(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2018-536436
(P2018-536436A)
(43)公表日　平成30年12月13日(2018.12.13)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C12N 15/09	***(2006.01)***	C12N	15/09	110	4B065
A61K 35/16	***(2015.01)***	A61K	35/16	Z	4C084
A61K 35/76	***(2015.01)***	A61K	35/76		4C085
A61K 35/761	***(2015.01)***	A61K	35/761		4C086
A61K 48/00	***(2006.01)***	A61K	48/00		4C087

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 925 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2018-548299 (P2018-548299)
(86)(22)出願日　平成28年12月2日 (2016.12.2)
(85)翻訳文提出日　平成30年8月2日 (2018.8.2)
(86)国際出願番号　PCT/IB2016/057318
(87)国際公開番号　WO2017/093969
(87)国際公開日　平成29年6月8日 (2017.6.8)
(31)優先権主張番号　62/263,169
(32)優先日　平成27年12月4日 (2015.12.4)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　62/316,784
(32)優先日　平成28年4月1日 (2016.4.1)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　62/394,290
(32)優先日　平成28年9月14日 (2016.9.14)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　504389991
ノバルティス　アーゲー
スイス国　バーゼル　リヒトシュトラーセ　３５
(71)出願人　518196169
インテリア　セラピューティクス，インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　マサチューセッツ州　０２１３９，ケンブリッジ，エリー　ストリート　４０，スイート　１３０
(74)代理人　100092783
弁理士　小林　浩
(74)代理人　100095360
弁理士　片山　英二

最終頁に続く

(54)【発明の名称】免疫腫瘍学のための組成物および方法

(57)【要約】
本発明は、免疫腫瘍学のための、ゲノム編集系、試薬、および方法を対象とする。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ｔｒａｃｒとｃｒＲＮＡとを含むｇＲＮＡ分子であって、前記ｃｒＲＮＡが、Ｂ２Ｍ、ＣＤ２４７、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ３Ｇ、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ｂ、ＨＬＡ－Ｃ、ＤＣＫ、ＣＤ５２、ＦＫＢＰ１Ａ、ＣＩＩＴＡ、ＮＬＲＣ５、ＲＦＸＡＮＫ、ＲＦＸ５、ＲＦＸＡＰ、またはＮＲ３Ｃ１から選択される、同種異系Ｔ細胞標的の標的配列と相補的なターゲティングドメインを含む、ｇＲＮＡ分子。
【請求項２】
（ａ）前記同種異系Ｔ細胞標的が、Ｂ２Ｍであり、前記ターゲティングドメインが、配列番号１～配列番号８３、もしくは配列番号５４９２～配列番号５５２７のうちのいずれか１つを含むか；
（ｂ）前記同種異系Ｔ細胞標的が、ＴＲＡＣであり、前記ターゲティングドメインが、配列番号５５２８～配列番号５６２３、もしくは配列番号５８１６～配列番号５９６５のうちのいずれか１つを含むか；
（ｃ）前記同種異系Ｔ細胞標的が、ＴＲＢＣ１であり、前記ターゲティングドメインが、配列番号５６２４～配列番号５６４３、もしくは配列番号５９６６～配列番号６０９７のうちのいずれか１つを含むか；
（ｄ）前記同種異系Ｔ細胞標的が、ＴＲＢＣ２であり、前記ターゲティングドメインが、配列番号５６４４～配列番号５７１９、もしくは配列番号６０９８～配列番号６２２６のうちのいずれか１つを含むか；
（ｅ）前記同種異系Ｔ細胞標的が、ＣＤ２４７であり、前記ターゲティングドメインが、配列番号８４～配列番号３９２のうちのいずれか１つを含むか；
（ｆ）前記同種異系Ｔ細胞標的が、ＣＤ３Ｄであり、前記ターゲティングドメインが、配列番号３９３～配列番号５３２、もしくは配列番号１０７８０～配列番号１０７９４のうちのいずれか１つを含むか；
（ｇ）前記同種異系Ｔ細胞標的が、ＣＤ３Ｅであり、前記ターゲティングドメインが、配列番号５３３～配列番号８３９、もしくは配列番号１０６７７～配列番号１０７６４のうちのいずれか１つを含むか；
（ｈ）前記同種異系Ｔ細胞標的が、ＣＤ３Ｇであり、前記ターゲティングドメインが、配列番号８４０～配列番号９６８、もしくは配列番号１０７６５～配列番号１０７７９のうちのいずれか１つを含むか；
（ｉ）前記同種異系Ｔ細胞標的が、ＨＬＡ－Ａであり、前記ターゲティングドメインが、配列番号９６９～配列番号１３４５のうちのいずれか１つを含むか；
（ｊ）前記同種異系Ｔ細胞標的が、ＨＬＡ－Ｂであり、前記ターゲティングドメインが、配列番号１３４６～配列番号１６９８のうちのいずれか１つを含むか；
（ｋ）前記同種異系Ｔ細胞標的が、ＨＬＡ－Ｃであり、前記ターゲティングドメインが、配列番号１６９９～配列番号２０６８のうちのいずれか１つを含むか；
（ｌ）前記同種異系Ｔ細胞標的が、ＤＣＫであり、前記ターゲティングドメインが、配列番号５２７８～配列番号５４９１のうちのいずれか１つを含むか；
（ｍ）前記同種異系Ｔ細胞標的が、ＣＤ５２であり、前記ターゲティングドメインが、配列番号６２２７～配列番号６３２４のうちのいずれか１つを含むか；
（ｎ）前記同種異系Ｔ細胞標的が、ＦＫＢＰ１Ａであり、前記ターゲティングドメインが、配列番号６３２５～配列番号６５８３、もしくは配列番号６６６２～配列番号６７４９のうちのいずれか１つを含むか；
（ｏ）前記同種異系Ｔ細胞標的が、ＮＲ３Ｃ１であり、前記ターゲティングドメインが、配列番号２０６９～配列番号２９４１のうちのいずれか１つを含むか；
（ｐ）前記同種異系Ｔ細胞標的が、ＣＩＩＴＡであり、前記ターゲティングドメインが、配列番号６７５０～配列番号７７１６、もしくは配列番号７７１７～配列番号７８０４のうちのいずれか１つを含むか；または
（ｑ）前記同種異系Ｔ細胞標的が、ＮＬＲＣ５であり、前記ターゲティングドメインが

、配列番号８６２２～配列番号１００８９のうちのいずれか１つを含む、
請求項１に記載のｇＲＮＡ分子。
【請求項３】
前記同種異系Ｔ細胞標的が、ＴＲＡＣであり、前記ターゲティングドメインが、配列番号５５６９、配列番号５５８５、配列番号５５８７、配列番号５５９２、配列番号５６０１、配列番号５５８９、配列番号５６００、配列番号５５９４、配列番号５５７１、配列番号５５９３、配列番号５５７４、配列番号５５９８、配列番号５５８６、配列番号５５９９、配列番号５５９１、配列番号５６１０、配列番号５６０８、配列番号５６１７、配列番号５６１９、または配列番号５６２０を含む、請求項１から２のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。
【請求項４】
前記同種異系Ｔ細胞標的が、ＴＲＡＣであり、前記ターゲティングドメインが、配列番号５５６９、配列番号５５８６、配列番号５５８７、配列番号５５９２、配列番号５５９９、または配列番号５６００を含む、請求項３に記載のｇＲＮＡ分子。
【請求項５】
前記同種異系Ｔ細胞標的が、ＴＲＢＣ２であり、前記ターゲティングドメインが、配列番号５７１９、配列番号５６９４、配列番号５７０６、配列番号５６９６、配列番号５７１１、配列番号５７０８、配列番号５７０９、配列番号５７１２、配列番号５７０３、配列番号５７０７、配列番号５６８７、配列番号５７０５、配列番号５７１３、配列番号５７１５、または配列番号５７１０を含む、請求項１から２のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。
【請求項６】
前記同種異系Ｔ細胞標的が、Ｂ２Ｍであり、前記ターゲティングドメインが、配列番号５５１９、配列番号５４９７、配列番号５４９９、配列番号５４９８、配列番号５５０３、配列番号５４９６、配列番号５５０７、配列番号５５１５、配列番号５４９３、配列番号５５０６、配列番号５５０９、配列番号５５１７、配列番号５５２１、配列番号５５２０、配列番号５５００、配列番号５４９４、配列番号５５０８、配列番号５５１４、または配列番号５４９２を含む、請求項１から２のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。
【請求項７】
前記同種異系Ｔ細胞標的が、Ｂ２Ｍであり、前記ターゲティングドメインが、配列番号５４９６、配列番号５４９８、または配列番号５５０９を含む、請求項６に記載のｇＲＮＡ分子。
【請求項８】
前記同種異系Ｔ細胞標的が、ＣＩＩＴＡであり、前記ターゲティングドメインが、配列番号７７７１、配列番号７７６９、配列番号７７７３、配列番号７７２６、配列番号７７５８、配列番号７７３９、配列番号７７７９、配列番号７７７０、配列番号７７４９、配列番号７７５４、配列番号７７４５、配列番号７７８５、配列番号７７３１、配列番号７７７２、配列番号７７４３、または配列番号７７５０を含む、請求項１から２のいずれか一項に記載のｇＲＮＡ分子。
【請求項９】
前記ターゲティングドメインが、配列番号７７６９、配列番号７７７１、配列番号７７３９、または配列番号７７８５を含む、請求項８に記載のｇＲＮＡ分子。
【請求項１０】
前記同種異系Ｔ細胞標的が、ＴＲＡＣであり、前記ターゲティングドメインが、配列番号５５６９、配列番号５５８７、配列番号５５９２、または配列番号５５８６を含む、請求項１から４のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。
【請求項１１】
前記同種異系Ｔ細胞標的が、ＴＲＡＣであり、前記ターゲティングドメインが、配列番号５５６９を含む、請求項１から４または１０のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。
【請求項１２】

前記同種異系Ｔ細胞標的が、ＣＤ３Ｅであり、前記ターゲティングドメインが、配列番号１０７２９、配列番号１０７１９、配列番号１０７６４、配列番号１０７８９、配列番号１０７０１、配列番号１０７００、または配列番号１０７２２を含む、請求項１から２のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項１３】

前記同種異系Ｔ細胞標的が、ＦＫＢＰ１Ａであり、前記ターゲティングドメインが、配列番号６６９３、配列番号６７０５、配列番号６６９４、配列番号６７０８、または配列番号６６９９を含む、請求項１から２のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項１４】

ｔｒａｃｒとｃｒＲＮＡとを含むｇＲＮＡ分子であって、前記ｃｒＲＮＡが、ＣＤ２７４、ＨＡＶＣＲ２、ＬＡＧ３、ＰＤＣＤ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＴＬＡ４、ＣＥＡＣＡＭ（例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３、および／またはＣＥＡＣＡＭ－５）、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、ＣＤ８０、ＣＤ８６、Ｂ７－Ｈ３（ＣＤ１１３）、Ｂ７－Ｈ４（ＶＴＣＮ１）、ＨＶＥＭ（ＴＮＦＲＳＦ１４またはＣＤ１０７）、ＫＩＲ、Ａ２ａＲ、ＭＨＣクラスＩ、ＭＨＣクラスＩＩ、ＧＡＬ９、アデノシン、およびＴＧＦベータ、またはＰＴＰＮ１１から選択される阻害性分子、または阻害性分子を介するシグナル伝達の下流のエフェクターの標的配列と相補的なターゲティングドメインを含む、ｇＲＮＡ分子。

【請求項１５】

（ａ）前記阻害性分子が、ＣＤ２７４（ＰＤ－Ｌ１）であり、前記ターゲティングドメインが、配列番号２９４２～配列番号３２７０のうちのいずれか１つを含むか；

（ｂ）前記阻害性分子が、ＨＡＶＣＲ２（ＴＩＭ３）であり、前記ターゲティングドメインが、配列番号３２７１～配列番号３５４１のうちのいずれか１つを含むか；

（ｃ）前記阻害性分子が、ＬＡＧ３であり、前記ターゲティングドメインが、配列番号３５４２～配列番号４０３２のうちのいずれか１つを含むか；

（ｄ）前記阻害性分子が、ＰＤＣＤ１（ＰＤ－１）であり、前記ターゲティングドメインが、配列番号４０３３～配列番号４５８９、もしくは配列番号５７２０～配列番号５８１５のうちのいずれか１つを含むか；または

（ｅ）前記阻害性分子を介するシグナル伝達の下流のエフェクターが、ＰＴＰＮ１であり、前記ターゲティングドメインが、配列番号４５９０～配列番号５２７７のうちのいずれか１つを含む、

請求項１４に記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項１６】

前記阻害性分子が、ＰＤＣＤ１であり、前記ターゲティングドメインが、配列番号５７４３、配列番号５７９８、配列番号５７４８、配列番号５７２２、配列番号５８００、配列番号５７３５、配列番号５７２４、配列番号５７３１、配列番号５７２５、配列番号５７７５、配列番号５７６６、配列番号５７２７、配列番号５７４４、配列番号５７５１、または配列番号５７３４を含む、請求項１４から１５のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項１７】

前記阻害性分子が、ＰＤＣＤ１であり、前記ターゲティングドメインが、配列番号５７７５を含む、請求項１４から１５のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項１８】

前記ターゲティングドメインが、列挙されたターゲティングドメイン配列のうちのいずれか１つの、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、または２４の連続核酸を含む、請求項２から１３または１５から１６のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項１９】

前記ターゲティングドメインが、列挙されたターゲティングドメイン配列のうちのいずれか１つの、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、または２４の連続核酸からなる、請求項２から１３または１５から１６のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項２０】

前記列挙されたターゲティングドメイン配列のうちのいずれか１つの、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、または２４の連続核酸が、列挙されたターゲティングドメイン配列の３’末端に配置された、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、または２４の連続核酸である、請求項１８または１９に記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項２１】

前記列挙されたターゲティングドメイン配列のうちのいずれか１つの、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、または２４の連続核酸が、列挙されたターゲティングドメイン配列の５’末端に配置された、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、または２４の連続核酸である、請求項１８または１９に記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項２２】

前記列挙されたターゲティングドメイン配列のうちのいずれか１つの、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、または２４の連続核酸が、列挙されたターゲティングドメイン配列の５’または３’核酸を含まない、請求項１８または１９に記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項２３】

前記ターゲティングドメインが、列挙されたターゲティングドメイン配列からなる、請求項２から１３または１５から１６のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項２４】

前記ｃｒＲＮＡの部分と、前記ｔｒａｃｒの部分とが、ハイブリダイズして、配列番号６５８４または配列番号６５８５を含むフラッグポールを形成する、先行する請求項のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項２５】

前記フラッグポールが、前記フラッグポールの前記ｃｒＲＮＡ部分に対して３’側に位置する、第１のフラッグポール伸長部をさらに含み、前記第１のフラッグポール伸長部が、配列番号６５８６を含む、請求項２４に記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項２６】

前記フラッグポールが、前記フラッグポールの前記ｃｒＲＮＡ部分と、存在する場合、前記第１のフラッグポール伸長部とに対して３’側に位置する、第２のフラッグポール伸長部をさらに含み、前記第２のフラッグポール伸長部が、配列番号６５８７を含む、請求項２４または２５に記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項２７】

前記ｔｒａｃｒが、

（ａ）任意選択で、前記３’末端において、さらなる１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのウラシル（Ｕ）ヌクレオチドをさらに含む配列番号７８２０；

（ｂ）配列番号６６６０；または

（ｃ）配列番号６６６１

を含む、請求項１から２６のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項２８】

前記フラッグポールの前記ｃｒＲＮＡ部分が、配列番号６６０７または配列番号６６０８を含む、請求項２７に記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項２９】

前記ｔｒａｃｒが、配列番号６５８９または配列番号６５９０と、任意選択で、第１のフラッグポール伸長部が存在する場合、配列番号６５８９または配列番号６５９０に対して５’側に配置された、第１のｔｒａｃｒ伸長部とを含み、前記第１のｔｒａｃｒ伸長部が、配列番号６５９１を含む、請求項１から２６のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項３０】

前記ターゲティングドメインと、前記ｔｒａｃｒとが、別個の核酸分子上に配置された、請求項１９から２０のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項３１】

前記ｃｒＲＮＡが、５’から３’へと、［ターゲティングドメイン］－：

ａ）配列番号６５８４；
ｂ）配列番号６５８５；
ｃ）配列番号６６０５；
ｄ）配列番号６６０６；
ｅ）配列番号６６０７；
ｆ）配列番号６６０８；または
ｇ）配列番号７８０６
を含む、請求項１から２３のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。
【請求項３２】
前記ｔｒａｃｒが、５’から３’へと：
ａ）配列番号６５８９；
ｂ）配列番号６５９０；
ｃ）配列番号６６０９；
ｄ）配列番号６６１０；
ｅ）配列番号６６６０；
ｆ）配列番号６６６１；
ｇ）配列番号７８２０；
ｈ）配列番号７８０７；
ｉ）配列番号７８０８；
ｊ）配列番号７８０９；
ｋ）前記３’末端において、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのウラシル（Ｕ）ヌクレオチド、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのウラシル（Ｕ）ヌクレオチドをさらに含む、上記のａ）～ｊ）のうちのいずれか；
ｌ）前記３’末端において、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのアデニン（Ａ）ヌクレオチド、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのアデニン（Ａ）ヌクレオチドをさらに含む、上記のａ）～ｋ）のうちのいずれか；または
ｍ）前記５’末端（end）（例えば、５’末端（terminus））において、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのアデニン（Ａ）ヌクレオチド、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのアデニン（Ａ）ヌクレオチドをさらに含む、上記のa）～l）のうちのいずれか
を含む、請求項１から２３または３１のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。
【請求項３３】
前記ターゲティングドメインと、前記ｔｒａｃｒとが、別個の核酸分子上に配置され、前記ターゲティングドメインを含む前記核酸分子が、任意選択で、前記ターゲティングドメインに対してすぐ３’側に配置された配列番号６６０７を含み、前記ｔｒａｃｒを含む前記核酸分子が、配列番号６６６０を含む、例えば、これからなる、請求項１から２３のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。
【請求項３４】
前記ターゲティングドメインと、前記ｔｒａｃｒとが、単一の核酸分子上に配置され、前記ｔｒａｃｒが、前記ターゲティングドメインに対して３’側に配置された、請求項２７から２８のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。
【請求項３５】
前記ターゲティングドメインに対して３’側に配置され、かつ、前記ｔｒａｃｒに対して５’側に配置されたループをさらに含む、請求項３４に記載のｇＲＮＡ分子。
【請求項３６】
前記ループが、配列番号６５８８を含む、請求項３５に記載のｇＲＮＡ分子。
【請求項３７】
５’から３’へと、［ターゲティングドメイン］－：

（ａ）配列番号６６０１；
（ｂ）配列番号６６０２；
（ｃ）配列番号６６０３；
（ｄ）配列番号６６０４；
（ｅ）配列番号７８１１；または
（ｆ）前記３’末端において、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのウラシル（Ｕ）ヌクレオチドをさらに含む、上記の(ａ）～（ｅ）のうちのいずれか
を含む、請求項１から２３のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項３８】
前記ターゲティングドメインと、前記ｔｒａｃｒとが、単一の核酸分子上に配置され、前記核酸分子が、前記ターゲティングドメインと、任意選択で、前記ターゲティングドメインに対してすぐ３’側に配置された配列番号６６０１とを含む、例えば、これからなる、請求項１から２３のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項３９】
前記ターゲティングドメインと、前記ｔｒａｃｒとが、単一の核酸分子上に配置され、前記核酸分子が、前記ターゲティングドメインと、任意選択で、前記ターゲティングドメインに対してすぐ３’側に配置された配列番号７８１１とを含む、例えば、これからなる、請求項１から２３のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項４０】
前記ｇＲＮＡ分子を含む前記核酸分子のうちの、１つの核酸分子、または、任意選択で、１つを超える核酸分子が、
ａ）前記１つまたは複数の核酸分子の３’末端における、ある、例えば３つのホスホロチオエート（phosphorothioate）修飾；
ｂ）前記１つまたは複数の核酸分子の５’末端における、ある、例えば３つのホスホロチオエート（phosphorothioate）修飾；
ｃ）前記１つまたは複数の核酸分子の３’末端における、ある、例えば３つの２’－Ｏ－メチル修飾；
ｄ）前記１つまたは複数の核酸分子の５’末端における、ある、例えば３つの２’－Ｏ－メチル修飾；
ｅ）前記１つまたは複数の核酸分子の、末端に対して４つ目、末端に対して３つ目、および末端に対して２つ目の３’残基の各々における２’－Ｏ－メチル修飾；または
ｆ）これらの任意の組合せ
を含む、請求項１から３９のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項４１】
前記ｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系（例えば、本明細書で記載されるＲＮＰ）を、細胞へと導入すると、前記ｇＲＮＡ分子の前記ターゲティングドメインに相補的な前記標的配列において、またはこの近傍において、インデルが形成される、請求項１から４０のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項４２】
前記インデルが、フレームシフト突然変異である、請求項４１に記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項４３】
前記インデルが、図３４Ａ、図３４Ｂ、図３６、図３８、図４１、図４４、図４８、図４９、図５０、または図５３のうちのいずれかに列挙されるインデルである、請求項４１から４２のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項４３】
前記ｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系（例えば、本明細書で記載されるＲＮＰ）を、細胞集団へと導入すると、前記集団の前記細胞のうちの、少なくとも約４０％、例えば、少なくとも約５０％、例えば、少なくとも約６０％、例えば、少なくとも約７０％、例えば、少なくとも約８０％、例えば、少なくとも約９０％、例えば、少なくとも約９５％、例えば、少なくとも約９６％、例えば、少なくとも約９７％、例えば、少なくとも約９８

％、例えば、少なくとも約９９％の中の、前記ｇＲＮＡ分子の前記ターゲティングドメインに相補的な前記標的配列において、またはこの近傍において、インデルが形成される、請求項１から４０のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項４４】

前記ｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系（例えば、本明細書で記載されるＲＮＰ）を、細胞集団へと導入すると、前記集団の前記細胞のうちの、少なくとも約２０％、例えば、少なくとも約３０％、例えば、少なくとも約３５％、例えば、少なくとも約４０％、例えば、少なくとも約４５％、例えば、少なくとも約５０％、例えば、少なくとも約５５％、例えば、少なくとも約６０％、例えば、少なくとも約６５％、例えば、少なくとも約７０％、例えば、少なくとも約７５％、例えば、少なくとも約８０％、例えば、少なくとも約８５％、例えば、少なくとも約９０％、例えば、少なくとも約９５％、例えば、少なくとも約９９％の中の、前記ｇＲＮＡ分子の前記ターゲティングドメインに相補的な前記標的配列において、またはこの近傍において、フレームシフト突然変異であるインデルが形成される、請求項１から４０のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項４５】

前記集団の前記細胞のうちの、少なくとも約３０％、例えば、少なくとも約４０％、例えば、少なくとも約５０％、例えば、少なくとも約６０％、例えば、少なくとも約７０％、例えば、少なくとも約８０％、例えば、少なくとも約９０％、例えば、少なくとも約９５％、例えば、少なくとも約９６％、例えば、少なくとも約９７％、例えば、少なくとも約９８％、例えば、少なくとも約９９％の中で、前記インデルが、図３４Ａ、図３４Ｂ、図３６、図３８、図４１、図４４、図４８、図４９、図５０、または図５３のうちのいずれかに列挙されるインデルである、請求項４３から４４のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項４６】

前記細胞集団内で最も高頻度で検出される５つのインデルが、図３４Ａ、図３４Ｂ、図３６、図３８、図４１、図４４、図４８、図４９、図５０、または図５３のうちのいずれかにおいて列挙される任意のｇＲＮＡと関連する前記インデルのうちの３つ以上、例えば、４つ、例えば、５つを含む、請求項４３から４５のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項４７】

前記インデルが、次世代シーケンシング（ＮＧＳ）により測定されるものである、請求項４１から４６のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項４８】

前記ｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系（例えば、本明細書で記載されるＲＮＰ）を、細胞へと導入すると、前記細胞内で、前記ｇＲＮＡ分子の前記ターゲティングドメインに相補的な前記標的配列を含む前記遺伝子の発現が、低減されるか、または消失する、請求項１から４７のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項４９】

前記ｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系（例えば、本明細書で記載されるＲＮＰ）を、細胞集団へと導入すると、前記集団の前記細胞のうちの、少なくとも約４０％、例えば、少なくとも約５０％、例えば、少なくとも約６０％、例えば、少なくとも約７０％、例えば、少なくとも約８０％、例えば、少なくとも約９０％、例えば、少なくとも約９５％、例えば、少なくとも約９６％、例えば、少なくとも約９７％、例えば、少なくとも約９８％、例えば、少なくとも約９９％の中で、前記ｇＲＮＡ分子の前記ターゲティングドメインに相補的な前記標的配列を含む前記遺伝子の発現が、低減されるか、または消失する、請求項１から４８のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項５０】

前記低減されるか、または消失する発現が、フローサイトメトリーにより測定される、請求項４８から４９のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。

【請求項５１】

前記ｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系（例えば、本明細書で記載されるＲＮＰ）を、

細胞へと導入すると、前記細胞内で、例えば、次世代シーケンシングおよび／またはヌクレオチド挿入アッセイにより検出可能なオフターゲットインデルが形成されない、請求項４１から５０のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。
【請求項５２】
前記ｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系（例えば、本明細書で記載されるＲＮＰ）を、細胞集団へと導入すると、例えば、次世代シーケンシングおよび／またはヌクレオチド挿入アッセイにより検出可能なオフターゲットインデルが、前記細胞集団の前記細胞のうちの約５％以下、例えば、約１％以下、例えば、約０．１％以下、例えば、約０．０１％以下の中で検出される、請求項４１から５０のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。
【請求項５３】
前記細胞が、哺乳動物、霊長類、またはヒト細胞であり、例えば、ヒト細胞である（または細胞集団は、これらを含む）、請求項４１から５２のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。
【請求項５４】
前記細胞が、免疫エフェクター細胞である（または細胞集団は、これを含む）、請求項５３に記載のｇＲＮＡ分子。
【請求項５５】
前記免疫エフェクター細胞が、Ｔ細胞またはＮＫ細胞であり、例えば、Ｔ細胞である（または細胞集団は、これらを含む）、請求項５４に記載のｇＲＮＡ分子。
【請求項５６】
前記Ｔ細胞が、ＣＤ４＋　Ｔ細胞、ＣＤ８＋　Ｔ細胞、またはこれらの組合せである（または細胞集団は、これらを含む）、請求項５５に記載のｇＲＮＡ分子。
【請求項５７】
前記細胞（または細胞集団）が、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を発現するように操作されているか、または操作されることになる、請求項５２から５５のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。
【請求項５８】
前記ＣＡＲが、
（ａ）ＣＤ１９　ＣＡＲ；または
（ｂ）ＢＣＭＡ　ＣＡＲ
である、請求項５７に記載のｇＲＮＡ分子。
【請求項５９】
（ａ）前記ＣＡＲが、配列番号７８８３～配列番号７８９８のうちのいずれか１つを含む抗原結合性ドメインを含むＣＤ１９　ＣＡＲであるか；
（ｂ）前記ＣＡＲが、配列番号７９０９または配列番号７９２０を含むＣＤ１９　ＣＡＲであるか；
（ｃ）前記ＣＡＲが、配列番号７９３９～配列番号８１１２のうちのいずれか１つを含む抗原結合性ドメインを含む、例えば、配列番号７９４９の抗原結合性ドメインを含むＢＣＭＡ　ＣＡＲであるか；または
（ｄ）前記ＣＡＲが、配列番号８５４９～配列番号８６２１のうちのいずれか１つを含む、例えば、配列番号８５５９を含むＢＣＭＡ　ＣＡＲである、
請求項５８に記載のｇＲＮＡ分子。
【請求項６０】
前記細胞が、前記細胞を投与される患者に関して同種異系である、請求項４１から５９のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子。
【請求項６１】
Ｃａｓ９分子をさらに含む、請求項１から６０のいずれかに記載の第１のｇＲＮＡ分子を含む組成物。
【請求項６２】
前記Ｃａｓ９分子が、配列番号６６１１、または配列番号７８２１～配列番号７８３１

のうちのいずれか１つを含む、例えば、これからなる、請求項６１に記載の組成物。
【請求項６３】
前記Ｃａｓ９分子が、活性または不活性の化膿連鎖球菌（S. pyogenes）Ｃａｓ９である、請求項６１に記載の組成物。
【請求項６４】
前記第１のｇＲＮＡ分子およびＣａｓ９分子が、リボ核タンパク質複合体（ＲＮＰ）内に存在する、請求項６１から６３のいずれかに記載の組成物。
【請求項６５】
第２のｇＲＮＡ分子；第２のｇＲＮＡ分子および第３のｇＲＮＡ分子；または第２のｇＲＮＡ分子、第３のｇＲＮＡ分子、および第４のｇＲＮＡ分子をさらに含み、前記第２のｇＲＮＡ分子、前記第３のｇＲＮＡ分子（存在する場合）、および前記第４のｇＲＮＡ分子（存在する場合）が、請求項１から２６のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子であり、前記組成物の各ｇＲＮＡ分子が、異なる標的配列に相補的である、請求項６１から６４のいずれかに記載の組成物。
【請求項６６】
前記第１のｇＲＮＡ分子、前記第２のｇＲＮＡ分子、前記第３のｇＲＮＡ分子（存在する場合）、および前記第４のｇＲＮＡ分子（存在する場合）が、同じ遺伝子内の標的配列に相補的である、請求項６５に記載の組成物。
【請求項６７】
前記第１のｇＲＮＡ分子、前記第２のｇＲＮＡ分子、前記第３のｇＲＮＡ分子（存在する場合）、および前記第４のｇＲＮＡ分子（存在する場合）が、２００００ヌクレオチド以下、１００００ヌクレオチド以下、６０００以下、５０００ヌクレオチド以下、４０００以下、１０００ヌクレオチド以下、５００ヌクレオチド以下、４００ヌクレオチド以下、３００ヌクレオチド以下、２００ヌクレオチド以下、１００ヌクレオチド以下、９０ヌクレオチド以下、８０ヌクレオチド以下、７０ヌクレオチド以下、６０ヌクレオチド以下、５０ヌクレオチド以下、４０ヌクレオチド以下、３０ヌクレオチド以下、２０ヌクレオチド以下、または１０ヌクレオチド以下だけ隔たった標的配列に相補的である、請求項６５または６６に記載の組成物。
【請求項６８】
前記第１のｇＲＮＡ分子、前記第２のｇＲＮＡ分子、前記第３のｇＲＮＡ分子（存在する場合）、および前記第４のｇＲＮＡ分子（存在する場合）が、異なる遺伝子内の標的配列に相補的である、請求項６５に記載の組成物。
【請求項６９】
第１のｇＲＮＡ分子、第２のｇＲＮＡ分子、および第３のｇＲＮＡ分子を含み、前記第１のｇＲＮＡ分子が、請求項２（ｂ）、２（ｃ）、２（ｄ）、２（ｄ）、２（ｅ）、２（ｆ）、２（ｇ）、または２（ｈ）のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子であり；前記第２のｇＲＮＡ分子が、請求項２（ａ）、２（ｉ）、２（ｊ）、２（ｋ）、または２（ｑ）のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子であり；前記第３のｇＲＮＡ分子が、請求項１５（ａ）、１５（ｂ）、１５（ｃ）、１５（ｄ）、または１５（ｅ）のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子である、請求項６８に記載の組成物。
【請求項７０】
第１のｇＲＮＡ分子、第２のｇＲＮＡ分子、および第３のｇＲＮＡ分子を含み、前記第１のｇＲＮＡ分子が、請求項２（ｂ）、２（ｃ）、２（ｄ）、２（ｄ）、２（ｅ）、２（ｆ）、２（ｇ）、または２（ｈ）のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子であり；前記第２のｇＲＮＡ分子が、請求項２（ｌ）、２（ｍ）、２（ｎ）、または２（ｏ）のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子であり；前記第３のｇＲＮＡ分子が、請求項１５（ａ）、１５（ｂ）、１５（ｃ）、１５（ｄ）、または１５（ｅ）のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子である、請求項６９に記載の組成物。
【請求項７１】
第１のｇＲＮＡ分子および第２のｇＲＮＡ分子を含み、前記第１のｇＲＮＡ分子が、請

求項２（ｂ）、２（ｃ）、２（ｄ）、２（ｄ）、２（ｅ）、２（ｆ）、２（ｇ）、または２（ｈ）のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子であり；前記第２のｇＲＮＡ分子が、請求項２（ｌ）、２（ｍ）、２（ｎ）、または２（ｏ）のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子である、請求項７０に記載の組成物。

【請求項７２】

第１のｇＲＮＡ分子および第２のｇＲＮＡ分子を含み、前記第１のｇＲＮＡ分子が、請求項２（ｂ）、２（ｃ）、２（ｄ）、２（ｄ）、２（ｅ）、２（ｆ）、２（ｇ）、または２（ｈ）のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子であり；前記第２のｇＲＮＡ分子が、請求項２（ａ）、２（ｉ）、２（ｊ）、または２（ｋ）のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子である、請求項７０に記載の組成物。

【請求項７３】

第１のｇＲＮＡ分子および第２のｇＲＮＡ分子を含み、前記第１のｇＲＮＡ分子が、請求項２（ｂ）、２（ｃ）、２（ｄ）、２（ｄ）、２（ｅ）、２（ｆ）、２（ｇ）、または２（ｈ）のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子であり；前記第２のｇＲＮＡ分子が、請求項１５（ａ）、１５（ｂ）、１５（ｃ）、１５（ｄ）、または１５（ｅ）のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子である、請求項７０に記載の組成物。

【請求項７４】

第１のｇＲＮＡ分子および第２のｇＲＮＡ分子を含み、前記第１のｇＲＮＡ分子が、請求項１５（ａ）、１５（ｂ）、１５（ｃ）、１５（ｄ）、または７（ｅ）のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子であり；前記第２のｇＲＮＡ分子が、請求項１５（ａ）、１５（ｂ）、１５（ｃ）、１５（ｄ）、または１５（ｅ）のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子である、請求項７０に記載の組成物。

【請求項７５】

第３のｇＲＮＡ分子をさらに含み、前記第３のｇＲＮＡ分子が、請求項１５（ａ）、１５（ｂ）、１５（ｃ）、１５（ｄ）、または１５（ｅ）のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子である、請求項７４に記載の組成物。

【請求項７６】

請求項１から６０のいずれかに記載の２つのｇＲＮＡ分子からなる、請求項６５から６８、７１、７２、７３、または７４のいずれかに記載の組成物。

【請求項７７】

請求項１から６０のいずれかに記載の３つのｇＲＮＡ分子からなる、請求項６５から７０または７５のいずれかに記載の組成物。

【請求項７８】

ａ）その前記ターゲティングドメインが、請求項２（ａ）、２（ｉ）、２（ｊ）、または２（ｋ）のいずれかに記載のターゲティングドメインである、請求項１から６０のいずれかに記載の第１のｇＲＮＡ分子と；

ｂ）その前記ターゲティングドメインが、請求項２（ｂ）、２（ｃ）、２（ｄ）、２（ｆ）、２（ｇ）、２（ｈ）、または２（ｉ）のいずれかに記載のターゲティングドメインである、請求項１から６０のいずれかに記載の第２のｇＲＮＡ分子と

を含む組成物。

【請求項７９】

ａ）前記第１のｇＲＮＡ分子の前記ターゲティングドメインが、請求項６に記載のターゲティングドメインであり；

ｂ）前記第２のｇＲＮＡ分子の前記ターゲティングドメインが、請求項３に記載のターゲティングドメインである、

請求項７８に記載の組成物。

【請求項８０】

ａ）前記第１のｇＲＮＡ分子の前記ターゲティングドメインが、請求項７に記載のターゲティングドメインであり；

ｂ）前記第２のｇＲＮＡ分子の前記ターゲティングドメインが、請求項４に記載のター

ゲティングドメインである、
請求項７８に記載の組成物。
【請求項８１】
ａ）前記第１のｇＲＮＡ分子の前記ターゲティングドメインが、請求項７に記載のターゲティングドメインであり；
ｂ）前記第２のｇＲＮＡ分子の前記ターゲティングドメインが、請求項１１に記載のターゲティングドメインである、
請求項７８に記載の組成物。
【請求項８２】
ａ）前記第１のｇＲＮＡ分子の前記ターゲティングドメインが、請求項７に記載のターゲティングドメインであり；
ｂ）前記第２のｇＲＮＡ分子の前記ターゲティングドメインが、請求項１２に記載のターゲティングドメインである、
請求項７８に記載の組成物。
【請求項８３】
請求項１から６０のいずれかに記載の第３のｇＲＮＡ分子をさらに含み、前記第３のｇＲＮＡ分子の前記ターゲティングドメインが、請求項２（ｎ）または２（ｑ）のいずれかに記載のターゲティングドメインである、請求項７８から８２のいずれかに記載の組成物。
【請求項８４】
前記第３のｇＲＮＡ分子の前記ターゲティングドメインが、請求項８に記載のターゲティングドメインである、請求項８３に記載の組成物。
【請求項８５】
前記第３のｇＲＮＡ分子の前記ターゲティングドメインが、請求項９に記載のターゲティングドメインである、請求項８３に記載の組成物。
【請求項８６】
第４のｇＲＮＡ分子をさらに含み、前記第４のｇＲＮＡ分子の前記ターゲティングドメインが、ＮＫ阻害性分子の標的の標的配列に相補的である、請求項７８から８５のいずれかに記載の組成物。
【請求項８７】
前記ＮＫ阻害性分子の標的が、ＬＩＬＲＢ１である、請求項８６に記載の組成物。
【請求項８８】
前記第４のｇＲＮＡ分子の前記ターゲティングドメインが、
ａ）配列番号１００９０～配列番号１０６７３のうちのいずれか１つ；
ｂ）配列番号１００９０～配列番号１０６７３のうちのいずれか１つの、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、または２４の連続ヌクレオチド、好ましくは２０の連続ヌクレオチド；
ｃ）配列番号１００９０～配列番号１０６７３のうちのいずれか１つの、５’側の１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３または２４ヌクレオチド、好ましくは２０ヌクレオチド；または
ｄ）配列番号１００９０～配列番号１０６７３のうちのいずれか１つの、３’側の１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３または２４ヌクレオチド、好ましくは２０ヌクレオチド
を含む、例えば、これからなる、請求項８７に記載の組成物。
【請求項８９】
前記ｇＲＮＡ分子の各々が、本明細書で記載されるＣａｓ９分子と共に、リボ核タンパク質複合体（ＲＮＰ）内にある、請求項７８から８８のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項９０】
電気穿孔に適する培地中で製剤化された、請求項６１から８９のいずれかに記載の組成物。

【請求項９１】
前記ｇＲＮＡ分子の各々が、本明細書で記載されるＣａｓ９分子と共に、ＲＮＰ複合体内にあり、前記ＲＮＰ複合体の各々が、約１０ｕＭ未満、例えば、約３ｕＭ未満、例えば、約１ｕＭ未満、例えば、約０．５ｕＭ未満、例えば、約０．３ｕＭ未満、例えば、約０．１ｕＭ未満の濃度である、請求項６１から９０のいずれかに記載の組成物。
【請求項９２】
細胞、例えば、細胞集団、例えば、免疫エフェクター細胞、例えば、本明細書で記載される、例えば、ＣＡＲを発現する免疫エフェクター細胞をさらに含む、請求項９１に記載の組成物。
【請求項９３】
請求項１から６０のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子、または請求項６１から９２のいずれかに記載の組成物のある、例えば全ての構成要素をコードする核酸配列。
【請求項９４】
前記核酸が、前記ｇＲＮＡ分子をコードする前記配列に作動可能に連結したプロモーターを含む、請求項９３に記載の核酸配列。
【請求項９５】
前記プロモーターが、ＲＮＡポリメラーゼＩＩまたはＲＮＡポリメラーゼＩＩＩにより認識されるプロモーターである、請求項９４に記載の核酸配列。
【請求項９６】
前記プロモーターが、Ｕ６プロモーターまたはＨＩプロモーターである、請求項９５に記載の核酸配列。
【請求項９７】
前記核酸が、Ｃａｓ９分子をさらにコードする、請求項９３から９６のいずれかに記載の核酸配列。
【請求項９８】
前記核酸が、Ｃａｓ９分子をコードする前記配列に作動可能に連結したプロモーターを含む、請求項９７に記載の核酸配列。
【請求項９９】
前記プロモーターが、ＥＦ－１プロモーター、ＣＭＶ　ＩＥ遺伝子プロモーター、ＥＦ－１αプロモーター、ユビキチンＣプロモーター、またはホスホグリセリン酸キナーゼ（ＰＧＫ）プロモーターである、請求項９８に記載の核酸配列。
【請求項１００】
請求項９３から９９のいずれかに記載の核酸を含むベクター。
【請求項１０１】
レンチウイルスベクター、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベクター、単純ヘルペスウイルス（ＨＳＶ）ベクター、プラスミド、ミニサークル、ナノプラスミド、およびＲＮＡベクターからなる群から選択される、請求項８０に記載のベクター。
【請求項１０２】
請求項１から６０のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子と、Ｃａｓ９分子をコードする核酸とを含む組成物。
【請求項１０３】
請求項１から６０のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子と、Ｃａｓ９分子とをコードする核酸を含む組成物。
【請求項１０４】
鋳型核酸をさらに含む、請求項６１から９２または１０２から１０３のいずれかに記載の組成物。
【請求項１０５】
前記鋳型核酸が、前記ｇＲＮＡ分子の標的配列のヌクレオチドに対応するヌクレオチドを含む、請求項１０４に記載の組成物。

【請求項１０６】
前記鋳型核酸が、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする核酸を含む、請求項１０４から１０５のいずれかに記載の組成物。
【請求項１０７】
前記ＣＡＲが、
（ａ）例えば、国際公開第２０１２／０７９０００号パンフレットもしくは国際公開第２０１４／１５３２７０号パンフレットにおいて記載されているＣＤ１９　ＣＡＲ；または
（ｂ）例えば、本明細書で記載されるＢＣＭＡ　ＣＡＲ、例えば、配列番号８５５９を含むＢＣＭＡ　ＣＡＲ
である、請求項１０６に記載の組成物。
【請求項１０８】
前記鋳型核酸が、ＮＫ阻害性分子をコードする核酸を含む、請求項１０４から１０７のいずれかに記載の組成物。
【請求項１０９】
細胞の標的配列を変更する、例えば、その構造、例えば配列を変更する方法であって、前記細胞を、
ａ）請求項１から６０のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子、例えば、１つを超えるｇＲＮＡ分子、およびＣａｓ９分子；
ｂ）請求項１から６０のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子、例えば、１つを超えるｇＲＮＡ分子、およびＣａｓ９分子をコードする核酸；
ｃ）請求項１から６０のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子、例えば、１つを超えるｇＲＮＡ分子をコードする核酸、およびＣａｓ９分子；
ｄ）請求項１から６０のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子、例えば、１つを超えるｇＲＮＡ分子をコードする核酸、およびＣａｓ９分子をコードする核酸；
ｅ）上記のａ）～ｄ）のうちのいずれか、および鋳型核酸；
ｆ）上記のａ）～ｄ）のうちのいずれか、および鋳型核酸をコードする配列を含む核酸；
ｇ）請求項６１から９２または１０２から１０８のいずれかに記載の組成物；または
ｈ）請求項１００から１０１のいずれかに記載のベクター
と接触させるステップを含む方法。
【請求項１１０】
前記ｇＲＮＡ分子または前記ｇＲＮＡ分子をコードする核酸と、前記Ｃａｓ９分子または前記Ｃａｓ９分子をコードする核酸とを、単一の組成物中に製剤化する、請求項１０９に記載の方法。
【請求項１１１】
前記ｇＲＮＡ分子または前記ｇＲＮＡ分子をコードする核酸と、前記Ｃａｓ９分子または前記Ｃａｓ９分子をコードする核酸とを、１つを超える組成物中に製剤化する、請求項１０９に記載の方法。
【請求項１１２】
前記１つを超える組成物を、同時に、または逐次的に送達する、請求項１１１に記載の方法。
【請求項１１３】
前記細胞が、動物細胞である、請求項１０９から１１２のいずれかに記載の方法。
【請求項１１４】
前記細胞が、哺乳動物、霊長類、またはヒト細胞である、請求項１０９から１１２のいずれかに記載の方法。
【請求項１１５】
前記細胞が、免疫エフェクター細胞（例えば、免疫エフェクター細胞の集団）である、請求項１１４に記載の方法。

【請求項１１６】
前記免疫エフェクター細胞が、Ｔ細胞またはＮＫ細胞である、請求項１１５に記載の方法。
【請求項１１７】
前記免疫エフェクター細胞が、Ｔ細胞である、請求項１１５から１１６のいずれかに記載の方法。
【請求項１１８】
前記Ｔ細胞が、ＣＤ４＋　Ｔ細胞、ＣＤ８＋　Ｔ細胞、またはこれらの組合せである、請求項１１７８に記載の方法。
【請求項１１９】
前記細胞が、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を発現するように操作されているか、または操作されることになる、請求項１１３から１１９のいずれかに記載の方法。
【請求項１２０】
前記ＣＡＲが、
（ａ）ＣＤ１９　ＣＡＲ；または
（ｂ）ＢＣＭＡ　ＣＡＲ
である、請求項１１９に記載の方法。
【請求項１２１】
前記ＣＡＲが、配列番号７８８３～配列番号７８９８のうちのいずれか１つを含む抗原結合性ドメインを含むＣＤ１９　ＣＡＲである、請求項１２０に記載の方法。
【請求項１２２】
前記ＣＡＲが、ＣＤ１９　ＣＡＲであり、配列番号７９０８～配列番号７９２０のうちのいずれか１つを含む、請求項１２０および１２１のいずれかに記載の方法。
【請求項１２３】
前記ＣＡＲが、配列番号７９３９～配列番号８１１２のうちのいずれか１つを含む抗原結合性ドメインを含むＢＣＭＡ　ＣＡＲである、請求項１２０に記載の方法。
【請求項１２４】
前記ＣＡＲが、ＢＣＭＡ　ＣＡＲであり、配列番号８５４９～配列番号８６２１のうちのいずれか１つを含み、例えば、配列番号８５５９を含む、請求項１２０および１２３のいずれかに記載の方法。
【請求項１２５】
前記細胞が、前記細胞を投与される患者に関して自家または同種異系である、請求項１１３から１２４のいずれかに記載の方法。
【請求項１２６】
請求項１０９から１２４のいずれかに記載の方法により変更された細胞。
【請求項１２７】
請求項１から６０のいずれかに記載の第１のｇＲＮＡ分子、または請求項６１から９２もしくは１０２から１０８のいずれかに記載の組成物、請求項９３から９９のいずれかに記載の核酸、または請求項１００から１０１のいずれかに記載のベクターを含む細胞。
【請求項１２８】
動物細胞である、請求項１２６および１２７のいずれかに記載の細胞。
【請求項１２９】
哺乳動物、霊長類、またはヒト細胞である、請求項１２６から１２８のいずれかに記載の細胞。
【請求項１３０】
免疫エフェクター細胞（例えば、免疫エフェクター細胞の集団）である、請求項１２９に記載の細胞。
【請求項１３１】
前記免疫エフェクター細胞が、Ｔ細胞またはＮＫ細胞である、請求項１３０に記載の細胞。

【請求項１３２】
前記免疫エフェクター細胞が、Ｔ細胞である、請求項１３０から１３１のいずれかに記載の細胞。
【請求項１３３】
前記Ｔ細胞が、ＣＤ４＋　Ｔ細胞、ＣＤ８＋　Ｔ細胞、またはこれらの組合せである、請求項１３２に記載の細胞。
【請求項１３４】
キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を発現するように操作されているか、または操作されることになる、請求項１２６から１３３のいずれかに記載の細胞。
【請求項１３５】
前記細胞を投与される患者に関して自家である、請求項１２６から１３４のいずれかに記載の細胞。
【請求項１３６】
前記細胞を投与される患者に関して同種異系である、請求項１２６から１３４のいずれかに記載の細胞。
【請求項１３７】
請求項１から６０のいずれかに記載の第２のｇＲＮＡ分子、または請求項１から６０のいずれかに記載の第２のｇＲＮＡ分子をコードする核酸を含むか、含んでいるか、または含むことになり、前記第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とが、同一でないターゲティングドメインを含む、請求項１２６から１３６のいずれかに記載の細胞。
【請求項１３８】
前記第１のｇＲＮＡ分子が、同種異系Ｔ細胞標的の標的配列と相補的なターゲティングドメイン（例えば、表１、３、４、または５に記載されているターゲティングドメイン）を含み、前記第２のｇＲＮＡ分子が、阻害性分子、または阻害性分子を介するシグナル伝達の下流のエフェクターの標的配列と相補的なターゲティングドメインを含む（例えば、表２または表６に記載されているターゲティングドメインを含む）、請求項１３７に記載の細胞。
【請求項１３９】
前記阻害性分子、または阻害性分子を介するシグナル伝達の下流のエフェクターが、ＣＤ２７４、ＨＡＶＣＲ２、ＬＡＧ３、ＰＤＣＤ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＴＬＡ４、ＣＥＡＣＡＭ（例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３、および／またはＣＥＡＣＡＭ－５）、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、ＣＤ８０、ＣＤ８６、Ｂ７－Ｈ３（ＣＤ１１３）、Ｂ７－Ｈ４（ＶＴＣＮ１）、ＨＶＥＭ（ＴＮＦＲＳＦ１４またはＣＤ１０７）、ＫＩＲ、Ａ２ａＲ、ＭＨＣクラスＩ、ＭＨＣクラスＩＩ、ＧＡＬ９、アデノシン、およびＴＧＦベータ、またはＰＴＰＮ１１である、請求項１３８に記載の細胞。
【請求項１４０】
前記第１のｇＲＮＡ分子が、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ２４７、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、またはＣＤ３Ｇの標的配列と相補的なターゲティングドメインを含み、前記第２のｇＲＮＡ分子が、ＮＬＲＣ５の標的配列と相補的なターゲティングドメインを含む、例えば、配列番号８６２２～配列番号１００８９のうちのいずれか１つを含む（例えば、これからなる）ターゲティングドメインを含む、請求項１３７に記載の細胞。
【請求項１４１】
前記第１のｇＲＮＡ分子が、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ２４７、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、またはＣＤ３Ｇの標的配列と相補的なターゲティングドメインを含み、前記第２のｇＲＮＡ分子が、Ｂ２Ｍ、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ｂ または ＨＬＡ－Ｃの標的配列と相補的なターゲティングドメインを含む、請求項１３７に記載の細胞。
【請求項１４２】
請求項１から６０のいずれかに記載の第３のｇＲＮＡ分子、または請求項１から６０のいずれかに記載の第３のｇＲＮＡ分子をコードする核酸をさらに含むか、含んでいるか、

または含むことになり、前記第１のｇＲＮＡ分子と、前記第２のｇＲＮＡ分子と、前記第３のｇＲＮＡ分子とが、同一でないターゲティングドメインを含む、請求項１３７および１４１のいずれかに記載の細胞。

【請求項１４３】

前記第３のｇＲＮＡ分子が、ＣＩＩＴＡ、ＲＦＸＡＮＫ、ＲＦＸ５、またはＲＦＸＡＰの標的配列と相補的なターゲティングドメインを含む、請求項１４２に記載の細胞。

【請求項１４４】

前記第３のｇＲＮＡ分子が、ＣＩＩＴＡの標的配列と相補的なターゲティングドメインを含む、請求項１４３に記載の細胞。

【請求項１４５】

前記第３のｇＲＮＡ分子が、配列番号７７１７～配列番号７８０４のうちのいずれか１つを含む、例えば、これからなるターゲティングドメインを含む、例えば、配列番号７７６９、配列番号７７７１、または配列番号７７８５のうちのいずれか１つを含む、例えば、これからなるターゲティングドメインを含む、請求項１４４に記載の細胞。

【請求項１４６】

前記第１のｇＲＮＡ分子が、ＴＲＡＣの標的配列と相補的なターゲティングドメインを含み；前記第２のｇＲＮＡ分子が、Ｂ２Ｍの標的配列と相補的なターゲティングドメインを含み；前記第３のｇＲＮＡ分子が、ＣＩＩＴＡの標的配列と相補的なターゲティングドメインを含む、請求項１４２から１４５のいずれかに記載の細胞。

【請求項１４７】

前記第１のｇＲＮＡ分子が、ＴＲＡＣの標的配列と相補的なターゲティングドメインを含み；前記第２のｇＲＮＡ分子が、ＮＬＲＣ５の標的配列と相補的なターゲティングドメインを含み；前記第３のｇＲＮＡ分子が、ＣＩＩＴＡの標的配列と相補的なターゲティングドメインを含む、請求項１４２から１４５のいずれかに記載の細胞。

【請求項１４８】

前記第１のｇＲＮＡ分子が、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ２４７、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、またはＣＤ３Ｇの標的配列と相補的なターゲティングドメインを含み、前記第２のｇＲＮＡ分子が、ＮＲ３Ｃ１、ＤＣＫ、ＣＤ５２ または ＦＫＢＰ１Ａの標的配列と相補的なターゲティングドメインを含む、請求項１３７に記載の細胞。

【請求項１４９】

（１）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５５２８～配列番号５６２３、もしくは配列番号５８１６～配列番号５９６５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号１～配列番号８３、および配列番号５４９２～配列番号５５２７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（２）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５５２８～配列番号５６２３、もしくは配列番号５８１６～配列番号５９６５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号９６９～配列番号１３４５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（３）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５５２８～配列番号５６２３、もしくは配列番号５８１６～配列番号５９６５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号１３４６～配列番号１６９８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（４）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５５２８～配列番号５６２３、もしくは配列番号５８１６～配列番号５９６５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号１６９９～配列番号２０６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（５）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５５２８～配列番号５６２３、もしくは配列番号５８１６～配列番号５９６５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号２０６９～配列番号２９４１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（６）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５５２８～配列番号５６２３、もしくは配列番号５８１６～配列番号５９６５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号５２７８～配列番号５４９１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（７）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５５２８～配列番号５６２３、もしくは配列番号５８１６～配列番号５９６５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号６２２７～配列番号６３２４からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（８）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５５２８～配列番号５６２３、もしくは配列番号５８１６～配列番号５９６５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号６３２５～配列番号６５８３からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（９）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６２４～配列番号５６４３、もしくは配列番号５９６６～配列番号６０９７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号１～配列番号８３、および配列番号５４９２～配列番号５５２７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（１０）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６２４～配列番号５６４３、もしくは配列番号５９６６～配列番号６０９７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号９６９～配列番号１３４５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（１１）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６２４～配列番号５６４３、もしくは配列番号５９６６～配列番号６０９７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号１３４６～配列番号１６９８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（１２）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６２４～配列番号５６４３、もしくは配列番号５９６６～配列番号６０９７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号１６９９～配列番号２０６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（１３）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６２４～配列番号５６４３、もしくは配列番号５９６６～配列番号６０９７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号２０６９～配列番号２９４１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（１４）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６２４～配列番号５６４３、もしくは配列番号５９６６～配列番号６０９７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号５２７８～配列番号５４９１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（１５）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６２４～配列番号５６４３、もしくは配列番号５９６６～配列番号６０９７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号６２２７～配列番号６３２４からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（１６）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６２４～配列番号５６４３、もしくは配列番号５９６６～配列番号６０９７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号６３２５～配列番号６５８３からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（１７）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６４４～配列番号５７１９、もしくは配列番号６０９８～配列番号６２２６からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号１～配列番号８３、および配列番号５４９２～配列番号５５２７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（１８）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６４４～配列番号５７１９、もしくは配列番号６０９８～配列番号６２２６からなる群から選択されるターゲティングドメイン

を含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号９６９～配列番号１３４５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（１９）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６４４～配列番号５７１９、もしくは配列番号６０９８～配列番号６２２６からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号１３４６～配列番号１６９８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（２０）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６４４～配列番号５７１９、もしくは配列番号６０９８～配列番号６２２６からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号１６９９～配列番号２０６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（２１）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６４４～配列番号５７１９、もしくは配列番号６０９８～配列番号６２２６からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号２０６９～配列番号２９４１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（２２）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６４４～配列番号５７１９、もしくは配列番号６０９８～配列番号６２２６からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号５２７８～配列番号５４９１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（２３）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６４４～配列番号５７１９、もしくは配列番号６０９８～配列番号６２２６からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号６２２７～配列番号６３２４からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（２４）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６４４～配列番号５７１９、もしくは配列番号６０９８～配列番号６２２６からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号６３２５～配列番号６５８３からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（２５）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４～配列番号３９２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号１～配列番号８３、および配列番号５４９２～配列番号５５２７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（２６）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４～配列番号３９２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号９６９～配列番号１３４５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（２７）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４～配列番号３９２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号１３４６～配列番号１６９８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（２８）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４～配列番号３９２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号１６９９～配列番号２０６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（２９）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４～配列番号３９２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号２０６９～配列番号２９４１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（３０）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４～配列番号３９２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号５２７８～配列番号５４９１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（３１）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４～配列番号３９２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号６２２７～配列番号６３２４からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（３２）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４～配列番号３９２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号６３

２５～配列番号６５８３からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（３３）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号３９３～配列番号５３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号１～配列番号８３、および配列番号５４９２～配列番号５５２７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（３４）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号３９３～配列番号５３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号９６９～配列番号１３４５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（３５）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号３９３～配列番号５３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号１３４６～配列番号１６９８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（３６）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号３９３～配列番号５３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号１６９９～配列番号２０６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（３７）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号３９３～配列番号５３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号２０６９～配列番号２９４１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（３８）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号３９３～配列番号５３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号５２７８～配列番号５４９１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（３９）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号３９３～配列番号５３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号６２２７～配列番号６３２４からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（４０）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号３９３～配列番号５３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号６３２５～配列番号６５８３からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（４１）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５３３～配列番号８３９からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号１～配列番号８３、および配列番号５４９２～配列番号５５２７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（４２）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５３３～配列番号８３９からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号９６９～配列番号１３４５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（４３）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５３３～配列番号８３９からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号１３４６～配列番号１６９８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（４４）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５３３～配列番号８３９からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号１６９９～配列番号２０６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（４５）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５３３～配列番号８３９からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号２０６９～配列番号２９４１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（４６）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５３３～配列番号８３９からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号５２７８～配列番号５４９１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（４７）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５３３～配列番号８３９からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号６２２７～配列番号６３２４からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（４８）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５３３～配列番号８３９からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号６

３２５～配列番号６５８３からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（４９）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４０～配列番号９６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号１～配列番号８３、および配列番号５４９２～配列番号５５２７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（５０）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４０～配列番号９６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号９６９～配列番号１３４５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（５１）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４０～配列番号９６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号１３４６～配列番号１６９８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（５２）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４０～配列番号９６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号１６９９～配列番号２０６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（５３）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４０～配列番号９６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号２０６９～配列番号２９４１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（５４）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４０～配列番号９６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号５２７８～配列番号５４９１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（５５）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４０～配列番号９６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号６２２７～配列番号６３２４からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
または
（５６）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４０～配列番号９６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号６３２５～配列番号６５８３からなる群から選択されるターゲティングドメインを含む、
請求項１３７に記載の細胞。
【請求項１５０】
阻害性分子、または阻害性分子を介するシグナル伝達の下流のエフェクターの標的配列と相補的なターゲティングドメインを含む第３のｇＲＮＡ分子をさらに含み、前記阻害性分子、または阻害性分子を介するシグナル伝達の下流のエフェクターが、ＣＤ２７４、ＨＡＶＣＲ２、ＬＡＧ３、ＰＤＣＤ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＴＬＡ４、ＣＥＡＣＡＭ（例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３、および／またはＣＥＡＣＡＭ－５）、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、ＣＤ８０、ＣＤ８６、Ｂ７－Ｈ３（ＣＤ１１３）、Ｂ７－Ｈ４（ＶＴＣＮ１）、ＨＶＥＭ（ＴＮＦＲＳＦ１４またはＣＤ１０７）、ＫＩＲ、Ａ２ａＲ、ＭＨＣクラスＩ、ＭＨＣクラスＩＩ、ＧＡＬ９、アデノシン、およびＴＧＦベータ、またはＰＴＰＮ１１である、請求項１４９に記載の細胞。
【請求項１５１】
前記第３のｇＲＮＡ分子が、請求項１５に記載の第３のｇＲＮＡ分子である、請求項１５０に記載の細胞。
【請求項１５２】
（１）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５５２８～配列番号５６２３、もしくは配列番号５８１６～配列番号５９６５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号２９４２～配列番号３２７０からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（２）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５５２８～配列番号５６２３、もしくは配列番号５８１６～配列番号５９６５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号３２７１～配列番号３５４１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（３）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５５２８～配列番号５６２３、もしくは配列番号５８１６～配列番号５９６５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号３５４２～配列番号４０３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（４）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５５２８～配列番号５６２３、もしくは配列番号５８１６～配列番号５９６５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号４０３３～配列番号４５８９、および配列番号５７２０～配列番号５８１５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（５）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５５２８～配列番号５６２３、もしくは配列番号５８１６～配列番号５９６５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号４５９０～配列番号５２７７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（６）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６２４～配列番号５６４３、もしくは配列番号５９６６～配列番号６０９７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号２９４２～配列番号３２７０からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（７）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６２４～配列番号５６４３、もしくは配列番号５９６６～配列番号６０９７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号３２７１～配列番号３５４１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（８）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６２４～配列番号５６４３、もしくは配列番号５９６６～配列番号６０９７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号３５４２～配列番号４０３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（９）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６２４～配列番号５６４３、もしくは配列番号５９６６～配列番号６０９７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号４０３３～配列番号４５８９、および配列番号５７２０～配列番号５８１５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（１０）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６２４～配列番号５６４３、もしくは配列番号５９６６～配列番号６０９７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号４５９０～配列番号５２７７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（１１）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６４４～配列番号５７１９、もしくは配列番号６０９８～配列番号６２２６からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号２９４２～配列番号３２７０からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（１２）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６４４～配列番号５７１９、もしくは配列番号６０９８～配列番号６２２６からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号３２７１～配列番号３５４１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（１３）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６４４～配列番号５７１９、もしくは配列番号６０９８～配列番号６２２６からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号３５４２～配列番号４０３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（１４）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６４４～配列番号５７１９、もしくは配列番号６０９８～配列番号６２２６からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号４０３３～配列番号４５８９、および配列番号５７２０～配列番号５８１５からなる群から選択されるターゲティングドメイン

を含むか；
（１５）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６４４～配列番号５７１９、もしくは配列番号６０９８～配列番号６２２６からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号４５９０～配列番号５２７７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（１６）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４～配列番号３９２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号２９４２～配列番号３２７０からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（１７）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４～配列番号３９２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号３２７１～配列番号３５４１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（１８）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４～配列番号３９２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号３５４２～配列番号４０３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（１９）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４～配列番号３９２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号４０３３～配列番号４５８９、および配列番号５７２０～配列番号５８１５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（２０）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４～配列番号３９２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号４５９０～配列番号５２７７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（２１）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号３９３～配列番号５３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号２９４２～配列番号３２７０からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（２２）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号３９３～配列番号５３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号３２７１～配列番号３５４１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（２３）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号３９３～配列番号５３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号３５４２～配列番号４０３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（２４）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号３９３～配列番号５３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号４０３３～配列番号４５８９、および配列番号５７２０～配列番号５８１５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（２５）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号３９３～配列番号５３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号４５９０～配列番号５２７７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（２６）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５３３～配列番号８３９からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号２９４２～配列番号３２７０からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（２７）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５３３～配列番号８３９からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号３２７１～配列番号３５４１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（２８）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５３３～配列番号８３９からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号３５４２～配列番号４０３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（２９）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５３３～配列番号８３９からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号４０３３～配列番号４５８９、および配列番号５７２０～配列番号５８１５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（３０）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５３３～配列番号８３９からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号４５９０～配列番号５２７７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（３１）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４０～配列番号９６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号２９４２～配列番号３２７０からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（３２）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４０～配列番号９６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号３２７１～配列番号３５４１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（３３）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４０～配列番号９６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号３５４２～配列番号４０３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（３４）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４０～配列番号９６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号４０３３～配列番号４５８９、および配列番号５７２０～配列番号５８１５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；または
（３５）前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４０～配列番号９６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、前記第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号４５９０～配列番号５２７７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含む、請求項１３７に記載の細胞。

【請求項１５３】
前記第１のｇＲＮＡ分子の前記ターゲティングドメインと、前記第２のｇＲＮＡ分子の前記ターゲティングドメインと、存在する場合、前記第３のｇＲＮＡ分子の前記ターゲティングドメインとが、以下のうちのいずれかの配列：
ａ）表３３の組合せＡ１～組合せＡ７２；
ｂ）表３４の組合せＢ１～組合せＢ８４；
ｃ）表３５の組合せＣ１～組合せＣ４２；
ｄ）表３６の組合せＤ１～組合せＤ３６；
ｅ）表３７の組合せＥ１～組合せＥ３０；または
ｆ）表３８の組合せＦ１～組合せＦ６０
を含む、例えば、これからなる、請求項１３７または請求項１４２に記載の細胞。

【請求項１５４】
前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５５６９、配列番号５５９２、または配列番号５５８６を含むターゲティングドメインを含み、前記第２のｇＲＮＡ分子が、配列番号５７７５を含むターゲティングドメインを含む、請求項１３７に記載の細胞。

【請求項１５５】
前記第１のｇＲＮＡ分子の前記ターゲティングドメインに相補的な標的配列を含む遺伝子、および、任意選択で、前記第２のｇＲＮＡ分子の前記ターゲティングドメインに相補的な標的配列を含む遺伝子を、前記第１のｇＲＮＡ分子の前記ターゲティングドメインに相補的な標的配列を含む前記遺伝子、および、任意選択で、前記第２のｇＲＮＡ分子の前記ターゲティングドメインに相補的な標的配列を含む前記遺伝子の機能的産物の発現を、低減するか、または消失させるように変更した、請求項１２６から１５４のいずれかに記載の細胞。

【請求項１５６】
対象において抗腫瘍免疫をもたらす方法であって、前記対象へと、有効量の、請求項１２６から１５５のいずれかに記載の細胞を投与するステップを含む方法。

【請求項１５７】
腫瘍抗原の発現と関連する疾患、例えば、増殖性疾患、前がん性状態、がん、および前記腫瘍抗原の発現と関連する非がん関連適応症を有する対象を処置する方法であって、前記対象へと、有効量の、請求項１２６から１５５のいずれかに記載の細胞を投与するステ

ップを含む方法。
【請求項１５８】
前記腫瘍抗原の発現と関連する疾患が、がんまたは非がん関連適応症である、請求項１５７に記載の方法。
【請求項１５９】
前記疾患が、結腸がん、直腸がん、腎細胞癌、肝臓がん、肺非小細胞癌、小腸がん、食道がん、黒色腫、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、頭頸部がん、皮膚または眼内悪性黒色腫、子宮がん、卵巣がん、直腸がん、肛門領域がん、胃がん、精巣がん、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頚癌、膣癌、外陰癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、内分泌系がん、甲状腺がん、副甲状腺がん、副腎がん、軟組織肉腫、尿道がん、陰茎がん、小児充実性腫瘍、膀胱がん、腎または尿管がん、腎盂癌、中枢神経系（ＣＮＳ）新生物、原発性ＣＮＳリンパ腫、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮がん、扁平上皮がん、Ｔ細胞リンパ腫、環境誘導性がん、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、急性白血病、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、Ｂ細胞性急性リンパ性白血病（Ｂ－ＡＬＬ）、Ｔ細胞性急性リンパ性白血病（Ｔ－ＡＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、Ｂ細胞前リンパ球性白血病、芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、毛様細胞白血病、小細胞または大細胞型濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性状態、ＭＡＬＴリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成および骨髄異形成症候群、ホジキンリンパ腫、形質芽細胞性リンパ腫、形質細胞様樹状細胞腫瘍、ワルデンシュトロームマクログロブリン血症、および前白血病、前記がんの組合せ、および前記がんの転移性病変から選択されるがんである、請求項１５８に記載の方法。
【請求項１６０】
化学療法剤を投与するステップをさらに含む、請求項１５６から１５９のいずれかに記載の方法。
【請求項１６１】
前記化学療法剤が、シクロホスファミド、フルダラビン、またはシクロホスファミドおよびフルダラビンである、請求項１６０に記載の方法。
【請求項１６２】
前記対象へと、有効量の、請求項１２６から１５５のいずれかに記載の細胞を投与するステップの前に、リンパ球枯渇剤または免疫抑制薬を投与するステップを含む、請求項１５６から１６１のいずれかに記載の方法。
【請求項１６３】
免疫療法のための細胞（例えば、細胞集団）を調製する方法であって、（ａ）Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）の構成要素の発現を低減するか、または消失させることにより、細胞を改変するステップであって、前記細胞へと、請求項２ｂから２ｈのいずれかに記載のｇＲＮＡ分子、例えば、１つを超えるｇＲＮＡ分子、例えば、請求項３、４、５、１０、１１または１２のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子、例えば、１つを超えるｇＲＮＡ分子を導入することを含むステップと；（ｂ）ＨＬＡ（例えば、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ｂ、および／またはＨＬＡ－Ｃ）またはＢ２Ｍの発現を低減するか、または消失させることにより、細胞を改変するステップであって、前記細胞へと、請求項２ａ、２ｉ、２ｊまたは２ｋのいずれかに記載のｇＲＮＡ分子、例えば、１つを超えるｇＲＮＡ分子、例えば、請求項６または７のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子、例えば、１つを超えるｇＲＮＡ分子を導入することを含むステップと；（ｃ）前記細胞を拡大するステップとを含む方法。
【請求項１６４】
ＣＩＩＴＡの発現を低減するか、または消失させることにより、前記細胞を改変するステップであって、前記細胞へと、請求項２ｐに記載のｇＲＮＡ分子、例えば、１つを超えるｇＲＮＡ分子、例えば、請求項８または９のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子、例えば、１つを超えるｇＲＮＡ分子を導入することを含むステップをさらに含み、前記細胞を拡大するステップの前に、前記改変するステップを、任意選択で行う、請求項１６３に記載の

方法。
【請求項１６５】
免疫療法のための細胞（例えば、細胞集団）を調製する方法であって、（ａ）Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）の構成要素の発現を低減するか、または消失させることにより、細胞を改変するステップであって、前記細胞へと、請求項２ｂから２ｈのいずれかに記載のｇＲＮＡ分子、例えば、１つを超えるｇＲＮＡ分子、例えば、請求項３、４、５、１０、１１または１２のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子、例えば、１つを超えるｇＲＮＡ分子を導入することを含むステップと；（ｂ）免疫抑制薬の標的の発現を低減するか、または消失させることにより、細胞を改変するステップであって、前記細胞へと、請求項２ｌ、２ｍ、２ｎ、または２ｏのいずれかに記載のｇＲＮＡ分子、例えば、１つを超えるｇＲＮＡ分子、例えば、請求項１３に記載のｇＲＮＡ分子、例えば、１つを超えるｇＲＮＡ分子を導入することを含むステップと；（ｃ）前記細胞を拡大するステップとを含む方法。
【請求項１６６】
（ｄ）第１の阻害性分子、または阻害性分子を介するシグナル伝達の下流のエフェクターの発現を低減するか、または消失させることにより、細胞を改変するステップであって、前記細胞へと、請求項１４に記載のｇＲＮＡ分子、例えば、１つを超えるｇＲＮＡ分子を導入することを含むステップをさらに含み、前記細胞を拡大するステップの前に、前記改変するステップを、任意選択で行う、請求項１６３から１６５のいずれかに記載の方法。
【請求項１６７】
免疫療法のための細胞（例えば、細胞集団）を調製する方法であって、（ａ）第１の阻害性分子、または阻害性分子を介するシグナル伝達の下流のエフェクターの発現を低減するか、または消失させることにより、細胞を改変するステップであって、前記細胞へと、請求項１４に記載のｇＲＮＡ分子、例えば、１つを超えるｇＲＮＡ分子、例えば、請求項１５から１７のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子、例えば、１つを超えるｇＲＮＡ分子を導入することを含むステップと；（ｃ）前記細胞を拡大するステップとを含む方法。
【請求項１６８】
（ｅ）第２の阻害性分子、または阻害性分子を介するシグナル伝達の下流のエフェクターの発現を低減するか、または消失させることにより、細胞を改変するステップであって、前記細胞へと、請求項１４に記載のｇＲＮＡ分子、例えば、１つを超えるｇＲＮＡ分子を導入することを含むステップをさらに含み、前記第１の阻害性分子、または阻害性分子を介するシグナル伝達の下流のエフェクターと、第２の阻害性分子、または阻害性分子を介するシグナル伝達の下流のエフェクターとが異なる、請求項１６６から１６７のいずれかに記載の方法。
【請求項１６９】
前記ｇＲＮＡ分子の各々の前記導入が、同時的または逐次的である、請求項１６３から１６８のいずれかに記載の方法。
【請求項１７０】
前記ｇＲＮＡ分子の各々の前記導入が、逐次的であり、少なくとも２４時間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、８日間、９日間、または１０日間隔てられる、請求項１６９に記載の方法。
【請求項１７１】
前記細胞へと、例えば、本明細書で記載される、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする核酸を導入するステップをさらに含む、請求項１６３から１７０のいずれかに記載の方法。
【請求項１７２】
前記ＣＡＲをコードする核酸を、鋳型核酸上に配置する、請求項１７１に記載の方法。
【請求項１７３】
前記ＣＡＲをコードする核酸を、ＲＮＡベクター上に配置する、請求項１７１に記載の方法。

【請求項１７４】
前記ＣＡＲをコードする核酸を、レンチウイルスベクター上に配置する、請求項１７１に記載の方法。
【請求項１７５】
ＴＣＲの発現について陰性である細胞を単離するステップをさらに含む、請求項１６３から１６６または１６９から１７４のいずれかに記載の方法。
【請求項１７６】
前記単離するステップが、前記細胞のうちの、約９０％、９１％、９２％、９３、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または９９．５％を超えるものが、ＴＣＲの発現について陰性である細胞集団を結果としてもたらす、請求項１７５に記載の方法。
【請求項１７７】
前記ＴＣＲの発現について陰性である細胞を単離するステップが、前記細胞集団を、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）の構成要素に特異的な抗体を含み、任意選択で、固体支持体または検出用標識に結合させた組成物と接触させること、および前記抗体に結合しない細胞を単離することを含む、請求項１７５または１７６に記載の方法。
【請求項１７８】
前記細胞が、免疫エフェクター細胞である、請求項１６３から１７７のいずれかに記載の方法。
【請求項１７９】
前記細胞が、Ｔ細胞またはＮＫ細胞である、請求項１７８に記載の方法。
【請求項１８０】
前記細胞が、Ｔ細胞である、請求項１７８に記載の方法。
【請求項１８１】
前記細胞を、健常ドナー、例えば、腫瘍抗原の発現と関連しない状態を患っていないドナーから単離する、請求項１６３から１８０のいずれかに記載の方法。
【請求項１８２】
ステップ（ａ）および／または（ｂ）を、ｅｘ　ｖｉｖｏで実施する、請求項１６３から１８１のいずれかに記載の方法。
【請求項１８３】
ステップ（ｃ）を、ｅｘ　ｖｉｖｏで実施する、請求項１８２に記載の方法。
【請求項１８４】
ステップ（ｃ）の前記拡大を、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、もしくは１５日間にわたり、または２～１５、２～１４、２～１３、２～１２、２～１１、２～１０、３～１０、２～９、３～９、２～８、３～８、２～７、３～７、２～６、３～６、２～５、もしくは３～５日間にわたり実施する、請求項１６３から１８３のいずれかに記載の方法。
【請求項１８５】
それを必要とする対象を処置する方法であって、請求項１６３から１６４のいずれかに記載の方法により調製された細胞（例えば、細胞集団）を投与するステップを含む方法。
【請求項１８６】
それを必要とする対象を処置する方法であって、免疫抑制剤と組み合わせて、請求項１６５に記載の方法により調製された細胞（例えば、細胞集団）を投与するステップを含む方法。
【請求項１８７】
前記細胞（例えば、細胞集団）が、前記対象に対して自家である、請求項１８５から１８６のいずれかに記載の方法。
【請求項１８８】
前記細胞（例えば、細胞集団）が、前記対象に対して同種異系である、請求項１８５から１８６に記載の方法。
【請求項１８９】

前記対象が、腫瘍抗原の発現と関連する疾患、例えば、増殖性疾患、前がん性状態、がん、および前記腫瘍抗原の発現と関連する非がん関連適応症を有し、前記投与が、前記腫瘍抗原の発現と関連する疾患を処置する、請求項１８５から１８８のいずれかに記載の方法。

【請求項１９０】

前記腫瘍抗原の発現と関連する疾患が、がんまたは非がん関連適応症である、請求項１８９に記載の方法。

【請求項１９１】

前記疾患が、結腸がん、直腸がん、腎細胞癌、肝臓がん、肺非小細胞癌、小腸がん、食道がん、黒色腫、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、頭頸部がん、皮膚または眼内悪性黒色腫、子宮がん、卵巣がん、直腸がん、肛門領域がん、胃がん、精巣がん、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頚癌、膣癌、外陰癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、内分泌系がん、甲状腺がん、副甲状腺がん、副腎がん、軟組織肉腫、尿道がん、陰茎がん、小児充実性腫瘍、膀胱がん、腎または尿管がん、腎盂癌、中枢神経系（ＣＮＳ）新生物、原発性ＣＮＳリンパ腫、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮がん、扁平上皮がん、Ｔ細胞リンパ腫、環境誘導性がん、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、急性白血病、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、Ｂ細胞性急性リンパ性白血病（Ｂ－ＡＬＬ）、Ｔ細胞性急性リンパ性白血病（Ｔ－ＡＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、Ｂ細胞前リンパ球性白血病、芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、毛様細胞白血病、小細胞または大細胞型濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性状態、ＭＡＬＴリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成および骨髄異形成症候群、ホジキンリンパ腫、形質芽細胞性リンパ腫、形質細胞様樹状細胞腫瘍、ワルデンシュトロームマクログロブリン血症、および前白血病、前記がんの組合せ、および前記がんの転移性病変から選択されるがんである、請求項１９０に記載の方法。

【請求項１９２】

疾患を患っている患者を処置する方法であって、

（ａ）同種異系ドナーに由来する細胞集団を用意するステップと；

（ｂ）前記細胞へと、ＣＤ２４７、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ３Ｇ、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、およびＴＲＢＣ２から選択される遺伝子内の標的配列に相補的なターゲティングドメインを含む、第１のｇＲＮＡ分子（または前記ｇＲＮＡ分子をコードする核酸）を含む、ＣＲＩＳＰＲ系（例えば、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）Ｃａｓ９によるＣＲＩＳＰＲ系）を導入するステップと；

（ｃ）任意選択で、機能的ＴＣＲの発現を低減したか、または消失させた細胞を選択するステップと；

（ｄ）前記細胞に、ＣＡＲをコードする核酸を形質導入するステップと；

（ｅ）前記細胞を、それを必要とする患者、例えば、前記ＣＡＲにより認識される抗原の発現と関連する疾患を有する患者へと投与するステップと

を含む方法。

【請求項１９３】

ＣＤ２４７、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ３Ｇ、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、またはＴＲＢＣ２に対する前記第１のｇＲＮＡ分子が、請求項２（ｂ）～２（ｈ）のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子である、例えば、請求項３、４、５、１０、１１、または１２のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子である、請求項１９２に記載の方法。

【請求項１９４】

前記細胞へと、Ｂ２Ｍ、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－ＢまたはＨＬＡ－Ｃから選択される遺伝子内の標的配列に相補的なターゲティングドメインを含む、第２のｇＲＮＡ分子（または前記ｇＲＮＡ分子をコードする核酸）を含む、ＣＲＩＳＰＲ系（例えば、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）Ｃａｓ９によるＣＲＩＳＰＲ系）を導入するステップをさらに含む、請求項１９２から１９３のいずれかに記載の方法。

【請求項１９５】
Ｂ２Ｍ、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ｂ、またはＨＬＡ－Ｃに対する前記第２のｇＲＮＡが、請求項２（ａ）または２（ｉ）～２（ｋ）のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子である、例えば、請求項６または７のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子である、請求項１９４に記載の方法。
【請求項１９６】
前記細胞へと、ＣＩＩＴＡ、ＲＦＸＡＮＫ、ＲＦＸＡＰ、ＲＦＸ５、ＨＬＡ－ＤＭ、ＨＬＡ－ＤＯ、ＨＬＡ－ＤＲ、ＨＬＡ－ＤＱ、およびＨＬＡ－ＤＰから選択される遺伝子内の標的配列に相補的なターゲティングドメインを含む、第３のｇＲＮＡ分子（または前記ｇＲＮＡ分子をコードする核酸）を含む、ＣＲＩＳＰＲ系（例えば、化膿連鎖球菌（Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓ）Ｃａｓ９によるＣＲＩＳＰＲ系）を導入するステップをさらに含む、請求項１９２から１９５のいずれかに記載の方法。
【請求項１９７】
前記第３のｇＲＮＡ分子が、請求項２（ａ）または２（ｉ）～２（ｋ）のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子である、例えば、請求項６または７のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子である、請求項１９６に記載の方法。
【請求項１９８】
前記細胞へと、ＤＣＫ、ＣＤ５２、ＦＫＢＰ１Ａ、またはＮＲ３Ｃ１から選択される遺伝子内の標的配列に相補的なターゲティングドメインを含む、第２のｇＲＮＡ分子（または前記ｇＲＮＡ分子をコードする核酸）を含む、ＣＲＩＳＰＲ系（例えば、化膿連鎖球菌（Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓ）Ｃａｓ９によるＣＲＩＳＰＲ系）を導入するステップをさらに含む、請求項１９２から１９３のいずれかに記載の方法。
【請求項１９９】
ＤＣＫ、ＣＤ５２、ＦＫＢＰ１Ａ、またはＮＲ３Ｃ１に対する前記第２のｇＲＮＡ分子が、請求項２（ｌ）～２（ｏ）のいずれかに記載の第２のｇＲＮＡ分子である、例えば、請求項１３に記載の第２のｇＲＮＡ分子である、請求項１９８に記載の方法。
【請求項２００】
前記第２のｇＲＮＡが、ＤＣＫに対するものであり、前記方法が、ヌクレオシド類似体ベースの薬物を、前記患者へと投与するステップをさらに含む、請求項１９８から１９９のいずれかに記載の方法。
【請求項２０１】
前記ヌクレオシド類似体ベースの薬物が、シタラビンまたはゲムシタビンである、請求項２００に記載の方法。
【請求項２０２】
前記第２のｇＲＮＡが、ＣＤ５２に対するものであり、前記方法が、抗ＣＤ５２抗体またはその抗原結合性断片を、前記患者へと投与するステップをさらに含む、請求項１９８から１９９のいずれかに記載の方法。
【請求項２０３】
前記抗ＣＤ５２抗体またはその抗原結合性断片が、アレムツズマブ（ＣＡＭＰＡＴＨ（登録商標））である、請求項２０２に記載の方法。
【請求項２０４】
前記第２のｇＲＮＡが、ＦＫＢＰ１Ａに対するものであり、前記方法が、ＦＫ５０６、シクロスポリン、ラパマイシンもしくはラパログ、またはＲＡＤ００１などのｍＴｏｒ阻害剤を、前記患者へと投与するステップをさらに含む、請求項１９８から１９９のいずれかに記載の方法。
【請求項２０５】
前記第２のｇＲＮＡが、ＮＲ３Ｃ１に対するものであり、前記方法が、コルチコステロイドを、前記患者へと投与するステップをさらに含む、請求項１９８から１９９のいずれかに記載の方法。
【請求項２０６】

前記コルチコステロイドが、デキサメタゾンである、請求項２０５に記載の方法。
【請求項２０７】
前記細胞へと、ＣＤ２７４、ＨＡＶＣＲ２、ＬＡＧ３、ＰＤＣＤ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＴＬＡ４、ＣＥＡＣＡＭ（例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３、および／またはＣＥＡＣＡＭ－５）、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、ＣＤ８０、ＣＤ８６、Ｂ７－Ｈ３（ＣＤ１１３）、Ｂ７－Ｈ４（ＶＴＣＮ１）、ＨＶＥＭ（ＴＮＦＲＳＦ１４またはＣＤ１０７）、ＫＩＲ、Ａ２ａＲ、ＭＨＣクラスＩ、ＭＨＣクラスＩＩ、ＧＡＬ９、アデノシン、およびＴＧＦベータ、またはＰＴＰＮ１１から選択される遺伝子内の標的配列に相補的なターゲティングドメインを含む、第４のｇＲＮＡ分子（または前記ｇＲＮＡ分子をコードする核酸）を含む、ＣＲＩＳＰＲ系（例えば、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）Ｃａｓ９によるＣＲＩＳＰＲ系）を導入するステップをさらに含む、請求項１９２から２０６のいずれかに記載の方法。
【請求項２０８】
前記第４のｇＲＮＡ分子が、ＣＤ２７４、ＨＡＶＣＲ２、ＬＡＧ３、ＰＤＣＤ１、またはＰＴＰＮ１１に対するものであり、請求項１５（ａ）～（ｅ）のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子、例えば、請求項１５から１７のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子である、請求項２０７に記載の方法。
【請求項２０９】
疾患を患っている患者を処置する方法であって、
（ａ）免疫エフェクター細胞の集団を用意するステップと；
（ｂ）前記細胞集団へと、ＣＤ２４７、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ３Ｇ、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、およびＴＲＢＣ２から選択される遺伝子内の標的配列に相補的なターゲティングドメインを含む、第１のｇＲＮＡ分子（または前記ｇＲＮＡ分子をコードする核酸）を含む、ＣＲＩＳＰＲ系（例えば、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）Ｃａｓ９によるＣＲＩＳＰＲ系）を導入するステップと；
（ｃ）前記細胞集団へと、Ｂ２Ｍ、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ｂ、およびＨＬＡ－Ｃから選択される遺伝子内の標的配列に相補的なターゲティングドメインを含む、第２のｇＲＮＡ分子（または前記ｇＲＮＡ分子をコードする核酸）を含む、ＣＲＩＳＰＲ系（例えば、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）Ｃａｓ９によるＣＲＩＳＰＲ系）を導入するステップと；
（ｄ）任意選択で、機能的ＴＣＲ、機能的Ｂ２Ｍ、または機能的なＴＣＲおよびＢ２Ｍの両方の発現を低減したか、または消失させた細胞を選択するステップと；
（ｄ）前記細胞集団へとＣＡＲをコードする核酸を導入するステップと；
（ｅ）前記細胞集団を、それを必要とする患者、例えば、前記ＣＡＲにより認識される抗原の発現と関連する疾患を有する患者へと投与するステップと
を含む方法。
【請求項２１０】
（ｆ）前記細胞集団へと、ＣＩＩＴＡ、ＲＦＸＡＮＫ、ＲＦＸ５、およびＲＦＸＡＰから選択される遺伝子内の標的配列に相補的なターゲティングドメインを含む、第３のｇＲＮＡ分子（または前記ｇＲＮＡ分子をコードする核酸）を含む、ＣＲＩＳＰＲ系（例えば、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）Ｃａｓ９によるＣＲＩＳＰＲ系）を導入するステップをさらに含む、請求項２０９に記載の方法。
【請求項２１１】
前記第１のｇＲＮＡ分子が、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、およびＴＲＢＣ２から選択される遺伝子内の標的配列に相補的なターゲティングドメインを含む、請求項２０９から２１０に記載の方法。
【請求項２１２】
前記第２のｇＲＮＡ分子が、Ｂ２Ｍ遺伝子内の標的配列に相補的なターゲティングドメインを含む、請求項２０９から２１１に記載の方法。
【請求項２１３】
前記第３のｇＲＮＡ分子が、ＣＩＩＴＡ遺伝子内の標的配列に相補的なターゲティング

ドメインを含む、請求項２１０から２１２に記載の方法。
【請求項２１４】
前記第１のｇＲＮＡ分子が、ＴＲＡＣ遺伝子の配列をターゲティングし、配列番号５５６９、配列番号５５８５、配列番号５５９２、配列番号５６０１、配列番号５５８９、配列番号５６００、配列番号５５９４、配列番号５５７１、配列番号５５９３、配列番号５５７４、配列番号５５９８、配列番号５５８６、配列番号５５９９、配列番号５５９１、配列番号５６１０、配列番号５６０８、配列番号５６１７、配列番号５６１９、または配列番号５６２０のうちのいずれか１つを含む、例えば、これからなるターゲティングドメインを含む、請求項２０９から２１３のいずれかに記載の方法。
【請求項２１５】
前記第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５５６９、配列番号５５９２、配列番号５５８７、配列番号５５９９、配列番号５６００、配列番号５５８６、例えば、配列番号５５６９、配列番号５５８６、または配列番号５５９２のうちのいずれか１つを含む、例えば、これからなるターゲティングドメインを含む、請求項２１４に記載の方法。
【請求項２１６】
前記第２のｇＲＮＡ分子が、Ｂ２Ｍ遺伝子の配列をターゲティングし、配列番号５５１９、配列番号５４９７、配列番号５４９９、配列番号５４９８、配列番号５５０３、配列番号５４９６、配列番号５５０７、配列番号５５１５、配列番号５４９３、配列番号５５０６、配列番号５５０９、配列番号５５１７、配列番号５５２１、配列番号５５２０、配列番号５５００、配列番号５４９４、配列番号５５０８、配列番号５５１４、または配列番号５４９２のうちのいずれか１つを含む、例えば、これからなるターゲティングドメインを含む、請求項２０９から２１５のいずれかに記載の方法。
【請求項２１７】
前記第２のｇＲＮＡ分子が、配列番号５４９６、配列番号５４９８、または配列番号５５０９を含む、例えば、これからなるターゲティングドメインを含む、請求項２１６に記載の方法。
【請求項２１８】
前記第３のｇＲＮＡ分子が、ＣＩＩＴＡ遺伝子の配列をターゲティングし、配列番号７７７１、配列番号７７６９、配列番号７７７３、配列番号７７２６、配列番号７７５８、配列番号７７３９、配列番号７７７９、配列番号７７７０、配列番号７７４９、配列番号７７５４、配列番号７７４５、配列番号７７８５、配列番号７７３１、配列番号７７７２、配列番号７７４３、または配列番号７７５０のうちのいずれか１つを含む、例えば、これからなるターゲティングドメインを含む、請求項２１０から２１７のいずれかに記載の方法。
【請求項２１９】
前記第３のｇＲＮＡ分子が、配列番号７７６９、配列番号７７７１、配列番号７７３９、または配列番号７７８５のうちのいずれか１つを含む、例えば、これからなるターゲティングドメインを含む、請求項２１８に記載の方法。
【請求項２２０】
前記細胞へと、ＮＫ阻害性分子をコードする核酸分子、例えば、ＨＬＡ－Ｇ：Ｂ２Ｍ融合体をコードする核酸分子、例えば、配列番号１０６７４をコードする核酸分子を導入するステップをさらに含む、請求項２０９から２１９のいずれかに記載の方法。
【請求項２２１】
前記免疫エフェクター細胞の集団が、Ｔ細胞の集団である、請求項２０９から２２０のいずれかに記載の方法。
【請求項２２２】
前記免疫エフェクター細胞の集団が、前記患者に対して同種異系である、請求項２２１に記載の方法。
【請求項２２３】
前記ＣＡＲが、ＣＤ１９　ＣＡＲである、請求項２０９から２２２のいずれかに記載の

方法。
【請求項２２４】
前記ＣＡＲが、ＢＣＭＡ　ＣＡＲである、請求項２０９から２２２のいずれかに記載の方法。
【請求項２２５】
前記ＢＣＭＡ　ＣＡＲが、配列番号７９３９～配列番号８１１２、または配列番号８１５５～配列番号８１６６のうちのいずれか１つを含む抗原認識ドメインを含む、例えば、配列番号７９４９を含む、例えば、これからなる抗原認識ドメインを含む、請求項２２４に記載の方法。
【請求項２２６】
前記ＢＣＭＡ　ＣＡＲが、配列番号８５４９～配列番号８６２１のうちのいずれか１つを含む、例えば、配列番号８５５９を含む、例えば、これからなる、請求項２２４に記載の方法。
【請求項２２７】
同じ種類の非改変細胞と比べて、
ａ）Ｔ細胞受容体の構成要素；
ｂ）Ｂ２Ｍ；および／または
ｃ）ＣＩＩＴＡ
の発現を低減したか、または消失させた改変細胞。
【請求項２２８】
前記Ｔ細胞受容体の構成要素が、ＴＣＲアルファ鎖またはＴＣＲベータ鎖である、請求項２２７に記載の細胞。
【請求項２２９】
前記Ｔ細胞受容体の構成要素が、ＴＣＲアルファ鎖である、請求項２２７に記載の細胞。
【請求項２３０】
前記ＴＣＲの構成要素が、ＣＤ３デルタ、ＣＤ３イプシロン、またはＣＤ３ガンマである、例えば、ＣＤ３イプシロンである、請求項２２７に記載の細胞。
【請求項２３１】
同じ種類の非改変細胞と比べて、
ａ）Ｔ細胞受容体の構成要素をコードする遺伝子；
ｂ）Ｂ２Ｍ；および／もしくは
ｃ）ＣＩＩＴＡ；
において、またはこれらの近傍において、塩基対、例えば、１つを超える塩基対の挿入または欠失を含む改変細胞。
【請求項２３２】
前記挿入または欠失の各々が、インデルである、請求項２３１に記載の改変細胞。
【請求項２３３】
前記挿入または欠失の各々が、フレームシフト突然変異である、請求項２３１から２３２のいずれかに記載の改変細胞。
【請求項２３４】
請求項２３１から２３３のいずれかに記載の改変細胞を含み、前記細胞のうちの少なくとも約３０％において、少なくとも１つの前記挿入または欠失が、例えば、ＮＧＳにより測定されるフレームシフト突然変異である、細胞集団。
【請求項２３５】
前記Ｔ細胞受容体の構成要素、Ｂ２Ｍ、およびＣＩＩＴＡの発現を、低減したか、または消失させた、請求項２３１から２３４のいずれかに記載の改変細胞（または細胞集団）。
【請求項２３６】
（ｇ）例えば、本明細書で記載されるＣＡＲをコードする核酸配列；

（ｈ）任意選択で、例えば、本明細書で記載されるＮＫ阻害性分子をコードする核酸配列、例えば、本明細書で記載されるＨＬＡ－ＧまたはＨＬＡ－Ｇ：Ｂ２Ｍ融合体をコードする核酸；

（ｉ）ＴＣＲの構成要素（例えば、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ３Ｄ、またはＣＤ３Ｇ、例えば、ＴＲＡＣ）またはその調節エレメントをコードする遺伝子の配列におけるまたはこの近傍におけるインデル、例えば、ＴＣＲの構成要素（例えば、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ３Ｄ、またはＣＤ３Ｇ、例えば、ＴＲＡＣ）に対するターゲティングドメインを含む、例えば、表１、表４、表５、表６ｅ、表６ｆ、または表６ｇに列挙されるターゲティングドメインを含む、ｇＲＮＡの標的配列におけるまたはこの近傍におけるインデル；

（ｊ）Ｂ２Ｍまたはその調節エレメントをコードする遺伝子の配列におけるまたはこの近傍におけるインデル、例えば、Ｂ２Ｍに対するターゲティングドメインを含む、例えば、表１または表３に列挙されるターゲティングドメインを含む、ｇＲＮＡの標的配列におけるまたはこの近傍におけるインデル；

（ｋ）任意選択で、ＣＩＩＴＡまたはその調節エレメントをコードする遺伝子の配列におけるまたはこの近傍におけるインデル、例えば、ＣＩＩＴＡに対するターゲティングドメインを含む、例えば、表１または表６ｃに列挙されるターゲティングドメインを含む、ｇＲＮＡの標的配列におけるまたはこの近傍におけるインデル；および

（ｌ）任意選択で、ＬＩＬＲＢ１またはその調節エレメントをコードする遺伝子の配列におけるまたはこの近傍におけるインデル、例えば、ＬＩＬＲＢ１に対するターゲティングドメインを含む、例えば、表６ｄに列挙されるターゲティングドメインを含む、ｇＲＮＡの標的配列におけるまたはこの近傍におけるインデルを含む細胞であって、

前記細胞（または前記細胞を含む細胞集団）が、前記ＣＡＲと、任意選択で、前記ＮＫ阻害性分子とを発現し、ｉ）ＴＣＲの構成要素（例えば、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、またはＣＤ３Ｇ、例えば、ＴＲＡＣ）、ｉｉ）Ｂ２Ｍ、ｉｉｉ）ＣＩＩＴＡ、および／またはｉｖ）ＬＩＬＲＢ１のうちの１または複数の発現および／または機能の、低減または消失を呈示する、

細胞（例えば、これらを含む細胞、例えば、１つを超える細胞を含む細胞集団）。

【請求項２３７】

（ｇ）例えば、本明細書で記載されるＣＡＲをコードする核酸配列；

（ｈ）任意選択で、例えば、本明細書で記載されるＮＫ阻害性分子をコードする核酸配列、例えば、本明細書で記載されるＨＬＡ－Ｇをコードする核酸；

（ｉ）ＴＣＲの構成要素（例えば、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、またはＣＤ３Ｇ、例えば、ＴＲＡＣ）またはその調節エレメントをコードする遺伝子の配列におけるまたはこの近傍におけるインデル、例えば、ＴＣＲの構成要素（例えば、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、またはＣＤ３Ｇ、例えば、ＴＲＡＣ）に対するターゲティングドメインを含む、例えば、表１、表４、表５、表６ｅ、表６ｆ、または表６ｇに列挙されるターゲティングドメインを含む、ｇＲＮＡの標的配列におけるまたはこの近傍におけるインデル；

（ｊ）ＮＬＲＣ５またはその調節エレメントをコードする遺伝子の配列におけるまたはこの近傍におけるインデル、例えば、ＮＬＲＣ５に対するターゲティングドメインを含む、例えば、表１に列挙されるターゲティングドメインを含む、ｇＲＮＡの標的配列におけるまたはこの近傍におけるインデル；

（ｋ）任意選択で、ＣＩＩＴＡまたはその調節エレメントをコードする遺伝子の配列におけるまたはこの近傍におけるインデル、例えば、ＣＩＩＴＡに対するターゲティングドメインを含む、例えば、表１または表６ｃに列挙されるターゲティングドメインを含む、ｇＲＮＡの標的配列におけるまたはこの近傍におけるインデル；および

（ｌ）任意選択で、ＬＩＬＲＢ１またはその調節エレメントをコードする遺伝子の配列におけるまたはこの近傍におけるインデル、例えば、ＬＩＬＲＢ１に対するターゲティングドメインを含む、例えば、表６ｄに列挙されるターゲティングドメインを含む、ｇＲＮ

Ａの標的配列におけるまたはこの近傍におけるインデルを含む細胞であって、
前記細胞（または前記細胞のうちの１もしくは複数を含む細胞集団）が、前記ＣＡＲと、任意選択で、前記ＮＫ阻害性分子とを発現し、ｉ）ＴＣＲの構成要素（例えば、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、またはＣＤ３Ｇ、例えば、ＴＲＡＣ）、ｉｉ）Ｂ２Ｍ、ｉｉｉ）ＮＬＲＣ５、および／またはｉｖ）ＬＩＬＲＢ１のうちの１または複数の発現および／または機能の、低減または消失を呈示する、
細胞（例えば、これらを含む細胞、例えば、１つを超える細胞を含む細胞集団）。
【請求項２３８】
（ｄ）例えば、本明細書で記載されるＣＡＲをコードする核酸配列；
（ｅ）ＴＣＲの構成要素（例えば、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、またはＣＤ３Ｇ、例えば、ＴＲＡＣ）またはその調節エレメントをコードする遺伝子の配列におけるまたはこの近傍におけるインデル、例えば、ＴＣＲの構成要素（例えば、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、またはＣＤ３Ｇ、例えば、ＴＲＡＣ）に対するターゲティングドメインを含む、例えば、表１、表４、表５、表６ｅ、表６ｆ、または表６ｇに列挙されるターゲティングドメインを含む、ｇＲＮＡの標的配列におけるまたはこの近傍におけるインデル；および
（ｆ）ＦＫＢＰ１Ａまたはその調節エレメントをコードする遺伝子の配列におけるまたはこの近傍におけるインデル、例えば、ＦＫＢＰ１Ａに対するターゲティングドメインを含む、例えば、表１または表６ｂに列挙されるターゲティングドメインを含む、ｇＲＮＡの標的配列におけるまたはこの近傍におけるインデルを含む細胞であって、
前記細胞（またはこれらを含む細胞、例えば、１つを超える細胞を含む細胞集団）が、前記ＣＡＲを発現し、ｉ）ＴＣＲの構成要素（例えば、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、またはＣＤ３Ｇ、例えば、ＴＲＡＣ）、および／またはｉｉ）ＦＫＢＰ１２のうちの１または複数の発現および／または機能の、低減または消失を呈示する、
細胞（例えば、これらを含む細胞、例えば、１つを超える細胞を含む細胞集団）。
【請求項２３９】
（ｄ）例えば、本明細書で記載されるＣＡＲをコードする核酸配列；
（ｅ）例えば、本明細書で記載されるラパマイシン耐性ｍＴｏｒをコードする核酸配列、例えば、Ｓ２０３５突然変異、例えば、Ｓ２０３５Ｉ突然変異を含むｍＴｏｒをコードする核酸配列；および
（ｆ）ＴＣＲの構成要素（例えば、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、またはＣＤ３Ｇ、例えば、ＴＲＡＣ）またはその調節エレメントをコードする遺伝子の配列におけるまたはこの近傍におけるインデル、例えば、ＴＣＲの構成要素（例えば、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、またはＣＤ３Ｇ、例えば、ＴＲＡＣ）に対するターゲティングドメインを含む、例えば、表１、表４、表５、表６ｅ、表６ｆ、または表６ｇに列挙されるターゲティングドメインを含む、ｇＲＮＡの標的配列におけるまたはこの近傍におけるインデルを含む細胞であって、
前記細胞（または前記細胞、例えば、前記細胞のうちの１つを超えるものを含む細胞集団）が、前記ＣＡＲと、前記ラパマイシン耐性ｍＴｏｒとを発現し、ＴＣＲの構成要素（例えば、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、またはＣＤ３Ｇ、例えば、ＴＲＡＣ）の発現および／または機能の、低減または消失を呈示する、
細胞（例えば、これらを含む細胞、例えば、１つを超える細胞を含む細胞集団）。
【請求項２４０】
ＴＣＲの構成要素に対するターゲティングドメインを含む前記ｇＲＮＡが、配列番号５５６９、配列番号５５６８、配列番号５６０１、配列番号５５９２、配列番号５５８６、配列番号５５８７、配列番号５５９９、配列番号５６００、例えば、配列番号５５６９、配列番号５５８６、配列番号５５８７、または配列番号５５９２のうちのいずれか１つを含む（例えば、これからなる）ターゲティングドメインを含む、請求項２３６から２３９のいずれか一項に記載の細胞。

【請求項２４１】
Ｂ２Ｍに対するターゲティングドメインを含む前記ｇＲＮＡが、配列番号５４９６、配列番号５４９８、または配列番号５５０９のうちのいずれか１つを含む（例えば、これからなる）ターゲティングドメインを含む、請求項２３６または２４０のいずれか一項に記載の細胞。
【請求項２４２】
ＣＩＩＴＡに対するターゲティングドメインを含む前記ｇＲＮＡが、配列番号７７３９、配列番号７７６９、配列番号７７７１、または配列番号７７８５のうちのいずれか１つを含む（例えば、これからなる）ターゲティングドメインを含む、請求項２３６、２３７、２３９、２４０、または２４１のいずれか一項に記載の細胞。
【請求項２４３】
ＫＦＢＰ１Ａに対するターゲティングドメインを含む前記ｇＲＮＡが、配列番号６６９３、配列番号６７０５、配列番号６６９４、配列番号６６９９、または配列番号６７０８のうちのいずれか１つを含む（例えば、これからなる）ターゲティングドメインを含む、請求項２３８、２４０、または２４１のいずれか一項に記載の細胞。
【請求項２４４】
ＴＣＲの構成要素に対するターゲティングドメインを含む前記ｇＲＮＡが、表６ｅ、表６ｆまたは表６ｇ、例えば、表６ｅに列挙されるターゲティングドメインを含む（例えば、これからなる）ターゲティングドメイン、例えば、配列番号１０７２９、配列番号１０７１９、配列番号１０７６４、配列番号１０６８９、配列番号１０７０１、配列番号１０７００、または配列番号１０７２２のうちのいずれか１つを含む、請求項２３６から２３９または２４１から２４３のいずれか一項に記載の細胞。
【請求項２４５】
前記ＴＣＲの構成要素に対する前記ｇＲＮＡ分子の前記ターゲティングドメイン、Ｂ２Ｍに対する前記ｇＲＮＡ分子の前記ターゲティングドメイン、およびＣＩＩＲＡに対する前記ｇＲＮＡ分子の前記ターゲティングドメインが、それぞれ、：
ａ）表３３のＡ１～Ａ７２の任意の組合せに列挙される、前記ｇＲＮＡ分子の前記ターゲティングドメイン配列；または
ｂ）表３８のＦ１～Ｆ６０の任意の組合せに列挙される、前記ｇＲＮＡ分子の前記ターゲティングドメイン配列
を含む、例えば、これからなる、請求項２３６に記載の細胞。
【請求項２４６】
前記ＴＣＲの構成要素に対する前記ｇＲＮＡ分子の前記ターゲティングドメイン、Ｂ２Ｍに対する前記ｇＲＮＡ分子の前記ターゲティングドメイン、およびＣＩＩＲＡに対する前記ｇＲＮＡ分子の前記ターゲティングドメインが、それぞれ、表３４のＢ１～Ｂ８４の任意の組合せに列挙される、各ｇＲＮＡ分子の前記ターゲティングドメイン配列を含む、例えば、これからなる、請求項２３６に記載の細胞。
【請求項２４７】
前記ＴＣＲの構成要素に対する前記ｇＲＮＡ分子の前記ターゲティングドメイン、およびＦＫＢＰ１Ａに対する前記ｇＲＮＡ分子の前記ターゲティングドメインが、それぞれ、表３５のＣ１～Ｃ４２の任意の組合せに列挙される、前記ｇＲＮＡ分子の前記ターゲティングドメイン配列を含む、例えば、これからなる、請求項２３８に記載の細胞。
【請求項２４８】
前記ＴＣＲの構成要素に対する前記ｇＲＮＡ分子の前記ターゲティングドメイン、およびＦＫＢＰ１Ａに対する前記ｇＲＮＡ分子の前記ターゲティングドメインが、それぞれ、：
ａ）表３６のＤ１～Ｄ３６の任意の組合せに列挙される、前記ｇＲＮＡ分子の前記ターゲティングドメイン配列；または
ｂ）表３７のＥ１～Ｅ３０の任意の組合せに列挙される、前記ｇＲＮＡ分子の前記ターゲティングドメイン配列

を含む、例えば、これからなる、請求項２３８に記載の細胞。
【請求項２４９】
前記細胞内の前記インデルの各々を、前記細胞へと、各々が、前記インデルの各々において、またはこの近傍において、標的配列に相補的なターゲティングドメインを含む、ｇＲＮＡ分子、例えば、１つを超えるｇＲＮＡ分子（例えば、前記ｇＲＮＡ分子、例えば、前記１つを超えるｇＲＮＡ分子の各々を含む、ＣＲＩＳＰＲ系、例えば、１つを超えるＣＲＩＳＰＲ系）を導入することにより作製する、請求項２３６から２４８のいずれかに記載の細胞。
【請求項２５０】
前記集団の前記細胞のうちの、少なくとも約３０％が、請求項２３６から２４９のいずれかに記載の細胞である、細胞集団。
【請求項２５１】
集団の細胞のうちの、少なくとも約５０％が、請求項２３６から２４９のいずれかに記載の細胞である、細胞集団。
【請求項２５２】
集団の細胞のうちの、少なくとも約７５％が、請求項２３６から２４９のいずれかに記載の細胞である、細胞集団。
【請求項２５３】
集団の細胞のうちの、少なくとも約９０％が、請求項２３６から２４９のいずれかに記載の細胞である、細胞集団。
【請求項２５４】
請求項２３６から２４９のいずれかに記載の細胞を含み、前記細胞のうちの、少なくとも約３０％において（例えば、少なくとも約４０％において、例えば、少なくとも約５０％において、例えば、少なくとも約６０％において、例えば、少なくとも約７０％において、例えば、少なくとも約８０％において、例えば、少なくとも約９０％において、例えば、少なくとも約９５％において、例えば、少なくとも約９９％において）、前記インデルの各々が、フレームシフト突然変異である、細胞集団。
【請求項２５５】
図３４Ａ、図３４Ｂ、または図４９に列挙されるインデルを含む、請求項２３６から２５４のいずれか一項に記載の細胞（または細胞集団）。
【請求項２５６】
図３６または図４８に列挙されるインデルを含む、請求項２３６または２３９から２５５のいずれか一項に記載の細胞（または細胞集団）。
【請求項２５７】
図３８、図４１、図４４、または図５０に列挙されるインデルを含む、請求項２３６、２３７、または２３９から２５６のいずれか一項に記載の細胞（または細胞集団）。
【請求項２５８】
図５３に列挙されるインデルを含む、請求項２３８から２５７のいずれか一項に記載の細胞（または細胞集団）。
【請求項２５９】
請求項２５５から２５８のいずれか一項に記載の細胞を含む細胞集団。
【請求項２６０】
細胞集団の前記細胞のうちの、少なくとも約２０％が、請求項２５５から２５８のいずれか一項に記載の細胞である、細胞集団。
【請求項２６１】
細胞集団の前記細胞のうちの、少なくとも約５０％が、請求項２５５から２５８のいずれか一項に記載の細胞である、請求項２６０に記載の細胞集団。
【請求項２６２】
細胞集団の前記細胞のうちの、約５％未満、例えば、約１％未満、例えば、約０．０１％％未満が、オフターゲットインデルを含む、請求項２５９から２６１のいずれかに記載

の細胞集団。
【請求項２６３】
キメラ抗原受容体を発現するように操作された、請求項２２７から２３５のいずれかに記載の細胞（または細胞集団）。
【請求項２６４】
前記ＣＡＲが、ＣＤ１９　ＣＡＲである、請求項２３６から２６３のいずれかに記載の細胞（または細胞集団）。
【請求項２６５】
前記ＣＡＲが、ＢＣＭＡ　ＣＡＲである、請求項２３６から２６３のいずれかに記載の細胞（または細胞集団）。
【請求項２６６】
前記ＢＣＭＡ　ＣＡＲが、配列番号７９３９～配列番号８１１２、または配列番号８１５５～配列番号８１６６のうちのいずれか１つを含む抗原認識ドメインを含む、例えば、配列番号７９４９を含む、例えば、これからなる抗原認識ドメインを含む、請求項２６５に記載の細胞（または細胞集団）。
【請求項２６７】
前記ＢＣＭＡ　ＣＡＲが、配列番号８５４９～配列番号８６２１のうちのいずれか１つを含む、例えば、配列番号８５５９を含む、例えば、これからなる、請求項２６５に記載の細胞（または細胞集団）。
【請求項２６８】
前記ＣＤ１９　ＣＡＲが、配列番号７８８３～配列番号７８９８のうちのいずれか１つを含む抗原結合性ドメインを含む、請求項２６４に記載の細胞（または細胞集団）。
【請求項２６９】
前記ＣＤ１９　ＣＡＲが、配列番号７９０９または配列番号７９２０を含む、請求項２６４に記載の細胞（または細胞集団）。
【請求項２７０】
前記細胞が、動物細胞である、請求項２２７から２６９のいずれかに記載の細胞（または細胞集団）。
【請求項２７１】
前記細胞が、哺乳動物、霊長類、またはヒト細胞、例えば、ヒト細胞である、請求項２２７から２７０のいずれかに記載の細胞（または細胞集団）。
【請求項２７２】
前記細胞が、免疫エフェクター細胞（例えば、免疫エフェクター細胞の集団）である、請求項２２７から２７１のいずれかに記載の細胞（または細胞集団）。
【請求項２７３】
前記免疫エフェクター細胞が、Ｔ細胞またはＮＫ細胞である、請求項２７２に記載の細胞（または細胞集団）。
【請求項２７４】
前記免疫エフェクター細胞が、Ｔ細胞である、請求項２７２から２７３のいずれかに記載の細胞（または細胞集団）。
【請求項２７５】
前記Ｔ細胞が、ＣＤ４＋　Ｔ細胞、ＣＤ８＋　Ｔ細胞、またはこれらの組合せである、請求項２７４に記載の細胞（または細胞集団）。
【請求項２７６】
前記細胞を、健常ヒト対象から単離する、請求項２２７から２７５のいずれかに記載の細胞（または細胞集団）。
【請求項２７７】
前記細胞が、前記細胞を投与される患者に対して同種異系である、請求項２２７から２７６のいずれかに記載の細胞（または細胞集団）。
【請求項２７８】

それを必要とする患者における疾患、例えば、がんを処置する方法であって、請求項２２７から２７７のいずれかに記載の細胞を投与するステップを含む方法。

【請求項２７９】

免疫抑制薬、例えば、ＲＡＤ００１と組み合わせて、請求項２２７から２７７のいずれかに記載の細胞を投与するステップを含む、請求項２７８に記載の方法。

【請求項２８０】

医薬としての使用のための、請求項１から６０のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子、請求項６１から９２もしくは１０２から１０８のいずれかに記載の組成物、請求項９３から９９のいずれかに記載の核酸、請求項１００から１０１のいずれかに記載のベクター、または請求項１２６から１５５もしくは２２７から２７７のいずれかに記載の細胞（または細胞集団）。

【請求項２８１】

医薬の製造における使用のための、請求項１から６０のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子、請求項６１から９２もしくは１０２から１０８のいずれかに記載の組成物、請求項９３から９９のいずれかに記載の核酸、請求項１００から１０１のいずれかに記載のベクター、または請求項１２６から１５５もしくは２２７から２７７のいずれかに記載の細胞（または細胞集団）。

【請求項２８２】

疾患の処置における使用のための、請求項１から６０のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子、請求項６１から９２もしくは１０２から１０８のいずれかに記載の組成物、請求項９３から９９のいずれかに記載の核酸、請求項１００から１０１のいずれかに記載のベクター、または請求項１２６から１５５もしくは２２７から２７７のいずれかに記載の細胞（または細胞集団）。

【請求項２８３】

腫瘍抗原の発現と関連する疾患、例えば、増殖性疾患、前がん性状態、がん、および前記腫瘍抗原の発現と関連する非がん関連適応症である疾患の処置における使用のための、請求項１から６０のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子、請求項６１から９２もしくは１０２から１０８のいずれかに記載の組成物、請求項９３から９９のいずれかに記載の核酸、請求項１００から１０１のいずれかに記載のベクター、または請求項１２６から１５５もしくは２２７から２７７のいずれかに記載の細胞（または細胞集団）。

【請求項２８４】

慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、急性白血病、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、Ｂ細胞性急性リンパ性白血病（Ｂ－ＡＬＬ）、Ｔ細胞性急性リンパ性白血病（Ｔ－ＡＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、Ｂ細胞前リンパ球性白血病、芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、毛様細胞白血病、小細胞または大細胞型濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性状態、ＭＡＬＴリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成および骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、形質芽細胞性リンパ腫、形質細胞様樹状細胞腫瘍、ワルデンシュトロームマクログロブリン血症、および前白血病からなる群から選択される血液がんであるがんの処置における使用のための、請求項１から６０のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子、請求項６１から９２もしくは１０２から１０８のいずれかに記載の組成物、請求項９３から９９のいずれかに記載の核酸、請求項１００から１０１のいずれかに記載のベクター、または請求項１２６から１５５もしくは２２７から２７７のいずれかに記載の細胞（または細胞集団）。

【請求項２８５】

例えば、中皮腫、腺癌、神経膠芽腫、結腸がん、直腸がん、腎細胞癌、肝臓がん、肺非小細胞癌、小腸がん、食道がん、黒色腫、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、頭頸部がん、皮膚または眼内悪性黒色腫、子宮がん、卵巣がん、直腸がん、肛門領域がん、胃がん、精巣がん、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣癌、外陰癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、内分泌系がん、甲状腺がん、副甲状腺がん、副腎がん、軟組織肉腫、尿道がん、陰茎が

ん、小児充実性腫瘍、膀胱がん、腎または尿管がん、腎盂癌、中枢神経系（ＣＮＳ）新生物、原発性ＣＮＳリンパ腫、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮がん、扁平上皮がん、Ｔ細胞リンパ腫、環境誘導性がん、前記がんの組合せ、および前記がんの転移性病変からなる群から選択されるがんの処置における使用のための、請求項１から６０のいずれかに記載のｇＲＮＡ分子、請求項６１から９２もしくは１０２から１０８のいずれかに記載の組成物、請求項９３から９９のいずれかに記載の核酸、請求項１００から１０１のいずれかに記載のベクター、または請求項１２６から１５５もしくは２２７から２７７のいずれかに記載の細胞（または細胞集団）。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願

本出願は、２０１５年１２月４日に出願された、米国特許仮出願第６２／２６３１６９号明細書、２０１６年４月１日に出願された、米国特許仮出願第６２／３１６７８４号明細書、および２０１６年９月１４日に出願された、米国特許仮出願第６２／３９４２９０号明細書に対する優先権を主張する。これらの出願の内容の全体は、参照により本明細書に組み込まれる。

【０００２】

背景

ＣＲＩＳＰＲ（Ｃｌｕｓｔｅｒｅｄ　Ｒｅｇｕｌａｒｌｙ　Ｉｎｔｅｒｓｐａｃｅｄ　Ｓｈｏｒｔ　Ｐａｌｉｎｄｒｏｍｉｃ　Ｒｅｐｅａｔｓ）は、細菌内で、ウイルスの攻撃に対して防御する養子免疫系として進化した。ウイルスへの曝露時に、ウイルスＤＮＡの短いセグメントが、細菌ゲノムのＣＲＩＳＰＲ遺伝子座へと組み込まれる。ＲＮＡは、ウイルス配列を含むＣＲＩＳＰＲ遺伝子座の部分から転写される。ウイルスゲノムに相補的な配列を含有する、このＲＮＡは、Ｃａｓ９タンパク質の、ウイルスゲノム内の配列へのターゲティングを媒介する。Ｃａｓ９タンパク質は、ウイルス標的を切断し、これにより、ウイルス標的をサイレンシングする。

【０００３】

近年、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系は、真核細胞内のゲノム編集に適合している。部位特異的一本鎖切断（ＳＳＢ）または二本鎖切断（ＤＳＢ）の導入は、例えば、非相同末端結合（ＮＨＥＪ）または相同性指向修復（ＨＤＲ）を介して、標的配列の変更を可能とする。

【０００４】

発明の概要

本明細書で記載される本発明は、免疫腫瘍学のための組成物および方法、例えば、それらのゲノム内の特異的標的配列において改変された細胞であって、前記標的配列をターゲティングするｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系の導入により改変された細胞を含む細胞と、それらを作製および使用する方法とに関する。例えば、本開示は、細胞、例えば、Ｔ細胞、例えば、キメラ抗原受容体を発現するように、さらに操作されたＴ細胞のゲノム編集に有用であり、がんなどの疾患を処置するために有用である、ｇＲＮＡ分子、ＣＲＩＳＰＲ系、細胞、および方法に関する。

【０００５】

第１の態様では、本発明は、ｔｒａｃｒとｃｒＲＮＡとを含むｇＲＮＡ分子であって、ｃｒＲＮＡが、Ｂ２Ｍ、ＣＤ２４７、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ３Ｇ、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ｂ、ＨＬＡ－Ｃ、ＤＣＫ、ＣＤ５２、ＦＫＢＰ１Ａ、ＣＩＩＴＡ、ＮＬＲＣ５、ＲＦＸＡＮＫ、ＲＦＸ５、ＲＦＸＡＰ、またはＮＲ３Ｃ１から選択される、同種異系Ｔ細胞標的の標的配列と相補的なターゲティングドメインを含む、ｇＲＮＡ分子を提供する。

【０００６】

ｇＲＮＡ分子についての複数の実施形態では、

２（ａ）同種異系Ｔ細胞標的は、Ｂ２Ｍであり、ターゲティングドメインが、配列番号１～配列番号８３、もしくは配列番号５４９２～配列番号５５２７のうちのいずれか１つを含むか；
２（ｂ）同種異系Ｔ細胞標的は、ＴＲＡＣであり、ターゲティングドメインは、配列番号５５２８～配列番号５６２３、もしくは配列番号５８１６～配列番号５９６５のうちのいずれか１つを含むか；
２（ｃ）同種異系Ｔ細胞標的は、ＴＲＢＣ１であり、ターゲティングドメインは、配列番号５６２４～配列番号５６４３、もしくは配列番号５９６６～配列番号６０９７のうちのいずれか１つを含むか；
２（ｄ）同種異系Ｔ細胞標的は、ＴＲＢＣ２であり、ターゲティングドメインは、配列番号５６４４～配列番号５７１９、もしくは配列番号６０９８～配列番号６２２６のうちのいずれか１つを含むか；
２（ｅ）同種異系Ｔ細胞標的は、ＣＤ２４７であり、ターゲティングドメインは、配列番号８４～配列番号３９２のうちのいずれか１つを含むか；
２（ｆ）同種異系Ｔ細胞標的は、ＣＤ３Ｄであり、ターゲティングドメインは、配列番号３９３～配列番号５３２、もしくは配列番号１０７８０～配列番号１０７９４のうちのいずれか１つを含むか；
２（ｇ）同種異系Ｔ細胞標的は、ＣＤ３Ｅであり、ターゲティングドメインは、配列番号５３３～配列番号８３９、もしくは配列番号１０６７７～配列番号１０７６４のうちのいずれか１つを含むか；
２（ｈ）同種異系Ｔ細胞標的は、ＣＤ３Ｇであり、ターゲティングドメインは、配列番号８４０～配列番号９６８、もしくは配列番号１０７６５～配列番号１０７７９のうちのいずれか１つを含むか；
２（ｉ）同種異系Ｔ細胞標的は、ＨＬＡ－Ａであり、ターゲティングドメインは、配列番号９６９～配列番号１３４５のうちのいずれか１つを含むか；
２（ｊ）同種異系Ｔ細胞標的は、ＨＬＡ－Ｂであり、ターゲティングドメインは、配列番号１３４６～配列番号１６９８のうちのいずれか１つを含むか；
２（ｋ）同種異系Ｔ細胞標的は、ＨＬＡ－Ｃであり、ターゲティングドメインは、配列番号１６９９～配列番号２０６８のうちのいずれか１つを含むか；
２（ｌ）同種異系Ｔ細胞標的は、ＤＣＫであり、ターゲティングドメインは、配列番号５２７８～配列番号５４９１のうちのいずれか１つを含むか；
２（ｍ）同種異系Ｔ細胞標的は、ＣＤ５２であり、ターゲティングドメインは、配列番号６２２７～配列番号６３２４のうちのいずれか１つを含むか；
２（ｎ）同種異系Ｔ細胞標的は、ＦＫＢＰ１Ａであり、ターゲティングドメインは、配列番号６３２５～配列番号６５８３、もしくは配列番号６６６２～配列番号６７４９のうちのいずれか１つを含むか；
２（ｏ）同種異系Ｔ細胞標的は、ＮＲ３Ｃ１であり、ターゲティングドメインは、配列番号２０６９～配列番号２９４１のうちのいずれか１つを含むか；
２（ｐ）同種異系Ｔ細胞標的は、ＣＩＩＴＡであり、ターゲティングドメインは、配列番号６７５０～配列番号７７１６、もしくは配列番号７７１７～配列番号７８０４のうちのいずれか１つを含むか；または
２（ｑ）同種異系Ｔ細胞標的は、ＮＬＲＣ５であり、ターゲティングドメインは、配列番号８６２２～配列番号１００８９のうちのいずれか１つを含む。

【０００７】

ｇＲＮＡ分子についての複数の実施形態では、同種異系Ｔ細胞標的は、ＴＲＡＣであり、ターゲティングドメインは、配列番号５５６９、配列番号５５８５、配列番号５５８７、配列番号５５９２、配列番号５６０１、配列番号５５８９、配列番号５６００、配列番号５５９４、配列番号５５７１、配列番号５５９３、配列番号５５７４、配列番号５５９８、配列番号５５８６、配列番号５５９９、配列番号５５９１、配列番号５６１０、配列番号５６０８、配列番号５６１７、配列番号５６１９、または配列番号５６２０を含む、

例えば、ターゲティングドメインは、配列番号５５６９、配列番号５５８６、配列番号５５８７、配列番号５５９２、配列番号５５９９、または配列番号５６００を含む、例えば、ターゲティングドメインは、配列番号５５６９、配列番号５５８７、配列番号５５９２、または配列番号５５８６を含む、例えば、ターゲティングドメインは、配列番号５５６９を含む。

【０００８】

ｇＲＮＡ分子についての複数の実施形態では、同種異系Ｔ細胞標的は、ＴＲＢＣ２であり、ターゲティングドメインは、配列番号５７１９、配列番号５６９４、配列番号５７０６、配列番号５６９６、配列番号５７１１、配列番号５７０８、配列番号５７０９、配列番号５７１２、配列番号５７０３、配列番号５７０７、配列番号５６８７、配列番号５７０５、配列番号５７１３、配列番号５７１５、または配列番号５７１０を含む。

【０００９】

ｇＲＮＡ分子についての複数の実施形態では、同種異系Ｔ細胞標的は、Ｂ２Ｍであり、ターゲティングドメインは、配列番号５５１９、配列番号５４９７、配列番号５４９９、配列番号５４９８、配列番号５５０３、配列番号５４９６、配列番号５５０７、配列番号５５１５、配列番号５４９３、配列番号５５０６、配列番号５５０９、配列番号５５１７、配列番号５５２１、配列番号５５２０、配列番号５５００、配列番号５４９４、配列番号５５０８、配列番号５５１４、または配列番号５４９２を含む、例えば、ターゲティングドメインは、配列番号５４９６、配列番号５４９８、または配列番号５５０９を含む。

【００１０】

ｇＲＮＡ分子についての複数の実施形態では、同種異系Ｔ細胞標的は、ＣＩＩＴＡであり、ターゲティングドメインは、配列番号７７７１、配列番号７７６９、配列番号７７７３、配列番号７７２６、配列番号７７５８、配列番号７７３９、配列番号７７７９、配列番号７７７０、配列番号７７４９、配列番号７７５４、配列番号７７４５、配列番号７７８５、配列番号７７３１、配列番号７７７２、配列番号７７４３、または配列番号７７５０を含む、例えば、ターゲティングドメインは、配列番号７７６９、配列番号７７７１、配列番号７７３９、または配列番号７７８５を含む。

【００１１】

ｇＲＮＡ分子についての複数の実施形態では、同種異系Ｔ細胞標的は、ＣＤ３Ｅであり、ターゲティングドメインは、配列番号１０７２９、配列番号１０７１９、配列番号１０７６４、配列番号１０７８９、配列番号１０７０１、配列番号１０７００、または配列番号１０７２２を含む。

【００１２】

ｇＲＮＡ分子についての複数の実施形態では、同種異系Ｔ細胞標的は、ＦＫＢＰ１Ａであり、ターゲティングドメインは、配列番号６６９３、配列番号６７０５、配列番号６６９４、配列番号６７０８、または配列番号６６９９を含む。

【００１３】

第２の態様では、本発明は、ｔｒａｃｒとｃｒＲＮＡとを含むｇＲＮＡ分子であって、ｃｒＲＮＡが、ＣＤ２７４、ＨＡＶＣＲ２、ＬＡＧ３、ＰＤＣＤ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＴＬＡ４、ＣＥＡＣＡＭ（例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３、および／またはＣＥＡＣＡＭ－５）、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、ＣＤ８０、ＣＤ８６、Ｂ７－Ｈ３（ＣＤ１１３）、Ｂ７－Ｈ４（ＶＴＣＮ１）、ＨＶＥＭ（ＴＮＦＲＳＦ１４またはＣＤ１０７）、ＫＩＲ、Ａ２ａＲ、ＭＨＣクラスＩ、ＭＨＣクラスＩＩ、ＧＡＬ９、アデノシン、およびＴＧＦベータ、またはＰＴＰＮ１１から選択される阻害性分子、または阻害性分子を介するシグナル伝達の下流のエフェクターの標的配列と相補的なターゲティングドメインを含む、ｇＲＮＡ分子を提供する。

【００１４】

ｇＲＮＡ分子についての複数の実施形態では、

１５（ａ）阻害性分子は、ＣＤ２７４（ＰＤ－Ｌ１）であり、ターゲティングドメインは、配列番号２９４２～配列番号３２７０のうちのいずれか１つを含むか；

１５（ｂ）阻害性分子は、ＨＡＶＣＲ２（ＴＩＭ３）であり、ターゲティングドメインは、配列番号３２７１～配列番号３５４１のうちのいずれか１つを含むか；
１５（ｃ）阻害性分子は、ＬＡＧ３であり、ターゲティングドメインは、配列番号３５４２～配列番号４０３２のうちのいずれか１つを含むか；
１５（ｄ）阻害性分子は、ＰＤＣＤ１（ＰＤ－１）であり、ターゲティングドメインは、配列番号４０３３～配列番号４５８９、もしくは配列番号５７２０～配列番号５８１５のうちのいずれか１つを含むか；または
１５（ｅ）阻害性分子を介するシグナル伝達の下流のエフェクターは、ＰＴＰＮ１であり、ターゲティングドメインは、配列番号４５９０～配列番号５２７７のうちのいずれか１つを含む。

【００１５】
ｇＲＮＡ分子についての複数の実施形態では、阻害性分子は、ＰＤＣＤ１であり、ターゲティングドメインは、配列番号５７４３、配列番号５７９８、配列番号５７４８、配列番号５７２２、配列番号５８００、配列番号５７３５、配列番号５７２４、配列番号５７３１、配列番号５７２５、配列番号５７７５、配列番号５７６６、配列番号５７２７、配列番号５７４４、配列番号５７５１、または配列番号５７３４を含む、例えば、ターゲティングドメインは、配列番号５７７５を含む。

【００１６】
ｇＲＮＡ分子についての複数の実施形態であって、前述の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかを含む実施形態では、ターゲティングドメインは、列挙されたターゲティングドメイン配列のうちのいずれか１つの、１７、１８、１９、２０、２１（基準配列内に存在する場合）、２２（基準配列内に存在する場合）、２３（基準配列内に存在する場合）、２４（基準配列内に存在する場合）、または２５（基準配列内に存在する場合）の連続核酸を含む。ｇＲＮＡ分子についての前述の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかを含む、他の実施形態では、ターゲティングドメインは、列挙されたターゲティングドメイン配列のうちのいずれか１つの、１７、１８、１９、２０、２１（基準配列内に存在する場合）、２２（基準配列内に存在する場合）、２３（基準配列内に存在する場合）、または２４（基準配列内に存在する場合）、または２５（基準配列内に存在する場合）の連続核酸からなる。ｇＲＮＡ分子についての複数の実施形態であって、前述の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかを含む実施形態では、列挙されたターゲティングドメイン配列のうちのいずれか１つの、１７、１８、１９、２０、２１（基準配列内に存在する場合）、２２（基準配列内に存在する場合）、２３（基準配列内に存在する場合）、または２４（基準配列内に存在する場合）、または２５（基準配列内に存在する場合）の連続核酸は、列挙されたターゲティングドメイン配列の３’末端に配置された、１７、１８、１９、２０、２１（基準配列内に存在する場合）、２２（基準配列内に存在する場合）、２３（基準配列内に存在する場合）、または２４（基準配列内に存在する場合）、または２５（基準配列内に存在する場合）の連続核酸である。ｇＲＮＡ分子についての前述の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかを含む、他の実施形態では、列挙されたターゲティングドメイン配列のうちのいずれか１つの、１７、１８、１９、２０、２１（基準配列内に存在する場合）、２２（基準配列内に存在する場合）、２３（基準配列内に存在する場合）、または２４（基準配列内に存在する場合）、または２５（基準配列内に存在する場合）の連続核酸は、列挙されたターゲティングドメイン配列の５’末端に配置された、１７、１８、１９、２０、２１（基準配列内に存在する場合）、２２（基準配列内に存在する場合）、２３（基準配列内に存在する場合）、または２４（基準配列内に存在する場合）、または２５（基準配列内に存在する場合）の連続核酸である。ｇＲＮＡ分子についての前述の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかを含む、他の実施形態では、列挙されたターゲティングドメイン配列のうちのいずれか１つの、１７、１８、１９、２０、２１（基準配列内に存在する場合）、２２（基準配列内に存在する場合）、２３（基準配列内に存在する場合）、または２４（基準配列内に存在する場合）、または２５（基準配列内に存在する場合）の連続核酸は、列挙されたタ

ーゲティングドメイン配列の５’または３’核酸を含まない。
【００１７】
ｇＲＮＡ分子についての複数の実施形態であって、前述の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかを含む実施形態では、ターゲティングドメインは、列挙されたターゲティングドメイン配列からなる。
【００１８】
ｇＲＮＡ分子についての以下の一般的な態様は組み合わせてもよく、単独であってもよく、または本明細書で記載されるターゲティングドメイン、例えば、前述の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかに列挙されるターゲティングドメインを含むｇＲＮＡのうちのいずれかとの組合せであってもよい。
【００１９】
ｇＲＮＡ分子についての複数の実施形態であって、前述の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかを含む実施形態では、ｃｒＲＮＡの部分と、ｔｒａｃｒの部分とは、ハイブリダイズして、配列番号６５８４または配列番号６５８５を含むフラッグポールを形成する。他の実施形態では、フラッグポールは、フラッグポールのｃｒＲＮＡ部分に対して３’側に位置する、第１のフラッグポール伸長部をさらに含み、前記第１のフラッグポール伸長部は、配列番号６５８６を含む。他の実施形態では、フラッグポールは、フラッグポールのｃｒＲＮＡ部分と、存在する場合、第１のフラッグポール伸長部とに対して３’側に位置する、第２のフラッグポール伸長部をさらに含み、前記第２のフラッグポール伸長部は、配列番号６５８７を含む。
【００２０】
ｇＲＮＡ分子についての複数の実施形態であって、前述の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかを含む実施形態では、ｔｒａｃｒは、
（ａ）任意選択で、３’末端において、さらなる１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのウラシル（Ｕ）ヌクレオチドをさらに含む配列番号７８２０；
（ｂ）配列番号６６６０；または
（ｃ）配列番号６６６１
を含む、例えば、これからなる。このような実施形態では、フラッグポールのｃｒＲＮＡ部分は、配列番号６６０７または配列番号６６０８を含む。
【００２１】
ｇＲＮＡ分子についての複数の実施形態であって、前述の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかを含む実施形態では、ｔｒａｃｒは、配列番号６５８９または配列番号６５９０と、任意選択で、第１のフラッグポール伸長部が存在する場合、配列番号６５８９または配列番号６５９０に対して５’側に配置された、第１のｔｒａｃｒ伸長部とを含み、前記第１のｔｒａｃｒ伸長部は、配列番号６５９１を含む。
【００２２】
ｇＲＮＡ分子についての複数の実施形態であって、前述の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかを含む実施形態では、ターゲティングドメインと、ｔｒａｃｒとは、別個の核酸分子上に配置される。
【００２３】
ｇＲＮＡ分子についての複数の実施形態であって、前述の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかを含む実施形態では、ｃｒＲＮＡは、５’から３’へと、［ターゲティングドメイン］－：
ａ）配列番号６５８４；
ｂ）配列番号６５８５；
ｃ）配列番号６６０５；
ｄ）配列番号６６０６；
ｅ）配列番号６６０７；
ｆ）配列番号６６０８；または
ｇ）配列番号７８０６

を含む（例えば、これからなる）。

【００２４】

ｇＲＮＡ分子についての複数の実施形態であって、前述の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかを含む実施形態では、ｔｒａｃｒは、５’から３’へと：

ａ）配列番号６５８９；

ｂ）配列番号６５９０；

ｃ）配列番号６６０９；

ｄ）配列番号６６１０；

ｅ）配列番号６６６０；

ｆ）配列番号６６６１；

ｇ）配列番号７８２０；

ｈ）配列番号７８０７；

ｉ）配列番号７８０８；

ｊ）配列番号７８０９；

ｋ）３’末端において、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのウラシル（Ｕ）ヌクレオチド、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのウラシル（Ｕ）ヌクレオチドをさらに含む、上記のａ）～ｊ）のうちのいずれか；

ｌ）３’末端において、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのアデニン（Ａ）ヌクレオチド、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのアデニン（Ａ）ヌクレオチドをさらに含む、上記のａ）～ｋ）のうちのいずれか；または

ｍ）５’末端（end）（例えば、５’末端（terminus））において、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのアデニン（Ａ）ヌクレオチド、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのアデニン（Ａ）ヌクレオチドをさらに含む、上記のａ）～ｌ）のうちのいずれか

を含む（例えば、これからなる）。

【００２５】

ｇＲＮＡ分子についての好ましい実施形態であって、前述の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかを含む実施形態では、ターゲティングドメインと、ｔｒａｃｒとは、別個の核酸分子上に配置され、ターゲティングドメインを含む核酸分子は、任意選択で、ターゲティングドメインに対してすぐ３’側に配置された配列番号６６０７を含み、ｔｒａｃｒを含む核酸分子は、配列番号６６６０を含む、例えば、これからなる。

【００２６】

ｇＲＮＡ分子についての前述の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかを含む、他の実施形態では、ターゲティングドメインと、ｔｒａｃｒとは、単一の核酸分子上に配置され、ｔｒａｃｒは、ターゲティングドメインに対して３’側に配置されている。ｇＲＮＡ分子についてのこのような実施形態であって、前述の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかを含む実施形態では、ｇＲＮＡ分子は、ターゲティングドメインに対して３’側に配置され、かつ、ｔｒａｃｒに対して５’側に配置されたループ、例えば、配列番号６５８８を含む（例えば、これからなる）ループをさらに含む。

【００２７】

ｇＲＮＡ分子についての複数の実施形態であって、前述の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかを含む実施形態では、ｇＲＮＡ分子は、５’から３’へと、［ターゲティングドメイン］－：

（ａ）配列番号６６０１；

（ｂ）配列番号６６０２；

（ｃ）配列番号６６０３；

（ｄ）配列番号６６０４；

（ｅ）配列番号７８１１；または

（ｆ）３’末端において、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのウラシル（Ｕ）ヌクレオチドをさらに含む、上記の(ａ）～（ｅ）のうちのいずれか
を含む（例えば、これからなる）。

【００２８】

ｇＲＮＡ分子についての好ましい実施形態であって、前述の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかを含む実施形態では、ターゲティングドメインと、ｔｒａｃｒとは、単一の核酸分子上に配置され、前記核酸分子は、前記ターゲティングドメインと、任意選択で、前記ターゲティングドメインに対してすぐ３’側に配置された配列番号６６０１とを含む、例えば、これからなる。

【００２９】

ｇＲＮＡ分子についての好ましい実施形態であって、前述の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかを含む実施形態では、ターゲティングドメインと、ｔｒａｃｒとは、単一の核酸分子上に配置され、前記核酸分子は、前記ターゲティングドメインと、任意選択で、前記ターゲティングドメインに対してすぐ３’側に配置された配列番号７８１１とを含む、例えば、これからなる。

【００３０】

複数の実施形態では、ｇＲＮＡ分子は、非修飾ＲＮＡヌクレオチドと、核酸結合とからなる。他の実施形態では、ｇＲＮＡ分子は、例えば、本明細書で記載される、１または複数の修飾を含有する。ｇＲＮＡ分子についての複数の実施形態であって、前述の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかを含む実施形態では、ｇＲＮＡ分子の核酸分子のうちの１つ、または、任意選択で、１つを超えるものは、

ａ）前記１つまたは複数の核酸分子の３’末端における、ある、例えば３つのホスホロチオエート（phosphorothioate）修飾；

ｂ）前記１つまたは複数の核酸分子の５’末端における、ある、例えば３つのホスホロチオエート（phosphorothioate）修飾；

ｃ）前記１つまたは複数の核酸分子の３’末端における、ある、例えば３つの２’－Ｏ－メチル修飾；

ｄ）前記１つまたは複数の核酸分子の５’末端における、ある、例えば３つの２’－Ｏ－メチル修飾；

ｅ）前記１つまたは複数の核酸分子の、末端に対して４つ目、末端に対して３つ目、および末端に対して２つ目の３’残基の各々における２’－Ｏ－メチル修飾；または

ｆ）これらの任意の組合せ
を含む。

【００３１】

ｇＲＮＡ分子についての複数の実施形態であって、前述の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかを含む実施形態では、ｇＲＮＡ分子（例えば、本明細書で記載される）を含むＣＲＩＳＰＲ系（例えば、本明細書で記載されるＲＮＰ、例えば、例えば、本明細書で記載されるＣａｓ９分子を含むＲＮＰ）を、細胞へと導入すると、ｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインに相補的な標的配列またはこの近傍において、インデルが形成される。複数の実施形態では、インデルは、フレームシフト突然変異である。複数の実施形態では、インデルは、図３４Ａ、図３４Ｂ、図３６、図３８、図４１、図４４、図４８、図４９、図５０、または図５３のうちのいずれかに列挙されるインデルである。

【００３２】

ｇＲＮＡ分子についての複数の実施形態であって、前述の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかを含む実施形態では、ｇＲＮＡ分子（例えば、本明細書で記載される）を含むＣＲＩＳＰＲ系（例えば、本明細書で記載されるＲＮＰ、例えば、例えば、本明細書で記載されるＣａｓ９分子を含むＲＮＰ）を、細胞集団へと導入すると、集団の細胞のうちの、少なくとも約４０％、例えば、少なくとも約５０％、例えば、少なくとも約６０％、例えば、少なくとも約７０％、例えば、少なくとも約８０％、例えば、少なくとも約９０％、例えば、少なくとも約９５％、例えば、少なくとも約９６％、例えば、少な

くとも約９７％、例えば、少なくとも約９８％、例えば、少なくとも約９９％の中の、ｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインに相補的な標的配列またはこの近傍において、インデルが形成される。複数の実施形態では、集団の細胞のうちの、少なくとも約２０％、例えば、少なくとも約３０％、例えば、少なくとも約３５％、例えば、少なくとも約４０％、例えば、少なくとも約４５％、例えば、少なくとも約５０％、例えば、少なくとも約５５％、例えば、少なくとも約６０％、例えば、少なくとも約６５％、例えば、少なくとも約７０％、例えば、少なくとも約７５％、例えば、少なくとも約８０％、例えば、少なくとも約８５％、例えば、少なくとも約９０％、例えば、少なくとも約９５％、例えば、少なくとも約９９％の中の、ｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインに相補的な標的配列またはこの近傍において、フレームシフト突然変異であるインデルが形成される。複数の実施形態では、集団の細胞のうちの、少なくとも約３０％、例えば、少なくとも約４０％、例えば、少なくとも約５０％、例えば、少なくとも約６０％、例えば、少なくとも約７０％、例えば、少なくとも約８０％、例えば、少なくとも約９０％、例えば、少なくとも約９５％、例えば、少なくとも約９６％、例えば、少なくとも約９７％、例えば、少なくとも約９８％、例えば、少なくとも約９９％の中で、インデルは、図３４Ａ、図３４Ｂ、図３６、図３８、図４１、図４４、図４８、図４９、図５０、または図５３のうちのいずれかに列挙されるインデルである。複数の実施形態では、前記細胞集団内で最も高頻度で検出される５つのインデルは、図３４Ａ、図３４Ｂ、図３６、図３８、図４１、図４４、図４８、図４９、図５０、または図５３のうちのいずれかに列挙される任意のｇＲＮＡと関連するインデルのうちの３つ以上、例えば、４つ、例えば、５つを含む。インデルまたはインデルのパターンは、次世代シーケンシング（ＮＧＳ）により、測定および／または例えば定量化される通りである。

【００３３】

ｇＲＮＡ分子についての複数の実施形態であって、前述の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかを含む実施形態では、ｇＲＮＡ分子（例えば、本明細書で記載される）を含むＣＲＩＳＰＲ系（例えば、本明細書で記載されるＲＮＰ、例えば、例えば、本明細書で記載されるＣａｓ９分子を含むＲＮＰ）を、本明細書で記載される細胞（または細胞集団）へと導入すると、前記細胞内で、ｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインに相補的な標的配列を含む遺伝子の発現は、低減されるか、または消失する。複数の実施形態では、集団の細胞のうちの、少なくとも約４０％、例えば、少なくとも約５０％、例えば、少なくとも約６０％、例えば、少なくとも約７０％、例えば、少なくとも約８０％、例えば、少なくとも約９０％、例えば、少なくとも約９５％、例えば、少なくとも約９６％、例えば、少なくとも約９７％、例えば、少なくとも約９８％、例えば、少なくとも約９９％の中で、前記遺伝子の発現は、低減されるか、または消失する。複数の実施形態では、低減されるか、または消失する発現は、フローサイトメトリーにより測定される。他の実施形態では、例えば、ＦＫＢＰ１Ａの場合、発現の低減または消失は、例えば、本明細書で記載される、機能アッセイにより測定される。

【００３４】

ｇＲＮＡ分子についての複数の実施形態であって、前述の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかを含む実施形態では、ｇＲＮＡ分子（例えば、本明細書で記載される）を含むＣＲＩＳＰＲ系（例えば、本明細書で記載されるＲＮＰ、例えば、例えば、本明細書で記載されるＣａｓ９分子を含むＲＮＰ）を、本明細書で記載される細胞へと導入すると、前記細胞内で、例えば、本明細書で記載される、例えば、次世代シーケンシングおよび／またはヌクレオチド挿入アッセイにより検出可能なオフターゲットインデルは形成されない。

【００３５】

ｇＲＮＡ分子についての複数の実施形態であって、前述の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかを含む実施形態では、ｇＲＮＡ分子（例えば、本明細書で記載される）を含むＣＲＩＳＰＲ系（例えば、本明細書で記載されるＲＮＰ、例えば、例えば、本明細書で記載されるＣａｓ９分子を含むＲＮＰ）を、本明細書で記載される細胞集団へと

導入すると、例えば、次世代シーケンシングおよび／またはヌクレオチド挿入アッセイにより検出可能なオフターゲットインデルは、細胞集団の細胞のうちの約５％以下、例えば、約１％以下、例えば、約０．１％以下、例えば、約０．０１％以下の中で検出される。

【００３６】

細胞についての前述の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかでは、細胞は、哺乳動物、霊長類、またはヒト細胞であり、例えば、ヒト細胞である（または細胞集団は、これらを含む）。細胞についての前述の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかでは、細胞は、免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞であり、例えば、Ｔ細胞、例えば、ＣＤ４＋　Ｔ細胞、ＣＤ８＋　Ｔ細胞、またはこれらの組合せである（または細胞集団は、これらを含む）。

【００３７】

細胞についての前述の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかでは、細胞（または細胞集団）は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を発現するように操作されているか、または操作されることになる。複数の実施形態では、ＣＡＲは、

（ａ）ＣＤ１９　ＣＡＲ；または

（ｂ）ＢＣＭＡ　ＣＡＲ

である。複数の実施形態では、

（ａ）ＣＡＲは、配列番号７８８３～配列番号７８９８のうちのいずれか１つを含む抗原結合性ドメインを含むＣＤ１９　ＣＡＲであるか；

（ｂ）ＣＡＲは、配列番号７９０９または配列番号７９２０を含むＣＤ１９　ＣＡＲであるか；

（ｃ）ＣＡＲは、配列番号７９３９～配列番号８１１２のうちのいずれか１つを含む抗原結合性ドメインを含む、例えば、配列番号７９４９の抗原結合性ドメインを含むＢＣＭＡ　ＣＡＲであるか；または

（ｄ）ＣＡＲは、配列番号８５４９～配列番号８６２１のうちのいずれか１つを含む、例えば、配列番号８５５９を含むＢＣＭＡ　ＣＡＲである。

【００３８】

細胞についての前述の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかでは、細胞は、前記細胞を投与される患者に関して同種異系である。他の実施形態では、細胞は、前記細胞を投与される患者に関して自家である。

【００３９】

別の態様では、本発明は、Ｃａｓ９分子をさらに含む、前出の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの、第１のｇＲＮＡ分子を含む組成物を提供する。複数の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、配列番号６６１１、または配列番号７８２１～配列番号７８３１のうちのいずれか１つを含む、例えば、これからなる。複数の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、活性または不活性の化膿連鎖球菌（S. pyogenes）Ｃａｓ９である。好ましい実施形態では、第１のｇＲＮＡ分子およびＣａｓ９分子は、リボ核タンパク質複合体（ＲＮＰ）内に存在する。

【００４０】

複数の態様では、組成物は、１つを超えるｇＲＮＡ分子、例えば、それらの各々を、本明細書で記載されるＣａｓ９分子と複合体化させた、１つを超えるｇＲＮＡ分子を含みうる。例えば、複数の実施形態では、組成物は、第２のｇＲＮＡ分子；第２のｇＲＮＡ分子および第３のｇＲＮＡ分子；または第２のｇＲＮＡ分子、第３のｇＲＮＡ分子、および第４のｇＲＮＡ分子をさらに含み、第２のｇＲＮＡ分子、第３のｇＲＮＡ分子（存在する場合）、および第４のｇＲＮＡ分子（存在する場合）は、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子、例えば、前出の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかのｇＲＮＡ分子であり、組成物の各ｇＲＮＡ分子は、異なる標的配列に相補的である（すなわち、異なるターゲティングドメインを含む）。複数の実施形態では、第１のｇＲＮＡ分子、第２のｇＲＮＡ分子、第３のｇＲＮＡ分子（存在する場合）、および第４のｇＲＮＡ分子（存在する場合）は、同じ遺伝子内の標的配列に相補的である。このような実施形態では、第１のｇ

ＲＮＡ分子、第２のｇＲＮＡ分子、第３のｇＲＮＡ分子（存在する場合）、および第４のｇＲＮＡ分子（存在する場合）は、２００００ヌクレオチド以下、１００００ヌクレオチド以下、６０００以下、５０００ヌクレオチド以下、４０００以下、１０００ヌクレオチド以下、５００ヌクレオチド以下、４００ヌクレオチド以下、３００ヌクレオチド以下、２００ヌクレオチド以下、１００ヌクレオチド以下、９０ヌクレオチド以下、８０ヌクレオチド以下、７０ヌクレオチド以下、６０ヌクレオチド以下、５０ヌクレオチド以下、４０ヌクレオチド以下、３０ヌクレオチド以下、２０ヌクレオチド以下、または１０ヌクレオチド以下だけ隔たった標的配列に相補的である。他の実施形態では、第１のｇＲＮＡ分子、第２のｇＲＮＡ分子、第３のｇＲＮＡ分子（存在する場合）、および第４のｇＲＮＡ分子（存在する場合）は、異なる遺伝子内または異なる遺伝子座内の標的配列、例えば、本明細書で記載される異なる遺伝子内の標的配列に相補的である。

【００４１】

複数の実施形態では、第１のｇＲＮＡ分子は、２（ｂ）、２（ｃ）、２（ｄ）、２（ｄ）、２（ｅ）、２（ｆ）、２（ｇ）、または２（ｈ）のうちのいずれかのｇＲＮＡ分子であり；第２のｇＲＮＡ分子は、２（ａ）、２（ｉ）、２（ｊ）、２（ｋ）、または２（ｑ）のうちのいずれかのｇＲＮＡ分子であり；第３のｇＲＮＡ分子は、１５（ａ）、１５（ｂ）、１５（ｃ）、１５（ｄ）、または１５（ｅ）のうちのいずれかのｇＲＮＡ分子である。他の実施形態では、第１のｇＲＮＡ分子は、２（ｂ）、２（ｃ）、２（ｄ）、２（ｄ）、２（ｅ）、２（ｆ）、２（ｇ）、または２（ｈ）のうちのいずれかのｇＲＮＡ分子であり；第２のｇＲＮＡ分子は、２（ｌ）、２（ｍ）、２（ｎ）、または２（ｏ）のうちのいずれかのｇＲＮＡ分子であり；第３のｇＲＮＡ分子は、１５（ａ）、１５（ｂ）、１５（ｃ）、１５（ｄ）、または１５（ｅ）のうちのいずれかのｇＲＮＡ分子である。他の実施形態では、第１のｇＲＮＡ分子は、２（ｂ）、２（ｃ）、２（ｄ）、２（ｄ）、２（ｅ）、２（ｆ）、２（ｇ）、または２（ｈ）のうちのいずれかのｇＲＮＡ分子であり；第２のｇＲＮＡ分子は、２（ｌ）、２（ｍ）、２（ｎ）、または２（ｏ）のうちのいずれかのｇＲＮＡ分子である。他の実施形態では、第１のｇＲＮＡ分子は、２（ｂ）、２（ｃ）、２（ｄ）、２（ｄ）、２（ｅ）、２（ｆ）、２（ｇ）、または２（ｈ）のうちのいずれかのｇＲＮＡ分子であり；第２のｇＲＮＡ分子は、２（ａ）、２（ｉ）、２（ｊ）、または２（ｋ）のうちのいずれかのｇＲＮＡ分子である。他の実施形態では、第１のｇＲＮＡ分子は、２（ｂ）、２（ｃ）、２（ｄ）、２（ｄ）、２（ｅ）、２（ｆ）、２（ｇ）、または２（ｈ）のうちのいずれかのｇＲＮＡ分子であり；第２のｇＲＮＡ分子は、１５（ａ）、１５（ｂ）、１５（ｃ）、１５（ｄ）、または１５（ｅ）のうちのいずれかのｇＲＮＡ分子である。他の実施形態では、第１のｇＲＮＡ分子は、１５（ａ）、１５（ｂ）、１５（ｃ）、１５（ｄ）、または７（ｅ）のうちのいずれかのｇＲＮＡ分子であり；第２のｇＲＮＡ分子は、１５（ａ）、１５（ｂ）、１５（ｃ）、１５（ｄ）、または１５（ｅ）のうちのいずれかのｇＲＮＡ分子である。前述の複数の実施形態のうちのいずれかの、複数の実施形態では、第３のｇＲＮＡが、存在し、第３のｇＲＮＡ分子は、１５（ａ）、１５（ｂ）、１５（ｃ）、１５（ｄ）、または１５（ｅ）のうちのいずれかのｇＲＮＡ分子である。複数の実施形態では、組成物は、前述のｇＲＮＡ分子についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの、２つのｇＲＮＡ分子からなる。複数の実施形態では、組成物は、前述のｇＲＮＡ分子についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの、３つのｇＲＮＡ分子からなる。複数の実施形態では、組成物は、前述の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの、第１のｇＲＮＡ分子であって、前記第１のｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインが、２（ａ）、２（ｉ）、２（ｊ）、または２（ｋ）のうちのいずれかのターゲティングドメインである第１のｇＲＮＡ分子と；前述のｇＲＮＡ分子についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの、第２のｇＲＮＡ分子であって、前記第２のｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインが、２（ｂ）、２（ｃ）、２（ｄ）、２（ｆ）、２（ｇ）、２（ｈ）、または２（ｉ）のうちのいずれかのターゲティングドメインである第２のｇＲＮＡ分子とからなる。

【００４２】

複数の実施形態では、組成物は、２つのｇＲＮＡ分子を含み、前記第１のｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインは、配列番号５５１９、配列番号５４９７、配列番号５４９９、配列番号５４９８、配列番号５５０３、配列番号５４９６、配列番号５５０７、配列番号５５１５、配列番号５４９３、配列番号５５０６、配列番号５５０９、配列番号５５１７、配列番号５５２１、配列番号５５２０、配列番号５５００、配列番号５４９４、配列番号５５０８、配列番号５５１４、または配列番号５４９２を含み、例えば、これからなり；前記第２のｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインは、配列番号５５６９、配列番号５５８５、配列番号５５８７、配列番号５５９２、配列番号５６０１、配列番号５５８９、配列番号５６００、配列番号５５９４、配列番号５５７１、配列番号５５９３、配列番号５５７４、配列番号５５９８、配列番号５５８６、配列番号５５９９、配列番号５５９１、配列番号５６１０、配列番号５６０８、配列番号５６１７、配列番号５６１９、または配列番号５６２０を含む、例えば、これからなる。

【００４３】

複数の実施形態では、組成物は、２つのｇＲＮＡ分子を含み、前記第１のｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインは、配列番号５４９６、配列番号５４９８、または配列番号５５０９を含み、例えば、これからなり；前記第２のｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインは、配列番号５５６９、配列番号５５８６、配列番号５５８７、配列番号５５９２、配列番号５５９９、または配列番号５６００を含む、例えば、これからなる。

【００４４】

複数の実施形態では、組成物は、２つのｇＲＮＡ分子を含み、前記第１のｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインは、配列番号５４９６、配列番号５４９８、または配列番号５５０９を含み、例えば、これからなり；前記第２のｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインは、配列番号５５６９を含む、例えば、これからなる。

【００４５】

複数の実施形態では、組成物は、２つのｇＲＮＡ分子を含み、前記第１のｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインは、配列番号５４９６、配列番号５４９８、または配列番号５５０９を含み、例えば、これからなり；前記第２のｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインは、配列番号１０７２９、配列番号１０７１９、配列番号１０７６４、配列番号１０７８９、配列番号１０７０１、配列番号１０７００、または配列番号１０７２２を含む、例えば、これからなる。

【００４６】

前述の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかを含む、複数の実施形態では、組成物は、本明細書で、例えば、前述のｇＲＮＡ分子についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかで記載される、第３のｇＲＮＡ分子をさらに含み、前記第３のｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインは、２（ｎ）または２（ｑ）のうちのいずれかのターゲティングドメインである。複数の実施形態では、前記第３のｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインは、配列番号７７７１、配列番号７７６９、配列番号７７７３、配列番号７７２６、配列番号７７５８、配列番号７７３９、配列番号７７７９、配列番号７７７０、配列番号７７４９、配列番号７７５４、配列番号７７４５、配列番号７７８５、配列番号７７３１、配列番号７７７２、配列番号７７４３、または配列番号７７５０を含む、例えば、これからなる；例えば、配列番号７７６９、配列番号７７７１、配列番号７７３９、または配列番号７７８５を含む（例えば、これからなる）。

【００４７】

前述の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかを含む、複数の実施形態では、組成物は、本明細書で、例えば、前述のｇＲＮＡ分子についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかで記載される、第４のｇＲＮＡ分子をさらに含み、前記第４のｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインは、ＮＫ阻害性分子の標的、例えば、ＬＩＬＲＢ１の標的配列に相補的である。複数の実施形態では、前記第４のｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインは、

ａ）配列番号１００９０～配列番号１０６７３のうちのいずれか１つ；

ｂ）配列番号１００９０～配列番号１０６７３のうちのいずれか１つの、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、または２４の連続ヌクレオチド、好ましくは２０の連続ヌクレオチド；
ｃ）配列番号１００９０～配列番号１０６７３のうちのいずれか１つの、５’側の１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３または２４ヌクレオチド、好ましくは２０ヌクレオチド；または
ｄ）配列番号１００９０～配列番号１０６７３のうちのいずれか１つの、３’側の１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３または２４ヌクレオチド、好ましくは２０ヌクレオチド
を含む、例えば、これからなる。

【００４８】
組成物についての複数の実施形態（前述の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかを含む）では、第１のｇＲＮＡ分子（本明細書で記載される）のターゲティングドメインと、第２のｇＲＮＡ分子（本明細書で記載される）のターゲティングドメインと、存在する場合、第３のｇＲＮＡ分子（本明細書で記載される）のターゲティングドメインとは、
ａ）表３３の組合せＡ１～組合せＡ７２；
ｂ）表３４の組合せＢ１～組合せＢ８４；
ｃ）表３５の組合せＣ１～組合せＣ４２；
ｄ）表３６の組合せＤ１～組合せＤ３６；
ｅ）表３７の組合せＥ１～組合せＥ３０；または
ｆ）表３８の組合せＦ１～組合せＦ６０
のうちのいずれかの配列
を含む、例えば、これからなる。

【００４９】
前述の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかでは、前記ｇＲＮＡ分子の各々は、本明細書で記載されるＣａｓ９分子と共に、リボ核タンパク質複合体（ＲＮＰ）内にある。

【００５０】
複数の実施形態では、ｇＲＮＡ分子または組成物を、電気穿孔に適する培地中で製剤化する。

【００５１】
前記ｇＲＮＡ分子の各々が、本明細書で記載されるＣａｓ９分子と共に、ＲＮＰ内にある、複数の実施形態では、前記ＲＮＰ複合体の各々は、約１０ｕＭ未満、例えば、約３ｕＭ未満、例えば、約１ｕＭ未満、例えば、約０．５ｕＭ未満、例えば、約０．３ｕＭ未満、例えば、約０．１ｕＭ未満の濃度である。

【００５２】
複数の実施形態では、組成物は、細胞、例えば、細胞集団、例えば、免疫エフェクター細胞、例えば、本明細書で記載される、例えば、ＣＡＲを発現する免疫エフェクター細胞をさらに含む。

【００５３】
別の態様では、本発明は、前出のｇＲＮＡ分子についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかのｇＲＮＡ分子、または前述の組成物についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの組成物の（例えば、全ての）構成要素をコードする核酸を提供する。複数の実施形態では、核酸は、ｇＲＮＡ分子をコードする配列に作動可能に連結したプロモーターを含む。複数の実施形態では、プロモーターは、ＲＮＡポリメラーゼＩＩまたはＲＮＡポリメラーゼＩＩＩにより認識されるプロモーターである。他の実施形態では、プロモーターは、Ｕ６プロモーターまたはＨＩプロモーターである。複数の実施形態では、核酸は、Ｃａｓ９分子をさらにコードする。複数の実施形態では、核酸は、Ｃａｓ９分子をコードする配列に作動可能に連結したプロモーター、例えば、ＥＦ

－１プロモーター、ＣＭＶ　ＩＥ遺伝子プロモーター、ＥＦ－１αプロモーター、ユビキチンＣプロモーター、またはホスホグリセリン酸キナーゼ（ＰＧＫ）プロモーターを含む。

【００５４】

別の態様では、本発明は、前述の核酸についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの核酸を含むベクターを提供する。複数の実施形態では、ベクターは、レンチウイルスベクター、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベクター、単純ヘルペスウイルス（ＨＳＶ）ベクター、プラスミド、ミニサークル、ナノプラスミド、およびＲＮＡベクターからなる群から選択される。

【００５５】

別の態様では、本発明は、前述のｇＲＮＡ分子についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかのｇＲＮＡ分子と、例えば、本明細書で記載されるＣａｓ９分子をコードする核酸とを含む組成物を提供する。

【００５６】

別の態様では、本発明は、前述のｇＲＮＡ分子についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかのｇＲＮＡ分子と、例えば、本明細書で記載されるＣａｓ９分子とをコードする核酸を含む組成物を提供する。

【００５７】

本発明の組成物のうちのいずれかについての複数の実施形態では、組成物は、鋳型核酸をさらに含む。複数の実施形態では、鋳型核酸は、ｇＲＮＡ分子の標的配列のヌクレオチドに対応するヌクレオチドを含む。複数の実施形態では、鋳型核酸は、例えば、本明細書で記載されるキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする核酸を含む。複数の実施形態では、ＣＡＲは、（ａ）例えば、国際公開第２０１２／０７９０００号パンフレットもしくは国際公開第２０１４／１５３２７０号パンフレットにおいて記載されているＣＤ１９　ＣＡＲ；または（ｂ）例えば、本明細書で記載されるＢＣＭＡ　ＣＡＲ、例えば、配列番号８５５９を含むＢＣＭＡ　ＣＡＲである。複数の実施形態では、鋳型核酸は、例えば、本明細書で記載される、ＮＫ阻害性分子をコードする核酸を含む。

【００５８】

別の態様では、本発明は、細胞の標的配列を変更する、例えば、その構造、例えば配列を変更する方法であって、前記細胞を、ａ）前出のｇＲＮＡ分子についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかのｇＲＮＡ分子、例えば、１つを超えるｇＲＮＡ分子、ならびに、例えば、本明細書で記載されるＣａｓ９分子；ｂ）前出のｇＲＮＡ分子についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかのｇＲＮＡ分子、例えば、１つを超えるｇＲＮＡ分子、ならびに、例えば、本明細書で記載されるＣａｓ９分子をコードする核酸；ｃ）前出のｇＲＮＡ分子についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかのｇＲＮＡ分子、例えば、１つを超えるｇＲＮＡ分子をコードする核酸、ならびに、例えば、本明細書で記載されるＣａｓ９分子；ｄ）前出のｇＲＮＡ分子についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかのｇＲＮＡ分子、例えば、１つを超えるｇＲＮＡ分子をコードする核酸、ならびに、例えば、本明細書で記載されるＣａｓ９分子をコードする核酸；ｅ）上記のａ）～ｄ）のうちのいずれか、および鋳型核酸；ｆ）上記のａ）～ｄ）のうちのいずれか、および鋳型核酸をコードする配列を含む核酸；ｇ）前出の組成物についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの組成物；またはｈ）前出のベクターについての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかのベクターと接触させるステップを含む方法を提供する。複数の実施形態では、ｇＲＮＡ分子またはｇＲＮＡ分子をコードする核酸と、Ｃａｓ９分子またはＣａｓ９分子をコードする核酸とを、単一の組成物中に製剤化する。他の実施形態では、ｇＲＮＡ分子またはｇＲＮＡ分子をコードする核酸と、Ｃａｓ９分子またはＣａｓ９分子をコードする核酸とを、１つを超える組成物中に製剤化する。複数の実施形態では、１つを超える組成物を、同時に、または逐次的に送達する、例えば、本明細書で記載される細胞へと、同時に、または逐次的に送達する。複数の実施形態では、細胞は、動物細胞、例えば、哺乳動

物、霊長類、またはヒト細胞である。複数の実施形態では、細胞は、免疫エフェクター細胞（例えば、免疫エフェクター細胞の集団）、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞、例えば、Ｔ細胞、例えば、ＣＤ４＋　Ｔ細胞、ＣＤ８＋　Ｔ細胞、またはこれらの組合せである。複数の実施形態では、細胞は、例えば、本明細書で記載されるキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を発現するように操作されているか、または操作されることになる。複数の実施形態では、細胞は、例えば、本明細書で記載されるキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を含むか、またはこれらを含むことになる。複数の実施形態では、細胞は、例えば、本明細書で記載されるキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする核酸を含むか、またはこれらを含むことになる。複数の実施形態では、ＣＡＲは、（ａ）ＣＤ１９　ＣＡＲ；または（ｂ）ＢＣＭＡ　ＣＡＲである。複数の実施形態では、ＣＡＲは、配列番号７８８３～配列番号７８９８のうちのいずれか１つを含む抗原結合性ドメインを含むＣＤ１９　ＣＡＲである。複数の実施形態では、ＣＡＲは、ＣＤ１９　ＣＡＲであり、配列番号７９０８～配列番号７９２０のうちのいずれか１つを含む。複数の実施形態では、ＣＡＲは、配列番号７９３９～配列番号８１１２のうちのいずれか１つを含む抗原結合性ドメインを含むＢＣＭＡ　ＣＡＲである。複数の実施形態では、ＣＡＲは、ＢＣＭＡ　ＣＡＲであり、配列番号８５４９～配列番号８６２１のうちのいずれか１つを含み、例えば、配列番号８５５９を含む。複数の実施形態では、細胞は、前記細胞を投与される患者に関して同種異系である。複数の実施形態では、細胞を、健常ヒトドナーから単離する。複数の実施形態では、細胞は、前記細胞を投与される患者に関して自家である。

【００５９】

別の態様では、本発明は、前述の方法についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの方法により変更された例えば、本明細書で記載される方法により変更された細胞を提供する。別の態様では、本発明は、前述のｇＲＮＡ分子についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの、第１のｇＲＮＡ分子、または前述の組成物についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの組成物、前述の核酸についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの核酸、または前述のベクターについての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかのベクターを含む細胞を提供する。複数の実施形態では、ｇＲＮＡ分子、組成物、核酸、またはベクターを、ｅｘ　ｖｉｖｏにおいて、前記細胞へと導入する。他の実施形態では、ｇＲＮＡ分子、組成物、核酸、またはベクターを、ｉｎ　ｖｉｖｏにおいて、前記細胞へと導入する。複数の実施形態では、細胞は、動物細胞、例えば、哺乳動物、霊長類、またはヒト細胞である。複数の実施形態では、細胞は、免疫エフェクター細胞（例えば、免疫エフェクター細胞の集団）、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞、例えば、Ｔ細胞、例えば、ＣＤ４＋　Ｔ細胞、ＣＤ８＋　Ｔ細胞、またはこれらの組合せである。複数の実施形態では、細胞は、例えば、本明細書で記載されるキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を発現するように操作されているか、または操作されることになる。複数の実施形態では、細胞は、例えば、本明細書で記載されるキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を含むか、またはこれらを含むことになる。複数の実施形態では、細胞は、例えば、本明細書で記載されるキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする核酸を含むか、またはこれらを含むことになる。複数の実施形態では、ＣＡＲは、（ａ）ＣＤ１９　ＣＡＲ；または（ｂ）ＢＣＭＡ　ＣＡＲである。複数の実施形態では、ＣＡＲは、配列番号７８８３～配列番号７８９８のうちのいずれか１つを含む抗原結合性ドメインを含むＣＤ１９　ＣＡＲである。複数の実施形態では、ＣＡＲは、ＣＤ１９　ＣＡＲであり、配列番号７９０８～配列番号７９２０のうちのいずれか１つを含む。複数の実施形態では、ＣＡＲは、配列番号７９３９～配列番号８１１２のうちのいずれか１つを含む抗原結合性ドメインを含むＢＣＭＡ　ＣＡＲである。複数の実施形態では、ＣＡＲは、ＢＣＭＡ　ＣＡＲであり、配列番号８５４９～配列番号８６２１のうちのいずれか１つを含み、例えば、配列番号８５５９を含む。複数の実施形態では、細胞は、前記細胞を投与される患者に関して同種異系である。複数の実施形態では、細胞を、健常ヒトドナーから単離する。複数の実施形態では、細胞は、前記細胞を投与される患者に関して自家である。複数の実施形態では、細胞は、請求項１から６０のいずれかの、第２のｇＲＮＡ

分子、または前述のｇＲＮＡ分子についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの、第２のｇＲＮＡ分子をコードする核酸を含むか、含んでいるか、または含むことになり、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、同一でないターゲティングドメインを含む。複数の実施形態では、第１のｇＲＮＡ分子は、同種異系Ｔ細胞標的の標的配列と相補的なターゲティングドメイン（例えば、表１、３、４、または５に記載されているターゲティングドメイン）を含み、第２のｇＲＮＡ分子は、阻害性分子、または阻害性分子を介するシグナル伝達の下流のエフェクターの標的配列と相補的なターゲティングドメインを含む（例えば、表２または表６に記載されているターゲティングドメインを含む）。複数の実施形態では、阻害性分子、または阻害性分子を介するシグナル伝達の下流のエフェクターは、ＣＤ２７４、ＨＡＶＣＲ２、ＬＡＧ３、ＰＤＣＤ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＴＬＡ４、ＣＥＡＣＡＭ（例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３、および／またはＣＥＡＣＡＭ－５）、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、ＣＤ８０、ＣＤ８６、Ｂ７－Ｈ３（ＣＤ１１３）、Ｂ７－Ｈ４（ＶＴＣＮ１）、ＨＶＥＭ（ＴＮＦＲＳＦ１４またはＣＤ１０７）、ＫＩＲ、Ａ２ａＲ、ＭＨＣクラスＩ、ＭＨＣクラスＩＩ、ＧＡＬ９、アデノシン、およびＴＧＦベータ、またはＰＴＰＮ１１である。複数の実施形態では、第１のｇＲＮＡ分子は、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ２４７、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、またはＣＤ３Ｇの標的配列と相補的なターゲティングドメインを含み、第２のｇＲＮＡ分子は、ＮＬＲＣ５の標的配列と相補的なターゲティングドメインを含む、例えば、配列番号８６２２～配列番号１００８９のうちのいずれか１つを含む（例えば、これからなる）ターゲティングドメインを含む。複数の実施形態では、第１のｇＲＮＡ分子は、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ２４７、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、またはＣＤ３Ｇの標的配列と相補的なターゲティングドメインを含み、第２のｇＲＮＡ分子は、Ｂ２Ｍ、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－ＢまたはＨＬＡ－Ｃの標的配列と相補的なターゲティングドメインを含む。複数の実施形態では、細胞は、前述のｇＲＮＡ分子についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの、第３のｇＲＮＡ分子、または前述のｇＲＮＡ分子についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの、第３のｇＲＮＡ分子をコードする核酸をさらに含むか、含んでいるか、または含むことになり、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子と、第３のｇＲＮＡ分子とは、同一でないターゲティングドメインを含む。複数の実施形態では、第３のｇＲＮＡ分子は、ＣＩＩＴＡ、ＲＦＸＡＮＫ、ＲＦＸ５、またはＲＦＸＡＰ、例えば、ＣＩＩＴＡの標的配列と相補的なターゲティングドメインを含み、例えば、配列番号７７１７～配列番号７８０４のうちのいずれか１つを含む、例えば、これからなるターゲティングドメインを含む、例えば、配列番号７７６９、配列番号７７７１、または配列番号７７８５のうちのいずれか１つを含む、例えば、これからなるターゲティングドメインを含む。複数の実施形態では、細胞は、３つのｇＲＮＡ分子を含み、第１のｇＲＮＡ分子は、ＴＲＡＣの標的配列と相補的なターゲティングドメインを含み；第２のｇＲＮＡ分子は、Ｂ２Ｍの標的配列と相補的なターゲティングドメインを含み；第３のｇＲＮＡ分子は、ＣＩＩＴＡの標的配列と相補的なターゲティングドメインを含む。複数の実施形態では、細胞は、３つのｇＲＮＡ分子を含み、第１のｇＲＮＡ分子は、ＴＲＡＣの標的配列と相補的なターゲティングドメインを含み；第２のｇＲＮＡ分子は、ＮＬＲＣ５の標的配列と相補的なターゲティングドメインを含み；第３のｇＲＮＡ分子は、ＣＩＩＴＡの標的配列と相補的なターゲティングドメインを含む。複数の実施形態では、細胞は、２つのｇＲＮＡ分子を含み、第１のｇＲＮＡ分子は、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ２４７、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、またはＣＤ３Ｇの標的配列と相補的なターゲティングドメインを含み、第２のｇＲＮＡ分子は、ＮＲ３Ｃ１、ＤＣＫ、ＣＤ５２またはＦＫＢＰ１Ａの標的配列と相補的なターゲティングドメインを含む。

【００６０】

ｇＲＮＡ分子（例えば、本明細書で記載される、１つを超えるｇＲＮＡ分子）を含む細胞についての複数の実施形態では、

（１）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５５２８～配列番号５６２３、もしくは配列番

号５８１６～配列番号５９６５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号１～配列番号８３、および配列番号５４９２～配列番号５５２７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（２）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５５２８～配列番号５６２３、もしくは配列番号５８１６～配列番号５９６５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号９６９～配列番号１３４５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（３）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５５２８～配列番号５６２３、もしくは配列番号５８１６～配列番号５９６５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号１３４６～配列番号１６９８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（４）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５５２８～配列番号５６２３、もしくは配列番号５８１６～配列番号５９６５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号１６９９～配列番号２０６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（５）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５５２８～配列番号５６２３、もしくは配列番号５８１６～配列番号５９６５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号２０６９～配列番号２９４１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（６）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５５２８～配列番号５６２３、もしくは配列番号５８１６～配列番号５９６５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号５２７８～配列番号５４９１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（７）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５５２８～配列番号５６２３、もしくは配列番号５８１６～配列番号５９６５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号６２２７～配列番号６３２４からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（８）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５５２８～配列番号５６２３、もしくは配列番号５８１６～配列番号５９６５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号６３２５～配列番号６５８３からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（９）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５６２４～配列番号５６４３、もしくは配列番号５９６６～配列番号６０９７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号１～配列番号８３、および配列番号５４９２～配列番号５５２７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（１０）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５６２４～配列番号５６４３、もしくは配列番号５９６６～配列番号６０９７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号９６９～配列番号１３４５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（１１）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５６２４～配列番号５６４３、もしくは配列番号５９６６～配列番号６０９７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号１３４６～配列番号１６９８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（１２）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５６２４～配列番号５６４３、もしくは配列番号５９６６～配列番号６０９７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号１６９９～配列番号２０６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（１３）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５６２４～配列番号５６４３、もしくは配列番号５９６６～配列番号６０９７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号２０６９～配列番号２９４１からなる群から選

択されるターゲティングドメインを含むか；
（１４）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５６２４～配列番号５６４３、もしくは配列番号５９６６～配列番号６０９７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号５２７８～配列番号５４９１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（１５）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５６２４～配列番号５６４３、もしくは配列番号５９６６～配列番号６０９７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号６２２７～配列番号６３２４からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（１６）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５６２４～配列番号５６４３、もしくは配列番号５９６６～配列番号６０９７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号６３２５～配列番号６５８３からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（１７）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５６４４～配列番号５７１９、もしくは配列番号６０９８～配列番号６２２６からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号１～配列番号８３、および配列番号５４９２～配列番号５５２７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（１８）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５６４４～配列番号５７１９、もしくは配列番号６０９８～配列番号６２２６からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号９６９～配列番号１３４５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（１９）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５６４４～配列番号５７１９、もしくは配列番号６０９８～配列番号６２２６からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号１３４６～配列番号１６９８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（２０）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５６４４～配列番号５７１９、もしくは配列番号６０９８～配列番号６２２６からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号１６９９～配列番号２０６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（２１）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５６４４～配列番号５７１９、もしくは配列番号６０９８～配列番号６２２６からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号２０６９～配列番号２９４１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（２２）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５６４４～配列番号５７１９、もしくは配列番号６０９８～配列番号６２２６からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号５２７８～配列番号５４９１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（２３）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５６４４～配列番号５７１９、もしくは配列番号６０９８～配列番号６２２６からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号６２２７～配列番号６３２４からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（２４）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５６４４～配列番号５７１９、もしくは配列番号６０９８～配列番号６２２６からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号６３２５～配列番号６５８３からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（２５）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号８４～配列番号３９２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号１～配列番号８３、および配列番号５４９２～配列番号５５２７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（２６）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号８４～配列番号３９２からなる群から選択さ

れるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号９６９～配列番号１３４５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（２７）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号８４～配列番号３９２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号１３４６～配列番号１６９８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（２８）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号８４～配列番号３９２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号１６９９～配列番号２０６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（２９）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号８４～配列番号３９２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号２０６９～配列番号２９４１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（３０）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号８４～配列番号３９２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号５２７８～配列番号５４９１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（３１）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号８４～配列番号３９２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号６２２７～配列番号６３２４からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（３２）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号８４～配列番号３９２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号６３２５～配列番号６５８３からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（３３）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号３９３～配列番号５３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号１～配列番号８３、および配列番号５４９２～配列番号５５２７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（３４）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号３９３～配列番号５３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号９６９～配列番号１３４５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（３５）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号３９３～配列番号５３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号１３４６～配列番号１６９８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（３６）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号３９３～配列番号５３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号１６９９～配列番号２０６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（３７）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号３９３～配列番号５３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号２０６９～配列番号２９４１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（３８）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号３９３～配列番号５３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号５２７８～配列番号５４９１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（３９）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号３９３～配列番号５３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号６２２７～配列番号６３２４からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（４０）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号３９３～配列番号５３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号６３２５～配列番号６５８３からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（４１）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５３３～配列番号８３９からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号１～配列番号８３、および配列番号５４９２～配列番号５５２７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（４２）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５３３～配列番号８３９からなる群から選択

されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号９６９～配列番号１３４５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（４３）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５３３～配列番号８３９からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号１３４６～配列番号１６９８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（４４）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５３３～配列番号８３９からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号１６９９～配列番号２０６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（４５）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５３３～配列番号８３９からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号２０６９～配列番号２９４１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（４６）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５３３～配列番号８３９からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号５２７８～配列番号５４９１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（４７）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５３３～配列番号８３９からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号６２２７～配列番号６３２４からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（４８）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５３３～配列番号８３９からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号６３２５～配列番号６５８３からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（４９）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号８４０～配列番号９６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号１～配列番号８３、および配列番号５４９２～配列番号５５２７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（５０）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号８４０～配列番号９６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号９６９～配列番号１３４５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（５１）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号８４０～配列番号９６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号１３４６～配列番号１６９８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（５２）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号８４０～配列番号９６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号１６９９～配列番号２０６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（５３）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号８４０～配列番号９６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号２０６９～配列番号２９４１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（５４）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号８４０～配列番号９６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号５２７８～配列番号５４９１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（５５）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号８４０～配列番号９６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号６２２７～配列番号６３２４からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；または
（５６）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号８４０～配列番号９６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号６３２５～配列番号６５８３からなる群から選択されるターゲティングドメインを含む。

【００６１】

前述の細胞についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかを含む、複数の実施形態では、細胞は、阻害性分子、または阻害性分子を介するシグナル伝達の下流のエフェクターの標的配列と相補的なターゲティングドメインを含む第３のｇＲＮＡ分子をさらに含み、阻害性分子、または阻害性分子を介するシグナル伝達の下流のエフェクター

は、ＣＤ２７４、ＨＡＶＣＲ２、ＬＡＧ３、ＰＤＣＤ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＴＬＡ４、ＣＥＡＣＡＭ（例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３、および／またはＣＥＡＣＡＭ－５）、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、ＣＤ８０、ＣＤ８６、Ｂ７－Ｈ３（ＣＤ１１３）、Ｂ７－Ｈ４（ＶＴＣＮ１）、ＨＶＥＭ（ＴＮＦＲＳＦ１４またはＣＤ１０７）、ＫＩＲ、Ａ２ａＲ、ＭＨＣクラスＩ、ＭＨＣクラスＩＩ、ＧＡＬ９、アデノシン、およびＴＧＦベータ、またはＰＴＰＮ１１であり、例えば、第３のｇＲＮＡ分子は、１５（ａ）～１５（ｅ）のうちのいずれかのターゲティングドメインを含む。

【００６２】

ｇＲＮＡ分子（例えば、本明細書で記載される、１つを超えるｇＲＮＡ分子）を含む細胞についての複数の実施形態では、

（１）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５５２８～配列番号５６２３、もしくは配列番号５８１６～配列番号５９６５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号２９４２～配列番号３２７０からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（２）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５５２８～配列番号５６２３、もしくは配列番号５８１６～配列番号５９６５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号３２７１～配列番号３５４１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（３）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５５２８～配列番号５６２３、もしくは配列番号５８１６～配列番号５９６５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号３５４２～配列番号４０３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（４）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５５２８～配列番号５６２３、もしくは配列番号５８１６～配列番号５９６５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号４０３３～配列番号４５８９、および配列番号５７２０～配列番号５８１５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（５）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５５２８～配列番号５６２３、もしくは配列番号５８１６～配列番号５９６５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号４５９０～配列番号５２７７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（６）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５６２４～配列番号５６４３、もしくは配列番号５９６６～配列番号６０９７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号２９４２～配列番号３２７０からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（７）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５６２４～配列番号５６４３、もしくは配列番号５９６６～配列番号６０９７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号３２７１～配列番号３５４１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（８）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５６２４～配列番号５６４３、もしくは配列番号５９６６～配列番号６０９７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号３５４２～配列番号４０３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（９）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５６２４～配列番号５６４３、もしくは配列番号５９６６～配列番号６０９７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号４０３３～配列番号４５８９、および配列番号５７２０～配列番号５８１５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；

（１０）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５６２４～配列番号５６４３、もしくは配列番号５９６６～配列番号６０９７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号４５９０～配列番号５２７７からなる群から選

択されるターゲティングドメインを含むか；
（１１）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５６４４～配列番号５７１９、もしくは配列番号６０９８～配列番号６２２６からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号２９４２～配列番号３２７０からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（１２）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５６４４～配列番号５７１９、もしくは配列番号６０９８～配列番号６２２６からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号３２７１～配列番号３５４１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（１３）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５６４４～配列番号５７１９、もしくは配列番号６０９８～配列番号６２２６からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号３５４２～配列番号４０３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（１４）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５６４４～配列番号５７１９、もしくは配列番号６０９８～配列番号６２２６からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号４０３３～配列番号４５８９、および配列番号５７２０～配列番号５８１５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（１５）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５６４４～配列番号５７１９、もしくは配列番号６０９８～配列番号６２２６からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号４５９０～配列番号５２７７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（１６）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号８４～配列番号３９２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号２９４２～配列番号３２７０からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（１７）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号８４～配列番号３９２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号３２７１～配列番号３５４１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（１８）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号８４～配列番号３９２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号３５４２～配列番号４０３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（１９）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号８４～配列番号３９２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号４０３３～配列番号４５８９、および配列番号５７２０～配列番号５８１５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（２０）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号８４～配列番号３９２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号４５９０～配列番号５２７７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（２１）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号３９３～配列番号５３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号２９４２～配列番号３２７０からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（２２）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号３９３～配列番号５３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号３２７１～配列番号３５４１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（２３）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号３９３～配列番号５３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号３５４２～配列番号４０３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（２４）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号３９３～配列番号５３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号４０３３～配列番号４５８９、および配列番号５７２０～配列番号５８１５からなる群から選択され

るターゲティングドメインを含むか；
（２５）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号３９３～配列番号５３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号４５９０～配列番号５２７７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（２６）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５３３～配列番号８３９からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号２９４２～配列番号３２７０からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（２７）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５３３～配列番号８３９からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号３２７１～配列番号３５４１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（２８）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５３３～配列番号８３９からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号３５４２～配列番号４０３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（２９）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５３３～配列番号８３９からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号４０３３～配列番号４５８９、および配列番号５７２０～配列番号５８１５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（３０）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５３３～配列番号８３９からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号４５９０～配列番号５２７７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（３１）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号８４０～配列番号９６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号２９４２～配列番号３２７０からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（３２）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号８４０～配列番号９６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号３２７１～配列番号３５４１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（３３）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号８４０～配列番号９６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号３５４２～配列番号４０３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；
（３４）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号８４０～配列番号９６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号４０３３～配列番号４５８９、および配列番号５７２０～配列番号５８１５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；または
（３５）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号８４０～配列番号９６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号４５９０～配列番号５２７７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含む。
【００６３】
細胞についての複数の実施形態では、第１のｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインと、第２のｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインと、存在する場合、第３のｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインとは、
ｇ）表３３の組合せＡ１～組合せＡ７２；
ｈ）表３４の組合せＢ１～組合せＢ８４；
ｉ）表３５の組合せＣ１～組合せＣ４２；
ｊ）表３６の組合せＤ１～組合せＤ３６；
ｋ）表３７の組合せＥ１～組合せＥ３０；または
ｌ）表３８の組合せＦ１～組合せＦ６０
のうちのいずれかの配列
を含む、例えば、これからなる。
【００６４】
細胞についての複数の実施形態では、第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５５６９、配列

番号５５９２、または配列番号５５８６を含むターゲティングドメインを含み、第２のｇＲＮＡ分子は、配列番号５７７５を含むターゲティングドメインを含む。

【００６５】

前述の細胞についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかでは、第１のｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインに相補的な標的配列を含む遺伝子、および、任意選択で、第２のｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインに相補的な標的配列を含む遺伝子、および／または第３のｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインに相補的な標的配列を含む遺伝子を、第１のｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインに相補的な標的配列を含む遺伝子、および、任意選択で、第２のｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインに相補的な標的配列を含む遺伝子の機能的産物、ならびに／または第３のｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインに相補的な標的配列を含む遺伝子の機能的産物の発現を、低減するか、または消失させるように変更している。

【００６６】

別の態様では、本発明は、対象において抗腫瘍免疫をもたらす方法であって、対象へと、有効量の、本明細書で記載される細胞、例えば、前述の細胞についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの細胞を投与するステップを含む方法を提供する。

【００６７】

別の態様では、本発明は、対象におけるがんを処置する方法であって、対象へと、有効量の、本明細書で記載される細胞、例えば、前述の細胞についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの細胞を投与するステップを含む方法を提供する。

【００６８】

別の態様では、本発明は、腫瘍抗原の発現と関連する疾患、例えば、増殖性疾患、前がん性状態、がん、および腫瘍抗原の発現と関連する非がん関連適応症を有する対象を処置する方法であって、対象へと、有効量の、本明細書で記載される細胞、例えば、前述の細胞についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの細胞を投与するステップを含む方法を提供する。複数の実施形態では、腫瘍抗原の発現と関連する疾患は、がんまたは非がん関連適応症である。複数の実施形態では、疾患は、結腸がん、直腸がん、腎細胞癌、肝臓がん、肺非小細胞癌、小腸がん、食道がん、黒色腫、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、頭頚部がん、皮膚または眼内悪性黒色腫、子宮がん、卵巣がん、直腸がん、肛門領域がん、胃がん、精巣がん、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頚癌、膣癌、外陰癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、内分泌系がん、甲状腺がん、副甲状腺がん、副腎がん、軟組織肉腫、尿道がん、陰茎がん、小児充実性腫瘍、膀胱がん、腎または尿管がん、腎盂癌、中枢神経系（ＣＮＳ）新生物、原発性ＣＮＳリンパ腫、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮がん、扁平上皮がん、Ｔ細胞リンパ腫、環境誘導性がん、前記がんの組合せ、および前記がんの転移性病変から選択されるがんである。複数の実施形態では、がんは、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、急性白血病、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、Ｂ細胞性急性リンパ性白血病（Ｂ－ＡＬＬ）、Ｔ細胞性急性リンパ性白血病（Ｔ－ＡＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、Ｂ細胞前リンパ球性白血病、芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、毛様細胞白血病、小細胞または大細胞型濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性状態、ＭＡＬＴリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成および骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、形質芽細胞性リンパ腫、形質細胞様樹状細胞腫瘍、ワルデンシュトロームマクログロブリン血症、および前白血病からなる群から選択される血液がんである。

【００６９】

前述の方法のうちのいずれかについての、複数の実施形態では、方法は、化学療法剤、例えば、シクロホスファミド、フルダラビン、またはシクロホスファミドおよびフルダラビンを投与するステップをさらに含む。方法についての複数の実施形態では、方法は、対象へと、有効量の、本明細書で記載される細胞、例えば、前述の細胞についての、複数の

態様および複数の実施形態のうちのいずれかの細胞を投与するステップの前に、リンパ球枯渇剤または免疫抑制薬を投与するステップを含む。

【００７０】

別の態様では、本発明は、免疫療法のための細胞（例えば、細胞集団）を調製する方法であって、（ａ）例えば、２ｂ～２ｈのうちのいずれかのｇＲＮＡ分子（本明細書で記載される）、例えば、１つを超えるｇＲＮＡ分子、例えば、請求項３、４、５、１０、１１または１２のいずれかのｇＲＮＡ分子、例えば、１つを超えるｇＲＮＡ分子を、前記細胞へと導入することによって、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）の構成要素の発現を低減するか、または消失させることにより、細胞を改変するステップと；（ｂ）例えば、２ａ、２ｉ、２ｊ、または２ｋのうちのいずれかのｇＲＮＡ分子（本明細書で記載される）、例えば、１つを超えるｇＲＮＡ分子、例えば、請求項６または７のいずれかのｇＲＮＡ分子、例えば、１つを超えるｇＲＮＡ分子を、前記細胞へと導入することによって、ＨＬＡ（例えば、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ｂ、および／またはＨＬＡ－Ｃ）またはＢ２Ｍの発現を低減するか、または消失させることにより、細胞を改変するステップと；（ｃ）前記細胞を拡大するステップとを含む方法を提供する。複数の実施形態では、方法は、例えば、ｇＲＮＡ分子（本明細書で記載される）、例えば、２ｐの、１つを超えるｇＲＮＡ分子、例えば、請求項８または９のいずれかのｇＲＮＡ分子、例えば、１つを超えるｇＲＮＡ分子を、前記細胞へと導入することによって、ＣＩＩＴＡの発現を低減するか、または消失させることにより、細胞を改変するステップをさらに含み、この場合、前記細胞を拡大するステップの前に、前記改変するステップを、任意選択で行う。

【００７１】

別の態様では、本発明は、免疫療法のための細胞（例えば、細胞集団）を調製する方法であって、（ａ）例えば、２ｂ～２ｈのうちのいずれかのｇＲＮＡ分子（本明細書で記載される）、例えば、１つを超えるｇＲＮＡ分子、例えば、請求項３、４、５、１０、１１または１２のいずれかのｇＲＮＡ分子（本明細書で記載される）、例えば、１つを超えるｇＲＮＡ分子を、前記細胞へと導入することによって、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）の構成要素の発現を低減するか、または消失させることにより、細胞を改変するステップと；（ｂ）例えば、２ｌ、２ｍ、２ｎ、または２ｏのうちのいずれかのｇＲＮＡ分子（本明細書で記載される）、例えば、１つを超えるｇＲＮＡ分子（本明細書で記載される）、例えば、請求項１３のｇＲＮＡ分子（本明細書で記載される）、例えば、１つを超えるｇＲＮＡ分子を、前記細胞へと導入することによって、免疫抑制薬の標的の発現を低減するか、または消失させることにより、細胞を改変するステップと；（ｃ）前記細胞を拡大するステップとを含む方法を提供する。

【００７２】

細胞を調製する前述の方法のうちのいずれかについての複数の実施形態では、方法は、（ｄ）例えば、請求項１４または１５のｇＲＮＡ分子（本明細書で記載される）、例えば、１つを超えるｇＲＮＡ分子を、前記細胞へと導入することによって、第１の阻害性分子、または阻害性分子を介するシグナル伝達の下流のエフェクターの発現を低減するか、または消失させることにより、細胞を改変するステップをさらに含み、この場合、前記細胞を拡大するステップの前に、前記改変するステップを、任意選択で行う。

【００７３】

別の態様では、本発明は、免疫療法のための細胞（例えば、細胞集団）を調製する方法であって、（ａ）例えば、請求項１４のｇＲＮＡ分子（本明細書で記載される）、例えば、１つを超えるｇＲＮＡ分子、例えば、請求項１５から１７のいずれかのｇＲＮＡ分子、例えば、１つを超えるｇＲＮＡ分子を、前記細胞へと導入することによって、第１の阻害性分子、または阻害性分子を介するシグナル伝達の下流のエフェクターの発現を低減するか、または消失させることにより、細胞を改変するステップと；（ｃ）前記細胞を拡大するステップとを含む方法を提供する。

【００７４】

細胞を調製する前述の方法のうちのいずれかについての複数の実施形態では、方法は、

（ｅ）例えば、請求項１４または１５のｇＲＮＡ分子、例えば、１つを超えるｇＲＮＡ分子を、前記細胞へと導入することによって、第２の阻害性分子、または阻害性分子を介するシグナル伝達の下流のエフェクターの発現を低減するか、または消失させることにより、細胞を改変するステップをさらに含み、この場合、第１の阻害性分子、または阻害性分子を介するシグナル伝達の下流のエフェクターと、第２の阻害性分子、または阻害性分子を介するシグナル伝達の下流のエフェクターとは異なる。

【００７５】

細胞を調製する前述の方法のうちのいずれかについての複数の実施形態では、ｇＲＮＡ分子の各々の導入は、同時的または逐次的である。複数の実施形態では、ｇＲＮＡ分子の各々の導入は、逐次的であり、少なくとも２４時間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、８日間、９日間、または１０日間隔てられる。

【００７６】

細胞を調製する前述の方法のうちのいずれかについての複数の実施形態では、方法は、細胞へと、例えば、本明細書で記載される、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする核酸を導入するステップをさらに含む。複数の実施形態では、ＣＡＲをコードする核酸を、鋳型核酸上に配置する。複数の実施形態では、ＣＡＲをコードする核酸を、ＲＮＡベクター上に配置する。複数の実施形態では、ＣＡＲをコードする核酸を、レンチウイルスベクター上に配置する。

【００７７】

細胞を調製する前述の方法のうちのいずれかについての複数の実施形態では、方法は、ＴＣＲの発現について陰性である細胞を単離するステップをさらに含む。複数の実施形態では、単離するステップは、細胞のうちの、約７５％を超えるもの、例えば、約８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または９９．５％を超えるものが、ＴＣＲの発現について陰性である細胞集団を結果としてもたらす。複数の実施形態では、ＴＣＲの発現について陰性である細胞を単離するステップは、細胞集団を、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）の構成要素に特異的な抗体を含み、任意選択で、固体支持体または検出用標識に結合させた組成物と接触させること、および前記抗体に結合しない細胞を単離することを含む。複数の実施形態では、細胞は、免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞、例えば、Ｔ細胞である。複数の実施形態では、細胞は、それらが投与される対象に対して同種異系であり、例えば、細胞を、健常ドナー、例えば、腫瘍抗原の発現と関連する状態を患っていないドナーから単離する。複数の実施形態では、細胞は、それらが投与される対象に対して自家である。細胞を調製する前述の方法のうちのいずれかについての複数の実施形態では、ステップ（ａ）および／または（ｂ）を、ｅｘ　ｖｉｖｏで実施する。複数の実施形態では、ステップ（ｃ）を、ｅｘ　ｖｉｖｏで実施する。複数の実施形態では、ステップ（ｃ）の拡大を、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、もしくは１５日間にわたり、または２～１５、２～１４、２～１３、２～１２、２～１１、２～１０、３～１０、２～９、３～９、２～８、３～８、２～７、３～７、２～６、３～６、２～５、もしくは３～５日間にわたり実施する。

【００７８】

細胞を調製する前述の方法のうちのいずれかについての複数の実施形態では、ｇＲＮＡ分子は、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子であり、ｇＲＮＡ分子（例えば、組合せで使用される）の各々のターゲティングドメインは、表３３、表３４、表３５、表３６、表３７または表３８に列挙される組合せのうちのいずれかの配列を含む、例えば、これからなる。複数の実施形態では、ｇＲＮＡ分子の各々のターゲティングドメインは、

ａ）表３３の組合せＡ１～組合せＡ７２、例えば、組合せＡ１～Ａ４、組合せＡ５～Ａ８、組合せＡ３７～Ａ４０、または組合せＡ４１～Ａ４４；

ｂ）表３４の組合せＢ１～組合せＢ８４；

ｃ）表３５の組合せＣ１～組合せＣ４２；

ｄ）表３６の組合せＤ１～組合せＤ３６、例えば、組合せＤ２、組合せＤ４、組合せＤ

２０、または組合せＤ２２；
ｅ）表３７の組合せＥ１～組合せＥ３０、例えば、組合せＥ２、組合せＥ４、組合せＥ８、または組合せＥ１０；または
ｆ）表３８の組合せＦ１～組合せＦ６０、例えば、組合せＦ１～Ｆ４、組合せＦ５～Ｆ８、組合せＦ１３～Ｆ１６、または組合せＦ１７～Ｆ２０のうちのいずれか
のうちのいずれかの配列
を含む、例えば、これからなる。
【００７９】
別の態様では、本発明は、それを必要とする対象を処置する方法であって、本明細書で記載される細胞を調製する方法、例えば、細胞を調製する方法についての、前述の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの方法により調製された細胞（例えば、細胞集団）を投与するステップを含む方法を提供する。複数の実施形態、特に、免疫抑制薬の標的の標的配列に結合するｇＲＮＡ分子を含む、複数の実施形態では、方法は、免疫抑制剤、例えば、ラパマイシン、ラパログ、またはｍＴｏｒ阻害剤、例えば、ＲＡＤ００１を投与するステップをさらに含む。複数の実施形態では、対象は、腫瘍抗原の発現と関連する疾患、例えば、増殖性疾患、前がん性状態、がん、および腫瘍抗原の発現と関連する非がん関連適応症を有し、この場合、前記投与は、前記腫瘍抗原の発現と関連する疾患を処置する。複数の実施形態では、腫瘍抗原の発現と関連する疾患は、がんまたは非がん関連適応症である。複数の実施形態では、疾患は、結腸がん、直腸がん、腎細胞癌、肝臓がん、肺非小細胞癌、小腸がん、食道がん、黒色腫、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、頭頸部がん、皮膚または眼内悪性黒色腫、子宮がん、卵巣がん、直腸がん、肛門領域がん、胃がん、精巣がん、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頚癌、膣癌、外陰癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、内分泌系がん、甲状腺がん、副甲状腺がん、副腎がん、軟組織肉腫、尿道がん、陰茎がん、小児充実性腫瘍、膀胱がん、腎または尿管がん、腎盂癌、中枢神経系（ＣＮＳ）新生物、原発性ＣＮＳリンパ腫、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮がん、扁平上皮がん、Ｔ細胞リンパ腫、環境誘導性がん、前記がんの組合せ、および前記がんの転移性病変から選択されるがんである。複数の実施形態では、がんは、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、急性白血病、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、Ｂ細胞性急性リンパ性白血病（Ｂ－ＡＬＬ）、Ｔ細胞性急性リンパ性白血病（Ｔ－ＡＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、Ｂ細胞前リンパ球性白血病、芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、毛様細胞白血病、小細胞または大細胞型濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性状態、ＭＡＬＴリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成および骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、形質芽細胞性リンパ腫、形質細胞様樹状細胞腫瘍、ワルデンシュトロームマクログロブリン血症、および前白血病からなる群から選択される血液がんである。
【００８０】
別の態様では、本発明は、疾患を患っている患者を処置する方法であって、
（ａ）同種異系ドナーに由来する細胞集団を用意するステップと；
（ｂ）細胞へと、ＣＤ２４７、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ３Ｇ、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、およびＴＲＢＣ２から選択される遺伝子内の標的配列に相補的なターゲティングドメインを含む、第１のｇＲＮＡ分子（または前記ｇＲＮＡ分子をコードする核酸）を含む、ＣＲＩＳＰＲ系（例えば、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）Ｃａｓ９によるＣＲＩＳＰＲ系）を導入するステップと；
（ｃ）任意選択で、機能的ＴＣＲの発現を低減したか、または消失させた細胞を選択するステップと；
（ｄ）細胞に、ＣＡＲをコードする核酸を形質導入するステップと；
（ｅ）細胞を、それを必要とする患者、例えば、ＣＡＲにより認識される抗原の発現と関連する疾患を有する患者へと投与するステップと
を含む方法を提供する。複数の実施形態では、ＣＤ２４７、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ３

Ｇ、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、またはＴＲＢＣ２に対する第１のｇＲＮＡ分子は、２（ｂ）～２（ｈ）のうちのいずれかのｇＲＮＡ分子である、例えば、請求項３、４、５、１０、１１または１２のいずれかのｇＲＮＡ分子である。

【００８１】

複数の実施形態では、疾患を患っている患者を処置する方法は、細胞へと、Ｂ２Ｍ、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－ＢまたはＨＬＡ－Ｃから選択される遺伝子内の標的配列に相補的なターゲティングドメインを含む、第２のｇＲＮＡ分子（または前記ｇＲＮＡ分子をコードする核酸）を含む、ＣＲＩＳＰＲ系（例えば、化膿連鎖球菌（Ｓ．pyogenes）Ｃａｓ９によるＣＲＩＳＰＲ系）を導入するステップをさらに含む。複数の実施形態では、Ｂ２Ｍ、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ｂ、またはＨＬＡ－Ｃに対する第２のｇＲＮＡは、２（ａ）または２（ｉ）～２（ｋ）のうちのいずれかのｇＲＮＡ分子である、例えば、請求項６または７のいずれかのｇＲＮＡ分子である。複数の実施形態では、方法は、細胞へと、ＣＩＩＴＡ、ＲＦＸＡＮＫ、ＲＦＸＡＰ、ＲＦＸ５、ＨＬＡ－ＤＭ、ＨＬＡ－ＤＯ、ＨＬＡ－ＤＲ、ＨＬＡ－ＤＱ、およびＨＬＡ－ＤＰから選択される遺伝子内の標的配列に相補的なターゲティングドメインを含む、第３のｇＲＮＡ分子（または前記ｇＲＮＡ分子をコードする核酸）を含む、ＣＲＩＳＰＲ系（例えば、化膿連鎖球菌（Ｓ．pyogenes）Ｃａｓ９によるＣＲＩＳＰＲ系）を導入するステップをさらに含む。複数の実施形態では、第３のｇＲＮＡ分子は、２（ａ）または２（ｉ）～２（ｋ）のうちのいずれかのｇＲＮＡ分子である、例えば、請求項６または７のいずれかのｇＲＮＡ分子である。

【００８２】

他の実施形態では、疾患を患っている患者を処置する方法は、細胞へと、ＤＣＫ、ＣＤ５２、ＦＫＢＰ１Ａ、またはＮＲ３Ｃ１から選択される遺伝子内の標的配列に相補的なターゲティングドメインを含む、第２のｇＲＮＡ分子（または前記ｇＲＮＡ分子をコードする核酸）を含む、ＣＲＩＳＰＲ系（例えば、化膿連鎖球菌（Ｓ．pyogenes）Ｃａｓ９によるＣＲＩＳＰＲ系）を導入するステップをさらに含む。複数の実施形態では、ＤＣＫ、ＣＤ５２、ＦＫＢＰ１Ａ、またはＮＲ３Ｃ１に対する第２のｇＲＮＡ分子は、２（ｌ）～２（ｏ）のうちのいずれかの第２のｇＲＮＡ分子である、例えば、請求項１３の第２のｇＲＮＡ分子である。第２のｇＲＮＡが、ＤＣＫに対するものであり、方法が、ヌクレオシド類似体ベースの薬物を、前記患者へと投与するステップをさらに含む、複数の実施形態では、例えば、ヌクレオシド類似体ベースの薬物は、シタラビンまたはゲムシタビンである。第２のｇＲＮＡが、ＣＤ５２に対するものであり、方法が、抗ＣＤ５２抗体またはその抗原結合性断片を、前記患者へと投与するステップをさらに含む、複数の実施形態では、例えば、抗ＣＤ５２抗体またはその抗原結合性断片は、アレムツズマブ（ＣＡＭＰＡＴＨ（登録商標））である。第２のｇＲＮＡが、ＦＫＢＰ１Ａに対する複数の実施形態では、方法は、ＦＫ５０６、シクロスポリン、ラパマイシンもしくはラパログ、またはＲＡＤ００１などのｍＴｏｒ阻害剤を、前記患者へと投与するステップをさらに含む。第２のｇＲＮＡが、ＮＲ３Ｃ１に対するものであり、方法が、コルチコステロイドを、前記患者へと投与するステップをさらに含む、複数の実施形態では、例えば、コルチコステロイドは、デキサメタゾンである。

【００８３】

前述の疾患を患っている患者を処置する方法のうちのいずれかについての、複数の実施形態では、ｇＲＮＡ分子は、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子であり、ｇＲＮＡ分子（例えば、組合せで使用される）の各々のターゲティングドメインは、表３３、表３４、表３５、表３６、表３７または表３８に列挙される組合せのうちのいずれかの配列を含む、例えば、これからなる。複数の実施形態では、ｇＲＮＡ分子の各々のターゲティングドメインは、

ａ）表３３の組合せＡ１～組合せＡ７２、例えば、組合せＡ１～Ａ４、組合せＡ５～Ａ８、組合せＡ３７～Ａ４０、または組合せＡ４１～Ａ４４；

ｂ）表３４の組合せＢ１～組合せＢ８４；

ｃ）表３５の組合せＣ１～組合せＣ４２；

ｄ）表３６の組合せＤ１～組合せＤ３６、例えば、組合せＤ２、組合せＤ４、組合せＤ２０、または組合せＤ２２；
ｅ）表３７の組合せＥ１～組合せＥ３０、例えば、組合せＥ２、組合せＥ４、組合せＥ８、または組合せＥ１０；または
ｆ）表３８の組合せＦ１～組合せＦ６０、例えば、組合せＦ１～Ｆ４、組合せＦ５～Ｆ８、組合せＦ１３～Ｆ１６、または組合せＦ１７～Ｆ２０のうちのいずれか
のうちのいずれかの配列
を含む、例えば、これからなる。

【００８４】

前述の疾患を患っている患者を処置する方法のうちのいずれかについての、複数の実施形態では、方法は、細胞へと、ＣＤ２７４、ＨＡＶＣＲ２、ＬＡＧ３、ＰＤＣＤ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＴＬＡ４、ＣＥＡＣＡＭ（例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３、および／またはＣＥＡＣＡＭ－５）、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、ＣＤ８０、ＣＤ８６、Ｂ７－Ｈ３（ＣＤ１１３）、Ｂ７－Ｈ４（ＶＴＣＮ１）、ＨＶＥＭ（ＴＮＦＲＳＦ１４またはＣＤ１０７）、ＫＩＲ、Ａ２ａＲ、ＭＨＣクラスＩ、ＭＨＣクラスＩＩ、ＧＡＬ９、アデノシン、およびＴＧＦベータ、またはＰＴＰＮ１１から選択される遺伝子内の標的配列に相補的なターゲティングドメインを含む、第４のｇＲＮＡ分子（または前記ｇＲＮＡ分子をコードする核酸）を含む、ＣＲＩＳＰＲ系（例えば、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）Ｃａｓ９によるＣＲＩＳＰＲ系）を導入するステップをさらに含み、例えば、第４のｇＲＮＡ分子は、ＣＤ２７４、ＨＡＶＣＲ２、ＬＡＧ３、ＰＤＣＤ１、またはＰＴＰＮ１１に対するもの、例えば、１５（ａ）～（ｅ）のうちのいずれかのｇＲＮＡ分子、例えば、請求項１６から１７のいずれかのｇＲＮＡ分子である。

【００８５】

別の態様では、本発明は、疾患を患っている患者を処置する方法であって、
（ａ）細胞集団（本明細書で記載される）、例えば、免疫エフェクター細胞を用意するステップと；
（ｂ）細胞集団へと、ＣＤ２４７、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ３Ｇ、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、およびＴＲＢＣ２から選択される遺伝子内の標的配列に相補的なターゲティングドメインを含む、第１のｇＲＮＡ分子（または前記ｇＲＮＡ分子をコードする核酸）を含む、ＣＲＩＳＰＲ系（例えば、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）Ｃａｓ９によるＣＲＩＳＰＲ系）を導入するステップと；
（ｃ）細胞集団へと、Ｂ２Ｍ、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ｂ、およびＨＬＡ－Ｃから選択される遺伝子内の標的配列に相補的なターゲティングドメインを含む、第２のｇＲＮＡ分子（または前記ｇＲＮＡ分子をコードする核酸）を含む、ＣＲＩＳＰＲ系（例えば、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）Ｃａｓ９によるＣＲＩＳＰＲ系）を導入するステップと；
（ｄ）任意選択で、機能的ＴＣＲ、機能的Ｂ２Ｍ、または機能的ＴＣＲおよびＢ２Ｍの両方の発現を低減したか、または消失させた細胞を選択するステップと；
（ｄ）細胞集団へとＣＡＲをコードする核酸を導入するステップと；
（ｅ）細胞集団を、それを必要とする患者、例えば、ＣＡＲにより認識される抗原の発現と関連する疾患を有する患者へと投与するステップと
を含む方法を提供する。方法についての複数の実施形態では、方法は、（ｆ）細胞集団へと、ＣＩＩＴＡ、ＲＦＸＡＮＫ、ＲＦＸ５、およびＲＦＸＡＰから選択される遺伝子内の標的配列に相補的なターゲティングドメインを含む、第３のｇＲＮＡ分子（または前記ｇＲＮＡ分子をコードする核酸）を含む、ＣＲＩＳＰＲ系（例えば、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）Ｃａｓ９によるＣＲＩＳＰＲ系）を導入するステップをさらに含む。複数の実施形態では、第１のｇＲＮＡ分子は、例えば、本明細書で記載される、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、およびＴＲＢＣ２から選択される遺伝子、例えば、ＴＲＡＣ内の標的配列に相補的なターゲティングドメインを含み、例えば、配列番号５５６９、配列番号５５８５、配列番号５５９２、配列番号５６０１、配列番号５５８９、配列番号５６００、配列番号５５９

４、配列番号５５７１、配列番号５５９３、配列番号５５７４、配列番号５５９８、配列番号５５８６、配列番号５５９９、配列番号５５９１、配列番号５６１０、配列番号５６０８、配列番号５６１７、配列番号５６１９、および配列番号５６２０から選択されるターゲティングドメイン、例えば、配列番号５５６９、配列番号５５９２、配列番号５５８７、配列番号５５９９、配列番号５６００、および配列番号５５８６から選択されるターゲティングドメイン、例えば、配列番号５５６９、配列番号５５８６、および配列番号５５９２から選択されるターゲティングドメインを含む（例えば、これからなる）。他の実施形態では、第１のｇＲＮＡ分子は、例えば、本明細書で記載される、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ３Ｇ、およびＣＤ３Ｄから選択される遺伝子内の標的配列に相補的なターゲティングドメインを含む。複数の実施形態では、第２のｇＲＮＡ分子は、例えば、本明細書で記載されるＢ２Ｍ遺伝子であって、例えば、配列番号５５１９、配列番号５４９７、配列番号５４９９、配列番号５４９８、配列番号５５０３、配列番号５４９６、配列番号５５０７、配列番号５５１５、配列番号５４９３、配列番号５５０６、配列番号５５０９、配列番号５５１７、配列番号５５２１、配列番号５５２０、配列番号５５００、配列番号５４９４、配列番号５５０８、配列番号５５１４、および配列番号５４９２から選択されるターゲティングドメイン、例えば、配列番号５４９６、配列番号５４９８、および配列番号５５０９から選択されるターゲティングドメインを含む（例えば、これからなる）Ｂ２Ｍ遺伝子内の標的配列に相補的なターゲティングドメインを含む。複数の実施形態では、第３のｇＲＮＡ分子は、例えば、本明細書で記載されるＣＩＩＴＡ遺伝子であって、例えば、配列番号７７７１、配列番号７７６９、配列番号７７７３、配列番号７７２６、配列番号７７５８、配列番号７７３９、配列番号７７７９、配列番号７７７０、配列番号７７４９、配列番号７７５４、配列番号７７４５、配列番号７７８５、配列番号７７３１、配列番号７７７２、配列番号７７４３、または配列番号７７５０から選択されるターゲティングドメイン、例えば、配列番号７７６９、配列番号７７７１、配列番号７７３９、または配列番号７７８５から選択されるターゲティングドメインを含む（例えば、これからなる）ＣＩＩＴＡ遺伝子内の標的配列に相補的なターゲティングドメインを含む。好ましい実施形態では、ｇＲＮＡ分子（例えば、組合せで使用される）の各々のターゲティングドメインは、表３３、表３４、または表３８に列挙される組合せのうちのいずれかの配列を含む、例えば、これからなる。複数の実施形態では、ｇＲＮＡ分子の各々のターゲティングドメインは、

ａ）表３３の組合せＡ１～組合せＡ７２、例えば、組合せＡ１～Ａ４、組合せＡ５～Ａ８、組合せＡ３７～Ａ４０、または組合せＡ４１～Ａ４４；

ｂ）表３４の組合せＢ１～組合せＢ８４；または

ｃ）表３８の組合せＦ１～組合せＦ６０、例えば、組合せＦ１～Ｆ４、組合せＦ５～Ｆ８、組合せＦ１３～Ｆ１６、または組合せＦ１７～Ｆ２０のうちのいずれか

のうちのいずれかの配列

を含む、例えば、これからなる。

【００８６】

疾患を患っている患者を処置する方法についての複数の実施形態では、方法は、前記細胞へと、ＮＫ阻害性分子をコードする核酸分子（例えば、本明細書で記載される）、例えば、ＨＬＡ－Ｇ：Ｂ２Ｍ融合体をコードする核酸分子、例えば、配列番号１０６７４をコードする核酸分子を導入するステップをさらに含む。疾患を患っている患者を処置する方法についての複数の実施形態では、細胞（または細胞集団）は、免疫エフェクター細胞（または免疫エフェクター細胞の集団）、例えば、Ｔ細胞（またはＴ細胞の集団）である。複数の実施形態では、細胞（または細胞集団）は、患者に対して同種異系である、例えば、健常ヒトドナーから単離される。他の実施形態では、細胞（または細胞集団）は、患者に対して自家である。複数の実施形態では、ＣＡＲは、ＣＤ１９　ＣＡＲ（例えば、本明細書で記載される）、例えば、配列番号７８８３～配列番号７８９８のうちのいずれか１つを含む抗原結合性ドメインを含むＣＤ１９　ＣＡＲである。他の実施形態では、ＣＡＲは、例えば、配列番号７９３９～配列番号８１１２、または配列番号８１５５～配列番号

８１６６のうちのいずれか１つを含む抗原認識ドメインを含むＢＣＭＡ　ＣＡＲである、例えば、配列番号７９４９を含む、例えば、これからなる、例えば、配列番号８５４９～配列番号８６２１のうちのいずれか１つを含む、例えば、配列番号８５５９を含む、例えば、これからなる抗原認識ドメインを含む。

【００８７】

別の態様では、本発明は、同じ種類の非改変細胞と比べて、ａ）Ｔ細胞受容体の構成要素；ｂ）Ｂ２Ｍ；および／またはｃ）ＣＩＩＴＡの発現を低減したか、または消失させた改変細胞を提供する。複数の実施形態では、Ｔ細胞受容体の構成要素は、ＴＣＲアルファ鎖またはＴＣＲベータ鎖、例えば、ＴＣＲアルファ鎖である。他の実施形態では、ＴＣＲの構成要素は、ＣＤ３デルタ、ＣＤ３イプシロン、またはＣＤ３ガンマである、例えば、ＣＤ３イプシロンである。複数の実施形態では、改変細胞（または細胞集団）は、Ｔ細胞受容体の構成要素、Ｂ２Ｍ、およびＣＩＩＴＡの発現を、低減するか、または消失させている。

【００８８】

別の態様では、本発明は、同じ種類の非改変細胞と比べて、ａ）Ｔ細胞受容体の構成要素をコードする遺伝子；ｂ）Ｂ２Ｍ；および／もしくはｃ）ＣＩＩＴＡにおいて、またはこの近傍において、塩基対、例えば、１つを超える塩基対の挿入または欠失を含む改変細胞を提供する。複数の実施形態では、前記挿入または欠失の各々は、インデルである。複数の実施形態では、前記挿入または欠失の各々は、フレームシフト突然変異である。複数の実施形態では、改変細胞（または細胞集団）は、Ｔ細胞受容体の構成要素コードする遺伝子、Ｂ２Ｍ、およびＣＩＩＴＡにおいて、またはこれらの近傍において、塩基対、例えば、１つを超える塩基対の挿入または欠失を含む。

【００８９】

別の態様では、本発明は、前述の細胞（例えば、改変細胞）についての、複数の態様および複数の実施形態のいずれかの改変細胞を含み、細胞のうちの少なくとも約３０％において、少なくとも１つの前記挿入または欠失が、例えば、ＮＧＳにより測定されるフレームシフト突然変異である細胞集団を提供する。

【００９０】

別の態様では、本発明は、

（ａ）例えば、本明細書で記載されるＣＡＲをコードする核酸配列；

（ｂ）任意選択で、例えば、本明細書で記載されるＮＫ阻害性分子をコードする核酸配列、例えば、本明細書で記載される、ＨＬＡ－ＧまたはＨＬＡ－Ｇ：Ｂ２Ｍ融合体をコードする核酸；

（ｃ）ＴＣＲの構成要素（例えば、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ３Ｄ、またはＣＤ３Ｇ、例えば、ＴＲＡＣ）またはその調節エレメントをコードする遺伝子の配列におけるまたはこの近傍におけるインデル、例えば、ＴＣＲの構成要素（例えば、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ３Ｄ、またはＣＤ３Ｇ、例えば、ＴＲＡＣ）に対するターゲティングドメインを含む、例えば、表１、表４、表５、表６ｅ、表６ｆ、または表６ｇに列挙されるターゲティングドメインを含む、ｇＲＮＡの標的配列におけるまたはこの近傍におけるインデル；

（ｄ）Ｂ２Ｍまたはその調節エレメントをコードする遺伝子の配列におけるまたはこの近傍におけるインデル、例えば、Ｂ２Ｍに対するターゲティングドメインを含む、例えば、表１または表３に列挙されるターゲティングドメインを含む、ｇＲＮＡの標的配列におけるまたはこの近傍におけるインデル；

（ｅ）任意選択で、ＣＩＩＴＡまたはその調節エレメントをコードする遺伝子の配列におけるまたはこの近傍におけるインデル、例えば、ＣＩＩＴＡに対するターゲティングドメインを含む、例えば、表１または表６ｃに列挙されるターゲティングドメインを含む、ｇＲＮＡの標的配列におけるまたはこの近傍におけるインデル；および

（ｆ）任意選択で、ＬＩＬＲＢ１またはその調節エレメントをコードする遺伝子の配列におけるまたはこの近傍におけるインデル、例えば、ＬＩＬＲＢ１に対するターゲティン

グドメインを含む、例えば、表６ｄに列挙されるターゲティングドメインを含む、ｇＲＮＡの標的配列におけるまたはこの近傍におけるインデル
を含む細胞であって、
細胞（または前記細胞を含む細胞集団）が、ＣＡＲと、任意選択で、ＮＫ阻害性分子とを発現し、ｉ）ＴＣＲの構成要素（例えば、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、またはＣＤ３Ｇ、例えば、ＴＲＡＣ）、ｉｉ）Ｂ２Ｍ、ｉｉｉ）ＣＩＩＴＡ、および／またはｉｖ）ＬＩＬＲＢ１のうちの１または複数の発現および／または機能の、低減または消失を呈示する、
細胞（例えば、これらを含む細胞、例えば、１つを超える細胞を含む細胞集団）を提供する。複数の実施形態では、ＴＣＲの構成要素、Ｂ２Ｍ、およびＣＩＩＴＡに対するｇＲＮＡ分子（本明細書で記載される）のターゲティングドメイン配列は、表３３、表３４または表３８に列挙される、任意の組合せ、例えば、
ａ）表３３の組合せＡ１～組合せＡ７２、例えば、組合せＡ１～Ａ４、組合せＡ５～Ａ８、組合せＡ３７～Ａ４０、または組合せＡ４１～Ａ４４；
ｂ）表３４の組合せＢ１～組合せＢ８４；または
ｃ）表３８の組合せＦ１～組合せＦ６０、例えば、組合せＦ１～Ｆ４、組合せＦ５～Ｆ８、組合せＦ１３～Ｆ１６、または組合せＦ１７～Ｆ２０のうちのいずれか
に列挙されるターゲティングドメインを含む、例えば、これらからなる。

【００９１】

別の態様では、本発明は、
（ａ）例えば、本明細書で記載されるＣＡＲをコードする核酸配列；
（ｂ）任意選択で、例えば、本明細書で記載されるＮＫ阻害性分子をコードする核酸配列、例えば、本明細書で記載される、ＨＬＡ－Ｇをコードする核酸；
（ｃ）ＴＣＲの構成要素（例えば、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、またはＣＤ３Ｇ、例えば、ＴＲＡＣ）またはその調節エレメントをコードする遺伝子の配列におけるまたはこの近傍におけるインデル、例えば、ＴＣＲの構成要素（例えば、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、またはＣＤ３Ｇ、例えば、ＴＲＡＣ）に対するターゲティングドメインを含む、例えば、表１、表４、表５、表６ｅ、表６ｆ、または表６ｇに列挙されるターゲティングドメインを含む、ｇＲＮＡの標的配列におけるまたはこの近傍におけるインデル；
（ｄ）ＮＬＲＣ５またはその調節エレメントをコードする遺伝子の配列におけるまたはこの近傍におけるインデル、例えば、ＮＬＲＣ５に対するターゲティングドメインを含む、例えば、表１に列挙されるターゲティングドメインを含む、ｇＲＮＡの標的配列におけるまたはこの近傍におけるインデル；
（ｅ）任意選択で、ＣＩＩＴＡまたはその調節エレメントをコードする遺伝子の配列におけるまたはこの近傍におけるインデル、例えば、ＣＩＩＴＡに対するターゲティングドメインを含む、例えば、表１または表６ｃに列挙されるターゲティングドメインを含む、ｇＲＮＡの標的配列におけるまたはこの近傍におけるインデル；および
（ｆ）任意選択で、ＬＩＬＲＢ１またはその調節エレメントをコードする遺伝子の配列におけるまたはこの近傍におけるインデル、例えば、ＬＩＬＲＢ１に対するターゲティングドメインを含む、例えば、表６ｄに列挙されるターゲティングドメインを含む、ｇＲＮＡの標的配列におけるまたはこの近傍におけるインデル
を含む細胞であって、
細胞（または前記細胞のうちの１もしくは複数を含む細胞集団）が、ＣＡＲと、任意選択で、ＮＫ阻害性分子とを発現し、ｉ）ＴＣＲの構成要素（例えば、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、またはＣＤ３Ｇ、例えば、ＴＲＡＣ）、ｉｉ）Ｂ２Ｍ、ｉｉｉ）ＮＬＲＣ５、および／またはｉｖ）ＬＩＬＲＢ１のうちの１または複数の発現および／または機能の、低減または消失を呈示する、
細胞（例えば、これらを含む細胞、例えば、１つを超える細胞を含む細胞集団）を提供する。

【００９２】
別の態様では、本発明は、
（ａ）例えば、本明細書で記載されるＣＡＲをコードする核酸配列；
（ｂ）ＴＣＲの構成要素（例えば、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、またはＣＤ３Ｇ、例えば、ＴＲＡＣ）またはその調節エレメントをコードする遺伝子の配列におけるまたはこの近傍におけるインデル、例えば、ＴＣＲの構成要素（例えば、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、またはＣＤ３Ｇ、例えば、ＴＲＡＣ）に対するターゲティングドメインを含む、例えば、表１、表４、表５、表６ｅ、表６ｆ、または表６ｇに列挙されるターゲティングドメインを含む、ｇＲＮＡの標的配列におけるまたはこの近傍におけるインデル；および
（ｃ）ＦＫＢＰ１Ａまたはその調節エレメントをコードする遺伝子の配列におけるまたはこの近傍におけるインデル、例えば、ＦＫＢＰ１Ａに対するターゲティングドメインを含む、例えば、表１または表６ｂに列挙されるターゲティングドメインを含む、ｇＲＮＡの標的配列におけるまたはこの近傍におけるインデル
を含む細胞であって、
細胞（またはこれらを含む細胞、例えば、１つを超える細胞を含む細胞集団）が、ＣＡＲを発現し、ｉ）ＴＣＲの構成要素（例えば、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、またはＣＤ３Ｇ、例えば、ＴＲＡＣ）、および／またはｉｉ）ＦＫＢＰ１２のうちの１または複数の発現および／または機能の、低減または消失を呈示する、
細胞（例えば、これらを含む細胞、例えば、１つを超える細胞を含む細胞集団）を提供する。複数の実施形態では、ＴＣＲの構成要素およびＦＫＢＰ１Ａに対するｇＲＮＡ分子（本明細書で記載される）のターゲティングドメイン配列は、表３５、表３６または表３７に列挙される、任意の組合せ、例えば、
ａ）表３５の組合せＣ１～組合せＣ４２；
ｂ）表３６の組合せＤ１～組合せＤ３６、例えば、組合せＤ２、組合せＤ４、組合せＤ２０、または組合せＤ２２；または
ｃ）表３７の組合せＥ１～組合せＥ３０、例えば、組合せＥ２、組合せＥ４、組合せＥ８、または組合せＥ１０
に列挙されるターゲティングドメインを含む、例えば、これらからなる。
【００９３】
別の態様では、本発明は、
（ａ）例えば、本明細書で記載されるＣＡＲをコードする核酸配列；
（ｂ）例えば、本明細書で記載されるラパマイシン耐性ｍＴｏｒをコードする核酸配列、例えば、Ｓ２０３５突然変異、例えば、Ｓ２０３５Ｉ突然変異を含むｍＴｏｒをコードする核酸配列；および
（ｃ）ＴＣＲの構成要素（例えば、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、またはＣＤ３Ｇ、例えば、ＴＲＡＣ）またはその調節エレメントをコードする遺伝子の配列におけるまたはこの近傍におけるインデル、例えば、ＴＣＲの構成要素（例えば、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、またはＣＤ３Ｇ、例えば、ＴＲＡＣ）に対するターゲティングドメインを含む、例えば、表１、表４、表５、表６ｅ、表６ｆ、または表６ｇに列挙されるターゲティングドメインを含む、ｇＲＮＡの標的配列におけるまたはこの近傍におけるインデル
を含む細胞であって、
細胞（または前記細胞、例えば、前記細胞のうちの１つを超えるものを含む細胞集団）が、ＣＡＲと、ラパマイシン耐性ｍＴｏｒとを発現し、ＴＣＲの構成要素（例えば、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、またはＣＤ３Ｇ、例えば、ＴＲＡＣ）の発現および／または機能の、低減または消失を呈示する、
細胞（例えば、これらを含む細胞、例えば、１つを超える細胞を含む細胞集団）を提供する。
【００９４】

ＴＣＲの構成要素をコードする遺伝子、Ｂ２Ｍ、およびＣＩＩＴＡにおけるインデルまたはこれらの近傍におけるインデルを含む、複数の実施形態では、ＴＣＲの構成要素に対するｇＲＮＡ分子のターゲティングドメイン、Ｂ２Ｍに対するｇＲＮＡ分子のターゲティングドメイン、およびＣＩＩＲＡに対するｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインは、それぞれ、ａ）表３３のＡ１～Ａ７２の任意の組合せに列挙される、前記ｇＲＮＡ分子のターゲティングドメイン配列；ｂ）表３８のＦ１～Ｆ６０の任意の組合せに列挙される、前記ｇＲＮＡ分子のターゲティングドメイン配列；またはｃ）表３４のＢ１～Ｂ８４の任意の組合せに列挙される、各ｇＲＮＡ分子のターゲティングドメイン配列を含む、例えば、これからなる。

【００９５】

ＴＣＲの構成要素をコードする遺伝子およびＦＫＢＰ１Ａにおけるインデルまたはこれらの近傍におけるインデルを含む、複数の実施形態では、ＴＣＲの構成要素に対するｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインおよびＦＫＢＰ１Ａに対するｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインは、それぞれ、ａ）表３５のＣ１～Ｃ４２の任意の組合せに列挙される、前記ｇＲＮＡ分子のターゲティングドメイン配列；ｂ）表３６のＤ１～Ｄ３６の任意の組合せに列挙される、前記ｇＲＮＡ分子のターゲティングドメイン配列；またはｃ）表３７のＥ１～Ｅ３０の任意の組合せに列挙される、前記ｇＲＮＡ分子のターゲティングドメイン配列を含む、例えば、これからなる。

【００９６】

上記で記載した、細胞についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかについての、複数の実施形態では、前記細胞内の前記インデルの各々を、前記細胞へと、各々が、前記インデルの各々において、またはこの近傍において、標的配列に相補的なターゲティングドメインを含む、ｇＲＮＡ分子、例えば、１つを超えるｇＲＮＡ分子（例えば、前記ｇＲＮＡ分子、例えば、前記１つを超えるｇＲＮＡ分子の各々を含む、ＣＲＩＳＰＲ系、例えば、１つを超えるＣＲＩＳＰＲ系）を導入することにより作製する。

【００９７】

別の態様では、本発明は、集団の細胞のうちの、少なくとも約３０％、例えば、少なくとも約５０％、例えば、少なくとも約７５％、例えば、少なくとも約９０％が、前述の細胞についての、複数の態様または複数の実施形態のうちのいずれかの細胞である細胞集団を提供する。複数の実施形態では、前記細胞のうちの、少なくとも約３０％において（例えば、前記細胞のうちの、少なくとも約４０％において、例えば、少なくとも約５０％において、例えば、少なくとも約６０％において、例えば、少なくとも約７０％において、例えば、少なくとも約８０％において、例えば、少なくとも約９０％において、例えば、少なくとも約９５％において、例えば、少なくとも約９９％において）、前記インデルの各々は、フレームシフト突然変異である。前述の細胞についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかを含む、複数の実施形態では、本発明は、図３４Ａ、図３４Ｂ、または図４９に列挙されるインデルを含む細胞（または細胞集団）を提供する。前述の細胞についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかを含む、複数の実施形態では、本発明は、図３６または図４８に列挙されるインデルを含む細胞（または細胞集団）を提供する。前述の細胞についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかを含む、複数の実施形態では、本発明は、図３８、図４１、図４４、または図５０に列挙されるインデルを含む細胞（または細胞集団）を提供する。前述の細胞についての複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかを含む、複数の実施形態では、本発明は、図５３に列挙されるインデルを含む細胞（または細胞集団）を提供する。

【００９８】

別の態様では、本発明は、前述の細胞についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの細胞を含む細胞集団を提供する。複数の実施形態では、細胞集団の細胞のうちの、少なくとも約２０％は、前述の細胞についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの細胞である。複数の実施形態では、細胞集団の細胞のうちの、少なくとも約５０％は、前述の細胞についての、複数の態様および複数の実施形態のうちの

いずれかの細胞である。複数の実施形態では、細胞集団の細胞のうちの、約５％未満、例えば、約１％未満、例えば、約０．０１％％未満は、オフターゲットインデルを含む。複数の実施形態では、細胞集団の細胞は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を発現するように操作されている。複数の実施形態では、ＣＡＲは、ＣＤ１９　ＣＡＲ（例えば、本明細書で記載される）、例えば、配列番号７８８３～配列番号７８９８のうちのいずれか１つを含む抗原結合性ドメインを含むＣＤ１９　ＣＡＲである、または配列番号７９０９もしくは配列番号７９２０の配列を含む。他の実施形態では、ＣＡＲは、例えば、配列番号７９３９～配列番号８１１２、または配列番号８１５５～配列番号８１６６のうちのいずれか１つを含む抗原認識ドメインを含む、例えば、配列番号７９４９を含む、例えば、これからなる抗原認識ドメインを含むＢＣＭＡ　ＣＡＲ、または、例えば、配列番号８５４９～配列番号８６２１のうちのいずれか１つを含む、例えば、配列番号８５５９を含む、例えば、これからなる抗原認識ドメインを含むＢＣＭＡ　ＣＡＲである。複数の実施形態では、細胞は、動物細胞、例えば、哺乳動物、霊長類、またはヒト細胞、例えば、ヒト細胞である。複数の実施形態では、細胞は、免疫エフェクター細胞（例えば、免疫エフェクター細胞の集団）、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞、例えば、Ｔ細胞、例えば、ＣＤ４＋　Ｔ細胞、ＣＤ８＋　Ｔ細胞、またはこれらの組合せである。複数の実施形態では、細胞は、前記細胞を投与される患者に対して同種異系であり、例えば、細胞を、健常ヒト対象から単離する。他の実施形態では、細胞は、前記細胞を投与される患者に対して自家である。

【００９９】

別の態様では、本発明は、それを必要とする患者における疾患、例えば、がんを処置する方法であって、前述の細胞についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかの細胞を投与することを含む方法を提供する。複数の実施形態では、特に、免疫抑制薬の標的の発現または機能を低減したか、または消失させた、複数の実施形態では、方法は、免疫抑制薬、例えば、ＲＡＤ００１を投与するステップをさらに含む。

【０１００】

別の態様では、本発明は、医薬としての使用のための、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子（例えば、前述のｇＲＮＡ分子についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかにおけるｇＲＮＡ分子）、本明細書で記載される組成物（例えば、前述の組成物についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかにおける組成物）、本明細書で記載される核酸（例えば、前述の核酸についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかにおける核酸）、本明細書で記載されるベクター（例えば、前述のベクターについての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかにおけるベクター）、または本明細書で記載される細胞（または細胞集団）（例えば、前述の細胞（例えば、改変細胞）または細胞集団についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかにおける細胞（または細胞集団）を提供する。

【０１０１】

別の態様では、本発明は、医薬の製造における使用のための、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子（例えば、前述のｇＲＮＡ分子についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかにおけるｇＲＮＡ分子）、本明細書で記載される組成物（例えば、前述の組成物についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかにおける組成物）、本明細書で記載される核酸（例えば、前述の核酸についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかにおける核酸）、本明細書で記載されるベクター（例えば、前述のベクターについての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかにおけるベクター）、または本明細書で記載される細胞（または細胞集団）（例えば、前述の細胞（例えば、改変細胞）または細胞集団についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかにおける細胞（または細胞集団）を提供する。

【０１０２】

別の態様では、本発明は、疾患の処置における使用のための、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子（例えば、前述のｇＲＮＡ分子についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかにおけるｇＲＮＡ分子）、本明細書で記載される組成物（例えば、前述

の組成物についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかにおける組成物）、本明細書で記載される核酸（例えば、前述の核酸についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかにおける核酸）、本明細書で記載されるベクター（例えば、前述のベクターについての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかにおけるベクター）、または本明細書で記載される細胞（または細胞集団）（例えば、前述の細胞（例えば、改変細胞）または細胞集団についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかにおける細胞（または細胞集団）を提供する。

【０１０３】

別の態様では、本発明は、腫瘍抗原の発現と関連する疾患、例えば、増殖性疾患、前がん性状態、がん、および腫瘍抗原の発現と関連する非がん関連適応症である疾患の処置における使用のための、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子（例えば、前述のｇＲＮＡ分子についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかにおけるｇＲＮＡ分子）、本明細書で記載される組成物（例えば、前述の組成物についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかにおける組成物）、本明細書で記載される核酸（例えば、前述の核酸についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかにおける核酸）、本明細書で記載されるベクター（例えば、前述のベクターについての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかにおけるベクター）、または本明細書で記載される細胞（または細胞集団）（例えば、前述の細胞（例えば、改変細胞）または細胞集団についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかにおける細胞（または細胞集団）を提供する。

【０１０４】

別の態様では、本発明は、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、急性白血病、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、Ｂ細胞性急性リンパ性白血病（Ｂ－ＡＬＬ）、Ｔ細胞性急性リンパ性白血病（Ｔ－ＡＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、Ｂ細胞前リンパ球性白血病、芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、毛様細胞白血病、小細胞または大細胞型濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性状態、ＭＡＬＴリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成および骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、形質芽細胞性リンパ腫、形質細胞様樹状細胞腫瘍、ワルデンシュトロームマクログロブリン血症、および前白血病からなる群から選択される血液がんであるがんの処置における使用のための、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子（例えば、前述のｇＲＮＡ分子についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかにおけるｇＲＮＡ分子）、本明細書で記載される組成物（例えば、前述の組成物についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかにおける組成物）、本明細書で記載される核酸（例えば、前述の核酸についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかにおける核酸）、本明細書で記載されるベクター（例えば、前述のベクターについての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかにおけるベクター）、または本明細書で記載される細胞（または細胞集団）（例えば、前述の細胞（例えば、改変細胞）または細胞集団についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかにおける細胞（または細胞集団）を提供する。

【０１０５】

別の態様では、本発明は、例えば、中皮腫、腺癌、神経膠芽腫、結腸がん、直腸がん、腎細胞癌、肝臓がん、肺非小細胞癌、小腸がん、食道がん、黒色腫、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、頭頚部がん、皮膚または眼内悪性黒色腫、子宮がん、卵巣がん、直腸がん、肛門領域がん、胃がん、精巣がん、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頚癌、膣癌、外陰癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、内分泌系がん、甲状腺がん、副甲状腺がん、副腎がん、軟組織肉腫、尿道がん、陰茎がん、小児充実性腫瘍、膀胱がん、腎または尿管がん、腎盂癌、中枢神経系（ＣＮＳ）新生物、原発性ＣＮＳリンパ腫、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮がん、扁平上皮がん、Ｔ細胞リンパ腫、環境誘導性がん、前記がんの組合せ、および前記がんの転移性病変からなる群から選択される

がんの処置における使用のための、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子（例えば、前述のｇＲＮＡ分子についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかにおけるｇＲＮＡ分子）、本明細書で記載される組成物（例えば、前述の組成物についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかにおける組成物）、本明細書で記載される核酸（例えば、前述の核酸についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかにおける核酸）、本明細書で記載されるベクター（例えば、前述のベクターについての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかにおけるベクター）、または本明細書で記載される細胞（または細胞集団）（例えば、前述の細胞（例えば、改変細胞）または細胞集団についての、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかにおける細胞（または細胞集団）を提供する。

【０１０６】

上記で記載した、本発明の具体的特色に加えて、ｇＲＮＡ分子、Ｃａｓ９分子、および細胞の、以下の一般的な特色は、本明細書で記載される、本発明の任意の態様および実施形態であって、上記で記載した複数の態様および複数の実施形態を含む態様および実施形態にも適用可能であることが想定される。

【０１０７】

本明細書で開示される、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかでは、ｇＲＮＡ分子（例えば、本明細書で記載されるターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子、またはｇＲＮＡ分子の組合せ）は、以下の特色のうちの１または複数を含みうる。

【０１０８】

ある特定の実施形態では、ｇＲＮＡ分子（例えば、本明細書で記載されるターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子、またはｇＲＮＡ分子の組合せの、１もしくは複数のｇＲＮＡ分子）は、ターゲティングドメインと、ｔｒａｃｒとが、別個の核酸分子上に配置されるｄｇＲＮＡ分子である。複数の実施形態では、ｃｒＲＮＡは、５’から３’へと、［ターゲティングドメイン］－：

ａ）配列番号６５８４；
ｂ）配列番号６５８５；
ｃ）配列番号６６０５；
ｄ）配列番号６６０６；
ｅ）配列番号６６０７；
ｆ）配列番号６６０８；または
ｇ）配列番号７８０６

を含む。好ましい実施形態では、ｃｒＲＮＡは、５’から３’へと、［ターゲティングドメイン］－［配列番号６６０７］を含む。複数の実施形態では、ｔｒａｃｒは、化膿連鎖球菌（S. Pyogenes）のｔｒａｃｒ配列（ＧＵＵＧＧＡＡＣＣＡＵＵＣＡＡＡＡＣＡＧＣＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＡＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣのうちの、１５を超える、例えば、２０もしくはこれを超える、３０もしくはこれを超える、４０もしくはこれを超える、５０もしくはこれを超える、６０もしくはこれを超える、７０もしくはこれを超える、または８０もしくはこれを超えるヌクレオチドを含む。複数の実施形態では、ｔｒａｃｒは加えて、３’末端における、１またはこれを超える、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、または７つ、例えば、好ましくは、４つまたは７つのＵヌクレオチドも含む。ｄｇＲＮＡについての、好ましい実施形態では、ｔｒａｃｒは、配列番号７８２０を含む。複数の実施形態では、ｔｒａｃｒは加えて、３’末端における、１またはこれを超える、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、または７つ、例えば、好ましくは、４つまたは７つのＵヌクレオチドも含む。ｄｇＲＮＡについての、好ましい実施形態では、ｔｒａｃｒは、配列番号６６６０を含む、例えば、これからなる。ｄｇＲＮＡについての、好ましい実施形態では、ｃｒＲＮＡは、［ターゲティングドメイン］－配列番号６６０７を含み、例えば、これからなり、ｔｒａｃｒは、配列番号７８２０を含む、例えば、配列番号６６６０を含む、例えば、これからなる。

【０１０９】
他の実施形態では、ｇＲＮＡ分子（例えば、本明細書で記載されるターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子、またはｇＲＮＡ分子の組合せの、１もしくは複数のｇＲＮＡ分子）は、ターゲティングドメインと、ｔｒａｃｒとを、単一の核酸分子上に配置したｓｇＲＮＡ分子である。複数の実施形態では、ｓｇＲＮＡ分子は、［ターゲティングドメイン］－
（ａ）配列番号６６０１；
（ｂ）配列番号６６０２；
（ｃ）配列番号６６０３；
（ｄ）配列番号６６０４；または
（ｅ）３’末端において、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのウラシル（Ｕ）ヌクレオチドをさらに含む、上記の（ａ）～（ｄ）のうちのいずれか
を含む、例えば、これからなる。好ましい実施形態では、ｓｇＲＮＡ分子は、［ターゲティングドメイン］－配列番号６６０１を含む。好ましい実施形態では、ｓｇＲＮＡ分子は、［ターゲティングドメイン］－配列番号７８１１を含む、例えば、これからなる。
【０１１０】
前述の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかを含む、複数の実施形態では、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子の核酸分子のうちの１または複数、例えば、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子の核酸分子の全ては、ヌクレオチドまたはヌクレオチド間結合への修飾を含まない。前述の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかを含む、他の実施形態では、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子の核酸分子のうちの１または複数は、例えば、本明細書で記載される、ヌクレオチドまたはヌクレオチド間結合への、１または複数の修飾を含む。複数の実施形態では、前記修飾は、２’－Ｏ－メチル修飾を含む。複数の実施形態では、前記修飾は、ホスホロチオエート（phosphorothioate）修飾を含む。複数の実施形態では、前記修飾は、ｇＲＮＡ分子の核酸の、１つ、２つ、３つ、またはこれを超える、例えば、３つの３’ヌクレオチドの各々における２’－Ｏ－メチル修飾を含む。複数の実施形態では、前記修飾は、ｇＲＮＡ分子の核酸の、末端に対して４つ目、末端に対して３つ目、および末端に対して２つ目の３’ヌクレオチドの各々における２’－Ｏ－メチル修飾を含む。複数の実施形態では、前記修飾は、ｇＲＮＡ分子の核酸の、１つ、２つ、３つ、またはこれを超える、例えば、３つの５’ヌクレオチドの各々における２’－Ｏ－メチル修飾を含む。複数の実施形態では、前記修飾は、ｇＲＮＡ分子の核酸の、末端に対して４つ目、末端に対して３つ目、および末端に対して２つ目の３’ヌクレオチドの各々における２’－Ｏ－メチル修飾と、ｇＲＮＡ分子の核酸の、１つ、２つ、３つ、またはこれを超える、例えば、３つの５’ヌクレオチドの各々における２’－Ｏ－メチル修飾とを含む。複数の実施形態では、前記修飾は、ｇＲＮＡの核酸分子の３’末端における、１つまたは複数の、例えば、１つ、２つ、３つ、またはこれを超える、例えば、３つのホスホロチオエート（phosphorothioate）結合を含む。複数の実施形態では、前記修飾は、ｇＲＮＡの核酸分子の５’末端における、１つまたは複数の、例えば、１つ、２つ、３つ、またはこれを超える、例えば、３つのホスホロチオエート（phosphorothioate）結合を含む。複数の実施形態では、前記修飾は、ｇＲＮＡの核酸分子の３’末端および５’末端における、１つまたは複数の、例えば、１つ、２つ、３つ、またはこれを超える、例えば、３つのホスホロチオエート（phosphorothioate）結合を含む。ｄｇＲＮＡ分子を伴う、複数の実施形態では、ｔｒａｃｒを含む分子およびｃｒＲＮＡを含む分子の両方を、本明細書で記載される通りに修飾する。ｄｇＲＮＡ分子を伴う、他の実施形態では、ｔｒａｃｒを含む分子は、修飾せず、ｃｒＲＮＡを含む分子は、本明細書で記載される通りに修飾する。ｄｇＲＮＡ分子を伴う、他の実施形態では、ｃｒＲＮＡを含む分子は、修飾せず、ｔｒａｃｒを含む分子は、本明細書で記載される通りに修飾する。
【０１１１】
１つを超えるｇＲＮＡ分子を含む、本発明の複数の態様では、各ｇＲＮＡ分子は独立に、例えば、本明細書で記載される、ｄｇＲＮＡ分子またはｓｇＲＮＡ分子でありうる。複

数の実施形態では、本明細書で記載される組合せの、ｇＲＮＡ分子の全ては、ｄｇＲＮＡ分子である。複数の実施形態では、本明細書で記載される組合せの、ｇＲＮＡ分子の全ては、ｓｇＲＮＡ分子である。複数の実施形態では、本明細書で記載される組合せの、ｇＲＮＡ分子のうちの１または複数は、ｄｇＲＮＡ分子であり、本明細書で記載される組合せの、他のｇＲＮＡ分子のうちの１または複数は、ｓｇＲＮＡ分子である。

【０１１２】

複数の実施形態では、本発明のｇＲＮＡ分子は、本明細書で記載される細胞へと導入されると、ｇＲＮＡの標的配列において、またはこの近傍において、インデルをもたらすｇＲＮＡ分子である。複数の実施形態では、本発明のｇＲＮＡ分子は、ｇＲＮＡ分子が導入される細胞集団の、例えば、本明細書で記載される細胞のうちの、少なくとも約７０％、例えば、少なくとも約８０％、例えば、少なくとも約９０％、例えば、少なくとも約９５％、例えば、少なくとも約９６％、例えば、少なくとも約９７％、例えば、少なくとも約９８％、例えば、少なくとも約９９％、またはこれを超えるものにおいて、インデルをもたらすｇＲＮＡ分子である。複数の実施形態では、インデルの頻度は、例えば、本明細書で記載されるＮＧＳにより測定される。複数の実施形態では、前記１または複数のインデルは、フレームシフト突然変異であるか、またはこれらを含む。複数の実施形態では、本発明のｇＲＮＡ分子は、ｇＲＮＡ分子が導入される細胞集団の、例えば、本明細書で記載される細胞のうちの、少なくとも約３０％、例えば、少なくとも約４０％、例えば、少なくとも約５０％、例えば、少なくとも約６０％、例えば、少なくとも約７０％、例えば、少なくとも約７５％、例えば、少なくとも約８０％、例えば、少なくとも約８５％、例えば、少なくとも約９０％、例えば、少なくとも約９５％、またはこれを超えるものにおいて、フレームシフト突然変異をもたらすｇＲＮＡ分子である。複数の実施形態では、フレームシフト突然変異の頻度は、例えば、本明細書で記載されるＮＧＳにより測定される。複数の実施形態では、前記インデル、インデルの頻度、フレームシフト突然変異、および／またはフレームシフト突然変異の頻度は、本明細書で記載されるＣａｓ９分子を伴うＲＮＰとしてのｇＲＮＡ分子の導入の後に、細胞（または細胞集団）内で測定される。複数の実施形態では、前記インデル、インデルの頻度、フレームシフト突然変異、および／またはフレームシフト突然変異の頻度は、ｇＲＮＡ分子の導入の後に、細胞（または細胞集団）内で、電気穿孔により測定される。

【０１１３】

複数の実施形態では、本発明のｇＲＮＡ分子は、本明細書で記載される細胞または細胞集団へと導入されると、ｇＲＮＡの標的配列またはこの近傍の、最大で５０分の１、例えば、最大で１００分の１、例えば、最大で１０００分の１の低い頻度で、オフターゲット部位においてインデルをもたらすｇＲＮＡ分子である。好ましい実施形態では、ｇＲＮＡは、本明細書で記載される細胞または細胞集団へと導入されると、いかなるオフターゲット部位においても、検出可能なインデルをもたらさない。複数の実施形態では、オフターゲットインデルについての解析は、例えば、本明細書で記載される、予測オフターゲット結合性部位についての、ターゲティングされたオフターゲットシーケンシングにより測定される。複数の実施形態では、オフターゲットインデルについての解析は、例えば、本明細書で記載される、ヌクレオチド挿入解析により測定される。複数の実施形態では、オフターゲット解析は、本明細書で記載されるＣａｓ９分子を伴うＲＮＰとしてのｇＲＮＡ分子の導入の後に、細胞（または細胞集団）内で測定される。複数の実施形態では、オフターゲット解析は、ｇＲＮＡ分子の導入の後に、細胞（または細胞集団）内で、電気穿孔により測定される。

【０１１４】

複数の実施形態では、ＲＮＰまたはＲＮＰの組合せを、細胞へと、単回の電気穿孔により送達する。複数の実施形態では、本発明の細胞を、単回の電気穿孔ステップだけにかける。

【０１１５】

本発明の複数の態様および複数の実施形態であって、ｇＲＮＡ分子の組合せを含む態様

および実施形態では、組合せのｇＲＮＡ分子の各々は、前述の特色のうちのいずれかを独立に含みうる。

【０１１６】

本明細書で開示される、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかでは、Ｃａｓ９分子は、以下の特色のうちの１または複数を含みうる。

【０１１７】

複数の態様ではＣａｓ９分子は、化膿連鎖球菌（S．Pyogenes）のＣａｓ９、例えば、本明細書で記載される、修飾または非修飾の、化膿連鎖球菌（S．Pyogenes）のＣａｓ９分子である。複数の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、配列番号６６１１を含む。他の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、配列番号７８２１を含む、例えば、これからなる。他の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、配列番号７８２２を含む、例えば、これからなる。他の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、配列番号７８２３を含む、例えば、これからなる。他の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、配列番号７８２４を含む、例えば、これからなる。他の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、配列番号７８２５を含む、例えば、これからなる。他の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、配列番号７８２６を含む、例えば、これからなる。他の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、配列番号７８２７を含む、例えば、これからなる。他の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、配列番号７８２８を含む、例えば、これからなる。他の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、配列番号７８２９を含む、例えば、これからなる。他の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、配列番号７８３０を含む、例えば、これからなる。他の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、配列番号７８３１を含む、例えば、これからなる。好ましいＣａｓ９分子は、配列番号７８２１、配列番号７８２２、配列番号７８２５、および配列番号７８２８を含む、例えば、これらからなるＣａｓ９分子である。

【０１１８】

１または複数のＲＮＰ複合体、例えば、本明細書で記載されるＣａｓ９分子を含む、１または複数のＲＮＰ複合体を含む、複数の態様および複数の実施形態では、前記ＲＮＰ複合体の各々は、約１０ｕＭ未満、例えば、約３ｕＭ未満、例えば、約１ｕＭ未満、例えば、約０．５ｕＭ未満、例えば、約０．３ｕＭ未満、例えば、約０．１ｕＭ未満の濃度である。複数の実施形態では、前記濃度は、例えば、本明細書で記載される通り、例えば、電気穿孔により、ＲＮＰが導入される、例えば、本明細書で記載される細胞（例えば、細胞集団）を含む組成物中の、ＲＮＰ複合体の濃度である。複数の実施形態では、組成物の培地は、電気穿孔に適する。

【０１１９】

本発明の複数の態様および複数の実施形態であって、ｇＲＮＡ分子の組合せ、例えば、異なるｇＲＮＡ分子を含むＲＮＰの組合せを含む態様および実施形態では、組合せのＣａｓ９分子の各々は、前述の特色のうちのいずれかを独立に含みうる。

【０１２０】

本明細書で開示される、複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかでは、細胞（例えば、細胞集団）は、以下の特色のうちの１または複数を含みうる。

【０１２１】

複数の態様では、細胞（例えば、細胞集団）は、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）の構成要素の発現を低減したか、または消失させた、１または複数の細胞を含む。複数の実施形態では、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）の構成要素の発現の低減または消失は、ＴＲＡＣの発現の低減または消失を含む。複数の実施形態では、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）の構成要素の発現の低減または消失は、ＴＲＢＣ１の発現の低減または消失を含む。複数の実施形態では、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）の構成要素の発現の低減または消失は、ＴＲＢＣ２の発現の低減または消失を含む。複数の実施形態では、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）の構成要素の発現の低減または消失は、ＣＤ３Ｇの発現の低減または消失を含む。複数の実施形態では、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）の構成要素の発現の低減または消失は、ＣＤ３Ｄの発現の低減または消失を含む。複数の実施形態では、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）の構成要素の発現の低減または消失は、ＣＤ３Ｅの発現の低減または消失を含む。複数の実施形態では、前記ＴＣＲの構成要

素の、前記発現の低減または消失は、前記ＴＣＲの構成要素に対する、本明細書で記載される、１または複数のｇＲＮＡ分子、例えば、１つまたは２つのｇＲＮＡ分子、例えば、１つのｇＲＮＡ分子の、前記細胞への導入の結果である。複数の実施形態では、細胞は、前記ＴＣＲの構成要素に対する、ｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインの標的配列において、または近傍において、例えば、本明細書で記載されるインデル、例えば、フレームシフト突然変異を含む。複数の実施形態では、細胞集団は、ＴＣＲの構成要素の、発現の低減または消失を呈示する、少なくとも約５０％、例えば、少なくとも約６０％、例えば、少なくとも約７０％、例えば、少なくとも約８０％、例えば、少なくとも約９０％、またはこれを超える細胞（本明細書で記載される）を含む。複数の実施形態では、前記ＴＣＲの構成要素の、発現の低減または消失は、例えば、本明細書で記載されるフローサイトメトリーにより測定されるものである。

【０１２２】

複数の態様（ＴＣＲの構成要素の、発現の低減または消失を代替的に、またはこれに加えて含む）では、細胞（例えば、細胞集団）は、ベーター２ミクログロブリン（Ｂ２Ｍ）の発現を低減したか、または消失させた、１または複数の細胞を含む。複数の実施形態では、前記Ｂ２Ｍの、前記発現の低減または消失は、Ｂ２Ｍに対する、本明細書で記載される、１または複数のｇＲＮＡ分子、例えば、１つまたは２つのｇＲＮＡ分子、例えば、１つのｇＲＮＡ分子の、前記細胞への導入の結果である。複数の実施形態では、細胞は、前記Ｂ２Ｍに対する、ｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインの標的配列において、または近傍において、例えば、本明細書で記載されるインデル、例えば、フレームシフト突然変異を含む。複数の実施形態では、細胞集団は、Ｂ２Ｍの、発現の低減または消失を呈示する、少なくとも約５０％、例えば、少なくとも約６０％、例えば、少なくとも約７０％、例えば、少なくとも約８０％、例えば、少なくとも約９０％、またはこれを超える細胞（本明細書で記載される）を含む。複数の実施形態では、前記Ｂ２Ｍの、発現の低減または消失は、例えば、本明細書で記載されるフローサイトメトリーにより測定されるものである。

【０１２３】

複数の態様（ＴＣＲの構成要素および／またはＢ２Ｍの、発現の低減または消失を代替的に、またはこれに加えて含む）では、細胞（例えば、細胞集団）は、ＣＩＩＴＡの発現を低減したか、または消失させた、１または複数の細胞を含む。複数の実施形態では、前記ＣＩＩＴＡの、前記発現の低減または消失は、前記ＣＩＩＴＡに対する、本明細書で記載される、１または複数のｇＲＮＡ分子、例えば、１つまたは２つのｇＲＮＡ分子、例えば、１つのｇＲＮＡ分子の、前記細胞への導入の結果である。複数の実施形態では、細胞は、前記ＣＩＩＴＡに対する、ｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインの標的配列において、または近傍において、例えば、本明細書で記載されるインデル、例えば、フレームシフト突然変異を含む。複数の実施形態では、細胞集団は、ＣＩＩＴＡの、発現の低減または消失を呈示する、少なくとも約５０％、例えば、少なくとも約６０％、例えば、少なくとも約７０％、例えば、少なくとも約８０％、例えば、少なくとも約９０％、またはこれを超える細胞（本明細書で記載される）を含む。複数の実施形態では、前記Ｂ２Ｍの、発現の低減または消失は、例えば、本明細書で記載されるフローサイトメトリーにより測定されるものである。

【０１２４】

複数の態様（ＴＣＲの構成要素の、発現の低減または消失を代替的に、またはこれに加えて含む）では、細胞（例えば、細胞集団）は、免疫抑制薬の標的、例えば、ＦＫＢＰ１Ａの発現を低減したか、または消失させた、１または複数の細胞を含む。複数の実施形態では、前記ＦＫＢＰ１Ａの、前記発現の低減または消失は、前記ＦＫＢＰ１Ａに対する、本明細書で記載される、１または複数のｇＲＮＡ分子、例えば、１つまたは２つのｇＲＮＡ分子、例えば、１つのｇＲＮＡ分子の、前記細胞への導入の結果である。複数の実施形態では、細胞は、前記ＦＫＢＰ１Ａに対する、ｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインの標的配列において、または近傍において、例えば、本明細書で記載されるインデル、例え

ば、フレームシフト突然変異を含む。複数の実施形態では、細胞集団は、ＦＫＢＰ１Ａの、発現の低減または消失を呈示する、少なくとも約５０％、例えば、少なくとも約６０％、例えば、少なくとも約７０％、例えば、少なくとも約８０％、例えば、少なくとも約９０％、またはこれを超える細胞（本明細書で記載される）を含む。複数の実施形態では、前記ＦＫＢＰ１Ａの、発現の低減または消失は、例えば、本明細書で記載されるフローサイトメトリーにより測定されるものである。

【０１２５】

一部の態様では、細胞が、１つを超える遺伝子の、発現の低減または消失を呈示することが所望される。ある態様では、細胞は、ＴＣＲの構成要素（例えば、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ３Ｇ、および／またはＣＤ３Ｄ）の、発現の低減または消失、Ｂ２Ｍの発現の低減または消失、およびＣＩＩＴＡの発現の低減または消失を呈示する。複数の実施形態では、発現の低減または消失は、組合せのｇＲＮＡ分子が、組合せＡ１～Ａ７２のうちのいずれかに列挙される、ターゲティングドメイン配列を含む、ｇＲＮＡ分子の組合せの、細胞への導入から生じる。複数の実施形態では、発現の低減または消失は、組合せのｇＲＮＡ分子が、組合せＢ１～Ｂ８４のうちのいずれかに列挙される、ターゲティングドメイン配列を含む、ｇＲＮＡ分子の組合せの、細胞への導入から生じる。複数の実施形態では、前記細胞は、表３３、表３４または表３８（例えば、組合せＡ１～Ａ７２、Ｂ１～Ｂ８４、またはＦ１～Ｆ６０のうちのいずれかにおけるｇＲＮＡ分子）に列挙される、ｇＲＮＡ分子ターゲティングドメインの各々の標的配列において、またはこの近傍において、インデル、例えば、フレームシフト突然変異を含む。

【０１２６】

一部の態様では、細胞が、１つを超える遺伝子の、発現の低減または消失を呈示することが所望される。ある態様では、細胞は、ＴＣＲの構成要素（例えば、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ３Ｇ、および／またはＣＤ３Ｄ）の、発現の低減または消失、および免疫抑制薬の標的、例えば、ＦＫＢＰ１Ａの、発現の低減または消失を呈示する。複数の実施形態では、発現の低減または消失は、組合せのｇＲＮＡ分子が、組合せＣ１～Ｃ４２のうちのいずれかに列挙される、ターゲティングドメイン配列を含む、ｇＲＮＡ分子の組合せの、細胞への導入から生じる。複数の実施形態では、発現の低減または消失は、組合せのｇＲＮＡ分子が、組合せＤ１～Ｄ３６のうちのいずれかに列挙される、ターゲティングドメイン配列を含む、ｇＲＮＡ分子の組合せの、細胞への導入から生じる。複数の実施形態では、前記細胞は、表３５、表３６または表３７（例えば、組合せＣ１～Ｃ４２、Ｄ１～Ｄ３６、またはＥ１～Ｅ３０のうちのいずれかにおけるｇＲＮＡ分子）に列挙される、ｇＲＮＡ分子ターゲティングドメインの各々の標的配列において、またはこの近傍において、インデル、例えば、フレームシフト突然変異を含む。

【０１２７】

Ｔ細胞受容体の構成要素、例えば、ＴＲＡＣ、およびＢ２Ｍの両方の発現を低減するか、または消失させることが意図される、好ましい実施形態（さらなる標的、例えば、１つを超えるさらなる標的、例えば、ＣＩＩＴＡの発現または機能もまた、低減するか、または消失させる場合は、複数の実施形態を含む）ではＴＲＡＣをターゲティングするｇＲＮＡ分子は、配列番号７８３３、配列番号７８３４、配列番号７８３５、配列番号７８３６および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８３７および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８３６および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、および配列番号７８３７および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡから選択され、Ｂ２ＭをターゲティングするｇＲＮＡ分子は、配列番号７８５３、配列番号７８５４、配列番号７８５５、配列番号７８５６および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８５７および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８５６および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、および配列番号７８５７および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡから選択される。本明細書で記載される通り、組合せの

うちのいずれかについての、複数の実施形態では、前記ｇＲＮＡ分子の各々は、Ｃａｓ９分子、例えば、本明細書で記載されるＣａｓ９分子を伴うＲＮＰとして提供される。

【０１２８】

Ｔ細胞受容体の構成要素、例えば、ＴＲＡＣ、およびＢ２Ｍの両方の発現を低減するか、または消失させることが意図される、好ましい実施形態（さらなる標的、例えば、１つを超えるさらなる標的、例えば、ＣＩＩＴＡの発現または機能もまた、低減するか、または消失させる場合は、複数の実施形態を含む）ではＴＲＡＣをターゲティングするｇＲＮＡ分子は、配列番号７８３３、配列番号７８３４、配列番号７８３５、配列番号７８３６および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８３７および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８３６および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、および配列番号７８３７および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡから選択され、Ｂ２ＭをターゲティングするｇＲＮＡ分子は、配列番号７８５８、配列番号７８５９、配列番号７８６０、配列番号７８６１および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８６２および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８６１および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、および配列番号７８６２および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡから選択される。本明細書で記載される通り、組合せのうちのいずれかについての、複数の実施形態では、前記ｇＲＮＡ分子の各々は、Ｃａｓ９分子、例えば、本明細書で記載されるＣａｓ９分子を伴うＲＮＰとして提供される。

【０１２９】

Ｔ細胞受容体の構成要素、例えば、ＴＲＡＣ、およびＢ２Ｍの両方の発現を低減するか、または消失させることが意図される、好ましい実施形態（さらなる標的、例えば、１つを超えるさらなる標的、例えば、ＣＩＩＴＡの発現または機能もまた、低減するか、または消失させる場合は、複数の実施形態を含む）ではＴＲＡＣをターゲティングするｇＲＮＡ分子は、配列番号７８３８、配列番号７８３９、配列番号７８４０、配列番号７８４１および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８４２および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８４１および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、および配列番号７８４２および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡから選択され、Ｂ２ＭをターゲティングするｇＲＮＡ分子は、配列番号７８５３、配列番号７８５４、配列番号７８５５、配列番号７８５６および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８５７および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８５６および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、および配列番号７８５７および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡから選択される。本明細書で記載される通り、組合せのうちのいずれかについての、複数の実施形態では、前記ｇＲＮＡ分子の各々は、Ｃａｓ９分子、例えば、本明細書で記載されるＣａｓ９分子を伴うＲＮＰとして提供される。

【０１３０】

Ｔ細胞受容体の構成要素、例えば、ＴＲＡＣ、およびＢ２Ｍの両方の発現を低減するか、または消失させることが意図される、好ましい実施形態（さらなる標的、例えば、１つを超えるさらなる標的、例えば、ＣＩＩＴＡの発現または機能もまた、低減するか、または消失させる場合は、複数の実施形態を含む）ではＴＲＡＣをターゲティングするｇＲＮＡ分子は、配列番号７８３８、配列番号７８３９、配列番号７８４０、配列番号７８４１および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８４２および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８４１および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、および配列番号７８４２および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡから選択され、Ｂ２ＭをターゲティングするｇＲＮＡ分子は、配列番号７８５８、配列番号７８５９、配列番号７８６０、配列番号７８６１および配列番号６６６０を含む、例えば、これ

らからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８６２および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８６１および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、および配列番号７８６２および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡから選択される。本明細書で記載される通り、組合せのうちのいずれかについての、複数の実施形態では、前記ｇＲＮＡ分子の各々は、Ｃａｓ９分子、例えば、本明細書で記載されるＣａｓ９分子を伴うＲＮＰとして提供される。

【０１３１】

Ｔ細胞受容体の構成要素、例えば、ＴＲＢＣ、およびＢ２Ｍの両方の発現を低減するか、または消失させることが意図される、好ましい実施形態（さらなる標的、例えば、１つを超えるさらなる標的、例えば、ＣＩＩＴＡの発現または機能もまた、低減するか、または消失させる場合は、複数の実施形態を含む）ではＴＲＢＣをターゲティングするｇＲＮＡ分子は、配列番号７８４３、配列番号７８４４、配列番号７８４５、配列番号７８４６および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８４７および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８４６および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、および配列番号７８４７および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡから選択され、Ｂ２ＭをターゲティングするｇＲＮＡ分子は、配列番号７８５３、配列番号７８５４、配列番号７８５５、配列番号７８５６および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８５７および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８５６および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、および配列番号７８５７および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡから選択される。本明細書で記載される通り、組合せのうちのいずれかについての、複数の実施形態では、前記ｇＲＮＡ分子の各々は、Ｃａｓ９分子、例えば、本明細書で記載されるＣａｓ９分子を伴うＲＮＰとして提供される。

【０１３２】

Ｔ細胞受容体の構成要素、例えば、ＴＲＢＣ、およびＢ２Ｍの両方の発現を低減するか、または消失させることが意図される、好ましい実施形態（さらなる標的、例えば、１つを超えるさらなる標的、例えば、ＣＩＩＴＡの発現または機能もまた、低減するか、または消失させる場合は、複数の実施形態を含む）ではＴＲＢＣをターゲティングするｇＲＮＡ分子は、配列番号７８４３、配列番号７８４４、配列番号７８４５、配列番号７８４６および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８４７および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８４６および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、および配列番号７８４７および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡから選択され、Ｂ２ＭをターゲティングするｇＲＮＡ分子は、配列番号７８５８、配列番号７８５９、配列番号７８６０、配列番号７８６１および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８６２および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８６１および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、および配列番号７８６２および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡから選択される。本明細書で記載される通り、組合せのうちのいずれかについての、複数の実施形態では、前記ｇＲＮＡ分子の各々は、Ｃａｓ９分子、例えば、本明細書で記載されるＣａｓ９分子を伴うＲＮＰとして提供される。

【０１３３】

Ｔ細胞受容体の構成要素、例えば、ＴＲＢＣ、およびＢ２Ｍの両方の発現を低減するか、または消失させることが意図される、好ましい実施形態（さらなる標的、例えば、１つを超えるさらなる標的、例えば、ＣＩＩＴＡの発現または機能もまた、低減するか、または消失させる場合は、複数の実施形態を含む）ではＴＲＢＣをターゲティングするｇＲＮＡ分子は、配列番号７８４８、配列番号７８４９、配列番号７８５０、配列番号７８５１および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８５２および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８５１

および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、および配列番号７８５２および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡから選択され、Ｂ２Ｍをターゲティングするｇ ＲＮＡ分子は、配列番号７８５３、配列番号７８５４、配列番号７８５５、配列番号７８５６および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８５７および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８５６および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、および配列番号７８５７および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡから選択される。本明細書で記載される通り、組合せのうちのいずれかについての、複数の実施形態では、前記ｇＲＮＡ分子の各々は、Ｃａｓ９分子、例えば、本明細書で記載されるＣａｓ９分子を伴うＲＮＰとして提供される。

【０１３４】

Ｔ細胞受容体の構成要素、例えば、ＴＲＢＣ、およびＢ２Ｍの両方の発現を低減するか、または消失させることが意図される、好ましい実施形態（さらなる標的、例えば、１つを超えるさらなる標的、例えば、ＣＩＩＴＡの発現または機能もまた、低減するか、または消失させる場合は、複数の実施形態を含む）ではＴＲＢＣをターゲティングするｇＲＮＡ分子は、配列番号７８４８、配列番号７８４９、配列番号７８５０、配列番号７８５１および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８５２および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８５１および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、および配列番号７８５２および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡから選択され、Ｂ２ＭをターゲティングするｇＲＮＡ分子は、配列番号７８５８、配列番号７８５９、配列番号７８６０、配列番号７８６１および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８６２および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８６１および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、および配列番号７８６２および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡから選択される。本明細書で記載される通り、組合せのうちのいずれかについての、複数の実施形態では、前記ｇＲＮＡ分子の各々は、Ｃａｓ９分子、例えば、本明細書で記載されるＣａｓ９分子を伴うＲＮＰとして提供される。

【０１３５】

Ｔ細胞受容体の構成要素、例えば、ＴＲＡＣ、およびＦＫＢＰ１Ａの両方の発現を低減するか、または消失させることが意図される、好ましい実施形態（さらなる標的、例えば、１つを超えるさらなる標的の発現または機能もまた、低減するか、または消失させる場合は、複数の実施形態を含む）ではＴＲＡＣをターゲティングするｇＲＮＡ分子は、配列番号７８３３、配列番号７８３４、配列番号７８３５、配列番号７８３６および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８３７および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８３６および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、および配列番号７８３７および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡから選択され、ＦＫＢＰ１ＡをターゲティングするｇＲＮＡ分子は、配列番号７８６３、配列番号７８６４、配列番号７８６５、配列番号７８６６および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８６７および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８６６および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、および配列番号７８６７および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡから選択される。本明細書で記載される通り、組合せのうちのいずれかについての、複数の実施形態では、前記ｇＲＮＡ分子の各々は、Ｃａｓ９分子、例えば、本明細書で記載されるＣａｓ９分子を伴うＲＮＰとして提供される。

【０１３６】

Ｔ細胞受容体の構成要素、例えば、ＴＲＡＣ、およびＦＫＢＰ１Ａの両方の発現を低減するか、または消失させることが意図される、好ましい実施形態（さらなる標的、例えば、１つを超えるさらなる標的の発現または機能もまた、低減するか、または消失させる場

合は、複数の実施形態を含む）ではＴＲＡＣをターゲティングするｇＲＮＡ分子は、配列番号７８３３、配列番号７８３４、配列番号７８３５、配列番号７８３６および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８３７および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８３６および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、および配列番号７８３７および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡから選択され、ＦＫＢＰ１ＡをターゲティングするｇＲＮＡ分子は、配列番号７８６８、配列番号７８６９、配列番号７８７０、配列番号７８７１および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８７２および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８７１および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、および配列番号７８７２および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡから選択される。本明細書で記載される通り、組合せのうちのいずれかについての、複数の実施形態では、前記ｇＲＮＡ分子の各々は、Ｃａｓ９分子、例えば、本明細書で記載されるＣａｓ９分子を伴うＲＮＰとして提供される。

【０１３７】

Ｔ細胞受容体の構成要素、例えば、ＴＲＡＣ、およびＦＫＢＰ１Ａの両方の発現を低減するか、または消失させることが意図される、好ましい実施形態（さらなる標的、例えば、１つを超えるさらなる標的の発現または機能もまた、低減するか、または消失させる場合は、複数の実施形態を含む）ではＴＲＡＣをターゲティングするｇＲＮＡ分子は、配列番号７８３８、配列番号７８３９、配列番号７８４０、配列番号７８４１および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８４２および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８４１および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、および配列番号７８４２および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡから選択され、ＦＫＢＰ１ＡをターゲティングするｇＲＮＡ分子は、配列番号７８６３、配列番号７８６４、配列番号７８６５、配列番号７８６６および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８６７および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８６６および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、および配列番号７８６７および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡから選択される。本明細書で記載される通り、組合せのうちのいずれかについての、複数の実施形態では、前記ｇＲＮＡ分子の各々は、Ｃａｓ９分子、例えば、本明細書で記載されるＣａｓ９分子を伴うＲＮＰとして提供される。

【０１３８】

Ｔ細胞受容体の構成要素、例えば、ＴＲＡＣ、およびＦＫＢＰ１Ａの両方の発現を低減するか、または消失させることが意図される、好ましい実施形態（さらなる標的、例えば、１つを超えるさらなる標的の発現または機能もまた、低減するか、または消失させる場合は、複数の実施形態を含む）ではＴＲＡＣをターゲティングするｇＲＮＡ分子は、配列番号７８３８、配列番号７８３９、配列番号７８４０、配列番号７８４１および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８４２および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８４１および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、および配列番号７８４２および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡから選択され、ＦＫＢＰ１ＡをターゲティングするｇＲＮＡ分子は、配列番号７８６８、配列番号７８６９、配列番号７８７０、配列番号７８７１および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８７２および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８７１および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、および配列番号７８７２および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡから選択される。本明細書で記載される通り、組合せのうちのいずれかについての、複数の実施形態では、前記ｇＲＮＡ分子の各々は、Ｃａｓ９分子、例えば、本明細書で記載されるＣａｓ９分子を伴うＲＮＰとして提供される。

【０１３９】
Ｔ細胞受容体の構成要素、例えば、ＴＲＢＣ、およびＦＫＢＰ１Ａの両方の発現を低減するか、または消失させることが意図される、好ましい実施形態（さらなる標的、例えば、１つを超えるさらなる標的の発現または機能もまた、低減するか、または消失させる場合は、複数の実施形態を含む）ではＴＲＢＣをターゲティングするｇＲＮＡ分子は、配列番号７８４３、配列番号７８４４、配列番号７８４５、配列番号７８４６および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８４７および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８４６および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、および配列番号７８４７および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡから選択され、ＦＫＢＰ１ＡをターゲティングするｇＲＮＡ分子は、配列番号７８６３、配列番号７８６４、配列番号７８６５、配列番号７８６６および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８６７および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８６６および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、および配列番号７８６７および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡから選択される。本明細書で記載される通り、組合せのうちのいずれかについての、複数の実施形態では、前記ｇＲＮＡ分子の各々は、Ｃａｓ９分子、例えば、本明細書で記載されるＣａｓ９分子を伴うＲＮＰとして提供される。

【０１４０】
Ｔ細胞受容体の構成要素、例えば、ＴＲＢＣ、およびＦＫＢＰ１Ａの両方の発現を低減するか、または消失させることが意図される、好ましい実施形態（さらなる標的、例えば、１つを超えるさらなる標的の発現または機能もまた、低減するか、または消失させる場合は、複数の実施形態を含む）ではＴＲＢＣをターゲティングするｇＲＮＡ分子は、配列番号７８４３、配列番号７８４４、配列番号７８４５、配列番号７８４６および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８４７および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８４６および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、および配列番号７８４７および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡから選択され、ＦＫＢＰ１ＡをターゲティングするｇＲＮＡ分子は、配列番号７８６８、配列番号７８６９、配列番号７８７０、配列番号７８７１および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８７２および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８７１および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、および配列番号７８７２および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡから選択される。本明細書で記載される通り、組合せのうちのいずれかについての、複数の実施形態では、前記ｇＲＮＡ分子の各々は、Ｃａｓ９分子、例えば、本明細書で記載されるＣａｓ９分子を伴うＲＮＰとして提供される。

【０１４１】
Ｔ細胞受容体の構成要素、例えば、ＴＲＢＣ、およびＦＫＢＰ１Ａの両方の発現を低減するか、または消失させることが意図される、好ましい実施形態（さらなる標的、例えば、１つを超えるさらなる標的の発現または機能もまた、低減するか、または消失させる場合は、複数の実施形態を含む）ではＴＲＢＣをターゲティングするｇＲＮＡ分子は、配列番号７８４８、配列番号７８４９、配列番号７８５０、配列番号７８５１および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８５２および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８５１および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、および配列番号７８５２および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡから選択され、ＦＫＢＰ１ＡをターゲティングするｇＲＮＡ分子は、配列番号７８６３、配列番号７８６４、配列番号７８６５、配列番号７８６６および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８６７および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８６６および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらから

なるｄｇＲＮＡ、および配列番号７８６７および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡから選択される。本明細書で記載される通り、組合せのうちのいずれかについての、複数の実施形態では、前記ｇＲＮＡ分子の各々は、Ｃａｓ９分子、例えば、本明細書で記載されるＣａｓ９分子を伴うＲＮＰとして提供される。

【０１４２】

Ｔ細胞受容体の構成要素、例えば、ＴＲＢＣ、およびＦＫＢＰ１Ａの両方の発現を低減するか、または消失させることが意図される、好ましい実施形態（さらなる標的、例えば、１つを超えるさらなる標的の発現または機能もまた、低減するか、または消失させる場合は、複数の実施形態を含む）ではＴＲＢＣをターゲティングするｇＲＮＡ分子は、配列番号７８４８、配列番号７８４９、配列番号７８５０、配列番号７８５１および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８５２および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８５１および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、および配列番号７８５２および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡから選択され、ＦＫＢＰ１ＡをターゲティングするｇＲＮＡ分子は、配列番号７８６８、配列番号７８６９、配列番号７８７０、配列番号７８７１および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８７２および配列番号６６６０を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、配列番号７８７１および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡ、および配列番号７８７２および配列番号１０７９８を含む、例えば、これらからなるｄｇＲＮＡから選択される。本明細書で記載される通り、組合せのうちのいずれかについての、複数の実施形態では、前記ｇＲＮＡ分子の各々は、Ｃａｓ９分子、例えば、本明細書で記載されるＣａｓ９分子を伴うＲＮＰとして提供される。

【０１４３】

一態様では、細胞は、１つのＴＣＲの構成要素だけの、発現の低減または消失を呈示する（１または複数の、他のＴＣＲの構成要素ではない標的の発現の低減または消失も呈示しうるが）。複数の実施形態では、細胞は、ＴＣＲの構成要素である、単一の遺伝子（またはその調節エレメント）だけの中の標的配列において、またはその近傍において、インデルを含む（細胞はＴＣＲの構成要素でない、１または複数のさらなる遺伝子（またはその調節エレメント）内の標的配列において、またはその近傍においても、インデルを含みうるが）。したがって、複数の実施形態では、細胞は、ＴＣＲの構成要素である、１つを超える遺伝子内に、インデルを含まない。複数の実施形態では、細胞は、ＴＲＡＣ内、および第２のＴＣＲの構成要素、例えば、ＴＲＢＣ１またはＴＲＢＣ２をコードする遺伝子内に、インデルを含まない。

【０１４４】

一態様では、細胞は、阻害性分子、または阻害性分子を介するシグナル伝達の下流のエフェクターの標的配列を含む遺伝子の、発現の低減または消失を呈示しない（１または複数の、他の遺伝子の発現の低減または消失を呈示しうるが）。複数の実施形態では、細胞は、阻害性分子、または阻害性分子を介するシグナル伝達の下流のエフェクターの遺伝子（またはその調節エレメント）内の標的配列において、またはその近傍において、インデルを含まない（１または複数の他の遺伝子（またはその調節エレメント）において、インデルを含みうるが）。複数の実施形態では、細胞は、ＰＤＣＤ１内またはその調節エレメント内に、インデルを含まない。

【０１４５】

複数の態様では、細胞は、動物細胞、例えば、哺乳動物、霊長類、またはヒト細胞、例えば、ヒト細胞である。複数の態様では、細胞は、免疫エフェクター細胞（例えば、１または複数の免疫エフェクター細胞を含む細胞集団）、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞、例えば、Ｔ細胞、例えば、ＣＤ４＋　Ｔ細胞、ＣＤ８＋　Ｔ細胞、またはこれらの組合せである。

【０１４６】

複数の態様では、細胞は、前記細胞を投与される患者に関して自家である。他の複数の

態様では、細胞は、前記細胞を投与される患者に関して同種異系である。複数の実施形態では、細胞は、前記細胞を投与される患者に関して同種異系であり、人工多能性幹細胞であるか、またはこれから導出される細胞である。複数の実施形態では、細胞は、前記細胞を投与される患者に関して同種異系であり、免疫エフェクター細胞、例えば、健常ヒトドナーから単離されたＴ細胞である。

【０１４７】

複数の態様では、例えば、本明細書で記載される細胞（または細胞集団）、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲ発現細胞を、例えば、本明細書で記載される方法により、ｅｘ　ｖｉｖｏにおいて修飾および／または変更する。他の複数の態様では、例えば、本明細書で記載される細胞（または細胞集団）、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲ発現細胞を、例えば、本明細書で記載される方法により、ｉｎ　ｖｉｖｏにおいて修飾および／または変更する。複数の態様では、本発明の、ＣＲＩＳＰＲ系、ｇＲＮＡ分子（本明細書で記載される、Ｃａｓ９分子を伴うＲＮＰ複合体内のものを含む）、および／または組成物（例えば、１つを超える本発明のｇＲＮＡ分子を含む組成物）を、例えば、本明細書で記載される細胞、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲ発現細胞へと、ｅｘ　ｖｉｖｏにおいて導入する。他の複数の態様では、本発明の、ＣＲＩＳＰＲ系、ｇＲＮＡ分子（本明細書で記載される、Ｃａｓ９分子を伴うＲＮＰ複合体内のものを含む）、および／または組成物（例えば、１つを超える本発明のｇＲＮＡ分子を含む組成物）を、例えば、本明細書で記載される細胞、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲ発現細胞へと、ｉｎ　ｖｉｖｏにおいて導入する。

【０１４８】

複数の態様では、細胞は、本明細書で記載されるキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を発現するように操作されているか、操作されるか、または操作されることになる（例えば、細胞は、ＣＡＲをコードする核酸配列を含むか、またはこれを含むことになる）。複数の実施形態では、ＣＡＲは、例えば、本明細書で記載される、ＣＤ１９；ＣＤ１２３；ＣＤ２２；ＣＤ３０；ＣＤ１７１；ＣＳ－１（ＣＤ２サブセット１、ＣＲＡＣＣ、ＳＬＡＭＦ７、ＣＤ３１９、および１９Ａ２４ともまた称する）；Ｃ型レクチン様分子１（ＣＬＬ－１またはＣＬＥＣＬ１）；ＣＤ３３；表皮成長因子受容体変異体ＩＩＩ（ＥＧＦＲｖＩＩＩ）；ガングリオシドＧ２（ＧＤ２）；ガングリオシドＧＤ３（ａＮｅｕ５Ａｃ（２－８）ａＮｅｕ５Ａｃ（２－３）ｂＤＧａｌｐ（１－４）ｂＤＧｌｃｐ（１－１）Ｃｅｒ）；ＴＮＦ受容体ファミリーメンバーであるＢ細胞成熟（ＢＣＭＡ）；Ｔｎ抗原（（ＴｎＡｇ）または（ＧａｌＮＡｃα－Ｓｅｒ／Ｔｈｒ））；前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）；受容体チロシンキナーゼ様オーファン受容体１（ＲＯＲ１）；Ｆｍｓ様チロシンキナーゼ３（ＦＬＴ３）；腫瘍関連糖タンパク質７２（ＴＡＧ７２）；ＣＤ３８；ＣＤ４４ｖ６；癌胎児性抗原（ＣＥＡ）；上皮細胞接着分子（ＥＰＣＡＭ）；Ｂ７Ｈ３（ＣＤ２７６）；ＫＩＴ（ＣＤ１１７）；インターロイキン１３受容体サブユニットアルファ－２（ＩＬ－１３Ｒａ２またはＣＤ２１３Ａ２）；メソテリン；インターロイキン１１受容体アルファ（ＩＬ－１１Ｒａ）；前立腺幹細胞抗原（ＰＳＣＡ）；プロテアーゼセリン２１（テスチシンまたはＰＲＳＳ２１）；血管内皮成長因子受容体２（ＶＥＧＦＲ２）；Ｌｅｗｉｓ（Ｙ）抗原；ＣＤ２４；血小板由来成長因子受容体ベータ（ＰＤＧＦＲベータ）；発生段階特異的胎児性抗原４（ＳＳＥＡ－４）；ＣＤ２０；葉酸受容体アルファ；受容体型プロテインチロシンキナーゼＥＲＢＢ２（Ｈｅｒ２／ｎｅｕ）；細胞表面関連ムチン１（ＭＵＣ１）；表皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）；神経細胞接着分子（ＮＣＡＭ）；プロスターゼ；前立腺酸性ホスファターゼ（ＰＡＰ）；突然変異型伸長因子２（ＥＬＦ２Ｍ）；エフリンＢ２；線維芽細胞活性化タンパク質アルファ（ＦＡＰ）；インスリン様成長因子１受容体（ＩＧＦ－１受容体）；炭酸脱水素酵素ＩＸ（ＣＡＩＸ）；ベータ９型プロテアソーム（プロソーム、マクロペイン）サブユニット（ＬＭＰ２）；糖タンパク質１００（ｇｐ１００）；切断点クラスター領域（ＢＣＲ）およびＡｂｅｌｓｏｎマウス白血病ウイルスがん遺伝子相同体１（Ａｂｌ）からなるがん遺伝子融合タンパク質（ｂｃｒ－ａｂｌ）；チロシナーゼ；Ａ型エフリン受容体２（ＥｐｈＡ２）；フコシルＧＭ１；シアリルＬｅｗｉｓ接着

分子（ｓＬｅ）；ガングリオシドＧＭ３（ａＮｅｕ５Ａｃ（２－３）ｂＤＧａｌｐ（１－４）ｂＤＧｌｃｐ（１－１）Ｃｅｒ）；トランスグルタミナーゼ５（ＴＧＳ５）；高分子量黒色腫関連抗原（ＨＭＷＭＡＡ）；ｏ－アセチル－ＧＤ２ガングリオシド（ＯＡｃＧＤ２）；葉酸受容体ベータ；腫瘍内皮マーカー１（ＴＥＭ１／ＣＤ２４８）；腫瘍内皮マーカー７関連（ＴＥＭ７Ｒ）；ｃｌａｕｄｉｎ６（ＣＬＤＮ６）；甲状腺刺激ホルモン受容体（ＴＳＨＲ）；Ｇタンパク質共役受容体クラスＣ群５、メンバーＤ（ＧＰＲＣ５Ｄ）；Ｘ染色体オープンリーディングフレーム６１（ＣＸＯＲＦ６１）；ＣＤ９７；ＣＤ１７９ａ；未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）；ポリシアル酸；胎盤特異的１（ＰＬＡＣ１）；ｇｌｏｂｏＨ糖セラミドの六糖部分（ＧｌｏｂｏＨ）；乳腺分化抗原（ＮＹ－ＢＲ－１）；ウロプラキン２（ＵＰＫ２）；Ａ型肝炎ウイルス細胞受容体１（ＨＡＶＣＲ１）；アドレナリン受容体ベータ３（ＡＤＲＢ３）；パネキシン３（ＰＡＮＸ３）；Ｇタンパク質共役受容体２０（ＧＰＲ２０）；リンパ球抗原６複合体、遺伝子座Ｋ９（ＬＹ６Ｋ）；嗅覚受容体５１Ｅ２（ＯＲ５１Ｅ２）；ＴＣＲガンマ代替的リーディングフレームタンパク質（ＴＡＲＰ）；ウィルムス腫瘍タンパク質（ＷＴ１）；がん／精巣抗原１（ＮＹ－ＥＳＯ－１）；がん／精巣抗原２（ＬＡＧＥ－１ａ）；黒色腫関連抗原１（ＭＡＧＥ－Ａ１）；染色体１２ｐに位置するＥＴＳ転座変異体遺伝子６（ＥＴＶ６－ＡＭＬ）；精子タンパク質１７（ＳＰＡ１７）；Ｘ抗原ファミリー、メンバー１Ａ（ＸＡＧＥ１）；アンジオポエチン結合性細胞表面受容体２（Ｔｉｅ　２）；黒色腫がん精巣抗原１（ＭＡＤ－ＣＴ－１）；黒色腫がん精巣抗原２（ＭＡＤ－ＣＴ－２）；Ｆｏｓ関連抗原１；腫瘍タンパク質ｐ５３（ｐ５３）；ｐ５３突然変異体；プロステイン；サバイビン；テロメラーゼ；前立腺癌腫瘍抗原１（ＰＣＴＡ－１またはガレクチン８）；Ｔ細胞により認識される黒色腫抗原１（ＭｅｌａｎＡまたはＭＡＲＴ１）；ラット肉腫（Ｒａｓ）突然変異体；ヒトテロメラーゼ逆転写酵素（ｈＴＥＲＴ）；肉腫転座切断点；黒色腫アポトーシス阻害剤（ＭＬ－ＩＡＰ）；ＥＲＧ（膜貫通セリンプロテアーゼ２（ＴＭＰＲＳＳ２）ＥＴＳ融合遺伝子）；Ｎ－アセチルグルコサミニル－トランスフェラーゼＶ（ＮＡ１７）；ペアードボックスタンパク質Ｐａｘ－３（ＰＡＸ３）；アンドロゲン受容体；ＣｙｃｌｉｎＢ１；ｖ－ｍｙｃトリ骨髄細胞腫症ウイルスがん遺伝子神経芽細胞腫由来相同体（ＭＹＣＮ）；Ｒａｓ相同体ファミリーメンバーＣ（ＲｈｏＣ）；チロシナーゼ関連タンパク質２（ＴＲＰ－２）；チトクロームＰ４５０　１Ｂ１（ＣＹＰ１Ｂ１）；ＣＣＣＴＣ結合性因子（亜鉛フィンガータンパク質）様（ＢＯＲＩＳまたはＢｒｏｔｈｅｒ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｒｅｇｕｌａｔｏｒ　ｏｆ　Ｉｍｐｒｉｎｔｅｄ　Ｓｉｔｅｓ）；Ｓｑｕａｍｏｕｓ　Ｃｅｌｌ　Ｃａｒｃｉｎｏｍａ　Ａｎｔｉｇｅｎ　Ｒｅｃｏｇｎｉｚｅｄ　ｂｙ　Ｔ　Ｃｅｌｌｓ　３（ＳＡＲＴ３）；ペアードボックスタンパク質Ｐａｘ－５（ＰＡＸ５）；プロアクロシン結合タンパク質ｓｐ３２（ＯＹ－ＴＥＳ１）；リンパ球特異的プロテインチロシンキナーゼ（ＬＣＫ）；Ａキナーゼアンカータンパク質４（ＡＫＡＰ－４）；滑膜肉腫、Ｘ切断点２（ＳＳＸ２）；終末糖化産物受容体（ＲＡＧＥ－１）；腎ユビキタス１（ＲＵ１）；腎ユビキタス２（ＲＵ２）；レグマイン；ヒトパピローマウイルスＥ６（ＨＰＶ　Ｅ６）；ヒトパピローマウイルスＥ７（ＨＰＶ　Ｅ７）；腸カルボキシルエステラーゼ；突然変異型熱ショックタンパク質７０－２（ｍｕｔ　ｈｓｐ７０－２）；ＣＤ７９ａ；ＣＤ７９ｂ；ＣＤ７２；白血球関連免疫グロブリン様受容体１（ＬＡＩＲ１）；ＩｇＡ受容体のＦｃ断片（ＦＣＡＲまたはＣＤ８９）；白血球免疫グロブリン様受容体サブファミリーＡメンバー２（ＬＩＬＲＡ２）；ＣＤ３００分子様ファミリーメンバーｆ（ＣＤ３００ＬＦ）；Ｃ型レクチンドメインファミリー１２メンバーＡ（ＣＬＥＣ１２Ａ）；骨髄間質細胞抗原２（ＢＳＴ２）；ＥＧＦ様モジュール含有ムチン様ホルモン受容体様２（ＥＭＲ２）；リンパ球抗原７５（ＬＹ７５）；グリピカン３（ＧＰＣ３）；Ｆｃ受容体様５（ＦＣＲＬ５）；および免疫グロブリンラムダ様ポリペプチド１（ＩＧＬＬ１）から選択される抗原を認識する。

【０１４９】

複数の実施形態では、ＣＡＲは、例えば、本明細書で記載される、ＣＤ１９に結合する抗原認識ドメインを含む。複数の実施形態では、ＣＡＲは、配列番号７８９５を含む、例えば、これからなる、抗ＣＤ１９結合性ドメインを含む。複数の実施形態では、ＣＡＲは

、配列番号７８８４を含む、例えば、これからなる、抗ＣＤ１９結合性ドメインを含む。
【０１５０】
複数の実施形態では、ＣＡＲは、例えば、本明細書で記載される、ＢＣＭＡに結合する抗原認識ドメインを含む。複数の実施形態では、ＣＡＲは、配列番号７９４９を含む、例えば、これからなる、抗ＢＣＭＡ結合性ドメインを含む。
【０１５１】
複数の実施形態では、ＣＡＲは、抗原結合性ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内シグナル伝達ドメインを含む。複数の実施形態では、膜貫通ドメインは、配列番号６６４４の配列を含む。複数の実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、一次シグナル伝達ドメイン、および／または共刺激性シグナル伝達ドメインを含む。複数の実施形態では、一次シグナル伝達ドメインは、配列番号６６４８、または配列番号６６５０の配列を含む、例えば、これからなる。複数の実施形態では、共刺激性シグナル伝達ドメインは、配列番号６６４６または配列番号６６３６の配列を含む、例えば、これからなる、例えば、配列番号６６４６の配列を含む、例えば、これからなる。他の実施形態では、共刺激性シグナル伝達ドメインは、ＣＤ２８の細胞内シグナル伝達ドメインに由来する配列を含む。
【０１５２】
複数の実施形態では、ＣＡＲは、ＣＤ１９　ＣＡＲであり、配列番号７９２０の配列を含む、例えば、これからなる。複数の実施形態では、ＣＡＲは、ＣＤ１９　ＣＡＲであり、配列番号７９０９の配列を含む、例えば、これからなる。複数の実施形態では、例えば、本明細書で記載される細胞は、本明細書で記載されるＣＤ１９　ＣＡＲ、例えば、配列番号７９２０または配列番号７９０９の配列を含むＣＤ１９　ＣＡＲをコードする核酸配列を含む。
【０１５３】
複数の実施形態では、ＣＡＲは、ＢＣＭＡ　ＣＡＲであり、配列番号８５５９の配列を含む、例えば、これからなる。複数の実施形態では、例えば、本明細書で記載される細胞は、本明細書で記載されるＢＣＭＡ　ＣＡＲ、例えば、配列番号８５５９を含むＢＣＭＡ　ＣＡＲをコードする核酸配列を含む。複数の実施形態では、ＢＣＭＡ　ＣＡＲをコードする核酸配列は、配列番号８５７４を含む、例えば、これからなる。
【０１５４】
複数の態様では、例えば、本明細書で記載される、本発明の細胞（例えば、本発明の細胞集団）は、ＮＫ阻害性分子をコードする核酸配列をさらに含む。このような細胞は、細胞が、１もしくは複数の主要組織適合性クラスＩ（ＭＨＣ　Ｉ）分子の発現の低減もしくは消失（例えば、例えば、本明細書で記載される方法により達成される、Ｂ２Ｍの発現の低減または消失を介する）、および／または１もしくは複数の主要組織適合性クラスＩＩ（ＭＨＣ　ＩＩ）分子の発現の低減もしくは消失（例えば、例えば、本明細書で記載される方法により達成される、ＣＩＩＴＡの発現の低減または消失を介する）を呈示する場合に好ましい。複数の実施形態では、ＮＫ阻害性分子は、ＨＬＡ－Ｇ分子、例えば、Ｂ２Ｍを要求しないＨＬＡ－Ｇ分子、例えば、ＨＬＡ－Ｇ２、ＨＬＡ－Ｇ３、ＨＬＡ－Ｇ４である。他の実施形態では、ＮＫ阻害性分子は、ＨＬＡ－Ｇ：Ｂ２Ｍ融合分子である。例示的なＨＬＡ－Ｇ：Ｂ２Ｍ融合分子は、配列番号１０６７４である。前記ＨＬＡ－Ｇ：Ｂ２Ｍ融合体をコードする、例示的な核酸配列は、配列番号１０６７５である。
【０１５５】
複数の実施形態では、細胞（例えば、細胞集団）は、ＮＫ阻害性分子の標的の発現の低減または消失、例えば、ＬＩＬＲＢ１の発現の低減または消失を呈示する。
【０１５６】
複数の実施形態では、本発明のＣＡＲ発現細胞（例えば、例えば、本明細書で記載される方法により、１または複数のタンパク質の発現または機能を、低減したか、または消失させた細胞）は、刺激、例えば、ＣＡＲの、その標的抗原への結合に応答して増殖する能力を維持する。複数の実施形態では、増殖は、ｅｘ　ｖｉｖｏで生じる。複数の実施形態では、増殖は、ｉｎ　ｖｉｖｏで生じる。複数の実施形態では、増殖は、ｅｘ　ｖｉｖｏ

およびｉｎ　ｖｉｖｏの両方で生じる。複数の実施形態では、増殖レベルは、同じ細胞型（例えば、ＣＡＲ発現細胞と同じ種類の細胞）により呈示される増殖レベルと実質的に同じであるが、例えば、本明細書で記載される方法により低減したか、または消失させた、１または複数のタンパク質の発現または機能を有さなかった。複数の実施形態では、増殖レベルは、同じ細胞型（例えば、ＣＡＲ発現細胞と同じ種類の細胞）により呈示される増殖レベルの、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９８％、またはこれを超えるレベルであるが、例えば、本明細書で記載される方法により低減したか、または消失させた、１または複数のタンパク質の発現または機能を有さなかった。

【０１５７】

そうでないことが規定されない限りにおいて、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者により一般に理解される意味と同じ意味を有する。本発明の実施または試行では、本明細書で記載される方法および材料と同様または同等な方法および材料を使用しうるが、下記では、適する方法および材料について記載する。本明細書で言及される、全ての刊行物、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において組み込まれる。加えて、材料、方法、および例は、例示的なものであるに過ぎず、限定的であることを意図するものではない。見出し、小見出し、または番号もしくは文字による要素、例えば、（ａ）、（ｂ）、（ｉ）などは、読みやすさのためだけに提示される。本文献における、見出しまたは番号もしくは文字による要素の使用は、ステップまたは要素が、アルファベット順に実施されることを要求するものでも、ステップまたは要素が、互いと個別であることを必ず要求するものでもない。本発明の、他の特色、目的、および利点は、記載および図面、ならびに特許請求の範囲から明らかであろう。

【図面の簡単な説明】

【０１５８】

【図１】Ｃａｓ９による、Ｂ２Ｍ遺伝子座の編集を示す図である。リポフェクションによる、Ｂ２Ｍ遺伝子座をターゲティングするｃｒＲＮＡおよびｔｒＲＮＡの送達の２４時間後において、ＨＥＫ－２９３　Ｃａｓ９ＧＦＰ内のＮＧＳにより検出される編集の割合である。各ドットは、異なるｃｒＲＮＡ、ｔｒＲＮＡが、一定に保持されたことを指し示す。ゲノム座標は、第１５染色体上の位置を指し示す（ｎ＝３）。

【図２】表１に列挙される、ＴＣＲアルファに対するターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子による編集の後における、ＴＣＲの発現についてのヒストグラムである。３つの異なる濃度のレンチウイルスを使用するＪｕｒｋａｔ細胞内で、７日後における、ｍＣｈｅｒｒｙ＋　ＴＣＲ－細胞％が示される。

【図３】示されるｇＲＮＡと、Ｃａｓ９／ｍＣｈｅｒｒｙとをコードするレンチウイルスを導入した６および１２日後における、ＴＣＲ－初代Ｔ細胞％を示す図である。データは、ｍＣｈｅｒｒｙ＋　ＴＣＲ－編集細胞％を表す。

【図４】示されたｇＲＮＡと、Ｃａｓ９／ｍＣｈｅｒｒｙとをコードするレンチウイルスをトランスフェクトされた細胞内の、再刺激（ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズによる）の３日後および活性化の８日後における、ｍＣｈｅｒｒｙ＋ゲート集団内の、ＰＤ１－初代Ｔ細胞％を示す図である。

【図５－１】図５Ａおよび５Ｂ：ＴＲＡＣ－８　ｇＲＮＡを使用する培養の７日目におけるＴＣＲ（図５Ａ）、およびＰＤ１－６　ｇＲＮＡを使用する培養の８日目におけるＰＤ－１（図５Ｂ）の発現についてのヒストグラムを示す図である。

【図５－２】（上記の通り。）

【図６】ＣＤ１９　ＣＡＲを発現するように操作され、ＴＣＲアルファをターゲティングするｇＲＮＡを含むＲＮＰで処置された初代Ｔ細胞の発現プロファイルを示す図である。前濃縮は、培養物中で１１日後において、ＣＡＲ＋／－およびＴＣＲ＋／－である細胞集団を示す。後濃縮は、ＣＤ３マイクロビーズ陰性選択ステップを使用する単離後において、＞９８％のＴＣＲ－　Ｔ細胞を示す。

【図７】ＣＤ１９　ＣＡＲを形質導入されたＴ細胞の、標的陽性細胞系（Ｎａｌｍ６－ｌｕｃ）および標的陰性細胞系（Ｋ５６２－ｌｕｃ）に対する細胞傷害性活性を示す図である。「Ｔ１」および「Ｔ８」とは、それぞれ、ｇＲＮＡ　ＴＲＡＣ－１およびｇＲＮＡ　ＴＲＡＣ－８を指す。レンチウイルスまたはＲＮＰにより導入されたＣａｓ９／ｇＲＮＡと、非選別Ｔ細胞集団およびＴＣＲ－で選別された（「選別」）Ｔ細胞集団の両方についての結果とが示される。

【図８】２つのｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系を援用する、Ｂ２Ｍ遺伝子内の切出しを示す図である。各実験では、細胞を、ＣＲ００４４２のターゲティングドメインを伴うｇＲＮＡ、および示された第２のｇＲＮＡ分子へと曝露した。予測される切出し産物のサイズが示される。

【図９】ｇＲＮＡ対の、Ｂ２Ｍ遺伝子への曝露の結果であって、１００未満の予測切出し産物を伴う結果を示す図である。＊は、見られる（緑矢印）予測切出し産物を指し示す。？＝予測切出し産物を、アッセイから分解できなかった。黄矢印は、野生型断片を指し示す。

【図１０】ｇＲＮＡ対の、Ｂ２Ｍ遺伝子への曝露の結果であって、約４０００塩基対の予測切出し産物を伴う結果を示す図である。赤＊は、見られる（緑ボックス）予測切出し産物を指し示す。紫＊＝１０％未満の編集効率。オレンジボックスは、野生型断片を指し示す。

【図１１】ｇＲＮＡ対の、Ｂ２Ｍ遺伝子への曝露の結果であって、約６０００塩基対の予測切出し産物を伴う結果を示す図である。赤＊は、見られる（緑ボックス）予測切出し産物を指し示す。紫＊＝１０％未満の編集効率。オレンジボックスは、野生型断片を指し示す。

【図１２】ｄｇＲＮＡを伴うＣＲＩＳＰＲ系の平均（ｎ≧３）編集であって、ＨＥＫ細胞（Ｃａｓ９を安定的に発現する）内、または初代ヒトＣＤ３＋　Ｔ細胞（ｄｇＲＮＡの送達：電気穿孔によるＣａｓ９　ＲＮＰ）内のＴＲＡＣに対して指し示される平均編集を示す図である。また、抗ＴＣＲａ／ｂ抗体を使用するフローサイトメトリーにより決定される、ＴＣＲの喪失を呈示する細胞の％も示される。

【図１３】ｄｇＲＮＡを伴うＣＲＩＳＰＲ系の平均（ｎ≧３）編集であって、ＨＥＫ細胞（Ｃａｓ９を安定的に発現する）内のＴＲＢＣ１およびＴＲＢＣ２のコード領域に対して指し示される平均編集を示す図である。また、抗ＴＣＲａ／ｂ抗体を使用するフローサイトメトリーにより決定される、ＴＣＲの喪失を呈示するＴ細胞の％も示される。

【図１４】ｄｇＲＮＡを伴うＣＲＩＳＰＲ系の平均（ｎ≧３）編集であって、ＨＥＫ細胞（Ｃａｓ９を安定的に発現する）内、ＣＤ３４＋初代ヒト造血幹細胞内のＢ２Ｍに対して指し示される平均編集と、フローサイトメトリーにより測定される、初代ＣＤ３＋　Ｔ細胞内のＢ２Ｍの喪失％とを示す図である。ＮＧＳアッセイは、示された細胞へのＣＲＩＳＰＲ系の導入の２４時間後に行い、フローサイトメトリーアッセイは、ＣＤ３＋　Ｔ細胞へのＣＲＩＳＰＲ系の導入の３～５日後に行った。

【図１５】３例の異なるドナーに由来する、初代ヒトＣＤ３＋　Ｔ細胞内の、示されたｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系による、ＴＣＲ（フローサイトメトリー）の喪失により測定される編集を示す図である。各ｇＲＮＡについて、左バー＝ドナー＃１；中バー＝ドナー＃２；右バー＝ドナー＃３である。

【図１６】ｄｇＲＮＡを伴うＣＲＩＳＰＲ系の平均（ｎ≧３）編集であって、ＮＧＳにより測定される、ＨＥＫ細胞（Ｃａｓ９を安定的に発現する）内のＰＤＣＤ１、および、ＰＤ－１の喪失（抗ＰＤ－１抗体を使用するフローサイトメトリー）により測定される、初代ヒトＣＤ３＋細胞（ＲＮＰ電気穿孔）内のＰＤＣＤ１に対して指し示される平均編集を示す図である。

【図１７－１】図１７Ａ：フローサイトメトリーによる、示された比の、ＴＲＡＣおよび／またはＢ２Ｍに対するｇＲＮＡの電気穿孔後における、ＴＣＲおよび／またはＢ２Ｍの発現を示す図である。

【図１７－２】図１７Ｂ：示されたｇＲＮＡ比のときに、Ｂ２ＭおよびＴＣＲのいずれに

対しても陰性である細胞の％を示す図である。
【図１７－３】図１７Ｃ：フローサイトメトリーにより測定される、Ｂ２ＭまたはＴＣＲの編集を示す図である。
【図１７－４】図１７Ｄ：電気穿孔の２４時間後における、細胞の生存率を示す図である。
【図１８】初代ＣＤ３＋　Ｔ細胞内の、ＰＤＣＤ１に対するターゲティングドメイン（示されたＣＲｘｘｘｘ配列のターゲティングドメイン）を含有するｄｇＲＮＡを使用する編集％であって、ＮＧＳ（黄色のバー）により測定されるか、またはフローサイトメトリー（抗ＰＤ－１抗体を使用する）によって、ＰＤ－１の喪失により測定される編集％を示す図である。ＮＧＳシーケンシングは、ＲＮＰ送達の２４時間後に実施し；フローサイトメトリーは、ＲＮＰ送達後５日目に実施した。
【図１９】初代ＣＤ３＋　Ｔ細胞内の、ＰＤＣＤ１に対するターゲティングドメイン（示されたＣＲｘｘｘｘ配列のターゲティングドメイン）を含有するｄｇＲＮＡを使用する編集％（ｎ＞＝３）であって、３例の異なるドナー（左端のバーであるドナー＃４；中央のバーであるドナー＃５；右端のバーであるドナー＃６）にわたり、フローサイトメトリー（抗ＰＤ－１抗体を使用する）によって、ＰＤ－１の喪失により測定される編集％を示す図である。一部の標的に対するターゲティングドメインを伴う系は、ＰＤ－１の、＞５０％の喪失を示し、複数のドナーにわたり一貫した結果を示す。ＣＲ００８５２、ＣＲ００８２８、ＣＲ００８７０、ＣＲ００８４８、ＣＲ００８５５、およびＣＲ００８３８のターゲティングドメインを含むｇＲＮＡは、少なくとも２例のドナーにわたり、５０％を超える編集を示す。
【図２０】初代ＣＤ３＋　Ｔ細胞内の、Ｂ２Ｍに対するターゲティングドメイン（示されたＣＲｘｘｘｘ配列のターゲティングドメイン）を含有するｄｇＲＮＡを使用する編集％（ｎ＞＝３）であって、３例の異なるドナー（左端のバーであるドナー＃１；中央のバーであるドナー＃４；右端のバーであるドナー＃５）にわたり、フローサイトメトリーによって、Ｂ２Ｍの喪失により測定される編集％を示す図である。一部の標的配列に対するターゲティングドメインを伴う系は、Ｂ２Ｍの、＞４０％の喪失を示し、複数のドナーにわたり一貫した結果を示す。ＣＲ００４４２、ＣＲ００４４４、およびＣＲ００４５５のターゲティングドメインを含むｇＲＮＡは、少なくとも２例のドナーにわたり、４０％を超える編集を示す。
【図２１】示された、ＦＫＢＰ１Ａに対するターゲティングドメインを含むｄｇＲＮＡ（各非標識バーは、標識番号の間の、ＣＲｘｘｘｘが奇数のターゲティングドメインを使用する。例えば、ＣＲ００２０７３のターゲティングドメインを含むｄｇＲＮＡのデータは、標識されたＣＲ００２０７２と、ＣＲ００２０７４との間のバーにおいて報告される）を使用するＣａｓ９を安定的に発現するＨＥＫ２９３細胞内で、ＮＧＳにより測定される編集％（Ｎ＝３）を示す図である。
【図２２】ＮＧＳにより測定される、示された、ＦＫＢＰ１Ａに対するターゲティングドメインを含むｄｇＲＮＡを使用する、Ｃａｓ９を安定的に発現するＨＥＫ２９３細胞内の編集％（Ｎ＝３）およびフレームシフト（ＦＳ）編集％を示す図である。
【図２３】ＮＧＳにより測定される、示された、ＦＫＢＰ１Ａに対するターゲティングドメインを含むｄｇＲＮＡを使用する、Ｃａｓ９を安定的に発現するＨＥＫ２９３細胞内の編集％（Ｎ＝３）およびフレームシフト（ＦＳ）編集％を示す図である。
【図２４】示された、ＦＫＢＰ１Ａに対するターゲティングドメインを含むｄｇＲＮＡを含むＲＮＰを使用するＣＤ３＋　Ｔ細胞内で、ＮＧＳにより測定される編集％（Ｎ＝３）およびフレームシフト編集％（ＦＳ編集）を示す図である。
【図２５】標的に対するｇＲＮＡを含むＲＮＰの逐次的電気穿孔、または標的に対するｇＲＮＡを含むＲＮＰの同時的電気穿孔の後において、ＦＡＣＳにより測定される（第１の電気穿孔後４日目に）、Ｂ２Ｍ－　ＣＤ３＋　Ｔ細胞、ＴＣＲ－　ＣＤ３＋　Ｔ細胞（抗ＣＤ３Ａｂにより測定される）、またはＢ２Ｍ－／ＴＣＲ－　ＣＤ３＋　Ｔ細胞（二重陰性）の％を示す図である。

【図２６】単回の電気穿孔、標的に対するｇＲＮＡを含むＲＮＰの逐次的電気穿孔、または標的に対するｇＲＮＡを含むＲＮＰの同時的（「Ｓｉｍｕｌｔ」）電気穿孔 （Ｂ２ＭおよびＴＲＡＣ）の後において、ＮＧＳにより測定される（第１の電気穿孔の４８時間後に）、Ｂ２Ｍ－ ＣＤ３＋ Ｔ細胞、ＴＣＲ－ ＣＤ３＋ Ｔ細胞（抗ＣＤ３Ａｂにより測定される）、またはＢ２Ｍ－／ＴＣＲ－ ＣＤ３＋ Ｔ細胞（二重陰性）の％を示す図である。

【図２７】遺伝子編集されたＴＣＲ－／Ｂ２Ｍ－ ＢＣＭＡ ＣＡＲを形質導入されたＴ細胞の調製についての概略図である。

【図２８－１】図２８：（ＲＮＰの）電気穿孔の５日後における、ＴＣＲ（抗ＣＤ３－ＰｅｒｃｐＣｙ５．５を使用する）およびＢ２Ｍ（抗Ｂ２Ｍ－ＡＰＣを使用する）の表面発現を示す図である。Ｂ２Ｍに対するｇＲＮＡを含有するＲＮＰを形質導入されたＴ細胞は、「Ｂ２Ｍ」と標識し；ＴＲＡＣに対するｇＲＮＡを含有するＲＮＰを形質導入されたＴ細胞は、「ＴＣＲ」と標識する。ＢＣＭＡ ＣＡＲを形質導入されたＴ細胞は、「ＣＡＲ」と表示する。非形質導入細胞は、「ＵＴＤ」と表示する。Ｃａｓ９は電気穿孔されているが、ガイドＲＮＡは電気穿孔されていない細胞は、「ガイドなし」と表示する。抗ＣＤ４－Ｖ４５０を使用するＣＤ４染色を、下パネルに示して、ＣＤ３染色の喪失が、ＴＣＲの喪失に起因し、Ｔ細胞の喪失に起因するのではないことを検証する。

【図２８－２】（上記の通り。）

【図２９】全Ｔ細胞内で、各集団に由来するＣＡＲ＋ Ｔ細胞と対比して比較した、ＴＣＲおよびＢ２Ｍの表面発現を示す図である。「ＣＡＲ」は、ＣＡＲの形質導入を指し示し；「ガイドなし」は、ｇＲＮＡを伴わないＣａｓ９の電気穿孔を指し示し；「Ｂ２Ｍ」は、Ｂ２Ｍに特異的なｇＲＮＡを含有するＲＮＰによる電気穿孔を指し示し；「ＴＣＲ」は、ＴＲＡＣに特異的なｇＲＮＡを含有するＲＮＰによる電気穿孔を指し示す。

【図３０】Ｂ２Ｍ（「Ｂ２Ｍ」）およびＴＲＡＣ（「ＴＣＲ」）に特異的なｇＲＮＡを含有するＲＮＰで電気穿孔された細胞内、またはｇＲＮＡを伴わないＣａｓ９（「ガイドなし」）で電気穿孔された細胞内のＣＡＲ発現レベルを示す図である。

【図３１】高レベルのＢＣＭＡを発現する（ＫＭＳ１１）か、低レベルのＢＣＭＡを発現する（ＲＰＭＩ８２２６）か、またはＢＣＭＡ－である（Ｎａｌｍ６）腫瘍細胞系に応答する、Ｔ細胞の増殖についての査定を示す図である。Ｔ細胞を、示された通り、ｇＲＮＡを伴わないＣａｓ９（「ガイドなし」）で電気穿孔するか、もしくはＢ２ＭおよびＴＲＡＣに対するｇＲＮＡを含有するＲＮＰ（「Ｂ２Ｍ＋ＴＣＲ」）で電気穿孔し、かつ／またはＢＣＭＡ ＣＡＲ（「ＢＣＭＡ ＣＡＲ」）をコードするレンチウイルスベクターを形質導入するか、もしくは非形質導入（「ＵＴＤ」）とする。

【図３２】高レベルのＢＣＭＡを発現する（ＫＭＳ１１）か、低レベルのＢＣＭＡを発現する（ＲＰＭＩ８２２６）か、またはＢＣＭＡ－である（Ｎａｌｍ６）腫瘍細胞系に応答する、ＣＡＲ＋ ＣＤ４＋および／またはＣＤ８＋ Ｔ細胞の増殖を示す図である。細胞を、示された通り、ｇＲＮＡを伴わないＣａｓ９（「ガイドなし」）で電気穿孔するか、もしくはＢ２ＭおよびＴＲＡＣに対するｇＲＮＡを含有するＲＮＰ（「Ｂ２Ｍ＋ＴＣＲ」）で電気穿孔し、かつ／またはＢＣＭＡ ＣＡＲ（「ＢＣＭＡ ＣＡＲ」）をコードするレンチウイルスベクターを形質導入するか、もしくは非形質導入（「ＵＴＤ」）とする。

【図３３－１】図３３Ａおよび３３Ｂ：ＴＲＡＣをターゲティングするｇＲＮＡの、細胞表面のＴＣＲの発現に対する効果についての査定を示す図である。３３Ａは、ガイドである、ＣＲ０００９６１（９６１）、ＣＲ０００９７８（９７８）、ＣＲ０００９８４（９８４）、ＣＲ０００９９２（９９２）、ＣＲ０００９８５（９８５）、およびＣＲ０００９６０（ｇＲＮＡ１）、およびＣＲ０００９７９（ｇＲＮＡ８）を含有するＲＮＰについて、ＣＤ３染色の喪失が示されることを示す。３３Ｂは、ガイドである、ＣＲ０００９９１（９９１）、ＣＲ０００９９２（９９２）、ＣＲ０００９９３（９９３）、およびＣＲ０００９７８（９７８）を含有するＲＮＰについて、ＣＤ３染色の喪失が示されることを示す。９９１と、９９２とは、ほぼ重ね合わせ可能である。

【図３３－２】（上記の通り。）

【図３３－３】図３３Ｃ：示されたＴＲＡＣ遺伝子座をターゲティングするｇＲＮＡを含有するＲＮＰによる、ヒト初代Ｔ細胞電気穿孔から生じる、ＴＲＡＣ遺伝子座のゲノムの編集を示す図である。挿入または欠失の頻度（％インデル）を指し示し、コード配列のフレームシフティングを結果としてもたらす、これらの編集の百分率（フレームシフト編集％）を示す。

【図３４－１】図３４Ａおよび３４Ｂ：初代ヒトＴ細胞編集のために使用される、各ＴＲＡＣをターゲティングするｇＲＮＡについて最も高頻度で観察される、上位５つの配列変化を、詳細に示す図である。図３４Ａおよび３４Ｂは、２つの独立に実施された電気穿孔実験からのアウトカムである。野生型（ｗｔ）の非修飾塩基を、大文字で示す。ｗｔ配列と比べた欠失を、「－」で示し、ｗｔ配列と比べた挿入を、小文字で示す。各実験についてのデータは、三連のＰＣＲ産物による平均である。図３４Ａ～３４Ｂは、それぞれ、出現の順に、配列番号１０８４５～１０８９９を開示する。

【図３４－２】（上記の通り。）

【図３５】Ｂ２Ｍをターゲティングするｇ ＲＮＡの、細胞表面のＢ２Ｍの発現に対する効果についての査定を示す図である。ガイド番号は、ターゲティングドメインのＣＲ００ｘｘｘ識別子を指し示す。

【図３６】Ｂ２Ｍ遺伝子座をターゲティングする、示されたｇＲＮＡを含有するＲＮＰによる、ヒト初代Ｔ細胞の電気穿孔から生じる、Ｂ２Ｍ遺伝子座のゲノム編集を示す図である。挿入または欠失の頻度（％インデル）を指し示し、コード配列のフレームシフティングを結果としてもたらす、これらの編集の百分率（フレームシフト編集％）を上パネルに示す。初代ヒトＴ細胞編集のために使用される、Ｂ２Ｍをターゲティングする各ｇＲＮＡについて最も高頻度で観察される、上位１０の配列変化を、下パネルに詳細に示す。野生型（ｗｔ）の非修飾塩基を、大文字で示す。ｗｔ配列と比べた欠失を、「－」で示し、ｗｔ配列と比べた挿入を、小文字で示す。データは、三連のＰＣＲ産物による平均である。図３６は、それぞれ、出現の順に、配列番号１０９００～１０９１９を開示する。

【図３７】示された濃度の、示されたＣＩＩＴＡに対するｄｇＲＮＡ（番号は、ターゲティングドメインのＣＲｘｘｘｘｘ識別子を指し示す）を含むＲＮＰによる、初代ヒトＴ細胞の電気穿孔後３日目（細胞培養の５日目）における編集％であって、抗ＨＬＡ－ＤＲ試薬を使用するフローサイトメトリーにより測定される編集％を示す図である。

【図３８】ＣＩＩＴＡ遺伝子座をターゲティングする、示されたｇＲＮＡを含有するＲＮＰによる、ヒト初代Ｔ細胞の電気穿孔から生じる、ＣＩＩＴＡ遺伝子座のゲノム編集を示す図である。挿入または欠失の頻度（％インデル）を指し示し、コード配列のフレームシフティングを結果としてもたらす、これらの編集の百分率（フレームシフト編集％）を示す。最も高頻度で観察される、上位５つの配列変化を、下パネルに詳細に示す。野生型（ｗｔ）の非修飾塩基を、大文字で示す。ｗｔ配列と比べた欠失を、「－」で示し、ｗｔ配列と比べた挿入を、小文字で示す。データは、三連のＰＣＲ産物による平均である。図３８は、それぞれ、出現の順に、配列番号１０９２０～１０９３９を開示する。

【図３９】示された濃度で、ＣＩＩＴＡに対する、示されたｄｇＲＮＡ（番号は、ターゲティングドメインのＣＲ００ｘｘｘｘ識別子を指し示す）を含むＲＮＰによる、初代ヒトＴ細胞内の電気穿孔後３日目における編集％であって、抗ＨＬＡ－ＤＲ試薬を使用するフローサイトメトリーにより測定される編集％を示す図である。編集％は、ガイドＲＮＡを伴わずに電気穿孔された細胞内の発現と比べた、ＣＩＩＴＡガイドを伴い電気穿孔された細胞の細胞表面における、ＨＬＡ－ＤＲの発現を表す。

【図４０】ＣＩＩＴＡ遺伝子座をターゲティングする、示されたｇＲＮＡを含有するＲＮＰによる、ヒト初代Ｔ細胞の電気穿孔から生じる、ＣＩＩＴＡ遺伝子座のゲノム編集を示す図である。挿入または欠失の頻度（％インデル）を指し示し、コード配列のフレームシフティングを結果としてもたらす、これらの編集の百分率（フレームシフト編集％）を示す。

【図４１】初代ヒトＴ細胞編集のために使用される、各ＣＩＩＴＡをターゲティングするｇＲＮＡについて最も高頻度で観察される、上位５つの配列変化（インデル）を示す図で

ある。データは、三連のＰＣＲ産物による平均である。野生型（ｗｔ）の非修飾塩基を、大文字で示す。ｗｔ配列と比べた欠失を、「－」で示し、ｗｔ配列と比べた挿入を、小文字で示す。図４１は、それぞれ、出現の順に、配列番号１０９４０～１０９７４を開示する。

【図４２】示された濃度で、ＣＩＩＴＡに対する、示されたｄｇＲＮＡ（番号は、ターゲティングドメインのＣＲ００ｘｘｘｘ識別子を指し示す）を含むＲＮＰによる、初代ヒトＴ細胞内の電気穿孔後３日目における編集％であって、抗ＨＬＡ－ＤＲ試薬を使用するフローサイトメトリーにより測定される編集％を示す図である。編集％は、ガイドＲＮＡを伴わずに電気穿孔された細胞内の発現と比べた、ＣＩＩＴＡガイドを伴い電気穿孔された細胞の細胞表面における、ＨＬＡ－ＤＲの発現を表す。

【図４３】ＣＩＩＴＡ遺伝子座をターゲティングする、示されたｇＲＮＡを含有するＲＮＰによる、ヒト初代Ｔ細胞の電気穿孔から生じる、ＣＩＩＴＡ遺伝子座のゲノム編集を示す図である。挿入または欠失の頻度（％インデル）を指し示し、コード配列のフレームシフティングを結果としてもたらす、これらの編集の百分率（フレームシフト編集％）を示す。

【図４４】初代ヒトＴ細胞編集のために使用される、各ＣＩＩＴＡをターゲティングするｇＲＮＡについて最も高頻度で観察される、上位５つの配列変化を示す図である。データは、三連のＰＣＲ産物による平均である。野生型（ｗｔ）の非修飾塩基を、大文字で示す。ｗｔ配列と比べた欠失を、「－」で示し、ｗｔ配列と比べた挿入を、小文字で示す。図４４は、それぞれ、出現の順に、配列番号１０９７５～１１０１４を開示する。

【図４５】Ｂ２Ｍ遺伝子座、ＴＲＡＣ遺伝子座、およびＣＩＩＴＡ遺伝子座において編集された初代ヒトＴ細胞（三重編集細胞）を調製するための概略的プロトコールを示す図である。

【図４６】フローサイトメトリーにより、ＣＤ３イプシロン、Ｂ２Ｍ、およびＨＬＡ－ＤＲ、それぞれの細胞表面発現について調べることによる、ＴＲＡＣ、Ｂ２Ｍ、およびＣＩＩＴＡの編集についての査定を示す図である。細胞表面発現は、単一のターゲティングＲＮＰ（単一のＢ２Ｍ　４４２、単一のＴＲＡＣ　９６１、または単一のＣＩＩＴＡ　９９１）、または３つのＲＮＰを同時に（三重１、三重２、三重３、三重４；図４５の詳細に従う）で電気穿孔された細胞内で調べた。電気穿孔を伴わない細胞は、「ＥＰなし」と表示する。Ｃａｓ９は電気穿孔されているが、ガイドＲＮＡは電気穿孔されていない細胞は、「ガイドなし」と表示する。

【図４７】Ｂ２Ｍ遺伝子座、ＴＲＡＣ遺伝子座、およびＣＩＩＴＡ遺伝子座をターゲティングするｇＲＮＡを含有する３つのＲＮＰによる、ヒト初代Ｔ細胞の同時的な電気穿孔から生じる、Ｂ２Ｍ遺伝子座、ＴＲＡＣ遺伝子座、およびＣＩＩＴＡ遺伝子座のゲノム編集を示す図である。挿入または欠失の頻度（％インデル）を指し示し、コード配列のフレームシフティングを結果としてもたらす、これらの編集の百分率を、カッコ内に示す。

【図４８】異なる濃度の各ＲＮＰの、３つの遺伝子座の同時的編集（三重編集）の文脈で、Ｂ２ＭをターゲティングするｇＲＮＡであるＣＲ００４４２のための、初代ヒトＴ細胞内のＢ２Ｍ遺伝子座において最も高頻度で観察される、上位１０の配列変化であって、図４５の概略図において示される配列変化を示す図である。野生型（ｗｔ）の非修飾塩基を、大文字で示す。ｗｔ配列と比べた欠失を、「－」で示し、ｗｔ配列と比べた挿入を、小文字で示す。データは、三連のＰＣＲ産物による平均である。図４８は、それぞれ、出現の順に、配列番号１１０１５～１１０５４を開示する。

【図４９】異なる濃度の各ＲＮＰの、３つの遺伝子座の同時的編集（三重編集）の文脈で、ＴＲＡＣをターゲティングするｇＲＮＡであるＣＲ０００９６１のための、初代ヒトＴ細胞内のＴＲＡＣ遺伝子座において最も高頻度で観察される、上位１０の配列変化であって、図４５の概略図において示される配列変化を示す図である。野生型（ｗｔ）の非修飾塩基を、大文字で示す。ｗｔ配列と比べた欠失を、「－」で示し、ｗｔ配列と比べた挿入を、小文字で示す。データは、三連のＰＣＲ産物による平均である。図４９は、それぞれ、出現の順に、配列番号１１０５５～１１０９４を開示する。

【図５０】異なる濃度の各ＲＮＰの、３つの遺伝子座の同時的編集（三重編集）の文脈で、ＣＩＩＴＡをターゲティングするｇＲＮＡであるＣＲ００２９９１のための、初代ヒトＴ細胞内のＣＩＩＴＡ遺伝子座において最も高頻度で観察される、上位１０の配列変化であって、図４５の概略図において示される配列変化を示す図である。野生型（ｗｔ）の非修飾塩基を、大文字で示す。ｗｔ配列と比べた欠失を、「－」で示し、ｗｔ配列と比べた挿入を、小文字で示す。データは、三連のＰＣＲ産物による平均である。図５０は、それぞれ、出現の順に、配列番号１１０９５～１１１３４を開示する。

【図５１】ガイドＲＮＡのフォーマットを、編集の効率について査定したことを示す図である。ＴＲＡＣ（ＣＲ０００９６１；上パネル）またはＢ２Ｍ（ＣＲ００４４２；下パネル）に対するガイドＲＮＡは、示された化学修飾（ＰＳまたはＯＭｅＰＳ）を伴うかまたは伴わない、単一ガイドフォーマットまたは二重ガイドフォーマットで合成した。ＲＮＰは、示された濃度で、ヒト初代Ｔ細胞へと電気穿孔した。編集効率は、フローサイトメトリーにより、ＴＲＡＣの編集については、ＣＤ３イプシロンの細胞表面染色（上）の解析により査定し、Ｂ２Ｍの編集については、Ｂ２Ｍタンパク質の細胞表面染色（下）の解析により査定した。

【図５２】ＦＫＢＰ１Ａをターゲティングする、示されたｇＲＮＡを含有するＲＮＰによる、ヒト初代Ｔ細胞の電気穿孔から生じる、ＦＫＢＰ１Ａ遺伝子座のゲノム編集を示す図である。挿入または欠失の頻度（％インデル）を指し示し、コード配列のフレームシフティングを結果としてもたらす、これらの編集の百分率を示す。

【図５３】初代ヒトＴ細胞の編集のために使用される、ＦＫＢＰ１Ａをターゲティングする各ｇＲＮＡについて、最も高頻度で観察される、上位５つの配列変化を示す図である。野生型（ｗｔ）の非修飾塩基を、大文字で示す。ｗｔ配列と比べた欠失を、「－」で示し、ｗｔ配列と比べた挿入を、小文字で示す。データは、三連のＰＣＲ産物による平均である。図５３は、それぞれ、出現の順に、配列番号１１１３５～１１１５９を開示する。

【図５４】Ｔ細胞を、ＦＫＢＰ１Ａに対するターゲティングドメインを含むｇＲＮＡを含有するＲＮＰ（ＣＲ００２０８６、ＣＲ００２０９７、ＣＲ００２１２２；それぞれ、２０８６、２０９７、および２１１２として表示される）、また陰性対照：４４２（Ｂ２Ｍをターゲティングする、非関与のガイドＣＲ００４４２）；Ｃａｓ９（ｔｒＲＮＡまたはｃｒＲＮＡを伴わないＣａｓ９単独）；ｔｒＲＮＡ（ｔｒａｃｅｒＲＮＡを伴うが、ｃｒＲＮＡも、Ｃａｓ９タンパク質も伴わない）；Ｃａｓ９＋ｔｒＲＮＡ（Ｃａｓ９およびｔｒａｃｅｒＲＮＡを伴うが、ｃｒＲＮＡは伴わない）；ＥＰ（電気穿孔を伴う細胞だけ）；ＥＰなし（電気穿孔を伴わない細胞だけ）で編集したことを示す図である。電気穿孔後、細胞を、２．５ｎＭのＲＡＤ００１で処置する（上パネル）か、または非処置のまま放置し（下パネル）、フローサイトメトリーによって、Ｓ６のリン酸化（ｐＳ６）を解析することにより、ｍＴＯＲ経路の阻害に対する影響を査定した。Ｙ軸は、前方散乱（ＦＳＣ）を指し示し、Ｘ軸は、ｐＳ６のレベルを指し示す。アイソタイプ抗体により染色された対照において見られる蛍光レベル（図示しない）の上方にゲートをかけることにより、ｐＳ６（ゲーティングの出力に示される）に対する陽性染色を決定した。フローサイトメトリーデータによる、Ｓ６リン酸化の定量化を、グラフの下パネルに示す。

【図５５－１】図５５Ａおよび５５Ｂ：抗原への曝露に応答した、編集ＣＡＲＴ細胞によるサイトカイン産生を示す図である。遺伝子編集は、ＣＲ０００９６１ガイドを使用して、ＴＲＡＣ遺伝子座をターゲティングし、かつ／またはＣＲ００２０９７およびＣＲ００２０８６のガイド（それぞれ、ｃｒ９６１、２０９７、および２０８６として表示される）を使用して、ＦＫＢＰ１Ａ遺伝子座をターゲティングするＣＡＲＴ細胞に対して実施した。ガイドなしＲＮＡを含有するＲＮＰで電気穿孔されたＣＡＲＴ細胞は、陰性対照として調製した。ＣＡＲＴ－ＣＤ１９、ＣＡＲＴ－ＢＣＭＡ－１０、または非形質導入（ＵＴＤ）（示された通り）を発現するＣＡＲＴ細胞を、エフェクター対標的比を１：１または１：２．５（示された通り）として、示されたがん細胞（ＫＭＳ１１（ＢＣＭＡ陽性）、Ｎａｌｍ６（ＣＤ１９陽性）、またはＲＰＭＩ８２２６（ＢＣＭＡ陽性））と混合した。細胞培養物上清を回収し、インターフェロンガンマを測定する（図Ａ）か、またはＩＬ－

２を測定した（図Ｂ）。
【図５５－２】（上記の通り。）
【図５６】編集ＣＡＲＴ細胞による、抗原陽性がん細胞系の殺滅を示す図である。遺伝子編集は、ＣＲ０００９６１ガイドを使用して、ＴＲＡＣ遺伝子座をターゲティングし、かつ／またはＣＲ００２０９７およびＣＲ００２０８６のガイド（それぞれ、ｃｒ９６１、２０９７、および２０８６として表示される）を使用して、ＦＫＢＰ１Ａ遺伝子座をターゲティングするＣＡＲＴ細胞に対して実施した。ガイドなしＲＮＡを含有するＲＮＰで電気穿孔されたＣＡＲＴ細胞は、陰性対照として調製した。ＣＡＲＴ－ＣＤ１９、ＣＡＲＴ－ＢＣＭＡ－１０、または非形質導入（ＵＴＤ）（示された通り）を発現するＣＡＲＴ細胞を、エフェクター対標的比を１：１として、ルシフェラーゼレポーターを安定的に発現する、示されたがん細胞系（ＫＭＳ１１（ＢＣＭＡ陽性）、Ｎａｌｍ６（ＣＤ１９陽性）、またはＲＰＭＩ８２２６（ＢＣＭＡ陽性））と混合した。ルシフェラーゼシグナルを測定し、細胞の殺滅を、ルシフェラーゼ活性の喪失として決定した。
【図５７】抗原への曝露に応答した、編集ＣＡＲＴ細胞の増殖を示す図である。遺伝子編集は、ＣＲ０００９６１のガイドを使用して、ＴＲＡＣ遺伝子座をターゲティングし、かつ／またはＣＲ００２０９７およびＣＲ００２０８６のガイドを使用して、ＦＫＢＰ１Ａ遺伝子座（それぞれ、９６１、２０９７、および２０８６で表示する）をターゲティングするＣＡＲＴ細胞に対して実施した。ガイドなしＲＮＡを含有するＲＮＰで電気穿孔されたＣＡＲＴ細胞は、陰性対照として調製した。ＣＡＲＴ－ＣＤ１９（標識されたＣＤ１９ＣＡＲ）、ＣＡＲＴ－ＢＣＭＡ－１０（標識されたＢＣＭＡ１０ＣＡＲ）、または非形質導入（ＵＴＤ）（示された通り）を発現するＣＡＲＴ細胞を、エフェクター対標的比を１：１として、示されたがん細胞系（ＫＭＳ１１（ＢＣＭＡ陽性）、Ｎａｌｍ６（ＣＤ１９陽性）、またはＲＰＭＩ８２２６（ＢＣＭＡ陽性））と混合した。増殖は、ＣＡＲ＋である、ＣＤ４＋細胞およびＣＤ８＋細胞の合計を、一定数のカウンティングビーズと比べてカウントすることにより測定した。
【図５８－１】図５８：遺伝子（ＴＲＡＣおよび／またはＦＫＢＰ１Ａ）編集されたＣＡＲＴ細胞の、ＲＡＤ００１に対する感受性を示す図である。ＢＣＭＡ１０　ＣＡＲを発現するＣＡＲＴ細胞（Ａ）、ＣＤ１９　ＣＡＲを発現するＣＡＲＴ細胞（Ｂ）、またはＣＡＲを発現しないＣＡＲＴ細胞（Ｃ；ＵＴＤ）を調製した。遺伝子編集は、ＣＲ０００９６１のガイドを使用して、ＴＲＡＣ遺伝子座をターゲティングし、かつ／またはＣＲ００２０９７およびＣＲ００２０８６のガイドを使用して、ＦＫＢＰ１Ａ遺伝子座（それぞれ、９６１、２０９７、および２０８６で表示する）をターゲティングする、ＣＡＲＴ細胞またはＵＴＤ細胞に対して実施した。ガイドなしＲＮＡを含有するＲＮＰで電気穿孔されたＣＡＲＴ細胞は、陰性対照として調製した。ＲＮＰによる電気穿孔の後で、細胞を、２．５ｎＭのＲＡＤ００１で処置する（上パネル；ＲＡＤ００１を伴うで表示する）か、または非処置のまま放置し（下パネル；ＲＡＤ００１を伴わないで表示する）、フローサイトメトリーによって、Ｓ６のリン酸化（ｐＳ６）を解析することにより、ｍＴＯＲ経路阻害に対する影響を査定した。Ｙ軸は、側方散乱（ＳＳＣ）を指し示し、Ｘ軸は、リン酸化Ｓ６タンパク質（ｐＳ６）のレベルを指し示す。ＦＡＣＳプロットの右下象限に示される、ｐＳ６についての陽性染色は、アイソタイプ抗体により染色された対照において見られる蛍光レベル（図示しない）の上方にゲートをかけることにより決定した。Ｓ６をリン酸化させた細胞の百分率を、ヒストグラム（上パネル）およびグラフ（下パネル）で示す。
【図５８－２】（上記の通り。）
【図５８－３】（上記の通り。）
【図５８－４】（上記の通り。）
【図５８－５】（上記の通り。）
【図５８－６】（上記の通り。）
【図５８－７】（上記の通り。）
【図５８－８】（上記の通り。）
【図５８－９】（上記の通り。）

【図５９】ＨＬＡ－Ｇフローサイトメトリーにより検出される、ＳｕｐＴ１細胞内の、ＨＬＡ－Ｇ／Ｂ２Ｍ融合タンパク質の発現を示す図である。ライトグレーのヒストグラムは、ＰＥチャネルの、非形質導入細胞内のバックグラウンド蛍光を指し示す。ダークグレーのヒストグラムは、ＰＥチャネル内の、ＨＬＡ－Ｇ／Ｂ２Ｍを形質導入された細胞に由来する蛍光を指し示す。

【図６０】ＣＤ３４＋造血幹細胞内の、異なるＣａｓ９変異体によりターゲティングされたＢ２Ｍ遺伝子座における編集効率であって、ＮＧＳおよびフローサイトメトリーにより査定される編集効率を示す図である。ＮＬＳ＝ＳＶ４０　ＮＬＳであり；Ｈｉｓ６（配列番号１０７９５）またはＨｉｓ８（配列番号１０７９６）とは、それぞれ、６つまたは８つのヒスチジン残基を指し；ＴＥＶ＝タバコエッチウイルスの切断部位であり；Ｃａｓ９＝野生型化膿連鎖球菌（S. pyogenes）のＣａｓ９である（突然変異または変異体は、示された通りである）。

【図６１】初代ヒトＴ細胞内の、異なるＣａｓ９変異体によりターゲティングされたＢ２Ｍ遺伝子座における編集効率および濃度範囲であって、フローサイトメトリーにより測定される編集効率および濃度範囲を示す図である。

【図６２】Ｂ２Ｍ（左パネル）またはＴＲＡＣ（右パネル）をターゲティングする、２つの異なるｇＲＮＡを使用する、初代ヒトＴ細胞内の、多様な濃度の、２つの異なるＣａｓ９変異体の編集効率を示す図である。編集効率（編集％）は、フローサイトメトリーによって、Ｂ２Ｍ（左パネル）またはＴＣＲ（右パネル）の細胞表面発現の喪失を測定することにより測定した。

【図６３】Ｃａｓ９を過剰発現するＨＥＫ－２９３細胞においてｄｓＤＮＡオリゴ挿入法を使用して、ＴＲＡＣガイドおよびＢ２Ｍガイドのオフターゲット活性について評価したことを示す図である。検出されたオンターゲット部位（三角）および潜在的なオフターゲット部位（丸）を表示する。ｙ軸は、検出頻度を指し示す。全てのｇＲＮＡについて、ＣＲｘｘｘｘｘ識別子により表示されるターゲティングドメインを伴う、ｄｇＲＮＡフォーマットで調べた。示された各ｇＲＮＡは、３つの５’側ヌクレオチド間結合および３つの３’側ヌクレオチド間結合が、ホスホロチオエート（phosphorothioate）結合（「ＰＳ」）となるように修飾した。

【図６４】Ｃａｓ９を過剰発現するＨＥＫ－２９３細胞においてｄｓＤＮＡオリゴ挿入法を使用して、ＣＩＩＴＡ、ＦＫＢＰ１Ａ、ＰＤＣＤ１、ＴＲＡＣ、およびＴＲＢＣ２をターゲティングするガイドＲＮＡ分子のオフターゲット活性について評価したことを示す図である。検出されたオンターゲット部位（三角）および潜在的なオフターゲット部位（丸）を表示する。ｙ軸は、検出頻度を指し示す。全てのｇＲＮＡについて、ＣＲｘｘｘｘｘ識別子により表示されるターゲティングドメインを伴う、ｄｇＲＮＡフォーマットで調べた。

【図６５】ＣＤ３デルタをターゲティングするＣＲＩＳＰＲ系（示されたターゲティングドメインを含むｄｇＲＮＡ）を導入した７２時間後における、ＣＤ３の表面発現の喪失（フローサイトメトリーにより測定される）により測定される、初代ヒトＣＤ３＋　Ｔ細胞内の編集％を示す図である。各ＣＤ３陰性細胞％は、３つの独立した実験の平均（ＳＤ＝標準偏差）である。

【図６６】ＣＤ３ガンマをターゲティングするＣＲＩＳＰＲ系（示されたターゲティングドメインを含むｄｇＲＮＡ）を導入した７２時間後における、ＣＤ３の表面発現の喪失（フローサイトメトリーにより測定される）により測定される、初代ヒトＣＤ３＋　Ｔ細胞内の編集％を示す図である。各ＣＤ３陰性細胞％平均値は、３つの独立した実験の平均（ＳＤ＝標準偏差）である。

【０１５９】

定義

「ＣＲＩＳＰＲ系」、「Ｃａｓ系」、または「ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系」という用語は、ＲＮＡガイド型ヌクレアーゼまたは他のエフェクター分子と、ｇＲＮＡ分子とを含む分子のセットであって、併せて、ＲＮＡガイド型ヌクレアーゼまたは他のエフェクター分子

による、標的配列における核酸の修飾を方向付け、実行するのに必要かつ十分なセットを指す。一実施形態では、ＣＲＩＳＰＲ系は、ｇＲＮＡと、Ｃａｓタンパク質、例えば、Ｃａｓ９タンパク質とを含む。本明細書では、Ｃａｓ９または修飾Ｃａｓ９分子を含む、このような系を、「Ｃａｓ９系」または「ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９系」と称する。１つの例では、ｇＲＮＡ分子と、Ｃａｓ分子とは、複合体化して、リボ核タンパク質（ＲＮＰ）複合体を形成する。

【０１６０】

「ガイドＲＮＡ」、「ガイドＲＮＡ分子」、「ｇＲＮＡ分子」、または「ｇＲＮＡ」という用語は、互換的に使用され、ＲＮＡガイド型ヌクレアーゼまたは他のエフェクター分子（典型的に、ｇＲＮＡ分子と複合体化させた）の、標的配列への特異的な方向付けを促進する核酸分子のセットを指す。一部の実施形態では、前記方向付けは、ｇＲＮＡの部分の、ＤＮＡへのハイブリダイゼーション（例えば、ｇＲＮＡのターゲティングドメインを介する）を介して、かつ、ｇＲＮＡ分子の部分の、ＲＮＡガイド型ヌクレアーゼまたは他のエフェクター分子への結合（例えば、少なくともｇＲＮＡのｔｒａｃｒを介する）により達せられる。複数の実施形態では、ｇＲＮＡ分子は、本明細書では、「単一ガイドＲＮＡ」または「ｓｇＲＮＡ」などと称する、単一の連続ポリヌクレオチド分子からなる。他の実施形態では、ｇＲＮＡ分子は、複数のポリヌクレオチド分子、通例、２つのポリヌクレオチド分子であって、それら自体、通例、ハイブリダイゼーションを介して、会合が可能であり、本明細書では、「二重ガイドＲＮＡ」または「ｄｇＲＮＡ」などと称するポリヌクレオチド分子からなる。ｇＲＮＡ分子は、下記でより詳細に記載されるが、一般に、ターゲティングドメインとｔｒａｃｒとを含む。複数の実施形態では、ターゲティングドメインとｔｒａｃｒとを、単一のポリヌクレオチド上に配置する。他の実施形態では、ターゲティングドメインとｔｒａｃｒとを、別個のポリヌクレオチド上に配置する。

【０１６１】

ｇＲＮＡとの関連で使用される用語としての「ターゲティングドメイン」という用語は、標的配列、例えば、細胞の核酸内、例えば、遺伝子内の標的配列を認識する、例えば、これに相補的である、ｇＲＮＡ分子の部分である。

【０１６２】

ｇＲＮＡ分子との関連で使用される用語としての「ｃｒＲＮＡ」という用語は、ターゲティングドメインと、ｔｒａｃｒと相互作用して、フラッグポール領域を形成する領域とを含む、ｇＲＮＡ分子の部分である。

【０１６３】

「標的配列」という用語は、ｇＲＮＡのターゲティングドメインに相補的、例えば、完全に相補的な核酸の配列を指す。複数の実施形態では、標的配列は、ゲノムＤＮＡ上に配置される。ある実施形態では、標的配列は、（ＤＮＡの同じ鎖上または相補的な鎖上で）ヌクレアーゼ活性または他のエフェクター活性を有するタンパク質により認識されるプロトスペーサー隣接モチーフ（ＰＡＭ）配列、例えば、Ｃａｓ９により認識されるＰＡＭ配列に隣接する。複数の実施形態では、標的配列は、同種異系Ｔ細胞標的の標的配列である。複数の実施形態では、標的配列は、阻害性分子の標的配列である。複数の実施形態では、標的配列は、阻害性分子の下流のエフェクターの標的配列である。

【０１６４】

本明細書において、ｇＲＮＡ分子との関連で使用される「フラッグポール」という用語は、ｃｒＲＮＡと、ｔｒａｃｒとが、互いに結合するか、または互いにハイブリダイズする、ｇＲＮＡの部分を指す。

【０１６５】

本明細書において、ｇＲＮＡ分子との関連で使用される「ｔｒａｃｒ」という用語は、ヌクレアーゼまたは他のエフェクター分子に結合するｇＲＮＡの部分を指す。複数の実施形態では、ｔｒａｃｒは、Ｃａｓ９に特異的に結合する核酸配列を含む。複数の実施形態では、ｔｒａｃｒは、フラッグポールの一部を形成する核酸配列を含む。

【０１６６】

「Ｃａｓ９」または「Ｃａｓ９分子」という用語は、ＤＮＡ切断の一因となる、細菌性ＩＩ型ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系に由来する酵素を指す。Ｃａｓ９はまた、野生型タンパク質のほか、その機能的突然変異体および非機能的突然変異体も含む。

【０１６７】

核酸との関連で使用される「相補的」という用語は、塩基の対合、Ａの、ＴまたはＵとの対合、およびＧの、Ｃとの対合を指す。相補的という用語は、完全に相補的な核酸分子、すなわち、基準配列の全体にわたり、Ａ－Ｔ対またはＡ－Ｕ対、およびＧ－Ｃ対を形成する核酸分子のほか、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９９％相補的な分子も指す。

【０１６８】

相同性指向修復または相同組換えとの関連で使用される「鋳型核酸」とは、切断部位における遺伝子修復（挿入）のために、ＣＲＩＳＰＲ系ドナー配列による修飾部位に挿入される核酸を指す。一態様では、鋳型核酸は、例えば、本明細書で記載されるキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする核酸配列を含む。一態様では、鋳型核酸は、例えば、本明細書で記載されるキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする核酸配列を含むベクターを含む。

【０１６９】

本明細書で使用される用語としての「インデル」とは、ｇＲＮＡ分子、例えば、ＣＲＩＳＰＲ系を含む組成物への曝露の後で生じる、基準核酸と比べて、１もしくは複数のヌクレオチドの挿入、１もしくは複数のヌクレオチドの欠失、またはヌクレオチドの挿入と欠失との組合せを含む核酸を指す。インデルは、ｇＲＮＡ分子を含む組成物への曝露の後で、例えば、ＮＧＳにより核酸をシーケンシングすることにより決定することができる。インデル部位に関して、それが、基準部位から、約１０、９、８、７、６、５、４、３、２、もしくは１ヌクレオチド以内に、少なくとも１つの挿入もしくは欠失を含むか、または前記基準部位の一部もしくは全部と重複する（例えば、少なくとも１つの挿入または欠失であって、ｇＲＮＡ分子のターゲティングドメイン、例えば、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子に相補的な部位と重複する挿入もしくは欠失、またはこれから、１０、９、８、７、６、５、４、３、２、もしくは１ヌクレオチド以内の挿入もしくは欠失を含む）場合、インデルは基準部位（例えば、ｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインに相補的な部位）「に、またはこの近傍に」あるという。

【０１７０】

本明細書で使用される用語としての「インデルパターン」とは、ｇＲＮＡ分子を含む組成物への曝露の後で生じる、インデルのセットを指す。ある実施形態では、インデルパターンは、出現の頻度による、上位３つのインデルからなる。ある実施形態では、インデルパターンは、出現の頻度による、上位５つのインデルからなる。ある実施形態では、インデルパターンは、全シーケンシングリードと比べて、約５％を超える頻度で存在するインデルからなる。ある実施形態では、インデルパターンは、インデルシーケンシングリード（すなわち、非修飾基準核酸配列からならないリード）の総数と比べて、約１０％を超える頻度で存在するインデルからなる。ある実施形態では、インデルパターンは、最も高頻度で観察される、上位５つのインデルのうちの任意の３つを含む。インデルパターンは、例えば、ｇＲＮＡ分子へと曝露された細胞集団の細胞をシーケンシングすることにより決定することができる。

【０１７１】

本明細書で使用される用語としての「オフターゲットインデル」とは、ｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインの標的配列以外の部位におけるインデル、またはその近傍におけるインデルを指す。このような部位は、例えば、ｇＲＮＡのターゲティングドメインの配列と比べて、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、またはこれを超えるミスマッチヌクレオチドを含みうる。例示的な複数の実施形態では、このような部位を、ｉｎ　ｓｉｌｉｃｏで予測されるオフターゲット部位のターゲティングされたシーケンシングを使用して、または当技術分野で公知の挿入法により検出する。

【０１７２】
「阻害性分子」という用語は、活性化させると、細胞の生存、活性化、増殖、および／または機能の阻害を引き起こすか、またはこれに寄与する分子と；前記分子をコードする遺伝子、およびその関連する調節エレメント、例えば、プロモーターとを指す。複数の実施形態では、阻害性分子は、免疫エフェクター細胞上、例えば、Ｔ細胞上で発現する分子である。阻害性分子の非限定的な例は、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＴＬＡ４、ＴＩＭ３、ＬＡＧ３、ＣＥＡＣＡＭ（例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３、および／またはＣＥＡＣＡＭ－５）、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、ＣＤ８０、ＣＤ８６、Ｂ７－Ｈ３（ＣＤ２７６）、Ｂ７－Ｈ４（ＶＴＣＮ１）、ＨＶＥＭ（ＴＮＦＲＳＦ１４またはＣＤ１０７）、ＫＩＲ、Ａ２ａＲ、ＭＨＣクラスＩ、ＭＨＣクラスＩＩ、ＧＡＬ９、アデノシン、およびＴＧＦベータである。阻害性分子という用語は、標的配列またはｇＲＮＡ分子との関連で使用される場合、阻害性分子のタンパク質をコードする遺伝子（およびその関連する調節エレメント）を指すと理解されるであろう。ある実施形態では、阻害性分子をコードする遺伝子は、ＣＤ２７４である。ある実施形態では、阻害性分子をコードする遺伝子は、ＨＡＶＣＲ２である。ある実施形態では、阻害性分子をコードする遺伝子は、ＬＡＧ３である。ある実施形態では、阻害性分子をコードする遺伝子は、ＰＤＣＤ１である。
【０１７３】
「阻害性分子を介するシグナル伝達の下流のエフェクター」という用語は、阻害性分子の阻害効果を媒介する分子と；前記分子をコードする遺伝子、およびその関連する調節エレメント、例えば、プロモーターとを指す。阻害性分子を介するシグナル伝達の下流のエフェクターという用語は、標的配列またはｇＲＮＡ分子との関連で使用される場合、阻害性分子のタンパク質を介するシグナル伝達の下流のエフェクターをコードする遺伝子（およびその関連する調節エレメント）を指すと理解されるであろう。ある実施形態では、阻害性分子を介するシグナル伝達の下流のエフェクターをコードする遺伝子は、ＰＴＰＮ１１である。
【０１７４】
本明細書では、「同種異系Ｔ細胞（Ｔ　ｃｅｌｌ）標的」および「同種異系Ｔ細胞（Ｔ－ｃｅｌｌ）標的」という用語は、互換的に使用され、ある宿主対移植片応答を媒介するか、もしくはこれに寄与するか、移植片対宿主応答を媒介するか、もしくはこれに寄与するか、または免疫抑制薬の標的であるタンパク質と；前記分子をコードする遺伝子、およびその関連する調節エレメント、例えば、プロモーターとを指す。同種異系Ｔ細胞標的という用語は、標的配列またはｇＲＮＡ分子との関連で使用される場合、同種異系Ｔ細胞の標的タンパク質をコードする遺伝子（およびその関連する調節エレメント）を指すと理解されるであろう。理論に束縛されずに、例えば、本明細書で開示される方法および組成物による、１または複数の同種異系Ｔ細胞標的の阻害または消失は、例えば、望ましくない免疫原性（宿主対移植片応答または移植片対宿主応答など）を低減するか、または消失させることにより、同種異系細胞、例えば、同種異系Ｔ細胞の、有効性、生存、機能、および／または生存率を改善しうる。
【０１７５】
非限定的な例では、移植片対宿主応答または宿主対移植片応答を媒介するか、もしくはこれに寄与するタンパク質は、１または複数のＴ細胞受容体の構成要素である。ある実施形態では、Ｔ細胞受容体の構成要素は、Ｔ細胞受容体アルファ、例えば、ＴＣＲアルファの定常ドメインである。ある実施形態では、Ｔ細胞受容体の構成要素は、Ｔ細胞受容体のベータ鎖、例えば、ＴＣＲベータの定常ドメイン１または定常ドメイン２である。ある実施形態では、Ｔ細胞受容体の構成要素は、Ｔ細胞受容体のデルタ鎖である。ある実施形態では、Ｔ細胞受容体の構成要素は、Ｔ細胞受容体のイプシロン鎖である。ある実施形態では、Ｔ細胞受容体の構成要素は、Ｔ細胞受容体のゼータ鎖である。ある実施形態では、Ｔ細胞受容体の構成要素は、Ｔ細胞受容体のガンマ鎖である。したがって、同種異系Ｔ細胞標的によりコードされるタンパク質が、ＴＣＲの構成要素である、複数の実施形態では、

同種異系Ｔ細胞標的をコードする遺伝子は、例えば、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ３Ｇ、またはＣＤ２４７、およびこれらの組合せでありうる。

【０１７６】

非限定的な例では、移植片対宿主応答または宿主対移植片応答を媒介するか、もしくはこれに寄与するタンパク質は、ＨＬＡタンパク質またはＢ２Ｍである。ＨＬＡタンパク質の例は、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ｂ、およびＨＬＡ－Ｃを含む。したがって、同種異系Ｔ細胞の標的タンパク質が、ＨＬＡまたはＢ２Ｍのタンパク質である、複数の実施形態では、同種異系Ｔ細胞標的をコードする遺伝子は、例えば、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ｂ、ＨＬＡ－Ｃ、またはＢ２Ｍ、およびこれらの組合せでありうる。他の実施形態では、同種異系Ｔ細胞の標的タンパク質は、ＮＬＲＣ５であり、同種異系Ｔ細胞標的をコードする遺伝子は、例えば、ＮＬＲＣ５でありうる。

【０１７７】

非限定的な例では、移植片対宿主応答または宿主対移植片応答を媒介するか、もしくはこれに寄与するタンパク質は、主要組織適合性複合体クラスＩＩ（ＭＨＣ　ＩＩ）分子（例えば、ＨＬＡ－Ｄｘ（名称中、ｘは、ＭＨＣ　ＩＩタンパク質、例えば、ＨＬＡ－ＤＭ、ＨＬＡ－ＤＯ、ＨＬＡ－ＤＲ、ＨＬＡ－ＤＱ、および／またはＨＬＡ－ＤＰの文字を指す））、またはＭＨＣ　ＩＩの発現のための調節因子、およびこれらの組合せである。非限定的な例は、ＣＩＩＴＡ（本明細書ではまた、Ｃ２ＴＡとも言及される）である。したがって、同種異系Ｔ細胞の標的タンパク質が、ＣＩＩＴＡである、複数の実施形態では、同種異系Ｔ細胞標的をコードする遺伝子は、例えば、ＣＩＩＴＡでありうる。別の非限定的な例では、移植片対宿主応答または宿主対移植片応答を媒介するか、もしくはこれに寄与するタンパク質は、ＲＦＸＡＮＫである。別の非限定的な例では、移植片対宿主応答または宿主対移植片応答を媒介するか、もしくはこれに寄与するタンパク質は、ＲＦＸＡＰである。別の非限定的な例では、移植片対宿主応答または宿主対移植片応答を媒介するか、もしくはこれに寄与するタンパク質は、ＲＦＸ５である。

【０１７８】

本明細書で使用される「免疫抑制薬の標的」という用語は、免疫抑制剤の分子標的、例えば、受容体または他のタンパク質（本明細書では、薬剤または薬剤の標的との関連で、「免疫抑制薬（immunosuppressant）」および「免疫抑制薬（immunosuppressive）」という用語を、互換的に使用する）を指す。免疫抑制剤とは、いくつかの作用機構のうちの１つにより、免疫機能を抑制する薬剤である。言い換えると、免疫抑制剤とは、化合物により果たされる役割であって、免疫応答の程度および／または貪食を減殺する能力により呈示される役割である。免疫抑制剤により呈示される活性の種類の１つの例は、Ｔ細胞、例えば、活性化Ｔ細胞を消失させる活性である。免疫抑制剤により呈示される活性の種類の別の例は、Ｔ細胞の活性または活性化レベルを低減する活性である。非限定的な例として、免疫抑制剤は、カルシニューリン阻害剤、ラパマイシンの標的、インターロイキン２ａ鎖ブロッカー、イノシン一リン酸デヒドロゲナーゼの阻害剤、ジヒドロ葉酸レダクターゼの阻害剤、コルチコステロイド、シクロスポリン、または免疫抑制性代謝拮抗剤でありうる。古典的な細胞傷害性免疫抑制薬は、ＤＮＡ合成を阻害することにより作用する。他の細胞傷害性免疫抑制薬は、Ｔ細胞の活性化を介して、またはヘルパー細胞の活性化を阻害することにより作用する。非限定的な例として、免疫抑制剤の標的は、デオキシシチジンキナーゼ、ＣＤ５２、グルココルチコイド受容体（ＧＲ）、ＦＫＢＰファミリー遺伝子メンバー、例えば、ＦＫＢＰ１２、およびシクロフィリンファミリー遺伝子のメンバーなど、免疫抑制剤の受容体でありうる。ある実施形態では、免疫抑制薬の標的は、デオキシシチジンキナーゼ（ＤＣＫ）であり、免疫抑制薬は、シタラビン（シトシンアラビノシド）またはゲムシタビンなど、ヌクレオシド類似体ベースの薬物である。ある実施形態では、免疫抑制薬の標的は、ＧＲであり、免疫抑制薬は、デキサメタゾンなどのコルチコステロイドである。ある実施形態では、免疫抑制薬の標的は、ＣＤ５２であり、免疫抑制薬は、アレムツズマブ（ＣＡＭＰＡＴＨ（登録商標））などの抗ＣＤ５２抗体またはその抗原

結合性断片である。ある実施形態では、免疫抑制薬の標的は、ＦＫＢＰ１２であり、免疫抑制薬は、ＦＫ５０６（またはその類似体もしくはそのＦＫＢＰ１２結合性断片）、シクロスポリン、ラパマイシンもしくはラパログ、またはＲＡＤ００１などのｍＴｏｒ阻害剤である。したがって、同種異系Ｔ細胞標的が、免疫抑制薬の標的タンパク質である、複数の実施形態では、同種異系Ｔ細胞標的をコードする遺伝子は、例えば、ＮＲ３Ｃ１、ＦＫＢＰ１Ａ、ＣＤ５２、またはＤＣＫ、およびこれらの組合せでありうる。

【０１７９】

「ラパマイシン耐性ｍＴｏｒ」という用語は、ＦＫＢＰ１２への結合（ラパマイシン、ＦＫ５０６、ラパログ、シクロスポリン、および／または他のＲＡＤ００１などのｍＴｏｒ阻害剤の存在下を含む）を低減したか、または消失させたｍＴｏｒタンパク質（および前記ｍＴｏｒタンパク質をコードする遺伝子）を指す。例示的な複数の実施形態では、ラパマイシン耐性ｍＴｏｒは、ＦＲＢドメインに対する、１または複数の突然変異を含む。例示的な実施形態では、ラパマイシン耐性ｍＴｏｒは、Ｓ２０３５に対する突然変異であって、例えば、Ｓ２０３５Ｉ突然変異を含む、例えば、これからなる突然変異を含む、例えば、これからなる。

【０１８０】

「ある（ａ）」および「ある（ａｎ）」という用語は、冠詞の文法上の目的語が１つであるか、または１つを超える（すなわち、少なくとも１つ）であることを指す。例を目的として、「ある要素」とは、１つの要素または１つを超える要素を意味する。

【０１８１】

「約」という用語は、量、時間的な持続など、測定可能な値を指す場合、そのような変動は、開示される方法を実施するのに適切であるので、指定された値から、±２０％、または、一部の場合、±１０％、または、一部の場合、±５％、または、一部の場合、±１％または、一部の場合、±０．１％の変動を包摂することを意図する。

【０１８２】

「キメラ抗原受容体」または代替的に「ＣＡＲ」という用語は、典型的に、最も単純な複数の実施形態では、２つのポリペプチドのセットであって、免疫エフェクター細胞内にある場合、細胞に、標的細胞、典型的に、がん細胞に対する特異性と、細胞内シグナルの発生とをもたらすセットを指す。一部の実施形態では、ＣＡＲは、下記で規定される、刺激性分子および／または共刺激性分子から導出される機能的シグナル伝達ドメインを含む、少なくとも、細胞外抗原結合性ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞質シグナル伝達ドメイン（本明細書ではまた、「細胞内シグナル伝達ドメイン」とも称する）を含む。一部の態様では、ポリペプチドのセットは、互いと連続する。一部の実施形態では、ポリペプチドのセットは、二量体化分子の存在時に、ポリペプチドを、互いにカップリングさせうる、例えば、抗原結合性ドメインを、細胞内シグナル伝達ドメインにカップリングさせうる二量体化スイッチを含む。一態様では、刺激性分子は、Ｔ細胞受容体複合体と会合するゼータ鎖である。一態様では、細胞質シグナル伝達ドメインは、下記で規定される、少なくとも１つの共刺激性分子から導出される、１または複数の機能的シグナル伝達ドメインをさらに含む。一態様では、共刺激性分子は、本明細書で記載される共刺激性分子、例えば、４　１ＢＢ（すなわち、ＣＤ１３７）、ＣＤ２７、および／またはＣＤ２８から選択される。一態様では、ＣＡＲは、刺激性分子から導出される、機能的シグナル伝達ドメインを含む、細胞外抗原結合性ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内シグナル伝達ドメインを含むキメラ融合タンパク質を含む。一態様では、ＣＡＲは、共刺激性分子から導出される、機能的シグナル伝達ドメインと、刺激性分子から導出される、機能的シグナル伝達ドメインとを含む、細胞外抗原結合性ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内シグナル伝達ドメインを含むキメラ融合タンパク質を含む。一態様では、ＣＡＲは、１または複数の共刺激性分子から導出される、２つの機能的シグナル伝達ドメインと、刺激性分子から導出される、機能的シグナル伝達ドメインとを含む、細胞外抗原結合性ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内シグナル伝達ドメインを含むキメラ融合タンパク質を含む。一態様では、ＣＡＲは、１または複数の共刺激性分子から導出される、少なくとも２つの

機能的シグナル伝達ドメインと、刺激性分子から導出される、機能的シグナル伝達ドメインとを含む、細胞外抗原結合性ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内シグナル伝達ドメインを含むキメラ融合タンパク質を含む。一態様では、ＣＡＲは、ＣＡＲ融合タンパク質のアミノ末端（Ｎ－ｔｅｒ）における、任意選択のリーダー配列を含む。一態様では、ＣＡＲは、細胞外抗原結合性ドメインのＮ末端におけるリーダー配列をさらに含み、この場合、リーダー配列は、任意選択で、細胞内プロセシング時、および細胞膜へのＣＡＲの局在化時に、抗原結合性ドメイン（例えば、ｓｃＦｖ）から切断される。

【０１８３】

本明細書で記載される腫瘍マーカーなどの特異的腫瘍マーカーＸをターゲティングする抗原結合性ドメイン（例えば、ｓｃＦｖまたはＴＣＲ）を含むＣＡＲはまた、Ｘ　ＣＡＲとも称する。例えば、ＣＤ１９をターゲティングする抗原結合性ドメインを含むＣＡＲを、ＣＤ１９　ＣＡＲと称する。別の例として、ＢＣＭＡをターゲティングする抗原結合性ドメインを含むＣＡＲを、ＢＣＭＡ　ＣＡＲと称する。

【０１８４】

「シグナル伝達ドメイン」という用語は、第２のメッセンジャーを発生させることにより、規定されたシグナル伝達経路を介して、細胞の活性を調節するように、細胞内の情報を伝達することにより、またはこのようなメッセンジャーに応答することを介して、エフェクターとして機能することにより作用する、タンパク質の機能的部分を指す。

【０１８５】

本明細書で使用される「抗体」という用語は、免疫グロブリン分子から導出されるタンパク質またはポリペプチドの配列であって、抗原と特異的に結合する配列を指す。抗体は、ポリクローナル抗体の場合もあり、モノクローナル抗体の場合もあり、多重鎖の場合もあり、単鎖の場合もあり、完全免疫グロブリンの場合もあり、天然供給源から導出される場合もあり、組換え供給源から導出される場合もある。抗体は、免疫グロブリン分子の四量体でありうる。

【０１８６】

「抗体断片」という用語は、抗原のエピトープと、特異的に相互作用する（例えば、結合、立体障害、安定化／脱安定化、空間的分布により）能力を保持する、抗体の少なくとも１つの部分を指す。抗体断片の例は、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ断片、ｓｃＦｖ抗体断片、ジスルフィド連結されたＦｖ（ｓｄＦｖ）、ＶＨドメインとＣＨ１ドメインとからなるＦｄ断片、直鎖状抗体、ｓｄＡｂ（ＶＬまたはＶＨ）などの単一ドメイン抗体、ラクダ科動物のＶＨＨドメイン、抗体断片から形成された多特異性抗体など、ヒンジ領域において、ジスルフィド架橋により連結された、２つのＦａｂ断片を含む二価断片、および単離ＣＤＲ、または他の抗体のエピトープ結合性断片を含むがこれらに限定されない。抗原結合性断片はまた、単一ドメイン抗体、マキシボディー、ミニボディー、ナノボディー、イントラボディー、ダイアボディー、トリアボディー、テトラボディー、ｖ－ＮＡＲ、およびビスｓｃＦｖにも組み込むことができる（例えば、Hollinger and Hudson, Nature Biotechnology 23:1126-1136, 2005を参照されたい）。抗原結合断片はまた、ＩＩＩ型フィブロネクチン（Ｆｎ３）などのポリペプチドに基づく足場へとグラフトすることもできる（フィブロネクチンポリペプチドミニボディーについて記載する、米国特許第６，７０３，１９９号明細書を参照されたい）。

【０１８７】

「ｓｃＦｖ」という用語は、軽鎖の可変領域を含む、少なくとも１つの抗体断片と、重鎖の可変領域を含む、少なくとも１つの抗体断片とを含む融合タンパク質であって、軽鎖可変領域と、重鎖可変領域とが、例えば、合成リンカー、例えば、短い可撓性のポリペプチドリンカーを介して、連続的に連結され、単鎖ポリペプチドとして発現することが可能な融合タンパク質を指し、ｓｃＦｖは、それが導出される完全抗体の特異性を保持する。本明細書で使用されるｓｃＦｖが、例えば、ポリペプチドのＮ末端およびＣ末端に関して、いずれの順序でＶＬ可変領域およびＶＨ可変領域を有しうるのかが指定されない限りにおいて、ｓｃＦｖは、ＶＬ－リンカー－ＶＨを含む場合もあり、ＶＨ－リンカー－ＶＬを

含む場合もある。

【０１８８】

抗体またはその抗体断片を含む、本発明のＣＡＲの部分は、抗原結合性ドメインを、例えば、単一ドメイン抗体断片（ｓｄＡｂ）、単鎖抗体（ｓｃＦｖ）、ヒト化抗体、または二特異性抗体を含む連続ポリペプチド鎖の一部として発現させた、様々な形態で存在しうる（Harlow et al., 1999, In: Using Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY; Harlow et al., 1989, In: Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, New York; Houston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883; Bird et al., 1988, Science 242:423-426）。一態様では、本発明のＣＡＲ組成物の抗原結合性ドメインは、抗体断片を含む。さらなる態様では、ＣＡＲは、ｓｃＦｖを含む抗体断片を含む。所与のＣＤＲの正確なアミノ酸配列の境界は、Kabat et al. (1991), “Sequences of Proteins of Immunological Interest,” 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD（「Ｋａｂａｔ」番号付けスキーム）、Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273,927-948（「Ｃｈｏｔｈｉａ」番号付けスキーム）により記載されているスキームを含む、周知の多数のスキームのうちのいずれか、またはこれらの組合せを使用して決定することができる。

【０１８９】

本明細書で使用される「結合性ドメイン」または「抗体分子」という用語は、タンパク質、例えば、少なくとも１つの免疫グロブリン可変ドメイン配列を含む、免疫グロブリン鎖またはその断片を指す。「結合性ドメイン」または「抗体分子」という用語は、抗体および抗体断片を包摂する。ある実施形態では、抗体分子は、多特異性抗体分子である、例えば、抗体分子は、複数の免疫グロブリン可変ドメイン配列を含み、この場合、複数の免疫グロブリン可変ドメイン配列のうちの、第１の免疫グロブリン可変ドメイン配列は、第１のエピトープに対する結合特異性を有し、複数の免疫グロブリン可変ドメイン配列のうちの、第２の免疫グロブリン可変ドメイン配列は、第２のエピトープに対する結合特異性を有する。ある実施形態では、多特異性抗体分子は、二特異性抗体分子である。二特異性抗体は、２つ以下の抗原に対する特異性を有する。二特異性抗体分子は、第１のエピトープに対する結合特異性を有する、第１の免疫グロブリン可変ドメイン配列と、第２のエピトープに対する結合特異性を有する、第２の免疫グロブリン可変ドメイン配列とを特徴とする。

