２Ｘ、Ｅ１６３Ｘ、Ｍ１６４Ｘ、Ｋ１６５Ｘ、Ｒ１６６Ｘ、Ｆ１６７Ｘ、Ｖ１６８Ｘ、Ｇ１６９Ｘ、Ｌ１７０Ｘ、Ｔ１７１Ｘ、Ｌ１７２Ｘ、Ａ１７３Ｘ、Ｍ１７４Ｘ、Ｇ１７５Ｘ、Ｌ１７６Ｘ、Ｉ１７７Ｘ、Ｋ１７８Ｘ、Ａ１７９Ｘ、Ｎ１８０Ｘ、Ｓ１８１Ｘ、Ｌ１８２Ｘ、Ｓ１８４Ｘ、Ｙ１８５Ｘ、Ｄ１８７Ｘ、Ｔ１８８Ｘ、Ｔ１８９Ｘ、Ｔ１９０Ｘ、Ｖ１９１Ｘ、Ｌ１９２Ｘ、Ｓ１９３Ｘ、Ｉ１９４Ｘ、Ｐ１９５Ｘ、Ｖ１９６Ｘ、Ｆ１９７Ｘ、Ｓ１９８Ｘ、Ａ１９９Ｘ、Ｔ２００Ｘ、Ｍ２０１Ｘ、Ｓ２０２Ｘ、Ｒ２０３Ｘ、Ｎ２０４Ｘ、Ｒ２０５Ｘ、Ｙ２０６Ｘ、Ｑ２０７Ｘ、Ｌ２０８Ｘ、Ｌ２０９Ｘ、Ｌ２１０Ｘ、Ｒ２１１Ｘ、Ｆ２１２Ｘ、Ｌ２１３Ｘ、Ｈ２４１Ｘ、Ｆ２１５Ｘ、Ｎ２１６Ｘ、Ｎ２１７Ｘ、Ｎ２１８Ｘ、Ａ２１９Ｘ、Ｔ２２０Ｘ、Ａ２２１Ｘ、Ｖ２２２Ｘ、Ｐ２２３Ｘ、Ｐ２２４Ｘ、Ｄ２２５Ｘ、Ｑ２２６Ｘ、Ｐ２２７Ｘ、Ｇ２２８Ｘ、Ｈ２２９Ｘ、Ｄ２３０Ｘ、Ｒ２３１Ｘ、Ｈ２３３Ｘ、Ｋ２３４Ｘ、Ｌ２３５Ｘ、Ｒ２３６Ｘ、Ｌ２３８Ｘ、Ｉ２３９Ｘ、Ｄ２４０Ｘ、Ｌ２４２Ｘ、Ｓ２４３Ｘ、Ｅ２４４Ｘ、Ｒ２４４Ｘ、Ｆ２４６Ｘ、Ａ２４７Ｘ、Ａ２４８Ｘ、Ｖ２４９Ｘ、Ｙ２５０Ｘ、Ｔ２５１Ｘ、Ｐ２５２Ｘ、Ｃ２５３Ｘ、Ｑ２５４Ｘ、Ｎ２５５Ｘ、Ｉ２５６Ｘ、Ｃ２５７Ｘ、Ｉ２５８Ｘ、Ｄ２５９Ｘ、Ｅ２６０Ｘ、Ｓ２６１Ｘ、Ｌ２６２Ｘ、Ｌ２６３Ｘ、Ｌ２６４Ｘ、Ｆ２６５Ｘ、Ｋ２６６Ｘ、Ｇ２６７Ｘ、Ｒ２６８Ｘ、Ｌ２６９Ｘ、Ｑ２７０Ｘ、Ｆ２７１Ｘ、Ｒ２７２Ｘ、Ｑ２７３Ｘ、Ｙ２７４Ｘ、Ｉ２７５Ｘ、Ｐ２７６Ｘ、Ｓ２７７Ｘ、Ｋ２７８Ｘ、Ｒ２７９Ｘ、Ａ２８０Ｘ、Ｒ２８１Ｘ、Ｙ２８２Ｘ、Ｇ２８３Ｘ、Ｉ２８４Ｘ、Ｋ２８５Ｘ、Ｆ２８６Ｘ、Ｙ２８７Ｘ、Ｋ２８８Ｘ、Ｌ２８９Ｘ、Ｃ２９０Ｘ、Ｅ２９１Ｘ、Ｓ２９２Ｘ、Ｓ２９３Ｘ、Ｓ２９４Ｘ、Ｇ２９５Ｘ、Ｙ２９６Ｘ、Ｔ２９７Ｘ、Ｓ２９８Ｘ、Ｙ２９９Ｘ、Ｆ３００Ｘ、Ｉ３０２Ｘ、Ｅ３０４Ｘ、Ｇ３０５Ｘ、Ｋ３０６Ｘ、Ｄ３０７Ｘ、Ｓ３０８Ｘ、Ｋ３０９Ｘ、Ｌ３１０Ｘ、Ｄ３１１Ｘ、Ｐ３１２Ｘ、Ｐ３１３Ｘ、Ｇ３１４Ｘ、Ｃ３１５Ｘ、Ｐ３１６Ｘ、Ｐ３１７Ｘ、Ｄ３１８Ｘ、Ｌ３１９Ｘ、Ｔ３２０Ｘ、Ｖ３２１Ｘ、Ｓ３２２Ｘ、Ｇ３２３Ｘ、Ｋ３２４Ｘ、Ｉ３２５Ｘ、Ｖ３２６Ｘ、Ｗ３２７Ｘ、Ｅ３２８Ｘ、Ｌ３２９Ｘ、Ｉ３３０Ｘ、Ｓ３３１Ｘ、Ｐ３３２Ｘ、Ｌ３３３Ｘ、Ｌ３３４Ｘ、Ｇ３３５Ｘ、Ｑ３３６Ｘ、Ｆ３３８Ｘ、Ｈ３３９Ｘ、Ｌ３４０Ｘ、Ｖ３４２Ｘ、Ｎ３４４Ｘ、Ｆ３４５Ｘ、Ｙ３４６Ｘ、Ｓ３４７Ｘ、Ｓ３４８Ｘ、Ｉ３４９Ｘ、Ｌ３５１Ｘ、Ｔ３５３Ｘ、Ａ３５４Ｘ、Ｙ３５６Ｘ、Ｃ３５７Ｘ、Ｌ３５８Ｘ、Ｄ３５９Ｘ、Ｔ３６０Ｘ、Ｐ３６１Ｘ、Ａ３６２Ｘ、Ｃ３６３Ｘ、Ｇ３６４Ｘ、Ｉ３６６Ｘ、Ｎ３６７Ｘ、Ｒ３６８Ｘ、Ｄ３６９Ｘ、Ｋ３７１Ｘ、Ｇ３７２Ｘ、Ｌ３７３Ｘ、Ｒ３７５Ｘ、Ａ３７６Ｘ、Ｌ３７７Ｘ、Ｌ３７８Ｘ、Ｄ３７９Ｘ、Ｋ３８０Ｘ、Ｋ３８１Ｘ、Ｌ３８２Ｘ、Ｎ３８３Ｘ、Ｒ３８４ＸＧ３８５Ｘ、Ｔ３８７Ｘ、Ｙ３８８Ｘ、Ａ３８９Ｘ、Ｌ３９０Ｘ、Ｋ３９２Ｘ、Ｎ３９３Ｘ、Ｅ３９４Ｘ、Ａ３９７Ｘ、Ｋ３９９Ｘ、Ｆ４００Ｘ、Ｆ４０１Ｘ、Ｄ４０２Ｘ、Ｎ４０５Ｘ、Ｌ４０６Ｘ、Ｌ４０９Ｘ、Ｒ４２２Ｘ、Ｙ４２３Ｘ、Ｇ４２４Ｘ、Ｅ４２５Ｘ、Ｐ４２６Ｘ、Ｋ４２８Ｘ、Ｎ４２９Ｘ、Ｋ４３０Ｘ、Ｐ４３１Ｘ、Ｌ４３２Ｘ、Ｓ４３４Ｘ、Ｋ４３５Ｘ、Ｅ４３６Ｘ、Ｓ４３８Ｘ、Ｋ

４３９Ｘ、Ｙ４４０Ｘ、Ｇ４４２Ｘ、Ｇ４４３Ｘ、Ｖ４４４Ｘ、Ｒ４４６Ｘ、Ｔ４４７Ｘ、Ｌ４５０Ｘ、Ｑ４５１Ｘ、Ｈ４５２Ｘ、Ｎ４５５Ｘ、Ｔ４５７Ｘ、Ｒ４５８Ｘ、Ｔ４６０Ｘ、Ｒ４６１Ｘ、Ａ４６２Ｘ、Ｙ４６４Ｘ、Ｋ４６５Ｘ、Ｖ４６７Ｘ、Ｇ４６８Ｘ、Ｉ４６９Ｘ、Ｌ４７１Ｘ、Ｉ４７２Ｘ、Ｑ４７３Ｘ、Ｍ４７４Ｘ、Ｌ４７６Ｘ、Ｒ４７７Ｘ、Ｎ４７８Ｘ、Ｓ４７９Ｘ、Ｙ４８０Ｘ、Ｖ４８２ＸＹ３、Ｋ４８４Ｘ、Ａ４８５Ｘ、Ａ４８６Ｘ、Ｖ４８７Ｘ、Ｐ４８８Ｘ、Ｇ４８９Ｘ、Ｐ４９０Ｘ、Ｋ４９１Ｘ、Ｌ４９２Ｘ、Ｓ４９３Ｘ、Ｙ４９４Ｘ、Ｙ４９５Ｘ、Ｋ４９６Ｘ、Ｑ４９８Ｘ、Ｌ４９９Ｘ、Ｑ５００Ｘ、Ｉ５０１Ｘ、Ｌ５０２Ｘ、Ｐ５０３Ｘ、Ａ５０４Ｘ、Ｌ５０５Ｘ、Ｌ５０６Ｘ、Ｆ５０７Ｘ、Ｇ５０８Ｘ、Ｇ５０９Ｘ、Ｖ５１０Ｘ、Ｅ５１１Ｘ、Ｅ５１２Ｘ、Ｑ５１３Ｘ、Ｔ５１４Ｘ、Ｖ５１５Ｘ、Ｅ５１７Ｘ、Ｍ５１８Ｘ、Ｐ５１９Ｘ、Ｐ５２０Ｘ、Ｓ５２１Ｘ、Ｄ５２２Ｘ、Ｎ５２３Ｘ、Ｖ５２４Ｘ、Ａ５２５Ｘ、Ｌ５２７Ｘ、Ｉ５２８Ｘ、Ｇ５２９Ｘ、Ｋ５３０Ｘ、Ｆ５３２Ｘ、Ｉ５３３Ｘ、Ｄ５３４Ｘ、Ｔ５３５Ｘ、Ｌ５３６Ｘ、Ｐ５３７Ｘ、Ｐ５３８Ｘ、Ｔ５３９Ｘ、Ｐ５４０Ｘ、Ｇ５４１Ｘ、Ｆ５４２Ｘ、Ｑ５４３Ｘ、Ｒ５４４Ｘ、Ｐ５４５Ｘ、Ｑ５４６Ｘ、Ｋ５４７Ｘ、Ｇ５４８Ｘ、Ｃ５４９Ｘ、Ｋ５５０Ｘ、Ｖ５５１Ｘ、Ｃ５５２Ｘ、Ｒ５５３Ｘ、Ｋ５５４Ｘ、Ｒ５５５Ｘ、Ｇ５５６Ｘ、Ｉ５５７Ｘ、Ｒ５５８Ｘ、Ｒ５５９Ｘ、Ｄ５６０Ｘ、Ｔ５６１Ｘ、Ｒ５６２Ｘ、Ｙ５６３Ｘ、Ｙ５６４Ｘ、Ｃ５６５Ｘ、Ｐ５６６Ｘ、Ｋ５６７Ｘ、Ｃ５６８Ｘ、Ｐ５６９Ｘ、Ｒ５７０Ｘ、Ｎ５７１Ｘ、Ｐ５７２Ｘ、Ｇ５７３Ｘ、Ｌ５７４Ｘ、Ｃ５７５Ｘ、Ｆ５７６Ｘ、Ｋ５７７Ｘ、Ｐ５７８Ｘ、Ｃ５７９Ｘ、Ｆ５８０Ｘ、Ｅ５８１Ｘ、Ｉ５８２Ｘ、Ｙ５８３Ｘ、Ｈ５８４Ｘ、Ｔ５８５Ｘ、Ｑ５８６Ｘ、Ｌ５８７Ｘ、Ｈ５８８Ｘ、またはＹ５８９Ｘの置換を含む。切除能力のある、組み込み欠損アミノ酸置換の一覧は、米国特許第１０，０４１，０７７号に見出すことができ、その内容は、参照によりそれらの全体が組み込まれる。

【０６３０】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、核局在化シグナルに融合される。ある特定の実施形態において、配列番号１４５１７または配列番号１４５１８は、核局在化シグナルに融合される。ある特定の実施形態において、核局在化シグナルに融合されたｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼのアミノ酸配列は、以下を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる。

【化１０９】

```
   1 atggcaccca aaaagaaacg taaagtgatg gccaaaagat tttacagcgc cgaagaagca
  61 gcagcacatt gcatggcatc gtcatccgaa gaattctcgg ggagcgattc cgaatatgtc
 121 ccaccggcct cggaaagcga ttcgagcact gaggagtcgt ggtgttcctc ctcaactgtc
 181 tcggctcttg aggagccgat ggaagtggat gaggatgtgg acgacttgga ggaccaggaa
 241 gccggagaca gggccgacgc tgccgcggga ggggagccgg cgtggggacc tccatgcaat
 301 tttcctcccg aaatcccacc gttcactact gtgccgggag tgaaggtcga cacgtccaac
 361 ttcgaaccga tcaatttctt tcaactcttc atgactgaag cgatcctgca agatatggtg
 421 ctctacacta atgtgtacgc cgagcagtac ctgactcaaa acccgctgcc tcgctacgcg
 481 agagcgcatg cgtggcaccc gaccgatatc gcggagatga agcggttcgt gggactgacc
 541 ctcgcaatgg gcctgatcaa ggccaacagc ctcgagtcat actgggatac cacgactgtg
 601 cttagcattc cggtgttctc cgctaccatg tcccgtaacc gctaccaact cctgctgcgg
 661 ttcctccact tcaacaacaa tgcgaccgct gtgccacctg accagccagg acacgacaga
 721 ctccacaagc tgcggccatt gatcgactcg ctgagcgagc gattcgccgc ggtgtacacc
 781 ccttgccaaa acatttgcat cgacgagtcg cttctgctgt ttaaaggccg gcttcagttc
 841 cgccagtaca tcccatcgaa gcgcgctcgc tatggtatca aattctacaa actctgcgag
 901 tcgtccagcg gctacacgtc atacttcttg atctacgagg ggaaggactc taagctggac
 961 ccaccggggt gtccaccgga tcttactgtc tccggaaaaa tcgtgtggga actcatctca
1021 cctctcctcg gacaaggctt tcatctctac gtcgacaatt tctactcatc gatccctctg
1081 ttcaccgccc tctactgcct ggatactcca gcctgtggga ccattaacag aaaccggaag

1141 ggtctgccga gagcactgct ggataagaag ttgaacaggg gagagactta cgcgctgaga
1201 aagaacgaac tcctcgccat caaattcttc gacaagaaaa atgtgtttat gctcacctcc
1261 atccacgacg aatccgtcat ccgggagcag cgcgtgggca ggccgccgaa aaacaagccg
1321 ctgtgctcta aggaatactc caagtacatg gggggtgtcg accggaccga tcagctgcag
1381 cattactaca acgccactag aaagacccgg gcctggtaca agaaagtcgg catctacctg
1441 atccaaatgg cactgaggaa ttcgtatatt gtctacaagg ctgccgttcc gggcccgaaa
1501 ctgtcatact acaagtacca gcttcaaatc ctgccggcgc tgctgttcgg tggagtggaa
1561 gaacagactg tgcccgagat gccgccatcc gacaacgtgg cccggttgat cggaaagcac
1621 ttcattgata ccctgcctcc gacgcctgga aagcagcggc cacagaaggg atgcaaagtt
1681 tgccgcaagc gcggaatacg gcgcgatacc cgctactatt gcccgaagtg cccccgcaat

1741 cccggactgt gtttcaagcc ctgttttgaa atctaccaca cccagttgca ttac
```

（配列番号１４６２６）。

【０６３１】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、Ｘｅｎｏｐｕｓ　ｔｒｏｐｉｃａｌｉｓから単離されるか、またはそれに由来する。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化１１０】

```
  1 ttaacctttt tactgccaat gacgcatggg atacgtcgtg gcagtaaaag ggcttaaatg
 61 ccaacgacgc gtcccatacg ttgttggcat tttaagtctt ctctctgcag cggcagcatg
121 tgccgccgct gcagagagtt tctagcgatg acagcccctc tgggcaacga gccgggggggg

181 ctgtc
```

（配列番号１４５１９）。

【０６３２】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化１１１】

```
  1 tttgcatttt tagacattta gaagcctata tcttgttaca gaattggaat tacacaaaaa
 61 ttctaccata ttttgaaagc ttaggttgtt ctgaaaaaaa caatatattg ttttcctggg
121 taaactaaaa gtcccctcga ggaaaggccc ctaaagtgaa acagtgcaaa acgttcaaaa
181 actgtctggc aatacaagtt ccactttgac caaaacggct ggcagtaaaa gggttaa
```

（配列番号１４５２０）。

【０６３３】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ

様トランスポゾンは、配列番号１４５１９および配列番号１４５２０を含む。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化１１２】

```
  1 ttaacccttt gcctgccaat cacgcatggg atacgtcgtg gcagtaaaag ggcttaaatg
 61 ccaacgacgc gtcccatacg ttgttggcat tttaagtctt ctctctgcag cggcagcatg
121 tgccgccgct gcagagagtt tctagcgatg acagcccctc tgggcaacga gccgggggggg

181 ctgtc （配列番号１４５２１）。
```

【０６３４】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化１１３】

```
  1 tttgcatttt tagacattta gaagcctata tcttgttaca gaattggaat tacacaaaaa
 61 ttctaccata ttttgaaagc ttaggttgtt ctgaaaaaaa caatatattg ttttcctggg
121 taaactaaaa gtcccctcga ggaaaggccc ctaaagtgaa acagtgcaaa acgttcaaaa
181 actgtctggc aatacaagtt ccactttggg acaaatcggc tggcagtgaa agggttaa
```

（配列番号１４５２２）

【０６３５】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化１１４】

```
  1 ttaacctttt tactgccaat gacgcatggg atacgtcgtg gcagtaaaag ggcttaaatg
 61 ccaacgacgc gtcccatacg ttgttggcat tttaattctt ctctctgcag cggcagcatg

121 tgccgccgct gcagagagtt tctagcgatg acagcccctc tgggcaacga gccgggggggg

181 ctgtc （配列番号１４５２３）。
```

【０６３６】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、配列番号１４５２および配列番号１４５１９、配列番号１４５２１または配列番号１４５２３を含む。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、配列番号１４５２２および配列番号１４５１９、配列番号１４５２１または配列番号１４５２３を含む。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、配列番号１４５１９、配列番号１４５２１、または配列番号１４５２３からの少なくとも１４個、１６個、１８個、２０個、３０個、または４０個の連続するヌクレオチドを含む一末端を含む。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、配列番号１４５２０または配列番号１４５２２からの少なくとも１４個、１６個、１８個、２０個、３０個、または４０個の連続するヌクレオチドを含む一末端を含む。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、配列番号１４５１９、配列番号１４５２１、または配列番号１４５２３と少なくとも９０％の同一性を有する一末端を含む。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、配列番号１４５２または配列番号１４５２２と少なくとも９０％の同一性を有する一末端を含む。一実施形態において、一方のトランスポゾン末端は、配列番号１４５１９と少なくとも９０％同一であり、もう一方のトランスポゾン末端は、配列番号１４５２０と少なくとも９０％同一である。

【０６３７】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ

様トランスポゾンは、ＴＴＡＡＣＣＴＴＴＴＴＡＣＴＧＣＣＡ（配列番号１４５２４）の配列を含む。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、ＴＴＡＡＣＣＣＴＴＴＧＣＣＴＧＣＣＡ（配列番号１４５２６）の配列を含む。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、ＴＴＡＡＣＣＹＴＴＴＴＡＣＴＧＣＣＡ（配列番号１４５２７）の配列を含む。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、ＴＧＧＣＡＧＴＡＡＡＡＧＧＧＴＴＡＡ（配列番号１４５２９）の配列を含む。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、ＴＧＧＣＡＧＴＧＡＡＡＧＧＧＴＴＡＡ（配列番号１４５３１）の配列を含む。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、ＴＴＡＡＣＣＹＴＴＴＫＭＣＴＧＣＣＡ（配列番号１４５３３）の配列を含む。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンの一末端は、配列番号１４５２４、配列番号１４５２６、および配列番号１４５２７から選択される配列を含む。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）（ＰＢ）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンの一末端は、配列番号１４５２９および配列番号１４５３１から選択される配列を含む。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンの各逆方向末端反復は、ＣＣＹＴＴＴＫＭＣＴＧＣＣＡ（配列番号１４５６３）のＩＴＲ配列の配列を含む。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）（ＰＢ）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンの各末端は、逆方向に配列番号１４５６３を含む。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンの１つのＩＴＲは、配列番号１４５２４、配列番号１４５２６、および配列番号１４５２７から選択される配列を含む。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンの１つのＩＴＲは、配列番号１４５２９および配列番号１４５３１から選択される配列を含む。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、２つのトランスポゾン末端において逆方向に配列番号１４５３３を含む。

【０６３８】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、配列番号１４５１９および配列番号１４５１９を含む末端、または配列番号１４５１９および配列番号１４５２０と少なくとも９０％の配列同一性を有するこれらのいずれかまたは両方のバリアントを有し得、かつ、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、配列番号１４５１７の配列、または配列番号１４５１７もしくは配列番号１４５１８と少なくとも％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意のパーセンテージの配列同一性を示すバリアントを有する。ある特定の実施形態において、一方のｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾン末端は、配列番号１４５１９、配列番号１４５２１、または配列番号１４５２３からの少なくとも１４個の連続するヌクレオチドを含み、もう一方のトランスポゾン末端は、配列番号１４５２０または配列番号１４５２２からの少なくとも１４個の連続するヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態において、一方のトランスポゾン末端は、配列番号１４５１９、配列番号１４５２１、または配列番号１４５２３からの少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、少なくとも２２個、少なくとも２５個、少なくとも３０個の連続するヌクレオチドを含み、かつ、もう一方のトランスポゾン末端は、配列番号１４５２０または配列番号１４５２２からの少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、少なくとも２０個、少なくとも２２個、少なくとも２５個、または少なくとも３０個の連続するヌクレオチドを含む。

【０６３９】
ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、配列番号１４５１９に対応する左配列、および配列番号１４５２０に対応する右配列を有するトランスポゾン末端を認識する。一方のトランスポゾン末端の左末端にある５’－ＴＴＡＡ－３’配列のＤＮＡを第２のトランスポゾン末端の右端にある５’－ＴＴＡＡ－３’に切断することによって、１つのＤＮＡ分子からトランスポゾンを切除し、それらの間に配置されたいかなる異種ＤＮＡも含み、切除された配列を第２のＤＮＡ分子に挿入する。ある特定の実施形態において、左および右トランスポゾン末端の短縮および改変されたバージョンはまた、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼによって転位され得るトランスポゾンの一部として機能する。例えば、左トランスポゾン末端は、配列番号１４５２１または配列番号１４５２３に対応する配列によって置き換えることができ、右のトランスポゾン末端は、配列番号１４５２２に対応するより短い配列によって置き換えることができる。ある特定の実施形態において、左および右のトランスポゾン末端は、５’－ＴＴＡＡ－３’挿入部位を含む、それらの末端において１８ｂｐのほぼ完全に反復される配列（５’－ＴＴＡＡＣＣＹＴＴＴＫＭＣＴＧＣＣＡ：配列番号１４５３３）を共有し、その配列は、２つの末端において配向で反転される。つまり、（配列番号１４５１９）および配列番号１４５２３にあり、左トランスポゾン末端は、配列５’－ＴＴＡＡＣＣＴＴＴＴＴＡＣＴＧＣＣＡ－３’（配列番号１４５２４）で始まるか、または（配列番号１４５２１）において、左トランスポゾン末端は、配列５’－ＴＴＡＡＣＣＣＴＴＴＧＣＣＴＧＣＣＡ－３’（配列番号１４５２６）で始まり、右トランスポゾンは、この配列のほぼ逆の補体で終了し、配列番号１４５２０において、それは、５’ＴＧＧＣＡＧＴＡＡＡＡＧＧＧＴＴＡＡ－３’（配列番号１４５２９）で終了し、（配列番号１４５２２）において、それは、５’－ＴＧＧＣＡＧＴＧＡＡＡＧＧＧＴＴＡＡ－３’（配列番号１４５３１）で終了する。本開示の一実施形態は、各々が２つのトランスポゾン末端に逆方向で配列番号１４５３３を含む２つのトランスポゾン末端の間に挿入された異種ポリヌクレオチドを含むトランスポゾンである。ある特定の実施形態において、一方のトランスポゾン末端は、配列番号１４５２４、配列番号１４５２６、および配列番号１４５２７から選択される配列を含む。いくつかの実施形態において、一方のトランスポゾン末端は、配列番号１４５２９および配列番号１４５３１から選択される配列を含む。

【０６４０】
ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）（ＰＢ）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、Ｘｅｎｏｐｕｓ ｔｒｏｐｉｃａｌｉｓから単離されるか、またはそれに由来する。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化１１５】

```
  1 ccctttgcct gccaatcacg catgggatac gtcgtggcag taaaagggct taaatgccaa
 61 cgacgcgtcc catacgtt
```

（配列番号１４５７３）。

【０６４１】
ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化１１６】

```
  1 cctgggtaaa ctaaaagtcc cctcgaggaa aggcccctaa agtgaaacag tgcaaaacgt
 61 tcaaaaactg tctggcaata caagttccac tttgggacaa atcggctggc agtgaaaggg
```

（配列番号１４５７４）。

【０６４２】
ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、配列番号１４５７３または配列番号１４５７４からの少なくとも１

６個の連続する塩基と、ＣＣＹＴＴＴＢＭＣＴＧＣＣＡ（配列番号１４５７５）の逆方向末端反復と、を含む。

【０６４３】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化１１７】

```
  1 cccttttgcct gccaatcacg catgggatac gtcgtggcag taaaagggct taaatgccaa

 61 cgacgcgtcc catacgttgt tggcatttta agtcttctct ctgcagcggc agcatgtgcc
121 gccgctgcag agagtttcta gcgatgacag cccctctggg caacgagccg gggggggctgt

181 c（配列番号１４５７９）。
```

【０６４４】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化１１８】

```
  1 ccttttttact gccaatgacg catgggatac gtcgtggcag taaaagggct taaatgccaa
 61 cgacgcgtcc catacgttgt tggcatttta attcttctct ctgcagcggc agcatgtgcc
121 gccgctgcag agagtttcta gcgatgacag cccctctggg caacgagccg gggggggctgt

181 c（配列番号１４５８０）。
```

【０６４５】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

死の組

【化１１９】

```
  1 ccttttttact gccaatgacg catgggatac gtcgtggcag taaaagggct taaatgccaa
 61 cgacgcgtcc catacgttgt tggcatttta agtcttctct ctgcagcggc agcatgtgcc
121 gccgctgcag agagtttcta gcgatgacag cccctctggg caacgagccg gggggggctgt

181 c（配列番号１４５８１）。
```

【０６４６】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化１２０】

```
  1 ccttttttact gccaatgacg catgggatac gtcgtggcag taaaagggct taaatgccaa
 61 cgacgcgtcc catacgttgt tggcatttta agtcttctct ctgcagcggc agcatgtgcc

121 gccgctgcag agag（配列番号１４５８２）。
```

【０６４７】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化１２１】

```
 1 ccttttttact gccaatgacg catgggatac gtcgtggcag taaaagggct taaatgccaa
61 cgacgcgtcc catacgttgt tggcatttta agtctt（配列番号１４５８３）
```

【０６４８】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ

様トランスポゾンは、以下の配列を含む。
【化１２２】
1 ccctttgcct gccaatcacg catgggatac gtcgtggcag taaaagggct taaatgccaa
61 cgacgcgtcc catacgttgt tggcatttta agtctt （配列番号１４５８４）。

【０６４９】
ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。
【化１２３】
1 ttatcctttt tactgccaat gacgcatggg atacgtcgtg gcagtaaaag ggcttaaatg
61 ccaacgacgc gtcccatacg ttgttggcat tttaagtctt ctctctgcag cggcagcatg
121 tgccgccgct gcagagagtt tctagcgatg acagcccctc tgggcaacga gccgggggggg
181 ctgtc （配列番号１４５８５）。

【０６５０】
ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。
【化１２４】
1 tttgcatttt tagacattta gaagcctata tcttgttaca gaattggaat tacacaaaaa
61 ttctaccata ttttgaaagc ttaggttgtt ctgaaaaaaa caatatattg ttttcctggg
121 taaactaaaa gtcccctcga ggaaaggccc ctaaagtgaa acagtgcaaa acgttcaaaa
181 actgtctggc aatacaagtt ccactttggg acaaatcggc tggcagtgaa aggg（配列番号１４５８６）。

【０６５１】
ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、配列番号１４５７３および配列番号１４５７９～１４５８５から選択される左トランスポゾン末端配列を含む。ある特定の実施形態において、左トランスポゾン末端配列は、前に左標的配列がある。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。
【化１２５】
1 tttgcatttt tagacattta gaagcctata tcttgttaca gaattggaat tacacaaaaa
61 ttctaccata ttttgaaagc ttaggttgtt ctgaaaaaaa caatatattg ttttcctggg
121 taaactaaaa gtcccctcga ggaaaggccc ctaaagtgaa acagtgcaaa acgttcaaaa
181 actgtctggc aatacaagtt ccactttgac caaaacggct ggcagtaaaa ggg（配列番号１４５８７）。

【０６５２】
ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。
【化１２６】
1 ttgttctgaa aaaaacaata tattgttttc ctgggtaaac taaaagtccc ctcgaggaaa
61 ggcccctaaa gtgaaacagt gcaaaacgtt caaaaactgt ctggcaatac aagttccact
121 ttgaccaaaa cggctggcag taaaaggg （配列番号１４５８８）。

【０６５３】
ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化１２７】

```
  1 tttgcatttt tagacattta gaagcctata tcttgttaca gaattggaat tacacaaaaa
 61 ttctaccata tttgaaagc ttaggttgtt ctgaaaaaaa caatatattg ttttcctggg
121 taaactaaaa gtcccctcga ggaaaggccc ctaaagtgaa acagtgcaaa acgttcaaaa
181 actgtctggc aatacaagtt ccactttgac caaaacggct ggcagtaaaa gggttat
```

（配列番号１４５８９）。

【０６５４】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化１２８】

```
  1 ttgttctgaa aaaaacaata tattgttttc ctgggtaaac taaaagtccc ctcgaggaaa
 61 ggcccctaaa gtgaaacagt gcaaaacgtt caaaaactgt ctggcaatac aagttccact
121 ttgggacaaa tcggctggca gtgaaaggg
```

