

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7459046号
(P7459046)

(45)発行日 令和6年4月1日(2024.4.1)

(24)登録日 令和6年3月22日(2024.3.22)

(51)国際特許分類		F I	
C 1 2 N	15/62 (2006.01)	C 1 2 N	15/62 Z
C 1 2 N	15/63 (2006.01)	C 1 2 N	15/63 Z
C 1 2 N	15/867 (2006.01)	C 1 2 N	15/867 Z
C 1 2 N	15/861 (2006.01)	C 1 2 N	15/861 Z
C 1 2 N	15/864 (2006.01)	C 1 2 N	15/864 1 0 0 Z
		請求項の数 9 (全125頁) 最終頁に続く	
(21)出願番号	特願2021-502538(P2021-502538)	(73)特許権者	500049716
(86)(22)出願日	令和1年7月17日(2019.7.17)		アムジェン・インコーポレーテッド
(65)公表番号	特表2021-530233(P2021-530233 A)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 1 3 2 0, サウザンド オークス, ワン アムジェン センター ドライブ
(43)公表日	令和3年11月11日(2021.11.11)	(74)代理人	110001173
(86)国際出願番号	PCT/US2019/042245		弁理士法人川口国際特許事務所
(87)国際公開番号	WO2020/018695	(72)発明者	ノーラン・ステボー, オリビエ
(87)国際公開日	令和2年1月23日(2020.1.23)		アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 2 0-1 7 9 9、サウザンド・オークス、ワン・アムジェン・センター・ドライブ、ロー・デパートメント・パテント・オペレーションズ、メール・ストップ・2 8-5-エイ、アムジェン・インコーポレーテッド気付
審査請求日	令和4年7月15日(2022.7.15)		最終頁に続く
(31)優先権主張番号	62/700,178		
(32)優先日	平成30年7月18日(2018.7.18)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

(54)【発明の名称】 S T E A P 1 に対するキメラ受容体及びその使用方法

(57)【特許請求の範囲】
【請求項1】

キメラ抗原受容体であって、前記キメラ抗原受容体は、S T E A P 1 に特異的に結合する抗原結合分子、共刺激ドメイン、及びC D 3 ゼータのシグナル伝達ドメインである活性化ドメインを含み、
前記抗原結合分子はs c F vであり、前記抗原結合分子は、
(i) a) 配列番号8 9、9 0及び9 1のアミノ酸配列からそれぞれなる可変重鎖C D R 1、2及び3、並びに、配列番号9 4、9 5及び9 6のアミノ酸配列からそれぞれなる可変軽鎖C D R 1、2及び3；又は
b) 配列番号9 9、1 0 0及び1 0 1のアミノ酸配列からそれぞれなる可変重鎖C D R 1、2及び3、並びに、配列番号1 0 4、1 0 5及び1 0 6のアミノ酸配列からそれぞれなる可変軽鎖C D R 1、2及び3；又は
(i i) 以下のうちの少なくとも1つ
(a) 配列番号8 8のV H領域及び配列番号9 3のV L領域；
(b) 配列番号9 8のV H領域及び配列番号1 0 3のV L領域；
ここで、V H及びV L領域は、少なくとも一のリンカーにより連結している、
を含み、
前記共刺激ドメインは、
配列番号2、配列番号4、又は配列番号6若しくは配列番号8と組み合わせた配列番号4の配列を含むC D 2 8 共刺激ドメイン；

配列番号 1 4、配列番号 8 と組み合わせた配列番号 1 4、又は配列番号 1 6 と組み合わせた配列番号 1 4 の配列を含む C D 8 共刺激ドメイン；又は

配列番号 1 6、配列番号 8 と組み合わせた配列番号 1 6、又は配列番号 1 4 及び配列番号 8 と組み合わせた配列番号 1 6 の配列を含む 4-1 B B 共刺激ドメイン；
である、キメラ抗原受容体。

【請求項 2】

前記活性化ドメインは、配列番号 1 0 の配列を含む、請求項 1 に記載のキメラ抗原受容体。

【請求項 3】

請求項 1 に記載のキメラ抗原受容体をコードするポリヌクレオチド。

10

【請求項 4】

請求項 3 に記載のポリヌクレオチドを含み、レトロウイルスベクター、DNA ベクター、プラスミド、RNA ベクター、アデノウイルスベクター、アデノウイルス随伴ベクター、レンチウイルスベクター又はこれらの任意の組み合わせであるベクター。

【請求項 5】

前記リンカーが、配列番号 8 1 又は配列番号 8 3 の配列を含む、請求項 1 に記載のキメラ抗原受容体。

【請求項 6】

請求項 1 に記載のキメラ抗原受容体を含む医薬組成物。

【請求項 7】

疾患又は障害を治療するための請求項 6 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 8】

前記疾患又は障害が、前立腺がん又は転移性去勢抵抗性前立腺がんである、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

ベクターが、レンチウイルスベクターであり、前記レンチウイルスベクターが、配列番号 1 4 7 の配列を含む、請求項 4 に記載のベクター。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

30

前立腺がんは、男性において皮膚癌は別として最も頻回に診断されるがんである。2012 年においては推定 28,170 例の死亡例が生じ、前立腺がんは、男性におけるがん死亡の第 2 の原因である。より進行性の疾患を治療するためには、ホルモン療法、化学療法、放射線又はこれらの治療の組み合わせが使用される。前立腺がん療法における上記に同定した進歩にもかかわらず、アンドロゲン受容体阻害剤未治療前立腺がんを含む前立腺がんの進行を効果的に阻害することができる追加の治療薬に対する大きなニーズがある。