【０１９０】

抗体またはその抗体断片を含む、本発明のＣＡＲの部分は、抗原結合性ドメインを、例えば、単一ドメイン抗体断片（ｓｄＡｂ）、単鎖抗体（ｓｃＦｖ）、ヒト化抗体、または二特異性抗体を含む連続ポリペプチド鎖の一部として発現させた、様々な形態で存在しうる（Harlow et al., 1999, In: Using Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY; Harlow et al., 1989, In: Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, New York; Houston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883; Bird et al., 1988, Science 242:423-426）。一態様では、本発明のＣＡＲ組成物の抗原結合性ドメインは、抗体断片を含む。さらなる態様では、ＣＡＲは、ｓｃＦｖを含む抗体断片を含む。

【０１９１】

「抗体重鎖」という用語は、それらの自然発生のコンフォメーションで、抗体分子内に存在するポリペプチド鎖の２つの種類のうちの大きいほうの鎖を指し、通常は、この鎖が、抗体が属するクラスを決定する。

【０１９２】

「抗体軽鎖」という用語は、それらの自然発生のコンフォメーションで、抗体分子内に存在するポリペプチド鎖の２つの種類のうちの小さいほうの鎖を指す。カッパ（κ）軽鎖およびラムダ（λ）軽鎖は、２つの主要な抗体軽鎖アイソタイプを指す。

【０１９３】

「組換え抗体」という用語は、例えば、バクテリオファージ発現系または酵母発現系が

発現する抗体など、組換えＤＮＡ技術を使用して作出される抗体を指す。用語はまた、抗体をコードするＤＮＡ分子の合成により作出された抗体を意味するようにも解釈され、このＤＮＡ分子は、抗体タンパク質、または抗体を指定するアミノ酸配列を発現するが、この場合、ＤＮＡ配列またはアミノ酸配列は、入手可能であり、当技術分野でも周知の組換えＤＮＡ技術またはアミノ酸配列技術を使用して得られている。

【０１９４】

「抗原」または「Ａｇ」という用語は、免疫応答を惹起する分子を指す。この免疫応答は、抗体の産生もしくは特異的な免疫コンピテント細胞の活性化、またはこれらの両方を伴いうる。当業者は、事実上全てのタンパク質またはペプチドを含む、任意の高分子が、抗原として機能しうると理解するであろう。さらに、抗原は、組換えＤＮＡから導出される場合もあり、ゲノムＤＮＡから導出される場合もある。当業者は、したがって、免疫応答を誘発するタンパク質をコードするヌクレオチド配列または部分的なヌクレオチド配列を含む、任意のＤＮＡが、この用語を本明細書で使用する場合の「抗原」をコードすると理解するであろう。さらに、当業者は、抗原が、遺伝子の全長ヌクレオチド配列だけによりコードされる必要はないと理解するであろう。本発明が、１つを超える遺伝子の部分的なヌクレオチド配列の使用を含むがこれらに限定されず、これらのヌクレオチド配列が、所望の免疫応答を誘発するポリペプチドをコードするように、多様な組合せで配置されることは、たやすく明らかである。さらに、当業者は、抗原が、「遺伝子」によりコードされる必要は全くないと理解するであろう。抗原は、合成により作出される場合もあり、生物学的試料から導出される場合もあり、ポリペプチドのほか、高分子の場合もありうることは、たやすく明らかである。このような生物学的試料は、他の生物学的構成要素を伴う、組織試料、腫瘍試料、細胞、または体液を含みうるがこれらに限定されない。

【０１９５】

「抗がん効果」という用語は、多様な手段により顕在化しうる生物学的効果であって、例えば、腫瘍容量の減少、がん細胞数の減少、転移数の減少、平均余命の延長、がん細胞増殖の減少、がん細胞生存の減少、またはがん性状態に関連する、多様な生理学的症状の軽快を含むがこれらに限定されない生物学的効果を指す。「抗がん効果」はまた、第一に、がんの発症の防止における、ペプチド、ポリヌクレオチド、細胞、および抗体の能力によっても顕示されうる。「抗腫瘍効果」という用語は、多様な手段により顕在化しうる生物学的効果であって、例えば、腫瘍容量の減少、腫瘍細胞数の減少、腫瘍細胞増殖の減少、または腫瘍細胞生存の減少を含むがこれらに限定されない生物学的効果を指す。

【０１９６】

「自家」という用語は、同じ個体から導出され、その後、その個体へと再導入される、任意の材料を指す。

【０１９７】

「同種異系」という用語は、材料が導入される個体と同じ種の、異なる動物から導出される、任意の材料を指す。１または複数の遺伝子座における遺伝子が、同一でない場合、２つまたはこれを超える個体は、互いと同種異系であるという。一部の態様では、同じ種の個体に由来する同種異系材料は、抗原として相互作用するのに十分に、遺伝子的に非同一でありうる。

【０１９８】

「異種」という用語は、異なる種の動物から導出される移植片を指す。

【０１９９】

「がん」という用語は、異常な細胞の、制御不能な成長を特徴とする疾患を指す。がん細胞は、局所的に拡散する場合もあり、血流およびリンパ系を介して、体内の他の部分へと拡散する場合もある。本明細書では、多様ながんの例が記載されており、乳がん、前立腺がん、卵巣がん、子宮頸がん、皮膚がん、膵臓がん、結腸直腸がん、腎臓がん、肝臓がん、脳腫瘍、リンパ腫、白血病、肺がんなどを含むがこれらに限定されない。本明細書では、「腫瘍」および「がん」という用語が互換的に使用され、例えば、いずれの用語も、充実性腫瘍および液性腫瘍、例えば、びまん性腫瘍または循環性腫瘍を包摂する。本明細

書で使用される「がん」または「腫瘍」という用語は、前悪性がんおよび前悪性腫瘍のほか、悪性がんおよび悪性腫瘍も含む。

【０２００】

本明細書でこの用語を使用する場合の「～から導出される」とは、第１の分子と、第２の分子との間の関係を指し示す。「～から導出される」とは一般に、第１の分子と、第２の分子との構造的類似性を指すものであり、第２の分子から導出される第１の分子に対する、工程または供給源についての限定を含意したり、これらを含んだりするものではない。例えば、ＣＤ３ゼータ分子から導出される細胞内シグナル伝達ドメインの場合、細胞内シグナル伝達ドメインは、細胞内シグナル伝達ドメインが、要求される機能、すなわち、適切な条件下で、シグナルを発生させる能力を有するように、十分なＣＤ３ゼータ構造を保持する。「ＣＤ３ゼータ分子から導出される」は、細胞内シグナル伝達ドメインを産生する特定の工程に対する限定を含意したり、これらを含んだりするものではなく、例えば、「ＣＤ３ゼータ分子から導出される」とは、細胞内シグナル伝達ドメインをもたらすために、ＣＤ３ゼータ配列から始め、望ましくない配列を欠失させるか、または突然変異を付与して、細胞内シグナル伝達ドメインに到達しなければならないことを意味するわけではない。

【０２０１】

「本明細書で記載される腫瘍抗原の発現と関連する疾患」という語句は、本明細書で記載される、腫瘍抗原の発現と関連する疾患、または本明細書で記載される腫瘍抗原を発現する細胞と関連する状態であって、例えば、がんもしくは悪性腫瘍、または骨髄異形成、骨髄異形成症候群、もしくは前白血病などの前がん性状態などの増殖性疾患；あるいは本明細書で記載される腫瘍抗原を発現する細胞と関連する非がん関連適応症を含む疾患または状態を含むがこれらに限定されない。一態様では、本明細書で記載される腫瘍抗原の発現と関連するがんは、血液がんである。一態様では、本明細書で記載される腫瘍抗原の発現と関連するがんは、固形がんである。本明細書で記載される腫瘍抗原の発現と関連するさらなる疾患は、例えば、本明細書で記載される腫瘍抗原の発現と関連する非定型がんおよび／もしくは非古典がん、悪性腫瘍、前がん性状態、または増殖性疾患を含むがこれらに限定されない。本明細書で記載される腫瘍抗原の発現と関連する非がん関連適応症は、例えば、自己免疫疾患（例えば、ループス）、炎症性障害（アレルギーおよび喘息）、および移植を含むがこれらに限定されない。一部の実施形態では、腫瘍抗原を発現する細胞は、腫瘍抗原をコードするｍＲＮＡを発現するか、または、任意の時点において、これを発現した。ある実施形態では、腫瘍抗原を発現する細胞は、腫瘍抗原タンパク質（例えば、野生型または突然変異体）を産生し、腫瘍抗原タンパク質は、正常レベルまたは低減レベルで存在しうる。ある実施形態では、腫瘍抗原を発現する細胞は、検出可能レベルの腫瘍抗原タンパク質を、１つの時点において産生したが、その後、検出可能な腫瘍抗原タンパク質を、実質的に産生しなかった。

【０２０２】

「保存的配列修飾」という用語は、アミノ酸配列を含有する抗体または抗体断片の結合特徴に著明な影響を及ぼしたりこれを著明に変更したりしないアミノ酸修飾を指す。このような保存的修飾は、アミノ酸の置換、付加、および欠失を含む。修飾は、部位指向突然変異誘発およびＰＣＲ媒介突然変異誘発など、当技術分野で公知の標準的な技法により、本発明の抗体または抗体断片へと導入することができる。保存的アミノ酸置換とは、アミノ酸残基を、類似の側鎖を有するアミノ酸残基で置きかえたアミノ酸置換である。当技術分野では、類似の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーが規定されている。これらのファミリーは、塩基性側鎖（例えば、リシン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸）、非帯電極性側鎖（例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、チロシン、システイン、トリプトファン）、非極性側鎖（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン）、ベーター分枝型側鎖（例えば、トレオニン、バリン、イソロイシン）、および芳香族側鎖（例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチ

ジン）を伴うアミノ酸を含む。したがって、本発明のＣＡＲ内の、１または複数のアミノ酸残基は、同じ側鎖ファミリーに由来する他のアミノ酸残基で置きかえることができ、変更されたＣＡＲは、本明細書で記載される機能アッセイを使用して調べることができる。

【０２０３】

「刺激」という用語は、刺激性分子（例えば、ＴＣＲ／ＣＤ３複合体またはＣＡＲ）の、その同族リガンド（またはＣＡＲの場合、腫瘍抗原）との結合により誘導され、これにより、ＴＣＲ／ＣＤ３複合体を介するシグナル伝達、または適切なＮＫ受容体もしくはＣＡＲのシグナル伝達ドメインを介するシグナル伝達などであるがこれらに限定されないシグナル伝達イベントを媒介する一次応答を指す。刺激は、ある特定の分子の発現の変更を媒介しうる。

【０２０４】

「刺激性分子」という用語は、免疫細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞、Ｂ細胞）が発現する分子であって、免疫細胞シグナル伝達経路の少なくとも一部の側面では、免疫細胞の活性化を刺激性に調節する細胞質シグナル伝達配列をもたらす分子を指す。一態様では、シグナルは、例えば、ＴＣＲ／ＣＤ３複合体の、ペプチドをロードされたＭＨＣ分子との結合により誘発され、増殖、活性化、分化などを含むがこれらに限定されないＴ細胞応答の媒介をもたらす一次シグナルである。刺激的な様態で作用する細胞質一次シグナル伝達配列（「一次シグナル伝達ドメイン」ともまた称する）は、免疫受容体のチロシンベースの活性化モチーフまたはＩＴＡＭとして公知のシグナル伝達モチーフを含有しうる。本発明における使用に特に有用な、細胞質シグナル伝達配列を含有するＩＴＡＭの例は、ＣＤ３ゼータ、一般的なＦｃＲガンマ（ＦＣＥＲ１Ｇ）、ＦｃガンマＲＩＩａ、ＦｃＲベータ（ＦｃイプシロンＲ１ｂ）、ＣＤ３ガンマ、ＣＤ３デルタ、ＣＤ３イプシロン、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＤＡＰ１０、およびＤＡＰ１２から導出されるＩＴＡＭを含むがこれらに限定されない。本発明の具体的ＣＡＲでは、本発明の、任意の、１または複数のＣＡＲ内の細胞内シグナル伝達ドメインは、ＣＤ３ゼータの、細胞内シグナル伝達配列、例えば、一次シグナル伝達配列を含む。本発明の具体的ＣＡＲでは、ＣＤ３ゼータの一次シグナル伝達配列は、配列番号１８として提供される配列、または非ヒト種、例えば、マウス、齧歯動物、サル、類人猿などに由来する同等な残基である。本発明の具体的ＣＡＲでは、ＣＤ３ゼータの一次シグナル伝達配列は、配列番号２０に提供される配列、または非ヒト種、例えば、マウス、齧歯動物、サル、類人猿などに由来する同等な残基である。

【０２０５】

「抗原提示細胞」または「ＡＰＣ」という用語は、その表面上で、主要組織適合性複合体（ＭＨＣ）と複合体化させた外来抗原を提示するアクセサリー細胞（例えば、Ｂ細胞、樹状細胞など）などの免疫系細胞を指す。Ｔ細胞は、それらのＴ細胞受容体（ＴＣＲ）を使用して、これらの複合体を認識しうる。ＡＰＣは、抗原を、プロセシングし、それらを、Ｔ細胞へと提示する。

【０２０６】

本明細書で使用される用語としての「細胞内シグナル伝達ドメイン」とは、分子の細胞内部分を指す。細胞内シグナル伝達ドメインは、ＣＡＲ含有細胞、例えば、ＣＡＲＴ細胞の免疫エフェクター機能を促進するシグナルを発生させる。例えば、ＣＡＲＴ細胞における、免疫エフェクター機能の例は、細胞溶解活性と、サイトカインの分泌を含むヘルパー活性とを含む。

【０２０７】

ある実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、細胞内一次シグナル伝達ドメインを含みうる。例示的な細胞内一次シグナル伝達ドメインは、一次刺激または抗原依存性刺激の一因となる分子から導出される、細胞内一次シグナル伝達ドメインを含む。ある実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、共刺激性細胞内ドメインを含みうる。例示的な共刺激性細胞内シグナル伝達ドメインは、共刺激性シグナルまたは抗原非依存性刺激の一因となる分子から導出される、共刺激性細胞内シグナル伝達ドメインを含む。例えば、ＣＡＲＴの場合、細胞内一次シグナル伝達ドメインは、Ｔ細胞受容体の細胞質配列を含む

ことが可能であり、共刺激性細胞内シグナル伝達ドメインは、共受容体または共刺激性分子に由来する細胞質配列を含みうる。

【０２０８】

細胞内一次シグナル伝達ドメインは、免疫受容体のチロシンベースの活性化モチーフまたはＩＴＡＭとして公知のシグナル伝達モチーフを含みうる。細胞質一次シグナル伝達配列を含有するＩＴＡＭの例は、ＣＤ３ゼータ、一般的なＦｃＲガンマ（ＦＣＥＲ１Ｇ）、ＦｃガンマＲＩＩａ、ＦｃＲベータ（ＦｃイプシロンＲ１ｂ）、ＣＤ３ガンマ、ＣＤ３デルタ、ＣＤ３イプシロン、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＤＡＰ１０、およびＤＡＰ１２から導出されるＩＴＡＭを含むがこれらに限定されない。

【０２０９】

「ゼータ」、または、代替的に、「ゼータ鎖」、「ＣＤ３ゼータ」、もしくは「ＴＣＲゼータ」という用語は、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＢＡＧ３６６６４．１として提供されるタンパク質、または非ヒト種、例えば、マウス、齧歯動物、サル、類人猿などに由来する同等な残基として規定され、「ゼータ刺激性ドメイン」、または、代替的に、「ＣＤ３ゼータ刺激性ドメイン」もしくは「ＴＣＲゼータ刺激性ドメイン」は、ゼータ鎖、またはＴ細胞の活性化に必要な初期シグナルを機能的に伝達するのに十分な、その機能的な誘導体の細胞質ドメインに由来するアミノ酸残基と規定される。一態様では、ゼータの細胞質ドメインは、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＢＡＧ３６６６４．１の残基５２～１６４、または非ヒト種、例えば、マウス、齧歯動物、サル、類人猿などに由来する同等な残基であって、その機能的なオーソログである残基を含む。一態様では、「ゼータ刺激性ドメイン」または「ＣＤ３ゼータ刺激性ドメイン」は、配列番号１８として提供される配列である。一態様では、「ゼータ刺激性ドメイン」または「ＣＤ３ゼータ刺激性ドメイン」は、配列番号２０として提供される配列である。

【０２１０】

「共刺激性分子」という用語は、Ｔ細胞上の同族結合パートナーであって、共刺激リガンドと特異的に結合し、これにより、増殖などであるがこれらに限定されない、Ｔ細胞による共刺激応答を媒介する結合パートナーを指す。共刺激性分子とは、抗原受容体またはそれらのリガンド以外の細胞表面分子であって、効率的な免疫応答に寄与する細胞表面分子である。共刺激性分子は、ＭＨＣクラスＩ分子、ＢＴＬＡ、およびＴｏｌｌリガンド受容体のほか、ＯＸ４０、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、ＬＦＡ－１（ＣＤ１１ａ／ＣＤ１８）、ＩＣＯＳ（ＣＤ２７８）、および４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）を含むがこれらに限定されない。このような共刺激性分子のさらなる例は、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、ＧＩＴＲ、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ（ＬＩＧＨＴＲ）、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０（ＫＬＲＦ１）、ＮＫｐ４４、ＮＫｐ３０、ＮＫｐ４６、ＣＤ１６０、ＣＤ１９、ＣＤ４、ＣＤ８アルファ、ＣＤ８ベータ、ＩＬ２Ｒベータ、ＩＬ２Ｒガンマ、ＩＬ７Ｒアルファ、ＩＴＧＡ４、ＶＬＡ１、ＣＤ４９ａ、ＩＴＧＡ４、ＩＡ４、ＣＤ４９Ｄ、ＩＴＧＡ６、ＶＬＡ－６、ＣＤ４９ｆ、ＩＴＧＡＤ、ＣＤ１１ｄ、ＩＴＧＡＥ、ＣＤ１０３、ＩＴＧＡＬ、ＣＤ１１ａ、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＡＭ、ＣＤ１１ｂ、ＩＴＧＡＸ、ＣＤ１１ｃ、ＩＴＧＢ１、ＣＤ２９、ＩＴＧＢ２、ＣＤ１８、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＢ７、ＮＫＧ２Ｄ、ＮＫＧ２Ｃ、ＴＮＦＲ２、ＴＲＡＮＣＥ／ＲＡＮＫＬ、ＤＮＡＭ１（ＣＤ２２６）、ＳＬＡＭＦ４（ＣＤ２４４、２Ｂ４）、ＣＤ８４、ＣＤ９６（Ｔａｃｔｉｌｅ）、ＣＥＡＣＡＭ１、ＣＲＴＡＭ、Ｌｙ９（ＣＤ２２９）、ＣＤ１６０（ＢＹ５５）、ＰＳＧＬ１、ＣＤ１００（ＳＥＭＡ４Ｄ）、ＣＤ６９、ＳＬＡＭＦ６（ＮＴＢ－Ａ、Ｌｙ１０８）、ＳＬＡＭ（ＳＬＡＭＦ１、ＣＤ１５０、ＩＰＯ－３）、ＢＬＡＭＥ（ＳＬＡＭＦ８）、ＳＥＬＰＬＧ（ＣＤ１６２）、ＬＴＢＲ、ＬＡＴ、ＧＡＤＳ、ＳＬＰ－７６、ＰＡＧ／Ｃｂｐ、ＣＤ１９ａ、およびＣＤ８３と特異的に結合するリガンドを含む。

【０２１１】

共刺激性細胞内シグナル伝達ドメインは、共刺激性分子の細胞内部分でありうる。共刺激性分子は、以下のタンパク質ファミリー：ＴＮＦ受容体タンパク質、免疫グロブリン様タンパク質、サイトカイン受容体、インテグリン、シグナル伝達リンパ球活性化分子（Ｓ

ＬＡＭタンパク質）、および活性化ＮＫ細胞受容体で代表されうる。このような分子の例は、ＣＤ２７、ＣＤ２８、４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）、ＯＸ４０、ＧＩＴＲ、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＩＣＯＳ、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ、ＩＣＡＭ－１、リンパ球機能関連抗原－１（ＬＦＡ－１）、ＣＤ２、ＣＤＳ、ＣＤ７、ＣＤ２８７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、ＮＫＧ２Ｄ、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０、ＮＫｐ３０、ＮＫｐ４４、ＮＫｐ４６、ＣＤ１６０、Ｂ７－Ｈ３、およびＣＤ８３と特異的に結合するリガンドなどを含む。

【０２１２】

細胞内シグナル伝達ドメインは、それが導出される分子の、細胞内部分の全体、または天然の細胞内シグナル伝達ドメインの全体、またはこれらの機能的断片もしくは誘導体を含みうる。

【０２１３】

「４－１ＢＢ」という用語は、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＡＡＡ６２４７８．２、または非ヒト種、例えば、マウス、齧歯動物、サル、類人猿などに由来する同等な残基として提供されるアミノ酸配列を伴うＴＮＦＲスーパーファミリーのメンバーを指し、「４－１ＢＢ共刺激性ドメイン」は、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＡＡＡ６２４７８．２のアミノ酸残基２１４～２５５、または非ヒト種、例えば、マウス、齧歯動物、サル、類人猿などに由来する同等な残基として規定される。一態様では、「４－１ＢＢ共刺激性ドメイン」とは、配列番号１４として提供される配列、または非ヒト種、例えば、マウス、齧歯動物、サル、類人猿などに由来する同等な残基である。

【０２１４】

本明細書でこの用語を使用する場合の「免疫エフェクター細胞」とは、免疫応答、例えば、免疫エフェクター応答の促進に関与する細胞を指す。免疫エフェクター細胞の例は、Ｔ細胞、例えば、アルファ／ベータＴ細胞およびガンマ／デルタＴ細胞、Ｂ細胞、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞、ナチュラルキラーＴ（ＮＫＴ）細胞、マスト細胞、および骨髄球由来の食細胞を含む。

【０２１５】

本明細書でこの用語を使用する場合の「免疫エフェクター機能または免疫エフェクター応答」とは、例えば、標的細胞の免疫攻撃を増強または促進する免疫エフェクター細胞の機能または応答を指す。例えば、免疫エフェクター機能または応答とは、標的細胞の殺滅、または成長もしくは増殖の阻害を促進する、Ｔ細胞またはＮＫ細胞の特性を指す。Ｔ細胞の場合、一次刺激および共刺激は、免疫エフェクター機能または免疫エフェクター応答の例である。

【０２１６】

「～をコードすること」という用語は、生物学的過程において、規定されたヌクレオチド（例えば、ｒＲＮＡ、ｔＲＮＡ、およびｍＲＮＡ）の配列、または規定されたアミノ酸の配列を有する、他のポリマーおよび高分子の合成のための鋳型として用いられる、遺伝子、ｃＤＮＡ、またはｍＲＮＡなどのポリヌクレオチド内の、ヌクレオチドの特異的配列の固有の特性、およびそれから生じる生物学的特性を指す。したがって、細胞内または他の生物学的系内で、その遺伝子に対応するｍＲＮＡの転写および翻訳が、タンパク質を産生する場合、遺伝子、ｃＤＮＡ、またはＲＮＡは、タンパク質をコードする。そのヌクレオチド配列が、ｍＲＮＡの配列と同一であり、通例、配列表に提供されるコード鎖、および遺伝子またはｃＤＮＡの転写のための鋳型として使用される非コード鎖の両方を、タンパク質、またはその遺伝子もしくはｃＤＮＡの他の産物をコードする鎖と称することができる。

【０２１７】

そうでないことが指定されない限りにおいて、「アミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列」は、互いの縮重形であり、同じアミノ酸配列をコードする、全てのヌクレオチド配列を含む。タンパク質またはＲＮＡをコードするヌクレオチド配列という語句はまた、タンパク質をコードするヌクレオチド配列が、一部の変化形では、イントロンも含有する程度において、イントロンも含みうる。

【０２１８】
本明細書では、「有効量」または「治療有効量」という用語は、互換的に使用され、本明細書で記載される化合物、製剤、材料、または組成物の量であって、特定の生物学的結果を達成するのに有効な量を指す。
【０２１９】
「内因性」という用語は、生物、細胞、組織、または系の内部に由来するか、またはこれらから産生される、任意の材料を指す。
【０２２０】
「外因性」という用語は、生物、細胞、組織、または系の外部から導入されるか、またはこれらから産生される、任意の材料を指す。
【０２２１】
「発現」という用語は、プロモーターにより駆動される、特定のヌクレオチド配列の転写および／または翻訳を指す。
【０２２２】
「移入ベクター」という用語は、単離核酸を含み、単離核酸を、細胞の内部へと送達するのに使用しうる組成物を指す。当技術分野では、直鎖状ポリヌクレオチド、イオン性化合物または両親媒性化合物と会合させたポリヌクレオチド、プラスミド、およびウイルスを含むがこれらに限定されない、多数のベクターが公知である。したがって、「移入ベクター」という用語は、自己複製プラスミドまたはウイルスを含む。用語はまた、例えば、ポリリシン化合物、リポソームなど、核酸の細胞への移入を容易とする、非プラスミド化合物および非ウイルス化合物をさらに含むようにも解釈されるものとする。ウイルス性移入ベクターの例は、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルスベクター、レトロウイルスベクター、レンチウイルスベクターなどを含むがこれらに限定されない。
【０２２３】
「発現ベクター」という用語は、発現させるヌクレオチド配列に作動的に連結した発現制御配列を含む組換えポリヌクレオチドを含むベクターを指す。発現ベクターは、発現に十分なシス作用型エレメントを含み；発現のための他のエレメントは、宿主細胞により、またはｉｎ　ｖｉｔｒｏ発現系内で供給することができる。発現ベクターは、組換えポリヌクレオチドを組み込む、当技術分野で公知の、全ての発現ベクターであって、コスミド、プラスミド（例えば、ネイキッドのプラスミドまたはリポソーム内に含有されたプラスミド）、およびウイルス（例えば、レンチウイルス、レトロウイルス、アデノウイルス、およびアデノ随伴ウイルス）を含む発現ベクターを含む。
【０２２４】
「相同な」または「同一性」という用語は、２つのポリマー分子の間、例えば、２つのＤＮＡ分子もしくは２つのＲＮＡ分子など、２つの核酸分子の間、または２つのポリペプチド分子の間の、サブユニットの配列同一性を指す。２つの分子の両方におけるサブユニット位置を、同じ単量体サブユニットが占める場合、例えば、２つのＤＮＡ分子の各々における位置を、アデニンが占める場合、それらは、その位置において相同なまたは同一である。２つの配列の間の相同性とは、マッチする位置または相同な位置の数の直接的な関数であり；例えば、２つの配列内の位置のうちの半分（例えば、１０サブユニットの長さのポリマー内の５つの位置）が相同である場合、２つの配列は、５０％相同であり；９０％の位置（例えば、１０のうち９つ）がマッチするかまたは相同である場合、２つの配列は、９０％相同である。
【０２２５】
非ヒト（例えば、マウス）抗体の「ヒト化」形態は、非ヒト免疫グロブリンから導出される最小限の配列を含有する、キメラ免疫グロブリン、キメラ免疫グロブリン鎖、またはこれらの断片（Ｆｖ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、または抗体の他の抗原結合性部分配列など）である。大部分において、ヒト化抗体およびそれらの断片は、レシピエントの相補性決定領域（ＣＤＲ）に由来する残基が、マウス、ラット、またはウサギなど、非ヒト種（ドナー抗体）のＣＤＲであって、所望の特異性、アフィニティー、および能力

を有するＣＤＲに由来する残基により置きかえられた、ヒト免疫グロブリン（レシピエント抗体または抗体断片）である。一部の場合、ヒト免疫グロブリンのＦｖフレームワーク領域（ＦＲ）の残基を、対応する非ヒト残基により置きかえる。さらに、ヒト化抗体／抗体断片は、レシピエント抗体内でも、移入ＣＤＲ配列内またはフレームワーク配列内でも見出されない残基も含みうる。これらの修飾をさらに精緻化し、抗体または抗体断片の効能を最適化することもできる。一般に、ヒト化抗体またはその抗体断片は、少なくとも１つの可変ドメインであり、典型的に、２つの可変ドメインであって、ＣＤＲ領域の全てまたは実質的に全てが、非ヒト免疫グロブリン配列のＣＤＲ領域に対応し、ＦＲ領域の全てまたは著明な部分が、ヒト免疫グロブリン配列のＦＲ領域である可変ドメインの実質的に全てを含むであろう。ヒト化抗体または抗体断片はまた、免疫グロブリンの定常領域（Ｆｃ）のうちの少なくとも一部、典型的に、ヒト免疫グロブリンのＦｃのうちの少なくとも一部も含みうる。さらなる詳細については、Jones et al., Nature, 321: 522-525, 1986; Reichmann et al., Nature, 332: 323-329, 1988; Presta, Curr. Op. Struct. Biol., 2: 593-596, 1992を参照されたい。

【０２２６】

「完全ヒト」とは、抗体または抗体断片などの免疫グロブリンであって、全分子が、ヒト由来であるか、または抗体もしくは免疫グロブリンのヒト形態と同一なアミノ酸配列からなる免疫グロブリンを指す。

【０２２７】

「単離された」という用語は、天然状態から変更または除去されていることを意味する。例えば、生存する動物において天然で存在する核酸またはペプチドは、「単離」されていないが、その天然状態の材料から、部分的または完全に分離された、同じ核酸またはペプチドは、「単離」されている。単離された核酸またはタンパク質は、実質的に精製された形態で存在する場合もあり、例えば、宿主細胞など、非天然環境内に存在する場合もある。

【０２２８】

「作動可能に連結された」または「転写の制御」という用語は、調節的配列と、異種核酸配列との機能的連結であって、後者の発現を結果としてもたらす機能的連結を指す。例えば、第１の核酸配列は、第２の核酸配列と機能的な関係に置かれたとき、第２の核酸配列と、作動可能に連結されている。例えば、プロモーターは、コード配列の転写または発現に影響を及ぼす場合、コード配列に作動可能に連結されている。作動可能に連結されたＤＮＡ配列は、互いと連続する場合があり、例えば、２つのタンパク質のコード領域を接続することが必要な場合、同じリーディングフレーム内にある。

【０２２９】

免疫原性組成物の「非経口」投与という用語は、例えば、皮下（ｓ．ｃ．）投与、静脈内（ｉ．ｖ．）投与、筋内（ｉ．ｍ．）投与、または胸骨下注射投与、腫瘍内投与、または注入投与法を含む。

【０２３０】

「核酸」または「ポリヌクレオチド」という用語は、一本鎖形態または二本鎖形態の、デオキシリボ核酸（ＤＮＡ）またはリボ核酸（ＲＮＡ）、およびこれらのポリマーを指す。具体的に限定されない限りにおいて、用語は、天然ヌクレオチドの公知の類似体であって、基準核酸と同様の結合特性を有し、自然発生のヌクレオチドと同様の様態で代謝される類似体を含有する核酸を包摂する。そうでないことが指し示されない限りにおいて、特定の核酸配列はまた暗黙に、保存的に修飾されたその変異体（例えば、縮重コドン置換）、対立遺伝子、オーソログ、ＳＮＰ、および相補性配列のほか、明示的に指し示される配列も包摂する。具体的に、縮重コドン置換は、１つまたは複数の選択された（または全ての）コドンの第３の位置を、混合塩基および／またはデオキシイノシン残基で置換した配列を作出することにより、達成することができる（Batzer et al., Nucleic Acid Res. 19:5081 (1991); Ohtsuka et al., J. Biol. Chem. 260:2605-2608 (1985); and Rossolini et al., Mol. Cell. Probes 8:91-98 (1994)）。

【０２３１】
「ペプチド」、「ポリペプチド」、および「タンパク質」という用語は、互換的に使用され、ペプチド結合により共有結合的に連結されたアミノ酸残基から構成される化合物を指す。タンパク質またはペプチドは、少なくとも２つのアミノ酸を含有しなければならず、タンパク質またはペプチドの配列を含みうるアミノ酸の最大数には、限定を設けない。ポリペプチドは、ペプチド結合により互いと接続された、２つ以上のアミノ酸を含む、任意のペプチドまたはタンパク質を含む。本明細書で使用される用語は、当技術分野ではまた一般に、例えば、ペプチド、オリゴペプチド、およびオリゴマーとも称する短鎖、ならびに、当技術分野では一般に、タンパク質と称し、多くの種類が存在する長鎖の両方を指す。「ポリペプチド」は、例えば、中でも、生物学的に活性の断片、実質的に相同なポリペプチド、オリゴペプチド、ホモ二量体、ヘテロ二量体、ポリペプチドの変異体、修飾ポリペプチド、誘導体、類似体、融合タンパク質を含む。ポリペプチドは、天然ペプチド、組換えペプチド、またはこれらの組合せを含む。
【０２３２】
「プロモーター」という用語は、細胞の合成機構、または導入された合成機構により認識されるＤＮＡ配列であって、ポリヌクレオチド配列の特異的転写を誘発するのに要求されるＤＮＡ配列を指す。
【０２３３】
「プロモーター／調節配列」という用語は、プロモーター／調節配列に作動可能に連結した遺伝子産物の発現に要求される核酸配列を指す。一部の場合では、この配列は、コアプロモーター配列であることが可能であり、他の場合では、この配列はまた、エンハンサー配列、および遺伝子産物の発現に要求される、他の調節エレメントも含みうる。プロモーター／調節配列は、例えば、組織特異的な様態で、遺伝子産物を発現させる配列でありうる。
【０２３４】
「構成的」プロモーターという用語は、遺伝子産物をコードするか、または指定するポリヌクレオチドと作動可能に連結されると、細胞の大半の生理学的状態下、または全ての生理学的状態下で、細胞内で遺伝子産物を産生させるヌクレオチド配列を指す。
【０２３５】
「誘導的」プロモーターという用語は、遺伝子産物をコードするか、または指定するポリヌクレオチドと作動可能に連結されると、実質的に、プロモーターに対応するインデューサーが細胞内に存在する場合に限り、細胞内で遺伝子産物を産生させるヌクレオチド配列を指す。
【０２３６】
「組織特異的」プロモーターという用語は、遺伝子によりコードまたは指定されるポリヌクレオチドと作動可能に連結されると、実質的に、プロモーターに対応する組織型の細胞である場合に限り、細胞内で遺伝子産物を産生させるヌクレオチド配列を指す。
【０２３７】
「がん関連抗原」または「腫瘍抗原」という用語は互換的に、がん細胞の表面上で、全体的に、または断片（例えば、ＭＨＣ／ペプチド）として発現し、薬理学的薬剤を、がん細胞へと、優先的にターゲティングするのに有用である分子（典型的に、タンパク質、炭水化物、または脂質）を指す。一部の実施形態では、腫瘍抗原は、正常細胞およびがん細胞の両方が発現するマーカー、例えば、系統マーカー、例えば、Ｂ細胞上のＣＤ１９である。一部の実施形態では、腫瘍抗原は、がん細胞内で、正常細胞と比較して過剰発現する、例えば、正常細胞と比較して、１倍過剰発現する、２倍過剰発現する、３倍過剰発現するか、またはこれを超えて過剰発現する細胞表面分子である。一部の実施形態では、腫瘍抗原は、がん細胞内で不適切に合成される細胞表面分子、例えば、正常細胞上で発現する分子と比較して、欠失、付加、または突然変異を含有する分子である。一部の実施形態では、腫瘍抗原はもっぱら、がん細胞の細胞表面上で、全体的に、または断片（例えば、ＭＨＣ／ペプチド）として発現し、正常細胞の表面上では、合成されたり、発現したりしな

いであろう。一部の実施形態では、本発明のＣＡＲは、ＭＨＣにより提示されたペプチドに結合する抗原結合性ドメイン（例えば、抗体または抗体断片）を含むＣＡＲを含む。通常、内因性タンパク質から導出されるペプチドは、主要組織適合性複合体（ＭＨＣ）クラスＩ分子のポケットを充填し、ＣＤ８＋　Ｔリンパ球上のＴ細胞受容体（ＴＣＲ）により認識される。ＭＨＣクラスＩ複合体は、全ての有核細胞が構成的に発現する。がんでは、ウイルス特異的ペプチド／ＭＨＣ複合体、および／または腫瘍特異的ペプチド／ＭＨＣ複合体は、免疫療法のための細胞表面標的の固有のクラスを表す。ヒト白血球抗原（ＨＬＡ）－Ａ１またはＨＬＡ－Ａ２の文脈における、ウイルス抗原または腫瘍抗原から導出されるペプチドをターゲティングするＴＣＲ様抗体については、記載されている（例えば、Sastry et al., J Virol. 2011 85(5):1935-1942; Sergeeva et al., Blood, 2011 117(16):4262-4272; Verma et al., J Immunol 2010 184(4):2156-2165; Willemsen et al., Gene Ther 2001 8(21) :1601-1608; Dao et al., Sci Transl Med 2013 5(176) :176ra33 ; Tassev et al., Cancer Gene Ther 2012 19(2):84-100を参照されたい）。例えば、ＴＣＲ様抗体は、ヒトｓｃＦｖファージディスプレイライブラリーなどのライブラリーをスクリーニングすることから同定することができる。

【０２３８】

「腫瘍支持抗原」または「がん支持抗原」という用語は互換的に、それ自体はがん性ではないが、例えば、それらの成長または生存、例えば、免疫細胞に対する耐性を促進することにより、がん細胞を支持する細胞の表面上で発現する分子（典型的に、タンパク質、炭水化物、または脂質）を指す。この種類の例示的な細胞は、間質細胞および骨髄系由来サプレッサー細胞（ＭＤＳＣ）を含む。腫瘍支持抗原自体は、抗原が、がん細胞を支持する細胞上に存在する限りにおいて、腫瘍細胞の支持において役割を果たす必要がない。

【０２３９】

ｓｃＦｖの文脈で使用される「可撓性のポリペプチドリンカー」または「リンカー」という用語は、単独または組合せで、可変重鎖領域および可変軽鎖領域を一体に連結するのに使用される、グリシン残基および／またはセリン残基などのアミノ酸からなるペプチドリンカーを指す。一実施形態では、可撓性のポリペプチドリンカーは、Ｇｌｙ／Ｓｅｒリンカーであり、アミノ酸配列（Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ）ｎ［配列中、ｎは、１と等しいかまたはこれを超える、正の整数である］を含む。例えば、ｎ＝１、ｎ＝２、ｎ＝３、ｎ＝４、ｎ＝５、ならびにｎ＝６、ｎ＝７、ｎ＝８、ｎ＝９、およびｎ＝１０である（配列番号６５９２）。一実施形態では、可撓性のポリペプチドリンカーは、（Ｇｌｙ４Ｓｅｒ）４（配列番号６５９３）または（Ｇｌｙ４Ｓｅｒ）３（配列番号６５９４）を含むがこれらに限定されない。別の実施形態では、リンカーは、（Ｇｌｙ２Ｓｅｒ）、（ＧｌｙＳｅｒ）、または（Ｇｌｙ３Ｓｅｒ）（配列番号６５９５）の複数のリピートを含む。また、参照により本明細書に組み込まれる、国際公開第２０１２／１３８４７５号パンフレットに記載されているリンカーも、本発明の範囲内に含まれる。

【０２４０】

メッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）との関連で、本明細書で使用される、５’キャップ（また、ＲＮＡキャップ、ＲＮＡ　７－メチルグアノシンキャップ、またはＲＮＡ　ｍ７Ｇキャップとも称する）とは、転写開始の直後の、真核メッセンジャーＲＮＡの「フロント」または５’末端へと付加された、修飾グアニンヌクレオチドである。５’キャップは、最初の転写ヌクレオチドへと連結される末端基からなる。その存在は、リボソームによる認識、およびＲＮアーゼからの保護に極めて重要である。キャップの付加は、転写とカップリングしており、各々が、互いに影響を及ぼしあうように、共転写的に生じる。転写開始直後に、ＲＮＡポリメラーゼと会合するキャップ合成複合体が、合成されつつあるｍＲＮＡの５’末端に結合する。この酵素複合体が、ｍＲＮＡのキャッピングに要求される化学的反応を触媒する。合成は、多段階の生化学反応として進行する。キャッピング部分は、その安定性または翻訳の効率など、ｍＲＮＡの機能性をモジュレートするように改変することができる。

【０２４１】

本明細書で使用される「ｉｎ　ｖｉｔｒｏ転写されたＲＮＡ」とは、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで合成されたＲＮＡ、好ましくはｍＲＮＡを指す。一般に、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ転写されたＲＮＡは、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ転写ベクターから作出される。ｉｎ　ｖｉｔｒｏ転写ベクターは、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ転写されたＲＮＡを作出するのに使用される鋳型を含む。

【０２４２】

本明細書で使用される「ポリ（Ａ）」とは、ポリアデニル化により、ｍＲＮＡへと接合させたアデノシンの連鎖である。一過性発現のための構築物についての、好ましい実施形態では、ポリＡは、５０～５０００（配列番号６５９６）の間であるか、好ましくは６４を超えるか、より好ましくは１００を超えるか、最も好ましくは３００を超えるか、または４００である。ポリ（Ａ）配列は、局在化、安定性、または翻訳の効率など、ｍＲＮＡの機能性をモジュレートするように、化学的または酵素的に修飾することができる。

【０２４３】

本明細書で使用される「ポリアデニル化」とは、ポリアデニルイル部分、またはその修飾変異体の、メッセンジャーＲＮＡ分子への共有結合的連結を指す。真核生物では、大半のメッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）分子は、３’末端においてポリアデニル化されている。３’ポリ（Ａ）テールとは、酵素であるポリアデニル酸ポリメラーゼの作用を介して、プレｍＲＮＡへと付加された、アデニンヌクレオチド（数百であることが多い）の、長い配列である。高等真核生物では、ポリ（Ａ）テールは、特異的配列である、ポリアデニル化シグナルを含有する転写物へと付加されている。ポリ（Ａ）テールと、それに結合したタンパク質は、ｍＲＮＡを、エキソヌクレアーゼによる分解から保護する一助となる。ポリアデニル化はまた、転写の終結、ｍＲＮＡの、核からの移出、および翻訳にも重要である。ポリアデニル化は、ＤＮＡの、ＲＮＡへの転写の直後に、核内で生じるが、加えてまた、その後、細胞質内でも生じる。転写が終結した後、ｍＲＮＡ鎖は、ＲＮＡポリメラーゼと会合するエンドヌクレアーゼ複合体の作用を介して切断される。切断部位は通例、切断部位の近傍における、塩基配列ＡＡＵＡＡＡの存在を特徴とする。ｍＲＮＡが切断された後で、アデノシン残基が、切断部位の遊離３’末端へと付加される。

【０２４４】

本明細書で使用される「一過性」とは、組み込まれていないトランス遺伝子の、数時間、数日間、または数週間の期間にわたる発現を指し、この場合、発現期間は、宿主細胞内で、ゲノムへと組み込まれるか、または安定的なプラスミドレプリコン内に含有される場合における、遺伝子の発現のための期間未満である。

【０２４５】

本明細書で使用される「～を処置する」、「処置」、および「～を処置すること」という用語は、１もしくは複数の療法（例えば、本発明のＣＡＲなど、１または複数の治療剤）の投与から生じる、増殖性障害の進行、重症度、および／もしくは持続期間の低減もしくは軽快、または増殖性障害の、１もしくは複数の症状（好ましくは、１または複数の識別可能な症状）の軽快を指す。具体的な実施形態では、「～を処置する」、「処置」、および「～を処置すること」という用語は、腫瘍の成長など、増殖性障害についての、少なくとも１つの測定可能な物理的パラメータの軽快であって、患者により必ずしも識別可能ではない軽快を指す。他の実施形態では、「～を処置する」、「処置」、および「～を処置すること」という用語は、増殖性障害の進行の阻害であって、物理的な阻害、例えば、識別可能な症状の安定化による阻害、生理学的な阻害、例えば、物理的パラメータの安定化による阻害、またはこれらの両方を指す。他の実施形態では、「～を処置する」、「処置」、および「～を処置すること」という用語は、腫瘍サイズまたはがん性細胞カウントの低減または安定化を指す。

【０２４６】

「シグナル伝達経路」という用語は、細胞の１つの部分から、細胞の別の部分への、シグナルの伝達において役割を果たす、様々なシグナル伝達分子の間の生化学的関係を指す。「細胞表面受容体」という語句は、シグナルを受け取り、細胞の膜を隔ててシグナルを伝達することが可能な、分子および分子の複合体を含む。

【０２４７】
「対象」という用語は、免疫応答が誘発されうる生物（例えば、哺乳動物、ヒト）を含むように意図される。
【０２４８】
「実質的な精製」細胞という用語は、他の細胞型を本質的に含まない細胞を指す。実質的な精製細胞はまた、その自然発生の状態では、通常、それが会合する他の細胞型から分離された細胞も指す。一部の場合では、実質的な精製細胞の集団とは、均一の細胞集団を指す。他の場合には、この用語は単に、それらの天然の状態では、それらが自然に会合する細胞から分離された細胞を指す。一部の態様では、細胞は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで培養されている。他の複数の態様では、細胞は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで培養されていない。
【０２４９】
本明細書で使用される「治療的」という用語は、処置を意味する。治療効果は、疾患状態の低減、抑制、寛解、または根絶により得られる。
【０２５０】
本明細書で使用される「予防」という用語は、疾患または疾患状態の防止、またはこれらのための防御的処置を意味する。
【０２５１】
本発明の文脈では、「腫瘍抗原」または「高増殖性障害抗原」または「高増殖性障害と関連する抗原」とは、具体的な高増殖性障害に一般的な抗原を指す。ある特定の態様では、本発明の高増殖性障害抗原は、原発性または転移性の、黒色腫、胸腺腫、リンパ腫、肉腫、肺がん、肝臓がん、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、白血病、子宮がん、子宮頸がん、膀胱がん、腎臓がん、および乳がん、前立腺がん、卵巣がん、膵臓がんなどの腺癌を含むがこれらに限定されないがんから導出される。
【０２５２】
「トランスフェクトされた」または「形質転換された」または「形質導入された」という用語は、外因性核酸を、宿主細胞へと移入または導入する工程を指す。「トランスフェクト」または「形質転換」または「形質導入」された細胞とは、外因性核酸を、トランスフェクト、形質転換、または形質導入された細胞である。細胞は、初代対象細胞、およびその子孫細胞を含む。
【０２５３】
「～に特異的に結合する」という用語は、試料中に存在する結合パートナー（例えば、タンパク質または核酸）を認識し、これと結合する分子を指すが、この分子は、試料中の他の分子を、実質的に認識したり、これらに結合したりはしない。
【０２５４】
本明細書でこの用語を使用する場合の「膜アンカー」または「膜テザリングドメイン」とは、細胞外ドメインまたは細胞内ドメインを、細胞膜へとアンカリングするのに十分なポリペプチドまたは部分、例えば、ミリストイル基を指す。
【０２５５】
「生体同等」という用語は、基準化合物（例えば、ＲＡＤ００１）以外の薬剤の量であって、基準用量または基準量の基準化合物（例えば、ＲＡＤ００１）によりもたらされる効果と同等な効果をもたらすのに要求される量を指す。ある実施形態では、効果は、例えば、ｉｎ　ｖｉｖｏアッセイまたはｉｎ　ｖｉｔｒｏアッセイにおいて査定される、例えば、本明細書で記載されるアッセイ、例えば、ブーレーアッセイにより測定される、例えば、Ｐ７０　Ｓ６キナーゼ阻害により測定される、ｍＴＯＲ阻害のレベルである。ある実施形態では、効果は、細胞選別により測定される、ＰＤ－１陽性Ｔ細胞／ＰＤ－１陰性Ｔ細胞比の変更である。ある実施形態では、ｍＴＯＲ阻害剤の生体同等量または用量とは、基準用量または基準量の基準化合物がもたらすのと同じレベルのＰ７０　Ｓ６キナーゼ阻害を達成する量または用量である。ある実施形態では、ｍＴＯＲ阻害剤の生体同等量または用量とは、基準用量または基準量の基準化合物がもたらすのと同じレベルの、ＰＤ－１陽性Ｔ細胞／ＰＤ－１陰性Ｔ細胞比の変更を達成する量または用量である。

【０２５６】
ｍＴＯＲ阻害剤、例えば、アロステリックｍＴＯＲ阻害剤、例えば、ＲＡＤ００１またはラパマイシン、または触媒性ｍＴＯＲ阻害剤と共に使用される場合の、「低免疫増強用量」という用語は、完全にではないが、部分的に、ｍＴＯＲ活性を阻害するｍＴＯＲ阻害剤の用量であって、例えば、Ｐ７０　Ｓ６キナーゼ活性の阻害により測定される用量を指す。本明細書では、例えば、Ｐ７０　Ｓ６キナーゼ阻害により、ｍＴＯＲ活性を査定するための方法について論じる。用量は、完全な免疫抑制を結果としてもたらすには不十分であるが、免疫応答を増強するには十分である。ある実施形態では、低免疫増強用量のｍＴＯＲ阻害剤は、ＰＤ－１陽性Ｔ細胞数の減少および／もしくはＰＤ－１陰性Ｔ細胞数の増大、またはＰＤ－１陰性Ｔ細胞／ＰＤ－１陽性Ｔ細胞比の増大を結果としてもたらす。ある実施形態では、低免疫増強用量のｍＴＯＲ阻害剤は、ナイーブＴ細胞数の増大を結果としてもたらす。ある実施形態では、低免疫増強用量のｍＴＯＲ阻害剤は、以下：
例えば、メモリーＴ細胞上、例えば、メモリーＴ細胞前駆体上の、以下のマーカー：ＣＤ６２Ｌｈｉｇｈ、ＣＤ１２７ｈｉｇｈ、ＣＤ２７＋、およびＢＣＬ２のうちの１または複数の発現の増大；
例えば、メモリーＴ細胞上、例えば、メモリーＴ細胞の前駆細胞上の、ＫＬＲＧ１の発現の減少；ならびに
メモリーＴ細胞の前駆細胞、例えば、以下の特徴：ＣＤ６２Ｌｈｉｇｈの増大、ＣＤ１２７ｈｉｇｈの増大、ＣＤ２７＋の増大、ＫＬＲＧ１の減少、およびＢＣＬ２の増大のうちのいずれか１つまたは組合せを伴う細胞の数の増大；
のうちの１または複数を結果としてもたらし、
この場合、上記で記載した変化のうちのいずれかが、例えば、非処置対象と比較して、例えば、少なくとも一過性に生じる。

【０２５７】
本明細書で使用される「不応性」とは、処置に応答しない疾患、例えば、がんを指す。複数の実施形態では、不応性がんは、処置の前または処置の開始時において、処置に対して耐性でありうる。他の実施形態では、不応性がんは、処置中に耐性となりうる。不応性がんはまた、耐性がんとも呼ばれる。

【０２５８】
本明細書で使用される「再発した」とは、改善期間の後、例えば、治療、例えば、がん治療の既往の処置の後における、疾患（例えば、がん）、またはがんなどの疾患の徴候および症状の再来を指す。

【０２５９】
範囲：本開示を通して、本発明の多様な態様は、範囲のフォーマットで提示される場合がある。範囲のフォーマットにおける記載は、単に簡便さおよび簡潔さのためであり、本発明の範囲に対する、柔軟性のない限定として解釈すべきではないと理解されたい。したがって、範囲についての記載は、全ての可能な部分範囲、加えてその範囲内の個々の数値を具体的に開示していると考えるものとする。例えば、１から６などの範囲についての記載は、例えば、１～３、１～４、１～５、２～４、２～６、３～６など、具体的に開示される部分範囲のほか、その範囲内の個々の数値、例えば、１、２、２．７、３、４、５、５．３、および６を有すると考えるものとする。別の例として、９５～９９％の同一性などの範囲は、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の同一性を伴うあるものを含み、さらに、９６～９９％、９６～９８％、９６～９７％、９７～９９％、９７～９８％、および９８～９９％の同一性などの部分範囲を含む。これは、範囲の幅に関わらず適用される。

【０２６０】
詳細な説明
本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子、組成物、および方法は、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系、例えば、Ｃａｓ９系を使用する、真核細胞内のゲノム編集に関する。特に、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子、組成物、および方法は、移植細胞、例えば、がん免疫療法のた

めの細胞の機能に対して影響を及ぼす標的分子の発現（またはこれらの機能的な変化形の発現）の調節に関する。ある態様では、移植細胞は、免疫エフェクター細胞、例えば、ＮＫ細胞またはＴ細胞である。ある態様では、細胞は、同種異系細胞である。ある態様では、細胞は、キメラ抗原受容体を発現するように操作されているか、操作されるか、または操作されることになる。したがって、本明細書では、遺伝子産物の発現および／または機能（例えば、機能的な変化形の発現レベル）を変更する、例えば、阻害または低減するための組成物および方法であって、免疫療法のための移植細胞、例えば、移植免疫エフェクター細胞、例えば、ＮＫ細胞またはＴ細胞、例えば、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を発現するように操作されたＴ細胞、例えば、ＣＡＲを発現する同種異系Ｔ細胞の有効性（例えば、望ましくない免疫原性（宿主対移植片応答または移植片対宿主応答など）を低減するか、または消失させることにより）、機能、増殖、刺激、または生存を改善しうる組成物および方法が提供される。

【０２６１】

複数の態様では、遺伝子産物は、Ｔ細胞受容体の構成要素、例えば、ＣＤ３ゼータ、ＣＤ３イプシロン、ＣＤ３ガンマ、ＣＤ３デルタ、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）アルファまたはＴＣＲベータ；ＨＬＡ分子またはベーター２ミクログロブリン（Ｂ２Ｍ）、例えば、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ｂ、ＨＬＡ－ＣまたはＢ２Ｍ；ＣＩＩＴＡ分子；または免疫抑制薬の標的、例えば、グルココルチコイド受容体、デオキシシチジンキナーゼ、ＦＫＢＰ、ＣＤ５２またはシクロフィリンファミリーメンバー；およびこれらの組合せなどの同種異系Ｔ細胞標的である。理論に束縛されずに、同種異系Ｔ細胞標的のレベル、または同種異系Ｔ細胞標的の遺伝子産物の発現レベルの阻害または消失（例えば、遺伝子の変更を介する）は、移植片対宿主応答、宿主対移植片応答を低減するか、または消失させることにより、細胞、例えば、移植細胞、例えば、移植免疫エフェクター細胞、例えば、ＣＡＲＴ細胞、例えば、同種異系ＣＡＲＴ細胞の機能を改善しうるか、または前記移植細胞を、免疫抑制薬療法に対して耐性とすると考えられる。

【０２６２】

ある態様では、本明細書で記載される組成物および方法を使用して、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）の構成要素、例えば、ＣＤ３ゼータ、ＣＤ３イプシロン、ＣＤ３ガンマ、ＣＤ３デルタ、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）アルファ、例えば、ＴＣＲアルファの定常領域、またはＴＣＲベータ、例えば、ＴＣＲベータ遺伝子の定常領域１または定常領域２の遺伝子を変更することにより、細胞、例えば、Ｔ細胞、例えば、ＣＡＲで操作されたＴ細胞、例えば、ＣＡＲで操作された同種異系Ｔ細胞の機能（例えば、望ましくない免疫原性（宿主対移植片応答または移植片対宿主応答など）を低減するか、または消失させることにより）、生存、増殖、および／または有効性を改善することができる。理論に束縛されることを望まないが、機能的Ｔ細胞受容体の構成要素の発現の低減または非存在は、前記細胞の表面上のＴＣＲの存在を低減するか、または消失させ、これにより、Ｔ細胞受容体による、宿主組織の認識およびこれへの応答を消失させることにより、移植片対宿主病を低減または防止すると考えられる。したがって、この手法を使用して、「既製品」Ｔ細胞を作出しうるであろう（Torikai et al., 2012 Blood 119, 5697-5705）。

【０２６３】

ある態様では、本明細書で記載される組成物および方法を使用して、主要組織適合性複合体の構成要素、例えば、ＨＬＡタンパク質またはＢ２Ｍ、例えば、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ｂ、ＨＬＡ－Ｃ、もしくはＢ２Ｍ（Ｂ２Ｍ遺伝子によりコードされる）、または主要組織適合性複合体の、１もしくは複数の構成要素の発現を調節するタンパク質、例えば、ＮＬＲＣ５の遺伝子を変更することにより、細胞、例えば、Ｔ細胞、例えば、ＣＡＲで操作されたＴ細胞、例えば、ＣＡＲで操作された同種異系Ｔ細胞の機能（例えば、望ましくない免疫原性（宿主対移植片応答または移植片対宿主応答など）を低減するか、または消失させることにより）、生存、増殖、および／または有効性を改善することができる。理論に束縛されることを望まないが、ミスマッチ（例えば、細胞療法を施される対象の種類にマッチしないミスマッチ）ＨＬＡタンパク質（または構成要素）の発現の低減または非存

在は、宿主Ｔ細胞受容体による、ミスマッチした（例えば、同種異系）移植片組織の認識およびこれに対する応答を消失させることにより、宿主対移植片病を低減するか、または消失させると考えられる。したがって、この手法を使用して、「既製品」Ｔ細胞を作出しうるであろう。

【０２６４】

ある態様では、本明細書で記載される組成物および方法を使用して、主要組織適合性複合体クラスＩＩの構成要素、またはＭＨＣクラスＩＩの発現の調節因子、例えば、ＣＩＩＴＡ（ＣＩＩＴＡ遺伝子によりコードされる）、ＲＦＸＡＮＫ、ＲＦＸ５、またはＲＦＸＡＰ、およびこれらの組合せ、例えば、ＣＩＩＴＡの遺伝子を変更することにより、細胞、例えば、Ｔ細胞、例えば、ＣＡＲで操作されたＴ細胞、例えば、ＣＡＲで操作された同種異系Ｔ細胞の機能（例えば、望ましくない免疫原性（宿主対移植片応答または移植片対宿主応答など）を低減するか、または消失させることにより）、生存、増殖、および／または有効性を改善することができる。理論に束縛されることを望まないが、ＭＨＣクラスＩＩの発現の調節因子、例えば、ＣＩＩＴＡの発現を低減するか、または消失させることは、同種異系細胞上のＭＨＣクラスＩＩ分子の発現を低減するか、または消失させ、これにより、ミスマッチ（例えば、細胞療法を施される対象の種類にマッチしないミスマッチ）ＭＨＣクラスＩＩタンパク質（または構成要素）の発現を低減するか、または消失させ、これにより、例えば、宿主Ｔ細胞受容体による、ミスマッチした（例えば、同種異系）移植片組織、例えば、同種異系Ｔ細胞、例えば、本明細書で記載される同種異系ＣＡＲＴ細胞の認識およびこれに対する応答を消失させることにより、宿主対移植片病を低減するか、または消失させると考えられる。したがって、この手法を使用して、「既製品」Ｔ細胞を作出しうるであろう。

【０２６５】

ある態様では、例えば、Ｔ細胞内、例えば、同種異系Ｔ細胞内、例えば、本明細書で記載される、例えば、同種異系ＣＡＲＴ細胞内の、１または複数のＭＨＣクラスＩ分子、および１または複数のＭＨＣ　ＩＩ分子の両方の発現を低減するか、または消失させて、細胞の投与時における、宿主対移植片病応答をさらに低減するか、または消失させることは有益でありうる。したがって、本発明の細胞および方法についての複数の実施形態では、細胞は、例えば、Ｂ２Ｍ（例えば、前記細胞内の、１または複数のＭＨＣクラスＩ分子の発現を低減するか、または消失させるように）に対する、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子を含む、本発明の組成物（例えば、ｇＲＮＡおよびＣａｓ９分子を含む組成物）、および、例えば、ＣＩＩＴＡ（例えば、１または複数のＭＨＣクラスＩＩ分子の発現を低減するか、または消失させるように）に対する、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子を含む、本発明の組成物（例えば、ｇＲＮＡおよびＣａｓ９分子を含む組成物）と接触させることができる。本発明の細胞および方法についての複数の実施形態では、細胞はまた、例えば、ＴＣＲの構成要素、例えば、ＴＲＡＣおよび／またはＴＲＢＣ（例えば、Ｔ細胞受容体、例えば、１または複数のＴＣＲの構成要素の発現を低減するか、または消失させるように）に対する、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子を含む、本発明の組成物（例えば、ｇＲＮＡおよびＣａｓ９分子を含む組成物）とも接触させることができる。ある実施形態では、本発明の細胞は、ＴＣＲの発現（例えば、フローサイトメトリーにより検出される）を低減または消失させ、１または複数のＭＨＣクラスＩ分子の発現（例えば、フローサイトメトリーにより検出される）を低減または消失させ、１または複数のＭＨＣクラスＩＩ分子の発現（例えば、フローサイトメトリーにより検出される）を低減または消失させている。ある実施形態では、本発明の細胞は、ＴＲＡＣの発現を低減または消失させ、Ｂ２Ｍの発現を低減または消失させ、ＣＩＩＴＡの発現を低減または消失させている。ある実施形態では、本発明の細胞は、ＴＲＡＣの発現を低減または消失させ、ＮＬＲＣ５の発現を低減または消失させ、ＣＩＩＴＡの発現を低減または消失させている。複数の実施形態では、発現の低減または消失は、本発明の組成物またはＣＲＩＳＰＲ系で処置されなかった、同様な細胞と比べて測定される。複数の実施形態では、細胞は、免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞、例えば、本明細書で記載される、例えば、Ｔ細胞

である。複数の実施形態では、細胞は、例えば、本明細書で記載されるキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を発現するように操作されたＴ細胞である。複数の実施形態では、ＣＡＲは、例えば、本明細書で記載されるＢＣＭＡ　ＣＡＲである。ある実施形態では、本発明は、細胞、例えば、免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞、例えば、ＴＣＲ－／Ｂ２Ｍ－／ＣＩＩＴＡ－、またはＴＣＲ－／ＮＬＲＣ５－／ＣＩＩＴＡ－であるＢＣＭＡ　ＣＡＲを発現するように操作されたＴ細胞を提供する。複数の実施形態では、細胞は、ヒト細胞である。複数の実施形態では、細胞は、前記細胞を投与される対象に対して同種異系である。複数の実施形態では、ＴＣＲ、Ｂ２Ｍ、ＮＬＲＣ５、および／またはＣＩＩＴＡの発現の低減または消失を、前記細胞へと、例えば、本明細書で記載される、または本明細書で記載される方法による、本発明の、組成物、ＣＲＩＳＰＲ系、またはｇＲＮＡを導入することにより達する。

【０２６６】

ある態様では、本明細書で記載される組成物および方法を使用して、免疫抑制薬の標的、例えば、グルココルチコイド受容体（ＧＲ）（ＮＲ３Ｃ１によりコードされる）の遺伝子を変更することにより、細胞、例えば、Ｔ細胞、例えば、ＣＡＲで操作されたＴ細胞、例えば、ＣＡＲで操作された同種異系Ｔ細胞の機能（例えば、望ましくない免疫原性（宿主対移植片応答または移植片対宿主応答など）を低減するか、または消失させることにより）、生存、増殖、および／または有効性を改善することができる。理論に束縛されずに、細胞療法生成物上の、機能的ＧＲの発現の非存在または低減は、この細胞療法生成物が、デキサメタゾンなどのコルチコステロイドなどの免疫抑制薬であって、例えば、宿主対移植片病を低減するか、または消失させるように投与される免疫抑制薬の存在下で機能することを可能とすると考えられる。したがって、この手法を使用して、「既製品」Ｔ細胞を作出しうるであろう。

【０２６７】

ある態様では、本明細書で記載される組成物および方法を使用して、免疫抑制薬の標的、例えば、ＣＤ５２（ＣＤ５２によりコードされる）の遺伝子を変更することにより、細胞、例えば、Ｔ細胞、例えば、ＣＡＲで操作されたＴ細胞、例えば、ＣＡＲで操作された同種異系Ｔ細胞の機能（例えば、望ましくない免疫原性（宿主対移植片応答または移植片対宿主応答など）を低減するか、または消失させることにより）、生存、増殖、および／または有効性を改善することができる。理論に束縛されずに、細胞療法生成物上の、機能的ＣＤ５２の発現の非存在または低減は、この細胞療法生成物が、アレムツズマブ（ＣＡＭＰＡＴＨ（登録商標））などの抗ＣＤ５２抗体またはその抗原結合性断片などの免疫抑制薬であって、例えば、宿主対移植片病を低減するか、または消失させるように投与される免疫抑制薬の存在下で機能することを可能とすると考えられる。したがって、この手法を使用して、「既製品」Ｔ細胞を作出しうるであろう。

【０２６８】

ある態様では、本明細書で記載される組成物および方法を使用して、免疫抑制薬の標的、例えば、ＦＫＢＰファミリーのメンバー、例えば、ＦＫＢＰ１２（ＦＫＢＰ１Ａによりコードされる）の遺伝子を変更することにより、細胞、例えば、Ｔ細胞、例えば、ＣＡＲで操作されたＴ細胞、例えば、ＣＡＲで操作された同種異系Ｔ細胞の機能（例えば、望ましくない免疫原性（宿主対移植片応答または移植片対宿主応答など）を低減するか、または消失させることにより）、生存、増殖、および／または有効性を改善することができる。理論に束縛されずに、細胞療法生成物上の、機能的ＦＫＢＰ１２の発現の非存在または低減は、この細胞療法生成物が、ＦＫ５０６（またはＦＫＢＰ１２結合性断片またはその類似体）、シクロスポリン、ラパマイシン、もしくはラパログ、またはＲＡＤ００１などのｍＴｏｒ阻害剤などの免疫抑制薬であって、例えば、宿主対移植片病を低減するか、または消失させるように投与される免疫抑制薬の存在下で機能することを可能とすると考えられる。したがって、この手法を使用して、「既製品」Ｔ細胞を作出しうるであろう。

【０２６９】

ある態様では、本明細書で記載される組成物および方法を使用して、免疫抑制薬の標的

、例えば、デオキシシチジン（deoxycytdine）キナーゼ（ＤＣＫによりコードされる）の遺伝子を変更することにより、細胞、例えば、Ｔ細胞、例えば、ＣＡＲで操作されたＴ細胞、例えば、ＣＡＲで操作された同種異系Ｔ細胞の機能（例えば、望ましくない免疫原性（宿主対移植片応答または移植片対宿主応答など）を低減するか、または消失させることにより）、生存、増殖、および／または有効性を改善することができる。理論に束縛されずに、細胞療法生成物上の、機能的デオキシシチジン（deoxycytdine）キナーゼの発現の非存在または低減は、この細胞療法生成物が、シタラビン（シトシンアラビノシド）またはゲムシタビンなどの免疫抑制薬であるヌクレオシド類似体ベースの薬物の存在下で機能することを可能とすると考えられ、免疫抑制薬は、例えば、宿主対移植片病を低減するか、もしくは消失させるか、またはがんを処置するように投与される。したがって、この手法を使用して、「既製品」Ｔ細胞を作出しうるであろう。

【０２７０】

複数の態様では、遺伝子産物は、阻害性分子、例えば、免疫チェックポイントタンパク質、例えば、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＴＬＡ４、ＴＩＭ３、ＬＡＧ３、ＣＥＡＣＡＭ（例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３、および／またはＣＥＡＣＡＭ－５）、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、ＣＤ８０、ＣＤ８６、Ｂ７－Ｈ３（ＣＤ２７６）、Ｂ７－Ｈ４（ＶＴＣＮ１）、ＨＶＥＭ（ＴＮＦＲＳＦ１４またはＣＤ１０７）、ＫＩＲ、Ａ２ａＲ、ＭＨＣクラスＩ、ＭＨＣクラスＩＩ、ＧＡＬ９、アデノシン、およびＴＧＦベータである。理論に束縛されずに、阻害性分子のレベルまたは阻害性分子の遺伝子産物の発現レベルの阻害または消失（例えば、遺伝子の変更を介する）は、前記阻害性分子により媒介される阻害性効果を低減するか、または消失させることにより、細胞、例えば、移植細胞、例えば、移植免疫エフェクター細胞、例えば、ＣＡＲＴ細胞、例えば、同種異系ＣＡＲＴ細胞の機能を改善しうると考えられる。

【０２７１】

一態様では、本明細書で記載される組成物および方法を使用して、阻害性分子、例えば、ＰＤ１の遺伝子を変更することにより、免疫抑制因子の、細胞、例えば、ＣＡＲで操作されたＴ細胞に対する影響を減殺することができる。理論に束縛されることを望まないが、プログラム細胞死１（ＰＤ－１）（ＰＤＣＤ１によりコードされる）の発現の低減または非存在は、抑制状態または非応答性状態（「アネルギー」）の誘導を失効化させると考えられる。

【０２７２】

一態様では、本明細書で記載される組成物および方法を使用して、阻害性分子、例えば、Ｔｉｍ３の遺伝子を変更することにより、免疫抑制因子の、細胞、例えば、ＣＡＲで操作されたＴ細胞に対する影響を減殺することができる。理論に束縛されることを望まないが、Ｔｉｍ３（ＨＡＶＣＲ２によりコードされる）の発現の低減または非存在は、抑制状態または非応答性状態（「アネルギー」）の誘導を失効化させると考えられる。

【０２７３】

一態様では、本明細書で記載される組成物および方法を使用して、阻害性分子、例えば、ＣＴＬＡ４遺伝子の遺伝子を変更することにより、免疫抑制因子の、細胞、例えば、ＣＡＲで操作されたＴ細胞に対する影響を減殺することができる。理論に束縛されることを望まないが、細胞傷害性Ｔリンパ球関連抗原４（ＣＴＬＡ４によりコードされる）の発現の低減または非存在は、抑制状態または非応答性状態（「アネルギー」）の誘導を失効化させると考えられる。

【０２７４】

一態様では、本明細書で記載される組成物および方法を使用して、阻害性分子、例えば、Ｌａｇ３遺伝子の遺伝子を変更することにより、免疫抑制因子の、細胞、例えば、ＣＡＲで操作されたＴ細胞に対する影響を減殺することができる。理論に束縛されることを望まないが、リンパ球活性化遺伝子３（Ｌａｇ３）（ＬＡＧ３によりコードされる）の発現の低減または非存在は、抑制状態または非応答性状態（「アネルギー」）の誘導を失効化

させると考えられる。

【０２７５】

一態様では、本明細書で記載される組成物および方法を使用して、阻害性分子、例えば、ＰＤ－Ｌ１遺伝子の遺伝子を変更することにより、免疫抑制因子の、細胞、例えば、ＣＡＲで操作されたＴ細胞に対する影響を減殺することができる。理論に束縛されることを望まないが、プログラム死リガンド１（ＰＤ－Ｌ１；ＣＤ２７４およびＢ７－Ｈ１としてもまた公知である）（ＣＤ２７４によりコードされる）の発現の低減または非存在は、抑制状態または非応答性状態（「アネルギー」）の誘導を失効化させると考えられる。

【０２７６】

一態様では、本明細書で記載される組成物および方法を使用して、阻害性分子、例えば、非受容体１型プロテインチロシンホスファターゼ遺伝子の下流のエフェクター分子の遺伝子を変更することにより、免疫抑制因子の、細胞、例えば、ＣＡＲで操作されたＴ細胞に対する影響を減殺することができる。理論に束縛されることを望まないが、１Ｂ型プロテインチロシンホスファターゼとしてもまた公知の、機能的非受容体１型プロテインチロシンホスファターゼ（ＰＴＰＮ１によりコードされる）の発現の低減または非存在は、阻害性分子を介するシグナル伝達に影響を及ぼすことにより、抑制状態または非応答性状態（「アネルギー」）の誘導を失効化させると考えられる。

【０２７７】

複数の態様では、本明細書で記載される組成物および方法は、非改変細胞と比べて、有効性（例えば、望ましくない免疫原性（宿主対移植片応答または移植片対宿主応答など）を低減するか、または消失させることにより）、生存、増殖、および／または刺激を増強した細胞、例えば、移植細胞、例えば、同種異系細胞、例えば、免疫エフェクター細胞、例えば、ＮＫ細胞またはＴ細胞、例えば、ＣＡＲで操作されたＴ細胞を作出するように、組合せで使用することができる。

【０２７８】

一手法では、本明細書で記載される組成物および方法を使用して、機能的なＴＣＲの構成要素のレベルまたは発現レベルを低減したか、または消失させた細胞と、機能的ＭＨＣのレベルまたは発現レベルを低減したか、または消失させた細胞とを作出することができる。一実施形態では、細胞は、ＴＣＲアルファおよびＨＬＡ－Ａのレベルまたは発現レベルを低減するか、または消失させている。一実施形態では、細胞は、ＴＣＲアルファおよびＨＬＡ－Ｂのレベルまたは発現レベルを低減するか、または消失させている。一実施形態では、細胞は、ＴＣＲアルファおよびＨＬＡ－Ｃのレベルまたは発現レベルを低減するか、または消失させている。一実施形態では、細胞は、ＴＣＲアルファおよびＢ２Ｍのレベルまたは発現レベルを低減するか、または消失させている。一実施形態では、細胞は、ＴＣＲアルファおよびＮＬＲＣ５のレベルまたは発現レベルを低減するか、または消失させている。一実施形態では、細胞は、ＴＣＲベータおよびＨＬＡ－Ａのレベルまたは発現レベルを低減するか、または消失させている。一実施形態では、細胞は、ＴＣＲベータおよびＨＬＡ－Ｂのレベルまたは発現レベルを低減するか、または消失させている。一実施形態では、細胞は、ＴＣＲベータおよびＨＬＡ－Ｃのレベルまたは発現レベルを低減するか、または消失させている。一実施形態では、細胞は、ＴＣＲベータおよびＢ２Ｍのレベルまたは発現レベルを低減するか、または消失させている。一実施形態では、細胞は、ＴＣＲベータおよびＮＬＲＣ５のレベルまたは発現レベルを低減するか、または消失させている。一実施形態では、細胞は、ＣＤ３ゼータおよびＨＬＡ－Ａのレベルまたは発現レベルを低減するか、または消失させている。一実施形態では、細胞は、ＣＤ３ゼータおよびＨＬＡ－Ｂのレベルまたは発現レベルを低減するか、または消失させている。一実施形態では、細胞は、ＣＤ３ゼータおよびＨＬＡ－Ｃのレベルまたは発現レベルを低減するか、または消失させている。一実施形態では、細胞は、ＣＤ３ゼータおよびＢ２Ｍのレベルまたは発現レベルを低減するか、または消失させている。一実施形態では、細胞は、ＣＤ３ゼータおよびＮＬＲＣ５のレベルまたは発現レベルを低減するか、または消失させている。一実施形態では、細胞は、ＣＤ３イプシロンおよびＨＬＡ－Ａのレベルまたは発現レベ

ルを低減するか、または消失させている。一実施形態では、細胞は、ＣＤ３イプシロンおよびＨＬＡ－Ｂのレベルまたは発現レベルを低減するか、または消失させている。一実施形態では、細胞は、ＣＤ３イプシロンおよびＨＬＡ－Ｃのレベルまたは発現レベルを低減するか、または消失させている。一実施形態では、細胞は、ＣＤ３イプシロンおよびＢ２Ｍのレベルまたは発現レベルを低減するか、または消失させている。一実施形態では、細胞は、ＣＤ３イプシロンおよびＮＬＲＣ５のレベルまたは発現レベルを低減するか、または消失させている。一実施形態では、細胞は、ＣＤ３ガンマおよびＨＬＡ－Ａのレベルまたは発現レベルを低減するか、または消失させている。一実施形態では、細胞は、ＣＤ３ガンマおよびＨＬＡ－Ｂのレベルまたは発現レベルを低減するか、または消失させている。一実施形態では、細胞は、ＣＤ３ガンマおよびＨＬＡ－Ｃのレベルまたは発現レベルを低減するか、または消失させている。一実施形態では、細胞は、ＣＤ３ガンマおよびＢ２Ｍのレベルまたは発現レベルを低減するか、または消失させている。一実施形態では、細胞は、ＣＤ３ガンマおよびＮＬＲＣ５のレベルまたは発現レベルを低減するか、または消失させている。一実施形態では、細胞は、ＣＤ３デルタおよびＨＬＡ－Ａのレベルまたは発現レベルを低減するか、または消失させている。一実施形態では、細胞は、ＣＤ３デルタおよびＨＬＡ－Ｂのレベルまたは発現レベルを低減するか、または消失させている。一実施形態では、細胞は、ＣＤ３デルタおよびＨＬＡ－Ｃのレベルまたは発現レベルを低減するか、または消失させている。一実施形態では、細胞は、ＣＤ３デルタおよびＢ２Ｍのレベルまたは発現レベルを低減するか、または消失させている。一実施形態では、細胞は、ＣＤ３デルタおよびＮＬＲＣ５のレベルまたは発現レベルを低減するか、または消失させている。前述の複数の実施形態のうちのいずれかでは、細胞は、ＣＩＩＴＡのレベルまたは発現レベルを低減するか、または消失させている。ある実施形態では、細胞は、ＴＲＡＣ、Ｂ２Ｍ、およびＣＩＩＴＡのレベルまたは発現レベルを低減するか、または消失させている。ある実施形態では、細胞は、ＴＲＢＣ、Ｂ２Ｍ、およびＣＩＩＴＡのレベルまたは発現レベルを低減するか、または消失させている。ある実施形態では、細胞は、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ、Ｂ２Ｍ、およびＣＩＩＴＡのレベルまたは発現レベルを低減するか、または消失させている。ある実施形態では、細胞は、ＴＲＡＣ、ＮＬＲＣ５、およびＣＩＩＴＡのレベルまたは発現レベルを低減するか、または消失させている。ある実施形態では、細胞は、ＴＲＢＣ、ＮＬＲＣ５、およびＣＩＩＴＡのレベルまたは発現レベルを低減するか、または消失させている。ある実施形態では、細胞は、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ、ＮＬＲＣ５、およびＣＩＩＴＡのレベルまたは発現レベルを低減するか、または消失させている。前述の複数の実施形態のうちのいずれかでは、細胞は加えて、１もしくは複数の阻害性分子、または阻害性分子の下流のエフェクターのレベルまたは発現レベルも低減するか、または消失させている。一態様では、１または複数の阻害性分子は、ＰＤ－１を含む。一態様では、１または複数の阻害性分子は、ＰＤ－Ｌ１を含む。一態様では、１または複数の阻害性分子は、Ｌａｇ３を含む。一態様では、１または複数の阻害性分子は、Ｔｉｍ３を含む。一態様では、１または複数の阻害性分子は、ＣＴＬＡ４を含む。一態様では、１または複数の阻害性分子は、ＰＴＰＮ１を含む。一態様では、１または複数の阻害性分子は、ＰＤ－１およびＰＤ－Ｌ１を含む。一態様では、１または複数の阻害性分子は、ＰＤ－１およびＬａｇ３を含む。一態様では、１または複数の阻害性分子は、ＰＤ－１およびＴｉｍ３を含む。一態様では、１または複数の阻害性分子は、ＰＤ－１およびＣＴＬＡ４を含む。一態様では、１または複数の阻害性分子は、ＰＤ－Ｌ１およびＬａｇ３を含む。一態様では、１または複数の阻害性分子は、ＰＤ－Ｌ１およびＴｉｍ３を含む。一態様では、１または複数の阻害性分子は、ＰＤ－Ｌ１およびＣＴＬＡ４を含む。一態様では、１または複数の阻害性分子は、Ｔｉｍ３およびＬａｇ３を含む。一態様では、１または複数の阻害性分子は、Ｔｉｍ３およびＣＴＬＡ４を含む。一態様では、１または複数の阻害性分子は、Ｌａｇ３およびＣＴＬＡ４を含む。一態様では、１または複数の阻害性分子は、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、およびＬａｇ３を含む。一態様では、１または複数の阻害性分子は、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、およびＴｉｍ３を含む。一態様では、１または複数の阻害性分子は、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、およびＣＴＬＡ－４を含む。一態様では、１または複数

の阻害性分子は、ＰＤ－１、Ｔｉｍ３、およびＬａｇ３を含む。一態様では、１または複数の阻害性分子は、ＰＤ－Ｌ１、Ｔｉｍ３、およびＬａｇ３を含む。一態様では、１または複数の阻害性分子は、ＣＴＬＡ４、Ｔｉｍ３、およびＬａｇ３を含む。

【０２７９】

一態様では、本明細書で記載される組成物および方法を使用して、２つまたはこれを超える、例えば、２つ、例えば、３つ、例えば、４つの阻害性分子のレベルまたは発現レベルを低減したか、または消失させた細胞、例えば、Ｔ細胞、例えば、ＣＡＲで操作されたＴ細胞を作出することができる。一態様では、２つまたはこれを超える、例えば、２つ、例えば、３つ、例えば、４つの阻害性分子は、ＰＤ－１およびＰＤ－Ｌ１を含む。一態様では、２つまたはこれを超える、例えば、２つ、例えば、３つ、例えば、４つの阻害性分子は、ＰＤ－１およびＬａｇ３を含む。一態様では、２つまたはこれを超える、例えば、２つ、例えば、３つ、例えば、４つの阻害性分子は、ＰＤ－１およびＴｉｍ３を含む。一態様では、２つまたはこれを超える、例えば、２つ、例えば、３つ、例えば、４つの阻害性分子は、ＰＤ－１およびＣＴＬＡ４を含む。一態様では、２つまたはこれを超える、例えば、２つ、例えば、３つ、例えば、４つの阻害性分子は、ＰＤ－Ｌ１およびＬａｇ３を含む。一態様では、２つまたはこれを超える、例えば、２つ、例えば、３つ、例えば、４つの阻害性分子は、ＰＤ－Ｌ１およびＴｉｍ３を含む。一態様では、２つまたはこれを超える、例えば、２つ、例えば、３つ、例えば、４つの阻害性分子は、ＰＤ－Ｌ１およびＣＴＬＡ４を含む。一態様では、２つまたはこれを超える、例えば、２つ、例えば、３つ、例えば、４つの阻害性分子は、Ｔｉｍ３およびＬａｇ３を含む。一態様では、２つまたはこれを超える、例えば、２つ、例えば、３つ、例えば、４つの阻害性分子は、Ｔｉｍ３およびＣＴＬＡ４を含む。一態様では、２つまたはこれを超える、例えば、２つ、例えば、３つ、例えば、４つの阻害性分子は、Ｌａｇ３およびＣＴＬＡ４を含む。一態様では、２つまたはこれを超える、例えば、２つ、例えば、３つ、例えば、４つの阻害性分子は、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、およびＬａｇ３.を含む。一態様では、２つまたはこれを超える、例えば、２つ、例えば、３つ、例えば、４つの阻害性分子は、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、およびＴｉｍ３を含む。一態様では、２つまたはこれを超える、例えば、２つ、例えば、３つ、例えば、４つの阻害性分子は、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、およびＣＴＬＡ－４を含む。一態様では、２つまたはこれを超える、例えば、２つ、例えば、３つ、例えば、４つの阻害性分子は、ＰＤ－１、Ｔｉｍ３、およびＬａｇ３を含む。一態様では、２つまたはこれを超える、例えば、２つ、例えば、３つ、例えば、４つの阻害性分子は、ＰＤ－Ｌ１、Ｔｉｍ３、およびＬａｇ３を含む。一態様では、２つまたはこれを超える、例えば、２つ、例えば、３つ、例えば、４つの阻害性分子は、ＣＴＬＡ４、Ｔｉｍ３、およびＬａｇ３を含む。

【０２８０】

細胞が、ＴＣＲアルファのレベルまたは発現レベルを低減したか、または消失させた、複数の実施形態では、細胞は、好ましくは、配列番号５８１６～配列番号５９６５、もしくは配列番号５５２８～配列番号５６２３、例えば、配列番号５５６９、配列番号５５８７、配列番号５５９２、もしくは配列番号５５８６を含むターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子、または配列番号５８１６～配列番号５９６５、もしくは配列番号５５２８～配列番号５６２３の、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、もしくは２５の連続ヌクレオチド、好ましくは２０の連続ヌクレオチドからなるターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子を含むか、またはかつてこれを含んだ。

【０２８１】

細胞が、ＴＣＲベータのレベルまたは発現レベルを低減したか、または消失させた、複数の実施形態では、細胞は、好ましくは、配列番号５９６６～配列番号６０９７、もしくは配列番号５６２４～配列番号５６４３を含むターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子、または配列番号５９６６～配列番号６０９７、もしくは配列番号５６２４～配列番号５６４３の、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、もしくは２５の連続ヌクレオチド、好ましくは２０の連続ヌクレオチドからなるターゲティングドメインを含む

ｇＲＮＡ分子を含むか、またはかつてこれを含んだ。細胞が、ＴＣＲベータのレベルまたは発現レベルを低減したか、または消失させた、複数の実施形態では、細胞は、好ましくは、配列番号６０９８～配列番号６２２６、もしくは配列番号５６４４～配列番号５７１９を含むターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子、または配列番号６０９８～配列番号６２２６、もしくは配列番号５６４４～配列番号５７１９の、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、もしくは２５の連続ヌクレオチド、好ましくは２０の連続ヌクレオチドからなるターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子を含むか、またはかつてこれを含んだ。

【０２８２】

細胞が、ＣＤ３ゼータ（ＣＤ２４７遺伝子によりコードされる）のレベルまたは発現レベルを低減したか、または消失させた、複数の実施形態では、細胞は、好ましくは、配列番号８４～配列番号３９２を含むターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子、または配列番号８４～配列番号３９２の、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、もしくは２５の連続ヌクレオチド、好ましくは２０の連続ヌクレオチドからなるターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子を含むか、またはかつてこれを含んだ。

【０２８３】

細胞が、ＣＤ３イプシロン（ＣＤ３Ｅ遺伝子によりコードされる）のレベルまたは発現レベルを低減したか、または消失させた、複数の実施形態では、細胞は、好ましくは、配列番号５３３～配列番号８３９を含むターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子、または配列番号５３３～配列番号８３９の、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、もしくは２５の連続ヌクレオチド、好ましくは２０の連続ヌクレオチドからなるターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子を含むか、またはかつてこれを含んだ。

【０２８４】

細胞が、ＣＤ３デルタ（ＣＤ３Ｄ遺伝子によりコードされる）のレベルまたは発現レベルを低減したか、または消失させた、複数の実施形態では、細胞は、好ましくは、配列番号３９３～配列番号５３２を含むターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子、または配列番号３９３～配列番号５３２の、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、もしくは２５の連続ヌクレオチド、好ましくは２０の連続ヌクレオチドからなるターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子を含むか、またはかつてこれを含んだ。

【０２８５】

細胞が、ＣＤ３ガンマ（ＣＤ３Ｇ遺伝子によりコードされる）のレベルまたは発現レベルを低減したか、または消失させた、複数の実施形態では、細胞は、好ましくは、配列番号８４０～配列番号９６８を含むターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子、または配列番号８４０～配列番号９６８の、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、もしくは２５の連続ヌクレオチド、好ましくは２０の連続ヌクレオチドからなるターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子を含むか、またはかつてこれを含んだ。

【０２８６】

細胞が、Ｂ２Ｍ（Ｂ２Ｍ遺伝子によりコードされる）のレベルまたは発現レベルを低減したか、または消失させた、複数の実施形態では、細胞は、好ましくは、配列番号１～配列番号８３、もしくは配列番号５４９２～配列番号５５２７を含むターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子、または配列番号１～配列番号８３、もしくは配列番号５４９２～配列番号５５２７の、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、もしくは２５の連続ヌクレオチド、好ましくは２０の連続ヌクレオチドからなるターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子を含むか、またはかつてこれを含んだ。

【０２８７】

細胞が、ＮＬＲＣ５（ＮＬＲＣ５遺伝子によりコードされる）のレベルまたは発現レベルを低減したか、または消失させた、複数の実施形態では、細胞は、好ましくは、配列番号８６２２～配列番号１００８９を含むターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子、または配列番号８６２２～配列番号１００８９の、１７、１８、１９、もしくは２０の連続ヌクレオチド、好ましくは２０の連続ヌクレオチドからなるターゲティングドメインを含

むｇＲＮＡ分子を含むか、またはかつてこれを含んだ。
【０２８８】
細胞が、ＨＬＡ－Ａ（ＨＬＡ－Ａ遺伝子によりコードされる）のレベルまたは発現レベルを低減したか、または消失させた、複数の実施形態では、細胞は、好ましくは、配列番号９６９～配列番号１３４５を含むターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子、または配列番号９６９～配列番号１３４５の、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、もしくは２５の連続ヌクレオチド、好ましくは２０の連続ヌクレオチドからなるターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子を含むか、またはかつてこれを含んだ。
【０２８９】
細胞が、ＨＬＡ－Ｂ（ＨＬＡ－Ｂ遺伝子によりコードされる）のレベルまたは発現レベルを低減したか、または消失させた、複数の実施形態では、細胞は、好ましくは、配列番号１３４６～配列番号１６９８を含むターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子、または配列番号１３４６～配列番号１６９８の、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、もしくは２５の連続ヌクレオチド、好ましくは２０の連続ヌクレオチドからなるターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子を含むか、またはかつてこれを含んだ。
【０２９０】
細胞が、ＨＬＡ－Ｃ（ＨＬＡ－Ｃ遺伝子によりコードされる）のレベルまたは発現レベルを低減したか、または消失させた、複数の実施形態では、細胞は、好ましくは、配列番号１６９９～配列番号２０６８を含むターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子、または配列番号１６９９～配列番号２０６８の、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、もしくは２５の連続ヌクレオチド、好ましくは２０の連続ヌクレオチドからなるターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子を含むか、またはかつてこれを含んだ。
【０２９１】
細胞が、ＣＩＩＴＡ（ＣＴＩＩＡ遺伝子によりコードされる）のレベルまたは発現レベルを低減したか、または消失させた、複数の実施形態では、細胞は、好ましくは、配列番号６７５０～配列番号７７１６のうちのいずれか１つを含むターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子、または配列番号６７５０～配列番号７７１６の、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、もしくは２５の連続ヌクレオチド、好ましくは２０の連続ヌクレオチドからなるターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子を含むか、またはかつてこれを含んだ。複数の実施形態では、ｇＲＮＡ分子は、配列番号７７１７～配列番号７８０４のうちのいずれか１つを含むターゲティングドメインを含む。
【０２９２】
細胞が、ＧＲ（ＮＲ３Ｃ１遺伝子によりコードされる）のレベルまたは発現レベルを低減したか、または消失させた、複数の実施形態では、細胞は、好ましくは、配列番号２０６９～配列番号２９４１を含むターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子、または配列番号２０６９～配列番号２９４１の、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、もしくは２５の連続ヌクレオチド、好ましくは２０の連続ヌクレオチドからなるターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子を含むか、またはかつてこれを含んだ。
【０２９３】
細胞が、ＦＫＢＰ１２（ＦＫＢＰ１Ａ遺伝子によりコードされる）のレベルまたは発現レベルを低減したか、または消失させた、複数の実施形態では、細胞は、好ましくは、配列番号６３２５～配列番号６５８３を含むターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子、または配列番号６３２５～配列番号６５８３の、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、もしくは２５の連続ヌクレオチド、好ましくは２０の連続ヌクレオチドからなるターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子を含むか、またはかつてこれを含んだ。
【０２９４】
細胞が、ＣＤ５２（ＣＤ５２遺伝子によりコードされる）のレベルまたは発現レベルを低減したか、または消失させた、複数の実施形態では、細胞は、好ましくは、配列番号６２２７～配列番号６３２４を含むターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子、または配列番号６２２７～配列番号６３２４の、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２

４、もしくは２５の連続ヌクレオチド、好ましくは２０の連続ヌクレオチドからなるターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子を含むか、またはかつてこれを含んだ。

【０２９５】

細胞が、ＤＣＫ（ＤＣＫ遺伝子によりコードされる）のレベルまたは発現レベルを低減したか、または消失させた、複数の実施形態では、細胞は、好ましくは、配列番号５２７８～配列番号５４９１を含むターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子、または配列番号５２７８～配列番号５４９１の、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、もしくは２５の連続ヌクレオチド、好ましくは２０の連続ヌクレオチドからなるターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子を含むか、またはかつてこれを含んだ。

【０２９６】

細胞が、ＰＤ－Ｌ１（ＣＤ２７４遺伝子によりコードされる）のレベルまたは発現レベルを低減したか、または消失させた、複数の実施形態では、細胞は、好ましくは、配列番号２９４２～配列番号３２７０を含むターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子、または配列番号２９４２～配列番号３２７０の、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、もしくは２５の連続ヌクレオチド、好ましくは２０の連続ヌクレオチドからなるターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子を含むか、またはかつてこれを含んだ。

【０２９７】

細胞が、Ｔｉｍ３（ＨＡＶＣＲ２遺伝子によりコードされる）のレベルまたは発現レベルを低減したか、または消失させた、複数の実施形態では、細胞は、好ましくは、配列番号３２７１～配列番号３５４１を含むターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子、または配列番号３２７１～配列番号３５４１の、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、もしくは２５の連続ヌクレオチド、好ましくは２０の連続ヌクレオチドからなるターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子を含むか、またはかつてこれを含んだ。

【０２９８】

細胞が、Ｌａｇ３（ＬＡＧ３遺伝子によりコードされる）のレベルまたは発現レベルを低減したか、または消失させた、複数の実施形態では、細胞は、好ましくは、配列番号３５４２～配列番号４０３２を含むターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子、または配列番号３５４２～配列番号４０３２の、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、もしくは２５の連続ヌクレオチド、好ましくは２０の連続ヌクレオチドからなるターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子を含むか、またはかつてこれを含んだ。

【０２９９】

細胞が、ＰＤ－１（ＰＤＣＤ１遺伝子によりコードされる）のレベルまたは発現レベルを低減したか、または消失させた、複数の実施形態では、細胞は、好ましくは、配列番号４０３３～配列番号４５８９、もしくは配列番号５７２０～配列番号５８１５を含むターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子、または配列番号４０３３～配列番号４５８９、または配列番号５７２０～配列番号５８１５の、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、もしくは２５の連続ヌクレオチド、好ましくは２０の連続ヌクレオチドからなるターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子を含むか、またはかつてこれを含んだ。一実施形態では、ｇＲＮＡ分子は、配列番号５７７５を含むターゲティングドメインを含むか、あるいは配列番号５７７５の、１７、１８、もしくは１９の連続ヌクレオチドを含むか、またはこれからなるターゲティングドメインを含む。

【０３００】

細胞が、非受容体１型プロテインチロシンホスファターゼ（ＰＴＰＮ１遺伝子によりコードされる）のレベルまたは発現レベルを低減したか、または消失させた、複数の実施形態では、細胞は、好ましくは、配列番号４５９０～配列番号５２７７を含むターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子、または配列番号４５９０～配列番号５２７７の、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、もしくは２５の連続ヌクレオチド、好ましくは２０の連続ヌクレオチドからなるターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子を含むか、またはかつてこれを含んだ。

【０３０１】

前述の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかでは、細胞は、自家細胞である。前述の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかでは、細胞は、同種異系細胞である。前述の複数の実施形態および複数の態様のうちのいずれかでは、細胞は、例えば、本明細書で記載されるキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を発現するように操作されるか、または操作されることになる。前述の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかでは、細胞は、Ｔ細胞である。

【０３０２】

本発明の、ｇＲＮＡ分子、ＣＲＩＳＰＲ系、Ｃａｓ９分子、細胞、ＣＡＲ分子、および方法のさらなる特色を、下記に詳細に記載する。

【０３０３】

Ｉ．ｇＲＮＡ分子

ｇＲＮＡ分子は、下記でより完全に記載される、多数のドメインを有しうるが、ｇＲＮＡ分子は少なくとも、ｃｒＲＮＡドメイン（ターゲティングドメインを含む）と、ｔｒａｃｒとを含むことが典型的である。ＣＲＩＳＰＲ系の構成要素として使用される、本発明のｇＲＮＡ分子は、標的部位において、またはこの近傍において、ＤＮＡを修飾する（例えば、配列を修飾する）ために有用である。このような修飾は、例えば、標的部位を含む遺伝子の機能的産物の、発現の低減または消失を結果としてもたらす、欠失および／または挿入を含む。これらの使用、およびさらなる使用については、下記でより完全に記載する。

【０３０４】

ある実施形態では、単分子のまたはｓｇＲＮＡは、好ましくは、５’から３’へと、ｃｒＲＮＡ（標的配列に相補的なターゲティングドメインと、フラッグポールの一部（すなわち、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域）を形成する領域とを含有する）；ループ；およびｔｒａｃｒ（ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域に相補的なドメインと、加えて、ヌクレアーゼまたは他のエフェクター分子、例えば、Ｃａｓ分子、例えば、Ｃａｓ９分子にも結合するドメインとを含有する）を含み、以下のフォーマット（５’から３’へと）：

［ターゲティングドメイン］－［ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域］－［任意選択の、第１のフラッグポール伸長部］－［ループ］－［任意選択の、第１のｔｒａｃｒ伸長部］－［ｔｒａｃｒのフラッグポール領域］－［ｔｒａｃｒのヌクレアーゼ結合性ドメイン］

をとりうる。

【０３０５】

複数の実施形態では、ｔｒａｃｒのヌクレアーゼ結合性ドメインは、Ｃａｓタンパク質、例えば、Ｃａｓ９タンパク質に結合する。

【０３０６】

ある実施形態では、二分子のまたはｄｇＲＮＡは、２つのポリヌクレオチド；好ましくは、５’から３’へと、第１のｃｒＲＮＡ（標的配列に相補的なターゲティングドメインと、フラッグポールの一部を形成する領域とを含有する）；および好ましくは、５’から３’へと、第２のｔｒａｃｒ（ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域に相補的なドメインと、加えて、ヌクレアーゼまたは他のエフェクター分子、例えば、Ｃａｓ分子、例えば、Ｃａｓ９分子にも結合するドメインとを含有する）を含み、以下のフォーマット（５’から３’へと）：

ポリヌクレオチド１（ｃｒＲＮＡ）：［ターゲティングドメイン］－［ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域］－［任意選択の、第１のフラッグポール伸長部］－［任意選択の、第２のフラッグポール伸長部］

ポリヌクレオチド２（ｔｒａｃｒ）：［任意選択の、第１のｔｒａｃｒ伸長部］－［ｔｒａｃｒのフラッグポール領域］－［ｔｒａｃｒのヌクレアーゼ結合性ドメイン］

をとりうる。

【０３０７】

複数の実施形態では、ｔｒａｃｒのヌクレアーゼ結合性ドメインは、Ｃａｓタンパク質、例えば、Ｃａｓ９タンパク質に結合する。

【０３０８】
一部の態様では、ターゲティングドメインは、本明細書で記載されるターゲティングドメイン配列、例えば、表１、２、３、４、５、６、６ｂ、もしくは６ｃに記載されるターゲティングドメイン、または表１、２、３、４、５、６、６ｂ、もしくは６ｃに記載されるターゲティングドメイン配列の、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、もしくは２５（好ましくは２０）の連続ヌクレオチドを含むか、またはこれからなるターゲティングドメインを含むか、またはこれらからなる。
【０３０９】
一部の態様では、フラッグポール、例えば、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域は、５’から３’へと、ＧＵＵＵＵＡＧＡＧＣＵＡ（配列番号６５８４）を含む。
【０３１０】
一部の態様では、フラッグポール、例えば、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域は、５’から３’へと、ＧＵＵＵＡＡＧＡＧＣＵＡ（配列番号６５８５）を含む。
【０３１１】
一部の態様では ループは、５’から３’へと、ＧＡＡＡ（配列番号６５８８）を含む。
【０３１２】
一部の態様ではｔｒａｃｒは、５’から３’へと、ＵＡＧＣＡＡＧＵＵＡＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣ（配列番号６５８９）を含み、好ましくは、配列番号６５８４を含むｇＲＮＡ分子内で使用される。
【０３１３】
一部の態様では ｔｒａｃｒは、５’から３’へと、ＵＡＧＣＡＡＧＵＵＵＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣ（配列番号６５９０）を含み、好ましくは、配列番号６５８５を含むｇＲＮＡ分子内で使用される。
【０３１４】
一部の態様では、ｇＲＮＡはまた、３’末端に、さらなるＵ核酸も含みうる。例えば、ｇＲＮＡは、３’末端に、さらなる１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、または１０のＵ核酸を含みうる（配列番号１０８０６）。ある実施形態では、ｇＲＮＡは、３’末端に、さらなる４つのＵ核酸を含む。ｄｇＲＮＡの場合、ｄｇＲＮＡのポリヌクレオチド（例えば、ターゲティングドメインを含むポリヌクレオチド、およびｔｒａｃｒを含むポリヌクレオチド）のうちの１または複数は、３’末端に、さらなるＵ核酸を含みうる。例えば、ｄｇＲＮＡの場合、ｄｇＲＮＡのポリヌクレオチド（例えば、ターゲティングドメインを含むポリヌクレオチド、およびｔｒａｃｒを含むポリヌクレオチド）のうちの１または複数は、３’末端に、さらなる１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、または１０のＵ核酸を含みうる（配列番号１０８０６）。ある実施形態では、ｄｇＲＮＡの場合、ｄｇＲＮＡのポリヌクレオチド（例えば、ターゲティングドメインを含むポリヌクレオチド、およびｔｒａｃｒを含むポリヌクレオチド）のうちの１または複数は、３’末端に、さらなる４つのＵ核酸を含む。ｄｇＲＮＡについてのある実施形態では、ｔｒａｃｒを含むポリヌクレオチドだけが、さらなるＵ核酸、例えば、４つのＵ核酸を含む。ｄｇＲＮＡについてのある実施形態では、ターゲティングドメインを含むポリヌクレオチドだけが、さらなるＵ核酸を含む。ｄｇＲＮＡについてのある実施形態では、ターゲティングドメインを含むポリヌクレオチド、およびｔｒａｃｒを含むポリヌクレオチドのいずれもが、さらなるＵ核酸、例えば、４つのＵ核酸を含む。
【０３１５】
一部の態様では、ｇＲＮＡはまた、３’末端に、さらなるＡ核酸も含みうる。例えば、ｇＲＮＡは、３’末端に、さらなる１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、または１０のＡ核酸を含みうる（配列番号１０８０９）。ある実施形態では、ｇＲＮＡは、３’末端に、さらなる４つのＡ核酸を含む。ｄｇＲＮＡの場合、ｄｇＲＮＡのポ

リヌクレオチド（例えば、ターゲティングドメインを含むポリヌクレオチド、およびｔｒａｃｒを含むポリヌクレオチド）のうちの１または複数は、３’末端に、さらなるＡ核酸を含みうる。例えば、ｄｇＲＮＡの場合、ｄｇＲＮＡのポリヌクレオチド（例えば、ターゲティングドメインを含むポリヌクレオチド、およびｔｒａｃｒを含むポリヌクレオチド）のうちの１または複数は、３’末端に、さらなる１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、または１０のＡ核酸を含みうる（配列番号１０８０９）。ある実施形態では、ｄｇＲＮＡの場合、ｄｇＲＮＡのポリヌクレオチド（例えば、ターゲティングドメインを含むポリヌクレオチド、およびｔｒａｃｒを含むポリヌクレオチド）のうちの１または複数は、３’末端に、さらなる４つのＡ核酸を含む。ｄｇＲＮＡについてのある実施形態では、ｔｒａｃｒを含むポリヌクレオチドだけが、さらなるＡ核酸、例えば、４つのＡ核酸を含む。ｄｇＲＮＡについてのある実施形態では、ターゲティングドメインを含むポリヌクレオチドだけが、さらなるＡ核酸を含む。ｄｇＲＮＡについてのある実施形態では、ターゲティングドメインを含むポリヌクレオチド、およびｔｒａｃｒを含むポリヌクレオチドのいずれもが、さらなるＵ核酸、例えば、４つのＡ核酸を含む。

【０３１６】

複数の実施形態では、ｇＲＮＡのポリヌクレオチドのうちの１または複数は、５’末端に、キャップを含みうる。

【０３１７】

ある実施形態では、単分子のまたはｓｇＲＮＡは、好ましくは、５’から３’へと、ｃｒＲＮＡ（標的配列に相補的なターゲティングドメインと、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域と、第１のフラッグポール伸長部とを含有する）；ループ；第１のｔｒａｃｒ伸長部（第１のフラッグポール伸長部の少なくとも一部に相補的なドメインを含有する）；およびｔｒａｃｒ（ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域に相補的なドメインと、加えて、Ｃａｓ９分子にも結合するドメインとを含有する）を含む。一部の態様では、ターゲティングドメインは、本明細書で記載されるターゲティングドメイン配列、例えば、表１、２、３、４、５、６、６ｂ、もしくは６ｃに記載されるターゲティングドメイン、または表１、２、３、４、５、６、６ｂ、もしくは６ｃに記載されるターゲティングドメイン配列の、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、もしくは２５（好ましくは２０）の連続ヌクレオチドを含むか、またはこれからなるターゲティングドメイン、例えば、表１、２、３、４、５、６、６ｂ、または６ｃに記載されるターゲティングドメイン配列の、３’側の１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、または２５（好ましくは２０）の連続ヌクレオチドを含む。

【０３１８】

第１のフラッグポール伸長部および／または第１のｔｒａｃｒ伸長部を含む、複数の態様では、フラッグポール、ループ、およびｔｒａｃｒ配列は、上記で記載した通りでありうる。一般に、それらが相補的であるという条件で、任意の第１のフラッグポール伸長部と、第１のｔｒａｃｒ伸長部とを援用することができる。複数の実施形態では、第１のフラッグポール伸長部、および第１のｔｒａｃｒ伸長部は、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、またはこれを超える相補的なヌクレオチドからなる。

【０３１９】

一部の態様では、第１のフラッグポール伸長部は、５’から３’へと、ＵＧＣＵＧ（配列番号６５８６）を含む。一部の態様では、第１のフラッグポール伸長部は、配列番号６５８６からなる。

【０３２０】

一部の態様では、第１のｔｒａｃｒ伸長部は、５’から３’へと、ＣＡＧＣＡ（配列番号６５９１）を含む。一部の態様では、第１のｔｒａｃｒ伸長部は、配列番号６５９１からなる。

【０３２１】

ある実施形態では、ｄｇＲＮＡは、２つの核酸分子を含む。一部の態様では、ｄｇＲＮＡは、好ましくは、５’から３’へと、標的配列に相補的なターゲティングドメイン；ｃ

ｒＲＮＡのフラッグポール領域；任意選択で、第１のフラッグポール伸長部；および、任意選択で、第２のフラッグポール伸長部を含有する第１の核酸と；第２の核酸（本明細書では、ｔｒａｃｒと称しうる）とを含み、好ましくは、５’から３’へと、任意選択で、第１のｔｒａｃｒ伸長部；およびｔｒａｃｒ（ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域に相補的なドメインと、加えて、Ｃａｓ分子、例えば、Ｃａｓ９分子にも結合するドメインとを含有する）を含む、少なくとも１つのドメイン（Ｃａｓ分子、例えば、Ｃａｓ９分子に結合する）を含む。第２の核酸は加えて、３’末端に（例えば、ｔｒａｃｒに対して３’側に）、さらなるＵ核酸も含みうる。例えば、ｔｒａｃｒは、３’末端に（例えば、ｔｒａｃｒに対して３’側に）、さらなる１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、または１０のＵ核酸を含みうる（配列番号１０８０６）。第２の核酸は加えて、または代替的に、３’末端に（例えば、ｔｒａｃｒに対して３’側に）、さらなるＡ核酸も含みうる。例えば、ｔｒａｃｒは、３’末端に（例えば、ｔｒａｃｒに対して３’側に）、さらなる１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、または１０のＡ核酸を含みうる（配列番号１０８０９）。一部の態様では、ターゲティングドメインは、本明細書で記載されるターゲティングドメイン配列、例えば、表１、２、３、４、５、６、６ｂ、もしくは６ｃに記載されるターゲティングドメイン、または表１、２、３、４、５、６、６ｂ、もしくは６ｃに記載されるターゲティングドメイン配列の、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、もしくは２５（好ましくは２０）の連続ヌクレオチドを含むか、またはこれからなるターゲティングドメインを含む。

【０３２２】

ｄｇＲＮＡを伴う複数の態様では、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域、任意選択の、第１のフラッグポール伸長部、任意選択の、第１のｔｒａｃｒ伸長部、およびｔｒａｃｒ配列は、上記で記載した通りでありうる。

【０３２３】

一部の態様では、任意選択の、第２のフラッグポール伸長部は、５’から３’へと、ＵＵＵＧ（配列番号６５８７）を含む。

【０３２４】

複数の実施形態では、ｇＲＮＡ分子の（ならびに、ｄｇＲＮＡ分子の場合、ターゲティングドメインを含むポリヌクレオチド、および／またはｔｒａｃｒを含むポリヌクレオチドの）、３’側の１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つのヌクレオチド、５’側の１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つのヌクレオチド、または３’側および５’側の１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つのヌクレオチドの両方は、下記のＸＩＩＩ節で、より完全に記載される修飾核酸である。

【０３２５】

ドメインについては、下記で簡略に論じる。

【０３２６】

１）ターゲティングドメイン：

ターゲティングドメインの選択についての指針は、例えば、Fu Y el al. NAT BIOTECHNOL 2014 (doi: 10.1038/nbt.2808)およびSternberg SH el al. NATURE 2014 (doi: 10.1038/nature13011)において見出すことができる。

【０３２７】

ターゲティングドメインは、標的核酸上の標的配列に相補的、例えば、少なくとも８０、８５、９０、９５、または９９％相補的、例えば、完全に相補的であるヌクレオチド配列を含む。ターゲティングドメインは、ＲＮＡ分子の一部であり、したがって、ウラシル（Ｕ）塩基を含むが、ｇＲＮＡ分子をコードする任意のＤＮＡは、チミン（Ｔ）塩基を含むであろう。理論に束縛されることを望まないが、ターゲティングドメインの、標的配列との相補性は、ｇＲＮＡ分子／Ｃａｓ９分子複合体の、標的核酸との相互作用の特異性に寄与すると考えられる。ターゲティングドメインと、標的配列との対では、ターゲティングドメイン内のウラシル塩基は、標的配列内のアデニン塩基と対合すると理解される。

【０３２８】

ある実施形態では、ターゲティングドメインは、５～５０、例えば、１０～４０、例えば、１０～３０、例えば、１５～３０、例えば、１５～２５ヌクレオチドの長さである。ある実施形態では、ターゲティングドメインは、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、または２５ヌクレオチドの長さである。ある実施形態では、ターゲティングドメインは、１６ヌクレオチドの長さである。ある実施形態では、ターゲティングドメインは、１７ヌクレオチドの長さである。ある実施形態では、ターゲティングドメインは、１８ヌクレオチドの長さである。ある実施形態では、ターゲティングドメインは、１９ヌクレオチドの長さである。ある実施形態では、ターゲティングドメインは、２０ヌクレオチドの長さである。ある実施形態では、ターゲティングドメインは、２１ヌクレオチドの長さである。ある実施形態では、ターゲティングドメインは、２２ヌクレオチドの長さである。ある実施形態では、ターゲティングドメインは、２３ヌクレオチドの長さである。ある実施形態では、ターゲティングドメインは、２４ヌクレオチドの長さである。ある実施形態では、ターゲティングドメインは、２５ヌクレオチドの長さである。複数の実施形態では、前述の１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、または２５ヌクレオチドは、表１、２、３、４、５、６、６ｂ、または６ｃに記載されるターゲティングドメインに由来する、５’側の１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、または２５ヌクレオチドを含む。複数の実施形態では、前述の１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、または２５ヌクレオチドは、表１、２、３、４、５、６、６ｂ、または６ｃに記載されるターゲティングドメインに由来する、３’側の１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、または２５ヌクレオチドを含む。

【０３２９】

理論に束縛されずに、ターゲティングドメインの３’末端に配置される、ターゲティングドメインの、８つ、９つ、または１０の核酸は、標的配列をターゲティングするために重要であり、したがって、ターゲティングドメインの「コア」領域と称しうると考えられる。ある実施形態では、コアドメインは、標的配列と完全に相補的である。

【０３３０】

本明細書では、ターゲティングドメインが相補的な標的核酸の鎖を、標的配列と称する。一部の態様では、標的配列は、染色体上に配置され、例えば、遺伝子内の標的である。一部の態様では標的配列は、遺伝子のエクソン内に配置される。一部の態様では標的配列は、遺伝子のイントロン内に配置される。一部の態様では、標的配列は、目的の遺伝子の調節エレメントの結合性部位、例えば、プロモーターの結合性部位、または転写因子結合性部位を含むか、またはこれらに対して近位（例えば、１０、２０、３０、４０、５０、１００、２００、３００、４００、５００、または１０００核酸以内）である。ドメインのヌクレオチドの一部または全部は、修飾、例えば、本明細書のＸＩＩＩ節で見出される修飾を有しうる。

【０３３１】

２）ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域：

フラッグポールは、ｃｒＲＮＡおよびｔｒａｃｒの両方に由来する部分を含有する。ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域は、ｔｒａｃｒの部分と相補的であり、ある実施形態では、ｔｒａｃｒの部分に対して、少なくとも一部の生理学的条件下、例えば、正常な生理学的条件下で、二重鎖領域を形成するのに十分な相補性を有する。ある実施形態では、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域は、５～３０ヌクレオチドの長さである。ある実施形態では、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域は、５～２５ヌクレオチドの長さである。ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域は、細菌のＣＲＩＳＰＲアレイに由来する、自然発生のリピート配列部分との相同性を共有しうるか、またはこれらから導出されうる。ある実施形態では、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域は、本明細書で開示される、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域、例えば、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）またはストレプトコッカス・サーモフィルス（S. thermophilus）のｃｒＲＮＡのフラッグポール領域と、少なくとも５０％の相同性を有する。

【０３３２】
ある実施形態では、フラッグポール、例えば、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域は、配列番号６５８４を含む。ある実施形態では、フラッグポール、例えば、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域は、配列番号６５８４との、少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、または９９％の相同性を有する配列を含む。ある実施形態では、フラッグポール、例えば、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域は、配列番号６５８４の、少なくとも５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、または１１のヌクレオチドを含む。ある実施形態では、フラッグポール、例えば、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域は、配列番号６５８５を含む。ある実施形態では、フラッグポールは、配列番号６５８５との、少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、または９９％の相同性を有する配列を含む。ある実施形態では、フラッグポール、例えば、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域は、配列番号６５８５の、少なくとも５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、または１１のヌクレオチドを含む。
【０３３３】
ドメインのヌクレオチドの一部または全部は、修飾、例えば、本明細書のＸＩＩＩ節で記載される修飾を有しうる。
【０３３４】
３）第１のフラッグポール伸長部
第１のｔｒａｃｒ伸長部を含むｔｒａｃｒを使用する場合、ｃｒＲＮＡは、第１のフラッグポール伸長部を含みうる。一般に、それらが相補的であるという条件で、任意の第１のフラッグポール伸長部と、第１のｔｒａｃｒ伸長部とを援用することができる。複数の実施形態では、第１のフラッグポール伸長部、および第１のｔｒａｃｒ伸長部は、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、またはこれを超える相補的なヌクレオチドからなる。
【０３３５】
第１のフラッグポール伸長部は、第１のｔｒａｃｒ伸長部のヌクレオチドと相補的、例えば、８０％、８５％、９０％、９５％、または９９％、例えば、完全に相補的であるヌクレオチドを含みうる。一部の態様では、第１のｔｒａｃｒ伸長部の相補的なヌクレオチドとハイブリダイズする、第１のフラッグポール伸長部のヌクレオチドは、連続である。一部の態様では、第１のｔｒａｃｒ伸長部の相補的なヌクレオチドとハイブリダイズする、第１のフラッグポール伸長部のヌクレオチドは、不連続であり、例えば、第１のｔｒａｃｒ伸長部のヌクレオチドと塩基対合しないヌクレオチドにより隔てられた、２つまたはこれを超えるハイブリダイゼーション領域を含む。一部の態様では、第１のフラッグポール伸長部は、少なくとも２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、またはこれを超えるヌクレオチドを含む。一部の態様では、第１のフラッグポール伸長部は、５’から３’へと、ＵＧＣＵＧ（配列番号６５８６）を含む。一部の態様では、第１のフラッグポール伸長部は、配列番号６５８６からなる。一部の態様では 第１のフラッグポール伸長部は、配列番号６５８６に対する、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、または９９％の相同性を有する核酸を含む。
【０３３６】
第１のｔｒａｃｒ伸長部のヌクレオチドの一部または全部は、修飾、例えば、本明細書のＸＩＩＩ節で見出される修飾を有しうる。
【０３３７】
３）ループ
ループは、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域（または、存在する場合、任意選択で、第１のフラッグポール伸長部）を、ｓｇＲＮＡのｔｒａｃｒ（または、存在する場合、任意選択で、第１のｔｒａｃｒ伸長部）と連結するのに用いられる。ループは、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域と、ｔｒａｃｒとを、共有結合的に連結する場合もあり、非共有結合的に連結する場合もある。ある実施形態では、連結は、共有結合的である。ある実施形態

では、ループは、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域と、ｔｒａｃｒとを共有結合的にカップリングさせる。ある実施形態では、ループは、第１のフラッグポール伸長部と、第１のｔｒａｃｒ伸長部とを共有結合的にカップリングさせる。ある実施形態では、ループは、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域と、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域にハイブリダイズする、ｔｒａｃｒのドメインとの間に挿入される共有結合であるか、またはこれを含む。典型的に、ループは、１つまたは複数の、例えば、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、または１０のヌクレオチドを含む。

【０３３８】

ｄｇＲＮＡ分子内では、ｃｒＲＮＡの少なくとも一部分（例えば、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域）と、ｔｒａｃｒの少なくとも一部分（例えば、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域に相補的な、ｔｒａｃｒのドメイン）との間のハイブリダイゼーションを介して、２つの分子が会合しうる。

【０３３９】

多種多様なループは、ｓｇＲＮＡにおける使用に適する。ループは、共有結合からなる場合もあり、１または数ヌクレオチド、例えば、１、２、３、４、または５ヌクレオチドの長さほどの短いものでもありうる。ある実施形態では、ループは、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、もしくは２５ヌクレオチド、またはこれを超えるヌクレオチドの長さである。ある実施形態では、ループは、２～５０、２～４０、２～３０、２～２０、２～１０、または２～５ヌクレオチドの長さである。ある実施形態では、ループは、自然発生の配列との相同性を共有するか、またはこれから導出される。ある実施形態では、ループは、本明細書で開示されるループと、少なくとも５０％の相同性を有する。ある実施形態では、ループは、配列番号６５８８を含む。

【０３４０】

ドメインのヌクレオチドの一部または全部は、修飾、例えば、本明細書のＸＩＩＩ節で記載される修飾を有しうる。

【０３４１】

４）第２のフラッグポール伸長部

ある実施形態では、ｄｇＲＮＡは、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域、または、存在する場合、第１のフラッグポール伸長部に対して３’側のさらなる配列であって、本明細書では、第２のフラッグポール伸長部と称する配列を含みうる。ある実施形態では、第２のフラッグポール伸長部は、２～１０、２～９、２～８、２～７、２～６、２～５、または２～４ヌクレオチドの長さである。ある実施形態では、第２のフラッグポール伸長部は、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０ヌクレオチド、またはこれを超えるヌクレオチドの長さである。ある実施形態では、第２のフラッグポール伸長部は、配列番号６５８７を含む。

【０３４２】

５）ｔｒａｃｒ：

ｔｒａｃｒとは、ヌクレアーゼ、例えば、Ｃａｓ９の結合に要求される核酸配列である。理論に束縛されずに、各Ｃａｓ９分子種は、特定のｔｒａｃｒ配列と関連すると考えられる。ｔｒａｃｒ配列は、ｓｇＲＮＡ系およびｄｇＲＮＡ系のいずれにおいても活用される。ある実施形態では、ｔｒａｃｒは、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）のｔｒａｃｒに由来するか、またはこれから導出された配列を含む。一部の態様では、ｔｒａｃｒは、ｃｒＲＮＡのフラッグポール部分にハイブリダイズする部分を有する、例えば、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域に対して、少なくとも一部の生理学的条件下で、二重鎖領域を形成するのに十分な相補性を有する（本明細書では、場合によって、ｔｒａｃｒのフラッグポール領域、またはｃｒＲＮＡのフラッグポール領域に相補的なｔｒａｃｒドメインと称する）。複数の実施形態では、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域とハイブリダイズする、ｔｒａｃｒのドメインは、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域の相補的なヌクレオチドとハイブリダイズする、少なくとも５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０のヌクレオチドを含む。一部の態様では

、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域の相補的なヌクレオチドとハイブリダイズする、ｔｒａｃｒのヌクレオチドは、連続である。一部の態様では、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域の相補的なヌクレオチドとハイブリダイズする、ｔｒａｃｒのヌクレオチドは、不連続であり、例えば、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域のヌクレオチドと塩基対合しないヌクレオチドにより隔てられた、２つまたはこれを超えるハイブリダイゼーション領域を含む。一部の態様では、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域にハイブリダイズする、ｔｒａｃｒの部分は、５’から３’へと、ＵＡＧＣＡＡＧＵＵＡＡＡＡ（配列番号６５９７）を含む。一部の態様では、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域にハイブリダイズする、ｔｒａｃｒの部分は、５’から３’へと、ＵＡＧＣＡＡＧＵＵＵＡＡＡ（配列番号６５９８）を含む。複数の実施形態では、ｃｒＲＮＡのフラッグポール領域とハイブリダイズする配列は、ヌクレアーゼ、例えば、Ｃａｓ分子、例えば、Ｃａｓ９分子にも加えて結合するｔｒａｃｒの配列に対して５’側の、ｔｒａｃｒ上に配置される。

【０３４３】

ｔｒａｃｒは、ヌクレアーゼ、例えば、加えて、Ｃａｓ分子、例えば、Ｃａｓ９分子にも結合するドメインをさらに含む。理論に束縛されずに、異なる種に由来するＣａｓ９は、異なるｔｒａｃｒ配列に結合すると考えられる。一部の態様では、ｔｒａｃｒは、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）のＣａｓ９分子に結合する配列を含む。一部の態様では、ｔｒａｃｒは、本明細書で開示されるＣａｓ９分子に結合する配列を含む。一部の態様では、Ｃａｓ９分子にも加えて結合するドメインは、５’から３’へと、ＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣ（配列番号６５９９）を含む。一部の態様では Ｃａｓ９分子にも加えて結合するドメインは、５’から３’へと、ＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣＵＵＵＵ（配列番号６６００）を含む。

【０３４４】

一部の実施形態では、ｔｒａｃｒは、配列番号６５８９を含む。一部の実施形態では、ｔｒａｃｒは、配列番号６５９０を含む。

【０３４５】

ｔｒａｃｒのヌクレオチドの一部または全部は、修飾、例えば、本明細書のＸＩＩＩ節で見出される修飾を有しうる。複数の実施形態では、ｇＲＮＡ（例えば、ｓｇＲＮＡ、またはｄｇＲＮＡのｔｒａｃｒおよび／もしくはｃｒＲＮＡ）、例えば、上記で記載した、ｇＲＮＡまたはｇＲＮＡ構成要素のうちのいずれかは、ｇＲＮＡの、５’末端、３’末端、または５’末端および３’末端の両方における、逆位非塩基性残基を含む。複数の実施形態では、ｇＲＮＡ（例えば、ｓｇＲＮＡ、またはｄｇＲＮＡのｔｒａｃｒおよび／もしくはｃｒＲＮＡ）、例えば、上記で記載した、ｇＲＮＡまたはｇＲＮＡ構成要素のうちのいずれかは、ポリヌクレオチドの５’末端における残基の間の、１または複数のホスホロチオエート（phosphorothioate）結合、例えば、最初の２つの５’残基の間、最初の３つの５’残基の各々の間、最初の４つの５’残基の各々の間、または最初の５つの５’残基の各々の間のホスホロチオエート（phosphorothioate）結合を含む。複数の実施形態では、ｇＲＮＡまたはｇＲＮＡ構成要素は、代替的に、または加えて、ポリヌクレオチドの３’末端における残基の間の、１または複数のホスホロチオエート（phosphorothioate）結合、例えば、最初の２つの３’残基の間、最初の３つの３’残基の各々の間、最初の４つの３’残基の各々の間、または最初の５つの３’残基の各々の間のホスホロチオエート（phosphrothioate）結合も含みうる。ある実施形態では、ｇＲＮＡ（例えば、ｓｇＲＮＡ、またはｄｇＲＮＡのｔｒａｃｒおよび／もしくはｃｒＲＮＡ）、例えば、上記で記載した、ｇＲＮＡまたはｇＲＮＡ構成要素のうちのいずれかは、最初の４つの５’残基の各々の間のホスホロチオエート（phosphorothioate）結合（例えば、５’末端における、３つのホスホロチオエート（phosphorothioate）結合を含む、例えば、これからなる）、および最初の４つの３’残基の各々の間のホスホロチオエート（phosphorothioate）結合（例えば、３’末端における、３つのホスホロチオエート（phosphorothioate）結合を含む、例えば、これからなる）を含む。ある実施形態では、上記で記載したホスホロチオエート

（phosphorothioate）修飾のうちのいずれかを、ポリヌクレオチドの、５’末端、３’末端、または５’末端および３’末端の両方における、逆位非塩基性残基と組み合わせる。このような実施形態では、逆位非塩基性ヌクレオチドを、リン酸結合またはホスホロチオエート（phosphorothioate）結合により、５’ヌクレオチドおよび／または３’ヌクレオチドと連結することができる。複数の実施形態では、ｇＲＮＡ（例えば、ｓｇＲＮＡ、またはｄｇＲＮＡのｔｒａｃｒおよび／もしくはｃｒＲＮＡ）、例えば、上記で記載した、ｇＲＮＡまたはｇＲＮＡ構成要素のうちのいずれかは、２’－Ｏ－メチル修飾を含む、１または複数のヌクレオチドを含む。複数の実施形態では、５’残基のうちの、最初の１つ、２つ、３つ、またはこれを超えるものの各々は、２’－Ｏ－メチル修飾を含む。複数の実施形態では、３’残基のうちの、最初の１つ、２つ、３つ、またはこれを超えるものの各々は、２’－Ｏ－メチル修飾を含む。複数の実施形態では、末端に対して４つ目、末端に対して３つ目、および末端に対して２つ目の３’残基は、２’－Ｏ－メチル修飾を含む。複数の実施形態では、５’残基のうちの、最初の１つ、２つ、３つ、またはこれを超えるものの各々は、２’－Ｏ－メチル修飾を含み、３’残基のうちの、最初の１つ、２つ、３つ、またはこれを超えるものの各々は、２’－Ｏ－メチル修飾を含む。ある実施形態では、５’残基のうちの、最初の３つの各々は、２’－Ｏ－メチル修飾を含み、３’残基のうちの、最初の３つの各々は、２’－Ｏ－メチル修飾を含む。複数の実施形態では、５’残基のうちの、最初の３つの各々は、２’－Ｏ－メチル修飾を含み、末端に対して４つ目、末端に対して３つ目、および末端に対して２つ目の３’残基は、２’－Ｏ－メチル修飾を含む。複数の実施形態では、例えば、上記で記載した２’－Ｏ－メチル修飾のうちのいずれかを、例えば、上記で記載した、１もしくは複数のホスホロチオエート（phosphorothioate）修飾、および／または例えば、上記で記載した、１もしくは複数の逆位非塩基性修飾と組み合わせることができる。ある実施形態では、ｇＲＮＡ（例えば、ｓｇＲＮＡ、またはｄｇＲＮＡのｔｒａｃｒおよび／もしくはｃｒＲＮＡ）、例えば、上記で記載した、ｇＲＮＡまたはｇＲＮＡ構成要素のうちのいずれかは、最初の４つの５’残基の各々の間のホスホロチオエート（phosphorothioate）結合（例えば、ポリヌクレオチドの５’末端における、３つのホスホロチオエート（phosphorothioate）結合を含む、例えば、これからなる）、最初の４つの３’残基の各々の間のホスホロチオエート（phosphorothioate）結合（例えば、ポリヌクレオチドの５’末端における、３つのホスホロチオエート（phosphorothioate）結合を含む、例えば、これからなる）、最初の３つの５’残基の各々における２’－Ｏ－メチル修飾、および最初の３つの３’残基の各々における２’－Ｏ－メチル修飾を含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、ｇＲＮＡ（例えば、ｓｇＲＮＡ、またはｄｇＲＮＡのｔｒａｃｒおよび／もしくはｃｒＲＮＡ）、例えば、上記で記載した、ｇＲＮＡまたはｇＲＮＡ構成要素のうちのいずれかは、最初の４つの５’残基の各々の間のホスホロチオエート（phosphorothioate）結合（例えば、ポリヌクレオチドの５’末端における、３つのホスホロチオエート（phosphorothioate）結合を含む、例えば、これからなる）、最初の４つの３’残基の各々の間のホスホロチオエート（phosphorothioate）結合（例えば、ポリヌクレオチドの５’末端における、３つのホスホロチオエート（phosphorothioate）結合を含む、例えば、これからなる）、最初の３つの５’残基の各々における２’－Ｏ－メチル修飾、ならびに末端に対して４つ目、末端に対して３つ目、および末端に対して２つ目の３’残基の各々における２’－Ｏ－メチル修飾を含む、例えば、これからなる。

【０３４６】

ある実施形態では、ｇＲＮＡ（例えば、ｓｇＲＮＡ、またはｄｇＲＮＡのｔｒａｃｒおよび／もしくはｃｒＲＮＡ）、例えば、上記で記載した、ｇＲＮＡまたはｇＲＮＡ構成要素のうちのいずれかは、最初の４つの５’残基の各々の間のホスホロチオエート（phosphorothioate）結合（例えば、ポリヌクレオチドの５’末端における、３つのホスホロチオエート（phosphorothioate）結合を含む、例えば、これからなる）、最初の４つの３’残基の各々の間のホスホロチオエート（phosphorothioate）結合（例えば、ポリヌクレオチドの５’末端における、３つのホスホロチオエート（phosphorothioate）結合を含む、例

えば、これからなる）、最初の３つの５’残基の各々における２’－Ｏ－メチル修飾、最初の３つの３’残基の各々における２’－Ｏ－メチル修飾、および５’末端および３’末端の各々における、さらなる逆位非塩基性残基を含む、例えば、これからなる。

【０３４７】

ある実施形態では、ｇＲＮＡ（例えば、ｓｇＲＮＡ、またはｄｇＲＮＡのｔｒａｃｒおよび／もしくはｃｒＲＮＡ）、例えば、上記で記載した、ｇＲＮＡまたはｇＲＮＡ構成要素のうちのいずれかは、最初の４つの５’残基の各々の間のホスホロチオエート（phosphorothioate）結合（例えば、ポリヌクレオチドの５’末端における、３つのホスホロチオエート（phosphorothioate）結合を含む、例えば、これからなる）、最初の４つの３’残基の各々の間のホスホロチオエート（phosphorothioate）結合（例えば、ポリヌクレオチドの５’末端における、３つのホスホロチオエート（phosphorothioate）結合を含む、例えば、これからなる）、最初の３つの５’残基の各々における２’－Ｏ－メチル修飾、ならびに末端に対して４つ目、末端に対して３つ目、および末端に対して２つ目の３’残基の各々における２’－Ｏ－メチル修飾、ならびに５’末端および３’末端の各々における、さらなる逆位非塩基性残基を含む、例えば、これからなる。

【０３４８】

複数の実施形態では、ｇＲＮＡは、ｄｇＲＮＡであり、

ｃｒＲＮＡ：

ｍＮ＊ｍＮ＊ｍＮ＊ＮＮＮ

う塩基を指し示し、＊は、ホスホロチオエート（phosphorothioate）結合を指し示し、Ｎは、例えば、本明細書で記載されるターゲティングドメインの残基を指し示す］（任意選択で、５’末端および／または３’末端において、逆位非塩基性残基を伴う）；および
ｔｒａｃｒ：
ＡＡＣＡＧＣＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＡＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣＵＵＵＵＵＵＵＵ（配列番号６６６０）（任意選択で、５’末端および／または３’末端において、逆位非塩基性残基を伴う）
を含む、例えば、これからなる。

【０３５１】

複数の実施形態では、ｇＲＮＡは、ｄｇＲＮＡであり、
ｃｒＲＮＡ：
ｍＮ＊ｍＮ＊ｍＮ＊ＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＧＵＵＵＵＡＧＡＧＣＵＡＵＧＣＵＧＵＵ＊ｍＵ＊ｍＵ＊ｍＧ（配列番号）［配列中、ｍは、２’－Ｏ－メチル修飾を伴う塩基を指し示し、＊は、ホスホロチオエート（phosphorothioate）結合を指し示し、Ｎは、例えば、本明細書で記載されるターゲティングドメインの残基を指し示す］（任意選択で、５’末端および／または３’末端において、逆位非塩基性残基を伴う）；および
ｔｒａｃｒ：
ｍＡ＊ｍＡ＊ｍＣ＊ＡＧＣＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＡＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣＵＵＵＵ＊ｍＵ＊ｍＵ＊ｍＵ（配列番号１０７９８［配列中、ｍは、２’－Ｏ－メチル修飾を伴う塩基を指し示し、＊は、ホスホロチオエート（phosphorothioate）結合を指し示す］（任意選択で、５’末端および／または３’末端において、逆位非塩基性残基を伴う）
を含む、例えば、これからなる。

【０３５２】

複数の実施形態では、ｇＲＮＡは、ｓｇＲＮＡであり、
ｍＮ＊ｍＮ＊ｍＮ＊ＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＧＵＵＵＵＡＧＡＧＣＵＡＧＡＡＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＡＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣＵ＊ｍＵ＊ｍＵ＊ｍＵ（配列番号１０７９９）［配列中、ｍは、２’－Ｏ－メチル修飾を伴う塩基を指し示し、＊は、ホスホロチオエート（phosphorothioate）結合を指し示し、Ｎは、例えば、本明細書で記載されるターゲティングドメインの残基を指し示す］（任意選択で、５’末端および／または３’末端において、逆位非塩基性残基を伴う）
を含む、例えば、これからなる。

【０３５３】

複数の実施形態では、ｇＲＮＡは、ｓｇＲＮＡであり、
ｍＮ＊ｍＮ＊ｍＮ＊ＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＮＧＵＵＵＵＡＧＡＧＣＵＡＧＡＡＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＡＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣｍＵ＊ｍＵ＊ｍＵ＊Ｕ［配列中、ｍは、２’－Ｏ－メチル修飾を伴う塩基を指し示し、＊は、ホスホロチオエート（phosphorothioate）結合を指し示し、Ｎは、例えば、本明細書で記載されるターゲティングドメインの残基を指し示す］（任意選択で、５’末端および／または３’末端において、逆位非塩基性残基を伴う）
を含む、例えば、これからなる。

【０３５４】

６）第１のｔｒａｃｒ伸長部

ｇＲＮＡが、第１のフラッグポール伸長部を含む場合、ｔｒａｃｒは、第１のｔｒａｃｒ伸長部を含みうる。第１のｔｒａｃｒ伸長部は、第１のフラッグポール伸長部のヌクレオチドと相補的、例えば、８０％、８５％、９０％、９５％、または９９％、例えば、完全に相補的であるヌクレオチドを含みうる。一部の態様では、第１のフラッグポール伸長

部の相補的なヌクレオチドとハイブリダイズする、第１のｔｒａｃｒ伸長部のヌクレオチドは、連続である。一部の態様では、第１のフラッグポール伸長部の相補的なヌクレオチドとハイブリダイズする、第１のｔｒａｃｒ伸長部のヌクレオチドは、不連続であり、例えば、第１のフラッグポール伸長部のヌクレオチドと塩基対合しないヌクレオチドにより隔てられた、２つまたはこれを超えるハイブリダイゼーション領域を含む。一部の態様では、第１のｔｒａｃｒ伸長部は、少なくとも２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、またはこれを超えるヌクレオチドを含む。一部の態様では、第１のｔｒａｃｒ伸長部は、配列番号６５９１を含む。一部の態様では 第１のｔｒａｃｒ伸長部は、配列番号６５９１に対する、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、または９９％の相同性を有する核酸を含む。

【０３５５】

第１のｔｒａｃｒ伸長部のヌクレオチドの一部または全部は、修飾、例えば、本明細書のＸＩＩＩ節で見出される修飾を有しうる。

【０３５６】

一部の実施形態では、ｓｇＲＮＡは、ターゲティングドメインに対して３’側に配置されて、５’から３’へと：

ａ）
ＧＵＵＵＵＡＧＡＧＣＵＡＧＡＡＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＡＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣ（配列番号６６０１）；

ｂ）
ＧＵＵＵＡＡＧＡＧＣＵＡＧＡＡＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＵＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣ（配列番号６６０２）；

ｃ）
ＧＵＵＵＵＡＧＡＧＣＵＡＵＧＣＵＧＧＡＡＡＣＡＧＣＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＡＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣ（配列番号６６０３）；

ｄ）
ＧＵＵＵＡＡＧＡＧＣＵＡＵＧＣＵＧＧＡＡＡＣＡＧＣＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＵＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣ（配列番号６６０４）；

ｅ）３’末端において、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのウラシル（Ｕ）ヌクレオチド、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのウラシル（Ｕ）ヌクレオチドをさらに含む、上記のａ）～ｄ）のうちのいずれか；

ｆ）３’末端において、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのアデニン（Ａ）ヌクレオチド、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのアデニン（Ａ）ヌクレオチドをさらに含む、上記のａ）～ｄ）のうちのいずれか；または

ｇ）５’末端（end）において（例えば、５’末端（terminus）において、例えば、ターゲティングドメインに対して５’側において）、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのアデニン（Ａ）ヌクレオチド、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのアデニン（Ａ）ヌクレオチドをさらに含む、上記のａ）～ｆ）のうちのいずれか

を含みうる。

【０３５７】

ある実施形態では、本発明のｓｇＲＮＡは、５’から３’へと：［ターゲティングドメイン］－

ＧＵＵＵＵＡＧＡＧＣＵＡＧＡＡＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＡＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣ
ＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣＵＵＵＵ
（配列番号７８１１）を含む、例えば、これからなる。
【０３５８】
ある実施形態では、本発明のｓｇＲＮＡは、５’から３’へと：［ターゲティングドメイン］－
ＧＵＵＵＡＡＧＡＧＣＵＡＵＧＣＵＧＧＡＡＡＣＡＧＣＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＵＡＡＡＵ
ＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵ
ＣＧＧＵＧＣＵＵＵＵ（配列番号７８０７）を含む、例えば、これからなる。
【０３５９】
複数の実施形態では、上記のａ）～ｇ）のうちのいずれかを、ターゲティングドメインに対して、すぐ３’側に配置する。
【０３６０】
一部の実施形態では、ｄｇＲＮＡは、
好ましくは、ターゲティングドメインに対して、すぐ３’側に配置されて、５’から３’へと、
ａ）　ＧＵＵＵＵＡＧＡＧＣＵＡ（配列番号６５８４）；
ｂ）　ＧＵＵＵＡＡＧＡＧＣＵＡ（配列番号６５８５）；
ｃ）　ＧＵＵＵＵＡＧＡＧＣＵＡＵＧＣＵＧ（配列番号６６０５）；
ｄ）　ＧＵＵＵＡＡＧＡＧＣＵＡＵＧＣＵＧ（配列番号６６０６）；
ｅ）　ＧＵＵＵＵＡＧＡＧＣＵＡＵＧＣＵＧＵＵＵＵＧ（配列番号６６０７）；
ｆ）　ＧＵＵＵＡＡＧＡＧＣＵＡＵＧＣＵＧＵＵＵＵＧ（配列番号６６０８）；または
ｇ）　ＧＵＵＵＵＡＧＡＧＣＵＡＵＧＣＵ（配列番号７８０６）：
を含むｃｒＲＮＡと、
５’から３’へと、
ａ）　ＵＡＧＣＡＡＧＵＵＡＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧ
ＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣ（配列番号６５８９）；
ｂ）　ＵＡＧＣＡＡＧＵＵＵＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧ
ＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣ（配列番号６５９０）；
ｃ）　ＣＡＧＣＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＡＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡ
ＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣ（配列番号６６０９）；
ｄ）　ＣＡＧＣＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＵＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡ
ＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣ（配列番号６６１０）；
ｅ）　ＡＡＣＡＧＣＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＡＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵ
ＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣＵＵＵＵＵＵＵＵ（配列番号６６６０）；
ｆ）　ＡＡＣＡＧＣＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＵＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵ
ＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣＵＵＵＵＵＵＵＵ（配列番号６６６１）；
ｇ）　ＧＵＵＵＡＡＧＡＧＣＵＡＵＧＣＵＧＧＡＡＡＣＡＧＣＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＵＡ
ＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧ
ＡＧＵＣＧＧＵＧＣＵＵＵＵ（配列番号７８０７）；
ｈ）　ＡＧＣＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＡＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡ
ＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣＵＵＵ（配列番号７８０８）；
ｉ）　ＧＵＵＧＧＡＡＣＣＡＵＵＣＡＡＡＡＣＡＧＣＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＡＡＡＡＵＡ
ＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣ
ＧＧＵＧＣＵＵＵ（配列番号７８０９）；
ｊ）　ＡＡＣＡＧＣＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＡＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵ
ＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣ（配列番号７８２０）

；
ｋ）３’末端において、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのウラシル（Ｕ）ヌクレオチド、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのウラシル（Ｕ）ヌクレオチドをさらに含む、上記のａ）～ｊ）のうちのいずれか；
ｌ）３’末端において、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのアデニン（Ａ）ヌクレオチド、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのアデニン（Ａ）ヌクレオチドをさらに含む、上記のａ）～ｊ）のうちのいずれか；または
ｍ）５’末端（end）（例えば、５’末端（terminus））において、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのアデニン（Ａ）ヌクレオチド、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、もしくは７つのアデニン（Ａ）ヌクレオチドをさらに含む、上記のa）～l）のうちのいずれか
を含むｔｒａｃｒと
を含みうる。

【０３６１】
ある実施形態では、例えば、転写のために、Ｕ６プロモーターを使用する場合、上記のｋ）の配列は、３’配列であるＵＵＵＵＵＵを含む。ある実施形態では、例えば、転写のために、ＨＩプロモーターを使用する場合、上記のｋ）の配列は、３’配列であるＵＵＵＵを含む。ある実施形態では、上記のｋ）の配列は、例えば、使用されるｐｏｌ－ＩＩＩプロモーターの終結シグナルに応じて、可変数の３’Ｕを含む。ある実施形態では、Ｔ７プロモーターを使用する場合、上記のｋ）の配列は、ＤＮＡ鋳型に由来する可変３’配列を含む。ある実施形態では、例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ転写を使用して、ＲＮＡ分子を作出する場合、上記のｋ）の配列は、ＤＮＡ鋳型に由来する可変３’配列を含む。ある実施形態では、例えば、ｐｏｌ－ＩＩプロモーターを使用して、転写を駆動する場合、上記のｋ）の配列は、ＤＮＡ鋳型に由来する可変３’配列を含む。

【０３６２】
ある実施形態では、ｃｒＲＮＡは、配列番号６６０７を含み、ｔｒａｃｒは、ＡＡＣＡＧＣＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＡＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＧＵＧＣＵＵＵＵＵＵＵＵ（配列番号６６６０）を含む、例えば、これからなる。

【０３６３】
ある実施形態では、ｃｒＲＮＡは、配列番号６６０８を含み、ｔｒａｃｒは、ＡＡＣＡＧＣＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＵＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＧＵＧＣＵＵＵＵＵＵＵＵ（配列番号６６６１）を含む、例えば、これからなる。

【０３６４】
ある実施形態では、ｃｒＲＮＡは、ターゲティングドメインと、ターゲティングドメインに対して、３’側に配置され（例えば、ターゲティングドメインに対して、すぐ３’側に配置され）、ＧＵＵＵＵＡＧＡＧＣＵＡＵＧＣＵ（配列番号７８０６）を含む、例えば、これらからなる配列とを含み、例えば、これからなり、ｔｒａｃｒは、ＧＵＵＵＡＡＧＡＧＣＵＡＵＧＣＵＧＧＡＡＡＣＡＧＣＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＵＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣＵＵＵＵ（配列番号７８０７）を含む、例えば、これからなる。

【０３６５】
ある実施形態では、ｃｒＲＮＡは、ターゲティングドメインと、ターゲティングドメインに対して、３’側に配置され（例えば、ターゲティングドメインに対して、すぐ３’側に配置され）、ＧＵＵＵＵＡＧＡＧＣＵＡＵＧＣＵ（配列番号７８０６）を含む、例えば、これらからなる配列とを含み、例えば、これからなり、ｔｒａｃｒは、ＡＧＣＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＡＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧ

ＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣＵＵＵ（配列番号７８０８）を含む、例えば、これからなる。

【０３６６】

ある実施形態では、ｃｒＲＮＡは、ターゲティングドメインと、ターゲティングドメインに対して、３’側に配置され（例えば、ターゲティングドメインに対して、すぐ３’側に配置され）、ＧＵＵＵＵＡＧＡＧＣＵＡＵＧＣＵＧＵＵＵＵＧ（配列番号６６０７）を含む、例えば、これらからなる配列とを含み、例えば、これからなり、ｔｒａｃｒは、ＧＵＵＧＧＡＡＣＣＡＵＵＣＡＡＡＡＣＡＧＣＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＡＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣＵＵＵ（配列番号７８０９）を含む、例えば、これからなる。

【０３６７】

７）同種異系Ｔ細胞標的、阻害性分子、および／または阻害性分子の下流のエフェクターの発現を変更するために有用なターゲティングドメイン

下記の表には、本発明の組成物および方法、例えば、同種異系Ｔ細胞標的の遺伝子、阻害性分子の遺伝子、および／または阻害性分子の下流のエフェクターの遺伝子の発現の変更またはこれらの変更における使用のための、ｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインを提供する。

【０３６８】

【表１－１】

表1：例示的な同種異系T細胞標的に対する、gRNAのターゲティングドメイン

Id.	標的	標的領域（例えば、エクソン）	鎖	ゲノム位置（hg38）	ガイドRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
567_1_1	B2M	エクソン1	+	chr15:44711469-44711494	UGGCUGGGCACGCGUUUAAUAUAAG	1
567_1_2	B2M	エクソン1	+	chr15:44711472-44711497	CUGGGCACGCGUUUAAUAUAAGUGG	2
567_1_3	B2M	エクソン1	+	chr15:44711483-44711508	UUUAAUAUAAGUGGAGGCGUCGCGC	3
567_1_4	B2M	エクソン1	+	chr15:44711486-44711511	AAUAUAAGUGGAGGCGUCGCGCUGG	4
567_1_5	B2M	エクソン1	+	chr15:44711487-44711512	AUAUAAGUGGAGGCGUCGCGCUGGC	5
567_1_6	B2M	エクソン1	+	chr15:44711512-44711537	GGGCAUUCCUGAAGCUGACAGCAUU	6
567_1_7	B2M	エクソン1	+	chr15:44711513-44711538	GGCAUUCCUGAAGCUGACAGCAUUC	7
567_1_8	B2M	エクソン1	+	chr15:44711534-44711559	AUUCGGGCCGAGAUGUCUCGCUCCG	8
567_1_9	B2M	エクソン1	+	chr15:44711568-44711593	CUGUGCUCGCGCUACUCUCUCUUUC	9
567_1_10	B2M	エクソン1	+	chr15:44711573-44711598	CUCGCGCUACUCUCUCUUUCUGGCC	10
567_1_11	B2M	エクソン1	+	chr15:44711576-	GCGCUACUCUCUCU	11

【０３６９】

【表１－２】

				44711601	UUCUGGCCUGG	
567_1_12	B2M	エクソン1	-	chr15:44711466-44711491	AUAUUAAACGCGUGCCCAGCCAAUC	12
567_1_13	B2M	エクソン1	-	chr15:44711522-44711547	UCUCGGCCCGAAUGCUGUCAGCUUC	13
567_1_14	B2M	エクソン1	-	chr15:44711544-44711569	GCUAAGGCCACGGAGCGAGACAUCU	14
567_1_15	B2M	エクソン1	-	chr15:44711559-44711584	AGUAGCGCGAGCACAGCUAAGGCCA	15
567_1_16	B2M	エクソン1	-	chr15:44711565-44711590	AGAGAGAGUAGCGCGAGCACAGCUA	16
567_1_17	B2M	エクソン1	-	chr15:44711599-44711624	GAGAGACUCACGCUGGAUAGCCUCC	17
567_1_18	B2M	エクソン1	-	chr15:44711611-44711636	GCGGGAGGGUAGGAGAGACUCACGC	18
567_2_1	B2M	エクソン2	+	chr15:44715412-44715437	UAUUCCUCAGGUACUCCAAAGAUUC	19
567_2_2	B2M	エクソン2	+	chr15:44715440-44715465	UUUACUCACGUCAUCCAGCAGAGAA	20
567_2_3	B2M	エクソン2	+	chr15:44715473-44715498	CAAAUUUCCUGAAUUGCUAUGUGUC	21
567_2_4	B2M	エクソン2	+	chr15:44715474-44715499	AAAUUUCCUGAAUUGCUAUGUGUCU	22
567_2_5	B2M	エクソン2	+	chr15:44715515-44715540	ACAUUGAAGUUGACUUACUGAAGAA	23
567_2_6	B2M	エクソン2	+	chr15:44715535-44715560	AAGAAUGGAGAGAGAAUUGAAAAAG	24
567_2_7	B2M	エクソン2	+	chr15:44715562-44715587	GAGCAUUCAGACUUGUCUUUCAGCA	25
567_2_8	B2M	エクソン2	+	chr15:44715567-44715592	UUCAGACUUGUCUUUCAGCAAGGAC	26
567_2_9	B2M	エクソン2	+	chr15:44715672-44715697	UUUGUCACAGCCCAAGAUAGUUAAG	27
567_2_10	B2M	エクソン2	+	chr15:44715673-44715698	UUGUCACAGCCCAAGAUAGUUAAGU	28
567_2_11	B2M	エクソン2	+	chr15:44715674-44715699	UGUCACAGCCCAAGAUAGUUAAGUG	29
567_2_12	B2M	エクソン2	-	chr15:44715410-44715435	AUCUUUGGAGUACCUGAGGAAUAUC	30
567_2_13	B2M	エクソン2	-	chr15:44715411-44715436	AAUCUUUGGAGUACCUGAGGAAUAU	31
567_2_14	B2M	エクソン2	-	chr15:44715419-44715444	UAAACCUGAAUCUUUGGAGUACCUG	32
567_2_15	B2M	エクソン2	-	chr15:44715430-44715455	GAUGACGUGAGUAAACCUGAAUCUU	33
567_2_16	B2M	エクソン2	-	chr15:44715457-44715482	GGAAAUUUGACUUUCCAUUCUCUGC	34
567_2_17	B2M	エクソン2	-	chr15:44715483-44715508	AUGAAACCCAGACACAUAGCAAUUC	35

【０３７０】

【表１－３】

567_2_18	B2M	エクソン2	-	chr15:44715511-44715536	UCAGUAAGUCAACUUCAAUGUCGGA	36
567_2_19	B2M	エクソン2	-	chr15:44715515-44715540	UUCUUCAGUAAGUCAACUUCAAUGU	37
567_2_20	B2M	エクソン2	-	chr15:44715629-44715654	CAGGCAUACUCAUCUUUUUCAGUGG	38
567_2_21	B2M	エクソン2	-	chr15:44715630-44715655	GCAGGCAUACUCAUCUUUUUCAGUG	39
567_2_22	B2M	エクソン2	-	chr15:44715631-44715656	GGCAGGCAUACUCAUCUUUUUCAGU	40
567_2_23	B2M	エクソン2	-	chr15:44715632-44715657	CGGCAGGCAUACUCAUCUUUUUCAG	41
567_2_24	B2M	エクソン2	-	chr15:44715653-44715678	GACAAAGUCACAUGGUUCACACGGC	42
567_2_25	B2M	エクソン2	-	chr15:44715657-44715682	CUGUGACAAAGUCACAUGGUUCACA	43
567_2_26	B2M	エクソン2	-	chr15:44715666-44715691	UAUCUUGGGCUGUGACAAAGUCACA	44
567_2_27	B2M	エクソン2	-	chr15:44715685-44715710	AAGACUUACCCCACUUAACUAUCUU	45
567_2_28	B2M	エクソン2	-	chr15:44715686-44715711	UAAGACUUACCCCACUUAACUAUCU	46
567_3_1	B2M	エクソン3	+	chr15:44716326-44716351	AGAUCGAGACAUGUAAGCAGCAUCA	47
567_3_2	B2M	エクソン3	+	chr15:44716329-44716354	UCGAGACAUGUAAGCAGCAUCAUGG	48
567_3_3	B2M	エクソン3	-	chr15:44716313-44716338	AUGUCUCGAUCUAUGAAAAAGACAG	49
567_4_1	B2M	エクソン4	+	chr15:44717599-44717624	UUUUCAGGUUUGAAGAUGCCGCAUU	50
567_4_2	B2M	エクソン4	+	chr15:44717604-44717629	AGGUUUGAAGAUGCCGCAUUUGGAU	51
567_4_3	B2M	エクソン4	+	chr15:44717681-44717706	CACUUACACUUUAUGCACAAAAUGU	52
567_4_4	B2M	エクソン4	+	chr15:44717682-44717707	ACUUACACUUUAUGCACAAAAUGUA	53
567_4_5	B2M	エクソン4	+	chr15:44717702-44717727	AUGUAGGGUUAUAAUAAUGUUAACA	54
567_4_6	B2M	エクソン4	+	chr15:44717764-44717789	GUCUCCAUGUUUGAUGUAUCUGAGC	55
567_4_7	B2M	エクソン4	+	chr15:44717776-44717801	GAUGUAUCUGAGCAGGUUGCUCCAC	56
567_4_8	B2M	エクソン4	+	chr15:44717786-44717811	AGCAGGUUGCUCCACAGGUAGCUCU	57
567_4_9	B2M	エクソン4	+	chr15:44717789-44717814	AGGUUGCUCCACAGGUAGCUCUAGG	58
567_4_10	B2M	エクソン4	+	chr15:44717790-44717815	GGUUGCUCCACAGGUAGCUCUAGGA	59
567_4_11	B2M	エクソン4	+	chr15:44717794-44717819	GCUCCACAGGUAGCUCUAGGAGGGC	60

【０３７１】

【表１－４】

567_4_12	B2M	エクソン4	+	chr15:44717805-44717830	AGCUCUAGGAGGGCUGGCAACUUAG	61
567_4_13	B2M	エクソン4	+	chr15:44717808-44717833	UCUAGGAGGGCUGGCAACUUAGAGG	62
567_4_14	B2M	エクソン4	+	chr15:44717809-44717834	CUAGGAGGGCUGGCAACUUAGAGGU	63
567_4_15	B2M	エクソン4	+	chr15:44717810-44717835	UAGGAGGGCUGGCAACUUAGAGGUG	64
567_4_16	B2M	エクソン4	+	chr15:44717846-44717871	AUUCUCUUAUCCAACAUCAACAUCU	65
567_4_17	B2M	エクソン4	+	chr15:44717945-44717970	CAAUUUACAUACUCUGCUUAGAAUU	66
567_4_18	B2M	エクソン4	+	chr15:44717946-44717971	AAUUUACAUACUCUGCUUAGAAUUU	67
567_4_19	B2M	エクソン4	+	chr15:44717947-44717972	AUUUACAUACUCUGCUUAGAAUUUG	68
567_4_20	B2M	エクソン4	+	chr15:44717948-44717973	UUUACAUACUCUGCUUAGAAUUUGG	69
567_4_21	B2M	エクソン4	+	chr15:44717973-44717998	GGGAAAAUUUAGAAAUAUAAUUGAC	70
567_4_22	B2M	エクソン4	+	chr15:44717981-44718006	UUAGAAAUAUAAUUGACAGGAUUAU	71
567_4_23	B2M	エクソン4	+	chr15:44718056-44718081	UACUUCUUAUACAUUUGAUAAAGUA	72
567_4_24	B2M	エクソン4	+	chr15:44718061-44718086	CUUAUACAUUUGAUAAAGUAAGGCA	73
567_4_25	B2M	エクソン4	+	chr15:44718067-44718092	CAUUUGAUAAAGUAAGGCAUGGUUG	74
567_4_26	B2M	エクソン4	+	chr15:44718076-44718101	AAGUAAGGCAUGGUUGUGGUUAAUC	75
567_4_27	B2M	エクソン4	-	chr15:44717589-44717614	CUUCAAACCUGAAAAGAAAAGAAAA	76
567_4_28	B2M	エクソン4	-	chr15:44717620-44717645	AUUUGGAAUUCAUCCAAUCCAAAUG	77
567_4_29	B2M	エクソン4	-	chr15:44717642-44717667	UAUUAAAAAGCAAGCAAGCAGAAUU	78
567_4_30	B2M	エクソン4	-	chr15:44717771-44717796	GCAACCUGCUCAGAUACAUCAAACA	79
567_4_31	B2M	エクソン4	-	chr15:44717800-44717825	UUGCCAGCCCUCCUAGAGCUACCUG	80
567_4_32	B2M	エクソン4	-	chr15:44717859-44717884	UCAAAUCUGACCAAGAUGUUGAUGU	81
567_4_33	B2M	エクソン4	-	chr15:44717947-44717972	CAAAUUCUAAGCAGAGUAUGUAAAU	82
567_4_34	B2M	エクソン4	-	chr15:44718119-44718144	CAAGUUUUAUGAUUUAUUUAACUUG	83
919_8_1	CD247	エクソン8	+	chr1:167430647-167430672	CACUGAAGCAUUUAUUAUGCAAAAU	84
919_8_2	CD247	エクソン8	+	chr1:167430651-167430676	GAAGCAUUUAUUAUGCAAAAUAGGA	85

【０３７２】

【表１－５】

919_8_3	CD247	エクソン8	+	chr1:167430719-167430744	CAGAGUAGAGAGCGUUUUCCAUCCA	86
919_8_4	CD247	エクソン8	+	chr1:167430763-167430788	ACGCAGCAGUAUCCUAGUACAUUGA	87
919_8_5	CD247	エクソン8	+	chr1:167430764-167430789	CGCAGCAGUAUCCUAGUACAUUGAC	88
919_8_6	CD247	エクソン8	+	chr1:167430792-167430817	UUUUUCCUGUCCUGCCACUGUCCGC	89
919_8_7	CD247	エクソン8	+	chr1:167430793-167430818	UUUUCCUGUCCUGCCACUGUCCGCU	90
919_8_8	CD247	エクソン8	+	chr1:167430803-167430828	CUGCCACUGUCCGCUGGGCAGUUAU	91
919_8_9	CD247	エクソン8	+	chr1:167430816-167430841	CUGGGCAGUUAUAGGUCCCAUGUGU	92
919_8_10	CD247	エクソン8	+	chr1:167430817-167430842	UGGGCAGUUAUAGGUCCCAUGUGUU	93
919_8_11	CD247	エクソン8	+	chr1:167430830-167430855	GUCCCAUGUGUUGGGUCUUCCUGCG	94
919_8_12	CD247	エクソン8	+	chr1:167430882-167430907	UCGCUGAAAGCGUGAAGUGAAUCAA	95
919_8_13	CD247	エクソン8	+	chr1:167430962-167430987	AUGCCACUUUGUGCACAGCUCAUCA	96
919_8_14	CD247	エクソン8	+	chr1:167430982-167431007	CAUCAAGGUCAGUCUGUUCAUCUUC	97
919_8_15	CD247	エクソン8	+	chr1:167430998-167431023	UUCAUCUUCUGGCCCCUGUAGCACA	98
919_8_16	CD247	エクソン8	+	chr1:167431011-167431036	CCCUGUAGCACAUGGUACAGUUCAA	99
919_8_17	CD247	エクソン8	+	chr1:167431016-167431041	UAGCACAUGGUACAGUUCAAUGGUG	100
919_8_18	CD247	エクソン8	+	chr1:167431024-167431049	GGUACAGUUCAAUGGUGCGGCACAG	101
919_8_19	CD247	エクソン8	+	chr1:167431031-167431056	UUCAAUGGUGCGGCACAGAGGCCUG	102
919_8_20	CD247	エクソン8	+	chr1:167431035-167431060	AUGGUGCGGCACAGAGGCCUGAGGC	103
919_8_21	CD247	エクソン8	+	chr1:167431036-167431061	UGGUGCGGCACAGAGGCCUGAGGCA	104
919_8_22	CD247	エクソン8	+	chr1:167431039-167431064	UGCGGCACAGAGGCCUGAGGCAGGG	105
919_8_23	CD247	エクソン8	+	chr1:167431058-167431083	GCAGGGAGGCUCCCGCUGCCCUCGC	106
919_8_24	CD247	エクソン8	+	chr1:167431064-167431089	AGGCUCCCGCUGCCCUCGCAGGCCC	107
919_8_25	CD247	エクソン8	+	chr1:167431113-167431138	ACCUUCCCAUGCCCCUGCAGCUCCC	108
919_8_26	CD247	エクソン8	+	chr1:167431123-167431148	GCCCCUGCAGCUCCCUGGUUGCACC	109
919_8_27	CD247	エクソン8	+	chr1:167431129-167431154	GCAGCUCCCUGGUUGCACCUGGCCU	110

【０３７３】

【表１－６】

919_8_28	CD247	エクソン8	+	chr1:167431156-167431181	GCUCCUUUCCAUCUGCCCCUCUGCC	111
919_8_29	CD247	エクソン8	+	chr1:167431169-167431194	UGCCCCUCUGCCCGGCCCUCUCACC	112
919_8_30	CD247	エクソン8	+	chr1:167431170-167431195	GCCCCUCUGCCCGGCCCUCUCACCA	113
919_8_31	CD247	エクソン8	+	chr1:167431173-167431198	CCUCUGCCCGGCCCUCUCACCAGGG	114
919_8_32	CD247	エクソン8	+	chr1:167431183-167431208	GCCCUCUCACCAGGGAGGCACAACA	115
919_8_33	CD247	エクソン8	+	chr1:167431206-167431231	CAUGGCCCAGUACAGUUACCUUGAA	116
919_8_34	CD247	エクソン8	+	chr1:167431209-167431234	GGCCCAGUACAGUUACCUUGAAAGG	117
919_8_35	CD247	エクソン8	+	chr1:167431215-167431240	GUACAGUUACCUUGAAAGGAGGUGA	118
919_8_36	CD247	エクソン8	+	chr1:167431243-167431268	UGACAACAGAAGCCAAAUUUACAGC	119
919_8_37	CD247	エクソン8	+	chr1:167431282-167431307	UCAGACACAGAGUGAUACAGACAUU	120
919_8_38	CD247	エクソン8	+	chr1:167431283-167431308	CAGACACAGAGUGAUACAGACAUUA	121
919_8_39	CD247	エクソン8	+	chr1:167431311-167431336	CAUGUGCUAGCAUCUGCGCUUUCUC	122
919_8_40	CD247	エクソン8	+	chr1:167431312-167431337	AUGUGCUAGCAUCUGCGCUUUCUCU	123
919_8_41	CD247	エクソン8	+	chr1:167431313-167431338	UGUGCUAGCAUCUGCGCUUUCUCUG	124
919_8_42	CD247	エクソン8	+	chr1:167431351-167431376	ACAGACUCAACAACUCAGCUGUGAG	125
919_8_43	CD247	エクソン8	+	chr1:167431371-167431396	GUGAGAGGCAGUGCGCCCGCCUCCC	126
919_8_44	CD247	エクソン8	+	chr1:167431372-167431397	UGAGAGGCAGUGCGCCCGCCUCCCA	127
919_8_45	CD247	エクソン8	+	chr1:167431381-167431406	GUGCGCCCGCCUCCCAGGGAGAACG	128
919_8_46	CD247	エクソン8	+	chr1:167431391-167431416	CUCCCAGGGAGAACGAGGAACCGCC	129
919_8_47	CD247	エクソン8	+	chr1:167431398-167431423	GGAGAACGAGGAACCGCCAGGAGAC	130
919_8_48	CD247	エクソン8	+	chr1:167431415-167431440	CAGGAGACAGGUCUACCUGCACCAC	131
919_8_49	CD247	エクソン8	+	chr1:167431426-167431451	UCUACCUGCACCACCGGCAAACCAG	132
919_8_50	CD247	エクソン8	+	chr1:167431427-167431452	CUACCUGCACCACCGGCAAACCAGA	133
919_8_51	CD247	エクソン8	+	chr1:167431434-167431459	CACCACCGGCAAACCAGAGGGCCCA	134
919_8_52	CD247	エクソン8	+	chr1:167431439-167431464	CCGGCAAACCAGAGGGCCCAAGGCC	135

【０３７４】

【表１－７】

919_8_53	CD247	エクソン8	+	chr1:167431440-167431465	CGGCAAACCAGAGGGCCCAAGGCCA	136
919_8_54	CD247	エクソン8	+	chr1:167431453-167431478	GGCCCAAGGCCAGGGCCGUAAGCCC	137
919_8_55	CD247	エクソン8	+	chr1:167431454-167431479	GCCCAAGGCCAGGGCCGUAAGCCCU	138
919_8_56	CD247	エクソン8	+	chr1:167431479-167431504	GGGAGUACACUCCCUUAAAGAGUGC	139
919_8_57	CD247	エクソン8	+	chr1:167431480-167431505	GGAGUACACUCCCUUAAAGAGUGCA	140
919_8_58	CD247	エクソン8	+	chr1:167431501-167431526	UGCAGGGACAACAGUCUGUGUGUGA	141
919_8_59	CD247	エクソン8	+	chr1:167431506-167431531	GGACAACAGUCUGUGUGUGAAGGUU	142
919_8_60	CD247	エクソン8	+	chr1:167431541-167431566	UAUAACCAAAGCAUCCUGUACAUAA	143
919_8_61	CD247	エクソン8	+	chr1:167431542-167431567	AUAACCAAAGCAUCCUGUACAUAAA	144
919_8_62	CD247	エクソン8	+	chr1:167431543-167431568	UAACCAAAGCAUCCUGUACAUAAAG	145
919_8_63	CD247	エクソン8	+	chr1:167431556-167431581	CUGUACAUAAAGGGGAAUACUUCAG	146
919_8_64	CD247	エクソン8	+	chr1:167431574-167431599	ACUUCAGUGGCUGAGAAGAGUGAAC	147
919_8_65	CD247	エクソン8	+	chr1:167431575-167431600	CUUCAGUGGCUGAGAAGAGUGAACC	148
919_8_66	CD247	エクソン8	+	chr1:167431609-167431634	AUGCUUCAUCCUGUGUCUCAUAAUC	149
919_8_67	CD247	エクソン8	+	chr1:167431610-167431635	UGCUUCAUCCUGUGUCUCAUAAUCU	150
919_8_68	CD247	エクソン8	+	chr1:167431620-167431645	UGUGUCUCAUAAUCUGGGCGUCUGC	151
919_8_69	CD247	エクソン8	+	chr1:167431625-167431650	CUCAUAAUCUGGGCGUCUGCAGGUC	152
919_8_70	CD247	エクソン8	+	chr1:167431636-167431661	GGCGUCUGCAGGUCUGGCCUUUGAG	153
919_8_71	CD247	エクソン8	+	chr1:167431649-167431674	CUGGCCUUUGAGUGGUGAAAUCCCC	154
919_8_72	CD247	エクソン8	+	chr1:167431661-167431686	UGGUGAAAUCCCCUGGCUGUUAGCG	155
919_8_73	CD247	エクソン8	+	chr1:167431662-167431687	GGUGAAAUCCCCUGGCUGUUAGCGA	156
919_8_74	CD247	エクソン8	+	chr1:167431663-167431688	GUGAAAUCCCCUGGCUGUUAGCGAG	157
919_8_75	CD247	エクソン8	+	chr1:167431664-167431689	UGAAAUCCCCUGGCUGUUAGCGAGG	158
919_8_76	CD247	エクソン8	+	chr1:167431668-167431693	AUCCCCUGGCUGUUAGCGAGGGGGC	159
919_8_77	CD247	エクソン8	+	chr1:167431669-167431694	UCCCCUGGCUGUUAGCGAGGGGGCA	160

【０３７５】

【表１－８】

919_8_78	CD247	エクソン8	+	chr1:167431683-167431708	GCGAGGGGGCAGGGCCUGCAUGUGA	161
919_8_79	CD247	エクソン8	+	chr1:167431684-167431709	CGAGGGGGCAGGGCCUGCAUGUGAA	162
919_8_80	CD247	エクソン8	+	chr1:167431693-167431718	AGGGCCUGCAUGUGAAGGGCGUCGU	163
919_8_81	CD247	エクソン8	+	chr1:167431702-167431727	AUGUGAAGGGCGUCGUAGGUGUCCU	164
919_8_82	CD247	エクソン8	+	chr1:167431705-167431730	UGAAGGGCGUCGUAGGUGUCCUUGG	165
919_8_83	CD247	エクソン8	+	chr1:167431722-167431747	GUCCUUGGUGGCUGUACUGAGACCC	166
919_8_84	CD247	エクソン8	-	chr1:167430692-167430717	UUUUUUCUACUGUUUUAAUUUAUAC	167
919_8_85	CD247	エクソン8	-	chr1:167430740-167430765	GUCAUUACAGGGCACAGGCCAUGGA	168
919_8_86	CD247	エクソン8	-	chr1:167430744-167430769	CUGCGUCAUUACAGGGCACAGGCCA	169
919_8_87	CD247	エクソン8	-	chr1:167430750-167430775	AUACUGCUGCGUCAUUACAGGGCAC	170
919_8_88	CD247	エクソン8	-	chr1:167430756-167430781	ACUAGGAUACUGCUGCGUCAUUACA	171
919_8_89	CD247	エクソン8	-	chr1:167430757-167430782	UACUAGGAUACUGCUGCGUCAUUAC	172
919_8_90	CD247	エクソン8	-	chr1:167430778-167430803	GACAGGAAAAACCCGUCAAUGUACU	173
919_8_91	CD247	エクソン8	-	chr1:167430800-167430825	ACUGCCCAGCGGACAGUGGCAGGAC	174
919_8_92	CD247	エクソン8	-	chr1:167430805-167430830	CUAUAACUGCCCAGCGGACAGUGGC	175
919_8_93	CD247	エクソン8	-	chr1:167430809-167430834	GGACCUAUAACUGCCCAGCGGACAG	176
919_8_94	CD247	エクソン8	-	chr1:167430816-167430841	ACACAUGGGACCUAUAACUGCCCAG	177
919_8_95	CD247	エクソン8	-	chr1:167430835-167430860	GGCCUCGCAGGAAGACCCAACACAU	178
919_8_96	CD247	エクソン8	-	chr1:167430836-167430861	AGGCCUCGCAGGAAGACCCAACACA	179
919_8_97	CD247	エクソン8	-	chr1:167430852-167430877	AAAAUCAUCUUUGUGAAGGCCUCGC	180
919_8_98	CD247	エクソン8	-	chr1:167430861-167430886	GCGAAUGACAAAAUCAUCUUUGUGA	181
919_8_99	CD247	エクソン8	-	chr1:167430913-167430938	GAAUAAAGUGCUGCGGAGCAAGAGG	182
919_8_100	CD247	エクソン8	-	chr1:167430916-167430941	UGUGAAUAAAGUGCUGCGGAGCAAG	183
919_8_101	CD247	エクソン8	-	chr1:167430925-167430950	GUUACACAGUGUGAAUAAAGUGCUG	184
919_8_102	CD247	エクソン8	-	chr1:167430952-167430977	UGCACAAAGUGGCAUAAAAAACAUG	185

【０３７６】

【表１－９】

919_8_103	CD247	エクソン8	-	chr1:167430968-167430993	UGACCUUGAUGAGCUGUGCACAAAG	186
919_8_104	CD247	エクソン8	-	chr1:167431013-167431038	CAUUGAACUGUACCAUGUGCUACAG	187
919_8_105	CD247	エクソン8	-	chr1:167431014-167431039	CCAUUGAACUGUACCAUGUGCUACA	188
919_8_106	CD247	エクソン8	-	chr1:167431015-167431040	ACCAUUGAACUGUACCAUGUGCUAC	189
919_8_107	CD247	エクソン8	-	chr1:167431055-167431080	AGGGCAGCGGGAGCCUCCCUGCCUC	190
919_8_108	CD247	エクソン8	-	chr1:167431072-167431097	GUCAGCCAGGGCCUGCGAGGGCAGC	191
919_8_109	CD247	エクソン8	-	chr1:167431073-167431098	GGUCAGCCAGGGCCUGCGAGGGCAG	192
919_8_110	CD247	エクソン8	-	chr1:167431079-167431104	GGGGAGGGUCAGCCAGGGCCUGCGA	193
919_8_111	CD247	エクソン8	-	chr1:167431080-167431105	AGGGGAGGGUCAGCCAGGGCCUGCG	194
919_8_112	CD247	エクソン8	-	chr1:167431089-167431114	UGGGCGGGCAGGGGAGGGUCAGCCA	195
919_8_113	CD247	エクソン8	-	chr1:167431090-167431115	GUGGGCGGGCAGGGGAGGGUCAGCC	196
919_8_114	CD247	エクソン8	-	chr1:167431099-167431124	CAUGGGAAGGUGGGCGGGCAGGGGA	197
919_8_115	CD247	エクソン8	-	chr1:167431100-167431125	GCAUGGGAAGGUGGGCGGGCAGGGG	198
919_8_116	CD247	エクソン8	-	chr1:167431103-167431128	GGGGCAUGGGAAGGUGGGCGGGCAG	199
919_8_117	CD247	エクソン8	-	chr1:167431104-167431129	AGGGGCAUGGGAAGGUGGGCGGGCA	200
919_8_118	CD247	エクソン8	-	chr1:167431105-167431130	CAGGGGCAUGGGAAGGUGGGCGGGC	201
919_8_119	CD247	エクソン8	-	chr1:167431109-167431134	GCUGCAGGGGCAUGGGAAGGUGGGC	202
919_8_120	CD247	エクソン8	-	chr1:167431110-167431135	AGCUGCAGGGGCAUGGGAAGGUGGG	203
919_8_121	CD247	エクソン8	-	chr1:167431113-167431138	GGGAGCUGCAGGGGCAUGGGAAGGU	204
919_8_122	CD247	エクソン8	-	chr1:167431114-167431139	AGGGAGCUGCAGGGGCAUGGGAAGG	205
919_8_123	CD247	エクソン8	-	chr1:167431117-167431142	ACCAGGGAGCUGCAGGGGCAUGGGA	206
919_8_124	CD247	エクソン8	-	chr1:167431121-167431146	UGCAACCAGGGAGCUGCAGGGGCAU	207
919_8_125	CD247	エクソン8	-	chr1:167431122-167431147	GUGCAACCAGGGAGCUGCAGGGGCA	208
919_8_126	CD247	エクソン8	-	chr1:167431127-167431152	GCCAGGUGCAACCAGGGAGCUGCAG	209
919_8_127	CD247	エクソン8	-	chr1:167431128-167431153	GGCCAGGUGCAACCAGGGAGCUGCA	210

【０３７７】

【表１－１０】

919_8_128	CD247	エクソン8	-	chr1:167431129-167431154	AGGCCAGGUGCAACCAGGGAGCUGC	211
919_8_129	CD247	エクソン8	-	chr1:167431138-167431163	AAGGAGCCUAGGCCAGGUGCAACCA	212
919_8_130	CD247	エクソン8	-	chr1:167431139-167431164	AAAGGAGCCUAGGCCAGGUGCAACC	213
919_8_131	CD247	エクソン8	-	chr1:167431149-167431174	GGGCAGAUGGAAAGGAGCCUAGGCC	214
919_8_132	CD247	エクソン8	-	chr1:167431154-167431179	CAGAGGGGCAGAUGGAAAGGAGCCU	215
919_8_133	CD247	エクソン8	-	chr1:167431162-167431187	GGGCCGGGCAGAGGGGCAGAUGGAA	216
919_8_134	CD247	エクソン8	-	chr1:167431167-167431192	UGAGAGGGCCGGGCAGAGGGGCAGA	217
919_8_135	CD247	エクソン8	-	chr1:167431174-167431199	UCCCUGGUGAGAGGGCCGGGCAGAG	218
919_8_136	CD247	エクソン8	-	chr1:167431175-167431200	CUCCCUGGUGAGAGGGCCGGGCAGA	219
919_8_137	CD247	エクソン8	-	chr1:167431176-167431201	CCUCCCUGGUGAGAGGGCCGGGCAG	220
919_8_138	CD247	エクソン8	-	chr1:167431182-167431207	GUUGUGCCUCCCUGGUGAGAGGGCC	221
919_8_139	CD247	エクソン8	-	chr1:167431183-167431208	UGUUGUGCCUCCCUGGUGAGAGGGC	222
919_8_140	CD247	エクソン8	-	chr1:167431187-167431212	GCCAUGUUGUGCCUCCCUGGUGAGA	223
919_8_141	CD247	エクソン8	-	chr1:167431188-167431213	GGCCAUGUUGUGCCUCCCUGGUGAG	224
919_8_142	CD247	エクソン8	-	chr1:167431195-167431220	UGUACUGGGCCAUGUUGUGCCUCCC	225
919_8_143	CD247	エクソン8	-	chr1:167431214-167431239	CACCUCCUUUCAAGGUAACUGUACU	226
919_8_144	CD247	エクソン8	-	chr1:167431215-167431240	UCACCUCCUUUCAAGGUAACUGUAC	227
919_8_145	CD247	エクソン8	-	chr1:167431227-167431252	CUGUUGUCACCUUCACCUCCUUUCA	228
919_8_146	CD247	エクソン8	-	chr1:167431258-167431283	AGUGGCUUCACUCCUGCUGUAAAUU	229
919_8_147	CD247	エクソン8	-	chr1:167431281-167431306	AUGUCUGUAUCACUCUGUGUCUGAG	230
919_8_148	CD247	エクソン8	-	chr1:167431389-167431414	CGGUUCCUCGUUCUCCCUGGGAGGC	231
919_8_149	CD247	エクソン8	-	chr1:167431390-167431415	GCGGUUCCUCGUUCUCCCUGGGAGG	232
919_8_150	CD247	エクソン8	-	chr1:167431393-167431418	CUGGCGGUUCCUCGUUCUCCCUGGG	233
919_8_151	CD247	エクソン8	-	chr1:167431396-167431421	CUCCUGGCGGUUCCUCGUUCUCCCU	234
919_8_152	CD247	エクソン8	-	chr1:167431397-167431422	UCUCCUGGCGGUUCCUCGUUCUCCC	235

【０３７８】

【表１－１１】

919_8_153	CD247	エクソン8	-	chr1:167431414-167431439	UGGUGCAGGUAGACCUGUCUCCUGG	236
919_8_154	CD247	エクソン8	-	chr1:167431417-167431442	CGGUGGUGCAGGUAGACCUGUCUCC	237
919_8_155	CD247	エクソン8	-	chr1:167431433-167431458	GGGCCCUCUGGUUUGCCGGUGGUGC	238
919_8_156	CD247	エクソン8	-	chr1:167431439-167431464	GGCCUUGGGCCCUCUGGUUUGCCGG	239
919_8_157	CD247	エクソン8	-	chr1:167431442-167431467	CCUGGCCUUGGGCCCUCUGGUUUGC	240
919_8_158	CD247	エクソン8	-	chr1:167431450-167431475	CUUACGGCCCUGGCCUUGGGCCCUC	241
919_8_159	CD247	エクソン8	-	chr1:167431458-167431483	UCCCAGGGCUUACGGCCCUGGCCUU	242
919_8_160	CD247	エクソン8	-	chr1:167431459-167431484	CUCCCAGGGCUUACGGCCCUGGCCU	243
919_8_161	CD247	エクソン8	-	chr1:167431465-167431490	AGUGUACUCCCAGGGCUUACGGCCC	244
919_8_162	CD247	エクソン8	-	chr1:167431471-167431496	UAAGGGAGUGUACUCCCAGGGCUUA	245
919_8_163	CD247	エクソン8	-	chr1:167431478-167431503	CACUCUUUAAGGGAGUGUACUCCCA	246
919_8_164	CD247	エクソン8	-	chr1:167431479-167431504	GCACUCUUUAAGGGAGUGUACUCCC	247
919_8_165	CD247	エクソン8	-	chr1:167431493-167431518	AGACUGUUGUCCCUGCACUCUUUAA	248
919_8_166	CD247	エクソン8	-	chr1:167431494-167431519	CAGACUGUUGUCCCUGCACUCUUUA	249
919_8_167	CD247	エクソン8	-	chr1:167431549-167431574	AUUCCCCUUUAUGUACAGGAUGCUU	250
919_8_168	CD247	エクソン8	-	chr1:167431558-167431583	CACUGAAGUAUUCCCCUUUAUGUAC	251
919_8_169	CD247	エクソン8	-	chr1:167431601-167431626	GACACAGGAUGAAGCAUUUACAACC	252
919_8_170	CD247	エクソン8	-	chr1:167431621-167431646	UGCAGACGCCCAGAUUAUGAGACAC	253
919_8_171	CD247	エクソン8	-	chr1:167431656-167431681	ACAGCCAGGGGAUUUCACCACUCAA	254
919_8_172	CD247	エクソン8	-	chr1:167431673-167431698	GCCCUGCCCCCUCGCUAACAGCCAG	255
919_8_173	CD247	エクソン8	-	chr1:167431674-167431699	GGCCCUGCCCCCUCGCUAACAGCCA	256
919_8_174	CD247	エクソン8	-	chr1:167431675-167431700	AGGCCCUGCCCCCUCGCUAACAGCC	257
919_8_175	CD247	エクソン8	-	chr1:167431700-167431725	GACACCUACGACGCCCUUCACAUGC	258
919_8_176	CD247	エクソン8	-	chr1:167431727-167431752	CGCCAGGGUCUCAGUACAGCCACCA	259
919_7_1	CD247	エクソン7	+	chr1:167432999-167433024	UGAAGGGACGCCGGCAGCUCCUACC	260

【０３７９】

【表１－１２】

919_7_2	CD247	エクソン7	+	chr1:167433005-167433030	GACGCCGGCAGCUCCUACCUGGUAA	261
919_7_3	CD247	エクソン7	+	chr1:167433029-167433054	AAGGCCAUCGUGCCCCUUGCCCCUC	262
919_7_4	CD247	エクソン7	+	chr1:167433035-167433060	AUCGUGCCCCUUGCCCCUCCGGCGC	263
919_7_5	CD247	エクソン7	+	chr1:167433043-167433068	CCUUGCCCCUCCGGCGCUGGUUGUU	264
919_7_6	CD247	エクソン7	+	chr1:167433044-167433069	CUUGCCCCUCCGGCGCUGGUUGUUU	265
919_7_7	CD247	エクソン7	-	chr1:167433012-167433037	AUGGCCUUUACCAGGUAGGAGCUGC	266
919_7_8	CD247	エクソン7	-	chr1:167433021-167433046	AGGGGCACGAUGGCCUUUACCAGGU	267
919_7_9	CD247	エクソン7	-	chr1:167433025-167433050	GGCAAGGGGCACGAUGGCCUUUACC	268
919_7_10	CD247	エクソン7	-	chr1:167433036-167433061	AGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGA	269
919_7_11	CD247	エクソン7	-	chr1:167433044-167433069	AAACAACCAGCGCCGGAGGGGCAAG	270
919_7_12	CD247	エクソン7	-	chr1:167433045-167433070	CAAACAACCAGCGCCGGAGGGGCAA	271
919_7_13	CD247	エクソン7	-	chr1:167433046-167433071	CCAAACAACCAGCGCCGGAGGGGCA	272
919_7_14	CD247	エクソン7	-	chr1:167433051-167433076	CACUCCCAAACAACCAGCGCCGGAG	273
919_7_15	CD247	エクソン7	-	chr1:167433052-167433077	UCACUCCCAAACAACCAGCGCCGGA	274
919_7_16	CD247	エクソン7	-	chr1:167433053-167433078	UUCACUCCCAAACAACCAGCGCCGG	275
919_7_17	CD247	エクソン7	-	chr1:167433056-167433081	CAUUUCACUCCCAAACAACCAGCGC	276
919_6_1	CD247	エクソン6	+	chr1:167434020-167434045	UCGCCUUUCAUCCCAAUCUCACUGU	277
919_6_2	CD247	エクソン6	+	chr1:167434060-167434085	UAUCUUUCUGCAGUUCCUGCAGAAG	278
919_6_3	CD247	エクソン6	+	chr1:167434061-167434086	AUCUUUCUGCAGUUCCUGCAGAAGA	279
919_6_4	CD247	エクソン6	+	chr1:167434066-167434091	UCUGCAGUUCCUGCAGAAGAGGGCG	280
919_6_5	CD247	エクソン6	-	chr1:167434021-167434046	UACAGUGAGAUUGGGAUGAAAGGCG	281
919_6_6	CD247	エクソン6	-	chr1:167434026-167434051	AGGCCUACAGUGAGAUUGGGAUGAA	282
919_6_7	CD247	エクソン6	-	chr1:167434034-167434059	GAUGGCGGAGGCCUACAGUGAGAUU	283
919_6_8	CD247	エクソン6	-	chr1:167434035-167434060	AGAUGGCGGAGGCCUACAGUGAGAU	284
919_6_9	CD247	エクソン6	-	chr1:167434051-167434076	GAACUGCAGAAAGAUAAGAUGGCGG	285

【０３８０】

【表１－１３】

919_6_10	CD247	エクソン6	-	chr1:167434054-167434079	CAGGAACUGCAGAAAGAUAAGAUGG	286
919_6_11	CD247	エクソン6	-	chr1:167434057-167434082	CUGCAGGAACUGCAGAAAGAUAAGA	287
919_5_1	CD247	エクソン5	+	chr1:167435380-167435405	GAGGUCUCCUCUACUCACAUUGUAC	288
919_5_2	CD247	エクソン5	+	chr1:167435391-167435416	UACUCACAUUGUACAGGCCUUCCUG	289
919_5_3	CD247	エクソン5	+	chr1:167435392-167435417	ACUCACAUUGUACAGGCCUUCCUGA	290
919_5_4	CD247	エクソン5	+	chr1:167435411-167435436	UCCUGAGGGUUCUUCCUUCUCUGCU	291
919_5_5	CD247	エクソン5	+	chr1:167435422-167435447	CUUCCUUCUCUGCUAGGAAAGACAA	292
919_5_6	CD247	エクソン5	+	chr1:167435423-167435448	UUCCUUCUCUGCUAGGAAAGACAAC	293
919_5_7	CD247	エクソン8	-	chr1:167435390-167435415	AGGAAGGCCUGUACAAUGUGAGUAG	294
919_5_8	CD247	エクソン5	-	chr1:167435411-167435436	AGCAGAGAAGGAAGAACCCUCAGGA	295
919_5_9	CD247	エクソン5	-	chr1:167435415-167435440	UCCUAGCAGAGAAGGAAGAACCCUC	296
919_5_10	CD247	エクソン5	-	chr1:167435428-167435453	UUCCCGUUGUCUUUCCUAGCAGAGA	297
919_4_1	CD247	エクソン4	+	chr1:167438544-167438569	CACAGGAAGGUAGAGGAACCCCUAC	298
919_4_2	CD247	エクソン4	+	chr1:167438562-167438587	CCCCUACCGGCUUUCCCCCCAUCUC	299
919_4_3	CD247	エクソン4	+	chr1:167438563-167438588	CCCUACCGGCUUUCCCCCAUCUCA	300
919_4_4	CD247	エクソン4	+	chr1:167438569-167438594	CGGCUUUCCCCCCAUCUCAGGGUCC	301
919_4_5	CD247	エクソン4	-	chr1:167438565-167438590	CCUGAGAUGGGGGGAAAGCCGGUAG	302
919_4_6	CD247	エクソン4	-	chr1:167438566-167438591	CCCUGAGAUGGGGGGAAAGCCGGUA	303
919_4_7	CD247	エクソン4	-	chr1:167438567-167438592	ACCCUGAGAUGGGGGGAAAGCCGGU	304
919_4_8	CD247	エクソン4	-	chr1:167438571-167438596	CGGGACCCUGAGAUGGGGGGAAAGC	305
919_4_9	CD247	エクソン4	-	chr1:167438579-167438604	GACGUGGCCGGGACCCUGAGAUGGG	306
919_4_10	CD247	エクソン4	-	chr1:167438580-167438605	AGACGUGGCCGGGACCCUGAGAUGG	307
919_4_11	CD247	エクソン4	-	chr1:167438581-167438606	GAGACGUGGCCGGGACCCUGAGAUG	308
919_4_12	CD247	エクソン4	-	chr1:167438582-167438607	AGAGACGUGGCCGGGACCCUGAGAU	309
919_4_13	CD247	エクソン4	-	chr1:167438583-167438608	AAGAGACGUGGCCGGGACCCUGAGA	310

【０３８１】

【表１－１４】

919_4_14	CD247	エクソン4	-	chr1:167438595-167438620	GAUGUUUUGGACAAGAGACGUGGCC	311
919_4_15	CD247	エクソン4	-	chr1:167438596-167438621	CGAUGUUUUGGACAAGAGACGUGGC	312
919_4_16	CD247	エクソン4	-	chr1:167438600-167438625	AGUACGAUGUUUUGGACAAGAGACG	313
919_4_17	CD247	エクソン4	-	chr1:167438613-167438638	GGACGAAGAGAGGAGUACGAUGUUU	314
919_4_18	CD247	エクソン4	-	chr1:167438628-167438653	UAGGAGCUCAAUCUAGGACGAAGAG	315
919_4_19	CD247	エクソン4	-	chr1:167438639-167438664	CUUAUCUGUUAUAGGAGCUCAAUCU	316
919_3_1	CD247	エクソン3	+	chr1:167439328-167439353	GCGAGGCUGACUUACGUUAUAGAGC	317
919_3_2	CD247	エクソン3	+	chr1:167439334-167439359	CUGACUUACGUUAUAGAGCUGGUUC	318
919_3_3	CD247	エクソン3	+	chr1:167439343-167439368	GUUAUAGAGCUGGUUCUGGCCCUGC	319
919_3_4	CD247	エクソン3	+	chr1:167439350-167439375	AGCUGGUUCUGGCCCUGCUGGUACG	320
919_3_5	CD247	エクソン3	+	chr1:167439351-167439376	GCUGGUUCUGGCCCUGCUGGUACGC	321
919_3_6	CD247	エクソン3	+	chr1:167439352-167439377	CUGGUUCUGGCCCUGCUGGUACGCG	322
919_3_7	CD247	エクソン3	+	chr1:167439353-167439378	UGGUUCUGGCCCUGCUGGUACGCGG	323
919_3_8	CD247	エクソン3	-	chr1:167439365-167439390	GCGCAGACGCCCCCGCGUACCAGCA	324
919_3_9	CD247	エクソン3	-	chr1:167439366-167439391	AGCGCAGACGCCCCCGCGUACCAGC	325
919_3_10	CD247	エクソン3	-	chr1:167439394-167439419	UUUGCUUUCUGUGUUGCAGUUCAGC	326
919_2_1	CD247	エクソン2	+	chr1:167440648-167440673	CCCAGUGGUACCCACCUUCACUCUC	327
919_2_2	CD247	エクソン2	+	chr1:167440655-167440680	GUACCCACCUUCACUCUCAGGAACA	328
919_2_3	CD247	エクソン2	+	chr1:167440684-167440709	AGUGAGAAUGACACCAUAGAUGAAG	329
919_2_4	CD247	エクソン2	+	chr1:167440699-167440724	AUAGAUGAAGAGGAUUCCAUCCAGC	330
919_2_5	CD247	エクソン2	+	chr1:167440712-167440737	AUUCCAUCCAGCAGGUAGCAGAGUU	331
919_2_6	CD247	エクソン2	+	chr1:167440713-167440738	UUCCAUCCAGCAGGUAGCAGAGUUU	332
919_2_7	CD247	エクソン2	+	chr1:167440723-167440748	CAGGUAGCAGAGUUUGGGAUCCAGC	333
919_2_8	CD247	エクソン2	+	chr1:167440761-167440786	GUGCCUCUGUGCCAAGAGAUAAAGC	334
919_2_9	CD247	エクソン2	-	chr1:167440641-167440666	AAGGUGGGUACCACUGGGCUUUGGG	335

【０３８２】

【表１－１５】

919_2_10	CD247	エクソン2	-	chr1:167440644-167440669	GUGAAGGUGGGUACCACUGGGCUUU	336
919_2_11	CD247	エクソン2	-	chr1:167440645-167440670	AGUGAAGGUGGGUACCACUGGGCUU	337
919_2_12	CD247	エクソン2	-	chr1:167440651-167440676	CCUGAGAGUGAAGGUGGGUACCACU	338
919_2_13	CD247	エクソン2	-	chr1:167440652-167440677	UCCUGAGAGUGAAGGUGGGUACCAC	339
919_2_14	CD247	エクソン2	-	chr1:167440661-167440686	CUGCCUUGUUCCUGAGAGUGAAGGU	340
919_2_15	CD247	エクソン2	-	chr1:167440662-167440687	ACUGCCUUGUUCCUGAGAGUGAAGG	341
919_2_16	CD247	エクソン2	-	chr1:167440665-167440690	CUCACUGCCUUGUUCCUGAGAGUGA	342
919_2_17	CD247	エクソン2	-	chr1:167440700-167440725	UGCUGGAUGGAAUCCUCUUCAUCUA	343
919_2_18	CD247	エクソン2	-	chr1:167440718-167440743	AUCCCAAACUCUGCUACCUGCUGGA	344
919_2_19	CD247	エクソン2	-	chr1:167440722-167440747	CUGGAUCCCAAACUCUGCUACCUGC	345
919_2_20	CD247	エクソン2	-	chr1:167440746-167440771	ACAGAGGCACAGAGCUUUGGCCUGC	346
919_2_21	CD247	エクソン2	-	chr1:167440754-167440779	CUCUUGGCACAGAGGCACAGAGCUU	347
919_2_22	CD247	エクソン2	-	chr1:167440767-167440792	UGACCAGCUUUAUCUCUUGGCACAG	348
919_1_1	CD247	エクソン1	+	chr1:167518389-167518414	UCGACACGUCGGCCCUACCUGUAAU	349
919_1_2	CD247	エクソン1	+	chr1:167518405-167518430	ACCUGUAAUCGGCAACUGUGCCUGC	350
919_1_3	CD247	エクソン1	+	chr1:167518409-167518434	GUAAUCGGCAACUGUGCCUGCAGGA	351
919_1_4	CD247	エクソン1	+	chr1:167518415-167518440	GGCAACUGUGCCUGCAGGAUGGCCG	352
919_1_5	CD247	エクソン1	+	chr1:167518461-167518486	UCAUCUUGUCCUUUCCCUCAGAAAG	353
919_1_6	CD247	エクソン1	+	chr1:167518465-167518490	CUUGUCCUUUCCCUCAGAAAGAGGC	354
919_1_7	CD247	エクソン1	+	chr1:167518466-167518491	UUGUCCUUUCCCUCAGAAAGAGGCU	355
919_1_8	CD247	エクソン1	+	chr1:167518469-167518494	UCCUUUCCCUCAGAAAGAGGCUGGG	356
919_1_9	CD247	エクソン1	+	chr1:167518475-167518500	CCCUCAGAAAGAGGCUGGGAGGCAG	357
919_1_10	CD247	エクソン1	+	chr1:167518481-167518506	GAAAGAGGCUGGGAGGCAGAGGCUG	358
919_1_11	CD247	エクソン1	+	chr1:167518487-167518512	GGCUGGGAGGCAGAGGCUGAGGCAG	359
919_1_12	CD247	エクソン1	+	chr1:167518490-167518515	UGGGAGGCAGAGGCUGAGGCAGCGG	360

【０３８３】

【表１－１６】

919_1_13	CD247	エクソン1	+	chr1:167518494-167518519	AGGCAGAGGCUGAGGCAGCGGUGGC	361
919_1_14	CD247	エクソン1	+	chr1:167518495-167518520	GGCAGAGGCUGAGGCAGCGGUGGCC	362
919_1_15	CD247	エクソン1	+	chr1:167518499-167518524	GAGGCUGAGGCAGCGGUGGCCGGGA	363
919_1_16	CD247	エクソン1	+	chr1:167518504-167518529	UGAGGCAGCGGUGGCCGGGACGGUU	364
919_1_17	CD247	エクソン1	+	chr1:167518512-167518537	CGGUGGCCGGGACGGUUAGGAGAAA	365
919_1_18	CD247	エクソン1	+	chr1:167518524-167518549	CGGUUAGGAGAAAAGGAGUCUCUGC	366
919_1_19	CD247	エクソン1	+	chr1:167518550-167518575	GGUUUUAUUCUGCAGCUACCUCCCC	367
919_1_20	CD247	エクソン1	+	chr1:167518556-167518581	AUUCUGCAGCUACCUCCCCAGGAAG	368
919_1_21	CD247	エクソン1	+	chr1:167518559-167518584	CUGCAGCUACCUCCCCAGGAAGUGG	369
919_1_22	CD247	エクソン1	+	chr1:167518566-167518591	UACCUCCCCAGGAAGUGGAGGACUG	370
919_1_23	CD247	エクソン1	+	chr1:167518567-167518592	ACCUCCCCAGGAAGUGGAGGACUGU	371
919_1_24	CD247	エクソン1	+	chr1:167518568-167518593	CCUCCCCAGGAAGUGGAGGACUGUG	372
919_1_25	CD247	エクソン1	+	chr1:167518594-167518619	GGCCUUUGAGAAAGCACCUGCCGAC	373
919_1_26	CD247	エクソン1	+	chr1:167518595-167518620	GCCUUUGAGAAAGCACCUGCCGACA	374
919_1_27	CD247	エクソン1	-	chr1:167518385-167518410	CAGGUAGGGCCGACGUGUCGACGGC	375
919_1_28	CD247	エクソン1	-	chr1:167518389-167518414	AUUACAGGUAGGGCCGACGUGUCGA	376
919_1_29	CD247	エクソン1	-	chr1:167518404-167518429	CAGGCACAGUUGCCGAUUACAGGUA	377
919_1_30	CD247	エクソン1	-	chr1:167518405-167518430	GCAGGCACAGUUGCCGAUUACAGGU	378
919_1_31	CD247	エクソン1	-	chr1:167518409-167518434	UCCUGCAGGCACAGUUGCCGAUUAC	379
919_1_32	CD247	エクソン1	-	chr1:167518428-167518453	GCGCUUUUCACCGCGGCCAUCCUGC	380
919_1_33	CD247	エクソン1	-	chr1:167518440-167518465	AUGAAGUGGAAGGCGCUUUUCACCG	381
919_1_34	CD247	エクソン1	-	chr1:167518455-167518480	GAGGGAAAGGACAAGAUGAAGUGGA	382
919_1_35	CD247	エクソン1	-	chr1:167518459-167518484	UUCUGAGGGAAAGGACAAGAUGAAG	383
919_1_36	CD247	エクソン1	-	chr1:167518473-167518498	GCCUCCCAGCCUCUUUCUGAGGGAA	384
919_1_37	CD247	エクソン1	-	chr1:167518478-167518503	CCUCUGCCUCCCAGCCUCUUUCUGA	385

【０３８４】

【表１－１７】

919_1_38	CD247	エクソン1	-	chr1:167518479-167518504	GCCUCUGCCUCCCAGCCUCUUUCUG	386
919_1_39	CD247	エクソン1	-	chr1:167518521-167518546	GAGACUCCUUUUCUCCUAACCGUCC	387
919_1_40	CD247	エクソン1	-	chr1:167518571-167518596	CCCCACAGUCCUCCACUUCCUGGGG	388
919_1_41	CD247	エクソン1	-	chr1:167518574-167518599	AGGCCCCACAGUCCUCCACUUCCUG	389
919_1_42	CD247	エクソン1	-	chr1:167518575-167518600	AAGGCCCCACAGUCCUCCACUUCCU	390
919_1_43	CD247	エクソン1	-	chr1:167518576-167518601	AAAGGCCCCACAGUCCUCCACUUCC	391
919_1_44	CD247	エクソン1	-	chr1:167518599-167518624	GCCCUGUCGGCAGGUGCUUUCUCAA	392
915_5_1	CD3D	エクソン5	+	chr11:118339059-118339084	AGCCCAGGCACCUGCUGAGUGAAAG	393
915_5_2	CD3D	エクソン5	+	chr11:118339072-118339097	GCUGAGUGAAAGAGGAUAUAUUUAU	394
915_5_3	CD3D	エクソン5	+	chr11:118339085-118339110	GGAUAUAUUUAUUGGCUGAGCAAGA	395
915_5_4	CD3D	エクソン5	+	chr11:118339086-118339111	GAUAUAUUUAUUGGCUGAGCAAGAA	396
915_5_5	CD3D	エクソン5	+	chr11:118339090-118339115	UAUUUAUUGGCUGAGCAAGAAGGGA	397
915_5_6	CD3D	エクソン5	+	chr11:118339099-118339124	GCUGAGCAAGAAGGGAAGGUACAGU	398
915_5_7	CD3D	エクソン5	+	chr11:118339105-118339130	CAAGAAGGGAAGGUACAGUUGGUAA	399
915_5_8	CD3D	エクソン5	+	chr11:118339132-118339157	GCUGCUUCUAGAAGCCACCAGUCUC	400
915_5_9	CD3D	エクソン5	+	chr11:118339164-118339189	CUUGUUCCGAGCCCAGUUUCCUCCA	401
915_5_10	CD3D	エクソン5	+	chr11:118339167-118339192	GUUCCGAGCCCAGUUUCCUCCAAGG	402
915_5_11	CD3D	エクソン5	+	chr11:118339194-118339219	GCUGUACUGAGCAUCAUCUCGAUCU	403
915_5_12	CD3D	エクソン5	+	chr11:118339197-118339222	GUACUGAGCAUCAUCUCGAUCUCGG	404
915_5_13	CD3D	エクソン5	+	chr11:118339198-118339223	UACUGAGCAUCAUCUCGAUCUCGGA	405
915_5_14	CD3D	エクソン5	+	chr11:118339199-118339224	ACUGAGCAUCAUCUCGAUCUCGGAG	406
915_5_15	CD3D	エクソン5	+	chr11:118339209-118339234	AUCUCGAUCUCGGAGGGGCUAAGAG	407
915_5_16	CD3D	エクソン5	+	chr11:118339223-118339248	GGGGCUAAGAGAGGAGAAGAGAAAA	408
915_5_17	CD3D	エクソン5	-	chr11:118339054-118339079	ACUCAGCAGGUGCCUGGGCUUCUUA	409
915_5_18	CD3D	エクソン5	-	chr11:118339064-118339089	AUCCUCUUUCACUCAGCAGGUGCCU	410

【０３８５】

【表１－１８】

915_5_19	CD3D	エクソン5	-	chr11:118339065-118339090	UAUCCUCUUUCACUCAGCAGGUGCC	411
915_5_20	CD3D	エクソン5	-	chr11:118339072-118339097	AUAAAUAUAUCCUCUUUCACUCAGC	412
915_5_21	CD3D	エクソン5	-	chr11:118339149-118339174	UCGGAACAAGUGAACCUGAGACUGG	413
915_5_22	CD3D	エクソン5	-	chr11:118339152-118339177	GGCUCGGAACAAGUGAACCUGAGAC	414
915_5_23	CD3D	エクソン5	-	chr11:118339173-118339198	CAGCCACCUUGGAGGAAACUGGGCU	415
915_5_24	CD3D	エクソン5	-	chr11:118339178-118339203	CAGUACAGCCACCUUGGAGGAAACU	416
915_5_25	CD3D	エクソン5	-	chr11:118339179-118339204	UCAGUACAGCCACCUUGGAGGAAAC	417
915_5_26	CD3D	エクソン5	-	chr11:118339186-118339211	AUGAUGCUCAGUACAGCCACCUUGG	418
915_5_27	CD3D	エクソン5	-	chr11:118339189-118339214	GAGAUGAUGCUCAGUACAGCCACCU	419
915_4_1	CD3D	エクソン4	+	chr11:118339435-118339460	CCCCUCAACGCUCACCUGAUAGACC	420
915_4_2	CD3D	エクソン4	+	chr11:118339463-118339488	UCAUUCCUCAACAGAGCUUGUGUGU	421
915_4_3	CD3D	エクソン4	-	chr11:118339431-118339456	UAUCAGGUGAGCGUUGAGGGGAAGG	422
915_4_4	CD3D	エクソン4	-	chr11:118339434-118339459	GUCUAUCAGGUGAGCGUUGAGGGGA	423
915_4_5	CD3D	エクソン4	-	chr11:118339438-118339463	CCAGGUCUAUCAGGUGAGCGUUGAG	424
915_4_6	CD3D	エクソン4	-	chr11:118339439-118339464	ACCAGGUCUAUCAGGUGAGCGUUGA	425
915_4_7	CD3D	エクソン4	-	chr11:118339440-118339465	GACCAGGUCUAUCAGGUGAGCGUUG	426
915_4_8	CD3D	エクソン4	-	chr11:118339452-118339477	CUGUUGAGGAAUGACCAGGUCUAUC	427
915_4_9	CD3D	エクソン4	-	chr11:118339461-118339486	ACACAAGCUCUGUUGAGGAAUGACC	428
915_4_10	CD3D	エクソン4	-	chr11:118339471-118339496	AGCUGCCGACACACAAGCUCUGUUG	429
915_3_1	CD3D	エクソン3	+	chr11:118339802-118339827	AGCAAAGCAGAAGACUCCCAAAGCA	430
915_3_2	CD3D	エクソン3	+	chr11:118339812-118339837	AAGACUCCCAAAGCAAGGAGCAGAG	431
915_3_3	CD3D	エクソン3	+	chr11:118339845-118339870	ACAUCAGUGACAAUGAUGCCAGCCA	432
915_3_4	CD3D	エクソン3	+	chr11:118339848-118339873	UCAGUGACAAUGAUGCCAGCCACGG	433
915_3_5	CD3D	エクソン3	+	chr11:118339852-118339877	UGACAAUGAUGCCAGCCACGGUGGC	434
915_3_6	CD3D	エクソン3	+	chr11:118339874-118339899	GGCUGGAUCCAGCUCCACACAGCUC	435

【０３８６】

【表１－１９】

915_3_7	CD3D	エクソン3	+	chr11:118339884-118339909	AGCUCCACACAGCUCUGGCACACUG	436
915_3_8	CD3D	エクソン3	+	chr11:118339885-118339910	GCUCCACACAGCUCUGGCACACUGU	437
915_3_9	CD3D	エクソン3	+	chr11:118339886-118339911	CUCCACACAGCUCUGGCACACUGUG	438
915_3_10	CD3D	エクソン3	+	chr11:118339887-118339912	UCCACACAGCUCUGGCACACUGUGG	439
915_3_11	CD3D	エクソン3	+	chr11:118339891-118339916	CACAGCUCUGGCACACUGUGGGGGA	440
915_3_12	CD3D	エクソン3	+	chr11:118339892-118339917	ACAGCUCUGGCACACUGUGGGGGAA	441
915_3_13	CD3D	エクソン3	+	chr11:118339895-118339920	GCUCUGGCACACUGUGGGGGAAGGG	442
915_3_14	CD3D	エクソン3	+	chr11:118339902-118339927	CACACUGUGGGGGAAGGGAGGAGAG	443
915_3_15	CD3D	エクソン3	-	chr11:118339769-118339794	GACUGGAAGGCUGUCUGGGGGUUAG	444
915_3_16	CD3D	エクソン3	-	chr11:118339776-118339801	GACAUGAGACUGGAAGGCUGUCUGG	445
915_3_17	CD3D	エクソン3	-	chr11:118339777-118339802	GGACAUGAGACUGGAAGGCUGUCUG	446
915_3_18	CD3D	エクソン3	-	chr11:118339778-118339803	UGGACAUGAGACUGGAAGGCUGUCU	447
915_3_19	CD3D	エクソン3	-	chr11:118339779-118339804	CUGGACAUGAGACUGGAAGGCUGUC	448
915_3_20	CD3D	エクソン3	-	chr11:118339787-118339812	CUGCUUUGCUGGACAUGAGACUGGA	449
915_3_21	CD3D	エクソン3	-	chr11:118339791-118339816	UCUUCUGCUUUGCUGGACAUGAGAC	450
915_3_22	CD3D	エクソン3	-	chr11:118339803-118339828	UUGCUUUGGGAGUCUUCUGCUUUGC	451
915_3_23	CD3D	エクソン3	-	chr11:118339821-118339846	UCAUUGCCACUCUGCUCCUUGCUUU	452
915_3_24	CD3D	エクソン3	-	chr11:118339822-118339847	GUCAUUGCCACUCUGCUCCUUGCUU	453
915_3_25	CD3D	エクソン3	-	chr11:118339866-118339891	UGGAGCUGGAUCCAGCCACCGUGGC	454
915_3_26	CD3D	エクソン3	-	chr11:118339870-118339895	UGUGUGGAGCUGGAUCCAGCCACCG	455
915_3_27	CD3D	エクソン3	-	chr11:118339885-118339910	ACAGUGUGCCAGAGCUGUGUGGAGC	456
915_3_28	CD3D	エクソン3	-	chr11:118339891-118339916	UCCCCCACAGUGUGCCAGAGCUGUG	457
915_2_1	CD3D	エクソン2	+	chr11:118340367-118340392	CACGUACUUCGAUAAUGAACUUGCA	458
915_2_2	CD3D	エクソン2	+	chr11:118340422-118340447	UCCCAUUACACCUAUAUAUUCCUCG	459
915_2_3	CD3D	エクソン2	+	chr11:118340423-118340448	CCCAUUACACCUAUAUAUUCCUCGU	460

【０３８７】

【表１－２０】

915_2_4	CD3D	エクソン2	+	chr11:118340429-118340454	ACACCUAUAUAUUCCUCGUGGGUCC	461
915_2_5	CD3D	エクソン2	+	chr11:118340444-118340469	UCGUGGGUCCAGGAUGCGUUUUCCC	462
915_2_6	CD3D	エクソン2	+	chr11:118340505-118340530	ACCGUUCCCUCUACCCAUGUGAUGC	463
915_2_7	CD3D	エクソン2	+	chr11:118340548-118340573	ACACUCUGUCCUCAAGUUCCUCUAU	464
915_2_8	CD3D	エクソン2	+	chr11:118340559-118340584	UCAAGUUCCUCUAUAGGUAUCUUGA	465
915_2_9	CD3D	エクソン2	+	chr11:118340560-118340585	CAAGUUCCUCUAUAGGUAUCUUGAA	466
915_2_10	CD3D	エクソン2	+	chr11:118340561-118340586	AAGUUCCUCUAUAGGUAUCUUGAAG	467
915_2_11	CD3D	エクソン2	+	chr11:118340572-118340597	UAGGUAUCUUGAAGGGGCUCACUAA	468
915_2_12	CD3D	エクソン2	+	chr11:118340573-118340598	AGGUAUCUUGAAGGGGCUCACUAAA	469
915_2_13	CD3D	エクソン2	+	chr11:118340574-118340599	GGUAUCUUGAAGGGGCUCACUAAAG	470
915_2_14	CD3D	エクソン2	-	chr11:118340352-118340377	GAAGUACGUGCUUCCUGAACCCUUU	471
915_2_15	CD3D	エクソン2	-	chr11:118340353-118340378	CGAAGUACGUGCUUCCUGAACCCUU	472
915_2_16	CD3D	エクソン2	-	chr11:118340410-118340435	AGGUGUAAUGGGACAGAUAUAUACA	473
915_2_17	CD3D	エクソン2	-	chr11:118340426-118340451	CCCACGAGGAAUAUAUAGGUGUAAU	474
915_2_18	CD3D	エクソン2	-	chr11:118340427-118340452	ACCCACGAGGAAUAUAUAGGUGUAA	475
915_2_19	CD3D	エクソン2	-	chr11:118340435-118340460	CAUCCUGGACCCACGAGGAAUAUAU	476
915_2_20	CD3D	エクソン2	-	chr11:118340445-118340470	UGGGAAAACGCAUCCUGGACCCACG	477
915_2_21	CD3D	エクソン2	-	chr11:118340455-118340480	AGACUGGACCUGGGAAAACGCAUCC	478
915_2_22	CD3D	エクソン2	-	chr11:118340469-118340494	UCUCAGACAUUACAAGACUGGACCU	479
915_2_23	CD3D	エクソン2	-	chr11:118340470-118340495	CUCUCAGACAUUACAAGACUGGACC	480
915_2_24	CD3D	エクソン2	-	chr11:118340476-118340501	ACACUGCUCUCAGACAUUACAAGAC	481
915_2_25	CD3D	エクソン2	-	chr11:118340505-118340530	GCAUCACAUGGGUAGAGGGAACGGU	482
915_2_26	CD3D	エクソン2	-	chr11:118340506-118340531	AGCAUCACAUGGGUAGAGGGAACGG	483
915_2_27	CD3D	エクソン2	-	chr11:118340509-118340534	ACCAGCAUCACAUGGGUAGAGGGAA	484
915_2_28	CD3D	エクソン2	-	chr11:118340514-118340539	GCAAUACCAGCAUCACAUGGGUAGA	485

【０３８８】

【表１－２１】

915_2_29	CD3D	エクソン2	-	chr11:118340515-118340540	UGCAAUACCAGCAUCACAUGGGUAG	486
915_2_30	CD3D	エクソン2	-	chr11:118340521-118340546	GUGAAUUGCAAUACCAGCAUCACAU	487
915_2_31	CD3D	エクソン2	-	chr11:118340522-118340547	UGUGAAUUGCAAUACCAGCAUCACA	488
915_2_32	CD3D	エクソン2	-	chr11:118340560-118340585	UUCAAGAUACCUAUAGAGGAACUUG	489
915_2_33	CD3D	エクソン2	-	chr11:118340569-118340594	GUGAGCCCCUUCAAGAUACCUAUAG	490
915_1_1	CD3D	エクソン1	+	chr11:118342538-118342563	UGGAGUAGCCUUACCUUGCGAGAGA	491
915_1_2	CD3D	エクソン1	+	chr11:118342539-118342564	GGAGUAGCCUUACCUUGCGAGAGAA	492
915_1_3	CD3D	エクソン1	+	chr11:118342553-118342578	UUGCGAGAGAAGGGUAGCCAGUACC	493
915_1_4	CD3D	エクソン1	+	chr11:118342589-118342614	AAACGUGCUAUGUUCCAUCUCCCAG	494
915_1_5	CD3D	エクソン1	+	chr11:118342614-118342639	CGGAACUCAUCCAGUAGAUAAAGCC	495
915_1_6	CD3D	エクソン1	+	chr11:118342634-118342659	AAGCCAGGUCACCGAACUAUCAGCC	496
915_1_7	CD3D	エクソン1	+	chr11:118342635-118342660	AGCCAGGUCACCGAACUAUCAGCCU	497
915_1_8	CD3D	エクソン1	+	chr11:118342667-118342692	AGCUGCCCUCCCCUAGCUGACUCAC	498
915_1_9	CD3D	エクソン1	+	chr11:118342673-118342698	CCUCCCCUAGCUGACUCACAGGUAC	499
915_1_10	CD3D	エクソン1	+	chr11:118342680-118342705	UAGCUGACUCACAGGUACCGGAAAG	500
915_1_11	CD3D	エクソン1	+	chr11:118342687-118342712	CUCACAGGUACCGGAAAGAGGAGAG	501
915_1_12	CD3D	エクソン1	+	chr11:118342688-118342713	UCACAGGUACCGGAAAGAGGAGAGU	502
915_1_13	CD3D	エクソン1	+	chr11:118342689-118342714	CACAGGUACCGGAAAGAGGAGAGUG	503
915_1_14	CD3D	エクソン1	+	chr11:118342690-118342715	ACAGGUACCGGAAAGAGGAGAGUGG	504
915_1_15	CD3D	エクソン1	+	chr11:118342693-118342718	GGUACCGGAAAGAGGAGAGUGGGGG	505
915_1_16	CD3D	エクソン1	+	chr11:118342734-118342759	CUGCUUCUCUGCUUUCUGCCGUUGA	506
915_1_17	CD3D	エクソン1	+	chr11:118342737-118342762	CUUCUCUGCUUUCUGCCGUUGAUGG	507
915_1_18	CD3D	エクソン1	+	chr11:118342738-118342763	UUCUCUGCUUUCUGCCGUUGAUGGU	508
915_1_19	CD3D	エクソン1	-	chr11:118342530-118342555	AAGGUAAGGCUACUCCAGGUGGGUG	509
915_1_20	CD3D	エクソン1	-	chr11:118342531-118342556	CAAGGUAAGGCUACUCCAGGUGGGU	510

【０３８９】

【表１－２２】

915_1_21	CD3D	エクソン1	-	chr11:118342532-118342557	GCAAGGUAAGGCUACUCCAGGUGGG	511
915_1_22	CD3D	エクソン1	-	chr11:118342535-118342560	CUCGCAAGGUAAGGCUACUCCAGGU	512
915_1_23	CD3D	エクソン1	-	chr11:118342536-118342561	UCUCGCAAGGUAAGGCUACUCCAGG	513
915_1_24	CD3D	エクソン1	-	chr11:118342539-118342564	UUCUCUCGCAAGGUAAGGCUACUCC	514
915_1_25	CD3D	エクソン1	-	chr11:118342549-118342574	CUGGCUACCCUUCUCUCGCAAGGUA	515
915_1_26	CD3D	エクソン1	-	chr11:118342554-118342579	UGGUACUGGCUACCCUUCUCUCGCA	516
915_1_27	CD3D	エクソン1	-	chr11:118342573-118342598	AGCACGUUUCUCUCUGGCCUGGUAC	517
915_1_28	CD3D	エクソン1	-	chr11:118342579-118342604	GAACAUAGCACGUUUCUCUCUGGCC	518
915_1_29	CD3D	エクソン1	-	chr11:118342584-118342609	AGAUGGAACAUAGCACGUUUCUCUC	519
915_1_30	CD3D	エクソン1	-	chr11:118342606-118342631	CUACUGGAUGAGUUCCGCUGGGAGA	520
915_1_31	CD3D	エクソン1	-	chr11:118342612-118342637	CUUUAUCUACUGGAUGAGUUCCGCU	521
915_1_32	CD3D	エクソン1	-	chr11:118342613-118342638	GCUUUAUCUACUGGAUGAGUUCCGC	522
915_1_33	CD3D	エクソン1	-	chr11:118342627-118342652	AGUUCGGUGACCUGGCUUUAUCUAC	523
915_1_34	CD3D	エクソン1	-	chr11:118342640-118342665	CACCCAGGCUGAUAGUUCGGUGACC	524
915_1_35	CD3D	エクソン1	-	chr11:118342648-118342673	GCAGCUCUCACCCAGGCUGAUAGUU	525
915_1_36	CD3D	エクソン1	-	chr11:118342660-118342685	AGCUAGGGGAGGGCAGCUCUCACCC	526
915_1_37	CD3D	エクソン1	-	chr11:118342675-118342700	CGGUACCUGUGAGUCAGCUAGGGGA	527
915_1_38	CD3D	エクソン1	-	chr11:118342676-118342701	CCGGUACCUGUGAGUCAGCUAGGGG	528
915_1_39	CD3D	エクソン1	-	chr11:118342679-118342704	UUUCCGGUACCUGUGAGUCAGCUAG	529
915_1_40	CD3D	エクソン1	-	chr11:118342680-118342705	CUUUCCGGUACCUGUGAGUCAGCUA	530
915_1_41	CD3D	エクソン1	-	chr11:118342681-118342706	UCUUUCCGGUACCUGUGAGUCAGCU	531
915_1_42	CD3D	エクソン1	-	chr11:118342700-118342725	AGUUCCUCCCCCACUCUCCUCUUUC	532
916_1_1	CD3E	エクソン1	+	chr11:118304575-118304600	CAGGUAUUGUCAGAGUCCUCUUGUU	533
916_1_2	CD3E	エクソン1	+	chr11:118304584-118304609	UCAGAGUCCUCUUGUUUGGCCUUCU	534
916_1_3	CD3E	エクソン1	+	chr11:118304588-118304613	AGUCCUCUUGUUUGGCCUUCUAGGA	535

【０３９０】

【表１－２３】

916_1_4	CD3E	エクソン1	+	chr11:118304594-118304619	CUUGUUUGGCCUUCUAGGAAGGCUG	536
916_1_5	CD3E	エクソン1	+	chr11:118304595-118304620	UUGUUUGGCCUUCUAGGAAGGCUGU	537
916_1_6	CD3E	エクソン1	+	chr11:118304621-118304646	GGACCCAGCUUUCUUCAACCAGUCC	538
916_1_7	CD3E	エクソン1	+	chr11:118304624-118304649	CCCAGCUUUCUUCAACCAGUCCAGG	539
916_1_8	CD3E	エクソン1	+	chr11:118304627-118304652	AGCUUUCUUCAACCAGUCCAGGUGG	540
916_1_9	CD3E	エクソン1	+	chr11:118304655-118304680	CCUCUGCCUUGAACGUUUCCAAGUG	541
916_1_10	CD3E	エクソン1	+	chr11:118304668-118304693	CGUUUCCAAGUGAGGUAAAACCCGC	542
916_1_11	CD3E	エクソン1	+	chr11:118304676-118304701	AGUGAGGUAAAACCCGCAGGCCCAG	543
916_1_12	CD3E	エクソン1	+	chr11:118304696-118304721	CCCAGAGGCCUCUCUACUUCCUGUG	544
916_1_13	CD3E	エクソン1	+	chr11:118304697-118304722	CCAGAGGCCUCUCUACUUCCUGUGU	545
916_1_14	CD3E	エクソン1	+	chr11:118304698-118304723	CAGAGGCCUCUCUACUUCCUGUGUG	546
916_1_15	CD3E	エクソン1	+	chr11:118304730-118304755	GAAACCCUCCUCCCCUCCCAGCCUC	547
916_1_16	CD3E	エクソン1	+	chr11:118304749-118304774	AGCCUCAGGUGCCUGCUUCAGAAAA	548
916_1_17	CD3E	エクソン1	-	chr11:118304572-118304597	AAGAGGACUCUGACAAUACCUGGAG	549
916_1_18	CD3E	エクソン1	-	chr11:118304573-118304598	CAAGAGGACUCUGACAAUACCUGGA	550
916_1_19	CD3E	エクソン1	-	chr11:118304574-118304599	ACAAGAGGACUCUGACAAUACCUGG	551
916_1_20	CD3E	エクソン1	-	chr11:118304577-118304602	CAAACAAGAGGACUCUGACAAUACC	552
916_1_21	CD3E	エクソン1	-	chr11:118304594-118304619	CAGCCUUCCUAGAAGGCCAAACAAG	553
916_1_22	CD3E	エクソン1	-	chr11:118304606-118304631	AGCUGGGUCCCACAGCCUUCCUAGA	554
916_1_23	CD3E	エクソン1	-	chr11:118304627-118304652	CCACCUGGACUGGUUGAAGAAAGCU	555
916_1_24	CD3E	エクソン1	-	chr11:118304628-118304653	UCCACCUGGACUGGUUGAAGAAAGC	556
916_1_25	CD3E	エクソン1	-	chr11:118304642-118304667	UCAAGGCAGAGGCCUCCACCUGGAC	557
916_1_26	CD3E	エクソン1	-	chr11:118304647-118304672	AACGUUCAAGGCAGAGGCCUCCACC	558
916_1_27	CD3E	エクソン1	-	chr11:118304658-118304683	CCUCACUUGGAAACGUUCAAGGCAG	559
916_1_28	CD3E	エクソン1	-	chr11:118304664-118304689	GUUUUACCUCACUUGGAAACGUUCA	560

【０３９１】

【表１－２４】

916_1_29	CD3E	エクソン1	-	chr11:118304676-118304701	CUGGGCCUGCGGGUUUUACCUCACU	561
916_1_30	CD3E	エクソン1	-	chr11:118304691-118304716	GAAGUAGAGAGGCCUCUGGGCCUGC	562
916_1_31	CD3E	エクソン1	-	chr11:118304692-118304717	GGAAGUAGAGAGGCCUCUGGGCCUG	563
916_1_32	CD3E	エクソン1	-	chr11:118304699-118304724	CCACACAGGAAGUAGAGAGGCCUCU	564
916_1_33	CD3E	エクソン1	-	chr11:118304700-118304725	CCCACACAGGAAGUAGAGAGGCCUC	565
916_1_34	CD3E	エクソン1	-	chr11:118304707-118304732	UCUGAACCCCACACAGGAAGUAGAG	566
916_1_35	CD3E	エクソン1	-	chr11:118304718-118304743	GGAGGAGGGUUUCUGAACCCCACAC	567
916_1_36	CD3E	エクソン1	-	chr11:118304737-118304762	GGCACCUGAGGCUGGGAGGGGAGGA	568
916_1_37	CD3E	エクソン1	-	chr11:118304738-118304763	AGGCACCUGAGGCUGGGAGGGGAGG	569
916_1_38	CD3E	エクソン1	-	chr11:118304741-118304766	AGCAGGCACCUGAGGCUGGGAGGGG	570
916_1_39	CD3E	エクソン1	-	chr11:118304744-118304769	UGAAGCAGGCACCUGAGGCUGGGAG	571
916_1_40	CD3E	エクソン1	-	chr11:118304745-118304770	CUGAAGCAGGCACCUGAGGCUGGGA	572
916_1_41	CD3E	エクソン1	-	chr11:118304746-118304771	UCUGAAGCAGGCACCUGAGGCUGGG	573
916_1_42	CD3E	エクソン1	-	chr11:118304749-118304774	UUUUCUGAAGCAGGCACCUGAGGCU	574
916_1_43	CD3E	エクソン1	-	chr11:118304750-118304775	AUUUUCUGAAGCAGGCACCUGAGGC	575
916_1_44	CD3E	エクソン1	-	chr11:118304754-118304779	CACCAUUUUCUGAAGCAGGCACCUG	576
916_1_45	CD3E	エクソン1	-	chr11:118304763-118304788	AGAGAGACUCACCAUUUUCUGAAGC	577
916_2_1	CD3E	エクソン2	+	chr11:118304883-118304908	UUUUUUCCAGAAGUAGUAAGUCUGC	578
916_2_2	CD3E	エクソン2	+	chr11:118304934-118304959	CAGUCCCAUGAAACAAAGAUGCAGU	579
916_2_3	CD3E	エクソン2	+	chr11:118304935-118304960	AGUCCCAUGAAACAAAGAUGCAGUC	580
916_2_4	CD3E	エクソン2	+	chr11:118304945-118304970	AACAAAGAUGCAGUCGGGCACUCAC	581
916_2_5	CD3E	エクソン2	+	chr11:118304955-118304980	CAGUCGGGCACUCACUGGAGAGUUC	582
916_2_6	CD3E	エクソン2	+	chr11:118304956-118304981	AGUCGGGCACUCACUGGAGAGUUCU	583
916_2_7	CD3E	エクソン2	+	chr11:118304974-118304999	GAGUUCUGGGCCUCUGCCUCUUAUC	584
916_2_8	CD3E	エクソン2	+	chr11:118304982-118305007	GGCCUCUGCCUCUUAUCAGGUGAGU	585

【０３９２】

【表１－２５】

916_2_9	CD3E	エクソン2	+	chr11:118304986-118305011	UCUGCCUCUUAUCAGGUGAGUAGGA	586
916_2_10	CD3E	エクソン2	+	chr11:118304991-118305016	CUCUUAUCAGGUGAGUAGGAUGGAG	587
916_2_11	CD3E	エクソン2	+	chr11:118304996-118305021	AUCAGGUGAGUAGGAUGGAGUGGAA	588
916_2_12	CD3E	エクソン2	+	chr11:118304997-118305022	UCAGGUGAGUAGGAUGGAGUGGAAA	589
916_2_13	CD3E	エクソン2	-	chr11:118304892-118304917	CGGAGGCCAGCAGACUUACUACUUC	590
916_2_14	CD3E	エクソン2	-	chr11:118304914-118304939	GACUGUUACUUUACUAAGAUGGCGG	591
916_2_15	CD3E	エクソン2	-	chr11:118304917-118304942	UGGGACUGUUACUUUACUAAGAUGG	592
916_2_16	CD3E	エクソン2	-	chr11:118304920-118304945	UCAUGGGACUGUUACUUUACUAAGA	593
916_2_17	CD3E	エクソン2	-	chr11:118304941-118304966	GUGCCCGACUGCAUCUUUGUUUCAU	594
916_2_18	CD3E	エクソン2	-	chr11:118304942-118304967	AGUGCCCGACUGCAUCUUUGUUUCA	595
916_2_19	CD3E	エクソン2	-	chr11:118304987-118305012	AUCCUACUCACCUGAUAAGAGGCAG	596
916_2_20	CD3E	エクソン2	-	chr11:118304993-118305018	CACUCCAUCCUACUCACCUGAUAAG	597
916_3_1	CD3E	エクソン3	+	chr11:118307263-118307288	UUUUUUUUCUUAUUUAUUUUCUAGU	598
916_3_2	CD3E	エクソン3	+	chr11:118307270-118307295	UCUUAUUUAUUUUCUAGUUGGCGUU	599
916_3_3	CD3E	エクソン3	+	chr11:118307271-118307296	CUUAUUUAUUUUCUAGUUGGCGUUU	600
916_3_4	CD3E	エクソン3	+	chr11:118307272-118307297	UUAUUUAUUUUCUAGUUGGCGUUUG	601
916_3_5	CD3E	エクソン3	+	chr11:118307273-118307298	UAUUUAUUUUCUAGUUGGCGUUUGG	602
916_3_6	CD3E	エクソン3	+	chr11:118307281-118307306	UUCUAGUUGGCGUUUGGGGGCAAGA	603
916_4_1	CD3E	エクソン4	+	chr11:118308413-118308438	GUUUCCUUUUCAGGUAAUGAAGAAA	604
916_4_2	CD3E	エクソン4	+	chr11:118308414-118308439	UUUCCUUUUCAGGUAAUGAAGAAAU	605
916_4_3	CD3E	エクソン4	-	chr11:118308420-118308445	UUACCCAUUUCUUCAUUACCUGAAA	606
916_5_1	CD3E	エクソン5	+	chr11:118312128-118312153	GCUGUUUCCUUUUUUCAUUUUCAGG	607
916_5_2	CD3E	エクソン5	+	chr11:118312155-118312180	GUAUUACACAGACACGUGAGUUUAU	608
916_5_3	CD3E	エクソン5	-	chr11:118312138-118312163	UGUAAUACCACCUGAAAAUGAAAAA	609
916_6_1	CD3E	エクソン6	+	chr11:118312611-118312636	CCCCAGCAUAUAAAGUCUCCAUCUC	610

【０３９３】

【表１－２６】

916_6_2	CD3E	エクソン6	+	chr11:118312647-118312672	UAAUAUUGACAUGCCCUCAGUAUCC	611
916_6_3	CD3E	エクソン6	+	chr11:118312663-118312688	UCAGUAUCCUGGAUCUGAAAUACUA	612
916_6_4	CD3E	エクソン6	+	chr11:118312686-118312711	UAUGGCAACACAAUGAUAAAAACAU	613
916_6_5	CD3E	エクソン6	+	chr11:118312689-118312714	GGCAACACAAUGAUAAAAACAUAGG	614
916_6_6	CD3E	エクソン6	+	chr11:118312697-118312722	AAUGAUAAAAACAUAGGCGGUGAUG	615
916_6_7	CD3E	エクソン6	+	chr11:118312713-118312738	GCGGUGAUGAGGAUGAUAAAAACAU	616
916_6_8	CD3E	エクソン6	+	chr11:118312724-118312749	GAUGAUAAAAACAUAGGCAGUGAUG	617
916_6_9	CD3E	エクソン6	+	chr11:118312742-118312767	AGUGAUGAGGAUCACCUGUCACUGA	618
916_6_10	CD3E	エクソン6	+	chr11:118312757-118312782	CUGUCACUGAAGGAAUUUUCAGAAU	619
916_6_11	CD3E	エクソン6	+	chr11:118312767-118312792	AGGAAUUUUCAGAAUUGGAGCAAAG	620
916_6_12	CD3E	エクソン6	+	chr11:118312791-118312816	GUGGUUAUUAUGUCUGCUACCCCAG	621
916_6_13	CD3E	エクソン6	+	chr11:118312831-118312856	AGAUGCGAACUUUUAUCUCUACCUG	622
916_6_14	CD3E	エクソン6	+	chr11:118312832-118312857	GAUGCGAACUUUUAUCUCUACCUGA	623
916_6_15	CD3E	エクソン6	+	chr11:118312839-118312864	ACUUUUAUCUCUACCUGAGGGCAAG	624
916_6_16	CD3E	エクソン6	+	chr11:118312848-118312873	UCUACCUGAGGGCAAGAGGUAAUCC	625
916_6_17	CD3E	エクソン6	+	chr11:118312861-118312886	AAGAGGUAAUCCAGGUCUCCAGAAC	626
916_6_18	CD3E	エクソン6	-	chr11:118312596-118312621	UAUGCUGGGGAGAAAGAAGGGAAAU	627
916_6_19	CD3E	エクソン6	-	chr11:118312603-118312628	GACUUUAUAUGCUGGGGAGAAAGAA	628
916_6_20	CD3E	エクソン6	-	chr11:118312604-118312629	AGACUUUAUAUGCUGGGGAGAAAGA	629
916_6_21	CD3E	エクソン6	-	chr11:118312614-118312639	CCAGAGAUGGAGACUUUAUAUGCUG	630
916_6_22	CD3E	エクソン6	-	chr11:118312615-118312640	UCCAGAGAUGGAGACUUUAUAUGCU	631
916_6_23	CD3E	エクソン6	-	chr11:118312616-118312641	UUCCAGAGAUGGAGACUUUAUAUGC	632
916_6_24	CD3E	エクソン6	-	chr11:118312632-118312657	GUCAAUAUUACUGUGGUUCCAGAGA	633
916_6_25	CD3E	エクソン6	-	chr11:118312644-118312669	UACUGAGGGCAUGUCAAUAUUACUG	634
916_6_26	CD3E	エクソン6	-	chr11:118312663-118312688	UAGUAUUUCAGAUCCAGGAUACUGA	635

【０３９４】

【表１－２７】

916_6_27	CD3E	エクソン6	-	chr11:118312664-118312689	AUAGUAUUUCAGAUCCAGGAUACUG	636
916_6_28	CD3E	エクソン6	-	chr11:118312673-118312698	UGUGUUGCCAUAGUAUUUCAGAUCC	637
916_6_29	CD3E	エクソン6	-	chr11:118312759-118312784	CAAUUCUGAAAAUUCCUUCAGUGAC	638
916_6_30	CD3E	エクソン6	-	chr11:118312813-118312838	CGCAUCUUCUGGUUGCUUCCUCUG	639
916_6_31	CD3E	エクソン6	-	chr11:118312814-118312839	UCGCAUCUUCUGGUUUGCUUCCUCU	640
916_6_32	CD3E	エクソン6	-	chr11:118312815-118312840	UUCGCAUCUUCUGGUUUGCUUCCUC	641
916_6_33	CD3E	エクソン6	-	chr11:118312829-118312854	GGUAGAGAUAAAAGUUCGCAUCUUC	642
916_6_34	CD3E	エクソン6	-	chr11:118312855-118312880	GAGACCUGGAUUACCUCUUGCCCUC	643
916_7_1	CD3E	エクソン7	+	chr11:118313696-118313721	CCCCCCACAGUGUGUGAGAACUGCA	644
916_7_2	CD3E	エクソン7	+	chr11:118313702-118313727	ACAGUGUGUGAGAACUGCAUGGAGA	645
916_7_3	CD3E	エクソン7	+	chr11:118313714-118313739	AACUGCAUGGAGAUGGAUGUGAUGU	646
916_7_4	CD3E	エクソン7	+	chr11:118313717-118313742	UGCAUGGAGAUGGAUGUGAUGUCGG	647
916_7_5	CD3E	エクソン7	+	chr11:118313735-118313760	AUGUCGGUGGCCACAAUUGUCAUAG	648
916_7_6	CD3E	エクソン7	+	chr11:118313751-118313776	UUGUCAUAGUGGACAUCUGCAUCAC	649
916_7_7	CD3E	エクソン7	+	chr11:118313752-118313777	UGUCAUAGUGGACAUCUGCAUCACU	650
916_7_8	CD3E	エクソン7	+	chr11:118313753-118313778	GUCAUAGUGGACAUCUGCAUCACUG	651
916_7_9	CD3E	エクソン7	+	chr11:118313754-118313779	UCAUAGUGGACAUCUGCAUCACUGG	652
916_7_10	CD3E	エクソン7	+	chr11:118313768-118313793	UGCAUCACUGGGGGCUUGCUGCUGC	653
916_7_11	CD3E	エクソン7	+	chr11:118313779-118313804	GGGCUUGCUGCUGCUGGUUUACUAC	654
916_7_12	CD3E	エクソン7	+	chr11:118313795-118313820	GUUUACUACUGGAGCAAGAAUAGAA	655
916_7_13	CD3E	エクソン7	+	chr11:118313801-118313826	UACUGGAGCAAGAAUAGAAAGGCCA	656
916_7_14	CD3E	エクソン7	+	chr11:118313820-118313845	AGGCCAAGGCCAAGCCUGUGACACG	657
916_7_15	CD3E	エクソン7	+	chr11:118313825-118313850	AAGGCCAAGCCUGUGACACGAGGAG	658
916_7_16	CD3E	エクソン7	+	chr11:118313826-118313851	AGGCCAAGCCUGUGACACGAGGAGC	659
916_7_17	CD3E	エクソン7	+	chr11:118313832-118313857	AGCCUGUGACACGAGGAGCGGGUGC	660

【０３９５】

【表１－２８】

916_7_18	CD3E	エクソン7	+	chr11:118313835-118313860	CUGUGACACGAGGAGCGGGUGCUGG	661
916_7_19	CD3E	エクソン7	+	chr11:118313839-118313864	GACACGAGGAGCGGGUGCUGGCGGC	662
916_7_20	CD3E	エクソン7	+	chr11:118313845-118313870	AGGAGCGGGUGCUGGCGGCAGGCAA	663
916_7_21	CD3E	エクソン7	+	chr11:118313846-118313871	GGAGCGGGUGCUGGCGGCAGGCAAA	664
916_7_22	CD3E	エクソン7	+	chr11:118313847-118313872	GAGCGGGUGCUGGCGGCAGGCAAAG	665
916_7_23	CD3E	エクソン7	+	chr11:118313852-118313877	GGUGCUGGCGGCAGGCAAAGGGGUA	666
916_7_24	CD3E	エクソン7	+	chr11:118313858-118313883	GGCGGCAGGCAAAGGGGUAAGGCUG	667
916_7_25	CD3E	エクソン7	-	chr11:118313684-118313709	ACACUGUGGGGGGUGGGGUGGGGAG	668
916_7_26	CD3E	エクソン7	-	chr11:118313689-118313714	CUCACACACUGUGGGGGGUGGGGUG	669
916_7_27	CD3E	エクソン7	-	chr11:118313690-118313715	UCUCACACACUGUGGGGGGUGGGGU	670
916_7_28	CD3E	エクソン7	-	chr11:118313691-118313716	UUCUCACACACUGUGGGGGGUGGGG	671
916_7_29	CD3E	エクソン7	-	chr11:118313694-118313719	CAGUUCUCACACACUGUGGGGGGUG	672
916_7_30	CD3E	エクソン7	-	chr11:118313695-118313720	GCAGUUCUCACACACUGUGGGGGGU	673
916_7_31	CD3E	エクソン7	-	chr11:118313696-118313721	UGCAGUUCUCACACACUGUGGGGGG	674
916_7_32	CD3E	エクソン7	-	chr11:118313699-118313724	CCAUGCAGUUCUCACACACUGUGGG	675
916_7_33	CD3E	エクソン7	-	chr11:118313700-118313725	UCCAUGCAGUUCUCACACACUGUGG	676
916_7_34	CD3E	エクソン7	-	chr11:118313701-118313726	CUCCAUGCAGUUCUCACACACUGUG	677
916_7_35	CD3E	エクソン7	-	chr11:118313702-118313727	UCUCCAUGCAGUUCUCACACACUGU	678
916_7_36	CD3E	エクソン7	-	chr11:118313703-118313728	AUCUCCAUGCAGUUCUCACACACUG	679
916_7_37	CD3E	エクソン7	-	chr11:118313748-118313773	AUGCAGAUGUCCACUAUGACAAUUG	680
916_7_38	CD3E	エクソン7	-	chr11:118313826-118313851	GCUCCUCGUGUCACAGGCUUGGCCU	681
916_7_39	CD3E	エクソン7	-	chr11:118313832-118313857	GCACCCGCUCCUCGUGUCACAGGCU	682
916_7_40	CD3E	エクソン7	-	chr11:118313837-118313862	CGCCAGCACCCGCUCCUCGUGUCAC	683
916_8_1	CD3E	エクソン8	+	chr11:118314431-118314456	CCUCCUUCCUCCGCAGGACAAAACA	684
916_8_2	CD3E	エクソン8	+	chr11:118314436-118314461	UUCCUCCGCAGGACAAAACAAGGAG	685

【０３９６】

【表１－２９】

916_8_3	CD3E	エクソン8	+	chr11:118314467-118314492	CCACCUGUUCCCAACCCAGACUAUG	686
916_8_4	CD3E	エクソン8	+	chr11:118314475-118314500	UCCCAACCCAGACUAUGAGGUAACG	687
916_8_5	CD3E	エクソン8	+	chr11:118314476-118314501	CCCAACCCAGACUAUGAGGUAACGU	688
916_8_6	CD3E	エクソン8	+	chr11:118314486-118314511	ACUAUGAGGUAACGUGGGAUAGAAA	689
916_8_7	CD3E	エクソン8	+	chr11:118314487-118314512	CUAUGAGGUAACGUGGGAUAGAAAU	690
916_8_8	CD3E	エクソン8	-	chr11:118314432-118314457	UUGUUUUGUCCUGCGGAGGAAGGAG	691
916_8_9	CD3E	エクソン8	-	chr11:118314433-118314458	CUUGUUUUGUCCUGCGGAGGAAGGA	692
916_8_10	CD3E	エクソン8	-	chr11:118314434-118314459	CCUUGUUUUGUCCUGCGGAGGAAGG	693
916_8_11	CD3E	エクソン8	-	chr11:118314437-118314462	UCUCCUUGUUUUGUCCUGCGGAGGA	694
916_8_12	CD3E	エクソン8	-	chr11:118314441-118314466	GGCCUCUCCUUGUUUUGUCCUGCGG	695
916_8_13	CD3E	エクソン8	-	chr11:118314444-118314469	GGUGGCCUCUCCUUGUUUUGUCCUG	696
916_8_14	CD3E	エクソン8	-	chr11:118314467-118314492	CAUAGUCUGGGUUGGGAACAGGUGG	697
916_8_15	CD3E	エクソン8	-	chr11:118314470-118314495	CCUCAUAGUCUGGGUUGGGAACAGG	698
916_8_16	CD3E	エクソン8	-	chr11:118314473-118314498	UUACCUCAUAGUCUGGGUUGGGAAC	699
916_8_17	CD3E	エクソン8	-	chr11:118314479-118314504	CCCACGUUACCUCAUAGUCUGGGUU	700
916_8_18	CD3E	エクソン8	-	chr11:118314480-118314505	UCCCACGUUACCUCAUAGUCUGGGU	701
916_8_19	CD3E	エクソン8	-	chr11:118314484-118314509	UCUAUCCCACGUUACCUCAUAGUCU	702
916_8_20	CD3E	エクソン8	-	chr11:118314485-118314510	UUCUAUCCCACGUUACCUCAUAGUC	703
916_9_1	CD3E	エクソン9	+	chr11:118315466-118315491	CUCUCUAUUUCACCCCCAGCCCAUC	704
916_9_2	CD3E	エクソン9	+	chr11:118315471-118315496	UAUUUCACCCCCAGCCCAUCCGGAA	705
916_9_3	CD3E	エクソン9	+	chr11:118315478-118315503	CCCCCAGCCCAUCCGGAAAGGCCAG	706
916_9_4	CD3E	エクソン9	+	chr11:118315479-118315504	CCCCAGCCCAUCCGGAAAGGCCAGC	707
916_9_5	CD3E	エクソン9	+	chr11:118315492-118315517	GGAAAGGCCAGCGGGACCUGUAUUC	708
916_9_6	CD3E	エクソン9	+	chr11:118315522-118315547	UGAAUCAGAGACGCAUCUGACCCUC	709
916_9_7	CD3E	エクソン9	+	chr11:118315542-118315567	CCCUCUGGAGAACACUGCCUCCCGC	710

【０３９７】

【表１－３０】

916_9_8	CD3E	エクソン9	+	chr11:118315548-118315573	GGAGAACACUGCCUCCCGCUGGCCC	711
916_9_9	CD3E	エクソン9	+	chr11:118315586-118315611	AGUCCCCCUGCGACUCCCUGUUUCC	712
916_9_10	CD3E	エクソン9	+	chr11:118315587-118315612	GUCCCCCUGCGACUCCCUGUUUCCU	713
916_9_11	CD3E	エクソン9	+	chr11:118315597-118315622	GACUCCCUGUUUCCUGGGCUAGUCU	714
916_9_12	CD3E	エクソン9	+	chr11:118315632-118315657	GAGAGAGAAUCGUUCCUCAGCCUCA	715
916_9_13	CD3E	エクソン9	+	chr11:118315689-118315714	GCUCCCUCCUCCCUGCCUUCUCUGC	716
916_9_14	CD3E	エクソン9	+	chr11:118315760-118315785	UCAUCAGUAGUCACACCCUCACAGC	717
916_9_15	CD3E	エクソン9	+	chr11:118315777-118315802	CUCACAGCUGGCCUGCCCUCUUGCC	718
916_9_16	CD3E	エクソン9	+	chr11:118315812-118315837	UUUGUGCUAUUCACUCCCUUCCCUU	719
916_9_17	CD3E	エクソン9	+	chr11:118315921-118315946	CGCCGUCCCCUUUUGCAGCCCUCUC	720
916_9_18	CD3E	エクソン9	+	chr11:118315922-118315947	GCCGUCCCCUUUUGCAGCCCUCUCU	721
916_9_19	CD3E	エクソン9	+	chr11:118315923-118315948	CCGUCCCCUUUUGCAGCCCUCUCUG	722
916_9_20	CD3E	エクソン9	+	chr11:118315927-118315952	CCCCUUUUGCAGCCCUCUCUGGGGA	723
916_9_21	CD3E	エクソン9	+	chr11:118315932-118315957	UUUGCAGCCCUCUCUGGGGAUGGAC	724
916_9_22	CD3E	エクソン9	+	chr11:118315933-118315958	UUGCAGCCCUCUCUGGGGAUGGACU	725
916_9_23	CD3E	エクソン9	+	chr11:118315949-118315974	GGAUGGACUGGGUAAAUGUUGACAG	726
916_9_24	CD3E	エクソン9	+	chr11:118315973-118315998	GAGGCCCUGCCCCGUUCACAGAUCC	727
916_9_25	CD3E	エクソン9	+	chr11:118316062-118316087	ACUCCCUCCACCCCCCCUCCACUGU	728
916_9_26	CD3E	エクソン9	+	chr11:118316069-118316094	CCACCCCCCCUCCACUGUAGGCCAC	729
916_9_27	CD3E	エクソン9	+	chr11:118316073-118316098	CCCCCCUCCACUGUAGGCCACUGGA	730
916_9_28	CD3E	エクソン9	+	chr11:118316139-118316164	GAGAGAGAAAAAAAUAAACUGUAUU	731
916_9_29	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315465-118315490	AUGGGCUGGGGGUGAAAUAGAGAGG	732
916_9_30	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315466-118315491	GAUGGGCUGGGGGUGAAAUAGAGAG	733
916_9_31	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315467-118315492	GGAUGGGCUGGGGGUGAAAUAGAGA	734
916_9_32	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315468-118315493	CGGAUGGGCUGGGGGUGAAAUAGAG	735

【０３９８】

【表１－３１】

916_9_33	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315481-118315506	CCGCUGGCCUUUCCGGAUGGGCUGG	736
916_9_34	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315482-118315507	CCCGCUGGCCUUUCCGGAUGGGCUG	737
916_9_35	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315483-118315508	UCCCGCUGGCCUUUCCGGAUGGGCU	738
916_9_36	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315484-118315509	GUCCCGCUGGCCUUUCCGGAUGGGC	739
916_9_37	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315488-118315513	ACAGGUCCCGCUGGCCUUUCCGGAU	740
916_9_38	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315489-118315514	UACAGGUCCCGCUGGCCUUUCCGGA	741
916_9_39	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315493-118315518	AGAAUACAGGUCCCGCUGGCCUUUC	742
916_9_40	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315502-118315527	AUUCAGGCCAGAAUACAGGUCCCGC	743
916_9_41	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315511-118315536	GCGUCUCUGAUUCAGGCCAGAAUAC	744
916_9_42	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315523-118315548	AGAGGGUCAGAUGCGUCUCUGAUUC	745
916_9_43	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315545-118315570	CCAGCGGGAGGCAGUGUUCUCCAGA	746
916_9_44	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315546-118315571	GCCAGCGGGAGGCAGUGUUCUCCAG	747
916_9_45	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315562-118315587	UGGAGAGGAGACCUGGGCCAGCGGG	748
916_9_46	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315565-118315590	GACUGGAGAGGAGACCUGGGCCAGC	749
916_9_47	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315566-118315591	GGACUGGAGAGGAGACCUGGGCCAG	750
916_9_48	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315573-118315598	CGCAGGGGGACUGGAGAGGAGACCU	751
916_9_49	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315574-118315599	UCGCAGGGGGACUGGAGAGGAGACC	752
916_9_50	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315582-118315607	ACAGGGAGUCGCAGGGGGACUGGAG	753
916_9_51	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315587-118315612	AGGAAACAGGGAGUCGCAGGGGGAC	754
916_9_52	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315592-118315617	AGCCCAGGAAACAGGGAGUCGCAGG	755
916_9_53	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315593-118315618	UAGCCCAGGAAACAGGGAGUCGCAG	756
916_9_54	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315594-118315619	CUAGCCCAGGAAACAGGGAGUCGCA	757
916_9_55	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315595-118315620	ACUAGCCCAGGAAACAGGGAGUCGC	758
916_9_56	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315604-118315629	GGGUCCAAGACUAGCCCAGGAAACA	759
916_9_57	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315605-118315630	GGGGUCCAAGACUAGCCCAGGAAAC	760

【０３９９】

【表１－３２】

916_9_58	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315612-118315637	CUCUCGUGGGGUCCAAGACUAGCCC	761
916_9_59	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315629-118315654	GGCUGAGGAACGAUUCUCUCUCGUG	762
916_9_60	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315630-118315655	AGGCUGAGGAACGAUUCUCUCUCGU	763
916_9_61	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315631-118315656	GAGGCUGAGGAACGAUUCUCUCUCG	764
916_9_62	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315649-118315674	UCCCGCGGAGUUCACCAUGAGGCUG	765
916_9_63	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315655-118315680	CCGACCUCCCGCGGAGUUCACCAUG	766
916_9_64	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315722-118315747	GAGGAAGCAGCAAUAUUUUAGGACU	767
916_9_65	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315723-118315748	AGAGGAAGCAGCAAUAUUUUAGGAC	768
916_9_66	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315728-118315753	AAGGAAGAGGAAGCAGCAAUAUUUU	769
916_9_67	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315746-118315771	ACUACUGAUGAUGCUUCAAAGGAAG	770
916_9_68	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315752-118315777	GGUGUGACUACUGAUGAUGCUUCAA	771
916_9_69	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315778-118315803	UGGCAAGAGGGCAGGCCAGCUGUGA	772
916_9_70	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315779-118315804	CUGGCAAGAGGGCAGGCCAGCUGUG	773
916_9_71	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315791-118315816	CAAAUAAAUAUCCUGGCAAGAGGGC	774
916_9_72	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315795-118315820	AGCACAAAUAAAUAUCCUGGCAAGA	775
916_9_73	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315796-118315821	UAGCACAAAUAAAUAUCCUGGCAAG	776
916_9_74	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315803-118315828	GAGUGAAUAGCACAAAUAAAUAUCC	777
916_9_75	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315830-118315855	ACGGAGAAGUUACAUCCAAAGGGAA	778
916_9_76	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315831-118315856	AACGGAGAAGUUACAUCCAAAGGGA	779
916_9_77	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315835-118315860	ACUGAACGGAGAAGUUACAUCCAAA	780
916_9_78	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315836-118315861	AACUGAACGGAGAAGUUACAUCCAA	781
916_9_79	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315854-118315879	CAUGCAAGAAAAGGAGGGAACUGAA	782
916_9_80	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315864-118315889	GGACAACUUACAUGCAAGAAAAGGA	783
916_9_81	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315865-118315890	GGGACAACUUACAUGCAAGAAAAGG	784
916_9_82	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315868-118315893	UGGGGGACAACUUACAUGCAAGAAA	785

【０４００】

【表１－３３】

916_9_83	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315890-118315915	AAGUAGAUGGAAUACUUUGGGAUGG	786
916_9_84	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315891-118315916	AAAGUAGAUGGAAUACUUUGGGAUG	787
916_9_85	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315892-118315917	AAAAGUAGAUGGAAUACUUUGGGAU	788
916_9_86	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315893-118315918	GAAAAGUAGAUGGAAUACUUUGGGA	789
916_9_87	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315897-118315922	GAUAGAAAAGUAGAUGGAAUACUUU	790
916_9_88	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315898-118315923	CGAUAGAAAAGUAGAUGGAAUACUU	791
916_9_89	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315908-118315933	AAGGGGACGGCGAUAGAAAAGUAGA	792
916_9_90	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315926-118315951	CCCCAGAGAGGGCUGCAAAAGGGGA	793
916_9_91	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315930-118315955	CCAUCCCCAGAGAGGGCUGCAAAAG	794
916_9_92	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315931-118315956	UCCAUCCCCAGAGAGGGCUGCAAAA	795
916_9_93	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315932-118315957	GUCCAUCCCCAGAGAGGGCUGCAAA	796
916_9_94	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315942-118315967	CAUUUACCCAGUCCAUCCCCAGAGA	797
916_9_95	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315943-118315968	ACAUUUACCCAGUCCAUCCCCAGAG	798
916_9_96	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315980-118316005	AGGGCCAGGAUCUGUGAACGGGGCA	799
916_9_97	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315981-118316006	CAGGGCCAGGAUCUGUGAACGGGGC	800
916_9_98	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315985-118316010	GGCUCAGGGCCAGGAUCUGUGAACG	801
916_9_99	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315986-118316011	UGGCUCAGGGCCAGGAUCUGUGAAC	802
916_9_100	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315987-118316012	CUGGCUCAGGGCCAGGAUCUGUGAA	803
916_9_101	CD3E	エクソン9	-	chr11:118315999-118316024	AGGAGCACAGGGCUGGCUCAGGGCC	804
916_9_102	CD3E	エクソン9	-	chr11:118316004-118316029	GAGGGAGGAGCACAGGGCUGGCUCA	805
916_9_103	CD3E	エクソン9	-	chr11:118316005-118316030	GGAGGGAGGAGCACAGGGCUGGCUC	806
916_9_104	CD3E	エクソン9	-	chr11:118316011-118316036	GUUGGGGGAGGGAGGAGCACAGGGC	807
916_9_105	CD3E	エクソン9	-	chr11:118316015-118316040	GAGUGUUGGGGGAGGGAGGAGCACA	808
916_9_106	CD3E	エクソン9	-	chr11:118316016-118316041	GGAGUGUUGGGGGAGGGAGGAGCAC	809
916_9_107	CD3E	エクソン9	-	chr11:118316024-118316049	GUUGGUAGGGAGUGUUGGGGGAGGG	810

【０４０１】

【表１－３４】

916_9_108	CD3E	エクソン9	-	chr11:118316027-118316052	GGGGUUGGUAGGGAGUGUUGGGGGA	811
916_9_109	CD3E	エクソン9	-	chr11:118316028-118316053	GGGGGUUGGUAGGGAGUGUUGGGGG	812
916_9_110	CD3E	エクソン9	-	chr11:118316031-118316056	UUAGGGGGUUGGUAGGGAGUGUUGG	813
916_9_111	CD3E	エクソン9	-	chr11:118316032-118316057	AUUAGGGGGUUGGUAGGGAGUGUUG	814
916_9_112	CD3E	エクソン9	-	chr11:118316033-118316058	GAUUAGGGGGUUGGUAGGGAGUGUU	815
916_9_113	CD3E	エクソン9	-	chr11:118316034-118316059	GGAUUAGGGGGUUGGUAGGGAGUGU	816
916_9_114	CD3E	エクソン9	-	chr11:118316042-118316067	GGAGUAGGGGAUUAGGGGGUUGGUA	817
916_9_115	CD3E	エクソン9	-	chr11:118316043-118316068	GGGAGUAGGGGAUUAGGGGGUUGGU	818
916_9_116	CD3E	エクソン9	-	chr11:118316047-118316072	UGGAGGGAGUAGGGGAUUAGGGGGU	819
916_9_117	CD3E	エクソン9	-	chr11:118316051-118316076	GGGGUGGAGGGAGUAGGGGAUUAGG	820
916_9_118	CD3E	エクソン9	-	chr11:118316052-118316077	GGGGGUGGAGGGAGUAGGGGAUUAG	821
916_9_119	CD3E	エクソン9	-	chr11:118316053-118316078	GGGGGGUGGAGGGAGUAGGGGAUUA	822
916_9_120	CD3E	エクソン9	-	chr11:118316054-118316079	GGGGGGGUGGAGGGAGUAGGGGAUU	823
916_9_121	CD3E	エクソン9	-	chr11:118316060-118316085	AGUGGAGGGGGGGUGGAGGGAGUAG	824
916_9_122	CD3E	エクソン9	-	chr11:118316061-118316086	CAGUGGAGGGGGGGUGGAGGGAGUA	825
916_9_123	CD3E	エクソン9	-	chr11:118316062-118316087	ACAGUGGAGGGGGGGUGGAGGGAGU	826
916_9_124	CD3E	エクソン9	-	chr11:118316068-118316093	UGGCCUACAGUGGAGGGGGGGUGGA	827
916_9_125	CD3E	エクソン9	-	chr11:118316069-118316094	GUGGCCUACAGUGGAGGGGGGGUGG	828
916_9_126	CD3E	エクソン9	-	chr11:118316072-118316097	CCAGUGGCCUACAGUGGAGGGGGGG	829
916_9_127	CD3E	エクソン9	-	chr11:118316075-118316100	CAUCCAGUGGCCUACAGUGGAGGGG	830
916_9_128	CD3E	エクソン9	-	chr11:118316076-118316101	CCAUCCAGUGGCCUACAGUGGAGGG	831
916_9_129	CD3E	エクソン9	-	chr11:118316077-118316102	ACCAUCCAGUGGCCUACAGUGGAGG	832
916_9_130	CD3E	エクソン9	-	chr11:118316078-118316103	GACCAUCCAGUGGCCUACAGUGGAG	833
916_9_131	CD3E	エクソン9	-	chr11:118316079-118316104	UGACCAUCCAGUGGCCUACAGUGGA	834
916_9_132	CD3E	エクソン9	-	chr11:118316080-118316105	AUGACCAUCCAGUGGCCUACAGUGG	835

【０４０２】

【表１－３５】

916_9_133	CD3E	エクソン9	-	chr11:118316083-118316108	CAAAUGACCAUCCAGUGGCCUACAG	836
916_9_134	CD3E	エクソン9	-	chr11:118316093-118316118	UACGGAGAUGCAAAUGACCAUCCAG	837
916_9_135	CD3E	エクソン9	-	chr11:118316116-118316141	UCAGCUGAGGAGCAGAGCACAUUUA	838
916_9_136	CD3E	エクソン9	-	chr11:118316134-118316159	AGUUUAUUUUUUUCUCUCUCAGCUG	839
917_1_1	CD3G	エクソン1	+	chr11:118344359-118344384	AGGCUGGCUGGCUGGCUGGCUGCUA	840
917_1_2	CD3G	エクソン1	+	chr11:118344360-118344385	GGCUGGCUGGCUGGCUGGCUGCUAA	841
917_1_3	CD3G	エクソン1	+	chr11:118344380-118344405	GCUAAGGGCUGCUCCACGCUUUUGC	842
917_1_4	CD3G	エクソン1	+	chr11:118344383-118344408	AAGGGCUGCUCCACGCUUUUGCCGG	843
917_1_5	CD3G	エクソン1	+	chr11:118344399-118344424	UUUUGCCGGAGGACAGAGACUGACA	844
917_1_6	CD3G	エクソン1	+	chr11:118344405-118344430	CGGAGGACAGAGACUGACAUGGAAC	845
917_1_7	CD3G	エクソン1	+	chr11:118344406-118344431	GGAGGACAGAGACUGACAUGGAACA	846
917_1_8	CD3G	エクソン1	+	chr11:118344407-118344432	GAGGACAGAGACUGACAUGGAACAG	847
917_1_9	CD3G	エクソン1	+	chr11:118344411-118344436	ACAGAGACUGACAUGGAACAGGGGA	848
917_1_10	CD3G	エクソン1	+	chr11:118344412-118344437	CAGAGACUGACAUGGAACAGGGGAA	849
917_1_11	CD3G	エクソン1	+	chr11:118344417-118344442	ACUGACAUGGAACAGGGGAAGGGCC	850
917_1_12	CD3G	エクソン1	+	chr11:118344432-118344457	GGGAAGGGCCUGGCUGUCCUCAUCC	851
917_1_13	CD3G	エクソン1	+	chr11:118344451-118344476	UCAUCCUGGCUAUCAUUCUUCUUCA	852
917_1_14	CD3G	エクソン1	+	chr11:118344456-118344481	CUGGCUAUCAUUCUUCUUCAAGGUA	853
917_1_15	CD3G	エクソン1	+	chr11:118344457-118344482	UGGCUAUCAUUCUUCUUCAAGGUAA	854
917_1_16	CD3G	エクソン1	+	chr11:118344466-118344491	UUCUUCUUCAAGGUAAGGGCCUACU	855
917_1_17	CD3G	エクソン1	+	chr11:118344467-118344492	UCUUCUUCAAGGUAAGGGCCUACUA	856
917_1_18	CD3G	エクソン1	+	chr11:118344468-118344493	CUUCUUCAAGGUAAGGGCCUACUAG	857
917_1_19	CD3G	エクソン1	+	chr11:118344473-118344498	UCAAGGUAAGGGCCUACUAGGGGUC	858
917_1_20	CD3G	エクソン1	-	chr11:118344323-118344348	UCACUGGCUCCACCCAUCACUGUUG	859
917_1_21	CD3G	エクソン1	-	chr11:118344324-118344349	AUCACUGGCUCCACCCAUCACUGUU	860

【０４０３】

【表１－３６】

917_1_22	CD3G	エクソン1	-	chr11:118344325-118344350	GAUCACUGGCUCCACCCAUCACUGU	861
917_1_23	CD3G	エクソン1	-	chr11:118344344-118344369	GUCGGUCGGACACGUCGUCGAUCAC	862
917_1_24	CD3G	エクソン1	-	chr11:118344396-118344421	CAGUCUCUGUCCUCCGGCAAAAGCG	863
917_1_25	CD3G	エクソン1	-	chr11:118344407-118344432	CUGUUCCAUGUCAGUCUCUGUCCUC	864
917_1_26	CD3G	エクソン1	-	chr11:118344443-118344468	AAUGAUAGCCAGGAUGAGGACAGCC	865
917_1_27	CD3G	エクソン1	-	chr11:118344452-118344477	UUGAAGAAGAAUGAUAGCCAGGAUG	866
917_1_28	CD3G	エクソン1	-	chr11:118344458-118344483	CUUACCUUGAAGAAGAAUGAUAGCC	867
917_2_1	CD3G	エクソン2	+	chr11:118349007-118349032	CUCUCUUCUGUCUUUACAGGUACUU	868
917_2_2	CD3G	エクソン2	+	chr11:118349023-118349048	CAGGUACUUUGGCCCAGUCAAUCAA	869
917_2_3	CD3G	エクソン2	+	chr11:118349027-118349052	UACUUUGGCCCAGUCAAUCAAAGGU	870
917_2_4	CD3G	エクソン2	+	chr11:118349035-118349060	CCCAGUCAAUCAAAGGUAGGAGAAA	871
917_2_5	CD3G	エクソン2	-	chr11:118349038-118349063	CCAUUUCUCCUACCUUUGAUUGACU	872
917_2_6	CD3G	エクソン2	-	chr11:118349039-118349064	GCCAUUUCUCCUACCUUUGAUUGAC	873
917_3_1	CD3G	エクソン3	+	chr11:118349726-118349751	GCUUUUCUCAUUUCAGGAAACCACU	874
917_3_2	CD3G	エクソン3	+	chr11:118349732-118349757	CUCAUUUCAGGAAACCACUUGGUUA	875
917_3_3	CD3G	エクソン3	+	chr11:118349754-118349779	UUAAGGUGUAUGACUAUCAAGAAGA	876
917_3_4	CD3G	エクソン3	+	chr11:118349759-118349784	GUGUAUGACUAUCAAGAAGAUGGUU	877
917_3_5	CD3G	エクソン3	+	chr11:118349800-118349825	UGAUGCAGAAGCCAAAAAUAUCACA	878
917_3_6	CD3G	エクソン3	+	chr11:118349811-118349836	CCAAAAAUAUCACAUGGUUUAAAGA	879
917_3_7	CD3G	エクソン3	+	chr11:118349812-118349837	CAAAAAUAUCACAUGGUUUAAAGAU	880
917_3_8	CD3G	エクソン3	+	chr11:118349823-118349848	CAUGGUUUAAAGAUGGGAAGAUGAU	881
917_3_9	CD3G	エクソン3	+	chr11:118349851-118349876	CUUCCUAACUGAAGAUAAAAAAAAAA	882
917_3_10	CD3G	エクソン3	+	chr11:118349858-118349883	ACUGAAGAUAAAAAAAAAAUGGAAUC	883
917_3_11	CD3G	エクソン3	+	chr11:118349859-118349884	CUGAAGAUAAAAAAAAAAUGGAAUCU	884
917_3_12	CD3G	エクソン3	+	chr11:118349873-118349898	AAAUGGAAUCUGGGAAGUAAUGCCA	885

【０４０４】

【表１－３７】

917_3_13	CD3G	エクソン3	+	chr11:118349883-118349908	UGGGAAGUAAUGCCAAGGACCCUCG	886
917_3_14	CD3G	エクソン3	+	chr11:118349884-118349909	GGGAAGUAAUGCCAAGGACCCUCGA	887
917_3_15	CD3G	エクソン3	+	chr11:118349901-118349926	ACCCUCGAGGGAUGUAUCAGUGUAA	888
917_3_16	CD3G	エクソン3	+	chr11:118349960-118349985	UAUUACAGAAGUAUGUAAUCCCCUU	889
917_3_17	CD3G	エクソン3	-	chr11:118349724-118349749	UGGUUUCCUGAAAUGAGAAAAGCCG	890
917_3_18	CD3G	エクソン3	-	chr11:118349749-118349774	UUGAUAGUCAUACACCUUAACCAAG	891
917_3_19	CD3G	エクソン3	-	chr11:118349814-118349839	CCAUCUUUAAACCAUGUGAUAUUUU	892
917_3_20	CD3G	エクソン3	-	chr11:118349857-118349882	AUUCCAUUUUUUUUUAUCUUCAGUU	893
917_3_21	CD3G	エクソン3	-	chr11:118349898-118349923	CACUGAUACAUCCCUCGAGGGUCCU	894
917_3_22	CD3G	エクソン3	-	chr11:118349905-118349930	UCCUUUACACUGAUACAUCCCUCGA	895
917_3_23	CD3G	エクソン3	-	chr11:118349906-118349931	AUCCUUUACACUGAUACAUCCCUCG	896
917_3_24	CD3G	エクソン3	-	chr11:118349951-118349976	ACAUACUUCUGUAAUACACUUGGAG	897
917_3_25	CD3G	エクソン3	-	chr11:118349956-118349981	GGAUUACAUACUUCUGUAAUACACU	898
917_4_1	CD3G	エクソン4	+	chr11:118350566-118350591	UUGAACUAAAUGCAGCCACCAUAUC	899
917_4_2	CD3G	エクソン4	+	chr11:118350611-118350636	UCGUCAGCAUUUUCGUCCUUGCUGU	900
917_4_3	CD3G	エクソン4	+	chr11:118350612-118350637	CGUCAGCAUUUUCGUCCUUGCUGUU	901
917_4_4	CD3G	エクソン4	+	chr11:118350613-118350638	GUCAGCAUUUUCGUCCUUGCUGUUG	902
917_4_5	CD3G	エクソン4	+	chr11:118350629-118350654	UUGCUGUUGGGGUCUACUUCAUUGC	903
917_4_6	CD3G	エクソン4	+	chr11:118350634-118350659	GUUGGGGUCUACUUCAUUGCUGGAC	904
917_4_7	CD3G	エクソン4	+	chr11:118350638-118350663	GGGUCUACUUCAUUGCUGGACAGGA	905
917_4_8	CD3G	エクソン4	+	chr11:118350656-118350681	GACAGGAUGGAGUUCGCCAGUCGAG	906
917_4_9	CD3G	エクソン4	-	chr11:118350540-118350565	GCAGUUCUGACACACUGUAGGGAAA	907
917_4_10	CD3G	エクソン4	-	chr11:118350546-118350571	UUCAAUGCAGUUCUGACACACUGUA	908
917_4_11	CD3G	エクソン4	-	chr11:118350547-118350572	GUUCAAUGCAGUUCUGACACACUGU	909
917_4_12	CD3G	エクソン4	-	chr11:118350584-118350609	UCAGCAAAGAGAAAGCCAGAUAUGG	910

【０４０５】

【表１－３８】

917_4_13	CD3G	エクソン4	-	chr11:118350587-118350612	AUUUCAGCAAAGAGAAAGCCAGAUA	911
917_4_14	CD3G	エクソン4	-	chr11:118350630-118350655	AGCAAUGAAGUAGACCCCAACAGCA	912
917_4_15	CD3G	エクソン4	-	chr11:118350675-118350700	UAAGAGCAUUCUUUUACCUCUCGAC	913
917_5_1	CD3G	エクソン5	+	chr11:118351644-118351669	CUGUUGCCCAAUGACCAGCUCUACC	914
917_5_2	CD3G	エクソン5	+	chr11:118351649-118351674	GCCCAAUGACCAGCUCUACCAGGUA	915
917_5_3	CD3G	エクソン5	+	chr11:118351650-118351675	CCCAAUGACCAGCUCUACCAGGUAA	916
917_5_4	CD3G	エクソン5	+	chr11:118351651-118351676	CCAAUGACCAGCUCUACCAGGUAAG	917
917_5_5	CD3G	エクソン5	-	chr11:118351653-118351678	CCCUUACCUGGUAGAGCUGGUCAUU	918
917_5_6	CD3G	エクソン5	-	chr11:118351654-118351679	CCCCUUACCUGGUAGAGCUGGUCAU	919
917_5_7	CD3G	エクソン5	-	chr11:118351661-118351686	UCUUCAUCCCCUUACCUGGUAGAGC	920
917_5_8	CD3G	エクソン5	-	chr11:118351670-118351695	CUCUUUUAUUCUUCAUCCCCUUACC	921
917_6_1	CD3G	エクソン6	+	chr11:118352385-118352410	CUGUGCUGUCCUUUCCAGCCCCUCA	922
917_6_2	CD3G	エクソン6	+	chr11:118352419-118352444	AAGAUGACCAGUACAGCCACCUUCA	923
917_6_3	CD3G	エクソン6	+	chr11:118352432-118352457	CAGCCACCUUCAAGGAAACCAGUUG	924
917_6_4	CD3G	エクソン6	+	chr11:118352435-118352460	CCACCUUCAAGGAAACCAGUUGAGG	925
917_6_5	CD3G	エクソン6	+	chr11:118352448-118352473	AACCAGUUGAGGAGGAAUUGAACUC	926
917_6_6	CD3G	エクソン6	+	chr11:118352460-118352485	AGGAAUUGAACUCAGGACUCAGAGU	927
917_6_7	CD3G	エクソン6	+	chr11:118352463-118352488	AAUUGAACUCAGGACUCAGAGUAGG	928
917_6_8	CD3G	エクソン6	+	chr11:118352464-118352489	AUUGAACUCAGGACUCAGAGUAGGU	929
917_6_9	CD3G	エクソン6	-	chr11:118352397-118352422	CUUCUCGAUCCUUGAGGGGCUGGAA	930
917_6_10	CD3G	エクソン6	-	chr11:118352402-118352427	GUCAUCUUCUCGAUCCUUGAGGGGC	931
917_6_11	CD3G	エクソン6	-	chr11:118352406-118352431	ACUGGUCAUCUUCUCGAUCCUUGAG	932
917_6_12	CD3G	エクソン6	-	chr11:118352407-118352432	UACUGGUCAUCUUCUCGAUCCUUGA	933
917_6_13	CD3G	エクソン6	-	chr11:118352408-118352433	GUACUGGUCAUCUUCUCGAUCCUUG	934
917_6_14	CD3G	エクソン6	-	chr11:118352429-118352454	CUGGUUUCCUUGAAGGUGGCUGUAC	935

【０４０６】

【表１－３９】

917_6_15	CD3G	エクソン6	-	chr11:118352438-118352463	CCUCCUCAACUGGUUUCCUUGAAGG	936
917_6_16	CD3G	エクソン6	-	chr11:118352441-118352466	AUUCCUCCUCAACUGGUUUCCUUGA	937
917_6_17	CD3G	エクソン6	-	chr11:118352453-118352478	GUCCUGAGUUCAAUUCCUCCUCAAC	938
917_7_1	CD3G	エクソン7	+	chr11:118353096-118353121	AUUGCAAUUUUUCUUUUUUCAGUCC	939
917_7_2	CD3G	エクソン7	+	chr11:118353142-118353167	UUCCCAGAAUCAAAGCAAUGCAUUU	940
917_7_3	CD3G	エクソン7	+	chr11:118353188-118353213	ACUUUCAGCCCUAAAUCUAGACUCA	941
917_7_4	CD3G	エクソン7	+	chr11:118353208-118353233	ACUCAAGGUUCCCAGAGAUGACAAA	942
917_7_5	CD3G	エクソン7	+	chr11:118353218-118353243	CCCAGAGAUGACAAAUGGAGAAGAA	943
917_7_6	CD3G	エクソン7	+	chr11:118353236-118353261	AGAAGAAAGGCCAUCAGAGCAAAUU	944
917_7_7	CD3G	エクソン7	+	chr11:118353237-118353262	GAAGAAAGGCCAUCAGAGCAAAUUU	945
917_7_8	CD3G	エクソン7	+	chr11:118353238-118353263	AAGAAAGGCCAUCAGAGCAAAUUUG	946
917_7_9	CD3G	エクソン7	+	chr11:118353239-118353264	AGAAAGGCCAUCAGAGCAAAUUUGG	947
917_7_10	CD3G	エクソン7	+	chr11:118353298-118353323	ACUGUGUUUCAGAAGCGCCACCUAU	948
917_7_11	CD3G	エクソン7	+	chr11:118353299-118353324	CUGUGUUUCAGAAGCGCCACCUAUU	949
917_7_12	CD3G	エクソン7	+	chr11:118353300-118353325	UGUGUUUCAGAAGCGCCACCUAUUG	950
917_7_13	CD3G	エクソン7	+	chr11:118353342-118353367	AAAAUGAAAAGAUCAAAUAACCCCC	951
917_7_14	CD3G	エクソン7	-	chr11:118353122-118353147	GGGAACUGAAUAGGAGGAGAACACC	952
917_7_15	CD3G	エクソン7	-	chr11:118353133-118353158	GCUUUGAUUCUGGGAACUGAAUAGG	953
917_7_16	CD3G	エクソン7	-	chr11:118353136-118353161	AUUGCUUUGAUUCUGGGAACUGAAU	954
917_7_17	CD3G	エクソン7	-	chr11:118353147-118353172	UUCCAAAAUGCAUUGCUUUGAUUCU	955
917_7_18	CD3G	エクソン7	-	chr11:118353148-118353173	UUUCCAAAAUGCAUUGCUUUGAUUC	956
917_7_19	CD3G	エクソン7	-	chr11:118353179-118353204	AUUUAGGGCUGAAAGUCUCUCUGCU	957
917_7_20	CD3G	エクソン7	-	chr11:118353199-118353224	UCUGGGAACCUUGAGUCUAGAUUUA	958
917_7_21	CD3G	エクソン7	-	chr11:118353200-118353225	CUCUGGGAACCUUGAGUCUAGAUUU	959
917_7_22	CD3G	エクソン7	-	chr11:118353221-118353246	CCUUUCUUCUCCAUUUGUCAUCUCU	960

【０４０７】

【表１－４０】

917_7_23	CD3G	エクソン7	-	chr11:118353222-118353247	GCCUUUCUUCUCCAUUUGUCAUCUC	961
917_7_24	CD3G	エクソン7	-	chr11:118353249-118353274	UGAGAAACCCCCAAAUUUGCUCUGA	962
917_7_25	CD3G	エクソン7	-	chr11:118353318-118353343	UUCUUUUACAAUUUUCCCCAAUAGG	963
917_7_26	CD3G	エクソン7	-	chr11:118353321-118353346	UUUUUCUUUUACAAUUUUCCCCAAU	964
917_7_27	CD3G	エクソン7	-	chr11:118353365-118353390	ACAAAAAAUUAUAUUCAAAUCCAGG	965
917_7_28	CD3G	エクソン7	-	chr11:118353366-118353391	CACAAAAAAUUAUAUUCAAAUCCAG	966
917_7_29	CD3G	エクソン7	-	chr11:118353367-118353392	ACACAAAAAAUUAUAUUCAAAUCCA	967
917_7_30	CD3G	エクソン7	-	chr11:118353368-118353393	AACACAAAAAAUUAUAUUCAAAUCC	968
3105_1_1	HLA-A	エクソン1	+	chr6:29942466-29942491	CCAGAGAAGCCAAUCAGUGUCGUCG	969
3105_1_2	HLA-A	エクソン1	+	chr6:29942498-29942523	UGUUCUAAAGCCCGCACGCACCCAC	970
3105_1_3	HLA-A	エクソン1	+	chr6:29942499-29942524	GUUCUAAAGCCCGCACGCACCCACC	971
3105_1_4	HLA-A	エクソン1	+	chr6:29942525-29942550	GGACUCAGAUUCUCCCCAGACGCCG	972
3105_1_5	HLA-A	エクソン1	+	chr6:29942529-29942554	UCAGAUUCUCCCCAGACGCCGAGGA	973
3105_1_6	HLA-A	エクソン1	+	chr6:29942538-29942563	CCCCAGACGCCGAGGAUGGCCGUCA	974
3105_1_7	HLA-A	エクソン1	+	chr6:29942568-29942593	CCCCGAACCCUCCUCCUGCUACUCU	975
3105_1_8	HLA-A	エクソン1	+	chr6:29942569-29942594	CCCGAACCCUCCUCCUGCUACUCUC	976
3105_1_9	HLA-A	エクソン1	+	chr6:29942570-29942595	CCGAACCCUCCUCCUGCUACUCUCG	977
3105_1_10	HLA-A	エクソン1	+	chr6:29942571-29942596	CGAACCCUCCUCCUGCUACUCUCGG	978
3105_1_11	HLA-A	エクソン1	+	chr6:29942577-29942602	CUCCUCCUGCUACUCUCGGGGGCCC	979
3105_1_12	HLA-A	エクソン1	+	chr6:29942594-29942619	GGGGGCCCUGGCCCUGACCCAGACC	980
3105_1_13	HLA-A	エクソン1	+	chr6:29942595-29942620	GGGGCCCUGGCCCUGACCCAGACCU	981
3105_1_14	HLA-A	エクソン1	+	chr6:29942598-29942623	GCCCUGGCCCUGACCCAGACCUGGG	982
3105_1_15	HLA-A	エクソン1	+	chr6:29942599-29942624	CCCUGGCCCUGACCCAGACCUGGGC	983
3105_1_16	HLA-A	エクソン1	+	chr6:29942608-29942633	UGACCCAGACCUGGGCGGGUGAGUG	984
3105_1_17	HLA-A	エクソン1	+	chr6:29942609-29942634	GACCCAGACCUGGGCGGGUGAGUGC	985

【０４０８】

【表１－４１】

3105_1_18	HLA-A	エクソン1	+	chr6:29942610-29942635	ACCCAGACCUGGGCGGGUGAGUGCG	986
3105_1_19	HLA-A	エクソン1	+	chr6:29942614-29942639	AGACCUGGGCGGGUGAGUGCGGGGU	987
3105_1_20	HLA-A	エクソン1	+	chr6:29942615-29942640	GACCUGGGCGGGUGAGUGCGGGGUC	988
3105_1_21	HLA-A	エクソン1	+	chr6:29942618-29942643	CUGGGCGGGUGAGUGCGGGGUCGGG	989
3105_1_22	HLA-A	エクソン1	+	chr6:29942619-29942644	UGGGCGGGUGAGUGCGGGGUCGGGA	990
3105_1_23	HLA-A	エクソン1	-	chr6:29942450-29942475	CUUCUCUGGAAACCCGACACCCAAU	991
3105_1_24	HLA-A	エクソン1	-	chr6:29942451-29942476	GCUUCUCUGGAAACCCGACACCCAA	992
3105_1_25	HLA-A	エクソン1	-	chr6:29942469-29942494	CCGCGACGACACUGAUUGGCUUCUC	993
3105_1_26	HLA-A	エクソン1	-	chr6:29942478-29942503	GAACAGCGACCGCGACGACACUGAU	994
3105_1_27	HLA-A	エクソン1	-	chr6:29942511-29942536	AAUCUGAGUCCCGGUGGGUGCGUGC	995
3105_1_28	HLA-A	エクソン1	-	chr6:29942512-29942537	GAAUCUGAGUCCCGGUGGGUGCGUG	996
3105_1_29	HLA-A	エクソン1	-	chr6:29942521-29942546	GUCUGGGGAGAAUCUGAGUCCCGGU	997
3105_1_30	HLA-A	エクソン1	-	chr6:29942522-29942547	CGUCUGGGGAGAAUCUGAGUCCCGG	998
3105_1_31	HLA-A	エクソン1	-	chr6:29942525-29942550	CGGCGUCUGGGGAGAAUCUGAGUCC	999
3105_1_32	HLA-A	エクソン1	-	chr6:29942541-29942566	CCAUGACGGCCAUCCUCGGCGUCUG	1000
3105_1_33	HLA-A	エクソン1	-	chr6:29942542-29942567	GCCAUGACGGCCAUCCUCGGCGUCU	1001
3105_1_34	HLA-A	エクソン1	-	chr6:29942543-29942568	CGCCAUGACGGCCAUCCUCGGCGUC	1002
3105_1_35	HLA-A	エクソン1	-	chr6:29942550-29942575	UUCGGGGCGCCAUGACGGCCAUCCU	1003
3105_1_36	HLA-A	エクソン1	-	chr6:29942560-29942585	AGGAGGAGGGUUCGGGGCGCCAUGA	1004
3105_1_37	HLA-A	エクソン1	-	chr6:29942571-29942596	CCGAGAGUAGCAGGAGGAGGGUUCG	1005
3105_1_38	HLA-A	エクソン1	-	chr6:29942572-29942597	CCCGAGAGUAGCAGGAGGAGGGUUC	1006
3105_1_39	HLA-A	エクソン1	-	chr6:29942573-29942598	CCCCGAGAGUAGCAGGAGGAGGGUU	1007
3105_1_40	HLA-A	エクソン1	-	chr6:29942578-29942603	AGGGCCCCCGAGAGUAGCAGGAGGA	1008
3105_1_41	HLA-A	エクソン1	-	chr6:29942579-29942604	CAGGGCCCCCGAGAGUAGCAGGAGG	1009
3105_1_42	HLA-A	エクソン1	-	chr6:29942582-29942607	GGCCAGGGCCCCCGAGAGUAGCAGG	1010

【０４０９】

【表１－４２】

3105_1_43	HLA-A	エクソン1	-	chr6:29942585-29942610	CAGGGCCAGGGCCCCCGAGAGUAGC	1011
3105_1_44	HLA-A	エクソン1	-	chr6:29942602-29942627	CCCGCCCAGGUCUGGGUCAGGGCCA	1012
3105_1_45	HLA-A	エクソン1	-	chr6:29942603-29942628	ACCCGCCCAGGUCUGGGUCAGGGCC	1013
3105_1_46	HLA-A	エクソン1	-	chr6:29942608-29942633	CACUCACCCGCCCAGGUCUGGGUCA	1014
3105_1_47	HLA-A	エクソン1	-	chr6:29942609-29942634	GCACUCACCCGCCCAGGUCUGGGUC	1015
3105_1_48	HLA-A	エクソン1	-	chr6:29942614-29942639	ACCCCGCACUCACCCGCCCAGGUCU	1016
3105_1_49	HLA-A	エクソン1	-	chr6:29942615-29942640	GACCCCGCACUCACCCGCCCAGGUC	1017
3105_1_50	HLA-A	エクソン1	-	chr6:29942620-29942645	CUCCCGACCCCGCACUCACCCGCCC	1018
3105_2_1	HLA-A	エクソン2	+	chr6:29942745-29942770	CUCGCCCCCAGGCUCCCACUCCAUG	1019
3105_2_2	HLA-A	エクソン2	+	chr6:29942769-29942794	GAGGUAUUUCUUCACAUCCGUGUCC	1020
3105_2_3	HLA-A	エクソン2	+	chr6:29942774-29942799	AUUUCUUCACAUCCGUGUCCCGGCC	1021
3105_2_4	HLA-A	エクソン2	+	chr6:29942780-29942805	UCACAUCCGUGUCCCGGCCCGGCCG	1022
3105_2_5	HLA-A	エクソン2	+	chr6:29942781-29942806	CACAUCCGUGUCCCGGCCCGGCCGC	1023
3105_2_6	HLA-A	エクソン2	+	chr6:29942782-29942807	ACAUCCGUGUCCCGGCCCGGCCGCG	1024
3105_2_7	HLA-A	エクソン2	+	chr6:29942803-29942828	CGCGGGGAGCCCCGCUUCAUCGCCG	1025
3105_2_8	HLA-A	エクソン2	+	chr6:29942804-29942829	GCGGGGAGCCCCGCUUCAUCGCCGU	1026
3105_2_9	HLA-A	エクソン2	+	chr6:29942812-29942837	CCCCGCUUCAUCGCCGUGGGCUACG	1027
3105_2_10	HLA-A	エクソン2	+	chr6:29942832-29942857	CUACGUGGACGACACGCAGUUCGUG	1028
3105_2_11	HLA-A	エクソン2	+	chr6:29942859-29942884	GUUCGACAGCGACGCCGCGAGCCAG	1029
3105_2_12	HLA-A	エクソン2	+	chr6:29942863-29942888	GACAGCGACGCCGCGAGCCAGAGGA	1030
3105_2_13	HLA-A	エクソン2	+	chr6:29942871-29942896	CGCCGCGAGCCAGAGGAUGGAGCCG	1031
3105_2_14	HLA-A	エクソン2	+	chr6:29942872-29942897	GCCGCGAGCCAGAGGAUGGAGCCGC	1032
3105_2_15	HLA-A	エクソン2	+	chr6:29942880-29942905	CCAGAGGAUGGAGCCGCGGGCGCCG	1033
3105_2_16	HLA-A	エクソン2	+	chr6:29942890-29942915	GAGCCGCGGGCGCCGUGGAUAGAGC	1034
3105_2_17	HLA-A	エクソン2	+	chr6:29942893-29942918	CCGCGGGCGCCGUGGAUAGAGCAGG	1035

【０４１０】

【表１－４３】

3105_2_18	HLA-A	エクソン2	+	chr6:29942894-29942919	CGCGGGCGCCGUGGAUAGAGCAGGA	1036
3105_2_19	HLA-A	エクソン2	+	chr6:29942895-29942920	GCGGGCGCCGUGGAUAGAGCAGGAG	1037
3105_2_20	HLA-A	エクソン2	+	chr6:29942899-29942924	GCGCCGUGGAUAGAGCAGGAGGGGC	1038
3105_2_21	HLA-A	エクソン2	+	chr6:29942907-29942932	GAUAGAGCAGGAGGGGCCGGAGUAU	1039
3105_2_22	HLA-A	エクソン2	+	chr6:29942908-29942933	AUAGAGCAGGAGGGGCCGGAGUAUU	1040
3105_2_23	HLA-A	エクソン2	+	chr6:29942914-29942939	CAGGAGGGGCCGGAGUAUUGGGACC	1041
3105_2_24	HLA-A	エクソン2	+	chr6:29942922-29942947	GCCGGAGUAUUGGGACCAGGAGACA	1042
3105_2_25	HLA-A	エクソン2	+	chr6:29942932-29942957	UGGGACCAGGAGACACGGAAUGUGA	1043
3105_2_26	HLA-A	エクソン2	+	chr6:29942956-29942981	AAGGCCCAGUCACAGACUGACCGAG	1044
3105_2_27	HLA-A	エクソン2	+	chr6:29942962-29942987	CAGUCACAGACUGACCGAGUGGACC	1045
3105_2_28	HLA-A	エクソン2	+	chr6:29942963-29942988	AGUCACAGACUGACCGAGUGGACCU	1046
3105_2_29	HLA-A	エクソン2	+	chr6:29942964-29942989	GUCACAGACUGACCGAGUGGACCUG	1047
3105_2_30	HLA-A	エクソン2	+	chr6:29942975-29943000	ACCGAGUGGACCUGGGGACCCUGCG	1048
3105_2_31	HLA-A	エクソン2	+	chr6:29942995-29943020	CUGCGCGGCUACUACAACCAGAGCG	1049
3105_2_32	HLA-A	エクソン2	+	chr6:29942999-29943024	GCGGCUACUACAACCAGAGCGAGGC	1050
3105_2_33	HLA-A	エクソン2	+	chr6:29943012-29943037	CCAGAGCGAGGCCGGUGAGUGACCC	1051
3105_2_34	HLA-A	エクソン2	+	chr6:29943016-29943041	AGCGAGGCCGGUGAGUGACCCCGGC	1052
3105_2_35	HLA-A	エクソン2	+	chr6:29943017-29943042	GCGAGGCCGGUGAGUGACCCCGGCC	1053
3105_2_36	HLA-A	エクソン2	+	chr6:29943018-29943043	CGAGGCCGGUGAGUGACCCCGGCCG	1054
3105_2_37	HLA-A	エクソン2	+	chr6:29943019-29943044	GAGGCCGGUGAGUGACCCCGGCCGG	1055
3105_2_38	HLA-A	エクソン2	-	chr6:29942742-29942767	GGAGUGGGAGCCUGGGGGCGAGCAG	1056
3105_2_39	HLA-A	エクソン2	-	chr6:29942752-29942777	AAUACCUCAUGGAGUGGGAGCCUGG	1057
3105_2_40	HLA-A	エクソン2	-	chr6:29942753-29942778	AAAUACCUCAUGGAGUGGGAGCCUG	1058
3105_2_41	HLA-A	エクソン2	-	chr6:29942754-29942779	GAAAUACCUCAUGGAGUGGGAGCCU	1059
3105_2_42	HLA-A	エクソン2	-	chr6:29942755-29942780	AGAAAUACCUCAUGGAGUGGGAGCC	1060

【０４１１】

【表１－４４】

3105_2_43	HLA-A	エクソン2	-	chr6:29942762-29942787	GAUGUGAAGAAAUACCUCAUGGAGU	1061
3105_2_44	HLA-A	エクソン2	-	chr6:29942763-29942788	GGAUGUGAAGAAAUACCUCAUGGAG	1062
3105_2_45	HLA-A	エクソン2	-	chr6:29942768-29942793	GACACGGAUGUGAAGAAAUACCUCA	1063
3105_2_46	HLA-A	エクソン2	-	chr6:29942789-29942814	GGCUCCCCGCGGCCGGGCCGGGACA	1064
3105_2_47	HLA-A	エクソン2	-	chr6:29942795-29942820	AAGCGGGGCUCCCCGCGGCCGGGCC	1065
3105_2_48	HLA-A	エクソン2	-	chr6:29942796-29942821	GAAGCGGGGCUCCCCGCGGCCGGGC	1066
3105_2_49	HLA-A	エクソン2	-	chr6:29942800-29942825	CGAUGAAGCGGGGCUCCCCGCGGCC	1067
3105_2_50	HLA-A	エクソン2	-	chr6:29942801-29942826	GCGAUGAAGCGGGGCUCCCCGCGGC	1068
3105_2_51	HLA-A	エクソン2	-	chr6:29942805-29942830	CACGGCGAUGAAGCGGGGCUCCCCG	1069
3105_2_52	HLA-A	エクソン2	-	chr6:29942815-29942840	CCACGUAGCCCACGGCGAUGAAGCG	1070
3105_2_53	HLA-A	エクソン2	-	chr6:29942816-29942841	UCCACGUAGCCCACGGCGAUGAAGC	1071
3105_2_54	HLA-A	エクソン2	-	chr6:29942817-29942842	GUCCACGUAGCCCACGGCGAUGAAG	1072
3105_2_55	HLA-A	エクソン2	-	chr6:29942828-29942853	AACUGCGUGUCGUCCACGUAGCCCA	1073
3105_2_56	HLA-A	エクソン2	-	chr6:29942876-29942901	GCCCGCGGCUCCAUCCUCUGGCUCG	1074
3105_2_57	HLA-A	エクソン2	-	chr6:29942883-29942908	CCACGGCGCCCGCGGCUCCAUCCUC	1075
3105_2_58	HLA-A	エクソン2	-	chr6:29942896-29942921	CCUCCUGCUCUAUCCACGGCGCCCG	1076
3105_2_59	HLA-A	エクソン2	-	chr6:29942905-29942930	ACUCCGGCCCCUCCUGCUCUAUCCA	1077
3105_2_60	HLA-A	エクソン2	-	chr6:29942926-29942951	UCCGUGUCUCCUGGUCCCAAUACUC	1078
3105_2_61	HLA-A	エクソン2	-	chr6:29942940-29942965	CUGGGCCUUCACAUUCCGUGUCUCC	1079
3105_2_62	HLA-A	エクソン2	-	chr6:29942963-29942988	AGGUCCACUCGGUCAGUCUGUGACU	1080
3105_2_63	HLA-A	エクソン2	-	chr6:29942964-29942989	CAGGUCCACUCGGUCAGUCUGUGAC	1081
3105_2_64	HLA-A	エクソン2	-	chr6:29942979-29943004	GCCGCGCAGGGUCCCCAGGUCCACU	1082
3105_2_65	HLA-A	エクソン2	-	chr6:29942988-29943013	GUUGUAGUAGCCGCGCAGGGUCCCC	1083
3105_2_66	HLA-A	エクソン2	-	chr6:29942996-29943021	UCGCUCUGGUUGUAGUAGCCGCGCA	1084
3105_2_67	HLA-A	エクソン2	-	chr6:29942997-29943022	CUCGCUCUGGUUGUAGUAGCCGCGC	1085

【０４１２】

【表１－４５】

3105_2_68	HLA-A	エクソン2	-	chr6:29943015-29943040	CCGGGGUCACUCACCGGCCUCGCUC	1086
3105_2_69	HLA-A	エクソン2	-	chr6:29943026-29943051	UGCGCCCCCGGCCGGGGUCACUCAC	1087
3105_3_1	HLA-A	エクソン3	+	chr6:29943267-29943292	GUUCUCACACCAUCCAGAUAAUGUA	1088
3105_3_2	HLA-A	エクソン3	+	chr6:29943278-29943303	AUCCAGAUAAUGUAUGGCUGCGACG	1089
3105_3_3	HLA-A	エクソン3	+	chr6:29943279-29943304	UCCAGAUAAUGUAUGGCUGCGACGU	1090
3105_3_4	HLA-A	エクソン3	+	chr6:29943280-29943305	CCAGAUAAUGUAUGGCUGCGACGUG	1091
3105_3_5	HLA-A	エクソン3	+	chr6:29943284-29943309	AUAAUGUAUGGCUGCGACGUGGGGU	1092
3105_3_6	HLA-A	エクソン3	+	chr6:29943288-29943313	UGUAUGGCUGCGACGUGGGGUCGGA	1093
3105_3_7	HLA-A	エクソン3	+	chr6:29943289-29943314	GUAUGGCUGCGACGUGGGGUCGGAC	1094
3105_3_8	HLA-A	エクソン3	+	chr6:29943303-29943328	UGGGGUCGGACGGGCGCUUCCUCCG	1095
3105_3_9	HLA-A	エクソン3	+	chr6:29943304-29943329	GGGGUCGGACGGGCGCUUCCUCCGC	1096
3105_3_10	HLA-A	エクソン3	+	chr6:29943310-29943335	GGACGGGCGCUUCCUCCGCGGGUAC	1097
3105_3_11	HLA-A	エクソン3	+	chr6:29943314-29943339	GGGCGCUUCCUCCGCGGGUACCGGC	1098
3105_3_12	HLA-A	エクソン3	+	chr6:29943327-29943352	GCGGGUACCGGCAGGACGCCUACGA	1099
3105_3_13	HLA-A	エクソン3	+	chr6:29943332-29943357	UACCGGCAGGACGCCUACGACGGCA	1100
3105_3_14	HLA-A	エクソン3	+	chr6:29943353-29943378	GGCAAGGAUUACAUCGCCCUGAACG	1101
3105_3_15	HLA-A	エクソン3	+	chr6:29943367-29943392	CGCCCUGAACGAGGACCUGCGCUCU	1102
3105_3_16	HLA-A	エクソン3	+	chr6:29943374-29943399	AACGAGGACCUGCGCUCUUGGACCG	1103
3105_3_17	HLA-A	エクソン3	+	chr6:29943377-29943402	GAGGACCUGCGCUCUUGGACCGCGG	1104
3105_3_18	HLA-A	エクソン3	+	chr6:29943383-29943408	CUGCGCUCUUGGACCGCGGCGGACA	1105
3105_3_19	HLA-A	エクソン3	+	chr6:29943386-29943411	CGCUCUUGGACCGCGGCGGACAUGG	1106
3105_3_20	HLA-A	エクソン3	+	chr6:29943409-29943434	GGCGGCUCAGAUCACCAAGCGCAAG	1107
3105_3_21	HLA-A	エクソン3	+	chr6:29943410-29943435	GCGGCUCAGAUCACCAAGCGCAAGU	1108
3105_3_22	HLA-A	エクソン3	+	chr6:29943413-29943438	GCUCAGAUCACCAAGCGCAAGUGGG	1109
3105_3_23	HLA-A	エクソン3	+	chr6:29943416-29943441	CAGAUCACCAAGCGCAAGUGGGAGG	1110

【０４１３】

【表１－４６】

3105_3_24	HLA-A	エクソン3	+	chr6:29943425-29943450	AAGCGCAAGUGGGAGGCGGCCCAUG	1111
3105_3_25	HLA-A	エクソン3	+	chr6:29943428-29943453	CGCAAGUGGGAGGCGGCCCAUGAGG	1112
3105_3_26	HLA-A	エクソン3	+	chr6:29943449-29943474	GAGGCGGAGCAGUUGAGAGCCUACC	1113
3105_3_27	HLA-A	エクソン3	+	chr6:29943453-29943478	CGGAGCAGUUGAGAGCCUACCUGGA	1114
3105_3_28	HLA-A	エクソン3	+	chr6:29943464-29943489	AGAGCCUACCUGGAUGGCACGUGCG	1115
3105_3_29	HLA-A	エクソン3	+	chr6:29943469-29943494	CUACCUGGAUGGCACGUGCGUGGAG	1116
3105_3_30	HLA-A	エクソン3	+	chr6:29943485-29943510	UGCGUGGAGUGGCUCCGCAGAUACC	1117
3105_3_31	HLA-A	エクソン3	+	chr6:29943492-29943517	AGUGGCUCCGCAGAUACCUGGAGAA	1118
3105_3_32	HLA-A	エクソン3	+	chr6:29943493-29943518	GUGGCUCCGCAGAUACCUGGAGAAC	1119
3105_3_33	HLA-A	エクソン3	+	chr6:29943497-29943522	CUCCGCAGAUACCUGGAGAACGGGA	1120
3105_3_34	HLA-A	エクソン3	+	chr6:29943515-29943540	AACGGGAAGGAGACGCUGCAGCGCA	1121
3105_3_35	HLA-A	エクソン3	+	chr6:29943516-29943541	ACGGGAAGGAGACGCUGCAGCGCAC	1122
3105_3_36	HLA-A	エクソン3	+	chr6:29943523-29943548	GGAGACGCUGCAGCGCACGGGUACC	1123
3105_3_37	HLA-A	エクソン3	+	chr6:29943524-29943549	GAGACGCUGCAGCGCACGGGUACCA	1124
3105_3_38	HLA-A	エクソン3	+	chr6:29943525-29943550	AGACGCUGCAGCGCACGGGUACCAG	1125
3105_3_39	HLA-A	エクソン3	+	chr6:29943531-29943556	UGCAGCGCACGGGUACCAGGGGCCA	1126
3105_3_40	HLA-A	エクソン3	+	chr6:29943532-29943557	GCAGCGCACGGGUACCAGGGGCCAC	1127
3105_3_41	HLA-A	エクソン3	+	chr6:29943533-29943558	CAGCGCACGGGUACCAGGGGCCACG	1128
3105_3_42	HLA-A	エクソン3	-	chr6:29943252-29943277	GUGUGAGAACCUGGCCCCGACCCCG	1129
3105_3_43	HLA-A	エクソン3	-	chr6:29943266-29943291	ACAUUAUCUGGAUGGUGUGAGAACC	1130
3105_3_44	HLA-A	エクソン3	-	chr6:29943279-29943304	ACGUCGCAGCCAUACAUUAUCUGGA	1131
3105_3_45	HLA-A	エクソン3	-	chr6:29943283-29943308	CCCCACGUCGCAGCCAUACAUUAUC	1132
3105_3_46	HLA-A	エクソン3	-	chr6:29943325-29943350	GUAGGCGUCCUGCCGGUACCCGCGG	1133
3105_3_47	HLA-A	エクソン3	-	chr6:29943328-29943353	GUCGUAGGCGUCCUGCCGGUACCCG	1134
3105_3_48	HLA-A	エクソン3	-	chr6:29943337-29943362	AUCCUUGCCGUCGUAGGCGUCCUGC	1135

【０４１４】

【表１－４７】

3105_3_49	HLA-A	エクソン3	-	chr6:29943348-29943373	AGGGCGAUGUAAUCCUUGCCGUCGU	1136
3105_3_50	HLA-A	エクソン3	-	chr6:29943372-29943397	GUCCAAGAGCGCAGGUCCUCGUUCA	1137
3105_3_51	HLA-A	エクソン3	-	chr6:29943373-29943398	GGUCCAAGAGCGCAGGUCCUCGUUC	1138
3105_3_52	HLA-A	エクソン3	-	chr6:29943385-29943410	CAUGUCCGCCGCGGUCCAAGAGCGC	1139
3105_3_53	HLA-A	エクソン3	-	chr6:29943399-29943424	GUGAUCUGAGCCGCCAUGUCCGCCG	1140
3105_3_54	HLA-A	エクソン3	-	chr6:29943426-29943451	UCAUGGGCCGCCUCCCACUUGCGCU	1141
3105_3_55	HLA-A	エクソン3	-	chr6:29943447-29943472	UAGGCUCUCAACUGCUCCGCCUCAU	1142
3105_3_56	HLA-A	エクソン3	-	chr6:29943448-29943473	GUAGGCUCUCAACUGCUCCGCCUCA	1143
3105_3_57	HLA-A	エクソン3	-	chr6:29943471-29943496	CACUCCACGCACGUGCCAUCCAGGU	1144
3105_3_58	HLA-A	エクソン3	-	chr6:29943475-29943500	GAGCCACUCCACGCACGUGCCAUCC	1145
3105_3_59	HLA-A	エクソン3	-	chr6:29943502-29943527	CUCCUUCCCGUUCUCCAGGUAUCUG	1146
3105_3_60	HLA-A	エクソン3	-	chr6:29943511-29943536	CUGCAGCGUCUCCUUCCCGUUCUCC	1147
3105_4_1	HLA-A	エクソン4	+	chr6:29944141-29944166	ACCCACCACCCCAUCUCUGACCAUG	1148
3105_4_2	HLA-A	エクソン4	+	chr6:29944152-29944177	CAUCUCUGACCAUGAGGCCACCCUG	1149
3105_4_3	HLA-A	エクソン4	+	chr6:29944158-29944183	UGACCAUGAGGCCACCCUGAGGUGC	1150
3105_4_4	HLA-A	エクソン4	+	chr6:29944159-29944184	GACCAUGAGGCCACCCUGAGGUGCU	1151
3105_4_5	HLA-A	エクソン4	+	chr6:29944165-29944190	GAGGCCACCCUGAGGUGCUGGGCCC	1152
3105_4_6	HLA-A	エクソン4	+	chr6:29944166-29944191	AGGCCACCCUGAGGUGCUGGGCCCU	1153
3105_4_7	HLA-A	エクソン4	+	chr6:29944180-29944205	UGCUGGGCCCUGGGCUUCUACCCUG	1154
3105_4_8	HLA-A	エクソン4	+	chr6:29944197-29944222	CUACCCUGCGGAGAUCACACUGACC	1155
3105_4_9	HLA-A	エクソン4	+	chr6:29944203-29944228	UGCGGAGAUCACACUGACCUGGCAG	1156
3105_4_10	HLA-A	エクソン4	+	chr6:29944204-29944229	GCGGAGAUCACACUGACCUGGCAGC	1157
3105_4_11	HLA-A	エクソン4	+	chr6:29944208-29944233	AGAUCACACUGACCUGGCAGCGGGA	1158
3105_4_12	HLA-A	エクソン4	+	chr6:29944209-29944234	GAUCACACUGACCUGGCAGCGGGAU	1159
3105_4_13	HLA-A	エクソン4	+	chr6:29944210-29944235	AUCACACUGACCUGGCAGCGGGAUG	1160

【０４１５】

【表１－４８】

3105_4_14	HLA-A	エクソン4	+	chr6:29944213-29944238	ACACUGACCUGGCAGCGGGAUGGGG	1161
3105_4_15	HLA-A	エクソン4	+	chr6:29944225-29944250	CAGCGGGAUGGGGAGGACCAGACCC	1162
3105_4_16	HLA-A	エクソン4	+	chr6:29944231-29944256	GAUGGGGAGGACCAGACCCAGGACA	1163
3105_4_17	HLA-A	エクソン4	+	chr6:29944240-29944265	GACCAGACCCAGGACACGGAGCUCG	1164
3105_4_18	HLA-A	エクソン4	+	chr6:29944248-29944273	CCAGGACACGGAGCUCGUGGAGACC	1165
3105_4_19	HLA-A	エクソン4	+	chr6:29944256-29944281	CGGAGCUCGUGGAGACCAGGCCUGC	1166
3105_4_20	HLA-A	エクソン4	+	chr6:29944257-29944282	GGAGCUCGUGGAGACCAGGCCUGCA	1167
3105_4_21	HLA-A	エクソン4	+	chr6:29944258-29944283	GAGCUCGUGGAGACCAGGCCUGCAG	1168
3105_4_22	HLA-A	エクソン4	+	chr6:29944262-29944287	UCGUGGAGACCAGGCCUGCAGGGGA	1169
3105_4_23	HLA-A	エクソン4	+	chr6:29944278-29944303	UGCAGGGGAUGGAACCUUCCAGAAG	1170
3105_4_24	HLA-A	エクソン4	+	chr6:29944279-29944304	GCAGGGGAUGGAACCUUCCAGAAGU	1171
3105_4_25	HLA-A	エクソン4	+	chr6:29944282-29944307	GGGGAUGGAACCUUCCAGAAGUGGG	1172
3105_4_26	HLA-A	エクソン4	+	chr6:29944288-29944313	GGAACCUUCCAGAAGUGGGCGGCUG	1173
3105_4_27	HLA-A	エクソン4	+	chr6:29944291-29944316	ACCUUCCAGAAGUGGGCGGCUGUGG	1174
3105_4_28	HLA-A	エクソン4	+	chr6:29944301-29944326	AGUGGGCGGCUGUGGUGGUGCCUUC	1175
3105_4_29	HLA-A	エクソン4	+	chr6:29944306-29944331	GCGGCUGUGGUGGUGCCUUCUGGAG	1176
3105_4_30	HLA-A	エクソン4	+	chr6:29944339-29944364	AGAUACACCUGCCAUGUGCAGCAUG	1177
3105_4_31	HLA-A	エクソン4	+	chr6:29944340-29944365	GAUACACCUGCCAUGUGCAGCAUGA	1178
3105_4_32	HLA-A	エクソン4	+	chr6:29944368-29944393	UCUGCCCAAGCCCCUCACCCUGAGA	1179
3105_4_33	HLA-A	エクソン4	+	chr6:29944369-29944394	CUGCCCAAGCCCCUCACCCUGAGAU	1180
3105_4_34	HLA-A	エクソン4	+	chr6:29944370-29944395	UGCCCAAGCCCCUCACCCUGAGAUG	1181
3105_4_35	HLA-A	エクソン4	+	chr6:29944375-29944400	AAGCCCCUCACCCUGAGAUGGGGUA	1182
3105_4_36	HLA-A	エクソン4	+	chr6:29944378-29944403	CCCCUCACCCUGAGAUGGGGUAAGG	1183
3105_4_37	HLA-A	エクソン4	+	chr6:29944379-29944404	CCCUCACCCUGAGAUGGGGUAAGGA	1184
3105_4_38	HLA-A	エクソン4	+	chr6:29944385-29944410	CCCUGAGAUGGGGUAAGGAGGGAGA	1185

【０４１６】

【表１－４９】

3105_4_39	HLA-A	エクソン4	+	chr6:29944386-29944411	CCUGAGAUGGGGUAAGGAGGGAGAU	1186
3105_4_40	HLA-A	エクソン4	+	chr6:29944387-29944412	CUGAGAUGGGGUAAGGAGGGAGAUG	1187
3105_4_41	HLA-A	エクソン4	+	chr6:29944388-29944413	UGAGAUGGGGUAAGGAGGGAGAUGG	1188
3105_4_42	HLA-A	エクソン4	-	chr6:29944116-29944141	CAUAUGUGUCUUGGGGGGGUCUGAC	1189
3105_4_43	HLA-A	エクソン4	-	chr6:29944117-29944142	UCAUAUGUGUCUUGGGGGGGUCUGA	1190
3105_4_44	HLA-A	エクソン4	-	chr6:29944125-29944150	GUGGUGGGUCAUAUGUGUCUUGGGG	1191
3105_4_45	HLA-A	エクソン4	-	chr6:29944126-29944151	GGUGGUGGGUCAUAUGUGUCUUGGG	1192
3105_4_46	HLA-A	エクソン4	-	chr6:29944127-29944152	GGGUGGUGGGUCAUAUGUGUCUUGG	1193
3105_4_47	HLA-A	エクソン4	-	chr6:29944128-29944153	GGGGUGGUGGGUCAUAUGUGUCUUG	1194
3105_4_48	HLA-A	エクソン4	-	chr6:29944129-29944154	UGGGGUGGUGGGUCAUAUGUGUCUU	1195
3105_4_49	HLA-A	エクソン4	-	chr6:29944130-29944155	AUGGGGUGGUGGGUCAUAUGUGUCU	1196
3105_4_50	HLA-A	エクソン4	-	chr6:29944145-29944170	GCCUCAUGGUCAGAGAUGGGGUGGU	1197
3105_4_51	HLA-A	エクソン4	-	chr6:29944146-29944171	GGCCUCAUGGUCAGAGAUGGGGUGG	1198
3105_4_52	HLA-A	エクソン4	-	chr6:29944149-29944174	GGUGGCCUCAUGGUCAGAGAUGGGG	1199
3105_4_53	HLA-A	エクソン4	-	chr6:29944152-29944177	CAGGGUGGCCUCAUGGUCAGAGAUG	1200
3105_4_54	HLA-A	エクソン4	-	chr6:29944153-29944178	UCAGGGUGGCCUCAUGGUCAGAGAU	1201
3105_4_55	HLA-A	エクソン4	-	chr6:29944154-29944179	CUCAGGGUGGCCUCAUGGUCAGAGA	1202
3105_4_56	HLA-A	エクソン4	-	chr6:29944164-29944189	GGCCCAGCACCUCAGGGUGGCCUCA	1203
3105_4_57	HLA-A	エクソン4	-	chr6:29944172-29944197	AAGCCCAGGGCCCAGCACCUCAGGG	1204
3105_4_58	HLA-A	エクソン4	-	chr6:29944175-29944200	UAGAAGCCCAGGGCCCAGCACCUCA	1205
3105_4_59	HLA-A	エクソン4	-	chr6:29944176-29944201	GUAGAAGCCCAGGGCCCAGCACCUC	1206
3105_4_60	HLA-A	エクソン4	-	chr6:29944190-29944215	GUGAUCUCCGCAGGGUAGAAGCCCA	1207
3105_4_61	HLA-A	エクソン4	-	chr6:29944191-29944216	UGUGAUCUCCGCAGGGUAGAAGCCC	1208
3105_4_62	HLA-A	エクソン4	-	chr6:29944203-29944228	CUGCCAGGUCAGUGUGAUCUCCGCA	1209
3105_4_63	HLA-A	エクソン4	-	chr6:29944204-29944229	GCUGCCAGGUCAGUGUGAUCUCCGC	1210

【０４１７】

【表１－５０】

3105_4_64	HLA-A	エクソン4	-	chr6:29944223-29944248	GUCUGGUCCUCCCCAUCCCGCUGCC	1211
3105_4_65	HLA-A	エクソン4	-	chr6:29944245-29944270	CUCCACGAGCUCCGUGUCCUGGGUC	1212
3105_4_66	HLA-A	エクソン4	-	chr6:29944250-29944275	CUGGUCUCCACGAGCUCCGUGUCCU	1213
3105_4_67	HLA-A	エクソン4	-	chr6:29944251-29944276	CCUGGUCUCCACGAGCUCCGUGUCC	1214
3105_4_68	HLA-A	エクソン4	-	chr6:29944274-29944299	UGGAAGGUUCCAUCCCCUGCAGGCC	1215
3105_4_69	HLA-A	エクソン4	-	chr6:29944279-29944304	ACUUCUGGAAGGUUCCAUCCCCUGC	1216
3105_4_70	HLA-A	エクソン4	-	chr6:29944295-29944320	ACCACCACAGCCGCCCACUUCUGGA	1217
3105_4_71	HLA-A	エクソン4	-	chr6:29944299-29944324	AGGCACCACCACAGCCGCCCACUUC	1218
3105_4_72	HLA-A	エクソン4	-	chr6:29944324-29944349	AGGUGUAUCUCUGCUCCUCUCCAGA	1219
3105_4_73	HLA-A	エクソン4	-	chr6:29944349-29944374	GGCAGACCCUCAUGCUGCACAUGGC	1220
3105_4_74	HLA-A	エクソン4	-	chr6:29944353-29944378	CUUGGGCAGACCCUCAUGCUGCACA	1221
3105_4_75	HLA-A	エクソン4	-	chr6:29944375-29944400	UACCCCAUCUCAGGGUGAGGGGCUU	1222
3105_4_76	HLA-A	エクソン4	-	chr6:29944376-29944401	UUACCCCAUCUCAGGGUGAGGGGCU	1223
3105_4_77	HLA-A	エクソン4	-	chr6:29944381-29944406	CCUCCUUACCCCAUCUCAGGGUGAG	1224
3105_4_78	HLA-A	エクソン4	-	chr6:29944382-29944407	CCCUCCUUACCCCAUCUCAGGGUGA	1225
3105_4_79	HLA-A	エクソン4	-	chr6:29944383-29944408	UCCCUCCUUACCCCAUCUCAGGGUG	1226
3105_4_80	HLA-A	エクソン4	-	chr6:29944388-29944413	CCAUCUCCCUCCUUACCCCAUCUCA	1227
3105_4_81	HLA-A	エクソン4	-	chr6:29944389-29944414	CCCAUCUCCCUCCUUACCCCAUCUC	1228
3105_5_1	HLA-A	エクソン5	+	chr6:29944504-29944529	UCUUCCCAGCCCACCAUCCCCAUCG	1229
3105_5_2	HLA-A	エクソン5	+	chr6:29944505-29944530	CUUCCCAGCCCACCAUCCCCAUCGU	1230
3105_5_3	HLA-A	エクソン5	+	chr6:29944517-29944542	CCAUCCCCAUCGUGGGCAUCAUUGC	1231
3105_5_4	HLA-A	エクソン5	+	chr6:29944522-29944547	CCCAUCGUGGGCAUCAUUGCUGGCC	1232
3105_5_5	HLA-A	エクソン5	+	chr6:29944532-29944557	GCAUCAUUGCUGGCCUGGUUCUCCU	1233
3105_5_6	HLA-A	エクソン5	+	chr6:29944547-29944572	UGGUUCUCCUUGGAGCUGUGAUCAC	1234
3105_5_7	HLA-A	エクソン5	+	chr6:29944555-29944580	CUUGGAGCUGUGAUCACUGGAGCUG	1235

【０４１８】

【表１－５１】

3105_5_8	HLA-A	エクソン5	+	chr6:29944572-29944597	UGGAGCUGUGGUCGCUGCCGUGAUG	1236
3105_5_9	HLA-A	エクソン5	+	chr6:29944575-29944600	AGCUGUGGUCGCUGCCGUGAUGUGG	1237
3105_5_10	HLA-A	エクソン5	+	chr6:29944578-29944603	UGUGGUCGCUGCCGUGAUGUGGAGG	1238
3105_5_11	HLA-A	エクソン5	+	chr6:29944589-29944614	CCGUGAUGUGGAGGAGGAAGAGCUC	1239
3105_5_12	HLA-A	エクソン5	+	chr6:29944592-29944617	UGAUGUGGAGGAGGAAGAGCUCAGG	1240
3105_5_13	HLA-A	エクソン5	+	chr6:29944598-29944623	GGAGGAGGAAGAGCUCAGGUGGAGA	1241
3105_5_14	HLA-A	エクソン5	+	chr6:29944599-29944624	GAGGAGGAAGAGCUCAGGUGGAGAA	1242
3105_5_15	HLA-A	エクソン5	+	chr6:29944600-29944625	AGGAGGAAGAGCUCAGGUGGAGAAG	1243
3105_5_16	HLA-A	エクソン5	+	chr6:29944606-29944631	AAGAGCUCAGGUGGAGAAGGGGUGA	1244
3105_5_17	HLA-A	エクソン5	+	chr6:29944607-29944632	AGAGCUCAGGUGGAGAAGGGGUGAA	1245
3105_5_18	HLA-A	エクソン5	+	chr6:29944610-29944635	GCUCAGGUGGAGAAGGGGUGAAGGG	1246
3105_5_19	HLA-A	エクソン5	+	chr6:29944611-29944636	CUCAGGUGGAGAAGGGGUGAAGGGU	1247
3105_5_20	HLA-A	エクソン5	+	chr6:29944612-29944637	UCAGGUGGAGAAGGGGUGAAGGGUG	1248
3105_5_21	HLA-A	エクソン5	-	chr6:29944477-29944502	GCUCUGGGAAAAGAGGGGAAGGUGA	1249
3105_5_22	HLA-A	エクソン5	-	chr6:29944478-29944503	AGCUCUGGGAAAAGAGGGGAAGGUG	1250
3105_5_23	HLA-A	エクソン5	-	chr6:29944483-29944508	AAGACAGCUCUGGGAAAAGAGGGGA	1251
3105_5_24	HLA-A	エクソン5	-	chr6:29944487-29944512	UGGGAAGACAGCUCUGGGAAAAGAG	1252
3105_5_25	HLA-A	エクソン5	-	chr6:29944488-29944513	CUGGGAAGACAGCUCUGGGAAAAGA	1253
3105_5_26	HLA-A	エクソン5	-	chr6:29944489-29944514	GCUGGGAAGACAGCUCUGGGAAAAG	1254
3105_5_27	HLA-A	エクソン5	-	chr6:29944497-29944522	GAUGGUGGGCUGGGAAGACAGCUCU	1255
3105_5_28	HLA-A	エクソン5	-	chr6:29944498-29944523	GGAUGGUGGGCUGGGAAGACAGCUC	1256
3105_5_29	HLA-A	エクソン5	-	chr6:29944511-29944536	AUGCCCACGAUGGGGAUGGUGGGCU	1257
3105_5_30	HLA-A	エクソン5	-	chr6:29944512-29944537	GAUGCCCACGAUGGGGAUGGUGGGC	1258
3105_5_31	HLA-A	エクソン5	-	chr6:29944516-29944541	CAAUGAUGCCCACGAUGGGGAUGGU	1259
3105_5_32	HLA-A	エクソン5	-	chr6:29944517-29944542	GCAAUGAUGCCCACGAUGGGGAUGG	1260

【０４１９】

【表１－５２】

3105_5_33	HLA-A	エクソン5	-	chr6:29944520-29944545	CCAGCAAUGAUGCCCACGAUGGGGA	1261
3105_5_34	HLA-A	エクソン5	-	chr6:29944524-29944549	CAGGCCAGCAAUGAUGCCCACGAUG	1262
3105_5_35	HLA-A	エクソン5	-	chr6:29944525-29944550	CCAGGCCAGCAAUGAUGCCCACGAU	1263
3105_5_36	HLA-A	エクソン5	-	chr6:29944526-29944551	ACCAGGCCAGCAAUGAUGCCCACGA	1264
3105_5_37	HLA-A	エクソン5	-	chr6:29944548-29944573	AGUGAUCACAGCUCCAAGGAGAACC	1265
3105_5_38	HLA-A	エクソン5	-	chr6:29944557-29944582	CACAGCUCCAGUGAUCACAGCUCCA	1266
3105_5_39	HLA-A	エクソン5	-	chr6:29944592-29944617	CCUGAGCUCUUCCUCCUCCACAUCA	1267
3105_6_1	HLA-A	エクソン6	+	chr6:29945040-29945065	GACAUUUUCUUCUCACAGAUAGAAA	1268
3105_6_2	HLA-A	エクソン6	+	chr6:29945043-29945068	AUUUUCUUCUCACAGAUAGAAAAGG	1269
3105_6_3	HLA-A	エクソン6	+	chr6:29945044-29945069	UUUUCUUCUCACAGAUAGAAAAGGA	1270
3105_6_4	HLA-A	エクソン6	+	chr6:29945057-29945082	GAUAGAAAAGGAGGGAGUUACACUC	1271
3105_6_5	HLA-A	エクソン6	+	chr6:29945076-29945101	ACACUCAGGCUGCAAGUAAGUAUGA	1272
3105_6_6	HLA-A	エクソン6	+	chr6:29945079-29945104	CUCAGGCUGCAAGUAAGUAUGAAGG	1273
3105_7_1	HLA-A	エクソン7	+	chr6:29945223-29945248	UCUACCCCAGGCAGUGACAGUGCCC	1274
3105_7_2	HLA-A	エクソン7	+	chr6:29945224-29945249	CUACCCCAGGCAGUGACAGUGCCCA	1275
3105_7_3	HLA-A	エクソン7	+	chr6:29945254-29945279	CUGAUGUGUCCCUCACAGCUUGUAA	1276
3105_7_4	HLA-A	エクソン7	+	chr6:29945265-29945290	CUCACAGCUUGUAAAGGUGAGAGCU	1277
3105_7_5	HLA-A	エクソン7	+	chr6:29945268-29945293	ACAGCUUGUAAAGGUGAGAGCUUGG	1278
3105_7_6	HLA-A	エクソン7	-	chr6:29945230-29945255	GAGCCCUGGGCACUGUCACUGCCUG	1279
3105_7_7	HLA-A	エクソン7	-	chr6:29945231-29945256	AGAGCCCUGGGCACUGUCACUGCCU	1280
3105_7_8	HLA-A	エクソン7	-	chr6:29945232-29945257	CAGAGCCCUGGGCACUGUCACUGCC	1281
3105_7_9	HLA-A	エクソン7	-	chr6:29945248-29945273	GCUGUGAGGGACACAUCAGAGCCCU	1282
3105_7_10	HLA-A	エクソン7	-	chr6:29945249-29945274	AGCUGUGAGGGACACAUCAGAGCCC	1283
3105_7_11	HLA-A	エクソン7	-	chr6:29945266-29945291	AAGCUCUCACCUUUACAAGCUGUGA	1284
3105_7_12	HLA-A	エクソン7	-	chr6:29945267-29945292	CAAGCUCUCACCUUUACAAGCUGUG	1285

【０４２０】

【表１－５３】

3105_8_1	HLA-A	エクソン8	+	chr6:29945445-29945470	UAUAGUGUGAGACAGCUGCCUUGUG	1286
3105_8_2	HLA-A	エクソン8	+	chr6:29945446-29945471	AUAGUGUGAGACAGCUGCCUUGUGU	1287
3105_8_3	HLA-A	エクソン8	+	chr6:29945455-29945480	GACAGCUGCCUUGUGUGGGACUGAG	1288
3105_8_4	HLA-A	エクソン8	+	chr6:29945517-29945542	AAGAACCCUGACUUUGUUUCUGCAA	1289
3105_8_5	HLA-A	エクソン8	+	chr6:29945545-29945570	CACCUGCAUGUGUCUGUGUUCGUGU	1290
3105_8_6	HLA-A	エクソン8	+	chr6:29945557-29945582	UCUGUGUUCGUGUAGGCAUAAUGUG	1291
3105_8_7	HLA-A	エクソン8	+	chr6:29945560-29945585	GUGUUCGUGUAGGCAUAAUGUGAGG	1292
3105_8_8	HLA-A	エクソン8	+	chr6:29945563-29945588	UUCGUGUAGGCAUAAUGUGAGGAGG	1293
3105_8_9	HLA-A	エクソン8	+	chr6:29945564-29945589	UCGUGUAGGCAUAAUGUGAGGAGGU	1294
3105_8_10	HLA-A	エクソン8	+	chr6:29945565-29945590	CGUGUAGGCAUAAUGUGAGGAGGUG	1295
3105_8_11	HLA-A	エクソン8	+	chr6:29945652-29945677	CCCAAUCAUCUUUCCUGUUCCAGAG	1296
3105_8_12	HLA-A	エクソン8	+	chr6:29945655-29945680	AAUCAUCUUUCCUGUUCCAGAGAGG	1297
3105_8_13	HLA-A	エクソン8	+	chr6:29945656-29945681	AUCAUCUUUCCUGUUCCAGAGAGGU	1298
3105_8_14	HLA-A	エクソン8	+	chr6:29945657-29945682	UCAUCUUUCCUGUUCCAGAGAGGUG	1299
3105_8_15	HLA-A	エクソン8	+	chr6:29945663-29945688	UUCCUGUUCCAGAGAGGUGGGGCUG	1300
3105_8_16	HLA-A	エクソン8	+	chr6:29945691-29945716	UGUCUCCAUCUCUGUCUCAACUUCA	1301
3105_8_17	HLA-A	エクソン8	+	chr6:29945775-29945800	UACUUUCUCAAAUUCUUGCCAUGAG	1302
3105_8_18	HLA-A	エクソン8	+	chr6:29945794-29945819	CAUGAGAGGUUGAUGAGUUAAUUAA	1303
3105_8_19	HLA-A	エクソン8	+	chr6:29945830-29945855	CCUAAAAUUUGAGAGACAAAAUAAA	1304
3105_8_20	HLA-A	エクソン8	-	chr6:29945466-29945491	AACUCUUGCCUCUCAGUCCCACACA	1305
3105_8_21	HLA-A	エクソン8	-	chr6:29945497-29945522	UUCUUCAAGUCACAAAGGGAAGGGC	1306
3105_8_22	HLA-A	エクソン8	-	chr6:29945501-29945526	AGGGUUCUUCAAGUCACAAAGGGAA	1307
3105_8_23	HLA-A	エクソン8	-	chr6:29945502-29945527	CAGGGUUCUUCAAGUCACAAAGGGA	1308
3105_8_24	HLA-A	エクソン8	-	chr6:29945506-29945531	AAGUCAGGGUUCUUCAAGUCACAAA	1309
3105_8_25	HLA-A	エクソン8	-	chr6:29945507-29945532	AAAGUCAGGGUUCUUCAAGUCACAA	1310

【０４２１】

【表１－５４】

3105_8_26	HLA-A	エクソン8	-	chr6:29945525-29945550	AGGUGCCUUUGCAGAAACAAAGUCA	1311
3105_8_27	HLA-A	エクソン8	-	chr6:29945526-29945551	CAGGUGCCUUUGCAGAAACAAAGUC	1312
3105_8_28	HLA-A	エクソン8	-	chr6:29945550-29945575	UGCCUACACGAACACAGACACAUGC	1313
3105_8_29	HLA-A	エクソン8	-	chr6:29945599-29945624	GGUCAUGGUGGACAUGGGGGUGGGG	1314
3105_8_30	HLA-A	エクソン8	-	chr6:29945602-29945627	GAGGGUCAUGGUGGACAUGGGGGUG	1315
3105_8_31	HLA-A	エクソン8	-	chr6:29945603-29945628	AGAGGGUCAUGGUGGACAUGGGGGU	1316
3105_8_32	HLA-A	エクソン8	-	chr6:29945604-29945629	AAGAGGGUCAUGGUGGACAUGGGGG	1317
3105_8_33	HLA-A	エクソン8	-	chr6:29945607-29945632	GGGAAGAGGGUCAUGGUGGACAUGG	1318
3105_8_34	HLA-A	エクソン8	-	chr6:29945608-29945633	UGGGAAGAGGGUCAUGGUGGACAUG	1319
3105_8_35	HLA-A	エクソン8	-	chr6:29945609-29945634	GUGGGAAGAGGGUCAUGGUGGACAU	1320
3105_8_36	HLA-A	エクソン8	-	chr6:29945610-29945635	CGUGGGAAGAGGGUCAUGGUGGACA	1321
3105_8_37	HLA-A	エクソン8	-	chr6:29945616-29945641	GGUCAGCGUGGGAAGAGGGUCAUGG	1322
3105_8_38	HLA-A	エクソン8	-	chr6:29945619-29945644	ACAGGUCAGCGUGGGAAGAGGGUCA	1323
3105_8_39	HLA-A	エクソン8	-	chr6:29945625-29945650	GGGAGCACAGGUCAGCGUGGGAAGA	1324
3105_8_40	HLA-A	エクソン8	-	chr6:29945626-29945651	AGGGAGCACAGGUCAGCGUGGGAAG	1325
3105_8_41	HLA-A	エクソン8	-	chr6:29945632-29945657	UUGGGGAGGGAGCACAGGUCAGCGU	1326
3105_8_42	HLA-A	エクソン8	-	chr6:29945633-29945658	AUUGGGGAGGGAGCACAGGUCAGCG	1327
3105_8_43	HLA-A	エクソン8	-	chr6:29945642-29945667	GGAAAGAUGAUUGGGGAGGGAGCAC	1328
3105_8_44	HLA-A	エクソン8	-	chr6:29945650-29945675	CUGGAACAGGAAAGAUGAUUGGGGA	1329
3105_8_45	HLA-A	エクソン8	-	chr6:29945651-29945676	UCUGGAACAGGAAAGAUGAUUGGGG	1330
3105_8_46	HLA-A	エクソン8	-	chr6:29945654-29945679	CUCUCUGGAACAGGAAAGAUGAUUG	1331
3105_8_47	HLA-A	エクソン8	-	chr6:29945655-29945680	CCUCUCUGGAACAGGAAAGAUGAUU	1332
3105_8_48	HLA-A	エクソン8	-	chr6:29945656-29945681	ACCUCUCUGGAACAGGAAAGAUGAU	1333
3105_8_49	HLA-A	エクソン8	-	chr6:29945668-29945693	CACCUCAGCCCCACCUCUCUGGAAC	1334
3105_8_50	HLA-A	エクソン8	-	chr6:29945674-29945699	UGGAGACACCUCAGCCCCACCUCUC	1335

【０４２２】

【表１－５５】

3105_8_51	HLA-A	エクソン8	-	chr6:29945699-29945724	GUGCACCAUGAAGUUGAGACAGAGA	1336
3105_8_52	HLA-A	エクソン8	-	chr6:29945743-29945768	ACUAAGGUUCUAAUUUUAAUAGGGA	1337
3105_8_53	HLA-A	エクソン8	-	chr6:29945747-29945772	UUAUACUAAGGUUCUAAUUUUAAUA	1338
3105_8_54	HLA-A	エクソン8	-	chr6:29945748-29945773	UUUAUACUAAGGUUCUAAUUUUAAU	1339
3105_8_55	HLA-A	エクソン8	-	chr6:29945764-29945789	AAUUUGAGAAAGUAAAUUUAUACUA	1340
3105_8_56	HLA-A	エクソン8	-	chr6:29945796-29945821	CUUUAAUUAACUCAUCAACCUCUCA	1341
3105_8_57	HLA-A	エクソン8	-	chr6:29945833-29945858	CCAUUUAUUUUGUCUCUCAAAUUUU	1342
3105_8_58	HLA-A	エクソン8	-	chr6:29945873-29945898	GCACAAGAAACACGUGGACUCUGGA	1343
3105_8_59	HLA-A	エクソン8	-	chr6:29945877-29945902	AUCAGCACAAGAAACACGUGGACUC	1344
3105_8_60	HLA-A	エクソン8	-	chr6:29945884-29945909	GCAACAAAUCAGCACAAGAAACACG	1345
3106_8_1	HLA-B	エクソン8	+	chr6:31353849-31353874	CUCAGCACAGCGAACAUGCAGAUUC	1346
3106_8_2	HLA-B	エクソン8	+	chr6:31353853-31353878	GCACAGCGAACAUGCAGAUUCUGGA	1347
3106_8_3	HLA-B	エクソン8	+	chr6:31353861-31353886	AACAUGCAGAUUCUGGAAGGUUCUC	1348
3106_8_4	HLA-B	エクソン8	+	chr6:31353888-31353913	GUCUUUAUUUGCUCUCUCAAAUUCC	1349
3106_8_5	HLA-B	エクソン8	+	chr6:31353974-31353999	UUAUAUUCAGAUUCUUAUUUUCAGU	1350
3106_8_6	HLA-B	エクソン8	+	chr6:31353975-31354000	UAUAUUCAGAUUCUUAUUUUCAGUA	1351
3106_8_7	HLA-B	エクソン8	+	chr6:31354022-31354047	AGUGCACGUAAAGUUGAGACAGAGA	1352
3106_8_8	HLA-B	エクソン8	+	chr6:31354046-31354071	AUGGAGACAUCCAGCCCCACCUCUC	1353
3106_8_9	HLA-B	エクソン8	+	chr6:31354064-31354089	ACCUCUCUGGAACAAGAAAGAUGAC	1354
3106_8_10	HLA-B	エクソン8	+	chr6:31354065-31354090	CCUCUCUGGAACAAGAAAGAUGACU	1355
3106_8_11	HLA-B	エクソン8	+	chr6:31354066-31354091	CUCUCUGGAACAAGAAAGAUGACUG	1356
3106_8_12	HLA-B	エクソン8	+	chr6:31354069-31354094	UCUGGAACAAGAAAGAUGACUGGGG	1357
3106_8_13	HLA-B	エクソン8	+	chr6:31354078-31354103	AGAAAGAUGACUGGGGAGGAAACAC	1358
3106_8_14	HLA-B	エクソン8	+	chr6:31354087-31354112	ACUGGGGAGGAAACACAGGUCAGCA	1359
3106_8_15	HLA-B	エクソン8	+	chr6:31354088-31354113	CUGGGGAGGAAACACAGGUCAGCAU	1360

【０４２３】

【表１－５６】

3106_8_16	HLA-B	エクソン8	+	chr6:31354094-31354119	AGGAAACACAGGUCAGCAUGGGAAC	1361
3106_8_17	HLA-B	エクソン8	+	chr6:31354095-31354120	GGAAACACAGGUCAGCAUGGGAACA	1362
3106_8_18	HLA-B	エクソン8	+	chr6:31354096-31354121	GAAACACAGGUCAGCAUGGGAACAG	1363
3106_8_19	HLA-B	エクソン8	+	chr6:31354105-31354130	GUCAGCAUGGGAACAGGGGUCACAG	1364
3106_8_20	HLA-B	エクソン8	+	chr6:31354113-31354138	GGGAACAGGGGUCACAGUGGACACA	1365
3106_8_21	HLA-B	エクソン8	+	chr6:31354114-31354139	GGAACAGGGGUCACAGUGGACACAA	1366
3106_8_22	HLA-B	エクソン8	+	chr6:31354117-31354142	ACAGGGGUCACAGUGGACACAAGGG	1367
3106_8_23	HLA-B	エクソン8	+	chr6:31354118-31354143	CAGGGGUCACAGUGGACACAAGGGU	1368
3106_8_24	HLA-B	エクソン8	+	chr6:31354152-31354177	CUCCACCUCCUCACAUUAUGCUAAC	1369
3106_8_25	HLA-B	エクソン8	+	chr6:31354153-31354178	UCCACCUCCUCACAUUAUGCUAACA	1370
3106_8_26	HLA-B	エクソン8	+	chr6:31354170-31354195	UGCUAACAGGGACGCAGACACAUUC	1371
3106_8_27	HLA-B	エクソン8	+	chr6:31354197-31354222	GUGCCUUUGCAGAAAGAGAUGCCAG	1372
3106_8_28	HLA-B	エクソン8	+	chr6:31354215-31354240	AUGCCAGAGGCUCUUGAAGUCACAA	1373
3106_8_29	HLA-B	エクソン8	+	chr6:31354216-31354241	UGCCAGAGGCUCUUGAAGUCACAAA	1374
3106_8_30	HLA-B	エクソン8	+	chr6:31354217-31354242	GCCAGAGGCUCUUGAAGUCACAAAG	1375
3106_8_31	HLA-B	エクソン8	+	chr6:31354220-31354245	AGAGGCUCUUGAAGUCACAAAGGGG	1376
3106_8_32	HLA-B	エクソン8	+	chr6:31354268-31354293	CAGUCCCUCACAAGACAGCUGUCUC	1377
3106_8_33	HLA-B	エクソン8	-	chr6:31353914-31353939	UGGAUUAAUUAAAUAAGUCAAUUCC	1378
3106_8_34	HLA-B	エクソン8	-	chr6:31353939-31353964	UCAAAUAUUUGCUAUGAGAGGUUGA	1379
3106_8_35	HLA-B	エクソン8	-	chr6:31353946-31353971	UGUUUUCUCAAAUAUUUGCUAUGAG	1380
3106_8_36	HLA-B	エクソン8	-	chr6:31354059-31354084	CUUUCUUGUUCCAGAGAGGUGGGGC	1381
3106_8_37	HLA-B	エクソン8	-	chr6:31354063-31354088	UCAUCUUUCUUGUUCCAGAGAGGUG	1382
3106_8_38	HLA-B	エクソン8	-	chr6:31354064-31354089	GUCAUCUUUCUUGUUCCAGAGAGGU	1383
3106_8_39	HLA-B	エクソン8	-	chr6:31354065-31354090	AGUCAUCUUUCUUGUUCCAGAGAGG	1384
3106_8_40	HLA-B	エクソン8	-	chr6:31354068-31354093	CCCAGUCAUCUUUCUUGUUCCAGAG	1385

【０４２４】

【表１－５７】

3106_8_41	HLA-B	エクソン8	-	chr6:31354157-31354182	UCCCUGUUAGCAUAAUGUGAGGAGG	1386
3106_8_42	HLA-B	エクソン8	-	chr6:31354160-31354185	GCGUCCCUGUUAGCAUAAUGUGAGG	1387
3106_8_43	HLA-B	エクソン8	-	chr6:31354163-31354188	UCUGCGUCCCUGUUAGCAUAAUGUG	1388
3106_8_44	HLA-B	エクソン8	-	chr6:31354203-31354228	GAGCCUCUGGCAUCUCUUUCUGCAA	1389
3106_8_45	HLA-B	エクソン8	-	chr6:31354221-31354246	UCCCCUUUGUGACUUCAAGAGCCUC	1390
3106_8_46	HLA-B	エクソン8	-	chr6:31354262-31354287	GCUGUCUUGUGAGGGACUGAGAUGC	1391
3106_8_47	HLA-B	エクソン8	-	chr6:31354275-31354300	GUAGCCUGAGACAGCUGUCUUGUGA	1392
3106_8_48	HLA-B	エクソン8	-	chr6:31354276-31354301	UGUAGCCUGAGACAGCUGUCUUGUG	1393
3106_7_1	HLA-B	エクソン7	+	chr6:31354485-31354510	AGCUGUGAGAGACACAUCAGAGCCC	1394
3106_7_2	HLA-B	エクソン7	+	chr6:31354486-31354511	GCUGUGAGAGACACAUCAGAGCCCU	1395
3106_7_3	HLA-B	エクソン7	+	chr6:31354502-31354527	CAGAGCCCUGGGCACUGUCGCUGCC	1396
3106_7_4	HLA-B	エクソン7	+	chr6:31354519-31354544	UCGCUGCCUGGAGUAGAACAAAAAC	1397
3106_7_5	HLA-B	エクソン7	-	chr6:31354466-31354491	ACAGCUUGAAAAGGUGAGAUUCUUG	1398
3106_7_6	HLA-B	エクソン7	-	chr6:31354467-31354492	CACAGCUUGAAAAGGUGAGAUUCUU	1399
3106_7_7	HLA-B	エクソン7	-	chr6:31354468-31354493	UCACAGCUUGAAAAGGUGAGAUUCU	1400
3106_7_8	HLA-B	エクソン7	-	chr6:31354480-31354505	CUGAUGUGUCUCUCACAGCUUGAAA	1401
3106_7_9	HLA-B	エクソン7	-	chr6:31354510-31354535	CUACUCCAGGCAGCGACAGUGCCCA	1402
3106_7_10	HLA-B	エクソン7	-	chr6:31354511-31354536	UCUACUCCAGGCAGCGACAGUGCCC	1403
3106_6_1	HLA-B	エクソン6	+	chr6:31354643-31354668	GAGUAGCUCCCUCCUUUUCCACCUG	1404
3106_6_2	HLA-B	エクソン6	+	chr6:31354644-31354669	AGUAGCUCCCUCCUUUUCCACCUGU	1405
3106_6_3	HLA-B	エクソン6	-	chr6:31354610-31354635	CGUGUAAGUGGUGGGGGUGGGAGUG	1406
3106_6_4	HLA-B	エクソン6	-	chr6:31354617-31354642	CAGGCUGCGUGUAAGUGGUGGGGGU	1407
3106_6_5	HLA-B	エクソン6	-	chr6:31354618-31354643	UCAGGCUGCGUGUAAGUGGUGGGGG	1408
3106_6_6	HLA-B	エクソン6	-	chr6:31354621-31354646	CUCUCAGGCUGCGUGUAAGUGGUGG	1409
3106_6_7	HLA-B	エクソン6	-	chr6:31354622-31354647	ACUCUCAGGCUGCGUGUAAGUGGUG	1410

【０４２５】

【表１－５８】

3106_6_8	HLA-B	エクソン6	-	chr6:31354623-31354648	UACUCUCAGGCUGCGUGUAAGUGGU	1411
3106_6_9	HLA-B	エクソン6	-	chr6:31354624-31354649	CUACUCUCAGGCUGCGUGUAAGUGG	1412
3106_6_10	HLA-B	エクソン6	-	chr6:31354627-31354652	GAGCUACUCUCAGGCUGCGUGUAAG	1413
3106_6_11	HLA-B	エクソン6	-	chr6:31354641-31354666	GGUGGAAAAGGAGGGAGCUACUCUC	1414
3106_6_12	HLA-B	エクソン6	-	chr6:31354654-31354679	UUUUCUUCCCACAGGUGGAAAAGGA	1415
3106_6_13	HLA-B	エクソン6	-	chr6:31354655-31354680	AUUUUCUUCCCACAGGUGGAAAAGG	1416
3106_6_14	HLA-B	エクソン6	-	chr6:31354658-31354683	GACAUUUUCUUCCCACAGGUGGAAA	1417
3106_6_15	HLA-B	エクソン6	-	chr6:31354664-31354689	UCACAGGACAUUUUCUUCCCACAGG	1418
3106_5_1	HLA-B	エクソン5	+	chr6:31355140-31355165	CACAGCUCCGAUGACCACAACUGCU	1419
3106_5_2	HLA-B	エクソン5	+	chr6:31355149-31355174	GAUGACCACAACUGCUAGGACAGCC	1420
3106_5_3	HLA-B	エクソン5	+	chr6:31355171-31355196	GCCAGGCCAGCAACAAUGCCCACGA	1421
3106_5_4	HLA-B	エクソン5	+	chr6:31355172-31355197	CCAGGCCAGCAACAAUGCCCACGAU	1422
3106_5_5	HLA-B	エクソン5	+	chr6:31355173-31355198	CAGGCCAGCAACAAUGCCCACGAUG	1423
3106_5_6	HLA-B	エクソン5	+	chr6:31355177-31355202	CCAGCAACAAUGCCCACGAUGGGGA	1424
3106_5_7	HLA-B	エクソン5	+	chr6:31355180-31355205	GCAACAAUGCCCACGAUGGGGACGG	1425
3106_5_8	HLA-B	エクソン5	+	chr6:31355185-31355210	AAUGCCCACGAUGGGGACGGUGGAC	1426
3106_5_9	HLA-B	エクソン5	+	chr6:31355186-31355211	AUGCCCACGAUGGGGACGGUGGACU	1427
3106_5_10	HLA-B	エクソン5	+	chr6:31355193-31355218	CGAUGGGGACGGUGGACUGGGAAGA	1428
3106_5_11	HLA-B	エクソン5	+	chr6:31355199-31355224	GGACGGUGGACUGGGAAGACGGCUC	1429
3106_5_12	HLA-B	エクソン5	+	chr6:31355200-31355225	GACGGUGGACUGGGAAGACGGCUCU	1430
3106_5_13	HLA-B	エクソン5	+	chr6:31355205-31355230	UGGACUGGGAAGACGGCUCUGGGAA	1431
3106_5_14	HLA-B	エクソン5	+	chr6:31355208-31355233	ACUGGGAAGACGGCUCUGGGAAAGG	1432
3106_5_15	HLA-B	エクソン5	+	chr6:31355209-31355234	CUGGGAAGACGGCUCUGGGAAAGGA	1433
3106_5_16	HLA-B	エクソン5	+	chr6:31355210-31355235	UGGGAAGACGGCUCUGGGAAAGGAG	1434
3106_5_17	HLA-B	エクソン5	+	chr6:31355219-31355244	GGCUCUGGGAAAGGAGGGGAAGAUG	1435

【０４２６】

【表１－５９】

3106_5_18	HLA-B	エクソン5	+	chr6:31355220-31355245	GCUCUGGGAAAGGAGGGGAAGAUGA	1436
3106_5_19	HLA-B	エクソン5	-	chr6:31355085-31355110	UCAGGUAGGGAAGGGGUGAGGGGUG	1437
3106_5_20	HLA-B	エクソン5	-	chr6:31355086-31355111	UUCAGGUAGGGAAGGGGUGAGGGGU	1438
3106_5_21	HLA-B	エクソン5	-	chr6:31355087-31355112	GUUCAGGUAGGGAAGGGGUGAGGGG	1439
3106_5_22	HLA-B	エクソン5	-	chr6:31355090-31355115	AGAGUUCAGGUAGGGAAGGGGUGAG	1440
3106_5_23	HLA-B	エクソン5	-	chr6:31355091-31355116	AAGAGUUCAGGUAGGGAAGGGGUGA	1441
3106_5_24	HLA-B	エクソン5	-	chr6:31355092-31355117	GAAGAGUUCAGGUAGGGAAGGGGUG	1442
3106_5_25	HLA-B	エクソン5	-	chr6:31355097-31355122	AGGAGGAAGAGUUCAGGUAGGGAAG	1443
3106_5_26	HLA-B	エクソン5	-	chr6:31355098-31355123	UAGGAGGAAGAGUUCAGGUAGGGAA	1444
3106_5_27	HLA-B	エクソン5	-	chr6:31355099-31355124	GUAGGAGGAAGAGUUCAGGUAGGGA	1445
3106_5_28	HLA-B	エクソン5	-	chr6:31355103-31355128	AUGUGUAGGAGGAAGAGUUCAGGUA	1446
3106_5_29	HLA-B	エクソン5	-	chr6:31355104-31355129	GAUGUGUAGGAGGAAGAGUUCAGGU	1447
3106_5_30	HLA-B	エクソン5	-	chr6:31355108-31355133	CUGUGAUGUGUAGGAGGAAGAGUUC	1448
3106_5_31	HLA-B	エクソン5	-	chr6:31355119-31355144	UGUGGUCGCUGCUGUGAUGUGUAGG	1449
3106_5_32	HLA-B	エクソン5	-	chr6:31355122-31355147	AGCUGUGGUCGCUGCUGUGAUGUGU	1450
3106_5_33	HLA-B	エクソン5	-	chr6:31355142-31355167	CUAGCAGUUGUGGUCAUCGGAGCUG	1451
3106_5_34	HLA-B	エクソン5	-	chr6:31355150-31355175	UGGCUGUCCUAGCAGUUGUGGUCAU	1452
3106_5_35	HLA-B	エクソン5	-	chr6:31355157-31355182	GCUGGCCUGGCUGUCCUAGCAGUUG	1453
3106_5_36	HLA-B	エクソン5	-	chr6:31355175-31355200	CCCAUCGUGGGCAUUGUUGCUGGCC	1454
3106_5_37	HLA-B	エクソン5	-	chr6:31355180-31355205	CCGUCCCCAUCGUGGGCAUUGUUGC	1455
3106_5_38	HLA-B	エクソン5	-	chr6:31355192-31355217	CUUCCCAGUCCACCGUCCCCAUCGU	1456
3106_5_39	HLA-B	エクソン5	-	chr6:31355193-31355218	UCUUCCCAGUCCACCGUCCCCAUCG	1457
3106_4_1	HLA-B	エクソン4	+	chr6:31355299-31355324	CUCAUCCCCCUCCUUACCCCAUCUC	1458
3106_4_2	HLA-B	エクソン4	+	chr6:31355300-31355325	UCAUCCCCCUCCUUACCCCAUCUCA	1459
3106_4_3	HLA-B	エクソン4	+	chr6:31355305-31355330	CCCCUCCUUACCCCAUCUCAGGGUG	1460

【０４２７】

【表１－６０】

3106_4_4	HLA-B	エクソン4	+	chr6:31355306-31355331	CCCUCCUUACCCCAUCUCAGGGUGA	1461
3106_4_5	HLA-B	エクソン4	+	chr6:31355307-31355332	CCUCCUUACCCCAUCUCAGGGUGAG	1462
3106_4_6	HLA-B	エクソン4	+	chr6:31355313-31355338	UACCCCAUCUCAGGGUGAGGGGCUU	1463
3106_4_7	HLA-B	エクソン4	+	chr6:31355335-31355360	CUUCGGCAGCCCCUCAUGCUGUACA	1464
3106_4_8	HLA-B	エクソン4	+	chr6:31355364-31355389	AUGUGUAUCUCUGCUCUUCUCCAGA	1465
3106_4_9	HLA-B	エクソン4	+	chr6:31355389-31355414	AGGCACCACCACAGCUGCCCACUUC	1466
3106_4_10	HLA-B	エクソン4	+	chr6:31355393-31355418	ACCACCACAGCUGCCCACUUCUGGA	1467
3106_4_11	HLA-B	エクソン4	+	chr6:31355409-31355434	ACUUCUGGAAGGUUCUAUCUCCUGC	1468
3106_4_12	HLA-B	エクソン4	+	chr6:31355414-31355439	UGGAAGGUUCUAUCUCCUGCUGGUC	1469
3106_4_13	HLA-B	エクソン4	+	chr6:31355443-31355468	CUCCACAAGCUCAGUGUCCUGAGUU	1470
3106_4_14	HLA-B	エクソン4	+	chr6:31355465-31355490	GUUUGGUCCUCGCCAUCCCGCUGCC	1471
3106_4_15	HLA-B	エクソン4	+	chr6:31355484-31355509	GCUGCCAGGUCAGUGUGAUCUCCGC	1472
3106_4_16	HLA-B	エクソン4	+	chr6:31355485-31355510	CUGCCAGGUCAGUGUGAUCUCCGCA	1473
3106_4_17	HLA-B	エクソン4	+	chr6:31355497-31355522	UGUGAUCUCCGCAGGGUAGAAACCC	1474
3106_4_18	HLA-B	エクソン4	+	chr6:31355498-31355523	GUGAUCUCCGCAGGGUAGAAACCCA	1475
3106_4_19	HLA-B	エクソン4	+	chr6:31355512-31355537	GUAGAAACCCAGGGCCCAGCACCUC	1476
3106_4_20	HLA-B	エクソン4	+	chr6:31355513-31355538	UAGAAACCCAGGGCCCAGCACCUCA	1477
3106_4_21	HLA-B	エクソン4	+	chr6:31355516-31355541	AAACCCAGGGCCCAGCACCUCAGGG	1478
3106_4_22	HLA-B	エクソン4	+	chr6:31355524-31355549	GGCCCAGCACCUCAGGGUGGCCUCA	1479
3106_4_23	HLA-B	エクソン4	+	chr6:31355534-31355559	CUCAGGGUGGCCUCAUGGUCAGAGA	1480
3106_4_24	HLA-B	エクソン4	+	chr6:31355535-31355560	UCAGGGUGGCCUCAUGGUCAGAGAU	1481
3106_4_25	HLA-B	エクソン4	+	chr6:31355536-31355561	CAGGGUGGCCUCAUGGUCAGAGAUG	1482
3106_4_26	HLA-B	エクソン4	+	chr6:31355539-31355564	GGUGGCCUCAUGGUCAGAGAUGGGG	1483
3106_4_27	HLA-B	エクソン4	+	chr6:31355542-31355567	GGCCUCAUGGUCAGAGAUGGGGUGG	1484
3106_4_28	HLA-B	エクソン4	+	chr6:31355543-31355568	GCCUCAUGGUCAGAGAUGGGGUGGU	1485

【０４２８】

【表１－６１】

3106_4_29	HLA-B	エクソン4	+	chr6:31355559-31355584	UGGGGUGGUGGGUCACGUGUGUCUU	1486
3106_4_30	HLA-B	エクソン4	+	chr6:31355560-31355585	GGGGUGGUGGGUCACGUGUGUCUUU	1487
3106_4_31	HLA-B	エクソン4	+	chr6:31355561-31355586	GGGUGGUGGGUCACGUGUGUCUUUG	1488
3106_4_32	HLA-B	エクソン4	+	chr6:31355562-31355587	GGUGGUGGGUCACGUGUGUCUUUGG	1489
3106_4_33	HLA-B	エクソン4	+	chr6:31355563-31355588	GUGGUGGGUCACGUGUGUCUUUGGG	1490
3106_4_34	HLA-B	エクソン4	+	chr6:31355571-31355596	UCACGUGUGUCUUUGGGGGGUCUGA	1491
3106_4_35	HLA-B	エクソン4	+	chr6:31355572-31355597	CACGUGUGUCUUUGGGGGUCUGAU	1492
3106_4_36	HLA-B	エクソン4	-	chr6:31355299-31355324	GAGAUGGGGUAAGGAGGGGGAUGAG	1493
3106_4_37	HLA-B	エクソン4	-	chr6:31355300-31355325	UGAGAUGGGGUAAGGAGGGGGAUGA	1494
3106_4_38	HLA-B	エクソン4	-	chr6:31355301-31355326	CUGAGAUGGGGUAAGGAGGGGGAUG	1495
3106_4_39	HLA-B	エクソン4	-	chr6:31355307-31355332	CUCACCCUGAGAUGGGGUAAGGAGG	1496
3106_4_40	HLA-B	エクソン4	-	chr6:31355308-31355333	CCUCACCCUGAGAUGGGGUAAGGAG	1497
3106_4_41	HLA-B	エクソン4	-	chr6:31355309-31355334	CCCUCACCCUGAGAUGGGGUAAGGA	1498
3106_4_42	HLA-B	エクソン4	-	chr6:31355310-31355335	CCCCUCACCCUGAGAUGGGGUAAGG	1499
3106_4_43	HLA-B	エクソン4	-	chr6:31355313-31355338	AAGCCCCUCACCCUGAGAUGGGGUA	1500
3106_4_44	HLA-B	エクソン4	-	chr6:31355318-31355343	UGCCGAAGCCCCUCACCCUGAGAUG	1501
3106_4_45	HLA-B	エクソン4	-	chr6:31355319-31355344	CUGCCGAAGCCCCUCACCCUGAGAU	1502
3106_4_46	HLA-B	エクソン4	-	chr6:31355320-31355345	GCUGCCGAAGCCCCUCACCCUGAGA	1503
3106_4_47	HLA-B	エクソン4	-	chr6:31355347-31355372	AUACACAUGCCAUGUACAGCAUGAG	1504
3106_4_48	HLA-B	エクソン4	-	chr6:31355348-31355373	GAUACACAUGCCAUGUACAGCAUGA	1505
3106_4_49	HLA-B	エクソン4	-	chr6:31355349-31355374	AGAUACACAUGCCAUGUACAGCAUG	1506
3106_4_50	HLA-B	エクソン4	-	chr6:31355387-31355412	AGUGGGCAGCUGUGGUGGUGCCUUC	1507
3106_4_51	HLA-B	エクソン4	-	chr6:31355397-31355422	ACCUUCCAGAAGUGGGCAGCUGUGG	1508
3106_4_52	HLA-B	エクソン4	-	chr6:31355400-31355425	AGAACCUUCCAGAAGUGGGCAGCUG	1509
3106_4_53	HLA-B	エクソン4	-	chr6:31355409-31355434	GCAGGAGAUAGAACCUUCCAGAAGU	1510

【０４２９】

【表１－６２】

3106_4_54	HLA-B	エクソン4	-	chr6:31355410-31355435	AGCAGGAGAUAGAACCUUCCAGAAG	1511
3106_4_55	HLA-B	エクソン4	-	chr6:31355432-31355457	CUGAGCUUGUGGAGACCAGACCAGC	1512
3106_4_56	HLA-B	エクソン4	-	chr6:31355448-31355473	GACCAAACUCAGGACACUGAGCUUG	1513
3106_4_57	HLA-B	エクソン4	-	chr6:31355463-31355488	CAGCGGGAUGGCGAGGACCAAACUC	1514
3106_4_58	HLA-B	エクソン4	-	chr6:31355475-31355500	ACACUGACCUGGCAGCGGGAUGGCG	1515
3106_4_59	HLA-B	エクソン4	-	chr6:31355480-31355505	AGAUCACACUGACCUGGCAGCGGGA	1516
3106_4_60	HLA-B	エクソン4	-	chr6:31355484-31355509	GCGGAGAUCACACUGACCUGGCAGC	1517
3106_4_61	HLA-B	エクソン4	-	chr6:31355485-31355510	UGCGGAGAUCACACUGACCUGGCAG	1518
3106_4_62	HLA-B	エクソン4	-	chr6:31355491-31355516	CUACCCUGCGGAGAUCACACUGACC	1519
3106_4_63	HLA-B	エクソン4	-	chr6:31355508-31355533	UGCUGGGCCCUGGGUUUCUACCCUG	1520
3106_4_64	HLA-B	エクソン4	-	chr6:31355522-31355547	AGGCCACCCUGAGGUGCUGGGCCCU	1521
3106_4_65	HLA-B	エクソン4	-	chr6:31355523-31355548	GAGGCCACCCUGAGGUGCUGGGCCC	1522
3106_4_66	HLA-B	エクソン4	-	chr6:31355529-31355554	GACCAUGAGGCCACCCUGAGGUGCU	1523
3106_4_67	HLA-B	エクソン4	-	chr6:31355530-31355555	UGACCAUGAGGCCACCCUGAGGUGC	1524
3106_4_68	HLA-B	エクソン4	-	chr6:31355536-31355561	CAUCUCUGACCAUGAGGCCACCCUG	1525
3106_4_69	HLA-B	エクソン4	-	chr6:31355547-31355572	ACCCACCACCCCAUCUCUGACCAUG	1526
3106_3_1	HLA-B	エクソン3	+	chr6:31356173-31356198	CUCCAGCUUGUCCUUCCCGUUCUCC	1527
3106_3_2	HLA-B	エクソン3	+	chr6:31356182-31356207	GUCCUUCCCGUUCUCCAGGUAUCUG	1528
3106_3_3	HLA-B	エクソン3	+	chr6:31356209-31356234	GAGCCACUCCACGCACUCGCCCUCC	1529
3106_3_4	HLA-B	エクソン3	+	chr6:31356213-31356238	CACUCCACGCACUCGCCCUCCAGGU	1530
3106_3_5	HLA-B	エクソン3	+	chr6:31356236-31356261	GUAGGCUCUCCGCUGCUCCGCCUCA	1531
3106_3_6	HLA-B	エクソン3	+	chr6:31356237-31356262	UAGGCUCUCCGCUGCUCCGCCUCAC	1532
3106_3_7	HLA-B	エクソン3	+	chr6:31356257-31356282	CUCACGGGCCGCCUCCCACUUGCGC	1533
3106_3_8	HLA-B	エクソン3	+	chr6:31356258-31356283	UCACGGGCCGCCUCCCACUUGCGCU	1534
3106_3_9	HLA-B	エクソン3	+	chr6:31356282-31356307	UGGGUGAUCUGAGCCGCCGUGUCCG	1535

【０４３０】

【表１－６３】

3106_3_10	HLA-B	エクソン3	+	chr6:31356285-31356310	GUGAUCUGAGCCGCCGUGUCCGCGG	1536
3106_3_11	HLA-B	エクソン3	+	chr6:31356291-31356316	UGAGCCGCCGUGUCCGCGGCGGUCC	1537
3106_3_12	HLA-B	エクソン3	+	chr6:31356299-31356324	CGUGUCCGCGGCGGUCCAGGAGCGC	1538
3106_3_13	HLA-B	エクソン3	+	chr6:31356311-31356336	GGUCCAGGAGCGCAGGUCCUCGUUC	1539
3106_3_14	HLA-B	エクソン3	+	chr6:31356312-31356337	GUCCAGGAGCGCAGGUCCUCGUUCA	1540
3106_3_15	HLA-B	エクソン3	+	chr6:31356336-31356361	AGGGCGAUGUAAUCCUUGCCGUCGU	1541
3106_3_16	HLA-B	エクソン3	+	chr6:31356344-31356369	GUAAUCCUUGCCGUCGUAGGCGUAC	1542
3106_3_17	HLA-B	エクソン3	+	chr6:31356356-31356381	GUCGUAGGCGUACUGGUCAUGCCCG	1543
3106_3_18	HLA-B	エクソン3	+	chr6:31356359-31356384	GUAGGCGUACUGGUCAUGCCCGCGG	1544
3106_3_19	HLA-B	エクソン3	+	chr6:31356362-31356387	GGCGUACUGGUCAUGCCCGCGGAGG	1545
3106_3_20	HLA-B	エクソン3	+	chr6:31356373-31356398	CAUGCCCGCGGAGGAGGCGCCCGUC	1546
3106_3_21	HLA-B	エクソン3	+	chr6:31356401-31356426	CCCCACGUCGCAGCCGUACAUGCUC	1547
3106_3_22	HLA-B	エクソン3	+	chr6:31356404-31356429	CACGUCGCAGCCGUACAUGCUCUGG	1548
3106_3_23	HLA-B	エクソン3	+	chr6:31356405-31356430	ACGUCGCAGCCGUACAUGCUCUGGA	1549
3106_3_24	HLA-B	エクソン3	-	chr6:31356151-31356176	GAGCGCGCUGGUACCAGGGGCAGUG	1550
3106_3_25	HLA-B	エクソン3	-	chr6:31356152-31356177	GGAGCGCGCUGGUACCAGGGGCAGU	1551
3106_3_26	HLA-B	エクソン3	-	chr6:31356153-31356178	UGGAGCGCGCUGGUACCAGGGGCAG	1552
3106_3_27	HLA-B	エクソン3	-	chr6:31356159-31356184	ACAAGCUGGAGCGCGCUGGUACCAG	1553
3106_3_28	HLA-B	エクソン3	-	chr6:31356160-31356185	GACAAGCUGGAGCGCGCUGGUACCA	1554
3106_3_29	HLA-B	エクソン3	-	chr6:31356161-31356186	GGACAAGCUGGAGCGCGCUGGUACC	1555
3106_3_30	HLA-B	エクソン3	-	chr6:31356168-31356193	ACGGGAAGGACAAGCUGGAGCGCGC	1556
3106_3_31	HLA-B	エクソン3	-	chr6:31356178-31356203	UACCUGGAGAACGGGAAGGACAAGC	1557
3106_3_32	HLA-B	エクソン3	-	chr6:31356187-31356212	CUCCGCAGAUACCUGGAGAACGGGA	1558
3106_3_33	HLA-B	エクソン3	-	chr6:31356191-31356216	GUGGCUCCGCAGAUACCUGGAGAAC	1559
3106_3_34	HLA-B	エクソン3	-	chr6:31356192-31356217	AGUGGCUCCGCAGAUACCUGGAGAA	1560

【０４３１】

【表１－６４】

3106_3_35	HLA-B	エクソン3	-	chr6:31356199-31356224	UGCGUGGAGUGGCUCCGCAGAUACC	1561
3106_3_36	HLA-B	エクソン3	-	chr6:31356215-31356240	CUACCUGGAGGGCGAGUGCGUGGAG	1562
3106_3_37	HLA-B	エクソン3	-	chr6:31356220-31356245	AGAGCCUACCUGGAGGGCGAGUGCG	1563
3106_3_38	HLA-B	エクソン3	-	chr6:31356231-31356256	CGGAGCAGCGGAGAGCCUACCUGGA	1564
3106_3_39	HLA-B	エクソン3	-	chr6:31356232-31356257	GCGGAGCAGCGGAGAGCCUACCUGG	1565
3106_3_40	HLA-B	エクソン3	-	chr6:31356235-31356260	GAGGCGGAGCAGCGGAGAGCCUACC	1566
3106_3_41	HLA-B	エクソン3	-	chr6:31356248-31356273	GGAGGCGGCCCGUGAGGCGGAGCAG	1567
3106_3_42	HLA-B	エクソン3	-	chr6:31356256-31356281	CGCAAGUGGGAGGCGGCCCGUGAGG	1568
3106_3_43	HLA-B	エクソン3	-	chr6:31356259-31356284	CAGCGCAAGUGGGAGGCGGCCCGUG	1569
3106_3_44	HLA-B	エクソン3	-	chr6:31356268-31356293	CAGAUCACCCAGCGCAAGUGGGAGG	1570
3106_3_45	HLA-B	エクソン3	-	chr6:31356271-31356296	GCUCAGAUCACCCAGCGCAAGUGGG	1571
3106_3_46	HLA-B	エクソン3	-	chr6:31356274-31356299	GCGGCUCAGAUCACCCAGCGCAAGU	1572
3106_3_47	HLA-B	エクソン3	-	chr6:31356275-31356300	GGCGGCUCAGAUCACCCAGCGCAAG	1573
3106_3_48	HLA-B	エクソン3	-	chr6:31356298-31356323	CGCUCCUGGACCGCCGCGGACACGG	1574
3106_3_49	HLA-B	エクソン3	-	chr6:31356301-31356326	CUGCGCUCCUGGACCGCCGCGGACA	1575
3106_3_50	HLA-B	エクソン3	-	chr6:31356307-31356332	GAGGACCUGCGCUCCUGGACCGCCG	1576
3106_3_51	HLA-B	エクソン3	-	chr6:31356317-31356342	CGCCCUGAACGAGGACCUGCGCUCC	1577
3106_3_52	HLA-B	エクソン3	-	chr6:31356331-31356356	GGCAAGGAUUACAUCGCCCUGAACG	1578
3106_3_53	HLA-B	エクソン3	-	chr6:31356352-31356377	CAUGACCAGUACGCCUACGACGGCA	1579
3106_3_54	HLA-B	エクソン3	-	chr6:31356357-31356382	GCGGGCAUGACCAGUACGCCUACGA	1580
3106_3_55	HLA-B	エクソン3	-	chr6:31356380-31356405	GGGGCCGGACGGGCGCCUCCUCCGC	1581
3106_3_56	HLA-B	エクソン3	-	chr6:31356381-31356406	UGGGGCCGGACGGGCGCCUCCUCCG	1582
3106_3_57	HLA-B	エクソン3	-	chr6:31356395-31356420	GUACGGCUGCGACGUGGGGCCGGAC	1583
3106_3_58	HLA-B	エクソン3	-	chr6:31356396-31356421	UGUACGGCUGCGACGUGGGGCCGGA	1584
3106_3_59	HLA-B	エクソン3	-	chr6:31356400-31356425	AGCAUGUACGGCUGCGACGUGGGGC	1585

【０４３２】

【表１－６５】

3106_3_60	HLA-B	エクソン3	-	chr6:31356404-31356429	CCAGAGCAUGUACGGCUGCGACGUG	1586
3106_3_61	HLA-B	エクソン3	-	chr6:31356405-31356430	UCCAGAGCAUGUACGGCUGCGACGU	1587
3106_3_62	HLA-B	エクソン3	-	chr6:31356406-31356431	CUCCAGAGCAUGUACGGCUGCGACG	1588
3106_3_63	HLA-B	エクソン3	-	chr6:31356417-31356442	CCUCUCACACCCUCCAGAGCAUGUA	1589
3106_2_1	HLA-B	エクソン2	+	chr6:31356662-31356687	UGCGCCCCGGGCCGGGGUCACUCAC	1590
3106_2_2	HLA-B	エクソン2	+	chr6:31356673-31356698	CCGGGGUCACUCACCGGCCUCGCUC	1591
3106_2_3	HLA-B	エクソン2	+	chr6:31356691-31356716	CUCGCUCUGGUUGUAGUAGCCGCGC	1592
3106_2_4	HLA-B	エクソン2	+	chr6:31356700-31356725	GUUGUAGUAGCCGCGCAGGUUCCGC	1593
3106_2_5	HLA-B	エクソン2	+	chr6:31356709-31356734	GCCGCGCAGGUUCCGCAGGCUCUCU	1594
3106_2_6	HLA-B	エクソン2	+	chr6:31356724-31356749	CAGGCUCUCUCGGUCAGUCUGUGCC	1595
3106_2_7	HLA-B	エクソン2	+	chr6:31356725-31356750	AGGCUCUCUCGGUCAGUCUGUGCCU	1596
3106_2_8	HLA-B	エクソン2	+	chr6:31356748-31356773	CUGGGCCUUGUAGAUCUGUGUGUUC	1597
3106_2_9	HLA-B	エクソン2	+	chr6:31356762-31356787	UCUGUGUGUUCCGGUCCCAAUACUC	1598
3106_2_10	HLA-B	エクソン2	+	chr6:31356783-31356808	ACUCCGGCCCCUCCUGCUCUAUCCA	1599
3106_2_11	HLA-B	エクソン2	+	chr6:31356792-31356817	CCUCCUGCUCUAUCCACGGCGCCCG	1600
3106_2_12	HLA-B	エクソン2	+	chr6:31356804-31356829	UCCACGGCGCCCGCGGCUCCUCUCU	1601
3106_2_13	HLA-B	エクソン2	+	chr6:31356812-31356837	GCCCGCGGCUCCUCUCUCGGACUCG	1602
3106_2_14	HLA-B	エクソン2	+	chr6:31356838-31356863	GGCGUCGCUGUCGAACCUCACGAAC	1603
3106_2_15	HLA-B	エクソン2	+	chr6:31356839-31356864	GCGUCGCUGUCGAACCUCACGAACU	1604
3106_2_16	HLA-B	エクソン2	+	chr6:31356871-31356896	GUCCACGUAGCCCACUGAGAUGAAG	1605
3106_2_17	HLA-B	エクソン2	+	chr6:31356872-31356897	UCCACGUAGCCCACUGAGAUGAAGC	1606
3106_2_18	HLA-B	エクソン2	+	chr6:31356873-31356898	CCACGUAGCCCACUGAGAUGAAGCG	1607
3106_2_19	HLA-B	エクソン2	+	chr6:31356883-31356908	CACUGAGAUGAAGCGGGGCUCCCCG	1608
3106_2_20	HLA-B	エクソン2	+	chr6:31356887-31356912	GAGAUGAAGCGGGGCUCCCCGCGGC	1609
3106_2_21	HLA-B	エクソン2	+	chr6:31356888-31356913	AGAUGAAGCGGGGCUCCCCGCGGCC	1610