（配列番号１４５９０）。

【０６５５】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、配列番号１４５７４および配列番号１４５８７～１４５９０から選択される右トランスポゾン末端配列を含む。ある特定の実施形態において、右トランスポゾン末端配列は、前に右標的配列がある。ある特定の実施形態において、左および右のトランスポゾン末端は、標的配列に隣接する２つの末端で配向が反転された１４の反復配列（配列番号１４５７５）を共有する。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、標的配列と配列番号１４５８２～１４５８４および１４５７３から選択される配列とを含む左トランスポゾン末端と、配列番号１４５８８～１４５９０および１４５７４から選択される配列とその後に右標的配列とを含む右トランスポゾン末端と、を含む。

【０６５６】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンの左トランスポゾン末端は、以下の

【化１２９】

```
 1 atcacgcatg ggatacgtcg tggcagtaaa agggcttaaa tgccaacgac gcgtcccata
61 cgtt
```

（配列番号１４５９１）

（配列番号１４５９１）およびＩＴＲを含む。ある特定の実施形態において、左トランスポゾン末端は、以下の

【化１３０】

```
  1 atgacgcatg ggatacgtcg tggcagtaaa agggcttaaa tgccaacgac gcgtcccata
 61 cgttgttggc attttaagtc tt
```

（配列番号１４５９２）

およびＩＴＲを含む。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンの右トランスポゾン末端は、以下の

【化１３１】

```
 1 cctgggtaaa ctaaaagtcc cctcgaggaa aggcccctaa agtgaaacag tgcaaaacgt
61 tcaaaaactg tctggcaata caagttccac tttgggacaa atcggc
```

（配列番号１４５９３）

およびＩＴＲを含む。ある特定の実施形態において、右トランスポゾン末端は、以下の
【化１３２】

```
  1 ttgttctgaa aaaaacaata tattgttttc ctgggtaaac taaaagtccc ctcgaggaaa
 61 ggcccctaaa gtgaaacagt gcaaaacgtt caaaaactgt ctggcaatac aagttccact
121 ttgaccaaaa cggc
```

（配列番号１４５９４）

およびＩＴＲを含む。
【０６５７】
ある特定の実施形態において、一方のトランスポゾン末端は、配列番号１４５７３と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９９％、またはその間の任意のパーセンテージで同一である配列を含み、もう一方のトランスポゾン末端は、配列番号１４５７４と少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９９％、またはその間の任意のパーセンテージで同一である配列を含む。ある特定の実施形態において、一方のトランスポゾン末端は、配列番号１４５７３からの少なくとも１４個、少なくとも１６個、少なくとも１８個、少なくとも２０個、または少なくとも２５個の連続するヌクレオチドを含み、一方のトランスポゾン末端は、配列番号１４５７４からの少なくとも１４個、少なくとも１６個、少なくとも１８個、少なくとも２０個、または少なくとも２５個の連続したヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態において、一方のトランスポゾン末端は、配列番号１４５９１からの少なくとも１４個、少なくとも１６個、少なくとも１８個、少なくとも２０個を含み、もう一方の末端は、配列番号１４５９３からの少なくとも１４個、少なくとも１６個、少なくとも１８個、少なくとも２０個を含む。ある特定の実施形態において、各トランスポゾン末端は、逆方向で配列番号１４７５５を含む。
【０６５８】
ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、配列番号１４５７３、配列番号１４５７９、配列番号１４５８１、配列番号１４５８２、配列番号１４５８３、および配列番号１４５８３から選択される配列と、配列番号１４５８７、配列番号１４５８８、配列番号１４５８９、および配列番号１４５８６から選択される配列と、を含み、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、配列番号１４５１７または配列番号１４５１８を含む。
【０６５９】
ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、標的配列に隣接するＣＣＣＴＴＴＧＣＣＴＧＣＣＡ（配列番号１４６２２）（左ＩＴＲ）およびＴＧＧＣＡＧＴＧＡＡＡＧＧＧ（配列番号１４６２３）（右ＩＴＲ）のＩＴＲを含む。
【０６６０】
本開示の方法のある特定の実施形態において、トランスポザーゼ酵素は、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素である。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素は、Ｈｅｌｉｃｏｖｅｒｐａ　ａｒｍｉｇｅｒａから単離されるか、またはそれに由来する。ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素は、以下と少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意のパーセンテージで同一であるアミノ酸配列を含むか、またはそれからなり得る。

【化１３３】

```
  1 MASRQRLNHD EIATILENDD DYSPLDSESE KEDCVVEDDV WSDNEDAIVD FVEDTSAQED
 61 PDNNIASRES PNLEVTSLTS HRIITLPQRS IRGKNNHVWS TTKGRTTGRT SAINIIRTNR
121 GPTRMCRNIV DPLLCFQLFI TDEIIHEIVK WTNVEIIVKR QNLKDISASY RDTNTMEIWA
181 LVGILTLTAV MKDNHLSTDE LFDATFSGTR YVSVMSRERF EFLIRCIRMD DKTLRPTLRS
241 DDAFLPVRKI WEIFINQCRQ NHVPGSNLTV DEQLLGFRGR CPFRMYIPNK PDKYGIKFPM
301 MCAAATKYMI DAIPYLGKST KTNGLPLGEF YVKDLTKTVH GTNRNITCDN WFTSIPLAKN
361 MLQAPYNLTI VGTIRSNKRE MPEEIKNSRS RPVGSSMFCF DGPLTLVSYK PKPSKMVFLL
421 SSCDENAVIN ESNGKPDMIL FYNQTKGGVD SFDQMCKSMS ANRKTNRWPM AVFYGMLNMA
481 FVNSYIIYCH NKINKQEKPI SRKEFMKKLS IQLTTPWMQE RLQAPTLKRT LRDNITNVLK
541 NVVPASSENI SNEPEPKKRR YCGVCSYKKR RMTKAQCCKC KKAICGEHNI DVCQDCI
```

（配列番号１４５２５）。

【０６６１】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、Ｈｅｌｉｃｏｖｅｒｐａ　ａｒｍｉｇｅｒａから単離されるか、またはそれに由来する。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化１３４】

```
  1 ttaaccctag aagcccaatc tacgtaaatt tgacgtatac cgcggcgaaa tatctctgtc
 61 tctttcatgt ttaccgtcgg atcgccgcta acttctgaac caactcagta gccattggga
121 cctcgcagga cacagttgcg tcatctcggt aagtgccgcc attttgttgt actctctatt
181 acaacacacg tcacgtcacg tcgttgcacg tcattttgac gtataattgg gctttgtgta
241 actttgaaat ttgtttcaaa ttttttatgt ttgtgattta tttgagttaa tcgtattgtt
301 tcgttacatt tttcatataa taataatatt ttcaggttga gtacaaa
```

（配列番号１４５７０）。

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化１３５】

```
  1 agactgtttt tttctaagag acttctaaaa tattattacg agttgattta attttatgaa
 61 aacatttaaa actagttgat tttttttata attacataat tttaagaaaa agtgttagag
121 gcttgatttt tttgttgatt tttctaaga tttgattaaa gtgccataat agtattaata
181 aagagtattt tttaacttaa aatgtatttt atttattaat taaaacttca attatgataa
241 ctcatgcaaa aatatagttc attaacagaa aaaaatagga aaactttgaa gttttgtttt
301 tacacgtcat ttttacgtat gattgggctt tatagctagt taaatatgat tgggcttcta
361 gggttaa
```

（配列番号１４５２８）

【０６６２】

本開示の方法のある特定の実施形態において、トランスポザーゼ酵素は、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素である。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素は、Ｐｅｃｔｉｎｏｐｈｏｒａ　ｇｏｓｓｙｐｉｅｌｌａから単離されるか、またはそれに由来する。ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素は、以下と少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意のパーセンテージで同一であるアミノ酸配列を含むか、またはそれからなり得る。

【化１３６】

```
  1 MDLRKQDEKI RQWLEQDIEE DSKGESDNSS SETEDIVEME VHKNTSSESE VSSESDYEPV
 61 CPSKRQRTQI IESEESDNSE SIRPSRRQTS RVIDSDETDE DVMSSTPQNI PRNPNVIQPS
121 SRFLYGKNKH KWSSAAKPSS VRTSRRNIIH FIPGPKERAR EVSEPIDIFS LFISEDMLQQ
181 VVTFTNAEML IRKNKYKTET FTVSPTNLEE IRALLGLLFN AAAMKSNHLP TRMLFNTHRS
241 GTIFKACMSA ERLNFLIKCL RFDDKLTRNV RQRDDRFAPI RDLWQALISN FQKWYTPGSY
301 ITVDEQLVGF RGRCSFRMYI PNKPNKYGIK LVMAADVNSK YIVNAIPYLG KGTDPQNQPL
361 ATFFIKEITS TLHGTNRNIT MDNWFTSVPL ANELLMAPYN LTLVGTLRSN KREIPEKLKN
421 SKSRAIGTSM FCYDGDKTLV SYKAKSNKVV FILSTIHDQP DINQETGKPE MIHFYNSTKG
481 AVDTVDQMCS SISTNRKTQR WPLCVFYNML NLSIINAYVV YVYNNVRNNK KPMSRRDFVI
541 KLGDQLMEPW LRQRLQTVTL RRDIKVMIQD ILGESSDLEA PVPSVSNVRK IYYLCPSKAR
601 RMTKHRCIKC KQAICGPHNI DICSRCIE （配列番号１４５３０）。
```

【０６６３】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、Ｐｅｋｉｎｏｐｈｏｒａ　ｇｏｓｙｐｉｅｌｌａから単離されるか、またはそれに由来する。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化１３７】

```
  1 ttaaccctag ataactaaac attcgtccgc tcgacgacgc gctatgccgc gaaattgaag
 61 tttacctatt attccgcgtc ccccgccccc gccgcttttt ctagcttcct gatttgcaaa
121 atagtgcatc gcgtgacacg ctcgaggtca cacgacaatt aggtcgaaag ttacaggaat
181 ttcgtcgtcc gctcgacgaa agtttagtaa ttacgtaagt ttggcaaagg taagtgaatg
241 aagtattttt ttataattat tttttaattc tttatagtga taacgtaagg tttatttaaa
301 tttattactt ttatagttat ttagccaatt gttataaatt ccttgttatt gctgaaaaat
361 ttgcctgttt tagtcaaaat ttattaactt ttcgatcgtt ttttag （配列番号１４５３２）。
```

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化１３８】

```
  1 tttcactaag taatttttgtt cctatttagt agataagtaa cacataatta ttgtgatatt
 61 caaaacttaa gaggtttaat aaataataat aaaaaaaaaa tggtttttat ttcgtagtct
121 gctcgacgaa tgtttagtta ttacgtaacc gtgaatatag tttagtagtc tagggttaa （配列番号
```

１４５７１）。

【０６６４】

本開示の方法のある特定の実施形態において、トランスポザーゼ酵素は、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素である。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素は、Ｃｔｅｎｏｐｌｕｓｉａ　ａｎｇａｔａから単離されるか、またはそれに由来する。ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素は、以下と少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意のパーセンテージで同一であるアミノ酸配列を含むか、またはそれからなり得る。

【化１３９】

```
  1 MASRQHLYQD EIAAILENED DYSPHDTDSE MEDCVTQDDV RSDVEDEMVD NIGNGTSPAS
 61 RHEDPETPDP SSEASNLEVT LSSHRIIILP QRSIREKNNH IWSTTKGQSS GRTAAINIVR
121 TNRGPTRMCR NIVDPLLCFQ LFIKEEIVEE IVKWTNVEMV QKRVNLKDIS ASYRDTNEME
181 IWAIISMLTL SAVMKDNHLS TDELFNVSYG TRYVSVMSRE RFEFLLRLLR MGDKLLRPNL
241 RQEDAFTPVR KIWEIFINQC RLNYVPGTNL TVDEQLLGFR GRCPFRMYIP NKPDKYGIKF
301 PMVCDAATKY MVDAIPYLGK STKTQGLPLG EFYVKELTQT VHGTNRNVTC DNWFTSVPLA
361 KSLLNSPYNL TLVGTIRSNK REIPEEVKNS RSRQVGSSMF CFDGPLTLVS YKPKPSKMVF
421 LLSSCNEDAV VNQSNGKPDM ILFYNQTKGG VDSFDQMCSS MSTNRKTNRW PMAVFYGMLN
481 MAFVNSYIIY CHNMLAKKEK PLSRKDFMKK LSTDLTTPSM QKRLEAPTLK RSLRDNITNV
541 LKIVPQAAID TSFDEPEPKK RRYCGFCSYK KKRMTKTQCF KCKKPVCGEH NIDVCQDCI
```

（配列番号１４５３４）。

【０６６５】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、Ｃｔｅｎｏｐｌｕｓｉａ　ａｎｇａｔａから単離されるか、またはそれに由来する。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化１４０】

```
  1 ttaaccctag aagcccaatc tacgtcattc tgacgtgtat gtcgccgaaa atactctgtc
 61 tctttctcct gcacgatcgg attgccgcga acgctcgatt caacccagtt ggcgccgaga
121 tctattggag gactgcggcg ttgattcggt aagtcccgcc attttgtcat agtaacagta
181 ttgcacgtca gcttgacgta tatttgggct ttgtgttatt tttgtaaatt ttcaacgtta
241 gtttattatt gcatcttttt gttacattac tggtttattt gcatgtatta ctcaaatatt

301 atttttattt tagcgtagaa aataca （配列番号１４５３５）。
```

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化１４１】

```
  1 agactgtttt ttttgtattt gcattatata ttatattcta aagttgattt aattctaaga
 61 aaaacattaa aataagtttc tttttgtaaa atttaattaa ttataagaaa aagtttaagt
121 tgatctcatt ttttataaaa atttgcaatg tttccaaagt tattattgta aaagaataaa
181 taaaagtaaa ctgagtttta attgatgttt tattatatca ttatactata tattacttaa
241 ataaaacaat aactgaatgt atttctaaaa ggaatcacta gaaaatatag tgatcaaaaa
301 tttacacgtc atttttgcgt atgattgggc tttataggtt ctaaaaatat gattgggcct
361 ctagggttaa （配列番号１４５３６）。
```

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、ＣＣＣＴＡＧＡＡＧＣＣＣＡＡＴＣ（配列番号１４５６４）のＩＴＲ配列を含む。

【０６６６】

本開示の方法のある特定の実施形態において、トランスポザーゼ酵素は、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素である。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素は、Ａｇｒｏｔｉｓ　ｉｐｓｉｌｏｎから単離されるか、またはそれに由来する。ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）（ＰＢ）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素は、以下と少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意のパーセンテージで同一であるアミノ酸配列を含むか、またはそれからなり得る。

【化１４２】

```
  1 MESRQRLNQD EIATILENDD DYSPLDSDSE AEDRVVEDDV WSDNEDAMID YVEDTSRQED
 61 PDNNIASQES ANLEVTSLTS HRIISLPQRS ICGKNNHVWS TTKGRTTGRT SAINIIRTNR
121 GPTRMCRNIV DPLLCFQLFI TDEIIHEIVK WTNVEMIVKR QNLIDISASY RDTNTMEMWA
181 LVGILTLTAV MKDNHLSTDE LFDATFSGTR YVSVMSRERF EFLIRCMRMD DKTLRPTLRS
241 DDAFIPVRKL WEIFINQCRL NYVPGGNLTV DEQLLGFRGR CPFRMYIPNK PDKYGIRFPM
301 MCDAATKYMI DAIPYLGKST KTNGLPLGEF YVKELTKTVH GTNRNVTCDN WFTSIPLAKN
361 MLQAPYNLTI VGTIRSNKRE IPEEIKNSRS RPVGSSMFCF DGPLTLVSYK PKPSRMVFLL
421 SSCDENAVIN ESNGKPDMIL FYNQTKGGVD SFDQMCKSMS ANRKTNRWPM AVFYGMLNMA
481 FVNSYIIYCH NKINKQKKPI NRKEFMKNLS TDLTTPWMQE RLKAPTLKRT LRDNITNVLK
541 NVVPPSPANN SEEPGPKKRS YCGFCSYKKR RMTKTQFYKC KKAICGEHNI DVCQDCV
```

（配列番号１４５３７）。

【０６６７】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、Ａｇｒｏｔｉｓ　ｉｐｓｉｌｏｎから単離されるか、またはそれに由来する。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化１４３】

```
  1 ttaaccctag aagcccaatc tacgtaaatt tgacgtatac cgcggcgaaa tatatctgtc
 61 tctttcacgt ttaccgtcgg attcccgcta acttcggaac caactcagta gccattgaga
121 actcccagga cacagttgcg tcatctcggt aagtgccgcc attttgttgt aatagacagg
181 ttgcacgtca ttttgacgta taattgggct ttgtgtaact tttgaaatta tttataattt
241 ttattgatgt gatttatttg agttaatcgt attgtttcgt tacatttttc atatgatatt

301 aatattttca gattgaatat aaa
```

（配列番号１４５３８）。

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化１４４】

```
  1 agactgtttt ttttaaaagg cttataaagt attactattg cgtgatttaa ttttataaaa
 61 atatttaaaa ccagttgatt tttttaataa ttacctaatt ttaagaaaaa atgttagaag
121 cttgatattt ttgttgattt ttttctaaga tttgattaaa aggccataat tgtattaata
181 aagagtattt ttaacttcaa atttatttta tttattaatt aaaacttcaa ttatgataat
241 acatgcaaaa atatagttca tcaacagaaa aatataggaa aactctaata gttttatttt
301 tacacgtcat ttttacgtat gattgggctt tatagctagt caaatatgat tgggcttcta

361 gggttaa
```

（配列番号１４５３９）

【０６６８】

本開示の方法のある特定の実施形態において、トランスポザーゼ酵素は、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素である。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素は、Ｍｅｇａｃｈｉｌｅ　ｒｏｔｕｎｄａｔａから単離されるか、またはそれに由来する。ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）（ＰＢ）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素は、以下と少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意のパーセンテージで同一であるアミノ酸配列を含むか、またはそれからなり得る。

【化１４５】

```
  1 MNGKDSLGEF YLDDLSDCLD CRSASSTDDE SDSSNIAIRK RCPIPLIYSD SEDEDMNNNV
 61 EDNNHFVKES NRYHYQIVEK YKITSKTKKW KDVTVTEMKK FLGLIILMGQ VKKDVLYDYW
121 STDPSIETPF FSKVMSRNRF LQIMQSWHFY NNNDISPNSH RLVKIQPVID YFKEKFNNVY
181 KSDQQLSLDE CLIPWRGRLS IKTYNPAKIT KYGILVRVLS EARTGYVSNF CVYAADGKKI
241 EETVLSVIGP YKNMWHHVYQ DNYYNSVNIA KIFLKNKLRV CGTIRKNRSL PQILQTVKLS
301 RGQHQFLRNG HTLLEVWNNG KRNVNMISTI HSAQMAESRN RSRTSDCPIQ KPISIIDYNK
361 YMKGVDRADQ YLSYYSIFRK TKKWTKRVVM FFINCALFNS FKVYTTLNGQ KITYKNFLHK
421 AALSLIEDCG TEEQGTDLPN SEPTTTRTTS RVDHPGRLEN FGKHKLVNIV TSGQCKKPLR

481 QCRVCASKKK LSRTGFACKY CNVPLHKGDC FERYHSLKKY （配列番号１４５４０）。
```

【０６６９】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、Ｍｅｇａｃｈｉｌｅ　ｒｏｔｕｎｄａｔａから単離されるか、またはそれに由来する。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化１４６】

```
  1 ttaaataatg cccactctag atgaacttaa cactttaccg accggccgtc gattattcga
 61 cgtttgctcc ccagcgctta ccgaccggcc atcgattatt cgacgtttgc ttcccagcgc
121 ttaccgaccg gtcatcgact tttgatcttt ccgttagatt tggttaggtc agattgacaa
181 gtagcaagca tttcgcattc tttattcaaa taatcggtgc ttttttctaa gctttagccc

241 ttagaa （配列番号１４５４１）。
```

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化１４７】

```
  1 acaacttctt ttttcaacaa atattgttat atggattatt tatttattta tttatttatg
 61 gtatatttta tgtttattta tttatggtta ttatggtata ttttatgtaa ataataaact
121 gaaaacgatt gtaatagatg aaataaatat tgttttaaca ctaatataat taaagtaaaa
181 gattttaata aatttcgtta ccctacaata acacgaagcg tacaatttta ccagagttta

241 ttaa （配列番号１４５４２）。
```

【０６７０】

本開示の方法のある特定の実施形態において、トランスポザーゼ酵素は、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素である。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素は、Ｂｏｍｂｕｓ　ｉｍｐａｔｉｅｎｓから単離されるか、またはそれに由来する。ｐｉｇｇｙＢａｃ（ＰＢ）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素は、以下と少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意のパーセンテージで同一であるアミノ酸配列を含むか、またはそれからなり得る。

【化１４８】

```
  1 MNEKNGIGEF YLDDLSDCPD SYSRSNSGDE SDGSDTIIRK RGSVLPPRYS DSEDDEINNV
 61 EDNANNVENN DDIWSTNDEA IILEPFEGSP GLKIMPSSAE SVTDNVNLFF GDDFFEHLVR
121 ESNRYHYQVM EKYKIPSKAK KWTDITVPEM KKFLGLIVLM GQIKKDVLYD YWSTDPSIET
181 PFFSQVMSRN RFVQIMQSWH FCNNDNIPHD SHRLAKIQPV IDYFRRKFND VYKPCQQLSL
241 DESIIPWRGR LSIKTYNPAK ITKYGILVRV LSEAVTGYVC NFDVYAADGK KLEDTAVIEP
301 YKNIWHQIYQ DNYYNSVKMA RILLKNKVRV CGTIRKNRGL PRSLKTIQLS RGQYEFRRNH
361 QILLEVWNNG RRNVNMISTI HSAQLMESRS KSKRSDVPIQ KPNSIIDYNK YMKGVDRADQ
421 YLAYYSIFRK TKKWTKRVVM FFINCALFNS FRVYTILNGK NITYKNFLHK VAVSWIEDGE
481 TNCTFQDDNL PNSEPTRRAP RLDHPGRLSN YGKHKLINIV TSGRSLKPQR QCRVCAVQKK

541 RSRTCFVCKF CNVPLHKGDC FERYHTLKKY （配列番号１４５４３）。
```

【０６７１】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、Ｂｏｍｂｕｓ　ｉｍｐａｔｉｅｎｓから単離されるか、またはそれに由来する。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化１４９】

```
   1 ttaatttttt aacattttac cgaccgatag ccgattaatc gggtttttgc cgctgacgct
  61 taccgaccga taacctatta atcggctttt tgtcgtcgaa gcttaccaac ctatagccta
 121 cctatagtta atcggttgcc atggcgataa acaatctttc tcattatatg agcagtaatt
 181 tgttatttag tactaaggta ccttgctcag ttgcgtcagt tgcgttgctt tgtaagctcc

241 cacagtttta taccaattcg aaaaacttac cgttcgcg （配列番号１４５４４）。
```

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化１５０】

```
   1 actatttcac atttgaacta aaaaccgttg taatagataa aataaatata atttagtatt
  61 aatattatgg aaacaaaaga ttttattcaa tttaattatc ctatagtaac aaaaagcggc
 121 caattttatc tgagcatacg aaaagcacag atactcccgc ccgacagtct aaaccgaaac
 181 agagccggcg ccagggagaa tctgcgcctg agcagccggt cggacgtgcg tttgctgttg
 241 aaccgctagt ggtcagtaaa ccagaaccag tcagtaagcc agtaactgat cagttaacta
 301 gattgtatag ttcaaattga acttaatcta gtttttaagc gtttgaatgt tgtctaactt

361 cgttatatat tatattcttt ttaa （配列番号１４５４５）。
```

【０６７２】

本開示の方法のある特定の実施形態において、トランスポザーゼ酵素は、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素である。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素は、Ｍａｍｅｓｔｒａ　ｂｒａｓｓｉｃａｅから単離されるか、またはそれに由来する。ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）（ＰＢ）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素は、以下と少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意のパーセンテージで同一であるアミノ酸配列を含むか、またはそれからなり得る。

【化１５１】

```
  1 MFSFVPNKEQ TRTVLIFCFH LKTTAAESHR PLVEAFGEQV PTVKTCERWF QRFKSGDFDV
 61 DDKEHGKPPK RYEDAELQAL LDEDDAQTQK QLAEQLEVSQ QAVSNRLREG GKIQKVGRWV
121 PHELNERQRE RRKNTCEILL SRYKRKSFLH RIVTGEEKWI FFVNPKRKKS YVDPGQPATS
181 TARPNRFGKK TRLCVWWDQS GVIYYELLKP GETVNTARYQ QQLINLNRAL QRKRPEYQKR
241 QHRVIFLHDN APSHTARAVR DTLETLNWEV LPHAAYSPDL APSDYHLFAS MGHALAEQRF

301 DSYESVEEWL DEWFAAKDDE FYWRGIHKLP ERWDNCVASD GKYFE （配列番号１４５４６）。
```

【０６７３】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、Ｍａｍｅｓｔｒａ　ｂｒａｓｓｉｃａｅから単離されるか、またはそれに由来する。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化１５２】

```
  1 ttattgggtt gcccaaaaag taattgcgga tttttcatat acctgtcttt taaacgtaca
 61 tagggatcga actcagtaaa actttgacct tgtgaaataa caaacttgac tgtccaacca

121 ccatagtttg gcgcgaattg agcgtcataa ttgttttgac tttttgcagt caac
```

（配列番号１４５４７）。

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化１５３】

```
  1 atgatttttt ctttttaaac caattttaat tagttaattg atataaaaat ccgcaattac
 61 tttttgggca acccaataa
```

（配列番号１４５４８）。

【０６７４】

本開示の方法のある特定の実施形態において、トランスポザーゼ酵素は、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素である。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素は、Ｍａｙｅｔｉｏｌａ　ｄｅｓｔｒｕｃｔｏｒから単離されるか、またはそれに由来する。ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）（ＰＢ）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素は、以下と少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意のパーセンテージで同一であるアミノ酸配列を含むか、またはそれからなり得る。

【化１５４】

```
  1 MENFENWRKR RHLREVLLGH FFAKKTAAES HRLLVEVYGE HALAKTQCFE WFQRFKSGDF
 61 DTEDKERPGQ PKKFEDEELE ALLDEDCCQT QEELAKSLGV TQQAISKRLK AAGYIQKQGN
121 WVPHELKPRD VERRFCMSEM LLQRHKKKSF LSRIITGDEK WIHYDNSKRK KSYVKRGGRA
181 KSTPKSNLHG AKVMLCIWWD QRGVLYYELL EPGQTITGDL YRTQLIRLKQ ALAEKRPEYA
241 KRHGAVIFHH DNARPHVALP VKNYLENSGW EVLPHPPYSP DLAPSDYHLF RSMQNDLAGK

301 RFTSEQGIRK WLDSFLAAKP AKFFEKGIHE LSERWEKVIA SDGQYFE
```

（配列番号１４５４９）。

【０６７５】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、Ｍａｙｅｔｉｏｌａ　ｄｅｓｔｒｕｃｔｏｒから単離されるか、またはそれに由来する。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化１５５】

```
  1 taagacttcc aaaatttcca cccgaacttt accttccccg cgcattatgt ctctcttttc
 61 accctctgat ccctggtatt gttgtcgagc acgatttata ttgggtgtac aacttaaaaa
121 ccggaattgg acgctagatg tccacactaa cgaatagtgt aaaagcacaa atttcatata
181 tacgtcattt tgaaggtaca tttgacagct atcaaaatca gtcaataaaa ctattctatc

241 tgtgtgcatc atattttttt attaact
```

（配列番号１４５５０）。

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化１５６】

```
  1 tgcattcatt cattttgtta tcgaaataaa gcattaattt tcactaaaaa attccggttt
 61 ttaagttgta cacccaatat catccttagt gacaattttc aaatggcttt cccattgagc
121 tgaaaccgtg gctctagtaa gaaaaacgcc caacccgtca tcatatgcct ttttttttctc
181 aacatccg
```

（配列番号１４５５１）。

【０６７６】

本開示の方法のある特定の実施形態において、トランスポザーゼ酵素は、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素である。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素は、Ａｐｉｓ　ｍｅｌｌｉｆｅｒａから単離されるか、またはそれに由来する。ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）（ＰＢ）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素は、以下と少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意のパーセンテージで同一であるアミノ酸配列を含むか、またはそれからなり得る。

【化１５７】

```
  1 MENQKEHYRH ILLFYFRKGK NASQAHKKLC AVYGDEALKE RQCQNWFDKF RSGDFSLKDE
 61 KRSGRPVEVD DDLIKAIIDS DRHSTTREIA EKLHVSHTCI ENHLKQLGYV QKLDTWVPHE
121 LKEKHLTQRI NSCDLLKKRN ENDPFLKRLI TGDEKWVVYN NIKRKRSWSR PREPAQTTSK
181 AGIHRKKVLL SVWWDYKGIV YFELLPPNRT INSVVYIEQL TKLNNAVEEK RPELTNRKGV
241 VFHHDNARPH TSLVTRQKLL ELGWDVLPHP PYSPDLAPSD YFLFRSLQNS LNGKNFNNDD

301 DIKSYLIQFF ANKNQKFYER GIMMLPERWQ KVIDQNGQHI TE
```

（配列番号１４５５２）。

【０６７７】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、Ａｐｉｓ　ｍｅｌｌｉｆｅｒａから単離されるか、またはそれに由来する。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化１５８】

```
  1 ttgggttggc aactaagtaa ttgcggattt cactcataga tggcttcagt tgaatttta
 61 ggtttgctgg cgtagtccaa atgtaaaaca cattttgtta tttgatagtt ggcaattcag
121 ctgtcaatca gtaaaaaaag ttttttgatc ggttgcgtag ttttcgtttg gcgttcgttg

181 aaaa
```

（配列番号１４５５３）。

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化１５９】

```
 1 agttatttag ttccatgaaa aaattgtctt tgattttcta aaaaaaatcc gcaattactt
61 agttgccaat ccaa
```

（配列番号１４５５４）。

【０６７８】

本開示の方法のある特定の実施形態において、トランスポザーゼ酵素は、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素である。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素は、Ｍｅｓｓｏｒ　ｂｏｖｉｅｒｉから単離されるか、またはそれに由来する。ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）（ＰＢ）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素は、以下と少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意のパーセンテージで同一であるアミノ酸配列を含

むか、またはそれからなり得る。

【化１６０】

```
  1 MSSFVPENVH LRHALLFLFH QKKRAAESHR LLVETYGEHA PTIRTCETWF RQFKCGDFNV
 61 QDKERPGRPK TFEDAELQEL LDEDSTQTQK QLAEKLNVSR VAICERLQAM GKIQKMGRWV
121 PHELNDRQME NRKIVSEMLL QRYERKSFLH RIVTGDEKWI YFENPKRKKS WLSPGEAGPS
181 TARPNRFGRK TMLCVWWDQI GVVYYELLKP GETVNTDRYR QQMINLNCAL IEKRPQYAQR
241 HDKVILQHDN APSHTAKPVK EMLKSLGWEV LSHPPYSPDL APSDYHLFAS MGHALAEQHF

301 ADFEEVKKWL DEWFSSKEKL FFWNGIHKLS ERWTKCIESN GQYFE
```