【0002】

改変免疫細胞は、特に腫瘍学における治療処置における所望の質を有することが示されている。改変免疫細胞の 2 つの主なタイプは、キメラ抗原受容体（「CAR」若しくは「CAR-T」と称される）及び T 細胞受容体（「TCR」）を含有するものである。これらの改変細胞は、標的細胞を認識して死滅させるその能力を保持又は強化しながら、抗原特異性を得るように改変される。キメラ抗原受容体は、例えば、(i) 抗原特異的成分（「抗原結合分子」）、(ii) 1 つ以上の共刺激ドメイン、及び (iii) 1 つ以上の活性化ドメインを含み得る。各ドメインは、異種であってよく、即ち、異なるタンパク質鎖由来の配列を包含し得る。キメラ抗原受容体発現免疫細胞（T 細胞等）は、がん療法を含む様々な療法に用いることができる。本明細書で定義される共刺激ポリペプチドを使用すると、標的抗原に対する CAR 発現細胞の活性化を強化し、従って養子免疫療法の効力を増大させ得ることが理解されるであろう。

40

【0003】

T 細胞は、1 種以上の所望の標的に対する特異性を有するように改変され得る。例えば

50

、T細胞は、1つ以上のシグナル伝達分子及び／又はCD3ζ（ゼータ）等の1つ以上の活性化ドメインと併せて、抗体の1つ以上の単鎖可変断片（「scFv」）等の抗原結合分子をコードするDNA又は他の遺伝物質を形質導入することができる。

【0004】

標的細胞を認識して破壊するCAR-T細胞の能力に加えて、成功したT細胞療法は、抗原に応答して増殖する能力を持続させて維持するCAR-T細胞の能力から利益を得る。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

STEAP1が関連する疾患及び障害を治療するための新規且つ改善された療法を特定する必要性が存在する。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は、改変免疫細胞（CAR若しくはTCR等）、STEAP1に対する特異性を有する抗原結合分子（これらの抗原結合分子の抗体、scFv、重鎖及び／又は軽鎖並びにCDRが挙げられるが、これらに限定されない）に関する。

【0007】

本発明のキメラ抗原受容体は、典型的には：（i）STEAP1特異性抗原結合分子、（ii）1つ以上の共刺激ドメイン、及び（iii）1つ以上の活性化ドメインを含む。各ドメインは、異種であり得る、従って異なるタンパク質鎖由来の配列を包含し得ることが理解されるであろう。

【0008】

幾つかの実施形態では、本発明は、STEAP1に特異的に結合する抗原結合分子を含むキメラ抗原受容体であって、抗原結合分子が：（a）配列番号89、99、109、119、129又は139のアミノ酸配列と3、2、1又は0個以下のアミノ酸残基だけ異なるアミノ酸配列を含む可変重鎖CDR1；（b）配列番号90、100、110、120、130又は140のアミノ酸配列と3、2、1又は0個以下のアミノ酸残基だけ異なるアミノ酸配列を含む可変重鎖CDR2；（c）配列番号91、101、111、121、131又は141と3、2、1又は0個以下のアミノ酸残基だけ異なるアミノ酸配列を含む可変重鎖CDR3；（d）配列番号94、104、114、124、134又は144のアミノ酸配列と3、2、1又は0個以下のアミノ酸残基だけ異なるアミノ酸配列を含む可変軽鎖CDR1；（e）配列番号95、105、115、125、135又は145のアミノ酸配列と3、2、1又は0個以下のアミノ酸残基だけ異なるアミノ酸配列を含む可変軽鎖CDR2；（f）配列番号96、106、116、126、136又は146のアミノ酸配列と3、2、1又は0個以下のアミノ酸残基だけ異なるアミノ酸配列を含む可変軽鎖CDR3の内の少なくとも1つを含むキメラ抗原受容体に関する。

【0009】

他の実施形態では、キメラ抗原受容体は、少なくとも1つの共刺激ドメインを更に含む。更なる実施形態では、キメラ抗原受容体は、少なくとも1つの活性化ドメインを更に含む。

【0010】

特定の実施形態では、共刺激ドメインは、CD28、CD28T、OX-40、4-1BB／CD137、CD2、CD7、CD27、CD30、CD40、プログラム細胞死-1（PD-1）、誘導性T細胞共刺激因子（ICOS）、リンパ球機能関連抗原-1（LFA-1、CD11a／CD18）、CD3γ、CD3δ、CD3ε（イプシロン）、CD247、CD276（B7-H3）、LIGHT、（TNFSF14）、NKG2C、Igα（アルファ）（CD79a）、DAP-10、Fcγ（ガンマ）受容体、MHCクラス1分子、TNF受容体タンパク質、免疫グロブリンタンパク質、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（SLAMタンパク質）、活性化NK細胞受容体、BTLA、Tollリガンド受容体、ICAM-1、B7-H3、CD

10

20

30

40

50

S、ICAM-1、GITR、BAFFR、LIGHT、HVEM (LIGHTR)、KIRDS2、SLAMF7、NKp80 (KLRF1)、NKp44、NKp30、NKp46、CD19、CD4、CD8 α 、CD8 β (ベータ)、IL-2R β 、IL-2R γ 、IL-7R α 、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、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、CD69、SLAMF6 (NTB-A、Lyl08)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、CD19a、CD83と特異的に結合するリガンド又はこれらの任意の組み合わせのシグナル伝達領域である。