【０４３３】

【表１－６６】

3106_2_22	HLA-B	エクソン2	+	chr6:31356892-31356917	GAAGCGGGGCUCCCCGCGGCCGGGC	1611
3106_2_23	HLA-B	エクソン2	+	chr6:31356893-31356918	AAGCGGGGCUCCCCGCGGCCGGGCC	1612
3106_2_24	HLA-B	エクソン2	+	chr6:31356899-31356924	GGCUCCCCGCGGCCGGGCCGGGACA	1613
3106_2_25	HLA-B	エクソン2	+	chr6:31356902-31356927	UCCCCGCGGCCGGGCCGGGACACGG	1614
3106_2_26	HLA-B	エクソン2	+	chr6:31356920-31356945	GACACGGAGGUGUAGAAAUACCUCA	1615
3106_2_27	HLA-B	エクソン2	+	chr6:31356925-31356950	GGAGGUGUAGAAAUACCUCAUGGAG	1616
3106_2_28	HLA-B	エクソン2	+	chr6:31356926-31356951	GAGGUGUAGAAAUACCUCAUGGAGU	1617
3106_2_29	HLA-B	エクソン2	+	chr6:31356933-31356958	AGAAAUACCUCAUGGAGUGGGAGCC	1618
3106_2_30	HLA-B	エクソン2	+	chr6:31356934-31356959	GAAAUACCUCAUGGAGUGGGAGCCU	1619
3106_2_31	HLA-B	エクソン2	+	chr6:31356935-31356960	AAAUACCUCAUGGAGUGGGAGCCUG	1620
3106_2_32	HLA-B	エクソン2	+	chr6:31356936-31356961	AAUACCUCAUGGAGUGGGAGCCUGG	1621
3106_2_33	HLA-B	エクソン2	+	chr6:31356941-31356966	CUCAUGGAGUGGGAGCCUGGGGGUG	1622
3106_2_34	HLA-B	エクソン2	+	chr6:31356944-31356969	AUGGAGUGGGAGCCUGGGGGUGAGG	1623
3106_2_35	HLA-B	エクソン2	+	chr6:31356945-31356970	UGGAGUGGGAGCCUGGGGGUGAGGA	1624
3106_2_36	HLA-B	エクソン2	+	chr6:31356946-31356971	GGAGUGGGAGCCUGGGGGUGAGGAG	1625
3106_2_37	HLA-B	エクソン2	-	chr6:31356669-31356694	GAGGCCGGUGAGUGACCCCGGCCCG	1626
3106_2_38	HLA-B	エクソン2	-	chr6:31356670-31356695	CGAGGCCGGUGAGUGACCCCGGCCC	1627
3106_2_39	HLA-B	エクソン2	-	chr6:31356671-31356696	GCGAGGCCGGUGAGUGACCCCGGCC	1628
3106_2_40	HLA-B	エクソン2	-	chr6:31356676-31356701	CCAGAGCGAGGCCGGUGAGUGACCC	1629
3106_2_41	HLA-B	エクソン2	-	chr6:31356689-31356714	GCGGCUACUACAACCAGAGCGAGGC	1630
3106_2_42	HLA-B	エクソン2	-	chr6:31356693-31356718	CUGCGCGGCUACUACAACCAGAGCG	1631
3106_2_43	HLA-B	エクソン2	-	chr6:31356713-31356738	ACCGAGAGAGCCUGCGGAACCUGCG	1632
3106_2_44	HLA-B	エクソン2	-	chr6:31356724-31356749	GGCACAGACUGACCGAGAGAGCCUG	1633
3106_2_45	HLA-B	エクソン2	-	chr6:31356750-31356775	CGGAACACACAGAUCUACAAGGCCC	1634
3106_2_46	HLA-B	エクソン2	-	chr6:31356756-31356781	UGGGACCGGAACACACAGAUCUACA	1635

【０４３４】

【表１－６７】

3106_2_47	HLA-B	エクソン2	-	chr6:31356775-31356800	GCAGGAGGGGCCGGAGUAUUGGGAC	1636
3106_2_48	HLA-B	エクソン2	-	chr6:31356780-31356805	AUAGAGCAGGAGGGGCCGGAGUAUU	1637
3106_2_49	HLA-B	エクソン2	-	chr6:31356781-31356806	GAUAGAGCAGGAGGGGCCGGAGUAU	1638
3106_2_50	HLA-B	エクソン2	-	chr6:31356789-31356814	GCGCCGUGGAUAGAGCAGGAGGGGC	1639
3106_2_51	HLA-B	エクソン2	-	chr6:31356793-31356818	GCGGGCGCCGUGGAUAGAGCAGGAG	1640
3106_2_52	HLA-B	エクソン2	-	chr6:31356794-31356819	CGCGGGCGCCGUGGAUAGAGCAGGA	1641
3106_2_53	HLA-B	エクソン2	-	chr6:31356795-31356820	CCGCGGGCGCCGUGGAUAGAGCAGG	1642
3106_2_54	HLA-B	エクソン2	-	chr6:31356798-31356823	GAGCCGCGGGCGCCGUGGAUAGAGC	1643
3106_2_55	HLA-B	エクソン2	-	chr6:31356808-31356833	UCCGAGAGAGGAGCCGCGGGCGCCG	1644
3106_2_56	HLA-B	エクソン2	-	chr6:31356816-31356841	GCCGCGAGUCCGAGAGAGGAGCCGC	1645
3106_2_57	HLA-B	エクソン2	-	chr6:31356817-31356842	CGCCGCGAGUCCGAGAGAGGAGCCG	1646
3106_2_58	HLA-B	エクソン2	-	chr6:31356825-31356850	GACAGCGACGCCGCGAGUCCGAGAG	1647
3106_2_59	HLA-B	エクソン2	-	chr6:31356856-31356881	CUACGUGGACGACACCCAGUUCGUG	1648
3106_2_60	HLA-B	エクソン2	-	chr6:31356876-31356901	CCCCGCUUCAUCUCAGUGGGCUACG	1649
3106_2_61	HLA-B	エクソン2	-	chr6:31356884-31356909	GCGGGGAGCCCCGCUUCAUCUCAGU	1650
3106_2_62	HLA-B	エクソン2	-	chr6:31356885-31356910	CGCGGGGAGCCCCGCUUCAUCUCAG	1651
3106_2_63	HLA-B	エクソン2	-	chr6:31356906-31356931	ACCUCCGUGUCCCGGCCCGGCCGCG	1652
3106_2_64	HLA-B	エクソン2	-	chr6:31356907-31356932	CACCUCCGUGUCCCGGCCCGGCCGC	1653
3106_2_65	HLA-B	エクソン2	-	chr6:31356908-31356933	ACACCUCCGUGUCCCGGCCCGGCCG	1654
3106_2_66	HLA-B	エクソン2	-	chr6:31356914-31356939	AUUUCUACACCUCCGUGUCCCGGCC	1655
3106_2_67	HLA-B	エクソン2	-	chr6:31356919-31356944	GAGGUAUUUCUACACCUCCGUGUCC	1656
3106_2_68	HLA-B	エクソン2	-	chr6:31356943-31356968	CUCACCCCCAGGCUCCCACUCCAUG	1657
3106_1_1	HLA-B	エクソン1	+	chr6:31357060-31357085	CAUUUCCCUCCCGACCCGCACUCAC	1658
3106_1_2	HLA-B	エクソン1	+	chr6:31357066-31357091	CCUCCCGACCCGCACUCACCGGCCC	1659
3106_1_3	HLA-B	エクソン1	+	chr6:31357072-31357097	GACCCGCACUCACCGGCCCAGGUCU	1660

【０４３５】

【表１－６８】

3106_1_4	HLA-B	エクソン1	+	chr6:31357077-31357102	GCACUCACCGGCCCAGGUCUCGGUC	1661
3106_1_5	HLA-B	エクソン1	+	chr6:31357078-31357103	CACUCACCGGCCCAGGUCUCGGUCA	1662
3106_1_6	HLA-B	エクソン1	+	chr6:31357083-31357108	ACCGGCCCAGGUCUCGGUCAGGGCC	1663
3106_1_7	HLA-B	エクソン1	+	chr6:31357084-31357109	CCGGCCCAGGUCUCGGUCAGGGCCA	1664
3106_1_8	HLA-B	エクソン1	+	chr6:31357101-31357126	CAGGGCCAGGGCCGCCGAGAGCAGC	1665
3106_1_9	HLA-B	エクソン1	+	chr6:31357104-31357129	GGCCAGGGCCGCCGAGAGCAGCAGG	1666
3106_1_10	HLA-B	エクソン1	+	chr6:31357108-31357133	AGGGCCGCCGAGAGCAGCAGGAGGA	1667
3106_1_11	HLA-B	エクソン1	+	chr6:31357113-31357138	CGCCGAGAGCAGCAGGAGGACGGUU	1668
3106_1_12	HLA-B	エクソン1	+	chr6:31357114-31357139	GCCGAGAGCAGCAGGAGGACGGUUC	1669
3106_1_13	HLA-B	エクソン1	+	chr6:31357115-31357140	CCGAGAGCAGCAGGAGGACGGUUCG	1670
3106_1_14	HLA-B	エクソン1	+	chr6:31357135-31357160	GUUCGGGGCGCCAUGACCAGCAUCU	1671
3106_1_15	HLA-B	エクソン1	+	chr6:31357144-31357169	GCCAUGACCAGCAUCUCGGCGUCUG	1672
3106_1_16	HLA-B	エクソン1	+	chr6:31357159-31357184	UCGGCGUCUGAGGAGACUCUGAGUC	1673
3106_1_17	HLA-B	エクソン1	+	chr6:31357160-31357185	CGGCGUCUGAGGAGACUCUGAGUCC	1674
3106_1_18	HLA-B	エクソン1	+	chr6:31357163-31357188	CGUCUGAGGAGACUCUGAGUCCGGG	1675
3106_1_19	HLA-B	エクソン1	+	chr6:31357164-31357189	GUCUGAGGAGACUCUGAGUCCGGGU	1676
3106_1_20	HLA-B	エクソン1	+	chr6:31357171-31357196	GAGACUCUGAGUCCGGGUGGGUGCG	1677
3106_1_21	HLA-B	エクソン1	+	chr6:31357172-31357197	AGACUCUGAGUCCGGGUGGGUGCGU	1678
3106_1_22	HLA-B	エクソン1	+	chr6:31357173-31357198	GACUCUGAGUCCGGGUGGGUGCGUG	1679
3106_1_23	HLA-B	エクソン1	+	chr6:31357186-31357211	GGUGGGUGCGUGGGGACUUUAGAAC	1680
3106_1_24	HLA-B	エクソン1	+	chr6:31357187-31357212	GUGGGUGCGUGGGGACUUUAGAACU	1681
3106_1_25	HLA-B	エクソン1	+	chr6:31357194-31357219	CGUGGGGACUUUAGAACUGGGACCG	1682
3106_1_26	HLA-B	エクソン1	+	chr6:31357207-31357232	GAACUGGGACCGCGGCGACGCUGAU	1683
3106_1_27	HLA-B	エクソン1	-	chr6:31357068-31357093	CUGGGCCGGUGAGUGCGGGUCGGGA	1684
3106_1_28	HLA-B	エクソン1	-	chr6:31357069-31357094	CCUGGGCCGGUGAGUGCGGGUCGGG	1685

【０４３６】

【表１－６９】

3106_1_29	HLA-B	エクソン1	-	chr6:31357072-31357097	AGACCUGGGCCGGUGAGUGCGGGUC	1686
3106_1_30	HLA-B	エクソン1	-	chr6:31357073-31357098	GAGACCUGGGCCGGUGAGUGCGGGU	1687
3106_1_31	HLA-B	エクソン1	-	chr6:31357077-31357102	GACCGAGACCUGGGCCGGUGAGUGC	1688
3106_1_32	HLA-B	エクソン1	-	chr6:31357078-31357103	UGACCGAGACCUGGGCCGGUGAGUG	1689
3106_1_33	HLA-B	エクソン1	-	chr6:31357087-31357112	CCCUGGCCCUGACCGAGACCUGGGC	1690
3106_1_34	HLA-B	エクソン1	-	chr6:31357091-31357116	GCGGCCCUGGCCCUGACCGAGACCU	1691
3106_1_35	HLA-B	エクソン1	-	chr6:31357092-31357117	GGCGGCCCUGGCCCUGACCGAGACC	1692
3106_1_36	HLA-B	エクソン1	-	chr6:31357109-31357134	GUCCUCCUGCUGCUCUCGGCGGCCC	1693
3106_1_37	HLA-B	エクソン1	-	chr6:31357115-31357140	CGAACCGUCCUCCUGCUGCUCUCGG	1694
3106_1_38	HLA-B	エクソン1	-	chr6:31357118-31357143	CCCCGAACCGUCCUCCUGCUGCUCU	1695
3106_1_39	HLA-B	エクソン1	-	chr6:31357148-31357173	UCCUCAGACGCCGAGAUGCUGGUCA	1696
3106_1_40	HLA-B	エクソン1	-	chr6:31357154-31357179	AGAGUCUCCUCAGACGCCGAGAUGC	1697
3106_1_41	HLA-B	エクソン1	-	chr6:31357186-31357211	GUUCUAAAGUCCCCACGCACCCACC	1698
3107_8_1	HLA-C	エクソン8	+	chr6:31268726-31268751	CUCAGCACAGCGAACAUGCAAAUUC	1699
3107_8_2	HLA-C	エクソン8	+	chr6:31268730-31268755	GCACAGCGAACAUGCAAAUUCUGGA	1700
3107_8_3	HLA-C	エクソン8	+	chr6:31268738-31268763	AACAUGCAAAUUCUGGAAGGUUCUC	1701
3107_8_4	HLA-C	エクソン8	+	chr6:31268765-31268790	GUCUUUAUUUGCUCUCUCAACUUCU	1702
3107_8_5	HLA-C	エクソン8	+	chr6:31268834-31268859	UAUUUGAGAACACAAAUUUAUAUUC	1703
3107_8_6	HLA-C	エクソン8	+	chr6:31268851-31268876	UUAUAUUCAGGUUCUUAACUUCAUU	1704
3107_8_7	HLA-C	エクソン8	+	chr6:31268852-31268877	UAUAUUCAGGUUCUUAACUUCAUUA	1705
3107_8_8	HLA-C	エクソン8	+	chr6:31268900-31268925	GUGCACCAUGAAUUUGAGACAGAGA	1706
3107_8_9	HLA-C	エクソン8	+	chr6:31268924-31268949	AUGGAGACAUCCAGCCCCACCUCUC	1707
3107_8_10	HLA-C	エクソン8	+	chr6:31268930-31268955	ACAUCCAGCCCCACCUCUCUGGAAC	1708
3107_8_11	HLA-C	エクソン8	+	chr6:31268942-31268967	ACCUCUCUGGAACAGGAAAGAUGAU	1709
3107_8_12	HLA-C	エクソン8	+	chr6:31268943-31268968	CCUCUCUGGAACAGGAAAGAUGAUC	1710

【０４３７】

【表１－７０】

3107_8_13	HLA-C	エクソン8	+	chr6:31268944-31268969	CUCUCUGGAACAGGAAAGAUGAUCG	1711
3107_8_14	HLA-C	エクソン8	+	chr6:31268947-31268972	UCUGGAACAGGAAAGAUGAUCGGGG	1712
3107_8_15	HLA-C	エクソン8	+	chr6:31268948-31268973	CUGGAACAGGAAAGAUGAUCGGGGA	1713
3107_8_16	HLA-C	エクソン8	+	chr6:31268956-31268981	GGAAAGAUGAUCGGGGAGGGAACAC	1714
3107_8_17	HLA-C	エクソン8	+	chr6:31268965-31268990	AUCGGGGAGGGAACACAGGUCAGUG	1715
3107_8_18	HLA-C	エクソン8	+	chr6:31268966-31268991	UCGGGGAGGGAACACAGGUCAGUGU	1716
3107_8_19	HLA-C	エクソン8	+	chr6:31268967-31268992	CGGGGAGGGAACACAGGUCAGUGUG	1717
3107_8_20	HLA-C	エクソン8	+	chr6:31268972-31268997	AGGGAACACAGGUCAGUGUGGGGAC	1718
3107_8_21	HLA-C	エクソン8	+	chr6:31268973-31268998	GGGAACACAGGUCAGUGUGGGGACA	1719
3107_8_22	HLA-C	エクソン8	+	chr6:31268974-31268999	GGAACACAGGUCAGUGUGGGGACAG	1720
3107_8_23	HLA-C	エクソン8	+	chr6:31268980-31269005	CAGGUCAGUGUGGGGACAGGGGUCA	1721
3107_8_24	HLA-C	エクソン8	+	chr6:31268983-31269008	GUCAGUGUGGGGACAGGGGUCACGG	1722
3107_8_25	HLA-C	エクソン8	+	chr6:31268989-31269014	GUGGGGACAGGGGUCACGGUGGACA	1723
3107_8_26	HLA-C	エクソン8	+	chr6:31268990-31269015	UGGGGACAGGGGUCACGGUGGACAC	1724
3107_8_27	HLA-C	エクソン8	+	chr6:31268991-31269016	GGGGACAGGGGUCACGGUGGACACG	1725
3107_8_28	HLA-C	エクソン8	+	chr6:31268992-31269017	GGGACAGGGGUCACGGUGGACACGG	1726
3107_8_29	HLA-C	エクソン8	+	chr6:31268995-31269020	ACAGGGGUCACGGUGGACACGGGGG	1727
3107_8_30	HLA-C	エクソン8	+	chr6:31268996-31269021	CAGGGGUCACGGUGGACACGGGGGU	1728
3107_8_31	HLA-C	エクソン8	+	chr6:31269030-31269055	CUCCACCUCCUCACAUUAUGCUAAC	1729
3107_8_32	HLA-C	エクソン8	+	chr6:31269048-31269073	UGCUAACAGGAACGCAGACACAUUC	1730
3107_8_33	HLA-C	エクソン8	+	chr6:31269075-31269100	GUGCCUUUGCAGAAAGAGAUGCCAG	1731
3107_8_34	HLA-C	エクソン8	+	chr6:31269093-31269118	AUGCCAGAGGCUCUUGAAGUCACAA	1732
3107_8_35	HLA-C	エクソン8	+	chr6:31269098-31269123	AGAGGCUCUUGAAGUCACAAAGGAG	1733
3107_8_36	HLA-C	エクソン8	+	chr6:31269132-31269157	GAAAUCCUGCAUCUCAGUCCCACAC	1734
3107_8_37	HLA-C	エクソン8	+	chr6:31269145-31269170	UCAGUCCCACACAGGCAGCUGUCUC	1735

【０４３８】

【表１－７１】

3107_8_38	HLA-C	エクソン8	-	chr6:31268816-31268841	UCAAAUAUUUGCUAUGAAGCGUUGA	1736
3107_8_39	HLA-C	エクソン8	-	chr6:31268908-31268933	UGUCUCCAUCUCUGUCUCAAAUUCA	1737
3107_8_40	HLA-C	エクソン8	-	chr6:31268937-31268962	CUUUCCUGUUCCAGAGAGGUGGGGC	1738
3107_8_41	HLA-C	エクソン8	-	chr6:31268941-31268966	UCAUCUUUCCUGUUCCAGAGAGGUG	1739
3107_8_42	HLA-C	エクソン8	-	chr6:31268942-31268967	AUCAUCUUUCCUGUUCCAGAGAGGU	1740
3107_8_43	HLA-C	エクソン8	-	chr6:31268943-31268968	GAUCAUCUUUCCUGUUCCAGAGAGG	1741
3107_8_44	HLA-C	エクソン8	-	chr6:31268946-31268971	CCCGAUCAUCUUUCCUGUUCCAGAG	1742
3107_8_45	HLA-C	エクソン8	-	chr6:31269035-31269060	UUCCUGUUAGCAUAAUGUGAGGAGG	1743
3107_8_46	HLA-C	エクソン8	-	chr6:31269038-31269063	GCGUUCCUGUUAGCAUAAUGUGAGG	1744
3107_8_47	HLA-C	エクソン8	-	chr6:31269041-31269066	UCUGCGUUCCUGUUAGCAUAAUGUG	1745
3107_8_48	HLA-C	エクソン8	-	chr6:31269081-31269106	GAGCCUCUGGCAUCUCUUUCUGCAA	1746
3107_8_49	HLA-C	エクソン8	-	chr6:31269099-31269124	UCUCCUUUGUGACUUCAAGAGCCUC	1747
3107_8_50	HLA-C	エクソン8	-	chr6:31269140-31269165	AGCUGCCUGUGUGGGACUGAGAUGC	1748
3107_8_51	HLA-C	エクソン8	-	chr6:31269153-31269178	UGUAGCCUGAGACAGCUGCCUGUGU	1749
3107_8_52	HLA-C	エクソン8	-	chr6:31269154-31269179	CUGUAGCCUGAGACAGCUGCCUGUG	1750
3107_7_1	HLA-C	エクソン7	+	chr6:31269344-31269369	AGUGAUGAGAGACUCAUCAGAGCCC	1751
3107_7_2	HLA-C	エクソン7	+	chr6:31269345-31269370	GUGAUGAGAGACUCAUCAGAGCCCU	1752
3107_7_3	HLA-C	エクソン7	+	chr6:31269361-31269386	CAGAGCCCUGGGCACUGUUGCUGCC	1753
3107_7_4	HLA-C	エクソン7	+	chr6:31269362-31269387	AGAGCCCUGGGCACUGUUGCUGCCU	1754
3107_7_5	HLA-C	エクソン7	+	chr6:31269363-31269388	GAGCCCUGGGCACUGUUGCUGCCUG	1755
3107_7_6	HLA-C	エクソン7	-	chr6:31269315-31269340	AAGGUGAGAUUCUGGGGAGCUGAAG	1756
3107_7_7	HLA-C	エクソン7	-	chr6:31269326-31269351	CAUCACUUGUAAAGGUGAGAUUCUG	1757
3107_7_8	HLA-C	エクソン7	-	chr6:31269327-31269352	UCAUCACUUGUAAAGGUGAGAUUCU	1758
3107_7_9	HLA-C	エクソン7	-	chr6:31269328-31269353	CUCAUCACUUGUAAAGGUGAGAUUC	1759
3107_7_10	HLA-C	エクソン7	-	chr6:31269339-31269364	CUGAUGAGUCUCUCAUCACUUGUAA	1760

【０４３９】

【表１－７２】

3107_7_11	HLA-C	エクソン7	-	chr6:31269369-31269394	CUACCCCAGGCAGCAACAGUGCCCA	1761
3107_7_12	HLA-C	エクソン7	-	chr6:31269370-31269395	UCUACCCCAGGCAGCAACAGUGCCC	1762
3107_6_1	HLA-C	エクソン6	+	chr6:31269503-31269528	GAGCAGCUCCCUCCUUUUCCACCUG	1763
3107_6_2	HLA-C	エクソン6	+	chr6:31269504-31269529	AGCAGCUCCCUCCUUUUCCACCUGU	1764
3107_6_3	HLA-C	エクソン6	-	chr6:31269470-31269495	CGUGUAAGUGAUGGCGGCGGGCGUG	1765
3107_6_4	HLA-C	エクソン6	-	chr6:31269477-31269502	CAGGCUGCGUGUAAGUGAUGGCGGC	1766
3107_6_5	HLA-C	エクソン6	-	chr6:31269478-31269503	UCAGGCUGCGUGUAAGUGAUGGCGG	1767
3107_6_6	HLA-C	エクソン6	-	chr6:31269481-31269506	CUCUCAGGCUGCGUGUAAGUGAUGG	1768
3107_6_7	HLA-C	エクソン6	-	chr6:31269484-31269509	CUGCUCUCAGGCUGCGUGUAAGUGA	1769
3107_6_8	HLA-C	エクソン6	-	chr6:31269501-31269526	GGUGGAAAAGGAGGGAGCUGCUCUC	1770
3107_6_9	HLA-C	エクソン6	-	chr6:31269514-31269539	UUUUCUUCCCACAGGUGGAAAAGGA	1771
3107_6_10	HLA-C	エクソン6	-	chr6:31269515-31269540	AUUUUCUUCCCACAGGUGGAAAAGG	1772
3107_6_11	HLA-C	エクソン6	-	chr6:31269518-31269543	GGCAUUUUCUUCCCACAGGUGGAAA	1773
3107_6_12	HLA-C	エクソン6	-	chr6:31269524-31269549	UCAUAGGGCAUUUUCUUCCCACAGG	1774
3107_5_1	HLA-C	エクソン5	+	chr6:31269967-31269992	GAGCUCUUCCUCCUACACAUCAUAG	1775
3107_5_2	HLA-C	エクソン5	+	chr6:31269984-31270009	CAUCAUAGCGGUGACCACAGCUCCA	1776
3107_5_3	HLA-C	エクソン5	+	chr6:31269993-31270018	GGUGACCACAGCUCCAAGGACAGCU	1777
3107_5_4	HLA-C	エクソン5	+	chr6:31270002-31270027	AGCUCCAAGGACAGCUAGGACAACC	1778
3107_5_5	HLA-C	エクソン5	+	chr6:31270011-31270036	GACAGCUAGGACAACCAGGACAGCC	1779
3107_5_6	HLA-C	エクソン5	+	chr6:31270033-31270058	GCCAGGCCAGCAACGAUGCCCAUGA	1780
3107_5_7	HLA-C	エクソン5	+	chr6:31270034-31270059	CCAGGCCAGCAACGAUGCCCAUGAU	1781
3107_5_8	HLA-C	エクソン5	+	chr6:31270035-31270060	CAGGCCAGCAACGAUGCCCAUGAUG	1782
3107_5_9	HLA-C	エクソン5	+	chr6:31270039-31270064	CCAGCAACGAUGCCCAUGAUGGGGA	1783
3107_5_10	HLA-C	エクソン5	+	chr6:31270042-31270067	GCAACGAUGCCCAUGAUGGGGAUGG	1784
3107_5_11	HLA-C	エクソン5	+	chr6:31270043-31270068	CAACGAUGCCCAUGAUGGGGAUGGU	1785

【０４４０】

【表１－７３】

3107_5_12	HLA-C	エクソン5	+	chr6:31270047-31270072	GAUGCCCAUGAUGGGGAUGGUGGGC	1786
3107_5_13	HLA-C	エクソン5	+	chr6:31270048-31270073	AUGCCCAUGAUGGGGAUGGUGGGCU	1787
3107_5_14	HLA-C	エクソン5	+	chr6:31270055-31270080	UGAUGGGGAUGGUGGGCUGGGAAGA	1788
3107_5_15	HLA-C	エクソン5	+	chr6:31270061-31270086	GGAUGGUGGGCUGGGAAGAUGGCUC	1789
3107_5_16	HLA-C	エクソン5	+	chr6:31270062-31270087	GAUGGUGGGCUGGGAAGAUGGCUCU	1790
3107_5_17	HLA-C	エクソン5	+	chr6:31270067-31270092	UGGGCUGGGAAGAUGGCUCUGGGAA	1791
3107_5_18	HLA-C	エクソン5	+	chr6:31270070-31270095	GCUGGGAAGAUGGCUCUGGGAAAGG	1792
3107_5_19	HLA-C	エクソン5	+	chr6:31270076-31270101	AAGAUGGCUCUGGGAAAGGAGGAGA	1793
3107_5_20	HLA-C	エクソン5	+	chr6:31270081-31270106	GGCUCUGGGAAAGGAGGAGAAGGUG	1794
3107_5_21	HLA-C	エクソン5	+	chr6:31270082-31270107	GCUCUGGGAAAGGAGGAGAAGGUGA	1795
3107_5_22	HLA-C	エクソン5	-	chr6:31269944-31269969	UCAGGUAGGGAAGGGGUGAAGAGCG	1796
3107_5_23	HLA-C	エクソン5	-	chr6:31269945-31269970	CUCAGGUAGGGAAGGGGUGAAGAGC	1797
3107_5_24	HLA-C	エクソン5	-	chr6:31269946-31269971	GCUCAGGUAGGGAAGGGGUGAAGAG	1798
3107_5_25	HLA-C	エクソン5	-	chr6:31269956-31269981	AGGAGGAAGAGCUCAGGUAGGGAAG	1799
3107_5_26	HLA-C	エクソン5	-	chr6:31269957-31269982	UAGGAGGAAGAGCUCAGGUAGGGAA	1800
3107_5_27	HLA-C	エクソン5	-	chr6:31269958-31269983	GUAGGAGGAAGAGCUCAGGUAGGGA	1801
3107_5_28	HLA-C	エクソン5	-	chr6:31269962-31269987	AUGUGUAGGAGGAAGAGCUCAGGUA	1802
3107_5_29	HLA-C	エクソン5	-	chr6:31269963-31269988	GAUGUGUAGGAGGAAGAGCUCAGGU	1803
3107_5_30	HLA-C	エクソン5	-	chr6:31269967-31269992	CUAUGAUGUGUAGGAGGAAGAGCUC	1804
3107_5_31	HLA-C	エクソン5	-	chr6:31269978-31270003	UGUGGUCACCGCUAUGAUGUGUAGG	1805
3107_5_32	HLA-C	エクソン5	-	chr6:31269981-31270006	AGCUGUGGUCACCGCUAUGAUGUGU	1806
3107_5_33	HLA-C	エクソン5	-	chr6:31270001-31270026	GUUGUCCUAGCUGUCCUUGGAGCUG	1807
3107_5_34	HLA-C	エクソン5	-	chr6:31270009-31270034	CUGUCCUGGUUGUCCUAGCUGUCCU	1808
3107_5_35	HLA-C	エクソン5	-	chr6:31270028-31270053	GGCAUCGUUGCUGGCCUGGCUGUCC	1809
3107_5_36	HLA-C	エクソン5	-	chr6:31270037-31270062	CCCAUCAUGGGCAUCGUUGCUGGCC	1810

【０４４１】

【表１－７４】

3107_5_37	HLA-C	エクソン5	-	chr6:31270042-31270067	CCAUCCCCAUCAUGGGCAUCGUUGC	1811
3107_5_38	HLA-C	エクソン5	-	chr6:31270054-31270079	CUUCCCAGCCCACCAUCCCCAUCAU	1812
3107_5_39	HLA-C	エクソン5	-	chr6:31270055-31270080	UCUUCCCAGCCCACCAUCCCCAUCA	1813
3107_4_1	HLA-C	エクソン4	+	chr6:31270192-31270217	CCCAUUCCCCUCCUUACCCCAGCUC	1814
3107_4_2	HLA-C	エクソン4	+	chr6:31270193-31270218	CCAUUCCCCUCCUUACCCCAGCUCA	1815
3107_4_3	HLA-C	エクソン4	+	chr6:31270198-31270223	CCCCUCCUUACCCCAGCUCAGGGUG	1816
3107_4_4	HLA-C	エクソン4	+	chr6:31270199-31270224	CCCUCCUUACCCCAGCUCAGGGUGA	1817
3107_4_5	HLA-C	エクソン4	+	chr6:31270200-31270225	CCUCCUUACCCCAGCUCAGGGUGAG	1818
3107_4_6	HLA-C	エクソン4	+	chr6:31270228-31270253	CUCUUGCAGCCCCUCGUGCUGCAUA	1819
3107_4_7	HLA-C	エクソン4	+	chr6:31270257-31270282	ACGUGUAUCUCUGCUCUUGUCCAGA	1820
3107_4_8	HLA-C	エクソン4	+	chr6:31270282-31270307	AGGCACCACCACAGCUGCCCACUUC	1821
3107_4_9	HLA-C	エクソン4	+	chr6:31270286-31270311	ACCACCACAGCUGCCCACUUCUGGA	1822
3107_4_10	HLA-C	エクソン4	+	chr6:31270302-31270327	ACUUCUGGAAGGUUCCAUCUCCUGC	1823
3107_4_11	HLA-C	エクソン4	+	chr6:31270307-31270332	UGGAAGGUUCCAUCUCCUGCUGGCC	1824
3107_4_12	HLA-C	エクソン4	+	chr6:31270322-31270347	CCUGCUGGCCUGGUCUCCACAAGCU	1825
3107_4_13	HLA-C	エクソン4	+	chr6:31270330-31270355	CCUGGUCUCCACAAGCUCGGUGUCC	1826
3107_4_14	HLA-C	エクソン4	+	chr6:31270331-31270356	CUGGUCUCCACAAGCUCGGUGUCCU	1827
3107_4_15	HLA-C	エクソン4	+	chr6:31270336-31270361	CUCCACAAGCUCGGUGUCCUGGGUC	1828
3107_4_16	HLA-C	エクソン4	+	chr6:31270358-31270383	GUCUGGUCCUCCCCAUCCCGCUGCC	1829
3107_4_17	HLA-C	エクソン4	+	chr6:31270377-31270402	GCUGCCAGGUCAGUGUGAUCUCCGC	1830
3107_4_18	HLA-C	エクソン4	+	chr6:31270378-31270403	CUGCCAGGUCAGUGUGAUCUCCGCA	1831
3107_4_19	HLA-C	エクソン4	+	chr6:31270390-31270415	UGUGAUCUCCGCAGGGUAGAAGCCC	1832
3107_4_20	HLA-C	エクソン4	+	chr6:31270391-31270416	GUGAUCUCCGCAGGGUAGAAGCCCA	1833
3107_4_21	HLA-C	エクソン4	+	chr6:31270405-31270430	GUAGAAGCCCAGGGCCCAGCACCUC	1834
3107_4_22	HLA-C	エクソン4	+	chr6:31270406-31270431	UAGAAGCCCAGGGCCCAGCACCUCA	1835

【０４４２】

【表１－７５】

3107_4_23	HLA-C	エクソン4	+	chr6:31270409-31270434	AAGCCCAGGGCCCAGCACCUCAGGG	1836
3107_4_24	HLA-C	エクソン4	+	chr6:31270417-31270442	GGCCCAGCACCUCAGGGUGGCCUCA	1837
3107_4_25	HLA-C	エクソン4	+	chr6:31270426-31270451	CCUCAGGGUGGCCUCAUGGUCAGAG	1838
3107_4_26	HLA-C	エクソン4	+	chr6:31270427-31270452	CUCAGGGUGGCCUCAUGGUCAGAGA	1839
3107_4_27	HLA-C	エクソン4	+	chr6:31270428-31270453	UCAGGGUGGCCUCAUGGUCAGAGAG	1840
3107_4_28	HLA-C	エクソン4	+	chr6:31270429-31270454	CAGGGUGGCCUCAUGGUCAGAGAGG	1841
3107_4_29	HLA-C	エクソン4	+	chr6:31270432-31270457	GGUGGCCUCAUGGUCAGAGAGGGGG	1842
3107_4_30	HLA-C	エクソン4	+	chr6:31270435-31270460	GGCCUCAUGGUCAGAGAGGGGGUGG	1843
3107_4_31	HLA-C	エクソン4	+	chr6:31270436-31270461	GCCUCAUGGUCAGAGAGGGGGUGGU	1844
3107_4_32	HLA-C	エクソン4	+	chr6:31270452-31270477	GGGGGUGGUGGGUCACGUGUGUCUU	1845
3107_4_33	HLA-C	エクソン4	+	chr6:31270453-31270478	GGGGUGGUGGGUCACGUGUGUCUUU	1846
3107_4_34	HLA-C	エクソン4	+	chr6:31270454-31270479	GGGUGGUGGGUCACGUGUGUCUUUG	1847
3107_4_35	HLA-C	エクソン4	+	chr6:31270455-31270480	GGUGGUGGGUCACGUGUGUCUUUGG	1848
3107_4_36	HLA-C	エクソン4	+	chr6:31270464-31270489	UCACGUGUGUCUUUGGGGGUUCUGA	1849
3107_4_37	HLA-C	エクソン4	+	chr6:31270465-31270490	CACGUGUGUCUUUGGGGUUCUGAC	1850
3107_4_38	HLA-C	エクソン4	-	chr6:31270192-31270217	GAGCUGGGGUAAGGAGGGGAAUGGG	1851
3107_4_39	HLA-C	エクソン4	-	chr6:31270193-31270218	UGAGCUGGGGUAAGGAGGGGAAUGG	1852
3107_4_40	HLA-C	エクソン4	-	chr6:31270194-31270219	CUGAGCUGGGGUAAGGAGGGGAAUG	1853
3107_4_41	HLA-C	エクソン4	-	chr6:31270195-31270220	CCUGAGCUGGGGUAAGGAGGGGAAU	1854
3107_4_42	HLA-C	エクソン4	-	chr6:31270196-31270221	CCCUGAGCUGGGGUAAGGAGGGGAA	1855
3107_4_43	HLA-C	エクソン4	-	chr6:31270201-31270226	CCUCACCCUGAGCUGGGGUAAGGAG	1856
3107_4_44	HLA-C	エクソン4	-	chr6:31270202-31270227	CCCUCACCCUGAGCUGGGGUAAGGA	1857
3107_4_45	HLA-C	エクソン4	-	chr6:31270203-31270228	CCCCUCACCCUGAGCUGGGGUAAGG	1858
3107_4_46	HLA-C	エクソン4	-	chr6:31270206-31270231	GAGCCCCUCACCCUGAGCUGGGGUA	1859
3107_4_47	HLA-C	エクソン4	-	chr6:31270211-31270236	UGCAAGAGCCCCUCACCCUGAGCUG	1860

【０４４３】

【表１－７６】

3107_4_48	HLA-C	エクソン4	-	chr6:31270212-31270237	CUGCAAGAGCCCCUCACCCUGAGCU	1861
3107_4_49	HLA-C	エクソン4	-	chr6:31270213-31270238	GCUGCAAGAGCCCCUCACCCUGAGC	1862
3107_4_50	HLA-C	エクソン4	-	chr6:31270240-31270265	AUACACGUGCCAUAUGCAGCACGAG	1863
3107_4_51	HLA-C	エクソン4	-	chr6:31270241-31270266	GAUACACGUGCCAUAUGCAGCACGA	1864
3107_4_52	HLA-C	エクソン4	-	chr6:31270242-31270267	AGAUACACGUGCCAUAUGCAGCACG	1865
3107_4_53	HLA-C	エクソン4	-	chr6:31270280-31270305	AGUGGGCAGCUGUGGUGGUGCCUUC	1866
3107_4_54	HLA-C	エクソン4	-	chr6:31270290-31270315	ACCUUCCAGAAGUGGGCAGCUGUGG	1867
3107_4_55	HLA-C	エクソン4	-	chr6:31270293-31270318	GGAACCUUCCAGAAGUGGGCAGCUG	1868
3107_4_56	HLA-C	エクソン4	-	chr6:31270302-31270327	GCAGGAGAUGGAACCUUCCAGAAGU	1869
3107_4_57	HLA-C	エクソン4	-	chr6:31270303-31270328	AGCAGGAGAUGGAACCUUCCAGAAG	1870
3107_4_58	HLA-C	エクソン4	-	chr6:31270319-31270344	UUGUGGAGACCAGGCCAGCAGGAGA	1871
3107_4_59	HLA-C	エクソン4	-	chr6:31270325-31270350	CCGAGCUUGUGGAGACCAGGCCAGC	1872
3107_4_60	HLA-C	エクソン4	-	chr6:31270333-31270358	CCAGGACACCGAGCUUGUGGAGACC	1873
3107_4_61	HLA-C	エクソン4	-	chr6:31270341-31270366	GACCAGACCCAGGACACCGAGCUUG	1874
3107_4_62	HLA-C	エクソン4	-	chr6:31270356-31270381	CAGCGGGAUGGGGAGGACCAGACCC	1875
3107_4_63	HLA-C	エクソン4	-	chr6:31270368-31270393	ACACUGACCUGGCAGCGGGAUGGGG	1876
3107_4_64	HLA-C	エクソン4	-	chr6:31270371-31270396	AUCACACUGACCUGGCAGCGGGAUG	1877
3107_4_65	HLA-C	エクソン4	-	chr6:31270372-31270397	GAUCACACUGACCUGGCAGCGGGAU	1878
3107_4_66	HLA-C	エクソン4	-	chr6:31270373-31270398	AGAUCACACUGACCUGGCAGCGGGA	1879
3107_4_67	HLA-C	エクソン4	-	chr6:31270377-31270402	GCGGAGAUCACACUGACCUGGCAGC	1880
3107_4_68	HLA-C	エクソン4	-	chr6:31270378-31270403	UGCGGAGAUCACACUGACCUGGCAG	1881
3107_4_69	HLA-C	エクソン4	-	chr6:31270384-31270409	CUACCCUGCGGAGAUCACACUGACC	1882
3107_4_70	HLA-C	エクソン4	-	chr6:31270401-31270426	UGCUGGGCCCUGGGCUUCUACCCUG	1883
3107_4_71	HLA-C	エクソン4	-	chr6:31270415-31270440	AGGCCACCCUGAGGUGCUGGGCCCU	1884
3107_4_72	HLA-C	エクソン4	-	chr6:31270416-31270441	GAGGCCACCCUGAGGUGCUGGGCCC	1885

【０４４４】

【表１－７７】

3107_4_73	HLA-C	エクソン4	-	chr6:31270422-31270447	GACCAUGAGGCCACCCUGAGGUGCU	1886
3107_4_74	HLA-C	エクソン4	-	chr6:31270423-31270448	UGACCAUGAGGCCACCCUGAGGUGC	1887
3107_4_75	HLA-C	エクソン4	-	chr6:31270429-31270454	CCUCUCUGACCAUGAGGCCACCCUG	1888
3107_4_76	HLA-C	エクソン4	-	chr6:31270440-31270465	ACCCACCACCCCCUCUCUGACCAUG	1889
3107_3_1	HLA-C	エクソン3	+	chr6:31271079-31271104	CUGCAGCGUCUCCUUCCCGUUCUCC	1890
3107_3_2	HLA-C	エクソン3	+	chr6:31271088-31271113	CUCCUUCCCGUUCUCCAGGUAUCUG	1891
3107_3_3	HLA-C	エクソン3	+	chr6:31271115-31271140	GAGCCACUCCACGCACGUGCCCUCC	1892
3107_3_4	HLA-C	エクソン3	+	chr6:31271119-31271144	CACUCCACGCACGUGCCCUCCAGGU	1893
3107_3_5	HLA-C	エクソン3	+	chr6:31271142-31271167	GUAGGCUCUCAGCUGCUCCGCCGCA	1894
3107_3_6	HLA-C	エクソン3	+	chr6:31271143-31271168	UAGGCUCUCAGCUGCUCCGCCGCAC	1895
3107_3_7	HLA-C	エクソン3	+	chr6:31271163-31271188	CGCACGGGCCGCCUCCAACUUGCGC	1896
3107_3_8	HLA-C	エクソン3	+	chr6:31271164-31271189	GCACGGGCCGCCUCCAACUUGCGCU	1897
3107_3_9	HLA-C	エクソン3	+	chr6:31271179-31271204	AACUUGCGCUGGGUGAUCUGAGCCG	1898
3107_3_10	HLA-C	エクソン3	+	chr6:31271188-31271213	UGGGUGAUCUGAGCCGCGGUGUCCG	1899
3107_3_11	HLA-C	エクソン3	+	chr6:31271191-31271216	GUGAUCUGAGCCGCGGUGUCCGCGG	1900
3107_3_12	HLA-C	エクソン3	+	chr6:31271197-31271222	UGAGCCGCGGUGUCCGCGGCGGUCC	1901
3107_3_13	HLA-C	エクソン3	+	chr6:31271205-31271230	GGUGUCCGCGGCGGUCCAGGAGCGC	1902
3107_3_14	HLA-C	エクソン3	+	chr6:31271217-31271242	GGUCCAGGAGCGCAGGUCCUCGUUC	1903
3107_3_15	HLA-C	エクソン3	+	chr6:31271218-31271243	GUCCAGGAGCGCAGGUCCUCGUUCA	1904
3107_3_16	HLA-C	エクソン3	+	chr6:31271242-31271267	AGGGCGAUGUAAUCCUUGCCGUCGU	1905
3107_3_17	HLA-C	エクソン3	+	chr6:31271245-31271270	GCGAUGUAAUCCUUGCCGUCGUAGG	1906
3107_3_18	HLA-C	エクソン3	+	chr6:31271250-31271275	GUAAUCCUUGCCGUCGUAGGCGGAC	1907
3107_3_19	HLA-C	エクソン3	+	chr6:31271262-31271287	GUCGUAGGCGGACUGGUCAUACCCG	1908
3107_3_20	HLA-C	エクソン3	+	chr6:31271265-31271290	GUAGGCGGACUGGUCAUACCCGCGG	1909
3107_3_21	HLA-C	エクソン3	+	chr6:31271268-31271293	GGCGGACUGGUCAUACCCGCGGAGG	1910

【０４４５】

【表１－７８】

3107_3_22	HLA-C	エクソン3	+	chr6:31271278-31271303	UCAUACCCGCGGAGGAGGCGCCCGU	1911
3107_3_23	HLA-C	エクソン3	+	chr6:31271279-31271304	CAUACCCGCGGAGGAGGCGCCCGUC	1912
3107_3_24	HLA-C	エクソン3	+	chr6:31271286-31271311	GCGGAGGAGGCGCCCGUCGGGCCCC	1913
3107_3_25	HLA-C	エクソン3	+	chr6:31271307-31271332	CCCCAGGUCGCAGCCAGACAUCCUC	1914
3107_3_26	HLA-C	エクソン3	+	chr6:31271310-31271335	CAGGUCGCAGCCAGACAUCCUCUGG	1915
3107_3_27	HLA-C	エクソン3	+	chr6:31271311-31271336	AGGUCGCAGCCAGACAUCCUCUGGA	1916
3107_3_28	HLA-C	エクソン3	+	chr6:31271324-31271349	ACAUCCUCUGGAGGGUGUGAGACCC	1917
3107_3_29	HLA-C	エクソン3	+	chr6:31271338-31271363	GUGUGAGACCCUGGCCCCGCCCCCG	1918
3107_3_30	HLA-C	エクソン3	-	chr6:31271057-31271082	CAGCGCGCAGGUACCAGGGGCAGUG	1919
3107_3_31	HLA-C	エクソン3	-	chr6:31271058-31271083	GCAGCGCGCAGGUACCAGGGGCAGU	1920
3107_3_32	HLA-C	エクソン3	-	chr6:31271059-31271084	UGCAGCGCGCAGGUACCAGGGGCAG	1921
3107_3_33	HLA-C	エクソン3	-	chr6:31271065-31271090	AGACGCUGCAGCGCGCAGGUACCAG	1922
3107_3_34	HLA-C	エクソン3	-	chr6:31271066-31271091	GAGACGCUGCAGCGCGCAGGUACCA	1923
3107_3_35	HLA-C	エクソン3	-	chr6:31271067-31271092	GGAGACGCUGCAGCGCGCAGGUACC	1924
3107_3_36	HLA-C	エクソン3	-	chr6:31271074-31271099	ACGGGAAGGAGACGCUGCAGCGCGC	1925
3107_3_37	HLA-C	エクソン3	-	chr6:31271093-31271118	CUCCGCAGAUACCUGGAGAACGGGA	1926
3107_3_38	HLA-C	エクソン3	-	chr6:31271097-31271122	GUGGCUCCGCAGAUACCUGGAGAAC	1927
3107_3_39	HLA-C	エクソン3	-	chr6:31271098-31271123	AGUGGCUCCGCAGAUACCUGGAGAA	1928
3107_3_40	HLA-C	エクソン3	-	chr6:31271105-31271130	UGCGUGGAGUGGCUCCGCAGAUACC	1929
3107_3_41	HLA-C	エクソン3	-	chr6:31271121-31271146	CUACCUGGAGGGCACGUGCGUGGAG	1930
3107_3_42	HLA-C	エクソン3	-	chr6:31271126-31271151	AGAGCCUACCUGGAGGGCACGUGCG	1931
3107_3_43	HLA-C	エクソン3	-	chr6:31271137-31271162	CGGAGCAGCUGAGAGCCUACCUGGA	1932
3107_3_44	HLA-C	エクソン3	-	chr6:31271138-31271163	GCGGAGCAGCUGAGAGCCUACCUGG	1933
3107_3_45	HLA-C	エクソン3	-	chr6:31271141-31271166	GCGGCGGAGCAGCUGAGAGCCUACC	1934
3107_3_46	HLA-C	エクソン3	-	chr6:31271162-31271187	CGCAAGUUGGAGGCGGCCCGUGCGG	1935

【０４４６】

【表１－７９】

3107_3_47	HLA-C	エクソン3	-	chr6:31271165-31271190	CAGCGCAAGUUGGAGGCGGCCCGUG	1936
3107_3_48	HLA-C	エクソン3	-	chr6:31271174-31271199	CAGAUCACCCAGCGCAAGUUGGAGG	1937
3107_3_49	HLA-C	エクソン3	-	chr6:31271177-31271202	GCUCAGAUCACCCAGCGCAAGUUGG	1938
3107_3_50	HLA-C	エクソン3	-	chr6:31271180-31271205	GCGGCUCAGAUCACCCAGCGCAAGU	1939
3107_3_51	HLA-C	エクソン3	-	chr6:31271204-31271229	CGCUCCUGGACCGCCGCGGACACCG	1940
3107_3_52	HLA-C	エクソン3	-	chr6:31271213-31271238	GAGGACCUGCGCUCCUGGACCGCCG	1941
3107_3_53	HLA-C	エクソン3	-	chr6:31271223-31271248	CGCCCUGAACGAGGACCUGCGCUCC	1942
3107_3_54	HLA-C	エクソン3	-	chr6:31271237-31271262	GGCAAGGAUUACAUCGCCCUGAACG	1943
3107_3_55	HLA-C	エクソン3	-	chr6:31271258-31271283	UAUGACCAGUCCGCCUACGACGGCA	1944
3107_3_56	HLA-C	エクソン3	-	chr6:31271263-31271288	GCGGGUAUGACCAGUCCGCCUACGA	1945
3107_3_57	HLA-C	エクソン3	-	chr6:31271286-31271311	GGGGCCCGACGGGCGCCUCCUCCGC	1946
3107_3_58	HLA-C	エクソン3	-	chr6:31271287-31271312	UGGGGCCCGACGGGCGCCUCCUCCG	1947
3107_3_59	HLA-C	エクソン3	-	chr6:31271301-31271326	GUCUGGCUGCGACCUGGGGCCCGAC	1948
3107_3_60	HLA-C	エクソン3	-	chr6:31271302-31271327	UGUCUGGCUGCGACCUGGGGCCCGA	1949
3107_3_61	HLA-C	エクソン3	-	chr6:31271310-31271335	CCAGAGGAUGUCUGGCUGCGACCUG	1950
3107_3_62	HLA-C	エクソン3	-	chr6:31271311-31271336	UCCAGAGGAUGUCUGGCUGCGACCU	1951
3107_3_63	HLA-C	エクソン3	-	chr6:31271312-31271337	CUCCAGAGGAUGUCUGGCUGCGACC	1952
3107_3_64	HLA-C	エクソン3	-	chr6:31271323-31271348	GGUCUCACACCCUCCAGAGGAUGUC	1953
3107_3_65	HLA-C	エクソン3	-	chr6:31271331-31271356	GGGGCCAGGGUCUCACACCCUCCAG	1954
3107_2_1	HLA-C	エクソン2	+	chr6:31271584-31271609	CCGGGGUCACUCACCGUCCUCGCUC	1955
3107_2_2	HLA-C	エクソン2	+	chr6:31271602-31271627	CUCGCUCUGGUUGUAGUAGCCGCGC	1956
3107_2_3	HLA-C	エクソン2	+	chr6:31271611-31271636	GUUGUAGUAGCCGCGCAGGUUCCGC	1957
3107_2_4	HLA-C	エクソン2	+	chr6:31271620-31271645	GCCGCGCAGGUUCCGCAGGCUCACU	1958
3107_2_5	HLA-C	エクソン2	+	chr6:31271635-31271660	CAGGCUCACUCGGUCAGCCUGUGCC	1959
3107_2_6	HLA-C	エクソン2	+	chr6:31271659-31271684	CUGGCGCUUGUACUUCUGUGUCUCC	1960

【０４４７】

【表１－８０】

3107_2_7	HLA-C	エクソン2	+	chr6:31271673-31271698	UCUGUGUCUCCCGGUCCCAAUACUC	1961
3107_2_8	HLA-C	エクソン2	+	chr6:31271694-31271719	ACUCCGGCCCCUCCUGCUCCACCCA	1962
3107_2_9	HLA-C	エクソン2	+	chr6:31271703-31271728	CCUCCUGCUCCACCCACGGCGCCCG	1963
3107_2_10	HLA-C	エクソン2	+	chr6:31271715-31271740	CCCACGGCGCCCGCGGCUCCCCUCU	1964
3107_2_11	HLA-C	エクソン2	+	chr6:31271723-31271748	GCCCGCGGCUCCCCUCUCGGACUCG	1965
3107_2_12	HLA-C	エクソン2	+	chr6:31271782-31271807	GUCCACGUAGCCCACUGAGAUGAAG	1966
3107_2_13	HLA-C	エクソン2	+	chr6:31271783-31271808	UCCACGUAGCCCACUGAGAUGAAGC	1967
3107_2_14	HLA-C	エクソン2	+	chr6:31271784-31271809	CCACGUAGCCCACUGAGAUGAAGCG	1968
3107_2_15	HLA-C	エクソン2	+	chr6:31271794-31271819	CACUGAGAUGAAGCGGGGCUCUCCG	1969
3107_2_16	HLA-C	エクソン2	+	chr6:31271798-31271823	GAGAUGAAGCGGGGCUCUCCGCGGC	1970
3107_2_17	HLA-C	エクソン2	+	chr6:31271799-31271824	AGAUGAAGCGGGGCUCUCCGCGGCC	1971
3107_2_18	HLA-C	エクソン2	+	chr6:31271803-31271828	GAAGCGGGGCUCUCCGCGGCCGGGC	1972
3107_2_19	HLA-C	エクソン2	+	chr6:31271804-31271829	AAGCGGGGCUCUCCGCGGCCGGGCC	1973
3107_2_20	HLA-C	エクソン2	+	chr6:31271810-31271835	GGCUCUCCGCGGCCGGGCCGGGACA	1974
3107_2_21	HLA-C	エクソン2	+	chr6:31271813-31271838	UCUCCGCGGCCGGGCCGGGACACGG	1975
3107_2_22	HLA-C	エクソン2	+	chr6:31271831-31271856	GACACGGCGGUGUCGAAAUACCUCA	1976
3107_2_23	HLA-C	エクソン2	+	chr6:31271836-31271861	GGCGGUGUCGAAAUACCUCAUGGAG	1977
3107_2_24	HLA-C	エクソン2	+	chr6:31271837-31271862	GCGGUGUCGAAAUACCUCAUGGAGU	1978
3107_2_25	HLA-C	エクソン2	+	chr6:31271844-31271869	CGAAAUACCUCAUGGAGUGGGAGCC	1979
3107_2_26	HLA-C	エクソン2	+	chr6:31271845-31271870	GAAAUACCUCAUGGAGUGGGAGCCU	1980
3107_2_27	HLA-C	エクソン2	+	chr6:31271846-31271871	AAAUACCUCAUGGAGUGGGAGCCUG	1981
3107_2_28	HLA-C	エクソン2	+	chr6:31271847-31271872	AAUACCUCAUGGAGUGGGAGCCUGG	1982
3107_2_29	HLA-C	エクソン2	+	chr6:31271852-31271877	CUCAUGGAGUGGGAGCCUGGGGGCG	1983
3107_2_30	HLA-C	エクソン2	+	chr6:31271855-31271880	AUGGAGUGGGAGCCUGGGGGCGAGG	1984
3107_2_31	HLA-C	エクソン2	+	chr6:31271856-31271881	UGGAGUGGGAGCCUGGGGGCGAGGA	1985

【０４４８】

【表１－８１】

3107_2_32	HLA-C	エクソン2	+	chr6:31271857-31271882	GGAGUGGGAGCCUGGGGGCGAGGAG	1986
3107_2_33	HLA-C	エクソン2	-	chr6:31271580-31271605	GAGGACGGUGAGUGACCCCGGCCCG	1987
3107_2_34	HLA-C	エクソン2	-	chr6:31271581-31271606	CGAGGACGGUGAGUGACCCCGGCCC	1988
3107_2_35	HLA-C	エクソン2	-	chr6:31271582-31271607	GCGAGGACGGUGAGUGACCCCGGCC	1989
3107_2_36	HLA-C	エクソン2	-	chr6:31271587-31271612	CCAGAGCGAGGACGGUGAGUGACCC	1990
3107_2_37	HLA-C	エクソン2	-	chr6:31271600-31271625	GCGGCUACUACAACCAGAGCGAGGA	1991
3107_2_38	HLA-C	エクソン2	-	chr6:31271604-31271629	CUGCGCGGCUACUACAACCAGAGCG	1992
3107_2_39	HLA-C	エクソン2	-	chr6:31271624-31271649	ACCGAGUGAGCCUGCGGAACCUGCG	1993
3107_2_40	HLA-C	エクソン2	-	chr6:31271635-31271660	GGCACAGGCUGACCGAGUGAGCCUG	1994
3107_2_41	HLA-C	エクソン2	-	chr6:31271655-31271680	ACACAGAAGUACAAGCGCCAGGCAC	1995
3107_2_42	HLA-C	エクソン2	-	chr6:31271661-31271686	CGGGAGACACAGAAGUACAAGCGCC	1996
3107_2_43	HLA-C	エクソン2	-	chr6:31271685-31271710	CAGGAGGGGCCGGAGUAUUGGGACC	1997
3107_2_44	HLA-C	エクソン2	-	chr6:31271686-31271711	GCAGGAGGGGCCGGAGUAUUGGGAC	1998
3107_2_45	HLA-C	エクソン2	-	chr6:31271691-31271716	GUGGAGCAGGAGGGGCCGGAGUAUU	1999
3107_2_46	HLA-C	エクソン2	-	chr6:31271692-31271717	GGUGGAGCAGGAGGGGCCGGAGUAU	2000
3107_2_47	HLA-C	エクソン2	-	chr6:31271700-31271725	GCGCCGUGGGUGGAGCAGGAGGGGC	2001
3107_2_48	HLA-C	エクソン2	-	chr6:31271704-31271729	GCGGGCGCCGUGGGUGGAGCAGGAG	2002
3107_2_49	HLA-C	エクソン2	-	chr6:31271705-31271730	CGCGGGCGCCGUGGGUGGAGCAGGA	2003
3107_2_50	HLA-C	エクソン2	-	chr6:31271706-31271731	CCGCGGGCGCCGUGGGUGGAGCAGG	2004
3107_2_51	HLA-C	エクソン2	-	chr6:31271709-31271734	GAGCCGCGGGCGCCGUGGGUGGAGC	2005
3107_2_52	HLA-C	エクソン2	-	chr6:31271715-31271740	AGAGGGGAGCCGCGGGCGCCGUGGG	2006
3107_2_53	HLA-C	エクソン2	-	chr6:31271718-31271743	CCGAGAGGGGAGCCGCGGGCGCCGU	2007
3107_2_54	HLA-C	エクソン2	-	chr6:31271719-31271744	UCCGAGAGGGGAGCCGCGGGCGCCG	2008
3107_2_55	HLA-C	エクソン2	-	chr6:31271727-31271752	GCCGCGAGUCCGAGAGGGGAGCCGC	2009
3107_2_56	HLA-C	エクソン2	-	chr6:31271728-31271753	CGCCGCGAGUCCGAGAGGGGAGCCG	2010

【０４４９】

【表１－８２】

3107_2_57	HLA-C	エクソン2	-	chr6:31271736-31271761	GACAGCGACGCCGCGAGUCCGAGAG	2011
3107_2_58	HLA-C	エクソン2	-	chr6:31271737-31271762	CGACAGCGACGCCGCGAGUCCGAGA	2012
3107_2_59	HLA-C	エクソン2	-	chr6:31271738-31271763	UCGACAGCGACGCCGCGAGUCCGAG	2013
3107_2_60	HLA-C	エクソン2	-	chr6:31271767-31271792	CUACGUGGACGACACGCAGUUCGUG	2014
3107_2_61	HLA-C	エクソン2	-	chr6:31271787-31271812	CCCCGCUUCAUCUCAGUGGGCUACG	2015
3107_2_62	HLA-C	エクソン2	-	chr6:31271795-31271820	GCGGAGAGCCCCGCUUCAUCUCAGU	2016
3107_2_63	HLA-C	エクソン2	-	chr6:31271796-31271821	CGCGGAGAGCCCCGCUUCAUCUCAG	2017
3107_2_64	HLA-C	エクソン2	-	chr6:31271819-31271844	ACACCGCCGUGUCCCGGCCCGGCCG	2018
3107_2_65	HLA-C	エクソン2	-	chr6:31271825-31271850	AUUUCGACACCGCCGUGUCCCGGCC	2019
3107_2_66	HLA-C	エクソン2	-	chr6:31271830-31271855	GAGGUAUUUCGACACCGCCGUGUCC	2020
3107_2_67	HLA-C	エクソン2	-	chr6:31271854-31271879	CUCGCCCCCAGGCUCCCACUCCAUG	2021
3107_1_1	HLA-C	エクソン1	+	chr6:31271973-31271998	GCUUCCCUCCCAACCCCGCACUCAC	2022
3107_1_2	HLA-C	エクソン1	+	chr6:31271979-31272004	CUCCCAACCCCGCACUCACAGGCCC	2023
3107_1_3	HLA-C	エクソン1	+	chr6:31271985-31272010	ACCCCGCACUCACAGGCCCAGGUCU	2024
3107_1_4	HLA-C	エクソン1	+	chr6:31271990-31272015	GCACUCACAGGCCCAGGUCUCGGUC	2025
3107_1_5	HLA-C	エクソン1	+	chr6:31271991-31272016	CACUCACAGGCCCAGGUCUCGGUCA	2026
3107_1_6	HLA-C	エクソン1	+	chr6:31271996-31272021	ACAGGCCCAGGUCUCGGUCAGGGCC	2027
3107_1_7	HLA-C	エクソン1	+	chr6:31272014-31272039	CAGGGCCAGGCCUCCCGAGAGCAGC	2028
3107_1_8	HLA-C	エクソン1	+	chr6:31272017-31272042	GGCCAGGCCUCCCGAGAGCAGCAGG	2029
3107_1_9	HLA-C	エクソン1	+	chr6:31272020-31272045	CAGGCCUCCCGAGAGCAGCAGGAGG	2030
3107_1_10	HLA-C	エクソン1	+	chr6:31272021-31272046	AGGCCUCCCGAGAGCAGCAGGAGGA	2031
3107_1_11	HLA-C	エクソン1	+	chr6:31272026-31272051	UCCCGAGAGCAGCAGGAGGAGGGCU	2032
3107_1_12	HLA-C	エクソン1	+	chr6:31272027-31272052	CCCGAGAGCAGCAGGAGGAGGGCUC	2033
3107_1_13	HLA-C	エクソン1	+	chr6:31272028-31272053	CCGAGAGCAGCAGGAGGAGGGCUCG	2034
3107_1_14	HLA-C	エクソン1	+	chr6:31272048-31272073	GCUCGGGGCGCCAUGACCCGCAUCU	2035

【０４５０】

【表１－８３】

3107_1_15	HLA-C	エクソン1	+	chr6:31272055-31272080	GCGCCAUGACCCGCAUCUCGGCCUC	2036
3107_1_16	HLA-C	エクソン1	+	chr6:31272056-31272081	CGCCAUGACCCGCAUCUCGGCCUCU	2037
3107_1_17	HLA-C	エクソン1	+	chr6:31272057-31272082	GCCAUGACCCGCAUCUCGGCCUCUG	2038
3107_1_18	HLA-C	エクソン1	+	chr6:31272072-31272097	UCGGCCUCUGGGGAGAAUGUGAGUC	2039
3107_1_19	HLA-C	エクソン1	+	chr6:31272073-31272098	CGGCCUCUGGGGAGAAUGUGAGUCC	2040
3107_1_20	HLA-C	エクソン1	+	chr6:31272076-31272101	CCUCUGGGGAGAAUGUGAGUCCGGG	2041
3107_1_21	HLA-C	エクソン1	+	chr6:31272077-31272102	CUCUGGGGAGAAUGUGAGUCCGGGU	2042
3107_1_22	HLA-C	エクソン1	+	chr6:31272084-31272109	GAGAAUGUGAGUCCGGGUGGGUGAC	2043
3107_1_23	HLA-C	エクソン1	+	chr6:31272085-31272110	AGAAUGUGAGUCCGGGUGGGUGACU	2044
3107_1_24	HLA-C	エクソン1	+	chr6:31272086-31272111	GAAUGUGAGUCCGGGUGGGUGACUG	2045
3107_1_25	HLA-C	エクソン1	+	chr6:31272099-31272124	GGUGGGUGACUGGGGACUUUAGAAC	2046
3107_1_26	HLA-C	エクソン1	+	chr6:31272100-31272125	GUGGGUGACUGGGGACUUUAGAACC	2047
3107_1_27	HLA-C	エクソン1	+	chr6:31272107-31272132	ACUGGGGACUUUAGAACCGGGACUG	2048
3107_1_28	HLA-C	エクソン1	+	chr6:31272120-31272145	GAACCGGGACUGCGGAGACGCUGAU	2049
3107_1_29	HLA-C	エクソン1	-	chr6:31271980-31272005	UGGGCCUGUGAGUGCGGGGUUGGGA	2050
3107_1_30	HLA-C	エクソン1	-	chr6:31271981-31272006	CUGGGCCUGUGAGUGCGGGGUUGGG	2051
3107_1_31	HLA-C	エクソン1	-	chr6:31271984-31272009	GACCUGGGCCUGUGAGUGCGGGGUU	2052
3107_1_32	HLA-C	エクソン1	-	chr6:31271985-31272010	AGACCUGGGCCUGUGAGUGCGGGGU	2053
3107_1_33	HLA-C	エクソン1	-	chr6:31271989-31272014	ACCGAGACCUGGGCCUGUGAGUGCG	2054
3107_1_34	HLA-C	エクソン1	-	chr6:31271990-31272015	GACCGAGACCUGGGCCUGUGAGUGC	2055
3107_1_35	HLA-C	エクソン1	-	chr6:31271991-31272016	UGACCGAGACCUGGGCCUGUGAGUG	2056
3107_1_36	HLA-C	エクソン1	-	chr6:31272004-31272029	GGAGGCCUGGCCCUGACCGAGACCU	2057
3107_1_37	HLA-C	エクソン1	-	chr6:31272005-31272030	GGGAGGCCUGGCCCUGACCGAGACC	2058
3107_1_38	HLA-C	エクソン1	-	chr6:31272022-31272047	CUCCUCCUGCUGCUCUCGGGAGGCC	2059
3107_1_39	HLA-C	エクソン1	-	chr6:31272027-31272052	GAGCCCUCCUCCUGCUGCUCUCGGG	2060

【０４５１】

【表１－８４】

3107_1_40	HLA-C	エクソン1	-	chr6:31272030-31272055	CCCGAGCCCUCCUCCUGCUGCUCUC	2061
3107_1_41	HLA-C	エクソン1	-	chr6:31272031-31272056	CCCCGAGCCCUCCUCCUGCUGCUCU	2062
3107_1_42	HLA-C	エクソン1	-	chr6:31272061-31272086	UCCCCAGAGGCCGAGAUGCGGGUCA	2063
3107_1_43	HLA-C	エクソン1	-	chr6:31272067-31272092	ACAUUCUCCCCAGAGGCCGAGAUGC	2064
3107_1_44	HLA-C	エクソン1	-	chr6:31272068-31272093	CACAUUCUCCCCAGAGGCCGAGAUG	2065
3107_1_45	HLA-C	エクソン1	-	chr6:31272079-31272104	CCACCCGGACUCACAUUCUCCCCAG	2066
3107_1_46	HLA-C	エクソン1	-	chr6:31272099-31272124	GUUCUAAAGUCCCCAGUCACCCACC	2067
3107_1_47	HLA-C	エクソン1	-	chr6:31272126-31272151	AAGCCAAUCAGCGUCUCCGCAGUCC	2068
2908_11_1	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143277948-143277973	UUUUAUUAUGAUGUUUCUCCAUAUU	2069
2908_11_2	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143277963-143277988	UCUCCAUAUUUGGCAUUGCUGUAAA	2070
2908_11_3	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143277985-143278010	AAAUGGCUAACAUUUACUGCCAAUU	2071
2908_11_4	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143277998-143278023	UUACUGCCAAUUCGGUACAAAUGUG	2072
2908_11_5	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143278003-143278028	GCCAAUUCGGUACAAAUGUGUGGUU	2073
2908_11_6	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143278061-143278086	AAUAAAAGUUAAACAUUUCCACACA	2074
2908_11_7	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143278090-143278115	UUUACAGUCUGACAUUUCACUGCGU	2075
2908_11_8	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143278167-143278192	AAAACUACAACUUUUAUUUUUAAAC	2076
2908_11_9	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143278176-143278201	ACUUUUAUUUUUAAACAGGAGUCAC	2077
2908_11_10	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143278346-143278371	UAUAUGUAGUUAAGCAAGUUAUUUG	2078
2908_11_11	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143278349-143278374	AUGUAGUUAAGCAAGUUAUUUGAGG	2079
2908_11_12	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143278350-143278375	UGUAGUUAAGCAAGUUAUUUGAGGA	2080
2908_11_13	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143278433-143278458	AGAAGCAAAUCCUUUCCUGAAAACC	2081
2908_11_14	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143278446-143278471	UUCCUGAAAACCUGGUCACUAAUCC	2082
2908_11_15	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143278447-143278472	UCCUGAAAACCUGGUCACUAAUCCU	2083
2908_11_16	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143278450-143278475	UGAAAACCUGGUCACUAAUCCUGGG	2084
2908_11_17	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143278456-143278481	CCUGGUCACUAAUCCUGGGUGGACC	2085

【０４５２】

【表１－８５】

2908_11_18	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143278475-143278500	UGGACCAGGUUGCUUGAAAAUAGUC	2086
2908_11_19	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143278476-143278501	GGACCAGGUUGCUUGAAAAUAGUCU	2087
2908_11_20	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143278500-143278525	UGGGAAAUUACGAAACUCCACCCAA	2088
2908_11_21	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143278501-143278526	GGGAAAUUACGAAACUCCACCCAAA	2089
2908_11_22	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143278594-143278619	AACACAUUCACCUACAGCUACAGUC	2090
2908_11_23	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143278595-143278620	ACACAUUCACCUACAGCUACAGUCA	2091
2908_11_24	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143278613-143278638	ACAGUCAGGGAGUGACCAGCCAAGA	2092
2908_11_25	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143278628-143278653	CCAGCCAAGAUGGAAAUCUCACUGA	2093
2908_11_26	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143278637-143278662	AUGGAAAUCUCACUGAAGGCUACCA	2094
2908_11_27	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143278643-143278668	AUCUCACUGAAGGCUACCAUGGUUC	2095
2908_11_28	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143278691-143278716	UUGUAUAACAAUAUUUUUCAUUCCA	2096
2908_11_29	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143278707-143278732	UUCAUUCCAUGGUGAUGUAGUUUUC	2097
2908_11_30	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143278708-143278733	UCAUUCCAUGGUGAUGUAGUUUUCA	2098
2908_11_31	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143278719-143278744	UGAUGUAGUUUUCAGGGUUUUUAAA	2099
2908_11_32	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143278720-143278745	GAUGUAGUUUUCAGGGUUUUUAAAA	2100
2908_11_33	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143278742-143278767	AAAGGGAACUAAAAUUAUGAGACUU	2101
2908_11_34	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143278751-143278776	UAAAAUUAUGAGACUUAGGUGAAAC	2102
2908_11_35	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143278780-143278805	AUUGCUCCCUGCCUCUGAAUUCUGA	2103
2908_11_36	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143278781-143278806	UUGCUCCCUGCCUCUGAAUUCUGAA	2104
2908_11_37	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143278788-143278813	CUGCCUCUGAAUUCUGAAGGGAGCG	2105
2908_11_38	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143278801-143278826	CUGAAGGGAGCGUGGCUUUCCUUCA	2106
2908_11_39	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143278873-143278898	ACACAAAUCAUGUUAGUUUUCCUUU	2107
2908_11_40	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143278874-143278899	CACAAAUCAUGUUAGUUUUCCUUUU	2108
2908_11_41	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143278875-143278900	ACAAAUCAUGUUAGUUUUCCUUUUG	2109
2908_11_42	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143278878-143278903	AAUCAUGUUAGUUUCCUUUUGGGG	2110

【０４５３】

【表１－８６】

2908_11_43	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143278884-143278909	GUUAGUUUUCCUUUGGGGUGGCCA	2111
2908_11_44	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143278904-143278929	GGCCAAGGUUUCCUCCCAUAGUUUU	2112
2908_11_45	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143278911-143278936	GUUUCCUCCCAUAGUUUUAGGCAUU	2113
2908_11_46	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143279007-143279032	CCUACAAACACUAAAAAUACUUUUC	2114
2908_11_47	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143279062-143279087	GAAGUUACUACAAACUUCAACAGUU	2115
2908_11_48	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143279063-143279088	AAGUUACUACAAACUUCAACAGUUU	2116
2908_11_49	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143279067-143279092	UACUACAAACUUCAACAGUUUGGGU	2117
2908_11_50	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143279068-143279093	ACUACAAACUUCAACAGUUUGGGUU	2118
2908_11_51	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143279072-143279097	CAAACUUCAACAGUUUGGGUUGGGA	2119
2908_11_52	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143279092-143279117	UGGGAUGGCCAGAUAACACAUACAU	2120
2908_11_53	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143279190-143279215	UUUCUUUUCCCCCACGUAUCCUAAA	2121
2908_11_54	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143279191-143279216	UUCUUUUCCCCCACGUAUCCUAAAA	2122
2908_11_55	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143279327-143279352	UCUAUUUUUUGAGCGCCAAGAUUGU	2123
2908_11_56	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143279328-143279353	CUAUUUUUUGAGCGCCAAGAUUGUU	2124
2908_11_57	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143279365-143279390	AGAUUAAUGUGUGAGAUGUGCUUUC	2125
2908_11_58	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143279392-143279417	GUUUUAACCACAUAACAUUCUAUAA	2126
2908_11_59	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143279471-143279496	AUAAGAAUAUUCAAGCAGUUUUCUU	2127
2908_11_60	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143279493-143279518	CUUAGGCACCAAAAAUUUAUCCAGC	2128
2908_11_61	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143279494-143279519	UUAGGCACCAAAAAUUUAUCCAGCC	2129
2908_11_62	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143279651-143279676	AACAAAAACAUGUCCUCAUUUUAUU	2130
2908_11_63	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143279671-143279696	UUAUUUGGAAAUAAACUCUUGUUGU	2131
2908_11_64	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143279680-143279705	AAUAAACUCUUGUUGUAGGAUAGAA	2132
2908_11_65	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143279697-143279722	GGAUAGAAAGGAAUUAGUGUAUUAU	2133
2908_11_66	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143279734-143279759	AGAUUCUGCACUAUUUACAUAUUGC	2134
2908_11_67	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143279792-143279817	GAAGCUUCUGUUGUCAUUCAACUGC	2135

【０４５４】

【表１－８７】

2908_11_68	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143279793-143279818	AAGCUUCUGUUGUCAUUCAACUGCU	2136
2908_11_69	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143279794-143279819	AGCUUCUGUUGUCAUUCAACUGCUG	2137
2908_11_70	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143279795-143279820	GCUUCUGUUGUCAUUCAACUGCUGG	2138
2908_11_71	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143279798-143279823	UCUGUUGUCAUUCAACUGCUGGGGG	2139
2908_11_72	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143279799-143279824	CUGUUGUCAUUCAACUGCUGGGGGA	2140
2908_11_73	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143279830-143279855	UAUGUGAAAGUAACCCGCUAUUAGA	2141
2908_11_74	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143279841-143279866	AACCCGCUAUUAGAUGGUGCCUUUA	2142
2908_11_75	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143279898-143279923	UACAUACUUUACAUACUUUAGUGCA	2143
2908_11_76	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143279899-143279924	ACAUACUUUACAUACUUUAGUGCAA	2144
2908_11_77	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143279900-143279925	CAUACUUUACAUACUUUAGUGCAAG	2145
2908_11_78	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143279942-143279967	AAACCUGCGCUGACAGACUCACUGU	2146
2908_11_79	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143279952-143279977	UGACAGACUCACUGUUGGAAUGAGA	2147
2908_11_80	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143279953-143279978	GACAGACUCACUGUUGGAAUGAGAA	2148
2908_11_81	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143279956-143279981	AGACUCACUGUUGGAAUGAGAAGGG	2149
2908_11_82	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143279965-143279990	GUUGGAAUGAGAAGGGUGGUCAGAA	2150
2908_11_83	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143279966-143279991	UUGGAAUGAGAAGGGUGGUCAGAAU	2151
2908_11_84	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143279969-143279994	GAAUGAGAAGGGUGGUCAGAAUGGG	2152
2908_11_85	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143279975-143280000	GAAGGGUGGUCAGAAUGGGAGGCAG	2153
2908_11_86	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143280000-143280025	AGGAUAACUUCCUCUGUAAUCUCAC	2154
2908_11_87	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143280001-143280026	GGAUAACUUCCUCUGUAAUCUCACU	2155
2908_11_88	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143280033-143280058	AGCCUCAGCAACCUUCACUGCACAC	2156
2908_11_89	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143280075-143280100	CCCUCUUCCCCUAGAGCAAACUGUU	2157
2908_11_90	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143280131-143280156	UGCAUGUACAAACUAUAAAUCAUAU	2158
2908_11_91	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143280404-143280429	UCAGUUUUCUAUUACACAAAUAAUU	2159
2908_11_92	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143280435-143280460	CCUUGAAUAGAAAUCAAAUUUCUUG	2160

【０４５５】

【表１－８８】

2908_11_93	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143280475-143280500	GUUAAGUUUUGAGUUUACAGAAAGU	2161
2908_11_94	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143280480-143280505	GUUUUGAGUUUACAGAAAGUUGGUA	2162
2908_11_95	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143280494-143280519	GAAAGUUGGUAAGGUGCACACAGAA	2163
2908_11_96	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143280495-143280520	AAAGUUGGUAAGGUGCACACAGAAA	2164
2908_11_97	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143280551-143280576	AAUUUUCAACAGUGAAGAAAUUCAC	2165
2908_11_98	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143280571-143280596	UUCACAGGACUUGUGUUAAACUCUA	2166
2908_11_99	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143280582-143280607	UGUGUUAAACUCUAUGGCACACAUU	2167
2908_11_100	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143280583-143280608	GUGUUAAACUCUAUGGCACACAUUA	2168
2908_11_101	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143280605-143280630	UUAGGGAUGUGUAGUUUUACAAACA	2169
2908_11_102	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143280666-143280691	AGUAGCUGAGCUUUCCUGUACCAUC	2170
2908_11_103	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143280683-143280708	GUACCAUCAGGAAAGAUUAACCAAU	2171
2908_11_104	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143280693-143280718	GAAAGAUUAACCAAUUGGUGACAGA	2172
2908_11_105	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143280694-143280719	AAAGAUUAACCAAUUGGUGACAGAU	2173
2908_11_106	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143280707-143280732	UUGGUGACAGAUGGGAAUGUGAAAA	2174
2908_11_107	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143280708-143280733	UGGUGACAGAUGGGAAUGUGAAAAU	2175
2908_11_108	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143280748-143280773	UUUGCCAUAUUAGAGAUUUAGUUUU	2176
2908_11_109	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143280749-143280774	UUGCCAUAUUAGAGAUUUAGUUUUU	2177
2908_11_110	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143280766-143280791	UAGUUUUUGGGUAAAGUUUAGUGAG	2178
2908_11_111	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143280811-143280836	AAAAGUCUCUCAGCUGUGUUACAGC	2179
2908_11_112	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143280819-143280844	CUCAGCUGUGUUACAGCUGGUUAUC	2180
2908_11_113	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143280860-143280885	AAGAAGUUAUACAAACUACUUCAAA	2181
2908_11_114	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143280917-143280942	CUUGCCAUAUAGCCAUUGCAAAAAU	2182
2908_11_115	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143280918-143280943	UUGCCAUAUAGCCAUUGCAAAAAUA	2183
2908_11_116	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143280925-143280950	AUAGCCAUUGCAAAAUAGGGCGUU	2184
2908_11_117	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143280935-143280960	CAAAAAUAGGGCGUUAGGUACAGAC	2185

【０４５６】

【表１－８９】

2908_11_118	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143280936-143280961	AAAAAUAGGGCGUUAGGUACAGACA	2186
2908_11_119	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143280944-143280969	GGCGUUAGGUACAGACAGGGCCUCU	2187
2908_11_120	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143280999-143281024	AACCAUCAUCCACAGUUUACCCAGC	2188
2908_11_121	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143281006-143281031	AUCCACAGUUUACCCAGCAGGUCAC	2189
2908_11_122	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143281012-143281037	AGUUUACCCAGCAGGUCACUGGACU	2190
2908_11_123	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143281030-143281055	CUGGACUAGGUGCUCUAUACCAGUU	2191
2908_11_124	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143281123-143281148	UUUUUUUUUUUUUUGACAAGAAUAC	2192
2908_11_125	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143281145-143281170	UACUGGAGAUUUGAGUCAAUUUUUG	2193
2908_11_126	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143281171-143281196	GGUCUUCUGAUAGCUAAGUGCCAUC	2194
2908_11_127	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143281229-143281254	GAUUGAUUAAUGUUUAGAGUUUAUU	2195
2908_11_128	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143281230-143281255	AUUGAUUAAUGUUUAGAGUUUAUUU	2196
2908_11_129	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143281331-143281356	AGCAAGCGUAGUUCACUAAAUAUAA	2197
2908_11_130	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143281367-143281392	AAAACCAGACAGUAAUAGCUAUAAA	2198
2908_11_131	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143281412-143281437	GAUAUACACUUGUAAACUUUUUUUC	2199
2908_11_132	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143281453-143281478	AUCAAAAAUGCUAUCCUAACUAUAC	2200
2908_11_133	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143281454-143281479	UCAAAAAUGCUAUCCUAACUAUACA	2201
2908_11_134	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143281455-143281480	CAAAAAUGCUAUCCUAACUAUACAG	2202
2908_11_135	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143281456-143281481	AAAAAUGCUAUCCUAACUAUACAGG	2203
2908_11_136	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143281457-143281482	AAAAUGCUAUCCUAACUAUACAGGG	2204
2908_11_137	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143281458-143281483	AAAUGCUAUCCUAACUAUACAGGGG	2205
2908_11_138	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143281459-143281484	AAUGCUAUCCUAACUAUACAGGGGG	2206
2908_11_139	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143281543-143281568	AAGAGAAAGUUCAUCACACAGACUU	2207
2908_11_140	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143281544-143281569	AGAGAAAGUUCAUCACACAGACUUU	2208
2908_11_141	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143281550-143281575	AGUUCAUCACACAGACUUUGGGCAC	2209
2908_11_142	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143281553-143281578	UCAUCACACAGACUUUGGGCACUGG	2210

【０４５７】

【表１－９０】

2908_11_143	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143281559-143281584	CACAGACUUUGGGCACUGGUGGUUU	2211
2908_11_144	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143281581-143281606	UUUAGGUGCCAUCCUUCUUUGACUG	2212
2908_11_145	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143281603-143281628	CUGUGGAGAUUACGUCCACAUAUUA	2213
2908_11_146	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143281617-143281642	UCCACAUAUUAAGGUUUCUAAUUUC	2214
2908_11_147	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143281618-143281643	CCACAUAUUAAGGUUUCUAAUUUCU	2215
2908_11_148	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143281703-143281728	CUCAACUGCUUCUGUUGCCAAGUCU	2216
2908_11_149	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143281788-143281813	AAAAAUAAAACAACAAAACCUCUAC	2217
2908_11_150	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143281839-143281864	AAAGCUAUUAAUUCGACUUUCUUUA	2218
2908_11_151	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143281857-143281882	UUCUUUAAGGCAACCAUUCUUAUUA	2219
2908_11_152	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143281911-143281936	UUUUGAUAUUUCCAUUUGAAUAUUU	2220
2908_11_153	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143281922-143281947	CCAUUUGAAUAUUUUGGUAUCUGAU	2221
2908_11_154	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143281946-143281971	UUGGUGAUGAUUUCAGCUAACAUCU	2222
2908_11_155	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143281947-143281972	UGGUGAUGAUUUCAGCUAACAUCUC	2223
2908_11_156	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143281948-143281973	GGUGAUGAUUUCAGCUAACAUCUCG	2224
2908_11_157	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143281964-143281989	AACAUCUCGGGGAAUUCAAUACUCA	2225
2908_11_158	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143281984-143282009	ACUCAUGGUCUUAUCCAAAAAUGUU	2226
2908_11_159	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143281999-143282024	CAAAAAUGUUUGGAAGCAAUAGUUA	2227
2908_11_160	NR3C1	エクソン11	+	chr5:143282031-143282056	UUUCAACCACCUGCAAGAGAAGAUA	2228
2908_11_161	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143277969-143277994	UAGCCAUUUACAGCAAUGCCAAAUA	2229
2908_11_162	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143278007-143278032	ACCAAACCACACAUUUGUACCGAAU	2230
2908_11_163	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143278039-143278064	AUUUUUUCAUUUAAAUUUGCUGUUC	2231
2908_11_164	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143278082-143278107	AAAUGUCAGACUGUAAAACCUUGUG	2232
2908_11_165	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143278271-143278296	GGACAAAUCUAUAUUAUACUGUGUA	2233
2908_11_166	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143278297-143278322	UUUGUAUAUUAAAUGCUAUAUAAUG	2234
2908_11_167	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143278298-143278323	UUUUGUAUAUUAAAUGCUAUAUAAU	2235

【０４５８】

【表１－９１】

2908_11_168	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143278299-143278324	AUUUUGUAUAUUAAAUGCUAUAUAA	2236
2908_11_169	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143278394-143278419	UGAAAGGAUUUUAUUUUCUGAUGAA	2237
2908_11_170	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143278415-143278440	UGCUUCUCUCUAGAAAAUGUCUGAA	2238
2908_11_171	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143278446-143278471	GGAUUAGUGACCAGGUUUUCAGGAA	2239
2908_11_172	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143278451-143278476	ACCCAGGAUUAGUGACCAGGUUUUC	2240
2908_11_173	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143278459-143278484	CCUGGUCCACCCAGGAUUAGUGACC	2241
2908_11_174	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143278472-143278497	UAUUUUCAAGCAACCUGGUCCACCC	2242
2908_11_175	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143278482-143278507	UUUCCCAGACUAUUUUCAAGCAACC	2243
2908_11_176	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143278520-143278545	AGGAGGACACUUUAAACCCUUUGGG	2244
2908_11_177	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143278523-143278548	GUAAGGAGGACACUUUAAACCCUUU	2245
2908_11_178	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143278524-143278549	UGUAAGGAGGACACUUUAAACCCUU	2246
2908_11_179	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143278542-143278567	UCAGAAGGGAAAUAAAAGUGUAAGG	2247
2908_11_180	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143278545-143278570	GUGUCAGAAGGGAAAUAAAAGUGUA	2248
2908_11_181	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143278561-143278586	ACACACAGACGUUUUAGUGUCAGAA	2249
2908_11_182	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143278562-143278587	CACACACAGACGUUUUAGUGUCAGA	2250
2908_11_183	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143278607-143278632	CUGGUCACUCCCUGACUGUAGCUGU	2251
2908_11_184	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143278631-143278656	CCUUCAGUGAGAUUUCCAUCUUGGC	2252
2908_11_185	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143278635-143278660	GUAGCCUUCAGUGAGAUUUCCAUCU	2253
2908_11_186	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143278662-143278687	UUGAUCUGUCAAACUUCCAGAACCA	2254
2908_11_187	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143278716-143278741	AAAAACCCUGAAAACUACAUCACCA	2255
2908_11_188	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143278789-143278814	ACGCUCCCUUCAGAAUUCAGAGGCA	2256
2908_11_189	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143278790-143278815	CACGCUCCCUUCAGAAUUCAGAGGC	2257
2908_11_190	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143278794-143278819	AAGCCACGCUCCCUUCAGAAUUCAG	2258
2908_11_191	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143278823-143278848	GGGAUGAGCUCUGGGCAUGCCAUGA	2259
2908_11_192	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143278836-143278861	GGAUAAUUAGCAUGGGAUGAGCUCU	2260

【０４５９】

【表１－９２】

2908_11_193	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143278837-143278862	UGGAUAAUUAGCAUGGGAUGAGCUC	2261
2908_11_194	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143278848-143278873	CUAUGAAGUGCUGGAUAAUUAGCAU	2262
2908_11_195	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143278849-143278874	UCUAUGAAGUGCUGGAUAAUUAGCA	2263
2908_11_196	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143278862-143278887	AACAUGAUUUGUGUCUAUGAAGUGC	2264
2908_11_197	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143278896-143278921	GGGAGGAAACCUUGGCCACCCCAAA	2265
2908_11_198	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143278909-143278934	UGCCUAAAACUAUGGGAGGAAACCU	2266
2908_11_199	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143278918-143278943	AUAUCCAAAUGCCUAAAACUAUGGG	2267
2908_11_200	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143278921-143278946	UAUAUAUCCAAAUGCCUAAAACUAU	2268
2908_11_201	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143278922-143278947	AUAUAUAUCCAAAUGCCUAAAACUA	2269
2908_11_202	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143278951-143278976	AGGCACUUAGGACAUAACACUUUUG	2270
2908_11_203	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143278952-143278977	GAGGCACUUAGGACAUAACACUUUU	2271
2908_11_204	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143278953-143278978	UGAGGCACUUAGGACAUAACACUUU	2272
2908_11_205	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143278968-143278993	CUAUACAAGCAGAACUGAGGCACUU	2273
2908_11_206	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143278976-143279001	GUGGGAUACUAUACAAGCAGAACUG	2274
2908_11_207	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143278999-143279024	UUUUUAGUGUUUGUAGGUAUUCUGU	2275
2908_11_208	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143279000-143279025	AUUUUUAGUGUUUGUAGGUAUUCUG	2276
2908_11_209	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143279010-143279035	CCUGAAAAGUAUUUUUAGUGUUUGU	2277
2908_11_210	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143279053-143279078	AGUUUGUAGUAACUUCAGUGAGAGU	2278
2908_11_211	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143279103-143279128	AUUUAUUUCCUAUGUAUGUGUUAUC	2279
2908_11_212	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143279147-143279172	AAUUGUGGAUUUAAGUGCUAUAUGG	2280
2908_11_213	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143279150-143279175	UUUAAUUGUGGAUUUAAGUGCUAUA	2281
2908_11_214	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143279167-143279192	AAGUCAUCUUAAUUAUGUUUAAUUG	2282
2908_11_215	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143279201-143279226	AGCUGUGCCCUUUUAGGAUACGUGG	2283
2908_11_216	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143279202-143279227	AAGCUGUGCCCUUUUAGGAUACGUG	2284
2908_11_217	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143279203-143279228	GAAGCUGUGCCCUUUUAGGAUACGU	2285

【０４６０】

【表１－９３】

2908_11_218	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143279204-143279229	AGAAGCUGUGCCCUUUUAGGAUACG	2286
2908_11_219	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143279212-143279237	AUGGGAAAAGAAGCUGUGCCCUUUU	2287
2908_11_220	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143279235-143279260	AACUAUAGGAGGCUUUUCAUUAAAU	2288
2908_11_221	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143279236-143279261	CAACUAUAGGAGGCUUUUCAUUAAA	2289
2908_11_222	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143279251-143279276	ACUGAUGCUCAUCGACAACUAUAGG	2290
2908_11_223	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143279254-143279279	UCAACUGAUGCUCAUCGACAACUAU	2291
2908_11_224	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143279345-143279370	AAUCUGAUUUUCAUCCCAACAAUCU	2292
2908_11_225	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143279402-143279427	UAUCAUUCCUUUAUAGAAUGUUAUG	2293
2908_11_226	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143279504-143279529	UGUGUAACCCGGCUGGAUAAAUUUU	2294
2908_11_227	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143279516-143279541	AUUUUAAGAUGGUGUGUAACCCGGC	2295
2908_11_228	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143279520-143279545	UAAUAUUUUAAGAUGGUGUGUAACC	2296
2908_11_229	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143279532-143279557	UAAAAGGGAAUGUAAUAUUUUAAGA	2297
2908_11_230	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143279552-143279577	UUUGCUUUUUGAAUGCUCUCUAAAA	2298
2908_11_231	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143279553-143279578	AUUUGCUUUUUGAAUGCUCUCUAAA	2299
2908_11_232	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143279607-143279632	AUGUUAUUUGUUAUUUUCAGUAUUU	2300
2908_11_233	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143279667-143279692	CAAGAGUUUAUUUCCAAAUAAAAUG	2301
2908_11_234	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143279731-143279756	AUAUGUAAAUAGUGCAGAAUCUCAU	2302
2908_11_235	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143279767-143279792	AGAAGUUUGGCAAUAGUUUGCAUAG	2303
2908_11_236	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143279785-143279810	AAUGACAACAGAAGCUUCAGAAGUU	2304
2908_11_237	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143279846-143279871	AUCCUUAAAGGCACCAUCUAAUAGC	2305
2908_11_238	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143279847-143279872	CAUCCUUAAAGGCACCAUCUAAUAG	2306
2908_11_239	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143279863-143279888	AGGAAGGUGGUGCUUACAUCCUUAA	2307
2908_11_240	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143279881-143279906	AGUAUGUAAACAGGAGACAGGAAGG	2308
2908_11_241	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143279884-143279909	UAAAGUAUGUAAACAGGAGACAGGA	2309
2908_11_242	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143279888-143279913	UAUGUAAAGUAUGUAAACAGGAGAC	2310

【０４６１】

【表１－９４】

2908_11_243	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143279895-143279920	ACUAAAGUAUGUAAAGUAUGUAAAC	2311
2908_11_244	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143279948-143279973	AUUCCAACAGUGAGUCUGUCAGCGC	2312
2908_11_245	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143280013-143280038	AGGCUCUGACCCAGUGAGAUUACAG	2313
2908_11_246	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143280038-143280063	GUCCUGUGUGCAGUGAAGGUUGCUG	2314
2908_11_247	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143280047-143280072	UGGAGACUGGUCCUGUGUGCAGUGA	2315
2908_11_248	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143280065-143280090	UCUAGGGGAAGAGGGAGAUGGAGAC	2316
2908_11_249	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143280072-143280097	AGUUUGCUCUAGGGGAAGAGGGAGA	2317
2908_11_250	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143280078-143280103	CCAAACAGUUUGCUCUAGGGGAAGA	2318
2908_11_251	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143280079-143280104	ACCAAACAGUUUGCUCUAGGGGAAG	2319
2908_11_252	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143280085-143280110	UCAGAAACCAAACAGUUUGCUCUAG	2320
2908_11_253	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143280086-143280111	CUCAGAAACCAAACAGUUUGCUCUA	2321
2908_11_254	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143280087-143280112	UCUCAGAAACCAAACAGUUUGCUCU	2322
2908_11_255	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143280115-143280140	GUACAUGCAUUCAUACAGGCAGCGA	2323
2908_11_256	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143280124-143280149	UUAUAGUUUGUACAUGCAUUCAUAC	2324
2908_11_257	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143280166-143280191	UUUGUAGGGGUCAAAGAAAUGCUGA	2325
2908_11_258	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143280184-143280209	AUGACAUGUUAUAUAUUUUUUGUAG	2326
2908_11_259	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143280185-143280210	CAUGACAUGUUAUAUAUUUUUUGUA	2327
2908_11_260	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143280186-143280211	UCAUGACAUGUUAUAUAUUUUUUGU	2328
2908_11_261	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143280305-143280330	CCAUAACACUAAUCUGGGAAGGGAA	2329
2908_11_262	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143280306-143280331	ACCAUAACACUAAUCUGGGAAGGGA	2330
2908_11_263	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143280310-143280335	UAUAACCAUAACACUAAUCUGGGAA	2331
2908_11_264	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143280311-143280336	GUAUAACCAUAACACUAAUCUGGGA	2332
2908_11_265	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143280315-143280340	UAUAGUAUAACCAUAACACUAAUCU	2333
2908_11_266	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143280316-143280341	AUAUAGUAUAACCAUAACACUAAUC	2334
2908_11_267	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143280385-143280410	AACUGAAAAUCUAAUAUUAAAAAUA	2335

【０４６２】

【表１－９５】

2908_11_268	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143280435-143280460	CAAGAAAUUUGAUUUCUAUUCAAGG	2336
2908_11_269	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143280438-143280463	CCACAAGAAAUUUGAUUUCUAUUCA	2337
2908_11_270	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143280683-143280708	AUUGGUUAAUCUUUCCUGAUGGUAC	2338
2908_11_271	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143280689-143280714	UCACCAAUUGGUUAAUCUUUCCUGA	2339
2908_11_272	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143280706-143280731	UUUCACAUUCCCAUCUGUCACCAAU	2340
2908_11_273	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143280746-143280771	AACUAAAUCUCUAAUAUGGCAAAAA	2341
2908_11_274	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143280755-143280780	UUACCCAAAAACUAAAUCUCUAAUA	2342
2908_11_275	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143280892-143280917	AAAGCUGGUAAACUAUUUGUCUUUC	2343
2908_11_276	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143280912-143280937	UGCAAUGGCUAUAUGGCAAGAAAGC	2344
2908_11_277	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143280924-143280949	ACGCCCUAUUUUUGCAAUGGCUAUA	2345
2908_11_278	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143280932-143280957	UGUACCUAACGCCCUAUUUUUGCAA	2346
2908_11_279	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143280967-143280992	ACUAAUUUAAAAAAUAACUACCAAG	2347
2908_11_280	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143281004-143281029	GACCUGCUGGGUAAACUGUGGAUGA	2348
2908_11_281	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143281011-143281036	GUCCAGUGACCUGCUGGGUAAACUG	2349
2908_11_282	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143281021-143281046	AGAGCACCUAGUCCAGUGACCUGCU	2350
2908_11_283	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143281022-143281047	UAGAGCACCUAGUCCAGUGACCUGC	2351
2908_11_284	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143281052-143281077	GGUUGUGCAAAUUAACAGUCCUAAC	2352
2908_11_285	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143281078-143281103	UAUCUGCUUCAGUGGAGAAUUAUAU	2353
2908_11_286	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143281091-143281116	CAUAUUUUGUAUAUAUCUGCUUCAG	2354
2908_11_287	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143281194-143281219	AAAUGGGUUGGUGCUUCUAACCUGA	2355
2908_11_288	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143281211-143281236	AUCAAUCAUCUGUGUGAAAAUGGGU	2356
2908_11_289	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143281215-143281240	AUUAAUCAAUCAUCUGUGUGAAAAU	2357
2908_11_290	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143281216-143281241	CAUUAAUCAAUCAUCUGUGUGAAAA	2358
2908_11_291	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143281279-143281304	AAGUUAUUGUACAGCUGUUUAAGAU	2359
2908_11_292	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143281280-143281305	CAAGUUAUUGUACAGCUGUUUAAGA	2360

【０４６３】

【表１－９６】

2908_11_293	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143281374-143281399	UGUGCCUUUUAUAGCUAUUACUGUC	2361
2908_11_294	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143281406-143281431	AAGUUUACAAGUGUAUAUCAGAAAA	2362
2908_11_295	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143281407-143281432	AAAGUUUACAAGUGUAUAUCAGAAA	2363
2908_11_296	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143281446-143281471	UAGGAUAGCAUUUUUGAUUUAUGCA	2364
2908_11_297	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143281470-143281495	UGGUGUAUCCCCCCCCUGUAUAGUU	2365
2908_11_298	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143281495-143281520	GGAUGAAAUUUUCUAGACUUUCUGU	2366
2908_11_299	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143281521-143281546	CUUCAUACUUUUUUUCACAGUUGGC	2367
2908_11_300	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143281525-143281550	UUCUCUUCAUACUUUUUUCACAGU	2368
2908_11_301	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143281592-143281617	CGUAAUCUCCACAGUCAAAGAAGGA	2369
2908_11_302	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143281596-143281621	UGGACGUAAUCUCCACAGUCAAAGA	2370
2908_11_303	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143281621-143281646	CCCAGAAAUUAGAAACCUUAAUAUG	2371
2908_11_304	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143281671-143281696	CACUUUUCAGUGAUGGGAGAGUAGA	2372
2908_11_305	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143281682-143281707	UGAGUCGUCAUCACUUUUCAGUGAU	2373
2908_11_306	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143281683-143281708	UUGAGUCGUCAUCACUUUUCAGUGA	2374
2908_11_307	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143281723-143281748	AUGUGGUUUAUAGAGGGCCAAGACU	2375
2908_11_308	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143281734-143281759	AUACGCACUACAUGUGGUUUAUAGA	2376
2908_11_309	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143281735-143281760	AAUACGCACUACAUGUGGUUUAUAG	2377
2908_11_310	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143281745-143281770	UUUUGUUUUAAAUACGCACUACAUG	2378
2908_11_311	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143281809-143281834	UAUAAACUAUCAGUUUGUCCUGUAG	2379
2908_11_312	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143281873-143281898	UCAAAAGUGACUGCCUUAAUAAGAA	2380
2908_11_313	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143281925-143281950	CCAAUCAGAUACCAAAAUAUUCAAA	2381
2908_11_314	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143282001-143282026	CUUAACUAUUGCUUCCAAACAUUUU	2382
2908_11_315	NR3C1	エクソン11	-	chr5:143282040-143282065	UCAUUACCAUAUCUUCUCUUGCAGG	2383
2908_10_1	NR3C1	エクソン10	+	chr5:143282594-143282619	CAGUUGAUAAAACCGCUGCCAGUUC	2384
2908_10_2	NR3C1	エクソン10	+	chr5:143282598-143282623	UGAUAAAACCGCUGCCAGUUCUGGC	2385

【０４６４】

【表１－９７】

2908_10_3	NR3C1	エクソン10	+	chr5:143282622-143282647	CUGGAGUUUCCUUCCCUCUUGACAA	2386
2908_10_4	NR3C1	エクソン10	+	chr5:143282646-143282671	AUGGCUUUUCCUAGCUCUUUGAUGU	2387
2908_10_5	NR3C1	エクソン10	+	chr5:143282675-143282700	CAUUCUAAUUUCAUCAAAUAGCUCU	2388
2908_10_6	NR3C1	エクソン10	+	chr5:143282695-143282720	GCUCUUGGCUCUUCAGACCGUCCUU	2389
2908_10_7	NR3C1	エクソン10	+	chr5:143282705-143282730	CUUCAGACCGUCCUUAGGAACUAAA	2390
2908_10_8	NR3C1	エクソン10	-	chr5:143282584-143282609	CGGUUUUAUCAACUGACAAAACUCU	2391
2908_10_9	NR3C1	エクソン10	-	chr5:143282609-143282634	AGGAAACUCCAGCCAGAACUGGCAG	2392
2908_10_10	NR3C1	エクソン10	-	chr5:143282615-143282640	GAGGGAAGGAAACUCCAGCCAGAAC	2393
2908_10_11	NR3C1	エクソン10	-	chr5:143282634-143282659	UAGGAAAAGCCAUUGUCAAGAGGGA	2394
2908_10_12	NR3C1	エクソン10	-	chr5:143282638-143282663	GAGCUAGGAAAAGCCAUUGUCAAGA	2395
2908_10_13	NR3C1	エクソン10	-	chr5:143282639-143282664	AGAGCUAGGAAAAGCCAUUGUCAAG	2396
2908_10_14	NR3C1	エクソン10	-	chr5:143282658-143282683	UUAGAAUGACCUACAUCAAAGAGCU	2397
2908_10_15	NR3C1	エクソン10	-	chr5:143282715-143282740	AUCUUAACCUUUUAGUUCCUAAGGA	2398
2908_10_16	NR3C1	エクソン10	-	chr5:143282719-143282744	CUUCAUCUUAACCUUUUAGUUCCUA	2399
2908_9_1	NR3C1	エクソン9	+	chr5:143293879-143293904	UAAACAAGUAAAGUUGUUAGUAUCC	2400
2908_9_2	NR3C1	エクソン9	+	chr5:143293900-143293925	AUCCAGGCACUGAAUUAUACCUUCA	2401
2908_9_3	NR3C1	エクソン9	+	chr5:143293972-143293997	ACUUCUUUAACAAGUGUACCGCUAC	2402
2908_9_4	NR3C1	エクソン9	+	chr5:143294007-143294032	AAACGUCUCUAGCAAUGAUCUUUAU	2403
2908_9_5	NR3C1	エクソン9	+	chr5:143294008-143294033	AACGUCUCUAGCAAUGAUCUUUAUC	2404
2908_9_6	NR3C1	エクソン9	+	chr5:143294119-143294144	AAAACAUUAAGAUGAAUGUGCGCUU	2405
2908_9_7	NR3C1	エクソン9	+	chr5:143294194-143294219	GCAACAUCCAUAGCUUACAGUUAUU	2406
2908_9_8	NR3C1	エクソン9	+	chr5:143294221-143294246	GCAACUAUGAAACCACAGUUACUAA	2407
2908_9_9	NR3C1	エクソン9	+	chr5:143294273-143294298	AAAUGUACUUAUUUGUAUAUGAAAG	2408
2908_9_10	NR3C1	エクソン9	+	chr5:143294332-143294357	AUUGAUAUGUAAUUUUUACUUGAAA	2409
2908_9_11	NR3C1	エクソン9	+	chr5:143294339-143294364	UGUAAUUUUUUACUUGAAAUGGCCUA	2410

【０４６５】

【表１－９８】

2908_9_12	NR3C1	エクソン9	+	chr5:143295014-143295039	AAUAGUAAUUAAGCACACCUUUUCU	2411
2908_9_13	NR3C1	エクソン9	+	chr5:143295063-143295088	UUUCUCAUACAUGCUAAUACUCAUU	2412
2908_9_14	NR3C1	エクソン9	+	chr5:143295098-143295123	AAUUUUUAACCAAAUAACAGUGUAG	2413
2908_9_15	NR3C1	エクソン9	+	chr5:143295157-143295182	AUGUCUUCCCAUGAUCAAAGAUCAA	2414
2908_9_16	NR3C1	エクソン9	+	chr5:143295161-143295186	CUUCCCAUGAUCAAAGAUCAAAGGA	2415
2908_9_17	NR3C1	エクソン9	+	chr5:143295165-143295190	CCAUGAUCAAAGAUCAAAGGAAGGA	2416
2908_9_18	NR3C1	エクソン9	+	chr5:143295261-143295286	CCAUACCUAUUUGUCUUAUUAAUCU	2417
2908_9_19	NR3C1	エクソン9	+	chr5:143295319-143295344	CAUUCAUAAAAAUCAUCUGACUAGU	2418
2908_9_20	NR3C1	エクソン9	+	chr5:143295337-143295362	GACUAGUAGGAAAUAAUAGUAGACU	2419
2908_9_21	NR3C1	エクソン9	+	chr5:143295382-143295407	UGUAUAUAAAUUAACCUUUGUUUCU	2420
2908_9_22	NR3C1	エクソン9	+	chr5:143295411-143295436	CUUCAUAUUUCAUGCUUUUGACAUA	2421
2908_9_23	NR3C1	エクソン9	+	chr5:143295419-143295444	UUCAUGCUUUUGACAUAAGGUGAAA	2422
2908_9_24	NR3C1	エクソン9	+	chr5:143295452-143295477	UACCAACCUGAAGAGAGAAGCAGUA	2423
2908_9_25	NR3C1	エクソン9	+	chr5:143295506-143295531	GAUACCUGAAGCCUGUGUAACUCAG	2424
2908_9_26	NR3C1	エクソン9	+	chr5:143295532-143295557	GGAAACAUACAGCAUGUGUUUACAU	2425
2908_9_27	NR3C1	エクソン9	+	chr5:143295545-143295570	AUGUGUUUACAUUGGUCGUACAUGC	2426
2908_9_28	NR3C1	エクソン9	+	chr5:143295546-143295571	UGUGUUUACAUUGGUCGUACAUGCA	2427
2908_9_29	NR3C1	エクソン9	+	chr5:143295583-143295608	UCUCUGCCUGUGAAAGAUAAAUAGC	2428
2908_9_30	NR3C1	エクソン9	+	chr5:143295584-143295609	CUCUGCCUGUGAAAGAUAAAUAGCA	2429
2908_9_31	NR3C1	エクソン9	-	chr5:143293861-143293886	UUGUUUUUUUUUUUUUUUUUUCUU	2430
2908_9_32	NR3C1	エクソン9	-	chr5:143293905-143293930	UACCAUGAAGGUAUAAUUCAGUGCC	2431
2908_9_33	NR3C1	エクソン9	-	chr5:143293922-143293947	AUCAUAGCUUUGAUUGAUACCAUGA	2432
2908_9_34	NR3C1	エクソン9	-	chr5:143293993-143294018	UAGAGACGUUUAAUGUUACCUGUAG	2433
2908_9_35	NR3C1	エクソン9	-	chr5:143294047-143294072	AGAAGUAUUAAUAAUAUUUCAGUCA	2434
2908_9_36	NR3C1	エクソン9	-	chr5:143294080-143294105	UCAACAAAAAGUUAUUUUAUGUUAA	2435

【０４６６】

【表１－９９】

2908_9_37	NR3C1	エクソン9	-	chr5:143294204-143294229	AUAGUUGCCAAAUAACUGUAAGCUA	2436
2908_9_38	NR3C1	エクソン9	-	chr5:143294236-143294261	AAAGUCUUAAUUCCAUUAGUAACUG	2437
2908_9_39	NR3C1	エクソン9	-	chr5:143294363-143294388	UGAACUAGUUGGUAUUAUAAACCUU	2438
2908_9_40	NR3C1	エクソン9	-	chr5:143294379-143294404	AAAUUUUAAAGCUCUAUGAACUAGU	2439
2908_9_41	NR3C1	エクソン9	-	chr5:143294957-143294982	UGUCAGAGAUUCAUUAUCUAGAAAA	2440
2908_9_42	NR3C1	エクソン9	-	chr5:143294987-143295012	GGAUUGGUUAACAUAGCAUGGGAGC	2441
2908_9_43	NR3C1	エクソン9	-	chr5:143294993-143295018	UAUUGGGGAUUGGUUAACAUAGCAU	2442
2908_9_44	NR3C1	エクソン9	-	chr5:143294994-143295019	CUAUUGGGGAUUGGUUAACAUAGCA	2443
2908_9_45	NR3C1	エクソン9	-	chr5:143295008-143295033	GGUGUGCUUAAUUACUAUUGGGGAU	2444
2908_9_46	NR3C1	エクソン9	-	chr5:143295013-143295038	GAAAAGGUGUGCUUAAUUACUAUUG	2445
2908_9_47	NR3C1	エクソン9	-	chr5:143295014-143295039	AGAAAAGGUGUGCUUAAUUACUAUU	2446
2908_9_48	NR3C1	エクソン9	-	chr5:143295015-143295040	UAGAAAAGGUGUGCUUAAUUACUAU	2447
2908_9_49	NR3C1	エクソン9	-	chr5:143295034-143295059	GGGAGAAAAAGGCGCAUCCUAGAAA	2448
2908_9_50	NR3C1	エクソン9	-	chr5:143295050-143295075	AUGUAUGAGAAAUUAUGGGAGAAAA	2449
2908_9_51	NR3C1	エクソン9	-	chr5:143295059-143295084	AGUAUUAGCAUGUAUGAGAAAUUAU	2450
2908_9_52	NR3C1	エクソン9	-	chr5:143295060-143295085	GAGUAUUAGCAUGUAUGAGAAAUUA	2451
2908_9_53	NR3C1	エクソン9	-	chr5:143295110-143295135	UGAUUUUGUCCACUACACUGUUAUU	2452
2908_9_54	NR3C1	エクソン9	-	chr5:143295158-143295183	UUUGAUCUUUGAUCAUGGGAAGACA	2453
2908_9_55	NR3C1	エクソン9	-	chr5:143295167-143295192	CUUCCUUCCUUUGAUCUUUGAUCAU	2454
2908_9_56	NR3C1	エクソン9	-	chr5:143295168-143295193	CCUUCCUUCCUUUGAUCUUUGAUCA	2455
2908_9_57	NR3C1	エクソン9	-	chr5:143295232-143295257	AACAGAGAGGUAUAUGAGCUGCAUA	2456
2908_9_58	NR3C1	エクソン9	-	chr5:143295233-143295258	AAACAGAGAGGUAUAUGAGCUGCAU	2457
2908_9_59	NR3C1	エクソン9	-	chr5:143295250-143295275	ACAAAUAGGUAUGGCAGAAACAGAG	2458
2908_9_60	NR3C1	エクソン9	-	chr5:143295264-143295289	CCAAGAUUAAUAAGACAAAUAGGUA	2459
2908_9_61	NR3C1	エクソン9	-	chr5:143295269-143295294	UGACACCAAGAUUAAUAAGACAAAU	2460

【０４６７】

【表１－１００】

2908_9_62	NR3C1	エクソン9	-	chr5:143295306-143295331	UUUUUAUGAAUGUAAAAUAUUAGAA	2461
2908_9_63	NR3C1	エクソン9	-	chr5:143295399-143295424	AUGAAAUAUGAAGGCCUAGAAACAA	2462
2908_9_64	NR3C1	エクソン9	-	chr5:143295413-143295438	CUUAUGUCAAAAGCAUGAAAUAUGA	2463
2908_9_65	NR3C1	エクソン9	-	chr5:143295457-143295482	AACCUUACUGCUUCUCUCUUCAGGU	2464
2908_9_66	NR3C1	エクソン9	-	chr5:143295461-143295486	UGAAAACCUUACUGCUUCUCUCUUC	2465
2908_9_67	NR3C1	エクソン9	-	chr5:143295513-143295538	GUUUCCUCUGAGUUACACAGGCUUC	2466
2908_9_68	NR3C1	エクソン9	-	chr5:143295520-143295545	GCUGUAUGUUUCCUCUGAGUUACAC	2467
2908_8_1	NR3C1	エクソン8	+	chr5:143298659-143298684	CAACUUACUCAUUAAUAAUCAGAUC	2468
2908_8_2	NR3C1	エクソン8	+	chr5:143298675-143298700	AAUCAGAUCAGGAGCAAAACACAGC	2469
2908_8_3	NR3C1	エクソン8	+	chr5:143298736-143298761	AGAGCAAAUGCCAUAAGAAACAUCC	2470
2908_8_4	NR3C1	エクソン8	+	chr5:143298750-143298775	AAGAAACAUCCAGGAGUACUGCAGU	2471
2908_8_5	NR3C1	エクソン8	+	chr5:143298751-143298776	AGAAACAUCCAGGAGUACUGCAGUA	2472
2908_8_6	NR3C1	エクソン8	+	chr5:143298759-143298784	CCAGGAGUACUGCAGUAGGGUCAUU	2473
2908_8_7	NR3C1	エクソン8	+	chr5:143298768-143298793	CUGCAGUAGGGUCAUUUGGUCAUCC	2474
2908_8_8	NR3C1	エクソン8	+	chr5:143298805-143298830	CUGAAACCUGAAUUAAGAGAAAUAA	2475
2908_8_9	NR3C1	エクソン8	-	chr5:143298732-143298757	GUUUCUUAUGGCAUUUGCUCUGGGG	2476
2908_8_10	NR3C1	エクソン8	-	chr5:143298735-143298760	GAUGUUUCUUAUGGCAUUUGCUCUG	2477
2908_8_11	NR3C1	エクソン8	-	chr5:143298736-143298761	GGAUGUUUCUUAUGGCAUUUGCUCU	2478
2908_8_12	NR3C1	エクソン8	-	chr5:143298737-143298762	UGGAUGUUUCUUAUGGCAUUUGCUC	2479
2908_8_13	NR3C1	エクソン8	-	chr5:143298749-143298774	CUGCAGUACUCCUGGAUGUUUCUUA	2480
2908_8_14	NR3C1	エクソン8	-	chr5:143298762-143298787	CCAAAUGACCCUACUGCAGUACUCC	2481
2908_8_15	NR3C1	エクソン8	-	chr5:143298794-143298819	AAUUCAGGUUUCAGGAACUUACACC	2482
2908_8_16	NR3C1	エクソン8	-	chr5:143298807-143298832	CUUUAUUUCUCUUAAUUCAGGUUUC	2483
2908_7_1	NR3C1	エクソン7	+	chr5:143300460-143300485	GCUCUUUUAUGUUUUGCAUCUUACC	2484
2908_7_2	NR3C1	エクソン7	+	chr5:143300547-143300572	UAGUCAUGAUCCUCCAAGUUGAGUC	2485

【０４６８】

【表１－１０１】

2908_7_3	NR3C1	エクソン7	+	chr5:143300583-143300608	UAUCAUAUCCUGCAUAUAACACUUC	2486
2908_7_4	NR3C1	エクソン7	+	chr5:143300611-143300636	UUCAAUAACCUCCAACAGUGACACC	2487
2908_7_5	NR3C1	エクソン7	+	chr5:143300612-143300637	UCAAUAACCUCCAACAGUGACACCA	2488
2908_7_6	NR3C1	エクソン7	+	chr5:143300616-143300641	UAACCUCCAACAGUGACACCAGGGU	2489
2908_7_7	NR3C1	エクソン7	+	chr5:143300617-143300642	AACCUCCAACAGUGACACCAGGGUA	2490
2908_7_8	NR3C1	エクソン7	+	chr5:143300618-143300643	ACCUCCAACAGUGACACCAGGGUAG	2491
2908_7_9	NR3C1	エクソン7	+	chr5:143300628-143300653	GUGACACCAGGGUAGGGGUGAGUUG	2492
2908_7_10	NR3C1	エクソン7	+	chr5:143300640-143300665	UAGGGGUGAGUUGUGGUAACGUUGC	2493
2908_7_11	NR3C1	エクソン7	+	chr5:143300661-143300686	UUGCAGGAACUAUUGUUUUGUUACC	2494
2908_7_12	NR3C1	エクソン7	+	chr5:143300672-143300697	AUUGUUUUGUUACCAGGAUUUUCAG	2495
2908_7_13	NR3C1	エクソン7	+	chr5:143300696-143300721	GAGGUUUCUUGUGAGACUCCUGUAG	2496
2908_7_14	NR3C1	エクソン7	+	chr5:143300741-143300766	AUUUUUUUCUUUGUUUUUCGAGCUG	2497
2908_7_15	NR3C1	エクソン7	+	chr5:143300742-143300767	UUUUUUUCUUUGUUUUUCGAGCUGU	2498
2908_7_16	NR3C1	エクソン7	-	chr5:143300486-143300511	CAGUGAAAUGGGCAAAGGCAAUACC	2499
2908_7_17	NR3C1	エクソン7	-	chr5:143300496-143300521	GUGAUUGCAGCAGUGAAAUGGGCAA	2500
2908_7_18	NR3C1	エクソン7	-	chr5:143300502-143300527	CGGCAAGUGAUUGCAGCAGUGAAAU	2501
2908_7_19	NR3C1	エクソン7	-	chr5:143300503-143300528	GCGGCAAGUGAUUGCAGCAGUGAAA	2502
2908_7_20	NR3C1	エクソン7	-	chr5:143300527-143300552	GACUACGCUCAACAUGUUAGGAGGG	2503
2908_7_21	NR3C1	エクソン7	-	chr5:143300530-143300555	CAUGACUACGCUCAACAUGUUAGGA	2504
2908_7_22	NR3C1	エクソン7	-	chr5:143300531-143300556	UCAUGACUACGCUCAACAUGUUAGG	2505
2908_7_23	NR3C1	エクソン7	-	chr5:143300534-143300559	GGAUCAUGACUACGCUCAACAUGUU	2506
2908_7_24	NR3C1	エクソン7	-	chr5:143300560-143300585	UAGCUCUGUUCCAGACUCAACUUGG	2507
2908_7_25	NR3C1	エクソン7	-	chr5:143300563-143300588	UGAUAGCUCUGUUCCAGACUCAACU	2508
2908_7_26	NR3C1	エクソン7	-	chr5:143300594-143300619	UUAUUGAACCUGAAGUGUUAUAUGC	2509
2908_7_27	NR3C1	エクソン7	-	chr5:143300622-143300647	ACCCCUACCCUGGUGUCACUGUUGG	2510

【０４６９】

【表１－１０２】

2908_7_28	NR3C1	エクソン7	-	chr5:143300625-143300650	CUCACCCCUACCCUGGUGUCACUGU	2511
2908_7_29	NR3C1	エクソン7	-	chr5:143300637-143300662	ACGUUACCACAACUCACCCCUACCC	2512
2908_7_30	NR3C1	エクソン7	-	chr5:143300687-143300712	UCUCACAAGAAACCUCUGAAAAUCC	2513
2908_7_31	NR3C1	エクソン7	-	chr5:143300717-143300742	UAAAAGGAAUUCAGCAGGCCACUAC	2514
2908_7_32	NR3C1	エクソン7	-	chr5:143300727-143300752	AAGAAAAAAAUAAAAGGAAUUCAGC	2515
2908_7_33	NR3C1	エクソン7	-	chr5:143300738-143300763	CUCGAAAAACAAAGAAAAAAAUAAA	2516
2908_6_1	NR3C1	エクソン6	+	chr5:143310076-143310101	CUUUCAGAUAUUUAUAUUACCUUCC	2517
2908_6_2	NR3C1	エクソン6	+	chr5:143310109-143310134	UCCAGCCUGAAGACAUUUUCGAUAG	2518
2908_6_3	NR3C1	エクソン6	+	chr5:143310117-143310142	GAAGACAUUUUCGAUAGCGGCAUGC	2519
2908_6_4	NR3C1	エクソン6	+	chr5:143310118-143310143	AAGACAUUUUCGAUAGCGGCAUGCU	2520
2908_6_5	NR3C1	エクソン6	+	chr5:143310172-143310197	GAUGCAAUCAUUCCUUCCAGCACAU	2521
2908_6_6	NR3C1	エクソン6	+	chr5:143310193-143310218	ACAUAGGUAAUUGUGCUGUCCUAUA	2522
2908_6_7	NR3C1	エクソン6	+	chr5:143310202-143310227	AUUGUGCUGUCCUAUAUGGAAUAAA	2523
2908_6_8	NR3C1	エクソン6	-	chr5:143310098-143310123	GUCUUCAGGCUGGAAUGAACCUGGA	2524
2908_6_9	NR3C1	エクソン6	-	chr5:143310102-143310127	AAAUGUCUUCAGGCUGGAAUGAACC	2525
2908_6_10	NR3C1	エクソン6	-	chr5:143310113-143310138	GCCGCUAUCGAAAAUGUCUUCAGGC	2526
2908_6_11	NR3C1	エクソン6	-	chr5:143310117-143310142	GCAUGCCGCUAUCGAAAAUGUCUUC	2527
2908_6_12	NR3C1	エクソン6	-	chr5:143310187-143310212	ACAGCACAAUUACCUAUGUGCUGGA	2528
2908_6_13	NR3C1	エクソン6	-	chr5:143310191-143310216	UAGGACAGCACAAUUACCUAUGUGC	2529
2908_5_1	NR3C1	エクソン5	+	chr5:143314062-143314087	UCCUGAAGCUUCAUCAGAGCACACC	2530
2908_5_2	NR3C1	エクソン5	+	chr5:143314072-143314097	UCAUCAGAGCACACCAGGCAGAGUU	2531
2908_5_3	NR3C1	エクソン5	+	chr5:143314073-143314098	CAUCAGAGCACACCAGGCAGAGUUU	2532
2908_5_4	NR3C1	エクソン5	+	chr5:143314076-143314101	CAGAGCACACCAGGCAGAGUUUGGG	2533
2908_5_5	NR3C1	エクソン5	+	chr5:143314079-143314104	AGCACACCAGGCAGAGUUUGGGAGG	2534
2908_5_6	NR3C1	エクソン5	+	chr5:143314099-143314124	GGAGGUGGUCCUGUUGUUGCUGUUG	2535

【０４７０】

【表１－１０３】

2908_5_7	NR3C1	エクソン5	+	chr5:143314105-143314130	GGUCCUGUUGUUGCUGUUGAGGAGC	2536
2908_5_8	NR3C1	エクソン5	+	chr5:143314109-143314134	CUGUUGUUGCUGUUGAGGAGCUGGA	2537
2908_5_9	NR3C1	エクソン5	+	chr5:143314112-143314137	UUGUUGCUGUUGAGGAGCUGGAUGG	2538
2908_5_10	NR3C1	エクソン5	+	chr5:143314127-143314152	AGCUGGAUGGAGGAGAGCUUACAUC	2539
2908_5_11	NR3C1	エクソン5	+	chr5:143314138-143314163	GGAGAGCUUACAUCUGGUCUCAUGC	2540
2908_5_12	NR3C1	エクソン5	+	chr5:143314139-143314164	GAGAGCUUACAUCUGGUCUCAUGCU	2541
2908_5_13	NR3C1	エクソン5	+	chr5:143314140-143314165	AGAGCUUACAUCUGGUCUCAUGCUG	2542
2908_5_14	NR3C1	エクソン5	+	chr5:143314150-143314175	UCUGGUCUCAUGCUGGGGCUAAAGA	2543
2908_5_15	NR3C1	エクソン5	+	chr5:143314151-143314176	CUGGUCUCAUGCUGGGGCUAAAGAA	2544
2908_5_16	NR3C1	エクソン5	+	chr5:143314152-143314177	UGGUCUCAUGCUGGGGCUAAAGAAG	2545
2908_5_17	NR3C1	エクソン5	-	chr5:143314003-143314028	AAGUUUUCUUCAAAAGAGCAGUGGA	2546
2908_5_18	NR3C1	エクソン5	-	chr5:143314007-143314032	UGUAAAGUUUUCUUCAAAAGAGCAG	2547
2908_5_19	NR3C1	エクソン5	-	chr5:143314039-143314064	GAUGUCAUUAUGGAGUCUUAACUUG	2548
2908_5_20	NR3C1	エクソン5	-	chr5:143314054-143314079	CUGAUGAAGCUUCAGGAUGUCAUUA	2549
2908_5_21	NR3C1	エクソン5	-	chr5:143314066-143314091	GCCUGGUGUGCUCUGAUGAAGCUUC	2550
2908_5_22	NR3C1	エクソン5	-	chr5:143314088-143314113	ACAGGACCACCUCCCAAACUCUGCC	2551
2908_5_23	NR3C1	エクソン5	-	chr5:143314111-143314136	CAUCCAGCUCCUCAACAGCAACAAC	2552
2908_4_1	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143399662-143399687	AGCCAUUAGAAAAAACUGUUCGACC	2553
2908_4_2	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143399663-143399688	GCCAUUAGAAAAAACUGUUCGACCA	2554
2908_4_3	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143399711-143399736	AGUCAAGUUGUCAUCUCCAGAUCCU	2555
2908_4_4	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143399730-143399755	GAUCCUUGGCACCUAUUCCAAUUUU	2556
2908_4_5	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143399739-143399764	CACCUAUUCCAAUUUUCGGAACCAA	2557
2908_4_6	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143399740-143399765	ACCUAUUCCAAUUUUCGGAACCAAC	2558
2908_4_7	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143399746-143399771	UCCAAUUUUCGGAACCAACGGGAAU	2559
2908_4_8	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143399749-143399774	AAUUUUCGGAACCAACGGGAAUUGG	2560

【０４７１】

【表１－１０４】

2908_4_9	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143399767-143399792	GAAUUGGUGGAAUGACAUUAAAAAU	2561
2908_4_10	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143399792-143399817	AGGCUUCUGAUCCUGCUGUUGAGAA	2562
2908_4_11	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143399793-143399818	GGCUUCUGAUCCUGCUGUUGAGAAA	2563
2908_4_12	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143399816-143399841	AAGGGAUGCUGUAUUCAUGUCAUAG	2564
2908_4_13	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143399835-143399860	UCAUAGUGGUACAUCUGUCCUCCAG	2565
2908_4_14	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143399859-143399884	GAGGUACUCACACCAUGAACAGAAA	2566
2908_4_15	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143399893-143399918	UUUUAUUACCAAUUAUAUUUGCUCC	2567
2908_4_16	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143399947-143399972	CCAGUUUCUCUUGCUUAAUUACCCC	2568
2908_4_17	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143399948-143399973	CAGUUUCUCUUGCUUAAUUACCCCA	2569
2908_4_18	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143399949-143399974	AGUUUCUCUUGCUUAAUUACCCCAG	2570
2908_4_19	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143399990-143400015	GAAAUCUUCUUUUUCUGUUUUUCACU	2571
2908_4_20	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143399991-143400016	AAAUCUUCUUUUUCUGUUUUCACUU	2572
2908_4_21	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143399992-143400017	AAUCUUCUUUUUCUGUUUUCACUUG	2573
2908_4_22	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400009-143400034	UUCACUUGGGGCAGUGUUACAUUAC	2574
2908_4_23	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400010-143400035	UCACUUGGGGCAGUGUUACAUUACU	2575
2908_4_24	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400011-143400036	CACUUGGGGCAGUGUUACAUUACUG	2576
2908_4_25	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400048-143400073	ACCAGAUCUCCAUUAUCCUUAAUUU	2577
2908_4_26	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400049-143400074	CCAGAUCUCCAUUAUCCUUAAUUUU	2578
2908_4_27	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400061-143400086	UAUCCUUAAUUUUGGGUUUAGUGUC	2579
2908_4_28	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400073-143400098	UGGGUUUAGUGUCCGGUAAAAUGAG	2580
2908_4_29	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400107-143400132	GUCCUCAUUCGAGUUUCCUUCCAAA	2581
2908_4_30	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400133-143400158	GGAAUGAAUCGUCUUCUCCCGCCAG	2582
2908_4_31	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400164-143400189	AAGCAAACAGUUUUCAUCUAUCAAC	2583
2908_4_32	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400178-143400203	CAUCUAUCAACAGGUCUGAUCUCCA	2584
2908_4_33	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400202-143400227	AAGGACUCUCAUUCGUCUCUUUACC	2585

【０４７２】

【表１－１０５】

2908_4_34	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400203-143400228	AGGACUCUCAUUCGUCUCUUUACCU	2586
2908_4_35	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400204-143400229	GGACUCUCAUUCGUCUCUUUACCUG	2587
2908_4_36	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400243-143400268	AACUCCAAAUCCUGCAAAAUGUCAA	2588
2908_4_37	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400251-143400276	AUCCUGCAAAAUGUCAAAGGUGCUU	2589
2908_4_38	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400258-143400283	AAAAUGUCAAAGGUGCUUUGGUCUG	2590
2908_4_39	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400285-143400310	GUAUACAAUUUCACAUUGCCACCGU	2591
2908_4_40	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400296-143400321	CACAUUGCCACCGUUGGUGCCAGUC	2592
2908_4_41	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400343-143400368	CUGAAGAUACAUCAGAGUGAGUUUU	2593
2908_4_42	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400360-143400385	UGAGUUUUUGGAAACUCCUUCUCUG	2594
2908_4_43	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400361-143400386	GAGUUUUUGGAAACUCCUUCUCUGU	2595
2908_4_44	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400362-143400387	AGUUUUUGGAAACUCCUUCUCUGUG	2596
2908_4_45	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400363-143400388	GUUUUUGGAAACUCCUUCUCUGUGG	2597
2908_4_46	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400381-143400406	UCUGUGGGGGCAGCAGACACAGCAG	2598
2908_4_47	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400396-143400421	GACACAGCAGUGGAUGCUGAACUCU	2599
2908_4_48	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400397-143400422	ACACAGCAGUGGAUGCUGAACUCUU	2600
2908_4_49	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400398-143400423	CACAGCAGUGGAUGCUGAACUCUUG	2601
2908_4_50	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400406-143400431	UGGAUGCUGAACUCUUGGGGUUCUC	2602
2908_4_51	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400414-143400439	GAACUCUUGGGGUUCUCUGGAACAC	2603
2908_4_52	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400428-143400453	CUCUGGAACACUGGUCGACCUAUUG	2604
2908_4_53	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400474-143400499	AAAAGCUUUAAGUCUGUUUCCCCCG	2605
2908_4_54	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400479-143400504	CUUUAAGUCUGUUUCCCCCGAGGAA	2606
2908_4_55	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400488-143400513	UGUUUCCCCCGAGGAAAGGCUGAUU	2607
2908_4_56	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400499-143400524	AGGAAAGGCUGAUUUGGCCCUGCUG	2608
2908_4_57	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400500-143400525	GGAAAGGCUGAUUUGGCCCUGCUGU	2609
2908_4_58	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400509-143400534	GAUUUGGCCCUGCUGUGGGAAUCCC	2610

【０４７３】

【表１－１０６】

2908_4_59	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400576-143400601	AGUCCCAUUGAGAGUGAAACUGCUU	2611
2908_4_60	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400586-143400611	AGAGUGAAACUGCUUUGGACAGAUC	2612
2908_4_61	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400616-143400641	GCUGCGCAUUGCUUACUGAGCCUUU	2613
2908_4_62	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400645-143400670	AAAUCAACCAAAAGUCUUCGCUGCU	2614
2908_4_63	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400675-143400700	UCUGAUUGAGAAGCGACAGCCAGUG	2615
2908_4_64	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400676-143400701	CUGAUUGAGAAGCGACAGCCAGUGA	2616
2908_4_65	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400716-143400741	AACCUUCACAGUAGCUCCUCCUCUU	2617
2908_4_66	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400717-143400742	ACCUUCACAGUAGCUCCUCCUCUUA	2618
2908_4_67	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400768-143400793	CCCCUCUCCUGAGCAAGCACACUGC	2619
2908_4_68	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400769-143400794	CCCUCUCCUGAGCAAGCACACUGCU	2620
2908_4_69	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400770-143400795	CCUCUCCUGAGCAAGCACACUGCUG	2621
2908_4_70	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400787-143400812	CACUGCUGGGGUUUUCUUCUCUACC	2622
2908_4_71	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400804-143400829	UCUCUACCAGGAGUUAAUGAUUCUU	2623
2908_4_72	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400848-143400873	UCAACUACAAAACAAAAAACAAAAA	2624
2908_4_73	NR3C1	エクソン4	+	chr5:143400849-143400874	CAACUACAAAACAAAAACAAAAAC	2625
2908_4_74	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143399657-143399682	AACAGUUUUUUCUAAUGGCUAUUCA	2626
2908_4_75	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143399667-143399692	UCCCUGGUCGAACAGUUUUUUCUAA	2627
2908_4_76	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143399688-143399713	CUUCUCUGGGGACUCUGAACUUCCC	2628
2908_4_77	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143399705-143399730	UGGAGAUGACAACUUGACUUCUCUG	2629
2908_4_78	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143399706-143399731	CUGGAGAUGACAACUUGACUUCUCU	2630
2908_4_79	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143399707-143399732	UCUGGAGAUGACAACUUGACUUCUC	2631
2908_4_80	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143399730-143399755	AAAAUUGGAAUAGGUGCCAAGGAUC	2632
2908_4_81	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143399736-143399761	GUUCCGAAAAUUGGAAUAGGUGCCA	2633
2908_4_82	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143399744-143399769	UCCCGUUGGUUCCGAAAAUUGGAAU	2634
2908_4_83	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143399750-143399775	ACCAAUUCCCGUUGGUUCCGAAAAU	2635

【０４７４】

【表１－１０７】

2908_4_84	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143399763-143399788	UUAAUGUCAUUCCACCAAUUCCCGU	2636
2908_4_85	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143399806-143399831	AAUACAGCAUCCCUUUCUCAACAGC	2637
2908_4_86	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143399856-143399881	CUGUUCAUGGUGUGAGUACCUCUGG	2638
2908_4_87	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143399859-143399884	UUUCUGUUCAUGGUGUGAGUACCUC	2639
2908_4_88	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143399874-143399899	AUAAAAUGUCUGCCAUUUCUGUUCA	2640
2908_4_89	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143399904-143399929	CAAGCUUUCCUGGAGCAAAUAUAAU	2641
2908_4_90	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143399919-143399944	CAGUUUACUGUCAGGCAAGCUUUCC	2642
2908_4_91	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143399932-143399957	GAGAAACUGGGCACAGUUUACUGUC	2643
2908_4_92	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143399949-143399974	CUGGGGUAAUUAAGCAAGAGAAACU	2644
2908_4_93	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143399950-143399975	CCUGGGGUAAUUAAGCAAGAGAAAC	2645
2908_4_94	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143399971-143399996	GAUUUCAUCGAACUCUGCACCCCUG	2646
2908_4_95	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143399972-143399997	AGAUUUCAUCGAACUCUGCACCCCU	2647
2908_4_96	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143399973-143399998	AAGAUUUCAUCGAACUCUGCACCCC	2648
2908_4_97	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400052-143400077	CCCAAAAUUAAGGAUAAUGGAGAUC	2649
2908_4_98	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400060-143400085	ACACUAAACCCAAAAUUAAGGAUAA	2650
2908_4_99	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400067-143400092	UUACCGGACACUAAACCCAAAAUUA	2651
2908_4_100	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400088-143400113	GAGGACUGCAAGCCUCUCAUUUUAC	2652
2908_4_101	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400112-143400137	UUCCUUUUGGAAGGAAACUCGAAUG	2653
2908_4_102	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400126-143400151	GAGAAGACGAUUCAUUCCUUUUGGA	2654
2908_4_103	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400130-143400155	GCGGGAGAAGACGAUUCAUUCCUUU	2655
2908_4_104	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400153-143400178	AAAACUGUUUGCUUUCUCCUCUGGC	2656
2908_4_105	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400154-143400179	GAAAACUGUUUGCUUUCUCCUCUGG	2657
2908_4_106	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400157-143400182	GAUGAAAACUGUUUGCUUUCUCCUC	2658
2908_4_107	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400203-143400228	AGGUAAAGAGACGAAUGAGAGUCCU	2659
2908_4_108	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400228-143400253	AUUUGGAGUUUUCUUCUGGGUCCCC	2660

【０４７５】

【表１－１０８】

2908_4_109	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400236-143400261	UUUGCAGGAUUUGGAGUUUUCUUCU	2661
2908_4_110	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400237-143400262	UUUUGCAGGAUUUGGAGUUUUCUUC	2662
2908_4_111	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400250-143400275	AGCACCUUUGACAUUUUGCAGGAUU	2663
2908_4_112	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400256-143400281	GACCAAAGCACCUUUGACAUUUUGC	2664
2908_4_113	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400306-143400331	UGAAGGGCCAGACUGGCACCAACGG	2665
2908_4_114	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400309-143400334	AUUUGAAGGGCCAGACUGGCACCAA	2666
2908_4_115	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400318-143400343	AACAGCAACAUUUGAAGGGCCAGAC	2667
2908_4_116	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400327-143400352	UAUCUUCAGAACAGCAACAUUUGAA	2668
2908_4_117	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400328-143400353	GUAUCUUCAGAACAGCAACAUUUGA	2669
2908_4_118	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400379-143400404	GCUGUGUCUGCUGCCCCACAGAGA	2670
2908_4_119	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400449-143400474	GGAAGAAAGCAUUGCAAACCUCAAU	2671
2908_4_120	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400475-143400500	UCGGGGGAAACAGACUUAAAGCUUU	2672
2908_4_121	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400496-143400521	CAGGGCCAAAUCAGCCUUUCCUCGG	2673
2908_4_122	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400497-143400522	GCAGGGCCAAAUCAGCCUUUCCUCG	2674
2908_4_123	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400498-143400523	AGCAGGGCCAAAUCAGCCUUUCCUC	2675
2908_4_124	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400499-143400524	CAGCAGGGCCAAAUCAGCCUUUCCU	2676
2908_4_125	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400519-143400544	GAAAUGACCUGGGAUUCCCACAGCA	2677
2908_4_126	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400520-143400545	GGAAAUGACCUGGGAUUCCCACAGC	2678
2908_4_127	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400534-143400559	AAACAAAAGUGAUGGGAAAUGACCU	2679
2908_4_128	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400535-143400560	GAAACAAAAGUGAUGGGAAAUGACC	2680
2908_4_129	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400546-143400571	UGGGAGAGACAGAAACAAAAGUGAU	2681
2908_4_130	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400547-143400572	AUGGGAGAGACAGAAACAAAAGUGA	2682
2908_4_131	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400570-143400595	UUUCACUCUCAAUGGGACUGUAUAU	2683
2908_4_132	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400571-143400596	GUUUCACUCUCAAUGGGACUGUAUA	2684
2908_4_133	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400582-143400607	UGUCCAAAGCAGUUUCACUCUCAAU	2685

【０４７６】

【表１－１０９】

2908_4_134	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400583-143400608	CUGUCCAAAGCAGUUUCACUCUCAA	2686
2908_4_135	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400639-143400664	GAAGACUUUUGGUUGAUUUUCCAAA	2687
2908_4_136	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400655-143400680	UCAGACUCCAAGCAGCGAAGACUUU	2688
2908_4_137	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400697-143400722	AAGGUUUCUGCGUCUUCACCCUCAC	2689
2908_4_138	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400721-143400746	ACCCUAAGAGGAGGAGCUACUGUGA	2690
2908_4_139	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400735-143400760	UGGACUUCUAUAAAACCCUAAGAGG	2691
2908_4_140	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400738-143400763	UGAUGGACUUCUAUAAAACCCUAAG	2692
2908_4_141	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400760-143400785	CUUGCUCAGGAGAGGGGAGAUGUGA	2693
2908_4_142	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400771-143400796	CCAGCAGUGUGCUUGCUCAGGAGAG	2694
2908_4_143	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400772-143400797	CCCAGCAGUGUGCUUGCUCAGGAGA	2695
2908_4_144	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400773-143400798	CCCCAGCAGUGUGCUUGCUCAGGAG	2696
2908_4_145	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400778-143400803	GAAAACCCCAGCAGUGUGCUUGCUC	2697
2908_4_146	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400813-143400838	UGGACUCCAAAGAAUCAUUAACUCC	2698
2908_4_147	NR3C1	エクソン4	-	chr5:143400838-143400863	UUGUUUUGUAGUUGAUAUUCACUGA	2699
2908_3_1	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403188-143403213	CCCCUCCCGCCUCGCUUCUUACCUC	2700
2908_3_2	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403194-143403219	CCGCCUCGCUUCUUACCUCUGGCAG	2701
2908_3_3	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403267-143403292	AAACAACUUAGCUUGUGAACGCAGA	2702
2908_3_4	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403273-143403298	CUUAGCUUGUGAACGCAGAAGGAGC	2703
2908_3_5	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403276-143403301	AGCUUGUGAACGCAGAAGGAGCAGG	2704
2908_3_6	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403277-143403302	GCUUGUGAACGCAGAAGGAGCAGGA	2705
2908_3_7	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403305-143403330	AAAUAUAUUUUUUUUUCUAAAAAA	2706
2908_3_8	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403333-143403358	AAGUAAACAGCCGCCCCUUUCUCCA	2707
2908_3_9	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403334-143403359	AGUAAACAGCCGCCCCUUUCUCCAU	2708
2908_3_10	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403337-143403362	AAACAGCCGCCCCUUUCUCCAUGGG	2709
2908_3_11	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403338-143403363	AACAGCCGCCCCUUUCUCCAUGGGU	2710

【０４７７】

【表１－１１０】

2908_3_12	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403339-143403364	ACAGCCGCCCCUUUCUCCAUGGGUG	2711
2908_3_13	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403340-143403365	CAGCCGCCCCUUUCUCCAUGGGUGG	2712
2908_3_14	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403341-143403366	AGCCGCCCCUUUCUCCAUGGGUGGG	2713
2908_3_15	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403406-143403431	GACAAGCCAGCCCUCCGCCCCGCGC	2714
2908_3_16	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403407-143403432	ACAAGCCAGCCCUCCGCCCCGCGCC	2715
2908_3_17	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403415-143403440	GCCCUCCGCCCCGCGCCGGGCUCCG	2716
2908_3_18	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403416-143403441	CCCUCCGCCCCGCGCCGGGCUCCGC	2717
2908_3_19	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403422-143403447	GCCCCGCGCCGGGCUCCGCGGGUCG	2718
2908_3_20	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403428-143403453	CGCCGGGCUCCGCGGGUCGAGGUUC	2719
2908_3_21	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403429-143403454	GCCGGGCUCCGCGGGUCGAGGUUCC	2720
2908_3_22	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403448-143403473	GGUUCCGGGCGCGCGUGCCCCGUCC	2721
2908_3_23	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403463-143403488	UGCCCCGUCCCGGUCCCAGCUGCUU	2722
2908_3_24	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403472-143403497	CCGGUCCCAGCUGCUUCGGCCGCUC	2723
2908_3_25	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403478-143403503	CCAGCUGCUUCGGCCGCUCCGGCUG	2724
2908_3_26	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403513-143403538	UUCCACCCACAGAAUCCGUCCCCGA	2725
2908_3_27	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403514-143403539	UCCACCCACAGAAUCCGUCCCCGAC	2726
2908_3_28	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403518-143403543	CCCACAGAAUCCGUCCCCGACGGGC	2727
2908_3_29	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403521-143403546	ACAGAAUCCGUCCCCGACGGGCAGG	2728
2908_3_30	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403529-143403554	CGUCCCCGACGGGCAGGCGGUGACU	2729
2908_3_31	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403530-143403555	GUCCCCGACGGGCAGGCGGUGACUC	2730
2908_3_32	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403561-143403586	CCGUCACAGACACGAGCUCGCAAAA	2731
2908_3_33	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403564-143403589	UCACAGACACGAGCUCGCAAAAUGG	2732
2908_3_34	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403567-143403592	CAGACACGAGCUCGCAAAAUGGAGG	2733
2908_3_35	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403570-143403595	ACACGAGCUCGCAAAAUGGAGGAGG	2734
2908_3_36	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403573-143403598	CGAGCUCGCAAAAUGGAGGAGGCGG	2735

【０４７８】

【表１－１１１】

2908_3_37	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403576-143403601	GCUCGCAAAAUGGAGGAGGCGGCGG	2736
2908_3_38	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403579-143403604	CGCAAAAUGGAGGAGGCGGCGGCGG	2737
2908_3_39	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403580-143403605	GCAAAAUGGAGGAGGCGGCGGCGGA	2738
2908_3_40	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403592-143403617	AGGCGGCGGCGGAGGGAAGAGAGCG	2739
2908_3_41	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403604-143403629	AGGGAAGAGAGCGCGGACACGCGAA	2740
2908_3_42	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403605-143403630	GGGAAGAGAGCGCGGACACGCGAAA	2741
2908_3_43	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403613-143403638	AGCGCGGACACGCGAAAGGGCAGCC	2742
2908_3_44	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403618-143403643	GGACACGCGAAAGGGCAGCCCGGCC	2743
2908_3_45	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403619-143403644	GACACGCGAAAGGGCAGCCCGGCCU	2744
2908_3_46	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403630-143403655	GGGCAGCCCGGCCUGGGCGAGCGAG	2745
2908_3_47	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403631-143403656	GGCAGCCCGGCCUGGGCGAGCGAGC	2746
2908_3_48	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403640-143403665	GCCUGGGCGAGCGAGCGGGACCGAG	2747
2908_3_49	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403641-143403666	CCUGGGCGAGCGAGCGGGACCGAGC	2748
2908_3_50	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403642-143403667	CUGGGCGAGCGAGCGGGACCGAGCG	2749
2908_3_51	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403647-143403672	CGAGCGAGCGGGACCGAGCGGGGAG	2750
2908_3_52	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403648-143403673	GAGCGAGCGGGACCGAGCGGGGAGC	2751
2908_3_53	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403651-143403676	CGAGCGGGACCGAGCGGGGAGCGGG	2752
2908_3_54	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403654-143403679	GCGGGACCGAGCGGGGAGCGGGUGG	2753
2908_3_55	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403657-143403682	GGACCGAGCGGGGAGCGGGUGGAGG	2754
2908_3_56	NR3C1	エクソン3	+	chr5:143403665-143403690	CGGGGAGCGGGUGGAGGCGGCGCCA	2755
2908_3_57	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403190-143403215	CAGAGGUAAGAAGCGAGGCGGGAGG	2756
2908_3_58	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403191-143403216	CCAGAGGUAAGAAGCGAGGCGGGAG	2757
2908_3_59	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403192-143403217	GCCAGAGGUAAGAAGCGAGGCGGGA	2758
2908_3_60	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403193-143403218	UGCCAGAGGUAAGAAGCGAGGCGGG	2759
2908_3_61	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403196-143403221	CUCUGCCAGAGGUAAGAAGCGAGGC	2760

【０４７９】

【表１－１１２】

2908_3_62	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403197-143403222	CCUCUGCCAGAGGUAAGAAGCGAGG	2761
2908_3_63	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403200-143403225	GCUCCUCUGCCAGAGGUAAGAAGCG	2762
2908_3_64	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403212-143403237	GGCGGGCGAGCGGCUCCUCUGCCAG	2763
2908_3_65	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403227-143403252	GGAACUGCGGACGGUGGCGGGCGAG	2764
2908_3_66	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403234-143403259	UGCGGCGGGAACUGCGGACGGUGGC	2765
2908_3_67	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403235-143403260	CUGCGGCGGGAACUGCGGACGGUGG	2766
2908_3_68	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403238-143403263	CGGCUGCGGCGGGAACUGCGGACGG	2767
2908_3_69	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403241-143403266	UCUCGGCUGCGGCGGGAACUGCGGA	2768
2908_3_70	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403245-143403270	UUUAUCUCGGCUGCGGCGGGAACUG	2769
2908_3_71	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403253-143403278	CUAAGUUGUUUAUCUCGGCUGCGGC	2770
2908_3_72	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403254-143403279	GCUAAGUUGUUUAUCUCGGCUGCGG	2771
2908_3_73	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403257-143403282	CAAGCUAAGUUGUUUAUCUCGGCUG	2772
2908_3_74	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403263-143403288	CGUUCACAAGCUAAGUUGUUUAUCU	2773
2908_3_75	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403346-143403371	CUCCCCCCACCCAUGGAGAAAGGGG	2774
2908_3_76	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403349-143403374	GCUCUCCCCCCACCCAUGGAGAAAG	2775
2908_3_77	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403350-143403375	GGCUCUCCCCCCACCCAUGGAGAAA	2776
2908_3_78	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403351-143403376	GGGCUCUCCCCCCACCCAUGGAGAA	2777
2908_3_79	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403358-143403383	UAAAUAGGGGCUCUCCCCCCACCCA	2778
2908_3_80	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403376-143403401	GGCAAUGGGAGACUUUCUUAAAUAG	2779
2908_3_81	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403377-143403402	GGGCAAUGGGAGACUUUCUUAAAUA	2780
2908_3_82	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403378-143403403	UGGGCAAUGGGAGACUUUCUUAAAU	2781
2908_3_83	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403395-143403420	AGGGCUGGCUUGUCAGCUGGGCAAU	2782
2908_3_84	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403396-143403421	GAGGGCUGGCUUGUCAGCUGGGCAA	2783
2908_3_85	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403402-143403427	GGGGCGGAGGGCUGGCUUGUCAGCU	2784
2908_3_86	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403403-143403428	CGGGGCGGAGGGCUGGCUUGUCAGC	2785

【０４８０】

【表１－１１３】

2908_3_87	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403415-143403440	CGGAGCCCGGCGCGGGGCGGAGGGC	2786
2908_3_88	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403419-143403444	CCCGCGGAGCCCGGCGCGGGGCGGA	2787
2908_3_89	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403420-143403445	ACCCGCGGAGCCCGGCGCGGGGCGG	2788
2908_3_90	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403423-143403448	UCGACCCGCGGAGCCCGGCGCGGGG	2789
2908_3_91	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403426-143403451	ACCUCGACCCGCGGAGCCCGGCGCG	2790
2908_3_92	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403427-143403452	AACCUCGACCCGCGGAGCCCGGCGC	2791
2908_3_93	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403428-143403453	GAACCUCGACCCGCGGAGCCCGGCG	2792
2908_3_94	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403433-143403458	GCCCGGAACCUCGACCCGCGGAGCC	2793
2908_3_95	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403440-143403465	CACGCGCGCCCGGAACCUCGACCCG	2794
2908_3_96	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403455-143403480	GGGACCGGGACGGGGCACGCGCGCC	2795
2908_3_97	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403468-143403493	GGCCGAAGCAGCUGGGACCGGGACG	2796
2908_3_98	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403469-143403494	CGGCCGAAGCAGCUGGGACCGGGAC	2797
2908_3_99	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403470-143403495	GCGGCCGAAGCAGCUGGGACCGGGA	2798
2908_3_100	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403474-143403499	CGGAGCGGCCGAAGCAGCUGGGACC	2799
2908_3_101	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403475-143403500	CCGGAGCGGCCGAAGCAGCUGGGAC	2800
2908_3_102	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403480-143403505	CGCAGCCGGAGCGGCCGAAGCAGCU	2801
2908_3_103	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403481-143403506	CCGCAGCCGGAGCGGCCGAAGCAGC	2802
2908_3_104	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403494-143403519	GUGGAAGGAGACGCCGCAGCCGGAG	2803
2908_3_105	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403499-143403524	UGUGGGUGGAAGGAGACGCCGCAGC	2804
2908_3_106	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403514-143403539	GUCGGGGACGGAUUCUGUGGGUGGA	2805
2908_3_107	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403518-143403543	GCCCGUCGGGGACGGAUUCUGUGGG	2806
2908_3_108	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403521-143403546	CCUGCCCGUCGGGGACGGAUUCUGU	2807
2908_3_109	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403522-143403547	GCCUGCCCGUCGGGGACGGAUUCUG	2808
2908_3_110	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403531-143403556	CGAGUCACCGCCUGCCCGUCGGGGA	2809
2908_3_111	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403535-143403560	AGCCCGAGUCACCGCCUGCCCGUCG	2810

【０４８１】

【表１－１１４】

2908_3_112	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403536-143403561	GAGCCCGAGUCACCGCCUGCCCGUC	2811
2908_3_113	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403537-143403562	GGAGCCCGAGUCACCGCCUGCCCGU	2812
2908_3_114	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403563-143403588	CAUUUUGCGAGCUCGUGUCUGUGAC	2813
2908_3_115	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403564-143403589	CCAUUUUGCGAGCUCGUGUCUGUGA	2814
2908_3_116	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403639-143403664	UCGGUCCCGCUCGCUCGCCCAGGCC	2815
2908_3_117	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403640-143403665	CUCGGUCCCGCUCGCUCGCCCAGGC	2816
2908_3_118	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403644-143403669	CCCGCUCGGUCCCGCUCGCUCGCCC	2817
2908_3_119	NR3C1	エクソン3	-	chr5:143403663-143403688	GCGCCGCCUCCACCCGCUCCCCGCU	2818
2908_2_1	NR3C1	エクソン2	+	chr5:143404352-143404377	AGCGGGGGUCGGCGCAUACGUACUU	2819
2908_2_2	NR3C1	エクソン2	+	chr5:143404353-143404378	GCGGGGGUCGGCGCAUACGUACUUU	2820
2908_2_3	NR3C1	エクソン2	+	chr5:143404358-143404383	GGUCGGCGCAUACGUACUUUGGGCC	2821
2908_2_4	NR3C1	エクソン2	+	chr5:143404359-143404384	GUCGGCGCAUACGUACUUUGGGCCC	2822
2908_2_5	NR3C1	エクソン2	+	chr5:143404360-143404385	UCGGCGCAUACGUACUUUGGGCCCG	2823
2908_2_6	NR3C1	エクソン2	+	chr5:143404361-143404386	CGGCGCAUACGUACUUUGGGCCCGG	2824
2908_2_7	NR3C1	エクソン2	+	chr5:143404362-143404387	GGCGCAUACGUACUUUGGGCCCGGG	2825
2908_2_8	NR3C1	エクソン2	+	chr5:143404375-143404400	UUUGGGCCCGGGGGGAGUCGCGUGC	2826
2908_2_9	NR3C1	エクソン2	+	chr5:143404379-143404404	GGCCCGGGGGGAGUCGCGUGCCGGC	2827
2908_2_10	NR3C1	エクソン2	+	chr5:143404402-143404427	GCAGGUCCCCCACCACCGCAUCAUC	2828
2908_2_11	NR3C1	エクソン2	+	chr5:143404403-143404428	CAGGUCCCCCACCACCGCAUCAUCU	2829
2908_2_12	NR3C1	エクソン2	+	chr5:143404406-143404431	GUCCCCCACCACCGCAUCAUCUGGG	2830
2908_2_13	NR3C1	エクソン2	+	chr5:143404410-143404435	CCCACCACCGCAUCAUCUGGGCGGC	2831
2908_2_14	NR3C1	エクソン2	+	chr5:143404411-143404436	CCACCACCGCAUCAUCUGGGCGGCC	2832
2908_2_15	NR3C1	エクソン2	+	chr5:143404444-143404469	AGCUGCCGCCGCCGCGCUCUCGCAC	2833
2908_2_16	NR3C1	エクソン2	+	chr5:143404445-143404470	GCUGCCGCCGCCGCGCUCUCGCACU	2834
2908_2_17	NR3C1	エクソン2	-	chr5:143404384-143404409	GACCUGCCGGCACGCGACUCCCCCC	2835

【０４８２】

【表１－１１５】

2908_2_18	NR3C1	エクソン2	-	chr5:143404385-143404410	GGACCUGCCGGCACGCGACUCCCCC	2836
2908_2_19	NR3C1	エクソン2	-	chr5:143404402-143404427	GAUGAUGCGGUGGUGGGGGACCUGC	2837
2908_2_20	NR3C1	エクソン2	-	chr5:143404411-143404436	GGCCGCCCAGAUGAUGCGGUGGUGG	2838
2908_2_21	NR3C1	エクソン2	-	chr5:143404412-143404437	CGGCCGCCCAGAUGAUGCGGUGGUG	2839
2908_2_22	NR3C1	エクソン2	-	chr5:143404413-143404438	CCGGCCGCCCAGAUGAUGCGGUGGU	2840
2908_2_23	NR3C1	エクソン2	-	chr5:143404414-143404439	CCCGGCCGCCCAGAUGAUGCGGUGG	2841
2908_2_24	NR3C1	エクソン2	-	chr5:143404417-143404442	AGACCCGGCCGCCCAGAUGAUGCGG	2842
2908_2_25	NR3C1	エクソン2	-	chr5:143404420-143404445	UGAAGACCCGGCCGCCCAGAUGAUG	2843
2908_2_26	NR3C1	エクソン2	-	chr5:143404437-143404462	AGCGCGGCGGCGGCAGCUGAAGACC	2844
2908_2_27	NR3C1	エクソン2	-	chr5:143404452-143404477	CUCUCCCAGUGCGAGAGCGCGGCGG	2845
2908_2_28	NR3C1	エクソン2	-	chr5:143404455-143404480	CUUCUCUCCCAGUGCGAGAGCGCGG	2846
2908_2_29	NR3C1	エクソン2	-	chr5:143404458-143404483	CAACUUCUCUCCCAGUGCGAGAGCG	2847
2908_1_1	NR3C1	エクソン1	+	chr5:143434553-143434578	GAAGCAAAGUCUUCUUUGUUCUUUG	2848
2908_1_2	NR3C1	エクソン1	+	chr5:143434558-143434583	AAAGUCUUCUUUGUUCUUUGAGGAA	2849
2908_1_3	NR3C1	エクソン1	+	chr5:143434565-143434590	UCUUUGUUCUUUGAGGAAAGGAGCC	2850
2908_1_4	NR3C1	エクソン1	+	chr5:143434590-143434615	AGGCAGAUGAAAAUUCCUGUUAUUA	2851
2908_1_5	NR3C1	エクソン1	+	chr5:143434608-143434633	GUUAUUAAGGUACAACUAAAGCCCG	2852
2908_1_6	NR3C1	エクソン1	+	chr5:143434611-143434636	AUUAAGGUACAACUAAAGCCCGAGG	2853
2908_1_7	NR3C1	エクソン1	+	chr5:143434612-143434637	UUAAGGUACAACUAAAGCCCGAGGA	2854
2908_1_8	NR3C1	エクソン1	+	chr5:143434616-143434641	GGUACAACUAAAGCCCGAGGAGGGU	2855
2908_1_9	NR3C1	エクソン1	+	chr5:143434655-143434680	GUUCCUCCCCAUUCUCGCACAGAGA	2856
2908_1_10	NR3C1	エクソン1	+	chr5:143434691-143434716	AAGUGCUUAUCAAAGUUAAUAUCUG	2857
2908_1_11	NR3C1	エクソン1	+	chr5:143434736-143434761	CCUCUGCAGCAGUCGUCACAGAAGC	2858
2908_1_12	NR3C1	エクソン1	+	chr5:143434748-143434773	UCGUCACAGAAGCUGGCCCCUUUCC	2859
2908_1_13	NR3C1	エクソン1	+	chr5:143434749-143434774	CGUCACAGAAGCUGGCCCCUUUCCU	2860

【０４８３】

【表１－１１６】

2908_1_14	NR3C1	エクソン1	+	chr5:143434923-143434948	UUUCAGAUCAGAAGAUCCUGUCUCU	2861
2908_1_15	NR3C1	エクソン1	+	chr5:143434924-143434949	UUCAGAUCAGAAGAUCCUGUCUCUC	2862
2908_1_16	NR3C1	エクソン1	+	chr5:143434944-143434969	CUCUCGGGUAUAACUUUUUUUUUUU	2863
2908_1_17	NR3C1	エクソン1	+	chr5:143434974-143434999	AGAAAUACAGUGACUCUCCUAAUUA	2864
2908_1_18	NR3C1	エクソン1	+	chr5:143435026-143435051	CCACUGAUUCAGCAGAUAUUCCCCC	2865
2908_1_19	NR3C1	エクソン1	+	chr5:143435039-143435064	AGAUAUUCCCCCAGGCAGAUCCUAA	2866
2908_1_20	NR3C1	エクソン1	+	chr5:143435055-143435080	AGAUCCUAAUGGAAACCAACAUGUG	2867
2908_1_21	NR3C1	エクソン1	+	chr5:143435066-143435091	GAAACCAACAUGUGAGGUCUGAUGC	2868
2908_1_22	NR3C1	エクソン1	+	chr5:143435067-143435092	AAACCAACAUGUGAGGUCUGAUGCU	2869
2908_1_23	NR3C1	エクソン1	+	chr5:143435089-143435114	GCUGGGAAUUUUAUCAUGCUCAACA	2870
2908_1_24	NR3C1	エクソン1	+	chr5:143435226-143435251	CCCACUCAUGCCCCAGUGCUUCCGU	2871
2908_1_25	NR3C1	エクソン1	+	chr5:143435245-143435270	UUCCGUUGGACACAUGCGCAUUUUA	2872
2908_1_26	NR3C1	エクソン1	+	chr5:143435254-143435279	ACACAUGCGCAUUUUACGGUCCUGC	2873
2908_1_27	NR3C1	エクソン1	+	chr5:143435255-143435280	CACAUGCGCAUUUUACGGUCCUGCA	2874
2908_1_28	NR3C1	エクソン1	+	chr5:143435281-143435306	GGCUUGAAAGAUUUCUGACCUUCUA	2875
2908_1_29	NR3C1	エクソン1	+	chr5:143435294-143435319	UCUGACCUUCUAAGGUCCAGUGAUU	2876
2908_1_30	NR3C1	エクソン1	+	chr5:143435458-143435483	AGAAGAGGAAGAGGUACCUUUUGAA	2877
2908_1_31	NR3C1	エクソン1	+	chr5:143435459-143435484	GAAGAGGAAGAGGUACCUUUUGAAU	2878
2908_1_32	NR3C1	エクソン1	+	chr5:143435460-143435485	AAGAGGAAGAGGUACCUUUUGAAUG	2879
2908_1_33	NR3C1	エクソン1	+	chr5:143435498-143435523	CCCUUACAUAACCUGACCACACAAU	2880
2908_1_34	NR3C1	エクソン1	+	chr5:143435501-143435526	UUACAUAACCUGACCACACAAUAGG	2881
2908_1_35	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143434537-143434562	CUUUGCUUCAUUAAAGUGUCUGAGA	2882
2908_1_36	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143434591-143434616	UUAAUAACAGGAAUUUUCAUCUGCC	2883
2908_1_37	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143434608-143434633	CGGGCUUUAGUUGUACCUUAAUAAC	2884
2908_1_38	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143434632-143434657	ACAAAAUGCAGCUCCUACCCUCCUC	2885

【０４８４】

【表１－１１７】

2908_1_39	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143434633-143434658	AACAAAAUGCAGCUCCUACCCUCCU	2886
2908_1_40	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143434661-143434686	GUGCCUUCUCUGUGCGAGAAUGGGG	2887
2908_1_41	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143434664-143434689	UGAGUGCCUUCUCUGUGCGAGAAUG	2888
2908_1_42	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143434665-143434690	AUGAGUGCCUUCUCUGUGCGAGAAU	2889
2908_1_43	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143434666-143434691	AAUGAGUGCCUUCUCUGUGCGAGAA	2890
2908_1_44	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143434735-143434760	CUUCUGUGACGACUGCUGCAGAGGC	2891
2908_1_45	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143434739-143434764	CCAGCUUCUGUGACGACUGCUGCAG	2892
2908_1_46	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143434767-143434792	UCUCAGAGCAGUUAGCCCAGGAAAG	2893
2908_1_47	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143434768-143434793	CUCUCAGAGCAGUUAGCCCAGGAAA	2894
2908_1_48	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143434769-143434794	GCUCUCAGAGCAGUUAGCCCAGGAA	2895
2908_1_49	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143434774-143434799	CUGGUGCUCUCAGAGCAGUUAGCCC	2896
2908_1_50	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143434798-143434823	GUCAUAUCUAAGUCAGAUUUCAUUC	2897
2908_1_51	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143434833-143434858	UGUGUAGCUGGCUUCUUCUGAAAAA	2898
2908_1_52	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143434850-143434875	AUUUGUUCAUCAAGAGUUGUGUAGC	2899
2908_1_53	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143434883-143434908	AAAUUCUCUGGUUUGUGCUCAUCGU	2900
2908_1_54	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143434900-143434925	AAUUUUCUUCACUUCUGAAAUUCUC	2901
2908_1_55	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143434942-143434967	AAAAAAAAAGUUAUACCCGAGAGAC	2902
2908_1_56	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143434994-143435019	CUGAACUAGGAAAUUCACCAUAAUU	2903
2908_1_57	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143435012-143435037	UGAAUCAGUGGCUCUGAGCUGAACU	2904
2908_1_58	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143435029-143435054	CCUGGGGGAAUAUCUGCUGAAUCAG	2905
2908_1_59	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143435049-143435074	UUGGUUUCCAUUAGGAUCUGCCUGG	2906
2908_1_60	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143435050-143435075	GUUGGUUUCCAUUAGGAUCUGCCUG	2907
2908_1_61	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143435051-143435076	UGUUGGUUUCCAUUAGGAUCUGCCU	2908
2908_1_62	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143435052-143435077	AUGUUGGUUUCCAUUAGGAUCUGCC	2909
2908_1_63	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143435062-143435087	CAGACCUCACAUGUUGGUUUCCAUU	2910

【０４８５】

【表１－１１８】

2908_1_64	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143435073-143435098	AUUCCCAGCAUCAGACCUCACAUGU	2911
2908_1_65	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143435166-143435191	AAAAGGGAAAGUGGUGAAGGCAGGG	2912
2908_1_66	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143435169-143435194	GAAAAAAGGGAAAGUGGUGAAGGCA	2913
2908_1_67	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143435170-143435195	AGAAAAAAGGGAAAGUGGUGAAGGC	2914
2908_1_68	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143435174-143435199	GAGAAGAAAAAAGGGAAAGUGGUGA	2915
2908_1_69	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143435180-143435205	GGGUAAGAGAAGAAAAAAGGGAAAG	2916
2908_1_70	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143435187-143435212	AGAAAGAGGGUAAGAGAAGAAAAAA	2917
2908_1_71	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143435188-143435213	CAGAAAGAGGGUAAGAGAAGAAAAA	2918
2908_1_72	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143435205-143435230	UGGGGAAGGAAUAGAAACAGAAAGA	2919
2908_1_73	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143435206-143435231	GUGGGGAAGGAAUAGAAACAGAAAG	2920
2908_1_74	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143435224-143435249	GGAAGCACUGGGGCAUGAGUGGGGA	2921
2908_1_75	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143435228-143435253	CAACGGAAGCACUGGGGCAUGAGUG	2922
2908_1_76	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143435229-143435254	CCAACGGAAGCACUGGGGCAUGAGU	2923
2908_1_77	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143435230-143435255	UCCAACGGAAGCACUGGGGCAUGAG	2924
2908_1_78	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143435239-143435264	GCGCAUGUGUCCAACGGAAGCACUG	2925
2908_1_79	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143435240-143435265	UGCGCAUGUGUCCAACGGAAGCACU	2926
2908_1_80	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143435241-143435266	AUGCGCAUGUGUCCAACGGAAGCAC	2927
2908_1_81	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143435250-143435275	GACCGUAAAAUGCGCAUGUGUCCAA	2928
2908_1_82	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143435277-143435302	AGGUCAGAAAUCUUUCAAGCCCUGC	2929
2908_1_83	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143435302-143435327	UGAUACCAAAUCACUGGACCUUAGA	2930
2908_1_84	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143435313-143435338	CUUAGAUCUUCUGAUACCAAAUCAC	2931
2908_1_85	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143435347-143435372	CACGCUUCUUUAAAUGGCAGAGAGA	2932
2908_1_86	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143435358-143435383	GGAAAUUGCAACACGCUUCUUUAAA	2933
2908_1_87	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143435384-143435409	AGGCGAAUCACUUUCACUUCUGCUG	2934
2908_1_88	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143435385-143435410	GAGGCGAAUCACUUUCACUUCUGCU	2935

【０４８６】

【表１－１１９】

2908_1_89	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143435386-143435411	AGAGGCGAAUCACUUUCACUUCUGC	2936
2908_1_90	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143435409-143435434	ACACGGAAUGCAGACAUUUGAGUAG	2937
2908_1_91	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143435477-143435502	AGGGUUUGCUUUCACCCCAUUCAAA	2938
2908_1_92	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143435501-143435526	CCUAUUGUGUGGUCAGGUUAUGUAA	2939
2908_1_93	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143435502-143435527	UCCUAUUGUGUGGUCAGGUUAUGUA	2940
2908_1_94	NR3C1	エクソン1	-	chr5:143435512-143435537	UUUCAUUUCCUCCUAUUGUGUGGUC	2941
1633_1_1	DCK	エクソン1	+	chr4:70993523-70993548	CCCGGCCUUCACGUGACCUGGCGUG	5278
1633_1_2	DCK	エクソン1	+	chr4:70993536-70993561	UGACCUGGCGUGCGGAGCGCGCACG	5279
1633_1_3	DCK	エクソン1	+	chr4:70993537-70993562	GACCUGGCGUGCGGAGCGCGCACGC	5280
1633_1_4	DCK	エクソン1	+	chr4:70993549-70993574	GGAGCGCGCACGCGGGAACCCGCGC	5281
1633_1_5	DCK	エクソン1	+	chr4:70993552-70993577	GCGCGCACGCGGGAACCCGCGCUGG	5282
1633_1_6	DCK	エクソン1	+	chr4:70993555-70993580	CGCACGCGGGAACCCGCGCUGGAGG	5283
1633_1_7	DCK	エクソン1	+	chr4:70993556-70993581	GCACGCGGGAACCCGCGCUGGAGGC	5284
1633_1_8	DCK	エクソン1	+	chr4:70993561-70993586	CGGGAACCCGCGCUGGAGGCGGGCG	5285
1633_1_9	DCK	エクソン1	+	chr4:70993562-70993587	GGGAACCCGCGCUGGAGGCGGGCGA	5286
1633_1_10	DCK	エクソン1	+	chr4:70993568-70993593	CCGCGCUGGAGGCGGGCGAGGGCCG	5287
1633_1_11	DCK	エクソン1	+	chr4:70993569-70993594	CGCGCUGGAGGCGGGCGAGGGCCGA	5288
1633_1_12	DCK	エクソン1	+	chr4:70993570-70993595	GCGCUGGAGGCGGGCGAGGGCCGAG	5289
1633_1_13	DCK	エクソン1	+	chr4:70993578-70993603	GGCGGGCGAGGGCCGAGGGGCAGCU	5290
1633_1_14	DCK	エクソン1	+	chr4:70993579-70993604	GCGGGCGAGGGCCGAGGGGCAGCUA	5291
1633_1_15	DCK	エクソン1	+	chr4:70993586-70993611	AGGGCCGAGGGGCAGCUAGGGAGCG	5292
1633_1_16	DCK	エクソン1	+	chr4:70993593-70993618	AGGGGCAGCUAGGGAGCGCGGCUUG	5293
1633_1_17	DCK	エクソン1	+	chr4:70993596-70993621	GGCAGCUAGGGAGCGCGGCUUGAGG	5294
1633_1_18	DCK	エクソン1	+	chr4:70993597-70993622	GCAGCUAGGGAGCGCGGCUUGAGGA	5295
1633_1_19	DCK	エクソン1	+	chr4:70993600-70993625	GCUAGGGAGCGCGGCUUGAGGAGGG	5296

【０４８７】

【表１－１２０】

1633_1_20	DCK	エクソン1	+	chr4:70993601-70993626	CUAGGGAGCGCGGCUUGAGGAGGGC	5297
1633_1_21	DCK	エクソン1	+	chr4:70993602-70993627	UAGGGAGCGCGGCUUGAGGAGGGCG	5298
1633_1_22	DCK	エクソン1	+	chr4:70993614-70993639	CUUGAGGAGGGCGGGGCCGCCCCGC	5299
1633_1_23	DCK	エクソン1	+	chr4:70993671-70993696	GCCAAAGUCAAACCCCGACACCCGC	5300
1633_1_24	DCK	エクソン1	+	chr4:70993674-70993699	AAAGUCAAACCCCGACACCCGCCGG	5301
1633_1_25	DCK	エクソン1	+	chr4:70993675-70993700	AAGUCAAACCCCGACACCCGCCGGC	5302
1633_1_26	DCK	エクソン1	+	chr4:70993679-70993704	CAAACCCCGACACCCGCCGGCGGGC	5303
1633_1_27	DCK	エクソン1	+	chr4:70993700-70993725	GGGCCGGUGAGCUCACUAGCUGACC	5304
1633_1_28	DCK	エクソン1	+	chr4:70993704-70993729	CGGUGAGCUCACUAGCUGACCCGGC	5305
1633_1_29	DCK	エクソン1	+	chr4:70993709-70993734	AGCUCACUAGCUGACCCGGCAGGUC	5306
1633_1_30	DCK	エクソン1	+	chr4:70993715-70993740	CUAGCUGACCCGGCAGGUCAGGAUC	5307
1633_1_31	DCK	エクソン1	+	chr4:70993723-70993748	CCCGGCAGGUCAGGAUCUGGCUUAG	5308
1633_1_32	DCK	エクソン1	+	chr4:70993753-70993778	CCGCGAGCUCCAGUGCGCGCACCCG	5309
1633_1_33	DCK	エクソン1	+	chr4:70993777-70993802	GUGGCCGCCUCCCAGCCCUCUUUGC	5310
1633_1_34	DCK	エクソン1	+	chr4:70993788-70993813	CCAGCCCUCUUUGCCGGACGAGCUC	5311
1633_1_35	DCK	エクソン1	+	chr4:70993789-70993814	CAGCCCUCUUUGCCGGACGAGCUCU	5312
1633_1_36	DCK	エクソン1	+	chr4:70993806-70993831	CGAGCUCUGGGCCGCCACAAGACUA	5313
1633_1_37	DCK	エクソン1	+	chr4:70993811-70993836	UCUGGGCCGCCACAAGACUAAGGAA	5314
1633_1_38	DCK	エクソン1	+	chr4:70993859-70993884	UGCCCGUCUUUCUCAGCCAGCUCUG	5315
1633_1_39	DCK	エクソン1	+	chr4:70993860-70993885	GCCCGUCUUUCUCAGCCAGCUCUGA	5316
1633_1_40	DCK	エクソン1	+	chr4:70993861-70993886	CCCGUCUUUCUCAGCCAGCUCUGAG	5317
1633_1_41	DCK	エクソン1	+	chr4:70993890-70993915	CCCGCAUCAAGAAAAUCUCCAUCGA	5318
1633_1_42	DCK	エクソン1	+	chr4:70993891-70993916	CCGCAUCAAGAAAAUCUCCAUCGAA	5319
1633_1_43	DCK	エクソン1	+	chr4:70993899-70993924	AGAAAAUCUCCAUCGAAGGGAACAU	5320
1633_1_44	DCK	エクソン1	+	chr4:70993904-70993929	AUCUCCAUCGAAGGGAACAUCGGUA	5321

【０４８８】

【表１－１２１】

1633_1_45	DCK	エクソン1	+	chr4:70993913-70993938	GAAGGGAACAUCGGUAAGGAGCCUC	5322
1633_1_46	DCK	エクソン1	+	chr4:70993921-70993946	CAUCGGUAAGGAGCCUCCGGAAAUG	5323
1633_1_47	DCK	エクソン1	+	chr4:70993922-70993947	AUCGGUAAGGAGCCUCCGGAAAUGU	5324
1633_1_48	DCK	エクソン1	-	chr4:70993525-70993550	CGCACGCCAGGUCACGUGAAGGCCG	5325
1633_1_49	DCK	エクソン1	-	chr4:70993526-70993551	CCGCACGCCAGGUCACGUGAAGGCC	5326
1633_1_50	DCK	エクソン1	-	chr4:70993527-70993552	UCCGCACGCCAGGUCACGUGAAGGC	5327
1633_1_51	DCK	エクソン1	-	chr4:70993531-70993556	GCGCUCCGCACGCCAGGUCACGUGA	5328
1633_1_52	DCK	エクソン1	-	chr4:70993542-70993567	UUCCCGCGUGCGCGCUCCGCACGCC	5329
1633_1_53	DCK	エクソン1	-	chr4:70993570-70993595	CUCGGCCCUCGCCCGCCUCCAGCGC	5330
1633_1_54	DCK	エクソン1	-	chr4:70993571-70993596	CCUCGGCCCUCGCCCGCCUCCAGCG	5331
1633_1_55	DCK	エクソン1	-	chr4:70993593-70993618	CAAGCCGCGCUCCCUAGCUGCCCCU	5332
1633_1_56	DCK	エクソン1	-	chr4:70993633-70993658	UGAGGACACUGGCGGGCCUGCGGGG	5333
1633_1_57	DCK	エクソン1	-	chr4:70993636-70993661	AGCUGAGGACACUGGCGGGCCUGCG	5334
1633_1_58	DCK	エクソン1	-	chr4:70993637-70993662	CAGCUGAGGACACUGGCGGGCCUGC	5335
1633_1_59	DCK	エクソン1	-	chr4:70993638-70993663	GCAGCUGAGGACACUGGCGGGCCUG	5336
1633_1_60	DCK	エクソン1	-	chr4:70993645-70993670	CGCGGAGGCAGCUGAGGACACUGGC	5337
1633_1_61	DCK	エクソン1	-	chr4:70993646-70993671	GCGCGGAGGCAGCUGAGGACACUGG	5338
1633_1_62	DCK	エクソン1	-	chr4:70993649-70993674	GGCGCGCGGAGGCAGCUGAGGACAC	5339
1633_1_63	DCK	エクソン1	-	chr4:70993656-70993681	UGACUUUGGCGCGCGGAGGCAGCUG	5340
1633_1_64	DCK	エクソン1	-	chr4:70993665-70993690	GUCGGGGUUUGACUUUGGCGCGCGG	5341
1633_1_65	DCK	エクソン1	-	chr4:70993668-70993693	GGUGUCGGGGUUUGACUUUGGCGCG	5342
1633_1_66	DCK	エクソン1	-	chr4:70993675-70993700	GCCGGCGGGUGUCGGGGUUUGACUU	5343
1633_1_67	DCK	エクソン1	-	chr4:70993686-70993711	CUCACCGGCCCGCCGGCGGGUGUCG	5344
1633_1_68	DCK	エクソン1	-	chr4:70993687-70993712	GCUCACCGGCCCGCCGGCGGGUGUC	5345
1633_1_69	DCK	エクソン1	-	chr4:70993688-70993713	AGCUCACCGGCCCGCCGGCGGGUGU	5346

【０４８９】

【表１－１２２】

1633_1_70	DCK	エクソン1	-	chr4:70993694-70993719	CUAGUGAGCUCACCGGCCCGCCGGC	5347
1633_1_71	DCK	エクソン1	-	chr4:70993695-70993720	GCUAGUGAGCUCACCGGCCCGCCGG	5348
1633_1_72	DCK	エクソン1	-	chr4:70993698-70993723	UCAGCUAGUGAGCUCACCGGCCCGC	5349
1633_1_73	DCK	エクソン1	-	chr4:70993706-70993731	CUGCCGGGUCAGCUAGUGAGCUCAC	5350
1633_1_74	DCK	エクソン1	-	chr4:70993726-70993751	CCGCUAAGCCAGAUCCUGACCUGCC	5351
1633_1_75	DCK	エクソン1	-	chr4:70993727-70993752	GCCGCUAAGCCAGAUCCUGACCUGC	5352
1633_1_76	DCK	エクソン1	-	chr4:70993756-70993781	CCACGGGUGCGCGCACUGGAGCUCG	5353
1633_1_77	DCK	エクソン1	-	chr4:70993765-70993790	GGGAGGCGGCCACGGGUGCGCGCAC	5354
1633_1_78	DCK	エクソン1	-	chr4:70993777-70993802	GCAAAGAGGGCUGGGAGGCGGCCAC	5355
1633_1_79	DCK	エクソン1	-	chr4:70993778-70993803	GGCAAAGAGGGCUGGGAGGCGGCCA	5356
1633_1_80	DCK	エクソン1	-	chr4:70993784-70993809	UCGUCCGGCAAAGAGGGCUGGGAGG	5357
1633_1_81	DCK	エクソン1	-	chr4:70993787-70993812	AGCUCGUCCGGCAAAGAGGGCUGGG	5358
1633_1_82	DCK	エクソン1	-	chr4:70993790-70993815	CAGAGCUCGUCCGGCAAAGAGGGCU	5359
1633_1_83	DCK	エクソン1	-	chr4:70993791-70993816	CCAGAGCUCGUCCGGCAAAGAGGGC	5360
1633_1_84	DCK	エクソン1	-	chr4:70993795-70993820	CGGCCCAGAGCUCGUCCGGCAAAGA	5361
1633_1_85	DCK	エクソン1	-	chr4:70993796-70993821	GCGGCCCAGAGCUCGUCCGGCAAAG	5362
1633_1_86	DCK	エクソン1	-	chr4:70993804-70993829	GUCUUGUGGCGGCCCAGAGCUCGUC	5363
1633_1_87	DCK	エクソン1	-	chr4:70993820-70993845	GGGUGGCCAUUCCUUAGUCUUGUGG	5364
1633_1_88	DCK	エクソン1	-	chr4:70993823-70993848	GCGGGGUGGCCAUUCCUUAGUCUUG	5365
1633_1_89	DCK	エクソン1	-	chr4:70993842-70993867	GACGGGCAGCUUCUCUUGGGCGGGG	5366
1633_1_90	DCK	エクソン1	-	chr4:70993845-70993870	AAAGACGGGCAGCUUCUCUUGGGCG	5367
1633_1_91	DCK	エクソン1	-	chr4:70993846-70993871	GAAAGACGGGCAGCUUCUCUUGGGC	5368
1633_1_92	DCK	エクソン1	-	chr4:70993847-70993872	AGAAAGACGGGCAGCUUCUCUUGGG	5369
1633_1_93	DCK	エクソン1	-	chr4:70993850-70993875	CUGAGAAAGACGGGCAGCUUCUCUU	5370
1633_1_94	DCK	エクソン1	-	chr4:70993851-70993876	GCUGAGAAAGACGGGCAGCUUCUCU	5371

【０４９０】

【表１－１２３】

1633_1_95	DCK	エクソン1	-	chr4:70993864-70993889	CCCCUCAGAGCUGGCUGAGAAAGAC	5372
1633_1_96	DCK	エクソン1	-	chr4:70993865-70993890	UCCCCUCAGAGCUGGCUGAGAAAGA	5373
1633_1_97	DCK	エクソン1	-	chr4:70993878-70993903	UUCUUGAUGCGGGUCCCCUCAGAGC	5374
1633_1_98	DCK	エクソン1	-	chr4:70993893-70993918	CCUUCGAUGGAGAUUUUCUUGAUGC	5375
1633_1_99	DCK	エクソン1	-	chr4:70993894-70993919	CCCUUCGAUGGAGAUUUUCUUGAUG	5376
1633_1_100	DCK	エクソン1	-	chr4:70993911-70993936	GGCUCCUUACCGAUGUUCCCUUCGA	5377
1633_2_1	DCK	エクソン2	+	chr4:70998045-70998070	UUUUAUCUUUCCUCACAACAGCUGC	5378
1633_2_2	DCK	エクソン2	+	chr4:70998046-70998071	UUUAUCUUUCCUCACAACAGCUGCA	5379
1633_2_3	DCK	エクソン2	+	chr4:70998091-70998116	UAUCCUUAAACAAUUGUGUGAAGAU	5380
1633_2_4	DCK	エクソン2	+	chr4:70998092-70998117	AUCCUUAAACAAUUGUGUGAAGAUU	5381
1633_2_5	DCK	エクソン2	+	chr4:70998098-70998123	AAACAAUUGUGUGAAGAUUGGGAAG	5382
1633_2_6	DCK	エクソン2	+	chr4:70998121-70998146	AGUGGUUCCUGAACCUGUUGCCAGA	5383
1633_2_7	DCK	エクソン2	+	chr4:70998155-70998180	GUUCAAAGUACUCAAGAUGAAUUUG	5384
1633_2_8	DCK	エクソン2	-	chr4:70998058-70998083	UGUUGACUUCCCUGCAGCUGUUGUG	5385
1633_2_9	DCK	エクソン2	-	chr4:70998097-70998122	UUCCCAAUCUUCACACAAUUGUUUA	5386
1633_2_10	DCK	エクソン2	-	chr4:70998131-70998156	CAUUGCACCAUCUGGCAACAGGUUC	5387
1633_2_11	DCK	エクソン2	-	chr4:70998137-70998162	UUUGAACAUUGCACCAUCUGGCAAC	5388
1633_2_12	DCK	エクソン2	-	chr4:70998144-70998169	UGAGUACUUUGAACAUUGCACCAUC	5389
1633_3_1	DCK	エクソン3	+	chr4:71022364-71022389	AGGAACUUACAAUGUCUCAGAAAAA	5390
1633_3_2	DCK	エクソン3	+	chr4:71022367-71022392	AACUUACAAUGUCUCAGAAAAAUGG	5391
1633_3_3	DCK	エクソン3	+	chr4:71022368-71022393	ACUUACAAUGUCUCAGAAAAAUGGU	5392
1633_3_4	DCK	エクソン3	+	chr4:71022407-71022432	GAUGAUGUAUGAGAAACCUGAACGA	5393
1633_3_5	DCK	エクソン3	+	chr4:71022472-71022497	UAAGAGCUCAGCUUGCCUCUCUGAA	5394
1633_3_6	DCK	エクソン3	+	chr4:71022533-71022558	UUUUGAACGAUCUGUGUAUAGUGAC	5395
1633_3_7	DCK	エクソン3	+	chr4:71022546-71022571	GUGUAUAGUGACAGGUAUGUAUAAA	5396

【０４９１】

【表１－１２４】

1633_3_8	DCK	エクソン3	+	chr4:71022557-71022582	CAGGUAUGUAUAAAUGGCUUGUACG	5397
1633_3_9	DCK	エクソン3	-	chr4:71022426-71022451	UUUGGAAGGUAAAAGACCAUCGUUC	5398
1633_3_10	DCK	エクソン3	-	chr4:71022445-71022470	CGACUGAGACAGGCAUAUGUUUGGA	5399
1633_3_11	DCK	エクソン3	-	chr4:71022449-71022474	UAUUCGACUGAGACAGGCAUAUGUU	5400
1633_3_12	DCK	エクソン3	-	chr4:71022460-71022485	AGCUGAGCUCUUAUUCGACUGAGAC	5401
1633_3_13	DCK	エクソン3	-	chr4:71022490-71022515	GCAUCUUUGAGCUUGCCAUUCAGAG	5402
1633_3_14	DCK	エクソン3	-	chr4:71022525-71022550	ACACAGAUCGUUCAAAAAAUAAUAC	5403
1633_4_1	DCK	エクソン4	+	chr4:71023585-71023610	AUCUGAAUGCAUGAAUGAGACAGAG	5404
1633_4_2	DCK	エクソン4	+	chr4:71023603-71023628	GACAGAGUGGACAAUUUAUCAAGAC	5405
1633_4_3	DCK	エクソン4	+	chr4:71023612-71023637	GACAAUUUAUCAAGACUGGCAUGAC	5406
1633_4_4	DCK	エクソン4	+	chr4:71023629-71023654	GGCAUGACUGGAUGAAUAACCAAUU	5407
1633_4_5	DCK	エクソン4	+	chr4:71023646-71023671	AACCAAUUUGGCCAAAGCCUUGAAU	5408
1633_4_6	DCK	エクソン4	+	chr4:71023650-71023675	AAUUUGGCCAAAGCCUUGAAUUGGA	5409
1633_4_7	DCK	エクソン4	+	chr4:71023679-71023704	AUCAUUUAUCUUCAAGCCACUCCAG	5410
1633_4_8	DCK	エクソン4	-	chr4:71023651-71023676	AUCCAAUUCAAGGCUUUGGCCAAAU	5411
1633_4_9	DCK	エクソン4	-	chr4:71023660-71023685	AAUGAUUCCAUCCAAUUCAAGGCUU	5412
1633_4_10	DCK	エクソン4	-	chr4:71023666-71023691	AAGAUAAAUGAUUCCAUCCAAUUCA	5413
1633_4_11	DCK	エクソン4	-	chr4:71023698-71023723	UUUUUAUUGGGUUUUACCUCUGGAG	5414
1633_4_12	DCK	エクソン4	-	chr4:71023703-71023728	ACACAUUUUUAUUGGGUUUUACCUC	5415
1633_5_1	DCK	エクソン5	+	chr4:71025814-71025839	GACAUGCUUACAUAGAAUAUAUUUA	5416
1633_5_2	DCK	エクソン5	+	chr4:71025815-71025840	ACAUGCUUACAUAGAAUAUAUUUAC	5417
1633_5_3	DCK	エクソン5	+	chr4:71025816-71025841	CAUGCUUACAUAGAAUAUAUUUACG	5418
1633_5_4	DCK	エクソン5	+	chr4:71025834-71025859	AUUUACGGGGAAGAAAUGAAGAGCA	5419
1633_5_5	DCK	エクソン5	+	chr4:71025883-71025908	GAAGCUUCAUUAUAAACAUGAAAGC	5420
1633_5_6	DCK	エクソン5	+	chr4:71025895-71025920	UAAACAUGAAAGCUGGCUCCUGCAU	5421

【０４９２】

【表１－１２５】

1633_5_7	DCK	エクソン5	-	chr4:71025794-71025819	AUGUCUAAAAGCAAGUAAUAAGAGA	5422
1633_5_8	DCK	エクソン5	-	chr4:71025869-71025894	AAUGAAGCUUCUCUAAAUAUUCAAG	5423
1633_5_9	DCK	エクソン5	-	chr4:71025916-71025941	UAAGUCUUACUUCAGUGUCCUAUGC	5424
1633_6_1	DCK	エクソン6	+	chr4:71026662-71026687	AGAACCAACUUCGAUUAUCUUCAAG	5425
1633_6_2	DCK	エクソン6	+	chr4:71026680-71026705	CUUCAAGAGGUGCCUAUCUUAACAC	5426
1633_6_3	DCK	エクソン6	+	chr4:71026719-71026744	GACUUUAAAGACAAAUAUGAAAGUC	5427
1633_6_4	DCK	エクソン6	+	chr4:71026728-71026753	GACAAAUAUGAAAGUCUGGUUGAAA	5428
1633_6_5	DCK	エクソン6	-	chr4:71026669-71026694	GGCACCUCUUGAAGAUAAUCGAAGU	5429
1633_6_6	DCK	エクソン6	-	chr4:71026695-71026720	CUUCAUUAACAUCCAGUGUUAAGAU	5430
1633_7_1	DCK	エクソン7	+	chr4:71029369-71029394	ACUUUGUGAUCUUGCUGAAGACUAC	5431
1633_7_2	DCK	エクソン7	+	chr4:71029380-71029405	UUGCUGAAGACUACAGGCAGCCAAA	5432
1633_7_3	DCK	エクソン7	+	chr4:71029473-71029498	CAAGUUUUUAAUCGUUUUUGUUUUA	5433
1633_7_4	DCK	エクソン7	+	chr4:71029705-71029730	UCCUCAGCAGGUUGGCUUUUUUCCC	5434
1633_7_5	DCK	エクソン7	+	chr4:71029723-71029748	UUUUCCCUGGUGCCUCUCACUUCGU	5435
1633_7_6	DCK	エクソン7	+	chr4:71029769-71029794	GAAAGCUUUAAUGUUACAUAGUAAA	5436
1633_7_7	DCK	エクソン7	+	chr4:71029817-71029842	AGUGUACCUAUUAAAAGUUGCAAAG	5437
1633_7_8	DCK	エクソン7	+	chr4:71029826-71029851	AUUAAAAGUUGCAAAGUGGAAUUAA	5438
1633_7_9	DCK	エクソン7	+	chr4:71029842-71029867	UGGAAUUAAAGGAAUCCCUAGAAUA	5439
1633_7_10	DCK	エクソン7	+	chr4:71029932-71029957	GCCUCAGUCUGCUUUCUCUACUGUC	5440
1633_7_11	DCK	エクソン7	+	chr4:71029942-71029967	GCUUUCUCUACUGUCUGGAUUAAUU	5441
1633_7_12	DCK	エクソン7	+	chr4:71030131-71030156	CUGAAAGCAUUAUUUUUUGUUGAAU	5442
1633_7_13	DCK	エクソン7	+	chr4:71030155-71030180	UAGGAAAUAAAAUUAAUGAAGACAG	5443
1633_7_14	DCK	エクソン7	+	chr4:71030241-71030266	UGUGAAUAUUUGUAAAAAUAAUGAA	5444
1633_7_15	DCK	エクソン7	+	chr4:71030296-71030321	AUUUUCUUUCUAGUUUGUUUAGUUA	5445
1633_7_16	DCK	エクソン7	+	chr4:71030370-71030395	AGAAAAUUUUAUGUAUUUUAAAAUA	5446

【０４９３】

【表１－１２６】

1633_7_17	DCK	エクソン7	+	chr4:71030371-71030396	GAAAAUUUUAUGUAUUUUAAAAUAA	5447
1633_7_18	DCK	エクソン7	+	chr4:71030372-71030397	AAAAUUUUAUGUAUUUUAAAAUAAG	5448
1633_7_19	DCK	エクソン7	+	chr4:71030430-71030455	UUUCUUUCCAAGUCAUUUUUGUUUU	5449
1633_7_20	DCK	エクソン7	+	chr4:71030459-71030484	UUCUUAUUCAAAGAUGAUAAUUUAG	5450
1633_7_21	DCK	エクソン7	+	chr4:71030494-71030519	AGUCCAGACGCACUGAUCUUUGCAA	5451
1633_7_22	DCK	エクソン7	+	chr4:71030575-71030600	UGCAUUUUUUUAGUUUGUUUUUGUU	5452
1633_7_23	DCK	エクソン7	+	chr4:71030633-71030658	UAAGUAUAAACCUUAUGAACUACAG	5453
1633_7_24	DCK	エクソン7	+	chr4:71030734-71030759	CUUUUAAAUAAAUUAUGAAUAUUAA	5454
1633_7_25	DCK	エクソン7	+	chr4:71030773-71030798	UAAAUUACUUUGAUUCCAUUUUAAG	5455
1633_7_26	DCK	エクソン7	+	chr4:71030901-71030926	UCAUGACUCAAAAGUUGUCUCAGUG	5456
1633_7_27	DCK	エクソン7	+	chr4:71030904-71030929	UGACUCAAAAGUUGUCUCAGUGUGG	5457
1633_7_28	DCK	エクソン7	-	chr4:71029343-71029368	CUCAAAAACUCUUUGACCUGAGGAA	5458
1633_7_29	DCK	エクソン7	-	chr4:71029348-71029373	AAGUACUCAAAAACUCUUUGACCUG	5459
1633_7_30	DCK	エクソン7	-	chr4:71029403-71029428	CAAAGCUGAAGUAUCUGGAACCAUU	5460
1633_7_31	DCK	エクソン7	-	chr4:71029413-71029438	CGAAGAUACACAAAGCUGAAGUAUC	5461
1633_7_32	DCK	エクソン7	-	chr4:71029474-71029499	UUAAAACAAAAACGAUUAAAAACUU	5462
1633_7_33	DCK	エクソン7	-	chr4:71029475-71029500	CUUAAAACAAAAACGAUUAAAAACU	5463
1633_7_34	DCK	エクソン7	-	chr4:71029545-71029570	UUUUUUUUUUGUUUUCUUUUCUUUC	5464
1633_7_35	DCK	エクソン7	-	chr4:71029730-71029755	GUCACCAACGAAGUGAGAGGCACCA	5465
1633_7_36	DCK	エクソン7	-	chr4:71029731-71029756	GGUCACCAACGAAGUGAGAGGCACC	5466
1633_7_37	DCK	エクソン7	-	chr4:71029738-71029763	AGAAACUGGUCACCAACGAAGUGAG	5467
1633_7_38	DCK	エクソン7	-	chr4:71029757-71029782	CAUUAAAGCUUUCAGUUUAAGAAAC	5468
1633_7_39	DCK	エクソン7	-	chr4:71029808-71029833	UUUUAAUAGGUACACUAAUUUACAC	5469
1633_7_40	DCK	エクソン7	-	chr4:71029826-71029851	UUAAUUCCACUUUGCAACUUUUAAU	5470
1633_7_41	DCK	エクソン7	-	chr4:71029860-71029885	AUAAAACUUCAGAAUCCUUAUUCUA	5471

【０４９４】

【表１－１２７】

1633_7_42	DCK	エクソン7	-	chr4:71029861-71029886	AAUAAAACUUCAGAAUCCUUAUUCU	5472
1633_7_43	DCK	エクソン7	-	chr4:71029918-71029943	CAGACUGAGGCAGGAAGUAAGAGGU	5473
1633_7_44	DCK	エクソン7	-	chr4:71029919-71029944	GCAGACUGAGGCAGGAAGUAAGAGG	5474
1633_7_45	DCK	エクソン7	-	chr4:71029922-71029947	AAAGCAGACUGAGGCAGGAAGUAAG	5475
1633_7_46	DCK	エクソン7	-	chr4:71029932-71029957	GACAGUAGAGAAAGCAGACUGAGGC	5476
1633_7_47	DCK	エクソン7	-	chr4:71029936-71029961	UCCAGACAGUAGAGAAAGCAGACUG	5477
1633_7_48	DCK	エクソン7	-	chr4:71029976-71030001	AAAUGUGUGACUUUAACUUUAUAGC	5478
1633_7_49	DCK	エクソン7	-	chr4:71030133-71030158	CUAUUCAACAAAAAAUAAUGCUUUC	5479
1633_7_50	DCK	エクソン7	-	chr4:71030197-71030222	UAGUUAAGUGUGUCUCAUUAAUUAA	5480
1633_7_51	DCK	エクソン7	-	chr4:71030237-71030262	UUAUUUUUACAAAUAUUCACAUAGA	5481
1633_7_52	DCK	エクソン7	-	chr4:71030341-71030366	CGUAAAAUGGAAAGGUUUAAUACAC	5482
1633_7_53	DCK	エクソン7	-	chr4:71030354-71030379	AAAUUUUCUAAAACGUAAAAUGGAA	5483
1633_7_54	DCK	エクソン7	-	chr4:71030359-71030384	ACAUAAAAUUUUCUAAAACGUAAAA	5484
1633_7_55	DCK	エクソン7	-	chr4:71030440-71030465	UAAGAAACCAAAAACAAAAAUGACU	5485
1633_7_56	DCK	エクソン7	-	chr4:71030495-71030520	UUUGCAAAGAUCAGUGCGUCUGGAC	5486
1633_7_57	DCK	エクソン7	-	chr4:71030500-71030525	UCUCCUUUGCAAAGAUCAGUGCGUC	5487
1633_7_58	DCK	エクソン7	-	chr4:71030550-71030575	UACGUAUAAUGAGACAGUUUAUGUA	5488
1633_7_59	DCK	エクソン7	-	chr4:71030646-71030671	GAGUGUAGCUCCACUGUAGUUCAUA	5489
1633_7_60	DCK	エクソン7	-	chr4:71030791-71030816	CACUGAAAUAUGUCUCCACUUAAAA	5490
1633_7_61	DCK	エクソン7	-	chr4:71030830-71030855	UUUAAAAGUCAUUAUACAUUUUUAA	5491
TRAC-1a	TRAC	エクソン1	+		UCUCAAACAAAUGUGUCACAAAGUA	5816
TRAC-2a	TRAC	エクソン1	+		CACAGACAAAACUGUGCUAGACAUG	5817
TRAC-3a	TRAC	エクソン1	+		AAAACUGUGCUAGACAUGAGGUCUA	5818
TRAC-4a	TRAC	エクソン1	+		AUGGACUUCAAGAGCAACAGUGCUG	5819
TRAC-5a	TRAC	エクソン1	+		CUUCAAGAGCAACAGUGCUGUGGCC	5820

【０４９５】

【表１－１２８】

TRAC-6a	TRAC	エクソン1	-		CUGGGCUGGGGAAGAAGGUGUCUUC	5821
TRAC-7a	TRAC	エクソン1	-		UCUUCUGGAAUAAUGCUGUUGUUGA	5822
TRAC-8a	TRAC	エクソン1	-		CAUGCAAAGUCAGAUUUGUUGCUCC	5823
TRAC-9a	TRAC	エクソン1	-		GACACAUUUGUUUGAGAAUCAAAAU	5824
TRAC-10a	TRAC	エクソン1	-		UGUUUGAGAAUCAAAAUCGGUGAAU	5825
TRAC-11	TRAC	エクソン1	-		GUGAAUAGGCAGACAGACUUGUCAC	5826
TRAC-12	TRAC	エクソン1	-		GUCACUGGAUUUAGAGUCUCUCAGC	5827
TRAC-13	TRAC	エクソン1	-		GAUUUAGAGUCUCUCAGCUGGUACA	5828
TRAC-14	TRAC	エクソン1	-		UAGAGUCUCUCAGCUGGUACACGGC	5829
TRAC-15	TRAC	エクソン1	-		AGAGUCUCUCAGCUGGUACACGGCA	5830
TRAC-16	TRAC	エクソン1	-		CUCUCAGCUGGUACACGGCAGGGUC	5831
TRAC-17	TRAC	エクソン1	-		UCUCAGCUGGUACACGGCAGGGUCA	5832
TRAC-18	TRAC	エクソン1	-		CUGGUACACGGCAGGGUCAGGGUUC	5833
TRAC-19	TRAC	エクソン1	-		GCAGGGUCAGGGUUCUGGAUAUCUG	5834
TRAC-20	TRAC	エクソン1	-		CAGGGUCAGGGUUCUGGAUAUCUGU	5835
TRAC-21	TRAC	エクソン1	-		GGGUUCUGGAUAUCUGUGGGACAAG	5836
TRAC-22	TRAC	エクソン1	-		UGGAUAUCUGUGGGACAAGAGGAUC	5837
TRAC-23	TRAC	エクソン1	-		GGAUAUCUGUGGGACAAGAGGAUCA	5838
TRAC-24	TRAC	エクソン1	-		UCUGUGGGACAAGAGGAUCAGGGUU	5839
TRAC-25	TRAC	エクソン2	+		UUAGAAAGUUCCUGUGAUGUCAAGC	5840
TRAC-26	TRAC	エクソン2	+		AGCUGGUCGAGAAAAGCUUUGAAAC	5841
TRAC-27	TRAC	エクソン2	+		AGAAAAGCUUUGAAACAGGUAAGAC	5842
TRAC-28	TRAC	エクソン2	+		GAAAAGCUUUGAAACAGGUAAGACA	5843
TRAC-29	TRAC	エクソン2	+		AAAAGCUUUGAAACAGGUAAGACAG	5844
TRAC-30	TRAC	エクソン2	+		AAACAGGUAAGACAGGGGUCUAGCC	5845

【０４９６】

【表１－１２９】

TRAC-31	TRAC	エクソン2	+		AACAGGUAAGACAGGGGUCUAGCCU	5846
TRAC-32	TRAC	エクソン2	-		CUUUUCUCGACCAGCUUGACAUCAC	5847
TRAC-33	TRAC	エクソン2	-		CUUGACAUCACAGGAACUUUCUAAA	5848
TRAC-34	TRAC	エクソン3	+		UAAACUUUCAAAACCUGUCAGUGAU	5849
TRAC-35	TRAC	エクソン3	+		AAACUUUCAAAACCUGUCAGUGAUU	5850
TRAC-36	TRAC	エクソン3	+		GGGUUCCGAAUCCUCCUCCUGAAAG	5851
TRAC-37	TRAC	エクソン3	+		UCCGAAUCCUCCUCCUGAAAGUGGC	5852
TRAC-38	TRAC	エクソン3	+		CCGAAUCCUCCUCCUGAAAGUGGCC	5853
TRAC-39	TRAC	エクソン3	+		CGGGUUUAAUCUGCUCAUGACGCUG	5854
TRAC-40	TRAC	エクソン3	+		UAAUCUGCUCAUGACGCUGCGGCUG	5855
TRAC-41	TRAC	エクソン3	+		UGACGCUGCGGCUGUGGUCCAGCUG	5856
TRAC-42	TRAC	エクソン3	+		CUGCGGCUGUGGUCCAGCUGAGGUG	5857
TRAC-43	TRAC	エクソン3	+		UGCGGCUGUGGUCCAGCUGAGGUGA	5858
TRAC-44	TRAC	エクソン3	+		GCGGCUGUGGUCCAGCUGAGGUGAG	5859
TRAC-45	TRAC	エクソン3	+		CAGCUGAGGUGAGGGGCCUUGAAGC	5860
TRAC-46	TRAC	エクソン3	+		AGCUGAGGUGAGGGGCCUUGAAGCU	5861
TRAC-47	TRAC	エクソン3	-		CAGCUUCAAGGCCCCUCACCUCAGC	5862
TRAC-48	TRAC	エクソン3	-		CGCAGCGUCAUGAGCAGAUUAAACC	5863
TRAC-49	TRAC	エクソン3	-		GAGCAGAUUAAACCCGGCCACUUUC	5864
TRAC-50	TRAC	エクソン3	-		CAGAUUAAACCCGGCCACUUUCAGG	5865
TRAC-51	TRAC	エクソン3	-		AUUAAACCCGGCCACUUUCAGGAGG	5866
TRAC-52	TRAC	エクソン3	-		CCCGGCCACUUUCAGGAGGAGGAUU	5867
TRAC-53	TRAC	エクソン3	-		GAGGAUUCGGAACCCAAUCACUGAC	5868
TRAC-54	TRAC	エクソン3	-		AAUCACUGACAGGUUUUGAAAGUUU	5869
TRAC-55	TRAC	エクソン3	-		UUAGGUUCGUAUCUGUAAAACCAAG	5870

【０４９７】

【表１－１３０】

TRAC-56	TRAC	エクソン3	-		UAUCUGUAAAACCAAGAGGCCACAG	5871
TRAC-57	TRAC	エクソン4	+		GCCCCUCUUCUCCCUCUCCAAACAG	5872
TRAC-58	TRAC	エクソン4	+		CCCCUCUUCUCCCUCUCCAAACAGA	5873
TRAC-59	TRAC	エクソン4	+		AACAGAGGGAACUCUCCUACCCCCA	5874
TRAC-60	TRAC	エクソン4	+		AGAGGGAACUCUCCUACCCCCAAGG	5875
TRAC-61	TRAC	エクソン4	+		AGCUGCUACCACCUCUGUGCCCCCC	5876
TRAC-62	TRAC	エクソン4	+		GUGCCCCCCCGGCAAUGCCACCAAC	5877
TRAC-63	TRAC	エクソン4	+		GCUGCUUGUCACUGCCUGACAUUCA	5878
TRAC-64	TRAC	エクソン4	+		UGUCACUGCCUGACAUUCACGGCAG	5879
TRAC-65	TRAC	エクソン4	+		CUGCCUGACAUUCACGGCAGAGGCA	5880
TRAC-66	TRAC	エクソン4	+		GAGGCAAGGCUGCUGCAGCCUCCCC	5881
TRAC-67	TRAC	エクソン4	+		ACUGCCUCCGCCAUCCCACAGAUGA	5882
TRAC-68	TRAC	エクソン4	+		CAUCCCACAGAUGAUGGAUCUUCAG	5883
TRAC-69	TRAC	エクソン4	+		AUCCCACAGAUGAUGGAUCUUCAGU	5884
TRAC-70	TRAC	エクソン4	+		AUGAUGGAUCUUCAGUGGGUUCUCU	5885
TRAC-71	TRAC	エクソン4	+		UGAUGGAUCUUCAGUGGGUUCUCUU	5886
TRAC-72	TRAC	エクソン4	+		UCUUCAGUGGGUUCUCUUGGGCUCU	5887
TRAC-73	TRAC	エクソン4	+		GCUCUAGGUCCUGCAGAAUGUUGUG	5888
TRAC-74	TRAC	エクソン4	+		CUCUAGGUCCUGCAGAAUGUUGUGA	5889
TRAC-75	TRAC	エクソン4	+		UCUAGGUCCUGCAGAAUGUUGUGAG	5890
TRAC-76	TRAC	エクソン4	+		ACAUAGUAUUCUUCUUCUCAAGACG	5891
TRAC-77	TRAC	エクソン4	+		CAUAGUAUUCUUCUUCUCAAGACGU	5892
TRAC-78	TRAC	エクソン4	+		AUAGUAUUCUUCUUCUCAAGACGUG	5893
TRAC-79	TRAC	エクソン4	+		UAGUAUUCUUCUUCUCAAGACGUGG	5894
TRAC-80	TRAC	エクソン4	+		AGUAUUCUUCUUCUCAAGACGUGGG	5895

【０４９８】

【表１－１３１】

TRAC-81	TRAC	エクソン4	+		GUGGGGGGAAAUUAUCUCAUUAUCG	5896
TRAC-82	TRAC	エクソン4	+		UCGAGGCCCUGCUAUGCUGUGUAUC	5897
TRAC-83	TRAC	エクソン4	+		CGAGGCCCUGCUAUGCUGUGUAUCU	5898
TRAC-84	TRAC	エクソン4	+		UGCCGAUGCCUUCAUUAAAAUGAUU	5899
TRAC-85	TRAC	エクソン4	+		AGCAGAGACUGUGCCUCUGUUUGAC	5900
TRAC-86	TRAC	エクソン4	+		GCAGAGACUGUGCCUCUGUUUGACU	5901
TRAC-87	TRAC	エクソン4	+		GACUGUGCCUCUGUUUGACUGGGUU	5902
TRAC-88	TRAC	エクソン4	+		GUGCCUCUGUUUGACUGGGUUUGGU	5903
TRAC-89	TRAC	エクソン4	-		ACUCCUACCAAACCCAGUCAAACAG	5904
TRAC-90	TRAC	エクソン4	-		CUGCUCUUCCAAAUCAUUUUAAUGA	5905
TRAC-91	TRAC	エクソン4	-		UUCCAAAUCAUUUUAAUGAAGGCAU	5906
TRAC-92	TRAC	エクソン4	-		UCAUUUUAAUGAAGGCAUCGGCAGC	5907
TRAC-93	TRAC	エクソン4	-		AACACGCCCAGAUACACAGCAUAGC	5908
TRAC-94	TRAC	エクソン4	-		ACACGCCCAGAUACACAGCAUAGCA	5909
TRAC-95	TRAC	エクソン4	-		AAAUAAACCCCUCACAACAUUCUGC	5910
TRAC-96	TRAC	エクソン4	-		GAACCCACUGAAGAUCCAUCAUCUG	5911
TRAC-97	TRAC	エクソン4	-		AACCCACUGAAGAUCCAUCAUCUGU	5912
TRAC-98	TRAC	エクソン4	-		CACUGAAGAUCCAUCAUCUGUGGGA	5913
TRAC-99	TRAC	エクソン4	-		UGAAGAUCCAUCAUCUGUGGGAUGG	5914
TRAC-100	TRAC	エクソン4	-		AGAUCCAUCAUCUGUGGGAUGGCGG	5915
TRAC-101	TRAC	エクソン4	-		UCUGUGGGAUGGCGGAGGCAGUCUC	5916
TRAC-102	TRAC	エクソン4	-		CUGUGGGAUGGCGGAGGCAGUCUCU	5917
TRAC-103	TRAC	エクソン4	-		UGUGGGAUGGCGGAGGCAGUCUCUG	5918
TRAC-104	TRAC	エクソン4	-		AUGGCGGAGGCAGUCUCUGGGGAGC	5919
TRAC-105	TRAC	エクソン4	-		GCGGAGGCAGUCUCUGGGGAGCAGG	5920

【０４９９】

【表１－１３２】

TRAC-106	TRAC	エクソン4	-		CGGAGGCAGUCUCUGGGGAGCAGGA	5921
TRAC-107	TRAC	エクソン4	-		GGAGCAGGAGGGAAUGUGCACAGCC	5922
TRAC-108	TRAC	エクソン4	-		GAGCAGGAGGGAAUGUGCACAGCCA	5923
TRAC-109	TRAC	エクソン4	-		AGCAGGAGGGAAUGUGCACAGCCAG	5924
TRAC-110	TRAC	エクソン4	-		AGGAGGGAAUGUGCACAGCCAGGGG	5925
TRAC-111	TRAC	エクソン4	-		CAGCCUUGCCUCUGCCGUGAAUGUC	5926
TRAC-112	TRAC	エクソン4	-		UGUCAGGCAGUGACAAGCAGCAAUA	5927
TRAC-113	TRAC	エクソン4	-		GUCAGGCAGUGACAAGCAGCAAUAA	5928
TRAC-114	TRAC	エクソン4	-		GUGACAAGCAGCAAUAAGGGAACAG	5929
TRAC-115	TRAC	エクソン4	-		UGACAAGCAGCAAUAAGGGAACAGA	5930
TRAC-116	TRAC	エクソン4	-		GACAAGCAGCAAUAAGGGAACAGAG	5931
TRAC-117	TRAC	エクソン4	-		ACAAGCAGCAAUAAGGGAACAGAGG	5932
TRAC-118	TRAC	エクソン4	-		AGCAGCAAUAAGGGAACAGAGGGGG	5933
TRAC-119	TRAC	エクソン4	-		GAACAGAGGGGGUGGCAGCAGUGUU	5934
TRAC-120	TRAC	エクソン4	-		UCUUCAGCAAUCUUAAUCAUAAAUU	5935
TRAC-121	TRAC	エクソン4	-		CUUCAGCAAUCUUAAUCAUAAAUUC	5936
TRAC-122	TRAC	エクソン4	-		AGCAAUCUUAAUCAUAAAUUCGGGU	5937
TRAC-123	TRAC	エクソン4	-		AUCAUAAAUUCGGGUAGGAUCCAGU	5938
TRAC-124	TRAC	エクソン4	-		AUAAAUUCGGGUAGGAUCCAGUUGG	5939
TRAC-125	TRAC	エクソン4	-		GGUAGGAUCCAGUUGGUGGCAUUGC	5940
TRAC-126	TRAC	エクソン4	-		GUAGGAUCCAGUUGGUGGCAUUGCC	5941
TRAC-127	TRAC	エクソン4	-		UAGGAUCCAGUUGGUGGCAUUGCCG	5942
TRAC-128	TRAC	エクソン4	-		AGGAUCCAGUUGGUGGCAUUGCCGG	5943
TRAC-129	TRAC	エクソン4	-		GGAUCCAGUUGGUGGCAUUGCCGGG	5944
TRAC-130	TRAC	エクソン4	-		GAUCCAGUUGGUGGCAUUGCCGGGG	5945

【０５００】

【表１－１３３】

TRAC-131	TRAC	エクソン4	-		UGGUGGCAUUGCCGGGGGGGCACAG	5946
TRAC-132	TRAC	エクソン4	-		UGGCAUUGCCGGGGGGGCACAGAGG	5947
TRAC-133	TRAC	エクソン4	-		GAGGUGGUAGCAGCUUUCACCUCCU	5948
TRAC-134	TRAC	エクソン4	-		AGGUGGUAGCAGCUUUCACCUCCUU	5949
TRAC-135	TRAC	エクソン4	-		GGUGGUAGCAGCUUUCACCUCCUUG	5950
TRAC-136	TRAC	エクソン4	-		GUGGUAGCAGCUUUCACCUCCUUGG	5951
TRAC-137	TRAC	エクソン4	-		UAGCAGCUUUCACCUCCUUGGGGGU	5952
TRAC-138	TRAC	エクソン4	-		UGGGGGUAGGAGAGUUCCCUCUGUU	5953
TRAC-139	TRAC	エクソン4	-		GUAGGAGAGUUCCCUCUGUUUGGAG	5954
TRAC-140	TRAC	エクソン4	-		UAGGAGAGUUCCCUCUGUUUGGAGA	5955
TRAC-141	TRAC	エクソン4	-		UUCCCUCUGUUUGGAGAGGGAGAAG	5956
TRAC-142	TRAC	エクソン4	-		UCCCUCUGUUUGGAGAGGGAGAAGA	5957
TRAC-143	TRAC	エクソン4	-		CCCUCUGUUUGGAGAGGGAGAAGAG	5958
TRAC-144	TRAC	エクソン4	-		GAGAGGGAGAAGAGGGGCAAUGCAG	5959
TRAC-145	TRAC	エクソン4	-		GGGAGAAGAGGGGCAAUGCAGAGGA	5960
TRAC-146	TRAC	エクソン4	-		GAGGGGCAAUGCAGAGGAAGGAGCG	5961
TRAC-147	TRAC	エクソン4	-		AGGGGCAAUGCAGAGGAAGGAGCGA	5962
TRAC-148	TRAC	エクソン4	-		UGCAGAGGAAGGAGCGAGGGAGCAC	5963
TRAC-149	TRAC	エクソン4	-		AGGCUGUCUUACAAUCUUGCAGAUC	5964
TRAC-150	TRAC	エクソン4	-		CUUACAAUCUUGCAGAUCUGGAAUG	5965
TRBC1-1	TRBC	エクソン1	+		CUUCCCUUUCCAGAGGACCUGAACA	5966
TRBC1-2	TRBC	エクソン1	+		GACCUGAACAAGGUGUUCCCACCCG	5967
TRBC1-3	TRBC	エクソン1	+		GAAGCAGAGAUCUCCCACACCCAAA	5968
TRBC1-4	TRBC	エクソン1	+		AUCUCCCACACCCAAAAGGCCACAC	5969
TRBC1-5	TRBC	エクソン1	+		ACCCAAAAGGCCACACUGGUGUGCC	5970

【０５０１】

【表１－１３４】

TRBC1-6	TRBC	エクソン1	+		AGGCCACACUGGUGUGCCUGGCCAC	5971
TRBC1-7	TRBC	エクソン1	+		GCCACAGGCUUCUUCCCCGACCACG	5972
TRBC1-8	TRBC	エクソン1	+		CUUCCCCGACCACGUGGAGCUGAGC	5973
TRBC1-9	TRBC	エクソン1	+		CCCCGACCACGUGGAGCUGAGCUGG	5974
TRBC1-10	TRBC	エクソン1	+		CCCGACCACGUGGAGCUGAGCUGGU	5975
TRBC1-11	TRBC	エクソン1	+		ACGUGGAGCUGAGCUGGUGGGUGAA	5976
TRBC1-12	TRBC	エクソン1	+		CGUGGAGCUGAGCUGGUGGGUGAAU	5977
TRBC1-13	TRBC	エクソン1	+		GAGCUGAGCUGGUGGGUGAAUGGGA	5978
TRBC1-14	TRBC	エクソン1	+		CUGAGCUGGUGGGUGAAUGGGAAGG	5979
TRBC1-15	TRBC	エクソン1	+		GGGUGAAUGGGAAGGAGGUGCACAG	5980
TRBC1-16	TRBC	エクソン1	+		GGUGAAUGGGAAGGAGGUGCACAGU	5981
TRBC1-17	TRBC	エクソン1	+		GUGAAUGGGAAGGAGGUGCACAGUG	5982
TRBC1-18	TRBC	エクソン1	+		GUCAGCACAGACCCGCAGCCCCUCA	5983
TRBC1-19	TRBC	エクソン1	+		CAGAUACUGCCUGAGCAGCCGCCUG	5984
TRBC1-20	TRBC	エクソン1	+		AGAUACUGCCUGAGCAGCCGCCUGA	5985
TRBC1-21	TRBC	エクソン1	+		UGCCUGAGCAGCCGCCUGAGGGUCU	5986
TRBC1-22	TRBC	エクソン1	+		CCGCCUGAGGGUCUCGGCCACCUUC	5987
TRBC1-23	TRBC	エクソン1	+		ACUUCCGCUGUCAAGUCCAGUUCUA	5988
TRBC1-24	TRBC	エクソン1	+		CUUCCGCUGUCAAGUCCAGUUCUAC	5989
TRBC1-25	TRBC	エクソン1	+		UGUCAAGUCCAGUUCUACGGGCUCU	5990
TRBC1-26	TRBC	エクソン1	+		CUACGGGCUCUCGGAGAAUGACGAG	5991
TRBC1-27	TRBC	エクソン1	+		CUCUCGGAGAAUGACGAGUGGACCC	5992
TRBC1-28	TRBC	エクソン1	+		GGAGAAUGACGAGUGGACCCAGGAU	5993
TRBC1-29	TRBC	エクソン1	+		GAGAAUGACGAGUGGACCCAGGAUA	5994
TRBC1-30	TRBC	エクソン1	+		CCCGUCACCCAGAUCGUCAGCGCCG	5995

【０５０２】

【表１－１３５】

TRBC1-31	TRBC	エクソン1	+		CACCCAGAUCGUCAGCGCCGAGGCC	5996
TRBC1-32	TRBC	エクソン1	+		ACCCAGAUCGUCAGCGCCGAGGCCU	5997
TRBC1-33	TRBC	エクソン1	+		CCCAGAUCGUCAGCGCCGAGGCCUG	5998
TRBC1-34	TRBC	エクソン1	+		UCAGCGCCGAGGCCUGGGGUAGAGC	5999
TRBC1-35	TRBC	エクソン1	+		CGAGGCCUGGGGUAGAGCAGGUGAG	6000
TRBC1-36	TRBC	エクソン1	+		GAGGCCUGGGGUAGAGCAGGUGAGU	6001
TRBC1-37	TRBC	エクソン1	+		AGGCCUGGGGUAGAGCAGGUGAGUG	6002
TRBC1-38	TRBC	エクソン1	+		UGGGGUAGAGCAGGUGAGUGGGGCC	6003
TRBC1-39	TRBC	エクソン1	+		GGGGUAGAGCAGGUGAGUGGGGCCU	6004
TRBC1-40	TRBC	エクソン1	+		GGGUAGAGCAGGUGAGUGGGGCCUG	6005
TRAC1-41	TRBC	エクソン1	-		AGGCCCCACUCACCUGCUCUACCCC	6006
TRAC1-42	TRBC	エクソン1	-		CACUCACCUGCUCUACCCCAGGCCU	6007
TRAC1-43	TRBC	エクソン1	-		ACCCCAGGCCUCGGCGCUGACGAUC	6008
TRAC1-44	TRBC	エクソン1	-		CCCCAGGCCUCGGCGCUGACGAUCU	6009
TRAC1-45	TRBC	エクソン1	-		GCCUCGGCGCUGACGAUCUGGGUGA	6010
TRAC1-46	TRBC	エクソン1	-		CCUCGGCGCUGACGAUCUGGGUGAC	6011
TRAC1-47	TRBC	エクソン1	-		GCGCUGACGAUCUGGGUGACGGGUU	6012
TRAC1-48	TRBC	エクソン1	-		CUGGGUGACGGGUUUGGCCCUAUCC	6013
TRAC1-49	TRBC	エクソン1	-		UGGGUGACGGGUUUGGCCCUAUCCU	6014
TRAC1-50	TRBC	エクソン1	-		GUCAUUCUCCGAGAGCCCGUAGAAC	6015
TRAC1-51	TRBC	エクソン1	-		GAGCCCGUAGAACUGGACUUGACAG	6016
TRAC1-52	TRBC	エクソン1	-		GUAGAACUGGACUUGACAGCGGAAG	6017
TRAC1-53	TRBC	エクソン1	-		CUGGACUUGACAGCGGAAGUGGUUG	6018
TRAC1-54	TRBC	エクソン1	-		UGGACUUGACAGCGGAAGUGGUUGC	6019
TRAC1-55	TRBC	エクソン1	-		GGACUUGACAGCGGAAGUGGUUGCG	6020

【０５０３】

【表１－１３６】

TRAC1-56	TRBC	エクソン1	-		GACUUGACAGCGGAAGUGGUUGCGG	6021
TRAC1-57	TRBC	エクソン1	-		AAGUGGUUGCGGGGGUUCUGCCAGA	6022
TRAC1-58	TRBC	エクソン1	-		UGGUUGCGGGGGUUCUGCCAGAAGG	6023
TRAC1-59	TRBC	エクソン1	-		CUGCCAGAAGGUGGCCGAGACCCUC	6024
TRAC1-60	TRBC	エクソン1	-		CCAGAAGGUGGCCGAGACCCUCAGG	6025
TRAC1-61	TRBC	エクソン1	-		GGCCGAGACCCUCAGGCGGCUGCUC	6026
TRAC1-62	TRBC	エクソン1	-		CUCAGGCGGCUGCUCAGGCAGUAUC	6027
TRAC1-63	TRBC	エクソン1	-		GCUCAGGCAGUAUCUGGAGUCAUUG	6028
TRAC1-64	TRBC	エクソン1	-		CUCAGGCAGUAUCUGGAGUCAUUGA	6029
TRAC1-65	TRBC	エクソン1	-		AGGCAGUAUCUGGAGUCAUUGAGGG	6030
TRAC1-66	TRBC	エクソン1	-		GGCAGUAUCUGGAGUCAUUGAGGGC	6031
TRAC1-67	TRBC	エクソン1	-		GUCAUUGAGGGCGGGCUGCUCCUUG	6032
TRAC1-68	TRBC	エクソン1	-		UCAUUGAGGGCGGGCUGCUCCUUGA	6033
TRAC1-69	TRBC	エクソン1	-		CAUUGAGGGCGGGCUGCUCCUUGAG	6034
TRAC1-70	TRBC	エクソン1	-		GGGCGGGCUGCUCCUUGAGGGGCUG	6035
TRAC1-71	TRBC	エクソン1	-		GGCGGGCUGCUCCUUGAGGGGCUGC	6036
TRAC1-72	TRBC	エクソン1	-		AUUCACCCACCAGCUCAGCUCCACG	6037
TRAC1-73	TRBC	エクソン1	-		ACCCACCAGCUCAGCUCCACGUGGU	6038
TRAC1-74	TRBC	エクソン1	-		CCCACCAGCUCAGCUCCACGUGGUC	6039
TRAC1-75	TRBC	エクソン1	-		CCACCAGCUCAGCUCCACGUGGUCG	6040
TRAC1-76	TRBC	エクソン1	-		UCCACGUGGUCGGGGAAGAAGCCUG	6041
TRAC1-77	TRBC	エクソン1	-		GUGGUCGGGGAAGAAGCCUGUGGCC	6042
TRAC1-78	TRBC	エクソン1	-		AAGCCUGUGGCCAGGCACACCAGUG	6043
TRAC1-79	TRBC	エクソン1	-		GGCCAGGCACACCAGUGUGGCCUUU	6044
TRAC1-80	TRBC	エクソン1	-		GCCAGGCACACCAGUGUGGCCUUUU	6045

【０５０４】

【表１－１３７】

TRAC1-81	TRBC	エクソン1	-		GCACACCAGUGUGGCCUUUUGGGUG	6046
TRAC1-82	TRBC	エクソン1	-		CACACCAGUGUGGCCUUUUGGGUGU	6047
TRAC1-83	TRBC	エクソン1	-		GGGUGUGGGAGAUCUCUGCUUCUGA	6048
TRAC1-84	TRBC	エクソン1	-		UCUGAUGGCUCAAACACAGCGACCU	6049
TRAC1-85	TRBC	エクソン1	-		CUGAUGGCUCAAACACAGCGACCUC	6050
TRAC1-86	TRBC	エクソン1	-		AUGGCUCAAACACAGCGACCUCGGG	6051
TRAC1-87	TRBC	エクソン1	-		UGGCUCAAACACAGCGACCUCGGGU	6052
TRAC1-88	TRBC	エクソン1	-		GACCUCGGGUGGGAACACCUUGUUC	6053
TRAC1-89	TRBC	エクソン1	-		GUGGGAACACCUUGUUCAGGUCCUC	6054
TRAC1-90	TRBC	エクソン1	-		AACACCUUGUUCAGGUCCUCUGGAA	6055
TRAC1-91	TRBC	エクソン1	-		ACACCUUGUUCAGGUCCUCUGGAAA	6056
TRAC1-92	TRBC	エクソン1	-		UGUUCAGGUCCUCUGGAAAGGGAAG	6057
TRAC1-93	TRBC	エクソン1	-		GUUCAGGUCCUCUGGAAAGGGAAGA	6058
TRAC1-94	TRBC	エクソン1	-		UUCAGGUCCUCUGGAAAGGGAAGAG	6059
TRBC1-95	TRBC	エクソン2	+		UUUCUUUCAGACUGUGGCUUUACCU	6060
TRBC1-96	TRBC	エクソン2	+		UUCUUUCAGACUGUGGCUUUACCUC	6061
TRAC1-97	TRBC	エクソン2	-		GUAAAGCCACAGUCUGAAAGAAAGC	6062
TRAC1-98	TRBC	エクソン2	-		UAAAGCCACAGUCUGAAAGAAAGCA	6063
TRBC1-99	TRBC	エクソン3	+		CCGUGCCAACAGUGUCCUACCAGCA	6064
TRBC1-100	TRBC	エクソン3	+		CGUGCCAACAGUGUCCUACCAGCAA	6065
TRBC1-101	TRBC	エクソン3	+		GUGCCAACAGUGUCCUACCAGCAAG	6066
TRBC1-102	TRBC	エクソン3	+		CCACCAUCCUCUAUGAGAUCCUGCU	6067
TRBC1-103	TRBC	エクソン3	+		CACCAUCCUCUAUGAGAUCCUGCUA	6068
TRBC1-104	TRBC	エクソン3	+		AUCCUCUAUGAGAUCCUGCUAGGGA	6069
TRBC1-105	TRBC	エクソン3	+		GGGAAGGCCACCCUGUAUGCUGUGC	6070

【０５０５】

【表１－１３８】

TRBC1-106	TRBC	エクソン3	+		GUGCUGGUCAGCGCCCUUGUGUUGA	6071
TRBC1-107	TRBC	エクソン3	+		GUCAGCGCCCUUGUGUUGAUGGCCA	6072
TRBC1-108	TRBC	エクソン3	+		CCUUGUGUUGAUGGCCAUGGUAAGC	6073
TRBC1-109	TRBC	エクソン3	+		UGUGUUGAUGGCCAUGGUAAGCAGG	6074
TRBC1-110	TRBC	エクソン3	+		GUGUUGAUGGCCAUGGUAAGCAGGA	6075
TRBC1-111	TRBC	エクソン3	+		UGAUGGCCAUGGUAAGCAGGAGGGC	6076
TRBC1-112	TRBC	エクソン3	+		GGCCAUGGUAAGCAGGAGGGCAGGA	6077
TRBC1-113	TRBC	エクソン3	+		GCCAUGGUAAGCAGGAGGGCAGGAU	6078
TRBC1-114	TRBC	エクソン3	+		CCAUGGUAAGCAGGAGGGCAGGAUG	6079
TRAC1-115	TRBC	エクソン3	-		CCCCAUCCUGCCCUCCUGCUUACCA	6080
TRAC1-116	TRBC	エクソン3	-		CCUGCUUACCAUGGCCAUCAACACA	6081
TRAC1-117	TRBC	エクソン3	-		CUGCUUACCAUGGCCAUCAACACAA	6082
TRAC1-118	TRBC	エクソン3	-		AAGGGCGCUGACCAGCACAGCAUAC	6083
TRAC1-119	TRBC	エクソン3	-		AGGGCGCUGACCAGCACAGCAUACA	6084
TRAC1-120	TRBC	エクソン3	-		GCGCUGACCAGCACAGCAUACAGGG	6085
TRAC1-121	TRBC	エクソン3	-		AGCAUACAGGGUGGCCUUCCCUAGC	6086
TRAC1-122	TRBC	エクソン3	-		GGCCUUCCCUAGCAGGAUCUCAUAG	6087
TRAC1-123	TRBC	エクソン3	-		UUCCCUAGCAGGAUCUCAUAGAGGA	6088
TRAC1-124	TRBC	エクソン3	-		CCUAGCAGGAUCUCAUAGAGGAUGG	6089
TRAC1-125	TRBC	エクソン3	-		GAUCUCAUAGAGGAUGGUGGCAGAC	6090
TRAC1-126	TRBC	エクソン3	-		GAUGGUGGCAGACAGGACCCCUUGC	6091
TRAC1-127	TRBC	エクソン3	-		GUGGCAGACAGGACCCCUUGCUGGU	6092
TRAC1-128	TRBC	エクソン3	-		GGACCCCUUGCUGGUAGGACACUGU	6093
TRAC1-129	TRBC	エクソン3	-		CCUUGCUGGUAGGACACUGUUGGCA	6094
TRAC1-130	TRBC	エクソン3	-		UGCUGGUAGGACACUGUUGGCACGG	6095

【０５０６】

【表１－１３９】

TRBC1-131	TRBC	エクソン4	+		GCAGGUCAAGAGAAAGGAUUUCUGA	6096
TRBC1-132	TRBC	エクソン4	+		GAGAAAGGAUUUCUGAAGGCAGCCC	6097
TRBC2-1	TRBC2	エクソン1	+		GACCUGAAAAACGUGUUCCCACCCG	6098
TRBC2-2	TRBC2	エクソン1	+		GAAGCAGAGAUCUCCCACACCCAAA	6099
TRBC2-3	TRBC2	エクソン1	+		AUCUCCCACACCCAAAAGGCCACAC	6100
TRBC2-4	TRBC2	エクソン1	+		ACCCAAAAGGCCACACUGGUAUGCC	6101
TRBC2-5	TRBC2	エクソン1	+		AGGCCACACUGGUAUGCCUGGCCAC	6102
TRBC2-6	TRBC2	エクソン1	+		GCCACAGGCUUCUACCCCGACCACG	6103
TRBC2-7	TRBC2	エクソン1	+		CUACCCCGACCACGUGGAGCUGAGC	6104
TRBC2-8	TRBC2	エクソン1	+		CCCCGACCACGUGGAGCUGAGCUGG	6105
TRBC2-9	TRBC2	エクソン1	+		CCCGACCACGUGGAGCUGAGCUGGU	6106
TRBC2-10	TRBC2	エクソン1	+		ACGUGGAGCUGAGCUGGUGGGUGAA	6107
TRBC2-11	TRBC2	エクソン1	+		CGUGGAGCUGAGCUGGUGGGUGAAU	6108
TRBC2-12	TRBC2	エクソン1	+		GAGCUGAGCUGGUGGGUGAAUGGGA	6109
TRBC2-13	TRBC2	エクソン1	+		CUGAGCUGGUGGGUGAAUGGGAAGG	6110
TRBC2-14	TRBC2	エクソン1	+		GGGUGAAUGGGAAGGAGGUGCACAG	6111
TRBC2-15	TRBC2	エクソン1	+		GGUGAAUGGGAAGGAGGUGCACAGU	6112
TRBC2-16	TRBC2	エクソン1	+		GUGAAUGGGAAGGAGGUGCACAGUG	6113
TRBC2-17	TRBC2	エクソン1	+		GUCAGCACAGACCCGCAGCCCCUCA	6114
TRBC2-18	TRBC2	エクソン1	+		CAGAUACUGCCUGAGCAGCCGCCUG	6115
TRBC2-19	TRBC2	エクソン1	+		AGAUACUGCCUGAGCAGCCGCCUGA	6116
TRBC2-20	TRBC2	エクソン1	+		UGCCUGAGCAGCCGCCUGAGGGUCU	6117
TRBC2-21	TRBC2	エクソン1	+		CCGCCUGAGGGUCUCGGCCACCUUC	6118
TRBC2-22	TRBC2	エクソン1	+		ACUUCCGCUGUCAAGUCCAGUUCUA	6119
TRBC2-23	TRBC2	エクソン1	+		CUUCCGCUGUCAAGUCCAGUUCUAC	6120

【０５０７】

【表１－１４０】

TRBC2-24	TRBC2	エクソン1	+		UGUCAAGUCCAGUUCUACGGGCUCU	6121
TRBC2-25	TRBC2	エクソン1	+		CUACGGGCUCUCGGAGAAUGACGAG	6122
TRBC2-26	TRBC2	エクソン1	+		CUCUCGGAGAAUGACGAGUGGACCC	6123
TRBC2-27	TRBC2	エクソン1	+		GGAGAAUGACGAGUGGACCCAGGAU	6124
TRBC2-28	TRBC2	エクソン1	+		GAGAAUGACGAGUGGACCCAGGAUA	6125
TRBC2-29	TRBC2	エクソン1	+		CCCGUCACCCAGAUCGUCAGCGCCG	6126
TRBC2-30	TRBC2	エクソン1	+		CACCCAGAUCGUCAGCGCCGAGGCC	6127
TRBC2-31	TRBC2	エクソン1	+		ACCCAGAUCGUCAGCGCCGAGGCCU	6128
TRBC2-32	TRBC2	エクソン1	+		CCCAGAUCGUCAGCGCCGAGGCCUG	6129
TRBC2-33	TRBC2	エクソン1	+		UCAGCGCCGAGGCCUGGGGUAGAGC	6130
TRBC2-34	TRBC2	エクソン1	+		CGAGGCCUGGGGUAGAGCAGGUGAG	6131
TRBC2-35	TRBC2	エクソン1	+		GAGGCCUGGGGUAGAGCAGGUGAGU	6132
TRBC2-36	TRBC2	エクソン1	+		AGGCCUGGGGUAGAGCAGGUGAGUG	6133
TRBC2-37	TRBC2	エクソン1	+		UGGGGUAGAGCAGGUGAGUGGGGCC	6134
TRBC2-38	TRBC2	エクソン1	+		GGGGUAGAGCAGGUGAGUGGGGCCU	6135
TRBC2-39	TRBC2	エクソン1	+		GGGUAGAGCAGGUGAGUGGGGCCUG	6136
TRAC2-40	TRBC2	エクソン1	-		AGGCCCCACUCACCUGCUCUACCCC	6137
TRAC2-41	TRBC2	エクソン1	-		CACUCACCUGCUCUACCCCAGGCCU	6138
TRAC2-42	TRBC2	エクソン1	-		ACCCCAGGCCUCGGCGCUGACGAUC	6139
TRAC2-43	TRBC2	エクソン1	-		CCCCAGGCCUCGGCGCUGACGAUCU	6140
TRAC2-44	TRBC2	エクソン1	-		GCCUCGGCGCUGACGAUCUGGGUGA	6141
TRAC2-45	TRBC2	エクソン1	-		CCUCGGCGCUGACGAUCUGGGUGAC	6142
TRAC2-46	TRBC2	エクソン1	-		GCGCUGACGAUCUGGGUGACGGGUU	6143
TRAC2-47	TRBC2	エクソン1	-		CUGGGUGACGGGUUUGGCCCUAUCC	6144
TRAC2-48	TRBC2	エクソン1	-		UGGGUGACGGGUUUGGCCCUAUCCU	6145

【０５０８】

【表１－１４１】

TRAC2-49	TRBC2	エクソン1	-		GUCAUUCUCCGAGAGCCCGUAGAAC	6146
TRAC2-50	TRBC2	エクソン1	-		GAGCCCGUAGAACUGGACUUGACAG	6147
TRAC2-51	TRBC2	エクソン1	-		GUAGAACUGGACUUGACAGCGGAAG	6148
TRAC2-52	TRBC2	エクソン1	-		CUGGACUUGACAGCGGAAGUGGUUG	6149
TRAC2-53	TRBC2	エクソン1	-		UGGACUUGACAGCGGAAGUGGUUGC	6150
TRAC2-54	TRBC2	エクソン1	-		GGACUUGACAGCGGAAGUGGUUGCG	6151
TRAC2-55	TRBC2	エクソン1	-		GACUUGACAGCGGAAGUGGUUGCGG	6152
TRAC2-56	TRBC2	エクソン1	-		AAGUGGUUGCGGGGGUUCUGCCAGA	6153
TRAC2-57	TRBC2	エクソン1	-		UGGUUGCGGGGGUUCUGCCAGAAGG	6154
TRAC2-58	TRBC2	エクソン1	-		CUGCCAGAAGGUGGCCGAGACCCUC	6155
TRAC2-59	TRBC2	エクソン1	-		CCAGAAGGUGGCCGAGACCCUCAGG	6156
TRAC2-60	TRBC2	エクソン1	-		GGCCGAGACCCUCAGGCGGCUGCUC	6157
TRAC2-61	TRBC2	エクソン1	-		CUCAGGCGGCUGCUCAGGCAGUAUC	6158
TRAC2-62	TRBC2	エクソン1	-		GCUCAGGCAGUAUCUGGAGUCAUUG	6159
TRAC2-63	TRBC2	エクソン1	-		CUCAGGCAGUAUCUGGAGUCAUUGA	6160
TRAC2-64	TRBC2	エクソン1	-		AGGCAGUAUCUGGAGUCAUUGAGGG	6161
TRAC2-65	TRBC2	エクソン1	-		GGCAGUAUCUGGAGUCAUUGAGGGC	6162
TRAC2-66	TRBC2	エクソン1	-		GUCAUUGAGGGCGGGCUGCUCCUUG	6163
TRAC2-67	TRBC2	エクソン1	-		UCAUUGAGGGCGGGCUGCUCCUUGA	6164
TRAC2-68	TRBC2	エクソン1	-		CAUUGAGGGCGGGCUGCUCCUUGAG	6165
TRAC2-69	TRBC2	エクソン1	-		GGGCGGGCUGCUCCUUGAGGGGCUG	6166
TRAC2-70	TRBC2	エクソン1	-		GGCGGGCUGCUCCUUGAGGGGCUGC	6167
TRAC2-71	TRBC2	エクソン1	-		AUUCACCCACCAGCUCAGCUCCACG	6168
TRAC2-72	TRBC2	エクソン1	-		ACCCACCAGCUCAGCUCCACGUGGU	6169
TRAC2-73	TRBC2	エクソン1	-		CCCACCAGCUCAGCUCCACGUGGUC	6170

【０５０９】

【表１－１４２】

TRAC2-74	TRBC2	エクソン1	-		CCACCAGCUCAGCUCCACGUGGUCG	6171
TRAC2-75	TRBC2	エクソン1	-		UCCACGUGGUCGGGGUAGAAGCCUG	6172
TRAC2-76	TRBC2	エクソン1	-		GUGGUCGGGGUAGAAGCCUGUGGCC	6173
TRAC2-77	TRBC2	エクソン1	-		AAGCCUGUGGCCAGGCAUACCAGUG	6174
TRAC2-78	TRBC2	エクソン1	-		GGCCAGGCAUACCAGUGUGGCCUUU	6175
TRAC2-79	TRBC2	エクソン1	-		GCCAGGCAUACCAGUGUGGCCUUUU	6176
TRAC2-80	TRBC2	エクソン1	-		GCAUACCAGUGUGGCCUUUUGGGUG	6177
TRAC2-81	TRBC2	エクソン1	-		CAUACCAGUGUGGCCUUUUGGGUGU	6178
TRAC2-82	TRBC2	エクソン1	-		GGGUGUGGGAGAUCUCUGCUUCUGA	6179
TRAC2-83	TRBC2	エクソン1	-		UCUGAUGGCUCAAACACAGCGACCU	6180
TRAC2-84	TRBC2	エクソン1	-		CUGAUGGCUCAAACACAGCGACCUC	6181
TRAC2-85	TRBC2	エクソン1	-		AUGGCUCAAACACAGCGACCUCGGG	6182
TRAC2-86	TRBC2	エクソン1	-		UGGCUCAAACACAGCGACCUCGGGU	6183
TRAC2-87	TRBC2	エクソン1	-		GACCUCGGGUGGGAACACGUUUUUC	6184
TRAC2-88	TRBC2	エクソン1	-		GUGGGAACACGUUUUUCAGGUCCUC	6185
TRAC2-89	TRBC2	エクソン1	-		AACACGUUUUUCAGGUCCUCUGGAA	6186
TRAC2-90	TRBC2	エクソン1	-		ACACGUUUUUCAGGUCCUCUGGAAA	6187
TRAC2-91	TRBC2	エクソン1	-		UUUUCAGGUCCUCUGGAAAGGGAAG	6188
TRAC2-92	TRBC2	エクソン1	-		GGUCCUCUGGAAAGGGAAGAGGUAA	6189
TRAC2-93	TRBC2	エクソン1	-		GUCCUCUGGAAAGGGAAGAGGUAAU	6190
TRAC2-94	TRBC2	エクソン1	-		UCCUCUGGAAAGGGAAGAGGUAAUG	6191
TRBC2-95	TRBC2	エクソン2	+		UUCUUUCAGACUGUGGCUUCACCUC	6192
TRAC2-96	TRBC2	エクソン2	-		GUGAAGCCACAGUCUGAAAGAAAAC	6193
TRAC2-97	TRBC2	エクソン2	-		UGAAGCCACAGUCUGAAAGAAAACA	6194
TRAC2-98	TRBC2	エクソン2	-		GAAGCCACAGUCUGAAAGAAAACAG	6195

【０５１０】

【表１－１４３】

TRBC2-99	TRBC2	エクソン3	+		UCUUGUCAACAGAGUCUUACCAGCA	6196
TRBC2-100	TRBC2	エクソン3	+		CUUGUCAACAGAGUCUUACCAGCAA	6197
TRBC2-101	TRBC2	エクソン3	+		UUGUCAACAGAGUCUUACCAGCAAG	6198
TRBC2-102	TRBC2	エクソン3	+		CCACCAUCCUCUAUGAGAUCUUGCU	6199
TRBC2-103	TRBC2	エクソン3	+		CACCAUCCUCUAUGAGAUCUUGCUA	6200
TRBC2-104	TRBC2	エクソン3	+		AUCCUCUAUGAGAUCUUGCUAGGGA	6201
TRBC2-105	TRBC2	エクソン3	+		GGGAAGGCCACCUUGUAUGCCGUGC	6202
TRBC2-106	TRBC2	エクソン3	+		GUGCUGGUCAGUGCCCUCGUGCUGA	6203
TRBC2-107	TRBC2	エクソン3	+		GUCAGUGCCCUCGUGCUGAUGGCCA	6204
TRBC2-108	TRBC2	エクソン3	+		UGCCCUCGUGCUGAUGGCCAUGGUA	6205
TRBC2-109	TRBC2	エクソン3	+		CCUCGUGCUGAUGGCCAUGGUAAGG	6206
TRBC2-110	TRBC2	エクソン3	+		CGUGCUGAUGGCCAUGGUAAGGAGG	6207
TRBC2-111	TRBC2	エクソン3	+		GUGCUGAUGGCCAUGGUAAGGAGGA	6208
TRBC2-112	TRBC2	エクソン3	+		CUGAUGGCCAUGGUAAGGAGGAGGG	6209
TRBC2-113	TRBC2	エクソン3	+		UGAUGGCCAUGGUAAGGAGGAGGGU	6210
TRBC2-114	TRBC2	エクソン3	+		GCCAUGGUAAGGAGGAGGGUGGGAU	6211
TRBC2-115	TRBC2	エクソン3	+		CCAUGGUAAGGAGGAGGGUGGGAUA	6212
TRAC2-116	TRBC2	エクソン3	-		CCCUAUCCCACCCUCCUCCUUACCA	6213
TRAC2-117	TRBC2	エクソン3	-		CCUCCUUACCAUGGCCAUCAGCACG	6214
TRAC2-118	TRBC2	エクソン3	-		CUCCUUACCAUGGCCAUCAGCACGA	6215
TRAC2-119	TRBC2	エクソン3	-		AUCAGCACGAGGGCACUGACCAGCA	6216
TRAC2-120	TRBC2	エクソン3	-		AGGGCACUGACCAGCACGGCAUACA	6217
TRAC2-121	TRBC2	エクソン3	-		GCACUGACCAGCACGGCAUACAAGG	6218
TRAC2-122	TRBC2	エクソン3	-		GGCCUUCCCUAGCAAGAUCUCAUAG	6219
TRAC2-123	TRBC2	エクソン3	-		UUCCCUAGCAAGAUCUCAUAGAGGA	6220

【０５１１】

【表１－１４４】

TRAC2-124	TRBC2	エクソン3	-		CCUAGCAAGAUCUCAUAGAGGAUGG	6221
TRAC2-125	TRBC2	エクソン3	-		GAUCUCAUAGAGGAUGGUGGCAGAC	6222
TRAC2-126	TRBC2	エクソン3	-		GAUGGUGGCAGACAGGACCCCUUGC	6223
TRBC2-127	TRBC2	エクソン4	+		UUCUCUCUUCCACAGGUCAAGAGAA	6224
TRBC2-128	TRBC2	エクソン4	+		CACAGGUCAAGAGAAAGGAUUCCAG	6225
TRAC2-129	TRBC2	エクソン4	-		CUCUGGAAUCCUUUCUCUUGACCUG	6226
CD52-1	CD52	エクソン1	+		UUCCUCCUACUCACCAUCAGCCUCC	6227
CD52-2	CD52	エクソン1	+		CUACUCACCAUCAGCCUCCUGGUUA	6228
CD52-3	CD52	エクソン1	+		ACCAUCAGCCUCCUGGUUAUGGUAC	6229
CD52-4	CD52	エクソン1	+		UUAUGGUACAGGUAAGAGCAACGCC	6230
CD52-5	CD52	エクソン1	-		CGUUGCUCUUACCUGUACCAUAACC	6231
CD52-6	CD52	エクソン1	-		UGCUCUUACCUGUACCAUAACCAGG	6232
CD52-7	CD52	エクソン1	-		ACCUGUACCAUAACCAGGAGGCUGA	6233
CD52-8	CD52	エクソン1	-		CAUAACCAGGAGGCUGAUGGUGAGU	6234
CD52-9	CD52	エクソン1	-		AACCAGGAGGCUGAUGGUGAGUAGG	6235
CD52-10	CD52	エクソン1	-		GAGGCUGAUGGUGAGUAGGAGGAAG	6236
CD52-11	CD52	エクソン1	-		AGGAGGAAGAGGAAGCGCUUCAUUU	6237
CD52-12	CD52	エクソン1	-		GGAAGAGGAAGCGCUUCAUUUUGGU	6238
CD52-13	CD52	エクソン1	-		GCGCUUCAUUUUGGUAGGAUCUUCG	6239
CD52-14	CD52	エクソン1	-		UUUGGUAGGAUCUUCGUGGCUGUCU	6240
CD52-15	CD52	エクソン1	-		GUGGCUGUCUUGGUAGCAGCUUUUU	6241
CD52-16	CD52	エクソン1	-		UGGUAGCAGCUUUUUAGGUGAUCUC	6242
CD52-17	CD52	エクソン1	-		GGUAGCAGCUUUUUAGGUGAUCUCA	6243
CD52-18	CD52	エクソン1	-		CUUUUUAGGUGAUCUCAGGGCUGUC	6244
CD52-19	CD52	エクソン1	-		UUUAGGUGAUCUCAGGGCUGUCUGG	6245

【０５１２】

【表１－１４５】

CD52-20	CD52	エクソン1	-		CUCAGGGCUGUCUGGAGGCUUCUUU	6246
CD52-21	CD52	エクソン1	-		CUUUUGGUUUAGCUGCUUUUGAACC	6247
CD52-22	CD52	エクソン1	-		UUGGUUUAGCUGCUUUUGAACCAGG	6248
CD52-23	CD52	エクソン1	-		UAGCUGCUUUUGAACCAGGAGGCAG	6249
CD52-24	CD52	エクソン1	-		CUGCUUUUGAACCAGGAGGCAGAGG	6250
CD52-25	CD52	エクソン1	-		CUUUUGAACCAGGAGGCAGAGGAGG	6251
CD52-26	CD52	エクソン2	+		CACUUCUCCUCCUACAGAUACAAAC	6252
CD52-27	CD52	エクソン2	+		UCCUACAGAUACAAACUGGACUCUC	6253
CD52-28	CD52	エクソン2	+		GCCCCUCAGCAUCCAGCAACAUAAG	6254
CD52-29	CD52	エクソン2	+		CCUCAGCAUCCAGCAACAUAAGCGG	6255
CD52-30	CD52	エクソン2	+		AGCGGAGGCAUUUUCCUUUUCUUCG	6256
CD52-31	CD52	エクソン2	+		UAAUCCACCUCUUCUGCUUCAGUUG	6257
CD52-32	CD52	エクソン2	+		CUCGCAAGAGAAUCCCCUCCAUCUU	6258
CD52-33	CD52	エクソン2	+		UCGCAAGAGAAUCCCCUCCAUCUUU	6259
CD52-34	CD52	エクソン2	+		CAAGAGAAUCCCCUCCAUCUUUGGG	6260
CD52-35	CD52	エクソン2	+		AAGAGAAUCCCCUCCAUCUUUGGGA	6261
CD52-36	CD52	エクソン2	+		AGAGAAUCCCCUCCAUCUUUGGGAG	6262
CD52-37	CD52	エクソン2	+		GGAGGGGUUGAUGCCAGACAUCACC	6263
CD52-38	CD52	エクソン2	+		ACAUCACCAGGUUGUAGAAGUUGAC	6264
CD52-39	CD52	エクソン2	+		UUGUAGAAGUUGACAGGCAGUGCCA	6265
CD52-40	CD52	エクソン2	+		UGUAGAAGUUGACAGGCAGUGCCAU	6266
CD52-41	CD52	エクソン2	+		GUAGAAGUUGACAGGCAGUGCCAUG	6267
CD52-42	CD52	エクソン2	+		UAGAAGUUGACAGGCAGUGCCAUGG	6268
CD52-43	CD52	エクソン2	+		GUGCCAUGGGGGCAACAGCCAAAAU	6269
CD52-44	CD52	エクソン2	+		UGCCAUGGGGGCAACAGCCAAAAUA	6270

【０５１３】

【表１－１４６】

CD52-45	CD52	エクソン2	+		GCCAUGGGGGCAACAGCCAAAAUAG	6271
CD52-46	CD52	エクソン2	+		CCAUGGGGGCAACAGCCAAAAUAGG	6272
CD52-47	CD52	エクソン2	+		CAUGGGGGCAACAGCCAAAAUAGGG	6273
CD52-48	CD52	エクソン2	+		AGCCAAAAUAGGGGGGUAAUGAUGU	6274
CD52-49	CD52	エクソン2	+		GCCAAAAUAGGGGGGUAAUGAUGUA	6275
CD52-50	CD52	エクソン2	+		CCAAAAUAGGGGGGUAAUGAUGUAG	6276
CD52-51	CD52	エクソン2	+		AUGUAGGGGCCAAGCAGUGCCCAGC	6277
CD52-52	CD52	エクソン2	+		UGUAGGGGCCAAGCAGUGCCCAGCU	6278
CD52-53	CD52	エクソン2	+		GUAGGGGCCAAGCAGUGCCCAGCUG	6279
CD52-54	CD52	エクソン2	+		UAGGGGCCAAGCAGUGCCCAGCUGG	6280
CD52-55	CD52	エクソン2	+		AAUAAAGUUACCCUUGUACUUGCAG	6281
CD52-56	CD52	エクソン2	+		AUAAAGUUACCCUUGUACUUGCAGU	6282
CD52-57	CD52	エクソン2	+		UAAAGUUACCCUUGUACUUGCAGUG	6283
CD52-58	CD52	エクソン2	+		UGUACUUGCAGUGGGGUCCUGCUUG	6284
CD52-59	CD52	エクソン2	+		GCAGUGGGGUCCUGCUUGUGGUUAC	6285
CD52-60	CD52	エクソン2	-		GUAGGGAUGUCCAGUAACCACAAGC	6286
CD52-61	CD52	エクソン2	-		CAAGCAGGACCCCACUGCAAGUACA	6287
CD52-62	CD52	エクソン2	-		AAGCAGGACCCCACUGCAAGUACAA	6288
CD52-63	CD52	エクソン2	-		AAGGGUAACUUUAUUGACCCCCAGC	6289
CD52-64	CD52	エクソン2	-		AGGGUAACUUUAUUGACCCCCAGCU	6290
CD52-65	CD52	エクソン2	-		UAUUGACCCCCAGCUGGGCACUGCU	6291
CD52-66	CD52	エクソン2	-		CCCCUACAUCAUUACCCCCCUAUUU	6292
CD52-67	CD52	エクソン2	-		CCCCCUAUUUUGGCUGUUGCCCCCA	6293
CD52-68	CD52	エクソン2	-		GCACUGCCUGUCAACUUCUACAACC	6294
CD52-69	CD52	エクソン2	-		UCAACUUCUACAACCUGGUGAUGUC	6295

【０５１４】

【表１－１４７】

CD52-70	CD52	エクソン2	-		GUCUGGCAUCAACCCCUCCCAAAGA	6296
CD52-71	CD52	エクソン2	-		UGGCAUCAACCCCUCCCAAAGAUGG	6297
CD52-72	CD52	エクソン2	-		GGCAUCAACCCCUCCCAAAGAUGGA	6298
CD52-73	CD52	エクソン2	-		GCAUCAACCCCUCCCAAAGAUGGAG	6299
CD52-74	CD52	エクソン2	-		AUGGAGGGGAUUCUCUUGCGAGUGA	6300
CD52-75	CD52	エクソン2	-		GAGGGGAUUCUCUUGCGAGUGAUGG	6301
CD52-76	CD52	エクソン2	-		UGCGAGUGAUGGUGGCAGCUGUUUC	6302
CD52-77	CD52	エクソン2	-		GCGAGUGAUGGUGGCAGCUGUUUCA	6303
CD52-78	CD52	エクソン2	-		CGAGUGAUGGUGGCAGCUGUUUCAG	6304
CD52-79	CD52	エクソン2	-		GAGUGAUGGUGGCAGCUGUUUCAGG	6305
CD52-80	CD52	エクソン2	-		UGGUGGCAGCUGUUUCAGGGGGCAC	6306
CD52-81	CD52	エクソン2	-		GGUGGCAGCUGUUUCAGGGGGCACA	6307
CD52-82	CD52	エクソン2	-		AGCUGUUUCAGGGGGCACAGGGCUA	6308
CD52-83	CD52	エクソン2	-		CGUGUCACCUCAACUGAAGCAGAAG	6309
CD52-84	CD52	エクソン2	-		GUCACCUCAACUGAAGCAGAAGAGG	6310
CD52-85	CD52	エクソン2	-		CAACUGAAGCAGAAGAGGUGGAUUA	6311
CD52-86	CD52	エクソン2	-		AAGCAGAAGAGGUGGAUUAUGGCAU	6312
CD52-87	CD52	エクソン2	-		GAUUAUGGCAUUGGCCACGAAGAAA	6313
CD52-88	CD52	エクソン2	-		AGGAAAAUGCCUCCGCUUAUGUUGC	6314
CD52-89	CD52	エクソン2	-		CCUCCGCUUAUGUUGCUGGAUGCUG	6315
CD52-90	CD52	エクソン2	-		CUCCGCUUAUGUUGCUGGAUGCUGA	6316
CD52-91	CD52	エクソン2	-		UCCGCUUAUGUUGCUGGAUGCUGAG	6317
CD52-92	CD52	エクソン2	-		AUGUUGCUGGAUGCUGAGGGGCUGC	6318
CD52-93	CD52	エクソン2	-		GCUGGAUGCUGAGGGGCUGCUGGUU	6319
CD52-94	CD52	エクソン2	-		GAUGCUGAGGGGCUGCUGGUUUGGC	6320

【０５１５】

【表１－１４８】

CD52-95	CD52	エクソン2	-		UCCUGAGAGUCCAGUUUGUAUCUGU	6321
CD52-96	CD52	エクソン2	-		UGAGAGUCCAGUUUGUAUCUGUAGG	6322
CD52-97	CD52	エクソン2	-		CAGUUUGUAUCUGUAGGAGGAGAAG	6323
CD52-98	CD52	エクソン2	-		AGUUUGUAUCUGUAGGAGGAGAAGU	6324
FKBP1A-1	FKBP1A	エクソン1	+		CGCGCGCCGUGUGGGGCGCGCACGC	6325
FKBP1A-2	FKBP1A	エクソン1	+		GCGCGCCGUGUGGGGCGCGCACGCA	6326
FKBP1A-3	FKBP1A	エクソン1	+		GCCGUGUGGGGCGCGCACGCAGGGC	6327
FKBP1A-4	FKBP1A	エクソン1	+		CCGUGUGGGGCGCGCACGCAGGGCU	6328
FKBP1A-5	FKBP1A	エクソン1	+		GGGCGCGCACGCAGGGCUGGGCGUG	6329
FKBP1A-6	FKBP1A	エクソン1	+		GGCGCGCACGCAGGGCUGGGCGUGA	6330
FKBP1A-7	FKBP1A	エクソン1	+		GCGCGCACGCAGGGCUGGGCGUGAG	6331
FKBP1A-8	FKBP1A	エクソン1	+		CGCGCACGCAGGGCUGGGCGUGAGG	6332
FKBP1A-9	FKBP1A	エクソン1	+		GGCGUGAGGGGGCGUGCGCGUGCGC	6333
FKBP1A-10	FKBP1A	エクソン1	+		GUGCGCGUGCGCAGGCGACGCGCCG	6334
FKBP1A-11	FKBP1A	エクソン1	+		UGCGCAGGCGACGCGCCGAGGUACU	6335
FKBP1A-12	FKBP1A	エクソン1	+		CGCGCCGAGGUACUAGGCAGAGCCG	6336
FKBP1A-13	FKBP1A	エクソン1	+		UAGGCAGAGCCGUGGAACCGCCGCC	6337
FKBP1A-14	FKBP1A	エクソン1	+		CGUGGAACCGCCGCCAGGUCGCUGU	6338
FKBP1A-15	FKBP1A	エクソン1	+		GCCCGCUCAGCGUCCGCCGCCGCCA	6339
FKBP1A-16	FKBP1A	エクソン1	+		CCCGCUCAGCGUCCGCCGCCGCCAU	6340
FKBP1A-17	FKBP1A	エクソン1	+		GCGUCCGCCGCCGCCAUGGGAGUGC	6341
FKBP1A-18	FKBP1A	エクソン1	+		UCCGCCGCCGCCAUGGGAGUGCAGG	6342
FKBP1A-19	FKBP1A	エクソン1	+		GAGUGCAGGUGGAAACCAUCUCCCC	6343
FKBP1A-20	FKBP1A	エクソン1	+		AGGUGGAAACCAUCUCCCCAGGAGA	6344
FKBP1A-21	FKBP1A	エクソン1	+		CAUCUCCCCAGGAGACGGUGAGUAG	6345

【０５１６】

【表１－１４９】

FKBP1A-22	FKBP1A	エクソン1	+		CCAGGAGACGGUGAGUAGUGGCGCG	6346
FKBP1A-23	FKBP1A	エクソン1	+		GGAGACGGUGAGUAGUGGCGCGCGG	6347
FKBP1A-24	FKBP1A	エクソン1	-		CCGCGCGCCACUACUCACCGUCUCC	6348
FKBP1A-25	FKBP1A	エクソン1	-		CGCGCGCCACUACUCACCGUCUCCU	6349
FKBP1A-26	FKBP1A	エクソン1	-		GCGCGCCACUACUCACCGUCUCCUG	6350
FKBP1A-27	FKBP1A	エクソン1	-		CACUACUCACCGUCUCCUGGGGAGA	6351
FKBP1A-28	FKBP1A	エクソン1	-		GAGAUGGUUUCCACCUGCACUCCCA	6352
FKBP1A-29	FKBP1A	エクソン1	-		AUGGUUUCCACCUGCACUCCCAUGG	6353
FKBP1A-30	FKBP1A	エクソン1	-		GUUUCCACCUGCACUCCCAUGGCGG	6354
FKBP1A-31	FKBP1A	エクソン1	-		UCCACCUGCACUCCCAUGGCGGCGG	6355
FKBP1A-32	FKBP1A	エクソン1	-		UCCCAUGGCGGCGGCGGACGCUGAG	6356
FKBP1A-33	FKBP1A	エクソン1	-		CCCAUGGCGGCGGCGGACGCUGAGC	6357
FKBP1A-34	FKBP1A	エクソン1	-		AUGGCGGCGGCGGACGCUGAGCGGG	6358
FKBP1A-35	FKBP1A	エクソン1	-		UGGCGGCGGCGGACGCUGAGCGGGC	6359
FKBP1A-36	FKBP1A	エクソン1	-		CGGCGGCGGACGCUGAGCGGGCGGG	6360
FKBP1A-37	FKBP1A	エクソン1	-		GACGCUGAGCGGGCGGGCGGCGCGA	6361
FKBP1A-38	FKBP1A	エクソン1	-		ACGCUGAGCGGGCGGGCGGCGCGAC	6362
FKBP1A-39	FKBP1A	エクソン1	-		CUGAGCGGGCGGGCGGCGCGACGGG	6363
FKBP1A-40	FKBP1A	エクソン1	-		CGGGCGGGCGGCGCGACGGGCGGCG	6364
FKBP1A-41	FKBP1A	エクソン1	-		CGGGCGGCGUGGACCAACAGCGACC	6365
FKBP1A-42	FKBP1A	エクソン1	-		GCGGCGUGGACCAACAGCGACCUGG	6366
FKBP1A-43	FKBP1A	エクソン1	-		GCGUGGACCAACAGCGACCUGGCGG	6367
FKBP1A-44	FKBP1A	エクソン1	-		CAACAGCGACCUGGCGGCGGUUCCA	6368
FKBP1A-45	FKBP1A	エクソン1	-		GGUUCCACGGCUCUGCCUAGUACCU	6369
FKBP1A-46	FKBP1A	エクソン1	-		CCCAGCCCUGCGUGCGCGCCCCACA	6370

【０５１７】

【表１－１５０】

FKBP1A-47	FKBP1A	エクソン2	+		CCUCAGGGCGCACCUUCCCCAAGCG	6371
FKBP1A-48	FKBP1A	エクソン2	+		UUCCCCAAGCGCGGCCAGACCUGCG	6372
FKBP1A-49	FKBP1A	エクソン2	+		GCCAGACCUGCGUGGUGCACUACAC	6373
FKBP1A-50	FKBP1A	エクソン2	+		UGCGUGGUGCACUACACCGGUGAGU	6374
FKBP1A-51	FKBP1A	エクソン2	+		GCGUGGUGCACUACACCGGUGAGUC	6375
FKBP1A-52	FKBP1A	エクソン2	+		CGUGGUGCACUACACCGGUGAGUCG	6376
FKBP1A-53	FKBP1A	エクソン2	+		GUGGUGCACUACACCGGUGAGUCGG	6377
FKBP1A-54	FKBP1A	エクソン2	+		CUACACCGGUGAGUCGGGGGCCCAG	6378
FKBP1A-55	FKBP1A	エクソン2	+		UACACCGGUGAGUCGGGGGCCCAGC	6379
FKBP1A-56	FKBP1A	エクソン2	+		ACACCGGUGAGUCGGGGGCCCAGCG	6380
FKBP1A-57	FKBP1A	エクソン2	+		CCGGUGAGUCGGGGGCCCAGCGGGG	6381
FKBP1A-58	FKBP1A	エクソン2	-		GACUCACCGGUGUAGUGCACCACGC	6382
FKBP1A-59	FKBP1A	エクソン2	-		ACCGGUGUAGUGCACCACGCAGGUC	6383
FKBP1A-60	FKBP1A	エクソン2	-		UGCACCACGCAGGUCUGGCCGCGCU	6384
FKBP1A-61	FKBP1A	エクソン2	-		GCACCACGCAGGUCUGGCCGCGCUU	6385
FKBP1A-62	FKBP1A	エクソン2	-		CACCACGCAGGUCUGGCCGCGCUUG	6386
FKBP1A-63	FKBP1A	エクソン2	-		ACGCAGGUCUGGCCGCGCUUGGGGA	6387
FKBP1A-64	FKBP1A	エクソン2	-		CCGCGCUUGGGGAAGGUGCGCCCUG	6388
FKBP1A-65	FKBP1A	エクソン2	-		AAGGUGCGCCCUGAGGAGACAGAGA	6389
FKBP1A-66	FKBP1A	エクソン2	-		AGGUGCGCCCUGAGGAGACAGAGAC	6390
FKBP1A-67	FKBP1A	エクソン3	+		UCUUUUUCACAGGGAUGCUUGAAGA	6391
FKBP1A-68	FKBP1A	エクソン3	+		AGAUGGAAAGAAAUUUGAUUCCUCC	6392
FKBP1A-69	FKBP1A	エクソン3	+		GAUGGAAAGAAAUUUGAUUCCUCCC	6393
FKBP1A-70	FKBP1A	エクソン3	+		GAAACAAGCCCUUUAAGUUUAUGCU	6394
FKBP1A-71	FKBP1A	エクソン3	+		CCCUUUAAGUUUAUGCUAGGCAAGC	6395

【０５１８】

【表１－１５１】

FKBP1A-72	FKBP1A	エクソン3	+		UUUAAGUUUAUGCUAGGCAAGCAGG	6396
FKBP1A-73	FKBP1A	エクソン3	+		UGCUAGGCAAGCAGGAGGUGAUCCG	6397
FKBP1A-74	FKBP1A	エクソン3	+		AGGCAAGCAGGAGGUGAUCCGAGGC	6398
FKBP1A-75	FKBP1A	エクソン3	+		GGCAAGCAGGAGGUGAUCCGAGGCU	6399
FKBP1A-76	FKBP1A	エクソン3	+		AGGAGGUGAUCCGAGGCUGGGAAGA	6400
FKBP1A-77	FKBP1A	エクソン3	+		GGAGGUGAUCCGAGGCUGGGAAGAA	6401
FKBP1A-78	FKBP1A	エクソン3	+		GAGGUGAUCCGAGGCUGGGAAGAAG	6402
FKBP1A-79	FKBP1A	エクソン3	+		CGAGGCUGGGAAGAAGGGGUUGCCC	6403
FKBP1A-80	FKBP1A	エクソン3	-		AACAAAACAAAUGAGAGAGCAUACC	6404
FKBP1A-81	FKBP1A	エクソン3	-		ACAAAACAAAUGAGAGAGCAUACCU	6405
FKBP1A-82	FKBP1A	エクソン3	-		CUGGGCAACCCCUUCUUCCCAGCCU	6406
FKBP1A-83	FKBP1A	エクソン3	-		UCCUGCUUGCCUAGCAUAAACUUAA	6407
FKBP1A-84	FKBP1A	エクソン3	-		CCUGCUUGCCUAGCAUAAACUUAAA	6408
FKBP1A-85	FKBP1A	エクソン3	-		AAACUUAAAGGGCUUGUUUCUGUCC	6409
FKBP1A-86	FKBP1A	エクソン3	-		AACUUAAAGGGCUUGUUUCUGUCCC	6410
FKBP1A-87	FKBP1A	エクソン3	-		UUAAAGGGCUUGUUUCUGUCCCGGG	6411
FKBP1A-88	FKBP1A	エクソン4	+		UCCUUGUUCUUUUCACAGAUGAGUG	6412
FKBP1A-89	FKBP1A	エクソン4	+		CCUUGUUCUUUUCACAGAUGAGUGU	6413
FKBP1A-90	FKBP1A	エクソン4	+		UGACUAUAUCUCCAGAUUAUGCCUA	6414
FKBP1A-91	FKBP1A	エクソン4	+		CUCCAGAUUAUGCCUAUGGUGCCAC	6415
FKBP1A-92	FKBP1A	エクソン4	+		UCCAGAUUAUGCCUAUGGUGCCACU	6416
FKBP1A-93	FKBP1A	エクソン4	+		AUGCCUAUGGUGCCACUGGGCACCC	6417
FKBP1A-94	FKBP1A	エクソン4	+		CCACAUGCCACUCUCGUCUUCGAUG	6418
FKBP1A-95	FKBP1A	エクソン4	+		GUCUUCGAUGUGGAGCUUCUAAAAC	6419
FKBP1A-96	FKBP1A	エクソン4	+		GUGGAGCUUCUAAAACUGGAAUGAC	6420

【０５１９】

【表１－１５２】

FKBP1A-97	FKBP1A	エクソン4	+		GCUUCUAAAACUGGAAUGACAGGAA	6421
FKBP1A-98	FKBP1A	エクソン4	+		GCCUCCUCCCUUAGCUCCCUGUUCU	6422
FKBP1A-99	FKBP1A	エクソン4	+		CCUCCUCCCUUAGCUCCCUGUUCUU	6423
FKBP1A-100	FKBP1A	エクソン4	+		UCCCUUAGCUCCCUGUUCUUGGGUA	6424
FKBP1A-101	FKBP1A	エクソン4	+		AGCUCCCUGUUCUUGGGUAAGGAAA	6425
FKBP1A-102	FKBP1A	エクソン4	+		CUUGGGUAAGGAAAUGGAAUACUGA	6426
FKBP1A-103	FKBP1A	エクソン4	+		UUGGGUAAGGAAAUGGAAUACUGAA	6427
FKBP1A-104	FKBP1A	エクソン4	-		GUAUUCCAUUUCCUUACCCAAGAAC	6428
FKBP1A-105	FKBP1A	エクソン4	-		UAUUCCAUUUCCUUACCCAAGAACA	6429
FKBP1A-106	FKBP1A	エクソン4	-		UUCCUUACCCAAGAACAGGGAGCUA	6430
FKBP1A-107	FKBP1A	エクソン4	-		UCCUUACCCAAGAACAGGGAGCUAA	6431
FKBP1A-108	FKBP1A	エクソン4	-		UUACCCAAGAACAGGGAGCUAAGGG	6432
FKBP1A-109	FKBP1A	エクソン4	-		CCCAAGAACAGGGAGCUAAGGGAGG	6433
FKBP1A-110	FKBP1A	エクソン4	-		AGAAGCUCCACAUCGAAGACGAGAG	6434
FKBP1A-111	FKBP1A	エクソン4	-		CCACAUCGAAGACGAGAGUGGCAUG	6435
FKBP1A-112	FKBP1A	エクソン4	-		CAUCGAAGACGAGAGUGGCAUGUGG	6436
FKBP1A-113	FKBP1A	エクソン4	-		AUCGAAGACGAGAGUGGCAUGUGGU	6437
FKBP1A-114	FKBP1A	エクソン4	-		GAGUGGCAUGUGGUGGGAUGAUGCC	6438
FKBP1A-115	FKBP1A	エクソン4	-		AGUGGCAUGUGGUGGGAUGAUGCCU	6439
FKBP1A-116	FKBP1A	エクソン4	-		GGUGGGAUGAUGCCUGGGUGCCCAG	6440
FKBP1A-117	FKBP1A	エクソン4	-		AUGCCUGGGUGCCCAGUGGCACCAU	6441
FKBP1A-118	FKBP1A	エクソン4	-		GCCCAGUGGCACCAUAGGCAUAAUC	6442
FKBP1A-119	FKBP1A	エクソン4	-		GCAUAAUCUGGAGAUAUAGUCAGUU	6443
FKBP1A-120	FKBP1A	エクソン4	-		CCCACACUCAUCUGUGAAAAGAACA	6444
FKBP1A-121	FKBP1A	エクソン5	+		UUUUCUGUCCCCAACAGAUCUGCCA	6445

【０５２０】

【表１－１５３】

FKBP1A-122	FKBP1A	エクソン5	+		UCUGUCCCCAACAGAUCUGCCAUGG	6446
FKBP1A-123	FKBP1A	エクソン5	+		CUGUCCCCAACAGAUCUGCCAUGGA	6447
FKBP1A-124	FKBP1A	エクソン5	+		CCAACAGAUCUGCCAUGGAGGGAUC	6448
FKBP1A-125	FKBP1A	エクソン5	+		CCAGACAUGUGCACAUGAAUCCAUA	6449
FKBP1A-126	FKBP1A	エクソン5	+		UAUUCAUUUUAUUUUGUUUUCAUUU	6450
FKBP1A-127	FKBP1A	エクソン5	+		AUUCAUUUUAUUUUGUUUUCAUUUU	6451
FKBP1A-128	FKBP1A	エクソン5	+		UUCAUUUUAUUUUGUUUUCAUUUUG	6452
FKBP1A-129	FKBP1A	エクソン5	+		GGGUGAAGAUUCAGUUUCAGUCUUU	6453
FKBP1A-130	FKBP1A	エクソン5	+		GAUUCAGUUUCAGUCUUUUGGAUAU	6454
FKBP1A-131	FKBP1A	エクソン5	+		GGAUAUAGGUUUCCAAUUAAGUACA	6455
FKBP1A-132	FKBP1A	エクソン5	+		CAUGGUCAAGUAUUAACAGCACAAG	6456
FKBP1A-133	FKBP1A	エクソン5	+		GUCAAGUAUUAACAGCACAAGUGGU	6457
FKBP1A-134	FKBP1A	エクソン5	+		ACAAGUGGUAGGUUAACAUUAGAAU	6458
FKBP1A-135	FKBP1A	エクソン5	+		GGUAGGUUAACAUUAGAAUAGGAAU	6459
FKBP1A-136	FKBP1A	エクソン5	+		UUAACAUUAGAAUAGGAAUUGGUGU	6460
FKBP1A-137	FKBP1A	エクソン5	+		UAACAUUAGAAUAGGAAUUGGUGUU	6461
FKBP1A-138	FKBP1A	エクソン5	+		AACAUUAGAAUAGGAAUUGGUGUUG	6462
FKBP1A-139	FKBP1A	エクソン5	+		ACAUUAGAAUAGGAAUUGGUGUUGG	6463
FKBP1A-140	FKBP1A	エクソン5	+		CAUUAGAAUAGGAAUUGGUGUUGGG	6464
FKBP1A-141	FKBP1A	エクソン5	+		AUUAGAAUAGGAAUUGGUGUUGGGG	6465
FKBP1A-142	FKBP1A	エクソン5	+		UUAGAAUAGGAAUUGGUGUUGGGGG	6466
FKBP1A-143	FKBP1A	エクソン5	+		UAGAAUAGGAAUUGGUGUUGGGGGG	6467
FKBP1A-144	FKBP1A	エクソン5	+		AGAAUAGGAAUUGGUGUUGGGGGGG	6468
FKBP1A-145	FKBP1A	エクソン5	+		GCAAGAAUAUUUUAUUUUAAUUUUU	6469
FKBP1A-146	FKBP1A	エクソン5	+		GCGCUGCAAAGCCAUAGCAGAUUUG	6470

【０５２１】

【表１－１５４】

FKBP1A-147	FKBP1A	エクソン5	+		CCAUAGCAGAUUUGAGGCGCUGUUG	6471
FKBP1A-148	FKBP1A	エクソン5	+		UACUCUCCAAGUUGAGAGAUGUCUU	6472
FKBP1A-149	FKBP1A	エクソン5	+		ACUCUCCAAGUUGAGAGAUGUCUUU	6473
FKBP1A-150	FKBP1A	エクソン5	+		AAAUUAAAAGCCCUACCUAAAACUG	6474
FKBP1A-151	FKBP1A	エクソン5	+		UUAAAAGCCCUACCUAAAACUGAGG	6475
FKBP1A-152	FKBP1A	エクソン5	+		UAAAAGCCCUACCUAAAACUGAGGU	6476
FKBP1A-153	FKBP1A	エクソン5	+		AAAAGCCCUACCUAAAACUGAGGUG	6477
FKBP1A-154	FKBP1A	エクソン5	+		GCCCUACCUAAAACUGAGGUGGGGA	6478
FKBP1A-155	FKBP1A	エクソン5	+		CCCUACCUAAAACUGAGGUGGGGAU	6479
FKBP1A-156	FKBP1A	エクソン5	+		CCUACCUAAAACUGAGGUGGGGAUG	6480
FKBP1A-157	FKBP1A	エクソン5	+		AAGUAGAUCAUGUUCACUGCAAUGC	6481
FKBP1A-158	FKBP1A	エクソン5	+		UGUUCACUGCAAUGCUGGACACUAC	6482
FKBP1A-159	FKBP1A	エクソン5	+		GCUGGACACUACAGGUAUCUGUCCC	6483
FKBP1A-160	FKBP1A	エクソン5	+		CUGGACACUACAGGUAUCUGUCCCU	6484
FKBP1A-161	FKBP1A	エクソン5	+		UACAGGUAUCUGUCCCUGGGCCAGC	6485
FKBP1A-162	FKBP1A	エクソン5	+		ACAGGUAUCUGUCCCUGGGCCAGCA	6486
FKBP1A-163	FKBP1A	エクソン5	+		GCAGGGACCUCUGAAGCCUUCUUUG	6487
FKBP1A-164	FKBP1A	エクソン5	+		GUGGCCUUUUUUUUUUUUCAUCCUG	6488
FKBP1A-165	FKBP1A	エクソン5	+		UUUUUUCAUCCUGUGGUUUUUCUAA	6489
FKBP1A-166	FKBP1A	エクソン5	+		CCUGUGGUUUUUCUAAUGGACUUUC	6490
FKBP1A-167	FKBP1A	エクソン5	+		AACUUUAAUUGACAGUUUCAAUUGA	6491
FKBP1A-168	FKBP1A	エクソン5	+		GAAUGUUCUCUUAAGAAAAUGAUGC	6492
FKBP1A-169	FKBP1A	エクソン5	+		UCAGCAUCUCCUGUUUUUUGAUGCU	6493
FKBP1A-170	FKBP1A	エクソン5	+		GCUCCCUCUGCUGAUCUCAGUUUCC	6494
FKBP1A-171	FKBP1A	エクソン5	+		CCCUUUGCUGUCCUGUGUAGUGAUU	6495

【０５２２】

【表１－１５５】

FKBP1A-172	FKBP1A	エクソン5	+		UUAUUGCAAUAAAAGUGCUUUAUGC	6496
FKBP1A-173	FKBP1A	エクソン5	+		GCCGGCUUUUCUCAGCUCUGUGUCA	6497
FKBP1A-174	FKBP1A	エクソン5	+		GGCUUUUCUCAGCUCUGUGUCAUGG	6498
FKBP1A-175	FKBP1A	エクソン5	+		GCUCUGUGUCAUGGUGGUUAUUUUC	6499
FKBP1A-176	FKBP1A	エクソン5	+		AUUUUCAGGUGCCUCCCCUGCCAUU	6500
FKBP1A-177	FKBP1A	エクソン5	-		ACCAUGACACAGAGCUGAGAAAAGC	6501
FKBP1A-178	FKBP1A	エクソン5	-		AAUAAUAAAACUUGAGACUCAUAAA	6502
FKBP1A-179	FKBP1A	エクソン5	-		AAAACUUGAGACUCAUAAAUGGUGC	6503
FKBP1A-180	FKBP1A	エクソン5	-		AAACUUGAGACUCAUAAAUGGUGCU	6504
FKBP1A-181	FKBP1A	エクソン5	-		AACUUGAGACUCAUAAAUGGUGCUG	6505
FKBP1A-182	FKBP1A	エクソン5	-		ACUUGAGACUCAUAAAUGGUGCUGG	6506
FKBP1A-183	FKBP1A	エクソン5	-		GAGACUCAUAAAUGGUGCUGGGGGA	6507
FKBP1A-184	FKBP1A	エクソン5	-		AGACUCAUAAAUGGUGCUGGGGGAA	6508
FKBP1A-185	FKBP1A	エクソン5	-		ACGAUUUCUCACCAAAUCACUACAC	6509
FKBP1A-186	FKBP1A	エクソン5	-		ACCAAAUCACUACACAGGACAGCAA	6510
FKBP1A-187	FKBP1A	エクソン5	-		CCAAAUCACUACACAGGACAGCAAA	6511
FKBP1A-188	FKBP1A	エクソン5	-		CAAAUCACUACACAGGACAGCAAAG	6512
FKBP1A-189	FKBP1A	エクソン5	-		UACACAGGACAGCAAAGGGGUGAGA	6513
FKBP1A-190	FKBP1A	エクソン5	-		ACACAGGACAGCAAAGGGGUGAGAA	6514
FKBP1A-191	FKBP1A	エクソン5	-		CACAGGACAGCAAAGGGGUGAGAAG	6515
FKBP1A-192	FKBP1A	エクソン5	-		ACAGCAAAGGGGUGAGAAGGGGCUG	6516
FKBP1A-193	FKBP1A	エクソン5	-		CAGCAAAGGGGUGAGAAGGGGCUGA	6517
FKBP1A-194	FKBP1A	エクソン5	-		CAAAGGGGUGAGAAGGGGCUGAGGG	6518
FKBP1A-195	FKBP1A	エクソン5	-		AGAAGGGGCUGAGGGAGGAAAAGCC	6519
FKBP1A-196	FKBP1A	エクソン5	-		AAAGCCAGGAAACUGAGAUCAGCAG	6520

【０５２３】

【表１－１５６】

FKBP1A-197	FKBP1A	エクソン5	-		AAGCCAGGAAACUGAGAUCAGCAGA	6521
FKBP1A-198	FKBP1A	エクソン5	-		CAGAGGGAGCCAAGCAUCAAAAAAC	6522
FKBP1A-199	FKBP1A	エクソン5	-		CAUCAUUUUCUUAAGAGAACAUUCA	6523
FKBP1A-200	FKBP1A	エクソン5	-		GAGAACAUUCAAGGAUUUGUCAUGA	6524
FKBP1A-201	FKBP1A	エクソン5	-		ACAUUCAAGGAUUUGUCAUGAUGGC	6525
FKBP1A-202	FKBP1A	エクソン5	-		CAUUCAAGGAUUUGUCAUGAUGGCU	6526
FKBP1A-203	FKBP1A	エクソン5	-		UUUGUCAUGAUGGCUGGGCUUUCAC	6527
FKBP1A-204	FKBP1A	エクソン5	-		UUGUCAUGAUGGCUGGGCUUUCACU	6528
FKBP1A-205	FKBP1A	エクソン5	-		CUGUCAAUUAAAGUUCUUAAGAUUU	6529
FKBP1A-206	FKBP1A	エクソン5	-		AUUAAAGUUCUUAAGAUUUAGGAAG	6530
FKBP1A-207	FKBP1A	エクソン5	-		AAAGUUCUUAAGAUUUAGGAAGUGG	6531
FKBP1A-208	FKBP1A	エクソン5	-		UUAAGAUUUAGGAAGUGGUGGAGCU	6532
FKBP1A-209	FKBP1A	エクソン5	-		CCUGAAAGUCCAUUAGAAAAACCAC	6533
FKBP1A-210	FKBP1A	エクソン5	-		AAAACCACAGGAUGAAAAAAAAAAA	6534
FKBP1A-211	FKBP1A	エクソン5	-		UGAAAAAAAAAAAAAGGCCACAAAGA	6535
FKBP1A-212	FKBP1A	エクソン5	-		AAAAAGGCCACAAAGAAGGCUUCAG	6536
FKBP1A-213	FKBP1A	エクソン5	-		CAAAGAAGGCUUCAGAGGUCCCUGC	6537
FKBP1A-214	FKBP1A	エクソン5	-		AGGCUUCAGAGGUCCCUGCUGGCCC	6538
FKBP1A-215	FKBP1A	エクソン5	-		GGCUUCAGAGGUCCCUGCUGGCCCA	6539
FKBP1A-216	FKBP1A	エクソン5	-		UGCAGUGAACAUGAUCUACUUUCAA	6540
FKBP1A-217	FKBP1A	エクソン5	-		GAACAUGAUCUACUUUCAAAGGCAG	6541
FKBP1A-218	FKBP1A	エクソン5	-		AACAUGAUCUACUUUCAAAGGCAGA	6542
FKBP1A-219	FKBP1A	エクソン5	-		UCUACUUUCAAAGGCAGAGGGUUUA	6543
FKBP1A-220	FKBP1A	エクソン5	-		CUACUUUCAAAGGCAGAGGGUUUAA	6544
FKBP1A-221	FKBP1A	エクソン5	-		UACUUUCAAAGGCAGAGGGUUUAAG	6545

【０５２４】

【表１－１５７】

FKBP1A-222	FKBP1A	エクソン5	-		UUUCAAAGGCAGAGGGUUUAAGGGG	6546
FKBP1A-223	FKBP1A	エクソン5	-		UUCAAAGGCAGAGGGUUUAAGGGGA	6547
FKBP1A-224	FKBP1A	エクソン5	-		AAAGGCAGAGGGUUUAAGGGGAGGG	6548
FKBP1A-225	FKBP1A	エクソン5	-		AAGGCAGAGGGUUUAAGGGGAGGGU	6549
FKBP1A-226	FKBP1A	エクソン5	-		GCAGAGGGUUUAAGGGGAGGGUGGG	6550
FKBP1A-227	FKBP1A	エクソン5	-		CAGAGGGUUUAAGGGGAGGGUGGGU	6551
FKBP1A-228	FKBP1A	エクソン5	-		GGUUUAAGGGGAGGGUGGGUGGGAA	6552
FKBP1A-229	FKBP1A	エクソン5	-		UUAAGGGGAGGGUGGGUGGGAAUGG	6553
FKBP1A-230	FKBP1A	エクソン5	-		AGGGGAGGGUGGGUGGGAAUGGUGG	6554
FKBP1A-231	FKBP1A	エクソン5	-		GGGUGGGUGGGAAUGGUGGAGGCAA	6555
FKBP1A-232	FKBP1A	エクソン5	-		CUCUCCCCAUCCCCACCUCAGUUUU	6556
FKBP1A-233	FKBP1A	エクソン5	-		CCCCAUCCCCACCUCAGUUUUAGGU	6557
FKBP1A-234	FKBP1A	エクソン5	-		CCCAUCCCCACCUCAGUUUUAGGUA	6558
FKBP1A-235	FKBP1A	エクソン5	-		UUUAACCCAAAGACAUCUCUCAACU	6559
FKBP1A-236	FKBP1A	エクソン5	-		CCUCAACAGCGCCUCAAAUCUGCUA	6560
FKBP1A-237	FKBP1A	エクソン5	-		GUUAAUACUUGACCAUGUACUUAAU	6561
FKBP1A-238	FKBP1A	エクソン5	-		AAAACAAAAUAAAAUGAAUAACUUG	6562
FKBP1A-239	FKBP1A	エクソン5	-		AAUAAAAUGAAUAACUUGAGGUUUA	6563
FKBP1A-240	FKBP1A	エクソン5	-		ACUUGAGGUUUAUGGCAUAUAGUUU	6564
FKBP1A-241	FKBP1A	エクソン5	-		UAUAGUUUAGGUAAACACACAUACG	6565
FKBP1A-242	FKBP1A	エクソン5	-		UAGGUAAACACACAUACGAGGAGAA	6566
FKBP1A-243	FKBP1A	エクソン5	-		AGGUAAACACACAUACGAGGAGAAA	6567
FKBP1A-244	FKBP1A	エクソン5	-		GGUAAACACACAUACGAGGAGAAAG	6568
FKBP1A-245	FKBP1A	エクソン5	-		CACACAUACGAGGAGAAAGGGGAAG	6569
FKBP1A-246	FKBP1A	エクソン5	-		GAGGAGAAAGGGGAAGAGGAAACAG	6570

【０５２５】

【表１－１５８】

FKBP1A-247	FKBP1A	エクソン5	-		AAAGGGGAAGAGGAAACAGAGGUGU	6571
FKBP1A-248	FKBP1A	エクソン5	-		GCUGAGUGACAGAACACAUUCAGUC	6572
FKBP1A-249	FKBP1A	エクソン5	-		CUGAGUGACAGAACACAUUCAGUCA	6573
FKBP1A-250	FKBP1A	エクソン5	-		AGUCAGGGCAGAUGUCUAUACAAAG	6574
FKBP1A-251	FKBP1A	エクソン5	-		GGGCAGAUGUCUAUACAAAGUGGAG	6575
FKBP1A-252	FKBP1A	エクソン5	-		UCUAUACAAAGUGGAGUGGAACAUC	6576
FKBP1A-253	FKBP1A	エクソン5	-		GUGGAACAUCAGGAAAAGCUCCAUA	6577
FKBP1A-254	FKBP1A	エクソン5	-		CCAUAUGGAUUCAUGUGCACAUGUC	6578
FKBP1A-255	FKBP1A	エクソン5	-		UAUGGAUUCAUGUGCACAUGUCUGG	6579
FKBP1A-256	FKBP1A	エクソン5	-		UGUCUGGAGGCACCAGAUCCCUCCA	6580
FKBP1A-257	FKBP1A	エクソン5	-		CCAGAUCCCUCCAUGGCAGAUCUGU	6581
FKBP1A-258	FKBP1A	エクソン5	-		CAGAUCCCUCCAUGGCAGAUCUGUU	6582
FKBP1A-259	FKBP1A	エクソン5	-		AGAUCCCUCCAUGGCAGAUCUGUUG	6583
4261_1_3	CIITA	1	+	chr16_10877214_10877239	GUGAUGAGGCUGUGUGCUUCUGAGC	6750
4261_1_4	CIITA	1	+	chr16_10877215_10877240	UGAUGAGGCUGUGUGCUUCUGAGCU	6751
4261_1_6	CIITA	1	+	chr16_10877225_10877250	GUGUGCUUCUGAGCUGGGCAUCCGA	6752
4261_1_9	CIITA	1	+	chr16_10877234_10877259	UGAGCUGGGCAUCCGAAGGCAUCCU	6753
4261_1_12	CIITA	1	+	chr16_10877235_10877260	GAGCUGGGCAUCCGAAGGCAUCCUU	6754
4261_1_14	CIITA	1	+	chr16_10877236_10877261	AGCUGGGCAUCCGAAGGCAUCCUUG	6755
4261_1_17	CIITA	1	+	chr16_10877245_10877270	UCCGAAGGCAUCCUUGGGGAAGCUG	6756
4261_1_18	CIITA	1	+	chr16_10877246_10877271	CCGAAGGCAUCCUUGGGGAAGCUGA	6757
4261_1_21	CIITA	1	+	chr16_10877253_10877278	CAUCCUUGGGGAAGCUGAGGGCACG	6758
4261_1_25	CIITA	1	+	chr16_10877256_10877281	CCUUGGGGAAGCUGAGGGCACGAGG	6759
4261_1_26	CIITA	1	+	chr16_10877257_10877282	CUUGGGGAAGCUGAGGGCACGAGGA	6760
4261_1_27	CIITA	1	+	chr16_10877258_10877283	UUGGGGAAGCUGAGGGCACGAGGAG	6761

【０５２６】

【表１－１５９】

4261_1_30	CIITA	1	+	chr16_10877272_10877297	GGCACGAGGAGGGGCUGCCAGACUC	6762
4261_1_33	CIITA	1	+	chr16_10877273_10877298	GCACGAGGAGGGGCUGCCAGACUCC	6763
4261_1_34	CIITA	1	+	chr16_10877286_10877311	CUGCCAGACUCCGGGAGCUGCUGCC	6764
4261_1_37	CIITA	1	+	chr16_10877290_10877315	CAGACUCCGGGAGCUGCUGCCUGGC	6765
4261_1_38	CIITA	1	+	chr16_10877291_10877316	AGACUCCGGGAGCUGCUGCCUGGCU	6766
4261_1_39	CIITA	1	+	chr16_10877315_10877340	UGGGAUUCCUACACAAUGCGUUGCC	6767
4261_1_42	CIITA	1	+	chr16_10877331_10877356	UGCGUUGCCUGGCUCCACGCCCUGC	6768
4261_1_43	CIITA	1	+	chr16_10877332_10877357	GCGUUGCCUGGCUCCACGCCCUGCU	6769
4261_1_46	CIITA	1	+	chr16_10877355_10877380	CUGGGUCCUACCUGUCAGAGCCCCA	6770
4261_1_47	CIITA	1	+	chr16_10877363_10877388	UACCUGUCAGAGCCCCAAGGUAAAA	6771
4261_1_50	CIITA	1	+	chr16_10877367_10877392	UGUCAGAGCCCCAAGGUAAAAAGGC	6772
4261_1_52	CIITA	1	+	chr16_10877368_10877393	GUCAGAGCCCCAAGGUAAAAAGGCC	6773
4261_1_53	CIITA	1	-	chr16_10877186_10877211	GGAGUAGUGAUACCAGUCACCAGUU	6774
4261_1_56	CIITA	1	-	chr16_10877187_10877212	CGGAGUAGUGAUACCAGUCACCAGU	6775
4261_1_62	CIITA	1	-	chr16_10877249_10877274	CCCUCAGCUUCCCCAAGGAUGCCUU	6776
4261_1_64	CIITA	1	-	chr16_10877259_10877284	CCUCCUCGUGCCCUCAGCUUCCCCA	6777
4261_1_66	CIITA	1	-	chr16_10877292_10877317	CAGCCAGGCAGCAGCUCCCGGAGUC	6778
4261_1_68	CIITA	1	-	chr16_10877299_10877324	GGAAUCCCAGCCAGGCAGCAGCUCC	6779
4261_1_71	CIITA	1	-	chr16_10877312_10877337	AACGCAUUGUGUAGGAAUCCCAGCC	6780
4261_1_72	CIITA	1	-	chr16_10877325_10877350	CGUGGAGCCAGGCAACGCAUUGUGU	6781
4261_1_75	CIITA	1	-	chr16_10877341_10877366	GUAGGACCCAGCAGGGCGUGGAGCC	6782
4261_1_76	CIITA	1	-	chr16_10877348_10877373	CUGACAGGUAGGACCCAGCAGGGCG	6783
4261_1_79	CIITA	1	-	chr16_10877353_10877378	GGGCUCUGACAGGUAGGACCCAGCA	6784
4261_1_80	CIITA	1	-	chr16_10877354_10877379	GGGGCUCUGACAGGUAGGACCCAGC	6785
4261_1_87	CIITA	1	-	chr16_10877364_10877389	UUUUUACCUUGGGGCUCUGACAGGU	6786

【０５２７】

【表１－１６０】

4261_1_89	CIITA	1	-	chr16_10877368_10877393	GGCCUUUUUACCUUGGGGCUCUGAC	6787
4261_2_4	CIITA	2	+	chr16_10895277_10895302	CCAGGCAGCUCACAGUGUGCCACCA	6788
4261_2_7	CIITA	2	+	chr16_10895283_10895308	AGCUCACAGUGUGCCACCAUGGAGU	6789
4261_2_9	CIITA	2	+	chr16_10895284_10895309	GCUCACAGUGUGCCACCAUGGAGUU	6790
4261_2_10	CIITA	2	+	chr16_10895285_10895310	CUCACAGUGUGCCACCAUGGAGUUG	6791
4261_2_12	CIITA	2	+	chr16_10895296_10895321	CCACCAUGGAGUUGGGGCCCCUAGA	6792
4261_2_13	CIITA	2	+	chr16_10895299_10895324	CCAUGGAGUUGGGGCCCCUAGAAGG	6793
4261_2_16	CIITA	2	+	chr16_10895307_10895332	UUGGGGCCCCUAGAAGGUGGCUACC	6794
4261_2_21	CIITA	2	+	chr16_10895364_10895389	UGCCUCUACCACUUCUAUGACCAGA	6795
4261_2_22	CIITA	2	+	chr16_10895370_10895395	UACCACUUCUAUGACCAGAUGGACC	6796
4261_2_24	CIITA	2	+	chr16_10895374_10895399	ACUUCUAUGACCAGAUGGACCUGGC	6797
4261_2_31	CIITA	2	+	chr16_10895401_10895426	GAGAAGAAGAGAUUGAGCUCUACUC	6798
4261_2_33	CIITA	2	+	chr16_10895404_10895429	AAGAAGAGAUUGAGCUCUACUCAGG	6799
4261_2_34	CIITA	2	+	chr16_10895405_10895430	AGAAGAGAUUGAGCUCUACUCAGGU	6800
4261_2_36	CIITA	2	+	chr16_10895420_10895445	CUACUCAGGUGGGCCCUCCUCCCUC	6801
4261_2_38	CIITA	2	-	chr16_10895275_10895300	GUGGCACACUGUGAGCUGCCUGGGA	6802
4261_2_40	CIITA	2	-	chr16_10895276_10895301	GGUGGCACACUGUGAGCUGCCUGGG	6803
4261_2_43	CIITA	2	-	chr16_10895279_10895304	CAUGGUGGCACACUGUGAGCUGCCU	6804
4261_2_44	CIITA	2	-	chr16_10895280_10895305	CCAUGGUGGCACACUGUGAGCUGCC	6805
4261_2_49	CIITA	2	-	chr16_10895299_10895324	CCUUCUAGGGGCCCCAACUCCAUGG	6806
4261_2_50	CIITA	2	-	chr16_10895302_10895327	CCACCUUCUAGGGGCCCCAACUCCA	6807
4261_2_51	CIITA	2	-	chr16_10895316_10895341	GAAGCUCCAGGUAGCCACCUUCUAG	6808
4261_2_52	CIITA	2	-	chr16_10895317_10895342	AGAAGCUCCAGGUAGCCACCUUCUA	6809
4261_2_54	CIITA	2	-	chr16_10895318_10895343	AAGAAGCUCCAGGUAGCCACCUUCU	6810
4261_2_57	CIITA	2	-	chr16_10895333_10895358	GUCAGCAUCGCUGUUAAGAAGCUCC	6811

【０５２８】

【表１－１６１】

4261_2_60	CIITA	2	-	chr16_10895360_10895385	GUCAUAGAAGUGGUAGAGGCACAGG	6812
4261_2_61	CIITA	2	-	chr16_10895361_10895386	GGUCAUAGAAGUGGUAGAGGCACAG	6813
4261_2_62	CIITA	2	-	chr16_10895362_10895387	UGGUCAUAGAAGUGGUAGAGGCACA	6814
4261_2_64	CIITA	2	-	chr16_10895363_10895388	CUGGUCAUAGAAGUGGUAGAGGCAC	6815
4261_2_67	CIITA	2	-	chr16_10895369_10895394	GUCCAUCUGGUCAUAGAAGUGGUAG	6816
4261_2_69	CIITA	2	-	chr16_10895375_10895400	AGCCAGGUCCAUCUGGUCAUAGAAG	6817
4261_2_74	CIITA	2	-	chr16_10895387_10895412	CUCUUCUUCUCCAGCCAGGUCCAUC	6818
4261_2_75	CIITA	2	-	chr16_10895396_10895421	GAGCUCAAUCUCUUCUUCUCCAGCC	6819
4261_3_4	CIITA	3	+	chr16_10895681_10895706	CACCAUCAACUGCGACCAGUUCAGC	6820
4261_3_7	CIITA	3	+	chr16_10895697_10895722	CAGUUCAGCAGGCUGUUGUGUGACA	6821
4261_3_8	CIITA	3	+	chr16_10895701_10895726	UCAGCAGGCUGUUGUGUGACAUGGA	6822
4261_3_15	CIITA	3	+	chr16_10895717_10895742	UGACAUGGAAGGUGAUGAAGAGACC	6823
4261_3_16	CIITA	3	+	chr16_10895718_10895743	GACAUGGAAGGUGAUGAAGAGACCA	6824
4261_3_18	CIITA	3	+	chr16_10895721_10895746	AUGGAAGGUGAUGAAGAGACCAGGG	6825
4261_3_19	CIITA	3	+	chr16_10895737_10895762	AGACCAGGGAGGCUUAUGCCAAUAU	6826
4261_3_23	CIITA	3	+	chr16_10895742_10895767	AGGGAGGCUUAUGCCAAUAUCGGUG	6827
4261_3_26	CIITA	3	-	chr16_10895663_10895688	GAUGGUGUCUGUGUCGGGUUCUGGG	6828
4261_3_30	CIITA	3	-	chr16_10895666_10895691	GUUGAUGGUGUCUGUGUCGGGUUCU	6829
4261_3_32	CIITA	3	-	chr16_10895667_10895692	AGUUGAUGGUGUCUGUGUCGGGUUC	6830
4261_3_35	CIITA	3	-	chr16_10895673_10895698	GGUCGCAGUUGAUGGUGUCUGUGUC	6831
4261_3_36	CIITA	3	-	chr16_10895674_10895699	UGGUCGCAGUUGAUGGUGUCUGUGU	6832
4261_3_38	CIITA	3	-	chr16_10895686_10895711	AGCCUGCUGAACUGGUCGCAGUUGA	6833
4261_3_39	CIITA	3	-	chr16_10895699_10895724	CAUGUCACACAACAGCCUGCUGAAC	6834
4261_3_44	CIITA	3	-	chr16_10895743_10895768	UCACCGAUAUUGGCAUAAGCCUCCC	6835
4261_3_46	CIITA	3	-	chr16_10895758_10895783	GGCUCAGGUGCUUCCUCACCGAUAU	6836

【０５２９】

【表１－１６２】

4261_4_2	CIITA	4	+	chr16_10898650_10898675	CUUUUCCUUGUCUGGGCAGCGGAAC	6837
4261_4_8	CIITA	4	+	chr16_10898668_10898693	GCGGAACUGGACCAGUAUGUCUUCC	6838
4261_4_10	CIITA	4	+	chr16_10898680_10898705	CAGUAUGUCUUCCAGGACUCCCAGC	6839
4261_4_13	CIITA	4	+	chr16_10898683_10898708	UAUGUCUUCCAGGACUCCCAGCUGG	6840
4261_4_14	CIITA	4	+	chr16_10898684_10898709	AUGUCUUCCAGGACUCCCAGCUGGA	6841
4261_4_18	CIITA	4	+	chr16_10898695_10898720	GACUCCCAGCUGGAGGGCCUGAGCA	6842
4261_4_19	CIITA	4	+	chr16_10898716_10898741	AGCAAGGACAUUUUCAGUAAGUUUG	6843
4261_4_21	CIITA	4	+	chr16_10898719_10898744	AAGGACAUUUUCAGUAAGUUUGUGG	6844
4261_4_22	CIITA	4	+	chr16_10898720_10898745	AGGACAUUUUCAGUAAGUUUGUGGU	6845
4261_4_24	CIITA	4	+	chr16_10898723_10898748	ACAUUUUCAGUAAGUUUGUGGUGGG	6846
4261_4_25	CIITA	4	+	chr16_10898724_10898749	CAUUUUCAGUAAGUUUGUGGUGGGU	6847
4261_4_28	CIITA	4	-	chr16_10898658_10898683	CUGGUCCAGUUCCGCUGCCCAGACA	6848
4261_4_30	CIITA	4	-	chr16_10898682_10898707	CAGCUGGGAGUCCUGGAAGACAUAC	6849
4261_4_31	CIITA	4	-	chr16_10898694_10898719	GCUCAGGCCCUCCAGCUGGGAGUCC	6850
4261_4_35	CIITA	4	-	chr16_10898702_10898727	AUGUCCUUGCUCAGGCCCUCCAGCU	6851
4261_4_38	CIITA	4	-	chr16_10898703_10898728	AAUGUCCUUGCUCAGGCCCUCCAGC	6852
4261_4_41	CIITA	4	-	chr16_10898715_10898740	AAACUUACUGAAAAUGUCCUUGCUC	6853
4261_5_2	CIITA	5	+	chr16_10898906_10898931	UGGUUUUUCUCAAAGUAGAGCACAU	6854
4261_5_8	CIITA	5	+	chr16_10898924_10898949	AGCACAUAGGACCAGAUGAAGUGAU	6855
4261_5_12	CIITA	5	+	chr16_10898935_10898960	CCAGAUGAAGUGAUCGGUGAGAGUA	6856
4261_5_16	CIITA	5	+	chr16_10898954_10898979	AGAGUAUGGAGAUGCCAGCAGAAGU	6857
4261_5_17	CIITA	5	+	chr16_10898955_10898980	GAGUAUGGAGAUGCCAGCAGAAGUU	6858
4261_5_29	CIITA	5	-	chr16_10898938_10898963	CCAUACUCUCACCGAUCACUUCAUC	6859
4261_5_34	CIITA	5	-	chr16_10898971_10898996	UCUGACUUUUCUGCCCAACUUCUGC	6860
4261_6_3	CIITA	6	+	chr16_10901497_10901522	CAUGUUUUCUCUGCAGCCUUCCCAG	6861

【０５３０】

【表１－１６３】

4261_6_8	CIITA	6	+	chr16_10901506_10901531	UCUGCAGCCUUCCCAGAGGAGCUUC	6862
4261_6_12	CIITA	6	+	chr16_10901523_10901548	GGAGCUUCCGGCAGACCUGAAGCAC	6863
4261_6_15	CIITA	6	+	chr16_10901531_10901556	CGGCAGACCUGAAGCACUGGAAGCC	6864
4261_6_17	CIITA	6	+	chr16_10901539_10901564	CUGAAGCACUGGAAGCCAGGUGUGC	6865
4261_6_18	CIITA	6	+	chr16_10901540_10901565	UGAAGCACUGGAAGCCAGGUGUGCA	6866
4261_6_19	CIITA	6	+	chr16_10901544_10901569	GCACUGGAAGCCAGGUGUGCAGGGC	6867
4261_6_21	CIITA	6	+	chr16_10901547_10901572	CUGGAAGCCAGGUGUGCAGGGCAGG	6868
4261_6_22	CIITA	6	+	chr16_10901548_10901573	UGGAAGCCAGGUGUGCAGGGCAGGU	6869
4261_6_25	CIITA	6	-	chr16_10901516_10901541	AGGUCUGCCGGAAGCUCCUCUGGGA	6870
4261_6_28	CIITA	6	-	chr16_10901520_10901545	CUUCAGGUCUGCCGGAAGCUCCUCU	6871
4261_6_29	CIITA	6	-	chr16_10901521_10901546	GCUUCAGGUCUGCCGGAAGCUCCUC	6872
4261_6_33	CIITA	6	-	chr16_10901533_10901558	CUGGCUUCCAGUGCUUCAGGUCUGC	6873
4261_6_36	CIITA	6	-	chr16_10901541_10901566	CUGCACACCUGGCUUCCAGUGCUUC	6874
4261_7_1	CIITA	7	+	chr16_10902027_10902052	UUCCUCACAGCUGAGCCCCCCACUG	6875
4261_7_3	CIITA	7	+	chr16_10902034_10902059	CAGCUGAGCCCCCCACUGUGGUGAC	6876
4261_7_5	CIITA	7	+	chr16_10902048_10902073	ACUGUGGUGACUGGCAGUCUCCUAG	6877
4261_7_7	CIITA	7	+	chr16_10902049_10902074	CUGUGGUGACUGGCAGUCUCCUAGU	6878
4261_7_11	CIITA	7	+	chr16_10902108_10902133	CUGCCACUGCCUGCGCUGUUCAACC	6879
4261_7_12	CIITA	7	+	chr16_10902121_10902146	CGCUGUUCAACCAGGAGCCAGCCUC	6880
4261_7_16	CIITA	7	+	chr16_10902135_10902160	GAGCCAGCCUCCGGCCAGAUGCGCC	6881
4261_7_20	CIITA	7	+	chr16_10902166_10902191	AAACCGACCAGAUUCCCAGUAUGUU	6882
4261_7_22	CIITA	7	+	chr16_10902167_10902192	AACCGACCAGAUUCCCAGUAUGUUA	6883
4261_7_24	CIITA	7	+	chr16_10902168_10902193	ACCGACCAGAUUCCCAGUAUGUUAG	6884
4261_7_25	CIITA	7	+	chr16_10902169_10902194	CCGACCAGAUUCCCAGUAUGUUAGG	6885
4261_7_28	CIITA	7	+	chr16_10902174_10902199	CAGAUUCCCAGUAUGUUAGGGGGCU	6886

【０５３１】

【表１－１６４】

4261_7_30	CIITA	7	-	chr16_10902025_10902050	GUGGGGGGCUCAGCUGUGAGGAAGU	6887
4261_7_31	CIITA	7	-	chr16_10902026_10902051	AGUGGGGGGCUCAGCUGUGAGGAAG	6888
4261_7_33	CIITA	7	-	chr16_10902032_10902057	CACCACAGUGGGGGGCUCAGCUGUG	6889
4261_7_37	CIITA	7	-	chr16_10902045_10902070	GGAGACUGCCAGUCACCACAGUGGG	6890
4261_7_38	CIITA	7	-	chr16_10902046_10902071	AGGAGACUGCCAGUCACCACAGUGG	6891
4261_7_40	CIITA	7	-	chr16_10902047_10902072	UAGGAGACUGCCAGUCACCACAGUG	6892
4261_7_42	CIITA	7	-	chr16_10902048_10902073	CUAGGAGACUGCCAGUCACCACAGU	6893
4261_7_43	CIITA	7	-	chr16_10902049_10902074	ACUAGGAGACUGCCAGUCACCACAG	6894
4261_7_47	CIITA	7	-	chr16_10902071_10902096	GGAGCAGUCGCUCACUGGUCCCACU	6895
4261_7_49	CIITA	7	-	chr16_10902081_10902106	AGGGCAGGGUGGAGCAGUCGCUCAC	6896
4261_7_50	CIITA	7	-	chr16_10902097_10902122	GCAGGCAGUGGCAGGCAGGGCAGGG	6897
4261_7_53	CIITA	7	-	chr16_10902100_10902125	AGCGCAGGCAGUGGCAGGCAGGGCA	6898
4261_7_54	CIITA	7	-	chr16_10902101_10902126	CAGCGCAGGCAGUGGCAGGCAGGGC	6899
4261_7_57	CIITA	7	-	chr16_10902105_10902130	UGAACAGCGCAGGCAGUGGCAGGCA	6900
4261_7_58	CIITA	7	-	chr16_10902106_10902131	UUGAACAGCGCAGGCAGUGGCAGGC	6901
4261_7_60	CIITA	7	-	chr16_10902110_10902135	CUGGUUGAACAGCGCAGGCAGUGGC	6902
4261_7_61	CIITA	7	-	chr16_10902114_10902139	GCUCCUGGUUGAACAGCGCAGGCAG	6903
4261_7_62	CIITA	7	-	chr16_10902120_10902145	AGGCUGGCUCCUGGUUGAACAGCGC	6904
4261_7_64	CIITA	7	-	chr16_10902134_10902159	GCGCAUCUGGCCGGAGGCUGGCUCC	6905
4261_7_66	CIITA	7	-	chr16_10902141_10902166	UCUCCAGGCGCAUCUGGCCGGAGGC	6906
4261_7_69	CIITA	7	-	chr16_10902145_10902170	GUUUUCUCCAGGCGCAUCUGGCCGG	6907
4261_7_70	CIITA	7	-	chr16_10902148_10902173	UCGGUUUUCUCCAGGCGCAUCUGGC	6908
4261_7_73	CIITA	7	-	chr16_10902152_10902177	CUGGUCGGUUUUCUCCAGGCGCAUC	6909
4261_7_74	CIITA	7	-	chr16_10902161_10902186	ACUGGGAAUCUGGUCGGUUUUCUCC	6910
4261_7_75	CIITA	7	-	chr16_10902172_10902197	CCCCCUAACAUACUGGGAAUCUGGU	6911

【０５３２】

【表１－１６５】

4261_7_76	CIITA	7	-	chr16_10902176_10902201	CAAGCCCCCUAACAUACUGGGAAUC	6912
4261_8_11	CIITA	8	+	chr16_10902674_10902699	UCGUUGAGCUGCCUGAAUCUCCCUG	6913
4261_8_13	CIITA	8	+	chr16_10902675_10902700	CGUUGAGCUGCCUGAAUCUCCCUGA	6914
4261_8_17	CIITA	8	+	chr16_10902717_10902742	UCCCCACCAUCUCCACUCUGCCCCA	6915
4261_8_19	CIITA	8	+	chr16_10902718_10902743	CCCCACCAUCUCCACUCUGCCCCAU	6916
4261_8_20	CIITA	8	+	chr16_10902724_10902749	CAUCUCCACUCUGCCCCAUGGGCUC	6917
4261_8_22	CIITA	8	+	chr16_10902737_10902762	CCCCAUGGGCUCUGGCAAAUCUCUG	6918
4261_8_25	CIITA	8	+	chr16_10902741_10902766	AUGGGCUCUGGCAAAUCUCUGAGGC	6919
4261_8_27	CIITA	8	+	chr16_10902747_10902772	UCUGGCAAAUCUCUGAGGCUGGAAC	6920
4261_8_29	CIITA	8	+	chr16_10902748_10902773	CUGGCAAAUCUCUGAGGCUGGAACA	6921
4261_8_30	CIITA	8	+	chr16_10902749_10902774	UGGCAAAUCUCUGAGGCUGGAACAG	6922
4261_8_31	CIITA	8	+	chr16_10902774_10902799	GGGUCUCCAGUAUAUUCAUCUACCA	6923
4261_8_34	CIITA	8	+	chr16_10902783_10902808	GUAUAUUCAUCUACCAUGGUGAGUG	6924
4261_8_36	CIITA	8	+	chr16_10902784_10902809	UAUAUUCAUCUACCAUGGUGAGUGC	6925
4261_8_37	CIITA	8	+	chr16_10902785_10902810	AUAUUCAUCUACCAUGGUGAGUGCG	6926
4261_8_38	CIITA	8	+	chr16_10902790_10902815	CAUCUACCAUGGUGAGUGCGGGGCC	6927
4261_8_40	CIITA	8	-	chr16_10902644_10902669	UGGAGAAAGGCACUGCAAGAGACAA	6928
4261_8_42	CIITA	8	-	chr16_10902662_10902687	GGCAGCUCAACGAGGAACUGGAGAA	6929
4261_8_45	CIITA	8	-	chr16_10902669_10902694	AGAUUCAGGCAGCUCAACGAGGAAC	6930
4261_8_48	CIITA	8	-	chr16_10902675_10902700	UCAGGGAGAUUCAGGCAGCUCAACG	6931
4261_8_52	CIITA	8	-	chr16_10902688_10902713	CUGGAUGGGUCCCUCAGGGAGAUUC	6932
4261_8_54	CIITA	8	-	chr16_10902697_10902722	GGGGACAAACUGGAUGGGUCCCUCA	6933
4261_8_56	CIITA	8	-	chr16_10902698_10902723	UGGGGACAAACUGGAUGGGUCCCUC	6934
4261_8_58	CIITA	8	-	chr16_10902707_10902732	UGGAGAUGGUGGGGACAAACUGGAU	6935
4261_8_59	CIITA	8	-	chr16_10902708_10902733	GUGGAGAUGGUGGGGACAAACUGGA	6936

【０５３３】

【表１－１６６】

4261_8_61	CIITA	8	-	chr16_10902712_10902737	CAGAGUGGAGAUGGUGGGGACAAAC	6937
4261_8_63	CIITA	8	-	chr16_10902721_10902746	CCCAUGGGGCAGAGUGGAGAUGGUG	6938
4261_8_64	CIITA	8	-	chr16_10902722_10902747	GCCCAUGGGGCAGAGUGGAGAUGGU	6939
4261_8_67	CIITA	8	-	chr16_10902723_10902748	AGCCCAUGGGGCAGAGUGGAGAUGG	6940
4261_8_69	CIITA	8	-	chr16_10902726_10902751	CAGAGCCCAUGGGGCAGAGUGGAGA	6941
4261_8_72	CIITA	8	-	chr16_10902732_10902757	AUUUGCCAGAGCCCAUGGGGCAGAG	6942
4261_8_76	CIITA	8	-	chr16_10902740_10902765	CCUCAGAGAUUUGCCAGAGCCCAUG	6943
4261_8_77	CIITA	8	-	chr16_10902741_10902766	GCCUCAGAGAUUUGCCAGAGCCCAU	6944
4261_8_78	CIITA	8	-	chr16_10902742_10902767	AGCCUCAGAGAUUUGCCAGAGCCCA	6945
4261_8_84	CIITA	8	-	chr16_10902783_10902808	CACUCACCAUGGUAGAUGAAUAUAC	6946
4261_9_1	CIITA	9	+	chr16_10903717_10903742	ACCCCCAAUGUAGGUGAGGUGCCCC	6947
4261_9_3	CIITA	9	+	chr16_10903742_10903767	AGGCCAGCCAAGUACCCCCUCCCAG	6948
4261_9_4	CIITA	9	+	chr16_10903757_10903782	CCCCUCCCAGUGGAUUCACUGUCCA	6949
4261_9_6	CIITA	9	+	chr16_10903779_10903804	CCACGGCCUCCCAACAUCUCCAGAC	6950
4261_9_7	CIITA	9	+	chr16_10903784_10903809	GCCUCCCAACAUCUCCAGACCGGCC	6951
4261_9_10	CIITA	9	+	chr16_10903868_10903893	CCCUGACCUCCCGAGCAAACAUGAC	6952
4261_9_12	CIITA	9	+	chr16_10903873_10903898	ACCUCCCGAGCAAACAUGACAGGUA	6953
4261_9_14	CIITA	9	+	chr16_10903882_10903907	GCAAACAUGACAGGUAAGGACCCUU	6954
4261_9_15	CIITA	9	+	chr16_10903883_10903908	CAAACAUGACAGGUAAGGACCCUUA	6955
4261_9_18	CIITA	9	-	chr16_10903718_10903743	UGGGGCACCUCACCUACAUUGGGGG	6956
4261_9_20	CIITA	9	-	chr16_10903721_10903746	GCCUGGGGCACCUCACCUACAUUGG	6957
4261_9_21	CIITA	9	-	chr16_10903722_10903747	GGCCUGGGGCACCUCACCUACAUUG	6958
4261_9_22	CIITA	9	-	chr16_10903723_10903748	UGGCCUGGGGCACCUCACCUACAUU	6959
4261_9_25	CIITA	9	-	chr16_10903724_10903749	CUGGCCUGGGGCACCUCACCUACAU	6960
4261_9_28	CIITA	9	-	chr16_10903741_10903766	UGGGAGGGGGUACUUGGCUGGCCUG	6961

【０５３４】

【表１－１６７】

4261_9_29	CIITA	9	-	chr16_10903742_10903767	CUGGGAGGGGGUACUUGGCUGGCCU	6962
4261_9_31	CIITA	9	-	chr16_10903743_10903768	ACUGGGAGGGGGUACUUGGCUGGCC	6963
4261_9_33	CIITA	9	-	chr16_10903748_10903773	AAUCCACUGGGAGGGGGUACUUGGC	6964
4261_9_34	CIITA	9	-	chr16_10903752_10903777	AGUGAAUCCACUGGGAGGGGGUACU	6965
4261_9_35	CIITA	9	-	chr16_10903759_10903784	CGUGGACAGUGAAUCCACUGGGAGG	6966
4261_9_36	CIITA	9	-	chr16_10903760_10903785	CCGUGGACAGUGAAUCCACUGGGAG	6967
4261_9_37	CIITA	9	-	chr16_10903761_10903786	GCCGUGGACAGUGAAUCCACUGGGA	6968
4261_9_39	CIITA	9	-	chr16_10903762_10903787	GGCCGUGGACAGUGAAUCCACUGGG	6969
4261_9_43	CIITA	9	-	chr16_10903765_10903790	GGAGGCCGUGGACAGUGAAUCCACU	6970
4261_9_45	CIITA	9	-	chr16_10903766_10903791	GGGAGGCCGUGGACAGUGAAUCCAC	6971
4261_9_49	CIITA	9	-	chr16_10903782_10903807	CCGGUCUGGAGAUGUUGGGAGGCCG	6972
4261_9_51	CIITA	9	-	chr16_10903788_10903813	GCCUGGCCGGUCUGGAGAUGUUGGG	6973
4261_9_53	CIITA	9	-	chr16_10903791_10903816	GGAGCCUGGCCGGUCUGGAGAUGUU	6974
4261_9_55	CIITA	9	-	chr16_10903792_10903817	UGGAGCCUGGCCGGUCUGGAGAUGU	6975
4261_9_58	CIITA	9	-	chr16_10903801_10903826	AGGGGCUGGUGGAGCCUGGCCGGUC	6976
4261_9_60	CIITA	9	-	chr16_10903806_10903831	AGCGAAGGGGCUGGUGGAGCCUGGC	6977
4261_9_61	CIITA	9	-	chr16_10903810_10903835	AUGGAGCGAAGGGGCUGGUGGAGCC	6978
4261_9_62	CIITA	9	-	chr16_10903817_10903842	CUGGCUGAUGGAGCGAAGGGGCUGG	6979
4261_9_65	CIITA	9	-	chr16_10903820_10903845	AGUCUGGCUGAUGGAGCGAAGGGGC	6980
4261_9_66	CIITA	9	-	chr16_10903824_10903849	GUCCAGUCUGGCUGAUGGAGCGAAG	6981
4261_9_67	CIITA	9	-	chr16_10903825_10903850	CGUCCAGUCUGGCUGAUGGAGCGAA	6982
4261_9_68	CIITA	9	-	chr16_10903826_10903851	CCGUCCAGUCUGGCUGAUGGAGCGA	6983
4261_9_72	CIITA	9	-	chr16_10903834_10903859	CGUACGACCCGUCCAGUCUGGCUGA	6984
4261_9_75	CIITA	9	-	chr16_10903841_10903866	CCAAGUCCGUACGACCCGUCCAGUC	6985
4261_9_79	CIITA	9	-	chr16_10903880_10903905	GGGUCCUUACCUGUCAUGUUUGCUC	6986

【０５３５】

【表１－１６８】

4261_9_80	CIITA	9	-	chr16_10903881_10903906	AGGGUCCUUACCUGUCAUGUUUGCU	6987
4261_10_2	CIITA	10	+	chr16_10904745_10904770	CACAAGACGUCCCCCACCCAAUGCC	6988
4261_10_4	CIITA	10	+	chr16_10904752_10904777	CGUCCCCCACCCAAUGCCCGGCAGC	6989
4261_10_7	CIITA	10	+	chr16_10904757_10904782	CCCACCCAAUGCCCGGCAGCUGGAG	6990
4261_10_8	CIITA	10	+	chr16_10904780_10904805	AGAGGUCUCCAACAAGCUUCCAAAA	6991
4261_10_9	CIITA	10	+	chr16_10904785_10904810	UCUCCAACAAGCUUCCAAAAUGGCC	6992
4261_10_13	CIITA	10	+	chr16_10904797_10904822	UUCCAAAAUGGCCUGGUGAGUGAUG	6993
4261_10_14	CIITA	10	+	chr16_10904798_10904823	UCCAAAAUGGCCUGGUGAGUGAUGC	6994
4261_10_17	CIITA	10	-	chr16_10904727_10904752	UCUUGUGCUCUGGAGAUGGAGAAGC	6995
4261_10_20	CIITA	10	-	chr16_10904736_10904761	UGGGGGACGUCUUGUGCUCUGGAGA	6996
4261_10_24	CIITA	10	-	chr16_10904742_10904767	AUUGGGUGGGGGACGUCUUGUGCUC	6997
4261_10_27	CIITA	10	-	chr16_10904758_10904783	UCUCCAGCUGCCGGGCAUUGGGUGG	6998
4261_10_29	CIITA	10	-	chr16_10904759_10904784	CUCUCCAGCUGCCGGGCAUUGGGUG	6999
4261_10_31	CIITA	10	-	chr16_10904760_10904785	CCUCUCCAGCUGCCGGGCAUUGGGU	7000
4261_10_33	CIITA	10	-	chr16_10904761_10904786	ACCUCUCCAGCUGCCGGGCAUUGGG	7001
4261_10_35	CIITA	10	-	chr16_10904764_10904789	GAGACCUCUCCAGCUGCCGGGCAUU	7002
4261_10_36	CIITA	10	-	chr16_10904765_10904790	GGAGACCUCUCCAGCUGCCGGGCAU	7003
4261_10_40	CIITA	10	-	chr16_10904771_10904796	CUUGUUGGAGACCUCUCCAGCUGCC	7004
4261_10_41	CIITA	10	-	chr16_10904772_10904797	GCUUGUUGGAGACCUCUCCAGCUGC	7005
4261_10_46	CIITA	10	-	chr16_10904791_10904816	UCACCAGGCCAUUUUGGAAGCUUGU	7006
4261_10_50	CIITA	10	-	chr16_10904802_10904827	UCCCGCAUCACUCACCAGGCCAUUU	7007
4261_11_3	CIITA	11	+	chr16_10906479_10906504	ACGCCCCUGGCCUUUGCAGAGCCGG	7008
4261_11_7	CIITA	11	+	chr16_10906503_10906528	GUGGAGCAGUUCUACCGCUCACUGC	7009
4261_11_8	CIITA	11	+	chr16_10906513_10906538	UCUACCGCUCACUGCAGGACACGUA	7010
4261_11_11	CIITA	11	+	chr16_10906528_10906553	AGGACACGUAUGGUGCCGAGCCCGC	7011

【０５３６】

【表１－１６９】

4261_11_13	CIITA	11	+	chr16_10906533_10906558	ACGUAUGGUGCCGAGCCCGCAGGCC	7012
4261_11_14	CIITA	11	+	chr16_10906537_10906562	AUGGUGCCGAGCCCGCAGGCCCGGA	7013
4261_11_16	CIITA	11	+	chr16_10906620_10906645	AGCCUGGAGCGGGAACUGGCCACCC	7014
4261_11_18	CIITA	11	+	chr16_10906625_10906650	GGAGCGGGAACUGGCCACCCCGGAC	7015
4261_11_19	CIITA	11	+	chr16_10906626_10906651	GAGCGGGAACUGGCCACCCCGGACU	7016
4261_11_21	CIITA	11	+	chr16_10906634_10906659	ACUGGCCACCCCGGACUGGGCAGAA	7017
4261_11_22	CIITA	11	+	chr16_10906641_10906666	ACCCCGGACUGGGCAGAACGGCAGC	7018
4261_11_25	CIITA	11	+	chr16_10906648_10906673	ACUGGGCAGAACGGCAGCUGGCCCA	7019
4261_11_26	CIITA	11	+	chr16_10906651_10906676	GGGCAGAACGGCAGCUGGCCCAAGG	7020
4261_11_27	CIITA	11	+	chr16_10906656_10906681	GAACGGCAGCUGGCCCAAGGAGGCC	7021
4261_11_29	CIITA	11	+	chr16_10906662_10906687	CAGCUGGCCCAAGGAGGCCUGGCUG	7022
4261_11_30	CIITA	11	+	chr16_10906671_10906696	CAAGGAGGCCUGGCUGAGGUGCUGU	7023
4261_11_33	CIITA	11	+	chr16_10906680_10906705	CUGGCUGAGGUGCUGUUGGCUGCCA	7024
4261_11_34	CIITA	11	+	chr16_10906688_10906713	GGUGCUGUUGGCUGCCAAGGAGCAC	7025
4261_11_35	CIITA	11	+	chr16_10906691_10906716	GCUGUUGGCUGCCAAGGAGCACCGG	7026
4261_11_40	CIITA	11	+	chr16_10906722_10906747	CGUGAGACACGAGUGAUUGCUGUGC	7027
4261_11_41	CIITA	11	+	chr16_10906723_10906748	GUGAGACACGAGUGAUUGCUGUGCU	7028
4261_11_42	CIITA	11	+	chr16_10906732_10906757	GAGUGAUUGCUGUGCUGGGCAAAGC	7029
4261_11_44	CIITA	11	+	chr16_10906737_10906762	AUUGCUGUGCUGGGCAAAGCUGGUC	7030
4261_11_45	CIITA	11	+	chr16_10906738_10906763	UUGCUGUGCUGGGCAAAGCUGGUCA	7031
4261_11_49	CIITA	11	+	chr16_10906751_10906776	CAAAGCUGGUCAGGGCAAGAGCUAU	7032
4261_11_50	CIITA	11	+	chr16_10906752_10906777	AAAGCUGGUCAGGGCAAGAGCUAUU	7033
4261_11_52	CIITA	11	+	chr16_10906756_10906781	CUGGUCAGGGCAAGAGCUAUUGGGC	7034
4261_11_54	CIITA	11	+	chr16_10906757_10906782	UGGUCAGGGCAAGAGCUAUUGGGCU	7035
4261_11_55	CIITA	11	+	chr16_10906758_10906783	GGUCAGGGCAAGAGCUAUUGGGCUG	7036

【０５３７】

【表１－１７０】

4261_11_58	CIITA	11	+	chr16_10906769_10906794	GAGCUAUUGGGCUGGGGCAGUGAGC	7037
4261_11_59	CIITA	11	+	chr16_10906770_10906795	AGCUAUUGGGCUGGGGCAGUGAGCC	7038
4261_11_61	CIITA	11	+	chr16_10906775_10906800	UUGGGCUGGGGCAGUGAGCCGGGCC	7039
4261_11_62	CIITA	11	+	chr16_10906776_10906801	UGGGCUGGGGCAGUGAGCCGGGCCU	7040
4261_11_64	CIITA	11	+	chr16_10906783_10906808	GGGCAGUGAGCCGGGCCUGGGCUUG	7041
4261_11_65	CIITA	11	+	chr16_10906787_10906812	AGUGAGCCGGGCCUGGGCUUGUGGC	7042
4261_11_73	CIITA	11	+	chr16_10906842_10906867	GUCCCCUGCCAUUGCUUGAACCGUC	7043
4261_11_76	CIITA	11	+	chr16_10906843_10906868	UCCCCUGCCAUUGCUUGAACCGUCC	7044
4261_11_77	CIITA	11	+	chr16_10906844_10906869	CCCCUGCCAUUGCUUGAACCGUCCG	7045
4261_11_79	CIITA	11	+	chr16_10906845_10906870	CCCUGCCAUUGCUUGAACCGUCCGG	7046
4261_11_80	CIITA	11	+	chr16_10906855_10906880	GCUUGAACCGUCCGGGGGAUGCCUA	7047
4261_11_84	CIITA	11	+	chr16_10906863_10906888	CGUCCGGGGGAUGCCUAUGGCCUGC	7048
4261_11_86	CIITA	11	+	chr16_10906881_10906906	GGCCUGCAGGAUCUGCUCUUCUCCC	7049
4261_11_87	CIITA	11	+	chr16_10906882_10906907	GCCUGCAGGAUCUGCUCUUCUCCCU	7050
4261_11_88	CIITA	11	+	chr16_10906899_10906924	UUCUCCCUGGGCCCACAGCCACUCG	7051
4261_11_89	CIITA	11	+	chr16_10906902_10906927	UCCCUGGGCCCACAGCCACUCGUGG	7052
4261_11_92	CIITA	11	+	chr16_10906911_10906936	CCACAGCCACUCGUGGCGGCCGAUG	7053
4261_11_99	CIITA	11	+	chr16_10906963_10906988	CUGACCGCGUUCUGCUCAUCCUAGA	7054
4261_11_102	CIITA	11	+	chr16_10906971_10906996	GUUCUGCUCAUCCUAGACGGCUUCG	7055
4261_11_107	CIITA	11	+	chr16_10906977_10907002	CUCAUCCUAGACGGCUUCGAGGAGC	7056
4261_11_108	CIITA	11	+	chr16_10906990_10907015	GCUUCGAGGAGCUGGAAGCGCAAGA	7057
4261_11_111	CIITA	11	+	chr16_10907011_10907036	AAGAUGGCUUCCUGCACAGCACGUG	7058
4261_11_112	CIITA	11	+	chr16_10907016_10907041	GGCUUCCUGCACAGCACGUGCGGAC	7059
4261_11_113	CIITA	11	+	chr16_10907022_10907047	CUGCACAGCACGUGCGGACCGGCAC	7060
4261_11_117	CIITA	11	+	chr16_10907025_10907050	CACAGCACGUGCGGACCGGCACCGG	7061

【０５３８】

【表１－１７１】

4261_11_119	CIITA	11	+	chr16_10907042_10907067	GGCACCGGCGGAGCCCUGCUCCCUC	7062
4261_11_121	CIITA	11	+	chr16_10907043_10907068	GCACCGGCGGAGCCCUGCUCCCUCC	7063
4261_11_123	CIITA	11	+	chr16_10907044_10907069	CACCGGCGGAGCCCUGCUCCCUCCG	7064
4261_11_124	CIITA	11	+	chr16_10907045_10907070	ACCGGCGGAGCCCUGCUCCCUCCGG	7065
4261_11_125	CIITA	11	+	chr16_10907052_10907077	GAGCCCUGCUCCCUCCGGGGGCUGC	7066
4261_11_126	CIITA	11	+	chr16_10907056_10907081	CCUGCUCCCUCCGGGGGCUGCUGGC	7067
4261_11_130	CIITA	11	+	chr16_10907083_10907108	GCCUUUUCCAGAAGAAGCUGCUCCG	7068
4261_11_134	CIITA	11	+	chr16_10907108_10907133	AGGUUGCACCCUCCUCCUCACAGCC	7069
4261_11_136	CIITA	11	+	chr16_10907114_10907139	CACCCUCCUCCUCACAGCCCGGCCC	7070
4261_11_139	CIITA	11	+	chr16_10907115_10907140	ACCCUCCUCCUCACAGCCCGGCCCC	7071
4261_11_140	CIITA	11	+	chr16_10907116_10907141	CCCUCCUCCUCACAGCCCGGCCCCG	7072
4261_11_141	CIITA	11	+	chr16_10907124_10907149	CUCACAGCCCGGCCCCGGGGCCGCC	7073
4261_11_144	CIITA	11	+	chr16_10907142_10907167	GGCCGCCUGGUCCAGAGCCUGAGCA	7074
4261_11_146	CIITA	11	+	chr16_10907167_10907192	AGGCCGACGCCCUAUUUGAGCUGUC	7075
4261_11_148	CIITA	11	+	chr16_10907178_10907203	CUAUUUGAGCUGUCCGGCUUCUCCA	7076
4261_11_150	CIITA	11	+	chr16_10907184_10907209	GAGCUGUCCGGCUUCUCCAUGGAGC	7077
4261_11_153	CIITA	11	+	chr16_10907190_10907215	UCCGGCUUCUCCAUGGAGCAGGCCC	7078
4261_11_158	CIITA	11	+	chr16_10907221_10907246	ACGUGAUGCGCUACUUUGAGAGCUC	7079
4261_11_160	CIITA	11	+	chr16_10907222_10907247	CGUGAUGCGCUACUUUGAGAGCUCA	7080
4261_11_166	CIITA	11	+	chr16_10907261_10907286	CCAAGACAGAGCCCUGACGCUCCUC	7081
4261_11_168	CIITA	11	+	chr16_10907262_10907287	CAAGACAGAGCCCUGACGCUCCUCC	7082
4261_11_169	CIITA	11	+	chr16_10907267_10907292	CAGAGCCCUGACGCUCCUCCGGGAC	7083
4261_11_173	CIITA	11	+	chr16_10907309_10907334	UCACAGCCACAGCCCUACUUUGUGC	7084
4261_11_174	CIITA	11	+	chr16_10907310_10907335	CACAGCCACAGCCCUACUUUGUGCC	7085
4261_11_177	CIITA	11	+	chr16_10907331_10907356	UGCCGGGCAGUGUGCCAGCUCUCAG	7086

【０５３９】

【表１－１７２】

4261_11_181	CIITA	11	+	chr16_10907340_10907365	GUGUGCCAGCUCUCAGAGGCCCUGC	7087
4261_11_183	CIITA	11	+	chr16_10907347_10907372	AGCUCUCAGAGGCCCUGCUGGAGCU	7088
4261_11_186	CIITA	11	+	chr16_10907348_10907373	GCUCUCAGAGGCCCUGCUGGAGCUU	7089
4261_11_188	CIITA	11	+	chr16_10907349_10907374	CUCUCAGAGGCCCUGCUGGAGCUUG	7090
4261_11_190	CIITA	11	+	chr16_10907352_10907377	UCAGAGGCCCUGCUGGAGCUUGGGG	7091
4261_11_193	CIITA	11	+	chr16_10907379_10907404	GACGCCAAGCUGCCCUCCACGCUCA	7092
4261_11_195	CIITA	11	+	chr16_10907380_10907405	ACGCCAAGCUGCCCUCCACGCUCAC	7093
4261_11_196	CIITA	11	+	chr16_10907392_10907417	CCUCCACGCUCACGGGACUCUAUGU	7094
4261_11_198	CIITA	11	+	chr16_10907400_10907425	CUCACGGGACUCUAUGUCGGCCUGC	7095
4261_11_199	CIITA	11	+	chr16_10907401_10907426	UCACGGGACUCUAUGUCGGCCUGCU	7096
4261_11_201	CIITA	11	+	chr16_10907428_10907453	GCCGUGCAGCCCUCGACAGCCCCCC	7097
4261_11_203	CIITA	11	+	chr16_10907429_10907454	CCGUGCAGCCCUCGACAGCCCCCCC	7098
4261_11_204	CIITA	11	+	chr16_10907430_10907455	CGUGCAGCCCUCGACAGCCCCCCCG	7099
4261_11_205	CIITA	11	+	chr16_10907436_10907461	GCCCUCGACAGCCCCCCGGGGCCC	7100
4261_11_207	CIITA	11	+	chr16_10907445_10907470	AGCCCCCCCGGGGCCCUGGCAGAGC	7101
4261_11_208	CIITA	11	+	chr16_10907454_10907479	GGGGCCCUGGCAGAGCUGGCCAAGC	7102
4261_11_210	CIITA	11	+	chr16_10907459_10907484	CCUGGCAGAGCUGGCCAAGCUGGCC	7103
4261_11_213	CIITA	11	+	chr16_10907460_10907485	CUGGCAGAGCUGGCCAAGCUGGCCU	7104
4261_11_215	CIITA	11	+	chr16_10907466_10907491	GAGCUGGCCAAGCUGGCCUGGGAGC	7105
4261_11_216	CIITA	11	+	chr16_10907467_10907492	AGCUGGCCAAGCUGGCCUGGGAGCU	7106
4261_11_219	CIITA	11	+	chr16_10907493_10907518	GGCCGCAGACAUCAAAGUACCCUAC	7107
4261_11_221	CIITA	11	+	chr16_10907496_10907521	CGCAGACAUCAAAGUACCCUACAGG	7108
4261_11_224	CIITA	11	+	chr16_10907522_10907547	GGACCAGUUCCCAUCCGCAGACGUG	7109
4261_11_226	CIITA	11	+	chr16_10907528_10907553	GUUCCCAUCCGCAGACGUGAGGACC	7110
4261_11_227	CIITA	11	+	chr16_10907529_10907554	UUCCCAUCCGCAGACGUGAGGACCU	7111

【０５４０】

【表１－１７３】

4261_11_229	CIITA	11	+	chr16_10907535_10907560	UCCGCAGACGUGAGGACCUGGGCGA	7112
4261_11_230	CIITA	11	+	chr16_10907542_10907567	ACGUGAGGACCUGGGCGAUGGCCAA	7113
4261_11_232	CIITA	11	+	chr16_10907564_10907589	CAAAGGCUUAGUCCAACACCCACCG	7114
4261_11_233	CIITA	11	+	chr16_10907565_10907590	AAAGGCUUAGUCCAACACCCACCGC	7115
4261_11_237	CIITA	11	+	chr16_10907583_10907608	CCACCGCGGGCCGCAGAGUCCGAGC	7116
4261_11_240	CIITA	11	+	chr16_10907616_10907641	CCCAGCUUCCUCCUGCAAUGCUUCC	7117
4261_11_242	CIITA	11	+	chr16_10907617_10907642	CCAGCUUCCUCCUGCAAUGCUUCCU	7118
4261_11_244	CIITA	11	+	chr16_10907618_10907643	CAGCUUCCUCCUGCAAUGCUUCCUG	7119
4261_11_245	CIITA	11	+	chr16_10907619_10907644	AGCUUCCUCCUGCAAUGCUUCCUGG	7120
4261_11_247	CIITA	11	+	chr16_10907627_10907652	CCUGCAAUGCUUCCUGGGGGCCCUG	7121
4261_11_248	CIITA	11	+	chr16_10907631_10907656	CAAUGCUUCCUGGGGGCCCUGUGGC	7122
4261_11_251	CIITA	11	+	chr16_10907641_10907666	UGGGGGCCCUGUGGCUGGCUCUGAG	7123
4261_11_254	CIITA	11	+	chr16_10907652_10907677	UGGCUGGCUCUGAGUGGCGAAAUCA	7124
4261_11_256	CIITA	11	+	chr16_10907658_10907683	GCUCUGAGUGGCGAAAUCAAGGACA	7125
4261_11_259	CIITA	11	+	chr16_10907690_10907715	CCCGCAGUACCUAGCAUUGACCCCA	7126
4261_11_263	CIITA	11	+	chr16_10907699_10907724	CCUAGCAUUGACCCCAAGGAAGAAG	7127
4261_11_265	CIITA	11	+	chr16_10907714_10907739	AAGGAAGAAGAGGCCCUAUGACAAC	7128
4261_11_268	CIITA	11	+	chr16_10907718_10907743	AAGAAGAGGCCCUAUGACAACUGGC	7129
4261_11_270	CIITA	11	+	chr16_10907721_10907746	AAGAGGCCCUAUGACAACUGGCUGG	7130
4261_11_271	CIITA	11	+	chr16_10907722_10907747	AGAGGCCCUAUGACAACUGGCUGGA	7131
4261_11_272	CIITA	11	+	chr16_10907739_10907764	UGGCUGGAGGGCGUGCCACGCUUUC	7132
4261_11_274	CIITA	11	+	chr16_10907743_10907768	UGGAGGGCGUGCCACGCUUUCUGGC	7133
4261_11_275	CIITA	11	+	chr16_10907744_10907769	GGAGGGCGUGCCACGCUUUCUGGCU	7134
4261_11_280	CIITA	11	+	chr16_10907775_10907800	AUCUUCCAGCCUCCCGCCCGCUGCC	7135
4261_11_282	CIITA	11	+	chr16_10907776_10907801	UCUUCCAGCCUCCCGCCCGCUGCCU	7136

【０５４１】

【表１－１７４】

4261_11_285	CIITA	11	+	chr16_10907788_10907813	CCGCCCGCUGCCUGGGAGCCCUACU	7137
4261_11_286	CIITA	11	+	chr16_10907789_10907814	CGCCCGCUGCCUGGGAGCCCUACUC	7138
4261_11_287	CIITA	11	+	chr16_10907796_10907821	UGCCUGGGAGCCCUACUCGGGCCAU	7139
4261_11_288	CIITA	11	+	chr16_10907799_10907824	CUGGGAGCCCUACUCGGGCCAUCGG	7140
4261_11_289	CIITA	11	+	chr16_10907808_10907833	CUACUCGGGCCAUCGGCGGCUGCCU	7141
4261_11_291	CIITA	11	+	chr16_10907811_10907836	CUCGGGCCAUCGGCGGCUGCCUCGG	7142
4261_11_294	CIITA	11	+	chr16_10907816_10907841	GCCAUCGGCGGCUGCCUCGGUGGAC	7143
4261_11_296	CIITA	11	+	chr16_10907826_10907851	GCUGCCUCGGUGGACAGGAAGCAGA	7144
4261_11_298	CIITA	11	+	chr16_10907837_10907862	GGACAGGAAGCAGAAGGUGCUUGCG	7145
4261_11_300	CIITA	11	+	chr16_10907849_10907874	GAAGGUGCUUGCGAGGUACCUGAAG	7146
4261_11_303	CIITA	11	+	chr16_10907859_10907884	GCGAGGUACCUGAAGCGGCUGCAGC	7147
4261_11_305	CIITA	11	+	chr16_10907860_10907885	CGAGGUACCUGAAGCGGCUGCAGCC	7148
4261_11_307	CIITA	11	+	chr16_10907861_10907886	GAGGUACCUGAAGCGGCUGCAGCCG	7149
4261_11_309	CIITA	11	+	chr16_10907870_10907895	GAAGCGGCUGCAGCCGGGGACACUG	7150
4261_11_310	CIITA	11	+	chr16_10907871_10907896	AAGCGGCUGCAGCCGGGGACACUGC	7151
4261_11_311	CIITA	11	+	chr16_10907876_10907901	GCUGCAGCCGGGGACACUGCGGGCG	7152
4261_11_314	CIITA	11	+	chr16_10907886_10907911	GGGACACUGCGGGCGCGGCAGCUGC	7153
4261_11_316	CIITA	11	+	chr16_10907910_10907935	CUGGAGCUGCUGCACUGCGCCCACG	7154
4261_11_320	CIITA	11	+	chr16_10907916_10907941	CUGCUGCACUGCGCCCACGAGGCCG	7155
4261_11_321	CIITA	11	+	chr16_10907919_10907944	CUGCACUGCGCCCACGAGGCCGAGG	7156
4261_11_324	CIITA	11	+	chr16_10907923_10907948	ACUGCGCCCACGAGGCCGAGGAGGC	7157
4261_11_325	CIITA	11	+	chr16_10907930_10907955	CCACGAGGCCGAGGAGGCUGGAAUU	7158
4261_11_326	CIITA	11	+	chr16_10907940_10907965	GAGGAGGCUGGAAUUUGGCAGCACG	7159
4261_11_328	CIITA	11	+	chr16_10907946_10907971	GCUGGAAUUUGGCAGCACGUGGUAC	7160
4261_11_331	CIITA	11	+	chr16_10907956_10907981	GGCAGCACGUGGUACAGGAGCUCCC	7161

【０５４２】

【表１－１７５】

4261_11_334	CIITA	11	+	chr16_10907973_10907998	GAGCUCCCCGGCCGCCUCUCUUUUC	7162
4261_11_335	CIITA	11	+	chr16_10907974_10907999	AGCUCCCCGGCCGCCUCUCUUUUCU	7163
4261_11_340	CIITA	11	+	chr16_10908009_10908034	CUCACGCCUCCUGAUGCACAUGUAC	7164
4261_11_341	CIITA	11	+	chr16_10908010_10908035	UCACGCCUCCUGAUGCACAUGUACU	7165
4261_11_342	CIITA	11	+	chr16_10908015_10908040	CCUCCUGAUGCACAUGUACUGGGCA	7166
4261_11_345	CIITA	11	+	chr16_10908021_10908046	GAUGCACAUGUACUGGGCAAGGCCU	7167
4261_11_346	CIITA	11	+	chr16_10908024_10908049	GCACAUGUACUGGGCAAGGCCUUGG	7168
4261_11_347	CIITA	11	+	chr16_10908027_10908052	CAUGUACUGGGCAAGGCCUUGGAGG	7169
4261_11_349	CIITA	11	+	chr16_10908030_10908055	GUACUGGGCAAGGCCUUGGAGGCGG	7170
4261_11_350	CIITA	11	+	chr16_10908031_10908056	UACUGGGCAAGGCCUUGGAGGCGGC	7171
4261_11_353	CIITA	11	+	chr16_10908048_10908073	GAGGCGGCGGGCCAAGACUUCUCCC	7172
4261_11_354	CIITA	11	+	chr16_10908064_10908089	ACUUCUCCCUGGACCUCCGCAGCAC	7173
4261_11_357	CIITA	11	+	chr16_10908079_10908104	UCCGCAGCACUGGCAUUUGCCCCUC	7174
4261_11_360	CIITA	11	+	chr16_10908084_10908109	AGCACUGGCAUUUGCCCCUCUGGAU	7175
4261_11_362	CIITA	11	+	chr16_10908085_10908110	GCACUGGCAUUUGCCCCUCUGGAUU	7176
4261_11_364	CIITA	11	+	chr16_10908086_10908111	CACUGGCAUUUGCCCCUCUGGAUUG	7177
4261_11_366	CIITA	11	+	chr16_10908096_10908121	UGCCCCUCUGGAUUGGGGAGCCUCG	7178
4261_11_368	CIITA	11	+	chr16_10908097_10908122	GCCCCUCUGGAUUGGGGAGCCUCGU	7179
4261_11_372	CIITA	11	+	chr16_10908122_10908147	GGGACUCAGCUGUGUCACCCGUUUC	7180
4261_11_374	CIITA	11	+	chr16_10908125_10908150	ACUCAGCUGUGUCACCCGUUUCAGG	7181
4261_11_376	CIITA	11	+	chr16_10908126_10908151	CUCAGCUGUGUCACCCGUUUCAGGU	7182
4261_11_377	CIITA	11	+	chr16_10908127_10908152	UCAGCUGUGUCACCCGUUUCAGGUG	7183
4261_11_381	CIITA	11	+	chr16_10908132_10908157	UGUGUCACCCGUUUCAGGUGGGGUG	7184
4261_11_382	CIITA	11	+	chr16_10908133_10908158	GUGUCACCCGUUUCAGGUGGGGUGA	7185
4261_11_383	CIITA	11	+	chr16_10908134_10908159	UGUCACCCGUUUCAGGUGGGGUGAG	7186

【０５４３】

【表１－１７６】

4261_11_385	CIITA	11	+	chr16_10908139_10908164	CCCGUUUCAGGUGGGGUGAGGGGCU	7187
4261_11_387	CIITA	11	+	chr16_10908140_10908165	CCGUUUCAGGUGGGGUGAGGGGCUU	7188
4261_11_388	CIITA	11	+	chr16_10908141_10908166	CGUUUCAGGUGGGGUGAGGGGCUUG	7189
4261_11_390	CIITA	11	-	chr16_10906485_10906510	GCUCCACCGGCUCUGCAAAGGCCAG	7190
4261_11_391	CIITA	11	-	chr16_10906486_10906511	UGCUCCACCGGCUCUGCAAAGGCCA	7191
4261_11_393	CIITA	11	-	chr16_10906487_10906512	CUGCUCCACCGGCUCUGCAAAGGCC	7192
4261_11_395	CIITA	11	-	chr16_10906492_10906517	UAGAACUGCUCCACCGGCUCUGCAA	7193
4261_11_396	CIITA	11	-	chr16_10906503_10906528	GCAGUGAGCGGUAGAACUGCUCCAC	7194
4261_11_399	CIITA	11	-	chr16_10906520_10906545	GGCACCAUACGUGUCCUGCAGUGAG	7195
4261_11_401	CIITA	11	-	chr16_10906546_10906571	AGGAUGCCAUCCGGGCCUGCGGGCU	7196
4261_11_402	CIITA	11	-	chr16_10906551_10906576	GGUCUAGGAUGCCAUCCGGGCCUGC	7197
4261_11_403	CIITA	11	-	chr16_10906552_10906577	AGGUCUAGGAUGCCAUCCGGGCCUG	7198
4261_11_405	CIITA	11	-	chr16_10906559_10906584	UAGGUGGAGGUCUAGGAUGCCAUCC	7199
4261_11_406	CIITA	11	-	chr16_10906560_10906585	CUAGGUGGAGGUCUAGGAUGCCAUC	7200
4261_11_408	CIITA	11	-	chr16_10906571_10906596	CCGGACGUGGUCUAGGUGGAGGUCU	7201
4261_11_411	CIITA	11	-	chr16_10906642_10906667	AGCUGCCGUUCUGCCCAGUCCGGGG	7202
4261_11_412	CIITA	11	-	chr16_10906645_10906670	GCCAGCUGCCGUUCUGCCCAGUCCG	7203
4261_11_413	CIITA	11	-	chr16_10906646_10906671	GGCCAGCUGCCGUUCUGCCCAGUCC	7204
4261_11_415	CIITA	11	-	chr16_10906647_10906672	GGGCCAGCUGCCGUUCUGCCCAGUC	7205
4261_11_418	CIITA	11	-	chr16_10906672_10906697	AACAGCACCUCAGCCAGGCCUCCUU	7206
4261_11_419	CIITA	11	-	chr16_10906673_10906698	CAACAGCACCUCAGCCAGGCCUCCU	7207
4261_11_422	CIITA	11	-	chr16_10906682_10906707	CUUGGCAGCCAACAGCACCUCAGCC	7208
4261_11_423	CIITA	11	-	chr16_10906705_10906730	GUCUCACGCGGCCGCCGGUGCUCCU	7209
4261_11_424	CIITA	11	-	chr16_10906715_10906740	AAUCACUCGUGUCUCACGCGGCCGC	7210
4261_11_425	CIITA	11	-	chr16_10906722_10906747	GCACAGCAAUCACUCGUGUCUCACG	7211

【０５４４】

【表１－１７７】

4261_11_429	CIITA	11	-	chr16_10906796_10906821	GGGAAGCCGGCCACAAGCCCAGGCC	7212
4261_11_430	CIITA	11	-	chr16_10906801_10906826	UACUGGGGAAGCCGGCCACAAGCCC	7213
4261_11_431	CIITA	11	-	chr16_10906814_10906839	GAAGACAAAGUCGUACUGGGGAAGC	7214
4261_11_433	CIITA	11	-	chr16_10906821_10906846	GGACAGAGAAGACAAAGUCGUACUG	7215
4261_11_434	CIITA	11	-	chr16_10906822_10906847	GGGACAGAGAAGACAAAGUCGUACU	7216
4261_11_437	CIITA	11	-	chr16_10906823_10906848	GGGGACAGAGAAGACAAAGUCGUAC	7217
4261_11_443	CIITA	11	-	chr16_10906847_10906872	CCCCGGACGGUUCAAGCAAUGGCAG	7218
4261_11_444	CIITA	11	-	chr16_10906848_10906873	CCCCCGGACGGUUCAAGCAAUGGCA	7219
4261_11_447	CIITA	11	-	chr16_10906849_10906874	UCCCCCGGACGGUUCAAGCAAUGGC	7220
4261_11_449	CIITA	11	-	chr16_10906853_10906878	GGCAUCCCCCGGACGGUUCAAGCAA	7221
4261_11_450	CIITA	11	-	chr16_10906865_10906890	CUGCAGGCCAUAGGCAUCCCCCGGA	7222
4261_11_451	CIITA	11	-	chr16_10906869_10906894	GAUCCUGCAGGCCAUAGGCAUCCCC	7223
4261_11_453	CIITA	11	-	chr16_10906879_10906904	GAGAAGAGCAGAUCCUGCAGGCCAU	7224
4261_11_454	CIITA	11	-	chr16_10906886_10906911	GCCCAGGGAGAAGAGCAGAUCCUGC	7225
4261_11_458	CIITA	11	-	chr16_10906906_10906931	GCCGCCACGAGUGGCUGUGGGCCCA	7226
4261_11_461	CIITA	11	-	chr16_10906907_10906932	GGCCGCCACGAGUGGCUGUGGGCCC	7227
4261_11_463	CIITA	11	-	chr16_10906913_10906938	CUCAUCGGCCGCCACGAGUGGCUGU	7228
4261_11_464	CIITA	11	-	chr16_10906914_10906939	CCUCAUCGGCCGCCACGAGUGGCUG	7229
4261_11_466	CIITA	11	-	chr16_10906920_10906945	UGAAAACCUCAUCGGCCGCCACGAG	7230
4261_11_469	CIITA	11	-	chr16_10906933_10906958	UUCAAGAUGUGGCUGAAAACCUCAU	7231
4261_11_471	CIITA	11	-	chr16_10906949_10906974	AACGCGGUCAGGUCUCUUCAAGAUG	7232
4261_11_472	CIITA	11	-	chr16_10906965_10906990	CGUCUAGGAUGAGCAGAACGCGGUC	7233
4261_11_473	CIITA	11	-	chr16_10906970_10906995	GAAGCCGUCUAGGAUGAGCAGAACG	7234
4261_11_478	CIITA	11	-	chr16_10906985_10907010	CGCUUCCAGCUCCUCGAAGCCGUCU	7235
4261_11_482	CIITA	11	-	chr16_10907024_10907049	CGGUGCCGGUCCGCACGUGCUGUGC	7236

【０５４５】

【表１－１７８】

4261_11_485	CIITA	11	-	chr16_10907043_10907068	GGAGGGAGCAGGGCUCCGCCGGUGC	7237
4261_11_486	CIITA	11	-	chr16_10907049_10907074	GCCCCCGGAGGGAGCAGGGCUCCGC	7238
4261_11_487	CIITA	11	-	chr16_10907058_10907083	CGGCCAGCAGCCCCCGGAGGGAGCA	7239
4261_11_488	CIITA	11	-	chr16_10907059_10907084	CCGGCCAGCAGCCCCCGGAGGGAGC	7240
4261_11_490	CIITA	11	-	chr16_10907065_10907090	AAAAGGCCGGCCAGCAGCCCCCGGA	7241
4261_11_492	CIITA	11	-	chr16_10907066_10907091	GAAAAGGCCGGCCAGCAGCCCCCGG	7242
4261_11_495	CIITA	11	-	chr16_10907069_10907094	CUGGAAAAGGCCGGCCAGCAGCCCC	7243
4261_11_500	CIITA	11	-	chr16_10907083_10907108	CGGAGCAGCUUCUUCUGGAAAAGGC	7244
4261_11_501	CIITA	11	-	chr16_10907087_10907112	ACCUCGGAGCAGCUUCUUCUGGAAA	7245
4261_11_502	CIITA	11	-	chr16_10907093_10907118	GGUGCAACCUCGGAGCAGCUUCUUC	7246
4261_11_506	CIITA	11	-	chr16_10907108_10907133	GGCUGUGAGGAGGAGGGUGCAACCU	7247
4261_11_508	CIITA	11	-	chr16_10907119_10907144	CCCCGGGGCCGGGCUGUGAGGAGGA	7248
4261_11_509	CIITA	11	-	chr16_10907120_10907145	GCCCCGGGGCCGGGCUGUGAGGAGG	7249
4261_11_511	CIITA	11	-	chr16_10907123_10907148	GCGGCCCCGGGGCCGGGCUGUGAGG	7250
4261_11_515	CIITA	11	-	chr16_10907126_10907151	CAGGCGGCCCCGGGGCCGGGCUGUG	7251
4261_11_518	CIITA	11	-	chr16_10907134_10907159	CUCUGGACCAGGCGGCCCCGGGGCC	7252
4261_11_519	CIITA	11	-	chr16_10907135_10907160	GCUCUGGACCAGGCGGCCCCGGGGC	7253
4261_11_521	CIITA	11	-	chr16_10907139_10907164	UCAGGCUCUGGACCAGGCGGCCCCG	7254
4261_11_522	CIITA	11	-	chr16_10907140_10907165	CUCAGGCUCUGGACCAGGCGGCCCC	7255
4261_11_523	CIITA	11	-	chr16_10907141_10907166	GCUCAGGCUCUGGACCAGGCGGCCC	7256
4261_11_527	CIITA	11	-	chr16_10907147_10907172	GGCCUUGCUCAGGCUCUGGACCAGG	7257
4261_11_528	CIITA	11	-	chr16_10907150_10907175	GUCGGCCUUGCUCAGGCUCUGGACC	7258
4261_11_529	CIITA	11	-	chr16_10907156_10907181	UAGGGCGUCGGCCUUGCUCAGGCUC	7259
4261_11_531	CIITA	11	-	chr16_10907162_10907187	CUCAAAUAGGGCGUCGGCCUUGCUC	7260
4261_11_532	CIITA	11	-	chr16_10907173_10907198	AAGCCGGACAGCUCAAAUAGGGCGU	7261

【０５４６】

【表１－１７９】

4261_11_533	CIITA	11	-	chr16_10907179_10907204	AUGGAGAAGCCGGACAGCUCAAAUA	7262
4261_11_534	CIITA	11	-	chr16_10907180_10907205	CAUGGAGAAGCCGGACAGCUCAAAU	7263
4261_11_536	CIITA	11	-	chr16_10907194_10907219	GCCUGGGCCUGCUCCAUGGAGAAGC	7264
4261_11_541	CIITA	11	-	chr16_10907203_10907228	AUCACGUAUGCCUGGGCCUGCUCCA	7265
4261_11_543	CIITA	11	-	chr16_10907215_10907240	UCAAAGUAGCGCAUCACGUAUGCCU	7266
4261_11_544	CIITA	11	-	chr16_10907216_10907241	CUCAAAGUAGCGCAUCACGUAUGCC	7267
4261_11_548	CIITA	11	-	chr16_10907264_10907289	CCGGAGGAGCGUCAGGGCUCUGUCU	7268
4261_11_549	CIITA	11	-	chr16_10907275_10907300	AGUGGCCGGUCCCGGAGGAGCGUCA	7269
4261_11_550	CIITA	11	-	chr16_10907276_10907301	AAGUGGCCGGUCCCGGAGGAGCGUC	7270
4261_11_553	CIITA	11	-	chr16_10907285_10907310	ACUGAGAAGAAGUGGCCGGUCCCGG	7271
4261_11_555	CIITA	11	-	chr16_10907288_10907313	GUGACUGAGAAGAAGUGGCCGGUCC	7272
4261_11_558	CIITA	11	-	chr16_10907294_10907319	GUGGCUGUGACUGAGAAGAAGUGGC	7273
4261_11_559	CIITA	11	-	chr16_10907298_10907323	GGCUGUGGCUGUGACUGAGAAGAAG	7274
4261_11_565	CIITA	11	-	chr16_10907318_10907343	CACUGCCCGGCACAAAGUAGGGCUG	7275
4261_11_566	CIITA	11	-	chr16_10907324_10907349	CUGGCACACUGCCCGGCACAAAGUA	7276
4261_11_567	CIITA	11	-	chr16_10907325_10907350	GCUGGCACACUGCCCGGCACAAAGU	7277
4261_11_569	CIITA	11	-	chr16_10907336_10907361	GGCCUCUGAGAGCUGGCACACUGCC	7278
4261_11_570	CIITA	11	-	chr16_10907348_10907373	AAGCUCCAGCAGGGCCUCUGAGAGC	7279
4261_11_574	CIITA	11	-	chr16_10907362_10907387	UUGGCGUCCUCCCCAAGCUCCAGCA	7280
4261_11_575	CIITA	11	-	chr16_10907363_10907388	CUUGGCGUCCUCCCCAAGCUCCAGC	7281
4261_11_577	CIITA	11	-	chr16_10907386_10907411	AGUCCCGUGAGCGUGGAGGGCAGCU	7282
4261_11_578	CIITA	11	-	chr16_10907394_10907419	CGACAUAGAGUCCCGUGAGCGUGGA	7283
4261_11_579	CIITA	11	-	chr16_10907395_10907420	CCGACAUAGAGUCCCGUGAGCGUGG	7284
4261_11_582	CIITA	11	-	chr16_10907398_10907423	AGGCCGACAUAGAGUCCCGUGAGCG	7285
4261_11_586	CIITA	11	-	chr16_10907423_10907448	GCUGUCGAGGGCUGCACGGCCCAGC	7286

【０５４７】

【表１－１８０】

4261_11_587	CIITA	11	-	chr16_10907432_10907457	CCCGGGGGGGCUGUCGAGGGCUGCA	7287
4261_11_588	CIITA	11	-	chr16_10907440_10907465	GCCAGGGCCCCGGGGGGGCUGUCGA	7288
4261_11_589	CIITA	11	-	chr16_10907441_10907466	UGCCAGGGCCCCGGGGGGGCUGUCG	7289
4261_11_592	CIITA	11	-	chr16_10907450_10907475	GGCCAGCUCUGCCAGGGCCCCGGGG	7290
4261_11_593	CIITA	11	-	chr16_10907451_10907476	UGGCCAGCUCUGCCAGGGCCCCGGG	7291
4261_11_595	CIITA	11	-	chr16_10907452_10907477	UUGGCCAGCUCUGCCAGGGCCCCGG	7292
4261_11_598	CIITA	11	-	chr16_10907453_10907478	CUUGGCCAGCUCUGCCAGGGCCCCG	7293
4261_11_600	CIITA	11	-	chr16_10907454_10907479	GCUUGGCCAGCUCUGCCAGGGCCCC	7294
4261_11_602	CIITA	11	-	chr16_10907455_10907480	AGCUUGGCCAGCUCUGCCAGGGCCC	7295
4261_11_604	CIITA	11	-	chr16_10907461_10907486	CAGGCCAGCUUGGCCAGCUCUGCCA	7296
4261_11_605	CIITA	11	-	chr16_10907462_10907487	CCAGGCCAGCUUGGCCAGCUCUGCC	7297
4261_11_607	CIITA	11	-	chr16_10907476_10907501	CUGCGGCCCAGCUCCCAGGCCAGCU	7298
4261_11_610	CIITA	11	-	chr16_10907485_10907510	CUUUGAUGUCUGCGGCCCAGCUCCC	7299
4261_11_611	CIITA	11	-	chr16_10907498_10907523	CUCCUGUAGGGUACUUUGAUGUCUG	7300
4261_11_612	CIITA	11	-	chr16_10907515_10907540	GCGGAUGGGAACUGGUCCUCCUGUA	7301
4261_11_613	CIITA	11	-	chr16_10907516_10907541	UGCGGAUGGGAACUGGUCCUCCUGU	7302
4261_11_615	CIITA	11	-	chr16_10907528_10907553	GGUCCUCACGUCUGCGGAUGGGAAC	7303
4261_11_617	CIITA	11	-	chr16_10907534_10907559	CGCCCAGGUCCUCACGUCUGCGGAU	7304
4261_11_619	CIITA	11	-	chr16_10907535_10907560	UCGCCCAGGUCCUCACGUCUGCGGA	7305
4261_11_621	CIITA	11	-	chr16_10907539_10907564	GCCAUCGCCCAGGUCCUCACGUCUG	7306
4261_11_625	CIITA	11	-	chr16_10907554_10907579	UGGACUAAGCCUUUGGCCAUCGCCC	7307
4261_11_627	CIITA	11	-	chr16_10907566_10907591	CGCGGUGGGUGUUGGACUAAGCCUU	7308
4261_11_628	CIITA	11	-	chr16_10907579_10907604	GGACUCUGCGGCCCGCGGUGGGUGU	7309
4261_11_630	CIITA	11	-	chr16_10907585_10907610	CAGCUCGGACUCUGCGGCCCGCGGU	7310
4261_11_631	CIITA	11	-	chr16_10907586_10907611	CCAGCUCGGACUCUGCGGCCCGCGG	7311

【０５４８】

【表１－１８１】

4261_11_633	CIITA	11	-	chr16_10907589_10907614	AGGCCAGCUCGGACUCUGCGGCCCG	7312
4261_11_634	CIITA	11	-	chr16_10907596_10907621	CUGGGGAAGGCCAGCUCGGACUCUG	7313
4261_11_635	CIITA	11	-	chr16_10907605_10907630	AGGAGGAAGCUGGGGAAGGCCAGCU	7314
4261_11_638	CIITA	11	-	chr16_10907614_10907639	AAGCAUUGCAGGAGGAAGCUGGGGA	7315
4261_11_640	CIITA	11	-	chr16_10907618_10907643	CAGGAAGCAUUGCAGGAGGAAGCUG	7316
4261_11_642	CIITA	11	-	chr16_10907619_10907644	CCAGGAAGCAUUGCAGGAGGAAGCU	7317
4261_11_644	CIITA	11	-	chr16_10907620_10907645	CCCAGGAAGCAUUGCAGGAGGAAGC	7318
4261_11_646	CIITA	11	-	chr16_10907627_10907652	CAGGGCCCCCAGGAAGCAUUGCAGG	7319
4261_11_649	CIITA	11	-	chr16_10907630_10907655	CCACAGGGCCCCCAGGAAGCAUUGC	7320
4261_11_652	CIITA	11	-	chr16_10907642_10907667	ACUCAGAGCCAGCCACAGGGCCCCC	7321
4261_11_657	CIITA	11	-	chr16_10907650_10907675	AUUUCGCCACUCAGAGCCAGCCACA	7322
4261_11_658	CIITA	11	-	chr16_10907651_10907676	GAUUUCGCCACUCAGAGCCAGCCAC	7323
4261_11_665	CIITA	11	-	chr16_10907693_10907718	CCUUGGGGUCAAUGCUAGGUACUGC	7324
4261_11_666	CIITA	11	-	chr16_10907694_10907719	UCCUUGGGGUCAAUGCUAGGUACUG	7325
4261_11_671	CIITA	11	-	chr16_10907702_10907727	CCUCUUCUUCCUUGGGGUCAAUGCU	7326
4261_11_673	CIITA	11	-	chr16_10907713_10907738	UUGUCAUAGGGCCUCUUCUUCCUUG	7327
4261_11_674	CIITA	11	-	chr16_10907714_10907739	GUUGUCAUAGGGCCUCUUCUUCCUU	7328
4261_11_676	CIITA	11	-	chr16_10907715_10907740	AGUUGUCAUAGGGCCUCUUCUUCCU	7329
4261_11_678	CIITA	11	-	chr16_10907730_10907755	GCACGCCCUCCAGCCAGUUGUCAUA	7330
4261_11_679	CIITA	11	-	chr16_10907731_10907756	GGCACGCCCUCCAGCCAGUUGUCAU	7331
4261_11_681	CIITA	11	-	chr16_10907757_10907782	GGAAGAUCAGCCCAGCCAGAAAGCG	7332
4261_11_683	CIITA	11	-	chr16_10907783_10907808	GGCUCCCAGGCAGCGGGCGGGAGGC	7333
4261_11_686	CIITA	11	-	chr16_10907787_10907812	GUAGGGCUCCCAGGCAGCGGGCGGG	7334
4261_11_688	CIITA	11	-	chr16_10907790_10907815	CGAGUAGGGCUCCCAGGCAGCGGGC	7335
4261_11_689	CIITA	11	-	chr16_10907791_10907816	CCGAGUAGGGCUCCCAGGCAGCGGG	7336

