

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】令和3年12月9日(2021.12.9)

【公表番号】特表2021-501587(P2021-501587A)

【公表日】令和3年1月21日(2021.1.21)

【年通号数】公開・登録公報2021-003

【出願番号】特願2020-524366(P2020-524366)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/62	(2006.01)
C 1 2 N	15/13	(2006.01)
C 1 2 N	15/12	(2006.01)
C 1 2 N	15/63	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)
C 0 7 K	16/30	(2006.01)
C 0 7 K	14/725	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 1 2 N	15/867	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/62	Z N A Z
C 1 2 N	15/13	
C 1 2 N	15/12	
C 1 2 N	15/63	Z
C 0 7 K	19/00	
C 0 7 K	16/30	
C 0 7 K	14/725	
C 1 2 N	5/10	
C 1 2 N	15/867	Z

【手続補正書】

【提出日】令和3年11月1日(2021.11.1)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

i) 配列番号1のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変(VH)ドメインを含み、配列番号3のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変(VL)ドメインを含む、CD38に結合する抗原結合性タンパク質；

i i) 膜貫通ドメイン；および

i i i) 細胞内ドメイン

を含む抗CD38キメラ抗原受容体(CAR)構築物。

【請求項2】

i) 配列番号1のアミノ酸配列で示されるCDRを含む重鎖可変(VH)ドメインを含み、配列番号3のアミノ酸配列で示されるCDRを含む軽鎖可変(VL)ドメインを含む、CD38に結合する抗原結合性タンパク質；

i i) 膜貫通ドメイン；および

i i i) 細胞内ドメイン

を含む抗 C D 3 8 キメラ抗原受容体 (C A R) 構築物。

【請求項 3】

前記 V H が配列番号 1 のアミノ酸配列で示される C D R を含み、前記 V L が配列番号 3 のアミノ酸配列で示される C D R を含む軽鎖可変 (V L) ドメインを含む、請求項 1 に記載の抗 C D 3 8 キメラ抗原受容体 (C A R) 構築物。

【請求項 4】

前記重鎖可変 (V H) ドメインと前記軽鎖可変 (V L) ドメインとの間にペプチドリンカーレをさらに含み、前記ペプチドリンカーレが、配列番号 5 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の抗 C D 3 8 キメラ抗原受容体 (C A R) 構築物。

【請求項 5】

前記抗原結合性タンパク質が、配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の抗 C D 3 8 キメラ抗原受容体 (C A R) 構築物。

【請求項 6】

前記抗原結合性タンパク質と前記膜貫通ドメインとの間にヒンジ領域をさらに含み、前記ヒンジ領域が、配列番号 6 のアミノ酸配列を含む C D 8 ヒンジ領域である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の抗 C D 3 8 キメラ抗原受容体 (C A R) 構築物。

【請求項 7】

前記抗原結合性タンパク質と前記膜貫通ドメインとの間に C D 2 8 細胞外ドメインをさらに含み、前記 C D 2 8 細胞外ドメインが、配列番号 7 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の抗 C D 3 8 キメラ抗原受容体 (C A R) 構築物。

【請求項 8】

前記膜貫通ドメインが、配列番号 8 のアミノ酸配列を含む C D 2 8 膜貫通ドメインである、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の抗 C D 3 8 キメラ抗原受容体 (C A R) 構築物。

【請求項 9】

前記細胞内ドメインが、配列番号 9 のアミノ酸配列を含む C D 2 8 細胞内ドメインおよび配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む C D 3 - ゼータ細胞内ドメインを含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の抗 C D 3 8 キメラ抗原受容体 (C A R) 構築物。

【請求項 10】

配列番号 2 0 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の抗 C D 3 8 キメラ抗原受容体 (C A R) 構築物。

【請求項 11】

i) 配列番号 1 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変 (V H) ドメインを含み、配列番号 3 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変 (V L) ドメインを含む、 C D 3 8 に結合する抗原結合性タンパク質；

i i) 膜貫通ドメイン；および

i i i) 細胞内ドメイン

を含む抗 C D 3 8 キメラ抗原受容体 (C A R) 構築物を発現する宿主細胞または宿主細胞の集団であって、

前記宿主細胞または宿主細胞の集団が、前記抗 C D 3 8 C A R 構築物をコードする核酸に作動可能に連結した発現ベクターで形質導入され、

前記発現ベクターが、前記宿主細胞における前記抗 C D 3 8 C A R 構築物の発現を指示する、宿主細胞または宿主細胞の集団。

【請求項 12】

i) 配列番号 1 のアミノ酸配列で示される C D R を含む重鎖可変 (V H) ドメインを含み、配列番号 3 のアミノ酸配列で示される C D R を含む軽鎖可変 (V L) ドメインを含む、 C D 3 8 に結合する抗原結合性タンパク質；