【0011】

幾つかの実施形態では、共刺激ドメインは、4-1BBに由来する。他の実施形態では、共刺激ドメインは、OX40に由来する。更に、Hombach et al., Oncoimmunology. 2012 Jul. 1; 1(4): 458-466も参照されたい。更に他の実施形態では、Guedan et al. 及び Shen et al., (2013) 6: 33に記載されたように、共刺激ドメインは、ICOSを含む。更に他の実施形態では、Song et al., Oncoimmunology. 2012 Jul. 1; 1(4): 547-549に記載されたように、共刺激ドメインは、CD27を含む。

【0012】

特定の実施形態では、CD28共刺激ドメインは、配列番号2、配列番号4、配列番号6又は配列番号8を含む。追加の実施形態では、CD8共刺激ドメインは、配列番号14を含む。更なる実施形態では、活性化ドメインは、CD3、CD3 ζ 又は配列番号10に記載された配列を有するCD3 ζ を含む。

【0013】

他の実施形態では、本発明は、共刺激ドメインが配列番号2を含み、活性化ドメインが配列番号10を含む、キメラ抗原受容体に関する。

【0014】

本発明は、キメラ抗原受容体をコードするポリヌクレオチド及びポリヌクレオチドを含むベクターに更に関する。ベクターは、例えば、レトロウイルスベクター、DNAベクター、プラスミド、RNAベクター、アデノウイルスベクター、アデノウイルス随伴ベクター、レンチウイルスベクター又はこれらの任意の組み合わせであり得る。本発明は、ベクターを含む免疫細胞に更に関する。幾つかの実施形態では、レンチウイルスベクターは、pGARベクターである。

【0015】

例示的な免疫細胞としては、T細胞、腫瘍浸潤リンパ球 (TIL)、NK細胞、TCR発現細胞、樹状細胞又はNK-T細胞が挙げられるが、これらに限定されない。T細胞は、自己、同種異系又は異種であり得る。他の実施形態では、本発明は、本明細書で説明する免疫細胞を含む医薬組成物に関する。

【0016】

特定の実施形態では、本発明は、
(a) 2F3のVH領域のアミノ酸配列と10、9、8、7、6、5、4、3、2、1又は0個以下のアミノ酸残基だけ異なるVH領域及び2F3のVL領域のアミノ酸配列と10、9、8、7、6、5、4、3、2、1又は0個以下のアミノ酸残基だけ異なるVL領域；

10

20

30

40

50

(b) 11C2のVH領域のアミノ酸配列と10、9、8、7、6、5、4、3、2、1又は0個以下のアミノ酸残基だけ異なるVH領域及び11C2のVL領域のアミノ酸配列と10、9、8、7、6、5、4、3、2、1又は0個以下のアミノ酸残基だけ異なるVL領域；

(c) 1A1のVH領域のアミノ酸配列と10、9、8、7、6、5、4、3、2、1又は0個以下のアミノ酸残基だけ異なるVH領域及び1A1のVL領域のアミノ酸配列と10、9、8、7、6、5、4、3、2、1又は0個以下のアミノ酸残基だけ異なるVL領域；

(d) 7A4のVH領域のアミノ酸配列と10、9、8、7、6、5、4、3、2、1又は0個以下のアミノ酸残基だけ異なるVH領域及び7A4のVL領域のアミノ酸配列と10、9、8、7、6、5、4、3、2、1又は0個以下のアミノ酸残基だけ異なるVL領域；

(e) 7A5のVH領域のアミノ酸配列と10、9、8、7、6、5、4、3、2、1又は0個以下のアミノ酸残基だけ異なるVH領域及び7A5のVL領域のアミノ酸配列と10、9、8、7、6、5、4、3、2、1又は0個以下のアミノ酸残基だけ異なるVL領域；

(f) 14C1のVH領域のアミノ酸配列と10、9、8、7、6、5、4、3、2、1又は0個以下のアミノ酸残基だけ異なるVH領域及び14C1のVL領域のアミノ酸配列と10、9、8、7、6、5、4、3、2、1又は0個以下のアミノ酸残基だけ異なるVL領域

の少なくとも1つを含む抗原結合分子（及びこれらの分子を含むキメラ抗原受容体）であって、1つ又は複数のVH及びVL領域が、少なくとも1つのリンカーによって連結される、抗原結合分子（及びこれらの分子を含むキメラ抗原受容体）に関する。

【0017】

他の実施形態では、本発明は、リンカーがscFv G4Sリンカー及びscFv Whitlowリンカーの少なくとも1つを含む、抗原結合分子（及びこれらの分子を含むキメラ抗原受容体）に関する。

【0018】

他の実施形態では、本発明は、本発明のポリペプチドをコードするベクター及びこれらのポリペプチドを含む免疫細胞に関する。好ましい免疫細胞としては、T細胞、腫瘍浸潤リンパ球（TIL）、NK細胞、TCR発現細胞、樹状細胞又はNK-T細胞が挙げられる。T細胞は、自己、同種異系又は異種であり得る。

【0019】

他の実施形態では、本発明は、STEAP1に特異的に結合する抗原結合分子を含むキメラ抗原受容体（CAR）又はT細胞受容体（TCR）をコードする単離ポリヌクレオチドであって、抗原結合分子が、配列番号19又は配列番号27のアミノ酸配列を含む可変重鎖（VH）CDR3を含む単離ポリヌクレオチドに関する。ポリヌクレオチドは、活性化ドメインを更に含み得る。好ましい実施形態では、活性化ドメインは、CD3、より好ましくはCD3ζ、より好ましくは配列番号9に記載されたアミノ酸配列である。