【０５４９】

【表１－１８２】

4261_11_692	CIITA	11	-	chr16_10907794_10907819	GGCCCGAGUAGGGCUCCCAGGCAGC	7337
4261_11_693	CIITA	11	-	chr16_10907795_10907820	UGGCCCGAGUAGGGCUCCCAGGCAG	7338
4261_11_695	CIITA	11	-	chr16_10907801_10907826	CGCCGAUGGCCCGAGUAGGGCUCCC	7339
4261_11_696	CIITA	11	-	chr16_10907809_10907834	GAGGCAGCCGCCGAUGGCCCGAGUA	7340
4261_11_697	CIITA	11	-	chr16_10907810_10907835	CGAGGCAGCCGCCGAUGGCCCGAGU	7341
4261_11_700	CIITA	11	-	chr16_10907820_10907845	UCCUGUCCACCGAGGCAGCCGCCGA	7342
4261_11_703	CIITA	11	-	chr16_10907833_10907858	AGCACCUUCUGCUUCCUGUCCACCG	7343
4261_11_706	CIITA	11	-	chr16_10907870_10907895	CAGUGUCCCCGGCUGCAGCCGCUUC	7344
4261_11_707	CIITA	11	-	chr16_10907886_10907911	GCAGCUGCCGCGCCCGCAGUGUCCC	7345
4261_11_709	CIITA	11	-	chr16_10907932_10907957	CAAAUUCCAGCCUCCUCGGCCUCGU	7346
4261_11_710	CIITA	11	-	chr16_10907933_10907958	CCAAAUUCCAGCCUCCUCGGCCUCG	7347
4261_11_712	CIITA	11	-	chr16_10907941_10907966	ACGUGCUGCCAAAUUCCAGCCUCCU	7348
4261_11_713	CIITA	11	-	chr16_10907981_10908006	GGUGCCCAGAAAAGAGAGGCGGCCG	7349
4261_11_715	CIITA	11	-	chr16_10907982_10908007	GGGUGCCCAGAAAAGAGAGGCGGCC	7350
4261_11_717	CIITA	11	-	chr16_10907983_10908008	CGGGUGCCCAGAAAAGAGAGGCGGC	7351
4261_11_720	CIITA	11	-	chr16_10907987_10908012	GAGGCGGGUGCCCAGAAAAGAGAGG	7352
4261_11_721	CIITA	11	-	chr16_10907990_10908015	CGUGAGGCGGGUGCCCAGAAAAGAG	7353
4261_11_725	CIITA	11	-	chr16_10908007_10908032	ACAUGUGCAUCAGGAGGCGUGAGGC	7354
4261_11_726	CIITA	11	-	chr16_10908008_10908033	UACAUGUGCAUCAGGAGGCGUGAGG	7355
4261_11_728	CIITA	11	-	chr16_10908011_10908036	CAGUACAUGUGCAUCAGGAGGCGUG	7356
4261_11_731	CIITA	11	-	chr16_10908018_10908043	CCUUGCCCAGUACAUGUGCAUCAGG	7357
4261_11_733	CIITA	11	-	chr16_10908021_10908046	AGGCCUUGCCCAGUACAUGUGCAUC	7358
4261_11_736	CIITA	11	-	chr16_10908046_10908071	GAGAAGUCUUGGCCCGCCGCCUCCA	7359
4261_11_737	CIITA	11	-	chr16_10908062_10908087	GCUGCGGAGGUCCAGGGAGAAGUCU	7360
4261_11_740	CIITA	11	-	chr16_10908073_10908098	CAAAUGCCAGUGCUGCGGAGGUCCA	7361

【０５５０】

【表１－１８３】

4261_11_742	CIITA	11	-	chr16_10908074_10908099	GCAAAUGCCAGUGCUGCGGAGGUCC	7362
4261_11_745	CIITA	11	-	chr16_10908080_10908105	AGAGGGGCAAAUGCCAGUGCUGCGG	7363
4261_11_746	CIITA	11	-	chr16_10908083_10908108	UCCAGAGGGGCAAAUGCCAGUGCUG	7364
4261_11_749	CIITA	11	-	chr16_10908101_10908126	UCCCACGAGGCUCCCCAAUCCAGAG	7365
4261_11_750	CIITA	11	-	chr16_10908102_10908127	GUCCCACGAGGCUCCCCAAUCCAGA	7366
4261_11_751	CIITA	11	-	chr16_10908103_10908128	AGUCCCACGAGGCUCCCCAAUCCAG	7367
4261_11_755	CIITA	11	-	chr16_10908119_10908144	ACGGGUGACACAGCUGAGUCCCACG	7368
4261_11_758	CIITA	11	-	chr16_10908142_10908167	CCAAGCCCCUCACCCCACCUGAAAC	7369
4261_11_759	CIITA	11	-	chr16_10908143_10908168	CCCAAGCCCCUCACCCCACCUGAAA	7370
4261_12_1	CIITA	12	+	chr16_10908965_10908990	GCUGCCCUUCCAUUAAGGUCUAGCC	7371
4261_12_4	CIITA	12	+	chr16_10908978_10909003	UAAGGUCUAGCCUGGUCACCGUGCC	7372
4261_12_5	CIITA	12	+	chr16_10908979_10909004	AAGGUCUAGCCUGGUCACCGUGCCU	7373
4261_12_8	CIITA	12	+	chr16_10908986_10909011	AGCCUGGUCACCGUGCCUGGGUCUG	7374
4261_12_10	CIITA	12	+	chr16_10909001_10909026	CCUGGGUCUGAGGCCCUCCCUCCAC	7375
4261_12_11	CIITA	12	+	chr16_10909002_10909027	CUGGGUCUGAGGCCCUCCCUCCACA	7376
4261_12_13	CIITA	12	+	chr16_10909020_10909045	CUCCACAGGGCUGCCUUGAGCGACA	7377
4261_12_14	CIITA	12	+	chr16_10909023_10909048	CACAGGGCUGCCUUGAGCGACACGG	7378
4261_12_16	CIITA	12	+	chr16_10909031_10909056	UGCCUUGAGCGACACGGUGGCGCUG	7379
4261_12_19	CIITA	12	+	chr16_10909032_10909057	GCCUUGAGCGACACGGUGGCGCUGU	7380
4261_12_22	CIITA	12	+	chr16_10909051_10909076	CGCUGUGGGAGUCCCUGCAGCAGCA	7381
4261_12_24	CIITA	12	+	chr16_10909052_10909077	GCUGUGGGAGUCCCUGCAGCAGCAU	7382
4261_12_27	CIITA	12	+	chr16_10909053_10909078	CUGUGGGAGUCCCUGCAGCAGCAUG	7383
4261_12_28	CIITA	12	+	chr16_10909071_10909096	CAGCAUGGGGAGACCAAGCUACUUC	7384
4261_12_31	CIITA	12	+	chr16_10909080_10909105	GAGACCAAGCUACUUCAGGCAGCAG	7385
4261_12_39	CIITA	12	+	chr16_10909122_10909147	GAGCCUUUCAAAGCCAAGUCCCUGA	7386

【０５５１】

【表１－１８４】

4261_12_41	CIITA	12	+	chr16_10909128_10909153	UUCAAAGCCAAGUCCCUGAAGGAUG	7387
4261_12_46	CIITA	12	+	chr16_10909137_10909162	AAGUCCCUGAAGGAUGUGGAAGACC	7388
4261_12_48	CIITA	12	+	chr16_10909138_10909163	AGUCCCUGAAGGAUGUGGAAGACCU	7389
4261_12_51	CIITA	12	+	chr16_10909160_10909185	CCUGGGAAAGCUUGUGCAGACUCAG	7390
4261_12_55	CIITA	12	+	chr16_10909167_10909192	AAGCUUGUGCAGACUCAGAGGUGAG	7391
4261_12_58	CIITA	12	+	chr16_10909172_10909197	UGUGCAGACUCAGAGGUGAGAGGAG	7392
4261_12_61	CIITA	12	+	chr16_10909175_10909200	GCAGACUCAGAGGUGAGAGGAGAGG	7393
4261_12_62	CIITA	12	+	chr16_10909179_10909204	ACUCAGAGGUGAGAGGAGAGGCGGA	7394
4261_12_63	CIITA	12	-	chr16_10908972_10908997	GUGACCAGGCUAGACCUUAAUGGAA	7395
4261_12_64	CIITA	12	-	chr16_10908973_10908998	GGUGACCAGGCUAGACCUUAAUGGA	7396
4261_12_67	CIITA	12	-	chr16_10908977_10909002	GCACGGUGACCAGGCUAGACCUUAA	7397
4261_12_69	CIITA	12	-	chr16_10908991_10909016	GGCCUCAGACCCAGGCACGGUGACC	7398
4261_12_70	CIITA	12	-	chr16_10908999_10909024	GGAGGGAGGGCCUCAGACCCAGGCA	7399
4261_12_71	CIITA	12	-	chr16_10909004_10909029	CCUGUGGAGGGAGGGCCUCAGACCC	7400
4261_12_72	CIITA	12	-	chr16_10909017_10909042	CGCUCAAGGCAGCCCUGUGGAGGGA	7401
4261_12_73	CIITA	12	-	chr16_10909018_10909043	UCGCUCAAGGCAGCCCUGUGGAGGG	7402
4261_12_75	CIITA	12	-	chr16_10909021_10909046	GUGUCGCUCAAGGCAGCCCUGUGGA	7403
4261_12_78	CIITA	12	-	chr16_10909022_10909047	CGUGUCGCUCAAGGCAGCCCUGUGG	7404
4261_12_80	CIITA	12	-	chr16_10909025_10909050	CACCGUGUCGCUCAAGGCAGCCCUG	7405
4261_12_83	CIITA	12	-	chr16_10909036_10909061	UCCCACAGCGCCACCGUGUCGCUCA	7406
4261_12_85	CIITA	12	-	chr16_10909066_10909091	AGCUUGGUCUCCCCAUGCUGCUGCA	7407
4261_12_87	CIITA	12	-	chr16_10909067_10909092	UAGCUUGGUCUCCCCAUGCUGCUGC	7408
4261_12_90	CIITA	12	-	chr16_10909087_10909112	UUCUCCUCUGCUGCCUGAAGUAGCU	7409
4261_12_96	CIITA	12	-	chr16_10909120_10909145	AGGGACUUGGCUUUGAAAGGCUCGA	7410
4261_12_98	CIITA	12	-	chr16_10909128_10909153	CAUCCUUCAGGGACUUGGCUUUGAA	7411

【０５５２】

【表１－１８５】

4261_12_101	CIITA	12	-	chr16_10909138_10909163	AGGUCUUCCACAUCCUUCAGGGACU	7412
4261_12_104	CIITA	12	-	chr16_10909144_10909169	UUUCCCAGGUCUUCCACAUCCUUCA	7413
4261_12_105	CIITA	12	-	chr16_10909145_10909170	CUUUCCCAGGUCUUCCACAUCCUUC	7414
4261_12_108	CIITA	12	-	chr16_10909163_10909188	CCUCUGAGUCUGCACAAGCUUUCCC	7415
4261_13_3	CIITA	13	+	chr16_10910176_10910201	GUUCUCUCCAGGACGAGAAGUUCCU	7416
4261_13_7	CIITA	13	+	chr16_10910189_10910214	CGAGAAGUUCCUCGGAAGACACAGC	7417
4261_13_10	CIITA	13	+	chr16_10910190_10910215	GAGAAGUUCCUCGGAAGACACAGCU	7418
4261_13_12	CIITA	13	+	chr16_10910191_10910216	AGAAGUUCCUCGGAAGACACAGCUG	7419
4261_13_16	CIITA	13	+	chr16_10910208_10910233	CACAGCUGGGGAGCUCCCUGCUGUU	7420
4261_13_17	CIITA	13	+	chr16_10910209_10910234	ACAGCUGGGGAGCUCCCUGCUGUUC	7421
4261_13_21	CIITA	13	+	chr16_10910224_10910249	CCUGCUGUUCGGGACCUAAAGAAAC	7422
4261_13_25	CIITA	13	+	chr16_10910242_10910267	AAGAAACUGGAGUUUGCGUAAGCAA	7423
4261_13_27	CIITA	13	+	chr16_10910243_10910268	AGAAACUGGAGUUUGCGUAAGCAAA	7424
4261_13_28	CIITA	13	+	chr16_10910244_10910269	GAAACUGGAGUUUGCGUAAGCAAAG	7425
4261_13_30	CIITA	13	+	chr16_10910247_10910272	ACUGGAGUUUGCGUAAGCAAAGGGG	7426
4261_13_32	CIITA	13	-	chr16_10910176_10910201	AGGAACUUCUCGUCCUGGAGAGAAC	7427
4261_13_38	CIITA	13	-	chr16_10910186_10910211	GUGUCUUCCGAGGAACUUCUCGUCC	7428
4261_13_41	CIITA	13	-	chr16_10910201_10910226	GGGAGCUCCCCAGCUGUGUCUUCCG	7429
4261_13_49	CIITA	13	-	chr16_10910226_10910251	CAGUUUCUUUAGGUCCCGAACAGCA	7430
4261_13_50	CIITA	13	-	chr16_10910227_10910252	CCAGUUUCUUUAGGUCCCGAACAGC	7431
4261_13_55	CIITA	13	-	chr16_10910241_10910266	UGCUUACGCAAACUCCAGUUUCUUU	7432
4261_14_2	CIITA	14	+	chr16_10915559_10915584	UGCCUCCUAGGCUGGGCCCUGUCUC	7433
4261_14_5	CIITA	14	+	chr16_10915567_10915592	AGGCUGGGCCCUGUCUCAGGCCCCC	7434
4261_14_6	CIITA	14	+	chr16_10915582_10915607	UCAGGCCCCCAGGCUUUCCCCAAAC	7435
4261_14_8	CIITA	14	+	chr16_10915587_10915612	CCCCCAGGCUUUCCCCAAACUGGUG	7436

【０５５３】

【表１－１８６】

4261_14_9	CIITA	14	+	chr16_10915597_10915622	UUCCCCAAACUGGUGCGGAUCCUCA	7437
4261_14_13	CIITA	14	+	chr16_10915621_10915646	ACGGCCUUUUCCUCCCUGCAGCAUC	7438
4261_14_21	CIITA	14	+	chr16_10915639_10915664	CAGCAUCUGGAGUGAGUAUAGACUC	7439
4261_14_22	CIITA	14	+	chr16_10915640_10915665	AGCAUCUGGAGUGAGUAUAGACUCU	7440
4261_14_23	CIITA	14	-	chr16_10915552_10915577	GGCCCAGCCUAGGAGGCAAAGAGCA	7441
4261_14_25	CIITA	14	-	chr16_10915564_10915589	GGCCUGAGACAGGGCCCAGCCUAGG	7442
4261_14_27	CIITA	14	-	chr16_10915567_10915592	GGGGGCCUGAGACAGGGCCCAGCCU	7443
4261_14_29	CIITA	14	-	chr16_10915578_10915603	GGGGAAAGCCUGGGGGCCUGAGACA	7444
4261_14_31	CIITA	14	-	chr16_10915579_10915604	UGGGGAAAGCCUGGGGGCCUGAGAC	7445
4261_14_35	CIITA	14	-	chr16_10915590_10915615	CCGCACCAGUUUGGGGAAAGCCUGG	7446
4261_14_36	CIITA	14	-	chr16_10915591_10915616	UCCGCACCAGUUUGGGGAAAGCCUG	7447
4261_14_37	CIITA	14	-	chr16_10915592_10915617	AUCCGCACCAGUUUGGGGAAAGCCU	7448
4261_14_39	CIITA	14	-	chr16_10915593_10915618	GAUCCGCACCAGUUUGGGGAAAGCC	7449
4261_14_42	CIITA	14	-	chr16_10915602_10915627	GGCCGUGAGGAUCCGCACCAGUUUG	7450
4261_14_44	CIITA	14	-	chr16_10915603_10915628	AGGCCGUGAGGAUCCGCACCAGUUU	7451
4261_14_46	CIITA	14	-	chr16_10915604_10915629	AAGGCCGUGAGGAUCCGCACCAGUU	7452
4261_14_49	CIITA	14	-	chr16_10915620_10915645	AUGCUGCAGGGAGGAAAAGGCCGUG	7453
4261_14_52	CIITA	14	-	chr16_10915628_10915653	CACUCCAGAUGCUGCAGGGAGGAAA	7454
4261_14_53	CIITA	14	-	chr16_10915634_10915659	UAUACUCACUCCAGAUGCUGCAGGG	7455
4261_14_57	CIITA	14	-	chr16_10915637_10915662	GUCUAUACUCACUCCAGAUGCUGCA	7456
4261_14_58	CIITA	14	-	chr16_10915638_10915663	AGUCUAUACUCACUCCAGAUGCUGC	7457
4261_15_6	CIITA	15	+	chr16_10916368_10916393	UGGAUGCGCUGAGUGAGAACAAGAU	7458
4261_15_9	CIITA	15	+	chr16_10916369_10916394	GGAUGCGCUGAGUGAGAACAAGAUC	7459
4261_15_10	CIITA	15	+	chr16_10916370_10916395	GAUGCGCUGAGUGAGAACAAGAUCG	7460
4261_15_13	CIITA	15	+	chr16_10916376_10916401	CUGAGUGAGAACAAGAUCGGGGACG	7461

【０５５４】

【表１－１８７】

4261_15_14	CIITA	15	+	chr16_10916377_10916402	UGAGUGAGAACAAGAUCGGGGACGA	7462
4261_15_17	CIITA	15	+	chr16_10916421_10916446	GCCACCUUCCCCCAGCUGAAGUCCU	7463
4261_15_23	CIITA	15	+	chr16_10916444_10916469	CUUGGAAACCCUCAAGUGAGUGAGC	7464
4261_15_24	CIITA	15	+	chr16_10916445_10916470	UUGGAAACCCUCAAGUGAGUGAGCU	7465
4261_15_26	CIITA	15	-	chr16_10916349_10916374	CAUCCAGGCUGCAGGUGGAAUCAGA	7466
4261_15_28	CIITA	15	-	chr16_10916359_10916384	UCACUCAGCGCAUCCAGGCUGCAGG	7467
4261_15_31	CIITA	15	-	chr16_10916362_10916387	UUCUCACUCAGCGCAUCCAGGCUGC	7468
4261_15_33	CIITA	15	-	chr16_10916369_10916394	GAUCUUGUUCUCACUCAGCGCAUCC	7469
4261_15_38	CIITA	15	-	chr16_10916425_10916450	UCCAAGGACUUCAGCUGGGGGAAGG	7470
4261_15_41	CIITA	15	-	chr16_10916428_10916453	GUUUCCAAGGACUUCAGCUGGGGGA	7471
4261_15_43	CIITA	15	-	chr16_10916432_10916457	GAGGGUUUCCAAGGACUUCAGCUGG	7472
4261_15_44	CIITA	15	-	chr16_10916433_10916458	UGAGGGUUUCCAAGGACUUCAGCUG	7473
4261_15_48	CIITA	15	-	chr16_10916434_10916459	UUGAGGGUUUCCAAGGACUUCAGCU	7474
4261_15_49	CIITA	15	-	chr16_10916435_10916460	CUUGAGGGUUUCCAAGGACUUCAGC	7475
4261_15_52	CIITA	15	-	chr16_10916446_10916471	CAGCUCACUCACUUGAGGGUUUCCA	7476
4261_16_3	CIITA	16	+	chr16_10918440_10918465	CUGUCCCAGAACAACAUCACUGACC	7477
4261_16_4	CIITA	16	+	chr16_10918441_10918466	UGUCCCAGAACAACAUCACUGACCU	7478
4261_16_6	CIITA	16	+	chr16_10918461_10918486	GACCUGGGUGCCUACAAACUCGCCG	7479
4261_16_7	CIITA	16	+	chr16_10918493_10918518	GCCUUCGCUCGCUGCAUCCCUGCUC	7480
4261_16_9	CIITA	16	+	chr16_10918499_10918524	GCUCGCUGCAUCCCUGCUCAGGCUA	7481
4261_16_13	CIITA	16	+	chr16_10918506_10918531	GCAUCCCUGCUCAGGCUAAGGUGAG	7482
4261_16_14	CIITA	16	+	chr16_10918507_10918532	CAUCCCUGCUCAGGCUAAGGUGAGU	7483
4261_16_15	CIITA	16	+	chr16_10918508_10918533	AUCCCUGCUCAGGCUAAGGUGAGUG	7484
4261_16_17	CIITA	16	+	chr16_10918514_10918539	GCUCAGGCUAAGGUGAGUGGGGCCC	7485
4261_16_18	CIITA	16	-	chr16_10918422_10918447	GGGACAGACUGCGGGGACACAGUGA	7486

【０５５５】

【表１－１８８】

4261_16_19	CIITA	16	-	chr16_10918423_10918448	UGGGACAGACUGCGGGGACACAGUG	7487
4261_16_24	CIITA	16	-	chr16_10918434_10918459	UGAUGUUGUUCUGGGACAGACUGCG	7488
4261_16_26	CIITA	16	-	chr16_10918435_10918460	GUGAUGUUGUUCUGGGACAGACUGC	7489
4261_16_27	CIITA	16	-	chr16_10918436_10918461	AGUGAUGUUGUUCUGGGACAGACUG	7490
4261_16_30	CIITA	16	-	chr16_10918447_10918472	GCACCCAGGUCAGUGAUGUUGUUCU	7491
4261_16_31	CIITA	16	-	chr16_10918448_10918473	GGCACCCAGGUCAGUGAUGUUGUUC	7492
4261_16_36	CIITA	16	-	chr16_10918466_10918491	GGCCUCGGCGAGUUUGUAGGCACCC	7493
4261_16_37	CIITA	16	-	chr16_10918474_10918499	GAAGGCAGGGCCUCGGCGAGUUUGU	7494
4261_16_39	CIITA	16	-	chr16_10918486_10918511	GAUGCAGCGAGCGAAGGCAGGGCCU	7495
4261_16_40	CIITA	16	-	chr16_10918492_10918517	AGCAGGGAUGCAGCGAGCGAAGGCA	7496
4261_16_41	CIITA	16	-	chr16_10918493_10918518	GAGCAGGGAUGCAGCGAGCGAAGGC	7497
4261_16_43	CIITA	16	-	chr16_10918497_10918522	GCCUGAGCAGGGAUGCAGCGAGCGA	7498
4261_16_47	CIITA	16	-	chr16_10918513_10918538	GGCCCCACUCACCUUAGCCUGAGCA	7499
4261_16_48	CIITA	16	-	chr16_10918514_10918539	GGGCCCCACUCACCUUAGCCUGAGC	7500
4261_17_4	CIITA	17	+	chr16_10922167_10922192	UUGUACAAUAACUGCAUCUGCGACG	7501
4261_17_6	CIITA	17	+	chr16_10922168_10922193	UGUACAAUAACUGCAUCUGCGACGU	7502
4261_17_11	CIITA	17	+	chr16_10922182_10922207	AUCUGCGACGUGGGAGCCGAGAGCU	7503
4261_17_13	CIITA	17	+	chr16_10922197_10922222	GCCGAGAGCUUGGCUCGUGUGCUUC	7504
4261_17_14	CIITA	17	+	chr16_10922203_10922228	AGCUUGGCUCGUGUGCUUCCGGACA	7505
4261_17_17	CIITA	17	+	chr16_10922214_10922239	UGUGCUUCCGGACAUGGUGUCCCUC	7506
4261_17_18	CIITA	17	+	chr16_10922215_10922240	GUGCUUCCGGACAUGGUGUCCCUCC	7507
4261_17_20	CIITA	17	+	chr16_10922221_10922246	CCGGACAUGGUGUCCCUCCGGGUGA	7508
4261_17_26	CIITA	17	+	chr16_10922232_10922257	GUCCCUCCGGGUGAUGGAGUGAGUG	7509
4261_17_28	CIITA	17	+	chr16_10922233_10922258	UCCCUCCGGGUGAUGGAGUGAGUGU	7510
4261_17_30	CIITA	17	+	chr16_10922240_10922265	GGGUGAUGGAGUGAGUGUGGGAGUC	7511

【０５５６】

【表１－１８９】

4261_17_31	CIITA	17	+	chr16_10922241_10922266	GGUGAUGGAGUGAGUGUGGGAGUCU	7512
4261_17_34	CIITA	17	-	chr16_10922153_10922178	UUAUUGUACAAGCUGUCGGAAACAG	7513
4261_17_36	CIITA	17	-	chr16_10922162_10922187	CAGAUGCAGUUAUUGUACAAGCUGU	7514
4261_17_39	CIITA	17	-	chr16_10922201_10922226	UCCGGAAGCACACGAGCCAAGCUCU	7515
4261_17_41	CIITA	17	-	chr16_10922224_10922249	CCAUCACCCGGAGGGACACCAUGUC	7516
4261_17_44	CIITA	17	-	chr16_10922237_10922262	UCCCACACUCACUCCAUCACCCGGA	7517
4261_17_46	CIITA	17	-	chr16_10922238_10922263	CUCCCACACUCACUCCAUCACCCGG	7518
4261_17_48	CIITA	17	-	chr16_10922241_10922266	AGACUCCCACACUCACUCCAUCACC	7519
4261_18_3	CIITA	18	+	chr16_10922401_10922426	GCCAGCGUCCAGUACAACAAGUUCA	7520
4261_18_7	CIITA	18	+	chr16_10922408_10922433	UCCAGUACAACAAGUUCACGGCUGC	7521
4261_18_8	CIITA	18	+	chr16_10922409_10922434	CCAGUACAACAAGUUCACGGCUGCC	7522
4261_18_9	CIITA	18	+	chr16_10922410_10922435	CAGUACAACAAGUUCACGGCUGCCG	7523
4261_18_13	CIITA	18	+	chr16_10922436_10922461	GGCCCAGCAGCUCGCUGCCAGCCUU	7524
4261_18_14	CIITA	18	+	chr16_10922439_10922464	CCAGCAGCUCGCUGCCAGCCUUCGG	7525
4261_18_16	CIITA	18	+	chr16_10922452_10922477	GCCAGCCUUCGGAGGUGUCCUCAUG	7526
4261_18_18	CIITA	18	+	chr16_10922461_10922486	CGGAGGUGUCCUCAUGUGGAGACGC	7527
4261_18_20	CIITA	18	+	chr16_10922473_10922498	CAUGUGGAGACGCUGGCGUAAGUCC	7528
4261_18_21	CIITA	18	+	chr16_10922482_10922507	ACGCUGGCGUAAGUCCAGGCAACCC	7529
4261_18_26	CIITA	18	-	chr16_10922405_10922430	GCCGUGAACUUGUUGUACUGGACGC	7530
4261_18_27	CIITA	18	-	chr16_10922412_10922437	CCCGGCAGCCGUGAACUUGUUGUAC	7531
4261_18_30	CIITA	18	-	chr16_10922435_10922460	AGGCUGGCAGCGAGCUGCUGGGCCC	7532
4261_18_31	CIITA	18	-	chr16_10922441_10922466	CUCCGAAGGCUGGCAGCGAGCUGCU	7533
4261_18_32	CIITA	18	-	chr16_10922442_10922467	CCUCCGAAGGCUGGCAGCGAGCUGC	7534
4261_18_35	CIITA	18	-	chr16_10922456_10922481	UCCACAUGAGGACACCUCCGAAGGC	7535
4261_18_36	CIITA	18	-	chr16_10922460_10922485	CGUCUCCACAUGAGGACACCUCCGA	7536

【０５５７】

【表１－１９０】

4261_18_39	CIITA	18	-	chr16_10922473_10922498	GGACUUACGCCAGCGUCUCCACAUG	7537
4261_19_4	CIITA	19	+	chr16_10923234_10923259	ACGCCCACCAUCCCAUUCAGUGUCC	7538
4261_19_7	CIITA	19	+	chr16_10923252_10923277	AGUGUCCAGGAACACCUGCAACAAC	7539
4261_19_9	CIITA	19	+	chr16_10923260_10923285	GGAACACCUGCAACAACAGGAUUCA	7540
4261_19_13	CIITA	19	+	chr16_10923292_10923317	GCCUGAGAUGAUCCCAGCUGUGCUC	7541
4261_19_15	CIITA	19	+	chr16_10923297_10923322	AGAUGAUCCCAGCUGUGCUCUGGAC	7542
4261_19_16	CIITA	19	+	chr16_10923298_10923323	GAUGAUCCCAGCUGUGCUCUGGACA	7543
4261_19_18	CIITA	19	+	chr16_10923306_10923331	CAGCUGUGCUCUGGACAGGGUAACC	7544
4261_19_19	CIITA	19	+	chr16_10923307_10923332	AGCUGUGCUCUGGACAGGGUAACCA	7545
4261_19_21	CIITA	19	+	chr16_10923310_10923335	UGUGCUCUGGACAGGGUAACCAGGG	7546
4261_19_22	CIITA	19	+	chr16_10923311_10923336	GUGCUCUGGACAGGGUAACCAGGGU	7547
4261_19_24	CIITA	19	+	chr16_10923316_10923341	CUGGACAGGGUAACCAGGGUGGGCU	7548
4261_19_25	CIITA	19	+	chr16_10923317_10923342	UGGACAGGGUAACCAGGGUGGGCUU	7549
4261_19_26	CIITA	19	-	chr16_10923213_10923238	GCGUCCACAUCCUGCAAGGGGGGAU	7550
4261_19_28	CIITA	19	-	chr16_10923214_10923239	GGCGUCCACAUCCUGCAAGGGGGGA	7551
4261_19_30	CIITA	19	-	chr16_10923218_10923243	GGUGGGCGUCCACAUCCUGCAAGGG	7552
4261_19_32	CIITA	19	-	chr16_10923219_10923244	UGGUGGGCGUCCACAUCCUGCAAGG	7553
4261_19_33	CIITA	19	-	chr16_10923220_10923245	AUGGUGGGCGUCCACAUCCUGCAAG	7554
4261_19_36	CIITA	19	-	chr16_10923221_10923246	GAUGGUGGGCGUCCACAUCCUGCAA	7555
4261_19_37	CIITA	19	-	chr16_10923222_10923247	GGAUGGUGGGCGUCCACAUCCUGCA	7556
4261_19_41	CIITA	19	-	chr16_10923240_10923265	GUUCCUGGACACUGAAUGGGAUGGU	7557
4261_19_42	CIITA	19	-	chr16_10923241_10923266	UGUUCCUGGACACUGAAUGGGAUGG	7558
4261_19_44	CIITA	19	-	chr16_10923244_10923269	AGGUGUUCCUGGACACUGAAUGGGA	7559
4261_19_46	CIITA	19	-	chr16_10923248_10923273	UUGCAGGUGUUCCUGGACACUGAAU	7560
4261_19_48	CIITA	19	-	chr16_10923249_10923274	GUUGCAGGUGUUCCUGGACACUGAA	7561

【０５５８】

【表１－１９１】

4261_19_52	CIITA	19	-	chr16_10923260_10923285	UGAAUCCUGUUGUUGCAGGUGUUCC	7562
4261_19_54	CIITA	19	-	chr16_10923269_10923294	GCUGAUCCGUGAAUCCUGUUGUUGC	7563
4261_19_56	CIITA	19	-	chr16_10923296_10923321	UCCAGAGCACAGCUGGGAUCAUCUC	7564
4261_19_58	CIITA	19	-	chr16_10923307_10923332	UGGUUACCCUGUCCAGAGCACAGCU	7565
4261_19_60	CIITA	19	-	chr16_10923308_10923333	CUGGUUACCCUGUCCAGAGCACAGC	7566
4261_20_3	CIITA	20	+	chr16_10923863_10923888	UCCUCCCGCUACAGCAUGUUCUCUG	7567
4261_20_5	CIITA	20	+	chr16_10923879_10923904	UGUUCUCUGAGGACACUAACCACGC	7568
4261_20_9	CIITA	20	+	chr16_10923891_10923916	ACACUAACCACGCUGGACCUUGAAC	7569
4261_20_10	CIITA	20	+	chr16_10923892_10923917	CACUAACCACGCUGGACCUUGAACU	7570
4261_20_12	CIITA	20	+	chr16_10923901_10923926	CGCUGGACCUUGAACUGGGUACUUG	7571
4261_20_14	CIITA	20	+	chr16_10923919_10923944	GUACUUGUGGACACAGCUCUUCUCC	7572
4261_20_18	CIITA	20	+	chr16_10923947_10923972	CUGUAUCCCAUGAGCCUCAGCAUCC	7573
4261_20_19	CIITA	20	+	chr16_10923954_10923979	CCAUGAGCCUCAGCAUCCUGGCACC	7574
4261_20_20	CIITA	20	+	chr16_10923964_10923989	CAGCAUCCUGGCACCCGGCCCCUGC	7575
4261_20_22	CIITA	20	+	chr16_10923970_10923995	CCUGGCACCCGGCCCCUGCUGGUUC	7576
4261_20_23	CIITA	20	+	chr16_10923971_10923996	CUGGCACCCGGCCCCUGCUGGUUCA	7577
4261_20_24	CIITA	20	+	chr16_10923975_10924000	CACCCGGCCCCUGCUGGUUCAGGGU	7578
4261_20_25	CIITA	20	+	chr16_10923986_10924011	UGCUGGUUCAGGGUUGGCCCCUGCC	7579
4261_20_27	CIITA	20	+	chr16_10923992_10924017	UUCAGGGUUGGCCCCUGCCCGGCUG	7580
4261_20_32	CIITA	20	+	chr16_10924027_10924052	CACAUCUUGCUCUGCUGACAGACAC	7581
4261_20_33	CIITA	20	+	chr16_10924032_10924057	CUUGCUCUGCUGACAGACACAGGCC	7582
4261_20_35	CIITA	20	+	chr16_10924039_10924064	UGCUGACAGACACAGGCCCGGCUCC	7583
4261_20_37	CIITA	20	+	chr16_10924059_10924084	GCUCCAGGCUCCUUUAGCGCCCAGU	7584
4261_20_38	CIITA	20	+	chr16_10924060_10924085	CUCCAGGCUCCUUUAGCGCCCAGUU	7585
4261_20_40	CIITA	20	+	chr16_10924063_10924088	CAGGCUCCUUUAGCGCCCAGUUGGG	7586

【０５５９】

【表１－１９２】

4261_20_41	CIITA	20	+	chr16_10924071_10924096	UUUAGCGCCCAGUUGGGUGGAUGCC	7587
4261_20_43	CIITA	20	+	chr16_10924074_10924099	AGCGCCCAGUUGGGUGGAUGCCUGG	7588
4261_20_45	CIITA	20	+	chr16_10924083_10924108	UUGGGUGGAUGCCUGGUGGCAGCUG	7589
4261_20_49	CIITA	20	+	chr16_10924093_10924118	GCCUGGUGGCAGCUGCGGUCCACCC	7590
4261_20_51	CIITA	20	+	chr16_10924103_10924128	AGCUGCGGUCCACCCAGGAGCCCCG	7591
4261_20_54	CIITA	20	+	chr16_10924116_10924141	CCAGGAGCCCCGAGGCCUUCUCUGA	7592
4261_20_56	CIITA	20	+	chr16_10924125_10924150	CCGAGGCCUUCUCUGAAGGACAUUG	7593
4261_20_57	CIITA	20	+	chr16_10924135_10924160	CUCUGAAGGACAUUGCGGACAGCCA	7594
4261_20_59	CIITA	20	+	chr16_10924140_10924165	AAGGACAUUGCGGACAGCCACGGCC	7595
4261_20_62	CIITA	20	+	chr16_10924147_10924172	UUGCGGACAGCCACGGCCAGGCCAG	7596
4261_20_65	CIITA	20	+	chr16_10924148_10924173	UGCGGACAGCCACGGCCAGGCCAGA	7597
4261_20_68	CIITA	20	+	chr16_10924159_10924184	ACGGCCAGGCCAGAGGGAGUGACAG	7598
4261_20_69	CIITA	20	+	chr16_10924182_10924207	AGAGGCAGCCCCAUUCUGCCUGCCC	7599
4261_20_71	CIITA	20	+	chr16_10924197_10924222	CUGCCUGCCCAGGCCCCUGCCACCC	7600
4261_20_73	CIITA	20	+	chr16_10924198_10924223	UGCCUGCCCAGGCCCCUGCCACCCU	7601
4261_20_77	CIITA	20	+	chr16_10924199_10924224	GCCUGCCCAGGCCCCUGCCACCCUG	7602
4261_20_85	CIITA	20	+	chr16_10924554_10924579	CUGCUCUCCGACCAGACACCUUGAC	7603
4261_20_86	CIITA	20	+	chr16_10924555_10924580	UGCUCUCCGACCAGACACCUUGACA	7604
4261_20_88	CIITA	20	+	chr16_10924563_10924588	GACCAGACACCUUGACAGGGCACAC	7605
4261_20_89	CIITA	20	+	chr16_10924564_10924589	ACCAGACACCUUGACAGGGCACACC	7606
4261_20_93	CIITA	20	+	chr16_10924584_10924609	ACACCGGGCACUCAGAAGACACUGA	7607
4261_20_94	CIITA	20	+	chr16_10924585_10924610	CACCGGGCACUCAGAAGACACUGAU	7608
4261_20_95	CIITA	20	+	chr16_10924622_10924647	GCCUGCUAAUUCCCCAGAUUGCAAC	7609
4261_20_97	CIITA	20	+	chr16_10924626_10924651	GCUAAUUCCCCAGAUUGCAACAGGC	7610
4261_20_98	CIITA	20	+	chr16_10924627_10924652	CUAAUUCCCCAGAUUGCAACAGGCU	7611

【０５６０】

【表１－１９３】

4261_20_100	CIITA	20	+	chr16_10924636_10924661	CAGAUUGCAACAGGCUGGGCUUCAG	7612
4261_20_104	CIITA	20	+	chr16_10924655_10924680	CUUCAGUGGCAGCUGCUUUUGUCUA	7613
4261_20_105	CIITA	20	+	chr16_10924656_10924681	UUCAGUGGCAGCUGCUUUUGUCUAU	7614
4261_20_110	CIITA	20	+	chr16_10924679_10924704	AUGGGACUCAAUGCACUGACAUUGU	7615
4261_20_111	CIITA	20	+	chr16_10924696_10924721	GACAUUGUUGGCCAAAGCCAAAGCU	7616
4261_20_112	CIITA	20	+	chr16_10924701_10924726	UGUUGGCCAAAGCCAAAGCUAGGCC	7617
4261_20_116	CIITA	20	+	chr16_10924725_10924750	CUGGCCAGAUGCACCAGCCCUUAGC	7618
4261_20_118	CIITA	20	+	chr16_10924726_10924751	UGGCCAGAUGCACCAGCCCUUAGCA	7619
4261_20_122	CIITA	20	+	chr16_10924739_10924764	CAGCCCUUAGCAGGGAAACAGCUAA	7620
4261_20_123	CIITA	20	+	chr16_10924740_10924765	AGCCCUUAGCAGGGAAACAGCUAAU	7621
4261_20_126	CIITA	20	+	chr16_10924750_10924775	AGGGAAACAGCUAAUGGGACACUAA	7622
4261_20_128	CIITA	20	+	chr16_10924751_10924776	GGGAAACAGCUAAUGGGACACUAAU	7623
4261_20_129	CIITA	20	+	chr16_10924752_10924777	GGAAACAGCUAAUGGGACACUAAUG	7624
4261_20_130	CIITA	20	+	chr16_10924755_10924780	AACAGCUAAUGGGACACUAAUGGGG	7625
4261_20_135	CIITA	20	+	chr16_10924762_10924787	AAUGGGACACUAAUGGGGCGGUGAG	7626
4261_20_136	CIITA	20	+	chr16_10924763_10924788	AUGGGACACUAAUGGGGCGGUGAGA	7627
4261_20_138	CIITA	20	+	chr16_10924764_10924789	UGGGACACUAAUGGGGCGGUGAGAG	7628
4261_20_141	CIITA	20	+	chr16_10924774_10924799	AUGGGGCGGUGAGAGGGGAACAGAC	7629
4261_20_151	CIITA	20	+	chr16_10924838_10924863	AUUAUAAAUGUCUCUUUAAUGUCAC	7630
4261_20_152	CIITA	20	+	chr16_10924842_10924867	UAAAUGUCUCUUUAAUGUCACAGGC	7631
4261_20_155	CIITA	20	+	chr16_10924848_10924873	UCUCUUUAAUGUCACAGGCAGGUCC	7632
4261_20_156	CIITA	20	+	chr16_10924849_10924874	CUCUUUAAUGUCACAGGCAGGUCCA	7633
4261_20_162	CIITA	20	+	chr16_10924878_10924903	UUGAGUUCAUACCCUGUUACCAUUU	7634
4261_20_163	CIITA	20	+	chr16_10924879_10924904	UGAGUUCAUACCCUGUUACCAUUUU	7635
4261_20_165	CIITA	20	+	chr16_10924880_10924905	GAGUUCAUACCCUGUUACCAUUUUG	7636

【０５６１】

【表１－１９４】

4261_20_172	CIITA	20	-	chr16_10923860_10923885	AGAACAUGCUGUAGCGGGAGGAGCC	7637
4261_20_173	CIITA	20	-	chr16_10923867_10923892	UCCUCAGAGAACAUGCUGUAGCGGG	7638
4261_20_176	CIITA	20	-	chr16_10923870_10923895	GUGUCCUCAGAGAACAUGCUGUAGC	7639
4261_20_179	CIITA	20	-	chr16_10923871_10923896	AGUGUCCUCAGAGAACAUGCUGUAG	7640
4261_20_186	CIITA	20	-	chr16_10923901_10923926	CAAGUACCCAGUUCAAGGUCCAGCG	7641
4261_20_187	CIITA	20	-	chr16_10923911_10923936	GCUGUGUCCACAAGUACCCAGUUCA	7642
4261_20_191	CIITA	20	-	chr16_10923945_10923970	AUGCUGAGGCUCAUGGGAUACAGCC	7643
4261_20_194	CIITA	20	-	chr16_10923956_10923981	CGGGUGCCAGGAUGCUGAGGCUCAU	7644
4261_20_195	CIITA	20	-	chr16_10923957_10923982	CCGGGUGCCAGGAUGCUGAGGCUCA	7645
4261_20_198	CIITA	20	-	chr16_10923964_10923989	GCAGGGGCCGGGUGCCAGGAUGCUG	7646
4261_20_200	CIITA	20	-	chr16_10923973_10923998	CCUGAACCAGCAGGGGCCGGGUGCC	7647
4261_20_202	CIITA	20	-	chr16_10923980_10924005	GGCCAACCCUGAACCAGCAGGGGCC	7648
4261_20_203	CIITA	20	-	chr16_10923981_10924006	GGGCCAACCCUGAACCAGCAGGGGC	7649
4261_20_205	CIITA	20	-	chr16_10923985_10924010	GCAGGGGCCAACCCUGAACCAGCAG	7650
4261_20_206	CIITA	20	-	chr16_10923986_10924011	GGCAGGGGCCAACCCUGAACCAGCA	7651
4261_20_207	CIITA	20	-	chr16_10923987_10924012	GGGCAGGGGCCAACCCUGAACCAGC	7652
4261_20_213	CIITA	20	-	chr16_10924006_10924031	UGUGGUUCAUUCCGCAGCCGGGCAG	7653
4261_20_214	CIITA	20	-	chr16_10924007_10924032	AUGUGGUUCAUUCCGCAGCCGGGCA	7654
4261_20_215	CIITA	20	-	chr16_10924008_10924033	GAUGUGGUUCAUUCCGCAGCCGGGC	7655
4261_20_218	CIITA	20	-	chr16_10924012_10924037	GCAAGAUGUGGUUCAUUCCGCAGCC	7656
4261_20_219	CIITA	20	-	chr16_10924013_10924038	AGCAAGAUGUGGUUCAUUCCGCAGC	7657
4261_20_221	CIITA	20	-	chr16_10924029_10924054	CUGUGUCUGUCAGCAGAGCAAGAUG	7658
4261_20_223	CIITA	20	-	chr16_10924058_10924083	CUGGGCGCUAAAGGAGCCUGGAGCC	7659
4261_20_224	CIITA	20	-	chr16_10924059_10924084	ACUGGGCGCUAAAGGAGCCUGGAGC	7660
4261_20_227	CIITA	20	-	chr16_10924065_10924090	CACCCAACUGGGCGCUAAAGGAGCC	7661

【０５６２】

【表１－１９５】

4261_20_230	CIITA	20	-	chr16_10924072_10924097	AGGCAUCCACCCAACUGGGCGCUAA	7662
4261_20_232	CIITA	20	-	chr16_10924081_10924106	GCUGCCACCAGGCAUCCACCCAACU	7663
4261_20_233	CIITA	20	-	chr16_10924082_10924107	AGCUGCCACCAGGCAUCCACCCAAC	7664
4261_20_235	CIITA	20	-	chr16_10924097_10924122	UCCUGGGUGGACCGCAGCUGCCACC	7665
4261_20_236	CIITA	20	-	chr16_10924115_10924140	CAGAGAAGGCCUCGGGGCUCCUGGG	7666
4261_20_239	CIITA	20	-	chr16_10924118_10924143	CUUCAGAGAAGGCCUCGGGGCUCCU	7667
4261_20_240	CIITA	20	-	chr16_10924119_10924144	CCUUCAGAGAAGGCCUCGGGGCUCC	7668
4261_20_242	CIITA	20	-	chr16_10924126_10924151	GCAAUGUCCUUCAGAGAAGGCCUCG	7669
4261_20_243	CIITA	20	-	chr16_10924127_10924152	CGCAAUGUCCUUCAGAGAAGGCCUC	7670
4261_20_245	CIITA	20	-	chr16_10924128_10924153	CCGCAAUGUCCUUCAGAGAAGGCCU	7671
4261_20_247	CIITA	20	-	chr16_10924134_10924159	GGCUGUCCGCAAUGUCCUUCAGAGA	7672
4261_20_251	CIITA	20	-	chr16_10924160_10924185	UCUGUCACUCCCUCUGGCCUGGCCG	7673
4261_20_252	CIITA	20	-	chr16_10924166_10924191	GCUGCCUCUGUCACUCCCUCUGGCC	7674
4261_20_253	CIITA	20	-	chr16_10924171_10924196	AUGGGGCUGCCUCUGUCACUCCCUC	7675
4261_20_254	CIITA	20	-	chr16_10924193_10924218	GGCAGGGGCCUGGGCAGGCAGAAUG	7676
4261_20_255	CIITA	20	-	chr16_10924194_10924219	UGGCAGGGGCCUGGGCAGGCAGAAU	7677
4261_20_257	CIITA	20	-	chr16_10924195_10924220	GUGGCAGGGGCCUGGGCAGGCAGAA	7678
4261_20_260	CIITA	20	-	chr16_10924203_10924228	UCCCCAGGGUGGCAGGGGCCUGGGC	7679
4261_20_263	CIITA	20	-	chr16_10924207_10924232	UUUCUCCCCAGGGUGGCAGGGGCCU	7680
4261_20_264	CIITA	20	-	chr16_10924208_10924233	CUUUCUCCCCAGGGUGGCAGGGGCC	7681
4261_20_266	CIITA	20	-	chr16_10924213_10924238	UUGUACUUUCUCCCCAGGGUGGCAG	7682
4261_20_267	CIITA	20	-	chr16_10924214_10924239	CUUGUACUUUCUCCCCAGGGUGGCA	7683
4261_20_268	CIITA	20	-	chr16_10924215_10924240	UCUUGUACUUUCUCCCCAGGGUGGC	7684
4261_20_271	CIITA	20	-	chr16_10924219_10924244	UUUUUCUUGUACUUUCUCCCCAGGG	7685
4261_20_272	CIITA	20	-	chr16_10924222_10924247	UUUUUUUUCUUGUACUUUCUCCCCA	7686

【０５６３】

【表１－１９６】

4261_20_273	CIITA	20	-	chr16_10924223_10924248	UUUUUUUUUCUUGUACUUUCUCCCC	7687
4261_20_279	CIITA	20	-	chr16_10924552_10924577	CAAGGUGUCUGGUCGGAGAGCAGGG	7688
4261_20_282	CIITA	20	-	chr16_10924555_10924580	UGUCAAGGUGUCUGGUCGGAGAGCA	7689
4261_20_283	CIITA	20	-	chr16_10924556_10924581	CUGUCAAGGUGUCUGGUCGGAGAGC	7690
4261_20_286	CIITA	20	-	chr16_10924564_10924589	GGUGUGCCCUGUCAAGGUGUCUGGU	7691
4261_20_289	CIITA	20	-	chr16_10924568_10924593	GCCCGGUGUGCCCUGUCAAGGUGUC	7692
4261_20_291	CIITA	20	-	chr16_10924575_10924600	UCUGAGUGCCCGGUGUGCCCUGUCA	7693
4261_20_293	CIITA	20	-	chr16_10924590_10924615	UGCCCAUCAGUGUCUUCUGAGUGCC	7694
4261_20_296	CIITA	20	-	chr16_10924619_10924644	GCAAUCUGGGGAAUUAGCAGGCUGG	7695
4261_20_298	CIITA	20	-	chr16_10924620_10924645	UGCAAUCUGGGGAAUUAGCAGGCUG	7696
4261_20_299	CIITA	20	-	chr16_10924621_10924646	UUGCAAUCUGGGGAAUUAGCAGGCU	7697
4261_20_302	CIITA	20	-	chr16_10924622_10924647	GUUGCAAUCUGGGGAAUUAGCAGGC	7698
4261_20_304	CIITA	20	-	chr16_10924626_10924651	GCCUGUUGCAAUCUGGGGAAUUAGC	7699
4261_20_306	CIITA	20	-	chr16_10924636_10924661	CUGAAGCCCAGCCUGUUGCAAUCUG	7700
4261_20_307	CIITA	20	-	chr16_10924637_10924662	ACUGAAGCCCAGCCUGUUGCAAUCU	7701
4261_20_310	CIITA	20	-	chr16_10924638_10924663	CACUGAAGCCCAGCCUGUUGCAAUC	7702
4261_20_319	CIITA	20	-	chr16_10924710_10924735	AUCUGGCCAGGCCUAGCUUUGGCUU	7703
4261_20_320	CIITA	20	-	chr16_10924716_10924741	UGGUGCAUCUGGCCAGGCCUAGCUU	7704
4261_20_321	CIITA	20	-	chr16_10924727_10924752	CUGCUAAGGGCUGGUGCAUCUGGCC	7705
4261_20_324	CIITA	20	-	chr16_10924732_10924757	UUUCCCUGCUAAGGGCUGGUGCAUC	7706
4261_20_326	CIITA	20	-	chr16_10924741_10924766	CAUUAGCUGUUUCCCUGCUAAGGGC	7707
4261_20_327	CIITA	20	-	chr16_10924745_10924770	GUCCCAUUAGCUGUUUCCCUGCUAA	7708
4261_20_328	CIITA	20	-	chr16_10924746_10924771	UGUCCCAUUAGCUGUUUCCCUGCUA	7709
4261_20_336	CIITA	20	-	chr16_10924821_10924846	UUUAUAAUGUAGUGAAAAAAGACAC	7710
4261_20_342	CIITA	20	-	chr16_10924874_10924899	GGUAACAGGGUAUGAACUCAAACCC	7711

【０５６４】

【表１－１９７】

4261_20_345	CIITA	20	-	chr16_10924892_10924917	GUGUGGGUACCCCAAAAUGGUAACA	7712
4261_20_346	CIITA	20	-	chr16_10924893_10924918	CGUGUGGGUACCCCAAAAUGGUAAC	7713
4261_20_348	CIITA	20	-	chr16_10924900_10924925	UUGGUCUCGUGUGGGUACCCCAAAA	7714
4261_20_349	CIITA	20	-	chr16_10924913_10924938	AAUGUAUAAUCUAUUGGUCUCGUGU	7715
4261_20_350	CIITA	20	-	chr16_10924914_10924939	CAAUGUAUAAUCUAUUGGUCUCGUG	7716
84166_1_4	NLRC5	エクソン	+	chr16:57017065-57017085	CCCCUUAGGAGUCUGCACUA	8622
84166_1_6	NLRC5	エクソン	+	chr16:57017091-57017111	CAACCUGUCAAUCCAGCUCA	8623
84166_1_9	NLRC5	エクソン	+	chr16:57017129-57017149	CACCCAUGAGACCCUCUCCG	8624
84166_1_11	NLRC5	エクソン	+	chr16:57017130-57017150	ACCCAUGAGACCCUCUCCGU	8625
84166_1_13	NLRC5	エクソン	+	chr16:57017131-57017151	CCCAUGAGACCCUCUCCGUG	8626
84166_1_19	NLRC5	エクソン	+	chr16:57017158-57017178	UAGAGCACCUAUCAUGAACG	8627
84166_1_20	NLRC5	エクソン	+	chr16:57017170-57017190	CAUGAACGAGGAGACCAAGU	8628
84166_1_21	NLRC5	エクソン	-	chr16:57017056-57017076	CUCCUAAGGGGAGAGAAGAC	8629
84166_1_28	NLRC5	エクソン	-	chr16:57017068-57017088	CCAUAGUGCAGACUCCUAAG	8630
84166_1_30	NLRC5	エクソン	-	chr16:57017069-57017089	UCCAUAGUGCAGACUCCUAA	8631
84166_1_33	NLRC5	エクソン	-	chr16:57017070-57017090	UUCCAUAGUGCAGACUCCUA	8632
84166_1_37	NLRC5	エクソン	-	chr16:57017097-57017117	GUGCCUUGAGCUGGAUUGAC	8633
84166_1_38	NLRC5	エクソン	-	chr16:57017106-57017126	GGGCUAUGUGUGCCUUGAGC	8634
84166_1_41	NLRC5	エクソン	-	chr16:57017126-57017146	AGAGGGUCUCAUGGGUGUCU	8635
84166_1_42	NLRC5	エクソン	-	chr16:57017127-57017147	GAGAGGGUCUCAUGGGUGUC	8636
84166_1_44	NLRC5	エクソン	-	chr16:57017134-57017154	CCCCACGGAGAGGGUCUCAU	8637
84166_1_45	NLRC5	エクソン	-	chr16:57017135-57017155	UCCCCACGGAGAGGGUCUCA	8638
84166_1_47	NLRC5	エクソン	-	chr16:57017143-57017163	CUCUAGGGUCCCCACGGAGA	8639
84166_1_48	NLRC5	エクソン	-	chr16:57017144-57017164	GCUCUAGGGUCCCCACGGAG	8640
84166_1_52	NLRC5	エクソン	-	chr16:57017149-57017169	UAGGUGCUCUAGGGUCCCCA	8641

【０５６５】

【表１－１９８】

84166_1_55	NLRC5	エクソン	-	chr16:57017158-57017178	CGUUCAUGAUAGGUGCUCUA	8642
84166_1_56	NLRC5	エクソン	-	chr16:57017159-57017179	UCGUUCAUGAUAGGUGCUCU	8643
84166_1_59	NLRC5	エクソン	-	chr16:57017168-57017188	UUGGUCUCCUCGUUCAUGAU	8644
84166_1_60	NLRC5	エクソン	-	chr16:57017187-57017207	GGAGAGAAAAAUCACCUACU	8645
84166_2_1	NLRC5	エクソン	+	chr16:57020683-57020703	CUUCCCUGUCCCUCCAGGGC	8646
84166_2_4	NLRC5	エクソン	+	chr16:57020693-57020713	CCUCCAGGGCUGGCUCCUCA	8647
84166_2_5	NLRC5	エクソン	+	chr16:57020703-57020723	UGGCUCCUCAUGGACCCCGU	8648
84166_2_6	NLRC5	エクソン	+	chr16:57020715-57020735	GACCCCGUUGGCCUCCAGCU	8649
84166_2_11	NLRC5	エクソン	+	chr16:57020731-57020751	AGCUCGGCAACAAGAACCUG	8650
84166_2_13	NLRC5	エクソン	+	chr16:57020746-57020766	ACCUGUGGAGCUGUCUUGUG	8651
84166_2_17	NLRC5	エクソン	+	chr16:57020770-57020790	UGCUCACCAAAGACCCAGAA	8652
84166_2_21	NLRC5	エクソン	+	chr16:57020807-57020827	GAAGUUCUUCCUCCCCAACA	8653
84166_2_23	NLRC5	エクソン	+	chr16:57020813-57020833	CUUCCUCCCCAACACGGACC	8654
84166_2_27	NLRC5	エクソン	+	chr16:57020821-57020841	CCAACACGGACCUGGAUUCC	8655
84166_2_31	NLRC5	エクソン	+	chr16:57020834-57020854	GGAUUCCAGGAACGAGACCU	8656
84166_2_38	NLRC5	エクソン	+	chr16:57020882-57020902	ACUCAACAAGCUGCAUGUCC	8657
84166_2_39	NLRC5	エクソン	+	chr16:57020883-57020903	CUCAACAAGCUGCAUGUCCA	8658
84166_2_41	NLRC5	エクソン	+	chr16:57020888-57020908	CAAGCUGCAUGUCCAGGGUU	8659
84166_2_42	NLRC5	エクソン	+	chr16:57020896-57020916	AUGUCCAGGGUUCGGACACC	8660
84166_2_49	NLRC5	エクソン	+	chr16:57020973-57020993	GUGCUGCUGCUGAGUACUUU	8661
84166_2_50	NLRC5	エクソン	+	chr16:57020985-57021005	AGUACUUUUGGCUAUGAUGA	8662
84166_2_52	NLRC5	エクソン	+	chr16:57020990-57021010	UUUUGGCUAUGAUGAUGGUA	8663
84166_2_53	NLRC5	エクソン	+	chr16:57020991-57021011	UUUGGCUAUGAUGAUGGUAA	8664
84166_2_57	NLRC5	エクソン	+	chr16:57020995-57021015	GCUAUGAUGAUGGUAAGGGC	8665
84166_2_61	NLRC5	エクソン	-	chr16:57020689-57020709	GAGCCAGCCCUGGAGGGACA	8666

【０５６６】

【表１－１９９】

84166_2_63	NLRC5	エクソン	-	chr16:57020690-57020710	GGAGCCAGCCCUGGAGGGAC	8667
84166_2_65	NLRC5	エクソン	-	chr16:57020695-57020715	CAUGAGGAGCCAGCCCUGGA	8668
84166_2_66	NLRC5	エクソン	-	chr16:57020696-57020716	CCAUGAGGAGCCAGCCCUGG	8669
84166_2_69	NLRC5	エクソン	-	chr16:57020699-57020719	GGUCCAUGAGGAGCCAGCCC	8670
84166_2_72	NLRC5	エクソン	-	chr16:57020711-57020731	GGAGGCCAACGGGGUCCAUG	8671
84166_2_78	NLRC5	エクソン	-	chr16:57020720-57020740	UGCCGAGCUGGAGGCCAACG	8672
84166_2_80	NLRC5	エクソン	-	chr16:57020721-57020741	UUGCCGAGCUGGAGGCCAAC	8673
84166_2_82	NLRC5	エクソン	-	chr16:57020722-57020742	GUUGCCGAGCUGGAGGCCAA	8674
84166_2_84	NLRC5	エクソン	-	chr16:57020729-57020749	GGUUCUUGUUGCCGAGCUGG	8675
84166_2_86	NLRC5	エクソン	-	chr16:57020732-57020752	ACAGGUUCUUGUUGCCGAGC	8676
84166_2_89	NLRC5	エクソン	-	chr16:57020750-57020770	GCCUCACAAGACAGCUCCAC	8677
84166_2_96	NLRC5	エクソン	-	chr16:57020779-57020799	GUUCAGCCAUUCUGGGUCUU	8678
84166_2_98	NLRC5	エクソン	-	chr16:57020786-57020806	UCUUGGCGUUCAGCCAUUCU	8679
84166_2_99	NLRC5	エクソン	-	chr16:57020787-57020807	AUCUUGGCGUUCAGCCAUUC	8680
84166_2_102	NLRC5	エクソン	-	chr16:57020803-57020823	GGGGAGGAAGAACUUCAUCU	8681
84166_2_105	NLRC5	エクソン	-	chr16:57020819-57020839	AAUCCAGGUCCGUGUUGGGG	8682
84166_2_109	NLRC5	エクソン	-	chr16:57020822-57020842	UGGAAUCCAGGUCCGUGUUG	8683
84166_2_112	NLRC5	エクソン	-	chr16:57020823-57020843	CUGGAAUCCAGGUCCGUGUU	8684
84166_2_114	NLRC5	エクソン	-	chr16:57020824-57020844	CCUGGAAUCCAGGUCCGUGU	8685
84166_2_116	NLRC5	エクソン	-	chr16:57020834-57020854	AGGUCUCGUUCCUGGAAUCC	8686
84166_2_118	NLRC5	エクソン	-	chr16:57020842-57020862	AGGGUCCAAGGUCUCGUUCC	8687
84166_2_121	NLRC5	エクソン	-	chr16:57020854-57020874	GACUCUCUGUUCAGGGUCCA	8688
84166_2_123	NLRC5	エクソン	-	chr16:57020861-57020881	GCAGGAUGACUCUCUGUUCA	8689
84166_2_125	NLRC5	エクソン	-	chr16:57020862-57020882	UGCAGGAUGACUCUCUGUUC	8690
84166_2_128	NLRC5	エクソン	-	chr16:57020879-57020899	CAUGCAGCUUGUUGAGUUGC	8691

【０５６７】

【表１－２００】

84166_2_131	NLRC5	エクソン	-	chr16:57020903-57020923	ACUGCCAGGUGUCCGAACCC	8692
84166_2_134	NLRC5	エクソン	-	chr16:57020917-57020937	ACAAUGAAUGAAAGACUGCC	8693
84166_3_2	NLRC5	エクソン	+	chr16:57022250-57022270	UGCAGGGUUCACCAGCCAGC	8694
84166_3_5	NLRC5	エクソン	+	chr16:57022251-57022271	GCAGGGUUCACCAGCCAGCU	8695
84166_3_10	NLRC5	エクソン	+	chr16:57022259-57022279	CACCAGCCAGCUGGGAGCUG	8696
84166_3_12	NLRC5	エクソン	+	chr16:57022260-57022280	ACCAGCCAGCUGGGAGCUGA	8697
84166_3_14	NLRC5	エクソン	+	chr16:57022261-57022281	CCAGCCAGCUGGGAGCUGAG	8698
84166_3_17	NLRC5	エクソン	+	chr16:57022293-57022313	CCUGAAUCUCAGCUCCACCA	8699
84166_3_20	NLRC5	エクソン	+	chr16:57022298-57022318	AUCUCAGCUCCACCAUGGUG	8700
84166_3_23	NLRC5	エクソン	+	chr16:57022303-57022323	AGCUCCACCAUGGUGAGGAC	8701
84166_3_26	NLRC5	エクソン	+	chr16:57022309-57022329	ACCAUGGUGAGGACUGGAGU	8702
84166_3_28	NLRC5	エクソン	+	chr16:57022310-57022330	CCAUGGUGAGGACUGGAGUU	8703
84166_3_29	NLRC5	エクソン	+	chr16:57022311-57022331	CAUGGUGAGGACUGGAGUUG	8704
84166_3_30	NLRC5	エクソン	+	chr16:57022312-57022332	AUGGUGAGGACUGGAGUUGG	8705
84166_3_32	NLRC5	エクソン	-	chr16:57022244-57022264	UGGUGAACCCUGCAAGAGAG	8706
84166_3_35	NLRC5	エクソン	-	chr16:57022245-57022265	CUGGUGAACCCUGCAAGAGA	8707
84166_3_36	NLRC5	エクソン	-	chr16:57022246-57022266	GCUGGUGAACCCUGCAAGAG	8708
84166_3_45	NLRC5	エクソン	-	chr16:57022264-57022284	CCCCUCAGCUCCCAGCUGGC	8709
84166_3_47	NLRC5	エクソン	-	chr16:57022268-57022288	UUUUCCCCUCAGCUCCCAGC	8710
84166_3_49	NLRC5	エクソン	-	chr16:57022292-57022312	GGUGGAGCUGAGAUUCAGGU	8711
84166_3_50	NLRC5	エクソン	-	chr16:57022296-57022316	CCAUGGUGGAGCUGAGAUUC	8712
84166_3_53	NLRC5	エクソン	-	chr16:57022310-57022330	AACUCCAGUCCUCACCAUGG	8713
84166_3_55	NLRC5	エクソン	-	chr16:57022313-57022333	CCCAACUCCAGUCCUCACCA	8714
84166_4_11	NLRC5	エクソン	+	chr16:57023789-57023809	AAGCGCCCACAUCAGAGCUG	8715
84166_4_12	NLRC5	エクソン	+	chr16:57023790-57023810	AGCGCCCACAUCAGAGCUGU	8716

【０５６８】

【表１－２０１】

84166_4_15	NLRC5	エクソン	+	chr16:57023805-57023825	GCUGUGGGUCCUCACCCCGC	8717
84166_4_17	NLRC5	エクソン	+	chr16:57023831-57023851	CAGUGCAAGAAGCAGCAGCU	8718
84166_4_19	NLRC5	エクソン	+	chr16:57023834-57023854	UGCAAGAAGCAGCAGCUAGG	8719
84166_4_20	NLRC5	エクソン	+	chr16:57023835-57023855	GCAAGAAGCAGCAGCUAGGU	8720
84166_4_23	NLRC5	エクソン	+	chr16:57023846-57023866	CAGCUAGGUGGGUACCAGUG	8721
84166_4_24	NLRC5	エクソン	+	chr16:57023847-57023867	AGCUAGGUGGGUACCAGUGU	8722
84166_4_27	NLRC5	エクソン	+	chr16:57023848-57023868	GCUAGGUGGGUACCAGUGUG	8723
84166_4_29	NLRC5	エクソン	-	chr16:57023767-57023787	GGCCUGAAAAAGCAAAGGAA	8724
84166_4_30	NLRC5	エクソン	-	chr16:57023768-57023788	AGGCCUGAAAAAGCAAAGGA	8725
84166_4_32	NLRC5	エクソン	-	chr16:57023772-57023792	CUUCAGGCCUGAAAAAGCAA	8726
84166_4_36	NLRC5	エクソン	-	chr16:57023788-57023808	AGCUCUGAUGUGGGCGCUUC	8727
84166_4_37	NLRC5	エクソン	-	chr16:57023797-57023817	AGGACCCACAGCUCUGAUGU	8728
84166_4_38	NLRC5	エクソン	-	chr16:57023798-57023818	GAGGACCCACAGCUCUGAUG	8729
84166_4_43	NLRC5	エクソン	-	chr16:57023817-57023837	GCACUGCUUCCGGCGGGGUG	8730
84166_4_46	NLRC5	エクソン	-	chr16:57023822-57023842	UUCUUGCACUGCUUCCGGCG	8731
84166_4_47	NLRC5	エクソン	-	chr16:57023823-57023843	CUUCUUGCACUGCUUCCGGC	8732
84166_4_49	NLRC5	エクソン	-	chr16:57023824-57023844	GCUUCUUGCACUGCUUCCGG	8733
84166_4_51	NLRC5	エクソン	-	chr16:57023827-57023847	GCUGCUUCUUGCACUGCUUC	8734
84166_5_1	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025350-57025370	GUCCCUGCCCCUUGCAGAGU	8735
84166_5_6	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025376-57025396	AGAAGUACCUGCAGCUCCUG	8736
84166_5_9	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025400-57025420	CCUCUGCCCAGCAGCGCUAC	8737
84166_5_11	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025414-57025434	CGCUACAGGAGCCAAAUCCC	8738
84166_5_12	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025415-57025435	GCUACAGGAGCCAAAUCCCU	8739
84166_5_14	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025420-57025440	AGGAGCCAAAUCCCUGGGUC	8740
84166_5_15	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025421-57025441	GGAGCCAAAUCCCUGGGUCA	8741

【０５６９】

【表１－２０２】

84166_5_16	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025443-57025463	GCAGCCCCACGCCUUCCACC	8742
84166_5_19	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025469-57025489	AUGUCCCUCCAAUCCUGCGC	8743
84166_5_20	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025470-57025490	UGUCCCUCCAAUCCUGCGCC	8744
84166_5_22	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025494-57025514	CACAGCAUCCUUAGACACUC	8745
84166_5_26	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025497-57025517	AGCAUCCUUAGACACUCCGG	8746
84166_5_27	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025498-57025518	GCAUCCUUAGACACUCCGGA	8747
84166_5_29	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025499-57025519	CAUCCUUAGACACUCCGGAG	8748
84166_5_30	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025500-57025520	AUCCUUAGACACUCCGGAGG	8749
84166_5_34	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025509-57025529	CACUCCGGAGGGGGCCAUUA	8750
84166_5_35	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025510-57025530	ACUCCGGAGGGGGCCAUUAU	8751
84166_5_37	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025511-57025531	CUCCGGAGGGGGCCAUUAUG	8752
84166_5_39	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025512-57025532	UCCGGAGGGGGCCAUUAUGG	8753
84166_5_40	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025521-57025541	GGCCAUUAUGGGGGACGUCA	8754
84166_5_43	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025524-57025544	CAUUAUGGGGGACGUCAAGG	8755
84166_5_45	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025531-57025551	GGGGACGUCAAGGUGGAAGA	8756
84166_5_48	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025551-57025571	UGGUGCUGACGUGAGCAUCU	8757
84166_5_50	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025568-57025588	UCUCGGACCUCUUCAACACC	8758
84166_5_51	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025569-57025589	CUCGGACCUCUUCAACACCA	8759
84166_5_53	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025578-57025598	CUUCAACACCAGGGUUAACA	8760
84166_5_54	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025579-57025599	UUCAACACCAGGGUUAACAA	8761
84166_5_58	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025586-57025606	CCAGGGUUAACAAGGGCCCG	8762
84166_5_59	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025587-57025607	CAGGGUUAACAAGGGCCCGA	8763
84166_5_63	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025602-57025622	CCCGAGGGUGACCGUGCUUU	8764
84166_5_65	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025603-57025623	CCGAGGGUGACCGUGCUUUU	8765
84166_5_66	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025604-57025624	CGAGGGUGACCGUGCUUUUG	8766

【０５７０】

【表１－２０３】

84166_5_68	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025608-57025628	GGUGACCGUGCUUUUGGGGA	8767
84166_5_69	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025612-57025632	ACCGUGCUUUUGGGGAAGGC	8768
84166_5_71	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025617-57025637	GCUUUUGGGGAAGGCUGGCA	8769
84166_5_72	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025618-57025638	CUUUUGGGGAAGGCUGGCAU	8770
84166_5_76	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025632-57025652	UGGCAUGGGCAAGACCACGC	8771
84166_5_77	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025640-57025660	GCAAGACCACGCUGGCCCAC	8772
84166_5_80	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025655-57025675	CCCACCGGCUCUGCCAGAAG	8773
84166_5_81	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025656-57025676	CCACCGGCUCUGCCAGAAGU	8774
84166_5_84	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025662-57025682	GCUCUGCCAGAAGUGGGCAG	8775
84166_5_85	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025663-57025683	CUCUGCCAGAAGUGGGCAGA	8776
84166_5_87	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025683-57025703	GGGCCAUCUGAACUGUUUCC	8777
84166_5_98	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025727-57025747	GCCAGCUCAACUUGAUCACG	8778
84166_5_109	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025779-57025799	UCUGUACCUGAGCCCUGAAU	8779
84166_5_112	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025806-57025826	CGACACUGUCUUCCAGUACC	8780
84166_5_117	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025843-57025863	CAAGUCCUGCUGAUCUUUGA	8781
84166_5_118	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025844-57025864	AAGUCCUGCUGAUCUUUGAU	8782
84166_5_120	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025854-57025874	GAUCUUUGAUGGGCUAGAUG	8783
84166_5_124	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025869-57025889	AGAUGAGGCCCUCCAGCCUA	8784
84166_5_125	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025870-57025890	GAUGAGGCCCUCCAGCCUAU	8785
84166_5_126	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025879-57025899	CUCCAGCCUAUGGGUCCUGA	8786
84166_5_127	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025885-57025905	CCUAUGGGUCCUGAUGGCCC	8787
84166_5_129	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025921-57025941	CUUUUCUCCCAUCUCUGCAA	8788
84166_5_131	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025922-57025942	UUUUCUCCCAUCUCUGCAAU	8789
84166_5_136	NLRC5	エクソン	+	chr16:57025995-57026015	GCCUGCCUGCCUGCCUGCAG	8790
84166_5_137	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026004-57026024	CCUGCCUGCAGAGGCAGCCA	8791

【０５７１】

【表１－２０４】

84166_5_139	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026016-57026036	GGCAGCCAUGGUCCACAUGU	8792
84166_5_140	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026017-57026037	GCAGCCAUGGUCCACAUGUU	8793
84166_5_142	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026026-57026046	GUCCACAUGUUGGGCUUUGA	8794
84166_5_143	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026027-57026047	UCCACAUGUUGGGCUUUGAU	8795
84166_5_145	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026033-57026053	UGUUGGGCUUUGAUGGGCCA	8796
84166_5_146	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026034-57026054	GUUGGGCUUUGAUGGGCCAC	8797
84166_5_149	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026037-57026057	GGGCUUUGAUGGGCCACGGG	8798
84166_5_158	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026078-57026098	UCUUCAGCGCCCAGCCAUCG	8799
84166_5_159	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026079-57026099	CUUCAGCGCCCAGCCAUCGC	8800
84166_5_163	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026082-57026102	CAGCGCCCAGCCAUCGCGGG	8801
84166_5_165	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026083-57026103	AGCGCCCAGCCAUCGCGGGA	8802
84166_5_168	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026084-57026104	GCGCCCAGCCAUCGCGGGAG	8803
84166_5_169	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026085-57026105	CGCCCAGCCAUCGCGGGAGG	8804
84166_5_170	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026091-57026111	GCCAUCGCGGGAGGGGGCCC	8805
84166_5_173	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026094-57026114	AUCGCGGGAGGGGGCCCUGG	8806
84166_5_175	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026110-57026130	CUGGUGGAGUUACAGACAAA	8807
84166_5_178	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026133-57026153	ACGUCUCCGAAGCCUGUGUG	8808
84166_5_179	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026197-57026217	CUGCUUCCUGACCACGCCCC	8809
84166_5_181	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026208-57026228	CCACGCCCCAGGCCAGUCUG	8810
84166_5_182	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026247-57026267	GACUCAGCUCUAUAUGCAGA	8811
84166_5_184	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026269-57026289	GUGCUCGCCCUCAGCCCCCC	8812
84166_5_185	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026270-57026290	UGCUCGCCCUCAGCCCCCU	8813
84166_5_187	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026295-57026315	CUUGCCCACCUCGUCCCUAC	8814
84166_5_191	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026301-57026321	CACCUCGUCCCUACUGGACC	8815
84166_5_193	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026302-57026322	ACCUCGUCCCUACUGGACCU	8816

【０５７２】

【表１－２０５】

84166_5_195	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026303-57026323	CCUCGUCCCUACUGGACCUG	8817
84166_5_197	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026304-57026324	CUCGUCCCUACUGGACCUGG	8818
84166_5_198	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026307-57026327	GUCCCUACUGGACCUGGGGG	8819
84166_5_199	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026310-57026330	CCUACUGGACCUGGGGGAGG	8820
84166_5_203	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026318-57026338	ACCUGGGGGAGGUGGCCCUG	8821
84166_5_204	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026319-57026339	CCUGGGGGAGGUGGCCCUGA	8822
84166_5_205	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026320-57026340	CUGGGGGAGGUGGCCCUGAG	8823
84166_5_208	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026325-57026345	GGAGGUGGCCCUGAGGGGCC	8824
84166_5_210	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026332-57026352	GCCCUGAGGGGCCUGGAGAC	8825
84166_5_212	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026333-57026353	CCCUGAGGGGCCUGGAGACA	8826
84166_5_214	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026337-57026357	GAGGGGCCUGGAGACAGGGA	8827
84166_5_218	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026383-57026403	GCUCCACCCUUGAUAGCUUU	8828
84166_5_220	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026384-57026404	CUCCACCCUUGAUAGCUUUU	8829
84166_5_222	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026385-57026405	UCCACCCUUGAUAGCUUUUG	8830
84166_5_227	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026425-57026445	ACUUCCUUCUGCGUCUGCAC	8831
84166_5_230	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026431-57026451	UUCUGCGUCUGCACAGGCCC	8832
84166_5_231	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026432-57026452	UCUGCGUCUGCACAGGCCCU	8833
84166_5_233	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026446-57026466	GGCCCUGGGCACCAGCAGAC	8834
84166_5_235	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026475-57026495	UUUCACCCACCUCAGCCUGC	8835
84166_5_239	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026502-57026522	UCUUGCUGCCCUGCACCUGA	8836
84166_5_243	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026514-57026534	GCACCUGAUGGCCAGCCCCA	8837
84166_5_247	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026561-57026581	AUGUUACCCUCCAUUCCCGC	8838
84166_5_248	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026562-57026582	UGUUACCCUCCAUUCCCGCU	8839
84166_5_251	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026570-57026590	UCCAUUCCCGCUGGGUACAG	8840
84166_5_254	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026586-57026606	ACAGCGGACCAAAGCUAGAC	8841

【０５７３】

【表１－２０６】

84166_5_255	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026587-57026607	CAGCGGACCAAAGCUAGACU	8842
84166_5_256	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026616-57026636	AGACCACCUCCCCACCUUCC	8843
84166_5_258	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026619-57026639	CCACCUCCCCACCUUCCUGG	8844
84166_5_259	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026620-57026640	CACCUCCCCACCUUCCUGGC	8845
84166_5_260	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026625-57026645	CCCCACCUUCCUGGCGGGCC	8846
84166_5_262	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026661-57026681	CCGCCCCUUCCUUAGCCACC	8847
84166_5_264	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026667-57026687	CUUCCUUAGCCACCUGGCGC	8848
84166_5_265	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026668-57026688	UUCCUUAGCCACCUGGCGCA	8849
84166_5_270	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026676-57026696	CCACCUGGCGCAGGGCAAUG	8850
84166_5_272	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026685-57026705	GCAGGGCAAUGAGGACUGUG	8851
84166_5_273	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026686-57026706	CAGGGCAAUGAGGACUGUGU	8852
84166_5_274	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026697-57026717	GGACUGUGUGGGUGCCAAGC	8853
84166_5_275	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026712-57026732	CAAGCAGGCUGCUGUAGUGC	8854
84166_5_278	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026727-57026747	AGUGCAGGUGUUGAAGAAGU	8855
84166_5_281	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026746-57026766	UUGGCCACCCGCAAGCUCAC	8856
84166_5_282	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026747-57026767	UGGCCACCCGCAAGCUCACA	8857
84166_5_284	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026754-57026774	CCGCAAGCUCACAGGGCCAA	8858
84166_5_287	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026778-57026798	UGUAGAGCUGUGUCACUGUG	8859
84166_5_291	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026790-57026810	UCACUGUGUGGAUGAGACAC	8860
84166_5_294	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026802-57026822	UGAGACACAGGAGCCUGAGC	8861
84166_5_296	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026874-57026894	CCCACUGACCUGCACCGACC	8862
84166_5_302	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026903-57026923	UGACCAACAUCCUAGAGCAC	8863
84166_5_303	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026904-57026924	GACCAACAUCCUAGAGCACA	8864
84166_5_305	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026907-57026927	CAACAUCCUAGAGCACAGGG	8865
84166_5_307	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026922-57026942	CAGGGAGGCCCCCAUCCACC	8866

【０５７４】

【表１－２０７】

84166_5_308	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026932-57026952	CCCAUCCACCUGGAUUUUGA	8867
84166_5_311	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026943-57026963	GGAUUUUGAUGGCUGUCCCC	8868
84166_5_316	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026961-57026981	CCUGGAGCCCCACUGCCCUG	8869
84166_5_317	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026967-57026987	GCCCCACUGCCCUGAGGCUC	8870
84166_5_318	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026971-57026991	CACUGCCCUGAGGCUCUGGU	8871
84166_5_320	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026977-57026997	CCUGAGGCUCUGGUAGGCUG	8872
84166_5_321	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026978-57026998	CUGAGGCUCUGGUAGGCUGU	8873
84166_5_325	NLRC5	エクソン	+	chr16:57026996-57027016	GUGGGCAGAUAGAGAAUCUC	8874
84166_5_330	NLRC5	エクソン	+	chr16:57027009-57027029	GAAUCUCAGGUGAGUAAGAG	8875
84166_5_333	NLRC5	エクソン	+	chr16:57027012-57027032	UCUCAGGUGAGUAAGAGUGG	8876
84166_5_334	NLRC5	エクソン	+	chr16:57027015-57027035	CAGGUGAGUAAGAGUGGAGG	8877
84166_5_337	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025355-57025375	GGCCAACUCUGCAAGGGGCA	8878
84166_5_338	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025356-57025376	UGGCCAACUCUGCAAGGGGC	8879
84166_5_341	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025360-57025380	UUCUUGGCCAACUCUGCAAG	8880
84166_5_342	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025361-57025381	CUUCUUGGCCAACUCUGCAA	8881
84166_5_344	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025362-57025382	ACUUCUUGGCCAACUCUGCA	8882
84166_5_346	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025376-57025396	CAGGAGCUGCAGGUACUUCU	8883
84166_5_347	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025386-57025406	CAGAGGUCCGCAGGAGCUGC	8884
84166_5_348	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025395-57025415	GCUGCUGGGCAGAGGUCCGC	8885
84166_5_351	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025403-57025423	CCUGUAGCGCUGCUGGGCAG	8886
84166_5_355	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025409-57025429	UUGGCUCCUGUAGCGCUGCU	8887
84166_5_356	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025410-57025430	UUUGGCUCCUGUAGCGCUGC	8888
84166_5_358	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025428-57025448	GCUGCCCUGACCCAGGGAUU	8889
84166_5_359	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025434-57025454	CGUGGGGCUGCCCUGACCCA	8890
84166_5_361	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025435-57025455	GCGUGGGGCUGCCCUGACCC	8891

【０５７５】

【表１－２０８】

84166_5_363	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025450-57025470	UAGACCUGGUGGAAGGCGUG	8892
84166_5_364	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025451-57025471	AUAGACCUGGUGGAAGGCGU	8893
84166_5_365	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025452-57025472	CAUAGACCUGGUGGAAGGCG	8894
84166_5_369	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025457-57025477	AGGGACAUAGACCUGGUGGA	8895
84166_5_370	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025461-57025481	UUGGAGGGACAUAGACCUGG	8896
84166_5_373	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025464-57025484	GGAUUGGAGGGACAUAGACC	8897
84166_5_374	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025476-57025496	UGGCCCGGCGCAGGAUUGGA	8898
84166_5_376	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025477-57025497	GUGGCCCGGCGCAGGAUUGG	8899
84166_5_378	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025480-57025500	GCUGUGGCCCGGCGCAGGAU	8900
84166_5_381	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025485-57025505	AGGAUGCUGUGGCCCGGCGC	8901
84166_5_383	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025491-57025511	UGUCUAAGGAUGCUGUGGCC	8902
84166_5_384	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025496-57025516	CGGAGUGUCUAAGGAUGCUG	8903
84166_5_385	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025505-57025525	GGCCCCCUCCGGAGUGUCUA	8904
84166_5_388	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025516-57025536	UCCCCCAUAAUGGCCCCCUC	8905
84166_5_392	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025526-57025546	CACCUUGACGUCCCCCAUAA	8906
84166_5_397	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025578-57025598	UGUUAACCCUGGUGUUGAAG	8907
84166_5_400	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025589-57025609	CCUCGGGCCCUUGUUAACCC	8908
84166_5_402	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025605-57025625	CCAAAAGCACGGUCACCCUC	8909
84166_5_403	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025606-57025626	CCCAAAAGCACGGUCACCCU	8910
84166_5_405	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025616-57025636	GCCAGCCUUCCCCAAAAGCA	8911
84166_5_408	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025649-57025669	GCAGAGCCGGUGGGCCAGCG	8912
84166_5_409	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025658-57025678	CCACUUCUGGCAGAGCCGGU	8913
84166_5_410	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025659-57025679	CCCACUUCUGGCAGAGCCGG	8914
84166_5_412	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025662-57025682	CUGCCCACUUCUGGCAGAGC	8915
84166_5_415	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025671-57025691	GAUGGCCCUCUGCCCACUUC	8916

【０５７６】

【表１－２０９】

84166_5_416	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025689-57025709	GGGCCUGGAAACAGUUCAGA	8917
84166_5_419	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025704-57025724	AUUCAAAAAGGAACAGGGCC	8918
84166_5_421	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025709-57025729	GCGGAAUUCAAAAAGGAACA	8919
84166_5_422	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025710-57025730	GGCGGAAUUCAAAAAGGAAC	8920
84166_5_426	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025716-57025736	UGAGCUGGCGGAAUUCAAAA	8921
84166_5_429	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025728-57025748	UCGUGAUCAAGUUGAGCUGG	8922
84166_5_431	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025731-57025751	ACCUCGUGAUCAAGUUGAGC	8923
84166_5_433	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025755-57025775	AAAGGAGCUCGGACGGUGUC	8924
84166_5_436	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025762-57025782	AGAUCAAAAAGGAGCUCGGA	8925
84166_5_437	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025766-57025786	GUACAGAUCAAAAAGGAGCU	8926
84166_5_440	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025773-57025793	GGCUCAGGUACAGAUCAAAA	8927
84166_5_443	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025788-57025808	CGUGGUCCGAUUCAGGGCUC	8928
84166_5_444	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025794-57025814	CAGUGUCGUGGUCCGAUUCA	8929
84166_5_445	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025795-57025815	ACAGUGUCGUGGUCCGAUUC	8930
84166_5_447	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025806-57025826	GGUACUGGAAGACAGUGUCG	8931
84166_5_451	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025821-57025841	CAGCGUUCUUCUCCAGGUAC	8932
84166_5_454	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025827-57025847	CUUGGUCAGCGUUCUUCUCC	8933
84166_5_455	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025845-57025865	CAUCAAAGAUCAGCAGGACU	8934
84166_5_456	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025851-57025871	CUAGCCCAUCAAAGAUCAGC	8935
84166_5_458	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025880-57025900	AUCAGGACCCAUAGGCUGGA	8936
84166_5_459	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025881-57025901	CAUCAGGACCCAUAGGCUGG	8937
84166_5_462	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025884-57025904	GGCCAUCAGGACCCAUAGGC	8938
84166_5_464	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025888-57025908	CCUGGGCCAUCAGGACCCAU	8939
84166_5_465	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025897-57025917	AGGACUGGGCCUGGGCCAUC	8940
84166_5_467	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025905-57025925	AAAGGGUGAGGACUGGGCCU	8941

【０５７７】

【表１－２１０】

84166_5_468	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025906-57025926	AAAAGGGUGAGGACUGGGCC	8942
84166_5_470	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025911-57025931	GGGAGAAAAGGGUGAGGACU	8943
84166_5_471	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025912-57025932	UGGGAGAAAAGGGUGAGGAC	8944
84166_5_474	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025917-57025937	AGAGAUGGGAGAAAAGGGUG	8945
84166_5_477	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025922-57025942	AUUGCAGAGAUGGGAGAAAA	8946
84166_5_478	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025923-57025943	CAUUGCAGAGAUGGGAGAAA	8947
84166_5_481	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025931-57025951	CUCCGUCCCAUUGCAGAGAU	8948
84166_5_483	NLRC5	エクソン	-	chr16:57025932-57025952	CCUCCGUCCCAUUGCAGAGA	8949
84166_5_487	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026024-57026044	AAAGCCCAACAUGUGGACCA	8950
84166_5_488	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026031-57026051	GCCCAUCAAAGCCCAACAUG	8951
84166_5_493	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026053-57026073	UUCACAUAUUCUUCCACCCG	8952
84166_5_497	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026090-57026110	GGCCCCCUCCCGCGAUGGCU	8953
84166_5_498	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026091-57026111	GGGCCCCCUCCCGCGAUGGC	8954
84166_5_500	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026095-57026115	ACCAGGGCCCCCUCCCGCGA	8955
84166_5_503	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026111-57026131	AUUUGUCUGUAACUCCACCA	8956
84166_5_504	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026112-57026132	CAUUUGUCUGUAACUCCACC	8957
84166_5_508	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026142-57026162	CGGGCACCGCACACAGGCUU	8958
84166_5_511	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026148-57026168	ACAGUGCGGGCACCGCACAC	8959
84166_5_512	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026161-57026181	CAGGCGACUUGGCACAGUGC	8960
84166_5_513	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026162-57026182	ACAGGCGACUUGGCACAGUG	8961
84166_5_515	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026172-57026192	GGAGGCAGAGACAGGCGACU	8962
84166_5_516	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026180-57026200	CAGAUGGUGGAGGCAGAGAC	8963
84166_5_518	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026190-57026210	GGUCAGGAAGCAGAUGGUGG	8964
84166_5_520	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026193-57026213	CGUGGUCAGGAAGCAGAUGG	8965
84166_5_522	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026196-57026216	GGGCGUGGUCAGGAAGCAGA	8966

【０５７８】

【表１－２１１】

84166_5_523	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026206-57026226	GACUGGCCUGGGGCGUGGUC	8967
84166_5_526	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026211-57026231	CCACAGACUGGCCUGGGGCG	8968
84166_5_527	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026216-57026236	GAGGGCCACAGACUGGCCUG	8969
84166_5_528	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026217-57026237	GGAGGGCCACAGACUGGCCU	8970
84166_5_529	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026218-57026238	AGGAGGGCCACAGACUGGCC	8971
84166_5_533	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026223-57026243	UGGGCAGGAGGGCCACAGAC	8972
84166_5_534	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026234-57026254	CUGAGUCAUGUUGGGCAGGA	8973
84166_5_535	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026235-57026255	GCUGAGUCAUGUUGGGCAGG	8974
84166_5_537	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026238-57026258	AGAGCUGAGUCAUGUUGGGC	8975
84166_5_540	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026242-57026262	AUAUAGAGCUGAGUCAUGUU	8976
84166_5_541	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026243-57026263	CAUAUAGAGCUGAGUCAUGU	8977
84166_5_546	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026279-57026299	CAAGUGCCCAGGGGGGCUGA	8978
84166_5_547	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026280-57026300	GCAAGUGCCCAGGGGGGCUG	8979
84166_5_550	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026286-57026306	AGGUGGGCAAGUGCCCAGGG	8980
84166_5_551	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026287-57026307	GAGGUGGGCAAGUGCCCAGG	8981
84166_5_553	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026288-57026308	CGAGGUGGGCAAGUGCCCAG	8982
84166_5_555	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026289-57026309	ACGAGGUGGGCAAGUGCCCA	8983
84166_5_556	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026290-57026310	GACGAGGUGGGCAAGUGCCC	8984
84166_5_559	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026302-57026322	AGGUCCAGUAGGGACGAGGU	8985
84166_5_560	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026303-57026323	CAGGUCCAGUAGGGACGAGG	8986
84166_5_562	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026306-57026326	CCCCAGGUCCAGUAGGGACG	8987
84166_5_564	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026312-57026332	CACCUCCCCCAGGUCCAGUA	8988
84166_5_565	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026313-57026333	CCACCUCCCCCAGGUCCAGU	8989
84166_5_568	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026322-57026342	CCCUCAGGGCCACCUCCCCC	8990
84166_5_570	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026336-57026356	CCCUGUCUCCAGGCCCCUCA	8991

【０５７９】

【表１－２１２】

84166_5_571	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026337-57026357	UCCCUGUCUCCAGGCCCCUC	8992
84166_5_573	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026346-57026366	AGAUAACCUUCCCUGUCUCC	8993
84166_5_580	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026389-57026409	GCCCCAAAAGCUAUCAAGGG	8994
84166_5_582	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026392-57026412	GUGGCCCCAAAAGCUAUCAA	8995
84166_5_583	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026393-57026413	AGUGGCCCCAAAAGCUAUCA	8996
84166_5_585	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026411-57026431	GGAAGUCAGCAGGCUGUGAG	8997
84166_5_587	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026421-57026441	AGACGCAGAAGGAAGUCAGC	8998
84166_5_588	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026432-57026452	AGGGCCUGUGCAGACGCAGA	8999
84166_5_593	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026451-57026471	AGCCUGUCUGCUGGUGCCCA	9000
84166_5_594	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026452-57026472	UAGCCUGUCUGCUGGUGCCC	9001
84166_5_596	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026460-57026480	UGAAAGCAUAGCCUGUCUGC	9002
84166_5_598	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026483-57026503	AAACUCCUGCAGGCUGAGGU	9003
84166_5_599	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026484-57026504	GAAACUCCUGCAGGCUGAGG	9004
84166_5_601	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026487-57026507	CAAGAAACUCCUGCAGGCUG	9005
84166_5_603	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026493-57026513	GGGCAGCAAGAAACUCCUGC	9006
84166_5_606	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026513-57026533	GGGGCUGGCCAUCAGGUGCA	9007
84166_5_607	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026514-57026534	UGGGGCUGGCCAUCAGGUGC	9008
84166_5_612	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026520-57026540	UCACCUUGGGGCUGGCCAUC	9009
84166_5_613	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026528-57026548	GUCUUUGUUCACCUUGGGGC	9010
84166_5_614	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026532-57026552	GUGUGUCUUUGUUCACCUUG	9011
84166_5_615	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026533-57026553	AGUGUGUCUUUGUUCACCUU	9012
84166_5_616	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026534-57026554	AAGUGUGUCUUUGUUCACCU	9013
84166_5_619	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026558-57026578	GGAAUGGAGGGUAACAUACU	9014
84166_5_620	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026559-57026579	GGGAAUGGAGGGUAACAUAC	9015
84166_5_622	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026570-57026590	CUGUACCCAGCGGGAAUGGA	9016

【０５８０】

【表１－２１３】

84166_5_623	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026571-57026591	GCUGUACCCAGCGGGAAUGG	9017
84166_5_627	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026574-57026594	UCCGCUGUACCCAGCGGGAA	9018
84166_5_630	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026579-57026599	UUUGGUCCGCUGUACCCAGC	9019
84166_5_633	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026580-57026600	CUUUGGUCCGCUGUACCCAG	9020
84166_5_635	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026597-57026617	UGAGAGGCCCAGUCUAGCUU	9021
84166_5_636	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026613-57026633	AGGUGGGGAGGUGGUCUGAG	9022
84166_5_639	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026622-57026642	CCGCCAGGAAGGUGGGGAGG	9023
84166_5_640	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026625-57026645	GGCCCGCCAGGAAGGUGGGG	9024
84166_5_641	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026628-57026648	CCAGGCCCGCCAGGAAGGUG	9025
84166_5_643	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026629-57026649	GCCAGGCCCGCCAGGAAGGU	9026
84166_5_645	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026630-57026650	UGCCAGGCCCGCCAGGAAGG	9027
84166_5_648	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026633-57026653	GGAUGCCAGGCCCGCCAGGA	9028
84166_5_650	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026637-57026657	UGCAGGAUGCCAGGCCCGCC	9029
84166_5_652	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026646-57026666	GGCGGCAGGUGCAGGAUGCC	9030
84166_5_653	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026654-57026674	AAGGAAGGGGCGGCAGGUGC	9031
84166_5_655	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026660-57026680	GUGGCUAAGGAAGGGGCGGC	9032
84166_5_656	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026664-57026684	CCAGGUGGCUAAGGAAGGGG	9033
84166_5_657	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026667-57026687	GCGCCAGGUGGCUAAGGAAG	9034
84166_5_658	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026668-57026688	UGCGCCAGGUGGCUAAGGAA	9035
84166_5_660	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026669-57026689	CUGCGCCAGGUGGCUAAGGA	9036
84166_5_664	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026673-57026693	UGCCCUGCGCCAGGUGGCUA	9037
84166_5_666	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026679-57026699	CCUCAUUGCCCUGCGCCAGG	9038
84166_5_667	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026682-57026702	AGUCCUCAUUGCCCUGCGCC	9039
84166_5_669	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026714-57026734	CUGCACUACAGCAGCCUGCU	9040
84166_5_675	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026753-57026773	UGGCCCUGUGAGCUUGCGGG	9041

【０５８１】

【表１－２１４】

84166_5_676	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026756-57026776	CUUUGGCCCUGUGAGCUUGC	9042
84166_5_677	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026757-57026777	CCUUUGGCCCUGUGAGCUUG	9043
84166_5_680	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026773-57026793	UGACACAGCUCUACAACCUU	9044
84166_5_683	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026818-57026838	GCGGUGAGACUGGCCAGCUC	9045
84166_5_684	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026828-57026848	GAGGCUUUGUGCGGUGAGAC	9046
84166_5_687	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026837-57026857	UUGAUAGGGGAGGCUUUGUG	9047
84166_5_689	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026847-57026867	GGAAGGGCAGUUGAUAGGGG	9048
84166_5_691	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026850-57026870	UGUGGAAGGGCAGUUGAUAG	9049
84166_5_692	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026851-57026871	UUGUGGAAGGGCAGUUGAUA	9050
84166_5_695	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026852-57026872	AUUGUGGAAGGGCAGUUGAU	9051
84166_5_697	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026863-57026883	GUCAGUGGGAAAUUGUGGAA	9052
84166_5_698	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026864-57026884	GGUCAGUGGGAAAUUGUGGA	9053
84166_5_701	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026868-57026888	UGCAGGUCAGUGGGAAAUUG	9054
84166_5_704	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026877-57026897	CCAGGUCGGUGCAGGUCAGU	9055
84166_5_705	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026878-57026898	GCCAGGUCGGUGCAGGUCAG	9056
84166_5_709	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026885-57026905	CAGGGUGGCCAGGUCGGUGC	9057
84166_5_710	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026891-57026911	GUUGGUCAGGGUGGCCAGGU	9058
84166_5_711	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026895-57026915	GGAUGUUGGUCAGGGUGGCC	9059
84166_5_712	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026900-57026920	CUCUAGGAUGUUGGUCAGGG	9060
84166_5_713	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026903-57026923	GUGCUCUAGGAUGUUGGUCA	9061
84166_5_714	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026904-57026924	UGUGCUCUAGGAUGUUGGUC	9062
84166_5_716	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026909-57026929	CUCCCUGUGCUCUAGGAUGU	9063
84166_5_717	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026916-57026936	UGGGGGCCUCCCUGUGCUCU	9064
84166_5_719	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026933-57026953	AUCAAAAUCCAGGUGGAUGG	9065
84166_5_720	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026934-57026954	CAUCAAAAUCCAGGUGGAUG	9066

【０５８２】

【表１－２１５】

84166_5_721	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026935-57026955	CCAUCAAAAUCCAGGUGGAU	9067
84166_5_724	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026936-57026956	GCCAUCAAAAUCCAGGUGGA	9068
84166_5_726	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026940-57026960	GACAGCCAUCAAAAUCCAGG	9069
84166_5_728	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026943-57026963	GGGGACAGCCAUCAAAAUCC	9070
84166_5_729	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026962-57026982	UCAGGGCAGUGGGGCUCCAG	9071
84166_5_731	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026963-57026983	CUCAGGGCAGUGGGGCUCCA	9072
84166_5_732	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026964-57026984	CCUCAGGGCAGUGGGGCUCC	9073
84166_5_735	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026971-57026991	ACCAGAGCCUCAGGGCAGUG	9074
84166_5_736	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026972-57026992	UACCAGAGCCUCAGGGCAGU	9075
84166_5_738	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026973-57026993	CUACCAGAGCCUCAGGGCAG	9076
84166_5_740	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026979-57026999	CACAGCCUACCAGAGCCUCA	9077
84166_5_741	NLRC5	エクソン	-	chr16:57026980-57027000	CCACAGCCUACCAGAGCCUC	9078
84166_6_5	NLRC5	エクソン	+	chr16:57028061-57028081	CUUAUGGCAGCUUUAAGAGC	9079
84166_6_10	NLRC5	エクソン	+	chr16:57028069-57028089	AGCUUUAAGAGCAGGAAGUG	9080
84166_6_13	NLRC5	エクソン	+	chr16:57028070-57028090	GCUUUAAGAGCAGGAAGUGU	9081
84166_6_14	NLRC5	エクソン	+	chr16:57028071-57028091	CUUUAAGAGCAGGAAGUGUG	9082
84166_6_19	NLRC5	エクソン	+	chr16:57028097-57028117	CCUUUGCAGAAGCCCUCUCC	9083
84166_6_24	NLRC5	エクソン	+	chr16:57028113-57028133	CUCCAGGAGCUUGCCGACAA	9084
84166_6_27	NLRC5	エクソン	+	chr16:57028114-57028134	UCCAGGAGCUUGCCGACAAU	9085
84166_6_28	NLRC5	エクソン	+	chr16:57028115-57028135	CCAGGAGCUUGCCGACAAUG	9086
84166_6_30	NLRC5	エクソン	+	chr16:57028118-57028138	GGAGCUUGCCGACAAUGGGG	9087
84166_6_34	NLRC5	エクソン	+	chr16:57028131-57028151	AAUGGGGAGGCUGCAGAUGC	9088
84166_6_35	NLRC5	エクソン	+	chr16:57028132-57028152	AUGGGGAGGCUGCAGAUGCU	9089
84166_6_36	NLRC5	エクソン	+	chr16:57028133-57028153	UGGGGAGGCUGCAGAUGCUG	9090
84166_6_38	NLRC5	エクソン	+	chr16:57028142-57028162	UGCAGAUGCUGGGGUGAGCC	9091

【０５８３】

【表１－２１６】

84166_6_41	NLRC5	エクソン	+	chr16:57028148-57028168	UGCUGGGGUGAGCCAGGCCU	9092
84166_6_50	NLRC5	エクソン	-	chr16:57028100-57028120	CCUGGAGAGGGCUUCUGCAA	9093
84166_6_52	NLRC5	エクソン	-	chr16:57028112-57028132	UGUCGGCAAGCUCCUGGAGA	9094
84166_6_53	NLRC5	エクソン	-	chr16:57028113-57028133	UUGUCGGCAAGCUCCUGGAG	9095
84166_6_57	NLRC5	エクソン	-	chr16:57028118-57028138	CCCCAUUGUCGGCAAGCUCC	9096
84166_6_59	NLRC5	エクソン	-	chr16:57028129-57028149	AUCUGCAGCCUCCCCAUUGU	9097
84166_7_3	NLRC5	エクソン	+	chr16:57028287-57028307	UGCUUACUCUGUAGGUUAGC	9098
84166_7_9	NLRC5	エクソン	+	chr16:57028308-57028328	GGAAGUAAAAUCACUGCCCG	9099
84166_7_10	NLRC5	エクソン	+	chr16:57028322-57028342	UGCCCGAGGCAUCAGCCACC	9100
84166_7_16	NLRC5	エクソン	+	chr16:57028363-57028383	GUCCACAGCUGAAAGAAGUC	9101
84166_7_19	NLRC5	エクソン	+	chr16:57028378-57028398	AAGUCAGGUGAGUGAUCUCC	9102
84166_7_22	NLRC5	エクソン	+	chr16:57028381-57028401	UCAGGUGAGUGAUCUCCAGG	9103
84166_7_23	NLRC5	エクソン	+	chr16:57028382-57028402	CAGGUGAGUGAUCUCCAGGA	9104
84166_7_31	NLRC5	エクソン	-	chr16:57028327-57028347	CACCAGGUGGCUGAUGCCUC	9105
84166_7_32	NLRC5	エクソン	-	chr16:57028328-57028348	UCACCAGGUGGCUGAUGCCU	9106
84166_7_34	NLRC5	エクソン	-	chr16:57028340-57028360	GAGGCAAAGCUUUCACCAGG	9107
84166_7_35	NLRC5	エクソン	-	chr16:57028343-57028363	AGAGAGGCAAAGCUUUCACC	9108
84166_7_39	NLRC5	エクソン	-	chr16:57028359-57028379	UCUUUCAGCUGUGGACAGAG	9109
84166_7_42	NLRC5	エクソン	-	chr16:57028368-57028388	CACCUGACUUCUUUCAGCUG	9110
84166_8_2	NLRC5	エクソン	+	chr16:57029756-57029776	CUUGGUCUCCUCGCAGUUUU	9111
84166_8_4	NLRC5	エクソン	+	chr16:57029757-57029777	UUGGUCUCCUCGCAGUUUUC	9112
84166_8_9	NLRC5	エクソン	+	chr16:57029778-57029798	GGACAACCAGCUCAGUGACC	9113
84166_8_10	NLRC5	エクソン	+	chr16:57029781-57029801	CAACCAGCUCAGUGACCAGG	9114
84166_8_13	NLRC5	エクソン	+	chr16:57029796-57029816	CCAGGUGGUGCUGAACAUUG	9115
84166_8_15	NLRC5	エクソン	+	chr16:57029799-57029819	GGUGGUGCUGAACAUUGUGG	9116

【０５８４】

【表１－２１７】

84166_8_17	NLRC5	エクソン	+	chr16:57029819-57029839	AGGUUCUCCCUCACCUACCA	9117
84166_8_21	NLRC5	エクソン	+	chr16:57029825-57029845	UCCCUCACCUACCACGGCUC	9118
84166_8_24	NLRC5	エクソン	-	chr16:57029758-57029778	CGAAAACUGCGAGGAGACCA	9119
84166_8_26	NLRC5	エクソン	-	chr16:57029767-57029787	UGGUUGUCCCGAAAACUGCG	9120
84166_8_31	NLRC5	エクソン	-	chr16:57029787-57029807	GCACCACCUGGUCACUGAGC	9121
84166_8_33	NLRC5	エクソン	-	chr16:57029799-57029819	CCACAAUGUUCAGCACCACC	9122
84166_8_38	NLRC5	エクソン	-	chr16:57029829-57029849	UCCGGAGCCGUGGUAGGUGA	9123
84166_8_39	NLRC5	エクソン	-	chr16:57029830-57029850	UUCCGGAGCCGUGGUAGGUG	9124
84166_8_44	NLRC5	エクソン	-	chr16:57029835-57029855	CAAGCUUCCGGAGCCGUGGU	9125
84166_8_45	NLRC5	エクソン	-	chr16:57029839-57029859	UACUCAAGCUUCCGGAGCCG	9126
84166_8_46	NLRC5	エクソン	-	chr16:57029847-57029867	AGAUCACUUACUCAAGCUUC	9127
84166_9_5	NLRC5	エクソン	+	chr16:57030015-57030035	CGUGUCAACCCUACUCUGCU	9128
84166_9_7	NLRC5	エクソン	+	chr16:57030020-57030040	CAACCCUACUCUGCUUGGCA	9129
84166_9_8	NLRC5	エクソン	+	chr16:57030021-57030041	AACCCUACUCUGCUUGGCAA	9130
84166_9_9	NLRC5	エクソン	+	chr16:57030024-57030044	CCUACUCUGCUUGGCAAGGG	9131
84166_9_12	NLRC5	エクソン	+	chr16:57030047-57030067	CAGUCACGUGUCCUACCGUC	9132
84166_9_13	NLRC5	エクソン	+	chr16:57030057-57030077	UCCUACCGUCAGGAUGCUUC	9133
84166_9_14	NLRC5	エクソン	+	chr16:57030062-57030082	CCGUCAGGAUGCUUCAGGCC	9134
84166_9_18	NLRC5	エクソン	+	chr16:57030073-57030093	CUUCAGGCCAGGUGAGCAGA	9135
84166_9_22	NLRC5	エクソン	+	chr16:57030078-57030098	GGCCAGGUGAGCAGAAGGAA	9136
84166_9_24	NLRC5	エクソン	+	chr16:57030079-57030099	GCCAGGUGAGCAGAAGGAAA	9137
84166_9_25	NLRC5	エクソン	-	chr16:57029977-57029997	AGGCUGCAAGAUUGUGGCAA	9138
84166_9_27	NLRC5	エクソン	-	chr16:57029983-57030003	CUGCUCAGGCUGCAAGAUUG	9139
84166_9_29	NLRC5	エクソン	-	chr16:57029997-57030017	CGCAGAUGCUGUUGCUGCUC	9140
84166_9_31	NLRC5	エクソン	-	chr16:57030026-57030046	CACCCUUGCCAAGCAGAGUA	9141

【０５８５】

【表１－２１８】

84166_9_32	NLRC5	エクソン	-	chr16:57030027-57030047	CCACCCUUGCCAAGCAGAGU	9142
84166_9_35	NLRC5	エクソン	-	chr16:57030061-57030081	GCCUGAAGCAUCCUGACGGU	9143
84166_9_37	NLRC5	エクソン	-	chr16:57030065-57030085	CCUGGCCUGAAGCAUCCUGA	9144
84166_9_42	NLRC5	エクソン	-	chr16:57030083-57030103	UCCCUUUCCUUCUGCUCACC	9145
84166_10_1	NLRC5	エクソン	+	chr16:57031385-57031405	UGGUAUCUGAUCCUGCAGGG	9146
84166_10_4	NLRC5	エクソン	+	chr16:57031388-57031408	UAUCUGAUCCUGCAGGGAGG	9147
84166_10_11	NLRC5	エクソン	+	chr16:57031441-57031461	AGACAACUGCAGAGCUACAA	9148
84166_10_14	NLRC5	エクソン	+	chr16:57031456-57031476	UACAAAGGUAAGAAGCCAAG	9149
84166_10_15	NLRC5	エクソン	+	chr16:57031459-57031479	AAAGGUAAGAAGCCAAGAGG	9150
84166_10_16	NLRC5	エクソン	-	chr16:57031399-57031419	GAUGAGGUCCGCCUCCCUGC	9151
84166_10_18	NLRC5	エクソン	-	chr16:57031415-57031435	GCGGGGAAAGAAGGAAGAUG	9152
84166_10_21	NLRC5	エクソン	-	chr16:57031424-57031444	UCUCUGUGGGCGGGGAAAGA	9153
84166_10_27	NLRC5	エクソン	-	chr16:57031432-57031452	UGCAGUUGUCUCUGUGGGCG	9154
84166_10_29	NLRC5	エクソン	-	chr16:57031433-57031453	CUGCAGUUGUCUCUGUGGGC	9155
84166_10_31	NLRC5	エクソン	-	chr16:57031434-57031454	UCUGCAGUUGUCUCUGUGGG	9156
84166_10_35	NLRC5	エクソン	-	chr16:57031437-57031457	AGCUCUGCAGUUGUCUCUGU	9157
84166_10_36	NLRC5	エクソン	-	chr16:57031438-57031458	UAGCUCUGCAGUUGUCUCUG	9158
84166_11_7	NLRC5	エクソン	+	chr16:57033597-57033617	UGCCAGAGCUCCAGACCUGC	9159
84166_11_9	NLRC5	エクソン	+	chr16:57033607-57033627	CCAGACCUGCAGGAAAGUGA	9160
84166_11_13	NLRC5	エクソン	+	chr16:57033614-57033634	UGCAGGAAAGUGACGGCCAG	9161
84166_11_16	NLRC5	エクソン	+	chr16:57033619-57033639	GAAAGUGACGGCCAGAGGAA	9162
84166_11_17	NLRC5	エクソン	+	chr16:57033620-57033640	AAAGUGACGGCCAGAGGAAA	9163
84166_11_18	NLRC5	エクソン	+	chr16:57033621-57033641	AAGUGACGGCCAGAGGAAAG	9164
84166_11_21	NLRC5	エクソン	+	chr16:57033647-57033667	AGAGCAGAAGCUUGACGCUC	9165
84166_11_23	NLRC5	エクソン	+	chr16:57033655-57033675	AGCUUGACGCUCAGGUACCU	9166

【０５８６】

【表１－２１９】

84166_11_27	NLRC5	エクソン	+	chr16:57033658-57033678	UUGACGCUCAGGUACCUUGG	9167
84166_11_28	NLRC5	エクソン	+	chr16:57033659-57033679	UGACGCUCAGGUACCUUGGA	9168
84166_11_34	NLRC5	エクソン	-	chr16:57033602-57033622	UUCCUGCAGGUCUGGAGCUC	9169
84166_11_36	NLRC5	エクソン	-	chr16:57033610-57033630	CCGUCACUUUCCUGCAGGUC	9170
84166_11_40	NLRC5	エクソン	-	chr16:57033615-57033635	UCUGGCCGUCACUUUCCUGC	9171
84166_11_42	NLRC5	エクソン	-	chr16:57033633-57033653	UGCUCUGAGCCCCUUUCCUC	9172
84166_12_2	NLRC5	エクソン	+	chr16:57034167-57034187	GCUGCAGAAGUGUCAGCUCC	9173
84166_12_5	NLRC5	エクソン	+	chr16:57034179-57034199	UCAGCUCCAGGUCCACGAUG	9174
84166_12_6	NLRC5	エクソン	+	chr16:57034182-57034202	GCUCCAGGUCCACGAUGCGG	9175
84166_12_9	NLRC5	エクソン	+	chr16:57034203-57034223	GGCCCUCAUAGCCCUGCUCC	9176
84166_12_10	NLRC5	エクソン	+	chr16:57034207-57034227	CUCAUAGCCCUGCUCCAGGA	9177
84166_12_12	NLRC5	エクソン	+	chr16:57034218-57034238	GCUCCAGGAAGGCCCUCACC	9178
84166_12_16	NLRC5	エクソン	+	chr16:57034221-57034241	CCAGGAAGGCCCUCACCUGG	9179
84166_12_18	NLRC5	エクソン	+	chr16:57034227-57034247	AGGCCCUCACCUGGAGGAAG	9180
84166_12_23	NLRC5	エクソン	+	chr16:57034241-57034261	AGGAAGUGGAGUGAGUAUCA	9181
84166_12_24	NLRC5	エクソン	+	chr16:57034242-57034262	GGAAGUGGAGUGAGUAUCAC	9182
84166_12_27	NLRC5	エクソン	-	chr16:57034152-57034172	GCAGCCUUGGGUAGGAGUGG	9183
84166_12_28	NLRC5	エクソン	-	chr16:57034153-57034173	UGCAGCCUUGGGUAGGAGUG	9184
84166_12_30	NLRC5	エクソン	-	chr16:57034154-57034174	CUGCAGCCUUGGGUAGGAGU	9185
84166_12_33	NLRC5	エクソン	-	chr16:57034155-57034175	UCUGCAGCCUUGGGUAGGAG	9186
84166_12_36	NLRC5	エクソン	-	chr16:57034160-57034180	ACACUUCUGCAGCCUUGGGU	9187
84166_12_38	NLRC5	エクソン	-	chr16:57034164-57034184	GCUGACACUUCUGCAGCCUU	9188
84166_12_39	NLRC5	エクソン	-	chr16:57034165-57034185	AGCUGACACUUCUGCAGCCU	9189
84166_12_42	NLRC5	エクソン	-	chr16:57034188-57034208	GGGCCUCCGCAUCGUGGACC	9190
84166_12_44	NLRC5	エクソン	-	chr16:57034194-57034214	CUAUGAGGGCCUCCGCAUCG	9191

【０５８７】

【表１－２２０】

84166_12_47	NLRC5	エクソン	-	chr16:57034208-57034228	UUCCUGGAGCAGGGCUAUGA	9192
84166_12_48	NLRC5	エクソン	-	chr16:57034209-57034229	CUUCCUGGAGCAGGGCUAUG	9193
84166_12_51	NLRC5	エクソン	-	chr16:57034217-57034237	GUGAGGGCCUUCCUGGAGCA	9194
84166_12_52	NLRC5	エクソン	-	chr16:57034218-57034238	GGUGAGGGCCUUCCUGGAGC	9195
84166_12_55	NLRC5	エクソン	-	chr16:57034224-57034244	CCUCCAGGUGAGGGCCUUCC	9196
84166_12_58	NLRC5	エクソン	-	chr16:57034233-57034253	ACUCCACUUCCUCCAGGUGA	9197
84166_12_59	NLRC5	エクソン	-	chr16:57034234-57034254	CACUCCACUUCCUCCAGGUG	9198
84166_12_62	NLRC5	エクソン	-	chr16:57034239-57034259	AUACUCACUCCACUUCCUCC	9199
84166_13_4	NLRC5	エクソン	+	chr16:57036085-57036105	GCCCCCCGUCUCAGCCUCUC	9200
84166_13_6	NLRC5	エクソン	+	chr16:57036086-57036106	CCCCCCGUCUCAGCCUCUCA	9201
84166_13_9	NLRC5	エクソン	+	chr16:57036096-57036116	CAGCCUCUCAGGGAACCAGC	9202
84166_13_11	NLRC5	エクソン	+	chr16:57036106-57036126	GGGAACCAGCUGGAAGAUGA	9203
84166_13_12	NLRC5	エクソン	+	chr16:57036113-57036133	AGCUGGAAGAUGAAGGCUGU	9204
84166_13_13	NLRC5	エクソン	+	chr16:57036120-57036140	AGAUGAAGGCUGUCGGCUGA	9205
84166_13_15	NLRC5	エクソン	+	chr16:57036126-57036146	AGGCUGUCGGCUGAUGGCAG	9206
84166_13_17	NLRC5	エクソン	+	chr16:57036152-57036172	CAUCCCAGCUGCACAUCGCC	9207
84166_13_20	NLRC5	エクソン	+	chr16:57036159-57036179	GCUGCACAUCGCCAGGAAGC	9208
84166_13_24	NLRC5	エクソン	-	chr16:57036089-57036109	CCCUGAGAGGCUGAGACGGG	9209
84166_13_25	NLRC5	エクソン	-	chr16:57036090-57036110	UCCCUGAGAGGCUGAGACGG	9210
84166_13_26	NLRC5	エクソン	-	chr16:57036091-57036111	UUCCCUGAGAGGCUGAGACG	9211
84166_13_29	NLRC5	エクソン	-	chr16:57036092-57036112	GUUCCCUGAGAGGCUGAGAC	9212
84166_13_30	NLRC5	エクソン	-	chr16:57036093-57036113	GGUUCCCUGAGAGGCUGAGA	9213
84166_13_36	NLRC5	エクソン	-	chr16:57036102-57036122	CUUCCAGCUGGUUCCCUGAG	9214
84166_13_39	NLRC5	エクソン	-	chr16:57036114-57036134	GACAGCCUUCAUCUUCCAGC	9215
84166_13_41	NLRC5	エクソン	-	chr16:57036158-57036178	CUUCCUGGCGAUGUGCAGCU	9216

【０５８８】

【表１－２２１】

84166_13_42	NLRC5	エクソン	-	chr16:57036159-57036179	GCUUCCUGGCGAUGUGCAGC	9217
84166_13_45	NLRC5	エクソン	-	chr16:57036173-57036193	GACAACUCACUCCAGCUUCC	9218
84166_14_3	NLRC5	エクソン	+	chr16:57037186-57037206	CUCCACAGCCUCAGUAACAA	9219
84166_14_4	NLRC5	エクソン	+	chr16:57037187-57037207	UCCACAGCCUCAGUAACAAC	9220
84166_14_5	NLRC5	エクソン	+	chr16:57037197-57037217	CAGUAACAACGGGCUUUCUG	9221
84166_14_7	NLRC5	エクソン	+	chr16:57037201-57037221	AACAACGGGCUUUCUGUGGC	9222
84166_14_9	NLRC5	エクソン	+	chr16:57037202-57037222	ACAACGGGCUUUCUGUGGCC	9223
84166_14_10	NLRC5	エクソン	+	chr16:57037203-57037223	CAACGGGCUUUCUGUGGCCG	9224
84166_14_15	NLRC5	エクソン	+	chr16:57037220-57037240	CCGGGGUGCAUUGUGUGCUG	9225
84166_14_16	NLRC5	エクソン	+	chr16:57037221-57037241	CGGGGUGCAUUGUGUGCUGA	9226
84166_14_20	NLRC5	エクソン	+	chr16:57037238-57037258	UGAGGGCCGUGAGUGCGUGC	9227
84166_14_21	NLRC5	エクソン	+	chr16:57037245-57037265	CGUGAGUGCGUGCUGGACCC	9228
84166_14_23	NLRC5	エクソン	+	chr16:57037262-57037282	CCCUGGCAGAGCUGCACAUC	9229
84166_14_26	NLRC5	エクソン	+	chr16:57037265-57037285	UGGCAGAGCUGCACAUCAGG	9230
84166_14_28	NLRC5	エクソン	+	chr16:57037266-57037286	GGCAGAGCUGCACAUCAGGU	9231
84166_14_29	NLRC5	エクソン	-	chr16:57037177-57037197	AGGCUGUGGAGAGCAGGAGA	9232
84166_14_34	NLRC5	エクソン	-	chr16:57037183-57037203	UUACUGAGGCUGUGGAGAGC	9233
84166_14_39	NLRC5	エクソン	-	chr16:57037191-57037211	GCCCGUUGUUACUGAGGCUG	9234
84166_14_41	NLRC5	エクソン	-	chr16:57037197-57037217	CAGAAAGCCCGUUGUUACUG	9235
84166_14_44	NLRC5	エクソン	-	chr16:57037223-57037243	CCUCAGCACACAAUGCACCC	9236
84166_14_45	NLRC5	エクソン	-	chr16:57037247-57037267	CAGGGUCCAGCACGCACUCA	9237
84166_14_46	NLRC5	エクソン	-	chr16:57037265-57037285	CCUGAUGUGCAGCUCUGCCA	9238
84166_14_47	NLRC5	エクソン	-	chr16:57037266-57037286	ACCUGAUGUGCAGCUCUGCC	9239
84166_15_7	NLRC5	エクソン	+	chr16:57039795-57039815	UGUGAUCUUCAUGUUUGCCC	9240
84166_15_11	NLRC5	エクソン	+	chr16:57039804-57039824	CAUGUUUGCCCAGGAGCCAG	9241

【０５８９】

【表１－２２２】

84166_15_17	NLRC5	エクソン	+	chr16:57039813-57039833	CCAGGAGCCAGAGGAGCAGA	9242
84166_15_19	NLRC5	エクソン	+	chr16:57039814-57039834	CAGGAGCCAGAGGAGCAGAA	9243
84166_15_20	NLRC5	エクソン	+	chr16:57039815-57039835	AGGAGCCAGAGGAGCAGAAG	9244
84166_15_23	NLRC5	エクソン	+	chr16:57039822-57039842	AGAGGAGCAGAAGGGGCCCC	9245
84166_15_25	NLRC5	エクソン	+	chr16:57039827-57039847	AGCAGAAGGGGCCCCAGGAG	9246
84166_15_27	NLRC5	エクソン	+	chr16:57039831-57039851	GAAGGGGCCCCAGGAGAGGU	9247
84166_15_28	NLRC5	エクソン	+	chr16:57039832-57039852	AAGGGGCCCCAGGAGAGGUA	9248
84166_15_29	NLRC5	エクソン	-	chr16:57039763-57039783	AGGCUGUGAAGACAAAAGAG	9249
84166_15_30	NLRC5	エクソン	-	chr16:57039764-57039784	CAGGCUGUGAAGACAAAAGA	9250
84166_15_32	NLRC5	エクソン	-	chr16:57039765-57039785	GCAGGCUGUGAAGACAAAAG	9251
84166_15_39	NLRC5	エクソン	-	chr16:57039783-57039803	AGAUCACAGUUUUGUGCUGC	9252
84166_15_42	NLRC5	エクソン	-	chr16:57039815-57039835	CUUCUGCUCCUCUGGCUCCU	9253
84166_15_43	NLRC5	エクソン	-	chr16:57039816-57039836	CCUUCUGCUCCUCUGGCUCC	9254
84166_15_45	NLRC5	エクソン	-	chr16:57039823-57039843	UGGGGCCCCUUCUGCUCCUC	9255
84166_15_46	NLRC5	エクソン	-	chr16:57039841-57039861	AUCGGGCCCUACCUCUCCUG	9256
84166_15_47	NLRC5	エクソン	-	chr16:57039842-57039862	AAUCGGGCCCUACCUCUCCU	9257
84166_15_49	NLRC5	エクソン	-	chr16:57039843-57039863	AAAUCGGGCCCUACCUCUCC	9258
84166_16_9	NLRC5	エクソン	+	chr16:57040690-57040710	AGCUGCCUCUGAGCUCCCGA	9259
84166_16_11	NLRC5	エクソン	+	chr16:57040696-57040716	CUCUGAGCUCCCGAAGGAUG	9260
84166_16_12	NLRC5	エクソン	+	chr16:57040707-57040727	CGAAGGAUGAGGUACAGUGA	9261
84166_16_13	NLRC5	エクソン	-	chr16:57040632-57040652	GCCCUGGAGGGACAUCACCA	9262
84166_16_14	NLRC5	エクソン	-	chr16:57040644-57040664	UCAAGAAAUGCAGCCCUGGA	9263
84166_16_16	NLRC5	エクソン	-	chr16:57040645-57040665	GUCAAGAAAUGCAGCCCUGG	9264
84166_16_18	NLRC5	エクソン	-	chr16:57040648-57040668	GCUGUCAAGAAAUGCAGCCC	9265
84166_16_22	NLRC5	エクソン	-	chr16:57040670-57040690	CAGAGGGCAUCUGGAGCAUG	9266

【０５９０】

【表１－２２３】

84166_16_24	NLRC5	エクソン	-	chr16:57040679-57040699	GAGGCAGCUCAGAGGGCAUC	9267
84166_16_28	NLRC5	エクソン	-	chr16:57040686-57040706	GAGCUCAGAGGCAGCUCAGA	9268
84166_16_29	NLRC5	エクソン	-	chr16:57040687-57040707	GGAGCUCAGAGGCAGCUCAG	9269
84166_16_32	NLRC5	エクソン	-	chr16:57040698-57040718	CUCAUCCUUCGGGAGCUCAG	9270
84166_16_35	NLRC5	エクソン	-	chr16:57040708-57040728	AUCACUGUACCUCAUCCUUC	9271
84166_16_36	NLRC5	エクソン	-	chr16:57040709-57040729	CAUCACUGUACCUCAUCCUU	9272
84166_17_5	NLRC5	エクソン	+	chr16:57041476-57041496	CUGGGCAGGCUGACACAUUG	9273
84166_17_10	NLRC5	エクソン	+	chr16:57041511-57041531	GCACCUAGAGCAGCUCUGCA	9274
84166_17_13	NLRC5	エクソン	+	chr16:57041517-57041537	AGAGCAGCUCUGCAAGGCUC	9275
84166_17_15	NLRC5	エクソン	+	chr16:57041518-57041538	GAGCAGCUCUGCAAGGCUCU	9276
84166_17_18	NLRC5	エクソン	+	chr16:57041521-57041541	CAGCUCUGCAAGGCUCUGGG	9277
84166_17_19	NLRC5	エクソン	+	chr16:57041536-57041556	CUGGGAGGAAGCUGCCACCU	9278
84166_17_22	NLRC5	エクソン	+	chr16:57041559-57041579	UCACCUCCACCUCGAGUGAG	9279
84166_17_23	NLRC5	エクソン	+	chr16:57041571-57041591	CGAGUGAGUGGUUUGUGUGU	9280
84166_17_24	NLRC5	エクソン	-	chr16:57041477-57041497	ACAAUGUGUCAGCCUGCCCA	9281
84166_17_25	NLRC5	エクソン	-	chr16:57041478-57041498	CACAAUGUGUCAGCCUGCCC	9282
84166_17_32	NLRC5	エクソン	-	chr16:57041502-57041522	GCUCUAGGUGCUUUUCUUGG	9283
84166_17_33	NLRC5	エクソン	-	chr16:57041505-57041525	GCUGCUCUAGGUGCUUUUCU	9284
84166_17_37	NLRC5	エクソン	-	chr16:57041517-57041537	GAGCCUUGCAGAGCUGCUCU	9285
84166_17_41	NLRC5	エクソン	-	chr16:57041553-57041573	CGAGGUGGAGGUGACCGAGG	9286
84166_17_42	NLRC5	エクソン	-	chr16:57041556-57041576	ACUCGAGGUGGAGGUGACCG	9287
84166_17_44	NLRC5	エクソン	-	chr16:57041565-57041585	AAACCACUCACUCGAGGUGG	9288
84166_17_46	NLRC5	エクソン	-	chr16:57041568-57041588	CACAAACCACUCACUCGAGG	9289
84166_17_48	NLRC5	エクソン	-	chr16:57041571-57041591	ACACACAAACCACUCACUCG	9290
84166_18_1	NLRC5	エクソン	+	chr16:57041967-57041987	CUCCCCACCCCCAGCUUCUC	9291

【０５９１】

【表１－２２４】

84166_18_5	NLRC5	エクソン	+	chr16:57041978-57041998	CAGCUUCUCAGGCAAUGCUC	9292
84166_18_6	NLRC5	エクソン	+	chr16:57041979-57041999	AGCUUCUCAGGCAAUGCUCU	9293
84166_18_8	NLRC5	エクソン	+	chr16:57041980-57042000	GCUUCUCAGGCAAUGCUCUG	9294
84166_18_10	NLRC5	エクソン	+	chr16:57041981-57042001	CUUCUCAGGCAAUGCUCUGG	9295
84166_18_13	NLRC5	エクソン	+	chr16:57041988-57042008	GGCAAUGCUCUGGGGGAUGA	9296
84166_18_14	NLRC5	エクソン	+	chr16:57041998-57042018	UGGGGGAUGAAGGUGCAGCC	9297
84166_18_15	NLRC5	エクソン	+	chr16:57042002-57042022	GGAUGAAGGUGCAGCCCGGC	9298
84166_18_17	NLRC5	エクソン	+	chr16:57042018-57042038	CGGCUGGCUCAGCUGCUCCC	9299
84166_18_18	NLRC5	エクソン	+	chr16:57042019-57042039	GGCUGGCUCAGCUGCUCCCA	9300
84166_18_21	NLRC5	エクソン	+	chr16:57042023-57042043	GGCUCAGCUGCUCCCAGGGC	9301
84166_18_22	NLRC5	エクソン	+	chr16:57042024-57042044	GCUCAGCUGCUCCCAGGGCU	9302
84166_18_26	NLRC5	エクソン	+	chr16:57042059-57042079	CUUGAAGUGAGUAGCCCGCU	9303
84166_18_27	NLRC5	エクソン	-	chr16:57041965-57041985	GAAGCUGGGGGUGGGGAGAA	9304
84166_18_28	NLRC5	エクソン	-	chr16:57041966-57041986	AGAAGCUGGGGGUGGGGAGA	9305
84166_18_34	NLRC5	エクソン	-	chr16:57041972-57041992	UGCCUGAGAAGCUGGGGGUG	9306
84166_18_37	NLRC5	エクソン	-	chr16:57041973-57041993	UUGCCUGAGAAGCUGGGGGU	9307
84166_18_39	NLRC5	エクソン	-	chr16:57041974-57041994	AUUGCCUGAGAAGCUGGGGG	9308
84166_18_41	NLRC5	エクソン	-	chr16:57041977-57041997	AGCAUUGCCUGAGAAGCUGG	9309
84166_18_42	NLRC5	エクソン	-	chr16:57041978-57041998	GAGCAUUGCCUGAGAAGCUG	9310
84166_18_43	NLRC5	エクソン	-	chr16:57041979-57041999	AGAGCAUUGCCUGAGAAGCU	9311
84166_18_46	NLRC5	エクソン	-	chr16:57041980-57042000	CAGAGCAUUGCCUGAGAAGC	9312
84166_18_53	NLRC5	エクソン	-	chr16:57042019-57042039	UGGGAGCAGCUGAGCCAGCC	9313
84166_18_54	NLRC5	エクソン	-	chr16:57042020-57042040	CUGGGAGCAGCUGAGCCAGC	9314
84166_18_57	NLRC5	エクソン	-	chr16:57042038-57042058	ACUGCAGAGCUCCCAGCCCU	9315
84166_18_59	NLRC5	エクソン	-	chr16:57042039-57042059	GACUGCAGAGCUCCCAGCCC	9316

【０５９２】

【表１－２２５】

84166_18_64	NLRC5	エクソン	-	chr16:57042061-57042081	CUAGCGGGCUACUCACUUCA	9317
84166_19_3	NLRC5	エクソン	+	chr16:57043506-57043526	AUCUCCAGCCUCAGUGAGAA	9318
84166_19_5	NLRC5	エクソン	+	chr16:57043517-57043537	CAGUGAGAACGGUUUGUCCC	9319
84166_19_7	NLRC5	エクソン	+	chr16:57043529-57043549	UUUGUCCCUGGAUGCCGUGU	9320
84166_19_8	NLRC5	エクソン	+	chr16:57043530-57043550	UUGUCCCUGGAUGCCGUGUU	9321
84166_19_11	NLRC5	エクソン	+	chr16:57043535-57043555	CCUGGAUGCCGUGUUGGGUU	9322
84166_19_12	NLRC5	エクソン	+	chr16:57043540-57043560	AUGCCGUGUUGGGUUUGGUU	9323
84166_19_16	NLRC5	エクソン	+	chr16:57043561-57043581	GGUGCUUCUCCACUCUGCAG	9324
84166_19_20	NLRC5	エクソン	+	chr16:57043574-57043594	UCUGCAGUGGCUCUUCCGCU	9325
84166_19_21	NLRC5	エクソン	+	chr16:57043582-57043602	GGCUCUUCCGCUUGGACAUC	9326
84166_19_25	NLRC5	エクソン	-	chr16:57043498-57043518	GAGGCUGGAGAUCACAGGGG	9327
84166_19_27	NLRC5	エクソン	-	chr16:57043501-57043521	ACUGAGGCUGGAGAUCACAG	9328
84166_19_28	NLRC5	エクソン	-	chr16:57043502-57043522	CACUGAGGCUGGAGAUCACA	9329
84166_19_30	NLRC5	エクソン	-	chr16:57043503-57043523	UCACUGAGGCUGGAGAUCAC	9330
84166_19_33	NLRC5	エクソン	-	chr16:57043513-57043533	CAAACCGUUCUCACUGAGGC	9331
84166_19_35	NLRC5	エクソン	-	chr16:57043517-57043537	GGGACAAACCGUUCUCACUG	9332
84166_19_37	NLRC5	エクソン	-	chr16:57043537-57043557	CAAACCCAACACGGCAUCCA	9333
84166_19_38	NLRC5	エクソン	-	chr16:57043538-57043558	CCAAACCCAACACGGCAUCC	9334
84166_19_41	NLRC5	エクソン	-	chr16:57043546-57043566	GCACCGAACCAAACCCAACA	9335
84166_19_46	NLRC5	エクソン	-	chr16:57043573-57043593	GCGGAAGAGCCACUGCAGAG	9336
84166_19_50	NLRC5	エクソン	-	chr16:57043592-57043612	ACGCUCACCUGAUGUCCAAG	9337
84166_20_10	NLRC5	エクソン	+	chr16:57045454-57045474	AGCCAACACAUCCUCCUGAG	9338
84166_20_11	NLRC5	エクソン	+	chr16:57045455-57045475	GCCAACACAUCCUCCUGAGA	9339
84166_20_13	NLRC5	エクソン	+	chr16:57045456-57045476	CCAACACAUCCUCCUGAGAG	9340
84166_20_14	NLRC5	エクソン	+	chr16:57045470-57045490	UGAGAGGGGACAAGACAAGC	9341

【０５９３】

【表１－２２６】

84166_20_18	NLRC5	エクソン	+	chr16:57045475-57045495	GGGGACAAGACAAGCAGGUG	9342
84166_20_21	NLRC5	エクソン	+	chr16:57045478-57045498	GACAAGACAAGCAGGUGAGG	9343
84166_20_23	NLRC5	エクソン	+	chr16:57045479-57045499	ACAAGACAAGCAGGUGAGGA	9344
84166_20_25	NLRC5	エクソン	+	chr16:57045488-57045508	GCAGGUGAGGAGGGAACGCU	9345
84166_20_26	NLRC5	エクソン	+	chr16:57045489-57045509	CAGGUGAGGAGGGAACGCUC	9346
84166_20_30	NLRC5	エクソン	-	chr16:57045435-57045455	UUUCAAAGCUGGAAGCAGAG	9347
84166_20_35	NLRC5	エクソン	-	chr16:57045446-57045466	GAUGUGUUGGCUUUCAAAGC	9348
84166_20_39	NLRC5	エクソン	-	chr16:57045459-57045479	CCCCUCUCAGGAGGAUGUGU	9349
84166_20_41	NLRC5	エクソン	-	chr16:57045468-57045488	UUGUCUUGUCCCCUCUCAGG	9350
84166_20_44	NLRC5	エクソン	-	chr16:57045471-57045491	UGCUUGUCUUGUCCCCUCUC	9351
84166_21_2	NLRC5	エクソン	+	chr16:57046538-57046558	AUCCCCCUCCUAGGGAUAUG	9352
84166_21_3	NLRC5	エクソン	+	chr16:57046539-57046559	UCCCCCUCCUAGGGAUAUGU	9353
84166_21_5	NLRC5	エクソン	+	chr16:57046546-57046566	CCUAGGGAUAUGUGGGCCAC	9354
84166_21_9	NLRC5	エクソン	+	chr16:57046585-57046605	CCAGCUGCAGCCAAGUUCUU	9355
84166_21_11	NLRC5	エクソン	+	chr16:57046586-57046606	CAGCUGCAGCCAAGUUCUUA	9356
84166_21_15	NLRC5	エクソン	+	chr16:57046610-57046630	UCCGUCAGCGCUGCAUCCCC	9357
84166_21_18	NLRC5	エクソン	+	chr16:57046619-57046639	GCUGCAUCCCCAGGAGCCUC	9358
84166_21_19	NLRC5	エクソン	-	chr16:57046543-57046563	GCCCACAUAUCCCUAGGAGG	9359
84166_21_21	NLRC5	エクソン	-	chr16:57046544-57046564	GGCCCACAUAUCCCUAGGAG	9360
84166_21_22	NLRC5	エクソン	-	chr16:57046545-57046565	UGGCCCACAUAUCCCUAGGA	9361
84166_21_24	NLRC5	エクソン	-	chr16:57046546-57046566	GUGGCCCACAUAUCCCUAGG	9362
84166_21_28	NLRC5	エクソン	-	chr16:57046549-57046569	CCAGUGGCCCACAUAUCCCU	9363
84166_21_30	NLRC5	エクソン	-	chr16:57046565-57046585	GAAGUCUGGCAAAGAUCCAG	9364
84166_21_32	NLRC5	エクソン	-	chr16:57046579-57046599	UUGGCUGCAGCUGGGAAGUC	9365
84166_21_34	NLRC5	エクソン	-	chr16:57046587-57046607	CUAAGAACUUGGCUGCAGCU	9366

【０５９４】

【表１－２２７】

84166_21_36	NLRC5	エクソン	-	chr16:57046588-57046608	CCUAAGAACUUGGCUGCAGC	9367
84166_21_38	NLRC5	エクソン	-	chr16:57046598-57046618	CUGACGGAACCCUAAGAACU	9368
84166_21_41	NLRC5	エクソン	-	chr16:57046614-57046634	UCCUGGGGAUGCAGCGCUGA	9369
84166_21_44	NLRC5	エクソン	-	chr16:57046629-57046649	GACAGUACCAGAGGCUCCUG	9370
84166_21_46	NLRC5	エクソン	-	chr16:57046630-57046650	GGACAGUACCAGAGGCUCCU	9371
84166_21_47	NLRC5	エクソン	-	chr16:57046631-57046651	GGGACAGUACCAGAGGCUCC	9372
84166_21_50	NLRC5	エクソン	-	chr16:57046638-57046658	AAGGGCUGGGACAGUACCAG	9373
84166_22_5	NLRC5	エクソン	+	chr16:57047541-57047561	CAGCCUCAGUGAGUGUCCUC	9374
84166_22_10	NLRC5	エクソン	+	chr16:57047580-57047600	CCGCCUCUGUGCCACUCUGA	9375
84166_22_12	NLRC5	エクソン	+	chr16:57047589-57047609	UGCCACUCUGAAGGACUGCC	9376
84166_22_14	NLRC5	エクソン	+	chr16:57047590-57047610	GCCACUCUGAAGGACUGCCC	9377
84166_22_16	NLRC5	エクソン	+	chr16:57047598-57047618	GAAGGACUGCCCGGGACCCC	9378
84166_22_20	NLRC5	エクソン	+	chr16:57047618-57047638	UGGAACUGCAGUAAGUAACG	9379
84166_22_21	NLRC5	エクソン	-	chr16:57047529-57047549	UGAGGCUGCAAAGGGGCAAU	9380
84166_22_22	NLRC5	エクソン	-	chr16:57047530-57047550	CUGAGGCUGCAAAGGGGCAA	9381
84166_22_24	NLRC5	エクソン	-	chr16:57047536-57047556	CACUCACUGAGGCUGCAAAG	9382
84166_22_25	NLRC5	エクソン	-	chr16:57047537-57047557	ACACUCACUGAGGCUGCAAA	9383
84166_22_26	NLRC5	エクソン	-	chr16:57047538-57047558	GACACUCACUGAGGCUGCAA	9384
84166_22_30	NLRC5	エクソン	-	chr16:57047547-57047567	GCUCCAGAGGACACUCACUG	9385
84166_22_32	NLRC5	エクソン	-	chr16:57047560-57047580	GUGAGGCUUGGGGGCUCCAG	9386
84166_22_35	NLRC5	エクソン	-	chr16:57047569-57047589	CAGAGGCGGGUGAGGCUUGG	9387
84166_22_36	NLRC5	エクソン	-	chr16:57047570-57047590	ACAGAGGCGGGUGAGGCUUG	9388
84166_22_38	NLRC5	エクソン	-	chr16:57047571-57047591	CACAGAGGCGGGUGAGGCUU	9389
84166_22_40	NLRC5	エクソン	-	chr16:57047572-57047592	GCACAGAGGCGGGUGAGGCU	9390
84166_22_43	NLRC5	エクソン	-	chr16:57047577-57047597	GAGUGGCACAGAGGCGGGUG	9391

【０５９５】

【表１－２２８】

84166_22_45	NLRC5	エクソン	-	chr16:57047582-57047602	CUUCAGAGUGGCACAGAGGC	9392
84166_22_46	NLRC5	エクソン	-	chr16:57047583-57047603	CCUUCAGAGUGGCACAGAGG	9393
84166_22_48	NLRC5	エクソン	-	chr16:57047586-57047606	AGUCCUUCAGAGUGGCACAG	9394
84166_22_50	NLRC5	エクソン	-	chr16:57047594-57047614	UCCCGGGCAGUCCUUCAGAG	9395
84166_22_54	NLRC5	エクソン	-	chr16:57047610-57047630	ACUGCAGUUCCAGGGGUCCC	9396
84166_22_56	NLRC5	エクソン	-	chr16:57047611-57047631	UACUGCAGUUCCAGGGGUCC	9397
84166_22_58	NLRC5	エクソン	-	chr16:57047617-57047637	GUUACUUACUGCAGUUCCAG	9398
84166_22_59	NLRC5	エクソン	-	chr16:57047618-57047638	CGUUACUUACUGCAGUUCCA	9399
84166_22_60	NLRC5	エクソン	-	chr16:57047619-57047639	UCGUUACUUACUGCAGUUCC	9400
84166_23_11	NLRC5	エクソン	+	chr16:57051549-57051569	GUUCCUGAGUGACCAGAGCC	9401
84166_23_14	NLRC5	エクソン	+	chr16:57051561-57051581	CCAGAGCCUGGAGACUCUAC	9402
84166_23_19	NLRC5	エクソン	-	chr16:57051520-57051540	AAUCUGUGAAACAAAGCAGG	9403
84166_23_20	NLRC5	エクソン	-	chr16:57051523-57051543	GACAAUCUGUGAAACAAAGC	9404
84166_23_22	NLRC5	エクソン	-	chr16:57051545-57051565	CUGGUCACUCAGGAACUCAC	9405
84166_23_25	NLRC5	エクソン	-	chr16:57051555-57051575	UCUCCAGGCUCUGGUCACUC	9406
84166_23_27	NLRC5	エクソン	-	chr16:57051564-57051584	CCAGUAGAGUCUCCAGGCUC	9407
84166_23_28	NLRC5	エクソン	-	chr16:57051570-57051590	AGCAGUCCAGUAGAGUCUCC	9408
84166_23_31	NLRC5	エクソン	-	chr16:57051595-57051615	AGGCUCAGCUGAGGGAGUUG	9409
84166_23_35	NLRC5	エクソン	-	chr16:57051603-57051623	ACUGCAGCAGGCUCAGCUGA	9410
84166_23_36	NLRC5	エクソン	-	chr16:57051604-57051624	UACUGCAGCAGGCUCAGCUG	9411
84166_23_40	NLRC5	エクソン	-	chr16:57051615-57051635	AACUCUCGUCUUACUGCAGC	9412
84166_24_4	NLRC5	エクソン	+	chr16:57054741-57054761	CCUUUUCAGGCUGAGCCAGA	9413
84166_24_6	NLRC5	エクソン	+	chr16:57054742-57054762	CUUUUCAGGCUGAGCCAGAC	9414
84166_24_12	NLRC5	エクソン	+	chr16:57054771-57054791	CCCGAAAAGCCCCUUCCUGC	9415
84166_24_15	NLRC5	エクソン	+	chr16:57054797-57054817	ACACCUUAAGCCUGUGUCCA	9416

【０５９６】

【表１－２２９】

84166_24_16	NLRC5	エクソン	+	chr16:57054798-57054818	CACCUUAAGCCUGUGUCCAC	9417
84166_24_18	NLRC5	エクソン	+	chr16:57054807-57054827	CCUGUGUCCACGGGUUAAAA	9418
84166_24_20	NLRC5	エクソン	+	chr16:57054810-57054830	GUGUCCACGGGUUAAAAAGG	9419
84166_24_21	NLRC5	エクソン	+	chr16:57054818-57054838	GGGUUAAAAAGGUGGAUCUC	9420
84166_24_23	NLRC5	エクソン	+	chr16:57054821-57054841	UUAAAAAGGUGGAUCUCAGG	9421
84166_24_24	NLRC5	エクソン	+	chr16:57054822-57054842	UAAAAAGGUGGAUCUCAGGU	9422
84166_24_28	NLRC5	エクソン	+	chr16:57054833-57054853	AUCUCAGGUGGGCAUUCCCC	9423
84166_24_29	NLRC5	エクソン	+	chr16:57054834-57054854	UCUCAGGUGGGCAUUCCCCU	9424
84166_24_30	NLRC5	エクソン	-	chr16:57054736-57054756	CUCAGCCUGAAAAGGAAAGG	9425
84166_24_31	NLRC5	エクソン	-	chr16:57054737-57054757	GCUCAGCCUGAAAAGGAAAG	9426
84166_24_33	NLRC5	エクソン	-	chr16:57054738-57054758	GGCUCAGCCUGAAAAGGAAA	9427
84166_24_34	NLRC5	エクソン	-	chr16:57054739-57054759	UGGCUCAGCCUGAAAAGGAA	9428
84166_24_38	NLRC5	エクソン	-	chr16:57054744-57054764	CCGUCUGGCUCAGCCUGAAA	9429
84166_24_44	NLRC5	エクソン	-	chr16:57054759-57054779	UUUUCGGGGACAGUCCCGUC	9430
84166_24_46	NLRC5	エクソン	-	chr16:57054773-57054793	CAGCAGGAAGGGGCUUUUCG	9431
84166_24_47	NLRC5	エクソン	-	chr16:57054774-57054794	CCAGCAGGAAGGGGCUUUUC	9432
84166_24_49	NLRC5	エクソン	-	chr16:57054775-57054795	GCCAGCAGGAAGGGGCUUUU	9433
84166_24_53	NLRC5	エクソン	-	chr16:57054783-57054803	AGGUGUUGGCCAGCAGGAAG	9434
84166_24_54	NLRC5	エクソン	-	chr16:57054784-57054804	AAGGUGUUGGCCAGCAGGAA	9435
84166_24_55	NLRC5	エクソン	-	chr16:57054785-57054805	UAAGGUGUUGGCCAGCAGGA	9436
84166_24_58	NLRC5	エクソン	-	chr16:57054789-57054809	GGCUUAAGGUGUUGGCCAGC	9437
84166_24_61	NLRC5	エクソン	-	chr16:57054797-57054817	UGGACACAGGCUUAAGGUGU	9438
84166_24_66	NLRC5	エクソン	-	chr16:57054803-57054823	AACCCGUGGACACAGGCUUA	9439
84166_24_67	NLRC5	エクソン	-	chr16:57054810-57054830	CCUUUUUAACCCGUGGACAC	9440
84166_24_68	NLRC5	エクソン	-	chr16:57054817-57054837	AGAUCCACCUUUUUAACCCG	9441

【０５９７】

【表１－２３０】

84166_25_3	NLRC5	エクソン	+	chr16:57055049-57055069	UUUGCACUUCAGAUCCAACG	9442
84166_25_8	NLRC5	エクソン	+	chr16:57055052-57055072	GCACUUCAGAUCCAACGAGG	9443
84166_25_12	NLRC5	エクソン	+	chr16:57055055-57055075	CUUCAGAUCCAACGAGGAGG	9444
84166_25_14	NLRC5	エクソン	+	chr16:57055059-57055079	AGAUCCAACGAGGAGGAGGA	9445
84166_25_16	NLRC5	エクソン	+	chr16:57055071-57055091	GAGGAGGAAGGCGUGUGCUG	9446
84166_25_17	NLRC5	エクソン	+	chr16:57055072-57055092	AGGAGGAAGGCGUGUGCUGU	9447
84166_25_19	NLRC5	エクソン	-	chr16:57055014-57055034	GACCUGGAUCAGACAGGACC	9448
84166_25_20	NLRC5	エクソン	-	chr16:57055020-57055040	UGCAGGGACCUGGAUCAGAC	9449
84166_25_23	NLRC5	エクソン	-	chr16:57055030-57055050	AGUUGCAUGGUGCAGGGACC	9450
84166_25_25	NLRC5	エクソン	-	chr16:57055036-57055056	GUGCAAAGUUGCAUGGUGCA	9451
84166_25_27	NLRC5	エクソン	-	chr16:57055037-57055057	AGUGCAAAGUUGCAUGGUGC	9452
84166_25_30	NLRC5	エクソン	-	chr16:57055043-57055063	AUCUGAAGUGCAAAGUUGCA	9453
84166_25_33	NLRC5	エクソン	-	chr16:57055066-57055086	CACGCCUUCCUCCUCCUCGU	9454
84166_26_1	NLRC5	エクソン	+	chr16:57055413-57055433	CCCCUUUACCUCCGUCCAGC	9455
84166_26_4	NLRC5	エクソン	+	chr16:57055421-57055441	CCUCCGUCCAGCAGGUUCAC	9456
84166_26_7	NLRC5	エクソン	+	chr16:57055438-57055458	CACAGGCUGCAGCCUCAGCC	9457
84166_26_10	NLRC5	エクソン	+	chr16:57055461-57055481	AGCACGUAGAGUCACUCUGC	9458
84166_26_13	NLRC5	エクソン	-	chr16:57055416-57055436	CCUGCUGGACGGAGGUAAAG	9459
84166_26_15	NLRC5	エクソン	-	chr16:57055417-57055437	ACCUGCUGGACGGAGGUAAA	9460
84166_26_16	NLRC5	エクソン	-	chr16:57055418-57055438	AACCUGCUGGACGGAGGUAA	9461
84166_26_19	NLRC5	エクソン	-	chr16:57055424-57055444	CCUGUGAACCUGCUGGACGG	9462
84166_26_20	NLRC5	エクソン	-	chr16:57055427-57055447	CAGCCUGUGAACCUGCUGGA	9463
84166_26_23	NLRC5	エクソン	-	chr16:57055431-57055451	GCUGCAGCCUGUGAACCUGC	9464
84166_26_26	NLRC5	エクソン	-	chr16:57055453-57055473	ACUCUACGUGCUCCUGGCUG	9465
84166_26_28	NLRC5	エクソン	-	chr16:57055459-57055479	AGAGUGACUCUACGUGCUCC	9466

【０５９８】

【表１－２３１】

84166_26_33	NLRC5	エクソン	-	chr16:57055507-57055527	GUUGAAUGAGGUGGAGGCUG	9467
84166_26_35	NLRC5	エクソン	-	chr16:57055513-57055533	GAGGGAGUUGAAUGAGGUGG	9468
84166_27_3	NLRC5	エクソン	+	chr16:57058061-57058081	CAGUCUCUCAGCAAACCUGC	9469
84166_27_4	NLRC5	エクソン	+	chr16:57058062-57058082	AGUCUCUCAGCAAACCUGCU	9470
84166_27_6	NLRC5	エクソン	+	chr16:57058071-57058091	GCAAACCUGCUGGGCGACAG	9471
84166_27_9	NLRC5	エクソン	+	chr16:57058088-57058108	CAGCGGACUCAGAUGCCUUC	9472
84166_27_10	NLRC5	エクソン	+	chr16:57058103-57058123	CCUUCUGGAAUGUCUGCCGC	9473
84166_27_12	NLRC5	エクソン	+	chr16:57058116-57058136	CUGCCGCAGGUGCCCAUCUC	9474
84166_27_15	NLRC5	エクソン	+	chr16:57058133-57058153	CUCCGGUUUGCUUGAGUAAG	9475
84166_27_22	NLRC5	エクソン	-	chr16:57058052-57058072	CUGAGAGACUGUAGGGGGUA	9476
84166_27_24	NLRC5	エクソン	-	chr16:57058057-57058077	GUUUGCUGAGAGACUGUAGG	9477
84166_27_25	NLRC5	エクソン	-	chr16:57058058-57058078	GGUUUGCUGAGAGACUGUAG	9478
84166_27_26	NLRC5	エクソン	-	chr16:57058059-57058079	AGGUUUGCUGAGAGACUGUA	9479
84166_27_28	NLRC5	エクソン	-	chr16:57058060-57058080	CAGGUUUGCUGAGAGACUGU	9480
84166_27_33	NLRC5	エクソン	-	chr16:57058079-57058099	UGAGUCCGCUGUCGCCCAGC	9481
84166_27_36	NLRC5	エクソン	-	chr16:57058106-57058126	CCUGCGGCAGACAUUCCAGA	9482
84166_27_39	NLRC5	エクソン	-	chr16:57058122-57058142	AAACCGGAGAUGGGCACCUG	9483
84166_27_41	NLRC5	エクソン	-	chr16:57058131-57058151	UACUCAAGCAAACCGGAGAU	9484
84166_27_42	NLRC5	エクソン	-	chr16:57058132-57058152	UUACUCAAGCAAACCGGAGA	9485
84166_27_47	NLRC5	エクソン	-	chr16:57058138-57058158	UUCCACUUACUCAAGCAAAC	9486
84166_28_6	NLRC5	エクソン	+	chr16:57058974-57058994	GAGUCACAACAGCAUUUCUC	9487
84166_28_12	NLRC5	エクソン	+	chr16:57058995-57059015	GGAAAGUGCCCUGUACCUGC	9488
84166_28_14	NLRC5	エクソン	+	chr16:57059024-57059044	UGCCCUCCUGCCCACGUGUC	9489
84166_28_17	NLRC5	エクソン	+	chr16:57059025-57059045	GCCCUCCUGCCCACGUGUCC	9490
84166_28_18	NLRC5	エクソン	+	chr16:57059028-57059048	CUCCUGCCCACGUGUCCGGG	9491

【０５９９】

【表１－２３２】

84166_28_21	NLRC5	エクソン	+	chr16:57059044-57059064	CGGGAGGCCUCAGUGAAGUA	9492
84166_28_24	NLRC5	エクソン	+	chr16:57059045-57059065	GGGAGGCCUCAGUGAAGUAA	9493
84166_28_25	NLRC5	エクソン	+	chr16:57059046-57059066	GGAGGCCUCAGUGAAGUAAG	9494
84166_28_26	NLRC5	エクソン	+	chr16:57059053-57059073	UCAGUGAAGUAAGGGGAUGU	9495
84166_28_29	NLRC5	エクソン	-	chr16:57058959-57058979	GACUCAGACUAGAAGGGAAA	9496
84166_28_32	NLRC5	エクソン	-	chr16:57058965-57058985	UGUUGUGACUCAGACUAGAA	9497
84166_28_33	NLRC5	エクソン	-	chr16:57058966-57058986	CUGUUGUGACUCAGACUAGA	9498
84166_28_42	NLRC5	エクソン	-	chr16:57059006-57059026	CAGUGUCUCCAGCAGGUACA	9499
84166_28_43	NLRC5	エクソン	-	chr16:57059007-57059027	GCAGUGUCUCCAGCAGGUAC	9500
84166_28_45	NLRC5	エクソン	-	chr16:57059013-57059033	AGGAGGGCAGUGUCUCCAGC	9501
84166_28_46	NLRC5	エクソン	-	chr16:57059029-57059049	UCCCGGACACGUGGGCAGGA	9502
84166_28_47	NLRC5	エクソン	-	chr16:57059030-57059050	CUCCCGGACACGUGGGCAGG	9503
84166_28_49	NLRC5	エクソン	-	chr16:57059033-57059053	GGCCUCCCGGACACGUGGGC	9504
84166_28_53	NLRC5	エクソン	-	chr16:57059037-57059057	CUGAGGCCUCCCGGACACGU	9505
84166_28_54	NLRC5	エクソン	-	chr16:57059038-57059058	ACUGAGGCCUCCCGGACACG	9506
84166_28_57	NLRC5	エクソン	-	chr16:57059046-57059066	CUUACUUCACUGAGGCCUCC	9507
84166_28_59	NLRC5	エクソン	-	chr16:57059054-57059074	AACAUCCCCUUACUUCACUG	9508
84166_29_2	NLRC5	エクソン	+	chr16:57059448-57059468	AGGCCCUUCUCUCUGCAGCC	9509
84166_29_3	NLRC5	エクソン	+	chr16:57059449-57059469	GGCCCUUCUCUCUGCAGCCU	9510
84166_29_8	NLRC5	エクソン	+	chr16:57059468-57059488	UGGGCUCUGAGCAGAGCUUC	9511
84166_29_12	NLRC5	エクソン	+	chr16:57059487-57059507	CCGGAUUCACUUCUCCAGAG	9512
84166_29_14	NLRC5	エクソン	+	chr16:57059493-57059513	UCACUUCUCCAGAGAGGACC	9513
84166_29_18	NLRC5	エクソン	+	chr16:57059497-57059517	UUCUCCAGAGAGGACCAGGC	9514
84166_29_20	NLRC5	エクソン	+	chr16:57059498-57059518	UCUCCAGAGAGGACCAGGCU	9515
84166_29_22	NLRC5	エクソン	+	chr16:57059510-57059530	ACCAGGCUGGGAAGACACUC	9516

【０６００】

【表１－２３３】

84166_29_24	NLRC5	エクソン	+	chr16:57059523-57059543	GACACUCAGGUAAUCCCUGC	9517
84166_29_25	NLRC5	エクソン	+	chr16:57059524-57059544	ACACUCAGGUAAUCCCUGCA	9518
84166_29_26	NLRC5	エクソン	-	chr16:57059449-57059469	AGGCUGCAGAGAGAAGGGCC	9519
84166_29_27	NLRC5	エクソン	-	chr16:57059454-57059474	AGCCCAGGCUGCAGAGAGAA	9520
84166_29_28	NLRC5	エクソン	-	chr16:57059455-57059475	GAGCCCAGGCUGCAGAGAGA	9521
84166_29_34	NLRC5	エクソン	-	chr16:57059469-57059489	GGAAGCUCUGCUCAGAGCCC	9522
84166_29_36	NLRC5	エクソン	-	chr16:57059490-57059510	CCUCUCUGGAGAAGUGAAUC	9523
84166_29_44	NLRC5	エクソン	-	chr16:57059504-57059524	CUUCCCAGCCUGGUCCUCUC	9524
84166_29_47	NLRC5	エクソン	-	chr16:57059514-57059534	ACCUGAGUGUCUUCCCAGCC	9525
84166_30_4	NLRC5	エクソン	+	chr16:57061446-57061466	GGCUAAGUGAGUGCAGCUUC	9526
84166_30_6	NLRC5	エクソン	+	chr16:57061464-57061484	UCCGGCCAGAGCACGUGUCC	9527
84166_30_8	NLRC5	エクソン	+	chr16:57061468-57061488	GCCAGAGCACGUGUCCAGGC	9528
84166_30_9	NLRC5	エクソン	+	chr16:57061475-57061495	CACGUGUCCAGGCUGGCCAC	9529
84166_30_12	NLRC5	エクソン	+	chr16:57061501-57061521	GAGCAAGUCCCUGCAGCUGA	9530
84166_30_16	NLRC5	エクソン	-	chr16:57061430-57061450	AGCCUGAGGGCAGAAAGCCA	9531
84166_30_17	NLRC5	エクソン	-	chr16:57061431-57061451	UAGCCUGAGGGCAGAAAGCC	9532
84166_30_20	NLRC5	エクソン	-	chr16:57061443-57061463	GCUGCACUCACUUAGCCUGA	9533
84166_30_21	NLRC5	エクソン	-	chr16:57061444-57061464	AGCUGCACUCACUUAGCCUG	9534
84166_30_24	NLRC5	エクソン	-	chr16:57061468-57061488	GCCUGGACACGUGCUCUGGC	9535
84166_30_27	NLRC5	エクソン	-	chr16:57061472-57061492	GCCAGCCUGGACACGUGCUC	9536
84166_30_29	NLRC5	エクソン	-	chr16:57061485-57061505	GCUCAAGCCGGUGGCCAGCC	9537
84166_30_31	NLRC5	エクソン	-	chr16:57061494-57061514	CAGGGACUUGCUCAAGCCGG	9538
84166_30_32	NLRC5	エクソン	-	chr16:57061497-57061517	CUGCAGGGACUUGCUCAAGC	9539
84166_30_33	NLRC5	エクソン	-	chr16:57061512-57061532	CGUGAGCUCCGUCAGCUGCA	9540
84166_30_34	NLRC5	エクソン	-	chr16:57061513-57061533	ACGUGAGCUCCGUCAGCUGC	9541

【０６０１】

【表１－２３４】

84166_31_2	NLRC5	エクソン	+	chr16:57061614-57061634	CAGGCUGACCCAGUGCUGCC	9542
84166_31_3	NLRC5	エクソン	+	chr16:57061615-57061635	AGGCUGACCCAGUGCUGCCU	9543
84166_31_5	NLRC5	エクソン	+	chr16:57061629-57061649	CUGCCUGGGCCAGAAGCAGC	9544
84166_31_7	NLRC5	エクソン	+	chr16:57061647-57061667	GCUGGCCAUCCUCCUGAGCU	9545
84166_31_10	NLRC5	エクソン	+	chr16:57061650-57061670	GGCCAUCCUCCUGAGCUUGG	9546
84166_31_11	NLRC5	エクソン	+	chr16:57061651-57061671	GCCAUCCUCCUGAGCUUGGU	9547
84166_31_12	NLRC5	エクソン	+	chr16:57061652-57061672	CCAUCCUCCUGAGCUUGGUG	9548
84166_31_14	NLRC5	エクソン	+	chr16:57061663-57061683	AGCUUGGUGGGGCGACCCGC	9549
84166_31_15	NLRC5	エクソン	+	chr16:57061664-57061684	GCUUGGUGGGGCGACCCGCA	9550
84166_31_17	NLRC5	エクソン	+	chr16:57061679-57061699	CCGCAGGGCUGUUCAGCCUC	9551
84166_31_19	NLRC5	エクソン	-	chr16:57061607-57061627	CUGGGUCAGCCUGGAGACAG	9552
84166_31_22	NLRC5	エクソン	-	chr16:57061616-57061636	CAGGCAGCACUGGGUCAGCC	9553
84166_31_25	NLRC5	エクソン	-	chr16:57061625-57061645	CUUCUGGCCCAGGCAGCACU	9554
84166_31_26	NLRC5	エクソン	-	chr16:57061626-57061646	GCUUCUGGCCCAGGCAGCAC	9555
84166_31_28	NLRC5	エクソン	-	chr16:57061635-57061655	UGGCCAGCUGCUUCUGGCCC	9556
84166_31_29	NLRC5	エクソン	-	chr16:57061641-57061661	GGAGGAUGGCCAGCUGCUUC	9557
84166_31_30	NLRC5	エクソン	-	chr16:57061655-57061675	CCCCACCAAGCUCAGGAGGA	9558
84166_31_31	NLRC5	エクソン	-	chr16:57061659-57061679	GUCGCCCCACCAAGCUCAGG	9559
84166_31_33	NLRC5	エクソン	-	chr16:57061662-57061682	CGGGUCGCCCCACCAAGCUC	9560
84166_31_36	NLRC5	エクソン	-	chr16:57061681-57061701	CUGAGGCUGAACAGCCCUGC	9561
84166_31_37	NLRC5	エクソン	-	chr16:57061682-57061702	CCUGAGGCUGAACAGCCCUG	9562
84166_31_40	NLRC5	エクソン	-	chr16:57061698-57061718	AGCGGGGGAGGAGGUACCUG	9563
84166_32_2	NLRC5	エクソン	+	chr16:57065196-57065216	CCCCUUCUGUGACAGGGUGC	9564
84166_32_6	NLRC5	エクソン	+	chr16:57065204-57065224	GUGACAGGGUGCAGGAGCCG	9565
84166_32_7	NLRC5	エクソン	+	chr16:57065205-57065225	UGACAGGGUGCAGGAGCCGU	9566

【０６０２】

【表１－２３５】

84166_32_9	NLRC5	エクソン	+	chr16:57065208-57065228	CAGGGUGCAGGAGCCGUGGG	9567
84166_32_12	NLRC5	エクソン	+	chr16:57065219-57065239	AGCCGUGGGCGGACAGAGCC	9568
84166_32_13	NLRC5	エクソン	+	chr16:57065220-57065240	GCCGUGGGCGGACAGAGCCA	9569
84166_32_16	NLRC5	エクソン	+	chr16:57065250-57065270	CCUGUUAGAAGUCUGCGCCC	9570
84166_32_18	NLRC5	エクソン	+	chr16:57065257-57065277	GAAGUCUGCGCCCAGGCCUC	9571
84166_32_20	NLRC5	エクソン	+	chr16:57065276-57065296	CAGGCAGUGUCACUGAAAUC	9572
84166_32_25	NLRC5	エクソン	+	chr16:57065293-57065313	AUCAGGUGAGUCCAGAGAAG	9573
84166_32_26	NLRC5	エクソン	-	chr16:57065199-57065219	CCUGCACCCUGUCACAGAAG	9574
84166_32_28	NLRC5	エクソン	-	chr16:57065200-57065220	UCCUGCACCCUGUCACAGAA	9575
84166_32_30	NLRC5	エクソン	-	chr16:57065201-57065221	CUCCUGCACCCUGUCACAGA	9576
84166_32_34	NLRC5	エクソン	-	chr16:57065224-57065244	ACCCUGGCUCUGUCCGCCCA	9577
84166_32_36	NLRC5	エクソン	-	chr16:57065240-57065260	UUCUAACAGGGAGAGAACCC	9578
84166_32_40	NLRC5	エクソン	-	chr16:57065252-57065272	CUGGGCGCAGACUUCUAACA	9579
84166_32_43	NLRC5	エクソン	-	chr16:57065253-57065273	CCUGGGCGCAGACUUCUAAC	9580
84166_32_47	NLRC5	エクソン	-	chr16:57065270-57065290	AGUGACACUGCCUGAGGCCU	9581
84166_32_48	NLRC5	エクソン	-	chr16:57065271-57065291	CAGUGACACUGCCUGAGGCC	9582
84166_32_50	NLRC5	エクソン	-	chr16:57065276-57065296	GAUUUCAGUGACACUGCCUG	9583
84166_33_5	NLRC5	エクソン	+	chr16:57066548-57066568	GCAGCAGCUCUGUGUCCAGC	9584
84166_33_8	NLRC5	エクソン	+	chr16:57066563-57066583	CCAGCUGGAAUUUCCUCGCC	9585
84166_33_15	NLRC5	エクソン	+	chr16:57066584-57066604	GGAAGAGAAUCCAGAAGCUG	9586
84166_33_16	NLRC5	エクソン	+	chr16:57066592-57066612	AUCCAGAAGCUGUGGCACUC	9587
84166_33_19	NLRC5	エクソン	+	chr16:57066595-57066615	CAGAAGCUGUGGCACUCAGG	9588
84166_33_20	NLRC5	エクソン	+	chr16:57066596-57066616	AGAAGCUGUGGCACUCAGGU	9589
84166_33_22	NLRC5	エクソン	+	chr16:57066609-57066629	CUCAGGUGGGACCCAGCACC	9590
84166_33_24	NLRC5	エクソン	+	chr16:57066610-57066630	UCAGGUGGGACCCAGCACCA	9591

【０６０３】

【表１－２３６】

84166_33_27	NLRC5	エクソン	-	chr16:57066530-57066550	GCUGGGUCUCGGAGAUGCUG	9592
84166_33_31	NLRC5	エクソン	-	chr16:57066541-57066561	ACAGAGCUGCUGCUGGGUCU	9593
84166_33_33	NLRC5	エクソン	-	chr16:57066547-57066567	CUGGACACAGAGCUGCUGCU	9594
84166_33_35	NLRC5	エクソン	-	chr16:57066548-57066568	GCUGGACACAGAGCUGCUGC	9595
84166_33_39	NLRC5	エクソン	-	chr16:57066566-57066586	CCUGGCGAGGAAAUUCCAGC	9596
84166_33_44	NLRC5	エクソン	-	chr16:57066579-57066599	UCUGGAUUCUCUUCCUGGCG	9597
84166_33_47	NLRC5	エクソン	-	chr16:57066584-57066604	CAGCUUCUGGAUUCUCUUCC	9598
84166_33_48	NLRC5	エクソン	-	chr16:57066597-57066617	CACCUGAGUGCCACAGCUUC	9599
84166_34_1	NLRC5	エクソン	+	chr16:57067368-57067388	CUCCCUGUCUGUGUCCAGGU	9600
84166_34_4	NLRC5	エクソン	+	chr16:57067384-57067404	AGGUUGGCUCACUGUGACCU	9601
84166_34_8	NLRC5	エクソン	+	chr16:57067408-57067428	GCCCACCACAGCCUUCUUGU	9602
84166_34_9	NLRC5	エクソン	+	chr16:57067409-57067429	CCCACCACAGCCUUCUUGUC	9603
84166_34_11	NLRC5	エクソン	+	chr16:57067419-57067439	CCUUCUUGUCGGGCAGCUGA	9604
84166_34_15	NLRC5	エクソン	+	chr16:57067433-57067453	AGCUGAUGGAGACAUGUGCC	9605
84166_34_16	NLRC5	エクソン	+	chr16:57067448-57067468	GUGCCAGGCUGCAGCAGCUC	9606
84166_34_19	NLRC5	エクソン	+	chr16:57067459-57067479	CAGCAGCUCAGGUCAGCGCC	9607
84166_34_21	NLRC5	エクソン	-	chr16:57067373-57067393	AGCCAACCUGGACACAGACA	9608
84166_34_22	NLRC5	エクソン	-	chr16:57067374-57067394	GAGCCAACCUGGACACAGAC	9609
84166_34_25	NLRC5	エクソン	-	chr16:57067385-57067405	AAGGUCACAGUGAGCCAACC	9610
84166_34_28	NLRC5	エクソン	-	chr16:57067404-57067424	GAAGGCUGUGGUGGGCUCCA	9611
84166_34_29	NLRC5	エクソン	-	chr16:57067412-57067432	CCCGACAAGAAGGCUGUGGU	9612
84166_34_30	NLRC5	エクソン	-	chr16:57067413-57067433	GCCCGACAAGAAGGCUGUGG	9613
84166_34_32	NLRC5	エクソン	-	chr16:57067416-57067436	GCUGCCCGACAAGAAGGCUG	9614
84166_34_33	NLRC5	エクソン	-	chr16:57067422-57067442	CCAUCAGCUGCCCGACAAGA	9615
84166_34_36	NLRC5	エクソン	-	chr16:57067454-57067474	UGACCUGAGCUGCUGCAGCC	9616

【０６０４】

【表１－２３７】

84166_35_1	NLRC5	エクソン	+	chr16:57067723-57067743	GGACCUUUUCAGCUUGUCUC	9617
84166_35_8	NLRC5	エクソン	+	chr16:57067738-57067758	GUCUCAGGUUAACCUCUGUG	9618
84166_35_15	NLRC5	エクソン	+	chr16:57067806-57067826	UCUCUGAGCUGAAGACAUUU	9619
84166_35_16	NLRC5	エクソン	-	chr16:57067722-57067742	AGACAAGCUGAAAAGGUCCA	9620
84166_35_19	NLRC5	エクソン	-	chr16:57067729-57067749	UAACCUGAGACAAGCUGAAA	9621
84166_35_22	NLRC5	エクソン	-	chr16:57067753-57067773	UGGCAUCAUCGUCCUCACAG	9622
84166_35_24	NLRC5	エクソン	-	chr16:57067773-57067793	GCUCUGCAGCAGCAGGGAAC	9623
84166_35_25	NLRC5	エクソン	-	chr16:57067779-57067799	CAGGAGGCUCUGCAGCAGCA	9624
84166_35_27	NLRC5	エクソン	-	chr16:57067780-57067800	GCAGGAGGCUCUGCAGCAGC	9625
84166_35_31	NLRC5	エクソン	-	chr16:57067795-57067815	GCUCAGAGAGGGACAGCAGG	9626
84166_35_33	NLRC5	エクソン	-	chr16:57067798-57067818	UCAGCUCAGAGAGGGACAGC	9627
84166_35_35	NLRC5	エクソン	-	chr16:57067806-57067826	AAAUGUCUUCAGCUCAGAGA	9628
84166_35_37	NLRC5	エクソン	-	chr16:57067807-57067827	GAAAUGUCUUCAGCUCAGAG	9629
84166_36_6	NLRC5	エクソン	+	chr16:57069841-57069861	CUCCAGCUGUGUGAGCACCG	9630
84166_36_7	NLRC5	エクソン	+	chr16:57069842-57069862	UCCAGCUGUGUGAGCACCGA	9631
84166_36_8	NLRC5	エクソン	+	chr16:57069856-57069876	CACCGAGGGCCUCGCCCACC	9632
84166_36_9	NLRC5	エクソン	+	chr16:57069863-57069883	GGCCUCGCCCACCUGGCAUC	9633
84166_36_11	NLRC5	エクソン	+	chr16:57069868-57069888	CGCCCACCUGGCAUCUGGUC	9634
84166_36_12	NLRC5	エクソン	+	chr16:57069869-57069889	GCCCACCUGGCAUCUGGUCU	9635
84166_36_14	NLRC5	エクソン	+	chr16:57069886-57069906	UCUGGGCCACUGCCACCACU	9636
84166_36_17	NLRC5	エクソン	+	chr16:57069889-57069909	GGGCCACUGCCACCACUUGG	9637
84166_36_21	NLRC5	エクソン	+	chr16:57069895-57069915	CUGCCACCACUUGGAGGAGC	9638
84166_36_27	NLRC5	エクソン	+	chr16:57069912-57069932	AGCUGGAGUGAGUUGCAGAG	9639
84166_36_29	NLRC5	エクソン	+	chr16:57069915-57069935	UGGAGUGAGUUGCAGAGUGG	9640
84166_36_30	NLRC5	エクソン	+	chr16:57069916-57069936	GGAGUGAGUUGCAGAGUGGA	9641

【０６０５】

【表１－２３８】

84166_36_31	NLRC5	エクソン	-	chr16:57069820-57069840	UCAGCCUGGUGGGGGUCAAA	9642
84166_36_32	NLRC5	エクソン	-	chr16:57069821-57069841	GUCAGCCUGGUGGGGGUCAA	9643
84166_36_34	NLRC5	エクソン	-	chr16:57069828-57069848	GCUGGAGGUCAGCCUGGUGG	9644
84166_36_35	NLRC5	エクソン	-	chr16:57069829-57069849	AGCUGGAGGUCAGCCUGGUG	9645
84166_36_37	NLRC5	エクソン	-	chr16:57069830-57069850	CAGCUGGAGGUCAGCCUGGU	9646
84166_36_39	NLRC5	エクソン	-	chr16:57069831-57069851	ACAGCUGGAGGUCAGCCUGG	9647
84166_36_41	NLRC5	エクソン	-	chr16:57069834-57069854	CACACAGCUGGAGGUCAGCC	9648
84166_36_42	NLRC5	エクソン	-	chr16:57069843-57069863	CUCGGUGCUCACACAGCUGG	9649
84166_36_44	NLRC5	エクソン	-	chr16:57069846-57069866	GCCCUCGGUGCUCACACAGC	9650
84166_36_46	NLRC5	エクソン	-	chr16:57069861-57069881	UGCCAGGUGGGCGAGGCCCU	9651
84166_36_47	NLRC5	エクソン	-	chr16:57069868-57069888	GACCAGAUGCCAGGUGGGCG	9652
84166_36_49	NLRC5	エクソン	-	chr16:57069873-57069893	GCCCAGACCAGAUGCCAGGU	9653
84166_36_50	NLRC5	エクソン	-	chr16:57069874-57069894	GGCCCAGACCAGAUGCCAGG	9654
84166_36_52	NLRC5	エクソン	-	chr16:57069877-57069897	AGUGGCCCAGACCAGAUGCC	9655
84166_36_53	NLRC5	エクソン	-	chr16:57069895-57069915	GCUCCUCCAAGUGGUGGCAG	9656
84166_36_54	NLRC5	エクソン	-	chr16:57069901-57069921	ACUCCAGCUCCUCCAAGUGG	9657
84166_36_55	NLRC5	エクソン	-	chr16:57069904-57069924	CUCACUCCAGCUCCUCCAAG	9658
84166_37_4	NLRC5	エクソン	+	chr16:57070537-57070557	GUCUAACAAUCAAUUUGAUG	9659
84166_37_8	NLRC5	エクソン	+	chr16:57070540-57070560	UAACAAUCAAUUUGAUGAGG	9660
84166_37_9	NLRC5	エクソン	+	chr16:57070541-57070561	AACAAUCAAUUUGAUGAGGA	9661
84166_37_10	NLRC5	エクソン	+	chr16:57070549-57070569	AUUUGAUGAGGAGGGCACCA	9662
84166_37_15	NLRC5	エクソン	+	chr16:57070560-57070580	AGGGCACCAAGGCGCUGAUG	9663
84166_37_16	NLRC5	エクソン	+	chr16:57070561-57070581	GGGCACCAAGGCGCUGAUGA	9664
84166_37_20	NLRC5	エクソン	+	chr16:57070570-57070590	GGCGCUGAUGAGGGCCCUUG	9665
84166_37_21	NLRC5	エクソン	+	chr16:57070571-57070591	GCGCUGAUGAGGGCCCUUGA	9666

【０６０６】

【表１－２３９】

84166_37_24	NLRC5	エクソン	+	chr16:57070572-57070592	CGCUGAUGAGGGCCCUUGAG	9667
84166_37_26	NLRC5	エクソン	+	chr16:57070578-57070598	UGAGGGCCCUUGAGGGGAAA	9668
84166_37_28	NLRC5	エクソン	+	chr16:57070590-57070610	AGGGGAAAUGGAUGCUAAAG	9669
84166_37_31	NLRC5	エクソン	+	chr16:57070594-57070614	GAAAUGGAUGCUAAAGAGGC	9670
84166_37_33	NLRC5	エクソン	+	chr16:57070609-57070629	GAGGCUGGAGUAAGUAGUGA	9671
84166_37_34	NLRC5	エクソン	+	chr16:57070612-57070632	GCUGGAGUAAGUAGUGAUGG	9672
84166_37_38	NLRC5	エクソン	-	chr16:57070522-57070542	UAGACAAGCUGCAGAAGACC	9673
84166_37_43	NLRC5	エクソン	-	chr16:57070569-57070589	AAGGGCCCUCAUCAGCGCCU	9674
84166_37_48	NLRC5	エクソン	-	chr16:57070587-57070607	UAGCAUCCAUUUCCCCUCAA	9675
84166_37_49	NLRC5	エクソン	-	chr16:57070588-57070608	UUAGCAUCCAUUUCCCCUCA	9676
84166_38_3	NLRC5	エクソン	+	chr16:57074611-57074631	UCUGCUGAACAGCUCCACCU	9677
84166_38_9	NLRC5	エクソン	+	chr16:57074661-57074681	UGACCUGCCUGCAGAGCCUC	9678
84166_38_12	NLRC5	エクソン	+	chr16:57074676-57074696	GCCUCAGGUGAGUGACCGAG	9679
84166_38_13	NLRC5	エクソン	-	chr16:57074582-57074602	AGGCUGGAGAAGAGGAGGCC	9680
84166_38_14	NLRC5	エクソン	-	chr16:57074587-57074607	GACUGAGGCUGGAGAAGAGG	9681
84166_38_16	NLRC5	エクソン	-	chr16:57074590-57074610	GGUGACUGAGGCUGGAGAAG	9682
84166_38_22	NLRC5	エクソン	-	chr16:57074598-57074618	CAGCAGAAGGUGACUGAGGC	9683
84166_38_25	NLRC5	エクソン	-	chr16:57074602-57074622	UGUUCAGCAGAAGGUGACUG	9684
84166_38_27	NLRC5	エクソン	-	chr16:57074611-57074631	AGGUGGAGCUGUUCAGCAGA	9685
84166_38_30	NLRC5	エクソン	-	chr16:57074628-57074648	GUGAGUAAGCAAGGCCAAGG	9686
84166_38_34	NLRC5	エクソン	-	chr16:57074631-57074651	UCUGUGAGUAAGCAAGGCCA	9687
84166_38_35	NLRC5	エクソン	-	chr16:57074637-57074657	GCUUAGUCUGUGAGUAAGCA	9688
84166_38_37	NLRC5	エクソン	-	chr16:57074659-57074679	GGCUCUGCAGGCAGGUCAUC	9689
84166_38_38	NLRC5	エクソン	-	chr16:57074667-57074687	UCACCUGAGGCUCUGCAGGC	9690
84166_38_39	NLRC5	エクソン	-	chr16:57074671-57074691	UCACUCACCUGAGGCUCUGC	9691

【０６０７】

【表１－２４０】

84166_38_40	NLRC5	エクソン	-	chr16:57074680-57074700	GCCGCUCGGUCACUCACCUG	9692
84166_39_3	NLRC5	エクソン	+	chr16:57076805-57076825	CCUGCUUUUCCAGACUGAAC	9693
84166_39_9	NLRC5	エクソン	+	chr16:57076816-57076836	AGACUGAACAGGAACAGUAU	9694
84166_39_10	NLRC5	エクソン	+	chr16:57076825-57076845	AGGAACAGUAUCGGUGAUGU	9695
84166_39_12	NLRC5	エクソン	+	chr16:57076845-57076865	CGGUUGCUGCCACCUUUCUG	9696
84166_39_15	NLRC5	エクソン	+	chr16:57076853-57076873	GCCACCUUUCUGAGGCUCUC	9697
84166_39_16	NLRC5	エクソン	+	chr16:57076854-57076874	CCACCUUUCUGAGGCUCUCA	9698
84166_39_22	NLRC5	エクソン	+	chr16:57076872-57076892	CAGGGCUGCCACCAGCCUAG	9699
84166_39_24	NLRC5	エクソン	+	chr16:57076878-57076898	UGCCACCAGCCUAGAGGAGC	9700
84166_39_30	NLRC5	エクソン	-	chr16:57076807-57076827	CUGUUCAGUCUGGAAAAGCA	9701
84166_39_31	NLRC5	エクソン	-	chr16:57076808-57076828	CCUGUUCAGUCUGGAAAAGC	9702
84166_39_35	NLRC5	エクソン	-	chr16:57076817-57076837	GAUACUGUUCCUGUUCAGUC	9703
84166_39_37	NLRC5	エクソン	-	chr16:57076857-57076877	CCCUGAGAGCCUCAGAAAGG	9704
84166_39_38	NLRC5	エクソン	-	chr16:57076860-57076880	CAGCCCUGAGAGCCUCAGAA	9705
84166_39_42	NLRC5	エクソン	-	chr16:57076883-57076903	CUCCAGCUCCUCUAGGCUGG	9706
84166_39_43	NLRC5	エクソン	-	chr16:57076886-57076906	UCACUCCAGCUCCUCUAGGC	9707
84166_39_44	NLRC5	エクソン	-	chr16:57076890-57076910	CAACUCACUCCAGCUCCUCU	9708
84166_40_7	NLRC5	エクソン	+	chr16:57077293-57077313	AGCUUGAGCCACAACCAGAU	9709
84166_40_9	NLRC5	エクソン	+	chr16:57077302-57077322	CACAACCAGAUUGGAGACGC	9710
84166_40_12	NLRC5	エクソン	+	chr16:57077332-57077352	CACUUAGCUACCAUCCUGCC	9711
84166_40_13	NLRC5	エクソン	+	chr16:57077333-57077353	ACUUAGCUACCAUCCUGCCU	9712
84166_40_18	NLRC5	エクソン	+	chr16:57077348-57077368	UGCCUGGGCUGCCAGAGCUC	9713
84166_40_24	NLRC5	エクソン	-	chr16:57077290-57077310	UGGUUGUGGCUCAAGCUUGG	9714
84166_40_25	NLRC5	エクソン	-	chr16:57077291-57077311	CUGGUUGUGGCUCAAGCUUG	9715
84166_40_28	NLRC5	エクソン	-	chr16:57077292-57077312	UCUGGUUGUGGCUCAAGCUU	9716

【０６０８】

【表１－２４１】

84166_40_30	NLRC5	エクソン	-	chr16:57077293-57077313	AUCUGGUUGUGGCUCAAGCU	9717
84166_40_32	NLRC5	エクソン	-	chr16:57077304-57077324	CAGCGUCUCCAAUCUGGUUG	9718
84166_40_33	NLRC5	エクソン	-	chr16:57077310-57077330	GGACACCAGCGUCUCCAAUC	9719
84166_40_34	NLRC5	エクソン	-	chr16:57077331-57077351	GCAGGAUGGUAGCUAAGUGC	9720
84166_40_36	NLRC5	エクソン	-	chr16:57077345-57077365	CUCUGGCAGCCCAGGCAGGA	9721
84166_40_38	NLRC5	エクソン	-	chr16:57077349-57077369	UGAGCUCUGGCAGCCCAGGC	9722
84166_40_40	NLRC5	エクソン	-	chr16:57077353-57077373	UUCCUGAGCUCUGGCAGCCC	9723
84166_40_41	NLRC5	エクソン	-	chr16:57077362-57077382	CACUCUAUCUUCCUGAGCUC	9724
84166_41_2	NLRC5	エクソン	+	chr16:57077704-57077724	CCCCCCUCCCACAGCCUCUC	9725
84166_41_5	NLRC5	エクソン	+	chr16:57077705-57077725	CCCCCUCCCACAGCCUCUCA	9726
84166_41_7	NLRC5	エクソン	+	chr16:57077725-57077745	GGGAAUAGCAUCAGCUCAGC	9727
84166_41_10	NLRC5	エクソン	+	chr16:57077726-57077746	GGAAUAGCAUCAGCUCAGCC	9728
84166_41_11	NLRC5	エクソン	+	chr16:57077727-57077747	GAAUAGCAUCAGCUCAGCCG	9729
84166_41_13	NLRC5	エクソン	+	chr16:57077728-57077748	AAUAGCAUCAGCUCAGCCGG	9730
84166_41_15	NLRC5	エクソン	+	chr16:57077739-57077759	CUCAGCCGGGGGAGUGCAGU	9731
84166_41_18	NLRC5	エクソン	+	chr16:57077762-57077782	CAGAGUCUCUCGUUCUUUGC	9732
84166_41_21	NLRC5	エクソン	+	chr16:57077769-57077789	UCUCGUUCUUUGCAGGCGCC	9733
84166_41_23	NLRC5	エクソン	+	chr16:57077772-57077792	CGUUCUUUGCAGGCGCCUGG	9734
84166_41_29	NLRC5	エクソン	+	chr16:57077796-57077816	GUUGAUGUGAGUGUCUGCCC	9735
84166_41_30	NLRC5	エクソン	+	chr16:57077799-57077819	GAUGUGAGUGUCUGCCCAGG	9736
84166_41_32	NLRC5	エクソン	-	chr16:57077707-57077727	CCUGAGAGGCUGUGGGAGGG	9737
84166_41_33	NLRC5	エクソン	-	chr16:57077708-57077728	CCCUGAGAGGCUGUGGGAGG	9738
84166_41_35	NLRC5	エクソン	-	chr16:57077709-57077729	UCCCUGAGAGGCUGUGGGAG	9739
84166_41_36	NLRC5	エクソン	-	chr16:57077710-57077730	UUCCCUGAGAGGCUGUGGGA	9740
84166_41_38	NLRC5	エクソン	-	chr16:57077711-57077731	AUUCCCUGAGAGGCUGUGGG	9741

【０６０９】

【表１－２４２】

84166_41_41	NLRC5	エクソン	-	chr16:57077714-57077734	GCUAUUCCCUGAGAGGCUGU	9742
84166_41_43	NLRC5	エクソン	-	chr16:57077715-57077735	UGCUAUUCCCUGAGAGGCUG	9743
84166_41_46	NLRC5	エクソン	-	chr16:57077721-57077741	AGCUGAUGCUAUUCCCUGAG	9744
84166_41_50	NLRC5	エクソン	-	chr16:57077747-57077767	CUCUGCCAACUGCACUCCCC	9745
84166_41_55	NLRC5	エクソン	-	chr16:57077790-57077810	ACACUCACAUCAACUCCUCC	9746
84166_42_1	NLRC5	エクソン	+	chr16:57077925-57077945	UUCCUCUCCUCUUCCAGGCU	9747
84166_42_6	NLRC5	エクソン	+	chr16:57077939-57077959	CAGGCUUGGCUGCAAUGCCC	9748
84166_42_7	NLRC5	エクソン	+	chr16:57077940-57077960	AGGCUUGGCUGCAAUGCCCU	9749
84166_42_10	NLRC5	エクソン	+	chr16:57077941-57077961	GGCUUGGCUGCAAUGCCCUG	9750
84166_42_11	NLRC5	エクソン	+	chr16:57077942-57077962	GCUUGGCUGCAAUGCCCUGG	9751
84166_42_14	NLRC5	エクソン	+	chr16:57077957-57077977	CCUGGGGGAUCCCACAGCCC	9752
84166_42_16	NLRC5	エクソン	+	chr16:57077958-57077978	CUGGGGGAUCCCACAGCCCU	9753
84166_42_17	NLRC5	エクソン	+	chr16:57077959-57077979	UGGGGGAUCCCACAGCCCUG	9754
84166_42_18	NLRC5	エクソン	+	chr16:57077963-57077983	GGAUCCCACAGCCCUGGGGC	9755
84166_42_20	NLRC5	エクソン	+	chr16:57077969-57077989	CACAGCCCUGGGGCUGGCUC	9756
84166_42_24	NLRC5	エクソン	+	chr16:57077989-57078009	AGGAGCUGCCCCAGCACCUG	9757
84166_42_25	NLRC5	エクソン	+	chr16:57077990-57078010	GGAGCUGCCCCAGCACCUGA	9758
84166_42_27	NLRC5	エクソン	+	chr16:57078005-57078025	CCUGAGGGUCCUACAGUGAG	9759
84166_42_29	NLRC5	エクソン	-	chr16:57077930-57077950	AGCCAAGCCUGGAAGAGGAG	9760
84166_42_34	NLRC5	エクソン	-	chr16:57077935-57077955	AUUGCAGCCAAGCCUGGAAG	9761
84166_42_37	NLRC5	エクソン	-	chr16:57077941-57077961	CAGGGCAUUGCAGCCAAGCC	9762
84166_42_40	NLRC5	エクソン	-	chr16:57077959-57077979	CAGGGCUGUGGGAUCCCCCA	9763
84166_42_41	NLRC5	エクソン	-	chr16:57077960-57077980	CCAGGGCUGUGGGAUCCCCC	9764
84166_42_43	NLRC5	エクソン	-	chr16:57077970-57077990	UGAGCCAGCCCCAGGGCUGU	9765
84166_42_45	NLRC5	エクソン	-	chr16:57077971-57077991	CUGAGCCAGCCCCAGGGCUG	9766

【０６１０】

【表１－２４３】

84166_42_47	NLRC5	エクソン	-	chr16:57077977-57077997	CAGCUCCUGAGCCAGCCCCA	9767
84166_42_48	NLRC5	エクソン	-	chr16:57077978-57077998	GCAGCUCCUGAGCCAGCCCC	9768
84166_42_51	NLRC5	エクソン	-	chr16:57078000-57078020	UGUAGGACCCUCAGGUGCUG	9769
84166_42_52	NLRC5	エクソン	-	chr16:57078001-57078021	CUGUAGGACCCUCAGGUGCU	9770
84166_42_54	NLRC5	エクソン	-	chr16:57078002-57078022	ACUGUAGGACCCUCAGGUGC	9771
84166_42_56	NLRC5	エクソン	-	chr16:57078008-57078028	CCACUCACUGUAGGACCCUC	9772
84166_42_57	NLRC5	エクソン	-	chr16:57078017-57078037	GGCAGGGGGCCACUCACUGU	9773
84166_43_4	NLRC5	エクソン	+	chr16:57079046-57079066	CAGCCUACCAUUCAGCCAUC	9774
84166_43_5	NLRC5	エクソン	+	chr16:57079047-57079067	AGCCUACCAUUCAGCCAUCU	9775
84166_43_6	NLRC5	エクソン	+	chr16:57079053-57079073	CCAUUCAGCCAUCUGGGCCC	9776
84166_43_9	NLRC5	エクソン	+	chr16:57079056-57079076	UUCAGCCAUCUGGGCCCAGG	9777
84166_43_10	NLRC5	エクソン	+	chr16:57079057-57079077	UCAGCCAUCUGGGCCCAGGU	9778
84166_43_11	NLRC5	エクソン	+	chr16:57079058-57079078	CAGCCAUCUGGGCCCAGGUG	9779
84166_43_14	NLRC5	エクソン	+	chr16:57079070-57079090	CCCAGGUGGGGCCCUGAGCC	9780
84166_43_15	NLRC5	エクソン	+	chr16:57079076-57079096	UGGGGCCCUGAGCCUGGCCC	9781
84166_43_17	NLRC5	エクソン	+	chr16:57079082-57079102	CCUGAGCCUGGCCCAGGCCC	9782
84166_43_19	NLRC5	エクソン	+	chr16:57079086-57079106	AGCCUGGCCCAGGCCCUGGA	9783
84166_43_21	NLRC5	エクソン	+	chr16:57079100-57079120	CCUGGAUGGAUCCCCCCAUU	9784
84166_43_24	NLRC5	エクソン	+	chr16:57079111-57079131	CCCCCCAUUUGGAAGAGAUC	9785
84166_43_27	NLRC5	エクソン	+	chr16:57079119-57079139	UUGGAAGAGAUCAGGUAAGU	9786
84166_43_28	NLRC5	エクソン	+	chr16:57079120-57079140	UGGAAGAGAUCAGGUAAGUA	9787
84166_43_30	NLRC5	エクソン	+	chr16:57079121-57079141	GGAAGAGAUCAGGUAAGUAG	9788
84166_43_32	NLRC5	エクソン	-	chr16:57079033-57079053	UAGGCUGGGGAAAGAGGAGA	9789
84166_43_33	NLRC5	エクソン	-	chr16:57079034-57079054	GUAGGCUGGGGAAAGAGGAG	9790
84166_43_37	NLRC5	エクソン	-	chr16:57079039-57079059	GAAUGGUAGGCUGGGGAAAG	9791

【０６１１】

【表１－２４４】

84166_43_40	NLRC5	エクソン	-	chr16:57079046-57079066	GAUGGCUGAAUGGUAGGCUG	9792
84166_43_43	NLRC5	エクソン	-	chr16:57079047-57079067	AGAUGGCUGAAUGGUAGGCU	9793
84166_43_44	NLRC5	エクソン	-	chr16:57079048-57079068	CAGAUGGCUGAAUGGUAGGC	9794
84166_43_47	NLRC5	エクソン	-	chr16:57079052-57079072	GGCCCAGAUGGCUGAAUGGU	9795
84166_43_48	NLRC5	エクソン	-	chr16:57079056-57079076	CCUGGGCCCAGAUGGCUGAA	9796
84166_43_50	NLRC5	エクソン	-	chr16:57079064-57079084	GGGCCCCACCUGGGCCCAGA	9797
84166_43_51	NLRC5	エクソン	-	chr16:57079073-57079093	CCAGGCUCAGGGCCCCACCU	9798
84166_43_52	NLRC5	エクソン	-	chr16:57079074-57079094	GCCAGGCUCAGGGCCCCACC	9799
84166_43_54	NLRC5	エクソン	-	chr16:57079084-57079104	CAGGGCCUGGGCCAGGCUCA	9800
84166_43_55	NLRC5	エクソン	-	chr16:57079085-57079105	CCAGGGCCUGGGCCAGGCUC	9801
84166_43_57	NLRC5	エクソン	-	chr16:57079091-57079111	AUCCAUCCAGGGCCUGGGCC	9802
84166_43_58	NLRC5	エクソン	-	chr16:57079096-57079116	GGGGGAUCCAUCCAGGGCCU	9803
84166_43_59	NLRC5	エクソン	-	chr16:57079097-57079117	GGGGGGAUCCAUCCAGGGCC	9804
84166_43_62	NLRC5	エクソン	-	chr16:57079102-57079122	CAAAUGGGGGGAUCCAUCCA	9805
84166_43_63	NLRC5	エクソン	-	chr16:57079103-57079123	CCAAAUGGGGGGAUCCAUCC	9806
84166_43_66	NLRC5	エクソン	-	chr16:57079114-57079134	CCUGAUCUCUUCCAAAUGGG	9807
84166_43_67	NLRC5	エクソン	-	chr16:57079115-57079135	ACCUGAUCUCUUCCAAAUGG	9808
84166_43_69	NLRC5	エクソン	-	chr16:57079116-57079136	UACCUGAUCUCUUCCAAAUG	9809
84166_43_71	NLRC5	エクソン	-	chr16:57079117-57079137	UUACCUGAUCUCUUCCAAAU	9810
84166_43_74	NLRC5	エクソン	-	chr16:57079118-57079138	CUUACCUGAUCUCUUCCAAA	9811
84166_44_1	NLRC5	エクソン	+	chr16:57079202-57079222	AUCUCCCCUACCCUGCAGCU	9812
84166_44_3	NLRC5	エクソン	+	chr16:57079205-57079225	UCCCCUACCCUGCAGCUUGG	9813
84166_44_5	NLRC5	エクソン	+	chr16:57079217-57079237	CAGCUUGGCGGAAAACAACC	9814
84166_44_7	NLRC5	エクソン	+	chr16:57079221-57079241	UUGGCGGAAAACAACCUGGC	9815
84166_44_11	NLRC5	エクソン	+	chr16:57079224-57079244	GCGGAAAACAACCUGGCUGG	9816

【０６１２】

【表１－２４５】

84166_44_13	NLRC5	エクソン	+	chr16:57079225-57079245	CGGAAAACAACCUGGCUGGA	9817
84166_44_14	NLRC5	エクソン	+	chr16:57079226-57079246	GGAAAACAACCUGGCUGGAG	9818
84166_44_16	NLRC5	エクソン	+	chr16:57079244-57079264	AGGGGUCCUGCGUUUCUGUA	9819
84166_44_25	NLRC5	エクソン	-	chr16:57079209-57079229	UCCGCCAAGCUGCAGGGUAG	9820
84166_44_27	NLRC5	エクソン	-	chr16:57079210-57079230	UUCCGCCAAGCUGCAGGGUA	9821
84166_44_29	NLRC5	エクソン	-	chr16:57079211-57079231	UUUCCGCCAAGCUGCAGGGU	9822
84166_44_32	NLRC5	エクソン	-	chr16:57079215-57079235	UUGUUUUCCGCCAAGCUGCA	9823
84166_44_33	NLRC5	エクソン	-	chr16:57079216-57079236	GUUGUUUUCCGCCAAGCUGC	9824
84166_44_35	NLRC5	エクソン	-	chr16:57079238-57079258	AACGCAGGACCCCUCCAGCC	9825
84166_44_36	NLRC5	エクソン	-	chr16:57079253-57079273	GGAGCUCCAUACAGAAACGC	9826
84166_44_41	NLRC5	エクソン	-	chr16:57079274-57079294	ACUCUAUCUGUCUGAGCAGC	9827
84166_44_42	NLRC5	エクソン	-	chr16:57079275-57079295	UACUCUAUCUGUCUGAGCAG	9828
84166_45_1	NLRC5	エクソン	+	chr16:57079527-57079547	GCCCUUCUCCAUCCCCAGCC	9829
84166_45_9	NLRC5	エクソン	-	chr16:57079548-57079568	UGUCAAUCUUACAGGAAACC	9830
84166_45_11	NLRC5	エクソン	-	chr16:57079556-57079576	AGUCUGGUUGUCAAUCUUAC	9831
84166_45_14	NLRC5	エクソン	-	chr16:57079572-57079592	AGGUGAGGAGCUUGGCAGUC	9832
84166_45_15	NLRC5	エクソン	-	chr16:57079580-57079600	GAAGCUGGAGGUGAGGAGCU	9833
84166_45_16	NLRC5	エクソン	-	chr16:57079587-57079607	AGCUCGUGAAGCUGGAGGUG	9834
84166_45_20	NLRC5	エクソン	-	chr16:57079592-57079612	AGGGCAGCUCGUGAAGCUGG	9835
84166_45_21	NLRC5	エクソン	-	chr16:57079595-57079615	GGCAGGGCAGCUCGUGAAGC	9836
84166_45_25	NLRC5	エクソン	-	chr16:57079611-57079631	UGUUCUAAUGAAGCAGGGCA	9837
84166_45_26	NLRC5	エクソン	-	chr16:57079612-57079632	GUGUUCUAAUGAAGCAGGGC	9838
84166_45_28	NLRC5	エクソン	-	chr16:57079616-57079636	GUGAGUGUUCUAAUGAAGCA	9839
84166_45_29	NLRC5	エクソン	-	chr16:57079617-57079637	AGUGAGUGUUCUAAUGAAGC	9840
84166_46_3	NLRC5	エクソン	+	chr16:57081084-57081104	CCCUACCCUGCAGGCUGUCC	9841

【０６１３】

【表１－２４６】

84166_46_7	NLRC5	エクソン	+	chr16:57081095-57081115	AGGCUGUCCUGGAAUCUCCU	9842
84166_46_9	NLRC5	エクソン	+	chr16:57081096-57081116	GGCUGUCCUGGAAUCUCCUC	9843
84166_46_10	NLRC5	エクソン	+	chr16:57081097-57081117	GCUGUCCUGGAAUCUCCUCG	9844
84166_46_12	NLRC5	エクソン	+	chr16:57081103-57081123	CUGGAAUCUCCUCGGGGAUG	9845
84166_46_14	NLRC5	エクソン	+	chr16:57081118-57081138	GGAUGAGGCAGCUGCCGAGC	9846
84166_46_15	NLRC5	エクソン	+	chr16:57081124-57081144	GGCAGCUGCCGAGCUGGCCC	9847
84166_46_17	NLRC5	エクソン	+	chr16:57081139-57081159	GGCCCAGGUGCUGCCGCAGA	9848
84166_46_18	NLRC5	エクソン	+	chr16:57081140-57081160	GCCCAGGUGCUGCCGCAGAU	9849
84166_46_19	NLRC5	エクソン	+	chr16:57081144-57081164	AGGUGCUGCCGCAGAUGGGC	9850
84166_46_24	NLRC5	エクソン	+	chr16:57081157-57081177	GAUGGGCCGGCUGAAGAGAG	9851
84166_46_29	NLRC5	エクソン	+	chr16:57081166-57081186	GCUGAAGAGAGUGGAGUAUG	9852
84166_46_30	NLRC5	エクソン	+	chr16:57081167-57081187	CUGAAGAGAGUGGAGUAUGA	9853
84166_46_31	NLRC5	エクソン	+	chr16:57081168-57081188	UGAAGAGAGUGGAGUAUGAG	9854
84166_46_33	NLRC5	エクソン	+	chr16:57081172-57081192	GAGAGUGGAGUAUGAGGGGC	9855
84166_46_36	NLRC5	エクソン	+	chr16:57081173-57081193	AGAGUGGAGUAUGAGGGGCC	9856
84166_46_38	NLRC5	エクソン	+	chr16:57081174-57081194	GAGUGGAGUAUGAGGGGCCG	9857
84166_46_40	NLRC5	エクソン	+	chr16:57081175-57081195	AGUGGAGUAUGAGGGGCCGG	9858
84166_46_41	NLRC5	エクソン	+	chr16:57081178-57081198	GGAGUAUGAGGGGCCGGGGG	9859
84166_46_43	NLRC5	エクソン	-	chr16:57081086-57081106	CAGGACAGCCUGCAGGGUAG	9860
84166_46_44	NLRC5	エクソン	-	chr16:57081087-57081107	CCAGGACAGCCUGCAGGGUA	9861
84166_46_46	NLRC5	エクソン	-	chr16:57081088-57081108	UCCAGGACAGCCUGCAGGGU	9862
84166_46_48	NLRC5	エクソン	-	chr16:57081092-57081112	AGAUUCCAGGACAGCCUGCA	9863
84166_46_49	NLRC5	エクソン	-	chr16:57081093-57081113	GAGAUUCCAGGACAGCCUGC	9864
84166_46_51	NLRC5	エクソン	-	chr16:57081105-57081125	CUCAUCCCCGAGGAGAUUCC	9865
84166_46_53	NLRC5	エクソン	-	chr16:57081115-57081135	CGGCAGCUGCCUCAUCCCCG	9866

【０６１４】

【表１－２４７】

84166_46_57	NLRC5	エクソン	-	chr16:57081135-57081155	CGGCAGCACCUGGGCCAGCU	9867
84166_46_58	NLRC5	エクソン	-	chr16:57081144-57081164	GCCCAUCUGCGGCAGCACCU	9868
84166_46_59	NLRC5	エクソン	-	chr16:57081145-57081165	GGCCCAUCUGCGGCAGCACC	9869
84166_46_62	NLRC5	エクソン	-	chr16:57081155-57081175	CUCUUCAGCCGGCCCAUCUG	9870
84166_46_63	NLRC5	エクソン	-	chr16:57081166-57081186	CAUACUCCACUCUCUUCAGC	9871
84166_47_3	NLRC5	エクソン	+	chr16:57081508-57081528	UCACUGUCCACUGAGAAGCC	9872
84166_47_8	NLRC5	エクソン	+	chr16:57081532-57081552	GAAGAAUCAGAUCACAGCUU	9873
84166_47_11	NLRC5	エクソン	+	chr16:57081533-57081553	AAGAAUCAGAUCACAGCUUU	9874
84166_47_12	NLRC5	エクソン	+	chr16:57081534-57081554	AGAAUCAGAUCACAGCUUUG	9875
84166_47_13	NLRC5	エクソン	+	chr16:57081535-57081555	GAAUCAGAUCACAGCUUUGG	9876
84166_47_14	NLRC5	エクソン	+	chr16:57081540-57081560	AGAUCACAGCUUUGGGGGCC	9877
84166_47_15	NLRC5	エクソン	+	chr16:57081547-57081567	AGCUUUGGGGGCCUGGCUCC	9878
84166_47_19	NLRC5	エクソン	+	chr16:57081554-57081574	GGGGCCUGGCUCCUGGCUGA	9879
84166_47_21	NLRC5	エクソン	+	chr16:57081559-57081579	CUGGCUCCUGGCUGAAGGAC	9880
84166_47_24	NLRC5	エクソン	+	chr16:57081565-57081585	CCUGGCUGAAGGACUGGCCC	9881
84166_47_25	NLRC5	エクソン	+	chr16:57081566-57081586	CUGGCUGAAGGACUGGCCCA	9882
84166_47_26	NLRC5	エクソン	+	chr16:57081567-57081587	UGGCUGAAGGACUGGCCCAG	9883
84166_47_27	NLRC5	エクソン	+	chr16:57081588-57081608	GGUCUAGCAUCCAAGUCAUC	9884
84166_47_29	NLRC5	エクソン	+	chr16:57081597-57081617	UCCAAGUCAUCCGGUAACAG	9885
84166_47_31	NLRC5	エクソン	+	chr16:57081605-57081625	AUCCGGUAACAGAGGCCUGC	9886
84166_47_33	NLRC5	エクソン	+	chr16:57081606-57081626	UCCGGUAACAGAGGCCUGCA	9887
84166_47_34	NLRC5	エクソン	+	chr16:57081607-57081627	CCGGUAACAGAGGCCUGCAG	9888
84166_47_36	NLRC5	エクソン	-	chr16:57081509-57081529	AGGCUUCUCAGUGGACAGUG	9889
84166_47_39	NLRC5	エクソン	-	chr16:57081518-57081538	UUCUUCUCCAGGCUUCUCAG	9890
84166_47_41	NLRC5	エクソン	-	chr16:57081529-57081549	CUGUGAUCUGAUUCUUCUCC	9891

【０６１５】

【表１－２４８】

84166_47_43	NLRC5	エクソン	-	chr16:57081561-57081581	CAGUCCUUCAGCCAGGAGCC	9892
84166_47_44	NLRC5	エクソン	-	chr16:57081568-57081588	CCUGGGCCAGUCCUUCAGCC	9893
84166_47_48	NLRC5	エクソン	-	chr16:57081585-57081605	GACUUGGAUGCUAGACCCCU	9894
84166_47_49	NLRC5	エクソン	-	chr16:57081586-57081606	UGACUUGGAUGCUAGACCCC	9895
84166_47_52	NLRC5	エクソン	-	chr16:57081601-57081621	GCCUCUGUUACCGGAUGACU	9896
84166_47_54	NLRC5	エクソン	-	chr16:57081610-57081630	CCCCUGCAGGCCUCUGUUAC	9897
84166_48_2	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082400-57082420	UAUCUGUGCCCCACAGCCUC	9898
84166_48_4	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082425-57082445	UAACCCCAUUCCCUGCGACA	9899
84166_48_10	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082446-57082466	GGCCCAGCACCUGAAGAGCC	9900
84166_48_11	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082454-57082474	ACCUGAAGAGCCAGGAGCCC	9901
84166_48_13	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082458-57082478	GAAGAGCCAGGAGCCCAGGC	9902
84166_48_16	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082488-57082508	CUUCUUUGACAACCAGCCCC	9903
84166_48_21	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082496-57082516	ACAACCAGCCCCAGGCCCCU	9904
84166_48_23	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082497-57082517	CAACCAGCCCCAGGCCCCUU	9905
84166_48_24	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082498-57082518	AACCAGCCCCAGGCCCCUUG	9906
84166_48_25	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082508-57082528	AGGCCCCUUGGGGUACUUGA	9907
84166_48_29	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082526-57082546	GAUGGCCCCCUCAAGACCUU	9908
84166_48_35	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082573-57082593	AUGAUCCACCUUUCGCCCAC	9909
84166_48_36	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082574-57082594	UGAUCCACCUUUCGCCCACU	9910
84166_48_40	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082588-57082608	CCCACUGGGAUAAUUGACUC	9911
84166_48_44	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082603-57082623	GACUCAGGAAAGAAGAGCCU	9912
84166_48_47	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082607-57082627	CAGGAAAGAAGAGCCUCGGC	9913
84166_48_48	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082608-57082628	AGGAAAGAAGAGCCUCGGCA	9914
84166_48_50	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082628-57082648	GGGCGCUCUGCACUCCACCC	9915
84166_48_53	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082631-57082651	CGCUCUGCACUCCACCCAGG	9916

【０６１６】

【表１－２４９】

84166_48_56	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082635-57082655	CUGCACUCCACCCAGGAGGA	9917
84166_48_59	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082663-57082683	UGUGUCCUGCUGCAGUCCUC	9918
84166_48_61	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082664-57082684	GUGUCCUGCUGCAGUCCUCA	9919
84166_48_64	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082677-57082697	GUCCUCAGGGAGAACUUUUU	9920
84166_48_67	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082678-57082698	UCCUCAGGGAGAACUUUUUU	9921
84166_48_70	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082685-57082705	GGAGAACUUUUUUGGGAACC	9922
84166_48_72	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082691-57082711	CUUUUUUGGGAACCAGGAGC	9923
84166_48_73	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082692-57082712	UUUUUUGGGAACCAGGAGCU	9924
84166_48_77	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082697-57082717	UGGGAACCAGGAGCUGGGUC	9925
84166_48_83	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082704-57082724	CAGGAGCUGGGUCUGGACAA	9926
84166_48_86	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082723-57082743	AAGGAGUACCCUGCAUUACG	9927
84166_48_87	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082724-57082744	AGGAGUACCCUGCAUUACGU	9928
84166_48_90	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082742-57082762	GUGGGAUAUGUGUGAUCAAU	9929
84166_48_93	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082743-57082763	UGGGAUAUGUGUGAUCAAUU	9930
84166_48_94	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082744-57082764	GGGAUAUGUGUGAUCAAUUG	9931
84166_48_97	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082764-57082784	GGGACAUGCGACACACAAUG	9932
84166_48_99	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082765-57082785	GGACAUGCGACACACAAUGA	9933
84166_48_100	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082792-57082812	AUGACAAUGCAUGACACGUA	9934
84166_48_101	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082802-57082822	AUGACACGUACGGUUAUAUG	9935
84166_48_103	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082825-57082845	CAGUGUGACCCCUUGACAUG	9936
84166_48_106	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082847-57082867	GCGUUACAUGAAAGUCAGUG	9937
84166_48_108	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082861-57082881	UCAGUGUGGCACGUGUUCUG	9938
84166_48_110	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082866-57082886	GUGGCACGUGUUCUGUGGCA	9939
84166_48_111	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082867-57082887	UGGCACGUGUUCUGUGGCAU	9940
84166_48_112	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082873-57082893	GUGUUCUGUGGCAUGGGUGC	9941

【０６１７】

【表１－２５０】

84166_48_115	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082889-57082909	GUGCUGGCAUCCCAAGUAGC	9942
84166_48_116	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082904-57082924	GUAGCAGGAUACAUGAUUGU	9943
84166_48_120	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082941-57082961	AUGACAAAUGUCCAUGUCAC	9944
84166_48_121	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082949-57082969	UGUCCAUGUCACAGGACUCA	9945
84166_48_122	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082953-57082973	CAUGUCACAGGACUCAUGGC	9946
84166_48_123	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082968-57082988	AUGGCUGGCCAGAUGACCUC	9947
84166_48_124	NLRC5	エクソン	+	chr16:57082972-57082992	CUGGCCAGAUGACCUCAGGC	9948
84166_48_134	NLRC5	エクソン	+	chr16:57083031-57083051	AUAUUUAUAGAUUGUGUGUA	9949
84166_48_140	NLRC5	エクソン	+	chr16:57083046-57083066	GUGUAUGGAGCAGCUAAGUC	9950
84166_48_144	NLRC5	エクソン	+	chr16:57083068-57083088	GAAAAGUCUUCCGCCCGAGC	9951
84166_48_145	NLRC5	エクソン	+	chr16:57083069-57083089	AAAAGUCUUCCGCCCGAGCU	9952
84166_48_148	NLRC5	エクソン	+	chr16:57083072-57083092	AGUCUUCCGCCCGAGCUGGG	9953
84166_48_151	NLRC5	エクソン	+	chr16:57083073-57083093	GUCUUCCGCCCGAGCUGGGA	9954
84166_48_152	NLRC5	エクソン	+	chr16:57083074-57083094	UCUUCCGCCCGAGCUGGGAG	9955
84166_48_158	NLRC5	エクソン	+	chr16:57083102-57083122	GUCCAUGCACUGACCAGUCC	9956
84166_48_159	NLRC5	エクソン	+	chr16:57083103-57083123	UCCAUGCACUGACCAGUCCA	9957
84166_48_160	NLRC5	エクソン	+	chr16:57083104-57083124	CCAUGCACUGACCAGUCCAG	9958
84166_48_162	NLRC5	エクソン	+	chr16:57083111-57083131	CUGACCAGUCCAGGGGCUCA	9959
84166_48_163	NLRC5	エクソン	+	chr16:57083112-57083132	UGACCAGUCCAGGGGCUCAA	9960
84166_48_165	NLRC5	エクソン	+	chr16:57083117-57083137	AGUCCAGGGGCUCAAGGGCC	9961
84166_48_166	NLRC5	エクソン	+	chr16:57083118-57083138	GUCCAGGGGCUCAAGGGCCA	9962
84166_48_168	NLRC5	エクソン	+	chr16:57083124-57083144	GGGCUCAAGGGCCAGGGCUC	9963
84166_48_172	NLRC5	エクソン	+	chr16:57083135-57083155	CCAGGGCUCUGGAACAAGCC	9964
84166_48_173	NLRC5	エクソン	+	chr16:57083136-57083156	CAGGGCUCUGGAACAAGCCA	9965
84166_48_177	NLRC5	エクソン	+	chr16:57083229-57083249	UACUUACAUACUAGCUUCCA	9966

【０６１８】

【表１－２５１】

84166_48_179	NLRC5	エクソン	+	chr16:57083234-57083254	ACAUACUAGCUUCCAAGGAC	9967
84166_48_183	NLRC5	エクソン	+	chr16:57083237-57083257	UACUAGCUUCCAAGGACAGG	9968
84166_48_184	NLRC5	エクソン	+	chr16:57083240-57083260	UAGCUUCCAAGGACAGGUGG	9969
84166_48_186	NLRC5	エクソン	+	chr16:57083244-57083264	UUCCAAGGACAGGUGGAGGU	9970
84166_48_187	NLRC5	エクソン	+	chr16:57083245-57083265	UCCAAGGACAGGUGGAGGUA	9971
84166_48_189	NLRC5	エクソン	+	chr16:57083254-57083274	AGGUGGAGGUAGGGCCAGCC	9972
84166_48_191	NLRC5	エクソン	+	chr16:57083257-57083277	UGGAGGUAGGGCCAGCCUGG	9973
84166_48_194	NLRC5	エクソン	+	chr16:57083258-57083278	GGAGGUAGGGCCAGCCUGGC	9974
84166_48_196	NLRC5	エクソン	+	chr16:57083263-57083283	UAGGGCCAGCCUGGCGGGAG	9975
84166_48_201	NLRC5	エクソン	+	chr16:57083289-57083309	AGCCCAGUCUGUCCUAUGUA	9976
84166_48_202	NLRC5	エクソン	+	chr16:57083290-57083310	GCCCAGUCUGUCCUAUGUAA	9977
84166_48_203	NLRC5	エクソン	+	chr16:57083301-57083321	CCUAUGUAAGGGACAAAGCC	9978
84166_48_204	NLRC5	エクソン	+	chr16:57083309-57083329	AGGGACAAAGCCAGGUCUAA	9979
84166_48_206	NLRC5	エクソン	+	chr16:57083315-57083335	AAAGCCAGGUCUAAUGGUAC	9980
84166_48_207	NLRC5	エクソン	+	chr16:57083316-57083336	AAGCCAGGUCUAAUGGUACU	9981
84166_48_210	NLRC5	エクソン	+	chr16:57083320-57083340	CAGGUCUAAUGGUACUGGGU	9982
84166_48_212	NLRC5	エクソン	+	chr16:57083321-57083341	AGGUCUAAUGGUACUGGGUA	9983
84166_48_213	NLRC5	エクソン	+	chr16:57083322-57083342	GGUCUAAUGGUACUGGGUAG	9984
84166_48_214	NLRC5	エクソン	+	chr16:57083323-57083343	GUCUAAUGGUACUGGGUAGG	9985
84166_48_215	NLRC5	エクソン	+	chr16:57083346-57083366	CACUGCCAAGACAAUAAGCU	9986
84166_48_217	NLRC5	エクソン	+	chr16:57083353-57083373	AAGACAAUAAGCUAGGCUAC	9987
84166_48_218	NLRC5	エクソン	+	chr16:57083354-57083374	AGACAAUAAGCUAGGCUACU	9988
84166_48_219	NLRC5	エクソン	+	chr16:57083371-57083391	ACUGGGUCCAGCUACUACUU	9989
84166_48_222	NLRC5	エクソン	+	chr16:57083374-57083394	GGGUCCAGCUACUACUUUGG	9990
84166_48_223	NLRC5	エクソン	+	chr16:57083375-57083395	GGUCCAGCUACUACUUUGGU	9991

【０６１９】

【表１－２５２】

84166_48_224	NLRC5	エクソン	+	chr16:57083382-57083402	CUACUACUUUGGUGGGAUUC	9992
84166_48_233	NLRC5	エクソン	+	chr16:57083433-57083453	CAGUGUUCUUGUUACUUCCA	9993
84166_48_239	NLRC5	エクソン	+	chr16:57083447-57083467	CUUCCAAGGAGAACCAAGAA	9994
84166_48_243	NLRC5	エクソン	+	chr16:57083469-57083489	GCUCUGUCACACUCGAAGCC	9995
84166_48_244	NLRC5	エクソン	+	chr16:57083490-57083510	GGCUUGAUCAAUAAACACAA	9996
84166_48_249	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082399-57082419	AGGCUGUGGGGCACAGAUAU	9997
84166_48_251	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082411-57082431	GGGUUAUUCCAGAGGCUGUG	9998
84166_48_252	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082412-57082432	GGGGUUAUUCCAGAGGCUGU	9999
84166_48_253	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082413-57082433	UGGGGUUAUUCCAGAGGCUG	10000
84166_48_256	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082419-57082439	AGGGAAUGGGGUUAUUCCAG	10001
84166_48_258	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082431-57082451	GGGCCAUGUCGCAGGGAAUG	10002
84166_48_259	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082432-57082452	UGGGCCAUGUCGCAGGGAAU	10003
84166_48_261	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082433-57082453	CUGGGCCAUGUCGCAGGGAA	10004
84166_48_264	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082438-57082458	AGGUGCUGGGCCAUGUCGCA	10005
84166_48_267	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082439-57082459	CAGGUGCUGGGCCAUGUCGC	10006
84166_48_269	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082451-57082471	CUCCUGGCUCUUCAGGUGCU	10007
84166_48_270	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082452-57082472	GCUCCUGGCUCUUCAGGUGC	10008
84166_48_272	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082458-57082478	GCCUGGGCUCCUGGCUCUUC	10009
84166_48_273	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082467-57082487	CAAAGUCCAGCCUGGGCUCC	10010
84166_48_274	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082474-57082494	AAGAAGGCAAAGUCCAGCCU	10011
84166_48_276	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082475-57082495	AAAGAAGGCAAAGUCCAGCC	10012
84166_48_278	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082490-57082510	CUGGGGCUGGUUGUCAAAGA	10013
84166_48_281	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082503-57082523	UACCCCAAGGGGCCUGGGGC	10014
84166_48_282	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082507-57082527	CAAGUACCCCAAGGGGCCUG	10015
84166_48_283	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082508-57082528	UCAAGUACCCCAAGGGGCCU	10016

【０６２０】

【表１－２５３】

84166_48_284	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082509-57082529	AUCAAGUACCCCAAGGGGCC	10017
84166_48_287	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082514-57082534	GGGCCAUCAAGUACCCAAG	10018
84166_48_289	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082515-57082535	GGGGCCAUCAAGUACCCCAA	10019
84166_48_291	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082516-57082536	GGGGGCCAUCAAGUACCCCA	10020
84166_48_294	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082534-57082554	GGAUUCCAAAGGUCUUGAGG	10021
84166_48_296	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082535-57082555	UGGAUUCCAAAGGUCUUGAG	10022
84166_48_297	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082536-57082556	CUGGAUUCCAAAGGUCUUGA	10023
84166_48_300	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082537-57082557	GCUGGAUUCCAAAGGUCUUG	10024
84166_48_303	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082545-57082565	AUCACUUGGCUGGAUUCCAA	10025
84166_48_306	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082555-57082575	AUUUGGGUGCAUCACUUGGC	10026
84166_48_308	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082559-57082579	GAUCAUUUGGGUGCAUCACU	10027
84166_48_309	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082571-57082591	GGGCGAAAGGUGGAUCAUUU	10028
84166_48_310	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082572-57082592	UGGGCGAAAGGUGGAUCAUU	10029
84166_48_313	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082581-57082601	UUAUCCCAGUGGGCGAAAGG	10030
84166_48_315	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082584-57082604	CAAUUAUCCCAGUGGGCGAA	10031
84166_48_320	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082591-57082611	CCUGAGUCAAUUAUCCCAGU	10032
84166_48_321	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082592-57082612	UCCUGAGUCAAUUAUCCCAG	10033
84166_48_324	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082623-57082643	GAGUGCAGAGCGCCCUGCCG	10034
84166_48_328	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082645-57082665	CACGUAUCCUUCCUCCUGGG	10035
84166_48_331	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082648-57082668	ACACACGUAUCCUUCCUCCU	10036
84166_48_332	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082649-57082669	GACACACGUAUCCUUCCUCC	10037
84166_48_335	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082671-57082691	UUCUCCCUGAGGACUGCAGC	10038
84166_48_338	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082682-57082702	UCCCAAAAAAGUUCUCCCUG	10039
84166_48_343	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082706-57082726	CUUUGUCCAGACCCAGCUCC	10040
84166_48_344	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082734-57082754	CACAUAUCCCACGUAAUGCA	10041

【０６２１】

【表１－２５４】

84166_48_346	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082735-57082755	ACACAUAUCCCACGUAAUGC	10042
84166_48_352	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082836-57082856	AUGUAACGCCACAUGUCAAG	10043
84166_48_353	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082837-57082857	CAUGUAACGCCACAUGUCAA	10044
84166_48_354	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082838-57082858	UCAUGUAACGCCACAUGUCA	10045
84166_48_360	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082902-57082922	AAUCAUGUAUCCUGCUACUU	10046
84166_48_362	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082903-57082923	CAAUCAUGUAUCCUGCUACU	10047
84166_48_366	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082955-57082975	CAGCCAUGAGUCCUGUGACA	10048
84166_48_370	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082979-57082999	UGGGCCAGCCUGAGGUCAUC	10049
84166_48_372	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082987-57083007	UUAGAUCUUGGGCCAGCCUG	10050
84166_48_377	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082998-57083018	AAAUUAAUAAAUUAGAUCUU	10051
84166_48_378	NLRC5	エクソン	-	chr16:57082999-57083019	AAAAUUAAUAAAUUAGAUCU	10052
84166_48_386	NLRC5	エクソン	-	chr16:57083081-57083101	CUCUCCCCUCCCAGCUCGGG	10053
84166_48_389	NLRC5	エクソン	-	chr16:57083084-57083104	ACACUCUCCCCUCCCAGCUC	10054
84166_48_390	NLRC5	エクソン	-	chr16:57083085-57083105	GACACUCUCCCCUCCCAGCU	10055
84166_48_393	NLRC5	エクソン	-	chr16:57083107-57083127	CCCCUGGACUGGUCAGUGCA	10056
84166_48_395	NLRC5	エクソン	-	chr16:57083118-57083138	UGGCCCUUGAGCCCCUGGAC	10057
84166_48_397	NLRC5	エクソン	-	chr16:57083123-57083143	AGCCCUGGCCCUUGAGCCCC	10058
84166_48_401	NLRC5	エクソン	-	chr16:57083138-57083158	CCUGGCUUGUUCCAGAGCCC	10059
84166_48_404	NLRC5	エクソン	-	chr16:57083156-57083176	GGACUUAAUGGCUGAGUCCC	10060
84166_48_407	NLRC5	エクソン	-	chr16:57083168-57083188	UGAGGCAGGAGGGGACUUAA	10061
84166_48_408	NLRC5	エクソン	-	chr16:57083177-57083197	GCUGAGGAUUGAGGCAGGAG	10062
84166_48_410	NLRC5	エクソン	-	chr16:57083178-57083198	GGCUGAGGAUUGAGGCAGGA	10063
84166_48_412	NLRC5	エクソン	-	chr16:57083179-57083199	AGGCUGAGGAUUGAGGCAGG	10064
84166_48_415	NLRC5	エクソン	-	chr16:57083182-57083202	GGUAGGCUGAGGAUUGAGGC	10065
84166_48_419	NLRC5	エクソン	-	chr16:57083186-57083206	GAUGGGUAGGCUGAGGAUUG	10066

【０６２２】

【表１－２５５】

84166_48_421	NLRC5	エクソン	-	chr16:57083193-57083213	GUUUAUAGAUGGGUAGGCUG	10067
84166_48_424	NLRC5	エクソン	-	chr16:57083199-57083219	CAUCAAGUUUAUAGAUGGGU	10068
84166_48_425	NLRC5	エクソン	-	chr16:57083203-57083223	GAGUCAUCAAGUUUAUAGAU	10069
84166_48_426	NLRC5	エクソン	-	chr16:57083204-57083224	GGAGUCAUCAAGUUUAUAGA	10070
84166_48_430	NLRC5	エクソン	-	chr16:57083225-57083245	AGCUAGUAUGUAAGUAAGGG	10071
84166_48_432	NLRC5	エクソン	-	chr16:57083228-57083248	GGAAGCUAGUAUGUAAGUAA	10072
84166_48_434	NLRC5	エクソン	-	chr16:57083229-57083249	UGGAAGCUAGUAUGUAAGUA	10073
84166_48_437	NLRC5	エクソン	-	chr16:57083249-57083269	GCCCUACCUCCACCUGUCCU	10074
84166_48_441	NLRC5	エクソン	-	chr16:57083271-57083291	CUUCUCCACUCCCGCCAGGC	10075
84166_48_442	NLRC5	エクソン	-	chr16:57083275-57083295	UGGGCUUCUCCACUCCCGCC	10076
84166_48_446	NLRC5	エクソン	-	chr16:57083294-57083314	UCCCUUACAUAGGACAGACU	10077
84166_48_447	NLRC5	エクソン	-	chr16:57083295-57083315	GUCCCUUACAUAGGACAGAC	10078
84166_48_450	NLRC5	エクソン	-	chr16:57083304-57083324	CCUGGCUUUGUCCCUUACAU	10079
84166_48_452	NLRC5	エクソン	-	chr16:57083322-57083342	CUACCCAGUACCAUUAGACC	10080
84166_48_456	NLRC5	エクソン	-	chr16:57083354-57083374	AGUAGCCUAGCUUAUUGUCU	10081
84166_48_457	NLRC5	エクソン	-	chr16:57083381-57083401	AAUCCCACCAAAGUAGUAGC	10082
84166_48_461	NLRC5	エクソン	-	chr16:57083415-57083435	UGGGUAACAUGUGAAGUGCA	10083
84166_48_465	NLRC5	エクソン	-	chr16:57083434-57083454	UUGGAAGUAACAAGAACACU	10084
84166_48_467	NLRC5	エクソン	-	chr16:57083435-57083455	CUUGGAAGUAACAAGAACAC	10085
84166_48_474	NLRC5	エクソン	-	chr16:57083453-57083473	GAGCCAUUCUUGGUUCUCCU	10086
84166_48_477	NLRC5	エクソン	-	chr16:57083463-57083483	GAGUGUGACAGAGCCAUUCU	10087
84166_48_484	NLRC5	エクソン	-	chr16:57083490-57083510	UUGUGUUUAUUGAUCAAGCC	10088
84166_48_487	NLRC5	エクソン	-	chr16:57083520-57083540	CAUUGGAUUCACGCUAGACG	10089

【０６２３】

【表２－１】

表2：例示的な阻害性分子に対する、gRNAのターゲティングドメイン

Id.	標的	標的領域	鎖	ゲノム位置(hg38)	ガイドRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
29126_1_1	CD274	エクソン1	+	chr9:5450495-5450520	CGGGCCUGGCGCAACGCUGAGCAGC	2942
29126_1_2	CD274	エクソン1	+	chr9:5450509-5450534	CGCUGAGCAGCUGGCGCGUCCCGCG	2943
29126_1_3	CD274	エクソン1	+	chr9:5450535-5450560	GGCCCCAGUUCUGCGCAGCUUCCCG	2944
29126_1_4	CD274	エクソン1	+	chr9:5450569-5450594	ACCAGCCGCGCUUCUGUCCGCCUGC	2945
29126_1_5	CD274	エクソン1	+	chr9:5450573-5450598	GCCGCGCUUCUGUCCGCCUGCAGGU	2946
29126_1_6	CD274	エクソン1	+	chr9:5450574-5450599	CCGCGCUUCUGUCCGCCUGCAGGUA	2947
29126_1_7	CD274	エクソン1	+	chr9:5450592-5450617	GCAGGUAGGGAGCGUUGUUCCUCCG	2948
29126_1_8	CD274	エクソン1	+	chr9:5450593-5450618	CAGGUAGGGAGCGUUGUUCCUCCGC	2949
29126_1_9	CD274	エクソン1	-	chr9:5450489-5450514	CAGCGUUGCGCCAGGCCCGGAGGCG	2950
29126_1_10	CD274	エクソン1	-	chr9:5450490-5450515	UCAGCGUUGCGCCAGGCCCGGAGGC	2951
29126_1_11	CD274	エクソン1	-	chr9:5450491-5450516	CUCAGCGUUGCGCCAGGCCCGGAGG	2952
29126_1_12	CD274	エクソン1	-	chr9:5450494-5450519	CUGCUCAGCGUUGCGCCAGGCCCGG	2953
29126_1_13	CD274	エクソン1	-	chr9:5450497-5450522	CAGCUGCUCAGCGUUGCGCCAGGCC	2954
29126_1_14	CD274	エクソン1	-	chr9:5450502-5450527	CGCGCCAGCUGCUCAGCGUUGCGCC	2955
29126_1_15	CD274	エクソン1	-	chr9:5450531-5450556	AAGCUGCGCAGAACUGGGGCCGCGC	2956
29126_1_16	CD274	エクソン1	-	chr9:5450532-5450557	GAAGCUGCGCAGAACUGGGGCCGCG	2957
29126_1_17	CD274	エクソン1	-	chr9:5450540-5450565	AGCCUCGGGAAGCUGCGCAGAACUG	2958
29126_1_18	CD274	エクソン1	-	chr9:5450541-5450566	GAGCCUCGGGAAGCUGCGCAGAACU	2959
29126_1_19	CD274	エクソン1	-	chr9:5450542-5450567	GGAGCCUCGGGAAGCUGCGCAGAAC	2960
29126_1_20	CD274	エクソン1	-	chr9:5450559-5450584	AGAAGCGCGGCUGGUGCGGAGCCUC	2961
29126_1_21	CD274	エクソン1	-	chr9:5450560-5450585	CAGAAGCGCGGCUGGUGCGGAGCCU	2962
29126_1_22	CD274	エクソン1	-	chr9:5450568-5450593	CAGGCGGACAGAAGCGCGGCUGGUG	2963
29126_1_23	CD274	エクソン1	-	chr9:5450573-5450598	ACCUGCAGGCGGACAGAAGCGCGGC	2964

【０６２４】

【表２－２】

29126_1_24	CD274	エクソン1	-	chr9:5450577-5450602	CCCUACCUGCAGGCGGACAGAAGCG	2965
29126_1_25	CD274	エクソン1	-	chr9:5450589-5450614	AGGAACAACGCUCCCUACCUGCAGG	2966
29126_1_26	CD274	エクソン1	-	chr9:5450592-5450617	CGGAGGAACAACGCUCCCUACCUGC	2967
29126_2_1	CD274	エクソン2	+	chr9:5456091-5456116	AUAAUUAGGGCAUUCCAGAAAGAUG	2968
29126_2_2	CD274	エクソン2	+	chr9:5456124-5456149	UGCUGUCUUUAUAUUCAUGACCUAC	2969
29126_2_3	CD274	エクソン2	+	chr9:5456138-5456163	UCAUGACCUACUGGCAUUUGCUGAA	2970
29126_2_4	CD274	エクソン2	-	chr9:5456092-5456117	UCAUCUUUCUGGAAUGCCCUAAUUA	2971
29126_2_5	CD274	エクソン2	-	chr9:5456108-5456133	AAGACAGCAAAUAUCCUCAUCUUUC	2972
29126_2_6	CD274	エクソン2	-	chr9:5456147-5456172	GUCUUACCGUUCAGCAAAUGCCAGU	2973
29126_3_1	CD274	エクソン3	+	chr9:5457065-5457090	UCUUUCUUUUUAGCAUUUACUGUCA	2974
29126_3_2	CD274	エクソン3	+	chr9:5457074-5457099	UUAGCAUUUACUGUCACGGUUCCCA	2975
29126_3_3	CD274	エクソン3	+	chr9:5457086-5457111	GUCACGGUUCCCAAGGACCUAUAUG	2976
29126_3_4	CD274	エクソン3	+	chr9:5457096-5457121	CCAAGGACCUAUAUGUGGUAGAGUA	2977
29126_3_5	CD274	エクソン3	+	chr9:5457149-5457174	UUCCCAGUAGAAAAACAAUUAGACC	2978
29126_3_6	CD274	エクソン3	+	chr9:5457169-5457194	AGACCUGGCUGCACUAAUUGUCUAU	2979
29126_3_7	CD274	エクソン3	+	chr9:5457170-5457195	GACCUGGCUGCACUAAUUGUCUAUU	2980
29126_3_8	CD274	エクソン3	+	chr9:5457176-5457201	GCUGCACUAAUUGUCUAUUGGGAAA	2981
29126_3_9	CD274	エクソン3	+	chr9:5457179-5457204	GCACUAAUUGUCUAUUGGGAAAUGG	2982
29126_3_10	CD274	エクソン3	+	chr9:5457207-5457232	AUAAGAACAUUAUUCAAUUUGUGCA	2983
29126_3_11	CD274	エクソン3	+	chr9:5457212-5457237	AACAUUAUUCAAUUUGUGCAUGGAG	2984
29126_3_12	CD274	エクソン3	+	chr9:5457224-5457249	UUUGUGCAUGGAGAGGAAGACCUGA	2985
29126_3_13	CD274	エクソン3	+	chr9:5457250-5457275	GGUUCAGCAUAGUAGCUACAGACAG	2986
29126_3_14	CD274	エクソン3	+	chr9:5457251-5457276	GUUCAGCAUAGUAGCUACAGACAGA	2987
29126_3_15	CD274	エクソン3	+	chr9:5457256-5457281	GCAUAGUAGCUACAGACAGAGGGCC	2988
29126_3_16	CD274	エクソン3	+	chr9:5457266-5457291	UACAGACAGAGGGCCCGGCUGUUGA	2989

【０６２５】

【表２－３】

29126_3_17	CD274	エクソン3	+	chr9:5457281-5457306	CGGCUGUUGAAGGACCAGCUCUCCC	2990
29126_3_18	CD274	エクソン3	+	chr9:5457282-5457307	GGCUGUUGAAGGACCAGCUCUCCCU	2991
29126_3_19	CD274	エクソン3	+	chr9:5457320-5457345	CUUCAGAUCACAGAUGUGAAAUUGC	2992
29126_3_20	CD274	エクソン3	+	chr9:5457327-5457352	UCACAGAUGUGAAAUUGCAGGAUGC	2993
29126_3_21	CD274	エクソン3	+	chr9:5457328-5457353	CACAGAUGUGAAAUUGCAGGAUGCA	2994
29126_3_22	CD274	エクソン3	+	chr9:5457329-5457354	ACAGAUGUGAAAUUGCAGGAUGCAG	2995
29126_3_23	CD274	エクソン3	+	chr9:5457354-5457379	GGGUGUACCGCUGCAUGAUCAGCUA	2996
29126_3_24	CD274	エクソン3	+	chr9:5457357-5457382	UGUACCGCUGCAUGAUCAGCUAUGG	2997
29126_3_25	CD274	エクソン3	+	chr9:5457393-5457418	ACAAGCGAAUUACUGUGAAAGUCAA	2998
29126_3_26	CD274	エクソン3	+	chr9:5457416-5457441	AAUGGUAAGAAUUAUUAUAGAUGAG	2999
29126_3_27	CD274	エクソン3	-	chr9:5457065-5457090	UGACAGUAAAUGCUAAAAAGAAAGA	3000
29126_3_28	CD274	エクソン3	-	chr9:5457098-5457123	CAUACUCUACCACAUAUAGGUCCUU	3001
29126_3_29	CD274	エクソン3	-	chr9:5457099-5457124	CCAUACUCUACCACAUAUAGGUCCU	3002
29126_3_30	CD274	エクソン3	-	chr9:5457106-5457131	AUUGCUACCAUACUCUACCACAUAU	3003
29126_3_31	CD274	エクソン3	-	chr9:5457154-5457179	AGCCAGGUCUAAUUGUUUUUCUACU	3004
29126_3_32	CD274	エクソン3	-	chr9:5457155-5457180	CAGCCAGGUCUAAUUGUUUUUCUAC	3005
29126_3_33	CD274	エクソン3	-	chr9:5457175-5457200	UUCCCAAUAGACAAUUAGUGCAGCC	3006
29126_3_34	CD274	エクソン3	-	chr9:5457247-5457272	UCUGUAGCUACUAUGCUGAACCUUC	3007
29126_3_35	CD274	エクソン3	-	chr9:5457282-5457307	AGGGAGAGCUGGUCCUUCAACAGCC	3008
29126_3_36	CD274	エクソン3	-	chr9:5457283-5457308	CAGGGAGAGCUGGUCCUUCAACAGC	3009
29126_3_37	CD274	エクソン3	-	chr9:5457298-5457323	AAGUGCAGCAUUUCCCAGGGAGAGC	3010
29126_3_38	CD274	エクソン3	-	chr9:5457306-5457331	GUGAUCUGAAGUGCAGCAUUUCCCA	3011
29126_3_39	CD274	エクソン3	-	chr9:5457307-5457332	UGUGAUCUGAAGUGCAGCAUUUCCC	3012
29126_3_40	CD274	エクソン3	-	chr9:5457364-5457389	GGCACCACCAUAGCUGAUCAUGCAG	3013
29126_3_41	CD274	エクソン3	-	chr9:5457390-5457415	ACUUUCACAGUAAUUCGCUUGUAGU	3014

【０６２６】

【表２－４】

29126_4_1	CD274	エクソン4	+	chr9:5462838-5462863	UACAACAAAAUCAACCAAAGAAUUU	3015
29126_4_2	CD274	エクソン4	+	chr9:5462844-5462869	AAAAUCAACCAAAGAAUUUUGGUUG	3016
29126_4_3	CD274	エクソン4	+	chr9:5462880-5462905	ACCUCUGAACAUGAACUGACAUGUC	3017
29126_4_4	CD274	エクソン4	+	chr9:5462886-5462911	GAACAUGAACUGACAUGUCAGGCUG	3018
29126_4_5	CD274	エクソン4	+	chr9:5462887-5462912	AACAUGAACUGACAUGUCAGGCUGA	3019
29126_4_6	CD274	エクソン4	+	chr9:5462898-5462923	ACAUGUCAGGCUGAGGGCUACCCCA	3020
29126_4_7	CD274	エクソン4	+	chr9:5462912-5462937	GGGCUACCCCAAGGCCGAAGUCAUC	3021
29126_4_8	CD274	エクソン4	+	chr9:5462941-5462966	CAAGCAGUGACCAUCAAGUCCUGAG	3022
29126_4_9	CD274	エクソン4	+	chr9:5462973-5462998	ACCACCACCACCAAUUCCAAGAGAG	3023
29126_4_10	CD274	エクソン4	+	chr9:5463047-5463072	UAAUGAGAUUUUCUACUGCACUUUU	3024
29126_4_11	CD274	エクソン4	+	chr9:5463063-5463088	UGCACUUUUAGGAGAUUAGAUCCUG	3025
29126_4_12	CD274	エクソン4	+	chr9:5463084-5463109	CCUGAGGAAAACCAUACAGCUGAAU	3026
29126_4_13	CD274	エクソン4	+	chr9:5463094-5463119	ACCAUACAGCUGAAUUGGUCAUCCC	3027
29126_4_14	CD274	エクソン4	-	chr9:5462831-5462856	UUGGUUGAUUUUGUUGUAUGGGGCU	3028
29126_4_15	CD274	エクソン4	-	chr9:5462836-5462861	AUUCUUUGGUUGAUUUUGUUGUAUG	3029
29126_4_16	CD274	エクソン4	-	chr9:5462837-5462862	AAUUCUUUGGUUGAUUUUGUUGUAU	3030
29126_4_17	CD274	エクソン4	-	chr9:5462838-5462863	AAAUUCUUUGGUUGAUUUUGUUGUA	3031
29126_4_18	CD274	エクソン4	-	chr9:5462855-5462880	GACUGGAUCCACAACCAAAAUUCUU	3032
29126_4_19	CD274	エクソン4	-	chr9:5462877-5462902	AUGUCAGUUCAUGUUCAGAGGUGAC	3033
29126_4_20	CD274	エクソン4	-	chr9:5462884-5462909	GCCUGACAUGUCAGUUCAUGUUCAG	3034
29126_4_21	CD274	エクソン4	-	chr9:5462921-5462946	GCUUGUCCAGAUGACUUCGGCCUUG	3035
29126_4_22	CD274	エクソン4	-	chr9:5462922-5462947	UGCUUGUCCAGAUGACUUCGGCCUU	3036
29126_4_23	CD274	エクソン4	-	chr9:5462923-5462948	CUGCUUGUCCAGAUGACUUCGGCCU	3037
29126_4_24	CD274	エクソン4	-	chr9:5462929-5462954	UGGUCACUGCUUGUCCAGAUGACUU	3038
29126_4_25	CD274	エクソン4	-	chr9:5462954-5462979	GGUGGUCUUACCACUCAGGACUUGA	3039

【０６２７】

【表２－５】

29126_4_26	CD274	エクソン4	-	chr9:5462963-5462988	AUUGGUGGUGGUGGUCUUACCACUC	3040
29126_4_27	CD274	エクソン4	-	chr9:5462977-5463002	UCCUCUCUCUUGGAAUUGGUGGUGG	3041
29126_4_28	CD274	エクソン4	-	chr9:5462980-5463005	UUCUCCUCUCUCUUGGAAUUGGUGG	3042
29126_4_29	CD274	エクソン4	-	chr9:5462983-5463008	AGCUUCUCCUCUCUCUUGGAAUUGG	3043
29126_4_30	CD274	エクソン4	-	chr9:5462986-5463011	AAAAGCUUCUCCUCUCUCUUGGAAU	3044
29126_4_31	CD274	エクソン4	-	chr9:5462992-5463017	ACAUUGAAAAGCUUCUCCUCUCUCU	3045
29126_4_32	CD274	エクソン4	-	chr9:5463022-5463047	GUUGUUGUGUUGAUUCUCAGUGUGC	3046
29126_4_33	CD274	エクソン4	-	chr9:5463087-5463112	CCAAUUCAGCUGUAUGGUUUUCCUC	3047
29126_4_34	CD274	エクソン4	-	chr9:5463098-5463123	ACCUGGGAUGACCAAUUCAGCUGUA	3048
29126_4_35	CD274	エクソン4	-	chr9:5463119-5463144	AAUGGACACAUUCAGAAUAUUACCU	3049
29126_4_36	CD274	エクソン4	-	chr9:5463120-5463145	UAAUGGACACAUUCAGAAUAUUACC	3050
29126_5_1	CD274	エクソン5	+	chr9:5465482-5465507	UUGUUUUGUUUUUCAGAACUACCUC	3051
29126_5_2	CD274	エクソン5	+	chr9:5465502-5465527	ACCUCUGGCACAUCCUCCAAAUGAA	3052
29126_5_3	CD274	エクソン5	+	chr9:5465512-5465537	CAUCCUCCAAAUGAAAGGACUCACU	3053
29126_5_4	CD274	エクソン5	+	chr9:5465521-5465546	AAUGAAAGGACUCACUUGGUAAUUC	3054
29126_5_5	CD274	エクソン5	+	chr9:5465522-5465547	AUGAAAGGACUCACUUGGUAAUUCU	3055
29126_5_6	CD274	エクソン5	+	chr9:5465543-5465568	UUCUGGGAGCCAUCUUAUUAUGCCU	3056
29126_5_7	CD274	エクソン5	+	chr9:5465579-5465604	UGACAUUCAUCUUCCGUUUAAGAAA	3057
29126_5_8	CD274	エクソン5	+	chr9:5465602-5465627	AAAGGUAGUAUUUCCUUAAUUGCAG	3058
29126_5_9	CD274	エクソン5	-	chr9:5465506-5465531	UCCUUUCAUUUGGAGGAUGUGCCAG	3059
29126_5_10	CD274	エクソン5	-	chr9:5465518-5465543	UUACCAAGUGAGUCCUUUCAUUUGG	3060
29126_5_11	CD274	エクソン5	-	chr9:5465521-5465546	GAAUUACCAAGUGAGUCCUUUCAUU	3061
29126_5_12	CD274	エクソン5	-	chr9:5465555-5465580	AGUGCUACACCAAGGCAUAAUAAGA	3062
29126_5_13	CD274	エクソン5	-	chr9:5465568-5465593	GAAGAUGAAUGUCAGUGCUACACCA	3063
29126_5_14	CD274	エクソン5	-	chr9:5465595-5465620	UAAGGAAAUACUACCUUUUCUUAAA	3064

【０６２８】

【表２－６】

29126_6_1	CD274	エクソン6	+	chr9:5466753-5466778	AUUUCUUUUUCUCAAGGGAGAAUGA	3065
29126_6_2	CD274	エクソン6	+	chr9:5466769-5466794	GGAGAAUGAUGGAUGUGAAAAAAUG	3066
29126_6_3	CD274	エクソン6	+	chr9:5466802-5466827	AAGAUACAAACUCAAAGAAGCAAAG	3067
29126_6_4	CD274	エクソン6	+	chr9:5466818-5466843	GAAGCAAAGUGGUAAGAAUAUCAGA	3068
29126_6_5	CD274	エクソン6	+	chr9:5466824-5466849	AAGUGGUAAGAAUAUCAGAAGGAAU	3069
29126_6_6	CD274	エクソン6	+	chr9:5466825-5466850	AGUGGUAAGAAUAUCAGAAGGAAUU	3070
29126_6_7	CD274	エクソン6	-	chr9:5466803-5466828	ACUUUGCUUCUUUGAGUUUGUAUCU	3071
29126_7_1	CD274	エクソン7	+	chr9:5467823-5467848	UAUUAUCACUCUCCAGAUACACAUU	3072
29126_7_2	CD274	エクソン7	+	chr9:5467826-5467851	UAUCACUCUCCAGAUACACAUUUGG	3073
29126_7_3	CD274	エクソン7	+	chr9:5467845-5467870	AUUUGGAGGAGACGUAAUCCAGCAU	3074
29126_7_4	CD274	エクソン7	+	chr9:5467866-5467891	GCAUUGGAACUUCUGAUCUUCAAGC	3075
29126_7_5	CD274	エクソン7	+	chr9:5467867-5467892	CAUUGGAACUUCUGAUCUUCAAGCA	3076
29126_7_6	CD274	エクソン7	+	chr9:5467882-5467907	UCUUCAAGCAGGGAUUCUCAACCUG	3077
29126_7_7	CD274	エクソン7	+	chr9:5467888-5467913	AGCAGGGAUUCUCAACCUGUGGUUU	3078
29126_7_8	CD274	エクソン7	+	chr9:5467889-5467914	GCAGGGAUUCUCAACCUGUGGUUUA	3079
29126_7_9	CD274	エクソン7	+	chr9:5467890-5467915	CAGGGAUUCUCAACCUGUGGUUUAG	3080
29126_7_10	CD274	エクソン7	+	chr9:5467898-5467923	CUCAACCUGUGGUUUAGGGGUUCAU	3081
29126_7_11	CD274	エクソン7	+	chr9:5467899-5467924	UCAACCUGUGGUUUAGGGGUUCAUC	3082
29126_7_12	CD274	エクソン7	+	chr9:5467900-5467925	CAACCUGUGGUUUAGGGGUUCAUCG	3083
29126_7_13	CD274	エクソン7	+	chr9:5467917-5467942	GUUCAUCGGGGCUGAGCGUGACAAG	3084
29126_7_14	CD274	エクソン7	+	chr9:5467921-5467946	AUCGGGGCUGAGCGUGACAAGAGGA	3085
29126_7_15	CD274	エクソン7	+	chr9:5467926-5467951	GGCUGAGCGUGACAAGAGGAAGGAA	3086
29126_7_16	CD274	エクソン7	+	chr9:5467927-5467952	GCUGAGCGUGACAAGAGGAAGGAAU	3087
29126_7_17	CD274	エクソン7	+	chr9:5467934-5467959	GUGACAAGAGGAAGGAAUGGGCCCG	3088
29126_7_18	CD274	エクソン7	+	chr9:5467935-5467960	UGACAAGAGGAAGGAAUGGGCCCGU	3089

【０６２９】

【表２－７】

29126_7_19	CD274	エクソン7	+	chr9:5467942-5467967	AGGAAGGAAUGGGCCCGUGGGAUGC	3090
29126_7_20	CD274	エクソン7	+	chr9:5467950-5467975	AUGGGCCCGUGGGAUGCAGGCAAUG	3091
29126_7_21	CD274	エクソン7	+	chr9:5467951-5467976	UGGGCCCGUGGGAUGCAGGCAAUGU	3092
29126_7_22	CD274	エクソン7	+	chr9:5467961-5467986	GGAUGCAGGCAAUGUGGGACUUAAA	3093
29126_7_23	CD274	エクソン7	+	chr9:5467979-5468004	ACUUAAAAGGCCCAAGCACUGAAAA	3094
29126_7_24	CD274	エクソン7	+	chr9:5467986-5468011	AGGCCCAAGCACUGAAAAUGGAACC	3095
29126_7_25	CD274	エクソン7	+	chr9:5467998-5468023	UGAAAAUGGAACCUGGCGAAAGCAG	3096
29126_7_26	CD274	エクソン7	+	chr9:5468001-5468026	AAAUGGAACCUGGCGAAAGCAGAGG	3097
29126_7_27	CD274	エクソン7	+	chr9:5468018-5468043	AGCAGAGGAGGAGAAUGAAGAAAGA	3098
29126_7_28	CD274	エクソン7	+	chr9:5468029-5468054	AGAAUGAAGAAAGAUGGAGUCAAAC	3099
29126_7_29	CD274	エクソン7	+	chr9:5468030-5468055	GAAUGAAGAAAGAUGGAGUCAAACA	3100
29126_7_30	CD274	エクソン7	+	chr9:5468037-5468062	GAAAGAUGGAGUCAAACAGGGAGCC	3101
29126_7_31	CD274	エクソン7	+	chr9:5468040-5468065	AGAUGGAGUCAAACAGGGAGCCUGG	3102
29126_7_32	CD274	エクソン7	+	chr9:5468041-5468066	GAUGGAGUCAAACAGGGAGCCUGGA	3103
29126_7_33	CD274	エクソン7	+	chr9:5468069-5468094	AGACCUUGAUACUUUCAAAUGCCUG	3104
29126_7_34	CD274	エクソン7	+	chr9:5468070-5468095	GACCUUGAUACUUUCAAAUGCCUGA	3105
29126_7_35	CD274	エクソン7	+	chr9:5468071-5468096	ACCUUGAUACUUUCAAAUGCCUGAG	3106
29126_7_36	CD274	エクソン7	+	chr9:5468092-5468117	UGAGGGGCUCAUCGACGCCUGUGAC	3107
29126_7_37	CD274	エクソン7	+	chr9:5468093-5468118	GAGGGGCUCAUCGACGCCUGUGACA	3108
29126_7_38	CD274	エクソン7	+	chr9:5468100-5468125	UCAUCGACGCCUGUGACAGGGAGAA	3109
29126_7_39	CD274	エクソン7	+	chr9:5468116-5468141	CAGGGAGAAAGGAUACUUCUGAACA	3110
29126_7_40	CD274	エクソン7	+	chr9:5468151-5468176	AAGCAAAUCAUCCAUUGCUCAUCCU	3111
29126_7_41	CD274	エクソン7	+	chr9:5468158-5468183	UCAUCCAUUGCUCAUCCUAGGAAGA	3112
29126_7_42	CD274	エクソン7	+	chr9:5468159-5468184	CAUCCAUUGCUCAUCCUAGGAAGAC	3113
29126_7_43	CD274	エクソン7	+	chr9:5468180-5468205	AGACGGGUUGAGAAUCCCUAAUUUG	3114

【０６３０】

【表２－８】

29126_7_44	CD274	エクソン7	+	chr9:5468181-5468206	GACGGGUUGAGAAUCCCUAAUUUGA	3115
29126_7_45	CD274	エクソン7	+	chr9:5468260-5468285	UCUGCAUGACUGAGAGUCUCAGUGU	3116
29126_7_46	CD274	エクソン7	+	chr9:5468265-5468290	AUGACUGAGAGUCUCAGUGUUGGAA	3117
29126_7_47	CD274	エクソン7	+	chr9:5468266-5468291	UGACUGAGAGUCUCAGUGUUGGAAC	3118
29126_7_48	CD274	エクソン7	+	chr9:5468313-5468338	UUUUCCUAUUUAUUUUGAGUCUGUG	3119
29126_7_49	CD274	エクソン7	+	chr9:5468335-5468360	GUGAGGUCUUCUUGUCAUGUGAGUG	3120
29126_7_50	CD274	エクソン7	+	chr9:5468438-5468463	UGAUUUGCUCACAUCUAGUAAAACA	3121
29126_7_51	CD274	エクソン7	+	chr9:5468451-5468476	UCUAGUAAAACAUGGAGUAUUUGUA	3122
29126_7_52	CD274	エクソン7	+	chr9:5468458-5468483	AAACAUGGAGUAUUUGUAAGGUGCU	3123
29126_7_53	CD274	エクソン7	+	chr9:5468487-5468512	CUCCUCUAUAACUACAAGUAUACAU	3124
29126_7_54	CD274	エクソン7	+	chr9:5468510-5468535	AUUGGAAGCAUAAAGAUCAAACCGU	3125
29126_7_55	CD274	エクソン7	+	chr9:5468519-5468544	AUAAAGAUCAAACCGUUGGUUGCAU	3126
29126_7_56	CD274	エクソン7	+	chr9:5468552-5468577	ACCUUUAUUUAACCCAUUAAUACUC	3127
29126_7_57	CD274	エクソン7	+	chr9:5469037-5469062	GGAAAACCCGAGCAGUGUUGCCAAG	3128
29126_7_58	CD274	エクソン7	+	chr9:5469040-5469065	AAACCCGAGCAGUGUUGCCAAGAGG	3129
29126_7_59	CD274	エクソン7	+	chr9:5469047-5469072	AGCAGUGUUGCCAAGAGGAGGAAAU	3130
29126_7_60	CD274	エクソン7	+	chr9:5469056-5469081	GCCAAGAGGAGGAAAUAGGCCAAUG	3131
29126_7_61	CD274	エクソン7	+	chr9:5469061-5469086	GAGGAGGAAAUAGGCCAAUGUGGUC	3132
29126_7_62	CD274	エクソン7	+	chr9:5469062-5469087	AGGAGGAAAUAGGCCAAUGUGGUCU	3133
29126_7_63	CD274	エクソン7	+	chr9:5469066-5469091	GGAAAUAGGCCAAUGUGGUCUGGGA	3134
29126_7_64	CD274	エクソン7	+	chr9:5469070-5469095	AUAGGCCAAUGUGGUCUGGGACGGU	3135
29126_7_65	CD274	エクソン7	+	chr9:5469121-5469146	CAGAGUAAUUUUCAUUUACAAAGAG	3136
29126_7_66	CD274	エクソン7	+	chr9:5469125-5469150	GUAAUUUUCAUUUACAAAGAGAGGU	3137
29126_7_67	CD274	エクソン7	+	chr9:5469156-5469181	UUAAAAUAACCCUGAAAAAUAACAC	3138
29126_7_68	CD274	エクソン7	+	chr9:5469233-5469258	AUCUAAUGCUUGUUUAUAUAGUGUC	3139

【０６３１】

【表２－９】

29126_7_69	CD274	エクソン7	+	chr9:5469553-5469578	AUUUUAGUGUUUCUUAUAUAGCAGA	3140
29126_7_70	CD274	エクソン7	+	chr9:5469574-5469599	CAGAUGGAAUGAAUUUGAAGUUCCC	3141
29126_7_71	CD274	エクソン7	+	chr9:5469575-5469600	AGAUGGAAUGAAUUUGAAGUUCCCA	3142
29126_7_72	CD274	エクソン7	+	chr9:5469581-5469606	AAUGAAUUUGAAGUUCCCAGGGCUG	3143
29126_7_73	CD274	エクソン7	+	chr9:5469712-5469737	CCACCAUUUGUUAAGUAUUUGCUCU	3144
29126_7_74	CD274	エクソン7	+	chr9:5469723-5469748	UAAGUAUUUGCUCUAGGACAGAGUU	3145
29126_7_75	CD274	エクソン7	+	chr9:5469747-5469772	UUGGAUUUGUUUAUGUUUGCUCAAA	3146
29126_7_76	CD274	エクソン7	+	chr9:5469757-5469782	UUAUGUUUGCUCAAAAGGAGACCCA	3147
29126_7_77	CD274	エクソン7	+	chr9:5469758-5469783	UAUGUUUGCUCAAAAGGAGACCCAU	3148
29126_7_78	CD274	エクソン7	+	chr9:5469767-5469792	UCAAAAGGAGACCCAUGGGCUCUCC	3149
29126_7_79	CD274	エクソン7	+	chr9:5469768-5469793	CAAAAGGAGACCCAUGGGCUCUCCA	3150
29126_7_80	CD274	エクソン7	+	chr9:5469836-5469861	UAACUCUGUAUGACAGAAUCAUGUC	3151
29126_7_81	CD274	エクソン7	+	chr9:5469913-5469938	UACUUGCAAAAUCACAUUUUCUUUC	3152
29126_7_82	CD274	エクソン7	+	chr9:5469922-5469947	AAUCACAUUUUCUUUCUGGAAAUUC	3153
29126_7_83	CD274	エクソン7	+	chr9:5470028-5470053	GUCAUCACUACACAGCCCUCCUAAG	3154
29126_7_84	CD274	エクソン7	+	chr9:5470036-5470061	UACACAGCCCUCCUAAGAGGCUUCC	3155
29126_7_85	CD274	エクソン7	+	chr9:5470039-5470064	ACAGCCCUCCUAAGAGGCUUCCUGG	3156
29126_7_86	CD274	エクソン7	+	chr9:5470061-5470086	UGGAGGUUUCGAGAUUCAGAUGCCC	3157
29126_7_87	CD274	エクソン7	+	chr9:5470062-5470087	GGAGGUUUCGAGAUUCAGAUGCCCU	3158
29126_7_88	CD274	エクソン7	+	chr9:5470090-5470115	AGAUCCCAGAGUUUCCUUUCCCUCU	3159
29126_7_89	CD274	エクソン7	+	chr9:5470101-5470126	UUUCCUUUCCCUCUUGGCCAUAUUC	3160
29126_7_90	CD274	エクソン7	+	chr9:5470115-5470140	UGGCCAUAUUCUGGUGUCAAUGACA	3161
29126_7_91	CD274	エクソン7	+	chr9:5470125-5470150	CUGGUGUCAAUGACAAGGAGUACCU	3162
29126_7_92	CD274	エクソン7	+	chr9:5470143-5470168	AGUACCUUGGCUUUGCCACAUGUCA	3163
29126_7_93	CD274	エクソン7	+	chr9:5470215-5470240	UGUACAUGUGCAUUUGUACAGUAAU	3164

【０６３２】

【表２－１０】

29126_7_94	CD274	エクソン7	+	chr9:5470245-5470270	UGACAGUGUUCUUUGUGUGAAUUAC	3165
29126_7_95	CD274	エクソン7	+	chr9:5470257-5470282	UUGUGUGAAUUACAGGCAAGAAUUG	3166
29126_7_96	CD274	エクソン7	+	chr9:5470267-5470292	UACAGGCAAGAAUUGUGGCUGAGCA	3167
29126_7_97	CD274	エクソン7	+	chr9:5470314-5470339	AUUCCUAAGUCCUAACUCCUCCUUG	3168
29126_7_98	CD274	エクソン7	+	chr9:5470320-5470345	AAGUCCUAACUCCUCCUUGUGGUGU	3169
29126_7_99	CD274	エクソン7	+	chr9:5470330-5470355	UCCUCCUUGUGGUGUUGGAUUUGUA	3170
29126_7_100	CD274	エクソン7	+	chr9:5470368-5470393	CUUUUGUCUCAUGUUUCAUCGUAAA	3171
29126_7_101	CD274	エクソン7	+	chr9:5470374-5470399	UCUCAUGUUUCAUCGUAAAUGGCAU	3172
29126_7_102	CD274	エクソン7	+	chr9:5470462-5470487	AAAUAUUCUUAUUUAUUUUGUUACU	3173
29126_7_103	CD274	エクソン7	+	chr9:5470530-5470555	UAAAAUGUUCAGUUUAACAUCCCAG	3174
29126_7_104	CD274	エクソン7	+	chr9:5470544-5470569	UAACAUCCCAGUGGAGAAAGUUACU	3175
29126_7_105	CD274	エクソン7	-	chr9:5467838-5467863	AUUACGUCUCCUCCAAAUGUGUAUC	3176
29126_7_106	CD274	エクソン7	-	chr9:5467866-5467891	GCUUGAAGAUCAGAAGUUCCAAUGC	3177
29126_7_107	CD274	エクソン7	-	chr9:5467906-5467931	CAGCCCCGAUGAACCCCUAAACCAC	3178
29126_7_108	CD274	エクソン7	-	chr9:5467958-5467983	AAGUCCCACAUUGCCUGCAUCCCAC	3179
29126_7_109	CD274	エクソン7	-	chr9:5467959-5467984	UAAGUCCCACAUUGCCUGCAUCCCA	3180
29126_7_110	CD274	エクソン7	-	chr9:5467992-5468017	UCGCCAGGUUCCAUUUUCAGUGCUU	3181
29126_7_111	CD274	エクソン7	-	chr9:5467993-5468018	UUCGCCAGGUUCCAUUUUCAGUGCU	3182
29126_7_112	CD274	エクソン7	-	chr9:5468012-5468037	UUCAUUCUCCUCCUCUGCUUUCGCC	3183
29126_7_113	CD274	エクソン7	-	chr9:5468063-5468088	UUUGAAAGUAUCAAGGUCUCCCUCC	3184
29126_7_114	CD274	エクソン7	-	chr9:5468075-5468100	GCCCCUCAGGCAUUUGAAAGUAUCA	3185
29126_7_115	CD274	エクソン7	-	chr9:5468093-5468118	UGUCACAGGCGUCGAUGAGCCCCUC	3186
29126_7_116	CD274	エクソン7	-	chr9:5468112-5468137	CAGAAGUAUCCUUUCUCCCUGUCAC	3187
29126_7_117	CD274	エクソン7	-	chr9:5468149-5468174	GAUGAGCAAUGGAUGAUUUGCUUGG	3188
29126_7_118	CD274	エクソン7	-	chr9:5468152-5468177	UAGGAUGAGCAAUGGAUGAUUUGCU	3189

【０６３３】

【表２－１１】

29126_7_119	CD274	エクソン7	-	chr9:5468165-5468190	CAACCCGUCUUCCUAGGAUGAGCAA	3190
29126_7_120	CD274	エクソン7	-	chr9:5468176-5468201	UUAGGGAUUCUCAACCCGUCUUCCU	3191
29126_7_121	CD274	エクソン7	-	chr9:5468198-5468223	UCUGCAGGAACUGACCCUCAAAUUA	3192
29126_7_122	CD274	エクソン7	-	chr9:5468199-5468224	UUCUGCAGGAACUGACCCUCAAAUU	3193
29126_7_123	CD274	エクソン7	-	chr9:5468218-5468243	GAGUGGAGGCAAAGGGCACUUCUGC	3194
29126_7_124	CD274	エクソン7	-	chr9:5468230-5468255	AAUUGAGGCAUUGAGUGGAGGCAAA	3195
29126_7_125	CD274	エクソン7	-	chr9:5468231-5468256	AAAUUGAGGCAUUGAGUGGAGGCAA	3196
29126_7_126	CD274	エクソン7	-	chr9:5468237-5468262	GAAAACAAAUUGAGGCAUUGAGUGG	3197
29126_7_127	CD274	エクソン7	-	chr9:5468240-5468265	GCAGAAAACAAAUUGAGGCAUUGAG	3198
29126_7_128	CD274	エクソン7	-	chr9:5468250-5468275	UCUCAGUCAUGCAGAAAACAAAUUG	3199
29126_7_129	CD274	エクソン7	-	chr9:5468320-5468345	AAGACCUCACAGACUCAAAAUAAAU	3200
29126_7_130	CD274	エクソン7	-	chr9:5468419-5468444	AAAUCAUUAAGCAGCAAGUUUAGUU	3201
29126_7_131	CD274	エクソン7	-	chr9:5468492-5468517	UUCCAAUGUAUACUUGUAGUUAUAG	3202
29126_7_132	CD274	エクソン7	-	chr9:5468534-5468559	UAAAGGUGACAUCCUAUGCAACCAA	3203
29126_7_133	CD274	エクソン7	-	chr9:5468556-5468581	ACCAGAGUAUUAAUGGGUUAAAUAA	3204
29126_7_134	CD274	エクソン7	-	chr9:5468567-5468592	AGAUUAGGUCAACCAGAGUAUUAAU	3205
29126_7_135	CD274	エクソン7	-	chr9:5468568-5468593	AAGAUUAGGUCAACCAGAGUAUUAA	3206
29126_7_136	CD274	エクソン7	-	chr9:5468587-5468612	ACACUUGAGGUCUGAGAAUAAGAUU	3207
29126_7_137	CD274	エクソン7	-	chr9:5468605-5468630	CCUUGUCUAACUGCACAGACACUUG	3208
29126_7_138	CD274	エクソン7	-	chr9:5468811-5468836	AUAUAGCUGUAAAUUGUAUUAUAAA	3209
29126_7_139	CD274	エクソン7	-	chr9:5469060-5469085	ACCACAUUGGCCUAUUUCCUCCUCU	3210
29126_7_140	CD274	エクソン7	-	chr9:5469078-5469103	UAUAUCCAACCGUCCCAGACCACAU	3211
29126_7_141	CD274	エクソン7	-	chr9:5469168-5469193	AAAGGAAUUCCAGUGUUAUUUUUCA	3212
29126_7_142	CD274	エクソン7	-	chr9:5469169-5469194	AAAAGGAAUUCCAGUGUUAUUUUUC	3213
29126_7_143	CD274	エクソン7	-	chr9:5469191-5469216	UCAGGAAUAAAUAUAAUGCUAGAAA	3214

【０６３４】

【表２－１２】

29126_7_144	CD274	エクソン7	-	chr9:5469214-5469239	UUAGAUUAUAUGGCAAAGGCAAAUC	3215
29126_7_145	CD274	エクソン7	-	chr9:5469223-5469248	AAACAAGCAUUAGAUUAUAUGGCAA	3216
29126_7_146	CD274	エクソン7	-	chr9:5469229-5469254	CUAUAUAAACAAGCAUUAGAUUAUA	3217
29126_7_147	CD274	エクソン7	-	chr9:5469299-5469324	CCUUUCCAUACUUAAAUUUUUUUAG	3218
29126_7_148	CD274	エクソン7	-	chr9:5469599-5469624	AAAGAAGGCAUGGAUCCUCAGCCCU	3219
29126_7_149	CD274	エクソン7	-	chr9:5469600-5469625	CAAAGAAGGCAUGGAUCCUCAGCCC	3220
29126_7_150	CD274	エクソン7	-	chr9:5469614-5469639	AGAUAACUUAGAAACAAAGAAGGCA	3221
29126_7_151	CD274	エクソン7	-	chr9:5469619-5469644	GGGAAAGAUAACUUAGAAACAAAGA	3222
29126_7_152	CD274	エクソン7	-	chr9:5469644-5469669	CAUAUGAAAGAUAAUGAAAAGCUAU	3223
29126_7_153	CD274	エクソン7	-	chr9:5469645-5469670	UCAUAUGAAAGAUAAUGAAAAGCUA	3224
29126_7_154	CD274	エクソン7	-	chr9:5469674-5469699	UAUGUAGGACAUAUUUAACAUAUAC	3225
29126_7_155	CD274	エクソン7	-	chr9:5469694-5469719	AUGGUGGUUGUCUAAAUGUAUAUGU	3226
29126_7_156	CD274	エクソン7	-	chr9:5469715-5469740	CCUAGAGCAAAUACUUAACAAAUGG	3227
29126_7_157	CD274	エクソン7	-	chr9:5469718-5469743	UGUCCUAGAGCAAAUACUUAACAAA	3228
29126_7_158	CD274	エクソン7	-	chr9:5469781-5469806	ACUCAGUGCACCCUGGAGAGCCCAU	3229
29126_7_159	CD274	エクソン7	-	chr9:5469782-5469807	GACUCAGUGCACCCUGGAGAGCCCA	3230
29126_7_160	CD274	エクソン7	-	chr9:5469793-5469818	AGGACUAGAUUGACUCAGUGCACCC	3231
29126_7_161	CD274	エクソン7	-	chr9:5469818-5469843	AGAGUUAAUAAUAAGAUUGCUUUUU	3232
29126_7_162	CD274	エクソン7	-	chr9:5469949-5469974	GUAGCUAGCAGUCAAGGUACACUGC	3233
29126_7_163	CD274	エクソン7	-	chr9:5469960-5469985	UCUGGCACAGGGUAGCUAGCAGUCA	3234
29126_7_164	CD274	エクソン7	-	chr9:5469976-5470001	CAACGAAUGAGGCUUUUCUGGCACA	3235
29126_7_165	CD274	エクソン7	-	chr9:5469977-5470002	ACAACGAAUGAGGCUUUUCUGGCAC	3236
29126_7_166	CD274	エクソン7	-	chr9:5469983-5470008	UCAAGCACAACGAAUGAGGCUUUUC	3237
29126_7_167	CD274	エクソン7	-	chr9:5469992-5470017	UUCAAGGGUUCAAGCACAACGAAUG	3238
29126_7_168	CD274	エクソン7	-	chr9:5470012-5470037	AGUGAUGACAGCUGGUGGCAUUCAA	3239

【０６３５】

【表２－１３】

29126_7_169	CD274	エクソン7	-	chr9:5470013-5470038	UAGUGAUGACAGCUGGUGGCAUUCA	3240
29126_7_170	CD274	エクソン7	-	chr9:5470022-5470047	AGGGCUGUGUAGUGAUGACAGCUGG	3241
29126_7_171	CD274	エクソン7	-	chr9:5470025-5470050	AGGAGGGCUGUGUAGUGAUGACAGC	3242
29126_7_172	CD274	エクソン7	-	chr9:5470046-5470071	GAAACCUCCAGGAAGCCUCUUAGGA	3243
29126_7_173	CD274	エクソン7	-	chr9:5470047-5470072	CGAAACCUCCAGGAAGCCUCUUAGG	3244
29126_7_174	CD274	エクソン7	-	chr9:5470050-5470075	UCUCGAAACCUCCAGGAAGCCUCUU	3245
29126_7_175	CD274	エクソン7	-	chr9:5470062-5470087	AGGGCAUCUGAAUCUCGAAACCUCC	3246
29126_7_176	CD274	エクソン7	-	chr9:5470086-5470111	GGAAAGGAAACUCUGGGAUCUCCCA	3247
29126_7_177	CD274	エクソン7	-	chr9:5470087-5470112	GGGAAAGGAAACUCUGGGAUCUCCC	3248
29126_7_178	CD274	エクソン7	-	chr9:5470097-5470122	AUGGCCAAGAGGGAAAGGAAACUCU	3249
29126_7_179	CD274	エクソン7	-	chr9:5470098-5470123	UAUGGCCAAGAGGGAAAGGAAACUC	3250
29126_7_180	CD274	エクソン7	-	chr9:5470107-5470132	ACACCAGAAUAUGGCCAAGAGGGAA	3251
29126_7_181	CD274	エクソン7	-	chr9:5470112-5470137	CAUUGACACCAGAAUAUGGCCAAGA	3252
29126_7_182	CD274	エクソン7	-	chr9:5470113-5470138	UCAUUGACACCAGAAUAUGGCCAAG	3253
29126_7_183	CD274	エクソン7	-	chr9:5470121-5470146	ACUCCUUGUCAUUGACACCAGAAUA	3254
29126_7_184	CD274	エクソン7	-	chr9:5470150-5470175	UCAGCCUUGACAUGUGGCAAAGCCA	3255
29126_7_185	CD274	エクソン7	-	chr9:5470161-5470186	ACACUGUUUCUUCAGCCUUGACAUG	3256
29126_7_186	CD274	エクソン7	-	chr9:5470191-5470216	AAACAGAUAACACAAGGAGCUCUGU	3257
29126_7_187	CD274	エクソン7	-	chr9:5470202-5470227	UGCACAUGUACAAACAGAUAACACA	3258
29126_7_188	CD274	エクソン7	-	chr9:5470320-5470345	ACACCACAAGGAGGAGUUAGGACUU	3259
29126_7_189	CD274	エクソン7	-	chr9:5470327-5470352	AAAUCCAACACCACAAGGAGGAGUU	3260
29126_7_190	CD274	エクソン7	-	chr9:5470334-5470359	GCCUUACAAAUCCAACACCACAAGG	3261
29126_7_191	CD274	エクソン7	-	chr9:5470337-5470362	AGUGCCUUACAAAUCCAACACCACA	3262
29126_7_192	CD274	エクソン7	-	chr9:5470369-5470394	AUUUACGAUGAAACAUGAGACAAAA	3263
29126_7_193	CD274	エクソン7	-	chr9:5470370-5470395	CAUUUACGAUGAAACAUGAGACAAA	3264

【０６３６】

【表２－１４】

29126_7_194	CD274	エクソン7	-	chr9:5470416-5470441	AAAAGUGACAAUCAAAUGCAGAAUU	3265
29126_7_195	CD274	エクソン7	-	chr9:5470448-5470473	UAAGAAUAUUUUAUUAAAUUAAUGC	3266
29126_7_196	CD274	エクソン7	-	chr9:5470497-5470522	AAAAUAAACAAGAAAAUGGACAUGC	3267
29126_7_197	CD274	エクソン7	-	chr9:5470506-5470531	AUUAAACACAAAAUAAACAAGAAAA	3268
29126_7_198	CD274	エクソン7	-	chr9:5470553-5470578	AAUAUUCCAAGUAACUUUCUCCACU	3269
29126_7_199	CD274	エクソン7	-	chr9:5470554-5470579	AAAUAUUCCAAGUAACUUUCUCCAC	3270
84868_7_1	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708592-157085946	UAUACCGUCUUGAAAUUUAAGUUUA	3271
84868_7_2	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708593-157085964	AAGUUUAGGGACCACUCUCUGUCAA	3272
84868_7_3	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708595-157085976	CACUCUCUGUCAAAGGAUCCAGCGC	3273
84868_7_4	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708597-157085995	CAGCGCUGGUAAUAUAGAUUGCUGA	3274
84868_7_5	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708599-157086017	UGAAGGCCUUUGCCUUCUUUCCACC	3275
84868_7_6	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708605-157086078	UUCUGUGAAAAAUAUAGCUUCAGUU	3276
84868_7_7	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708607-157086098	CAGUUUGGUCCACGAAUACAGAAGU	3277
84868_7_8	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708611-157086140	UUUCAAGCACACAACAAGCAAAACU	3278
84868_7_9	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708615-157086179	CAAUCAAAUGCACUUCGUUUUUCCC	3279
84868_7_10	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708615-157086180	AAUCAAAUGCACUUCGUUUUUCCCU	3280
84868_7_11	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708618-157086208	AGCUCCUGCCACAUCUCAGCCCUGC	3281
84868_7_12	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708618-157086209	GCUCCUGCCACAUCUCAGCCCUGCA	3282
84868_7_13	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708619-157086223	UCAGCCCUGCAGGGCAGUCUUCAUA	3283
84868_7_14	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708619-157086224	CAGCCCUGCAGGGCAGUCUUCAUAA	3284
84868_7_15	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708621-157086237	CAGUCUUCAUAAGGGAGACAAAAGA	3285
84868_7_16	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708621-157086238	AGUCUUCAUAAGGGAGACAAAAGAA	3286
84868_7_17	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708622-157086249	GGGAGACAAAAGAAGGGCUAUGCAC	3287

【０６３７】

【表２－１５】

84868_7_18	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708623 7-157086262	AGGGCUAUGCACUGGCACU GACAGU	3288
84868_7_19	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708623 8-157086263	GGGCUAUGCACUGGCACUG ACAGUU	3289
84868_7_20	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708624 2-157086267	UAUGCACUGGCACUGACAG UUGGGC	3290
84868_7_21	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708627 9-157086304	AAUAAGCCUAAAUCUCAAC AUUCCA	3291
84868_7_22	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708628 0-157086305	AUAAGCCUAAAUCUCAACA UUCCAA	3292
84868_7_23	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708629 7-157086322	CAUUCCAAGGGAAUCUUCA AGAUCA	3293
84868_7_24	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708630 6-157086331	GGAAUCUUCAAGAUCAAGG UAGACC	3294
84868_7_25	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708633 2-157086357	GGUCCAGUCAUCUCUUAAU CUUUUA	3295
84868_7_26	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708663 9-157086664	UCCAUCUCAAAAACAAAAA ACAAAA	3296
84868_7_27	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708664 0-157086665	CCAUCUCAAAAACAAAAAA CAAAAA	3297
84868_7_28	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708666 7-157086692	GAUCACAGAUCUCUUUGAA AAUCAG	3298
84868_7_29	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708674 8-157086773	UUUCCCUAGUUUAUCUGAA GUUUCA	3299
84868_7_30	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708677 4-157086799	GGACAUAUGAUGUGCCCGA AUUUCC	3300
84868_7_31	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708685 7-157086882	UCUAACAUCCAUGAUUAAC AGUCUC	3301
84868_7_32	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708685 8-157086883	CUAACAUCCAUGAUUAACA GUCUCU	3302
84868_7_33	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708686 2-157086887	CAUCCAUGAUUAACAGUCU CUGGGU	3303
84868_7_34	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708686 3-157086888	AUCCAUGAUUAACAGUCUC UGGGUU	3304
84868_7_35	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708687 5-157086900	CAGUCUCUGGGUUGGGUAA CUCUGU	3305
84868_7_36	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708688 9-157086914	GGUAACUCUGUUGGCUUAA AUACAG	3306
84868_7_37	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708692 0-157086945	UGACAUGCCUGUUUAAGUU CAGUGC	3307
84868_7_38	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708696 3-157086988	CAUGUGAGUCAUUAUCUUC UGAAAA	3308
84868_7_39	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708696 4-157086989	AUGUGAGUCAUUAUCUUCU GAAAAU	3309

【０６３８】

【表２－１６】

84868_7_40	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708698-157087012	AUGGGAAAACUCUGCUCCAUAGCAG	3310
84868_7_41	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708701-157087036	GUGGACAGAACCUCCAAAACCAGUC	3311
84868_7_42	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708706-157087089	AGACAAAACACCAAGCUCAAAAAUA	3312
84868_7_43	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708706-157087092	CAAAACACCAAGCUCAAAAAUAAGG	3313
84868_7_44	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708707-157087096	ACACCAAGCUCAAAAAUAAGGUGGU	3314
84868_7_45	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708707-157087104	CUCAAAAAUAAGGUGGUUGGAUCUA	3315
84868_7_46	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708710-157087128	AUGGCAUUGCAAAGCGACAACCCAA	3316
84868_7_47	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708711-157087136	GCAAAGCGACAACCCAAAGGUUGUG	3317
84868_7_48	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708711-157087137	CAAAGCGACAACCCAAAGGUUGUGA	3318
84868_7_49	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708715-157087175	CUGCUGACAUAGCAAUAAUACUCAU	3319
84868_7_50	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708715-157087176	UGCUGACAUAGCAAUAAUACUCAUU	3320
84868_7_51	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708718-157087208	UCCACUUCAUAUACGUUCUCUUCAA	3321
84868_7_52	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708724-157087265	UCUGCUACUGCAUUUGCCAAUCCUG	3322
84868_7_53	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708724-157087266	CUGCUACUGCAUUUGCCAAUCCUGA	3323
84868_7_54	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708724-157087269	CUACUGCAUUUGCCAAUCCUGAGGG	3324
84868_7_55	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708724-157087270	UACUGCAUUUGCCAAUCCUGAGGGA	3325
84868_7_56	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708724-157087273	UGCAUUUGCCAAUCCUGAGGGAGGG	3326
84868_7_57	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708725-157087277	UUUGCCAAUCCUGAGGGAGGGAGGU	3327
84868_7_58	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708726-157087291	GGGAGGGAGGUUGGCCAAAGAGAUG	3328
84868_7_59	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708727-157087297	GAGGUUGGCCAAAGAGAUGAGGCUG	3329
84868_7_60	HAVCR2	エクソン7	+	chr5:15708728-157087313	AUGAGGCUGUGGAAAUAAAGUGUUG	3330
84868_7_61	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708595-157085978	CAGCGCUGGAUCCUUUGACAGAGAG	3331

【０６３９】

【表２－１７】

84868_7_62	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708597-157085997	CUUCAGCAAUCUAUAUUACCAGCGC	3332
84868_7_63	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708600-157086026	CUGUUGCCUGGUGGAAAGAAGGCAA	3333
84868_7_64	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708600-157086032	CAAAUUCUGUUGCCUGGUGGAAAGA	3334
84868_7_65	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708601-157086040	CGGGGACACAAAUUCUGUUGCCUGG	3335
84868_7_66	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708601-157086043	UGACGGGGACACAAAUUCUGUUGCC	3336
84868_7_67	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708603-157086063	UUUCACAGAAGAAGAAGCAGUGACG	3337
84868_7_68	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708603-157086064	UUUUCACAGAAGAAGAAGCAGUGAC	3338
84868_7_69	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708604-157086065	UUUUUCACAGAAGAAGAAGCAGUGA	3339
84868_7_70	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708608-157086110	UAUCUCUGACCAACUUCUGUAUUCG	3340
84868_7_71	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708614-157086171	CGAAGUGCAUUUGAUUGGUGUGUAU	3341
84868_7_72	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708615-157086181	CAGGGAAAAACGAAGUGCAUUUGAU	3342
84868_7_73	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708617-157086204	GGCUGAGAUGUGGCAGGAGCUCCCA	3343
84868_7_74	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708618-157086205	GGGCUGAGAUGUGGCAGGAGCUCCC	3344
84868_7_75	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708619-157086215	CUGCCCUGCAGGGCUGAGAUGUGGC	3345
84868_7_76	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708619-157086219	AAGACUGCCCUGCAGGGCUGAGAUG	3346
84868_7_77	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708620-157086230	UCUCCCUUAUGAAGACUGCCCUGCA	3347
84868_7_78	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708620-157086231	GUCUCCCUUAUGAAGACUGCCCUGC	3348
84868_7_79	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708628-157086313	AGAUUCCCUUGGAAUGUUGAGAUUU	3349
84868_7_80	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708630-157086329	UCUACCUUGAUCUUGAAGAUUCCCU	3350
84868_7_81	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708633-157086357	UAAAAGAUUAAGAGAUGACUGGACC	3351
84868_7_82	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708633-157086363	GAUCCUUAAAAGAUUAAGAGAUGAC	3352
84868_7_83	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708669-157086723	CUUUUUUGGCACAGAAAGUCUAAAG	3353

【０６４０】

【表２－１８】

84868_7_84	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708669-157086724	ACUUUUUUGGCACAGAAAGUCUAAA	3354
84868_7_85	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708670-157086725	AACUUUUUUGGCACAGAAAGUCUAA	3355
84868_7_86	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708671-157086742	UGCUGAGGUGAAAGCAUAACUUUUU	3356
84868_7_87	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708673-157086762	AUAAACUAGGGAAAACUGGGUGCUG	3357
84868_7_88	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708674-157086770	AACUUCAGAUAAACUAGGGAAAACU	3358
84868_7_89	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708674-157086771	AAACUUCAGAUAAACUAGGGAAAAC	3359
84868_7_90	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708675-157086779	UGUCCAUGAAACUUCAGAUAAACUA	3360
84868_7_91	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708675-157086780	AUGUCCAUGAAACUUCAGAUAAACU	3361
84868_7_92	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708679-157086816	GGGUCUCUGGAGCUCCAGGAAAUUC	3362
84868_7_93	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708679-157086817	GGGGUCUCUGGAGCUCCAGGAAAUU	3363
84868_7_94	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708680-157086825	CUUGACGUGGGGUCUCUGGAGCUCC	3364
84868_7_95	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708680-157086834	CUAGGAAUUCUUGACGUGGGGUCUC	3365
84868_7_96	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708681-157086841	AUAUACACUAGGAAUUCUUGACGUG	3366
84868_7_97	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708681-157086842	UAUAUACACUAGGAAUUCUUGACGU	3367
84868_7_98	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708681-157086843	UUAUAUACACUAGGAAUUCUUGACG	3368
84868_7_99	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708683-157086857	GCUCAAACGGGCUUUUAUAUACACU	3369
84868_7_100	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708684-157086874	UAAUCAUGGAUGUUAGAGCUCAAAC	3370
84868_7_101	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708685-157086875	UUAAUCAUGGAUGUUAGAGCUCAAA	3371
84868_7_102	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708686-157086893	UACCCAACCCAGAGACUGUUAAUCA	3372
84868_7_103	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708693-157086955	ACUGGGACCUGCACUGAACUUAAAC	3373
84868_7_104	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708695-157086977	UAAUGACUCACAUGGGAAUUGAACU	3374
84868_7_105	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708695-157086978	AUAAUGACUCACAUGGGAAUUGAAC	3375

【０６４１】

【表２－１９】

84868_7_106	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708696-157086989	AUUUUCAGAAGAUAAUGACUCACAU	3376
84868_7_107	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708696-157086990	CAUUUUCAGAAGAUAAUGACUCACA	3377
84868_7_108	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708700-157087031	GUUUUGGAGGUUCUGUCCACUGCUA	3378
84868_7_109	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708702-157087049	AGCUGUGUCACCUGACUGGUUUUGG	3379
84868_7_110	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708702-157087052	AUGAGCUGUGUCACCUGACUGGUUU	3380
84868_7_111	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708703-157087058	GAAACUAUGAGCUGUGUCACCUGAC	3381
84868_7_112	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708707-157087102	GAUCCAACCACCUUAUUUUUGAGCU	3382
84868_7_113	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708712-157087151	GCAGGCAGCAACCCUCACAACCUUU	3383
84868_7_114	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708712-157087152	AGCAGGCAGCAACCCUCACAACCUU	3384
84868_7_115	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708714-157087174	UGAGUAUUAUUGCUAUGUCAGCAGC	3385
84868_7_116	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708718-157087209	AUUGAAGAGAACGUAUAUGAAGUGG	3386
84868_7_117	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708718-157087212	ACCAUUGAAGAGAACGUAUAUGAAG	3387
84868_7_118	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708724-157087265	CAGGAUUGGCAAAUGCAGUAGCAGA	3388
84868_7_119	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708724-157087266	UCAGGAUUGGCAAAUGCAGUAGCAG	3389
84868_7_120	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708725-157087284	UUGGCCAACCUCCCUCCCUCAGGAU	3390
84868_7_121	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708726-157087289	UCUCUUUGGCCAACCUCCCUCCCUC	3391
84868_7_122	HAVCR2	エクソン7	-	chr5:15708728-157087308	CUUUAUUUCCACAGCCUCAUCUCUU	3392
84868_6_1	HAVCR2	エクソン6	+	chr5:15708895-157088983	UCUUUGCUAUGAGAAUACCCUAGUA	3393
84868_6_2	HAVCR2	エクソン6	+	chr5:15708895-157088984	CUUUGCUAUGAGAAUACCCUAGUAA	3394
84868_6_3	HAVCR2	エクソン6	+	chr5:15708896-157088985	UUUGCUAUGAGAAUACCCUAGUAAG	3395
84868_6_4	HAVCR2	エクソン6	+	chr5:15708896-157088986	UUGCUAUGAGAAUACCCUAGUAAGG	3396
84868_6_5	HAVCR2	エクソン6	-	chr5:15708891-157088943	AAGGUAAGAAUAAUGGAAUGGGGUU	3397

【０６４２】

【表２－２０】

84868_6_6	HAVCR2	エクソン6	-	chr5:15708891-157088944	UAAGGUAAGAAUAAUGGAAUGGGGU	3398
84868_6_7	HAVCR2	エクソン6	-	chr5:15708892-157088948	AAUUUAAGGUAAGAAUAAUGGAAUG	3399
84868_6_8	HAVCR2	エクソン6	-	chr5:15708892-157088949	GAAUUUAAGGUAAGAAUAAUGGAAU	3400
84868_6_9	HAVCR2	エクソン6	-	chr5:15708892-157088950	AGAAUUUAAGGUAAGAAUAAUGGAA	3401
84868_6_10	HAVCR2	エクソン6	-	chr5:15708893-157088955	GAUACAGAAUUUAAGGUAAGAAUAA	3402
84868_6_11	HAVCR2	エクソン6	-	chr5:15708894-157088967	UAGCAAAGAGAAGAUACAGAAUUUA	3403
84868_5_1	HAVCR2	エクソン5	+	chr5:15709536-157095386	GCUCCGAUGUAGAUGCCUAUUCUGA	3404
84868_5_2	HAVCR2	エクソン5	+	chr5:15709538-157095413	GUUGCUCCAGAGUCCCGUAAGUCAU	3405
84868_5_3	HAVCR2	エクソン5	+	chr5:15709541-157095440	GCCAAUCUAGAGUCCCGUAACUCAU	3406
84868_5_4	HAVCR2	エクソン5	+	chr5:15709542-157095449	GAGUCCCGUAACUCAUUGGCCAAUG	3407
84868_5_5	HAVCR2	エクソン5	+	chr5:15709543-157095462	CAUUGGCCAAUGUGGAUAUUUGCUA	3408
84868_5_6	HAVCR2	エクソン5	+	chr5:15709545-157095475	GGAUAUUUGCUAUGGAAACACAAAC	3409
84868_5_7	HAVCR2	エクソン5	-	chr5:15709532-157095350	CUGGGCUGGCUCUGGCUCUUAUCUU	3410
84868_5_8	HAVCR2	エクソン5	-	chr5:15709533-157095363	GCAGGGAUCUGUGCUGGGCUGGCUC	3411
84868_5_9	HAVCR2	エクソン5	-	chr5:15709534-157095369	AUCGGAGCAGGGAUCUGUGCUGGGC	3412
84868_5_10	HAVCR2	エクソン5	-	chr5:15709534-157095373	CUACAUCGGAGCAGGGAUCUGUGCU	3413
84868_5_11	HAVCR2	エクソン5	-	chr5:15709534-157095374	UCUACAUCGGAGCAGGGAUCUGUGC	3414
84868_5_12	HAVCR2	エクソン5	-	chr5:15709536-157095385	CAGAAUAGGCAUCUACAUCGGAGCA	3415
84868_5_13	HAVCR2	エクソン5	-	chr5:15709536-157095386	UCAGAAUAGGCAUCUACAUCGGAGC	3416
84868_5_14	HAVCR2	エクソン5	-	chr5:15709536-157095392	CAACCAUCAGAAUAGGCAUCUACAU	3417
84868_5_15	HAVCR2	エクソン5	-	chr5:15709537-157095404	GGGACUCUGGAGCAACCAUCAGAAU	3418
84868_5_16	HAVCR2	エクソン5	-	chr5:15709539-157095422	GAUUGGCCAAUGACUUACGGGACUC	3419

【０６４３】

【表２－２１】

84868_5_17	HAVCR2	エクソン5	-	chr5:15709540-157095429	GACUCUAGAUUGGCCAAUGACUUAC	3420
84868_5_18	HAVCR2	エクソン5	-	chr5:15709540-157095430	GGACUCUAGAUUGGCCAAUGACUUA	3421
84868_5_19	HAVCR2	エクソン5	-	chr5:15709541-157095444	GCCAAUGAGUUACGGGACUCUAGAU	3422
84868_5_20	HAVCR2	エクソン5	-	chr5:15709543-157095456	AUAUCCACAUUGGCCAAUGAGUUAC	3423
84868_5_21	HAVCR2	エクソン5	-	chr5:15709543-157095457	AAUAUCCACAUUGGCCAAUGAGUUA	3424
84868_5_22	HAVCR2	エクソン5	-	chr5:15709544-157095471	GUGUUUCCAUAGCAAAUAUCCACAU	3425
84868_4_1	HAVCR2	エクソン4	+	chr5:15709884-157098872	AGUUACUUACUGUUAGAUUUAUAUC	3426
84868_4_2	HAVCR2	エクソン4	+	chr5:15709884-157098873	GUUACUUACUGUUAGAUUUAUAUCA	3427
84868_4_3	HAVCR2	エクソン4	+	chr5:15709885-157098876	ACUUACUGUUAGAUUUAUAUCAGGG	3428
84868_4_4	HAVCR2	エクソン4	-	chr5:15709888-157098909	UUUUAUAGCAGAGACACAGACACUG	3429
84868_4_5	HAVCR2	エクソン4	-	chr5:15709888-157098910	AUUUUAUAGCAGAGACACAGACACU	3430
84868_4_6	HAVCR2	エクソン4	-	chr5:15709888-157098911	GAUUUUAUAGCAGAGACACAGACAC	3431
84868_3_1	HAVCR2	エクソン3	+	chr5:15710464-157104666	CUCCUCUGCCCCAUGCAUAGUUACC	3432
84868_3_2	HAVCR2	エクソン3	+	chr5:15710464-157104667	UCCUCUGCCCCAUGCAUAGUUACCU	3433
84868_3_3	HAVCR2	エクソン3	+	chr5:15710465-157104680	GCAUAGUUACCUGGGCCAUGUCCCC	3434
84868_3_4	HAVCR2	エクソン3	+	chr5:15710465-157104683	UAGUUACCUGGGCCAUGUCCCCUGG	3435
84868_3_5	HAVCR2	エクソン3	+	chr5:15710467-157104696	CAUGUCCCCUGGUGGUAAGCAUCCU	3436
84868_3_6	HAVCR2	エクソン3	+	chr5:15710467-157104701	CCCCUGGUGGUAAGCAUCCUUGGAA	3437
84868_3_7	HAVCR2	エクソン3	+	chr5:15710470-157104729	CUGCAGUGAAGUCUCUCUGCCGAGU	3438
84868_3_8	HAVCR2	エクソン3	+	chr5:15710471-157104735	UGAAGUCUCUCUGCCGAGUCGGUGC	3439
84868_3_9	HAVCR2	エクソン3	+	chr5:15710471-157104736	GAAGUCUCUCUGCCGAGUCGGUGCA	3440
84868_3_10	HAVCR2	エクソン3	+	chr5:15710471-157104737	AAGUCUCUCUGCCGAGUCGGUGCAG	3441

【０６４４】

【表２－２２】

84868_3_11	HAVCR2	エクソン3	+	chr5:15710472-157104746	UGCCGAGUCGGUGCAGGGGUGACCU	3442
84868_3_12	HAVCR2	エクソン3	+	chr5:15710474-157104769	CUUGGCUAAUGUCAGAAACAACAUA	3443
84868_3_13	HAVCR2	エクソン3	-	chr5:15710464-157104668	CAGGUAACUAUGCAUGGGGCAGAGG	3444
84868_3_14	HAVCR2	エクソン3	-	chr5:15710464-157104671	GCCCAGGUAACUAUGCAUGGGGCAG	3445
84868_3_15	HAVCR2	エクソン3	-	chr5:15710465-157104677	GACAUGGCCCAGGUAACUAUGCAUG	3446
84868_3_16	HAVCR2	エクソン3	-	chr5:15710465-157104678	GGACAUGGCCCAGGUAACUAUGCAU	3447
84868_3_17	HAVCR2	エクソン3	-	chr5:15710465-157104679	GGGACAUGGCCCAGGUAACUAUGCA	3448
84868_3_18	HAVCR2	エクソン3	-	chr5:15710466-157104692	UGCUUACCACCAGGGGACAUGGCCC	3449
84868_3_19	HAVCR2	エクソン3	-	chr5:15710467-157104698	CAAGGAUGCUUACCACCAGGGGACA	3450
84868_3_20	HAVCR2	エクソン3	-	chr5:15710467-157104704	CCUUUCCAAGGAUGCUUACCACCAG	3451
84868_3_21	HAVCR2	エクソン3	-	chr5:15710468-157104705	GCCUUUCCAAGGAUGCUUACCACCA	3452
84868_3_22	HAVCR2	エクソン3	-	chr5:15710468-157104706	AGCCUUUCCAAGGAUGCUUACCACC	3453
84868_3_23	HAVCR2	エクソン3	-	chr5:15710469-157104721	GAGAGACUUCACUGCAGCCUUUCCA	3454
84868_3_24	HAVCR2	エクソン3	-	chr5:15710472-157104751	AGCCAAGGUCACCCCUGCACCGACU	3455
84868_3_25	HAVCR2	エクソン3	-	chr5:15710474-157104771	CUUAUGUUGUUUCUGACAUUAGCCA	3456
84868_2_1	HAVCR2	エクソン2	+	chr5:15710660-157106627	GAUGGCAUGCAAAUGUCCACUCACC	3457
84868_2_2	HAVCR2	エクソン2	+	chr5:15710662-157106646	CUCACCUGGUUUGAUGACCAACUUC	3458
84868_2_3	HAVCR2	エクソン2	+	chr5:15710665-157106675	UAAAUUUUUCAUCAUUCAUUAUGCC	3459
84868_2_4	HAVCR2	エクソン2	+	chr5:15710665-157106676	AAAUUUUUCAUCAUUCAUUAUGCCU	3460
84868_2_5	HAVCR2	エクソン2	+	chr5:15710665-157106682	UUCAUCAUUCAUUAUGCCUGGGAUU	3461
84868_2_6	HAVCR2	エクソン2	+	chr5:15710666-157106688	AUUCAUUAUGCCUGGGAUUUGGAUC	3462
84868_2_7	HAVCR2	エクソン2	+	chr5:15710670-157106731	CUGUCUGCUAGAGUCACAUUCUCUA	3463

【０６４５】

【表２－２３】

84868_2_8	HAVCR2	エクソン2	+	chr5:157106711-157106736	UGCUAGAGUCACAUUCUCUAUGGUC	3464
84868_2_9	HAVCR2	エクソン2	+	chr5:157106712-157106737	GCUAGAGUCACAUUCUCUAUGGUCA	3465
84868_2_10	HAVCR2	エクソン2	+	chr5:157106729-157106754	UAUGGUCAGGGACACAUCUCCUUUG	3466
84868_2_11	HAVCR2	エクソン2	+	chr5:157106754-157106779	CGGAAAUCCCCAUUUAGCCAGUAUC	3467
84868_2_12	HAVCR2	エクソン2	+	chr5:157106818-157106843	GCACCACGUUGCCACAUUCAAACAC	3468
84868_2_13	HAVCR2	エクソン2	+	chr5:157106823-157106848	ACGUUGCCACAUUCAAACACAGGAC	3469
84868_2_14	HAVCR2	エクソン2	+	chr5:157106844-157106869	GGACAGGCUCCUUUGCCCCAGCAGA	3470
84868_2_15	HAVCR2	エクソン2	+	chr5:157106845-157106870	GACAGGCUCCUUUGCCCCAGCAGAC	3471
84868_2_16	HAVCR2	エクソン2	+	chr5:157106852-157106877	UCCUUUGCCCCAGCAGACGGGCACG	3472
84868_2_17	HAVCR2	エクソン2	+	chr5:157106860-157106885	CCCAGCAGACGGGCACGAGGUUCCC	3473
84868_2_18	HAVCR2	エクソン2	+	chr5:157106861-157106886	CCAGCAGACGGGCACGAGGUUCCCU	3474
84868_2_19	HAVCR2	エクソン2	+	chr5:157106862-157106887	CAGCAGACGGGCACGAGGUUCCCUG	3475
84868_2_20	HAVCR2	エクソン2	+	chr5:157106865-157106890	CAGACGGGCACGAGGUUCCCUGGGG	3476
84868_2_21	HAVCR2	エクソン2	+	chr5:157106869-157106894	CGGGCACGAGGUUCCCUGGGGCGGC	3477
84868_2_22	HAVCR2	エクソン2	+	chr5:157106870-157106895	GGGCACGAGGUUCCCUGGGGCGGCU	3478
84868_2_23	HAVCR2	エクソン2	+	chr5:157106871-157106896	GGCACGAGGUUCCCUGGGGCGGCUG	3479
84868_2_24	HAVCR2	エクソン2	+	chr5:157106883-157106908	CCUGGGGCGGCUGGGGUGUAGAAGC	3480
84868_2_25	HAVCR2	エクソン2	+	chr5:157106884-157106909	CUGGGGCGGCUGGGGUGUAGAAGCA	3481
84868_2_26	HAVCR2	エクソン2	+	chr5:157106892-157106917	GCUGGGGUGUAGAAGCAGGGCAGAU	3482
84868_2_27	HAVCR2	エクソン2	+	chr5:157106931-157106956	ACCUCCGCUCUGUAUUCCACUUCUG	3483
84868_2_28	HAVCR2	エクソン2	+	chr5:157106952-157106977	UCUGAGGACCCUGCAUAGAGAGAGA	3484
84868_2_29	HAVCR2	エクソン2	-	chr5:157106621-157106646	GAAGUUGGUCAUCAAACCAGGUGAG	3485

【０６４６】

【表２－２４】

84868_2_30	HAVCR2	エクソン2	-	chr5:157106628-157106653	UUAACCUGAAGUUGGUCAUCAAACC	3486
84868_2_31	HAVCR2	エクソン2	-	chr5:157106641-157106666	AAUGAUGAAAAAUUUAACCUGAAGU	3487
84868_2_32	HAVCR2	エクソン2	-	chr5:157106676-157106701	UCUACUGCUGCCGGAUCCAAAUCCC	3488
84868_2_33	HAVCR2	エクソン2	-	chr5:157106690-157106715	AGCAGACAGUGGGAUCUACUGCUGC	3489
84868_2_34	HAVCR2	エクソン2	-	chr5:157106705-157106730	AGAGAAUGUGACUCUAGCAGACAGU	3490
84868_2_35	HAVCR2	エクソン2	-	chr5:157106706-157106731	UAGAGAAUGUGACUCUAGCAGACAG	3491
84868_2_36	HAVCR2	エクソン2	-	chr5:157106751-157106776	ACUGGCUAAAUGGGGAUUUCCGCAA	3492
84868_2_37	HAVCR2	エクソン2	-	chr5:157106764-157106789	UGGACAUCCAGAUACUGGCUAAAUG	3493
84868_2_38	HAVCR2	エクソン2	-	chr5:157106765-157106790	UUGGACAUCCAGAUACUGGCUAAAU	3494
84868_2_39	HAVCR2	エクソン2	-	chr5:157106766-157106791	AUUGGACAUCCAGAUACUGGCUAAA	3495
84868_2_40	HAVCR2	エクソン2	-	chr5:157106774-157106799	UGUGAAUUAUUGGACAUCCAGAUAC	3496
84868_2_41	HAVCR2	エクソン2	-	chr5:157106789-157106814	GACUGAUGAAAGGGAUGUGAAUUAU	3497
84868_2_42	HAVCR2	エクソン2	-	chr5:157106803-157106828	AACGUGGUGCUCAGGACUGAUGAAA	3498
84868_2_43	HAVCR2	エクソン2	-	chr5:157106804-157106829	CAACGUGGUGCUCAGGACUGAUGAA	3499
84868_2_44	HAVCR2	エクソン2	-	chr5:157106816-157106841	GUUUGAAUGUGGCAACGUGGUGCUC	3500
84868_2_45	HAVCR2	エクソン2	-	chr5:157106824-157106849	UGUCCUGUGUUUGAAUGUGGCAACG	3501
84868_2_46	HAVCR2	エクソン2	-	chr5:157106832-157106857	AAGGAGCCUGUCCUGUGUUUGAAUG	3502
84868_2_47	HAVCR2	エクソン2	-	chr5:157106856-157106881	ACCUCGUGCCCGUCUGCUGGGGCAA	3503
84868_2_48	HAVCR2	エクソン2	-	chr5:157106862-157106887	CAGGGAACCUCGUGCCCGUCUGCUG	3504
84868_2_49	HAVCR2	エクソン2	-	chr5:157106863-157106888	CCAGGGAACCUCGUGCCCGUCUGCU	3505
84868_2_50	HAVCR2	エクソン2	-	chr5:157106864-157106889	CCCAGGGAACCUCGUGCCCGUCUGC	3506
84868_2_51	HAVCR2	エクソン2	-	chr5:157106885-157106910	CUGCUUCUACACCCCAGCCGCCCCA	3507

【０６４７】

【表２－２５】

84868_2_52	HAVCR2	エクソン2	-	chr5:15710688-157106911	CCUGCUUCUACACCCCAGCCGCCCC	3508
84868_2_53	HAVCR2	エクソン2	-	chr5:15710693-157106956	CAGAAGUGGAAUACAGAGCGGAGGU	3509
84868_2_54	HAVCR2	エクソン2	-	chr5:15710693-157106960	UCCUCAGAAGUGGAAUACAGAGCGG	3510
84868_2_55	HAVCR2	エクソン2	-	chr5:15710693-157106963	GGGUCCUCAGAAGUGGAAUACAGAG	3511
84868_2_56	HAVCR2	エクソン2	-	chr5:15710695-157106975	UCUCUCUAUGCAGGGUCCUCAGAAG	3512
84868_1_1	HAVCR2	エクソン1	+	chr5:15710893-157108964	AGCAGCAGCAGCAGGACACAGUCAA	3513
84868_1_2	HAVCR2	エクソン1	+	chr5:15710894-157108965	GCAGCAGCAGCAGGACACAGUCAAA	3514
84868_1_3	HAVCR2	エクソン1	+	chr5:15710895-157108982	CAGUCAAAGGGAAGAUGUGAAAACA	3515
84868_1_4	HAVCR2	エクソン1	+	chr5:15710898-157109006	AUGGAGCUUGCAGAAGAAAAGUCAG	3516
84868_1_5	HAVCR2	エクソン1	+	chr5:15710899-157109020	AGAAAAGUCAGAGGACACCUCUGUU	3517
84868_1_6	HAVCR2	エクソン1	+	chr5:15710901-157109043	UUAGGCACAGUUUUAACUCUCCAAA	3518
84868_1_7	HAVCR2	エクソン1	+	chr5:15710902-157109048	CACAGUUUUAACUCUCCAAAUGGAC	3519
84868_1_8	HAVCR2	エクソン1	+	chr5:15710902-157109049	ACAGUUUUAACUCUCCAAAUGGACU	3520
84868_1_9	HAVCR2	エクソン1	+	chr5:15710910-157109125	CCACUGAGUGCUAGCUCAGCACACC	3521
84868_1_10	HAVCR2	エクソン1	+	chr5:15710910-157109126	CACUGAGUGCUAGCUCAGCACACCC	3522
84868_1_11	HAVCR2	エクソン1	+	chr5:15710914-157109165	CAGUGAUUCUUAUAGUAACACUGCC	3523
84868_1_12	HAVCR2	エクソン1	+	chr5:15710915-157109184	ACUGCCAGGUCUACAGUCACAUUAA	3524
84868_1_13	HAVCR2	エクソン1	-	chr5:15710891-157108942	CGACGAUGAUGAUACAAGUAAGUCU	3525
84868_1_14	HAVCR2	エクソン1	-	chr5:15710901-157109040	GGAGAGUUAAAACUGUGCCUAACAG	3526
84868_1_15	HAVCR2	エクソン1	-	chr5:15710904-157109066	AGUUGGAAGAAGUACCCAGUCCAUU	3527
84868_1_16	HAVCR2	エクソン1	-	chr5:15710906-157109088	CUCAUGUGAUUGUGGAGUAGACAGU	3528
84868_1_17	HAVCR2	エクソン1	-	chr5:15710907-157109101	GGGGCGGCUACUGCUCAUGUGAUUG	3529

【０６４８】

【表２－２６】

84868_1_18	HAVCR2	エクソン1	-	chr5:15710909-157109122	GUGCUGAGCUAGCACUCAGUGGGGG	3530
84868_1_19	HAVCR2	エクソン1	-	chr5:15710910-157109125	GGUGUGCUGAGCUAGCACUCAGUGG	3531
84868_1_20	HAVCR2	エクソン1	-	chr5:15710910-157109126	GGGUGUGCUGAGCUAGCACUCAGUG	3532
84868_1_21	HAVCR2	エクソン1	-	chr5:15710910-157109127	CGGGUGUGCUGAGCUAGCACUCAGU	3533
84868_1_22	HAVCR2	エクソン1	-	chr5:15710910-157109128	CCGGGUGUGCUGAGCUAGCACUCAG	3534
84868_1_23	HAVCR2	エクソン1	-	chr5:15710912-157109151	AAGAAUCACUGGCAAUCAGACACCC	3535
84868_1_24	HAVCR2	エクソン1	-	chr5:15710912-157109152	UAAGAAUCACUGGCAAUCAGACACC	3536
84868_1_25	HAVCR2	エクソン1	-	chr5:15710914-157109167	CUGGCAGUGUUACUAUAAGAAUCAC	3537
84868_1_26	HAVCR2	エクソン1	-	chr5:15710916-157109191	GUUUCCUUUAAUGUGACUGUAGACC	3538
84868_1_27	HAVCR2	エクソン1	-	chr5:15710919-157109218	UGUAGUGUGGCAUGACAGAGAACUU	3539
84868_1_28	HAVCR2	エクソン1	-	chr5:15710921-157109236	GAACACUUACAGGAUGUGUGUAGUG	3540
84868_1_29	HAVCR2	エクソン1	-	chr5:15710922-157109251	ACAGGACAGACAUCAGAACACUUAC	3541
3902_1_1	LAG3	エクソン1	+	chr12:6772480-6772505	GGAAGGUGGAGGGAAGGCCGGGCAC	3542
3902_1_2	LAG3	エクソン1	+	chr12:6772481-6772506	GAAGGUGGAGGGAAGGCCGGGCACA	3543
3902_1_3	LAG3	エクソン1	+	chr12:6772482-6772507	AAGGUGGAGGGAAGGCCGGGCACAG	3544
3902_1_4	LAG3	エクソン1	+	chr12:6772488-6772513	GAGGGAAGGCCGGGCACAGGGGUGA	3545
3902_1_5	LAG3	エクソン1	+	chr12:6772508-6772533	GGUGAAGGCCCAGAGACCAGCAGAA	3546
3902_1_6	LAG3	エクソン1	+	chr12:6772525-6772550	CAGCAGAACGGCAUCCCAGCCACGA	3547
3902_1_7	LAG3	エクソン1	+	chr12:6772555-6772580	ACUUUGCUCUGUCUGCUCUCCGCCA	3548
3902_1_8	LAG3	エクソン1	+	chr12:6772573-6772598	UCCGCCACGGCCCUGCUCUGUUCCC	3549
3902_1_9	LAG3	エクソン1	+	chr12:6772574-6772599	CCGCCACGGCCCUGCUCUGUUCCCU	3550
3902_1_10	LAG3	エクソン1	+	chr12:6772599-6772624	GGGACACCCCCGCCCCCACCUCCUC	3551
3902_1_11	LAG3	エクソン1	+	chr12:6772635-6772660	UCUGCCCAGCUUUCCAGCUUUCCUC	3552
3902_1_12	LAG3	エクソン	+	chr12:6772642	AGCUUUCCAGCUUUCCUCU	3553

【０６４９】

【表２－２７】

		1		-6772667	GGAUUC	
3902_1_13	LAG3	エクソン1	+	chr12:6772649-6772674	CAGCUUUCCUCUGGAUUCCGGCCUC	3554
3902_1_14	LAG3	エクソン1	+	chr12:6772676-6772701	GUCAUCCCUCCCCACCCUCUCUCCA	3555
3902_1_15	LAG3	エクソン1	+	chr12:6772687-6772712	CCACCCUCUCUCCAAGGCCCUCUCC	3556
3902_1_16	LAG3	エクソン1	+	chr12:6772793-6772818	CCCCUUUCCUUUUCUGACCUCCUUU	3557
3902_1_17	LAG3	エクソン1	+	chr12:6772796-6772821	CUUUCCUUUUCUGACCUCCUUUUGG	3558
3902_1_18	LAG3	エクソン1	+	chr12:6772797-6772822	UUUCCUUUUCUGACCUCCUUUUGGA	3559
3902_1_19	LAG3	エクソン1	+	chr12:6772820-6772845	GAGGGCUCAGCGCUGCCCAGACCAU	3560
3902_1_20	LAG3	エクソン1	+	chr12:6772830-6772855	CGCUGCCCAGACCAUAGGAGAGAUG	3561
3902_1_21	LAG3	エクソン1	+	chr12:6772831-6772856	GCUGCCCAGACCAUAGGAGAGAUGU	3562
3902_1_22	LAG3	エクソン1	+	chr12:6772834-6772859	GCCCAGACCAUAGGAGAGAUGUGGG	3563
3902_1_23	LAG3	エクソン1	+	chr12:6772846-6772871	GGAGAGAUGUGGGAGGCUCAGUUCC	3564
3902_1_24	LAG3	エクソン1	+	chr12:6772847-6772872	GAGAGAUGUGGGAGGCUCAGUUCCU	3565
3902_1_25	LAG3	エクソン1	+	chr12:6772872-6772897	GGGCUUGCUGUUUCUGCAGCCGCUU	3566
3902_1_26	LAG3	エクソン1	+	chr12:6772873-6772898	GGCUUGCUGUUUCUGCAGCCGCUUU	3567
3902_1_27	LAG3	エクソン1	+	chr12:6772876-6772901	UUGCUGUUUCUGCAGCCGCUUUGGG	3568
3902_1_28	LAG3	エクソン1	+	chr12:6772883-6772908	UUCUGCAGCCGCUUUGGGUGGCUCC	3569
3902_1_29	LAG3	エクソン1	+	chr12:6772891-6772916	CCGCUUUGGGUGGCUCCAGGUAAAA	3570
3902_1_30	LAG3	エクソン1	+	chr12:6772892-6772917	CGCUUUGGGUGGCUCCAGGUAAAAC	3571
3902_1_31	LAG3	エクソン1	+	chr12:6772893-6772918	GCUUUGGGUGGCUCCAGGUAAAACG	3572
3902_1_32	LAG3	エクソン1	+	chr12:6772897-6772922	UGGGUGGCUCCAGGUAAAACGGGGA	3573
3902_1_33	LAG3	エクソン1	+	chr12:6772900-6772925	GUGGCUCCAGGUAAAACGGGGAUGG	3574
3902_1_34	LAG3	エクソン1	+	chr12:6772901-6772926	UGGCUCCAGGUAAAACGGGGAUGGC	3575
3902_1_35	LAG3	エクソン1	+	chr12:6772904-6772929	CUCCAGGUAAAACGGGGAUGGCGGG	3576
3902_1_36	LAG3	エクソン1	+	chr12:6772905-6772930	UCCAGGUAAAACGGGGAUGGCGGGA	3577

【０６５０】

【表２－２８】

3902_1_37	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772500-6772525	GUCUCUGGGCCUUCACCCCUGUGCC	3578
3902_1_38	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772519-6772544	CUGGGAUGCCGUUCUGCUGGUCUCU	3579
3902_1_39	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772520-6772545	GCUGGGAUGCCGUUCUGCUGGUCUC	3580
3902_1_40	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772527-6772552	CGUCGUGGCUGGGAUGCCGUUCUGC	3581
3902_1_41	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772542-6772567	ACAGAGCAAAGUGGCCGUCGUGGCU	3582
3902_1_42	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772543-6772568	GACAGAGCAAAGUGGCCGUCGUGGC	3583
3902_1_43	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772547-6772572	AGCAGACAGAGCAAAGUGGCCGUCG	3584
3902_1_44	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772556-6772581	GUGGCGGAGAGCAGACAGAGCAAAG	3585
3902_1_45	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772577-6772602	CCCAGGGAACAGAGCAGGGCCGUGG	3586
3902_1_46	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772580-6772605	UGUCCCAGGGAACAGAGCAGGGCCG	3587
3902_1_47	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772586-6772611	CGGGGGUGUCCCAGGGAACAGAGCA	3588
3902_1_48	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772587-6772612	GCGGGGGUGUCCCAGGGAACAGAGC	3589
3902_1_49	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772598-6772623	AGGAGGUGGGGGCGGGGGUGUCCCA	3590
3902_1_50	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772599-6772624	GAGGAGGUGGGGGCGGGGGUGUCCC	3591
3902_1_51	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772608-6772633	AGGCAGCCUGAGGAGGUGGGGGCGG	3592
3902_1_52	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772609-6772634	CAGGCAGCCUGAGGAGGUGGGGGCG	3593
3902_1_53	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772610-6772635	UCAGGCAGCCUGAGGAGGUGGGGGC	3594
3902_1_54	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772611-6772636	AUCAGGCAGCCUGAGGAGGUGGGGG	3595
3902_1_55	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772614-6772639	CAGAUCAGGCAGCCUGAGGAGGUGG	3596
3902_1_56	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772615-6772640	GCAGAUCAGGCAGCCUGAGGAGGUG	3597
3902_1_57	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772616-6772641	GGCAGAUCAGGCAGCCUGAGGAGGU	3598
3902_1_58	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772617-6772642	GGGCAGAUCAGGCAGCCUGAGGAGG	3599
3902_1_59	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772620-6772645	GCUGGGCAGAUCAGGCAGCCUGAGG	3600
3902_1_60	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772623-6772648	AAAGCUGGGCAGAUCAGGCAGCCUG	3601
3902_1_61	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772633-6772658	GGAAAGCUGGAAAGCUGGGCAGAUC	3602

【０６５１】

【表２－２９】

3902_1_62	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772642-6772667	GAAUCCAGAGGAAAGCUGGAAAGCU	3603
3902_1_63	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772643-6772668	GGAAUCCAGAGGAAAGCUGGAAAGC	3604
3902_1_64	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772651-6772676	CAGAGGCCGGAAUCCAGAGGAAAGC	3605
3902_1_65	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772659-6772684	GGGAUGACCAGAGGCCGGAAUCCAG	3606
3902_1_66	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772669-6772694	AGGGUGGGGAGGGAUGACCAGAGGC	3607
3902_1_67	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772673-6772698	AGAGAGGGUGGGGAGGGAUGACCAG	3608
3902_1_68	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772684-6772709	GAGGGCCUUGGAGAGAGGGUGGGGA	3609
3902_1_69	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772685-6772710	AGAGGGCCUUGGAGAGAGGGUGGGG	3610
3902_1_70	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772688-6772713	AGGAGAGGGCCUUGGAGAGAGGGUG	3611
3902_1_71	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772689-6772714	CAGGAGAGGGCCUUGGAGAGAGGGU	3612
3902_1_72	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772690-6772715	CCAGGAGAGGGCCUUGGAGAGAGGG	3613
3902_1_73	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772693-6772718	AGACCAGGAGAGGGCCUUGGAGAGA	3614
3902_1_74	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772694-6772719	GAGACCAGGAGAGGGCCUUGGAGAG	3615
3902_1_75	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772701-6772726	AAGAAGGGAGACCAGGAGAGGGCCU	3616
3902_1_76	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772707-6772732	UUCUAGAAGAAGGGAGACCAGGAGA	3617
3902_1_77	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772708-6772733	GUUCUAGAAGAAGGGAGACCAGGAG	3618
3902_1_78	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772713-6772738	AAGGGGUUCUAGAAGAAGGGAGACC	3619
3902_1_79	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772721-6772746	GGUGGAGGAAGGGGUUCUAGAAGAA	3620
3902_1_80	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772722-6772747	AGGUGGAGGAAGGGGUUCUAGAAGA	3621
3902_1_81	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772735-6772760	UCUGCAGAGAGGGAGGUGGAGGAAG	3622
3902_1_82	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772736-6772761	UUCUGCAGAGAGGGAGGUGGAGGAA	3623
3902_1_83	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772737-6772762	GUUCUGCAGAGAGGGAGGUGGAGGA	3624
3902_1_84	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772741-6772766	AGAAGUUCUGCAGAGAGGGAGGUGG	3625
3902_1_85	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772744-6772769	AGGAGAAGUUCUGCAGAGAGGGAGG	3626
3902_1_86	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772747-6772772	UAAAGGAGAAGUUCUGCAGAGAGGG	3627

【０６５２】

【表２－３０】

3902_1_87	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772750-6772775	GGGUAAAGGAGAAGUUCUGCAGAGA	3628
3902_1_88	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772751-6772776	GGGGUAAAGGAGAAGUUCUGCAGAG	3629
3902_1_89	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772769-6772794	GGCAGUGGUGGGGGGUGGGGGGUAA	3630
3902_1_90	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772775-6772800	AAAGGGGGCAGUGGUGGGGGGUGGG	3631
3902_1_91	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772776-6772801	GAAAGGGGGCAGUGGUGGGGGGUGG	3632
3902_1_92	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772777-6772802	GGAAAGGGGGCAGUGGUGGGGGGUG	3633
3902_1_93	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772778-6772803	AGGAAAGGGGGCAGUGGUGGGGGGU	3634
3902_1_94	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772779-6772804	AAGGAAAGGGGGCAGUGGUGGGGGG	3635
3902_1_95	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772782-6772807	GAAAAGGAAAGGGGGCAGUGGUGGG	3636
3902_1_96	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772783-6772808	AGAAAAGGAAAGGGGGCAGUGGUGG	3637
3902_1_97	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772784-6772809	CAGAAAAGGAAAGGGGGCAGUGGUG	3638
3902_1_98	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772785-6772810	UCAGAAAAGGAAAGGGGGCAGUGGU	3639
3902_1_99	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772786-6772811	GUCAGAAAAGGAAAGGGGGCAGUGG	3640
3902_1_100	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772789-6772814	GAGGUCAGAAAAGGAAAGGGGGCAG	3641
3902_1_101	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772795-6772820	CAAAAGGAGGUCAGAAAAGGAAAGG	3642
3902_1_102	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772796-6772821	CCAAAAGGAGGUCAGAAAAGGAAAG	3643
3902_1_103	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772797-6772822	UCCAAAAGGAGGUCAGAAAAGGAAA	3644
3902_1_104	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772798-6772823	CUCCAAAAGGAGGUCAGAAAAGGAA	3645
3902_1_105	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772803-6772828	GAGCCCUCCAAAAGGAGGUCAGAAA	3646
3902_1_106	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772813-6772838	GGGCAGCGCUGAGCCCUCCAAAAGG	3647
3902_1_107	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772816-6772841	UCUGGGCAGCGCUGAGCCCUCCAAA	3648
3902_1_108	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772838-6772863	GCCUCCCACAUCUCUCCUAUGGUCU	3649
3902_1_109	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772839-6772864	AGCCUCCCACAUCUCUCCUAUGGUC	3650
3902_1_110	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772844-6772869	AACUGAGCCUCCCACAUCUCUCCUA	3651
3902_1_111	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772872-6772897	AAGCGGCUGCAGAAACAGCAAGCCC	3652

【０６５３】

【表２－３１】

3902_1_112	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772894-6772919	CCGUUUUACCUGGAGCCACCCAAAG	3653
3902_1_113	LAG3	エクソン1	-	chr12:6772909-6772934	ACCCUCCCGCCAUCCCCGUUUUACC	3654
3902_2_1	LAG3	エクソン2	+	chr12:6773182-6773207	CUCACCUAGUGAAGCCUCUCCAGCC	3655
3902_2_2	LAG3	エクソン2	+	chr12:6773183-6773208	UCACCUAGUGAAGCCUCUCCAGCCA	3656
3902_2_3	LAG3	エクソン2	+	chr12:6773184-6773209	CACCUAGUGAAGCCUCUCCAGCCAG	3657
3902_2_4	LAG3	エクソン2	+	chr12:6773190-6773215	GUGAAGCCUCUCCAGCCAGGGGCUG	3658
3902_2_5	LAG3	エクソン2	+	chr12:6773196-6773221	CCUCUCCAGCCAGGGGCUGAGGUCC	3659
3902_2_6	LAG3	エクソン2	+	chr12:6773199-6773224	CUCCAGCCAGGGGCUGAGGUCCCGG	3660
3902_2_7	LAG3	エクソン2	+	chr12:6773204-6773229	GCCAGGGGCUGAGGUCCCGGUGGUG	3661
3902_2_8	LAG3	エクソン2	+	chr12:6773205-6773230	CCAGGGGCUGAGGUCCCGGUGGUGU	3662
3902_2_9	LAG3	エクソン2	+	chr12:6773211-6773236	GCUGAGGUCCCGGUGGUGUGGGCCC	3663
3902_2_10	LAG3	エクソン2	+	chr12:6773214-6773239	GAGGUCCCGGUGGUGUGGGCCCAGG	3664
3902_2_11	LAG3	エクソン2	+	chr12:6773215-6773240	AGGUCCCGGUGGUGUGGGCCCAGGA	3665
3902_2_12	LAG3	エクソン2	+	chr12:6773216-6773241	GGUCCCGGUGGUGUGGGCCCAGGAG	3666
3902_2_13	LAG3	エクソン2	+	chr12:6773217-6773242	GUCCCGGUGGUGUGGGCCCAGGAGG	3667
3902_2_14	LAG3	エクソン2	+	chr12:6773259-6773284	CCCUGCAGCCCCACAAUCCCCCUCC	3668
3902_2_15	LAG3	エクソン2	+	chr12:6773284-6773309	AGGAUCUCAGCCUUCUGCGAAGAGC	3669
3902_2_16	LAG3	エクソン2	+	chr12:6773285-6773310	GGAUCUCAGCCUUCUGCGAAGAGCA	3670
3902_2_17	LAG3	エクソン2	+	chr12:6773286-6773311	GAUCUCAGCCUUCUGCGAAGAGCAG	3671
3902_2_18	LAG3	エクソン2	+	chr12:6773294-6773319	CCUUCUGCGAAGAGCAGGGGUCACU	3672
3902_2_19	LAG3	エクソン2	+	chr12:6773312-6773337	GGUCACUUGGCAGCAUCAGCCAGAC	3673
3902_2_20	LAG3	エクソン2	+	chr12:6773330-6773355	GCCAGACAGGUAUGCACCCCAAACU	3674
3902_2_21	LAG3	エクソン2	+	chr12:6773331-6773356	CCAGACAGGUAUGCACCCCAAACUU	3675
3902_2_22	LAG3	エクソン2	-	chr12:6773174-6773199	AGGCUUCACUAGGUGAGCAAAAGAG	3676
3902_2_23	LAG3	エクソン2	-	chr12:6773189-6773214	AGCCCCUGGCUGGAGAGGCUUCACU	3677

【０６５４】

【表２－３２】

3902_2_24	LAG3	エクソン2	-	chr12:6773199-6773224	CCGGGACCUCAGCCCCUGGCUGGAG	3678
3902_2_25	LAG3	エクソン2	-	chr12:6773204-6773229	CACCACCGGGACCUCAGCCCCUGGC	3679
3902_2_26	LAG3	エクソン2	-	chr12:6773208-6773233	CCCACACCACCGGGACCUCAGCCCC	3680
3902_2_27	LAG3	エクソン2	-	chr12:6773222-6773247	AGCCCCCUCCUGGGCCCACACCACC	3681
3902_2_28	LAG3	エクソン2	-	chr12:6773223-6773248	GAGCCCCCUCCUGGGCCCACACCAC	3682
3902_2_29	LAG3	エクソン2	-	chr12:6773236-6773261	GGGAGCUGGGCAGGAGCCCCCUCCU	3683
3902_2_30	LAG3	エクソン2	-	chr12:6773237-6773262	GGGGAGCUGGGCAGGAGCCCCCUCC	3684
3902_2_31	LAG3	エクソン2	-	chr12:6773250-6773275	UUGUGGGGCUGCAGGGGAGCUGGGC	3685
3902_2_32	LAG3	エクソン2	-	chr12:6773254-6773279	GGGAUUGUGGGGCUGCAGGGGAGCU	3686
3902_2_33	LAG3	エクソン2	-	chr12:6773255-6773280	GGGGAUUGUGGGGCUGCAGGGGAGC	3687
3902_2_34	LAG3	エクソン2	-	chr12:6773261-6773286	CUGGAGGGGGAUUGUGGGGCUGCAG	3688
3902_2_35	LAG3	エクソン2	-	chr12:6773262-6773287	CCUGGAGGGGGAUUGUGGGGCUGCA	3689
3902_2_36	LAG3	エクソン2	-	chr12:6773263-6773288	UCCUGGAGGGGGAUUGUGGGGCUGC	3690
3902_2_37	LAG3	エクソン2	-	chr12:6773270-6773295	GCUGAGAUCCUGGAGGGGGAUUGUG	3691
3902_2_38	LAG3	エクソン2	-	chr12:6773271-6773296	GGCUGAGAUCCUGGAGGGGGAUUGU	3692
3902_2_39	LAG3	エクソン2	-	chr12:6773272-6773297	AGGCUGAGAUCCUGGAGGGGGAUUG	3693
3902_2_40	LAG3	エクソン2	-	chr12:6773279-6773304	UCGCAGAAGGCUGAGAUCCUGGAGG	3694
3902_2_41	LAG3	エクソン2	-	chr12:6773280-6773305	UUCGCAGAAGGCUGAGAUCCUGGAG	3695
3902_2_42	LAG3	エクソン2	-	chr12:6773281-6773306	CUUCGCAGAAGGCUGAGAUCCUGGA	3696
3902_2_43	LAG3	エクソン2	-	chr12:6773282-6773307	UCUUCGCAGAAGGCUGAGAUCCUGG	3697
3902_2_44	LAG3	エクソン2	-	chr12:6773285-6773310	UGCUCUUCGCAGAAGGCUGAGAUCC	3698
3902_2_45	LAG3	エクソン2	-	chr12:6773297-6773322	CCAAGUGACCCCUGCUCUUCGCAGA	3699
3902_2_46	LAG3	エクソン2	-	chr12:6773334-6773359	CCCAAGUUUGGGGUGCAUACCUGUC	3700
3902_3_1	LAG3	エクソン3	+	chr12:6773671-6773696	CAACUCCAUUCUCUUUCCCGCCCAG	3701
3902_3_2	LAG3	エクソン3	+	chr12:6773692-6773717	CCAGUGGCCCGCCCGCUGCCGCCCC	3702

【０６５５】

【表２－３３】

3902_3_3	LAG3	エクソン3	+	chr12:6773703-6773728	CCCGCUGCCGCCCCCGGCCAUCCCC	3703
3902_3_4	LAG3	エクソン3	+	chr12:6773710-6773735	CCGCCCCCGGCCAUCCCCUGGCCCC	3704
3902_3_5	LAG3	エクソン3	+	chr12:6773721-6773746	CAUCCCCUGGCCCCCGGCCCUCACC	3705
3902_3_6	LAG3	エクソン3	+	chr12:6773724-6773749	CCCCUGGCCCCCGGCCCUCACCCGG	3706
3902_3_7	LAG3	エクソン3	+	chr12:6773738-6773763	CCCUCACCCGGCGGCGCCCUCCUCC	3707
3902_3_8	LAG3	エクソン3	+	chr12:6773739-6773764	CCUCACCCGGCGGCGCCCUCCUCCU	3708
3902_3_9	LAG3	エクソン3	+	chr12:6773740-6773765	CUCACCCGGCGGCGCCCUCCUCCUG	3709
3902_3_10	LAG3	エクソン3	+	chr12:6773741-6773766	UCACCCGGCGGCGCCCUCCUCCUGG	3710
3902_3_11	LAG3	エクソン3	+	chr12:6773747-6773772	GGCGGCGCCCUCCUCCUGGGGGCCC	3711
3902_3_12	LAG3	エクソン3	+	chr12:6773763-6773788	UGGGGGCCCAGGCCCCGCCGCUACA	3712
3902_3_13	LAG3	エクソン3	+	chr12:6773775-6773800	CCCCGCCGCUACACGGUGCUGAGCG	3713
3902_3_14	LAG3	エクソン3	+	chr12:6773776-6773801	CCCGCCGCUACACGGUGCUGAGCGU	3714
3902_3_15	LAG3	エクソン3	+	chr12:6773782-6773807	GCUACACGGUGCUGAGCGUGGGUCC	3715
3902_3_16	LAG3	エクソン3	+	chr12:6773785-6773810	ACACGGUGCUGAGCGUGGGUCCCGG	3716
3902_3_17	LAG3	エクソン3	+	chr12:6773797-6773822	GCGUGGGUCCCGGAGGCCUGCGCAG	3717
3902_3_18	LAG3	エクソン3	+	chr12:6773798-6773823	CGUGGGUCCCGGAGGCCUGCGCAGC	3718
3902_3_19	LAG3	エクソン3	+	chr12:6773801-6773826	GGGUCCCGGAGGCCUGCGCAGCGGG	3719
3902_3_20	LAG3	エクソン3	+	chr12:6773829-6773854	CUGCCCCUGCAGCCCCGCGUCCAGC	3720
3902_3_21	LAG3	エクソン3	+	chr12:6773839-6773864	AGCCCCGCGUCCAGCUGGAUGAGCG	3721
3902_3_22	LAG3	エクソン3	+	chr12:6773843-6773868	CCGCGUCCAGCUGGAUGAGCGCGGC	3722
3902_3_23	LAG3	エクソン3	+	chr12:6773851-6773876	AGCUGGAUGAGCGCGGCCGGCAGCG	3723
3902_3_24	LAG3	エクソン3	+	chr12:6773852-6773877	GCUGGAUGAGCGCGGCCGGCAGCGC	3724
3902_3_25	LAG3	エクソン3	+	chr12:6773853-6773878	CUGGAUGAGCGCGGCCGGCAGCGCG	3725
3902_3_26	LAG3	エクソン3	+	chr12:6773867-6773892	CCGGCAGCGCGGGGACUUCUCGCUA	3726
3902_3_27	LAG3	エクソン3	+	chr12:6773882-6773907	CUUCUCGCUAUGGCUGCGCCCAGCC	3727

【０６５６】

【表２－３４】

3902_3_28	LAG3	エクソン3	+	chr12:6773889-6773914	CUAUGGCUGCGCCCAGCCCGGCGCG	3728
3902_3_29	LAG3	エクソン3	+	chr12:6773896-6773921	UGCGCCCAGCCCGGCGCGCGGACGC	3729
3902_3_30	LAG3	エクソン3	+	chr12:6773913-6773938	GCGGACGCCGGCGAGUACCGCGCCG	3730
3902_3_31	LAG3	エクソン3	+	chr12:6773924-6773949	CGAGUACCGCGCCGCGGUGCACCUC	3731
3902_3_32	LAG3	エクソン3	+	chr12:6773925-6773950	GAGUACCGCGCCGCGGUGCACCUCA	3732
3902_3_33	LAG3	エクソン3	+	chr12:6773981-6774006	GCGCCUGGGCCAGGCCUCGAGUAUG	3733
3902_3_34	LAG3	エクソン3	+	chr12:6773982-6774007	CGCCUGGGCCAGGCCUCGAGUAUGU	3734
3902_3_35	LAG3	エクソン3	+	chr12:6773983-6774008	GCCUGGGCCAGGCCUCGAGUAUGUG	3735
3902_3_36	LAG3	エクソン3	+	chr12:6773986-6774011	UGGGCCAGGCCUCGAGUAUGUGGGG	3736
3902_3_37	LAG3	エクソン3	+	chr12:6773987-6774012	GGGCCAGGCCUCGAGUAUGUGGGGC	3737
3902_3_38	LAG3	エクソン3	+	chr12:6773994-6774019	GCCUCGAGUAUGUGGGGCGGGACGA	3738
3902_3_39	LAG3	エクソン3	+	chr12:6773995-6774020	CCUCGAGUAUGUGGGGCGGGACGAU	3739
3902_3_40	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773679-6773704	GCGGGCCACUGGGCGGGAAAGAGAA	3740
3902_3_41	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773690-6773715	GGCGGCAGCGGGCGGGCCACUGGGC	3741
3902_3_42	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773691-6773716	GGGCGGCAGCGGGCGGGCCACUGGG	3742
3902_3_43	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773694-6773719	CGGGGGCGGCAGCGGGCGGGCCACU	3743
3902_3_44	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773695-6773720	CCGGGGGCGGCAGCGGGCGGGCCAC	3744
3902_3_45	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773702-6773727	GGGAUGGCCGGGGGCGGCAGCGGGC	3745
3902_3_46	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773703-6773728	GGGGAUGGCCGGGGGCGGCAGCGGG	3746
3902_3_47	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773706-6773731	CCAGGGGAUGGCCGGGGGCGGCAGC	3747
3902_3_48	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773707-6773732	GCCAGGGGAUGGCCGGGGGCGGCAG	3748
3902_3_49	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773713-6773738	CCGGGGGCCAGGGGAUGGCCGGGGG	3749
3902_3_50	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773716-6773741	GGGCCGGGGGCCAGGGGAUGGCCGG	3750
3902_3_51	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773717-6773742	AGGGCCGGGGGCCAGGGGAUGGCCG	3751
3902_3_52	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773718-6773743	GAGGGCCGGGGGCCAGGGGAUGGCC	3752

【０６５７】

【表２－３５】

3902_3_53	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773719-6773744	UGAGGGCCGGGGGCCAGGGGAUGGC	3753
3902_3_54	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773723-6773748	CGGGUGAGGGCCGGGGGCCAGGGGA	3754
3902_3_55	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773727-6773752	CCGCCGGGUGAGGGCCGGGGGCCAG	3755
3902_3_56	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773728-6773753	GCCGCCGGGUGAGGGCCGGGGGCCA	3756
3902_3_57	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773729-6773754	CGCCGCCGGGUGAGGGCCGGGGGCC	3757
3902_3_58	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773734-6773759	GAGGGCGCCGCCGGGUGAGGGCCGG	3758
3902_3_59	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773735-6773760	GGAGGGCGCCGCCGGGUGAGGGCCG	3759
3902_3_60	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773736-6773761	AGGAGGGCGCCGCCGGGUGAGGGCC	3760
3902_3_61	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773737-6773762	GAGGAGGGCGCCGCCGGGUGAGGGC	3761
3902_3_62	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773741-6773766	CCAGGAGGAGGGCGCCGCCGGGUGA	3762
3902_3_63	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773742-6773767	CCCAGGAGGAGGGCGCCGCCGGGUG	3763
3902_3_64	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773747-6773772	GGGCCCCCAGGAGGAGGGCGCCGCC	3764
3902_3_65	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773748-6773773	UGGGCCCCCAGGAGGAGGGCGCCGC	3765
3902_3_66	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773757-6773782	GGCGGGGCCUGGGCCCCCAGGAGGA	3766
3902_3_67	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773758-6773783	CGGCGGGGCCUGGGCCCCCAGGAGG	3767
3902_3_68	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773761-6773786	UAGCGGCGGGGCCUGGGCCCCCAGG	3768
3902_3_69	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773764-6773789	GUGUAGCGGCGGGGCCUGGGCCCCC	3769
3902_3_70	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773772-6773797	UCAGCACCGUGUAGCGGCGGGGCCU	3770
3902_3_71	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773773-6773798	CUCAGCACCGUGUAGCGGCGGGGCC	3771
3902_3_72	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773778-6773803	CCACGCUCAGCACCGUGUAGCGGCG	3772
3902_3_73	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773779-6773804	CCCACGCUCAGCACCGUGUAGCGGC	3773
3902_3_74	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773780-6773805	ACCCACGCUCAGCACCGUGUAGCGG	3774
3902_3_75	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773783-6773808	GGGACCCACGCUCAGCACCGUGUAG	3775
3902_3_76	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773808-6773833	GCAGCCUCCCGCUGCGCAGGCCUCC	3776
3902_3_77	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773809-6773834	GGCAGCCUCCCGCUGCGCAGGCCUC	3777

【０６５８】

【表２－３６】

3902_3_78	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773816-6773841	CUGCAGGGGCAGCCUCCCGCUGCGC	3778
3902_3_79	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773835-6773860	CAUCCAGCUGGACGCGGGGCUGCAG	3779
3902_3_80	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773836-6773861	UCAUCCAGCUGGACGCGGGGCUGCA	3780
3902_3_81	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773837-6773862	CUCAUCCAGCUGGACGCGGGGCUGC	3781
3902_3_82	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773844-6773869	GGCCGCGCUCAUCCAGCUGGACGCG	3782
3902_3_83	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773845-6773870	CGGCCGCGCUCAUCCAGCUGGACGC	3783
3902_3_84	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773846-6773871	CCGGCCGCGCUCAUCCAGCUGGACG	3784
3902_3_85	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773852-6773877	GCGCUGCCGGCCGCGCUCAUCCAGC	3785
3902_3_86	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773870-6773895	CCAUAGCGAGAAGUCCCCGCGCUGC	3786
3902_3_87	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773903-6773928	CUCGCCGGCGUCCGCGCGCCGGGCU	3787
3902_3_88	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773904-6773929	ACUCGCCGGCGUCCGCGCGCCGGGC	3788
3902_3_89	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773908-6773933	CGGUACUCGCCGGCGUCCGCGCGCC	3789
3902_3_90	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773909-6773934	GCGGUACUCGCCGGCGUCCGCGCGC	3790
3902_3_91	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773923-6773948	AGGUGCACCGCGGCGCGGUACUCGC	3791
3902_3_92	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773933-6773958	CGGGUCCCUGAGGUGCACCGCGGCG	3792
3902_3_93	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773938-6773963	UCCCGCGGGUCCCUGAGGUGCACCG	3793
3902_3_94	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773948-6773973	CGCCGUCCUCUCCCGCGGGUCCCUG	3794
3902_3_95	LAG3	エクソン3	-	chr12:6773957-6773982	GUCUGCCUCCGCCGUCCUCUCCCGC	3795
3902_4_1	LAG3	エクソン4	+	chr12:6774585-6774610	CUUGCACAGUGACUGCCAGCCCCCC	3796
3902_4_2	LAG3	エクソン4	+	chr12:6774607-6774632	CCCAGGAUCUCUCAGAGCCUCCGAC	3797
3902_4_3	LAG3	エクソン4	+	chr12:6774608-6774633	CCAGGAUCUCUCAGAGCCUCCGACU	3798
3902_4_4	LAG3	エクソン4	+	chr12:6774661-6774686	CCCUGACCGCCCAGCCUCUGUGCAU	3799
3902_4_5	LAG3	エクソン4	+	chr12:6774667-6774692	CCGCCCAGCCUCUGUGCAUUGGUUC	3800
3902_4_6	LAG3	エクソン4	+	chr12:6774673-6774698	AGCCUCUGUGCAUUGGUUCCGGAAC	3801
3902_4_7	LAG3	エクソン4	+	chr12:6774674-6774699	GCCUCUGUGCAUUGGUUCCGGAACC	3802

【０６５９】

【表２－３７】

3902_4_8	LAG3	エクソン4	+	chr12:6774675-6774700	CCUCUGUGCAUUGGUUCCGGAACCG	3803
3902_4_9	LAG3	エクソン4	+	chr12:6774680-6774705	GUGCAUUGGUUCCGGAACCGGGGCC	3804
3902_4_10	LAG3	エクソン4	+	chr12:6774681-6774706	UGCAUUGGUUCCGGAACCGGGGCCA	3805
3902_4_11	LAG3	エクソン4	+	chr12:6774697-6774722	CCGGGGCCAGGGCCGAGUCCCUGUC	3806
3902_4_12	LAG3	エクソン4	+	chr12:6774698-6774723	CGGGGCCAGGGCCGAGUCCCUGUCC	3807
3902_4_13	LAG3	エクソン4	+	chr12:6774722-6774747	CGGGAGUCCCCCCAUCACCACUUAG	3808
3902_4_14	LAG3	エクソン4	+	chr12:6774758-6774783	CUCUUCCUGCCCCAAGUCAGCCCCA	3809
3902_4_15	LAG3	エクソン4	+	chr12:6774765-6774790	UGCCCCAAGUCAGCCCCAUGGACUC	3810
3902_4_16	LAG3	エクソン4	+	chr12:6774766-6774791	GCCCCAAGUCAGCCCCAUGGACUCU	3811
3902_4_17	LAG3	エクソン4	+	chr12:6774772-6774797	AGUCAGCCCCAUGGACUCUGGGCCC	3812
3902_4_18	LAG3	エクソン4	+	chr12:6774773-6774798	GUCAGCCCCAUGGACUCUGGGCCCU	3813
3902_4_19	LAG3	エクソン4	+	chr12:6774774-6774799	UCAGCCCCAUGGACUCUGGGCCCUG	3814
3902_4_20	LAG3	エクソン4	+	chr12:6774798-6774823	GGGGCUGCAUCCUCACCUACAGAGA	3815
3902_4_21	LAG3	エクソン4	+	chr12:6774836-6774861	UCCAUCAUGUAUAACCUCACUGUUC	3816
3902_4_22	LAG3	エクソン4	+	chr12:6774837-6774862	CCAUCAUGUAUAACCUCACUGUUCU	3817
3902_4_23	LAG3	エクソン4	-	chr12:6774587-6774612	CUGGGGGGCUGGCAGUCACUGUGCA	3818
3902_4_24	LAG3	エクソン4	-	chr12:6774603-6774628	GAGGCUCUGAGAGAUCCUGGGGGGC	3819
3902_4_25	LAG3	エクソン4	-	chr12:6774607-6774632	GUCGGAGGCUCUGAGAGAUCCUGGG	3820
3902_4_26	LAG3	エクソン4	-	chr12:6774608-6774633	AGUCGGAGGCUCUGAGAGAUCCUGG	3821
3902_4_27	LAG3	エクソン4	-	chr12:6774609-6774634	CAGUCGGAGGCUCUGAGAGAUCCUG	3822
3902_4_28	LAG3	エクソン4	-	chr12:6774610-6774635	CCAGUCGGAGGCUCUGAGAGAUCCU	3823
3902_4_29	LAG3	エクソン4	-	chr12:6774611-6774636	CCCAGUCGGAGGCUCUGAGAGAUCC	3824
3902_4_30	LAG3	エクソン4	-	chr12:6774627-6774652	GAGCAGUUCAAAAUGACCCAGUCGG	3825
3902_4_31	LAG3	エクソン4	-	chr12:6774630-6774655	AAGGAGCAGUUCAAAAUGACCCAGU	3826
3902_4_32	LAG3	エクソン4	-	chr12:6774654-6774679	GAGGCUGGGCGGUCAGGGCGGCUGA	3827

【０６６０】

【表２－３８】

3902_4_33	LAG3	エクソン4	-	chr12:6774661-6774686	AUGCACAGAGGCUGGGCGGUCAGGG	3828
3902_4_34	LAG3	エクソン4	-	chr12:6774664-6774689	CCAAUGCACAGAGGCUGGGCGGUCA	3829
3902_4_35	LAG3	エクソン4	-	chr12:6774665-6774690	ACCAAUGCACAGAGGCUGGGCGGUC	3830
3902_4_36	LAG3	エクソン4	-	chr12:6774670-6774695	CCGGAACCAAUGCACAGAGGCUGGG	3831
3902_4_37	LAG3	エクソン4	-	chr12:6774673-6774698	GUUCCGGAACCAAUGCACAGAGGCU	3832
3902_4_38	LAG3	エクソン4	-	chr12:6774674-6774699	GGUUCCGGAACCAAUGCACAGAGGC	3833
3902_4_39	LAG3	エクソン4	-	chr12:6774678-6774703	CCCCGGUUCCGGAACCAAUGCACAG	3834
3902_4_40	LAG3	エクソン4	-	chr12:6774694-6774719	AGGGACUCGGCCCUGGCCCCGGUUC	3835
3902_4_41	LAG3	エクソン4	-	chr12:6774700-6774725	CCGGACAGGGACUCGGCCCUGGCCC	3836
3902_4_42	LAG3	エクソン4	-	chr12:6774706-6774731	GGACUCCCGGACAGGGACUCGGCCC	3837
3902_4_43	LAG3	エクソン4	-	chr12:6774712-6774737	AUGGGGGGACUCCCGGACAGGGACU	3838
3902_4_44	LAG3	エクソン4	-	chr12:6774718-6774743	GUGGUGAUGGGGGGACUCCCGGACA	3839
3902_4_45	LAG3	エクソン4	-	chr12:6774719-6774744	AGUGGUGAUGGGGGGACUCCCGGAC	3840
3902_4_46	LAG3	エクソン4	-	chr12:6774724-6774749	CGCUAAGUGGUGAUGGGGGGACUCC	3841
3902_4_47	LAG3	エクソン4	-	chr12:6774732-6774757	AAGCUUUCCGCUAAGUGGUGAUGGG	3842
3902_4_48	LAG3	エクソン4	-	chr12:6774733-6774758	GAAGCUUUCCGCUAAGUGGUGAUGG	3843
3902_4_49	LAG3	エクソン4	-	chr12:6774734-6774759	GGAAGCUUUCCGCUAAGUGGUGAUG	3844
3902_4_50	LAG3	エクソン4	-	chr12:6774735-6774760	AGGAAGCUUUCCGCUAAGUGGUGAU	3845
3902_4_51	LAG3	エクソン4	-	chr12:6774736-6774761	GAGGAAGCUUUCCGCUAAGUGGUGA	3846
3902_4_52	LAG3	エクソン4	-	chr12:6774742-6774767	CAGGAAGAGGAAGCUUUCCGCUAAG	3847
3902_4_53	LAG3	エクソン4	-	chr12:6774760-6774785	CAUGGGGCUGACUUGGGGCAGGAAG	3848
3902_4_54	LAG3	エクソン4	-	chr12:6774766-6774791	AGAGUCCAUGGGGCUGACUUGGGGC	3849
3902_4_55	LAG3	エクソン4	-	chr12:6774770-6774795	GCCCAGAGUCCAUGGGGCUGACUUG	3850
3902_4_56	LAG3	エクソン4	-	chr12:6774771-6774796	GGCCCAGAGUCCAUGGGGCUGACUU	3851
3902_4_57	LAG3	エクソン4	-	chr12:6774772-6774797	GGGCCCAGAGUCCAUGGGGCUGACU	3852

【０６６１】

【表２－３９】

3902_4_58	LAG3	エクソン4	-	chr12:6774781-6774806	GCAGCCCCAGGGCCCAGAGUCCAUG	3853
3902_4_59	LAG3	エクソン4	-	chr12:6774782-6774807	UGCAGCCCCAGGGCCCAGAGUCCAU	3854
3902_4_60	LAG3	エクソン4	-	chr12:6774783-6774808	AUGCAGCCCCAGGGCCCAGAGUCCA	3855
3902_4_61	LAG3	エクソン4	-	chr12:6774797-6774822	CUCUGUAGGUGAGGAUGCAGCCCCA	3856
3902_4_62	LAG3	エクソン4	-	chr12:6774798-6774823	UCUCUGUAGGUGAGGAUGCAGCCCC	3857
3902_4_63	LAG3	エクソン4	-	chr12:6774811-6774836	GACGUUGAAGCCAUCUCUGUAGGUG	3858
3902_4_64	LAG3	エクソン4	-	chr12:6774816-6774841	AUGGAGACGUUGAAGCCAUCUCUGU	3859
3902_4_65	LAG3	エクソン4	-	chr12:6774840-6774865	CCCAGAACAGUGAGGUUAUACAUGA	3860
3902_4_66	LAG3	エクソン4	-	chr12:6774853-6774878	AGUGGGGGAGUUACCCAGAACAGUG	3861
3902_5_1	LAG3	エクソン5	+	chr12:6775250-6775275	UUGGGUUUUCUUUUCUCUUCAGGUC	3862
3902_5_2	LAG3	エクソン5	+	chr12:6775281-6775306	CCCCAACUCCCUUGACAGUGUACGC	3863
3902_5_3	LAG3	エクソン5	+	chr12:6775287-6775312	CUCCCUUGACAGUGUACGCUGGAGC	3864
3902_5_4	LAG3	エクソン5	+	chr12:6775294-6775319	GACAGUGUACGCUGGAGCAGGUUCC	3865
3902_5_5	LAG3	エクソン5	+	chr12:6775295-6775320	ACAGUGUACGCUGGAGCAGGUUCCA	3866
3902_5_6	LAG3	エクソン5	+	chr12:6775298-6775323	GUGUACGCUGGAGCAGGUUCCAGGG	3867
3902_5_7	LAG3	エクソン5	+	chr12:6775299-6775324	UGUACGCUGGAGCAGGUUCCAGGGU	3868
3902_5_8	LAG3	エクソン5	+	chr12:6775300-6775325	GUACGCUGGAGCAGGUUCCAGGGUG	3869
3902_5_9	LAG3	エクソン5	+	chr12:6775323-6775348	UGGGGCUGCCCUGCCGCCUGCCUGC	3870
3902_5_10	LAG3	エクソン5	+	chr12:6775328-6775353	CUGCCCUGCCGCCUGCCUGCUGGUG	3871
3902_5_11	LAG3	エクソン5	+	chr12:6775329-6775354	UGCCCUGCCGCCUGCCUGCUGGUGU	3872
3902_5_12	LAG3	エクソン5	+	chr12:6775330-6775355	GCCCUGCCGCCUGCCUGCUGGUGUG	3873
3902_5_13	LAG3	エクソン5	+	chr12:6775336-6775361	CCGCCUGCCUGCUGGUGUGGGGACC	3874
3902_5_14	LAG3	エクソン5	+	chr12:6775357-6775382	GACCCGGUCUUUCCUCACUGCCAAG	3875
3902_5_15	LAG3	エクソン5	+	chr12:6775368-6775393	UCCUCACUGCCAAGUGGACUCCUCC	3876
3902_5_16	LAG3	エクソン5	+	chr12:6775369-6775394	CCUCACUGCCAAGUGGACUCCUCCU	3877

【０６６２】

【表２－４０】

3902_5_17	LAG3	エクソン5	+	chr12:6775370-6775395	CUCACUGCCAAGUGGACUCCUCCUG	3878
3902_5_18	LAG3	エクソン5	+	chr12:6775371-6775396	UCACUGCCAAGUGGACUCCUCCUGG	3879
3902_5_19	LAG3	エクソン5	+	chr12:6775374-6775399	CUGCCAAGUGGACUCCUCCUGGGGG	3880
3902_5_20	LAG3	エクソン5	+	chr12:6775388-6775413	CCUCCUGGGGGAGGCCCUGACCUCC	3881
3902_5_21	LAG3	エクソン5	+	chr12:6775395-6775420	GGGGAGGCCCUGACCUCCUGGUGAC	3882
3902_5_22	LAG3	エクソン5	+	chr12:6775404-6775429	CUGACCUCCUGGUGACUGGAGACAA	3883
3902_5_23	LAG3	エクソン5	+	chr12:6775427-6775452	AAUGGCGACUUUACCCUUCGACUAG	3884
3902_5_24	LAG3	エクソン5	+	chr12:6775439-6775464	ACCCUUCGACUAGAGGAUGUGAGCC	3885
3902_5_25	LAG3	エクソン5	+	chr12:6775445-6775470	CGACUAGAGGAUGUGAGCCAGGCCC	3886
3902_5_26	LAG3	エクソン5	+	chr12:6775449-6775474	UAGAGGAUGUGAGCCAGGCCCAGGC	3887
3902_5_27	LAG3	エクソン5	+	chr12:6775450-6775475	AGAGGAUGUGAGCCAGGCCCAGGCU	3888
3902_5_28	LAG3	エクソン5	+	chr12:6775478-6775503	ACCUACACCUGCCAUAUCCAUCUGC	3889
3902_5_29	LAG3	エクソン5	+	chr12:6775508-6775533	CAGCAGCUCAAUGCCACUGUCACAU	3890
3902_5_30	LAG3	エクソン5	+	chr12:6775521-6775546	CCACUGUCACAUUGGCAAUCAUCAC	3891
3902_5_31	LAG3	エクソン5	+	chr12:6775532-6775557	UUGGCAAUCAUCACAGGUCAGCCUC	3892
3902_5_32	LAG3	エクソン5	+	chr12:6775535-6775560	GCAAUCAUCACAGGUCAGCCUCAGG	3893
3902_5_33	LAG3	エクソン5	+	chr12:6775536-6775561	CAAUCAUCACAGGUCAGCCUCAGGU	3894
3902_5_34	LAG3	エクソン5	+	chr12:6775541-6775566	AUCACAGGUCAGCCUCAGGUGGGAA	3895
3902_5_35	LAG3	エクソン5	-	chr12:6775283-6775308	CAGCGUACACUGUCAAGGGAGUUGG	3896
3902_5_36	LAG3	エクソン5	-	chr12:6775284-6775309	CCAGCGUACACUGUCAAGGGAGUUG	3897
3902_5_37	LAG3	エクソン5	-	chr12:6775285-6775310	UCCAGCGUACACUGUCAAGGGAGUU	3898
3902_5_38	LAG3	エクソン5	-	chr12:6775286-6775311	CUCCAGCGUACACUGUCAAGGGAGU	3899
3902_5_39	LAG3	エクソン5	-	chr12:6775292-6775317	AACCUGCUCCAGCGUACACUGUCAA	3900
3902_5_40	LAG3	エクソン5	-	chr12:6775293-6775318	GAACCUGCUCCAGCGUACACUGUCA	3901
3902_5_41	LAG3	エクソン5	-	chr12:6775320-6775345	GGCAGGCGGCAGGGCAGCCCCACCC	3902

【０６６３】

【表２－４１】

3902_5_42	LAG3	エクソン5	-	chr12:6775334-6775359	UCCCCACACCAGCAGGCAGGCGGCA	3903
3902_5_43	LAG3	エクソン5	-	chr12:6775335-6775360	GUCCCCACACCAGCAGGCAGGCGGC	3904
3902_5_44	LAG3	エクソン5	-	chr12:6775339-6775364	CCGGGUCCCCACACCAGCAGGCAGG	3905
3902_5_45	LAG3	エクソン5	-	chr12:6775342-6775367	AGACCGGGUCCCCACACCAGCAGGC	3906
3902_5_46	LAG3	エクソン5	-	chr12:6775346-6775371	GGAAAGACCGGGUCCCCACACCAGC	3907
3902_5_47	LAG3	エクソン5	-	chr12:6775362-6775387	GUCCACUUGGCAGUGAGGAAAGACC	3908
3902_5_48	LAG3	エクソン5	-	chr12:6775363-6775388	AGUCCACUUGGCAGUGAGGAAAGAC	3909
3902_5_49	LAG3	エクソン5	-	chr12:6775372-6775397	CCCAGGAGGAGUCCACUUGGCAGUG	3910
3902_5_50	LAG3	エクソン5	-	chr12:6775380-6775405	GGGCCUCCCCCAGGAGGAGUCCACU	3911
3902_5_51	LAG3	エクソン5	-	chr12:6775391-6775416	CCAGGAGGUCAGGGCCUCCCCCAGG	3912
3902_5_52	LAG3	エクソン5	-	chr12:6775394-6775419	UCACCAGGAGGUCAGGGCCUCCCCC	3913
3902_5_53	LAG3	エクソン5	-	chr12:6775405-6775430	AUUGUCUCCAGUCACCAGGAGGUCA	3914
3902_5_54	LAG3	エクソン5	-	chr12:6775406-6775431	CAUUGUCUCCAGUCACCAGGAGGUC	3915
3902_5_55	LAG3	エクソン5	-	chr12:6775411-6775436	GUCGCCAUUGUCUCCAGUCACCAGG	3916
3902_5_56	LAG3	エクソン5	-	chr12:6775414-6775439	AAAGUCGCCAUUGUCUCCAGUCACC	3917
3902_5_57	LAG3	エクソン5	-	chr12:6775443-6775468	GCCUGGCUCACAUCCUCUAGUCGAA	3918
3902_5_58	LAG3	エクソン5	-	chr12:6775444-6775469	GGCCUGGCUCACAUCCUCUAGUCGA	3919
3902_5_59	LAG3	エクソン5	-	chr12:6775465-6775490	GCAGGUGUAGGUCCCAGCCUGGGCC	3920
3902_5_60	LAG3	エクソン5	-	chr12:6775470-6775495	AUAUGGCAGGUGUAGGUCCCAGCCU	3921
3902_5_61	LAG3	エクソン5	-	chr12:6775471-6775496	GAUAUGGCAGGUGUAGGUCCCAGCC	3922
3902_5_62	LAG3	エクソン5	-	chr12:6775482-6775507	UCCUGCAGAUGGAUAUGGCAGGUGU	3923
3902_5_63	LAG3	エクソン5	-	chr12:6775488-6775513	UGCUGUUCCUGCAGAUGGAUAUGGC	3924
3902_5_64	LAG3	エクソン5	-	chr12:6775492-6775517	GAGCUGCUGUUCCUGCAGAUGGAUA	3925
3902_5_65	LAG3	エクソン5	-	chr12:6775498-6775523	GGCAUUGAGCUGCUGUUCCUGCAGA	3926
3902_5_66	LAG3	エクソン5	-	chr12:6775524-6775549	CCUGUGAUGAUUGCCAAUGUGACAG	3927

【０６６４】

【表２－４２】

3902_6_1	LAG3	エクソン6	+	chr12:6777254-6777279	UCUUUUCAGUGACUCCCAAAUCCUU	3928
3902_6_2	LAG3	エクソン6	+	chr12:6777255-6777280	CUUUUCAGUGACUCCCAAAUCCUUU	3929
3902_6_3	LAG3	エクソン6	+	chr12:6777263-6777288	UGACUCCCAAAUCCUUUGGGUCACC	3930
3902_6_4	LAG3	エクソン6	+	chr12:6777271-6777296	AAAUCCUUUGGGUCACCUGGAUCCC	3931
3902_6_5	LAG3	エクソン6	+	chr12:6777272-6777297	AAUCCUUUGGGUCACCUGGAUCCCU	3932
3902_6_6	LAG3	エクソン6	+	chr12:6777273-6777298	AUCCUUUGGGUCACCUGGAUCCCUG	3933
3902_6_7	LAG3	エクソン6	+	chr12:6777289-6777314	GGAUCCCUGGGGAAGCUGCUUUGUG	3934
3902_6_8	LAG3	エクソン6	+	chr12:6777305-6777330	UGCUUUGUGAGGUGACUCCAGUAUC	3935
3902_6_9	LAG3	エクソン6	+	chr12:6777324-6777349	AGUAUCUGGACAAGAACGCUUUGUG	3936
3902_6_10	LAG3	エクソン6	+	chr12:6777334-6777359	CAAGAACGCUUUGUGUGGAGCUCUC	3937
3902_6_11	LAG3	エクソン6	+	chr12:6777351-6777376	GAGCUCUCUGGACACCCCAUCCCAG	3938
3902_6_12	LAG3	エクソン6	+	chr12:6777362-6777387	ACACCCCAUCCCAGAGGAGUUUCUC	3939
3902_6_13	LAG3	エクソン6	+	chr12:6777369-6777394	AUCCCAGAGGAGUUUCUCAGGACCU	3940
3902_6_14	LAG3	エクソン6	+	chr12:6777373-6777398	CAGAGGAGUUUCUCAGGACCUUGGC	3941
3902_6_15	LAG3	エクソン6	+	chr12:6777376-6777401	AGGAGUUUCUCAGGACCUUGGCUGG	3942
3902_6_16	LAG3	エクソン6	+	chr12:6777382-6777407	UUCUCAGGACCUUGGCUGGAGGCAC	3943
3902_6_17	LAG3	エクソン6	+	chr12:6777385-6777410	UCAGGACCUUGGCUGGAGGCACAGG	3944
3902_6_18	LAG3	エクソン6	+	chr12:6777408-6777433	GGAGGCCCAGCUCCUUUCCCAGCCU	3945
3902_6_19	LAG3	エクソン6	+	chr12:6777427-6777452	CAGCCUUGGCAAUGCCAGCUGUACC	3946
3902_6_20	LAG3	エクソン6	+	chr12:6777428-6777453	AGCCUUGGCAAUGCCAGCUGUACCA	3947
3902_6_21	LAG3	エクソン6	+	chr12:6777429-6777454	GCCUUGGCAAUGCCAGCUGUACCAG	3948
3902_6_22	LAG3	エクソン6	+	chr12:6777430-6777455	CCUUGGCAAUGCCAGCUGUACCAGG	3949
3902_6_23	LAG3	エクソン6	+	chr12:6777435-6777460	GCAAUGCCAGCUGUACCAGGGGGAG	3950
3902_6_24	LAG3	エクソン6	+	chr12:6777443-6777468	AGCUGUACCAGGGGGAGAGGCUUCU	3951
3902_6_25	LAG3	エクソン6	+	chr12:6777479-6777504	UGUACUUCACAGAGCUGUCUAGCCC	3952

【０６６５】

【表２－４３】

3902_6_26	LAG3	エクソン6	+	chr12:6777486-6777511	CACAGAGCUGUCUAGCCCAGGUCCG	3953
3902_6_27	LAG3	エクソン6	+	chr12:6777501-6777526	CCCAGGUCCGAGGCCCCAGAAUGCC	3954
3902_6_28	LAG3	エクソン6	-	chr12:6777249-6777274	UUUGGGAGUCACUGAAAAGAGUAGA	3955
3902_6_29	LAG3	エクソン6	-	chr12:6777271-6777296	GGGAUCCAGGUGACCCAAAGGAUUU	3956
3902_6_30	LAG3	エクソン6	-	chr12:6777272-6777297	AGGGAUCCAGGUGACCCAAAGGAUU	3957
3902_6_31	LAG3	エクソン6	-	chr12:6777278-6777303	UUCCCCAGGGAUCCAGGUGACCCAA	3958
3902_6_32	LAG3	エクソン6	-	chr12:6777289-6777314	CACAAAGCAGCUUCCCCAGGGAUCC	3959
3902_6_33	LAG3	エクソン6	-	chr12:6777296-6777321	GUCACCUCACAAAGCAGCUUCCCCA	3960
3902_6_34	LAG3	エクソン6	-	chr12:6777297-6777322	AGUCACCUCACAAAGCAGCUUCCCC	3961
3902_6_35	LAG3	エクソン6	-	chr12:6777325-6777350	ACACAAAGCGUUCUUGUCCAGAUAC	3962
3902_6_36	LAG3	エクソン6	-	chr12:6777368-6777393	GGUCCUGAGAAACUCCUCUGGGAUG	3963
3902_6_37	LAG3	エクソン6	-	chr12:6777369-6777394	AGGUCCUGAGAAACUCCUCUGGGAU	3964
3902_6_38	LAG3	エクソン6	-	chr12:6777370-6777395	AAGGUCCUGAGAAACUCCUCUGGGA	3965
3902_6_39	LAG3	エクソン6	-	chr12:6777374-6777399	AGCCAAGGUCCUGAGAAACUCCUCU	3966
3902_6_40	LAG3	エクソン6	-	chr12:6777375-6777400	CAGCCAAGGUCCUGAGAAACUCCUC	3967
3902_6_41	LAG3	エクソン6	-	chr12:6777394-6777419	GCUGGGCCUCCUGUGCCUCCAGCCA	3968
3902_6_42	LAG3	エクソン6	-	chr12:6777416-6777441	CAUUGCCAAGGCUGGGAAAGGAGCU	3969
3902_6_43	LAG3	エクソン6	-	chr12:6777417-6777442	GCAUUGCCAAGGCUGGGAAAGGAGC	3970
3902_6_44	LAG3	エクソン6	-	chr12:6777423-6777448	CAGCUGGCAUUGCCAAGGCUGGGAA	3971
3902_6_45	LAG3	エクソン6	-	chr12:6777428-6777453	UGGUACAGCUGGCAUUGCCAAGGCU	3972
3902_6_46	LAG3	エクソン6	-	chr12:6777429-6777454	CUGGUACAGCUGGCAUUGCCAAGGC	3973
3902_6_47	LAG3	エクソン6	-	chr12:6777433-6777458	CCCCCUGGUACAGCUGGCAUUGCCA	3974
3902_6_48	LAG3	エクソン6	-	chr12:6777444-6777469	AAGAAGCCUCUCCCCCUGGUACAGC	3975
3902_6_49	LAG3	エクソン6	-	chr12:6777453-6777478	UGCUGCUCCAAGAAGCCUCUCCCCC	3976
3902_6_50	LAG3	エクソン6	-	chr12:6777504-6777529	CCUGGCAUUCUGGGGCCUCGGACCU	3977