i i) 膜貫通ドメイン；および

i i i) 細胞内ドメイン

を含む抗 C D 3 8 キメラ抗原受容体 (C A R) 構築物を発現する宿主細胞または宿主細胞の集団であって、

前記宿主細胞または宿主細胞の集団が、前記抗 C D 3 8 C A R 構築物をコードする核酸に作動可能に連結した発現ベクターで形質導入され、

前記発現ベクターが、前記宿主細胞における前記抗 C D 3 8 キメラ C A R 構築物の発現を指示する、宿主細胞または宿主細胞の集団。

【請求項 1 3】

前記発現ベクターが、レトロウイルス発現ベクターまたはレンチウイルス発現ベクターを含む、請求項 1 1 または 1 2 に記載の宿主細胞または宿主細胞の集団。

【請求項 1 4】

T宿主細胞（またはその集団）、胎盤由来ナチュラルキラー宿主細胞（またはその集団）および臍帯血由来ナチュラルキラー宿主細胞（またはその集団）からなる群から選択される、請求項 1 1 ~ 1 3 のいずれか一項 に記載の宿主細胞または宿主細胞の集団。

【請求項 1 5】

前記抗 C D 3 8 キメラ抗原受容体 (C A R) 構築物が、前記重鎖可変 (V H) ドメインと前記軽鎖可変 (V L) ドメインとの間にペプチドリンカーをさらに含み、前記ペプチドリンカーが、配列番号 5 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 1 ~ 1 4 のいずれか一項 に記載の宿主細胞または宿主細胞の集団。

【請求項 1 6】

前記抗原結合性タンパク質が、配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 1 ~ 1 5 のいずれか一項 に記載の宿主細胞または宿主細胞の集団。

【請求項 1 7】

前記抗 C D 3 8 キメラ抗原受容体 (C A R) 構築物が、前記抗原結合性タンパク質と前記膜貫通ドメインとの間にヒンジ領域をさらに含み、前記ヒンジ領域が、配列番号 6 のアミノ酸配列を含む C D 8 ヒンジ領域である、請求項 1 1 ~ 1 5 のいずれか一項 に記載の宿主細胞または宿主細胞の集団。

【請求項 1 8】

前記抗 C D 3 8 キメラ抗原受容体 (C A R) 構築物が、前記抗原結合性タンパク質と前記膜貫通ドメインとの間に C D 2 8 細胞外ドメインをさらに含み、前記 C D 2 8 細胞外ドメインが、配列番号 7 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 1 ~ 1 5 または 1 7 のいずれか一項 に記載の宿主細胞または宿主細胞の集団。

【請求項 1 9】

前記膜貫通ドメインが、配列番号 8 のアミノ酸配列を含む C D 2 8 膜貫通ドメインである、請求項 1 1 ~ 1 5 または 1 7 ~ 1 8 のいずれか一項 に記載の宿主細胞または宿主細胞の集団。

【請求項 2 0】

前記細胞内ドメインが、配列番号 9 のアミノ酸配列を含む C D 2 8 細胞内ドメインおよび配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む C D 3 - ゼータ細胞内ドメインを含む、請求項 1 1 ~ 1 5 または 1 7 ~ 1 9 のいずれか一項 に記載の宿主細胞または宿主細胞の集団。

【請求項 2 1】

前記抗 C D 3 8 キメラ抗原受容体 (C A R) 構築物が、配列番号 2 0 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含む、請求項 1 1 ~ 1 5 または 1 7 ~ 2 0 のいずれか一項 に記載の宿主細胞または宿主細胞の集団。

【請求項 2 2】

抗 C D 3 8 C A R 構築物をコードする単離された核酸であって、前記抗 C D 3 8 構築物が、

a . 配列番号 1 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変 (V H) ドメインを含み、配列番号 3 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変 (V L) ドメインを含む、細胞外抗原結合性タ