【0020】

他の実施形態では、本発明は、CD28、CD28T、OX40、4-1BB/CD137、CD2、CD3（α、β、δ、ε、γ、ζ）、CD4、CD5、CD7、CD9、CD16、CD22、CD27、CD30、CD33、CD37、CD40、CD45、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154、PD-1、ICOS、リンパ球機能関連抗原-1（LFA-1（CD11a/CD18））、CD247、CD276（B7-H3）、LIGHT（腫瘍壊死因子スーパーファミリーメンバー14；TNFSF14）、NKG2C、Igα（CD79a）、DAP-10、Fcγ受容体、MHCクラスI分子、TNF、TNFr、インテグリン、シグナル伝達リンパ球活性化分子、BTLA、Tollリガンド受容体、ICAM-1、B7-H3、CDS、ICAM-1、GITR、BAFFR、LIGHT、HVEM（LIGHTR）、KIRD

10

20

30

40

50

S2、SLAMF7、NKp80 (KLRF1)、NKp44、NKp30、NKp46、CD19、CD4、CD8 α 、CD8 β 、IL-2R β 、IL-2R γ 、IL-7R α 、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、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)、SELP (CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、CD19a、CD83リガンド等の共刺激ドメイン又はこれらの断片若しくは組み合わせを含む。好ましい共刺激ドメインは、以下に引用する。

【0021】

本発明は、それを必要とする対象において疾患又は障害を治療する方法であって、本発明による抗原結合分子、CAR、TCR、ポリヌクレオチド、ベクター、細胞又は組成物を対象に投与することを含む方法に更に関する。治療のための好適な疾患としては、転移性去勢抵抗性前立腺がんを含む前立腺がんが挙げられるがそれらに限定されない。

【図面の簡単な説明】

【0022】

【図1】ヒト細胞株上のSTEAP1細胞表面発現に関するフローサイトメトリー分析を示す図である。

【図2】様々なCARをコードするmRNAを用いて電気穿孔された一次ヒトT細胞におけるCAR発現を示す図である。

【図3】多数の細胞株に対する電気穿孔CAR T細胞の細胞溶解活性を示す図である。

【図4】電気穿孔CAR T細胞によるIFN γ 、IL-2及びTNF α の産生を示す、図3A及び3Bを含む図である。

【図5】2人の健常ドナー由来のレンチウイルス形質導入ヒトT細胞におけるCAR発現を示す図である。

【図6】pGARのベクターマップを示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0023】

キメラ抗原受容体 (CAR又はCAR-T) 及びT細胞受容体 (TCR) が遺伝子改変受容体であることは、理解されるであろう。これらの改変受容体は、当技術分野で既知の技法に従って、T細胞を含む免疫細胞に容易に挿入することができ、その免疫細胞によって容易に発現され得る。CARを用いると、特異性抗原を認識すること、及びその抗原と結合すると、その抗原を担持する細胞を攻撃して破壊するように免疫細胞を活性化することの両方を行うように、単一の受容体をプログラムすることができる。これらの抗原が腫瘍細胞上に存在すると、CARを発現する免疫細胞は、その腫瘍細胞を標的化して死滅させることができる。

【0024】

CARは、標的化抗原と相互作用する抗原結合分子を組み込むことにより、抗原 (細胞表面抗原等) に結合するように改変することができる。好ましくは、抗原結合分子は、その抗体断片、更に好ましくは1つ以上の単鎖抗体断片 (「scFv」) である。scFvは、一体に連結された抗体の重鎖及び軽鎖の可変領域を有する単鎖抗体断片である。米国特許第7,741,465号明細書及び同第6,319,494号明細書並びにEshhar, et al., Cancer Immunol. Immunotherapy (1997) 45:131-136を参照されたい。scFvは、標的抗原と特異的に相互作用する親抗体の能力を保持している。scFvは、他のCAR成分と共に単鎖の一部として

10

20

30

40

50

発現されるように改変され得るため、キメラ抗原受容体で使用するために好ましい。同上、更に、Krause et al., J. Exp. Med., Volume 188, No. 4, 1998 (619-626); Finney et al., Journal of Immunology, 1998, 161: 2791-2797も参照されたい。抗原結合分子は、典型的には、それが目的の抗原を認識してそれと結合することができるように、CARの細胞外部分内に含有されることは理解されるであろう。本発明の範囲内では、2つ以上の目的の標的に対する特異性を有する二重特異性及び多重特異性のCARが企図されている。

【0025】

共刺激ドメイン。キメラ抗原受容体は、その効能を高めるために、共刺激（シグナル伝達）ドメインを組み込むことができる。米国特許第7,741,465号明細書及び同第6,319,494号明細書並びにKrause, et al. 及びFinney, et al.（上記）、Song et al., Blood 119:696-706（2012）; Kalos et al., Sci Transl. Med. 3:95（2011）; Porter et al., N. Engl. J. Med. 365:725-33（2011）及びGross et al., Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 56:59-83（2016）を参照されたい。例えば、CD28は、T細胞上で自然に見出される共刺激タンパク質である。CD28の完全天然アミノ酸配列は、NCBI参照配列：NP_006130.1に記載されている。完全天然CD28核酸配列は、NCBI参照配列：NM_006139.1に記載されている。

【0026】

特定のCD28ドメインは、キメラ抗原受容体に使用されてきた。一実施形態では、「CD28T」と称される新規なCD28細胞外ドメインを使用することができ、これは予想外にもCAR構築物において利用されると特定の利益を提供することが見出されている。

【0027】

細胞外CD28Tドメイン並びにCD28膜貫通ドメイン及び細胞内ドメインを含むCD28T分子のヌクレオチド配列は、配列番号1：

【化1】

```
CTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACGTGAAGGGCAA
GCACCTCTGTCCGTCACCCCTTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGGTGTTGGTC
GTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCT
TCTGGGTAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTC
CACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATT
TCGCTGCCTATCGGAGC
```