【０６６６】

【表２－４４】

3902_6_51	LAG3	エクソン6	-	chr12:6777505-6777530	UCCUGGCAUUCUGGGGCCUCGGACC	3978
3902_7_1	LAG3	エクソン7	+	chr12:6777778-6777803	CUUUCUCCAUAGGUGCCCAACGCUC	3979
3902_7_2	LAG3	エクソン7	+	chr12:6777779-6777804	UUUCUCCAUAGGUGCCCAACGCUCU	3980
3902_7_3	LAG3	エクソン7	+	chr12:6777790-6777815	GUGCCCAACGCUCUGGGAGAGCCCC	3981
3902_7_4	LAG3	エクソン7	+	chr12:6777805-6777830	GGAGAGCCCCAGGUGCCCUCCCAGC	3982
3902_7_5	LAG3	エクソン7	+	chr12:6777832-6777857	GCCACCUCCUGCUGUUUCUCAUCCU	3983
3902_7_6	LAG3	エクソン7	+	chr12:6777855-6777880	CUUGGUGUCCUUUCUCUGCUCCUUU	3984
3902_7_7	LAG3	エクソン7	+	chr12:6777862-6777887	UCCUUUCUCUGCUCCUUUUGGUGAC	3985
3902_7_8	LAG3	エクソン7	+	chr12:6777871-6777896	UGCUCCUUUUGGUGACUGGAGCCUU	3986
3902_7_9	LAG3	エクソン7	+	chr12:6777884-6777909	GACUGGAGCCUUUGGCUUUCACCUU	3987
3902_7_10	LAG3	エクソン7	+	chr12:6777894-6777919	UUUGGCUUUCACCUUUGGAGAAGAC	3988
3902_7_11	LAG3	エクソン7	+	chr12:6777903-6777928	CACCUUUGGAGAAGACAGGUGAGCC	3989
3902_7_12	LAG3	エクソン7	+	chr12:6777904-6777929	ACCUUUGGAGAAGACAGGUGAGCCA	3990
3902_7_13	LAG3	エクソン7	+	chr12:6777910-6777935	GGAGAAGACAGGUGAGCCAGGGACA	3991
3902_7_14	LAG3	エクソン7	-	chr12:6777775-6777800	CGUUGGGCACCUAUGGAGAAAGUAC	3992
3902_7_15	LAG3	エクソン7	-	chr12:6777787-6777812	GCUCUCCCAGAGCGUUGGGCACCUA	3993
3902_7_16	LAG3	エクソン7	-	chr12:6777796-6777821	GCACCUGGGGCUCUCCCAGAGCGUU	3994
3902_7_17	LAG3	エクソン7	-	chr12:6777797-6777822	GGCACCUGGGGCUCUCCCAGAGCGU	3995
3902_7_18	LAG3	エクソン7	-	chr12:6777814-6777839	AGGUGGCCUGCUGGGAGGGCACCUG	3996
3902_7_19	LAG3	エクソン7	-	chr12:6777815-6777840	GAGGUGGCCUGCUGGGAGGGCACCU	3997
3902_7_20	LAG3	エクソン7	-	chr12:6777816-6777841	GGAGGUGGCCUGCUGGGAGGGCACC	3998
3902_7_21	LAG3	エクソン7	-	chr12:6777823-6777848	AACAGCAGGAGGUGGCCUGCUGGGA	3999
3902_7_22	LAG3	エクソン7	-	chr12:6777824-6777849	AAACAGCAGGAGGUGGCCUGCUGGG	4000
3902_7_23	LAG3	エクソン7	-	chr12:6777827-6777852	GAGAAACAGCAGGAGGUGGCCUGCU	4001
3902_7_24	LAG3	エクソン7	-	chr12:6777828-6777853	UGAGAAACAGCAGGAGGUGGCCUGC	4002

【０６６７】

【表２－４５】

3902_7_25	LAG3	エクソン7	-	chr12:6777836-6777861	ACCAAGGAUGAGAAACAGCAGGAGG	4003
3902_7_26	LAG3	エクソン7	-	chr12:6777839-6777864	GACACCAAGGAUGAGAAACAGCAGG	4004
3902_7_27	LAG3	エクソン7	-	chr12:6777842-6777867	AAGGACACCAAGGAUGAGAAACAGC	4005
3902_7_28	LAG3	エクソン7	-	chr12:6777857-6777882	CAAAAGGAGCAGAGAAAGGACACCA	4006
3902_7_29	LAG3	エクソン7	-	chr12:6777866-6777891	UCCAGUCACCAAAAGGAGCAGAGAA	4007
3902_7_30	LAG3	エクソン7	-	chr12:6777878-6777903	AAAGCCAAAGGCUCCAGUCACCAAA	4008
3902_7_31	LAG3	エクソン7	-	chr12:6777895-6777920	UGUCUUCUCCAAAGGUGAAAGCCAA	4009
3902_7_32	LAG3	エクソン7	-	chr12:6777908-6777933	UCCCUGGCUCACCUGUCUUCUCCAA	4010
3902_8_1	LAG3	エクソン8	+	chr12:6778218-6778243	UCUCUCUCUCCAUCUCUUCUCACAG	4011
3902_8_2	LAG3	エクソン8	+	chr12:6778250-6778275	CAAGACGAUUUUCUGCCUUAGAGCA	4012
3902_8_3	LAG3	エクソン8	+	chr12:6778251-6778276	AAGACGAUUUUCUGCCUUAGAGCAA	4013
3902_8_4	LAG3	エクソン8	+	chr12:6778267-6778292	UUAGAGCAAGGGAUUCACCCUCCGC	4014
3902_8_5	LAG3	エクソン8	+	chr12:6778285-6778310	CCUCCGCAGGCUCAGAGCAAGAUAG	4015
3902_8_6	LAG3	エクソン8	+	chr12:6778291-6778316	CAGGCUCAGAGCAAGAUAGAGGAGC	4016
3902_8_7	LAG3	エクソン8	+	chr12:6778367-6778392	AGCCCGAGCCGGAGCAGCUCUGACC	4017
3902_8_8	LAG3	エクソン8	+	chr12:6778375-6778400	CCGGAGCAGCUCUGACCUGGAGCUG	4018
3902_8_9	LAG3	エクソン8	+	chr12:6778439-6778464	UCCCUGUCAGCAGCAAGCCUGAGUC	4019
3902_8_10	LAG3	エクソン8	-	chr12:6778230-6778255	UCUUGGUCGCCACUGUGAGAAGAGA	4020
3902_8_11	LAG3	エクソン8	-	chr12:6778252-6778277	CUUGCUCUAAGGCAGAAAAUCGUCU	4021
3902_8_12	LAG3	エクソン8	-	chr12:6778268-6778293	UGCGGAGGGUGAAUCCCUUGCUCUA	4022
3902_8_13	LAG3	エクソン8	-	chr12:6778287-6778312	CUCUAUCUUGCUCUGAGCCUGCGGA	4023
3902_8_14	LAG3	エクソン8	-	chr12:6778288-6778313	CCUCUAUCUUGCUCUGAGCCUGCGG	4024
3902_8_15	LAG3	エクソン8	-	chr12:6778291-6778316	GCUCCUCUAUCUUGCUCUGAGCCUG	4025
3902_8_16	LAG3	エクソン8	-	chr12:6778393-6778418	GAGAUCUGCUGGCUGCCUCAGCUCC	4026
3902_8_17	LAG3	エクソン8	-	chr12:6778409-6778434	UUUGGACUGGGCUGCUGAGAUCUGC	4027

【０６６８】

【表２－４６】

3902_8_18	LAG3	エクソン8	-	chr12:6778426-6778451	UGCUGACAGGGAGUUUAUUUGGACU	4028
3902_8_19	LAG3	エクソン8	-	chr12:6778427-6778452	CUGCUGACAGGGAGUUUAUUUGGAC	4029
3902_8_20	LAG3	エクソン8	-	chr12:6778432-6778457	GCUUGCUGCUGACAGGGAGUUUAUU	4030
3902_8_21	LAG3	エクソン8	-	chr12:6778443-6778468	GCCAGACUCAGGCUUGCUGCUGACA	4031
3902_8_22	LAG3	エクソン8	-	chr12:6778444-6778469	AGCCAGACUCAGGCUUGCUGCUGAC	4032
5133_5_1	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241849905-241849930	UAUAAUUAUAAUAUAAUAGAACCAC	4033
5133_5_2	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241849906-241849931	AUAAUUAUAAUAUAAUAGAACCACA	4034
5133_5_3	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241849910-241849935	UUAUAAUAUAAUAGAACCACAGGGA	4035
5133_5_4	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241849911-241849936	UAUAAUAUAAUAGAACCACAGGGAA	4036
5133_5_5	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241849912-241849937	AUAAUAUAAUAGAACCACAGGGAAG	4037
5133_5_6	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241849913-241849938	UAAUAUAAUAGAACCACAGGGAAGG	4038
5133_5_7	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241849936-241849961	GGGGGAUCCCUUGUCCCAGCCACUC	4039
5133_5_8	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241849946-241849971	UUGUCCCAGCCACUCAGGUGCCUGC	4040
5133_5_9	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241849954-241849979	GCCACUCAGGUGCCUGCUGGCCGCC	4041
5133_5_10	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241849961-241849986	AGGUGCCUGCUGGCCGCCUGGAUGC	4042
5133_5_11	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241849964-241849989	UGCCUGCUGGCCGCCUGGAUGCUGG	4043
5133_5_12	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241849976-241850001	GCCUGGAUGCUGGUGGCCCUGCCCC	4044
5133_5_13	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241849981-241850006	GAUGCUGGUGGCCCUGCCCCAGGAG	4045
5133_5_14	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241849982-241850007	AUGCUGGUGGCCCUGCCCCAGGAGU	4046
5133_5_15	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241849983-241850008	UGCUGGUGGCCCUGCCCCAGGAGUG	4047
5133_5_16	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241849984-241850009	GCUGGUGGCCCUGCCCCAGGAGUGG	4048
5133_5_17	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241849996-241850021	GCCCCAGGAGUGGGGGUGCAGUGUG	4049
5133_5_18	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850004-241850029	AGUGGGGGUGCAGUGUGUGGAUGUG	4050
5133_5_19	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850009-241850034	GGGUGCAGUGUGUGGAUGUGAGGAG	4051
5133_5_20	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850014-241850039	CAGUGUGUGGAUGUGAGGAGUGGAU	4052

【０６６９】

【表２－４７】

5133_5_21	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850020-241850045	GUGGAUGUGAGGAGUGGAUAGGCCA	4053
5133_5_22	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850023-241850048	GAUGUGAGGAGUGGAUAGGCCACGG	4054
5133_5_23	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850024-241850049	AUGUGAGGAGUGGAUAGGCCACGGC	4055
5133_5_24	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850025-241850050	UGUGAGGAGUGGAUAGGCCACGGCG	4056
5133_5_25	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850026-241850051	GUGAGGAGUGGAUAGGCCACGGCGG	4057
5133_5_26	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850033-241850058	GUGGAUAGGCCACGGCGGGGGUACU	4058
5133_5_27	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850039-241850064	AGGCCACGGCGGGGGUACUAGGCCC	4059
5133_5_28	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850040-241850065	GGCCACGGCGGGGGUACUAGGCCCC	4060
5133_5_29	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850041-241850066	GCCACGGCGGGGGUACUAGGCCCCG	4061
5133_5_30	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850042-241850067	CCACGGCGGGGGUACUAGGCCCCGG	4062
5133_5_31	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850066-241850091	GGGGAACGCCUGUACCUUCCCACCC	4063
5133_5_32	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850072-241850097	CGCCUGUACCUUCCCACCCAGGCCC	4064
5133_5_33	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850075-241850100	CUGUACCUUCCCACCCAGGCCCUGG	4065
5133_5_34	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850076-241850101	UGUACCUUCCCACCCAGGCCCUGGU	4066
5133_5_35	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850083-241850108	UCCCACCCAGGCCCUGGUGGGAGCC	4067
5133_5_36	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850107-241850132	CCGGCCAACCCCUUUAAAUAAUUUC	4068
5133_5_37	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850112-241850137	CAACCCCUUUAAAUAAUUUCAGGAA	4069
5133_5_38	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850113-241850138	AACCCCUUUAAAUAAUUUCAGGAAU	4070
5133_5_39	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850121-241850146	UAAAUAAUUUCAGGAAUGGGUUCCA	4071
5133_5_40	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850133-241850158	GGAAUGGGUUCCAAGGAGAGCUCCC	4072
5133_5_41	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850134-241850159	GAAUGGGUUCCAAGGAGAGCUCCCA	4073
5133_5_42	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850137-241850162	UGGGUUCCAAGGAGAGCUCCCAGGG	4074
5133_5_43	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850138-241850163	GGGUUCCAAGGAGAGCUCCCAGGGU	4075
5133_5_44	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850145-241850170	AAGGAGAGCUCCCAGGGUGGGCACA	4076
5133_5_45	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850146-241850171	AGGAGAGCUCCCAGGGUGGGCACAU	4077

【０６７０】

【表２－４８】

5133_5_46	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850147-241850172	GGAGAGCUCCCAGGGUGGGCACAUG	4078
5133_5_47	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850148-241850173	GAGAGCUCCCAGGGUGGGCACAUGG	4079
5133_5_48	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850149-241850174	AGAGCUCCCAGGGUGGGCACAUGGG	4080
5133_5_49	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850156-241850181	CCAGGGUGGGCACAUGGGGGGCCCU	4081
5133_5_50	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850187-241850212	CUGCACUUCUGCCCUCCCAACACCC	4082
5133_5_51	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850190-241850215	CACUUCUGCCCUCCCAACACCCAGG	4083
5133_5_52	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850200-241850225	CUCCCAACACCCAGGUGGCCACAGC	4084
5133_5_53	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850201-241850226	UCCCAACACCCAGGUGGCCACAGCU	4085
5133_5_54	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850204-241850229	CAACACCCAGGUGGCCACAGCUGGG	4086
5133_5_55	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850205-241850230	AACACCCAGGUGGCCACAGCUGGGA	4087
5133_5_56	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850206-241850231	ACACCCAGGUGGCCACAGCUGGGAG	4088
5133_5_57	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850242-241850267	AACCCCAGCCCUGCCCUCCUGACCU	4089
5133_5_58	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850243-241850268	ACCCCAGCCCUGCCCUCCUGACCUU	4090
5133_5_59	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850251-241850276	CCUGCCCUCCUGACCUUGGGACCGU	4091
5133_5_60	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850270-241850295	GACCGUAGGAUGUCCCUCUCCCGAG	4092
5133_5_61	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850277-241850302	GGAUGUCCCUCUCCCGAGUGGUGUG	4093
5133_5_62	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850278-241850303	GAUGUCCCUCUCCCGAGUGGUGUGA	4094
5133_5_63	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850279-241850304	AUGUCCCUCUCCCGAGUGGUGUGAG	4095
5133_5_64	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850283-241850308	CCCUCUCCCGAGUGGUGUGAGGGGC	4096
5133_5_65	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850284-241850309	CCUCUCCCGAGUGGUGUGAGGGGCU	4097
5133_5_66	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850285-241850310	CUCUCCCGAGUGGUGUGAGGGGCUG	4098
5133_5_67	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850288-241850313	UCCCGAGUGGUGUGAGGGGCUGGGG	4099
5133_5_68	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850295-241850320	UGGUGUGAGGGGCUGGGGUGGAAUG	4100
5133_5_69	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850298-241850323	UGUGAGGGGCUGGGGUGGAAUGCGG	4101
5133_5_70	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850302-241850327	AGGGGCUGGGGUGGAAUGCGGCGGC	4102

【０６７１】

【表２－４９】

5133_5_71	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185030-241850330	GGCUGGGGUGGAAUGCGGCGGCAGG	4103
5133_5_72	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185031-241850342	AUGCGGCGGCAGGAGGCCAGAGUGC	4104
5133_5_73	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185032-241850346	GGCGGCAGGAGGCCAGAGUGCUGGC	4105
5133_5_74	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185032-241850347	GCGGCAGGAGGCCAGAGUGCUGGCU	4106
5133_5_75	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185033-241850356	GGCCAGAGUGCUGGCUGGGCCUGAA	4107
5133_5_76	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185038-241850408	CUGCCUCAGCUUCCCUGCCCCACAA	4108
5133_5_77	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185038-241850409	UGCCUCAGCUUCCCUGCCCCACAAA	4109
5133_5_78	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185039-241850416	GCUUCCCUGCCCCACAAAGGGCCUG	4110
5133_5_79	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185040-241850426	CCCACAAAGGGCCUGAGGUGCUGCC	4111
5133_5_80	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185040-241850427	CCACAAAGGGCCUGAGGUGCUGCCU	4112
5133_5_81	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185041-241850439	UGAGGUGCUGCCUGGGCAUGUGUAA	4113
5133_5_82	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185041-241850442	GGUGCUGCCUGGGCAUGUGUAAAGG	4114
5133_5_83	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185042-241850445	GCUGCCUGGGCAUGUGUAAAGGUGG	4115
5133_5_84	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185042-241850446	CUGCCUGGGCAUGUGUAAAGGUGGA	4116
5133_5_85	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185042-241850447	UGCCUGGGCAUGUGUAAAGGUGGAG	4117
5133_5_86	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185044-241850474	GUUUCCUGCCCUGCCCACCACAGCC	4118
5133_5_87	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185048-241850507	UUCUGACCUUCCCUGAAACUUCUCU	4119
5133_5_88	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185049-241850515	UUCCCUGAAACUUCUCUAGGCCUGC	4120
5133_5_89	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185049-241850516	UCCCUGAAACUUCUCUAGGCCUGCA	4121
5133_5_90	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185050-241850532	AGGCCUGCAGGGAGCAGAUAACUCC	4122
5133_5_91	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185050-241850533	GGCCUGCAGGGAGCAGAUAACUCCU	4123
5133_5_92	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185050-241850534	GCCUGCAGGGAGCAGAUAACUCCUG	4124
5133_5_93	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185055-241850578	UACCUCCCACUCCUGUGCCCAGUCU	4125
5133_5_94	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185055-241850579	ACCUCCCACUCCUGUGCCCAGUCUU	4126
5133_5_95	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185056-241850592	GUGCCCAGUCUUGGGCCCUGCGUCC	4127

【０６７２】

【表２－５０】

5133_5_96	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850568-241850593	UGCCCAGUCUUGGGCCCUGCGUCCA	4128
5133_5_97	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850576-241850601	CUUGGGCCCUGCGUCCAGGGCGUUU	4129
5133_5_98	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850577-241850602	UUGGGCCCUGCGUCCAGGGCGUUUC	4130
5133_5_99	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850591-241850616	CAGGGCGUUUCGGGAUGCCACUGCC	4131
5133_5_100	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850592-241850617	AGGGCGUUUCGGGAUGCCACUGCCA	4132
5133_5_101	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850593-241850618	GGGCGUUUCGGGAUGCCACUGCCAG	4133
5133_5_102	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850601-241850626	CGGGAUGCCACUGCCAGGGGCACCU	4134
5133_5_103	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850612-241850637	UGCCAGGGGCACCUUGGCUGCUCCA	4135
5133_5_104	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850640-241850665	CCAUCUCCAACCAGCCCCCAAGUUC	4136
5133_5_105	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850644-241850669	CUCCAACCAGCCCCCAAGUUCAGGC	4137
5133_5_106	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850647-241850672	CAACCAGCCCCCAAGUUCAGGCAGG	4138
5133_5_107	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850653-241850678	GCCCCCAAGUUCAGGCAGGAGGCUC	4139
5133_5_108	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850654-241850679	CCCCCAAGUUCAGGCAGGAGGCUCC	4140
5133_5_109	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850655-241850680	CCCCAAGUUCAGGCAGGAGGCUCCG	4141
5133_5_110	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850662-241850687	UUCAGGCAGGAGGCUCCGGGGCGUC	4142
5133_5_111	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850666-241850691	GGCAGGAGGCUCCGGGGCGUCAGGC	4143
5133_5_112	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850667-241850692	GCAGGAGGCUCCGGGGCGUCAGGCA	4144
5133_5_113	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850673-241850698	GGCUCCGGGGCGUCAGGCAGGGCCA	4145
5133_5_114	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850688-241850713	GGCAGGGCCACGGCGCCUUCAGCCC	4146
5133_5_115	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850689-241850714	GCAGGGCCACGGCGCCUUCAGCCCC	4147
5133_5_116	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850735-241850760	GCAGCAGCAGCAGCAGCAGAGAUUC	4148
5133_5_117	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850736-241850761	CAGCAGCAGCAGCAGCAGAGAUUCA	4149
5133_5_118	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850742-241850767	CAGCAGCAGCAGAGAUUCAGGGAGC	4150
5133_5_119	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850749-241850774	AGCAGAGAUUCAGGGAGCUGGACGC	4151
5133_5_120	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241850763-241850788	GAGCUGGACGCAGGCAGCUCUGUGC	4152

【０６７３】

【表２－５１】

5133_5_121	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185076-241850792	UGGACGCAGGCAGCUCUGUGCUGGC	4153
5133_5_122	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185079-241850816	CAGGACCUGAAGCAGUGACUGCAUC	4154
5133_5_123	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185080-241850829	AGUGACUGCAUCUGGCCCUCCCUGU	4155
5133_5_124	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185080-241850830	GUGACUGCAUCUGGCCCUCCCUGUA	4156
5133_5_125	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185080-241850831	UGACUGCAUCUGGCCCUCCCUGUAG	4157
5133_5_126	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185081-241850835	UGCAUCUGGCCCUCCCUGUAGGGGA	4158
5133_5_127	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185082-241850852	GUAGGGGACGGUGACACCUGCUGCC	4159
5133_5_128	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185082-241850853	UAGGGGACGGUGACACCUGCUGCCU	4160
5133_5_129	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185083-241850863	UGACACCUGCUGCCUGGGCUCACUG	4161
5133_5_130	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185083-241850864	GACACCUGCUGCCUGGGCUCACUGU	4162
5133_5_131	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185086-241850886	UGUGGGCAUUGAGACAUGAGUCCUG	4163
5133_5_132	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185086-241850889	GGGCAUUGAGACAUGAGUCCUGUGG	4164
5133_5_133	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185086-241850890	GGCAUUGAGACAUGAGUCCUGUGGU	4165
5133_5_134	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185086-241850891	GCAUUGAGACAUGAGUCCUGUGGUG	4166
5133_5_135	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185087-241850901	AUGAGUCCUGUGGUGGGGCUGUGCC	4167
5133_5_136	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185088-241850907	CCUGUGGUGGGGCUGUGCCUGGUGC	4168
5133_5_137	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185088-241850913	GUGGGGCUGUGCCUGGUGCAGGUGC	4169
5133_5_138	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185089-241850917	GGCUGUGCCUGGUGCAGGUGCAGGC	4170
5133_5_139	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185090-241850925	CUGGUGCAGGUGCAGGCUGGAGCCC	4171
5133_5_140	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185091-241850936	GCAGGCUGGAGCCCCGGUCGCCCCC	4172
5133_5_141	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185092-241850951	GGUCGCCCCCAGGCAGCUCAGCCCC	4173
5133_5_142	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185093-241850955	GCCCCCAGGCAGCUCAGCCCCUGGA	4174
5133_5_143	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185094-241850965	AGCUCAGCCCCUGGACGGCCUGCAA	4175
5133_5_144	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185096-241850992	GCCUGCACCCUGCCUGCUUCUCCUG	4176
5133_5_145	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185098-241851008	CUUCUCCUGAGGAAAUGCGCUGACC	4177

【０６７４】

【表２－５２】

5133_5_146	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185098-241851009	UUCUCCUGAGGAAAUGCGCUGACCC	4178
5133_5_147	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185099-241851016	GAGGAAAUGCGCUGACCCGGGCUCA	4179
5133_5_148	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185099-241851019	GAAAUGCGCUGACCCGGGCUCAUGG	4180
5133_5_149	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185099-241851022	AUGCGCUGACCCGGGCUCAUGGUGG	4181
5133_5_150	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185099-241851023	UGCGCUGACCCGGGCUCAUGGUGGA	4182
5133_5_151	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185101-241851038	UCAUGGUGGAGGGUCUGCAGAACAC	4183
5133_5_152	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185101-241851041	UGGUGGAGGGUCUGCAGAACACUGG	4184
5133_5_153	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185102-241851047	AGGGUCUGCAGAACACUGGUGGCCA	4185
5133_5_154	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185102-241851054	GCAGAACACUGGUGGCCAAGGAAGC	4186
5133_5_155	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185103-241851061	ACUGGUGGCCAAGGAAGCCGGUCAG	4187
5133_5_156	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185103-241851062	CUGGUGGCCAAGGAAGCCGGUCAGA	4188
5133_5_157	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185103-241851063	UGGUGGCCAAGGAAGCCGGUCAGAG	4189
5133_5_158	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185106-241851087	GGGGCCAAGAGCAGUGUCCAUCCUC	4190
5133_5_159	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185107-241851096	AGCAGUGUCCAUCCUCAGGCCUCAG	4191
5133_5_160	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185107-241851100	GUGUCCAUCCUCAGGCCUCAGUGGC	4192
5133_5_161	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185107-241851101	UGUCCAUCCUCAGGCCUCAGUGGCU	4193
5133_5_162	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185108-241851111	CAGGCCUCAGUGGCUGGGCACUCCG	4194
5133_5_163	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185108-241851112	AGGCCUCAGUGGCUGGGCACUCCGA	4195
5133_5_164	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185110-241851133	CCGAGGGCCGUCAGCUGAGCCCCUG	4196
5133_5_165	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185110-241851134	CGAGGGCCGUCAGCUGAGCCCCUGC	4197
5133_5_166	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185111-241851137	GGGCCGUCAGCUGAGCCCCUGCGGG	4198
5133_5_167	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185111-241851138	GGCCGUCAGCUGAGCCCCUGCGGGC	4199
5133_5_168	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185111-241851139	GCCGUCAGCUGAGCCCCUGCGGGCG	4200
5133_5_169	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185111-241851140	CCGUCAGCUGAGCCCCUGCGGGCGG	4201
5133_5_170	PDCD1	エクソン5	+	chr2:24185112-241851146	GCUGAGCCCCUGCGGGCGGGGGAUG	4202

【０６７５】

【表２－５３】

5133_5_171	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241851137-241851162	CGGGGGAUGAGGUGCCCAUUCCGCU	4203
5133_5_172	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241851148-241851173	GUGCCCAUUCCGCUAGGAAAGACAA	4204
5133_5_173	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241851151-241851176	CCCAUUCCGCUAGGAAAGACAAUGG	4205
5133_5_174	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241851170-241851195	CAAUGGUGGCAUACUCCGUCUGCUC	4206
5133_5_175	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241851171-241851196	AAUGGUGGCAUACUCCGUCUGCUCA	4207
5133_5_176	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241851178-241851203	GCAUACUCCGUCUGCUCAGGGACAC	4208
5133_5_177	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241851179-241851204	CAUACUCCGUCUGCUCAGGGACACA	4209
5133_5_178	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241851184-241851209	UCCGUCUGCUCAGGGACACAGGGCA	4210
5133_5_179	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241851185-241851210	CCGUCUGCUCAGGGACACAGGGCAC	4211
5133_5_180	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241851186-241851211	CGUCUGCUCAGGGACACAGGGCACG	4212
5133_5_181	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241851187-241851212	GUCUGCUCAGGGACACAGGGCACGG	4213
5133_5_182	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241851188-241851213	UCUGCUCAGGGACACAGGGCACGGG	4214
5133_5_183	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241851194-241851219	CAGGGACACAGGGCACGGGGGGCUC	4215
5133_5_184	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241851195-241851220	AGGGACACAGGGCACGGGGGGCUCC	4216
5133_5_185	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241851196-241851221	GGGACACAGGGCACGGGGGGCUCCG	4217
5133_5_186	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241851213-241851238	GGGCUCCGGGGUCUUCUCUCGCCAC	4218
5133_5_187	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241851248-241851273	GCUCCCCAUAGUCCACAGAGAACAC	4219
5133_5_188	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241851253-241851278	CCAUAGUCCACAGAGAACACAGGCA	4220
5133_5_189	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241851259-241851284	UCCACAGAGAACACAGGCACGGCUG	4221
5133_5_190	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241851260-241851285	CCACAGAGAACACAGGCACGGCUGA	4222
5133_5_191	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241851261-241851286	CACAGAGAACACAGGCACGGCUGAG	4223
5133_5_192	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241851277-241851302	ACGGCUGAGGGGUCCUCCUUCUUUG	4224
5133_5_193	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241851284-241851309	AGGGGUCCUCCUUCUUUGAGGAGAA	4225
5133_5_194	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241851285-241851310	GGGGUCCUCCUUCUUUGAGGAGAAA	4226
5133_5_195	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241851290-241851315	CCUCCUUCUUUGAGGAGAAAGGGAG	4227

【０６７６】

【表２－５４】

5133_5_196	PDCD1	エクソン5	+	chr2:241851291-241851316	CUCCUUCUUUGAGGAGAAAGGGAGA	4228
5133_5_197	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241849858-241849883	GGAGUUCUGUCCUGUCUGGUGGCUG	4229
5133_5_198	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241849864-241849889	UGCUAAGGAGUUCUGUCCUGUCUGG	4230
5133_5_199	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241849867-241849892	GCAUGCUAAGGAGUUCUGUCCUGUC	4231
5133_5_200	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241849884-241849909	UAUAAUUAAAUAUGAGAGCAUGCUA	4232
5133_5_201	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241849929-241849954	UGGGACAAGGGAUCCCCCUUCCCUG	4233
5133_5_202	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241849946-241849971	GCAGGCACCUGAGUGGCUGGGACAA	4234
5133_5_203	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241849947-241849972	AGCAGGCACCUGAGUGGCUGGGACA	4235
5133_5_204	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241849953-241849978	GCGGCCAGCAGGCACCUGAGUGGCU	4236
5133_5_205	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241849954-241849979	GGCGGCCAGCAGGCACCUGAGUGGC	4237
5133_5_206	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241849958-241849983	UCCAGGCGGCCAGCAGGCACCUGAG	4238
5133_5_207	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241849969-241849994	GGCCACCAGCAUCCAGGCGGCCAGC	4239
5133_5_208	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241849977-241850002	UGGGGCAGGGCCACCAGCAUCCAGG	4240
5133_5_209	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241849980-241850005	UCCUGGGGCAGGGCCACCAGCAUCC	4241
5133_5_210	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241849995-241850020	ACACUGCACCCCCACUCCUGGGGCA	4242
5133_5_211	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241849996-241850021	CACACUGCACCCCCACUCCUGGGGC	4243
5133_5_212	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850000-241850025	UCCACACACUGCACCCCCACUCCUG	4244
5133_5_213	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850001-241850026	AUCCACACACUGCACCCCCACUCCU	4245
5133_5_214	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850002-241850027	CAUCCACACACUGCACCCCCACUCC	4246
5133_5_215	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850045-241850070	CCCCCGGGGCCUAGUACCCCCGCCG	4247
5133_5_216	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850064-241850089	GUGGGAAGGUACAGGCGUUCCCCCG	4248
5133_5_217	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850065-241850090	GGUGGGAAGGUACAGGCGUUCCCCC	4249
5133_5_218	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850066-241850091	GGGUGGGAAGGUACAGGCGUUCCCC	4250
5133_5_219	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850077-241850102	CACCAGGGCCUGGGUGGGAAGGUAC	4251
5133_5_220	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850083-241850108	GGCUCCCACCAGGGCCUGGGUGGGA	4252

【０６７７】

【表２－５５】

5133_5_221	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850087-241850112	GCCGGGCUCCCACCAGGGCCUGGGU	4253
5133_5_222	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850088-241850113	GGCCGGGCUCCCACCAGGGCCUGGG	4254
5133_5_223	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850091-241850116	GUUGGCCGGGCUCCCACCAGGGCCU	4255
5133_5_224	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850092-241850117	GGUUGGCCGGGCUCCCACCAGGGCC	4256
5133_5_225	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850097-241850122	AAAGGGGUUGGCCGGGCUCCCACCA	4257
5133_5_226	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850098-241850123	UAAAGGGGUUGGCCGGGCUCCCACC	4258
5133_5_227	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850109-241850134	CUGAAAUUAUUUAAAGGGGUUGGCC	4259
5133_5_228	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850110-241850135	CCUGAAAUUAUUUAAAGGGGUUGGC	4260
5133_5_229	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850114-241850139	CAUUCCUGAAAUUAUUUAAAGGGGU	4261
5133_5_230	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850118-241850143	AACCCAUUCCUGAAAUUAUUUAAAG	4262
5133_5_231	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850119-241850144	GAACCCAUUCCUGAAAUUAUUUAAA	4263
5133_5_232	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850120-241850145	GGAACCCAUUCCUGAAAUUAUUUAA	4264
5133_5_233	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850146-241850171	AUGUGCCCACCCUGGGAGCUCUCCU	4265
5133_5_234	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850158-241850183	CUAGGGCCCCCCAUGUGCCCACCCU	4266
5133_5_235	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850159-241850184	CCUAGGGCCCCCCAUGUGCCCACCC	4267
5133_5_236	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850180-241850205	GGGAGGGCAGAAGUGCAGGCACCUA	4268
5133_5_237	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850181-241850206	UGGGAGGGCAGAAGUGCAGGCACCU	4269
5133_5_238	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850189-241850214	CUGGGUGUUGGGAGGGCAGAAGUGC	4270
5133_5_239	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850201-241850226	AGCUGUGGCCACCUGGGUGUUGGGA	4271
5133_5_240	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850202-241850227	CAGCUGUGGCCACCUGGGUGUUGGG	4272
5133_5_241	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850205-241850230	UCCCAGCUGUGGCCACCUGGGUGUU	4273
5133_5_242	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850206-241850231	CUCCCAGCUGUGGCCACCUGGGUGU	4274
5133_5_243	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850212-241850237	AGGCCCCUCCCAGCUGUGGCCACCU	4275
5133_5_244	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850213-241850238	CAGGCCCCUCCCAGCUGUGGCCACC	4276
5133_5_245	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850221-241850246	GGUUGACUCAGGCCCCUCCCAGCUG	4277

【０６７８】

【表２－５６】

5133_5_246	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850237-241850262	AGGAGGGCAGGGCUGGGGUUGACUC	4278
5133_5_247	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850247-241850272	UCCCAAGGUCAGGAGGGCAGGGCUG	4279
5133_5_248	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850248-241850273	GUCCCAAGGUCAGGAGGGCAGGGCU	4280
5133_5_249	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850249-241850274	GGUCCCAAGGUCAGGAGGGCAGGGC	4281
5133_5_250	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850253-241850278	CUACGGUCCCAAGGUCAGGAGGGCA	4282
5133_5_251	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850254-241850279	CCUACGGUCCCAAGGUCAGGAGGGC	4283
5133_5_252	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850258-241850283	ACAUCCUACGGUCCCAAGGUCAGGA	4284
5133_5_253	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850259-241850284	GACAUCCUACGGUCCCAAGGUCAGG	4285
5133_5_254	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850262-241850287	AGGGACAUCCUACGGUCCCAAGGUC	4286
5133_5_255	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850267-241850292	GGGAGAGGGACAUCCUACGGUCCCA	4287
5133_5_256	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850275-241850300	CACCACUCGGGAGAGGGACAUCCUA	4288
5133_5_257	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850286-241850311	CCAGCCCCUCACACCACUCGGGAGA	4289
5133_5_258	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850287-241850312	CCCAGCCCCUCACACCACUCGGGAG	4290
5133_5_259	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850292-241850317	UCCACCCCAGCCCCUCACACCACUC	4291
5133_5_260	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850293-241850318	UUCCACCCCAGCCCCUCACACCACU	4292
5133_5_261	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850336-241850361	GGCCUUUCAGGCCCAGCCAGCACUC	4293
5133_5_262	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850353-241850378	GGGCAGGCAGAGCUGGAGGCCUUUC	4294
5133_5_263	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850362-241850387	GCAGUAAGCGGGCAGGCAGAGCUGG	4295
5133_5_264	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850365-241850390	GAGGCAGUAAGCGGGCAGGCAGAGC	4296
5133_5_265	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850374-241850399	AGGGAAGCUGAGGCAGUAAGCGGGC	4297
5133_5_266	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850378-241850403	GGGCAGGGAAGCUGAGGCAGUAAGC	4298
5133_5_267	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850379-241850404	GGGGCAGGGAAGCUGAGGCAGUAAG	4299
5133_5_268	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850389-241850414	GGCCCUUUGUGGGGCAGGGAAGCUG	4300
5133_5_269	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850398-241850423	AGCACCUCAGGCCCUUUGUGGGGCA	4301
5133_5_270	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850399-241850424	CAGCACCUCAGGCCCUUUGUGGGGC	4302

【０６７９】

【表２－５７】

5133_5_271	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850403-241850428	CAGGCAGCACCUCAGGCCCUUUGUG	4303
5133_5_272	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850404-241850429	CCAGGCAGCACCUCAGGCCCUUUGU	4304
5133_5_273	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850405-241850430	CCCAGGCAGCACCUCAGGCCCUUUG	4305
5133_5_274	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850415-241850440	UUUACACAUGCCCAGGCAGCACCUC	4306
5133_5_275	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850427-241850452	AACCCCUCCACCUUUACACAUGCCC	4307
5133_5_276	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850456-241850481	AGCUCCUGGCUGUGGUGGGCAGGGC	4308
5133_5_277	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850460-241850485	GAAGAGCUCCUGGCUGUGGUGGGCA	4309
5133_5_278	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850461-241850486	AGAAGAGCUCCUGGCUGUGGUGGGC	4310
5133_5_279	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850465-241850490	GGUCAGAAGAGCUCCUGGCUGUGGU	4311
5133_5_280	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850466-241850491	AGGUCAGAAGAGCUCCUGGCUGUGG	4312
5133_5_281	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850469-241850494	GGAAGGUCAGAAGAGCUCCUGGCUG	4313
5133_5_282	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850475-241850500	UUUCAGGGAAGGUCAGAAGAGCUCC	4314
5133_5_283	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850491-241850516	UGCAGGCCUAGAGAAGUUUCAGGGA	4315
5133_5_284	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850495-241850520	UCCCUGCAGGCCUAGAGAAGUUUCA	4316
5133_5_285	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850496-241850521	CUCCCUGCAGGCCUAGAGAAGUUUC	4317
5133_5_286	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850513-241850538	UCCCCAGGAGUUAUCUGCUCCCUGC	4318
5133_5_287	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850533-241850558	AGGUACAUGGGGCUGGGGACUCCCC	4319
5133_5_288	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850543-241850568	CAGGAGUGGGAGGUACAUGGGGCUG	4320
5133_5_289	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850544-241850569	ACAGGAGUGGGAGGUACAUGGGGCU	4321
5133_5_290	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850545-241850570	CACAGGAGUGGGAGGUACAUGGGGC	4322
5133_5_291	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850549-241850574	UGGGCACAGGAGUGGGAGGUACAUG	4323
5133_5_292	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850550-241850575	CUGGGCACAGGAGUGGGAGGUACAU	4324
5133_5_293	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850551-241850576	ACUGGGCACAGGAGUGGGAGGUACA	4325
5133_5_294	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850558-241850583	GCCCAAGACUGGGCACAGGAGUGGG	4326
5133_5_295	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850561-241850586	AGGGCCCAAGACUGGGCACAGGAGU	4327

【０６８０】

【表２－５８】

5133_5_296	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850562-241850587	CAGGGCCCAAGACUGGGCACAGGAG	4328
5133_5_297	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850567-241850592	GGACGCAGGGCCCAAGACUGGGCAC	4329
5133_5_298	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850573-241850598	CGCCCUGGACGCAGGGCCCAAGACU	4330
5133_5_299	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850574-241850599	ACGCCCUGGACGCAGGGCCCAAGAC	4331
5133_5_300	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850585-241850610	GGCAUCCCGAAACGCCCUGGACGCA	4332
5133_5_301	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850586-241850611	UGGCAUCCCGAAACGCCCUGGACGC	4333
5133_5_302	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850593-241850618	CUGGCAGUGGCAUCCCGAAACGCCC	4334
5133_5_303	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850611-241850636	GGAGCAGCCAAGGUGCCCCUGGCAG	4335
5133_5_304	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850617-241850642	GGCCUUGGAGCAGCCAAGGUGCCCC	4336
5133_5_305	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850626-241850651	GUUGGAGAUGGCCUUGGAGCAGCCA	4337
5133_5_306	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850637-241850662	CUUGGGGGCUGGUUGGAGAUGGCCU	4338
5133_5_307	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850643-241850668	CCUGAACUUGGGGGCUGGUUGGAGA	4339
5133_5_308	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850649-241850674	CUCCUGCCUGAACUUGGGGGCUGGU	4340
5133_5_309	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850653-241850678	GAGCCUCCUGCCUGAACUUGGGGGC	4341
5133_5_310	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850657-241850682	CCCGGAGCCUCCUGCCUGAACUUGG	4342
5133_5_311	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850658-241850683	CCCCGGAGCCUCCUGCCUGAACUUG	4343
5133_5_312	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850659-241850684	GCCCCGGAGCCUCCUGCCUGAACUU	4344
5133_5_313	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850660-241850685	CGCCCCGGAGCCUCCUGCCUGAACU	4345
5133_5_314	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850680-241850705	GGCGCCGUGGCCCUGCCUGACGCCC	4346
5133_5_315	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850698-241850723	CUGCGGCCCGGGGCUGAAGGCGCCG	4347
5133_5_316	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850706-241850731	CGACGACGCUGCGGCCCGGGGCUGA	4348
5133_5_317	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850713-241850738	ACGACGACGACGACGCUGCGGCCCG	4349
5133_5_318	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850714-241850739	GACGACGACGACGACGCUGCGGCCC	4350
5133_5_319	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850715-241850740	CGACGACGACGACGACGCUGCGGCC	4351
5133_5_320	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850720-241850745	GACGACGACGACGACGACGACGCUG	4352

【０６８１】

【表２－５９】

5133_5_321	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850799-241850824	GAGGGCCAGAUGCAGUCACUGCUUC	4353
5133_5_322	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850822-241850847	CAGGUGUCACCGUCCCCUACAGGGA	4354
5133_5_323	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850823-241850848	GCAGGUGUCACCGUCCCCUACAGGG	4355
5133_5_324	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850826-241850851	GCAGCAGGUGUCACCGUCCCCUACA	4356
5133_5_325	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850827-241850852	GGCAGCAGGUGUCACCGUCCCCUAC	4357
5133_5_326	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850846-241850871	AAUGCCCACAGUGAGCCCAGGCAGC	4358
5133_5_327	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850853-241850878	AUGUCUCAAUGCCCACAGUGAGCCC	4359
5133_5_328	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850885-241850910	CCUGCACCAGGCACAGCCCCACCAC	4360
5133_5_329	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850902-241850927	CGGGGCUCCAGCCUGCACCUGCACC	4361
5133_5_330	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850925-241850950	GGGCUGAGCUGCCUGGGGGCGACCG	4362
5133_5_331	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850926-241850951	GGGGCUGAGCUGCCUGGGGGCGACC	4363
5133_5_332	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850927-241850952	AGGGGCUGAGCUGCCUGGGGGCGAC	4364
5133_5_333	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850934-241850959	GCCGUCCAGGGGCUGAGCUGCCUGG	4365
5133_5_334	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850935-241850960	GGCCGUCCAGGGGCUGAGCUGCCUG	4366
5133_5_335	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850936-241850961	AGGCCGUCCAGGGGCUGAGCUGCCU	4367
5133_5_336	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850937-241850962	CAGGCCGUCCAGGGGCUGAGCUGCC	4368
5133_5_337	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850950-241850975	GUGCAGGCCAUUGCAGGCCGUCCAG	4369
5133_5_338	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850951-241850976	GGUGCAGGCCAUUGCAGGCCGUCCA	4370
5133_5_339	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850952-241850977	GGGUGCAGGCCAUUGCAGGCCGUCC	4371
5133_5_340	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850961-241850986	AAGCAGGCAGGGUGCAGGCCAUUGC	4372
5133_5_341	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850971-241850996	UCCUCAGGAGAAGCAGGCAGGGUGC	4373
5133_5_342	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850977-241851002	CGCAUUUCCUCAGGAGAAGCAGGCA	4374
5133_5_343	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850978-241851003	GCGCAUUUCCUCAGGAGAAGCAGGC	4375
5133_5_344	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850982-241851007	GUCAGCGCAUUUCCUCAGGAGAAGC	4376
5133_5_345	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241850991-241851016	UGAGCCCGGGUCAGCGCAUUUCCUC	4377

【０６８２】

【表２－６０】

5133_5_346	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241851009-241851034	UCUGCAGACCCUCCACCAUGAGCCC	4378
5133_5_347	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241851010-241851035	UUCUGCAGACCCUCCACCAUGAGCC	4379
5133_5_348	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241851047-241851072	UCUUGGCCCCUCUGACCGGCUUCCU	4380
5133_5_349	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241851056-241851081	GGACACUGCUCUUGGCCCCUCUGAC	4381
5133_5_350	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241851069-241851094	GAGGCCUGAGGAUGGACACUGCUCU	4382
5133_5_351	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241851082-241851107	GUGCCCAGCCACUGAGGCCUGAGGA	4383
5133_5_352	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241851086-241851111	CGGAGUGCCCAGCCACUGAGGCCUG	4384
5133_5_353	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241851093-241851118	CGGCCCUCGGAGUGCCCAGCCACUG	4385
5133_5_354	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241851111-241851136	CCGCAGGGGCUCAGCUGACGGCCCU	4386
5133_5_355	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241851118-241851143	CCCCCGCCCGCAGGGGCUCAGCUGA	4387
5133_5_356	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241851130-241851155	UGGGCACCUCAUCCCCCGCCCGCAG	4388
5133_5_357	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241851131-241851156	AUGGGCACCUCAUCCCCCGCCCGCA	4389
5133_5_358	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241851132-241851157	AAUGGGCACCUCAUCCCCCGCCCGC	4390
5133_5_359	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241851154-241851179	CCACCAUUGUCUUUCCUAGCGGAAU	4391
5133_5_360	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241851155-241851180	GCCACCAUUGUCUUUCCUAGCGGAA	4392
5133_5_361	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241851160-241851185	AGUAUGCCACCAUUGUCUUUCCUAG	4393
5133_5_362	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241851188-241851213	CCCGUGCCCUGUGUCCCUGAGCAGA	4394
5133_5_363	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241851221-241851246	GAUUUCCAGUGGCGAGAGAAGACCC	4395
5133_5_364	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241851237-241851262	GGACUAUGGGGAGCUGGAUUUCCAG	4396
5133_5_365	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241851248-241851273	GUGUUCUCUGUGGACUAUGGGGAGC	4397
5133_5_366	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241851254-241851279	GUGCCUGUGUUCUCUGUGGACUAUG	4398
5133_5_367	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241851255-241851280	CGUGCCUGUGUUCUCUGUGGACUAU	4399
5133_5_368	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241851256-241851281	CCGUGCCUGUGUUCUCUGUGGACUA	4400
5133_5_369	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241851263-241851288	CCCUCAGCCGUGCCUGUGUUCUCUG	4401
5133_5_370	PDCD1	エクソン5	-	chr2:241851293-241851318	CCUCUCCCUUUCUCCUCAAAGAAGG	4402

【０６８３】

【表２－６１】

5133_5_371	PDCD1	エクソン5	-	chr2:24185129 6-241851321	CUCCCUCUCCCUUUCUCCUC AAAGA	4403
5133_4_1	PDCD1	エクソン4	+	chr2:24185192 4-241851949	AUGCAGGAAAAGAGUGAGA CUCACC	4404
5133_4_2	PDCD1	エクソン4	+	chr2:24185192 5-241851950	UGCAGGAAAAGAGUGAGAC UCACCA	4405
5133_4_3	PDCD1	エクソン4	+	chr2:24185192 6-241851951	GCAGGAAAAGAGUGAGACU CACCAG	4406
5133_4_4	PDCD1	エクソン4	+	chr2:24185193 0-241851955	GAAAAGAGUGAGACUCACC AGGGGC	4407
5133_4_5	PDCD1	エクソン4	+	chr2:24185193 4-241851959	AGAGUGAGACUCACCAGGG GCUGGC	4408
5133_4_6	PDCD1	エクソン4	+	chr2:24185194 3-241851968	CUCACCAGGGGCUGGCCGG UGCGCC	4409
5133_4_7	PDCD1	エクソン4	+	chr2:24185197 5-241852000	UAUUGUCCCUGCAGAGAAA CACACU	4410
5133_4_8	PDCD1	エクソン4	+	chr2:24185197 6-241852001	AUUGUCCCUGCAGAGAAAC ACACUU	4411
5133_4_9	PDCD1	エクソン4	+	chr2:24185197 7-241852002	UUGUCCCUGCAGAGAAACA CACUUG	4412
5133_4_10	PDCD1	エクソン4	-	chr2:24185195 0-241851975	GGAGCCAGGCGCACCGGCC AGCCCC	4413
5133_4_11	PDCD1	エクソン4	-	chr2:24185196 1-241851986	CAGGGACAAUAGGAGCCAG GCGCAC	4414
5133_4_12	PDCD1	エクソン4	-	chr2:24185196 9-241851994	UUUCUCUGCAGGGACAAUA GGAGCC	4415
5133_4_13	PDCD1	エクソン4	-	chr2:24185197 6-241852001	AAGUGUGUUUCUCUGCAGG GACAAU	4416
5133_3_1	PDCD1	エクソン3	+	chr2:24185217 8-241852203	GGGGCUGGGAUGACGUUAC CUCGUG	4417
5133_3_2	PDCD1	エクソン3	+	chr2:24185218 3-241852208	UGGGAUGACGUUACCUCGU GCGGCC	4418
5133_3_3	PDCD1	エクソン3	+	chr2:24185218 4-241852209	GGGAUGACGUUACCUCGUG CGGCCC	4419
5133_3_4	PDCD1	エクソン3	+	chr2:24185219 6-241852221	CCUCGUGCGGCCCGGGAGC AGAUGA	4420
5133_3_5	PDCD1	エクソン3	+	chr2:24185220 1-241852226	UGCGGCCCGGGAGCAGAUG ACGGCC	4421
5133_3_6	PDCD1	エクソン3	+	chr2:24185222 2-241852247	GGCCAGGACCCAGACUAGC AGCACC	4422
5133_3_7	PDCD1	エクソン3	+	chr2:24185223 4-241852259	GACUAGCAGCACCAGGCUG CCCAGC	4423
5133_3_8	PDCD1	エクソン3	+	chr2:24185225 8-241852283	CAGGCCGCCCACGACACCAA CCACC	4424
5133_3_9	PDCD1	エクソン3	+	chr2:24185225 9-241852284	AGGCCGCCCACGACACCAAC CACCA	4425
5133_3_10	PDCD1	エクソン3	+	chr2:24185226 4-241852289	GCCCACGACACCAACCACCA GGGUU	4426
5133_3_11	PDCD1	エクソン3	+	chr2:24185227 0-241852295	GACACCAACCACCAGGGUU UGGAAC	4427

【０６８４】

【表２－６２】

5133_3_12	PDCD1	エクソン3	+	chr2:241852307-241852332	CUGGGUGAGGGGCUGGGGUGGGCUG	4428
5133_3_13	PDCD1	エクソン3	+	chr2:241852308-241852333	UGGGUGAGGGGCUGGGGUGGGCUGU	4429
5133_3_14	PDCD1	エクソン3	+	chr2:241852329-241852354	CUGUGGGCACUUCUGCCCUUCUCUC	4430
5133_3_15	PDCD1	エクソン3	+	chr2:241852333-241852358	GGGCACUUCUGCCCUUCUCUCUGGA	4431
5133_3_16	PDCD1	エクソン3	+	chr2:241852334-241852359	GGCACUUCUGCCCUUCUCUCUGGAA	4432
5133_3_17	PDCD1	エクソン3	-	chr2:241852199-241852224	CCGUCAUCUGCUCCCGGGCCGCACG	4433
5133_3_18	PDCD1	エクソン3	-	chr2:241852209-241852234	UGGGUCCUGGCCGUCAUCUGCUCCC	4434
5133_3_19	PDCD1	エクソン3	-	chr2:241852210-241852235	CUGGGUCCUGGCCGUCAUCUGCUCC	4435
5133_3_20	PDCD1	エクソン3	-	chr2:241852227-241852252	AGCCUGGUGCUGCUAGUCUGGGUCC	4436
5133_3_21	PDCD1	エクソン3	-	chr2:241852233-241852258	CUGGGCAGCCUGGUGCUGCUAGUCU	4437
5133_3_22	PDCD1	エクソン3	-	chr2:241852234-241852259	GCUGGGCAGCCUGGUGCUGCUAGUC	4438
5133_3_23	PDCD1	エクソン3	-	chr2:241852248-241852273	GUCGUGGGCGGCCUGCUGGGCAGCC	4439
5133_3_24	PDCD1	エクソン3	-	chr2:241852256-241852281	UGGUUGGUGUCGUGGGCGGCCUGCU	4440
5133_3_25	PDCD1	エクソン3	-	chr2:241852257-241852282	GUGGUUGGUGUCGUGGGCGGCCUGC	4441
5133_3_26	PDCD1	エクソン3	-	chr2:241852265-241852290	AAACCCUGGUGGUUGGUGUCGUGGG	4442
5133_3_27	PDCD1	エクソン3	-	chr2:241852268-241852293	UCCAAACCCUGGUGGUUGGUGUCGU	4443
5133_3_28	PDCD1	エクソン3	-	chr2:241852269-241852294	UUCCAAACCCUGGUGGUUGGUGUCG	4444
5133_3_29	PDCD1	エクソン3	-	chr2:241852277-241852302	GGGGCCAGUUCCAAACCCUGGUGGU	4445
5133_3_30	PDCD1	エクソン3	-	chr2:241852281-241852306	GGUCGGGGCCAGUUCCAAACCCUGG	4446
5133_3_31	PDCD1	エクソン3	-	chr2:241852284-241852309	UCCGGUCGGGGCCAGUUCCAAACCC	4447
5133_3_32	PDCD1	エクソン3	-	chr2:241852301-241852326	UGGGGUCGGGGAGUGGGUCCGGUCG	4448
5133_3_33	PDCD1	エクソン3	-	chr2:241852347-241852372	CUGGUUUGUGCCCUUCCAGAGAGAA	4449
5133_3_34	PDCD1	エクソン3	-	chr2:241852348-241852373	ACUGGUUUGUGCCCUUCCAGAGAGA	4450
5133_2_1	PDCD1	エクソン2	+	chr2:241852618-241852643	ACCUGUCACCCUGAGCUCUGCCCGC	4451
5133_2_2	PDCD1	エクソン2	+	chr2:241852640-241852665	CGCAGGCUCUCUUUGAUCUGCGCCU	4452

【０６８５】

【表２－６３】

5133_2_3	PDCD1	エクソン2	+	chr2:241852641-241852666	GCAGGCUCUCUUUGAUCUGCGCCUU	4453
5133_2_4	PDCD1	エクソン2	+	chr2:241852642-241852667	CAGGCUCUCUUUGAUCUGCGCCUUG	4454
5133_2_5	PDCD1	エクソン2	+	chr2:241852643-241852668	AGGCUCUCUUUGAUCUGCGCCUUGG	4455
5133_2_6	PDCD1	エクソン2	+	chr2:241852648-241852673	CUCUUUGAUCUGCGCCUUGGGGGCC	4456
5133_2_7	PDCD1	エクソン2	+	chr2:241852649-241852674	UCUUUGAUCUGCGCCUUGGGGGCCA	4457
5133_2_8	PDCD1	エクソン2	+	chr2:241852655-241852680	AUCUGCGCCUUGGGGGCCAGGGAGA	4458
5133_2_9	PDCD1	エクソン2	+	chr2:241852666-241852691	GGGGGCCAGGGAGAUGGCCCCACAG	4459
5133_2_10	PDCD1	エクソン2	+	chr2:241852670-241852695	GCCAGGGAGAUGGCCCCACAGAGGU	4460
5133_2_11	PDCD1	エクソン2	+	chr2:241852690-241852715	GAGGUAGGUGCCGCUGUCAUUGCGC	4461
5133_2_12	PDCD1	エクソン2	+	chr2:241852691-241852716	AGGUAGGUGCCGCUGUCAUUGCGCC	4462
5133_2_13	PDCD1	エクソン2	+	chr2:241852711-241852736	GCGCCGGGCCCUGACCACGCUCAUG	4463
5133_2_14	PDCD1	エクソン2	+	chr2:241852727-241852752	ACGCUCAUGUGGAAGUCACGCCCGU	4464
5133_2_15	PDCD1	エクソン2	+	chr2:241852728-241852753	CGCUCAUGUGGAAGUCACGCCCGUU	4465
5133_2_16	PDCD1	エクソン2	+	chr2:241852744-241852769	ACGCCCGUUGGGCAGUUGUGUGACA	4466
5133_2_17	PDCD1	エクソン2	+	chr2:241852750-241852775	GUUGGGCAGUUGUGUGACACGGAAG	4467
5133_2_18	PDCD1	エクソン2	+	chr2:241852759-241852784	UUGUGUGACACGGAAGCGGCAGUCC	4468
5133_2_19	PDCD1	エクソン2	+	chr2:241852763-241852788	GUGACACGGAAGCGGCAGUCCUGGC	4469
5133_2_20	PDCD1	エクソン2	+	chr2:241852764-241852789	UGACACGGAAGCGGCAGUCCUGGCC	4470
5133_2_21	PDCD1	エクソン2	+	chr2:241852768-241852793	ACGGAAGCGGCAGUCCUGGCCGGGC	4471
5133_2_22	PDCD1	エクソン2	+	chr2:241852774-241852799	GCGGCAGUCCUGGCCGGGCUGGCUG	4472
5133_2_23	PDCD1	エクソン2	+	chr2:241852781-241852806	UCCUGGCCGGGCUGGCUGCGGUCCU	4473
5133_2_24	PDCD1	エクソン2	+	chr2:241852782-241852807	CCUGGCCGGGCUGGCUGCGGUCCUC	4474
5133_2_25	PDCD1	エクソン2	+	chr2:241852783-241852808	CUGGCCGGGCUGGCUGCGGUCCUCG	4475
5133_2_26	PDCD1	エクソン2	+	chr2:241852787-241852812	CCGGGCUGGCUGCGGUCCUCGGGGA	4476
5133_2_27	PDCD1	エクソン2	+	chr2:241852790-241852815	GGCUGGCUGCGGUCCUCGGGGAAGG	4477

【０６８６】

【表２－６４】

5133_2_28	PDCD1	エクソン2	+	chr2:24185280-241852832	GGGGAAGGCGGCCAGCUUGUCCGUC	4478
5133_2_29	PDCD1	エクソン2	+	chr2:24185281-241852839	GCGGCCAGCUUGUCCGUCUGGUUGC	4479
5133_2_30	PDCD1	エクソン2	+	chr2:24185281-241852840	CGGCCAGCUUGUCCGUCUGGUUGCU	4480
5133_2_31	PDCD1	エクソン2	+	chr2:24185281-241852841	GGCCAGCUUGUCCGUCUGGUUGCUG	4481
5133_2_32	PDCD1	エクソン2	+	chr2:24185282-241852850	GUCCGUCUGGUUGCUGGGGCUCAUG	4482
5133_2_33	PDCD1	エクソン2	+	chr2:24185285-241852884	UUUAGCACGAAGCUCUCCGAUGUGU	4483
5133_2_34	PDCD1	エクソン2	+	chr2:24185287-241852896	CUCUCCGAUGUGUUGGAGAAGCUGC	4484
5133_2_35	PDCD1	エクソン2	+	chr2:24185287-241852902	GAUGUGUUGGAGAAGCUGCAGGUGA	4485
5133_2_36	PDCD1	エクソン2	+	chr2:24185288-241852905	GUGUUGGAGAAGCUGCAGGUGAAGG	4486
5133_2_37	PDCD1	エクソン2	+	chr2:24185289-241852920	CAGGUGAAGGUGGCGUUGUCCCCUU	4487
5133_2_38	PDCD1	エクソン2	+	chr2:24185290-241852934	GUUGUCCCCUUCGGUCACCACGAGC	4488
5133_2_39	PDCD1	エクソン2	+	chr2:24185291-241852935	UUGUCCCCUUCGGUCACCACGAGCA	4489
5133_2_40	PDCD1	エクソン2	+	chr2:24185291-241852939	CCCCUUCGGUCACCACGAGCAGGGC	4490
5133_2_41	PDCD1	エクソン2	+	chr2:24185291-241852940	CCCUUCGGUCACCACGAGCAGGGCU	4491
5133_2_42	PDCD1	エクソン2	+	chr2:24185291-241852941	CCUUCGGUCACCACGAGCAGGGCUG	4492
5133_2_43	PDCD1	エクソン2	+	chr2:24185292-241852947	GUCACCACGAGCAGGGCUGGGGAGA	4493
5133_2_44	PDCD1	エクソン2	+	chr2:24185292-241852950	ACCACGAGCAGGGCUGGGGAGAAGG	4494
5133_2_45	PDCD1	エクソン2	+	chr2:24185292-241852951	CCACGAGCAGGGCUGGGGAGAAGGU	4495
5133_2_46	PDCD1	エクソン2	+	chr2:24185292-241852952	CACGAGCAGGGCUGGGGAGAAGGUG	4496
5133_2_47	PDCD1	エクソン2	+	chr2:24185292-241852953	ACGAGCAGGGCUGGGGAGAAGGUGG	4497
5133_2_48	PDCD1	エクソン2	+	chr2:24185292-241852954	CGAGCAGGGCUGGGGAGAAGGUGGG	4498
5133_2_49	PDCD1	エクソン2	+	chr2:24185293-241852955	GAGCAGGGCUGGGGAGAAGGUGGGG	4499
5133_2_50	PDCD1	エクソン2	+	chr2:24185293-241852962	GCUGGGGAGAAGGUGGGGGGGUUCC	4500
5133_2_51	PDCD1	エクソン2	+	chr2:24185293-241852963	CUGGGGAGAAGGUGGGGGGGUUCCA	4501
5133_2_52	PDCD1	エクソン2	+	chr2:24185294-241852972	AGGUGGGGGGGUUCCAGGGCCUGUC	4502

【０６８７】

【表２－６５】

5133_2_53	PDCD1	エクソン2	+	chr2:241852948-241852973	GGUGGGGGGGUUCCAGGGCCUGUCU	4503
5133_2_54	PDCD1	エクソン2	+	chr2:241852949-241852974	GUGGGGGGGUUCCAGGGCCUGUCUG	4504
5133_2_55	PDCD1	エクソン2	+	chr2:241852963-241852988	GGGCCUGUCUGGGGAGUCUGAGAGA	4505
5133_2_56	PDCD1	エクソン2	+	chr2:241852970-241852995	UCUGGGGAGUCUGAGAGAUGGAGAG	4506
5133_2_57	PDCD1	エクソン2	+	chr2:241852975-241853000	GGAGUCUGAGAGAUGGAGAGAGGUG	4507
5133_2_58	PDCD1	エクソン2	-	chr2:241852600-241852625	GACAGGUGCGGCCUCGGAGGCCCCG	4508
5133_2_59	PDCD1	エクソン2	-	chr2:241852601-241852626	UGACAGGUGCGGCCUCGGAGGCCCC	4509
5133_2_60	PDCD1	エクソン2	-	chr2:241852602-241852627	GUGACAGGUGCGGCCUCGGAGGCCC	4510
5133_2_61	PDCD1	エクソン2	-	chr2:241852608-241852633	CUCAGGGUGACAGGUGCGGCCUCGG	4511
5133_2_62	PDCD1	エクソン2	-	chr2:241852611-241852636	GAGCUCAGGGUGACAGGUGCGGCCU	4512
5133_2_63	PDCD1	エクソン2	-	chr2:241852617-241852642	CGGGCAGAGCUCAGGGUGACAGGUG	4513
5133_2_64	PDCD1	エクソン2	-	chr2:241852622-241852647	GCCUGCGGGCAGAGCUCAGGGUGAC	4514
5133_2_65	PDCD1	エクソン2	-	chr2:241852629-241852654	AAAGAGAGCCUGCGGGCAGAGCUCA	4515
5133_2_66	PDCD1	エクソン2	-	chr2:241852630-241852655	CAAAGAGAGCCUGCGGGCAGAGCUC	4516
5133_2_67	PDCD1	エクソン2	-	chr2:241852641-241852666	AAGGCGCAGAUCAAAGAGAGCCUGC	4517
5133_2_68	PDCD1	エクソン2	-	chr2:241852642-241852667	CAAGGCGCAGAUCAAAGAGAGCCUG	4518
5133_2_69	PDCD1	エクソン2	-	chr2:241852665-241852690	UGUGGGGCCAUCUCCCUGGCCCCCA	4519
5133_2_70	PDCD1	エクソン2	-	chr2:241852674-241852699	ACCUACCUCUGUGGGGCCAUCUCCC	4520
5133_2_71	PDCD1	エクソン2	-	chr2:241852686-241852711	AAUGACAGCGGCACCUACCUCUGUG	4521
5133_2_72	PDCD1	エクソン2	-	chr2:241852687-241852712	CAAUGACAGCGGCACCUACCUCUGU	4522
5133_2_73	PDCD1	エクソン2	-	chr2:241852688-241852713	GCAAUGACAGCGGCACCUACCUCUG	4523
5133_2_74	PDCD1	エクソン2	-	chr2:241852703-241852728	UGGUCAGGGCCCGGCGCAAUGACAG	4524
5133_2_75	PDCD1	エクソン2	-	chr2:241852717-241852742	CUUCCACAUGAGCGUGGUCAGGGCC	4525
5133_2_76	PDCD1	エクソン2	-	chr2:241852722-241852747	CGUGACUUCCACAUGAGCGUGGUCA	4526
5133_2_77	PDCD1	エクソン2	-	chr2:241852723-241852748	GCGUGACUUCCACAUGAGCGUGGUC	4527

【０６８８】

【表２－６６】

5133_2_78	PDCD1	エクソン2	-	chr2:24185272 8-241852753	AACGGGCGUGACUUCCACA UGAGCG	4528
5133_2_79	PDCD1	エクソン2	-	chr2:24185275 0-241852775	CUUCCGUGUCACACAACUG CCCAAC	4529
5133_2_80	PDCD1	エクソン2	-	chr2:24185275 1-241852776	GCUUCCGUGUCACACAACU GCCCAA	4530
5133_2_81	PDCD1	エクソン2	-	chr2:24185278 5-241852810	CCCGAGGACCGCAGCCAGCC CGGCC	4531
5133_2_82	PDCD1	エクソン2	-	chr2:24185279 0-241852815	CCUUCCCCGAGGACCGCAGC CAGCC	4532
5133_2_83	PDCD1	エクソン2	-	chr2:24185280 6-241852831	ACGGACAAGCUGGCCGCCU UCCCCG	4533
5133_2_84	PDCD1	エクソン2	-	chr2:24185282 1-241852846	AGCCCCAGCAACCAGACGG ACAAGC	4534
5133_2_85	PDCD1	エクソン2	-	chr2:24185283 0-241852855	UACCGCAUGAGCCCCAGCA ACCAGA	4535
5133_2_86	PDCD1	エクソン2	-	chr2:24185285 8-241852883	CACAUCGGAGAGCUUCGUG CUAAAC	4536
5133_2_87	PDCD1	エクソン2	-	chr2:24185287 8-241852903	UUCACCUGCAGCUUCUCCA ACACAU	4537
5133_2_88	PDCD1	エクソン2	-	chr2:24185291 7-241852942	CCAGCCCUGCUCGUGGUGA CCGAAG	4538
5133_2_89	PDCD1	エクソン2	-	chr2:24185291 8-241852943	CCCAGCCCUGCUCGUGGUG ACCGAA	4539
5133_2_90	PDCD1	エクソン2	-	chr2:24185291 9-241852944	CCCCAGCCCUGCUCGUGGUG ACCGA	4540
5133_2_91	PDCD1	エクソン2	-	chr2:24185292 9-241852954	CCCACCUUCUCCCCAGCCCU GCUCG	4541
5133_2_92	PDCD1	エクソン2	-	chr2:24185296 3-241852988	UCUCUCAGACUCCCCAGACA GGCCC	4542
5133_2_93	PDCD1	エクソン2	-	chr2:24185296 9-241852994	UCUCCAUCUCUCAGACUCCC CAGAC	4543
5133_1_1	PDCD1	エクソン1	+	chr2:24185875 0-241858775	GACCCCACCUACCUAAGAAC CAUCC	4544
5133_1_2	PDCD1	エクソン1	+	chr2:24185878 6-241858811	CCAGUUGUAGCACCGCCCA GACGAC	4545
5133_1_3	PDCD1	エクソン1	+	chr2:24185879 1-241858816	UGUAGCACCGCCCAGACGA CUGGCC	4546
5133_1_4	PDCD1	エクソン1	+	chr2:24185879 2-241858817	GUAGCACCGCCCAGACGAC UGGCCA	4547
5133_1_5	PDCD1	エクソン1	+	chr2:24185880 1-241858826	CCCAGACGACUGGCCAGGG CGCCUG	4548
5133_1_6	PDCD1	エクソン1	+	chr2:24185880 2-241858827	CCAGACGACUGGCCAGGGC GCCUGU	4549
5133_1_7	PDCD1	エクソン1	+	chr2:24185881 6-241858841	AGGGCGCCUGUGGGAUCUG CAUGCC	4550
5133_1_8	PDCD1	エクソン1	+	chr2:24185885 5-241858880	CAGAGUGCCGCCUUCUCCAC UGCUC	4551
5133_1_9	PDCD1	エクソン1	+	chr2:24185885 8-241858883	AGUGCCGCCUUCUCCACUGC UCAGG	4552

【０６８９】

【表２－６７】

5133_1_10	PDCD1	エクソン1	+	chr2:241858861-241858886	GCCGCCUUCUCCACUGCUCAGGCGG	4553
5133_1_11	PDCD1	エクソン1	+	chr2:241858868-241858893	UCUCCACUGCUCAGGCGGAGGUGAG	4554
5133_1_12	PDCD1	エクソン1	+	chr2:241858872-241858897	CACUGCUCAGGCGGAGGUGAGCGGA	4555
5133_1_13	PDCD1	エクソン1	+	chr2:241858873-241858898	ACUGCUCAGGCGGAGGUGAGCGGAA	4556
5133_1_14	PDCD1	エクソン1	+	chr2:241858886-241858911	AGGUGAGCGGAAGGGAAACUGUCCC	4557
5133_1_15	PDCD1	エクソン1	+	chr2:241858891-241858916	AGCGGAAGGGAAACUGUCCCAGGUC	4558
5133_1_16	PDCD1	エクソン1	+	chr2:241858898-241858923	GGGAAACUGUCCCAGGUCAGGUUGA	4559
5133_1_17	PDCD1	エクソン1	+	chr2:241858899-241858924	GGAAACUGUCCCAGGUCAGGUUGAA	4560
5133_1_18	PDCD1	エクソン1	+	chr2:241858902-241858927	AACUGUCCCAGGUCAGGUUGAAGGG	4561
5133_1_19	PDCD1	エクソン1	+	chr2:241858903-241858928	ACUGUCCCAGGUCAGGUUGAAGGGA	4562
5133_1_20	PDCD1	エクソン1	-	chr2:241858743-241858768	UCUUAGGUAGGUGGGGUCGGCGGUC	4563
5133_1_21	PDCD1	エクソン1	-	chr2:241858748-241858773	AUGGUUCUUAGGUAGGUGGGGUCGG	4564
5133_1_22	PDCD1	エクソン1	-	chr2:241858751-241858776	AGGAUGGUUCUUAGGUAGGUGGGGU	4565
5133_1_23	PDCD1	エクソン1	-	chr2:241858755-241858780	GGCCAGGAUGGUUCUUAGGUAGGUG	4566
5133_1_24	PDCD1	エクソン1	-	chr2:241858756-241858781	CGGCCAGGAUGGUUCUUAGGUAGGU	4567
5133_1_25	PDCD1	エクソン1	-	chr2:241858757-241858782	GCGGCCAGGAUGGUUCUUAGGUAGG	4568
5133_1_26	PDCD1	エクソン1	-	chr2:241858760-241858785	CUGGCGGCCAGGAUGGUUCUUAGGU	4569
5133_1_27	PDCD1	エクソン1	-	chr2:241858764-241858789	UGGGCUGGCGGCCAGGAUGGUUCUU	4570
5133_1_28	PDCD1	エクソン1	-	chr2:241858772-241858797	GCUACAACUGGGCUGGCGGCCAGGA	4571
5133_1_29	PDCD1	エクソン1	-	chr2:241858776-241858801	CGGUGCUACAACUGGGCUGGCGGCC	4572
5133_1_30	PDCD1	エクソン1	-	chr2:241858781-241858806	CUGGGCGGUGCUACAACUGGGCUGG	4573
5133_1_31	PDCD1	エクソン1	-	chr2:241858784-241858809	CGUCUGGGCGGUGCUACAACUGGGC	4574
5133_1_32	PDCD1	エクソン1	-	chr2:241858788-241858813	CAGUCGUCUGGGCGGUGCUACAACU	4575
5133_1_33	PDCD1	エクソン1	-	chr2:241858789-241858814	CCAGUCGUCUGGGCGGUGCUACAAC	4576
5133_1_34	PDCD1	エクソン1	-	chr2:241858801-241858826	CAGGCGCCCUGGCCAGUCGUCUGGG	4577

【０６９０】

【表２－６８】

5133_1_35	PDCD1	エクソン1	-	chr2:24185880 4-241858829	CCACAGGCGCCCUGGCCAGU CGUCU	4578
5133_1_36	PDCD1	エクソン1	-	chr2:24185880 5-241858830	CCCACAGGCGCCCUGGCCAG UCGUC	4579
5133_1_37	PDCD1	エクソン1	-	chr2:24185881 7-241858842	AGGCAUGCAGAUCCCACAG GCGCCC	4580
5133_1_38	PDCD1	エクソン1	-	chr2:24185882 5-241858850	GCUGCUCCAGGCAUGCAGA UCCCAC	4581
5133_1_39	PDCD1	エクソン1	-	chr2:24185884 2-241858867	GGCGGCACUCUGGUGGGGC UGCUCC	4582
5133_1_40	PDCD1	エクソン1	-	chr2:24185885 2-241858877	CAGUGGAGAAGGCGGCACU CUGGUG	4583
5133_1_41	PDCD1	エクソン1	-	chr2:24185885 3-241858878	GCAGUGGAGAAGGCGGCAC UCUGGU	4584
5133_1_42	PDCD1	エクソン1	-	chr2:24185885 4-241858879	AGCAGUGGAGAAGGCGGCA CUCUGG	4585
5133_1_43	PDCD1	エクソン1	-	chr2:24185885 7-241858882	CUGAGCAGUGGAGAAGGCG GCACUC	4586
5133_1_44	PDCD1	エクソン1	-	chr2:24185886 5-241858890	ACCUCCGCCUGAGCAGUGG AGAAGG	4587
5133_1_45	PDCD1	エクソン1	-	chr2:24185886 8-241858893	CUCACCUCCGCCUGAGCAGU GGAGA	4588
5133_1_46	PDCD1	エクソン1	-	chr2:24185887 4-241858899	CUUCCGCUCACCUCCGCCUG AGCAG	4589
5781_1_1	PTPN11	エクソン1	+	chr12:1124187 06-112418731	CGCGGAGCGCGCAGCUCAC ACCUGG	4590
5781_1_2	PTPN11	エクソン1	+	chr12:1124187 12-112418737	GCGCGCAGCUCACACCUGGC GGCCG	4591
5781_1_3	PTPN11	エクソン1	+	chr12:1124187 20-112418745	CUCACACCUGGCGGCCGCGG UUUCC	4592
5781_1_4	PTPN11	エクソン1	+	chr12:1124187 23-112418748	ACACCUGGCGGCCGCGGUU UCCAGG	4593
5781_1_5	PTPN11	エクソン1	+	chr12:1124187 31-112418756	CGGCCGCGGUUUCCAGGAG GAAGCA	4594
5781_1_6	PTPN11	エクソン1	+	chr12:1124187 40-112418765	UUUCCAGGAGGAAGCAAGG AUGCUU	4595
5781_1_7	PTPN11	エクソン1	+	chr12:1124187 53-112418778	GCAAGGAUGCUUUGGACAC UGUGCG	4596
5781_1_8	PTPN11	エクソン1	+	chr12:1124187 64-112418789	UUGGACACUGUGCGUGGCG CCUCCG	4597
5781_1_9	PTPN11	エクソン1	+	chr12:1124187 87-112418812	CGCGGAGCCCCCGCGCUGCC AUUCC	4598
5781_1_10	PTPN11	エクソン1	+	chr12:1124187 98-112418823	CGCGCUGCCAUUCCCGGCCG UCGCU	4599
5781_1_11	PTPN11	エクソン1	+	chr12:1124188 12-112418837	CGGCCGUCGCUCGGUCCUCC GCUGA	4600

【０６９１】

【表２－６９】

5781_1_12	PTPN11	エクソン1	+	chr12:112418813-112418838	GGCCGUCGCUCGGUCCUCCGCUGAC	4601
5781_1_13	PTPN11	エクソン1	+	chr12:112418820-112418845	GCUCGGUCCUCCGCUGACGGGAAGC	4602
5781_1_14	PTPN11	エクソン1	+	chr12:112418927-112418952	GGCCGGGGGGCAGCUGCACAGUCUC	4603
5781_1_15	PTPN11	エクソン1	+	chr12:112418928-112418953	GCCGGGGGGCAGCUGCACAGUCUCC	4604
5781_1_16	PTPN11	エクソン1	+	chr12:112418937-112418962	CAGCUGCACAGUCUCCGGGAUCCCC	4605
5781_1_17	PTPN11	エクソン1	+	chr12:112418942-112418967	GCACAGUCUCCGGGAUCCCCAGGCC	4606
5781_1_18	PTPN11	エクソン1	+	chr12:112418945-112418970	CAGUCUCCGGGAUCCCCAGGCCUGG	4607
5781_1_19	PTPN11	エクソン1	+	chr12:112418946-112418971	AGUCUCCGGGAUCCCCAGGCCUGGA	4608
5781_1_20	PTPN11	エクソン1	+	chr12:112418947-112418972	GUCUCCGGGAUCCCCAGGCCUGGAG	4609
5781_1_21	PTPN11	エクソン1	+	chr12:112418948-112418973	UCUCCGGGAUCCCCAGGCCUGGAGG	4610
5781_1_22	PTPN11	エクソン1	+	chr12:112418949-112418974	CUCCGGGAUCCCCAGGCCUGGAGGG	4611
5781_1_23	PTPN11	エクソン1	+	chr12:112418960-112418985	CCAGGCCUGGAGGGGGGUCUGUGCG	4612
5781_1_24	PTPN11	エクソン1	+	chr12:112418964-112418989	GCCUGGAGGGGGGUCUGUGCGCGGC	4613
5781_1_25	PTPN11	エクソン1	+	chr12:112418968-112418993	GGAGGGGGGUCUGUGCGCGGCCGGC	4614
5781_1_26	PTPN11	エクソン1	+	chr12:112418985-112419010	CGGCCGGCUGGCUCUGCCCCGCGUC	4615
5781_1_27	PTPN11	エクソン1	+	chr12:112418995-112419020	GCUCUGCCCCGCGUCCGGUCCCGAG	4616
5781_1_28	PTPN11	エクソン1	+	chr12:112418996-112419021	CUCUGCCCCGCGUCCGGUCCCGAGC	4617
5781_1_29	PTPN11	エクソン1	+	chr12:112419006-112419031	CGUCCGGUCCCGAGCGGGCCUCCCU	4618
5781_1_30	PTPN11	エクソン1	+	chr12:112419007-112419032	GUCCGGUCCCGAGCGGGCCUCCCUC	4619
5781_1_31	PTPN11	エクソン1	+	chr12:112419034-112419059	GCCAGCCCGAUGUGACCGAGCCCAG	4620
5781_1_32	PTPN11	エクソン1	+	chr12:112419047-112419072	GACCGAGCCCAGCGGAGCCUGAGCA	4621
5781_1_33	PTPN11	エクソン1	+	chr12:112419052-112419077	AGCCCAGCGGAGCCUGAGCAAGGAG	4622

【０６９２】

【表２－７０】

5781_1_34	PTPN11	エクソン1	+	chr12:112419053-112419078	GCCCAGCGGAGCCUGAGCAAGGAGC	4623
5781_1_35	PTPN11	エクソン1	+	chr12:112419063-112419088	GCCUGAGCAAGGAGCGGGUCCGUCG	4624
5781_1_36	PTPN11	エクソン1	+	chr12:112419069-112419094	GCAAGGAGCGGGUCCGUCGCGGAGC	4625
5781_1_37	PTPN11	エクソン1	+	chr12:112419072-112419097	AGGAGCGGGUCCGUCGCGGAGCCGG	4626
5781_1_38	PTPN11	エクソン1	+	chr12:112419073-112419098	GGAGCGGGUCCGUCGCGGAGCCGGA	4627
5781_1_39	PTPN11	エクソン1	+	chr12:112419076-112419101	GCGGGUCCGUCGCGGAGCCGGAGGG	4628
5781_1_40	PTPN11	エクソン1	+	chr12:112419077-112419102	CGGGUCCGUCGCGGAGCCGGAGGGC	4629
5781_1_41	PTPN11	エクソン1	+	chr12:112419080-112419105	GUCCGUCGCGGAGCCGGAGGGCGGG	4630
5781_1_42	PTPN11	エクソン1	+	chr12:112419095-112419120	GGAGGGCGGGAGGAACAUGACAUCG	4631
5781_1_43	PTPN11	エクソン1	+	chr12:112419098-112419123	GGGCGGGAGGAACAUGACAUCGCGG	4632
5781_1_44	PTPN11	エクソン1	+	chr12:112419103-112419128	GGAGGAACAUGACAUCGCGGAGGUG	4633
5781_1_45	PTPN11	エクソン1	+	chr12:112419113-112419138	GACAUCGCGGAGGUGAGGAGCCCCG	4634
5781_1_46	PTPN11	エクソン1	+	chr12:112419114-112419139	ACAUCGCGGAGGUGAGGAGCCCCGA	4635
5781_1_47	PTPN11	エクソン1	+	chr12:112419115-112419140	CAUCGCGGAGGUGAGGAGCCCCGAG	4636
5781_1_48	PTPN11	エクソン1	+	chr12:112419120-112419145	CGGAGGUGAGGAGCCCCGAGGGGCC	4637
5781_1_49	PTPN11	エクソン1	-	chr12:112418729-112418754	CUUCCUCCUGGAAACCGCGGCCGCC	4638
5781_1_50	PTPN11	エクソン1	-	chr12:112418737-112418762	CAUCCUUGCUUCCUCCUGGAAACCG	4639
5781_1_51	PTPN11	エクソン1	-	chr12:112418746-112418771	UGUCCAAAGCAUCCUUGCUUCCUCC	4640
5781_1_52	PTPN11	エクソン1	-	chr12:112418786-112418811	GAAUGGCAGCGCGGGGGCUCCGCGG	4641
5781_1_53	PTPN11	エクソン1	-	chr12:112418789-112418814	CGGGAAUGGCAGCGCGGGGGCUCCG	4642
5781_1_54	PTPN11	エクソン1	-	chr12:112418797-112418822	GCGACGGCCGGGAAUGGCAGCGCGG	4643
5781_1_55	PTPN11	エクソン1	-	chr12:112418798-112418823	AGCGACGGCCGGGAAUGGCAGCGCG	4644

【０６９３】

【表２－７１】

5781_1_56	PTPN11	エクソン1	-	chr12:112418799-112418824	GAGCGACGGCCGGGAAUGGCAGCGC	4645
5781_1_57	PTPN11	エクソン1	-	chr12:112418800-112418825	CGAGCGACGGCCGGGAAUGGCAGCG	4646
5781_1_58	PTPN11	エクソン1	-	chr12:112418808-112418833	CGGAGGACCGAGCGACGGCCGGGAA	4647
5781_1_59	PTPN11	エクソン1	-	chr12:112418813-112418838	GUCAGCGGAGGACCGAGCGACGGCC	4648
5781_1_60	PTPN11	エクソン1	-	chr12:112418814-112418839	CGUCAGCGGAGGACCGAGCGACGGC	4649
5781_1_61	PTPN11	エクソン1	-	chr12:112418818-112418843	UUCCCGUCAGCGGAGGACCGAGCGA	4650
5781_1_62	PTPN11	エクソン1	-	chr12:112418830-112418855	CGGACUUCCUGCUUCCCGUCAGCGG	4651
5781_1_63	PTPN11	エクソン1	-	chr12:112418833-112418858	CGGCGGACUUCCUGCUUCCCGUCAG	4652
5781_1_64	PTPN11	エクソン1	-	chr12:112418954-112418979	GACCCCCCUCCAGGCCUGGGGAUCC	4653
5781_1_65	PTPN11	エクソン1	-	chr12:112418961-112418986	GCGCACAGACCCCCCUCCAGGCCUG	4654
5781_1_66	PTPN11	エクソン1	-	chr12:112418962-112418987	CGCGCACAGACCCCCCUCCAGGCCU	4655
5781_1_67	PTPN11	エクソン1	-	chr12:112418963-112418988	CCGCGCACAGACCCCCCUCCAGGCC	4656
5781_1_68	PTPN11	エクソン1	-	chr12:112418968-112418993	GCCGGCCGCGCACAGACCCCCCUCC	4657
5781_1_69	PTPN11	エクソン1	-	chr12:112418991-112419016	GGACCGGACGCGGGGCAGAGCCAGC	4658
5781_1_70	PTPN11	エクソン1	-	chr12:112419004-112419029	GGAGGCCCGCUCGGGACCGGACGCG	4659
5781_1_71	PTPN11	エクソン1	-	chr12:112419005-112419030	GGGAGGCCCGCUCGGGACCGGACGC	4660
5781_1_72	PTPN11	エクソン1	-	chr12:112419006-112419031	AGGGAGGCCCGCUCGGGACCGGACG	4661
5781_1_73	PTPN11	エクソン1	-	chr12:112419012-112419037	GGCCCGAGGGAGGCCCGCUCGGGAC	4662
5781_1_74	PTPN11	エクソン1	-	chr12:112419017-112419042	GGGCUGGCCCGAGGGAGGCCCGCUC	4663
5781_1_75	PTPN11	エクソン1	-	chr12:112419018-112419043	CGGGCUGGCCCGAGGGAGGCCCGCU	4664
5781_1_76	PTPN11	エクソン1	-	chr12:112419027-112419052	CGGUCACAUCGGGCUGGCCCGAGGG	4665
5781_1_77	PTPN11	エクソン1	-	chr12:112419030-112419055	GCUCGGUCACAUCGGGCUGGCCCGA	4666

【０６９４】

【表２－７２】

5781_1_78	PTPN11	エクソン1	-	chr12:112419031-112419056	GGCUCGGUCACAUCGGGCUGGCCCG	4667
5781_1_79	PTPN11	エクソン1	-	chr12:112419038-112419063	UCCGCUGGGCUCGGUCACAUCGGGC	4668
5781_1_80	PTPN11	エクソン1	-	chr12:112419042-112419067	AGGCUCCGCUGGGCUCGGUCACAUC	4669
5781_1_81	PTPN11	エクソン1	-	chr12:112419043-112419068	CAGGCUCCGCUGGGCUCGGUCACAU	4670
5781_1_82	PTPN11	エクソン1	-	chr12:112419052-112419077	CUCCUUGCUCAGGCUCCGCUGGGCU	4671
5781_1_83	PTPN11	エクソン1	-	chr12:112419057-112419082	ACCCGCUCCUUGCUCAGGCUCCGCU	4672
5781_1_84	PTPN11	エクソン1	-	chr12:112419058-112419083	GACCCGCUCCUUGCUCAGGCUCCGC	4673
5781_1_85	PTPN11	エクソン1	-	chr12:112419067-112419092	UCCGCGACGGACCCGCUCCUUGCUC	4674
5781_1_86	PTPN11	エクソン1	-	chr12:112419085-112419110	UUCCUCCCGCCCUCCGGCUCCGCGA	4675
5781_1_87	PTPN11	エクソン1	-	chr12:112419096-112419121	GCGAUGUCAUGUUCCUCCCGCCCUC	4676
5781_2_1	PTPN11	エクソン2	+	chr12:112446251-112446276	ACUUACUUUGUCUUUCUUUUUAAGA	4677
5781_2_2	PTPN11	エクソン2	+	chr12:112446271-112446296	UAAGAUGGUUUCACCCAAAUAUCAC	4678
5781_2_3	PTPN11	エクソン2	+	chr12:112446276-112446301	UGGUUUCACCCAAAUAUCACUGGUG	4679
5781_2_4	PTPN11	エクソン2	+	chr12:112446279-112446304	UUUCACCCAAAUAUCACUGGUGUGG	4680
5781_2_5	PTPN11	エクソン2	+	chr12:112446304-112446329	AGGCAGAAAACCUACUGUUGACAAG	4681
5781_2_6	PTPN11	エクソン2	+	chr12:112446313-112446338	ACCUACUGUUGACAAGAGGAGUUGA	4682
5781_2_7	PTPN11	エクソン2	+	chr12:112446324-112446349	ACAAGAGGAGUUGAUGGCAGUUUUU	4683
5781_2_8	PTPN11	エクソン2	+	chr12:112446329-112446354	AGGAGUUGAUGGCAGUUUUUUGGCA	4684
5781_2_9	PTPN11	エクソン2	+	chr12:112446349-112446374	UGGCAAGGCCUAGUAAAAGUAACCC	4685
5781_2_10	PTPN11	エクソン2	+	chr12:112446371-112446396	CCCUGGAGACUUCACACUUUCCGUU	4686
5781_2_11	PTPN11	エクソン2	+	chr12:112446379-112446404	ACUUCACACUUUCCGUUAGGUAAGU	4687
5781_2_12	PTPN11	エクソン2	+	chr12:112446393-112446418	GUUAGGUAAGUUGGAAUGAAAAGAG	4688

【０６９５】

【表２－７３】

5781_2_13	PTPN11	エクソン2	-	chr12:112446287-112446312	UUCUGCCUCCACACCAGUGAUAUUU	4689
5781_2_14	PTPN11	エクソン2	-	chr12:112446288-112446313	UUUCUGCCUCCACACCAGUGAUAUU	4690
5781_2_15	PTPN11	エクソン2	-	chr12:112446317-112446342	GCCAUCAACUCCUCUUGUCAACAGU	4691
5781_2_16	PTPN11	エクソン2	-	chr12:112446360-112446385	UGAAGUCUCCAGGGUUACUUUUACU	4692
5781_2_17	PTPN11	エクソン2	-	chr12:112446374-112446399	CCUAACGGAAAGUGUGAAGUCUCCA	4693
5781_2_18	PTPN11	エクソン2	-	chr12:112446375-112446400	ACCUAACGGAAAGUGUGAAGUCUCC	4694
5781_2_19	PTPN11	エクソン2	-	chr12:112446394-112446419	UCUCUUUUCAUUCCAACUUACCUAA	4695
5781_3_1	PTPN11	エクソン3	+	chr12:112450298-112450323	UUCCAAUGGACUAUUUUAGAAGAAA	4696
5781_3_2	PTPN11	エクソン3	+	chr12:112450331-112450356	UCACCCACAUCAAGAUUCAGAACAC	4697
5781_3_3	PTPN11	エクソン3	+	chr12:112450352-112450377	ACACUGGUGAUUACUAUGACCUGUA	4698
5781_3_4	PTPN11	エクソン3	+	chr12:112450355-112450380	CUGGUGAUUACUAUGACCUGUAUGG	4699
5781_3_5	PTPN11	エクソン3	+	chr12:112450356-112450381	UGGUGAUUACUAUGACCUGUAUGGA	4700
5781_3_6	PTPN11	エクソン3	+	chr12:112450357-112450382	GGUGAUUACUAUGACCUGUAUGGAG	4701
5781_3_7	PTPN11	エクソン3	+	chr12:112450375-112450400	UAUGGAGGGGAGAAAUUUGCCACUU	4702
5781_3_8	PTPN11	エクソン3	+	chr12:112450384-112450409	GAGAAAUUUGCCACUUUGGCUGAGU	4703
5781_3_9	PTPN11	エクソン3	+	chr12:112450399-112450424	UUGGCUGAGUUGGUCCAGUAUUACA	4704
5781_3_10	PTPN11	エクソン3	+	chr12:112450409-112450434	UGGUCCAGUAUUACAUGGAACAUCA	4705
5781_3_11	PTPN11	エクソン3	+	chr12:112450410-112450435	GGUCCAGUAUUACAUGGAACAUCAC	4706
5781_3_12	PTPN11	エクソン3	+	chr12:112450430-112450455	AUCACGGGCAAUUAAAAGAGAAGAA	4707
5781_3_13	PTPN11	エクソン3	+	chr12:112450485-112450510	GAACUGUGCAGAUCCUACCUCUGAA	4708
5781_3_14	PTPN11	エクソン3	-	chr12:112450297-112450322	UUCUUCUAAAAUAGUCCAUUGGAAA	4709
5781_3_15	PTPN11	エクソン3	-	chr12:112450298-112450323	UUUCUUCUAAAAUAGUCCAUUGGAA	4710

【０６９６】

【表２－７４】

5781_3_16	PTPN11	エクソン3	-	chr12:112450303-112450328	CUCCAUUUCUUCUAAAAUAGUCCAU	4711
5781_3_17	PTPN11	エクソン3	-	chr12:112450337-112450362	UCACCAGUGUUCUGAAUCUUGAUGU	4712
5781_3_18	PTPN11	エクソン3	-	chr12:112450338-112450363	AUCACCAGUGUUCUGAAUCUUGAUG	4713
5781_3_19	PTPN11	エクソン3	-	chr12:112450374-112450399	AGUGGCAAAUUUCUCCCCUCCAUAC	4714
5781_3_20	PTPN11	エクソン3	-	chr12:112450397-112450422	UAAUACUGGACCAACUCAGCCAAAG	4715
5781_3_21	PTPN11	エクソン3	-	chr12:112450416-112450441	UUGCCCGUGAUGUUCCAUGUAAUAC	4716
5781_3_22	PTPN11	エクソン3	-	chr12:112450483-112450508	CAGAGGUAGGAUCUGCACAGUUCAG	4717
5781_3_23	PTPN11	エクソン3	-	chr12:112450501-112450526	AAAAUGUUACUGACCUUUCAGAGGU	4718
5781_3_24	PTPN11	エクソン3	-	chr12:112450505-112450530	CACUAAAAUGUUACUGACCUUUCAG	4719
5781_4_1	PTPN11	エクソン4	+	chr12:112453170-112453195	UUUUUUAUUUUUUAAAAACUUUAGG	4720
5781_4_2	PTPN11	エクソン4	+	chr12:112453178-112453203	UUUUUAAAAACUUUAGGUGGUUUCA	4721
5781_4_3	PTPN11	エクソン4	+	chr12:112453190-112453215	UUAGGUGGUUUCAUGGACAUCUCUC	4722
5781_4_4	PTPN11	エクソン4	+	chr12:112453191-112453216	UAGGUGGUUUCAUGGACAUCUCUCU	4723
5781_4_5	PTPN11	エクソン4	+	chr12:112453223-112453248	AAGCAGAGAAAUUAUUAACUGAAAA	4724
5781_4_6	PTPN11	エクソン4	+	chr12:112453232-112453257	AAUUAUUAACUGAAAAAGGAAAACA	4725
5781_4_7	PTPN11	エクソン4	+	chr12:112453268-112453293	UUGUACGAGAGAGCCAGAGCCACCC	4726
5781_4_8	PTPN11	エクソン4	+	chr12:112453295-112453320	GAGAUUUUGUUCUUUCUGUGCGCAC	4727
5781_4_9	PTPN11	エクソン4	+	chr12:112453307-112453332	UUUCUGUGCGCACUGGUGAUGACAA	4728
5781_4_10	PTPN11	エクソン4	+	chr12:112453308-112453333	UUCUGUGCGCACUGGUGAUGACAAA	4729
5781_4_11	PTPN11	エクソン4	+	chr12:112453309-112453334	UCUGUGCGCACUGGUGAUGACAAAG	4730
5781_4_12	PTPN11	エクソン4	+	chr12:112453322-112453347	GUGAUGACAAAGGGGAGAGCAAUGA	4731
5781_4_13	PTPN11	エクソン4	+	chr12:112453360-112453385	GUGACCCAUGUUAUGAUUCGCUGUC	4732

【０６９７】

【表２－７５】

5781_4_14	PTPN11	エクソン4	+	chr12:112453382-112453407	GUCAGGUAAAUCUCCAGUUGAAAAA	4733
5781_4_15	PTPN11	エクソン4	+	chr12:112453383-112453408	UCAGGUAAAUCUCCAGUUGAAAAAU	4734
5781_4_16	PTPN11	エクソン4	-	chr12:112453284-112453309	AAGAACAAAAUCUCCAGGGUGGCUC	4735
5781_4_17	PTPN11	エクソン4	-	chr12:112453290-112453315	CACAGAAAGAACAAAAUCUCCAGGG	4736
5781_4_18	PTPN11	エクソン4	-	chr12:112453293-112453318	GCGCACAGAAAGAACAAAAUCUCCA	4737
5781_4_19	PTPN11	エクソン4	-	chr12:112453294-112453319	UGCGCACAGAAAGAACAAAAUCUCC	4738
5781_4_20	PTPN11	エクソン4	-	chr12:112453367-112453392	UUUACCUGACAGCGAAUCAUAACAU	4739
5781_4_21	PTPN11	エクソン4	-	chr12:112453368-112453393	AUUUACCUGACAGCGAAUCAUAACA	4740
5781_5_1	PTPN11	エクソン5	+	chr12:112454555-112454580	CUUGAAAGGAACUGAAAUACGACGU	4741
5781_5_2	PTPN11	エクソン5	+	chr12:112454558-112454583	GAAAGGAACUGAAAUACGACGUUGG	4742
5781_5_3	PTPN11	エクソン5	+	chr12:112454561-112454586	AGGAACUGAAAUACGACGUUGGUGG	4743
5781_5_4	PTPN11	エクソン5	+	chr12:112454568-112454593	GAAAUACGACGUUGGUGGAGGAGAA	4744
5781_5_5	PTPN11	エクソン5	+	chr12:112454593-112454618	CGGUUUGAUUCUUUGACAGAUCUUG	4745
5781_5_6	PTPN11	エクソン5	+	chr12:112454617-112454642	GUGGAACAUUAUAAGAAGAAUCCUA	4746
5781_5_7	PTPN11	エクソン5	+	chr12:112454620-112454645	GAACAUUAUAAGAAGAAUCCUAUGG	4747
5781_5_8	PTPN11	エクソン5	+	chr12:112454629-112454654	AAGAAGAAUCCUAUGGUGGAAACAU	4748
5781_5_9	PTPN11	エクソン5	+	chr12:112454630-112454655	AGAAGAAUCCUAUGGUGGAAACAUU	4749
5781_5_10	PTPN11	エクソン5	+	chr12:112454653-112454678	UUGGGUACAGUACUACAACUCAAGC	4750
5781_5_11	PTPN11	エクソン5	+	chr12:112454665-112454690	CUACAACUCAAGCAGGUGAGCAGAU	4751
5781_5_12	PTPN11	エクソン5	-	chr12:112454641-112454666	GUACUGUACCCAAUGUUUCCACCAU	4752
5781_6_1	PTPN11	エクソン6	+	chr12:112456016-112456041	CUGAGACCACAGAUAAAGUCAAACA	4753
5781_6_2	PTPN11	エクソン6	+	chr12:112456023-112456048	CACAGAUAAAGUCAAACAAGGCUUU	4754

【０６９８】

【表２－７６】

5781_6_3	PTPN11	エクソン6	+	chr12:112456024-112456049	ACAGAUAAAGUCAAACAAGGCUUUU	4755
5781_6_4	PTPN11	エクソン6	+	chr12:112456036-112456061	AAACAAGGCUUUUGGGAAGAAUUUG	4756
5781_6_5	PTPN11	エクソン6	-	chr12:112455952-112455977	CAGCAUUUAUACGAGUCGUGUUAAG	4757
5781_6_6	PTPN11	エクソン6	-	chr12:112455953-112455978	GCAGCAUUUAUACGAGUCGUGUUAA	4758
5781_6_7	PTPN11	エクソン6	-	chr12:112455954-112455979	AGCAGCAUUUAUACGAGUCGUGUUA	4759
5781_6_8	PTPN11	エクソン6	-	chr12:112456025-112456050	CAAAAGCCUUGUUUGACUUUAUCUG	4760
5781_7_1	PTPN11	エクソン7	+	chr12:112472931-112472956	CUUUCUUUCCAGACACUACAACAAC	4761
5781_7_2	PTPN11	エクソン7	+	chr12:112472961-112472986	UGCAAACUUCUCUACAGCCGAAAAG	4762
5781_7_3	PTPN11	エクソン7	+	chr12:112472962-112472987	GCAAACUUCUCUACAGCCGAAAAGA	4763
5781_7_4	PTPN11	エクソン7	+	chr12:112472969-112472994	UCUCUACAGCCGAAAAGAGGGUCAA	4764
5781_7_5	PTPN11	エクソン7	-	chr12:112472942-112472967	UUUGCACUCCUGUUGUUGUAGUGUC	4765
5781_7_6	PTPN11	エクソン7	-	chr12:112472981-112473006	GUUUUCUUGCCUUUGACCCUCUUUU	4766
5781_7_7	PTPN11	エクソン7	-	chr12:112473035-112473060	AGCGGAAUAUUGAUACUUACAGGGC	4767
5781_7_8	PTPN11	エクソン7	-	chr12:112473039-112473064	ACUGAGCGGAAUAUUGAUACUUACA	4768
5781_7_9	PTPN11	エクソン7	-	chr12:112473040-112473065	UACUGAGCGGAAUAUUGAUACUUAC	4769
5781_8_1	PTPN11	エクソン8	+	chr12:112477636-112477661	UCUUUUUCUUCUAGUUGAUCAUACC	4770
5781_8_2	PTPN11	エクソン8	+	chr12:112477637-112477662	CUUUUUCUUCUAGUUGAUCAUACCA	4771
5781_8_3	PTPN11	エクソン8	+	chr12:112477653-112477678	AUCAUACCAGGGUUGUCCUACACGA	4772
5781_8_4	PTPN11	エクソン8	+	chr12:112477703-112477728	GAUUACAUCAAUGCAAAUAUCAUCA	4773
5781_8_5	PTPN11	エクソン8	-	chr12:112477631-112477656	GAUCAACUAGAAGAAAAAGAGACCA	4774
5781_8_6	PTPN11	エクソン8	-	chr12:112477662-112477687	GGAUCACCAUCGUGUAGGACAACCC	4775
5781_8_7	PTPN11	エクソン8	-	chr12:112477672-112477697	AGGCUCAUUGGGAUCACCAUCGUGU	4776

【０６９９】

【表２－７７】

5781_8_8	PTPN11	エクソン8	-	chr12:112477688-112477713	UGAUGUAAUCUGAAACAGGCUCAUU	4777
5781_8_9	PTPN11	エクソン8	-	chr12:112477689-112477714	UUGAUGUAAUCUGAAACAGGCUCAU	4778
5781_8_10	PTPN11	エクソン8	-	chr12:112477697-112477722	UAUUUGCAUUGAUGUAAUCUGAAAC	4779
5781_9_1	PTPN11	エクソン9	+	chr12:112477890-112477915	CCAAAAAGAGUUACAUUGCCACACA	4780
5781_9_2	PTPN11	エクソン9	+	chr12:112477907-112477932	GCCACACAAGGCUGCCUGCAAAACA	4781
5781_9_3	PTPN11	エクソン9	+	chr12:112477921-112477946	CCUGCAAAACACGGUGAAUGACUUU	4782
5781_9_4	PTPN11	エクソン9	+	chr12:112477924-112477949	GCAAAACACGGUGAAUGACUUUUGG	4783
5781_9_5	PTPN11	エクソン9	+	chr12:112477928-112477953	AACACGGUGAAUGACUUUUGGCGGA	4784
5781_9_6	PTPN11	エクソン9	+	chr12:112477976-112478001	GUGAUUGUCAUGACAACGAAAGAAG	4785
5781_9_7	PTPN11	エクソン9	+	chr12:112477983-112478008	UCAUGACAACGAAAGAAGUGGAGAG	4786
5781_9_8	PTPN11	エクソン9	+	chr12:112477988-112478013	ACAACGAAAGAAGUGGAGAGAGGAA	4787
5781_9_9	PTPN11	エクソン9	-	chr12:112477846-112477871	GGUUUCAAAUUCAGGCUAGAAAUUU	4788
5781_9_10	PTPN11	エクソン9	-	chr12:112477859-112477884	AAUUGUUGCACUUGGUUUCAAAUUC	4789
5781_9_11	PTPN11	エクソン9	-	chr12:112477872-112477897	UUUUUGGGCUUUGAAUUGUUGCACU	4790
5781_9_12	PTPN11	エクソン9	-	chr12:112477892-112477917	CUUGUGUGGCAAUGUAACUCUUUUU	4791
5781_9_13	PTPN11	エクソン9	-	chr12:112477893-112477918	CCUUGUGUGGCAAUGUAACUCUUUU	4792
5781_9_14	PTPN11	エクソン9	-	chr12:112477911-112477936	ACCGUGUUUUGCAGGCAGCCUUGUG	4793
5781_9_15	PTPN11	エクソン9	-	chr12:112477924-112477949	CCAAAAGUCAUUCACCGUGUUUUGC	4794
5781_9_16	PTPN11	エクソン9	-	chr12:112477963-112477988	CAUGACAAUCACUCGGGAGUUUUCU	4795
5781_9_17	PTPN11	エクソン9	-	chr12:112477974-112477999	UCUUUCGUUGUCAUGACAAUCACUC	4796
5781_9_18	PTPN11	エクソン9	-	chr12:112477975-112478000	UUCUUUCGUUGUCAUGACAAUCACU	4797
5781_10_1	PTPN11	エクソン10	+	chr12:112482066-112482091	CUUCCAGAGUAAAUGUGUCAAAUAC	4798

【０７００】

【表２－７８】

5781_10_2	PTPN11	エクソン10	+	chr12:112482095-112482120	CUGAUGAGUAUGCUCUAAAAGAAUA	4799
5781_10_3	PTPN11	エクソン10	+	chr12:112482111-112482136	AAAAGAAUAUGGCGUCAUGCGUGUU	4800
5781_10_4	PTPN11	エクソン10	+	chr12:112482169-112482194	ACGCUAAGAGAACUUAAACUUUCAA	4801
5781_10_5	PTPN11	エクソン10	+	chr12:112482173-112482198	UAAGAGAACUUAAACUUUCAAAGGU	4802
5781_10_6	PTPN11	エクソン10	-	chr12:112482072-112482097	AGGCCAGUAUUUGACACAUUUACUC	4803
5781_10_7	PTPN11	エクソン10	-	chr12:112482097-112482122	CAUAUUCUUUUAGAGCAUACUCAUC	4804
5781_10_8	PTPN11	エクソン10	-	chr12:112482158-112482183	AGUUCUCUUAGCGUAUAGUCAUGAG	4805
5781_11_1	PTPN11	エクソン11	+	chr12:112486449-112486474	CUGGUUUUUCUUGGCUCUACUCCAG	4806
5781_11_2	PTPN11	エクソン11	+	chr12:112486456-112486481	UUCUUGGCUCUACUCCAGGGGAAUA	4807
5781_11_3	PTPN11	エクソン11	+	chr12:112486465-112486490	CUACUCCAGGGGAAUACGGAGAGAA	4808
5781_11_4	PTPN11	エクソン11	+	chr12:112486470-112486495	CCAGGGGAAUACGGAGAGAACGGUC	4809
5781_11_5	PTPN11	エクソン11	+	chr12:112486485-112486510	GAGAACGGUCUGGCAAUACCACUUU	4810
5781_11_6	PTPN11	エクソン11	+	chr12:112486491-112486516	GGUCUGGCAAUACCACUUUCGGACC	4811
5781_11_7	PTPN11	エクソン11	+	chr12:112486495-112486520	UGGCAAUACCACUUUCGGACCUGGC	4812
5781_11_8	PTPN11	エクソン11	+	chr12:112486502-112486527	ACCACUUUCGGACCUGGCCGGACCA	4813
5781_11_9	PTPN11	エクソン11	+	chr12:112486520-112486545	CGGACCACGGCGUGCCCAGCGACCC	4814
5781_11_10	PTPN11	エクソン11	+	chr12:112486521-112486546	GGACCACGGCGUGCCCAGCGACCCU	4815
5781_11_11	PTPN11	エクソン11	+	chr12:112486522-112486547	GACCACGGCGUGCCCAGCGACCCUG	4816
5781_11_12	PTPN11	エクソン11	+	chr12:112486523-112486548	ACCACGGCGUGCCCAGCGACCCUGG	4817
5781_11_13	PTPN11	エクソン11	+	chr12:112486531-112486556	GUGCCCAGCGACCCUGGGGGCGUGC	4818
5781_11_14	PTPN11	エクソン11	+	chr12:112486540-112486565	GACCCUGGGGGCGUGCUGGACUUCC	4819
5781_11_15	PTPN11	エクソン11	+	chr12:112486543-112486568	CCUGGGGGCGUGCUGGACUUCCUGG	4820

【０７０１】

【表２－７９】

5781_11_16	PTPN11	エクソン11	+	chr12:112486546-112486571	GGGGGCGUGCUGGACUUCCUGGAGG	4821
5781_11_17	PTPN11	エクソン11	+	chr12:112486561-112486586	UUCCUGGAGGAGGUGCACCAUAAGC	4822
5781_11_18	PTPN11	エクソン11	+	chr12:112486573-112486598	GUGCACCAUAAGCAGGAGAGCAUCA	4823
5781_11_19	PTPN11	エクソン11	+	chr12:112486580-112486605	AUAAGCAGGAGAGCAUCAUGGAUGC	4824
5781_11_20	PTPN11	エクソン11	+	chr12:112486581-112486606	UAAGCAGGAGAGCAUCAUGGAUGCA	4825
5781_11_21	PTPN11	エクソン11	+	chr12:112486585-112486610	CAGGAGAGCAUCAUGGAUGCAGGGC	4826
5781_11_22	PTPN11	エクソン11	+	chr12:112486591-112486616	AGCAUCAUGGAUGCAGGGCCGGUCG	4827
5781_11_23	PTPN11	エクソン11	+	chr12:112486602-112486627	UGCAGGGCCGGUCGUGGUGCACUGC	4828
5781_11_24	PTPN11	エクソン11	+	chr12:112486627-112486652	AGGUGACAGCUCCUGCUGCCCCUCU	4829
5781_11_25	PTPN11	エクソン11	+	chr12:112486659-112486684	AGCCUGUCCCUGUCUCCUAGCGCCC	4830
5781_11_26	PTPN11	エクソン11	+	chr12:112486660-112486685	GCCUGUCCCUGUCUCCUAGCGCCCA	4831
5781_11_27	PTPN11	エクソン11	+	chr12:112486700-112486725	UACCCACUCCUAGCUCUUUAACUGU	4832
5781_11_28	PTPN11	エクソン11	+	chr12:112486723-112486748	GUAGGAAGAAUUUAAUAUCUGUUUG	4833
5781_11_29	PTPN11	エクソン11	+	chr12:112486744-112486769	UUUGAGGCAUAGAGCAACUGCAUUG	4834
5781_11_30	PTPN11	エクソン11	+	chr12:112486745-112486770	UUGAGGCAUAGAGCAACUGCAUUGA	4835
5781_11_31	PTPN11	エクソン11	+	chr12:112486762-112486787	UGCAUUGAGGGACAUUUUGAUCCCA	4836
5781_11_32	PTPN11	エクソン11	+	chr12:112486797-112486822	CUCCUAGACCCUACAGCACUGCCAU	4837
5781_11_33	PTPN11	エクソン11	+	chr12:112486803-112486828	GACCCUACAGCACUGCCAUUGGCCA	4838
5781_11_34	PTPN11	エクソン11	+	chr12:112486809-112486834	ACAGCACUGCCAUUGGCCAUGGCCA	4839
5781_11_35	PTPN11	エクソン11	+	chr12:112486895-112486920	AGUUGUGCAUUAAACAACUUCAUCC	4840
5781_11_36	PTPN11	エクソン11	-	chr12:112486473-112486498	CCAGACCGUUCUCUCCGUAUUCCCC	4841
5781_11_37	PTPN11	エクソン11	-	chr12:112486506-112486531	GCCGUGGUCCGGCCAGGUCCGAAAG	4842

【０７０２】

【表２－８０】

5781_11_38	PTPN11	エクソン11	-	chr12:112486517-112486542	UCGCUGGGCACGCCGUGGUCCGGCC	4843
5781_11_39	PTPN11	エクソン11	-	chr12:112486522-112486547	CAGGGUCGCUGGGCACGCCGUGGUC	4844
5781_11_40	PTPN11	エクソン11	-	chr12:112486527-112486552	GCCCCCAGGGUCGCUGGGCACGCCG	4845
5781_11_41	PTPN11	エクソン11	-	chr12:112486537-112486562	AGUCCAGCACGCCCCCAGGGUCGCU	4846
5781_11_42	PTPN11	エクソン11	-	chr12:112486538-112486563	AAGUCCAGCACGCCCCCAGGGUCGC	4847
5781_11_43	PTPN11	エクソン11	-	chr12:112486545-112486570	CUCCAGGAAGUCCAGCACGCCCCCA	4848
5781_11_44	PTPN11	エクソン11	-	chr12:112486546-112486571	CCUCCAGGAAGUCCAGCACGCCCCC	4849
5781_11_45	PTPN11	エクソン11	-	chr12:112486566-112486591	CUCCUGCUUAUGGUGCACCUCCUCC	4850
5781_11_46	PTPN11	エクソン11	-	chr12:112486581-112486606	UGCAUCCAUGAUGCUCUCCUGCUUA	4851
5781_11_47	PTPN11	エクソン11	-	chr12:112486612-112486637	GCUGUCACCUGCAGUGCACCACGAC	4852
5781_11_48	PTPN11	エクソン11	-	chr12:112486641-112486666	ACAGGCUGUGGCCUAGAGGGGCAGC	4853
5781_11_49	PTPN11	エクソン11	-	chr12:112486648-112486673	GACAGGGACAGGCUGUGGCCUAGAG	4854
5781_11_50	PTPN11	エクソン11	-	chr12:112486649-112486674	AGACAGGGACAGGCUGUGGCCUAGA	4855
5781_11_51	PTPN11	エクソン11	-	chr12:112486650-112486675	GAGACAGGGACAGGCUGUGGCCUAG	4856
5781_11_52	PTPN11	エクソン11	-	chr12:112486658-112486683	GGCGCUAGGAGACAGGGACAGGCUG	4857
5781_11_53	PTPN11	エクソン11	-	chr12:112486664-112486689	GCCCUGGGCGCUAGGAGACAGGGAC	4858
5781_11_54	PTPN11	エクソン11	-	chr12:112486669-112486694	AGCAAGCCCUGGGCGCUAGGAGACA	4859
5781_11_55	PTPN11	エクソン11	-	chr12:112486670-112486695	AAGCAAGCCCUGGGCGCUAGGAGAC	4860
5781_11_56	PTPN11	エクソン11	-	chr12:112486677-112486702	UAGGUAAAAGCAAGCCCUGGGCGCU	4861
5781_11_57	PTPN11	エクソン11	-	chr12:112486684-112486709	GAGUGGGUAGGUAAAAGCAAGCCCU	4862
5781_11_58	PTPN11	エクソン11	-	chr12:112486685-112486710	GGAGUGGGUAGGUAAAAGCAAGCCC	4863
5781_11_59	PTPN11	エクソン11	-	chr12:112486701-112486726	UACAGUUAAAGAGCUAGGAGUGGGU	4864

【０７０３】

【表２－８１】

5781_11_60	PTPN11	エクソン11	-	chr12:112486705-112486730	UUCCUACAGUUAAAGAGCUAGGAGU	4865
5781_11_61	PTPN11	エクソン11	-	chr12:112486706-112486731	CUUCCUACAGUUAAAGAGCUAGGAG	4866
5781_11_62	PTPN11	エクソン11	-	chr12:112486711-112486736	AAAUUCUUCCUACAGUUAAAGAGCU	4867
5781_11_63	PTPN11	エクソン11	-	chr12:112486786-112486811	GUAGGGUCUAGGAGAAAUAUGCCUU	4868
5781_11_64	PTPN11	エクソン11	-	chr12:112486787-112486812	UGUAGGGUCUAGGAGAAAUAUGCCU	4869
5781_11_65	PTPN11	エクソン11	-	chr12:112486802-112486827	GGCCAAUGGCAGUGCUGUAGGGUCU	4870
5781_11_66	PTPN11	エクソン11	-	chr12:112486808-112486833	GGCCAUGGCCAAUGGCAGUGCUGUA	4871
5781_11_67	PTPN11	エクソン11	-	chr12:112486809-112486834	UGGCCAUGGCCAAUGGCAGUGCUGU	4872
5781_11_68	PTPN11	エクソン11	-	chr12:112486821-112486846	AGCAUGUUGCCAUGGCCAUGGCCAA	4873
5781_11_69	PTPN11	エクソン11	-	chr12:112486828-112486853	UUAACUGAGCAUGUUGCCAUGGCCA	4874
5781_11_70	PTPN11	エクソン11	-	chr12:112486834-112486859	GCUGUUUUAACUGAGCAUGUUGCCA	4875
5781_11_71	PTPN11	エクソン11	-	chr12:112486890-112486915	AAGUUGUUUAAUGCACAACUUCUGG	4876
5781_11_72	PTPN11	エクソン11	-	chr12:112486893-112486918	AUGAAGUUGUUUAAUGCACAACUUC	4877
5781_11_73	PTPN11	エクソン11	-	chr12:112486921-112486946	AAGAAUAAGGAGAAACUGCAGAGCC	4878
5781_12_1	PTPN11	エクソン12	+	chr12:112488420-112488445	CUUUUUGUCCUUCUGCCCGCAGUGC	4879
5781_12_2	PTPN11	エクソン12	+	chr12:112488426-112488451	GUCCUUCUGCCCGCAGUGCUGGAAU	4880
5781_12_3	PTPN11	エクソン12	+	chr12:112488430-112488455	UUCUGCCCGCAGUGCUGGAAUUGGC	4881
5781_12_4	PTPN11	エクソン12	+	chr12:112488435-112488460	CCCGCAGUGCUGGAAUUGGCCGGAC	4882
5781_12_5	PTPN11	エクソン12	+	chr12:112488436-112488461	CCGCAGUGCUGGAAUUGGCCGGACA	4883
5781_12_6	PTPN11	エクソン12	+	chr12:112488483-112488508	UUCUUAUUGACAUCAUCAGAGAGAA	4884
5781_12_7	PTPN11	エクソン12	+	chr12:112488486-112488511	UUAUUGACAUCAUCAGAGAGAAAGG	4885
5781_12_8	PTPN11	エクソン12	+	chr12:112488487-112488512	UAUUGACAUCAUCAGAGAGAAAGGU	4886

【０７０４】

【表２－８２】

5781_12_9	PTPN11	エクソン12	+	chr12:112488495-112488520	UCAUCAGAGAGAAAGGUGGGUCAUC	4887
5781_12_10	PTPN11	エクソン12	+	chr12:112488498-112488523	UCAGAGAGAAAGGUGGGUCAUCUGG	4888
5781_12_11	PTPN11	エクソン12	+	chr12:112488499-112488524	CAGAGAGAAAGGUGGGUCAUCUGGU	4889
5781_12_12	PTPN11	エクソン12	-	chr12:112488431-112488456	GGCCAAUUCCAGCACUGCGGGCAGA	4890
5781_12_13	PTPN11	エクソン12	-	chr12:112488438-112488463	CCUGUCCGGCCAAUUCCAGCACUGC	4891
5781_12_14	PTPN11	エクソン12	-	chr12:112488439-112488464	CCCUGUCCGGCCAAUUCCAGCACUG	4892
5781_12_15	PTPN11	エクソン12	-	chr12:112488457-112488482	AUCAAUCACAAUGAACGUCCCUGUC	4893
5781_13_1	PTPN11	エクソン13	+	chr12:112489037-112489062	AUUGACGUUCCCAAAACCAUCCAGA	4894
5781_13_2	PTPN11	エクソン13	+	chr12:112489042-112489067	CGUUCCCAAAACCAUCCAGAUGGUG	4895
5781_13_3	PTPN11	エクソン13	+	chr12:112489051-112489076	AACCAUCCAGAUGGUGCGGUCUCAG	4896
5781_13_4	PTPN11	エクソン13	+	chr12:112489056-112489081	UCCAGAUGGUGCGGUCUCAGAGGUC	4897
5781_13_5	PTPN11	エクソン13	+	chr12:112489057-112489082	CCAGAUGGUGCGGUCUCAGAGGUCA	4898
5781_13_6	PTPN11	エクソン13	+	chr12:112489061-112489086	AUGGUGCGGUCUCAGAGGUCAGGGA	4899
5781_13_7	PTPN11	エクソン13	+	chr12:112489097-112489122	GAAGCACAGUACCGAUUUAUCUAUA	4900
5781_13_8	PTPN11	エクソン13	+	chr12:112489100-112489125	GCACAGUACCGAUUUAUCUAUAUGG	4901
5781_13_9	PTPN11	エクソン13	+	chr12:112489132-112489157	GCAUUAUAUUGAAACACUACAGCGC	4902
5781_13_10	PTPN11	エクソン13	+	chr12:112489148-112489173	CUACAGCGCAGGAUUGAAGAAGAGC	4903
5781_13_11	PTPN11	エクソン13	+	chr12:112489161-112489186	UUGAAGAAGAGCAGGUACCAGCCUG	4904
5781_13_12	PTPN11	エクソン13	+	chr12:112489162-112489187	UGAAGAAGAGCAGGUACCAGCCUGA	4905
5781_13_13	PTPN11	エクソン13	+	chr12:112489166-112489191	GAAGAGCAGGUACCAGCCUGAGGGC	4906
5781_13_14	PTPN11	エクソン13	-	chr12:112489017-112489042	UCAAUAUCGCAGUCAACACCUACGA	4907
5781_13_15	PTPN11	エクソン13	-	chr12:112489049-112489074	GAGACCGCACCAUCUGGAUGGUUUU	4908

【０７０５】

【表２－８３】

5781_13_16	PTPN11	エクソン13	-	chr12:112489050-112489075	UGAGACCGCACCAUCUGGAUGGUUU	4909
5781_13_17	PTPN11	エクソン13	-	chr12:112489056-112489081	GACCUCUGAGACCGCACCAUCUGGA	4910
5781_13_18	PTPN11	エクソン13	-	chr12:112489060-112489085	CCCUGACCUCUGAGACCGCACCAUC	4911
5781_13_19	PTPN11	エクソン13	-	chr12:112489093-112489118	GAUAAAUCGGUACUGUGCUUCUGUC	4912
5781_13_20	PTPN11	エクソン13	-	chr12:112489111-112489136	AUGCUGGACCGCCAUAUAGAUAAAU	4913
5781_13_21	PTPN11	エクソン13	-	chr12:112489132-112489157	GCGCUGUAGUGUUUCAAUAUAAUGC	4914
5781_14_1	PTPN11	エクソン14	+	chr12:112502127-112502152	CUCUUCCAAAUUUCAGAAAAGCAAG	4915
5781_14_2	PTPN11	エクソン14	+	chr12:112502132-112502157	CCAAAUUUCAGAAAAGCAAGAGGAA	4916
5781_14_3	PTPN11	エクソン14	+	chr12:112502133-112502158	CAAAUUUCAGAAAAGCAAGAGGAAA	4917
5781_14_4	PTPN11	エクソン14	+	chr12:112502167-112502192	UAUACAAAUAUUAAGUAUUCUCUAG	4918
5781_14_5	PTPN11	エクソン14	+	chr12:112502180-112502205	AGUAUUCUCUAGCGGACCAGACGAG	4919
5781_14_6	PTPN11	エクソン14	+	chr12:112502245-112502270	CCCUGUGCAGAGUAAGUAGUGCUGA	4920
5781_14_7	PTPN11	エクソン14	-	chr12:112502135-112502160	CCUUUCCUCUUGCUUUUCUGAAAUU	4921
5781_14_8	PTPN11	エクソン14	-	chr12:112502199-112502224	GAGAGGGCUCUGAUCUCCACUCGUC	4922
5781_14_9	PTPN11	エクソン14	-	chr12:112502220-112502245	UGGCGUUGGAGUACAAGGCGGGAGA	4923
5781_14_10	PTPN11	エクソン14	-	chr12:112502221-112502246	GUGGCGUUGGAGUACAAGGCGGGAG	4924
5781_14_11	PTPN11	エクソン14	-	chr12:112502226-112502251	ACAGGGUGGCGUUGGAGUACAAGGC	4925
5781_14_12	PTPN11	エクソン14	-	chr12:112502227-112502252	CACAGGGUGGCGUUGGAGUACAAGG	4926
5781_14_13	PTPN11	エクソン14	-	chr12:112502230-112502255	CUGCACAGGGUGGCGUUGGAGUACA	4927
5781_14_14	PTPN11	エクソン14	-	chr12:112502239-112502264	CUACUUACUCUGCACAGGGUGGCGU	4928
5781_14_15	PTPN11	エクソン14	-	chr12:112502245-112502270	UCAGCACUACUUACUCUGCACAGGG	4929
5781_14_16	PTPN11	エクソン14	-	chr12:112502248-112502273	CCUUCAGCACUACUUACUCUGCACA	4930

【０７０６】

【表２－８４】

5781_14_17	PTPN11	エクソン14	-	chr12:112502249-112502274	UCCUUCAGCACUACUUACUCUGCAC	4931
5781_15_1	PTPN11	エクソン15	+	chr12:112504704-112504729	GACAGUGCUAGAGUCUAUGAAAACG	4932
5781_15_2	PTPN11	エクソン15	+	chr12:112504705-112504730	ACAGUGCUAGAGUCUAUGAAAACGU	4933
5781_15_3	PTPN11	エクソン15	+	chr12:112504769-112504794	CCUGCCAAAACUUCAGCACAGAAAU	4934
5781_15_4	PTPN11	エクソン15	-	chr12:112504693-112504718	ACUCUAGCACUGUCUUCUCUCAUUC	4935
5781_15_5	PTPN11	エクソン15	-	chr12:112504736-112504761	UCUGAAACUUUUCUGCUGUUGCAUC	4936
5781_15_6	PTPN11	エクソン15	-	chr12:112504772-112504797	CCUAUUUCUGUGCUGAAGUUUUGGC	4937
5781_15_7	PTPN11	エクソン15	-	chr12:112504776-112504801	AAUACCUAUUUCUGUGCUGAAGUUU	4938
5781_16_1	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112505802-112505827	UCUUAACUUAUUUCUUCCCCAGAUG	4939
5781_16_2	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112505869-112505894	AGAAAGUUUAUGUGAAGACAGAAUU	4940
5781_16_3	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112505875-112505900	UUUAUGUGAAGACAGAAUUUGGAUU	4941
5781_16_4	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112505879-112505904	UGUGAAGACAGAAUUUGGAUUUGGA	4942
5781_16_5	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112505891-112505916	AUUUGGAUUUGGAAGGCUUGCAAUG	4943
5781_16_6	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112506051-112506076	AUUUUAUAGAAUUUGUUUGAAAUUG	4944
5781_16_7	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112506089-112506114	AUUGUGCGCUGUAUUUUGCAGAUUA	4945
5781_16_8	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112506090-112506115	UUGUGCGCUGUAUUUUGCAGAUUAU	4946
5781_16_9	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112506091-112506116	UGUGCGCUGUAUUUUGCAGAUUAUG	4947
5781_16_10	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112506111-112506136	UUAUGGGGAUUCAAAUUCUAGUAAU	4948
5781_16_11	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112506171-112506196	GUUUAAUUUUUUUUUUCCUCAUUGU	4949
5781_16_12	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112506172-112506197	UUUAAUUUUUUUUUUCCUCAUUGUU	4950
5781_16_13	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112506173-112506198	UUAAUUUUUUUUUUCCUCAUUGUUG	4951
5781_16_14	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112506195-112506220	UUGGGGAUGAUGAGAAGAAAUGAUU	4952

【０７０７】

【表２－８５】

5781_16_15	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112506196-112506221	UGGGGAUGAUGAGAAGAAAUGAUUU	4953
5781_16_16	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112506263-112506288	UCAUUUACCAUCAUGUAUCCAGUAG	4954
5781_16_17	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112506280-112506305	UCCAGUAGUGGAUAAUUCAUUUUGA	4955
5781_16_18	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112506293-112506318	AAUUCAUUUUGAUGGCUUCUAUUUU	4956
5781_16_19	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112506348-112506373	GACUGUCAGAAGUUGACCUUUGCAC	4957
5781_16_20	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112506378-112506403	UUAAAGAGUCAUAGAAAAAGAAUCA	4958
5781_16_21	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112506395-112506420	AAGAAUCAUGGAUAUUUAUGAAUUA	4959
5781_16_22	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112506402-112506427	AUGGAUAUUUAUGAAUUAAGGUAAG	4960
5781_16_23	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112506407-112506432	UAUUUAUGAAUUAAGGUAAGAGGUG	4961
5781_16_24	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112506453-112506478	UUCCAGCCGUUGACCAAUUAUAGUU	4962
5781_16_25	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112506475-112506500	GUUCGGCUGUUGACUGAGAAGUUUG	4963
5781_16_26	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112506478-112506503	CGGCUGUUGACUGAGAAGUUUGUGG	4964
5781_16_27	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112506479-112506504	GGCUGUUGACUGAGAAGUUUGUGGU	4965
5781_16_28	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112506537-112506562	AAUAAUUGUCUUGUACUUAGAAAAA	4966
5781_16_29	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112506563-112506588	GGCGUCUAUGAAUGACCAGUGUUUU	4967
5781_16_30	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112506991-112507016	UGGUUUUUUCUAAUCAGAAGAAAGC	4968
5781_16_31	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112506992-112507017	GGUUUUUUCUAAUCAGAAGAAAGCU	4969
5781_16_32	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112506993-112507018	GUUUUUUCUAAUCAGAAGAAAGCUG	4970
5781_16_33	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507061-112507086	GAUUCAAGAAAAGGGUGUGAAGUAG	4971
5781_16_34	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507074-112507099	GGUGUGAAGUAGAGGUGCAGUUAAG	4972
5781_16_35	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507075-112507100	GUGUGAAGUAGAGGUGCAGUUAAGU	4973
5781_16_36	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507076-112507101	UGUGAAGUAGAGGUGCAGUUAAGUG	4974

【０７０８】

【表２－８６】

5781_16_37	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507077-112507102	GUGAAGUAGAGGUGCAGUUAAGUGG	4975
5781_16_38	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507078-112507103	UGAAGUAGAGGUGCAGUUAAGUGGG	4976
5781_16_39	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507097-112507122	AGUGGGGGGCCACUAGUCUAACAGA	4977
5781_16_40	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507115-112507140	UAACAGACGGUCACAACCAGUGCCA	4978
5781_16_41	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507125-112507150	UCACAACCAGUGCCAUGGAAAACCA	4979
5781_16_42	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507160-112507185	CAAAAGCAGAAGUUGCUAGUGACCU	4980
5781_16_43	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507161-112507186	AAAAGCAGAAGUUGCUAGUGACCUU	4981
5781_16_44	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507187-112507212	GGAAGCCGAAGCUGCUUACAGUAGC	4982
5781_16_45	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507188-112507213	GAAGCCGAAGCUGCUUACAGUAGCU	4983
5781_16_46	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507223-112507248	GAAAGUCAGACUAAGAAAUAAAGAG	4984
5781_16_47	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507224-112507249	AAAGUCAGACUAAGAAAUAAAGAGA	4985
5781_16_48	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507275-112507300	UUUCUGCUAGCCCUGAGCCUAUUUU	4986
5781_16_49	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507288-112507313	UGAGCCUAUUUUUGGAACCAGCACU	4987
5781_16_50	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507289-112507314	GAGCCUAUUUUUGGAACCAGCACUU	4988
5781_16_51	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507290-112507315	AGCCUAUUUUUGGAACCAGCACUUG	4989
5781_16_52	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507307-112507332	AGCACUUGGGGAAACUGAUCUUGUG	4990
5781_16_53	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507311-112507336	CUUGGGGAAACUGAUCUUGUGAGGA	4991
5781_16_54	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507322-112507347	UGAUCUUGUGAGGAUGGAUGUGUUU	4992
5781_16_55	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507323-112507348	GAUCUUGUGAGGAUGGAUGUGUUUA	4993
5781_16_56	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507330-112507355	UGAGGAUGGAUGUGUUUAGGGACAC	4994
5781_16_57	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507331-112507356	GAGGAUGGAUGUGUUUAGGGACACA	4995
5781_16_58	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507358-112507383	GCUUUUGAGAGCAGCACCACCCCAC	4996

【０７０９】

【表２－８７】

5781_16_59	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507359-112507384	CUUUUGAGAGCAGCACCACCCCACU	4997
5781_16_60	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507360-112507385	UUUUGAGAGCAGCACCACCCCACUG	4998
5781_16_61	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507375-112507400	CACCCCACUGGGGCAUCCCCAGACU	4999
5781_16_62	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507376-112507401	ACCCCACUGGGGCAUCCCCAGACUU	5000
5781_16_63	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507404-112507429	AAACGUGACUCUUUCUUAAUGCCAC	5001
5781_16_64	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507405-112507430	AACGUGACUCUUUCUUAAUGCCACU	5002
5781_16_65	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507416-112507441	UUCUUAAUGCCACUGGGUUUUAGUC	5003
5781_16_66	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507430-112507455	GGGUUUUAGUCAGGCCACAGUGAGA	5004
5781_16_67	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507445-112507470	CACAGUGAGAAGGAACAGCCCUAAC	5005
5781_16_68	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507457-112507482	GAACAGCCCUAACAGGCCUCCAGCC	5006
5781_16_69	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507571-112507596	GCCUCAUAUGUUGAAUCAUCCAGUG	5007
5781_16_70	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507595-112507620	GCGGAUAUUUCAAUGAAAAUAUCAU	5008
5781_16_71	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507611-112507636	AAAUAUCAUUGGUUGACUUUUGUGA	5009
5781_16_72	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507625-112507650	GACUUUUGUGAUGGUAAUAAAUGCUA	5010
5781_16_73	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507647-112507672	CUAUGGCAUCUUUGCCAUGAAGUUG	5011
5781_16_74	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507656-112507681	CUUUGCCAUGAAGUUGUGGCCUCCU	5012
5781_16_75	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507672-112507697	UGGCCUCCUUGGAUUCUUCUGACUU	5013
5781_16_76	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507683-112507708	GAUUCUUCUGACUUUGGCUUCUGAA	5014
5781_16_77	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507687-112507712	CUUCUGACUUUGGCUUCUGAAAGGA	5015
5781_16_78	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507704-112507729	UGAAAGGAAGGCCUAGAUCCAGCCC	5016
5781_16_79	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507707-112507732	AAGGAAGGCCUAGAUCCAGCCCUGG	5017
5781_16_80	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507723-112507748	CAGCCCUGGUGGUAGUUCCUUUCUG	5018

【０７１０】

【表２－８８】

5781_16_81	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507747-112507772	GAGGUCUCUCAGUCCCUUGAGACUU	5019
5781_16_82	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507748-112507773	AGGUCUCUCAGUCCCUUGAGACUUU	5020
5781_16_83	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507749-112507774	GGUCUCUCAGUCCCUUGAGACUUUG	5021
5781_16_84	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507757-112507782	AGUCCCUUGAGACUUUGGGGUAGUU	5022
5781_16_85	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507843-112507868	UGAACUUUGAAUUGCUUCAGAACAC	5023
5781_16_86	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507848-112507873	UUUGAAUUGCUUCAGAACACAGGUG	5024
5781_16_87	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507856-112507881	GCUUCAGAACACAGGUGUGGCCUGA	5025
5781_16_88	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507871-112507896	UGUGGCCUGAAGGUAUUCCCUUAUU	5026
5781_16_89	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112507872-112507897	GUGGCCUGAAGGUAUUCCCUUAUUA	5027
5781_16_90	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508001-112508026	CAUCGACUCAUUCUCCAUUUUGCUU	5028
5781_16_91	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508028-112508053	GUUUUGUCUUGACUUGACUUGACUU	5029
5781_16_92	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508029-112508054	UUUUGUCUUGACUUGACUUGACUUU	5030
5781_16_93	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508030-112508055	UUUGUCUUGACUUGACUUGACUUUG	5031
5781_16_94	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508031-112508056	UUGUCUUGACUUGACUUGACUUUGG	5032
5781_16_95	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508135-112508160	AGAUCAGUUGCUUUUAUACUCAGAA	5033
5781_16_96	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508151-112508176	UACUCAGAAUGGAAAUACCUGAUCU	5034
5781_16_97	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508200-112508225	GAUUUCAUUUAGAUUUCCCUCCACG	5035
5781_16_98	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508234-112508259	AACUAUCAUGUUCUUAUGUAAACUU	5036
5781_16_99	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508240-112508265	CAUGUUCUUAUGUAAACUUAGGCCA	5037
5781_16_100	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508263-112508288	CAAGGCCAGAGUUAUCAUAGUCCCU	5038
5781_16_101	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508272-112508297	AGUUAUCAUAGUCCCUAGGUUGCUA	5039
5781_16_102	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508288-112508313	AGGUUGCUACGGCUUAUCAUGUGCU	5040

【０７１１】

【表２－８９】

5781_16_103	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508295-112508320	UACGGCUUAUCAUGUGCUUGGUAAA	5041
5781_16_104	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508305-112508330	CAUGUGCUUGGUAAAAGGUGAUCGC	5042
5781_16_105	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508336-112508361	UCAGACGAGUUUACUUUACAUGAGA	5043
5781_16_106	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508343-112508368	AGUUUACUUUACAUGAGAUGGAAUC	5044
5781_16_107	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508351-112508376	UUACAUGAGAUGGAAUCAGGCAGAG	5045
5781_16_108	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508355-112508380	AUGAGAUGGAAUCAGGCAGAGAGGC	5046
5781_16_109	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508356-112508381	UGAGAUGGAAUCAGGCAGAGAGGCU	5047
5781_16_110	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508363-112508388	GAAUCAGGCAGAGAGGCUGGGAUGA	5048
5781_16_111	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508376-112508401	AGGCUGGGAUGAUGGAGAAAGCUCG	5049
5781_16_112	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508401-112508426	AGGUGAAGUUUUAAAAAAAAAGUUG	5050
5781_16_113	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508406-112508431	AAGUUUUAAAAAAAAAAGUUGUGGAA	5051
5781_16_114	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508421-112508446	AGUUGUGGAAAGGAAAGUUCCAAAG	5052
5781_16_115	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508424-112508449	UGUGGAAAGGAAAGUUCCAAAGAGG	5053
5781_16_116	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508433-112508458	GAAAGUUCCAAAGAGGUGGUUUCUG	5054
5781_16_117	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508450-112508475	GGUUUCUGAGGAAGUCAGAGCGCCC	5055
5781_16_118	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508451-112508476	GUUUCUGAGGAAGUCAGAGCGCCCA	5056
5781_16_119	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508470-112508495	CGCCCAGGGCCAGAGCAGUCAGUAA	5057
5781_16_120	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508471-112508496	GCCCAGGGCCAGAGCAGUCAGUAAU	5058
5781_16_121	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508480-112508505	CAGAGCAGUCAGUAAUGGGUGAAUG	5059
5781_16_122	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508488-112508513	UCAGUAAUGGGUGAAUGAGGUUGUU	5060
5781_16_123	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508496-112508521	GGGUGAAUGAGGUUGUUUGGAAAGU	5061
5781_16_124	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508512-112508537	UUGGAAAGUCGGUGUGACAGACACA	5062

【０７１２】

【表２－９０】

5781_16_125	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508530-112508555	AGACACAUGGAUGCCAUCUACUUCU	5063
5781_16_126	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508537-112508562	UGGAUGCCAUCUACUUCUAGGUUGC	5064
5781_16_127	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508540-112508565	AUGCCAUCUACUUCUAGGUUGCUGG	5065
5781_16_128	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508541-112508566	UGCCAUCUACUUCUAGGUUGCUGGU	5066
5781_16_129	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508577-112508602	AUGCACAAUAUUCCAUAGCUCACUG	5067
5781_16_130	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508599-112508624	CUGAGGAUUUUAAAAUUAUAAGCAU	5068
5781_16_131	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508613-112508638	AUUAUAAGCAUAGGAUUUUAUAUUU	5069
5781_16_132	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508614-112508639	UUAUAAGCAUAGGAUUUUAUAUUUU	5070
5781_16_133	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508615-112508640	UAUAAGCAUAGGAUUUUAUAUUUUG	5071
5781_16_134	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508631-112508656	UAUAUUUUGGGGUGAAAGAAUUAUC	5072
5781_16_135	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508640-112508665	GGGUGAAAGAAUUAUCUGGCACAUU	5073
5781_16_136	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508646-112508671	AAGAAUUAUCUGGCACAUUAGGUAU	5074
5781_16_137	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508707-112508732	AUAACUUUUUUUAAAAAAAACUAAA	5075
5781_16_138	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508728-112508753	UAAAAGGCGCUUCAUGUCCAGUGUG	5076
5781_16_139	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508746-112508771	CAGUGUGUGGCCCUUCUGAAACUUA	5077
5781_16_140	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508770-112508795	AUGGUCAUCUCUCCCACUGAAACCA	5078
5781_16_141	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508785-112508810	ACUGAAACCAAGGUCUUUUCAAAUG	5079
5781_16_142	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508793-112508818	CAAGGUCUUUUCAAAUGUGGCUAAA	5080
5781_16_143	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508794-112508819	AAGGUCUUUUCAAAUGUGGCUAAAU	5081
5781_16_144	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508795-112508820	AGGUCUUUUCAAAUGUGGCUAAAUG	5082
5781_16_145	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508801-112508826	UUUCAAAUGUGGCUAAAUGGGGAUG	5083
5781_16_146	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508809-112508834	GUGGCUAAAUGGGGAUGAGGAGACA	5084

【０７１３】

【表２－９１】

5781_16_147	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508810-112508835	UGGCUAAAUGGGGAUGAGGAGACAC	5085
5781_16_148	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508814-112508839	UAAAUGGGGAUGAGGAGACACGGGU	5086
5781_16_149	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508824-112508849	UGAGGAGACACGGGUAGGACUUUCU	5087
5781_16_150	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508860-112508885	CAUUCUUUAAAGAGCCAAGUUGCUU	5088
5781_16_151	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508861-112508886	AUUCUUUAAAGAGCCAAGUUGCUUC	5089
5781_16_152	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508862-112508887	UUCUUUAAAGAGCCAAGUUGCUUCG	5090
5781_16_153	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508873-112508898	GCCAAGUUGCUUCGGGGAAACAGCC	5091
5781_16_154	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508880-112508905	UGCUUCGGGGAAACAGCCAGGAAAA	5092
5781_16_155	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508899-112508924	GGAAAAUGGUCAAGAUUAUUUUUAG	5093
5781_16_156	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508911-112508936	AGAUUAUUUUUAGAGGUUAUUUUAU	5094
5781_16_157	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508912-112508937	GAUUAUUUUUAGAGGUUAUUUUAUU	5095
5781_16_158	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508913-112508938	AUUAUUUUUAGAGGUUAUUUUAUUG	5096
5781_16_159	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508955-112508980	UAACAUCUUGAGUUAUUUUUAAUUC	5097
5781_16_160	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508956-112508981	AACAUCUUGAGUUAUUUUUAAUUCA	5098
5781_16_161	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508957-112508982	ACAUCUUGAGUUAUUUUUAAUUCAG	5099
5781_16_162	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508958-112508983	CAUCUUGAGUUAUUUUUAAUUCAGG	5100
5781_16_163	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508964-112508989	GAGUUAUUUUUAAUUCAGGGGGAUG	5101
5781_16_164	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112508969-112508994	AUUUUUAAUUCAGGGGGAUGUGGAA	5102
5781_16_165	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112509013-112509038	GUUUUGUUGUAGCUUAGUAUCCAUA	5103
5781_16_166	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112509014-112509039	UUUUGUUGUAGCUUAGUAUCCAUAA	5104
5781_16_167	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112509076-112509101	GCAGCUUUUGUUUUCUGUAUGUUGU	5105
5781_16_168	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112509077-112509102	CAGCUUUUGUUUUCUGUAUGUUGUU	5106

【０７１４】

【表２－９２】

5781_16_169	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112509078-112509103	AGCUUUUGUUUUCUGUAUGUUGUUG	5107
5781_16_170	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112509079-112509104	GCUUUUGUUUUCUGUAUGUUGUUGG	5108
5781_16_171	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112509108-112509133	UCAACUUUCACACAUAGCAAGCACA	5109
5781_16_172	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112509124-112509149	GCAAGCACAUGGCCUCCCUGAUGUC	5110
5781_16_173	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112509138-112509163	UCCCUGAUGUCAGGAUGCCUUUGUU	5111
5781_16_174	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112509254-112509279	CUAAAAAUUUGUUCCUUUUUCACUA	5112
5781_16_175	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112509255-112509280	UAAAAAUUUGUUCCUUUUUCACUAU	5113
5781_16_176	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112509269-112509294	UUUUUCACUAUGGGCAGUUCACACA	5114
5781_16_177	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112509290-112509315	CACAAGGCAAAAACUAUUGAACAGU	5115
5781_16_178	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112509429-112509454	UGAUUCUUUUAUUAAUAAAAGCUAA	5116
5781_16_179	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112509430-112509455	GAUUCUUUUAUUAAUAAAAGCUAAU	5117
5781_16_180	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112509436-112509461	UUUAUUAAUAAAAGCUAAUGGGAAA	5118
5781_16_181	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112509553-112509578	UUUAUUGAUAAAUCUAUCCUUUAAA	5119
5781_16_182	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112509566-112509591	CUAUCCUUUAAAAGGAAUACGUUUU	5120
5781_16_183	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112509744-112509769	AAUAGUUUAUGUAGAGAAACAUUAG	5121
5781_16_184	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112509775-112509800	UUAAUUGUCUCCCCACCUAUAUUUA	5122
5781_16_185	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112509776-112509801	UAAUUGUCUCCCCACCUAUAUUUAU	5123
5781_16_186	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112509847-112509872	AGUAAAAGUGUAUUUGUAAACUGUA	5124
5781_16_187	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112509848-112509873	GUAAAAGUGUAUUUGUAAACUGUAU	5125
5781_16_188	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112509862-112509887	GUAAACUGUAUGGGAACUAAAAAUU	5126
5781_16_189	PTPN11	エクソン16	+	chr12:112509888-112509913	GGAAUAAAACCAUUUUCUUAUAUGA	5127
5781_16_190	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112505821-112505846	GGGAGAGGGUGAAAGUCCACAUCUG	5128

【０７１５】

【表２－９３】

5781_16_191	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112505822-112505847	AGGGAGAGGGUGAAAGUCCACAUCU	5129
5781_16_192	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112505823-112505848	UAGGGAGAGGGUGAAAGUCCACAUC	5130
5781_16_193	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112505840-112505865	UCUGUUCUUGAUCUUUUUAGGGAGA	5131
5781_16_194	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112505841-112505866	GUCUGUUCUUGAUCUUUUUAGGGAG	5132
5781_16_195	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112505846-112505871	CUUGCGUCUGUUCUUGAUCUUUUUA	5133
5781_16_196	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112505847-112505872	UCUUGCGUCUGUUCUUGAUCUUUUU	5134
5781_16_197	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112505929-112505954	AUGGUUUCAAAUUUUGCUUAUCAAA	5135
5781_16_198	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112505953-112505978	GAGUUAAAAUACAGUGGUCUUUAAA	5136
5781_16_199	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112505964-112505989	CAGGUAUUGUUGAGUUAAAAUACAG	5137
5781_16_200	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112505988-112506013	CUGAGGAAAUGAGUAAUUGGGAAGC	5138
5781_16_201	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112505995-112506020	UUCUUAUCUGAGGAAAUGAGUAAUU	5139
5781_16_202	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112505996-112506021	CUUCUUAUCUGAGGAAAUGAGUAAU	5140
5781_16_203	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112506010-112506035	UGUAGAGAUGAUUUCUUCUUAUCUG	5141
5781_16_204	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112506164-112506189	GGAAAAAAAAAAAUUAAACUGGUUAA	5142
5781_16_205	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112506165-112506190	AGGAAAAAAAAAAUUAAACUGGUUA	5143
5781_16_206	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112506171-112506196	ACAAUGAGGAAAAAAAAAAUUAAAC	5144
5781_16_207	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112506190-112506215	UUUCUUCUCAUCAUCCCCAACAAUG	5145
5781_16_208	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112506245-112506270	UAAAUGAGAUUGUUCUCACUUUUCU	5146
5781_16_209	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112506273-112506298	GAAUUAUCCACUACUGGAUACAUGA	5147
5781_16_210	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112506284-112506309	GCCAUCAAAAUGAAUUAUCCACUAC	5148
5781_16_211	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112506324-112506349	CUCAGGCACUGGCUUAAUUCUCAUU	5149
5781_16_212	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112506340-112506365	GUCAACUUCUGACAGUCUCAGGCAC	5150

【０７１６】

【表２－９４】

5781_16_213	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112506346-112506371	GCAAAGGUCAACUUCUGACAGUCUC	5151
5781_16_214	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112506367-112506392	CUAUGACUCUUUAAUGCCAGUGCAA	5152
5781_16_215	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112506458-112506483	AGCCGAACUAUAAUUGGUCAACGGC	5153
5781_16_216	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112506462-112506487	CAACAGCCGAACUAUAAUUGGUCAA	5154
5781_16_217	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112506469-112506494	UCUCAGUCAACAGCCGAACUAUAAU	5155
5781_16_218	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112506520-112506545	CAAUUAUUCAAAUGCAAAGAAAAUA	5156
5781_16_219	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112506581-112506606	UCGUUGUUUUGGCGACCAAAAACAC	5157
5781_16_220	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112506597-112506622	AACCCUAUUCAAACAGUCGUUGUUU	5158
5781_16_221	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507028-112507053	CGAACACUGAACAAAUCAUUCAUCU	5159
5781_16_222	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507029-112507054	CCGAACACUGAACAAAUCAUUCAUC	5160
5781_16_223	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507109-112507134	UGGUUGUGACCGUCUGUUAGACUAG	5161
5781_16_224	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507134-112507159	UAAUAUCCUUGGUUUUCCAUGGCAC	5162
5781_16_225	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507140-112507165	UUUUGCUAAUAUCCUUGGUUUUCCA	5163
5781_16_226	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507150-112507175	CAACUUCUGCUUUUGCUAAUAUCCU	5164
5781_16_227	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507185-112507210	UACUGUAAGCAGCUUCGGCUUCCCA	5165
5781_16_228	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507195-112507220	UUGUCCCAGCUACUGUAAGCAGCUU	5166
5781_16_229	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507255-112507280	AGAAAUCAUUCAGGAAGCUUCUUGA	5167
5781_16_230	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507269-112507294	GGCUCAGGGCUAGCAGAAAUCAUUC	5168
5781_16_231	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507288-112507313	AGUGCUGGUUCCAAAAAUAGGCUCA	5169
5781_16_232	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507289-112507314	AAGUGCUGGUUCCAAAAAUAGGCUC	5170
5781_16_233	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507295-112507320	UUCCCCAAGUGCUGGUUCCAAAAAU	5171
5781_16_234	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507308-112507333	UCACAAGAUCAGUUUCCCCAAGUGC	5172

【０７１７】

【表２－９５】

5781_16_235	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507377-112507402	CAAGUCUGGGGAUGCCCCAGUGGGG	5173
5781_16_236	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507380-112507405	UCCCAAGUCUGGGGAUGCCCCAGUG	5174
5781_16_237	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507381-112507406	UUCCCAAGUCUGGGGAUGCCCCAGU	5175
5781_16_238	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507382-112507407	UUUCCCAAGUCUGGGGAUGCCCCAG	5176
5781_16_239	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507394-112507419	GAAAGAGUCACGUUUCCCAAGUCUG	5177
5781_16_240	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507395-112507420	AGAAAGAGUCACGUUUCCCAAGUCU	5178
5781_16_241	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507396-112507421	AAGAAAGAGUCACGUUUCCCAAGUC	5179
5781_16_242	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507428-112507453	UCACUGUGGCCUGACUAAAACCCAG	5180
5781_16_243	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507447-112507472	CUGUUAGGGCUGUUCCUUCUCACUG	5181
5781_16_244	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507466-112507491	AUUCAACCUGGCUGGAGGCCUGUUA	5182
5781_16_245	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507467-112507492	CAUUCAACCUGGCUGGAGGCCUGUU	5183
5781_16_246	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507476-112507501	AAAUGAGCUCAUUCAACCUGGCUGG	5184
5781_16_247	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507479-112507504	CAAAAAUGAGCUCAUUCAACCUGGC	5185
5781_16_248	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507483-112507508	ACAACAAAAAUGAGCUCAUUCAACC	5186
5781_16_249	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507513-112507538	UAGAACAUUAGCAAAUCUUACUGGU	5187
5781_16_250	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507517-112507542	AAUGUAGAACAUUAGCAAAUCUUAC	5188
5781_16_251	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507550-112507575	AGGCAAAGAGGGAUGUCUUUGGAGA	5189
5781_16_252	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507556-112507581	CAUAUGAGGCAAAGAGGGAUGUCUU	5190
5781_16_253	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507566-112507591	GAUGAUUCAACAUAUGAGGCAAAGA	5191
5781_16_254	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507567-112507592	GGAUGAUUCAACAUAUGAGGCAAAG	5192
5781_16_255	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507575-112507600	UCCGCACUGGAUGAUUCAACAUAUG	5193
5781_16_256	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507593-112507618	GAUAUUUUCAUUGAAAUAUCCGCAC	5194

【０７１８】

【表２－９６】

5781_16_257	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507664-112507689	AGAAUCCAAGGAGGCCACAACUUCA	5195
5781_16_258	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507678-112507703	AAGCCAAAGUCAGAAGAAUCCAAGG	5196
5781_16_259	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507681-112507706	CAGAAGCCAAAGUCAGAAGAAUCCA	5197
5781_16_260	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507718-112507743	AGGAACUACCACCAGGGCUGGAUCU	5198
5781_16_261	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507725-112507750	CUCAGAAAGGAACUACCACCAGGGC	5199
5781_16_262	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507729-112507754	AGACCUCAGAAAGGAACUACCACCA	5200
5781_16_263	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507730-112507755	GAGACCUCAGAAAGGAACUACCACC	5201
5781_16_264	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507743-112507768	CUCAAGGGACUGAGAGACCUCAGAA	5202
5781_16_265	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507763-112507788	CAGCCAAACUACCCCAAAGUCUCAA	5203
5781_16_266	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507764-112507789	GCAGCCAAACUACCCCAAAGUCUCA	5204
5781_16_267	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507791-112507816	CUGAUAUACAUUUUGUCAGUGAGAA	5205
5781_16_268	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507819-112507844	AAGGAAUAUUGGGGGGUGGAGGUGG	5206
5781_16_269	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507820-112507845	CAAGGAAUAUUGGGGGGUGGAGGUG	5207
5781_16_270	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507821-112507846	UCAAGGAAUAUUGGGGGGUGGAGGU	5208
5781_16_271	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507822-112507847	UUCAAGGAAUAUUGGGGGGUGGAGG	5209
5781_16_272	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507825-112507850	AAGUUCAAGGAAUAUUGGGGGGUGG	5210
5781_16_273	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507828-112507853	UCAAAGUUCAAGGAAUAUUGGGGGG	5211
5781_16_274	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507831-112507856	AAUUCAAAGUUCAAGGAAUAUUGGG	5212
5781_16_275	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507832-112507857	CAAUUCAAAGUUCAAGGAAUAUUGG	5213
5781_16_276	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507833-112507858	GCAAUUCAAAGUUCAAGGAAUAUUG	5214
5781_16_277	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507834-112507859	AGCAAUUCAAAGUUCAAGGAAUAUU	5215
5781_16_278	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507835-112507860	AAGCAAUUCAAAGUUCAAGGAAUAU	5216

【０７１９】

【表２－９７】

5781_16_279	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507843-112507868	GUGUUCUGAAGCAAUUCAAAGUUCA	5217
5781_16_280	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507879-112507904	ACUUCCCUAAUAAGGGAAUACCUUC	5218
5781_16_281	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507891-112507916	GACAGCAGUGACACUUCCCUAAUAA	5219
5781_16_282	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507892-112507917	AGACAGCAGUGACACUUCCCUAAUA	5220
5781_16_283	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112507948-112507973	AAGCUUCUUGCUGCAAAUACUGAAC	5221
5781_16_284	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112508018-112508043	AAGUCAAGACAAAACCAAAGCAAAA	5222
5781_16_285	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112508074-112508099	UUUGUACAAUCAAACUCUUGUGUGC	5223
5781_16_286	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112508127-112508152	AUAAAAGCAACUGAUCUUAAGCAAC	5224
5781_16_287	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112508171-112508196	UCUUAUAACAAAACUAGCCAAGAUC	5225
5781_16_288	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112508219-112508244	CAUGAUAGUUUGCUGACCUCGUGGA	5226
5781_16_289	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112508220-112508245	ACAUGAUAGUUUGCUGACCUCGUGG	5227
5781_16_290	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112508223-112508248	AGAACAUGAUAGUUUGCUGACCUCG	5228
5781_16_291	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112508265-112508290	CUAGGGACUAUGAUAACUCUGGCCU	5229
5781_16_292	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112508271-112508296	AGCAACCUAGGGACUAUGAUAACUC	5230
5781_16_293	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112508287-112508312	GCACAUGAUAAGCCGUAGCAACCUA	5231
5781_16_294	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112508288-112508313	AGCACAUGAUAAGCCGUAGCAACCU	5232
5781_16_295	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112508443-112508468	CUGACUUCCUCAGAAACCACCUCUU	5233
5781_16_296	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112508475-112508500	ACCCAUUACUGACUGCUCUGGCCCU	5234
5781_16_297	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112508476-112508501	CACCCAUUACUGACUGCUCUGGCCC	5235
5781_16_298	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112508482-112508507	CUCAUUCACCCAUUACUGACUGCUC	5236
5781_16_299	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112508546-112508571	UACCCACCAGCAACCUAGAAGUAGA	5237
5781_16_300	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112508592-112508617	UAAUUUUAAAAUCCUCAGUGAGCUA	5238

【０７２０】

【表２－９８】

5781_16_301	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112508692-112508717	AAAAAGUUAUUAAGACUGUGAAAUU	5239
5781_16_302	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112508748-112508773	CAUAAGUUUCAGAAGGGCCACACAC	5240
5781_16_303	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112508759-112508784	GGAGAGAUGACCAUAAGUUUCAGAA	5241
5781_16_304	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112508760-112508785	GGGAGAGAUGACCAUAAGUUUCAGA	5242
5781_16_305	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112508785-112508810	CAUUUGAAAAGACCUUGGUUUCAGU	5243
5781_16_306	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112508786-112508811	ACAUUUGAAAAGACCUUGGUUUCAG	5244
5781_16_307	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112508795-112508820	CAUUUAGCCACAUUUGAAAAGACCU	5245
5781_16_308	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112508877-112508902	UCCUGGCUGUUUCCCCGAAGCAACU	5246
5781_16_309	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112508899-112508924	CUAAAAAUAAUCUUGACCAUUUUCC	5247
5781_16_310	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112509036-112509061	AUGUCUAUAGUCUAAGUUUCCCUUA	5248
5781_16_311	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112509074-112509099	AACAUACAGAAAACAAAAGCUGCAC	5249
5781_16_312	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112509139-112509164	UAACAAAGGCAUCCUGACAUCAGGG	5250
5781_16_313	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112509142-112509167	UCCUAACAAAGGCAUCCUGACAUCA	5251
5781_16_314	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112509143-112509168	AUCCUAACAAAGGCAUCCUGACAUC	5252
5781_16_315	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112509158-112509183	UAAGGGCAAAUACAGAUCCUAACAA	5253
5781_16_316	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112509180-112509205	GGAAAAAAGAUUUCAACAAAAUUAA	5254
5781_16_317	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112509181-112509206	AGGAAAAAAGAUUUCAACAAAAUUA	5255
5781_16_318	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112509206-112509231	AUUUUGGAACUUUUCAAGAGGAAGA	5256
5781_16_319	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112509213-112509238	AAACUAUAUUUUGGAACUUUUCAAG	5257
5781_16_320	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112509227-112509252	AUGAAAGAUACAAUAAACUAUAUUU	5258
5781_16_321	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112509270-112509295	UUGUGUGAACUGCCCAUAGUGAAAA	5259
5781_16_322	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112509377-112509402	UUAUUAAUUACAUGAUUUGAGGCUU	5260

【０７２１】

【表２－９９】

5781_16_323	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112509383-112509408	GGCAAAUUAUUAAUUACAUGAUUUG	5261
5781_16_324	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112509409-112509434	AAUCACAAUUAGGUCAUAAAUAAAC	5262
5781_16_325	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112509424-112509449	UUUUAUUAAUAAAAGAAUCACAAUU	5263
5781_16_326	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112509469-112509494	GUAGGUCUAGUCAUCAGCUUAAUCA	5264
5781_16_327	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112509470-112509495	UGUAGGUCUAGUCAUCAGCUUAAUC	5265
5781_16_328	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112509492-112509517	CAUAUACUGCAGGAAAAUUAAUUGU	5266
5781_16_329	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112509507-112509532	UCUGGUACAAUACUUCAUAUACUGC	5267
5781_16_330	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112509530-112509555	AAAUAUUACAUAUCUUUUAAUACUC	5268
5781_16_331	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112509573-112509598	ACAUCCUAAAACGUAUUCCUUUUAA	5269
5781_16_332	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112509683-112509708	GACUACAUAAUAUACGUGGGCAAAA	5270
5781_16_333	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112509691-112509716	UGCAAAUAGACUACAUAAUAUACGU	5271
5781_16_334	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112509692-112509717	UUGCAAAUAGACUACAUAAUAUACG	5272
5781_16_335	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112509788-112509813	GCGCUAACACCCAUAAAUAUAGGUG	5273
5781_16_336	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112509789-112509814	UGCGCUAACACCCAUAAAUAUAGGU	5274
5781_16_337	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112509790-112509815	UUGCGCUAACACCCAUAAAUAUAGG	5275
5781_16_338	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112509793-112509818	CAGUUGCGCUAACACCCAUAAAUAU	5276
5781_16_339	PTPN11	エクソン16	-	chr12:112509900-112509925	CGACAAAUGCCAUCAUAUAAGAAAA	5277

【０７２２】

本発明の組成物および方法において有用な、例示的な好ましいｇＲＮＡターゲティングドメインを、下記の表に記載する。

【０７２３】

【表３－１】

表 3: ヒト B2M に対する、gRNA のターゲティングドメイン

Id.	位置	標的	鎖	gRNA のターゲティング ドメイン配列	配列番号
CR00438	Chr15:44711472-44711494	B2M	+	CACGCGUUUAAUAUAAGUGG	5492
CR00439	Chr15:44711483-44711505	B2M	+	UAUAAGUGGAGGCGUCGCGC	5493
CR00440	Chr15:44711486-44711508	B2M	+	AAGUGGAGGCGUCGCGCUGG	5494
CR00441	Chr15:44711534-44711556	B2M	+	GGCCGAGAUGUCUCGCUCCG	5495
CR00442	Chr15:44711536-44711558	B2M	-	GGCCACGGAGCGAGACAUCU	5496
CR00443	Chr15:44711551-44711573	B2M	-	CGCGAGCACAGCUAAGGCCA	5497
CR00444	Chr15:44711557-44711579	B2M	-	GAGUAGCGCGAGCACAGCUA	5498
CR00445	Chr15:44711591-44711613	B2M	-	ACUCACGCUGGAUAGCCUCC	5499
CR00446	Chr15:44711603-44711625	B2M	-	AGGGUAGGAGAGACUCACGC	5500
CR00447	Chr15:44715412-44715434	B2M	+	CUCAGGUACUCCAAAGAUUC	5501
CR00448	Chr15:44715422-44715444	B2M	-	CGUGAGUAAACCUGAAUCUU	5502
CR00449	Chr15:44715507-44715529	B2M	-	CAGUAAGUCAACUUCAAUGU	5503
CR00450	Chr15:44715567-44715589	B2M	+	ACUUGUCUUUCAGCAAGGAC	5504
CR00451	Chr15:44715645-44715667	B2M	-	AGUCACAUGGUUCACACGGC	5505
CR00452	Chr15:44715649-44715671	B2M	-	ACAAAGUCACAUGGUUCACA	5506
CR00453	Chr15:44715672-44715694	B2M	+	CACAGCCCAAGAUAGUUAAG	5507
CR00454	Chr15:44715673-44715695	B2M	+	ACAGCCCAAGAUAGUUAAGU	5508
CR00455	Chr15:44715677-44715699	B2M	-	UUACCCCACUUAACUAUCUU	5509
CR00456	Chr15:44715678-44715700	B2M	-	CUUACCCCACUUAACUAUCU	5510
CR00457	Chr15:44717599-44717621	B2M	+	AGGUUUGAAGAUGCCGCAUU	5511
CR00458	Chr15:44717604-44717626	B2M	+	UGAAGAUGCCGCAUUUGGAU	5512
CR00459	Chr15:44717612-44717634	B2M	-	GAAUUCAUCCAAUCCAAAUG	5513
CR00460	Chr15:44717681-44717703	B2M	+	ACACUUUAUGCACAAAAUGU	5514
CR00461	Chr15:44717763-44717785	B2M	-	CUGCUCAGAUACAUCAAACA	5515
CR00462	Chr15:44717764-44717786	B2M	+	CAUGUUUGAUGUAUCUGAGC	5516

【０７２４】

【表３－２】

CR00463	Chr15:44717776-44717798	B2M	+	AUCUGAGCAGGUUGCUCCAC	5517
CR00464	Chr15:44717789-44717811	B2M	+	GCUCCACAGGUAGCUCUAGG	5518
CR00465	Chr15:44717805-44717827	B2M	+	UAGGAGGGCUGGCAACUUAG	5519
CR00466	Chr15:44717808-44717830	B2M	+	GAGGGCUGGCAACUUAGAGG	5520
CR00467	Chr15:44717809-44717831	B2M	+	AGGGCUGGCAACUUAGAGGU	5521
CR00468	Chr15:44717810-44717832	B2M	+	GGGCUGGCAACUUAGAGGUG	5522
CR00469	Chr15:44717851-44717873	B2M	-	UCUGACCAAGAUGUUGAUGU	5523
CR00470	Chr15:44717939-44717961	B2M	-	UCUAAGCAGAGUAUGUAAAU	5524
CR00471	Chr15:44717981-44718003	B2M	+	AAUAUAAUUGACAGGAUUAU	5525
CR00472	Chr15:44718056-44718078	B2M	+	CUUAUACAUUUGAUAAAGUA	5526
CR00473	Chr15:44718076-44718098	B2M	+	AGGCAUGGUUGUGGUUAAUC	5527

【０７２５】

本発明の多様な態様では、ｇＲＮＡ分子は、上記で列挙したターゲティングドメインを含みうる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００４６５のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００４４３のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００４４５のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００４４４のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００４４９のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００４４２のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００４５３のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００４６１のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００４３９のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００４５２のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００４５５のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００４６３のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００４６７のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００４６６のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００４４６のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００４４０のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００

４５４のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００４６０のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００４３８のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００４３９のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。このようなｇＲＮＡ分子およびこれらの組合せは、例えば、本明細書で記載される、本発明のＣＲＩＳＰＲ系、方法、および細胞、ならびに他の態様における使用に適する。

【０７２６】

【表４－１】

表 4: ヒト T 細胞受容体アルファ(TRAC)に対する、gRNA のターゲティングドメイン配列

Id.	標的名	鎖	ゲノム情報	gRNA のターゲティングドメイン配列	配列番号
CR000920	TRAC	+	Chr14:22281089-22281111	CUCAAGGUUCAGAUCAGAAG	5528
CR000921	TRAC	+	Chr14:22281092-22281114	AAGGUUCAGAUCAGAAGAGG	5529
CR000922	TRAC	+	Chr14:22281111-22281133	GAGGCUUCUCACCCUGCAGC	5530
CR000923	TRAC	+	Chr14:22281112-22281134	AGGCUUCUCACCCUGCAGCA	5531
CR000924	TRAC	-	Chr14:22281122-22281144	GCUCACAGGUCCCUGCUGCA	5532
CR000925	TRAC	-	Chr14:22281123-22281145	UGCUCACAGGUCCCUGCUGC	5533
CR000926	TRAC	+	Chr14:22281126-22281148	GCAGCAGGGACCUGUGAGCA	5534
CR000927	TRAC	+	Chr14:22281136-22281158	CCUGUGAGCAUGGCAUGCCC	5535
CR000928	TRAC	-	Chr14:22281136-22281158	CCAGGGCAUGCCAUGCUCAC	5536
CR000929	TRAC	-	Chr14:22281153-22281175	CAAGUGCCCACAGGAAGCCA	5537
CR000930	TRAC	-	Chr14:22281154-22281176	ACAAGUGCCCACAGGAAGCC	5538
CR000931	TRAC	-	Chr14:22281162-22281184	UGGAGAUCACAAGUGCCCAC	5539
CR000932	TRAC	-	Chr14:22281182-22281204	GCCUUCCUUACCAAGACAGG	5540
CR000933	TRAC	-	Chr14:22281185-22281207	UGCGCCUUCCUUACCAAGAC	5541
CR000934	TRAC	+	Chr14:22281432-	CUUUCCCACAGAAUUUA	5542

【０７２７】

【表４－２】

			22281454	GCA	
CR000935	TRAC	+	Chr14:22281477-22281499	ACCAGAGAUGUCUGUGCAGG	5543
CR000936	TRAC	-	Chr14:22281478-22281500	GCCUCCUGCACAGACAUCUC	5544
CR000937	TRAC	-	Chr14:22281506-22281528	AUAUGUGCAGCUCAGGGUCA	5545
CR000938	TRAC	-	Chr14:22281512-22281534	GGUGUCAUAUGUGCAGCUCA	5546
CR000939	TRAC	-	Chr14:22281513-22281535	UGGUGUCAUAUGUGCAGCUC	5547
CR000940	TRAC	-	Chr14:22281533-22281555	UAAAUAAUAAUCACUCUCAC	5548
CR000941	TRAC	+	Chr14:22281539-22281561	AGAGUGAUUAUUAUUUAUUC	5549
CR000942	TRAC	+	Chr14:22281560-22281582	GGUACAAGCAGCCUCCCAGC	5550
CR000943	TRAC	-	Chr14:22281571-22281593	AGAAUCAUCUGCCUGCUGGG	5551
CR000944	TRAC	-	Chr14:22281574-22281596	ACGAGAAUCAUCUGCCUGCU	5552
CR000945	TRAC	-	Chr14:22281575-22281597	AACGAGAAUCAUCUGCCUGC	5553
CR000946	TRAC	-	Chr14:22281603-22281625	UCUGUUGCUUAUAAGCUUCU	5554
CR000947	TRAC	-	Chr14:22338946-22338968	GUUGGUGAGGUUGAUAAAUU	5555
CR000948	TRAC	-	Chr14:22338959-22338981	GCUGUAUGUGUGAGUUGGUG	5556
CR000949	TRAC	+	Chr14:22338963-22338985	ACCAACUCACACAUACAGCC	5557
CR000950	TRAC	+	Chr14:22338964-22338986	CCAACUCACACAUACAGCCA	5558
CR000951	TRAC	-	Chr14:22338981-22339003	AGCACAAGAAUAUAGAUCCC	5559
CR000952	TRAC	+	Chr14:22338992-22339014	UAUUCUUGUGCUCUCAGAGA	5560
CR000953	TRAC	+	Chr14:22513941-22513963	GGAAACACACCUCUUGUCUU	5561
CR000954	TRAC	+	Chr14:22513946-22513968	CACACCUCUUGUCUUUGGAA	5562
CR000955	TRAC	+	Chr14:22513947-22513969	ACACCUCUUGUCUUUGGAAA	5563
CR000956	TRAC	-	Chr14:22513950-22513972	GUGCCCUUUCCAAAGACAAG	5564
CR000957	TRAC	-	Chr14:22547504-22547526	ACACGGCAGGGUCAGGGUUC	5565
CR000958	TRAC	-	Chr14:22547511-22547533	AGCUGGUACACGGCAGGGUC	5566

【０７２８】

【表４－３】

CR000959	TRAC	-	Chr14:22547516-22547538	CUCUCAGCUGGUACACGGCA	5567
CR000960	TRAC	-	Chr14:22547517-22547539	UCUCUCAGCUGGUACACGGC	5568
CR000961	TRAC	-	Chr14:22547521-22547543	AGAGUCUCUCAGCUGGUACA	5569
CR000962	TRAC	-	Chr14:22547528-22547550	UGGAUUUAGAGUCUCUCAGC	5570
CR000963	TRAC	-	Chr14:22547548-22547570	UAGGCAGACAGACUUGUCAC	5571
CR000964	TRAC	-	Chr14:22547567-22547589	GAGAAUCAAAAUCGGUGAAU	5572
CR000965	TRAC	-	Chr14:22547575-22547597	AUUUGUUUGAGAAUCAAAAU	5573
CR000966	TRAC	+	Chr14:22547591-22547613	AACAAAUGUGUCACAAAGUA	5574
CR000967	TRAC	+	Chr14:22547635-22547657	ACAAAACUGUGCUAGACAUG	5575
CR000968	TRAC	+	Chr14:22547642-22547664	UGUGCUAGACAUGAGGUCUA	5576
CR000969	TRAC	+	Chr14:22547666-22547688	CUUCAAGAGCAACAGUGCUG	5577
CR000970	TRAC	+	Chr14:22547671-22547693	AGAGCAACAGUGCUGUGGCC	5578
CR000971	TRAC	-	Chr14:22547689-22547711	AAAGUCAGAUUUGUUGCUCC	5579
CR000972	TRAC	-	Chr14:22547725-22547747	UGGAAUAAUGCUGUUGUUGA	5580
CR000973	TRAC	-	Chr14:22547745-22547767	CUGGGGAAGAAGGUGUCUUC	5581
CR000974	TRAC	-	Chr14:22547762-22547784	AGCUGCCCUUACCUGGGCUG	5582
CR000975	TRAC	-	Chr14:22547763-22547785	AAGCUGCCCUUACCUGGGCU	5583
CR000976	TRAC	-	Chr14:22547764-22547786	AAAGCUGCCCUUACCUGGGC	5584
CR000977	TRAC	-	Chr14:22547768-22547790	CACCAAAGCUGCCCUUACCU	5585
CR000978	TRAC	-	Chr14:22547769-22547791	GCACCAAAGCUGCCCUUACC	5586
CR000979	TRAC	+	Chr14:22549633-22549655	AAGUUCCUGUGAUGUCAAGC	5587
CR000980	TRAC	-	Chr14:22549638-22549660	CUCGACCAGCUUGACAUCAC	5588
CR000981	TRAC	-	Chr14:22550558-22550580	CUGACAGGUUUUGAAAGUUU	5589
CR000982	TRAC	+	Chr14:22550565-22550587	UUUCAAAACCUGUCAGUGAU	5590
CR000983	TRAC	+	Chr14:22550566-22550588	UUCAAAACCUGUCAGUGAUU	5591

【０７２９】

【表４－４】

CR000984	TRAC	-	Chr14:22550573-22550595	UUCGGAACCCAAUCACUGAC	5592
CR000985	TRAC	+	Chr14:22550591-22550613	CCGAAUCCUCCUCCUGAAAG	5593
CR000986	TRAC	-	Chr14:22550591-22550613	CCACUUUCAGGAGGAGGAUU	5594
CR000987	TRAC	+	Chr14:22550595-22550617	AUCCUCCUCCUGAAAGUGGC	5595
CR000988	TRAC	+	Chr14:22550596-22550618	UCCUCCUCCUGAAAGUGGCC	5596
CR000989	TRAC	-	Chr14:22550597-22550619	ACCCGGCCACUUUCAGGAGG	5597
CR000990	TRAC	-	Chr14:22550600-22550622	UAAACCCGGCCACUUUCAGG	5598
CR000991	TRAC	-	Chr14:22550603-22550625	GAUUAAACCCGGCCACUUUC	5599
CR000992	TRAC	-	Chr14:22550614-22550636	CGUCAUGAGCAGAUUAAACC	5600
CR000993	TRAC	+	Chr14:22550620-22550642	UUAAUCUGCUCAUGACGCUG	5601
CR000994	TRAC	+	Chr14:22550626-22550648	UGCUCAUGACGCUGCGGCUG	5602
CR000995	TRAC	-	Chr14:22550650-22550672	UCAAGGCCCCUCACCUCAGC	5603
CR000996	TRAC	-	Chr14:22551620-22551642	AGGAAGGAGCGAGGGAGCAC	5604
CR000997	TRAC	-	Chr14:22551628-22551650	CAAUGCAGAGGAAGGAGCGA	5605
CR000998	TRAC	-	Chr14:22551629-22551651	GCAAUGCAGAGGAAGGAGCG	5606
CR000999	TRAC	-	Chr14:22551636-22551658	AAGAGGGGCAAUGCAGAGGA	5607
CR001000	TRAC	-	Chr14:22551640-22551662	GGAGAAGAGGGGCAAUGCAG	5608
CR001001	TRAC	-	Chr14:22551653-22551675	UCUGUUUGGAGAGGGAGAAG	5609
CR001002	TRAC	+	Chr14:22551655-22551677	UCUUCUCCCUCUCCAAACAG	5610
CR001003	TRAC	+	Chr14:22551656-22551678	CUUCUCCCUCUCCAAACAGA	5611
CR001004	TRAC	-	Chr14:22551661-22551683	GAGUUCCCUCUGUUUGGAGA	5612
CR001005	TRAC	-	Chr14:22551662-22551684	AGAGUUCCCUCUGUUUGGAG	5613
CR001006	TRAC	-	Chr14:22551667-22551689	GUAGGAGAGUUCCCUCUGUU	5614
CR001007	TRAC	+	Chr14:22551678-22551700	GAACUCUCCUACCCCCAAGG	5615
CR001008	TRAC	-	Chr14:22551685-22551707	GCUUUCACCUCCUUGGGGGU	5616

【０７３０】

【表４－５】

CR001009	TRAC	-	Chr14:22551689-22551711	AGCAGCUUUCACCUCCUUGG	5617
CR001010	TRAC	-	Chr14:22551690-22551712	UAGCAGCUUUCACCUCCUUG	5618
CR001011	TRAC	-	Chr14:22551691-22551713	GUAGCAGCUUUCACCUCCUU	5619
CR001012	TRAC	+	Chr14:22551710-22551732	CUACCACCUCUGUGCCCCCC	5620
CR001013	TRAC	-	Chr14:22551713-22551735	UUGCCGGGGGGGCACAGAGG	5621
CR001014	TRAC	-	Chr14:22551716-22551738	GCAUUGCCGGGGGGGCACAG	5622
CR001015	TRAC	-	Chr14:22551724-22551746	AGUUGGUGGCAUUGCCGGGG	5623

【０７３１】

本発明の多様な態様では、ｇＲＮＡ分子は、上記で列挙したターゲティングドメインを含みうる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ０００９６１のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ０００９７７のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ０００９８４のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ０００９９３のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ０００９８１のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ０００９９２のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ０００９８６のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ０００９６３のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ０００９８５のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ０００９６６のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ０００９９０のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ０００９７８のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ０００９９１のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ０００９８３のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ０００９６０のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００１００２のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００１０００のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００１００９のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００１０１１のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００１０１２のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。このようなｇＲＮＡ分子およびこれらの組合せは、例えば、本明細書で記載さ

れる、本発明のＣＲＩＳＰＲ系、方法、および細胞、ならびに他の態様における使用に適する。

【０７３２】

【表５－１】

表 5: ヒト T 細胞受容体ベータ(定常ドメイン 1 および定常ドメイン 2)に対する、gRNA のターゲティングドメイン

Id.	標的名	gRNA のターゲティングドメイン配列	ゲノム情報	配列番号
CR000728	TRBC1	CAGGGAAGAAGCCUGUGGCC	Chr7:142791779-142791801	5624
CR000729	TRBC1	GUGGUCAGGGAAGAAGCCUG	Chr7:142791784-142791806	5625
CR000730	TRBC1	CUGACCACGUGGAGCUGAGC	Chr7:142791799-142791821	5626
CR000731	TRBC1	CACGGACCCGCAGCCCCUCA	Chr7:142791857-142791879	5627
CR000732	TRBC1	GGUGCACAGUGGGGUCAGCA	Chr7:142791839-142791861	5628
CR000733	TRBC1	GACGGGUUUGGCCCUAUCCU	Chr7:142792015-142792037	5629
CR000734	TRBC1	UGGCUCAAACACAGCGACCU	Chr7:142791712-142791734	5630
CR000735	TRBC1	AGGCUUCUUCCCUGACCACG	Chr7:142791788-142791810	5631
CR000736	TRBC1	CAGCUCAGCUCCACGUGGUC	Chr7:142791798-142791820	5632
CR000737	TRBC1	GCGCUGACGAUCUGGGUGAC	Chr7:142792032-142792054	5633
CR000738	TRBC1	CUUUCCAGAGGACCUGAACA	Chr7:142791680-142791702	5634
CR000739	TRBC1	UCAAACACAGCGACCUCGGG	Chr7:142791708-142791730	5635
CR000740	TRBC1	UGACGGGUUUGGCCCUAUCC	Chr7:142792016-142792038	5636
CR000741	TRBC1	GGCGCUGACGAUCUGGGUGA	Chr7:142792033-142792055	5637
CR000742	TRBC1	CGGGUGGGAACACCUUGUUC	Chr7:142791692-142791714	5638
CR000743	TRBC1	GAACAAGGUGUUCCCACCCG	Chr7:142791695-142791717	5639
CR000744	TRBC1	CAAACACAGCGACCUCGGGU	Chr7:142791707-142791729	5640

【０７３３】

【表５－２】

CR000745	TRBC1	GGCUCAAACACAGCGACCUC	Chr7:142791711-142791733	5641
CR000746	TRBC1	AGCUCAGCUCCACGUGGUCA	Chr7:142791797-142791819	5642
CR000747	TRBC1	GACGAUCUGGGUGACGGGUU	Chr7:142792027-142792049	5643
CR000748	TRBC2	UAUCAGGCUCCUCUGCUACG	Chr7:142670776-142670798	5644
CR000749	TRBC2	AUCAGGCUCCUCUGCUACGU	Chr7:142670777-142670799	5645
CR000750	TRBC2	CUACGUGGGCUUUUAUUUUC	Chr7:142670791-142670813	5646
CR000751	TRBC2	ACGUGGGCUUUUAUUUUCUG	Chr7:142670793-142670815	5647
CR000752	TRBC2	CGUGGGCUUUUAUUUUCUGG	Chr7:142670794-142670816	5648
CR000753	TRBC2	AAUAAAAGCCCACGUAGCAG	Chr7:142670785-142670807	5649
CR000754	TRBC2	ACCCCAAGAUACCUUGUUAU	Chr7:142670970-142670992	5650
CR000755	TRBC2	AGAUACCUUGUUAUAGGGAC	Chr7:142670976-142670998	5651
CR000756	TRBC2	GACAGGAAAGAAGAUCACUC	Chr7:142670993-142671015	5652
CR000757	TRBC2	UCUGGAAUGUUCUCAAACCA	Chr7:142671011-142671033	5653
CR000758	TRBC2	CUGGAAUGUUCUCAAACCAU	Chr7:142671012-142671034	5654
CR000759	TRBC2	UACUGGUAUCAACAAGAUCC	Chr7:142671048-142671070	5655
CR000760	TRBC2	GUAUCAACAAGAUCCAGGAA	Chr7:142671053-142671075	5656
CR000761	TRBC2	CACCUCAUCCACUAUUCCUA	Chr7:142671081-142671103	5657
CR000762	TRBC2	GGAGUUAAUUCCACAGAGAA	Chr7:142671102-142671124	5658
CR000763	TRBC2	AGUCAACAGUCUCCAGAAUA	Chr7:142671139-142671161	5659
CR000764	TRBC2	AACAGUCUCCAGAAUAAGGA	Chr7:142671143-142671165	5660
CR000765	TRBC2	CCCUGACCCUGGAGUCUGCC	Chr7:142671175-142671197	5661
CR000766	TRBC2	UAACAAGGUAUCUUGGGGUC	Chr7:142670966-142670988	5662
CR000767	TRBC2	CCCUAUAACAAGGUAUCUUG	Chr7:142670971-142670993	5663
CR000768	TRBC2	UCCCUAUAACAAGGUAUCUU	Chr7:142670972-142670994	5664
CR000769	TRBC2	GUCCCUAUAACAAGGUAUCU	Chr7:142670973-142670995	5665

【０７３４】

【表５－３】

CR000770	TRBC2	UCUUUCCUGUCCCUAUAACA	Chr7:142670981-142671003	5666
CR000771	TRBC2	GAUACCAGUACAUUUUGUCA	Chr7:142671035-142671057	5667
CR000772	TRBC2	AUGAGGUGUAGUUCCAUUCC	Chr7:142671066-142671088	5668
CR000773	TRBC2	CUCCAUAGGAAUAGUGGAUG	Chr7:142671083-142671105	5669
CR000774	TRBC2	AAUUAACUCCAUAGGAAUAG	Chr7:142671089-142671111	5670
CR000775	TRBC2	CUCUGUGGAAUUAACUCCAU	Chr7:142671097-142671119	5671
CR000776	TRBC2	UCUGGAGACUGUUGACUCAG	Chr7:142671133-142671155	5672
CR000777	TRBC2	AAAAUGCUCCGUCCUUAUUC	Chr7:142671151-142671173	5673
CR000778	TRBC2	CCUGGCAGACUCCAGGGUCA	Chr7:142671175-142671197	5674
CR000779	TRBC2	GCCUGGCAGACUCCAGGGUC	Chr7:142671176-142671198	5675
CR000780	TRBC2	UGAGGGCCUGGCAGACUCCA	Chr7:142671181-142671203	5676
CR000781	TRBC2	GUGAGGGCCUGGCAGACUCC	Chr7:142671182-142671204	5677
CR000782	TRBC2	GAGGUACUGAGAGGUAUGUG	Chr7:142671199-142671221	5678
CR000783	TRBC2	GCUGGCACAGAGGUACUGAG	Chr7:142671208-142671230	5679
CR000784	TRBC2	UGUAUUCACUGCUGGCACAG	Chr7:142671218-142671240	5680
CR000785	TRBC2	GAGCUGUCUGGUUCUGGUAG	Chr7:142791626-142791648	5681
CR000786	TRBC2	AGAGCUGUCUGGUUCUGGUA	Chr7:142791627-142791649	5682
CR000787	TRBC2	GAGAGCUGUCUGGUUCUGGU	Chr7:142791628-142791650	5683
CR000788	TRBC2	CUCUGAGAGCUGUCUGGUUC	Chr7:142791632-142791654	5684
CR000789	TRBC2	GGGUUGCUCUGAGAGCUGUC	Chr7:142791638-142791660	5685
CR000790	TRBC2	GAAAAACGUGUUCCCACCCA	Chr7:142801042-142801064	5686
CR000791	TRBC2	AGGCUUCUACCCCGACCACG	Chr7:142801135-142801157	5687
CR000792	TRBC2	CCGACCACGUGGAGCUGAGC	Chr7:142801146-142801168	5688
CR000793	TRBC2	CACAGACCCGCAGCCCCUCA	Chr7:142801204-142801226	5689
CR000794	TRBC2	UGGGUGGGAACACGUUUUUC	Chr7:142801039-142801061	5690

【０７３５】

【表５－４】

CR000795	TRBC2	CAAACACAGCGACCUUGGGU	Chr7:142801054-142801076	5691
CR000796	TRBC2	UCAAACACAGCGACCUUGGG	Chr7:142801055-142801077	5692
CR000797	TRBC2	GGCUCAAACACAGCGACCUU	Chr7:142801058-142801080	5693
CR000798	TRBC2	UGGCUCAAACACAGCGACCU	Chr7:142801059-142801081	5694
CR000799	TRBC2	CGGGGUAGAAGCCUGUGGCC	Chr7:142801126-142801148	5695
CR000800	TRBC2	GUGGUCGGGGUAGAAGCCUG	Chr7:142801131-142801153	5696
CR000801	TRBC2	AGCUCAGCUCCACGUGGUCG	Chr7:142801144-142801166	5697
CR000802	TRBC2	CAGCUCAGCUCCACGUGGUC	Chr7:142801145-142801167	5698
CR000803	TRBC2	CCAGCUCAGCUCCACGUGGU	Chr7:142801146-142801168	5699
CR000804	TRBC2	GACAGGUUUGGCCCUAUCCU	Chr7:142801362-142801384	5700
CR000805	TRBC2	UGACAGGUUUGGCCCUAUCC	Chr7:142801363-142801385	5701
CR000806	TRBC2	GACGAUCUGGGUGACAGGUU	Chr7:142801374-142801396	5702
CR000807	TRBC2	GCGCUGACGAUCUGGGUGAC	Chr7:142801379-142801401	5703
CR000808	TRBC2	CCCUGUUUUCUUUCAGACUG	Chr7:142801922-142801944	5704
CR000809	TRBC2	AGGAGAGACUCACUUACCGG	Chr7:142801950-142801972	5705
CR000810	TRBC2	AAAAGGAGAGACUCACUUAC	Chr7:142801953-142801975	5706
CR000811	TRBC2	UCAACAGAGUCUUACCAGCA	Chr7:142802092-142802114	5707
CR000812	TRBC2	CAACAGAGUCUUACCAGCAA	Chr7:142802093-142802115	5708
CR000813	TRBC2	AACAGAGUCUUACCAGCAAG	Chr7:142802094-142802116	5709
CR000814	TRBC2	AUCCUCUAUGAGAUCUUGCU	Chr7:142802131-142802153	5710
CR000815	TRBC2	UCCUCUAUGAGAUCUUGCUA	Chr7:142802132-142802154	5711
CR000816	TRBC2	CUAUGAGAUCUUGCUAGGGA	Chr7:142802136-142802158	5712
CR000817	TRBC2	GGCCACCUUGUAUGCCGUGC	Chr7:142802157-142802179	5713
CR000818	TRBC2	GGUCAGUGCCCUCGUGCUGA	Chr7:142802178-142802200	5714
CR000819	TRBC2	UGGCAGACAGGACCCCUUGC	Chr7:142802106-142802128	5715

【０７３６】

【表５－５】

CR000820	TRBC2	CAUAGAGGAUGGUGGCAGAC	Chr7:142802118-142802140	5716
CR000821	TRBC2	CAAGAUCUCAUAGAGGAUGG	Chr7:142802126-142802148	5717
CR000822	TRBC2	UAGCAAGAUCUCAUAGAGGA	Chr7:142802129-142802151	5718
CR000823	TRBC2	UCCCUAGCAAGAUCUCAUAG	Chr7:142802133-142802155	5719

【０７３７】

本発明の多様な態様では、ｇＲＮＡ分子は、上記で列挙したターゲティングドメインを含みうる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ０００８２３のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ０００７９８のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ０００８１０のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ０００８００のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ０００８１５のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ０００８１２のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ０００８１３のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ０００８１６のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ０００８０７のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ０００８１１のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ０００７９１のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ０００８０９のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ０００８１７のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ０００８１９のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ０００８１４のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。このようなｇＲＮＡ分子およびこれらの組合せは、例えば、本明細書で記載される、本発明のＣＲＩＳＰＲ系、方法、および細胞、ならびに他の態様における使用に適する。

【０７３８】

【表６－１】

表 6: ヒト PDCD1 に対する、gRNA のターゲティングドメイン

Id.	標的名	gRNA のターゲティング ドメイン配列	ゲノム情報	配列 番号
CR000824	PDCD1	UCAGGCGGAGGUGAGCGGAA	Chr2:241858873- 241858895	5720
CR000825	PDCD1	CUCAGGCGGAGGUGAGCGGA	Chr2:241858872- 241858894	5721
CR000826	PDCD1	ACUGCUCAGGCGGAGGUGAG	Chr2:241858868- 241858890	5722
CR000827	PDCD1	GCUCACCUCCGCCUGAGCAG	Chr2:241858866- 241858888	5723
CR000828	PDCD1	CUUCUCCACUGCUCAGGCGG	Chr2:241858861- 241858883	5724
CR000829	PDCD1	CAGUGGAGAAGGCGGCACUC	Chr2:241858849- 241858871	5725
CR000830	PDCD1	UGGAGAAGGCGGCACUCUGG	Chr2:241858846- 241858868	5726
CR000831	PDCD1	GGAGAAGGCGGCACUCUGGU	Chr2:241858845- 241858867	5727
CR000832	PDCD1	GAGAAGGCGGCACUCUGGUG	Chr2:241858844- 241858866	5728
CR000833	PDCD1	AGGCGCCCUGGCCAGUCGUC	Chr2:241858797- 241858819	5729
CR000834	PDCD1	GGCGCCCUGGCCAGUCGUCU	Chr2:241858796- 241858818	5730
CR000835	PDCD1	GCCCUGGCCAGUCGUCUGGG	Chr2:241858793- 241858815	5731
CR000836	PDCD1	CACCGCCCAGACGACUGGCC	Chr2:241858791- 241858813	5732
CR000837	PDCD1	UGUAGCACCGCCCAGACGAC	Chr2:241858786- 241858808	5733
CR000838	PDCD1	CGUCUGGGCGGUGCUACAAC	Chr2:241858781- 241858803	5734
CR000839	PDCD1	GUCUGGGCGGUGCUACAACU	Chr2:241858780- 241858802	5735
CR000840	PDCD1	GGGCGGUGCUACAACUGGGC	Chr2:241858776- 241858798	5736
CR000841	PDCD1	CGGUGCUACAACUGGGCUGG	Chr2:241858773- 241858795	5737
CR000842	PDCD1	CACCUACCUAAGAACCAUCC	Chr2:241858750- 241858772	5738
CR000843	PDCD1	GAGAAGGUGGGGGGGUUCCA	Chr2:241852938- 241852960	5739
CR000844	PDCD1	CGGUCACCACGAGCAGGGCU	Chr2:241852915- 241852937	5740
CR000845	PDCD1	UCGGUCACCACGAGCAGGGC	Chr2:241852914- 241852936	5741
CR000846	PDCD1	GCCCUGCUCGUGGUGACCGA	Chr2:241852911- 241852933	5742
CR000847	PDCD1	CCCUUCGGUCACCACGAGCA	Chr2:241852910- 241852932	5743
CR000848	PDCD1	CCCUGCUCGUGGUGACCGAA	Chr2:241852910- 241852932	5744

【０７３９】

【表６－２】

CR000849	PDCD1	CCCCUUCGGUCACCACGAGC	Chr2:241852909-241852931	5745
CR000850	PDCD1	CCUGCUCGUGGUGACCGAAG	Chr2:241852909-241852931	5746
CR000851	PDCD1	GAAGGUGGCGUUGUCCCCUU	Chr2:241852895-241852917	5747
CR000852	PDCD1	GUUGGAGAAGCUGCAGGUGA	Chr2:241852877-241852899	5748
CR000853	PDCD1	CACGAAGCUCUCCGAUGUGU	Chr2:241852859-241852881	5749
CR000854	PDCD1	CGGAGAGCUUCGUGCUAAAC	Chr2:241852850-241852872	5750
CR000855	PDCD1	UCUGGUUGCUGGGGCUCAUG	Chr2:241852825-241852847	5751
CR000856	PDCD1	GCUUGUCCGUCUGGUUGCUG	Chr2:241852816-241852838	5752
CR000857	PDCD1	AGCUUGUCCGUCUGGUUGCU	Chr2:241852815-241852837	5753
CR000858	PDCD1	CAGCUUGUCCGUCUGGUUGC	Chr2:241852814-241852836	5754
CR000859	PDCD1	CAGCAACCAGACGGACAAGC	Chr2:241852813-241852835	5755
CR000860	PDCD1	AGGCGGCCAGCUUGUCCGUC	Chr2:241852807-241852829	5756
CR000861	PDCD1	CUGGCUGCGGUCCUCGGGGA	Chr2:241852787-241852809	5757
CR000862	PDCD1	CGGGCUGGCUGCGGUCCUCG	Chr2:241852783-241852805	5758
CR000863	PDCD1	CCGGGCUGGCUGCGGUCCUC	Chr2:241852782-241852804	5759
CR000864	PDCD1	CCCGAGGACCGCAGCCAGCC	Chr2:241852782-241852804	5760
CR000865	PDCD1	GCCGGGCUGGCUGCGGUCCU	Chr2:241852781-241852803	5761
CR000866	PDCD1	CGGAAGCGGCAGUCCUGGCC	Chr2:241852764-241852786	5762
CR000867	PDCD1	ACGGAAGCGGCAGUCCUGGC	Chr2:241852763-241852785	5763
CR000868	PDCD1	UGACACGGAAGCGGCAGUCC	Chr2:241852759-241852781	5764
CR000869	PDCD1	GCAGUUGUGUGACACGGAAG	Chr2:241852750-241852772	5765
CR000870	PDCD1	CGUGUCACACAACUGCCCAA	Chr2:241852743-241852765	5766
CR000871	PDCD1	GUGUCACACAACUGCCCAAC	Chr2:241852742-241852764	5767
CR000872	PDCD1	AUGUGGAAGUCACGCCCGUU	Chr2:241852728-241852750	5768
CR000873	PDCD1	CAUGUGGAAGUCACGCCCGU	Chr2:241852727-241852749	5769

【０７４０】

【表６－３】

CR000874	PDCD1	GCGUGACUUCCACAUGAGCG	Chr2:241852720-241852742	5770
CR000875	PDCD1	ACUUCCACAUGAGCGUGGUC	Chr2:241852715-241852737	5771
CR000876	PDCD1	CUUCCACAUGAGCGUGGUCA	Chr2:241852714-241852736	5772
CR000877	PDCD1	GGGCCCUGACCACGCUCAUG	Chr2:241852711-241852733	5773
CR000878	PDCD1	ACAUGAGCGUGGUCAGGGCC	Chr2:241852709-241852731	5774
CR000879	PDCD1	AGGGCCCGGCGCAAUGACAG	Chr2:241852695-241852717	5775
CR000880	PDCD1	GGUGCCGCUGUCAUUGCGCC	Chr2:241852691-241852713	5776
CR000881	PDCD1	AGGUGCCGCUGUCAUUGCGC	Chr2:241852690-241852712	5777
CR000882	PDCD1	GACAGCGGCACCUACCUCUG	Chr2:241852680-241852702	5778
CR000883	PDCD1	ACAGCGGCACCUACCUCUGU	Chr2:241852679-241852701	5779
CR000884	PDCD1	CCAGGGAGAUGGCCCCACAG	Chr2:241852666-241852688	5780
CR000885	PDCD1	GAUCUGCGCCUUGGGGGCCA	Chr2:241852649-241852671	5781
CR000886	PDCD1	UGAUCUGCGCCUUGGGGGCC	Chr2:241852648-241852670	5782
CR000887	PDCD1	CUCUUUGAUCUGCGCCUUGG	Chr2:241852643-241852665	5783
CR000888	PDCD1	UCUCUUUGAUCUGCGCCUUG	Chr2:241852642-241852664	5784
CR000889	PDCD1	CUCUCUUUGAUCUGCGCCUU	Chr2:241852641-241852663	5785
CR000890	PDCD1	GCUCUCUUUGAUCUGCGCCU	Chr2:241852640-241852662	5786
CR000891	PDCD1	CGCAGAUCAAAGAGAGCCUG	Chr2:241852634-241852656	5787
CR000892	PDCD1	GCAGAUCAAAGAGAGCCUGC	Chr2:241852633-241852655	5788
CR000893	PDCD1	AGAGCCUGCGGGCAGAGCUC	Chr2:241852622-241852644	5789
CR000894	PDCD1	AGGGUUUGGAACUGGCCGGC	Chr2:241852278-241852300	5790
CR000895	PDCD1	CACCAGGGUUUGGAACUGGC	Chr2:241852274-241852296	5791
CR000896	PDCD1	CGGCCAGUUCCAAACCCUGG	Chr2:241852273-241852295	5792
CR000897	PDCD1	CAACCACCAGGGUUUGGAAC	Chr2:241852270-241852292	5793
CR000898	PDCD1	CAGUUCCAAACCCUGGUGGU	Chr2:241852269-241852291	5794

【０７４１】

【表６－４】

CR000899	PDCD1	CGACACCAACCACCAGGGUU	Chr2:241852264-241852286	5795
CR000900	PDCD1	AACCCUGGUGGUUGGUGUCG	Chr2:241852261-241852283	5796
CR000901	PDCD1	ACCCUGGUGGUUGGUGUCGU	Chr2:241852260-241852282	5797
CR000902	PDCD1	GCCCACGACACCAACCACCA	Chr2:241852259-241852281	5798
CR000903	PDCD1	CGCCCACGACACCAACCACC	Chr2:241852258-241852280	5799
CR000904	PDCD1	CUGGUGGUUGGUGUCGUGGG	Chr2:241852257-241852279	5800
CR000905	PDCD1	UGGUGUCGUGGGCGGCCUGC	Chr2:241852249-241852271	5801
CR000906	PDCD1	GGUGUCGUGGGCGGCCUGCU	Chr2:241852248-241852270	5802
CR000907	PDCD1	GGUGCUGCUAGUCUGGGUCC	Chr2:241852219-241852241	5803
CR000908	PDCD1	UCCUGGCCGUCAUCUGCUCC	Chr2:241852202-241852224	5804
CR000909	PDCD1	CCCGGGAGCAGAUGACGGCC	Chr2:241852201-241852223	5805
CR000910	PDCD1	CCUGGCCGUCAUCUGCUCCC	Chr2:241852201-241852223	5806
CR000911	PDCD1	GACGUUACCUCGUGCGGCCC	Chr2:241852184-241852206	5807
CR000912	PDCD1	UGACGUUACCUCGUGCGGCC	Chr2:241852183-241852205	5808
CR000913	PDCD1	UGGGAUGACGUUACCUCGUG	Chr2:241852178-241852200	5809
CR000914	PDCD1	CUGCAGGGACAAUAGGAGCC	Chr2:241851961-241851983	5810
CR000915	PDCD1	ACAAUAGGAGCCAGGCGCAC	Chr2:241851953-241851975	5811
CR000916	PDCD1	CAGGGGCUGGCCGGUGCGCC	Chr2:241851943-241851965	5812
CR000917	PDCD1	AAAAGAGUGAGACUCACCAG	Chr2:241851926-241851948	5813
CR000918	PDCD1	GAAAAGAGUGAGACUCACCA	Chr2:241851925-241851947	5814
CR000919	PDCD1	GGAAAAGAGUGAGACUCACC	Chr2:241851924-241851946	5815

【０７４２】

本発明の多様な態様では、ｇＲＮＡ分子は、上記で列挙したターゲティングドメインを含みうる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ０００８４７のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ０００９０２のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ０００８５２のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ０００８２６のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ０００９０４のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ０００８３９のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ０００８２８

のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ０００８３５のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ０００８２９のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ０００８７９のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ０００８７０のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ０００８３１のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ０００８４８のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ０００８５５のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ０００８３８のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。このようなｇＲＮＡ分子およびこれらの組合せは、例えば、本明細書で記載される、本発明のＣＲＩＳＰＲ系、方法、および細胞、ならびに他の態様における使用に適する。

【０７４３】

【表７－１】

表 6b. ヒト FKBP1A に対する、gRNA のターゲティングドメイン

ID	標的	鎖	標的配列の位置	gRNA のターゲティングドメイン配列	配列番号
CR002054	FKBP1A	-	Chr20:1393120-1393142	CGCACGCAGGGCUGGGCGUG	6662
CR002055	FKBP1A	-	Chr20:1393119-1393141	GCACGCAGGGCUGGGCGUGA	6663
CR002056	FKBP1A	-	Chr20:1393118-1393140	CACGCAGGGCUGGGCGUGAG	6664
CR002057	FKBP1A	-	Chr20:1393117-1393139	ACGCAGGGCUGGGCGUGAGG	6665
CR002058	FKBP1A	-	Chr20:1393101-1393123	GAGGGGGCGUGCGCGUGCGC	6666
CR002059	FKBP1A	-	Chr20:1393088-1393110	CGUGCGCAGGCGACGCGCCG	6667
CR002060	FKBP1A	-	Chr20:1393081-1393103	AGGCGACGCGCCGAGGUACU	6668
CR002061	FKBP1A	+	Chr20:1393071-1393093	CACGGCUCUGCCUAGUACCU	6669

【０７４４】

【表７－２】

CR002062	FKBP1A	-	Chr20:1393070-1393092	CGAGGUACUAGGCAGAGCCG	6670
CR002063	FKBP1A	-	Chr20:1393057-1393079	AGAGCCGUGGAACCGCCGCC	6671
CR002064	FKBP1A	+	Chr20:1393053-1393075	GCGACCUGGCGGCGGUUCCA	6672
CR002065	FKBP1A	-	Chr20:1393047-1393069	AACCGCCGCCAGGUCGCUGU	6673
CR002066	FKBP1A	+	Chr20:1393045-1393067	GACCAACAGCGACCUGGCGG	6674
CR002067	FKBP1A	+	Chr20:1393042-1393064	GUGGACCAACAGCGACCUGG	6675
CR002068	FKBP1A	+	Chr20:1393039-1393061	GGCGUGGACCAACAGCGACC	6676
CR002069	FKBP1A	+	Chr20:1393023-1393045	GGGCGGCGCGACGGGCGGCG	6677
CR002070	FKBP1A	+	Chr20:1393018-1393040	CGGGCGGGCGGCGCGACGGG	6678
CR002071	FKBP1A	+	Chr20:1393015-1393037	GAGCGGGCGGGCGGCGCGAC	6679
CR002072	FKBP1A	+	Chr20:1393014-1393036	UGAGCGGGCGGGCGGCGCGA	6680
CR002073	FKBP1A	+	Chr20:1393006-1393028	GCGGACGCUGAGCGGGCGGG	6681
CR002074	FKBP1A	+	Chr20:1393003-1393025	GCGGCGGACGCUGAGCGGGC	6682
CR002075	FKBP1A	+	Chr20:1393002-1393024	GGCGGCGGACGCUGAGCGGG	6683
CR002076	FKBP1A	+	Chr20:1392999-1393021	GGCGGCGGCGGACGCUGAGC	6684
CR002077	FKBP1A	+	Chr20:1392998-1393020	UGGCGGCGGCGGACGCUGAG	6685
CR002078	FKBP1A	-	Chr20:1392995-1393017	CUCAGCGUCCGCCGCCGCCA	6686
CR002079	FKBP1A	-	Chr20:1392994-1393016	UCAGCGUCCGCCGCCGCCAU	6687
CR002080	FKBP1A	+	Chr20:1392987-1393009	CUGCACUCCCAUGGCGGCGG	6688
CR002081	FKBP1A	-	Chr20:1392986-1393008	CGCCGCCGCCAUGGGAGUGC	6689
CR002082	FKBP1A	+	Chr20:1392984-1393006	CACCUGCACUCCCAUGGCGG	6690
CR002083	FKBP1A	-	Chr20:1392983-1393005	CGCCGCCAUGGGAGUGCAGG	6691
CR002084	FKBP1A	+	Chr20:1392981-1393003	UUCCACCUGCACUCCCAUGG	6692
CR002085	FKBP1A	+	Chr20:1392978-1393000	GGUUUCCACCUGCACUCCCA	6693
CR002086	FKBP1A	-	Chr20:1392967-1392989	CAGGUGGAAACCAUCUCCCC	6694

【０７４５】

【表７－３】

CR002087	FKBP1A	+	Chr20:1392957-1392979	CUCACCGUCUCCUGGGGAGA	6695
CR002088	FKBP1A	+	Chr20:1392951-1392973	CCACUACUCACCGUCUCCUG	6696
CR002089	FKBP1A	+	Chr20:1392950-1392972	GCCACUACUCACCGUCUCCU	6697
CR002090	FKBP1A	+	Chr20:1392949-1392971	CGCCACUACUCACCGUCUCC	6698
CR002091	FKBP1A	-	Chr20:1392880-1392902	UGCCCGUCUCUGUCUCCUCA	6699
CR002092	FKBP1A	-	Chr20:1392860-1392882	GGGCGCACCUUCCCCAAGCG	6700
CR002093	FKBP1A	+	Chr20:1392853-1392875	GGUCUGGCCGCGCUUGGGGA	6701
CR002094	FKBP1A	+	Chr20:1392849-1392871	CGCAGGUCUGGCCGCGCUUG	6702
CR002095	FKBP1A	+	Chr20:1392848-1392870	ACGCAGGUCUGGCCGCGCUU	6703
CR002096	FKBP1A	+	Chr20:1392847-1392869	CACGCAGGUCUGGCCGCGCU	6704
CR002097	FKBP1A	-	Chr20:1392846-1392868	CAAGCGCGGCCAGACCUGCG	6705
CR002098	FKBP1A	+	Chr20:1392837-1392859	UGUAGUGCACCACGCAGGUC	6706
CR002099	FKBP1A	+	Chr20:1392832-1392854	ACCGGUGUAGUGCACCACGC	6707
CR002100	FKBP1A	+	Chr20:1392814-1392836	CCGCUGGGCCCCCGACUCAC	6708
CR002101	FKBP1A	-	Chr20:1375602-1375624	UUACAGUCGUCUUUUUCACA	6709
CR002102	FKBP1A	-	Chr20:1375588-1375610	UUCACAGGGAUGCUUGAAGA	6710
CR002103	FKBP1A	-	Chr20:1375566-1375588	GAAAGAAAUUUGAUUCCUCC	6711
CR002104	FKBP1A	-	Chr20:1375565-1375587	AAAGAAAUUUGAUUCCUCCC	6712
CR002105	FKBP1A	+	Chr20:1375551-1375573	GGGCUUGUUUCUGUCCCGGG	6713
CR002106	FKBP1A	+	Chr20:1375548-1375570	AAAGGGCUUGUUUCUGUCCC	6714
CR002107	FKBP1A	+	Chr20:1375547-1375569	UAAAGGGCUUGUUUCUGUCC	6715
CR002108	FKBP1A	-	Chr20:1375534-1375556	AAGCCCUUUAAGUUUAUGCU	6716
CR002109	FKBP1A	+	Chr20:1375531-1375553	UUGCCUAGCAUAAACUUAAA	6717
CR002110	FKBP1A	+	Chr20:1375530-1375552	CUUGCCUAGCAUAAACUUAA	6718
CR002111	FKBP1A	-	Chr20:1375526-1375548	UAAGUUUAUGCUAGGCAAGC	6719

【０７４６】

【表７－４】

CR002112	FKBP1A	-	Chr20:1375523-1375545	GUUUAUGCUAGGCAAGCAGG	6720
CR002113	FKBP1A	-	Chr20:1375513-1375535	GGCAAGCAGGAGGUGAUCCG	6721
CR002114	FKBP1A	-	Chr20:1375509-1375531	AGCAGGAGGUGAUCCGAGGC	6722
CR002115	FKBP1A	-	Chr20:1375508-1375530	GCAGGAGGUGAUCCGAGGCU	6723
CR002116	FKBP1A	-	Chr20:1375501-1375523	GUGAUCCGAGGCUGGGAAGA	6724
CR002117	FKBP1A	-	Chr20:1375500-1375522	UGAUCCGAGGCUGGGAAGAA	6725
CR002118	FKBP1A	-	Chr20:1375499-1375521	GAUCCGAGGCUGGGAAGAAG	6726
CR002119	FKBP1A	+	Chr20:1375496-1375518	CAACCCCUUCUUCCCAGCCU	6727
CR002120	FKBP1A	+	Chr20:1375473-1375495	ACAAAUGAGAGAGCAUACCU	6728
CR002121	FKBP1A	+	Chr20:1375472-1375494	AACAAAUGAGAGAGCAUACC	6729
CR002122	FKBP1A	-	Chr20:1372231-1372253	GUUCUUUUCACAGAUGAGUG	6730
CR002123	FKBP1A	-	Chr20:1372230-1372252	UUCUUUUCACAGAUGAGUGU	6731
CR002124	FKBP1A	+	Chr20:1372199-1372221	AUCUGGAGAUAUAGUCAGUU	6732
CR002125	FKBP1A	-	Chr20:1372188-1372210	AUAUCUCCAGAUUAUGCCUA	6733
CR002126	FKBP1A	+	Chr20:1372182-1372204	GUGGCACCAUAGGCAUAAUC	6734
CR002127	FKBP1A	-	Chr20:1372179-1372201	GAUUAUGCCUAUGGUGCCAC	6735
CR002128	FKBP1A	-	Chr20:1372178-1372200	AUUAUGCCUAUGGUGCCACU	6736
CR002129	FKBP1A	+	Chr20:1372172-1372194	UGGGUGCCCAGUGGCACCAU	6737
CR002130	FKBP1A	-	Chr20:1372170-1372192	UAUGGUGCCACUGGGCACCC	6738
CR002131	FKBP1A	+	Chr20:1372163-1372185	GAUGAUGCCUGGGUGCCCAG	6739
CR002132	FKBP1A	+	Chr20:1372153-1372175	CAUGUGGUGGGAUGAUGCCU	6740
CR002133	FKBP1A	+	Chr20:1372152-1372174	GCAUGUGGUGGGAUGAUGCC	6741
CR002134	FKBP1A	+	Chr20:1372141-1372163	AGACGAGAGUGGCAUGUGGU	6742
CR002135	FKBP1A	+	Chr20:1372140-1372162	AAGACGAGAGUGGCAUGUGG	6743
CR002136	FKBP1A	+	Chr20:1372137-1372159	UCGAAGACGAGAGUGGCAUG	6744

【０７４７】

【表７－５】

CR002137	FKBP1A	-	Chr20:1372132-1372154	UGCCACUCUCGUCUUCGAUG	6745
CR002138	FKBP1A	+	Chr20:1372130-1372152	CUCCACAUCGAAGACGAGAG	6746
CR002139	FKBP1A	-	Chr20:1372117-1372139	CGAUGUGGAGCUUCUAAAAC	6747
CR002140	FKBP1A	-	Chr20:1372108-1372130	GCUUCUAAAACUGGAAUGAC	6748
CR002141	FKBP1A	-	Chr20:1372103-1372125	UAAAACUGGAAUGACAGGAA	6749

【０７４８】

本発明の多様な態様では、ｇＲＮＡ分子は、上記で列挙したターゲティングドメインを含みうる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２１００のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２０９７のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２０９１のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２０８５のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２０８６のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２０８９のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２０８８のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２０９５のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２０９６のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２０８０のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２１０９のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２１１２のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２１１０のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２１０８のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２１０４のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２１１５のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２１１６のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２０８７のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２１０７のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２１１３のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。それらの組合せを含む、このようなｇＲＮＡ分子は、例えば、本明細書で記載される、本発明のＣＲＩＳＰＲ系、方法、および細胞、ならびに他の態様における使用に適する。

【０７４９】

【表８－１】

表 6c. ヒト CIITA に対する、gRNA のターゲティングドメイン

Id.	標的	鎖	染色体位置	gRNA のターゲティングドメイン配列	配列番号
CR002939	CIITA	+	Chr16:10877252-10877274	GGCAUCCUUGGGGAAGCUGA	7717
CR002940	CIITA	-	Chr16:10877257-10877279	UCGUGCCCUCAGCUUCCCCA	7718
CR002941	CIITA	+	Chr16:10877259-10877281	UUGGGGAAGCUGAGGGCACG	7719
CR002942	CIITA	+	Chr16:10877262-10877284	GGGAAGCUGAGGGCACGAGG	7720
CR002943	CIITA	+	Chr16:10877263-10877285	GGAAGCUGAGGGCACGAGGA	7721
CR002944	CIITA	+	Chr16:10877264-10877286	GAAGCUGAGGGCACGAGGAG	7722
CR002945	CIITA	+	Chr16:10877278-10877300	GAGGAGGGGCUGCCAGACUC	7723
CR002946	CIITA	+	Chr16:10877279-10877301	AGGAGGGGCUGCCAGACUCC	7724
CR002947	CIITA	-	Chr16:10877290-10877312	AGGCAGCAGCUCCCGGAGUC	7725
CR002948	CIITA	+	Chr16:10877292-10877314	AGACUCCGGGAGCUGCUGCC	7726
CR002949	CIITA	+	Chr16:10877296-10877318	UCCGGGAGCUGCUGCCUGGC	7727
CR002950	CIITA	+	Chr16:10877297-10877319	CCGGGAGCUGCUGCCUGGCU	7728
CR002951	CIITA	-	Chr16:10877297-10877319	CCCAGCCAGGCAGCAGCUCC	7729
CR002952	CIITA	-	Chr16:10877310-10877332	AUUGUGUAGGAAUCCCAGCC	7730
CR002953	CIITA	+	Chr16:10877321-10877343	UUCCUACACAAUGCGUUGCC	7731
CR002954	CIITA	-	Chr16:10877323-10877345	AGCCAGGCAACGCAUUGUGU	7732
CR002955	CIITA	+	Chr16:10877337-10877359	UGCCUGGCUCCACGCCCUGC	7733
CR002956	CIITA	+	Chr16:10877338-	GCCUGGCUCCACGCCC	7734

【０７５０】

【表８－２】

			10877360	UGCU	
CR002957	CIITA	-	Chr16:10877339-10877361	ACCCAGCAGGGCGUGGAGCC	7735
CR002958	CIITA	-	Chr16:10877346-10877368	AGGUAGGACCCAGCAGGGCG	7736
CR002959	CIITA	-	Chr16:10877351-10877373	CUGACAGGUAGGACCCAGCA	7737
CR002960	CIITA	-	Chr16:10877352-10877374	UCUGACAGGUAGGACCCAGC	7738
CR002961	CIITA	+	Chr16:10895283-10895305	CAGCUCACAGUGUGCCACCA	7739
CR002962	CIITA	+	Chr16:10895289-10895311	ACAGUGUGCCACCAUGGAGU	7740
CR002963	CIITA	+	Chr16:10895290-10895312	CAGUGUGCCACCAUGGAGUU	7741
CR002964	CIITA	+	Chr16:10895291-10895313	AGUGUGCCACCAUGGAGUUG	7742
CR002965	CIITA	-	Chr16:10895297-10895319	UAGGGGCCCCAACUCCAUGG	7743
CR002966	CIITA	-	Chr16:10895300-10895322	UUCUAGGGGCCCCAACUCCA	7744
CR002967	CIITA	+	Chr16:10895302-10895324	AUGGAGUUGGGGCCCCUAGA	7745
CR002968	CIITA	+	Chr16:10895305-10895327	GAGUUGGGGCCCCUAGAAGG	7746
CR002969	CIITA	+	Chr16:10895313-10895335	GCCCCUAGAAGGUGGCUACC	7747
CR002970	CIITA	-	Chr16:10895314-10895336	UCCAGGUAGCCACCUUCUAG	7748
CR002971	CIITA	-	Chr16:10895315-10895337	CUCCAGGUAGCCACCUUCUA	7749
CR002972	CIITA	-	Chr16:10895316-10895338	GCUCCAGGUAGCCACCUUCU	7750
CR002973	CIITA	-	Chr16:10895331-10895353	CAUCGCUGUUAAGAAGCUCC	7751
CR002974	CIITA	-	Chr16:10895358-10895380	AGAAGUGGUAGAGGCACAGG	7752
CR002975	CIITA	-	Chr16:10895359-10895381	UAGAAGUGGUAGAGGCACAG	7753
CR002976	CIITA	-	Chr16:10895360-10895382	AUAGAAGUGGUAGAGGCACA	7754
CR002977	CIITA	-	Chr16:10895361-10895383	CAUAGAAGUGGUAGAGGCAC	7755
CR002978	CIITA	-	Chr16:10895367-10895389	UCUGGUCAUAGAAGUGGUAG	7756
CR002979	CIITA	+	Chr16:10895370-10895392	CUACCACUUCUAUGACCAGA	7757
CR002980	CIITA	-	Chr16:10895373-10895395	GGUCCAUCUGGUCAUAGAAG	7758

【０７５１】

【表８－３】

CR002981	CIITA	+	Chr16:10895376-10895398	CUUCUAUGACCAGAUGGACC	7759
CR002982	CIITA	+	Chr16:10895380-10895402	UAUGACCAGAUGGACCUGGC	7760
CR002983	CIITA	-	Chr16:10895385-10895407	CUUCUCCAGCCAGGUCCAUC	7761
CR002984	CIITA	-	Chr16:10895394-10895416	CAAUCUCUUCUUCUCCAGCC	7762
CR002985	CIITA	-	Chr16:10895671-10895693	CAGUUGAUGGUGUCUGUGUC	7763
CR002986	CIITA	-	Chr16:10895672-10895694	GCAGUUGAUGGUGUCUGUGU	7764
CR002987	CIITA	-	Chr16:10895684-10895706	GCUGAACUGGUCGCAGUUGA	7765
CR002988	CIITA	+	Chr16:10895687-10895709	UCAACUGCGACCAGUUCAGC	7766
CR002989	CIITA	-	Chr16:10895697-10895719	CACACAACAGCCUGCUGAAC	7767
CR002990	CIITA	+	Chr16:10895703-10895725	CAGCAGGCUGUUGUGUGACA	7768
CR002991	CIITA	+	Chr16:10895707-10895729	AGGCUGUUGUGUGACAUGGA	7769
CR002992	CIITA	+	Chr16:10895723-10895745	UGGAAGGUGAUGAAGAGACC	7770
CR002993	CIITA	+	Chr16:10895724-10895746	GGAAGGUGAUGAAGAGACCA	7771
CR002994	CIITA	+	Chr16:10895727-10895749	AGGUGAUGAAGAGACCAGGG	7772
CR002995	CIITA	-	Chr16:10895741-10895763	GAUAUUGGCAUAAGCCUCCC	7773
CR002996	CIITA	-	Chr16:10895756-10895778	AGGUGCUUCCUCACCGAUAU	7774
CR002997	CIITA	+	Chr16:10898674-10898696	ACUGGACCAGUAUGUCUUCC	7775
CR002998	CIITA	-	Chr16:10898680-10898702	GGGAGUCCUGGAAGACAUAC	7776
CR002999	CIITA	+	Chr16:10898686-10898708	UGUCUUCCAGGACUCCCAGC	7777
CR003000	CIITA	+	Chr16:10898689-10898711	CUUCCAGGACUCCCAGCUGG	7778
CR003001	CIITA	+	Chr16:10898690-10898712	UUCCAGGACUCCCAGCUGGA	7779
CR003002	CIITA	-	Chr16:10898692-10898714	GGCCCUCCAGCUGGGAGUCC	7780
CR003003	CIITA	-	Chr16:10898700-10898722	CUUGCUCAGGCCCUCCAGCU	7781
CR003004	CIITA	-	Chr16:10898701-10898723	CCUUGCUCAGGCCCUCCAGC	7782
CR003005	CIITA	+	Chr16:10898701-10898723	CCAGCUGGAGGGCCUGAGCA	7783

【０７５２】

【表８－４】

CR003006	CIITA	-	Chr16:10898713-10898735	UACUGAAAAUGUCCUUGCUC	7784
CR003007	CIITA	+	Chr16:10898930-10898952	AUAGGACCAGAUGAAGUGAU	7785
CR003008	CIITA	-	Chr16:10898936-10898958	CUCUCACCGAUCACUUCAUC	7786
CR003009	CIITA	+	Chr16:10898941-10898963	UGAAGUGAUCGGUGAGAGUA	7787
CR003010	CIITA	+	Chr16:10898960-10898982	AUGGAGAUGCCAGCAGAAGU	7788
CR003011	CIITA	+	Chr16:10898961-10898983	UGGAGAUGCCAGCAGAAGUU	7789
CR003012	CIITA	-	Chr16:10898969-10898991	CUUUUCUGCCCAACUUCUGC	7790
CR003013	CIITA	-	Chr16:10901514-10901536	UGCCGGAAGCUCCUCUGGGA	7791
CR003014	CIITA	-	Chr16:10901518-10901540	GGUCUGCCGGAAGCUCCUCU	7792
CR003015	CIITA	-	Chr16:10901519-10901541	AGGUCUGCCGGAAGCUCCUC	7793
CR003016	CIITA	+	Chr16:10901529-10901551	UUCCGGCAGACCUGAAGCAC	7794
CR003017	CIITA	-	Chr16:10901531-10901553	UUCCAGUGCUUCAGGUCUGC	7795
CR003018	CIITA	+	Chr16:10902040-10902062	GAGCCCCCCACUGUGGUGAC	7796
CR003019	CIITA	-	Chr16:10902043-10902065	CUGCCAGUCACCACAGUGGG	7797
CR003020	CIITA	-	Chr16:10902044-10902066	ACUGCCAGUCACCACAGUGG	7798
CR003021	CIITA	-	Chr16:10902045-10902067	GACUGCCAGUCACCACAGUG	7799
CR003022	CIITA	-	Chr16:10902046-10902068	AGACUGCCAGUCACCACAGU	7800
CR003023	CIITA	-	Chr16:10902047-10902069	GAGACUGCCAGUCACCACAG	7801
CR003024	CIITA	+	Chr16:10902054-10902076	GGUGACUGGCAGUCUCCUAG	7802
CR003025	CIITA	+	Chr16:10902055-10902077	GUGACUGGCAGUCUCCUAGU	7803
CR003026	CIITA	-	Chr16:10902069-10902091	AGUCGCUCACUGGUCCCACU	7804

【０７５３】

本発明の多様な態様では、ｇＲＮＡ分子は、上記で列挙したターゲティングドメインを含みうる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９３９のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９４０のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９４１のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９４２のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９４３のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９４４のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９４５

のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９４６のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９４７のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９４８のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９４９のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９５０のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９５１のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９５２のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９５３のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９５４のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９５５のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９５６のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９５７のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９５８のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９５９のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９６０のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９６１のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９６２のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９６３のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９６４のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９６５のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９６６のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９６７のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９６８のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９６９のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９７０のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９７１のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９７２のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９７３のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９７４のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９７５のターゲティングドメインを含む、例えば、

これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９７６のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９７７のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９７８のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９７９のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９８０のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９８１のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９８２のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９８３のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９８４のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９８５のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９８６のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９８７のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９８８のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９８９のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９９０のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９９１のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９９２のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９９３のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９９４のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９９５のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９９６のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９９７のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９９８のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００２９９９のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００３０００のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００３００１のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００３００２のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００３００３のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００３００４のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００３００５のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明の

ｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００３００６のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００３００７のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００３００８のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００３００９のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００３０１０のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００３０１１のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００３０１２のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００３０１３のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００３０１４のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００３０１５のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００３０１６のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００３０１７のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００３０１８のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００３０１９のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００３０２０のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００３０２１のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００３０２２のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００３０２３のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００３０２４のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００３０２５のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡのターゲティングドメインは、ＣＲ００３０２６のターゲティングドメインを含む、例えば、これからなる。このようなｇＲＮＡ分子およびこれらの組合せは、例えば、本明細書で記載される、本発明のＣＲＩＳＰＲ系、方法、および細胞、ならびに他の態様における使用に適する。

【０７５４】

【表９－１】

表6d. NK阻害性分子の例示的な標的である、ヒトLILRB1に対するターゲティングドメイン。

Id.	標的	領域	鎖	染色体位置	gRNAのターゲティングドメイン配列	配列番号
10859_2_1	LILRB1	エクソン	+	chr19:54630390-54630410	UAAAAAGGGGAAGUUAAGAG	10090
10859_2_2	LILRB1	エクソン	+	chr19:54630399-54630419	GAAGUUAAGAGGGGACUAUU	10091
10859_2_23	LILRB1	エクソン	+	chr19:54630503-54630523	CUGCCACACGCAGCUCAGCC	10092
10859_2_24	LILRB1	エクソン	+	chr19:54630504-54630524	UGCCACACGCAGCUCAGCCU	10093
10859_2_25	LILRB1	エクソン	+	chr19:54630507-54630527	CACACGCAGCUCAGCCUGGG	10094
10859_2_29	LILRB1	エクソン	+	chr19:54630560-54630580	AUCUGAGUCUGCCUGCAGCA	10095
10859_2_31	LILRB1	エクソン	+	chr19:54630566-54630586	GUCUGCCUGCAGCAUGGACC	10096
10859_2_32	LILRB1	エクソン	+	chr19:54630567-54630587	UCUGCCUGCAGCAUGGACCU	10097
10859_2_35	LILRB1	エクソン	+	chr19:54630589-54630609	GUCUUCCCUGAAGCAUCUCC	10098
10859_2_36	LILRB1	エクソン	+	chr19:54630590-54630610	UCUUCCCUGAAGCAUCUCCA	10099
10859_2_39	LILRB1	エクソン	+	chr19:54630594-54630614	CCCUGAAGCAUCUCCAGGGC	10100
10859_	LILRB	エクソン	+	chr19:5463059	UGAAGCAUCUCCAGGGC	10101

【０７５５】

【表９－２】

2_42	1			7-54630617	UGG	
10859_2_44	LILRB1	エクソン	+	chr19:54630598-54630618	GAAGCAUCUCCAGGGCUGGA	10102
10859_2_45	LILRB1	エクソン	+	chr19:54630611-54630631	GGCUGGAGGGACGACUGCCA	10103
10859_2_47	LILRB1	エクソン	+	chr19:54630616-54630636	GAGGGACGACUGCCAUGGUA	10104
10859_2_58	LILRB1	エクソン	-	chr19:54630436-54630456	CUUUCUUGACACUGGAUUGU	10105
10859_2_60	LILRB1	エクソン	-	chr19:54630437-54630457	UCUUUCUUGACACUGGAUUG	10106
10859_2_62	LILRB1	エクソン	-	chr19:54630444-54630464	GUUGACUUCUUUCUUGACAC	10107
10859_2_65	LILRB1	エクソン	-	chr19:54630474-54630494	AAGAGAAAUGCAGGGAAAUA	10108
10859_2_67	LILRB1	エクソン	-	chr19:54630475-54630495	GAAGAGAAAUGCAGGGAAAU	10109
10859_2_70	LILRB1	エクソン	-	chr19:54630482-54630502	GAGCACAGAAGAGAAAUGCA	10110
10859_2_72	LILRB1	エクソン	-	chr19:54630483-54630503	UGAGCACAGAAGAGAAAUGC	10111
10859_2_80	LILRB1	エクソン	-	chr19:54630509-54630529	CGCCCAGGCUGAGCUGCGUG	10112
10859_2_82	LILRB1	エクソン	-	chr19:54630524-54630544	CGCAUCUGGCUGUGCCGCCC	10113
10859_2_83	LILRB1	エクソン	-	chr19:54630538-54630558	GCAGAGACGCAUCUCGCAUC	10114
10859_2_85	LILRB1	エクソン	-	chr19:54630574-54630594	AAGACCCAGGUCCAUGCUGC	10115
10859_2_87	LILRB1	エクソン	-	chr19:54630587-54630607	AGAUGCUUCAGGGAAGACCC	10116
10859_2_88	LILRB1	エクソン	-	chr19:54630597-54630617	CCAGCCCUGGAGAUGCUUCA	10117
10859_2_90	LILRB1	エクソン	-	chr19:54630598-54630618	UCCAGCCCUGGAGAUGCUUC	10118
10859_2_94	LILRB1	エクソン	-	chr19:54630610-54630630	GGCAGUCGUCCCUCCAGCCC	10119
10859_2_98	LILRB1	エクソン	-	chr19:54630631-54630651	GUGUUGUGGGGUCCUUACCA	10120
10859_3_3	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631010-54631030	UCUCUAUCCUGCCAGCACCG	10121
10859_3_4	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631011-54631031	CUCUAUCCUGCCAGCACCGA	10122
10859_3_7	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631032-54631052	GGCUCAUCCAUCCACAGAGC	10123
10859_3_8	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631033-54631053	GCUCAUCCAUCCACAGAGCA	10124
10859_3_10	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631039-54631059	CCAUCCACAGAGCAGGGCAG	10125

【０７５６】

【表９－３】

10859_3_12	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631040-54631060	CAUCCACAGAGCAGGGCAGU	10126
10859_3_15	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631043-54631063	CCACAGAGCAGGGCAGUGGG	10127
10859_3_17	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631069-54631089	CGCCAUGACCCCCAUCCUCA	10128
10859_3_18	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631085-54631105	CUCACGGUCCUGAUCUGUCU	10129
10859_3_24	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631101-54631121	GUCUCGGUGAGAUUUGAAGA	10130
10859_3_25	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631104-54631124	UCGGUGAGAUUUGAAGAAGG	10131
10859_3_28	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631020-54631040	GAUGAGCCCUCGGUGCUGGC	10132
10859_3_30	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631024-54631044	GAUGGAUGAGCCCUCGGUGC	10133
10859_3_31	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631030-54631050	UCUGUGGAUGGAUGAGCCCU	10134
10859_3_33	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631042-54631062	CCACUGCCCUGCUCUGUGGA	10135
10859_3_35	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631046-54631066	CCUCCCACUGCCCUGCUCUG	10136
10859_3_37	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631074-54631094	GACCGUGAGGAUGGGGGUCA	10137
10859_3_38	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631080-54631100	GAUCAGGACCGUGAGGAUGG	10138
10859_3_39	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631081-54631101	AGAUCAGGACCGUGAGGAUG	10139
10859_3_40	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631082-54631102	CAGAUCAGGACCGUGAGGAU	10140
10859_3_42	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631083-54631103	ACAGAUCAGGACCGUGAGGA	10141
10859_3_45	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631087-54631107	CGAGACAGAUCAGGACCGUG	10142
10859_3_50	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631096-54631116	AAAUCUCACCGAGACAGAUC	10143
10859_4_3	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631259-54631279	CUCUCUUCCAGGGCUGAGUC	10144
10859_4_4	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631260-54631280	UCUCUUCCAGGGCUGAGUCU	10145
10859_4_7	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631267-54631287	CAGGGCUGAGUCUGGGCCCC	10146
10859_4_8	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631280-54631300	GGGCCCCCGGACCCACGUGC	10147
10859_4_9	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631284-54631304	CCCCGGACCCACGUGCAGGC	10148
10859_4_11	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631255-54631275	CAGCCCUGGAAGAGAGUUCC	10149
10859_4_15	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631269-54631289	CGGGGGCCCAGACUCAGCCC	10150

【０７５７】

【表９－４】

10859_4_17	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631286-54631306	CUGCCUGCACGUGGGUCCGG	10151
10859_4_18	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631287-54631307	CCUGCCUGCACGUGGGUCCG	10152
10859_4_20	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631288-54631308	ACCUGCCUGCACGUGGGUCC	10153
10859_4_21	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631289-54631309	CACCUGCCUGCACGUGGGUC	10154
10859_4_24	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631294-54631314	AGACUCACCUGCCUGCACGU	10155
10859_4_25	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631295-54631315	CAGACUCACCUGCCUGCACG	10156
10859_5_5	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631502-54631522	ACCUCCCCAAGCCCACCCUC	10157
10859_5_6	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631503-54631523	CCUCCCCAAGCCCACCCUCU	10158
10859_5_8	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631513-54631533	CCCACCCUCUGGGCUGAACC	10159
10859_5_10	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631530-54631550	ACCAGGCUCUGUGAUCACCC	10160
10859_5_12	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631531-54631551	CCAGGCUCUGUGAUCACCCA	10161
10859_5_15	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631532-54631552	CAGGCUCUGUGAUCACCCAG	10162
10859_5_16	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631550-54631570	AGGGGAGUCCUGUGACCCUC	10163
10859_5_19	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631557-54631577	UCCUGUGACCCUCAGGUGUC	10164
10859_5_20	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631558-54631578	CCUGUGACCCUCAGGUGUCA	10165
10859_5_22	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631559-54631579	CUGUGACCCUCAGGUGUCAG	10166
10859_5_24	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631560-54631580	UGUGACCCUCAGGUGUCAGG	10167
10859_5_25	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631561-54631581	GUGACCCUCAGGUGUCAGGG	10168
10859_5_28	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631566-54631586	CCUCAGGUGUCAGGGGGGCC	10169
10859_5_30	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631575-54631595	UCAGGGGGGCCAGGAGACCC	10170
10859_5_38	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631613-54631633	GAGAAAAGAAAACAGCACCC	10171
10859_5_40	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631622-54631642	AAACAGCACCCUGGAUUACA	10172
10859_5_42	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631632-54631652	CUGGAUUACACGGAUCCCAC	10173
10859_5_48	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631647-54631667	CCCACAGGAGCUUGUGAAGA	10174
10859_5_49	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631648-54631668	CCACAGGAGCUUGUGAAGAA	10175

【０７５８】

【表９－５】

10859_5_53	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631676-54631696	UCCCCAUCCCAUCCAUCACC	10176
10859_5_54	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631677-54631697	CCCCAUCCCAUCCAUCACCU	10177
10859_5_58	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631687-54631707	UCCAUCACCUGGGAACACAC	10178
10859_5_59	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631688-54631708	CCAUCACCUGGGAACACACA	10179
10859_5_60	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631691-54631711	UCACCUGGGAACACACAGGG	10180
10859_5_61	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631708-54631728	GGGCGGUAUCGCUGUUACUA	10181
10859_5_62	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631723-54631743	UACUAUGGUAGCGACACUGC	10182
10859_5_68	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631749-54631769	CUCAGAGAGCAGUGACCCCC	10183
10859_5_69	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631755-54631775	GAGCAGUGACCCCCUGGAGC	10184
10859_5_70	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631758-54631778	CAGUGACCCCCUGGAGCUGG	10185
10859_5_71	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631765-54631785	CCCCUGGAGCUGGUGGUGAC	10186
10859_5_75	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631781-54631801	UGACAGGUGAGCUGACACUC	10187
10859_5_76	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631782-54631802	GACAGGUGAGCUGACACUCA	10188
10859_5_77	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631783-54631803	ACAGGUGAGCUGACACUCAG	10189
10859_5_79	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631486-54631506	AGGUGCCCUGGAAGGAAAUC	10190
10859_5_82	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631494-54631514	GCUUGGGGAGGUGCCCUGGA	10191
10859_5_85	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631498-54631518	GUGGGCUUGGGGAGGUGCCC	10192
10859_5_89	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631506-54631526	CCCAGAGGGUGGGCUUGGGG	10193
10859_5_90	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631509-54631529	CAGCCCAGAGGGUGGGCUUG	10194
10859_5_92	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631510-54631530	UCAGCCCAGAGGGUGGGCUU	10195
10859_5_95	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631511-54631531	UUCAGCCCAGAGGGUGGGCU	10196
10859_5_97	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631516-54631536	CCUGGUUCAGCCCAGAGGGU	10197
10859_5_98	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631517-54631537	GCCUGGUUCAGCCCAGAGGG	10198
10859_5_100	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631520-54631540	AGAGCCUGGUUCAGCCCAGA	10199
10859_5_101	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631521-54631541	CAGAGCCUGGUUCAGCCCAG	10200

【０７５９】

【表９－６】

10859_5_104	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631534-54631554	CCCUGGGUGAUCACAGAGCC	10201
10859_5_106	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631550-54631570	GAGGGUCACAGGACUCCCCU	10202
10859_5_107	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631551-54631571	UGAGGGUCACAGGACUCCCC	10203
10859_5_109	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631561-54631581	CCCUGACACCUGAGGGUCAC	10204
10859_5_111	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631568-54631588	CUGGCCCCCCUGACACCUGA	10205
10859_5_112	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631569-54631589	CCUGGCCCCCCUGACACCUG	10206
10859_5_115	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631587-54631607	GACGGUACUCCUGGGUCUCC	10207
10859_5_119	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631595-54631615	UCUAUAUAGACGGUACUCCU	10208
10859_5_120	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631596-54631616	CUCUAUAUAGACGGUACUCC	10209
10859_5_125	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631605-54631625	UUUUCUUUUCUCUAUAUAGA	10210
10859_5_126	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631633-54631653	UGUGGGAUCCGUGUAAUCCA	10211
10859_5_127	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631634-54631654	CUGUGGGAUCCGUGUAAUCC	10212
10859_5_131	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631650-54631670	CCUUCUUCACAAGCUCCUGU	10213
10859_5_132	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631651-54631671	CCCUUCUUCACAAGCUCCUG	10214
10859_5_135	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631674-54631694	UGAUGGAUGGGAUGGGGAAC	10215
10859_5_137	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631680-54631700	CCCAGGUGAUGGAUGGGAUG	10216
10859_5_140	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631681-54631701	UCCCAGGUGAUGGAUGGGAU	10217
10859_5_141	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631682-54631702	UUCCCAGGUGAUGGAUGGGA	10218
10859_5_144	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631686-54631706	UGUGUUCCCAGGUGAUGGAU	10219
10859_5_146	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631687-54631707	GUGUGUUCCCAGGUGAUGGA	10220
10859_5_148	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631691-54631711	CCCUGUGUGUUCCCAGGUGA	10221
10859_5_150	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631697-54631717	AUACCGCCCUGUGUGUUCCC	10222
10859_5_151	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631749-54631769	GGGGGUCACUGCUCUCUGAG	10223
10859_5_153	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631767-54631787	CUGUCACCACCAGCUCCAGG	10224
10859_5_154	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631768-54631788	CCUGUCACCACCAGCUCCAG	10225

【０７６０】

【表９－７】

10859_5_155	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631769-54631789	ACCUGUCACCACCAGCUCCA	10226
10859_5_157	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631770-54631790	CACCUGUCACCACCAGCUCC	10227
10859_6_2	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631956-54631976	CUCAGCCCAGCCCAGCCCCG	10228
10859_6_6	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631966-54631986	CCCAGCCCCGUGGUGAACUC	10229
10859_6_8	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631969-54631989	AGCCCCGUGGUGAACUCAGG	10230
10859_6_10	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631970-54631990	GCCCCGUGGUGAACUCAGGA	10231
10859_6_12	LILRB1	エクソン	+	chr19:54631998-54632018	AACCCUCCAGUGUGACUCAC	10232
10859_6_13	LILRB1	エクソン	+	chr19:54632001-54632021	CCUCCAGUGUGACUCACAGG	10233
10859_6_14	LILRB1	エクソン	+	chr19:54632011-54632031	GACUCACAGGUGGCAUUUGA	10234
10859_6_17	LILRB1	エクソン	+	chr19:54632028-54632048	UGAUGGCUUCAUUCUGUGUA	10235
10859_6_21	LILRB1	エクソン	+	chr19:54632032-54632052	GGCUUCAUUCUGUGUAAGGA	10236
10859_6_29	LILRB1	エクソン	+	chr19:54632080-54632100	AACUCCCAGCCCCAUGCCCG	10237
10859_6_30	LILRB1	エクソン	+	chr19:54632081-54632101	ACUCCCAGCCCCAUGCCCGU	10238
10859_6_32	LILRB1	エクソン	+	chr19:54632106-54632126	GUCCCGCGCCAUCUUCUCCG	10239
10859_6_33	LILRB1	エクソン	+	chr19:54632107-54632127	UCCCGCGCCAUCUUCUCCGU	10240
10859_6_37	LILRB1	エクソン	+	chr19:54632129-54632149	GCCCCGUGAGCCCGAGUCGC	10241
10859_6_38	LILRB1	エクソン	+	chr19:54632132-54632152	CCGUGAGCCCGAGUCGCAGG	10242
10859_6_39	LILRB1	エクソン	+	chr19:54632135-54632155	UGAGCCCGAGUCGCAGGUGG	10243
10859_6_40	LILRB1	エクソン	+	chr19:54632141-54632161	CGAGUCGCAGGUGGUGGUAC	10244
10859_6_44	LILRB1	エクソン	+	chr19:54632177-54632197	ACUCGAACUCUCCCUAUGAG	10245
10859_6_46	LILRB1	エクソン	+	chr19:54632199-54632219	GUCUCUACCCAGUGAUCUCC	10246
10859_6_48	LILRB1	エクソン	+	chr19:54632208-54632228	CAGUGAUCUCCUGGAGCUCC	10247
10859_6_49	LILRB1	エクソン	+	chr19:54632215-54632235	CUCCUGGAGCUCCUGGUCCU	10248
10859_6_53	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631921-54631941	UAGGCUCCUAGGAGAGAAGG	10249
10859_6_57	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631924-54631944	AUGUAGGCUCCUAGGAGAGA	10250

【０７６１】

【表９－８】

10859_6_62	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631932-54631952	UGGGUUUGAUGUAGGCUCCU	10251
10859_6_65	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631940-54631960	UGAGAGGGUGGGUUUGAUGU	10252
10859_6_66	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631951-54631971	CUGGGCUGGGCUGAGAGGGU	10253
10859_6_67	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631952-54631972	GCUGGGCUGGGCUGAGAGGG	10254
10859_6_69	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631955-54631975	GGGGCUGGGCUGGGCUGAGA	10255
10859_6_70	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631956-54631976	CGGGGCUGGGCUGGGCUGAG	10256
10859_6_75	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631964-54631984	GUUCACCACGGGGCUGGGCU	10257
10859_6_76	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631965-54631985	AGUUCACCACGGGGCUGGGC	10258
10859_6_79	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631969-54631989	CCUGAGUUCACCACGGGGCU	10259
10859_6_80	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631970-54631990	UCCUGAGUUCACCACGGGGC	10260
10859_6_83	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631974-54631994	UCCCUCCUGAGUUCACCACG	10261
10859_6_84	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631975-54631995	UUCCCUCCUGAGUUCACCAC	10262
10859_6_85	LILRB1	エクソン	-	chr19:54631976-54631996	AUUCCCUCCUGAGUUCACCA	10263
10859_6_89	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632003-54632023	CACCUGUGAGUCACACUGGA	10264
10859_6_90	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632004-54632024	CCACCUGUGAGUCACACUGG	10265
10859_6_92	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632007-54632027	AUGCCACCUGUGAGUCACAC	10266
10859_6_104	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632070-54632090	GCUGGGAGUUCAGGCAUUGU	10267
10859_6_105	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632071-54632091	GGCUGGGAGUUCAGGCAUUG	10268
10859_6_107	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632079-54632099	GGGCAUGGGGCUGGGAGUUC	10269
10859_6_108	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632087-54632107	CGACCCACGGGCAUGGGGCU	10270
10859_6_110	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632088-54632108	ACGACCCACGGGCAUGGGGC	10271
10859_6_113	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632092-54632112	CGGGACGACCCACGGGCAUG	10272
10859_6_114	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632093-54632113	GCGGGACGACCCACGGGCAU	10273
10859_6_116	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632094-54632114	CGCGGGACGACCCACGGGCA	10274
10859_6_118	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632099-54632119	GAUGGCGCGGGACGACCCAC	10275

【０７６２】

【表９－９】

10859_6_119	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632100-54632120	AGAUGGCGCGGGACGACCCA	10276
10859_6_121	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632111-54632131	GCCCACGGAGAAGAUGGCGC	10277
10859_6_123	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632112-54632132	GGCCCACGGAGAAGAUGGCG	10278
10859_6_125	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632117-54632137	CACGGGGCCCACGGAGAAGA	10279
10859_6_129	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632126-54632146	ACUCGGGCUCACGGGGCCCA	10280
10859_6_131	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632133-54632153	ACCUGCGACUCGGGCUCACG	10281
10859_6_132	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632134-54632154	CACCUGCGACUCGGGCUCAC	10282
10859_6_133	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632135-54632155	CCACCUGCGACUCGGGCUCA	10283
10859_6_136	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632142-54632162	UGUACCACCACCUGCGACUC	10284
10859_6_137	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632143-54632163	CUGUACCACCACCUGCGACU	10285
10859_6_143	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632191-54632211	CUGGGUAGAGACCACUCAUA	10286
10859_6_144	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632192-54632212	ACUGGGUAGAGACCACUCAU	10287
10859_6_148	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632209-54632229	AGGAGCUCCAGGAGAUCACU	10288
10859_6_149	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632210-54632230	CAGGAGCUCCAGGAGAUCAC	10289
10859_6_154	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632220-54632240	CACCUAGGACCAGGAGCUCC	10290
10859_6_156	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632229-54632249	UGAAUUUCUCACCUAGGACC	10291
10859_6_159	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632235-54632255	AUGCUGUGAAUUUCUCACCU	10292
10859_7_7	LILRB1	エクソン	+	chr19:54632477-54632497	CCAUCACUCUCAGUGCAGCC	10293
10859_7_8	LILRB1	エクソン	+	chr19:54632488-54632508	AGUGCAGCCAGGUCCUAUCG	10294
10859_7_12	LILRB1	エクソン	+	chr19:54632497-54632517	AGGUCCUAUCGUGGCCCCUG	10295
10859_7_13	LILRB1	エクソン	+	chr19:54632519-54632539	GAGACCCUGACUCUGCAGUG	10296
10859_7_14	LILRB1	エクソン	+	chr19:54632531-54632551	CUGCAGUGUGGCUCUGAUGC	10297
10859_7_16	LILRB1	エクソン	+	chr19:54632557-54632577	CAACAGAUUUGUUCUGUAUA	10298
10859_7_18	LILRB1	エクソン	+	chr19:54632561-54632581	AGAUUUGUUCUGUAUAAGGA	10299
10859_7_21	LILRB1	エクソン	+	chr19:54632562-54632582	GAUUUGUUCUGUAUAAGGAC	10300

【０７６３】

【表９－１０】

10859_7_23	LILRB1	エクソン	+	chr19:54632563-54632583	AUUUGUUCUGUAUAAGGACG	10301
10859_7_27	LILRB1	エクソン	+	chr19:54632588-54632608	CGUGACUUCCUUCAGCUCGC	10302
10859_7_30	LILRB1	エクソン	+	chr19:54632602-54632622	GCUCGCUGGCGCACAGCCCC	10303
10859_7_32	LILRB1	エクソン	+	chr19:54632606-54632626	GCUGGCGCACAGCCCCAGGC	10304
10859_7_33	LILRB1	エクソン	+	chr19:54632607-54632627	CUGGCGCACAGCCCCAGGCU	10305
10859_7_34	LILRB1	エクソン	+	chr19:54632617-54632637	GCCCCAGGCUGGGCUCUCCC	10306
10859_7_36	LILRB1	エクソン	+	chr19:54632632-54632652	CUCCCAGGCCAACUUCACCC	10307
10859_7_37	LILRB1	エクソン	+	chr19:54632633-54632653	UCCCAGGCCAACUUCACCCU	10308
10859_7_42	LILRB1	エクソン	+	chr19:54632654-54632674	GGCCCUGUGAGCCGCUCCUA	10309
10859_7_43	LILRB1	エクソン	+	chr19:54632655-54632675	GCCCUGUGAGCCGCUCCUAC	10310
10859_7_45	LILRB1	エクソン	+	chr19:54632656-54632676	CCCUGUGAGCCGCUCCUACG	10311
10859_7_46	LILRB1	エクソン	+	chr19:54632657-54632677	CCUGUGAGCCGCUCCUACGG	10312
10859_7_47	LILRB1	エクソン	+	chr19:54632675-54632695	GGGGGCCAGUACAGAUGCUA	10313
10859_7_49	LILRB1	エクソン	+	chr19:54632700-54632720	CACACAACCUCUCCUCCGAG	10314
10859_7_50	LILRB1	エクソン	+	chr19:54632704-54632724	CAACCUCUCCUCCGAGUGGU	10315
10859_7_52	LILRB1	エクソン	+	chr19:54632722-54632742	GUCGGCCCCCAGCGACCCCC	10316
10859_7_53	LILRB1	エクソン	+	chr19:54632738-54632758	CCCCUGGACAUCCUGAUCGC	10317
10859_7_56	LILRB1	エクソン	+	chr19:54632743-54632763	GGACAUCCUGAUCGCAGGUG	10318
10859_7_59	LILRB1	エクソン	+	chr19:54632753-54632773	AUCGCAGGUGAGGAGCCCAG	10319
10859_7_60	LILRB1	エクソン	+	chr19:54632754-54632774	UCGCAGGUGAGGAGCCCAGC	10320
10859_7_61	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632446-54632466	CACCUGGGAAAAGGUGGUCA	10321
10859_7_64	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632452-54632472	UAGAAACACCUGGGAAAAGG	10322
10859_7_65	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632455-54632475	UCUUAGAAACACCUGGGAAA	10323
10859_7_66	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632461-54632481	AUGGCUUCUUAGAAACACCU	10324
10859_7_68	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632462-54632482	GAUGGCUUCUUAGAAACACC	10325

【０７６４】

【表９－１１】

10859_7_72	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632480-54632500	CCUGGCUGCACUGAGAGUGA	10326
10859_7_75	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632498-54632518	UCAGGGGCCACGAUAGGACC	10327
10859_7_76	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632504-54632524	GUCUCCUCAGGGGCCACGAU	10328
10859_7_78	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632514-54632534	CAGAGUCAGGGUCUCCUCAG	10329
10859_7_79	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632515-54632535	GCAGAGUCAGGGUCUCCUCA	10330
10859_7_80	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632516-54632536	UGCAGAGUCAGGGUCUCCUC	10331
10859_7_83	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632526-54632546	AGAGCCACACUGCAGAGUCA	10332
10859_7_84	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632527-54632547	CAGAGCCACACUGCAGAGUC	10333
10859_7_93	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632599-54632619	GCUGUGCGCCAGCGAGCUGA	10334
10859_7_99	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632621-54632641	GCCUGGGAGAGCCCAGCCUG	10335
10859_7_100	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632622-54632642	GGCCUGGGAGAGCCCAGCCU	10336
10859_7_102	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632623-54632643	UGGCCUGGGAGAGCCCAGCC	10337
10859_7_106	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632637-54632657	GCCCAGGGUGAAGUUGGCCU	10338
10859_7_107	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632638-54632658	GGCCCAGGGUGAAGUUGGCC	10339
10859_7_110	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632643-54632663	CACAGGGCCCAGGGUGAAGU	10340
10859_7_112	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632652-54632672	GGAGCGGCUCACAGGGCCCA	10341
10859_7_113	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632653-54632673	AGGAGCGGCUCACAGGGCCC	10342
10859_7_115	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632659-54632679	CCCCGUAGGAGCGGCUCACA	10343
10859_7_116	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632660-54632680	CCCCCGUAGGAGCGGCUCAC	10344
10859_7_118	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632668-54632688	UGUACUGGCCCCCGUAGGAG	10345
10859_7_119	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632673-54632693	GCAUCUGUACUGGCCCCCGU	10346
10859_7_123	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632683-54632703	GUGCACCGUAGCAUCUGUAC	10347
10859_7_124	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632710-54632730	GGGCCGACCACUCGGAGGAG	10348
10859_7_126	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632715-54632735	GCUGGGGGCCGACCACUCGG	10349
10859_7_129	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632718-54632738	GUCGCUGGGGGCCGACCACU	10350

【０７６５】

【表９－１２】

10859_7_132	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632730-54632750	GAUGUCCAGGGGGUCGCUGG	10351
10859_7_133	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632731-54632751	GGAUGUCCAGGGGGUCGCUG	10352
10859_7_135	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632732-54632752	AGGAUGUCCAGGGGGUCGCU	10353
10859_7_137	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632733-54632753	CAGGAUGUCCAGGGGGUCGC	10354
10859_7_139	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632740-54632760	CUGCGAUCAGGAUGUCCAGG	10355
10859_7_140	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632741-54632761	CCUGCGAUCAGGAUGUCCAG	10356
10859_7_141	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632742-54632762	ACCUGCGAUCAGGAUGUCCA	10357
10859_7_144	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632743-54632763	CACCUGCGAUCAGGAUGUCC	10358
10859_7_146	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632752-54632772	UGGGCUCCUCACCUGCGAUC	10359
10859_8_4	LILRB1	エクソン	+	chr19:54633022-54633042	CUAUGACAGAGUCUCCCUCU	10360
10859_8_7	LILRB1	エクソン	+	chr19:54633031-54633051	AGUCUCCCUCUCGGUGCAGC	10361
10859_8_8	LILRB1	エクソン	+	chr19:54633032-54633052	GUCUCCCUCUCGGUGCAGCC	10362
10859_8_9	LILRB1	エクソン	+	chr19:54633040-54633060	CUCGGUGCAGCCGGGCCCCA	10363
10859_8_10	LILRB1	エクソン	+	chr19:54633043-54633063	GGUGCAGCCGGGCCCCACGG	10364
10859_8_13	LILRB1	エクソン	+	chr19:54633050-54633070	CCGGGCCCCACGGUGGCCUC	10365
10859_8_17	LILRB1	エクソン	+	chr19:54633082-54633102	GACCCUGCUGUGUCAGUCAC	10366
10859_8_19	LILRB1	エクソン	+	chr19:54633083-54633103	ACCCUGCUGUGUCAGUCACA	10367
10859_8_21	LILRB1	エクソン	+	chr19:54633087-54633107	UGCUGUGUCAGUCACAGGGA	10368
10859_8_23	LILRB1	エクソン	+	chr19:54633112-54633132	GCAAACUUUCCUUCUGACCA	10369
10859_8_26	LILRB1	エクソン	+	chr19:54633115-54633135	AACUUUCCUUCUGACCAAGG	10370
10859_8_28	LILRB1	エクソン	+	chr19:54633116-54633136	ACUUUCCUUCUGACCAAGGA	10371
10859_8_30	LILRB1	エクソン	+	chr19:54633117-54633137	CUUUCCUUCUGACCAAGGAG	10372
10859_8_31	LILRB1	エクソン	+	chr19:54633118-54633138	UUUCCUUCUGACCAAGGAGG	10373
10859_8_35	LILRB1	エクソン	+	chr19:54633135-54633155	AGGGGGCAGCUGAUGACCCA	10374
10859_8_36	LILRB1	エクソン	+	chr19:54633172-54633192	GUACCAAUCUCAAAAAUACC	10375

【０７６６】

【表９－１３】

10859_8_39	LILRB1	エクソン	+	chr19:54633187-54633207	AUACCAGGCUGAAUUCCCCA	10376
10859_8_40	LILRB1	エクソン	+	chr19:54633188-54633208	UACCAGGCUGAAUUCCCCAU	10377
10859_8_44	LILRB1	エクソン	+	chr19:54633211-54633231	UCCUGUGACCUCAGCCCAUG	10378
10859_8_46	LILRB1	エクソン	+	chr19:54633212-54633232	CCUGUGACCUCAGCCCAUGC	10379
10859_8_47	LILRB1	エクソン	+	chr19:54633213-54633233	CUGUGACCUCAGCCCAUGCG	10380
10859_8_48	LILRB1	エクソン	+	chr19:54633222-54633242	CAGCCCAUGCGGGGACCUAC	10381
10859_8_49	LILRB1	エクソン	+	chr19:54633230-54633250	GCGGGGACCUACAGGUGCUA	10382
10859_8_52	LILRB1	エクソン	+	chr19:54633280-54633300	GACUCACCCCAGUGACCCCC	10383
10859_8_54	LILRB1	エクソン	+	chr19:54633289-54633309	CAGUGACCCCCUGGAGCUCG	10384
10859_8_55	LILRB1	エクソン	+	chr19:54633296-54633316	CCCCUGGAGCUCGUGGUCUC	10385
10859_8_58	LILRB1	エクソン	+	chr19:54633299-54633319	CUGGAGCUCGUGGUCUCAGG	10386
10859_8_59	LILRB1	エクソン	+	chr19:54633300-54633320	UGGAGCUCGUGGUCUCAGGU	10387
10859_8_61	LILRB1	エクソン	+	chr19:54633301-54633321	GGAGCUCGUGGUCUCAGGUG	10388
10859_8_62	LILRB1	エクソン	+	chr19:54633302-54633322	GAGCUCGUGGUCUCAGGUGG	10389
10859_8_63	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632998-54633018	GUCCUGGAGAGAAGAAGGAU	10390
10859_8_64	LILRB1	エクソン	-	chr19:54632999-54633019	UGUCCUGGAGAGAAGAAGGA	10391
10859_8_66	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633003-54633023	GAACUGUCCUGGAGAGAAGA	10392
10859_8_74	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633014-54633034	ACUCUGUCAUAGAACUGUCC	10393
10859_8_79	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633039-54633059	GGGGCCCGGCUGCACCGAGA	10394
10859_8_81	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633040-54633060	UGGGGCCCGGCUGCACCGAG	10395
10859_8_86	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633053-54633073	CCUGAGGCCACCGUGGGGCC	10396
10859_8_87	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633058-54633078	UCUCUCCUGAGGCCACCGUG	10397
10859_8_88	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633059-54633079	UUCUCUCCUGAGGCCACCGU	10398
10859_8_90	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633060-54633080	GUUCUCUCCUGAGGCCACCG	10399
10859_8_92	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633069-54633089	CAGGGUCACGUUCUCUCCUG	10400

【０７６７】

【表９－１４】

10859_8_94	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633087-54633107	UCCCUGUGACUGACACAGCA	10401
10859_8_95	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633088-54633108	AUCCCUGUGACUGACACAGC	10402
10859_8_100	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633124-54633144	CUGCCCCCUCCUUGGUCAGA	10403
10859_8_105	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633132-54633152	GUCAUCAGCUGCCCCCUCCU	10404
10859_8_109	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633154-54633174	ACGUUGAUCUUAGACGCCAU	10405
10859_8_110	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633155-54633175	UACGUUGAUCUUAGACGCCA	10406
10859_8_117	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633178-54633198	CAGCCUGGUAUUUUUGAGAU	10407
10859_8_119	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633193-54633213	GACCCAUGGGGAAUUCAGCC	10408
10859_8_120	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633205-54633225	CUGAGGUCACAGGACCCAUG	10409
10859_8_123	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633206-54633226	GCUGAGGUCACAGGACCCAU	10410
10859_8_125	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633207-54633227	GGCUGAGGUCACAGGACCCA	10411
10859_8_127	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633215-54633235	CCCGCAUGGGCUGAGGUCAC	10412
10859_8_129	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633222-54633242	GUAGGUCCCCGCAUGGGCUG	10413
10859_8_131	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633228-54633248	GCACCUGUAGGUCCCCGCAU	10414
10859_8_132	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633229-54633249	AGCACCUGUAGGUCCCCGCA	10415
10859_8_134	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633240-54633260	CUGUGAGCCGUAGCACCUGU	10416
10859_8_139	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633267-54633287	GUGAGUCAGCAGGUAGGGUU	10417
10859_8_141	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633272-54633292	CUGGGGUGAGUCAGCAGGUA	10418
10859_8_142	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633273-54633293	ACUGGGGUGAGUCAGCAGGU	10419
10859_8_144	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633277-54633297	GGUCACUGGGGUGAGUCAGC	10420
10859_8_146	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633289-54633309	CGAGCUCCAGGGGGUCACUG	10421
10859_8_147	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633290-54633310	ACGAGCUCCAGGGGGUCACU	10422
10859_8_149	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633291-54633311	CACGAGCUCCAGGGGGUCAC	10423
10859_8_151	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633298-54633318	CUGAGACCACGAGCUCCAGG	10424
10859_8_152	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633299-54633319	CCUGAGACCACGAGCUCCAG	10425

【０７６８】

【表９－１５】

10859_8_153	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633330-54633320	ACCUGAGACCACGAGCUCCA	10426
10859_8_156	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633331-54633321	CACCUGAGACCACGAGCUCC	10427
10859_9_2	LILRB1	エクソン	+	chr19:54633624-54633644	UUCUUUUACCCAGGACCGUC	10428
10859_9_5	LILRB1	エクソン	+	chr19:54633625-54633645	UCUUUUACCCAGGACCGUCU	10429
10859_9_6	LILRB1	エクソン	+	chr19:54633626-54633646	CUUUUACCCAGGACCGUCUG	10430
10859_9_7	LILRB1	エクソン	+	chr19:54633627-54633647	UUUUACCCAGGACCGUCUGG	10431
10859_9_12	LILRB1	エクソン	+	chr19:54633648-54633668	GGCCCCAGCUCCCCGACAAC	10432
10859_9_13	LILRB1	エクソン	+	chr19:54633666-54633686	ACAGGCCCCACCUCCACAUC	10433
10859_9_16	LILRB1	エクソン	+	chr19:54633679-54633699	CCACAUCUGGUGAGUCCCUG	10434
10859_9_17	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633620-54633640	GUCCUGGGUAAAAGAAUGAG	10435
10859_9_21	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633635-54633655	UGGGGCCCCCAGACGGUCCU	10436
10859_9_22	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633636-54633656	CUGGGGCCCCCAGACGGUCC	10437
10859_9_25	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633642-54633662	GGGGAGCUGGGGCCCCCAGA	10438
10859_9_26	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633653-54633673	GGCCUGUUGUCGGGGAGCUG	10439
10859_9_27	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633654-54633674	GGGCCUGUUGUCGGGGAGCU	10440
10859_9_28	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633655-54633675	GGGGCCUGUUGUCGGGGAGC	10441
10859_9_31	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633661-54633681	GGAGGUGGGGCCUGUUGUCG	10442
10859_9_34	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633662-54633682	UGGAGGUGGGGCCUGUUGUC	10443
10859_9_36	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633663-54633683	GUGGAGGUGGGGCCUGUUGU	10444
10859_9_38	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633674-54633694	ACUCACCAGAUGUGGAGGUG	10445
10859_9_39	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633675-54633695	GACUCACCAGAUGUGGAGGU	10446
10859_9_41	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633676-54633696	GGACUCACCAGAUGUGGAGG	10447
10859_9_43	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633679-54633699	CAGGGACUCACCAGAUGUGG	10448
10859_9_44	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633682-54633702	CCUCAGGGACUCACCAGAUG	10449
10859_10_1	LILRB1	エクソン	+	chr19:54633951-54633971	CCUCCCCGUCCUGACCCAGC	10450

【０７６９】

【表９－１６】

10859_10_4	LILRB1	エクソン	+	chr19:54633959-54633979	UCCUGACCCAGCAGGCCCUG	10451
10859_10_6	LILRB1	エクソン	+	chr19:54633981-54634001	GACCAGCCCCUCACCCCCAC	10452
10859_10_7	LILRB1	エクソン	+	chr19:54633982-54634002	ACCAGCCCCUCACCCCCACC	10453
10859_10_9	LILRB1	エクソン	+	chr19:54633986-54634006	GCCCCUCACCCCCACCGGGU	10454
10859_10_11	LILRB1	エクソン	+	chr19:54633999-54634019	ACCGGGUCGGAUCCCCAGAG	10455
10859_10_14	LILRB1	エクソン	+	chr19:54634009-54634029	AUCCCCAGAGUGGUGAGUGA	10456
10859_10_15	LILRB1	エクソン	+	chr19:54634010-54634030	UCCCCAGAGUGGUGAGUGAC	10457
10859_10_18	LILRB1	エクソン	+	chr19:54634020-54634040	GGUGAGUGACGGGCUCUGAG	10458
10859_10_21	LILRB1	エクソン	+	chr19:54634021-54634041	GUGAGUGACGGGCUCUGAGU	10459
10859_10_22	LILRB1	エクソン	+	chr19:54634024-54634044	AGUGACGGGCUCUGAGUGGG	10460
10859_10_24	LILRB1	エクソン	+	chr19:54634027-54634047	GACGGGCUCUGAGUGGGAGG	10461
10859_10_25	LILRB1	エクソン	+	chr19:54634028-54634048	ACGGGCUCUGAGUGGGAGGU	10462
10859_10_27	LILRB1	エクソン	+	chr19:54634032-54634052	GCUCUGAGUGGGAGGUGGGC	10463
10859_10_28	LILRB1	エクソン	+	chr19:54634033-54634053	CUCUGAGUGGGAGGUGGGCA	10464
10859_10_29	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633954-54633974	CCUGCUGGGUCAGGACGGGG	10465
10859_10_30	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633957-54633977	GGGCCUGCUGGGUCAGGACG	10466
10859_10_32	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633958-54633978	AGGGCCUGCUGGGUCAGGAC	10467
10859_10_34	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633959-54633979	CAGGGCCUGCUGGGUCAGGA	10468
10859_10_37	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633963-54633983	UCCUCAGGGCCUGCUGGGUC	10469
10859_10_39	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633968-54633988	GCUGGUCCUCAGGGCCUGCU	10470
10859_10_40	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633969-54633989	GGCUGGUCCUCAGGGCCUGC	10471
10859_10_42	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633977-54633997	GGGUGAGGGGCUGGUCCUCA	10472
10859_10_43	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633978-54633998	GGGGUGAGGGGCUGGUCCUC	10473
10859_10_45	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633986-54634006	ACCCGGUGGGGGUGAGGGGC	10474
10859_10_46	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633990-54634010	UCCGACCCGGUGGGGGUGAG	10475

【０７７０】

【表９－１７】

10859_10_47	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633991-54634011	AUCCGACCCGGUGGGGGUGA	10476
10859_10_48	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633992-54634012	GAUCCGACCCGGUGGGGGUG	10477
10859_10_52	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633997-54634017	CUGGGGAUCCGACCCGGUGG	10478
10859_10_53	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633998-54634018	UCUGGGGAUCCGACCCGGUG	10479
10859_10_55	LILRB1	エクソン	-	chr19:54633999-54634019	CUCUGGGGAUCCGACCCGGU	10480
10859_10_57	LILRB1	エクソン	-	chr19:54634000-54634020	ACUCUGGGGAUCCGACCCGG	10481
10859_10_59	LILRB1	エクソン	-	chr19:54634003-54634023	ACCACUCUGGGGAUCCGACC	10482
10859_10_60	LILRB1	エクソン	-	chr19:54634014-54634034	GCCCGUCACUCACCACUCUG	10483
10859_10_62	LILRB1	エクソン	-	chr19:54634015-54634035	AGCCCGUCACUCACCACUCU	10484
10859_10_64	LILRB1	エクソン	-	chr19:54634016-54634036	GAGCCCGUCACUCACCACUC	10485
10859_10_67	LILRB1	エクソン	-	chr19:54634060-54634080	CUUGGGUGGGGACGGAGGGC	10486
10859_11_2	LILRB1	エクソン	+	chr19:54634623-54634643	ACAUCAUCGUGCUCAAGGUC	10487
10859_11_4	LILRB1	エクソン	+	chr19:54634624-54634644	CAUCAUCGUGCUCAAGGUCU	10488
10859_11_6	LILRB1	エクソン	+	chr19:54634628-54634648	AUCGUGCUCAAGGUCUGGGA	10489
10859_11_9	LILRB1	エクソン	+	chr19:54634635-54634655	UCAAGGUCUGGGAAGGCACC	10490
10859_11_11	LILRB1	エクソン	+	chr19:54634636-54634656	CAAGGUCUGGGAAGGCACCU	10491
10859_11_12	LILRB1	エクソン	+	chr19:54634637-54634657	AAGGUCUGGGAAGGCACCUG	10492
10859_11_13	LILRB1	エクソン	+	chr19:54634638-54634658	AGGUCUGGGAAGGCACCUGG	10493
10859_11_14	LILRB1	エクソン	+	chr19:54634648-54634668	AGGCACCUGGGGGUUGUGAU	10494
10859_11_15	LILRB1	エクソン	+	chr19:54634656-54634676	GGGGGUUGUGAUCGGCAUCU	10495
10859_11_16	LILRB1	エクソン	+	chr19:54634659-54634679	GGUUGUGAUCGGCAUCUUGG	10496
10859_11_20	LILRB1	エクソン	+	chr19:54634722-54634742	CAUCCUCCGACAUCGACGUC	10497
10859_11_21	LILRB1	エクソン	+	chr19:54634723-54634743	AUCCUCCGACAUCGACGUCA	10498
10859_11_23	LILRB1	エクソン	+	chr19:54634733-54634753	AUCGACGUCAGGGCAAACAC	10499
10859_11_28	LILRB1	エクソン	+	chr19:54634749-54634769	ACACUGGACAUCGAGUGAGU	10500

【０７７１】

【表９－１８】

10859_11_29	LILRB1	エクソン	+	chr19:54634750-54634770	CACUGGACAUCGAGUGAGUA	10501
10859_11_32	LILRB1	エクソン	+	chr19:54634755-54634775	GACAUCGAGUGAGUAGGGAA	10502
10859_11_35	LILRB1	エクソン	+	chr19:54634756-54634776	ACAUCGAGUGAGUAGGGAAU	10503
10859_11_36	LILRB1	エクソン	+	chr19:54634757-54634777	CAUCGAGUGAGUAGGGAAUG	10504
10859_11_38	LILRB1	エクソン	+	chr19:54634758-54634778	AUCGAGUGAGUAGGGAAUGG	10505
10859_11_40	LILRB1	エクソン	+	chr19:54634759-54634779	UCGAGUGAGUAGGGAAUGGG	10506
10859_11_43	LILRB1	エクソン	-	chr19:54634656-54634676	AGAUGCCGAUCACAACCCCC	10507
10859_11_44	LILRB1	エクソン	-	chr19:54634685-54634705	CUCCUCCUCCAGUAGGAUGA	10508
10859_11_45	LILRB1	エクソン	-	chr19:54634692-54634712	CCUCCUCCUCCUCCUCCAGU	10509
10859_12_4	LILRB1	エクソン	+	chr19:54635092-54635112	UCUUCCCCCAGCCCAGAGAA	10510
10859_12_8	LILRB1	エクソン	+	chr19:54635114-54635134	GCUGAUUUCCAACAUCCUGC	10511
10859_12_10	LILRB1	エクソン	+	chr19:54635115-54635135	CUGAUUUCCAACAUCCUGCA	10512
10859_12_11	LILRB1	エクソン	+	chr19:54635116-54635136	UGAUUUCCAACAUCCUGCAG	10513
10859_12_15	LILRB1	エクソン	+	chr19:54635122-54635142	CCAACAUCCUGCAGGGGCUG	10514
10859_12_16	LILRB1	エクソン	+	chr19:54635123-54635143	CAACAUCCUGCAGGGGCUGU	10515
10859_12_18	LILRB1	エクソン	+	chr19:54635124-54635144	AACAUCCUGCAGGGGCUGUG	10516
10859_12_21	LILRB1	エクソン	+	chr19:54635144-54635164	GGGCCAGAGCCCACAGACAG	10517
10859_12_24	LILRB1	エクソン	+	chr19:54635154-54635174	CCACAGACAGAGGCCUGCAG	10518
10859_12_25	LILRB1	エクソン	+	chr19:54635157-54635177	CAGACAGAGGCCUGCAGUGG	10519
10859_12_30	LILRB1	エクソン	-	chr19:54635092-54635112	UUCUCUGGGCUGGGGGAAGA	10520
10859_12_35	LILRB1	エクソン	-	chr19:54635099-54635119	UCAGCCUUUCUCUGGGCUGG	10521
10859_12_37	LILRB1	エクソン	-	chr19:54635100-54635120	AUCAGCCUUUCUCUGGGCUG	10522
10859_12_40	LILRB1	エクソン	-	chr19:54635101-54635121	AAUCAGCCUUUCUCUGGGCU	10523
10859_12_42	LILRB1	エクソン	-	chr19:54635102-54635122	AAAUCAGCCUUUCUCUGGGC	10524
10859_12_44	LILRB1	エクソン	-	chr19:54635106-54635126	UUGGAAAUCAGCCUUUCUCU	10525

【０７７２】

【表９－１９】

10859_12_45	LILRB1	エクソン	-	chr19:54635107-54635127	GUUGGAAAUCAGCCUUUCUC	10526
10859_12_48	LILRB1	エクソン	-	chr19:54635125-54635145	CCACAGCCCCUGCAGGAUGU	10527
10859_12_50	LILRB1	エクソン	-	chr19:54635132-54635152	UCUGGCCCCACAGCCCCUGC	10528
10859_12_52	LILRB1	エクソン	-	chr19:54635150-54635170	AGGCCUCUGUCUGUGGGCUC	10529
10859_12_53	LILRB1	エクソン	-	chr19:54635156-54635176	CACUGCAGGCCUCUGUCUGU	10530
10859_12_55	LILRB1	エクソン	-	chr19:54635157-54635177	CCACUGCAGGCCUCUGUCUG	10531
10859_12_58	LILRB1	エクソン	-	chr19:54635170-54635190	GGCAGAAUUACCUCCACUGC	10532
10859_13_5	LILRB1	エクソン	+	chr19:54635261-54635281	CAGCCCAGCUGCCGAUGCCC	10533
10859_13_13	LILRB1	エクソン	+	chr19:54635285-54635305	AGAAAACCUCUGUGAGUGAG	10534
10859_13_15	LILRB1	エクソン	+	chr19:54635291-54635311	CCUCUGUGAGUGAGAGGAAG	10535
10859_13_16	LILRB1	エクソン	-	chr19:54635245-54635265	GCUGGACCUGGGGGAAGAAU	10536
10859_13_19	LILRB1	エクソン	-	chr19:54635246-54635266	GGCUGGACCUGGGGGAAGAA	10537
10859_13_23	LILRB1	エクソン	-	chr19:54635254-54635274	GGCAGCUGGGCUGGACCUGG	10538
10859_13_25	LILRB1	エクソン	-	chr19:54635255-54635275	CGGCAGCUGGGCUGGACCUG	10539
10859_13_27	LILRB1	エクソン	-	chr19:54635256-54635276	UCGGCAGCUGGGCUGGACCU	10540
10859_13_28	LILRB1	エクソン	-	chr19:54635257-54635277	AUCGGCAGCUGGGCUGGACC	10541
10859_13_33	LILRB1	エクソン	-	chr19:54635263-54635283	CUGGGCAUCGGCAGCUGGGC	10542
10859_13_37	LILRB1	エクソン	-	chr19:54635267-54635287	CUUCCUGGGCAUCGGCAGCU	10543
10859_13_38	LILRB1	エクソン	-	chr19:54635268-54635288	UCUUCCUGGGCAUCGGCAGC	10544
10859_13_40	LILRB1	エクソン	-	chr19:54635275-54635295	GAGGUUUUCUUCCUGGGCAU	10545
10859_13_41	LILRB1	エクソン	-	chr19:54635281-54635301	CUCACAGAGGUUUUCUUCCU	10546
10859_13_42	LILRB1	エクソン	-	chr19:54635282-54635302	ACUCACAGAGGUUUUCUUCC	10547
10859_13_45	LILRB1	エクソン	-	chr19:54635294-54635314	CCUCUUCCUCUCACUCACAG	10548
10859_14_5	LILRB1	エクソン	+	chr19:54635563-54635583	CGUGAAGCACACACAGCCUG	10549
10859_14_7	LILRB1	エクソン	+	chr19:54635567-54635587	AAGCACACACAGCCUGAGGA	10550

【０７７３】

【表９－２０】

10859_14_9	LILRB1	エクソン	+	chr19:54635568-54635588	AGCACACACAGCCUGAGGAU	10551
10859_14_10	LILRB1	エクソン	+	chr19:54635569-54635589	GCACACACAGCCUGAGGAUG	10552
10859_14_12	LILRB1	エクソン	+	chr19:54635572-54635592	CACACAGCCUGAGGAUGGGG	10553
10859_14_15	LILRB1	エクソン	+	chr19:54635578-54635598	GCCUGAGGAUGGGGUGGAGA	10554
10859_14_17	LILRB1	エクソン	+	chr19:54635586-54635606	AUGGGGUGGAGAUGGACACU	10555
10859_14_18	LILRB1	エクソン	+	chr19:54635587-54635607	UGGGGUGGAGAUGGACACUC	10556
10859_14_20	LILRB1	エクソン	-	chr19:54635539-54635559	CAUCUGCUGGGGCAGAGCAA	10557
10859_14_21	LILRB1	エクソン	-	chr19:54635540-54635560	GCAUCUGCUGGGGCAGAGCA	10558
10859_14_25	LILRB1	エクソン	-	chr19:54635550-54635570	CUUCACGGCAGCAUCUGCUG	10559
10859_14_26	LILRB1	エクソン	-	chr19:54635551-54635571	GCUUCACGGCAGCAUCUGCU	10560
10859_14_28	LILRB1	エクソン	-	chr19:54635552-54635572	UGCUUCACGGCAGCAUCUGC	10561
10859_14_30	LILRB1	エクソン	-	chr19:54635565-54635585	CUCAGGCUGUGUGUGCUUCA	10562
10859_14_31	LILRB1	エクソン	-	chr19:54635582-54635602	UCCAUCUCCACCCCAUCCUC	10563
10859_15_3	LILRB1	エクソン	+	chr19:54636498-54636518	CCCACACGAUGAAGACCCCC	10564
10859_15_5	LILRB1	エクソン	+	chr19:54636516-54636536	CCAGGCAGUGACGUAUGCCG	10565
10859_15_8	LILRB1	エクソン	+	chr19:54636536-54636556	AGGUGAAACACUCCAGACCU	10566
10859_15_13	LILRB1	エクソン	+	chr19:54636546-54636566	CUCCAGACCUAGGAGAGAAA	10567
10859_15_15	LILRB1	エクソン	+	chr19:54636571-54636591	UCUCCUCCUUCCCCACUGUC	10568
10859_15_17	LILRB1	エクソン	+	chr19:54636572-54636592	CUCCUCCUUCCCCACUGUCU	10569
10859_15_20	LILRB1	エクソン	+	chr19:54636573-54636593	UCCUCCUUCCCCACUGUCUG	10570
10859_15_23	LILRB1	エクソン	+	chr19:54636582-54636602	CCCACUGUCUGGGGAAUUCC	10571
10859_15_25	LILRB1	エクソン	+	chr19:54636591-54636611	UGGGGAAUUCCUGGACACAA	10572
10859_15_26	LILRB1	エクソン	+	chr19:54636600-54636620	CCUGGACACAAAGGACAGAC	10573
10859_15_29	LILRB1	エクソン	+	chr19:54636603-54636623	GGACACAAAGGACAGACAGG	10574
10859_15_33	LILRB1	エクソン	+	chr19:54636609-54636629	AAAGGACAGACAGGCGGAAG	10575

【０７７４】

【表９－２１】

10859_15_34	LILRB1	エクソン	+	chr19:54636614-54636634	ACAGACAGGCGGAAGAGGAC	10576
10859_15_36	LILRB1	エクソン	+	chr19:54636621-54636641	GGCGGAAGAGGACAGGCAGA	10577
10859_15_38	LILRB1	エクソン	+	chr19:54636630-54636650	GGACAGGCAGAUGGACACUG	10578
10859_15_40	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636476-54636496	CUGCUGGAGAGAGACAGUGG	10579
10859_15_41	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636479-54636499	GCUCUGCUGGAGAGAGACAG	10580
10859_15_46	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636492-54636512	CUUCAUCGUGUGGGCUCUGC	10581
10859_15_48	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636501-54636521	CCUGGGGGUCUUCAUCGUGU	10582
10859_15_49	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636502-54636522	GCCUGGGGGUCUUCAUCGUG	10583
10859_15_51	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636516-54636536	CGGCAUACGUCACUGCCUGG	10584
10859_15_52	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636517-54636537	UCGGCAUACGUCACUGCCUG	10585
10859_15_55	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636518-54636538	CUCGGCAUACGUCACUGCCU	10586
10859_15_58	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636519-54636539	CCUCGGCAUACGUCACUGCC	10587
10859_15_60	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636536-54636556	AGGUCUGGAGUGUUUCACCU	10588
10859_15_63	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636551-54636571	GGCCAUUUCUCUCCUAGGUC	10589
10859_15_66	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636556-54636576	GGAGAGGCCAUUUCUCUCCU	10590
10859_15_68	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636572-54636592	AGACAGUGGGGAAGGAGGAG	10591
10859_15_70	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636577-54636597	UCCCCAGACAGUGGGGAAGG	10592
10859_15_74	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636580-54636600	AAUUCCCCAGACAGUGGGGA	10593
10859_15_76	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636584-54636604	CAGGAAUUCCCCAGACAGUG	10594
10859_15_80	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636585-54636605	CCAGGAAUUCCCCAGACAGU	10595
10859_15_82	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636586-54636606	UCCAGGAAUUCCCCAGACAG	10596
10859_15_87	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636603-54636623	CCUGUCUGUCCUUUGUGUCC	10597
10859_16_3	LILRB1	エクソン	+	chr19:54636733-54636753	UGCUGCAUCUGAAGCCCCCC	10598
10859_16_6	LILRB1	エクソン	+	chr19:54636774-54636794	UGCACAGCUUGACCCUCAGA	10599
10859_16_7	LILRB1	エクソン	+	chr19:54636775-54636795	GCACAGCUUGACCCUCAGAC	10600

【０７７５】

【表９－２２】

10859_16_9	LILRB1	エクソン	+	chr19:54636778-54636798	CAGCUUGACCCUCAGACGGG	10601
10859_16_14	LILRB1	エクソン	+	chr19:54636802-54636822	AACUGAGCCUCCUCCAUCCC	10602
10859_16_16	LILRB1	エクソン	+	chr19:54636806-54636826	GAGCCUCCUCCAUCCCAGGA	10603
10859_16_17	LILRB1	エクソン	+	chr19:54636807-54636827	AGCCUCCUCCAUCCCAGGAA	10604
10859_16_18	LILRB1	エクソン	+	chr19:54636844-54636864	GCCCAGCAUCUACGCCACUC	10605
10859_16_21	LILRB1	エクソン	+	chr19:54636861-54636881	CUCUGGCCAUCCACUAGCCC	10606
10859_16_22	LILRB1	エクソン	+	chr19:54636862-54636882	UCUGGCCAUCCACUAGCCCA	10607
10859_16_25	LILRB1	エクソン	+	chr19:54636863-54636883	CUGGCCAUCCACUAGCCCAG	10608
10859_16_27	LILRB1	エクソン	+	chr19:54636864-54636884	UGGCCAUCCACUAGCCCAGG	10609
10859_16_28	LILRB1	エクソン	+	chr19:54636865-54636885	GGCCAUCCACUAGCCCAGGG	10610
10859_16_30	LILRB1	エクソン	+	chr19:54636866-54636886	GCCAUCCACUAGCCCAGGGG	10611
10859_16_32	LILRB1	エクソン	+	chr19:54636888-54636908	GACGCAGACCCCACACUCCA	10612
10859_16_35	LILRB1	エクソン	+	chr19:54636895-54636915	ACCCCACACUCCAUGGAGUC	10613
10859_16_38	LILRB1	エクソン	+	chr19:54636904-54636924	UCCAUGGAGUCUGGAAUGCA	10614
10859_16_40	LILRB1	エクソン	+	chr19:54636905-54636925	CCAUGGAGUCUGGAAUGCAU	10615
10859_16_43	LILRB1	エクソン	+	chr19:54636922-54636942	CAUGGGAGCUGCCCCCCCAG	10616
10859_16_45	LILRB1	エクソン	+	chr19:54636932-54636952	GCCCCCCCAGUGGACACCAU	10617
10859_16_47	LILRB1	エクソン	+	chr19:54636948-54636968	CCAUUGGACCCCACCCAGCC	10618
10859_16_50	LILRB1	エクソン	+	chr19:54636960-54636980	ACCCAGCCUGGAUCUACCCC	10619
10859_16_54	LILRB1	エクソン	+	chr19:54636969-54636989	GGAUCUACCCCAGGAGACUC	10620
10859_16_55	LILRB1	エクソン	+	chr19:54636970-54636990	GAUCUACCCCAGGAGACUCU	10621
10859_16_58	LILRB1	エクソン	+	chr19:54636980-54637000	AGGAGACUCUGGGAACUUUU	10622
10859_16_60	LILRB1	エクソン	+	chr19:54636981-54637001	GGAGACUCUGGGAACUUUUA	10623
10859_16_61	LILRB1	エクソン	+	chr19:54636982-54637002	GAGACUCUGGGAACUUUUAG	10624
10859_16_70	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636722-54636742	GAUGCAGCAGCCUGCAGCGG	10625

【０７７６】

【表９－２３】

10859_16_72	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636723-54636743	AGAUGCAGCAGCCUGCAGCG	10626
10859_16_74	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636724-54636744	CAGAUGCAGCAGCCUGCAGC	10627
10859_16_75	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636725-54636745	UCAGAUGCAGCAGCCUGCAG	10628
10859_16_78	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636750-54636770	GGCGUAGGUCACAUCCUGGG	10629
10859_16_79	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636751-54636771	GGGCGUAGGUCACAUCCUGG	10630
10859_16_81	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636752-54636772	UGGGCGUAGGUCACAUCCUG	10631
10859_16_83	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636753-54636773	CUGGGCGUAGGUCACAUCCU	10632
10859_16_84	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636754-54636774	GCUGGGCGUAGGUCACAUCC	10633
10859_16_87	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636765-54636785	CAAGCUGUGCAGCUGGGCGU	10634
10859_16_88	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636771-54636791	GAGGGUCAAGCUGUGCAGCU	10635
10859_16_89	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636772-54636792	UGAGGGUCAAGCUGUGCAGC	10636
10859_16_92	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636789-54636809	CUCAGUUGCCUCCCGUCUGA	10637
10859_16_93	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636790-54636810	GCUCAGUUGCCUCCCGUCUG	10638
10859_16_97	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636812-54636832	GGCCCUUCCUGGGAUGGAGG	10639
10859_16_98	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636815-54636835	GAGGGCCCUUCCUGGGAUGG	10640
10859_16_101	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636818-54636838	GGAGAGGGCCCUUCCUGGGA	10641
10859_16_104	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636822-54636842	AGCUGGAGAGGGCCCUUCCU	10642
10859_16_105	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636823-54636843	CAGCUGGAGAGGGCCCUUCC	10643
10859_16_108	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636833-54636853	AUGCUGGGCACAGCUGGAGA	10644
10859_16_109	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636834-54636854	GAUGCUGGGCACAGCUGGAG	10645
10859_16_112	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636839-54636859	GCGUAGAUGCUGGGCACAGC	10646
10859_16_115	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636848-54636868	GCCAGAGUGGCGUAGAUGCU	10647
10859_16_116	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636849-54636869	GGCCAGAGUGGCGUAGAUGC	10648
10859_16_118	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636861-54636881	GGGCUAGUGGAUGGCCAGAG	10649
10859_16_120	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636870-54636890	UCCCCCCCUGGGCUAGUGGA	10650

【０７７７】

【表９－２４】

10859_16_121	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636874-54636894	UGCGUCCCCCCCUGGGCUAG	10651
10859_16_123	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636881-54636901	UGGGGUCUGCGUCCCCCCCU	10652
10859_16_124	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636882-54636902	GUGGGGUCUGCGUCCCCCCC	10653
10859_16_127	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636899-54636919	UCCAGACUCCAUGGAGUGUG	10654
10859_16_128	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636900-54636920	UUCCAGACUCCAUGGAGUGU	10655
10859_16_129	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636901-54636921	AUUCCAGACUCCAUGGAGUG	10656
10859_16_132	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636908-54636928	CCCAUGCAUUCCAGACUCCA	10657
10859_16_135	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636936-54636956	UCCAAUGGUGUCCACUGGGG	10658
10859_16_136	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636937-54636957	GUCCAAUGGUGUCCACUGGG	10659
10859_16_137	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636938-54636958	GGUCCAAUGGUGUCCACUGG	10660
10859_16_139	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636939-54636959	GGGUCCAAUGGUGUCCACUG	10661
10859_16_141	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636940-54636960	GGGGUCCAAUGGUGUCCACU	10662
10859_16_143	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636941-54636961	UGGGGUCCAAUGGUGUCCAC	10663
10859_16_146	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636951-54636971	CCAGGCUGGGUGGGGUCCAA	10664
10859_16_147	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636959-54636979	GGGUAGAUCCAGGCUGGGUG	10665
10859_16_148	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636960-54636980	GGGGUAGAUCCAGGCUGGGU	10666
10859_16_150	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636961-54636981	UGGGGUAGAUCCAGGCUGGG	10667
10859_16_152	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636964-54636984	UCCUGGGGUAGAUCCAGGCU	10668
10859_16_153	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636965-54636985	CUCCUGGGGUAGAUCCAGGC	10669
10859_16_156	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636969-54636989	GAGUCUCCUGGGGUAGAUCC	10670
10859_16_157	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636979-54636999	AAAGUUCCCAGAGUCUCCUG	10671
10859_16_158	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636980-54637000	AAAAGUUCCCAGAGUCUCCU	10672
10859_16_159	LILRB1	エクソン	-	chr19:54636981-54637001	UAAAAGUUCCCAGAGUCUCC	10673

【０７７８】

【表１０－１】

表 6e. CD3E をターゲティングする gRNA 分子に好ましい、例示的なターゲティングドメイン

ターゲティングドメインID	鎖	標的配列の位置 (hg38)	ターゲティングドメイン配列	配列番号
CR002230	+	Chr11:118304702-118304724	AGGCCUCUCUACUUCCUGUG	10677
CR002231	+	Chr11:118304703-118304725	GGCCUCUCUACUUCCUGUGU	10678
CR002232	+	Chr11:118304704-118304726	GCCUCUCUACUUCCUGUGUG	10679
CR002233	-	Chr11:118304570-118304592	GACUCUGACAAUACCUGGAG	10680
CR002234	-	Chr11:118304571-118304593	GGACUCUGACAAUACCUGGA	10681
CR002235	-	Chr11:118304575-118304597	AAGAGGACUCUGACAAUACC	10682
CR002236	-	Chr11:118304592-118304614	UUCCUAGAAGGCCAAACAAG	10683
CR002237	-	Chr11:118304604-118304626	GGUCCCACAGCCUUCCUAGA	10684
CR002238	-	Chr11:118304625-118304647	UGGACUGGUUGAAGAAAGCU	10685
CR002239	-	Chr11:118304640-118304662	GCAGAGGCCUCCACCUGGAC	10686
CR002240	-	Chr11:118304656-118304678	CUUGGAAACGUUCAAGGCAG	10687
CR002241	-	Chr11:118304662-118304684	ACCUCACUUGGAAACGUUCA	10688
CR002242	-	Chr11:118304674-118304696	CCUGCGGGUUUUACCUCACU	10689
CR002243	-	Chr11:118304689-118304711	AGAGAGGCCUCUGGGCCUGC	10690
CR002244	-	Chr11:118304697-118304719	CAGGAAGUAGAGAGGCCUCU	10691
CR002245	-	Chr11:118304705-118304727	ACCCCACACAGGAAGUAGAG	10692
CR002246	-	Chr11:118304716-118304738	AGGGUUUCUGAACCCCACAC	10693
CR002247	-	Chr11:118304736-118304758	CCUGAGGCUGGGAGGGGAGG	10694
CR002248	-	Chr11:118304747-118304769	UGAAGCAGGCACCUGAGGCU	10695
CR002249	-	Chr11:118304748-118304770	CUGAAGCAGGCACCUGAGGC	10696

【０７７９】

【表１０－２】

CR002250	-	Chr11:118304752-118304774	UUUUCUGAAGCAGGCACCUG	10697
CR002251	+	Chr11:118304889-118304911	UCCAGAAGUAGUAAGUCUGC	10698
CR002252	+	Chr11:118304940-118304962	CCAUGAAACAAAGAUGCAGU	10699
CR002253	+	Chr11:118304941-118304963	CAUGAAACAAAGAUGCAGUC	10700
CR002254	+	Chr11:118304951-118304973	AGAUGCAGUCGGGCACUCAC	10701
CR002255	+	Chr11:118304961-118304983	GGGCACUCACUGGAGAGUUC	10702
CR002256	+	Chr11:118304962-118304984	GGCACUCACUGGAGAGUUCU	10703
CR002257	-	Chr11:118304912-118304934	UUACUUUACUAAGAUGGCGG	10704
CR002258	-	Chr11:118304915-118304937	CUGUUACUUUACUAAGAUGG	10705
CR002259	-	Chr11:118304918-118304940	GGACUGUUACUUUACUAAGA	10706
CR002260	-	Chr11:118304939-118304961	CGACUGCAUCUUUGUUUCAU	10707
CR002261	-	Chr11:118304940-118304962	CCGACUGCAUCUUUGUUUCA	10708
CR002262	-	Chr11:118304985-118305007	ACUCACCUGAUAAGAGGCAG	10709
CR002263	-	Chr11:118304991-118305013	CAUCCUACUCACCUGAUAAG	10710
CR002264	+	Chr11:118307269-118307291	UUUCUUAUUUAUUUUCUAGU	10711
CR002265	+	Chr11:118307276-118307298	UUUAUUUUCUAGUUGGCGUU	10712
CR002266	+	Chr11:118307277-118307299	UUAUUUUCUAGUUGGCGUUU	10713
CR002267	+	Chr11:118307278-118307300	UAUUUUCUAGUUGGCGUUUG	10714
CR002268	+	Chr11:118307279-118307301	AUUUUCUAGUUGGCGUUUGG	10715
CR002269	+	Chr11:118308419-118308441	CUUUUCAGGUAAUGAAGAAA	10716
CR002270	+	Chr11:118312617-118312639	GCAUAUAAAGUCUCCAUCUC	10717

【０７８０】

【表１０－３】

CR002271	+	Chr11:118312653-118312675	UUGACAUGCCCUCAGUAUCC	10718
CR002272	+	Chr11:118312669-118312691	AUCCUGGAUCUGAAAUACUA	10719
CR002273	+	Chr11:118312695-118312717	CACAAUGAUAAAAACAUAGG	10720
CR002274	+	Chr11:118312703-118312725	UAAAAACAUAGGCGGUGAUG	10721
CR002275	+	Chr11:118312719-118312741	GAUGAGGAUGAUAAAAACAU	10722
CR002276	+	Chr11:118312730-118312752	UAAAAACAUAGGCAGUGAUG	10723
CR002277	+	Chr11:118312748-118312770	UGAGGAUCACCUGUCACUGA	10724
CR002278	+	Chr11:118312763-118312785	ACUGAAGGAAUUUUCAGAAU	10725
CR002279	+	Chr11:118312773-118312795	UUUUCAGAAUUGGAGCAAAG	10726
CR002280	+	Chr11:118312838-118312860	GAACUUUUAUCUCUACCUGA	10727
CR002281	-	Chr11:118312630-118312652	UAUUACUGUGGUUCCAGAGA	10728
CR002282	-	Chr11:118312642-118312664	AGGGCAUGUCAAUAUUACUG	10729
CR002283	-	Chr11:118312661-118312683	UUUCAGAUCCAGGAUACUGA	10730
CR002284	-	Chr11:118312662-118312684	AUUUCAGAUCCAGGAUACUG	10731
CR002285	-	Chr11:118312671-118312693	UGCCAUAGUAUUUCAGAUCC	10732
CR002286	-	Chr11:118312757-118312779	CUGAAAAUUCCUUCAGUGAC	10733
CR002287	-	Chr11:118312811-118312833	CUUCUGGUUUGCUUCCUCUG	10734
CR002288	-	Chr11:118312812-118312834	UCUUCUGGUUUGCUUCCUCU	10735
CR002289	-	Chr11:118312813-118312835	AUCUUCUGGUUUGCUUCCUC	10736
CR002290	-	Chr11:118312827-118312849	AGAUAAAAGUUCGCAUCUUC	10737
CR002291	-	Chr11:118312853-118312875	CUGGAUUACCUCUUGCCCUC	10738

【０７８１】

【表１０－４】

CR002292	+	Chr11:118313720-118313742	CAUGGAGAUGGAUGUGAUGU	10739
CR002293	+	Chr11:118313758-118313780	UAGUGGACAUCUGCAUCACU	10740
CR002294	+	Chr11:118313760-118313782	GUGGACAUCUGCAUCACUGG	10741
CR002295	+	Chr11:118313774-118313796	CACUGGGGGCUUGCUGCUGC	10742
CR002296	+	Chr11:118313801-118313823	CUACUGGAGCAAGAAUAGAA	10743
CR002297	+	Chr11:118313807-118313829	GAGCAAGAAUAGAAAGGCCA	10744
CR002298	+	Chr11:118313826-118313848	AAGGCCAAGCCUGUGACACG	10745
CR002299	+	Chr11:118313831-118313853	CAAGCCUGUGACACGAGGAG	10746
CR002300	-	Chr11:118313746-118313768	GAUGUCCACUAUGACAAUUG	10747
CR002301	-	Chr11:118313824-118313846	UCGUGUCACAGGCUUGGCCU	10748
CR002302	-	Chr11:118313830-118313852	CGCUCCUCGUGUCACAGGCU	10749
CR002303	-	Chr11:118313835-118313857	GCACCCGCUCCUCGUGUCAC	10750
CR002304	+	Chr11:118314442-118314464	CCGCAGGACAAAACAAGGAG	10751
CR002305	-	Chr11:118314465-118314487	UCUGGGUUGGGAACAGGUGG	10752
CR002306	-	Chr11:118314468-118314490	UAGUCUGGGUUGGGAACAGG	10753
CR002307	-	Chr11:118314471-118314493	UCAUAGUCUGGGUUGGGAAC	10754
CR002308	-	Chr11:118314477-118314499	GUUACCUCAUAGUCUGGGUU	10755
CR002309	-	Chr11:118314478-118314500	CGUUACCUCAUAGUCUGGGU	10756
CR002310	-	Chr11:118314482-118314504	CCCACGUUACCUCAUAGUCU	10757
CR002311	-	Chr11:118314483-118314505	UCCCACGUUACCUCAUAGUC	10758
CR002312	+	Chr11:118315472-118315494	UAUUUCACCCCCAGCCCAUC	10759

【０７８２】

【表１０－５】

CR002313	+	Chr11:118315477-118315499	CACCCCCAGCCCAUCCGGAA	10760
CR002314	+	Chr11:118315484-118315506	AGCCCAUCCGGAAAGGCCAG	10761
CR002315	+	Chr11:118315485-118315507	GCCCAUCCGGAAAGGCCAGC	10762
CR002316	+	Chr11:118315498-118315520	GGCCAGCGGGACCUGUAUUC	10763
CR002317	+	Chr11:118315528-118315550	CAGAGACGCAUCUGACCCUC	10764

【０７８３】
【表１１】

表 6f. CD3G をターゲティングする gRNA 分子に好ましい、例示的なターゲティングドメイン

ターゲティングドメイン ID	エクソン	鎖	標的配列の位置 (hg38)	ターゲティングドメイン配列	配列番号
CR005349	3	-	chr11:118349904-118349926	UUACACUGAUACAUCCCUCG	10765
CR005350	4	-	chr11:118350673-118350695	GCAUUCUUUUACCUCUCGAC	10766
CR005351	3	-	chr11:118349903-118349925	UACACUGAUACAUCCCUCGA	10767
CR005352	3	-	chr11:118349896-118349918	AUACAUCCCUCGAGGGUCCU	10768
CR005353	5	-	chr11:118351652-118351674	UACCUGGUAGAGCUGGUCAU	10769
CR005354	3	+	chr11:118349907-118349929	CGAGGGAUGUAUCAGUGUAA	10770
CR005355	4	+	chr11:118350640-118350662	GGUCUACUUCAUUGCUGGAC	10771
CR005356	3	+	chr11:118349890-118349912	GUAAUGCCAAGGACCCUCGA	10772
CR005357	5	-	chr11:118351651-118351673	ACCUGGUAGAGCUGGUCAUU	10773
CR005358	4	+	chr11:118350618-118350640	GCAUUUUCGUCCUUGCUGUU	10774
CR005359	4	+	chr11:118350635-118350657	GUUGGGGUCUACUUCAUUGC	10775
CR005360	6	-	chr11:118352405-118352427	GUCAUCUUCUCGAUCCUUGA	10776
CR005361	6	-	chr11:118352404-118352426	UCAUCUUCUCGAUCCUUGAG	10777
CR005362	3	+	chr11:118349760-118349782	GUGUAUGACUAUCAAGAAGA	10778
CR005363	3	+	chr11:118349738-118349760	UUCAGGAAACCACUUGGUUA	10779

【０７８４】
【表１２】

表 6g. CD3D をターゲティングする gRNA 分子に好ましい、例示的なターゲティングドメイン

ターゲティングドメイン ID	エクソン	鎖	標的配列の位置 (hg38)	ターゲティングドメイン配列	配列番号
CR005334	2	+	chr11:118340373-118340395	ACUUCGAUAAUGAACUUGCA	10780
CR005335	5	+	chr11:118339204-118339226	AGCAUCAUCUCGAUCUCGGA	10781
CR005336	5	+	chr11:118339203-118339225	GAGCAUCAUCUCGAUCUCGG	10782
CR005337	2	-	chr11:118340453-118340475	GGACCUGGGAAAACGCAUCC	10783
CR005338	2	-	chr11:118340467-118340489	GACAUUACAAGACUGGACCU	10784
CR005339	2	-	chr11:118340443-118340465	AAACGCAUCCUGGACCCACG	10785
CR005340	5	+	chr11:118339004-118339026	GGCGAGAUCCCAAGCAAGUC	10786
CR005341	5	+	chr11:118339200-118339222	ACUGAGCAUCAUCUCGAUCU	10787
CR005342	5	+	chr11:118339205-118339227	GCAUCAUCUCGAUCUCGGAG	10788
CR005343	4	-	chr11:118339469-118339491	CCGACACACAAGCUCUGUUG	10789
CR005344	2	+	chr11:118340429-118340451	UACACCUAUAUAUUCCUCGU	10790
CR005345	2	-	chr11:118340558-118340580	GAUACCUAUAGAGGAACUUG	10791
CR005346	5	+	chr11:118339027-118339049	ACAACUCCCACGCCUUGCCC	10792
CR005347	2	+	chr11:118340428-118340450	UUACACCUAUAUAUUCCUCG	10793
CR005348	5	-	chr11:118339150-118339172	GGAACAAGUGAACCUGAGAC	10794

【０７８５】
本発明の複数の態様では、ＴＲＡＣに対するｇＲＮＡであって、ＣＲ００９６１のターゲティングドメイン（配列番号５５６９；下方に下線を付した；またはその修飾形（これもまた、下方に下線を付した））を含むｇＲＮＡ、例えば、下記で記載されるｇＲＮＡ分子のうちの１つを、本発明の、ＣＲＩＳＰＲ系、方法、細胞、ならびに他の複数の態様および複数の実施形態（およびこれらの組合せ）であって、例えば、本明細書で記載される、１つを超えるｇＲＮＡ分子を伴う、複数の態様を含む態様および実施形態において使用する。
【０７８６】

【化１】

sgRNA CR00961 #1:

AGAGUCUCUCAGCUGGUACAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGU
CCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU (配列番号 7833)

sgRNA CR00961 #2:

mA*mG*mA*GUCUCUCAGCUGGUACAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGG
CUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCU*mU*mU*mU (配列番号
7834)

sgRNA CR00961 #3:

mA*mG*mA*GUCUCUCAGCUGGUACAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGG
CUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCmU*mU*mU*U (配列番号
7835)

dgRNA CR00961 #1:

crRNA: AGAGUCUCUCAGCUGGUACAGUUUUAGAGCUAUGCUGUUUUG (配列番号 7836)

tracr:
AACAGCAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGA
GUCGGUGCUUUUUUU (配列番号 6660)

dgRNA CR00961 #2:

crRNA: mA*mG*mA*GUCUCUCAGCUGGUACAGUUUUAGAGCUAUGCUGUU*mU*mU*mG
(配列番号 7837)

tracr:
mA*mA*mC*AGCAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGC
ACCGAGUCGGUGCUUUU*mU*mU*mU (配列番号 10798)

dgRNA CR00961 #3:

crRNA: mA*mG*mA*GUCUCUCAGCUGGUACAGUUUUAGAGCUAUGCUGUU*mU*mU*mG
(配列番号 7837)

tracr:
AACAGCAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGA
GUCGGUGCUUUUUUU (配列番号 6660).

【０７８７】

本発明の複数の態様では、ＴＲＡＣに対するｇＲＮＡであって、ＣＲ００９８４のターゲティングドメイン（配列番号５５９２；下方に下線を付した；またはその修飾形（これもまた、下方に下線を付した））を含むｇＲＮＡ、例えば、下記で記載されるｇＲＮＡ分子のうちの１つを、本発明の、ＣＲＩＳＰＲ系、方法、細胞、ならびに他の複数の態様および複数の実施形態（およびこれらの組合せ）であって、例えば、本明細書で記載される

、１つを超えるｇＲＮＡ分子を伴う、複数の態様を含む態様および実施形態において使用する。

【０７８８】

【化２】

sgRNA CR00984 #1:

UUCGGAACCCAAUCACUGACGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU (配列番号 7838)

sgRNA CR00984 #2:

mU*mU*mC*GGAACCCAAUCACUGACGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCU*mU*mU*mU (配列番号 7839)

sgRNA CR00984 #3:

mU*mU*mC*GGAACCCAAUCACUGACGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCmU*mU*mU*U (配列番号 7840)

dgRNA CR00984 #1:

crRNA: UUCGGAACCCAAUCACUGACGUUUUAGAGCUAUGCUGUUUUG (配列番号 7841)

tracr:
AACAGCAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUUUUU (配列番号 6660)

dgRNA CR00984 #2:

crRNA: mU*mU*mC*GGAACCCAAUCACUGACGUUUUAGAGCUAUGCUGUU*mU*mU*mG (配列番号 7842)

tracr:
mA*mA*mC*AGCAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU*mU*mU*mU (配列番号 10798)

dgRNA CR00984 #3:

crRNA: mU*mU*mC*GGAACCCAAUCACUGACGUUUUAGAGCUAUGCUGUU*mU*mU*mG (配列番号 7842)

tracr:
AACAGCAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUUUUU (配列番号 6660).

【０７８９】

本発明の複数の態様では、ＴＲＢＣに対するｇＲＮＡであって、ＣＲ００７９８のターゲティングドメイン（配列番号５６９４；下方に下線を付した；またはその修飾形（これ

もまた、下方に下線を付した））を含むｇＲＮＡ、例えば、下記で記載されるｇＲＮＡ分子のうちの１つを、本発明の、ＣＲＩＳＰＲ系、方法、細胞、ならびに他の複数の態様および複数の実施形態（およびこれらの組合せ）であって、例えば、本明細書で記載される、１つを超えるｇＲＮＡ分子を伴う、複数の態様を含む態様および実施形態において使用する。

【０７９０】

【化３】

sgRNA CR00798 #1:

UGGCUCAAACACAGCGACCUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU (配列番号 7843)

sgRNA CR00798 #2:

mU*mG*mG*CUCAAACACAGCGACCUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCU*mU*mU*mU (配列番号 7844)

sgRNA CR00798 #3:

mU*mG*mG*CUCAAACACAGCGACCUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCmU*mU*mU*U (配列番号 7845)

dgRNA CR00798 #1:

crRNA: UGGCUCAAACACAGCGACCUGUUUUAGAGCUAUGCUGUUUUG (配列番号 7846)

tracr:
AACAGCAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUUUUU (配列番号 6660)

dgRNA CR00798 #2:

crRNA: mU*mG*mG*CUCAAACACAGCGACCUGUUUUAGAGCUAUGCUGUU*mU*mU*mG (配列番号 7847)

tracr:
mA*mA*mC*AGCAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU*mU*mU*mU (配列番号 10798)

dgRNA CR00798 #3:

crRNA: mU*mG*mG*CUCAAACACAGCGACCUGUUUUAGAGCUAUGCUGUU*mU*mU*mG (配列番号 7847)

tracr:
AACAGCAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUUUUU (配列番号 6660).

【０７９１】
本発明の複数の態様では、ＴＲＢＣに対するｇＲＮＡであって、ＣＲ００８２３のターゲティングドメイン（配列番号５７１９；下方に下線を付した；またはその修飾形（これもまた、下方に下線を付した））を含むｇＲＮＡ、例えば、下記で記載されるｇＲＮＡ分子のうちの１つを、本発明の、ＣＲＩＳＰＲ系、方法、細胞、ならびに他の複数の態様および複数の実施形態（およびこれらの組合せ）であって、例えば、本明細書で記載される、１つを超えるｇＲＮＡ分子を伴う、複数の態様を含む態様および実施形態において使用する。
【０７９２】

【化４】

sgRNA CR00823 #1:

UCCCUAGCAAGAUCUCAUAGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGU
CCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU (配列番号 7848)

sgRNA CR00823 #2:

mU*mC*mC*CUAGCAAGAUCUCAUAGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGG
CUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCU*mU*mU*mU (配列番号
7849)

sgRNA CR00823 #3:

mU*mC*mC*CUAGCAAGAUCUCAUAGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGG
CUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCmU*mU*mU*U (配列番号
7850)

dgRNA CR00823 #1:

crRNA: UCCCUAGCAAGAUCUCAUAGGUUUUAGAGCUAUGCUGUUUUG (配列番号 7851)

tracr:
AACAGCAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGA
GUCGGUGCUUUUUUU (配列番号 6660)

dgRNA CR00823 #2:

crRNA: mU*mC*mC*CUAGCAAGAUCUCAUAGGUUUUAGAGCUAUGCUGUU*mU*mU*mG
(配列番号 7852)

tracr:
mA*mA*mC*AGCAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGC
ACCGAGUCGGUGCUUUU*mU*mU*mU (配列番号 10798)

dgRNA CR00823 #3:

crRNA: mU*mC*mC*CUAGCAAGAUCUCAUAGGUUUUAGAGCUAUGCUGUU*mU*mU*mG
(配列番号 7852)

tracr:
AACAGCAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGA
GUCGGUGCUUUUUUU (配列番号 6660).

【０７９３】

本発明の複数の態様では、Ｂ２Ｍに対するｇＲＮＡであって、ＣＲ００４４２のターゲティングドメイン（配列番号５４９６；下方に下線を付した；またはその修飾形（これもまた、下方に下線を付した））を含むｇＲＮＡ、例えば、下記で記載されるｇＲＮＡ分子のうちの１つを、本発明の、ＣＲＩＳＰＲ系、方法、細胞、ならびに他の複数の態様およ

び複数の実施形態（およびこれらの組合せ）であって、例えば、本明細書で記載される、１つを超えるｇＲＮＡ分子を伴う、複数の態様を含む態様および実施形態において使用する。

【０７９４】

【化５】

sgRNA CR00442 #1:

GGCCACGGAGCGAGACAUCUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU (配列番号 7853)

sgRNA CR00442 #2:

mG*mG*mC*CACGGAGCGAGACAUCUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCU*mU*mU*mU (配列番号 7854)

sgRNA CR00442 #3:

mG*mG*mC*CACGGAGCGAGACAUCUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCmU*mU*mU*U (配列番号 7855)

dgRNA CR00442 #1:

crRNA: GGCCACGGAGCGAGACAUCUGUUUUAGAGCUAUGCUGUUUUG (配列番号 7856)

tracr:

AACAGCAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUUUUU (配列番号 6660)

dgRNA CR00442 #2:

crRNA: mG*mG*mC*CACGGAGCGAGACAUCUGUUUUAGAGCUAUGCUGUU*mU*mU*mG (配列番号 7857)

tracr:

mA*mA*mC*AGCAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU*mU*mU*mU (配列番号 10798)

dgRNA CR00442 #3:

crRNA: mG*mG*mC*CACGGAGCGAGACAUCUGUUUUAGAGCUAUGCUGUU*mU*mU*mG (配列番号 7857)

tracr:

AACAGCAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUUUUU (配列番号 6660).

【０７９５】

本発明の複数の態様では、Ｂ２Ｍに対するｇＲＮＡであって、ＣＲ００４４４のターゲ

ティングドメイン（配列番号５４９８；下方に下線を付した；またはその修飾形（これもまた、下方に下線を付した））を含むｇＲＮＡ、例えば、下記で記載されるｇＲＮＡ分子のうちの１つを、本発明の、ＣＲＩＳＰＲ系、方法、細胞、ならびに他の複数の態様および複数の実施形態（およびこれらの組合せ）であって、例えば、本明細書で記載される、１つを超えるｇＲＮＡ分子を伴う、複数の態様を含む態様および実施形態において使用する。

【０７９６】

【化６】

sgRNA CR00444 #1:

GAGUAGCGCGAGCACAGCUAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGU
CCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU (配列番号 7858)

sgRNA CR00444 #2:

mG*mA*mU*AGCGCGAGCACAGCUAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGC
UAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCU*mU*mU*mU (配列番号
7859)

sgRNA CR00444 #3:

mG*mA*mU*AGCGCGAGCACAGCUAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGC
UAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCmU*mU*mU*U (配列番号
7860)

dgRNA CR00444 #1:

crRNA: GAGUAGCGCGAGCACAGCUAGUUUUAGAGCUAUGCUGUUUUG (配列番号 7861)

tracr:
AACAGCAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGA
GUCGGUGCUUUUUUU (配列番号 6660)

dgRNA CR00444 #2:

crRNA: mG*mA*mU*AGCGCGAGCACAGCUAGUUUUAGAGCUAUGCUGUU*mU*mU*mG
(配列番号 7862)

tracr:
mA*mA*mC*AGCAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGC
ACCGAGUCGGUGCUUUU*mU*mU*mU (配列番号 10798)

dgRNA CR00444 #3:

crRNA: mG*mA*mU*AGCGCGAGCACAGCUAGUUUUAGAGCUAUGCUGUU*mU*mU*mG
(配列番号 7862)

tracr:
AACAGCAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGA
GUCGGUGCUUUUUUU (配列番号 6660).

【０７９７】

本発明の複数の態様では、ＦＫＢＰ１Ａに対するｇＲＮＡであって、ＣＲ００２０９７のターゲティングドメイン（配列番号６７０５；下方に下線を付した；またはその修飾形（これもまた、下方に下線を付した））を含むｇＲＮＡ、例えば、下記で記載されるｇＲＮＡ分子のうちの１つを、本発明の、ＣＲＩＳＰＲ系、方法、細胞、ならびに他の複数の態様および複数の実施形態（およびこれらの組合せ）であって、例えば、本明細書で記載

される、１つを超えるｇＲＮＡ分子を伴う、複数の態様を含む態様および実施形態において使用する。

【０７９８】

【化７】

sgRNA CR002097 #1:

CAAGCGCGGCCAGACCUGCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU (配列番号 7863)

sgRNA CR002097 #2:

mC*mA*mA*GCGCGGCCAGACCUGCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCU*mU*mU*mU (配列番号 7864)

sgRNA CR002097 #3:

mC*mA*mA*GCGCGGCCAGACCUGCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCmU*mU*mU*U (配列番号 7865)

dgRNA CR002097 #1:

crRNA: CAAGCGCGGCCAGACCUGCGGUUUUAGAGCUAUGCUGUUUUG (配列番号 7866)

tracr:

AACAGCAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUUUUU (配列番号 6660)

dgRNA CR002097 #2:

crRNA: mC*mA*mA*GCGCGGCCAGACCUGCGGUUUUAGAGCUAUGCUGUU*mU*mU*mG (配列番号 7867)

tracr:

mA*mA*mC*AGCAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU*mU*mU*mU (配列番号 10798)

dgRNA CR002097 #3:

crRNA: mC*mA*mA*GCGCGGCCAGACCUGCGGUUUUAGAGCUAUGCUGUU*mU*mU*mG (配列番号 7867)

tracr:

AACAGCAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUUUUU (配列番号 6660).

【０７９９】

本発明の複数の態様では、ＦＫＢＰ１Ａに対するｇＲＮＡであって、ＣＲ００２１００のターゲティングドメイン（配列番号６７０８；下方に下線を付した；またはその修飾形

（これもまた、下方に下線を付した））を含むｇＲＮＡ、例えば、下記で記載されるｇＲＮＡ分子のうちの１つを、本発明の、ＣＲＩＳＰＲ系、方法、細胞、ならびに他の複数の態様および複数の実施形態（およびこれらの組合せ）であって、例えば、本明細書で記載される、１つを超えるｇＲＮＡ分子を伴う、複数の態様を含む態様および実施形態において使用する。

【０８００】

【化８】

sgRNA CR002100 #1:

CCGCUGGGCCCCCGACUCACGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU (配列番号 7868)

sgRNA CR002100 #2:

mC*mC*mG*CUGGGCCCCCGACUCACGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCU*mU*mU*mU (配列番号 7869)

sgRNA CR002100 #3:

mC*mC*mG*CUGGGCCCCCGACUCACGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCmU*mU*mU*U (配列番号 7870)

dgRNA CR002100 #1:

crRNA: CCGCUGGGCCCCCGACUCACGUUUUAGAGCUAUGCUGUUUUG (配列番号 7871)

tracr:
AACAGCAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUUUUU (配列番号 6660)

dgRNA CR002100 #2:

crRNA: mC*mC*mG*CUGGGCCCCCGACUCACGUUUUAGAGCUAUGCUGUU*mU*mU*mG (配列番号 7872)

tracr:
mA*mA*mC*AGCAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU*mU*mU*mU (配列番号 10798)

dgRNA CR002100 #3:

crRNA: mC*mC*mG*CUGGGCCCCCGACUCACGUUUUAGAGCUAUGCUGUU*mU*mU*mG (配列番号 7872)

tracr:
AACAGCAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUUUUU (配列番号 6660).