ンパク質；

b . 膜貫通ドメイン；および

c . 細胞内ドメイン

を含む、単離された核酸。

【請求項 2 3】

抗 C D 3 8 C A R 構築物をコードする単離された核酸であって、前記抗 C D 3 8 構築物が、

a . 配列番号 1 のアミノ酸配列で示される C D R を含む重鎖可変 (V H) ドメインを含み、配列番号のアミノ酸配列で示される C D R を含む軽鎖可変 (V L) ドメインを含む、細胞外抗原結合性タンパク質；

b . 膜貫通ドメイン；および

c . 細胞内ドメイン

を含む、単離された核酸。

【請求項 2 4】

前記抗 C D 3 8 C A R 構築物が、前記重鎖可変 (V H) ドメインと前記軽鎖可変 (V L) ドメインとの間にペプチドリンカーをさらに含み、前記ペプチドリンカーが、配列番号 5 のアミノ酸配列を含む、請求項 2 2 または 2 3 に記載の単離された核酸。

【請求項 2 5】

前記抗原結合性タンパク質が、配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む、請求項 2 2 に記載の単離された核酸。

【請求項 2 6】

前記抗 C D 3 8 C A R 構築物が、前記抗原結合性タンパク質と前記膜貫通ドメインとの間にヒンジ領域をさらに含み、前記ヒンジ領域が、配列番号 6 のアミノ酸配列を含む C D 8 ヒンジ領域である、請求項 2 2 ~ 2 4 のいずれか一項 に記載の単離された核酸。

【請求項 2 7】

前記抗 C D 3 8 C A R 構築物が、前記抗原結合性タンパク質と前記膜貫通ドメインとの間に C D 2 8 細胞外ドメインをさらに含み、前記 C D 2 8 細胞外ドメインが、配列番号 7 のアミノ酸配列を含む、請求項 2 2 ~ 2 4 または 2 6 のいずれか一項 に記載の単離された核酸。

【請求項 2 8】

前記膜貫通ドメインが、配列番号 8 のアミノ酸配列を含む C D 2 8 膜貫通ドメインである、請求項 2 2 ~ 2 4 または 2 6 ~ 2 7 のいずれか一項 に記載の単離された核酸。

【請求項 2 9】

前記細胞内ドメインが、配列番号 9 のアミノ酸配列を含む C D 2 8 細胞内ドメインおよび配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む C D 3 - ゼータ細胞内ドメインを含む、請求項 2 2 ~ 2 4 または 2 6 ~ 2 8 のいずれか一項 に記載の単離された核酸。

【請求項 3 0】

配列番号 2 0 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含む、請求項 2 2 ~ 2 4 または 2 9 のいずれか一項 に記載の単離された核酸。

【請求項 3 1】

前記細胞外抗原結合性タンパク質が、 S C F V である、請求項 2 2 ~ 2 4 または 2 6 ~ 3 0 のいずれか一項 に記載の単離された核酸。

【請求項 3 2】

請求項 2 2 ~ 3 1 のいずれか一項 に記載の核酸を含む発現ベクター。

【請求項 3 3】

請求項 1 1 ~ 2 1 のいずれか一項 に記載の宿主細胞または宿主細胞の集団を含む、がんを処置するための医薬組成物。

【請求項 3 4】

前記がんが乳房がん、卵巣がん、前立腺がん、頭頸部がん、肺がん、膀胱がん、黒色腫、結腸直腸がん、膵がん、肺がん、肝臓がん、腎がん、食道がん、平滑筋腫、平滑筋肉腫

、神経膠腫または神経膠芽腫である、請求項 3 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 5】

前記がんが血液学的がんである、請求項 3 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 6】

前記がんが非ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、慢性Bリンパ球性白血病、BおよびT急性リンパ球性白血病、T細胞リンパ腫、急性骨髓性白血病、ヘアリー細胞白血病、ホジキンリンパ腫または慢性骨髓性白血病である、請求項 3 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 7】

前記がんが多発性骨髓腫である、請求項 3 3 に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 3 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 3 8】

本開示は、処置を必要とする対象においてがんを処置するためまたは腫瘍成長を阻害するための方法であって、がんが、非ホジキンリンパ腫（NHL）、バーキットリンパ腫（BL）、慢性Bリンパ球性白血病（B-CLL）、BおよびT急性リンパ球性白血病（ALL）、T細胞リンパ腫（TCL）、急性骨髓性白血病（AML）、ヘアリー細胞白血病（HCL）、ホジキンリンパ腫（HL）ならびに慢性骨髓性白血病（CML）からなる群から選択される血液学的がんを含む、方法をさらに提供する。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

i) 配列番号 1 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % 同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変（VH）ドメインを含み、配列番号 3 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 % 同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変（VL）ドメインを含む、CD38 に結合する抗原結合性タンパク質；

i i) 膜貫通ドメイン；および

i i i) 細胞内ドメイン

を含む抗 CD 38 キメラ抗原受容体（CAR）構築物。

(項目 2)