に記載されている。

【0028】

対応するアミノ酸配列は、配列番号2：

【化2】

```
LDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKPFVWLVVVGGVLACYSLLVTV
AFIIFWVRSK RSRLHSDYM NMTPRRPGPT RKHYQPYAPP RDFAAYRS
```

に記載されている。

【0029】

CD28Tの細胞外部分のヌクレオチド配列は、配列番号3：

10

20

30

40

50

【化 3】

CTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACGTGAAGGGCAA
GCACCTCTGTCCGTCACCCTTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCA

に記載されている。

【0030】

CD28T細胞外ドメインの対応するアミノ酸配列は、配列番号4：LDNEKSNGT
TIIHVKGKHLCP SPLFPGPSKPに記載されている。

【0031】

CD28膜貫通ドメインのヌクレオチド配列は、配列番号5：

【化 4】

TTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTGTTACTCTCTGC
TCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTT

に記載されている。

【0032】

CD28膜貫通ドメインのアミノ酸配列は、配列番号6：FWVLVVVGVL
A CYSLLVTVA FIIIFWVに記載されている。

【0033】

CD28細胞内シグナル伝達ドメインのヌクレオチド配列は、配列番号7：

【化 5】

AGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACT
CCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGA
TTTCGCTGCCTATCGGAGC

に記載されている。

【0034】

CD28細胞内シグナル伝達ドメインのアミノ酸配列は、配列番号8：RSKRSL
LHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSに記載されて
いる。

【0035】

本発明で使用するのに好適な追加のCD28配列としては、配列番号11：

【化 6】

ATTGAGGTGATGTATCCACCGCCTTACCTGGATAACGAAAAGAGTAAC
GGTACCATCATTACGTGAAAGGTAAACACCTGTGTCCTTCTCCCCTCTCCCCGGGC
CATCAAAGCCC

に記載されたCD28ヌクレオチド配列が挙げられる。

【0036】

対応するアミノ酸配列は、配列番号12：IEVMYPPPYLDNEKSNGTII
HVKGKHLCP SPLFPGPSKPに記載されている。

【0037】

他の好適な細胞外又は膜貫通配列は、CD8に由来し得る。好適なCD8の細胞外及び
膜貫通ドメインのヌクレオチド配列は、配列番号13：

10

20

30

40

50

【化 7】

GCTGCAGCATTGAGCAACTCAATAATGTATTTTAGTCACTTTGTACCAG
TGTTCTTGCCGGCTAAGCCTACTACCACACCCGCTCCACGGCCACCTACCCCAGCTC
CTACCATCGCTTCACAGCCTCTGTCCCTGCGCCCAGAGGCTTGCCGACCGGCCGCAG
GGGGCGCTGTTTCATACCAGAGGACTGGATTTTCGCCTGCGATATCTATATCTGGGCAC
CCCTGGCCGGAACCTGCGGCGTACTCCTGCTGTCCCTGGTCATCACGCTCTATTGTAA
TCACAGGAAC

10

に記載されている。

【0038】

対応するアミノ酸配列は、配列番号 14：

【化 8】

AAALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPA
AGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLLSLVITLYCNHRN

に記載されている。

【0039】

他の好適な細胞内シグナル伝達配列は、41-BBに由来し得る。好適な41-BBの細胞内シグナル伝達ドメインのヌクレオチド配列は、配列番号15：

【化 9】

CGCTTTTCCGTCGTTAAGCGGGGGAGAAAAAGCTGCTGTACATTTTC
AAACAGCCGTTTATGAGGCCGGTCCAAACGACTCAGGAAGAGGACGGCTGCTCCTG
CCGCTTTCTCTGAGGAGGAGGAGGGCGGGTGCGAACTG

20

に記載されている。

【0040】

対応するアミノ酸配列は、配列番号16：RFSVVKRGRKKLLYIFKQPF
MRPVQTTQEEDGCSRFPEEEEGGCELに記載されている。

【0041】

本発明の範囲内に含まれる好適な共刺激ドメインは、他の供給源の中でもとりわけ、CD28、CD28T、OX40、4-1BB/CD137、CD2、CD3(α、β、δ、ε、γ、ζ)、CD4、CD5、CD7、CD9、CD16、CD22、CD27、CD30、CD33、CD37、CD40、CD45、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154、PD-1、ICOS、リンパ球機能関連抗原-1(LFA-1、CD11a/CD18)、CD247、CD276(B7-H3)、LIGHT(腫瘍壊死因子スーパーファミリーメンバー14;TNFSF14)、NKG2C、Igα(CD79a)、DAP-10、Fcγ受容体、MHCクラスI分子、TNF、TNFR、インテグリン、シグナル伝達リンパ球活性化分子、BTLA、Tollリガンド受容体、ICAM-1、B7-H3、CDS、ICAM-1、GITR、BAFFR、LIGHT、HVEM(LIGHTR)、KIRDS2、SLAMF7、NKp80(KLRF1)、NKp44、NKp30、NKp46、CD19、CD4、CD8α、CD8β、IL-2Rβ、IL-2Rγ、IL-7Rα、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、TNFR2、TRANCE/RA

30

40

50

NKL、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、CD83リガンド又はこれらの断片若しくは組み合わせに由来し得る。

【0042】

活性化ドメイン。

CD3は、天然T細胞上のT細胞受容体の一要素であり、CARにおいて重要な細胞内活性化要素であることが証明されている。好ましい実施形態では、CD3は、CD3ζであり、そのヌクレオチド配列は、配列番号9：

【化10】

```
AGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGC
CAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTT
GGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAAC
CCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCT
GAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACC
AGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGC
CACCTAGG
```