（配列番号１４５５５）。

【０６７９】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、Ｍｅｓｓｏｒ　ｂｏｕｖｉｅｒｉから単離されるか、またはそれに由来する。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化１６１】

```
  1 agtcagaaat gacacctcga tcgacgacta atcgacgtct aatcgacgtc gattttatgt
 61 caacatgtta ccaggtgtgt cggtaattcc tttccggttt ttccggcaga tgtcactagc
121 cataagtatg aaatgttatg atttgataca tatgtcattt tattctactg acattaacct
181 taaaactaca caagttacgt tccgccaaaa taacagcgtt atagatttat aatttttga

241 aa
```

（配列番号１４５５６）。

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化１６２】

```
  1 ataaatttga actatccatt ctaagtaacg tgttttcttt aacgaaaaaa ccggaaaaga
 61 attaccgaca ctcctggtat gtcaacatgt tattttcgac attgaatcgc gtcgattcga

121 agtcgatcga ggtgtcattt ctgact
```

（配列番号１４５５７）。

【０６８０】

本開示の方法のある特定の実施形態において、トランスポザーゼ酵素は、ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素である。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素は、Ｔｒｉｃｈｏｐｌｕｓｉａ　ｎｉから単離されるか、またはそれに由来する。ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）（ＰＢ）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼ酵素は、以下と少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはその間の任意のパーセンテージで同一であるアミノ酸配列を含むか、またはそれからなり得る。

【化１６３】

```
  1 MGSSLDDEHI LSALLQSDDE LVGEDSDSEV SDHVSEDDVQ SDTEEAFIDE VHEVQPTSSG
 61 SEILDEQNVI EQPGSSLASN RILTLPQRTI RGKNKHCWST SKSTRRSRVS ALNIVRSQRG
121 PTRMCRNIYD PLLCFKLFFT DEIISEIVKW TNAEISLKRR ESMTSATFRD TNEDEIYAFF
181 GILVMTAVRK DNHMSTDDLF DRSLSMVYVS VMSRDRFDFL IRCLRMDDKS IRPTLRENDV
241 FTPVRKIWDL FIHQCIQNYT PGAHLTIDEQ LLGFRGRCPF RVYIPNKPSK YGIKILMMCD
301 SGTKYMINGM PYLGRGTQTN GVPLGEYYVK ELSKPVHGSC RNITCDNWFT SIPLAKNLLQ
361 EPYKLTIVGT VRSNKREIPE VLKNSRSRPV GTSMFCFDGP LTLVSYKPKP AKMVYLLSSC
421 DEDASINEST GKPQMVMYYN QTKGGVDTLD QMCSVMTCSR KTNRWPMALL YGMINIACIN
481 SFIIYSHNVS SKGEKVQSRK KFMRNLYMSL TSSFMRKRLE APTLKRYLRD NISNILPKEV

541 PGTSDDSTEE PVMKKRTYCT YCPSKIRRKA NASCKKCKKV ICREHNIDMC QSCF
```

（配列番号１４５５８）。

【０６８１】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、Ｔｒｉｃｈｏｐｌｕｓｉａ　ｎｉから単離されるか、またはそれに由来する。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化１６４】

```
  1 ttaaccctag aaagatagtc tgcgtaaaat tgacgcatgc attcttgaaa tattgctctc
 61 tctttctaaa tagcgcgaat ccgtcgctgt gcatttagga catctcagtc gccgcttgga
121 gctcccgtga ggcgtgcttg tcaatgcggt aagtgtcact gattttgaac tataacgacc
181 gcgtgagtca aaatgacgca tgattatctt ttacgtgact tttaagattt aactcatacg
241 ataattatat tgttatttca tgttctactt acgtgataac ttattatata tatattttct

301 tgttatagat atc
```

（配列番号１４５５９）。

【０６８２】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化１６５】

```
  1 tttgttactt tatagaagaa attttgagtt tttgtttttt tttaataaat aaataaacat
 61 aaataaattg tttgttgaat ttattattag tatgtaagtg taaatataat aaaacttaat
121 atctattcaa attaataaat aaacctcgat atacagaccg ataaaacaca tgcgtcaatt
181 ttacgcatga ttatctttaa cgtacgtcac aatatgatta tctttctagg gttaa
```

（配列番号１４５６０）。

【０６８３】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化１６６】

```
  1 ccctagaaag atagtctgcg taaaattgac gcatgcattc ttgaaatatt gctctctctt
 61 tctaaatagc gcgaatccgt cgctgtgcat ttaggacatc tcagtcgccg cttggagctc
121 ccgtgaggcg tgcttgtcaa tgcggtaagt gtcactgatt ttgaactata acgaccgcgt

181 gagtcaaaat gacgcatgat tatcttttac gtgactttta agatttaact catacgataa
241 ttatattgtt atttcatgtt ctacttacgt gataacttat tatatatata ttttcttgtt

301 atagatatc
```

（配列番号１４５６１）。

【０６８４】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化１６７】

```
  1 tttgttactt tatagaagaa attttgagtt tttgtttttt tttaataaat aaataaacat
 61 aaataaattg tttgttgaat ttattattag tatgtaagtg taaatataat aaaacttaat
121 atctattcaa attaataaat aaacctcgat atacagaccg ataaaacaca tgcgtcaatt
181 ttacgcatga ttatctttaa cgtacgtcac aatatgatta tctttctagg g
```

（配列番号１４５６２）

【０６８５】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化１６８】

```
  1 tctaaatagc gcgaatccgt cgctgtgcat ttaggacatc tcagtcgccg cttggagctc
 61 ccgtgaggcg tgcttgtcaa tgcggtaagt gtcactgatt ttgaactata acgaccgcgt
121 gagtcaaaat gacgcatgat tatcttttac gtgactttta agatttaact catacgataa
181 ttatattgtt atttcatgtt ctacttacgt gataacttat tatatatata ttttcttgtt

241 ataqatatc （配列番号１４６０９）。
```

【０６８６】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、以下の配列を含む。

【化１６９】

```
  1 tttgttactt tatagaagaa attttgagtt cttgtttttt ttttaataaat aaataaacat
 61 aaataaattg tttgttgaat ttattattag catgtaagtg taaatataat aaaacttaat
121 atctattcaa attaataaat aaacctcgat atacagaccg ataaaacaca tgcgtcaatt
181 ctacgcatga ttatctttaa cgtacgtcac aatatgatta tctttctagg g （配列番号１４６１
```

０）。

【０６８７】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、配列番号１４５６１および配列番号１４５６２を含み、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、配列番号１４５５８を含む。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、配列番号１４６０９および配列番号１４６１０を含み、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポザーゼは、配列番号１４５５８を含む。

【０６８８】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、Ａｐｈｉｓ　ｇｏｓｙｐｉｉから単離されるか、またはそれに由来する。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、ＣＣＴＴＣＣＡＧＣＧＧＧＣＧＣＧＣ（配列番号１４５６５）のＩＴＲ配列を含む。

【０６８９】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、Ｃｈｉｌｏ　ｓｕｐｐｒｅｓｓａｌｉｓから単離されるか、またはそれに由来する。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃまたはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、ＣＣＣＡＧＡＴＴＡＧＣＣＴ（配列番号１４５６６）のＩＴＲ配列を含む。

【０６９０】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、Ｈｅｌｉｏｔｈｉｓ　ｖｉｒｅｓｃｅｎｓから単離されるか、またはそれに由来する。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、ＣＣＣＴＴＡＡＴＴＡＣＴＣＧＣＧ（配列番号１４５６７）のＩＴＲ配列を含む。

【０６９１】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、Ｐｅｋｉｎｏｐｈｏｒａ　ｇｏｓｙｐｉｅｌｌａから単離されるか、またはそれに由来する。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、ＣＣＣＴＡＧＡＴＡＡＣＴＡＡＡＣ（配列番号１４５６８）のＩＴＲ配列を含む。

【０６９２】

ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、Ａｎｏｐｈｅｌｅｓ　ｓｔｅｐｈｅｎｓｉから単離されるか、またはそれに由来する。ある特定の実施形態において、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）またはｐｉｇｇｙＢａｃ様トランスポゾンは、ＣＣＣＴＡＧＡＡＡＧＡＴＡ（配列番号１４５６９）のＩＴＲ配列を含む。

【０６９３】

ｈＡＴファミリーのＤＮＡトランスポゾンは、植物および動物に広く行き渡っている。Ｈｅｒｍｅｓトランスポゾン、Ａｃトランスポゾン、ｈｏｂｏトランスポゾン、およびＴｏｌ２トランスポゾンが含まれるが、これらに限定されない、多くの活性なｈＡＴトランスポゾンシステムが同定され、機能的であることが見出されている。ｈＡＴファミリーは、それらのトランスポザーゼの一次配列に基づいて、ＡＣサブファミリーおよびＢｕｓｔｅｒサブファミリーとして分類されている２つのファミリーで構成される。ｈＡＴファミリーのメンバーは、クラスＩＩの転移エレメントに属する。クラスＩＩの可動エレメントは、転位のカットアンドペーストメカニズムを使用する。ｈＡＴエレメントは、類似のトランスポザーゼ、短い末端逆方向反復、およびゲノム標的の８塩基対の重複を共有する。

【０６９４】

本開示の組成物および方法は、ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポゾンおよび／またはＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼを含み得る。

【０６９５】

本開示の組成物および方法は、ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポゾンおよび／または高活性ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼを含み得る。高活性ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼは、野生型ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼの切除および／または挿入頻度と比較したとき、切除の増加および／または挿入頻度の増加を示す。高活性ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼは、野生型ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼの転位頻度と比較したとき、転位頻度の増加を示す。

【０６９６】

本開示の組成物および方法のいくつかの実施形態において、野生型ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼは、以下のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。

【化１７０】

```
  1 MMLNWLKSGK LESQSQEQSS CYLENSNCLP PTLDSTDIIG EENKAGTTSR KKRKYDEDYL
 61 NFGFTWTGDK DEPNGLCVIC EQVVNNSSLN PAKLKRHLDT KHPTLKGKSE YFKRKCNELN
121 QKKHTFERYV RDDNKNLLKA SYLVSLRIAK QGEAYTIAEK LIKPCTKDLT TCVFGEKFAS
181 KVDLVPLSDT TISRRIEDMS YFCEAVLVNR LENAKCGFTL QMDESTDVAG LAILLVFVRY
241 IHESSFEEDM LFCKALPTQT TGEEIFNLLN AYFEKHSIPW NLCYHICTDG AKAMVGVIKG
301 VIARIKKLVP DIKASHCCLH RHALAVKRIP NALHEVLNDA VKMINFIKSR PLNARVFALL

361 CDDLGSLHKN LLLHTEVRWL SRGKVLTRFW ELRDEIRIFF NEREFAGKLN DTSWLQNLAY
421 IADIFSYLNE VNLSLQGPNS TIFKVNSRIN SIKSKLKLWE ECITKNNTEC FANLNDFLET
481 SNTALDPNLK SNILEHLNGL KNTFLEYFPP TCNNISWVEN PFNECGNVDT LPIKEREQLI
541 DIRTDTTLKS SFVPDGIGPF WIKLMDEFPE ISKRAVKELM PFVTTYLCEK SFSVYVATKT
601 KYRNRLDAED DMRLQLTTIH PDIDNLCNNK QAQKSH
```

（ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＡＢＦ２０５４５および配列番号１７０９０）。

【０６９７】

本開示の組成物および方法のいくつかの実施形態において、ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼは、以下のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる野生型ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼと少なくとも２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、またはその間の任意のパーセンテージの同一性を有する配列を含むか、またはそれからなる。

【化１７１】

```
  1 MMLNWLKSGK LESQSQEQSS CYLENSNCLP PTLDSTDIIG EENKAGTTSR KKRKYDEDYL
 61 NFGFTWTGDK DEPNGLCVIC EQVVNNSSLN PAKLKRHLDT KHPTLKGKSE YFKRKCNELN
121 QKKHTFERYV RDDNKNLLKA SYLVSLRIAK QGEAYTIAEK LIKPCTKDLT TCVFGEKFAS
181 KVDLVPLSDT TISRRIEDMS YFCEAVLVNR LENAKCGFTL QMDESTDVAG LAILLVFVRY
241 IHESSFEEDM LFCKALPTQT TGEEIFNLLN AYFEKHSIPW NLCYHICTDG AKAMVGVIKG
301 VIARIKKLVP DIKASHCCLH RHALAVKRIP NALHEVLNDA VKMINFIKSR PLNARVFALL
361 CDDLGSLHKN LLLHTEVRWL SRGKVLTRFW ELRDEIRIFF NEREFAGKLN DTSWLQNLAY
421 IADIFSYLNE VNLSLQGPNS TIFKVNSRIN SIKSKLKLWE ECITKNNTEC FANLNDFLET
481 SNTALDPNLK SNILEHLNGL KNTFLEYFPP TCNNISWVEN PFNECGNVDT LPIKEREQLI
541 DIRTDTTLKS SFVPDGIGPF WIKLMDEFPE ISKRAVKELM PFVTTYLCEK SFSVYVATKT
601 KYRNRLDAED DMRLQLTTIH PDIDNLCNNK QAQKSH
```

（ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＡＢＦ２０５４５および配列番号１７０９０）。

【０６９８】

本開示の組成物および方法のいくつかの実施形態において、野生型ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼは、以下を含むか、またはそれからなる核酸配列によってコードされる。

【化１７２】

```
   1 atgatgttga attggctgaa aagtggaaag cttgaaagtc aatcacagga acagagttcc
  61 tgctaccttg agaactctaa ctgcctgcca ccaacgctcg attctacaga tattatcggt
 121 gaagagaaca aagctggtac cacctctcgc aagaagcgga aatatgacga ggactatctg
 181 aacttcggtt ttacatggac tggcgacaag gatgagccca acggactttg tgtgatttgc
 241 gagcaggtag tcaacaattc ctcacttaac ccggccaaac tgaaacgcca tttggacaca
 301 aagcatccga cgcttaaagg caagagcgaa tacttcaaaa gaaaatgtaa cgagctcaat
 361 caaaagaagc atacttttga gcgatacgta agggacgata acaagaacct cctgaaagct
 421 tcttatctcg tcagtttgag aatagctaaa cagggcgagg catataccat agcggagaag
 481 ttgatcaagc cttgcaccaa ggatctgaca acttgcgtat ttggagaaaa attcgcgagc
 541 aaagttgatc tcgtcccccc gtccgacacg actatttcaa ggcgaatcga agacatgagt
 601 tacttctgtg aagccgtgct ggtgaacagg ttgaaaaatg ctaaatgtgg gtttacgctg
 661 cagatggacg agtcaacaga tgttgccggt cttgcaatcc tgcttgtgtt tgttaggtac
 721 atacatgaaa gctcttttga ggaggatatg ttgttctgca aagcacttcc cactcagacg
 781 acaggggagg agattttcaa tcttctcaat gcctatttcg aaaagcactc catcccatgg
 841 aatctgtgtt accacatttg cacagacggt gccaaggcaa tggtaggagt tattaaagga
 901 gtcatagcga gaataaaaaa actcgtccct gatataaaag ctagccactg ttgcctgcat
 961 cgccacgctt tggctgtaaa gcgaataccg aatgcattgc acgaggtgct caatgacgct
1021 gttaaaatga tcaacttcat caagtctcgg ccgttgaatg cgcgcgtctt cgctttgctg
1081 tgtgacgatt tggggagcct gcataaaaat cttcttcttc ataccgaagt gaggtggctg
1141 tctagaggaa aggtgctgac ccgattttgg gaactgagag atgaaattag aattttcttc
1201 aacgaaaggg aatttgccgg gaaattgaac gacaccagtt ggttgcaaaa tttggcatat
1261 atagctgaca tattcagtta tctgaatgaa gttaatcttt ccctgcaagg gccgaatagc
1321 acaatcttca aggtaaatag ccgcattaac agtattaaat caaagttgaa gttgtgggaa
1381 gagtgtataa cgaaaaataa cactgagtgt tttgcgaacc tcaacgattt tttggaaact
1441 tcaaacactg cgttggatcc aaacctgaag tctaatattt tggaacatct caacggtctt
1501 aagaacacct ttctggagta ttttccacct acgtgtaata atatctcctg ggtggagaat
1561 cctttcaatg aatgcggtaa cgtcgataca ctcccaataa aagagaggga acaattgatt

1621 gacatacgga ctgatacgac attgaaatct tcattcgtgc ctgatggtat aggaccattc
1681 tggatcaaac tgatggacga atttccagaa attagcaaac gagctgtcaa agagctcatg
1741 ccatttgtaa ccacttacct ctgtgagaaa tcattttccg tctatgtagc cacaaaaaca
1801 aaatatcgaa atagacttga tgctgaagac gatatgcgac tccaacttac tactatccat
1861 ccagacattg acaacctttg taacaacaag caggctcaga aatcccactg a
```

（ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＤＱ４８１１９７および配列番号１７０９１）。

【０６９９】

本開示の組成物および方法のいくつかの実施形態において、ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼは、以下を含むか、それからなる核酸配列によってコードされる野生型ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼと少なくとも２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５

％、９７％、９９％、またはその間の任意のパーセンテージの同一性を有する配列を含むか、またはそれからなる。

【化１７３】

```
   1 atgatgttga attggctgaa aagtggaaag cttgaaagtc aatcacagga acagagttcc
  61 tgctaccttg agaactctaa ctgcctgcca ccaacgctcg attctacaga tattatcggt
 121 gaagagaaca aagctggtac cacctctcgc aagaagcgga aatatgacga ggactatctg
 181 aacttcggtt ttacatggac tggcgacaag gatgagccca acggactttg tgtgatttgc
 241 gagcaggtag tcaacaattc ctcacttaac ccggccaaac tgaaacgcca tttggacaca
 301 aagcatccga cgcttaaagg caagagcgaa tacttcaaaa gaaaatgtaa cgagctcaat
 361 caaaagaagc atacttttga gcgatacgta agggacgata acaagaacct cctgaaagct
 421 tcttatctcg tcagtttgag aatagctaaa cagggcgagg catataccat agcggagaag
 481 ttgatcaagc cttgcaccaa ggatctgaca acttgcgtat ttggagaaaa attcgcgagc
 541 aaagttgatc tcgtcccccc gtccgacacg actatttcaa ggcgaatcga agacatgagt
 601 tacttctgtg aagccgtgct ggtgaacagg ttgaaaaatg ctaaatgtgg gtttacgctg
 661 cagatggacg agtcaacaga tgttgccggt cttgcaatcc tgcttgtgtt tgttaggtac
 721 atacatgaaa gctcttttga ggaggatatg ttgttctgca aagcacttcc cactcagacg
 781 acaggggagg agattttcaa tcttctcaat gcctatttcg aaaagcactc catcccatgg
 841 aatctgtgtt accacatttg cacagacggt gccaaggcaa tggtaggagt tattaaagga
 901 gtcatagcga gaataaaaaa actcgtccct gatataaaag ctagccactg ttgcctgcat
 961 cgccacgctt tggctgtaaa gcgaataccg aatgcattgc acgaggtgct caatgacgct
1021 gttaaaatga tcaacttcat caagtctcgg ccgttgaatg cgcgcgtctt cgctttgctg
1081 tgtgacgatt tggggagcct gcataaaaat cttcttcttc ataccgaagt gaggtggctg
1141 tctagaggaa aggtgctgac ccgattttgg gaactgagag atgaaattag aattttcttc
1201 aacgaaaggg aatttgccgg gaaattgaac gacaccagtt ggttgcaaaa tttggcatat
1261 atagctgaca tattcagtta tctgaatgaa gttaatcttt ccctgcaagg gccgaatagc
1321 acaatcttca aggtaaatag ccgcattaac agtattaaat caaagttgaa gttgtgggaa
1381 gagtgtataa cgaaaaataa cactgagtgt tttgcgaacc tcaacgattt tttggaaact
1441 tcaaacactg cgttggatcc aaacctgaag tctaatattt tggaacatct caacggtctt
1501 aagaacacct ttctggagta ttttccacct acgtgtaata atatctcctg ggtggagaat
1561 cctttcaatg aatgcggtaa cgtcgataca ctcccaataa aagagaggga acaattgatt
1621 gacatacgga ctgatacgac attgaaatct tcattcgtgc ctgatggtat aggaccattc
1681 tggatcaaac tgatggacga atttccagaa attagcaaac gagctgtcaa agagctcatg
1741 ccatttgtaa ccacttacct ctgtgagaaa tcattttccg tctatgtagc cacaaaaaca
1801 aaatatcgaa atagacttga tgctgaagac gatatgcgac tccaacttac tactatccat
1861 ccagacattg acaacctttg taacaacaag caggctcaga aatcccactg a
```

（ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＤＱ４８１１９７および配列番号１７０９１）。

【０７００】

本開示の組成物および方法のいくつかの実施形態において、ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼは、自然発生アミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。

【０７０１】

本開示の組成物および方法のいくつかの実施形態において、ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼは、非自然発生アミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。

【０７０２】

本開示の組成物および方法のいくつかの実施形態において、ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼは、自然発生核酸配列を含むか、またはそれからなる配列によってコードされる。

【０７０３】

本開示の組成物および方法のいくつかの実施形態において、ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼは、非自然発生核酸配列を含むか、またはそれからなる配列によってコードされる。

【０７０４】

本開示の組成物および方法のいくつかの実施形態において、変異型ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼは、野生型ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼと比較したとき、１つ以上の配列変異を含む。いくつかの実施形態において、野生型ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼは、配列番号１７０９０のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。いくつかの実施形態において、野生型ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼは、配列番号１７０９１の

核酸配列を含むか、またはそれからなる配列によってコードされる。いくつかの実施形態において、１つ以上の配列変異は、置換、逆位、挿入、欠失、転位、およびフレームシフトのうちの１つ以上を含む。いくつかの実施形態において、１つ以上の配列変異は、改変された、合成の、人工の、または非自然発生アミノ酸を含む。いくつかの実施形態において、１つ以上の配列変異は、改変された、合成の、人工の、または非自然発生核酸を含む。

【０７０５】

本開示の組成物および方法のいくつかの実施形態において、変異型ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼは、野生型ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼと比較したとき、１つ以上の配列変異を含む。いくつかの実施形態において、１つ以上の配列変異は、ＤＮＡ結合およびオリゴマー化ドメイン、挿入ドメイン、およびＺｎ－ＢＥＤドメインのうちの１つ以上におけるアミノ酸置換を含む。

【０７０６】

本開示の組成物および方法のいくつかの実施形態において、変異型ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼは、野生型ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼと比較したとき、１つ以上の配列変異を含む。いくつかの実施形態において、１つ以上の配列変異は、野生型ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼと比較したとき、中性ｐＨで正味電荷を増加させるアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態において、野生型ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼは、配列番号１７０９０のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。いくつかの実施形態において、野生型ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼは、配列番号１７０９１の核酸配列を含むか、またはそれからなる配列によってコードされる。いくつかの実施形態において、１つ以上の配列変異は、配列番号１７０９０の２２３位のアスパラギン酸（Ｄ）（Ｄ２２３）、２８９位のアスパラギン酸（Ｄ）（Ｄ２８９）、および５８９位のアスパラギン酸（Ｅ）（Ｅ２８９）のアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態において、１つ以上の配列変異は、配列番号１７０９０の２２３位、２８９位、および／または２８９位の５個、１０個、１５個、２０個、２５個、３０個、３５個、４０個、４５個、５０個、５５個、６０個、６５個、７０個、７５個、８０個、８５個、９０個、９５個、１００個、またはその間の任意の数のアミノ酸位内のアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態において、１つ以上の配列変異は、配列番号１７０９０の２２３位、２８９位、および／または２８９位の７０個のアミノ酸位内のアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態において、１つ以上の配列変異は、配列番号１７０９０の２２３位、２８９位、および／または２８９位の８０個のアミノ酸位内のアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態において、１つ以上の配列変異は、中性アミノ酸、リジン（Ｌ）、またはアルギニン（Ｒ）へのアスパラギン酸（Ｄ）またはアスパラギン酸（Ｅ）のアミノ酸置換を含む（例えば、配列番号１７０９０のＤ２２３Ｌ、Ｄ２２３Ｒ、Ｄ２８９Ｌ、Ｄ２８９Ｒ、Ｅ２８９Ｌ、Ｅ２８９Ｒ）。

【０７０７】

本開示の組成物および方法のいくつかの実施形態において、変異型ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼは、野生型ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼと比較したとき、１つ以上の配列変異を含む。いくつかの実施形態において、１つ以上の配列変異は、配列番号１７０９０のＱ８２Ｅ、Ｎ８５Ｓ、Ｄ９９Ａ、Ｄ１３２Ａ、Ｑ１５１Ｓ、Ｑ１５１Ａ、Ｅ１５３Ｋ、Ｅ１５３Ｒ、Ａ１５４Ｐ、Ｙ１５５Ｈ、Ｅ１５９Ａ、Ｔ１７１Ｋ、Ｔ１７１Ｒ、Ｋ１７７Ｅ、Ｄ１８３Ｋ、Ｄ１８３Ｒ、Ｄ１８９Ａ、Ｔ１９１Ｅ、Ｓ１９３Ｋ、Ｓ１９３Ｒ、Ｙ２０１Ａ、Ｆ２０２Ｄ、Ｆ２０２Ｋ、Ｃ２０３Ｉ、Ｃ２０３Ｖ、Ｑ２２１Ｔ、Ｍ２２２Ｌ、Ｉ２２３Ｑ、Ｅ２２４Ｇ、Ｓ２２５Ｗ、Ｄ２２７Ａ、Ｒ２３９Ｈ、Ｅ２４３Ａ、Ｅ２４７Ｋ、Ｐ２５７Ｋ、Ｐ２５７Ｒ、Ｑ２５８Ｔ、Ｅ２６３Ａ、Ｅ２６３Ｋ、Ｅ２６３Ｒ、Ｅ２７４Ｋ、Ｅ２７４Ｒ、Ｓ２７８Ｋ、Ｎ２８１Ｅ、Ｌ２８２Ｋ、Ｌ２８２Ｒ、Ｋ２９２Ｐ、Ｖ２９７Ｋ、Ｋ２９９Ｓ、Ａ３０３Ｔ、Ｈ３２２Ｅ、Ａ３３２Ｓ、Ａ３５８Ｅ、Ａ３５８Ｋ、Ａ３５８Ｓ、Ｄ３７６Ａ、Ｖ３７７Ｔ、Ｌ３８０Ｎ、Ｉ３９８Ｄ、Ｉ３９８Ｓ、Ｉ３９８Ｋ、Ｆ４００Ｌ、Ｖ４３１Ｌ、Ｓ４４７Ｅ、Ｎ４５０Ｋ、Ｎ４５０Ｒ、Ｉ４５２Ｆ、Ｅ４６９Ｋ、Ｋ４６９Ｋ、Ｐ５１０Ｄ、Ｐ５１０Ｎ、Ｅ５１７Ｒ、Ｒ５３６Ｓ、Ｖ５５３Ｓ、Ｐ５５４Ｔ、Ｐ５５９Ｄ、Ｐ５５９Ｓ、Ｐ５５９Ｋ、Ｋ５７３Ｅ、Ｅ５７８Ｌ

、Ｋ５９０Ｔ、Ｙ５９５Ｌ、Ｖ５９６Ａ、Ｔ５９８Ｉ、Ｋ５９９Ａ、Ｑ６１５Ａ、Ｔ６１８Ｋ、Ｔ６１８Ｋ、Ｔ６１８Ｒ、Ｄ６２２Ｋ、およびＤ６２２Ｒのうちの１つ以上を含む。いくつかの実施形態において、１つ以上の配列変異は、配列番号１７０９０の１５４位、１５５位、１５９位、１７１位、１７７位、１８３位、１８９位、１９１位、１９３位、２０１位、２０２位、２０３位、２２１位、２２３位、２２４位、２２５位、２２７位、２３９位、２４３位、２４７位、２５７位、２５８位、２６３位、２７４位、２７８位、２８１位、２８２位、２９２位、２９７位、２９９位、３０３位、３２２位、３３２位、３５８位、３７６位、３７７位、３８０位、３９８位、４００位、４３１位、４４７位、４５０位、４５２位、４６９位、５１０位、５１７位、５３６位、５５３位、５５４位、５５９位、５７３位、５７８位、５９０位、５９５位、５９６位、５９８位、５９９位、６１５位、６１８位、および６２２位の５個、１０個、１５個、２０個、２５個、３０個、３５個、４０個、４５個、５０個、５５個、６０個、６５個、７０個、７５個、８０個、８５個、９０個、９５個、１００個、またはその間の任意の数のアミノ酸位内のアミノ酸置換を含む。

【０７０８】

本開示の組成物および方法のいくつかの実施形態において、変異型ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼは、野生型ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼと比較したとき、１つ以上の配列変異を含む。いくつかの実施形態において、１つ以上の配列変異は、配列番号１７０９０のＥ２４７Ｋ、Ｖ２９７Ｋ、Ａ３５８Ｋ、Ｓ２７８Ｋ、Ｅ２４７Ｒ、Ｅ２７４Ｒ、Ｖ２９７Ｒ、Ａ３５８Ｒ、Ｓ２７８Ｒ、Ｔ１７１Ｒ、Ｄ１８３Ｒ、Ｓ１９３Ｒ、Ｐ２５７Ｋ、Ｅ２６３Ｒ、Ｌ２８２Ｋ、Ｔ６１８Ｋ、Ｄ６２２Ｒ、Ｅ１５３Ｋ、Ｎ４５０Ｋ、Ｔ１７１Ｋ、Ｄ１８３Ｋ、Ｓ１９３Ｋ、Ｐ２５７Ｒ、Ｅ２６３Ｋ、Ｌ２８２Ｒ、Ｔ６１８Ｒ、Ｄ６２２Ｋ、Ｅ１５３Ｒ、およびＮ４５０Ｒのうちの１つ以上を含む。いくつかの実施形態において、１つ以上の配列変異は、配列番号１７０９０の１５３位、１７１位、１８３位、１９３位、２４７位、２５７位、２６３位、２７４位、２７８位、２８２位、２９７位、３５８位、４５０位、６１８位、６２２位の５個、１０個、１５個、２０個、２５個、３０個、３５個、４０個、４５個、５０個、５５個、６０個、６５個、７０個、７５個、８０個、８５個、９０個、９５個、１００個、またはその間の任意の数のアミノ酸位内のアミノ酸置換を含む。