【０８０１】
上記で記載したｇＲＮＡ分子の各々では、「＊」は、隣接するヌクレオチドの間のホスホロチオエート（phosphorothioate）結合を描示し、「ｍＮ」（この場合、Ｎ＝Ａ、Ｇ、Ｃ、またはＵ）は、２’－ＯＭｅ修飾ヌクレオチドを描示する。複数の実施形態では、例えば、上記で記載した、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子のうちのいずれかを、例えば、本明細書で記載されるＣａｓ９分子と複合体化させて、リボ核タンパク質複合体（ＲＮＰ）を形成する。このようなＲＮＰは、本発明の方法、細胞、および他の複数の態様および複数の実施形態であって、例えば、本明細書で記載される態様および実施形態において特に有用である。

【０８０２】
ＩＩＩ．ｇＲＮＡをデザインするための方法
本明細書では、ｇＲＮＡをデザインするための方法であって、標的配列を選択し、デザインし、検証するための方法を含む方法が記載される。本明細書ではまた、例示的なターゲティングドメインも提供される。本明細書で論じられるターゲティングドメインを、本明細書で記載されるｇＲＮＡへと組み込むことができる。

【０８０３】
標的配列を選択および検証するための方法、ならびにオフターゲット解析のための方法については、例えば、Mali el al. , 2013 SCIENCE 339(6121): 823-826; Hsu et al , 2013 NAT BIOTECHNOL, 31 (9): 827-32; Fu et al , 2014 NAT BIOTECHNOL, doi: 10.1038/nbt.2808. PubMed PM ID: 24463574; Heigwer et al, 2014 NAT METHODS ll (2): 122-3. doi: 10.1038/nmeth.2812. PubMed PMID: 24481216; Bae el al , 2014 BIOINFORMATICS PubMed PMID: 24463181 ; Xiao A el al , 2014 BIOINFORMATICS PubMed PMID: 24389662において記載されている。

【０８０４】
例えば、ソフトウェアツールを使用して、使用者の標的配列内のｇＲＮＡの選択を最適化する、例えば、ゲノムにわたる、全オフターゲット活性を最小化することができる。オフターゲット活性は、切断以外の活性でもありうる。例えば、化膿連鎖球菌（（S. pyogenes）のＣａｓ９を使用する、可能な各ｇＲＮＡの選択のために、ツールは、ゲノムにわたり、ある特定の数（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０）までのミスマッチ塩基対を含有する、全てのオフターゲット配列（例えば、ＮＡＧ　ＰＡＭまたはＮＧＧ　ＰＡＭに先行する）を同定しうる。各オフターゲット配列における切断効率は、例えば、実験由来の重みづけスキームを使用して予測することができる。次いで、可能な各ｇＲＮＡを、予測されるその全オフターゲット切断に従いランク付けすると、上位にランク付けされたｇＲＮＡは、最多のオンターゲット切断と、最少のオフターゲット切断とを有する可能性が高いｇＲＮＡを表す。ツールにはまた、他の機能、例えば、ＣＲＩＳＰＲ構築のための自動式の試薬デザイン、オンターゲットについてのＳｕｒｖｅｙｏｒアッセイのためのプライマーデザイン、および次世代シーケンシングを介する、オフターゲット切断のハイスループットの検出および定量化のためのプライマーデザインも含まれうる。候補ｇＲＮＡ分子は、当技術分野で公知の方法、または本明細書で記載される方法により査定することができる。

【０８０５】
ソフトウェアアルゴリズムを使用して、潜在的なｇＲＮＡ分子の初期リストを作成しうるが、切断の効率および特異性は、必ずしも、予測値を反映するものではなく、ｇＲＮＡ分子は典型的に、例えば、切断効率、インデル形成、切断特異性、および、所望される表現型の変化を決定するのに、具体的な細胞系、例えば、一次ヒト細胞系、例えば、一次ヒト免疫エフェクター細胞、例えば、初代ヒトＴ細胞におけるスクリーニングを要求する。これらの特性は、本明細書で記載される方法によりアッセイすることができる。

【０８０６】
ＩＶ．Ｃａｓ分子
Ｃａｓ９分子

好ましい実施形態では、Ｃａｓ分子は、Ｃａｓ９分子である。本明細書で記載される方法および組成物では、様々な種のＣａｓ９分子を、使用することができる。化膿連鎖球菌（S. pyogenes）のＣａｓ９分子が、本明細書における本開示の大半の対象であるが、本明細書で列挙される他の種のＣａｓ９タンパク質のＣａｓ９分子、これらから導出されるＣａｓ９分子、またはこれらに基づくＣａｓ９分子もまた、使用することができる。言い換えると、他のＣａｓ９分子、例えば、ストレプトコッカス・サーモフィルス（S. thermophilus）、黄色ブドウ球菌（Staphylococcus aureus）、および／または髄膜炎菌（Neisseria meningitidis）のＣａｓ９分子も、本明細書で記載される系、方法、および組成物において使用することができる。さらなるＣａｓ９分子種は、スイカ果実汚斑細菌病菌（Acidovorax avenae）、アクチノバチルス・プルロニューモニエ（Actinobacillus pleuropneumoniae）、アクチノバチルス・スクシノゲネス（Actinobacillus succinogenes）、アクチノバチルス・スイス（Actinobacillus suis）、口腔細菌（Actinomyces）属種、アリシクリフィルス・デニトリフィカンス（cycliphilus denitrificans（Alicycliphilus denitrificans））、アミノモナス・パウシボランス（Aminomonas paucivorans）、セレウス菌（Bacillus cereus）、バチルス・スミシー（Bacillus smithii）、バチルス・チューリンゲンシス（Bacillus thuringiensis）、バクテロイデス（Bacteroides）属種、ブラストピレルラ・マリーナ（Blastopirellula marina）、ブラジリゾビウム（Bradyrhiz’obium（Bradyrhizobium））属種、ブレビバチルス・ラテロスポルス（Brevibacillus latemsporus（Brevibacillus laterosporus））、カンピロバクター・コリー（Campylobacter coli）、カンピロバクター・ジェジュニ（Campylobacter jejuni）、カンピロバクター・ラッド（Campylobacter lad）、カンジダタス・プニセイスピリルム（Candidatus Puniceispirillum）属、クロストリジウム・セルロリティクム（Clostridiu cellulolyticum（Clostridium cellulolyticum））、ウェルシュ菌（Clostridium perfringens）、コリネバクテリウム・アクコレンス（Corynebacterium accolens）、ジフテリア菌（Corynebacterium diphtheria（Corynebacterium diphtheriae））、コリネバクテリウム・マツルショティイ（Corynebacterium matruchotii）、ディノロセオバクター・シバエ（Dinoroseobacter sliibae（Dinoroseobacter shibae））、ユウバクテリウム・ドリクム（Eubacterium dolichum）、ガンマプロテオバクテリア（gamma proteobacterium（Gammaproteobacterium））綱、グルコンアセトバクター・ジアゾトロフィクス（Gluconacetobacler diazotrophicus（Gluconacetobacter diazotrophicus））、ヘモフィルス・パラインフルエンゼ（Haemophilus parainfluenzae）、ヘモフィルス・スプトルム（Haemophilus sputorum）、ヘリコバクター・カナデンシス（Helicobacter canadensis）、ヘリコバクター・シネディ（Helicobacter cinaedi）、ヘリコバクター・ムステレ（Helicobacter mustelae）、イリオバクター・ポリトロプス（Ilyobacler polytropus（（Ilyobacter polytropus））、キンゲラ・キンゲ（Kingella kingae）、ラクトバチルス・クリスパツス（Lactobacillus crispatus）、リステリア・イバノビ（Listeria ivanovii）、リステリア・モノサイトゲネス（Listeria monocytogenes）、リステリア（Listeriaceae）科細菌、メチロシスティス（Methylocystis）属種、メチロシヌス・トリコスポリウム（Methylosinus trichosporium）、モビルンカス・ムリエリス（Mobiluncus mulieris）、ナイセリア・バシリフォルミス（Neisseria bacilliformis）、ナイセリア・シネレア（Neisseria cinerea）、ナイセリア・フラベセンス（Neisseria flavescens）、ナイセリア・ラクタミカ（Neisseria lactamica）、ナイセリア（Neisseria）属種、ナイセリア・ワズワーシー（Neisseria wadsworthii）、ニトロソモナス（Nitrosomonas）属種、パルビバクラム・ラバメンティボランス（Parvibaculum lavamentivorans）、パスツレラ・ムルトシダ（Pasteurella multocida）、ファスコラークトバクテリウム・スクシナテュテンス（Phascolarctobacterium succinatutens）、ラルストニア・シジジー（Ralstonia syzygii）、ロドシュードモナス・パルストリス（Rhodopseudomonas palustris）、ロドブラム（Rhodovulum）属種、シモンシエラ・ムエレリ（Simonsiella muelleri）、スフィンゴモナス（Sphingomonas）属種、スポロラクトバチルス・ビネエ（Sporolactobacillus vineae）、スタフィロコッカス・ルグヅネンシス（Staphylococcus lugdunensis）、スタフィロコッカス（

Staphylococcus）属種、スブドリグラヌラム（Subdoligranulum）属種、チストレラ・モビリス（Tislrella mobilis）（Tistrella mobilis）、トレポネーマ（Treponema）属種、またはベルミネフロバクター・エイセニエ（Verminephrobacter eiseniae）を含む。

【０８０７】

本明細書でこの用語を使用する場合のＣａｓ９分子とは、ｇＲＮＡ分子（例えば、ｔｒａｃｒドメインの配列）と相互作用し、ｇＲＮＡ分子と協同して、標的配列およびＰＡＭ配列を含む部位へと局在化する（例えば、ターゲティングまたはホーミングする）分子を指す。

【０８０８】

ある実施形態では、Ｃａｓ９分子は、標的核酸分子を切断することが可能であり、本明細書では、これを、活性Ｃａｓ９分子と称することがある。ある実施形態では、活性Ｃａｓ９分子は、以下の活性：ニッカーゼ活性、すなわち、核酸分子の単一の鎖、例えば、非相補鎖または相補鎖を切断する能力；二本鎖ヌクレアーゼ活性、すなわち、二本鎖核酸の両方の鎖を切断し、二本鎖切断を創出する能力であって、ある実施形態では、２つのニッカーゼ活性の存在である能力；エンドヌクレアーゼ活性；エキソヌクレアーゼ活性；およびヘリカーゼ活性、すなわち、二本鎖核酸のヘリックス構造をほどく能力のうちの１または複数を含む。

【０８０９】

ある実施形態では、酵素的に活性のＣａｓ９分子は、両方のＤＮＡ鎖を切断する結果として、二本鎖切断をもたらす。ある実施形態では、Ｃａｓ９分子は、１つの鎖、例えば、ｇＲＮＡがハイブリダイズする鎖、またはｇＲＮＡがハイブリダイズする鎖と相補的な鎖だけを切断する。ある実施形態では、活性Ｃａｓ９分子は、ＨＮＨ様ドメインと関連する切断活性を含む。ある実施形態では、活性Ｃａｓ９分子は、Ｎ末端ＲｕｖＣ様ドメインと関連する切断活性を含む。ある実施形態では、活性Ｃａｓ９分子は、ＨＮＨ様ドメインと関連する切断活性と、Ｎ末端ＲｕｖＣ様ドメインと関連する切断活性とを含む。ある実施形態では、活性Ｃａｓ９分子は、活性ＨＮＨ様ドメイン、または切断コンピテントのＨＮＨ様ドメインと、不活性Ｎ末端ＲｕｖＣ様ドメイン、または切断インコンピテントのＮ末端ＲｕｖＣ様ドメインとを含む。ある実施形態では、活性Ｃａｓ９分子は、不活性ＨＮＨ様ドメイン、または切断インコンピテントのＨＮＨ様ドメインと、活性Ｎ末端ＲｕｖＣ様ドメイン、または切断コンピテントのＮ末端ＲｕｖＣ様ドメインとを含む。

【０８１０】

ある実施形態では、標的核酸と相互作用し、これを切断する、活性Ｃａｓ９分子の能力は、ＰＡＭ配列依存的である。ＰＡＭ配列は、標的核酸内の配列である。ある実施形態では、標的核酸の切断は、ＰＡＭ配列から上流で生じる。異なる細菌種に由来する活性Ｃａｓ９分子は、異なる配列モチーフ（例えば、ＰＡＭ配列）を認識しうる。ある実施形態では、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）の活性Ｃａｓ９分子は、配列モチーフＮＧＧを認識し、この配列から、１～１０、例えば、３～５塩基対上流の標的核酸配列の切断を方向付ける。例えば、Mali el ai, SCIENCE 2013; 339(6121): 823- 826を参照されたい。ある実施形態では、ストレプトコッカス・サーモフィルス（S. thermophilus）の活性Ｃａｓ９分子は、配列モチーフＮＧＧＮＧおよびＮＮＡＧＡＡＷ（Ｗ＝ＡまたはＴ）を認識し、これらの配列から、１～１０、例えば、３～５塩基対上流の、コア標的核酸配列の切断を方向付ける。例えば、Horvath et al., SCIENCE 2010; 327(5962): 167- 170, and Deveau et al , J BACTERIOL 2008; 190(4): 1390- 1400を参照されたい。ある実施形態では、ストレプトコッカス・ミュータンス（S. mutans（S. mulans））の活性Ｃａｓ９分子は、配列モチーフＮＧＧまたはＮＡＡＲ（Ｒ－ＡまたはＧ）を認識し、この配列から、１～１０、例えば、３～５塩基対上流の、コア標的核酸配列の切断を方向付ける。例えば、Deveau et al , J BACTERIOL 2008; 190(4): 1390- 1400を参照されたい。

【０８１１】

ある実施形態では、黄色ブドウ球菌（S. aureus）の活性Ｃａｓ９分子は、配列モチーフＮＮＧＲＲ（Ｒ＝ＡまたはＧ）を認識し、この配列から、１～１０、例えば、３～５塩

基対上流の標的核酸配列の切断を方向付ける。例えば、Ran F. et al., NATURE, vol. 520, 2015, pp. 186-191を参照されたい。ある実施形態では、髄膜炎菌（N. meningitidis）の活性Ｃａｓ９分子は、配列モチーフＮＮＮＮＧＡＴＴを認識し、この配列から、１～１０、例えば、３～５塩基対上流の標的核酸配列の切断を方向付ける。例えば、Hou et al., PNAS EARLY EDITION 2013, 1-6を参照されたい。Ｃａｓ９分子が、ＰＡＭ配列を認識する能力は、例えば、Jinek et al, SCIENCE 2012, 337:816において記載されている形質転換アッセイを使用して決定することができる。

【０８１２】

一部のＣａｓ９分子は、ｇＲＮＡ分子と相互作用し、ｇＲＮＡ分子と共に、コア標的ドメインへと、ホーミングする（例えば、ターゲティングされるか、または局在化する）能力を有するが、標的核酸を切断することが不可能であるか、または効率的な比率での切断が不可能である。本明細書では、切断活性を有さないか、または実質的な切断活性を有さないＣａｓ９分子を、不活性Ｃａｓ９（酵素的に不活性のＣａｓ９）、ｄｅａｄ　Ｃａｓ９分子またはｄＣａｓ９分子と称することができる。例えば、不活性Ｃａｓ９分子は、本明細書で記載されるアッセイにより測定される通り、切断活性を欠くか、または基準Ｃａｓ９分子より実質的に低い、例えば、２０、１０、５、１、または０．１％未満の切断活性を有しうる。

【０８１３】

例示的な、自然発生のＣａｓ９分子については、Chylinski et al , RNA Biology 2013; 10:5, 727-737において記載されている。このようなＣａｓ９分子は、クラスター１細菌ファミリー、クラスター２細菌ファミリー、クラスター３細菌ファミリー、クラスター４細菌ファミリー、クラスター５細菌ファミリー、クラスター６細菌ファミリー、クラスター７細菌ファミリー、クラスター８細菌ファミリー、クラスター９細菌ファミリー、クラスター１０細菌ファミリー、クラスター１１細菌ファミリー、クラスター１２細菌ファミリー、クラスター１３細菌ファミリー、クラスター１４細菌ファミリー、クラスター１細菌ファミリー、クラスター１６細菌ファミリー、クラスター１７細菌ファミリー、クラスター１８細菌ファミリー、クラスター１９細菌ファミリー、クラスター２０細菌ファミリー、クラスター２１細菌ファミリー、クラスター２２細菌ファミリー、クラスター２３細菌ファミリー、クラスター２４細菌ファミリー、クラスター２５細菌ファミリー、クラスター２６細菌ファミリー、クラスター２７細菌ファミリー、クラスター２８細菌ファミリー、クラスター２９細菌ファミリー、クラスター３０細菌ファミリー、クラスター３１細菌ファミリー、クラスター３２細菌ファミリー、クラスター３３細菌ファミリー、クラスター３４細菌ファミリー、クラスター３５細菌ファミリー、クラスター３６細菌ファミリー、クラスター３７細菌ファミリー、クラスター３８細菌ファミリー、クラスター３９細菌ファミリー、クラスター４０細菌ファミリー、クラスター４１細菌ファミリー、クラスター４２細菌ファミリー、クラスター４３細菌ファミリー、クラスター４４細菌ファミリー、クラスター４５細菌ファミリー、クラスター４６細菌ファミリー、クラスター４７細菌ファミリー、クラスター４８細菌ファミリー、クラスター４９細菌ファミリー、クラスター５０細菌ファミリー、クラスター５１細菌ファミリー、クラスター５２細菌ファミリー、クラスター５３細菌ファミリー、クラスター５４細菌ファミリー、クラスター５５細菌ファミリー、クラスター５６細菌ファミリー、クラスター５７細菌ファミリー、クラスター５８細菌ファミリー、クラスター５９細菌ファミリー、クラスター６０細菌ファミリー、クラスター６１細菌ファミリー、クラスター６２細菌ファミリー、クラスター６３細菌ファミリー、クラスター６４細菌ファミリー、クラスター６５細菌ファミリー、クラスター６６細菌ファミリー、クラスター６７細菌ファミリー、クラスター６８細菌ファミリー、クラスター６９細菌ファミリー、クラスター７０細菌ファミリー、クラスター７１細菌ファミリー、クラスター７２細菌ファミリー、クラスター７３細菌ファミリー、クラスター７４細菌ファミリー、クラスター７５細菌ファミリー、クラスター７６細菌ファミリー、クラスター７７細菌ファミリー、またはクラスター７８細菌ファミリーのＣａｓ９分子を含む。

【０８１４】
例示的な、自然発生のＣａｓ９分子は、クラスター１細菌ファミリーのＣａｓ９分子を含む。例は、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）（例えば、ＳＦ３７０株、ＭＧＡＳ１０２７０株、ＭＧＡＳ１０７５０株、ＭＧＡＳ２０９６株、ＭＧＡＳ３１５株、ＭＧＡＳ５００５株、ＭＧＡＳ６１８０株、ＭＧＡＳ９４２９株、ＮＺ１３１株、およびＳＳＩ－１株）、ストレプトコッカス・サーモフィルス（S. thermophilus）（例えば、ＬＭＤ－９株）、ストレプトコッカス・シュードポルシヌス（S. pseudoporcinus）（例えば、ＳＰＩＮ２００２６株）、ストレプトコッカス・ミュータンス（S. mutans）（例えば、ＵＡ１５９株、ＮＮ２０２５株）、ストレプトコッカス・マカケ（S. macacae）（例えば、ＮＣＴＣ１１５５８株）、ウシ連鎖球菌（S. gallolylicus）（例えば、ＵＣＮ３４株、ＡＴＣＣＢＡＡ－２０６９株）、ストレプトコッカス・エクイヌス（S. equinus（S. equines））（例えば、ＡＴＣＣ９８１２株、ＭＧＣＳ１２４株）、ストレプトコッカス・ディスガラクティエ（S, dysgalactiae（S. dysdalactiae））（例えば、ＧＧＳ１２４株）、ウシ連鎖球菌（S. bovis）（例えば、ＡＴＣＣ７００３３８株）、ストレプトコッカス・アンギノサス（S. anginosus（S. cmginosus））（例えば、Ｆ０２１１株）、アガラクチア菌（S. agalactiae（S. agalactia＊））（例えば、ＮＥＭ３１６株、Ａ９０９株）、リステリア・モノサイトゲネス（Listeria monocytogenes）（例えば、Ｆ６８５４株）、リステリア・イノクア（Listeria innocua）（L. innocua、例えば、Ｃｌｉｐ１１２６２株）、エンテロコッカス・イタリクス（Enterococcus italicus（EtUerococcus italicus））（例えば、ＤＳＭ１５９５２株）、またはエンテロコッカス・フェシウム（Enterococcus faecium）（例えば、１，２３１，４０８株）のＣａｓ９分子を含む。さらなる例示的なＣａｓ９分子は、髄膜炎菌（Neisseria meningitidis）のＣａｓ９分子（Hou et al. PNAS Early Edition 2013, 1 -6）、および黄色ブドウ球菌（S. aureus）のＣａｓ９分子である。

【０８１５】
ある実施形態では、Ｃａｓ９分子、例えば、活性のＣａｓ９分子または不活性のＣａｓ９分子は、本明細書で記載される、任意のＣａｓ９分子配列、または自然発生のＣａｓ９分子配列、例えば、本明細書で列挙されるか、またはChylinski et al, RNA Biology 2013, 10:5, I2I-T,1; Hou et al. PNAS Early Edition 2013, 1-6において記載されている種に由来するＣａｓ９分子との、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の相同性を有するか；これらと比較した場合に、１％、２％、５％、１０％、１５％、２０％、３０％、または４０％以下のアミノ酸残基において異なるか；少なくとも１、２、５、１０、または２０アミノ酸だけ異なるが、１００、８０、７０、６０、５０、４０、または３０アミノ酸を超えては異ならないか；またはこれらと同一であるアミノ酸配列を含む。

【０８１６】
ある実施形態では、Ｃａｓ９分子は、以下の化膿連鎖球菌（S. pyogenes）のＣａｓ９との、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の相同性を有するか；これらと比較した場合に、１％、２％、５％、１０％、１５％、２０％、３０％、または４０％以下のアミノ酸残基において異なるか；少なくとも１、２、５、１０、または２０アミノ酸だけ異なるが、１００、８０、７０、６０、５０、４０、または３０アミノ酸を超えては異ならないか；またはこれらと同一であるアミノ酸配列を含む。

【０８１７】

【化９－１】

```
Met Asp Lys Lys Tyr Ser Ile Gly Leu Asp Ile Gly Thr Asn Ser Val
1               5                  10                  15
Gly Trp Ala Val Ile Thr Asp Glu Tyr Lys Val Pro Ser Lys Lys Phe
            20                  25                  30
Lys Val Leu Gly Asn Thr Asp Arg His Ser Ile Lys Lys Asn Leu Ile
        35                  40                  45
Gly Ala Leu Leu Phe Asp Ser Gly Glu Thr Ala Glu Ala Thr Arg Leu
    50                  55                  60
Lys Arg Thr Ala Arg Arg Arg Tyr Thr Arg Arg Lys Asn Arg Ile Cys
65                  70                  75                  80
Tyr Leu Gln Glu Ile Phe Ser Asn Glu Met Ala Lys Val Asp Asp Ser
                85                  90                  95
Phe Phe His Arg Leu Glu Glu Ser Phe Leu Val Glu Glu Asp Lys Lys
            100                 105                 110
His Glu Arg His Pro Ile Phe Gly Asn Ile Val Asp Glu Val Ala Tyr
        115                 120                 125
His Glu Lys Tyr Pro Thr Ile Tyr His Leu Arg Lys Lys Leu Val Asp
    130                 135                 140
Ser Thr Asp Lys Ala Asp Leu Arg Leu Ile Tyr Leu Ala Leu Ala His
145                 150                 155                 160
Met Ile Lys Phe Arg Gly His Phe Leu Ile Glu Gly Asp Leu Asn Pro
                165                 170                 175
Asp Asn Ser Asp Val Asp Lys Leu Phe Ile Gln Leu Val Gln Thr Tyr
            180                 185                 190
Asn Gln Leu Phe Glu Glu Asn Pro Ile Asn Ala Ser Gly Val Asp Ala
        195                 200                 205
Lys Ala Ile Leu Ser Ala Arg Leu Ser Lys Ser Arg Arg Leu Glu Asn
    210                 215                 220
Leu Ile Ala Gln Leu Pro Gly Glu Lys Lys Asn Gly Leu Phe Gly Asn
```

【０８１８】

【化９－２】

```
225                 230                 235                 240
Leu Ile Ala Leu Ser Leu Gly Leu Thr Pro Asn Phe Lys Ser Asn Phe
                245                 250                 255
Asp Leu Ala Glu Asp Ala Lys Leu Gln Leu Ser Lys Asp Thr Tyr Asp
            260                 265                 270
Asp Asp Leu Asp Asn Leu Leu Ala Gln Ile Gly Asp Gln Tyr Ala Asp
        275                 280                 285
Leu Phe Leu Ala Ala Lys Asn Leu Ser Asp Ala Ile Leu Leu Ser Asp
    290                 295                 300
Ile Leu Arg Val Asn Thr Glu Ile Thr Lys Ala Pro Leu Ser Ala Ser
305                 310                 315                 320
Met Ile Lys Arg Tyr Asp Glu His His Gln Asp Leu Thr Leu Leu Lys
                325                 330                 335
Ala Leu Val Arg Gln Gln Leu Pro Glu Lys Tyr Lys Glu Ile Phe Phe
            340                 345                 350
Asp Gln Ser Lys Asn Gly Tyr Ala Gly Tyr Ile Asp Gly Gly Ala Ser
        355                 360                 365
Gln Glu Glu Phe Tyr Lys Phe Ile Lys Pro Ile Leu Glu Lys Met Asp
    370                 375                 380
Gly Thr Glu Glu Leu Leu Val Lys Leu Asn Arg Glu Asp Leu Leu Arg
385                 390                 395                 400
Lys Gln Arg Thr Phe Asp Asn Gly Ser Ile Pro His Gln Ile His Leu
                405                 410                 415
Gly Glu Leu His Ala Ile Leu Arg Arg Gln Glu Asp Phe Tyr Pro Phe
            420                 425                 430
Leu Lys Asp Asn Arg Glu Lys Ile Glu Lys Ile Leu Thr Phe Arg Ile
        435                 440                 445
Pro Tyr Tyr Val Gly Pro Leu Ala Arg Gly Asn Ser Arg Phe Ala Trp
    450                 455                 460
Met Thr Arg Lys Ser Glu Glu Thr Ile Thr Pro Trp Asn Phe Glu Glu
465                 470                 475                 480
Val Val Asp Lys Gly Ala Ser Ala Gln Ser Phe Ile Glu Arg Met Thr
                485                 490                 495
Asn Phe Asp Lys Asn Leu Pro Asn Glu Lys Val Leu Pro Lys His Ser
            500                 505                 510
```

【０８１９】

【化９－３】

```
Leu Leu Tyr Glu Tyr Phe Thr Val Tyr Asn Glu Leu Thr Lys Val Lys
        515                 520                 525
Tyr Val Thr Glu Gly Met Arg Lys Pro Ala Phe Leu Ser Gly Glu Gln
    530                 535                 540
Lys Lys Ala Ile Val Asp Leu Leu Phe Lys Thr Asn Arg Lys Val Thr
545                 550                 555                 560
Val Lys Gln Leu Lys Glu Asp Tyr Phe Lys Lys Ile Glu Cys Phe Asp
                565                 570                 575
Ser Val Glu Ile Ser Gly Val Glu Asp Arg Phe Asn Ala Ser Leu Gly
            580                 585                 590
Thr Tyr His Asp Leu Leu Lys Ile Ile Lys Asp Lys Asp Phe Leu Asp
        595                 600                 605
Asn Glu Glu Asn Glu Asp Ile Leu Glu Asp Ile Val Leu Thr Leu Thr
    610                 615                 620
Leu Phe Glu Asp Arg Glu Met Ile Glu Glu Arg Leu Lys Thr Tyr Ala
625                 630                 635                 640
His Leu Phe Asp Asp Lys Val Met Lys Gln Leu Lys Arg Arg Arg Tyr
                645                 650                 655
Thr Gly Trp Gly Arg Leu Ser Arg Lys Leu Ile Asn Gly Ile Arg Asp
            660                 665                 670
Lys Gln Ser Gly Lys Thr Ile Leu Asp Phe Leu Lys Ser Asp Gly Phe
        675                 680                 685
Ala Asn Arg Asn Phe Met Gln Leu Ile His Asp Asp Ser Leu Thr Phe
    690                 695                 700
Lys Glu Asp Ile Gln Lys Ala Gln Val Ser Gly Gln Gly Asp Ser Leu
705                 710                 715                 720
His Glu His Ile Ala Asn Leu Ala Gly Ser Pro Ala Ile Lys Lys Gly
                725                 730                 735
Ile Leu Gln Thr Val Lys Val Val Asp Glu Leu Val Lys Val Met Gly
            740                 745                 750
Arg His Lys Pro Glu Asn Ile Val Ile Glu Met Ala Arg Glu Asn Gln
        755                 760                 765
Thr Thr Gln Lys Gly Gln Lys Asn Ser Arg Glu Arg Met Lys Arg Ile
    770                 775                 780
Glu Glu Gly Ile Lys Glu Leu Gly Ser Gln Ile Leu Lys Glu His Pro
```

【０８２０】

【化９－４】

```
785                 790                 795                 800
Val Glu Asn Thr Gln Leu Gln Asn Glu Lys Leu Tyr Leu Tyr Tyr Leu
                805                 810                 815
Gln Asn Gly Arg Asp Met Tyr Val Asp Gln Glu Leu Asp Ile Asn Arg
            820                 825                 830
Leu Ser Asp Tyr Asp Val Asp His Ile Val Pro Gln Ser Phe Leu Lys
        835                 840                 845
Asp Asp Ser Ile Asp Asn Lys Val Leu Thr Arg Ser Asp Lys Asn Arg
    850                 855                 860
Gly Lys Ser Asp Asn Val Pro Ser Glu Glu Val Val Lys Lys Met Lys
865                 870                 875                 880
Asn Tyr Trp Arg Gln Leu Leu Asn Ala Lys Leu Ile Thr Gln Arg Lys
                885                 890                 895
Phe Asp Asn Leu Thr Lys Ala Glu Arg Gly Gly Leu Ser Glu Leu Asp
            900                 905                 910
Lys Ala Gly Phe Ile Lys Arg Gln Leu Val Glu Thr Arg Gln Ile Thr
        915                 920                 925
Lys His Val Ala Gln Ile Leu Asp Ser Arg Met Asn Thr Lys Tyr Asp
    930                 935                 940
Glu Asn Asp Lys Leu Ile Arg Glu Val Lys Val Ile Thr Leu Lys Ser
945                 950                 955                 960
Lys Leu Val Ser Asp Phe Arg Lys Asp Phe Gln Phe Tyr Lys Val Arg
                965                 970                 975
Glu Ile Asn Asn Tyr His His Ala His Asp Ala Tyr Leu Asn Ala Val
            980                 985                 990
Val Gly Thr Ala Leu Ile Lys Lys Tyr Pro Lys Leu Glu Ser Glu Phe
        995                 1000                1005
Val Tyr Gly Asp Tyr Lys Val Tyr Asp Val Arg Lys Met Ile Ala Lys
    1010                1015                1020
Ser Glu Gln Glu Ile Gly Lys Ala Thr Ala Lys Tyr Phe Phe Tyr Ser
1025                1030                1035                1040
Asn Ile Met Asn Phe Phe Lys Thr Glu Ile Thr Leu Ala Asn Gly Glu
                1045                1050                1055
Ile Arg Lys Arg Pro Leu Ile Glu Thr Asn Gly Glu Thr Gly Glu Ile
            1060                1065                1070
```

【０８２１】

【化９－５】

```
Val Trp Asp Lys Gly Arg Asp Phe Ala Thr Val Arg Lys Val Leu Ser
        1075                1080                1085
Met Pro Gln Val Asn Ile Val Lys Lys Thr Glu Val Gln Thr Gly Gly
    1090                1095                1100
Phe Ser Lys Glu Ser Ile Leu Pro Lys Arg Asn Ser Asp Lys Leu Ile
1105                1110                1115                1120
Ala Arg Lys Lys Asp Trp Asp Pro Lys Lys Tyr Gly Gly Phe Asp Ser
                1125                1130                1135
Pro Thr Val Ala Tyr Ser Val Leu Val Val Ala Lys Val Glu Lys Gly
            1140                1145                1150
Lys Ser Lys Lys Leu Lys Ser Val Lys Glu Leu Leu Gly Ile Thr Ile
        1155                1160                1165
Met Glu Arg Ser Ser Phe Glu Lys Asn Pro Ile Asp Phe Leu Glu Ala
    1170                1175                1180
Lys Gly Tyr Lys Glu Val Lys Lys Asp Leu Ile Ile Lys Leu Pro Lys
1185                1190                1195                1200
Tyr Ser Leu Phe Glu Leu Glu Asn Gly Arg Lys Arg Met Leu Ala Ser
                1205                1210                1215
Ala Gly Glu Leu Gln Lys Gly Asn Glu Leu Ala Leu Pro Ser Lys Tyr
            1220                1225                1230
Val Asn Phe Leu Tyr Leu Ala Ser His Tyr Glu Lys Leu Lys Gly Ser
        1235                1240                1245
Pro Glu Asp Asn Glu Gln Lys Gln Leu Phe Val Glu Gln His Lys His
    1250                1255                1260
Tyr Leu Asp Glu Ile Ile Glu Gln Ile Ser Glu Phe Ser Lys Arg Val
1265                1270                1275                1280
Ile Leu Ala Asp Ala Asn Leu Asp Lys Val Leu Ser Ala Tyr Asn Lys
                1285                1290                1295
His Arg Asp Lys Pro Ile Arg Glu Gln Ala Glu Asn Ile Ile His Leu
            1300                1305                1310
Phe Thr Leu Thr Asn Leu Gly Ala Pro Ala Ala Phe Lys Tyr Phe Asp
        1315                1320                1325
Thr Thr Ile Asp Arg Lys Arg Tyr Thr Ser Thr Lys Glu Val Leu Asp
    1330                1335                1340
Ala Thr Leu Ile His Gln Ser Ile Thr Gly Leu Tyr Glu Thr Arg Ile
```

【０８２２】

【化９－６】

1345 1350 1355 1360

Asp Leu Ser Gln Leu Gly Gly Asp

1365

(配列番号 6611)

【０８２３】

複数の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、正に帯電したアミノ酸（例えば、リシン、アルギニン、またはヒスチジン）への、１または複数の突然変異であって、前記位置において、非帯電または非極性のアミノ酸、例えば、アラニンを導入する突然変異を含む、配列番号６６１１の、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）のＣａｓ９変異体である。複数の実施形態では、突然変異は、Ｃａｓ９のｎｔグループ内の、１または複数の正に帯電したアミノ酸へのものである。複数の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、配列番号６６１１の、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）のＣａｓ９変異体であって、配列番号６６１１の８５５位における突然変異、例えば、配列番号６６１１の８５５位における、非帯電アミノ酸、例えば、アラニンへの突然変異を含むＣａｓ９変異体である。複数の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、配列番号６６１１の、８５５位だけにおいて、配列番号６６１１と比べた突然変異、例えば、非帯電アミノ酸、例えば、アラニンへの突然変異を有する。複数の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、配列番号６６１１の、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）のＣａｓ９変異体であって、配列番号６６１１の、８１０位における突然変異、１００３位における突然変異、および／または１０６０位における突然変異、例えば、配列番号６６１１の、８１０位、１００３位、および／または１０６０位における、アラニンへの突然変異を含むＣａｓ９変異体である。複数の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、配列番号６６１１の、８１０位、１００３位、および１０６０位だけにおいて、配列番号６６１１と比べた突然変異を有し、例えば、この場合、各突然変異は、非帯電アミノ酸、例えば、アラニンへのものである。複数の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、配列番号６６１１の、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）のＣａｓ９変異体であって、配列番号６６１１の、８４８位における突然変異、１００３位における突然変異、および／または１０６０位における突然変異、例えば、配列番号６６１１の、８４８位、１００３位、および／または１０６０位における、アラニンへの突然変異を含むＣａｓ９変異体である。複数の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、配列番号６６１１の、８４８位、１００３位、および１０６０位だけにおいて、配列番号６６１１と比べた突然変異を有し、例えば、この場合、各突然変異は、非帯電アミノ酸、例えば、アラニンへのものである。複数の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、Science DOI: 10.1126/science.aad5227においてオンラインで入手可能であるSlaymaker et al., Science Express, December 1, 2015に記載されているＣａｓ９分子である。

【０８２４】

複数の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、１または複数の突然変異を含む、配列番号６６１１の、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）のＣａｓ９変異体である。複数の実施形態では、Ｃａｓ９変異体は、配列番号６６１１の８０位における突然変異を含む、例えば、配列番号６６１１の８０位におけるロイシンを含む（すなわち、Ｃ８０Ｌ突然変異を伴う配列番号６６１１を含む、例えば、これからなる）。複数の実施形態では、Ｃａｓ９変異体は、配列番号６６１１の５７４位における突然変異を含む、例えば、配列番号６６１１の５７４位におけるグルタミン酸を含む（すなわち、Ｃ５７４Ｅ突然変異を伴う配列番号６６１１を含む、例えば、これからなる）。複数の実施形態では、Ｃａｓ９変異体は、配列番号６６１１の、８０位における突然変異と、５７４位における突然変異とを含む、例えば、配列番号６６１１の８０位におけるロイシンと、配列番号６６１１の５７４位におけるグルタミン酸とを含む（すなわち、Ｃ８０Ｌ突然変異およびＣ５７４Ｅ突然変異を伴う配列番号６６１１を含む、例えば、これからなる）。理論に束縛されずに、このような突然変異は、Ｃａｓ９分子の溶解特性を改善すると考えられる。

【０８２５】
複数の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、１または複数の突然変異を含む、配列番号６６１１の、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）のＣａｓ９変異体である。複数の実施形態では、Ｃａｓ９変異体は、配列番号６６１１の１４７位における突然変異を含む、例えば、配列番号６６１１の１４７位におけるチロシンを含む（すなわち、Ｄ１４７Ｙ突然変異を伴う配列番号６６１１を含む、例えば、これからなる）。複数の実施形態では、Ｃａｓ９変異体は、配列番号６６１１の４１１位における突然変異を含む、例えば、配列番号６６１１の４１１位におけるトレオニンを含む（すなわち、Ｐ４１１Ｔ突然変異を伴う配列番号６６１１を含む、例えば、これからなる）。複数の実施形態では、Ｃａｓ９変異体は、配列番号６６１１の、１４７位における突然変異と、４１１位における突然変異とを含む、例えば、配列番号６６１１の１４７位におけるチロシンと、配列番号６６１１の４１１位におけるトレオニンとを含む（すなわち、Ｄ１４７Ｙ突然変異およびＰ４１１Ｔ突然変異を伴う配列番号６６１１を含む、例えば、これからなる）。理論に束縛されずに、このような突然変異は、例えば、酵母内の、Ｃａｓ９分子のターゲティング効率を改善すると考えられる。

【０８２６】
複数の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、１または複数の突然変異を含む、配列番号６６１１の、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）のＣａｓ９変異体である。複数の実施形態では、Ｃａｓ９変異体は、配列番号６６１１の１１３５位における突然変異を含む、例えば、配列番号６６１１の１１３５位におけるグルタミン酸を含む（すなわち、Ｄ１１３５Ｅ突然変異を伴う配列番号６６１１を含む、例えば、これからなる）。理論に束縛されずに、このような突然変異は、Ｃａｓ９分子の、ＮＡＧ　ＰＡＭ配列と対比した、ＮＧＧ　ＰＡＭ配列に対する選択性を改善すると考えられる。

【０８２７】
複数の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、ある特定の位置に、非帯電または非極性のアミノ酸、例えば、アラニンを導入する、１または複数の突然変異を含む、配列番号６６１１の、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）のＣａｓ９変異体である。複数の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、配列番号６６１１の、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）のＣａｓ９変異体であって、配列番号６６１１の、４９７位における突然変異、６６１位における突然変異、６９５位における突然変異、および／または９２６位における突然変異、例えば、配列番号６６１１の、４９７位、６６１位、６９５位、および／または９２６位におけるアラニンへの突然変異を含むＣａｓ９変異体である。複数の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、配列番号６６１１の、４９７位、６６１位、６９５位、および９２６位だけにおいて、配列番号６６１１と比べた突然変異を有し、例えば、この場合、各突然変異は、非帯電アミノ酸、例えば、アラニンへのものである。理論に束縛されずに、このような突然変異は、オフターゲット部位における、Ｃａｓ９分子による切断を低減すると考えられる。

【０８２８】
本明細書で記載される、Ｃａｓ９分子に対する突然変異を組み合わせることができ、本明細書で記載される融合または他の修飾のうちのいずれかと組み合わせることができ、Ｃａｓ９分子を、本明細書で記載されるアッセイにおいて調べうると理解されるであろう。

【０８２９】
多様な種類のＣａｓ分子を使用して、本明細書で開示される本発明を実施することができる。一部の実施形態では、ＩＩ型Ｃａｓ系のＣａｓ分子を使用する。他の実施形態では、他のＣａｓ系のＣａｓ分子を使用する。例えば、Ｉ型またはＩＩＩ型のＣａｓ分子を使用することができる。例示的なＣａｓ分子（およびＣａｓ系）については、例えば、いずれの参考文献の内容も、参照によりそれらの全体において本明細書に組み込まれる、Haft et ai, PLoS COMPUTATIONAL BIOLOGY 2005, 1(6): e60 and Makarova et al , NATURE REVIEW MICROBIOLOGY 201 1 , 9:467-477において記載されている。

【０８３０】
ある実施形態では、Ｃａｓ９分子は、以下の活性：ニッカーゼ活性；二本鎖切断活性（

例えば、エンドヌクレアーゼ活性および／またはエキソヌクレアーゼ活性）；ヘリカーゼ活性；またはｇＲＮＡ分子と一体となって、標的核酸へと局在化する能力のうちの１または複数を含む。

【０８３１】

変更Ｃａｓ９分子

自然発生のＣａｓ９分子は、ニッカーゼ活性、ヌクレアーゼ活性（例えば、エンドヌクレアーゼ活性および／またはエキソヌクレアーゼ活性）；ヘリカーゼ活性；ｇＲＮＡ分子と、機能的に会合する能力；および核酸上の部位をターゲティングする（またはこれに局在化する）能力（例えば、ＰＡＭの認識およびＰＡＭ特異性）を含む多数の特性を有する。ある実施形態では、Ｃａｓ９分子は、これらの特性の全てまたはサブセットを含みうる。典型的な複数の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、ｇＲＮＡ分子と相互作用し、ｇＲＮＡ分子と協同して、核酸内の部位へと局在化する能力を有する。他の活性、例えば、ＰＡＭ特異性、切断活性、またはヘリカーゼ活性は、Ｃａｓ９分子内で、より広範に変動しうる。

【０８３２】

所望の特性を伴うＣａｓ９分子は、多数の形で、例えば、所望の特性を有する変更Ｃａｓ９分子をもたらす、親、例えば、自然発生のＣａｓ９分子の変更により作製することができる。例えば、親Ｃａｓ９分子と比べた、１または複数の突然変異または差違を導入することができる。このような突然変異および差違は、置換（例えば、非必須アミノ酸の保存的置換または置換）；挿入；または欠失を含む。ある実施形態では、Ｃａｓ９分子は、基準Ｃａｓ９分子と比べて、１または複数の突然変異または差違、例えば、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、１０、１５、２０、３０、４０、または５０の突然変異であるが、２００、１００、または８０未満の突然変異を含みうる。

【０８３３】

ある実施形態では、１または複数の突然変異は、Ｃａｓ９活性、例えば、本明細書で記載されるＣａｓ９活性に対して、実質的な影響を及ぼさない。ある実施形態では、１または複数の突然変異は、Ｃａｓ９活性、例えば、本明細書で記載されるＣａｓ９活性に対して、実質的な影響を及ぼす。ある実施形態では、例示的な活性は、ＰＡＭ特異性、切断活性、およびヘリカーゼ活性のうちの１または複数を含む。突然変異は、例えば、１または複数のＲｕｖＣ様ドメイン内、例えば、Ｎ末端ＲｕｖＣ様ドメイン内；ＨＮＨ様ドメイン内；ＲｕｖＣ様ドメインおよびＨＮＨ様ドメインの外部の領域内に存在しうる。一部の実施形態では、突然変異は、Ｎ末端ＲｕｖＣ様ドメイン内に存在する。一部の実施形態では、突然変異は、ＨＮＨ様ドメイン内に存在する。一部の実施形態では、突然変異は、Ｎ末端ＲｕｖＣ様ドメイン内およびＨＮＨ様ドメイン内の両方に存在する。

【０８３４】

特定の配列、例えば、置換が、ターゲティング活性、切断活性など、１または複数の活性に影響を及ぼしうるのかどうかは、例えば、突然変異が保存的であるのかどうかを査定することにより、査定または予測することもでき、ＩＩＩ節で記載した方法により査定または予測することもできる。ある実施形態では、Ｃａｓ９分子の文脈で使用される「非必須」アミノ酸残基が、Ｃａｓ９活性（例えば、切断活性）を消滅させたり、より好ましくは、これを実質的に変更したりせずに、Ｃａｓ９分子、例えば、自然発生のＣａｓ９分子、例えば、活性Ｃａｓ９分子の野生型配列から変更しうる残基であるのに対し、「必須」アミノ酸残基の変化は、活性（例えば、切断活性）の実質的な損失を結果としてもたらす。

【０８３５】

ＰＡＭ認識を変更したＣａｓ９分子、またはＰＡＭ認識を変更していないＣａｓ９分子

自然発生のＣａｓ９分子は、特異的ＰＡＭ配列、例えば、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）、ストレプトコッカス・サーモフィルス（S. thermophilus）、ストレプトコッカス・ミュータンス（S. mutans）、黄色ブドウ球菌（S. aureus）、および髄膜炎菌（N. meningitidis）について上記で記載したＰＡＭ認識配列を認識しうる。

【０８３６】
ある実施形態では、Ｃａｓ９分子は、自然発生のＣａｓ９分子と同じＰＡＭ特異性を有する。他の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、自然発生のＣａｓ９分子と関連しないＰＡＭ特異性、またはそれが緊密な配列相同性を有する、自然発生のＣａｓ９分子と関連しないＰＡＭ特異性を有する。例えば、自然発生のＣａｓ９分子を変更して、例えば、ＰＡＭ認識を変更する、例えば、Ｃａｓ９分子が認識するＰＡＭ配列を変更して、オフターゲット部位を減少させ、かつ／または特異性を改善することもでき；ＰＡＭ認識の要求を消失させることもできる。ある実施形態では、Ｃａｓ９分子を変更して、例えば、ＰＡＭ認識配列の長さを増大させ、かつ／またはＣａｓ９特異性を、高レベルの同一性へと改善して、オフターゲット部位を減少させ、特異性を増大させることができる。ある実施形態では、ＰＡＭ認識配列の長さは、少なくとも４、５、６、７、８、９、１０、または１５アミノ酸の長さである。異なるＰＡＭ配列を認識し、かつ／またはオフターゲット活性を低減したＣａｓ９分子は、指向性進化を使用して作出することができる。Ｃａｓ９分子の指向性進化のために使用しうる、例示的な方法およびシステムについては、例えば、Esvelt el al , Nature 2011, 472(7344): 499-503において記載されている。候補Ｃａｓ９分子は、例えば、本明細書で記載される方法により査定することができる。

【０８３７】
非切断型Ｃａｓ９分子および切断修飾型Ｃａｓ９分子
ある実施形態では、Ｃａｓ９分子は、自然発生のＣａｓ９分子と異なる、例えば、緊密な相同性を有する自然発生のＣａｓ９分子と異なる切断特性を含む。例えば、Ｃａｓ９分子は、自然発生のＣａｓ９分子、例えば、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）のＣａｓ９分子と、以下の通りに異なりうる：例えば、二本鎖切断（エンドヌクレアーゼ活性および／またはエキソヌクレアーゼ活性）の減少もしくは増大であって、例えば、自然発生のＣａｓ９分子（例えば、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）のＣａｓ９分子）と比較した減少もしくは増大をモジュレートするその能力；例えば、核酸の一本鎖、例えば、核酸分子の非相補鎖または核酸分子の相補鎖の切断（ニッカーゼ活性）の減少もしくは増大であって、例えば、自然発生のＣａｓ９分子（例えば、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）のＣａｓ９分子）と比較した減少もしくは増大をモジュレートするその能力；または核酸分子、例えば、二本鎖核酸分子または一本鎖核酸分子を切断する能力を消失させることができる能力。

【０８３８】
切断活性修飾型Ｃａｓ９分子
ある実施形態では、活性Ｃａｓ９分子は、以下の活性：Ｎ末端ＲｕｖＣ様ドメインと関連する切断活性；ＨＮＨ様ドメインと関連する切断活性；ＨＮＨドメインと関連する切断活性およびＮ末端ＲｕｖＣ様ドメインと関連する切断活性のうちの１または複数を含む。

【０８３９】
ある実施形態では、Ｃａｓ９分子は、Ｃａｓ９ニッカーゼであり、例えば、ＤＮＡの一本鎖だけを切断する。ある実施形態では、Ｃａｓ９ニッカーゼは、配列番号６６１１の、１０位における突然変異および／または８４０位における突然変異を含む、例えば、配列番号６６１１に対するＤ１０Ａ突然変異および／またはＨ８４０Ａ突然変異を含む。

【０８４０】
非切断型不活性Ｃａｓ９分子
ある実施形態では、変更Ｃａｓ９分子は、核酸分子（二本鎖核酸分子または一本鎖核酸分子）を切断しないか、または著明に低い効率、例えば、本明細書で記載されるアッセイにより測定される通り、基準Ｃａｓ９分子の切断活性の、例えば、２０、１０、５、１、もしくは０．１％未満の効率で、核酸分子を切断する、不活性Ｃａｓ９分子である。基準Ｃａｓ９分子は、自然発生の非修飾Ｃａｓ９分子、例えば、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）、ストレプトコッカス・サーモフィルス（S. thermophilus）、黄色ブドウ球菌（S. aureus）、または髄膜炎菌（N. meningitidis）のＣａｓ９分子など、自然発生のＣａｓ９分子でありうる。ある実施形態では、基準Ｃａｓ９分子は、緊密な配列同一性または相同性を有する、自然発生のＣａｓ９分子である。ある実施形態では、不活性Ｃａｓ９分子は

、Ｎ末端ＲｕｖＣ様ドメインと関連する実質的な切断活性と、ＨＮＨ様ドメインと関連する実質的な切断活性とを欠く。

【０８４１】

ある実施形態では、Ｃａｓ９分子は、ｄＣａｓ９である（Tsai et al. (2014), Nat. Biotech. 32:569-577）。

【０８４２】

触媒的に不活性のＣａｓ９分子を、転写リプレッサーと融合させることができる。不活性のＣａｓ９融合タンパク質は、ｇＲＮＡと複合体化し、ｇＲＮＡのターゲティングドメインにより指定されるＤＮＡ配列へと局在化するが、活性Ｃａｓ９と異なり、標的ＤＮＡを切断しないであろう。転写抑制ドメインなどのエフェクタードメインの、不活性Ｃａｓ９への融合は、エフェクターの、ｇＲＮＡにより指定される、任意のＤＮＡ部位への動員を可能とする。Ｃａｓ９融合タンパク質の、遺伝子のプロモーター領域への部位特異的ターゲティングは、転写の活性化を増大させるか、または阻害するように、ポリメラーゼの、プロモーター領域への結合、例えば、Ｃａｓ９の、転写因子（例えば、転写活性化因子）との融合、および／または転写エンハンサーの、核酸への結合をブロックするか、またはこれに影響を及ぼしうる。代替的に、Ｃａｓ９の、転写リプレッサーへの融合体の、遺伝子のプロモーター領域への部位特異的ターゲティングを使用して、転写の活性化を減少させることができる。

【０８４３】

不活性Ｃａｓ９分子に融合させうる転写リプレッサーまたは転写リプレッサードメインはＫｒｕｅｐｐｅｌ結合ボックス（ＫＲＡＢまたはＳＫＤ）、Ｍａｄ　ｍＳＩＮ３相互作用ドメイン（ＳＩＤ）、またはＥＲＦリプレッサードメイン（ＥＲＤ）を含みうる。

【０８４４】

別の実施形態では、不活性Ｃａｓ９分子を、クロマチンを修飾するタンパク質と融合させることができる。例えば、不活性Ｃａｓ９分子を、ヘテロクロマチン　タンパク質　１（ＨＰｌ）、ヒストンリシンメチルトランスフェラーゼ（例えば、ＳＵＶ３９Ｈ　１、ＳＵＶ３９Ｈ２、Ｇ９Ａ、ＥＳＥＴ／ＳＥＴＤＢ　１、Ｐｒ－ＳＥＴ７／８、ＳＵＶ４－２０Ｈ　１，ＲＩＺ１）、ヒストンリシンデメチラーゼ（例えば、ＬＳＤ１／ＢＨＣ１１０、ＳｐＬｓｄ１／Ｓｗ１／Ｓａｆ１１０、Ｓｕ（ｖａｒ）３－３、ＪＭＪＤ２Ａ／ＪＨＤＭ３Ａ、ＪＭＪＤ２Ｂ、ＪＭＪＤ２Ｃ／ＧＡＳＣ１、ＪＭＪＤ２Ｄ、Ｒｐｈ　１、ＪＡＲＩＤ　１　Ａ／ＲＢＰ２、ＪＡＲＩ　ＤＩＢ／ＰＬＵ－Ｉ、ＪＡＲ１Ｄ　１Ｃ／ＳＭＣＸ、ＪＡＲＩＤ１　Ｄ／ＳＭＣＹ、Ｌｉｄ、Ｊｈｎ２、Ｊｍｊ２）、ヒストンリシンデアセチラーゼ（例えば、ＨＤＡＣ１、ＨＤＡＣ２、ＨＤＡＣ３、ＨＤＡＣ８、Ｒｐｄ３、Ｈｏｓ　ｌ、Ｃｉｒ６、ＨＤＡＣ４、ＨＤＡＣ５、ＨＤＡＣ７、ＨＤＡＣ９、Ｈｄａｌ、Ｃｉｒ３、ＳＩＲＴ　１、ＳＩＲＴ２、Ｓｉｒ２、Ｈｓｔ　１、Ｈｓｔ２、Ｈｓｔ３、Ｈｓｔ４、ＨＤＡＣ　１１）、およびＤＮＡメチラーゼ（ＤＮＭＴ１、ＤＮＭＴ２ａ／ＤＭＮＴ３ｂ、ＭＥＴ１）に融合させることができる。不活性Ｃａｓ９－クロマチン修飾分子融合タンパク質を使用して、標的遺伝子の発現を低減するように、クロマチン状態を変更することができる。

【０８４５】

異種配列（例えば、転写リプレッサードメイン）を、不活性Ｃａｓ９タンパク質のＮ末端またはＣ末端に融合させることができる。代替的な実施形態では、異種配列（例えば、転写リプレッサードメイン）を、不活性Ｃａｓ９タンパク質の内部部分（すなわち、Ｎ末端またはＣ末端以外の部分）に融合させることができる。

【０８４６】

Ｃａｓ９分子／ｇＲＮＡ分子複合体が、標的核酸に結合し、これを切断する能力は、例えば、本明細書のＩＩＩ節で記載した方法により査定することができる。単独の、またはｇＲＮＡ分子と複合体化させた、Ｃａｓ９分子、例えば、活性Ｃａｓ９または不活性Ｃａｓ９の活性はまた、当技術分野で周知の方法であって、遺伝子発現アッセイ、ならびにクロマチンベースのアッセイ、例えば、クロマチン免疫沈降（ＣｈｉＰ）、およびクロマチ

ｉｎ　ｖｉｖｏアッセイ（ＣｉＡ）を含む方法により査定することもできる。
【０８４７】
他のＣａｓ９分子の融合体
複数の実施形態では、Ｃａｓ９分子、例えば、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）のＣａｓ９は加えて、さらなる活性を付与する、１または複数のアミノ酸配列も含みうる。
【０８４８】
一部の態様では、Ｃａｓ９分子は、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、またはこれを超えるＮＬＳなど、１または複数の核局在化配列（ＮＬＳ）を含みうる。一部の実施形態では、Ｃａｓ９分子は、アミノ末端における、もしくはこの近傍における、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、もしくはこれを超えるＮＬＳ、カルボキシ末端における、もしくはこの近傍における、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、もしくはこれを超えるＮＬＳ、またはこれらの組合せ（例えば、アミノ末端における、１または複数のＮＬＳ、およびカルボキシ末端における、１または複数のＮＬＳ）を含む。１つを超えるＮＬＳが存在する場合、各ＮＬＳは、単一のＮＬＳが、１つを超えるコピー内に存在することも可能であり、かつ／または１もしくは複数のコピー内に存在する、１もしくは複数の他のＮＬＳと組み合わせて存在することも可能であるように、他のＮＬＳと独立に選択することができる。一部の実施形態では、ＮＬＳの最も近傍のアミノ酸が、ポリペプチド鎖に沿って、Ｎ末端またはＣ末端から約１、２、３、４、５、１０、１５、２０、２５、３０、４０、５０、またはこれを超えるアミノ酸以内である場合に、ＮＬＳは、Ｎ末端またはＣ末端の近傍にあると考えられる。典型的に、ＮＬＳは、正に帯電したリシンまたはアルギニンの、１または複数の短い配列であって、タンパク質表面に露出した配列からなるが、他の種類のＮＬＳも公知である。ＮＬＳの非限定的な例は、アミノ酸配列ＰＫＫＫＲＫＶ（配列番号６６１２）を有する、ＳＶ４０ウイルス大型Ｔ抗原のＮＬＳ；ヌクレオプラスミンに由来するＮＬＳ（例えば、配列ＫＲＰＡＡＴＫＫＡＧＱＡＫＫＫ（配列番号６６１３）を伴う、ヌクレオプラスミン二分ＮＬＳ）；アミノ酸配列ＰＡＡＫＲＶＫＬＤ（配列番号６６１４）またはＲＱＲＲＮＥＬＫＲＳＰ（配列番号６６１５）を有するｃ－ｍｙｃ　ＮＬＳ；配列ＮＱＳＳＮＦＧＰＭＫＧＧＮＦＧＧＲＳＳＧＰＹＧＧＧＧＱＹＦＡＫＰＲＮＱＧＧＹ（配列番号６６１６）を有するｈＲＮＰＡ１　Ｍ９ＮＬＳ；インポルチンアルファに由来するＩＢＢドメインの配列である、ＲＭＲＩＺＦＫＮＫＧＫＤＴＡＥＬＲＲＲＲＶＥＶＳＶＥＬＲＫＡＫＫＤＥＱＩＬＫＲＲＮＶ（配列番号６６１７）；筋腫Ｔタンパク質の配列である、ＶＳＲＫＲＰＲＰ（配列番号６６１８）およびＰＰＫＫＡＲＥＤ（配列番号６６１９）；ヒトｐ５３の配列である、ＰＱＰＫＫＫＰＬ（配列番号６６２０）；マウスｃ－ａｂ１　ＩＶの配列である、ＳＡＬＩＫＫＫＫＫＭＡＰ（配列番号６６２１）；インフルエンザウイルスＮＳ１の配列である、ＤＲＬＲＲ（配列番号６６２２）およびＰＫＱＫＫＲＫ（配列番号６６２３）；肝炎ウイルスデルタ抗原の配列である、ＲＫＬＫＫＫＩＫＫＬ（配列番号６６２４）；マウスＭｘ１タンパク質の配列である、ＲＥＫＫＫＦＬＫＲＲ（配列番号６６２５）；ヒトポリ（ＡＤＰ－リボース）ポリメラーゼの配列である、ＫＲＫＧＤＥＶＤＧＶＤＥＶＡＫＫＫＳＫＫ（配列番号６６２６）；およびステロイドホルモン受容体（ヒト）グルココルチコイドの配列である、ＲＫＣＬＱＡＧＭＮＬＥＡＲＫＴＫＫ（配列番号６６２７）を含むかまたはこれらから導出されるＮＬＳ配列を含む。当技術分野では、他の適するＮＬＳ配列も公知である（例えば、Sorokin, Biochemistry (Moscow) (2007) 72:13, 1439-1457; Lange J Biol Chem. (2007) 282:8, 5101-5）。
【０８４９】
一部の態様では、Ｃａｓ９分子は、Ｃａｓ９分子を特異的に認識することを可能とする、１または複数のアミノ酸配列、例えば、タグを含みうる。一実施形態では、タグは、ヒスチジンタグ、例えば、少なくとも３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、またはこれを超えるヒスチジンアミノ酸（配列番号１０８００）を含むヒスチジンタグである。複数の実施形態では、ヒスチジンタグは、Ｈｉｓ６タグ（６ヒスチジン）（配列番

号１０７９５）である。他の実施形態では、ヒスチジンタグは、Ｈｉｓ８タグ（８ヒスチジン）である。複数の実施形態では、ヒスチジンタグは、リンカーにより、Ｃａｓ９分子の、１または複数の他の部分から隔てることができる。複数の実施形態では、リンカーは、ＧＧＳである。このような融合体の例は、Ｃａｓ９分子である、ｉＰｒｏｔ１０６５２０である。

【０８５０】

一部の態様では、Ｃａｓ９分子は、プロテアーゼ（例えば、プロテアーゼ切断部位を含む）により認識される、１または複数のアミノ酸配列を含みうる。複数の実施形態では、切断部位は、タバコエッチウイルス（ＴＥＶ）切断部位であり、例えば、配列ＥＮＬＹＦＱＧ（配列番号７８１０）を含む。一部の態様では、プロテアーゼ切断部位、例えば、ＴＥＶ切断部位は、タグ、例えば、Ｈｉｓタグ、例えば、Ｈｉｓ６（配列番号１０７９５）またはＨｉｓ８タグ（配列番号１０７９６）と、Ｃａｓ９分子の残余部分との間に配置される。理論に束縛されずに、このような導入は、例えば、Ｃａｓ９分子の精製のためのタグの使用、次いで、後続の切断を可能とするので、タグは、Ｃａｓ９分子の機能に干渉しないと考えられる。

【０８５１】

複数の実施形態では、Ｃａｓ９分子（例えば、本明細書で記載されるＣａｓ９分子）は、Ｎ末端のＮＬＳおよびＣ末端のＮＬＳ（例えば、Ｎ末端から、Ｃ末端へと、ＮＬＳ－Ｃａｓ９－ＮＬＳを含む）を含み、例えば、配列中、各ＮＬＳは、ＳＶ４０　ＮＬＳ（ＰＫＫＫＲＫＶ（配列番号６６１２））である。複数の実施形態では、Ｃａｓ９分子（例えば、本明細書で記載されるＣａｓ９分子）は、Ｎ末端のＮＬＳ、Ｃ末端のＮＬＳ、およびＣ末端のＨｉｓ６タグ（配列番号１０７９５）（例えば、Ｎ末端から、Ｃ末端へと、ＮＬＳ－Ｃａｓ９－ＮＬＳ－Ｈｉｓタグを含む）を含み、例えば、配列中、各ＮＬＳは、ＳＶ４０　ＮＬＳ（ＰＫＫＫＲＫＶ（配列番号６６１２））である。複数の実施形態では、Ｃａｓ９分子（例えば、本明細書で記載されるＣａｓ９分子）は、Ｎ末端のＨｉｓタグ（例えば、Ｈｉｓ６タグ（配列番号１０７９５））、Ｎ末端のＮＬＳ、およびＣ末端のＮＬＳ（例えば、Ｎ末端から、Ｃ末端へと、Ｈｉｓタグ－ＮＬＳ－Ｃａｓ９－ＮＬＳを含む）を含み、例えば、配列中、各ＮＬＳは、ＳＶ４０　ＮＬＳ（ＰＫＫＫＲＫＶ（配列番号６６１２））である。複数の実施形態では、Ｃａｓ９分子（例えば、本明細書で記載されるＣａｓ９分子）は、Ｎ末端のＮＬＳおよびＣ末端のＨｉｓタグ（例えば、Ｈｉｓ６タグ（配列番号１０７９５））（例えば、Ｎ末端から、Ｃ末端へと、Ｈｉｓタグ－Ｃａｓ９－ＮＬＳを含む）を含み、例えば、配列中、ＮＬＳは、ＳＶ４０　ＮＬＳ（ＰＫＫＫＲＫＶ（配列番号６６１２））である。複数の実施形態では、Ｃａｓ９分子（例えば、本明細書で記載されるＣａｓ９分子）は、Ｎ末端のＨｉｓタグ（例えば、Ｈｉｓ６タグ（配列番号１０７９５））およびＣ末端のＮＬＳ（例えば、Ｎ末端から、Ｃ末端へと、ＮＬＳ－Ｃａｓ９－Ｈｉｓタグを含む）を含み、例えば、配列中、ＮＬＳは、ＳＶ４０　ＮＬＳ（ＰＫＫＫＲＫＶ（配列番号６６１２））である。複数の実施形態では、Ｃａｓ９分子（例えば、本明細書で記載されるＣａｓ９分子）は、Ｎ末端のＨｉｓタグ（例えば、Ｈｉｓ８タグ（配列番号１０７９６））、Ｎ末端の切断ドメイン（例えば、タバコエッチウイルス（ＴＥＶ）切断ドメイン（例えば、配列ＥＮＬＹＦＱＧ（配列番号７８１０）を含む））、Ｎ末端のＮＬＳ（例えば、ＳＶ４０　ＮＬＳ；配列番号６６１２）、およびＣ末端のＮＬＳ（例えば、ＳＶ４０　ＮＬＳ；配列番号６６１２）を含む（例えば、Ｎ末端から、Ｃ末端へと、Ｈｉｓタグ－ＴＥＶ－ＮＬＳ－Ｃａｓ９－ＮＬＳを含む）。前述の複数の実施形態のうちのいずれかでは、Ｃａｓ９は、配列番号６６１１の配列を有する。代替的に、前述の複数の実施形態のうちのいずれかでは、Ｃａｓ９は、例えば、本明細書で記載される、配列番号６６１１のＣａｓ９変異体の配列を有する。前述の複数の実施形態のうちのいずれかでは、Ｃａｓ９分子は、Ｈｉｓタグと、分子の別の部分との間のリンカー、例えば、ＧＧＳリンカーを含む。上記で記載した、例示的なＣａｓ９分子のアミノ酸配列を、下記に提供する。「ｉＰｒｏｔ」識別子は、図６０の識別子と合致する。

【０８５２】

ｉＰｒｏｔ１０５０２６（タンパク質の調製に応じてまた、ｉＰｒｏｔ１０６１５４、ｉＰｒｏｔ１０６３３１、ｉＰｒｏｔ１０６５４５、およびＰＩＤ４２６３０３とも称する）（配列番号７８２１）：

【０８５３】

【化１０】

MAPKKKRKVD KKYSIGLDIG TNSVGWAVIT DEYKVPSKKF KVLGNTDRHS IKKNLIGALL
FDSGETAEAT RLKRTARRRY TRRKNRICYL QEIFSNEMAK VDDSFFHRLE ESFLVEEDKK
HERHPIFGNI VDEVAYHEKY PTIYHLRKKL VDSTDKADLR LIYLALAHMI KFRGHFLIEG
DLNPDNSDVD KLFIQLVQTY NQLFEENPIN ASGVDAKAIL SARLSKSRRL ENLIAQLPGE
KKNGLFGNLI ALSLGLTPNF KSNFDLAEDA KLQLSKDTYD DDLDNLLAQI GDQYADLFLA
AKNLSDAILL SDILRVNTEI TKAPLSASMI KRYDEHHQDL TLLKALVRQQ LPEKYKEIFF
DQSKNGYAGY IDGGASQEEF YKFIKPILEK MDGTEELLVK LNREDLLRKQ RTFDNGSIPH
QIHLGELHAI LRRQEDFYPF LKDNREKIEK ILTFRIPYYV GPLARGNSRF AWMTRKSEET
ITPWNFEEVV DKGASAQSFI ERMTNFDKNL PNEKVLPKHS LLYEYFTVYN ELTKVKYVTE
GMRKPAFLSG EQKKAIVDLL FKTNRKVTVK QLKEDYFKKI ECFDSVEISG VEDRFNASLG
TYHDLLKIIK DKDFLDNEEN EDILEDIVLT LTLFEDREMI EERLKTYAHL FDDKVMKQLK
RRRYTGWGRL SRKLINGIRD KQSGKTILDF LKSDGFANRN FMQLIHDDSL TFKEDIQKAQ
VSGQGDSLHE HIANLAGSPA IKKGILQTVK VVDELVKVMG RHKPENIVIE MARENQTTQK
GQKNSRERMK RIEEGIKELG SQILKEHPVE NTQLQNEKLY LYYLQNGRDM YVDQELDINR
LSDYDVDHIV PQSFLKDDSI DNKVLTRSDK NRGKSDNVPS EEVVKKMKNY WRQLLNAKLI
TQRKFDNLTK AERGGLSELD KAGFIKRQLV ETRQITKHVA QILDSRMNTK YDENDKLIRE
VKVITLKSKL VSDFRKDFQF YKVREINNYH HAHDAYLNAV VGTALIKKYP KLESEFVYGD
YKVYDVRKMI AKSEQEIGKA TAKYFFYSNI MNFFKTEITL ANGEIRKRPL IETNGETGEI
VWDKGRDFAT VRKVLSMPQV NIVKKTEVQT GGFSKESILP KRNSDKLIAR KKDWDPKKYG
GFDSPTVAYS VLVVAKVEKG KSKKLKSVKE LLGITIMERS SFEKNPIDFL EAKGYKEVKK
DLIIKLPKYS LFELENGRKR MLASAGELQK GNELALPSKY VNFLYLASHY EKLKGSPEDN
EQKQLFVEQH KHYLDEIIEQ ISEFSKRVIL ADANLDKVLS AYNKHRDKPI REQAENIIHL
FTLTNLGAPA AFKYFDTTID RKRYTSTKEV LDATLIHQSI TGLYETRIDL SQLGGDSRAD
PKKKRKVHHH HHH

【０８５４】

ｉＰｒｏｔ１０６５１８（配列番号７８２２）：

【０８５５】

【化１１】

MAPKKKRKVD KKYSIGLDIG TNSVGWAVIT DEYKVPSKKF KVLGNTDRHS IKKNLIGALL
FDSGETAEAT RLKRTARRRY TRRKNRILYL QEIFSNEMAK VDDSFFHRLE ESFLVEEDKK
HERHPIFGNI VDEVAYHEKY PTIYHLRKKL VDSTDKADLR LIYLALAHMI KFRGHFLIEG
DLNPDNSDVD KLFIQLVQTY NQLFEENPIN ASGVDAKAIL SARLSKSRRL ENLIAQLPGE
KKNGLFGNLI ALSLGLTPNF KSNFDLAEDA KLQLSKDTYD DDLDNLLAQI GDQYADLFLA
AKNLSDAILL SDILRVNTEI TKAPLSASMI KRYDEHHQDL TLLKALVRQQ LPEKYKEIFF
DQSKNGYAGY IDGGASQEEF YKFIKPILEK MDGTEELLVK LNREDLLRKQ RTFDNGSIPH
QIHLGELHAI LRRQEDFYPF LKDNREKIEK ILTFRIPYYV GPLARGNSRF AWMTRKSEET
ITPWNFEEVV DKGASAQSFI ERMTNFDKNL PNEKVLPKHS LLYEYFTVYN ELTKVKYVTE
GMRKPAFLSG EQKKAIVDLL FKTNRKVTVK QLKEDYFKKI EEFDSVEISG VEDRFNASLG
TYHDLLKIIK DKDFLDNEEN EDILEDIVLT LTLFEDREMI EERLKTYAHL FDDKVMKQLK
RRRYTGWGRL SRKLINGIRD KQSGKTILDF LKSDGFANRN FMQLIHDDSL TFKEDIQKAQ
VSGQGDSLHE HIANLAGSPA IKKGILQTVK VVDELVKVMG RHKPENIVIE MARENQTTQK
GQKNSRERMK RIEEGIKELG SQILKEHPVE NTQLQNEKLY LYYLQNGRDM YVDQELDINR
LSDYDVDHIV PQSFLKDDSI DNKVLTRSDK NRGKSDNVPS EEVVKKMKNY WRQLLNAKLI
TQRKFDNLTK AERGGLSELD KAGFIKRQLV ETRQITKHVA QILDSRMNTK YDENDKLIRE
VKVITLKSKL VSDFRKDFQF YKVREINNYH HAHDAYLNAV VGTALIKKYP KLESEFVYGD
YKVYDVRKMI AKSEQEIGKA TAKYFFYSNI MNFFKTEITL ANGEIRKRPL IETNGETGEI
VWDKGRDFAT VRKVLSMPQV NIVKKTEVQT GGFSKESILP KRNSDKLIAR KKDWDPKKYG
GFDSPTVAYS VLVVAKVEKG KSKKLKSVKE LLGITIMERS SFEKNPIDFL EAKGYKEVKK
DLIIKLPKYS LFELENGRKR MLASAGELQK GNELALPSKY VNFLYLASHY EKLKGSPEDN
EQKQLFVEQH KHYLDEIIEQ ISEFSKRVIL ADANLDKVLS AYNKHRDKPI REQAENIIHL
FTLTNLGAPA AFKYFDTTID RKRYTSTKEV LDATLIHQSI TGLYETRIDL SQLGGDSRAD
PKKKRKVHHH HHH

【０８５６】

ｉＰｒｏｔ１０６５１９（配列番号７８２３）：

【０８５７】

【化１２】

MGSSHHHHHH HHENLYFQGS MDKKYSIGLD IGTNSVGWAV ITDEYKVPSK KFKVLGNTDR
HSIKKNLIGA LLFDSGETAE ATRLKRTARR RYTRRKNRIC YLQEIFSNEM AKVDDSFFHR
LEESFLVEED KKHERHPIFG NIVDEVAYHE KYPTIYHLRK KLVDSTDKAD LRLIYLALAH
MIKFRGHFLI EGDLNPDNSD VDKLFIQLVQ TYNQLFEENP INASGVDAKA ILSARLSKSR
RLENLIAQLP GEKKNGLFGN LIALSLGLTP NFKSNFDLAE DAKLQLSKDT YDDDLDNLLA
QIGDQYADLF LAAKNLSDAI LLSDILRVNT EITKAPLSAS MIKRYDEHHQ DLTLLKALVR
QQLPEKYKEI FFDQSKNGYA GYIDGGASQE EFYKFIKPIL EKMDGTEELL VKLNREDLLR
KQRTFDNGSI PHQIHLGELH AILRRQEDFY PFLKDNREKI EKILTFRIPY YVGPLARGNS
RFAWMTRKSE ETITPWNFEE VVDKGASAQS FIERMTNFDK NLPNEKVLPK HSLLYEYFTV
YNELTKVKYV TEGMRKPAFL SGEQKKAIVD LLFKTNRKVT VKQLKEDYFK KIECFDSVEI
SGVEDRFNAS LGTYHDLLKI IKDKDFLDNE ENEDILEDIV LTLTLFEDRE MIEERLKTYA
HLFDDKVMKQ LKRRRYTGWG RLSRKLINGI RDKQSGKTIL DFLKSDGFAN RNFMQLIHDD
SLTFKEDIQK AQVSGQGDSL HEHIANLAGS PAIKKGILQT VKVVDELVKV MGRHKPENIV
IEMARENQTT QKGQKNSRER MKRIEEGIKE LGSQILKEHP VENTQLQNEK LYLYYLQNGR
DMYVDQELDI NRLSDYDVDH IVPQSFLKDD SIDNKVLTRS DKNRGKSDNV PSEEVVKKMK
NYWRQLLNAK LITQRKFDNL TKAERGGLSE LDKAGFIKRQ LVETRQITKH VAQILDSRMN
TKYDENDKLI REVKVITLKS KLVSDFRKDF QFYKVREINN YHHAHDAYLN AVVGTALIKK
YPKLESEFVY GDYKVYDVRK MIAKSEQEIG KATAKYFFYS NIMNFFKTEI TLANGEIRKR
PLIETNGETG EIVWDKGRDF ATVRKVLSMP QVNIVKKTEV QTGGFSKESI LPKRNSDKLI
ARKKDWDPKK YGGFDSPTVA YSVLVVAKVE KGKSKKLKSV KELLGITIME RSSFEKNPID
FLEAKGYKEV KKDLIIKLPK YSLFELENGR KRMLASAGEL QKGNELALPS KYVNFLYLAS
HYEKLKGSPE DNEQKQLFVE QHKHYLDEII EQISEFSKRV ILADANLDKV LSAYNKHRDK
PIREQAENII HLFTLTNLGA PAAFKYFDTT IDRKRYTSTK EVLDATLIHQ SITGLYETRI
DLSQLGGDGG GSPKKKRKV

【０８５８】

ｉＰｒｏｔ１０６５２０（配列番号７８２４）：
【０８５９】
【化１３】

MAHHHHHHGG SPKKKRKVDK KYSIGLDIGT NSVGWAVITD EYKVPSKKFK VLGNTDRHSI
KKNLIGALLF DSGETAEATR LKRTARRRYT RRKNRICYLQ EIFSNEMAKV DDSFFHRLEE
SFLVEEDKKH ERHPIFGNIV DEVAYHEKYP TIYHLRKKLV DSTDKADLRL IYLALAHMIK
FRGHFLIEGD LNPDNSDVDK LFIQLVQTYN QLFEENPINA SGVDAKAILS ARLSKSRRLE
NLIAQLPGEK KNGLFGNLIA LSLGLTPNFK SNFDLAEDAK LQLSKDTYDD DLDNLLAQIG
DQYADLFLAA KNLSDAILLS DILRVNTEIT KAPLSASMIK RYDEHHQDLT LLKALVRQQL
PEKYKEIFFD QSKNGYAGYI DGGASQEEFY KFIKPILEKM DGTEELLVKL NREDLLRKQR
TFDNGSIPHQ IHLGELHAIL RRQEDFYPFL KDNREKIEKI LTFRIPYYVG PLARGNSRFA
WMTRKSEETI TPWNFEEVVD KGASAQSFIE RMTNFDKNLP NEKVLPKHSL LYEYFTVYNE
LTKVKYVTEG MRKPAFLSGE QKKAIVDLLF KTNRKVTVKQ LKEDYFKKIE CFDSVEISGV
EDRFNASLGT YHDLLKIIKD KDFLDNEENE DILEDIVLTL TLFEDREMIE ERLKTYAHLF
DDKVMKQLKR RRYTGWGRLS RKLINGIRDK QSGKTILDFL KSDGFANRNF MQLIHDDSLT
FKEDIQKAQV SGQGDSLHEH IANLAGSPAI KKGILQTVKV VDELVKVMGR HKPENIVIEM
ARENQTTQKG QKNSRERMKR IEEGIKELGS QILKEHPVEN TQLQNEKLYL YYLQNGRDMY
VDQELDINRL SDYDVDHIVP QSFLKDDSID NKVLTRSDKN RGKSDNVPSE EVVKKMKNYW
RQLLNAKLIT QRKFDNLTKA ERGGLSELDK AGFIKRQLVE TRQITKHVAQ ILDSRMNTKY
DENDKLIREV KVITLKSKLV SDFRKDFQFY KVREINNYHH AHDAYLNAVV GTALIKKYPK
LESEFVYGDY KVYDVRKMIA KSEQEIGKAT AKYFFYSNIM NFFKTEITLA NGEIRKRPLI
ETNGETGEIV WDKGRDFATV RKVLSMPQVN IVKKTEVQTG GFSKESILPK RNSDKLIARK
KDWDPKKYGG FDSPTVAYSV LVVAKVEKGK SKKLKSVKEL LGITIMERSS FEKNPIDFLE
AKGYKEVKKD LIIKLPKYSL FELENGRKRM LASAGELQKG NELALPSKYV NFLYLASHYE
KLKGSPEDNE QKQLFVEQHK HYLDEIIEQI SEFSKRVILA DANLDKVLSA YNKHRDKPIR
EQAENIIHLF TLTNLGAPAA FKYFDTTIDR KRYTSTKEVL DATLIHQSIT GLYETRIDLS
QLGGDSRADP KKKRKV

【０８６０】
ｉＰｒｏｔ１０６５２１（配列番号７８２５）：
【０８６１】

【化１４】

MAPKKKRKVD KKYSIGLDIG TNSVGWAVIT DEYKVPSKKF KVLGNTDRHS IKKNLIGALL
FDSGETAEAT RLKRTARRRY TRRKNRICYL QEIFSNEMAK VDDSFFHRLE ESFLVEEDKK
HERHPIFGNI VDEVAYHEKY PTIYHLRKKL VDSTDKADLR LIYLALAHMI KFRGHFLIEG
DLNPDNSDVD KLFIQLVQTY NQLFEENPIN ASGVDAKAIL SARLSKSRRL ENLIAQLPGE
KKNGLFGNLI ALSLGLTPNF KSNFDLAEDA KLQLSKDTYD DDLDNLLAQI GDQYADLFLA
AKNLSDAILL SDILRVNTEI TKAPLSASMI KRYDEHHQDL TLLKALVRQQ LPEKYKEIFF
DQSKNGYAGY IDGGASQEEF YKFIKPILEK MDGTEELLVK LNREDLLRKQ RTFDNGSIPH
QIHLGELHAI LRRQEDFYPF LKDNREKIEK ILTFRIPYYV GPLARGNSRF AWMTRKSEET
ITPWNFEEVV DKGASAQSFI ERMTNFDKNL PNEKVLPKHS LLYEYFTVYN ELTKVKYVTE
GMRKPAFLSG EQKKAIVDLL FKTNRKVTVK QLKEDYFKKI ECFDSVEISG VEDRFNASLG
TYHDLLKIIK DKDFLDNEEN EDILEDIVLT LTLFEDREMI EERLKTYAHL FDDKVMKQLK
RRRYTGWGRL SRKLINGIRD KQSGKTILDF LKSDGFANRN FMQLIHDDSL TFKEDIQKAQ
VSGQGDSLHE HIANLAGSPA IKKGILQTVK VVDELVKVMG RHKPENIVIE MARENQTTQK
GQKNSRERMK RIEEGIKELG SQILKEHPVE NTQLQNEKLY LYYLQNGRDM YVDQELDINR
LSDYDVDHIV PQSFLKDDSI DNKVLTRSDK NRGKSDNVPS EEVVKKMKNY WRQLLNAKLI
TQRKFDNLTK AERGGLSELD KAGFIKRQLV ETRQITKHVA QILDSRMNTK YDENDKLIRE
VKVITLKSKL VSDFRKDFQF YKVREINNYH HAHDAYLNAV VGTALIKKYP KLESEFVYGD
YKVYDVRKMI AKSEQEIGKA TAKYFFYSNI MNFFKTEITL ANGEIRKRPL IETNGETGEI
VWDKGRDFAT VRKVLSMPQV NIVKKTEVQT GGFSKESILP KRNSDKLIAR KKDWDPKKYG
GFDSPTVAYS VLVVAKVEKG KSKKLKSVKE LLGITIMERS SFEKNPIDFL EAKGYKEVKK
DLIIKLPKYS LFELENGRKR MLASAGELQK GNELALPSKY VNFLYLASHY EKLKGSPEDN
EQKQLFVEQH KHYLDEIIEQ ISEFSKRVIL ADANLDKVLS AYNKHRDKPI REQAENIIHL
FTLTNLGAPA AFKYFDTTID RKRYTSTKEV LDATLIHQSI TGLYETRIDL SQLGGDSRAD
HHHHHH

【０８６２】

ｉＰｒｏｔ１０６５２２（配列番号７８２６）：

【０８６３】

【化１５】

MAHHHHHHGG SDKKYSIGLD IGTNSVGWAV ITDEYKVPSK KFKVLGNTDR HSIKKNLIGA
LLFDSGETAE ATRLKRTARR RYTRRKNRIC YLQEIFSNEM AKVDDSFFHR LEESFLVEED
KKHERHPIFG NIVDEVAYHE KYPTIYHLRK KLVDSTDKAD LRLIYLALAH MIKFRGHFLI
EGDLNPDNSD VDKLFIQLVQ TYNQLFEENP INASGVDAKA ILSARLSKSR RLENLIAQLP
GEKKNGLFGN LIALSLGLTP NFKSNFDLAE DAKLQLSKDT YDDDLDNLLA QIGDQYADLF
LAAKNLSDAI LLSDILRVNT EITKAPLSAS MIKRYDEHHQ DLTLLKALVR QQLPEKYKEI
FFDQSKNGYA GYIDGGASQE EFYKFIKPIL EKMDGTEELL VKLNREDLLR KQRTFDNGSI
PHQIHLGELH AILRRQEDFY PFLKDNREKI EKILTFRIPY YVGPLARGNS RFAWMTRKSE
ETITPWNFEE VVDKGASAQS FIERMTNFDK NLPNEKVLPK HSLLYEYFTV YNELTKVKYV
TEGMRKPAFL SGEQKKAIVD LLFKTNRKVT VKQLKEDYFK KIECFDSVEI SGVEDRFNAS
LGTYHDLLKI IKDKDFLDNE ENEDILEDIV LTLTLFEDRE MIEERLKTYA HLFDDKVMKQ
LKRRRYTGWG RLSRKLINGI RDKQSGKTIL DFLKSDGFAN RNFMQLIHDD SLTFKEDIQK
AQVSGQGDSL HEHIANLAGS PAIKKGILQT VKVVDELVKV MGRHKPENIV IEMARENQTT
QKGQKNSRER MKRIEEGIKE LGSQILKEHP VENTQLQNEK LYLYYLQNGR DMYVDQELDI
NRLSDYDVDH IVPQSFLKDD SIDNKVLTRS DKNRGKSDNV PSEEVVKKMK NYWRQLLNAK
LITQRKFDNL TKAERGGLSE LDKAGFIKRQ LVETRQITKH VAQILDSRMN TKYDENDKLI
REVKVITLKS KLVSDFRKDF QFYKVREINN YHHAHDAYLN AVVGTALIKK YPKLESEFVY
GDYKVYDVRK MIAKSEQEIG KATAKYFFYS NIMNFFKTEI TLANGEIRKR PLIETNGETG
EIVWDKGRDF ATVRKVLSMP QVNIVKKTEV QTGGFSKESI LPKRNSDKLI ARKKDWDPKK
YGGFDSPTVA YSVLVVAKVE KGKSKKLKSV KELLGITIME RSSFEKNPID FLEAKGYKEV
KKDLIIKLPK YSLFELENGR KRMLASAGEL QKGNELALPS KYVNFLYLAS HYEKLKGSPE
DNEQKQLFVE QHKHYLDEII EQISEFSKRV ILADANLDKV LSAYNKHRDK PIREQAENII
HLFTLTNLGA PAAFKYFDTT IDRKRYTSTK EVLDATLIHQ SITGLYETRI DLSQLGGDSR
ADPKKKRKV

【０８６４】

ｉＰｒｏｔ１０６６５８（配列番号７８２７）：
【０８６５】
【化１６】

MGSSHHHHHH HHENLYFQGS MDKKYSIGLD IGTNSVGWAV ITDEYKVPSK KFKVLGNTDR
HSIKKNLIGA LLFDSGETAE ATRLKRTARR RYTRRKNRIC YLQEIFSNEM AKVDDSFFHR
LEESFLVEED KKHERHPIFG NIVDEVAYHE KYPTIYHLRK KLVDSTDKAD LRLIYLALAH
MIKFRGHFLI EGDLNPDNSD VDKLFIQLVQ TYNQLFEENP INASGVDAKA ILSARLSKSR
RLENLIAQLP GEKKNGLFGN LIALSLGLTP NFKSNFDLAE DAKLQLSKDT YDDDLDNLLA
QIGDQYADLF LAAKNLSDAI LLSDILRVNT EITKAPLSAS MIKRYDEHHQ DLTLLKALVR
QQLPEKYKEI FFDQSKNGYA GYIDGGASQE EFYKFIKPIL EKMDGTEELL VKLNREDLLR
KQRTFDNGSI PHQIHLGELH AILRRQEDFY PFLKDNREKI EKILTFRIPY YVGPLARGNS
RFAWMTRKSE ETITPWNFEE VVDKGASAQS FIERMTNFDK NLPNEKVLPK HSLLYEYFTV
YNELTKVKYV TEGMRKPAFL SGEQKKAIVD LLFKTNRKVT VKQLKEDYFK KIECFDSVEI
SGVEDRFNAS LGTYHDLLKI IKDKDFLDNE ENEDILEDIV LTLTLFEDRE MIEERLKTYA
HLFDDKVMKQ LKRRRYTGWG RLSRKLINGI RDKQSGKTIL DFLKSDGFAN RNFMQLIHDD
SLTFKEDIQK AQVSGQGDSL HEHIANLAGS PAIKKGILQT VKVVDELVKV MGRHKPENIV
IEMARENQTT QKGQKNSRER MKRIEEGIKE LGSQILKEHP VENTQLQNEK LYLYYLQNGR
DMYVDQELDI NRLSDYDVDH IVPQSFLKDD SIDNKVLTRS DKNRGKSDNV PSEEVVKKMK
NYWRQLLNAK LITQRKFDNL TKAERGGLSE LDKAGFIKRQ LVETRQITKH VAQILDSRMN
TKYDENDKLI REVKVITLKS KLVSDFRKDF QFYKVREINN YHHAHDAYLN AVVGTALIKK
YPKLESEFVY GDYKVYDVRK MIAKSEQEIG KATAKYFFYS NIMNFFKTEI TLANGEIRKR
PLIETNGETG EIVWDKGRDF ATVRKVLSMP QVNIVKKTEV QTGGFSKESI LPKRNSDKLI
ARKKDWDPKK YGGFDSPTVA YSVLVVAKVE KGKSKKLKSV KELLGITIME RSSFEKNPID
FLEAKGYKEV KKDLIIKLPK YSLFELENGR KRMLASAGEL QKGNELALPS KYVNFLYLAS
HYEKLKGSPE DNEQKQLFVE QHKHYLDEII EQISEFSKRV ILADANLDKV LSAYNKHRDK
PIREQAENII HLFTLTNLGA PAAFKYFDTT IDRKRYTSTK EVLDATLIHQ SITGLYETRI
DLSQLGGDGG GSPKKKRKV

【０８６６】
ｉＰｒｏｔ１０６７４５（配列番号７８２８）：
【０８６７】

【化１７】

MAPKKKRKVD KKYSIGLDIG TNSVGWAVIT DEYKVPSKKF KVLGNTDRHS IKKNLIGALL
FDSGETAEAT RLKRTARRRY TRRKNRICYL QEIFSNEMAK VDDSFFHRLE ESFLVEEDKK
HERHPIFGNI VDEVAYHEKY PTIYHLRKKL VDSTDKADLR LIYLALAHMI KFRGHFLIEG
DLNPDNSDVD KLFIQLVQTY NQLFEENPIN ASGVDAKAIL SARLSKSRRL ENLIAQLPGE
KKNGLFGNLI ALSLGLTPNF KSNFDLAEDA KLQLSKDTYD DDLDNLLAQI GDQYADLFLA
AKNLSDAILL SDILRVNTEI TKAPLSASMI KRYDEHHQDL TLLKALVRQQ LPEKYKEIFF
DQSKNGYAGY IDGGASQEEF YKFIKPILEK MDGTEELLVK LNREDLLRKQ RTFDNGSIPH
QIHLGELHAI LRRQEDFYPF LKDNREKIEK ILTFRIPYYV GPLARGNSRF AWMTRKSEET
ITPWNFEEVV DKGASAQSFI ERMTNFDKNL PNEKVLPKHS LLYEYFTVYN ELTKVKYVTE
GMRKPAFLSG EQKKAIVDLL FKTNRKVTVK QLKEDYFKKI ECFDSVEISG VEDRFNASLG
TYHDLLKIIK DKDFLDNEEN EDILEDIVLT LTLFEDREMI EERLKTYAHL FDDKVMKQLK
RRRYTGWGRL SRKLINGIRD KQSGKTILDF LKSDGFANRN FMQLIHDDSL TFKEDIQKAQ
VSGQGDSLHE HIANLAGSPA IKKGILQTVK VVDELVKVMG RHKPENIVIE MARENQTTQK
GQKNSRERMK RIEEGIKELG SQILKEHPVE NTQLQNEKLY LYYLQNGRDM YVDQELDINR
LSDYDVDHIV PQSFLKDDSI DNAVLTRSDK NRGKSDNVPS EEVVKKMKNY WRQLLNAKLI
TQRKFDNLTK AERGGLSELD KAGFIKRQLV ETRQITKHVA QILDSRMNTK YDENDKLIRE
VKVITLKSKL VSDFRKDFQF YKVREINNYH HAHDAYLNAV VGTALIKKYP KLESEFVYGD
YKVYDVRKMI AKSEQEIGKA TAKYFFYSNI MNFFKTEITL ANGEIRKRPL IETNGETGEI
VWDKGRDFAT VRKVLSMPQV NIVKKTEVQT GGFSKESILP KRNSDKLIAR KKDWDPKKYG
GFDSPTVAYS VLVVAKVEKG KSKKLKSVKE LLGITIMERS SFEKNPIDFL EAKGYKEVKK
DLIIKLPKYS LFELENGRKR MLASAGELQK GNELALPSKY VNFLYLASHY EKLKGSPEDN
EQKQLFVEQH KHYLDEIIEQ ISEFSKRVIL ADANLDKVLS AYNKHRDKPI REQAENIIHL
FTLTNLGAPA AFKYFDTTID RKRYTSTKEV LDATLIHQSI TGLYETRIDL SQLGGDSRAD
PKKKRKVHHH HHH

【０８６８】

ｉＰｒｏｔ１０６７４６（配列番号７８２９）：

【０８６９】

【化１８】

MAPKKKRKVD KKYSIGLDIG TNSVGWAVIT DEYKVPSKKF KVLGNTDRHS IKKNLIGALL
FDSGETAEAT RLKRTARRRY TRRKNRICYL QEIFSNEMAK VDDSFFHRLE ESFLVEEDKK
HERHPIFGNI VDEVAYHEKY PTIYHLRKKL VDSTDKADLR LIYLALAHMI KFRGHFLIEG
DLNPDNSDVD KLFIQLVQTY NQLFEENPIN ASGVDAKAIL SARLSKSRRL ENLIAQLPGE
KKNGLFGNLI ALSLGLTPNF KSNFDLAEDA KLQLSKDTYD DDLDNLLAQI GDQYADLFLA
AKNLSDAILL SDILRVNTEI TKAPLSASMI KRYDEHHQDL TLLKALVRQQ LPEKYKEIFF
DQSKNGYAGY IDGGASQEEF YKFIKPILEK MDGTEELLVK LNREDLLRKQ RTFDNGSIPH
QIHLGELHAI LRRQEDFYPF LKDNREKIEK ILTFRIPYYV GPLARGNSRF AWMTRKSEET
ITPWNFEEVV DKGASAQSFI ERMTNFDKNL PNEKVLPKHS LLYEYFTVYN ELTKVKYVTE
GMRKPAFLSG EQKKAIVDLL FKTNRKVTVK QLKEDYFKKI ECFDSVEISG VEDRFNASLG
TYHDLLKIIK DKDFLDNEEN EDILEDIVLT LTLFEDREMI EERLKTYAHL FDDKVMKQLK
RRRYTGWGRL SRKLINGIRD KQSGKTILDF LKSDGFANRN FMQLIHDDSL TFKEDIQKAQ
VSGQGDSLHE HIANLAGSPA IKKGILQTVK VVDELVKVMG RHKPENIVIE MARENQTTQK
GQKNSRERMK RIEEGIKELG SQILKEHPVE NTQLQNEALY LYYLQNGRDM YVDQELDINR
LSDYDVDHIV PQSFLKDDSI DNKVLTRSDK NRGKSDNVPS EEVVKKMKNY WRQLLNAKLI
TQRKFDNLTK AERGGLSELD KAGFIKRQLV ETRQITKHVA QILDSRMNTK YDENDKLIRE
VKVITLKSKL VSDFRKDFQF YKVREINNYH HAHDAYLNAV VGTALIKKYP ALESEFVYGD
YKVYDVRKMI AKSEQEIGKA TAKYFFYSNI MNFFKTEITL ANGEIRKAPL IETNGETGEI
VWDKGRDFAT VRKVLSMPQV NIVKKTEVQT GGFSKESILP KRNSDKLIAR KKDWDPKKYG
GFDSPTVAYS VLVVAKVEKG KSKKLKSVKE LLGITIMERS SFEKNPIDFL EAKGYKEVKK
DLIIKLPKYS LFELENGRKR MLASAGELQK GNELALPSKY VNFLYLASHY EKLKGSPEDN
EQKQLFVEQH KHYLDEIIEQ ISEFSKRVIL ADANLDKVLS AYNKHRDKPI REQAENIIHL
FTLTNLGAPA AFKYFDTTID RKRYTSTKEV LDATLIHQSI TGLYETRIDL SQLGGDSRAD
PKKKRKVHHH HHH

【０８７０】

ｉＰｒｏｔ１０６７４７（配列番号７８３０）：
【０８７１】
【化１９】

MAPKKKRKVD KKYSIGLDIG TNSVGWAVIT DEYKVPSKKF KVLGNTDRHS IKKNLIGALL
FDSGETAEAT RLKRTARRRY TRRKNRICYL QEIFSNEMAK VDDSFFHRLE ESFLVEEDKK
HERHPIFGNI VDEVAYHEKY PTIYHLRKKL VDSTDKADLR LIYLALAHMI KFRGHFLIEG
DLNPDNSDVD KLFIQLVQTY NQLFEENPIN ASGVDAKAIL SARLSKSRRL ENLIAQLPGE
KKNGLFGNLI ALSLGLTPNF KSNFDLAEDA KLQLSKDTYD DDLDNLLAQI GDQYADLFLA
AKNLSDAILL SDILRVNTEI TKAPLSASMI KRYDEHHQDL TLLKALVRQQ LPEKYKEIFF
DQSKNGYAGY IDGGASQEEF YKFIKPILEK MDGTEELLVK LNREDLLRKQ RTFDNGSIPH
QIHLGELHAI LRRQEDFYPF LKDNREKIEK ILTFRIPYYV GPLARGNSRF AWMTRKSEET
ITPWNFEEVV DKGASAQSFI ERMTNFDKNL PNEKVLPKHS LLYEYFTVYN ELTKVKYVTE
GMRKPAFLSG EQKKAIVDLL FKTNRKVTVK QLKEDYFKKI ECFDSVEISG VEDRFNASLG
TYHDLLKIIK DKDFLDNEEN EDILEDIVLT LTLFEDREMI EERLKTYAHL FDDKVMKQLK
RRRYTGWGRL SRKLINGIRD KQSGKTILDF LKSDGFANRN FMQLIHDDSL TFKEDIQKAQ
VSGQGDSLHE HIANLAGSPA IKKGILQTVK VVDELVKVMG RHKPENIVIE MARENQTTQK
GQKNSRERMK RIEEGIKELG SQILKEHPVE NTQLQNEKLY LYYLQNGRDM YVDQELDINR
LSDYDVDHIV PQSFLADDSI DNKVLTRSDK NRGKSDNVPS EEVVKKMKNY WRQLLNAKLI
TQRKFDNLTK AERGGLSELD KAGFIKRQLV ETRQITKHVA QILDSRMNTK YDENDKLIRE
VKVITLKSKL VSDFRKDFQF YKVREINNYH HAHDAYLNAV VGTALIKKYP ALESEFVYGD
YKVYDVRKMI AKSEQEIGKA TAKYFFYSNI MNFFKTEITL ANGEIRKAPL IETNGETGEI
VWDKGRDFAT VRKVLSMPQV NIVKKTEVQT GGFSKESILP KRNSDKLIAR KKDWDPKKYG
GFDSPTVAYS VLVVAKVEKG KSKKLKSVKE LLGITIMERS SFEKNPIDFL EAKGYKEVKK
DLIIKLPKYS LFELENGRKR MLASAGELQK GNELALPSKY VNFLYLASHY EKLKGSPEDN
EQKQLFVEQH KHYLDEIIEQ ISEFSKRVIL ADANLDKVLS AYNKHRDKPI REQAENIIHL
FTLTNLGAPA AFKYFDTTID RKRYTSTKEV LDATLIHQSI TGLYETRIDL SQLGGDSRAD
PKKKRKVHHH HHH

【０８７２】
ｉＰｒｏｔ１０６８８４（配列番号７８３１）：
【０８７３】

【化２０】

MAPKKKRKVD KKYSIGLDIG TNSVGWAVIT DEYKVPSKKF KVLGNTDRHS IKKNLIGALL
FDSGETAEAT RLKRTARRRY TRRKNRICYL QEIFSNEMAK VDDSFFHRLE ESFLVEEDKK
HERHPIFGNI VDEVAYHEKY PTIYHLRKKL VDSTDKADLR LIYLALAHMI KFRGHFLIEG
DLNPDNSDVD KLFIQLVQTY NQLFEENPIN ASGVDAKAIL SARLSKSRRL ENLIAQLPGE
KKNGLFGNLI ALSLGLTPNF KSNFDLAEDA KLQLSKDTYD DDLDNLLAQI GDQYADLFLA
AKNLSDAILL SDILRVNTEI TKAPLSASMI KRYDEHHQDL TLLKALVRQQ LPEKYKEIFF
DQSKNGYAGY IDGGASQEEF YKFIKPILEK MDGTEELLVK LNREDLLRKQ RTFDNGSIPH
QIHLGELHAI LRRQEDFYPF LKDNREKIEK ILTFRIPYYV GPLARGNSRF AWMTRKSEET
ITPWNFEEVV DKGASAQSFI ERMTAFDKNL PNEKVLPKHS LLYEYFTVYN ELTKVKYVTE
GMRKPAFLSG EQKKAIVDLL FKTNRKVTVK QLKEDYFKKI ECFDSVEISG VEDRFNASLG
TYHDLLKIIK DKDFLDNEEN EDILEDIVLT LTLFEDREMI EERLKTYAHL FDDKVMKQLK
RRRYTGWGAL SRKLINGIRD KQSGKTILDF LKSDGFANRN FMALIHDDSL TFKEDIQKAQ
VSGQGDSLHE HIANLAGSPA IKKGILQTVK VVDELVKVMG RHKPENIVIE MARENQTTQK
GQKNSRERMK RIEEGIKELG SQILKEHPVE NTQLQNEKLY LYYLQNGRDM YVDQELDINR
LSDYDVDHIV PQSFLKDDSI DNKVLTRSDK NRGKSDNVPS EEVVKKMKNY WRQLLNAKLI
TQRKFDNLTK AERGGLSELD KAGFIKRQLV ETRAITKHVA QILDSRMNTK YDENDKLIRE
VKVITLKSKL VSDFRKDFQF YKVREINNYH HAHDAYLNAV VGTALIKKYP KLESEFVYGD
YKVYDVRKMI AKSEQEIGKA TAKYFFYSNI MNFFKTEITL ANGEIRKRPL IETNGETGEI
VWDKGRDFAT VRKVLSMPQV NIVKKTEVQT GGFSKESILP KRNSDKLIAR KKDWDPKKYG
GFDSPTVAYS VLVVAKVEKG KSKKLKSVKE LLGITIMERS SFEKNPIDFL EAKGYKEVKK
DLIIKLPKYS LFELENGRKR MLASAGELQK GNELALPSKY VNFLYLASHY EKLKGSPEDN
EQKQLFVEQH KHYLDEIIEQ ISEFSKRVIL ADANLDKVLS AYNKHRDKPI REQAENIIHL
FTLTNLGAPA AFKYFDTTID RKRYTSTKEV LDATLIHQSI TGLYETRIDL SQLGGDSRAD
PKKKRKVHHH HHH

【０８７４】

Ｃａｓ９分子をコードする核酸

本明細書では、Ｃａｓ９分子、例えば、活性のＣａｓ９分子または不活性のＣａｓ９分子をコードする核酸が提示される。

【０８７５】

例示的なＣａｓ９分子をコードする核酸については、Cong et al , SCIENCE 2013, 399 (6121):819-823; Wang et al , CELL 2013, 153(4):910-918; Mali et al. , SCIENCE 2013, 399(6121):823-826; Jinek et al, SCIENCE 2012, 337(6096):816-821において記載されている。

【０８７６】

ある実施形態では、Ｃａｓ９分子をコードする核酸は、合成核酸配列でありうる。例えば、合成核酸分子は、例えば、ＸＩＩＩ節に記載する通り、化学修飾することができる。ある実施形態では、Ｃａｓ９　ｍＲＮＡは、以下の特性：キャッピング、ポリアデニル化、５－メチルシチジンおよび／またはシュードウリジンによる置換のうちの１または複数、例えば、全てを有する。

【０８７７】

加えて、または代替的に、合成核酸配列は、コドン最適化する、例えば、少なくとも１つの非一般的コドンまたはそれほど一般的でないコドンを、一般的コドンにより置きかえることができる。例えば、合成核酸は、最適化されたメッセンジャーｍＲＮＡ、例えば、例えば、本明細書で記載される、哺乳動物の発現系内の発現のために最適化されたメッセンジャーｍＲＮＡの合成を方向づけうる。

【０８７８】

下記には、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）のＣａｓ９分子をコードする、例示的なコドン最適化核酸配列を提供する。

【０８７９】

【化２１－１】

atggataaaa agtacagcat cgggctggac atcggtacaa actcagtggg gtgggccgtg 60

attacggacg agtacaaggt accctccaaa aaatttaaag tgctgggtaa cacggacaga 120

cactctataa agaaaaatct tattggagcc ttgctgttcg actcaggcga gacagccgaa 180

gccacaaggt tgaagcggac cgccaggagg cggtatacca ggagaaagaa ccgcatatgc 240

tacctgcaag aaatcttcag taacgagatg gcaaaggttg acgatagctt tttccatcgc 300

ctggaagaat cctttcttgt tgaggaagac aagaagcacg aacggcaccc catctttggc 360

aatattgtcg acgaagtggc atatcacgaa aagtacccga ctatctacca cctcaggaag 420

aagctggtgg actctaccga taaggcggac ctcagactta tttatttggc actcgcccac 480

atgattaaat ttagaggaca tttcttgatc gagggcgacc tgaacccgga caacagtgac 540

gtcgataagc tgttcatcca acttgtgcag acctacaatc aactgttcga agaaaaccct 600

ataaatgctt caggagtcga cgctaaagca atcctgtccg cgcgcctctc aaaatctaga 660

agacttgaga atctgattgc tcagttgccc ggggaaaaga aaaatggatt gtttggcaac 720

ctgatcgccc tcagtctcgg actgacccca aatttcaaaa gtaacttcga cctggccgaa 780

gacgctaagc tccagctgtc caaggacaca tacgatgacg acctcgacaa tctgctggcc 840

【０８８０】

【化２１－２】

cagattgggg atcagtacgc cgatctcttt ttggcagcaa agaacctgtc cgacgccatc 900

ctgttgagcg atatcttgag agtgaacacc gaaattacta aagcacccct tagcgcatct 960

atgatcaagc ggtacgacga gcatcatcag gatctgaccc tgctgaaggc tcttgtgagg 1020

caacagctcc ccgaaaaata caaggaaatc ttctttgacc agagcaaaaa cggctacgct 1080

ggctatatag atggtggggc cagtcaggag gaattctata aattcatcaa gcccattctc 1140

gagaaaatgg acggcacaga ggagttgctg gtcaaactta acagggagga cctgctgcgg 1200

aagcagcgga cctttgacaa cgggtctatc ccccaccaga ttcatctggg cgaactgcac 1260

gcaatcctga ggaggcagga ggatttttat cctttttctta aagataaccg cgagaaaata 1320

gaaaagattc ttacattcag gatcccgtac tacgtgggac ctctcgcccg gggcaattca 1380

cggtttgcct ggatgacaag gaagtcagag gagactatta caccttggaa cttcgaagaa 1440

gtggtggaca agggtgcatc tgcccagtct ttcatcgagc ggatgacaaa ttttgacaag 1500

aacctcccta atgagaaggt gctgcccaaa cattctctgc tctacgagta ctttaccgtc 1560

tacaatgaac tgactaaagt caagtacgtc accgagggaa tgaggaagcc ggcattcctt 1620

agtggagaac agaagaaggc gattgtagac ctgttgttca agaccaacag gaaggtgact 1680

gtgaagcaac ttaaagaaga ctactttaag aagatcgaat gttttgacag tgtggaaatt 1740

tcaggggttg aagaccgctt caatgcgtca ttggggactt accatgatct tctcaagatc 1800

ataaaggaca aagacttcct ggacaacgaa gaaaatgagg atattctcga agacatcgtc 1860

ctcaccctga ccctgttcga agacagggaa atgatagaag agcgcttgaa aacctatgcc 1920

cacctcttcg acgataaagt tatgaagcag ctgaagcgca ggagatacac aggatgggga 1980

agattgtcaa ggaagctgat caatggaatt agggataaac agagtggcaa gaccatactg 2040

gatttcctca aatctgatgg cttcgccaat aggaacttca tgcaactgat tcacgatgac 2100

tctcttacct tcaaggagga cattcaaaag gctcaggtga gcgggcaggg agactccctt 2160

catgaacaca tcgcgaattt ggcaggttcc cccgctatta aaaagggcat ccttcaaact 2220

gtcaaggtgg tggatgaatt ggtcaaggta atgggcagac ataagccaga aaatattgtg 2280

【０８８１】

【化２１－３】

atcgagatgg cccgcgaaaa ccagaccaca cagaagggcc agaaaaatag tagagagcgg 2340

atgaagagga tcgaggaggg catcaaagag ctgggatctc agattctcaa agaacacccc 2400

gtagaaaaca cacagctgca gaacgaaaaa ttgtacttgt actatctgca gaacggcaga 2460

gacatgtacg tcgaccaaga acttgatatt aatagactgt ccgactatga cgtagaccat 2520

atcgtgcccc agtccttcct gaaggacgac tccattgata acaaagtctt gacaagaagc 2580

gacaagaaca ggggtaaaag tgataatgtg cctagcgagg aggtggtgaa aaaaatgaag 2640

aactactggc gacagctgct taatgcaaag ctcattacac aacggaagtt cgataatctg 2700

acgaaagcag agagaggtgg cttgtctgag ttggacaagg cagggtttat taagcggcag 2760

ctggtggaaa ctaggcagat cacaaagcac gtggcgcaga ttttggacag ccggatgaac 2820

acaaaatacg acgaaaatga taaactgata cgagaggtca aagttatcac gctgaaaagc 2880

aagctggtgt ccgattttcg gaaagacttc cagttctaca aagttcgcga gattaataac 2940

taccatcatg ctcacgatgc gtacctgaac gctgttgtcg ggaccgcctt gataaagaag 3000

tacccaaagc tggaatccga gttcgtatac ggggattaca aagtgtacga tgtgaggaaa 3060

atgatagcca agtccgagca ggagattgga aaggccacag ctaagtactt cttttattct 3120

aacatcatga attttttaa gacggaaatt accctggcca acggagagat cagaaagcgg 3180

ccccttatag agacaaatgg tgaaacaggt gaaatcgtct gggataaggg cagggatttc 3240

gctactgtga ggaaggtgct gagtatgcca caggtaaata tcgtgaaaaa aaccgaagta 3300

cagaccggag gattttccaa ggaaagcatt ttgcctaaaa gaaactcaga caagctcatc 3360

gcccgcaaga aagattggga ccctaagaaa tacgggggat ttgactcacc caccgtagcc 3420

tattctgtgc tggtggtagc taaggtggaa aaaggaaagt ctaagaagct gaagtccgtg 3480

aaggaactct tgggaatcac tatcatggaa agatcatcct ttgaaaagaa ccctatcgat 3540

ttcctggagg ctaagggtta caaggaggtc aagaaagacc tcatcattaa actgccaaaa 3600

tactctctct tcgagctgga aaatggcagg aagagaatgt tggccagcgc cggagagctg 3660

caaaagggaa acgagcttgc tctgccctcc aaatatgtta attttctcta tctcgcttcc 3720

【０８８２】

【化２１－４】

cactatgaaa agctgaaagg gtctcccgaa gataacgagc agaagcagct gttcgtcgaa 3780

cagcacaagc actatctgga tgaaataatc gaacaaataa gcgagttcag caaaagggtt 3840

atcctggcgg atgctaattt ggacaaagta ctgtctgctt ataacaagca ccgggataag 3900

cctattaggg aacaagccga gaatataatt cacctcttta cactcacgaa tctcggagcc 3960

cccgccgcct tcaaatactt tgatacgact atcgaccgga aacggtatac cagtaccaaa 4020

gaggtcctcg atgccaccct catccaccag tcaattactg gcctgtacga aacacggatc 4080

gacctctctc aactgggcgg cgactag 4107

(配列番号 6628)

【０８８３】

上記のＣａｓ９配列を、ペプチドまたはポリペプチドとＣ末端において融合させる（例えば、Ｃ末端において、転写リプレッサーと融合させた不活性Ｃａｓ９の）場合、終止コドンは除去されると理解される。

【０８８４】

Ｖ．キメラ抗原受容体

本発明は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞、またはキメラＴＣＲを形質導入された免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞など、養子免疫療法の方法および試薬との関連における使用のための、ｇＲＮＡ分子およびＣＲＩＳＰＲ系を提供する。本発明のｇＲＮＡ分子およびＣＲＩＳＰＲ系を使用して、有効性および安全性などの特性を改善した、養子免疫療法の細胞および組成物を創出することができる。本節では、一般に、本発明のｇＲＮＡ分子およびＣＲＩＳＰＲ系と共に有用なＣＡＲ技術について記載し、改善されたＣＡＲ試薬、例えば、細胞および組成物、ならびに方法について記載する。

【０８８５】

一般に、本発明の複数の態様は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする単離核酸分子であって、ＣＡＲが、本明細書で記載される腫瘍抗原に結合する抗原結合性ドメイン（例えば、抗体または抗体断片、ＴＣＲまたはＴＣＲ断片）、膜貫通ドメイン（例えば、本明細書で記載される膜貫通ドメイン）、および細胞内シグナル伝達ドメイン（例えば、本明細書で記載される細胞内シグナル伝達ドメイン）（例えば、共刺激性ドメイン（例えば、本明細書で記載される共刺激性ドメイン）および／または一次シグナル伝達ドメイン（例えば、本明細書で記載される一次シグナル伝達ドメイン）を含む細胞内シグナル伝達ドメイン）を含む、単離核酸分子に関するか、またはこれを含む。他の複数の態様では、本発明は、上記の核酸と、このような核酸分子によりコードされる単離タンパク質とを含有する宿主細胞を含む。本発明と関連するＣＡＲ核酸構築物、コードされるタンパク質、含有ベクター、宿主細胞、医薬組成物、ならびに投与法および処置法については、参照によりその全体において組み込まれる、国際特許出願公開第２０１５１４２６７５号パンフレットにおいて詳細に開示されている。

【０８８６】

一態様では、本発明は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）をコードする単離核酸分子であって、ＣＡＲが、腫瘍支持抗原（例えば、本明細書で記載される腫瘍支持抗原）に結合する抗原結合性ドメイン（例えば、抗体または抗体断片、ＴＣＲまたはＴＣＲ断片）、膜貫通ドメイン（例えば、本明細書で記載される膜貫通ドメイン）、および細胞内シグナル伝達ドメイン（例えば、本明細書で記載される細胞内シグナル伝達ドメイン）（例えば、共刺激性ドメイン（例えば、本明細書で記載される共刺激性ドメイン）および／または一次シ

グナル伝達ドメイン（例えば、本明細書で記載される一次シグナル伝達ドメイン）を含む細胞内シグナル伝達ドメイン）を含む、単離核酸分子に関する。一部の実施形態では、腫瘍支持抗原は、間質細胞上または骨髄由来サプレッサー細胞（ＭＤＳＣ）上に存在する抗原である。他の複数の態様では、本発明は、このような核酸によりコードされるポリペプチドと、このような核酸および／またはポリペプチドを含有する宿主細胞とを特色とする。

【０８８７】

代替的に、本発明の複数の態様は、本明細書で記載されるがん抗原に対する特異性を伴う、ＴＣＲアルファ可変ドメインおよび／またはＴＣＲベータ可変ドメインを含む、キメラＴ細胞受容体（ＴＣＲ）をコードする単離核酸に関する。例えば、それらの内容が、参照によりそれらの全体において本明細書に組み込まれる、Dembic et al., Nature, 320, 232-238 (1986), Schumacher, Nat. Rev. Immunol., 2, 512-519 (2002), Kershaw et al., Nat. Rev. Immunol., 5, 928-940 (2005), Xue et al., Clin. Exp. Immunol., 139, 167-172 (2005), Rossig et al., Mol. Ther., 10, 5-18 (2004), and Murphy et al., Immunity, 22, 403-414 (2005); (Morgan et al. J. Immunol., 171, 3287-3295 (2003), Hughes et al., Hum. Gene Ther., 16, 1-16 (2005), Zhao et al., J. Immunol., 174, 4415-4423 (2005), Roszkowski et al., Cancer Res., 65, 1570-1576 (2005), and Engels et al., Hum. Gene Ther., 16, 799-810 (2005)；米国特許出願公開第２００９／０３０４６５５７号明細書を参照されたい。このようなキメラＴＣＲは、例えば、ＭＡＲＴ－１、ｇｐ－１００、ｐ５３、およびＮＹ－ＥＳＯ－１、ＭＡＧＥＡ３／Ａ６、ＭＡＧＥＡ３、ＳＳＸ２、ＨＰＶ－１６Ｅ６、またはＨＰＶ－１６Ｅ７などのがん抗原を認識しうる。他の複数の態様では、本発明は、このような核酸によりコードされるポリペプチドと、このような核酸および／またはポリペプチドを含有する宿主細胞とを特色とする。

【０８８８】

標的

本発明は、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子またはＣＲＩＳＰＲ系であって、免疫エフェクター細胞を、所望されない細胞（例えば、がん細胞）へと方向付ける、１または複数のＣＡＲを含有するように、さらに操作されたｇＲＮＡ分子またはＣＲＩＳＰＲ系を含むか、または、任意の時点において、これを含んだ細胞、例えば、免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を提供する。これは、がん関連抗原に特異的なＣＡＲ上の抗原結合性ドメインを介して達成される。本発明のＣＡＲによりターゲティングされるがん関連抗原（腫瘍抗原）には、２つのクラス：（１）がん細胞の表面上で発現するがん関連抗原と；（２）それ自体は、細胞内にあるが、このような抗原（ペプチド）の断片は、ＭＨＣ（主要組織適合性複合体）により、がん細胞の表面上に提示されているがん関連抗原とがある。

【０８８９】

一部の実施形態では、腫瘍抗原は、ＣＤ１９；ＣＤ１２３；ＣＤ２２；ＣＤ３０；ＣＤ１７１；ＣＳ－１（ＣＤ２サブセット１、ＣＲＡＣＣ、ＳＬＡＭＦ７、ＣＤ３１９、および１９Ａ２４ともまた称する）；Ｃ型レクチン様分子１（ＣＬＬ－１またはＣＬＥＣＬ１）；ＣＤ３３；表皮成長因子受容体変異体ＩＩＩ（ＥＧＦＲｖＩＩＩ）；ガングリオシドＧ２（ＧＤ２）；ガングリオシドＧＤ３（ａＮｅｕ５Ａｃ（２－８）ａＮｅｕ５Ａｃ（２－３）ｂＤＧａｌｐ（１－４）ｂＤＧｌｃｐ（１－１）Ｃｅｒ）；ＴＮＦ受容体ファミリーメンバーであるＢ細胞成熟（ＢＣＭＡ）；Ｔｎ抗原（（ＴｎＡｇ）または（ＧａｌＮＡｃα－Ｓｅｒ／Ｔｈｒ））；前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）；受容体チロシンキナーゼ様オーファン受容体１（ＲＯＲ１）；Ｆｍｓ様チロシンキナーゼ３（ＦＬＴ３）；腫瘍関連糖タンパク質７２（ＴＡＧ７２）；ＣＤ３８；ＣＤ４４ｖ６；癌胎児性抗原（ＣＥＡ）；上皮細胞接着分子（ＥＰＣＡＭ）；Ｂ７Ｈ３（ＣＤ２７６）；ＫＩＴ（ＣＤ１１７）；インターロイキン１３受容体サブユニットアルファ－２（ＩＬ－１３Ｒａ２またはＣＤ２１３Ａ２）；メソテリン；インターロイキン１１受容体アルファ（ＩＬ－１１Ｒａ）；前立腺幹細胞抗原（ＰＳＣＡ）；プロテアーゼセリン２１（テスチシンまたはＰＲＳＳ２１

）；血管内皮成長因子受容体２（ＶＥＧＦＲ２）；Ｌｅｗｉｓ（Ｙ）抗原；ＣＤ２４；血小板由来成長因子受容体ベータ（ＰＤＧＦＲベータ）；発生段階特異的胎児性抗原４（ＳＳＥＡ－４）；ＣＤ２０；葉酸受容体アルファ；受容体型プロテインチロシンキナーゼＥＲＢＢ２（Ｈｅｒ２／ｎｅｕ）；細胞表面関連ムチン１（ＭＵＣ１）；表皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）；神経細胞接着分子（ＮＣＡＭ）；プロスターゼ；前立腺酸性ホスファターゼ（ＰＡＰ）；突然変異型伸長因子２（ＥＬＦ２Ｍ）；エフリンＢ２；線維芽細胞活性化タンパク質アルファ（ＦＡＰ）；インスリン様成長因子１受容体（ＩＧＦ－１受容体）；炭酸脱水素酵素ＩＸ（ＣＡＩＸ）；ベータ９型プロテアソーム（プロソーム、マクロペイン）サブユニット（ＬＭＰ２）；糖タンパク質１００（ｇｐ１００）；切断点クラスター領域（ＢＣＲ）およびＡｂｅｌｓｏｎマウス白血病ウイルスがん遺伝子相同体１（Ａｂｌ）からなるがん遺伝子融合タンパク質（ｂｃｒ－ａｂｌ）；チロシナーゼ；Ａ型エフリン受容体２（ＥｐｈＡ２）；フコシルＧＭ１；シアリルＬｅｗｉｓ接着分子（ｓＬｅ）；ガングリオシドＧＭ３（ａＮｅｕ５Ａｃ（２－３）ｂＤＧａｌｐ（１－４）ｂＤＧｌｃｐ（１－１）Ｃｅｒ）；トランスグルタミナーゼ５（ＴＧＳ５）；高分子量黒色腫関連抗原（ＨＭＷＭＡＡ）；ｏ－アセチル－ＧＤ２ガングリオシド（ＯＡｃＧＤ２）；葉酸受容体ベータ；腫瘍内皮マーカー１（ＴＥＭ１／ＣＤ２４８）；腫瘍内皮マーカー７関連（ＴＥＭ７Ｒ）；ｃｌａｕｄｉｎ６（ＣＬＤＮ６）；甲状腺刺激ホルモン受容体（ＴＳＨＲ）；Ｇタンパク質共役受容体クラスＣ群５メンバーＤ（ＧＰＲＣ５Ｄ）；Ｘ染色体オープンリーディングフレーム６１（ＣＸＯＲＦ６１）；ＣＤ９７；ＣＤ１７９ａ；未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）；ポリシアル酸；胎盤特異的１（ＰＬＡＣ１）；ｇｌｏｂｏＨ糖セラミドの六糖部分（ＧｌｏｂｏＨ）；乳腺分化抗原（ＮＹ－ＢＲ－１）；ウロプラキン２（ＵＰＫ２）；Ａ型肝炎ウイルス細胞受容体１（ＨＡＶＣＲ１）；アドレナリン受容体ベータ３（ＡＤＲＢ３）；パネキシン３（ＰＡＮＸ３）；Ｇタンパク質共役受容体２０（ＧＰＲ２０）；リンパ球抗原６複合体、遺伝子座Ｋ９（ＬＹ６Ｋ）；嗅覚受容体５１Ｅ２（ＯＲ５１Ｅ２）；ＴＣＲガンマ代替的リーディングフレームタンパク質（ＴＡＲＰ）；ウィルムス腫瘍タンパク質（ＷＴ１）；がん／精巣抗原１（ＮＹ－ＥＳＯ－１）；がん／精巣抗原２（ＬＡＧＥ－１ａ）；黒色腫関連抗原１（ＭＡＧＥ－Ａ１）；染色体１２ｐに位置するＥＴＳ転座変異体遺伝子６（ＥＴＶ６－ＡＭＬ）；精子タンパク質１７（ＳＰＡ１７）；Ｘ抗原ファミリー、メンバー１Ａ（ＸＡＧＥ１）；アンジオポエチン結合性細胞表面受容体２（Ｔｉｅ　２）；黒色腫がん精巣抗原１（ＭＡＤ－ＣＴ－１）；黒色腫がん精巣抗原２（ＭＡＤ－ＣＴ－２）；Ｆｏｓ関連抗原１；腫瘍タンパク質ｐ５３（ｐ５３）；ｐ５３突然変異体；プロステイン；サバイビン；テロメラーゼ；前立腺癌腫瘍抗原１（ＰＣＴＡ－１またはガレクチン８）；Ｔ細胞により認識される黒色腫抗原１（ＭｅｌａｎＡまたはＭＡＲＴ１）；ラット肉腫（Ｒａｓ）突然変異体；ヒトテロメラーゼ逆転写酵素（ｈＴＥＲＴ）；肉腫転座切断点；黒色腫アポトーシス阻害剤（ＭＬ－ＩＡＰ）；ＥＲＧ（膜貫通セリンプロテアーゼ２（ＴＭＰＲＳＳ２）ＥＴＳ融合遺伝子）；Ｎ－アセチルグルコサミニル－トランスフェラーゼＶ（ＮＡ１７）；ペアードボックスタンパク質Ｐａｘ－３（ＰＡＸ３）；アンドロゲン受容体；ＣｙｃｌｉｎＢ１；ｖ－ｍｙｃトリ骨髄細胞腫症ウイルスがん遺伝子神経芽細胞腫由来相同体（ＭＹＣＮ）；Ｒａｓ相同体ファミリーメンバーＣ（ＲｈｏＣ）；チロシナーゼ関連タンパク質２（ＴＲＰ－２）；チトクロームＰ４５０１Ｂ１（ＣＹＰ１Ｂ１）；ＣＣＣＴＣ結合性因子（亜鉛フィンガータンパク質）様（ＢＯＲＩＳまたはＢｒｏｔｈｅｒ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｒｅｇｕｌａｔｏｒ　ｏｆ　Ｉｍｐｒｉｎｔｅｄ　Ｓｉｔｅｓ）；Ｓｑｕａｍｏｕｓ　Ｃｅｌｌ　Ｃａｒｃｉｎｏｍａ　Ａｎｔｉｇｅｎ　Ｒｅｃｏｇｎｉｚｅｄ　ｂｙ　Ｔ　Ｃｅｌｌｓ　３（ＳＡＲＴ３）；ペアードボックスタンパク質Ｐａｘ－５（ＰＡＸ５）；プロアクロシン結合タンパク質ｓｐ３２（ＯＹ－ＴＥＳ１）；リンパ球特異的プロテインチロシンキナーゼ（ＬＣＫ）；Ａキナーゼアンカータンパク質４（ＡＫＡＰ－４）；滑膜肉腫Ｘ切断点２（ＳＳＸ２）；終末糖化産物受容体（ＲＡＧＥ－１）；腎ユビキタス１（ＲＵ１）；腎ユビキタス２（ＲＵ２）；レグマイン；ヒトパピローマウイルスＥ６（ＨＰＶＥ６）；ヒトパピローマウイルスＥ７（ＨＰＶＥ７）；腸カルボキシルエステラーゼ；突然変異型熱ショックタンパク質７０－２（ｍｕｔ

ｈｓｐ７０－２）；ＣＤ７９ａ；ＣＤ７９ｂ；ＣＤ７２；白血球関連免疫グロブリン様受容体１（ＬＡＩＲ１）；ＩｇＡ受容体のＦｃ断片（ＦＣＡＲまたはＣＤ８９）；白血球免疫グロブリン様受容体サブファミリーＡメンバー２（ＬＩＬＲＡ２）；ＣＤ３００分子様ファミリーメンバーｆ（ＣＤ３００ＬＦ）；Ｃ型レクチンドメインファミリー１２メンバーＡ（ＣＬＥＣ１２Ａ）；骨髄間質細胞抗原２（ＢＳＴ２）；ＥＧＦ様モジュール含有ムチン様ホルモン受容体様２（ＥＭＲ２）；リンパ球抗原７５（ＬＹ７５）；グリピカン３（ＧＰＣ３）；Ｆｃ受容体様５（ＦＣＲＬ５）；および免疫グロブリンラムダ様ポリペプチド１（ＩＧＬＬ１）のうちの１または複数から選択される。

【０８９０】

本明細書で記載されるＣＡＲは、腫瘍支持抗原（例えば、本明細書で記載される腫瘍支持抗原）に結合する抗原結合性ドメイン（例えば、抗体または抗体断片、ＴＣＲまたはＴＣＲ断片）を含みうる。一部の実施形態では、腫瘍支持抗原は、間質細胞上または骨髄由来サプレッサー細胞（ＭＤＳＣ）上に存在する抗原である。間質細胞は、マイクロ環境内の細胞分裂を促進する成長因子を分泌しうる。ＭＤＳＣ細胞は、Ｔ細胞の増殖および活性化を阻害しうる。理論に束縛されることを望まずに、一部の実施形態では、ＣＡＲ発現細胞は、腫瘍支持細胞を破壊し、これにより、腫瘍の成長または生存を間接的に阻害する。

【０８９１】

複数の実施形態では、間質細胞抗原は、骨髄間質細胞抗原２（ＢＳＴ２）、線維芽細胞活性化タンパク質（ＦＡＰ）、およびテネイシンのうちの１または複数から選択される。ある実施形態では、ＦＡＰ特異的抗体は、結合について、シブロツズマブと競合するか、またはこれと同じＣＤＲを有する。複数の実施形態では、ＭＤＳＣ抗原は、ＣＤ３３、ＣＤ１１ｂ、Ｃ１４、ＣＤ１５、およびＣＤ６６ｂのうちの１または複数から選択される。したがって、一部の実施形態では、腫瘍支持抗原は、骨髄間質細胞抗原２（ＢＳＴ２）、線維芽細胞活性化タンパク質（ＦＡＰ）、またはテネイシン、ＣＤ３３、ＣＤ１１ｂ、Ｃ１４、ＣＤ１５、およびＣＤ６６ｂのうちの１または複数から選択される。

【０８９２】

抗原結合性ドメインの構造

一部の実施形態では、コードされるＣＡＲ分子の抗原結合性ドメインは、抗体、抗体断片、ｓｃＦｖ、Ｆｖ、Ｆａｂ、（Ｆａｂ’）２、単一ドメイン抗体（ＳＤＡＢ）、ＶＨドメインまたはＶＬドメイン、ラクダ科動物ＶＨＨドメイン、または二官能性（例えば、二特異性）ハイブリッド抗体を含む（例えば、Lanzavecchia et al., Eur. J. Immunol. 17, 105 (1987)）。

【０８９３】

一部の場合では、ｓｃＦｖは、当技術分野で公知の方法（例えば、Bird et al., (1988) Science 242:423-426およびHuston et al., (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883を参照されたい）に従い調製することができる。ＳｃＦｖ分子は、可撓性のポリペプチドリンカーを使用して、ＶＨ領域と、ＶＬ領域とを、一体に連結することにより産生することができる。ｓｃＦｖ分子は、長さおよび／またはアミノ酸組成を最適化したリンカー（例えば、Ｓｅｒ－Ｇｌｙリンカー）を含む。リンカーの長さは、ｓｃＦｖの可変領域が、どのようにしてフォールディングし、相互作用するのかに、多大な影響を及ぼしうる。実際、短いポリペプチドリンカー（例えば、５～１０アミノ酸の間の）を援用する場合、鎖内フォールディングが妨げられる。鎖内フォールディングはまた、２つの可変領域を一体として、機能的なエピトープ結合性部位を形成するのにも要求される。リンカーの配向性およびサイズについては、例えば、参照により本明細書に組み込まれる、Hollinger et al. 1993 Proc Natl Acad. Sci. U.S.A. 90:6444-6448；米国特許出願公開第２００５／０１００５４３号明細書、同第２００５／０１７５６０６号明細書、同第２００７／００１４７９４号明細書、ならびにＰＣＴ国際公開第２００６／０２０２５８号パンフレットおよび国際公開第２００７／０２４７１５号パンフレットを参照されたい。

【０８９４】

ｓｃＦｖは、そのＶＬ領域と、ＶＨ領域との間に、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、２５、３０、３５、４０、４５、５０、またはこれを超えるアミノ酸残基のリンカーを含みうる。リンカー配列は、任意の自然発生のアミノ酸を含みうる。一部の実施形態では、リンカー配列は、アミノ酸である、グリシンおよびセリンを含む。別の実施形態では、リンカー配列は、（Gly_4Ser）nなど、グリシンおよびセリンのリピートのセット［配列中、nは、１と等しいか、またはこれを超える、正の整数である］（配列番号６６２９）を含む。一実施形態では、リンカーは、（Gly_4Ser）$_4$（配列番号６５９３）または（Gly_4Ser）$_3$（配列番号６５９４）でありうる。リンカーの長さの変動は、活性を保持または増強することが可能であり、活性研究において、優れた有効性をもたらす。

【０８９５】

別の態様では、抗原結合性ドメインは、Ｔ細胞受容体（「ＴＣＲ」）、またはその断片、例えば、単鎖ＴＣＲ（ｓｃＴＣＲ）である。当技術分野では、このようなＴＣＲを作製する方法が公知である。例えば、Willemsen RA et al, Gene Therapy 7: 1369-1377 (2000); Zhang T et al, Cancer Gene Ther 11: 487-496 (2004); Aggen et al, Gene Ther. 19(4):365-74 (2012)（参考文献は、それらの全体において本明細書に組み込まれる）を参照されたい。例えば、リンカー（例えば、可撓性のペプチド）により連結されたＴ細胞クローンに由来するＶα遺伝子およびＶβ遺伝子を含有する、ｓｃＴＣＲを操作することができる。この手法は、それ自体は細胞内にあるが、このような抗原（ペプチド）の断片は、ＭＨＣにより、がん細胞の表面上に提示される、がん関連標的に対して極めて有用である。

【０８９６】

ある特定の実施形態では、コードされる抗原結合性ドメインは、10^{-4}Ｍ～10^{-8}Ｍの結合アフィニティーであるＫＤを有する。

【０８９７】

一実施形態では、コードされるＣＡＲ分子は、標的抗原に対して、10^{-4}Ｍ～10^{-8}Ｍ、例えば、10^{-5}Ｍ～10^{-7}Ｍ、例えば、10^{-6}Ｍまたは10^{-7}Ｍの結合アフィニティーであるＫＤを有する抗原結合性ドメインを含む。一実施形態では、抗原結合性ドメインは、基準抗体、例えば、本明細書で記載される抗体の、少なくとも５分の１、１０分の１、２０分の１、３０分の１、５０分の１、１００分の１、または１，０００分の１である結合アフィニティーを有する。一実施形態では、コードされる抗原結合性ドメインは、基準抗体（例えば、抗原結合性ドメインが導出される抗体）の、少なくとも５分の１の結合アフィニティーを有する。一態様では、このような抗体断片は、それらが、当業者により理解される生物学的応答であって、免疫応答の活性化、その標的抗原からの、シグナル伝達の発生の阻害、キナーゼ活性の阻害などを含むがこれらに限定されない生物学的応答をもたらすという意味で機能的である。

【０８９８】

一態様では、ＣＡＲの抗原結合性ドメインは、それが導出されるｓｃＦｖのマウス配列と比較してヒト化されたｓｃＦｖ抗体断片である。

【０８９９】

一態様では、本発明のＣＡＲの抗原結合性ドメイン（例えば、ｓｃＦｖ）は、その配列が、哺乳動物細胞内の発現についてコドン最適化された核酸分子によりコードされる。一態様では、本発明のＣＡＲ構築物の全体は、その配列の全体が、哺乳動物細胞内の発現についてコドン最適化された核酸分子によりコードされる。コドン最適化とは、異なる種では、コードＤＮＡ内の同義コドン（すなわち、同じアミノ酸をコードするコドン）の発生頻度にバイアスがかかるという発見を指す。このようなコドンの縮重は、同一のポリペプチドが、様々なヌクレオチド配列によりコードされることを可能とする。当技術分野では、様々なコドン最適化法が公知であり、例えば、少なくとも米国特許第５，７８６，４６４号明細書および同第６，１１４，１４８号明細書において開示されている方法を含む。

【０９００】

抗原結合性ドメイン（および標的抗原）

一実施形態では、ＣＤ１９に対する抗原結合性ドメインは、ＰＣＴ国際公開第２０１２／０７９０００号パンフレット；ＰＣＴ国際公開第２０１４／１５３２７０号パンフレット；Kochenderfer, J.N. et al., J. Immunother. 32 (7), 689-702 (2009)；Kochenderfer, J.N., et al., Blood, 116 (20), 4099-4102 (2010)；ＰＣＴ国際公開第２０１４／０３１６８７号パンフレット；Bejcek, Cancer Research, 55, 2346-2351, 1995；または米国特許第７，４４６，１９０号明細書において記載されている、ＣＡＲ、抗体または、これらの抗原結合性断片の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９０１】

一実施形態では、メソテリンに対する抗原結合性ドメインは、例えば、ＰＣＴ国際公開第２０１５／０９０２３０号パンフレットにおいて記載されている、抗体、抗原結合性断片、またはＣＡＲの、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。一実施形態では、メソテリンに対する抗原結合性ドメインは、例えば、ＰＣＴ国際公開第１９９７／０２５０６８号パンフレット、国際公開第１９９９／０２８４７１号パンフレット、国際公開第２００５／０１４６５２号パンフレット、国際公開第２００６／０９９１４１号パンフレット、国際公開第２００９／０４５９５７号パンフレット、国際公開第２００９／０６８２０４号パンフレット、国際公開第２０１３／１４２０３４号パンフレット、国際公開第２０１３／０４０５５７号パンフレット、または国際公開第２０１３／０６３４１９号パンフレットにおいて記載されている、抗体、抗原結合性断片、またはＣＡＲの、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。一実施形態では、メソテリンに対する抗原結合性ドメインは、国際公開第２０１５／０９０２３０号パンフレットにおいて記載されている、抗体、抗原結合性断片、またはＣＡＲの、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９０２】

一実施形態では、ＣＤ１２３に対する抗原結合性ドメインは、例えば、ＰＣＴ国際公開第２０１４／１３０６３５号パンフレットにおいて記載されている、抗体、抗原結合性断片、またはＣＡＲの、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。一実施形態では、ＣＤ１２３に対する抗原結合性ドメインは、例えば、ＰＣＴ国際公開第２０１４／１３８８０５号パンフレット、国際公開第２０１４／１３８８１９号パンフレット、国際公開第２０１３／１７３８２０号パンフレット、国際公開第２０１４／１４４６２２号パンフレット、国際公開第２００１／６６１３９号パンフレット、国際公開第２０１０／１２６０６６号パンフレット、国際公開第２０１４／１４４６２２号パンフレット、または米国特許出願公開第２００９／０２５２７４２号明細書において記載されている、抗体、抗原結合性断片、またはＣＡＲの、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。一実施形態では、ＣＤ１２３に対する抗原結合性ドメインは、国際公開第２０１６／０２８８９６号パンフレットにおいて記載されている、抗体、抗原結合性断片、またはＣＡＲの、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９０３】

例は、以下の抗原結合性ドメイン、またはＶＬおよびＶＨ（（Ｇ４Ｓ）３リンカー（配列番号６５９４）により隔てられた下記の配列内の）を含むＣＡＲ分子を含む。

【０９０４】

ＣＤ１２３－１：

【０９０５】

【化２２】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYA
QKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDMNILATVPFDIWGQGTMVTVSSGGG
GSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISTYLNWYQQKPGKAPNLLIYAAFS
LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDFATYYCQQGDSVPLTFGGGTKLEIK (配列番号
7812);

【０９０６】
ＣＤ１２３－２：
【０９０７】
【化２３】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYA
QKFQGRVTLTRDTSISTVYMELSRLRSDDTAVYYCARDMNILATVPFDIWGQGTMVTVSSGGGG
SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL
QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTVNSLQPEDFATYYCQQGDSVPLTFGGGTRLEIK (配列番号
7813);

【０９０８】
ＣＤ１２３－３：
【０９０９】
【化２４】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTGYYIHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQ
KFQGRVTMTRDTSISTAYMELSGLRSDDPAVYYCARDMNILATVPFDIWGQGTLVTVSSGGGGS
GGGGSGGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTVNSLQPEDFATYYCQQGDSVPLTFGGGTKVEIK (配列番号 7814);

または

【０９１０】
ＣＤ１２３－４：
【０９１１】
【化２５】

QVQLQQSGAEVKKSGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWLRQAPGQGLEWMGWINPNSGDTNYA
QKFQGRVTLTRDTSISTVYMELSRLRSDDTAVYYCARDMNILATVPFDIWGQGTMVTVSSASGG
GGSGGRASGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAAS
SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGDSVPLTFGGGTKVEIK (配列番号
7815), （出典：国際公開第2016/0028896号パンフレット）

【０９１２】
前記抗ＣＤ１２３結合性ドメインを含むＣＡＲは、例えば、以下のアミノ酸配列を含みうる。
【０９１３】
ＣＡＲ１２３－２：
【０９１４】

【化２６】

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAP
GQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTLTRDTSISTVYMELSRLRSDDTAVYYCARDMNILA
TVPFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYL
NWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTVNSLQPEDFATYYCQQGDSVPLTF
GGGTRLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCG
VLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPA
YKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI
GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR（配列番号 7816);

【０９１５】

ＣＡＲ１２３－３：

【０９１６】

【化２７】

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTGYYIHWVRQAPG
QGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSGLRSDDPAVYYCARDMNILAT
VPFDIWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLN
WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTVNSLQPEDFATYYCQQGDSVPLTFG
GGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGV
LLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY
KQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG
MKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR（配列番号 7817);

【０９１７】

ＣＡＲ１２３－４：

【０９１８】

【化２８】

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQQSGAEVKKSGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWLRQAP
GQGLEWMGWINPNSGDTNYAQKFQGRVTLTRDTSISTVYMELSRLRSDDTAVYYCARDMNILA
TVPFDIWGQGTMVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISS
YLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGDSVPL
TFGGGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGT
CGVLLLSLVITLYCK（配列番号 7818); または

【０９１９】

ＣＡＲ１２３－１：

【０９２０】

【化２９】

malpvtalllplalllhaarpqvqlvqsgaevkkpgasvkvsckasgytftgyymhwvrqapgqglewmgwinpnsggtnyaqkfqgrvtmtr dtsistaymelsrlrsddtavyycardmnilatvpfdiwgqgtmvtvssggggsggggsggggsdiqmtqspsslsasvgdrvtitcrasqsistyln wyqqkpgkapnlliyaafslqsgvpsrfsgsgsgtdftltinslqpedfatyycqqgdsvpltfgggtkleiktttpaprpptpaptiasqplslrpeacr paaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsadapaykqg qnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmaeayseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalp pr（配列番号７８１９）. **In each case, the CAR may optionally comprise or not comprise the leader sequence included in each of the above sequences (MALPVTALLLPLALLLHAARP;** 配列番号**6640).**

各場合に、ＣＡＲは、任意選択で、上記の配列の各々に含まれるリーダー配列（ＭＡＬＰＶＴＡＬＬＬＰＬＡＬＬＬＨＡＡＲＰ；配列番号６６４０）を含む場合もあり、含まない場合もある。

【０９２１】

一実施形態では、ＥＧＦＲｖＩＩＩに対する抗原結合性ドメインは、例えば、国際公開第２０１４／１３０６５７号パンフレットにおいて記載されている、抗体、抗原結合性断片、またはＣＡＲの、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９２２】

一実施形態では、ＣＤ２２に対する抗原結合性ドメインは、例えば、Haso et al., Blood, 121(7): 1165-1174 (2013); Wayne et al., Clin Cancer Res 16(6): 1894-1903 (2010); Kato et al., Leuk Res 37(1):83-88 (2013); Creative BioMart (creativebiomart.net): MOM-18047-S(P)において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９２３】

一実施形態では、ＣＳ－１に対する抗原結合性ドメインは、エロツズマブ（ＢＭＳ）の抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである（例えば、Tai et al., 2008, Blood 112(4):1329-37; Tai et al., 2007, Blood. 110(5):1656-63を参照されたい）。

【０９２４】

一実施形態では、ＣＬＬ－１に対する抗原結合性ドメインは、Ｒ＆Ｄ、ｅｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、Ａｂｃａｍから市販されている抗体であって、例えば、ＰＥ－ＣＬＬ１－ｈｕ；型番３５３６０４（ＢｉｏＬｅｇｅｎｄ）；およびＰＥ－ＣＬＬ１（ＣＬＥＣ１２Ａ）型番５６２５６６（ＢＤ）である抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。一実施形態では、ＣＬＬ－１に対する抗原結合性ドメインは、国際公開第２０１６／０１４５３５号パンフレットにおいて記載されている、抗体、抗原結合性断片、またはＣＡＲの、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９２５】

一実施形態では、ＣＤ３３に対する抗原結合性ドメインは、例えば、Bross et al., Clin Cancer Res 7(6):1490-1496 (2001) (Gemtuzumab Ozogamicin, hP67.6), Caron et al., Cancer Res 52(24):6761-6767 (1992) (Lintuzumab, HuM195)；Lapusan et al., Invest New Drugs 30(3):1121-1131 (2012) (AVE9633), Aigner et al., Leukemia 27(5): 1107-1115 (2013) (AMG330, CD33 BiTE)；Dutour et al., Adv hematol 2012:683065 (2012),およびPizzitola et al., Leukemia doi:10.1038/Lue.2014.62 (2014)において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。一実施形態では、ＣＤ３３に対する抗原結合性ドメインは、国際公開第２０１６／０１４５７６号パンフレットにおいて記載されている、抗体、抗原結合性断片、またはＣＡＲの、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９２６】

一実施形態では、ＧＤ２に対する抗原結合性ドメインは、例えば、Mujoo et al., Canc

er Res. 47(4):1098-1104 (1987); Cheung et al., Cancer Res 45(6):2642-2649 (1985), Cheung et al., J Clin Oncol 5(9):1430-1440 (1987), Cheung et al., J Clin Oncol 16(9):3053-3060 (1998), Handgretinger et al., Cancer Immunol Immunother 35(3):199-204 (1992)において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。一部の実施形態では、ＧＤ２に対する抗原結合性ドメインは、ｍＡｂ１４．１８、１４Ｇ２ａ、ｃｈ１４．１８、ｈｕ１４．１８、３Ｆ８、ｈｕ３Ｆ８、３Ｇ６、８Ｂ６、６０Ｃ３、１０Ｂ８、ＭＥ３６．１、および８Ｈ９から選択される抗体の抗原結合性部分である（例えば、国際公開第２０１２０３３８８５号パンフレット、国際公開第２０１３０４０３７１号パンフレット、国際公開第２０１３１９２２９４号パンフレット、国際公開第２０１３０６１２７３号パンフレット、国際公開第２０１３１２３０６１号パンフレット、国際公開第２０１３０７４９１６号パンフレット、および国際公開第２０１３８５５５２号パンフレットを参照されたい）。一部の実施形態では、ＧＤ２に対する抗原結合性ドメインは、米国特許出願公開第２０１００１５０９１０号明細書またはＰＣＴ国際公開第２０１１１６０１１９号パンフレットにおいて記載されている抗体の抗原結合性部分である。

【０９２７】

一実施形態では、ＢＣＭＡに対する抗原結合性ドメインは、例えば、国際公開第２０１２１６３８０５号パンフレット、国際公開第２００１１２８１２号パンフレット、および国際公開第２００３０６２４０１号パンフレットにおいて記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。一実施形態では、ＢＣＭＡに対する抗原結合性ドメインは、国際公開第２０１６／０１４５６５号パンフレットにおいて記載されている、抗体、抗原結合性断片、またはＣＡＲの、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９２８】

一実施形態では、Ｔｎ抗原に対する抗原結合性ドメインは、例えば、米国特許第８，４４０，７９８号明細書；Brooks et al., PNAS 107(22):10056-10061 (2010)；およびStone et al., OncoImmunology 1(6):863-873(2012)において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９２９】

一実施形態では、ＰＳＭＡに対する抗原結合性ドメインは、例えば、Parker et al., Protein Expr Purif 89(2):136-145 (2013)；米国特許出願公開第２０１１０２６８６５６号明細書（Ｊ５９１　ＳｃＦｖ）；Frigerio et al, European J Cancer 49(9):2223-2232 (2013)（ｓｃＦｖ　Ｄ２Ｂ）；国際公開第２００６１２５４８１号パンフレット（ｍＡｂ　３／Ａ１２、ｍＡｂ　３／Ｅ７、およびｍＡｂ　３／Ｆ１１）において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲ、および単鎖抗体断片（ｓｃＦｖ　Ａ５およびｓｃＦｖ　Ｄ７）である。

【０９３０】

一実施形態では、ＲＯＲ１に対する抗原結合性ドメインは、例えば、Hudecek et al., Clin Cancer Res 19(12):3153-3164 (2013)；国際公開第２０１１１５９８４７号パンフレット；および米国特許出願公開第２０１３０１０１６０７号明細書において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９３１】

一実施形態では、ＦＬＴ３に対する抗原結合性ドメインは、例えば、国際公開第２０１１０７６９２２号パンフレット、米国特許第５７７７０８４号明細書、欧州特許第０７５４２３０号明細書、米国特許出願公開第２００９０２９７５２９号明細書において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲ、およびいくつかの市販のカタログ抗体（Ｒ＆Ｄ、ｅｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、Ａｂｃａｍ）である。

【０９３２】

一実施形態では、ＴＡＧ７２に対する抗原結合性ドメインは、例えば、Hombach et al., Gastroenterology 113(4):1163-1170 (1997)において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲ；およびＡｂｃａｍ　ａｂ６９１である。

【０９３３】
一実施形態では、ＦＡＰに対する抗原結合性ドメインは、例えば、Ostermann et al., Clinical Cancer Research 14:4584-4592 (2008)（ＦＡＰ５）、米国特許出願公開第２００９／０３０４７１８号明細書において記載されている抗体；シブロツズマブ(例えば、Hofheinz et al., Oncology Research and Treatment 26(1), 2003を参照されたい）；およびTran et al., J Exp Med 210(6):1125-1135 (2013)において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０９３４】
一実施形態では、ＣＤ３８に対する抗原結合性ドメインは、ダラツムマブ（例えば、Groen et al., Blood 116(21):1261-1262 (2010)を参照されたい）；ＭＯＲ２０２（例えば、米国特許第８，２６３，７４６号明細書を参照されたい）；または米国特許第８，３６２，２１１号明細書において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０９３５】
一実施形態では、ＣＤ４４ｖ６に対する抗原結合性ドメインは、例えば、Casucci et al., Blood 122(20):3461-3472 (2013)において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０９３６】
一実施形態では、ＣＥＡに対する抗原結合性ドメインは、例えば、Chmielewski et al., Gastoenterology 143(4):1095-1107 (2012)において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０９３７】
一実施形態では、ＥＰＣＡＭに対する抗原結合性ドメインは、ＭＴ１１０、ＥｐＣＡＭ－ＣＤ３二特異的Ａｂ（例えば、clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00635596を参照されたい）；エドレコロマブ；３６２２Ｗ９４；ＩＮＧ－１；およびアデカツムマブ（ＭＴ２０１）から選択される抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲＳである。
【０９３８】
一実施形態では、ＰＲＳＳ２１に対する抗原結合性ドメインは、米国特許第８，０８０，６５０号明細書において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０９３９】
一実施形態では、Ｂ７Ｈ３に対する抗原結合性ドメインは、抗体ＭＧＡ２７１（Ｍａｃｒｏｇｅｎｉｃｓ）の抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０９４０】
一実施形態では、ＫＩＴに対する抗原結合性ドメインは、例えば、米国特許第７９１５３９１号明細書、米国特許出願公開第２０１２０２８８５０６号明細書、およびいくつかの市販のカタログ抗体において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０９４１】
一実施形態では、ＩＬ－１３Ｒａ２に対する抗原結合性ドメインは、例えば、国際公開第２００８／１４６９１１号パンフレット、国際公開第２００４０８７７５８号パンフレット、国際公開第２００４０８７７５８号パンフレットにおいて記載されている抗体、およびいくつかの市販のカタログ抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０９４２】
一実施形態では、ＣＤ３０に対する抗原結合性ドメインは、例えば、米国特許第７０９０８４３号明細書および欧州特許第０８０５８７１号明細書において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０９４３】
一実施形態では、ＧＤ３に対する抗原結合性ドメインは、例えば、米国特許第７２５３２６３号明細書；米国特許第８，２０７，３０８号明細書；米国特許出願公開第２０１２

０２７６０４６号明細書；欧州特許第１０１３７６１号明細書；国際公開第２００５０３５５７７号パンフレット；および米国特許第６４３７０９８号明細書において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９４４】

一実施形態では、ＣＤ１７１に対する抗原結合性ドメインは、例えば、Hong et al., J Immunother 37(2):93-104 (2014)において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９４５】

一実施形態では、ＩＬ－１１Ｒａに対する抗原結合性ドメインは、Ａｂｃａｍ（型番ａｂ５５２６２）またはＮｏｖｕｓ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌｓ（型番ＥＰＲ５４４６）から入手可能な抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。別の実施形態では、ＩＬ－１１Ｒａに対する抗原結合性ドメインは、ペプチドである（例えば、Huang et al., Cancer Res 72(1):271-281 (2012)を参照されたい）。

【０９４６】

一実施形態では、ＰＳＣＡに対する抗原結合性ドメインは、例えば、Morgenroth et al., Prostate 67(10):1121-1131 (2007)（ｓｃＦｖ　７Ｆ５）；Nejatollahi et al., J of Oncology 2013(2013), article ID 839831（ｓｃＦｖ　Ｃ５－ＩＩ）；および米国特許出願公開第２００９０３１１１８１号明細書において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９４７】

一実施形態では、ＶＥＧＦＲ２に対する抗原結合性ドメインは、例えば、Chinnasamy et al., J Clin Invest 120(11):3953-3968 (2010)において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９４８】

一実施形態では、ＬｅｗｉｓＹに対する抗原結合性ドメインは、例えば、Kelly et al., Cancer Biother Radiopharm 23(4):411-423 (2008)（ｈｕ３Ｓ１９３　Ａｂ（ｓｃＦｖ））；Dolezal et al., Protein Engineering 16(1):47-56 (2003)（ＮＣ１０　ｓｃＦｖ）において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９４９】

一実施形態では、ＣＤ２４に対する抗原結合性ドメインは、例えば、Maliar et al., Gastroenterology 143(5):1375-1384 (2012)において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９５０】

一実施形態では、ＰＤＧＦＲベータに対する抗原結合性ドメインは、抗体であるＡｂｃａｍ　ａｂ３２５７０の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９５１】

一実施形態では、ＳＳＥＡ－４に対する抗原結合性ドメインは、抗体であるＭＣ８１３（Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ）、または他の市販されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９５２】

一実施形態では、ＣＤ２０に対する抗原結合性ドメインは、抗体である、リツキシマブ、オファツムマブ、オクレリズマブ、ベルツズマブ、またはＧＡ１０１の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９５３】

一実施形態では、葉酸受容体アルファに対する抗原結合性ドメインは、抗体であるＩＭＧＮ８５３、または米国特許出願公開第２０１２０００９１８１号明細書；米国特許第４８５１３３２号明細書において記載されている抗体、ＬＫ２６（米国特許第５９５２４８４号明細書）の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９５４】

一実施形態では、ＥＲＢＢ２（Ｈｅｒ２／ｎｅｕ）に対する抗原結合性ドメインは、抗

体であるトラスツズマブまたはペルツズマブの、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９５５】

一実施形態では、ＭＵＣ１に対する抗原結合性ドメインは、抗体であるＳＡＲ５６６６５８の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９５６】

一実施形態では、ＥＧＦＲに対する抗原結合性ドメインは、抗体である、セツキシマブ、パニツムマブ、ザルツムマブ、ニモツズマブ、またはマツズマブの、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９５７】

一実施形態では、ＮＣＡＭに対する抗原結合性ドメインは、抗体クローンである２－２Ｂ：ＭＡＢ５３２４（ＥＭＤ　Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ）の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９５８】

一実施形態では、エフリンＢ２に対する抗原結合性ドメインは、例えば、Abengozar et al., Blood 119(19):4565-4576 (2012)において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９５９】

一実施形態では、ＩＧＦ－１受容体に対する抗原結合性ドメインは、例えば、米国特許第８３４４１１２号明細書；欧州特許出願公開第２３２２５５０号明細書；国際公開第２００６／１３８３１５号パンフレット、またはＰＣＴ／米国特許出願公開第２００６／０２２９９５号明細書において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９６０】

一実施形態では、ＣＡＩＸに対する抗原結合性ドメインは、抗体クローンである３０３１２３（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ）の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９６１】

一実施形態では、ＬＭＰ２に対する抗原結合性ドメインは、例えば、米国特許第７，４１０，６４０号明細書、または米国特許出願公開第２００５０１２９７０１号明細書において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９６２】

一実施形態では、ｇｐ１００に対する抗原結合性ドメインは、抗体である、ＨＭＢ４５、ＮＫＩベータＢ、または国際公開第２０１３１６５９４０号パンフレット、もしくは米国特許出願公開第２０１３０２９５００７号明細書において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９６３】

一実施形態では、チロシナーゼに対する抗原結合性ドメインは、例えば、米国特許第５８４３６７４号明細書；または米国特許出願公開第１９９５０５０４０４８号明細書において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９６４】

一実施形態では、ＥｐｈＡ２に対する抗原結合性ドメインは、例えば、Yu et al., Mol Ther 22(1):102-111 (2014)において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９６５】

一実施形態では、ＧＤ３に対する抗原結合性ドメインは、例えば、米国特許第７２５３２６３号明細書；米国特許第８，２０７，３０８号明細書；米国特許出願公開第２０１２０２７６０４６号明細書；欧州特許出願公開第１０１３７６１号明細書；米国特許出願公開第２０１２０２７６０４６号明細書；国際公開第２００５０３５５７７号パンフレット；または米国特許第６４３７０９８号明細書において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９６６】
一実施形態では、フコシルＧＭ１に対する抗原結合性ドメインは、例えば、米国特許出願公開第２０１００２９７１３８号明細書；または国際公開第２００７／０６７９９２号パンフレットにおいて記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０９６７】
一実施形態では、ｓＬｅに対する抗原結合性ドメインは、抗体であるＧ１９３（ｌｅｗｉｓＹに対する抗体）（Scott AM et al, Cancer Res 60: 3254-61 (2000)を参照されたい；また、Neeson et al, J Immunol May 2013 190 (Meeting Abstract Supplement) 177.10においても記載されている）の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０９６８】
一実施形態では、ＧＭ３に対する抗原結合性ドメインは、抗体であるＣＡ　２５２３４４９（ｍＡｂ　１４Ｆ７）の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０９６９】
一実施形態では、ＨＭＷＭＡＡに対する抗原結合性ドメインは、例えば、Kmiecik et al., Oncoimmunology 3(1):e27185 (2014) (PMID: 24575382) (mAb9.2.27)；米国特許第６５２８４８１号明細書；国際公開第２０１００３３８６６号パンフレット；または米国特許出願公開第２０１４０００４１２４号明細書において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０９７０】
一実施形態では、ｏ－アセチル－ＧＤ２に対する抗原結合性ドメインは、抗体である８Ｂ６の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０９７１】
一実施形態では、ＴＥＭ１／ＣＤ２４８に対する抗原結合性ドメインは、例えば、Marty et al., Cancer Lett 235(2):298-308 (2006); Zhao et al., J Immunol Methods 363(2):221-232 (2011)において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０９７２】
一実施形態では、ＣＬＤＮ６に対する抗原結合性ドメインは、抗体であるＩＭＡＢ０２７（Ｇａｎｙｍｅｄ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）（例えば、clinicaltrial.gov/show/NCT02054351を参照されたい）の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０９７３】
一実施形態では、ＴＳＨＲに対する抗原結合性ドメインは、例えば、米国特許第８，６０３，４６６号明細書；米国特許第８，５０１，４１５号明細書；または米国特許第８，３０９，６９３号明細書において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０９７４】
一実施形態では、ＧＰＲＣ５Ｄに対する抗原結合性ドメインは、抗体である、ＦＡＢ６３００Ａ（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ）；またはＬＳ－Ａ４１８０（Ｌｉｆｅｓｐａｎ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０９７５】
一実施形態では、ＣＤ９７に対する抗原結合性ドメインは、例えば、米国特許第６，８４６，９１１号明細書；de Groot et al., J Immunol 183(6):4127-4134 (2009)において記載されている抗体；またはＲ＆Ｄ製の抗体：ＭＡＢ３７３４の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０９７６】
一実施形態では、ＡＬＫに対する抗原結合性ドメインは、例えば、Mino-Kenudson et al., Clin Cancer Res 16(5):1561-1571 (2010)において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。
【０９７７】
一実施形態では、ポリシアル酸に対する抗原結合性ドメインは、例えば、Nagae et al.

, J Biol Chem 288(47):33784-33796 (2013)において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９７８】

一実施形態では、ＰＬＡＣ１に対する抗原結合性ドメインは、例えば、Ghods et al., Biotechnol Appl Biochem 2013 doi:10.1002/bab.1177において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９７９】

一実施形態では、ＧｌｏｂｏＨに対する抗原結合性ドメインは、抗体であるＶＫ９；または、例えば、Kudryashov V et al, Glycoconj J.15(3):243-9 (1998), Lou et al., Proc Natl Acad Sci USA 111(7):2482-2487 (2014)において記載されている抗体；ＭＢｒ１（Bremer E-G et al. J Biol Chem 259:14773-14777 (1984)）の抗原結合性部分である。

【０９８０】

一実施形態では、ＮＹ－ＢＲ－１に対する抗原結合性ドメインは、例えば、Jager et al., Appl Immunohistochem Mol Morphol 15(1):77-83 (2007)において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９８１】

一実施形態では、ＷＴ－１に対する抗原結合性ドメインは、例えば、Dao et al., Sci Transl Med 5(176):176ra33 (2013)；または国際公開第２０１２／１３５８５４号パンフレットにおいて記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９８２】

一実施形態では、ＭＡＧＥ－Ａ１に対する抗原結合性ドメインは、例えば、Willemsen et al., J Immunol 174(12):7853-7858 (2005)において記載されている抗体（ＴＣＲ様ｓｃＦｖ）の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９８３】

一実施形態では、精子タンパク質１７に対する抗原結合性ドメインは、例えば、Song et al., Target Oncol 2013 Aug 14 (PMID: 23943313); Song et al., Med Oncol 29(4):2923-2931 (2012)において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９８４】

一実施形態では、Ｔｉｅ　２に対する抗原結合性ドメインは、抗体であるＡＢ３３（Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９８５】

一実施形態では、ＭＡＤ－ＣＴ－２に対する抗原結合性ドメインは、例えば、PMID: 2450952；米国特許第７６３５７５３号明細書において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９８６】

一実施形態では、Ｆｏｓ関連抗原１に対する抗原結合性ドメインは、抗体である１２Ｆ９（Ｎｏｖｕｓ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌｓ）の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９８７】

一実施形態では、ＭｅｌａｎＡ／ＭＡＲＴ１に対する抗原結合性ドメインは、欧州特許出願公開第２５１４７６６号明細書；または米国特許第７，７４９，７１９号明細書において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９８８】

一実施形態では、肉腫転座切断点に対する抗原結合性ドメインは、例えば、Luo et al, EMBO Mol. Med. 4(6):453-461 (2012)において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９８９】

一実施形態では、ＴＲＰ－２に対する抗原結合性ドメインは、例えば、Wang et al, J

Exp Med. 184(6):2207-16 (1996)において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９９０】

一実施形態では、ＣＹＰ１Ｂ１に対する抗原結合性ドメインは、例えば、Maecker et al, Blood 102 (9): 3287-3294 (2003)において記載されている抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９９１】

一実施形態では、ＲＡＧＥ－１に対する抗原結合性ドメインは、抗体であるＭＡＢ５３２８（ＥＭＤ　Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ）の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９９２】

一実施形態では、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素に対する抗原結合性ドメインは、抗体である型番ＬＳ－Ｂ９５－１００（Ｌｉｆｅｓｐａｎ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９９３】

一実施形態では、腸カルボキシルエステラーゼに対する抗原結合性ドメインは、抗体である４Ｆ１２：型番ＬＳ－Ｂ６１９０－５０（Ｌｉｆｅｓｐａｎ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９９４】

一実施形態では、ｍｕｔ　ｈｓｐ７０－２に対する抗原結合性ドメインは、抗体である、Ｌｉｆｅｓｐａｎ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ：ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ：型番ＬＳ－Ｃ１３３２６１－１００（Ｌｉｆｅｓｐａｎ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９９５】

一実施形態では、ＣＤ７９aに対する抗原結合性ドメインは、Ａｂｃａｍから入手可能な抗体である、Ａｎｔｉ－ＣＤ７９ａ　ａｎｔｉｂｏｄｙ［ＨＭ４７／Ａ９］（ａｂ３１２１）；Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｌｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙから入手可能な抗体である、ＣＤ７９Ａ　Ａｎｔｉｂｏｄｙ　＃３３５１；またはウサギにおいて産生され、Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈから入手可能な抗体である、ＨＰＡ０１７７４８（Ａｎｔｉ－ＣＤ７９Ａ　ａｎｔｉｂｏｄｙ）の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９９６】

一実施形態では、ＣＤ７９ｂに対する抗原結合性ドメインは、Dornan et al., “Therapeutic potential of an anti-CD79b antibody-drug conjugate, anti-CD79b-vc-MMAE, for the treatment of non-Hodgkin lymphoma” Blood. 2009 Sep 24;114(13):2721-9. doi: 10.1182/blood-2009-02-205500. Epub 2009 Jul 24において記載されている抗ＣＤ７９ｂ抗体であるポラツズマブベドチン、または“4507 Pre-Clinical Characterization of T Cell-Dependent Bispecific Antibody Anti-CD79b/CD3 As a Potential Therapy for B Cell Malignancies” Abstracts of 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, CA December 6-9 2014において記載されている二特異性抗体である、Ａｎｔｉ－ＣＤ７９ｂ／ＣＤ３の抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９９７】

一実施形態では、ＣＤ７２に対する抗原結合性ドメインは、Myers, and Uckun, “An anti-CD72 immunotoxin against therapy-refractory B-lineage acute lymphoblastic leukemia.” Leuk Lymphoma. 1995 Jun;18(1-2):119-22において記載されている抗体であるＪ３－１０９、またはPolson et al., “Antibody-Drug Conjugates for the Treatment of Non-Hodgkin’s Lymphoma: Target and Linker-Drug Selection” Cancer Res March 15, 2009 69; 2358において記載されている抗ＣＤ７２（１０Ｄ６．８．１；ｍＩｇＧ１）の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９９８】

一実施形態では、ＬＡＩＲ１に対する抗原結合性ドメインは、ＰｒｏＳｐｅｃから入手可能な抗体である、ＡＮＴ－３０１ＬＡＩＲ１抗体；またはＢｉｏＬｅｇｅｎｄから入手

可能な抗ヒトＣＤ３０５（ＬＡＩＲ１）抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【０９９９】

一実施形態では、ＦＣＡＲに対する抗原結合性ドメインは、Ｓｉｎｏ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｃから入手可能な抗体である、ＣＤ８９／ＦＣＡＲＡｎｔｉｂｏｄｙ（型番１０４１４－Ｈ０８Ｈ）の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【１０００】

一実施形態では、ＬＩＬＲＡ２に対する抗原結合性ドメインは、Ａｂｎｏｖａから入手可能な抗体である、ＬＩＬＲＡ２モノクローナル抗体（Ｍ１７）のクローン３Ｃ７、またはＬｉｆｅｓｐａｎ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓから入手可能な、Ｍｏｕｓｅ Ａｎｔｉ－ＬＩＬＲＡ２ ａｎｔｉｂｏｄｙ、Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ（２Ｄ７）の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【１００１】

一実施形態では、ＣＤ３００ＬＦに対する抗原結合性ドメインは、ＢｉｏＬｅｇｅｎｄから入手可能な抗体である、Ｍｏｕｓｅ Ａｎｔｉ－ＣＭＲＦ３５－ｌｉｋｅ ｍｏｌｅｃｕｌｅ １ ａｎｔｉｂｏｄｙ、Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ［ＵＰ－Ｄ２］、またはＲ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓから入手可能な、Ｒａｔ Ａｎｔｉ－ＣＭＲＦ３５－ｌｉｋｅ ｍｏｌｅｃｕｌｅ １ ａｎｔｉｂｏｄｙ、Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ［２３４９０３］の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【１００２】

一実施形態では、ＣＬＥＣ１２Ａに対する抗原結合性ドメインは、Noordhuis et al., “Targeting of CLEC12A In Acute Myeloid Leukemia by Antibody-Drug-Conjugates and Bispecific CLL-1xCD3 BiTE Antibody” 53rd ASH Annual Meeting and Exposition, December 10-13, 2011において記載されている抗体である、二特異性Ｔ細胞エンゲージャー（ＢｉＴＥ）ｓｃＦｖ抗体およびＡＤＣ、およびＭＣＬＡ－１１７（Ｍｅｒｕｓ）の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【１００３】

一実施形態では、ＢＳＴ２（ＣＤ３１７ともまた呼ばれる）に対する抗原結合性ドメインは、Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ－Ｏｎｌｉｎｅから入手可能な抗体である、Ｍｏｕｓｅ Ａｎｔｉ－ＣＤ３１７ ａｎｔｉｂｏｄｙ、Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ［３Ｈ４］、またはＲ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓから入手可能な、Ｍｏｕｓｅ Ａｎｔｉ－ＣＤ３１７ ａｎｔｉｂｏｄｙ、Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ［６９６７３９］の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【１００４】

一実施形態では、ＥＭＲ２（ＣＤ３１２ともまた呼ばれる）に対する抗原結合性ドメインは、Ｌｉｆｅｓｐａｎ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓから入手可能な抗体である、Ｍｏｕｓｅ Ａｎｔｉ－ＣＤ３１２ ａｎｔｉｂｏｄｙ、Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ［ＬＳ－Ｂ８０３３］、またはＲ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓから入手可能な、Ｍｏｕｓｅ Ａｎｔｉ－ＣＤ３１２ ａｎｔｉｂｏｄｙ、Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ［４９４０２５］の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【１００５】

一実施形態では、ＬＹ７５に対する抗原結合性ドメインは、ＥＭＤ Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅから入手可能な抗体である、Ｍｏｕｓｅ Ａｎｔｉ－Ｌｙｍｐｈｏｃｙｔｅ ａｎｔｉｇｅｎ ７５ ａｎｔｉｂｏｄｙ、Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ［ＨＤ３０］、またはＬｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓから入手可能な、Ｍｏｕｓｅ Ａｎｔｉ－Ｌｙｍｐｈｏｃｙｔｅ ａｎｔｉｇｅｎ ７５ ａｎｔｉｂｏｄｙ、Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ［Ａ１５７９７］の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【１００６】

一実施形態では、ＧＰＣ３に対する抗原結合性ドメインは、Nakano K, Ishiguro T, Konishi H, et al. Generation of a humanized anti-glypican 3 antibody by CDR grafti

ng and stability optimization. Anticancer Drugs. 2010 Nov;21(10):907-916において記載されている抗体であるｈＧＣ３３、またはそれらの３つ全てが、Feng et al., “Glypican-3 antibodies: a new therapeutic target for liver cancer.” FEBS Lett. 2014 Jan 21;588(2):377-82において記載されている、ＭＤＸ－１４１４、ＨＮ３、もしくはＹＰ７の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【１００７】

一実施形態では、ＦＣＲＬ５に対する抗原結合性ドメインは、Elkins et al., “FcRL5 as a target of antibody-drug conjugates for the treatment of multiple myeloma” Mol Cancer Ther. 2012 Oct;11(10):2222-32において記載されている抗ＦｃＲＬ５抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。一実施形態では、ＦＣＲＬ５に対する抗原結合性ドメインは、例えば、国際公開第２００１／０３８４９０号パンフレット、国際公開第２００５／１１７９８６号パンフレット、国際公開第２００６／０３９２３８号パンフレット、国際公開第２００６／０７６６９１号パンフレット、国際公開第２０１０／１１４９４０号パンフレット、国際公開第２０１０／１２０５６１号パンフレット、または国際公開第２０１４／２１００６４号パンフレットにおいて記載されている抗ＦｃＲＬ５抗体の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【１００８】

一実施形態では、ＩＧＬＬ１に対する抗原結合性ドメインは、Ｌｉｆｅｓｐａｎ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓから入手可能な抗体である、Ｍｏｕｓｅ Ａｎｔｉ－Ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎ ｌａｍｂｄａ－ｌｉｋｅ ｐｏｌｙｐｅｐｔｉｄｅ １ ａｎｔｉｂｏｄｙ、Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ［ＡＴ１Ｇ４］、ＢｉｏＬｅｇｅｎｄから市販されている、Ｍｏｕｓｅ Ａｎｔｉ－Ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎ ｌａｍｂｄａ－ｌｉｋｅ ｐｏｌｙｐｅｐｔｉｄｅ １ ａｎｔｉｂｏｄｙ、Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ［ＨＳＬ１１］の、抗原結合性部分、例えば、ＣＤＲである。

【１００９】

一実施形態では、抗原結合性ドメインは、上記で列挙した抗体に由来する、１つ、２つ、３つの（例えば、３つ全ての）重鎖ＣＤＲである、ＨＣ ＣＤＲ１、ＨＣ ＣＤＲ２、およびＨＣ ＣＤＲ３、ならびに／または上記で列挙した抗体に由来する、１つ、２つ、３つの（例えば、３つ全ての）軽鎖ＣＤＲである、ＬＣ ＣＤＲ１、ＬＣ ＣＤＲ２、およびＬＣ ＣＤＲ３を含む。一実施形態では、抗原結合性ドメインは、上記で列挙した抗体の重鎖可変領域および／または軽鎖可変領域を含む。

【１０１０】

別の態様では、抗原結合性ドメインは、ヒト化抗体または抗体断片を含む。一部の態様では、非ヒト抗体は、ヒト化されており、この場合、ヒトにおいて天然で産生される抗体またはその断片との類似性を増大させるように、抗体の特異的配列または特異的領域を修飾する。一態様では、抗原結合性ドメインをヒト化する。

【１０１１】

ある実施形態では、ＣＡＲ、例えば、本発明の細胞が発現するＣＡＲの抗原結合性ドメインは、ＣＤ１９に結合する。ＣＤ１９は、プロ／プレＢ細胞段階から、終末分化段階である形質細胞段階を経る分化系列全体にわたり、Ｂ細胞上で見出されている。ある実施形態では、抗原結合性ドメインは、ヒトＣＤ１９に結合するマウスｓｃＦｖドメイン、例えば、ＣＴＬ０１９の抗原結合性ドメイン（例えば、配列番号７８９５）である。ある実施形態では、抗原結合性ドメインは、ヒト化抗体またはヒト化抗体断片、例えば、マウスＣＴＬ０１９ ｓｃＦｖから導出されるｓｃＦｖドメインである。ある実施形態では、抗原結合性ドメインは、ヒトＣＤ１９に結合するヒト抗体またはヒト抗体断片である。ＣＤ１９に結合する、例示的なｓｃＦｖドメイン（およびそれらの配列、例えば、ＣＤＲ、ＶＬ、およびＶＨの配列）を、表１４に提供する。表１４に提供されるｓｃＦｖドメイン配列は、軽鎖可変領域（ＶＬ）および重鎖可変領域（ＶＨ）を含む。ＶＬとＶＨとは、配列ＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ（配列番号６５９４）を含むリンカーにより、例えば、以下の配向性：ＶＬ－リンカー－ＶＨで接合させる。

【１０１２】
【表１３－１】

表 14. CD19 に結合する抗原結合性ドメイン

抗原	名称	アミノ酸配列	配列番号
CD19	muCTL019	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSS	7895
CD19	huscFv1	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPY	7883

【１０１３】

【表１３－２】

		TFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTC TVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYSSSLKSRVTIS KDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTV SS	
CD19	huscFv2	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLI YHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPY TFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTC TVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTIS KDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTV SS	7884
CD19	huscFv3	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWI GVIWGSETTYYSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCA KHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPA TLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSG IPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLE IK	7885
CD19	huscFv4	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWI GVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCA KHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPA TLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSG IPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLE IK	7886
CD19	huscFv5	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLI YHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPY TFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSET LSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYSSSLKS RVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQG TLVTVSS	7887
CD19	huscFv6	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLI YHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPY TFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSET LSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKS RVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQG TLVTVSS	7888
CD19	huscFv7	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWI GVIWGSETTYYSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCA KHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVM TQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTS RLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQ GTKLEIK	7889
CD19	huscFv8	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWI GVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCA KHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVM TQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTS RLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQ	7890

【１０１４】

【表１３－３】

		GTKLEIK	
CD19	huscFv9	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSS	7891
CD19	Hu scFv10	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK	7892
CD19	Hu scFv11	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSS	7893
CD19	Hu scFv12	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK	7894

【１０１５】

表１４に提供されるＣＤ１９抗原結合性ドメインのｓｃＦｖドメインのＣＤＲ配列の配列を、重鎖可変ドメインについては表１５に示し、軽鎖可変ドメインについては、表１６に示す。「ＩＤ」とは、各ＣＤＲの、それぞれの配列番号を表す。

【１０１６】

【表１４】

表 15. 重鎖可変ドメイン CDR

記載	FW	HCDR1	ID	HCDR2	ID	HCDR3	ID
マウス_CART19		GVSLPDYGVS	7899	VIWGSETTYYNSALKS	7900	HYYYGGSYAMDY	7904
ヒト化_CART19a	VH4	GVSLPDYGVS	7899	VIWGSETTYY***S***S***S***LKS	7901	HYYYGGSYAMDY	7904
ヒト化_CART19b	VH4	GVSLPDYGVS	7899	VIWGSETTYY***Q***S***S***LKS	7902	HYYYGGSYAMDY	7904
ヒト化_CART19c	VH4	GVSLPDYGVS	7899	VIWGSETTYYNS***S***LKS	7903	HYYYGGSYAMDY	7904

【１０１７】

【表１５】

表 16. 軽鎖可変ドメイン CDR

記載	FW	LCDR1	ID	LCDR2	ID	LCDR3	ID
マウス_CART19		RASQDISKYLN	7905	HTSRLHS	7906	QQGNTLPYT	7907
ヒト化_CART19a	VK3	RASQDISKYLN	7905	HTSRLHS	7906	QQGNTLPYT	7907
ヒト化_CART19b	VK3	RASQDISKYLN	7905	HTSRLHS	7906	QQGNTLPYT	7907
ヒト化_CART19c	VK3	RASQDISKYLN	7905	HTSRLHS	7906	QQGNTLPYT	7907

【１０１８】

ある実施形態では、抗原結合性ドメインは、抗ＣＤ１９抗体、またはその断片、例えば、ｓｃＦｖを含む。例えば、抗原結合性ドメインは、表１７に列挙される可変重鎖および可変軽鎖を含む。可変重鎖と、可変軽鎖とを結合するリンカー配列は、本明細書で記載されるリンカー配列のうちのいずれかの場合もあり、代替的に、ＧＳＴＳＧＳＧＫＰＧＳＧＥＧＳＴＫＧ（配列番号８１６７）の場合もある。ｓｃＦｖの軽鎖可変領域および重鎖可変領域は、例えば、以下の配向性：軽鎖可変領域－リンカー－重鎖可変領域、または重鎖可変領域－リンカー－軽鎖可変領域のうちのいずれかにありうる。

【１０１９】

【表１６】

表 17. さらなる抗 CD19 抗体結合性ドメイン

Ab 名	VH 配列	VL配列
SJ25-C1	QVQLLESGAELVRPGSSVKISCKASG YAFSSYWMNWVKQRPGQGLEWIGQIY PGDGDTNYNGKFKGQATLTADKSSST AYMQLSGLTSEDSAVYSCARKTISSV VDFYFDYWGQGTTVT (配列番号 7896)	ELVLTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKASQNV GTNVAWYQQKPGQSPKPLIYSATYRNSGV PDRFTGSGSGTDFTLTITNVQSKDLADYF YFCQYNRYPYTSGGGTKLEIKRRS (配列番号 7897)
	ScFv 配列	
SJ25-C1 scFv	QVQLLESGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPGQGLEWIGQIYPGDGD TNYNGKFKGQATLTADKSSSTAYMQLSGLTSEDSAVYSCARKTISSVVDFYFDYWGQ GTTVTGSTSGSGKPGSGEGSTKGELVLTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNVA WYQQKPGQSPKPLIYSATYRNSGVPDRFTGSGSGTDFTLTITNVQSKDLADYFYFCQ YNRYPYTSGGGTKLEIKRRS (配列番号 7898)	

【１０２０】

一実施形態では、ＣＤ１９結合性ドメインは、本明細書で記載される、例えば、表１４もしくは１５に提供されるＣＤ１９結合性ドメインの、１もしくは複数の（例えば、３つ全ての）軽鎖相補性決定領域１（ＬＣ　ＣＤＲ１）、軽鎖相補性決定領域２（ＬＣ　ＣＤＲ２）、および軽鎖相補性決定領域３（ＬＣ　ＣＤＲ３）、および／または本明細書で記載される、例えば、表１４もしくは１６に提供されるＣＤ１９結合性ドメインの、１もしくは複数の（例えば、３つ全ての）重鎖相補性決定領域１（ＨＣ　ＣＤＲ１）、重鎖相補性決定領域２（ＨＣ　ＣＤＲ２）、および重鎖相補性決定領域３（ＨＣ　ＣＤＲ３）を含む。一実施形態では、ＣＤ１９結合性ドメインは、参照により本明細書に組み込まれる、

表１６に提供される、任意のアミノ酸配列の、ＬＣ　ＣＤＲ１、ＬＣ　ＣＤＲ２、およびＬＣ　ＣＤＲ３のうちの、１つ、２つ、または全てと；表１５に提供される、任意のアミノ酸配列の、ＨＣ　ＣＤＲ１、ＨＣ　ＣＤＲ２、およびＨＣ　ＣＤＲ３のうちの、１つ、２つ、または全てとを含む。

【１０２１】

一実施形態では、ＣＤ１９の抗原結合性ドメインは、

（ｉ）（ａ）配列番号７９０５のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号７９０６のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号７９０７のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号７８９９のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号７９００のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号７９０４のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列

（ｉｉ）（ａ）配列番号７９０５のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号７９０６のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号７９０７のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号７８９９のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号７９０１のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号７９０４のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；

（ｉｉｉ）（ａ）配列番号７９０５のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号７９０６のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号７９０７のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号７８９９のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号７９０２のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号７９０４のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；または

（ｉｖ）（ａ）配列番号７９０５のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号７９０６のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号７９０７のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号７８９９のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号７９０３のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号７９０４のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列

を含む。

【１０２２】

一実施形態では、ＣＤ１９結合性ドメインは、本明細書で記載される（例えば、表１４または１７に）軽鎖可変領域、および／または本明細書で記載される（例えば、表１４または１７に）重鎖可変領域を含む。一実施形態では、ＣＤ１９結合性ドメインは、表１４または１７に列挙されるアミノ酸配列の軽鎖および重鎖を含むｓｃＦｖである。ある実施形態では、ＣＤ１９結合性ドメイン（例えば、ｓｃＦｖ）は、表１４もしくは１７に提供される軽鎖可変領域のアミノ酸配列の、少なくとも１つ、２つ、もしくは３つの修飾（例えば、置換、例えば、保存的置換）を有するが、３０、２０、もしくは１０を超える修飾（例えば、置換、例えば、保存的置換）は有さないアミノ酸配列、または表１４もしくは１７に提供されるアミノ酸配列との、９５～９９％の同一性を伴う配列を含む軽鎖可変領域；および／あるいは表１４もしくは１７に提供される重鎖可変領域のアミノ酸配列の、少なくとも１つ、２つ、もしくは３つの修飾（例えば、置換、例えば、保存的置換）を有するが、３０、２０、もしくは１０を超える修飾（例えば、置換、例えば、保存的置換）は有さないアミノ酸配列、または表１４もしくは１７に提供されるアミノ酸配列に対する、９５～９９％の同一性を伴う配列を含む重鎖可変領域を含む。

【１０２３】

一実施形態では、ＣＤ１９結合性ドメインは、配列番号７８８３；配列番号７８８４、配列番号７８８５；配列番号７８８６；配列番号７８８７；配列番号７８８８；配列番号７８８９、配列番号７８９０、配列番号７８９１、配列番号７８９２、配列番号７８９３、配列番号７８９４、配列番号７８９５、および配列番号７８９８からなる群から選択されるアミノ酸配列；または前記配列のうちのいずれかに対する、少なくとも１つ、２つ、もしくは３つの修飾（例えば、置換、例えば、保存的置換）を有するが、３０、２０、も

しくは１０を超える修飾（例えば、置換、例えば、保存的置換）は有さないアミノ酸配列；または前記配列のうちのいずれかに対する、９５～９９％の同一性を伴う配列を含む。一実施形態では、ＣＤ１９結合性ドメインは、ｓｃＦｖであり、本明細書で記載されるアミノ酸配列であって、例えば、表１４または１７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を、本明細書で記載されるアミノ酸配列であって、例えば、表１４または１７のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域へと、リンカー、例えば、本明細書で記載されるリンカーを介して接合させる。一実施形態では、ＣＤ１９結合性ドメインは、（Ｇｌｙ４－Ｓｅｒ）ｎリンカー［配列中、ｎは、１、２、３、４、５、または６、好ましくは３である］（配列番号１０８０１）を含む。ｓｃＦｖの軽鎖可変領域および重鎖可変領域は、例えば、以下の配向性：軽鎖可変領域－リンカー－重鎖可変領域、または重鎖可変領域－リンカー－軽鎖可変領域のうちのいずれかにありうる。

【１０２４】

当技術分野で公知である、任意のＣＤ１９　ＣＡＲ、例えば、当技術分野で公知である、任意のＣＤ１９　ＣＡＲのＣＤ１９抗原結合性ドメインを、本発明に従い使用して、ＣＡＲを構築することができる。例えば、米国特許第８，３９９，６４５号明細書；米国特許第７，４４６，１９０号明細書；Xu et al., Leuk Lymphoma. 2013 54(2):255-260(2012); Cruz et al., Blood 122(17):2965-2973 (2013); Brentjens et al., Blood, 118(18):4817-4828 (2011); Kochenderfer et al., Blood 116(20):4099-102 (2010); Kochenderfer et al., Blood 122 (25):4129-39(2013); and 16th Annu Meet Am Soc Gen Cell Ther (ASGCT) (May 15-18, Salt Lake City) 2013, Abst 10において記載されているＣＤ１９　ＣＡＲである、ＬＧ－７４０である。一実施形態では、ＣＤ１９に対する抗原結合性ドメインは、抗原結合性部分、例えば、ＰＣＴ国際公開第２０１２／０７９０００号パンフレット；ＰＣＴ国際公開第２０１４／１５３２７０号パンフレット；Kochenderfer, J. N. et al., J. Immunother. 32 (7), 689-702 (2009); Kochenderfer, J.N., et al., Blood, 116 (20), 4099-4102 (2010)；ＰＣＴ国際公開第２０１４／０３１６８７号パンフレット；Bejcek, Cancer Research, 55, 2346-2351, 1995；または米国特許第７，４４６，１９０号明細書において記載されているＣＡＲ、抗体、またはその抗原結合性断片のＣＤＲである。

【１０２５】

ある実施形態では、ＣＡＲ、例えば、本発明の細胞が発現するＣＡＲの抗原結合性ドメインは、ＢＣＭＡに結合する。ＢＣＭＡは、成熟Ｂリンパ球内で優先的に発現することが見出されている。ある実施形態では、抗原結合性ドメインは、ヒトＢＣＭＡに結合するマウスｓｃＦｖドメインである。ある実施形態では、抗原結合性ドメインは、ヒトＢＣＭＡに結合するヒト化抗体またはヒト化抗体断片、例えば、ｓｃＦｖドメインである。ある実施形態では、抗原結合性ドメインは、ヒトＢＣＭＡに結合するヒト抗体またはヒト抗体断片である。ＢＣＭＡに結合する、例示的なｓｃＦｖドメイン（およびそれらの配列、例えば、ＣＤＲ、ＶＬ、およびＶＨの配列）を、表１８、表１９、表２０、および表２１に提供する。表１８および表１９に提供されるｓｃＦｖドメイン配列は、軽鎖可変領域（ＶＬ）および重鎖可変領域（ＶＨ）を含む。ＶＬとＶＨとは、リンカーにより、例えば、以下の配向性：ＶＨ－リンカー－ＶＬで接合させる。

【１０２６】

【表１７－１】

表18. BCMAに結合する抗原結合性ドメイン

各scFvの可変重鎖および可変軽鎖配列のアミノ酸配列もまた提供される。

名称/記載	配列番号	配列
139109		
139109-aa **ScFvドメイン**	7949	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSG IVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGG ESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDR VTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKVEIK
139109-nt **ScFvドメイン**	7964	GAAGTGCAATTGGTGGAATCAGGGGGAGGACTTGTGCAGCCTGGAGGATC GCTGAGACTGTCATGTGCCGTGTCCGGCTTTGCCCTGTCCAACCACGGGA TGTCCTGGGTCCGCCGCGCGCCTGGAAAGGGCCTCGAATGGGTGTCGGGT ATTGTGTACAGCGGTAGCACCTACTATGCCGCATCCGTGAAGGGGAGATT CACCATCAGCCGGGACAACTCCAGGAACACTCTGTACCTCCAAATGAATT CGCTGAGGCCAGAGGACACTGCCATCTACTACTGCTCCGCGCATGGCGGA GAGTCCGACGTCTGGGGACAGGGGACCACCGTGACCGTGTCTAGCGCGTC CGGCGGAGGCGGCAGCGGGGGTCGGGCATCAGGGGGCGGCGGATCGGACA TCCAGCTCACCCAGTCCCCGAGCTCGCTGTCCGCCTCCGTGGGAGATCGG GTCACCATCACGTGCCGCGCCAGCCAGTCGATTTCCTCCTACCTGAACTG GTACCAACAGAAGCCCGGAAAAGCCCCGAAGCTTCTCATCTACGCCGCCT CGAGCCTGCAGTCAGGAGTGCCCTCACGGTTCTCCGGCTCCGGTTCCGGT ACTGATTTCACCCTGACCATTTCCTCCCTGCAACCGGAGGACTTCGCTAC TTACTACTGCCAGCAGTCGTACTCCACCCCCTACACTTTCGGACAAGGCA CCAAGGTCGAAATCAAG
139109-aa **VH**	7979	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSG IVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGG ESDVWGQGTTVTVSS
139109-aa	7994	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYA

【１０２７】

【表１７－２】

VL		ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQ GTKVEIK
139103		
139103- aa **ScFv ドメイン**	7939	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLGWVSG ISRSGENTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRDEDTAVYYCARSP AHYYGGMDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIVLTQSPGTLSL SPGERATLSCRASQSISSSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGASRRATGIPDRF SGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTKLEIK
139103- nt **ScFv ドメイン**	7954	CAAGTGCAACTCGTGGAATCTGGTGGAGGACTCGTGCAACCCGGAAGATC GCTTAGACTGTCGTGTGCCGCCAGCGGGTTCACTTTCTCGAACTACGCGA TGTCCTGGGTCCGCCAGGCACCCGGAAAGGGACTCGGTTGGGTGTCCGGC ATTTCCCGGTCCGGCGAAAATACCTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCG CTTCACCATCTCAAGGGACAACAGCAAAAACACCCTGTACTTGCAAATGA ACTCCCTGCGGGATGAAGATACAGCCGTGTACTATTGCGCCCGGTCGCCT GCCCATTACTACGGCGGAATGGACGTCTGGGGACAGGGAACCACTGTGAC TGTCAGCAGCGCGTCGGGTGGCGGCGGCTCAGGGGGTCGGGCCTCCGGGG GGGGAGGGTCCGACATCGTGCTGACCCAGTCCCCGGGAACCCTGAGCCTG AGCCCGGGAGAGCGCGCGACCCTGTCATGCCGGGCATCCCAGAGCATTAG CTCCTCCTTTCTCGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGACAGGCCCCGAGGC TGCTGATCTACGGCGCTAGCAGAAGGGCTACCGGAATCCCAGACCGGTTC TCCGGCTCCGGTTCCGGGACCGATTTCACCCTTACTATCTCGCGCCTGGA ACCTGAGGACTCCGCCGTCTACTACTGCCAGCAGTACCACTCATCCCCGT CGTGGACGTTCGGACAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAG
139103- aa **VH**	7969	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLGWVSG ISRSGENTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRDEDTAVYYCARSP AHYYGGMDVWGQGTTVTVSS
139103- aa **VL**	7984	DIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSISSSFLAWYQQKPGQAPRLLIY GASRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYCQQYHSSPSWTF GQGTKLEIK
139105		
139105- aa **ScFv ドメイン**	7940	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSG ISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCSVHS FLAYWGQGTLVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIVMTQTPLSLPVTPGEP ASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPYTFGQGTKVEIK
139105- nt **ScFv ドメイン**	7955	CAAGTGCAACTCGTCGAATCCGGTGGAGGTCTGGTCCAACCTGGTAGAAG CCTGAGACTGTCGTGTGCGGCCAGCGGATTCACCTTTGATGACTATGCTA TGCACTGGGTGCGGCAGGCCCCAGGAAAGGGCCTGGAATGGGTGTCGGGA ATTAGCTGGAACTCCGGGTCCATTGGCTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCG CTTCACCATCTCCCGCGACAACGCAAAGAACTCCCTGTACTTGCAAATGA ACTCGCTCAGGGCTGAGGATACCGCGCTGTACTACTGCTCCGTGCATTCC TTCCTGGCCTACTGGGGACAGGGAACTCTGGTCACCGTGTCGAGCGCCTC CGGCGGCGGGGGCTCGGGTGGACGGGCCTCGGGCGGAGGGGGGTCCGACA TCGTGATGACCCAGACCCCGCTGAGCTTGCCCGTGACTCCCGGAGAGCCT GCATCCATCTCCTGCCGGTCATCCCAGTCCCTTCTCCACTCCAACGGATA

【１０２８】

【表１７－３】

		CAACTACCTCGACTGGTACCTCCAGAAGCCGGGACAGAGCCCTCAGCTTC TGATCTACCTGGGGTCAAATAGAGCCTCAGGAGTGCCGGATCGGTTCAGC GGATCTGGTTCGGGAACTGATTTCACTCTGAAGATTTCCCGCGTGGAAGC CGAGGACGTGGGCGTCTACTACTGTATGCAGGCGCTGCAGACCCCCTATA CCTTCGGCCAAGGGACGAAAGTGGAGATCAAG
139105-aa **VH**	7970	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSG ISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCSVHS FLAYWGQGTLVTVSS
139105-aa **VL**	7985	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQ LLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTP YTFGQGTKVEIK
139111		
139111-aa **ScFvドメイン**	7941	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSG IVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGG ESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGQP ASISCKSSQSLLRNDGKTPLYWYLQKAGQPPQLLIYEVSNRFSGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDVGAYYCMQNIQFPSFGGGTKLEIK
139111-nt **ScFvドメイン**	7956	GAAGTGCAATTGTTGGAATCTGGAGGAGGACTTGTGCAGCCTGGAGGATC ACTGAGACTTTCGTGTGCGGTGTCAGGCTTCGCCCTGAGCAACCACGGCA TGAGCTGGGTGCGGAGAGCCCCGGGGAAGGGTCTGGAATGGGTGTCCGGG ATCGTCTACTCCGGTTCAACTTACTACGCCGCAAGCGTGAAGGGTCGCTT CACCATTTCCCGCGATAACTCCCGGAACACCCTGTACCTCCAAATGAACT CCCTGCGGCCCGAGGACACCGCCATCTACTACTGTTCCGCGCATGGAGGA GAGTCCGATGTCTGGGGACAGGGCACTACCGTGACCGTGTCGAGCGCCTC GGGGGGAGGAGGCTCCGGCGGTCGCGCCTCCGGGGGGGGTGGCAGCGACA TTGTGATGACGCAGACTCCACTCTCGCTGTCCGTGACCCCGGGACAGCCC GCGTCCATCTCGTGCAAGAGCTCCCAGAGCCTGCTGAGGAACGACGGAAA GACTCCTCTGTATTGGTACCTCCAGAAGGCTGGACAGCCCCCGCAACTGC TCATCTACGAAGTGTCAAATCGCTTCTCCGGGGTGCCGGATCGGTTTTCC GGCTCGGGATCGGGCACCGACTTCACCCTGAAAATCTCCAGGGTCGAGGC CGAGGACGTGGGAGCCTACTACTGCATGCAAAACATCCAGTTCCCTTCCT TCGGCGGCGGCACAAAGCTGGAGATTAAG
139111-aa **VH**	7971	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSG IVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGG ESDVWGQGTTVTVSS
139111-aa **VL**	7986	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLRNDGKTPLYWYLQKAGQPPQ LLIYEVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGAYYCMQNIQFP SFGGGTKLEIK
139100		
139100-aa **ScFvドメイン**	7942	QVQLVQSGAEVRKTGASVKVSCKASGYIFDNFGINWVRQAPGQGLEWMGW INPKNNNTNYAQKFQGRVTITADESTNTAYMEVSSLRSEDTAVYYCARGP YYYQSYMDVWGQGTMVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIVMTQTPLSLPV TPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLNWYLQKPGQSPQLLIYLGSKRASGV

【１０２９】

【表１７－４】

		PDRFSGSGSGTDFTLHITRVGAEDVGVYYCMQALQTPYTFGQGTKLEIK
139100- nt **ScFvドメイン**	7957	CAAGTCCAACTCGTCCAGTCCGGCGCAGAAGTCAGAAAAACCGGTGCTAG CGTGAAAGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTACATTTTCGATAACTTCGGAA TCAACTGGGTCAGACAGGCCCCGGGCCAGGGGCTGGAATGGATGGGATGG ATCAACCCCAAGAACAACAACACCAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCCG CGTGACTATCACCGCCGATGAATCGACCAATACCGCCTACATGGAGGTGT CCTCCCTGCGGTCGGAGGACACTGCCGTGTATTACTGCGCGAGGGGCCCA TACTACTACCAAAGCTACATGGACGTCTGGGGACAGGGAACCATGGTGAC CGTGTCATCCGCCTCCGGTGGTGGAGGCTCCGGGGGGCGGGCTTCAGGAG GCGGAGGAAGCGATATTGTGATGACCCAGACTCCGCTTAGCCTGCCCGTG ACTCCTGGAGAACCGGCCTCCATTTCCTGCCGGTCCTCGCAATCACTCCT GCATTCCAACGGTTACAACTACCTGAATTGGTACCTCCAGAAGCCTGGCC AGTCGCCCCAGTTGCTGATCTATCTGGGCTCGAAGCGCGCCTCCGGGGTG CCTGACCGGTTTAGCGGATCTGGGAGCGGCACGGACTTCACTCTCCACAT CACCCGCGTGGGAGCGGAGGACGTGGGAGTGTACTACTGTATGCAGGCGC TGCAGACTCCGTACACATTCGGACAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAG
139100- aa **VH**	7972	QVQLVQSGAEVRKTGASVKVSCKASGYIFDNFGINWVRQAPGQGLEWMGW INPKNNNTNYAQKFQGRVTITADESTNTAYMEVSSLRSEDTAVYYCARGP YYYQSYMDVWGQGTMVTVSS
139100- aa **VL**	7987	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLNWYLQKPGQSPQ LLIYLGSKRASGVPDRFSGSGSGTDFTLHITRVGAEDVGVYYCMQALQTP YTFGQGTKLEIK
139101		
139101- aa **ScFvドメイン**	7943	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSDAMTWVRQAPGKGLEWVSV ISGSGGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLD SSGYYYARGPRYWGQGTLVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIQLTQSPSS LSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASTLASGVPA RFSGSGSGTHFTLTINSLQSEDSATYYCQQSYKRASFGQGTKVEIK
139101- nt **ScFvドメイン**	7958	CAAGTGCAACTTCAAGAATCAGGCGGAGGACTCGTGCAGCCCGGAGGATC ATTGCGGCTCTCGTGCGCCGCCTCGGGCTTCACCTTCTCGAGCGACGCCA TGACCTGGGTCCGCCAGGCCCCGGGGAAGGGGCTGGAATGGGTGTCTGTG ATTTCCGGCTCCGGGGGAACTACGTACTACGCCGATTCCGTGAAAGGTCG CTTCACTATCTCCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTTTATCTGCAAATGA ATTCCCTCCGCGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAAGCTGGAC TCCTCGGGCTACTACTATGCCCGGGGTCCGAGATACTGGGGACAGGGAAC CCTCGTGACCGTGTCCTCCGCGTCCGGCGGAGGAGGGTCGGGAGGGCGGG CCTCCGGCGGCGGCGGTTCGGACATCCAGCTGACCCAGTCCCCATCCTCA CTGAGCGCAAGCGTGGGCGACAGAGTCACCATTACATGCAGGGCGTCCCA GAGCATCAGCTCCTACCTGAACTGGTACCAACAGAAGCCTGGAAAGGCTC CTAAGCTGTTGATCTACGGGGCTTCGACCCTGGCATCCGGGGTGCCCGCG AGGTTTAGCGGAAGCGGTAGCGGCACTCACTTCACTCTGACCATTAACAG CCTCCAGTCCGAGGATTCAGCCACTTACTACTGTCAGCAGTCCTACAAGC GGGCCAGCTTCGGACAGGGCACTAAGGTCGAGATCAAG
139101- aa	7973	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSDAMTWVRQAPGKGLEWVSV ISGSGGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLD

【１０３０】

【表１７－５】

VH		SSGYYYARGPRYWGQGTLVTVSS
139101-aa VL	7988	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYG ASTLASGVPARFSGSGSGTHFTLTINSLQSEDSATYYCQQSYKRASFGQG TKVEIK
139102		
139102-aa ScFvドメイン	7944	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSNYGITWVRQAPGQGLEWMGW ISAYNGNTNYAQKFQGRVTMTRNTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGP YYYYMDVWGKGTMVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVMTQSPLSLPVTP GEPASISCRSSQSLLYSNGYNYVDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPD RFSGSGSGTDFKLQISRVEAEDVGIYYCMQGRQFPYSFGQGTKVEIK
139102-nt ScFvドメイン	7959	CAAGTCCAACTGGTCCAGAGCGGTGCAGAAGTGAAGAAGCCCGGAGCGAG CGTGAAAGTGTCCTGCAAGGCTTCCGGGTACACCTTCTCCAACTACGGCA TCACTTGGGTGCGCCAGGCCCCGGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGGTGG ATTTCCGCGTACAACGGCAATACGAACTACGCTCAGAAGTTCCAGGGTAG AGTGACCATGACTAGGAACACCTCCATTTCCACCGCCTACATGGAACTGT CCTCCCTGCGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCCGGGGACCA TACTACTACTACATGGATGTCTGGGGGAAGGGGACTATGGTCACCGTGTC ATCCGCCTCGGGAGGCGGCGGATCAGGAGGACGCGCCTCTGGTGGTGGAG GATCGGAGATCGTGATGACCCAGAGCCCTCTCTCCTTGCCCGTGACTCCT GGGGAGCCCGCATCCATTTCATGCCGGAGCTCCCAGTCACTTCTCTACTC CAACGGCTATAACTACGTGGATTGGTACCTCCAAAAGCCGGGCCAGAGCC CGCAGCTGCTGATCTACCTGGGCTCGAACAGGGCCAGCGGAGTGCCTGAC CGGTTCTCCGGGTCGGGAAGCGGGACCGACTTCAAGCTGCAAATCTCGAG AGTGGAGGCCGAGGACGTGGGAATCTACTACTGTATGCAGGGCCGCCAGT TTCCGTACTCGTTCGGACAGGGCACCAAAGTGGAAATCAAG
139102-aa VH	7974	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSNYGITWVRQAPGQGLEWMGW ISAYNGNTNYAQKFQGRVTMTRNTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGP YYYYMDVWGKGTMVTVSS
139102-aa VL	7989	EIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYVDWYLQKPGQSPQ LLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFKLQISRVEAEDVGIYYCMQGRQFP YSFGQGTKVEIK
139104		
139104-aa ScFvドメイン	7945	EVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSG IVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGG ESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVLTQSPATLSVSPGES ATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRASGIPDRFSGSGSG TDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYGSSLTFGGGTKVEIK
139104-nt ScFvドメイン	7960	GAAGTGCAATTGCTCGAAACTGGAGGAGGTCTGGTGCAACCTGGAGGATC ACTTCGCCTGTCCTGCGCCGTGTCGGGCTTTGCCCTGTCCAACCATGGAA TGAGCTGGGTCCGCCGCGCGCCGGGGAAGGGCCTCGAATGGGTGTCCGGC ATCGTCTACTCCGGCTCCACCTACTACGCCGCGTCCGTGAAGGGCCGGTT CACGATTTCACGGGACAACTCGCGGAACACCCTGTACCTCCAAATGAATT CCCTTCGGCCGGAGGATACTGCCATCTACTACTGCTCCGCCCACGGTGGC GAATCCGACGTCTGGGGCCAGGGAACCACCGTGACCGTGTCCAGCGCGTC

【１０３１】

【表１７－６】

		CGGGGGAGGAGGAAGCGGGGGTAGAGCATCGGGTGGAGGCGGATCAGAGA TCGTGCTGACCCAGTCCCCCGCCACCTTGAGCGTGTCACCAGGAGAGTCC GCCACCCTGTCATGCCGCGCCAGCCAGTCCGTGTCCTCCAACCTGGCTTG GTACCAGCAGAAGCCGGGGCAGGCCCCTAGACTCCTGATCTATGGGGCGT CGACCCGGGCATCTGGAATTCCCGATAGGTTCAGCGGATCGGGCTCGGGC ACTGACTTCACTCTGACCATCTCCTCGCTGCAAGCCGAGGACGTGGCTGT GTACTACTGTCAGCAGTACGGAAGCTCCCTGACTTTCGGTGGCGGGACCA AAGTCGAGATTAAG
139104- aa **VH**	7975	EVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSG IVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGG ESDVWGQGTTVTVSS
139104- aa **VL**	7990	EIVLTQSPATLSVSPGESATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYG ASTRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYGSSLTFGGG TKVEIK
139106		
139106- aa **ScFv ドメイン**	7946	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSG IVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGG ESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVMTQSPATLSVSPGER ATLSCRASQSVSSKLAWYQQKPGQAPRLLMYGASIRATGIPDRFSGSGSG TEFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYGSSSWTFGQGTKVEIK
139106- nt **ScFv ドメイン**	7961	GAAGTGCAATTGGTGGAAACTGGAGGAGGACTTGTGCAACCTGGAGGATC ATTGAGACTGAGCTGCGCAGTGTCGGGATTCGCCCTGAGCAACCATGGAA TGTCCTGGGTCAGAAGGGCCCCTGGAAAAGGCCTCGAATGGGTGTCAGGG ATCGTGTACTCCGGTTCCACTTACTACGCCGCCTCCGTGAAGGGGCGCTT CACTATCTCACGGGATAACTCCCGCAATACCCTGTACCTCCAAATGAACA GCCTGCGGCCGGAGGATACCGCCATCTACTACTGTTCCGCCCACGGTGGA GAGTCTGACGTCTGGGGCCAGGGAACTACCGTGACCGTGTCCTCCGCGTC CGGCGGTGGAGGGAGCGGCGGCCGCGCCAGCGGCGGCGGAGGCTCCGAGA TCGTGATGACCCAGAGCCCCGCTACTCTGTCGGTGTCGCCCGGAGAAAGG GCGACCCTGTCCTGCCGGGCGTCGCAGTCCGTGAGCAGCAAGCTGGCTTG GTACCAGCAGAAGCCGGGCCAGGCACCACGCCTGCTTATGTACGGTGCCT CCATTCGGGCCACCGGAATCCCGGACCGGTTCTCGGGGTCGGGGTCCGGT ACCGAGTTCACACTGACCATTTCCTCGCTCGAGCCCGAGGACTTTGCCGT CTATTACTGCCAGCAGTACGGCTCCTCCTCATGGACGTTCGGCCAGGGGA CCAAGGTCGAAATCAAG
139106- aa **VH**	7976	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSG IVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGG ESDVWGQGTTVTVSS
139106- aa **VL**	7991	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSKLAWYQQKPGQAPRLLMYG ASIRATGIPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYGSSSWTFGQ GTKVEIK
139107		
139107- aa	7947	EVQLVETGGGVVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSG IVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGG

【１０３２】

【表１７－７】

ScFvドメイン		ESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGER ATLSCRASQSVGSTNLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPDRFSGGGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPWTFGQGTKVEIK
139107-nt **ScFvドメイン**	7962	GAAGTGCAATTGGTGGAGACTGGAGGAGGAGTGGTGCAACCTGGAGGAAG CCTGAGACTGTCATGCGCGGTGTCGGGCTTCGCCCTCTCCAACCACGGAA TGTCCTGGGTCCGCCGGGCCCCTGGGAAAGGACTTGAATGGGTGTCCGGC ATCGTGTACTCGGGTTCCACCTACTACGCGGCCTCAGTGAAGGGCCGGTT TACTATTAGCCGCGACAACTCCAGAAACACACTGTACCTCCAAATGAACT CGCTGCGGCCGGAAGATACCGCTATCTACTACTGCTCCGCCCATGGGGGA GAGTCGGACGTCTGGGGACAGGGCACCACTGTCACTGTGTCCAGCGCTTC CGGCGGTGGTGGAAGCGGGGGACGGGCCTCAGGAGGCGGTGGCAGCGAGA TTGTGCTGACCCAGTCCCCCGGGACCCTGAGCCTGTCCCCGGGAGAAAGG GCCACCCTCTCCTGTCGGGCATCCCAGTCCGTGGGGTCTACTAACCTTGC ATGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCTCGCCTGCTGATCTACGACG CGTCCAATAGAGCCACCGGCATCCCGGATCGCTTCAGCGGAGGCGGATCG GGCACCGACTTCACCCTCACCATTTCAAGGCTGGAACCGGAGGACTTCGC CGTGTACTACTGCCAGCAGTATGGTTCGTCCCCACCCTGGACGTTCGGCC AGGGGACTAAGGTCGAGATCAAG
139107-aa **VH**	7977	EVQLVETGGGVVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSG IVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGG ESDVWGQGTTVTVSS
139107-aa **VL**	7992	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSTNLAWYQQKPGQAPRLLIY DASNRATGIPDRFSGGGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPWTF GQGTKVEIK
139108		
139108-aa **ScFvドメイン**	7948	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSY ISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARES GDGMDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYTLAFGQGTKVDIK
139108-nt **ScFvドメイン**	7963	CAAGTGCAACTCGTGGAATCTGGTGGAGGACTCGTGAAACCTGGAGGATC ATTGAGACTGTCATGCGCGGCCTCGGGATTCACGTTCTCCGATTACTACA TGAGCTGGATTCGCCAGGCTCCGGGGAAGGGACTGGAATGGGTGTCCTAC ATTTCCTCATCCGGCTCCACCATCTACTACGCGGACTCCGTGAAGGGGAG ATTCACCATTAGCCGCGATAACGCCAAGAACAGCCTGTACCTTCAGATGA ACTCCCTGCGGGCTGAAGATACTGCCGTCTACTACTGCGCAAGGGAGAGC GGAGATGGGATGGACGTCTGGGGACAGGGTACCACTGTGACCGTGTCGTC GGCCTCCGGCGGAGGGGGTTCGGGTGGAAGGGCCAGCGGCGGCGGAGGCA GCGACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCATCGCTGTCCGCCTCCGTGGGC GACCGCGTCACCATCACATGCCGGGCCTCACAGTCGATCTCCTCCTACCT CAATTGGTATCAGCAGAAGCCCGGAAAGGCCCCTAAGCTTCTGATCTACG CAGCGTCCTCCCTGCAATCCGGGGTCCCATCTCGGTTCTCCGGCTCGGGC AGCGGTACCGACTTCACTCTGACCATCTCGAGCCTGCAGCCGGAGGACTT CGCCACTTACTACTGTCAGCAAAGCTACACCCTCGCGTTTGGCCAGGGCA CCAAAGTGGACATCAAG

【１０３３】

【表１７－８】

139108-aa VH	7978	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSY ISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARES GDGMDVWGQGTTVTVSS
139108-aa VL	7993	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYA ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYTLAFGQGT KVDIK
139110		
139110-aa ScFvドメイン	7950	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSY ISSSGNTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARST MVREDYWGQGTLVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIVLTQSPLSLPVTLG QPASISCKSSESLVHNSGKTYLNWFHQRPGQSPRRLIYEVSNRDSGVPDR FTGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGTHWPGTFGQGTKLEIK
139110-nt ScFvドメイン	7965	CAAGTGCAACTGGTGCAAAGCGGAGGAGGATTGGTCAAACCCGGAGGAAG CCTGAGACTGTCATGCGCGGCCTCTGGATTCACCTTCTCCGATTACTACA TGTCATGGATCAGACAGGCCCCGGGGAAGGGCCTCGAATGGGTGTCCTAC ATCTCGTCCTCCGGGAACACCATCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCG CTTTACCATTTCCCGCGACAACGCAAAGAACTCGCTGTACCTTCAGATGA ATTCCCTGCGGGCTGAAGATACCGCGGTGTACTATTGCGCCCGGTCCACT ATGGTCCGGGAGGACTACTGGGGACAGGGCACACTCGTGACCGTGTCCAG CGCGAGCGGGGGTGGAGGCAGCGGTGGACGCGCCTCCGGCGGCGGCGGTT CAGACATCGTGCTGACTCAGTCGCCCCTGTCGCTGCCGGTCACCCTGGGC CAACCGGCCTCAATTAGCTGCAAGTCCTCGGAGAGCCTGGTGCACAACTC AGGAAAGACTTACCTGAACTGGTTCCATCAGCGGCCTGGACAGTCCCCAC GGAGGCTCATCTATGAAGTGTCCAACAGGGATTCGGGGGTGCCCGACCGC TTCACTGGCTCCGGGTCCGGCACCGACTTCACCTTGAAAATCTCCAGAGT GGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTACTGTATGCAGGGTACCCACTGGC CTGGAACCTTTGGACAAGGAACTAAGCTCGAGATTAAG
139110-aa VH	7980	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSY ISSSGNTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARST MVREDYWGQGTLVTVSS
139110-aa VL	7995	DIVLTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSESLVHNSGKTYLNWFHQRPGQSPR RLIYEVSNRDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGTHWP GTFGQGTKLEIK
139112		
139112-aa ScFvドメイン	7951	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSG IVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGG ESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIRLTQSPSPLSASVGDR VTITCQASEDINKFLNWYHQTPGKAPKLLIYDASTLQTGVPSRFSGSGSG TDFTLTINSLQPEDIGTYYCQQYESLPLTFGGGTKVEIK
139112-nt ScFvドメイン	7966	CAAGTGCAACTCGTGGAATCTGGTGGAGGACTCGTGCAACCCGGTGGAAG CCTTAGGCTGTCGTGCGCCGTCAGCGGGTTTGCTCTGAGCAACCATGGAA TGTCCTGGGTCCGCCGGGCACCGGGAAAAGGGCTGGAATGGGTGTCCGGC ATCGTGTACAGCGGGTCAACCTATTACGCCGCGTCCGTGAAGGGCAGATT CACTATCTCAAGAGACAACAGCCGGAACACCCTGTACTTGCAAATGAATT

【１０３４】

【表１７－９】

		CCCTGCGCCCCGAGGACACCGCCATCTACTACTGCTCCGCCCACGGAGGA GAGTCGGACGTGTGGGGCCAGGGAACGACTGTGACTGTGTCCAGCGCATC AGGAGGGGGTGGTTCGGGCGGCCGGGCCTCGGGGGGAGGAGGTTCCGACA TTCGGCTGACCCAGTCCCCGTCCCCACTGTCGGCCTCCGTCGGCGACCGC GTGACCATCACTTGTCAGGCGTCCGAGGACATTAACAAGTTCCTGAACTG GTACCACCAGACCCCTGGAAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGATGCCT CGACCCTTCAAACTGGAGTGCCTAGCCGGTTCTCCGGGTCCGGCTCCGGC ACTGATTTCACTCTGACCATCAACTCATTGCAGCCGGAAGATATCGGGAC CTACTATTGCCAGCAGTACGAATCCCTCCCGCTCACATTCGGCGGGGGAA CCAAGGTCGAGATTAAG
139112- aa VH	7981	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSG IVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGG ESDVWGQGTTVTVSS
139112- aa VL	7996	DIRLTQSPSPLSASVGDRVTITCQASEDINKFLNWYHQTPGKAPKLLIYD ASTLQTGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDIGTYYCQQYESLPLTFGG GTKVEIK
139113		
139113- aa ScFv ドメイン	7952	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSG IVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGG ESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSETTLTQSPATLSVSPGER ATLSCRASQSVGSNLAWYQQKPGQGPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSG TEFTLTISSLQPEDFAVYYCQQYNDWLPVTFGQGTKVEIK
139113- nt ScFv ドメイン	7967	GAAGTGCAATTGGTGGAAACTGGAGGAGGACTTGTGCAACCTGGAGGATC ATTGCGGCTCTCATGCGCTGTCTCCGGCTTCGCCCTGTCAAATCACGGGA TGTCGTGGGTCAGACGGGCCCCGGGAAAGGGTCTGGAATGGGTGTCGGGG ATTGTGTACAGCGGCTCCACCTACTACGCCGCTTCGGTCAAGGGCCGCTT CACTATTTCACGGGACAACAGCCGCAACACCCTCTATCTGCAAATGAACT CTCTCCGCCCGGAGGATACCGCCATCTACTACTGCTCCGCACACGGCGGC GAATCCGACGTGTGGGGACAGGGAACCACTGTCACCGTGTCGTCCGCATC CGGTGGCGGAGGATCGGGTGGCCGGGCCTCCGGGGGCGGCGGCAGCGAGA CTACCCTGACCCAGTCCCCTGCCACTCTGTCCGTGAGCCCGGGAGAGAGA GCCACCCTTAGCTGCCGGGCCAGCCAGAGCGTGGGCTCCAACCTGGCCTG GTACCAGCAGAAGCCAGGACAGGGTCCCAGGCTGCTGATCTACGGAGCCT CCACTCGCGCGACCGGCATCCCCGCGAGGTTCTCCGGGTCGGGTTCCGGG ACCGAGTTCACCCTGACCATCTCCTCCCTCCAACCGGAGGACTTCGCGGT GTACTACTGTCAGCAGTACAACGATTGGCTGCCCGTGACATTTGGACAGG GGACGAAGGTGGAAATCAAA
139113- aa VH	7982	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSG IVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGG ESDVWGQGTTVTVSS
139113- aa VL	7997	ETTLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLAWYQQKPGQGPRLLIYG ASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFAVYYCQQYNDWLPVTFG QGTKVEIK
139114		

【１０３５】

【表１７－１０】

139114- aa ScFvドメイン	7953	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSG IVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGG ESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGER ATLSCRASQSIGSSSLAWYQQKPGQAPRLLMYGASSRASGIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYAGSPPFTFGQGTKVEIK
139114- nt ScFvドメイン	7968	GAAGTGCAATTGGTGGAATCTGGTGGAGGACTTGTGCAACCTGGAGGATC ACTGAGACTGTCATGCGCGGTGTCCGGTTTTGCCCTGAGCAATCATGGGA TGTCGTGGGTCCGGCGCGCCCCCGGAAAGGGTCTGGAATGGGTGTCGGGT ATCGTCTACTCCGGGAGCACTTACTACGCCGCGAGCGTGAAGGGCCGCTT CACCATTTCCCGCGATAACTCCCGCAACACCCTGTACTTGCAAATGAACT CGCTCCGGCCTGAGGACACTGCCATCTACTACTGCTCCGCACACGGAGGA GAATCCGACGTGTGGGGCCAGGGAACTACCGTGACCGTCAGCAGCGCCTC CGGCGGCGGGGGCTCAGGCGGACGGGCTAGCGGCGGCGGTGGCTCCGAGA TCGTGCTGACCCAGTCGCCTGGCACTCTCTCGCTGAGCCCCGGGGAAAGG GCAACCCTGTCCTGTCGGGCCAGCCAGTCCATTGGATCATCCTCCCTCGC CTGGTATCAGCAGAAACCGGGACAGGCTCCGCGGCTGCTTATGTATGGGG CCAGCTCAAGAGCCTCCGGCATTCCCGACCGGTTCTCCGGGTCCGGTTCC GGCACCGATTTCACCCTGACTATCTCGAGGCTGGAGCCAGAGGACTTCGC CGTGTACTACTGCCAGCAGTACGCGGGGTCCCCGCCGTTCACGTTCGGAC AGGGAACCAAGGTCGAGATCAAG
139114- aa VH	7983	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSG IVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGG ESDVWGQGTTVTVSS
139114- aa VL	7998	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSIGSSSLAWYQQKPGQAPRLLMY GASSRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYAGSPPFTF GQGTKVEIK
149362		
149362-aa ScFvドメイン	8029	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSYYYWGWIRQPPGKGLEWI GSIYYSGSAYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCARH WQEWPDAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSETTLTQSPAFMSAT PGDKVIISCKASQDIDDAMNWYQQKPGEAPLFIIQSATSPVPGIPPRFSG SGFGTDFSLTINNIESEDAAYYFCLQHDNFPLTFGQGTKLEIK
149362-nt ScFvドメイン	8050	CAAGTGCAGCTTCAGGAAAGCGGACCGGGCCTGGTCAAGCCATCCGAAAC TCTCTCCCTGACTTGCACTGTGTCTGGCGGTTCCATCTCATCGTCGTACT ACTACTGGGGCTGGATTAGGCAGCCGCCCGGAAAGGGACTGGAGTGGATC GGAAGCATCTACTATTCCGGCTCGGCGTACTACAACCCTAGCCTCAAGTC GAGAGTGACCATCTCCGTGGATACCTCCAAGAACCAGTTTTCCCTGCGCC TGAGCTCCGTGACCGCCGCTGACACCGCCGTGTACTACTGTGCTCGGCAT TGGCAGGAATGGCCCGATGCCTTCGACATTTGGGGCCAGGGCACTATGGT CACTGTGTCATCCGGGGGTGGAGGCAGCGGGGGAGGAGGGTCCGGGGGGG GAGGTTCAGAGACAACCTTGACCCAGTCACCCGCATTCATGTCCGCCACT CCGGGAGACAAGGTCATCATCTCGTGCAAAGCGTCCCAGGATATCGACGA TGCCATGAATTGGTACCAGCAGAAGCCTGGCGAAGCGCCGCTGTTCATTA TCCAATCCGCAACCTCGCCCGTGCCTGGAATCCCACCGCGGTTCAGCGGC AGCGGTTTCGGAACCGACTTTTCCCTGACCATTAACAACATTGAGTCCGA GGACGCCGCCTACTACTTCTGCCTGCAACACGACAACTTCCCTCTCACGT

【１０３６】

【表１７－１１】

		TCGGCCAGGGAACCAAGCTGGAAATCAAG
149362-aa VH	8071	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSYYYWGWIRQPPGKGLEWI GSIYYSGSAYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCARH WQEWPDAFDIWGQGTMVTVSS
149362-aa VL	8092	ETTLTQSPAFMSATPGDKVIISCKASQDIDDAMNWYQQKPGEAPLFIIQS ATSPVPGIPPRFSGSGFGTDFSLTINNIESEDAAYYFCLQHDNFPLTFGQ GTKLEIK
149363		
149363-aa ScFvドメイン	8030	QVNLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLRTSGMCVSWIRQPPGKALEWL ARIDWDEDKFYSTSLKTRLTISKDTSDNQVVLRMTNMDPADTATYYCARS GAGGTSATAFDIWGPGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITCRASQDIYNNLAWFQLKPGSAPRSLMYAANKSQSGVPSRF SGSASGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHYYRFPYSFGQGTKLEIK
149363-nt ScFvドメイン	8051	CAAGTCAATCTGCGCGAATCCGGCCCCGCCTTGGTCAAGCCTACCCAGAC CCTCACTCTGACCTGTACTTTCTCCGGCTTCTCCCTGCGGACTTCCGGGA TGTGCGTGTCCTGGATCAGACAGCCTCCGGGAAAGGCCCTGGAGTGGCTC GCTCGCATTGACTGGGATGAGGACAAGTTCTACTCCACCTCACTCAAGAC CAGGCTGACCATCAGCAAAGATACCTCTGACAACCAAGTGGTGCTCCGCA TGACCAACATGGACCCAGCCGACACTGCCACTTACTACTGCGCGAGGAGC GGAGCGGGCGGAACCTCCGCCACCGCCTTCGATATTTGGGGCCCGGGTAC CATGGTCACCGTGTCAAGCGGAGGAGGGGGGTCCGGGGGCGGCGGTTCCG GGGGAGGCGGATCGGACATTCAGATGACTCAGTCACCATCGTCCCTGAGC GCTAGCGTGGGCGACAGAGTGACAATCACTTGCCGGGCATCCCAGGACAT CTATAACAACCTTGCGTGGTTCCAGCTGAAGCCTGGTTCCGCACCGCGGT CACTTATGTACGCCGCCAACAAGAGCCAGTCGGGAGTGCCGTCCCGGTTT TCCGGTTCGGCCTCGGGAACTGACTTCACCCTGACGATCTCCAGCCTGCA ACCCGAGGATTTCGCCACCTACTACTGCCAGCACTACTACCGCTTTCCCT ACTCGTTCGGACAGGGAACCAAGCTGGAAATCAAG
149363-aa VH	8072	QVNLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLRTSGMCVSWIRQPPGKALEWL ARIDWDEDKFYSTSLKTRLTISKDTSDNQVVLRMTNMDPADTATYYCARS GAGGTSATAFDIWGPGTMVTVSS
149363-aa VL	8093	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYNNLAWFQLKPGSAPRSLMYA ANKSQSGVPSRFSGSASGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHYYRFPYSFGQ GTKLEIK
149364		
149364-aa ScFvドメイン	8031	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSS ISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKTI AAVYAFDIWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPLSLPVTPE EPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDR FSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPYTFGQGTKLEIK
149364-nt ScFvドメイン	8052	GAAGTGCAGCTTGTCGAATCCGGGGGGGGACTGGTCAAGCCGGGCGGATC ACTGAGACTGTCCTGCGCCGCGAGCGGCTTCACGTTCTCCTCCTACTCCA TGAACTGGGTCCGCCAAGCCCCCGGGAAGGGACTGGAATGGGTGTCCTCT

【１０３７】

【表１７－１２】

		ATCTCCTCGTCGTCGTCCTACATCTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGAAG ATTCACCATTTCCCGCGACAACGCAAAGAACTCACTGTACTTGCAAATGA ACTCACTCCGGGCCGAAGATACTGCTGTGTACTATTGCGCCAAGACTATT GCCGCCGTCTACGCTTTCGACATCTGGGGCCAGGGAACCACCGTGACTGT GTCGTCCGGTGGTGGTGGCTCGGGCGGAGGAGGAAGCGGCGGCGGGGGGT CCGAGATTGTGCTGACCCAGTCGCCACTGAGCCTCCCTGTGACCCCCGAG GAACCCGCCAGCATCAGCTGCCGGTCCAGCCAGTCCCTGCTCCACTCCAA CGGATACAATTACCTCGATTGGTACCTTCAGAAGCCTGGACAAAGCCCGC AGCTGCTCATCTACTTGGGATCAAACCGCGCGTCAGGAGTGCCTGACCGG TTCTCCGGCTCGGGCAGCGGTACCGATTTCACCCTGAAAATCTCCAGGGT GGAGGCAGAGGACGTGGGAGTGTATTACTGTATGCAGGCGCTGCAGACTC CGTACACATTTGGGCAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAG
149364-aa VH	8073	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSS ISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKTI AAVYAFDIWGQGTTVTVSS
149364-aa VL	8094	EIVLTQSPLSLPVTPEEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQ LLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTP YTFGQGTKLEIK
149365		
149365-aa ScFvドメイン	8032	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSY ISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDL RGAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYVLTQSPSVSAAPGYTA TISCGGNNIGTKSVHWYQQKPGQAPLLVIRDDSVRPSKIPGRFSGSNSGN MATLTISGVQAGDEADFYCQVWDSDSEHVVFGGGTKLTVL
149365-nt ScFvドメイン	8053	GAAGTCCAGCTCGTGGAGTCCGGCGGAGGCCTTGTGAAGCCTGGAGGTTC GCTGAGACTGTCCTGCGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCGACTACTACA TGTCCTGGATCAGACAGGCCCCGGGAAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCTAC ATCTCGTCATCGGGCAGCACTATCTACTACGCGGACTCAGTGAAGGGGCG GTTCACCATTTCCCGGGATAACGCGAAGAACTCGCTGTATCTGCAAATGA ACTCACTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGCGATCTC CGCGGGGCATTTGACATCTGGGGACAGGGAACCATGGTCACAGTGTCCAG CGGAGGGGGAGGATCGGGTGGCGGAGGTTCCGGGGGTGGAGGCTCCTCCT ACGTGCTGACTCAGAGCCCAAGCGTCAGCGCTGCGCCCGGTTACACGGCA ACCATCTCCTGTGGCGGAAACAACATTGGGACCAAGTCTGTGCACTGGTA TCAGCAGAAGCCGGGCCAAGCTCCCCTGTTGGTGATCCGCGATGACTCCG TGCGGCCTAGCAAAATTCCGGGACGGTTCTCCGGCTCCAACAGCGGCAAT ATGGCCACTCTCACCATCTCGGGAGTGCAGGCCGGAGATGAAGCCGACTT CTACTGCCAAGTCTGGGACTCAGACTCCGAGCATGTGGTGTTCGGGGGCG GAACCAAGCTGACTGTGCTC
149365-aa VH	8074	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSY ISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDL RGAFDIWGQGTMVTVSS
149365-aa VL	8095	SYVLTQSPSVSAAPGYTATISCGGNNIGTKSVHWYQQKPGQAPLLVIRDD SVRPSKIPGRFSGSNSGNMATLTISGVQAGDEADFYCQVWDSDSEHVVFG GGTKLTVL

【１０３８】

【表１７－１３】

149366		
149366-aa ScFvドメイン	8033	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKPSGYTVTSHYIHWVRRAPGQGLEWMGM INPSGGVTAYSQTLQGRVTMTSDTSSSTVYMELSSLRSEDTAMYYCAREG SGSGWYFDFWGRGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYVLTQPPSVSVSPG QTASITCSGDGLSKKYVSWYQQKAGQSPVVLISRDKERPSGIPDRFSGSN SADTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDDTTVVFGGGTKLTVL
149366-nt ScFvドメイン	8054	CAAGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGGGCCGAAGTCAAGAAGCCGGGAGCCTC CGTGAAAGTGTCCTGCAAGCCTTCGGGATACACCGTGACCTCCCACTACA TTCATTGGGTCCGCCGCGCCCCCGGCCAAGGACTCGAGTGGATGGGCATG ATCAACCCTAGCGGCGGAGTGACCGCGTACAGCCAGACGCTGCAGGGACG CGTGACTATGACCTCGGATACCTCCTCCTCCACCGTCTATATGGAACTGT CCAGCCTGCGGTCCGAGGATACCGCCATGTACTACTGCGCCCGGGAAGGA TCAGGCTCCGGGTGGTATTTCGACTTCTGGGGAAGAGGCACCCTCGTGAC TGTGTCATCTGGGGGAGGGGGTTCCGGTGGTGGCGGATCGGGAGGAGGCG GTTCATCCTACGTGCTGACCCAGCCACCCTCCGTGTCCGTGAGCCCCGGC CAGACTGCATCGATTACATGTAGCGGCGACGGCCTCTCCAAGAAATACGT GTCGTGGTACCAGCAGAAGGCCGGACAGAGCCCGGTGGTGCTGATCTCAA GAGATAAGGAGCGGCCTAGCGGAATCCCGGACAGGTTCTCGGGTTCCAAC TCCGCGGACACTGCTACTCTGACCATCTCGGGGACCCAGGCTATGGACGA AGCCGATTACTACTGCCAAGCCTGGGACGACACTACTGTCGTGTTTGGAG GGGGCACCAAGTTGACCGTCCTT
149366-aa VH	8075	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKPSGYTVTSHYIHWVRRAPGQGLEWMGM INPSGGVTAYSQTLQGRVTMTSDTSSSTVYMELSSLRSEDTAMYYCAREG SGSGWYFDFWGRGTLVTVSS
149366-aa VL	8096	SYVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGDGLSKKYVSWYQQKAGQSPVVLISRD KERPSGIPDRFSGSNSADTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDDTTVVFGGG TKLTVL
149367		
149367-aa ScFvドメイン	8034	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWI GYIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARA GIAARLRGAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPSSVS ASVGDRVIITCRASQGIRNWLAWYQQKPGKAPNLLIYAASNLQSGVPSRF SGSGSGADFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPFTFGPGTKVDIK
149367-nt ScFvドメイン	8055	CAAGTGCAGCTTCAGGAGAGCGGCCCGGGACTCGTGAAGCCGTCCCAGAC CCTGTCCCTGACTTGCACCGTGTCGGGAGGAAGCATCTCGAGCGGAGGCT ACTATTGGTCGTGGATTCGGCAGCACCCTGGAAAGGGCCTGGAATGGATC GGCTACATCTACTACTCCGGCTCGACCTACTACAACCCATCGCTGAAGTC CAGAGTGACAATCTCAGTGGACACGTCCAAGAATCAGTTCAGCCTGAAGC TCTCTTCCGTGACTGCGGCCGACACCGCCGTGTACTACTGCGCACGCGCT GGAATTGCCGCCCGGCTGAGGGGTGCCTTCGACATTTGGGGACAGGGCAC CATGGTCACCGTGTCCTCCGGCGGCGGAGGTTCCGGGGGTGGAGGCTCAG GAGGAGGGGGGTCCGACATCGTCATGACTCAGTCGCCCTCAAGCGTCAGC GCGTCCGTCGGGGACAGAGTGATCATCACCTGTCGGGCGTCCCAGGGAAT TCGCAACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGAAAGGCCCCCAACC TGTTGATCTACGCCGCCTCAAACCTCCAATCCGGGGTGCCGAGCCGCTTC

【１０３９】

【表１７－１４】

		AGCGGCTCCGGTTCGGGTGCCGATTTCACTCTGACCATCTCCTCCCTGCA ACCTGAAGATGTGGCTACCTACTACTGCCAAAAGTACAACTCCGCACCTT TTACTTTCGGACCGGGGACCAAAGTGGACATTAAG
149367-aa VH	8076	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWI GYIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARA GIAARLRGAFDIWGQGTMVTVSS
149367-aa VL	8097	DIVMTQSPSSVSASVGDRVIITCRASQGIRNWLAWYQQKPGKAPNLLIYA ASNLQSGVPSRFSGSGSGADFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPFTFGP GTKVDIK
149368		
149368-aa ScFvドメイン	8035	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGG IIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRG GYQLLRWDVGLLRSAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYVLTQ PPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVLYGKNNRPSG VPDRFSGSRSGTTASLTITGAQAEDEADYYCSSRDSSGDHLRVFGTGTKV TVL
149368-nt ScFvドメイン	8056	CAAGTGCAGCTGGTCCAGTCGGGCGCCGAGGTCAAGAAGCCCGGGAGCTC TGTGAAAGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGGGGCACCTTTAGCTCCTACGCCA TCTCCTGGGTCCGCCAAGCACCGGGTCAAGGCCTGGAGTGGATGGGGGGA ATTATCCCTATCTTCGGCACTGCCAACTACGCCCAGAAGTTCCAGGGACG CGTGACCATTACCGCGGACGAATCCACCTCCACCGCTTATATGGAGCTGT CCAGCTTGCGCTCGGAAGATACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGGAGGGGT GGATACCAGCTGCTGAGATGGGACGTGGGCCTCCTGCGGTCGGCGTTCGA CATCTGGGGCCAGGGCACTATGGTCACTGTGTCCAGCGGAGGAGGCGGAT CGGGAGGCGGCGGATCAGGGGGAGGCGGTTCCAGCTACGTGCTTACTCAA CCCCCTTCGGTGTCCGTGGCCCCGGGACAGACCGCCAGAATCACTTGCGG AGGAAACAACATTGGGTCCAAGAGCGTGCATTGGTACCAGCAGAAGCCAG GACAGGCCCCTGTGCTGGTGCTCTACGGGAAGAACAATCGGCCCAGCGGA GTGCCGGACAGGTTCTCGGGTTCACGCTCCGGTACAACCGCTTCACTGAC TATCACCGGGGCCCAGGCAGAGGATGAAGCGGACTACTACTGTTCCTCCC GGGATTCATCCGGCGACCACCTCCGGGTGTTCGGAACCGGAACGAAGGTC ACCGTGCTG
149368-aa VH	8077	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGG IIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRG GYQLLRWDVGLLRSAFDIWGQGTMVTVSS
149368-aa VL	8098	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVLYGK NNRPSGVPDRFSGSRSGTTASLTITGAQAEDEADYYCSSRDSSGDHLRVF GTGTKVTVL
149369		
149369-aa ScFvドメイン	8036	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWL GRTYYRSKWYSFYAISLKSRIIINPDTSKNQFSLQLKSVTPEDTAVYYCA RSSPEGLFLYWFDPWGQGTLVTVSSGGDGSGGGGSGGGGSSSELTQDPAV SVALGQTIRITCQGDSLGNYYATWYQQKPGQAPVLVIYGTNNRPSGIPDR

【１０４０】

【表１７－１５】

		FSASSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGHHLLFGTGTKVTVL
149369-nt ScFvドメイン	8057	GAAGTGCAGCTCCAACAGTCAGGACCGGGGCTCGTGAAGCCATCCCAGAC CCTGTCCCTGACTTGTGCCATCTCGGGAGATAGCGTGTCATCGAACTCCG CCGCCTGGAACTGGATTCGGCAGAGCCCGTCCCGCGGACTGGAGTGGCTT GGAAGGACCTACTACCGGTCCAAGTGGTACTCTTTCTACGCGATCTCGCT GAAGTCCCGCATTATCATTAACCCTGATACCTCCAAGAATCAGTTCTCCC TCCAACTGAAATCCGTCACCCCCGAGGACACAGCAGTGTATTACTGCGCA CGGAGCAGCCCCGAAGGACTGTTCCTGTATTGGTTTGACCCCTGGGGCCA GGGGACTCTTGTGACCGTGTCGAGCGGCGGAGATGGGTCCGGTGGCGGTG GTTCGGGGGGCGGCGGATCATCATCCGAACTGACCCAGGACCCGGCTGTG TCCGTGGCGCTGGGACAAACCATCCGCATTACGTGCCAGGGAGACTCCCT GGGCAACTACTACGCCACTTGGTACCAGCAGAAGCCGGGCCAAGCCCCTG TGTTGGTCATCTACGGGACCAACAACAGACCTTCCGGCATCCCCGACCGG TTCAGCGCTTCGTCCTCCGGCAACACTGCCAGCCTGACCATCACTGGAGC GCAGGCCGAAGATGAGGCCGACTACTACTGCAACAGCAGAGACTCCTCGG GTCATCACCTCTTGTTCGGAACTGGAACCAAGGTCACCGTGCTG
149369-aa VH	8078	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWL GRTYYRSKWYSFYAISLKSRIIINPDTSKNQFSLQLKSVTPEDTAVYYCA RSSPEGLFLYWFDPWGQGTLVTVSS
149369-aa VL	8099	SSELTQDPAVSVALGQTIRITCQGDSLGNYYATWYQQKPGQAPVLVIYGT NNRPSGIPDRFSASSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGHHLLFG TGTKVTVL
BCMA_EBB-C1978-A4		
BCMA_EBB-C1978-A4 - aa **ScFvドメイン**	8037	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA ISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVE GSGSLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSAYLAWYQQKPGQPPRLLISGASTRATGIPDRFGGSG SGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSFNGSSLFTFGQGTRLEIK
BCMA_EBB-C1978-A4 - nt **ScFvドメイン**	8058	GAAGTGCAGCTCGTGGAGTCAGGAGGCGGCCTGGTCCAGCCGGGAGGGTC CCTTAGACTGTCATGCGCCGCAAGCGGATTCACTTTCTCCTCCTATGCCA TGAGCTGGGTCCGCCAAGCCCCCGGAAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCC ATCTCGGGGTCTGGAGGCTCAACTTACTACGCTGACTCCGTGAAGGGACG GTTCACCATTAGCCGCGACAACTCCAAGAACACCCTCTACCTCCAAATGA ACTCCCTGCGGGCCGAGGATACCGCCGTCTACTACTGCGCCAAAGTGGAA GGTTCAGGATCGCTGGACTACTGGGGACAGGGTACTCTCGTGACCGTGTC ATCGGGCGGAGGAGGTTCCGGCGGTGGCGGCTCCGGCGGCGGAGGGTCGG AGATCGTGATGACCCAGAGCCCTGGTACTCTGAGCCTTTCGCCGGGAGAA AGGGCCACCCTGTCCTGCCGCGCTTCCCAATCCGTGTCCTCCGCGTACTT GGCGTGGTACCAGCAGAAGCCGGGACAGCCCCCTCGGCTGCTGATCAGCG GGGCCAGCACCCGGGCAACCGGAATCCCAGACAGATTCGGGGGTTCCGGC AGCGGCACAGATTTCACCCTGACTATTTCGAGGTTGGAGCCCGAGGACTT TGCGGTGTATTACTGTCAGCACTACGGGTCGTCCTTTAATGGCTCCAGCC TGTTCACGTTCGGACAGGGGACCCGCCTGGAAATCAAG
BCMA_EBB-	8079	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA ISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVE

【１０４１】

【表１７－１６】

C1978-A4 - aa **VH**		GSGSLDYWGQGTLVTVSS
BCMA_EBB-C1978-A4 - aa **VL**	8100	EIVMTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSAYLAWYQQKPGQPPRLLIS GASTRATGIPDRFGGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSFNGSS LFTFGQGTRLEIK
BCMA_EBB-C1978-G1		
BCMA_EBB-C1978-G1 - aa **ScFvドメイン**	8038	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGITFSRYPMSWVRQAPGKGLEWVSG ISDSGVSTYYADSAKGRFTISRDNSKNTLFLQMSSLRDEDTAVYYCVTRA GSEASDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGE RATLSCRASQSVSNSLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRATGIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAIYYCQQFGTSSGLTFGGGTKLEIK
BCMA_EBB-C1978-G1 - nt **ScFvドメイン**	8059	GAAGTGCAACTGGTGGAAACCGGTGGCGGCCTGGTGCAGCCTGGAGGATC ATTGAGGCTGTCATGCGCGGCCAGCGGTATTACCTTCTCCCGGTACCCCA TGTCCTGGGTCAGACAGGCCCCGGGGAAAGGGCTTGAATGGGTGTCCGGG ATCTCGGACTCCGGTGTCAGCACTTACTACGCCGACTCCGCCAAGGGACG CTTCACCATTTCCCGGGACAACTCGAAGAACACCCTGTTCCTCCAAATGA GCTCCCTCCGGGACGAGGATACTGCAGTGTACTACTGCGTGACCCGCGCC GGGTCCGAGGCGTCTGACATTTGGGGACAGGGCACTATGGTCACCGTGTC GTCCGGCGGAGGGGGCTCGGGAGGCGGTGGCAGCGGAGGAGGAGGGTCCG AGATCGTGCTGACCCAATCCCCGGCCACCCTCTCGCTGAGCCCTGGAGAA AGGGCAACCTTGTCCTGTCGCGCGAGCCAGTCCGTGAGCAACTCCCTGGC CTGGTACCAGCAGAAGCCCGGACAGGCTCCGAGACTTCTGATCTACGACG CTTCGAGCCGGGCCACTGGAATCCCCGACCGCTTTTCGGGGTCCGGCTCA GGAACCGATTTCACCCTGACAATCTCACGGCTGGAGCCAGAGGATTTCGC CATCTATTACTGCCAGCAGTTCGGTACTTCCTCCGGCCTGACTTTCGGAG GCGGCACGAAGCTCGAAATCAAG
BCMA_EBB-C1978-G1 - aa **VH**	8080	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGITFSRYPMSWVRQAPGKGLEWVSG ISDSGVSTYYADSAKGRFTISRDNSKNTLFLQMSSLRDEDTAVYYCVTRA GSEASDIWGQGTMVTVSS
BCMA_EBB-C1978-G1 - aa **VL**	8101	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSNSLAWYQQKPGQAPRLLIYD ASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAIYYCQQFGTSSGLTFG GGTKLEIK
BCMA_EBB-C1979-C1		
BCMA_EBB-C1979-C1 - aa **ScFvドメイン**	8039	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA ISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAIYYCARAT YKRELRYYYGMDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPGTV SLSPGERATLSCRASQSVSSSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPD RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTRLEIK

【１０４２】

【表１７－１７】

BCMA_EBB-C1979-C1 - nt **ScFvドメイン**	8060	CAAGTGCAGCTCGTGGAATCGGGTGGCGGACTGGTGCAGCCGGGGGGCTC ACTTAGACTGTCCTGCGCGGCCAGCGGATTCACTTTCTCCTCCTACGCCA TGTCCTGGGTCAGACAGGCCCCTGGAAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCGCA ATCAGCGGCAGCGGCGGCTCGACCTATTACGCGGATTCAGTGAAGGGCAG ATTCACCATTTCCCGGGACAACGCCAAGAACTCCTTGTACCTTCAAATGA ACTCCCTCCGCGCGGAAGATACCGCAATCTACTACTGCGCTCGGGCCACT TACAAGAGGGAACTGCGCTACTACTACGGGATGGACGTCTGGGGCCAGGG AACCATGGTCACCGTGTCCAGCGGAGGAGGAGGATCGGGAGGAGGCGGTA GCGGGGGTGGAGGGTCGGAGATCGTGATGACCCAGTCCCCCGGCACTGTG TCGCTGTCCCCCGGCGAACGGGCCACCCTGTCATGTCGGGCCAGCCAGTC AGTGTCGTCAAGCTTCCTCGCCTGGTACCAGCAGAAACCGGGACAAGCTC CCCGCCTGCTGATCTACGGAGCCAGCAGCCGGGCCACCGGTATTCCTGAC CGGTTCTCCGGTTCGGGGTCCGGGACCGACTTTACTCTGACTATCTCTCG CCTCGAGCCAGAGGACTCCGCCGTGTATTACTGCCAGCAGTACCACTCCT CCCCGTCCTGGACGTTCGGACAGGGCACAAGGCTGGAGATTAAG
BCMA_EBB-C1979-C1 - aa **VH**	8081	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA ISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAIYYCARAT YKRELRYYYGMDVWGQGTMVTVSS
BCMA_EBB-C1979-C1 - aa **VL**	8102	EIVMTQSPGTVSLSPGERATLSCRASQSVSSSFLAWYQQKPGQAPRLLIY GASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYCQQYHSSPSWTF GQGTRLEIK
BCMA_EBB-C1978-C7		
BCMA_EBB-C1978-C7 - aa **ScFvドメイン**	8040	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA ISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNTLKAEDTAVYYCARAT YKRELRYYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPSTL SLSPGESATLSCRASQSVSTTFLAWYQQKPGQAPRLLIYGSSNRATGIPD RFSGSGSGTDFTLTIRRLEPEDFAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTKVEIK
BCMA_EBB-C1978-C7 - nt **ScFvドメイン**	8061	GAGGTGCAGCTTGTGGAAACCGGTGGCGGACTGGTGCAGCCCGGAGGAAG CCTCAGGCTGTCCTGCGCCGCGTCCGGCTTCACCTTCTCCTCGTACGCCA TGTCCTGGGTCCGCCAGGCCCCCGGAAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCGCC ATCTCTGGAAGCGGAGGTTCCACGTACTACGCGGACAGCGTCAAGGGAAG GTTCACAATCTCCCGCGATAATTCGAAGAACACTCTGTACCTTCAAATGA ACACCCTGAAGGCCGAGGACACTGCTGTGTACTACTGCGCACGGGCCACC TACAAGAGAGAGCTCCGGTACTACTACGGAATGGACGTCTGGGGCCAGGG AACTACTGTGACCGTGTCCTCGGGAGGGGGTGGCTCCGGGGGGGGCGGCT CCGGCGGAGGCGGTTCCGAGATTGTGCTGACCCAGTCACCTTCAACTCTG TCGCTGTCCCCGGGAGAGAGCGCTACTCTGAGCTGCCGGGCCAGCCAGTC CGTGTCCACCACCTTCCTCGCCTGGTATCAGCAGAAGCCGGGGCAGGCAC CACGGCTCTTGATCTACGGGTCAAGCAACAGAGCGACCGGAATTCCTGAC CGCTTCTCGGGGAGCGGTTCAGGCACCGACTTCACCCTGACTATCCGGCG CCTGGAACCCGAAGATTTCGCCGTGTATTACTGTCAACAGTACCACTCCT CGCCGTCCTGGACCTTTGGCCAAGGAACCAAAGTGGAAATCAAG
BCMA_EBB-	8082	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA ISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNTLKAEDTAVYYCARAT

【１０４３】

【表１７－１８】

C1978-C7 - aa **VH**		YKRELRYYYGMDVWGQGTTVTVSS
BCMA_EBB-C1978-C7 - aa **VL**	8103	EIVLTQSPSTLSLSPGESATLSCRASQSVSTTFLAWYQQKPGQAPRLLIY GSSNRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIRRLEPEDFAVYYCQQYHSSPSWTF GQGTKVEIK
BCMA_EBB-C1978-D10		
BCMA_EBB-C1978-D10 - aa **ScFvドメイン**	8041	EVQLVETGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSG ISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARVG KAVPDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPSSLSASVGDR VTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYSFGQGTRLEIK
BCMA_EBB-C1978-D10- nt **ScFvドメイン**	8062	GAAGTGCAGCTCGTGGAAACTGGAGGTGGACTCGTGCAGCCTGGACGGTC GCTGCGGCTGAGCTGCGCTGCATCCGGCTTCACCTTCGACGATTATGCCA TGCACTGGGTCAGACAGGCGCCAGGGAAGGGACTTGAGTGGGTGTCCGGT ATCAGCTGGAATAGCGGCTCAATCGGATACGCGGACTCCGTGAAGGGAAG GTTCACCATTTCCCGCGACAACGCCAAGAACTCCCTGTACTTGCAAATGA ACAGCCTCCGGGATGAGGACACTGCCGTGTACTACTGCGCCCGCGTCGGA AAAGCTGTGCCCGACGTCTGGGGCCAGGGAACCACTGTGACCGTGTCCAG CGGCGGGGGTGGATCGGGCGGTGGAGGGTCCGGTGGAGGGGGCTCAGATA TTGTGATGACCCAGACCCCCTCGTCCCTGTCCGCCTCGGTCGGCGACCGC GTGACTATCACATGTAGAGCCTCGCAGAGCATCTCCAGCTACCTGAACTG GTATCAGCAGAAGCCGGGGAAGGCCCCGAAGCTCCTGATCTACGCGGCAT CATCACTGCAATCGGGAGTGCCGAGCCGGTTTTCCGGGTCCGGCTCCGGC ACCGACTTCACGCTGACCATTTCTTCCCTGCAACCCGAGGACTTCGCCAC TTACTACTGCCAGCAGTCCTACTCCACCCCTTACTCCTTCGGCCAAGGAA CCAGGCTGGAAATCAAG
BCMA_EBB-C1978-D10 - aa **VH**	8083	EVQLVETGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSG ISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARVG KAVPDVWGQGTTVTVSS
BCMA_EBB-C1978-D10- aa **VL**	8104	DIVMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYA ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYSFGQ GTRLEIK
BCMA_EBB-C1979-C12		
BCMA_EBB-C1979-C12- aa **ScFvドメイン**	8042	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFDDYAMHWVRQRPGKGLEWVAS INWKGNSLAYGDSVKGRFAISRDNAKNTVFLQMNSLRTEDTAVYYCASHQ GVAYYNYAMDVWGRGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSL SPGERATLSCRATQSIGSSFLAWYQQRPGQAPRLLIYGASQRATGIPDRF SGRGSGTDFTLTISRVEPEDSAVYYCQHYESSPSWTFGQGTKVEIK

【１０４４】

【表１７－１９】

BCMA_EBB-C1979-C12 - nt **ScFvドメイン**	8063	GAAGTGCAGCTCGTGGAGAGCGGGGGAGGATTGGTGCAGCCCGGAAGGTC CCTGCGGCTCTCCTGCACTGCGTCTGGCTTCACCTTCGACGACTACGCGA TGCACTGGGTCAGACAGCGCCCGGGAAAGGGCCTGGAATGGGTCGCCTCA ATCAACTGGAAGGGAAACTCCCTGGCCTATGGCGACAGCGTGAAGGGCCG CTTCGCCATTTCGCGCGACAACGCCAAGAACACCGTGTTTCTGCAAATGA ATTCCCTGCGGACCGAGGATACCGCTGTGTACTACTGCGCCAGCCACCAG GGCGTGGCATACTATAACTACGCCATGGACGTGTGGGGAAGAGGGACGCT CGTCACCGTGTCCTCCGGGGGCGGTGGATCGGGTGGAGGAGGAAGCGGTG GCGGGGGCAGCGAAATCGTGCTGACTCAGAGCCCGGGAACTCTTTCACTG TCCCCGGGAGAACGGGCCACTCTCTCGTGCCGGGCCACCCAGTCCATCGG CTCCTCCTTCCTTGCCTGGTACCAGCAGAGGCCAGGACAGGCGCCCCGCC TGCTGATCTACGGTGCTTCCCAACGCGCCACTGGCATTCCTGACCGGTTC AGCGGCAGAGGGTCGGGAACCGATTTCACACTGACCATTTCCCGGGTGGA GCCCGAAGATTCGGCAGTCTACTACTGTCAGCATTACGAGTCCTCCCCTT CATGGACCTTCGGTCAAGGGACCAAAGTGGAGATCAAG
BCMA_EBB-C1979-C12 - aa **VH**	8084	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFDDYAMHWVRQRPGKGLEWVAS INWKGNSLAYGDSVKGRFAISRDNAKNTVFLQMNSLRTEDTAVYYCASHQ GVAYYNYAMDVWGRGTLVTVSS
BCMA_EBB-C1979-C12 - aa **VL**	8105	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRATQSIGSSFLAWYQQRPGQAPRLLIY GASQRATGIPDRFSGRGSGTDFTLTISRVEPEDSAVYYCQHYESSPSWTF GQGTKVEIK
BCMA_EBB-C1980-G4		
BCMA_EBB-C1980-G4- aa **ScFvドメイン**	8043	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA ISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVV RDGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGER ATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGNGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSPPRFTFGPGTKVDIK
BCMA_EBB-C1980-G4- nt **ScFvドメイン**	8064	GAGGTGCAGTTGGTCGAAAGCGGGGGCGGGCTTGTGCAGCCTGGCGGATC ACTGCGGCTGTCCTGCGCGGCATCAGGCTTCACGTTTTCTTCCTACGCCA TGTCCTGGGTGCGCCAGGCCCCTGGAAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCG ATTTCGGGGTCCGGCGGGAGCACCTACTACGCCGATTCCGTGAAGGGCCG CTTCACTATCTCGCGGGACAACTCCAAGAACACCCTCTACCTCCAAATGA ATAGCCTGCGGGCCGAGGATACCGCCGTCTACTATTGCGCTAAGGTCGTG CGCGACGGAATGGACGTGTGGGGACAGGGTACCACCGTGACAGTGTCCTC GGGGGGAGGCGGTAGCGGCGGAGGAGGAAGCGGTGGTGGAGGTTCCGAGA TTGTGCTGACTCAATCACCCGCGACCCTGAGCCTGTCCCCCGGCGAAAGG GCCACTCTGTCCTGTCGGGCCAGCCAATCAGTCTCCTCCTCGTACCTGGC CTGGTACCAGCAGAAGCCAGGACAGGCTCCGAGACTCCTTATCTATGGCG CATCCTCCCGCGCCACCGGAATCCCGGATAGGTTCTCGGGAAACGGATCG GGGACCGACTTCACTCTCACCATCTCCCGGCTGGAACCGGAGGACTTCGC CGTGTACTACTGCCAGCAGTACGGCAGCCCGCCTAGATTCACTTTCGGCC CCGGCACCAAAGTGGACATCAAG

【１０４５】

【表１７－２０】

BCMA_EBB-C1980-G4- aa VH	8085	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA ISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVV RDGMDVWGQGTTVTVSS
BCMA_EBB-C1980-G4- aa VL	8106	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY GASSRATGIPDRFSGNGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSPPRFTF GPGTKVDIK
BCMA_EBB-C1980-D2		
BCMA_EBB-C1980-D2- aa ScFvドメイン	8044	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA ISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIP QTGTFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRASQSVSSSYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSG SGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSPSWTFGQGTRLEIK
BCMA_EBB-C1980-D2- nt ScFvドメイン	8065	GAAGTGCAGCTGCTGGAGTCCGGCGGTGGATTGGTGCAACCGGGGGGATC GCTCAGACTGTCCTGTGCGGCGTCAGGCTTCACCTTCTCGAGCTACGCCA TGTCATGGGTCAGACAGGCCCCTGGAAAGGGTCTGGAATGGGTGTCCGCC ATTTCCGGGAGCGGGGGATCTACATACTACGCCGATAGCGTGAAGGGCCG CTTCACCATTTCCCGGGACAACTCCAAGAACACTCTCTATCTGCAAATGA ACTCCCTCCGCGCTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGCGCCAAAATCCCT CAGACCGGCACCTTCGACTACTGGGGACAGGGGACTCTGGTCACCGTCAG CAGCGGTGGCGGAGGTTCGGGGGGAGGAGGAAGCGGCGGCGGAGGGTCCG AGATTGTGCTGACCCAGTCACCCGGCACTTTGTCCCTGTCGCCTGGAGAA AGGGCCACCCTTTCCTGCCGGGCATCCCAATCCGTGTCCTCCTCGTACCT GGCCTGGTACCAGCAGAGGCCCGGACAGGCCCCACGGCTTCTGATCTACG GAGCAAGCAGCCGCGCGACCGGTATCCCGGACCGGTTTTCGGGCTCGGGC TCAGGAACTGACTTCACCCTCACCATCTCCCGCCTGGAACCCGAAGATTT CGCTGTGTATTACTGCCAGCACTACGGCAGCTCCCCGTCCTGGACGTTCG GCCAGGGAACTCGGCTGGAGATCAAG
BCMA_EBB-C1980-D2- aa VH	8086	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA ISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIP QTGTFDYWGQGTLVTVSS
BCMA_EBB-C1980-D2- aa VL	8107	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQRPGQAPRLLIY GASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSPSWTF GQGTRLEIK
BCMA_EBB-C1978-A10		
BCMA_EBB-C1978-A10- aa ScFvドメイン	8045	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA ISGSGGSTYYADSVKGRFTMSRENDKNSVFLQMNSLRVEDTGVYYCARAN YKRELRYYYGMDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPGTL SLSPGESATLSCRASQRVASNYLAWYQHKPGQAPSLLISGASSRATGVPD RFSGSGSGTDFTLAISRLEPEDSAVYYCQHYDSSPSWTFGQGTKVEIK

【１０４６】

【表１７－２１】

BCMA_EBB-C1978-A10- nt **ScFvドメイン**	8066	GAAGTGCAACTGGTGGAAACCGGTGGAGGACTCGTGCAGCCTGGCGGCAG CCTCCGGCTGAGCTGCGCCGCTTCGGGATTCACCTTTTCCTCCTACGCGA TGTCTTGGGTCAGACAGGCCCCCGGAAAGGGGCTGGAATGGGTGTCAGCC ATCTCCGGCTCCGGCGGATCAACGTACTACGCCGACTCCGTGAAAGGCCG GTTCACCATGTCGCGCGAGAATGACAAGAACTCCGTGTTCCTGCAAATGA ACTCCCTGAGGGTGGAGGACACCGGAGTGTACTATTGTGCGCGCGCCAAC TACAAGAGAGAGCTGCGGTACTACTACGGAATGGACGTCTGGGGACAGGG AACTATGGTGACCGTGTCATCCGGTGGAGGGGGAAGCGGCGGTGGAGGCA GCGGGGGCGGGGGTTCAGAAATTGTCATGACCCAGTCCCCGGGAACTCTT TCCCTCTCCCCCGGGGAATCCGCGACTTTGTCCTGCCGGGCCAGCCAGCG CGTGGCCTCGAACTACCTCGCATGGTACCAGCATAAGCCAGGCCAAGCCC CTTCCCTGCTGATTTCCGGGGCTAGCAGCCGCGCCACTGGCGTGCCGGAT AGGTTCTCGGGAAGCGGCTCGGGTACCGATTTCACCCTGGCAATCTCGCG GCTGGAACCGGAGGATTCGGCCGTGTACTACTGCCAGCACTATGACTCAT CCCCCTCCTGGACATTCGGACAGGGCACCAAGGTCGAGATCAAG
BCMA_EBB-C1978-A10- aa **VH**	8087	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA ISGSGGSTYYADSVKGRFTMSRENDKNSVFLQMNSLRVEDTGVYYCARAN YKRELRYYYGMDVWGQGTMVTVSS
BCMA_EBB-C1978-A10- aa **VL**	8108	EIVMTQSPGTLSLSPGESATLSCRASQRVASNYLAWYQHKPGQAPSLLIS GASSRATGVPDRFSGSGSGTDFTLAISRLEPEDSAVYYCQHYDSSPSWTF GQGTKVEIK
BCMA_EBB-C1978-D4		
BCMA_EBB-C1978-D4- aa **ScFvドメイン**	8046	EVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA ISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAL VGATGAFDIWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSP GERATLSCRASQSLSSNFLAWYQQKPGQAPGLLIYGASNWATGTPDRFSG SGSGTDFTLTITRLEPEDFAVYYCQYYGTSPMYTFGQGTKVEIK
BCMA_EBB-C1978-D4- nt **ScFvドメイン**	8067	GAAGTGCAGCTGCTCGAAACCGGTGGAGGGCTGGTGCAGCCAGGGGGCTC CCTGAGGCTTTCATGCGCCGCTAGCGGATTCTCCTTCTCCTCTTACGCCA TGTCGTGGGTCCGCCAAGCCCCTGGAAAAGGCCTGGAATGGGTGTCCGCG ATTTCCGGGAGCGGAGGTTCGACCTATTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCG CTTTACCATCTCCCGGGATAACTCCAAGAACACTCTGTACCTCCAAATGA ACTCGCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTATTACTGCGCGAAGGCGCTG GTCGGCGCGACTGGGGCATTCGACATCTGGGGACAGGGAACTCTTGTGAC CGTGTCGAGCGGAGGCGGCGGCTCCGGCGGAGGAGGGAGCGGGGGCGGTG GTTCCGAAATCGTGTTGACTCAGTCCCCGGGAACCCTGAGCTTGTCACCC GGGGAGCGGGCCACTCTCTCCTGTCGCGCCTCCCAATCGCTCTCATCCAA TTTCCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGACAGGCCCCGGGCCTGCTCA TCTACGGCGCTTCAAACTGGGCAACGGGAACCCCTGATCGGTTCAGCGGA AGCGGATCGGGTACTGACTTTACCCTGACCATCACCAGACTGGAACCGGA GGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGTACTACGGCACCTCCCCCATGTACA CATTCGGACAGGGTACCAAGGTCGAGATTAAG
BCMA_EBB-	8088	EVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA ISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAL

【１０４７】

【表１７－２２】

C1978-D4- aa VH		VGATGAFDIWGQGTLVTVSS
BCMA_EBB-C1978-D4- aa VL	8109	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSLSSNFLAWYQQKPGQAPGLLIY GASNWATGTPDRFSGSGSGTDFTLTITRLEPEDFAVYYCQYYGTSPMYTF GQGTKVEIK
BCMA_EBB-C1980-A2		
BCMA_EBB-C1980-A2- aa ScFvドメイン	8047	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA ISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVLWF GEGFDPWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPLSLPVTPGEP ASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLTFGGGTKVDIK
BCMA_EBB-C1980-A2- nt ScFvドメイン	8068	GAAGTGCAGCTGCTTGAGAGCGGTGGAGGTCTGGTGCAGCCCGGGGGATC ACTGCGCCTGTCCTGTGCCGCGTCCGGTTTCACTTTCTCCTCGTACGCCA TGTCGTGGGTCAGACAGGCACCGGGAAAGGGACTGGAATGGGTGTCAGCC ATTTCGGGTTCGGGGGGCAGCACCTACTACGCTGACTCCGTGAAGGGCCG GTTCACCATTTCCCGCGACAACTCCAAGAACACCTTGTACCTCCAAATGA ACTCCCTGCGGGCCGAAGATACCGCCGTGTATTACTGCGTGCTGTGGTTC GGAGAGGGATTCGACCCGTGGGGACAAGGAACACTCGTGACTGTGTCATC CGGCGGAGGCGGCAGCGGTGGCGGCGGTTCCGGCGGCGGCGGATCTGACA TCGTGTTGACCCAGTCCCCTCTGAGCCTGCCGGTCACTCCTGGCGAACCA GCCAGCATCTCCTGCCGGTCGAGCCAGTCCCTCCTGCACTCCAATGGGTA CAACTACCTCGATTGGTATCTGCAAAAGCCGGGCCAGAGCCCCCAGCTGC TGATCTACCTTGGGTCAAACCGCGCTTCCGGGGTGCCTGATAGATTCTCC GGGTCCGGGAGCGGAACCGACTTTACCCTGAAAATCTCGAGGGTGGAGGC CGAGGACGTCGGAGTGTACTACTGCATGCAGGCGCTCCAGACTCCCCTGA CCTTCGGAGGAGGAACGAAGGTCGACATCAAGA
BCMA_EBB-C1980-A2- aa VH	8089	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA ISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVLWF GEGFDPWGQGTLVTVSS
BCMA_EBB-C1980-A2- aa VL	8110	DIVLTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQ LLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTP LTFGGGTKVDIK
BCMA_EBB-C1981-C3		
BCMA_EBB-C1981-C3- aa ScFvドメイン	8048	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA ISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVG YDSSGYYRDYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPG TLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGI SDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGNSPPKFTFGPGTKLEI K

【１０４８】

【表１７－２３】

BCMA_EBB-C1981-C3- nt **ScFvドメイン**	8069	CAAGTGCAGCTCGTGGAGTCAGGCGGAGGACTGGTGCAGCCCGGGGGCTC CCTGAGACTTTCCTGCGCGGCATCGGGTTTTACCTTCTCCTCCTATGCTA TGTCCTGGGTGCGCCAGGCCCCGGGAAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCA ATCAGCGGTAGCGGGGGCTCAACATACTACGCCGACTCCGTCAAGGGTCG CTTCACTATTTCCCGGGACAACTCCAAGAATACCCTGTACCTCCAAATGA ACAGCCTCAGGGCCGAGGATACTGCCGTGTACTACTGCGCCAAAGTCGGA TACGATAGCTCCGGTTACTACCGGGACTACTACGGAATGGACGTGTGGGG ACAGGGCACCACCGTGACCGTGTCAAGCGGCGGAGGCGGTTCAGGAGGGG GAGGCTCCGGCGGTGGAGGGTCCGAAATCGTCCTGACTCAGTCGCCTGGC ACTCTGTCGTTGTCCCCGGGGGAGCGCGCTACCCTGTCGTGTCGGGCGTC GCAGTCCGTGTCGAGCTCCTACCTCGCGTGGTACCAGCAGAAGCCCGGAC AGGCCCCTAGACTTCTGATCTACGGCACTTCTTCACGCGCCACCGGGATC AGCGACAGGTTCAGCGGCTCCGGCTCCGGGACCGACTTCACCCTGACCAT TAGCCGGCTGGAGCCTGAAGATTTCGCCGTGTATTACTGCCAACACTACG GAAACTCGCCGCCAAAGTTCACGTTCGGACCCGGAACCAAGCTGGAAATC AAG
BCMA_EBB-C1981-C3- aa **VH**	8090	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA ISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVG YDSSGYYRDYYGMDVWGQGTTVTVSS
BCMA_EBB-C1981-C3- aa **VL**	8111	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY GTSSRATGISDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGNSPPKFT FGPGTKLEIK
BCMA_EBB-C1978-G4		
BCMA_EBB-C1978-G4- aa **ScFvドメイン**	8049	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA ISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKMG WSSGYLGAFDIWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSL SPGERATLSCRASQSVASSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGASGRATGIPDRF SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGGSPRLTFGGGTKVDIK
BCMA_EBB-C1978-G4- nt **ScFvドメイン**	8070	GAAGTCCAACTGGTGGAGTCCGGGGGAGGGCTCGTGCAGCCCGGAGGCAG CCTTCGGCTGTCGTGCGCCGCCTCCGGGTTCACGTTCTCATCCTACGCGA TGTCGTGGGTCAGACAGGCACCAGGAAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCC ATTAGCGGCTCCGGCGGTAGCACCTACTATGCCGACTCAGTGAAGGGAAG GTTCACTATCTCCCGCGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTCCAAATGA ACTCTCTGCGGGCCGAGGATACCGCGGTGTACTATTGCGCCAAGATGGGT TGGTCCAGCGGATACTTGGGAGCCTTCGACATTTGGGGACAGGGCACTAC TGTGACCGTGTCCTCCGGGGGTGGCGGATCGGGAGGCGGCGGCTCGGGTG GAGGGGGTTCCGAAATCGTGTTGACCCAGTCACCGGGAACCCTCTCGCTG TCCCCGGGAGAACGGGCTACACTGTCATGTAGAGCGTCCCAGTCCGTGGC TTCCTCGTTCCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCGGGACAGGCACCCCGCC TGCTCATCTACGGAGCCAGCGGCCGGGCGACCGGCATCCCTGACCGCTTC TCCGGTTCCGGCTCGGGCACCGACTTTACTCTGACCATTAGCAGGCTTGA GCCCGAGGATTTTGCCGTGTACTACTGCCAACACTACGGGGGGAGCCCTC GCCTGACCTTCGGAGGCGGAACTAAGGTCGATATCAAAA

【１０４９】

【表１７－２４】

BCMA_EBB-C1978-G4- aa VH	8091	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA ISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKMG WSSGYLGAFDIWGQGTTVTVSS
BCMA_EBB-C1978-G4- aa VL	8112	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVASSFLAWYQQKPGQAPRLLIY GASGRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGGSPRLTF GGGTKVDIK

【１０５０】

複数の実施形態では、ＰＣＴ国際公開第２０１２／０１６３８０５号パンフレット（その内容が、参照によりその全体において本明細書に組み込まれる）によるＶＨ配列およびＶＬ配列を使用して、さらなる例示的なＢＣＭＡ　ＣＡＲ構築物を作出する。複数の実施形態では、ＰＣＴ国際公開第２０１６／０１４５６５号パンフレット（その内容が、参照によりその全体において本明細書に組み込まれる）によるＶＨ配列およびＶＬ配列を使用して、さらなる例示的なＢＣＭＡ　ＣＡＲ構築物を作出する。複数の実施形態では、ＰＣＴ国際公開第２０１４／１２２１４４号パンフレット（その内容が、参照によりその全体において本明細書に組み込まれる）によるＶＨ配列およびＶＬ配列を使用して、さらなる例示的なＢＣＭＡ　ＣＡＲ構築物を作出する。複数の実施形態では、ＰＣＴ国際公開第２０１６／０１４７８９号パンフレット（その内容が、参照によりその全体において本明細書に組み込まれる）によるＣＡＲ分子、ならびに／またはＶＨ配列およびＶＬ配列を使用して、さらなる例示的なＢＣＭＡ　ＣＡＲ構築物を作出する。複数の実施形態では、ＰＣＴ国際公開第２０１４／０８９３３５号パンフレット（その内容が、参照によりその全体において本明細書に組み込まれる）によるＣＡＲ分子、ならびに／またはＶＨ配列およびＶＬ配列を使用して、さらなる例示的なＢＣＭＡ　ＣＡＲ構築物を作出する。複数の実施形態では、ＰＣＴ国際公開第２０１４／１４０２４８号パンフレット（その内容が、参照によりその全体において本明細書に組み込まれる）によるＣＡＲ分子、ならびに／またはＶＨ配列およびＶＬ配列を使用して、さらなる例示的なＢＣＭＡ　ＣＡＲ構築物を作出する。

【１０５１】

複数の実施形態では、また、表１９に見出されるＶＨ配列およびＶＬ配列を使用して、さらなる例示的なＢＣＭＡ　ＣＡＲ構築物も作出することができる。表１９にはまた、ＶＨドメインおよびＶＬドメインと、リンカー配列と、全長ＣＡＲとを含む、例示的なｓｃＦｖドメインのアミノ酸配列も見出される。

【１０５２】

【表１８】

表 19. さらなる例示的な BCMA 結合性ドメイン配列

名称	配列	配列番号
A7D12.2 VH	QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGYTFTNFGMNWVKQAPGKGFKWMAWINTY TGESYFADDFKGRFAFSVETSATTAYLQINNLKTEDTATYFCARGEIYYGYDGG FAYWGQGTLVTVSA	8155
A7D12.2 VL	DVVMTQSHRFMSTSVGDRVSITCRASQDVNTAVSWYQQKPGQSPKLLIFSASYR YTGVPDRFTGSGSGADFTLTISSVQAEDLAVYYCQQHYSTPWTFGGGTKLDIK	8159
A7D12.2 scFv ドメイン	QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGYTFTNFGMNWVKQAPGKGFKWMAWINTY TGESYFADDFKGRFAFSVETSATTAYLQINNLKTEDTATYFCARGEIYYGYDGG FAYWGQGTLVTVSAGGGGSGGGGSGGGGSDVVMTQSHRFMSTSVGDRVSITCRA SQDVNTAVSWYQQKPGQSPKLLIFSASYRYTGVPDRFTGSGSGADFTLTISSVQ AEDLAVYYCQQHYSTPWTFGGGTKLDIK	8163
C11D5.3 VH	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLKWMGWINTE TREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLKYEDTATYFCALDYSYAMDYWG QGTSVTVSS	8156
C11D5.3 VL	DIVLTQSPASLAMSLGKRATISCRASESVSVIGAHLIHWYQQKPGQPPKLLIYL ASNLETGVPARFSGSGSGTDFTLTIDPVEEDDVAIYSCLQSRIFPRTFGGGTKL EIK	8160
C11D5.3 scFv ドメイン	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLKWMGWINTE TREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLKYEDTATYFCALDYSYAMDYWG QGTSVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFT DYSINWVKRAPGKGLKWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQIN NLKYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTSVTVSS	8164
C12A3.2 VH	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFRHYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINTE SGVPIYADDFKGRFAFSVETSASTAYLVINNLKDEDTASYFCSNDYLYSLDFWG QGTALTVSS	8157
C12A3.2 VL	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPGQPPTLLIQL ASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKL EIK	8161
C12A3.2 scFv ドメイン	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFRHYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINTE SGVPIYADDFKGRFAFSVETSASTAYLVINNLKDEDTASYFCSNDYLYSLDFWG QGTALTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVT ILGSHLIYWYQQKPGQPPTLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEE DDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIK	8165
C13F12.1 VH	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTHYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINTE TGEPLYADDFKGRFAFSLETSASTAYLVINNLKNEDTATFFCSNDYLYSCDYWG QGTTLTVSS	8158
C13F12.1 VL	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPGQPPTLLIQL ASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKL EIK	8162
C13F12.1 scFv ドメイン	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTHYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINTE TGEPLYADDFKGRFAFSLETSASTAYLVINNLKNEDTATFFCSNDYLYSCDYWG QGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVT ILGSHLIYWYQQKPGQPPTLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEE DDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIK	8166

【１０５３】

ｓｃＦｖドメインのヒトＣＤＲ配列の配列を、重鎖可変ドメインについては、表２０に示し、軽鎖可変ドメインについては、表２１に示す。「ＩＤ」とは、各ＣＤＲの、それぞれの配列番号を表す。ＣＤＲは、Ｋａｂａｔによる定義に従い示されるが、他の慣例法、例えば、Ｃｈｏｔｈｉａによる定義またはＫａｂａｔ／Ｃｈｏｔｈｉａによる定義の組合せ下におけるＣＤＲも、上記のＶＨ配列およびＶＬ配列に基づき、たやすく推定することができる。

【１０５４】

【表１９－１】

表 20: Kabat の番号付けスキーム(Kabat et al. (1991),“Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD)に従う重鎖可変ドメイン CDR

候補	**HCDR1**	**ID**	**HCDR2**	**ID**	**HCDR3**	**ID**
139109	NHGMS	8294	GIVYSGSTYYAASVKG	8334	HGGESDV	8374
139103	NYAMS	8284	GISRSGENTYYADSVKG	8324	SPAHYYGGMDV	8364
139105	DYAMH	8285	GISWNSGSIGYADSVKG	8325	HSFLAY	8365
139111	NHGMS	8286	GIVYSGSTYYAASVKG	8326	HGGESDV	8366
139100	NFGIN	8287	WINPKNNNTNYAQKFQG	8327	GPYYYQSYMDV	8367
139101	SDAMT	8288	VISGSGGTTYYADSVKG	8328	LDSSGYYYARGPRY	8368
139102	NYGIT	8289	WISAYNGNTNYAQKFQG	8329	GPYYYYMDV	8369
139104	NHGMS	8290	GIVYSGSTYYAASVKG	8330	HGGESDV	8370
139106	NHGMS	8291	GIVYSGSTYYAASVKG	8331	HGGESDV	8371
139107	NHGMS	8292	GIVYSGSTYYAASVKG	8332	HGGESDV	8372
139108	DYYMS	8293	YISSSGSTIYYADSVKG	8333	ESGDGMDV	8373
139110	DYYMS	8295	YISSSGNTIYYADSVKG	8335	STMVREDY	8375
139112	NHGMS	8296	GIVYSGSTYYAASVKG	8336	HGGESDV	8376
139113	NHGMS	8297	GIVYSGSTYYAASVKG	8337	HGGESDV	8377
139114	NHGMS	8298	GIVYSGSTYYAASVKG	8338	HGGESDV	8378

【１０５５】

【表１９－２】

149362	SSYYYWG	8299	SIYYSGSAYYNPSLKS	8339	HWQEWPDAFDI	8379
149363	TSGMCVS	8300	RIDWDEDKFYSTSLKT	8340	SGAGGTSATAFDI	8380
149364	SYSMN	8301	SISSSSSYIYYADSVKG	8341	TIAAVYAFDI	8381
149365	DYYMS	8302	YISSSGSTIYYADSVKG	8342	DLRGAFDI	8382
149366	SHYIH	8303	MINPSGGVTAYSQTLQG	8343	EGSGSGWYFDF	8383
149367	SGGYYWS	8304	YIYYSGSTYYNPSLKS	8344	AGIAARLRGAFDI	8384
149368	SYAIS	8305	GIIPIFGTANYAQKFQG	8345	RGGYQLLRWDVGLLRSAFDI	8385
149369	SNSAAWN	8306	RTYYRSKWYSFYAISLKS	8346	SSPEGLFLYWFDP	8386
BCMA_EBB-C1978-A4	SYAMS	8307	AISGSGGSTYYADSVKG	8347	VEGSGSLDY	8387
BCMA_EBB-C1978-G1	RYPMS	8308	GISDSGVSTYYADSAKG	8348	RAGSEASDI	8388
BCMA_EBB-C1979-C1	SYAMS	8309	AISGSGGSTYYADSVKG	8349	ATYKRELRYYYGMDV	8389
BCMA_EBB-C1978-C7	SYAMS	8310	AISGSGGSTYYADSVKG	8350	ATYKRELRYYYGMDV	8390
BCMA_EBB-C1978-D10	DYAMH	8311	GISWNSGSIGYADSVKG	8351	VGKAVPDV	8391
BCMA_EBB-C1979-C12	DYAMH	8312	SINWKGNSLAYGDSVKG	8352	HQGVAYYNYAMDV	8392
BCMA_EBB-C1980-G4	SYAMS	8313	AISGSGGSTYYADSVKG	8353	VVRDGMDV	8393

【１０５６】

【表１９－３】

BCMA_EBB-C1980-D2	SYAMS	8314	AISGSGGSTYYADSVKG	8354	IPQTGTFDY	8394
BCMA_EBB-C1978-A10	SYAMS	8315	AISGSGGSTYYADSVKG	8355	ANYKRELRYYYGMDV	8395
BCMA_EBB-C1978-D4	SYAMS	8316	AISGSGGSTYYADSVKG	8356	ALVGATGAFDI	8396
BCMA_EBB-C1980-A2	SYAMS	8317	AISGSGGSTYYADSVKG	8357	WFGEGFDP	8397
BCMA_EBB-C1981-C3	SYAMS	8318	AISGSGGSTYYADSVKG	8358	VGYDSSGYYRDYYGMDV	8398
BCMA_EBB-C1978-G4	SYAMS	8319	AISGSGGSTYYADSVKG	8359	MGWSSGYLGAFDI	8399
A7D12.2	NFGMN	8320	WINTYTGESYFADDFKG	8360	GEIYYGYDGGFAY	8400
C11D5.3	DYSIN	8321	WINTETREPAYAYDFRG	8361	DYSYAMDY	8401
C12A3.2	HYSMN	8322	RINTESGVPIYADDFKG	8362	DYLYSLDF	8402
C13F12.1	HYSMN	8323	RINTETGEPLYADDFKG	8363	DYLYSCDY	8403

【１０５７】

【表２０－１】

表 21: Kabat の番号付けスキーム(Kabat et al. (1991), “Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD)に従う軽鎖可変ドメイン CDR

候補	**LCDR1**	**ID**	**LCDR2**	**ID**	**LCDR3**	**ID**
139109	RASQSISSYLN	8414	AASSLQS	8454	QQSYSTPYT	8494
139103	RASQSISSSFLA	8404	GASRRAT	8444	QQYHSSPSWT	8484
139105	RSSQSLLHSNGYNY	8405	LGSNRAS	8445	MQALQTPYT	8485

【１０５８】

【表２０－２】

	LD					
139111	KSSQSLLRNDGKTPLY	8406	EVSNRFS	8446	MQNIQFPS	8486
139100	RSSQSLLHSNGYNYLN	8407	LGSKRAS	8447	MQALQTPYT	8487
139101	RASQSISSYLN	8408	GASTLAS	8448	QQSYKRAS	8488
139102	RSSQSLLYSNGYNYVD	8409	LGSNRAS	8449	MQGRQFPYS	8489
139104	RASQSVSSNLA	8410	GASTRAS	8450	QQYGSSLT	8490
139106	RASQSVSSKLA	8411	GASIRAT	8451	QQYGSSSWT	8491
139107	RASQSVGSTNLA	8412	DASNRAT	8452	QQYGSSPPWT	8492
139108	RASQSISSYLN	8413	AASSLQS	8453	QQSYTLA	8493
139110	KSSESLVHNSGKTYLN	8415	EVSNRDS	8455	MQGTHWPGT	8495
139112	QASEDINKFLN	8416	DASTLQT	8456	QQYESLPLT	8496
139113	RASQSVGSNLA	8417	GASTRAT	8457	QQYNDWLPVT	8497
139114	RASQSIGSSSLA	8418	GASSRAS	8458	QQYAGSPPFT	8498
149362	KASQDIDDAMN	8419	SATSPVP	8459	LQHDNFPLT	8499
149363	RASQDIYNNLA	8420	AANKSQS	8460	QHYYRFPYS	8500
149364	RSSQSLLHSNGYNYLD	8421	LGSNRAS	8461	MQALQTPYT	8501
149365	GGNNIGTKSVH	8422	DDSVRPS	8462	QVWDSDSEHVV	8502
149366	SGDGLSKKYVS	8423	RDKERPS	8463	QAWDDTTVV	8503
149367	RASQGIRNWLA	8424	AASNLQS	8464	QKYNSAPFT	8504
149368	GGNNIGSKSVH	8425	GKNNRPS	8465	SSRDSSGDHLRV	8505
149369	QGDSLGNYYAT	8426	GTNNRPS	8466	NSRDSSGHHLL	8506
BCMA_EBB-C1978-A4	RASQSVSSAYLA	8427	GASTRAT	8467	QHYGSSFNGSSLFT	8507
BCMA_E	RASQSVSNSLA	8428	DASSRAT	8468	QQFGTSSGLT	8508

【１０５９】

【表２０－３】

BB-C1978-G1						
BCMA_EBB-C1979-C1	RASQSVSSSFLA	8429	GASSRAT	8469	QQYHSSPSWT	8509
BCMA_EBB-C1978-C7	RASQSVSTTFLA	8430	GSSNRAT	8470	QQYHSSPSWT	8510
BCMA_EBB-C1978-D10	RASQSISSYLN	8431	AASSLQS	8471	QQSYSTPYS	8511
BCMA_EBB-C1979-C12	RATQSIGSSFLA	8432	GASQRAT	8472	QHYESSPSWT	8512
BCMA_EBB-C1980-G4	RASQSVSSSYLA	8433	GASSRAT	8473	QQYGSPPRFT	8513
BCMA_EBB-C1980-D2	RASQSVSSSYLA	8434	GASSRAT	8474	QHYGSSPSWT	8514
BCMA_EBB-C1978-A10	RASQRVASNYLA	8435	GASSRAT	8475	QHYDSSPSWT	8515
BCMA_EBB-C1978-D4	RASQSLSSNFLA	8436	GASNWAT	8476	QYYGTSPMYT	8516
BCMA_EBB-C1980-A2	RSSQSLLHSNGYNYLD	8437	LGSNRAS	8477	MQALQTPLT	8517
BCMA_EBB-C1981-C3	RASQSVSSSYLA	8438	GTSSRAT	8478	QHYGNSPPKFT	8518
BCMA_EBB-C1978-G4	RASQSVASSFLA	8439	GASGRAT	8479	QHYGGSPRLT	8519
A7D12.2	RASQDVNTAVS	8440	SASYRYT	8480	QQHYSTPWT	8520
C11D5.3	RASESVSVIGAHLIH	8441	LASNLET	8481	LQSRIFPRT	8521
C12A3.2	RASESVTILGSHLIY	8442	LASNVQT	8482	LQSRTIPRT	8522
C13F12.1	RASESVTILGSHLIY	8443	LASNVQT	8483	LQSRTIPRT	8523

【１０６０】

一実施形態では、ＢＣＭＡ結合性ドメインは、本明細書で記載される、例えば、表１８、１９、もしくは２１に提供されるＢＣＭＡ結合性ドメインの、１もしくは複数の（例えば、３つ全ての）軽鎖相補性決定領域１（ＬＣ　ＣＤＲ１）、軽鎖相補性決定領域２（ＬＣ　ＣＤＲ２）、および軽鎖相補性決定領域３（ＬＣ　ＣＤＲ３）、および／または本明

細書で記載される、例えば、表１８、１９、もしくは２０に提供されるＢＣＭＡ結合性ドメインの、１もしくは複数の（例えば、３つ全ての）重鎖相補性決定領域１（ＨＣ　ＣＤＲ１）、重鎖相補性決定領域２（ＨＣ　ＣＤＲ２）、および重鎖相補性決定領域３（ＨＣ　ＣＤＲ３）を含む。一実施形態では、ＢＣＭＡ結合性ドメインは、参照により本明細書に組み込まれる、表１８に提供される、任意のアミノ酸配列の、ＬＣ　ＣＤＲ１、ＬＣ　ＣＤＲ２、およびＬＣ　ＣＤＲ３のうちの、１つ、２つ、または全てと；表１８に提供される、任意のアミノ酸配列の、ＨＣ　ＣＤＲ１、ＨＣ　ＣＤＲ２、およびＨＣ　ＣＤＲ３のうちの、１つ、２つ、または全てとを含む。

【１０６１】

一実施形態では、ＢＣＭＡ抗原結合性ドメインは、

（ｉ）（ａ）配列番号８４１４のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号８４５４のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８４９４のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号８２９４のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号８３３４のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８３７４のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列

（ｉｉ）（ａ）配列番号８４０４のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号８４４４のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８４８４のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号８２８４のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号８３２４のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８３６４のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列

（ｉｉｉ）（ａ）配列番号８４０５のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号８４４５のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８４８５のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号８２８５のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号８３２５のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８３６５のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列

（ｉｖ）（ａ）配列番号８４０６のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号８４４６のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８４８６のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号８２８６のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号８３２６のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８３６６のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列

（ｖ）（ａ）配列番号８４０７のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号８４４７のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８４８７のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号８２８７のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号８３２７のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８３６７のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列

（ｖｉ）（ａ）配列番号８４０８のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号８４４８のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８４８８のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号８２８８のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号８３２８のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８３６８のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列

（ｖｉｉ）（ａ）配列番号８４０９のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号８４４９のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８４８９のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号８２８９のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号８３２９のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８３６９のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列

（ｖｉｉｉ）（ａ）配列番号８４１０のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号８４５０のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８４９０のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号８２９０のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号８３３０のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８３７０のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列

（ｉｘ）（ａ）配列番号８４１１のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号８４５１のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８４９１のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号８２９１のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号８３３１のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８３７１のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列

（ｘ）（ａ）配列番号８４１２のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号８４５２のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８４９２のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号８２９２のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号８３３２のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８３７２のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列

（ｘｉ）（ａ）配列番号８４１３のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号８４５３のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８４９３のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号８２９３のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号８３３３のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８３７３のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列

（ｘｉｉ）（ａ）配列番号８４１５のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号８４５５のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８４９５のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号８２９５のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号８３３５のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８３７５のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列

（ｘｉｉｉ）（ａ）配列番号８４１６のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号８４５６のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８４９６のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号８２９６のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号８３３６のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８３７６のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列

（ｘｉｖ）（ａ）配列番号８４１７のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号８４５７のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８４９７のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号８２９７のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号８３３７のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８３７７のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列

（ｘｖ）（ａ）配列番号８４１８のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号８４５８のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８４９８のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号８２９８のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号８３３８のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８３７８のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列

（ｘｖｉ）（ａ）配列番号８４１９のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号８４５９のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８４９９のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号８２９９のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号８３３９のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８３７９のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列

（ｘｖｉｉ）（ａ）配列番号８４２０のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号８４６０のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８５００のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号８３００のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号８３４０のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８３８０のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列

（ｘｖｉｉｉ）（ａ）配列番号８４２１のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号８４６１のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８５０１のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号８３０１のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号８３４１のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８３８１のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列

（ｘｉｘ）（ａ）配列番号８４２２のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号８４６２のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８５０２のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号８３０２のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号８３４２のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８３８２のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列

（ｘｘ）（ａ）配列番号８４２３のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号８４６３のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８５０３のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号８３０３のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号８３４３のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８３８３のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列

（ｘｘｉ）（ａ）配列番号８４２４のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号８４６４のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８５０４のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号８３０４のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号８３４４のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８３８４のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列

（ｘｘｉｉ）（ａ）配列番号８４２５のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号８４６５のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８５０５のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号８３０５のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号８３４５のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８３８５のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列または

（ｘｘｉｉｉ）（ａ）配列番号８４２６のＬＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号８４６６のＬＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８５０６のＬＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列；ならびに

（ｂ）配列番号８３０６のＨＣ　ＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号８３４６のＨＣ　ＣＤＲ２アミノ酸配列、および配列番号８３８６のＨＣ　ＣＤＲ３アミノ酸配列

を含む。

【１０６２】

一実施形態では、ＢＣＭＡ結合性ドメインは、本明細書で記載される（例えば、表１８または１９に）軽鎖可変領域、および／または本明細書で記載される（例えば、表１８または１９に）重鎖可変領域を含む。一実施形態では、ＢＣＭＡ結合性ドメインは、表１８または１９に列挙されるアミノ酸配列の軽鎖および重鎖を含むｓｃＦｖである。ある実施形態では、ＢＣＭＡ結合性ドメイン（例えば、ｓｃＦｖ）は、表１８もしくは１９に提供される軽鎖可変領域のアミノ酸配列の、少なくとも１つ、２つ、もしくは３つの修飾（例えば、置換、例えば、保存的置換）を有するが、３０、２０、もしくは１０を超える修飾（例えば、置換、例えば、保存的置換）は有さないアミノ酸配列、または表１８もしくは１９に提供されるアミノ酸配列との、９５～９９％の同一性を伴う配列を含む軽鎖可変領域；および／あるいは表１８もしくは１９に提供される重鎖可変領域のアミノ酸配列の、少なくとも１つ、２つ、もしくは３つの修飾（例えば、置換、例えば、保存的置換）を有するが、３０、２０、もしくは１０を超える修飾（例えば、置換、例えば、保存的置換）は有さないアミノ酸配列、または表１８もしくは１９に提供されるアミノ酸配列に対する、９５～９９％の同一性を伴う配列を含む重鎖可変領域を含む。

【１０６３】

一実施形態では、ＢＣＭＡ結合性ドメインは、配列番号７９４９；配列番号７９３９、配列番号７９４０；配列番号７９４１；配列番号７９４２；配列番号７９４３；配列番号７９４４、配列番号７９４５、配列番号７９４６、配列番号７９４７、配列番号７９４８、配列番号７９５０、配列番号７９５１、配列番号７９５２、配列番号７９５３、配列番号８０２９、配列番号８０３０、配列番号８０３１、配列番号８０３２、配列番号８０３３、配列番号８０３４、配列番号８０３５、配列番号８０３６、配列番号８０３７、配列

番号８０３８、配列番号８０３９、配列番号８０４０、配列番号８０４１、配列番号８０４２、配列番号８０４３、配列番号８０４４、配列番号８０４５、配列番号８０４６、配列番号８０４７、配列番号８０４８、配列番号８０４９、配列番号８１６３、配列番号８１６４、配列番号８１６５および配列番号８１６６；からなる群から選択されるアミノ酸配列；または前記配列のうちのいずれかに対する、少なくとも１つ、２つ、もしくは３つの修飾（例えば、置換、例えば、保存的置換）を有するが、３０、２０、もしくは１０を超える修飾（例えば、置換、例えば、保存的置換）は有さないアミノ酸配列；または前記配列のうちのいずれかに対する、９５～９９％の同一性を伴う配列を含む。一実施形態では、ＢＣＭＡ結合性ドメインは、ｓｃＦｖであり、本明細書で記載されるアミノ酸配列であって、例えば、表１８または１９のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を、本明細書で記載されるアミノ酸配列であって、例えば、表１８または１９のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域へと、リンカー、例えば、本明細書で記載されるリンカーを介して接合させる。一実施形態では、ＢＣＭＡ結合性ドメインは、（Ｇｌｙ４－Ｓｅｒ）ｎリンカー［配列中、ｎは、１、２、３、４、５、または６、好ましくは３である］（配列番号１０８０１）を含む。ｓｃＦｖの軽鎖可変領域および重鎖可変領域は、例えば、以下の配向性：軽鎖可変領域－リンカー－重鎖可変領域、または重鎖可変領域－リンカー－軽鎖可変領域のうちのいずれかにありうる。

【１０６４】

当技術分野で公知である、任意のＢＣＭＡ　ＣＡＲ、例えば、当技術分野で公知である、任意のＢＣＭＡ　ＣＡＲのＢＣＭＡ抗原結合性ドメインを、本発明に従い使用することができる。例えば、本明細書で記載されているＢＣＭＡ抗原結合性ドメインである。

【１０６５】

例示的なＣＡＲ分子

一態様では、ＣＡＲ、例えば、本発明の細胞が発現するＣＡＲは、例えば、ＣＤ１９またはＢＣＭＡなど、本明細書で記載されるＢ細胞抗原に結合する抗原結合性ドメインを含むＣＡＲ分子を含む。

【１０６６】

一実施形態では、ＣＡＲは、ＣＤ１９抗原結合性ドメイン（例えば、ＣＤ１９に特異的に結合する、マウス抗体もしくはマウス抗体断片、ヒト抗体もしくはヒト抗体断片、またはヒト化抗体もしくはヒト化抗体断片）、膜貫通ドメイン、および細胞内シグナル伝達ドメイン（例えば、共刺激性ドメインおよび／または一次シグナル伝達ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメイン）を含むＣＡＲ分子を含む。

【１０６７】

本明細書で記載される、例示的なＣＡＲ分子を、表２２に提供する。表２２のＣＡＲ分子は、ＣＤ１９抗原結合性ドメイン、例えば、表１４に提供される、任意のＣＤ１９抗原結合性ドメインのアミノ酸配列を含む。

【１０６８】

【表２１－１】

表 22. 例示的な CD19

抗原	名称	アミノ酸配列	配列番号
CD19	CTL019	MALPVTALLLPLALLLHAARPDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQ DISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTI SNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGGGGSGGGGSGGGGSE VKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLG VIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAK HYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPE ACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGR KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA	**7920**

【１０６９】

【表２１－２】

		PAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGL YNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR	
CD19	CAR 1	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQ DISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTI SSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIG VIWGSETTYYSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAK HYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPE ACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGR KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA PAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGL YNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR	**7908**
CD19	CAR 2	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQ DISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTI SSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIG VIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAK HYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPE ACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGR KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA PAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGL YNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR	**7909**
CD19	CAR 3	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGV SLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYSSSLKSRVTISKDNSK NQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWY QQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFA VYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPE ACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGR KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA PAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGL YNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR	**7910**
CD19	CAR 4	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGV SLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSK NQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWY QQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFA VYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPE ACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGR KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA PAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGL YNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR	**7911**

【１０７０】

【表２１－３】

CD19	CAR 5	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQ DISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTI SSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSG GGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKG LEWIGVIWGSETTYYSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAV YYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPL SLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFS RSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKN PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTY DALHMQALPPR	**7912**
CD19	CAR 6	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQ DISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTI SSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSG GGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKG LEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAV YYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPL SLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFS RSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKN PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTY DALHMQALPPR	**7913**
CD19	CAR 7	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGV SLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYSSSLKSRVTISKDNSK NQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISK YLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQ PEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPL SLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFS RSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKN PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTY DALHMQALPPR	**7914**
CD19	CAR 8	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGV SLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSK NQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISK YLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQ PEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPL SLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFS RSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKN PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTY DALHMQALPPR	**7915**
CD19	CAR 9	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQ DISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTI SSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSG GGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKG	**7916**

【１０７１】

【表２１－４】

		LEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAV YYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPL SLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFS RSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKN PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTY DALHMQALPPR	
CD19	CAR 10	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQ DISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTI SSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSG GGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKG LEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAV YYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPL SLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFS RSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKN PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTY DALHMQALPPR	**7917**
CD19	CAR 11	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGV SLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSK NQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISK YLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQ PEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPL SLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFS RSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKN PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTY DALHMQALPPR	**7918**
CD19	CAR 12	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQ DISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTI SSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIG VIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAK HYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPE ACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGR KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA PAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGL YNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR	**7919**

【１０７２】

一実施形態では、ＣＡＲ分子は、表２２または参照により本明細書に組み込まれる、２０１４年３月１５日に出願された、国際公開第２０１４／１５３２７０号パンフレットの表３に提供されるアミノ酸配列を含む（例えば、これらからなる）。一実施形態では、ＣＡＲ分子は、配列番号７９０８、配列番号７９０９、配列番号７９１０、配列番号７９１１、配列番号７９１２、配列番号７９１３、配列番号７９１４、配列番号７９１５、配列番号７９１６、配列番号７９１７、配列番号７９１８、配列番号７９１９、もしくは配列番号７９２０のアミノ酸配列；または配列番号７９０８、配列番号７９０９、配列番号７９１０、配列番号７９１１、配列番号７９１２、配列番号７９１３、配列番号７９１４、配列番号７９１５、配列番号７９１６、配列番号７９１７、配列番号７９１８、配列番号７９１９、もしくは配列番号７９２０のアミノ酸配列の、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、１０、１５、２０、または３０の修飾（例えば、置換、例えば、保存的置換）は有するが、６０、５０、または４０を超える修飾（例えば、置換、例えば、保存的置

換）は有さないアミノ酸配列；または配列番号７９０８、配列番号７９０９、配列番号７９１０、配列番号７９１１、配列番号７９１２、配列番号７９１３、配列番号７９１４、配列番号７９１５、配列番号７９１６、配列番号７９１７、配列番号７９１８、配列番号７９１９、もしくは配列番号７９２０のアミノ酸配列に対して、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％の同一性を有するアミノ酸配列を含む（例えば、これらからなる）。

【１０７３】

一態様では、ＣＡＲ、例えば、本発明の細胞が発現するＣＡＲは、ＢＣＭＡに結合する抗原結合性ドメインを含むＣＡＲ分子を含む、例えば、ＢＣＭＡ抗原結合性ドメイン（例えば、ＢＣＭＡ、例えば、ヒトＢＣＭＡに特異的に結合する、マウス抗体もしくはマウス抗体断片、ヒト抗体もしくはヒト抗体断片、またはヒト化抗体もしくはヒト化抗体断片）、膜貫通ドメイン、および細胞内シグナル伝達ドメイン（例えば、共刺激性ドメインおよび／または一次シグナル伝達ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメイン）を含む。

【１０７４】

本明細書で記載されるＣＡＲの、例示的なＣＡＲ分子は、表２３もしくは国際公開第２０１６／０１４５６５号パンフレットの表１に提供されているか、または、そうでなければ、本明細書で記載される通りである。表２３のＣＡＲ分子は、ＢＣＭＡ抗原結合性ドメイン、例えば、表１８または１９に提供される、任意のＢＣＭＡ抗原結合性ドメインのアミノ酸配列を含む。

【１０７５】

【表２２－１】

表23. 例示的なBCMA CAR分子。配列は、リーダー配列と共に提供される。

名称/記載	配列番号	配列
139109		
139109- aa 完全CAR	8559	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALS NHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQ MNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGS DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAA SSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGT KVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDI YIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC SCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDG

【１０７６】

【表２２－２】

		LYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
139109- nt 完全CAR	8574	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCGAAGTGCAATTGGTGGAATCAGGGGGAGGACTTGTGCAG CCTGGAGGATCGCTGAGACTGTCATGTGCCGTGTCCGGCTTTGCCCTGTCC AACCACGGGATGTCCTGGGTCCGCCGCGCGCCTGGAAAGGGCCTCGAATGG GTGTCGGGTATTGTGTACAGCGGTAGCACCTACTATGCCGCATCCGTGAAG GGGAGATTCACCATCAGCCGGGACAACTCCAGGAACACTCTGTACCTCCAA ATGAATTCGCTGAGGCCAGAGGACACTGCCATCTACTACTGCTCCGCGCAT GGCGGAGAGTCCGACGTCTGGGGACAGGGGACCACCGTGACCGTGTCTAGC GCGTCCGGCGGAGGCGGCAGCGGGGGTCGGGCATCAGGGGGCGGCGGATCG GACATCCAGCTCACCCAGTCCCCGAGCTCGCTGTCCGCCTCCGTGGGAGAT CGGGTCACCATCACGTGCCGCGCCAGCCAGTCGATTTCCTCCTACCTGAAC TGGTACCAACAGAAGCCCGGAAAAGCCCCGAAGCTTCTCATCTACGCCGCC TCGAGCCTGCAGTCAGGAGTGCCCTCACGGTTCTCCGGCTCCGGTTCCGGT ACTGATTTCACCCTGACCATTTCCTCCCTGCAACCGGAGGACTTCGCTACT TACTACTGCCAGCAGTCGTACTCCACCCCCTACACTTTCGGACAAGGCACC AAGGTCGAAATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCT CCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCC GCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATC TACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTC GTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTT AAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGT TCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAA TTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTC TACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAG CGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCC CAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTAT AGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGA CTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCAC ATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139103		
139103- aa 完全CAR	8549	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFS NYAMSWVRQAPGKGLGWVSGISRSGENTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRDEDTAVYYCARSPAHYYGGMDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRAS GGGGSDIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSISSSFLAWYQQKPGQAPR LLIYGASRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYCQQYHSSPS WTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRG LDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQT TQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR RGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
139103- nt 完全CAR	8564	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCCAAGTGCAACTCGTGGAATCTGGTGGAGGACTCGTGCAA CCCGGAAGATCGCTTAGACTGTCGTGTGCCGCCAGCGGGTTCACTTTCTCG AACTACGCGATGTCCTGGGTCCGCCAGGCACCCGGAAAGGGACTCGGTTGG GTGTCCGGCATTTCCCGGTCCGGCGAAAATACCTACTACGCCGACTCCGTG AAGGGCCGCTTCACCATCTCAAGGGACAACAGCAAAAACACCCTGTACTTG CAAATGAACTCCCTGCGGGATGAAGATACAGCCGTGTACTATTGCGCCCGG

【１０７７】

【表２２－３】

		TCGCCTGCCCATTACTACGGCGGAATGGACGTCTGGGGACAGGGAACCACT GTGACTGTCAGCAGCGCGTCGGGTGGCGGCGGCTCAGGGGGTCGGGCCTCC GGGGGGGGAGGGTCCGACATCGTGCTGACCCAGTCCCCGGGAACCCTGAGC CTGAGCCCGGGAGAGCGCGCGACCCTGTCATGCCGGGCATCCCAGAGCATT AGCTCCTCCTTTCTCGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGACAGGCCCCGAGG CTGCTGATCTACGGCGCTAGCAGAAGGGCTACCGGAATCCCAGACCGGTTC TCCGGCTCCGGTTCCGGGACCGATTTCACCCTTACTATCTCGCGCCTGGAA CCTGAGGACTCCGCCGTCTACTACTGCCAGCAGTACCACTCATCCCCGTCG TGGACGTTCGGACAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGACCACTACCCCAGCA CCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTG CGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGT CTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGC GGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGG AAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACT ACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGC GGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTAC AAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAG GAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGG AAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAG GATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGA AGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAG GACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139105		
139105- aa **完全CAR**	8550	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFD DYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCSVHSFLAYWGQGTLVTVSSASGGGGSGGRASGGGGS DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQL LIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPYT FGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLD FACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQ EEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEY DVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRG KGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
139105- nt **完全CAR**	8565	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCCAAGTGCAACTCGTCGAATCCGGTGGAGGTCTGGTCCAA CCTGGTAGAAGCCTGAGACTGTCGTGTGCGGCCAGCGGATTCACCTTTGAT GACTATGCTATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCCAGGAAAGGGCCTGGAATGG GTGTCGGGAATTAGCTGGAACTCCGGGTCCATTGGCTACGCCGACTCCGTG AAGGGCCGCTTCACCATCTCCCGCGACAACGCAAAGAACTCCCTGTACTTG CAAATGAACTCGCTCAGGGCTGAGGATACCGCGCTGTACTACTGCTCCGTG CATTCCTTCCTGGCCTACTGGGGACAGGGAACTCTGGTCACCGTGTCGAGC GCCTCCGGCGGCGGGGGCTCGGGTGGACGGGCCTCGGGCGGAGGGGGGTCC GACATCGTGATGACCCAGACCCCGCTGAGCTTGCCCGTGACTCCCGGAGAG CCTGCATCCATCTCCTGCCGGTCATCCCAGTCCCTTCTCCACTCCAACGGA TACAACTACCTCGACTGGTACCTCCAGAAGCCGGGACAGAGCCCTCAGCTT CTGATCTACCTGGGGTCAAATAGAGCCTCAGGAGTGCCGGATCGGTTCAGC GGATCTGGTTCGGGAACTGATTTCACTCTGAAGATTTCCCGCGTGGAAGCC GAGGACGTGGGCGTCTACTACTGTATGCAGGCGCTGCAGACCCCCTATACC TTCGGCCAAGGGACGAAAGTGGAGATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGG

【１０７８】

【表２２－４】

		CCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCG GAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGAC TTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTC CTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAG CTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAA GAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGC GAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAG GGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTAC GACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCG CGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAG ATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGC AAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACC TATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139111		
139111- aa **完全CAR**	8551	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALS NHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQ MNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGS DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLRNDGKTPLYWYLQKAGQPPQL LIYEVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGAYYCMQNIQFPSF GGGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDF ACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQE EDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYD VLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
139111- nt **完全CAR**	8566	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCGAAGTGCAATTGTTGGAATCTGGAGGAGGACTTGTGCAG CCTGGAGGATCACTGAGACTTTCGTGTGCGGTGTCAGGCTTCGCCCTGAGC AACCACGGCATGAGCTGGGTGCGGAGAGCCCCGGGGAAGGGTCTGGAATGG GTGTCCGGGATCGTCTACTCCGGTTCAACTTACTACGCCGCAAGCGTGAAG GGTCGCTTCACCATTTCCCGCGATAACTCCCGGAACACCCTGTACCTCCAA ATGAACTCCCTGCGGCCCGAGGACACCGCCATCTACTACTGTTCCGCGCAT GGAGGAGAGTCCGATGTCTGGGGACAGGGCACTACCGTGACCGTGTCGAGC GCCTCGGGGGGGAGGAGGCTCCGGCGGTCGCGCCTCCGGGGGGGGGTGGCAGC GACATTGTGATGACGCAGACTCCACTCTCGCTGTCCGTGACCCCGGGACAG CCCGCGTCCATCTCGTGCAAGAGCTCCCAGAGCCTGCTGAGGAACGACGGA AAGACTCCTCTGTATTGGTACCTCCAGAAGGCTGGACAGCCCCCGCAACTG CTCATCTACGAAGTGTCAAATCGCTTCTCCGGGGTGCCGGATCGGTTTTCC GGCTCGGGATCGGGCACCGACTTCACCCTGAAAATCTCCAGGGTCGAGGCC GAGGACGTGGGAGCCTACTACTGCATGCAAAACATCCAGTTCCCTTCCTTC GGCGGCGGCACAAAGCTGGAGATTAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCA CCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAG GCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTC GCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTG CTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTG CTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAG GAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAA CTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGG CAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGAC GTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGC

【１０７９】

【表２２－５】

		AGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATG GCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAA GGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTAT GACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139100		
139100- aa **完全CAR**	8552	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVRKTGASVKVSCKASGYIFD NFGINWVRQAPGQGLEWMGWINPKNNNTNYAQKFQGRVTITADESTNTAYM EVSSLRSEDTAVYYCARGPYYYQSYMDVWGQGTMVTVSSASGGGGSGGRAS GGGGSDIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLNWYLQKPG QSPQLLIYLGSKRASGVPDRFSGSGSGTDFTLHITRVGAEDVGVYYCMQAL QTPYTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVH TRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRP VQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLG RREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKG ERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
139100- nt **完全CAR**	8567	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCCAAGTCCAACTCGTCCAGTCCGGCGCAGAAGTCAGAAAA ACCGGTGCTAGCGTGAAAGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTACATTTTCGAT AACTTCGGAATCAACTGGGTCAGACAGGCCCCGGGCCAGGGGCTGGAATGG ATGGGATGGATCAACCCCAAGAACAACAACACCAACTACGCACAGAAGTTC CAGGGCCGCGTGACTATCACCGCCGATGAATCGACCAATACCGCCTACATG GAGGTGTCCTCCCTGCGGTCGGAGGACACTGCCGTGTATTACTGCGCGAGG GGCCCATACTACTACCAAAGCTACATGGACGTCTGGGGACAGGGAACCATG GTGACCGTGTCATCCGCCTCCGGTGGTGGAGGCTCCGGGGGGCGGGCTTCA GGAGGCGGAGGAAGCGATATTGTGATGACCCAGACTCCGCTTAGCCTGCCC GTGACTCCTGGAGAACCGGCCTCCATTTCCTGCCGGTCCTCGCAATCACTC CTGCATTCCAACGGTTACAACTACCTGAATTGGTACCTCCAGAAGCCTGGC CAGTCGCCCCAGTTGCTGATCTATCTGGGCTCGAAGCGCGCCTCCGGGGTG CCTGACCGGTTTAGCGGATCTGGGAGCGGCACGGACTTCACTCTCCACATC ACCCGCGTGGGAGCGGAGGACGTGGGAGTGTACTACTGTATGCAGGCGCTG CAGACTCCGTACACATTCGGACAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAGACCACT ACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCT CTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCAT ACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCT GGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAG CGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCT GTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAG GAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCT CCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGT CGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAA ATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAG CTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGG GAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACC GCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139101		
139101- aa	8553	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SDAMTWVRQAPGKGLEWVSVISGSGGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL

【１０８０】

【表２２－６】

完全CAR		QMNSLRAEDTAVYYCAKLDSSGYYYARGPRYWGQGTLVTVSSASGGGGSGG RASGGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYGASTLASGVPARFSGSGSGTHFTLTINSLQSEDSATYYCQQSYKR ASFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRG LDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQT TQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR RGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
139101- nt 完全CAR	8568	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCCAAGTGCAACTTCAAGAATCAGGCGGAGGACTCGTGCAG CCCGGAGGATCATTGCGGCTCTCGTGCGCCGCCTCGGGCTTCACCTTCTCG AGCGACGCCATGACCTGGGTCCGCCAGGCCCCGGGGAAGGGGCTGGAATGG GTGTCTGTGATTTCCGGCTCCGGGGGAACTACGTACTACGCCGATTCCGTG AAAGGTCGCTTCACTATCTCCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTTTATCTG CAAATGAATTCCCTCCGCGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAAG CTGGACTCCTCGGGCTACTACTATGCCCGGGGTCCGAGATACTGGGGACAG GGAACCCTCGTGACCGTGTCCTCCGCGTCCGGCGGAGGAGGGTCGGGAGGG CGGGCCTCCGGCGGCGGCGGTTCGGACATCCAGCTGACCCAGTCCCCATCC TCACTGAGCGCAAGCGTGGGCGACAGAGTCACCATTACATGCAGGGCGTCC CAGAGCATCAGCTCCTACCTGAACTGGTACCAACAGAAGCCTGGAAAGGCT CCTAAGCTGTTGATCTACGGGGCTTCGACCCTGGCATCCGGGGTGCCCGCG AGGTTTAGCGGAAGCGGTAGCGGCACTCACTTCACTCTGACCATTAACAGC CTCCAGTCCGAGGATTCAGCCACTTACTACTGTCAGCAGTCCTACAAGCGG GCCAGCTTCGGACAGGGCACTAAGGTCGAGATCAAGACCACTACCCCAGCA CCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTG CGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGT CTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGC GGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGG AAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACT ACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGC GGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTAC AAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAG GAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGG AAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAG GATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGA AGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAG GACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139102		
139102- aa 完全CAR	8554	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFS NYGITWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKFQGRVTMTRNTSISTAYM ELSSLRSEDTAVYYCARGPYYYYMDVWGKGTMVTVSSASGGGGSGGRASGG GGSEIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYVDWYLQKPGQS PQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFKLQISRVEAEDVGIYYCMQGRQF PYSFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTR GLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQ TTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRR EEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGER RRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

【１０８１】

【表２２－７】

139102- nt **完全CAR**	8569	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCCAAGTCCAACTGGTCCAGAGCGGTGCAGAAGTGAAGAAG CCCGGAGCGAGCGTGAAAGTGTCCTGCAAGGCTTCCGGGTACACCTTCTCC AACTACGGCATCACTTGGGTGCGCCAGGCCCCGGGACAGGGCCTGGAATGG ATGGGGTGGATTTCCGCGTACAACGGCAATACGAACTACGCTCAGAAGTTC CAGGGTAGAGTGACCATGACTAGGAACACCTCCATTTCCACCGCCTACATG GAACTGTCCTCCCTGCGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCCGG GGACCATACTACTACTACATGGATGTCTGGGGGAAGGGGACTATGGTCACC GTGTCATCCGCCTCGGGAGGCGGCGGATCAGGAGGACGCGCCTCTGGTGGT GGAGGATCGGAGATCGTGATGACCCAGAGCCCTCTCTCCTTGCCCGTGACT CCTGGGGAGCCCGCATCCATTTCATGCCGGAGCTCCCAGTCACTTCTCTAC TCCAACGGCTATAACTACGTGGATTGGTACCTCCAAAAGCCGGGCCAGAGC CCGCAGCTGCTGATCTACCTGGGCTCGAACAGGGCCAGCGGAGTGCCTGAC CGGTTCTCCGGGTCGGGAAGCGGGACCGACTTCAAGCTGCAAATCTCGAGA GTGGAGGCCGAGGACGTGGGAATCTACTACTGTATGCAGGGCCGCCAGTTT CCGTACTCGTTCGGACAGGGCACCAAAGTGGAAATCAAGACCACTACCCCA GCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCC CTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGG GGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACT TGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGT CGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAG ACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAA GGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCC TACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGA GAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGC GGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAA AAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGC AGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACC AAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139104		
139104- aa **完全CAR**	8555	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALS NHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQ MNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGS EIVLTQSPATLSVSPGESATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGA STRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYGSSLTFGGGTK VEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIY IWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCS CRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKR RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGL YQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
139104- nt **完全CAR**	8570	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCGAAGTGCAATTGCTCGAAACTGGAGGAGGTCTGGTGCAA CCTGGAGGATCACTTCGCCTGTCCTGCGCCGTGTCGGGCTTTGCCCTGTCC AACCATGGAATGAGCTGGGTCCGCCGCGCGCCGGGGAAGGGCCTCGAATGG GTGTCCGGCATCGTCTACTCCGGCTCCACCTACTACGCCGCGTCCGTGAAG GGCCGGTTCACGATTTCACGGGACAACTCGCGGAACACCCTGTACCTCCAA ATGAATTCCCTTCGGCCGGAGGATACTGCCATCTACTACTGCTCCGCCCAC GGTGGCGAATCCGACGTCTGGGGCCAGGGAACCACCGTGACCGTGTCCAGC GCGTCCGGGGGAGGAGGAAGCGGGGGTAGAGCATCGGGTGGAGGCGGATCA

【１０８２】

【表２２－８】

		GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCCGCCACCTTGAGCGTGTCACCAGGAGAG TCCGCCACCCTGTCATGCCGCGCCAGCCAGTCCGTGTCCTCCAACCTGGCT TGGTACCAGCAGAAGCCGGGGCAGGCCCCTAGACTCCTGATCTATGGGGCG TCGACCCGGGCATCTGGAATTCCCGATAGGTTCAGCGGATCGGGCTCGGGC ACTGACTTCACTCTGACCATCTCCTCGCTGCAAGCCGAGGACGTGGCTGTG TACTACTGTCAGCAGTACGGAAGCTCCCTGACTTTCGGTGGCGGGACCAAA GTCGAGATTAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCT ACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCA GCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTAC ATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTG ATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAG CAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCA TGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTC AGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTAC AACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGG AGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAA GAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGC GAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTG TACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATG CAGGCCCTGCCGCCTCGG
139106		
139106- aa **完全CAR**	8556	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALS NHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQ MNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGS EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSKLAWYQQKPGQAPRLLMYGA SIRATGIPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYGSSSWTFGQGT KVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDI YIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC SCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDG LYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
139106- nt **完全CAR**	8571	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCGAAGTGCAATTGGTGGAAACTGGAGGAGGACTTGTGCAA CCTGGAGGATCATTGAGACTGAGCTGCGCAGTGTCGGGATTCGCCCTGAGC AACCATGGAATGTCCTGGGTCAGAAGGGCCCCTGGAAAAGGCCTCGAATGG GTGTCAGGGATCGTGTACTCCGGTTCCACTTACTACGCCGCCTCCGTGAAG GGGCGCTTCACTATCTCACGGGATAACTCCCGCAATACCCTGTACCTCCAA ATGAACAGCCTGCGGCCGGAGGATACCGCCATCTACTACTGTTCCGCCCAC GGTGGAGAGTCTGACGTCTGGGGCCAGGGAACTACCGTGACCGTGTCCTCC GCGTCCGGCGGTGGAGGGAGCGGCGGCCGCGCCAGCGGCGGCGGAGGCTCC GAGATCGTGATGACCCAGAGCCCCGCTACTCTGTCGGTGTCGCCCGGAGAA AGGGCGACCCTGTCCTGCCGGGCGTCGCAGTCCGTGAGCAGCAAGCTGGCT TGGTACCAGCAGAAGCCGGGCCAGGCACCACGCCTGCTTATGTACGGTGCC TCCATTCGGGCCACCGGAATCCCGGACCGGTTCTCGGGGTCGGGGTCCGGT ACCGAGTTCACACTGACCATTTCCTCGCTCGAGCCCGAGGACTTTGCCGTC TATTACTGCCAGCAGTACGGCTCCTCCTCATGGACGTTCGGCCAGGGGACC AAGGTCGAAATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCT CCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCC GCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATC

【１０８３】

【表２２－９】

		TACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTC GTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTT AAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGT TCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAA TTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTC TACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAG CGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCC CAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTAT AGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGA CTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCAC ATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139107		
139107- aa **完全CAR**	8557	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVETGGGVVQPGGSLRLSCAVSGFALS NHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQ MNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGS EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSTNLAWYQQKPGQAPRLLIYD ASNRATGIPDRFSGGGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPWTFGQ GTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
139107- nt **完全CAR**	8572	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCGAAGTGCAATTGGTGGAGACTGGAGGAGGAGTGGTGCAA CCTGGAGGAAGCCTGAGACTGTCATGCGCGGTGTCGGGCTTCGCCCTCTCC AACCACGGAATGTCCTGGGTCCGCCGGGCCCCTGGGAAAGGACTTGAATGG GTGTCCGGCATCGTGTACTCGGGTTCCACCTACTACGCGGCCTCAGTGAAG GGCCGGTTTACTATTAGCCGCGACAACTCCAGAAACACACTGTACCTCCAA ATGAACTCGCTGCGGCCGGAAGATACCGCTATCTACTACTGCTCCGCCCAT GGGGGAGAGTCGGACGTCTGGGGACAGGGCACCACTGTCACTGTGTCCAGC GCTTCCGGCGGTGGTGGAAGCGGGGGACGGGCCTCAGGAGGCGGTGGCAGC GAGATTGTGCTGACCCAGTCCCCCGGGACCCTGAGCCTGTCCCCGGGAGAA AGGGCCACCCTCTCCTGTCGGGCATCCCAGTCCGTGGGGTCTACTAACCTT GCATGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCTCGCCTGCTGATCTACGAC GCGTCCAATAGAGCCACCGGCATCCCGGATCGCTTCAGCGGAGGCGGATCG GGCACCGACTTCACCCTCACCATTTCAAGGCTGGAACCGGAGGACTTCGCC GTGTACTACTGCCAGCAGTATGGTTCGTCCCCACCCTGGACGTTCGGCCAG GGGACTAAGGTCGAGATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACC CCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGT AGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGC GATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTT TCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTAC ATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGAC GGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGC GTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAAC CAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTG GACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAG AATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAA GCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCAC

【１０８４】

【表２２－１０】

		GACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCT CTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139108		
139108- aa **完全CAR**	8558	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS DYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCARESGDGMDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIY AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYTLAFGQGT KVDIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDI YIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC SCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDG LYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
139108- nt **完全CAR**	8573	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCCAAGTGCAACTCGTGGAATCTGGTGGAGGACTCGTGAAA CCTGGAGGATCATTGAGACTGTCATGCGCGGCCTCGGGATTCACGTTCTCC GATTACTACATGAGCTGGATTCGCCAGGCTCCGGGGAAGGGACTGGAATGG GTGTCCTACATTTCCTCATCCGGCTCCACCATCTACTACGCGGACTCCGTG AAGGGGAGATTCACCATTAGCCGCGATAACGCCAAGAACAGCCTGTACCTT CAGATGAACTCCCTGCGGGCTGAAGATACTGCCGTCTACTACTGCGCAAGG GAGAGCGGAGATGGGATGGACGTCTGGGGACAGGGTACCACTGTGACCGTG TCGTCGGCCTCCGGCGGAGGGGGTTCGGGTGGAAGGGCCAGCGGCGGCGGA GGCAGCGACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCATCGCTGTCCGCCTCCGTG GGCGACCGCGTCACCATCACATGCCGGGCCTCACAGTCGATCTCCTCCTAC CTCAATTGGTATCAGCAGAAGCCCGGAAAGGCCCCTAAGCTTCTGATCTAC GCAGCGTCCTCCCTGCAATCCGGGGTCCCATCTCGGTTCTCCGGCTCGGGC AGCGGTACCGACTTCACTCTGACCATCTCGAGCCTGCAGCCGGAGGACTTC GCCACTTACTACTGTCAGCAAAGCTACACCCTCGCGTTTGGCCAGGGCACC AAAGTGGACATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCT CCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCC GCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATC TACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTC GTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTT AAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGT TCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAA TTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTC TACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAG CGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCC CAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTAT AGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGA CTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCAC ATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139110		
139110- aa **完全CAR**	8560	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS DYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGNTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCARSTMVREDYWGQGTLVTVSSASGGGGSGGRASGGG GSDIVLTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSESLVHNSGKTYLNWFHQRPGQSP

【１０８５】

【表２２－１１】

		RRLIYEVSNRDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGTHWP GTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRG LDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQT TQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR RGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
139110- nt **完全CAR**	8575	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCCAAGTGCAACTGGTGCAAAGCGGAGGAGGATTGGTCAAA CCCGGAGGAAGCCTGAGACTGTCATGCGCGGCCTCTGGATTCACCTTCTCC GATTACTACATGTCATGGATCAGACAGGCCCCGGGGAAGGGCCTCGAATGG GTGTCCTACATCTCGTCCTCCGGGAACACCATCTACTACGCCGACAGCGTG AAGGGCCGCTTTACCATTTCCCGCGACAACGCAAAGAACTCGCTGTACCTT CAGATGAATTCCCTGCGGGCTGAAGATACCGCGGTGTACTATTGCGCCCGG TCCACTATGGTCCGGGAGGACTACTGGGGACAGGGCACACTCGTGACCGTG TCCAGCGCGAGCGGGGGTGGAGGCAGCGGTGGACGCGCCTCCGGCGGCGGC GGTTCAGACATCGTGCTGACTCAGTCGCCCCTGTCGCTGCCGGTCACCCTG GGCCAACCGGCCTCAATTAGCTGCAAGTCCTCGGAGAGCCTGGTGCACAAC TCAGGAAAGACTTACCTGAACTGGTTCCATCAGCGGCCTGGACAGTCCCCA CGGAGGCTCATCTATGAAGTGTCCAACAGGGATTCGGGGGTGCCCGACCGC TTCACTGGCTCCGGGTCCGGCACCGACTTCACCTTGAAAATCTCCAGAGTG GAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTACTGTATGCAGGGTACCCACTGGCCT GGAACCTTTGGACAAGGAACTAAGCTCGAGATTAAGACCACTACCCCAGCA CCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTG CGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGT CTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGC GGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGG AAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACT ACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGC GGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTAC AAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAG GAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGG AAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAG GATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGA AGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAG GACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139112		
139112- aa **完全CAR**	8561	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALS NHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQ MNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGS DIRLTQSPSPLSASVGDRVTITCQASEDINKFLNWYHQTPGKAPKLLIYDA STLQTGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDIGTYYCQQYESLPLTFGGGT KVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDI YIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC SCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDG LYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
139112- nt	8576	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCCAAGTGCAACTCGTGGAATCTGGTGGAGGACTCGTGCAA

【１０８６】

【表２２－１２】

完全CAR		CCCGGTGGAAGCCTTAGGCTGTCGTGCGCCGTCAGCGGGTTTGCTCTGAGC AACCATGGAATGTCCTGGGTCCGCCGGGCACCGGGAAAAGGGCTGGAATGG GTGTCCGGCATCGTGTACAGCGGGTCAACCTATTACGCCGCGTCCGTGAAG GGCAGATTCACTATCTCAAGAGACAACAGCCGGAACACCCTGTACTTGCAA ATGAATTCCCTGCGCCCCGAGGACACCGCCATCTACTACTGCTCCGCCCAC GGAGGAGAGTCGGACGTGTGGGGCCAGGGAACGACTGTGACTGTGTCCAGC GCATCAGGAGGGGGTGGTTCGGGCGGCCGGGCCTCGGGGGGAGGAGGTTCC GACATTCGGCTGACCCAGTCCCCGTCCCCACTGTCGGCCTCCGTCGGCGAC CGCGTGACCATCACTTGTCAGGCGTCCGAGGACATTAACAAGTTCCTGAAC TGGTACCACCAGACCCCTGGAAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGATGCC TCGACCCTTCAAACTGGAGTGCCTAGCCGGTTCTCCGGGTCCGGCTCCGGC ACTGATTTCACTCTGACCATCAACTCATTGCAGCCGGAAGATATCGGGACC TACTATTGCCAGCAGTACGAATCCCTCCCGCTCACATTCGGCGGGGGAACC AAGGTCGAGATTAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCT CCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCC GCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATC TACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTC GTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTT AAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGT TCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAA TTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTC TACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAG CGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCC CAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTAT AGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGA CTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCAC ATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139113		
139113- aa 完全CAR	8562	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALS NHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQ MNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGS ETTLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLAWYQQKPGQGPRLLIYGA STRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFAVYYCQQYNDWLPVTFGQG TKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDG CSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLD KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHD GLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
139113- nt 完全CAR	8577	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCGAAGTGCAATTGGTGGAAACTGGAGGAGGACTTGTGCAA CCTGGAGGATCATTGCGGCTCTCATGCGCTGTCTCCGGCTTCGCCCTGTCA AATCACGGGATGTCGTGGGTCAGACGGGCCCCGGGAAAGGGTCTGGAATGG GTGTCGGGGATTGTGTACAGCGGCTCCACCTACTACGCCGCTTCGGTCAAG GGCCGCTTCACTATTTCACGGGACAACAGCCGCAACACCCTCTATCTGCAA ATGAACTCTCTCCGCCCGGAGGATACCGCCATCTACTACTGCTCCGCACAC GGCGGCGAATCCGACGTGTGGGGACAGGGAACCACTGTCACCGTGTCGTCC GCATCCGGTGGCGGAGGATCGGGTGGCCGGGCCTCCGGGGGCGGCGGCAGC GAGACTACCCTGACCCAGTCCCCTGCCACTCTGTCCGTGAGCCCGGGAGAG AGAGCCACCCTTAGCTGCCGGGCCAGCCAGAGCGTGGGCTCCAACCTGGCC

【１０８７】

【表２２－１３】

		TGGTACCAGCAGAAGCCAGGACAGGGTCCCAGGCTGCTGATCTACGGAGCC TCCACTCGCGCGACCGGCATCCCCGCGAGGTTCTCCGGGTCGGGTTCCGGG ACCGAGTTCACCCTGACCATCTCCTCCCTCCAACCGGAGGACTTCGCGGTG TACTACTGTCAGCAGTACAACGATTGGCTGCCCGTGACATTTGGACAGGGG ACGAAGGTGGAAATCAAAACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCG GCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGA CCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGAT ATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCA CTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATC TTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGC TGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTG AAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAG CTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGAC AAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAAT CCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCC TATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGAC GGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTT CACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139114		
139114- aa **完全CAR**	8563	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALS NHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQ MNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGS EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSIGSSSLAWYQQKPGQAPRLLMYG ASSRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYAGSPPFTFGQ GTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
139114- nt **完全CAR**	8578	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCGAAGTGCAATTGGTGGAATCTGGTGGAGGACTTGTGCAA CCTGGAGGATCACTGAGACTGTCATGCGCGGTGTCCGGTTTTGCCCTGAGC AATCATGGGATGTCGTGGGTCCGGCGCGCCCCCGGAAAGGGTCTGGAATGG GTGTCGGGTATCGTCTACTCCGGGAGCACTTACTACGCCGCGAGCGTGAAG GGCCGCTTCACCATTTCCCGCGATAACTCCCGCAACACCCTGTACTTGCAA ATGAACTCGCTCCGGCCTGAGGACACTGCCATCTACTACTGCTCCGCACAC GGAGGAGAATCCGACGTGTGGGGCCAGGGAACTACCGTGACCGTCAGCAGC GCCTCCGGCGGCGGGGGCTCAGGCGGACGGGCTAGCGGCGGCGGTGGCTCC GAGATCGTGCTGACCCAGTCGCCTGGCACTCTCTCGCTGAGCCCCGGGGAA AGGGCAACCCTGTCCTGTCGGGCCAGCCAGTCCATTGGATCATCCTCCCTC GCCTGGTATCAGCAGAAACCGGGACAGGCTCCGCGGCTGCTTATGTATGGG GCCAGCTCAAGAGCCTCCGGCATTCCCGACCGGTTCTCCGGGTCCGGTTCC GGCACCGATTTCACCCTGACTATCTCGAGGCTGGAGCCAGAGGACTTCGCC GTGTACTACTGCCAGCAGTACGCGGGGTCCCCGCCGTTCACGTTCGGACAG GGAACCAAGGTCGAGATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACC CCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGT AGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGC GATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTT TCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTAC

【１０８８】

【表２２－１４】

		ATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGAC GGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGC GTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAAC CAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTG GACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAG AATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAA GCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCAC GACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCT CTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
149362		
149362-aa **完全CAR**	8579	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIS SSYYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSAYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFS LRLSSVTAADTAVYYCARHWQEWPDAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSETTLTQSPAFMSATPGDKVIISCKASQDIDDAMNWYQQKPGEAPLFI IQSATSPVPGIPPRFSGSGFGTDFSLTINNIESEDAAYYFCLQHDNFPLTF GQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDF ACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQE EDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYD VLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
149362-nt **完全CAR**	8601	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCCAAGTGCAGCTTCAGGAAAGCGGACCGGGCCTGGTCAAG CCATCCGAAACTCTCTCCCTGACTTGCACTGTGTCTGGCGGTTCCATCTCA TCGTCGTACTACTACTGGGGCTGGATTAGGCAGCCGCCCGGAAAGGGACTG GAGTGGATCGGAAGCATCTACTATTCCGGCTCGGCGTACTACAACCCTAGC CTCAAGTCGAGAGTGACCATCTCCGTGGATACCTCCAAGAACCAGTTTTCC CTGCGCCTGAGCTCCGTGACCGCCGCTGACACCGCCGTGTACTACTGTGCT CGGCATTGGCAGGAATGGCCCGATGCCTTCGACATTTGGGGCCAGGGCACT ATGGTCACTGTGTCATCCGGGGGTGGAGGCAGCGGGGGAGGAGGGTCCGGG GGGGGAGGTTCAGAGACAACCTTGACCCAGTCACCCGCATTCATGTCCGCC ACTCCGGGAGACAAGGTCATCATCTCGTGCAAAGCGTCCCAGGATATCGAC GATGCCATGAATTGGTACCAGCAGAAGCCTGGCGAAGCGCCGCTGTTCATT ATCCAATCCGCAACCTCGCCCGTGCCTGGAATCCCACCGCGGTTCAGCGGC AGCGGTTTCGGAACCGACTTTTCCCTGACCATTAACAACATTGAGTCCGAG GACGCCGCCTACTACTTCTGCCTGCAACACGACAACTTCCCTCTCACGTTC GGCCAGGGAACCAAGCTGGAAATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCA CCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAG GCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTC GCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTG CTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTG CTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAG GAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAA CTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGG CAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGAC GTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGC AGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATG GCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAA GGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTAT

【１０８９】

【表２２－１５】

		GACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
149363		
149363-aa 完全CAR	8580	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVNLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLR TSGMCVSWIRQPPGKALEWLARIDWDEDKFYSTSLKTRLTISKDTSDNQVV LRMTNMDPADTATYYCARSGAGGTSATAFDIWGPGTMVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYNNLAWFQLKPGSAPR SLMYAANKSQSGVPSRFSGSASGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHYYRFPY SFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGL DFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTT QEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREE YDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
149363-nt 完全CAR	8602	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCCAAGTCAATCTGCGCGAATCCGGCCCCGCCTTGGTCAAG CCTACCCAGACCCTCACTCTGACCTGTACTTTCTCCGGCTTCTCCCTGCGG ACTTCCGGGATGTGCGTGTCCTGGATCAGACAGCCTCCGGGAAAGGCCCTG GAGTGGCTCGCTCGCATTGACTGGGATGAGGACAAGTTCTACTCCACCTCA CTCAAGACCAGGCTGACCATCAGCAAAGATACCTCTGACAACCAAGTGGTG CTCCGCATGACCAACATGGACCCAGCCGACACTGCCACTTACTACTGCGCG AGGAGCGGAGCGGGCGGAACCTCCGCCACCGCCTTCGATATTTGGGGCCCG GGTACCATGGTCACCGTGTCAAGCGGAGGAGGGGGGTCCGGGGGCGGCGGT TCCGGGGGAGGCGGATCGGACATTCAGATGACTCAGTCACCATCGTCCCTG AGCGCTAGCGTGGGCGACAGAGTGACAATCACTTGCCGGGCATCCCAGGAC ATCTATAACAACCTTGCGTGGTTCCAGCTGAAGCCTGGTTCCGCACCGCGG TCACTTATGTACGCCGCCAACAAGAGCCAGTCGGGAGTGCCGTCCCGGTTT TCCGGTTCGGCCTCGGGAACTGACTTCACCCTGACGATCTCCAGCCTGCAA CCCGAGGATTTCGCCACCTACTACTGCCAGCACTACTACCGCTTTCCCTAC TCGTTCGGACAGGGAACCAAGCTGGAAATCAAGACCACTACCCCAGCACCG AGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGT CCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTT GACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGG GTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAG AAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACT CAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGC TGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAG CAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAG TACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAG CCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGAT AAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGA GGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGAC ACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
149364		
149364-aa 完全CAR	8581	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS SYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKTIAAVYAFDIWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVLTQSPLSLPVTPEEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSP QLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTP

【１０９０】

【表２２－１６】

		YTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRG LDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQT TQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR RGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
149364-nt **完全CAR**	8603	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCGAAGTGCAGCTTGTCGAATCCGGGGGGGGACTGGTCAAG CCGGGCGGATCACTGAGACTGTCCTGCGCCGCGAGCGGCTTCACGTTCTCC TCCTACTCCATGAACTGGGTCCGCCAAGCCCCCGGGAAGGGACTGGAATGG GTGTCCTCTATCTCCTCGTCGTCGTCCTACATCTACTACGCCGACTCCGTG AAGGGAAGATTCACCATTTCCCGCGACAACGCAAAGAACTCACTGTACTTG CAAATGAACTCACTCCGGGCCGAAGATACTGCTGTGTACTATTGCGCCAAG ACTATTGCCGCCGTCTACGCTTTCGACATCTGGGGCCAGGGAACCACCGTG ACTGTGTCGTCCGGTGGTGGTGGCTCGGGCGGAGGAGGAAGCGGCGGCGGG GGGTCCGAGATTGTGCTGACCCAGTCGCCACTGAGCCTCCCTGTGACCCCC GAGGAACCCGCCAGCATCAGCTGCCGGTCCAGCCAGTCCCTGCTCCACTCC AACGGATACAATTACCTCGATTGGTACCTTCAGAAGCCTGGACAAAGCCCG CAGCTGCTCATCTACTTGGGATCAAACCGCGCGTCAGGAGTGCCTGACCGG TTCTCCGGCTCGGGCAGCGGTACCGATTTCACCCTGAAAATCTCCAGGGTG GAGGCAGAGGACGTGGGAGTGTATTACTGTATGCAGGCGCTGCAGACTCCG TACACATTTGGGCAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAGACCACTACCCCAGCA CCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTG CGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGT CTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGC GGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGG AAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACT ACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGC GGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTAC AAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAG GAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGG AAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAG GATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGA AGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAG GACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
149365		
149365-aa **完全CAR**	8582	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS DYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCARDLRGAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS SYVLTQSPSVSAAPGYTATISCGGNNIGTKSVHWYQQKPGQAPLLVIRDDS VRPSKIPGRFSGSNSGNMATLTISGVQAGDEADFYCQVWDSDSEHVVFGGG TKLTVLTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDG CSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLD KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHD GLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
149365-nt	8604	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCGAAGTCCAGCTCGTGGAGTCCGGCGGAGGCCTTGTGAAG CCTGGAGGTTCGCTGAGACTGTCCTGCGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCC

【１０９１】

【表２２－１７】

完全CAR		GACTACTACATGTCCTGGATCAGACAGGCCCCGGGAAAGGGCCTGGAATGG GTGTCCTACATCTCGTCATCGGGCAGCACTATCTACTACGCGGACTCAGTG AAGGGGCGGTTCACCATTTCCCGGGATAACGCGAAGAACTCGCTGTATCTG CAAATGAACTCACTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGC GATCTCCGCGGGGCATTTGACATCTGGGGACAGGGAACCATGGTCACAGTG TCCAGCGGAGGGGGAGGATCGGGTGGCGGAGGTTCCGGGGGTGGAGGCTCC TCCTACGTGCTGACTCAGAGCCCAAGCGTCAGCGCTGCGCCCGGTTACACG GCAACCATCTCCTGTGGCGGAAACAACATTGGGACCAAGTCTGTGCACTGG TATCAGCAGAAGCCGGGCCAAGCTCCCCTGTTGGTGATCCGCGATGACTCC GTGCGGCCTAGCAAAATTCCGGGACGGTTCTCCGGCTCCAACAGCGGCAAT ATGGCCACTCTCACCATCTCGGGAGTGCAGGCCGGAGATGAAGCCGACTTC TACTGCCAAGTCTGGGACTCAGACTCCGAGCATGTGGTGTTCGGGGGCGGA ACCAAGCTGACTGTGCTCACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCG GCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGA CCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGAT ATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCA CTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATC TTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGC TGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTG AAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAG CTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGAC AAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAAT CCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCC TATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGAC GGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTT CACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
149366		
149366-aa **完全CAR**	8583	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKPSGYTVT SHYIHWVRRAPGQGLEWMGMINPSGGVTAYSQTLQGRVTMTSDTSSSTVYM ELSSLRSEDTAMYYCAREGSGSGWYFDFWGRGTLVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSSYVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGDGLSKKYVSWYQQKAGQSPVVLIS RDKERPSGIPDRFSGSNSADTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDDTTVVFGG GTKLTVLTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
149366-nt **完全CAR**	8605	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCCAAGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGGGCCGAAGTCAAGAAG CCGGGAGCCTCCGTGAAAGTGTCCTGCAAGCCTTCGGGATACACCGTGACC TCCCACTACATTCATTGGGTCCGCCGCGCCCCCGGCCAAGGACTCGAGTGG ATGGGCATGATCAACCCTAGCGGCGGAGTGACCGCGTACAGCCAGACGCTG CAGGGACGCGTGACTATGACCTCGGATACCTCCTCCTCCACCGTCTATATG GAACTGTCCAGCCTGCGGTCCGAGGATACCGCCATGTACTACTGCGCCCGG GAAGGATCAGGCTCCGGGTGGTATTTCGACTTCTGGGGAAGAGGCACCCTC GTGACTGTGTCATCTGGGGGAGGGGGTTCCGGTGGTGGCGGATCGGGAGGA GGCGGTTCATCCTACGTGCTGACCCAGCCACCCTCCGTGTCCGTGAGCCCC GGCCAGACTGCATCGATTACATGTAGCGGCGACGGCCTCTCCAAGAAATAC GTGTCGTGGTACCAGCAGAAGGCCGGACAGAGCCCGGTGGTGCTGATCTCA

【１０９２】

【表２２－１８】

		AGAGATAAGGAGCGGCCTAGCGGAATCCCGGACAGGTTCTCGGGTTCCAAC TCCGCGGACACTGCTACTCTGACCATCTCGGGGACCCAGGCTATGGACGAA GCCGATTACTACTGCCAAGCCTGGGACGACACTACTGTCGTGTTTGGAGGG GGCACCAAGTTGACCGTCCTTACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACC CCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGT AGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGC GATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTT TCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTAC ATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGAC GGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGC GTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAAC CAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTG GACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAG AATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAA GCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCAC GACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCT CTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
149367		
149367-aa **完全CAR**	8584	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIS SGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFS LKLSSVTAADTAVYYCARAGIAARLRGAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSDIVMTQSPSSVSASVGDRVIITCRASQGIRNWLAWYQQKPGKAPN LLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGADFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPF TFGPGTKVDIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGL DFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTT QEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREE YDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
149367-nt **完全CAR**	8606	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCCAAGTGCAGCTTCAGGAGAGCGGCCCGGGACTCGTGAAG CCGTCCCAGACCCTGTCCCTGACTTGCACCGTGTCGGGAGGAAGCATCTCG AGCGGAGGCTACTATTGGTCGTGGATTCGGCAGCACCCTGGAAAGGGCCTG GAATGGATCGGCTACATCTACTACTCCGGCTCGACCTACTACAACCCATCG CTGAAGTCCAGAGTGACAATCTCAGTGGACACGTCCAAGAATCAGTTCAGC CTGAAGCTCTCTTCCGTGACTGCGGCCGACACCGCCGTGTACTACTGCGCA CGCGCTGGAATTGCCGCCCGGCTGAGGGGTGCCTTCGACATTTGGGGACAG GGCACCATGGTCACCGTGTCCTCCGGCGGCGGAGGTTCCGGGGGTGGAGGC TCAGGAGGAGGGGGGTCCGACATCGTCATGACTCAGTCGCCCTCAAGCGTC AGCGCGTCCGTCGGGGACAGAGTGATCATCACCTGTCGGGCGTCCCAGGGA ATTCGCAACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGAAAGGCCCCCAAC CTGTTGATCTACGCCGCCTCAAACCTCCAATCCGGGGTGCCGAGCCGCTTC AGCGGCTCCGGTTCGGGTGCCGATTTCACTCTGACCATCTCCTCCCTGCAA CCTGAAGATGTGGCTACCTACTACTGCCAAAAGTACAACTCCGCACCTTTT ACTTTCGGACCGGGGACCAAAGTGGACATTAAGACCACTACCCCAGCACCG AGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGT CCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTT GACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGG GTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAG AAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACT

【１０９３】

【表２２－１９】

		CAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGC TGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAG CAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAG TACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAG CCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGAT AAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGA GGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGAC ACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
149368		
149368-aa **完全CAR**	8585	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS SYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYM ELSSLRSEDTAVYYCARRGGYQLLRWDVGLLRSAFDIWGQGTMVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSSYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKP GQAPVLVLYGKNNRPSGVPDRFSGSRSGTTASLTITGAQAEDEADYYCSSR DSSGDHLRVFGTGTKVTVLTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAG GAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQP FMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNE LNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
149368-nt **完全CAR**	8607	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCCAAGTGCAGCTGGTCCAGTCGGGCGCCGAGGTCAAGAAG CCCGGGAGCTCTGTGAAAGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGGGGCACCTTTAGC TCCTACGCCATCTCCTGGGTCCGCCAAGCACCGGGTCAAGGCCTGGAGTGG ATGGGGGGAATTATCCCTATCTTCGGCACTGCCAACTACGCCCAGAAGTTC CAGGGACGCGTGACCATTACCGCGGACGAATCCACCTCCACCGCTTATATG GAGCTGTCCAGCTTGCGCTCGGAAGATACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGG AGGGGTGGATACCAGCTGCTGAGATGGGACGTGGGCCTCCTGCGGTCGGCG TTCGACATCTGGGGCCAGGGCACTATGGTCACTGTGTCCAGCGGAGGAGGC GGATCGGGAGGCGGCGGATCAGGGGGAGGCGGTTCCAGCTACGTGCTTACT CAACCCCCTTCGGTGTCCGTGGCCCCGGGACAGACCGCCAGAATCACTTGC GGAGGAAACAACATTGGGTCCAAGAGCGTGCATTGGTACCAGCAGAAGCCA GGACAGGCCCCTGTGCTGGTGCTCTACGGGAAGAACAATCGGCCCAGCGGA GTGCCGGACAGGTTCTCGGGTTCACGCTCCGGTACAACCGCTTCACTGACT ATCACCGGGGCCCAGGCAGAGGATGAAGCGGACTACTACTGTTCCTCCCGG GATTCATCCGGCGACCACCTCCGGGTGTTCGGAACCGGAACGAAGGTCACC GTGCTGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATC GCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGT GGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGG GCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACT CTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCC TTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGG TTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGC AGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAA CTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGA CGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGC CTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATT GGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAG GGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCC

【１０９４】

【表２２－２０】

		CTGCCGCCTCGG
149369		
149369-aa 完全CAR	8586	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVS SNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYSFYAISLKSRIIINPDTSKNQ FSLQLKSVTPEDTAVYYCARSSPEGLFLYWFDPWGQGTLVTVSSGGDGSGG GGSGGGGSSSELTQDPAVSVALGQTIRITCQGDSLGNYYATWYQQKPGQAP VLVIYGTNNRPSGIPDRFSASSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSG HHLLFGTGTKVTVLTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHT RGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPV QTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGR REEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGE RRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
149369-nt 完全CAR	8608	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCGAAGTGCAGCTCCAACAGTCAGGACCGGGGCTCGTGAAG CCATCCCAGACCCTGTCCCTGACTTGTGCCATCTCGGGAGATAGCGTGTCA TCGAACTCCGCCGCCTGGAACTGGATTCGGCAGAGCCCGTCCCGCGGACTG GAGTGGCTTGGAAGGACCTACTACCGGTCCAAGTGGTACTCTTTCTACGCG ATCTCGCTGAAGTCCCGCATTATCATTAACCCTGATACCTCCAAGAATCAG TTCTCCCTCCAACTGAAATCCGTCACCCCCGAGGACACAGCAGTGTATTAC TGCGCACGGAGCAGCCCCGAAGGACTGTTCCTGTATTGGTTTGACCCCTGG GGCCAGGGGACTCTTGTGACCGTGTCGAGCGGCGGAGATGGGTCCGGTGGC GGTGGTTCGGGGGGCGGCGGATCATCATCCGAACTGACCCAGGACCCGGCT GTGTCCGTGGCGCTGGGACAAACCATCCGCATTACGTGCCAGGGAGACTCC CTGGGCAACTACTACGCCACTTGGTACCAGCAGAAGCCGGGCCAAGCCCCT GTGTTGGTCATCTACGGGACCAACAACAGACCTTCCGGCATCCCCGACCGG TTCAGCGCTTCGTCCTCCGGCAACACTGCCAGCCTGACCATCACTGGAGCG CAGGCCGAAGATGAGGCCGACTACTACTGCAACAGCAGAGACTCCTCGGGT CATCACCTCTTGTTCGGAACTGGAACCAAGGTCACCGTGCTGACCACTACC CCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTG TCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACC CGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGT ACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGC GGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTG CAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAG GAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCA GCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGG AGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATG GGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTC CAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAA CGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCC ACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1978-A4		
BCMA_EBB-C1978-A4 -aa 完全CAR	8587	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKVEGSGSLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SEIVMTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSAYLAWYQQKPGQPPRLLIS GASTRATGIPDRFGGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSFNGSSL

【１０９５】

【表２２－２１】

		FTFGQGTRLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRG LDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQT TQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR RGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1978-A4 - nt **完全CAR**	8609	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCGAAGTGCAGCTCGTGGAGTCAGGAGGCGGCCTGGTCCAG CCGGGAGGGTCCCTTAGACTGTCATGCGCCGCAAGCGGATTCACTTTCTCC TCCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAAGCCCCCGGAAAGGGACTGGAATGG GTGTCCGCCATCTCGGGGTCTGGAGGCTCAACTTACTACGCTGACTCCGTG AAGGGACGGTTCACCATTAGCCGCGACAACTCCAAGAACACCCTCTACCTC CAAATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGATACCGCCGTCTACTACTGCGCCAAA GTGGAAGGTTCAGGATCGCTGGACTACTGGGGACAGGGTACTCTCGTGACC GTGTCATCGGGCGGAGGAGGTTCCGGCGGTGGCGGCTCCGGCGGCGGAGGG TCGGAGATCGTGATGACCCAGAGCCCTGGTACTCTGAGCCTTTCGCCGGGA GAAAGGGCCACCCTGTCCTGCCGCGCTTCCCAATCCGTGTCCTCCGCGTAC TTGGCGTGGTACCAGCAGAAGCCGGGACAGCCCCCTCGGCTGCTGATCAGC GGGGCCAGCACCCGGGCAACCGGAATCCCAGACAGATTCGGGGGTTCCGGC AGCGGCACAGATTTCACCCTGACTATTTCGAGGTTGGAGCCCGAGGACTTT GCGGTGTATTACTGTCAGCACTACGGGTCGTCCTTTAATGGCTCCAGCCTG TTCACGTTCGGACAGGGGACCCGCCTGGAAATCAAGACCACTACCCCAGCA CCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTG CGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGT CTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGC GGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGG AAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACT ACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGC GGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTAC AAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAG GAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGG AAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAG GATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGA AGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAG GACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1978-G1		
BCMA_EBB-C1978-G1 - aa **完全CAR**	8588	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGITFS RYPMSWVRQAPGKGLEWVSGISDSGVSTYYADSAKGRFTISRDNSKNTLFL QMSSLRDEDTAVYYCVTRAGSEASDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSNSLAWYQQKPGQAPRLLIYD ASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAIYYCQQFGTSSGLTFGG GTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1978-G1 -	8610	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCGAAGTGCAACTGGTGGAAACCGGTGGCGGCCTGGTGCAG CCTGGAGGATCATTGAGGCTGTCATGCGCGGCCAGCGGTATTACCTTCTCC

【１０９６】

【表２２－２２】

nt **完全CAR**		CGGTACCCCATGTCCTGGGTCAGACAGGCCCCGGGGAAAGGGCTTGAATGG GTGTCCGGGATCTCGGACTCCGGTGTCAGCACTTACTACGCCGACTCCGCC AAGGGACGCTTCACCATTTCCCGGGACAACTCGAAGAACACCCTGTTCCTC CAAATGAGCTCCCTCCGGGACGAGGATACTGCAGTGTACTACTGCGTGACC CGCGCCGGGTCCGAGGCGTCTGACATTTGGGGACAGGGCACTATGGTCACC GTGTCGTCCGGCGGAGGGGGCTCGGGAGGCGGTGGCAGCGGAGGAGGAGGG TCCGAGATCGTGCTGACCCAATCCCCGGCCACCCTCTCGCTGAGCCCTGGA GAAAGGGCAACCTTGTCCTGTCGCGCGAGCCAGTCCGTGAGCAACTCCCTG GCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGACAGGCTCCGAGACTTCTGATCTACGAC GCTTCGAGCCGGGCCACTGGAATCCCCGACCGCTTTTCGGGGTCCGGCTCA GGAACCGATTTCACCCTGACAATCTCACGGCTGGAGCCAGAGGATTTCGCC ATCTATTACTGCCAGCAGTTCGGTACTTCCTCCGGCCTGACTTTCGGAGGC GGCACGAAGCTCGAAATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACC CCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGT AGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGC GATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTT TCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTAC ATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGAC GGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGC GTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAAC CAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTG GACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAG AATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAA GCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCAC GACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCT CTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1979-C1		
BCMA_EBB-C1979-C1 - aa **完全CAR**	8589	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTAIYYCARATYKRELRYYYGMDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSEIVMTQSPGTVSLSPGERATLSCRASQSVSSSFLAWYQQKPGQA PRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYCQQYHSS PSWTFGQGTRLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHT RGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPV QTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGR REEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGE RRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1979-C1 - nt **完全CAR**	8611	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCCAAGTGCAGCTCGTGGAATCGGGTGGCGGACTGGTGCAG CCGGGGGGCTCACTTAGACTGTCCTGCGCGGCCAGCGGATTCACTTTCTCC TCCTACGCCATGTCCTGGGTCAGACAGGCCCCTGGAAAGGGCCTGGAATGG GTGTCCGCAATCAGCGGCAGCGGCGGCTCGACCTATTACGCGGATTCAGTG AAGGGCAGATTCACCATTTCCCGGGACAACGCCAAGAACTCCTTGTACCTT CAAATGAACTCCCTCCGCGCGGAAGATACCGCAATCTACTACTGCGCTCGG GCCACTTACAAGAGGGAACTGCGCTACTACTACGGGATGGACGTCTGGGGC CAGGGAACCATGGTCACCGTGTCCAGCGGAGGAGGAGGATCGGGAGGAGGC GGTAGCGGGGGTGGAGGGTCGGAGATCGTGATGACCCAGTCCCCCGGCACT GTGTCGCTGTCCCCCGGCGAACGGGCCACCCTGTCATGTCGGGCCAGCCAG TCAGTGTCGTCAAGCTTCCTCGCCTGGTACCAGCAGAAACCGGGACAAGCT

【１０９７】

【表２２－２３】

		CCCCGCCTGCTGATCTACGGAGCCAGCAGCCGGGCCACCGGTATTCCTGAC CGGTTCTCCGGTTCGGGGTCCGGGACCGACTTTACTCTGACTATCTCTCGC CTCGAGCCAGAGGACTCCGCCGTGTATTACTGCCAGCAGTACCACTCCTCC CCGTCCTGGACGTTCGGACAGGGCACAAGGCTGGAGATTAAGACCACTACC CCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTG TCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACC CGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGT ACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGC GGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTG CAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAG GAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCA GCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGG AGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATG GGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTC CAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAA CGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCC ACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1978-C7		
BCMA_EBB-C1978-C7 -aa **完全CAR**	8590	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNTLKAEDTAVYYCARATYKRELRYYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSEIVLTQSPSTLSLSPGESATLSCRASQSVSTTFLAWYQQKPGQA PRLLIYGSSNRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIRRLEPEDFAVYYCQQYHSS PSWTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHT RGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPV QTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGR REEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGE RRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1978-C7 -nt **完全CAR**	8612	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCGAGGTGCAGCTTGTGGAAACCGGTGGCGGACTGGTGCAG CCCGGAGGAAGCCTCAGGCTGTCCTGCGCCGCGTCCGGCTTCACCTTCTCC TCGTACGCCATGTCCTGGGTCCGCCAGGCCCCCGGAAAGGGCCTGGAATGG GTGTCCGCCATCTCTGGAAGCGGAGGTTCCACGTACTACGCGGACAGCGTC AAGGGAAGGTTCACAATCTCCCGCGATAATTCGAAGAACACTCTGTACCTT CAAATGAACACCCTGAAGGCCGAGGACACTGCTGTGTACTACTGCGCACGG GCCACCTACAAGAGAGAGCTCCGGTACTACTACGGAATGGACGTCTGGGGC CAGGGAACTACTGTGACCGTGTCCTCGGGAGGGGGTGGCTCCGGGGGGGGC GGCTCCGGCGGAGGCGGTTCCGAGATTGTGCTGACCCAGTCACCTTCAACT CTGTCGCTGTCCCCGGGAGAGAGCGCTACTCTGAGCTGCCGGGCCAGCCAG TCCGTGTCCACCACCTTCCTCGCCTGGTATCAGCAGAAGCCGGGGCAGGCA CCACGGCTCTTGATCTACGGGTCAAGCAACAGAGCGACCGGAATTCCTGAC CGCTTCTCGGGGAGCGGTTCAGGCACCGACTTCACCCTGACTATCCGGCGC CTGGAACCCGAAGATTTCGCCGTGTATTACTGTCAACAGTACCACTCCTCG CCGTCCTGGACCTTTGGCCAAGGAACCAAAGTGGAAATCAAGACCACTACC CCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTG TCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACC CGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGT ACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGC GGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTG

【１０９８】

【表２２－２４】

		CAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAG GAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCA GCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGG AGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATG GGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTC CAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAA CGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCC ACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1978-D10		
BCMA_EBB-C1978-D10 - aa **完全CAR**	8591	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVETGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFD DYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRDEDTAVYYCARVGKAVPDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAA SSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYSFGQGT RLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDI YIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC SCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDG LYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1978-D10 - nt **完全CAR**	8613	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCGAAGTGCAGCTCGTGGAAACTGGAGGTGGACTCGTGCAG CCTGGACGGTCGCTGCGGCTGAGCTGCGCTGCATCCGGCTTCACCTTCGAC GATTATGCCATGCACTGGGTCAGACAGGCGCCAGGGAAGGGACTTGAGTGG GTGTCCGGTATCAGCTGGAATAGCGGCTCAATCGGATACGCGGACTCCGTG AAGGGAAGGTTCACCATTTCCCGCGACAACGCCAAGAACTCCCTGTACTTG CAAATGAACAGCCTCCGGGATGAGGACACTGCCGTGTACTACTGCGCCCGC GTCGGAAAAGCTGTGCCCGACGTCTGGGGCCAGGGAACCACTGTGACCGTG TCCAGCGGCGGGGGTGGATCGGGCGGTGGAGGGTCCGGTGGAGGGGGCTCA GATATTGTGATGACCCAGACCCCCTCGTCCCTGTCCGCCTCGGTCGGCGAC CGCGTGACTATCACATGTAGAGCCTCGCAGAGCATCTCCAGCTACCTGAAC TGGTATCAGCAGAAGCCGGGGAAGGCCCCGAAGCTCCTGATCTACGCGGCA TCATCACTGCAATCGGGAGTGCCGAGCCGGTTTTCCGGGTCCGGCTCCGGC ACCGACTTCACGCTGACCATTTCTTCCCTGCAACCCGAGGACTTCGCCACT TACTACTGCCAGCAGTCCTACTCCACCCCTTACTCCTTCGGCCAAGGAACC AGGCTGGAAATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCT CCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCC GCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATC TACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTC GTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTT AAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGT TCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAA TTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTC TACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAG CGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCC CAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTAT AGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGA CTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCAC ATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG

【１０９９】

【表２２－２５】

BCMA_EBB-C1979-C12		
BCMA_EBB-C1979-C12 - aa **完全CAR**	8592	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFD DYAMHWVRQRPGKGLEWVASINWKGNSLAYGDSVKGRFAISRDNAKNTVFL QMNSLRTEDTAVYYCASHQGVAYYNYAMDVWGRGTLVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRATQSIGSSFLAWYQQRPGQAPR LLIYGASQRATGIPDRFSGRGSGTDFTLTISRVEPEDSAVYYCQHYESSPS WTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRG LDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQT TQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR RGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1979-C12 - nt **完全CAR**	8614	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCGAAGTGCAGCTCGTGGAGAGCGGGGGAGGATTGGTGCAG CCCGGAAGGTCCCTGCGGCTCTCCTGCACTGCGTCTGGCTTCACCTTCGAC GACTACGCGATGCACTGGGTCAGACAGCGCCCGGGAAAGGGCCTGGAATGG GTCGCCTCAATCAACTGGAAGGGAAACTCCCTGGCCTATGGCGACAGCGTG AAGGGCCGCTTCGCCATTTCGCGCGACAACGCCAAGAACACCGTGTTTCTG CAAATGAATTCCCTGCGGACCGAGGATACCGCTGTGTACTACTGCGCCAGC CACCAGGGCGTGGCATACTATAACTACGCCATGGACGTGTGGGGAAGAGGG ACGCTCGTCACCGTGTCCTCCGGGGGCGGTGGATCGGGTGGAGGAGGAAGC GGTGGCGGGGGCAGCGAAATCGTGCTGACTCAGAGCCCGGGAACTCTTTCA CTGTCCCCGGGAGAACGGGCCACTCTCTCGTGCCGGGCCACCCAGTCCATC GGCTCCTCCTTCCTTGCCTGGTACCAGCAGAGGCCAGGACAGGCGCCCCGC CTGCTGATCTACGGTGCTTCCCAACGCGCCACTGGCATTCCTGACCGGTTC AGCGGCAGAGGGTCGGGAACCGATTTCACACTGACCATTTCCCGGGTGGAG CCCGAAGATTCGGCAGTCTACTACTGTCAGCATTACGAGTCCTCCCCTTCA TGGACCTTCGGTCAAGGGACCAAAGTGGAGATCAAGACCACTACCCCAGCA CCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTG CGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGT CTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGC GGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGG AAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACT ACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGC GGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTAC AAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAG GAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGG AAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAG GATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGA AGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAG GACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1980-G4		
BCMA_EBB-C1980-G4-aa **完全CAR**	8593	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKVVRDGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYG ASSRATGIPDRFSGNGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSPPRFTFGP GTKVDIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED

【１１００】

【表２２－２６】

		GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1980-G4-nt **完全CAR**	8615	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCGAGGTGCAGTTGGTCGAAAGCGGGGGCGGGCTTGTGCAG CCTGGCGGATCACTGCGGCTGTCCTGCGCGGCATCAGGCTTCACGTTTTCT TCCTACGCCATGTCCTGGGTGCGCCAGGCCCCTGGAAAGGGACTGGAATGG GTGTCCGCGATTTCGGGGTCCGGCGGGAGCACCTACTACGCCGATTCCGTG AAGGGCCGCTTCACTATCTCGCGGGACAACTCCAAGAACACCCTCTACCTC CAAATGAATAGCCTGCGGGCCGAGGATACCGCCGTCTACTATTGCGCTAAG GTCGTGCGCGACGGAATGGACGTGTGGGGACAGGGTACCACCGTGACAGTG TCCTCGGGGGGAGGCGGTAGCGGCGGAGGAGGAAGCGGTGGTGGAGGTTCC GAGATTGTGCTGACTCAATCACCCGCGACCCTGAGCCTGTCCCCCGGCGAA AGGGCCACTCTGTCCTGTCGGGCCAGCCAATCAGTCTCCTCCTCGTACCTG GCCTGGTACCAGCAGAAGCCAGGACAGGCTCCGAGACTCCTTATCTATGGC GCATCCTCCCGCGCCACCGGAATCCCGGATAGGTTCTCGGGAAACGGATCG GGGACCGACTTCACTCTCACCATCTCCCGGCTGGAACCGGAGGACTTCGCC GTGTACTACTGCCAGCAGTACGGCAGCCCGCCTAGATTCACTTTCGGCCCC GGCACCAAAGTGGACATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACC CCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGT AGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGC GATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTT TCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTAC ATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGAC GGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGC GTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAAC CAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTG GACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAG AATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAA GCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCAC GACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCT CTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1980-D2		
BCMA_EBB-C1980-D2-aa **完全CAR**	8594	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKIPQTGTFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQRPGQAPRLLIY GASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSPSWTFG QGTRLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA CDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEE DGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDV LDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKG HDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1980-D2-nt	8616	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCGAAGTGCAGCTGCTGGAGTCCGGCGGTGGATTGGTGCAA CCGGGGGGATCGCTCAGACTGTCCTGTGCGGCGTCAGGCTTCACCTTCTCG AGCTACGCCATGTCATGGGTCAGACAGGCCCCTGGAAAGGGTCTGGAATGG GTGTCCGCCATTTCCGGGAGCGGGGGATCTACATACTACGCCGATAGCGTG

【１１０１】

【表２２－２７】

完全CAR		AAGGGCCGCTTCACCATTTCCCGGGACAACTCCAAGAACACTCTCTATCTG CAAATGAACTCCCTCCGCGCTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGCGCCAAA ATCCCTCAGACCGGCACCTTCGACTACTGGGGACAGGGGACTCTGGTCACC GTCAGCAGCGGTGGCGGAGGTTCGGGGGGAGGAGGAAGCGGCGGCGGAGGG TCCGAGATTGTGCTGACCCAGTCACCCGGCACTTTGTCCCTGTCGCCTGGA GAAAGGGCCACCCTTTCCTGCCGGGCATCCCAATCCGTGTCCTCCTCGTAC CTGGCCTGGTACCAGCAGAGGCCCGGACAGGCCCCACGGCTTCTGATCTAC GGAGCAAGCAGCCGCGCGACCGGTATCCCGGACCGGTTTTCGGGCTCGGGC TCAGGAACTGACTTCACCCTCACCATCTCCCGCCTGGAACCCGAAGATTTC GCTGTGTATTACTGCCAGCACTACGGCAGCTCCCCGTCCTGGACGTTCGGC CAGGGAACTCGGCTGGAGATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCC ACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCA TGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCC TGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTG CTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTG TACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAG GACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTG CGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAG AACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTG CTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGA AAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCA GAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGC CACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGAC GCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1978-A10		
BCMA_EBB-C1978-A10-aa 完全CAR	8595	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTMSRENDKNSVFL QMNSLRVEDTGVYYCARANYKRELRYYYGMDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSEIVMTQSPGTLSLSPGESATLSCRASQRVASNYLAWYQHKPGQA PSLLISGASSRATGVPDRFSGSGSGTDFTLAISRLEPEDSAVYYCQHYDSS PSWTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHT RGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPV QTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGR REEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGE RRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1978-A10-nt 完全CAR	8617	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCGAAGTGCAACTGGTGGAAACCGGTGGAGGACTCGTGCAG CCTGGCGGCAGCCTCCGGCTGAGCTGCGCCGCTTCGGGATTCACCTTTTCC TCCTACGCGATGTCTTGGGTCAGACAGGCCCCCGGAAAGGGGCTGGAATGG GTGTCAGCCATCTCCGGCTCCGGCGGATCAACGTACTACGCCGACTCCGTG AAAGGCCGGTTCACCATGTCGCGCGAGAATGACAAGAACTCCGTGTTCCTG CAAATGAACTCCCTGAGGGTGGAGGACACCGGAGTGTACTATTGTGCGCGC GCCAACTACAAGAGAGAGCTGCGGTACTACTACGGAATGGACGTCTGGGGA CAGGGAACTATGGTGACCGTGTCATCCGGTGGAGGGGGAAGCGGCGGTGGA GGCAGCGGGGGCGGGGGTTCAGAAATTGTCATGACCCAGTCCCCGGGAACT CTTTCCCTCTCCCCCGGGGAATCCGCGACTTTGTCCTGCCGGGCCAGCCAG CGCGTGGCCTCGAACTACCTCGCATGGTACCAGCATAAGCCAGGCCAAGCC CCTTCCCTGCTGATTTCCGGGGCTAGCAGCCGCGCCACTGGCGTGCCGGAT AGGTTCTCGGGAAGCGGCTCGGGTACCGATTTCACCCTGGCAATCTCGCGG

【１１０２】

【表２２－２８】

		CTGGAACCGGAGGATTCGGCCGTGTACTACTGCCAGCACTATGACTCATCC CCCTCCTGGACATTCGGACAGGGCACCAAGGTCGAGATCAAGACCACTACC CCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTG TCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACC CGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGT ACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGC GGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTG CAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAG GAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCA GCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGG AGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATG GGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTC CAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAA CGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCC ACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1978-D4		
BCMA_EBB-C1978-D4-aa **完全CAR**	8596	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFS SYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKALVGATGAFDIWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSLSSNFLAWYQQKPGQAPGLL IYGASNWATGTPDRFSGSGSGTDFTLTITRLEPEDFAVYYCQYYGTSPMYT FGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLD FACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQ EEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEY DVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRG KGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1978-D4-nt **完全CAR**	8618	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCGAAGTGCAGCTGCTCGAAACCGGTGGAGGGCTGGTGCAG CCAGGGGGCTCCCTGAGGCTTTCATGCGCCGCTAGCGGATTCTCCTTCTCC TCTTACGCCATGTCGTGGGTCCGCCAAGCCCCTGGAAAAGGCCTGGAATGG GTGTCCGCGATTTCCGGGAGCGGAGGTTCGACCTATTACGCCGACTCCGTG AAGGGCCGCTTTACCATCTCCCGGGATAACTCCAAGAACACTCTGTACCTC CAAATGAACTCGCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTATTACTGCGCGAAG GCGCTGGTCGGCGCGACTGGGGCATTCGACATCTGGGGACAGGGAACTCTT GTGACCGTGTCGAGCGGAGGCGGCGGCTCCGGCGGAGGAGGGAGCGGGGGC GGTGGTTCCGAAATCGTGTTGACTCAGTCCCCGGGAACCCTGAGCTTGTCA CCCGGGGAGCGGGCCACTCTCTCCTGTCGCGCCTCCCAATCGCTCTCATCC AATTTCCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGACAGGCCCCGGGCCTGCTC ATCTACGGCGCTTCAAACTGGGCAACGGGAACCCCTGATCGGTTCAGCGGA AGCGGATCGGGTACTGACTTTACCCTGACCATCACCAGACTGGAACCGGAG GACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGTACTACGGCACCTCCCCCATGTACACA TTCGGACAGGGTACCAAGGTCGAGATTAAGACCACTACCCCAGCACCGAGG CCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCG GAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGAC TTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTC CTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAG CTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAA GAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGC GAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAG

【１１０３】

【表２２－２９】

		GGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTAC GACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCG CGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAG ATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGC AAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACC TATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1980-A2		
BCMA_EBB-C1980-A2-aa **完全CAR**	8597	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCVLWFGEGFDPWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIVLTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQL LIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLT FGGGTKVDIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLD FACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQ EEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEY DVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRG KGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1980-A2-nt **完全CAR**	8619	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCGAAGTGCAGCTGCTTGAGAGCGGTGGAGGTCTGGTGCAG CCCGGGGGATCACTGCGCCTGTCCTGTGCCGCGTCCGGTTTCACTTTCTCC TCGTACGCCATGTCGTGGGTCAGACAGGCACCGGGAAAGGGACTGGAATGG GTGTCAGCCATTTCGGGTTCGGGGGGCAGCACCTACTACGCTGACTCCGTG AAGGGCCGGTTCACCATTTCCCGCGACAACTCCAAGAACACCTTGTACCTC CAAATGAACTCCCTGCGGGCCGAAGATACCGCCGTGTATTACTGCGTGCTG TGGTTCGGAGAGGGATTCGACCCGTGGGGACAAGGAACACTCGTGACTGTG TCATCCGGCGGAGGCGGCAGCGGTGGCGGCGGTTCCGGCGGCGGCGGATCT GACATCGTGTTGACCCAGTCCCCTCTGAGCCTGCCGGTCACTCCTGGCGAA CCAGCCAGCATCTCCTGCCGGTCGAGCCAGTCCCTCCTGCACTCCAATGGG TACAACTACCTCGATTGGTATCTGCAAAAGCCGGGCCAGAGCCCCCAGCTG CTGATCTACCTTGGGTCAAACCGCGCTTCCGGGGTGCCTGATAGATTCTCC GGGTCCGGGAGCGGAACCGACTTTACCCTGAAAATCTCGAGGGTGGAGGCC GAGGACGTCGGAGTGTACTACTGCATGCAGGCGCTCCAGACTCCCCTGACC TTCGGAGGAGGAACGAAGGTCGACATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGG CCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCG GAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGAC TTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTC CTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAG CTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAA GAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGC GAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAG GGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTAC GACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCG CGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAG ATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGC AAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACC TATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1981-C3		

【１１０４】

【表２２－３０】

BCMA_EBB-C1981-C3-aa **完全CAR**	8598	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKVGYDSSGYYRDYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYGTSSRATGISDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYG NSPPKFTFGPGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGA VHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFM RPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELN LGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1981-C3-nt **完全CAR**	8620	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCCAAGTGCAGCTCGTGGAGTCAGGCGGAGGACTGGTGCAG CCCGGGGGCTCCCTGAGACTTTCCTGCGCGGCATCGGGTTTTACCTTCTCC TCCTATGCTATGTCCTGGGTGCGCCAGGCCCCGGGAAAGGGACTGGAATGG GTGTCCGCAATCAGCGGTAGCGGGGGCTCAACATACTACGCCGACTCCGTC AAGGGTCGCTTCACTATTTCCCGGGACAACTCCAAGAATACCCTGTACCTC CAAATGAACAGCCTCAGGGCCGAGGATACTGCCGTGTACTACTGCGCCAAA GTCGGATACGATAGCTCCGGTTACTACCGGGACTACTACGGAATGGACGTG TGGGGACAGGGCACCACCGTGACCGTGTCAAGCGGCGGAGGCGGTTCAGGA GGGGGAGGCTCCGGCGGTGGAGGGTCCGAAATCGTCCTGACTCAGTCGCCT GGCACTCTGTCGTTGTCCCCGGGGGAGCGCGCTACCCTGTCGTGTCGGGCG TCGCAGTCCGTGTCGAGCTCCTACCTCGCGTGGTACCAGCAGAAGCCCGGA CAGGCCCCTAGACTTCTGATCTACGGCACTTCTTCACGCGCCACCGGGATC AGCGACAGGTTCAGCGGCTCCGGCTCCGGGACCGACTTCACCCTGACCATT AGCCGGCTGGAGCCTGAAGATTTCGCCGTGTATTACTGCCAACACTACGGA AACTCGCCGCCAAAGTTCACGTTCGGACCCGGAACCAAGCTGGAAATCAAG ACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCC CAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCC GTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCT CTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTAC TGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATG AGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCA GAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCA GATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAAT CTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGAC CCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTAC AACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATG AAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTC AGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCG CCTCGG
BCMA_EBB-C1978-G4		
BCMA_EBB-C1978-G4-aa **完全CAR**	8599	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKMGWSSGYLGAFDIWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVASSFLAWYQQKPGQAPR LLIYGASGRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGGSPR LTFGGGTKVDIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRG LDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQT TQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRRE

【１１０５】

【表２２－３１】

		EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR RGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1978-G4-nt **完全CAR**	8621	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCAC GCCGCTCGGCCCGAAGTCCAACTGGTGGAGTCCGGGGGAGGGCTCGTGCAG CCCGGAGGCAGCCTTCGGCTGTCGTGCGCCGCCTCCGGGTTCACGTTCTCA TCCTACGCGATGTCGTGGGTCAGACAGGCACCAGGAAAGGGACTGGAATGG GTGTCCGCCATTAGCGGCTCCGGCGGTAGCACCTACTATGCCGACTCAGTG AAGGGAAGGTTCACTATCTCCCGCGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTC CAAATGAACTCTCTGCGGGCCGAGGATACCGCGGTGTACTATTGCGCCAAG ATGGGTTGGTCCAGCGGATACTTGGGAGCCTTCGACATTTGGGGACAGGGC ACTACTGTGACCGTGTCCTCCGGGGGTGGCGGATCGGGAGGCGGCGGCTCG GGTGGAGGGGGTTCCGAAATCGTGTTGACCCAGTCACCGGGAACCCTCTCG CTGTCCCCGGGAGAACGGGCTACACTGTCATGTAGAGCGTCCCAGTCCGTG GCTTCCTCGTTCCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCGGGACAGGCACCCCGC CTGCTCATCTACGGAGCCAGCGGCCGGGCGACCGGCATCCCTGACCGCTTC TCCGGTTCCGGCTCGGGCACCGACTTTACTCTGACCATTAGCAGGCTTGAG CCCGAGGATTTTGCCGTGTACTACTGCCAACACTACGGGGGGAGCCCTCGC CTGACCTTCGGAGGCGGAACTAAGGTCGATATCAAAACCACTACCCCAGCA CCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTG CGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGT CTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGC GGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGG AAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACT ACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGC GGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTAC AAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAG GAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGG AAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAG GATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGA AGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAG GACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG

【１１０６】

一実施形態では、ＣＡＲ分子は、表２３もしくは国際公開第２０１６／０１４５６５号パンフレットの表１に提供されているか、または、そうでなければ、本明細書で記載される通りであるアミノ酸配列を含む（例えば、これらからなる）。一実施形態では、ＣＡＲ分子は、配列番号８５４９、配列番号８５５０、配列番号８５５１、配列番号８５５２、配列番号８５５３、配列番号８５５４、配列番号８５５５、配列番号８５５６、配列番号８５５７、配列番号８５５８、配列番号８５５９、配列番号８５６０、配列番号８５６１、配列番号８５６２、配列番号８５６３、配列番号８５７９、配列番号８５８０、配列番号８５８１、配列番号８５８２、配列番号８５８３、配列番号８５８４、配列番号８５８５、配列番号８５８６、配列番号８５８７、配列番号８５８８、配列番号８５８９、配列番号８５９０、配列番号８５９１、配列番号８５９２、配列番号８５９３、配列番号８５９４、配列番号８５９５、配列番号８５９６、または配列番号８５９９；のアミノ酸配列、または配列番号８５４９、配列番号８５５０、配列番号８５５１、配列番号８５５２、配列番号８５５３、配列番号８５５４、配列番号８５５５、配列番号８５５６、配列番号８５５７、配列番号８５５８、配列番号８５５９、配列番号８５６０、配列番号８５６１、配列番号８５６２、配列番号８５６３、配列番号８５７９、配列番号８５８０、配列番号８５８１、配列番号８５８２、配列番号８５８３、配列番号８５８４、配列番号８５８５、配列番号８５８６、配列番号８５８７、配列番号８５８８、配列番号８５８９、配列番号８５９０、配列番号８５９１、配列番号８５９２、配列番号８５９３、配列番号８５９４、配列番号８５９５、配列番号８５９６、配

列番号８５９７、配列番号８５９８、または配列番号８５９９；のアミノ酸配列の、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、１０、１５、２０、もしくは３０の修飾（例えば、置換、例えば、保存的置換）を有するが、６０、５０、もしくは４０を超える修飾（例えば、置換、例えば、保存的置換）は有さないアミノ酸配列、または配列番号８５４９、配列番号８５５０、配列番号８５５１、配列番号８５５２、配列番号８５５３、配列番号８５５４、配列番号８５５５、配列番号８５５６、配列番号８５５７、配列番号８５５８、配列番号８５５９、配列番号８５６０、配列番号８５６１、配列番号８５６２、配列番号８５６３、配列番号８５７９、配列番号８５８０、配列番号８５８１、配列番号８５８２、配列番号８５８３、配列番号８５８４、配列番号８５８５、配列番号８５８６、配列番号８５８７、配列番号８５８８、配列番号８５８９、配列番号８５９０、配列番号８５９１、配列番号８５９２、配列番号８５９３、配列番号８５９４、配列番号８５９５、配列番号８５９６、配列番号８５９７、配列番号８５９８、または配列番号８５９９のアミノ酸配列と、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％の同一性を有するアミノ酸配列を含む（例えば、これらからなる）。

【１１０７】

膜貫通ドメイン

膜貫通ドメインに関して、多様な実施形態では、ＣＡＲは、ＣＡＲの細胞外ドメインへと接合させた膜貫通ドメインを含むようにデザインすることができる。膜貫通ドメインは、膜貫通領域と隣接する、１または複数のさらなるアミノ酸、例えば、膜貫通部が導出されたタンパク質の細胞外領域と関連する、１もしくは複数のアミノ酸（例えば、細胞外領域の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０～１５までのアミノ酸）、および／または膜貫通タンパク質が導出されるタンパク質の細胞内領域と関連する、１もしくは複数のさらなるアミノ酸（例えば、細胞内領域の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０～１５までのアミノ酸）を含みうる。一態様では、膜貫通ドメインは、ＣＡＲの他のドメインのうちの１つと関連する膜貫通ドメインである、例えば、一実施形態では、膜貫通ドメインは、シグナル伝達ドメイン、共刺激性ドメイン、またはヒンジドメインが導出される、同じタンパク質に由来しうる。別の態様では、膜貫通ドメインは、ＣＡＲの他の任意のドメインが導出される、同じタンパク質から導出されない。一部の場合では、膜貫通ドメインは、表面膜タンパク質が同じであるかまたは異なる膜貫通ドメインへの、このようなドメインの結合を回避するように、例えば、受容体複合体の他のメンバーとの相互作用を最小化するように、アミノ酸置換により選択または修飾することができる。一態様では、膜貫通ドメインは、ＣＡＲ発現細胞の細胞表面上の、別のＣＡＲとのホモ二量体化が可能である。異なる態様では、膜貫通ドメインのアミノ酸配列は、同じＣＡＲ発現細胞内に存在する、天然の結合パートナーの結合性ドメインとの相互作用を最小化するように修飾または置換することができる。

【１１０８】

膜貫通ドメインは、天然供給源から導出される場合もあり、組換え供給源から導出される場合もある。供給源が天然である場合、ドメインは、任意の膜結合性タンパク質または膜貫通タンパク質から導出されうる。一態様では、膜貫通ドメインは、ＣＡＲが標的に結合した場合はいつでも、細胞内ドメインへとシグナル伝達することが可能である。本発明において特に有用な膜貫通ドメインは、例えば、Ｔ細胞受容体のアルファ鎖、ベータ鎖、またはゼータ鎖、ＣＤ２８、ＣＤ２７、ＣＤ３イプシロン、ＣＤ４５、ＣＤ４、ＣＤ５、ＣＤ８、ＣＤ９、ＣＤ１６、ＣＤ２２、ＣＤ３３、ＣＤ３７、ＣＤ６４、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ１３４、ＣＤ１３７、ＣＤ１５４のうちの、少なくとも膜貫通領域を含みうる。一部の実施形態では、膜貫通ドメインは、例えば、ＫＩＲＤＳ２、ＯＸ４０、ＣＤ２、ＣＤ２７、ＬＦＡ－１（ＣＤ１１ａ、ＣＤ１８）、ＩＣＯＳ（ＣＤ２７８）、４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）、ＧＩＴＲ、ＣＤ４０、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ（ＬＩＧＨＴＲ）、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０（ＫＬＲＦ１）、ＮＫｐ４４、ＮＫｐ３０、ＮＫｐ４６、ＣＤ１６０、ＣＤ１９、ＩＬ２Ｒベータ、ＩＬ２Ｒガンマ、ＩＬ７Ｒ α、ＩＴＧＡ１、ＶＬＡ１、ＣＤ４９ａ、ＩＴＧＡ４、ＩＡ４、ＣＤ４９Ｄ、ＩＴＧＡ６、ＶＬＡ－６、ＣＤ４９ｆ、

ＩＴＧＡＤ、ＣＤ１１ｄ、ＩＴＧＡＥ、ＣＤ１０３、ＩＴＧＡＬ、ＣＤ１１ａ、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＡＭ、ＣＤ１１ｂ、ＩＴＧＡＸ、ＣＤ１１ｃ、ＩＴＧＢ１、ＣＤ２９、ＩＴＧＢ２、ＣＤ１８、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＢ７、ＴＮＦＲ２、ＤＮＡＭ１（ＣＤ２２６）、ＳＬＡＭＦ４（ＣＤ２４４、２Ｂ４）、ＣＤ８４、ＣＤ９６（Ｔａｃｔｉｌｅ）、ＣＥＡＣＡＭ１、ＣＲＴＡＭ、Ｌｙ９（ＣＤ２２９）、ＣＤ１６０（ＢＹ５５）、ＰＳＧＬ１、ＣＤ１００（ＳＥＭＡ４Ｄ）、ＳＬＡＭＦ６（ＮＴＢ－Ａ、Ｌｙ１０８）、ＳＬＡＭ（ＳＬＡＭＦ１、ＣＤ１５０、ＩＰＯ－３）、ＢＬＡＭＥ（ＳＬＡＭＦ８）、ＳＥＬＰＬＧ（ＣＤ１６２）、ＬＴＢＲ、ＰＡＧ／Ｃｂｐ、ＮＫＧ２Ｄ、ＮＫＧ２Ｃのうちの、少なくとも膜貫通領域を含みうる。

【１１０９】

一部の場合には、膜貫通ドメインを、ヒンジ、例えば、ヒトタンパク質に由来するヒンジを介して、ＣＡＲ、例えば、ＣＡＲの抗原結合性ドメインの細胞外領域へと接合させることができる。例えば、一実施形態では、ヒンジは、ヒトＩｇ（免疫グロブリン）ヒンジ（例えば、ＩｇＧ４のヒンジ、ＩｇＤのヒンジ）の場合もあり、ＧＳリンカー（例えば、本明細書で記載されるＧＳリンカー）の場合もあり、ＫＩＲ２ＤＳ２ヒンジの場合もあり、ＣＤ８ａヒンジの場合もある。一実施形態では、ヒンジまたはスペーサーは、配列番号６６４２のアミノ酸配列を含む（例えば、これからなる）。一態様では、膜貫通ドメインは、配列番号６６４４の膜貫通ドメインを含む（例えば、これからなる）。

【１１１０】

ある特定の実施形態では、コードされる膜貫通ドメインは、配列番号６６４４のアミノ酸配列の、少なくとも１つ、２つ、もしくは３つの修飾を有するが、２０、１０、もしくは５を超える修飾は有さない、ＣＤ８膜貫通ドメインのアミノ酸配列、または配列番号６６４４のアミノ酸配列に対する、９５～９９％の同一性を伴う配列を含む。一実施形態では、コードされる膜貫通ドメインは、配列番号６６４４の配列を含む。

【１１１１】

他の実施形態では、ＣＡＲをコードする核酸分子は、ＣＤ８膜貫通ドメインのヌクレオチド配列であって、例えば、配列番号６６４５の配列、またはこれに対して９５～９９％の同一性を伴う配列を含むヌクレオチド配列を含む。

【１１１２】

ある特定の実施形態では、コードされる抗原結合性ドメインを、ヒンジ領域によって、膜貫通ドメインに接続させる。一実施形態では、コードされるヒンジ領域は、ＣＤ８ヒンジのアミノ酸配列、例えば、配列番号６６４２；もしくはＩｇＧ４ヒンジのアミノ酸配列、例えば、配列番号６６３０、または配列番号６６４２もしくは６６３０に対して９５～９９％の同一性を伴う配列を含む。他の実施形態では、ヒンジ領域をコードする核酸配列は、それぞれ、ＣＤ８ヒンジもしくはＩｇＧ４ヒンジに対応する、配列番号６６４３もしくは配列番号６６３１の配列、または配列番号６６４３もしくは６６３１に対して９５～９９％の同一性を伴う配列を含む。

【１１１３】

一態様では、ヒンジまたはスペーサーは、ＩｇＧ４のヒンジを含む。例えば、一実施形態では、ヒンジまたはスペーサーは、アミノ酸配列

【１１１４】

【化３０】

ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV
DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKM (配列番号6630).

のヒンジを含む。一部の実施形態では、ヒンジまたはスペーサーは、

【１１１５】

【化３１】

GAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGCCCCCCTTGCCCTGCCCCCGAGTTCCTGGGCGGACCCAG
CGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAGGTGA
CCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGAC
GGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAGGAGCAGTTCAATAGCACCTACC
GGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAATACAAGTG
TAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCAGCAGCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGC
CAGCCTCGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCCAAGAGGAGATGACCAAGAACC
AGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG
AGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCA
GCTTCTTCCTGTACAGCCGGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAGGGCAACGTCTTT
AGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTC
CCTGGGCAAGATG (配列番号 6631).

のヌクレオチド配列によりコードされるヒンジを含む。

【１１１６】

一態様では、ヒンジまたはスペーサーは、ＩｇＤのヒンジを含む。例えば、一実施形態では、ヒンジまたはスペーサーは、アミノ酸配列

【１１１７】

【化３２】

RWPESPKAQASSVPTAQPQAEGSLAKATTAPATTRNTGRGGEEKKKEKEKEEQEERETKTPECP
SHTQPLGVYLLTPAVQDLWLRDKATFTCFVVGSDLKDAHLTWEVAGKVPTGGVEEGLLERHSN
GSQSQHSRLTLPRSLWNAGTSVTCTLNHPSLPPQRLMALREPAAQAPVKLSLNLLASSDPPEAAS
WLLCEVSGFSPPNILLMWLEDQREVNTSGFAPARPPPQPGSTTFWAWSVLRVPAPPSPQPATYTC
VVSHEDSRTLLNASRSLEVSYVTDH (配列番号 6632).

のヒンジを含む。一部の実施形態では、ヒンジまたはスペーサーは、

【１１１８】

【化３３】

AGGTGGCCCGAAAGTCCCAAGGCCCAGGCATCTAGTGTTCCTACTGCACAGCCCCAGGCAG
AAGGCAGCCTAGCCAAAGCTACTACTGCACCTGCCACTACGCGCAATACTGGCCGTGGCGG
GGAGGAGAAGAAAAAGGAGAAAGAGAAAGAAGAACAGGAAGAGAGGGAGACCAAGACCC
CTGAATGTCCATCCCATACCCAGCCGCTGGGCGTCTATCTCTTGACTCCCGCAGTACAGGAC
TTGTGGCTTAGAGATAAGGCCACCTTTACATGTTTCGTCGTGGGCTCTGACCTGAAGGATGC
CCATTTGACTTGGGAGGTTGCCGGAAAGGTACCCACAGGGGGGGTTGAGGAAGGGTTGCTG
GAGCGCCATTCCAATGGCTCTCAGAGCCAGCACTCAAGACTCACCCTTCCGAGATCCCTGTG
GAACGCCGGGACCTCTGTCACATGTACTCTAAATCATCCTAGCCTGCCCCCACAGCGTCTGA
TGGCCCTTAGAGAGCCAGCCGCCCAGGCACCAGTTAAGCTTAGCCTGAATCTGCTCGCCAGT
AGTGATCCCCCAGAGGCCGCCAGCTGGCTCTTATGCGAAGTGTCCGGCTTTAGCCCGCCCAA
CATCTTGCTCATGTGGCTGGAGGACCAGCGAGAAGTGAACACCAGCGGCTTCGCTCCAGCCC
GGCCCCCACCCCAGCCGGGTTCTACCACATTCTGGGCCTGGAGTGTCTTAAGGGTCCCAGCA
CCACCTAGCCCCCAGCCAGCCACATACACCTGTGTTGTGTCCCATGAAGATAGCAGGACCCT
GCTAAATGCTTCTAGGAGTCTGGAGGTTTCCTACGTGACTGACCATT (配列番号6633).