に記載されている。

【0043】

細胞内CD3ζの対応するアミノ酸は、配列番号10：

【化11】

```
RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGK
PR
RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM
QALPPR
```

に記載されている。

【0044】

ドメイン配向

構造的に、これらのドメインが、免疫細胞に相対する位置に対応することは理解されるであろう。従って、これらのドメインは、(i)「ヒンジ」若しくは細胞外(EC)ドメイン(EC)、(ii)膜貫通(TM)ドメイン、及び／又は(iii)細胞内(細胞質)ドメイン(IC)の一部であり得る。細胞内成分は、抗原結合分子がその標的に結合するとT細胞を活性化することができる、CD3ファミリーのメンバー、好ましくはCD3ζを一部に含むことが多い。一実施形態では、ヒンジドメインは、典型的には、本明細書で定義される少なくとも1つの共刺激ドメインを包含する。

【0045】

ヒンジ領域は、例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgD、IgE、IgM等の免疫グロブリンファミリーのメンバー又はこれらの断片の一部若しくは全部も含有し得ることも理解されるであろう。

【0046】

本発明による例示的なCAR構築物は、表1に記載した。

【0047】

【表 1】

表 1

構築物の名称	scFv	共刺激ドメイン	活性化ドメイン
2F3-CD28T- CD28-41BB	2F3	CD28T,4-1BB	CD3 ζ
2F3-CD28T- CD28	2F3	CD28T	CD3 ζ
2F3-CD28T- 41BB	2F3	4-1BB	CD3 ζ
2F3-C8K-CD28	2F3	CD28T	CD3 ζ
2F3-C8K-41BB	2F3	4-1BB	CD3 ζ
11C2-CD28T- CD28-41BB	11C2	CD28T, 4-1BB	CD3 ζ
11C2-CD28T- CD28	11C2	CD28T	CD3 ζ

【 0 0 4 8 】

10

20

30

40

50

【表 2】

11C2-CD28T-41BB	11C2	4-1BB	CD3 ζ
11C2-C8K-CD28	11C2	CD28T	CD3 ζ
11C2-C8K-41BB	11C2	4-1BB	CD3 ζ
1A1-CD28T-CD28-41BB	1A1	CD28T, 4-1BB	CD3 ζ
1A1-CD28T-CD28	1A1	CD28T	CD3 ζ
1A1-CD28T-41BB	1A1	4-1BB	CD3 ζ
1A1-C8K-CD28	1A1	CD28T	CD3 ζ
1A1-C8K-41BB	1A1	4-1BB	CD3 ζ
7A4-CD28T-CD28-41BB	7A4	CD28T, 4-1BB	CD3 ζ
7A4-CD28T-CD28	7A4	CD28T	CD3 ζ
7A4-CD28T-41BB	7A4	4-1BB	CD3 ζ
7A4-C8K-CD28	7A4	CD28T	CD3 ζ
7A4-C8K-41BB	7A4	4-1BB	CD3 ζ
7A5-CD28T-CD28-41BB	7A5	CD28T, 4-1BB	CD3 ζ
7A5-CD28T-CD28	7A5	CD28T	CD3 ζ
7A5-CD28T-41BB	7A5	4-1BB	CD3 ζ
7A5-C8K-CD28	7A5	CD28T	CD3 ζ

【 0 0 4 9 】

10

20

30

40

50

【表 3】

7A5-C8K-41BB	7A5	4-1BB	CD3 ζ
14C1-CD28T- CD28-41BB	14C1	CD28T, 4-1BB	CD3 ζ
14C1-CD28T- CD28	14C1	CD28T	CD3 ζ
14C1-CD28T- 41BB	14C1	4-1BB	CD3 ζ
14C1-C8K-CD28	14C1	CD28T	CD3 ζ
14C1-C8K-41BB	14C1	4-1BB	CD3 ζ

10

【0050】

細胞に比較したドメイン

20

受容体を担持する細胞に比較して、本発明の改変T細胞は、抗原結合分子（s c F v等）、細胞外ドメイン（「ヒンジ」ドメインを含み得る）、膜貫通ドメイン及び細胞内ドメインを含むことは理解されるであろう。細胞内ドメインは、少なくとも一部には、好ましくはCD3 ζ、CD3 ε、CD3 γ又はそれらの一部等のCD3ファミリーメンバーを包含する活性化ドメインを含む。更に、抗原結合分子（例えば、1つ以上のs c F v）が、その1つ以上の標的を認識して結合できるように、分子／構築物の細胞外部分内に位置するように改変されていることも理解されるであろう。

【0051】

細胞外ドメイン。細胞外ドメインは、シグナル伝達のために、及び抗原に対するリンパ球の効率的な応答のために有益である。本発明における特定の使用の細胞外ドメインは、CD28、CD28T、CD8、OX-40、4-1BB／CD137、CD2、CD7、CD27、CD30、CD40、プログラム細胞死-1（PD-1）、誘導性T細胞共刺激因子（ICOS）、リンパ球機能関連抗原-1（LFA-1、CD11a／CD18）、CD3 γ、CD3 δ、CD3 ε、CD247、CD276（B7-H3）、LIGHT、（TNFSF14）、NKG2C、Igα（CD79a）、DAP-10、Fcγ受容体、MHCクラス1分子、TNF受容体タンパク質、免疫グロブリンタンパク質、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（SLAMタンパク質）、活性化NK細胞受容体、BTLA、Tollリガンド受容体、ICAM-1、B7-H3、CDS、ICAM-1、GITR、BAFFR、LIGHT、HVEM（LIGHTR）、KIRDS2、SLAMF7、Nkp80（KLRF1）、Nkp44、Nkp30、Nkp46、CD19、CD4、CD8α、CD8β、IL-2Rβ、IL-2Rγ、IL-7Rα、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、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