【０７０９】

本開示の組成物および方法のいくつかの実施形態において、変異型ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼは、野生型ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼと比較したとき、１つ以上の配列変異を含む。いくつかの実施形態において、１つ以上の配列変異は、配列番号１７０９０のＶ３７７Ｔ／Ｅ４６９Ｋ、Ｖ３７７Ｔ／Ｅ４６９Ｋ／Ｒ５３６Ｓ、Ａ３３２Ｓ、Ｖ５５３Ｓ／Ｐ５５４Ｔ、Ｅ５１７Ｒ、Ｋ２９９Ｓ、Ｑ６１５Ａ／Ｔ６１８Ｋ、Ｓ２７８Ｋ、Ａ３０３Ｔ、Ｐ５１０Ｄ、Ｐ５１０Ｎ、Ｎ２８１Ｓ、Ｎ２８１Ｅ、Ｋ５９０Ｔ、Ｑ２５８Ｔ、Ｅ２４７Ｋ、Ｓ４４７Ｅ、Ｎ８５Ｓ、Ｖ２９７Ｋ、Ａ３５８Ｋ、Ｉ４５２Ｆ、Ｖ３７７Ｔ／Ｅ４６９Ｋ／Ｄ１８９Ａ、Ｋ５７３Ｅ／Ｅ５７８Ｌ、Ｉ４５２Ｆ／Ｖ３７７Ｔ／Ｅ４６９Ｋ／Ｄ１８９Ａ、Ａ３５８Ｋ／Ｖ３７７Ｔ／Ｅ４６９Ｋ／Ｄ１８９Ａ、Ｋ５７３Ｅ／Ｅ５７８Ｌ／Ｖ３７７Ｔ／Ｅ４６９Ｋ／Ｄ１８９Ａ、Ｔ１７１Ｒ、Ｄ１８３Ｒ、Ｓ１９３Ｒ、Ｐ２５７Ｋ、Ｅ２６３Ｒ、Ｌ２８２Ｋ、Ｔ６１８Ｋ、Ｄ６２２Ｒ、Ｅ１５３Ｋ、Ｎ４５０Ｋ、Ｔ１７１Ｋ、Ｄ１８３Ｋ、Ｓ１９３Ｋ、Ｐ２５７Ｒ、Ｅ２６３Ｋ、Ｌ２８２Ｒ、Ｔ６１８Ｒ、Ｄ６２２Ｋ、Ｅ１５３Ｒ、Ｎ４５０Ｒ、Ｅ２４７Ｋ／Ｅ２７４Ｋ／Ｖ２９７Ｋ／Ａ３５８Ｋのうちの１つ以上を含む。いくつかの実施形態において、１つ以上の配列変異は、配列番号１７０９０の８５位、１５３位、１７１位、１８９位、１９３位、２４７位、２５７位、２５８位、２６３位、２７４位、２７８位、２８１位、２８２位、２９７位、３０３位、３３２位、３５８位、３７７位、４５０位、４６９位、４４７位、４５２位、４６９位、５１０位、５１７位、５３６位、５５３位、５５４位、５７３位、５７８位、５９０位、６１５位、６１８位、６２２位の５個、１０個、１５個、２０個、２５個、３０個、３５個、４０個、４５個、５０個、５５個、６０個、６５個、７０個

、７５個、８０個、８５個、９０個、９５個、１００個、またはその間の任意の数のアミノ酸位内のアミノ酸置換を含む。

【０７１０】

本開示の組成物および方法のいくつかの実施形態において、変異型ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼは、野生型ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼと比較したとき、１つ以上の配列変異を含む。いくつかの実施形態において、１つ以上の配列変異は、Ｖ３７７Ｔ／Ｅ４６９Ｋ、Ｖ３７７Ｔ／Ｅ４６９Ｋ／Ｒ５３６Ｓ、Ｖ５５３Ｓ／Ｐ５５４Ｔ、Ｑ６１５Ａ／Ｔ６１８Ｋ、Ｓ２７８Ｋ、Ａ３０３Ｔ、Ｐ５１０Ｄ、Ｐ５１０Ｎ、Ｎ２８１Ｓ、Ｎ２８１Ｅ、Ｋ５９０Ｔ、Ｑ２５８Ｔ、Ｅ２４７Ｋ、Ｓ４４７Ｅ、Ｎ８５Ｓ、Ｖ２９７Ｋ、Ａ３５８Ｋ、Ｉ４５２Ｆ、Ｖ３７７Ｔ／Ｅ４６９Ｋ／Ｄ１８９Ａ、およびＫ５７３Ｅ／Ｅ５７８Ｌのうちの１つ以上を含む。いくつかの実施形態において、１つ以上の配列変異は、配列番号１７０９０の８５位、１８９位、２４７位、２５８位、２７８位、２８１位、２９７位、３０３位、３５８位、３７７位、４４７位、４５２位、４６９位、５１０位、５３６位、５５３位、５５４位、５７３位、５７８位、５９０位、６１５位、６１８位の５個、１０個、１５個、２０個、２５個、３０個、３５個、４０個、４５個、５０個、５５個、６０個、６５個、７０個、７５個、８０個、８５個、９０個、９５個、１００個、またはその間の任意の数のアミノ酸位内のアミノ酸置換を含む。

【０７１１】

本開示の組成物および方法のいくつかの実施形態において、変異型ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼは、野生型ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼと比較したとき、１つ以上の配列変異を含む。いくつかの実施形態において、１つ以上の配列変異は、配列番号１７０９０のＱ１５１Ｓ、Ｑ１５１Ａ、Ａ１５４Ｐ、Ｑ６１５Ａ、Ｖ５５３Ｓ、Ｙ１５５Ｈ、Ｙ２０１Ａ、Ｆ２０２Ｄ、Ｆ２０２Ｋ、Ｃ２０３Ｉ、Ｃ２０３Ｖ、Ｆ４００Ｌ、Ｉ３９８Ｄ、Ｉ３９８Ｓ、Ｉ３９８Ｋ、Ｖ４３１Ｌ、Ｐ５５９Ｄ、Ｐ５５９Ｓ、Ｐ５５９Ｋ、Ｍ２２２Ｌのうちの１つ以上を含む。いくつかの実施形態において、１つ以上の配列変異は、配列番号１７０９０の１５１位、１５４位、６１５位、５５３位、１５５位、２０１位、２０２位、２０３位、４００位、３９８位、４３１位、５５９位、２２２位の５個、１０個、１５個、２０個、２５個、３０個、３５個、４０個、４５個、５０個、５５個、６０個、６５個、７０個、７５個、８０個、８５個、９０個、９５個、１００個、またはその間の任意の数のアミノ酸位内のアミノ酸置換を含む。

【０７１２】

本開示の組成物および方法のいくつかの実施形態において、変異型ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼは、野生型ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼと比較したとき、１つ以上の配列変異を含む。いくつかの実施形態において、１つ以上の配列変異は、配列番号１７０９０に従って番号付けられているとき、Ｖ３７７Ｔ、Ｅ４６９Ｋ、およびＤ１８９Ａのうちの１つ以上を含む。

【０７１３】

本開示の組成物および方法のいくつかの実施形態において、変異型ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼは、野生型ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼと比較したとき、１つ以上の配列変異を含む。いくつかの実施形態において、１つ以上の配列変異は、配列番号１０９０に従って番号付けしたとき、Ｋ５７３ＥおよびＥ５７８Ｌのうちの１つ以上を含む。

【０７１４】

いくつかの実施形態において、変異体ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼは、配列番号１７０９０に従って番号付けしたとき、アミノ酸置換Ｉ４５２Ｋを含む。

【０７１５】

本開示の組成物および方法のいくつかの実施形態において、変異型ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼは、野生型ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼと比較したとき、１つ以上の配列変異を含む。いくつかの実施形態において、１つ以上の配列変異は、配列番号１７０９０に従って番号付けしたとき、Ａ３５８Ｋのうちの１つ以上を含む。

【０７１６】

本開示の組成物および方法のいくつかの実施形態において、変異型ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼは、野生型ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼと比較したとき、１つ以上の配列変異を含む。いくつかの実施形態において、１つ以上の配列変異は、配列番号１７０９０に従って番号付けしたとき、Ｖ２９７Ｋのうちの１つ以上を含む。

【０７１７】

本開示の組成物および方法のいくつかの実施形態において、変異型ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼは、野生型ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼと比較したとき、１つ以上の配列変異を含む。いくつかの実施形態において、１つ以上の配列変異は、配列番号１７０９０に従って番号付けしたとき、Ｎ８５Ｓのうちの１つ以上を含む。

【０７１８】

本開示の組成物および方法のいくつかの実施形態において、変異型ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼは、野生型ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼと比較したとき、１つ以上の配列変異を含む。いくつかの実施形態において、１つ以上の配列変異は、配列番号１７０９０に従って番号付けしたとき、Ｉ４５２Ｆ、Ｖ３７７Ｔ、Ｅ４６９Ｋ、およびＤ１８９Ａのうちの１つ以上を含む。

【０７１９】

本開示の組成物および方法のいくつかの実施形態において、変異型ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼは、野生型ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼと比較したとき、１つ以上の配列変異を含む。いくつかの実施形態において、１つ以上の配列変異は、配列番号１７０９０に従って番号付けしたとき、Ａ３５８Ｋ、Ｖ３７７Ｔ、Ｅ４６９Ｋ、およびＤ１８９Ａのうちの１つ以上を含む。

【０７２０】

本開示の組成物および方法のいくつかの実施形態において、変異型ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼは、野生型ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼと比較したとき、１つ以上の配列変異を含む。いくつかの実施形態において、１つ以上の配列変異は、配列番号１７０９０に従って番号付けしたとき、Ｖ３７７Ｔ、Ｅ４６９Ｋ、Ｄ１８９Ａ、Ｋ５７３Ｅ、およびＥ５７８Ｌのうちの１つ以上を含む。

【０７２１】

本開示の組成物および方法のいくつかの実施形態において、ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼは、以下の配列を含むか、またはそれからなる５’逆方向反復を認識する。

【化１７４】

```
  1 Cagtgttctt caacctttgc catccggcgg aaccctttgt cgagatattt ttttttatgg
 61 aacccttcat ttagtaatac acccagatga gattttaggg acagctgcgt tgacttgtta
121 cgaacaaggt gagcccgtgc tttggtctag ccaagggcat ggtaaagact atattcgcgg
181 cgttgtgaca atttaccgaa caactccgcg gccgggaagc cgatctcggc ttgaacgaat
241 tgttaggtgg cggtacttgg gtcgatatca aagtgcatca cttcttcccg tatgcccaac
301 tttgtataga gagccactgc gggatcgtca ccgtaatctg cttgcacgta gatcacataa
361 gcaccaagcg cgttggcctc atgcttgagg agattgatga gcgcggtggc aatgccctgc
421 ctccggtgct cgccggagac tgcgagatca tagatata
```

（配列番号１７０９２）。

【０７２２】

本開示の組成物および方法のいくつかの実施形態において、ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼは、以下の配列を含むか、またはそれからなる３’逆方向反復を認識する。

【化１７５】

```
  1 gatatcaagc ttatcgatac cgtcgacctc gagatttctg aacgattcta ggttaggatc
 61 aaacaaaata caatttattt taaaactgta agttaactta cctttgcttg tctaaaccaa
121 aaacaacaac aaaactacga ccacaagtac agttacatat ttttgaaaat taaggttaag
181 tgcagtgtaa gtcaactatg cgaatggata acatgtttca acatgaaact ccgattgacg
241 catgtgcatt ctgaagagcg gcgcggccga cgtctctcga attgaagcaa tgactcgcgg
301 aacccccgaaa gcctttgggt ggaaccctag ggttccgcgg aacacaggtt gaagaacact
361 g
```

（配列番号１７０９３）。

【０７２３】

本開示の組成物および方法のいくつかの実施形態において、ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼは、配列番号１７０９２の配列を含むか、またはそれからなる５’逆方向反復、および配列番号１７０９３の配列を含むか、またはそれからなる３’逆方向反復を認識する。

【０７２４】

本開示の組成物および方法のいくつかの実施形態において、ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼは、以下の配列を含むか、またはそれからなる５’逆方向反復を認識する。

【化１７６】

```
  1 Cctgcaggag tgttcttcaa cctttgccat ccggcggaac cctttgtcga gatatttttt
 61 tttatggaac ccttcattta gtaatacacc cagatgagat tttagggaca gctgcgttga
121 cttgttacga acaaggtgag cccgtgcttt ggtaataaaa actctaaata agatttaaat
181 ttgcatttat ttaaacaaac tttaaacaaa aagataaata ttccaaataa aataatatat
241 aaaataaaaa ataaaaatta atgacttttt tgcgcttgct tattattgca caaattatca
301 atatcgggat ggatcgttgt ttttt
```

（配列番号１７０９４）。

【０７２５】

本開示の組成物および方法のいくつかの実施形態において、ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼは、以下の配列を含むか、またはそれからなる３’逆方向反復を認識する。

【化１７７】

```
  1 Gagccaattc agcatcatat ttctgaacga ttctaggtta ggatcaaaca aaatacaatt
 61 tattttaaaa ctgtaagtta acttaccttt gcttgtctaa acctaaaaca acaacaaaac
121 tacgaccaca agtacagtta catatttttg aaaattaagg ttaagtgcag tgtaagtcaa
181 ctatgcgaat ggataacatg tttcaacatg aaactccgat tgacgcatgt gcattctgaa
241 gagcggcgcg gccgacgtct ctcgaattga agcaatgact cgcggaaccc cgaaagcctt
301 tgggtggaac cctagggttc cgcggaacac aggttgaaga acactg
```

（配列番号１７０９５）。

【０７２６】

本開示の組成物および方法のいくつかの実施形態において、ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼは、配列番号１７０９４の配列を含むか、またはそれからなる５’逆方向反復、および配列番号１７０９５の配列を含むか、またはそれからなる３’逆方向反復を認識する。

【０７２７】

本開示の組成物および方法のいくつかの実施形態において、ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼは、配列番号１７０９２、１７０９３、１７０９４、または１７０９５のうちの１つ以上と少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、またはその間の任意のパーセンテージの同一性を有する配列を含むか、またはそれからなる逆方向反復を認識する。

【０７２８】

本開示の組成物および方法のいくつかの実施形態において、ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼは、少なくともを有する配列を含むか、またはそれからなる逆方向反復を認識す

る本開示の組成物および方法のいくつかの実施形態において、ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼは、配列番号１７０９２、１７０９３、１７０９４、もしくは１７０９５、またはそれらの任意の部分と９０～１００％の同一性を有する少なくとも５個、１０個、１５個、２０個、２５個、３０個、３５個、４０個、４５個、５０個、５５個、６０個、６５個、７０個、７５個、８０個、８５個、９０個、９５個、９７個、９９個、またはその間の任意の数の連続するヌクレオチドを有する配列を含むか、またはそれからなる逆方向反復を認識する。

【０７２９】

本開示の組成物および方法のいくつかの実施形態において、ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼは、配列番号１７０９２、１７０９３、１７０９４、もしくは１７０９５、またはそれらの任意の部分と９０～１００％の同一性を有する少なくとも５個、１０個、１５個、２０個、２５個、３０個、３５個、４０個、４５個、５０個、５５個、６０個、６５個、７０個、７５個、８０個、８５個、９０個、９５個、９７個、９９個、またはその間の任意の数の不連続ヌクレオチドを有する配列を含むか、またはそれからなる逆方向反復を認識する。

【０７３０】

本開示の組成物および方法のいくつかの実施形態において、ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポゾンは、３’逆方向反復および５’逆方向反復を含む。本開示の組成物および方法のいくつかの実施形態において、ＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポザーゼは、配列番号１７０９２、１７０９３、１７０９４、もしくは１７０９５、またはそれらの任意の部分と９０～１００％の同一性を有する少なくとも５個、１０個、１５個、２０個、２５個、３０個、３５個、４０個、４５個、５０個、５５個、６０個、６５個、７０個、７５個、８０個、８５個、９０個、９５個、９７個、９９個、またはその間の任意の数の不連続ヌクレオチドを有する配列を含むか、またはそれからなる３’逆方向反復および５’逆方向反復を含むＴｃＢｕｓｔｅｒトランスポゾンを認識する。

【０７３１】

本開示全体において使用されるように、単数形「ａ」、「および」、および「ｔｈｅ」は、文脈がそうでないことを明確に示さない限り、複数の参照を含む。したがって、例えば、「方法」への言及は、複数のそのような方法を含み、「用量」への言及は、当業者などに知られている１つ以上の用量およびその同等物への言及を含む。

【０７３２】

「約（ａｂｏｕｔ）」または「およそ（ａｐｐｒｏｘｉｍａｔｅｌｙ）」という用語は、当業者によって決定される特定の値について、許容可能な誤差範囲内を意味し、その値がどのように測定または決定されるか、例えば、測定システムの限界に、部分的には依存している。例えば、「約」は、１つ以上の標準偏差内を意味することができる。あるいは、「約」は、所与の値の最大２０％、または最大１０％、または最大５％、または最大１％の範囲を意味することができる。あるいは、特に生物学的システムまたはプロセスに関して、この用語は、値の１桁以内、好ましくは５倍以内、より好ましくは２倍以内を意味することができる。特定の値が本出願および特許請求の範囲に記載されている場合、特に明記しない限り、特定の値の許容可能な誤差範囲内を意味する「約」という用語が、仮定されるべきである。

【０７３３】

本開示は、単離された、または実質的に精製されたポリヌクレオチドまたはタンパク質組成物を提供する。「単離された」または「精製された」ポリヌクレオチドまたはタンパク質、またはその生物学的に活性な部分は、その自然発生環境に見られるようなポリヌクレオチドまたはタンパク質に通常付随または相互作用する成分を実質的または本質的に含まない。したがって、単離または精製されたポリヌクレオチドまたはタンパク質は、組換え技術によって生成されるとき、他の細胞材料または培養培地を実質的に含まないか、または化学的に合成されるとき、化学前駆体または他の化学物質を実質的に含まない。最適には、「単離された」ポリヌクレオチドは、ポリヌクレオチドが由来する生物のゲノムＤ

ＮＡにおいてポリヌクレオチド（すなわち、ポリヌクレオチドの５’および３’末端に位置する配列）に自然に隣接する配列（最適にはタンパク質をコードする配列）を含まない。例えば、様々な実施形態において、単離されたポリヌクレオチドは、ポリヌクレオチドが由来する細胞のゲノムＤＮＡにおいてポリヌクレオチドに自然に隣接する約５ｋｂ、４ｋｂ、３ｋｂ、２ｋｂ、１ｋｂ、０．５ｋｂ、または０．１ｋｂ未満のヌクレオチド配列を含み得る。細胞物質を実質的に含まないタンパク質には、約３０％、２０％、１０％、５％、または１％未満（乾燥重量で）の汚染タンパク質を有するタンパク質の調製物が含まれる。本開示のタンパク質またはその生物学的に活性な部分が組換え的に産生されるとき、最適な培養培地は、化学前駆体または目的の非タンパク質化学物質の約３０％、２０％、１０％、５％、または１％未満（乾燥重量で）を表す。

【０７３４】

本開示は、これらのＤＮＡ配列によってコードされる開示されたＤＮＡ配列およびタンパク質の断片および変異体を提供する。本開示全体において使用される場合、「断片」という用語は、ＤＮＡ配列の一部分またはアミノ酸配列の一部分、したがってそれによってコードされるタンパク質を指す。コード配列を含むＤＮＡ配列の断片は、天然タンパク質の生物学的活性を保持するタンパク質断片をコードし、したがって、本明細書に記載の標的ＤＮＡ配列へのＤＮＡ認識または結合活性をコードし得る。あるいは、ハイブリダイゼーションプローブとして有用なＤＮＡ配列の断片は、一般に、生物学的活性を保持するタンパク質をコードしない、またはプロモーター活性を保持しない。したがって、ＤＮＡ配列の断片は、少なくとも約２０ヌクレオチド、約５０ヌクレオチド、約１００ヌクレオチドから、本開示の完全長ポリヌクレオチドまでの範囲であり得る。

【０７３５】

本開示の核酸またはタンパク質は、後に最終的な目的のベクターへとアセンブルされ得る標的ベクターにおいて単量体単位および／または反復単位をプリアセンブルすることを含むモジュラーアプローチによって構築することができる。本開示のポリペプチドは、本開示の反復単量体を含んでもよく、後に最終的な目的のベクターへとアセンブルされ得る標的ベクターにおいて反復単位をプリアセンブルすることによるモジュラーアプローチによって構築することができる。本開示は、本方法によって産生されるポリペプチド、ならびにこれらのポリペプチドをコードする核酸配列を提供する。本開示は、このモジュラーアプローチによって産生されるポリペプチドをコードする核酸配列を含む宿主生物および細胞を提供する。

【０７３６】

「抗体」という用語は、最も広い意味において使用され、単一モノクローナル抗体（アゴニスト抗体およびアンタゴニスト抗体を含む）および多エピトープ特異性を有する抗体組成物を明確に網羅する。本明細書において定義される本明細書の抗体の天然または合成の類似体、変異体、バリアント、対立遺伝子、ホモログ、およびオルソログ（本明細書では集合的に「類似体」と称される）を使用することも本明細書の範囲内である。したがって、本明細書の一実施形態によれば、「本明細書の抗体」という用語は、その最も広い意味において、そのような類似体も網羅する。一般に、そのような類似体では、本明細書において定義される本明細書の抗体と比較して、１つ以上のアミノ酸残基が、置き換えられ、欠失し、かつ／または付加されてもよい。

【０７３７】

本明細書で使用される「抗体断片」、およびそのあらゆる文法的な変化形は、無傷抗体の抗原結合部位または可変領域を含む無傷抗体の一部分であって、無傷抗体のＦｃ領域の定常重鎖ドメイン（すなわち、抗体アイソタイプに応じてＣＨ２、ＣＨ３、およびＣＨ４）を含まない一部分と定義される。抗体断片の例としては、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆａｂ’－ＳＨ、Ｆ（ａｂ’）$_2$、およびＦｖ断片；ダイアボディ；（１）一本鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）分子、（２）軽鎖可変ドメインを１つだけ含有する一本鎖ポリペプチド、または関連した重鎖部分のない軽鎖可変ドメインの３つのＣＤＲを含有するその断片、および（３）重鎖可変領域を１つだけ含有する一本鎖ポリペプチド、または関連した軽鎖部分のない重鎖可変

領域の３つのＣＤＲを含有するその断片を含むが、これらに限定されない、連続したアミノ酸残基の１つの中断されていない配列からなる一次構造を有するポリペプチドである任意の抗体断片（本明細書では「一本鎖抗体断片」または「一本鎖ポリペプチド」と称される）；ならびに抗体断片から形成された多特異性または多価の構造が挙げられる。１つ以上の重鎖を含む抗体断片において、重鎖は、無傷抗体の非Ｆｃ領域に見られる任意の定常ドメイン配列（例えば、ＩｇＧアイソタイプのＣＨＩ）を含むことができ、および／または無傷の抗体に見られる配列に見られる任意のヒンジ領域を含むことができ、および／または重鎖のヒンジ領域配列もしくは定常ドメイン配列に融合もしくは位置するロイシンジッパー配列を含むことができる。この用語は、一般的に（例えば、ラクダからの）単一の単量体可変抗体ドメインを有する抗体断片を指す単一のドメイン抗体（「ｓｄＡＢ」）をさらに含む。そのような抗体断片のタイプは、当業者によって容易に理解されるであろう。

【０７３８】

「結合」とは、巨大分子間（例えば、タンパク質と核酸との間）の配列特異的な非共有相互作用を指す。相互作用が全体として配列特異的である限り、結合の相互作用のすべての成分が配列特異的である必要はない（例えば、ＤＮＡ骨格におけるリン酸残基と接触する）。

【０７３９】

「含む」という用語は、組成物および方法が、列挙された要素を含むが、他のものを除外しないことを意味することが意図される。組成物および方法を定義するために使用されるとき、「から本質的になる」とは、意図される目的のために使用するときの組み合わせに対してあらゆる本質的な意義のある他の要素を除外することを意味するものとする。したがって、本明細書において定義されている要素から本質的になる組成物は、微量混入物質または不活性担体を除外しない。「からなるとは、他の成分の微量を超える要素および実質的な方法ステップを除外することを意味するものとする。これらの移行用語の各々によって定義される実施形態は、本開示の範囲内である。

【０７４０】

「エピトープ」という用語は、ポリペプチドの抗原決定基を指す。エピトープは、エピトープに特有の空間的コンフォメーションで３つのアミノ酸を含み得る。一般に、エピトープは、少なくとも４、５、６、または７個のそのようなアミノ酸からなり、より通常は、少なくとも８、９、または１０個のそのようなアミノ酸からなる。アミノ酸の空間的コンフォメーションを決定する方法は、当該技術分野において既知であり、例えば、Ｘ線結晶学および二次元核磁気共鳴を含む。

【０７４１】

本明細書で使用される場合、「発現」は、ポリヌクレオチドがｍＲＮＡに転写されるプロセス、および／または転写されたｍＲＮＡがその後にペプチド、ポリペプチド、もしくはタンパク質に翻訳されるプロセスを指す。ポリヌクレオチドがゲノムＤＮＡに由来する場合、発現は、真核細胞におけるｍＲＮＡのスプライシングを含み得る。

【０７４２】

「遺伝子発現」とは、遺伝子に含まれる情報の、遺伝子産物への変換を指す。遺伝子産物は、遺伝子の直接的転写産物（例えば、ｍＲＮＡ、ｔＲＮＡ、ｒＲＮＡ、アンチセンスＲＮＡ、リボザイム、ｓｈＲＮＡ、マイクロＲＮＡ、構造ＲＮＡ、もしくは任意の他の型のＲＮＡ）またはｍＲＮＡの翻訳によって産生されるタンパク質であり得る。遺伝子産物には、キャップ形成、ポリアデニル化、メチル化、および編集などのプロセスによって改変されたＲＮＡ、ならびに例えば、メチル化、アセチル化、リン酸化、ユビキチン化、ＡＤＰ－リボシル化、ミリスチル化、およびグリコシル化によって改変されたタンパク質も含まれる。

【０７４３】

遺伝子発現の「モジュレーション」または「調節」は、遺伝子の活性における変化を指す。発現のモジュレーションには、遺伝子活性化および遺伝子抑制が含まれ得るが、これらに限定されない。

【０７４４】
「作動可能に連結された（ｏｐｅｒａｔｉｖｅｌｙ　ｌｉｎｋｅｄ）」またはその等価物（例えば、「作動可能的に連結された（ｌｉｎｋｅｄ　ｏｐｅｒａｔｉｖｅｌｙ）」）は、２つ以上の分子が、１つまたは両方の分子またはその組み合わせに起因する機能に影響を与えるために相互作用することができるように互いに配置されることを意味する。
【０７４５】
非共有結合的に連結された構成成分、ならびに非共有結合的に連結された構成成分を作製および使用する方法が、開示される。様々な構成成分は、本明細書に記載されるように、様々な異なる形態をとり得る。例えば、非共有結合的に連結された（すなわち、作動可能に連結された）タンパク質を使用して、当該技術分野における１つ以上の問題を回避する一時的な相互作用を可能にし得る。タンパク質などの非共有結合的に連結された成分が会合および解離する能力は、そのような会合が所望の活性に必要である状況下でのみ、またはそのような状況下で主に、機能的会合を可能にする。連結は、所望の効果を可能にするのに十分な持続時間のものであり得る。
【０７４６】
生物のゲノム中の特異的遺伝子座にタンパク質を指向させるための方法が、開示される。本方法は、ＤＮＡ局在化構成成分を提供するステップと、エフェクター分子を提供するステップと、を含み得、ＤＮＡ局在化構成成分およびエフェクター分子は、非共有結合的連結を介して作動可能に連結することが可能である。
【０７４７】
「ｓｃＦｖ」という用語は、一本鎖可変断片を指す。ｓｃＦｖは、リンカーペプチドで連結された、免疫グロブリンの重鎖（ＶＨ）および軽鎖（ＶＬ）の可変領域の融合タンパク質である。このリンカーペプチドは、約５～４０アミノ酸長または約１０～３０アミノ酸長または約５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、または４０アミノ酸長であり得る。一本鎖可変断片は、完全な抗体分子に見られる定常Ｆｃ領域を欠き、したがって、抗体を精製するために使用される一般的結合部位（例えば、プロテインＧ）を欠く。この用語は、細胞の細胞質において安定であって、細胞内タンパク質に結合し得る抗体、イントラボディ（ｉｎｔｒａｂｏｄｙ）であるｓｃＦｖをさらに含む。
【０７４８】
「単一ドメイン抗体」という用語は、特異的抗原に選択的に結合することができる単一の単量体可変抗体ドメインを有する抗体断片を意味する。単一ドメイン抗体は、重鎖抗体、または通常のＩｇＧの１つの可変ドメイン（ＶＨ）を含む約１１０アミノ酸の長さのペプチド鎖であり、一般に、抗原に対して全抗体と同様の親和性を有するが、より耐熱性であり、洗浄剤および高濃度の尿素に対してより安定である。例は、ラクダ科または魚類抗体に由来するものである。あるいは、単一ドメイン抗体は、４つの鎖を有する一般的なマウスまたはヒトＩｇＧから作製され得る。
【０７４９】
本明細書で使用される「特異的に結合する」および「特異的結合」という用語は、異なる抗原の均一な混合物中に存在する特定の抗原に優先的に結合する抗体、抗体断片、またはナノボディの能力を指す。ある特定の実施形態において、特異的結合相互作用は、サンプル中の望ましい抗原と望ましくない抗原とを識別する。ある特定の実施形態において、約１０倍～１００倍以上（例えば、約１０００倍または１０，０００倍超）。「特異性」は、異なる抗原性標的と比べて１つの抗原性標的に優先的に結合する、免疫グロブリンまたは免疫グロブリン断片、例えばナノボディの能力を指すが、必ずしも高い親和性を含意しない。
【０７５０】
「標的部位」または「標的配列」は、結合のための十分条件が存在するという条件で、結合分子が結合する核酸の一部分を定義する核酸配列である。
【０７５１】
「核酸」または「オリゴヌクレオチド」または「ポリヌクレオチド」という用語は、一

緒に共有結合的に連結した少なくとも２つのヌクレオチドを指す。一本鎖の描写はまた、相補鎖の配列も定義する。したがって、核酸はまた、描写される一本鎖の相補鎖も包含し得る。本開示の核酸はまた、同じ構造を保持するか、または同じタンパク質をコードする実質的に同一の核酸およびその相補体も包含する。

【０７５２】

本開示のプローブは、ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下で標的配列にハイブリダイズすることができる一本鎖核酸を含み得る。したがって、本開示の核酸は、ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下でハイブリダイズするプローブを指し得る。

【０７５３】

本開示の核酸は、一本鎖または二本鎖であり得る。本開示の核酸は、分子の大部分が一本鎖であるときでさえ、二本鎖配列を含有し得る。本開示の核酸は、分子の大部分が二本鎖であるときでさえ、一本鎖配列を含有し得る。本開示の核酸は、ゲノムＤＮＡ、ｃＤＮＡ、ＲＮＡ、またはそれらのハイブリッドを含み得る。本開示の核酸は、デオキシリボヌクレオチドおよびリボヌクレオチドの組み合わせを含有し得る。本開示の核酸は、ウラシル、アデニン、チミン、シトシン、グアニン、イノシン、キサンチンヒポキサンチン、イソシトシン、およびイソグアニンを含む塩基の組み合わせを含有し得る。本開示の核酸は、非自然発生アミノ酸改変を含むように合成することができる。本開示の核酸は、化学合成法または組換え法によって得ることができる。

【０７５４】

本開示の核酸は、その配列全体またはその任意の一部分のいずれかが、非自然発生であり得る。本開示の核酸は、核酸配列全体を自然発生しないものにする、自然発生しない１つ以上の変異、置換、欠失、または挿入を含有し得る。本開示の核酸は、核酸配列全体を自然発生しないものにして、結果として生じるその配列が自然発生しない、１つ以上の重複配列、逆位配列、または反復配列を含有し得る。本開示の核酸は、核酸配列全体を自然発生しないものにする、自然発生しない改変ヌクレオチド、人工ヌクレオチド、または合成ヌクレオチドを含有し得る。