前記重鎖可変（VH）ドメインと前記軽鎖可変（VL）ドメインとの間にペプチドリンカーをさらに含み、前記ペプチドリンカーが、配列番号 5 のアミノ酸配列を含む、項目 1 に記載の抗 CD 38 キメラ抗原受容体（CAR）構築物。

(項目 3)

前記抗原結合性タンパク質が、配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む、項目 1 に記載の抗 CD 38 キメラ抗原受容体（CAR）構築物。

(項目 4)

前記抗原結合性タンパク質と前記膜貫通ドメインとの間にヒンジ領域をさらに含み、前記ヒンジ領域が、配列番号 6 のアミノ酸配列を含む、項目 1 に記載の抗 CD 38 キメラ抗原受容体（CAR）構築物。

(項目 5)

前記抗原結合性タンパク質と前記膜貫通ドメインとの間に CD 2 8 細胞外ドメインをさらに含み、前記 CD 2 8 細胞外ドメインが、配列番号 7 のアミノ酸配列を含む、項目 1 に記載の抗 CD 3 8 キメラ抗原受容体（CAR）構築物。

(項目 6)

前記膜貫通ドメインが、配列番号 8 のアミノ酸配列を含む CD 2 8 膜貫通ドメインである、項目 1 に記載の抗 CD 3 8 キメラ抗原受容体（CAR）構築物。

(項目 7)

前記細胞内ドメインが、配列番号9のアミノ酸配列を含むCD28細胞内ドメインおよび配列番号10のアミノ酸配列を含むCD3-ゼータ細胞内ドメインを含む、項目1に記載の抗CD38キメラ抗原受容体(CAR)構築物。

(項目8)

配列番号20のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む、項目1に記載の抗CD38キメラ抗原受容体(CAR)構築物。

(項目9)

i) 配列番号1のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変(VH)ドメインを含み、配列番号3のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変(VL)ドメインを含む、CD38に結合する抗原結合性タンパク質；

i i) 膜貫通ドメイン；および

i i i) 細胞内ドメイン

を含む抗CD38キメラ抗原受容体(CAR)構築物を発現する宿主細胞または宿主細胞の集団であって、

前記宿主細胞または宿主細胞の集団が、前記抗CD38 CAR構築物をコードする核酸に作動可能に連結した発現ベクターで形質導入され、

前記発現ベクターが、前記宿主細胞における前記抗CD38 CAR構築物の発現を指示する、宿主細胞または宿主細胞の集団。

(項目10)

i v) 配列番号1のアミノ酸配列で示されるCDRを含む重鎖可変(VH)ドメインを含み、配列番号3のアミノ酸配列で示されるCDRを含む軽鎖可変(VL)ドメインを含む、CD38に結合する抗原結合性タンパク質；

v) 膜貫通ドメイン；および

v i) 細胞内ドメイン

を含む抗CD38キメラ抗原受容体(CAR)構築物を発現する宿主細胞または宿主細胞の集団であって、

前記宿主細胞または宿主細胞の集団が、前記抗CD38 CAR構築物をコードする核酸に作動可能に連結した発現ベクターで形質導入され、

前記発現ベクターが、前記宿主細胞における前記抗CD38キメラCAR構築物の発現を指示する、宿主細胞または宿主細胞の集団。

(項目11)

前記発現ベクターが、レトロウイルス発現ベクターまたはレンチウイルス発現ベクターを含む、項目9または10に記載の宿主細胞または宿主細胞の集団。

(項目12)

T宿主細胞(またはその集団)、胎盤由来ナチュラルキラー宿主細胞(またはその集団)および臍帯血由来ナチュラルキラー宿主細胞(またはその集団)からなる群から選択される、項目9または10に記載の宿主細胞または宿主細胞の集団。

(項目13)

前記抗CD38キメラ抗原受容体(CAR)構築物が、前記重鎖可変(VH)ドメインと前記軽鎖可変(VL)ドメインとの間にペプチドリンカーをさらに含み、前記ペプチドリンカーが、配列番号5のアミノ酸配列を含む、項目9または10に記載の宿主細胞または宿主細胞の集団。

(項目14)