30

40

50

)、SELPLG (CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、CD19a、CD83と特異的に結合するリガンド又はこれらの任意の組み合わせに由来し得る（即ちこれらを含み得る）。細胞外ドメインは、天然の供給源又は合成の供給源の何れかに由来し得る。

【0052】

本明細書で説明するように、細胞外ドメインは、ヒンジ部分を含む場合が多い。これは、「スパーサー」領域と呼ばれる場合がある細胞外ドメインの一部である。上記で考察した共刺激分子並びに免疫グロブリン (Ig) 配列又は他の好適な分子を含む様々なヒンジを本発明に従って使用すると、標的細胞からの所望の特定の距離を達成することができる。幾つかの実施形態では、全細胞外領域がヒンジ領域を含む。幾つかの実施形態では、ヒンジ領域は、CD28T又はCD28のECドメインを含む。

10

【0053】

膜貫通ドメイン。CARは、CARの細胞外ドメインに融合した膜貫通ドメインを含むように設計され得る。CARは、CARの細胞内ドメインにも同様に融合され得る。一実施形態では、CARのドメインの1つと自然に結び付いている膜貫通ドメインが使用される。幾つかの場合、膜貫通ドメインは、受容体複合体の他のメンバーとの相互作用を最小限にするために、膜貫通ドメインの同一又は異なる表面膜タンパク質の膜貫通ドメインへの結合を回避するためのアミノ酸置換によって選択又は改変することができる。膜貫通ドメインは、天然供給源又は合成供給源の何れかに由来し得る。供給源が天然である場合、ドメインは、任意の膜結合タンパク質又は膜貫通タンパク質に由来し得る。本発明における特定の使用の膜貫通領域は、CD28、CD28T、CD8、OX-40、4-1BB/CD137、CD2、CD7、CD27、CD30、CD40、プログラム細胞死-1 (PD-1)、誘導性T細胞共刺激因子 (ICOS)、リンパ球機能関連抗原-1 (LFA-1、CD11a/CD18)、CD3γ、CD3δ、CD3ε、CD247、CD276 (B7-H3)、LIGHT、(TNFSF14)、NKG2C、Igα (CD79a)、DAP-10、Fcγ受容体、MHCクラス1分子、TNF受容体タンパク質、免疫グロブリンタンパク質、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 (SLAMタンパク質)、活性化NK細胞受容体、BTLA、Tollリガンド受容体、ICAM-1、B7-H3、CDS、ICAM-1、GITR、BAFFR、LIGHT、HVEM (LIGHTR)、KIRDS2、SLAMF7、Nkp80 (KLRF1)、Nkp44、Nkp30、Nkp46、CD19、CD4、CD8α、CD8β、IL-2Rβ、IL-2Rγ、IL-7Rα、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、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、CD83と特異的に結合するリガンド又はこれらの任意の組み合わせに由来し得る（即ちこれらを含み得る）。

20

30

40

【0054】

任意選択的に、短いリンカーは、CARの細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン及び細胞内ドメインの何れか又は幾つかの間で結合を形成し得る。

【0055】

一実施形態では、本発明のCARにおける膜貫通ドメインは、CD8膜貫通ドメインである。一実施形態では、CD8膜貫通ドメインは、配列番号13の核酸配列の膜貫通部分を含む。別の実施形態では、CD8膜貫通ドメインは、配列番号14内に含有される膜貫

50

通アミノ酸配列をコードする核酸配列を含む。

【0056】

特定の実施形態では、本発明のCARにおける膜貫通ドメインは、CD28膜貫通ドメインである。一実施形態では、CD28膜貫通ドメインは、配列番号5の核酸配列を含む。一実施形態では、CD28膜貫通ドメインは、配列番号6のアミノ酸配列をコードする核酸配列を含む。別の実施形態では、CD28膜貫通ドメインは、配列番号6のアミノ酸配列を含む。

【0057】

細胞内（細胞質）ドメイン。本発明の改変T細胞の細胞内（細胞質）ドメインは、免疫細胞の正常なエフェクター機能の少なくとも1つの活性化を提供することができる。T細胞のエフェクター機能は、例えば、細胞溶解活性又はサイトカインの分泌を含むヘルパー活性であり得る。

【0058】

好適な細胞内分子としては、CD28、CD28T、CD8、OX-40、4-1BB／CD137、CD2、CD7、CD27、CD30、CD40、プログラム細胞死-1（PD-1）、誘導性T細胞共刺激因子（ICOS）、リンパ球機能関連抗原-1（LFA-1、CD11a／CD18）、CD3γ、CD3δ、CD3ε、CD247、CD276（B7-H3）、LIGHT、（TNFSF14）、NKG2C、Igα（CD79a）、DAP-10、Fcγ受容体、MHCクラス1分子、TNF受容体タンパク質、免疫グロブリンタンパク質、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（SLAMタンパク質）、活性化NK細胞受容体、BTLA、Tollリガンド受容体、ICAM-1、B7-H3、CDS、ICAM-1、GITR、BAFFR、LIGHT、HVEM（LIGHTR）、KIRDS2、SLAMF7、NKp80（KLRF1）、NKp44、NKp30、NKp46、CD19、CD4、CD8α、CD8β、IL-2Rβ、IL-2Rγ、IL-7Rα、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、TNFR2、TRANSCENDENT／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、CD83と特異的に結合するリガンド又はこれらの任意の組み合わせが挙げられる（即ちこれらを含む）が、これらに限定されないことは理解されるであろう。