【０７５５】

遺伝コードにおける冗長性を考慮すると、複数のヌクレオチド配列は、いずれの特定のタンパク質をコードし得る。そのようなヌクレオチド配列はすべて、本明細書において企図されている。

【０７５６】

本開示全体において使用される場合、「作動可能に連結した」という用語は、空間的に接続しているプロモーターの制御下にある遺伝子の発現を指す。プロモーターは、その制御下にある遺伝子の５’（上流）または３’（下流）に位置し得る。プロモーターと遺伝子との間の距離は、そのプロモーターと、プロモーターが由来する遺伝子においてそれが制御する遺伝子との間の距離と、およそ同じであり得る。プロモーターと遺伝子との間の距離の変動は、プロモーター機能を損失させずに適応させることができる。

【０７５７】

本開示全体において使用される場合、「プロモーター」という用語は、細胞内の核酸の発現をもたらすか、活性化させるか、または向上させることが可能である、合成または天然由来の分子を指す。プロモーターは、発現をさらに向上させ、かつ／またはその空間的発現および／もしくは時間的発現を変更させる、１つ以上の特異的な転写調節配列を含み得る。プロモーターはまた、転写の開始部位から数千個ほどの塩基対分の位置にあり得る遠位のエンハンサーまたはリプレッサーエレメントを含むことができる。プロモーターは、ウイルス、細菌、真菌、植物、昆虫、および動物を含む供給源に由来し得る。プロモーターは、発現が生じる細胞、組織、もしくは臓器に関して、または発現が生じる発生段階に関して、または生理学的ストレス、病原体、金属イオン、もしくは誘導剤などの外的刺激に応答して、構成的または差次的に、遺伝子構成要素の発現を調節することができる。プロモーターの代表的な例には、バクテリオファージＴ７プロモーター、バクテリオファ

ージＴ３プロモーター、ＳＰ６プロモーター、ｌａｃオペレータープロモーター、ｔａｃプロモーター、ＳＶ４０後期プロモーター、ＳＶ４０初期プロモーター、ＲＳＶ－ＬＴＲプロモーター、ＣＭＶ　ＩＥプロモーター、ＥＦ－１アルファプロモーター、ＣＡＧプロモーター、ＳＶ４０初期プロモーターまたはＳＶ４０後期プロモーター、およびＣＭＶＩＥプロモーターが含まれる。

【０７５８】

本開示全体において使用される場合、「実質的に相補的な」という用語は、第１の配列が、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１８０、２７０、３６０、４５０、５４０、もしくはそれよりも多くのヌクレオチドもしくはアミノ酸の領域にわたって、第２の配列の相補体と少なくとも６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、もしくは９９％同一であること、または２つの配列がストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下でハイブリダイズすることを指す。

【０７５９】

本開示全体において使用される場合、「実質的に同一な」という用語は、第１および第２の配列が、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１８０、２７０、３６０、４５０、５４０、もしくはそれよりも多くのヌクレオチドもしくはアミノ酸の領域にわたって、または第１の配列が第２の配列の相補体に対して実質的に相補的である場合は核酸に関して、少なくとも６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、または９９％同一であることを指す。

【０７６０】

本開示全体において使用される場合、核酸を説明するために使用されるときの「バリアント」という用語は、（ｉ）参照されるヌクレオチド配列の一部分もしくは断片、（ｉｉ）参照されるヌクレオチド配列もしくはその一部分の相補体、（ｉｉｉ）参照される核酸もしくはその相補体と実質的に同一である核酸、または（ｉｖ）参照される核酸、その相補体、もしくはそれと実質的に同一な配列と、ストリンジェントな条件下でハイブリダイズする核酸を指す。

【０７６１】

本開示全体において使用される場合、「ベクター」という用語は、複製起点を含有する核酸配列を指す。ベクターは、ウイルスベクター、バクテリオファージ、細菌人工染色体、または酵母人工染色体であり得る。ベクターは、ＤＮＡまたはＲＮＡベクターであり得る。ベクターは、自己複製染色体外ベクターであり得、好ましくは、ＤＮＡプラスミドである。ベクターは、ＤＮＡ配列、ＲＮＡ配列、またはＤＮＡおよびＲＮＡ配列の両方との、アミノ酸の組み合わせを含み得る。

【０７６２】

本開示全体において使用される場合、ペプチドまたはポリペプチドを説明するために使用されるときの「バリアント」という用語は、アミノ酸の挿入、欠失、または保存的置換によってアミノ酸配列が異なるが、少なくとも１つの生物学的活性を保持するペプチドまたはポリペプチドを指す。バリアントはまた、少なくとも１つの生物学的活性を保持するアミノ酸配列を有する参照されるタンパク質と実質的に同一であるアミノ酸配列を有するタンパク質も意味し得る。

【０７６３】

アミノ酸の保存的置換、すなわち、アミノ酸を、類似の特性（例えば、親水性、荷電領域の程度および分布）の異なるアミノ酸で置き換えることは、当該技術分野において、典型的にわずかな変化を伴うものとして認識される。これらのわずかな変化は、当該技術分野において理解されるように、部分的には、アミノ酸のヒドロパシー指数を考慮に入れることにより同定することができる。Ｋｙｔｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１５

７：１０５－１３２（１９８２）。アミノ酸のハイドロパシー指数は、その疎水性および荷電の検討事項に基づく。類似のヒドロパシー指数のアミノ酸は、置換しても、タンパク質機能を保持することができる。一態様において、±２のハイドロパシー指数を有するアミノ酸が、置換される。生物学的機能を保持するタンパク質をもたらし得る置換を明らかにするためには、アミノ酸の親水性を使用することもできる。ペプチドの文脈におけるアミノ酸の親水性の検討事項は、抗原性および免疫原性とよい相関があると報告されている有用な指標である、そのペプチドの最大局所平均親水性の計算を可能にする。参照により本明細書に完全に組み込まれる、米国特許第４，５５４，１０１号。

【０７６４】

類似の親水性値を有するアミノ酸の置換は、生物学的活性、例えば免疫原性を保持するペプチドをもたらし得る。置換は、互いの±２以内の親水性値を有するアミノ酸を用いて行うことができる。アミノ酸の疎水性（ｈｙｒｏｐｈｏｂｉｃｉｔｙ）指数および親水性値はいずれも、そのアミノ酸の特定の側鎖に影響される。その観察と一致して、生物学的機能と適合性があるアミノ酸置換は、疎水性、親水性、荷電、サイズ、および他の特性により明らかにされる、アミノ酸の相対的類似性、特にこれらのアミノ酸の側鎖に依存すると理解される。

【０７６５】

本明細書で使用される場合、「保存的」アミノ酸置換は、以下の表Ａ、Ｂ、またはＣに示されるように定義され得る。いくつかの実施形態において、融合ポリペプチドおよび／またはそのような融合ポリペプチドをコードする核酸は、本開示のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドの改変によって導入された保存的置換を含む。アミノ酸は、物理的特性、ならびに二次および三次タンパク質構造への寄与によって分類することができる。保存的置換は、１つのアミノ酸の、類似の特性を有する別のアミノ酸への置換である。例示的な保存的置換を表Ａに示す。

【０７６６】

【表１５】

表Ａ－保存的置換Ｉ

側鎖の特徴		アミノ酸
脂肪族	非極性	ＧＡＰＩＬＶＦ
	極性-非荷電	ＣＳＴＭＮＱ
	極性-帯電	ＤＥＫＲ
芳香族		ＨＦＷＹ
その他		ＮＱＤＥ

【０７６７】

あるいは、保存的アミノ酸は、Ｌｅｈｎｉｎｇｅｒ、（Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｓｅｃｏｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ；Ｗｏｒｔｈ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，Ｉｎｃ．ＮＹ，Ｎ．Ｙ．（１９７５），ｐｐ．７１－７７）に記述されているように、表Ｂに記載のようにグループ分けすることができる。

【０７６８】

【表１６】

表Ｂ－保存的置換ＩＩ

側鎖の特徴		アミノ酸
非極性(疎水性)	脂肪族:	ＡＬＩＶＰ
	芳香族:	ＦＷＹ
	硫黄含有:	Ｍ
	境界線:	ＧＹ
非荷電-極性	ヒドロキシル:	ＳＴＹ
	アミド:	ＮＱ
	スルフヒドリル:	Ｃ
	境界線:	ＧＹ
正に荷電(塩基性):		ＫＲＨ
負に荷電(酸性):		ＤＥ

【０７６９】

あるいは、例示的な保存的置換を表Ｃに示す。

【０７７０】

【表１７】

表Ｃ－保存的置換ＩＩＩ

元の残基	例示的な置換
Ala(A)	Val Leu Ile Met
Arg(R)	Lys His
Asn(N)	Gln
Asp(D)	Glu
Cys(C)	Ser Thr
Gln(Q)	Asn
Glu(E)	Asp
Gly(G)	Ala Val Leu Pro
His(H)	Lys Arg
Ile(I)	Leu Val Met Ala Phe
Leu(L)	Ile Val Met Ala Phe
Lys(K)	Arg His
Met(M)	Leu Ile Val Ala
Phe(F)	Trp Tyr Ile
Pro(P)	Gly Ala Val Leu Ile
Ser(S)	Thr
Thr(T)	Ser
Trp(W)	Tyr Phe Ile
Tyr(Y)	Trp Phe Thr Ser
Val(V)	Ile Leu Met Ala

【０７７１】

本開示のポリペプチドは、アミノ酸残基の１つ以上の挿入、欠失、もしくは置換、また

はそれらの任意の組み合わせ、ならびにアミノ酸残基の挿入、欠失、または置換以外の改変を保有するポリペプチドを含むように意図されることを理解されたい。本開示のポリペプチドまたは核酸は、１つ以上の保存的置換を含有し得る。

【０７７２】

本開示全体において使用される場合、前述のアミノ酸置換の「１つより多く」という用語は、列挙されたアミノ酸置換の２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、もしくは２０個、またはそれよりも多くを指す。「１つより多く」という用語は、列挙されたアミノ酸置換の２個、３個、４個、または５個を指し得る。

【０７７３】

本開示のポリペプチドおよびタンパク質は、それらの配列全体、またはその任意の一部分のいずれは、自然発生し得ない。本開示のポリペプチドおよびタンパク質は、アミノ酸配列全体を自然発生しないものにする、自然発生しない１つ以上の変異、置換、欠失、または挿入を含有し得る。本開示のポリペプチドおよびタンパク質は、アミノ酸配列全体を自然発生しないものにして、その結果として生じる配列が自然発生しない、１つ以上の重複配列、逆位配列、または反復配列を含有し得る。本開示のポリペプチドおよびタンパク質は、アミノ酸配列全体を自然発生しないものにする、自然発生しない改変アミノ酸、人工アミノ酸、または合成アミノ酸を含有し得る。

【０７７４】

本開示全体において使用されるように、「配列同一性」は、デフォルトパラメータを使用し、Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃｅｎｔｅｒ ｆｏｒ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ （ＮＣＢＩ）ｆｔｐサイトから検索することができる、２つの配列をブラストするためのスタンドアロンで実行可能なＢＬＡＳＴエンジンプログラム（ｂｌ２ｓｅｑ）を使用することによって決定することができる（Ｔａｔｕｓｏｖａ ａｎｄ Ｍａｄｄｅｎ，ＦＥＭＳ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ Ｌｅｔｔ．，１９９９，１７４，２４７－２５０；参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。２つ以上の核酸またはポリペプチド配列の文脈において使用されるときの「同一な」または「同一性」という用語は、各々の配列の特定された領域にわたって同じである残基の特定のパーセンテージ（ｓｐｅｃｉｆｉｅｄ ｐｅｒｃｅｎｔａｇｅ）を指す。このパーセンテージは、２つの配列を最適にアラインし、特定された領域にわたって２つの配列を比較し、両方の配列において同一の残基が存在する位置の数を判定し、マッチした位置の数を得て、マッチした位置の数を特定された領域内の位置の総数で除し、結果に１００を乗じて配列同一性のパーセンテージを得ることによって計算することができる。２つの配列の長さが異なるか、またはアライメントが１つ以上の付着末端（ｓｔａｇｇｅｒｅｄ ｅｎｄ）をもたらし、比較の特定された領域が単一の配列しか含まない場合、単一の配列の残基は、計算の分子ではなく分母内に含まれる。ＤＮＡおよびＲＮＡを比較するとき、チミン（Ｔ）およびウラシル（Ｕ）は、均等物と考えることができる。同一性は、手動で行うこともでき、ＢＬＡＳＴまたはＢＬＡＳＴ２．０などのコンピュータ配列アルゴリズムを使用することによって行うこともできる。

【０７７５】

本開示全体において使用される場合、「内因性」という用語は、標的遺伝子またはそれが導入される宿主細胞と天然に関連する核酸またはタンパク質配列を指す。

【０７７６】

本開示全体において使用される場合、「外因性」という用語は、自然発生核酸の非自然発生複数のコピー、例えば、ＤＮＡ配列、または非自然発生ゲノム位置に位置する自然発生核酸配列を含む、それが導入される標的遺伝子または宿主細胞に天然に関連しない核酸またはタンパク質配列を指す。

【０７７７】

本開示は、ＤＮＡ配列を含むポリヌクレオチド構築物を宿主細胞に導入する方法を提供する。「導入すること」とは、構築物が宿主細胞の内部にアクセスする様式で、ポリヌク

レオチド構築物を植物に提示することを意図している。本開示の方法は、ポリヌクレオチド構築物を宿主細胞に導入するための特定の方法に依存せず、ポリヌクレオチド構築物が宿主の１つの細胞の内部へのアクセスすることのみに依存する。ポリヌクレオチド構築物を細菌、植物、真菌、および動物に導入するための方法は、安定した形質転換法、一過性の形質転換法、およびウイルス媒介法を含むが、これらに限定されない、当該技術分野で既知である。

【０７７８】

相同組換え

本開示の方法のある特定の実施形態において、本開示の改変されたＣＡＲ－T_{SCM}または$CAR-T_{CM}$は、相同組換えによって本開示の初代ヒトＴ細胞に抗原受容体を導入することによって生成される。本開示のある特定の実施形態において、相同組換えは、本開示のゲノム編集組成物または構築物によって誘導される一本鎖または二本鎖切断によって誘導される。本開示の相同組換え法は、ゲノム編集組成物または本開示の構築物をゲノム配列に接触させて、配列に少なくとも１つの切断を誘導し、外因性ドナー配列組成物のゲノム配列にエントリーポイントを提供することを含む。本開示のドナー配列組成物は、細胞の天然のＤＮＡ修復機構によって誘導されたエントリーポイントでゲノム配列に組み込まれる。

【０７７９】

本開示の方法のある特定の実施形態において、相同組換えは、本開示の抗原受容体をコードする配列および／またはドナー配列組成物を「ゲノムセーフハーバー」部位に導入する。ある特定の実施形態において、哺乳動物ゲノム配列は、ゲノムセーフハーバー部位を含む。ある特定の実施形態において、霊長類ゲノム配列は、ゲノムセーフハーバー部位を含む。ある特定の実施形態において、ヒトゲノム配列は、ゲノムセーフハーバー部位を含む。

【０７８０】

ゲノムセーフハーバー部位は、新しい遺伝子材料の組み込みを、新しく挿入された遺伝子エレメントが確実に機能し（例えば、治療的に有効な発現のレベルで発現し）、かつ、宿主生物体に対するリスクを引き起こすような宿主ゲノムに対する有害な変更が引き起こされないことを確実にする様式で適応させることができる。潜在的なゲノムセーフハーバーには、ヒトアルブミン遺伝子、アデノ随伴ウイルス部位１（ＡＡＶＳ１）、染色体１９上に自然発生するＡＡＶウイルスの組み込み部位、ケモカイン（Ｃ－Ｃモチーフ）受容体５（ＣＣＲ５）遺伝子の部位、およびマウスＲｏｓａ２６遺伝子座のヒトオルソログの部位のイントロン配列が含まれるが、これらに限定されない。

【０７８１】

本開示の方法のある特定の実施形態において、相同組換えは、本開示の抗原受容体をコードする配列および／またはドナー配列組成物を、内因性Ｔ細胞受容体または主要組織性適合遺伝子複合体（ＭＨＣ）のうちの１つ以上の構成成分をコードする配列に導入する。ある特定の実施形態において、内因性Ｔ細胞受容体またはＭＨＣをコードするゲノム配列内で相同組換えを誘導することは、内因性遺伝子を破壊し、および任意選択で、内因性遺伝子のコード配列の一部分を本開示のドナー配列組成物で置き換える。ある特定の実施形態において、内因性Ｔ細胞受容体またはＭＨＣをコードするゲノム配列内で相同組換えを誘導することは、内因性遺伝子を破壊し、および任意選択で、内因性遺伝子のコード配列全体を本開示のドナー配列組成物で置き換える。本開示の方法のある特定の実施形態において、本開示の抗原受容体またはドナー配列組成物をコードする配列の相同組換えによる導入は、抗原受容体を内因性Ｔ細胞プロモーターに作動可能に連結する。本開示の方法のある特定の実施形態において、本開示の抗原受容体またはドナー配列組成物をコードする配列の相同組換えによる導入は、抗原受容体または治療用タンパク質を転写または翻訳調節エレメントに作動可能に連結する。本開示の方法のある特定の実施形態において、本開示の抗原受容体またはドナー配列組成物をコードする配列の相同組換えによる導入は、抗原受容体または治療用タンパク質を転写調節エレメントに作動可能に連結する。ある特定

の実施形態において、転写調節エレメントは、内因性Ｔ細胞５’ＵＴＲを含む。
【０７８２】
相同組換えを含む導入ステップのある特定の実施形態において、ゲノム編集組成物を、複数のＴ細胞のうちの少なくとも１つの初代Ｔ細胞のゲノム配列と接触させる。相同組換えを含む導入ステップのある特定の実施形態において、ゲノム編集組成物を、複数のＴ細胞の初代Ｔ細胞の一部のゲノム配列と接触させる。ある特定の実施形態において、初代Ｔ細胞の一部は、複数のＴ細胞内の初代Ｔ細胞の総数の少なくとも１％、２％、５％、７％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、またはその間の任意のパーセンテージである。相同組換えを含む導入ステップのある特定の実施形態において、ゲノム編集組成物を、複数のＴ細胞の各初代Ｔ細胞のゲノム配列と接触させる。相同組換えを含む導入ステップのある特定の実施形態において、ゲノム編集組成物により、一本鎖切断が誘導される。相同組換えを含む導入ステップのある特定の実施形態において、ゲノム編集組成物により、二本鎖切断が誘導される。相同組換えを含む導入ステップのある特定の実施形態において、導入ステップは、ドナー配列組成物をさらに含む。ある特定の実施形態において、ドナー配列組成物は、抗原受容体をコードする配列を含む。ある特定の実施形態において、ドナー配列組成物は、抗原受容体をコードする配列、５’ゲノム配列および３’ゲノム配列を含み、５’ゲノム配列は、ゲノム編集組成物によって誘導される切断点に対して５’側にある、初代Ｔ細胞のゲノム配列と相同または同一であり、３’ゲノム配列は、ゲノム編集組成物によって誘導される切断点に対して３’側にある、初代Ｔ細胞のゲノム配列と相同または同一である。ある特定の実施形態において、５’ゲノム配列および／または３’ゲノム配列は、少なくとも５０ｂｐ、１００ｂｐ、少なくとも２００ｂｐ、少なくとも３００ｂｐ、少なくとも４００ｂｐ、少なくとも５００ｂｐ、少なくとも６００ｂｐ、少なくとも７００ｂｐ、少なくとも８００ｂｐ、少なくとも９００ｂｐ、少なくとも１０００ｂｐ、少なくとも１１００ｂｐ、少なくとも１２００ｂｐ、少なくとも１３００ｂｐ、少なくとも１４００、または少なくとも１５００ｂｐ、少なくとも１６００ｂｐ、少なくとも１７００ｂｐ、少なくとも１８００ｂｐ、少なくとも１９００ｂｐ、少なくとも２０００ｂｐの長さまたはエンドポイントを含めたその間の任意の長さの塩基対（ｂｐ）を含む。相同組換えを含む導入ステップのある特定の実施形態において、ゲノム編集組成物およびドナー配列組成物を、ゲノム配列と同時にまたは逐次的に接触させる。相同組換えを含む導入ステップのある特定の実施形態において、ゲノム編集組成物およびドナー配列組成物を、ゲノム配列と逐次的に接触させ、ゲノム編集組成物を最初にもたらす。相同組換えを含む導入ステップのある特定の実施形態において、ゲノム編集組成物は、ＤＮＡ結合ドメインをコードする配列およびヌクレアーゼドメインをコードする配列を含む。相同組換えを含む導入ステップのある特定の実施形態において、ゲノム編集組成物は、ＤＮＡ結合ドメインおよびヌクレアーゼドメインを含む。ゲノム編集組成物のある特定の実施形態において、ＤＮＡ結合ドメインは、ガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）を含む。ゲノム編集組成物のある特定の実施形態において、ＤＮＡ結合ドメインは、ＴＡＬＥＮのＤＮＡ結合ドメインを含む。ゲノム編集組成物のある特定の実施形態において、ＤＮＡ結合ドメインは、ＺＦＮのＤＮＡ結合ドメインを含む。ゲノム編集組成物のある特定の実施形態において、ヌクレアーゼドメインは、Ｃａｓ９ヌクレアーゼまたはその配列を含む。ゲノム編集組成物のある特定の実施形態において、ヌクレアーゼドメインは、不活性なＣａｓ９（配列番号１７００９、１０位におけるアスパラギン酸（Ｄ）からアラニン（Ａ）の置換（Ｄ１０Ａ）および８４０位におけるヒスチジン（Ｈ）からアラニン（Ａ）の置換（Ｈ８４０Ａ）を含む）を含む。ゲノム編集組成物のある特定の実施形態において、ヌクレアーゼドメインは、短い不活性なＣａｓ９（配列番号１７００８、１０位におけるアスパラギン酸（Ｄ）からアラニン（Ａ）の置換（Ｄ１０Ａ）および５４０位におけるアスパラギン（Ｎ）からアラニン（Ａ）の置換（Ｎ５４０Ａ）を含む）を含む。ゲノム編集組成物のある特定の実施形態において、ヌクレアーゼドメインは、ＩＩＳ型エンドヌクレアーゼを含むか、またはそれをさらに含む。ゲノム編集組成物のある特定の実

施形態において、ＩＩＳ型エンドヌクレアーゼは、ＡｃｉＩ、Ｍｎ１Ｉ、ＡｌｗＩ、ＢｂｖＩ、ＢｃｃＩ、ＢｃｅＡＩ、ＢｓｍＡＩ、ＢｓｍＦＩ、ＢｓｐＣＮＩ、ＢｓｒＩ、ＢｔｓＣＩ、ＨｇａＩ、ＨｐｈＩ、ＨｐｙＡＶ、Ｍｂｏ１Ｉ、Ｍｙ１Ｉ、ＰｌｅＩ、ＳｆａＮＩ、ＡｃｕＩ、ＢｃｉＶＩ、ＢｆｕＡＩ、ＢｍｇＢＩ、ＢｍｒＩ、ＢｐｍＩ、ＢｐｕＥＩ、ＢｓａＩ、ＢｓｅＲＩ、ＢｓｇＩ、ＢｓｍＩ、ＢｓｐＭＩ、ＢｓｒＢＩ、ＢｓｒＢＩ、ＢｓｒＤＩ、ＢｔｇＺＩ、ＢｔｓＩ、ＥａｒＩ、ＥｃｉＩ、ＭｍｅＩ、ＮｍｅＡＩＩＩ、ＢｂｖＣＩ、Ｂｐｕ１０Ｉ、ＢｓｐＱＩ、ＳａｐＩ、ＢａｅＩ、ＢｓａＸＩ、ＣｓｐＣＩ、ＢｆｉＩ、ＭｂｏＩＩ、Ａｃｃ３６Ｉ、ＦｏｋＩ、またはＣｌｏ０５１を含む。ある特定の実施形態において、ＩＩＳ型エンドヌクレアーゼは、Ｃｌｏ０５１を含む。ゲノム編集組成物のある特定の実施形態において、ヌクレアーゼドメインは、ＴＡＬＥＮまたはそのヌクレアーゼドメインを含むか、またはそれをさらに含む。ゲノム編集組成物のある特定の実施形態において、ヌクレアーゼドメインは、ＺＦＮまたはそのヌクレアーゼドメインを含むか、またはそれをさらに含む。相同組換えを含む導入ステップのある特定の実施形態において、ゲノム編集組成物は、ゲノム配列の切断を誘導し、初代Ｔ細胞の内因性ＤＮＡ修復機構を使用してドナー配列組成物を挿入する。相同組換えを含む導入ステップのある特定の実施形態において、ドナー配列組成物の挿入は、ゲノム編集組成物のＤＮＡ結合部位を排除し、それにより、ゲノム編集組成物のさらなる活性を妨げる。

【０７８３】

本開示の相同組換えの方法のある特定の実施形態において、ゲノム編集組成物または構築物のヌクレアーゼドメインは、初代ヒトＴ細胞のゲノム配列内の定義された場所に切断を導入することができ、さらに、ホモ二量体またはヘテロ二量体を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなり得る。ある特定の実施形態において、ヌクレアーゼは、エンドヌクレアーゼである。ホモ二量体またはヘテロ二量体を含むようなエフェクター分子を含むエフェクター分子は、Ｃａｓ９、Ｃａｓ９ヌクレアーゼドメイン、またはそれらの断片を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなり得る。ある特定の実施形態において、Ｃａｓ９は、触媒的に不活性なまたは「不活性化」Ｃａｓ９（ｄＣａｓ９）である。ある特定の実施形態において、Ｃａｓ９は、Ｃａｓ９の触媒的に不活性なまたは「不活性化」ヌクレアーゼドメインである。ある特定の実施形態において、ｄＣａｓ９は、本明細書において「小さな」ｄＣａｓ９またはｄＳａＣａｓ９と称される、全長の触媒的に不活性化されたＣａｓ９に由来するより短い配列によってコードされる。

【０７８４】

ある特定の実施形態において、不活化された小さなＣａｓ９（ｄＳａＣａｓ９）は、活性ヌクレアーゼに作動可能に連結されている。ある特定の実施形態において、本開示は、ＤＮＡ結合ドメインおよび分子ヌクレアーゼを含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる融合タンパク質を提供し、このヌクレアーゼは、小さな不活化Ｃａｓ９（ｄＳａＣａｓ９）を含む。ある特定の実施形態において、本開示のｄＳａＣａｓ９は、触媒部位を不活性化する突然変異Ｄ１０ＡおよびＮ５８０Ａ（下線が引かれており、太字になっている）を含む。ある特定の実施形態において、本開示のｄＳａＣａｓ９は、以下のアミノ酸配列を含む。

【化１７８】

```
1    MKRNYILGLA IGITSVGYGI IDYETRDVID AGVRLFKEAN VENNEGRRSK RGARRLKRRR
61   RHRIQRVKKL LFDYNLLTDH SELSGINPYE ARVKGLSQKL SEEEFSAALL HLAKRRGVHN
121  VNEVEEDTGN ELSTKEQISR NSKALEEKYV AELQLERLKK DGEVRGSINR FKTSDYVKEA
181  KQLLKVQKAY HQLDQSFIDT YIDLLETRRT YYEGPGEGSP FGWKDIKEWY EMLMGHCTYF
241  PEELRSVKYA YNADLYNALN DLNNLVITRD ENEKLEYYEK FQIIENVFKQ KKKPTLKQIA
301  KEILVNEEDI KGYRVTSTGK PEFTNLKVYH DIKDITARKE IIENAELLDQ IAKILTIYQS
361  SEDIQEELTN LNSELTQEEI EQISNLKGYT GTHNLSLKAI NLILDELWHT NDNQIAIFNR
421  LKLVPKKVDL SQQKEIPTTL VDDFILSPVV KRSFIQSIKV INAIIKKYGL PNDIIIELAR
481  EKNSKDAQKM INEMQKRNRQ TNERIEEIIR TTGKENAKYL IEKIKLHDMQ EGKCLYSLEA
541  IPLEDLLNNP FNYEVDHIIP RSVSFDNSFN NKVLVKQEEA SKKGNRTPFQ YLSSSDSKIS
601  YETFKKHILN LAKGKGRISK TKKEYLLEER DINRFSVQKD FINRNLVDTR YATRGLMNLL
661  RSYFRVNNLD VKVKSINGGF TSFLRRKWKF KKERNKGYKH HAEDALIIAN ADFIFKEWKK
721  LDKAKKVMEN QMFEEKQAES MPEIETEQEY KEIFITPHQI KHIKDFKDYK YSHRVDKKPN
781  RELINDTLYS TRKDDKGNTL IVNNLNGLYD KDNDKLKKLI NKSPEKLLMY HHDPQTYQKL
841  KLIMEQYGDE KNPLYKYYEE TGNYLTKYSK KDNGPVIKKI KYYGNKLNAH LDITDDYPNS
901  RNKVVKLSLK PYRFDVYLDN GVYKFVTVKN LDVIKKENYY EVNSKCYEEA KKLKKISNQA
961  EFIASFYNND LIKINGELYR VIGVNNDLLN RIEVNMIDIT YREYLENMND KRPPRIIKTI
1021 ASKTQSIKKY STDILGNLYE VKSKKHPQII KKG
```

（配列番号１７００８）。

【０７８５】

ある特定の実施形態において、本開示のｄＣａｓ９は、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｃｏｃｕｓ ｐｙｏｇｅｎｅｓから単離されるか、またはそれに由来するｄＣａｓ９を含む。ある特定の実施形態において、ｄＣａｓ９は、触媒部位を不活性化するｄＣａｓ９のアミノ酸配列の１０位および８４０位での置換を有するｄＣａｓ９を含む。ある特定の実施形態において、これらの置換は、Ｄ１０ＡおよびＨ８４０Ａである。ある特定の実施形態において、ｄＣａｓ９のアミノ酸配列は、以下の配列を含む。