前記抗原結合性タンパク質が、配列番号12のアミノ酸配列を含む、項目9に記載の宿主細胞または宿主細胞の集団。

(項目15)

前記抗CD38キメラ抗原受容体(CAR)構築物が、前記抗原結合性タンパク質と前記膜貫通ドメインとの間にヒンジ領域をさらに含み、前記ヒンジ領域が、配列番号6のアミノ酸配列を含むCD8ヒンジ領域である、項目9または10に記載の宿主細胞または宿

主細胞の集団。

(項目 16)

前記抗 C D 3 8 キメラ抗原受容体 (C A R) 構築物が、前記抗原結合性タンパク質と前記膜貫通ドメインとの間に C D 2 8 細胞外ドメインをさらに含み、前記 C D 2 8 細胞外ドメインが、配列番号 7 のアミノ酸配列を含む、項目 9 に記載の宿主細胞または宿主細胞の集団。

(項目 17)

前記膜貫通ドメインが、配列番号 8 のアミノ酸配列を含む C D 2 8 膜貫通ドメインである、項目 9 または 10 に記載の宿主細胞または宿主細胞の集団。

(項目 18)

前記細胞内ドメインが、配列番号 9 のアミノ酸配列を含む C D 2 8 細胞内ドメインおよび配列番号 10 のアミノ酸配列を含む C D 3 - ゼータ細胞内ドメインを含む、項目 9 または 10 に記載の宿主細胞または宿主細胞の集団。

(項目 19)

前記抗 C D 3 8 キメラ抗原受容体 (C A R) 構築物が、配列番号 2 0 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含む、項目 9 に記載の宿主細胞または宿主細胞の集団。

(項目 20)

抗 C D 3 8 C A R 構築物をコードする単離された核酸であって、前記抗 C D 3 8 構築物が、

a . 配列番号 1 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変 (V H) ドメインを含み、配列番号のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変 (V L) ドメインを含む、細胞外抗原結合性タンパク質；

b . 膜貫通ドメイン；および

c . 細胞内ドメイン

を含む、単離された核酸。

(項目 21)

抗 C D 3 8 C A R 構築物をコードする単離された核酸であって、前記抗 C D 3 8 構築物が、

a . 配列番号 1 のアミノ酸配列で示される C D R を含む重鎖可変 (V H) ドメインを含み、配列番号のアミノ酸配列で示される C D R を含む軽鎖可変 (V L) ドメインを含む、細胞外抗原結合性タンパク質；

b . 膜貫通ドメイン；および

c . 細胞内ドメイン

を含む、単離された核酸。

(項目 22)

前記抗 C D 3 8 C A R 構築物が、前記重鎖可変 (V H) ドメインと前記軽鎖可変 (V L) ドメインとの間にペプチドリンカーをさらに含み、前記ペプチドリンカーが、配列番号 5 のアミノ酸配列を含む、項目 2 0 または 2 1 に記載の単離された核酸。

(項目 23)

前記抗原結合性タンパク質が、配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む、項目 2 0 に記載の単離された核酸。

(項目 24)

前記抗 C D 3 8 C A R 構築物が、前記抗原結合性タンパク質と前記膜貫通ドメインとの間にヒンジ領域をさらに含み、前記ヒンジ領域が、配列番号 6 のアミノ酸配列を含む C D 8 ヒンジ領域である、項目 2 0 または 2 1 に記載の単離された核酸。

(項目 25)

前記抗 C D 3 8 C A R 構築物が、前記抗原結合性タンパク質と前記膜貫通ドメインとの間に C D 2 8 細胞外ドメインをさらに含み、前記 C D 2 8 細胞外ドメインが、配列番号

7のアミノ酸配列を含む、項目20または21に記載の単離された核酸。

(項目26)

前記膜貫通ドメインが、配列番号8のアミノ酸配列を含むCD28膜貫通ドメインである、項目20または21に記載の単離された核酸。

(項目27)

前記細胞内ドメインが、配列番号9のアミノ酸配列を含むCD28細胞内ドメインおよび配列番号10のアミノ酸配列を含むCD3-ゼータ細胞内ドメインを含む、項目20または21に記載の単離された核酸。

(項目28)

配列番号20のアミノ酸配列に対して少なくとも95%同一であるアミノ酸配列を含む、項目20または21に記載の単離された核酸。

(項目29)

前記細胞外抗原結合性タンパク質が、scFvである、項目20または21に記載の単離された核酸。

(項目30)

項目20または21に記載の核酸を含む発現ベクター。