のヌクレオチド配列によりコードされるヒンジを含む。

【１１１９】

一態様では、膜貫通ドメインは、組換えであることが可能であり、この場合、膜貫通ドメインは、ロイシンおよびバリンなど、主に、疎水性残基を含むであろう。一態様では、フェニルアラニン、トリプトファン、およびバリンのトリプレットを、組換え膜貫通ドメインの各末端において見出すことができる。

【１１２０】

任意選択で、短鎖オリゴペプチドリンカーまたはポリペプチドリンカー、２～１０アミノ酸の間の長さは、ＣＡＲの膜貫通ドメインと、細胞質領域との間の連結を形成しうる。グリシン－セリンダブレットは特に、適するリンカーをもたらす。例えば、一態様では、リンカーは、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ（配列番号６６３４）のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、リンカーは、ＧＧＴＧＧＣＧＧＡＧＧＴＴＣＴＧＧＡＧＧＴＧＧＡＧＧＴＴＣＣ（配列番号６６３５）のヌクレオチド配列によりコードされる。

【１１２１】

一態様では、ヒンジまたはスペーサーは、ＫＩＲ２ＤＳ２ヒンジを含む。

【１１２２】

シグナル伝達ドメイン

細胞内シグナル伝達ドメインを有する、本発明の複数の実施形態では、このようなドメインは、例えば、一次シグナル伝達ドメイン、および／または共刺激性シグナル伝達ドメインのうちの１または複数を含有しうる。一部の実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、一次シグナル伝達ドメインをコードする配列を含む。一部の実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、共刺激性シグナル伝達ドメインを含む。一部の実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、一次シグナル伝達ドメインと、共刺激性シグナル伝達ドメインとを含む。

【１１２３】

本発明のＣＡＲの細胞質部分内の細胞内シグナル伝達配列は、互いに、ランダムな順序で連結することもでき、指定された順序で連結することもできる。任意選択で、例えば、２～１０アミノ酸の間（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０アミノ酸）の長さの、短鎖オリゴペプチドリンカーまたはポリペプチドリンカーは、細胞内シグナル伝達配列の間の連結を形成しうる。一実施形態では、グリシン－セリンダブレットを、

適するリンカーとして使用することができる。一実施形態では、単一のアミノ酸、例えば、アラニン、グリシンを、適するリンカーとして使用することができる。

【１１２４】

一態様では、細胞内シグナル伝達ドメインを、２つまたはこれを超える、例えば、２つ、３つ、４つ、５つ、またはこれを超える共刺激性シグナル伝達ドメインを含むようにデザインする。ある実施形態では、２つまたはこれを超える、例えば、２つ、３つ、４つ、５つ、またはこれを超える共刺激性シグナル伝達ドメインを、リンカー分子、例えば、本明細書で記載されるリンカー分子で隔てる。一実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、２つの共刺激性シグナル伝達ドメインを含む。一部の実施形態では、リンカー分子は、グリシン残基である。一部の実施形態では、リンカーは、アラニン残基である。

【１１２５】

一次シグナル伝達ドメイン

一次シグナル伝達ドメインは、ＴＣＲ複合体の一次活性化を、刺激的または阻害的な形で調節する。刺激的な様態で作用する細胞内一次シグナル伝達ドメインは、免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフまたはＩＴＡＭとして公知のシグナル伝達モチーフを含有しうる。

【１１２６】

本発明で特に有用な、ＩＴＡＭを含有する細胞内一次シグナル伝達ドメインの例は、ＣＤ３ゼータ、一般的ＦｃＲガンマ（ＦＣＥＲ１Ｇ）、ＦｃガンマＲＩＩａ、ＦｃＲベータ（ＦｃイプシロンＲ１ｂ）、ＣＤ３ガンマ、ＣＤ３デルタ、ＣＤ３イプシロン、ＣＤ７９ａ、ＣＤ７９ｂ、ＤＡＰ１０、およびＤＡＰ１２の細胞内一次シグナル伝達ドメインを含む。一実施形態では、本発明のＣＡＲは、細胞内シグナル伝達ドメイン、例えば、ＣＤ３ゼータの一次シグナル伝達ドメインを含む。

【１１２７】

一実施形態では、コードされる一次シグナル伝達ドメインは、機能的なＣＤ３ゼータシグナル伝達ドメインを含む。コードされるＣＤ３ゼータ一次シグナル伝達ドメインは、配列番号６６４８、または配列番号６６５０のアミノ酸配列の、少なくとも１つ、２つ、もしくは３つの修飾を有するが、２０、１０もしくは５を超える修飾は有さないアミノ酸配列、または配列番号６６４８、または配列番号６６５０のアミノ酸配列に対する、９５～９９％の同一性を伴う配列を含みうる。一部の実施形態では、コードされる一次シグナル伝達ドメインは、配列番号６６４８または配列番号６６５０の配列を含む。他の実施形態では、一次シグナル伝達ドメインをコードする核酸配列は、配列番号６６４９または配列番号６６５１の配列、またはこれに対して９５～９９％の同一性を伴う配列を含む。

【１１２８】

共刺激性シグナル伝達ドメイン

一部の実施形態では、コードされる細胞内シグナル伝達ドメインは、共刺激性シグナル伝達ドメインを含む。例えば、細胞内シグナル伝達ドメインは、一次シグナル伝達ドメインと、共刺激性シグナル伝達ドメインとを含みうる。一部の実施形態では、コードされる共刺激性シグナル伝達ドメインは、ＣＤ２７、ＣＤ２８、４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）、ＯＸ４０、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＰＤ－１、ＩＣＯＳ、リンパ球機能関連抗原１（ＬＦＡ－１）、ＣＤ２、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、Ｂ７－Ｈ３、ＣＤ８３と特異的に結合するリガンド、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、ＧＩＴＲ、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ（ＬＩＧＨＴＲ）、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０（ＫＬＲＦ１）、ＣＤ１６０、ＣＤ１９、ＣＤ４、ＣＤ８アルファ、ＣＤ８ベータ、ＩＬ２Ｒベータ、ＩＬ２Ｒガンマ、ＩＬ７Ｒアルファ、ＩＴＧＡ４、ＶＬＡ１、ＣＤ４９ａ、ＩＴＧＡ４、ＩＡ４、ＣＤ４９Ｄ、ＩＴＧＡ６、ＶＬＡ－６、ＣＤ４９ｆ、ＩＴＧＡＤ、ＣＤ１１ｄ、ＩＴＧＡＥ、ＣＤ１０３、ＩＴＧＡＬ、ＣＤ１１ａ、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＡＭ、ＣＤ１１ｂ、ＩＴＧＡＸ、ＣＤ１１ｃ、ＩＴＧＢ１、ＣＤ２９、ＩＴＧＢ２、ＣＤ１８、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＢ７、ＴＮＦＲ２、ＴＲＡＮＣＥ／ＲＡＮＫＬ、ＤＮＡＭ１（ＣＤ２２６）、ＳＬＡＭＦ４（ＣＤ２４４、２Ｂ４）、ＣＤ８４、ＣＤ９６（Ｔａｃｔｉｌｅ）、ＣＥＡＣＡＭ１、ＣＲＴＡＭ、Ｌｙ９（ＣＤ２２９

）、ＣＤ１６０（ＢＹ５５）、ＰＳＧＬ１、ＣＤ１００（ＳＥＭＡ４Ｄ）、ＣＤ６９、ＳＬＡＭＦ６（ＮＴＢ－Ａ、Ｌｙ１０８）、ＳＬＡＭ（ＳＬＡＭＦ１、ＣＤ１５０、ＩＰＯ－３）、ＢＬＡＭＥ（ＳＬＡＭＦ８）、ＳＥＬＰＬＧ（ＣＤ１６２）、ＬＴＢＲ、ＬＡＴ、ＧＡＤＳ、ＳＬＰ－７６、ＰＡＧ／Ｃｂｐ、ＮＫｐ４４、ＮＫｐ３０、ＮＫｐ４６、またはＮＫＧ２Ｄのうちの１または複数から選択されるタンパク質の機能的シグナル伝達ドメインを含む。

【１１２９】

ある特定の実施形態では、コードされる共刺激性シグナル伝達ドメインは、配列番号６６４６、または配列番号６６３６のアミノ酸配列の、少なくとも１つ、２つ、もしくは３つの修飾を有するが、２０、１０、もしくは５を超える修飾は有さないアミノ酸配列、または配列番号６６４６、または配列番号６６３６のアミノ酸配列に対する、９５～９９％の同一性を伴う配列を含む。一実施形態では、コードされる共刺激性シグナル伝達ドメインは、配列番号６６４６、または配列番号６６３６の配列を含む。他の実施形態では、共刺激性シグナル伝達ドメインをコードする核酸配列は、配列番号６６４７、または配列番号６６３７の配列、またはこれに対して９５～９９％の同一性を伴う配列を含む。

【１１３０】

他の実施形態では、コードされる細胞内ドメインは、配列番号６６４６または配列番号６６３６の配列、および配列番号６６４８または配列番号６６５０の配列を含み、この場合、細胞内シグナル伝達ドメインを含む配列は、単一のポリペプチド鎖と同じフレーム内で発現する。

【１１３１】

ある特定の実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインをコードする核酸配列は、配列番号６６４７もしくは配列番号６６３７の配列、またはこれに対して９５～９９％の同一性を伴う配列と、配列番号６６４９もしくは配列番号６６５１の配列、またはこれに対して９５～９９％の同一性を伴う配列とを含む。

【１１３２】

一部の実施形態では、核酸分子は、リーダー配列をさらにコードする。一実施形態では、リーダー配列は、配列番号６６４０の配列を含む。

【１１３３】

一態様では、細胞内シグナル伝達ドメインを、ＣＤ３ゼータのシグナル伝達ドメインと、ＣＤ２８のシグナル伝達ドメインとを含むようにデザインする。一態様では、細胞内シグナル伝達ドメインを、ＣＤ３ゼータのシグナル伝達ドメインと、４－１ＢＢのシグナル伝達ドメインとを含むようにデザインする。一態様では、４－１ＢＢシグナル伝達ドメインは、配列番号６６４６のシグナル伝達ドメインである。一態様では、ＣＤ３ゼータのシグナル伝達ドメインは、配列番号６６４８のシグナル伝達ドメインである。

【１１３４】

一態様では、細胞内シグナル伝達ドメインを、ＣＤ３ゼータのシグナル伝達ドメインと、ＣＤ２７のシグナル伝達ドメインとを含むようにデザインする。一態様では、ＣＤ２７のシグナル伝達ドメインは、ＱＲＲＫＹＲＳＮＫＧＥＳＰＶＥＰＡＥＰＣＲＹＳＣＰＲＥＥＧＳＴＩＰＩＱＥＤＹＲＫＰＥＰＡＣＳＰ（配列番号６６３６）のアミノ酸配列を含む。一態様では、ＣＤ２７のシグナル伝達ドメインは、ＡＧＧＡＧＴＡＡＧＡＧＧＡＧＣＡＧＧＣＴＣＣＴＧＣＡＣＡＧＴＧＡＣＴＡＣＡＴＧＡＡＣＡＴＧＡＣＴＣＣＣＣＧＣＣＧＣＣＣＣＧＧＧＣＣＣＡＣＣＣＧＣＡＡＧＣＡＴＴＡＣＣＡＧＣＣＣＴＡＴＧＣＣＣＣＡＣＣＡＣＧＣＧＡＣＴＴＣＧＣＡＧＣＣＴＡＴＣＧＣＴＣＣ（配列番号６６３７）の核酸配列によりコードされる。

【１１３５】

ベクター

別の態様では、本発明は、本明細書で記載される、ＣＡＲをコードする核酸配列を含むベクターに関する。一実施形態では、ベクターは、ＤＮＡベクター、ＲＮＡベクター、プラスミド、レンチウイルスベクター、アデノウイルスベクター、またはレトロウイルスベ

クターから選択される。一実施形態では、ベクターは、レンチウイルスベクターである。とりわけ、これらのベクターまたはそれらの部分を使用して、本明細書で記載されるＣＲＩＳＰＲ系を伴う使用のための、本明細書で記載される鋳型核酸を創出することができる。代替的に、ベクターを使用して、核酸を、ＣＲＩＳＰＲ系と独立に、細胞、例えば、免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞、例えば、同種異系Ｔ細胞へと直接送達することもできる。

【１１３６】

本発明はまた、本発明のＤＮＡを挿入したベクターも提供する。レンチウイルスなどのレトロウイルスから導出されるベクターは、トランス遺伝子の、長期にわたる、安定的な組込みと、娘細胞内のその繁殖を可能とするので、長期にわたる遺伝子移入を達成するのに適するツールである。レンチウイルスベクターは、それらが、肝細胞などの非増殖性細胞に形質導入しうるという点で、マウス白血病ウイルスなどの腫瘍レトロウイルスから導出されるベクターを上回る、さらなる利点も有する。それらはまた、低免疫原性という、さらなる利点も有する。レトロウイルスベクターはまた、例えば、ガンマレトロウイルスベクターでもありうる。ガンマレトロウイルスベクターは、例えば、プロモーター、パッケージングシグナル（ψ）、プライマー結合性部位（ＰＢＳ）、１または複数の（例えば、２つの）長鎖末端反復配列（ＬＴＲ）、および目的のトランス遺伝子、例えば、ＣＡＲをコードする遺伝子を含みうる。ガンマレトロウイルスベクターは、ｇａｇ、ｐｏｌ、およびｅｎｖなど、ウイルスの構造遺伝子を欠く場合がある。例示的なガンマレトロウイルスベクターは、マウス白血病ウイルス（ＭＬＶ）、脾臓フォーカス形成ウイルス（ＳＦＦＶ）、および骨髄増殖性肉腫ウイルス（ＭＰＳＶ）、ならびにこれらから導出されるベクターを含む。他のガンマレトロウイルスベクターについては、例えば、Tobias Maetzig et al., “Gammaretroviral Vectors: Biology, Technology and Application” Viruses. 2011 Jun; 3(6): 677-713において記載されている。

【１１３７】

別の実施形態では、所望される本発明のＣＡＲをコードする核酸を含むベクターは、アデノウイルスベクター（Ａ５／３５）である。別の実施形態では、ＣＡＲをコードする核酸の発現は、スリーピングビューティー、ＣＲＩＳＰＲ、ＣＡＳ９、および亜鉛フィンガーヌクレアーゼなどのトランスポゾンを使用して達することができる。参照により本明細書に組み込まれる、下記June et al. 2009Nature Reviews Immunology 9.10: 704-716を参照されたい。

【１１３８】

核酸は、多数種類のベクターへとクローニングすることができる。例えば、核酸は、プラスミド、ファージミド、ファージ誘導体、動物ウイルス、およびコスミドを含むがこれらに限定されないベクターへとクローニングすることができる。特に目的のベクターは、発現ベクター、複製ベクター、プローブ作出ベクター、およびシーケンシングベクターを含む。

【１１３９】

本明細書では、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ転写されたＲＮＡ　ＣＡＲを産生するための方法が開示される。本発明はまた、ＣＡＲをコードするＲＮＡ構築物であって、細胞へと直接トランスフェクトされうるＲＮＡ構築物も含む。トランスフェクションにおける使用のためのｍＲＮＡを作出するための方法は、３’非翻訳配列および５’非翻訳配列（「ＵＴＲ」）、５’キャップおよび／または内部リボソーム侵入部位（ＩＲＥＳ）、発現させる核酸、およびポリＡテールを含有する構築物であって、典型的に、５０～２０００塩基の長さ（配列番号６６３８）の構築物を産生するように、特別にデザインされたプライマー鋳型のｉｎ　ｖｉｔｒｏ転写（ＩＶＴ）に続くポリＡ付加を伴いうる。このようにして産生されたＲＮＡは、異なる種類の細胞に、効率的にトランスフェクトしうる。一態様では、鋳型は、ＣＡＲの配列を含む。

【１１４０】

ウイルス以外の送達法

一部の態様では、ウイルス以外の方法を使用して、本明細書で記載される、ＣＡＲをコードする核酸を、細胞または組織または対象へと送達することができる。

【１１４１】

一部の実施形態では、ウイルス以外の方法は、トランスポゾン（また、転移性エレメントとも呼ばれる）の使用を含む。一部の実施形態では、トランスポゾンは、自身を、ゲノム内の位置へと挿入しうるＤＮＡの小片、例えば、自己複製およびそのコピーの、ゲノムへの挿入が可能な、ＤＮＡの小片、または長い核酸からスプライシングし、ゲノム内の別の場所へと挿入しうる、ＤＮＡの小片である。例えば、トランスポゾンは、転移のための遺伝子を挟む逆位リピートから作製されるＤＮＡ配列を含む。

【１１４２】

一部の実施形態では、ＳＢＴＳを使用する遺伝子挿入と、ヌクレアーゼ（例えば、亜鉛フィンガーヌクレアーゼ（ＺＦＮ）、転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ（ＴＡＬＥＮ）、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系、または操作メガヌクレアーゼ再操作ホーミングエンドヌクレアーゼ）を使用する遺伝子編集との組合せを使用することにより、細胞、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲを発現するＴ細胞またはＮＫ細胞を作出する。

【１１４３】

一部の実施形態では、本発明の細胞、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞、例えば、本明細書で記載される、例えば、同種異系Ｔ細胞（例えば、本明細書で記載されるＣＡＲを発現する）は、細胞を、（ａ）例えば、本明細書で記載される、１または複数のｇＲＮＡ分子と、１または複数のＣａｓ分子、例えば、本明細書で記載される、例えば、Ｃａｓ９分子とを含む組成物、および（ｂ）例えば、本明細書で記載されるＣＡＲをコードする配列を含む核酸（本明細書で記載される鋳型核酸分子など）と接触させることにより作出する。理論に束縛されずに、上記（ａ）の前記組成物は、ｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインによりターゲティングされるゲノムＤＮＡにおいて、またはその近傍において、切断を誘導し、（ｂ）の核酸は、組み込まれたら、コードされるＣＡＲ分子が発現するように、例えば、前記切断において、またはその近傍において、ゲノムへと、部分的にまたは完全に組み込まれるであろう。複数の実施形態では、ＣＡＲの発現は、ゲノムに対して内因性のプロモーターまたは他の調節エレメント（例えば、（ｂ）の核酸が挿入された遺伝子からの発現を制御するプロモーター）により制御する。他の実施形態では、（ｂ）の核酸は、組み込まれたら、ＣＡＲの発現が、このプロモーター、および／または他の調節エレメントにより制御されるように、ＣＡＲをコードする配列に作動可能に連結した、例えば、本明細書で記載されるプロモーター、および／または他の調節エレメント、例えば、ＥＦ１アルファプロモーターをさらに含む。例えば、本明細書で記載されるＣＡＲをコードする核酸配列の組込みを方向付ける、例えば、本明細書で記載されるＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９系の使用に関する、本発明のさらなる特色については、本出願の別の箇所、例えば、遺伝子挿入および相同組換えに関する節において記載されている。複数の実施形態では、上記のａ）の組成物は、１または複数のｇＲＮＡ分子を含むＲＮＰを含む組成物である。複数の実施形態では、固有の標的配列をターゲティングするｇＲＮＡを含むＲＮＰを、細胞へと、同時に、例えば、１または複数のｇＲＮＡを含むＲＮＰの混合物として導入する。複数の実施形態では、固有の標的配列をターゲティングするｇＲＮＡを含むＲＮＰを、細胞へと、逐次的に導入する。

【１１４４】

一部の実施形態では、ウイルス以外の送達法の使用は、細胞、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞の再プログラム化と、細胞の、対象への直接的な注入とを可能とする。非ウイルスベクターの利点は、患者集団に見合うのに要求される、十分な量を産生することの容易さおよび比較的低廉な費用、保存時の安定性、ならびに免疫原性の欠如を含むがこれらに限定されない。

【１１４５】

阻害性ドメイン

ある実施形態では、ベクターは、ＣＡＲ、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲをコー

ドする核酸配列と、ｉｎｈＫＩＲの細胞質ドメイン；膜貫通ドメイン、例えば、ＫＩＲ膜貫通ドメイン；および阻害性細胞質ドメイン、例えば、ＩＴＩＭドメイン、例えば、ｉｎｈＫＩＲＩＴＩＭドメインを含む阻害性分子をコードする核酸配列とを含む。ある実施形態では、阻害性分子は、自然発生のｉｎｈＫＩＲ、または自然発生のｉｎｈＫＩＲとの、少なくとも５０、６０、７０、８０、８５、９０、９５、または９９％の相同性を共有するか、もしくはこれと１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、または２０以下の残基だけ異なる配列である。

【１１４６】

ある実施形態では、阻害性分子をコードする核酸配列は、ＳＬＡＭファミリーの細胞質ドメイン；膜貫通ドメイン、例えば、ＳＬＡＭファミリーの膜貫通ドメイン；および阻害性細胞質ドメイン、例えば、ＳＬＡＭファミリードメイン、例えば、ＳＬＡＭファミリーＩＴＩＭドメインを含む。ある実施形態では、阻害性分子は、自然発生のＳＬＡＭファミリーメンバー、または自然発生のＳＬＡＭファミリーメンバーとの、少なくとも５０、６０、７０、８０、８５、９０、９５、または９９％の相同性を共有するか、もしくはこれと１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、または２０以下の残基だけ異なる配列である。

【１１４７】

一実施形態では、ベクターは、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ転写ベクター、例えば、本明細書で記載される核酸分子のＲＮＡを転写するベクターである。一実施形態では、ベクター内の核酸配列は、ポリ（Ａ）テール、例えば、ポリＡテールをさらに含む。一実施形態では、ベクター内の核酸配列は、３’ＵＴＲ、例えば、ヒトベーターグロブリンから導出される３’ＵＴＲの、少なくとも１つのリピートを含む、例えば、本明細書で記載される３’ＵＴＲをさらに含む。一実施形態では、ベクター内の核酸配列は、プロモーター、例えば、Ｔ２Ａプロモーターをさらに含む。

【１１４８】

プロモーター

一実施形態では、ベクターは、プロモーターをさらに含む。一部の実施形態では、プロモーターは、ＥＦ－１プロモーター、ＣＭＶ　ＩＥ遺伝子プロモーター、ＥＦ－１αプロモーター、ユビキチンＣプロモーター、またはホスホグリセリン酸キナーゼ（ＰＧＫ）プロモーターから選択される。一実施形態では、プロモーターは、ＥＦ－１プロモーターである。一実施形態では、ＥＦ－１プロモーターは、配列番号６６３９の配列を含む。

【１１４９】

ＣＡＲを発現するための宿主細胞

上記で言及した通り、一部の態様では、本発明は、本明細書で記載される核酸分子、ＣＡＲポリペプチド分子、またはベクターを含む細胞、例えば、免疫エフェクター細胞（例えば、細胞集団、例えば、免疫エフェクター細胞の集団）に関する。

【１１５０】

本開示のある特定の態様では、免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞は、Ｆｉｃｏｌｌ（商標）分離法など、当業者に公知の、任意の数の技法を使用して対象から回収された、単位量の血液から得ることができる。好ましい一態様では、個体の循環血液に由来する細胞を、アフェレーシスにより得る。アフェレーシス産物は典型的に、Ｔ細胞、単球、顆粒球、Ｂ細胞、他の有核白血球、赤血球、および血小板を含むリンパ球を含有する。一態様では、アフェレーシスにより回収された細胞を洗浄して、血漿画分を除去し、任意選択で、細胞を、その後の加工ステップに適切な緩衝液中または培地中に入れることができる。一実施形態では、細胞を、リン酸緩衝生理食塩液（ＰＢＳ）で洗浄する。代替的な実施形態では、洗浄液は、カルシウムを欠き、マグネシウムを欠く場合もあり、全てではないにせよ、多くの二価カチオンを欠く場合もある。

【１１５１】

カルシウムの非存在下における初期の活性化ステップは、活性化の拡大をもたらしうる。当業者がたやすく察知する通り、洗浄ステップは、製造元の指示書に従い、半自動式「

フロースルー」型遠心分離機（例えば、Ｃｏｂｅ　２９９１　ｃｅｌｌ　ｐｒｏｃｅｓｓｏｒ；Ｂａｘｔｅｒ　ＣｙｔｏＭａｔｅ；またはＨａｅｍｏｎｅｔｉｃｓ　Ｃｅｌｌ　Ｓａｖｅｒ　５）を使用することによるなど、当業者に公知の方法により達することができる。洗浄後、細胞を、例えば、Ｃａ非含有ＰＢＳ、Ｍｇ非含有ＰＢＳ、ＰｌａｓｍａＬｙｔｅ　Ａ、または緩衝液を伴うかもしくは伴わない、他の生理食塩液溶液など、様々な生体適合性緩衝液中に再懸濁させることができる。代替的に、アフェレーシス試料の、所望されない成分を除去し、細胞を、培養培地中に直接再懸濁させることもできる。

【１１５２】

本出願の方法は、５％またはこれ未満、例えば、２％のヒトＡＢ血清を含む培養培地条件を活用することが可能であり、公知の培養培地条件および培養組成物、例えば、Smith et al., “Ex vivo expansion of human T cells for adoptive immunotherapy using the novel Xeno-free CTS Immune Cell Serum Replacement” Clinical & Translational Immunology (2015) 4, e31; doi:10.1038/cti.2014.31において記載されている、培養培地条件および培養組成物を援用しうることが認識される。

【１１５３】

一態様では、赤血球を溶解させ、例えば、ＰＥＲＣＯＬＬ（商標）勾配を介する遠心分離、または対向流遠心溶出法により、単球を枯渇させることにより、Ｔ細胞を、末梢血リンパ球から単離する。

【１１５４】

本明細書で記載される方法は、例えば、免疫エフェクター細胞、例えば、本明細書で記載される、例えば、陰性選択法を使用して、例えば、Ｔ調節性細胞枯渇集団であるＴ細胞の、ＣＤ２５＋枯渇細胞の特異的亜集団の選択を含みうる。Ｔ調節性枯渇細胞集団は、３０％未満、２５％、２０％、１５％、１０％、５％、４％、３％、２％、１％のＣＤ２５＋細胞を含有することが好ましい。

【１１５５】

一実施形態では、抗ＣＤ２５抗体もしくはその断片、またはＣＤ２５結合性リガンドであるＩＬ－２を使用して、Ｔ調節性細胞、例えば、ＣＤ２５＋　Ｔ細胞を、集団から除去する。一実施形態では、抗ＣＤ２５抗体もしくはその断片、またはＣＤ２５結合性リガンドを、基質、例えば、ビーズへとコンジュゲートさせるか、または、他の点では、基質、例えば、ビーズ上にコーティングする。一実施形態では、抗ＣＤ２５抗体またはその断片を、本明細書で記載される基質へとコンジュゲートさせる。

【１１５６】

一実施形態では、Ｍｉｌｔｅｎｙｉ（商標）製のＣＤ２５枯渇試薬を使用して、Ｔ調節性細胞、例えば、ＣＤ２５＋　Ｔ細胞を、集団から除去する。一実施形態では、細胞の、ＣＤ２５枯渇試薬に対する比は、細胞1×10^{7}個対２０ｕＬ、または細胞1×10^{7}個対１５ｕＬ、または細胞1×10^{7}個対１０ｕＬ、または細胞1×10^{7}個対５ｕＬ、または細胞1×10^{7}個対２．５ｕＬ、または細胞1×10^{7}個対１．２５ｕＬである。一実施形態では、例えば、Ｔ調節性細胞には、例えば、１ｍｌ当たりの細胞５億個を超えるＣＤ２５＋枯渇を使用する。さらなる態様では、１ｍｌ当たりの細胞６億、７億、８億、または９億個の濃度を使用する。

【１１５７】

一実施形態では、枯渇させる免疫エフェクター細胞の集団は、約6×10^{9}個のＣＤ２５＋　Ｔ細胞を含む。他の複数の態様では、枯渇させる免疫エフェクター細胞の集団は、約1×10^{9}～1×10^{10}個、およびこれらの間の任意の整数値のＣＤ２５＋　Ｔ細胞を含む。一実施形態では、結果として得られるＴ調節性枯渇細胞集団は、2×10^{9}個またはこれ未満のＴ調節性細胞、例えば、ＣＤ２５＋細胞（例えば、1×10^{9}、5×10^{8}、1×10^{8}、5×10^{7}、1×10^{7}、またはこれ未満のＣＤ２５＋細胞）を有する。

【１１５８】

一実施形態では、ＣｌｉｎｉＭＡＣ　ｓｙｓｔｅｍを、例えば、チュービング１６２－

０１などの枯渇チュービングセットとともに使用して、Ｔ調節性細胞、例えば、ＣＤ２５＋細胞を、集団から除去する。一実施形態では、ＣｌｉｎｉＭＡＣ　ｓｙｓｔｅｍを、例えば、ＤＥＰＬＥＴＩＯＮ２．１など、枯渇設定で作動させる。

【１１５９】

特定の理論に束縛されることを望まないが、対象におけるアフェレーシスの前、またはＣＡＲ発現細胞製品の製造時において、免疫細胞の負の調節因子のレベルを減少させること（例えば、望ましくない免疫細胞、例えば、T_{REG}細胞の数を減少させること）は、対象の再発の危険性を低減しうる。例えば、当技術分野では、T_{REG}細胞を枯渇させる方法が公知である。T_{REG}細胞を減少させる方法は、シクロホスファミド、抗ＧＩＴＲ抗体（本明細書で記載される抗ＧＩＴＲ抗体）、ＣＤ２５の枯渇、およびこれらの組合せを含むがこれらに限定されない。

【１１６０】

一部の実施形態では、製造法は、ＣＡＲ発現細胞を製造する前に、T_{REG}細胞の数を低減すること（例えば、T_{REG}細胞を枯渇させること）を含む。例えば、製造法は、ＣＡＲ発現細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）製品を製造する前に、試料、例えば、アフェレーシス試料を、例えば、抗ＧＩＴＲ抗体および／または抗ＣＤ２５抗体（もしくはその断片、またはＣＤ２５結合性リガンド）と接触させて、T_{REG}細胞を枯渇させるステップを含む。

【１１６１】

ある実施形態では、ＣＡＲ発現細胞製品を製造するための細胞を回収する前に、T_{REG}細胞を低減する、１または複数の療法で、対象を前処置し、これにより、ＣＡＲ発現細胞による処置に対する対象の再発の危険性を低減する。ある実施形態では、T_{REG}細胞を減少させる方法は、対象への、シクロホスファミド、抗ＧＩＴＲ抗体、ＣＤ２５の枯渇、またはこれらの組合せのうちの１または複数の投与を含むがこれらに限定されない。シクロホスファミド、抗ＧＩＴＲ抗体、ＣＤ２５の枯渇、またはこれらの組合せのうちの１または複数の投与は、ＣＡＲ発現細胞製品の注入前、注入時、または注入後に行うことができる。

【１１６２】

ある実施形態では、ＣＡＲ発現細胞製品を製造するための細胞を回収する前に、シクロホスファミドで、対象を前処置し、これにより、ＣＡＲ発現細胞による処置に対する対象の再発の危険性を低減する。ある実施形態では、ＣＡＲ発現細胞製品を製造するための細胞を回収する前に、抗ＧＩＴＲ抗体で、対象を前処置し、これにより、ＣＡＲ発現細胞による処置に対する対象の再発の危険性を低減する。

【１１６３】

一実施形態では、除去される細胞集団は、調節性Ｔ細胞でも、腫瘍細胞でもなく、他の形で、ＣＡＲＴ細胞の拡大および／または機能に負の影響を及ぼす細胞、例えば、ＣＤ１４、ＣＤ１１ｂ、ＣＤ３３、ＣＤ１５、または潜在的な免疫抑制性細胞が発現する他のマーカーを発現する細胞である。一実施形態では、このような細胞は、調節性Ｔ細胞および／または腫瘍細胞と共時的に、もしくは前記枯渇の後に、または別の順序で除去することが想定される。

【１１６４】

本明細書で記載される方法は、１つを超える選択ステップ、例えば、１つを超える枯渇ステップを含みうる。陰性選択によるＴ細胞集団の濃縮は、例えば、陰性選択される細胞に固有の表面マーカーを指向する抗体の組合せにより達することができる。１つの方法は、負磁気による免疫接着、または陰性選択される細胞上に存在する細胞表面マーカーを指向するモノクローナル抗体のカクテルを使用するフローサイトメトリーを介する、細胞の選別および／または選択である。例えば、陰性選択によりＣＤ４＋細胞を濃縮するには、モノクローナル抗体カクテルは、ＣＤ１４、ＣＤ２０、ＣＤ１１ｂ、ＣＤ１６、ＨＬＡ－ＤＲ、およびＣＤ８に対する抗体を含みうる。

【１１６５】

本明細書で記載される方法は、腫瘍抗原、例えば、ＣＤ２５を含まない腫瘍抗原、例えば、ＣＤ１９、ＣＤ３０、ＣＤ３８、ＣＤ１２３、ＣＤ２０、ＣＤ１４、またはＣＤ１１ｂを発現する集団から細胞を除去し、これにより、ＣＡＲ、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲの発現に適する、Ｔ調節性細胞枯渇集団、例えば、ＣＤ２５＋細胞枯渇集団、および腫瘍抗原枯渇細胞をもたらすステップをさらに含みうる。一実施形態では、腫瘍抗原を発現する細胞を、Ｔ調節性細胞、例えば、ＣＤ２５＋細胞と同時に除去する。例えば、抗ＣＤ２５抗体またはその断片と、抗腫瘍抗原抗体またはその断片とを、細胞または抗ＣＤ２５抗体もしくはその断片を除去するのに使用しうる、同じ基質、例えば、ビーズへと接合させることもでき、抗腫瘍抗原抗体またはその断片を、別個のビーズへと接合させ、これらの混合物を使用して、細胞を除去することもできる。他の実施形態では、Ｔ調節性細胞、例えば、ＣＤ２５＋細胞の除去と、腫瘍抗原を発現する細胞の除去とは、逐次的であり、例えば、いずれの順序でも行うことができる。

【１１６６】

また、チェックポイント阻害剤、例えば、本明細書で記載されるチェックポイント阻害剤を発現する集団から細胞、例えば、ＰＤ１＋細胞、ＬＡＧ３＋細胞、およびＴＩＭ３＋細胞のうちの１または複数を除去し、これにより、Ｔ調節性細胞枯渇集団、例えば、ＣＤ２５＋枯渇細胞、およびチェックポイント阻害剤枯渇細胞、例えば、ＰＤ１＋、ＬＡＧ３＋、および／またはＴＩＭ３＋枯渇細胞をもたらすステップを含む方法も提供される。例示的なチェックポイント阻害剤は、Ｂ７－Ｈ１、Ｂ７－１、ＣＤ１６０、Ｐ１Ｈ、２Ｂ４、ＰＤ１、ＴＩＭ３、ＣＥＡＣＡＭ（例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３、および／またはＣＥＡＣＡＭ－５）、ＬＡＧ３、ＴＩＧＩＴ、ＣＴＬＡ－４、ＢＴＬＡ、およびＬＡＩＲ１を含む。一実施形態では、チェックポイント阻害剤を発現する細胞を、Ｔ調節性細胞、例えば、ＣＤ２５＋細胞と同時に除去する。例えば、抗ＣＤ２５抗体またはその断片と、抗チェックポイント阻害剤抗体またはその断片とを、細胞または抗ＣＤ２５抗体もしくはその断片を除去するのに使用しうる、同じビーズへと接合させることもでき、抗チェックポイント阻害剤抗体またはその断片を、別個のビーズへと接合させ、これらの混合物を使用して、細胞を除去することもできる。他の実施形態では、Ｔ調節性細胞、例えば、ＣＤ２５＋細胞の除去と、チェックポイント阻害剤を発現する細胞の除去とは、逐次的であり、例えば、いずれの順序でも行うことができる。

【１１６７】

本明細書で記載される方法は、陽性選択ステップを含みうる。例えば、Ｔ細胞は、所望されるＴ細胞の陽性選択に十分な時間にわたる、ＤＹＮＡＢＥＡＤＳ（登録商標）Ｍ－４５０　ＣＤ３／ＣＤ２８Ｔなどの抗ＣＤ３／抗ＣＤ２８（例えば、３×２８）コンジュゲートビーズを伴うインキュベーションにより単離することができる。一実施形態では、時間は、約３０分間である。さらなる実施形態では、時間は、３０分間～３６時間またはこれより長い時間、およびこの間の全ての整数値の範囲である。さらなる実施形態では、時間は、少なくとも１、２、３、４、５、または６時間である。さらに別の実施形態では、時間は、１０～２４時間、例えば、２４時間である。長いインキュベーション時間を使用して、他の細胞型と比較して、Ｔ細胞が少数である任意の状況であって、腫瘍組織または免疫障害個体から腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）を単離する場合などの状況において、Ｔ細胞を単離することができる。さらに、長いインキュベーション時間の使用は、ＣＤ８＋Ｔ細胞の捕捉効率も増大させうる。したがって、単に時間を短縮もしくは延長することにより、Ｔ細胞を、ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズに結合させることもでき、かつ／またはビーズのＴ細胞に対する比を増大もしくは減少させる（本明細書でさらに記載される通り）ことにより、培養開始時または工程の他の時点において、Ｔ細胞の亜集団を、正または負に、優先的に選択することもできる。加えて、ビーズ上または他の表面上の、抗ＣＤ３抗体および／または抗ＣＤ２８抗体の比を増大または減少させることにより、培養開始時または所望の他の時点において、Ｔ細胞の亜集団を、正または負に、優先的に選択することもできる。

【１１６８】

一実施形態では、ＩＦＮ－γ、ＴＮＦα、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－２、ＩＬ－３、ＩＬ－４、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＬ－１０、ＩＬ－１３、グランザイムＢ、およびペルフォリン、または他の適切な分子、例えば、他のサイトカインのうちの１または複数を発現するＴ細胞集団を選択することができる。細胞の発現についてスクリーニングするための方法は、例えば、ＰＣＴ国際公開第２０１３／１２６７１２号パンフレットにおいて記載されている方法により決定することができる。

【１１６９】

陽性選択または陰性選択により、所望される細胞集団を単離するために、細胞の濃度および表面（例えば、ビーズなどの粒子）を変化させることができる。ある特定の態様では、細胞とビーズとの最大の接触を確保するように、ビーズと細胞とを併せて混合する容量を、著明に減少させる（例えば、細胞の濃度を増大させる）ことが望ましい。例えば、一態様では、１ｍｌ当たりの細胞１００億個、１ｍｌ当たり９０億個、１ｍｌ当たり８０億個、１ｍｌ当たり７０億個、１ｍｌ当たり６０億個、または１ｍｌ当たり５０億個の濃度を使用する。一態様では、１ｍｌ当たりの細胞１０億個の濃度を使用する。さらなる１つの態様では、１ｍｌ当たりの細胞７５００万、８０００万、８５００万、９０００万、９５００万、または１億個からの細胞の濃度を使用する。さらなる複数の態様では、１ｍｌ当たりの細胞１億２５００万または１億５０００万個の濃度を使用することができる。

【１１７０】

高濃度の使用は、細胞収量の増大、細胞の活性化、および細胞の拡大を結果としてもたらしうる。さらに、高細胞濃度の使用は、ＣＤ２８陰性Ｔ細胞など、目的の標的抗原の発現が弱い場合がある細胞、または多くの腫瘍細胞が存在する試料（例えば、白血病性血液、腫瘍組織など）に由来する細胞の効率的な捕捉を可能とする。このような細胞集団は、治療的価値を有する可能性があり、得ることが望ましいであろう。例えば、高濃度の細胞の使用は、正常ではＣＤ２８の発現がより弱いＣＤ８＋Ｔ細胞の、より効率的な選択を可能とする。

【１１７１】

関連する態様では、低濃度の細胞を使用することが望ましい場合がある。Ｔ細胞と、表面（例えば、ビーズなどの粒子）との混合物を著明に希釈することにより、粒子と細胞との相互作用を最小化する。これにより、粒子に結合する所望の抗原を、高量で発現する細胞を選択する。例えば、ＣＤ４＋　Ｔ細胞は、高レベルのＣＤ２８を発現し、希釈濃度でも、ＣＤ８＋　Ｔ細胞より効率的に捕捉される。一態様では、使用される細胞の濃度は、5×10^{6}／ｍｌである。他の複数の態様では、使用される濃度は、約1×10^{5}／ｍｌ～1×10^{6}／ｍｌ、およびこの間の任意の整数値でありうる。

【１１７２】

他の複数の態様では、細胞は、２～１０℃または室温のロテーター上、様々な速度で、様々な長さの時間にわたりインキュベートすることができる。

【１１７３】

刺激のためのＴ細胞はまた、洗浄ステップの後で凍結させることもできる。理論に束縛されることを望まないが、凍結ステップと、その後における解凍ステップとは、細胞集団内の顆粒球と、ある程度、単球とを除去することにより、より均一の製品をもたらす。血漿および血小板を除去する洗浄ステップの後で、細胞を、凍結溶液中に懸濁させることができる。当技術分野では、多くの凍結溶液および凍結パラメータが公知であり、この文脈でも有用であるが、１つの方法は、２０％のＤＭＳＯおよび８％のヒト血清アルブミンを含有するＰＢＳ、または１０％のデキストラン４０および５％のデキストロース、２０％のヒト血清アルブミン、ならびに７．５％のＤＭＳＯ、もしくは３１．２５％のＰｌａｓｍａｌｙｔｅ－Ａ、３１．２５％のデキストロース５％、０．４５％のＮａＣｌ、１０％のデキストラン４０および５％のデキストロース、２０％のヒト血清アルブミン、ならびに７．５％のＤＭＳＯを含有する培養物培地、あるいは、例えば、ＨｅｓｐａｎおよびＰｌａｓｍａＬｙｔｅ　Ａを含有する、他の適する細胞凍結培地を使用することを伴い、次いで、細胞を、１分間当たり１°の速度で、－８０℃まで凍結させ、液体窒素式保存タン

クの蒸気相内で保管する。他の制御凍結法のほか、－２０℃または液体窒素中の瞬時非制御凍結も使用することができる。

【１１７４】

ある特定の態様では、低温保存された細胞は、本明細書で記載される通りに解凍し、洗浄し、室温で１時間にわたり休眠させてから、本発明の方法を使用して活性化させる。

【１１７５】

本発明の文脈ではまた、本明細書で記載される拡大細胞が必要とされうる前の時点における、対象からの血液試料またはアフェレーシス産物の回収も想定される。したがって、拡大される細胞の供給源は、必要な任意の時点において回収することができ、Ｔ細胞など、所望の細胞を、本明細書で記載される免疫エフェクター細胞療法などの免疫エフェクター細胞療法から利益を得る、任意の数の疾患または状態のための免疫エフェクター細胞療法におけるその後の使用のために、単離し、凍結させることができる。一態様では、血液試料またはアフェレーシスは一般に、健常対象から採取する。ある特定の態様では、血液試料またはアフェレーシスは一般に、疾患を発症する危険性があるが、いまだ疾患を発症していない健常対象から採取し、目的の細胞を、その後の使用のために、単離し、凍結させる。ある特定の態様では、Ｔ細胞を拡大し、凍結させ、その後の時点において、使用することができる。ある特定の態様では、試料を、本明細書で記載される特定の疾患についての診断の直後であるが、任意の処置の前に、患者から回収する。さらなる態様では、細胞を、任意の数の、関与性の処置モダリティーであって、ナタリズマブ、エファリズマブ、抗ウイルス剤、化学療法、放射線、シクロスポリン、アザチオプリン、メトトレキサート、マイコフェノール酸、およびＦＫ５０６などの免疫抑制剤、ＣＡＭＰＡＴＨ、抗ＣＤ３抗体、キトサン、フルダラビン、シクロスポリン、ＦＫ５０６、ラパマイシン、ミコフェノール酸、ステロイド、ＦＲ９０１２２８など、抗体または他の免疫除去剤、および照射などの薬剤による処置を含むがこれらに限定されない処置モダリティーの前に、対象に由来する血液試料またはアフェレーシスから単離する。

【１１７６】

本発明のさらなる態様では、Ｔ細胞を、対象を、機能的Ｔ細胞下に置く処置の直後における患者から得る。この点で、ある特定のがん処置、特に、免疫系を損なう薬物による処置後の、患者が通常、処置から回復する期間中である、処置の直後には、得られるＴ細胞の品質は、ｅｘ ｖｉｖｏで拡大されるそれらの能力が最適となりうるか、または改善されうることが観察されている。同様に、本明細書で記載される方法を使用する、ｅｘ ｖｉｖｏにおける操作後においても、これらの細胞は、生着の増強およびｉｎ ｖｉｖｏにおける拡大に好ましい状態にありうる。したがって、本発明の文脈内では、Ｔ細胞、樹状細胞、または他の造血系細胞を含む血液細胞を、この回復期の間に回収することが想定される。さらに、ある特定の態様では、動員（例えば、ＧＭ－ＣＳＦによる動員）レジメンおよびコンディショニングレジメンを使用して、とりわけ、治療後の規定された時間ウィンドウ内の対象において、特定の細胞型の再増殖、再循環、再生、および／または拡大が好適となる状態を創出することができる。例示的な細胞型は、Ｔ細胞、Ｂ細胞、樹状細胞、および免疫系の他の細胞を含む。

【１１７７】

一実施形態では、ＣＡＲ分子、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲ分子を発現する免疫エフェクター細胞を、低免疫増強用量のｍＴＯＲ阻害剤を施された対象から得る。ある実施形態では、免疫エフェクター細胞の集団、例えば、ＣＡＲを発現するように操作されるＴ細胞を、対象におけるＰＤ１陰性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞のレベル、もしくはＰＤ１陰性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞／ＰＤ１陽性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞の比、または対象から採取されたこれらが、少なくとも一過性に、増大しているように、十分な時間の後で、または低免疫増強用量のｍＴＯＲ阻害剤の十分な投与の後で採取する。

【１１７８】

他の実施形態では、免疫エフェクター細胞の集団、例えば、ＣＡＲを発現するように操

作されているか、または操作されることになるＴ細胞を、ＰＤ１陰性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞の数を増大させるか、またはＰＤ１陰性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞／ＰＤ１陽性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞の比を増大させる量のｍＴＯＲ阻害剤と接触させることにより、ｅｘ　ｖｉｖｏで処置することができる。

【１１７９】

一実施形態では、Ｔ細胞集団は、ジアシルグリセロール（diaglycerol）キナーゼ（ＤＧＫ）を欠損する。ＤＧＫ欠損細胞は、ＤＧＫのＲＮＡもしくはタンパク質を発現しないか、またはＤＧＫ活性を低減もしくは阻害した細胞を含む。ＤＧＫ欠損細胞は、遺伝子法、例えば、ＤＧＫの発現を低減または防止する、ＲＮＡ干渉薬剤、例えば、ｓｉＲＮＡ、ｓｈＲＮＡ、ｍｉＲＮＡを投与することにより作出することができる。代替的に、ＤＧＫ欠損細胞は、本明細書で記載されるＤＧＫ阻害剤を伴う処置により作出することができる。

【１１８０】

一実施形態では、Ｔ細胞集団は、Ｉｋａｒｏｓを欠損する。Ｉｋａｒｏｓ欠損細胞は、ＩｋａｒｏｓのＲＮＡもしくはタンパク質を発現しないか、またはＩｋａｒｏｓ活性を低減もしくは阻害した細胞を含み、Ｉｋａｒｏｓ欠損細胞は、遺伝子法、例えば、Ｉｋａｒｏｓの発現を低減または防止する、ＲＮＡ干渉薬剤、例えば、ｓｉＲＮＡ、ｓｈＲＮＡ、ｍｉＲＮＡを投与することにより作出することができる。代替的に、Ｉｋａｒｏｓ欠損細胞は、Ｉｋａｒｏｓ阻害剤、例えば、レナリドマイドを伴う処置により作出することができる。

【１１８１】

複数の実施形態では、Ｔ細胞集団は、ＤＧＫを欠損し、かつ、Ｉｋａｒｏｓを欠損する、例えば、ＤＧＫおよびＩｋａｒｏｓを発現しないか、またはＤＧＫおよびＩｋａｒｏｓの活性を低減もしくは阻害している。このようなＤＧＫおよびＩｋａｒｏｓ欠損細胞は、本明細書で記載される方法のうちのいずれかにより作出することができる。

【１１８２】

ある実施形態では、ＮＫ細胞を、対象から得る。別の実施形態では、ＮＫ細胞は、ＮＫ細胞系、例えば、ＮＫ－９２細胞系（Ｃｏｎｋｗｅｓｔ）である。

【１１８３】

一部の態様では、本発明の細胞（例えば、本発明の免疫エフェクター細胞、例えば、本発明のＣＡＲ発現細胞）は、人工多能性幹細胞（「ｉＰＳＣ」）もしくは胚性幹細胞（ＥＳＣ）であるか、または前記ｉＰＳＣおよび／またはＥＳＣから発生させた（例えば、これらから分化させた）Ｔ細胞である。ｉＰＳＣは、例えば、当技術分野で公知の方法により、末梢血Ｔリンパ球、例えば、健常ボランティアから単離された末梢血Ｔリンパ球から発生させることができる。同様に、このような細胞は、当技術分野で公知の方法により、Ｔ細胞へと分化させることもできる。例えば、それらの各々の内容が、参照によりその全体において本明細書に組み込まれる、Themeli M. et al., Nat. Biotechnol., 31, pp. 928-933 (2013); doi:10.1038/nbt.2678;国際公開第２０１４／１６５７０７号パンフレットを参照されたい。

【１１８４】

発現されるさらなる薬剤

別の実施形態では、本明細書で記載される、ＣＡＲを発現する免疫エフェクター細胞は、別の薬剤、例えば、ＣＡＲ発現細胞の活性を増強する薬剤をさらに発現しうる。例えば、一実施形態では、薬剤は、阻害性分子を阻害する薬剤でありうる。阻害性分子の例は、例えば、本明細書で記載される、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ（例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３、および／またはＣＥＡＣＡＭ－５）、ＬＡＧ－３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、およびＴＧＦベータを含む。一実施形態では、阻害性分子を阻害する薬剤は、細胞、例えば、本明細書で記載される細胞内シグナル伝達ドメインへと、正のシグナルをもたらす第２のポリペプチドと関連する、第１のポリペプチド、例えば、阻害性分子を含む

。一実施形態では、薬剤は、例えば、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ（例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３、および／またはＣＥＡＣＡＭ－５）、ＬＡＧ－３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、もしくはＴＧＦベータなどの阻害性分子、またはこれらのうちのいずれかの断片の、第１のポリペプチドと、本明細書で記載される細胞内シグナル伝達ドメイン（例えば共刺激性ドメイン（例えば、本明細書で記載される、例えば、４１ＢＢ、ＣＤ２７、またはＣＤ２８）、および／または一次シグナル伝達ドメイン（例えば、本明細書で記載される、ＣＤ３ゼータシグナル伝達ドメイン）を含む）である、第２のポリペプチドとを含む。一実施形態では、薬剤は、ＰＤ－１またはその断片の、第１のポリペプチドと、本明細書で記載される細胞内シグナル伝達ドメイン（例えば、本明細書で記載される、ＣＤ２８、ＣＤ２７、ＯＸ４０、もしくは４－１ＢＢのシグナル伝達ドメイン、および／または本明細書で記載されるＣＤ３ゼータシグナル伝達ドメイン）の、第２のポリペプチドとを含む。複数の実施形態では、薬剤は、阻害性分子の細胞外ドメインの、第１のポリペプチドと、本明細書で記載される共刺激性分子または本明細書で記載される一次シグナル伝達分子の細胞内シグナル伝達ドメインの、第２のポリペプチドとを含む。阻害性分子（例えば、阻害性分子のドメイン）が、正のシグナルをもたらす分子（例えば、共刺激性分子または一次シグナル伝達分子のドメイン）と関連する、このような分子については、例えば、国際公開第２０１３／０１９６１５号パンフレットにおいてさらに記載されている。

【１１８５】

一実施形態では、本明細書で記載される、ＣＡＲを発現する免疫エフェクター細胞は、第２のＣＡＲ、例えば、同じ標的（例えば、上記で記載した標的）または異なる標的に対する、異なる抗原結合性ドメインを含む、例えば、第２のＣＡＲをさらに含みうる。一実施形態では、第２のＣＡＲは、第１のＣＡＲの標的と同じがん細胞型上で発現する標的に対する抗原結合性ドメインを含む。一実施形態では、ＣＡＲを発現する免疫エフェクター細胞は、第１の抗原をターゲティングし、共刺激性シグナル伝達ドメインを有するが、一次シグナル伝達ドメインは有さない細胞内シグナル伝達ドメインを含む第１のＣＡＲと、第２の、異なる抗原をターゲティングし、一次シグナル伝達ドメインを有するが、共刺激性シグナル伝達ドメインを有さない細胞内シグナル伝達ドメインを含む第２のＣＡＲとを含む。

【１１８６】

理論に束縛されることを望まないが、共刺激性シグナル伝達ドメイン、例えば、４－１ＢＢ、ＣＤ２８、ＣＤ２７、またはＯＸ－４０を、第１のＣＡＲへと配置し、一次シグナル伝達ドメイン、例えば、ＣＤ３ゼータを、第２のＣＡＲへと配置することにより、ＣＡＲの活性を、両方の標的が発現する細胞へと限定することができる。一実施形態では、ＣＡＲを発現する免疫エフェクター細胞は、例えば、上記で記載した標的をターゲティングする抗原結合性ドメイン、膜貫通ドメイン、および共刺激性ドメインを含む、第１のＣＡＲと、第１のＣＡＲによりターゲティングされる抗原（例えば、第１の標的と同じがん細胞型上で発現する抗原）以外の抗原をターゲティングし、抗原結合性ドメイン、膜貫通ドメイン、および一次シグナル伝達ドメインを含む、第２のＣＡＲとを含む。別の実施形態では、ＣＡＲを発現する免疫エフェクター細胞は、例えば、上記で記載した標的をターゲティングする抗原結合性ドメイン、膜貫通ドメイン、および一次シグナル伝達ドメインを含む、第１のＣＡＲと、第１のＣＡＲによりターゲティングされる抗原（例えば、第１の標的と同じがん細胞型上で発現する抗原）以外の抗原をターゲティングし、抗原に対する抗原結合性ドメイン、膜貫通ドメイン、および共刺激性シグナル伝達ドメインを含む、第２のＣＡＲとを含む。

【１１８７】

一実施形態では、ＣＡＲを発現する免疫エフェクター細胞は、本明細書で記載されるＣＡＲ、例えば、上記で記載した標的に対するＣＡＲと、阻害性ＣＡＲとを含む。一実施形態では、阻害性ＣＡＲは、正常細胞、例えば、標的もまた発現する正常細胞上で見出されるが、がん細胞上では見出されない抗原に結合する抗原結合性ドメインを含む。一実施形

態では、阻害性ＣＡＲは、阻害性分子の、抗原結合性ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内ドメインを含む。例えば、阻害性ＣＡＲの細胞内ドメインは、ＰＤ１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ（例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３、および／またはＣＥＡＣＡＭ－５）、ＬＡＧ－３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、またはＴＧＦベータの細胞内ドメインでありうる。

【１１８８】

一実施形態では、免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）は、本明細書で記載される腫瘍抗原に結合する抗原結合性ドメインを含む第１のＣＡＲと、ＰＤ１の細胞外ドメインまたはその断片を含む第２のＣＡＲとを含む。

【１１８９】

一実施形態では、細胞は、上記で記載した阻害性分子をさらに含む。

【１１９０】

一実施形態では、細胞内の第２のＣＡＲは、阻害性ＣＡＲであり、この場合、阻害性ＣＡＲは、阻害性分子の抗原結合性ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内ドメインを含む。阻害性分子は、ＰＤ１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＬＡＧ－３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、ＴＧＦベータ、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３、およびＣＥＡＣＡＭ－５のうちの１または複数から選択することができる。一実施形態では、第２のＣＡＲ分子は、ＰＤ１またはその断片の細胞外ドメインを含む。

【１１９１】

複数の実施形態では、細胞内の第２のＣＡＲ分子は、一次シグナル伝達ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメイン、および／または細胞内シグナル伝達ドメインをさらに含む。

【１１９２】

他の実施形態では、細胞内の細胞内シグナル伝達ドメインは、ＣＤ３ゼータの機能的ドメインを含む一次シグナル伝達ドメインと、４－１ＢＢの機能的ドメインを含む共刺激性シグナル伝達ドメインとを含む。

【１１９３】

一実施形態では、細胞内の第２のＣＡＲ分子は、配列番号６６５４のアミノ酸配列を含む。

【１１９４】

ある特定の実施形態では、第１のＣＡＲ分子の抗原結合性ドメインは、ｓｃＦｖを含み、第２のＣＡＲ分子の抗原結合性ドメインは、ｓｃＦｖを含まない。例えば、第１のＣＡＲ分子の抗原結合性ドメインは、ｓｃＦｖを含み、第２のＣＡＲ分子の抗原結合性ドメインは、ラクダ科動物のＶＨＨドメインを含む。

【１１９５】

他の複数の態様および複数の実施形態では、本発明の細胞、例えば、ＣＡＲを発現するように操作された細胞はまた、適切な場合（例えば、Ｔ細胞が抗腫瘍機能を達した後、またはＴ細胞が致死性の副作用を引き起こしつつある場合）、細胞、例えば、ＣＡＲ　Ｔ細胞の枯渇を媒介する分子（または分子のセット）など、安全性のための分子を発現するようにも操作することができる。１つの例示的な態様では、安全性のための分子とは、細胞の機能に影響を及ぼさないが、別の薬剤、例えば、前記分子をターゲティングする抗体またはＡＤＣ分子によりターゲティングされうる分子である。このような分子についての、１つの例示的な実施形態は、トランケート型受容体、例えば、受容体の細胞外ドメインおよび膜貫通ドメインは含むが、受容体の細胞内ドメインの全て、または実質的な部分は欠く受容体である。例は、例えば、国際公開第２０１１／０５６８９４号パンフレットにおいて記載されている、トランケート型ＥＧＦＲ受容体である。理論に束縛されずに、前記トランケート型ＥＧＦＲ受容体の、抗ＥＧＦＲ抗体、例えば、セツキシマブによるターゲティングは、トランケート型ＥＧＦＲ受容体を発現する細胞を枯渇させるであろう。第２

の例は、ｉＣａｓｐ９スイッチポリペプチド、例えば、二量体化ドメイン、任意選択のリンカー、およびカスパーゼドメインを有するポリペプチドであって、哺乳動物の宿主細胞内、二量体化化合物の存在下で発現させると、ｉＣａｓｐ９スイッチポリペプチドが、ホモ二量体化し、宿主細胞のアポトーシスを結果としてもたらすように方向づけられたポリペプチドである。複数の実施形態では、二量体化ドメインは、ＦＫＢＰベースの二量体化ドメインであり、例えば、配列は、二量体化化合物として作用しうる分子である、ＡＰ１９０３、およびＡＰ１９０３と構造的に関連するリガンド（ＡＰ２０１８７など）の、空隙への相補的なはめ込みをもたらす突然変異（Ｆ３７Ｖ）を保有する。このようなｉＣａｓｐ９スイッチポリペプチド（および関連する二量体化化合物）については、例えば、国際公開第１９９７／０３１８９９号パンフレット、米国特許出願公開第２０１１／２８６９８０号明細書、国際公開第２０１４／１６４３４８号パンフレット、国際公開第２０１３／０４０３７１号パンフレット、米国特許出願公開第２０１３／０７１４１４号明細書、国際公開第２０１４／２５３６０号パンフレット；およびN Engl J Med. 2011 Nov 3;365(18):1673-83において記載されている。第３のこのような分子の例は、抗ＣＤ２０抗体によりターゲティングされる分子であり、この場合、例えば、抗ＣＤ２０抗体（例えば、リツキシマブ）を投与することにより、前記細胞を枯渇させる。抗ＣＤ２０抗体によりターゲティングされる分子の例は、ＣＤ２０、およびそのトランケート形（例えば、抗ＣＤ２０抗体により認識可能な細胞外ドメイン、膜貫通ドメインを含むが、細胞内ドメインのうちの少なくとも一部を欠く分子）を含む。

【１１９６】

他の複数の態様および複数の実施形態では、本発明の細胞、例えば、ＣＡＲを発現するように操作された細胞を、ＮＫ阻害性分子を発現するようにもまた操作する。本明細書で使用される「ＮＫ阻害性分子」という用語は、ＮＫ細胞の機能、例えば、細胞溶解機能を阻害する分子を指す。理論に束縛されずに、１または複数のＭＨＣクラスＩ分子の発現を低減または消失させた細胞、例えば、本発明の細胞（例えば、本明細書で記載される、Ｂ２Ｍ、ＮＬＲＣ５、および／またはＣＩＩＴＡをターゲティングするＣＲＩＳＰＲ系の、前記細胞への導入により、例えば、Ｂ２Ｍ、ＮＬＲＣ５、および／またはＣＩＩＴＡの発現を低減または消失させた）は、ＮＫ細胞により、非自己として認識され、細胞溶解のためにターゲティングされうると考えられる。したがって、前記細胞上の、１または複数のＮＫ阻害性分子の発現は、前記細胞を、ＮＫ細胞による破壊から保護する。一態様では、ＮＫ阻害性分子は、ＮＫ阻害性受容体のリガンドである。ＮＫ阻害性受容体の非限定的な例は、免疫受容体のチロシンベースの阻害性モチーフ（ＩＴＩＭ）を有するか、またはこれと関連する、ＮＫ細胞の表面受容体を含む。このような受容体の非限定的な例は、２Ｂ４（ＣＤ２４４としてもまた公知である）；ＮＫ細胞受容体タンパク質１（ＮＫＲ－Ｐ１）ファミリーのメンバー（例えば、ＮＫＲ－Ｐ１Ａ、ＮＫＲ－Ｐ１Ｂ、ＮＫＲ－Ｐ１Ｃ、ＮＫＲ－Ｐ１Ｄ、ＮＫＲ－Ｐ１Ｅ、およびＮＫＲ－Ｐ１Ｆ、例えば、ＮＫＲ－Ｐ１Ｂ、およびＮＫＲ－Ｐ１Ｄ）；癌胎児性抗原関連細胞接着分子（ＣＥＡＣＡＭ）ファミリーのメンバー（例えば、ＣＥＡＣＡＭ１）；シアル酸結合性免疫グロブリン様レクチン（ＳＩＧＬＥＣ）ファミリーメンバー（例えば、ＳＩＧＬＥＣ７およびＳＩＧＬＥＣ９）；白血球関連免疫グロブリン様受容体１（ＬＡＩＲ１）；糖タンパク質４９Ｂ１（ｇｐ４９Ｂ１）またはそのヒト相同体；ＣＤ８１；およびシグナル調節性タンパク質（ＳＩＲＰ）ファミリーのメンバーを含む。複数の実施形態では、ＮＫ阻害性分子は、非ＭＨＣクラスＩ分子である。ＮＫ阻害性分子の非限定的な例は、前述の受容体のリガンド、例えば、ＣＤ４８、Ｃ型レクチン関連ファミリーのメンバー（例えば、ＣＬＲ－Ｂ（ＯＣＩＬとしてもまた公知である）、ＣＬＲ－Ｆ、およびＣＬＲ－Ｇ（ＯＣＩＬｒＰ２としてもまた公知である））、ＣＥＡＣＡＭ１、シアル酸を提示するポリペプチド、およびアルファＶベータ３インテグリンを含む。複数の実施形態では、ＮＫ阻害性分子は、自然発生の分子の断片であり、例えば、ＮＫ阻害性分子の細胞外ドメインおよび膜貫通ドメインは含むが、細胞内ドメインの全部または一部は欠く（例えば、細胞内ＩＴＩＭまたは細胞内阻害性ドメインは欠く）。他の実施形態では、ＮＫ阻害性分子は、ＨＬＡ－Ｇ分子である。ＨＬＡ－Ｇは、

免疫系、例えば、ＮＫ細胞の機能を停止させるか、または低減することが示されている（Carosella et al., Advances in Immunol., vol. 127, pp. 33-144, 2015; Torikai H. et al., Blood., vol. 122(8), pp. 1341-1349, 2013）。理論に束縛されずに、ＣＡＲ発現細胞、例えば、本明細書で記載される、例えば、同種異系ＣＡＲ発現細胞、例えば、本明細書で記載される、例えば、ＴＣＲ、（Ｂ２ＭまたはＮＬＲＣ５）、および／またはＣＩＩＴＡの発現を低減または消失させたＣＡＲ発現細胞表面上の、ＨＬＡ－Ｇの存在は、細胞を、ＮＫ細胞による攻撃から保護しうる。複数の実施形態では、ＮＫ阻害性分子は、Ｂ２Ｍを要求しないＨＬＡ－Ｇのアイソフォーム、例えば、ＨＬＡ－Ｇ２、ＨＬＡ－Ｇ３、ＨＬＡ－Ｇ４である。このような複数の実施形態は、例えば、本明細書で記載される、本発明の細胞に対して好ましく、Ｂ２Ｍの機能および／または発現を阻害する薬剤または系（例えば、本明細書で記載される、例えば、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系）を含む。代替的に、例えば、本明細書で記載される、本発明の細胞が、Ｂ２Ｍの機能および／または発現を阻害する薬剤または系（例えば、本明細書で記載される、例えば、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系）を含む（または、任意の時点において、これを含んだ）、他の実施形態（すなわち、例えば、本明細書で記載される、Ｂ２Ｍの機能および／または発現を低減したか、または消失させた細胞）では、ＮＫ阻害性分子が、Ｂ２Ｍ分子との融合体を含むという条件で、ＮＫ阻害性分子は、天然の条件下でＢ２Ｍとの複合体を形成する、ＨＬＡ－Ｇ分子でありうる。当技術分野では、このような融合体、およびそれらを創出するための方法が公知である。例えば、Favier B, HoWangYin K-Y, Wu J, Caumartin J, Daouya M, et al. (2011) Tolerogenic Function of Dimeric Forms of HLA-G Recombinant Proteins: A Comparative Study In Vivo. PLoS ONE 6(7): e21011. doi:10.1371/journal.pone.0021011を参照されたい。このような実施形態では、ＨＬＡ－Ｇ：Ｂ２Ｍ融合分子をコードする遺伝子が、Ｂ２ＭをターゲティングするｇＲＮＡ分子の標的配列を含む、Ｂ２Ｍコード配列を含む程度において、ＨＬＡ－Ｇ：Ｂ２Ｍ融合体の発現および／または機能を、低減するか、または消失させないよう、ＨＬＡ－Ｇ：Ｂ２Ｍ融合体をコードする核酸への、ｇＲＮＡの結合を低減するか、または消失させるように、前記核酸の配列を変更することができる。複数の実施形態では、ＨＬＡ－Ｇ：Ｂ２Ｍ融合体は、膜貫通ドメインまたは膜アンカー分子（ＧＰＩアンカーなど）の接合に適する配列をさらに含みうる。例示的なＨＬＡ－Ｇ：Ｂ２Ｍ融合分子（例えば、ＨＬＡ－Ｇ１：Ｂ２Ｍ融合分子）を、下記に提供する（（Ｇ４Ｓ）３リンカー（配列番号６５９４）を、グレーで強調する）。リンカーは、存在する場合もあり、非存在の場合もあり、代替的に、例えば、本明細書で記載される、任意のペプチドリンカーも含みうる。この特定の構築物は、Ｂ２Ｍ－リンカー（（Ｇ４Ｓ）３）－ＨＬＡ－Ｇのフォーマット：

【１１９７】

【化３４】

MSRSVALAVLALLSLSGLEAIQRTPKIQVYSRHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVDLLKNGERIEKVE
HSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSQPKIVKWDRDMGGGGSGGGGSGGGGSGSHSMR
YFSAAVSRPGRGEPRFIAMGYVDDTQFVRFDSDSACPRMEPRAPWVEQEGPEYWEEETRNTKAHAQTDRM
NLQTLRGYYNQSEASSHTLQWMIGCDLGSDGRLLRGYEQYAYDGKDYLALNEDLRSWTAADTAAQISKRK
CEAANVAEQRRAYLEGTCVEWLHRYLENGKEMLQRADPPKTHVTHHPVFDYEATLRCWALGFYPAEIILT
WQRDGEDQTQDVELVETRPAGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPEPLMLRWKQSSLPTIPIMG
IVAGLVVLAAVVTGAAVAAVLWRKKSSD

配列番号 10674

を有する。

【１１９８】

上記のＨＬＡ－Ｇ：Ｂ２Ｍ融合分子をコードする、例示的なコドン最適化核酸配列を下記に提供する：

【１１９９】
【化３５】

GCC ACC ATG AGC AGA TCT GTG GCC CTG GCT GTG CTG GCC CTG CTG TCT CTG
TCT GGC CTG GAA GCC ATC CAG CGG ACC CCC AAG ATC CAG GTG TAC AGC AGA
CAC CCC GCC GAA AAC GGC AAG AGC AAC TTC CTG AAC TGC TAC GTG TCC GGC
TTC CAC CCC AGC GAC ATC GAG GTG GAC CTG CTG AAG AAC GGC GAG CGG ATC
GAA AAG GTG GAA CAT AGC GAC CTG AGC TTC AGC AAG GAC TGG TCC TTC TAC
CTG CTG TAC TAC ACC GAG TTC ACC CCC ACC GAA AAG GAC GAG TAC GCC TGC
AGA GTG AAC CAC GTG ACC CTG AGC CAG CCC AAG ATC GTG AAG TGG GAC CGG
GAT ATG GGC GGA GGC GGA TCC GGC GGC GGA GGA TCA GGG GGG GGA GGG TCC
GGA TCC CAC AGC ATG CGG TAC TTC TCT GCC GCC GTG TCC AGA CCT GGA AGA
GGC GAG CCC CGG TTT ATC GCC ATG GGC TAC GTG GAC GAC ACC CAG TTC GTC
AGA TTC GAC AGC GAC AGC GCC TGC CCC CGG ATG GAA CCT AGA GCA CCT TGG
GTG GAA CAG GAA GGC CCC GAG TAC TGG GAG GAA GAG ACA CGG AAC ACC AAG
GCC CAC GCC CAG ACC GAC AGA ATG AAC CTG CAG ACC CTG CGG GGC TAC TAC
AAC CAG AGC GAG GCC AGC AGC CAC ACC CTG CAG TGG ATG ATC GGC TGC GAT
CTG GGC AGC GAC GGC AGA CTG CTG AGA GGT TAC GAA CAG TAC GCC TAC GAC
GGC AAG GAC TAC CTG GCC CTG AAC GAG GAC CTG CGG TCT TGG ACA GCC GCC
GAT ACA GCC GCC CAG ATC AGC AAG AGA AAG TGC GAG GCC GCC AAC GTG GCC
GAG CAG AGA AGG GCT TAC CTG GAA GGC ACC TGT GTG GAA TGG CTG CAT AGA
TAC CTG GAA AAC GGC AAA GAG ATG CTG CAG CGG GCC GAC CCC CCT AAG ACA
CAC GTG ACA CAC CAC CCC GTG TTC GAC TAC GAG GCC ACC CTG AGA TGT TGG
GCC CTG GGC TTC TAT CCT GCC GAG ATC ATC CTG ACC TGG CAG AGG GAT GGC
GAG GAC CAG ACC CAG GAC GTG GAA CTG GTG GAA ACC AGA CCT GCC GGC GAC
GGC ACC TTC CAG AAA TGG GCT GCT GTG GTG GTG CCC AGC GGC GAA GAA CAG
AGA TAC ACC TGT CAC GTG CAG CAC GAG GGC CTG CCC GAA CCC CTG ATG CTG
AGA TGG AAG CAG AGC AGC CTG CCC ACC ATC CCC ATC ATG GGA ATC GTG GCC
GGA CTG GTG GTG CTG GCC GCT GTC GTG ACA GGC GCT GCA GTG GCC GCC GTG
CTG TGG CGG AAG AAG TCC AGC GAC TAA

配列番号 10675

【１２００】
ＢＡＭ配列と組み合わせてもよい、またはＢＡＭ配列を伴わずに使用してもよい、別の例示的なＨＬＡ－Ｇ分子を下記に提供する（任意選択のリーダー配列を、グレーで強調する）：

【１２０１】
【化３６】

MVVMAPRTLFLLLSGALTLTETWAGSHSMRYFSAAVSRPSRGEPRFIAMGYVDDTQFVRFDSDSACPRME
PRAPWVEREGPEYWEEETRNTKAHAQTDRMNLQTLRGYYNQSEASSHTLQWMIGCDLGSDGRLLRGYEQY
AYDGKDYLALNEDLRSWTAADTAAQISKRKCEAANVAEQRRAYLEGTCVEWLHRYLENGKEMLQRADPPK
THVTHHPVFDYEATLRCWALGFYPAEIILTWQRDGEDQTQDVELVETKPAGDGTFQKWAAVVVPSGEEQR
YTCHVQHEGLPEPLMLRWKQSSLPTIPIMGIVAGLVVLAAVVTGAAVAAVLWRKKSSD

配列番号 10676

【１２０２】
ＮＫ阻害性分子が、Ｂ２Ｍを要求し、１または複数のＨＬＡクラスＩ分子の発現を低減するか、または消失させることが望ましい、他の実施形態では、ＮＬＲＣ５（ヒトＮＬＲＣ５：Ｅｎｔｒｅｚ　８４１６６；ＵｎｉＰｒｏｔ　Ｑ８６ＷＩ３）またはその調節エレメントの標的配列に相補的なターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ、例えば、表１に列挙されるターゲティングドメインであって、ＮＬＲＣ５に対するターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ（またはこのようなターゲティングドメインの断片、例えば、表１に列挙

されるこのようなターゲティングドメインであって、ＮＬＲＣ５に対するターゲティングドメインの、３’側の２０ヌクレオチド；例えば、配列番号８６２２～配列番号１００８９のうちのいずれか１つ、またはその断片（例えば、３’側の２０ヌクレオチドの断片）を含むターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ）を含むＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系（例えば、本明細書で記載される）を使用することができる。理論に束縛されずに、ＮＬＲＣ５の発現および／または機能の低減または消失は、Ｂ２Ｍの存在下であってもなお、１または複数のＭＨＣクラスＩ分子の発現および／または機能を低減するか、または消失させると考えられる。例えば、Downs, I., Vijayan, S., Sidiq, T. and Kobayashi, K. S. (2016), CITA/NLRC5: A critical transcriptional regulator of MHC class I gene expression. BioFactors, 42: 349-357. doi:10.1002/biof.1285を参照されたい。

【１２０３】

他の実施形態では、ＮＫ阻害性分子は、ＨＬＡ－Ｇの膜結合性アイソフォーム、例えば、ＨＬＡ－Ｇ１、ＨＬＡ－Ｇ２、ＨＬＡ－Ｇ３、および／またはＨＬＡ－Ｇ４である。他の実施形態では、ＮＫ阻害性分子は、ＨＬＡ－Ｇの可溶性アイソフォーム、例えば、ｓＨＬＡ－Ｇ１（解離型）、ＨＬＡ－Ｇ５、ＨＬＡ－Ｇ６、および／またはＨＬＡ－Ｇ７である。複数の実施形態では、ＮＫ阻害性分子は、ＨＬＡ－Ｇ２、ＨＬＡ－Ｇ３、およびＨＬＡ－Ｇ４のうちの１または複数から選択される。ある実施形態では、ＮＫ阻害性分子は、ＨＬＡ－Ｇ２である。

【１２０４】

他の実施形態では、ＮＫ阻害性分子は、ＨＬＡ－Ｅ分子である。ＨＬＡ－Ｅは、ＨＬＡクラスＩ陰性細胞に対するＮＫ細胞の機能を停止させるか、または低減することが示されている（Torikai H. et al., Blood., vol. 122(8), pp. 1341-1349, 2013）。理論に束縛されずに、ＣＡＲ発現細胞、例えば、本明細書で記載される、例えば、同種異系ＣＡＲ発現細胞、例えば、本明細書で記載される、例えば、ＴＣＲ、（Ｂ２ＭまたはＮＬＲＣ５）、および／またはＣＩＩＴＡの発現を低減または消失させたＣＡＲ発現細胞の表面上の、ＨＬＡ－Ｅの存在は、細胞を、ＮＫ細胞による攻撃から保護しうる。ある実施形態では、ＮＫ阻害性分子は、ＨＬＡ－Ｇ分子およびＨＬＡ－Ｅ分子である。

【１２０５】

本発明の細胞、例えば、本明細書で記載される、例えば、本発明のＣＡＲ発現細胞を、ＮＫ阻害性分子を発現するように操作する、複数の実施形態では、前記ＮＫ阻害性分子（本明細書において「ＮＫ阻害性分子の標的」と称する）の、１または複数のリガンドまたは結合パートナーの発現および／または機能を低減するか、または消失させるように、細胞を、さらに操作することができる。理論に束縛されずに、ＮＫ阻害性分子の標的の発現および／または機能、例えば、表面発現の低減または消失は、ＮＫ阻害性分子の発現による、目的の細胞、例えば、本明細書で記載される、例えば、本発明のＣＡＲ発現細胞の阻害を低減または回避し、これにより、本発明の細胞、例えば、本明細書で記載される、例えば、本発明のＣＡＲ発現細胞の機能を改善すると考えられる。他の実施形態では、ＮＫ阻害性分子の結合時に、阻害シグナルが伝搬しないように、ＮＫ阻害性分子の標的の、ドミナントネガティブの突然変異体または断片、例えば、細胞内阻害性ドメイン（例えば、１または複数のＩＴＩＭドメイン）を修飾するか、または消失させた（部分的または完全に）、ＮＫ阻害性分子の標的を発現させることにより、目的の細胞、例えば、本明細書で記載される、例えば、本発明のＣＡＲ発現細胞内の、ＮＫ阻害性分子の阻害効果を低減するか、または消失させることができる。ＮＫ阻害性分子が、例えば、本明細書で記載される、ＨＬＡ－Ｇ分子である、複数の実施形態では、ＮＫ阻害性分子の標的は、ＬＩＬＲＢ１（例えば、ヒトＬＩＬＲＢ１：Ｅｎｔｒｅｚ：１０８５９；ＵｎｉＰｒｏｔ　Ｑ８ＮＨＬ６）である。複数の実施形態では、ＮＫ阻害性分子の標的、例えば、ＬＩＬＲＢ１の発現および／または機能の低減または消失は、ＮＫ阻害性分子の標的の核酸阻害剤（例えば、ＬＩＬＲＢ１に特異的なｓｈＲＮＡまたはｓｉＲＮＡ分子）を導入することにより達せられる。他の実施形態では、ＮＫ阻害性分子の標的、例えば、ＬＩＬＲＢ１の発現および／または機能の低減または消失は、ＮＫ阻害性分子の標的、例えば、ＬＩＬＲＢ１の発現

および／または機能を低減するか、または消失させるように、遺伝子編集系、例えば、本明細書で記載される、例えば、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ遺伝子編集系であって、ＮＫ阻害性分子の標的の遺伝子内またはその調節エレメント内の標的配列を認識する（例えば、ＬＩＬＲＢ１遺伝子内またはその調節エレメント内の標的配列を認識する）ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ遺伝子編集系を導入することにより達せられる。ＮＫ阻害性分子の標的がＬＩＬＲＢ１である、複数の実施形態では、遺伝子編集系は、例えば、本明細書で記載されるＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系であって、表６ｄに列挙されるターゲティングドメインを含む（または、本明細書で記載される通り、表６ｄに列挙されるターゲティングドメインの断片、例えば、２０ヌクレオチドの断片、例えば、３’側の２０ヌクレオチドを含む）ｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ系である。

【１２０６】

複数の実施形態および複数の態様では、本発明は、例えば、ＮＫ阻害性分子を、例えば、ＮＫ阻害性分子をコードする核酸であって、細胞内で作動可能なプロモーターに作動可能に連結した核酸を含む前記細胞内で発現するように、ＮＫ阻害性分子をコードする核酸を含む細胞、例えば、免疫エフェクター細胞（または前記細胞の集団）に関する。複数の実施形態では、ＮＫ阻害性分子をコードする核酸分子は、ＣＡＲをコードするさらなる配列を含む。複数の実施形態では、ＮＫ阻害性分子をコードする核酸配列と、ＣＡＲをコードする核酸配列とを、本明細書で記載される通り、個別のプロモーターに作動可能に連結する。他の実施形態では、ＮＫ阻害性分子をコードする核酸配列と、ＣＡＲをコードする核酸配列とを、任意選択で、２つの分子をコードする配列の間に配置される切断型ペプチド（例えば、２Ａペプチド）をコードする配列と共に、単一のプロモーターから発現する。

【１２０７】

本発明の細胞、例えば、ＣＡＲを発現するように操作された細胞は、上記で記載したさらなる分子のうちの１つを超えるものを発現するように操作することもできる。複数の実施形態では、細胞を、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲ、ｉＣａｓｐ９スイッチポリペプチド、およびＮＫ阻害性分子を発現するように操作する。

【１２０８】

複数の実施形態および複数の態様では、本発明の細胞、例えば、免疫エフェクター細胞（または前記細胞の集団）、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲ発現細胞は、ＣＡＲ分子の標的抗原（例えば、本明細書で記載される標的抗原）を含むタンパク質の発現を低減するか、または消失させている。ＣＡＲ分子の標的抗原を含むタンパク質の発現の、このような低減または消失は、例えば、遺伝子編集系、例えば、例えば、本明細書で記載されるＣＲＩＳＰＲ遺伝子編集系（例えば、前記遺伝子内の標的配列に相補的なｇＲＮＡ分子を含む）を使用して、標的抗原を含む前記タンパク質をコードする遺伝子配列（またはその調節エレメント）内に突然変異（例えば、インデル）を導入することの影響を受ける場合がある。理論に束縛されずに、ＣＡＲ分子の標的抗原を含むタンパク質の発現の低減または消失は、前記ＣＡＲ発現細胞を、自己認識および／または自己攻撃から保護しうる。複数の実施形態では、前記ＣＡＲ分子の標的抗原を含むタンパク質の発現の低減または消失は、前記ＣＡＲ分子の標的抗原を含むタンパク質の、休眠細胞内、例えば、休眠Ｔ細胞内の発現と比べたものである。他の実施形態では、前記ＣＡＲ分子の標的抗原を含むタンパク質の発現の低減または消失は、活性化細胞内、例えば、活性化Ｔ細胞内、例えば、ＣＤ３および／もしくはＣＤ２８による刺激により、またはＣＡＲ分子のシグナル伝達を介する活性化により活性化させたＴ細胞内の前記ＣＡＲ分子の標的抗原を含むタンパク質の発現と比べたものである。

【１２０９】

スプリットＣＡＲ

一部の実施形態では、ＣＡＲ発現細胞は、スプリットＣＡＲを使用する。スプリットＣＡＲ法については、国際公開第２０１４／０５５４４２号パンフレットおよび国際公開第２０１４／０５５６５７号パンフレットにおいてより詳細に記載されている。略述すると

、スプリットＣＡＲ系は、第１の抗原結合性ドメインと、共刺激性ドメイン（例えば、４１ＢＢ）とを有する、第１のＣＡＲを発現する細胞を含み、細胞はまた、第２の抗原結合性ドメインと、細胞内シグナル伝達ドメイン（例えば、ＣＤ３ゼータ）とを有する、第２のＣＡＲも発現する。細胞が、第１の抗原に遭遇すると、共刺激性ドメインが活性化し、細胞が増殖する。細胞が、第２の抗原に遭遇すると、細胞内シグナル伝達ドメインが活性化し、細胞殺滅活性が始動する。したがって、ＣＡＲ発現細胞は、両方の抗原の存在下に限り、完全に活性化する。

【１２１０】

複数のＣＡＲの発現

一態様では、本明細書で記載されるＣＡＲ発現細胞は、第２のＣＡＲ、例えば、同じ標的、または異なる標的（例えば、本明細書で記載されるがん関連抗原以外の標的、または本明細書で記載される、異なるがん関連抗原）に対する、異なる抗原結合性ドメインを含む、例えば、第２のＣＡＲをさらに含みうる。一実施形態では、第２のＣＡＲは、がん関連抗原と同じがん細胞型上で発現する標的に対する抗原結合性ドメインを含む。一実施形態では、ＣＡＲ発現細胞は、第１の抗原をターゲティングし、共刺激性シグナル伝達ドメインを有するが、一次シグナル伝達ドメインは有さない細胞内シグナル伝達ドメインを含む第１のＣＡＲと、第２の、異なる抗原をターゲティングし、一次シグナル伝達ドメインを有するが、共刺激性シグナル伝達ドメインを有さない細胞内シグナル伝達ドメインを含む第２のＣＡＲとを含む。理論に束縛されることを望まないが、共刺激性シグナル伝達ドメイン、例えば、４－１ＢＢ、ＣＤ２８、ＣＤ２７、またはＯＸ－４０を、第１のＣＡＲへと配置し、一次シグナル伝達ドメイン、例えば、ＣＤ３ゼータを、第２のＣＡＲへと配置することにより、ＣＡＲの活性を、両方の標的が発現される細胞へと限定することができる。一実施形態では、ＣＡＲを発現する細胞は、本明細書で記載される標的抗原に結合する抗原結合性ドメイン、膜貫通ドメイン、および共刺激性ドメインを含む、第１のがん関連抗原のＣＡＲと、異なる標的抗原（例えば、第１の標的抗原と同じがん細胞型上で発現する抗原）をターゲティングし、抗原結合性ドメイン、膜貫通ドメイン、および一次シグナル伝達ドメインを含む、第２のＣＡＲとを含む。別の実施形態では、ＣＡＲを発現する細胞は、本明細書で記載される標的抗原に結合する抗原結合性ドメイン、膜貫通ドメイン、および一次シグナル伝達ドメインを含む、第１のＣＡＲと、第１の標的抗原（例えば、第１の標的抗原と同じがん細胞型上で発現する抗原）以外の抗原をターゲティングし、抗原に対する抗原結合性ドメイン、膜貫通ドメイン、および共刺激性シグナル伝達ドメインを含む、第２のＣＡＲとを含む。

【１２１１】

一部の実施形態では、特許請求される発明は、第１のＣＡＲおよび第２のＣＡＲを含み、前記第１のＣＡＲおよび前記第２のＣＡＲのうちの１つの抗原結合性ドメインは、可変軽ドメインおよび可変重ドメインを含まない。一部の実施形態では、前記第１のＣＡＲおよび前記第２のＣＡＲのうちの１つの抗原結合性ドメインは、ｓｃＦｖであり、他の抗原結合性ドメインは、ｓｃＦｖではない。一部の実施形態では、前記第１のＣＡＲおよび前記第２のＣＡＲのうちの１つの抗原結合性ドメインは、単一ＶＨドメイン、例えば、ラクダ科動物、サメ、もしくはヤツメウナギの単一ＶＨドメイン、またはヒト配列もしくはマウス配列から導出される単一ＶＨドメインを含む。一部の実施形態では、前記第１のＣＡＲおよび前記第２のＣＡＲのうちの１つの抗原結合性ドメインは、ナノボディーを含む。一部の実施形態では、前記第１のＣＡＲおよび前記第２のＣＡＲのうちの１つの抗原結合性ドメインは、ラクダ科動物のＶＨＨドメインを含む。

【１２１２】

テロメラーゼの発現

いかなる特定の理論によっても束縛されることを望まないが、一部の実施形態では、治療用Ｔ細胞は、Ｔ細胞内のテロメアの短縮に起因して、患者において、短期の残留性を有し、したがって、テロメラーゼ遺伝子のトランスフェクションは、Ｔ細胞のテロメアを延長し、患者におけるＴ細胞の残留性を改善しうる。Carl June, “Adoptive T cell thera

py for cancer in the clinic”, Journal of Clinical Investigation, 117:1466-1476 (2007)を参照されたい。したがって、ある実施形態では、免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞は、テロメラーゼサブユニット、例えば、テロメラーゼの触媒性サブユニット、例えば、ＴＥＲＴ、例えば、ｈＴＥＲＴを、異所的に発現する。一部の態様では、本開示は、ＣＡＲ発現細胞を産生する方法であって、細胞を、テロメラーゼサブユニット、例えば、テロメラーゼの触媒性サブユニット、例えば、ＴＥＲＴ、例えば、ｈＴＥＲＴをコードする核酸と接触させるステップを含む方法を提供する。細胞は、ＣＡＲをコードする構築物と接触させる前に、核酸と接触させることもでき、これと同時に接触させることもでき、この後で接触させることもできる。

【１２１３】

１つを超える分子を発現するように細胞を操作する、複数の実施形態では、前記分子の各々をコードする配列（例えば、ＣＡＲをコードする配列、およびＮＫ阻害性分子をコードする配列）を、同じ核酸分子上、例えば、同じプラスミド上またはベクター上、例えば、ウイルスベクター上、例えば、レンチウイルスベクター上に配置することができる。ある実施形態では、（ｉ）本明細書で記載されるＣＡＲをコードする配列と、（ｉｉ）本明細書で記載されるＮＫ阻害性分子をコードする配列とは、同じ核酸上、例えば、ベクター上に存在しうる。対応するタンパク質の産生は、例えば、個別のプロモーターの使用により達成することもでき、バイシストロニックの転写産物の使用により達成することもできる（単一の翻訳産物の切断により、または２つの個別のタンパク質産物の翻訳により、２つのタンパク質の産生を結果としてもたらしうる）。ある実施形態では、切断型ペプチドをコードする配列、例えば、Ｐ２Ａ配列、Ｔ２Ａ配列、またはＦ２Ａ配列を、（ｉ）と（ｉｉ）との間に配置する。ある実施形態では、ＩＲＥＳ、例えば、ＥＭＣＶ　ＩＲＥＳまたはＥＶ７１　ＩＲＥＳをコードする配列を、（ｉ）と（ｉｉ）との間に配置する。これらの複数の実施形態では、（ｉ）と（ｉｉ）とは、単一のＲＮＡとして転写される。他の複数の態様では、各分子を、異なるプロモーターから発現させることもできる。ある実施形態では、（ｉ）と（ｉｉ）とが、個別のＲＮＡとして転写されるように、第１のプロモーターを、（ｉ）に作動可能に連結し、第２のプロモーターを、（ｉｉ）に作動可能に連結する。

【１２１４】

代替的に、１つを超える分子をコードする配列を、異なる核酸分子上、例えば、異なるプラスミド上またはベクター上、例えば、ウイルスベクター上、例えば、レンチウイルスベクター上に配置することもできる。例えば、（ｉ）本明細書で記載されるＣＡＲをコードする配列は、第１の核酸上、例えば、第１のベクター上に存在することが可能であり、（ｉｉ）ＮＫ阻害性分子をコードする配列は、第２の核酸上、例えば、第２のベクター上に存在しうる。

【１２１５】

【表２３－１】

表 7. CAR の多様な構成要素の例示的な配列(aa:アミノ酸、na:対応するタンパク質をコードする核酸)

配列番号	記載	配列	huCD19への対応
6639	EF-1 プロモーター	CGTGAGGCTCCGGTGCCCGTCAGTGGGCAGAGCGCACA TCGCCCACAGTCCCCGAGAAGTTGGGGGGAGGGGTCGG CAATTGAACCGGTGCCTAGAGAAGGTGGCGCGGGGTAA ACTGGGAAAGTGATGTCGTGTACTGGCTCCGCCTTTTTC CCGAGGGTGGGGGAGAACCGTATATAAGTGCAGTAGTC GCCGTGAACGTTCTTTTTCGCAACGGGTTTGCCGCCAGA ACACAGGTAAGTGCCGTGTGTGGTTCCCGCGGGCCTGG CCTCTTTACGGGTTATGGCCCTTGCGTGCCTTGAATTAC TTCCACCTGGCTGCAGTACGTGATTCTTGATCCCGAGCT TCGGGTTGGAAGTGGGTGGGAGAGTTCGAGGCCTTGCG CTTAAGGAGCCCCTTCGCCTCGTGCTTGAGTTGAGGCCT GGCCTGGGCGCTGGGGCCGCCGCGTGCGAATCTGGTGG CACCTTCGCGCCTGTCTCGCTGCTTTCGATAAGTCTCTA GCCATTTAAAATTTTTGATGACCTGCTGCGACGCTTTTT TTCTGGCAAGATAGTCTTGTAAATGCGGGCCAAGATCT GCACACTGGTATTTCGGTTTTTGGGGCCGCGGGCGGCG ACGGGGCCCGTGCGTCCCAGCGCACATGTTCGGCGAGG CGGGGCCTGCGAGCGCGGCCACCGAGAATCGGACGGG GGTAGTCTCAAGCTGGCCGGCCTGCTCTGGTGCCTGGC CTCGCGCCGCCGTGTATCGCCCCGCCCTGGGCGGCAAG GCTGGCCCGGTCGGCACCAGTTGCGTGAGCGGAAAGAT GGCCGCTTCCCGGCCCTGCTGCAGGGAGCTCAAAATGG AGGACGCGGCGCTCGGGAGAGCGGGCGGGTGAGTCAC CCACACAAAGGAAAAGGGCCTTTCCGTCCTCAGCCGTC GCTTCATGTGACTCCACGGAGTACCGGGCGCCGTCCAG GCACCTCGATTAGTTCTCGAGCTTTTGGAGTACGTCGTC TTTAGGTTGGGGGGAGGGGTTTTATGCGATGGAGTTTC CCCACACTGAGTGGGTGGAGACTGAAGTTAGGCCAGCT TGGCACTTGATGTAATTCTCCTTGGAATTTGCCCTTTTT GAGTTTGGATCTTGGTTCATTCTCAAGCCTCAGACAGTG GTTCAAAGTTTTTTTCTTCCATTTCAGGTGTCGTGA	100
6640	リーダー(aa)	MALPVTALLLPLALLLHAARP	13
6641	リーダー(na)	ATGGCCCTGCCTGTGACAGCCCTGCTGCTGCCTCTGGCT CTGCTGCTGCATGCCGCTAGACCC	54
10802	リーダー(na)	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCT CTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCC	
6642	CD 8 ヒンジ(aa)	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLD FACD	14
6643	CD8 ヒンジ(na)	ACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACACCGGCGCC CACCATCGCGTCGCAGCCCCTGTCCCTGCGCCCAGAGG CGTGCCGGCCAGCGGCGGGGGGCGCAGTGCACACGAG GGGGCTGGACTTCGCCTGTGAT	55
6630	Ig4 ヒンジ(aa)	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS	102

【１２１６】

【表２３－２】

		TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKM	
6631	Ig4 ヒンジ (na)	GAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGCCCCCCTTGCCCTGC CCCCGAGTTCCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCC CCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCC CCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAG GACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGT GGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAGGAG CAGTTCAATAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGAC CGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAATACA AGTGTAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCAGCAGCATC GAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGGG AGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCCAAGAGGAG ATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAA GGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCC CCTGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAG CCGGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAGGGC AACGTCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCA CAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGG GCAAGATG	103
6632	IgD ヒンジ (aa)	RWPESPKAQASSVPTAQPQAEGSLAKATTAPATTRNTGR GGEEKKKEKEKEEQEERETKTPECPSHTQPLGVYLLTPAV QDLWLRDKATFTCFVVGSDLKDAHLTWEVAGKVPTGGV EEGLLERHSNGSQSQHSRLTLPRSLWNAGTSVTCTLNHPS LPPQRLMALREPAAQAPVKLSLNLLASSDPPEAASWLLCE VSGFSPPNILLMWLEDQREVNTSGFAPARPPPQPGSTTFW AWSVLRVPAPPSPQPATYTCVVSHEDSRTLLNASRSLEVS YVTDH	47
6633	IgD ヒンジ (na)	AGGTGGCCCGAAAGTCCCAAGGCCCAGGCATCTAGTGT TCCTACTGCACAGCCCCAGGCAGAAGGCAGCCTAGCCA AAGCTACTACTGCACCTGCCACTACGCGCAATACTGGC CGTGGCGGGGAGGAGAAGAAAAAGGAGAAAGAGAAA GAAGAACAGGAAGAGAGGGAGACCAAGACCCCTGAAT GTCCATCCCATACCCAGCCGCTGGGCGTCTATCTCTTGA CTCCCGCAGTACAGGACTTGTGGCTTAGAGATAAGGCC ACCTTTACATGTTTCGTCGTGGGCTCTGACCTGAAGGAT GCCCATTTGACTTGGGAGGTTGCCGGAAAGGTACCCAC AGGGGGGGTTGAGGAAGGGTTGCTGGAGCGCCATTCCA ATGGCTCTCAGAGCCAGCACTCAAGACTCACCCTTCCG AGATCCCTGTGGAACGCCGGGACCTCTGTCACATGTAC TCTAAATCATCCTAGCCTGCCCCCACAGCGTCTGATGGC CCTTAGAGAGCCAGCCGCCCAGGCACCAGTTAAGCTTA GCCTGAATCTGCTCGCCAGTAGTGATCCCCCAGAGGCC GCCAGCTGGCTCTTATGCGAAGTGTCCGGCTTTAGCCCG CCCAACATCTTGCTCATGTGGCTGGAGGACCAGCGAGA AGTGAACACCAGCGGCTTCGCTCCAGCCCGGCCCCCAC CCCAGCCGGGTTCTACCACATTCTGGGCCTGGAGTGTCT TAAGGGTCCCAGCACCACCTAGCCCCCAGCCAGCCACA	48

【１２１７】

【表２３－３】

		TACACCTGTGTTGTGTCCCATGAAGATAGCAGGACCCT GCTAAATGCTTCTAGGAGTCTGGAGGTTTCCTACGTGAC TGACCATT	
6634	GS ヒンジ/ リンカー (aa)	GGGGSGGGGS	49
6635	GS ヒンジ/ リンカー (na)	GGTGGCGGAGGTTCTGGAGGTGGAGGTTCC	50
6644	CD8TM (aa)	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC	15
6645	CD8 TM (na)	ATCTACATCTGGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGTGGGGT CCTTCTCCTGTCACTGGTTATCACCCTTTACTGC	56
10803	CD8 TM (na)	ATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTC CTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGT	
6646	4-1BB 細胞内 ドメイン(aa)	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGC EL	16
6647	4-1BB 細胞内 ドメイン(na)	AAACGGGGCAGAAAGAAACTCCTGTATATATTCAAACA ACCATTTATGAGACCAGTACAAACTACTCAAGAGGAAG ATGGCTGTAGCTGCCGATTTCCAGAAGAAGAAGAAGGA GGATGTGAACTG	60
10804	4-1BB 細胞内 ドメイン(na)	AAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCA ACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGG ACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGC GGCTGCGAACTG	
6636	CD27 (aa)	QRRKYRSNKGESPVEPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDYRK PEPACSP	51
6637	CD27 (na)	AGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGACTACAT GAACATGACTCCCCGCCGCCCCGGGCCCACCCGCAAGC ATTACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGCAGCCT ATCGCTCC	52
6648	CD3 ゼータ (aa)	RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRR GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMK GERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	17
6649	CD3 ゼータ (na)	AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTA CAAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATC TAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAG ACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGAGA AGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCA GAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGG ATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATG GCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACC TACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGC	101
10805	CD3 ゼータ (na)	CGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTA CAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATC TTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCG GAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGC AGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCA AAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGT ATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACG	

【１２１８】

【表２３－４】

		GACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACC TATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG	
6650	CD3 ゼータ (aa)	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRR GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMK GERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	43
6651	CD3 ゼータ (na)	AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTA CCAGCAGGGCCAG AACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGA GGAGTACGATGTTT TGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGG AAAGCCGAGAAGGA AGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAA GATAAGATGGCGG AGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCG GAGGGGCAAGGGGC ACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAG GACACCTACGACGC CCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGC	44
6629	リンカー	GGGGS	18
6635	リンカー	GGTGGCGGAGGTTCTGGAGGTGGAGGTTCC	50
6652	PD-1 細胞外ドメイン(aa)	Pgwfldspdrpwnpptfspallvvtegdnatftcsfsntsesfvlnwyrmspsnqtdkla afpedrsqpgqdcrfrvtqlpngrdfhmsvvrarrndsgtylcgaislapkaqikeslrael rvterraevptahpspsprpagqfqtlv	
6653	PD-1 細胞外ドメイン(na)	Cccggatggtttctggactctccggatcgcccgtggaatcccccaaccttctcaccggcact cttggttgtgactgagggcgataatgcgaccttcacgtgctcgttctccaacacctccgaatca ttcgtgctgaactggtaccgcatgagcccgtcaaaccagaccgacaagctcgccgcgtttcc ggaagatcggtcgcaaccgggacaggattgtcggttccgcgtgactcaactgccgaatgg cagagacttccacatgagcgtggtccgcgctaggcgaaacgactccgggacctacctgtgc ggagccatctcgctggcgcctaaggcccaaatcaaagagagcttgagggccgaactgaga gtgaccgagcgcagagctgaggtgccaactgcacatccatccccatcgcctcggcctgcg gggcagtttcagaccctggtc	
6654	シグナルを伴う PD-1 CAR(aa)	Malpvtalllplalllhaarppgwfldspdrpwnpptfspallvvtegdnatftcsfsntses fvlnwyrmspsnqtdklaafpedrsqpgqdcrfrvtqlpngrdfhmsvvrarrndsgtyl cgaislapkaqikeslraelrvterraevptahpspsprpagqfqtlvtttpaprpptpaptia sqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvitlyckrgrkkllyif kqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsadapaykqgqnqlynelnlgrr eeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmaeayseigmkgerrrgkg hdglyqglstatkdtydalhmqalppr	
6655	PD-1 CAR (na)	Atggccctccctgtcactgccctgcttctccccctcgcactcctgctccacgccgctagacc acccggatggtttctggactctccggatcgcccgtggaatcccccaaccttctcaccggcact cttggttgtgactgagggcgataatgcgaccttcacgtgctcgttctccaacacctccgaatca ttcgtgctgaactggtaccgcatgagcccgtcaaaccagaccgacaagctcgccgcgtttcc ggaagatcggtcgcaaccgggacaggattgtcggttccgcgtgactcaactgccgaatgg cagagacttccacatgagcgtggtccgcgctaggcgaaacgactccgggacctacctgtgc ggagccatctcgctggcgcctaaggcccaaatcaaagagagcttgagggccgaactgaga gtgaccgagcgcagagctgaggtgccaactgcacatccatccccatcgcctcggcctgcg gggcagtttcagaccctggtcacgaccactccggcgccgcgcccaccgactccggccccca actatcgcgagccagcccctgtcgctgaggccggaagcatgccgccctgccgccggaggt gctgtgcatacccggggattggacttcgcatgcgacatctacatttgggctcctctcgccgga acttgtggcgtgctccttctgtccctggtcatcaccctgtactgcaagcggggtcggaaaaag	

【１２１９】

【表２３－５】

		cttctgtacattttcaagcagcccttcatgaggcccgtgcaaaccacccaggaggaggacgg ttgctcctgccggttccccgaagaggaagaaggaggttgcgagctgcgcgtgaagttctcc cggagcgccgacgcccccgcctataagcagggccagaaccagctgtacaacgaactgaa cctgggacggcgggaagagtacgatgtgctggacaagcggcgcggccgggaccccgaa atgggcgggaagcctagaagaaagaaccctcaggaaggcctgtataacgagctgcagaa ggacaagatggccgaggcctactccgaaattgggatgaagggagagcggcggaggggca aaggggcacgacggcctgtaccaaggactgtccaccgccaccaaggacacatacgatgc cctgcacatgcaggcccttccccctcgc	
6592	リンカー	(Gly-Gly-Gly-Ser)n,ここで n = 1-10	105
6593	リンカー	(Gly4 Ser)4	106
6594	リンカー	(Gly4 Ser)3	107
6595	リンカー	(Gly3Ser)	108
6656	PD1 CAR (aa)	Pgwfldspdrpwnpptfspallvvtegdnatftcsfsntsesfvlnwyrmspsnqtdkla afpedrsqpgqdcrfrvtqlpngrdfhmsvvrarrndsgtylcgaislapkaqikeslrael rvterraevptahpspsprpagqfqtlvtttpaprpptpaptiasqplslrpeacrpaaggav htrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcs crfpeeeeggcelrvkfsrsadapaykqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemg gkprrknpqeglynelqkdkmaeayseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydal hmqalppr	

【１２２０】

ＶＩ．細胞

別の態様では、本発明は、ｇＲＮＡ分子、例えば、本明細書で記載される、１もしくは複数のｇＲＮＡ分子、または本明細書で記載されるＣＲＩＳＰＲ系を含むか、または、任意の時点において、これらを含んだ細胞を提供する。ある実施形態では、細胞は、変更されている、例えば、ｇＲＮＡ分子によりターゲティングされる標的配列は、例えば、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子（または前記ｇＲＮＡ分子をコードする核酸）、または、例えば、本明細書で記載される方法により変更された、本明細書で記載されるＣＲＩＳＰＲ系（または前記ＣＲＩＳＰＲ系の１もしくは複数の構成要素をコードする核酸）の導入により、インデルを創出するように変更されている。ある実施形態では、変更は、結果として、標的部位を含む遺伝子の、機能的な（例えば、野生型）遺伝子産物の発現の低減をもたらす、または発現をもたらさない。

【１２２１】

一態様では、細胞は、動物細胞である。複数の実施形態では、細胞は、哺乳動物、霊長類、またはヒト細胞である。複数の実施形態では、細胞は、ヒト細胞である。複数の実施形態では、細胞は、免疫エフェクター細胞（例えば、免疫エフェクター細胞の集団）、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞である。複数の実施形態では、Ｔ細胞（例えば、Ｔ細胞の集団）は、ＣＤ４＋　Ｔ細胞、ＣＤ８＋　Ｔ細胞、またはこれらの組合せであるか、またはこれらを含む。複数の実施形態では、細胞は、自家である。複数の実施形態では、細胞は、同種異系である。

【１２２２】

好ましい実施形態では、細胞（例えば、細胞集団）は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）、例えば、Ｖ節で記載したＣＡＲを発現するように操作されているか、または操作されることになる。複数の実施形態では、細胞は、例えば、本明細書で記載されるＢＣＭＡ　ＣＡＲを発現するように操作される。複数の実施形態では、ＣＡＲ操作細胞は、同種異系である。複数の実施形態では、ＣＡＲ操作細胞は、自家である。

【１２２３】

別の態様では、本発明は、本明細書で記載される、第２のｇＲＮＡ分子、例えば、第１のｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインと異なるターゲティングドメインを伴う、第２のｇＲＮＡ分子を含むか、任意の時点において、これを含んだか、またはこれを含むことになる、上記で記載した細胞などの細胞を提供する。複数の実施形態では、２つのｇＲＮＡ分子は、同じ遺伝子内の標的部位に相補的である、例えば、同じ同種異系Ｔ細胞標的に

ついて、遺伝子内の２つの標的部位に相補的である、例えば、ＴＲＡＣ遺伝子内の、２つの標的部位を含む。このような細胞は、本明細書のＶＩＩＩ節で記載される、２つのｇＲＮＡ分子の標的部位の間に位置するＤＮＡの、大型の、例えば、２０～６０、２０～７０、２０～８０、２０～９０、２０～１００、または１０００を超える、２０００を超える、３０００を超える、４０００を超える、５０００を超える、６０００を超える塩基対の切出しを含みうる。代替的に、同じ遺伝子の標的配列をターゲティングする２つのｇＲＮＡは、切出しをもたらしえない代わりに、例えば、標的部位の各々において、またはその近傍において、インデルを創出しうる。他の実施形態では、２つまたはこれを超えるｇＲＮＡ分子は、それらの遺伝子産物が会合して、分子複合体を形成する、２つの異なる遺伝子内の標的部位に相補的である。このような実施形態の例は、ＴＲＡＣをターゲティングする、第１のｇＲＮＡ分子、およびＴＲＢＣ１をターゲティングする、第２のｇＲＮＡ分子である（この場合、ＴＣＲアルファ定常鎖およびＴＣＲベータ定常鎖１のいずれも、細胞表面上のＴＣＲの構成要素である）。理論に束縛されずに、同じ遺伝子の、２つもしくはこれを超える標的配列をターゲティングするか、または同じ分子複合体の、２つもしくはこれを超える遺伝子をターゲティングする（例えば、ＴＲＡＣおよびＴＲＢＣ１をターゲティングする場合）ＣＲＩＳＰＲ系を導入することにより、標的遺伝子産物の発現の、標的遺伝子の、単一の標的配列だけをターゲティングするＣＲＩＳＰＲ系の導入と比べた、さらなる低減または消失をもたらすことができる。

【１２２４】

異なる遺伝子（または例えば、ＴＣＲおよびＢ２Ｍをターゲティングする場合における、異なる分子複合体）の、２つまたはこれを超える標的部位をターゲティングする、本発明の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかでは、異なる遺伝子（または分子複合体）標的のうちのいずれかまたは全てについて、前記異なる遺伝子または異なる分子複合体のうちの１または複数に関して２つ以上のｇＲＮＡを援用しうると理解されるであろう。例えば、ＴＣＲの発現およびＢ２Ｍの発現を、低減するか、または消失させる、複数の実施形態および複数の態様では、ＴＣＲの発現の低減または消失を、例えば、ＴＲＡＣをターゲティングする、１つのｇＲＮＡにより達することもでき、ＴＲＡＣをターゲティングする、１つを超えるｇＲＮＡ分子により達することもでき、ＴＲＡＣをターゲティングする、１つのｇＲＮＡ分子と、異なるＴＣＲの構成要素、例えば、ＴＲＢＣ１をターゲティングする、第２のｇＲＮＡとにより達することもできる一方で、同時に、または代替的に、Ｂ２Ｍのターゲティングは、例えば、Ｂ２Ｍをターゲティングする、１つのｇＲＮＡ分子により達することもでき、Ｂ２Ｍをターゲティングする、２つまたはこれを超えるｇＲＮＡ分子により達することもできる。

【１２２５】

他の実施形態では、２つまたはこれを超える、例えば、２つのｇＲＮＡ分子は、異なる遺伝子内の標的部位に相補的である。このような細胞は、１つを超える遺伝子の機能的遺伝子産物の発現を低減するか、または消失させるように、各標的部位において、またはこの近傍において、変更、例えば、インデルを含みうる。上記で論じた通り、このような複数の実施形態では、異なる遺伝子の各々へとターゲティングされた、１つを超えるｇＲＮＡ分子を援用することができる。

【１２２６】

複数の実施形態では、細胞は、同種異系Ｔ細胞標的の標的配列と相補的なターゲティングドメイン（例えば、表１、３、４、または５に記載されているターゲティングドメイン）を含む、第１のｇＲＮＡ分子と、阻害性分子、または阻害性分子を介するシグナル伝達の下流のエフェクターの標的配列と相補的なターゲティングドメインを含む（例えば、表２または表６に記載されているターゲティングドメインを含む）、第２のｇＲＮＡ分子とを含むか、含んでいるか、または含むことになる。複数の実施形態では、阻害性分子、または阻害性分子を介するシグナル伝達の下流のエフェクターは、ＣＤ２７４、ＨＡＶＣＲ２、ＬＡＧ３、ＰＤＣＤ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＴＬＡ４、ＣＥＡＣＡＭ（例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３、および／またはＣＥＡＣＡＭ－５）、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬ

Ａ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、ＣＤ８０、ＣＤ８６、Ｂ７－Ｈ３（ＣＤ１１３）、Ｂ７－Ｈ４（ＶＴＣＮ１）、ＨＶＥＭ（ＴＮＦＲＳＦ１４またはＣＤ１０７）、ＫＩＲ、Ａ２ａＲ、ＭＨＣクラスＩ、ＭＨＣクラスＩＩ、ＧＡＬ９、アデノシン、およびＴＧＦベータ、またはＰＴＰＮ１１である。

【１２２７】

複数の実施形態では、細胞は、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ２４７、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、またはＣＤ３Ｇの標的配列と相補的なターゲティングドメインを含む、第１のｇＲＮＡ分子と、Ｂ２Ｍ、ＮＬＲＣ５、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ｂ、またはＨＬＡ－Ｃの標的配列と相補的なターゲティングドメインを含む、第２のｇＲＮＡ分子とを含むか、含んでいるか、または含むことになる。

【１２２８】

複数の実施形態では、本発明の細胞は、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ２４７、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、またはＣＤ３Ｇの標的配列と相補的なターゲティングドメインを含む、第１のｇＲＮＡ分子と；Ｂ２Ｍ、ＮＬＲＣ５、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ｂ、またはＨＬＡ－Ｃの標的配列と相補的なターゲティングドメインを含む、第２のｇＲＮＡ分子と；ＣＩＩＴＡの標的配列と相補的なターゲティングドメインを含む、第３のｇＲＮＡ分子とを含むか、含んでいるか、または含むことになる。理論に束縛されずに、例えば、Ｂ２Ｍに対するｇＲＮＡ、またはＮＬＲＣ５に対するｇＲＮＡを援用する、本明細書で記載される方法により、ＭＨＣクラスＩ分子の発現を低減するか、または消失させることは、改変細胞に、１または複数のＭＨＣクラスＩＩ分子の発現を上方調節させうると考えられる。このような状況下で、例えば、宿主対移植片病応答を回避することが可能な同種異系細胞（例えば、同種異系Ｔ細胞、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲを発現する同種異系Ｔ細胞）を創出するためには、例えば、ＣＩＩＴＡに対するｇＲＮＡを援用する、本明細書で記載される方法により、１または複数のＭＨＣクラスＩＩ分子（１または複数のＭＨＣクラスＩ分子に加えて）の発現を低減するか、または消失させることが有益でありうる。一実施形態では、細胞、例えば、本明細書で記載される、例えば、ＣＡＲ発現細胞は、例えば、本明細書で記載される、ＴＲＡＣに対する、第１のｇＲＮＡと、例えば、本明細書で記載される、Ｂ２Ｍに対する、第２のｇＲＮＡと、例えば、本明細書で記載される、ＣＩＩＴＡに対する、第３のｇＲＮＡとを含むか、含んでいるか、または含むことになる。一実施形態では、細胞、例えば、本明細書で記載される、例えば、ＣＡＲ発現細胞は、例えば、本明細書で記載される、ＴＲＡＣに対する、第１のｇＲＮＡと、例えば、本明細書で記載される、ＮＬＲＣ５に対する、第２のｇＲＮＡと、例えば、本明細書で記載される、ＣＩＩＴＡに対する、第３のｇＲＮＡとを含むか、含んでいるか、または含むことになる。

【１２２９】

複数の実施形態では、本発明は、細胞、例えば、本明細書で記載される、例えば、ＴＣＲの構成要素、例えば、ＴＲＡＣまたはＴＲＢＣ（例えば、ＴＲＢＣ１またはＴＲＢＣ２）をコードする内因性遺伝子に対する、１もしくは複数の修飾（例えば、ヌクレオチドの挿入または欠失）；内因性Ｂ２Ｍ遺伝子に対する、１もしくは複数の修飾（例えば、ヌクレオチドの挿入または欠失）；および／または内因性ＣＩＩＴＡ遺伝子に対する、１もしくは複数の修飾（例えば、ヌクレオチドの挿入または欠失）を含むＣＡＲ発現細胞を提供する。複数の実施形態では、前記修飾は、前記遺伝子の発現を低減するか、または消失させる。複数の実施形態では、本発明は、細胞、例えば、本明細書で記載される、例えば、ＴＣＲ－である（例えば、同じ種類の非改変細胞による発現より、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％を超えて低い、ＴＣＲの発現レベルであって、ＦＡＣＳ、例えば、抗ＣＤ３抗体を使用するＦＡＣＳにより検出される発現レベルを有する）ＣＡＲ発現細胞、Ｂ２Ｍ－である（例えば、同じ種類の非改変細胞による発現より、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％を超えて低い、Ｂ２Ｍおよび／または１もしくは複数のＭＨＣクラスＩタンパク質の発現レベルであって、ＦＡＣＳ、例えば、抗Ｂ２Ｍ抗体を使

用するＦＡＣＳにより検出される発現レベルを有する）ＣＡＲ発現細胞、および／またはＣＩＩＴＡ－である（例えば、同じ種類の非改変細胞による発現より、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％を超えて低い、ＣＩＩＴＡおよび／またはＭＨＣクラスＩＩタンパク質の発現レベルであって、ＦＡＣＳ、例えば、抗ＣＩＩＴＡ抗体を使用するＦＡＣＳにより検出される発現レベルを有する）ＣＡＲ発現細胞を提供する。ある実施形態では、細胞を、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲ分子を発現するように操作する。複数の実施形態では、ＣＡＲは、例えば、本明細書で記載されるＣＤ１９　ＣＡＲである。他の実施形態では、ＣＡＲは、例えば、本明細書で記載されるＢＣＭＡ　ＣＡＲである。他の実施形態では、ＣＡＲは、例えば、本明細書で記載されるＣＤ１２３　ＣＡＲである。

【１２３０】

複数の実施形態では、本発明は、細胞、例えば、本明細書で記載される、例えば、ＴＣＲの構成要素、例えば、ＴＲＡＣまたはＴＲＢＣ（例えば、ＴＲＢＣ１またはＴＲＢＣ２）をコードする内因性遺伝子に対する、１もしくは複数の修飾（例えば、ヌクレオチドの挿入または欠失）；内因性ＮＬＲＣ５遺伝子に対する、１もしくは複数の修飾（例えば、ヌクレオチドの挿入または欠失）；および／または内因性ＣＩＩＴＡ遺伝子に対する、１もしくは複数の修飾（例えば、ヌクレオチドの挿入または欠失）を含むＣＡＲ発現細胞を提供する。複数の実施形態では、前記修飾は、前記遺伝子の発現を低減するか、または消失させる。複数の実施形態では、本発明は、細胞、例えば、本明細書で記載される、例えば、ＴＣＲ－である（例えば、同じ種類の非改変細胞による発現より、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％を超えて低い、ＴＣＲの発現レベルであって、ＦＡＣＳ、例えば、抗ＣＤ３抗体を使用するＦＡＣＳにより検出される発現レベルを有する）ＣＡＲ発現細胞、ＮＬＲＣ５－である（例えば、同じ種類の非改変細胞による発現より、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％を超えて低い、ＮＬＲＣ５および／または１または複数のＭＨＣクラスＩタンパク質の発現レベルであって、ＦＡＣＳ、例えば、抗ＮＬＲＣ５抗体を使用するＦＡＣＳにより検出される発現レベルを有する）ＣＡＲ発現細胞、および／またはＣＩＩＴＡ－である（例えば、同じ種類の非改変細胞による発現より、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％を超えて低い、ＣＩＩＴＡおよび／またはＭＨＣクラスＩＩタンパク質の発現レベルであって、ＦＡＣＳ、例えば、抗ＣＩＩＴＡ抗体を使用するＦＡＣＳにより検出される発現レベルを有する）ＣＡＲ発現細胞を提供する。ある実施形態では、細胞を、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲ分子を発現するように操作する。複数の実施形態では、ＣＡＲは、例えば、本明細書で記載されるＣＤ１９　ＣＡＲである。他の実施形態では、ＣＡＲは、例えば、本明細書で記載されるＢＣＭＡ　ＣＡＲである。他の実施形態では、ＣＡＲは、例えば、本明細書で記載されるＣＤ１２３　ＣＡＲである。

【１２３１】

複数の実施形態では、細胞は、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、ＴＲＢＣ２、ＣＤ２４７、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、またはＣＤ３Ｇの標的配列と相補的なターゲティングドメインを含む、第１のｇＲＮＡ分子と、ＮＲ３Ｃ１、ＤＣＫ、ＣＤ５２、またはＦＫＢＰ１Ａの標的配列と相補的なターゲティングドメインを含む、第２のｇＲＮＡ分子とを含むか、含んでいるか、または含むことになる。

【１２３２】

複数の実施形態では、細胞は、第１のｇＲＮＡ分子および第２のｇＲＮＡ分子を含むか、含んでいるか、または含むことになり、この場合、（１）第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５５２８～配列番号５６２３、または配列番号５８１６～配列番号５９６５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子は、配列番号１～配列番号８３、および配列番号５４９２～配列番号５５２７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（２）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５５２８～配列番号５６２３、もしくは配列番号５８１６～配列番号５９６５からなる群から選択さ

れるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号９６９～配列番号１３４５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（３）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５５２８～配列番号５６２３、もしくは配列番号５８１６～配列番号５９６５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号１３４６～配列番号１６９８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（４）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５５２８～配列番号５６２３、もしくは配列番号５８１６～配列番号５９６５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号１６９９～配列番号２０６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（５）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５５２８～配列番号５６２３、もしくは配列番号５８１６～配列番号５９６５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号２０６９～配列番号２９４１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（６）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５５２８～配列番号５６２３、もしくは配列番号５８１６～配列番号５９６５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号５２７８～配列番号５４９１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（７）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５５２８～配列番号５６２３、もしくは配列番号５８１６～配列番号５９６５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号６２２７～配列番号６３２４からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（８）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５５２８～配列番号５６２３、もしくは配列番号５８１６～配列番号５９６５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号６３２５～配列番号６５８３からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（９）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６２４～配列番号５６４３、もしくは配列番号５９６６～配列番号６０９７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号１～配列番号８３、および配列番号５４９２～配列番号５５２７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（１０）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６２４～配列番号５６４３、もしくは配列番号５９６６～配列番号６０９７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号９６９～配列番号１３４５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（１１）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６２４～配列番号５６４３、もしくは配列番号５９６６～配列番号６０９７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号１３４６～配列番号１６９８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（１２）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６２４～配列番号５６４３、もしくは配列番号５９６６～配列番号６０９７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号１６９９～配列番号２０６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（１３）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６２４～配列番号５６４３、もしくは配列番号５９６６～配列番号６０９７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号２０６９～配列番号２９４１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（１４）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６２４～配列番号５６４３、もしくは配列番号５９６６～配列番号６０９７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号５２７８～配列番号５４９１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（１５）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６２４～配列番号５６４３、もしくは配列番号５９６６～配列番号６０９７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号６２２７～配列番号６３２４からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（１６）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６２４～配列番号５６４３、もしくは配列番号５９６６～配列番号６０９７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号６３２５～配列番号６５８３

からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（１７）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６４４～配列番号５７１９、もしくは配列番号６０９８～配列番号６２２６からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号１～配列番号８３、および配列番号５４９２～配列番号５５２７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（１８）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６４４～配列番号５７１９、もしくは配列番号６０９８～配列番号６２２６からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号９６９～配列番号１３４５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（１９）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６４４～配列番号５７１９、もしくは配列番号６０９８～配列番号６２２６からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号１３４６～配列番号１６９８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（２０）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号ＮＯ：５６４４～配列番号ＮＯ：５７１９、もしくは配列番号６０９８～配列番号６２２６からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号１６９９～配列番号２０６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（２１）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６４４～配列番号５７１９、もしくは配列番号６０９８～配列番号６２２６からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号２０６９～配列番号２９４１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（２２）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６４４～配列番号５７１９、もしくは配列番号６０９８～配列番号６２２６からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号５２７８～配列番号５４９１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（２３）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６４４～配列番号５７１９、もしくは配列番号６０９８～配列番号６２２６からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号６２２７～配列番号６３２４からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（２４）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６４４～配列番号５７１９、もしくは配列番号６０９８～配列番号６２２６からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号６３２５～配列番号６５８３からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（２５）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４～配列番号３９２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号１～配列番号８３、および配列番号５４９２～配列番号５５２７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（２６）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４～配列番号３９２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号９６９～配列番号１３４５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（２７）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４～配列番号３９２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号１３４６～配列番号１６９８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（２８）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４～配列番号３９２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号１６９９～配列番号２０６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（２９）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４～配列番号３９２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号２０６９～配列番号２９４１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（３０）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４～配列番号３９２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号５２７８～配列番号５４９１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（３１）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４～配列番号３９２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号６２２７～配列番号６３２４からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（３２）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４～配列番号

３９２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号６３２５～配列番号６５８３からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（３３）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号３９３～配列番号５３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号１～配列番号８３、および配列番号５４９２～配列番号５５２７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（３４）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号３９３～配列番号５３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号９６９～配列番号１３４５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（３５）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号３９３～配列番号５３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号１３４６～配列番号１６９８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（３６）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号３９３～配列番号５３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号１６９９～配列番号２０６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（３７）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号３９３～配列番号５３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号２０６９～配列番号２９４１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（３８）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号３９３～配列番号５３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号５２７８～配列番号５４９１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（３９）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号３９３～配列番号５３２からなる群から選択されるターゲティン

グドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号６２２７～配列番号６３２４からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（４０）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号３９３～配列番号５３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号６３２５～配列番号６５８３からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（４１）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５３３～配列番号８３９からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号１～配列番号８３、および配列番号５４９２～配列番号５５２７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（４２）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５３３～配列番号８３９からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号９６９～配列番号１３４５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（４３）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５３３～配列番号８３９からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号１３４６～配列番号１６９８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（４４）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５３３～配列番号８３９からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号１６９９～配列番号２０６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（４５）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５３３～配列番号８３９からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号２０６９～配列番号２９４１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（４６）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５３３～配列番号８３９からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号５２７８～配列番号５４９１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（４７）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５３３～配列番号８３９からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号６２２７～配列番号６３２４からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（４８）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５３３～配列番号８３９からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号６３２５

～配列番号６５８３からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（４９）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４０～配列番号９６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号１～配列番号８３、および配列番号５４９２～配列番号５５２７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（５０）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４０～配列番号９６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号９６９～配列番号１３４５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（５１）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４０～配列番号９６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号１３４６～配列番号１６９８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（５２）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４０～配列番号９６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号１６９９～配列番号２０６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（５３）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４０～配列番号９６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号２０６９～配列番号２９４１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（５４）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４０～配列番号９６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号５２７８～配列番号５４９１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（５５）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４０～配列番号９６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号６２２７～配列番号６３２４からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（５５）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４０～配列番号９６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号６３２５～配列番号６５８３からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（５６）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５５２８～配列番号５６２３、もしくは配列番号５８１６～配列番号５９６５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号２９４２～配列番号３２７０からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（５７）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５５２８～配列番号５６２３、もしくは配列番号５８１６～配列番号５９６５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号３２７１～配列番号３５４１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（５８）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５５２８～配列番号５６２３、もしくは配列番号５８１６～配列番号５９６５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号３５４２～配列番号４０３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（５９）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５５２８～配列番号５６２３、もしくは配列番号５８１６～配列番号５９６５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号４０３３～配列番号４５８９、および配列番号５７２０～配列番号５８１５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（６０）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５５２８～配列番号５６２３、もしくは配列番号５８１６～配列番号５９６５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号４５９０～配列番号５２７７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（６１）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６２４～配列番号５６４３、もしくは配列番号５９６６～配列番号６０９７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号２９４２～配列番号３２７０からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（６２）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６２４～配列番号５６４３、もしくは配列番号５９６６～配列番号６０９７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号３２７１～配列番号３５４１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（６３）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６２４～配列番号５６４３、も

しくは配列番号５９６６～配列番号６０９７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号３５４２～配列番号４０３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（６４）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６２４～配列番号５６４３、もしくは配列番号５９６６～配列番号６０９７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号４０３３～配列番号４５８９、および配列番号５７２０～配列番号５８１５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（６５）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６２４～配列番号５６４３、もしくは配列番号５９６６～配列番号６０９７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号４５９０～配列番号５２７７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（６６）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６４４～配列番号５７１９、もしくは配列番号６０９８～配列番号６２２６からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号２９４２～配列番号３２７０からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（６７）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６４４～配列番号５７１９、もしくは配列番号６０９８～配列番号６２２６からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号３２７１～配列番号３５４１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（６８）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６４４～配列番号５７１９、もしくは配列番号６０９８～配列番号６２２６からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号３５４２～配列番号４０３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（６９）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６４４～配列番号５７１９、もしくは配列番号６０９８～配列番号６２２６からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号４０３３～配列番号４５８９、および配列番号５７２０～配列番号５８１５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（７０）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５６４４～配列番号５７１９、もしくは配列番号６０９８～配列番号６２２６からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号４５９０～配列番号５２７７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（７１）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４～配列番号３９２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号２９４２～配列番号３２７０からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（７２）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４～配列番号３９２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号３２７１～配列番号３５４１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（７３）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４～配列番号３９２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号３５４２～配列番号４０３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（７４）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４～配列番号３９２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号４０３３～配列番号４５８９、および配列番号５７２０～配列番号５８１５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（７５）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４～配列番号３９２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号４５９０～配列番号５２７７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（７６）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号３９３～配列番号５３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号２９４２～配列番号３２７０からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（７７）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号３９３～配列番号５３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号３２７１～配列番号３５４１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（７８）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号３９３～配列番号５３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２

のガイドＲＮＡ分子が、配列番号３５４２～配列番号４０３２からなる群から選択されるタ

ーゲティングドメインを含むか；（７９）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号３９３～配列番号５３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号４０３３～配列番号４５８９、および配列番号５７２０～配列番号５８１５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（８０）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号３９３～配列番号５３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号４５９０～配列番号５２７７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（８１）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５３３～配列番号８３９からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号２９４２～配列番号３２７０からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（８２）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５３３～配列番号８３９からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号３２７１～配列番号３５４１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（８３）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５３３～配列番号８３９からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号３５４２～配列番号４０３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（８５）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５３３～配列番号８３９からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号４０３３～配列番号４５８９、および配列番号５７２０～配列番号５８１５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（８６）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号５３３～配列番号８３９からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号４５９０～配列番号５２７７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（８７）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４０～配列番号９６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号２９４２～配列番号３２７０からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（８８）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４０～配列番号９６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号３２７１～配列番号３５４１からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（８９）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４０～配列番号９６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号３５４２～配列番号４０３２からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；（９０）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４０～配列番号９６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号４０３３～配列番号４５８９、および配列番号５７２０～配列番号５８１５からなる群から選択されるターゲティングドメインを含むか；または（９１）第１のｇＲＮＡ分子が、配列番号８４０～配列番号９６８からなる群から選択されるターゲティングドメインを含み、第２のガイドＲＮＡ分子が、配列番号４５９０～配列番号５２７７からなる群から選択されるターゲティングドメインを含む。

【１２３３】

ある実施形態では、細胞は、配列番号５５６９または５５８６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む、第１のｇＲＮＡ分子と、配列番号５７７５を含む、例えば、これからなるターゲティングドメインを含む、第２のｇＲＮＡ分子とを含むか、含んでいるか、または含むことになる。前記細胞は、好ましくは、機能的ＴＣＲの発現、および機能的ＰＤ－１の発現を低減するか、または消失させるように、ＴＲＡＣおよびＰＤＣＤ１の両方に対する変更を含む。ある実施形態では、細胞は、免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞である。ある実施形態では、細胞は、同種異系である。ある実施形態では、細胞は、自家である。ある実施形態では、細胞は、本明細書で記載されるＣＡＲを発現するように、さらに操作されるか、または操作されることになる。

【１２３４】
本発明の複数の実施形態では、本発明の細胞は、Ｔ細胞受容体の構成要素（例えば、ＴＲＡＣ）の標的配列に相補的なターゲティングドメインを含む、第１のｇＲＮＡ分子と；Ｂ２Ｍの標的配列に相補的なターゲティングドメインを含む、第２のｇＲＮＡ分子と；ＣＩＩＴＡの標的配列に相補的なターゲティングドメインを含む、第３のｇＲＮＡ分子とを含むか、含んでいるか、または含むことになる。前記細胞は、好ましくは、機能的ＴＣＲの発現、機能的Ｂ２Ｍの発現、および機能的ＣＩＩＴＡの発現を低減するか、または消失させるように、前記第１のｇＲＮＡ、前記第２のｇＲＮＡ、および前記第３のｇＲＮＡ分子の標的配列における修飾、またはこれらの近傍における修飾を含む。ある実施形態では、細胞は、免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞である。ある実施形態では、細胞は、同種異系である。ある実施形態では、細胞は、自家である。ある実施形態では、細胞は、本明細書で記載されるＣＡＲを発現するように、さらに操作されるか、または操作されることになる。

【１２３５】
ある態様では、本発明の細胞は、
（ａ）例えば、本明細書で記載されるＣＡＲをコードする核酸配列；
（ｂ）例えば、本明細書で記載されるＮＫ阻害性分子をコードする核酸配列、例えば、本明細書で記載される、ＨＬＡ－ＧまたはＨＬＡ－Ｇ：Ｂ２Ｍ融合体をコードする核酸；
（ｃ）ＴＣＲの構成要素（例えば、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、またはＴＲＢＣ２、例えば、ＴＲＡＣ）またはその調節エレメントをコードする遺伝子の配列におけるまたはこの近傍におけるインデル、例えば、ＴＣＲの構成要素（例えば、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、またはＴＲＢＣ２、例えば、ＴＲＡＣ）に対するターゲティングドメインを含む、例えば、表１、表４、または表５に列挙されるターゲティングドメインを含む、ｇＲＮＡの標的配列におけるまたはこの近傍におけるインデル；
（ｄ）Ｂ２Ｍまたはその調節エレメントをコードする遺伝子の配列におけるまたはこの近傍におけるインデル、例えば、Ｂ２Ｍに対するターゲティングドメインを含む、例えば、表１または表３に列挙されるターゲティングドメインを含む、ｇＲＮＡの標的配列におけるまたはこの近傍におけるインデル；
（ｅ）任意選択で、ＣＩＩＴＡまたはその調節エレメントをコードする遺伝子の配列におけるまたはこの近傍におけるインデル、例えば、ＣＩＩＴＡに対するターゲティングドメインを含む、例えば、表１または表６ｃに列挙されるターゲティングドメインを含む、ｇＲＮＡの標的配列におけるまたはこの近傍におけるインデル；および
（ｆ）任意選択で、ＬＩＬＲＢ１またはその調節エレメントをコードする遺伝子の配列におけるまたはこの近傍におけるインデル、例えば、ＬＩＬＲＢ１に対するターゲティングドメインを含む、例えば、表６ｄに列挙されるターゲティングドメインを含む、ｇＲＮＡの標的配列におけるまたはこの近傍におけるインデル
を含み（例えば、本発明の細胞集団は、これらを含む、１または複数の細胞を含み）、
この場合、細胞（または細胞集団が、これらを発現する１または複数の細胞を含む）は、ＣＡＲと、ＮＫ阻害性分子とを発現し、ｉ）ＴＣＲの構成要素（例えば、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、またはＴＲＢＣ２、例えば、ＴＲＡＣ）、ｉｉ）Ｂ２Ｍ、ｉｉｉ）ＣＩＩＴＡ、および／またはｉｖ）ＬＩＬＲＢ１のうちの１または複数の発現および／または機能の、低減または消失を呈示する。複数の実施形態では、インデルは

【１２３６】
ある態様では、本発明の細胞は、
（ａ）例えば、本明細書で記載されるＣＡＲをコードする核酸配列；
（ｂ）例えば、本明細書で記載されるＮＫ阻害性分子をコードする核酸配列、例えば、本明細書で記載される、ＨＬＡ－Ｇをコードする核酸；
（ｃ）ＴＣＲの構成要素（例えば、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、またはＴＲＢＣ２、例えば、ＴＲＡＣ）またはその調節エレメントをコードする遺伝子の配列におけるまたはこの近傍におけるインデル、例えば、ＴＣＲの構成要素（例えば、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、また

はＴＲＢＣ２、例えば、ＴＲＡＣ）に対するターゲティングドメインを含む、例えば、表１、表４、または表５に列挙されるターゲティングドメインを含む、ｇＲＮＡの標的配列におけるまたはこの近傍におけるインデル；
（ｄ）ＮＬＲＣ５またはその調節エレメントをコードする遺伝子の配列におけるまたはこの近傍におけるインデル、例えば、ＮＬＲＣ５に対するターゲティングドメインを含む、例えば、表１に列挙されるターゲティングドメインを含む、ｇＲＮＡの標的配列におけるまたはこの近傍におけるインデル；
（ｅ）任意選択で、ＣＩＩＴＡまたはその調節エレメントをコードする遺伝子の配列におけるまたはこの近傍におけるインデル、例えば、ＣＩＩＴＡに対するターゲティングドメインを含む、例えば、表１または表６ｃに列挙されるターゲティングドメインを含む、ｇＲＮＡの標的配列におけるまたはこの近傍におけるインデル；および
（ｆ）任意選択で、ＬＩＬＲＢ１またはその調節エレメントをコードする遺伝子の配列におけるまたはこの近傍におけるインデル、例えば、ＬＩＬＲＢ１に対するターゲティングドメインを含む、例えば、表６ｄに列挙されるターゲティングドメインを含む、ｇＲＮＡの標的配列におけるまたはこの近傍におけるインデル
を含み（例えば、本発明の細胞集団は、これらを含む、１または複数の細胞を含み）、
この場合、細胞（または細胞集団が、これらを発現する１または複数の細胞を含む）は、ＣＡＲと、ＮＫ阻害性分子とを発現し、ｉ）ＴＣＲの構成要素（例えば、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、またはＴＲＢＣ２、例えば、ＴＲＡＣ）、ｉｉ）Ｂ２Ｍ、ｉｉｉ）ＮＬＲＣ５、および／またはｉｖ）ＬＩＬＲＢ１のうちの１または複数の発現および／または機能の、低減または消失を呈示する。

【１２３７】

ある態様では、本発明の細胞は、
（ａ）例えば、本明細書で記載されるＣＡＲをコードする核酸配列；
（ｂ）ＴＣＲの構成要素（例えば、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、またはＴＲＢＣ２、例えば、ＴＲＡＣ）またはその調節エレメントをコードする遺伝子の配列におけるまたはこの近傍におけるインデル、例えば、ＴＣＲの構成要素（例えば、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、またはＴＲＢＣ２、例えば、ＴＲＡＣ）に対するターゲティングドメインを含む、例えば、表１、表４、または表５に列挙されるターゲティングドメインを含む、ｇＲＮＡの標的配列におけるまたはこの近傍におけるインデル；および
（ｃ）ＦＫＢＰ１Ａまたはその調節エレメントをコードする遺伝子の配列におけるまたはこの近傍におけるインデル、例えば、ＦＫＢＰ１Ａに対するターゲティングドメインを含む、例えば、表１または表６ｂに列挙されるターゲティングドメインを含む、ｇＲＮＡの標的配列におけるまたはこの近傍におけるインデル
を含み（例えば、本発明の細胞集団は、これらを含む、１または複数の細胞を含み）、
この場合、細胞（または細胞集団が、これらを発現する１または複数の細胞を含む）は、ＣＡＲを発現し、ｉ）ＴＣＲの構成要素（例えば、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、またはＴＲＢＣ２、例えば、ＴＲＡＣ）、および／またはｉｉ）ＦＫＢＰ１２のうちの１または複数の発現および／または機能の、低減または消失を呈示する。このような細胞（または前記細胞を含む細胞集団）は、例えば、免疫抑制薬（例えば、シクロスポリン、ラパマイシンまたはラパログ、またはｍＴｏｒ阻害剤、例えば、ＲＡＤ００１）を投与するステップを含む処置法において、特に有用である。

【１２３８】

ある態様では、本発明の細胞は、
（ａ）例えば、本明細書で記載されるＣＡＲをコードする核酸配列；
（ｂ）例えば、本明細書で記載されるラパマイシン耐性ｍＴｏｒをコードする核酸配列、例えば、Ｓ２０３５突然変異、例えば、Ｓ２０３５Ｉ突然変異を含むｍＴｏｒをコードする核酸配列；および
（ｃ）ＴＣＲの構成要素（例えば、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、またはＴＲＢＣ２、例えば、ＴＲＡＣ）またはその調節エレメントをコードする遺伝子の配列におけるまたはこの近

傍におけるインデル、例えば、ＴＣＲの構成要素（例えば、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、またはＴＲＢＣ２、例えば、ＴＲＡＣ）に対するターゲティングドメインを含む、例えば、表１、表４、または表５に列挙されるターゲティングドメインを含む、ｇＲＮＡの標的配列におけるまたはこの近傍におけるインデル
を含み（例えば、本発明の細胞集団は、これらを含む、１または複数の細胞を含み）、
この場合、細胞（または細胞集団が、これらを発現する１または複数の細胞を含む）は、ＣＡＲと、ラパマイシン耐性ｍＴｏｒとを発現し、ＴＣＲの構成要素（例えば、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、またはＴＲＢＣ２、例えば、ＴＲＡＣ）の発現および／または機能の、低減または消失を呈示する。このような細胞（または前記細胞を含む細胞集団）は、例えば、免疫抑制薬（例えば、シクロスポリン、ラパマイシンまたはラパログ、またはｍＴｏｒ阻害剤、例えば、ＲＡＤ００１）を投与するステップを含む処置法において、特に有用である。

【１２３９】

前述の複数の実施形態および複数の態様のうちのいずれかでは細胞は、例えば、本明細書で記載される、１または複数のＣＲＩＳＰＲ系であって、示されたｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系を含む。複数の実施形態では、細胞は、各々が、例えば、本明細書で記載されるＣａｓ９分子と、例えば、本明細書で記載される、示されたターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子とを含む、１または複数のリボ核タンパク質（ＲＮＰ）複合体を含む。本明細書で記載される方法のうちのいずれかを含む、複数の実施形態であって、１つを超える標的配列に対するｇＲＮＡを援用する実施形態では、ｇＲＮＡ（および前記ｇＲＮＡを含むＣＲＩＳＰＲ系）を、細胞へと同時に導入することができる。本明細書で記載される方法のうちのいずれかを含む、他の実施形態であって、１つを超える標的配列に対するｇＲＮＡを援用する実施形態では、ｇＲＮＡ（および前記ｇＲＮＡを含むＣＲＩＳＰＲ系）を、細胞へと逐次的に導入することができる。

【１２４０】

前述の複数の実施形態または複数の態様のうちのいずれかを伴う態様では、細胞集団は、ｇＲＮＡ分子の各々によりターゲティングされる標的配列の各々において、またはその近傍において、インデルを含む細胞のうちの、少なくとも２０％、例えば、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、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％を含む。前記集団は、例えば、高効率のｇＲＮＡ分子（例えば、前記ｇＲＮＡ分子へと曝露された前記細胞のうちの＞８５％において、インデルを引き起こすｇＲＮＡ分子）を活用することにより得ることもでき、集団を、所望の細胞について濃縮することにより、例えば、アフィニティークロマトグラフィーまたは細胞選別によって、例えば、所望の細胞集団について選択することにより得ることもできる。

【１２４１】

ＶＩＩ．鋳型核酸（核酸を導入するための）

本明細書で使用される「鋳型核酸」または「ドナー鋳型」という用語は、本発明のＣＲＩＳＰＲ系により修飾された、例えば、切断された標的配列において、またはその近傍において挿入される核酸を指す。ある実施形態では、切断部位において、またはその近傍において、鋳型核酸の配列の一部または全部を有するように、標的配列における、またはその近傍における核酸配列を修飾することが典型的である。ある実施形態では、鋳型核酸は、一本鎖である。代替的な実施形態では、鋳型核酸は、二本鎖である。ある実施形態では、鋳型核酸は、ＤＮＡ、例えば、二本鎖ＤＮＡである。代替的な実施形態では、鋳型核酸は、一本鎖ＤＮＡである。

【１２４２】

複数の実施形態では、鋳型核酸は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）、例えば、上記のＶ節で記載したＣＡＲをコードする配列を含む。

【１２４３】

ある実施形態では、鋳型核酸は、相同性指向修復イベントに参与することにより、標的

位置の構造を変更する。ある実施形態では、鋳型核酸は、標的位置の配列を変更する。ある実施形態では、鋳型核酸は、修飾塩基または非自然発生の塩基の、標的核酸への組込みを結果としてもたらす。

【１２４４】

本明細書で記載される遺伝子内または経路内の突然変異は、本明細書で論じられる手法のうちの１つを使用して補正することができる。ある実施形態では、鋳型核酸を使用して、相同性指向修復（ＨＤＲ）により、本明細書で記載される遺伝子内または経路内の突然変異を補正する。ある実施形態では、鋳型核酸を使用して、相同組換え（ＨＲ）により、本明細書で記載される遺伝子内または経路内の突然変異を補正する。ある実施形態では、鋳型核酸を使用して、非相同末端結合（ＮＨＥＪ）による修復により、本明細書で記載される遺伝子内または経路内の突然変異を補正する。他の実施形態では、目的の分子をコードする核酸を、本発明のＣＲＩＳＰＲ系により修飾された部位において、またはその近傍において挿入することができる。ある実施形態では、挿入される核酸は、本明細書で記載されるキメラ抗原受容体をコードする。複数の実施形態では、鋳型核酸は、目的の分子、例えば、本明細書で記載される、例えば、キメラ抗原受容体をコードする核酸配列に作動可能に連結した調節エレメント、例えば、１または複数のプロモーターおよび／またはエンハンサーを含む。

【１２４５】

ＨＤＲによる修復および鋳型核酸

本明細書で記載されるヌクレアーゼ誘導型相同性指向修復（ＨＤＲ）を使用して、標的配列を変更し、ゲノム内の突然変異を補正する（例えば、修復または編集する）ことができる。理論に束縛されることを望まないが、標的配列の変更は、ドナー鋳型または鋳型核酸による相同性指向修復（ＨＤＲ）を介して生じると考えられる。例えば、ドナー鋳型または鋳型核酸は、標的配列の変更をもたらす。プラスミドドナーを、相同組換えのための鋳型として使用しうると想定される。さらに、一本鎖ドナー鋳型を、標的配列と、ドナー鋳型との間の、相同性指向修復の代替法（例えば、一本鎖アニーリング）による、標的配列の変更のための鋳型として使用しうるとも想定される。ドナー鋳型によりなされる標的配列の変更は、Ｃａｓ９分子による切断に依存する。Ｃａｓ９による切断は、二本鎖切断または２つの一本鎖切断を含みうる。

【１２４６】

ある実施形態では、突然変異は、単一の二本鎖切断により補正することもでき、２つの一本鎖切断により補正することもできる。ある実施形態では、突然変異は、（１）単一の二本鎖切断、（２）２つの一本鎖切断、（３）切断が標的配列の各側で生じる、２つの二本鎖切断、（４）二本鎖切断および２つの一本鎖切断が、標的配列の各側で生じる、１つの二本鎖切断および２つの一本鎖切断、または（５）一本鎖切断の対が、標的配列の各側で生じる、４つの一本鎖切断により補正することができる。

【１２４７】

二本鎖切断媒介型補正

ある実施形態では、二本鎖切断は、ＨＮＨ様ドメインと関連する切断活性と、ＲｕｖＣ様ドメインと関連する切断活性、例えば、Ｎ末端ＲｕｖＣ様ドメインとを有するＣａｓ９分子、例えば、野生型Ｃａｓ９によりなされる。このような複数の実施形態は、単一のｇＲＮＡだけを要求する。

【１２４８】

一本鎖切断媒介型補正

他の実施形態では、２つの一本鎖切断、またはニックは、ニッカーゼ活性、例えば、ＨＮＨ様ドメインと関連する切断活性、またはＮ末端ＲｕｖＣ様ドメインと関連する切断活性を有するＣａｓ９分子によりなされる。このような複数の実施形態は、各一本鎖切断の配置につき１つずつの、２つのｇＲＮＡを要求する。ある実施形態では、ニッカーゼ活性を有するＣａｓ９分子は、ｇＲＮＡがハイブリダイズする鎖は切断するが、ｇＲＮＡがハイブリダイズする鎖に相補的な鎖は切断しない。ある実施形態では、ニッカーゼ活性を有

するＣａｓ９分子は、ｇＲＮＡがハイブリダイズする鎖は切断しないが、ｇＲＮＡがハイブリダイズする鎖に相補的な鎖は切断する。

【１２４９】

ある実施形態では、ニッカーゼは、ＨＮＨ活性、例えば、ＲｕｖＣ活性を不活化させたＣａｓ９分子、例えば、Ｄ１０における突然変異、例えば、Ｄ１０Ａ突然変異を有するＣａｓ９分子を有する。Ｄ１０Ａは、ＲｕｖＣを不活化させ、したがって、Ｃａｓ９ニッカーゼは、ＨＮＨ活性（だけ）を有し、ｇＲＮＡがハイブリダイズする鎖（例えば、その上に、ＮＧＧ　ＰＡＭを有さない相補鎖）上で切断する。他の実施形態では、Ｈ８４０における突然変異、例えば、Ｈ８４０Ａ突然変異を有するＣａｓ９分子を、ニッカーゼとして使用することができる。Ｈ８４０Ａは、ＨＮＨを不活化させ、したがって、Ｃａｓ９ニッカーゼは、ＲｕｖＣ活性（だけ）を有し、非相補鎖（例えば、ＮＧＧ　ＰＡＭを有し、その配列が、ｇＲＮＡと同一である鎖）上で切断する。

【１２５０】

ニッカーゼと、２つのｇＲＮＡとを使用して、２つの一本鎖ニックを配置する実施形態では、１つのニックは、標的核酸の＋鎖上にあり、１つのニックは、－鎖上にある。ＰＡＭは、外側を向いている。ｇＲＮＡは、約０～５０、０～１００、または０～２００ヌクレオチド隔てられるように選択することができる。ある実施形態では、２つのｇＲＮＡのターゲティングドメインに相補的な標的配列の間に、重複がみられない。ある実施形態では、ｇＲＮＡは重複せず、最大で、５０、１００、または２００ヌクレオチド隔てられる。ある実施形態では、２つのｇＲＮＡの使用は、例えば、オフターゲット結合を減少させることにより、特異性を増大させることができる（Ran el cil., CELL 2013）。

【１２５１】

ある実施形態では、単一のニックを使用して、ＨＤＲを誘導することができる。本明細書では、単一のニックを使用して、所与の切断部位における、ＨＤＲ、ＨＲ、またはＮＨＥＪの比を増大させうることが想定される。

【１２５２】

標的位置と比べた、二本鎖切断または一本鎖切断の配置

鎖のうちの１つにおける二本鎖切断または一本鎖切断は、補正が生じるように、標的位置に十分に近接するものとする。ある実施形態では、距離は、５０、１００、２００、３００、３５０、または４００ヌクレオチド以下である。理論に束縛されることを望まないが、切断は、切断が、末端切除時に、エキソヌクレアーゼ媒介型除去下に置かれる領域内にあるように、標的位置に十分に近接するべきであると考えられる。標的位置と切断との距離が大きすぎる場合、突然変異は、末端切除部に含まれず、したがって、末端切除領域内の配列を補正するためにだけ使用されうるので、ドナー配列は、補正されない場合がある。

【１２５３】

ｇＲＮＡ（単分子（またはキメラ）ｇＲＮＡまたはモジュラーｇＲＮＡ）と、Ｃａｓ９ヌクレアーゼとが、ＨＤＲ媒介型補正またはＨＲ媒介型補正の誘導を目的として、二本鎖切断を誘導する実施形態では、切断部位は、標的位置から、０～２００ｂｐ（例えば、０～１７５、０～１５０、０～１２５、０～１００、０～７５、０～５０、０～２５、２５～２００、２５～１７５、２５～１５０、２５～１２５、２５～１００、２５～７５、２５～５０、５０～２００、５０～１７５、５０～１５０、５０～１２５、５０～１００、５０～７５、７５～２００、７５～１７５、７５～１５０、７５～１２５、７５～１００ｂｐ）の間離れている。ある実施形態では、切断部位は、標的位置から、０～１００ｂｐ（例えば、０～７５、０～５０、０～２５、２５～１００、２５～７５、２５～５０、５０～１００、５０～７５、または７５～１００ｂｐ）の間離れている。

【１２５４】

Ｃａｓ９ニッカーゼと複合体化する、２つのｇＲＮＡ（独立に、単分子（またはキメラ）ｇＲＮＡまたはモジュラーｇＲＮＡ）が、ＨＤＲ媒介型補正の誘導を目的として、２つの一本鎖切断を誘導する実施形態では、近い方のニックは、標的位置から、０～２００ｂ

ｐ（例えば、０～１７５、０～１５０、０～１２５、０～１００、０～７５、０～５０、０～２５、２５～２００、２５～１７５、２５～１５０、２５～１２５、２５～１００、２５～７５、２５～５０、５０～２００、５０～１７５、５０～１５０、５０～１２５、５０～１００、５０～７５、７５～２００、７５～１７５、７５～１５０、７５～１２５、７５～１００ｂｐ）の間離れており、２つのニックは、理想的には、互いから、２５～５５ｂｐ以内（例えば、２５～５０、２５～４５、２５～４０、２５～３５、２５～３０、３０～５５、３０～５０、３０～４５、３０～４０、３０～３５、３５～５５、３５～５０、３５～４５、３５～４０、４０～５５、４０～５０、４０～４５ｂｐ）にあり、互いから、１００ｂｐを超えて離れない（例えば、互いから、９０、８０、７０、６０、５０、４０、３０、２０、１０、または５ｂｐを超えて離れない）であろう。ある実施形態では、切断部位は、標的位置から、０～１００ｂｐ（例えば、０～７５、０～５０、０～２５、２５～１００、２５～７５、２５～５０、５０～１００、５０～７５、または７５～１００ｂｐ）の間離れている。

【１２５５】

一実施形態では、２つのｇＲＮＡ、例えば、独立に、単分子（またはキメラ）ｇＲＮＡまたはモジュラーｇＲＮＡを、標的位置の両側に二本鎖切断を配置するように構成する。代替的な実施形態では、３つのｇＲＮＡ、例えば、独立に、単分子（またはキメラ）ｇＲＮＡまたはモジュラーｇＲＮＡを、標的位置の片側に、二本鎖切断（すなわち、Ｃａｓ９ヌクレアーゼを伴う１つのｇＲＮＡ複合体）と、２つの一本鎖切断または対をなした一本鎖切断（すなわち、Ｃａｓ９ニッカーゼを伴う、２つのｇＲＮＡ複合体）とを配置する（例えば、第１のｇＲＮＡを使用して、標的位置の上流（すなわち、５’側）をターゲティングし、第２のｇＲＮＡを使用して、標的位置の下流（すなわち、３’側）をターゲティングする）ように構成する。別の実施形態では、４つのｇＲＮＡ、例えば、独立に、単分子（またはキメラ）ｇＲＮＡまたはモジュラーｇＲＮＡを、標的位置の片側に、一本鎖切断の２つの対（すなわち、Ｃａｓ９ニッカーゼを伴う、２つのｇＲＮＡ複合体の２つの対）を作出する（例えば、第１のｇＲＮＡを使用して、標的位置の上流（すなわち、５’側）をターゲティングし、第２のｇＲＮＡを使用して、標的位置の下流（すなわち、３’側）をターゲティングする）ように構成する。二本鎖切断、または対内の、２つの一本鎖ニックのうちの近い方は、理想的に、標的位置から０～５００ｂｐ以内（例えば、標的位置から、４５０、４００、３５０、３００、２５０、２００、１５０、１００、５０、または２５ｂｐ以下）であろう。ニッカーゼを使用する場合、対内の２つのニックは、互いから２５～５５ｂｐ以内（例えば、２５～５０、２５～４５、２５～４０、２５～３５、２５～３０、５０～５５、４５～５５、４０～５５、３５～５５、３０～５５、３０～５０、３５～５０、４０～５０、４５～５０、３５～４５、または４０～４５ｂｐの間の）にあり、互いから、１００ｂｐを超えて離れない（例えば、互いから、９０、８０、７０、６０、５０、４０、３０、２０、または１０ｂｐを超えて離れない）。

【１２５６】

一実施形態では、２つのｇＲＮＡ、例えば、独立に、単分子（またはキメラ）ｇＲＮＡまたはモジュラーｇＲＮＡを、標的位置の両側に二本鎖切断を配置するように構成する。代替的な実施形態では、３つのｇＲＮＡ、例えば、独立に、単分子（またはキメラ）ｇＲＮＡまたはモジュラーｇＲＮＡを、挿入部位の、２つの標的配列上に、二本鎖切断（すなわち、Ｃａｓ９ヌクレアーゼを伴う１つのｇＲＮＡ複合体）と、２つの一本鎖切断または対をなした一本鎖切断（すなわち、Ｃａｓ９ニッカーゼを伴う、２つのｇＲＮＡ複合体）とを配置する（例えば、第１のｇＲＮＡを使用して、標的配列の上流（すなわち、５’側）をターゲティングし、第２のｇＲＮＡを使用して、標的配列の下流（すなわち、３’側）をターゲティングする）ように構成する。別の実施形態では、４つのｇＲＮＡ、例えば、独立に、単分子（またはキメラ）ｇＲＮＡまたはモジュラーｇＲＮＡを、挿入部位の片側に、一本鎖切断の２つの対（すなわち、Ｃａｓ９ニッカーゼを伴う、２つのｇＲＮＡ複合体の２つの対）を作出する（例えば、第１のｇＲＮＡを使用して、本明細書で記載される標的配列の上流（すなわち、５’側）をターゲティングし、第２のｇＲＮＡを使用して

、本明細書で記載される標的配列の下流（すなわち、３’側）をターゲティングする）ように構成する。二本鎖切断、または対内の、２つの一本鎖ニックのうちの近い方は、理想的に、標的位置から０～５００ｂｐ以内（例えば、標的位置から、４５０、４００、３５０、３００、２５０、２００、１５０、１００、５０、または２５ｂｐ以下）であろう。ニッカーゼを使用する場合、対内の２つのニックは、互いから２５～５５ｂｐ以内（例えば、２５～５０、２５～４５、２５～４０、２５～３５、２５～３０、５０～５５、４５～５５、４０～５５、３５～５５、３０～５５、３０～５０、３５～５０、４０～５０、４５～５０、３５～４５、または４０～４５ｂｐの間の）にあり、互いから、１００ｂｐを超えて離れない（例えば、互いから、９０、８０、７０、６０、５０、４０、３０、２０、または１０ｂｐを超えて離れない）。

【１２５７】

相同性アームの長さ

相同性アームは、例えば、切除された一本鎖突出が、ドナー鋳型内の相補的な領域を見出すことを可能とするために、少なくとも、末端切除が生じうる領域まで伸長するものとする。全体の長さは、プラスミドサイズまたはウイルスのパッケージング限界などのパラメータにより制限されうるであろう。ある実施形態では、相同性アームは、反復エレメント、例えば、ＡＬＵリピート、ＬＩＮＥリピートへと伸長しない。鋳型は、同じ長さまたは異なる長さの、２つの相同性アームを有しうる。

【１２５８】

例示的な相同性アームの長さは、少なくとも２５、５０、１００、２５０、５００、７５０、または１０００ヌクレオチドを含む。

【１２５９】

本明細書で使用される標的位置とは、Ｃａｓ９分子依存型工程により修飾された標的核酸（例えば、染色体）上の部位を指す。例えば、標的位置は、修飾Ｃａｓ９分子による標的核酸の切断、および標的位置の鋳型核酸指向性修飾、例えば、鋳型核酸指向性補正でありうる。ある実施形態では、標的位置は、１または複数のヌクレオチドが付加される標的核酸上の、２つのヌクレオチド、例えば、隣接ヌクレオチドの間の部位でありうる。標的位置は、鋳型核酸により変更される、例えば、補正される、１または複数のヌクレオチドを含みうる。ある実施形態では、標的位置は、標的配列（例えば、ｇＲＮＡが結合する配列）内にある。ある実施形態では、標的位置は、標的配列（例えば、ｇＲＮＡが結合する配列）の上流または下流にある。

【１２６０】

典型的に、鋳型配列は、切断に媒介または触媒される、標的配列との組換えを経る。ある実施形態では、鋳型核酸は、Ｃａｓ９により媒介される切断イベントにより切断される、標的配列上の部位に対応する配列を含む。ある実施形態では、鋳型核酸は、第１のＣａｓ９により媒介されるイベントにより切断される、標的配列上の第１の部位、および第２のＣａｓ９により媒介されるイベントにより切断される、標的配列上の第２の部位の両方に対応する配列を含む。

【１２６１】

ある実施形態では、鋳型核酸は、翻訳される配列のコード配列内の変更を結果としてもたらす配列、例えば、タンパク質産物内の、１つのアミノ酸の、別のアミノ酸への置換、例えば、突然変異体対立遺伝子の、野生型対立遺伝子への形質転換、野生型対立遺伝子の、突然変異体対立遺伝子への形質転換、および／または終止コドンの導入、アミノ酸残基の挿入、アミノ酸残基の欠失、もしくはナンセンス突然変異を結果としてもたらす配列を含みうる。

【１２６２】

他の実施形態では、鋳型核酸は、非コード配列内の変更、例えば、エクソン内、あるいは５’側の非翻訳領域内もしくは非転写領域内、または３’側の非翻訳領域内もしくは非転写領域内の変更を結果としてもたらす配列を含みうる。このような変更は、制御エレメント内、例えば、プロモーター内、エンハンサー内の変更と、シス作用型制御エレメント

内またはトランス作用型制御エレメント内の変更とを含む。
【１２６３】
鋳型核酸は、組み込まれると、
正の制御エレメントの活性の減少；
正の制御エレメントの活性の増大；
負の制御エレメントの活性の減少；
負の制御エレメントの活性の増大；
遺伝子の発現の減少；
遺伝子の発現の増大；
障害または疾患に対する耐性の増大；
ウイルスの侵入に対する耐性の増大；
突然変異の補正または望ましくないアミノ酸残基の変更；
例えば、酵素の酵素活性を増大させるか、または遺伝子産物が、別の分子と相互作用する能力を増大させることにより、遺伝子産物の生物学的特性を付与するか、増大させるか、消滅させるか、または減少させること
を結果としてもたらす配列を含みうる。
【１２６４】
鋳型核酸は、
標的配列のうちの、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１１、１２、またはこれを超えるヌクレオチドの配列の変化
を結果としてもたらす配列を含みうる。
【１２６５】
ある実施形態では、鋳型核酸は、２０＋／－１０、３０＋／－１０、４０＋／－１０、５０＋／－１０、６０＋／－１０、７０＋／－１０、８０＋／－１０、９０＋／－１０、１００＋／－１０、１１０＋／－１０、１２０＋／－１０、１３０＋／－１０、１４０＋／－１０、１５０＋／－１０、１６０＋／－１０、１７０＋／－１０、１８０＋／－１０、１９０＋／－１０、２００＋／－１０、２１０＋／－１０、２２０＋／－１０、２００～３００、３００～４００、４００～５００、５００～６００、６００～７００、７００～８００、８００～９００、９００～１０００、１０００～２０００、２０００～３０００、または３０００を超えるヌクレオチドの長さである。
【１２６６】
鋳型核酸は、以下の構成要素：
［５’相同性アーム］－［挿入配列］－［３’相同性アーム］を含む。
【１２６７】
相同性アームは、所望されないエレメント、例えば、突然変異またはシグネチャーを、置きかえ配列で置きかえる、染色体への組換えをもたらす。ある実施形態では、相同性アームは、最も遠位の切断部位を挟む。
【１２６８】
ある実施形態では、５’相同性アームの３’末端は、置きかえ配列の５’末端の隣の位置にある。ある実施形態では、５’相同性アームは、置きかえ配列の５’末端から、５’側に、少なくとも１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１２０、１５０、１８０、２００、３００、４００、５００、６００、７００、８００、９００、１０００、１５００、または２０００ヌクレオチド伸長しうる。
【１２６９】
ある実施形態では、３’相同性アームの５’末端は、置きかえ配列の３’末端の隣の位置にある。ある実施形態では、３’相同性アームは、置きかえ配列の３’末端から、３’側に、少なくとも１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１２０、１５０、１８０、２００、３００、４００、５００、６００、７００、８００、９００、１０００、１５００、または２０００ヌクレオチド伸長しうる。
【１２７０】

本明細書では、相同性アームの一方または両方を短縮して、ある特定の配列リピートエレメント、例えば、Ａｌｕリピート、ＬＩＮＥエレメントを含むことを回避しうることが想定される。例えば、５’側相同性アームを短縮して、配列リピートエレメントを回避することができる。他の実施形態では、３’側相同性アームを短縮して、配列リピートエレメントを回避することができる。一部の実施形態では、５’側相同性アームおよび３’側相同性アームの両方を短縮して、ある特定の配列リピートエレメントの組入れを回避することができる。

【１２７１】

本明細書では、突然変異を補正するための鋳型核酸を、一本鎖オリゴヌクレオチド（ｓｓＯＤＮ）としての使用のためにデザインしうることが想定される。ｓｓＯＤＮを使用する場合、５’側相同性アームおよび３’側相同性アームは、最長で約２００塩基対（ｂｐ）の長さ、例えば、少なくとも２５、５０、７５、１００、１２５、１５０、１７５、または２００ｂｐの長さの範囲でありうる。オリゴヌクレオチド合成の改善を継続するときは、ｓｓＯＤＮのために、より長い相同性アームもまた想定される。

【１２７２】

一態様では、挿入配列は、例えば、本明細書で記載されるキメラ抗原受容体をコードする核酸配列を含む。一実施形態では、挿入配列は、キメラ抗原受容体をコードする核酸配列に作動可能に連結したプロモーター、例えば、ＥＦ－１アルファプロモーターをさらに含む。一態様では、挿入配列は、例えば、本明細書で記載されるキメラ抗原受容体またはその部分をコードするベクターを含む。

【１２７３】

遺伝子ターゲティングのためのＮＨＥＪ法

本明細書で記載される通り、ヌクレアーゼ誘導型非相同末端結合（ＮＨＥＪ）を使用して、遺伝子特異的ノックアウトをターゲティングすることができる。ヌクレアーゼ誘導型ＮＨＥＪはまた、目的の遺伝子内の配列を除去する（例えば、これを欠失させる）のにも使用することができる。

【１２７４】

理論に束縛されることを望まないが、ある実施形態では、本明細書で記載される方法と関連するゲノムの変更は、ヌクレアーゼ誘導型ＮＨＥＪと、ＮＨＥＪ修復経路のエラー誘起的性質とに依拠すると考えられる。ＮＨＥＪは、２つの末端を一体に接続することにより、ＤＮＡ内の二本鎖切断を修復するが、一般に、元の配列は、それらが二本鎖切断により形成されたときのままの、２つの適合性の末端が、完全にライゲーションされる場合に限り回復される。二本鎖切断のＤＮＡ末端が、高頻度で酵素によるプロセシング下に置かれる結果として、末端を再接続する前に、鎖の一方または両方における、ヌクレオチドの付加または除去がもたらされる。この結果として、ＮＨＥＪ修復部位のＤＮＡ配列内に、挿入および／または欠失（インデル）突然変異の存在がもたらされる。これらの突然変異のうちの３分の２は、リーディングフレームを変更し、したがって、非機能的タンパク質をもたらす。加えて、リーディングフレームは維持するが、著明量の配列を挿入するか、または欠失させる突然変異は、タンパク質の機能性を破壊しうる。極めて重要な機能的ドメイン内の突然変異は、タンパク質の、それほど重要でない領域内の突然変異より、許容度が小さい可能性が高いので、これは、遺伝子座依存性である。

【１２７５】

ＮＨＥＪにより発生するインデル突然変異は、予測不可能な性質であるが、所与の切断部位では、ある特定のインデル配列が好適とされ、集団内で過剰代表される。欠失の長さは、大きく変動する場合があり、最も一般には、１～５０ｂｐの範囲であるが、容易に、１００～２００ｂｐを超える範囲に到達しうる。挿入は、短くなる傾向があり、切断部位のすぐ周囲に、短い配列の重複を含むことが多い。しかし、大型の挿入を得る可能性があり、これらの場合、挿入された配列は、細胞内に存在するゲノムＤＮＡまたはプラスミドＤＮＡの他の領域に由来していることが多い。

【１２７６】

ＮＨＥＪは、突然変異原性の工程であるため、特異的な最終配列の作出が要求されない限りにおいて、小型の配列モチーフを欠失させるのにもまた使用することができる。二本鎖切断が、短い標的配列の近傍へとターゲティングされる場合、ＮＨＥＪ修復により引き起こされる欠失突然変異は、望ましくないヌクレオチドに及び、したがって、これを除去することが多い。大型のＤＮＡセグメントを欠失させるためには、配列の各側に１つずつの、２つの二本鎖切断を導入する結果として、末端の間にＮＨＥＪをもたらし、介在配列の全体を除去することができる。これらの手法の両方を使用して、特異的ＤＮＡ配列を欠失させうるが、ＮＨＥＪのエラー誘起的性質はやはり、修復部位において、インデル突然変異をもたらしうる。

【１２７７】

本明細書で記載される方法および組成物では、ＮＨＥＪ媒介型インデルを作出するのに、二本鎖切断型Ｃａｓ９分子、および一本鎖Ｃａｓ９分子またはニッカーゼＣａｓ９分子のいずれも使用することができる。遺伝子、例えば、目的の遺伝子のコード領域、例えば、早期コード領域へとターゲティングされたＮＨＥＪ媒介型インデルを使用して、目的の遺伝子をノックアウトする（すなわち、目的の遺伝子の発現を消失させる）ことができる。例えば、目的の遺伝子の早期コード領域は、コード配列の第１のエクソン内の、転写開始部位のすぐ後の配列、または転写開始部位から５００ｂｐ以内（例えば、５００、４５０、４００、３５０、３００、２５０、２００、１５０、１００、または５０ｂｐ未満）の配列を含む。

【１２７８】

標的位置と比べた、二本鎖切断または一本鎖切断の配置

ＮＨＥＪ媒介型インデルを誘導する目的で、ｇＲＮＡおよびＣａｓ９ヌクレアーゼにより、二重鎖切断を作出する実施形態では、ｇＲＮＡ、例えば、単分子（またはキメラ）ｇＲＮＡ分子またはモジュラーｇＲＮＡ分子を、標的位置のヌクレオチドと近接して、１つの二本鎖切断を配置するように構成する。ある実施形態では、切断部位は、標的位置から、０～５００ｂｐの間（例えば、標的位置から、５００、４００、３００、２００、１００、５０、４０、３０、２５、２０、１５、１０、９、８、７、６、５、４、３、２、または１ｂｐ未満）離れている。

【１２７９】

ＮＨＥＪ媒介型インデルを誘導する目的で、Ｃａｓ９ニッカーゼと複合体化する、２つのｇＲＮＡにより、２つの一本鎖切断を誘導する実施形態では、２つのｇＲＮＡ、例えば、独立に、単分子（またはキメラ）ｇＲＮＡまたはモジュラーｇＲＮＡを、ＮＨＥＪ修復に標的位置のヌクレオチドをもたらすように、２つの一本鎖切断を配置するように構成する。ある実施形態では、異なる鎖上で、同じ位置、または互いから数ヌクレオチド以内に切断を配置し、二本鎖切断を本質的に模倣するように、ｇＲＮＡを構成する。ある実施形態では、近い方のニックは、標的位置から、０～３０ｂｐの間（例えば、標的位置から、３０、２５、２０、１、１０、９、８、７、６、５、４、３、２、または１ｂｐ未満）離れており、２つのニックは、互いから２５～５５ｂｐ以内（例えば、２５～５０、２５～４５、２５～４０、２５～３５、２５～３０、５０～５５、４５～５５、４０～５５、３５～５５、３０～５５、３０～５０、３５～５０、４０～５０、４５～５０、３５～４５、または４０～４５ｂｐの間の）であり、互いから１００ｂｐを超えて離れない（例えば、９０、８０、７０、６０、５０、４０、３０、２０、または１０ｂｐを超えて離れない）。ある実施形態では、標的位置のヌクレオチドの片側に一本鎖切断を配置するように、ｇＲＮＡを構成する。

【１２８０】

本明細書で記載される方法および組成物では、標的位置の両側に切断を作出するのに、二本鎖切断型Ｃａｓ９分子、および一本鎖Ｃａｓ９分子またはニッカーゼＣａｓ９分子のいずれも使用することができる。２つの切断の間の核酸配列を除去する（例えば、２つの切断の間の領域を欠失させる）ように、標的位置の両側に、二本鎖切断または対をなした一本鎖切断を作出する。一実施形態では、２つのｇＲＮＡ、例えば、独立に、単分子（ま

たはキメラ）ｇＲＮＡまたはモジュラーｇＲＮＡを、標的位置の両側に二本鎖切断を配置する（例えば、第１のｇＲＮＡを使用して、本明細書で記載される遺伝子内または経路内の突然変異の上流（すなわち、５’側）をターゲティングし、第２のｇＲＮＡを使用して、本明細書で記載される遺伝子内または経路内の突然変異の下流（すなわち、３’側）をターゲティングする）ように構成する。代替的な実施形態では、３つのｇＲＮＡ、例えば、独立に、単分子（またはキメラ）ｇＲＮＡまたはモジュラーｇＲＮＡを、標的位置の片側に、二本鎖切断（すなわち、Ｃａｓ９ヌクレアーゼを伴う１つのｇＲＮＡ複合体）と、２つの一本鎖切断または対をなした一本鎖切断（すなわち、Ｃａｓ９ニッカーゼを伴う、２つのｇＲＮＡ複合体）とを配置する（例えば、第１のｇＲＮＡを使用して、本明細書で記載される遺伝子内または経路内の突然変異の上流（すなわち、５’側）をターゲティングし、第２のｇＲＮＡを使用して、本明細書で記載される遺伝子内または経路内の突然変異の下流（すなわち、３’側）をターゲティングする）ように構成する。別の実施形態では、４つのｇＲＮＡ、例えば、独立に、単分子（またはキメラ）ｇＲＮＡまたはモジュラーｇＲＮＡを、標的位置の片側に、一本鎖切断の２つの対（すなわち、Ｃａｓ９ニッカーゼを伴う、２つのｇＲＮＡ複合体の２つの対）を作出する（例えば、第１のｇＲＮＡを使用して、本明細書で記載される遺伝子内または経路内の突然変異の上流（すなわち、５’側）をターゲティングし、第２のｇＲＮＡを使用して、本明細書で記載される遺伝子内または経路内の突然変異の下流（すなわち、３’側）をターゲティングする）ように構成する。二本鎖切断、または対内の、２つの一本鎖ニックのうちの近い方は、理想的には、標的位置から０～５００ｂｐ以内（例えば、標的位置から、４５０、４００、３５０、３００、２５０、２００、１５０、１００、５０、または２５ｂｐ以下）であろう。ニッカーゼを使用する場合、対内の２つのニックは、互いから２５～５５ｂｐ以内（例えば、２５～５０、２５～４５、２５～４０、２５～３５、２５～３０、５０～５５、４５～５５、４０～５５、３５～５５、３０～５５、３０～５０、３５～５０、４０～５０、４５～５０、３５～４５、または４０～４５ｂｐの間の）にあり、互いから、１００ｂｐを超えて離れない（例えば、互いから、９０、８０、７０、６０、５０、４０、３０、２０、または１０ｂｐを超えて離れない）。

【１２８１】

ＶＩＩＩ．１つを超えるｇＲＮＡ分子を含む系

理論に束縛されることを意図しないが、本明細書では、驚くべきことに、連続核酸上に近接して位置する、２つの標的配列のターゲティング（例えば、各々が、それらのそれぞれの標的配列において、またはその近傍において、一本鎖切断または二本鎖切断を誘導する、２つのｇＲＮＡ分子／Ｃａｓ９分子複合体による）は、２つの標的配列の間に位置する核酸配列（または、核酸配列のうちの、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％）の切出し（例えば、欠失）を誘導することが示されている。一部の態様では、本開示は、連続核酸、例えば、染色体、例えば、そのイントロン、エクソン、および調節エレメントを含む、遺伝子上または遺伝子座上で近接する標的配列をターゲティングするターゲティングドメインを含む、２つまたはこれを超えるｇＲＮＡ分子の使用をもたらす。使用は、例えば、２つまたはこれを超えるｇＲＮＡ分子の、１または複数のＣａｓ９分子と併せた（あるいは２つもしくはこれを超えるｇＲＮＡ分子、および／または１もしくは複数のＣａｓ９分子をコードする核酸の）、細胞への導入によるものでありうる。

【１２８２】

一部の態様では、２つまたはこれを超えるｇＲＮＡ分子の標的配列は、連続核酸上で、少なくとも５、６、７、８、９、１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、２００、３００、４００、５００、６００、７００、８００、９００、１０００、２０００、３０００、４０００、５０００、６０００、または７００００ヌクレオチド隔てて位置するが、連続核酸上で、１００００ヌクレオチドを超えては隔てずに位置する。ある実施形態では、標的配列は、約４０００ヌクレオチド隔てて位置する。ある実施形態では、標的配列は、約６０００ヌクレオチド隔てて位置する。

【１２８３】
一部の態様では、複数のｇＲＮＡ分子は、各標的配列を、同じ遺伝子内、または遺伝子遺伝子座内に有する。別の態様では、複数のｇＲＮＡ分子は、各標的配列を、２つまたはこれを超える、異なる遺伝子内に有する。
【１２８４】
一部の態様では、本発明は、複数、例えば、２つまたはこれを超える、例えば、２つの、本発明のｇＲＮＡ分子を含む組成物および細胞であって、複数のｇＲＮＡ分子が、標的配列を、１０，０００ヌクレオチド未満、９，０００ヌクレオチド未満、８，０００ヌクレオチド未満、７，０００ヌクレオチド未満、６，０００ヌクレオチド未満、５，０００ヌクレオチド未満、４，０００ヌクレオチド未満、３，０００ヌクレオチド未満、２，０００ヌクレオチド未満、１，０００ヌクレオチド未満、９００ヌクレオチド未満、８００ヌクレオチド未満、７００ヌクレオチド未満、６００ヌクレオチド未満、５００ヌクレオチド未満、４００ヌクレオチド未満、３００ヌクレオチド未満、２００ヌクレオチド未満、１００ヌクレオチド未満、９０ヌクレオチド未満、８０ヌクレオチド未満、７０ヌクレオチド未満、６０ヌクレオチド未満、５０ヌクレオチド未満、４０ヌクレオチド未満、または３０ヌクレオチド未満隔てて有する、組成物および細胞を提供する。ある実施形態では、標的配列は、二重鎖核酸の同じ鎖上にある。ある実施形態では、標的配列は、二重鎖核酸の異なる鎖上にある。
【１２８５】
一実施形態では、本発明は、二重鎖核酸の同じ鎖上または異なる鎖上で、１０，０００ヌクレオチド未満、９，０００ヌクレオチド未満、８，０００ヌクレオチド未満、７，０００ヌクレオチド未満、６，０００ヌクレオチド未満、５，０００ヌクレオチド未満、４，０００ヌクレオチド未満、３，０００ヌクレオチド未満、２，０００ヌクレオチド未満、１，０００ヌクレオチド未満、９００ヌクレオチド未満、８００ヌクレオチド未満、７００ヌクレオチド未満、６００ヌクレオチド未満、５００ヌクレオチド未満、４００ヌクレオチド未満、３００ヌクレオチド未満、２００ヌクレオチド未満、１００ヌクレオチド未満、９０ヌクレオチド未満、８０ヌクレオチド未満、７０ヌクレオチド未満、６０ヌクレオチド未満、５０ヌクレオチド未満、４０ヌクレオチド未満、または３０ヌクレオチド未満隔てて配置された、２つのｇＲＮＡ結合性部位の間に位置する核酸を切り出す（例えば、これを欠失させる）ための方法を提供する。ある実施形態では、方法は、各ｇＲＮＡ結合性部位と関連するＰＡＭ部位の間に位置するヌクレオチドのうちの、５０％を超える、６０％を超える、７０％を超える、８０％を超える、８５％を超える、８６％を超える、８７％を超える、８８％を超える、８９％を超える、９０％を超える、９１％を超える、９２％を超える、９３％を超える、９４％を超える、９５％を超える、９６％を超える、９７％を超える、９８％を超える、９９％を超える、または１００％の欠失をもたらす。複数の実施形態では、欠失は、各ｇＲＮＡ結合性部位と関連するＰＡＭ部位のうちの１または複数の中の、１または複数のヌクレオチドをさらに含む。複数の実施形態では、欠失はまた、各ｇＲＮＡ結合性部位と関連するＰＡＭ部位の間の領域の外部の、１または複数のヌクレオチドも含む。
【１２８６】
一態様では、２つまたはこれを超えるｇＲＮＡ分子は、介在配列（または介在配列の部分）の切出しが、目的の遺伝子の上方調節または下方調節を引き起こすように、遺伝子調節エレメント、例えば、プロモーター結合性部位、エンハンサー領域、またはリプレッサー領域を挟む標的配列をターゲティングするターゲティングドメインを含む。
【１２８７】
ある実施形態では、２つまたはこれを超えるｇＲＮＡ分子を、表１のｇＲＮＡ分子から選択する。複数の態様では、２つまたはこれを超えるｇＲＮＡ分子は、同じ遺伝子内の配列と相補的なターゲティングドメインを含む。複数の態様では、２つまたはこれを超えるｇＲＮＡ分子は、異なる遺伝子の配列と相補的なターゲティングドメインを含む。ある実施形態では、２つまたはこれを超えるｇＲＮＡ分子を、表２のｇＲＮＡ分子から選択する

。複数の態様では、２つまたはこれを超えるｇＲＮＡ分子は、同じ遺伝子内の配列と相補的なターゲティングドメインを含む。複数の態様では、２つまたはこれを超えるｇＲＮＡ分子は、異なる遺伝子の配列と相補的なターゲティングドメインを含む。ある実施形態では、２つまたはこれを超えるｇＲＮＡ分子を、表３のｇＲＮＡ分子から選択する。ある実施形態では、２つまたはこれを超えるｇＲＮＡ分子を、表４のｇＲＮＡ分子から選択する。ある実施形態では、２つまたはこれを超えるｇＲＮＡ分子を、表５のｇＲＮＡ分子から選択する。ある実施形態では、２つまたはこれを超えるｇＲＮＡ分子を、表６のｇＲＮＡ分子から選択する。ある実施形態では、第１のｇＲＮＡ分子および第２のｇＲＮＡ分子を、表１～６から選択し、異なる表から選択するが、例えば、異なる遺伝子の配列と相補的なターゲティングドメインを含む。複数の実施形態では、このような２つまたはこれを超えるｇＲＮＡ分子を、加えて、本明細書で記載される、異なる遺伝子の標的ドメインに相補的な、１または複数のさらなるｇＲＮＡ分子と組み合わせることもできる。

【１２８８】

２つまたはこれを超える、例えば、２つのｇＲＮＡ分子を活用する、本発明の複数の態様では、第１のｇＲＮＡ分子（または１つを超えるｇＲＮＡ分子）が、ＴＲＡＣの配列に特異的なターゲティングドメインを含み、第２のｇＲＮＡ分子（または１つを超えるｇＲＮＡ分子）が、Ｂ２Ｍの配列に特異的なターゲティングドメインを含むことは、特に有用でありうる。このような態様では、ＴＲＡＣに対する第１のｇＲＮＡ分子が、図１２の、任意のｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインを含み、Ｂ２Ｍに対する第２のｇＲＮＡ分子が、図１４の、任意のｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインを含むことは、特に好ましい。ある態様では、ＴＲＡＣに対する、第１のｇＲＮＡ分子は、配列番号５５６９、配列番号５５８７、配列番号５５９２、または配列番号５５８６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含み、Ｂ２Ｍに対する、第２のｇＲＮＡ分子は、配列番号５４９６、配列番号５４９８、または配列番号５５０９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６９および配列番号５５１９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６９および配列番号５４９７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６９および配列番号５４９９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６９および配列番号５４９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６９および配列番号５５０３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６９および配列番号５４９６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６９および配列番号５５０７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６９および配列番号５５１５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６９および配列番号５４９３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６９および配列番号５５０６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６９および配列番号５５０９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６９および配列番号５５１７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子

と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６９および配列番号５５２１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６９および配列番号５５２０を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６９および配列番号５５００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６９および配列番号５４９４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６９および配列番号５５０８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６９および配列番号５５１４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６９および配列番号５４９２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８５および配列番号５５１９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８５および配列番号５４９７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８５および配列番号５４９９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８５および配列番号５４９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８５および配列番号５５０３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８５および配列番号５４９６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８５および配列番号５５０７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８５および配列番号５５１５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８５および配列番号５４９３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８５および配列番号５５０６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８５および配列番号５５０９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８５および配列番号５５１７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８５および配列番号５５２１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８５および配列番号５５２０を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８５および配列番号５５００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８５および配列番号５４９４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８５および配列番号５５０８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。

ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８５および配列番号５５１４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８５および配列番号５４９２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９２および配列番号５５１９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９２および配列番号５４９７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９２および配列番号５４９９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９２および配列番号５４９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９２および配列番号５５０３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９２および配列番号５４９６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９２および配列番号５５０７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９２および配列番号５５１５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９２および配列番号５４９３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９２および配列番号５５０６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９２および配列番号５５０９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９２および配列番号５５１７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９２および配列番号５５２１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９２および配列番号５５２０を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９２および配列番号５５００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９２および配列番号５４９４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９２および配列番号５５０８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９２およよ

び配列番号５５１４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９２および配列番号５４９２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０１および配列番号５５１９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０１および配列番号５４９７を含む、例えば、これらからなるターゲテ

ィングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０１および配列番号５４９９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０１および配列番号５４９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０１および配列番号５５０３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０１および配列番号５４９６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０１および配列番号５５０７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０１および配列番号５５１５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０１および配列番号５４９３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０１および配列番号５５０６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０１および配列番号５５０９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０１および配列番号５５１７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０１および配列番号５５２１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０１および配列番号５５２０を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０１および配列番号５５００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０１および配列番号５４９４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０１および配列番号５５０８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０１および配列番号５５１４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０１および配列番号５４９２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８９および配列番号５５１９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８９および配列番号５４９７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８９および配列番号５４９９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８９および配列番号５４９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８９および配列番号５５０３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８９および配列番号５４９６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８９および配列番号５５０７を含む

、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８９および配列番号５５１５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８９および配列番号５４９３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８９および配列番号５５０６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８９および配列番号５５０９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８９および配列番号５５１７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８９および配列番号５５２１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８９および配列番号５５２０を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８９および配列番号５５００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８９および配列番号５４９４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８９および配列番号５５０８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８９および配列番号５５１４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８９および配列番号５４９２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６００および配列番号５５１９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６００および配列番号５４９７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６００および配列番号５４９９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６００および配列番号５４９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６００および配列番号５５０３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６００および配列番号５４９６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６００および配列番号５５０７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６００および配列番号５５１５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６００および配列番号５４９３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６００および配列番号５５０６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６００および配列番号５５０９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６

００および配列番号５５１７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６００および配列番号５５２１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６００および配列番号５５２０を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６００および配列番号５５００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６００および配列番号５４９４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６００および配列番号５５０８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６００および配列番号５５１４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６００および配列番号５４９２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９４および配列番号５５１９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９４および配列番号５４９７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９

４および配列番号５４９９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９４および配列番号５４９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９４および配列番号５５０３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９４および配列番号５４９６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９４および配列番号５５０７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９４および配列番号５５１５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９４および配列番号５４９３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９４および配列番号５５０６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９４および配列番号５５０９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９４および配列番号５５１７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９４および配列番号５５２１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９４および配列番号５５２０を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９４および配列番号５５００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、

それぞれ、配列番号５５９４および配列番号５４９４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９４および配列番号５５０８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９４および配列番号５５１４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９４および配列番号５４９２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７１および配列番号５５１９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７１および配列番号５４９７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７１および配列番号５４９９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７１および配列番号５４９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７１および配列番号５５０３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７１および配列番号５４９６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７１および配列番号５５０７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７１および配列番号５５１５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７１および配列番号５４９３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７１および配列番号５５０６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７１および配列番号５５０９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７１および配列番号５５１７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７１および配列番号５５２１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７１および配列番号５５２０を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７１および配列番号５５００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７１および配列番号５４９４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７１および配列番号５５０８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７１および配列番号５５１４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７１および配列番号５４９２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９３および配列番号５５１９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ

分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９３および配列番号５４９７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９３および配列番号５４９９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９３および配列番号５４９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９３および配列番号５５０３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９３および配列番号５４９６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９３および配列番号５５０７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９３および配列番号５５１５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９３および配列番号５４９３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９３および配列番号５５０６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９３および配列番号５５０９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９３および配列番号５５１７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９３および配列番号５５２１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９３および配列番号５５２０を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９３および配列番号５５００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９３および配列番号５４９４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９３および配列番号５５０８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９３および配列番号５５１４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９３および配列番号５４９２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７４および配列番号５５１９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７４および配列番号５４９７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７４および配列番号５４９９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７４および配列番号５４９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７４および配列番号５５０３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７４および配列番号５４９６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含

む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号

５５７４および配列番号５５０７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７４および配列番号５５１５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７４および配列番号５４９３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７４および配列番号５５０６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７４および配列番号５５０９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７４および配列番号５５１７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７４および配列番号５５２１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７４および配列番号５５２０を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７４および配列番号５５００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７４および配列番号５４９４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７４および配列番号５５０８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７４および配列番号５５１４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７４および配列番号５４９２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９８および配列番号５５１９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９８および配列番号５４９７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９８および配列番号５４９９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９８および配列番号５４９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９８および配列番号５５０３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９８および配列番号５４９６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９８および配列番号５５０７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９８および配列番号５５１５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９８および配列番号５４９３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９８および配列番号５５０６を含む、例えば、これらからなるター

ゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９８および配列番号５５０９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９８および配列番号５５１７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９８および配列番号５５２１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９８および配列番号５５２０を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９８および配列番号５５００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９８および配列番号５４９４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９８および配列番号５５０８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９８および配列番号５５１４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９８および配列番号５４９２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８６および配列番号５５１９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８６および配列番号５４９７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８６および配列番号５４９９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８６および配列番号５４９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８６および配列番号５５０３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８６および配列番号５４９６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８６および配列番号５５０７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８６および配列番号５５１５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８６および配列番号５４９３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８６および配列番号５５０６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８６および配列番号５５０９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８６および配列番号５５１７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８６および配列番号５５２１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８６および配列番号５５２０を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８６および配列番号５５００を

含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８６および配列番号５４９４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８６および配列番号５５０８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８６および配列番号５５１４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８６および配列番号５４９２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９９および配列番号５５１９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９９および配列番号５４９７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９９および配列番号５４９９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９９および配列番号５４９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９９および配列番号５５０３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９９および配列番号５４９６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９９および配列番号５５０７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９９および配列番号５５１５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９９および配列番号５４９３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９９および配列番号５５０６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配

列番号５５９９および配列番号５５０９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９９および配列番号５５１７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９９および配列番号５５２１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９９および配列番号５５２０を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９９および配列番号５５００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９９および配列番号５４９４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９９および配列番号５５０８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９９および配列番号５５１４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９９お

よび配列番号５４９２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９１および配列番号５５１９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９１および配列番号５４９７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９１および配列番号５４９９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９１および配列番号５４９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９１および配列番号５５０３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９１および配列番号５４９６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９１および配列番号５５０７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９１および配列番号５５１５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９１および配列番号５４９３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９１および配列番号５５０６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９１および配列番号５５０９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９１および配列番号５５１７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９１および配列番号５５２１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９１および配列番号５５２０を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９１および配列番号５５００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９１および配列番号５４９４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９１および配列番号５５０８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９１および配列番号５５１４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９１および配列番号５４９２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６８および配列番号５５１９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６８および配列番号５４９７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６８および配列番号５４９９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６８および配列番号５４９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子と

は、それぞれ、配列番号５５６８および配列番号５５０３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６８および配列番号５４９６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６８および配列番号５５０７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６８および配列番号５５１５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６８および配列番号５４９３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６８および配列番号５５０６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６８および配列番号５５０９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６８および配列番号５５１７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６８および配列番号５５２１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６８および配列番号５５２０を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６８および配列番号５５００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６８および配列番号５４９４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６８および配列番号５５０８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６８および配列番号５５１４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６８および配列番号５４９２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１０および配列番号５５１９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１０および配列番号５４９７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１０および配列番号５４９９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１０および配列番号５４９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１０および配列番号５５０３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１０および配列番号５４９６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１０および配列番号５５０７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１０および配列番号５５１５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１０および配列番号５４９３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲ

ＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１０および配列番号５５０６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１０および配列番号５５０９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１０および配列番号５５１７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１０および配列番号５５２１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１０および配列番号５５２０を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞ

れ、配列番号５６１０および配列番号５５００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１０および配列番号５４９４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１０および配列番号５５０８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１０および配列番号５５１４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１０および配列番号５４９２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０８および配列番号５５１９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０８および配列番号５４９７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０８および配列番号５４９９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０８および配列番号５４９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０８および配列番号５５０３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０８および配列番号５４９６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０８および配列番号５５０７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０８および配列番号５５１５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０８および配列番号５４９３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０８および配列番号５５０６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０８および配列番号５５０９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０８および配列番号５５１７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０８および配列番号５５２１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。あ

る態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０８および配列番号５５２０を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０８および配列番号５５００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０８および配列番号５４９４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０８および配列番号５５０８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０８および配列番号５５１４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０８および配列番号５４９２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１７および配列番号５５１９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１７および配列番号５４９７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１７および配列番号５４９９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１７および配列番号５４９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１７および配列番号５５０３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１７および配列番号５４９６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１７および配列番号５５０７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１７および配列番号５５１５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１７および配列番号５４９３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１７および配列番号５５０６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１７および配列番号５５０９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１７および配列番号５５１７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１７および配列番号５５２１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１７および配列番号５５２０を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１７および配列番号５５００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１７および配列番号５４９４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１７および配列番号５５０８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１７および配列番号５５１４を含む、例えば、これらからなる

ターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１７および配列番号５４９２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１９および配列番号５５１９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１９および配列番号５４９７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１９および配列番号５４９９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１９および配列番号５４９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１９および配列番号５５０３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１９および配列番号５４９６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１９および配列番号５５０７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１９および配列番号５５１５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１９および配列番号５４９３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１９および配列番号５５０６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１９および配列番号５５０９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１９および配列番号５５１７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１９および配列番号５５２１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１９および配列番号５５２０を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１９および配列番号５５００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１９および配列番号５４９４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１９および配列番号５５０８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１９および配列番号５５１４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、

それぞれ、配列番号５６１９および配列番号５４９２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６２０および配列番号５５１９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６２０および配列番号５４９７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６２０および配列番号５４９９を含む、

例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６２０および配列番号５４９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６２０および配列番号５５０３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６２０および配列番号５４９６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６２０および配列番号５５０７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６２０および配列番号５５１５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６２０および配列番号５４９３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６２０および配列番号５５０６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６２０および配列番号５５０９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６２０および配列番号５５１７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６２０および配列番号５５２１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６２０および配列番号５５２０を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６２０および配列番号５５００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６２０および配列番号５４９４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６２０および配列番号５５０８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６２０および配列番号５５１４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６２０および配列番号５４９２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。前述の組合せのうちのいずれかでは、本発明の態様または実施形態は加えて、例えば、本明細書の表６ｃで記載される、例えば、本明細書で記載されるＣＩＴＡの配列に特異的なターゲティングドメインを含む、第３のｇＲＮＡ分子（または１つを超えるｇＲＮＡ分子）も含みうる。

【１２８９】

２つまたはこれを超える、例えば、２つのｇＲＮＡ分子を活用する、本発明の複数の態様では、第１のｇＲＮＡ分子が、ＴＲＢＣ（例えば、ＴＲＢＣ１またはＴＲＢＣ２）の配列に特異的なターゲティングドメインを含み、第２のｇＲＮＡ分子が、Ｂ２Ｍの配列に特異的なターゲティングドメインを含むことは、特に有用でありうる。このような態様では、ＴＲＢＣに対する第１のｇＲＮＡ分子が、図１３の、任意のｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインを含み、Ｂ２Ｍに対する第２のｇＲＮＡ分子が、図１４の、任意のｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインを含むことは、特に好ましい。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１９および配列番号５５１９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１９および配列番号５４９７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様

では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１９および配列番号５４９９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１９および配列番号５４９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１９および配列番号５５０３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１９および配列番号５４９６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１９および配列番号５５０７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１９および配列番号５５１５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１９および配列番号５４９３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１９および配列番号５５０６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１９および配列番号５５０９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１９および配列番号５５１７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１９および配列番号５５２１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１９および配列番号５５２０を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１９および配列番号５５００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１９および配列番号５４９４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１９および配列番号５５０８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１９および配列番号５５１４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１９および配列番号５４９２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６９４および配列番号５５１９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６９４および配列番号５４９７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６９４および配列番号５４９９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６９４および配列番号５４９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６９４および配列番号５５０３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６９４および配列番号５４９６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６９４および配列番号５５０７を含む、例えば、これらからなるターゲ

ティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６９４および配列番号５５１５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６９４および配列番号５４９３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６９４および配列番号５５０６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６９４および配列番号５５０９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６９４および配列番号５５１７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６９４および配列番号５５２１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６９４および配列番号５５２０を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６９４および配列番号５５００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６９４および配列番号５４９４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６９４および配列番号５５０８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６９４および配列番号５５１４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６９４および配列番号５４９２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０６および配列番号５５１９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０６および配列番号５４９７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０６および配列番号５４９９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０６および配列番号５４９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０６および配列番号５５０３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０６および配列番号５４９６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０６および配列番号５５０７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０６および配列番号５５１５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０６および配列番号５４９３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０６および配列番号５５０６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０６および配列番号５５０９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０６および配列番号５５１７を含

む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０６および配列番号５５２１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０６および配列番号５５２０を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０６および配列番号５５００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０６および配列番号５４９４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０６および配列番号５５０８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０６および配列番号５５１４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０６および配列番号５４９２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６９６および配列番号５５１９を含む、例えば、これら

からなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６９６および配列番号５４９７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６９６および配列番号５４９９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６９６および配列番号５４９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６９６および配列番号５５０３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６９６および配列番号５４９６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６９６および配列番号５５０７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６９６および配列番号５５１５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６９６および配列番号５４９３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６９６および配列番号５５０６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６９６および配列番号５５０９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６９６および配列番号５５１７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６９６および配列番号５５２１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６９６および配列番号５５２０を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６９６および配列番号５５００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６９６およ

び配列番号５４９４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６９６および配列番号５５０８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６９６および配列番号５５１４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６９６および配列番号５４９２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１１および配列番号５５１９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１１および配列番号５４９７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１１および配列番号５４９９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１１および配列番号５４９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１１および配列番号５５０３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１１および配列番号５４９６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１１および配列番号５５０７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１１および配列番号５５１５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１１および配列番号５４９３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１１および配列番号５５０６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１１および配列番号５５０９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１１および配列番号５５１７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１１および配列番号５５２１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１１および配列番号５５２０を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１１および配列番号５５００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１１および配列番号５４９４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１１および配列番号５５０８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１１および配列番号５５１４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１１および配列番号５４９２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０８および配列番号５５１９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは

、それぞれ、配列番号５７０８および配列番号５４９７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０８および配列番号５４９９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０８および配列番号５４９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０８および配列番号５５０３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０８および配列番号５４９６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０８および配列番号５５０７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０８および配列番号５５１５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０８および配列番号５４９３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０８および配列番号５５０６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０８および配列番号５５０９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０８および配列番号５５１７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０８および配列番号５５２１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０８および配列番号５５２０を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０８および配列番号５５００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０８および配列番号５４９４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０８および配列番号５５０８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０８および配列番号５５１４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０８および配列番号５４９２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０９および配列番号５５１９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０９および配列番号５４９７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０９および配列番号５４９９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０９および配列番号５４９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０９および配列番号５５０３を含む、例えば、

これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、

第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０９および配列番号５４９６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０９および配列番号５５０７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０９および配列番号５５１５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０９および配列番号５４９３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０９および配列番号５５０６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０９および配列番号５５０９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０９および配列番号５５１７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０９および配列番号５５２１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０９および配列番号５５２０を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０９および配列番号５５００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０９および配列番号５４９４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０９および配列番号５５０８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０９および配列番号５５１４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０９および配列番号５４９２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１２および配列番号５５１９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１２および配列番号５４９７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１２および配列番号５４９９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１２および配列番号５４９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１２および配列番号５５０３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１２および配列番号５４９６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１２および配列番号５５０７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１２および配列番号５５１５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１２および配列番号５４９３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１２および配列番号５５０６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある

態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１２および配列番号５５０９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１２および配列番号５５１７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１２および配列番号５５２１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１２および配列番号５５２０を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１２および配列番号５５００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１２および配列番号５４９４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１２および配列番号５５０８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１２および配列番号５５１４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１２および配列番号５４９２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０３および配列番号５５１９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０３および配列番号５４９７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０３および配列番号５４９９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０３および配列番号５４９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０３および配列番号５５０３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０３および配列番号５４９６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０３および配列番号５５０７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０３および配列番号５５１５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０３および配列番号５４９３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０３および配列番号５５０６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０３および配列番号５５０９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０３および配列番号５５１７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０３および配列番号５５２１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０３および配列番号５５２０を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０３および配列番号５５００を含む、例えば、これらからなるタ

ーゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０３および配列番号５４９４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０３および配列番号５５０８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０３および配列番号５５１４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０３および配列番号５４９２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０７および配列番号５５１９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０７および配列番号５４９７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０７および配列番号５４９９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０７および配列番号５４９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０７および配列番号５５０３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０７および配列番号５４９６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０７および配列番号５５０７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０７および配列番号５５１５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０７および配列番号５４９３を含む、例

えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０７および配列番号５５０６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０７および配列番号５５０９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０７および配列番号５５１７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０７および配列番号５５２１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０７および配列番号５５２０を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０７および配列番号５５００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０７および配列番号５４９４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０７および配列番号５５０８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０７および配列番号５５１４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０７および配列番号５４９２を含む、例

えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６８７および配列番号５５１９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６８７および配列番号５４９７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６８７および配列番号５４９９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６８７および配列番号５４９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６８７および配列番号５５０３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６８７および配列番号５４９６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６８７および配列番号５５０７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６８７および配列番号５５１５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６８７および配列番号５４９３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６８７および配列番号５５０６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６８７および配列番号５５０９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６８７および配列番号５５１７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６８７および配列番号５５２１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６８７および配列番号５５２０を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６８７および配列番号５５００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６８７および配列番号５４９４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６８７および配列番号５５０８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６８７および配列番号５５１４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６８７および配列番号５４９２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０５および配列番号５５１９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０５および配列番号５４９７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０５および配列番号５４９９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０５および配列番号５４９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０５

および配列番号５５０３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０５および配列番号５４９６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０５および配列番号５５０７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０５および配列番号５５１５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０５および配列番号５４９３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０５および配列番号５５０６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０５および配列番号５５０９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０５および配列番号５５１７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０５および配列番号５５２１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０５および配列番号５５２０を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０５および配列番号５５００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０５および配列番号５４９４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０５および配列番号５５０８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０５および配列番号５５１４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７０５および配列番号５４９２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１３および配列番号５５１９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１３および配列番号５４９７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１３および配列番号５４９９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１３および配列番号５４９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１３および配列番号５５０３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１３および配列番号５４９６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１３および配列番号５５０７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１３および配列番号５５１５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１３および配列番号５４９３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子

とは、それぞれ、配列番号５７１３および配列番号５５０６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１３および配列番号５５０９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１３および配列番号５５１７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１３および配列番号５５２１を含

む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１３および配列番号５５２０を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１３および配列番号５５００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１３および配列番号５４９４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１３および配列番号５５０８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１３および配列番号５５１４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１３および配列番号５４９２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１５および配列番号５５１９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１５および配列番号５４９７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１５および配列番号５４９９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１５および配列番号５４９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１５および配列番号５５０３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１５および配列番号５４９６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１５および配列番号５５０７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１５および配列番号５５１５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１５および配列番号５４９３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１５および配列番号５５０６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１５および配列番号５５０９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１５および配列番号５５１７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１５および配列番号５５２１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子

と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１５および配列番号５５２０を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１５および配列番号５５００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１５および配列番号５４９４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１５および配列番号５５０８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１５および配列番号５５１４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１５および配列番号５４９２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１０および配列番号５５１９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１０および配列番号５４９７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１０および配列番号５４９９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１０および配列番号５４９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１０および配列番号５５０３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１０および配列番号５４９６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１０および配列番号５５０７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１０および配列番号５５１５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１０および配列番号５４９３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１０および配列番号５５０６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１０および配列番号５５０９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１０および配列番号５５１７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１０および配列番号５５２１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１０および配列番号５５２０を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１０および配列番号５５００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１０および配列番号５４９４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１０および配列番号５５０８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１０および配列番号５５１４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。

ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５７１０および配列番号５４９２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。前述の組合せのうちのいずれかでは、本発明の態様または実施形態は加えて、例えば、本明細書の表６ｃで記載される、例えば、本明細書で記載されるＣＩＩＴＡの配列に特異的なターゲティングドメインを含む、第３のｇＲＮＡ分子（または１つを超えるｇＲＮＡ分子）も含みうる。

【１２９０】

２つまたはこれを超える、例えば、２つのｇＲＮＡ分子を活用する、本発明の複数の態様では、第１のｇＲＮＡ分子が、ＴＲＡＣの配列に特異的なターゲティングドメインを含み、第２のｇＲＮＡ分子が、ＰＤＣＤ１の配列に特異的なターゲティングドメインを含むことは、特に有用でありうる。このような態様では、ＴＲＡＣに対する第１のｇＲＮＡ分子が、図１２の、任意のｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインを含み、ＰＤＣＤ１に対する第２のｇＲＮＡ分子が、図１６の、任意のｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインを含むことは、特に好ましい。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６９および配列番号５７４３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６９および配列番号５４９７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６９および配列番号５４９９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６９および配列番号５４９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６９および配列番号５５０３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６９および配列番号５４９６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６９および配列番号５５０７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６９および配列番号５５１５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６９および配列番号５４９３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６９および配列番号５５０６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６９および配列番号５５０９を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６９および配列番号５５１７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６９および配列番号５５２１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６９および配列番号５５２０を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６９および配列番号５５００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８５および配列番号５７４３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８５および配列番号５７９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号

５５８５および配列番号５７４８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８５および配列番号５７２２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８５および配列番号５８００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８５および配列番号５７３５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８５および配列番号５７２４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８５および配列番号５７３１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８５および配列番号５７２５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８５および配列番号５７７５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８５および配列番号５７６６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８５および配列番号５７２７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８５および配列番号５７４４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８５および配列番号５７５１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８５および配列番号５７３４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９２および配列番号５７４３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９２および配列番号５７９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９２および配列番号５７４８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９２および配列番号５７２２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９２および配列番号５８００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９２および配列番号５７３５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９２および配列番号５７２４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９２および配列番号５７３１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９２および配列番号５７２５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９２および配列番号５７７５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９２および配列番号５７６６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲ

ＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９２および配列番号５７２７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９２および配列番号５７４４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９２および配列番号５７５１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９２および配列番号５７３４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０１および配列番号５７４３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０１および配列番号５７９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０１および配列番号５７４８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０１および配列番号５７２２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０１および配列番号５８００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０１および配列番号５７３５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０１および配列番号５７２４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０１および配列番号５７３１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０１および配列番号５７２５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０１および配列番号５７７５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０１および配列番号５７６６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０１および配列番号５７２７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０１および配列番号５７４４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメイン

を含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０１および配列番号５７５１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０１および配列番号５７３４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８９および配列番号５７４３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８９および配列番号５７９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８９および配列番号５７４８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８９および配列番号５７２２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲ

ＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８９および配列番号５８００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８９および配列番号５７３５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８９および配列番号５７２４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８９および配列番号５７３１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８９および配列番号５７２５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８９および配列番号５７７５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８９および配列番号５７６６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８９および配列番号５７２７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８９および配列番号５７４４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８９および配列番号５７５１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８９および配列番号５７３４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６００および配列番号５７４３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６００および配列番号５７９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６００および配列番号５７４８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６００および配列番号５７２２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６００および配列番号５８００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６００および配列番号５７３５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６００および配列番号５７２４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６００および配列番号５７３１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６００および配列番号５７２５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６００および配列番号５７７５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６００および配列番号５７６６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６００および配列番号５７２７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６００および配列番号５７４４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメイン

を含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６００および配列番号５７５１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６００および配列番号５７３４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９４および配列番号５７４３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９４および配列番号５７９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９４および配列番号５７４８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９４および配列番号５７２２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９４および配列番号５８００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９４および配列番号５７３５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９４および配列番号５７２４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９４および配列番号５７３１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９４および配列番号５７２５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９４および配列番号５７７５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９４および配列番号５７６６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９４および配列番号５７２７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９４および配列番号５７４４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９４および配列番号５７５１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９４および配列番号５７３４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７１および配列番号５７４３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７１および配列番号５７９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７１および配列番号５７４８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７１および配列番号５７２２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７１および配列番号５８００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７１および配列番号５７３５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７１および配列番号５７２４を含む、例えば、これ

らからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７１および配列番号５７３１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７１および配列番号５７２５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７１および配列番号５７７５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７１および配列番号５７６６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７１および配列番号５７２７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７１および配列番号５７４４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７１および配列番号５７５１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７１および配列番号５７３４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９３および配列番号５７４３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９３および配列番号５７９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９３および配列番号５７４８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９３および配列番号５７２２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９３および配列番号５８００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９３および配列番号５７３５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９３および配列番号５７２４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９３および配列番号５７３１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９３および配列番号５７２５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９３および配列番号５７７５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９３および配列番号５７６６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９３および配列番号５７２７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９３および配列番号５７４４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９３および配列番号５７５１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９３および配列番号５７３

４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７４および配列番号５７４３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７４および配列番号５７９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７４および配列番号５７４８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７４および配列番号５７２２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７４および配列番号５８００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７４および配列番号５７３５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７４および配列番号５７２４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７４および配列番号５７３１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７４および配列番号５７２５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７４および配列番号５７７５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７４および配列番号５７６６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７４および配列番号５７２７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７４および配列番号５７４４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７４および配列番号５７５１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５７４および配列番号５７３４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９８および配列番号５７４３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９８および配列番号５７９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９８および配列番号５７４８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９８および配列番号５７２２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９８および配列番号５８００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９８および配列番号５７３５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９８および配列番号５７２４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９８および配列番号５７３１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列

番号５５９８および配列番号５７２５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９８および配列番号５７７５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９８および配列番号５７６６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９８および配列番号５７２７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９８および配列番号５７４４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９８および配列番号５７５１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９８および配列番号５７３４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８６および配列番号５７４３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８６および配列番号５７９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８６および配列番号５７４８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８６および配列番号５７２２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８６および配列番号５８００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８６および配列番号５７３５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８６および配列番号５７２４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８６および配列番号５７３１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８６および配列番号５７２５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８６および配列番号５７７５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８６および配列番号５７６６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８６および配列番号５７２７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８６および配列番号５７４４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８６および配列番号５７５１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５８６および配列番号５７３４を含む、例えば、これらからなるターゲティ

ングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９９および配列番号５７４３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分

子とは、それぞれ、配列番号５５９９および配列番号５７９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９９および配列番号５７４８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９９および配列番号５７２２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９９および配列番号５８００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９９および配列番号５７３５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９９および配列番号５７２４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９９および配列番号５７３１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９９および配列番号５７２５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９９および配列番号５７７５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９９および配列番号５７６６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９９および配列番号５７２７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９９および配列番号５７４４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９９および配列番号５７５１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９９および配列番号５７３４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９１および配列番号５７４３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９１および配列番号５７９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９１および配列番号５７４８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９１および配列番号５７２２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９１および配列番号５８００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９１および配列番号５７３５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９１および配列番号５７２４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９１および配列番号５７３１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９１および配列番号５７２５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９１および配列番号５７７５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１の

ｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９１および配列番号５７６６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９１および配列番号５７２７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９１および配列番号５７４４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９１および配列番号５７５１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５９１および配列番号５７３４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６８および配列番号５７４３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６８および配列番号５７９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６８および配列番号５７４８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６８および配列番号５７２２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６８および配列番号５８００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６８および配列番号５７３５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６８および配列番号５７２４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６８および配列番号５７３１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６８および配列番号５７２５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６８および配列番号５７７５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６８および配列番号５７６６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６８および配列番号５７２７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６８および配列番号５７４４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６８および配列番号５７５１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５５６８および配列番号５７３４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１０および配列番号５７４３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１０および配列番号５７９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１０および配列番号５７４８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１０および配列番号５７２２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメ

インを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１０および配列番号５８００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１０および配列番号５７３５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１０および配列番号５７２４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１０および配列番号５７３１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１０および配列番号５７２５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１０および配列番号５７７５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１０および配列番号５７６６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１０および配列番号５７２７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１０および配列番号５７４４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１０および配列番号５７５１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１０および配列番号５７３４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０８および配列番号５７４３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０８および配列番号５７９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０８および配列番号５７４８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０８および配列番号５７２２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０８および配列番号５８００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０８および配列番号５７３５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０８および配列番号５７２４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０８および配列番号５７３１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０８および配列番号５７２５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０８および配列番号５７７５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０８および配列番号５７６６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０８および配列番号５７２７を含む、例えば、これらから

なるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０８および配列番号５７４４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０８および配列番号５７５１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６０８および配列番号５７３４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１７および配列番号５７４３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１７および配列番号５７９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１７および配列番号５７４８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１７および配列番号５７２２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１７および配列番号５８００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１７および配列番号５７３５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１７および配列番号５７２４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１７および配列番号５７３１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１７および配列番号５７２５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１７および配列番号５７７５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１７および配列番号５７６６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１７および配列番号５７２７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１７および配列番号５７４４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１７および配列番号５７５１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１７および配列番号５７３４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１９および配列番号５７４３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１９および配列番号５７９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１９および配列番号５７４８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１９および配列番号５７２２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１９および配列番号５８００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１９および配列番号５

７３５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１９および配列番号５７２４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１９および配列番号５７３１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１９および配列番号５７２５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１９および配列番号５７７５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１９および配列番号５７６６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１９および配列番号５７２７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１９および配列番号５７４４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１９および配列番号５７５１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６１９および配列番号５７３４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６２０および配列番号５７４３を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６２０および配列番号５７９８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６２０および配列番号５７４８を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６２０および配列番号５７２２を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６２０および配列番号５８００を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６２０および配列番号５７３５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６２０および配列番号５７２４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６２０および配列番号５７３１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６２０および配列番号５７２５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６２０および配列番号５７７５を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６２０および配列番号５７６６を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６２０および配列番号５７２７を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６２０および配列番号５７４４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、配列番号５６２０および配列番号５７５１を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。ある態様では、第１のｇＲＮＡ分子と、第２のｇＲＮＡ分子とは、それぞれ、

配列番号５６２０および配列番号５７３４を含む、例えば、これらからなるターゲティングドメインを含む。

【１２９１】

本明細書で記載される通り、ＴＲＡＣ、Ｂ２Ｍ、およびＣＩＩＴＡの発現を低減したか、または消失させた細胞（または細胞集団）、例えば、免疫エフェクター細胞、例えば、本明細書で記載される、例えば、ＣＡＲを発現する免疫エフェクター細胞を作出することが想定される。これらの標的の各々に対する、本明細書で開示される、任意のターゲティングドメインを含むｇＲＮＡを、組合せで使用しうることが想定されるが、例えば、組合せで使用するのに、特に、好ましいターゲティングドメイン配列を、下記の表３３に提供する。複数の実施形態では、ｇＲＮＡ分子の各々が、二重ガイドＲＮＡフォーマットで提供され、配列［ターゲティングドメイン］－配列番号６６０７を含む、例えば、これらからなるｃｒＲＮＡと、配列番号６６６０の配列を含む、例えば、これらからなるｔｒａｃｒとを含む。他の実施形態では、ｇＲＮＡ分子の各々が、配列：［ターゲティングドメイン］－配列番号６６０１を含む、例えば、これらからなる単一ガイドＲＮＡフォーマットで提供される。他の実施形態では、ｇＲＮＡ分子の各々が、配列：［ターゲティングドメイン］－配列番号７８１１を含む、例えば、これらからなる単一ガイドＲＮＡフォーマットで提供される。複数の実施形態では、ｇＲＮＡ分子のうちの１または複数、例えば、ｇＲＮＡ分子の全ては加えて、本明細書で記載される、１または複数の修飾も含む、例えば、１もしくは複数の、例えば、３つの、３’ホスホロチオエート（phosphorothioate）結合および／もしくは５’ホスホロチオエート（phosphorothioate）結合、ならびに／または１もしくは複数の、例えば、３つの、３’側の２’－Ｏ－Ｍｅ修飾および／もしくは５’側の２’－Ｏ－Ｍｅ修飾を含む。複数の実施形態では、ｇＲＮＡ分子の各々を、Ｃａｓ９分子（例えば、本明細書で記載される）と複合体化させ、細胞（または例えば、本明細書で記載される細胞集団）へと、例えば、電気穿孔により、ＲＮＰとして送達する。複数の実施形態では、各ｇＲＮＡ分子を含むＲＮＰを、細胞と混合し、例えば、単回の電気穿孔ステップにより、同時に導入する。他の実施形態では、ＲＮＰは、逐次的に導入することもできる。細胞内の、Ｂ２ＭおよびＣＩＩＴＡの両方の発現を低減するか、または消失させることが想定される場合（本明細書の場合など）、複数の実施形態では、例えば、本明細書で記載されるＮＫ阻害性分子、例えば、本明細書で記載されるＨＬＡ－Ｇ：Ｂ２Ｍ融合体を発現するように、細胞をさらに操作することができる。

【１２９２】

【表２４－１】

表33: (本明細書で記載される)細胞内のTRAC、B2M、およびCIITAの発現を低減するか、または消失させるように、組合せで使用されうる、第1、第2、および第3のgRNA分子の好ましいターゲティングドメインの例。

組合せ番号	第1のgRNA、第2のgRNA、および第3のgRNAそれぞれのターゲティングドメインの配列番号	組合せ番号	第1のgRNA、第2のgRNA、および第3のgRNAそれぞれのターゲティングドメインの配列番号
A1	配列番号5569および配列番号7769および配列番号5496	A37	配列番号5592および配列番号7769および配列番号5496
A2	配列番号5569および配列番号7771および配列番号5496	A38	配列番号5592および配列番号7771および配列番号5496
A3	配列番号5569および配列番号7739および配列番号5496	A39	配列番号5592および配列番号7739および配列番号5496
A4	配列番号5569および配列番号7785および配列番号5496	A40	配列番号5592および配列番号7785および配列番号5496
A5	配列番号5569および配列番号7769および配列番号5498	A41	配列番号5592および配列番号7769および配列番号5498
A6	配列番号5569および配列番号7771および配列番号5498	A42	配列番号5592および配列番号7771および配列番号5498
A7	配列番号5569および配列番号7739および配列番号5498	A43	配列番号5592および配列番号7739および配列番号5498
A8	配列番号5569および配列番号7785および配列番号5498	A44	配列番号5592および配列番号7785および配列番号5498
A9	配列番号5569および配列番号7769および配列番号5509	A45	配列番号5592および配列番号7769および配列番号5509
A10	配列番号5569および配列番号7771および配列番号5509	A46	配列番号5592および配列番号7771および配列番号5509
A11	配列番号5569および配列番号7739および配列番号5509	A47	配列番号5592および配列番号7739および配列番号5509
A12	配列番号5569および配列番号7785および配列番号5509	A48	配列番号5592および配列番号7785および配列番号5509
A13	配列番号5586および配列番号7769および配列番号5496	A49	配列番号5599および配列番号7769および配列番号5496
A14	配列番号5586および配列番号7771および配列番号5496	A50	配列番号5599および配列番号7771および配列番号5496
A15	配列番号5586および配列番号7739および配列番号5496	A51	配列番号5599および配列番号7739および配列番号5496

【１２９３】

【表２４－２】

A16	配列番号5586および配列番号7785および配列番号5496	A52	配列番号5599および配列番号7785および配列番号5496
A17	配列番号5586および配列番号7769および配列番号5498	A53	配列番号5599および配列番号7769および配列番号5498
A18	配列番号5586および配列番号7771および配列番号5498	A54	配列番号5599および配列番号7771および配列番号5498
A19	配列番号5586および配列番号7739および配列番号5498	A55	配列番号5599および配列番号7739および配列番号5498
A20	配列番号5586および配列番号7785および配列番号5498	A56	配列番号5599および配列番号7785および配列番号5498
A21	配列番号5586および配列番号7769および配列番号5509	A57	配列番号5599および配列番号7769および配列番号5509
A22	配列番号5586および配列番号7771および配列番号5509	A58	配列番号5599および配列番号7771および配列番号5509
A23	配列番号5586および配列番号7739および配列番号5509	A59	配列番号5599および配列番号7739および配列番号5509
A24	配列番号5586および配列番号7785および配列番号5509	A60	配列番号5599および配列番号7785および配列番号5509
A25	配列番号5587および配列番号7769および配列番号5496	A61	配列番号5600および配列番号7769および配列番号5496
A26	配列番号5587および配列番号7771および配列番号5496	A62	配列番号5600および配列番号7771および配列番号5496
A27	配列番号5587および配列番号7739および配列番号5496	A63	配列番号5600および配列番号7739および配列番号5496
A28	配列番号5587および配列番号7785および配列番号5496	A64	配列番号5600および配列番号7785および配列番号5496
A29	配列番号5587および配列番号7769および配列番号5498	A65	配列番号5600および配列番号7769および配列番号5498
A30	配列番号5587および配列番号7771および配列番号5498	A66	配列番号5600および配列番号7771および配列番号5498
A31	配列番号5587および配列番号7739および配列番号5498	A67	配列番号5600および配列番号7739および配列番号5498
A32	配列番号5587および配列番号7785および配列番号5498	A68	配列番号5600および配列番号7785および配列番号5498
A33	配列番号5587および配列番号7769および配列番号5509	A69	配列番号5600および配列番号7769および配列番号5509
A34	配列番号5587および配列番号7771および配列番号5509	A70	配列番号5600および配列番号7771および配列番号5509

【１２９４】

【表２４－３】

A35	配列番号5587および配列番号7739および配列番号5509	A71	配列番号5600および配列番号7739および配列番号5509
A36	配列番号5587および配列番号7785および配列番号5509	A72	配列番号5600および配列番号7785および配列番号5509

【１２９５】

特に好ましい組合せは、組合せＡ１～Ａ４、組合せＡ５～Ａ８、組合せＡ３７～Ａ４０

、または組合せＡ４１～Ａ４４を含む。

【１２９６】

本明細書で記載される通り、ＣＤ３Ｅ、Ｂ２Ｍ、およびＣＩＩＴＡの発現を低減したか、または消失させた細胞（または細胞集団）、例えば、免疫エフェクター細胞、例えば、本明細書で記載される、例えば、ＣＡＲを発現する免疫エフェクター細胞を作出することが想定される。これらの標的の各々に対する、本明細書で開示される、任意のターゲティングドメインを含むｇＲＮＡを、組合せで使用しうることが想定されるが、例えば、組合せで使用するのに、特に、好ましいターゲティングドメイン配列を、下記の表３４に提供する。複数の実施形態では、ｇＲＮＡ分子の各々が、二重ガイドＲＮＡフォーマットで提供され、配列［ターゲティングドメイン］－配列番号６６０７を含む、例えば、これらからなるｃｒＲＮＡと、配列番号６６６０の配列を含む、例えば、これらからなるｔｒａｃｒとを含む。他の実施形態では、ｇＲＮＡ分子の各々が、配列：［ターゲティングドメイン］－配列番号６６０１を含む、例えば、これらからなる単一ガイドＲＮＡフォーマットで提供される。他の実施形態では、ｇＲＮＡ分子の各々が、配列：［ターゲティングドメイン］－配列番号７８１１を含む、例えば、これらからなる単一ガイドＲＮＡフォーマットで提供される。複数の実施形態では、ｇＲＮＡ分子のうちの１または複数、例えば、ｇＲＮＡ分子の全ては加えて、本明細書で記載される、１または複数の修飾も含む、例えば、１もしくは複数の、例えば、３つの、３’ホスホロチオエート（phosphorothioate）結合および／もしくは５’ホスホロチオエート（phosphorothioate）結合、ならびに／または１もしくは複数の、例えば、３つの、３’側の２’－Ｏ－Ｍｅ修飾および／もしくは５’側の２’－Ｏ－Ｍｅ修飾を含む。複数の実施形態では、ｇＲＮＡ分子の各々を、Ｃａｓ９分子（例えば、本明細書で記載される）と複合体化させ、細胞（または例えば、本明細書で記載される細胞集団）へと、例えば、電気穿孔により、ＲＮＰとして送達する。複数の実施形態では、各ｇＲＮＡ分子を含むＲＮＰを、細胞と混合し、例えば、単回の電気穿孔ステップにより、同時に導入する。他の実施形態では、ＲＮＰは、逐次的に導入することもできる。細胞内の、Ｂ２ＭおよびＣＩＩＴＡの両方の発現を低減するか、または消失させることが想定される場合（本明細書の場合など）、複数の実施形態では、例えば、本明細書で記載されるＮＫ阻害性分子、例えば、本明細書で記載されるＨＬＡ－Ｇ：Ｂ２Ｍ融合体を発現するように、細胞をさらに操作することができる。

【１２９７】

【表２５－１】

表34: (本明細書で記載される)細胞内のCD3E、B2M、およびCIITAの発現を低減するか、または消失させるように、組合せで使用されうる、第1、第2、および第3のgRNA分子の好ましいターゲティングドメインの例。

組合せ番号	第1のgRNA、第2のgRNA、および第3のgRNAそれぞれのターゲティングドメインの配列番号	組合せ番号	第1のgRNA、第2のgRNA、および第3のgRNAそれぞれのターゲティングドメインの配列番号
B1	配列番号10729および配列番号7769および配列番号5496	B49	配列番号10701および配列番号7769および配列番号5496
B2	配列番号10729および配列番号7771および配列番号5496	B50	配列番号10701および配列番号7771および配列番号5496
B3	配列番号10729および配列番号7739および配列番号5496	B51	配列番号10701および配列番号7739および配列番号5496
B4	配列番号10729および配列番号7785および配列番号5496	B52	配列番号10701および配列番号7785および配列番号5496
B5	配列番号10729および配列番号7769および配列番号5498	B53	配列番号10701および配列番号7769および配列番号5498
B6	配列番号10729および配列番号7771および配列番号5498	B54	配列番号10701および配列番号7771および配列番号5498
B7	配列番号10729および配列番号7739および配列番号5498	B55	配列番号10701および配列番号7739および配列番号5498
B8	配列番号10729および配列番号7785および配列番号5498	B56	配列番号10701および配列番号7785および配列番号5498
B9	配列番号10729および配列番号7769および配列番号5509	B57	配列番号10701および配列番号7769および配列番号5509
B10	配列番号10729および配列番号7771および配列番号5509	B58	配列番号10701および配列番号7771および配列番号5509
B11	配列番号10729および配列番号7739および配列番号5509	B59	配列番号10701および配列番号7739および配列番号5509
B12	配列番号10729および配列番号7785および配列番号5509	B60	配列番号10701および配列番号7785および配列番号5509
B13	配列番号10719および配列番号7769および配列番号5496	B61	配列番号10700および配列番号7769および配列番号5496
B14	配列番号10719および配列番号7771および配列番号5496	B62	配列番号10700および配列番号7771および配列番号5496
B15	配列番号10719および配列番号7739および配列番号5496	B63	配列番号10700および配列番号7739および配列番号5496

【１２９８】

【表２５－２】

B16	配列番号 10719 および配列番号 7785 および配列番号 5496	B64	配列番号 10700 および配列番号 7785 および配列番号 5496
B17	配列番号 10719 および配列番号 7769 および配列番号 5498	B65	配列番号 10700 および配列番号 7769 および配列番号 5498
B18	配列番号 10719 および配列番号 7771 および配列番号 5498	B66	配列番号 10700 および配列番号 7771 および配列番号 5498
B19	配列番号 10719 および配列番号 7739 および配列番号 5498	B67	配列番号 10700 および配列番号 7739 および配列番号 5498
B20	配列番号 10719 および配列番号 7785 および配列番号 5498	B68	配列番号 10700 および配列番号 7785 および配列番号 5498
B21	配列番号 10719 および配列番号 7769 および配列番号 5509	B69	配列番号 10700 および配列番号 7769 および配列番号 5509
B22	配列番号 10719 および配列番号 7771 および配列番号 5509	B70	配列番号 10700 および配列番号 7771 および配列番号 5509
B23	配列番号 10719 および配列番号 7739 および配列番号 5509	B71	配列番号 10700 および配列番号 7739 および配列番号 5509
B24	配列番号 10719 および配列番号 7785 および配列番号 5509	B72	配列番号 10700 および配列番号 7785 および配列番号 5509
B25	配列番号 10764 および配列番号 7769 および配列番号 5496	B73	配列番号 10722 および配列番号 7769 および配列番号 5496
B26	配列番号 10764 および配列番号 7771 および配列番号 5496	B74	配列番号 10722 および配列番号 7771 および配列番号 5496
B27	配列番号 10764 および配列番号 7739 および配列番号 5496	B75	配列番号 10722 および配列番号 7739 および配列番号 5496
B28	配列番号 10764 および配列番号 7785 および配列番号 5496	B76	配列番号 10722 および配列番号 7785 および配列番号 5496
B29	配列番号 10764 および配列番号 7769 および配列番号 5498	B77	配列番号 10722 および配列番号 7769 および配列番号 5498
B30	配列番号 10764 および配列番号 7771 および配列番号 5498	B78	配列番号 10722 および配列番号 7771 および配列番号 5498
B31	配列番号 10764 および配列番号 7739 および配列番号 5498	B79	配列番号 10722 および配列番号 7739 および配列番号 5498
B32	配列番号 10764 および配列番号 7785 および配列番号 5498	B80	配列番号 10722 および配列番号 7785 および配列番号 5498
B33	配列番号 10764 および配列番号 7769 および配列番号 5509	B81	配列番号 10722 および配列番号 7769 および配列番号 5509
B34	配列番号 10764 および配列番号 7771 および配列番号 5509	B82	配列番号 10722 および配列番号 7771 および配列番号 5509

【１２９９】

【表２５－３】

B35	配列番号 10764 および配列番号 7739 および配列番号 5509	B83	配列番号 10722 および配列番号 7739 および配列番号 5509
B36	配列番号 10764 および配列番号 7785 および配列番号 5509	B84	配列番号 10722 および配列番号 7785 および配列番号 5509
B37	配列番号 10689 および配列番号 7769 および配列番号 5496		
B38	配列番号 10689 および配列番号 7771 および配列番号 5496		
B39	配列番号 10689 および配列番号 7739 および配列番号 5496		
B40	配列番号 10689 および配列番号 7785 および配列番号 5496		
B41	配列番号 10689 および配列番号 7769 および配列番号 5498		
B42	配列番号 10689 および配列番号 7771 および配列番号 5498		
B43	配列番号 10689 および配列番号 7739 および配列番号 5498		
B44	配列番号 10689 および配列番号 7785 および配列番号 5498		
B45	配列番号 10689 および配列番号 7769 および配列番号 5509		
B46	配列番号 10689 および配列番号 7771 および配列番号 5509		
B47	配列番号 10689 および配列番号 7739 および配列番号 5509		
B48	配列番号 10689 および配列番号 7785 および配列番号 5509		

【１３００】

本明細書で記載される通り、ＴＲＢＣ、Ｂ２Ｍ、およびＣＩＩＴＡの発現を低減したか、または消失させた細胞（または細胞集団）、例えば、免疫エフェクター細胞、例えば、本明細書で記載される、例えば、ＣＡＲを発現する免疫エフェクター細胞を作出することが想定される。これらの標的の各々に対する、本明細書で開示される、任意のターゲティングドメインを含むｇＲＮＡを、組合せで使用しうることが想定されるが、例えば、組合せで使用するのに、特に、好ましいターゲティングドメイン配列を、下記の表３８に提供する。複数の実施形態では、ｇＲＮＡ分子の各々が、二重ガイドＲＮＡフォーマットで提供され、配列［ターゲティングドメイン］－配列番号６６０７を含む、例えば、これらからなるｃｒＲＮＡと、配列番号６６６０の配列を含む、例えば、これらからなるｔｒａｃｒとを含む。他の実施形態では、ｇＲＮＡ分子の各々が、配列：［ターゲティングドメイン］－配列番号６６０１を含む、例えば、これらからなる単一ガイドＲＮＡフォーマットで提供される。他の実施形態では、ｇＲＮＡ分子の各々が、配列：［ターゲティングドメイン］－配列番号７８１１を含む、例えば、これらからなる単一ガイドＲＮＡフォーマットで提供される。複数の実施形態では、ｇＲＮＡ分子のうちの１または複数、例えば、ｇＲＮＡ分子の全ては加えて、本明細書で記載される、１または複数の修飾も含む、例えば、１もしくは複数の、例えば、３つの、３’ホスホロチオエート（phosphorothioate）結合および／もしくは５’ホスホロチオエート（phosphorothioate）結合、ならびに／または１もしくは複数の、例えば、３つの、３’側の２’－Ｏ－Ｍｅ修飾および／もしくは５’側の２’－Ｏ－Ｍｅ修飾を含む。複数の実施形態では、ｇＲＮＡ分子の各々を、Ｃａｓ

９分子（例えば、本明細書で記載される）と複合体化させ、細胞（または例えば、本明細書で記載される細胞集団）へと、例えば、電気穿孔により、ＲＮＰとして送達する。複数の実施形態では、各ｇＲＮＡ分子を含むＲＮＰを、細胞と混合し、例えば、単回の電気穿孔ステップにより、同時に導入する。他の実施形態では、ＲＮＰは、逐次的に導入することもできる。細胞内の、Ｂ２ＭおよびＣＩＩＴＡの両方の発現を低減するか、または消失させることが想定される場合（本明細書の場合など）、複数の実施形態では、例えば、本明細書で記載されるＮＫ阻害性分子、例えば、本明細書で記載されるＨＬＡ－Ｇ：Ｂ２Ｍ融合体を発現するように、細胞をさらに操作することができる。

【１３０１】

【表２６－１】

表 38: (本明細書で記載される)細胞内の TRBC、B2M、および CIITA の発現を低減するか、または消失させるように、組合せで使用されうる、第 1、第 2、および第 3 の gRNA 分子の好ましいターゲティングドメインの例。

組合せ番号	**第 1 の gRNA、第 2 の gRNA、および第 3 の gRNA それぞれのターゲティングドメインの配列番号**	**組合せ番号**	**第 1 の gRNA、第 2 の gRNA、および第 3 の gRNA それぞれのターゲティングドメインの配列番号**
F1	配列番号 5719 および配列番号 5496 および配列番号 7769	F33	配列番号 5706 および配列番号 5499 および配列番号 7769
F2	配列番号 5719 および配列番号 5496 および配列番号 7771	F34	配列番号 5706 および配列番号 5499 および配列番号 7771
F3	配列番号 5719 および配列番号 5496 および配列番号 7739	F35	配列番号 5706 および配列番号 5499 および配列番号 7739
F4	配列番号 5719 および配列番号 5496 および配列番号 7785	F36	配列番号 5706 および配列番号 5499 および配列番号 7785
F5	配列番号 5719 および配列番号 5498 および配列番号 7769	F37	配列番号 5696 および配列番号 5496 および配列番号 7769
F6	配列番号 5719 および配列番号 5498 および配列番号 7771	F38	配列番号 5696 および配列番号 5496 および配列番号 7771
F7	配列番号 5719 および配列番号 5498 および配列番号 7739	F39	配列番号 5696 および配列番号 5496 および配列番号 7739
F8	配列番号 5719 および配列番号 5498 および配列番号 7785	F40	配列番号 5696 および配列番号 5496 および配列番号 7785
F9	配列番号 5719 および配列番号 5499 および配列番号 7769	F41	配列番号 5696 および配列番号 5498 および配列番号 7769
F10	配列番号 5719 および配列番号 5499 および配列番号 7771	F42	配列番号 5696 および配列番号 5498 および配列番号 7771
F11	配列番号 5719 および配列番号 5499 および配列番号 7739	F43	配列番号 5696 および配列番号 5498 および配列番号 7739
F12	配列番号 5719 および配列番号 5499 および配列番号 7785	F44	配列番号 5696 および配列番号 5498 および配列番号 7785
F13	配列番号 5694 および配列番号 5496 および配列番号 7769	F45	配列番号 5696 および配列番号 5499 および配列番号 7769
F14	配列番号 5694 および配列番号 5496 および配列番号 7771	F46	配列番号 5696 および配列番号 5499 および配列番号 7771

【１３０２】

【表２６－２】

F15	配列番号 5694 および配列番号 5496 および配列番号 7739	F47	配列番号 5696 および配列番号 5499 および配列番号 7739
F16	配列番号 5694 および配列番号 5496 および配列番号 7785	F48	配列番号 5696 および配列番号 5499 および配列番号 7785
F17	配列番号 5694 および配列番号 5498 および配列番号 7769	F49	配列番号 5711 および配列番号 5496 および配列番号 7769
F18	配列番号 5694 および配列番号 5498 および配列番号 7771	F50	配列番号 5711 および配列番号 5496 および配列番号 7771
F19	配列番号 5694 および配列番号 5498 および配列番号 7739	F51	配列番号 5711 および配列番号 5496 および配列番号 7739
F20	配列番号 5694 および配列番号 5498 および配列番号 7785	F52	配列番号 5711 および配列番号 5496 および配列番号 7785
F21	配列番号 5694 および配列番号 5499 および配列番号 7769	F53	配列番号 5711 および配列番号 5498 および配列番号 7769
F22	配列番号 5694 および配列番号 5499 および配列番号 7771	F54	配列番号 5711 および配列番号 5498 および配列番号 7771
F23	配列番号 5694 および配列番号 5499 および配列番号 7739	F55	配列番号 5711 および配列番号 5498 および配列番号 7739
F24	配列番号 5694 および配列番号 5499 および配列番号 7785	F56	配列番号 5711 および配列番号 5498 および配列番号 7785
F25	配列番号 5706 および配列番号 5496 および配列番号 7769	F57	配列番号 5711 および配列番号 5499 および配列番号 7769
F26	配列番号 5706 および配列番号 5496 および配列番号 7771	F58	配列番号 5711 および配列番号 5499 および配列番号 7771
F27	配列番号 5706 および配列番号 5496 および配列番号 7739	F59	配列番号 5711 および配列番号 5499 および配列番号 7739
F28	配列番号 5706 および配列番号 5496 および配列番号 7785	F60	配列番号 5711 および配列番号 5499 および配列番号 7785
F29	配列番号 5706 および配列番号 5498 および配列番号 7769		
F30	配列番号 5706 および配列番号 5498 および配列番号 7771		
F31	配列番号 5706 および配列番号 5498 および配列番号 7739		
F32	配列番号 5706 および配列番号 5498 および配列番号 7785		

【１３０３】

特に好ましい組合せは、組合せＦ１～Ｆ４、組合せＦ５～Ｆ８、組合せＦ１３～Ｆ１６、または組合せＦ１７～Ｆ２０を含む。

【１３０４】

本明細書で記載される通り、ＣＤ３Ｅ、およびＦＫＢＰ１Ａの発現を低減したか、または消失させた細胞（または細胞集団）、例えば、免疫エフェクター細胞、例えば、本明細書で記載される、例えば、ＣＡＲを発現する免疫エフェクター細胞を作出することが想定される。これらの標的の各々に対する、本明細書で開示される、任意のターゲティングドメインを含むｇＲＮＡを、組合せで使用しうることが想定されるが、例えば、組合せで使用するのに、特に、好ましいターゲティングドメイン配列を、下記の表３５に提供する。複数の実施形態では、ｇＲＮＡ分子の各々が、二重ガイドＲＮＡフォーマットで提供され

、配列［ターゲティングドメイン］－配列番号６６０７を含む、例えば、これらからなるｃｒＲＮＡと、配列番号６６６０の配列を含む、例えば、これらからなるｔｒａｃｒとを含む。他の実施形態では、ｇＲＮＡ分子の各々が、配列：［ターゲティングドメイン］－配列番号６６０１を含む、例えば、これらからなる単一ガイドＲＮＡフォーマットで提供される。他の実施形態では、ｇＲＮＡ分子の各々が、配列：［ターゲティングドメイン］－配列番号７８１１を含む、例えば、これらからなる単一ガイドＲＮＡフォーマットで提供される。複数の実施形態では、ｇＲＮＡ分子のうちの１または複数、例えば、ｇＲＮＡ分子の全ては加えて、本明細書で記載される、１または複数の修飾も含む、例えば、１もしくは複数の、例えば、３つの、３’ホスホロチオエート（phosphorothioate）結合および／もしくは５’ホスホロチオエート（phosphorothioate）結合、ならびに／または１もしくは複数の、例えば、３つの、３’側の２’－Ｏ－Ｍｅ修飾および／もしくは５’側の２’－Ｏ－Ｍｅ修飾を含む。複数の実施形態では、ｇＲＮＡ分子の各々を、Ｃａｓ９分子（例えば、本明細書で記載される）と複合体化させ、細胞（または細胞集団）へと、例えば、電気穿孔により、ＲＮＰとして送達する。複数の実施形態では、各ｇＲＮＡ分子を含むＲＮＰを、細胞と混合し、例えば、単回の電気穿孔ステップにより、同時に導入する。他の実施形態では、ＲＮＰは、逐次的に導入することもできる。

【１３０５】

【表２７－１】

表35: (本明細書で記載される)細胞内のCD3EおよびFKBP1Aの発現を低減するか、または消失させるように、組合せで使用されうる、第1、第2、および(任意選択で)第3のgRNA分子の好ましいターゲティングドメインの例。

組合せ番号	第1のgRNA、第2のgRNA、および任意選択で第3のgRNAそれぞれのターゲティングドメインの配列番号	組合せ番号	第1のgRNA、第2のgRNA、および任意選択で第3のgRNAそれぞれのターゲティングドメインの配列番号
C1	配列番号10729および配列番号6693	C25	配列番号10701および配列番号6693
C2	配列番号10729および配列番号6705	C26	配列番号10701および配列番号6705
C3	配列番号10729および配列番号6694	C27	配列番号10701および配列番号6694
C4	配列番号10729および配列番号6708	C28	配列番号10701および配列番号6708
C5	配列番号10729および配列番号6699	C29	配列番号10701および配列番号6699
C6	配列番号10729および配列番号6705および配列番号6694	C30	配列番号10701および配列番号6705および配列番号6694
C7	配列番号10719および配列番号6693	C31	配列番号10700および配列番号6693
C8	配列番号10719および配列番号6705	C32	配列番号10700および配列番号6705
C9	配列番号10719および配列番号6694	C33	配列番号10700および配列番号6694
C10	配列番号10719および配列番号6708	C34	配列番号10700および配列番号6708
C11	配列番号10719および配列番号6699	C35	配列番号10700および配列番号6699
C12	配列番号10719および配列番号6705および配列番号6694	C36	配列番号10700および配列番号6705および配列番号6694
C13	配列番号10764および配列番号6693	C37	配列番号10722および配列番号6693
C14	配列番号10764および配列番号6705	C38	配列番号10722および配列番号6705
C15	配列番号10764および配列番号6694	C39	配列番号10722および配列番号6694
C16	配列番号10764および配列番号6708	C40	配列番号10722および配列番号6708
C17	配列番号10764および配列番号6699	C41	配列番号10722および配列番号6699

【１３０６】

【表２７－２】

C18	配列番号 10764 および配列番号 6705 および配列番号 6694	C42	配列番号 10722 および配列番号 6705 および配列番号 6694
C19	配列番号 10689 および配列番号 6693		
C20	配列番号 10689 および配列番号 6705		
C21	配列番号 10689 および配列番号 6694		
C22	配列番号 10689 および配列番号 6708		
C23	配列番号 10689 および配列番号 6699		
C24	配列番号 10689 および配列番号 6705 および配列番号 6694		

【１３０７】

本明細書で記載される通り、ＴＲＡＣ、およびＦＫＢＰ１Ａの発現を低減したか、または消失させた細胞（または細胞集団）、例えば、免疫エフェクター細胞、例えば、本明細書で記載される、例えば、ＣＡＲを発現する免疫エフェクター細胞を作出することが想定される。これらの標的の各々に対する、本明細書で開示される、任意のターゲティングドメインを含むｇＲＮＡを、組合せで使用しうることが想定されるが、例えば、組合せで使用するのに、特に、好ましいターゲティングドメイン配列を、下記の表３６に提供する。複数の実施形態では、ｇＲＮＡ分子の各々が、二重ガイドＲＮＡフォーマットで提供され、配列［ターゲティングドメイン］－配列番号６６０７を含む、例えば、これらからなるｃｒＲＮＡと、配列番号６６６０の配列を含む、例えば、これらからなるｔｒａｃｒとを含む。他の実施形態では、ｇＲＮＡ分子の各々が、配列：［ターゲティングドメイン］－配列番号６６０１を含む、例えば、これらからなる単一ガイドＲＮＡフォーマットで提供される。他の実施形態では、ｇＲＮＡ分子の各々が、配列：［ターゲティングドメイン］－配列番号７８１１を含む、例えば、これらからなる単一ガイドＲＮＡフォーマットで提供される。複数の実施形態では、ｇＲＮＡ分子のうちの１または複数、例えば、ｇＲＮＡ分子の全ては加えて、本明細書で記載される、１または複数の修飾も含む、例えば、１もしくは複数の、例えば、３つの、３’ホスホロチオエート（phosphorothioate）結合および／もしくは５’ホスホロチオエート（phosphorothioate）結合、ならびに／または１もしくは複数の、例えば、３つの、３’側の２’－Ｏ－Ｍｅ修飾および／もしくは５’側の２’－Ｏ－Ｍｅ修飾を含む。複数の実施形態では、ｇＲＮＡ分子の各々を、Ｃａｓ９分子（例えば、本明細書で記載される）と複合体化させ、細胞（または例えば、本明細書で記載される細胞集団）へと、例えば、電気穿孔により、ＲＮＰとして送達する。複数の実施形態では、各ｇＲＮＡ分子を含むＲＮＰを、細胞と混合し、例えば、単回の電気穿孔ステップにより、同時に導入する。他の実施形態では、ＲＮＰは、逐次的に導入することもできる。

【１３０８】

【表２８－１】

表 36: (本明細書で記載される)細胞内の TRAC および FKBP1A の発現を低減するか、または消失させるように、組合せで使用されうる、第 1、第 2、および(任意選択で)第 3 の gRNA 分子の好ましいターゲティングドメインの例。

組合せ番号	**第 1 の gRNA、第 2 の gRNA、および任意選択で第 3 の gRNA それぞれのターゲティングドメインの配列番号**	組合せ番号	**第 1 の gRNA、第 2 の gRNA、および任意選択で第 3 の gRNA それぞれのターゲティングドメインの配列番号**
D1	配列番号 5569 および配列番号 6693	D19	配列番号 5592 および配列番号 6693
D2	配列番号 5569 および配列番号 6705	D20	配列番号 5592 および配列番号 6705
D3	配列番号 5569 および配列番号 6694	D21	配列番号 5592 および配列番号 6694
D4	配列番号 5569 および配列番号 6708	D22	配列番号 5592 および配列番号 6708
D5	配列番号 5569 および配列番号 6699	D23	配列番号 5592 および配列番号 6699
D6	配列番号 5569 および配列番号 6705 および配列番号 6694	D24	配列番号 5592 および配列番号 6705 および配列番号 6694
D7	配列番号 5586 および配列番号 6693	D25	配列番号 5599 および配列番号 6693
D8	配列番号 5586 および配列番号 6705	D26	配列番号 5599 および配列番号 6705
D9	配列番号 5586 および配列番号 6694	D27	配列番号 5599 および配列番号 6694
D10	配列番号 5586 および配列番号 6708	D28	配列番号 5599 および配列番号 6708
D11	配列番号 5586 および配列番号 6699	D29	配列番号 5599 および配列番号 6699
D12	配列番号 5586 および配列番号 6705 および配列番号 6694	D30	配列番号 5599 および配列番号 6705 および配列番号 6694
D13	配列番号 5587 および配列番号 6693	D31	配列番号 5600 および配列番号 6693
D14	配列番号 5587 および配列番号 6705	D32	配列番号 5600 および配列番号 6705
D15	配列番号 5587 および配列番号 6694	D33	配列番号 5600 および配列番号 6694

【１３０９】

【表２８－２】

D16	配列番号5587および配列番号6708	D34	配列番号5600および配列番号6708
D17	配列番号5587および配列番号6699	D35	配列番号5600および配列番号6699
D18	配列番号5587および配列番号6705および配列番号6694	D36	配列番号5600および配列番号6705および配列番号6694

【１３１０】

特に好ましい組合せは、組合せＤ２、組合せＤ４、組合せＤ２０、または組合せＤ２２を含む。

【１３１１】

本明細書で記載される通り、ＴＲＢＣ、およびＦＫＢＰ１Ａの発現を低減したか、または消失させた細胞（または細胞集団）、例えば、免疫エフェクター細胞、例えば、本明細書で記載される、例えば、ＣＡＲを発現する免疫エフェクター細胞を作出することが想定される。これらの標的の各々に対する、本明細書で開示される、任意のターゲティングドメインを含むｇＲＮＡを、組合せで使用しうることが想定されるが、例えば、組合せで使用するのに、特に、好ましいターゲティングドメイン配列を、下記の表３７に提供する。複数の実施形態では、ｇＲＮＡ分子の各々が、二重ガイドＲＮＡフォーマットで提供され、配列［ターゲティングドメイン］－配列番号６６０７を含む、例えば、これらからなるｃｒＲＮＡと、配列番号６６６０の配列を含む、例えば、これらからなるｔｒａｃｒとを含む。他の実施形態では、ｇＲＮＡ分子の各々が、配列：［ターゲティングドメイン］－配列番号６６０１を含む、例えば、これらからなる単一ガイドＲＮＡフォーマットで提供される。他の実施形態では、ｇＲＮＡ分子の各々が、配列：［ターゲティングドメイン］－配列番号７８１１を含む、例えば、これらからなる単一ガイドＲＮＡフォーマットで提供される。複数の実施形態では、ｇＲＮＡ分子のうちの１または複数、例えば、ｇＲＮＡ分子の全ては加えて、本明細書で記載される、１または複数の修飾も含む、例えば、１もしくは複数の、例えば、３つの、３’ホスホロチオエート（phosphorothioate）結合および／もしくは５’ホスホロチオエート（phosphorothioate）結合、ならびに／または１もしくは複数の、例えば、３つの、３’側の２’－Ｏ－Ｍｅ修飾および／もしくは５’側の２’－Ｏ－Ｍｅ修飾を含む。複数の実施形態では、ｇＲＮＡ分子の各々を、Ｃａｓ９分子（例えば、本明細書で記載される）と複合体化させ、細胞（または細胞集団）へと、例えば、電気穿孔により、ＲＮＰとして送達する。複数の実施形態では、各ｇＲＮＡ分子を含むＲＮＰを、細胞と混合し、例えば、単回の電気穿孔ステップにより、同時に導入する。他の実施形態では、ＲＮＰは、逐次的に導入することもできる。

【１３１２】

【表２９－１】

表 37: (本明細書で記載される)細胞内の TRBC および FKBP1A の発現を低減するか、または消失させるように、組合せで使用されうる、第 1、第 2、および(任意選択で)第 3 の gRNA 分子の好ましいターゲティングドメインの例。

組合せ番号	第 1 の gRNA、第 2 の gRNA、および任意選択で第 3 の gRNA それぞれのターゲティングドメインの配列番号	組合せ番号	第 1 の gRNA、第 2 の gRNA、および任意選択で第 3 の gRNA それぞれのターゲティングドメインの配列番号
E1	配列番号 5719 および配列番号 6693	E19	配列番号 5696 および配列番号 6693
E2	配列番号 5719 および配列番号 6705	E20	配列番号 5696 および配列番号 6705
E3	配列番号 5719 および配列番号 6694	E21	配列番号 5696 および配列番号 6694
E4	配列番号 5719 および配列番号 6708	E22	配列番号 5696 および配列番号 6708
E5	配列番号 5719 および配列番号 6699	E23	配列番号 5696 および配列番号 6699
E6	配列番号 5719 および配列番号 6705 および配列番号 6694	E24	配列番号 5696 および配列番号 6705 および配列番号 6694
E7	配列番号 5694 および配列番号 6693	E25	配列番号 5711 および配列番号 6693
E8	配列番号 5694 および配列番号 6705	E26	配列番号 5711 および配列番号 6705
E9	配列番号 5694 および配列番号 6694	E27	配列番号 5711 および配列番号 6694
E10	配列番号 5694 および配列番号 6708	E28	配列番号 5711 および配列番号 6708
E11	配列番号 5694 および配列番号 6699	E29	配列番号 5711 および配列番号 6699
E12	配列番号 5694 および配列番号 6705 および配列番号 6694	E30	配列番号 5711 および配列番号 6705 および配列番号 6694
E13	配列番号 5706 および配列番号 6693		
E14	配列番号 5706 および配列番号 6705		
E15	配列番号 5706 および配列番号 6694		

【１３１３】

【表２９－２】

E16	配列番号 5706 および配列番号 6708		
E17	配列番号 5706 および配列番号 6699		
E18	配列番号 5706 および配列番号 6705 および配列番号 6694		

【１３１４】
特に好ましい組合せは、組合せＥ２、組合せＥ４、組合せＥ８、または組合せＥ１０を含む。
【１３１５】
理論に束縛されることを意図しないが、本明細書ではまた、驚くべきことに、異なる遺伝子内に位置する、２つまたはこれを超える標的配列のターゲティングが、各標的部位において、突然変異（例えば、１または複数の核酸残基の挿入または欠失）を誘導し、これにより、細胞内の２つまたはこれを超えるタンパク質の発現を低減するか、または消失させうることも示されている。本明細書では、２つまたはこれを超える、異なる、目的の遺伝子をターゲティングするｇＲＮＡの組合せについて記載される。
【１３１６】
本明細書で記載される通り、１つを超えるｇＲＮＡ分子（または１つを超えるｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系、例えば、第１のｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系および第２のｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系、例えば、各ｇＲＮＡ分子を、Ｃａｓ分子、例えば、本明細書で記載される、例えば、Ｃａｓ９分子と複合体化させたＣＲＩＳＰＲ系）を活用する場合、１つを超えるｇＲＮＡ分子を、細胞へと、例えば、単一の導入ステップ、例えば、単回の電気穿孔ステップで、同時に導入することができる。代替的に、１つを超えるｇＲＮＡ分子（または前記ｇＲＮＡ分子を含むＣＲＩＳＰＲ系）を、細胞へと、１つを超えるステップ、例えば、１回を超える電気穿孔により導入することもできる。複数の導入ステップを活用する場合、ステップは、数時間、数日間、または数週間にわたる期間、例えば、１時間、２時間、５時間、１０時間、１５時間、２０時間、２４時間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、８日間、９日間、１０日間、またはこれを超える期間隔てることができる。
【１３１７】
ＩＸ．ｇＲＮＡの特性
本明細書ではさらに、驚くべきことに、前記ｇＲＮＡ分子を含むｇＲＮＡ分子およびＣＲＩＳＰＲ系が、異なる送達法にわたり、異なるｃｒＲＮＡ／ｔｒａｃｒ構成要素を使用して、異なる細胞型内で、同様なインデルパターンまたは同一なインデルパターンをもたらすことも示されている。理論に束縛されずに、あるインデルパターンは、他のインデルパターンより有利でありうると考えられる。例えば、「フレームシフト突然変異」を結果としてもたらす挿入および／または欠失（例えば、１塩基対もしくは２塩基対の挿入もしくは欠失、または任意の挿入もしくは欠失であって、ｎ／３（式中、ｎ＝挿入内または欠失内のヌクレオチドの数）が整数ではない、挿入もしくは欠失）を主に含むインデルは、機能的なタンパク質の発現を低減するか、または消失させるのに有益でありうる。同様に、「大型の欠失」（１０、１１、１２、１３、１４、１５、２０、２５、または３０ヌクレオチドを超える欠失）を主に含むインデルもまた、例えば、プロモーター結合性部位など、極めて重要な調節配列を除去するのに有益な場合があり、これは同様に、機能的なタンパク質発現に対する効果の改善をもたらしうる。所与のｇＲＮＡ／ＣＲＩＳＰＲ系により誘導されるインデルパターンは、驚くべきことに、細胞型を越えて、一貫して再現されることが見出されているが、本明細書で記載される通り、ｇＲＮＡ／ＣＲＩＳＰＲ系の導入時には、所与の細胞内で、１つのインデル構造ももたらされないことが不可避的となる。
【１３１８】
したがって、本発明は、有益なインデルのパターンまたは構造を創出するｇＲＮＡ分子、例えば、フレームシフト突然変異および／または大規模な欠失から主に構成されるインデルのパターンまたは構造を有するｇＲＮＡ分子を提供する。このようなｇＲＮＡ分子は、被験細胞（例えば、ＨＥＫ２９３細胞または目的の細胞、例えば、Ｔ細胞）内で、候補ｇＲＮＡ分子により創出される、インデルのパターンまたは構造を、本明細書で記載される通り、ＮＧＳにより評価することにより選択することができる。実施例で示す通り、所望の細胞集団へと導入されると、標的遺伝子内にフレームシフト突然変異を有する、著明

な割合の細胞を含む細胞集団を結果としてもたらすｇＲＮＡ分子が発見された。場合によって、フレームシフト突然変異率は、７５％、８０％、８５％、９０％またはこれを超える高い効率である。したがって、本発明は、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子の標的部位において、またはこれらの近傍において、例えば、本明細書で記載されるフレームシフト突然変異を有する、少なくとも約４０％（例えば、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、または少なくとも約９９％）の細胞を含む細胞集団を提供する。本発明はまた、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子の標的部位において、またはこれらの近傍において、例えば、本明細書で記載されるフレームシフト突然変異を有する、少なくとも約５０％（例えば、少なくとも約５５％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、または少なくとも約９９％）の細胞を含む細胞集団も提供する。

【１３１９】

したがって、本発明は、本発明の治療法における使用のためのｇＲＮＡ分子を選択する方法であって、１）目的の標的に対する、複数のｇＲＮＡ分子を用意するステップと、２）前記ｇＲＮＡ分子の使用により創出される、インデルパターンまたは構造を評価するステップと、３）フレームシフト突然変異、大型の欠失、またはこれらの組合せから主に構成される、インデルパターンまたは構造を形成するｇＲＮＡ分子を選択するステップと、４）前記選択されたｇＲＮＡを、本発明の方法において使用するステップとを含む方法を提供する。

【１３２０】

本発明はさらに、細胞を変更する方法、および変更された細胞であって、この細胞型内では、特定のインデルパターンが、所与のｇＲＮＡ／ＣＲＩＳＰＲ系により一貫してもたらされる、方法および細胞も提供する。例えば、実施例では、本明細書で記載されるｇＲＮＡ／ＣＲＩＳＰＲ系について観察される、最も高頻度で生じる、上位５つのインデルを含むインデルパターンが開示される。実施例で示す通り、著明な割合の細胞が、上位５つのインデルのうちの１つを含む細胞集団（例えば、上位５つのインデルのうちの１つが、集団の３０％を超える、４０％を超える、５０％を超える、６０％を超える細胞、またはこれを超える細胞内に存在する細胞集団）が作出される。したがって、本発明は、所与のｇＲＮＡ／ＣＲＩＳＰＲ系について観察される、上位５つのインデルのうちのいずれか１つのインデルを含む細胞、例えば、免疫エフェクター細胞、例えば、ＣＡＲを発現する免疫エフェクター細胞（本明細書で記載される）を提供する。さらに、本発明は、細胞、例えば、免疫エフェクター細胞、例えば、ＣＡＲを発現する免疫エフェクター細胞（本明細書で記載される）の集団であって、例えば、ＮＧＳで評価されると、所与のｇＲＮＡ／ＣＲＩＳＰＲ系について、本明細書で記載される、上位５つのインデルのうちの１つを含む、高百分率の細胞を含む集団を提供する。インデルパターンの解析との関連で使用される「高百分率」とは、集団の、少なくとも約５０％（例えば、少なくとも約５５％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、または少なくとも約９９％）の細胞であって、所与のｇＲＮＡ／ＣＲＩＳＰＲ系について、本明細書で記載される、上位５つのインデルのうちの１つを含む細胞を指す。他の実施形態では、細胞集団は、少なくとも約２５％（例えば、約２５％～約６０％、例えば、約２５％～約５０％、例えば、約２５％～約４０％、例えば、約２５％～約３５％）の細胞であって、所与のｇＲＮＡ／ＣＲＩＳＰＲ系について、本明細書で記載される、上位５つのインデルのうちの１つを有する細胞を含む。複数の実施形態では、ＴＲＡＣをターゲティングする、所与のｇＲＮＡ／ＣＲＩＳＰＲ系についての、上位５つのインデルを、図３４Ａ、図３４Ｂおよび図４９に提供する。複数の実施形態では、Ｂ２Ｍをターゲティングする、所与のｇＲＮＡ／ＣＲＩＳＰＲ系についての、上位５つのインデルを、図３６および図４

８に提供する。複数の実施形態では、ＣＩＩＴＡをターゲティングする、所与のｇＲＮＡ／ＣＲＩＳＰＲ系についての、上位５つのインデルを、図３８、図４１、図４４、および図５０に提供する。複数の実施形態では、ＦＫＢＰ１Ａをターゲティングする、所与のｇＲＮＡ／ＣＲＩＳＰＲ系についての、上位５つのインデルを、図５３に提供する。

【１３２１】

また、ある特定のｇＲＮＡ分子が、標的細胞型のゲノム内のオフターゲット配列において、インデルを創出しないか、または標的部位におけるインデル創出の頻度と比べて、極めて低頻度（例えば、集団内の細胞のうちの＜５％）でオフターゲット部位においてインデルをもたらすことも発見されている。したがって、本発明は、標的細胞型内で、オフターゲットインデルの形成を呈示しないか、またはオフターゲットインデルの形成頻度を＜５％とする、ｇＲＮＡ分子およびＣＲＩＳＰＲ系を提供する。複数の実施形態では、本発明は、標的細胞型内で、いかなるオフターゲットインデルの形成も呈示しないｇＲＮＡ分子およびＣＲＩＳＰＲ系を提供する。したがって、本発明はさらに、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子の標的部位におけるインデル、またはこれらの近傍におけるインデル（例えば、例えば、本明細書で記載される、所与のｇＲＮＡ／ＣＲＩＳＰＲ系によりもたらされる、フレームシフトインデル、または上位５つのインデルのうちのいずれか１つ）は含むが、ｇＲＮＡ分子の任意のオフターゲット部位におけるインデル含まない、細胞、例えば、細胞集団、例えば、免疫エフェクター細胞、例えば、本明細書で記載される、例えば、ＣＡＲを発現する免疫エフェクター細胞も提供する。他の実施形態では、本発明はさらに、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子の標的部位におけるインデル、またはこれらの近傍におけるインデル（例えば、例えば、本明細書で記載される、所与のｇＲＮＡ／ＣＲＩＳＰＲ系によりもたらされる、フレームシフトインデル、または上位５つのインデルのうちのいずれか１つ）を有する細胞のうちの＞５０％は含むが、ｇＲＮＡ分子の任意のオフターゲット部位におけるインデルを含む細胞のうちの、５％未満、例えば、４％未満、３％未満、２％未満、または１％未満を含む、細胞集団、例えば、免疫エフェクター細胞、例えば、本明細書で記載される、例えば、ＣＡＲを発現する免疫エフェクター細胞も提供する。

【１３２２】

Ｘ．送達／構築物

構成要素、例えば、Ｃａｓ９分子もしくはｇＲＮＡ分子、またはこれらの両方は、様々な形態で、送達するか、製剤化するか、または投与することができる。非限定的な例として述べると、ｇＲＮＡ分子およびＣａｓ９分子は、製剤化する（１または複数の組成物中に）こともでき、ゲノム編集イベントが所望される細胞へと直接送達または投与することもできる。代替的に、１または複数の構成要素、例えば、Ｃａｓ９分子もしくはｇＲＮＡ分子、またはこれらの両方をコードする核酸は、製剤化する（１または複数の組成物中に）こともでき、送達または投与することもできる。一態様では、ｇＲＮＡ分子は、ｇＲＮＡ分子をコードするＤＮＡとして提供することができ、Ｃａｓ９分子は、Ｃａｓ９分子をコードするＤＮＡとして提供することができる。一実施形態では、ｇＲＮＡ分子とＣａｓ９分子とは、個別の核酸分子上でコードされる。一実施形態では、ｇＲＮＡ分子とＣａｓ９分子とは、同じ核酸分子上でコードされる。一態様では、ｇＲＮＡ分子は、ＲＮＡとして提供することができ、Ｃａｓ９分子は、Ｃａｓ９分子をコードするＤＮＡとして提供することができる。一実施形態では、ｇＲＮＡ分子は、例えば、本明細書で記載される、１または複数の修飾と共に提供される。一態様では、ｇＲＮＡ分子は、ＲＮＡとして提供され、Ｃａｓ９分子は、Ｃａｓ９分子をコードするｍＲＮＡとして提供される。一態様では、ｇＲＮＡ分子は、ＲＮＡとして提供され、Ｃａｓ９分子は、タンパク質として提供される。一実施形態では、ｇＲＮＡおよびＣａｓ９分子は、リボ核タンパク質複合体（ＲＮＰ）として提供される。一態様では、ｇＲＮＡ分子は、ｇＲＮＡ分子をコードするＤＮＡとして提供され、Ｃａｓ９分子は、タンパク質として提供される。

【１３２３】

送達は、例えば、電気穿孔（例えば、当技術分野で公知の）または細胞膜を、核酸およ

び／もしくはポリペプチド分子に対して透過性とする他の方法により達することができる。当技術分野では、膜を透過性とするためのさらなる技法が公知であり、例えば、細胞スクイージング（例えば、それらの内容が、参照によりそれらの全体において本明細書に組み込まれる、国際公開第２０１５／０２３９８２号パンフレットおよび国際公開第２０１３／０５９３４３号パンフレットにおいて記載されている）、ナノニードル（例えば、それらの内容が、参照によりそれらの全体において本明細書に組み込まれる、Chiappini et al., Nat. Mat., 14; 532-39、または米国特許出願公開第２０１４／０２９５５５８号明細書において記載されている）、およびナノストロー（例えば、それらの内容が、参照によりそれらの全体において本明細書に組み込まれる、Xie, ACS Nano, 7(5); 4351-58において記載されている）を含む。

【１３２４】

ＤＮＡにコードされる構成要素を、送達する場合、ＤＮＡは典型的に、制御領域、例えば、発現を実行するためのプロモーターを含む制御領域を含むであろう。Ｃａｓ９分子の配列に有用なプロモーターは、ＣＭＶ、ＥＦ－１アルファ、ＭＳＣＶ、ＰＧＫ、ＣＡＧ制御プロモーターを含む。ｇＲＮＡに有用なプロモーターは、Ｈ１、ＥＦ－１ａ、およびＵ６プロモーターを含む。構成要素の発現を微調整するように、強度の類似するプロモーターを選択することもでき、強度の類似しないプロモーターを選択することもできる。Ｃａｓ９分子をコードする配列は、核局在化シグナル（ＮＬＳ）、例えば、ＳＶ４０　ＮＬＳを含みうる。ある実施形態では、Ｃａｓ９分子またはｇＲＮＡ分子のプロモーターは、独立に、誘導的プロモーターの場合もあり、組織特異的の場合もあり、細胞特異的の場合もある。

【１３２５】

Ｃａｓ９分子および／またはｇＲＮＡ分子の、ＤＮＡベースの送達

Ｃａｓ９分子および／またはｇＲＮＡ分子をコードするＤＮＡは、対象へと投与することもでき、当技術分野で公知の方法、または本明細書で記載される方法により、細胞へと送達することもできる。例えば、Ｃａｓ９をコードするＤＮＡ、および／またはｇＲＮＡをコードするＤＮＡは、例えば、ベクター（例えば、ウイルスベクターまたは非ウイルスベクター）により送達することもでき、非ベクターベースの方法（例えば、ネイキッドＤＮＡまたはＤＮＡ複合体を使用する）により送達することもでき、これらの組合せにより送達することもできる。

【１３２６】

一部の実施形態では、Ｃａｓ９をコードするＤＮＡ、および／またはｇＲＮＡをコードするＤＮＡを、ベクター（例えば、ウイルスベクター／ウイルス、プラスミド、ミニサークル、またはナノプラスミド）により送達する。

【１３２７】

ベクターは、Ｃａｓ９分子および／またはｇＲＮＡ分子をコードする配列を含みうる。ベクターはまた、シグナルペプチド（例えば、核局在化、核小体局在化、ミトコンドリア局在化のための）をコードする配列であって、例えば、Ｃａｓ９分子配列へと融合させた配列も含みうる。例えば、ベクターは、１または複数の核局在化配列（例えば、ＳＶ４０に由来する）であって、Ｃａｓ９分子をコードする配列へと融合させた配列を含みうる。

【１３２８】

１または複数の調節／制御エレメント、例えば、プロモーター、エンハンサー、イントロン、ポリアデニル化シグナル、Ｋｏｚａｋコンセンサス配列、内部リボソーム侵入部位（ＩＲＥＳ）、２Ａ配列、およびスプライスアクセプターまたはスプライスドナーを、ベクター内に組み入れることができる。一部の実施形態では、プロモーターは、ＲＮＡポリメラーゼＩＩ（例えば、ＣＭＶプロモーター）により認識される。他の実施形態では、プロモーターは、ＲＮＡポリメラーゼＩＩＩ（例えば、Ｕ６プロモーター）により認識される。一部の実施形態では、プロモーターは、調節的プロモーター（例えば、誘導的プロモーター）である。他の実施形態では、プロモーターは、構成的プロモーターである。一部の実施形態では、プロモーターは、組織特異的プロモーターである。一部の実施形態では

、プロモーターは、ウイルスプロモーターである。他の実施形態では、プロモーターは、非ウイルスプロモーターである。

【１３２９】

一部の実施形態では、ベクターまたは送達媒体は、ミニサークルである。一部の実施形態では、ベクターまたは送達媒体は、ナノプラスミドである。

【１３３０】

一部の実施形態では、ベクターまたは送達媒体は、ウイルスベクター（例えば、組換えウイルスを作出するための）である。一部の実施形態では、ウイルスは、ＤＮＡウイルス（例えば、ｄｓＤＮＡまたはｓｓＤＮＡウイルス）である。他の実施形態では、ウイルスは、ＲＮＡウイルス（例えば、ｓｓＲＮＡウイルス）である。

【１３３１】

例示的なウイルスベクター／ウイルスは、例えば、レトロウイルス、レンチウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）、ワクシニアウイルス、ポックスウイルス、および単純ヘルペスウイルスを含む。ウイルスベクター技術は、当技術分野で周知であり、例えば、Sambrook et al., 2012, MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL, volumes 1 -4, Cold Spring Harbor Press, NY、ならびに他のウイルス学マニュアルおよび分子生物学マニュアルにおいて記載されている。

【１３３２】

一部の実施形態では、ウイルスは、分裂細胞に感染する。他の実施形態では、ウイルスは、非分裂細胞に感染する。一部の実施形態では、ウイルスは、分裂細胞および非分裂細胞の両方に感染する。一部の実施形態では、ウイルスは、宿主ゲノムへと組み込まれうる。一部の実施形態では、ウイルスを、例えば、ヒトにおける免疫が低減されるように操作する。一部の実施形態では、ウイルスは、複製コンピテントである。他の実施形態では、ウイルスは、複製欠損である、例えば、ビリオンの複製および／またはパッケージングのさらなるラウンドに必要な遺伝子の、１または複数のコード領域を、他の遺伝子で置きかえているか、または欠失させている。一部の実施形態では、ウイルスは、Ｃａｓ９分子および／またはｇＲＮＡ分子の一過性発現を引き起こす。他の実施形態では、ウイルスは、Ｃａｓ９分子および／またはｇＲＮＡ分子の、長期にわたり持続する、例えば、少なくとも１週間、２週間、１カ月間、２カ月間、３カ月間、６カ月間、９カ月間、１年間、２年間にわたる、または永続的な発現を引き起こす。ウイルスのパッケージング能力は、例えば、少なくとも約４ｋｂ～少なくとも約３０ｋｂ、例えば、少なくとも約５ｋｂ、１０ｋｂ、１５ｋｂ、２０ｋｂ、２５ｋｂ、３０ｋｂ、３５ｋｂ、４０ｋｂ、４５ｋｂ、または５０ｋｂで変動しうる。

【１３３３】

一部の実施形態では、Ｃａｓ９をコードするＤＮＡ、および／またはｇＲＮＡをコードするＤＮＡを、組換えレトロウイルスにより送達する。一部の実施形態では、レトロウイルス（例えば、モロニーマウス白血病ウイルス）は、例えば、宿主ゲノムへの組込みを可能とする逆転写酵素を含む。一部の実施形態では、レトロウイルスは、複製コンピテントである。他の実施形態では、レトロウイルスは、複製欠損である、例えば、ビリオンの複製およびパッケージングのさらなるラウンドに必要な遺伝子の、１または複数のコード領域を、他の遺伝子で置きかえているか、または欠失させている。

【１３３４】

一部の実施形態では、Ｃａｓ９をコードするＤＮＡ、および／またはｇＲＮＡをコードするＤＮＡを、組換えレンチウイルスにより送達する。例えば、レンチウイルスは、複製欠損であり、例えば、ウイルスの複製に要求される、１または複数の遺伝子を含まない。

【１３３５】

一部の実施形態では、Ｃａｓ９をコードするＤＮＡ、および／またはｇＲＮＡをコードするＤＮＡを、組換えアデノウイルスにより送達する。一部の実施形態では、アデノウイルスは、ヒトにおける免疫を低減しているように操作されている。

【１３３６】

一部の実施形態では、Ｃａｓ９をコードするＤＮＡ、および／またはｇＲＮＡをコードするＤＮＡを、組換えＡＡＶにより送達する。一部の実施形態では、ＡＡＶは、宿主細胞、例えば、本明細書で記載される標的細胞のゲノムへと、そのゲノムを組み込みうる。一部の実施形態では、ＡＡＶは、自己相補性アデノ随伴ウイルス（ｓｃＡＡＶ）、例えば、二本鎖ＤＮＡを一体に形成するようにアニールする鎖の両方をパッケージングするｓｃＡＡＶである。開示される方法において使用されうるＡＡＶ血清型は、例えば、ＡＡＶ１、ＡＡＶ２、改変ＡＡＶ２（例えば、Ｙ４４４Ｆ、Ｙ５００Ｆ、Ｙ７３０Ｆ、および／またはＳ６６２Ｖにおける修飾）、ＡＡＶ３、改変ＡＡＶ３（例えば、Ｙ７０５Ｆ、Ｙ７３１Ｆ、および／またはＴ４９２Ｖにおける修飾）、ＡＡＶ４、ＡＡＶ５、ＡＡＶ６、改変ＡＡＶ６（例えば、Ｓ６６３Ｖおよび／またはＴ４９２Ｖにおける修飾）、ＡＡＶ８を含む。ＡＡＶ８．２、ＡＡＶ９、ＡＡＶｒｈ１０、ならびにＡＡＶ２／８、ＡＡＶ２／５、およびＡＡＶ２／６などの偽型ＡＡＶもまた、開示される方法において使用することができる。

【１３３７】

一部の実施形態では、Ｃａｓ９をコードするＤＮＡ、および／またはｇＲＮＡをコードするＤＮＡを、ハイブリッドウイルス、例えば、本明細書で記載されるウイルスのうちの１または複数のハイブリッド体により送達する。

【１３３８】

パッケージング細胞を使用して、宿主細胞または標的細胞に感染することが可能なウイルス粒子を形成することができる。このような細胞は、アデノウイルスをパッケージングしうる２９３細胞と、レトロウイルスをパッケージングしうる、ψ２細胞またはＰＡ３１７細胞とを含む。遺伝子治療において使用されるウイルスベクターは通例、核酸ベクターを、ウイルス粒子へとパッケージングする、プロデューサー細胞系により作出される。ベクターは典型的に、パッケージングと、その後における、宿主細胞または標的細胞（該当する場合）への組込みとに要求される、最小限のウイルス配列を、発現させるタンパク質をコードする発現カセットにより置きかえられる、他のウイルス配列と共に含有する。例えば、遺伝子治療において使用されるＡＡＶベクターは典型的に、ＡＡＶゲノムに由来する逆位末端リピート（ＩＴＲ）配列であって、パッケージングと、宿主細胞内または標的細胞内の遺伝子発現とに要求されるＩＴＲだけを保有する。逸失するウイルスの機能は、パッケージング細胞系により、トランスで供給される。よって、ウイルスＤＮＡは、他のＡＡＶ遺伝子、すなわちｒｅｐおよびｃａｐはコードするが、ＩＴＲ配列は欠く、ヘルパープラスミドを含有する細胞系内でパッケージングされる。細胞系にはまた、ヘルパーとしてのアデノウイルスも感染させる。ヘルパーウイルスは、ＡＡＶベクターの複製と、ヘルパープラスミドからのＡＡＶ遺伝子の発現とを促進する。ヘルパープラスミドは、ＩＴＲ配列の欠如のために、著明量ではパッケージングされない。アデノウイルスによる汚染は、例えば、アデノウイルスが、ＡＡＶより感受性である熱処理により低減することができる。

【１３３９】

ある実施形態では、ウイルスベクターは、細胞型および／または組織型を認識する能力を有する。例えば、ウイルスベクターは、ウイルスエンベロープの、異なる／代替的な糖タンパク質を伴う偽型の場合もあり、細胞型特異的受容体で操作（例えば、ウイルスエンベロープの糖タンパク質の遺伝子改変であって、ペプチドリガンド、単鎖抗体、成長因子などのターゲティングリガンドを組み込む遺伝子改変）される場合もあり、かつ／または１つの末端が、ウイルスの糖タンパク質を認識し、他の末端が標的細胞表面の部分を認識する、二重の特異性を伴う分子架橋（例えば、リガンド－受容体、モノクローナル抗体、アビジン－ビオチン、および化学的コンジュゲーション）を有するように操作される場合もある。

【１３４０】

ある実施形態では、ウイルスベクターは、細胞型特異的発現を達成する。例えば、トランス遺伝子（Ｃａｓ９およびｇＲＮＡ）の発現を、標的細胞内だけに限定するように、組

織特異的プロモーターを構築することができる。ベクターの特異性はまた、トランス遺伝子発現の、マイクロＲＮＡ依存型制御によっても媒介されうる。ある実施形態では、ウイルスベクターは、ウイルスベクターと、標的細胞膜との融合の効率を増大させている。例えば、ウイルスの細胞への取込みを増大させるように、融合コンピテントヘマグルチニン（hemagglutin）（ＨＡ）などの融合タンパク質を組み込むことができる。ある実施形態では、ウイルスベクターは、核局在化能を有する。例えば、細胞壁の破壊（細胞分裂時の）を要求し、したがって、非分裂細胞には感染しないウイルスは、ウイルスのマトリックスタンパク質内に、核局在化ペプチドを組み込み、これにより、非増殖細胞への形質導入を可能とするように変更することができる。

【１３４１】

一部の実施形態では、Ｃａｓ９をコードするＤＮＡ、および／またはｇＲＮＡをコードするＤＮＡを、非ベクターベースの方法（例えば、ネイキッドＤＮＡまたはＤＮＡ複合体を使用する）により送達する。例えば、ＤＮＡを、例えば、有機修飾されたシリカまたはケイ酸塩（Ｏｒｍｏｓｉｌ）、電気穿孔、遺伝子銃、超音波穿孔、マグネトフェクション、脂質媒介型トランスフェクション、デンドリマー、無機ナノ粒子、リン酸カルシウム、またはこれらの組合せにより送達することができる。

【１３４２】

一部の実施形態では、Ｃａｓ９をコードするＤＮＡ、および／またはｇＲＮＡをコードするＤＮＡを、ベクターベースの方法と、非ベクターベースの方法との組合せにより送達する。例えば、ウィロソームは、不活化ウイルス（例えば、ＨＩＶまたはインフルエンザウイルス）と組み合わせたリポソームであって、例えば、呼吸器上皮細胞内で、ウイルス法単独またはリポソーム法単独より効率的な遺伝子移入を結果としてもたらしうるリポソームを含む。

【１３４３】

ある実施形態では、送達媒体は、非ウイルスベクターである。ある実施形態では、非ウイルスベクターは、無機ナノ粒子（例えば、ナノ粒子の表面へと、ペイロードを接合させた）である。例示的な無機ナノ粒子は、例えば、磁気ナノ粒子（例えば、Ｆｅ、MnO_2）またはシリカを含む。ナノ粒子の表面は、正に帯電したポリマー（例えば、ポリエチレンイミン、ポリリシン、ポリセリン）とコンジュゲートさせることができるが、これは、ペイロードの接合（例えば、コンジュゲーションまたはエントラップメント）を可能とする。ある実施形態では、非ウイルスベクターは、有機ナノ粒子（例えば、ペイロードの、ナノ粒子の内部へのエントラップメント）である。例示的な有機ナノ粒子は、例えば、カチオン性脂質を、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）およびプロタミンでコーティングされた中性ヘルパー脂質、ならびに脂質コーティングでコーティングされた核酸複合体と併せて含有するＳＮＡＬＰリポソームを含む。

【１３４４】

ＣＲＩＳＰＲ系、またはＣＲＩＳＰＲ系もしくはその構成要素をコードする核酸、例えば、ベクターを移入するための、例示的な脂質および／またはポリマーは、例えば、国際公開第２０１１／０７６８０７号パンフレット、国際公開第２０１４／１３６０８６号パンフレット、国際公開第２００５／０６０６９７号パンフレット、国際公開第２０１４／１４０２１１号パンフレット、国際公開第２０１２／０３１０４６号パンフレット、国際公開第２０１３／１０３４６７号パンフレット、国際公開第２０１３／００６８２５号パンフレット、国際公開第２０１２／００６３７８号パンフレット、国際公開第２０１５／０９５３４０号パンフレット、および国際公開第２０１５／０９５３４６号パンフレットにおいて記載されている脂質および／またはポリマーを含む、前出の各々の内容は、参照によりそれらの全体において本明細書に組み込まれる。ある実施形態では、媒体は、標的細胞による、ナノ粒子およびリポソームの取込みを増大させるように、ターゲティングの修飾、例えば、細胞特異的抗原、モノクローナル抗体、単鎖抗体、アプタマー、ポリマー、糖、および細胞透過性ペプチドを有する。ある実施形態では、媒体は、融合性ペプチド／ポリマーおよびエンドソーム不安定化ペプチド／ポリマーを使用する。ある実施形態で

は、媒体は、酸誘発性コンフォメーション変化（例えば、カーゴのエンドソームからの脱出を加速化させる）を経る。ある実施形態では、例えば、細胞内コンパートメント内の放出のために、刺激切断型ポリマーを使用する。例えば、細胞内の還元性環境内で切断される、ジスルフィドベースのカチオン性ポリマーを使用することができる。

【１３４５】

ある実施形態では、送達媒体は、非ウイルス性の生物学的送達媒体である。ある実施形態では、媒体は、弱毒化細菌（例えば、天然弱毒化細菌、または侵入性ではあるが、病原性を防止するように弱毒化され、かつ、トランス遺伝子を発現するように人工的に操作された弱毒化細菌（例えば、リステリア・モノサイトゲネス（Listeria monocytogenes）、ある特定のサルモネラ（Salmonella）属株、ビフィドバクテリウム・ロングム（Bifidobacterium longum）、および改変大腸菌（Escherichia coli））、標的特異的組織に対する、栄養的および組織特異的向性を有する細菌、標的組織特異性を変更するように、修飾表面タンパク質を有する細菌）である。ある実施形態では、媒体は、遺伝子改変されたバクテリオファージ（例えば、大きなパッケージング能力、低い免疫原性を有し、哺乳動物プラスミド維持配列を含有し、ターゲティングリガンドを組み込んだ操作ファージ）である。ある実施形態では、媒体は、哺乳動物ウイルス様粒子である。例えば、改変ウイルス粒子を作出することができる（例えば、「空」粒子の精製に続く、所望のカーゴを伴うウイルスの、ｅｘ　ｖｉｖｏにおけるアセンブリーにより）。媒体はまた、ターゲティングリガンドを組み込んで、標的組織特異性を変更するように操作することもできる。ある実施形態では、媒体は、生物学的リポソームである。例えば、生物学的リポソームは、ヒト細胞から導出されるリン脂質ベースの粒子（例えば、対象から導出される赤血球であって、球状構造へと破壊された赤血球である、赤血球ゴースト（例えば、組織ターゲティングは、多様な組織特異的リガンドまたは細胞特異的リガンドの接合により達成することができる））、または分泌性エクソソーム（対象（すなわち、患者）由来の、細胞内由来の膜結合性ナノ小胞（３０～１００ｎｍ）（例えば、多様な細胞型から産生することができ、したがって、ターゲティングリガンドを必要とせずに、細胞に取り込まれうる））である。

【１３４６】

ある実施形態では、Ｃａｓ系の構成要素、例えば、本明細書で記載される、Ｃａｓ９分子の構成要素および／またはｇＲＮＡ分子の構成要素以外の、１または複数の核酸分子（例えば、ＤＮＡ分子）を送達する。ある実施形態では、核酸分子を、Ｃａｓ系の構成要素のうちの１または複数を送達するのと同時に送達する。ある実施形態では、核酸分子を、Ｃａｓ９系の構成要素のうちの１または複数を送達する前に、または送達した後で（例えば、約３０分、１時間、２時間、３時間、６時間、９時間、１２時間、１日、２日間、３日間、１週間、２週間、または４週間以内に）送達する。ある実施形態では、核酸分子を、Ｃａｓ９系の構成要素、例えば、Ｃａｓ９分子の構成要素および／またはｇＲＮＡ分子の構成要素のうちの１または複数を送達する手段と異なる手段により送達する。核酸分子を、本明細書で記載される送達法のうちのいずれかにより送達することができる。例えば、核酸分子は、ウイルスベクター、例えば、組込み欠損レンチウイルスにより送達することができ、Ｃａｓ９分子の構成要素および／またはｇＲＮＡ分子の構成要素を、例えば、核酸（例えば、ＤＮＡ）により引き起こされる毒性を低減しうるように、電気穿孔により送達することができる。ある実施形態では、核酸分子は、治療用タンパク質、例えば、本明細書で記載されるタンパク質をコードする。ある実施形態では、核酸分子は、ＲＮＡ分子、例えば、本明細書で記載されるＲＮＡ分子をコードする。

【１３４７】

Ｃａｓ９分子をコードするＲＮＡの送達

Ｃａｓ９分子（例えば、活性のＣａｓ９分子、不活性のＣａｓ９分子、または不活性のＣａｓ９融合タンパク質）および／またはｇＲＮＡ分子をコードするＲＮＡを、当技術分野で公知の方法、または本明細書で記載される方法により、細胞、例えば、本明細書で記載される標的細胞へと送達することができる。例えば、Ｃａｓ９をコードするＲＮＡおよび／またはｇＲＮＡをコードするＲＮＡを、例えば、マイクロインジェクション、電気穿

孔、脂質媒介型トランスフェクション、ペプチド媒介型送達、またはこれらの組合せにより送達することができる。

【１３４８】

Ｃａｓ９分子の、タンパク質としての送達

Ｃａｓ９分子（例えば、活性のＣａｓ９分子、不活性のＣａｓ９分子、または不活性のＣａｓ９融合タンパク質）を、当技術分野で公知の方法、または本明細書で記載される方法により、細胞へと送達することができる。例えば、Ｃａｓ９タンパク質分子を、例えば、マイクロインジェクション、電気穿孔、脂質媒介型トランスフェクション、ペプチド媒介型送達、細胞スクイージングもしくは細胞アブレーション（例えば、ナノニードルによる）、またはこれらの組合せにより送達することができる。送達は、ｇＲＮＡをコードするＤＮＡにより達することもでき、ｇＲＮＡにより達することもできる。

【１３４９】

ある実施形態では、例えば、本明細書で記載されるＣａｓ９分子を、タンパク質として送達し、ｇＲＮＡ分子を、１または複数のＲＮＡ（例えば、本明細書で記載されるｄｇＲＮＡまたはｓｇＲＮＡ）として送達する。複数の実施形態では、Ｃａｓ９タンパク質を、例えば、本明細書で記載される細胞への送達の前に、リボ核タンパク質複合体（「ＲＮＰ」）として、ｇＲＮＡ分子と複合体化させる。複数の実施形態では、ＲＮＰを、例えば、本明細書で記載される細胞へと、当技術分野で公知の任意の方法、例えば、電気穿孔により送達することができる。本明細書で記載される通り、かつ、理論に束縛されずに、細胞へと送達されるＲＮＰの濃度が低減される場合であってもなお、例えば、本明細書で記載される標的細胞内の、標的配列において、高編集％（例えば、＞８５％、＞９０％、＞９５％、＞９８％、または＞９９％）を結果としてもたらすｇＲＮＡ分子およびＣａｓ９分子を使用することが好ましい場合がある。ここでもまた、理論に束縛されずに、標的細胞内の標的配列において、高編集％（低ＲＮＰ濃度における高編集％を含む）をもたらすｇＲＮＡ分子を含む、低減濃度または低濃度のＲＮＰを送達することは、オフターゲットの編集イベントの頻度および数を低減しうるため、有益でありうる。低濃度または低減濃度のＲＮＰを使用する一態様では、以下の手順：

１．Ｃａｓ９分子およびｔｒａｃｒを、溶液中、高濃度（例えば、細胞へと送達される最終ＲＮＰ濃度より高濃度）で用意し、２つの構成要素を平衡化させる手順；

２．ｃｒＲＮＡ分子を用意し、構成要素を平衡化させる（これにより、ＲＮＰの高濃度溶液を形成する）手順；

３．ＲＮＰ溶液を、所望の濃度まで希釈する手順；

４．前記所望の濃度の、前記ＲＮＰを、標的細胞へと、例えば、電気穿孔により送達する手順

を使用して、ＲＮＰを作出することができる。

【１３５０】

ｓｇＲＮＡ分子を伴う使用では、上記のステップ２を省略し、ステップ１において、Ｃａｓ９分子およびｓｇＲＮＡ分子を、溶液中、高濃度で用意し、構成要素を平衡化させることにより、上記の手順を改変することができる。複数の実施形態では、Ｃａｓ９分子および各ｇＲＮＡ構成要素を、溶液中、１：２比（Ｃａｓ９：ｇＲＮＡ）で、例えば、Ｃａｓ９：ｇＲＮＡ分子のモル比を１：２として用意する。ｄｇＲＮＡ分子を使用する場合、比、例えば、モル比は、１：２：２（Ｃａｓ９：ｔｒａｃｒ：ｃｒＲＮＡ）である。複数の実施形態では、ＲＮＰを、２０ｕＭまたはこれを超える濃度、例えば、約２０ｕＭ～約５０ｕＭの濃度で形成する。複数の実施形態では、ＲＮＰを、１０ｕＭまたはこれを超える濃度、例えば、約１０ｕＭ～約３０ｕＭの濃度で形成する。複数の実施形態では、ＲＮＰを、前記標的細胞への送達のために、標的細胞（例えば、本明細書で記載される）を含む溶液中に、１０ｕＭまたはこれ未満（例えば、濃度約０．０１ｕＭ～約１０ｕＭ）の最終濃度まで希釈する。複数の実施形態では、ＲＮＰを、前記標的細胞への送達のために、標的細胞（例えば、本明細書で記載される）を含む溶液中に、３ｕＭまたはこれ未満（例えば、濃度約０．０１ｕＭ～約３ｕＭ）の最終濃度まで希釈する。複数の実施形態では、

ＲＮＰを、前記標的細胞への送達のために、標的細胞（例えば、本明細書で記載される）を含む溶液中に、１ｕＭまたはこれ未満（例えば、濃度約０．０１ｕＭ～約１ｕＭ）の最終濃度まで希釈する。複数の実施形態では、ＲＮＰを、前記標的細胞への送達のために、標的細胞（例えば、本明細書で記載される）を含む溶液中に、０．３ｕＭまたはこれ未満（例えば、濃度約０．０１ｕＭ～約０．３ｕＭ）の最終濃度まで希釈する。複数の実施形態では、ＲＮＰを、前記標的細胞への送達のために、標的細胞（例えば、本明細書で記載される）を含む溶液中に、約３ｕＭの最終濃度で用意する。複数の実施形態では、ＲＮＰを、前記標的細胞への送達のために、標的細胞（例えば、本明細書で記載される）を含む溶液中に、約１ｕＭの最終濃度で用意する。複数の実施形態では、ＲＮＰを、前記標的細胞への送達のために、標的細胞（例えば、本明細書で記載される）を含む溶液中に、約０．３ｕＭの最終濃度で用意する。複数の実施形態では、ＲＮＰを、前記標的細胞への送達のために、標的細胞（例えば、本明細書で記載される）を含む溶液中に、約０．１ｕＭの最終濃度で用意する。複数の実施形態では、ＲＮＰを、前記標的細胞への送達のために、標的細胞（例えば、本明細書で記載される）を含む溶液中に、約０．０５ｕＭの最終濃度で用意する。複数の実施形態では、ＲＮＰを、前記標的細胞への送達のために、標的細胞（例えば、本明細書で記載される）を含む溶液中に、約０．０３ｕＭの最終濃度で用意する。複数の実施形態では、ＲＮＰを、前記標的細胞への送達のために、標的細胞（例えば、本明細書で記載される）を含む溶液中に、約０．０１ｕＭの最終濃度で用意する。

【１３５１】

構成要素の、バイモーダル送達または示差的送達

Ｃａｓ系の構成要素、例えば、Ｃａｓ９分子の構成要素、およびｇＲＮＡ分子の構成要素の個別の送達であり、より特定すると、異なる方式による構成要素の送達は、例えば、組織特異性および安全性を改善することにより、効能を増強しうる。

【１３５２】

ある実施形態では、Ｃａｓ９分子とｇＲＮＡ分子とを、場合によって、本明細書では、示差的方式と称する、異なる方式により送達する。本明細書で使用される、異なる方式または示差的方式とは、対象の構成要素分子、例えば、Ｃａｓ９分子、ｇＲＮＡ分子、または鋳型核酸に対して、異なる薬力学特性または薬物動態特性を付与する送達方式を指す。例えば、送達方式は、例えば、選択されたコンパートメント内、組織内、または臓器内で、異なる組織分布、異なる半減期、または異なる時間的分布を結果としてもたらしうる。

【１３５３】

一部の送達方式、例えば、細胞内または細胞の子孫細胞内に残留する核酸ベクターによる送達、例えば、自己複製または細胞内の核酸への挿入による送達は、残留性のより大きな構成要素の発現および存在を結果としてもたらす。

【１３５４】

ＸＩ．処置法

Ｃａｓ系、例えば、本明細書で記載される、１または複数のｇＲＮＡ分子、および１または複数のＣａｓ分子（例えば、Ｃａｓ９分子）は、哺乳動物、例えば、ヒトにおける疾患の処置に有用である。「～を処置する」、「処置された」、「～を処置すること」、および「処置」という用語は、ｃａｓ系、例えば、１または複数のｇＲＮＡ分子、および１または複数のＣａｓ９分子の、細胞への投与であって、疾患の症状、合併症、または生化学的徴候の発症を防止するか、または遅延させ、疾患、状態、または障害の症状を緩和するか、またはこれらを停止させるか、またはこれらのさらなる発生を阻害する投与を含む。処置は、予防的（疾患の発症を防止するか、もしくは遅延させるか、またはその臨床症状または潜在症状の顕在化を防止する）な場合もあり、疾患が顕在化した後における、症状の、治療的抑制または緩和の場合もある。処置は、本明細書で記載される治療的尺度により測定することができる。本発明の「処置」法は、ｃａｓ系（例えば、１または複数のｇＲＮＡ分子、および１または複数のＣａｓ分子）の細胞への導入により変更された前記細胞の、対象への投与であって、疾患または状態を治癒させるか、これらの重症度を低減するか、またはこれらの１もしくは複数の症状を軽快させるための投与、対象の健康また

は生存を、このような処置の非存在下で予測される健康または生存を超えて延長するための投与を含む。例えば、「処置」は、対象における、疾患の症状の、少なくとも５％、６％、７％、８％、９％、１０％、１１％、１２％、１３％、１４％、１５％、１６％、１７％、１８％、１９％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％の、またはこれを超える緩和を含む。

【１３５５】

処置法／組合せ療法

別の態様では、本発明は、本発明の細胞、例えば、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子を含むか、または、任意の時点においてこれを含んだ細胞を、対象へと投与するステップを含む方法を提供する。複数の実施形態では、細胞は、この遺伝子の機能的産物の発現を、非改変細胞と比べて低減するか、または消失させるよう、ｇＲＮＡ分子のターゲティングドメインに相補的な配列を含む遺伝子を変更するように、ｇＲＮＡ分子の導入により変更されている。複数の実施形態では、細胞は、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲを発現するように、さらに操作される。複数の実施形態では、細胞は、免疫エフェクター細胞、例えば、ＮＫ細胞またはＴ細胞である。複数の実施形態では、細胞は、同種異系である。複数の実施形態では、細胞は、自家である。

【１３５６】

別の態様では、本発明は、ｇＲＮＡ分子、例えば、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子、またはｇＲＮＡ分子、例えば、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子を含むか、もしくは、任意の時点においてこれを含んだ細胞を、それを必要とする対象へと投与するステップを含む方法を提供する。一実施形態では、対象は、本明細書で記載される障害を有する、例えば、対象は、がんを有する、例えば、対象は、本明細書で記載される標的抗原を発現するがんを有する。一実施形態では、対象は、ヒトである。

【１３５７】

別の態様では、本発明は、本明細書で記載されるがん関連抗原の発現と関連する疾患を有する対象を処置する方法であって、対象へと、有効量のｇＲＮＡ分子、例えば、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子、またはｇＲＮＡ分子、例えば、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子を含むか、もしくは、任意の時点においてこれを含んだ細胞を投与するステップを含む方法に関する。

【１３５８】

さらに別の態様では、本発明は、腫瘍抗原（例えば、本明細書で記載される抗原）の発現と関連する疾患を有する対象を処置する方法であって、対象へと、有効量のｇＲＮＡ分子、例えば、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子、またはｇＲＮＡ分子、例えば、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子を含むか、もしくは、任意の時点においてこれを含んだ細胞、例えば、免疫エフェクター細胞（例えば、免疫エフェクター細胞の集団）を投与するステップを含み、抗原結合性ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内ドメインを含むＣＡＲ分子をさらに含み、前記細胞内ドメインが、共刺激性ドメインおよび／または一次シグナル伝達ドメインを含み、前記抗原結合性ドメインが、疾患と関連する腫瘍抗原、例えば、本明細書で記載される腫瘍抗原に結合する、方法を特色とする。

【１３５９】

関連する態様では、本発明は、腫瘍抗原の発現と関連する疾患を有する対象を処置する方法を特色とする。方法は、対象へと、有効量の、ｇＲＮＡ分子、例えば、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子、またはｇＲＮＡ分子、例えば、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子を含むか、もしくは、任意の時点においてこれを含んだ細胞を、細胞の有効性を増大させる薬剤と組み合わせて投与するステップを含み、この場合、

免疫細胞の有効性を増大させる薬剤は、

プロテインホスファターゼ阻害剤；

キナーゼ阻害剤；

サイトカイン；

免疫阻害性分子の阻害剤；または
T_{REG}細胞のレベルもしくは活性を低下させる薬剤
のうちの１または複数から選択される。

【１３６０】

別の態様では、本発明は、腫瘍抗原の発現と関連する疾患、例えば、本明細書で記載される障害を有する対象の処置における使用のための、ｇＲＮＡ分子、例えば、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子を含むか、または、任意の時点においてこれを含んだ、免疫エフェクター細胞（例えば、免疫エフェクター細胞の集団）を含む組成物を特色とする。

【１３６１】

前記方法または使用のうちのいずれかについての、ある特定の実施形態では、本明細書で記載されるｇＲＮＡを含むか、または、任意の時点においてこれを含んだ細胞は、ｇＲＮＡターゲティングドメインに相補的な標的配列を含む遺伝子の、機能的な遺伝子産物の発現を、低減するか、または消滅させるように変更されている。ある実施形態では、ｇＲＮＡのターゲティングドメインに相補的な標的配列を含む遺伝子の、機能的な遺伝子産物の発現を消滅させている。複数の実施形態では、細胞はさらに、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲも発現する。複数の実施形態では、細胞は、同種異系である。複数の実施形態では、細胞は、自家である。

【１３６２】

前記方法または使用のうちのいずれかについての、ある特定の実施形態では、腫瘍抗原、例えば、本明細書で記載される腫瘍抗原と関連する疾患は、がんもしくは悪性腫瘍、または骨髄異形成、骨髄異形成症候群、もしくは前白血病などの前がん性状態などの増殖性疾患から選択されるか、あるいは、本明細書で記載される腫瘍抗原の発現と関連する非がん関連適応症である。一実施形態では、疾患は、本明細書で記載されるがん、例えば、本明細書で記載される標的と関連するものとして本明細書で記載されるがんである。一実施形態では、疾患は、血液がんである。一実施形態では、血液がんは、白血病である。一実施形態では、がんは、Ｂ細胞性急性リンパ性白血病（「ＢＡＬＬ」）、Ｔ細胞性急性リンパ性白血病（「ＴＡＬＬ」）、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）を含むがこれらに限定されない、１または複数の急性白血病；慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）を含むがこれらに限定されない、１または複数の慢性白血病；Ｂ細胞前リンパ球性白血病、芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、毛様細胞白血病、小細胞または大細胞型濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性状態、ＭＡＬＴリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成および骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、形質芽細胞性リンパ腫、形質細胞様樹状細胞腫瘍、ワルデンシュトロームマクログロブリン血症、および骨髄系血液細胞の無効な産生（または異形成）により統一される血液学的状態の多様なコレクションである「前白血病」を含むがこれらに限定されない、さらなる血液がんまたは血液学的状態からなる群から選択され、本明細書で記載される腫瘍抗原の発現と関連する疾患は、本明細書で記載される腫瘍抗原を発現する、非定型がんおよび／もしくは非古典がん、悪性腫瘍、前がん性状態、または増殖性疾患；ならびにこれらの任意の組合せを含むがこれらに限定されない。別の実施形態では、本明細書で記載される腫瘍抗原と関連する疾患は、充実性腫瘍である。

【１３６３】

ある特定の実施形態では、方法または使用を、免疫エフェクター細胞の有効性を増大させる薬剤、例えば、本明細書で記載される薬剤と組み合わせて実行する。

【１３６４】

前記方法または使用のうちのいずれかでは、腫瘍抗原の発現と関連する疾患は、増殖性疾患、前がん性状態、がん、および腫瘍抗原の発現と関連する非がん関連適応症からなる群から選択される。

【１３６５】

がんは、血液がん、例えば、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、急性白血病、急性リン

パ性白血病（ＡＬＬ）、Ｂ細胞性急性リンパ性白血病（Ｂ－ＡＬＬ）、Ｔ細胞性急性リンパ性白血病（Ｔ－ＡＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、Ｂ細胞前リンパ球性白血病、芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、毛様細胞白血病、小細胞または大細胞型濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性状態、ＭＡＬＴリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成および骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、形質芽細胞性リンパ腫、形質細胞様樹状細胞腫瘍、ワルデンシュトロームマクログロブリン血症、または前白血病のうちの１または複数から選択されるがんでありうる。

【１３６６】

がんはまた、結腸がん、直腸がん、腎細胞癌、肝臓がん、肺非小細胞癌、小腸がん、食道がん、黒色腫、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、頭頸部がん、皮膚または眼内悪性黒色腫、子宮がん、卵巣がん、直腸がん、肛門領域がん、胃がん、精巣がん、子宮がん、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣癌、外陰癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、内分泌系がん、甲状腺がん、副甲状腺がん、副腎がん、軟組織肉腫、尿道がん、陰茎がん、小児充実性腫瘍、膀胱がん、腎または尿管がん、腎盂癌、中枢神経系（ＣＮＳ）新生物、原発性ＣＮＳリンパ腫、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮がん、扁平上皮がん、Ｔ細胞リンパ腫、環境誘導性がん、前記がんの組合せ、および前記がんの転移性病変からも選択することができる。

【１３６７】

本明細書で記載される方法または使用についての、ある特定の実施形態では、細胞を、免疫エフェクター細胞の有効性を増大させる薬剤、例えば、プロテインホスファターゼ阻害剤、キナーゼ阻害剤、サイトカイン、免疫阻害性分子の阻害剤、またはT_{REG}細胞のレベルもしくは活性を低下させる薬剤のうちの１または複数と組み合わせて投与する。

【１３６８】

本明細書で記載される方法または使用についての、ある特定の実施形態では、プロテインホスファターゼ阻害剤は、ＳＨＰ－１阻害剤および／またはＳＨＰ－２阻害剤である。

【１３６９】

本明細書で記載される方法または使用についての、他の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＣＤＫ４阻害剤、ＣＤＫ４／６阻害剤（例えば、パルボシクリブ）、ＢＴＫ阻害剤（例えば、イブルチニブまたはＲＮ－４８６）、ｍＴＯＲ阻害剤（例えば、ラパマイシンまたはエベロリムス（ＲＡＤ００１））、ＭＮＫ阻害剤、またはＰ１３Ｋ／ｍＴＯＲ二重阻害剤のうちの１または複数から選択される。一実施形態では、ＢＴＫ阻害剤は、インターロイキン２誘導性キナーゼ（ＩＴＫ）のキナーゼ活性を低減しないか、またはこれを阻害しない。

【１３７０】

本明細書で記載される方法または使用についての、他の実施形態では、T_{REG}細胞のレベルまたは活性を低下させる薬剤は、シクロホスファミド、抗ＧＩＴＲ抗体、ＣＤ２５枯渇、またはこれらの組合せから選択される。

【１３７１】

他の実施形態では、阻害性分子を阻害する薬剤は、阻害性分子またはその断片を含む第１のポリペプチドと、細胞へと正のシグナルをもたらす第２のポリペプチドとを含み、この場合、第１のポリペプチドおよび第２のポリペプチドは、ＣＡＲ含有免疫細胞上で発現し、ここで、（ｉ）第１のポリペプチドは、ＰＤ１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＬＡＧ３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、ＴＧＦベータ、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３、およびＣＥＡＣＡＭ－５、もしくはこれらの断片を含み；かつ／または（ｉｉ）第２のポリペプチドは、一次シグナル伝達ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメインおよび／もしくは共刺激性シグナル伝達ドメインを含む。一実施形態では、一次シグナル伝達ドメインは、ＣＤ３ゼータの機能的ドメインを含み；かつ／または共刺激性シグナル伝達ドメインは、４１ＢＢ、ＣＤ２７、およびＣＤ２８から選択されるタンパク質の機能的ドメインを含む。

【１３７２】
他の実施形態では、サイトカインは、ＩＬ－７；ＩＬ－１５；インターロイキン１５（ＩＬ－１５）ポリペプチド、インターロイキン１５受容体アルファ（ＩＬ－１５Ｒａ）ポリペプチド、もしくはＩＬ－１５ポリペプチドおよびＩＬ－１５Ｒａポリペプチドの両方の組合せ、例えば、ｈｅｔＩＬ－１５；ＩＬ－１８；ＩＬ－２１、またはこれらの組合せを含む組成物から選択される。例示的なｈｅｔＩＬ－１５は、ＩＬ－１５と、ＩＬ－１５Ｒａとの、ヘテロ二量体による非共有結合的複合体（Ａｄｍｕｎｅ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，ＬＬＣ）である。このようなｈｅｔＩＬ－１５については、例えば、参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第８，１２４，０８４号明細書、米国特許出願公開第２０１２／０１７７５９８号明細書、米国特許出願公開第２００９／００８２２９９号明細書、米国特許出願公開第２０１２／０１４１４１３号明細書、および米国特許出願公開第２０１１／００８１３１１号明細書において記載されている。ｈｅｔＩＬ－１５については、例えば、参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第８，１２４，０８４号明細書、米国特許出願公開第２０１２／０１７７５９８号明細書、米国特許出願公開第２００９／００８２２９９号明細書、米国特許出願公開第２０１２／０１４１４１３号明細書、および米国特許出願公開第２０１１／００８１３１１号明細書において記載されている。ｈｅｔＩＬ－１５についての、他の例示的な複数の実施形態は、ＩＬ－１５ポリペプチドと、ＩＬ－１５Ｒ（例えば、ＩＬ－１５Ｒａ）ポリペプチドとの間の共有結合的複合体である。

【１３７３】
他の実施形態では、細胞と、第２の薬剤、例えば、本明細書で開示される組合せ療法のうちのいずれか（例えば、細胞の有効性を増大させる薬剤）とを、実質的に同時に、または逐次的に投与する。

【１３７４】
他の実施形態では、細胞を、ＧＩＴＲをターゲティングし、かつ／またはＧＩＴＲ機能をモジュレートする分子と組み合わせて投与する。ある特定の実施形態では、ＧＩＴＲをターゲティングし、かつ／またはＧＩＴＲ機能をモジュレートする分子を、ＣＡＲを発現する細胞もしくは細胞集団の前、またはアフェレーシスの前に投与する。

【１３７５】
一実施形態では、リンパ球の注入、例えば、同種異系リンパ球の注入を、がんの処置において使用するが、この場合、リンパ球の注入は、少なくとも１つの細胞、例えば、本発明のＣＡＲ発現細胞を含む。一実施形態では、自家リンパ球の注入を、がんの処置において使用するが、この場合、自家リンパ球の注入は、少なくとも１つの細胞、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲ発現細胞を含む。

【１３７６】
一実施形態では、細胞は、Ｔ細胞であり、Ｔ細胞は、ジアシルグリセロールキナーゼ（ＤＧＫ）欠損性である。一実施形態では、細胞は、Ｔ細胞であり、Ｔ細胞は、Ｉｋａｒｏｓ欠損性である。一実施形態では、細胞は、Ｔ細胞であり、Ｔ細胞は、ＤＧＫ欠損性およびＩｋａｒｏｓ欠損性の両方である。

【１３７７】
一実施形態では、方法は、本明細書で記載される、本発明の細胞を、細胞の活性を増強する薬剤と組み合わせて投与するステップを含み、この場合、薬剤は、サイトカイン、例えば、ＩＬ－７；ＩＬ－１５；インターロイキン１５（ＩＬ－１５）ポリペプチド、インターロイキン１５受容体アルファ（ＩＬ－１５Ｒａ）ポリペプチド、もしくはＩＬ－１５ポリペプチドおよびＩＬ－１５Ｒａポリペプチドの両方の組合せ、例えば、ｈｅｔＩＬ－１５；ＩＬ－１８；ＩＬ－２１；またはこれらの組合せを含む組成物である。サイトカインを、細胞の投与と組み合わせて、例えば、細胞の投与と同時に、またはこの短期間の後に送達することができる。代替的に、サイトカインを、細胞の投与の長期間の後に、例えば、細胞に対する対象の応答についての評価の後に送達することができる。一実施形態では、サイトカインを、対象へと、請求項６１から８０のいずれかに記載の細胞または細胞

集団の投与と同時に投与する（例えば、同じ日に投与する）か、またはこの短期間の後に投与する（例えば、投与の、１日、２日、３日、４日、５日、６日、または７日後に投与する）。他の実施形態では、サイトカインを、対象へと、請求項６１から８０のいずれかに記載の細胞または細胞集団の投与の長期間（例えば、少なくとも２週間、３週間、４週間、６週間、８週間、１０週間、またはこれを超える）の後に、または細胞に対する対象の応答についての評価の後に投与する。

【１３７８】

他の実施形態では、ＣＡＲを発現するようにさらに操作された、本発明の細胞を、ＣＡＲ分子を発現する細胞の投与と関連する、１または複数の副作用を軽快させる薬剤と組み合わせて投与する。ＣＡＲ発現細胞と関連する副作用は、サイトカイン放出症候群（ＣＲＳ）または血球貪食性リンパ組織球症（ＨＬＨ）から選択することができる。

【１３７９】

前記方法または使用のうちのいずれかについての、複数の実施形態では、ＣＡＲ分子を発現する細胞を、腫瘍抗原の発現と関連する疾患を処置する薬剤、例えば、本明細書で開示される第２の療法または第３の療法のうちのいずれかと組み合わせて投与する。さらなる例示的な組合せは、以下のうちの１または複数を含む。

【１３８０】

別の実施形態では、例えば、本明細書で記載される細胞は、別の薬剤、例えば、本明細書で記載される、キナーゼ阻害剤および／またはチェックポイント阻害剤と組み合わせて投与することができる。ある実施形態では、本発明の細胞は、別の薬剤、例えば、細胞の活性を増強する薬剤をさらに発現しうる。

【１３８１】

例えば、一実施形態では、細胞の活性を増強する薬剤は、阻害性分子を阻害する薬剤でありうる。

【１３８２】

一実施形態では、阻害性分子を阻害する薬剤は、ｄｓＲＮＡ、ｓｉＲＮＡ、またはｓｈＲＮＡである阻害性核酸である。

【１３８３】

別の実施形態では、阻害性分子を阻害する薬剤は、例えば、本明細書で記載される分子、例えば、細胞、例えば、本明細書で記載される細胞内シグナル伝達ドメインへと、正のシグナルをもたらす第２のポリペプチドと関連する、第１のポリペプチド、例えば、阻害性分子を含む薬剤である。一実施形態では、薬剤は、例えば、阻害性分子またはその断片（例えば、これらのうちのいずれかの細胞外ドメインの少なくとも一部）の、第１のポリペプチドと、本明細書で記載される細胞内シグナル伝達ドメイン（例えば共刺激性ドメイン（例えば、本明細書で記載される、例えば、４１ＢＢ、ＣＤ２７、またはＣＤ２８）、および／または一次シグナル伝達ドメイン（例えば、本明細書で記載される、ＣＤ３ゼータシグナル伝達ドメイン）を含む）である、第２のポリペプチドとを含む。一実施形態では、薬剤は、ＰＤ１またはその断片（例えば、ＰＤ１の細胞外ドメインの少なくとも一部）の、第１のポリペプチドと、本明細書で記載される細胞内シグナル伝達ドメイン（例えば、本明細書で記載されるＣＤ２８シグナル伝達ドメイン、および／または本明細書で記載されるＣＤ３ゼータシグナル伝達ドメイン）の、第２のポリペプチドとを含む。

【１３８４】

一実施形態では、本発明の細胞、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞を、前出の幹細胞移植、例えば、自家幹細胞移植を施された対象へと投与する。

【１３８５】

一実施形態では、本発明の細胞、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞を、前出の用量のメルファランを施された対象へと投与する。

【１３８６】

一実施形態では、本発明の細胞を、細胞の有効性を増大させる薬剤、例えば、本明細書で記載される薬剤と組み合わせて投与する。

【１３８７】
一実施形態では、本発明の細胞を、低免疫増強用量のｍＴＯＲ阻害剤と組み合わせて投与する。理論に束縛されることを望まないが、低免疫増強用量（例えば、免疫系を完全に抑制するには不十分であるが、免疫機能を改善するには十分な用量）による処置は、ＰＤ－１陽性Ｔ細胞の減少、またはＰＤ－１陰性細胞の増大を伴うと考えられる。ＰＤ－１陽性Ｔ細胞は、ＰＤ－１リガンド、例えば、ＰＤ－Ｌ１またはＰＤ－Ｌ２を発現する細胞との係合により消尽させることができるが、ＰＤ－１陰性Ｔ細胞は、これらにより消尽させることができない。
【１３８８】
ある実施形態では、この手法を使用して、対象における、本明細書で記載される細胞の効能を最適化することができる。理論に束縛されることを望まないが、ある実施形態では、内因性の非改変免疫エフェクター細胞、例えば、非改変Ｔ細胞または非改変ＮＫ細胞の効能が改善されると考えられる。理論に束縛されることを望まないが、ある実施形態では、ＣＡＲ発現細胞の効能が改善されると考えられる。他の実施形態では、本発明のｇＲＮＡ分子を含むか、または含むように操作されることになる細胞、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞を、ＰＤ１陰性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞の数を増大させるか、またはＰＤ１陰性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞／ＰＤ１陽性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞の比を増大させる量のｍＴＯＲ阻害剤と接触させることにより、ｅｘｖｉｖｏで処置することができる。
【１３８９】
ある実施形態では、低免疫増強用量のｍＴＯＲ阻害剤、例えば、アロステリック阻害剤、例えば、ＲＡＤ００１、または触媒性阻害剤の投与を、本明細書で記載される、ＣＡＲを発現する細胞、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞の投与の前に開始する。ある実施形態では、細胞を、ＰＤ１陰性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞もしくはＮＫ細胞のレベル、またはＰＤ１陰性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞／ＰＤ１陽性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞の比が、少なくとも一過性に、増大しているように、十分な時間の後で、またはｍＴＯＲ阻害剤の十分な投与の後で投与する。
【１３９０】
ある実施形態では、本発明のｇＲＮＡを含むように操作される細胞、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞を、対象におけるＰＤ１陰性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞のレベル、もしくはＰＤ１陰性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞／ＰＤ１陽性免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞の比、または対象から採取されたこれらが、少なくとも一過性に、増大しているように、十分な時間の後で、または低免疫増強用量のｍＴＯＲ阻害剤の十分な投与の後で採取する。
【１３９１】
一実施形態では、本発明の細胞を、細胞の投与と関連する、１または複数の副作用を軽快させる薬剤、例えば、本明細書で記載される薬剤と組み合わせて投与する。
【１３９２】
一実施形態では、細胞を、本明細書で記載されるがん関連抗原と関連する疾患を処置する薬剤、例えば、本明細書で記載される薬剤と組み合わせて投与する。
【１３９３】
一実施形態では、細胞を、本明細書で記載される用量および／または投与スケジュールで投与する。
【１３９４】
一実施形態では、対象（例えば、ヒト）に、本発明の細胞の初回投与を施し、本発明の細胞の、後続の１回または複数回の投与を施すが、この場合、後続の１回または複数回の投与を、前回の投与の１５日未満後、例えば、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、６、５、４、３、または２日後に投与する。一実施形態では、本発明の細胞の、対象（例えば、ヒト）への、毎週１回を超える投与を行う、例えば、ＣＡＲ分子を含む細胞の、毎週２、３、または４回の投与を行う。一実施形態では、対象（例えば、ヒト対象）に

、本発明の細胞の、毎週１回を超える投与（例えば、毎週２、３、または４回の投与）（本明細書ではまた、サイクルとも称する）を施すのに続く週では、本発明の細胞の投与を行わず、次いで、本発明の細胞の、１回または複数回のさらなる投与（例えば、本発明の細胞の、毎週１回を超える投与）を、対象へと投与する。別の実施形態では、対象（例えば、ヒト対象）に、本発明の細胞の、１つを超えるサイクルを施し、各サイクルの間の時間は、１０、９、８、７、６、５、４、または３日間未満である。一実施形態では、本発明の細胞を、毎週３回の投与のために、隔日で投与する。一実施形態では、本発明の細胞を、少なくとも２、３、４、５、６、７、８週間、またはこれを超える期間にわたり投与する。

【１３９５】

一実施形態では、本発明の細胞を、疾患、例えば、がん、例えば、本明細書で記載されるがんのための、第１選択処置として投与する。別の実施形態では、本発明の細胞を、疾患、例えば、がん、例えば、本明細書で記載されるがんのための、第２選択処置、第３選択処置、第４選択処置として投与する。

【１３９６】

一実施形態では、本明細書で記載される細胞集団を、投与する。

【１３９７】

別の態様では、本発明は、医薬としての使用のための、本発明のｇＲＮＡをコードする単離核酸分子と、本発明のｇＲＮＡ分子と、本発明のｇＲＮＡを含むか、または、任意の時点においてこれを含んだ細胞とに関する。複数の実施形態では、本発明のｇＲＮＡを含むか、または、任意の時点においてこれを含んだ細胞は、ｇＲＮＡのターゲティングドメインに相補的な配列を含む遺伝子の機能的産物の発現を、低減するか、または消滅させるように、変更されるか、または変更されることになる。

【１３９８】

別の態様では、本発明は、本明細書で記載されるがん関連抗原を発現する疾患の処置における使用のための、本発明のｇＲＮＡをコードする単離核酸分子と、本発明のｇＲＮＡ分子と、本発明のｇＲＮＡを含むか、または、任意の時点においてこれを含んだ細胞とに関する。複数の実施形態では、本発明のｇＲＮＡを含むか、または、任意の時点においてこれを含んだ細胞は、ｇＲＮＡのターゲティングドメインに相補的な配列を含む遺伝子の機能的産物の発現を、低減するか、または消滅させるように、変更されるか、または変更されることになる。

【１３９９】

別の態様では、本発明は、本明細書で記載されるサイトカイン、例えば、ＩＬ－７；ＩＬ－１５；インターロイキン１５（ＩＬ－１５）ポリペプチド、インターロイキン１５受容体アルファ（ＩＬ－１５Ｒａ）ポリペプチド、もしくはＩＬ－１５ポリペプチドおよびＩＬ－１５Ｒａポリペプチドの両方の組合せ、例えば、ｈｅｔＩＬ－１５；ＩＬ－１８；ならびに／またはＩＬ－２１；ならびに／またはこれらの組合せを含む組成物と組み合わせた、医薬としての使用のための、本発明のｇＲＮＡをコードする単離核酸分子と、本発明のｇＲＮＡ分子と、本発明のｇＲＮＡを含むか、または、任意の時点においてこれを含んだ細胞とに関する。別の態様では、本発明は、医薬としての使用のための、本明細書で記載されるサイトカインであって、本明細書で記載される細胞と組み合わせたサイトカインに関する。複数の実施形態では、本発明のｇＲＮＡを含むか、または、任意の時点においてこれを含んだ細胞は、ｇＲＮＡのターゲティングドメインに相補的な配列を含む遺伝子の機能的産物の発現を、低減するか、または消滅させるように、変更されるか、または変更されることになる。

【１４００】

別の態様では、本発明は、本明細書で記載されるキナーゼ阻害剤および／またはチェックポイント阻害剤と組み合わせた、医薬としての使用のための、本発明のｇＲＮＡをコードする単離核酸分子と、本発明のｇＲＮＡ分子と、本発明のｇＲＮＡを含むか、または、任意の時点においてこれを含んだ細胞とに関する。別の態様では、本発明は、本発明のｇ

ＲＮＡを含むか、または、任意の時点においてこれを含んだ細胞と組み合わせた、医薬としての使用のための、本明細書で記載される、キナーゼ阻害剤および／またはチェックポイント阻害剤に関する。

【１４０１】

別の態様では、本発明は、腫瘍支持抗原の発現と関連する疾患、例えば、本明細書で記載される障害を有する対象の処置における使用のための、本発明の細胞を含む組成物を特色とする。

【１４０２】

前記方法または使用のうちのいずれかでは、腫瘍支持抗原の発現と関連する疾患は、増殖性疾患、前がん性状態、がん、および腫瘍支持抗原の発現と関連する非がん関連適応症からなる群から選択される。ある実施形態では、本明細書で記載される腫瘍支持抗原と関連する疾患は、充実性腫瘍である。

【１４０３】

本明細書で記載される方法または使用についての一実施形態では、本発明の細胞を、別の薬剤と組み合わせて投与する。一実施形態では、薬剤は、キナーゼ阻害剤、例えば、ＣＤＫ４／６阻害剤、ＢＴＫ阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、ＭＮＫ阻害剤、またはＰＩ３Ｋ／ｍＴＯＲ二重阻害剤、およびこれらの組合せでありうる。一実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＣＤＫ４阻害剤、例えば、本明細書で記載されるＣＤＫ４阻害剤、例えば、６－アセチル－８－シクロペンチル－５－メチル－２－（５－ピペラジン－１－イル－ピリジン－２－イルアミノ）－８Ｈ－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－オン、ヒドロクロリド（パルボシクリブまたはＰＤ０３３２９９１ともまた称する）など、例えば、ＣＤ４／６阻害剤である。一実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＢＴＫ阻害剤、例えば、イブルチニブなど、例えば、本明細書で記載されるＢＴＫ阻害剤である。一実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ｍＴＯＲ阻害剤、例えば、ラパマイシン、ラパマイシン類似体、ＯＳＩ－０２７など、例えば、本明細書で記載されるｍＴＯＲ阻害剤である。ｍＴＯＲ阻害剤は、例えば、ｍＴＯＲＣ１阻害剤および／またはｍＴＯＲＣ２阻害剤、例えば、本明細書で記載されるｍＴＯＲＣ１阻害剤および／またはｍＴＯＲＣ２阻害剤でありうる。一実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＭＮＫ阻害剤、例えば、４－アミノ－５－（４－フルオロアニリノ）－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジンなど、例えば、本明細書で記載されるＭＮＫ阻害剤である。ＭＮＫ阻害剤は、例えば、ＭＮＫ１ａ阻害剤、ＭＮＫ１ｂ阻害剤、ＭＮＫ２ａ阻害剤、および／またはＭＮＫ２ｂ阻害剤でありうる。ＰＩ３Ｋ／ｍＴＯＲ二重阻害剤は、例えば、ＰＦ－０４６９５１０２でありうる。

【１４０４】

本明細書で記載される方法または使用についての一実施形態では、キナーゼ阻害剤は、アロイシンＡ；フラボピリドールまたはＨＭＲ－１２７５、２－（２－クロロフェニル）－５，７－ジヒドロキシ－８－［（３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－１－メチル－４－ピペリジニル］－４－クロメノン；クリゾチニブ（ＰＦ－０２３４１０６６；２－（２－クロロフェニル）－５，７－ジヒドロキシ－８－［（２Ｒ，３Ｓ）－２－（ヒドロキシメチル）－１－メチル－３－ピロリジニル］－４Ｈ－１－ベンゾピラン－４－オン、ヒドロクロリド（Ｐ２７６－００）；１－メチル－５－［［２－［５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］－４－ピリジニル］オキシ］－Ｎ－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－アミン（ＲＡＦ２６５）；インジスラム（Ｅ７０７０）；ロスコビチン（ＣＹＣ２０２）；パルボシクリブ（ＰＤ０３３２９９１）；ジナシクリブ（ＳＣＨ７２７９６５）；Ｎ－［５－［［（５－ｔｅｒｔ－ブチルオキサゾール－２－イル）メチル］チオ］チアゾール－２－イル］ピペリジン－４－カルボキサミド（ＢＭＳ３８７０３２）；４－［［９－クロロ－７－（２，６－ジフルオロフェニル）－５Ｈ－ピリミド［５，４－ｄ］［２］ベンザゼピン－２－イル］アミノ］－安息香酸（ＭＬＮ８０５４）；５－［３－（４，６－ジフルオロ－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル］－Ｎ－エチル－４－メチル－３－ピリジンメタンアミン（ＡＧ－０２４３２２）；４－（２，６－ジクロロベンゾイルアミ

ノ）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸Ｎ－（ピペリジン－４－イル）アミド（ＡＴ７５１９）；４－［２－メチル－１－（１－メチルエチル）－１Ｈ－イミダゾール－５－イル］－Ｎ－［４－（メチルスルホニル）フェニル］－２－ピリミジンアミン（ＡＺＤ５４３８）；およびＸＬ２８１（ＢＭＳ９０８６６２）から選択されるＣＤＫ４阻害剤である。

【１４０５】

本明細書で記載される方法または使用についての一実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＣＤＫ４阻害剤、例えば、パルボシクリブ（ＰＤ０３３２９９１）であり、パルボシクリブは、約５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、７５ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１０５ｍｇ、１１０ｍｇ、１１５ｍｇ、１２０ｍｇ、１２５ｍｇ、１３０ｍｇ、１３５ｍｇ（例えば、７５ｍｇ、１００ｍｇ、または１２５ｍｇ）の用量で、ある期間にわたり毎日、例えば、２８日間のサイクルの、１４～２１日間にわたり毎日、または２１日間のサイクルの、７～１２日間にわたり毎日投与される。一実施形態では、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、またはこれを超えるサイクルのパルボシクリブを投与する。

【１４０６】

本明細書で記載される方法または使用についての一実施形態では、キナーゼ阻害剤は、イブルチニブ（ＰＣＩ－３２７６５）；ＧＤＣ－０８３４；ＲＮ－４８６；ＣＧＩ－５６０；ＣＧＩ－１７６４；ＨＭ－７１２２４；ＣＣ－２９２；ＯＮＯ－４０５９；ＣＮＸ－７７４；およびＬＦＭ－Ａ１３から選択されるＢＴＫ阻害剤である。一実施形態では、ＢＴＫ阻害剤は、インターロイキン２誘導性キナーゼ（ＩＴＫ）のキナーゼ活性を低減しないか、またはこれを阻害せず、ＧＤＣ－０８３４；ＲＮ－４８６；ＣＧＩ－５６０；ＣＧＩ－１７６４；ＨＭ－７１２２４；ＣＣ－２９２；ＯＮＯ－４０５９；ＣＮＸ－７７４；およびＬＦＭ－Ａ１３から選択される。

【１４０７】

本明細書で記載される方法または使用についての一実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＢＴＫ阻害剤、例えば、イブルチニブ（ＰＣＩ－３２７６５）であり、イブルチニブは、約２５０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４２０ｍｇ、４４０ｍｇ、４６０ｍｇ、４８０ｍｇ、５００ｍｇ、５２０ｍｇ、５４０ｍｇ、５６０ｍｇ、５８０ｍｇ、６００ｍｇ（例えば、２５０ｍｇ、４２０ｍｇ、または５６０ｍｇ）の用量で、ある期間にわたり毎日、例えば、２１日間のサイクルにわたり毎日、または２８日間のサイクルにわたり毎日投与される。一実施形態では、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、またはこれを超えるサイクルのイブルチニブを投与する。

【１４０８】

本明細書で記載される方法または使用についての一実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＩＴＫのキナーゼ活性を阻害しないＢＴＫ阻害剤、例えば、ＲＮ－４８６であり、ＲＮ－４８６は、約１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１７０ｍｇ、１８０ｍｇ、１９０ｍｇ、２００ｍｇ、２１０ｍｇ、２２０ｍｇ、２３０ｍｇ、２４０ｍｇ、２５０ｍｇ（例えば、１５０ｍｇ、２００ｍｇ、または２５０ｍｇ）の用量で、ある期間にわたり毎日、例えば、２８日間のサイクルにわたり毎日投与される。一実施形態では、１、２、３、４、５、６、７、またはこれを超えるサイクルのＲＮ－４８６を投与する。

【１４０９】

本明細書で記載される方法または使用についての一実施形態では、キナーゼ阻害剤は、テムシロリムス；ＡＰ２３５７３およびＭＫ８６６９としてもまた公知のリダホロリムス（１Ｒ，２Ｒ，４Ｓ）－４－［（２Ｒ）－２［（１Ｒ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｒ，１６Ｅ，１８Ｒ，１９Ｒ，２１Ｒ、２３Ｓ，２４Ｅ，２６Ｅ，２８Ｚ，３０Ｓ，３２Ｓ，３５Ｒ）－１，１８－ジヒドロキシ－１９，３０－ジメトキシ－１５，１７，２１，２３、２９，３５－ヘキサメチル－２，３，１０，１４，２０－ペンタオキソ－１１，３６－ジオキサ－４－アザトリシクロ［３０．３．１．０^{4,9}］ヘキサトリアコンタ－１６，２４，２

６，２８－テトラエン－１２－イル］プロピル］－２－メトキシシクロヘキシルジメチルホスフィネート；エベロリムス（ＲＡＤ００１）；ラパマイシン（ＡＹ２２９８９）；シマピモド；（５－｛２，４－ビス［（３Ｓ）－３－メチルモルホリン－４－イル］ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル｝－２－メトキシフェニル）メタノール（ＡＺＤ８０５５）；２－アミノ－８－［ｔｒａｎｓ－４－（２－ヒドロキシエトキシ）シクロヘキシル］－６－（６－メトキシ－３－ピリジニル）－４－メチル－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７（８Ｈ）－オン（ＰＦ０４６９１５０２）；およびＮ^{2}－［１，４－ジオキソ－４－［［４－（４－オキソ－８－フェニル－４Ｈ－１－ベンゾピラン－２－イル）モルホリニウム－４－イル］メトキシ］ブチル］－Ｌ－アルギニルグリシル－Ｌ－α－アスパルチルＬ－セリン－（配列番号６６５９）、内塩（ＳＦ１１２６）；およびＸＬ７６５から選択されるｍＴＯＲ阻害剤である。

【１４１０】

本明細書で記載される方法または使用についての一実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ｍＴＯＲ阻害剤、例えば、ラパマイシンであり、ラパマイシンは、約３ｍｇ、４ｍｇ、５ｍｇ、６ｍｇ、７ｍｇ、８ｍｇ、９ｍｇ、１０ｍｇ（例えば、６ｍｇ）の用量で、ある期間にわたり毎日、例えば、２１日間のサイクルにわたり毎日、または２８日間のサイクルにわたり毎日投与される。一実施形態では、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、またはこれを超えるサイクルのラパマイシンを投与する。一実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ｍＴＯＲ阻害剤、例えば、エベロリムスであり、エベロリムスは、約２ｍｇ、２．５ｍｇ、３ｍｇ、４ｍｇ、５ｍｇ、６ｍｇ、７ｍｇ、８ｍｇ、９ｍｇ、１０ｍｇ、１１ｍｇ、１２ｍｇ、１３ｍｇ、１４ｍｇ、１５ｍｇ（例えば、１０ｍｇ）の用量で、ある期間にわたり毎日、例えば、２８日間のサイクルにわたり毎日投与される。一実施形態では、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、またはこれを超えるサイクルのエベロリムスを投与する。

【１４１１】

本明細書で記載される方法または使用についての一実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ＣＧＰ０５２０８８；４－アミノ－３－（ｐ－フルオロフェニルアミノ）－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（ＣＧＰ５７３８０）；セロコスポラミド；ＥＴＣ－１７８０４４５－２；および４－アミノ－５－（４－フルオロアニリノ）－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジンから選択されるＭＮＫ阻害剤である。

【１４１２】

本明細書で記載される方法または使用についての一実施形態では、キナーゼ阻害剤は、２－アミノ－８－［ｔｒａｎｓ－４－（２－ヒドロキシエトキシ）シクロヘキシル］－６－（６－メトキシ－３－ピリジニル）－４－メチル－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７（８Ｈ）－オン（ＰＦ－０４６９１５０２）；Ｎ－［４－［［４－（ジメチルアミノ）－１－ピペリジニル］カルボニル］フェニル］－Ｎ’－［４－（４，６－ジ－４－モルホリニル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素（ＰＦ－０５２１２３８４ＰＫＩ－５８７）；２－メチル－２－｛４－［３－メチル－２－オキソ－８－（キノリン－３－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル］フェニル｝プロパンニトリル（ＢＥＺ－２３５）；アピトリシブ（ＧＤＣ－０９８０、ＲＧ７４２２）；２，４－ジフルオロ－Ｎ－｛２－（メチルオキシ）－５－［４－（４－ピリダジニル）－６－キノリニル］－３－ピリジニル｝ベンゼンスルホンアミド（ＧＳＫ２１２６４５８）；８－（６－メトキシピリジン－３－イル）－３－メチル－１－（４－（ピペラジン－１－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－２（３Ｈ）－オン　マレイン酸塩（ＮＶＰ－ＢＧＴ２２６）；３－［４－（４－モルホリニルピリド［３’，２’：４，５］フロ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］フェノール（ＰＩ－１０３）；５－（９－イソプロピル－８－メチル－２－モルホリノ－９Ｈ－プリン－６－イル）ピリミジン－２－アミン（ＶＳ－５５８４、ＳＢ２３４３）；およびＮ－［２－［（３，５－ジメトキシフェニル）アミノ］キノキサリン－３－イル］－４－［（４－メチル－３－メトキシフェニル）カルボニル］アミノフェニ

ルスルホンアミド（ＸＬ７６５）から選択される、ホスファチジルイノシトール３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）／ｍＴＯＲ二重阻害剤である。

【１４１３】

本明細書で記載される方法または使用についての一実施形態では、本明細書で記載される、ＣＡＲを発現する免疫エフェクター細胞を、対象へと、プロテインチロシンホスファターゼ阻害剤、例えば、本明細書で記載される、プロテインチロシンホスファターゼ阻害剤と組み合わせて投与する。一実施形態では、プロテインチロシンホスファターゼ阻害剤は、ＳＨＰ－１阻害剤、例えば、スチボグルコン酸ナトリウムなど、例えば、本明細書で記載されるＳＨＰ－１阻害剤である。一実施形態では、プロテインチロシンホスファターゼ阻害剤は、ＳＨＰ－２阻害剤である。

【１４１４】

本明細書で記載される方法または使用についての一実施形態では、本発明の細胞を、別の薬剤と組み合わせて投与し、薬剤は、サイトカインである。サイトカインは、例えば、ＩＬ－７；ＩＬ－１５；インターロイキン１５（ＩＬ－１５）ポリペプチド、インターロイキン１５受容体アルファ（ＩＬ－１５Ｒａ）ポリペプチド、もしくはＩＬ－１５ポリペプチドおよびＩＬ－１５Ｒａポリペプチドの両方の組合せ、例えば、ｈｅｔＩＬ－１５；ＩＬ－１８；ＩＬ－２１；またはこれらの組合せを含む組成物でありうる。別の実施形態では、本発明の細胞を、チェックポイント阻害剤、例えば、本明細書で記載されるチェックポイント阻害剤と組み合わせて投与する。例えば、一実施形態では、チェックポイント阻害剤は、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ（例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３、および／またはＣＥＡＣＡＭ－５）、ＬＡＧ－３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、およびＴＧＦベータから選択される阻害性分子を阻害する。

【１４１５】

一態様では、本発明は、対象、例えば、本明細書で記載される状態を有する対象を、本発明のｇＲＮＡ分子を含むか、または、任意の時点においてこれを含んだ、同種異系細胞、例えば、同種異系免疫エフェクター細胞、例えば、ＣＡＲを発現する同種異系Ｔ細胞で処置する方法を提供する。複数の実施形態では、細胞は、ｇＲＮＡのターゲティングドメインに相補的な標的配列を含む遺伝子の、機能的な遺伝子産物の発現を、低減するか、または消失させるように、変更されている。

【１４１６】

一態様では、本発明は、

（ａ）同種異系ドナーに由来する細胞集団を用意するステップと；

（ｂ）細胞へと、本発明の第１のｇＲＮＡ分子（または前記ｇＲＮＡ分子をコードする核酸）を含む、ＣＲＩＳＰＲ系（例えば、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）Ｃａｓ９によるＣＲＩＳＰＲ系）を導入するステップと；

（ｃ）任意選択で、第１のｇＲＮＡのターゲティングドメインに相補的な標的配列を含む遺伝子の、遺伝子産物（例えば、機能的遺伝子産物）の発現を低減したか、または消失させた細胞を選択するステップと；

（ｄ）細胞に、本明細書で記載されるＣＡＲをコードする核酸を形質導入するステップと；

（ｅ）細胞を、それを必要とする患者、例えば、ＣＡＲにより認識される抗原の発現と関連する疾患を有する患者へと投与するステップと

を含む処置法を提供する。

【１４１７】

複数の実施形態では、第１のｇＲＮＡ分子は、同種異系Ｔ細胞標的、例えば、ＴＣＲの構成要素、例えば、ＣＤ２４７、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ３Ｇ、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、およびＴＲＢＣ２から選択される遺伝子内の標的配列に相補的なターゲティングドメインを含む、第１のｇＲＮＡ分子に相補的なターゲティングドメインを含む。複数の実施形態では、ＣＤ２４７、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ３Ｇ、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、またはＴ

ＲＢＣ２に対する第１のｇＲＮＡは、表１、表４、または表５で列挙されるターゲティングドメインを含む第１のｇＲＮＡである。複数の実施形態では、ステップ（ｃ）は、これらの、選択された、ＴＣＲの発現について陰性である細胞を含む。複数の実施形態では、方法は、患者へと、例えば、ＮＫ細胞を選択的に阻害するか、または枯渇させる薬剤と、ＮＫ細胞に特異的な抗原であって、例えば、Ｔ細胞上で発現しない抗原に対する、抗体または抗原結合性断片とを投与するステップをさらに含む。

【１４１８】

複数の実施形態では、方法は、細胞へと、本発明の第２のｇＲＮＡ分子（または前記ｇＲＮＡ分子をコードする核酸）を導入するステップ、例えば、細胞へと、本発明の第２のｇＲＮＡ分子（または前記ｇＲＮＡ分子をコードする核酸）を含む、ＣＲＩＳＰＲ系（例えば、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）Ｃａｓ９によるＣＲＩＳＰＲ系）を導入するステップをさらに含む。複数の実施形態では、第２のｇＲＮＡ分子は、同種異系Ｔ細胞標的に相補的なターゲティングドメイン、例えば、Ｂ２Ｍ、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ｂ、およびＨＬＡ－Ｃから選択される遺伝子内の標的配列に相補的なターゲティングドメインを含む、第２のｇＲＮＡ分子を含む。複数の実施形態では、Ｂ２Ｍ、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ｂ、またはＨＬＡ－Ｃに対する第２のｇＲＮＡは、表１、または表３のターゲティングドメインを含む、第２のｇＲＮＡである。複数の実施形態では、ステップ（ｃ）は、任意選択で、第１のｇＲＮＡのターゲティングドメインに相補的な標的配列を含む遺伝子の、遺伝子産物（例えば、機能的な遺伝子産物）の発現、および第２のｇＲＮＡのターゲティングドメインに相補的な標的配列を含む遺伝子の、遺伝子産物（例えば、機能的な遺伝子産物）の発現を、低減したか、または消失させた細胞を選択することを含む。複数の実施形態では、ステップ（ｃ）は、これらの、選択された、ＴＣＲの発現について陰性であり、かつ／またはＢ２ＭまたはＨＬＡの発現について陰性である細胞を含む。複数の実施形態では、方法は、患者へと、例えば、ＮＫ細胞を選択的に阻害するか、または枯渇させる薬剤と、ＮＫ細胞に特異的な抗原であって、例えば、Ｔ細胞上で発現しない抗原に対する、抗体または抗原結合性断片とを投与するステップをさらに含む。

【１４１９】

複数の実施形態では、方法は、細胞へと、本発明の第３のｇＲＮＡ分子（または前記ｇＲＮＡ分子をコードする核酸）を導入するステップ、例えば、細胞へと、本発明の第２のｇＲＮＡ分子（または前記ｇＲＮＡ分子をコードする核酸）を含む、ＣＲＩＳＰＲ系（例えば、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）Ｃａｓ９によるＣＲＩＳＰＲ系）を導入するステップをさらに含む。複数の実施形態では、第３のｇＲＮＡ分子は、阻害性分子、または阻害性分子を介するシグナル伝達の下流のエフェクターの遺伝子内の標的配列に相補的なターゲティングドメイン、例えば、ＣＤ２７４、ＨＡＶＣＲ２、ＬＡＧ３、ＰＤＣＤ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＴＬＡ４、ＣＥＡＣＡＭ（例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３、および／またはＣＥＡＣＡＭ－５）、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、ＣＤ８０、ＣＤ８６、Ｂ７－Ｈ３（ＣＤ１１３）、Ｂ７－Ｈ４（ＶＴＣＮ１）、ＨＶＥＭ（ＴＮＦＲＳＦ１４またはＣＤ１０７）、ＫＩＲ、Ａ２ａＲ、ＭＨＣクラスＩ、ＭＨＣクラスＩＩ、ＧＡＬ９、アデノシン、およびＴＧＦベータ、ならびにＰＴＰＮ１１から選択される遺伝子内の標的配列に相補的なターゲティングドメインを含む、第３のｇＲＮＡ分子を含む。複数の実施形態では、第３のｇＲＮＡは、ＣＤ２７４、ＨＡＶＣＲ２、ＬＡＧ３、ＰＤＣＤ１、またはＰＴＰＮ１１に対するターゲティングドメインであって、表２または表６のターゲティングドメインから選択されるターゲティングドメインを含む。複数の実施形態では、ステップ（ｃ）は、任意選択で、第１のｇＲＮＡのターゲティングドメインに相補的な標的配列を含む遺伝子の、遺伝子産物（例えば、機能的な遺伝子産物）の発現、第２のｇＲＮＡのターゲティングドメインに相補的な標的配列を含む遺伝子の、遺伝子産物（例えば、機能的な遺伝子産物）の発現、および／または第３のｇＲＮＡのターゲティングドメインに相補的な標的配列を含む遺伝子の、遺伝子産物（例えば、機能的な遺伝子産物）の発現を、低減したか、または消失させた細胞を選択することを含む。複数の実施形態では、ステップ（ｃ）は、ＴＣＲの発現について陰性であ

り、Ｂ２ＭまたはＨＬＡの発現について陰性であり、かつ／またはターゲティングされた、阻害性分子、または阻害性分子を介するシグナル伝達の下流のエフェクターの発現について陰性である細胞を選択することを含む。複数の実施形態では、方法は、患者へと、例えば、ＮＫ細胞を選択的に阻害するか、または枯渇させる薬剤と、ＮＫ細胞に特異的な抗原であって、例えば、Ｔ細胞上で発現しない抗原に対する、抗体または抗原結合性断片とを投与するステップをさらに含む。他の実施形態では、第３のｇＲＮＡは、例えば、本明細書で記載される、ＣＩＩＴＡ、ＲＦＸＡＮＫ、ＲＦＸ５、ＲＦＸＡＰから選択される遺伝子内の標的配列に相補的なターゲティングドメインを含む。複数の実施形態では、第３のｇＲＮＡは、例えば、本明細書の、例えば、表６ｃに記載されるＣＩＩＴＡ遺伝子内の標的配列に相補的なターゲティングドメインを含む。

【１４２０】

前述の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかでは、ＣＡＲは、本明細書で記載されるＣＡＲである。前述の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかでは、ＣＡＲは、ＢＣＭＡ　ＣＡＲ、例えば、本明細書で記載されるＢＣＭＡ　ＣＡＲであり、配列番号８５５９を含むＣＡＲを含むか、またはこれを発現するように操作される。複数の態様では、ＣＡＲをコードする核酸を、ウイルスのベクター、例えば、レンチウイルスベクターの形質導入により、細胞へと導入する。他の複数の態様では、ＣＡＲをコードする核酸を、前記細胞へと導入されたＣＲＩＳＰＲ系のうちの１つにより修飾される部位において、またはこの近傍において、宿主細胞ゲノム内に組み込まれるＤＮＡとして導入する。

【１４２１】

一態様では、本発明は、

（ａ）細胞集団、例えば、免疫エフェクター細胞、例えば、本明細書で記載される、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞（例えば、同種異系ドナーに由来する前記細胞集団）を用意するステップと；

（ｂ）細胞集団へと、ＣＤ２４７内、ＣＤ３Ｄ内、ＣＤ３Ｅ内、ＣＤ３Ｇ内、ＴＲＡＣ内、ＴＲＢＣ１内、ＴＲＢＣ２内の標的配列、例えば、ＴＲＡＣ内、ＴＲＢＣ１内、またはＴＲＢＣ２内の標的配列、例えば、本明細書で記載される、例えば、ＴＲＡＣ内の標的配列に、相補的なターゲティングドメインを含む、本発明の第１のｇＲＮＡ分子（または前記ｇＲＮＡ分子をコードする核酸）を含む、ＣＲＩＳＰＲ系（例えば、化膿連鎖球菌（Ｓ．pyogenes）Ｃａｓ９によるＣＲＩＳＰＲ系）を導入するステップと；

（ｃ）細胞集団へと、例えば、本明細書で記載されるＢ２Ｍ内の標的配列に相補的なターゲティングドメインを含む、本発明の第２のｇＲＮＡ分子（または前記ｇＲＮＡ分子をコードする核酸）を含む、ＣＲＩＳＰＲ系（例えば、化膿連鎖球菌（Ｓ．pyogenes）Ｃａｓ９によるＣＲＩＳＰＲ系）を導入するステップと；

（ｄ）任意選択で、機能的ＴＣＲの発現を低減したか、または消失させた細胞を選択するステップと；

（ｅ）細胞集団に、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲ、例えば、本明細書で記載されるＢＣＭＡ　ＣＡＲをコードする核酸を形質導入するステップと；

（ｆ）細胞集団を、それを必要とする患者、例えば、ＣＡＲにより認識される抗原の発現と関連する疾患を有する患者へと投与するステップと

を含む処置法を提供する。

【１４２２】

一実施形態では、方法は、（ｇ）前記細胞集団へと、ＣＩＩＴＡ内、ＲＦＸＡＮＫ内、ＲＦＸ５内、またはＲＦＸＡＰ内の標的配列に相補的な、例えば、本明細書で記載されるＣＩＩＴＡ内の標的配列に相補的なターゲティングドメインを含む、本発明の第３のｇＲＮＡ分子（または前記ｇＲＮＡ分子をコードする核酸）を含む、ＣＲＩＳＰＲ系（例えば、化膿連鎖球菌（Ｓ．pyogenes）Ｃａｓ９によるＣＲＩＳＰＲ系）を導入するステップをさらに含む。

【１４２３】

一態様では、本発明は、
（ａ）細胞集団、例えば、免疫エフェクター細胞、例えば、本明細書で記載される、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞（例えば、同種異系ドナーに由来する前記細胞集団）を用意するステップと；
（ｂ）細胞集団へと、ＣＤ２４７内、ＣＤ３Ｄ内、ＣＤ３Ｅ内、ＣＤ３Ｇ内、ＴＲＡＣ内、ＴＲＢＣ１内、ＴＲＢＣ２内の標的配列、例えば、ＴＲＡＣ内、ＴＲＢＣ１内、またはＴＲＢＣ２内の標的配列、例えば、本明細書で記載される、例えば、ＴＲＡＣ内の標的配列に相補的なターゲティングドメインを含む、本発明の第１のｇＲＮＡ分子（または前記ｇＲＮＡ分子をコードする核酸）を含む、ＣＲＩＳＰＲ系（例えば、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）Ｃａｓ９によるＣＲＩＳＰＲ系）を導入するステップと；
（ｃ）細胞集団へと、例えば、本明細書で記載されるＮＬＲＣ５内の標的配列に相補的なターゲティングドメインを含む、本発明の第２のｇＲＮＡ分子（または前記ｇＲＮＡ分子をコードする核酸）を含む、ＣＲＩＳＰＲ系（例えば、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）Ｃａｓ９によるＣＲＩＳＰＲ系）を導入するステップと；
（ｄ）任意選択で、機能的ＴＣＲの発現を低減したか、または消失させた細胞を選択するステップと；
（ｅ）細胞集団に、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲ、例えば、本明細書で記載されるＢＣＭＡ　ＣＡＲをコードする核酸を形質導入するステップと；
（ｆ）細胞集団を、それを必要とする患者、例えば、ＣＡＲにより認識される抗原の発現と関連する疾患を有する患者へと投与するステップと
を含む処置法を提供する。

【１４２４】
一実施形態では、方法は、（ｇ）前記細胞集団へと、ＣＩＩＴＡ内、ＲＦＸＡＮＫ内、ＲＦＸ５内、またはＲＦＸＡＰ内の標的配列に相補的な、例えば、本明細書で記載される、例えば、ＣＩＩＴＡ内の標的配列に相補的なターゲティングドメインを含む、本発明の第３のｇＲＮＡ分子（または前記ｇＲＮＡ分子をコードする核酸）を含む、ＣＲＩＳＰＲ系（例えば、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）Ｃａｓ９によるＣＲＩＳＰＲ系）を導入するステップをさらに含む。

【１４２５】
一態様では、本発明は、
（ａ）細胞集団、例えば、同種異系ドナーまたは自家ドナーに由来する免疫エフェクター細胞（例えば、ＮＫ細胞またはＴ細胞）を用意するステップと；
（ｂ）細胞へと、本発明の第１のｇＲＮＡ分子（または前記ｇＲＮＡ分子をコードする核酸）を含む、ＣＲＩＳＰＲ系（例えば、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）Ｃａｓ９によるＣＲＩＳＰＲ系）を導入するステップと；
（ｃ）任意選択で、第１のｇＲＮＡのターゲティングドメインに相補的な標的配列を含む遺伝子の、遺伝子産物（例えば、機能的遺伝子産物）の発現を低減したか、または消失させた細胞を選択するステップと；
（ｄ）細胞に、本明細書で記載されるＣＡＲをコードする核酸を形質導入するステップと；
（ｅ）細胞を、それを必要とする患者、例えば、ＣＡＲにより認識される抗原の発現と関連する疾患を有する患者へと投与するステップと
を含む処置法を提供する。

【１４２６】
複数の実施形態では、第１のｇＲＮＡ分子は、阻害性分子、または阻害性分子を介するシグナル伝達の下流のエフェクターの遺伝子内の標的配列に相補的なターゲティングドメインを含む、例えば、第１のｇＲＮＡ分子は、ＣＤ２７４、ＨＡＶＣＲ２、ＬＡＧ３、ＰＤＣＤ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＴＬＡ４、ＣＥＡＣＡＭ（例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３、および／またはＣＥＡＣＡＭ－５）、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、ＣＤ８０、ＣＤ８６、Ｂ７－Ｈ３（ＣＤ１１３）、Ｂ

７－Ｈ４（ＶＴＣＮ１）、ＨＶＥＭ（ＴＮＦＲＳＦ１４またはＣＤ１０７）、ＫＩＲ、Ａ２ａＲ、ＭＨＣクラスＩ、ＭＨＣクラスＩＩ、ＧＡＬ９、アデノシン、およびＴＧＦベータ、ならびにＰＴＰＮ１１から選択される遺伝子内の標的配列に相補的なターゲティングドメインを含む。複数の実施形態では、第１のｇＲＮＡは、ＣＤ２７４、ＨＡＶＣＲ２、ＬＡＧ３、ＰＤＣＤ１、またはＰＴＰＮ１１に対するターゲティングドメインであって、表２または表６のターゲティングドメインから選択されるターゲティングドメインを含む。複数の実施形態では、ステップ（ｃ）は、任意選択で、第１のｇＲＮＡのターゲティングドメインに相補的な標的配列を含む遺伝子の、遺伝子産物（例えば、機能的遺伝子産物）の発現を低減したか、または消失させた細胞を選択することを含む。

【１４２７】

複数の実施形態では、方法は、細胞へと、本発明の、少なくとも第２のｇＲＮＡ分子（例えば、２つまたはこれを超えるｇＲＮＡ分子）（または前記ｇＲＮＡ分子をコードする核酸）を導入するステップをさらに含む。複数の実施形態では、各さらなるｇＲＮＡ分子、例えば、第２のｇＲＮＡ分子は、阻害性分子、または阻害性分子を介するシグナル伝達の下流のエフェクターの遺伝子内の標的配列に、例えば、ＣＤ２７４、ＨＡＶＣＲ２、ＬＡＧ３、ＰＤＣＤ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＴＬＡ４、ＣＥＡＣＡＭ（例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３、および／またはＣＥＡＣＡＭ－５）、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、ＣＤ８０、ＣＤ８６、Ｂ７－Ｈ３（ＣＤ１１３）、Ｂ７－Ｈ４（ＶＴＣＮ１）、ＨＶＥＭ（ＴＮＦＲＳＦ１４またはＣＤ１０７）、ＫＩＲ、Ａ２ａＲ、ＭＨＣクラスＩ、ＭＨＣクラスＩＩ、ＧＡＬ９、アデノシン、およびＴＧＦベータ、ならびにＰＴＰＮ１１から選択される遺伝子内の標的配列に相補的なターゲティングドメインを含む。複数の実施形態では、第３のｇＲＮＡは、ＣＤ２７４、ＨＡＶＣＲ２、ＬＡＧ３、ＰＤＣＤ１、またはＰＴＰＮ１１に対するターゲティングドメインであって、表２または表６のターゲティングドメインから選択されるターゲティングドメインを含む。複数の実施形態では、各さらなるｇＲＮＡ分子は、異なる阻害性分子、または阻害性分子を介するシグナル伝達の下流のエフェクターの遺伝子内の標的配列に相補的なターゲティングドメインを含む。複数の実施形態では、ステップ（ｃ）は、任意選択で、第１のｇＲＮＡのターゲティングドメインに相補的な標的配列を含む遺伝子の、遺伝子産物（例えば、機能的遺伝子産物）の発現、第２のｇＲＮＡのターゲティングドメインに相補的な標的配列を含む遺伝子の、遺伝子産物（例えば、機能的遺伝子産物）の発現、および／または第３のｇＲＮＡもしくはこれを超えるｇＲＮＡ（存在する場合）のターゲティングドメインに相補的な標的配列を含む遺伝子の、遺伝子産物（例えば、機能的遺伝子産物）の発現を、低減したか、または消失させた細胞を選択することを含む。

【１４２８】

一態様では、本発明は、対象、例えば、本明細書で記載される状態を有する対象を、ＴＣＲの構成要素をターゲティングするｇＲＮＡ分子と、免疫抑制薬の標的をターゲティングするｇＲＮＡ分子とを含むか、または、任意の時点においてこれを含んだ、同種異系細胞、例えば、同種異系免疫エフェクター細胞、例えば、ＣＡＲを発現する同種異系Ｔ細胞で処置する方法を提供する。複数の実施形態では、細胞は、機能的ＴＣＲの発現と、免疫抑制薬の機能的標的の発現とを、低減するか、または消失させるように、変更されている。

【１４２９】

一態様では、本発明は、

（ａ）同種異系ドナーに由来する細胞集団を用意するステップと；

（ｂ）細胞へと、ＣＤ２４７内、ＣＤ３Ｄ内、ＣＤ３Ｅ内、ＣＤ３Ｇ内、ＴＲＡＣ内、ＴＲＢＣ１内、ＴＲＢＣ２内の標的配列に相補的なターゲティングドメインを含む、本発明の第１のｇＲＮＡ分子（または前記ｇＲＮＡ分子をコードする核酸）を含む、ＣＲＩＳＰＲ系（例えば、化膿連鎖球菌（Ｓ．pyogenes）Ｃａｓ９によるＣＲＩＳＰＲ系）を導入するステップと；

（ｃ）細胞へと、ＤＣＫ内、ＣＤ５２内、ＦＫＢＰ１Ａ内、またはＮＲ３Ｃ１内の標的

配列に相補的なターゲティングドメインを含む、本発明の第２のｇＲＮＡ分子（または前記ｇＲＮＡ分子をコードする核酸）を含む、ＣＲＩＳＰＲ系（例えば、化膿連鎖球菌（S. pyogenes）Ｃａｓ９によるＣＲＩＳＰＲ系）を導入するステップと；

（ｄ）任意選択で、機能的ＴＣＲの発現、免疫抑制薬の機能的標的の発現、または機能的ＴＣＲ、および免疫抑制薬の機能的標的の発現を低減したか、または消失させた細胞を選択するステップと；

（ｅ）細胞に、本明細書で記載されるＣＡＲをコードする核酸を形質導入するステップと；

（ｆ）細胞を、それを必要とする患者、例えば、ＣＡＲにより認識される抗原の発現と関連する疾患を有する患者へと投与するステップと；

（ｇ）患者へと、（ｃ）のｇＲＮＡによりターゲティングされる免疫抑制薬の標的に結合する免疫抑制薬を投与するステップと

を含む処置法を提供する。

【１４３０】

複数の実施形態では、ＣＤ２４７、ＣＤ３Ｄ、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ３Ｇ、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、またはＴＲＢＣ２に対する第１のｇＲＮＡは、表１、表４、または表５で列挙されるターゲティングドメインを含む第１のｇＲＮＡである。複数の実施形態では、ＤＣＫ、ＣＤ５２、ＦＫＢＰ１Ａ、またはＮＲ３Ｃ１に対する第２のｇＲＮＡは、表１に列挙されるターゲティングドメインを含む、第２のｇＲＮＡ分子である。複数の実施形態では、第１のｇＲＮＡは、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ１、またはＴＲＢＣ２をターゲティングする。複数の実施形態では、第２のｇＲＮＡは、ＤＣＫをターゲティングし、（ｇ）の免疫抑制薬は、シタラビン（シトシンアラビノシド）またはゲムシタビンなど、ヌクレオシド類似体ベースの薬物である。ある実施形態では、第２のｇＲＮＡは、ＮＲ３Ｃ１（グルココルチコイド受容体（ＧＲ）をコードする遺伝子）をターゲティングし、免疫抑制薬は、デキサメタゾンなどのコルチコステロイドである。ある実施形態では、第２のｇＲＮＡは、ＣＤ５２をターゲティングし、免疫抑制薬は、アレムツズマブ（ＣＡＭＰＡＴＨ（登録商標））などの抗ＣＤ５２抗体またはその抗原結合性断片である。ある実施形態では、第２のｇＲＮＡは、ＦＫＢＰ１Ａをターゲティングし、免疫抑制薬は、ＦＫ５０６（またはＦＫＢＰ１２結合性断片またはその類似体）、シクロスポリン、ラパマイシン、もしくはラパログ、またはＲＡＤ００１などのｍＴｏｒ阻害剤である。

【１４３１】

前述の複数の態様および複数の実施形態のうちのいずれかを含む、本発明の複数の実施形態および複数の態様のうちのいずれかでは、細胞集団を、例えば、製造時に、特定のサブセットまたは亜集団、例えば、Ｔ細胞、例えば、ステムセルメモリー様Ｔ細胞について濃縮することができる。

【１４３２】

別の態様では、対象を処置する方法、例えば、対象における過剰増殖性状態または過剰増殖性障害（例えば、がん）、例えば、充実性腫瘍、軟部組織腫瘍、または転移性病変を低減するか、または軽快させる方法が提供される。本明細書で使用される「がん」という用語は、組織病理学型または浸潤性の段階に関わらず、全ての種類のがん性成長または発がん性過程、転移性組織または悪性形質転換された細胞、組織、もしくは臓器を含むことを意図する。充実性腫瘍の例は、肝臓、肺、乳腺、リンパ系、消化管（例えば、結腸）、非尿生殖路（例えば、腎細胞、尿路上皮細胞）、前立腺、および咽頭に影響を及ぼす悪性腫瘍など、多様な臓器系の悪性腫瘍、例えば、肉腫、腺癌、および癌腫を含む。腺癌は、大半の結腸がん、直腸がん、腎細胞癌、肝臓がん、肺非小細胞癌、小腸がん、および食道がんなどの悪性腫瘍を含む。一実施形態では、がんは、黒色腫、例えば、進行期黒色腫である。本発明の方法および組成物を使用して、前述のがんの転移性病変もまた、処置または防止することができる。処置されうる他のがんの例は、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、頭頸部がん、皮膚または眼内悪性黒色腫、子宮がん、卵巣がん、直腸がん、肛門領域がん、胃がん、精巣がん、子宮がん、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣癌、外陰癌、ホジキ

ン病、非ホジキンリンパ腫、食道がん、小腸がん、内分泌系がん、甲状腺がん、副甲状腺がん、副腎がん、軟部組織肉腫、尿道がん、陰茎がん、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病を含む、慢性白血病または急性白血病、小児性充実性腫瘍、リンパ球性リンパ腫、膀胱がん、腎または尿管がん、腎盂癌、中枢神経系（ＣＮＳ）新生物、原発性ＣＮＳリンパ腫、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮がん、扁平上皮がん、Ｔ細胞リンパ腫、アスベストにより誘導される環境誘導性がんを含む環境誘導性がん、および前記がんの組合せを含む。転移性がん、例えば、ＰＤ－Ｌ１を発現する転移性がんの処置（Iwai et al. (2005) Int. Immunol. 17:133-144）も、本明細書で記載される抗体分子を使用して行うことができる。

【１４３３】

それらの成長が阻害されうる例示的ながんは、典型的に、免疫療法に対して応答性のがんを含む。処置のためのがんの非限定的な例は、黒色腫（例えば、転移性悪性黒色腫）、腎臓がん（例えば、明細胞癌）、前立腺がん（例えば、ホルモン不応性前立腺癌）、乳がん、結腸がん、および肺がん（例えば、非小型細胞肺がん）を含む。加えて、不応性悪性腫瘍または再発性悪性腫瘍も、本明細書で記載される分子を使用して処置することができる。

【１４３４】

一態様では、本発明は、対象におけるがんを処置する方法に関する。一態様では、本明細書で記載されるがん関連抗原の発現と関連するがんは、血液がんである。一態様では、血液がんは、白血病またはリンパ腫である。一態様では、本明細書で記載されるがん関連抗原の発現と関連するがんは、例えば、Ｂ細胞性急性リンパ性白血病（「ＢＡＬＬ」）、Ｔ細胞性急性リンパ性白血病（「ＴＡＬＬ」）、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）を含むがこれらに限定されない、例えば、１または複数の急性白血病；例えば、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）を含むがこれらに限定されない、１または複数の慢性白血病を含むがこれらに限定されない、がんおよび悪性腫瘍を含む。本明細書で記載されるがん関連抗原の発現と関連する、さらなるがんまたは血液学的状態は、例えば、Ｂ細胞前リンパ球性白血病、芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、有毛細胞白血病、小細胞または大細胞型濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性状態、ＭＡＬＴリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成および骨髄異形成性症候群、非ホジキンリンパ腫、形質芽細胞リンパ腫、形質細胞様樹状細胞腫瘍、ワルデンシュトロームマクログロブリン血症、ならびに骨髄系血液細胞の無効な産生（または異形成）により統一される血液学的状態の多様なコレクションである「前白血病」などを含むがこれらに限定されない。さらに、本明細書で記載されるがん関連抗原の発現と関連する、疾患は、例えば、本明細書で記載されるがん関連抗原の発現と関連する、非定型がんおよび／もしくは非古典がん、悪性腫瘍、前がん性状態、または増殖性疾患を含むがこれらに限定されない。

【１４３５】

一部の実施形態では、処置されうるがんは、多発性骨髄腫である。一般に、骨髄腫細胞は、フローサイトメトリーにより、本明細書で記載されるがん関連抗原の発現について陰性であると考えられる。したがって、一部の実施形態では、本明細書で記載されるＣＡＲ、例えば、本明細書で記載されるＣＤ１９　ＣＡＲまたはＢＣＭＡ　ＣＡＲを発現するように、さらに操作された細胞を使用して、骨髄腫細胞をターゲティングすることができる。一部の実施形態では、本発明のＣＡＲ療法を、１または複数のさらなる療法、例えば、レナリドマイド処置と組み合わせて使用することができる。

【１４３６】

多様な態様では、患者へと投与された、本発明の免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）、またはそれらの子孫細胞は、患者へのＴ細胞またはＮＫ細胞の投与の後、少なくとも４カ月間、５カ月間、６カ月間、７カ月間、８カ月間、９カ月間、１０カ月間、１１カ月間、１２カ月間、１３カ月間、１４カ月間、１５カ月間、１６カ月間、１７

カ月間、１８カ月間、１９カ月間、２０カ月間、２１カ月間、２２カ月間、２３カ月間、２年間、３年間、４年間、または５年間にわたり、患者に残留する。

【１４３７】

本発明はまた、免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ転写されたＲＮＡによりさらに修飾して、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を一過性に発現させ、ＣＡＲ　Ｔ細胞またはＮＫ細胞を、それを必要とするレシピエントへと注入する種類の細胞療法も含む。注入された細胞は、レシピエント内の腫瘍細胞を殺滅させることが可能である。したがって、多様な態様では、患者へと投与された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）は、Ｔ細胞またはＮＫ細胞を、患者へと投与した後で、１カ月間未満、例えば、３週間、２週間、１週間にわたり存在する。

【１４３８】

いかなる特定の理論にも束縛されることを望まずに、ＣＡＲ改変免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞）により誘発される抗腫瘍免疫応答は、能動的免疫応答の場合もあり、受動的免疫応答の場合もあり、代替的に、間接的免疫応答対直接的免疫応答に起因する場合もある。一態様では、ＣＡＲを形質導入された免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）は、本明細書で記載されるがん関連抗原を発現するヒトがん細胞に応答して、特異的な炎症促進性サイトカインの分泌および強力な細胞溶解活性を呈示し、可溶性の、本明細書で記載されるがん関連抗原による阻害に抵抗し、バイスタンダー殺滅を媒介し、確立されたヒト腫瘍の退縮を媒介する。例えば、本明細書で記載されるがん関連抗原を発現する腫瘍の不均質場内の無抗原腫瘍細胞は、本明細書で記載されるがん関連抗原によりリダイレクトされた免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）であって、隣接する抗原陽性がん細胞に対して既に反応している免疫エフェクター細胞による間接的破壊を受けやすい場合がある。

【１４３９】

当技術分野では、ｅｘ　ｖｉｖｏにおける手順が周知であり、下記でより完全に論じられる。略述すると、細胞を、哺乳動物（例えば、ヒト）から単離し、本発明のｇＲＮＡ分子と、任意選択で、本明細書で開示されるＣＡＲを発現するベクターとで遺伝子改変する（すなわち、ｉｎ　ｖｉｔｒｏにおいて、形質導入またはトランスフェクトする）。改変細胞は、治療的有益性をもたらすように、哺乳動物レシピエントへと投与することができる。哺乳動物レシピエントは、ヒトであることが可能であり、細胞は、レシピエントに対して自家でありうる。代替的に、細胞は、レシピエントに対して同種異系でもありうる。

【１４４０】

造血幹細胞および造血始原細胞の、ｅｘ　ｖｉｖｏにおける拡大のための手順については、参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第５，１９９，９４２号明細書において記載されており、本発明の細胞にも適用することができる。当技術分野では、他の適する方法も公知であり、したがって、本発明は、いかなる特定のｅｘ　ｖｉｖｏ細胞拡大法にも限定されない。略述すると、免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）の、ｅｘ　ｖｉｖｏにおける培養および拡大は、（１）哺乳動物に由来するＣＤ３４＋造血幹細胞および造血始原細胞を、末梢血採取物または骨髄外植体から回収することと；（２）このような細胞を、ｅｘ　ｖｉｖｏで拡大することとを含む。細胞を培養および拡大するためには、米国特許第５，１９９，９４２号明細書に記載されている細胞成長因子に加えて、ｆｌｔ３－Ｌ、ＩＬ－１、ＩＬ－３、およびｃ－ｋｉｔのリガンドなど、他の因子も使用することができる。

【１４４１】

免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ細胞を、ｅｘ　ｖｉｖｏにおいて拡大するための手順については、例えば、それらの内容が、参照によりそれらの全体において本明細書に組み込まれる、国際公開第２０１５／１４２６７５号パンフレットにおいて記載されている。このような手順は、本明細書で記載される方法と共に使用する場合に有用である。

【１４４２】

ｅｘ　ｖｉｖｏにおける免疫化との関係で、細胞ベースのワクチンを使用することに加

えて、本発明はまた、患者における抗原に対して方向づけられた免疫応答を誘発する、ｉｎ　ｖｉｖｏにおける免疫化のための組成物および方法も提供する。

【１４４３】

一般に、本明細書で記載される通りに活性化させ、拡大した細胞は、免疫障害性の個体において生じる疾患の処置および防止において活用することができる。特に、本発明のＣＡＲ改変免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、本明細書で記載されるがん関連抗原の発現と関連する疾患、障害、および状態の処置に使用する。ある特定の態様では、本発明の細胞を、本明細書で記載されるがん関連抗原の発現と関連する疾患、障害、および状態を発症する危険性がある患者の処置に使用する。したがって、本発明は、本明細書で記載されるがん関連抗原の発現と関連する疾患、障害、および状態を処置または防止するための方法であって、それを必要とする対象へと、治療有効量の、本発明のＣＡＲ改変免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を投与するステップを含む方法を提供する。

【１４４４】

一態様では、ＣＡＲを発現するようにさらに操作された細胞を含む、本発明の細胞を使用して、がんもしくは悪性腫瘍、または骨髄異形成、骨髄異形成症候群、または前白血病などの前がん性状態などの増殖性疾患を処置することができる。本明細書で記載されるがん関連抗原の発現と関連する、さらなる疾患は、例えば、本明細書で記載されるがん関連抗原を発現する、非定型がんおよび／もしくは非古典がん、悪性腫瘍、前がん性状態、または増殖性疾患を含むがこれらに限定されない。本明細書で記載されるがん関連抗原の発現と関連する非がん関連適応症は、例えば、自己免疫疾患（例えば、ループス）、炎症性障害（アレルギーおよび喘息）、および移植を含むがこれらに限定されない。

【１４４５】

本発明の細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）は、単独で投与することもでき、希釈剤および／あるいはＩＬ－２もしくは他のサイトカイン、または細胞集団など、他の成分と組み合わせた医薬組成物として投与することもできる。

【１４４６】

血液がん

血液がん状態とは、血液、骨髄、およびリンパ系に影響を及ぼす、白血病、リンパ腫、および悪性リンパ増殖性状態などの種類のがんである。

【１４４７】

白血病は、急性白血病および慢性白血病として分類することができる。急性白血病は、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）および急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）として、さらに分類することができる。慢性白血病は、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）および慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）を含む。他の類縁の状態は、骨髄系血液細胞の無効な産生（または異形成）と、ＡＭＬへと形質転換する危険性とにより統一される、血液学的状態の多様なコレクションである骨髄異形成症候群（ＭＤＳ；「前白血病」の旧称で公知であった）を含む。

【１４４８】

リンパ腫とは、リンパ球から発生する血液細胞腫瘍の群である。例示的なリンパ腫は、非ホジキンリンパ腫およびホジキンリンパ腫を含む。

【１４４９】

本発明はまた、本明細書で記載されるがん関連抗原を発現する細胞集団の増殖を阻害または低減するための方法であって、本明細書で記載されるがん関連抗原を発現する細胞を含む細胞集団を、本明細書で記載されるがん関連抗原を発現する細胞に結合するＣＡＲを発現するようにさらに操作された、本発明の細胞（例えば、ＮＫ細胞またはＴ細胞）と接触させるステップを含む方法も提供する。具体的な態様では、本発明は、本明細書で記載されるがん関連抗原を発現する、がん細胞の集団の増殖を阻害または低減するための方法であって、本明細書で記載されるがん関連抗原を発現するがん細胞集団を、本明細書で記載されるがん関連抗原を発現する細胞に結合するＣＡＲを発現するようにさらに操作された、本発明のＴ細胞またはＮＫ細胞と接触させるステップを含む方法を提供する。一態様

では、本発明は、本明細書で記載されるがん関連抗原を発現する、がん細胞の集団の増殖を阻害または低減するための方法であって、本明細書で記載されるがん関連抗原を発現するがん細胞集団を、本明細書で記載されるがん関連抗原を発現する細胞に結合するＣＡＲを発現するようにさらに操作された、本発明のＴ細胞またはＮＫ細胞と接触させるステップを含む方法を提供する。ある特定の態様では、本発明のＴ細胞またはＮＫ細胞は、骨髄性白血病、または本明細書で記載されるがん関連抗原を発現する細胞と関連する別のがんを伴う対象、またはこれらについての動物モデルにおいて、細胞および／またはがん細胞の、数量、数、量、または百分率を、陰性対照と比べて、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６５％、少なくとも７５％、少なくとも８５％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％低減する。一態様では、対象は、ヒトである。

【１４５０】

本発明はまた、本明細書で記載されるがん関連抗原を発現する細胞と関連する疾患（例えば、本明細書で記載されるがん関連抗原を発現する、血液がんまたは非定型がん）を防止、処置、および／または管理するための方法であって、それを必要とする対象へと、本明細書で記載されるがん関連抗原を発現する細胞に結合するＣＡＲを発現するようにさらに操作されたＴ細胞またはＮＫ細胞を含む、本発明のＴ細胞またはＮＫ細胞を投与するステップを含む方法も提供する。一態様では、対象は、ヒトである。本明細書で記載されるがん関連抗原を発現する細胞と関連する障害の非限定的な例は、自己免疫障害（ループスなど）、炎症性障害（アレルギーおよび喘息など）、およびがん（本明細書で記載されるがん関連抗原を発現する血液がんまたは非定型がんなど）を含む。

【１４５１】

本発明はまた、本明細書で記載されるがん関連抗原を発現する細胞と関連する疾患を防止、処置、および／または管理するための方法であって、それを必要とする対象へと、本明細書で記載されるがん関連抗原を発現する細胞に結合するＣＡＲを発現するようにさらに操作されたＴ細胞またはＮＫ細胞を含む、本発明のＴ細胞またはＮＫ細胞を投与するステップを含む方法も提供する。一態様では、対象は、ヒトである。

【１４５２】

本発明は、本明細書で記載されるがん関連抗原を発現する細胞と関連するがんの再発を防止するための方法であって、それを必要とする対象へと、本明細書で記載されるがん関連抗原を発現する細胞に結合するＣＡＲを発現するようにさらに操作されたＴ細胞またはＮＫ細胞を含む、本発明のＴ細胞またはＮＫ細胞を投与するステップを含む方法を提供する。一態様では、方法は、有効量の別の治療と組み合わせた細胞を投与するステップを含む。

【１４５３】

医薬組成物および処置

本発明の医薬組成物は、１または複数の、薬学的または生理学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤と組み合わせた細胞、例えば、本明細書で記載される複数の細胞を含みうる。このような組成物は、中性緩衝生理食塩液、リン酸緩衝生理食塩液などの緩衝液；グルコース、マンノース、スクロースまたはデキストラン、マンニトールなどの炭水化物；タンパク質；ポリペプチドまたはグリシンなどのアミノ酸；抗酸化剤；ＥＤＴＡまたはグルタチオンなどのキレート剤；アジュバント（例えば、水酸化アルミニウム）；および保存剤を含みうる。一態様では、本発明の組成物を、静脈内投与のために製剤化する。

【１４５４】

本発明の医薬組成物は、処置される（または防止される）疾患に適切な様態で投与することができる。投与の数量および頻度は、患者の状態、ならびに患者の疾患の種類および重症度などの因子により決定されるが、適切な投与量は、臨床試験により決定することができる。

【１４５５】

一実施形態では、医薬組成物は、例えば、内毒素、マイコプラズマ、複製コンピテント

のレンチウイルス（ＲＣＬ）、ｐ２４、ＶＳＶ－Ｇ核酸、ＨＩＶ　ｇａｇ、抗ＣＤ３／抗ＣＤ２８コーティングビーズの残留物、マウス抗体、プールされたヒト血清、ウシ血清アルブミン、ウシ血清、培養培地の成分、ベクターパッケージング細胞またはプラスミドの構成要素、細菌、および真菌からなる群から選択される、検出可能レベルの汚染物質を実質的に含まない、例えば、これらが存在しない。一実施形態では、細菌は、アルカリゲネス・フェカリス（Alcaligenes faecalis）、カンジダ・アルビカンス（Candida albicans）、大腸菌（Escherichia coli）、インフルエンザ菌（Haemophilus influenzae（Haemophilus influenza））、髄膜炎菌（Neisseria meningitidis（Neisseria meningitides））、緑膿菌（Pseudomonas aeruginosa）、黄色ブドウ球菌（Staphylococcus aureus）、肺炎連鎖球菌（Streptococcus pneumoniae（Streptococcus pneumonia））、およびＡ群溶血連鎖球菌（Streptococcus pyogenes）からなる群から選択される、少なくとも１つである。

【１４５６】

「免疫有効量」、「抗腫瘍有効量」、「腫瘍阻害有効量」、または「治療量」を表示する場合、投与される本発明の組成物の正確な量は、医師が、患者（対象）の年齢、体重、腫瘍サイズ、感染または転移の広がり、および状態の個別の差違を考慮することにより決定することができる。一般に、本明細書で記載される免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を含む医薬組成物は、体重１ｋｇ当たりの細胞10^4～10^9個、一部の場合、体重１ｋｇ当たりの細胞10^5～10^6個の投与量であって、これらの範囲内の全ての整数値を含む投与量で投与しうると言明することができる。Ｔ細胞組成物はまた、これらの投与量で、複数回にわたり投与することもできる。細胞は、免疫療法において一般に公知の注入法を使用することにより投与することができる（例えば、Rosenberg et al., New Eng. J. of Med. 319:1676, 1988を参照されたい）。

【１４５７】

ある特定の態様では、活性化免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、対象へと投与し、次いで、その後、血液を再採取し（またはアフェレーシスを実施し）、これに由来する免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、本発明に従い活性化させ、活性化させ、拡大したこれらの免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を、患者に再注入することが所望されうる。この工程は、数週間ごとに、複数回にわたり実行することができる。ある特定の態様では、１０ｃｃ～４００ｃｃの血液採取物に由来する免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を活性化させることができる。ある特定の態様では、２０ｃｃ、３０ｃｃ、４０ｃｃ、５０ｃｃ、６０ｃｃ、７０ｃｃ、８０ｃｃ、９０ｃｃ、または１００ｃｃの血液採取物に由来する免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）を活性化させる。

【１４５８】

対象組成物の投与は、エアゾール吸入、注射、内服、輸液、植込み、または移植を含む、任意の簡便な様態で実行することができる。本明細書で記載される組成物は、患者へと、経動脈投与、皮下投与、皮内投与、腫瘍内投与、リンパ節内投与、髄内投与、筋内投与、静脈内（ｉ．ｖ．）注射、または腹腔内投与することができる。一態様では、本発明のＴ細胞組成物を、患者へと、皮内注射または皮下注射により投与する。一態様では、本発明のＴ細胞組成物を、ｉ．ｖ．注射により投与する。免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）の組成物は、腫瘍、リンパ節、または感染部位へと、直接注射することができる。

【１４５９】

特定の例示的な態様では、対象は、目的の細胞、例えば、Ｔ細胞を、選択および／または単離するように、白血球を、ｅｘ　ｖｉｖｏにおいて、回収するか、濃縮するか、または枯渇させる白血球アフェレーシスを経ることができる。これらのＴ細胞単離物を、当技術分野で公知の方法により拡大し、本明細書で記載される通りに処置し、これにより、本発明のＴ細胞を創出することができる。その後、それを必要とする対象は、高用量化学療法に続く、末梢血幹細胞移植による標準的な処置を経ることができる。ある特定の態様で

は、移植の後、またはこれと共時的に、対象に、拡大された本発明のＴ細胞の注入を施す。さらなる態様では、拡大された細胞は、手術の前に、またはこの後で投与する。

【１４６０】

患者へと投与される上記の処置の投与量は、処置される状態および処置のレシピエントの正確な性質と共に変動するであろう。ヒト投与のための投与量のスケーリングは、当技術分野で許容される慣例に従い実施することができる。ＣＡＭＰＡＴＨの用量は、例えば、一般に、成人患者で、１～約１００ｍｇの範囲内となり、通例、１～３０日間の間の期間にわたり毎日投与されるであろう。好ましい１日の用量は、毎日１～１０ｍｇであるが、一部の場合では、毎日４０ｍｇまでのより高い用量も使用することができる（米国特許第６，１２０，７６６号明細書において記載されている）。

【１４６１】

一態様では、レンチウイルスなどのレンチウイルスウイルスベクターを使用して、本発明のＣＡＲ発現細胞を作出する。このようにして作出された細胞、例えば、ＣＡＲＴは、ＣＡＲを、安定的に発現するであろう。

【１４６２】

一態様では、ガンマレトロウイルスベクター、例えば、本明細書で記載されるガンマレトロウイルスベクターなどのウイルスベクターを使用して、ＣＡＲ発現細胞、例えば、ＣＡＲＴを作出する。これらのベクターを使用して作出されたＣＡＲＴは、ＣＡＲを、安定的に発現することができる。

【１４６３】

一態様では、ＣＡＲＴは、形質導入後４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５日間にわたり、ＣＡＲベクターを一過性に発現する。ＣＡＲの一過性発現は、ＲＮＡ　ＣＡＲベクターの送達により行うことができる。一態様では、ＣＡＲ　ＲＮＡを、Ｔ細胞へと、電気穿孔により形質導入する。

【１４６４】

ＣＡＲを一過性に発現する免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）（特に、ＣＡＲＴを保有するマウスｓｃＦｖを伴う）を使用して処置される患者において生じうる潜在的な問題は、複数回にわたる処置後におけるアナフィラキシーである。

【１４６５】

この理論に束縛されずに、このようなアナフィラキシー応答は、体液性抗ＣＡＲ応答、すなわち、抗ＩｇＥアイソタイプを有する抗ＣＡＲ抗体を発生させる患者により引き起こされうると考えられる。患者の抗体産生細胞は、抗原への曝露に、１０～１４日間にわたる間断が生じると、ＩｇＧアイソタイプ（アナフィラキシーを引き起こさない）から、ＩｇＥアイソタイプへのクラススイッチを経ると考えられる。

【１４６６】

患者が、一過性ＣＡＲ療法の過程において、抗ＣＡＲ抗体応答（ＲＮＡの形質導入などにより発生する抗ＣＡＲ抗体応答など）を発生させる危険性が高い場合、ＣＡＲＴ注入の間断は、１０～１４日間を超えて持続しないものとする。

【１４６７】

修飾ＣＡＲ発現細胞を作製する方法

別の態様では、本発明は、細胞（例えば、免疫エフェクター細胞またはその集団）を作製する方法であって、細胞、例えば、本明細書で記載されるＴ細胞またはＮＫ細胞へと、ＣＡＲ、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲをコードする核酸を含むベクター；またはＣＡＲ分子、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲをコードする核酸を導入するステップ（例えば、形質導入するステップ）を含む方法に関する。

【１４６８】

方法における細胞は、免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞もしくはＮＫ細胞、またはこれらの組合せ）である。一部の実施形態では、方法における細胞は、ジアシルグリセロールキナーゼ（ＤＧＫ）および／またはＩｋａｒｏｓを欠損するものである。

【１４６９】

一部の実施形態では、ＣＡＲをコードする核酸分子を導入するステップは、ＣＡＲをコードする核酸分子を含むベクターを形質導入すること、またはＣＡＲをコードする核酸分子をトランスフェクトすることを含み、この場合、核酸分子は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ転写されたＲＮＡである。

【１４７０】

一部の実施形態では、方法は、

免疫エフェクター細胞の集団（例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞）を用意するステップと；

Ｔ調節性細胞を、集団から除去し、これにより、Ｔ調節性枯渇細胞集団を用意するステップと；

をさらに含み、

この場合、ステップａ）およびｂ）は、ＣＡＲをコードする核酸および／またはＣＲＩＳＰＲ系を集団に導入する前に実施される。

【１４７１】

方法についての複数の実施形態では、Ｔ調節性細胞は、ＣＤ２５＋　Ｔ細胞を含み、抗ＣＤ２５抗体またはその断片を使用して、細胞集団から除去される。抗ＣＤ２５抗体またはその断片は、基質、例えば、ビーズへとコンジュゲートさせることができる。

【１４７２】

他の実施形態では、ステップ（ｂ）により用意されるＴ調節性枯渇細胞集団は、ＣＤ２５＋細胞のうちの、３０％、２５％、２０％、１５％、１０％、５％、４％、３％、２％、１％未満を含有する。

【１４７３】

さらに他の実施形態では、方法は、ＣＡＲをコードする核酸を、集団へと導入する前に、ＣＤ２５を含まない腫瘍抗原を発現する集団から細胞を除去して、Ｔ調節性枯渇および腫瘍抗原枯渇細胞集団を用意するステップをさらに含む。腫瘍抗原は、ＣＤ１９、ＣＤ３０、ＣＤ３８、ＣＤ１２３、ＣＤ２０、ＣＤ１４、もしくはＣＤ１１ｂ、またはこれらの組合せから選択することができる。

【１４７４】

他の実施形態では、方法は、ＣＡＲをコードする核酸またはＣＲＩＳＰＲ系を、集団へと導入する前に、チェックポイント阻害剤を発現する集団から、細胞を除去して、Ｔ調節性枯渇および阻害性分子枯渇細胞集団を用意するステップをさらに含む。チェックポイント阻害剤は、ＰＤ－１、ＬＡＧ－３、ＴＩＭ３、Ｂ７－Ｈ１、ＣＤ１６０、Ｐ１Ｈ、２Ｂ４、ＣＥＡＣＡＭ（例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３、および／またはＣＥＡＣＡＭ－５）、ＴＩＧＩＴ、ＣＴＬＡ－４、ＢＴＬＡ、およびＬＡＩＲ１から選択することができる。

【１４７５】

本明細書で開示される、さらなる複数の実施形態は、免疫エフェクター細胞の集団を用意するステップを包摂する。用意される免疫エフェクター細胞の集団は、ＣＤ３、ＣＤ２８、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ４５ＲＡ、および／またはＣＤ４５ＲＯのうちの１または複数の発現に基づき選択することができる。ある特定の実施形態では、用意される免疫エフェクター細胞の集団は、ＣＤ３＋および／またはＣＤ２８＋である。

【１４７６】

方法についてのある特定の実施形態では、方法は、ＣＡＲをコードする核酸分子を導入した後で、細胞集団を拡大するステップをさらに含む。

【１４７７】

複数の実施形態では、細胞集団を、８日間またはこれ未満の期間にわたり拡大する。

【１４７８】

ある特定の実施形態では、細胞集団は、培養物中で、５日間にわたり拡大され、結果として得られる細胞は、同じ培養条件下の培養物中で９日間にわたり拡大された同じ細胞より強力である。

【１４７９】
他の実施形態では、細胞集団は、培養物中で、５日間にわたり拡大され、抗原刺激時において、同じ培養条件下の培養物中で９日間にわたり拡大された同じ細胞と比較して、少なくとも１、２、３、または４倍の、細胞倍加の増大を示す。
【１４８０】
さらに他の実施形態では、細胞集団は、培養物中で、５日間にわたり拡大され、結果として得られる細胞は、同じ培養条件下の培養物中で９日間にわたり拡大された同じ細胞と比較して高レベルの、炎症促進性ＩＦＮ－γおよび／またはＧＭ－ＣＳＦを呈示する。
【１４８１】
他の実施形態では、細胞集団を、ＣＤ３／ＴＣＲ複合体と関連するシグナルを刺激する薬剤、および／または細胞表面上の共刺激性分子を刺激するリガンドの存在下で細胞を培養することにより拡大する。薬剤は、抗ＣＤ３抗体もしくはその断片、および／または抗ＣＤ２８抗体もしくはその断片とコンジュゲートさせたビーズでありうる。
【１４８２】
他の実施形態では、細胞集団を、フローサイトメトリーにより測定される通り、細胞の、少なくとも２００倍、２５０倍、３００倍、または３５０倍の増大を結果としてもたらす、１または複数のインターロイキンを含む、適切な培地中で、１４日間の拡大期間にわたり拡大する。
【１４８３】
他の実施形態では、細胞集団を、ＩＬ－１５および／またはＩＬ－７の存在下で拡大する。
【１４８４】
ある特定の実施形態では、方法は、適切な拡大期間の後で、細胞集団を低温保存するステップをさらに含む。
【１４８５】
さらに他の実施形態では、本明細書で開示される作製法は、免疫エフェクター細胞の集団を、テロメラーゼサブユニット、例えば、ｈＴＥＲＴをコードする核酸と接触させるステップをさらに含む。テロメラーゼサブユニットをコードする核酸は、ＤＮＡでありうる。
【１４８６】
本発明はまた、外因性ＲＮＡを一過性に発現するＲＮＡ操作細胞、例えば、本明細書で記載される細胞、例えば、免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）の集団を作出する方法も提供する。方法は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ転写されたＲＮＡまたは合成ＲＮＡを、細胞へと導入するステップを含み、この場合、ＲＮＡは、本明細書で記載されるＣＡＲをコードする核酸を含む。
【１４８７】
別の態様では、本発明は、対象において抗腫瘍免疫をもたらす方法であって、対象へと、有効量の、ＣＡＲ分子を含む細胞、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲ分子を発現する細胞を投与するステップを含む方法に関する。一実施形態では、細胞は、自家Ｔ細胞または自家ＮＫ細胞である。一実施形態では、細胞は、同種異系Ｔ細胞または同種異系ＮＫ細胞である。一実施形態では、対象は、ヒトである。
【１４８８】
一態様では、本発明は、例えば、本明細書で記載される、ＣＡＲ分子をコードする核酸分子を含むベクターをトランスフェクトするかまたは形質導入した自家細胞の集団を含む。一実施形態では、ベクターは、レトロウイルスベクターである。一実施形態では、ベクターは、本明細書の別の箇所で記載される、自己不活化レンチウイルスベクターである。一実施形態では、ベクターを、細胞、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞へと送達する（例えば、トランスフェクトまたは電気穿孔することにより）が、この場合、ベクターは、本明細書で記載される、本発明のＣＡＲをコードする核酸分子であって、ｍＲＮＡ分子として転写される核酸分子を含み、ＲＮＡ分子から、本発明のＣＡＲが翻訳され、細胞表面上で

発現する。
【１４８９】
別の態様では、本発明は、ＣＡＲ発現細胞、例えば、ＣＡＲを発現する免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞）の集団を提供する。一部の実施形態では、ＣＡＲ発現細胞の集団は、異なるＣＡＲを発現する細胞の混合物を含む。例えば、一実施形態では、ＣＡＲを発現する免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞）の集団は、本明細書で記載される第１の腫瘍抗原に結合する、抗原結合性ドメインを有するＣＡＲを発現する、第１の細胞と、本明細書で記載される第２の腫瘍抗原に結合する、異なる抗原結合性ドメインを有するＣＡＲを発現する、第２の細胞とを含みうる。別の例として、ＣＡＲ発現細胞の集団は、本明細書で記載される腫瘍抗原に結合する抗原結合性ドメインを含むＣＡＲを発現する、第１の細胞と、本明細書で記載される腫瘍抗原以外の標的に対する抗原結合性ドメインを含むＣＡＲを発現する、第２の細胞とを含みうる。一実施形態では、ＣＡＲ発現細胞の集団は、例えば、細胞内一次シグナル伝達ドメインを含むＣＡＲを発現する、第１の細胞と、二次シグナル伝達ドメイン、例えば、共刺激性シグナル伝達ドメインを含むＣＡＲを発現する、第２の細胞とを含む。
【１４９０】
別の態様では、本発明は、集団内の、少なくとも１つの細胞が、本明細書で記載される腫瘍抗原に結合する抗原結合性ドメインを有するＣＡＲを発現し、第２の細胞が、別の薬剤、例えば、ＣＡＲ発現細胞の活性を増強する薬剤を発現する細胞集団を提供する。例えば、一実施形態では、薬剤は、阻害性分子を阻害する薬剤でありうる。阻害性分子の例は、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ（例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３、および／またはＣＥＡＣＡＭ－５）、ＬＡＧ－３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、およびＴＧＦベータを含む。一実施形態では、阻害性分子を阻害する薬剤は、例えば、本明細書で記載される分子、例えば、細胞、例えば、本明細書で記載される細胞内シグナル伝達ドメインへと、正のシグナルをもたらす第２のポリペプチドと関連する、第１のポリペプチド、例えば、阻害性分子を含む薬剤である。一実施形態では、薬剤は、例えば、ＰＤ－１、ＬＡＧ－３、ＣＴＬＡ－４、ＣＤ１６０、ＢＴＬＡ、ＬＡＩＲ１、ＴＩＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ（例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３、および／またはＣＥＡＣＡＭ－５）、２Ｂ４、ならびにＴＩＧＩＴなどの阻害性分子、またはこれらのうちのいずれかの断片の、第１のポリペプチドと、本明細書で記載される細胞内シグナル伝達ドメイン（例えば共刺激性ドメイン（例えば、本明細書で記載される、例えば、４１ＢＢ、ＣＤ２７、またはＣＤ２８）、および／または一次シグナル伝達ドメイン（例えば、本明細書で記載される、ＣＤ３ゼータシグナル伝達ドメイン）を含む）である、第２のポリペプチドとを含む。一実施形態では、薬剤は、ＰＤ－１またはその断片の、第１のポリペプチドと、本明細書で記載される細胞内シグナル伝達ドメイン（例えば、本明細書で記載される、ＣＤ２８、ＣＤ２７、ＯＸ４０、もしくは４－１ＢＢのシグナル伝達ドメイン、および／または本明細書で記載されるＣＤ３ゼータシグナル伝達ドメイン）の、第２のポリペプチドとを含む。
【１４９１】
一実施形態では、例えば、本明細書で記載される、本発明のＣＡＲ分子をコードする核酸分子は、ｍＲＮＡ分子として発現する。一実施形態では、本発明のＣＡＲを発現する遺伝子改変細胞、例えば、免疫エフェクター細胞（例えば、Ｔ細胞、ＮＫ細胞）は、所望のＣＡＲをコードするＲＮＡ分子を、細胞へとトランスフェクトまたは電気穿孔する（例えば、ベクター配列を伴わずに）ことにより作出することができる。一実施形態では、本発明のＣＡＲ分子は、組み込まれると、ｍＲＮＡ分子から翻訳され、組換え細胞の表面上で発現する。
【１４９２】
トランスフェクションにおける使用のためのｍＲＮＡを作出するための方法は、３’非翻訳配列および５’非翻訳配列（「ＵＴＲ」）（例えば、本明細書で記載される３’ＵＴＲおよび／または５’ＵＴＲ）、５’キャップ（例えば、本明細書で記載される５’キャ

ップ）および／または内部リボソーム侵入部位（ＩＲＥＳ）（例えば、本明細書で記載されるＩＲＥＳ）、発現させる核酸、およびポリＡテールを含有する構築物であって、典型的に、５０～２０００塩基の長さ（配列番号６６３８）の構築物を産生するように、特別にデザインされたプライマー鋳型のｉｎ　ｖｉｔｒｏ転写（ＩＶＴ）に続くポリＡ付加を伴う。このようにして産生されたＲＮＡは、異なる種類の細胞に、効率的にトランスフェクトすることができる。一実施形態では、鋳型は、ＣＡＲの配列を含む。ある実施形態では、ＲＮＡ　ＣＡＲベクターを、細胞、例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞へと、電気穿孔により形質導入する。

【１４９３】

ＸＩＩ．製造法

本開示は、細胞、例えば、Ｔ細胞、例えば、同種異系Ｔ細胞、例えば、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子で修飾されているか、または修飾されるＣＡＲ操作細胞を製造する方法を提示する。

【１４９４】

ＣＲＩＳＰＲ系の導入

本発明は、本明細書で記載される、１または複数のｇＲＮＡ分子を含むか、またはかつてこれらを含んだ細胞、例えば、免疫エフェクター細胞、例えば、同種異系細胞または自家細胞を含む。本明細書で記載されるＣＲＩＳＰＲ系を、本明細書で記載される方法のうちのいずれかにより、細胞へと導入することができる。細胞は、本明細書で記載されるＣＡＲを発現するように、さらに操作することができる。

【１４９５】

一態様では、本開示は、細胞を作製するための方法であって、

ａ）ｇＲＮＡ分子、または前記ｇＲＮＡ分子をコードする核酸であって、本明細書で記載される核酸を、前記細胞へと導入するステップと；

ｂ）本明細書で記載されるＣａｓ９分子、または前記Ｃａｓ９分子をコードする核酸を、前記細胞へと導入するステップと；

ｃ）ＣＡＲをコードする核酸を、前記細胞へと導入するステップと；

ｄ）細胞を拡大し、活性化させるステップと

を含む方法を提供する。

【１４９６】

複数の実施形態では、ａ）およびｂ）の導入は、ステップｃ）およびｄ）の前に行う。複数の実施形態では、ｃ）の導入を、ａ）およびｂ）の導入の前に行う。複数の実施形態では、ｃ）の導入、ならびにｄ）の拡大および活性化を、ａ）およびｂ）の導入の前に行う。複数の実施形態では、方法は、ｅ）ＣＡＲ発現細胞である細胞を選択するステップをさらに含む。複数の実施形態では、方法は、ｆ）ステップａ）のｇＲＮＡ分子によりターゲティングされる遺伝子を発現しないか、またはこの発現を低減した細胞を選択するステップをさらに含む。例えば、ｇＲＮＡ分子が、ＴＲＡＣ遺伝子（例えば、配列番号５８１６～配列番号５９６５、または配列番号５５２８～配列番号５６２３のうちのいずれか１つを含むターゲティングドメインを含む）内の標的配列に相補的なターゲティングドメインを含む場合、ａ）およびｂ）の導入の後で、ＴＣＲの発現（例えば、例えば、抗ＣＤ３抗体により検出可能である）を欠く細胞を、本明細書で記載される製造法におけるさらなる適用、または本明細書で記載される治療法におけるさらなる適用のために選別することができる。このような選別は、細胞選別または機械的分離（例えば、磁気ビーズに結合させた抗ＣＤ３抗体による分離であって、ＣＤ３／ＴＣＲをやはり発現する細胞を除去する分離）など、当技術分野で公知の方法により行うことができる。

【１４９７】

細胞の拡大および活性化

一般に、例えば、それぞれが参照によりその全体において本明細書に組み込まれる、米国特許第６，３５２，６９４号明細書；同第６，５３４，０５５号明細書；同第６，９０５，６８０号明細書；同第６，６９２，９６４号明細書；同第５，８５８，３５８号明細

書；同第６，８８７，４６６号明細書；同第６，９０５，６８１号明細書；同第７，１４４，５７５号明細書；同第７，０６７，３１８号明細書；同第７，１７２，８６９号明細書；同第７，２３２，５６６号明細書；同第７，１７５，８４３号明細書；同第５，８８３，２２３号明細書；同第６，９０５，８７４号明細書；同第６，７９７，５１４号明細書；同第６，８６７，０４１号明細書；および米国特許出願公開第２００６０１２１００５号明細書において記載されている方法を使用して、Ｔ細胞などの免疫エフェクター細胞を活性化させ、拡大することができる。

【１４９８】

一般に、免疫エフェクター細胞、例えば、Ｔ調節性細胞枯渇細胞の集団は、ＣＤ３／ＴＣＲ複合体と関連するシグナルを刺激する薬剤、およびＴ細胞の表面上の共刺激性分子を刺激するリガンドをそれへと接合させた表面と接触させることにより、拡大することができる。特に、Ｔ細胞集団は、表面上に固定化させた、抗ＣＤ３抗体もしくはその抗原結合性断片、または抗ＣＤ２抗体との接触、あるいはカルシウムイオノフォアと共に、プロテインキナーゼＣ活性化因子（例えば、ブリオスタチン）との接触によるなど、本明細書で記載される通りに刺激することができる。Ｔ細胞表面のアクセサリー分子の共刺激のためには、アクセサリー分子に結合するリガンドを使用する。例えば、Ｔ細胞の集団を、Ｔ細胞を増殖させる刺激に適切な条件下で、抗ＣＤ３抗体および抗ＣＤ２８抗体と接触させることができる。ＣＤ４＋　Ｔ細胞またはＣＤ８＋　Ｔ細胞の増殖を刺激するためには、抗ＣＤ３抗体および抗ＣＤ２８抗体を使用することができる。抗ＣＤ２８抗体の例は、９．３、Ｂ－Ｔ３、ＸＲ－ＣＤ２８（Ｄｉａｃｌｏｎｅ、Ｂｅｓａｎｃｏｎ、Ｆｒａｎｃｅ）を含み、当技術分野で一般に公知の他の方法と同様に使用することができる（Berg et al., Transplant Proc. 30(8):3975-3977, 1998; Haanen et al., J. Exp. Med. 190(9):1319 1328, 1999; Garland et al., J. Immunol Meth. 227(1-2):53-63, 1999）。

【１４９９】

細胞の、ＴＣＲの構成要素の発現レベルまたはレベルを、低減するか、または非存在とした、複数の実施形態では、活性化は、ＣＤ３との相互作用以外の手段を介して達成することができる。ＣＡＲをさらに発現する細胞では、活性化は、前記細胞を、ＣＡＲの抗原結合性ドメイン、またはＣＡＲに結合することが可能なその断片が結合する抗原と接触させることにより達成することができる。このような抗原またはその断片は、例えば、抗体足場上、細胞（例えば、抗原提示細胞、例えば、前記抗原を天然で発現する細胞、またはその細胞表面上で、前記抗原を発現するように人工的に操作された細胞）上、またはビーズもしくは膜などの固体支持体上に存在しうる。

【１５００】

ある特定の態様では、Ｔ細胞に対する一次刺激シグナルおよび共刺激シグナルを、異なるプロトコールによりもたらすこともできる。例えば、各シグナルをもたらす薬剤を、溶液中とすることもでき、表面にカップリングさせることもできる。表面にカップリングさせる場合、薬剤は、同じ表面に（すなわち、「シス」形態で）カップリングさせることもでき、別個の表面に（すなわち、「トランス」形態で）カップリングさせることもできる。代替的に、１つの薬剤を、表面にカップリングさせ、他の薬剤を、溶液中の薬剤とすることもできる。一態様では、共刺激シグナルをもたらす薬剤を、細胞表面に結合させ、一次活性化シグナルをもたらす薬剤を、溶液中とするか、または表面にカップリングさせる。ある特定の態様では、いずれの薬剤も、溶液中とすることができる。一態様では、薬剤は、可溶性形態であることが可能であり、次いで、Ｆｃ受容体もしくは抗体、または薬剤に結合する他の結合剤を発現する細胞などの表面へと架橋することができる。この点で、本発明の、Ｔ細胞の活性化および拡大における使用に想定される人工抗原提示細胞（ａＡＰＣ）については、例えば、米国特許出願公開第２００４０１０１５１９号明細書および同第２００６００３４８１０号明細書を参照されたい。

【１５０１】

一態様では、２つの薬剤を、同じビーズ上、すなわち、「シス」、または個別のビーズ上、すなわち、「トランス」である、ビーズ上に固定化させる。例を目的として、一次活

性化シグナルをもたらす薬剤は、抗ＣＤ３抗体またはその抗原結合性断片であり、共刺激シグナルをもたらす薬剤は、抗ＣＤ２８抗体またはその抗原結合性断片であり；両方の薬剤を、等分子量で、同じビーズ上に共固定化させる。一態様では、ＣＤ４＋　Ｔ細胞の拡大およびＴ細胞の成長のために、ビーズに結合させる各抗体の比１：１を使用する。本発明のある特定の態様では、ビーズに結合させる抗ＣＤ３抗体：抗ＣＤ２８抗体の比を、１：１の比を使用して観察される拡大と比較した、Ｔ細胞拡大の増大が観察されるように使用する。特定の一態様では、１：１の比を使用して観察される拡大と比較して、約１～約３倍の増大が観察される。一態様では、ビーズに結合させるＣＤ３抗体：ＣＤ２８抗体の比は、１００：１～１：１００、およびこの間の全ての整数値の範囲である。一態様では、抗ＣＤ３抗体より多くの抗ＣＤ２８抗体を、粒子に結合させる、すなわち、ＣＤ３：ＣＤ２８の比を１未満とする。ある特定の態様では、ビーズに結合させる抗ＣＤ２８抗体：抗ＣＤ３抗体の比は、２：１を超える。特定の一態様では、ビーズに結合させるＣＤ３抗体：ＣＤ２８抗体の比として１：１００を使用する。一態様では、ビーズに結合させるＣＤ３抗体：ＣＤ２８抗体の比として１：７５を使用する。さらなる態様では、ビーズに結合させるＣＤ３抗体：ＣＤ２８抗体の比として１：５０を使用する。一態様では、ビーズに結合させるＣＤ３抗体：ＣＤ２８抗体の比として１：３０を使用する。好ましい一態様では、ビーズに結合させるＣＤ３抗体：ＣＤ２８抗体の比として１：１０を使用する。一態様では、ビーズに結合させるＣＤ３抗体：ＣＤ２８抗体の比として１：３を使用する。さらなる１つの態様では、ビーズに結合させるＣＤ３抗体：ＣＤ２８抗体の比として３：１を使用する。