【化１７９】

```
   1 XDKKYSIGLA IGTNSVGWAV ITDEYKVPSK KFKVLGNTDR HSIKKNLIGA LLFDSGETAE
  61 ATRLKRTARR RYTRRKNRIC YLQEIFSNEM AKVDDSFFHR LEESFLVEED KKHERHPIFG
 121 NIVDEVAYHE KYPTIYHLRK KLVDSTDKAD LRLIYLALAH MIKFRGHFLI EGDLNPDNSD
 181 VDKLFIQLVQ TYNQLFEENP INASGVDAKA ILSARLSKSR RLENLIAQLP GEKKNGLFGN
 241 LIALSLGLTP NFKSNFDLAE DAKLQLSKDT YDDDLDNLLA QIGDQYADLF LAAKNLSDAI
 301 LLSDILRVNT EITKAPLSAS MIKRYDEHHQ DLTLLKALVR QQLPEKYKEI FFDQSKNGYA
 361 GYIDGGASQE EFYKFIKPIL EKMDGTEELL VKLNREDLLR KQRTFDNGSI PHQIHLGELH
 421 AILRRQEDFY PFLKDNREKI EKILTFRIPY YVGPLARGNS RFAWMTRKSE ETITPWNFEE
 481 VVDKGASAQS FIERMTNFDK NLPNEKVLPK HSLLYEYFTV YNELTKVKYV TEGMRKPAFL
 541 SGEQKKAIVD LLFKTNRKVT VKQLKEDYFK KIECFDSVEI SGVEDRFNAS LGTYHDLLKI
 601 IKDKDFLDNE ENEDILEDIV LTLTLFEDRE MIEERLKTYA HLFDDKVMKQ LKRRRYTGWG
 661 RLSRKLINGI RDKQSGKTIL DFLKSDGFAN RNFMQLIHDD SLTFKEDIQK AQVSGQGDSL
 721 HEHIANLAGS PAIKKGILQT VKVVDELVKV MGRHKPENIV IEMARENQTT QKGQKNSRER
 781 MKRIEEGIKE LGSQILKEHP VENTQLQNEK LYLYYLQNGR DMYVDQELDI NRLSDYDVDA
 841 IVPQSFLKDD SIDNKVLTRS DKNRGKSDNV PSEEVVKKMK NYWRQLLNAK LITQRKFDNL
 901 TKAERGGLSE LDKAGFIKRQ LVETRQITKH VAQILDSRMN TKYDENDKLI REVKVITLKS
 961 KLVSDFRKDF QFYKVREINN YHHAHDAYLN AVVGTALIKK YPKLESEFVY GDYKVYDVRK
1021 MIAKSEQEIG KATAKYFFYS NIMNFFKTEI TLANGEIRKR PLIETNGETG EIVWDKGRDF
1081 ATVRKVLSMP QVNIVKKTEV QTGGFSKESI LPKRNSDKLI ARKKDWDPKK YGGFDSPTVA
1141 YSVLVVAKVE KGKSKKLKSV KELLGITIME RSSFEKNPID FLEAKGYKEV KKDLIIKLPK
1201 YSLFELENGR KRMLASAGEL QKGNELALPS KYVNFLYLAS HYEKLKGSPE DNEQKQLFVE
1261 QHKHYLDEII EQISEFSKRV ILADANLDKV LSAYNKHRDK PIREQAENII HLFTLTNLGA
1321 PAAFKYFDTT IDRKRYTSTK EVLDATLIHQ SITGLYETRI DLSQLGGD
```

（配列番号１７００９）。

【０７８６】

本開示のある特定の実施形態において、ヌクレアーゼドメインは、ｄＣａｓ９またはｄＳａＣａｓ９およびＩＩＳ型エンドヌクレアーゼを含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなり得る。本開示のある特定の実施形態において、ヌクレアーゼドメインは、ｄＳａＣａｓ９、および、ＡｃｉＩ、Ｍｎ１Ｉ、ＡｌｗＩ、ＢｂｖＩ、ＢｃｃＩ、ＢｃｅＡＩ、ＢｓｍＡＩ、ＢｓｍＦＩ、ＢｓｐＣＮＩ、ＢｓｒＩ、ＢｔｓＣＩ、ＨｇａＩ、ＨｐｈＩ、ＨｐｙＡＶ、Ｍｂｏ１Ｉ、Ｍｙ１Ｉ、ＰｌｅＩ、ＳｆａＮＩ、ＡｃｕＩ、ＢｃｉＶＩ、ＢｆｕＡＩ、ＢｍｇＢＩ、ＢｍｒＩ、ＢｐｍＩ、ＢｐｕＥＩ、ＢｓａＩ、ＢｓｅＲＩ、ＢｓｇＩ、ＢｓｍＩ、ＢｓｐＭＩ、ＢｓｒＢＩ、ＢｓｒＢＩ、ＢｓｒＤＩ、ＢｔｇＺＩ、ＢｔｓＩ、ＥａｒＩ、ＥｃｉＩ、ＭｍｅＩ、ＮｍｅＡＩＩＩ、ＢｂｖＣＩ、Ｂｐｕ１０Ｉ、ＢｓｐＱＩ、ＳａｐＩ、ＢａｅＩ、ＢｓａＸＩ、ＣｓｐＣＩ、ＢｆｉＩ、ＭｂｏＩＩ、Ａｃｃ３６Ｉ、ＦｏｋＩ、またはＣｌｏ０５１を含むが、これらに限定されない、ＩＩＳ型エンドヌクレアーゼを含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなり得る。本開示のある特定の実施形態において、ヌクレアーゼドメインは、ｄＳａＣａｓ９およびＣｌｏ０５１を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなり得る。例示的なＣｌｏ０５１ヌクレアーゼドメインは、以下のアミノ酸を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなり得る。ＥＧＩＫＳＮＩＳＬＬＫＤＥＬＲＧＱＩＳＨＩＳＨＥＹＬＳＬＩＤＬＡＦＤＳＫＱＮＲＬＦＥＭＫＶＬＥＬＬＶＮＥＹＧＦＫＧＲＨＬＧＧＳＲＫＰＤＧＩＶＹＳＴＴＬＥＤＮＦＧＩＩＶＤＴＫＡＹＳＥＧＹＳＬＰＩＳＱＡＤＥＭＥＲＹＶＲＥＮＳＮＲＤＥＥＶＮＰＮＫＷＷＥＮＦＳＥＥＶＫＫＹＹＦＶＦＩＳＧＳＦＫＧＫＦＥＥＱＬＲＲＬＳＭＴＴＧＶＮＧＳＡＶＮＶＶＮＬＬＬＧＡＥＫＩＲＳＧＥＭＴＩＥＥＬＥＲＡＭＦＮＮＳＥＦＩＬＫＹ（配列番号１７０１０）。

【０７８７】

例示的なｄＣａｓ９－Ｃｌｏ０５１ヌクレアーゼドメインは、（Ｃｌｏ０５１配列は下線が引かれ、リンカーは太字イタリック体、ｄＣａｓ９配列はイタリック体）のアミノ酸配列を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれらからなり得る。

【化１８０】

MAPKKKRKVEGIKSNISLLKDELRGQISHISHEYLSLIDLAFDSKQNRLFEMKVLELL
VNEYGFKGRHLGGSRKPDGIVYSTTLEDNFGIIVDTKAYSEGYSLPISQADEMERYV
RENSNRDEEVNPNKWWENFSEEVKKYYFVFISGSFKGKFEEQLRRLSMTTGVNGSA
VNVVNLLLGAEKIRSGEMTIEELERAMFNNSEFILKY***GGGGS***DKKYSIGLAIGTNSVGW
AVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRIC
YLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKK
LVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPIN
ASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKL
QLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYD
EHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGT
EELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRI
PYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVL
PKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYF
KKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREM
IEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANR
NFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVM
GRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKL
YLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVP
SEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHV
AQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAV
VGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLAN
GEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRN
SDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEK
NPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLY
LASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHR
DKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDL
SQLGGDGSPKKKRKVSS（配列番号１７０１１）。

【０７８８】

ある特定の実施形態において、初代ヒトＴ細胞のゲノムＤＮＡ内の定義された場所に切断を導入することができるヌクレアーゼは、ホモ二量体またはヘテロ二量体を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなり得る。本開示のゲノム編集組成物または構築物のヌクレアーゼドメインは、転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ（ＴＡＬＥＮ）から単離されるか、それに由来するか、またはそれから組換えられたヌクレアーゼドメ

インを含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなり得る。ＴＡＬＥＮは、所定のＤＮＡ配列または個々の核酸に結合するデザイナータンパク質を創出する手段をもたらすプログラム可能なＤＮＡ結合性ドメインを有する転写因子である。転写活性化因子様（ＴＡＬ）タンパク質、または、より具体的には、転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ（ＴＡＬＥＮ）においてモジュラーＤＮＡ結合性ドメインが同定されており、それにより、目的のＤＮＡ配列に結合する合成転写因子の新規創出が可能になり、望ましい場合には、タンパク質またはポリペプチド上に存在する第２のドメインがＤＮＡに関連する活性を行うことも可能になる。ＴＡＬタンパク質は、生物ＸａｎｔｈｏｍｏｎａｓおよびＲａｌｓｔｏｎｉａに由来している。

【０７８９】

本開示のある特定の実施形態において、ゲノム編集組成物または構築物のヌクレアーゼドメインは、ＴＡＬＥＮおよびＩＩＳ型エンドヌクレアーゼから単離されるか、それに由来するか、またはそれから組換えられたヌクレアーゼドメインを含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなり得る。本開示のある特定の実施形態において、ＩＩＳ型エンドヌクレアーゼは、ＡｃｉＩ、Ｍｎ１Ｉ、ＡｌｗＩ、ＢｂｖＩ、ＢｃｃＩ、ＢｃｅＡＩ、ＢｓｍＡＩ、ＢｓｍＦＩ、ＢｓｐＣＮＩ、ＢｓｒＩ、ＢｔｓＣＩ、ＨｇａＩ、ＨｐｈＩ、ＨｐｙＡＶ、Ｍｂｏ１Ｉ、Ｍｙ１Ｉ、ＰｌｅＩ、ＳｆａＮＩ、ＡｃｕＩ、ＢｃｉＶＩ、ＢｆｕＡＩ、ＢｍｇＢＩ、ＢｍｒＩ、ＢｐｍＩ、ＢｐｕＥＩ、ＢｓａＩ、ＢｓｅＲＩ、ＢｓｇＩ、ＢｓｍＩ、ＢｓｐＭＩ、ＢｓｒＢＩ、ＢｓｒＢＩ、ＢｓｒＤＩ、ＢｔｇＺＩ、ＢｔｓＩ、ＥａｒＩ、ＥｃｉＩ、ＭｍｅＩ、ＮｍｅＡＩＩＩ、ＢｂｖＣＩ、Ｂｐｕ１０Ｉ、ＢｓｐＱＩ、ＳａｐＩ、ＢａｅＩ、ＢｓａＸＩ、ＣｓｐＣＩ、ＢｆｉＩ、ＭｂｏＩＩ、Ａｃｃ３６Ｉ、ＦｏｋＩ、またはＣｌｏ０５１を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなり得る。本開示のある特定の実施形態において、ＩＩＳ型エンドヌクレアーゼは、Ｃｌｏ０５１（配列番号１７０１０）を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなり得る。

【０７９０】

本開示のある特定の実施形態において、ゲノム編集組成物または構築物のヌクレアーゼドメインは、亜鉛フィンガーヌクレアーゼ（ＺＦＮ）およびＩＩＳ型エンドヌクレアーゼから単離されるか、それに由来するか、またはそれから組換えられたヌクレアーゼドメインを含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなり得る。本開示のある特定の実施形態において、ＩＩＳ型エンドヌクレアーゼは、ＡｃｉＩ、Ｍｎ１Ｉ、ＡｌｗＩ、ＢｂｖＩ、ＢｃｃＩ、ＢｃｅＡＩ、ＢｓｍＡＩ、ＢｓｍＦＩ、ＢｓｐＣＮＩ、ＢｓｒＩ、ＢｔｓＣＩ、ＨｇａＩ、ＨｐｈＩ、ＨｐｙＡＶ、Ｍｂｏ１Ｉ、Ｍｙ１Ｉ、ＰｌｅＩ、ＳｆａＮＩ、ＡｃｕＩ、ＢｃｉＶＩ、ＢｆｕＡＩ、ＢｍｇＢＩ、ＢｍｒＩ、ＢｐｍＩ、ＢｐｕＥＩ、ＢｓａＩ、ＢｓｅＲＩ、ＢｓｇＩ、ＢｓｍＩ、ＢｓｐＭＩ、ＢｓｒＢＩ、ＢｓｒＢＩ、ＢｓｒＤＩ、ＢｔｇＺＩ、ＢｔｓＩ、ＥａｒＩ、ＥｃｉＩ、ＭｍｅＩ、ＮｍｅＡＩＩＩ、ＢｂｖＣＩ、Ｂｐｕ１０Ｉ、ＢｓｐＱＩ、ＳａｐＩ、ＢａｅＩ、ＢｓａＸＩ、ＣｓｐＣＩ、ＢｆｉＩ、ＭｂｏＩＩ、Ａｃｃ３６Ｉ、ＦｏｋＩ、またはＣｌｏ０５１を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなり得る。本開示のある特定の実施形態において、ＩＩＳ型エンドヌクレアーゼは、Ｃｌｏ０５１（配列番号１７０１０）を含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなり得る。

【０７９１】

本開示のゲノム編集組成物または構築物のある特定の実施形態において、ＤＮＡ結合ドメインおよびヌクレアーゼドメインは、共有結合的に連結され得る。例えば、融合タンパク質は、ＤＮＡ結合ドメインおよびヌクレアーゼドメインを含み得る。本開示のゲノム編集組成物または構築物のある特定の実施形態において、ＤＮＡ結合ドメインおよびヌクレアーゼドメインは、非共有結合性の連結を介して作動可能に連結され得る。

【０７９２】

非転位ベースの改変方法

本開示の方法のいくつかの実施形態において、本開示の改変されたＨＳＣまたは改変さ

れたＨＳＣ子孫細胞は、導入遺伝子を本開示のＨＳＣまたはＨＳＣ子孫細胞に導入することによって生成され得る。導入ステップは、非転位送達システムを介した核酸配列および／またはゲノム編集構築物の送達を含み得る。

【０７９３】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、核酸配列および／またはゲノム編集構築物を、エクスビボ、インビボ、インビトロ、またはインサイチュでＨＳＣまたはＨＳＣ子孫細胞に導入することは、局所送達、吸着、吸収、エレクトロポレーション、スピンフェクション、共培養、トランスフェクション、機械的送達、音波送達、振動送達、磁気フェクション、またはナノ粒子を媒介した送達による、のうちの１つ以上を含む。本開示の方法のいくつかの実施形態において、核酸配列および／またはゲノム編集構築物を、エクスビボ、インビボ、インビトロ、またはインサイチュでＨＳＣまたはＨＳＣ子孫細胞に導入することは、リポソームトランスフェクション、リン酸カルシウムトランスフェクション、ｆｕｇｅｎｅトランスフェクション、およびデンドリマーを媒介したトランスフェクションを含む。本開示の方法のいくつかの実施形態において、核酸配列および／またはゲノム編集構築物を、機械的トランスフェクションによるエクスビボ、インビボ、インビトロ、またはインサイチュでＨＳＣまたはＨＳＣ子孫細胞に導入することは、細胞圧搾、細胞衝撃、または遺伝子銃技術を含む。本開示の方法のいくつかの実施形態において、核酸配列および／またはゲノム編集構築物を、ナノ粒子を媒介したトランスフェクションによるエクスビボ、インビボ、インビトロ、またはインサイチュでＨＳＣまたはＨＳＣ子孫細胞に導入することは、リポソーム送達、ミセルによる送達、およびポリメロソーム（ｐｏｌｙｍｅｒｏｓｏｍｅ）による送達を含む。

【０７９４】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、核酸配列および／またはゲノム編集構築物を、エクスビボ、インビボ、インビトロ、またはインサイチュでＨＳＣまたはＨＳＣ子孫細胞に導入することは、非ウイルスベクターを含む。いくつかの実施形態において、非ウイルスベクターは、核酸を含む。いくつかの実施形態において、非ウイルスベクターは、プラスミドＤＮＡ、線状二本鎖ＤＮＡ（ｄｓＤＮＡ）、線状一本鎖ＤＮＡ（ｓｓＤＮＡ）、ＤｏｇｇｙＢｏｎｅ（商標）ＤＮＡ、ナノプラスミド、ミニサークルＤＮＡ、一本鎖オリゴデオキシヌクレオチド（ｓｓＯＤＮ）、ＤＤＮＡオリゴヌクレオチド、一本鎖ｍＲＮＡ（ｓｓＲＮＡ）、および二本鎖ｍＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）を含む。いくつかの実施形態において、非ウイルスベクターは、本開示のトランスポゾンを含む。

【０７９５】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、核酸配列および／またはゲノム編集構築物を、エクスビボ、インビボ、インビトロ、またはインサイチュでＨＳＣまたはＨＳＣ子孫細胞に導入することは、ウイルスベクターを含む。いくつかの実施形態において、ウイルスベクターは、非組み込み非染色体ベクターである。例示的な非組み込み非染色体ベクターには、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）、アデノウイルス、およびヘルペスウイルスが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、ウイルスベクターは、組み込み染色体ベクターである。組み込み染色体ベクターには、アデノ随伴ベクター（ＡＡＶ）、レンチウイルス、およびガンマレトロウイルスが含まれるが、これらに限定されない。

【０７９６】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、核酸配列および／またはゲノム編集構築物を、エクスビボ、インビボ、インビトロ、またはインサイチュでＨＳＣまたはＨＳＣ子孫細胞に導入することは、ベクターの組み合わせを含む。例示的な非限定的なベクターの組み合わせには、ウイルスおよび非ウイルスベクター、複数の非ウイルスベクター、または複数のウイルスベクターが含まれる。例示的であるが非限定的なベクターの組み合わせには、ＤＮＡ由来およびＲＮＡ由来のベクターの組み合わせ、ＲＮＡおよび逆転写酵素の組み合わせ、トランスポゾンおよびトランスポザーゼの組み合わせ、非ウイルスベクターおよびエンドヌクレアーゼの組み合わせ、ならびにウイルスベクターおよびエンドヌクレ

アーゼの組み合わせが含まれる。
【０７９７】
本開示の方法のいくつかの実施形態において、核酸配列および／またはゲノム編集構築物を、エクスビボ、インビボ、インビトロ、またはインサイチュでＨＳＣまたはＨＳＣ子孫細胞に導入することを含むゲノム改変は、核酸配列を安定的に組み込むか、核酸配列を一時的に組み込むか、核酸配列の部位特異的組み込みを生成するか、または核酸配列の偏った組み込みを生成する。いくつかの実施形態において、核酸配列は、導入遺伝子である。
【０７９８】
本開示の方法のいくつかの実施形態において、核酸配列および／またはゲノム編集構築物を、エクスビボ、インビボ、インビトロ、またはインサイチュでＨＳＣまたはＨＳＣ子孫細胞に導入することを含むゲノム改変は、核酸配列を安定的に組み込む。いくつかの実施形態において、安定した染色体組み込みは、ランダム組み込み、部位特異的組み込み、または偏った組み込みであり得る。いくつかの実施形態において、部位特異的組み込みは、非支援または支援され得る。いくつかの実施形態において、支援された部位特異的組み込みは、部位特異的ヌクレアーゼとともに同時送達される。いくつかの実施形態において、部位特異的ヌクレアーゼは、ゲノム組み込み部位の上流および下流領域に対するパーセンテージの相同性を含む５’および３’ヌクレオチド配列伸長を有する導入遺伝子を含む。いくつかの実施形態において、相同性ヌクレオチド伸長を有する導入遺伝子は、相同組換え、マイクロホモロジー媒介末端結合、または非相同末端結合によるゲノム組み込みを可能にする。いくつかの実施形態において、部位特異的組み込みは、セーフハーバー部位で行われる。ゲノムセーフハーバー部位は、新しい遺伝子材料の組み込みを、新しく挿入された遺伝子エレメントが確実に機能し（例えば、治療的に有効な発現のレベルで発現し）、かつ、宿主生物体に対するリスクを引き起こすような宿主ゲノムに対する有害な変更が引き起こされないことを確実にする様式で適応させることができる。潜在的なゲノムセーフハーバーには、ヒトアルブミン遺伝子、アデノ随伴ウイルス部位１（ＡＡＶＳ１）、染色体１９上に自然発生するＡＡＶウイルスの組み込み部位、ケモカイン（Ｃ－Ｃモチーフ）受容体５（ＣＣＲ５）遺伝子の部位、およびマウスＲｏｓａ２６遺伝子座のヒトオルソログの部位のイントロン配列が含まれるが、これらに限定されない。
【０７９９】
いくつかの実施形態において、部位特異的導入遺伝子の組み込みは、標的遺伝子の発現を破壊する部位で起こる。いくつかの実施形態において、標的遺伝子発現の破壊は、イントロン、エクソン、プロモーター、遺伝的エレメント、エンハンサー、サプレッサー、開始コドン、停止コドン、および応答エレメントにおける部位特異的組み込みによって起こる。いくつかの実施形態において、部位特異的組み込みによって標的化される例示的な標的遺伝子には、ＴＲＡＣ、ＴＲＡＢ、ＰＤＩ、任意の免疫抑制遺伝子、および同種拒絶に関与する遺伝子が含まれるが、これらに限定されない。
【０８００】
いくつかの実施形態において、部位特異的導入遺伝子の組み込みは、標的遺伝子の発現の増強をもたらす部位で起こる。いくつかの実施形態において、標的遺伝子発現の増強は、イントロン、エクソン、プロモーター、遺伝的エレメント、エンハンサー、サプレッサー、開始コドン、停止コドン、および応答エレメントにおける部位特異的組み込みによって起こる。
【０８０１】
本開示の方法のいくつかの実施形態において、酵素を使用して、宿主ゲノムに鎖切断を作成し、導入遺伝子の送達または組み込みを容易にすることができる。いくつかの実施形態において、酵素は、一本鎖切断を作り出す。いくつかの実施形態において、酵素は、二本鎖切断を作り出す。いくつかの実施形態において、切断誘導酵素の例には、トランスポザーゼ、インテグラーゼ、エンドヌクレアーゼ、ＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ９、転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ（ＴＡＬＥＮ）、亜鉛フィンガーヌクレアーゼ（ＺＦＮ）、Ｃａｓ－ＣＬＯＶＥＲ（商標）、およびＣＰＦ１が含まれるが、これらに限定されない

。いくつかの実施形態において、切断誘導酵素は、ＤＮＡにコードされ、ｍＲＮＡにコードされ、タンパク質として、ガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）との核タンパク質複合体として、細胞に送達され得る。

【０８０２】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、部位特異的導入遺伝子の組み込みは、ベクター媒介性組み込み部位バイアスによって制御される。いくつかの実施形態において、ベクター媒介性組み込み部位バイアスは、選択されたレンチウイルスベクターによって制御される。いくつかの実施形態において、ベクター媒介性組み込み部位バイアスは、選択されたガンマレトロウイルスベクターによって制御される。

【０８０３】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、部位特異的導入遺伝子組み込み部位は、不安定な染色体挿入である。いくつかの実施形態において、組み込まれた導入遺伝子は、サイレンシングされるか、除去されるか、切除されるか、またはさらに改変され得る。

【０８０４】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、ゲノム改変は、導入遺伝子の不安定な組み込みである。いくつかの実施形態において、不安定な組み込みは、一時的な非染色体組み込み、半安定な非染色体組み込み、半持続的な非染色体挿入、または非安定な染色体挿入であり得る。いくつかの実施形態において、一時的な非染色体挿入は、エピ染色体または細胞質であり得る。

【０８０５】

いくつかの実施形態において、導入遺伝子の一時的な非染色体挿入は、染色体に組み込まれず、改変された遺伝物質は、細胞分裂中に複製されない。

【０８０６】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、ゲノム改変は、導入遺伝子の半安定なまたは持続的な非染色体組み込みである。いくつかの実施形態において、ＤＮＡベクターは、分裂細胞中の核における自己複製を可能にする非ウイルスベクターのエピソーム保持のために核マトリックスタンパク質に結合する足場／マトリックス結合領域（Ｓ－ＭＡＲ）モジュールをコードする。

【０８０７】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、ゲノム改変は、導入遺伝子の不安定な染色体組み込みである。いくつかの実施形態において、組み込まれた導入遺伝子は、サイレンシングされるか、除去されるか、切除されるか、またはさらに改変され得る。

【０８０８】

本開示の方法のいくつかの実施形態において、導入遺伝子挿入によるゲノムへの改変は、相同組換え（ＨＲ）、マイクロホモロジー媒介末端結合（ＭＭＥＪ）、非相同的末端結合（ＮＨＥＪ）、トランスポザーゼ酵素媒介改変、インテグラーゼ酵素媒介改変、エンドヌクレアーゼ酵素媒介改変、または組換え酵素媒介改変による宿主細胞指向二本鎖切断の修復（相同性指向修復）を介して起こり得る。いくつかの実施形態において、導入遺伝子挿入によるゲノムへの改変は、ＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ９、ＴＡＬＥＮ、ＺＦＮ、Ｃａｓ－ＣＬＯＶＥＲ、およびｃｐｆ１を介して起こり得る。

【０８０９】

ナノ粒子の送達

ポリ（ヒスチジン）（すなわち、ポリ（Ｌ－ヒスチジン））は、不飽和窒素上に電子孤立電子対を提供するイミダゾール環のため、ｐＨ感受性ポリマーである。つまり、ポリ（ヒスチジン）は、プロトン化－脱プロトン化による両性の特性を有する。様々な実施形態は、ポリ（ヒスチジン）ベースのミセルと複合体を形成することによって、遺伝子編集ツールの細胞内送達を可能にする。特に、様々な実施形態は、親水性ブロック、疎水性ブロック、および荷電ブロックからなるトリブロックコポリマーを提供する。いくつかの実施形態において、親水性ブロックは、ポリ（エチレンオキシド）（ＰＥＯ）であり得、荷電ブロックは、ポリ（Ｌ－ヒスチジン）であり得る。様々な実施形態で使用することができ

る例示的なトリブロックコポリマーは、ＰＥＯ－ｂ－ＰＬＡ－ｂ－ＰＨＩＳであり、各ブロック内の可変数の反復単位は、設計によって異なる。遺伝子編集ツールは、様々な細胞内の遺伝子を改変、修復、追加、および／またはサイレンシングすることができると認識されている様々な分子であり得る。ＤＮＡにおける二本鎖切断（ＤＳＢ）の正確かつ効率的な修復は、細胞においてゲノム安定性を維持するために重要である。ＤＮＡへの構造的損傷は、多くの細胞内因子（例えば、ヌクレアーゼ、活性酸素種など）、ならびに外力（例えば、電離放射線、紫外線（ＵＶ）放射線など）のいずれかのために、ゲノム内でランダムかつ予測不可能に起こり得る。特に、ＤＮＡにおける二本鎖切断（ＤＳＢ）の正確かつ効率的な修復は、ゲノム安定性を維持するために重要である。したがって、細胞は自然にいくつかのＤＮＡ修復機構を保有し、これは特異的部位で制御されたＤＳＢを通してＤＮＡ配列を変えるために活用することができる。したがって、遺伝子改変ツールは、ゲノムにＤＳＢを導入する、非特異的ＤＮＡヌクレアーゼを伴うプログラム可能な配列特異的ＤＮＡ結合モジュールからなることができる。例えば、ＣＲＩＳＰＲは、ほとんどが細菌で発見され、短い直接反復を含有する座であり、外因性配列、例えばプラスミドおよびファージに対する抵抗性を与える、原核生物獲得免疫システムの部分である。ＲＮＡ誘導型エンドヌクレアーゼは、原核生物の先天性免疫の構成成分であるＣＲＩＳＰＲ／ＣＲＩＳＰＲ関連タンパク質９（Ｃａｓ９）システムから適合されたプログラム可能な遺伝子工学ツールである。

【０８１０】

実施形態ミセルのトリブロックコポリマーを作製するための中間体として使用することができるジブロックコポリマーは、ポリ（ラクチド）（ＰＬＡ）、ポリ（グリコリド）（ＰＬＧＡ）、ポリ（乳酸－ｃｏ－グリコール酸）（ＰＬＧＡ）、ポリ（ε－カプロラクトン）（ＰＣＬ）、およびポリ（トリメチレンカーボネート）（ＰＴＭＣ）が含まれるが、これらに限定されない、様々な疎水性脂肪族ポリ（無水物）、ポリ（核酸）、ポリ（エステル）、ポリ（オルトエステル）、ポリ（ペプチド）、ポリ（ホスファゼン）、およびポリ（単糖類）に結合したＰＥＧと化学的に同義である、親水性生体適合性ポリ（エチレンオキシド）（ＰＥＯ）を有し得る。１００％ＰＥＧ化表面からなるポリマーミセルは、改善されたインビトロでの化学的安定性、増強されたインビボでのバイオアベイラビリティ、および延長された血液循環半減期を有する。例えば、ポリマーミセルの膜部分を構成する脂肪族ポリエステルは、生理学的条件下で、例えばヒト体内で、それらのエステル結合の加水分解により分解される。それらの生分解性の性質のために、脂肪族ポリエステルは、薬物送達デバイスにおける移植可能な生体材料、生体再吸収可能な縫合糸、癒着防止剤として、および組織工学による傷害修復のための足場としての使用について多くの注目を集めている。

【０８１１】

様々な実施形態において、遺伝子編集に必要とされる分子（すなわち、遺伝子編集ツール）は、ポリ（ヒスチジン）を含む自己組織化トリブロックコポリマーから形成された１つ以上のミセルを使用して細胞に送達され得る。本明細書で使用される「遺伝子編集」という用語は、遺伝子によってコードされる産物の機能を付加、破壊、または改変するための、ゲノムＤＮＡ内の核酸の挿入、欠失、または置換を指す。様々な遺伝子編集システムは、最低限、ゲノムＤＮＡを切断して遺伝子機能を破壊または活性化する切断酵素（例えば、ヌクレアーゼまたはリコンビナーゼ）の導入を必要とする。

【０８１２】

さらに、新規または既存のヌクレオチド／核酸の挿入に関する遺伝子編集システムでは、挿入ツール（例えば、ＤＮＡ鋳型ベクター、転移エレメント（トランスポゾンまたはレトロトランスポゾン）が、切断酵素（例えば、ヌクレアーゼ、リコンビナーゼ、インテグラーゼ、またはトランスポザーゼ）に加えて細胞に送達されなければならない。リコンビナーゼのためのそのような挿入ツールの例は、ＤＮＡベクターを含み得る。他の遺伝子編集システムは、インテグラーゼの送達に挿入ベクターが伴い、トランスポサーゼにトランスポゾン／レトロトランスポゾンが伴うことなどを必要とする。いくつかの実施形態にお

いて、切断酵素として使用され得るリコンビナーゼの例は、ＣＲＥリコンビナーゼである。様々な実施形態において、挿入ツールで使用され得るインテグラーゼの例には、ＡＡＶ、ガンマレトロウイルス、およびレンチウイルスを含むが、これらに限定されない、いくつかのウイルスのうちのいずれかから取られたウイルスに基づく酵素が含まれる。挿入ツールで使用され得るトランスポゾン／レトロトランスポゾンの例には、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）トランスポゾン、Ｓｌｅｅｐｉｎｇ　Ｂｅａｕｔｙトランスポゾン、およびＬ１レトロトランスポゾンが含まれるが、これらに限定されない。

【０８１３】

本開示の方法のある特定の実施形態において、導入遺伝子は、インビボで送達される。本開示の方法のある特定の実施形態において、インビボでの導入遺伝子送達は、局所送達、吸着、吸収、エレクトロポレーション、スピンフェクション、共培養、トランスフェクション、機械的送達、音波送達、振動送達、マグネトフェクション、またはナノ粒子を媒介した送達によって起こり得る。本開示の方法のある特定の実施形態において、トランスフェクションによるインビボでの導入遺伝子送達は、リポソームトランスフェクション、リン酸カルシウムトランスフェクション、ｆｕｇｅｎｅトランスフェクション、およびデンドリマーを媒介したトランスフェクションによって起こり得る。本開示の方法のある特定の実施形態において、インビボでの機械的導入遺伝子送達は、細胞圧搾、衝撃、または遺伝子銃によって起こり得る。本開示の方法のある特定の実施形態において、インビボでのナノ粒子媒介導入遺伝子送達は、リポソーム送達、ミセルによる送達、およびポリマーソームによる送達によって起こり得る。様々な実施形態において、切断酵素として使用され得るヌクレアーゼには、Ｃａｓ９、転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ（ＴＡＬＥＮ）、および亜鉛フィンガーヌクレアーゼが含まれるが、これらに限定されない。

【０８１４】

様々な実施形態において、本明細書に記載の遺伝子編集システム、特にタンパク質および／または核酸は、ポリ（ヒスチジン）ベースのミセルであるナノ粒子と複合体を形成することができる。特に、ある特定のｐＨでは、ポリ（ヒスチジン）含有トリブロックコポリマーは、表面に正に荷電したポリ（ヒスチジン）単位を持つミセルに集合し、それによって負に荷電した遺伝子編集分子との複合体の形成を可能にする。これらのナノ粒子を使用して、タンパク質および／または核酸をｐＨ依存様式で結合および放出することにより、所望の遺伝子改変を実行するための効率的かつ選択的な機構が提供され得る。特に、このミセルベースの送達システムは、帯電した材料に関して実質的な柔軟性、ならびに大きなペイロード容量、およびナノ粒子ペイロードの標的化放出を提供する。一例では、二本鎖ＤＮＡの部位特異的切断は、ポリ（ヒスチジン）ベースのミセルを使用するヌクレアーゼの送達によって可能にされ得る。

【０８１５】

様々な実施形態は、ポリ（ヒスチジン）ベースのミセルと複合体を形成することによって、遺伝子編集ツールの細胞内送達を可能にする。特に、様々な実施形態は、親水性ブロック、疎水性ブロック、および荷電ブロックからなるトリブロックコポリマーを提供する。いくつかの実施形態において、親水性ブロックは、ポリ（エチレンオキシド）（ＰＥＯ）であり得、荷電ブロックは、ポリ（Ｌ－ヒスチジン）であり得る。様々な実施形態で使用することができる例示的なトリブロックコポリマーは、ＰＥＯ－ｂ－ＰＬＡ－ｂ－ＰＨＩＳであり、各ブロック内の可変数の反復単位は、設計によって異なる。特定の理論に拘束されることを望まないが、様々な実施形態のトリブロックコポリマーによって形成されるミセルにおいて、疎水性ブロックが凝集してコアを形成し、末端上に親水性ブロックおよびポリ（ヒスチジン）ブロックを残して、１つ以上の周囲の層を形成する。

【０８１６】

本開示の方法のある特定の実施形態において、非ウイルスベクターは、導入遺伝子送達に使用される。ある特定の実施形態において、非ウイルスベクターは、核酸である。ある特定の実施形態において、核酸非ウイルスベクターは、プラスミドＤＮＡ、線状二本鎖ＤＮＡ（ｄｓＤＮＡ）、線状一本鎖ＤＮＡ（ｓｓＤＮＡ）、ＤｏｇｇｙＢｏｎｅ（商標）Ｄ

ＮＡ、ナノプラスミド、ミニサークルＤＮＡ、一本鎖オリゴデオキシヌクレオチド（ｓｓＯＤＮ）、ＤＤＮＡオリゴヌクレオチド、一本鎖ｍＲＮＡ（ｓｓＲＮＡ）、および二本鎖ｍＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）である。ある特定の実施形態において、非ウイルスベクターは、トランスポゾンである。ある特定の実施形態において、トランスポゾンは、ｐｉｇｇｙＢａｃ（登録商標）である。

【０８１７】

本開示の方法のある特定の実施形態において、導入遺伝子送達は、ウイルスベクターを介して起こり得る。ある特定の実施形態において、ウイルスベクターは、非組み込み非染色体ベクターである。非組み込み非染色体ベクターは、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）、アデノウイルス、およびヘルペスウイルスを含み得る。ある特定の実施形態において、ウイルスベクターは、組み込み染色体ベクターである。組み込み染色体ベクターは、アデノ随伴ベクター（ＡＡＶ）、レンチウイルス、およびガンマレトロウイルスを含み得る。

【０８１８】

本開示の方法のある特定の実施形態において、導入遺伝子送達は、ベクターの組み合わせによって起こり得る。例示的であるが非限定的なベクターの組み合わせは、ウイルスおよび非ウイルスベクター、１つを超える非ウイルスベクター、または１つを超えるウイルスベクターを含み得る。例示的であるが非限定的なベクターの組み合わせは、ＤＮＡ由来およびＲＮＡ由来のベクター、ＲＮＡおよび逆転写酵素、トランスポゾンおよびトランスポザーゼ、非ウイルスベクターおよびエンドヌクレアーゼ、ならびにウイルスベクターおよびエンドヌクレアーゼを含み得る。

【０８１９】

本開示の方法のある特定の実施形態において、ゲノム改変は、導入遺伝子の安定な組み込み、導入遺伝子の一時的な組み込み、導入遺伝子の部位特異的組み込み、または導入遺伝子の偏った組み込みであり得る。

【０８２０】

本開示の方法のある特定の実施形態において、ゲノム改変は、導入遺伝子の安定な染色体組み込みであり得る。ある特定の実施形態において、安定な染色体組み込みは、ランダム組み込み、部位特異的組み込み、または偏った組み込みであり得る。ある特定の実施形態において、部位特異的組み込みは、非支援または支援され得る。ある特定の実施形態において、支援された部位特異的組み込みは、部位特異的ヌクレアーゼとともに同時送達される。ある特定の実施形態において、部位特異的ヌクレアーゼは、ゲノム組み込み部位の上流および下流領域に対する相同性を含む５’および３’ヌクレオチド配列伸長を有する導入遺伝子を含む。ある特定の実施形態において、相同性ヌクレオチド伸長を有する導入遺伝子は、相同組換え、マイクロホモロジー媒介末端結合、または非相同末端結合によるゲノム組み込みを可能にする。ある特定の実施形態において、部位特異的組み込みは、セーフハーバー部位で行われる。ゲノムセーフハーバー部位は、新しい遺伝子材料の組み込みを、新しく挿入された遺伝子エレメントが確実に機能し（例えば、治療的に有効な発現のレベルで発現し）、かつ、宿主生物体に対するリスクを引き起こすような宿主ゲノムに対する有害な変更が引き起こされないことを確実にする様式で適応させることができる。潜在的なゲノムセーフハーバーには、ヒトアルブミン遺伝子、アデノ随伴ウイルス部位１（ＡＡＶＳ１）、染色体１９上に自然発生するＡＡＶウイルスの組み込み部位、ケモカイン（Ｃ－Ｃモチーフ）受容体５（ＣＣＲ５）遺伝子の部位、およびマウスＲｏｓａ２６遺伝子座のヒトオルソログの部位のイントロン配列が含まれるが、これらに限定されない。

【０８２１】

ある特定の実施形態において、部位特異的導入遺伝子の組み込みは、標的遺伝子の発現を破壊する部位で起こる。ある特定の実施形態において、標的遺伝子発現の破壊は、イントロン、エクソン、プロモーター、遺伝的エレメント、エンハンサー、サプレッサー、開始コドン、停止コドン、および応答エレメントにおける部位特異的組み込みによって起こる。ある特定の実施形態において、部位特異的組み込みによって標的化される例示的な標的遺伝子には、ＴＲＡＣ、ＴＲＡＢ、ＰＤＩ、任意の免疫抑制遺伝子、および同種拒絶に

関与する遺伝子が含まれるが、これらに限定されない。
【０８２２】
ある特定の実施形態において、部位特異的導入遺伝子の組み込みは、標的遺伝子の発現の増強をもたらす部位で起こる。ある特定の実施形態において、標的遺伝子発現の増強は、イントロン、エクソン、プロモーター、遺伝的エレメント、エンハンサー、サプレッサー、開始コドン、停止コドン、および応答エレメントにおける部位特異的組み込みによって起こる。
【０８２３】
本開示の方法のある特定の実施形態において、酵素を使用して、宿主ゲノムに鎖切断を作成し、導入遺伝子の送達または組み込みを容易にすることができる。ある特定の実施形態において、酵素は、一本鎖切断を作り出す。ある特定の実施形態において、酵素は、二本鎖切断を作り出す。ある特定の実施形態において、切断誘導酵素の例には、トランスポザーゼ、インテグラーゼ、エンドヌクレアーゼ、ＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ９、転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ（ＴＡＬＥＮ）、亜鉛フィンガーヌクレアーゼ（ＺＦＮ）、Ｃａｓ－ＣＬＯＶＥＲ（商標）、およびｃｐｆ１が含まれるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、切断誘導酵素は、ＤＮＡにコードされ、ｍＲＮＡにコードされ、タンパク質として、ガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）との核タンパク質複合体として、細胞に送達され得る。
【０８２４】
本開示の方法のある特定の実施形態において、部位特異的導入遺伝子の組み込みは、ベクター媒介性組み込み部位バイアスによって制御される。ある特定の実施形態において、ベクター媒介性組み込み部位バイアスは、選択されたレンチウイルスベクターによって制御される。ある特定の実施形態において、ベクター媒介性組み込み部位バイアスは、選択されたガンマレトロウイルスベクターによって制御される。
【０８２５】
本開示の方法のある特定の実施形態において、部位特異的導入遺伝子組み込み部位は、不安定な染色体挿入である。ある特定の実施形態において、組み込まれた導入遺伝子は、サイレンシングされるか、除去されるか、切除されるか、またはさらに改変され得る。本開示の方法のある特定の実施形態において、ゲノム改変は、導入遺伝子の不安定な組み込みである。ある特定の実施形態において、不安定な組み込みは、一時的な非染色体組み込み、半安定な非染色体組み込み、半持続的な染色体挿入、または非安定な染色体挿入であり得る。ある特定の実施形態において、一時的な非染色体挿入は、エピ染色体または細胞質であり得る。ある特定の実施形態において、導入遺伝子の一時的な非染色体挿入は、染色体に組み込まれず、改変された遺伝物質は、細胞分裂中に複製されない。
【０８２６】
本開示の方法のある特定の実施形態において、ゲノム改変は、導入遺伝子の半安定なまたは持続的な非染色体組み込みである。ある特定の実施形態において、ＤＮＡベクターは、分裂細胞中の核における自己複製を可能にする非ウイルスベクターのエピソーム保持のために核マトリックスタンパク質に結合する足場／マトリックス結合領域（Ｓ－ＭＡＲ）モジュールをコードする。
【０８２７】
本開示の方法のある特定の実施形態において、ゲノム改変は、導入遺伝子の不安定な染色体組み込みである。ある特定の実施形態において、組み込まれた導入遺伝子は、サイレンシングされるか、除去されるか、切除されるか、またはさらに改変され得る。
【０８２８】
本開示の方法のある特定の実施形態において、導入遺伝子挿入によるゲノムへの改変は、相同組換え（ＨＲ）、マイクロホモロジー媒介末端結合（ＭＭＥＪ）、非相同的末端結合（ＮＨＥＪ）、トランスポザーゼ酵素媒介改変、インテグラーゼ酵素媒介改変、エンドヌクレアーゼ酵素媒介改変、または組換え酵素媒介改変による宿主細胞指向二本鎖切断の修復（相同性指向修復）を介して起こり得る。ある特定の実施形態において、導入遺伝子

挿入によるゲノムへの改変は、ＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ９、ＴＡＬＥＮ、ＺＦＮ、Ｃａｓ－ＣＬＯＶＥＲ、およびｃｐｆ１を介して起こり得る。

【０８２９】

本開示の方法のある特定の実施形態において、インビボまたはエクスビボのゲノム改変を有する細胞は、生殖系列細胞または体細胞であり得る。ある特定の実施形態において、改変された細胞は、ヒト、非ヒト、哺乳動物、ラット、マウス、またはイヌ細胞であり得る。ある特定の実施形態において、改変された細胞は、分化、未分化、または不死化され得る。ある特定の実施形態において、改変された未分化細胞は、幹細胞であり得る。ある特定の実施形態において、改変された細胞は、分化、未分化、または不死化され得る。ある特定の実施形態において、改変された未分化細胞は、人工多能性幹細胞であり得る。ある特定の実施形態において、改変された細胞は、Ｔ細胞、造血幹細胞、ナチュラルキラー細胞、マクロファージ、樹状細胞、単球、巨核球、または破骨細胞であり得る。ある特定の実施形態において、改変された細胞は、細胞が静止状態、活性化状態、休止期、中間期、前期、中期、後期、または終期にある間に改変され得る。ある特定の実施形態において、改変された細胞は、新鮮で、凍結保存され、バルクであり、亜集団に、全血から、白血球アフェレーシスから、または不死化細胞株から分類され得る。

【０８３０】

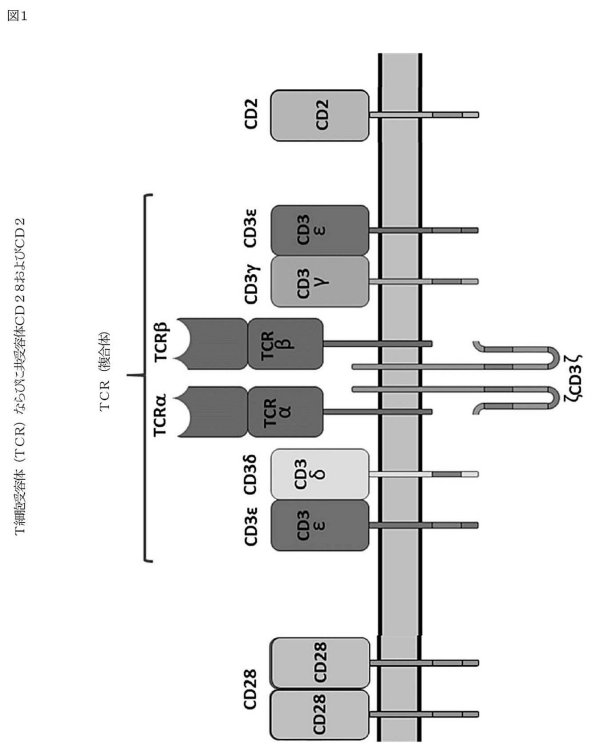
他の実施形態

本開示の特定の実施形態が例示し、説明されているが、本開示の趣旨および範囲から逸脱することなく、様々な他の変更および修正を行うことができる。添付の特許請求の範囲の範囲は、本開示の範囲内にあるすべてのそのような変更および修正を含む。