【１５０２】

１：５００～５００：１、およびこれらの間の任意の整数値である粒子対細胞比を使用して、Ｔ細胞または他の標的細胞を刺激することができる。当業者がたやすく察知しうる通り、粒子対細胞比は、標的細胞と比べた粒子サイズに依存しうる。例えば、小型サイズのビーズは、少数の細胞に結合しうるのみであるが、大型のビーズは、多数の細胞に結合しうるであろう。ある特定の態様では、細胞対粒子比は、１：１００～１００：１、およびこれらの間の任意の整数値の範囲であり、さらに複数の態様では、比は、１：９～９：１、およびこれらの間の任意の整数値を含み、これらもまた、Ｔ細胞を刺激するのに使用することができる。抗ＣＤ３および抗ＣＤ２８とカップリングさせた粒子の、Ｔ細胞に対する比であって、Ｔ細胞の刺激を結果としてもたらす比は、上記で言及した通り、変動しうるが、ある特定の好ましい値は、１：１００、１：５０、１：４０、１：３０、１：２０、１：１０、１：９、１：８、１：７、１：６、１：５、１：４、１：３、１：２、１：１、２：１、３：１、４：１、５：１、６：１、７：１、８：１、９：１、１０：１、および１５：１を含み、１つの好ましい比は、少なくとも１：１の粒子対Ｔ細胞比である。一態様では、１：１またはこれ未満の粒子対細胞比を使用する。特定の一態様では、好ましい粒子：細胞比は、１：５である。さらなる複数の態様では、粒子対細胞比は、刺激日に応じて変動しうる。例えば、一態様では、粒子対細胞比は、１日目には、１：１～１０：１であり、その後、さらなる粒子を、細胞へと、毎日または隔日で、最大１０日間にわたり、最終比を、１：１～１：１０（添加日における細胞カウントに基づく）として添加する。特定の一態様では、粒子対細胞比は、刺激の１日目には、１：１であり、刺激の３および５日目には、１：５へと調整される。一態様では、粒子は、毎日ベースまたは隔日ベースで、刺激の１日目における１：１、および３および５日目における１：５の最終比まで添加する。一態様では、粒子対細胞比は、刺激の１日目には、２：１であり、刺激の３および５日目には、１：１０へと調整される。一態様では、粒子は、毎日ベースまたは隔日ベースで、１日目における刺激の１：１、および３および５日目における１：１０の最終比まで添加する。当業者は、他の様々な比も、本発明における使用に適しうることを察知するであろう。特に、比は、粒子サイズならびに細胞サイズおよび細胞型に応じて変動するであろう。一態様では、使用のための最も典型的な比は、１日目において、１：１、２：１、および３：１の近傍である。

【１５０３】

さらなる複数の態様では、Ｔ細胞などの細胞を、薬剤コーティングビーズと組み合わせ、その後、ビーズと細胞とを分離し、次いで、細胞を培養する。代替的な態様では、培養の前に、薬剤コーティングビーズと細胞とを、分離せず、併せて培養する。さらなる態様では、ビーズおよび細胞を、磁力などの力を適用することによりまず濃縮する結果として、細胞表面マーカーへのライゲーションの増大をもたらし、これにより、細胞刺激を誘導する。

【１５０４】

例を目的として、抗ＣＤ３および抗ＣＤ２８を接合させた常磁性ビーズ（３×２８ビーズ）を、Ｔ細胞に接触させることにより、細胞表面タンパク質をライゲーションすることができる。一態様では、細胞（例えば、Ｔ細胞10^4～10^9個）と、ビーズ（例えば、比を１：１とする、ＤＹＮＡＢＥＡＤＳ（登録商標）Ｍ－４５０　ＣＤ３／ＣＤ２８　Ｔ常磁性ビーズ）とを、緩衝液中、例えば、ＰＢＳ（カルシウムおよびマグネシウムなどの二価カチオンを伴わない）中で組み合わせる。ここでもまた、当業者は、任意の細胞濃度を使用しうることを、たやすく察知しうる。例えば、標的細胞は、試料中で極めて希少であり、試料のうちの０．０１％を含むに過ぎない場合もあり、試料の全体（すなわち、１００％）が、目的の標的細胞を含む場合もある。したがって、任意の細胞数が、本発明の文脈内にある。ある特定の態様では、細胞と粒子との最大の接触を確保するように、粒子と細胞とを併せて混合する容量を、著明に減少させる（すなわち、細胞の濃度を増大させる）ことが望ましい場合がある。例えば、一態様では、約１ｍｌ当たりの細胞１００億個、１ｍｌ当たり９０億個、１ｍｌ当たり８０億個、１ｍｌ当たり７０億個、１ｍｌ当たり６０億個、１ｍｌ当たり５０億個、または１ｍｌ当たりの細胞２０億個の濃度を使用する。一態様では、１ｍｌ当たり１億個を超える細胞を使用する。さらなる態様では、１ｍｌ当たりの細胞１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、または５０００万個の細胞の濃度を使用する。さらなる１つの態様では、１ｍｌ当たりの細胞７５００万、８０００万、８５００万、９０００万、９５００万、または１億個の細胞の濃度を使用する。さらなる複数の態様では、１ｍｌ当たりの細胞１億２５００万または１億５０００万個の濃度を使用することができる。高濃度の使用は、細胞収量の増大、細胞の活性化、および細胞の拡大を結果としてもたらしうる。さらに、高細胞濃度の使用は、ＣＤ２８陰性Ｔ細胞など、目的の標的抗原の発現が弱い場合がある細胞のより効率的な捕捉を可能とする。ある特定の態様では、このような細胞集団は、治療的価値を有する可能性があり、得ることが望ましいであろう。例えば、高濃度の細胞の使用は、正常ではＣＤ２８の発現が弱いＣＤ８＋Ｔ細胞の、より効率的な選択を可能とする。

【１５０５】

一実施形態では、本発明の細胞、例えば、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子を含むか、または、任意の時点においてこれを含んだか、またはこれを含むことになる細胞、例えば、ＣＡＲ、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲをコードする核酸を形質導入された前記細胞を、例えば、本明細書で記載される方法により拡大する。一実施形態では、細胞を、培養物中で、数時間（例えば、約２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、１８、２１時間）～約１４日間（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、または１４日間）の期間にわたり拡大する。一実施形態では、細胞を、４～９日間の期間にわたり拡大する。一実施形態では、細胞を、８日間またはこれ未満、例えば、７、６、または５日間の期間にわたり拡大する。一実施形態では、細胞は、培養物中で、５日間にわたり拡大され、結果として得られる細胞は、同じ培養条件下の培養物中で９日間にわたり拡大された同じ細胞より強力である。効力は、例えば、多様なＴ細胞機能、例えば、増殖、標的細胞の殺滅、サイトカインの産生、活性化、遊走、またはこれらの組合せにより規定することができる。一実施形態では、細胞は、５日間にわたり拡大され、抗原刺激時において、同じ培養条件下の培養物中で９日間にわたり拡大された同じ細胞と比較して、少なくとも１、２、３、または４倍の、細胞倍加の増大を示す。一実施形態では、細胞は、培養物中で、５日間にわたり拡大され、結果として得られる細胞は、同じ培養条件下の培養物中で９日間にわたり拡大された同じ細胞と比較して高い炎症促進性

サイトカインの産生、例えば、高レベルのＩＦＮ－γおよび／またはＧＭ－ＣＳＦを呈示する。一実施形態では、５日間にわたり拡大された細胞は、同じ培養条件下の培養物中で９日間にわたり拡大された同じ細胞と比較して、１ｍｌ当たりのｐｇ単位で、少なくとも１、２、３、４、５、１０倍、またはこれを超える、炎症促進性サイトカインの産生の増大、例えば、ＩＦＮ－γおよび／またはＧＭ－ＣＳＦのレベルの上昇を示す。

【１５０６】

Ｔ細胞の培養時間が、６０日間またはこれを超えうるように、数サイクルにわたる刺激もまた、所望されうる。Ｔ細胞の培養に適切な条件は、増殖および生存に必要な因子であって、血清（例えば、ウシ胎仔血清またはヒト血清）、インターロイキン２（ＩＬ－２）、インスリン、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－４、ＩＬ－７、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２、ＩＬ－１５、ＴＧＦβ、およびＴＮＦ－α、または当業者に公知の、細胞を成長させるための他の任意の添加剤を含む因子を含有しうる、適切な培地（例えば、最少必須培地またはＲＰＭＩ培地１６４０またはＸ－ｖｉｖｏ１５（Ｌｏｎｚａ））を含む。細胞を成長させるための他の添加剤は、界面活性剤、プラズマネート、およびＮ－アセチルシステインおよび２－メルカプトエタノールなどの還元剤を含むがこれらに限定されない。培地は、アミノ酸、ピルビン酸ナトリウム、およびビタミンを添加し、血清非含有であるか、あるいはＴ細胞の成長および拡大に十分な適量の血清（または血漿）または規定されたホルモンのセット、および／もしくは規定量のサイトカインを補充した、ＲＰＭＩ　１６４０、ＡＩＭ－Ｖ、ＤＭＥＭ、ＭＥＭ、α－ＭＥＭ、Ｆ－１２、Ｘ－Ｖｉｖｏ１５、およびＸ－Ｖｉｖｏ２０、Ｏｐｔｉｍｉｚｅｒを含みうる。抗生剤、例えば、ペニシリンおよびストレプトマイシンは、実験培養物中だけに組み入れ、対象へと注入される細胞培養物中には組み入れない。標的細胞は、成長を支援するのに必要な条件、例えば、適切な温度（例えば、３７℃）および雰囲気（例えば、５％のCO_2を加えた空気）下で維持する。

【１５０７】

一実施形態では、細胞を、１または複数のインターロイキンを含む適切な培地（例えば、本明細書で記載される培地）であって、例えば、フローサイトメトリーなど、本明細書で記載される方法により測定される通り、１４日間の拡大期間にわたり、細胞の、少なくとも２００倍（例えば、２００倍、２５０倍、３００倍、３５０倍）の増大を結果としてもたらす培地中で拡大する。一実施形態では、細胞を、ＩＬ－１５および／またはＩＬ－７（例えば、ＩＬ－１５およびＩＬ－７）の存在下で拡大する。

【１５０８】

複数の実施形態では、本明細書で記載される方法であって、本発明の細胞、例えば、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子を含むか、または、任意の時点においてこれを含んだか、またはこれを含むことになる細胞、例えば、ＣＡＲを発現する前記細胞のための製造法は、例えば、抗ＣＤ２５抗体もしくはその断片、またはＣＤ２５結合性リガンドであるＩＬ－２を使用して、Ｔ調節性細胞、例えば、ＣＤ２５＋　Ｔ細胞を、細胞集団から除去するステップを含む。本明細書では、Ｔ調節性細胞、例えば、ＣＤ２５＋　Ｔ細胞を、細胞集団から除去する方法が記載される。複数の実施形態では、方法、例えば、製造法は、細胞集団（例えば、ＣＤ２５＋　Ｔ細胞などのＴ調節性細胞を枯渇させた細胞集団；または抗ＣＤ２５抗体、その断片、もしくはＣＤ２５結合性リガンドに既に接触した細胞集団）を、ＩＬ－１５および／またはＩＬ－７と接触させるステップをさらに含む。例えば、細胞集団（例えば、抗ＣＤ２５抗体、その断片、またはＣＤ２５結合性リガンドに既に接触した細胞集団）を、ＩＬ－１５および／またはＩＬ－７の存在下で拡大する。

【１５０９】

一部の実施形態では、例えば、ｅｘ　ｖｉｖｏにおける、ＣＡＲ発現細胞の製造時に、本発明の細胞、例えば、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子を含むか、または、任意の時点においてこれを含んだか、またはこれを含むことになる細胞、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲを発現する前記細胞を、インターロイキン１５（ＩＬ－１５）ポリペプチド、インターロイキン１５受容体アルファ（ＩＬ－１５Ｒａ）ポリペプチド、またはＩＬ－１５ポリペプチドおよびＩＬ－１５Ｒａポリペプチドの両方の組合せ、例えば、ｈｅｔＩ

Ｌ－１５を含む組成物と接触させる。複数の実施形態では、例えば、ｅｘ　ｖｉｖｏにおける、細胞の製造時に、本明細書で記載される細胞を、ＩＬ－１５ポリペプチドを含む組成物と接触させる。複数の実施形態では、例えば、ｅｘ　ｖｉｖｏにおける、ＣＡＲ発現細胞の製造時に、本明細書で記載される細胞を、ＩＬ－１５ポリペプチドおよびＩＬ－１５Ｒａポリペプチドの両方の組合せを含む組成物と接触させる。複数の実施形態では、例えば、ｅｘ　ｖｉｖｏにおける、ＣＡＲ発現細胞の製造時に、本明細書で記載される細胞を、ｈｅｔＩＬ－１５を含む組成物と接触させる。

【１５１０】

一実施形態では、ｅｘ　ｖｉｖｏにおける拡大時に、本発明の細胞、例えば、本明細書で記載されるｇＲＮＡ分子を含むか、または、任意の時点においてこれを含んだか、またはこれを含むことになる細胞、例えば、本明細書で記載されるＣＡＲを発現する前記細胞を、ｈｅｔＩＬ－１５を含む組成物と接触させる。ある実施形態では、ｅｘ　ｖｉｖｏにおける拡大時に、本明細書で記載される細胞を、ＩＬ－１５ポリペプチドを含む組成物と接触させる。ある実施形態では、ｅｘ　ｖｉｖｏにおける拡大時に、本明細書で記載されるＣＡＲ発現細胞を、ＩＬ－１５ポリペプチドおよびＩＬ－１５Ｒａポリペプチドの両方を含む組成物と接触させる。一実施形態では、接触させることは、リンパ球亜集団、例えば、ＣＤ８＋Ｔ細胞の生存および増殖を結果としてもたらす。

【１５１１】

回数を変動させる刺激へと曝露されたＴ細胞は、異なる特徴を呈示しうる。例えば、典型的な血液生成物またはアフェレーシスにかけられた末梢血単核細胞生成物は、細胞傷害性またはサプレッサーＴ細胞集団（ＴＣ、ＣＤ８＋）より多くの、ヘルパーＴ細胞集団（ＴＨ、ＣＤ４＋）を有する。ＣＤ３受容体およびＣＤ２８受容体を刺激することによる、ｅｘ　ｖｉｖｏにおけるＴ細胞の拡大は、約８～９日目以前には、主にＴＨ細胞からなるＴ細胞集団をもたらすが、約８～９日目以後には、Ｔ細胞集団は、ますます多くのＴＣ細胞集団を含む。したがって、処置の目的に応じて、対象に、主にＴＨ細胞を含むＴ細胞集団を注入することも有利でありうる。同様に、ＴＣ細胞の抗原特異的サブセットを単離した場合は、このサブセットを、より高度に拡大することも有益でありうる。

【１５１２】

さらに、ＣＤ４マーカーおよびＣＤ８マーカーに加えて、他の表現型マーカーも、細胞拡大工程の過程において、著明ではあるが、大部分は、再現可能な形で変動する。したがって、このような再現可能性は、活性化Ｔ細胞産物を、具体的な目的に向けてテーラーメイド化する能力を可能とする。

【１５１３】

本明細書で記載されるＣＡＲを発現するように操作された、本発明の細胞を構築したら、多様なアッセイを使用して、抗原による刺激後にＴ細胞を拡大する能力、再刺激の非存在下で、Ｔ細胞の拡大を維持する能力、ならびに適切なｉｎ　ｖｉｔｒｏモデルおよび動物モデルにおける抗がん活性などであるがこれらに限定されない、分子の活性について査定することができる。本発明のＣＡＲの効果を査定するアッセイについては、下記でさらに詳細に記載する。

【１５１４】

初代Ｔ細胞内のＣＡＲ発現についてのウェスタンブロット解析を使用して、単量体および二量体の存在を検出することができる。例えば、Milone et al., Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)を参照されたい。ごく簡単に略述すると、ＣＡＲを発現するＴ細胞（ＣＤ４$^{+}$およびＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の１：１混合物）を、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで、１０日間を超えて拡大するのに続いて、溶解させ、還元条件下で、ＳＤＳ－ＰＡＧＥにかけた。全長ＴＣＲ－ζ細胞質ドメインと、内因性ＴＣＲ－ζ鎖とを含有するＣＡＲを、ＴＣＲ－ζ鎖に対する抗体を使用するウェスタンブロット法により検出する。同じＴ細胞のサブセットを、非還元条件下のＳＤＳ－ＰＡＧＥ解析のために使用して、共有結合による二量体の形成についての査定を可能とした。

【１５１５】

抗原刺激後のｉｎ　ｖｉｔｒｏにおける、ＣＡＲ＋Ｔ細胞の拡大は、フローサイトメトリーにより測定することができる。例えば、ＣＤ４＋Ｔ細胞と、ＣＤ８＋Ｔ細胞との混合物を、αＣＤ３／αＣＤ２８　ａＡＰＣで刺激するのに続き、プロモーターの制御下でＧＦＰを発現するレンチウイルスベクターを形質導入して、解析する。例示的なプロモーターは、ＣＭＶ　ＩＥ遺伝子プロモーター、ＥＦ－１αプロモーター、ユビキチンＣプロモーター、またはホスホグリセロキナーゼ（ＰＧＫ）プロモーターを含む。ＧＦＰ蛍光は、ＣＤ４＋および／またはＣＤ８＋Ｔ細胞サブセット内における培養の６日目に、フローサイトメトリーによりにより査定する。例えば、Milone et al., Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)を参照されたい。代替的に、ＣＤ４＋Ｔ細胞と、ＣＤ８＋Ｔ細胞との混合物を、０日目に、αＣＤ３／αＣＤ２８でコーティングされた磁気ビーズで刺激し、１日目に、２Ａリボソームスキッピング配列を使用して、ｅＧＦＰと共に、ＣＡＲを発現する、バイシストロニックのレンチウイルスベクターを使用して、ＣＡＲを形質導入する。洗浄後において、培養物を、抗ＣＤ３抗体および抗ＣＤ２８抗体（Ｋ５６２－ＢＢＬ－３／２８）の存在下において、本明細書で記載されるがん関連抗原＋Ｋ５６２細胞（本明細書で記載されるがん関連抗原を発現するＫ５６２）、野生型Ｋ５６２細胞（Ｋ５６２野生型）、またはｈＣＤ３２および４－１ＢＢＬを発現するＫ５６２細胞で再刺激する。外因性ＩＬ－２を、隔日、１００ＩＵ／ｍｌで、培養物へと添加する。ＧＦＰ＋Ｔ細胞は、ビーズベースのカウンティングを使用して、フローサイトメトリーにより数え上げる。例えば、Milone et al., Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)を参照されたい。

【１５１６】

また、再刺激の非存在下における、持続的なＣＡＲ＋Ｔ細胞の拡大についても、測定することができる。例えば、Milone et al., Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)を参照されたい。略述すると、０日目の、αＣＤ３／αＣＤ２８でコーティングされた磁気ビーズによる刺激、および１日目の、示されたＣＡＲの形質導入後である、培養の８日目において、Ｃｏｕｌｔｅｒ　Ｍｕｌｔｉｓｉｚｅｒ　ＩＩＩ　ｐａｒｔｉｃｌｅ　ｃｏｕｎｔｅｒ、Ｎｅｘｃｅｌｏｍ　Ｃｅｌｌｏｍｅｔｅｒ　Ｖｉｓｉｏｎ、またはＭｉｌｌｉｐｏｒｅ　Ｓｃｅｐｔｅｒを使用して、平均Ｔ細胞容量（ｆｌ）を測定する。

【１５１７】

ＣＡＲＴ活性を測定するのに、動物モデルもまた使用することができる。例えば、免疫欠損マウスにおいて、本明細書で記載されるがん関連抗原に特異的なヒトＣＡＲ＋Ｔ細胞を使用して、原発性ヒトｐｒｅ－Ｂ　ＡＬＬを処置する、異種移植片モデルを使用することができる。例えば、Milone et al., Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)を参照されたい。ごく簡単に略述すると、ＡＬＬを確立した後で、マウスを、処置群へと無作為化する。異なる数の、がん関連抗原特異的ＣＡＲで操作されたＴ細胞を、１：１の比で、Ｂ－ＡＬＬを保有するＮＯＤ－ＳＣＩＤ－γ－／－マウスへと共注射する。マウスに由来する脾臓ＤＮＡ内の、がん関連抗原特異的ＣＡＲベクターのコピー数を、Ｔ細胞注射後の、多様な時点において査定する。動物を、毎週の間隔で、白血病について評価する。末梢血の、本明細書で記載されるがん関連抗原＋Ｂ－ＡＬＬ芽球カウントを、本明細書で記載されるがん関連抗原ζＣＡＲ＋Ｔ細胞またはモック形質導入Ｔ細胞を注射されたマウスにおいて測定する。ログランク検定を使用して、群ごとの生存曲線を比較する。加えて、ＮＯＤ－ＳＣＩＤ－γ－／－マウスにおけるＴ細胞注射の４週間後における、絶対末梢血ＣＤ４＋Ｔ細胞およびＣＤ８＋Ｔ細胞のカウントについてもまた解析することができる。マウスに白血病性細胞を注射し、３週間後、ｅＧＦＰへと連結されたＣＡＲをコードするバイシストロニックのレンチウイルスベクターにより、ＣＡＲを発現するように操作されたＴ細胞を注射した。注射の前に、Ｔ細胞を、モック形質導入細胞と混合することにより、インプットＧＦＰ＋Ｔ細胞の４５～５０％へと標準化し、フローサイトメトリーにより確認する。動物を、１週間の間隔で、白血病について評価する。ログランク検定を使用して、ＣＡＲ＋Ｔ細胞群についての生存曲線を比較する。

【１５１８】

用量依存性のＣＡＲ処置応答について査定することができる。例えば、Milone et al.,

Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)を参照されたい。例えば、２１日目に、ＣＡＲ Ｔ細胞を注射されたマウス、同等数のモック形質導入Ｔ細胞を注射されたマウス、またはＴ細胞を注射されなかったマウスにおいて、白血病を確立した３５～７０日後に、末梢血を得る。末梢血の、本明細書で記載されるがん関連抗原＋ＡＬＬ芽球カウントを決定するために、各群に由来するマウスからランダムに採血し、次いで、３５および４９日目に死なせた。残りの動物は、５７および７０日目に査定した。

【１５１９】

細胞増殖およびサイトカイン産生の評価については、例えば、Milone et al., Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)において、既に記載されている。略述すると、マイクロ滴定プレート内で、洗浄されたＴ細胞を、本明細書で記載されるがん関連抗原を発現するＫ５６２細胞（Ｋ１９）またはＣＤ３２およびＣＤ１３７を発現するＫ５６２細胞（ＫＴ３２－ＢＢＬ）と、最終Ｔ細胞：Ｋ５６２比を２：１として混合することにより、ＣＡＲ媒介型増殖についての評価を実施する。Ｋ５６２細胞は、使用の前に、ガンマ放射線で照射した。これらのシグナルは、ｅｘ ｖｉｖｏにおいて、ＣＤ８＋Ｔ細胞の拡大を、長期にわたり支援するので、抗ＣＤ３（クローンＯＫＴ３）および抗ＣＤ２８（クローン９．３）モノクローナル抗体を、ＫＴ３２－ＢＢＬ細胞を伴う培養物へと添加して、Ｔ細胞増殖の刺激についての陽性対照として用いる。製造元により記載される通りに、ＣｏｕｎｔＢｒｉｇｈｔ（商標）ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｔ ｂｅａｄｓ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、Ｃａｒｌｓｂａｄ、ＣＡ）およびフローサイトメトリーを使用して、培養物中のＴ細胞を数え上げる。ｅＧＦＰ－２Ａと連結された、ＣＡＲを発現するレンチウイルスベクターで操作されたＴ細胞を使用して、ＣＡＲ＋Ｔ細胞を、ＧＦＰの発現により同定する。ＧＦＰを発現しないＣＡＲ＋Ｔ細胞については、ＣＡＲ＋Ｔ細胞を、ビオチニル化された、組換えの、本明細書で記載されるがん関連抗原タンパク質、および二次アビジン－ＰＥコンジュゲートにより検出する。また、Ｔ細胞上のＣＤ４＋およびＣＤ８＋の発現も、特異的モノクローナル抗体（ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）により、同時に検出する。サイトカインの測定は、製造元の指示書に従い、ヒトＴＨ１／ＴＨ２サイトカインサイトメトリービーズアレイキット（ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ、ＣＡ）を使用して、再刺激の２４時間後において回収された上清について実施した。蛍光は、ＦＡＣＳｃａｌｉｂｕｒフローサイトメーターを使用して評価し、データは、製造元の指示書に従い解析する。

【１５２０】

細胞傷害作用は、標準的な５１Ｃｒ放出アッセイにより評価することができる。例えば、Milone et al., Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)を参照されたい。略述すると、標的細胞（Ｋ５６２系および原発性ｐｒｏ－Ｂ－ＡＬＬ細胞）に、５１Ｃｒ（ＮａＣｒＯ４としての、Ｎｅｗ Ｅｎｇｌａｎｄ Ｎｕｃｌｅａｒ、Ｂｏｓｔｏｎ、ＭＡ）を、３７℃で、頻繁に攪拌しながら、２時間にわたりロードし、完全ＲＰＭＩ中で、２回にわたり洗浄し、マイクロ滴定プレートへと播種した。エフェクターＴ細胞を、標的細胞と、ウェル内で、完全ＲＰＭＩ中、多様なエフェクター細胞：標的細胞（Ｅ：Ｔ）比で混合する。また、培地だけ（自発放出；ＳＲ）または１％のｔｒｉｔｏｎ－Ｘ １００洗浄剤溶液（全放出：ＴＲ）を含有する、さらなるウェルも調製する。３７℃で４時間にわたるインキュベーションの後、上清を、各ウェルから採取する。次いで、ガンマ粒子カウンター（Ｐａｃｋａｒｄ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔ Ｃｏ.、Ｗａｌｔｈａｍ、ＭＡ）を使用して、放出された５１Ｃｒを測定する。各条件を、少なくとも三連で実施し、式：溶解％＝（ＥＲ－ＳＲ）／（ＴＲ－ＳＲ）［式中、ＥＲは、各実験条件で放出される平均５１Ｃｒを表す］を使用して、溶解百分率を計算する。

【１５２１】

イメージング技術を使用して、腫瘍保有動物モデルにおける、ＣＡＲの特異的トラフィッキングおよび増殖について査定することができる。このようなアッセイについては、例えば、Barrett et al., Human Gene Therapy 22:1575-1586 (2011)において記載されている。略述すると、ＮＯＤ／ＳＣＩＤ／γｃ$^{-/-}$（ＮＳＧ）マウスに、Ｎａｌｍ－６細胞

をＩＶ注射し、７日後、ＣＡＲ構築物を電気穿孔した４時間後に、Ｔ細胞をＩＶ注射する。Ｔ細胞に、レンチウイルス構築物を安定的にトランスフェクトして、ホタルルシフェラーゼを発現させ、マウスを、生物発光についてイメージングする。代替的に、Ｎａｌｍ－６異種移植片モデルにおける、単回のＣＡＲ$^{+}$Ｔ細胞の注射の治療有効性および特異性は、以下の通りに測定することもできる。ＮＳＧマウスに、ホタルルシフェラーゼを安定的に発現するように形質導入されたＮａｌｍ－６を注射し、７日後に、本発明のＣＡＲを電気穿孔されたＴ細胞の、単回の尾静脈注射が続く。注射後の多様な時点において、動物をイメージングする。例えば、５日目（処置の２日前）および８日目（ＣＡＲ$^{+}$ＰＢＬの２４時間後）の代表的マウスにおいて、ホタルルシフェラーゼ陽性白血病についての光子密度ヒートマップを作成することができる。

【１５２２】

本明細書の実施例節に記載されるアッセイのほか、当技術分野で公知のアッセイも含む、他のアッセイもまた、本明細書で記載される細胞およびＣＡＲを発現する細胞について査定するのに使用することができる。

【１５２３】

送達のタイミング

ある実施形態では、Ｃａｓ系の構成要素、例えば、本明細書で記載される、Ｃａｓ９分子の構成要素および／またはｇＲＮＡ分子の構成要素以外の、１または複数の核酸分子（例えば、ＤＮＡ分子）を送達する。ある実施形態では、核酸分子を、Ｃａｓ系の構成要素のうちの１または複数を送達するのと同時に送達する。ある実施形態では、核酸分子を、Ｃａｓ系の構成要素のうちの１または複数を送達する前に、または送達した後で（例えば、約３０分、１時間、２時間、３時間、６時間、９時間、１２時間、１日、２日間、３日間、１週間、２週間、または４週間以内に）送達する。ある実施形態では、核酸分子を、Ｃａｓ系の構成要素、例えば、Ｃａｓ９分子の構成要素および／またはｇＲＮＡ分子の構成要素のうちの１または複数を送達する手段と異なる手段により送達する。核酸分子を、本明細書で記載される送達法のうちのいずれかにより送達することができる。例えば、核酸分子は、ウイルスベクター、例えば、組込み欠損レンチウイルスにより送達することができ、Ｃａｓ９分子の構成要素および／またはｇＲＮＡ分子の構成要素を、例えば、核酸（例えば、ＤＮＡ）により引き起こされる毒性を低減しうるように、電気穿孔により送達することができる。ある実施形態では、核酸分子は、治療用タンパク質、例えば、本明細書で記載されるタンパク質をコードする。ある実施形態では、核酸分子は、ＲＮＡ分子、例えば、本明細書で記載されるＲＮＡ分子をコードする。

【１５２４】

構成要素の、バイモーダル送達または示差的送達

Ｃａｓ系の構成要素、例えば、Ｃａｓ９分子の構成要素、およびｇＲＮＡ分子の構成要素の個別の送達であり、より特定すると、示差的方式による構成要素の送達は、例えば、組織特異性および安全性を改善することにより、効能を増強しうる。ある実施形態では、Ｃａｓ９分子とｇＲＮＡ分子とを、場合によって、本明細書では、示差的方式と称する、異なる方式により送達する。本明細書で使用される、異なる方式または示差的方式とは、対象の構成要素分子、例えば、Ｃａｓ９分子、ｇＲＮＡ分子、鋳型核酸、またはペイロードに対して、異なる薬力学特性または薬物動態特性を付与する送達方式を指す。例えば、送達方式は、例えば、選択されたコンパートメント内、組織内、または臓器内で、異なる組織分布、異なる半減期、または異なる時間的分布を結果としてもたらしうる。

【１５２５】

一部の送達方式、例えば、細胞内または細胞の子孫細胞内に残留する核酸ベクターによる送達、例えば、自己複製または細胞内の核酸への挿入による送達は、残留性の大きな構成要素の発現および存在を結果としてもたらす。例は、ウイルスによる送達、例えば、アデノ随伴ウイルスによる送達、またはレンチウイルスによる送達を含む。

【１５２６】

例を目的として、構成要素、例えば、Ｃａｓ９分子およびｇＲＮＡ分子を、結果として

得られる、送達された構成要素の、体内、または特定のコンパートメント内、組織内、もしくは臓器内における半減期または残留性との関係で、異なる方式により送達することができる。ある実施形態では、ｇＲＮＡ分子を、このような方式により送達することができる。Ｃａｓ９分子構成要素を、その身体、または特定のコンパートメント、組織、もしくは臓器への、低い残留性またはより少ない曝露を結果としてもたらす方式により送達することができる。

【１５２７】

より一般に、ある実施形態では、第１の送達方式を使用して、第１の構成要素を送達し、第２の送達方式を使用して、第２の構成要素を送達する。第１の送達方式は、第１の薬力学特性または薬物動態特性を付与する。第１の薬力学特性は、例えば、体内、コンパートメント内、組織内、または臓器内の、構成要素、または構成要素をコードする核酸の、分布、残留性、または曝露でありうる。第２の送達方式は、第２の薬力学特性または薬物動態特性を付与する。第２の薬力学特性は、例えば、体内、コンパートメント内、組織内、または臓器内の、構成要素、または構成要素をコードする核酸の、分布、残留性、または曝露でありうる。

【１５２８】

ある実施形態では、第１の薬力学特性または薬物動態特性、例えば、分布、残留性、または曝露を、第２の薬力学特性または薬物動態特性より、大きく制限する。

【１５２９】

ある実施形態では、第１の送達方式を選択して、薬力学特性または薬物動態特性、例えば、分布、残留性、または曝露を最適化する、例えば、これらを最小化する。

【１５３０】

ある実施形態では、第２の送達方式を選択して、薬力学特性または薬物動態特性、例えば、分布、残留性、または曝露を最適化する、例えば、これらを最大化する。

【１５３１】

ある実施形態では、第１の送達方式は、比較的残留性のエレメント、例えば、核酸、例えば、プラスミドまたはウイルスベクター、例えば、ＡＡＶまたはレンチウイルスの使用を含む。このようなベクターは、比較的残留性であるので、それらから転写される産物も、比較的残留性となるであろう。

【１５３２】

ある実施形態では、第２の送達方式は、比較的一過性のエレメント、例えば、ＲＮＡまたはタンパク質を含む。

【１５３３】

ある実施形態では、第１の構成要素は、ｇＲＮＡを含み、送達方式は、比較的残留性である、例えば、ｇＲＮＡは、プラスミドまたはウイルスベクター、例えば、ＡＡＶまたはレンチウイルスから転写される。遺伝子は、タンパク質産物をコードせず、ｇＲＮＡは、孤立して作用することは不可能であるため、これらの遺伝子の転写は、生理学的帰結をそれほど有しないであろう。第２の構成要素であるＣａｓ９分子は、例えば、ｍＲＮＡまたはタンパク質として、一過性で送達され、完全なＣａｓ９分子／ｇＲＮＡ分子複合体が、短時間に限り存在し、活性となることを確保する。

【１５３４】

さらに、構成要素は、安全性および組織特異性を増強するように、互いを補完し合う、異なる分子形態で送達することもでき、異なる送達ベクターにより送達することもできる。

【１５３５】

示差的送達方式の使用は、効能、安全性、および有効性を増強しうる。例えば、最終的なオフターゲット修飾の可能性を低減することができる。細菌由来のＣａｓ酵素に由来するペプチドは、ＭＨＣ分子により、細胞の表面上に表示されるので、低残留性方式による、免疫原性構成要素、例えば、Ｃａｓ９分子の送達は、免疫原性を低減しうる。二元送達系は、これらの欠点を緩和しうる。

【１５３６】
示差的送達方式を使用して、構成要素を、異なるが、重複する標的領域へと送達することができる。標的領域の重複部の外側では、活性複合体の形成を最小化する。したがって、ある実施形態では、第１の構成要素、例えば、ｇＲＮＡ分子を、第１の空間、例えば、組織への分布を結果としてもたらす、第１の送達方式により送達する。第２の構成要素、例えば、Ｃａｓ９分子を、第２の空間、例えば、組織への分布を結果としてもたらす、第２の送達方式により送達する。ある実施形態では、第１の方式は、リポソーム、ナノ粒子、例えば、ポリマー性ナノ粒子、および核酸、例えば、ウイルスベクターから選択される第１のエレメントを含む。第２の方式は、これらの群から選択される第２のエレメントを含む。ある実施形態では、第１の送達方式は、第１のターゲティングエレメント、例えば、細胞特異的受容体または抗体を含み、第２の送達方式は、このエレメントを含まない。ある実施形態では、第２の送達方式は、第２のターゲティングエレメント、例えば、第２の細胞特異的受容体または第２の抗体を含む。
【１５３７】
Ｃａｓ９分子を、ウイルス送達ベクター、リポソーム、またはポリマー性ナノ粒子により送達する場合、単一の組織だけをターゲティングすることが望ましい場合に、複数の組織への送達がなされ、これらにおける治療活性がもたらされる潜在的可能性がある。二元送達系は、この課題を解決し、組織特異性を増強する。ｇＲＮＡ分子およびＣａｓ９分子を、顕著に異なるが、組織向性が重複する、個別の送達媒体内にパッケージングする場合、両方のベクターによりターゲティングされる組織内に限り、完全に機能的な複合体が形成される。
【１５３８】
一態様では、送達を、ｅｘ　ｖｉｖｏで達する。
【１５３９】
ＸＩＩＩ．修飾ヌクレオシド、ヌクレオチド、および核酸
修飾ヌクレオシドおよび修飾ヌクレオチドは、核酸内、例えば、特に、ｇＲＮＡ内に存在しうるが、また、ＲＮＡの他の形態、例えば、ｍＲＮＡ内、ＲＮＡｉ内、またはｓｉＲＮＡ内にも存在しうる。本明細書で記載される「ヌクレオシド」とは、五炭糖分子（ペントースまたはリボース）もしくはその誘導体、および有機塩基、プリンもしくはピリミジン、またはこれらの誘導体を含有する化合物と規定される。本明細書で記載される「ヌクレオチド」とは、リン酸基をさらに含むヌクレオシドとして規定される。
【１５４０】
修飾ヌクレオシドおよび修飾ヌクレオチドは、
（ｉ）ホスホジエステル骨格連結内の、非連結型リン酸酸素の一方もしくは両方、および／または連結型リン酸酸素のうちの１もしくは複数の変更、例えば、置きかえ；
（ｉｉ）リボース糖上のリボース糖の構成要素、例えば、２’ヒドロキシルの変更、例えば、置きかえ；
（ｉｉｉ）リン酸部分の、「脱リン酸化」リンカーでの、完全な置きかえ；
（ｉｖ）自然発生のヌクレオ塩基の修飾または置きかえであって、非カノニカルのヌクレオ塩基での修飾または置きかえを含む修飾または置きかえ；
（ｖ）リボース－リン酸骨格の置きかえまたは修飾；
（ｖｉ）オリゴヌクレオチドの３’末端または５’末端の修飾、例えば、末端リン酸基の除去、修飾、もしくは置きかえ、または部分、キャップ、もしくはリンカーのコンジュゲーション；ならびに
（ｖｉｉ）糖の修飾または置きかえ
のうちの１または複数を含みうる。
【１５４１】
上記で列挙した修飾を組み合わせて、２つ、３つ、４つ、またはこれを超える修飾を有しうる、修飾ヌクレオシドおよび修飾ヌクレオチドをもたらすことができる。例えば、修飾ヌクレオシドまたは修飾ヌクレオチドは、修飾糖および修飾ヌクレオ塩基を有しうる。

ある実施形態では、ｇＲＮＡのどの塩基も、修飾されている、例えば、全ての塩基は、修飾リン酸基を有する、例えば、全ての修飾リン酸基は、ホスホロチオエート（phosphorothioate）基である。ある実施形態では、単分子ｇＲＮＡ分子またはモジュラーｇＲＮＡ分子のリン酸基の全てまたは実質的に全ては、ホスホロチオエート（phosphorothioate）基で置きかえられている。

【１５４２】

ある実施形態では、修飾ヌクレオチド、例えば、本明細書で記載される修飾を有するヌクレオチドを、核酸、例えば、「修飾核酸」へと組み込むことができる。一部の実施形態では、修飾核酸は、１つ、２つ、３つ、またはこれを超える修飾ヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、修飾核酸内の位置のうちの、少なくとも５％（例えば、少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、または約１００％）は、修飾ヌクレオチドである。

【１５４３】

非修飾核酸は、例えば、細胞内のヌクレアーゼによる分解を受けやすい場合がある。例えば、ヌクレアーゼは、核酸のホスホジエステル結合を加水分解しうる。したがって、一態様では、本明細書で記載される修飾核酸は、例えば、ヌクレアーゼに対する安定性を導入するように、１または複数の修飾ヌクレオシドまたは修飾ヌクレオチドを含有しうる。

【１５４４】

一部の実施形態では、修飾ヌクレオシド、修飾ヌクレオチド、および本明細書で記載される修飾核酸は、ｉｎ　ｖｉｖｏおよびｅｘ　ｖｉｖｏのいずれにおいても、細胞集団へと導入されると、生得的免疫応答の低減を呈示しうる。「生得的免疫応答」という用語は、一般に、ウイルス由来または細菌由来の一本鎖核酸を含む外因性核酸に対する細胞の応答であって、サイトカイン、特に、インターフェロンの発現および放出、ならびに細胞死の誘導を伴う応答を含む。一部の実施形態では、修飾ヌクレオシド、修飾ヌクレオチド、および本明細書で記載される修飾核酸は、パートナーと相互作用する主溝の、核酸との結合を破壊しうる。一部の実施形態では、修飾ヌクレオシド、修飾ヌクレオチド、および本明細書で記載される修飾核酸は、ｉｎ　ｖｉｖｏおよびｅｘ　ｖｉｖｏのいずれにおいても、細胞集団へと導入されると、生得的免疫応答の低減を呈示することが可能であり、また、パートナーと相互作用する主溝の、核酸との結合も破壊する。

【１５４５】

化学基の定義

本明細書で使用される「アルキル」とは、直鎖状または分枝状である、飽和炭化水素基を指すことを意図する。アルキル基の例は、メチル（Ｍｅ）、エチル（Ｅｔ）、プロピル（例えば、ｎ－プロピルおよびイソプロピル）、ブチル（例えば、ｎ－ブチル、イソブチル、ｔ－ブチル）、ペンチル（例えば、ｎ－ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル）などを含む。アルキル基は、１～約２０、２～約２０、１～約１２、１～約８、１～約６、１～約４、または１～約３個の炭素原子を含有しうる。

【１５４６】

本明細書で使用される「アリール」とは、例えば、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、インダニル、インデニルなど、単環式または多環式の（例えば、２つ、３つ、または４つの融合環を有する）芳香族炭化水素を指す。一部の実施形態では、アリール基は、６～約２０個の炭素原子を有する。

【１５４７】

本明細書で使用される「アルケニル」とは、少なくとも１つの二重結合を含有する脂肪族基を指す。本明細書で使用される「アルキニル」とは、２～１２個の炭素原子を含有する、直鎖状または分枝状の炭化水素鎖を指し、１または複数の三重結合を有することを特

徴とする。アルキニル基の例は、エチニル、プロパルギル、および３－ヘキシニルを含むがこれらに限定されない。

【１５４８】

本明細書で使用される「アリールアルキル」または「アラルキル」とは、アルキルの水素原子が、アリール基により置きかえられたアルキル部分を指す。アラルキルは、１つを超える水素が、アリール基により置きかえられた基を含む。「アリールアルキル」または「アラルキル」の例は、ベンジル基、２－フェニルエチル基、３－フェニルプロピル基、９－フルオレニル基、ベンズヒドリル基、およびトリチル基を含む。

【１５４９】

本明細書で使用される「シクロアルキル」とは、３～１２個の炭素を有する、環式、二環式、三環式、または多環式の、非芳香族炭化水素基を指す。シクロアルキル部分の例は、シクロプロピル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルを含むがこれらに限定されない。

【１５５０】

本明細書で使用される「ヘテロシクリル」とは、複素環系の一価ラジカルを指す。代表的なヘテロシクリルは、限定せずに、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピロリドニル、ピペリジニル、ピロリニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキソラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、およびモルホリニルを含む。

【１５５１】

本明細書で使用される「ヘテロアリール」とは、ヘテロ芳香族環系の一価ラジカルを指す。ヘテロアリール部分の例は、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、ピロリル、フラニル、インドリル、チオフェニルピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、キノリル、およびプテリジニルを含むがこれらに限定されない。

【１５５２】

リン酸骨格修飾

リン酸基

一部の実施形態では、修飾ヌクレオチドのリン酸基は、酸素のうちの１または複数を、異なる置換基で置きかえることにより修飾することができる。さらに、修飾ヌクレオチド、例えば、修飾核酸内に存在する修飾ヌクレオチドは、非修飾リン酸部分の、本明細書で記載される修飾リン酸による、完全な置きかえを含みうる。一部の実施形態では、リン酸骨格の修飾は、非対称的な電荷分布を伴う、非帯電リンカーまたは帯電リンカーを結果としてもたらす変更を含みうる。

【１５５３】

修飾リン酸基の例は、ホスホロチオエート（phosphorothioate）、ホスホロセレネート（phosphoroselenate）、ボラノホスフェート（boranophosphate（borano phosphate））、ボラノホスフェート（boranophosphate（borano phosphate））エステル、ホスホン酸水素、ホスホルアミデート（phosphoramidate（phosphoroamidate））、ホスホン酸アルキルまたはホスホン酸アリール、およびホスホトリエステルを含む。一部の実施形態では、リン酸骨格部分内の、非架橋リン酸酸素原子のうちの１つを、以下の基：硫黄（Ｓ）、セレニウム（Ｓｅ）、BR_3（式中、Ｒは、例えば、水素、アルキル、またはアリールでありうる）、Ｃ（例えば、アルキル基、アリール基など）、Ｈ、NR_2（式中、Ｒは、例えば、水素、アルキル、またはアリールでありうる）、またはＯＲ（式中、Ｒは、例えば、アルキルまたはアリールでありうる）のうちのいずれかにより置きかえることができる。非修飾リン酸基内のリン原子は、アキラルである。しかし、非架橋酸素のうちの１つの、上記の原子または原子群のうちの１つでの置きかえは、リン原子をキラルとしうる、すなわち、このようにして修飾されたリン酸基内のリン原子は、立体中心である。ステレオジェニックのリン原子は、「Ｒ」立体配置（本明細書では、Ｒｐ）または「Ｓ」立体配置（本明細書では、Ｓｐ）を有しうる。

【１５５４】
ホスホロジチオエート（phosphorodithioate）は、非架橋酸素の両方が、硫黄により置きかえられている。ホスホロジチオエート（phosphorodithioate）内のリン中心は、アキラルであり、これは、オリゴリボヌクレオチドジアステレオマーの形成を除外する。一部の実施形態では、非架橋酸素の一方または両方に対する修飾はまた、非架橋酸素の、Ｓ、Ｓｅ、Ｂ、Ｃ、Ｈ、Ｎ、およびＯＲ（Ｒは、例えば、アルキルまたはアリールでありうる）から独立に選択される基での置きかえも含みうる。
【１５５５】
また、リン酸リンカーも、架橋酸素（すなわち、リン酸をヌクレオシドへと連結する酸素）の、窒素（架橋ホスホルアミデート（phosphoramidate（phosphoroamidate））、硫黄（架橋ホスホロチオエート（phosphorothioate））、および炭素（架橋ホスホン酸メチレン）での置きかえにより修飾することができる。置きかえは、連結酸素の一方または両方において生じうる。
【１５５６】
リン酸基の置きかえ
リン酸基は、非リン含有コネクターにより置きかえることができる。一部の実施形態では、リン酸基の電荷を、中性部分により置きかえることができる。
【１５５７】
リン酸基を置きかえうる部分の例は、限定せずに、例えば、ホスホン酸メチル、ヒドロキシルアミノ、シロキサン、カーボネート（carbonate）、カルボキシメチル、カルバメート（carbamate）、アミド、チオエーテル、エチレンオキシドリンカー、スルホネート（sulfonate）、スルホンアミド、チオホルムアセタール、ホルムアセタール、オキシム、メチレンイミノ、メチレンメチルイミノ、メチレンヒドラゾ、メチレンジメチルヒドラゾ、およびメチレンオキシメチルイミノを含みうる。
【１５５８】
リボリン酸骨格の置きかえ
また、核酸を模倣しうる足場であって、リン酸リンカーおよびリボース糖を、ヌクレアーゼ耐性ヌクレオシドまたはヌクレオチドサロゲートにより置きかえた足場も、構築することができる。一部の実施形態では、ヌクレオ塩基を、サロゲート骨格でテザリングすることができる。例は、限定せずに、モルホリノ、シクロブチル、ピロリジン、およびペプチド核酸（ＰＮＡ）によるヌクレオシドサロゲートを含みうる。
【１５５９】
糖修飾
修飾ヌクレオシドおよび修飾ヌクレオチドは、糖基に対する、１または複数の修飾を含みうる。例えば、２’ヒドロキシル基（ＯＨ）は、多数の異なる「オキシ」または「デオキシ」置換基で、修飾するか、または置きかえることができる。一部の実施形態では、２’ヒドロキシル基に対する修飾は、ヒドロキシルが脱プロトン化されて、２’－アルコキシドイオンを形成することがもはやできなくなるので、核酸の安定性を増強しうる。２’－アルコキシドは、リンカーリン原子に対する、分子内の求核攻撃による分解を触媒しうる。
【１５６０】
「オキシ」－２’ヒドロキシル基修飾の例は、アルコキシまたはアリールオキシ（ＯＲ［式中、「Ｒ」は、例えば、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたは糖でありうる］）；ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、Ｏ（$CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2OR$［式中、Ｒは、例えば、Ｈ、または、任意選択で、置換アルキルであることが可能であり、ｎは、０～２０（例えば、０～４、０～８、０～１０、０～１６、１～４、１～８、１～１０、１～１６、１～２０、２～４、２～８、２～１０、２～１６、２～２０、４～８、４～１０、４～１６、および４～２０）の整数でありうる］を含みうる。一部の実施形態では、「オキシ」－２’ヒドロキシル基修飾は、２’ヒドロキシルを、例えば、$C_{1\sim6}$アルキレンまたは$C_{1\sim6}$ヘテロアルキレン架橋により、同

じリボース糖の４’炭素へと接続した「ロックト」核酸（ＬＮＡ）であって、例示的な架橋がメチレン架橋、プロピレン架橋、エーテル架橋、またはアミノ架橋；Ｏ－アミノ（式中、アミノは、例えば、NH_2；アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、またはジヘテロアリールアミノ、エチレンジアミン、またはポリアミノでありうる）；およびアミノアルコキシ、Ｏ（CH_2）$_n$－アミノ（式中、アミノは、例えば、NH_2；アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、またはジヘテロアリールアミノ、エチレンジアミン、またはポリアミノでありうる）を含みうる、ＬＮＡを含みうる。一部の実施形態では、「オキシ」－２’ヒドロキシル基修飾は、メトキシエチル基（ＭＯＥ）（$OCH_2CH_2OCH_3$；例えば、ＰＥＧ誘導体）を含みうる。

【１５６１】

「デオキシ」修飾は、水素（すなわち、デオキシリボース糖、例えば、部分的にｄｓであるＲＮＡの突出部分における）；ハロ（例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、またはヨード）；アミノ（式中、アミノは、例えば、NH_2；アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、またはアミノ酸でありうる）；NH（CH_2CH_2NH）$_n$CH2CH$_2$－アミノ（式中、アミノは、例えば、本明細書で記載される通りでありうる）、－ＮＨＣ（０）Ｒ（式中、Ｒは、例えば、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、または糖でありうる）、シアノ；メルカプト；アルキルチオアルキル；チオアルコキシ；ならびに任意選択で、例えば、本明細書で記載されるアミノで置換されうる、アルキル、シクロアルキル、アリール、アルケニルおよびアルキニルを含みうる。

【１５６２】

糖基はまた、リボース内の対応する炭素の立体化学配置とは逆の立体化学配置を有する、１または複数の炭素も含有しうる。したがって、修飾核酸は、例えば、アラビノースを糖として含有するヌクレオチドを含みうる。ヌクレオチド「単量体」は、糖上のΓ位、例えば、アルファ－ヌクレオシドにおいて、アルファ連結を有しうる。修飾核酸はまた、Ｃ－において、ヌクレオ塩基を欠く、「非塩基性」糖も含みうる。これらの非塩基性糖はまた、構成糖原子のうちの１または複数においても、さらに修飾されうる。修飾核酸はまた、Ｌ形態、例えば、Ｌ－ヌクレオシド内の１または複数の糖も含みうる。

【１５６３】

一般に、ＲＮＡは、酸素を有する５員環の糖基である、リボースを含む。例示的な修飾ヌクレオシドおよび修飾ヌクレオチドは、限定せずに、リボースの酸素の置きかえ（例えば、硫黄（Ｓ）、セレニウム（Ｓｅ）、または例えば、メチレンもしくはエチレンなどのアルキレンによる）；二重結合の付加（例えば、リボースを、シクロペンテニルまたはシクロヘキセニルで置きかえる）；リボースの環縮小（例えば、シクロブタンまたはオキセタンの４員環を形成する）；リボースの環拡大（例えば、アンヒドロヘキシトール、アルトリトール、マンニトール、シクロヘキサニル、シクロヘキセニル、およびホスホルアミデート（phosphoramidate）骨格もまた有するモルホリノなど、さらなる炭素またはヘテロ原子を有する、例えば、６員環または７員環を形成する）を含みうる。一部の実施形態では、修飾ヌクレオチドは、多環形態（例えば、トリシクロ）；およびグリコール核酸（ＧＮＡ）（例えば、リボースを、ホスホジエステル結合へと接合させたグリコール単位により置きかえた、Ｒ－ＧＮＡまたはＳ－ＧＮＡ）、トレロース核酸（リボースを、ａ－Ｌ－トレオフラノシル－（３’－→２’）で置きかえたＴＮＡ）などの「非ロックト」形態を含みうる。

【１５６４】

ヌクレオ塩基に対する修飾

修飾核酸へと組み込みうる、本明細書で記載される、修飾ヌクレオシドおよび修飾ヌクレオチドは、修飾ヌクレオ塩基を含みうる。ヌクレオ塩基の例は、アデニン（Ａ）、グア

ニン（Ｇ）、シトシン（Ｃ）、およびウラシル（Ｕ）を含むがこれらに限定されない。これらのヌクレオ塩基は、修飾核酸へと組み込みうる、修飾ヌクレオシドおよび修飾ヌクレオチドをもたらすように、修飾するか、または完全に置きかえることができる。ヌクレオチドのヌクレオ塩基は、プリン、ピリミジン、プリン、またはピリミジン類似体から独立に選択することができる。一部の実施形態では、ヌクレオ塩基は、例えば、自然発生の塩基および塩基の合成誘導体を含みうる。

【１５６５】

ウラシル

一部の実施形態では、修飾ヌクレオ塩基は、修飾ウラシルである。修飾ウラシルを有する、例示的なヌクレオ塩基およびヌクレオシドは、限定せずに、シュードウリジン（ψ）、ピリジン－４－オン　リボヌクレオシド、５－アザ－ウリジン、６－アザ－ウリジン、２－チオ－５－アザ－ウリジン、２－チオ－ウリジン（ｓ２Ｕ）、４－チオ－ウリジン（ｓ４Ｕ）、４－チオ－プソイドウリジン、２－チオ－プソイドウリジン、５－ヒドロキシ－ウリジン（ｈｏ^{5}Ｕ）、５－アミノアリル－ウリジン、５－ハロ－ウリジン（例えば、５－ヨード－ウリジンまたは５－ブロモ－ウリジン）、３－メチル－ウリジン（ｍ^{3}Ｕ）、５－メトキシ－ウリジン（ｍｏ^{5}Ｕ）、ウリジン５－オキシ酢酸（ｃｍｏ^{5}Ｕ）、ウリジン５－オキシ酢酸メチルエステル（ｍｃｍｏ＾Ｕ）、５－カルボキシメチル－ウリジン（ｃｍ^{s}Ｕ）、１－カルボキシメチル－プソイドウリジン、５－カルボキシヒドロキシメチル－ウリジン（ｃｈｍ^{5}Ｕ）、５－カルボキシヒドロキシメチル－ウリジンメチルエステル（ｍｃｈｍ^{5}Ｕ）、５－メトキシカルボニルメチル－ウリジン（ｍｃｍ^{5}Ｕ）、５－メトキシカルボニルメチル－２－チオ－ウリジン（ｍｃｍ^{5}ｓ２Ｕ）、５－アミノメチル－２－チオ－ウリジン（ｎｍ^{5}ｓ２Ｕ）、５－メチルアミノメチル－ウリジン（ｍｎｍ^{5}Ｕ）、５－メチルアミノメチル－２－チオ－ウリジン（ｍｎｍ^{5}ｓ２Ｕ）、５－メチルアミノメチル－２－セレノ－ウリジン（ｍｎｍ^{5}ｓｅ^{2}Ｕ）、５－カルバモイルメチル－ウリジン（ｎｃｍ^{5}Ｕ）、５－カルボキシメチルアミノメチル－ウリジン（ｃｍｎｍ^{5}Ｕ）、５－カルボキシメチルアミノメチル－２－チオ－ウリジン（ｃｍｎｍ＼ｓ２Ｕ）、５－プロピニル－ウリジン、１－プロピニル－プソイドウリジン、５－タウリノメチル－ウリジン（ｘｃｍ^{5}Ｕ）、１－タウリノメチル－プソイドウリジン、５－タウリノメチル－２－チオ－ウリジン（Ｔｒｎ^{5}ｓ２Ｕ）、１－タウリノメチル－４－チオ－プソイドウリジン、５－メチルウリジン（ｍ^{5}Ｕ、すなわち、ヌクレオ塩基であるデオキシチミンを有する）、１－メチル－プソイドウリジン（ιτι’ψ）、５－メチル－２－チオ－ウリジン（ｍ^{5}ｓ２Ｕ）、１－メチル－４－チオ－プソイドウリジン（ｍ’ｓ＼｜／）、４－チオ－１－メチル－プソイドウリジン、３－メチル－プソイドウリジン（ｍ’Ｖ）、２－チオ－１－メチル－プソイドウリジン、１－メチル－１－デアザ－プソイドウリジン、２－チオ－１－メチル－１－デアザ－プソイドウリジン、ジヒドロウンジン（Ｄ）、ジヒドロプソイドウンジン、５，６－ジヒドロウリジン、５－メチル－ジヒドロウリジン（ｍ^{5}Ｄ）、２－チオ－ジヒドロウリジン、２－チオ－ジヒドロプソイドウリジン、２－メトキシ－ウリジン、２－メトキシ－４－チオ－ウリジン、４－メトキシ－プソイドウリジン、４－メトキシ－２－チオ－プソイドウリジン、Ｎ１－メチル－プソイドウリジン、３－（３－アミノ－３－カルボキシプロピル）ウリジン（ａｃｐ^{3}Ｕ）、１－メチル－３－（３－アミノ－３－カルボキシプロピルプソイドウリジン５－（イソペンテニルアミノメチル）ウリジン（ｉｎｍ^{5}Ｕ）、５－（イソペンテニルアミノメチ］）－２－チオ－ウリジン（ｉｎｍ^{5}ｓ２Ｕ）、ａ－チオ－ウリジン、２’－０－メチル－ウリジン（Ｕｒｎ）、５，２’－０－ジメチル－ウリジン（ｍ^{5}Ｕｍ）、２’－０－メチル－プソイドウリジン（ψπι）、２－チオ－２’－０－メチル－ウリジン（ｓ２Ｕｍ）、５－メトキシカルボニルメチル－２’－０－メチル－ウリジン（ｍｃｍ^{5}Ｕｍ）、５－カルバモイルメチル－２’－０－メチル－ウリジン（ｎｃｍ^{5}Ｕｍ）、５－カルボキシメチルアミノメチル－２’－０－メチル－ウリジン（ｃｍｎｍ^{5}Ｕｍ）、３，２’－０－ジメチル－ウリジン（ｍ^{3}Ｕｍ）、５－（イソペンテニルアミノメチル）－２’－０－メチル－ウリジン（ｉｎｍ^{5}Ｕｍ）、１－チオ－ウリジン、デオキシチミジン、２’－Ｆ－ａｒａ－ウリジン、２’－Ｆ－

ウリジン、２’－ＯＨ－ａｒａ－ウリジン、５－（２－カルボメトキシビニル）ウリジン、５－［３－（１－Ｅ－プロペニルアミノ）ウリジン、ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジネス、キサンチン、およびヒポキサンチンを含む。

【１５６６】

シトシン

一部の実施形態では、修飾ヌクレオ塩基は、修飾シトシンである。修飾シトシンを有する、例示的なヌクレオ塩基およびヌクレオシドは、限定せずに、５－アザ－シチジン、６－アザ－シチジン、プソイドイソシチジン、３－メチル－シチジン（ｍ^{3}Ｃ）、Ｎ４－アセチル－シチジン（ａｃｔ）、５－ホルミル－シチジン（ｆ^{5}Ｃ）、Ｎ４－メチル－シチジン（ｍ^{4}Ｃ）、５－メチル－シチジン（ｍ^{5}Ｃ）、５－ハロ－シチジン（例えば、５－ヨード－シチジン）、５－ヒドロキシメチル－シチジン（ｈｍ^{5}Ｃ）、１－メチル－プソイドイソシチジン、ピロロ－シチジン、ピロロ－プソイドイソシチジン、２－チオ－シチジン（ｓ２Ｃ）、２－チオ－５－メチル－シチジン、４－チオ－プソイドイソシチジン、４－チオ－１－メチル－プソイドイソシチジン、４－チオ－１－メチル－１－デアザ－プソイドイソシチジン、１－メチル－１－デアザ－プソイドイソシチジン、ゼブラリン、５－アザ－ゼブラリン、５－メチル－ゼブラリン、５－アザ－２－チオ－ゼブラリン、２－チオ－ゼブラリン、２－メトキシ－シチジン、２－メトキシ－５－メチル－シチジン、４－メトキシ－プソイドイソシチジン、４－メトキシ－１－メチル－プソイドイソシチジン、リシジン（ｋ^{2}Ｃ）、ａ－チオ－シチジン、２’－０－メチル－シチジン（Ｃｍ）、５，２’－０－ジメチル－シチジン（ｍ^{5}Ｃｍ）、Ｎ４－アセチル－２’－０－メチル－シチジン（ａｃ^{4}Ｃｍ）、Ｎ４，２’－０－ジメチル－シチジン（ｍ^{4}Ｃｍ）、５－ホルミル－２’－０－メチル－シチジン（ｆ^{5}Ｃｍ）、Ｎ４，Ｎ４，２’－０－トリメチル－シチジン（ｍ$^{4}{}_{2}$Ｃｍ）、１－チオ－シチジン、２’－Ｆ－ａｒａ－シチジン、２’－Ｆ－シチジン、および２’－ＯＨ－ａｒａ－シチジンを含む。

【１５６７】

アデニン

一部の実施形態では、修飾ヌクレオ塩基は、修飾アデニンである。修飾アデニンを有する、例示的なヌクレオ塩基およびヌクレオシドは、限定せずに、２－アミノ－プリン、２，６－ジアミノプリン、２－アミノ－６－ハロ－プリン（例えば、２－アミノ－６－クロロ－プリン）、６－ハロ－プリン（例えば、６－クロロ－プリン）、２－アミノ－６－メチル－プリン、８－アジド－アデノシン、７－デアザ－アデニン、７－デアザ－８－アザ－アデニン、７－デアザ－２－アミノ－プリン、７－デアザ－８－アザ－２－アミノ－プリン、７－デアザ－２，６－ジアミノプリン、７－デアザ－８－アザ－２，６－ジアミノプリン、１－メチル－アデノシン（ｍ’Ａ）、２－メチル－アデニン（ｍ　Ａ）、Ｎ６－メチル－アデノシン（ｍ^{6}Ａ）、２－メチルチオ－Ｎ６－メチル－アデノシン（ｍｓ２ｍ^{6}Ａ）、Ｎ６－イソペンテニル－アデノシン（ｉ^{6}Ａ）、２－メチルチオ－Ｎ６－イソペンテニル－アデノシン（ｍｓ^{2}ｉ^{6}Ａ）、Ｎ６－（ｃｉｓ－ヒドロキシイソペンテニル）アデノシン（ｉｏ^{6}Ａ）、２－メチルチオ－Ｎ６－（ｃｉｓ－ヒドロキシイソペンテニル）アデノシン（ｍｓ２ｉｏ^{6}Ａ）、Ｎ６－グリシニルカルバモイル－アデノシン（ｇ^{6}Ａ）、Ｎ６－トレオニルカルバモイル－アデノシン（ｔ^{6}Ａ）、Ｎ６－メチル－Ｎ６－トレオニルカルバモイル－アデノシン（ｍ^{6}ｔ^{6}Ａ）、２－メチルチオ－Ｎ６－トレオニルカルバモイル－アデノシン（ｍｓ^{2}ｇ^{6}Ａ）、Ｎ６，Ｎ６－ジメチル－アデノシン（ｍ$^{6}{}_{2}$Ａ）、Ｎ６－ヒドロキシノルバリルカルバモイル－アデノシン（ｈｎ^{6}Ａ）、２－メチルチオ－Ｎ６－ヒドロキシノルバリルカルバモイル－アデノシン（ｍｓ２ｈｎ^{6}Ａ）、Ｎ６－アセチル－アデノシン（ａｃ^{6}Ａ）、７－メチル－アデニン、２－メチルチオ－アデニン、２－メトキシ－アデニン、ａ－チオ－アデノシン、２’－０－メチル－アデノシン（Ａｍ）、Ｎ^{6}，２’－０－ジメチル－アデノシン（ｍ^{5}Ａｍ）、Ｎ^{6}－メチル－２’－デオキシアデノシン、Ｎ６，Ｎ６，２’－０－トリメチル－アデノシン（ｍ$^{6}{}_{2}$Ａｍ）、１，２’－０－ジメチル－アデノシン（ｍ’Ａｍ）、２’－Ｏ－リボシルアデノシン（リン酸）（Ａｒ（ｐ））、２－アミノ－Ｎ６－メチルプリン、１－チオアデノシン、８－アジ

ドアデノシン、２’－Ｆ－アラアデノシン、２’－Ｆ－アデノシン、２’－ＯＨ－アラアデノシン、およびＮ６－（１９－アミノ－ペンタオキサノンアデシル）－アデノシンを含む。

【１５６８】

グアニン

一部の実施形態では、修飾ヌクレオ塩基は、修飾グアニンである。修飾グアニンを有する、例示的なヌクレオ塩基およびヌクレオシドは、限定せずに、イノシン（Ｉ）、１－メチルイノシン（m^1I）、ワイオシン（ｉｍＧ）、メチルワイオシン（ｍｉｍＧ）、４－デメチルワイオシン（ｉｍＧ－１４）、イソワイオシン（ｉｍＧ２）、ワイブトシン（ｙＷ）、ペルオキシワイブトシン（o_2yW）、ヒドロキシワイブトシン（ＯＨｙＷ）、非修飾ヒドロキシワイブトシン（ＯＨｙＷ＊）、７－デアザグアノシン、クエオシン（Ｑ）、エポキシクエオシン（ｏＱ）、ガラクトシルクエオシン（ｇａｌＱ）、マンノシルクエオシン（ｍａｎＱ）、７－シアノ－７－デアザグアノシン（$preQ_0$）、７－アミノメチル－７－デアザグアノシン（$preQ_1$）、アルカエオシン（G^+）、７－デアザ－８－アザグアノシン、６－チオグアノシン、６－チオ－７－デアザグアノシン、６－チオ－７－デアザ－８－アザグアノシン、７－メチルグアノシン（m^7G）、６－チオ－７－メチルグアノシン、７－メチルイノシン、６－メトキシグアノシン、１－メチルグアノシン（m^1G）、Ｎ２－メチルグアノシン（m^2G）、Ｎ２，Ｎ２－ジメチルグアノシン（$m^2{}_2G$）、Ｎ２，７－ジメチルグアノシン（m^2，７Ｇ）、Ｎ２，Ｎ２，７－ジメチルグアノシン（m^2，２，７Ｇ）、８－オキソグアノシン、７－メチル－８－オキソグアノシン、１－メチル－６－チオグアノシン、Ｎ２－メチル－６－チオグアノシン、Ｎ２，Ｎ２－ジメチル－６－チオグアノシン、ａ－チオグアノシン、２’－Ｏ－メチルグアノシン（Ｇｍ）、Ｎ２－メチル－２’－Ｏ－メチルグアノシン（m^2Gm）、Ｎ２，Ｎ２－ジメチル－２’－Ｏ－メチルグアノシン（$m^2{}_2Gm$）、１－メチル－２’－Ｏ－メチルグアノシン（m^1Gm）、Ｎ２，７－ジメチル－２’－Ｏ－メチルグアノシン（m^2，^7Gm）、２’－Ｏ－メチルイノシン（Ｉｍ）、１，２’－Ｏ－ジメチルイノシン（m^1Im）、0^6－フェニル－２’－デオキシイノシン、２’－Ｏ－リボシルグアノシン（リン酸）（Ｇｒ（ｐ））、１－チオグアノシン、O^6－メチルグアノシン、0^6－メチル－２’－デオキシグアノシン、２’－Ｆ－アラグアノシン、および２’－Ｆ－グアノシンを含む。

【１５６９】

修飾ｇＲＮＡ

一部の実施形態では、修飾核酸は、修飾ｇＲＮＡでありうる。一部の実施形態では、ｇＲＮＡは、３’末端において修飾することができる。この実施形態では、ｇＲＮＡは、Ｕリボースの３’末端において修飾することができる。例えば、Ｕリボースの２つの末端のヒドロキシル基を、アルデヒド基へと酸化させ、かつ、これと共時的に、リボース環を開裂させて、修飾ヌクレオシドをもたらすことができるが、この場合、Ｕは、非修飾ウリジンの場合もあり、修飾ウリジンの場合もある。

【１５７０】

別の実施形態では、３’末端のＵを、２’３’環状リン酸エステルで修飾することができ、この場合、Ｕは、非修飾ウリジンの場合もあり、修飾ウリジンの場合もある。一部の実施形態では、ｇＲＮＡ分子は、例えば、本明細書で記載される修飾ヌクレオチドのうちの１または複数を組み込むことにより、分解に対して安定化させうる３’ヌクレオチドを含有しうる。この実施形態では、例えば、ウリジンを、修飾ウリジン、例えば、５－（２－アミノ）プロピルウリジン、および５－ブロモウリジン、または本明細書で記載される修飾ウリジンのうちのいずれかで置きかえることができ、アデノシンおよびグアノシンを、修飾アデノシンおよび修飾グアノシン、例えば、８位における修飾、例えば、８－ブロモグアノシン、または本明細書で記載される修飾アデノシンもしくは修飾グアノシンのうちのいずれかで置きかえることができる。一部の実施形態では、デアザヌクレオチド、例えば、７－デアザ－アデノシンを、ｇＲＮＡへと組み込むことができる。一部の実施形態では、Ｏ－アルキル化ヌクレオチドおよびＮ－アルキル化ヌクレオチド、例えば、Ｎ６－

メチルアデノシンを、ｇＲＮＡへと組み込むことができる。一部の実施形態では、例えば、２’ＯＨ基を、Ｈ、－ＯＲ、－Ｒ（式中、Ｒは、例えば、メチル、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、または糖でありうる）、ハロ、－ＳＨ、－ＳＲ（式中、Ｒは、例えば、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、または糖でありうる）、アミノ（式中、アミノは、例えば、NH_2；アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、またはアミノ酸でありうる）；またはシアノ（－ＣＮ）から選択される群により置きかえた、糖修飾リボヌクレオチドを組み込むことができる。一部の実施形態では、リン酸骨格は、本明細書で記載される通り、例えば、ホスホロチオエート（phosphorothioate（phosphothioate））基で修飾することができる。一部の実施形態では、ｇＲＮＡの突出領域内のヌクレオチドは、各々独立に、２－Ｆ　２’－Ｏ－メチルチミジン（Ｔ）、２’－Ｏ－メトキシエチル－５－メチルウリジン（Ｔｅｏ）、２’－Ｏ－メトキシエチルアデノシン（Ａｅｏ）、２’－Ｏ－メトキシエチル－５－メチルシチジン（ｍ５Ｃｅｏ）、およびこれらの任意の組合せなどの２’－糖修飾ヌクレオチドを含むがこれらに限定されない、修飾ヌクレオチドまたは非修飾ヌクレオチドでありうる。

【１５７１】

ある実施形態では、ＲＮＡ分子、例えば、ｇＲＮＡ分子の一本鎖突出内のヌクレオチドの１もしくは複数または全ては、デオキシヌクレオチドである。

【１５７２】

候補Ｃａｓ分子、例えば、Ｃａｓ９分子、候補ｇＲＮＡ分子、候補Ｃａｓ９分子／ｇＲＮＡ分子複合体、および候補ＣＲＩＳＰＲ系は、当技術分野で公知の方法、または本明細書で記載される方法により査定することができる。例えば、Ｃａｓ９分子エンドヌクレアーゼ活性を査定するための例示的な方法については、例えば、Jinek el al., SCIENCE 2012; 337(6096):8 16-821において記載されている。

【実施例】

【１５７３】

[実施例１]

アッセイ

ガイド選択

初期のガイド選択は、目的の領域内のＰＡＭを同定するために、ヒト基準ゲノムと、使用者により規定される目的のゲノム領域（例えば、遺伝子、遺伝子のエクソン、非コード調節領域など）とを使用して、ｉｎ　ｓｉｌｉｃｏで実施した。同定された各ＰＡＭについて、解析を実施し、統計を報告した。ｇＲＮＡ分子をさらに選択し、当技術分野で公知の多数の基準に基づきランク付けした。次いで、ｇＲＮＡ分子を、本明細書で記載される切断効率と、インデル形成とについて、本明細書で記載される通り調べた。

【１５７４】

本実施例を通して、下記の実験では、ｓｇＲＮＡ分子またはｄｇＲＮＡ分子を使用した。そうでないことが指し示されない限りにおいて、ターゲティングドメインについてのＣＲｘｘｘｘｘの識別子について言及する実験では、ｄｇＲＮＡフォーマットを援用した。そうでないことが指し示されない限りにおいて、ｄｇＲＮＡ分子を使用する場合、ｇＲＮＡは、以下：

ｃｒＲＮＡ：［ターゲティングドメイン］－［配列番号６６０７］

ｔｒａｃｒ（ｔｒＲＮＡ）：配列番号６６６０

を含む。

【１５７５】

そうでないことが指し示されない限りにおいて、ｓｇＲＮＡ分子を援用する実験では、以下の配列：

［ターゲティングドメイン］－［配列番号６６０１］－ＵＵＵＵ

を使用した。

【１５７６】
一次ガイドスクリーニングのための、ＨＥＫ－２９３＿Ｃａｓ９ＧＦＰ細胞のトランスフェクション
Ｃａｓ９ＧＦＰを発現するＨＥＫ２９３細胞（ＨＥＫ－２９３＿Ｃａｓ９ＧＦＰ）のトランスフェクションを、標的特異的ｃｒＲＮＡの一次スクリーニングのために使用した。本実施例では、例えば、本明細書で記載される、ｉｎ　ｓｉｌｉｃｏオフターゲットの検出を含む、規定された基準を使用して、標的特異的ｃｒＲＮＡをデザインし、一次スクリーニングのために選択した。選択されたｃｒＲＮＡを化学合成し、９６ウェルフォーマットで送達した。ＨＥＫ－２９３－Ｃａｓ９ＧＦＰ細胞に、配列番号６６０７のフラッグポール領域を、配列番号６６６０のストックｔｒＲＮＡと、１：１の比で含む標的ｃｒＲＮＡを形質導入した。トランスフェクションは、製造元のプロトコール（ＤｈａｒｍａＦＥＣＴ　Ｄｕｏ、ＧＥ　ＬｉｆｅＳｃｉｅｎｃｅｓ；またはＲＮＡｉＭａｘ、ＬｉｆｅＴｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）に従うリポフェクション技術を使用して媒介した。トランスフェクト細胞は、リポフェクションの２４時間後に溶解させ、Ｔ７Ｅ１アッセイおよび／または次世代シーケンシング（ＮＧＳ；下記）により、溶解物内の編集（例えば、切断）を検出した。
【１５７７】
Ｔ７Ｅ１アッセイ
Ｔ７Ｅ１アッセイを、Ｃａｓ９によるＤＮＡ切断後において、非相同末端結合（ＮＨＥＪ）を介して創出された挿入、欠失、および置換など、ゲノムＤＮＡ内の突然変異イベントを検出するのに使用した（Cho et al., Targeted genome engineering in human cells with the Cas9 RNA-guided endonuclease. Nature Biotechnology. 2013; 31, 230-232を参照されたい）。
【１５７８】
ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９による切断のためにターゲティングされたゲノムＤＮＡ領域を、ＰＣＲにより増幅し、９５℃で１０分間にわたり変性させ、次いで、１秒間当たり０．５℃で、９５℃から、２５℃へと低下させることにより、再アニールさせた。増幅される領域内に突然変異が存在する場合は、ＤＮＡは、組み合わされて、ヘテロ二重鎖を形成した。次いで、再アニールさせたヘテロ二重鎖を、Ｔ７Ｅ１（Ｎｅｗ　Ｅｎｇｌａｎｄ　Ｂｉｏｌａｂｓ）で、３７℃、１時間にわたり消化した。Ｔ７Ｅ１エンドヌクレアーゼは、ＤＮＡミスマッチ、ヘテロ二重鎖を認識し、二本鎖ＤＮＡにニックを形成し、これらの部位において、二本鎖切断を発生させる。Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ａｎａｌｙｚｅｒを使用して、結果として得られるＤＮＡ断片を解析し、定量化して、切断効率を決定した。
【１５７９】
オンターゲット切断効率およびインデルの形成についての、次世代シーケンシング（ＮＧＳ）および解析
ゲノム内の編集（例えば、切断）標的位置の効率を決定するために、ディープシーケンシングを活用して、非相同末端結合により導入された挿入および欠失の存在を同定した。
【１５８０】
まず、ＰＣＲプライマーを、標的部位の近傍においてデザインし、目的のゲノム領域を、ＰＣＲで増幅した。製造元のプロトコール（Ｉｌｌｕｍｉｎａ）に従い、さらなるＰＣＲを実施して、シーケンシングに必要な化学反応を追加した。次いで、単位複製配列を、Ｉｌｌｕｍｉｎａ　ＭｉＳｅｑ装置上でシーケンシングした。次いで、品質スコアが低いリードを消失させた後で、リードを、ヒト基準ゲノム（例えば、ｈｇ３８）に対してアライメントした。結果として得られる、基準ゲノムへとマップされたリードを含有するファイル（ＢＡＭファイル）から、目的の標的領域と重複するリードを選択し、挿入または欠失を含有するリードの数と対比した野生型リードの数を計算した。次いで、編集百分率を、野生型を含むリードの総数に対する、挿入または欠失を伴うリードの総数として規定した。編集から生じる挿入および／または欠失のパターンを決定するために、インデルを伴う、アライメントされたリードを選択し、所与のインデルを伴うリードの数を合計した。

次いで、この情報を、リストとして表示するほか、各インデルの頻度を表すヒストグラムの形態でも視覚化した。

【１５８１】

ＲＮＰの作出

ｃｒＲＮＡおよびｔｒＲＮＡ（ｄｇＲＮＡの場合）、またはキメラｇＲＮＡ（ｓｇＲＮＡの場合）の、Ｃａｓ９タンパク質への付加は、ｃｒＲＮＡにより指定される標的領域への結合と、標的ゲノムＤＮＡの特異的切断とを媒介する、活性のＣａｓ９リボヌクレオタンパク質複合体（ＲＮＰ）の形成を結果としてもたらす。この複合体は、ｔｒＲＮＡおよびｃｒＲＮＡの、Ｃａｓ９へのロードであって、Ｃａｓ９に対して、ｄｓＤＮＡに結合し、これを切断することを可能とするコンフォメーション変化を引き起こすと考えられるロードにより形成した。

【１５８２】

ｃｒＲＮＡおよびｔｒＲＮＡを、９５℃で２分間にわたり、個別に変性させ、室温へと至らせた。Ｃａｓ９タンパク質（１０ｍｇ／ｍｌ）を、５×のＣＣＥ緩衝液（２０ｍＭのＨＥＰＥＳ、１００ｍＭのＫＣｌ、５ｍＭの$MgCl_2$、１ｍＭのＤＴＴ、５％グリセロール）へと添加し、これに、ｔｒＲＮＡおよびｃｒＲＮＡを、添加し（別個の反応）、３７℃で１０分間にわたりインキュベートし、これにより、活性のＲＮＰ複合体を形成した。複合体を、電気穿孔および他の方法により、ＨＥＫ－２９３細胞およびＣＤ３＋　Ｔ細胞を含む、多種多様な細胞へと送達した。

【１５８３】

Ｔ細胞へのＲＮＰの送達

ＣＤ３＋Ｔ細胞は、ＣＤ４＋ヘルパーＴ細胞およびＣＤ８＋細胞傷害性Ｔ細胞を含む、複数のＴ細胞集団から構成される。これらの細胞は、全血液から単離することもでき、白血球アファレーシス試料から単離することもできる。Ｃａｓ９媒介型編集を使用して、患者のＴ細胞を操作することにより、がん性細胞を特異的にターゲティングし、免疫原性を低下させるように、Ｔ細胞を改変することができる。本実施例では、Ｃａｓ９　ＲＮＰ、例えば、Ｂ２Ｍをターゲティングするｃａｓ９　ＲＮＰを、Ｔ細胞内に送達するのに使用される基礎的方法について記載する。このプロトコールを、異なるＴ細胞標的（例えば、本明細書で提供されるＴ細胞標的のうちのいずれか）に適応させるには、ＲＮＰ内のターゲティングｃｒＲＮＡを変化させさえすればよいであろう。

【１５８４】

まず、Ｔ細胞を、市販のキット（例えば、ＥａｓｙＳｅｐ（商標）Ｈｕｍａｎ　Ｔ　Ｃｅｌｌ　Ｉｓｏｌａｔｉｏｎ　Ｋｉｔ、Ｓｔｅｍ　Ｃｅｌｌ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）を使用して、Ｌｅｕｋｏｐａｋから濃縮した。濃縮されたＴ細胞を、アリコート分割し、その後の使用のために凍結させた（バイアル１つ当たり10×10^6個で）。その後、必要に応じて、バイアルを解凍し、Ｔ細胞培地（ＲＰＭＩ　１６４０、ＦＢＳ、Ｌ－グルタミン、非必須アミノ酸、ピルビン酸ナトリウム、ＨＥＰＥＳ緩衝液、２－メルカプトエタノール、および、任意選択のＩＬ２）中に、３：１の比のＣＤ３／ＣＤ２８ビーズ（Ｄｙｎａｂｅａｄｓ、Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を添加することにより、またはＩｍｍｕｎｏＣｕｌｔ　Ｈｕｍａｎ　ＣＤ３／ＣＤ２８　Ｔ　Ｃｅｌｌ　Ａｃｔｉｖａｔｏｒ（Ｓｔｅｍ　Ｃｅｌｌ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を使用して活性化させた。本明細書で記載される通りに、ＲＮＰを作出し、Ｐ３緩衝液中に再懸濁させた、約５０，０００～１００，０００個のＣＤ３＋　Ｔ細胞へと添加し、Ａｍａｘａヌクレオフェクションプログラム ＥＯ－１１５を使用してヌクレオフェクトした。ヌクレオフェクション直後に、Ｔ細胞培地を、細胞へと添加し、２４時間にわたり、またはこれを超えて培養した。

【１５８５】

[実施例２]

Ｂ２Ｍの編集

Ｃａｓ９を安定的に発現するＨＥＫ－２９３細胞内で、Ｂ２ＭへとターゲティングされたｇＲＮＡを使用する編集の結果

Ｂ２Ｍをターゲティングするｇ ＲＮＡの切断効率についてのＮＧＳアッセイの結果を、表９および図１にまとめる。これらの結果は、複数のガイドＲＮＡ分子が、Ｂ２Ｍ遺伝子座の、高効率の編集を媒介することが可能であることを支持する。ＨＥＫ細胞内の編集％（に続く、ＣＤ３４＋細胞内の編集％）によりランク付けされた、上位のｇＲＮＡ分子を、１）ＮＧＳにより測定される、ＣＤ３４＋細胞内の編集％、および２）フローサイトメトリーにより測定される、ＣＤ３＋　Ｔ細胞内の、Ｂ２Ｍの喪失％の結果と併せて、図１４に示す。図１４に示す通り、３つのｄｇＲＮＡ分子、例えば、ＣＲ００４４２、ＣＲ００４４４、およびＣＲ００４５５のターゲティングドメインを含むｄｇＲＮＡ分子は、フローサイトメトリーにより測定される通り、ＣＤ３＋　Ｔ細胞内で、４０％を超える編集を示した。

【１５８６】

【表３０】

表 9: NGS により決定される、HEK-293 Cas9GFP 内の dgRNA-CRISPR 系による、B2M の編集。gRNA は、HEK 細胞内の編集%に従いランク付けされる。

		HEK(NGS)の編集%	
gRNA ID	標的名	平均	標準偏差
CR00465	B2M	89.7	1.7
CR00443	B2M	82.9	3.2
CR00445	B2M	80.9	8.4
CR00444	B2M	80.4	5.8
CR00449	B2M	79.3	5.1
CR00442	B2M	77.7	2.1
CR00453	B2M	74.3	3.6
CR00461	B2M	73.6	5.2
CR00439	B2M	71.8	12.5
CR00452	B2M	71.7	10.6
CR00455	B2M	70.4	11.1
CR00463	B2M	70.2	6.7
CR00467	B2M	69.6	12.5
CR00466	B2M	67.6	11.4
CR00446	B2M	64.4	6.0
CR00440	B2M	62.6	9.1
CR00472	B2M	57.5	4.0
CR00459	B2M	55.8	19.8
CR00468	B2M	54.8	11.9
CR00469	B2M	52.6	13.6
CR00450	B2M	51.6	4.5
CR00456	B2M	50.3	9.6
CR00454	B2M	49.2	16.8
CR00464	B2M	47.3	8.2
CR00460	B2M	45.1	9.8
CR00457	B2M	43.6	11.5
CR00451	B2M	39.8	8.0
CR00462	B2M	34.6	9.5
CR00470	B2M	31.3	7.0
CR00447	B2M	31.2	7.0
CR00458	B2M	20.6	9.0
CR00471	B2M	17.1	4.7
CR00473	B2M	15.6	2.1
CR000129	B2M	NA	NA
CR000131	B2M	NA	NA
CR00438	B2M	NA	NA

【１５８７】

Ｂ２Ｍの発現についてのフローサイトメトリー解析

ＲＮＰの製剤化および送達後における編集効率をモニタリングするように、フローベースのアッセイを開発した。ベーター２－ミクログロブリン（Ｂ２Ｍ）は、全ての有核細胞の表面上で提示されるＭＨＣクラスＩ（１型ＨＬＡ）複合体の、不可欠の構成要素である

。ＭＨＣクラスＩは、内因性（例えば、自己および非自己）ペプチドを、免疫系へと提示する。Ｂ２Ｍの発現を検出するフローサイトメトリーアッセイを使用して、Ｂ２Ｍをターゲティングする一連のｃｒＲＮＡについて調べた。この初期のスクリーニングから、５～２５％の間の範囲の、一貫した編集を指し示すｃｒＲＮＡを同定した。

【１５８８】

懸濁液中の細胞を、ＡＰＣコンジュゲート抗ヒトＢ２Ｍ（ＢｉｏＬｅｇｅｎｄ；型番３１６３１２）、ＰＥコンジュゲート抗ヒトＨＬＡ－Ａ、Ｂ、Ｃ（ＢｉｏＬｅｇｅｎｄ；型番３１１４０５）、およびヨウ化プロピジウム（１／１０００まで希釈された、０．５ｍｇ／ｍｌ）で標識した。適切な対照を確立した（例えば、アイソタイプ－ＡＰＣ、アイソタイプ－ＰＥ、別個に、ＰＥ－抗ＨＬＡ、別個に、ＡＰＣ－抗Ｂ２Ｍ）。次いで、試料を、フローサイトメーターにかけた。本実施例では、表面マーカー染色により評価されるＢ２Ｍ発現の喪失は、Ｃａｓ９媒介型編集（例えば、切断）を指し示す。結果を、図１４に報告する。

【１５８９】

[実施例３]

ＣＡＲ－Ｔ細胞内を含む、Ｔ細胞内の、ＴＣＲおよび／またはＰＤ－１の編集

表１０は、ＴＣＲアルファおよびＰＤ－１の遺伝子を編集するための、ｇＲＮＡのターゲティングドメインを列挙する。５’から３’へと、示されたターゲティングドメイン－配列番号６６０１－（Ｕ）$_{7}$を含むｓｇＲＮＡとして下記で記載されるｇＲＮＡ分子を作出した。

【１５９０】

【表３１】

表 10: TCR アルファおよび PD-1 に対する、gRNA のターゲティングドメイン

Id.	gRNA のターゲティングドメイン	配列番号
TRAC-1 (CR000960)	UCUCUCAGCUGGUACACGGC	5568
TRAC-2 (CR000964)	GAGAAUCAAAAUCGGUGAAU	5572
TRAC-3 (CR000966)	AACAAAUGUGUCACAAAGUA	5574
TRAC-5 (CR000971)	AAAGUCAGAUUUGUUGCUCC	5579
TRAC-6 (CR000973)	CUGGGGAAGAAGGUGUCUUC	5581
TRAC-7 (CR000980)	CUCGACCAGCUUGACAUCAC	5588
TRAC-8 (CR000979)	AAGUUCCUGUGAUGUCAAGC	5587
TRAC-9 (CR000984)	UUCGGAACCCAAUCACUGAC	5592
TRAC-10 (CR000991)	GAUUAAACCCGGCCACUUUC	5599
PD1-1 (CR000837)	UGUAGCACCGCCCAGACGAC	5733
PD1-2 (3'- 20 nt of 5133_1_37)	UGCAGAUCCCACAGGCGCCC	6657
PD1-3 (CR000868)	UGACACGGAAGCGGCAGUCC	5764
PD1-4 (CR000853)	CACGAAGCUCUCCGAUGUGU	5749
PD1-5 (CR000881)	AGGUGCCGCUGUCAUUGCGC	5777
PD1-6	AGGGCCCGGCGCAAUGACAG	5775
PD1-7 (CR000859)	CAGCAACCAGACGGACAAGC	5755
PD1-8 (CR000850)	CCUGCUCGUGGUGACCGAAG	5746

【１５９１】

上記の表１０に列挙したターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子をコードする、フォワードＤＮＡオリゴヌクレオチドおよびリバースＤＮＡオリゴヌクレオチドを、Ｕ６プ

ロモーターの下流の、レンチウイルスベクターへとクローニングした。略述すると、標準的な手順を使用して、ベクターを、３７℃、１時間にわたり、ＢＢＳＩで消化した。ＰＣＲ－ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｋｉｔ（Ｑｉａｇｅｎ）を使用して、ベクターを精製した。ＢＢＳＩ部位突出（フォワードオリゴのＡＣＣＧ ５’、およびリバース鎖のＡＡＡＣ ５’）の付加を伴う、ｇＲＮＡのフォワードＤＮＡオリゴヌクレオチドおよびリバースＤＮＡオリゴヌクレオチドを、ＩＤＴ（Ｉｎｔｅｇｒａｔｅｄ ＤＮＡ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）により合成させた。オリゴは、ＩＤＴ二重鎖緩衝液を使用して、９５℃へと加熱し、室温で冷却することによりアニールさせた。次いで、ＮＥＢ ｑｕｉｃｋ ｌｉｇａｔｉｏｎ ｋｉｔを使用して、アニールしたオリゴを、切断され、精製されたベクターへとライゲーションした。ベクターはまた、ＥＦ１アルファプロモーターの下流に、Ｃａｓ９およびｍＣｈｅｒｒｙレポーター（ｍＣｈｅｒｒｙは、ＣＡＳ９の下流のＴ２Ａ配列を使用して発現する）をコードする核酸も含有する。レンチウイルスは、パッケージング系（Ｃｅｌｌｅｃｔａ；型番ＣＰＣＰ－Ｋ２Ａ）を使用してパッケージングした。ウイルスによる全てのＣＲＩＳＰＲの産生のために、ウイルスを、２００倍に濃縮した。９６ウェル平底プレート内、１０％のＦＢＳによるＲＰＭＩ培地１００ｕｌ中に、1×10^5個のＪｕｒｋａｔ細胞を播種した。濃縮されたウイルス５０ｕｌずつを、各ウェルへと直接添加した。次いで、ウイルスを添加した２４時間後、１００ｕｌの培地を、細胞へと添加した。細胞を、１ｍＬ当たりの細胞0.5×10^6個で維持するように、新たな培地を添加することにより、３日ごとに継代することにより、細胞を培養した。ウイルスの形質導入の７日後に、ＴＣＲの発現を測定した。ｅｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ（型番１７－００３７－４２）製のＡＰＣへとコンジュゲートさせた、抗ＣＤ３イプシロン抗体クローンであるＯＫＴ３を使用して、ＴＣＲを検出した。1×10^5個の細胞を、２ｕｌの抗体と共に、２０分間にわたりインキュベートし、フローサイトメトリー（ＢＤ Ｆｏｒｔｅｓｓａ）により解析した。Ｆｌｏｗ Ｊｏソフトウェアを使用して、データを解析した。まず、ｍＣｈｅｒｒｙ陽性細胞にゲートをかけて、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９陽性細胞を検出した。この集団を、ＴＣＲの喪失について解析した。結果を、図２に示す。これらの結果は、ＴＣＲアルファへとターゲティングされたｇＲＮＡが、Ｊｕｒｋａｔ細胞における、表面ＴＣＲの発現の喪失を引き起こすことが可能なことを支持する。

【１５９２】

ＴＣＲアルファをターゲティングするｇＲＮＡを使用する、ＴＣＲ－初代Ｔ細胞の作出

以下の修飾による、初代Ｔ細胞内のＴＣＲの編集および喪失について評価するため、上記で言及した手順に従った。０日目に、９６ウェル平底プレート内、１０ｕｌのＴ細胞培地中で、３：１の抗ＣＤ３／ＣＤ２８ Ｄｙｎａｂｅａｄｓを使用して、1×10^5個の初代Ｔ細胞を活性化させた。１日目に、ｇＲＮＡおよびＣａｓ９／ｍＣｈｅｒｒｙ（上記で記載した）をコードするレンチウイルス５０ｕｌを添加した。１ｍｌ当たりの細胞5×10^5個の濃度を維持するように、２日ごと、１２日間にわたり新鮮な培地を添加することにより、Ｔ細胞を培養した。レンチウイルス導入後６日目および１２日目に、上記で記載した通りに、ＴＣＲの喪失を測定した。結果を、図３に示す。これらの結果は、ＴＣＲアルファへとターゲティングされたｇＲＮＡが、初代Ｔ細胞における、表面ＴＣＲの発現の喪失を引き起こすことが可能なことを支持する。

【１５９３】

ＰＤＣＤ１をターゲティングするｇＲＮＡを使用する、ＰＤ１－初代Ｔ細胞の作出

上記で記載した通りに、表１０で列挙される、ＰＤ－１に対するｇＲＮＡ分子をコードするレンチウイルスベクターを使用して、ＰＤ－１遺伝子座の編集およびＰＤ－１発現の喪失について評価した。ＰＤ－１の発現の増大を駆動し、タンパク質のより良好な検出を可能とするように、５日目に、培養物中に３：１の抗ＣＤ３／ＣＤ２８ Ｄｙｎａｂｅａｄｓで、細胞を再刺激することを除き、初代Ｔ細胞内のＴＣＲノックアウトを評価するために、上記で記載した通りに、実験を実施した。結果を、図４に報告する。これらの結果は、ＰＤ－１（ＰＤＣＤ１）をターゲティングする本発明のｇＲＮＡ分子が、初代Ｔ細胞における、ＰＤ－１の発現の、高効率の喪失をもたらすことを支持する。

【１５９４】
ＲＮＰを使用する、初代Ｔ細胞内の、ＰＤ－１またはＴＣＲの編集
Ｃａｓ９／ｇＲＮＡリボヌクレオタンパク質（ＲＮＰ）複合体を使用して、初代Ｔ細胞内の、ＴＣＲまたはＰＤ－１の編集について調べた。ＲＮＰは、２０ｕｇのＣＡＳ９（ＰＮＡ　ｂｉｏ）と、ＴＲＡＣ－８またはＰＤ１－６のターゲティングドメインを含む２０ｕｇの化学合成ｓｇＲＮＡ（ＴｒｉＬｉｎｋ　ｂｉｏｔｅｃｈ）とを混合し、室温で１５分間にわたりインキュベートすることにより作出した。Ｐａｎ　Ｔ　ｃｅｌｌ　Ｉｓｏｌａｔｉｏｎ　ｋｉｔ（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ）を使用して、Ｔ細胞を、Ｌｅｕｋｏｐａｋ　ＰＢＭＣから単離し、次いで、３：１のＣＤ３／ＣＤ２８　Ｄｙｎａｂｅａｄｓ（Ｉｎｖｔｒｏｇｅｎ）で活性化した。活性化の４８時間後、2×10^5個のＴ細胞（ビーズを除去しない）を、３００ｇで、６分間にわたり遠心分離し、２０ｕｌのＯｐｔｉｍｅｍ内に再懸濁させ、ＲＮＰ複合体を添加し、混合した。次いで、細胞を、１ｍｍの電気穿孔キュベット（ＢＴＸ）へと移し、２５０Ｖで、５００マイクロ秒間にわたる、１パルスを使用する、ＢＴＸ　ＥＣＭ８３０マシンを使用してパルス処置した。細胞を、それらのＴ細胞培地へと戻し、５日間にわたり培養してから、解析した。図５は、培養物中で７日後に、フローサイトメトリーにより検出される、ＴＣＲまたはＰＤ－１の発現についてのヒストグラムを示す。これらの結果は、ＴＣＲアルファおよびＰＤ－１をターゲティングするｇＲＮＡが、ＲＮＰとして導入された場合に、ＴＣＲ陰性またはＰＤ１陰性Ｔ細胞の作出において有効であることを示す。
【１５９５】
ＴＣＲ陰性のＣＡＲ　Ｔ細胞
ＴＲＡＣ遺伝子座をターゲティングするｇＲＮＡ分子が、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を発現するように操作されたＴ細胞内で、ＴＣＲ陰性表現型を編集し、これをもたらす能力を決定した。０日目に、Ｔ細胞培地中、１ｍｌ当たりの細胞5×10^5個の濃度の初代Ｔ細胞を、３：１のＣＤ３／ＣＤ２８　Ｄｙｎａｂｅａｄｓで活性化させた。１日目に、レンチウイルス粒子を使用して、ＣＤ１９　ＣＡＲを発現するように、Ｔ細胞を操作した。レンチウイルス粒子（国際公開第２０１２／０７９０００号パンフレットに記載されているレンチウイルス）を、５～のＭＯＩで使用して、ＣＤ１９　ＣＡＲを発現するように、Ｔ細胞を操作した。２日目に、Ｔ細胞を、Ｃａｓ９タンパク質と、ＴＲＡＣ－１またはＴＲＡＣ－８のターゲティングドメインを含むｇＲＮＡ分子とを含むＲＮＰで電気穿孔した。４日目以降、１ｍｌ当たりの細胞5×10^5個の濃度を維持するように、２日ごとに、Ｔ細胞に、新鮮な培地を補充した。Ｔ細胞培養の１１日目に、Ｔ細胞をカウントし、製造元プロトコールに従い、Ｍｉｌｔｅｎｙｉ　ｂｉｏｔｅｃｈ製のＣＤ３マイクロビーズを添加した。ＬＤ磁気カラム（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ）を使用して、陽性選択を実施した。図６に示される通り、約４０～５０％がＴＣＲ陰性であるＴ細胞集団を濃縮して、９８％を超える純度の、ＴＣＲ陰性ＣＡＲＴ細胞の単離集団を創出することができた。
【１５９６】
ＴＣＲ陰性ＣＡＲＴ細胞の活性
Ｔ細胞は、以下の改変を伴う、標準的な培養条件下で培養した。２日目にＴ細胞に、上記の「ＲＮＰを使用する、初代Ｔ細胞内の、ＰＤ－１またはＴＣＲの編集」で記載した通りに、ＴＣＲアルファ（ＴＲＡＣ－１またはＴＲＡＣ－８）をターゲティングするｇＲＮＡを含むＲＮＰで電気穿孔するか、または、上記の、「ＴＣＲアルファをターゲティングするｇＲＮＡを使用する、ＴＣＲ－初代Ｔ細胞の作出」で記載した通りに、前記ｇＲＮＡおよびＣａｓ９／ｍＣｈｅｒｒｙをコードするレンチウイルスを形質導入した。１１日目に、上記の、「ＴＣＲ－　ＣＡＲ　Ｔ細胞」で記載した通りに、ＴＣＲ－細胞の精製を追加した。単離ＴＣＲ陰性細胞を、ルシフェラーゼを発現するＣＤ１９＋　ＮＡＬＭ６（Ｂ－ＡＬＬ細胞）またはＣＤ１９－　Ｋ５６２（ＣＭＬ細胞）細胞と共に共培養し、ＴＣＲ－ＣＡＲ　Ｔ細胞が、ＣＤ１９＋細胞を特異的に殺滅させる能力を評価した。結果を、図７（細胞溶解％）に示し、ＴＣＲをターゲティングするｇＲＮＡを含むＴＣＲ陰性ＣＤ１９　ＣＡＲ　Ｔ細胞（レンチウイルスまたはＲＮＰのトランスフェクションによる）が、

ＣＤ１９＋細胞を特異的に殺滅させることが可能であることを支持する。

【１５９７】

[実施例４]

２つのｇＲＮＡ分子を使用するＢ２Ｍの切出し

２つのｇＲＮＡ分子が、同じ遺伝子に結合して、標的遺伝子の大型の切片を切り出す能力について調べるために、本発明者らは、細胞を、２つのｇＲＮＡ分子へと曝露した。各実験では、ＣＲ００４４２の結合性部位から約１０～約６０００塩基対離れて位置する標的部位に結合することが予測される第２のｇＲＮＡ分子に加えて、ＣＲ００４４２を使用した。図８は、２つのｇＲＮＡ分子標的部位の間の塩基対の数に基づき予測される、切出し産物のサイズを示す。上記の通りに、Ｃａｓ９を安定的に発現するように操作されたＨＥＫ２９３細胞へとトランスフェクトされる、示されたｇＲＮＡ分子（例えば、ＣＲ００４４２）のターゲティングドメインを含むｃｒＲＮＡ分子と、ｔｒＲＮＡとにより、実験を実施した。２４時間後に、細胞溶解物を回収し、ＰＣＲにかけた。図９～１１は、これらの実験の結果を示す。図９に示す通り、ＣＲ００４３８、ＣＲ００４３９、ＣＲ００４４０、ＣＲ００４４５、またはＣＲ００４４６と対にしたＣＲ００４４２は、４０～６５塩基対の範囲の、予想される切出し産物に対応するＤＮＡ断片を示した。２０塩基対未満の切出し産物をもたらすことが予想されるｇＲＮＡ分子の対は、ＰＣＲにより測定される通り、検出可能な切出し産物を結果としてもたらさなかった。図１０および１１に示す通り、予想される切出し産物が、約４０００塩基対（図１０）または約６０００塩基対（図１１）である場合、ガイド対のうちの多くは、＞１０％の編集を伴う、予想される切出しをもたらした。これらの結果は、２つのｇＲＮＡ分子の使用を介して、宿主遺伝子または宿主ゲノムから、大型のＤＮＡ部分を切出すことの実行可能性を支持し、遺伝子または遺伝子産物を失活させる代替的な手法をもたらす。

【１５９８】

[実施例５]

ＨＥＫ内および初代ヒトＣＤ３＋細胞内のＴＲＡＣの編集

ＴＲＡＣの配列に対するターゲティングドメインを含むｄｇＲＮＡ分子を含有するＣＲＩＳＰＲ系の編集を、本明細書で記載される方法に従う、ＨＥＫ（Ｃａｓ９を安定的に発現する細胞へと送達されるｇＲＮＡ）内、および初代ＣＤ３＋　Ｔ細胞（電気穿孔により送達されるｇＲＮＡ／Ｃａｓ９　ＲＮＰ）内の編集について調べた。同様に、編集後におけるＴＣＲの表面発現についても、フローサイトメトリーによりアッセイした。略述すると、編集されたＣＤ３＋細胞を、電気穿孔後３～５日目に、ＣＤ３に対する抗体（ＯＫＴ３、ｅＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）および／またはＴＣＲアルファ／ベータ（ＩＰ２６＃、Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ）で染色した。生細胞内の、非編集対照と比べた、ＣＤ３またはＴＣＲアルファ／ベータの発現（ヨウ化プロピジウム排除により同定される）を使用して、ＲＮＰ編集の頻度を決定した。

【１５９９】

結果を、表１１に報告する。全ての平均編集％は、ＮＧＳにより測定される通りであり、少なくとも３回の実験に基づく。ｇＲＮＡ分子を、ＨＥＫ細胞内の編集％によりランク付けする。図１２は、ＴＣＲの表面発現の喪失により測定される、初代ヒトＣＤ３＋　Ｔ細胞内の編集％を示すフローサイトメトリーデータと併せた、ＨＥＫ細胞内の編集％に従いランク付けされた、ＴＲＡＣに対する、上位のｇＲＮＡ分子を示す。

【１６００】

ＣＤ３＋　Ｔ細胞内で、編集後に形成されるインデルについてもまたアッセイした。フレームシフト突然変異を含有する、編集された細胞の％を、表１１（「平均ＦＳ編集％」）に示す。ＴＲＡＣ遺伝子座は、発現タンパク質を結果としてもたらしうるので、３ｂｐの欠失または挿入は、ＴＲＡＣの破壊および分解を結果としてもたらしえない可能性がある。これに対し、フレームシフト突然変異（１～２ｂｐのイン／デル）は、編集後における配列を、フレーム外とし、ナンセンス媒介型分解を結果としてもたらす可能性が高いであろう。注目すべきことに、ＨＥＫ細胞と、ＣＤ３＋　Ｔ細胞との間では、多くの場合編

集％の大きな差違が見られた、すなわち、Ｔ細胞内の編集％は典型的に、ＨＥＫ細胞内で観察される編集％未満であった。これらの差違は、Ｊｕｒｋａｔ細胞、および異なる初代Ｔ細胞のドナー供給源を含む、複数の試料にわたり再現可能であった（図示しない）。理論に束縛されずに、１つの説明は、ＴＣＲ遺伝子座が、Ｔ細胞内およびＪｕｒｋａｔ細胞内では、再配列を受けるが、ＨＥＫ細胞内ではこれを受けないことでありうる。実際、ＮＧＳシーケンシングは、Ｔ細胞またはＪｕｒｋａｔ細胞について、ドナー、使用されるプライマー、または細胞を解析のために採取した編集後の日数に関わらず、一貫して、失敗するか、または低品質であった（図示しない）。したがって、初代Ｔ細胞内の編集％の、より信頼できる測定は、タンパク質レベルのノックアウト（例えば、フローサイトメトリーによるＴＣＲの喪失）でありうる。

【１６０１】

【表３２－１】

表 11.

		CD3+ (NGS)				HEK (NGS)	
gRNA ID	標的	平均 全編集%	SD	平均 FS 編集 (%)	SD2	平均 編集(%)	SD
CR000961	TRAC	3.4	0.9	3.1	0.7	87.9	2.8
CR000924	TRAC	37.4	6.1	30.9	5.5	87.3	2.9
CR000948	TRAC	20.3	4.5	18.4	6.1	84.5	5.6
CR000931	TRAC	37.7	11.4	34.9	9.3	83.6	7.6
CR000929	TRAC	40.3	6.3	36.1	4.8	81.6	0.7

【１６０２】

【表３２－２】

CR000977	TRAC	44.2	4.5	35.7	4.4	80.6	4.8
CR000944	TRAC	4.3	4.5	4.3	4.6	77.6	8.5
CR000984	TRAC	52.1	4.6	42.1	4.2	77.0	5.3
CR000933	TRAC	30.6	12.5	25.2	8.3	74.8	8.6
CR000926	TRAC	22.5	9.2	19.9	6.9	73.0	4.5
CR000943	TRAC	18.1	13.9	14.5	11.3	72.4	9.2
CR000959	TRAC	2.4	0.4	2.1	0.2	71.9	4.1
CR000993	TRAC	24.1	5.7	17.8	3.9	71.0	5.3
CR000947	TRAC	7.2	3.3	6.5	2.8	70.7	9.5
CR000981	TRAC	37.6	10.0	25.1	3.5	70.0	11.6
CR000992	TRAC	33.7	12.0	29.1	12.0	69.2	12.4
CR001002	TRAC	21.8	3.7	19.7	4.8	69.1	5.2
CR001000	TRAC	26.2	9.5	22.7	7.6	68.9	7.4
CR000927	TRAC	23.8	4.5	22.6	4.1	68.7	7.2
CR000986	TRAC	36.4	5.1	14.8	3.0	68.6	14.9
CR000963	TRAC	32.5	7.1	25.3	6.3	68.4	5.4
CR000985	TRAC	17.7	5.4	16.3	4.4	68.1	10.0
CR000923	TRAC	37.3	6.5	32.7	4.6	67.4	3.3
CR000953	TRAC	17.7	2.1	14.4	1.1	66.0	12.8
CR000946	TRAC	9.8	2.9	9.2	2.3	65.9	10.1
CR000932	TRAC	9.9	3.3	7.9	4.1	65.7	7.8
CR001009	TRAC	27.3	9.4	22.8	7.8	65.3	10.6
CR000966	TRAC	22.0	2.9	21.0	2.6	65.2	2.7
CR001011	TRAC	13.2	1.2	10.8	1.8	64.8	13.5
CR001012	TRAC	31.5	14.2	22.9	12.0	64.5	1.4
CR000990	TRAC	36.1	7.0	25.3	5.9	63.7	8.9
CR000951	TRAC	6.7	3.0	6.0	3.5	63.5	16.5
CR001001	TRAC	14.4	0.2	10.9	0.4	61.8	8.0
CR000978	TRAC	24.7	5.1	20.8	4.4	60.7	2.3
CR000934	TRAC	4.4	3.0	4.1	2.6	60.6	4.6
CR000950	TRAC	7.5	0.8	5.4	0.4	60.4	9.2
CR000920	TRAC	12.8	1.9	10.5	0.4	60.2	12.9
CR000991	TRAC	51.2	8.1	45.4	6.9	60.1	6.4
CR000956	TRAC	2.2	0.5	1.9	0.0	59.9	10.5
CR000983	TRAC	26.6	2.0	18.2	0.7	59.8	1.8
CR000936	TRAC	NA	NA	NA	NA	59.7	12.9
CR000960	TRAC	1.2	0.1	1.2	0.2	59.4	6.5
CR001007	TRAC	22.0	4.4	19.0	3.2	58.4	13.9
CR000921	TRAC	12.7	2.0	11.3	1.1	58.3	9.1

【１６０３】

【表３２－３】

CR000952	TRAC	5.8	1.7	5.6	1.8	57.9	7.9
CR000925	TRAC	19.1	4.3	12.3	5.1	56.9	6.1
CR001006	TRAC	13.6	4.3	10.4	3.2	56.8	14.3
CR000942	TRAC	9.8	6.4	9.8	6.3	56.8	1.6
CR000938	TRAC	13.9	0.3	12.5	2.2	55.0	7.1
CR000940	TRAC	22.1	4.7	14.4	4.1	55.0	10.4
CR000989	TRAC	28.2	12.5	18.2	7.6	54.5	1.1
CR000928	TRAC	18.1	1.8	14.6	0.4	54.2	22.1
CR000935	TRAC	NA	NA	NA	NA	54.2	8.2
CR001003	TRAC	13.6	4.6	10.1	4.3	53.5	9.5
CR001014	TRAC	27.3	6.8	24.3	5.9	52.7	4.3
CR000996	TRAC	11.1	0.7	8.6	0.2	52.3	7.3
CR000967	TRAC	31.1	6.3	27.3	3.8	51.9	2.7
CR000968	TRAC	26.1	4.1	24.1	4.2	51.6	10.5
CR000964	TRAC	27.0	7.9	23.5	8.9	51.2	8.9
CR000937	TRAC	15.8	3.4	10.8	2.0	50.9	6.6
CR001005	TRAC	13.9	2.4	13.0	2.4	50.5	12.9
CR001010	TRAC	21.2	4.4	18.6	3.2	48.3	7.0
CR000982	TRAC	28.5	8.9	23.2	7.3	48.1	9.5
CR001004	TRAC	6.7	2.8	6.4	2.5	47.2	15.3
CR000994	TRAC	21.5	2.7	10.8	0.6	46.9	3.4
CR000988	TRAC	22.3	4.7	17.4	3.5	41.9	5.4
CR000973	TRAC	16.2	1.0	12.4	1.1	39.7	16.1
CR000987	TRAC	20.6	1.8	18.2	2.2	39.6	4.0
CR000922	TRAC	6.4	4.5	5.0	3.4	37.8	7.6
CR001015	TRAC	21.8	0.2	20.4	0.0	35.9	17.5
CR000969	TRAC	24.8	6.0	20.9	4.4	34.0	4.9
CR000941	TRAC	9.6	4.5	7.6	4.1	33.4	3.9
CR000945	TRAC	2.3	1.1	2.2	1.1	32.3	7.2
CR000949	TRAC	2.5	2.0	2.5	1.9	30.2	6.2
CR001013	TRAC	19.6	11.5	17.6	10.0	29.7	5.3
CR000939	TRAC	13.5	3.1	12.1	2.2	27.7	5.2
CR000995	TRAC	1.9	1.8	2.5	1.2	23.2	6.3
CR000954	TRAC	2.7	0.4	2.6	0.3	22.3	6.7
CR000962	TRAC	10.4	1.3	8.6	1.2	21.3	5.0
CR000958	TRAC	1.0	0.3	1.0	0.3	20.4	4.4
CR000972	TRAC	6.9	2.5	6.4	2.3	16.2	4.9
CR001008	TRAC	5.1	1.1	4.5	0.9	13.6	1.7
CR000970	TRAC	10.9	2.3	9.3	2.8	13.4	4.7

【１６０４】

【表３２－４】

CR000999	TRAC	12.0	2.4	11.4	2.1	13.1	17.9
CR000930	TRAC	9.9	0.6	7.1	3.2	12.2	1.6
CR000997	TRAC	6.7	0.8	6.4	0.8	11.6	4.7
CR000955	TRAC	2.7	0.7	2.7	0.7	10.0	1.5
CR000975	TRAC	3.8	2.0	3.1	1.4	8.0	0.8
CR000998	TRAC	2.4	0.6	2.2	0.8	4.3	1.3
CR000974	TRAC	1.9	0.5	1.8	0.6	3.3	0.8
CR000971	TRAC	3.0	1.0	2.4	0.5	3.1	0.6
CR000979	TRAC	2.2	1.0	2.2	1.0	3.0	0.4
CR000976	TRAC	1.8	0.6	1.7	0.6	2.8	0.1
CR000957	TRAC	1.3	0.0	1.3	0.0	1.6	0.4
CR000965	TRAC	1.0	0.1	1.0	0.1	1.4	0.1
CR000980	TRAC	33.0	5.0	26.1	3.7	N/A	N/A

【１６０５】

次に、ＴＲＡＣをターゲティングするｇＲＮＡを含む系による、初代ヒトＴ細胞内の編集について、３例の異なるドナーに由来する、初代ヒトＣＤ３＋　Ｔ細胞内で調べた。図１５に示す通り、編集％（フローサイトメトリーによって、ＴＣＲの喪失により決定される）は、全てのドナーにわたり一貫した。これらのデータは、Ｃａｓ９と組み合わせた、ある特定のｇＲＮＡ分子が、ＴＣＲアルファサブユニット内に、Ｔ細胞の表面上の、ＴＣＲの発現の喪失を結果としてもたらす、インデルを創出することが可能であることを支持した。編集効率は、ドナー非依存性であり、したがって、この手法の広範な適用可能性を示す。

【１６０６】

[実施例６]

ＨＥＫ細胞内のＴＲＢＣ１およびＴＲＢＣ２の編集

ＴＲＢＣ１およびＴＲＢＣ２の配列に対するターゲティングドメインを含むｄｇＲＮＡ分子を含有するＣＲＩＳＰＲ系の編集を、本明細書で記載される方法に従う、ＨＥＫ（Ｃａｓ９を安定的に発現する細胞へと送達されるｇＲＮＡ）内およびＣＤ３＋　Ｔ細胞（ＲＮＰとして送達されるｇＲＮＡおよびＣａｓ９）内の編集について調べた。結果を、表１２に報告する。全ての平均編集％は、ＮＧＳにより測定される通りであり、少なくとも３回の実験に基づく。図１３は、ＴＣＲの表面発現の喪失により測定される、初代ヒトＣＤ３＋　Ｔ細胞内の編集％を示すフローサイトメトリーデータと併せた、ＨＥＫ細胞内の編集％に従いランク付けされた、ＴＲＢＣ１およびＴＲＢＣ２に対する、上位のｇＲＮＡ分子を示す。

【１６０７】

【表３３－１】

表 12.

gRNA ID	標的	コード対非コード標的領域	HEK (NGS)	
			平均全編集%	SD
CR000789	TRBC2	非コード	62%	3%
CR000780	TRBC2	非コード	60%	9%
CR000734	TRBC1	非コード	59%	6%
CR000761	TRBC2	非コード	57%	2%
CR000776	TRBC2	非コード	54%	9%
CR000786	TRBC2	非コード	53%	7%
CR000785	TRBC2	非コード	52%	4%
CR000737	TRBC1	非コード	52%	5%
CR000775	TRBC2	非コード	51%	5%
CR000783	TRBC2	非コード	51%	5%
CR000823	TRBC2	コード	51%	6%
CR000756	TRBC2	非コード	45%	2%
CR000798	TRBC2	非コード	44%	2%
CR000735	TRBC1	非コード	44%	7%
CR000731	TRBC1	非コード	44%	5%
CR000729	TRBC1	非コード	43%	4%
CR000774	TRBC2	非コード	43%	5%
CR000810	TRBC2	コード	42%	9%
CR000800	TRBC2	コード	41%	13%
CR000784	TRBC2	非コード	40%	3%
CR000762	TRBC2	非コード	40%	5%
CR000782	TRBC2	非コード	40%	4%
CR000815	TRBC2	コード	39%	9%
CR000748	TRBC2	非コード	39%	3%
CR000760	TRBC2	非コード	38%	3%
CR000781	TRBC2	非コード	37%	4%
CR000812	TRBC2	コード	37%	7%
CR000732	TRBC1	非コード	36%	5%
CR000788	TRBC2	コード	36%	7%
CR000752	TRBC2	非コード	36%	13%
CR000745	TRBC1	非コード	34%	4%
CR000759	TRBC2	非コード	33%	7%
CR000813	TRBC2	コード	32%	4%
CR000770	TRBC2	非コード	32%	7%
CR000738	TRBC1	コード	31%	5%
CR000816	TRBC2	コード	31%	8%
CR000744	TRBC1	非コード	31%	2%
CR000807	TRBC2	コード	31%	4%
CR000811	TRBC2	コード	30%	7%
CR000766	TRBC2	非コード	30%	2%
CR000787	TRBC2	非コード	30%	1%

【１６０８】

【表３３－２】

CR000751	TRBC2	非コード	30%	6%
CR000730	TRBC1	非コード	29%	3%
CR000739	TRBC1	非コード	28%	6%
CR000768	TRBC2	非コード	28%	2%
CR000771	TRBC2	非コード	27%	4%
CR000763	TRBC2	非コード	26%	4%
CR000754	TRBC2	非コード	26%	7%
CR000755	TRBC2	非コード	24%	4%
CR000769	TRBC2	非コード	24%	1%
CR000777	TRBC2	非コード	23%	1%
CR000764	TRBC2	非コード	23%	6%
CR000749	TRBC2	非コード	23%	5%
CR000767	TRBC2	非コード	23%	5%
CR000791	TRBC2	非コード	23%	4%
CR000809	TRBC2	コード	22%	8%
CR000773	TRBC2	非コード	22%	7%
CR000817	TRBC2	コード	21%	6%
CR000746	TRBC1	非コード	21%	4%
CR000753	TRBC2	非コード	21%	1%
CR000757	TRBC2	非コード	21%	1%
CR000793	TRBC2	非コード	21%	4%
CR000743	TRBC1	非コード	20%	4%
CR000741	TRBC1	非コード	20%	2%
CR000819	TRBC2		20%	3%
CR000740	TRBC1	非コード	19%	2%
CR000814	TRBC2	コード	19%	7%
CR000728	TRBC1	非コード	16%	6%
CR000742	TRBC1	非コード	14%	3%
CR000733	TRBC1	非コード	10%	4%
CR000747	TRBC1	非コード	8%	1%
CR000736	TRBC1	非コード	8%	1%

【１６０９】

これらのデータは、Ｃａｓ９と組み合わせた、ある特定のｇＲＮＡ分子が、ＴＣＲベータサブユニット内に、Ｔ細胞の表面上の、ＴＣＲの発現の喪失を結果としてもたらす、インデルを創出することが可能であることを支持した。

【１６１０】

[実施例７]

ＨＥＫ細胞内および初代ヒトＣＤ３＋　Ｔ細胞内のＰＤＣＤ１の編集

ＰＤＣＤ１の配列に対するターゲティングドメインを含むｄｇＲＮＡ分子を含有するＣＲＩＳＰＲ系の編集を、本明細書で記載される方法に従う、ＨＥＫ（Ｃａｓ９を安定的に発現する細胞へと送達されるｇＲＮＡ）内およびＣＤ３＋　Ｔ細胞（ＲＮＰとして送達されるｇＲＮＡおよびＣａｓ９）内の編集について調べた。

【１６１１】

ＨＥＫ細胞内の編集の結果を、表１３に報告する。全ての平均編集％は、ＮＧＳにより測定される通りであり、少なくとも３回の実験に基づく。図１６は、ＨＥＫ細胞内の編集％に従いランク付けされた、ＰＤＣＤ１に対する、上位のｇＲＮＡ分子を示す。図１６は

また、抗ＰＤ－１抗体を使用するフローサイトメトリー（ｃｅＢｉｏＪ１０５、ｅＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）により測定される、ＰＤ－１発現の喪失を伴う細胞の％も示す。略述すると、０日目から始めて、初代ヒトＣＤ３＋　Ｔ細胞を、ＳｔｅｍＣｅｌｌ　ＩｍｍｕｎｏＣｕｌｔで活性化させた。３日目に、示されたｄｇＲＮＡを含有するＲＮＰを、細胞へと電気穿孔した（Ｎｅｏｎ；１６００Ｖ、１０ミリ秒間、３つのパルス）。トランスフェクションの２日後（５日目）、細胞を、抗ＣＤ３／ＣＤ２８　Ｄｙｎａｂｅａｄｓ（１：３細胞：ビーズ比）で刺激した。１０日目に、ＰＤ－１の発現について評価した。

【１６１２】

【表３４－１】

表 13.

		HEK(NGS)の編集%	
gRNA ID	標的名	平均	標準偏差
CR000847	PDCD1	77%	1%
CR000902	PDCD1	72%	8%
CR000852	PDCD1	72%	5%
CR000826	PDCD1	70%	7%
CR000904	PDCD1	70%	2%
CR000839	PDCD1	69%	10%
CR000828	PDCD1	69%	4%
CR000835	PDCD1	69%	6%
CR000829	PDCD1	68%	6%
CR000879	PDCD1	68%	8%
CR000870	PDCD1	66%	8%
CR000831	PDCD1	66%	13%
CR000848	PDCD1	65%	4%
CR000855	PDCD1	61%	21%
CR000838	PDCD1	61%	12%
CR000840	PDCD1	59%	5%
CR000884	PDCD1	59%	7%
CR000830	PDCD1	57%	12%
CR000871	PDCD1	57%	8%
CR000850	PDCD1	55%	9%
CR000869	PDCD1	55%	6%

【１６１３】

【表３４－２】

CR000903	PDCD1	54%	8%
CR000824	PDCD1	54%	7%
CR000882	PDCD1	50%	11%
CR000918	PDCD1	50%	9%
CR000895	PDCD1	49%	10%
CR000832	PDCD1	49%	8%
CR000874	PDCD1	47%	5%
CR000868	PDCD1	47%	7%
CR000846	PDCD1	46%	6%
CR000887	PDCD1	46%	6%
CR000825	PDCD1	46%	6%
CR000892	PDCD1	45%	11%
CR000917	PDCD1	43%	9%
CR000896	PDCD1	42%	7%
CR000919	PDCD1	42%	8%
CR000863	PDCD1	40%	9%
CR000842	PDCD1	40%	15%
CR000827	PDCD1	39%	11%
CR000837	PDCD1	36%	8%
CR000915	PDCD1	35%	10%
CR000833	PDCD1	34%	5%
CR000853	PDCD1	33%	4%
CR000891	PDCD1	29%	11%
CR000849	PDCD1	29%	7%
CR000897	PDCD1	26%	2%
CR000872	PDCD1	26%	5%
CR000844	PDCD1	25%	3%
CR000854	PDCD1	24%	6%
CR000867	PDCD1	24%	4%
CR000856	PDCD1	23%	4%
CR000845	PDCD1	21%	6%
CR000881	PDCD1	21%	3%
CR000894	PDCD1	19%	3%
CR000834	PDCD1	19%	7%
CR000841	PDCD1	19%	1%
CR000858	PDCD1	16%	2%
CR000859	PDCD1	12%	3%
CR000898	PDCD1	11%	3%
CR000880	PDCD1	10%	2%

【１６１４】

【表３４－３】

CR000893	PDCD1	10%	1%
CR000885	PDCD1	10%	1%
CR000883	PDCD1	9%	1%
CR000843	PDCD1	8%	2%
CR000864	PDCD1	7%	1%
CR000875	PDCD1	6%	2%
CR000899	PDCD1	5%	3%
CR000890	PDCD1	5%	2%
CR000914	PDCD1	5%	1%
CR000836	PDCD1	5%	1%
CR000916	PDCD1	5%	1%
CR000877	PDCD1	5%	1%
CR000888	PDCD1	4%	1%
CR000866	PDCD1	4%	1%
CR000851	PDCD1	4%	0%
CR000865	PDCD1	4%	1%
CR000889	PDCD1	3%	0%
CR000876	PDCD1	3%	0%
CR000886	PDCD1	2%	0%
CR000857	PDCD1	1%	0%
CR000878	PDCD1	1%	0%
CR000860	PDCD1	該当なし	該当なし
CR000861	PDCD1	該当なし	該当なし
CR000862	PDCD1	該当なし	該当なし
CR000873	PDCD1	該当なし	該当なし
CR000900	PDCD1	該当なし	該当なし
CR000901	PDCD1	該当なし	該当なし
CR000905	PDCD1	該当なし	該当なし
CR000906	PDCD1	該当なし	該当なし
CR000907	PDCD1	該当なし	該当なし
CR000908	PDCD1	該当なし	該当なし
CR000909	PDCD1	該当なし	該当なし
CR000910	PDCD1	該当なし	該当なし
CR000911	PDCD1	該当なし	該当なし
CR000912	PDCD1	該当なし	該当なし
CR000913	PDCD1	該当なし	該当なし

【１６１５】

次に、示されたＣＲｘｘｘｘＩＤのターゲティングドメインを含むｄｇＲＮＡ分子を含むＲＮＰによるＰＤＣＤ１の編集について、ＮＧＳにより測定される通りに、初代ヒトＣＤ３＋　Ｔ細胞内でアッセイし、ＰＤ－１の表面発現の喪失について、本明細書で記載される通りに、フローサイトメトリーによりアッセイした。結果を、図１８に報告する。いくつかのｇＲＮＡ分子は、ＰＤ－１の、良好な編集および喪失を示す。次いで、これらの同じガイドを、３つの異なるドナーに由来する、ＣＤ３＋　Ｔ細胞内で調べた。データを、図１９に報告する。示される通り、ＣＲ００８５２、ＣＲ００８２８、ＣＲ００８７０、ＣＲ００８４８、ＣＲ００８５５、およびＣＲ００８３８のターゲティングドメインを含むｇＲＮＡは、少なくとも２例のドナーにわたり、５０％を超える編集を示す。

【１６１６】
[実施例８]
初代ヒトＣＤ３＋Ｔ細胞内の、ＴＲＡＣおよびＢ２Ｍの同時的ノックアウトおよび逐次的ノックアウト
初代ヒトＣＤ３＋　Ｔ細胞を活性化させ、Ｂ２Ｍに対するｇＲＮＡ（ＣＲ０００４４２）および／またはＴＲＡＣに対するｇＲＮＡ（ＣＲ０００９８４）を含有するＲＮＰで電気穿孔した。略述すると、Ｂ２Ｍおよび／またはＴＲＡＣをターゲティングするＲＮＰを、ＣＤ３＋　Ｔ細胞へと、以下の比：Ｂ２Ｍ　ＲＮＰだけ；ＴＲＡＣ　ＲＮＰだけ；Ｂ２Ｍ　ＲＮＰ＋ＴＲＡＣ　ＲＮＰ；０．５×のＢ２Ｍ　ＲＮＰ＋０．５×のＴＲＡＣ　ＲＮＰ；０．５×のＢ２Ｍ　ＲＮＰ＋１×のＴＲＡＣ　ＲＮＰ；１×のＢ２Ｍ　ＲＮＰ＋０．５×のＴＲＡＣ　ＲＮＰ；ＲＮＰなしで電気穿孔した。これにより、多様な量のＲＮＰ（１つまたは２つの標的）の、細胞生存率および標的遺伝子の編集効率に対する効果を決定することが可能となった。細胞を、フローサイトメトリーにより、ＴＣＲの発現およびＢ２Ｍ発現の両方について評価した。結果を、図１７Ａ～１７Ｄに示す。これらの結果は、生存率に対する負の影響を伴ったり、いずれのガイドの編集効率も損なったりせずに、２つの個別の標的をターゲティングするＲＮＰを、電気穿孔により、ＣＤ３＋　Ｔ細胞へと、同時に送達しうることを示した。加えて、ＣＤ３＋　Ｔ細胞は、いずれの標的においても、高頻度で、編集に成功する結果として、ＣＤ３－　Ｂ２Ｍ－集団をもたらした。
【１６１７】
次に、Ｂ２Ｍに対するｄｇＲＮＡと、ＴＲＡＣに対するｄｇＲＮＡとを含有するＲＮＰの、同時的導入または逐次的導入による、２つの標的である、Ｂ２ＭおよびＴＲＡＣの編集の効果。この実験のために、上記で記載した通り、Ｂ２Ｍをターゲティングするための ＣＲ０００４４２のターゲティングドメインを含むｄｇＲＮＡを使用するＲＮＰと、ＴＲＡＣをターゲティングするためのＣＲ０００９８４のターゲティングドメインを含むｄｇＲＮＡを使用するＲＮＰとを作出した。略述すると、ＣＤ３＋　Ｔ細胞を解凍し、３日間にわたり活性化させた（ＳｔｅｍＣｅｌｌ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ製のＩｍｍｕｎｏｃｕｌｔ　ＣＤ３／ＣＤ２８　Ｔ　ｃｅｌｌ　ａｃｔｉｖａｔｏｒ）。３日目および４日目（逐次的）または３日目（同時的）に、細胞に電気穿孔して、ＲＮＰを導入し、送達後５日目（９日目）まで維持し、ここで、ＦＡＣＳにより（次いで、細胞溶解後におけるＮＧＳにより）、Ｂ２Ｍおよび／またはＴＣＲの発現について評価した。Ｔ細胞は、電気穿孔および電気穿孔工程後を通して、活性化試薬の存在下で維持した。Ｂ２ＭおよびＴＣＲの発現について、ＦＡＣＳにより（抗Ｂ２Ｍクローンである２Ｍ２または抗ＣＤ３クローンであるＯＫＴ３を、１：２００の希釈率で使用して）評価した。その後、細胞を溶解させ、ターゲティングされた遺伝子座の編集について、ＮＧＳにより評価した。結果を、図２５および２６に報告する。これらの結果は、Ｂ２ＭおよびＴＲＡＣの、逐次的ターゲティングおよび同時的ターゲティングのいずれも、同様な二重ノックアウト頻度をもたらすことを指し示す。
【１６１８】
[実施例９]
ＦＫＢＰ１Ａの編集
ＦＫＢＰ１Ａ遺伝子へとターゲティングされたｄｇＲＮＡによるＦＫＢＰ１Ａの編集について、上記で記載した通り、Ｃａｓ９を発現するように操作されたＨＥＫ２９３細胞内でアッセイした。編集％およびフレームシフト（ＦＳ）編集％を含むデータを、図２１、図２２、および図２３に報告する。これらの結果に基づき、上位１５のｇＲＮＡ分子を、最高のＦＳ編集パーセントにより同定した。それらのターゲティングドメインを含む、これらのｇＲＮＡ分子を、図２３に報告する。次に、ＣＤ３＋　Ｔ細胞内のＦＫＢＰ１Ａの編集について、同定されたＦＫＢＰ１Ａに対するターゲティングドメインを含む二重ガイドを含むＲＮＰを使用してアッセイした。細胞、ＲＮＰ、および全ての方法は、上記で記載した通りに形成し、実施した。結果を、図２４に報告する。
【１６１９】

前出の実験を追跡するために、最も効率的な編集ｇＲＮＡのターゲティングドメインを含むｇＲＮＡについて、初代ヒトＴ細胞内で、再度調べた。図５２は、ｄｇＲＮＡフォーマット（上記で記載した）内で、ＦＫＢＰ１Ａをターゲティングする、示されたｇＲＮＡを含有するＲＮＰによるヒト初代Ｔ細胞電気穿孔から生じる、ＦＫＢＰ１Ａ遺伝子座のゲノム編集を示す。挿入または欠失の頻度（％インデル）を指し示し、コード配列のフレームシフティングを結果としてもたらす、これらの編集の百分率を示す。結果は、高編集効率（＞８０％）を、高比率のフレームシフト編集（＞６５％）と共に達成することが可能なｇＲＮＡのサブセットを支持する。図５３は、初代ヒトＴ細胞の編集のために使用される、ＦＫＢＰ１Ａをターゲティングする各ｇＲＮＡについて、最も高頻度で観察される、上位５つの配列変化（インデル）を示す。

【１６２０】

[実施例１０]

ＣＩＩＴＡの編集

ＣＩＩＴＡ遺伝子へとターゲティングされたｄｇＲＮＡによるＣＩＩＴＡの編集について、上記の実施例１で記載した通り、Ｃａｓ９を発現するように操作されたＨＥＫ２９３細胞内でアッセイした。編集％およびフレームシフト（ＦＳ）編集％を含むデータを、下記の表２４に報告する。

【１６２１】

【表３５－１】

表 24. NGS により測定される、示された CIITA に対するターゲティングドメインを含む dgRNA を使用する、Cas9 を安定的に発現する HEK293 細胞内の編集%(N=3)およびフレームシフト(FS)編集%。gRNA 分子は、編集%により表においてランク付けされる。

		HEK293_Cas9 細胞				
ID	標的	平均編集%	編集%の標準偏差	平均 FS%	FS%の標準偏差	ランク
CR002993	CIITA	60.16	6.68	48.86	4.24	1
CR002991	CIITA	59.11	9.04	51.40	8.37	2
CR002995	CIITA	52.74	11.49	43.64	9.45	3
CR002948	CIITA	52.71	7.63	48.08	6.93	4

【１６２２】

【表３５－２】

CR002980	CIITA	50.30	13.62	42.41	11.48	5
CR002961	CIITA	50.29	6.60	38.41	4.64	6
CR003001	CIITA	47.64	11.32	43.30	10.38	7
CR002992	CIITA	46.54	12.64	31.23	7.79	8
CR002971	CIITA	45.94	13.74	33.61	9.92	9
CR002976	CIITA	45.36	14.84	37.66	12.71	10
CR002967	CIITA	44.47	21.39	38.77	18.85	11
CR003007	CIITA	43.64	12.08	32.22	8.81	12
CR002953	CIITA	43.60	11.37	34.95	9.42	13
CR002994	CIITA	42.35	8.53	31.32	5.55	14
CR002965	CIITA	41.85	16.72	29.63	10.99	15
CR002972	CIITA	41.06	12.07	28.56	9.07	16
CR003011	CIITA	38.96	19.22	22.19	10.64	17
CR002978	CIITA	38.34	18.04	34.11	16.14	18
CR003013	CIITA	37.75	11.18	29.94	8.82	19
CR002962	CIITA	37.71	10.14	26.10	7.04	20
CR002966	CIITA	37.12	18.00	31.49	15.77	21
CR002981	CIITA	36.28	15.11	29.98	12.29	22
CR002983	CIITA	35.90	10.82	33.83	10.53	23
CR002970	CIITA	35.40	15.32	25.50	10.63	24
CR002943	CIITA	35.24	3.38	26.47	2.47	25
CR002990	CIITA	35.19	11.07	24.08	7.77	26
CR003003	CIITA	35.07	16.21	27.91	12.76	27
CR002941	CIITA	34.89	4.47	21.77	3.02	28
CR002956	CIITA	34.30	9.28	29.66	8.14	29
CR002944	CIITA	34.04	2.10	22.26	1.09	30
CR002945	CIITA	33.37	9.71	17.29	4.42	31
CR002985	CIITA	32.99	11.62	29.52	10.46	32
CR002940	CIITA	32.80	8.06	22.25	6.09	33
CR002958	CIITA	32.78	8.06	22.49	4.77	34
CR003009	CIITA	32.69	14.75	25.62	11.60	35
CR003014	CIITA	32.51	14.39	26.93	11.72	36
CR002963	CIITA	32.48	13.28	26.80	11.02	37
CR002946	CIITA	31.12	11.15	14.20	4.24	38
CR002959	CIITA	30.79	8.79	29.78	8.64	39
CR002973	CIITA	30.60	11.08	23.55	8.17	40
CR003021	CIITA	29.94	10.67	26.88	9.37	41
CR003026	CIITA	29.63	6.59	20.05	4.52	42
CR002968	CIITA	29.53	17.36	22.22	12.73	43
CR003023	CIITA	29.38	7.13	16.83	3.71	44
CR002979	CIITA	28.91	13.80	23.07	10.56	45

【１６２３】

【表３５－３】

CR003018	CIITA	27.72	9.36	26.54	9.18	46
CR002987	CIITA	27.56	11.04	24.06	9.81	47
CR003015	CIITA	27.40	7.88	24.05	6.97	48
CR002989	CIITA	27.38	13.31	8.45	4.26	49
CR002964	CIITA	26.56	11.21	19.56	7.74	50
CR003010	CIITA	25.45	10.54	14.37	5.52	51
CR002988	CIITA	25.29	13.48	11.35	5.56	52
CR002951	CIITA	25.09	6.28	16.13	3.91	53
CR003025	CIITA	24.52	6.66	19.21	4.70	54
CR002996	CIITA	23.91	7.13	17.83	5.34	55
CR003022	CIITA	23.73	11.35	17.96	8.69	56
CR003020	CIITA	23.67	9.57	16.44	6.58	57
CR002999	CIITA	23.50	12.38	18.58	9.69	58
CR002939	CIITA	22.02	5.58	17.27	4.64	59
CR003017	CIITA	21.90	4.21	15.22	2.47	60
CR003005	CIITA	21.11	6.97	18.08	5.97	61
CR002969	CIITA	20.82	14.36	14.85	9.88	62
CR003024	CIITA	20.40	6.26	16.33	4.88	63
CR003006	CIITA	19.46	9.28	14.66	6.72	64
CR002954	CIITA	19.43	7.05	6.28	2.27	65
CR003004	CIITA	19.43	7.68	15.63	6.01	66
CR002975	CIITA	19.31	3.56	15.82	2.58	67
CR002977	CIITA	19.11	9.48	12.99	6.31	68
CR003016	CIITA	17.86	4.27	13.55	3.56	69
CR002942	CIITA	17.14	1.59	8.91	0.97	70
CR002950	CIITA	16.64	4.84	8.65	2.46	71
CR002947	CIITA	15.86	4.03	8.10	2.13	72
CR003008	CIITA	15.30	10.49	10.91	7.58	73
CR003000	CIITA	12.83	7.31	10.53	5.76	74
CR003002	CIITA	11.85	4.06	9.78	3.32	75
CR003019	CIITA	11.80	2.88	9.74	2.19	76
CR003012	CIITA	10.67	6.52	7.51	4.18	77
CR002960	CIITA	10.56	3.88	6.96	2.14	78
CR002982	CIITA	10.45	4.28	9.05	3.66	79
CR002952	CIITA	10.37	4.96	8.22	4.17	80
CR002974	CIITA	8.99	2.67	6.92	1.79	81
CR002955	CIITA	7.88	3.56	5.04	2.25	82
CR002998	CIITA	4.95	6.44	4.84	6.27	83
CR002957	CIITA	3.73	0.70	3.15	0.48	84
CR002949	CIITA	2.39	0.64	1.83	0.32	85
CR002984	CIITA	2.33	0.18	2.19	0.17	86
CR002986	CIITA	1.77	0.51	1.48	0.27	87
CR002997	CIITA	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	88

【１６２４】

次に、編集％を最高とする、ｇＲＮＡ分子によるＣＩＩＴＡの編集について、実施例１で記載した通り、ＣＤ３＋初代ヒトＴ細胞について評価した。結果を、表３２に示す。

【１６２５】

【表３６】

表 32. CD3+T 細胞へと RNP として送達される、CIITA をターゲティングする dgRNA 分子による、編集%およびフレームシフト編集%(NGS により測定される)

	CD3+ NGS			
ターゲティングドメインID	編集%	編集%の標準偏差	フレームシフトの編集%	フレームシフト%の標準偏差
CR002948	41.6	2.3	33.6	1.7
CR003001	36.3	1.8	32.0	1.3
CR002991	33.9	3.4	29.2	3.3
CR002993	33.8	2.6	27.2	1.7
CR003007	31.6	1.6	28.8	1.7
CR002961	30.3	2.0	24.7	1.2
CR002965	29.0	3.9	24.4	3.2
CR002967	28.0	0.7	25.6	0.5
CR002972	26.6	1.1	20.9	1.9
CR002994	22.0	2.7	18.1	2.3
CR002992	16.0	1.6	11.6	0.8
CR003013	11.5	0.9	9.0	0.6
CR002971	7.2	0.7	5.4	0.4
CR002980	6.1	0.5	3.6	0.6
CR003011	5.2	0.6	4.9	0.6
CR002953	5.1	0.7	4.8	0.7
CR002978	4.7	0.7	2.7	0.2
CR002976	4.0	0.3	3.6	0.3
CR002962	3.4	0.4	2.9	0.4
CR002995	3.1	0.2	2.5	0.4

【１６２６】

次に、ＣＩＩＴＡをターゲティングするｇＲＮＡ分子のサブセットに応答する、ＭＨＣクラスＩＩ分子の発現の編集および喪失について、初代ヒトＴ細胞内で評価した。略述すると、初代ヒトＴ細胞を、培養物中で調製し、ビーズ対細胞比を３：１とする、ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズ刺激（ＤｙｎａＢｅａｄｓ；Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ；型番１１１．４１Ｄ）を使用して活性化させた。２日目に、Ｎｅｏｎ電気穿孔機を使用して、示されたターゲティングドメインを含むｄｇＲＮＡ分子とあらかじめ複合体化させた（上記で記載したｃｒＲＮＡ配列およびｔｒａｃｒ配列を使用して）化膿連鎖球菌（S. pyogenes）のＣａｓ９からなるＲＮＰを、３つの異なる濃度のＲＮＰ（０．３ｕＭ、１．０ｕＭ、および３．０ｕＭ；ＲＮＰの形成後に希釈された）で、Ｔ細胞へと電気穿孔した。５日目および７日目に、編集％について、フローサイトメトリーにより評価される、ＨＬＡ－ＤＲの発現の喪失により評価した。５日目の結果と、７日目の結果とは、同等であった。５日目におけるＴ細胞内の編集％（例えば、ＣＤ３＋かつＨＬＡ－ＤＲ－である細胞の％）を、図３７に示す。示される通り、被験最高濃度では、ｄｇＲＮＡ分子である、ＣＲ０２９９１、ＣＲ０２９９３、およびＣＲ０３００７の各々を含むＲＮＰは、ＨＬＡ－ＤＲ表面染色の喪失により測定される通り、＞５０％の編集を結果としてもたらした。下記に示される通り、ｇＲＮＡであるＣＲ００２９６１について観察される編集の欠如は、実験プロトコールにおける過誤に起因した。実験を繰り返したところ（データは、図３９に示す）、ｇＲＮＡであるＣＲ００２９６１を含むＲＮＰは、ＨＬＡ－ＤＲ発現の、用量応答性の低減レベルを結果としてもたらした。

【１６２７】

上記で記載した実験を、ＣＩＩＴＡをターゲティングするｇＲＮＡ分子の別のセットについて繰り返した。図３８は、この実験の結果を、ＣＩＩＴＡ遺伝子座をターゲティングする、示されたｇＲＮＡを含有するＲＮＰによるヒト初代Ｔ細胞電気穿孔から生じる、ＣＩＩＴＡ遺伝子座のゲノム編集とともに示す。挿入または欠失の頻度（％インデル）を指し示し、コード配列のフレームシフティングを結果としてもたらす、これらの編集の百分率（フレームシフト編集％）を示す。最も高頻度で観察される、上位５つの配列変化を、下パネルに詳細に示す。これらのデータは、ＣＩＩＴＡをターゲティングするｇＲＮＡが、初代ヒトＴ細胞内で、最大７４％のフレームシフト編集を伴う、＞９０％の編集を達成することが可能であることを指し示す。

【１６２８】

多様な濃度のＲＮＰでＣＩＩＴＡをターゲティングする、ｇＲＮＡの第３のセットを使用して、実験を再度実施した。図３９は、示された濃度で、ＣＩＩＴＡに対する、示されたｄｇＲＮＡ（番号は、ターゲティングドメインのＣＲ００ｘｘｘ識別子を指し示す）を含むＲＮＰによる、初代ヒトＴ細胞内の電気穿孔後３日目における編集％であって、抗ＨＬＡ－ＤＲ試薬を使用するフローサイトメトリーにより測定される編集％を示す。編集％は、ガイドＲＮＡを伴わずに電気穿孔された細胞内の発現と比べた、ＣＩＩＴＡガイドを伴い電気穿孔された細胞の細胞表面における、ＨＬＡ－ＤＲの発現を表す。上記で言及した通り、この実験では、ｇＲＮＡであるＣＲ００２９６１の活性を確認した。図４０に、挿入または欠失の頻度（％インデル）を指し示し、コード配列のフレームシフティングを結果としてもたらす、これらの編集の百分率（フレームシフト編集％）を示す。これらのデータは、ＣＩＩＴＡをターゲティングするｇＲＮＡの別のセットであって、初代ヒトＴ細胞内で、最大８７％のフレームシフト編集（ＣＲ００２９６７）を伴う、＞８５％の編集を達成することが可能なセットを同定することを指し示す。初代ヒトＴ細胞編集のために使用される、ＣＩＩＴＡをターゲティングする各ｇＲＮＡについて最も高頻度で観察される、上位５つの配列変化を、図４１に示す。

【１６２９】

ＣＩＩＴＡをターゲティングする、ｇＲＮＡの異なるセットを使用して、実験を再度実施し、前出の実験による、性能が最高のｇＲＮＡ（ＣＲ０００２９６７）と比較した。図４２は、示された濃度で、ＣＩＩＴＡに対する、示されたｄｇＲＮＡ（番号は、ターゲティングドメインのＣＲ００ｘｘｘ識別子を指し示す）を含むＲＮＰによる、初代ヒトＴ細胞内の電気穿孔後３日目における編集％であって、抗ＨＬＡ－ＤＲ試薬を使用するフローサイトメトリーにより測定される編集％の結果を示す。図４２に、これらのｇＲＮＡを使用する場合の、挿入または欠失の頻度（％インデル）を指し示し、コード配列のフレームシフティングを結果としてもたらす、これらの編集の百分率（フレームシフト編集％）を示す。図４４は、初代ヒトＴ細胞内の、ＣＩＩＴＡをターゲティングする、これらのｇＲＮＡの各々について最も高頻度で観察される、上位５つの配列変化（インデル）を示す。これらのデータは、ｄｇＲＮＡであるＣＲ００２９６７を含むＲＮＰについて、ＨＬＡ－ＤＲの高編集／フレームシフト／喪失を確認し、加えて、ＣＩＩＴＡへとターゲティングされた他のｇＲＮＡであって、初代ヒトＴ細胞内の、高編集（＞９０％）および高フレームシフト突然変異（＞８０％）を結果としてもたらすｇＲＮＡも同定する。

[実施例１１]

ＢＣＭＡ　ＣＡＲ　Ｔ細胞内の、ＴＣＲ（ＴＲＡＣ）およびＢ２Ｍの編集

【１６３０】

【表３７】

表 25: フローサイトメトリーのために使用される試薬

名称	型番	企業	通称	クローン
R-PE ストレプトアビジン	016-110-084	Jackson Immuno Research	SAPE	
ストレプトアビジン-APC-efluor780	47-43-17-82	ebiosciences	SA-APC-e780	
APC-抗ヒト β2 ミクログロブリン	316312	Biolegend	B2M-APC	
PerCP-Cyanine5.5 抗ヒト CD3	45-0037-42	ebiosciences	CD3 PerCPcy5.5	OKT3
抗ヒト CD8a APC	17-0087-42	ebiosciences	CD8 APC	SK1
抗ヒト CD8a Alexafluor700	300920	Biolegend	CD8 Af700	
抗ヒト HLA-DR efluor450	48-9956-42	ebiosciences	HLA-DR V450	LN3
抗ヒト CD8a efluor450	48-0086-42	ebiosciences	CD8 V450	OKT8
抗ヒト CD4 efluor450	48-0047-42	ebiosciences	CD4 V450	SK3
Fixable Viability Dye eFlour780	65-0865-14	ebiosciences	L/D e780	

【１６３１】

【表３８】

表 26: T 細胞培地の成分

成分	*Invitrogen 型番*	*濃度*
RPMI 1640	22400-089	
FBS	16140	10% 最終
L-グルタミン	25030-081	200 mM (100×ストック)
非必須アミノ酸	11140-050	10 mM (100×ストック)
ピルビン酸ナトリウム	11360-070	100 mM (100×ストック)
HEPES 緩衝液	15630-080	1 M (100×ストック)
2-メルカプトエタノール	21985-023	55 mM (1000×ストック)

【１６３２】

ＢＣＭＡ ＣＡＲＴを発現するように操作されたＴ細胞内の同種異系Ｔ細胞標的の編集と、編集された細胞の機能とについて評価した。これらの実験で使用されるＴＣＲ－ Ｂ２Ｍ－／ＢＣＭＡ ＣＡＲ＋ Ｔ細胞を含むＴ細胞は、図２７に概略的に記載される通りに調製した。略述すると、ＰＢＭＣは、Ｆｉｃｏｌｌを使用する遠心分離法を使用することにより、ヒト血液から単離した。全Ｔ細胞は、ｈｕｍａｎ Ｐａｎ Ｔ ｃｅｌｌ Ｉｓｏｌａｔｉｏｎ Ｋｉｔ（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ Ｂｉｏｔｅｃ；型番１３０－０９６－５

３５）を使用して、これらのＰＢＭＣ（Ｈｅｍａｃａｒｅ）から単離した。これらの細胞をアリコート分割し、ＣＲＹＯＳＴＯＲ　ＣＳ１０培地（Ｂｉｏｌｉｆｅ　Ｓｏｌｕｔｉｏｎ－２１０１０２）を使用して凍結させ、液体窒素中に保管した。次いで、これらの凍結させた細胞アリコートを、３７度の水浴中で、２０秒間にわたり解凍し、次いで、１０ｍｌの、あらかじめ温められたＴ細胞培地を伴う５０ｍｌのコニカルチューブへと移し、２４度、３００ｒｐｍで、５～１０分間にわたり遠心分離して、凍結培地を除去し、あらかじめ温めたＴ細胞培地と共に再懸濁させた。次いで、細胞を、２４ウェルディッシュへと移し、ビーズ対細胞比を３：１とする、ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズ（ＤｙｎａＢｅａｄｓ；Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ；型番１１１．４１Ｄ）を添加することにより活性化させた。活性化後１日目、ＣＡＲ　ＢＣＭＡ－１３をコードする配列（上記の表２３による１３９１１２）を含むレンチウイルスを、感染多重度（ＭＯＩ）を５として、これらの細胞へと形質導入した。ＵＴＤ（非形質導入細胞）は、ウイルスで処置しなかった。次いで、活性化後４日目に、ＢＴＸ（設定：１０００Ｖ／０．６ミリ秒／１パルス）を使用して、ＣＡＲ　ＢＣＭＡ－１３　Ｔ細胞または非形質導入Ｔ細胞である条件１つ当たりの細胞２５０，０００個を、示されたガイドＲＮＡを伴うか、または伴わないＲＮＰで電気穿孔した。ＲＮＰを作出するために、ｔｒａｃｒＲＮＡと、ｃｒＲＮＡとを含むｄｇＲＮＡ分子であって、ＴＲＡＣおよびＢ２Ｍに対するｄｇＲＮＡ分子を、併せて、９５℃で２分間にわたり加熱し、室温となるように徐々に冷却し、ここで、それらを、Ｃａｓ９タンパク質および５×のＣＣＥ緩衝液と共に、３７℃で、１０分間にわたりインキュベートした。ＴＲＡＣを編集するために、ＣＲ０００９８５（配列：ＣＣＧＡＡＵＣＣＵＣＣＵＣＣＵＧＡＡＡＧ（配列番号５５９３））のターゲティングドメインを使用し、Ｂ２Ｍを編集するために、ＣＲ０００４４２（配列：ＧＧＣＣＡＣＧＧＡＧＣＧＡＧＡＣＡＵＣＵ（配列番号５４９６））のターゲティングドメインを使用した。各場合には、ｃｒＲＮＡ配列：［ターゲティングドメイン］－ＧＵＵＵＵＡＧＡＧＣＵＡＵＧＣＵＧＵＵＵＵＧ（配列番号６６０７）と、ｔｒａｃｒ配列：ＡＡＣＡＧＣＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＡＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣＵＵＵＵＵＵＵ（配列番号６６６０）とを伴う、ｄｇＲＮＡを使用した。電気穿孔後、細胞を、２４ウェルプレート内のＴ細胞培地０．５ｍｌへと戻した。電気穿孔の２日後、細胞を隔日で分けて、１ｍｌ当たりの細胞５０万個で維持した。電気穿孔の５日後、ＦｌｏｗＪｏソフトウェアを使用するフローサイトメトリー（ＢＤ　Ｆｏｒｔｅｓｓａ）により、細胞１００，０００個を解析した。細胞１００，０００個を、丸底９６ウェルプレートの各ウェルへとアリコート分割した。細胞を各試料から採取し、それらを、ビーズから解離させるようにピペッティングし、９６ウェルプレート用磁石を使用することにより、ビーズを除去し、０．５％のＢＳＡ（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ；型番１３０－０９１－３７６）を伴う、１００ｕｌのＦＡＣＳ緩衝液（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ　ＭＡＣＳ緩衝液；型番１３０－０９２－９８７）と共に遠心分離して、細胞を洗浄した。次いで、細胞を、氷上、３０分間にわたり、１００ｕｌのＦＡＣＳ緩衝液中に希釈した異なる抗体と共にインキュベートした。次いで、細胞を、２００ｕｌのＦＡＣＳ緩衝液で、２回にわたり洗浄した。次いで、細胞を、１５０ｕｌのＦＡＣＳ緩衝液中に再懸濁させ、５レーザーＦｏｒｔｅｓｓａフローサイトメーター（Ｂｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ）にかけた。ＴＣＲの発現は、抗ＣＤ３－ＰｅｒｃｐＣｙ５．５（Ｅｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ；４５－００３７－４２）を使用することにより検出し、Ｂ２Ｍの発現は、抗Ｂ２Ｍ－ＡＰＣ（３１６３１２；Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ）を使用することにより検出した。ＣＡＲの細胞表面発現は、ビオチニル化プロテインＬに続く、ストレプトアビジン－ＰＥ（０１６－１１０－０８４；Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｉｍｍｕｎｏ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ）による染色によって査定した。Ｔ細胞は、抗ＣＤ４－Ｖ４５０（４８－００４７－４２；Ｅｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）を使用する、ＣＤ４の染色、または抗ＣＤ８－ａｌｅｘａ７００（３００９２０；Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ）を使用する、ＣＤ８の染色により検出した。ＴＣＲ（抗ＣＤ３－ＰｅｒｃｐＣｙ５．５を使用する）およびＢ２Ｍ（抗Ｂ２Ｍ－ＡＰＣを使用する）の発現を、図２８に示す。ＢＣＭＡ　ＣＡＲ　ＢＣＭＡ－１３を形質導入されたＴ細胞は、「ＣＡＲ」と表示する。非形質

導入細胞は、「ＵＴＤ」と表示する。Ｃａｓ９は電気穿孔されているが、ガイドＲＮＡは電気穿孔されていない細胞は、「ガイドなし」と表示する。抗ＣＤ４－Ｖ４５０を使用するＣＤ４染色を、図２８の下パネルに示して、ＣＤ３染色の喪失が、ＴＣＲの喪失に起因するものであり、Ｔ細胞の喪失に起因するものではないことを検証する。これらの結果は、高収量の、ＴＣＲの発現およびＢ２Ｍの発現を欠くＴ細胞の集団を作出するのに、ＣＲＩＳＰＲ系の、Ｂ２ＭおよびＴＲＡＣへの同時的導入を使用することが可能であり、ＣＡＲ形質導入セット内のＴ細胞のうちの７２％が、ＴＣＲおよびＢ２Ｍのいずれについても、染色が陰性であることを支持する。次に、ＴＲＡＣおよびＢ２Ｍの編集について、図２８で評価される、細胞のＣＡＲ＋サブセット内で査定した。結果を、図２９に示す。略述すると、左パネルでは、ＣＡＲ＋細胞（ビオチニル化プロテインＬに続いて、ストレプトアビジン－ＰＥを使用して染色した）についてゲートをかけることにより、またはＣＡＲにゲートをかけずに（全Ｔ細胞；右パネル）、図２８による細胞について解析した。編集レベルは、ＣＡＲ＋細胞集団内および全Ｔ細胞集団内で同様であり、ＣＡＲの発現が、編集効率に対して、影響を及ぼさなかったことを指し示す。

【１６３３】

次に、ＰＥチャネルを解析することにより、図２８による細胞を、ＣＡＲの発現について解析した。図３０に示す通り、ＣＡＲ陽性細胞の百分率は、ガイドＲＮＡ（ＴＲＡＣおよびＢ２Ｍ）を施される細胞内と、ガイドＲＮＡを施されない細胞（ガイドなし）内とで同様であることから、ＴＣＲおよびＢ２Ｍの編集が、ＣＡＲの発現に対して、影響を及ぼさなかったことが指し示される。ＵＴＤは、非形質導入細胞を指し示す。ＣＡＲは、ＢＣＭＡ　ＣＡＲを形質導入した細胞を指し示す。

【１６３４】

次に、Ｔ細胞が、ＢＣＭＡ（ＣＡＲ分子の標的抗原）に応答して増殖する能力を評価した。略述すると、細胞は、上記で記載した通りに調製し、解凍し、ＢＣＭＡを発現する標的細胞（ＫＭＳ１１（高）、ＲＰＭＩ８２２６（低））、またはＢＣＭＡを発現しない標的細胞（Ｎａｌｍ６）と共に共培養した。ＣＡＲ　ＢＣＭＡ－１３を形質導入されたＴ細胞は、「ＢＣＭＡ　ＣＡＲ」と表示する。非形質導入細胞は、「ＵＴＤ」と表示する。Ｃａｓ９は電気穿孔されているが、ガイドＲＮＡは電気穿孔されていない細胞は、「ガイドなし」と表示する。Ｂ２ＭガイドおよびＴＣＲガイドを含有するＲＮＰを電気穿孔された細胞は、「Ｂ２Ｍ＋ＴＣＲ」と表示する。２５，０００個の、照射された標的腫瘍細胞を、Ｔ細胞と共に、１：１の比で、４日間にわたり共培養し、その後フローサイトメトリー解析を行った。Ｔ細胞（抗ＣＤ４－Ｖ４５０および抗ＣＤ８－ａｌｅｘａ７００で染色された）の数は、３０００個のカウンティングビーズ（Ｌｉｆｅ　ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ；型番Ｃ３６９５０）と比べた、ＣＤ４＋細胞に加えたＣＤ８＋細胞の数により決定した。図３１に示す通り、ＢＣＭＡ　ＣＡＲレンチウイルスを形質導入された細胞集団のいずれも、ＢＣＭＡを発現する細胞型の両方に応答した増殖を呈示し、Ｂ２Ｍターゲティングｇ ＲＮＡ分子およびＴＲＡＣターゲティングｇＲＮＡ分子を含有するＲＮＰを施される細胞集団は、４日間にわたる共培養の後で、高値のＴ細胞カウントを呈示する。図３２に示す通り、ＣＡＲ＋　ＣＤ４＋　Ｔ細胞、および／またはＣＡＲ＋　ＣＤ８＋　Ｔ細胞の増殖を、個別に評価したところ、結果は、同様であり、ＣＡＲ＋（ビオチニル化タンパク質Ｌによる染色に続き、ストレプトアビジン－ＡＰＣ－ｅｆｌｕｏｒ７８０でゲートをかけた）Ｔ細胞は、ＢＣＭＡを発現する細胞型の両方に応答して増殖した。前出の明細書は、当業者が、本発明を実施することを可能とするのに十分であると考えられる。

【１６３５】

[実施例１２]

ＴＣＲまたはＢ２Ｍをターゲティングするを使用する、ＲＮＰ濃度の効果およびインデルパターンについての解析、ならびにＣＩＩＴＡ－／Ｂ２Ｍ－／ＴＣＲ－　ＣＡＲＴ細胞の作出

方法

ＰＢＭＣは、Ｆｉｃｏｌｌを使用する遠心分離法を使用することにより、ヒト血液（Ｈ

ｅｍａｃａｒｅ）から単離した。全Ｔ細胞は、ｈｕｍａｎ Ｐａｎ Ｔ ｃｅｌｌ Ｉｓｏｌａｔｉｏｎ Ｋｉｔ（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ Ｂｉｏｔｅｃ；型番１３０－０９６－５３５）を使用して、これらのＰＢＭＣから単離した。これらの細胞を、アリコート分割し、凍結させた。次いで、これらの凍結させた細胞アリコートを、解凍し、ビーズ対細胞比を３：１とする、ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズ（ＤｙｎａＢｅａｄｓ；Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ；型番１１１．４１Ｄ）を使用して活性化させた。ビーズによる活性化後２日目または３日目に、細胞２００，０００個を、電気穿孔のために、培養物から取り出した。Ｔ細胞のゲノム編集のために使用されるＲＮＰ複合体は、Ｃａｓ９タンパク質対ＲＮＡ（ｃｒＲＮＡおよびｔｒａｃＲＮＡ）の１：２のモル比を使用して形成した。１００μＭのｃｒＲＮＡおよび１００μＭのｔｒａｃｒＲＮＡを、個別に、９５℃で２分間にわたり変性させ、室温へと冷却した。５μＬの最終容量中、濃度を５．９μｇ／μＬ（ＮＬＳ－Ｃａｓ９－ＮＬＳ）とするＣａｓ９タンパク質１．４μＬを、１．６μＬのＣａｓ９緩衝液（２０ｍＭのトリス、ｐＨ８．０；２００ｍＭのＫＣｌ、１０ｍＭのＭｇＣｌ２）と混合し、１００μＭのｔｒａｃｒＲＮＡ １μＬと、室温で混合した。次に、１００μＭのｃｒＲＮＡ １μＬを、添加し、混合し、３７℃で、１０分間にわたりインキュベートした。電気穿孔ステップ時に、１つを超えるＲＮＰを添加する場合は、上記の方法を使用して、異なる遺伝子をターゲティングするｃｒＲＮＡを伴う各ＲＮＰを、個別にアセンブルし、次いで、異なる条件に対して、異なるＲＮＰの最終濃度を得るために、Ｃａｓ９緩衝液の添加と併せて組み合わせた。「三重編集」、すなわち、異なる遺伝子をターゲティングする、３つのＲＮＰの同時的添加のために、ＲＮＰの数量についての詳細を、図に提供する。次いで、アセンブルされたＲＮＰを、１０ｕｌのＴ緩衝液（Ｎｅｏｎ Ｔｒａｎｓｆｅｃｔｉｏｎ Ｓｙｓｔｅｍ １０ｕｌ Ｋｉｔ）中の細胞２００，０００個と共に混合した。電気穿孔は、Ｎｅｏｎ（登録商標）Ｔｒａｎｓｆｅｃｔｉｏｎ Ｓｙｓｔｅｍ １０μＬ Ｋｉｔ（ＭＰＫ１０９６）を、１６００Ｖ、１０ミリ秒間、３つのパルスで使用する、Ｎｅｏｎ電気穿孔機により実施した。ＣＩＩＴＡについては、電気穿孔の３日後に、フローサイトメトリーによってＨＬＡ－ＤＲの細胞表面発現の喪失を測定することにより、編集を定量化した。細胞を、抗ＣＤ３（ＰｅｒＣＰ－Ｃｙ５．５）、抗ＨＬＡ－ＤＲ－Ｖ４５０、およびＬｉｖｅ／Ｄｅａｄ ｃｅｌｌ ｄｙｅ ｅ７８０（ＡＰＣ－Ｃｙ７）で染色し、フローサイトメトリーにより解析した。ＴＲＡＣの編集は、電気穿孔の３日後において、抗ＣＤ３抗体（ＰｅｒＣＰ－Ｃｙ５．５）を使用して、フローサイトメトリーを使用してＣＤ３イプシロンの細胞表面発現の喪失を測定することにより定量化した。Ｂ２Ｍの編集は、電気穿孔の４日後において、抗Ｂ２Ｍ抗体－ＡＰＣ（３１６３１２；Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ）を使用する、フローサイトメトリーを使用する、細胞表面発現の喪失により測定した。上記で調製したＴ細胞内の遺伝子編集から生じる、編集頻度および配列変化について査定するため、ゲノムＤＮＡを単離し、シーケンシングにかけた。略述すると、凍結させた細胞ペレットを解凍し、ＤＮｅａｓｙ Ｂｌｏｏｄ ＆ Ｔｉｓｓｕｅ Ｋｉｔ（Ｑｉａｇｅｎ；６９５０６）を使用して、ゲノムＤＮＡを単離するように加工した。溶出させたＤＮＡを、Ｔｉｔａｎｉｕｍ Ｔａｑ ＰＣＲキット（Ｃｌｏｎｔｅｃｈ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ；６３９２１１）と、表２７におけるプライマーとを使用して、ＰＣＲを実行するのに使用した。

【１６３６】

【表３９－１】

表 27: PCR のためのプライマーデザイン。

標的	フォワードプライマー	配列番号	リバースプライマー	配列番号
B2M	GCACGCGTTTAATATAAGTGGAGG	10819	GACCCTCCCGTCGCC	10832
FKBP12	CCTCATCTGTGCAGCGGGCAT	10820	CGAGGTACTAGGCAGAGCCGTGG	10833
TRAC (ガイド CR000961, CR000978)	CATCACGAGCAGCTGGTTTC	10821	GGACTGCCAGAACAAGGCTC	10834
TRAC (ガイド CR000979)	GAGCCGAGGTATCGGTCCTG	10822	ATTCAGGAGAGACCCCACCC	10835
TRAC ガイド (CR000984, CR000991, CR000992, CR000993)	TGTTTGTAAGGGGATATGCACAGA	10823	GTTTCAGGCCATTATTATTGCACA	10836
CIITA (ガイド CR002961, CR002967)	TGTTGTAGGTGTCAATTTTCTGCC	10824	AATTTCCCCTGATTGCCGTCTCTA	10837

【１６３７】

【表３９－２】

CIITA (ガイドCR002991)	CCCTCTTTCCAGAAATTTCCTTCTTC	10825	GACTGACGTGGCTCATGATGAAT	10838
CIITA (ガイドCR003007)	AATAGAGACTCACCTTGGGCTTTC	10826	GTACATTTTAAGGCTCCTGTTGGC	10839
CIITA (ガイドCR003001)	GCCTTCAGTTAGACCTTGTTGATT	10827	GAGTCTCTATTGTACCCACCTTGG	10840
CIITA (ガイドCR002994)	TCCTTCTTCATCCAAGGGACTTTT	10828	CCCTTGCAATGATTTCTGTGGG	10841
CIITA (ガイドCR002992, CR002993)	TTCTTCATCCAAGGGACTTTTCCT	10829	GACTGACGTGGCTCATGATGAAT	10842
CIITA (ガイドCR002961, CR002967, CR002965)	TGTTGTAGGTGTCAATTTTCTGCC	10830	AATTTCCCCTGATTGCCGTCTCTA	10843
CIITA (ガイドCR002972, CR002980, CR002976)	TGTAGGTGTCAATTTTCTGCCTCT	10831	GAATTTCCCCTGATTGCCGTCT	10844

【１６３８】

ＰＣＲ産物は、ＱＩＡｑｕｉｃｋ ＰＣＲ Ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ Ｋｉｔ（Ｑｉａｇｅｎ、２８１０４）を使用して精製した。次いで、精製ＰＣＲ産物を、塩基対ミスマッチを検出し、遺伝子編集を確認する、Ｔ７Ｅ１アッセイのために使用した。ＰＣＲ単位複製配列を、標準的なＮｅｘｔｅｒａ ＮＧＳ ｌｉｂｒａｒｙ ｐｒｅｐ（Ｉｌｌｕｍｉｎａ）にかけ、Ｉｌｌｕｍｉｎａ ＭｉＳｅｑシーケンサー上で、ペアドエンドリードによりシーケンシングした。シーケンシングリードを、基準ゲノムに対してアライメントし、変異体をコールした。

【１６３９】

結果

まず、ＴＲＡＣをターゲティングするｇＲＮＡを、Ｃａｓ９（ＲＮＰ）の多様な濃度における、細胞表面のＴＣＲの発現に対する効果について査定した。ヒト初代Ｔ細胞を、ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズによる活性化後３日目に、二重ガイドフォーマットの、示されたｇＲＮＡを含有する、示された濃度（ｕＭ）のＲＮＰで電気穿孔した。さらなるガイド番号は、ｇＲＮＡのターゲティングドメインのＣＲｘｘｘｘｘ識別子を指し示す。ＴＣＲの発現の喪失は、電気穿孔の３日後において、抗ＣＤ３抗体を伴う染色と、フローサイトメトリーによる解析により査定した（ＣＤ３ ＫＯ Ｔ細胞（％））。図３３Ａは、ガイドである、ＣＲ０００９６１（９６１）、ＣＲ０００９７８（９７８）、ＣＲ０００９８４（９８４）、ＣＲ０００９９２（９９２）、ＣＲ０００９８５（９８５）、およびＣＲ０００９６０（ｇＲＮＡ１）、およびＣＲ０００９７９（ｇＲＮＡ８）を含有するＲＮＰの電気穿孔時における、ＣＤ３染色の喪失を示す。これらのデータは、ほぼ最大限の編集（ＣＤ３染色の喪失により示される）が、ＣＲ０００９６１およびＣＲ０００９８４を含有するｇＲＮＡを伴うＲＮＰであって、０．２～０．３ｕＭの間のＲＮＰ濃度のＲＮＰについて達成されることを示す。他のｇＲＮＡは、１ｕＭの濃度で、最大限の編集を達成した。図３３Ｂは、ガイドである、ＣＲ０００９９１（９９１）、ＣＲ０００９９２（９９２）

、ＣＲ０００９９３（９９３）、およびＣＲ０００９７８（９７８）を含有するＲＮＰの電気穿孔時における、ＣＤ３染色の喪失を示す。９９１と、９９２とは、ほぼ重ね合わせ可能である。ここでもまた、ｇＲＮＡ　９９１、ｇＲＮＡ　９９２、およびｇＲＮＡ　９９３を含有するＲＮＰについて、最大の編集が、０．３ｕＭのＲＮＰ濃度で観察されたのに対し、ｇＲＮＡ　９７８の編集％は、１．１ｕＭまで増大し続けた。図３３Ｃに示す通り、ＴＲＡＣ遺伝子座をターゲティングするｇＲＮＡによる、Ｔ細胞の電気穿孔物は、標的部位における高レベルのインデル形成（最大で９７％の編集）と、タンパク質発現の喪失を結果としてもたらすことが予測される、高レベルのフレームシフト突然変異（最大で７８％）とを結果としてもたらす。次に、各標的遺伝子座における突然変異（インデル）を、次世代シーケンシングにより評価した。図３４Ａおよび図３４Ｂは、ＴＲＡＣをターゲティングする各ｄｇＲＮＡであって、初代ヒトＴ細胞編集のために使用される各ｄｇＲＮＡについて、最も高頻度で観察される、上位５つの配列変化を示す。図ＡおよびＢは、２つの独立に実施された電気穿孔実験からのアウトカムである。データは、三連のＰＣＲ産物による平均である。これらのデータは、同じｇＲＮＡフォーマットおよびＲＮＰを、同じ送達技法において使用する場合における、複数の実験にわたる編集の一貫したパターンを示す。

【１６４０】

次に、同様な実験を、Ｂ２ＭをターゲティングするｇＲＮＡ（二重ガイドフォーマット）により実施した。まず、ＲＮＰ濃度の効果を評価した。ヒト初代Ｔ細胞を、ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズによる活性化後２日目に、示されたｇＲＮＡを含有する、示された濃度のＲＮＰで電気穿孔した。ガイド番号は、ターゲティングドメインのＣＲ００ｘｘｘ識別子を指し示す。Ｂ２Ｍ発現の喪失は、抗Ｂ２Ｍ抗体を伴う染色、および電気穿孔の４日後におけるフローサイトメトリーによる解析により査定した（Ｂ２Ｍ陰性細胞）。結果を、図３５に報告し、＞８５％の編集（Ｂ２Ｍの表面発現の喪失によりアッセイされる）が、０．２ｕＭのｇＲＮＡ　４４２により達成され、ｇＲＮＡ　４４２およびｇＲＮＡ　４５５については、わずかに高いＲＮＰ濃度（０．４ｕＭ）で達成されたことを支持する。図３６に示す通り、ｇＲＮＡである、ＣＲ０００４４４およびＣＲ０００４５５を含むＲＮＰは、初代ヒトＴ細胞内の、高レベルの編集および高レベルのフレームシフト編集を結果としてもたらす。各ｇＲＮＡにより産生される、上位１０のインデルを、下パネルに示す。データは、三連のＰＣＲ産物による平均である。

【１６４１】

次に、ＴＣＲ、Ｂ２Ｍ、およびＣＩＩＴＡの同時的編集を、ＣＡＲＴ細胞内で実施し、このようなＣＡＲＴ細胞の機能について評価した。図４５は、Ｂ２Ｍ遺伝子座、ＴＲＡＣ遺伝子座、およびＣＩＩＴＡ遺伝子座において編集された、初代ヒトＴ細胞（三重編集細胞）を調製するための、これらの実験のために従った、概略的なプロトコールを示す。図４６は、フローサイトメトリーによる、ＣＤ３イプシロン、Ｂ２Ｍ、およびＨＬＡ－ＤＲのそれぞれの細胞表面発現の喪失％（ＴＲＡＣ、Ｂ２Ｍ、およびＣＩＩＴＡのそれぞれにおける編集の指標としての）を示す。予想される通り、単一のｇＲＮＡだけで電気穿孔された細胞は、予想されるタンパク質だけの喪失を示した。各々が異なる標的に対するｇＲＮＡを含有する、３つのＲＮＰで処置された細胞では、最低濃度の、ＣＩＩＴＡをターゲティングするｇＲＮＡであって、高濃度の、このＲＮＰを細胞へと送達する場合より、低いＨＬＡ－ＤＲの喪失を結果としてもたらすｇＲＮＡ（三重４）を除き、各集団に由来する細胞は、標的タンパク質の各々の、８０％を超える喪失のほか、Ｂ２ＭおよびＴＲＡＣの両方の、＞８０％の喪失も呈示した。図４７は、Ｂ２Ｍ遺伝子座、ＴＲＡＣ遺伝子座、およびＣＩＩＴＡ遺伝子座をターゲティングするｇＲＮＡを含有する、３つのＲＮＰによる、ヒト初代Ｔ細胞の同時的電気穿孔から生じる、Ｂ２Ｍ遺伝子座、ＴＲＡＣ遺伝子座、およびＣＩＩＴＡ遺伝子座のゲノム編集を示す。挿入または欠失の頻度（％インデル）を指し示し、コード配列のフレームシフティングを結果としてもたらす、これらの編集の百分率を、カッコ内に示す。図４８、図４９、および図５０は、異なる濃度の各ＲＮＰの、３つの遺伝子座の同時的編集（三重編集）の文脈で、初代ヒトＴ細胞内の、Ｂ２Ｍ遺伝子

座（ＣＲ０００４４２を含むｇＲＮＡに応答する）、ＴＲＡＣ遺伝子座（ＣＲ０００９６１を含むｇＲＮＡに応答する）、およびＣＩＩＴＡ遺伝子座（ＣＲ００２９９１を含むｇＲＮＡに応答する）のそれぞれにおいて最も高頻度で観察される、上位１０の配列変化であって、図４５の概略図において示される配列変化を示す。これらのデータは、本明細書で使用される効率的なｇＲＮＡ分子は、高い効率で、初代ヒトＴ細胞内のＴＲＡＣ、ＣＩＩＴＡ、およびＢ２Ｍを、効率的にノックアウトし、移植片対宿主病能を低減した（ＴＣＲの喪失を介して）Ｔ細胞、宿主対移植片病能を低減した（Ｂ２ＭおよびＣＩＩＴＡの両方の喪失を介して）Ｔ細胞を結果としてもたらすが、これは、既製品の同種異系Ｔ細胞製品への重要なステップを表すことを指し示す。

【１６４２】

次に、ｇＲＮＡ分子のフォーマットの効果を評価した。ＴＲＡＣ（ＣＲ０００９６１のターゲティングドメインを含む；上パネル）またはＢ２Ｍ（ＣＲ００４４２のターゲティングドメインを含む；下パネル）に対するガイドＲＮＡを、示された化学修飾を伴うかまたはこれを伴わずに、単一ガイドフォーマットまたは二重ガイドフォーマットで合成した（ＰＳ（５’末端および３’末端の両方における３ヌクレオチドは、ホスホロチオエート（phosphorothioate）である）またはＯＭｅＰＳ（５’末端および３’末端の両方における３ヌクレオチドは、２’－ＯＭｅおよびホスホロチオエート（phosphorothioate）である）；二重ガイドＲＮＡでは、ｃｒＲＮＡおよびｔｒａｃｒＲＮＡのいずれもが、修飾を含んだ）。ＲＮＰを、示された濃度で、ヒト初代Ｔ細胞へと電気穿孔した。図５１は、これらの実験の結果を示す。編集効率を、フローサイトメトリーによる、ＴＲＡＣの編集についてのＣＤ３イプシロン（上）、およびＢ２Ｍ編集についてのＢ２Ｍタンパク質（下）の細胞表面染色の解析により査定した。図５１に示す通り、全てのフォーマットは、１ｕＭのＲＮＰ濃度で、高効率の編集を達成することが可能であったが、ｓｇＲＮＡフォーマットは、ｄｇＲＮＡフォーマットより低濃度でも、高編集効率を維持することが可能であった（ＣＲ０００９６１のターゲティングドメインを含むｇＲＮＡについては、０．０４ｕＭの低値までであり、ＣＲ０００４４２のターゲティングドメインを含むｇＲＮＡについては、０．１ｕＭの低値まで）。ＴＲＡＣをターゲティングするｇＲＮＡでは、化学修飾は、被験ＲＮＰ濃度における編集効率に対して影響を及ぼさなかった。Ｂ２ＭをターゲティングするｇＲＮＡでは、ｓｇＲＮＡの化学修飾は、被験最低濃度における編集効率に対して影響を及ぼし、ＰＳ修飾ｓｇＲＮＡは、０．０４ｕＭのＲＮＰ濃度で、最高の編集効率を有した。

【１６４３】

[実施例１３]

ＦＫＢＰ１Ａのゲノム編集後における免疫抑制に対するＴ細胞の耐性、およびＴＣＲ－／ＦＫＢＰ１２－　ＣＡＲＴ細胞についての機能評価

理論に束縛されずに、本明細書で記載される通り、既製品（「ユニバーサル」）のＣＡＲＴ細胞を作出するための別の戦略は、ＴＣＲの発現を低減するか、または消失させ（例えば、移植片対宿主病を低減するか、または抑制し）、また、免疫抑制剤の標的（例えば、ｍＴｏｒ阻害剤）の発現も低減するか、または消失させることであると考えられる。前記免疫抑制剤と組み合わせた、このような、ゲノム編集されたＣＡＲＴ細胞による、その後の患者の処置は、ＣＡＲＴ細胞の機能（例えば、ＣＡＲＴ細胞の抗腫瘍機能）を阻害せずに、宿主免疫応答を阻害する（例えば、これにより、宿主対移植片反応を阻害する）であろう。この目的に向けて、それらをＴＣＲ－かつＦＫＢＰ１２－とするように編集されたＴ細胞の機能について、ｍＴｏｒ阻害剤であるＲＡＤ００１の存在下を含めてアッセイした。

【１６４４】

方法：

解凍の後で、単離ヒトＴ細胞を、ビーズ対細胞比を３：１とするＣＤ３／ＣＤ２８ビーズで、３日間にわたり活性化させた。次いで、１００ｕｌのチップキットを伴うＮｅｏｎ装置を使用して、細胞を、二重ガイドＲＮＡ分子（これらの実施例の上記で記載した通り

、表示される）と、Ｃａｓ９タンパク質とを含有するＲＮＰで、電気穿孔した。ＲＮＰは、以下の様態で調製した。ｃｒＲＮＡおよびｔｒＲＮＡ（各々、１００ｕＭで１０ｕｌずつの）を、別個の試験管内で、２分間にわたり、摂氏９５度まで加熱し、次いで、室温で５分間にわたり冷却した。Ｃａｓ９タンパク質（１．５ｍｇ／ｍｌ）と、２０ｕＭのｔｒＲＮＡと、２０ｕＭのｃｒＲＮＡおよび１７ｕｌの緩衝液（２０ｍＭのトリス、ｐＨ８．０、２００ｎＭのＫＣｌ、１０ｍＭのＭｇＣｌ２）とを、合計５０ｕｌ容量に組み合わせ、３７度で１０分間にわたりインキュベートした。次いで、ＲＮＰを、Ｔ緩衝液（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ；型番ＭＰＫ１０９６）１ｍｌ当たりの細胞２００万個の細胞カウントで、１００ｕｌの細胞と混合した。ＲＮＰと混合された１００ｕｌの細胞を、Ｎｅｏｎピペットチップへと移し、１６００Ｖ、１０ミリ秒間、３つのパルスで電気穿孔した。Ｃａｓ９タンパク質の尺度としてのＲＮＰは、３．３ｕＭの最終濃度とした。

【１６４５】

次いで、電気穿孔の後、細胞を、ビーズ対細胞比を３：１とするビーズを伴う、２ｍｌのＴ細胞培地と共に、６ウェルプレートへと移した。隔日で、新鮮な培地を添加した。電気穿孔後４日目に、細胞からビーズを除去し、１００ｕｌの培地を伴う９６ウェルプレート内、ウェル１つ当たり５０万個の密度で再播種し、ビーズ対細胞比を１：１とする新鮮なビーズを、２時間にわたり添加した。次いで、ＦＫＢＰ１Ａ編集の機能的効果を決定するため、２．５ｎＭのＲＡＤ００１（示された通り）を伴うかまたは伴わずに、細胞を、３時間にわたり処置した。フローサイトメトリーにより、Ｓ６のリン酸化を検出し、ＲＡＤ００１による免疫抑制の指標として使用した。フローサイトメトリー用の試料を調製するために、細胞をスピンダウンし、ＦＡＣＳ緩衝液（ＭＡＣＳ ｒｕｎｎｉｎｇ ｂｕｆｆｅｒ＋０．５％のＢＳＡ）で洗浄し、Ｄｅａｄ／ｌｉｖｅ ｓｔａｉｎ（Ｚｏｍｂｉｅ ｖｉｏｌｅｔ ｆｉｘａｂｌｅ ｖｉａｂｉｌｉｔｙ ｋｉｔ；Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ；型番４２３１１４）で、１０分間にわたり染色した。次いで、細胞を、ＦＡＣＳ緩衝液で洗浄し、Ｃｙｔｏｆｉｘ／Ｃｙｔｏｐｅｒｍ液（Ｂｅｃｔｏｎ Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ；型番５５４７１４）で、一晩にわたり固定した。次いで、細胞を、ＰＢＳで２回にわたり洗浄し、Ｃｙｔｏｆｉｘ／Ｃｙｔｏｐｅｒｍ液（Ｂｅｃｔｏｎ Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ；型番５５４７１４）で、２０分間にわたり透過化させた。次いで、細胞を、ＰＢＳで、２回にわたり洗浄し、ＰＥコンジュゲート抗ホスホ－Ｓ６抗体（ホスホ－Ｓ６リボソームタンパク質Ｓｅｒ２４０／２４４（Ｄ６８Ｆ８）ウサギｍＡｂ；Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ；型番１４２３６）と共に、４度で１時間にわたりインキュベートした。次いで、細胞を、ＰＢＳで、２回にわたり洗浄し、ＦｌｏＪｏ－Ｖ１０ソフトウェアを使用する、Ｂｅｃｔｏｎ Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ ＬＳＲ Ｆｏｒｔｅｓｓａ上のフローサイトメトリーにより解析した。

【１６４６】

図５４は、ＦＫＢＰ１ＡへとターゲティングされたｇＲＮＡへの曝露後の、ｍＴｏｒ阻害剤であるＲＡＤ００１の存在下または非存在下における、Ｓ６リン酸化の結果を示す。Ｔ細胞を、ＦＫＢＰ１Ａをターゲティングするガイド配列を含有するＲＮＰ（ＣＲ００２０８６、ＣＲ００２０９７、ＣＲ００２１２２；それぞれ、２０８６、２０９７、および２１１２として表示される）、または陰性対照：４４２（Ｂ２Ｍをターゲティングする、非関与のガイドＣＲ００４４２）；Ｃａｓ９（ｔｒＲＮＡまたはｃｒＲＮＡを伴わないＣａｓ９単独）；ｔｒＲＮＡ（ｔｒａｃｅｒＲＮＡを伴うが、ｃｒＲＮＡも、Ｃａｓ９タンパク質も伴わない）；Ｃａｓ９＋ｔｒＲＮＡ（Ｃａｓ９およびｔｒａｃｅｒＲＮＡを伴うが、ｃｒＲＮＡは伴わない）；ＥＰ（電気穿孔を伴う細胞だけ）；ＥＰなし（電気穿孔を伴わない細胞だけ）で編集した。電気穿孔後、細胞を、２．５ｎＭのＲＡＤ００１で処置する（上パネル）か、または非処置のまま放置し（下パネル）、フローサイトメトリーによって、Ｓ６のリン酸化（ｐＳ６）を解析することにより、ｍＴＯＲ経路の阻害に対する影響を査定した。Ｙ軸は、前方散乱（ＦＳＣ）を指し示し、Ｘ軸は、ｐＳ６のレベルを指し示す。アイソタイプ抗体により染色された対照において見られる蛍光レベル（図示しない）の上方にゲートをかけることにより、ｐＳ６（ゲーティングの出力に示される）に対

する陽性染色を決定した。フローサイトメトリーデータによる、Ｓ６リン酸化の定量化を、下パネルのグラフに示す。これらのデータは、ＦＫＢＰ１Ａの編集（およびその後における、ＦＫＢＰ１２タンパク質の喪失）が、初代Ｔ細胞を、ラパログであるＲＡＤ００１の阻害効果に対して不応性とすることを指し示す。

【１６４７】

次に、ＴＣＲ陰性であり、ＦＫＢＰ１２陰性であるＣＡＲＴ細胞を作出し、それらの機能を査定した。略述すると、ＰＢＭＣは、Ｆｉｃｏｌｌを使用する遠心分離法を使用することにより、ヒト血液から単離した。全Ｔ細胞は、ｈｕｍａｎ Ｐａｎ Ｔ ｃｅｌｌ Ｉｓｏｌａｔｉｏｎ Ｋｉｔ（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ Ｂｉｏｔｅｃ；型番１３０－０９６－５３５）を使用して、これらのＰＢＭＣから単離した。これらの細胞を、アリコート分割し、凍結させた。次いで、これらの凍結させた細胞アリコートを、解凍し、ビーズ対細胞比を３：１とする、ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズ（ＤｙｎａＢｅａｄｓ；Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ；型番１１１．４１Ｄ）を使用して活性化させた。活性化後１日目、ＭＯＩを５として、ＣＡＲ ＢＣＭＡ－１０ウイルスまたはＣＡＲ－ＣＤ１９（ＣＴＬ０１９）ウイルスを使用して、これらの細胞に形質導入した。ＵＴＤ（非形質導入細胞）は、ウイルスで処置しなかった。次いで、活性化後４日目、Ｎｅｏｎ電気穿孔機を使用して、ＣＡＲ ＢＣＭＡ－１０またはＣＡＲ－ＣＤ１９または非形質導入Ｔ細胞を、示されたガイドＲＮＡを伴うか、または、示された通り、ガイドＲＮＡを伴わない（ガイドなし）ＲＮＰで電気穿孔した。ＲＮＰは、上記で記載した通りに調製した。ＴＲＡＣを編集するために、ＣＲ００００９６１（９６１として表示される）を、単独で、または示された、ＦＫＢＰ１Ａをターゲティングするガイドと共に使用した。ＦＫＢＰ１Ａを編集するために、ＣＲ０００２０９７（２０９７として表示される）を使用するか、またはＣＲ００２０９７と、ＣＲ００２０８６とを併せて（２０９７＋２０８６として表示される）使用した。次いで、ＲＮＰ（または複数のＲＮＰ）を、細胞カウントを、Ｔ緩衝液（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ；型番ＭＰＫ１０９６）１ｍｌ当たりの細胞２００万個とする細胞１００ｕｌと混合した。ＲＮＰと混合された１００ｕｌの細胞を、Ｎｅｏｎピペットチップへと移し、１６００Ｖ、１０ミリ秒間、３つのパルスで電気穿孔した。Ｃａｓ９タンパク質の尺度としてのＲＮＰは、３．３ｕＭの最終濃度とした。次いで、電気穿孔の後、細胞を、ビーズ対細胞比を３：１とするビーズを伴う、２ｍｌのＴ細胞培地と共に、６ウェルプレートへと移した。隔日で、新鮮な培地を添加した。電気穿孔の５日後、細胞５００，０００個（ホスホ－Ｓ６染色のための）または細胞表面マーカー染色（例えば、ＣＤ３）のための細胞５０，０００個を、培養物から取り出し、ＦｌｏｗＪｏソフトウェアを使用するフローサイトメトリー（ＢＤ Ｆｏｒｔｅｓｓａ）により解析した。ＴＣＲの発現は、抗ＣＤ３－ＰｅｒｃｐＣｙ５．５（Ｅｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ；４５－００３７－４２）を使用することにより検出した。ＣＡＲの細胞表面発現は、ビオチニル化プロテインＬに続く、ストレプトアビジン－ＰＥ（０１６－１１０－０８４；Ｊａｃｋｓｏｎ Ｉｍｍｕｎｏ Ｒｅｓｅａｒｃｈ）による染色によって査定した。Ｔ細胞は、抗ＣＤ４－Ｖ４５０（４８－００４７－４２；Ｅｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）を使用するＣＤ４の染色または抗ＣＤ８－ＡＰＣ（１７－００８７－４２；ｅＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）を使用するＣＤ８の染色により検出した。

【１６４８】

ＦＫＢＰ１Ａ編集の機能効果を決定するために、電気穿孔後４日目に、細胞からビーズを除去し、１００ｕｌのＴ細胞培地を伴う９６ウェルプレート内、ウェル１つ当たり５０万個の密度で再播種し、ビーズ対細胞比を１：１とする新鮮なビーズを、２時間にわたり添加した。次いで、２．５ｎＭのＲＡＤ００１（示された通り）を伴うかまたは伴わずに、細胞を、３時間にわたり処置した。フローサイトメトリーにより、Ｓ６のリン酸化を検出した。フローサイトメトリー用の試料を調製するために、細胞をスピンダウンし、ＦＡＣＳ緩衝液（ＭＡＣＳ ｒｕｎｎｉｎｇ ｂｕｆｆｅｒ＋０．５％のＢＳＡ）で洗浄し、Ｄｅａｄ／ｌｉｖｅ ｓｔａｉｎ（Ｚｏｍｂｉｅ ｖｉｏｌｅｔ ｆｉｘａｂｌｅ ｖｉａｂｉｌｉｔｙ ｋｉｔ；Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ；型番４２３１１４）で、１０分間にわたり染色した。次いで、細胞を、ＦＡＣＳ緩衝液で洗浄し、Ｃｙｔｏｆｉｘ／Ｃｙｔｏｐｅ

ｒｍ液（Ｂｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ；型番５５４７１４）で、一晩にわたり固定した。次いで、細胞を、ＰＢＳで２回にわたり洗浄し、Ｃｙｔｏｆｉｘ／Ｃｙｔｏｐｅｒｍ液（Ｂｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ；型番５５４７１４）で、２０分間にわたり透過化させた。次いで、細胞を、ＰＢＳで、２回にわたり洗浄し、ＰＥコンジュゲート抗ホスホ－Ｓ６抗体（ホスホ－Ｓ６リボソームタンパク質Ｓｅｒ２４０／２４４（Ｄ６８Ｆ８）ウサギｍＡｂ；Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ；型番１４２３６）と共に、４度で１時間にわたりインキュベートした。次いで、細胞を、ＰＢＳで、２回にわたり洗浄し、ＦｌｏＪｏ－Ｖ１０ソフトウェアを使用する、Ｂｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ　ＬＳＲ　Ｆｏｒｔｅｓｓａ上のフローサイトメトリーにより解析した。

【１６４９】

編集されたＣＡＲＴ細胞からのサイトカイン放出について調べるために、エフェクター細胞（編集／非編集ＣＡＲＴ細胞または非形質導入細胞）を、アッセイ日に、培地（ＲＰＭＩ、５％のＦＣＳ、１０ｍＭのＨｅｐｅｓ、１×のＰｅｎ／Ｓｔｒｅｐ、１×のグルタミン）中で解凍し、Ｃｅｌｌｏｍｅｔｅｒ（Ｎｅｘｅｌｃｏｍ）上でカウントした。次いで、これらの細胞を、ＢＣＭＡ（ＫＭＳ１１、ＲＰＭＩ８２２６）を発現する標的細胞３０，０００個、またはＣＤ１９（Ｎａｌｍ６）を発現する細胞と共に、エフェクター：標的比を１：１として共培養した。２０時間後に、１００ｕｌの共培養物上清を採取した。次いで、製造元のプロトコールに従い、Ｍｅｓｏ　Ｓｃａｌｅ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ，Ｐｒｏｉｎｆｌａｍｍａｔｏｒｙ　Ｐａｎｅｌ　１；型番Ｎ０５０４９Ａ－１システムを使用して、放出されたサイトカインである、ＩＬ－２およびＩＦＮ－ガンマを測定するのに、これらの上清を使用した。

【１６５０】

エフェクター細胞（編集／非編集ＣＡＲＴ細胞または非形質導入細胞）の細胞溶解能を測定するために、細胞を、アッセイ日に、培地（ＲＰＭＩ、５％のＦＣＳ、１０ｍＭのＨｅｐｅｓ、１×のＰｅｎ／Ｓｔｒｅｐ、１×のグルタミン）中で解凍し、Ｃｅｌｌｏｍｅｔｅｒ（Ｎｅｘｅｌｃｏｍ）上でカウントした。次いで、これらの細胞を、透明底の黒色９６ウェルアッセイプレート（Ｃｏｓｔａｒ；型番３９０４）内で、ルシフェラーゼレポーター遺伝子を安定的に発現し、ＢＣＭＡ（ＫＭＳ１１、ＲＰＭＩ８２２６）を発現する標的細胞３０，０００個、またはＣＤ１９（Ｎａｌｍ６）を発現する細胞と共に、エフェクター：標的比を１：１として２０時間共培養した。ルシフェラーゼシグナルは、Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ製のＥｎＶｉｓｉｏｎ　ｍｕｌｔｉｐｌｅ　ｐｌａｔｅ　ｒｅａｄｅｒ装置上で、Ｂｒｉｇｈｔ－Ｇｌｏ基質（Ｐｒｏｍｅｇａ、参照番号Ｅ２６３Ｂ）を使用して測定した。細胞の殺滅は、ルシフェラーゼシグナルの減殺から推定し、以下：

標的細胞の殺滅（％）＝１００－（試料発光／平均最大発光）＊１００

の通りに計算した。

【１６５１】

Ｔ細胞増殖アッセイのために、上記で調製した細胞を解凍し、ＢＣＭＡ（ＫＭＳ１１、ＲＰＭＩ８２２６）を発現する標的細胞、またはＣＤ１９（Ｎａｌｍ６）を発現する細胞と共に共培養した。照射された標的腫瘍細胞を、編集ＣＡＲＴ細胞または非編集ＣＡＲＴ細胞と共に、エフェクター対標的比を１：１として、４日間にわたり共培養し、上記の通りの、ＣＤ４、ＣＤ８、およびＣＡＲについての試料染色、ならびにＢｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ　ＬＳＲ　Ｆｏｒｔｅｓｓａによるフローサイトメトリー解析が続き、ＦｌｏＪｏ－Ｖ１０ソフトウェアで解析した。Ｔ細胞（抗ＣＤ４－Ｖ４５０および抗ＣＤ８－ＡＰＣにより染色された）の数は、３０００個のカウンティングビーズ（Ｌｉｆｅ　ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ；型番Ｃ３６９５０）と比べた、ＣＤ４＋細胞に加えたＣＤ８＋細胞の数により決定した。ＣＡＲ＋　Ｔ細胞の数は、ＣＡＲ＋細胞集団（ビオチニル化プロテインＬに続いて、ストレプトアビジン－ＰＥで染色された）にゲートをかけることにより決定した。

【１６５２】

結果：

抗原への曝露に応答した、ＣＡＲＴ細胞によるサイトカインの産生を決定した。遺伝子編集は、ＣＲ０００９６１ガイドを使用して、ＴＲＡＣ遺伝子座をターゲティングし、かつ／またはＣＲ００２０９７およびＣＲ００２０８６のガイド（それぞれ、ｃｒ９６１、２０９７、および２０８６として表示される）を使用して、ＦＫＢＰ１Ａ遺伝子座をターゲティングするＣＡＲＴ細胞に対して実施した。図５５Ａおよび５５Ｂは、それぞれ、編集／非編集ＣＡＲＴ細胞からの、インターフェロンガンマの放出およびＩＬ－２の放出を示す。これらのデータは、遺伝子編集を介する、ＦＫＢＰ１２および／またはＴＣＲの喪失が、活性化ＣＡＲＴ細胞内のサイトカイン産生を損なわないことを指し示す。図５６は、編集ＣＡＲＴ細胞および非編集ＣＡＲＴ細胞による、抗原陽性がん細胞系の殺滅を示す。これらのデータは、遺伝子編集を介するＦＫＢＰ１２および／またはＴＣＲの喪失が、ＣＡＲＴ細胞の標的細胞殺滅能を損なわないことを指し示す。図５７は、抗原への曝露に応答した、編集ＣＡＲＴ細胞および非編集ＣＡＲＴ細胞の増殖を示す。これらのデータは、遺伝子編集を介するＦＫＢＰ１２の喪失が、ガイドなしで処置された細胞と比べて、ＣＡＲＴ細胞の増殖能を損なわないことを指し示す。最後に、編集ＣＡＲＴ細胞を、ラパログであるＲＡＤ００１による免疫抑制に抵抗するそれらの能力について探索した。結果を、図５８に示す。これらのデータは、ＦＫＢＰ１Ａの編集（およびその後における、ＦＫＢＰ１２タンパク質の喪失）が、ＣＡＲＴ細胞を、ラパログであるＲＡＤ００１の阻害効果に対して不応性とすることを指し示す。

【１６５３】

[実施例１４]

ＨＬＡ－Ｇ：Ｂ２Ｍ融合タンパク質の発現

理論に束縛されずに、ＴＣＲ－／Ｂ２Ｍ－／ＣＩＩＴＡ－とされた細胞は、ＮＫ細胞により、外来細胞として認識され、破壊のためにターゲティングされうると考えられる。したがって、他の点では非修飾のＴＣＲ－／Ｂ２Ｍ－／ＣＩＩＴＡ－同種異系ＣＡＲＴ細胞は、例えば、がん患者へと投与されると、攻撃される危険性がある。ここでもまた、理論に束縛されずに、前記細胞上のＨＬＡ－Ｇの発現は、この細胞に対する任意のＮＫ細胞活性を抑制すると考えられる。ＨＬＡ－Ｇの一部の形態は、Ｂ２Ｍを要求するため、Ｂ２Ｍの発現を低減したか、または消失させた細胞について、本発明者らは、ＨＬＡ－Ｇ：Ｂ２Ｍ融合分子の発現を探索した。

【１６５４】

ＨＬＡ－Ｇ／Ｂ２Ｍ融合タンパク質は、以下の通り合成した。β２ミクログロブリンおよびＨＬＡ－Ｇのアミノ酸配列は、データベースから得た。ＨＬＡ－ＧのＨＬＡ－Ｇ１アイソフォームは、細胞表面において、Ｂ２Ｍとの複合体を形成することが公知である。この複合体を、例えば、Ｂ２Ｍ－細胞内で再構成するために、β２ミクログロブリンＮ末端融合ポリペプチドを、ＨＬＡ－Ｇ１へと連結した。さらに、Ｂ２Ｍを、グリシン／セリン（Ｇ４Ｓ）ｎリンカー（配列番号６６２９）を介して、ＨＬＡ－Ｇ１へと連結する。アミノ酸配列を、以下：Ｂ２Ｍ配列－（Ｇ４Ｓ）３－ＨＬＡ－Ｇ１（「（Ｇ４Ｓ）３」は、配列番号６５９４として開示されている）の順序でデザインして、融合タンパク質を創出した。融合タンパク質のヌクレオチド配列は、哺乳動物細胞の発現のための、ＧｅｎｅＡｒｔ（登録商標）ＧｅｎｅＯｐｔｉｍｉｚｅｒ（登録商標）工程（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ｉｎｃ）によりコドンを最適化した。最適化されたＤＮＡは、Ｇｅｎｅｓｃｒｉｐｔにより合成した。合成されたＤＮＡは、ＰＣＲ（ＮＥＢ，Ｑ５（登録商標）Ｈｏｔ Ｓｔａｒｔ Ｈｉｇｈ－Ｆｉｄｅｌｉｔｙ ＤＮＡ Ｐｏｌｙｍｅｒａｓｅ；型番Ｍ０４９３Ｌ）により増幅し、Ｇｉｂｓｏｎ Ａｓｓｅｍｂｌｙ（ＮＥＢ、型番Ｅ２６１１Ｌ）により、ｐＥＬＰＳベクターへとサブクローニングした。サブクローン配列は、Ｇｅｎｅｗｉｚシーケンシングにより、さらに検証した。

【１６５５】

ＨＬＡ－Ｇ－Ｂ２ＭウイルスまたはＨＬＡ－Ｇウイルスは、ＬｅｎｔｉＸ－２９３Ｔ細胞を使用して作出した。Ｌｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ ２０００（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ

）を使用して、細胞に、ＨＬＡ－Ｇ－Ｂ２ＭレンチウイルスＤＮＡプラスミドまたはＨＬＡ－ＧレンチウイルスＤＮＡプラスミドを、パッケージングプラスミドＤＮＡ（ｐＲＳＶ．ＲＥＶ（Ｒｅｖ発現プラスミド）、ｐＭＤＬｇ／ｐ．ＲＲＥ（Ｇａｇ／Ｐｏｌ発現プラスミド）、ｐＶＳＶ－Ｇ（ＶＳＶ糖タンパク質発現プラスミド））と共にトランスフェクトした。トランスフェクションの１２時間後に、培地を交換した。新鮮な培地を、細胞へと添加し、培地を交換した３０時間後に、上清を採取した。ＬｅｎｔｉＸ濃縮器を使用して、ウイルスを濃縮し、凍結させるようにアリコート分割した。ｓｕｐＴ１細胞を使用して、ウイルスを滴定した。ウイルスを含有する上清の系列希釈液を、ＳｕｐＴ１細胞２０，０００個と共に、３日間にわたりインキュベートした。形質導入の２４時間後、新鮮な培地を添加した。細胞を採取し、ＦＡＣＳ緩衝液で洗浄し、抗ＨＬＡ－Ｇ－ＰＥ抗体（３３５９０６；Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ）と共にインキュベートし、ＢＤ　ＦｏｒｔｅｓｓａおよびＦｌｏｗＪｏソフトウェアを使用して、細胞を解析した。

【１６５６】

図５９は、上記で記載したＨＬＡ－Ｇ：Ｂ２Ｍ融合体をコードする核酸による、ＳｕｐＴ１細胞の形質導入の結果を示す。レンチウイルスの形質導入により、ＨＬＡ－Ｇ／Ｂ２Ｍ融合タンパク質を、ＳｕｐＴ１細胞へと導入した。フローサイトメトリーにより、ＨＬＡ－Ｇの細胞表面発現を検出した。ライトグレーのヒストグラムは、ＰＥチャネルの、非形質導入細胞内のバックグラウンド蛍光を指し示す。ダークグレーのヒストグラムは、ＰＥチャネル内の、ＨＬＡ－Ｇ／Ｂ２Ｍを形質導入された細胞に由来する蛍光を指し示す。これは、Ｔ細胞内の、ＨＬＡ－Ｇ：Ｂ２Ｍ融合体タンパク質の、発現および表面への局在化の成功を指し示す。

【１６５７】

[実施例１５]

ＨＥＫ－２９３（Ｃａｓ９）細胞内の、ＣＤ３－イプシロン（ＣＤ３Ｅ）の編集

示されたターゲティングドメインを含むｄｇＲＮＡ分子を化学合成し、実施例１で記載した通り、ＮＧＳにより、ＨＥＫ－２９３細胞内の編集を評価した。編集実験の結果を、表２８に示す。本実施例は、ＣＤ３ＥをターゲティングするｇＲＮＡ分子が、３％～７５％を超える範囲の頻度で、ＲＮＰとして送達される場合、標的遺伝子座を編集することが可能であることを示す。いくつかのｇＲＮＡ分子は、細胞のうちの５０％を超えるものの編集であって、細胞のうちの５０％を超えるものにおいて、フレームシフト突然変異をもたらすことを含む編集が可能であった。

【１６５８】

【表４０－１】

表 28: HEK-293(Cas9)細胞内の、CD3E に対する dgRNA による編集%および
フレームシフト編集%

ターゲティングドメインID	平均編集%(任意のインデル)	編集%の標準偏差	平均フレームシフト%	フレームシフトの標準偏差
CR002275	76.01	5.72	15.70	0.95
CR002282	67.86	4.87	49.37	3.04
CR002272	64.58	4.15	46.13	2.53
CR002317	64.37	8.01	52.67	7.38
CR002242	62.63	14.18	60.27	13.41
CR002254	60.61	11.17	57.40	10.85
CR002253	60.56	12.93	57.47	12.22
CR002238	59.48	9.56	47.73	8.60
CR002316	58.02	6.94	33.73	1.04
CR002244	57.67	8.32	55.70	7.45
CR002273	56.67	14.54	41.70	12.21
CR002269	55.71	9.82	39.57	6.98
CR002234	53.46	5.59	48.40	4.19
CR002306	52.44	2.86	39.37	2.12
CR002294	50.53	2.60	43.10	2.51
CR002239	49.40	10.43	41.43	9.15
CR002263	49.02	10.60	46.10	9.98

【１６５９】

【表４０－２】

CR002257	48.84	4.53	27.40	1.85
CR002312	48.83	5.89	41.00	6.08
CR002292	48.53	2.67	26.27	0.91
CR002262	46.30	9.31	40.53	7.39
CR002248	44.72	11.44	29.47	7.17
CR002243	43.63	5.20	42.90	5.22
CR002276	43.24	8.71	24.47	5.10
CR002286	42.49	12.84	34.50	8.76
CR002313	42.09	16.14	32.37	11.91
CR002280	41.57	6.24	35.23	4.77
CR002305	41.32	4.80	29.00	2.55
CR002293	40.95	13.91	33.93	10.96
CR002250	40.13	8.00	29.93	5.62
CR002274	39.19	4.25	21.20	4.16
CR002270	39.10	9.71	20.90	4.78
CR002287	38.67	4.82	31.63	3.42
CR002237	38.48	8.58	33.90	7.32
CR002233	37.97	16.11	30.65	13.22
CR002240	37.60	8.12	27.67	5.78
CR002268	37.55	6.09	33.63	5.30
CR002309	36.78	11.88	25.40	6.76
CR002235	35.81	13.86	31.33	11.72
CR002304	35.42	4.37	31.63	3.45
CR002258	34.45	3.18	28.67	2.30
CR002266	34.31	8.23	28.87	7.65
CR002308	33.64	6.64	25.73	6.48
CR002281	33.35	4.23	26.00	4.04
CR002310	31.16	12.69	20.73	8.20
CR002256	31.04	5.30	27.83	4.20
CR002271	30.93	10.56	21.93	7.31
CR002288	30.39	6.64	20.43	4.56
CR002236	29.27	12.38	25.90	10.78
CR002289	29.10	7.53	20.63	4.28
CR002307	29.04	5.90	22.00	4.74
CR002284	29.02	7.03	24.33	6.11
CR002279	28.69	2.73	27.30	2.63
CR002291	28.24	5.73	24.50	4.72
CR002241	27.78	8.43	24.37	7.27
CR002277	27.37	6.06	20.43	3.67
CR002260	26.89	7.90	21.93	5.79
CR002245	26.47	5.52	22.97	4.95

【１６６０】

【表４０－３】

CR002303	26.17	6.27	22.43	5.61
CR002267	26.14	6.26	23.83	5.66
CR002249	25.67	12.15	15.37	7.09
CR002299	25.37	3.62	15.03	3.63
CR002283	24.47	6.84	19.07	5.75
CR002297	24.19	3.09	13.80	1.90
CR002252	22.37	4.23	12.57	1.43
CR002290	21.69	7.77	16.60	5.82
CR002285	21.07	10.10	15.70	7.20
CR002298	20.74	6.51	19.13	6.60
CR002230	20.64	10.21	20.10	10.02
CR002232	20.62	5.79	20.30	5.63
CR002311	20.48	3.46	12.73	1.10
CR002300	19.46	11.73	15.07	9.41
CR002259	19.23	6.38	15.27	5.03
CR002296	18.26	2.92	17.33	2.61
CR002261	17.11	3.65	15.50	3.08
CR002251	16.52	2.59	13.03	2.44
CR002302	14.54	3.42	12.93	3.02
CR002231	13.83	4.08	12.37	3.70
CR002295	13.11	9.91	5.20	3.90
CR002246	12.89	5.72	12.07	5.35
CR002265	12.38	4.56	10.20	3.46
CR002278	11.66	4.48	7.47	3.23
CR002301	10.91	1.00	4.70	0.26
CR002255	7.38	2.00	6.43	1.85
CR002315	5.97	0.49	5.63	0.47
CR002264	5.96	1.05	5.57	0.83
CR002247	3.92	1.09	3.43	0.96
CR002314	3.43	0.99	3.40	0.95

【１６６１】

[実施例１６]

Ｃａｓ９変異体の査定

ＣＤ３４＋造血幹細胞内の査定

本発明者らは、初代ヒト造血幹細胞（ＨＳＣ）内で、ベーター２ミクログロブリン（Ｂ２Ｍ）遺伝子をノックアウトするそれらの効率を測定することにより、１４の精製化膿連鎖球菌（Streptococcus pyogenes）Ｃａｓ９（ＳＰｙＣａｓ９）タンパク質について査定した。これらのタンパク質を、３つの群へと分けた。第１の群は、選択性が改善されたＳＰｙＣａｓ９変異体からなった（Slaymaker et al. 2015, Science 351: 84（ｅ１．０、ｅ１．１、およびＫ８５５Ａ）；Kleinstiver et al. 2016, Nature 529: 490（ＨＦ））。第２の群は、異なる数および／または位置のＳＶ４０核局在化シグナル（ＮＬＳ）と、切断型ＴＥＶ部位を伴うかまたは伴わない、６×ヒスチジン（Ｈｉｓ６）タグ（配列番号１０７９５）または８×ヒスチジン（Ｈｉｓ８）タグ（配列番号１０７９６）とを伴う野生型ＳＰｙＣａｓ９、ならびに構造研究（Nishimasu et al. 2014, Cell 156:935）で、Ｃａｓ９を安定化させることが報告されている、２つのシステイン置換（Ｃ８０Ｌ、Ｃ５７４Ｅ）を伴うＳＰｙＣａｓ９タンパク質からなった。第３の群は、異なる工程により産生された、同じ組換えＳＰｙＣａｓ９（図６０）からなった。Ｂ２Ｍノックアウトは、ＦＡＣＳおよび次世代シーケンシング（ＮＧＳ）により決定した。

【１６６２】
方法
材料
１．Ｎｅｏｎ電気穿孔装置（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、ＭＰＫ５０００）
２．Ｎｅｏｎ電気穿孔キット（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、ＭＰＫ１０２５）
３．ｃｒＲＮＡ（配列番号６６０７へと融合させた、ＣＲ００４４１のターゲティングドメイン（配列番号５４９５））
４．ｔｒａｃｒＲＮＡ（配列番号６６６０）
５．Ｃａｓ９保存緩衝液：２０ｍＭのトリス－Ｃｌ、ｐＨ８．０、２００ｍＭのＫＣｌ、１０ｍＭの$MgCl_2$
６．骨髄由来ＣＤ３４＋　ＨＳＣ（Ｌｏｎｚａ；２Ｍ－１０１Ｃ）
７．細胞培養培地（Ｓｔｅｍｃｅｌｌ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、ＳｔｅｍＳｐａｍ　ＳＦＥＭ　ＩＩおよびＳｔｅｍＳｐａｍ　ＣＣ－１００）
８．ＦＡＣＳ洗浄緩衝液：ＰＢＳに２％のＦＣＳ
９．ＦＡＣＳブロック緩衝液：ＰＢＳ　１ｍＬ当たり０．５ｕｇのマウスＩｇＧ、１５０ｕｇのＦｃブロック、２０ｕＬのＦＣＳを添加する
１０．Ｃｈｅｌｅｘ懸濁液：H_2O中に１０％のＣｈｅｌｅｘ　１００（ＢｉｏＲａｄ、型番１４２－１２５３）
１１．抗Ｂ２Ｍ抗体：Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ、型番３１６３０４
【１６６３】
工程
Ｌｏｎｚａの推奨に従い、細胞を解凍し、成長させ、２～３日ごとに培地を添加する。５日目に、細胞を、２００×ｇで、１５分間にわたりペレット化させ、ＰＢＳで１回洗浄し、細胞を、ＮＥＯＮキットによるＴ緩衝液により、１ｕＬ当たり2×10^4個で再懸濁させ、氷上に置く。Ｃａｓ９タンパク質を、Ｃａｓ９保存緩衝液で、５ｍｇ／ｍｌまで希釈する。ｃｒＲＮＡおよびｔｒａｃｒＲＮＡを、H_2Oで、１００ｕＭへと再構成する。ＣＡＳ９タンパク質、ｃｒＲＮＡおよびｔｒａｃｒＲＮＡの各々０．８ｕＬずつを、０．６ｕＬのＣａｓ９保存緩衝液と混合することにより、リボヌクレオタンパク質（ＲＮＰ）複合体を作製し、室温で１０分間にわたりインキュベートする。７ｕＬのＨＳＣを、ＲＮＰ複合体と、２分間にわたり混合し、１０ｕＬの全体を、Ｎｅｏｎピペットチップへと移し、１７００Ｖ、２０ミリ秒、および１パルスで電気穿孔する。電気穿孔の後、細胞を、５％のCO_2、３７℃であらかじめ較正した１ｍｌの培地を含有する２４ウェルプレートのウェルへと速やかに移す。電気穿孔の７２時間後、ＦＡＣＳ解析およびＮＧＳ解析のために、細胞を採取する。
【１６６４】
ＦＡＣＳ：２５０ｕＬの細胞を、２４ウェルプレートの各ウェルから、９６ウェルＵ字底プレートのウェルへと取り込み、細胞をペレット化する。２％のＦＣＳ（ウシ胎仔血清）－ＰＢＳで１回洗浄する。５０ｕＬのＦＡＣＳブロック緩衝液を、細胞へと添加し、氷上で１０分間にわたりインキュベートし、１ｕＬのＦＩＴＣ標識Ｂ２Ｍ抗体を添加し、３０分間にわたりインキュベートする。１５０ｕＬのＦＡＣＳ洗浄緩衝液で１回洗浄するのに続き、２００ｕＬのＦＡＣＳ洗浄緩衝液で、さらに１回洗浄する。細胞を、ＦＡＣＳ解析のために、２００ｕＬのＦＡＣＳ緩衝液中に再懸濁させた。
【１６６５】
ＮＧＳ試料の調製：２５０ｕＬの細胞懸濁液を、２４ウェルプレートの各ウェルから、１．５ｍｌのエッペンドルフ管へと移し、１ｍＬのＰＢＳを添加し、細胞をペレット化させる。１００ｕＬのＣｈｅｌｅｘ懸濁液を添加し、９９℃で８分間にわたりインキュベートし、１０秒間にわたりボルテックスするのに続き、９９℃で８分間にわたりインキュベートし、１０秒間にわたりボルテックスする。１０，０００×ｇで３分間にわたり遠心分離することにより、樹脂の下方にペレット化させ、上清溶解物を、ＰＣＲのために使用する。４ｕＬの溶解物を採取し、Titanium　kit（Ｃｌｏｎｅｔｅｃｈ；型番６３９２０８

）を使用して、ｂ２ｍプライマー（ｂ２ｍｇ６７Ｆ：ＣＡＧＡＣＡＧＣＡＡＡＣＴＣＡＣＣＣＡＧＴ（配列番号１０８０７）、ｂ２ｍｇ６７Ｒ：ＣＴＧＡＣＧＣＴＴＡＴＣＧＡＣＧＣＣＣＴ（配列番号１０８０８）によるＰＣＲ反応を行い、製造元の指示書に従う。以下のＰＣＲ条件：９８℃で５分間の１サイクル；９５℃で１５秒間、６２℃で１５秒間、および７２℃で１分間の３０サイクル；ならびに、最後に、７２℃で３分間の１サイクルを使用する。ＰＣＲ産物を、ＮＧＳのために使用した。

【１６６６】

統計学的解析：ＦＡＣＳによるＢ２Ｍ　ＫＯ細胞の百分率、およびＮＧＳによるインデルの百分率を使用して、ＣＡＳ９切断効率について査定する。Ｃａｓ９を固定効果として、実験をデザインした。各実験を、ネスト化ランダム効果として、ドナー内でネスト化させる。こうして、ＦＡＣＳデータおよびＮＧＳデータを解析するために、混合線形モデルを適用した。

【１６６７】

結果

実験およびドナー変動を標準化するために、本発明者らは、野生型ＳＰｙＣａｓ９を挟む、２つのＳＶ４０　ＮＬＳと、タンパク質のＣ末端におけるＨｉｓ６タグ（配列番号１０７９５）とを伴う、元のデザインであるｉＰｒｏｔ１０５０２６に対して、各タンパク質の相対活性をグラフ化した（図６０）。統計学的解析は、基準Ｃａｓ９タンパク質と比較して、ｉＰｒｏｔ１０５０２６、ｉＰｒｏｔ１０６３３１、ｉＰｒｏｔ１０６５１８、ｉＰｒｏｔ１０６５２０、およびｉＰｒｏｔ１０６５２１が、ＨＳＣ内のＢ２Ｍのノックアウトにおいて、それほど異ならないのに対し、他の被験変異体（ＰＩＤ４２６３０３、ｉＰｒｏｔ１０６５１９、ｉＰｒｏｔ１０６５２２、ｉＰｒｏｔ１０６５４５、ｉＰｒｏｔ１０６６５８、ｉＰｒｏｔ１０６７４５、ｉＰｒｏｔ１０６７４６、ｉＰｒｏｔ１０６７４７、ｉＰｒｏｔ１０６８８４）は、ＨＳＣ内のＢ２Ｍのノックアウトにおいて、基準ｉＰｒｏｔ１０５０２６と、非常に著明に異なることを示す。本発明者らは、Ｈｉｓ６タグ（配列番号１０７９５）の、Ｃ末端から、Ｎ末端への移動（ｉＰｒｏｔ１０６５２０）が、タンパク質の活性に影響を及ぼさないことを見出した（図６０）。１つのＮＬＳは、タンパク質のＣ末端に置かれた場合に限り、活性を維持するのに十分であった（ｉＰｒｏｔ１０６５２１対ｉＰｒｏｔ１０６５２２；図６０）。工程１により精製されたタンパク質は、工程２および３によるタンパク質より、一貫して高いノックアウト効率を有した（ｉＰｒｏｔ１０６３３１対ｉＰｒｏｔ１０６５４５およびＰＩＤ４２６３０３；図６０）。一般に、選択性の改善が報告されたＳＰｙＣａｓ９変異体は、野生型ＳＰｙＣａｓ９ほど活性ではなかった（ｉＰｒｏｔ１０６７４５、ｉＰｒｏｔ１０６７４６、およびｉＰｒｏｔ１０６７４７；図６０）。興味深いことに、ｉＰｒｏｔ１０６８８４は、ターゲティング部位を切断しなかった。これは、この変異体が、哺乳動物細胞内の正規のターゲティング部位のうちの最大で２０％を切断できなかったという、Kleinstiver et alによる報告と符合する（Kleinstiver et al. 2016, Nature 529: 490）。最後に、２つのシステイン置換を伴うＣａｓ９変異体（ｉＰｒｏｔ１０６５１８）は、高レベルの酵素活性を維持した（図６０）。

【１６６８】

Ｔ細胞内の査定

方法

これらの実験では、表２９に示される、異なる化膿連鎖球菌（S. Pyogenes）Ｃａｓ９変異体を使用した。また、構造も、図６０に示す。

【１６６９】

【表４１】

表 29: Cas9 変異体(NLS=SV40 NLS;Cas9=化膿連鎖球菌(S. Pyogenes)Cas9 野生型、カッコ内に指し示される任意の突然変異を伴う;Cas9e1.1(Slaymaker et al. 2015, Science 351: 84 に記載されている);GGS=グリシン-グリシン-セリン)。

iprot	CAS9 (配列番号 10795 として開示される His6)	サイズ (ダルトン)	濃度 (ug/ml)	モル濃度 [uM]
106520	His6-GGS-NLS-CAS9-NLS	161696.22	6.2	38.34
106518	NLS-CAS9(C80L, C574E)-NLS-His6	161531.04	6.5	40.24
106521	NLS-CAS9-His6	160629.9	6	37.12
106745	NLS-CAS9(K855A)-NLS-His6	161437.94	5.9	36.55
106747	NLS-CAS9e1.1-NLS-His6	161295.74	6.5	40.3
106154 (105026 ともまた称する)	NLS-CAS9-NLS-His6	161495.04	5.9	36.54

【１６７０】

ＰＢＭＣは、Ｆｉｃｏｌｌを使用する遠心分離法を使用することにより、ヒト血液（Ｈｅｍａｃａｒｅ／ＡＬＬ Ｃｅｌｌｓから得られる）（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ 型番１７－１４４０－０３）から単離した。全Ｔ細胞は、ｈｕｍａｎ Ｐａｎ Ｔ ｃｅｌｌ Ｉｓｏｌａｔｉｏｎ Ｋｉｔ（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ Ｂｉｏｔｅｃ 型番１３０－０９６－５３５）を使用して、これらのＰＢＭＣから単離した。これらの細胞をアリコート分割し、ＣＲＹＯＳＴＯＲ ＣＳ１０培地（Ｂｉｏｌｉｆｅ Ｓｏｌｕｔｉｏｎ－２１０１０２）を使用して凍結させ、液体窒素中に保管した。次いで、これらの凍結させた細胞アリコートを、摂氏３７度の水浴中で、２０秒間にわたり解凍し、次いで、１０ｍｌの、あらかじめ温められたＴ細胞培地中の５０ｍｌのコニカルチューブへと移し、摂氏２４度、３００ｒｐｍで、５～１０分間にわたり遠心分離して、凍結培地を除去し、あらかじめ温めたＴ細胞培地と共に再懸濁させた。次いで、これらを、ビーズ対細胞比を３：１とする、ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズ（ＤｙｎａＢｅａｄｓ Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ 型番１１１．４１Ｄ）を使用し、１ｍｌ当たり５０万個の細胞濃度を保つことにより活性化させた。

【１６７１】

ビーズによる活性化後３日目に、細胞２００，０００個を、電気穿孔のために使用する。Ｔ細胞のゲノム編集のために使用されるＲＮＰ複合体は、Ｃａｓ９タンパク質対ＲＮＡ（ｃｒＲＮＡおよびｔｒａｃＲＮＡ）の１：２のモル比を使用して形成した。１００μＭのｃｒＲＮＡ（［ターゲティングドメイン］－［配列番号６６０７］）、および１００μＭのｔｒａｃｒＲＮＡ（配列番号６６６０）を、個別に、９５℃で２分間にわたり変性させ、室温へと冷却した。５μＬの最終容量中、濃度を５．９μｇ／μＬとするＣａｓ９タンパク質１．４μＬを、１．６μＬの反応緩衝液（２０ｍＭのトリス、ｐＨ８．０；２００ｍＭのＫＣｌ、１０ｍＭのＭｇＣｌ２）と混合し、１００μＭのｔｒａｃｒＲＮＡ １μＬと、室温で混合した。次に、１００μＭのｃｒＲＮＡ １μＬを、添加し、混合し、３７℃で、１０分間にわたりインキュベートした。Ｂ２Ｍに対するターゲティングドメインは、ＣＲ０００４４２であり、ＴＲＡＣに対するターゲティングドメインは、ＣＲ０００９６１であった。これらの高濃度のＲＮＰを使用して、ＲＮＰ系列希釈液の試料を作出した。次いで、これらのＲＮＰ希釈液を使用して、１０ｕｌのＴ緩衝液（Ｎｅｏｎ Ｔｒａｎｓｆｅｃｔｉｏｎ Ｓｙｓｔｅｍ １０ｕｌ Ｋｉｔ）中の細胞２００，０００個と共に混合した。電気穿孔は、Ｎｅｏｎ（登録商標）Ｔｒａｎｓｆｅｃｔｉｏｎ Ｓｙｓｔｅｍ １０μＬ Ｋｉｔ（ＭＰＫ１０９６）を、１６００Ｖ、１０ミリ秒間、３つのパル

スで使用する、Ｎｅｏｎ電気穿孔機により実施した。細胞は、抗生剤を伴わないＴ細胞培地中で培養した。細胞を各試料から採取し、それらを、ビーズから解離させるようにピペッティングし、９６ウェルプレート用磁石を使用することにより、ビーズを除去し、０．５％のＢＳＡ（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ－型番１３０－０９１－３７６）を伴う、１００ｕｌのＦＡＣＳ緩衝液（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ　ＭＡＣＳ緩衝液；型番１３０－０９２－９８７）と共に遠心分離して、細胞を洗浄した。次いで、細胞を、氷上、１００ｕｌのＦＡＣＳ緩衝液中で希釈された、異なる抗体と共に、３０分間にわたりインキュベートした。次いで、細胞を、２００ｕｌのＦＡＣＳ緩衝液で、２回にわたり洗浄した。次いで、細胞を、１５０ｕｌのＦＡＣＳ緩衝液中に再懸濁させ、ＢＤ　５　ｌｅｓｅｒ　Ｆｏｒｔｅｓｓａにかけた。ＴＣＲの発現は、抗ＣＤ３－ＰｅｒｃｐＣｙ５．５（Ｅｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ；４５－００３７－４２）を使用することにより検出し、Ｂ２Ｍの発現は、抗Ｂ２Ｍ－ＡＰＣ（３１６３１２　Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ）を使用することにより検出した。フローサイトメトリーデータは、ＦｌｏｗＪｏソフトウェアを使用して解析した。

【１６７２】

結果

低濃度のＲＮＰの作出と、最高の編集効率とは、ＲＮＰを、高濃度で作出し、次いで、所望の濃度へと希釈する場合に、良好になされた。６つの異なるＣａｓ９タンパク質を、初代Ｔ細胞内のＢ２ＭガイドであるＣＲ００４４２を使用する編集効率について調べた。編集効率は、フローサイトメトリーによる、Ｂ２Ｍタンパク質の、細胞表面における検出を使用して測定し、結果を、ＲＮＰによる電気穿孔の３日後において、ＲＮＰを示された濃度（Ｘ軸）とするときの、図６１（Ｙ軸；Ｂ２Ｍの編集％）に示す。異なる被験Ｃａｓ９タンパク質を、それらの「ｉｐｒｏｔ」ＩＤにより表示する（図６０および表を参照されたい）。結果を、図６１に示す。これらのデータは、これらのＣａｓ９変異体の全ては、活性であるが、Ｃａｓ９タンパク質１０６５２１、１０６５１８、および１０６１５４（また、１０５０２６とも称する）は、ＲＮＰを低濃度とするときの、それらの高活性により証拠立てられる通り、Ｔ細胞内でも高活性を示すことを指し示す。次に、Ｘ軸上に表示される、ＲＮＰの異なる濃度を使用することにより、Ｂ２ＭターゲティングガイドであるＣＲ００４４２（図６２、左パネル）またはＴＲＡＣターゲティングガイドであるＣＲ０００９６１（図６２、右パネル）を使用して、示された２つの異なるＣａｓ９タンパク質である、１０６８８４または１０６１５４（また、１０５０２６とも称する）を、編集効率について調べた。編集効率（編集％）は、フローサイトメトリーにより、Ｂ２Ｍ（図６２、左パネル）、またはＣＤ３イプシロン抗体を使用するＴＣＲ（図６２、右パネル）の、細胞表面発現の喪失を測定することにより測定した。

【１６７３】

[実施例１７]

オフターゲットの査定

Ｔ細胞の培養およびＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９によるゲノム編集

末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）は、標準的なＦｉｃｏｌｌ密度勾配遠心分離法を使用して、ヒト血液（ＨｅｍａＣａｒｅ、型番ＰＢ０００）から単離した。全Ｔ細胞は、製造元の推奨に従い、ヒト細胞のためのＰａｎ　Ｔ　Ｃｅｌｌ　Ｉｓｏｌａｔｉｏｎ　Ｋｉｔ（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ　Ｂｉｏｔｅｃ、型番１３０－０９６－５３５）を使用して、ＰＢＭＣから単離し、－８０℃で保管した。Ｔ細胞を解凍し、製造元の推奨に従い、ビーズ対細胞数比を３：１とし、Ｄｙｎａｂｅａｄｓ　Ｈｕｍａｎ　Ｔ－Ａｃｔｉｖａｔｏｒ　ＣＤ３／ＣＤ２８　ｆｏｒ　Ｔ　Ｃｅｌｌ　Ｅｘｐａｎｓｉｏｎ　ａｎｄ　Ａｃｔｉｖａｔｉｏｎ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、型番１１１３１Ｄ）を使用して活性化させた。Ｔ細胞は、３７℃、５％のCO_2、抗生剤非含有完全Ｔ細胞培地（Ｌ－グルタミンを伴うＲＰＭＩ　１６４０、Ｌｏｎｚａ、型番１２－７０２Ｆ；１０％のＦＢＳ、ＧＥ　ＨｙＣｌｏｎｅ、型番ＳＨ３００７１；２００ｍＭのＬ－グルタミン、ＧＥ　ＨｙＣｌｏｎｅ、型番ＳＨ３００３４．０１；１０ｍＭの非必須アミノ酸、ＧＥ　ＨｙＣｌｏｎｅ、型番１３－１１４Ｅ；１００ｍＭのピルビン酸ナトリウム、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅ

ｎ、型番１１３６０－０７０；１MのＨＥＰＥＳ緩衝液、ＧＥ　ＨｙＣｌｏｎｅ、型番１７－７３７Ｅ；および５５mMの２－メルカプトエタノール、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、型番２１９８５－０２３）中で、ゲノム編集の前に、３日間にわたり培養した。

【１６７４】

Ｔ細胞のゲノム編集のために使用されるＲＮＰ複合体は、Ｃａｓ９タンパク質対ｇＲＮＡ（ｃｒＲＮＡおよびｔｒａｃＲＮＡ）の１：２のモル比を使用して形成した。濃度を１００μMとする、化学合成されたｃｒＲＮＡ（［ターゲティングドメイン］－［配列番号６６０７］）、および濃度を１００μMとするｔｒａｃｒ（配列番号６６６０）を、個別に、９５℃で２分間にわたり変性させ、室温へと冷却した。最終容量を５μＬとする緩衝液（２０mMのトリス、ｐＨ８．０；２００mMのＫＣｌ、１０mMの$MgCl_2$）中、Ｃａｓ９タンパク質（ＮＬＳ－Ｃａｓ９－ＮＬＳ－Ｈｉｓ６（配列番号１０７９５として開示される「Ｈｉｓ６」）；ｉＰＲＯＴ１０５０２６；ＮＬＳ＝ＳＶ４０　ＮＬＳ；Ｃａｓ９＝ｗｔ　Ｓ．ＰｙＣａｓ９）を、まず、ｔｒａｃｒＲＮＡと、室温で混合し、次いで、ｃｒＲＮＡと混合し、３７℃で５分間にわたりインキュベートした。使用されるＣａｓ９タンパク質、ｔｒａｃｒＲＮＡ、およびｃｒＲＮＡの最終濃度は、それぞれ、１０μM、２０μM、および２０μMであった。ビーズで活性化させたＴ細胞を、遠心分離により回収し、１mＬ当たりの細胞密度を20×10^6個として、Ｎｅｏｎ　ｅｌｅｃｔｒｏｐｏｒａｔｉｏｎ　ｋｉｔ　Ｔ　ｂｕｆｆｅｒ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ；型番ＭＰＫ１０９６）中に再懸濁させた。５μＬのＲＮＰを、静かなピペッティングにより、１０μＬのＴ細胞と混合し、室温で５分間にわたりインキュベートした。ＲＮＰ－Ｔ細胞混合物を、１０μＬのＮｅｏｎ電気穿孔チッププローブへと移した。電気穿孔は、以下の条件：１０ミリ秒間当たり１６００ボルトで、３つのパルスを使用する、Ｎｅｏｎ　ｔｒａｎｓｆｅｃｔｉｏｎ　ｓｙｓｔｅｍ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ；ＭＰＫ５０００Ｓ）を使用して実施した。１０μＬの電気穿孔反応を、二連で実施した。次いで、電気穿孔されたＴ細胞を、９６ウェルプレート内、２００μＬの、あらかじめ温めた抗生剤非含有完全Ｔ細胞培地へと速やかに移し、３７℃、５％のCO_2で、２日間にわたりインキュベートした。次いで、抗生剤非含有完全Ｔ細胞培地を使用して、Ｔ細胞を、１：１の容量で希釈し、２４ウェルプレートへと移し、３７℃、５％のCO_2で、さらに４～７日間にわたり培養した。これと並行して、ＲＮＰ処置を伴わない活性化Ｔ細胞も、同様に培養して、非処置対照試料として用いた。次いで、Ｔ細胞を、遠心分離により回収し、製造元の推奨に従い、ＤＮｅａｓｙ　Ｂｌｏｏｄ　＆　Ｔｉｓｓｕｅ　Ｋｉｔ（Ｑｉａｇｅｎ、型番６９５０６）を使用して、ゲノムＤＮＡを、細胞１～２００万個から単離した。ゲノム編集は、ＣＲ００４４２、ＣＲ００４４４、ＣＲ０００９６１、およびＣＲ０００９８４のターゲティングドメイン配列を含むｇＲＮＡについて実施し、ｇＲＮＡ１つ当たり、２つの処置レプリケートと、１つの非処置レプリケートとを作出した。

【１６７５】

潜在的なｇＲＮＡオフターゲット遺伝子座の、ｉｎ　ｓｉｌｉｃｏ同定

最大で５ヌクレオチドのミスマッチを許容する、標準的なパラメータを使用する、ＢＦＡＳＴ配列アライナー（ｖｅｒｓｉｏｎ　０．６．４ｆ；Homer et al, PLoS One, 2009, 4(11), e7767, PMID: 19907642）を使用して、ｇＲＮＡである、ＣＲ００４４２、ＣＲ００４４４、ＣＲ０００９６１、およびＣＲ０００９８４について、２０ヌクレオチドのｇＲＮＡプロトスペーサー配列を、ヒトゲノム基準配列（ビルドＧＲＣｈ３８）に対してアライメントすることにより、潜在的なオフターゲット遺伝子座を同定した。同定された遺伝子座には、カノニカルのＣａｓ９　５’－ＮＧＧ－３’ＰＡＭ配列の５’側に隣接する部位（すなわち、５’－オフターゲット遺伝子座－ＰＡＭ－３’）だけを含有するようにフィルターをかけた。ＢＥＤＴｏｏｌｓ　ｓｃｒｉｐｔ（ｖｅｒｓｉｏｎ　２．１１．２、Quinlan and Hall, Bioinformatics, 2010 26(6):841-2, PMID: 20110278）を使用して、５ヌクレオチドのミスマッチを伴う部位に、エクソンとして注釈された遺伝子座だけを含有するように、ＲｅｆＳｅｑ遺伝子アノテーションに対して、さらにフィルターをかけた（Pruitt et al, Nucleic Acids Res., 2014 42(Database issue):D756-63, PMID: 2

4259432）。各ｇＲＮＡについて同定された、潜在的なオフターゲット遺伝子座のカウントを、表３０に示す。

【１６７６】

【表４２】

表 30. 0、1、2、3、および 4 ヌクレオチドのミスマッチを伴い、RefSeq のエクソン内で 5 ヌクレオチドのミスマッチを伴う gRNA である、CR00442、CR00444、CR000961、および CR00098 について同定される in silico オフターゲット遺伝子座のカウントを示す。

		N 個のミスマッチを伴うオフターゲットの数						
遺伝子	gRNA 名	0 個	1 個	2 個	3 個	4 個	RefSeq のエクソン内で 5 個	合計
B2M	CR00442	0	0	0	7	72	71	150
	CR00444	0	0	0	2	24	33	59
TRAC	CR000961	0	0	2	23	224	63	312
	CR000984	0	0	0	3	40	15	58

【１６７７】

潜在的なオフターゲット部位のターゲティングされた増幅のための、ＰＣＲプライマーのデザイン

ｇＲＮＡプロトスペーサー配列を、単位複製配列の中央部に配置する、約１６０～３００ｂｐの範囲の長さの、単位複製配列のサイズを目標とする、デフォルトパラメータを使用する、Ｐｒｉｍｅｒ３（ｖｅｒｓｉｏｎ　２．３．６；Untergasser et al, Nucleic Acids Res., 2012 40(15):e115, PMID: 22730293）を使用して、ｇＲＮＡである、ＣＲ００４４２、ＣＲ００４４４、ＣＲ０００９６１、およびＣＲ０００９８について同定された、潜在的なオフターゲット遺伝子座（およびオンターゲット遺伝子座）をターゲティングする、ＰＣＲ用の単位複製配列をデザインした。ヒトゲノム基準配列（ビルドＧＲＣｈ３８）に対して、配列をＢＬＡＳＴ検索（ｖｅｒｓｉｏｎ　２．２．１９、Altschul et al, Ｊ Mol Biol., 1990, 215(3):403-10, PMID: 2231712）することにより、結果として得られるＰＣＲプライマー対および単位複製配列配列を、固有性について点検した。１つを超える単位複製配列配列を結果としてもたらすプライマー対は棄却し、デザインし直した。表３１は、各ｇＲＮＡのためのデザインに成功したプライマー対についてのカウントを提供する。

【１６７８】

Ｉｌｌｕｍｉｎａシーケンシングライブラリーの調製、定量化、およびシーケンシング

製造元の推奨を使用する、Ｑｕａｎｔ－ｉＴ　ＰｉｃｏＧｒｅｅｎ　ｄｓＤＮＡ　ｋｉｔ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ、型番Ｐ７５８１）を使用して、ＲＮＰ処置（ｇＲＮＡ１つ当たり２つのレプリケート）Ｔ細胞試料、およびＲＮＰ非処置（ｇＲＮＡ１つ当たり１つのレプリケート）Ｔ細胞試料に由来するゲノムＤＮＡを定量化した。２回にわたる逐次的ＰＣＲ反応を使用して、各試料について、個々のオフターゲット遺伝子座（およびオンターゲット遺伝子座）をターゲティングする、Ｉｌｌｕｍｉｎａシーケンシングライブラリーを作出した。第１のＰＣＲでは、ユニバーサルのＩｌｌｕｍｉｎａシーケンシング適合性配列をテールとする、標的特異的ＰＣＲプライマー（上記でデザインされた）を使用して、標的遺伝子座を増幅した。第２のＰＣＲでは、第１のＰＣＲ単位複製配列に、シーケンシング時のマルチプレックス化を可能とする試料バーコードを含む、さらなるＩｌｌｕｍｉｎａシーケンシング適合性配列を追加した。ＰＣＲ１は、６ｎｇのｇＤＮＡ（細胞約１０００個と同等）、最終濃度を０．２５μＭとするＰＣＲ１プライマー対（Ｉｎｔ

ｅｇｒａｔｅｄ ＤＮＡ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）、および最終濃度を１×とするＱ５ Ｈｏｔ Ｓｔａｒｔ Ｍａｓｔｅｒ Ｍｉｘ（Ｎｅｗ Ｅｎｇｌａｎｄ ＢｉｏＬａｂｓ、型番１０２５００－１４０）を含有する各反応物を伴う、１０μＬの最終容量で実施した。ＰＣＲ１の左プライマーは、配列５’－ＴＣＧＴＣＧＧＣＡＧＣＧＴＣＡＧＡＴＧＴＧＴＡＴＡＡＧＡＧＡＣＡＧ－３’（配列番号１０８１０）を伴う５’テール（すなわち、５’－テール－標的特異的左プライマー－３’）であり、右プライマーは、配列５’－ＧＴＣＴＣＧＴＧＧＧＣＴＣＧＧＡＧＡＴＧＴＧＴＡＴＡＡＧＡＧＡＣＡＧ－３’（配列番号１０８１１）を伴う５’テール（すなわち、５’－テール－標的特異的右プライマー－３’）であった。ＰＣＲ１は、サーモサイクラー上で、以下のサイクリング条件：９８℃で１分間の１サイクル；９８℃で１０秒間、６３℃で２０秒間、および７２℃で３０秒間の２５サイクル；７２℃で２分間の１サイクルを使用して実施した。次いで、ヌクレアーゼ非含有水（Ａｍｂｉｏｎ、型番ＡＭ９９３２）を使用して、ＰＣＲ１を、１００中１に希釈し、ＰＣＲ２へのインプットとして使用した。ＰＣＲ２は、２μＬの希釈ＰＣＲ１産物、最終濃度を０．５μＭとするＰＣＲ２プライマー対（Ｉｎｔｅｇｒａｔｅｄ ＤＮＡ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）、および最終濃度を１×とするＱ５ Ｈｏｔ Ｓｔａｒｔ Ｍａｓｔｅｒ Ｍｉｘ（Ｎｅｗ Ｅｎｇｌａｎｄ ＢｉｏＬａｂｓ、型番１０２５００－１４０）を含有する各反応物を伴う、１０μＬの最終容量で実施した。使用されるＰＣＲ２左プライマー配列は、５’－ＡＡＴＧＡＴＡＣＧＧＣＧＡＣＣＡＣＣＧＡＧＡＴＣＴＡＣＡＣＮＮＮＮＮＮＮＮＴＣＧＴＣＧＧＣＡＧＣＧＴＣ－３’（配列番号１０８１２）であり、使用されるＰＣＲ２右プライマー配列は、５’－ＣＡＡＧＣＡＧＡＡＧＡＣＧＧＣＡＴＡＣＧＡＧＡＴＮＮＮＮＮＮＮＮＮＧＴＣＴＣＧＴＧＧＧＣＴＣＧＧ－３’（配列番号１０８１３）であった［配列中、ＮＮＮＮＮＮＮＮは、標準的なＩｌｌｕｍｉｎａシーケンシング工程の一部としての、試料マルチプレックス化のために使用される、８ヌクレオチドのバーコード配列を描示する］。ＰＣＲ２は、サーモサイクラー上で、以下のサイクリング条件：７２℃で３分間の１サイクル；９８℃で２分間の１サイクル；９８℃で１０秒間、６３℃で３０秒間、および７２℃で２分間の１５サイクルを使用して実施した。製造元の推奨に従い、Ａｇｅｎｃｏｕｒｔ ＡＭＰｕｒｅ ＸＰビーズ（Ｂｅｃｋｍａｎ Ｃｏｕｌｔｅｒ、型番Ａ６３８８２）を使用して、今や実行可能なＩｌｌｕｍｉｎａシーケンシングライブラリーとなった、ＰＣＲ２単位複製配列を清浄化した。次いで、Ｐｏｗｅｒ ＳＹＢＲ Ｇｒｅｅｎ ＰＣＲ ｍａｓｔｅｒ ｍｉｘ（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、型番４３６７６６０）と、Ｉｌｌｕｍｉｎａシーケンシングライブラリーの末端（フォワードプライマー配列５’－ＣＡＡＧＣＡＧＡＡＧＡＣＧＧＣＡＴＡＣＧＡ－３’（配列番号１０８１４）、およびリバースプライマー配列５’－ＡＡＴＧＡＴＡＣＧＧＣＧＡＣＣＡＣＣＧＡＧＡ－３’（配列番号１０８１５））に特異的なプライマーとを使用する、標準的なｑＰＣＲ定量化法を使用して、清浄化されたＩｌｌｕｍｉｎａシーケンシングライブラリーを定量化した。次いで、Ｉｌｌｕｍｉｎａシーケンシングライブラリーを、等モルでプールし、製造元の推奨に従い、ＭｉＳｅｑ Ｒｅａｇｅｎｔ Ｋｉｔ ｖ３（Ｉｌｌｕｍｉｎａ、型番ＭＳ－１０２－３００３）を使用して、３００塩基のペアドエンドリードを伴う、ＭｉＳｅｑ装置（Ｉｌｌｕｍｉｎａ、型番ＳＹ－４１０－１００３）上のＩｌｌｕｍｉｎａシーケンシングにかけた。各遺伝子座について、最小で１０００倍の配列カバレッジを生成した。処置試料および非処置試料の、ＰＣＲ、清浄化、プーリング、およびシーケンシングを、個別に実施して、処置試料および非処置試料、またはこれらから作出されたＰＣＲ単位複製配列の間の交差夾雑のいかなる可能性も回避した。

【１６７９】

ＩｌｌｕｍｉｎａシーケンシングデータについてのＱＣ解析および変異体解析

デフォルトパラメータを使用して、Ｉｌｌｕｍｉｎａ ＭｉＳｅｑ解析ソフトウェア（ＭｉＳｅｑ ｒｅｐｏｒｔｅｒ；ｖｅｒｓｉｏｎ ２．６．２、Ｉｌｌｕｍｉｎａ）を使用して、単位複製配列特異的な、ＦＡＳＴＱシーケンシングデータファイル（Cock et al, Nucleic Acids Res. 2010, 38(6):1767-71, PMID: 20015970）を作出した。次いで、標

準的なＰｅｒｌスクリプトラッパーを使用して合体させた、一連のパブリックドメインのソフトウェアパッケージからなる、社内開発の変異体解析パイプラインを介して、ＦＡＳＴＱファイルを加工した。使用されるワークフローを、５段階に分けた。

【１６８０】

段階１、ＰＣＲプライマー、ならびにオンターゲット配列およびオフターゲット配列についてのＱＣ：オンターゲット部位およびオフターゲット部位のいずれについても、ＢＬＡＳＴ検索（ｖｅｒｓｉｏｎ　２．２．２９＋、Altschul et al, J Mol Biol., 1990, 215(3):403-10, PMID: 2231712）を使用して、ＰＡＭ配列および標的特異的ＰＣＲプライマー配列に加えた、２０ヌクレオチドのｇＲＮＡプロトスペーサー配列（さらなるＩｌｌｕｍｉｎａシーケンシングを伴わない、左配列および右配列）を、ヒトゲノム基準配列（ビルドＧＲＣｈ３８）に対してアライメントした。複数のゲノム位置を伴う、オンターゲット部位およびオフターゲット部位を、フラッグ付けした。

【１６８１】

段階２、シーケンサーファイルの解凍：ｇｚｉｐスクリプト（ｖｅｒｓｉｏｎ　１．３．１２）を使用して、Ｉｌｌｕｍｉｎａシーケンサーにより生成されたＦＡＳＴＱ．ＧＺファイルを、ＦＡＳＴＱファイルへと解凍し、ファイル１つ当たりのリード数を計算した。リードを伴わないファイルは、さらなる解析から除外した。

【１６８２】

段階３、配列リードアライメントおよび品質トリミング：Ｉｌｌｕｍｉｎａ配列のリードの３’末端と、低品質塩基とをトリミングする「ハードクリッピング」を使用するＢＷＡ－ＭＥＭアライナー（ｖｅｒｓｉｏｎ　０．７．４-ｒ３８５；Li and Durbin, Bioinformatics, 2009, 25(14):1754-60, PMID: 19451168）を使用して、ＦＡＳＴＱファイル内のシーケンシングリードを、ヒトゲノム基準配列（ビルドＧＲＣｈ３８）に対してアライメントした。ＳＡＭｔｏｏｌｓスクリプト（ｖｅｒｓｉｏｎ　０．１．１９-４４４２８ｃｄ；Li et al, Bioinformatics, 2009 25(16):2078-9, PMID: 19505943）を使用して、結果として得られる、ＢＡＭファイルフォーマット（Li et al, Bioinformatics, 2009 25(16):2078-9, PMID: 19505943）のアライメントリードを、ＦＡＳＴＱファイルへと転換した。次いで、今回は「ハードクリッピング」を伴わずに、ＢＷＡ－ＭＥＭアライナーを使用して、ＦＡＳＴＱファイルを、ヒトゲノム基準配列（ビルドＧＲＣｈ３８）に対して、再度アライメントした。

【１６８３】

段階４、変異体（ＳＮＰおよびインデル）解析：変異体（ＳＮＰおよびインデル）を同定する、対立遺伝子頻度検出限界を、＞＝０．０００１に設定した、ＶａｒＤｉｃｔ　ｖａｒｉａｎｔ　ｃａｌｌｅｒ（開発者であるＺｈａｎｇＷｕＬｉａにより改変された、ｖｅｒｓｉｏｎ　１．０の「Ｃａｓ９　ａｗａｒｅ」、Lai et al, Nucleic Acids Res., 2016, 44(11):e108, PMID: 27060149）を使用して、アライメントリードのＢＡＭファイルを加工した。Ｃａｓ９　ａｗａｒｅ　ＶａｒＤｉｃｔ　ｃａｌｌｅｒは、パブリックドメインパッケージに基づくが、変異体イベントのアライメント領域内の反復配列に起因して生成された、両義的な変異体コールを、ＰＡＭ配列の５’側から３塩基に位置する、ｇＲＮＡのプロトスペーサー配列内の、潜在的なＣａｓ９ヌクレアーゼ切断部位へと移動させることが可能である。ＳＡＭｔｏｏｌｓスクリプトを使用して、試料である単位複製配列１つ当たりのリードカバレッジを計算して、オンターゲット部位およびオフターゲット部位が、＞１０００倍の配列カバレッジでカバーされたのかどうかを決定した。配列カバレッジが＜１０００倍である部位には、フラッグ付けし、より多くのシーケンシングデータを生成した。

【１６８４】

段階５、ｄｂＳＮＰのフィルタリングおよび処置／非処置についての示差的解析：同定された変異体に、ｄｂＳＮＰ内で見出される、公知の変異体（ＳＮＰおよびインデル）（ビルド１４２、Shery et al, Nucleic Acids Res. 2001, 29(1):308-11, PMID: 11125122）についてフィルターをかけた。処置試料中の変異体には、１）非処置対照試料中で同定

された変異体；２）ＶａｒＤｉｃｔ鎖バイアスが２：１である変異体（基準配列を支持するフォワードリードカウントと、リバースリードカウントとは、均衡しているが、非基準変異体コールについては、均衡していない場合）；３）潜在的なＣａｓ９切断部位の近傍で、１００ｂｐウィンドウの外部に位置する変異体；４）潜在的なＣａｓ９切断部位の近傍で、１００ｂｐウィンドウ内の単一ヌクレオチド変異体を除外するように、さらにフィルターをかけた。最後に、潜在的なＣａｓ９切断部位についての、１００ｂｐのウィンドウ内で、組合せインデル頻度が＞２％（約２０個を超える細胞内の編集）の部位だけを考慮した。ゲノム基準配列に対するリードアライメントの目視検査を可能とする、Ｉｎｔｅｇｒａｔｉｖｅ Ｇｅｎｏｍｅ Ｖｉｅｗｅｒ（ＩＧＶ；ｖｅｒｓｉｏｎ ２．３、Robinson et al, Nat Biotechnol. 2011, 9(1):24-6, PMID: 21221095）を使用して、潜在的な活性の編集部位を、リードアライメントレベルでさらに検討した。潜在的なオフターゲット活性を有することが同定された部位については、検査室工程（ＰＣＲから始める）および解析工程の全体を介して、再度作業し直した。

【１６８５】

オンターゲットおよびオフターゲットについての解析の結果

ｇＲＮＡである、ＣＲ００４４２、ＣＲ００４４４、ＣＲ０００９６１、およびＣＲ０００９８４のオンターゲット部位は全て、処置された生物学的レプリケートのいずれにおいても、平均変異体頻度が、それぞれ、９６％、８４％、８１％、および９８％であり、意図されたＣａｓ９切断部位において、頑健な編集を示した。非処置対照試料のうちのいずれにおいても、編集が観察されなかった。表３１は、同定され、特徴づけられたオフターゲット部位の数を示す。特徴づけされていない部位は、ＰＣＲプライマーのデザインまたはＰＣＲ増幅で失敗し、現在のところ、依然として探索下にある。

【１６８６】

ｇＲＮＡであるＣＲ００４４２：ｇＲＮＡであるＣＲ００４４２のオンターゲット部位は、処置された生物学的レプリケートのいずれにおいても、平均インデル頻度が、９６％であり、意図されたＣａｓ９切断部位において、頑健な編集を示した。非処置対照試料では、編集が観察されなかった。表３１は、特徴づけられたオフターゲット部位の数を示す。特徴づけされていない部位は、ＰＣＲプライマーのデザインまたはＰＣＲ増幅で失敗し、現在のところ、依然として探索下にある。潜在的なオフターゲット部位の特徴づけは、ｇＲＮＡであるＣＲ００４４２の、２つの弱いオフターゲット部位であって、提起されるＣａｓ９切断部位の近傍における、１００ｂｐのウィンドウ内の平均インデル頻度が、３．７％および４．４％であるオフターゲット部位を同定した。１つの部位は、オンターゲットのｇＲＮＡプロトスペーサー配列（５’－ＧＧＣａＡＣａＧＡＧＣＧＡＧＡＣＡａＣＴ－ＰＡＭ－３’、ＰＡＭ＝ＧＧＧ（配列番号１０８１６））と比べて、３つのミスマッチを有し、第１９染色体の、エクソン１から、約０．９ｋｂ離れた、塩基対１１，８１５，２５３～１１，８１５，２７５位における、亜鉛フィンガータンパク質４４０遺伝子（ＺＮＦ４４０）のイントロン１に位置する。また、第２の部位も、オンターゲットｇＲＮＡプロトスペーサー配列（５’－ＧＧＣｇＡＣａＧＡａＣＧＡＧＡＣＡＴＣＴ－ＰＡＭ－３’、ＰＡＭ＝ＣＧＧ（配列番号１０８１７））と比べて、３つのミスマッチを有し、第６染色体の、エクソン９から、約２ｋｂ離れた、塩基対１３８，８５６，２３４～１３８，８５６，２５６位における、上皮細胞形質転換配列２がん遺伝子様遺伝子（ＥＣＴ２Ｌ）のイントロン９に位置する。両方の部位についての手動検査は、Ｃａｓ９により媒介される、二本鎖切断の非相同末端結合性ＤＮＡ修復に典型的な、提起されたＣａｓ９切断部位を取り囲む典型的なインデルパターンを示した。両方の部位の再増幅と、シーケンシングとは、同様な結果をもたらした。同定されたいずれかの部位における編集が、遺伝子の発現または細胞生存率に対して、何らかの有害作用を及ぼしたのかどうかは不明であり、さらなる解析が要求される。

【１６８７】

ｇＲＮＡであるＣＲ００４４４：ｇＲＮＡであるＣＲ００４４４のオンターゲット部位は、処置された生物学的レプリケートのいずれにおいても、平均インデル頻度が、８４％

であり、意図されたＣａｓ９切断部位において、頑健な編集を示した。非処置対照試料では、編集が観察されなかった。表３１は、特徴づけに成功したオフターゲット部位の数を示す。特徴づけされていない部位は、ＰＣＲプライマーのデザインまたはＰＣＲ増幅で失敗し、現在のところ、依然として探索下にある。検討される部位では、ｇＲＮＡであるＣＲ００４４４の著明なオフターゲット活性は現在まで観察されなかった。しかし、表３１が示す通り、いまだ特徴づけられていないなお２つの部位であって、１つの部位は、遺伝子間領域内に位置する、４つのミスマッチを伴い、別の部位は、非コードのダイナミン１偽遺伝子４６遺伝子（ＤＮＭ１Ｐ４６）のエクソン４内に位置する、５つのミスマッチを伴う部位が存在する。これらの部位における高ミスマッチ数に基づき、これらの部位は、いかなる著明な編集も示さない可能性が高いことが予想されるが、これを確認するには、さらなる解析が要求される。

【１６８８】

ｇＲＮＡであるＣＲ０００９６１：ｇＲＮＡであるＣＲ０００９６１のオンターゲット部位は、処置された生物学的レプリケートのいずれにおいても、平均インデル頻度が、８１％であり、意図されたＣａｓ９切断部位において、頑健な編集を示した。非処置対照試料では、編集が観察されなかった。表３１は、特徴づけに成功したオフターゲット部位の数を示す。特徴づけされていない部位は、ＰＣＲプライマーのデザインまたはＰＣＲ増幅で失敗し、現在のところ、依然として探索下にある。潜在的なオフターゲット部位の特徴づけは、ｇＲＮＡであるＣＲ０００９６１の、１つの弱いオフターゲット部位であって、提起されるＣａｓ９切断部位の近傍における、１００ｂｐのウィンドウ内の平均インデル頻度が、５．５％であるオフターゲット部位を同定した。部位は、ｇＲＮＡプロトスペーサー配列（５’－ＡａＡＧＴＣａＣａＣＡＧＣＴＧＧＴＡＣＡ－ＰＡＭ－３’、ＰＡＭ＝ＴＧＧ（配列番号１０８１８））と比べて、３つのミスマッチを有し、第１１染色体の、エクソン１３から、約０．６ｋｂ離れた、塩基対３１，１０２，９２０～３１，１０２，９４２位における、ダブルコルチンドメイン含有タンパク質１遺伝子（ＤＣＤＣ１）のイントロン１２に位置する。部位についての手動検査は、Ｃａｓ９により媒介される、二本鎖切断の非相同末端結合性ＤＮＡ修復に典型的な、提起されたＣａｓ９切断部位を取り囲む、典型的なインデルパターンを示した。部位の再増幅と、シーケンシングとは、同様な結果をもたらした。この部位における編集が、遺伝子の発現または細胞生存率に対して、何らかの有害作用を及ぼしたのかどうかは不明であり、しかし さらなる解析が要求される。

【１６８９】

ｇＲＮＡであるＣＲ０００９８４：ｇＲＮＡであるＣＲ０００９８４のオンターゲット部位は、処置された生物学的レプリケートのいずれにおいても、平均インデル頻度が、９８％であり、意図されたＣａｓ９切断部位において、頑健な編集を示した。非処置対照試料では、編集が観察されなかった。表３１は、特徴づけに成功したオフターゲット部位の数を示す。特徴づけされていない部位は、ＰＣＲプライマーのデザインまたはＰＣＲ増幅で失敗し、現在のところ、依然として探索下にある。オフターゲット部位の特徴づけは、検討した部位において、ｇＲＮＡであるＣＲ０００９８４について、著明なオフターゲット活性を同定しなかった。しかし、表３１が示す通り、いまだ特徴づけられていない、なお１つの部位が存在する。部位は、５つのミスマッチを有し、特徴づけられていない、長い非コードＲＮＡ（ＬＯＣ４４０８９６）のエクソン内に位置する。高ミスマッチ数に基づき、この部位は、いかなる著明な編集も示さない可能性が高いことが予想されるが、これを確認するには、さらなる解析が要求される。

【１６９０】

【表４３】

表 31. gRNA である、CR00442、CR00444、CR000961、および CR000984 について同定される、潜在的なオフターゲット部位の総数、特徴づけに成功したオフターゲット部位の数、および活性オフターゲット部位の数についてのカウントを示す。

遺伝子	gRNA のターゲティングドメイン名	オフターゲット部位の総数	特徴づけられたオフターゲット部位の数	同定された活性オフターゲット部位の数
B2M	CR00442	150	147 (98%)	2
	CR00444	59	57 (97%)	0
TRAC	CR000961	312	306 (98%)	1
	CR000984	58	57 (98%)	0

【１６９１】

ＧＵＩＤＥ－ｓｅｑヒットについての検証結果

ｉｎ　ｓｉｌｉｃｏ同定された部位について記載した同じ方法を使用して、ＧＵＩＤＥ－ｓｅｑ法（Tsai et al, Nat Biotechnol. 2015, 33(2):187-97, PMID: 25513782）を使用して同定された、潜在的なオフターゲット遺伝子座を、ＲＮＰ処置Ｔ細胞内およびＲＮＰ非処置Ｔ細胞内で特徴づけた。ＧＵＩＤＥ－ｓｅｑは、ｇＲＮＡＣＲ００４４２の、２つの潜在的な部位であって、１つは、ＣＲ００４４４の潜在的な部位であり、１つは、ｇＲＮＡであるＣＲ０００９８４の潜在的な部位である部位を同定した。ｇＲＮＡであるＣＲ０００９６１の活性部位は、同定されなかった。全ての潜在的なＧＵＩＤＥ－ｓｅｑ部位についての標的シーケンシング解析は、ＲＮＰで処置された被験Ｔ細胞内で、著明な活性を示さなかった。

【１６９２】

挿入解析による、オフターゲット編集の評価

オリゴ挿入ベースのアッセイ（例えば、Tsai et al., Nature Biotechnology. 33, 187-197; 2015を参照されたい）を使用して、Ｂ２Ｍ、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ２、ＰＤＣＤ１、ＣＩＩＴＡ、およびＦＫＢＰ１Ａをターゲティングするｃａｓ９により切断される、潜在的なオフターゲットゲノム部位を決定した。Ｂ２Ｍ（５）、ＴＲＡＣ（９）、ＴＲＢＣ２（２）、ＰＤＣＤ１（８）、ＦＫＢＰ１Ａ（５）、またはＣＩＩＴＡ（５）をターゲティングする、合計３４のガイドＲＮＡ（示された通り、修飾されているか、または修飾されていない、示されたターゲティングドメインを含む二重ガイドＲＮＡ）を、上記の実施例１で記載した、ｃａｓ９を発現するＨＥＫ２９３細胞内でスクリーニングし、結果を、図６３および図６４にプロットする。アッセイは、予想される標的配列において、高効率の編集を検出した。Ｂ２ＭをターゲティングするｇＲＮＡであって、ＣＲ００４４４のターゲティングドメインまたはＣＲ００４４１のターゲティングドメインを含むｇＲＮＡについては、オフターゲット編集は観察されず、Ｂ２ＭをターゲティングするｇＲＮＡであって、ＣＲ００４４２のターゲティングドメインを含むｇＲＮＡを使用して、単一の極めて低効率のオフターゲット編集だけが検出された。結果は、ＴＲＡＣをターゲティングするｇＲＮＡであって、ＣＲ００９６１、ＣＲ００９７８、ＣＲ００９８４、ＣＲ００９９１、およびＣＲ００９９２のターゲティングドメインを含むｇＲＮＡについて、各々が、いずれのオフターゲット位置においても編集を伴わずに、標的配列の高効率の編集を結果としてもたらしたことを示す。同様に、ＰＤＣＤ１をターゲティングするｇＲＮＡであって、ＣＲ００９０２のターゲティングドメインを含むｇＲＮＡについても、オフターゲット編集は検出されなかった。このアッセイで潜在的なオフターゲット編集を実証したｇＲＮＡ分子に関しては、ディープシーケンシングを使用して、潜在的な部位が、ｃａｓ９によ

り切断される、真のオフターゲット部位であるのかどうかを決定する。同様に、任意の潜在的なオフターゲット編集を、Ｔ細胞内の存在および頻度についても評価する。

【１６９３】

[実施例１８]

初代ヒトＣＤ３＋細胞内の、ＣＤ３デルタおよびＣＤ３ガンマの編集

ＣＤ３デルタおよびＣＤ３ガンマの配列に対するターゲティングドメインを含むｄｇＲＮＡ分子を含有するＣＲＩＳＰＲ系の編集を、本明細書で記載される方法に従う、初代ＣＤ３＋　Ｔ細胞（電気穿孔により送達されるｇＲＮＡ／Ｃａｓ９　ＲＮＰ）内の編集について調べた。編集後におけるＣＤ３の表面発現について、フローサイトメトリーによりアッセイした。略述すると、編集されたＣＤ３＋細胞を、電気穿孔後７日目に、ＣＤ３に対する抗体（ＯＫＴ３；ＢｉｏＬｅｇｅｎｄ）で染色した。生細胞内の、ＣＤ３の、非編集対照と比べた発現（７ＡＡＤの排除を使用して同定される）を使用して、ＲＮＰによる編集の頻度を決定した。結果を、ＣＤ３の表面発現の喪失により測定される、初代ヒトＣＤ３＋　Ｔ細胞内の編集％を示すフローサイトメトリーデータを含む、図６５および図６６に報告する。注目すべきことに、ＣＲ００５３３４のターゲティングドメインを含むｄｇＲＮＡは、ＣＤ３の９８％の喪失を結果としてもたらした。

【１６９４】

例示される複数の実施形態は、本発明のある特定の態様だけを例示することを意図するものであり、機能的に同等な任意の構築物も、本発明の範囲内にあるので、本発明の範囲は、例示される構築物により限定されるものではない。当業者には、前出の記載から、本明細書で示され、記載される改変に加えて、本発明の多様な改変が明らかであり、これらも、付属の特許請求の範囲内に収まるであろう。

【１６９５】

本発明の教示の、具体的問題または状況への適用は、本明細書に含有される教示に照らして、当業者の能力の範囲内にあると理解される。

【１６９６】

本明細書内の各引用およびあらゆる引用の開示は、参照により本明細書に明示的に組み込まれる。

【１６９７】

本出願は、配列表と共に出願されている。配列表と、本明細書内で列挙される任意の配列との間に、齟齬が見られる範囲においては、本明細書内で列挙される配列が正確な配列とみなされるものとする。そうでないことが指し示されない限りにおいて、全てのゲノム位置は、ｈｇ３８に従う。

【図１】

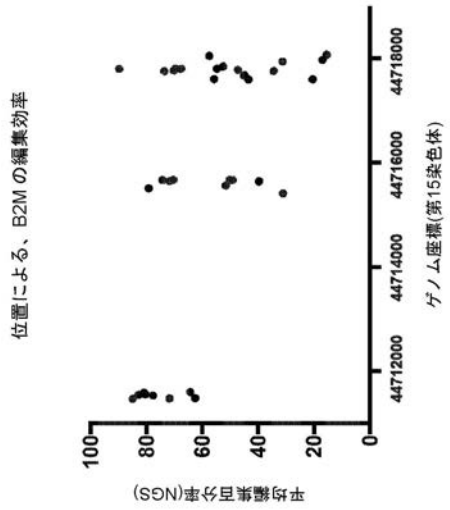


図１

【図２】

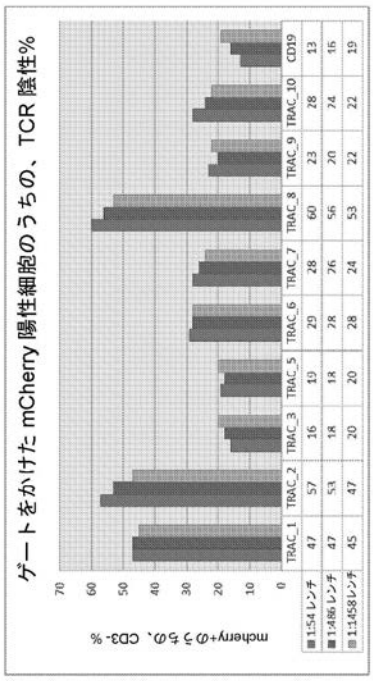


図２

【図３】

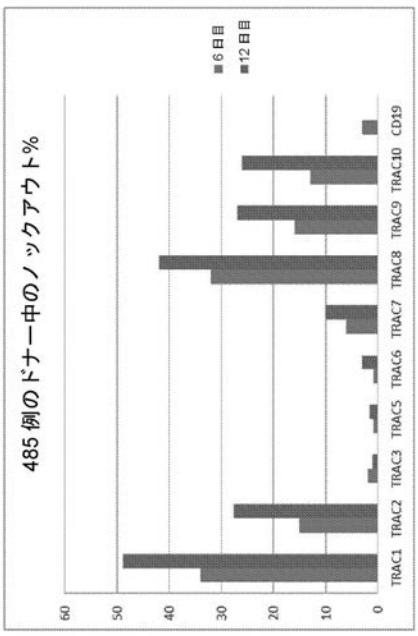


図３

【図４】

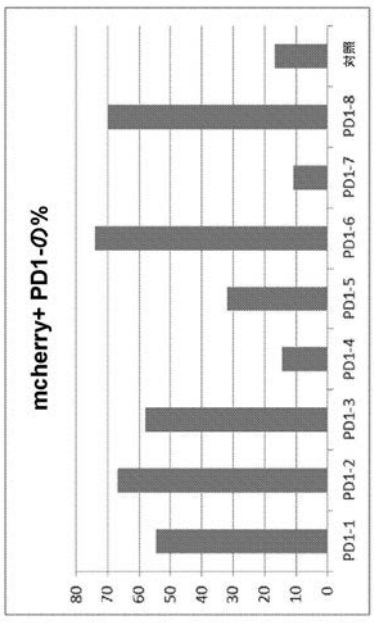


図４

【図５－１】

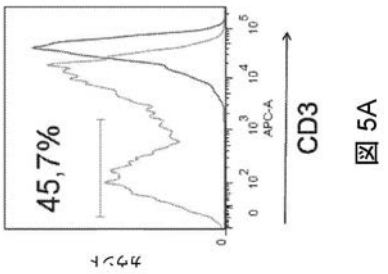


図 5A

【図５－２】

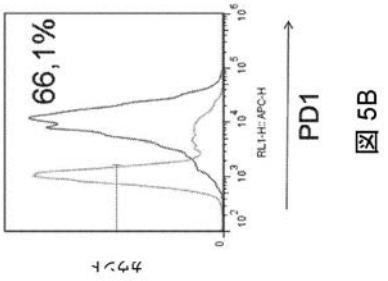


図 5B

【図６】

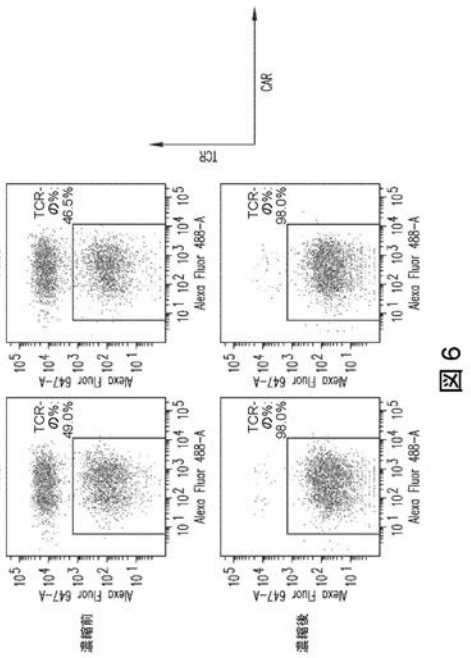


図 6

【図７】

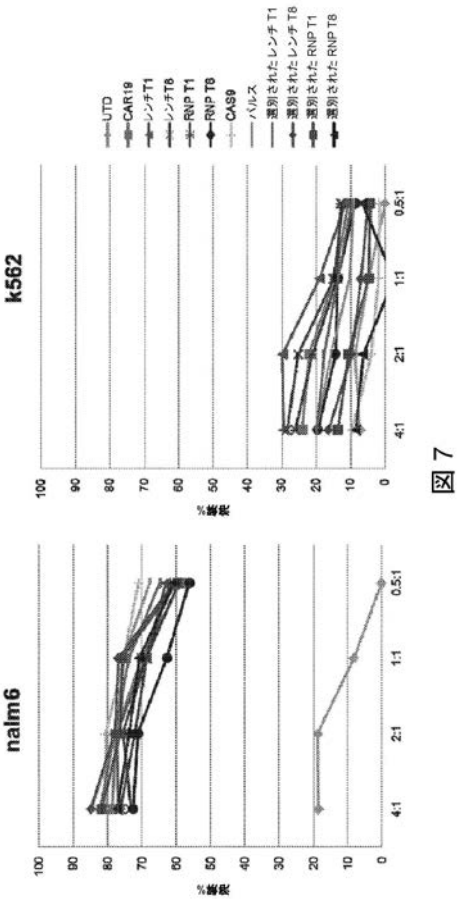


図 7

【図８】

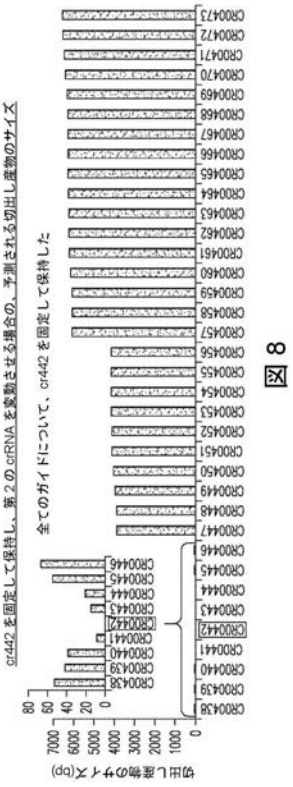


図 8

【図９】

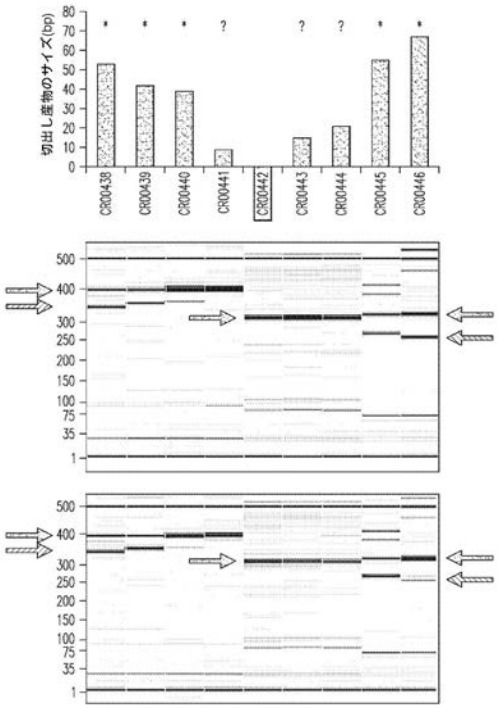


図９

【図１０】

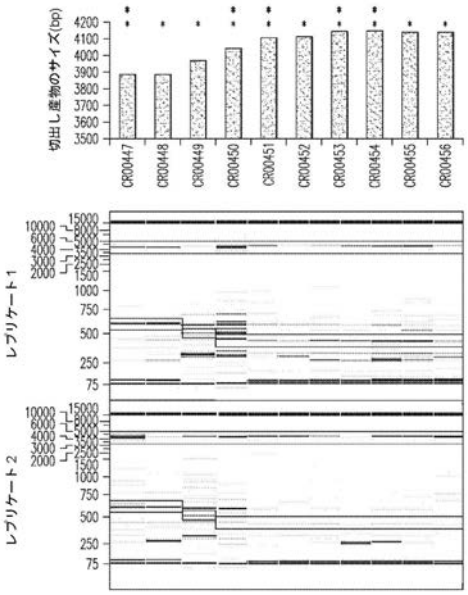


図 10

【図１１】

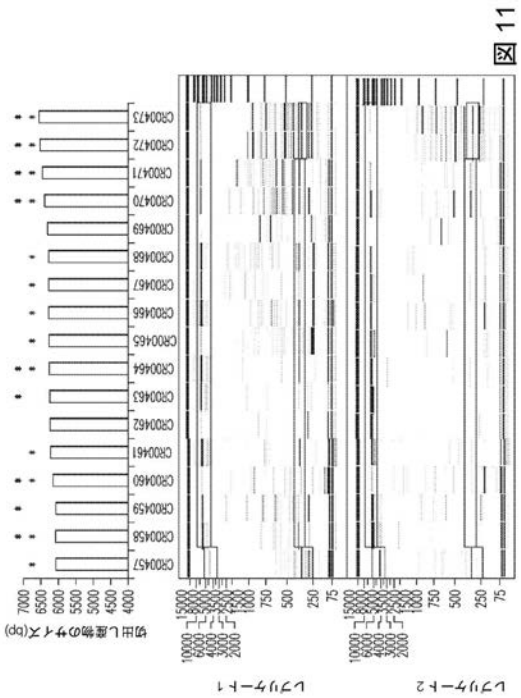


図 11

【図１２】

gRNA ID	ヨード	HEK 平均編集%	HEK SD	NGS CD3+ T 細胞 平均全編集%	NGS CD3+ T 細胞 全 SD	NGS CD3+ T 細胞 平均 FS 編集(%)	NGS CD3+ T 細胞 FS SD	フローサイトメトリー 平均編集(%)	フローサイトメトリー フローサイトメトリー-SD
CR00961	あり	88	3	3	1	3	1	83	5
CR00977	あり	81	5	44	5	36	4	52	11
CR00984	あり	77	5	52	5	42	4	79	0
CR00993	あり	71	5	24	6	18	4	58	2
CR00981	あり	70	12	38	10	25	3	16	11
CR00992	あり	69	12	34	12	29	12	80	2
CR00986	あり	69	15	36	5	15	3	40	12
CR00963	あり	68	5	33	7	25	6	36	1
CR00985	あり	68	10	18	5	16	4	64	8
CR00966	あり	65	3	22	3	21	3	52	9
CR00990	あり	64	9	36	7	25	6	49	2
CR00978	あり	61	2	25	5	21	4	96	1
CR00991	あり	60	6	51	8	45	7	73	2
CR00983	あり	60	2	27	2	18	1	42	4
CR00960	あり	59	6	1	0	1	0	47	1
CR01002	なし	69	5	22	4	20	5	--	--
CR01000	なし	69	7	26	9	23	8	--	--
CR01009	なし	65	11	27	9	23	8	20	14
CR01011	なし	65	14	13	1	11	2	14	8
CR01012	なし	64	1	32	14	23	12	20	15

図 12

【図１３】

gRNA ID	NGS HEK 平均全編集%	NGS HEK SD	フローサイトメトリー 平均全編集%	フローサイトメトリー SD
CR000823	51	6.1	65	4.8
CR000798	44	2.5	56	4.3
CR000610	42	9.4	47	9.3
CR000600	41	13.2	47	0.9
CR000815	39	8.5	45	3.1
CR000812	37	6.7	18	12.8
CR000813	32	4.2	25	6.8
CR000816	31	7.6	30	1.9
CR000607	31	4.2	34	11.5
CR000811	30	6.8	30	13.3
CR000791	23	4.1	35	14.1
CR000809	22	7.5	40	4.7
CR000817	21	6.3	22	9.6
CR000819	20	3.0	32	5.0
CR000814	19	7.1	28	7.2

図 13

【図１４】

gRNA ID	標的	標的配列の位置	HEK の平均	NGS HEK 編集頻度	NGS CD34+ HSC の平均	NGS CD34+ 編集頻度	CD34+ フローサイトメトリー 平均	CD34+ フローサイトメトリー SD
CR000442	B2M	Chr15:44711536-44711558	78	2	63	5	51	2
CR000444	B2M	Chr15:44711557-44711579	80	6	56	11	45	2
CR000455	B2M	Chr15:44715677-44715699	70	11	25	5	43	3
CR000446	B2M	Chr15:44711603-44711625	64	6	37	5	21	2
CR000445	B2M	Chr15:44711591 44711613	81	8	38	6	18	6
CR000449	B2M	Chr15:44715507 44715529	79	5	25	4	16	2
CR000443	B2M	Chr15:44711553-44711573	83	3	45	3	13	2
CR000441	B2M	Chr15:44711534-44711556	NA	NA	25	NA	13	4
CR000453	B2M	Chr15:44715672-44715694	74	4	20	4	13	3
CR000452	B2M	Chr15:44715649-44715671	72	11	15	5	4	3
CR000438	B2M	Chr15:44711472-44711494	NA	NA	59	7	4	1
CR000439	B2M	Chr15:44711483-44711505	72	13	45	8	2	1
CR000467	B2M	Chr15:44717809-44717831	70	17	13	3	2	2
CR000440	B2M	Chr15:44711486-44711508	63	9	15	4	1	1
CR000469	B2M	Chr15:44717776-44717798	70	7	13	2	1	1
CR000454	B2M	Chr15:44715673-44715695	49	17	24	3	1	1
CR000465	B2M	Chr15:44717805-44717827	90	2	46	5	1	1
CR000460	B2M	Chr15:44717681 44717703	45	10	16	3	1	0
CR000466	B2M	Chr15:44717808-44717830	68	11	12	3	1	0
CR000461	B2M	Chr15:44717763-44717785	74	5	12	1	0	0

図 14

【図１５】

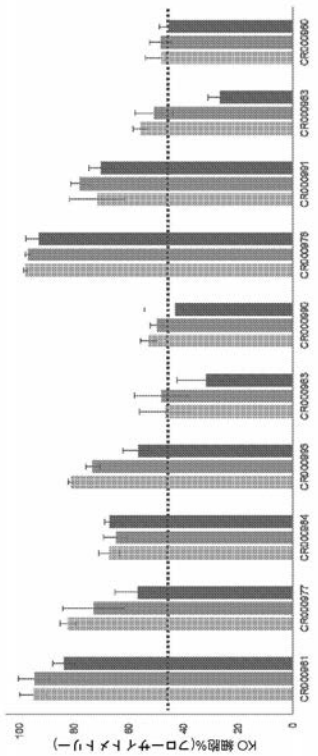


図 15

【図１６】

gRNA ターゲティングドメイン ID	標的名	鎖	標的配列の位置	HEK (NGS) 平均編集(%)	HEK (NGS) 標準偏差	CD34+(フローサイトメトリー) 平均 KO(%)	CD34+(フローサイトメトリー) 標準偏差
CR000828	PDCD1	+	Chr2:241858861-241858883	69	4.5	86.0	0.6
CR000848	PDCD1	-	Chr2:241852910-241852932	65	4.2	67.5	4.1
CR000907	PDCD1	+	Chr2:241852759-241852781	72	8.3	67.4	1.6
CR000870	PDCD1	-	Chr2:241852743-241852765	66	8.1	65.0	4.6
CR000855	PDCD1	+	Chr2:241852825-241852847	61	20.8	62.0	2.3
CR000839	PDCD1	-	Chr2:241858780-241858802	69	9.8	60.7	6.8
CR000838	PDCD1	-	Chr2:241858781-241858803	61	12.0	57.2	13.7
CR000852	PDCD1	+	Chr2:241852877-241852899	72	5.1	56.8	6.3
CR000879	PDCD1	-	Chr2:241852695-241852717	68	7.9	48.4	4.7
CR000847	PDCD1	+	Chr2:241852910-241852932	77	0.9	47.5	1.3
CR000829	PDCD1	-	Chr2:241858849-241858871	68	6.2	39.1	2.7
CR000831	PDCD1	-	Chr2:241858845-241858867	56	13.0	37.7	8.4
CR000835	PDCD1	-	Chr2:241858793-241858815	69	5.2	35.0	2.6
CR000904	PDCD1	+	Chr2:241852257 241852279	70	2.5	20.1	1.7
CR000826	PDCD1	+	Chr2:241858868-241858890	70	7.5	19.0	2.2

図 16

【図１７－１】

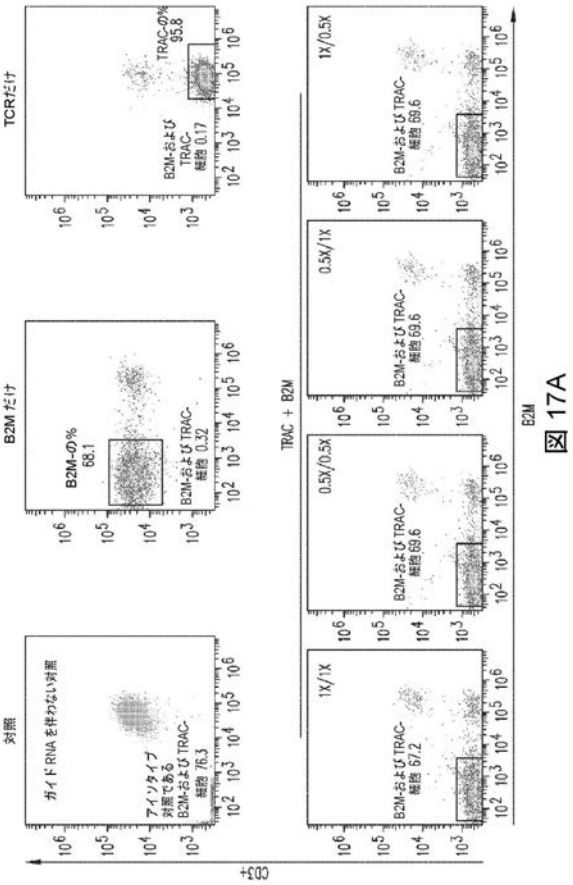


図 17A

【図１７－２】

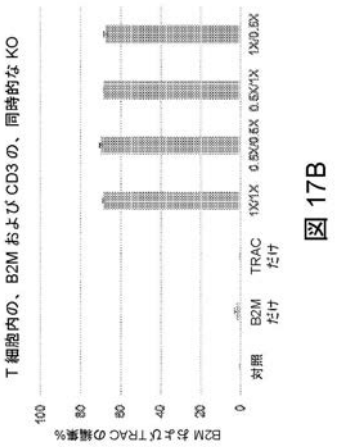


図 17B

【図１７－３】

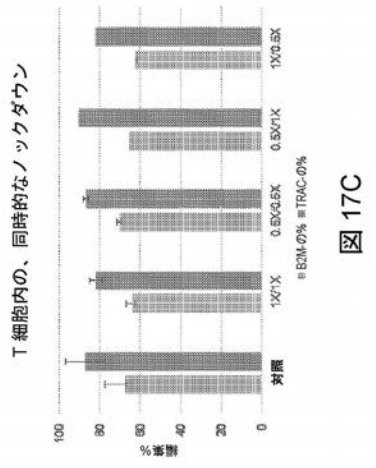


図 17C

【図１７－４】

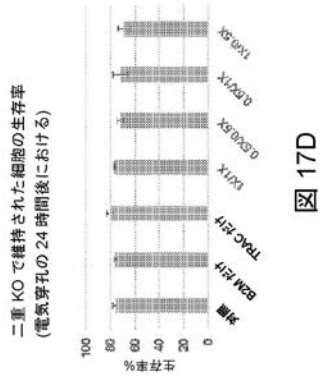


図 17D

【図１８】

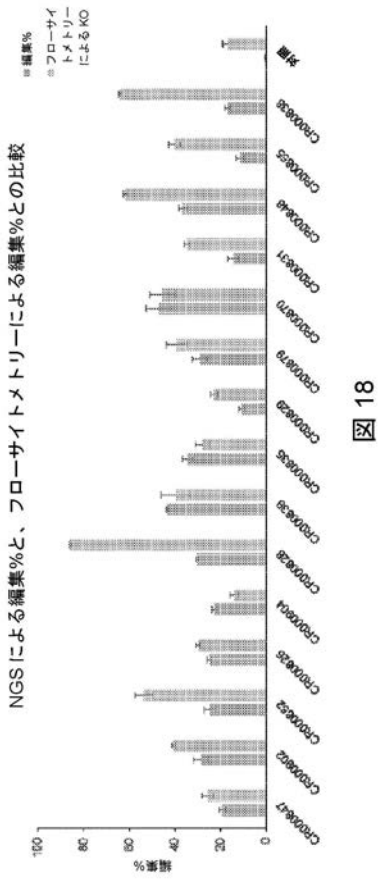


図 18

【図１９】

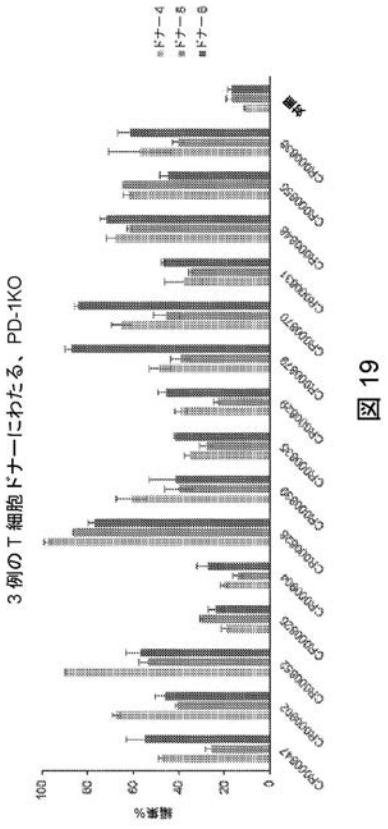


図 19

【図２０】

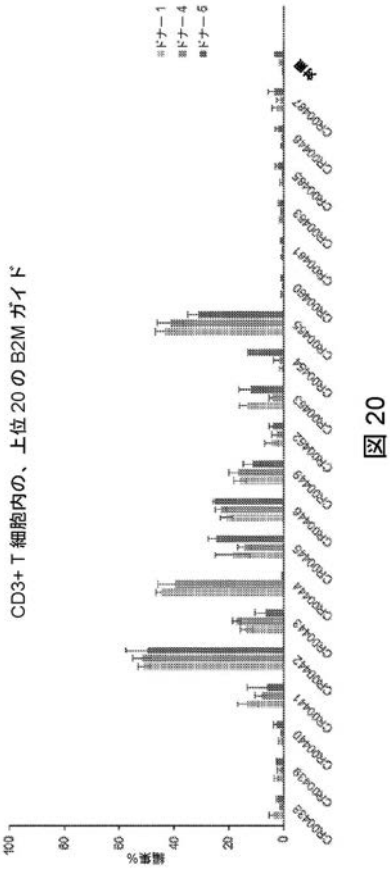


図 20

【図２１】

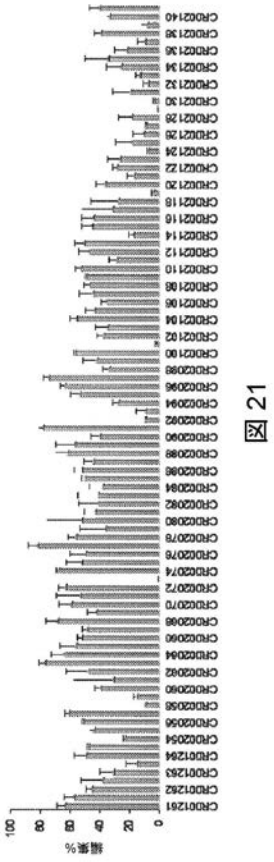


図 21

【図２２】

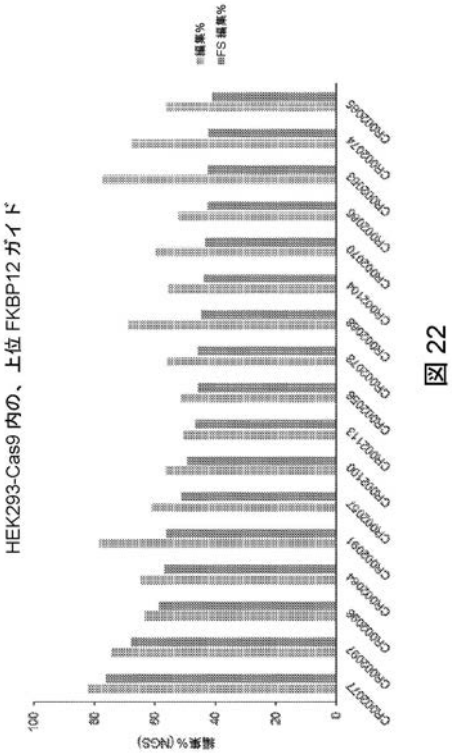


図 22

【図２３】

gRNA ID	種	鎖	位置	平均編集%	編集SD	編集ランク	平均FS%	SD FS	FSランク
CR002077	ヒト	+	Chr20:1392999-1393020	82.22	5.96	1	76.13	4.34	1
CR002097	ヒト	-	Chr20:1392846-1392868	74.27	3.87	4	67.97	3.89	2
CR002096	ヒト	+	Chr20:1392847-1392869	63.30	3.03	8	58.53	2.29	3
CR002064	ヒト	+	Chr20:1393053-1393075	64.65	7.97	7	56.80	6.95	4
CR002091	ヒト	-	Chr20:1392880-1392902	78.42	2.47	2	56.20	2.70	5
CR002057	ヒト	-	Chr20:1393117-1393139	61.01	2.06	9	51.13	2.00	6
CR002100	ヒト	+	Chr20:1392814-1392836	56.42	0.99	11	49.20	0.95	7
CR002113	ヒト	-	Chr20:1375513-1375535	50.51	5.97	17	46.47	5.85	8
CR002056	ヒト	-	Chr20:1393118-1393140	51.26	0.23	16	45.73	0.99	9
CR002078	ヒト	-	Chr20:1392995-1393017	56.06	5.31	13	45.70	4.44	10
CR002058	ヒト	+	Chr20:1393039-1393061	68.55	7.79	5	44.70	4.09	11
CR002104	ヒト	-	Chr20:1375565-1375587	55.58	4.38	14	43.87	5.22	12
CR002070	ヒト	+	Chr20:1393018-1393040	59.50	8.10	10	43.17	4.19	13
CR002086	ヒト	-	Chr20:1392967-1392989	52.13	4.69	15	42.63	2.94	14
CR002063	ヒト	-	Chr20:1393057-1393079	77.18	3.99	3	42.43	1.37	15

図 23

【図２４】

	CD3+ T 細胞 (NGS)					
	編集%	標準偏差		FS 編集%	標準偏差	
gRNA ID						
CR002100	56.3	2.3		46.1	2.3	
CR002097	46.0	4.5		38.7	4.5	
CR002091	51.2	7.9		35.7	7.9	
CR002085	39.5	7.1		30.4	7.1	
CR002086	33.6	1.9		29.3	1.9	
CR002069	40.2	1.9		28.3	1.9	
CR002088	33.6	2.4		26.2	2.4	
CR002098	23.8	3.0		22.3	3.0	
CR002095	29.1	4.0		20.1	4.0	
CR002080	28.7	7.5		16.9	1.5	
CR002109	25.2	3.4		16.4	3.4	
CR002112	21.8	0.7		15.7	0.7	
CR002110	15.3	1.4		13.8	1.4	
CR002108	19.2	1.4		13.7	1.4	
CR002104	18.2	0.7		13.1	0.7	
CR002115	16.3	1.8		12.4	1.8	
CR002116	10.2	0.2		8.6	0.2	
CR002087	12.5	0.6		8.3	0.6	
CR002107	6.7	0.6		5.9	0.6	
CR002113	6.3	0.7		5.3	0.7	

図 24

【図２５】

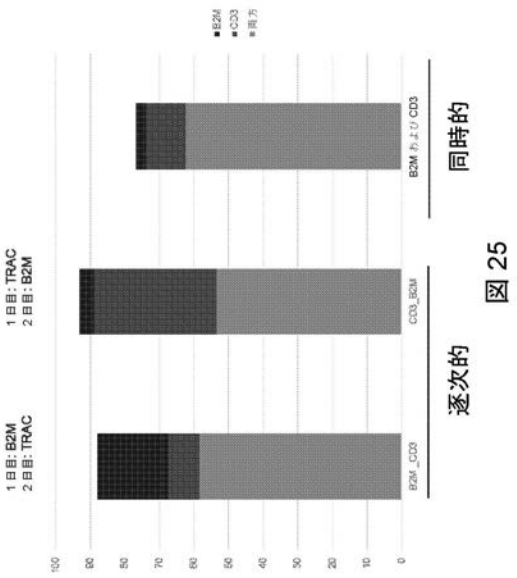


図 25

【図２６】

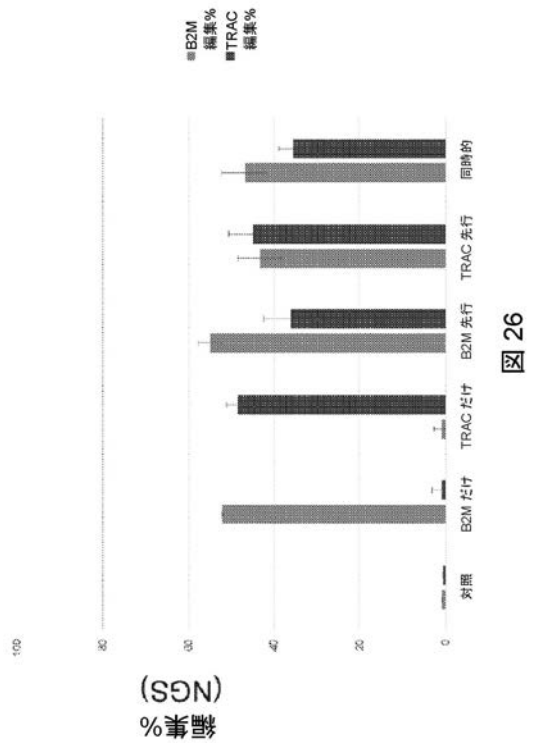


図 26

【図２７】



図 27

【図２８－１】

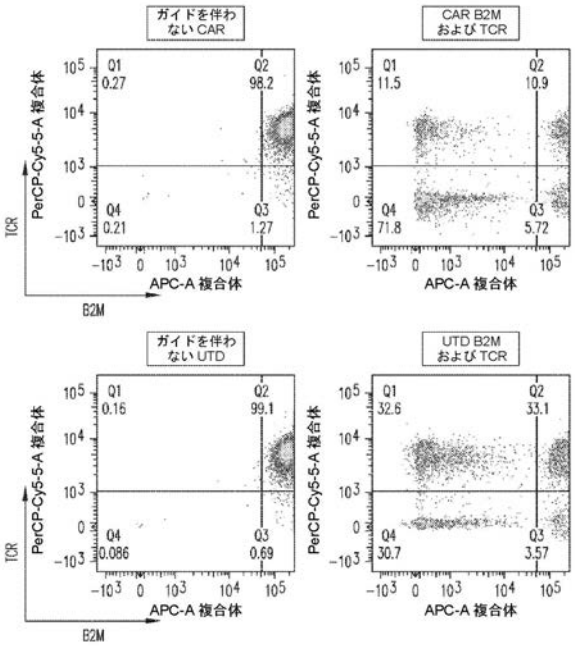


図 28A

【図２８－２】

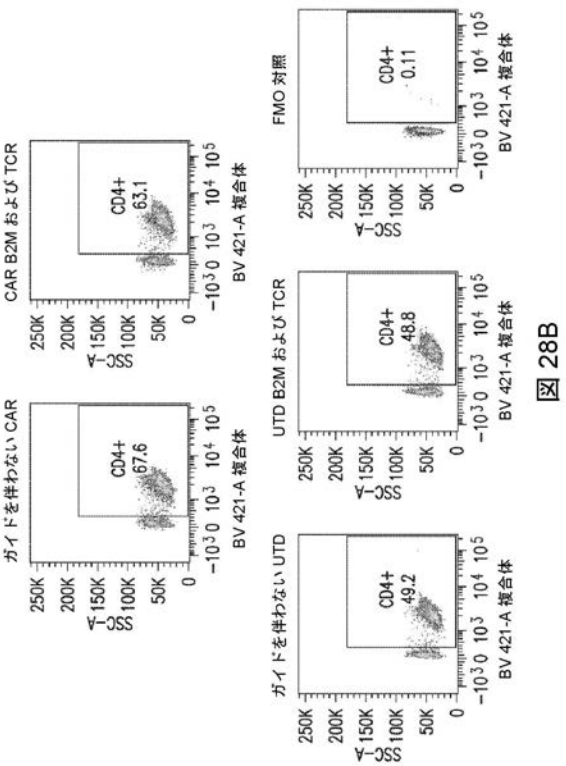


図 28B

【図２９】

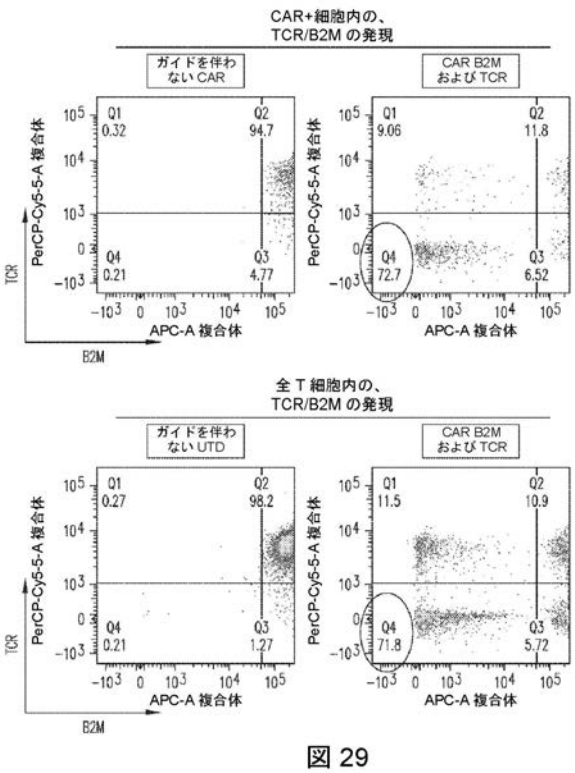


図 29

【図３０】

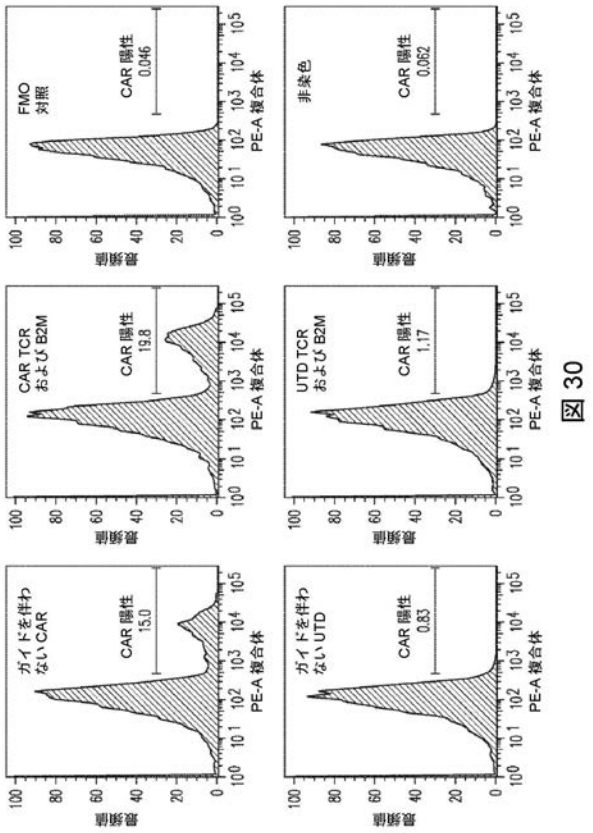


図 30

【図３１】

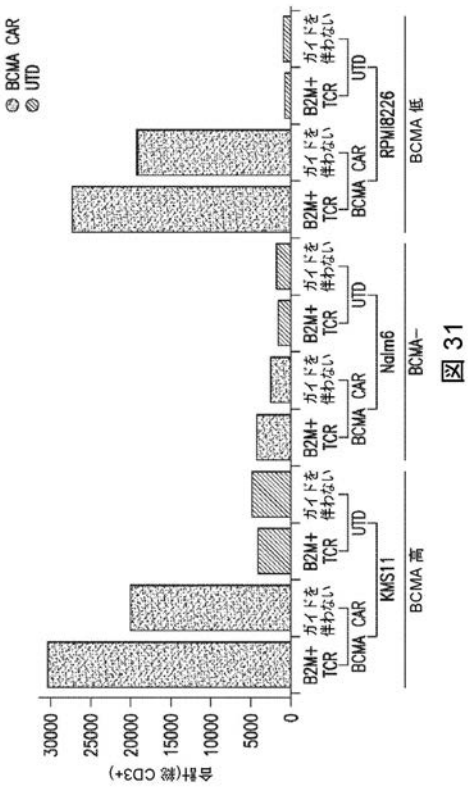


図 31

【図３２】

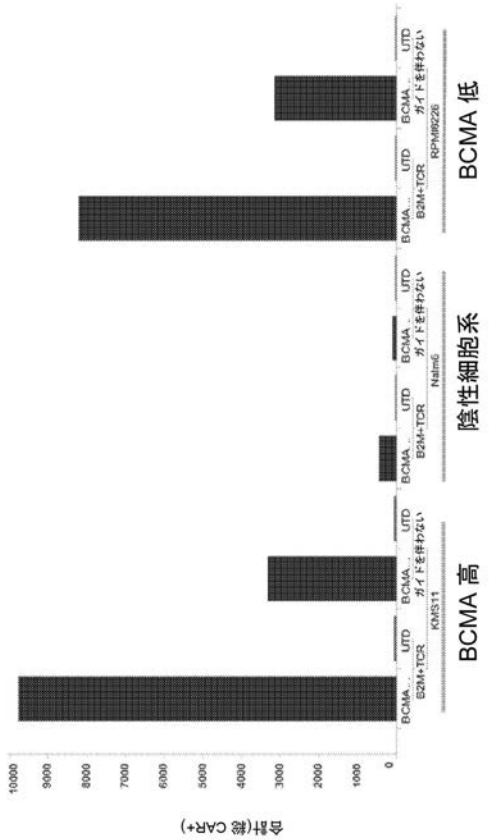


図 32

【図３３－１】

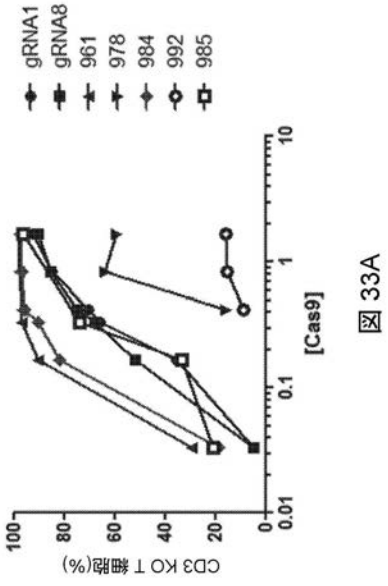


図 33A

【図３３－２】

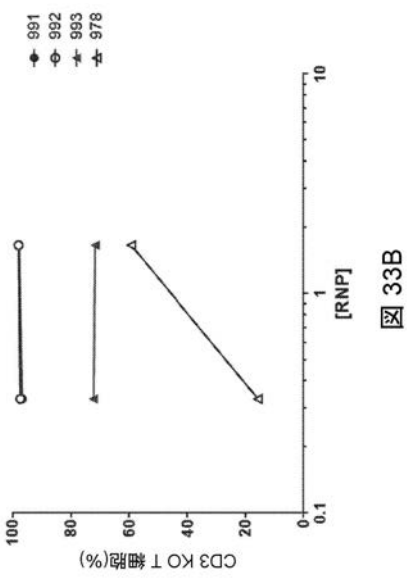


図 33B

【図３３－３】

ガイドRNA	実験１における インデル%(平均)	実験２における インデル%(平均)	実験２における フレームシフト 編集%(平均)
CR000961	96.95	96.54	77.27
CR000978	86.31	93.97	46.86
CR000984	96.96		
CR000992	14.97	95.57	65.73
CR000960	95.12		
CR000979	91.03		
CR000991		96.65	52.14
CR000993		97.14	37.88

図 33C

【図３４－１】

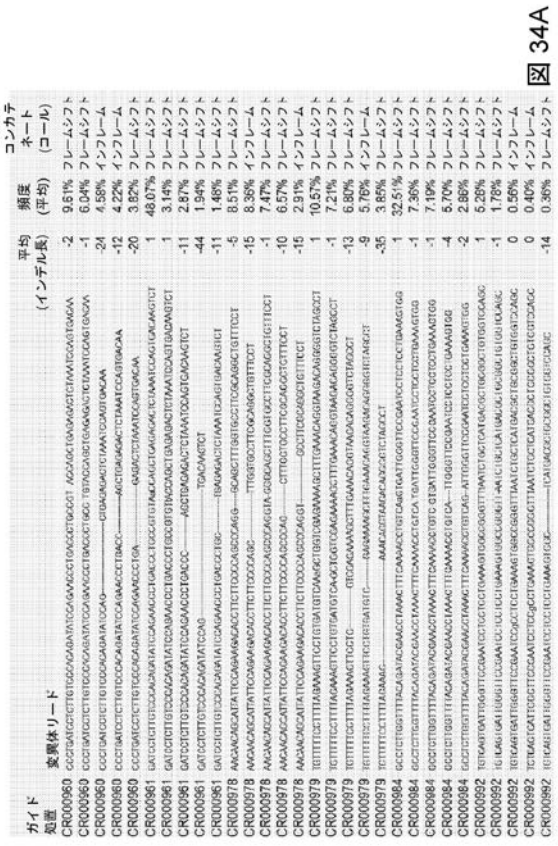


図 34A

【図３４－２】

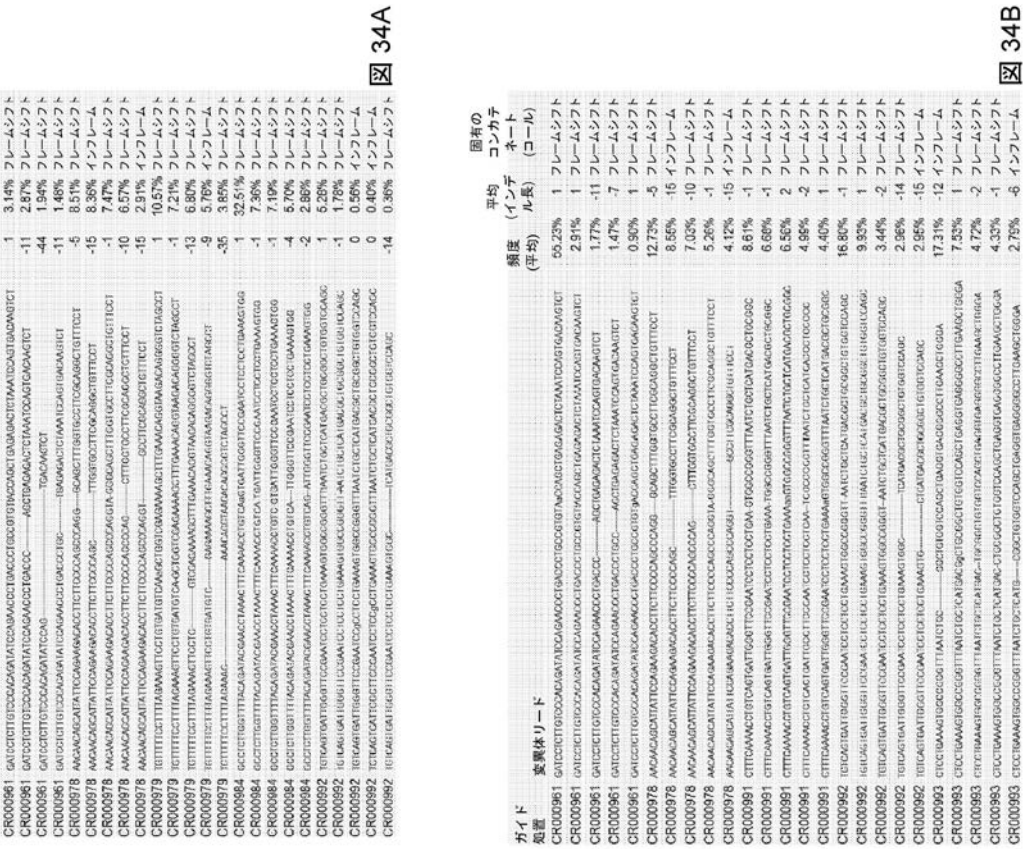


図 34B

【図３５】

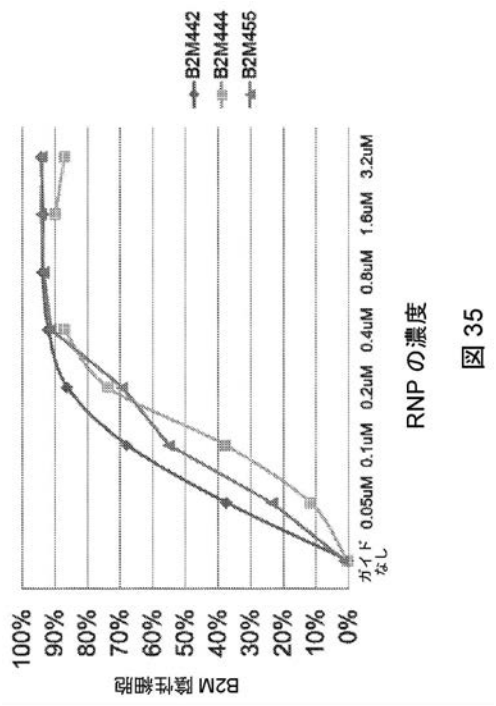


図 35

【図３６】

ガイドRNA	インデル%(平均)	フレームシフト編集%(平均)
CR00444	72.81	42.61
CR00455	86.95	43.38

ガイド処置	変異体リード	頻度(平均)	平均(全てのリードのヒット%)	固有のコンカテネート(コール)
CR00444	GAAGCTGACAGCATTGGGGCCACTAGAAGTTGGCTACCTTCTTAACAGCGATGCTGACCCCCT	3.34%	フレームシフト	
CR00444	GAAGCTGACAGCATTGGGGCCACTAGAAGTTGGCTACCTTCTTAACAGCGATGCTGACCCCCT	2.81%	フレームシフト	
CR00444	GAAGCTGACAGCATTCGGGGCCGAGATGTCTCGCTCCDDTGGCCTACTCTCTTTCTTGGCCTGGA	2.80%	フレームシフト	
CR00444	GAAGCTGACAGCATTCGGGGCCGAGATGTCTCGCTCCDDTGGCCTACTCTCTTTCTTGGCCTGGA	2.53%	フレームシフト	
CR00444	GAAGCTGACAGCATTCGGGGCCGAGATGTCTCGCT	2.45%	インフレーム	
CR00444	GAAGCTGACAGCATTCGGGGCCGAGATGTCTCGCTCCDDTGGCCTACTCTCTTTCTTGGCCTGGA	1.95%	フレームシフト	
CR00444	GAAGCTGACAGCATTCGGGGCCGAGATGTCTCGCTCCDDTGGC	1.77%	フレームシフト	
CR00444	GAAGCTGACAGCATTCGGGGCCGAGATGTCTCGCTC	1.69%	フレームシフト	
CR00444	GAAGCTGACAGCATTCGGGGCCGAGATGTCTCGCTCCDDTGGC	1.65%	インフレーム	
CR00444	GAAGCTGACAGCATTCGGGGCCGAGATGTCTCGCTCCDDTGGCCTAGCT	1.65%	フレームシフト	
CR00455	CCGTGTGAACCATGTGACTTTGTGCACAGCCAAG	7.82%	フレームシフト	
CR00455	CCGTGTGAACCATGTGACTTTGTGCACAGCCAAGAGTTAATGTGGGGTAAGTGCTTACATTCTTTTGTAAGCTGCTGAAAA	6.93%	フレームシフト	
CR00455	CCGTGTGAACCATGTGACTTTGT	4.71%	フレームシフト	
CR00455	CCGTGTGAACCATGTGACTTTGTGCACAGCCAAG	3.88%	インフレーム	
CR00455	CCGTGTGAACCATGTGACTTTGTGCACAGCCAAGAGTTAATGTGGGGTAAGTGCTTACATTCTTTTGTAAGCTGCTGAAA	3.40%	インフレーム	
CR00455	CCGTGTGAACCATGTGACTTTGT	2.86%	インフレーム	
CR00455	CCGTGTGAACCATGTGACTT	2.84%	インフレーム	
CR00455	CCGTGTGAACCATGTGACTTTGTGCACAGCCAAGTAGTTAATGTGGGGTAAGTGCTTACATTCTTTTGTAAGCTGCTGAAA	2.43%	フレームシフト	
CR00455	CCGTGTGAACCATGTG	2.42%	フレームシフト	
CR00455	CCGTGTGAACCATGTGACTTTGTGCACAGCCCAAGAGTTAATGTGGGGTAAGTGCTTACATTCTTTTGTAAGCTGCTGAAA	1.85%	フレームシフト	

図 36

【図３７】

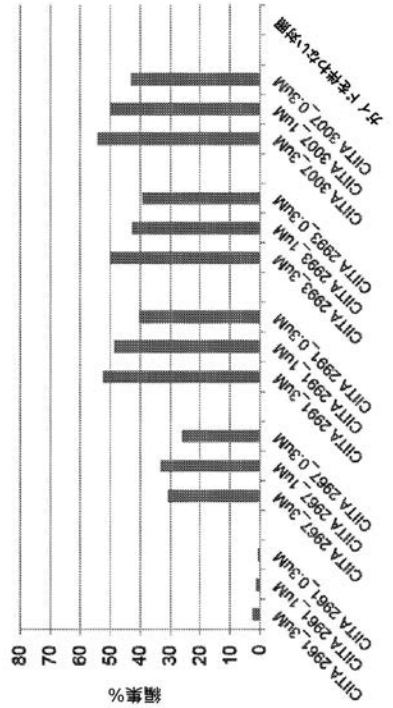


図 37

【図３８】

ガイドRNA	インデル%(平均)	フレームシフト編集%(平均)
CR002967	89.74	74.04
CR002991	93.51	64.76
CR002993	90.08	56.82
CR003007	93.09	58.37

ガイド処置	変異体リード	頻度(平均)	平均(インデル長)	固有のコンカテネート(コール)
CR002967	AGCTCACAGTGTGCCACCATGGAGTTGGGCCCCTAGAAGTTGGCTACCTTCTTAACAGCGATGCTGACCCCCT	31.26%	1	フレームシフト
CR002967	AGCTCACAGTGTGCCACCATGGAGTTGG----CTACCTGGAGCTTCTTAACAGCGATGCTGACCCCCT	7.01%	-10	フレームシフト
CR002967	AGCTCACAGTGTGCCACCATGGAGTTGGGC----TACCTGGAGCTTCTTAACAGCGATGCTGACCCCCT	4.59%	-14	フレームシフト
CR002967	AGCTCACAGTGTGCCACCATGGAGTTGGGC----TAGAAGTTGGCTACCTGGAGCTTCTTAACAGCGATGCTGACCCCCT	3.84%	-4	フレームシフト
CR002967	AGCTCACAGTGTGCCACCATGGAG----CTTCTTAACAGCGATGCTGACCCCCT	3.70%	-30	インフレーム
CR002991	AACTGCGACCAGTTCAGCAGGCTGTTGTGTGACA-GGAAGGTGATGAAGAACCAGGGAGGCTTATGCCAATATCGGTGA	19.51%	1	フレームシフト
CR002991	AACTGCGACCAGTTCAGCAGGCTGTTGTGTGA----TGAAGAACCAGGGAGGCTTATGCCAATATCGGTGA	11.37%	-12	インフレーム
CR002991	AACTGCGACCAGTTCAGCAGGCTGTTGTGTGAC-TGGAAGGTGATGAAGAACCAGGGAGGCTTATGCCAATATCGGTGA	4.53%	-1	フレームシフト
CR002991	AACTGCGACCAGTTCAGCAGGCTGTTGTGTGACA-GGAAGGTGATGAAGAACCAGGGAGGCTTATGCCAATATCGGTGA	3.55%	-1	フレームシフト
CR002991	AACTGCGACCAGTTCAGCAGGCTGTTGTGTGA----TGAAGGTGATGAAGAACCAGGGAGGCTTATGCCAATATCGGTGA	3.49%	-2	フレームシフト
CR002993	CAGGCTGTTGTGACATGGAAGGTGATGAAGAACCAGGGAGGCTTATGCCAATATCGGCCA	9.89%	-1	フレームシフト
CR002993	CAGGCTGTTGTGACATGGAAGGTGATGAAGAACCAGGGAGGCTTATGCCAATATCGGCCA	5.57%	1	フレームシフト
CR002993	CAGGCTGTTGTGACATGGAAGGTGATGAAGAACCAGGGAGGCTTATGCCAATATCGGCCA	4.47%	-20	インフレーム
CR002993	CAGGCTGTTGTGACA----GTTATGCCAATATCGGTGAAGAACCAGGGAGGCTTATGCCAATATCGGCCA	4.29%	-21	インフレーム
CR002993	CAGGCTGTTGTGACA----GGGAAGGTGATGAAGAACCAGGGAGGCTTATGCCAATATCGGCCA	4.11%	-36	インフレーム
CR003007	TTTCTCAAAGTAGAGGACATGAGAACCAGATGAAGTGAGTGGTGAGAGTATGCCAGACAAGATTTGGGCAAAAAG	23.99%	1	フレームシフト
CR003007	TTTCTCAAAGTAGAGGACATGAGAACCAGATGA----GAAGTATGGAGACCAGATGAAGTTGGGCAAAAAG	4.92%	-12	インフレーム
CR003007	TTTCTCAAAGTAGAGGACATGAGAACCAGAT----CGGTGAAGTATGGAGACCAGATGAAGTTGGGCAAAAAG	3.57%	-8	フレームシフト
CR003007	TTTCTCAAAGTAGAGGACATAGAACCAGATGA----GTATGGAGATGCCAGACAAGTTGGGCAAAAAG	1.85%	-17	フレームシフト
CR003007	TTTCTCAAAGTAGAGGACATAGAACCAGATGA----TCGGTGGAGATGTGGAGACAAGTTGGGCAAAAAG	1.82%	-5	フレームシフト

図 38

【図３９】

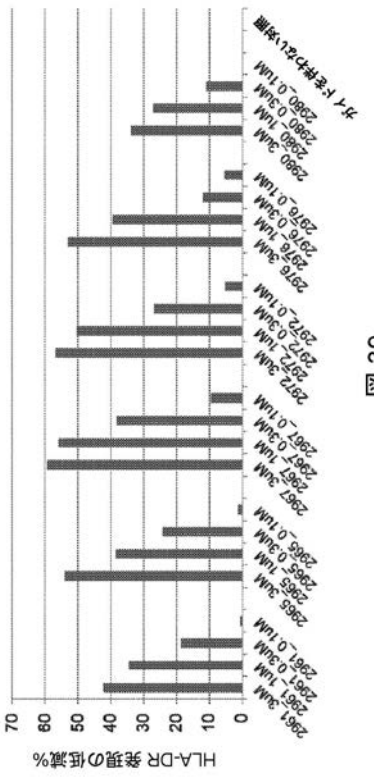


図 39

【図４０】

ガイドRNA	インデル%(平均)	フレームシフト編集%(平均)
CR002961	91.38	66.88
CR002965	92.49	75.36
CR002967	99.24	87.58
CR002972	88.41	64.76
CR002976	90.40	61.85
CR002980	68.81	27.07

図 40

【図４１】



図 41

【図４２】

図 42

【図４３】

ガイドRNA	インデル%(平均)	フレームシフト編集%(平均)
CR002967	95.35	84.59
CR002992	94.82	60.91
CR002993	96.09	65.11
CR003007	96.16	82.93

図 43

【図４４】

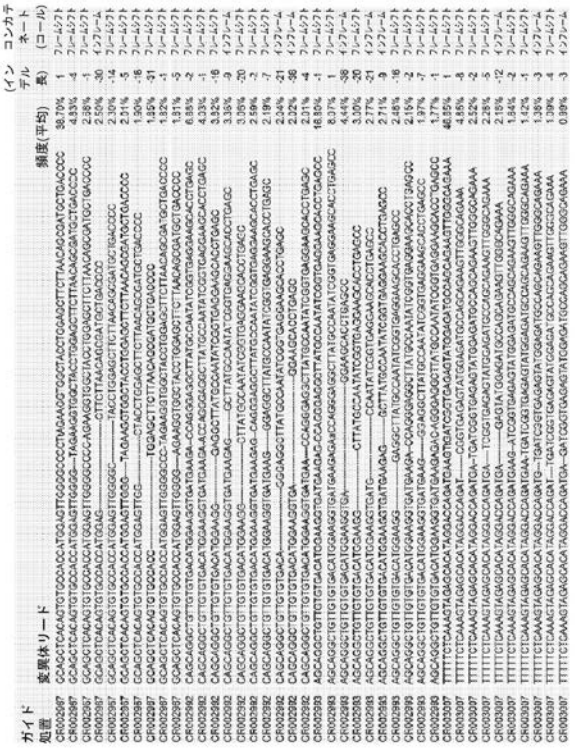
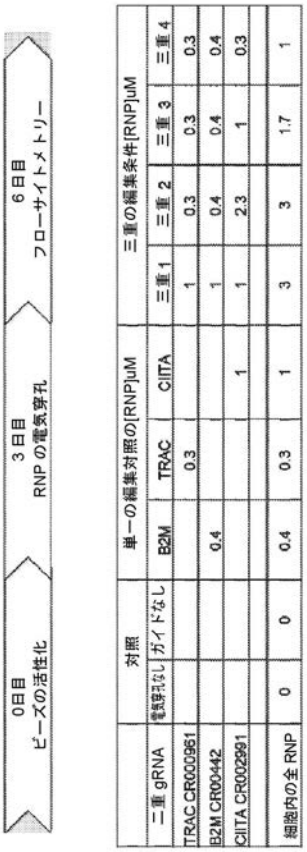


図 44

【図４５】



	対照		単一の編集対照の[RNP]μM		三重の編集条件[RNP]μM			
二重 gRNA	電気穿孔なし	ガイドなし	B2M	TRAC	CIITA	三重 1	三重 2	三重 3	三重 4
TRAC CR000961				0.3		1	0.3	0.3	0.3
B2M CR00442			0.4			1	0.4	0.4	0.4
CIITA CR002991					1	1	2.3	1	0.3
細胞内の全 RNP	0	0	0.4	0.3	1	3	3	1.7	1

図 45

【図４６】

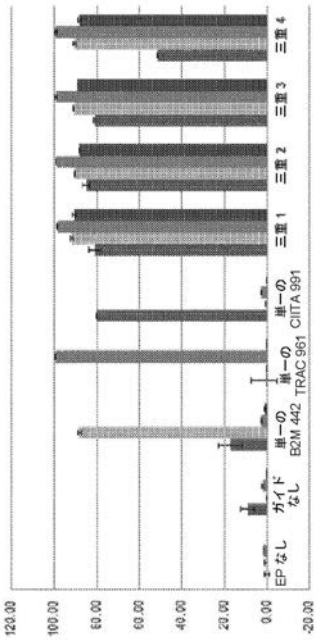


図 46

【図４７】

インデル(フレームシフト)%

	三重 1	三重 2	三重 3	三重 4
B2M 遺伝子座*	92.71 (38.46)	94.51 (38.33)	94.75 (39.20)	94.94 (39.16)
TRAC 遺伝子座	93.11 (74.95)	93.89 (77.08)	94.82 (78.85)	96.08 (77.97)
CIITA 遺伝子座	90.59 (60.87)	96.44 (63.63)	90.78 (60.79)	56.69 (40.69)

*このガイドについてのフレームシフトの計算は、開始コドンを変更または除去する編集を含まないので、コード配列の破壊の過小推定である

図 47

【図４８】

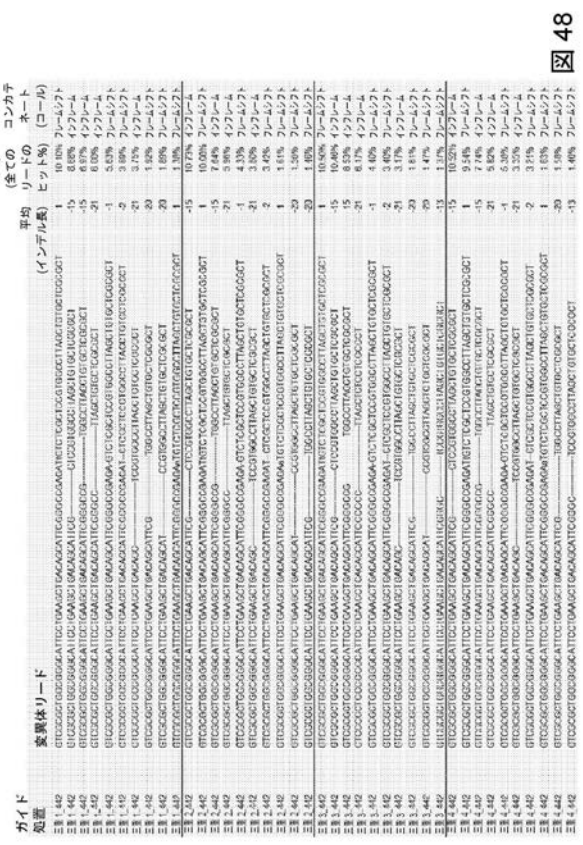


図 48

【図４９】

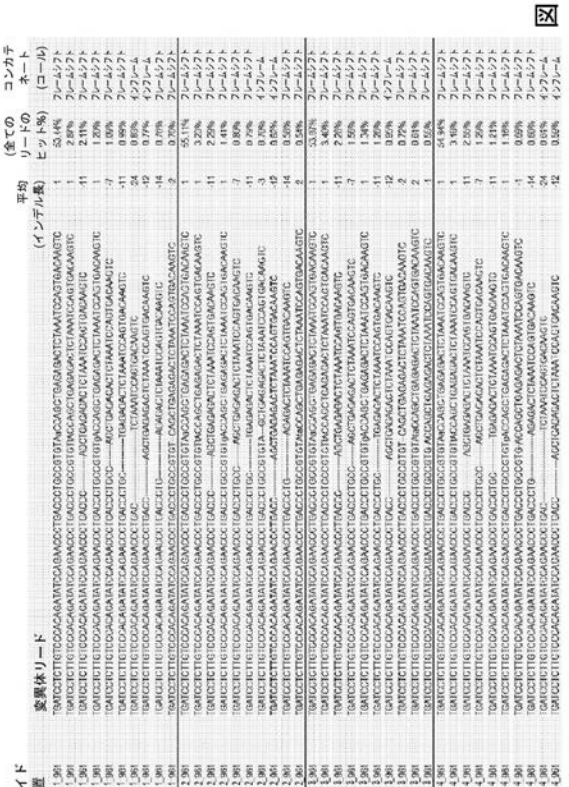


図 49

【図５０】



図 50

【図５１】

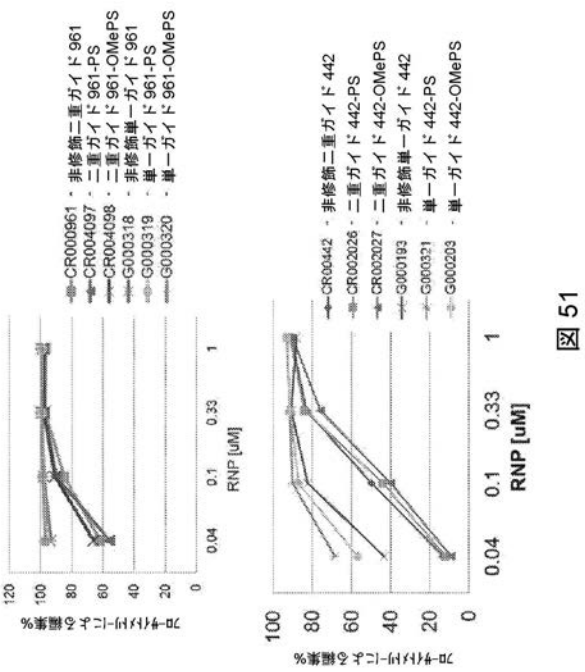


図 51

【図５２】

ガイド RNA	インデル%(平均)	フレームシフト編集% (平均)
CR002100	91.11	73.28
CR002097	90.89	81.82
CR002091	89.72	68.92
CR002086	81.52	67.04
CR002085	85.33	64.22

図 52

【図５３】

ガイド 短鎖	変異体リード	インデル頻度 (平均)	インデル長 (平均)	固有のコンカテネート (コール)
CR002100	CCCCTCCCGCTGGCCCCCCGACTICACCGGTGTAGTGCACCACGCAGGTCTGGCCGCGCT	27.04%	1	フレームシフト
CR002100	CCCCTCCCGCTGGCCCCCCGA-TCACCGGTGTAGTGCACCACGCAGGTCTGGCCGCGCT	5.77%	-1	フレームシフト
CR002100	CCCCTCCCGCTGGCCCCCCGAC-ACCGGTGTAGTGCACCACGCAGGTCTGGCCGCGCT	3.92%	-2	フレームシフト
CR002100	CCCCTCCCGCTGGCCCCCCG--TCACCGGTGTAGTGCACCACGCAGGTCTGGCCGCGCT	3.59%	-2	フレームシフト
CR002100	CCCCTCCCG----------GTGTAGTGCACCACGCAGGTCTGGCCGCGCT	3.31%	-19	フレームシフト
CR002097	CTGGGCCCCCCGACTCACCGGTGTAGTGCACCACGCAgtGGTCTGGCCGCGCTTGGGGAAGGT	59.62%	1	フレームシフト
CR002097	CTGGGCCCCCCGACTCACCGGTGTAGTGCACCACGCA--CTGGCCGCGCTTGGGGAAGGT	2.24%	-3	インフレーム
CR002097	CTGGGCCCCCCGACTCACCGGTGTAGTGCACCACGCA---TGGCCCGCGCTTGGGGAAGGT	1.94%	-4	フレームシフト
CR002097	CTGGGCCCCCCGACTCACCGGTGTAGTGCACCACGCA--TCTGGCCGCGCTTGGGGAAGGT	1.86%	-2	フレームシフト
CR002097	CTGGGCCCCCCGACTCACCGGTGTAGTGCACCACGC----------TTGGGGAAGGT	1.47%	-14	フレームシフト
CR002091	CAGGTCTGGCCGCGCTTGGGGAAGGTGCCCCTGAG-AGACAGAGACGGGCATGCTGAGC	40.37%	-1	フレームシフト
CR002091	CAGGTCTGGCCGCGCTTGGGGAAGGTGCCCCTGAGGgAGACAGAGACGGGCATGCTGAGC	9.41%	1	フレームシフト
CR002091	CAGGTCTGGCCGCGCTTGGGGAAGGTGCCCCTGAG--ACAGAGACGGGCATGCTGAGC	7.56%	-3	インフレーム
CR002091	CAGGTCTGGCCGCGCTTGGGGAAGGTGCCCCTG-GGAGACAGAGACGGGCATGCTGAGC	4.87%	-1	フレームシフト
CR002091	CAGGTCTGGCCGCGCTTGGGGAAGGTGCCCCTGA----CAGAGACGGGCATGCTGAGC	1.61%	-5	フレームシフト
CR002086	GAGCCGCCGCGCGGCCACTACTCACCGTCTCTGGG-AGATGGTTTCCACCTGCACTCCCA	28.55%	-1	フレームシフト
CR002086	GAGCCGCCGCGCGGCCACTACTCACCGTCTCTGGG---ATGGTTTCCACCTGCACTCCCA	5.26%	-3	インフレーム
CR002086	GAGCCGCCGCGCGGCCACTACTCACCGTCTCTGG--AGATGGTTTCCACCTGCACTCCCA	4.68%	-2	フレームシフト
CR002086	GAGCCGCCGCGCGGCCACTACTCACC----------TGCACTCCCA	4.21%	-25	フレームシフト
CR002086	GAGCCGCCGCGCGGCCACTACTCACCGTCTCTG----------CACTCCCA	3.91%	-19	フレームシフト
CR002085	GGGAGATGGTTTCCACCTGCACTCC-ATGGCGGCGCGGCGGAGCGCTGAGCGGGCGGCG	31.48%	-1	フレームシフト
CR002085	GGGAGATGGTTTCCACCTGCACTC-ATGGCGGCGCGGCGAGCGCTGAGCGGGCGGCGGCG	6.10%	-2	フレームシフト
CR002085	GGGAGATGGTTTCCACCTGCACTCCATGGCGGCGCGGCGAGCGCTGAGCGGGCGGCGGCG	4.06%	0	インフレーム
CR002085	GGGAGATGGTTTCCACCTGCAC--CCATGGCGGCGCGGCGAGCGCTGAGCGGGCGGCG	4.62%	-2	フレームシフト
CR002085	GGGAGATGGTTTCCACCTGCAC--CATGGCGGCGCGGCGAGCGCTGAGCGGGCGGCG	1.70%	-3	インフレーム

図 53

【図５４】

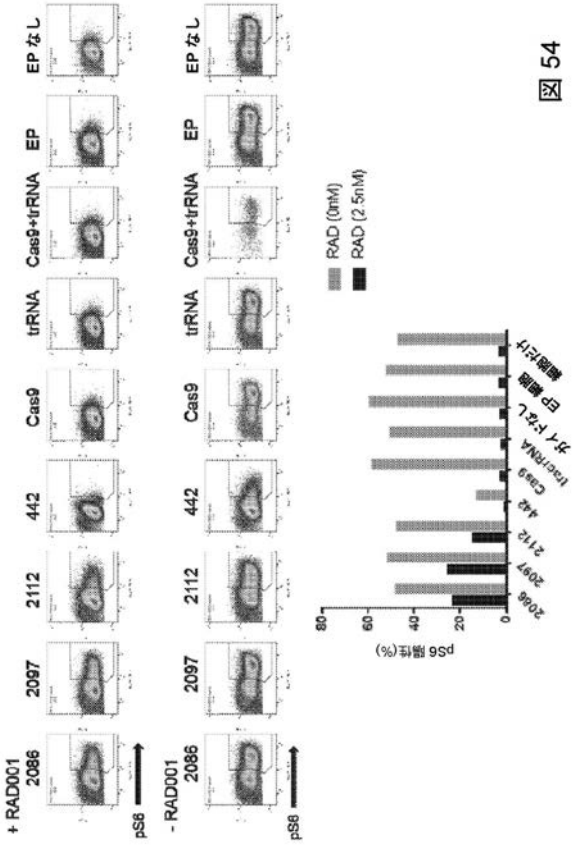


図 54

【図５５－１】

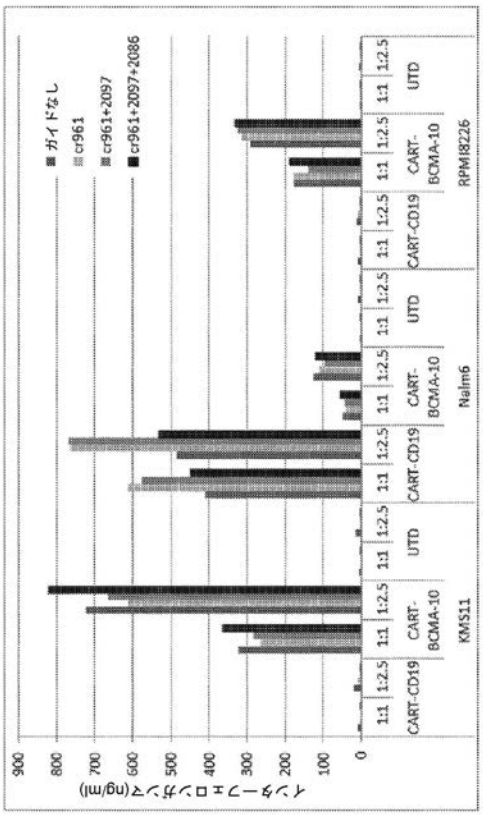


図 55A

【図５５－２】

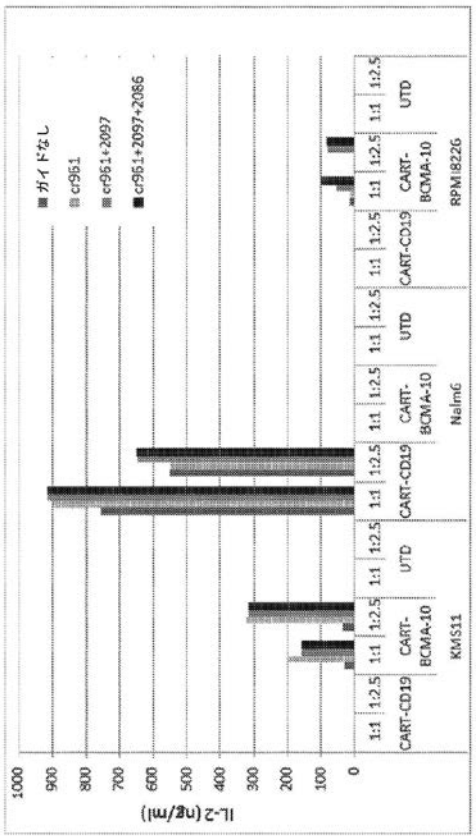


図 55B

【図５６】

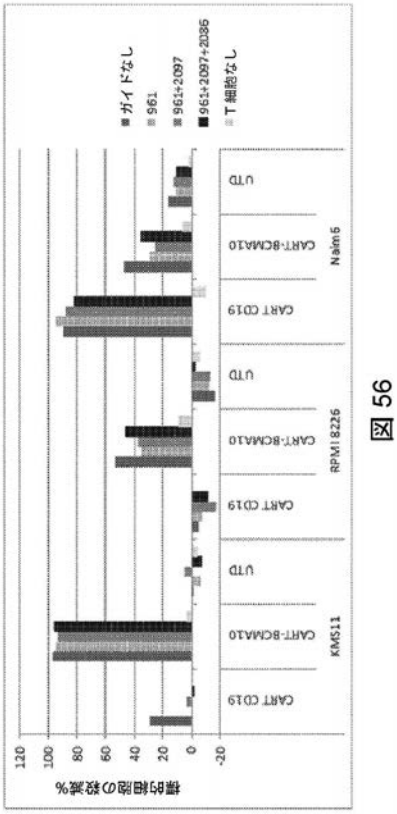


図 56

【図５７】

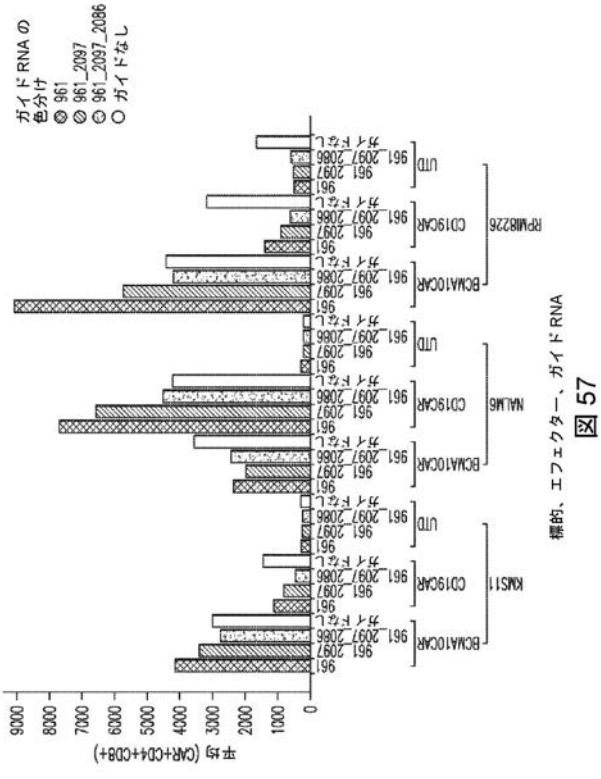


図 57

【図５８－１】

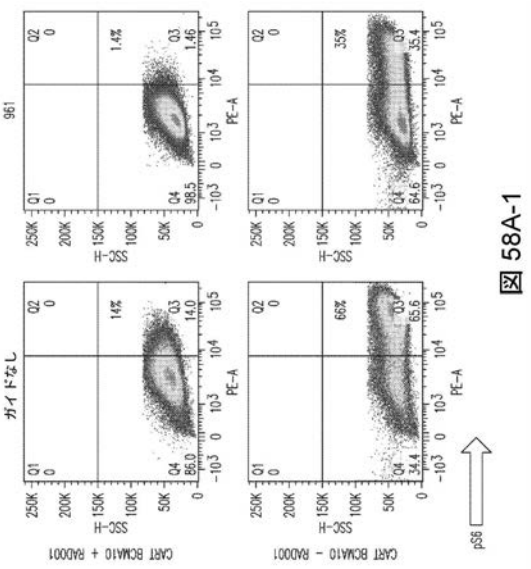


図 58A-1

【図５８－２】

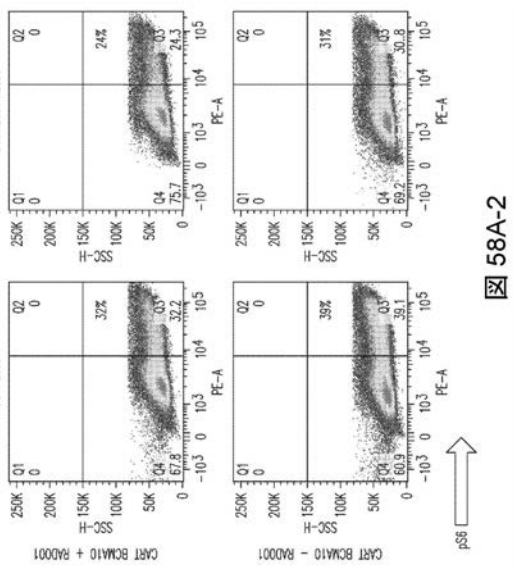


図 58A-2

【図５８－３】

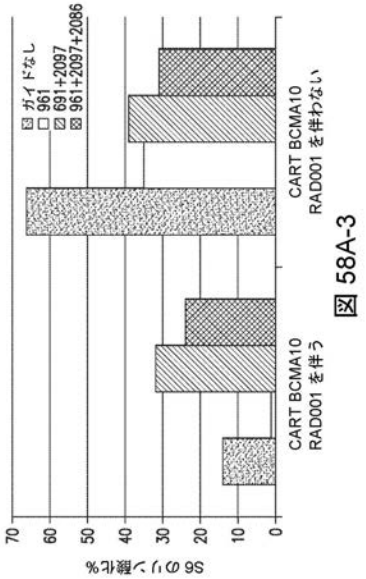


図 58A-3

【図５８－４】

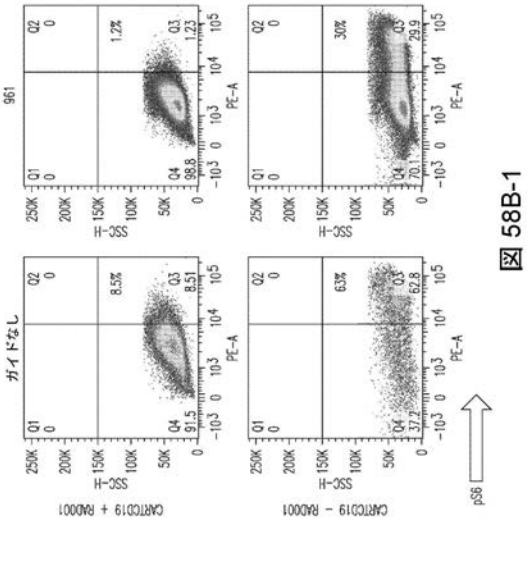


図 58B-1

【図５８－５】

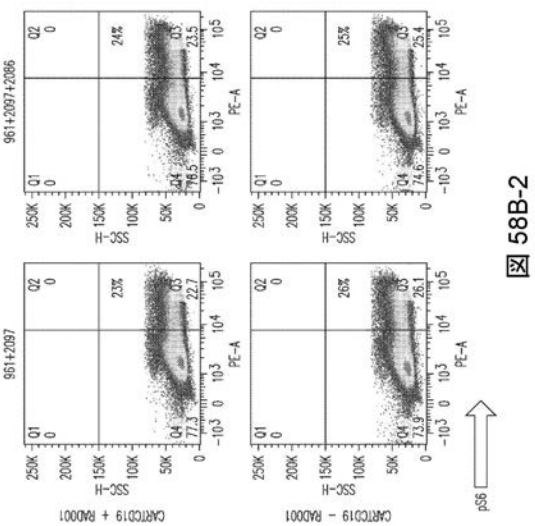


図 58B-2

【図５８－６】

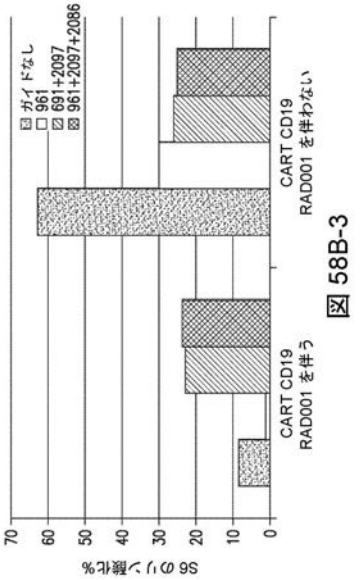


図 58B-3

【図５８－７】

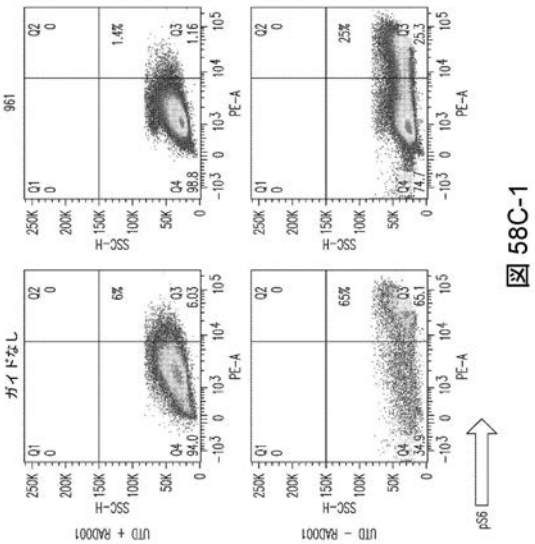


図 58C-1

【図５８－８】

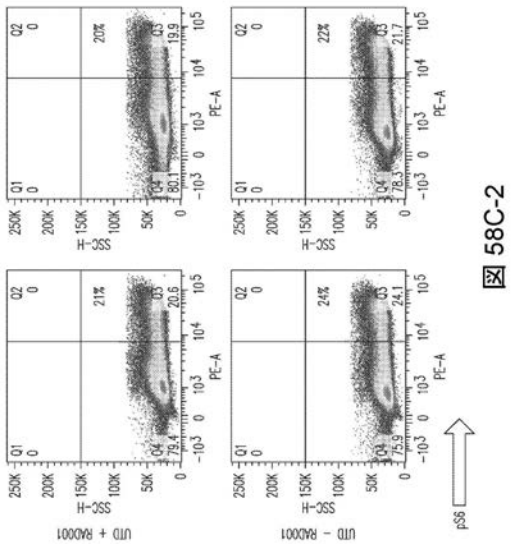


図 58C-2

【図５８－９】

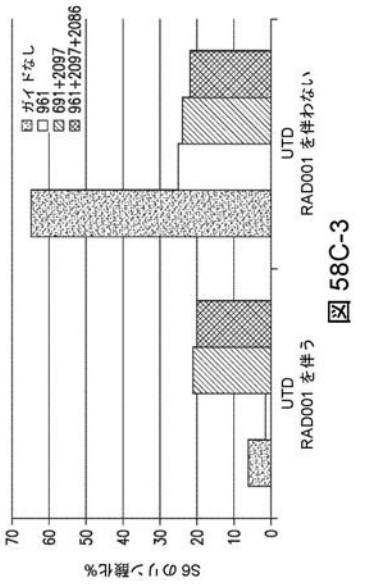


図 58C-3

【図５９】

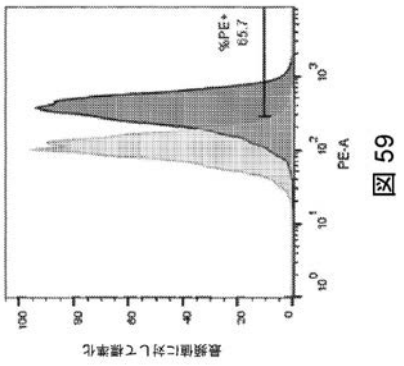


図 59

【図６０】

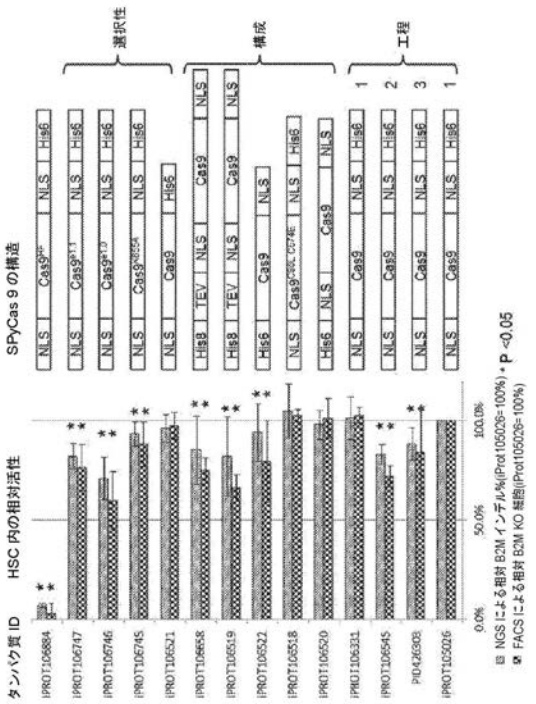


図 60

【図６１】

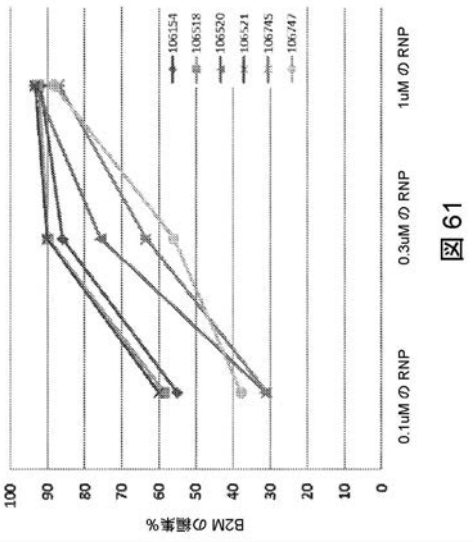


図 61

【図６２】

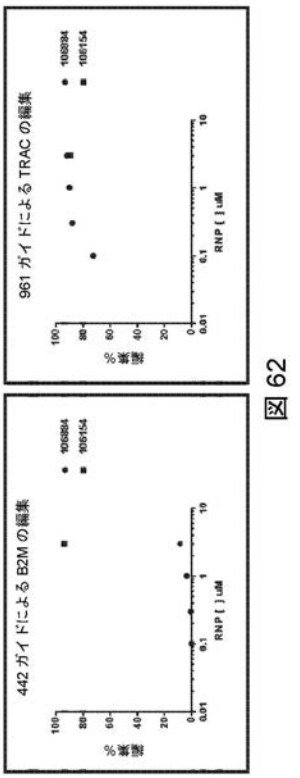


図 62

【図６３】

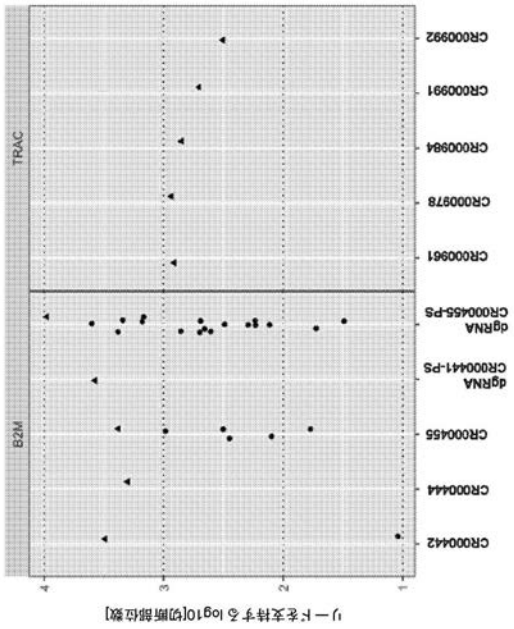


図 63

【図６４】

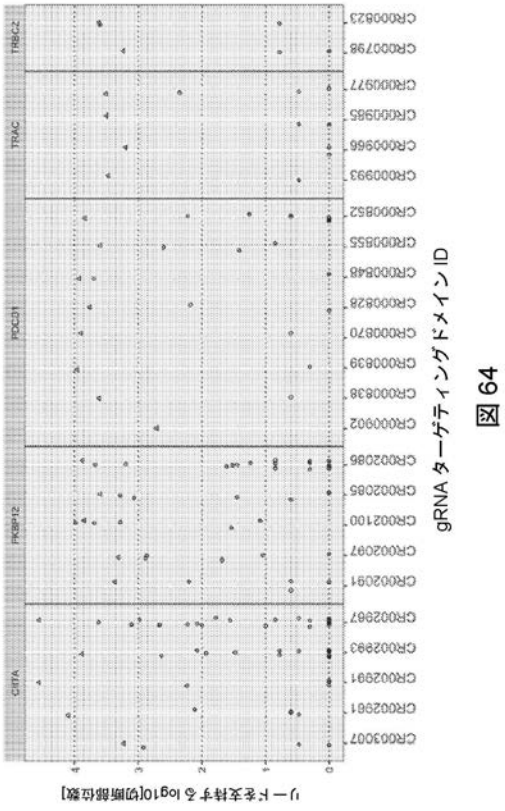


図 64

【図６５】

gRNA ターゲティング ドメイン ID	標的	種	CD3 陰性 細胞%(平均)	SD
CR005334	CD3 デルタ	ヒト	98.8	0.4
CR005335	CD3 デルタ	ヒト	3.2	0.3
CR005336	CD3 デルタ	ヒト	4.3	0.4
CR005337	CD3 デルタ	ヒト	13.1	0.7
CR005338	CD3 デルタ	ヒト	2.8	0.3
CR005339	CD3 デルタ	ヒト	19.4	2.1
CR005340	CD3 デルタ	ヒト	1.9	0.1
CR005341	CD3 デルタ	ヒト	5.0	0.6
CR005342	CD3 デルタ	ヒト	6.5	1.0
CR005343	CD3 デルタ	ヒト	2.5	0.5
CR005344	CD3 デルタ	ヒト	23.2	1.0
CR005345	CD3 デルタ	ヒト	71.9	2.1
CR005346	CD3 デルタ	ヒト	3.1	0.6
CR005347	CD3 デルタ	ヒト	30.6	2.2
CR005348	CD3 デルタ	ヒト	6.3	0.8

図 65

【図６６】

gRNA ターゲティングドメインID	標的	種	CD3 陰性細胞%(平均)	SD
CR005349	CD3 ガンマ	ヒト	3.1	0.4
CR005350	CD3 ガンマ	ヒト	2.6	0.6
CR005351	CD3 ガンマ	ヒト	9.8	0.3
CR005352	CD3 ガンマ	ヒト	3.6	0.6
CR005353	CD3 ガンマ	ヒト	2.3	0.1
CR005354	CD3 ガンマ	ヒト	8.8	0.2
CR005355	CD3 ガンマ	ヒト	2.7	0.6
CR005356	CD3 ガンマ	ヒト	27.9	2.9
CR005357	CD3 ガンマ	ヒト	2.6	0.5
CR005358	CD3 ガンマ	ヒト	2.2	0.2
CR005359	CD3 ガンマ	ヒト	3.0	0.4
CR005360	CD3 ガンマ	ヒト	2.5	0.7
CR005361	CD3 ガンマ	ヒト	2.5	0.5
CR005362	CD3 ガンマ	ヒト	17.7	0.8
CR005363	CD3 ガンマ	ヒト	11.9	0.7

図 66

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2016/057318

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C12N15/113 A61K35/17 A61P35/00 C12N15/09
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C12N A61K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2015/136001 A1 (CELLECTIS [FR]) 17 September 2015 (2015-09-17)	1,2, 18-68, 76-79, 83-139, 155-162, 280-285
A	the whole document	6,7, 80-82

X	WO 2014/165825 A2 (HARVARD COLLEGE [US]; CHILDRENS MEDICAL CENTER [US]) 9 October 2014 (2014-10-09)	1,2, 18-68, 76-79, 83-139, 155-162, 280-285
A	the whole document	6,7, 80-82

	-/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
23 February 2017	09/05/2017

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Spindler, Mark-Peter

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2016/057318

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	J REN ET AL: "Multiplex Cripsr/Cas9 Genome Editing to Generate Potent Universal CART and PD1-Deficient Cells Against Leukemia", BLOOD, vol. 126, no. 23, 3 December 2015 (2015-12-03), page 4280, XP055348715,	1,2, 18-68, 76-79, 83-139, 155-162, 280-285
A	the whole document	6,7, 80-82

X	PANKAJ K. MANDAL ET AL: "Efficient Ablation of Genes in Human Hematopoietic Stem and Effector Cells using CRISPR/Cas9", CELL STEM CELL, vol. 15, no. 5, 6 November 2014 (2014-11-06), pages 643-652, XP055348680, AMSTERDAM, NL ISSN: 1934-5909, DOI: 10.1016/j.stem.2014.10.004	1,2,6, 18-68, 76-79, 93-105, 109-118, 125-137
A	the whole document	7,80-82

X	LUKE A. GILBERT ET AL: "Genome-Scale CRISPR-Mediated Control of Gene Repression and Activation", CELL, vol. 159, no. 3, 9 October 2014 (2014-10-09), pages 647-661, XP055247644, US ISSN: 0092-8674, DOI: 10.1016/j.cell.2014.09.029	1,2, 18-68, 93-105, 109-118, 125-137
A	the whole document -& LUKE A GILBERT: "Genome-Scale CRISPR-Mediated Control of Gene Repression and Activation; excerpt of sgRNA library", CELL, 9 October 2014 (2014-10-09), XP055348694, the whole document	6,7, 80-82

X	DATABASE WPI Week 201572 Thomson Scientific, London, GB; AN 2015-42037B XP002767532, -& CN 104 611 370 A (SHENZHEN KEHUIRUI BIOLOGICAL PHARM CO) 13 May 2015 (2015-05-13)	1,18-68, 76,77, 90,91, 93-105, 109-118, 125-137
A	abstract	2,6,7, 78-82

	-/--	

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2016/057318

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2014/191128 A1 (CELLECTIS [FR]) 4 December 2014 (2014-12-04) the whole document	1,2,6,7, 18-68, 76-139, 155-162, 280-285
A	WO 2015/161276 A2 (EDITAS MEDICINE INC [US]) 22 October 2015 (2015-10-22) the whole document	1,2,6,7, 18-68, 76-139, 155-162, 280-285
X,P	WO 2016/069282 A1 (UNIV PENNSYLVANIA [US]) 6 May 2016 (2016-05-06)	1,2,6, 18-68, 76-79, 83-139, 155-162, 280-285
A,P	the whole document	7,80-82
X,P	WO 2016/073955 A2 (HARVARD COLLEGE [US]) 12 May 2016 (2016-05-12) the whole document	1,2,6,7, 18-68, 76-139, 155-162, 280-285
X,P	WO 2016/160721 A1 (HARVARD COLLEGE [US]) 6 October 2016 (2016-10-06) the whole document	1,2,6,7, 18-68, 76-139, 155-162, 280-285
X,P	WO 2016/183041 A2 (HARVARD COLLEGE [US]) 17 November 2016 (2016-11-17) the whole document	1,2,6,7, 18-68, 76-139, 155-162, 280-285

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2016/057318

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

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

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

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

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

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

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

see additional sheet

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

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

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

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

6, 7(completely); 1, 2, 18-68, 76-139, 155-162, 280-285(partially)

Remark on Protest

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

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

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/IB2016/057318

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 6, 7(completely); 1, 2, 18-68, 76-139, 155-162, 280-285(partially)

gRNA molecule targeting B2M; composition comprising said gRNA molecule; nucleic acid encoding said gRNA molecule; vector comprising said nucleic acid; method of altering a targeting sequence of a cell using said gRNA molecule; cell altered by said method; cell comprising said gRNA, said composition, said nucleic acid or said vector; method of providing an anti-tumor immunity using said cell; medical implementations of said gRNA, said composition, said nucleic acid, said vector or said cell

---

2-20. claims: 3-5, 8-13, 69-73, 140-154, 163-226(completely); 1, 2, 18-68, 76-139, 155-162, 280-285(partially)

gRNA molecule targeting CD247, CD3D, CD3E, CD3G, TRAC, TRBC1, TRBC2, HLA-A, HLA-B, HLA-C, DCK, CD52, FKBP1A, CIITA, NLRC5, RFXANK, RFX5, RFXAP, or NR3C1, respectively; implementations thereof as indicated for invention 1); exact claim numbers may vary

---

21-46. claims: 14-17, 74, 75(completely); 18-68, 76, 77, 93-137, 155-162, 280-285(partially)

gRNA molecule targeting CD274, HAVCR2, LAG3, PDCD1, PD-L2, CTLA4, CEACAM, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3, B7-H4, HVEM, KIR, A2aR, MHC class I, MHC class II, GAL9, adenosine, TGF beta, PTPN11 or a downstream effector thereof, respectively; implementations thereof as indicated for invention 1); exact claim numbers may vary

---

47. claims: 227-235(completely); 278-285(partially)

a modified cell having reduced or eliminated expression of a component of the T cell receptor, B2M and/or CIITA; a modified cell comprising an insertion or deletion of at least one base pair at or near a gene encoding a component of the T cell receptor, B2M and/or CIITA; population of said cells; implementations thereof

---

48. claims: 236-277(completely); 278-285(partially)

a cell comprising a nucleic acid sequence encoding a CAR and an indel at or near a gene encoding a component of a TCR; population of cells comprising said cells; implementations thereof

---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2016/057318

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2015136001 A1	17-09-2015	AU 2015228844 A1	18-08-2016
		CA 2942113 A1	17-09-2015
		CN 106103475 A	09-11-2016
		EP 3116902 A1	18-01-2017
		JP 2017508468 A	30-03-2017
		KR 20170002381 A	06-01-2017
		US 2017016025 A1	19-01-2017
		WO 2015136001 A1	17-09-2015
WO 2014165825 A2	09-10-2014	CN 105518146 A	20-04-2016
		EP 2981617 A2	10-02-2016
		JP 2016522679 A	04-08-2016
		US 2015071889 A1	12-03-2015
		US 2015176013 A1	25-06-2015
		WO 2014165825 A2	09-10-2014
		WO 2016057821 A2	14-04-2016
CN 104611370 A	13-05-2015	NONE	
WO 2014191128 A1	04-12-2014	AU 2014273490 A1	17-12-2015
		CA 2913830 A1	04-12-2014
		JP 2016525888 A	01-09-2016
		US 2016272999 A1	22-09-2016
		WO 2014191128 A1	04-12-2014
WO 2015161276 A2	22-10-2015	AU 2015247323 A1	10-11-2016
		CA 2945335 A1	22-10-2015
		EP 3132030 A2	22-02-2017
		KR 20170009865 A	25-01-2017
		SG 11201608701Q A	29-11-2016
		WO 2015161276 A2	22-10-2015
WO 2016069282 A1	06-05-2016	AU 2015339743 A1	27-04-2017
		AU 2015339744 A1	27-04-2017
		WO 2016069282 A1	06-05-2016
		WO 2016069283 A1	06-05-2016
WO 2016073955 A2	12-05-2016	NONE	
WO 2016160721 A1	06-10-2016	US 2016348073 A1	01-12-2016
		WO 2016160721 A1	06-10-2016
WO 2016183041 A2	17-11-2016	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ　45/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00	
Ａ６１Ｋ　31/675	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/675	
Ａ６１Ｋ　31/7076	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7076	
Ａ６１Ｋ　31/7068	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7068	
Ａ６１Ｋ　39/395	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395　Ｎ	
Ａ６１Ｋ　31/706	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/706	
Ａ６１Ｋ　38/13	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/13	
Ａ６１Ｋ　31/436	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/436	
Ａ６１Ｋ　31/573	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/573	
Ａ６１Ｋ　31/7105	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7105	
Ａ６１Ｋ　31/438	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/438	
Ａ６１Ｐ　35/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	
Ａ６１Ｐ　35/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/02	
Ｃ１２Ｎ　15/55	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/55　ＺＮＡ	
Ｃ１２Ｎ　15/867	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/867　Ｚ	
Ｃ１２Ｎ　15/861	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/861　Ｚ	
Ｃ１２Ｎ　15/864	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/864　１００Ｚ	
Ｃ１２Ｎ　15/869	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/869　Ｚ	
Ｃ１２Ｎ　15/85	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/85　Ｚ	
Ｃ１２Ｎ　15/62	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/62　Ｚ	
Ｃ１２Ｎ　15/13	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/13	
Ｃ１２Ｎ　5/10	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	5/10	
Ｃ１２Ｎ　15/12	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/12	
Ｃ１２Ｎ　15/113	*(2010.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/113　Ｚ	

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

(74)代理人　100120134
弁理士　大森　規雄
(74)代理人　100149010
弁理士　星川　亮
(74)代理人　100104282
弁理士　鈴木　康仁
(72)発明者　チェン，ミン－ウェイ
アメリカ合衆国　マサチューセッツ州　０２１３９，ケンブリッジ，マサチューセッツ　アベニュー　２５０，ノバルティス　インスティチューツ　フォー　バイオメディカル　リサーチ，インコーポレイテッド内
(72)発明者　デック，メリッサ
アメリカ合衆国　マサチューセッツ州　０２１３９，ケンブリッジ，エリー　ストリート　４０，スイート　１３０，インテリア　セラピューティクス，インコーポレイテッド内
(72)発明者　ドラノフ，グレン

アメリカ合衆国　マサチューセッツ州　０２１３９，ケンブリッジ，マサチューセッツ　アベニュー　２５０，ノバルティス　インスティチューツ　フォー　バイオメディカル　リサーチ，インコーポレイテッド内
(72)発明者　ミッカニン，クレイグ
アメリカ合衆国　マサチューセッツ州　０２１３９，ケンブリッジ，マサチューセッツ　アベニュー　２５０，ノバルティス　インスティチューツ　フォー　バイオメディカル　リサーチ，インコーポレイテッド内
(72)発明者　レスカルボ，レイナルド
アメリカ合衆国　マサチューセッツ州　０２１３９，ケンブリッジ，エリー　ストリート　４０，スイート　１３０，インテリア　セラピューティクス，インコーポレイテッド内
(72)発明者　リチャードソン，セレスト
アメリカ合衆国　マサチューセッツ州　０２１３９，ケンブリッジ，マサチューセッツ　アベニュー　２５０，ノバルティス　インスティチューツ　フォー　バイオメディカル　リサーチ，インコーポレイテッド内
(72)発明者　スチュワート，モラグ
アメリカ合衆国　マサチューセッツ州　０２１３９，ケンブリッジ，エリー　ストリート　４０，スイート　１３０，インテリア　セラピューティクス，インコーポレイテッド内
(72)発明者　ヤン，イー
アメリカ合衆国　マサチューセッツ州　０２１３９，ケンブリッジ，マサチューセッツ　アベニュー　２５０，ノバルティス　インスティチューツ　フォー　バイオメディカル　リサーチ内

Ｆターム(参考)　4B065 AA90X AA90Y AB01 AC14 BA02 CA44 CA46
4C084 AA13 AA19 BA01 BA09 BA24 DA11 NA14 ZB261 ZB262 ZB271
ZB272
4C085 AA14 BB01 CC23 EE03
4C086 AA01 AA02 CB22 DA10 DA38 EA04 EA16 EA17 EA18 MA02
MA03 MA04 NA05 NA14 ZB08 ZB26 ZB27 ZC41
4C087 AA01 AA02 AA03 BB65 BC83 NA14 ZB26 ZB27