【図面】

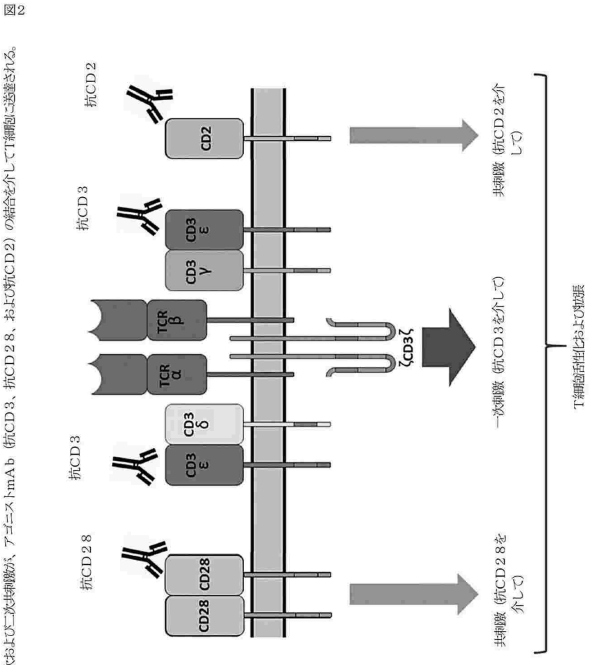
【図１】

図1



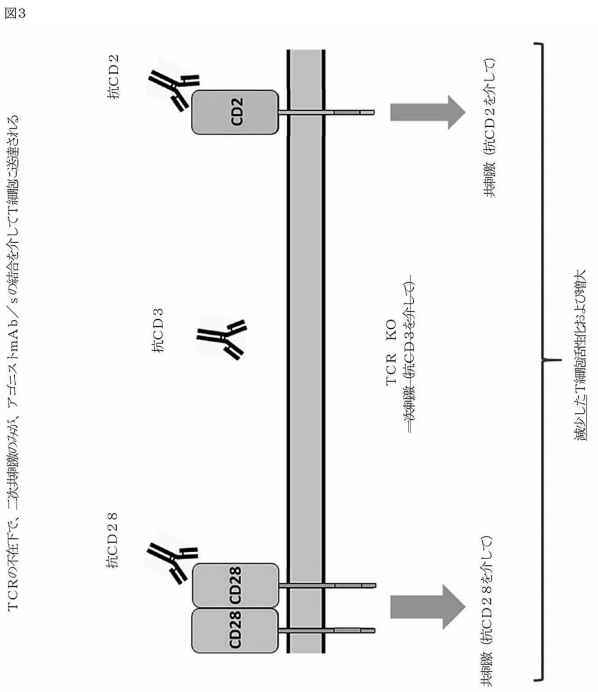
【図２】

図2



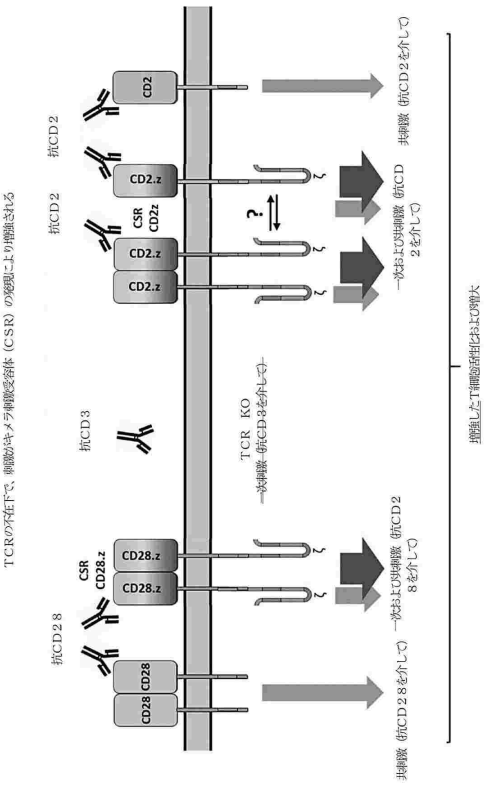
【図３】

図3



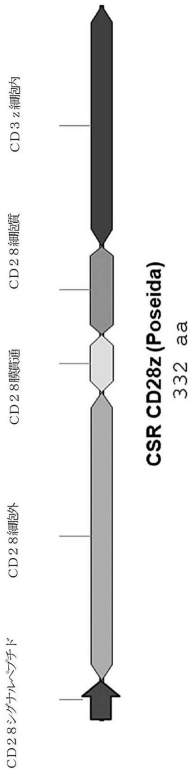
【図４】

図4



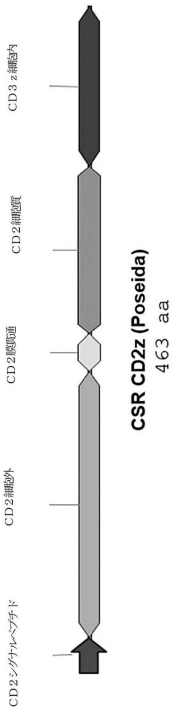
【図５】

図5



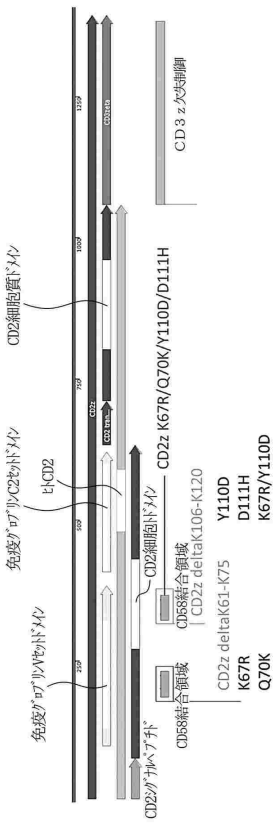
【図６】

図6



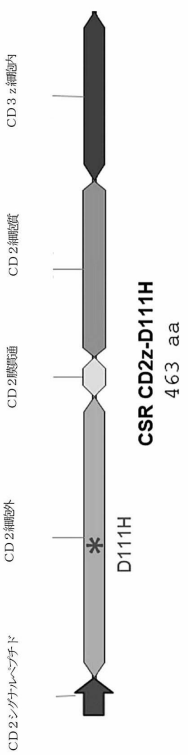
【図７】

図7



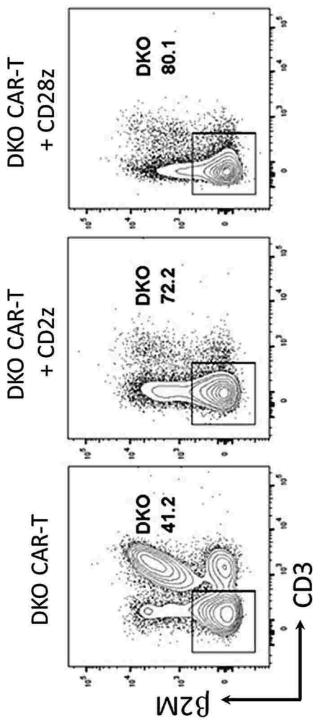
【図８】

図8



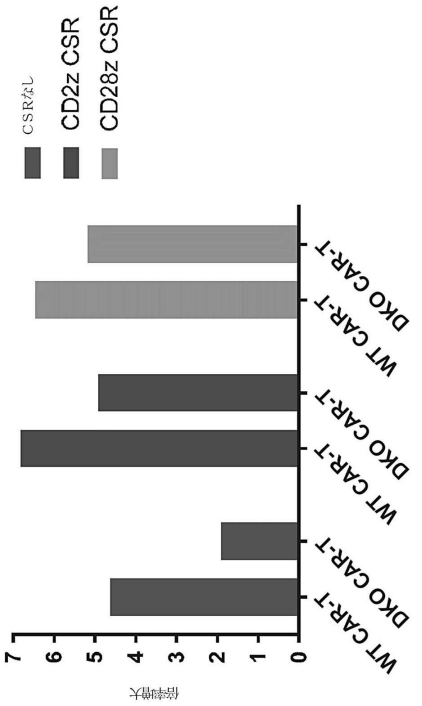
【図９Ａ】

図9A



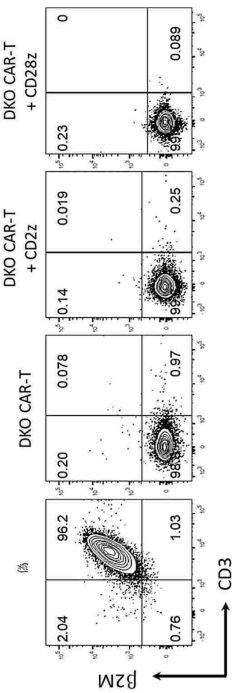
【図９Ｂ】

図9B



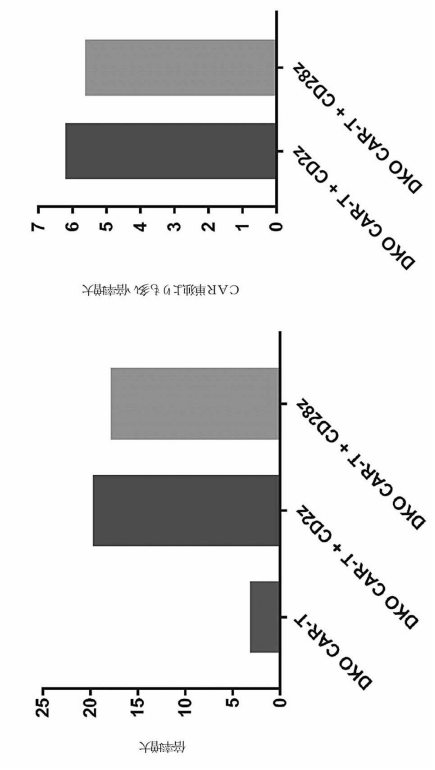
【図１０Ａ】

図10A

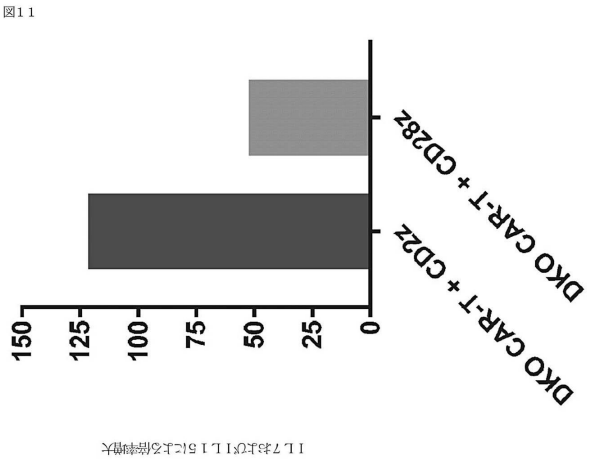


【図１０Ｂ】

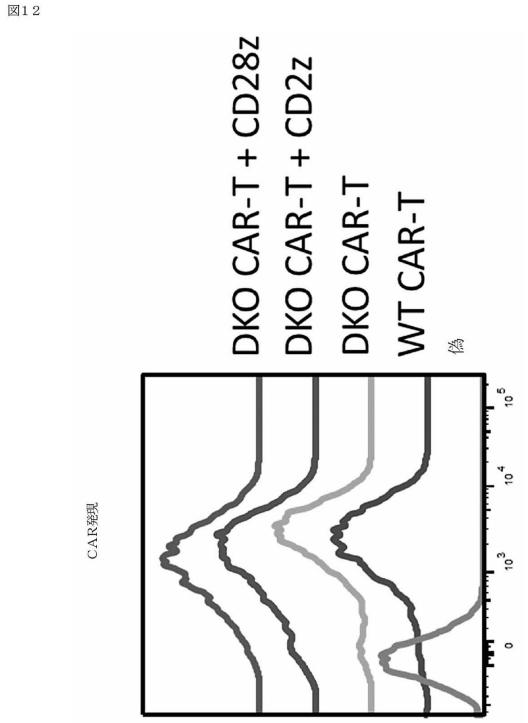
図10B



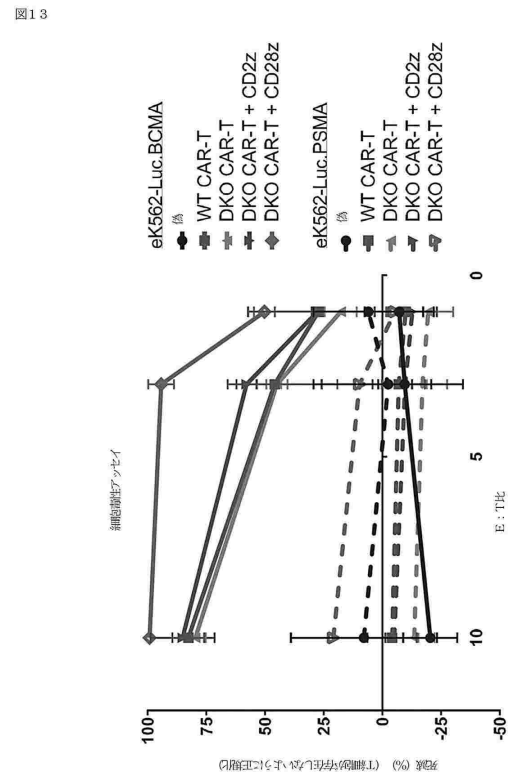
【図１１】



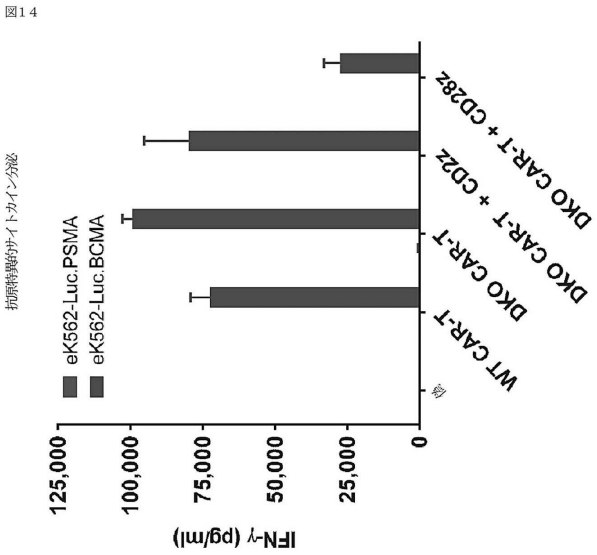
【図１２】



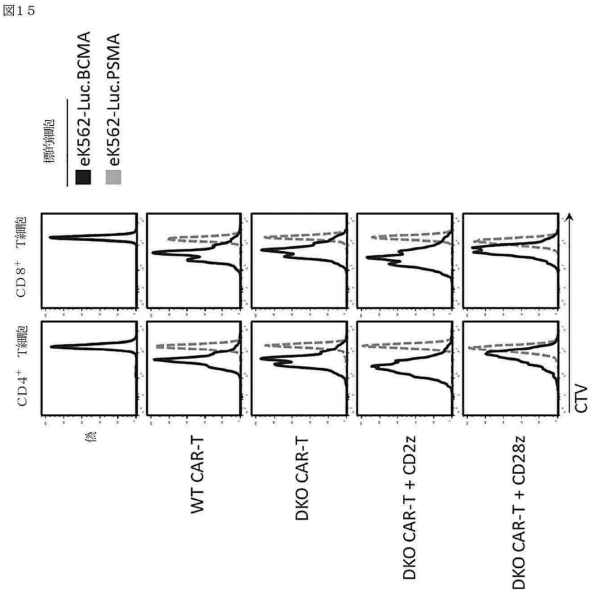
【図１３】



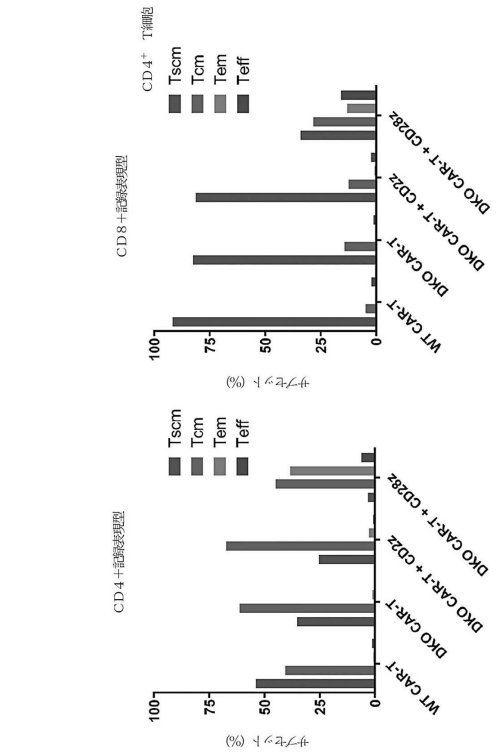
【図１４】



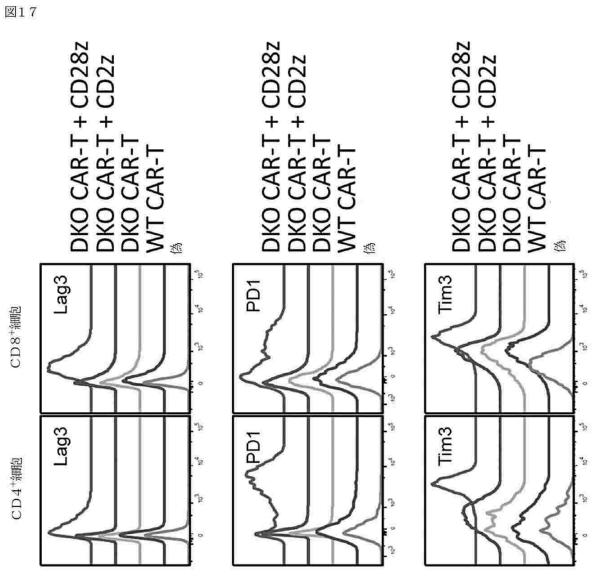
【図１５】



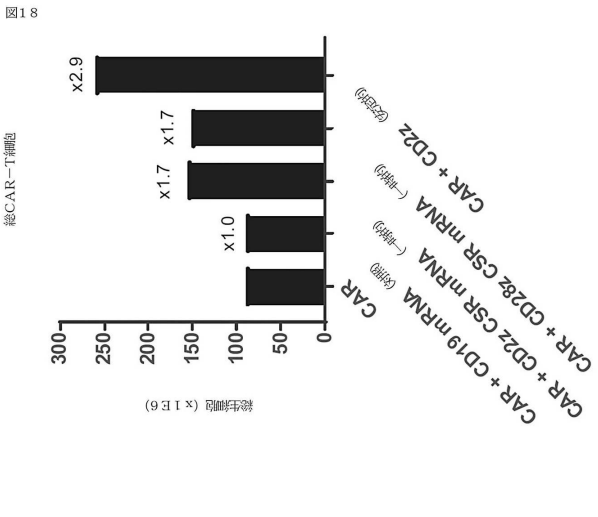
【図１６】



【図１７】

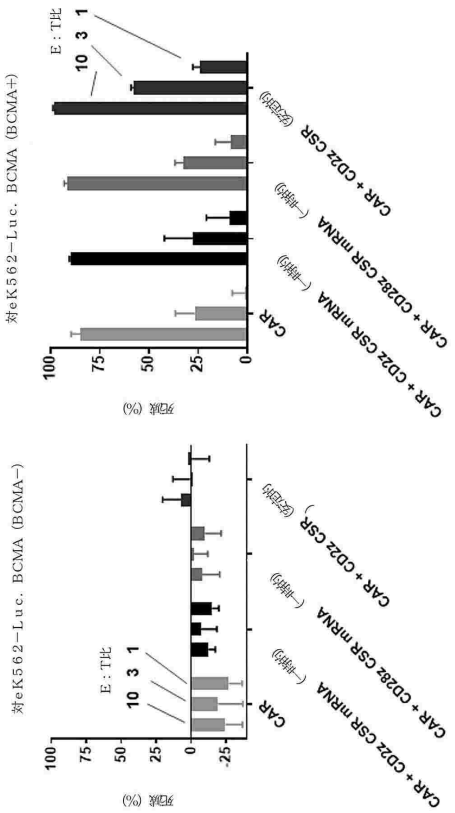


【図１８】



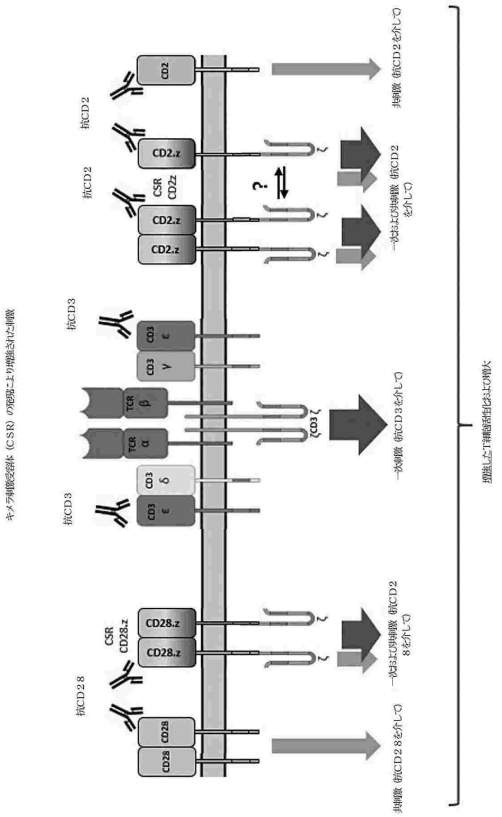
【図１９】

図19



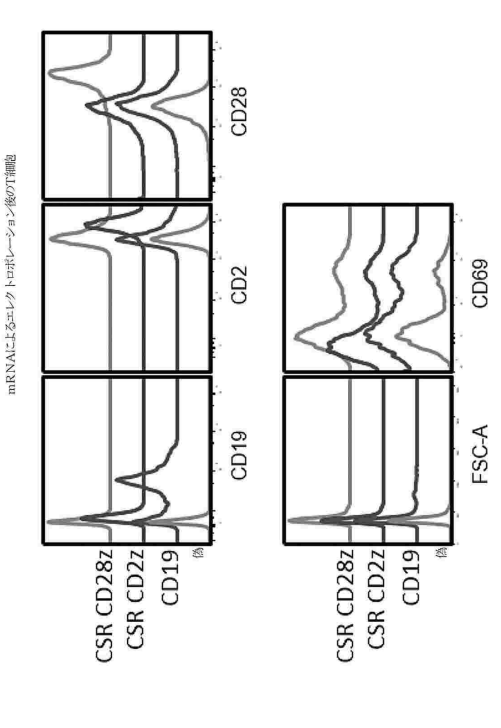
【図２０】

図20



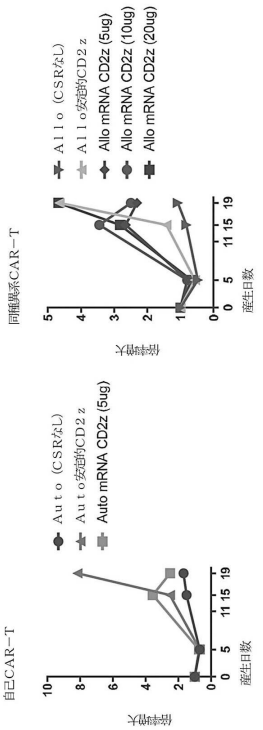
【図２１】

図21



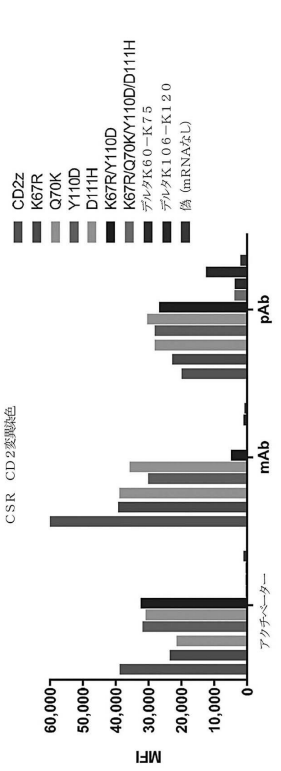
【図２２】

図22



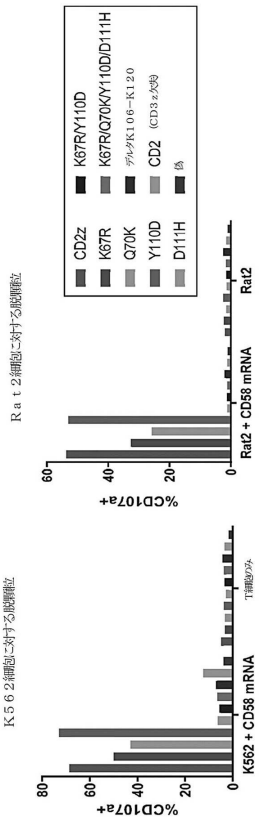
【図２３Ａ】

図23A



【図２３Ｂ】

図23B



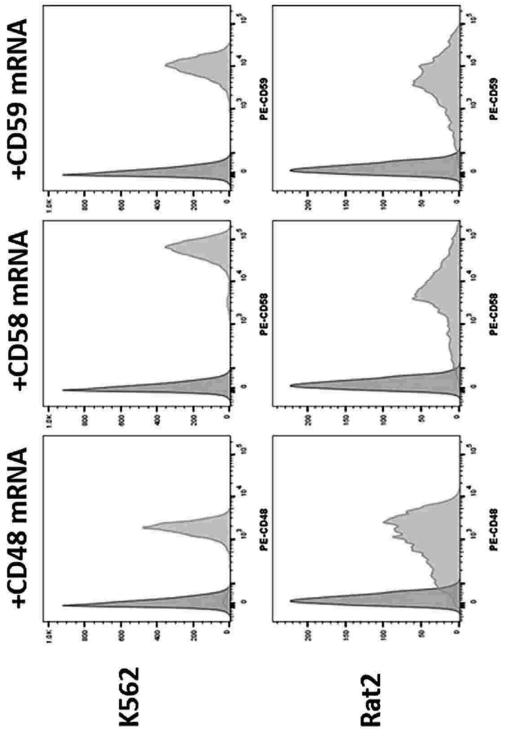
【図２３Ｃ】

図23C

CSR CD2z変異体	細胞表面でのCD2結合	CD58+細胞に対する脱顆粒
CD2z	+	+
K67R	+	+
Q70K	+	+
Y110D	+	+
D111H	+	-
K67R/Y110D	+/-	-
K67R/Q70K/Y110D/D11H	-	-
デルタK61－K75	-	N.D.
デルタK106－K120	-	-

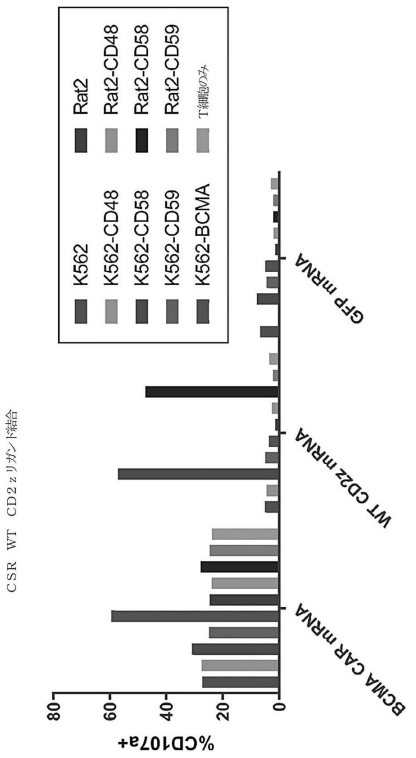
【図２３Ｄ】

図23D



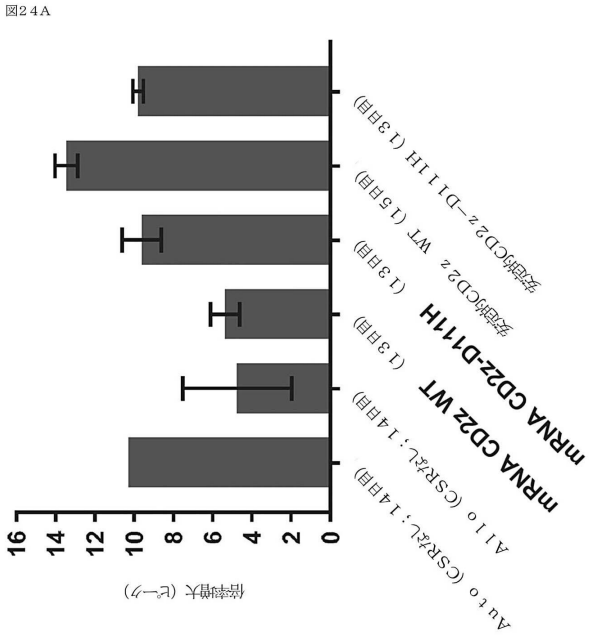
【図２３Ｅ】

図23E



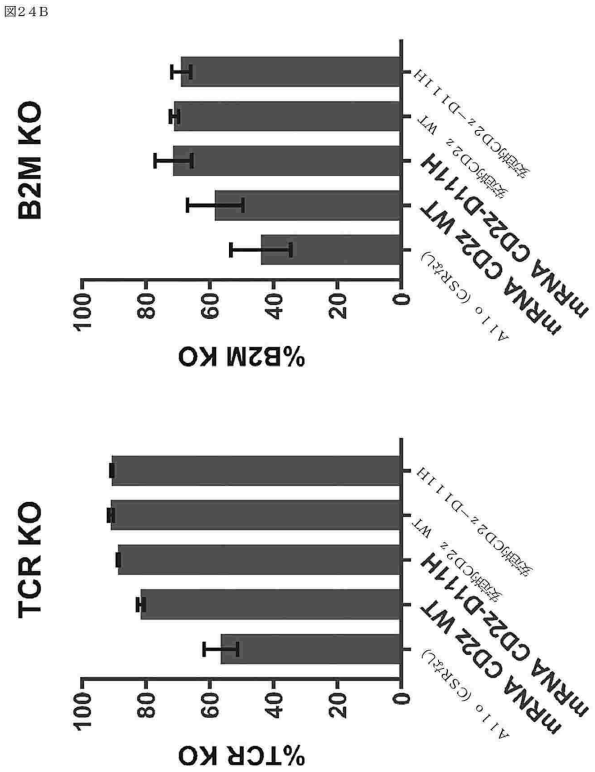
【図２４Ａ】

図24A



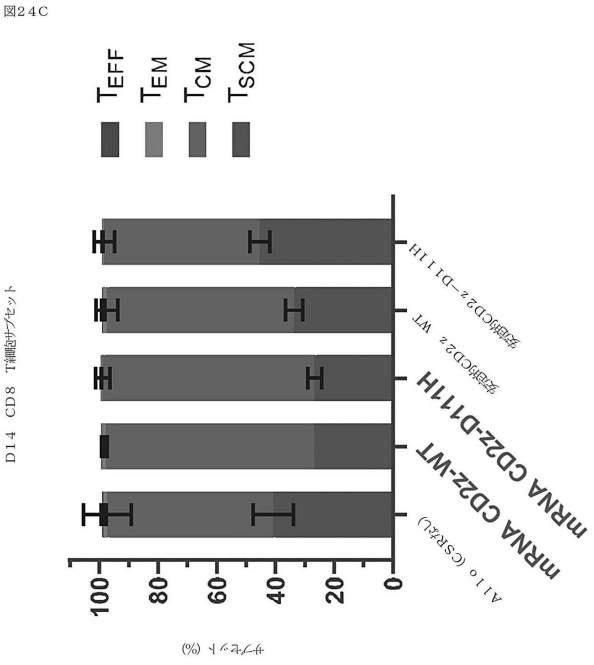
【図２４Ｂ】

図24B



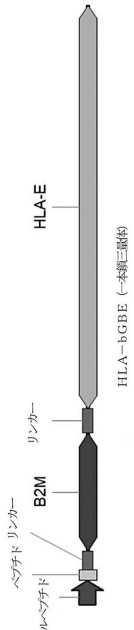
【図２４Ｃ】

図24C



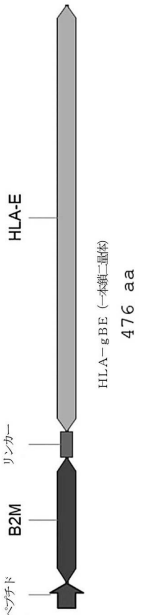
【図２５】

図25



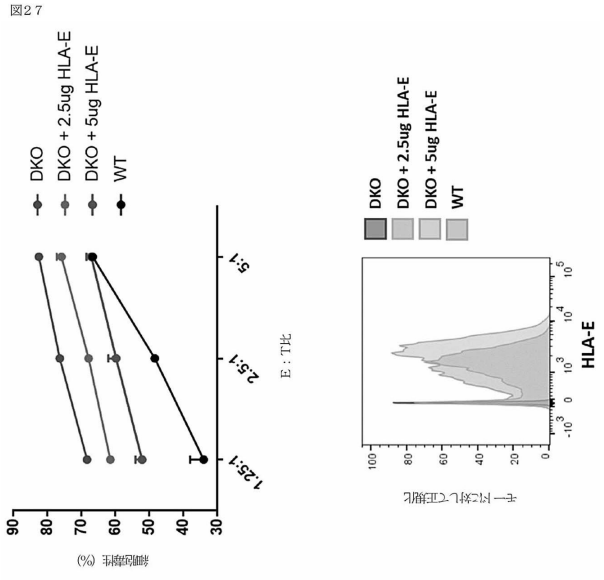
【図２６】

図26



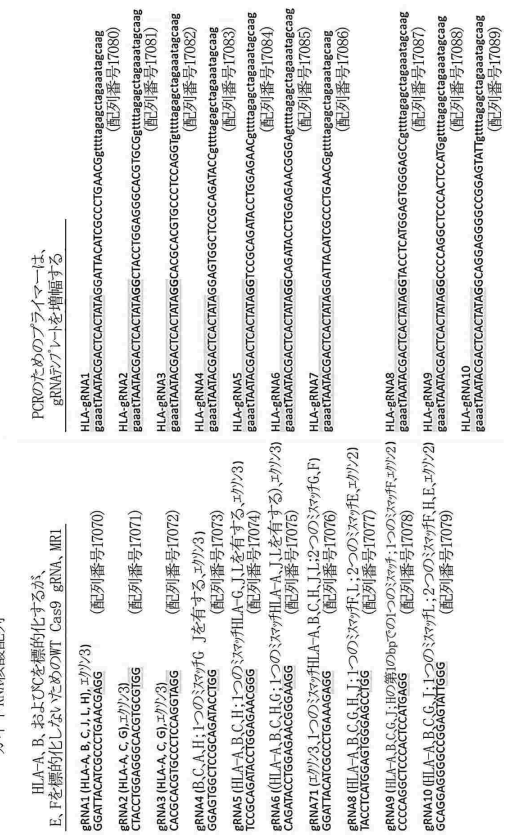
【図２７】

図27



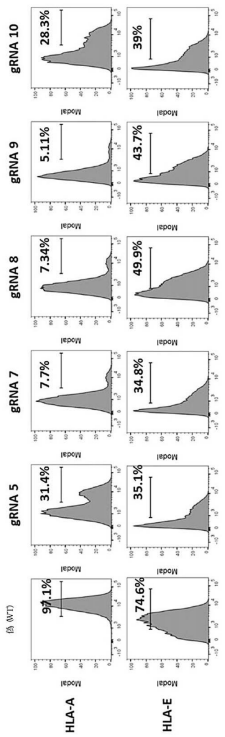
【図２８】

図28



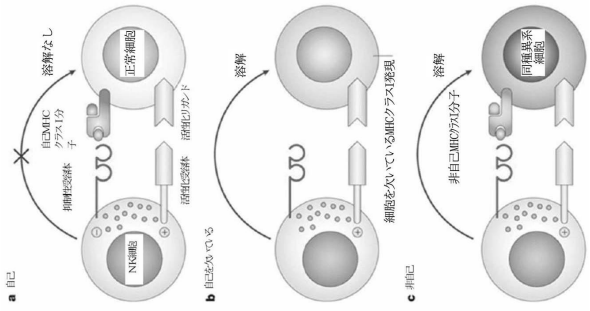
【図２９】

図２９



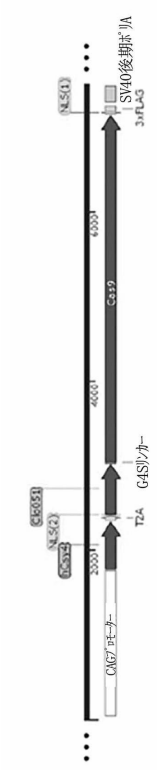
【図３０】

図３０



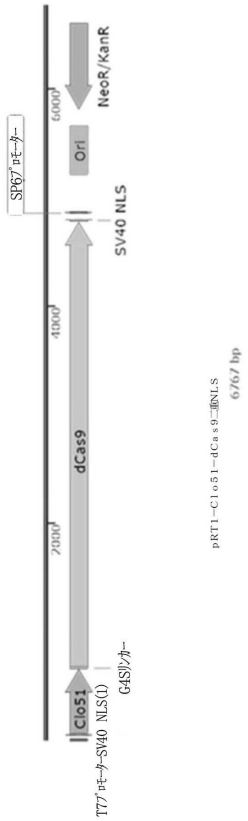
【図３１】

図３１



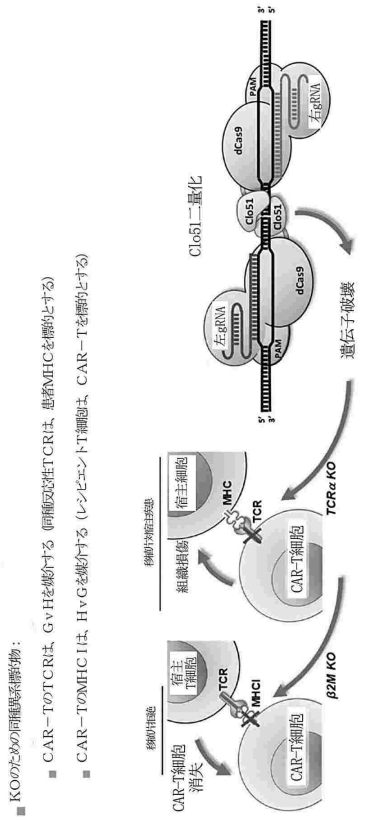
【図３２】

図３２



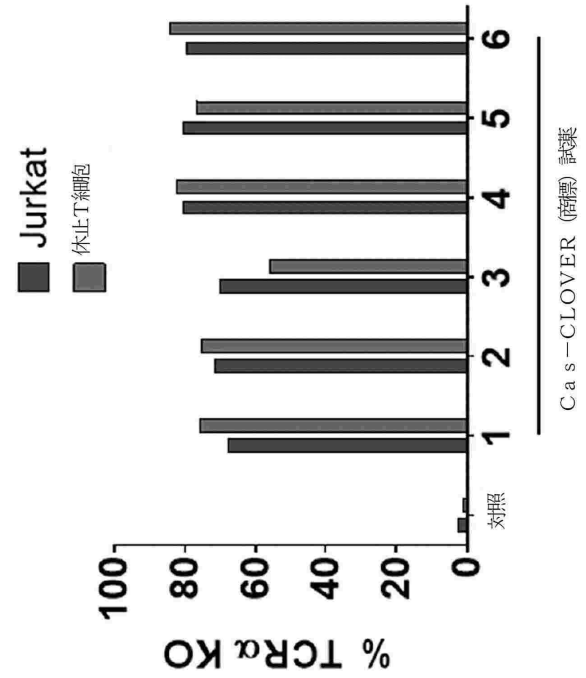
【図３３】

図３３



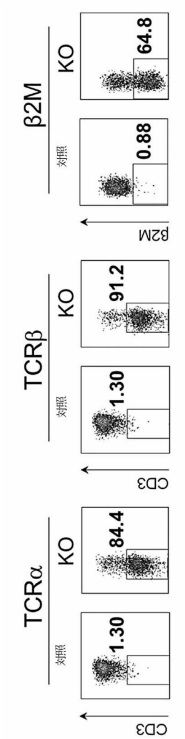
【図３４Ａ】

図３４Ａ



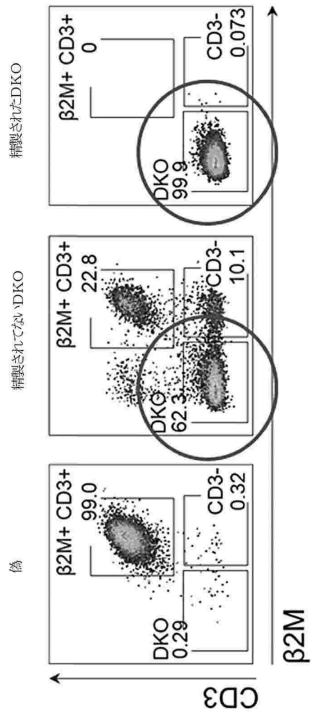
【図３４Ｂ】

図３４Ｂ



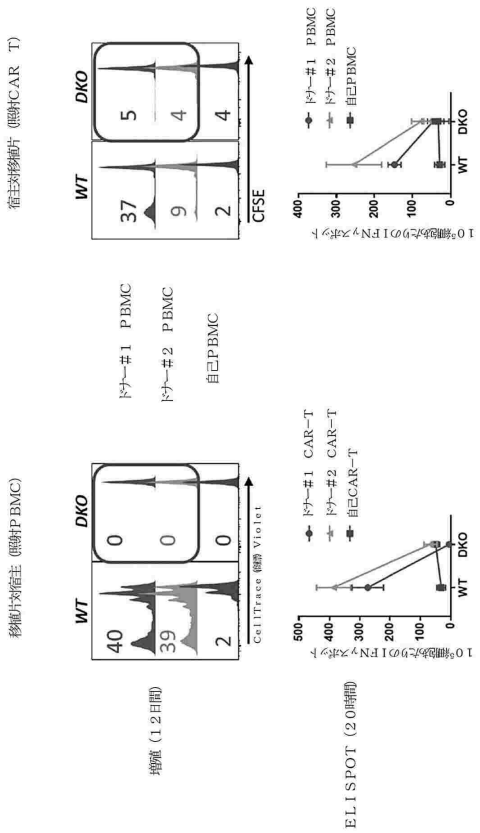
【図３５】

図３５



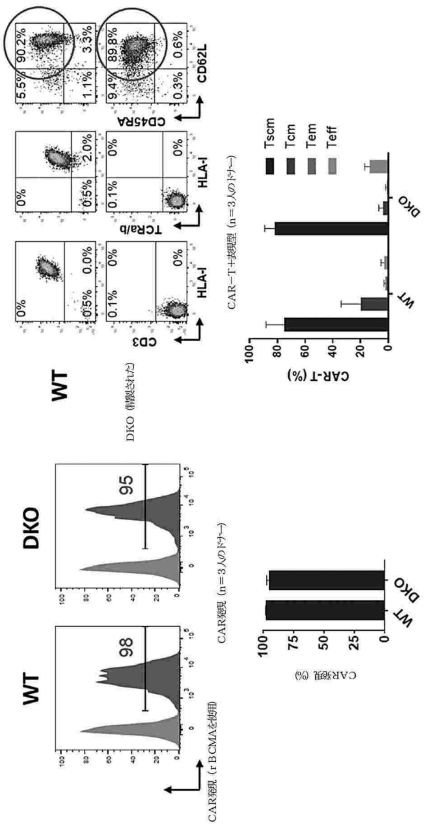
【図３６】

図36



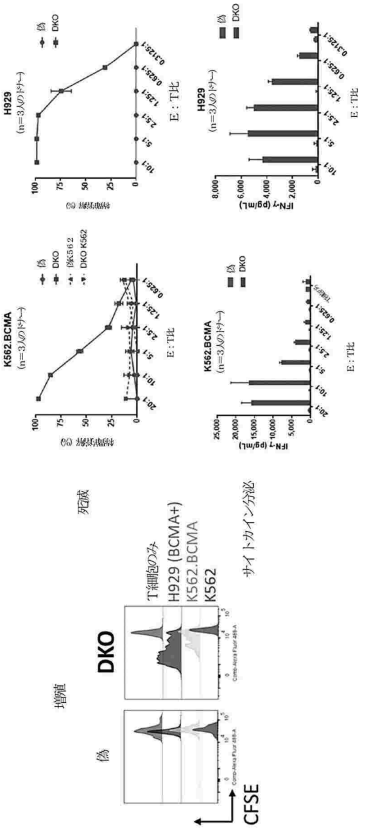
【図３７】

図37



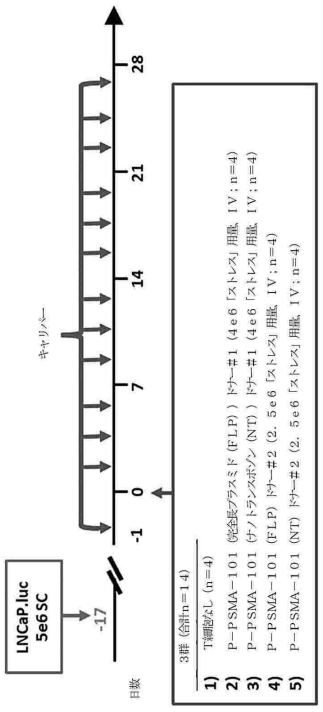
【図３８】

図38

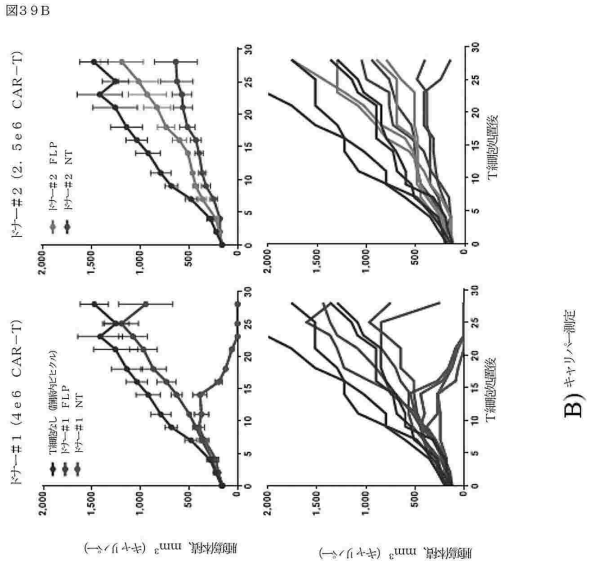


【図３９Ａ】

図39A



【図３９Ｂ】



【配列表】

0007605735000001.app

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		
C12N 1/19 (2006.01)		C12N	1/19	
C12N 1/15 (2006.01)		C12N	1/15	
A61K 35/17 (2015.01)		A61K	35/17	
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	43/00	111
C07K 14/705 (2006.01)		C07K	14/705	
C12N 5/0783(2010.01)		C12N	5/0783	
C07K 14/47 (2006.01)		C07K	14/47	

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 62/815,334
(32)優先日 平成31年3月7日(2019.3.7)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 62/815,880
(32)優先日 平成31年3月8日(2019.3.8)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
弁理士 武居 良太郎
(74)代理人 100138210
弁理士 池田 達則
(72)発明者 エリック エム．オスタータグ
アメリカ合衆国，カリフォルニア ９２１２１，サンディエゴ，タウン センター ドライブ ９３９０，スイート ２００
(72)発明者 デボン シェドロック
アメリカ合衆国，カリフォルニア ９２１２１，サンディエゴ，タウン センター ドライブ ９３９０，スイート ２００
審査官 太田 雄三
(56)参考文献 Journal for ImmunoTherapy of Cancer，2013年，Vol. 1, Suppl 1，P14，doi:10.1186/2051-1426-1-S1-P14
臨床化学，1996年，Vol. 25，p. 60-66
(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ１２Ｎ １５／００
Ｃ０７Ｋ １９／００
Ｃ１２Ｎ ５／００
Ｃ０７Ｋ １４／００
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）