【0059】

好ましい実施形態では、CARの細胞質ドメインは、CD3ζシグナル伝達ドメインを単独で又は本発明のCARとの関係において有用な任意の他の所望の細胞質ドメインとの組み合わせで含むように設計され得る。例えば、CARの細胞質ドメインは、CD3ζ鎖部分及び共刺激シグナル伝達領域を含むことができる。

【0060】

本発明のCARの細胞質シグナル伝達部分内の細胞質シグナル伝達配列は、互いにランダムな順序又は特定の順序で連結され得る。

【0061】

好ましい一実施形態では、細胞質ドメインは、CD3ζ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設計される。別の一実施形態では、細胞質ドメインは、CD3ζ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設計されるが、ここで細胞質CD28は、配列番号15に記載された核酸配列及

10

20

30

40

50

び配列番号 16 に記載されたアミノ酸配列を含む。別の一実施形態では、本発明の C A R における細胞質ドメインは、C D 28 の一部分及び C D 3 ζ を含むように設計されるが、ここで細胞質 C D 28 は、配列番号 7 に記載された核酸配列及び配列番号 8 に記載されたアミノ酸配列を含む。C D 3 ζ 核酸配列は、配列番号 9 に記載されており、アミノ酸配列は、配列番号 8 に記載されている。

【0062】

本発明による C A R の好ましい配向の 1 つが共刺激ドメイン及び活性化ドメインと並行して抗原結合分子 (s c F v 等) を含むことは、理解されるであろう。共刺激ドメインは、細胞外部分、膜貫通部分及び細胞内部分の 1 つ以上を含み得る。複数の共刺激ドメインが並行して利用され得ることも又、理解されるであろう。

【0063】

幾つかの実施形態では、抗原結合分子、少なくとも 1 つの共刺激分子及び活性化ドメインをコードする第 1 ポリヌクレオチドに操作可能に連結したプロモーターを含む核酸が提供される。

【0064】

幾つかの実施形態では、核酸構築物は、ウイルスベクター内に含有される。幾つかの実施形態では、ウイルスベクターは、レトロウイルスベクター、マウス白血病ウイルスベクター、S F G ベクター、アデノウイルスベクター、レンチウイルスベクター、アデノ随伴ウイルス (A A V) ベクター、ヘルペスウイルスベクター及びワクシニアウイルスベクターから成る群から選択される。幾つかの実施形態では、核酸は、プラスミド内に含有される。

【0065】

本発明は、キメラ抗原受容体をコードする単離ポリヌクレオチド及びポリヌクレオチドを含むベクターに更に関する。当技術分野で既知の任意のベクターは、本発明に好適であり得る。幾つかの実施形態では、ベクターは、ウイルスベクターである。幾つかの実施形態では、ベクターは、レトロウイルスベクター (p M S V G 1 等)、DNA ベクター、マウス白血病ウイルスベクター、S F G ベクター、プラスミド、RNA ベクター、アデノウイルスベクター、バキュロウイルスベクター、エプスタインバーウイルスベクター、パポバウイルスベクター、ワクシニアウイルスベクター、単純ヘルペスウイルスベクター、アデノウイルス随伴 (A A V) ベクター、レンチウイルスベクター (p G A R 等) 又はこれらの任意の組み合わせである。p G A R のベクターマップは、図 6 に示した。p G A R の配列は、以下の通りである：

【化 12】

```
CTGACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGC
GTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTTCGCTTTCTTCCCTTCCT
TTCTCGCCACGTTCGCCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGG
GTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCCAAAAAAGTTGATTAGGGTGATGG
TTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCC
ACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAACTGGAACAACACTCAACCCTATCTCG
GTCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATG
AGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGCTTACAATTT
GCCATTCGCCATTCAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGATCGGTGCGGGCCTCTT
CGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAGGGGGATGTGCTGCAAGGCGATTAAAGTTGGGTA
ACGCCAGGGTTTTCCAGTCACGACGTTGTAAAACGACGGCCAGTGAATTGTAATAC
GACTCACTATAGGGCGACCCGGGGATGGCGCGCCAGTAATCAATTACGGGGTCATT
```

10

20

30

40

50

【化 1 3】

AGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCCGCC
TGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCAT
AGTAACGCCAATAGGGACTTTCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAAC
TGCCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGT
CAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTT
TCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGCTGATGCGGTTT
TGGCAGTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGA CTACG GGGGATTTCCAAGTCTC
CACCCTATTGACGTCAATGGGAGTTTGT TTTTGGCACCAAATCAACGGGACTTTCCA
AAATGTCGTAACA ACTCCGCCCCATTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGTACGGTG
GGAGGTCTATATAAGCAGAGCTGGTTTAGTGAACCGGGGTCTCTCTGGTTAGACCAG
ATCTGAGCCTGGGAGCTCTCTGGCTAACTAGGGAACCCACTGCTTAAGCCTCAATAA
AGCTTGCCTTGAGTGCTTCAAGTAGTGTGTGCCCGTCTGTTGTGTGACTCTGGTAACT
AGAGATCCCTCAGACCCTTTTAGTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCAGTGGCGCCCGAA
CAGGGACTTGAAAGCGAAAGGGAAACCAGAGGAGCTCTCTCGACGCAGGACTCGGC
TTGCTGAAGCGCGCACGGCAAGAGGCGAGGGGCGGCGACTGGTGAGTACGCCAAAA
ATTTTGACTAGCGGAGGCTAGAAGGAGAGAGATGGGTGCGAGAGCGTCAGTATTAA
GCGGGGGAGAATTAGATCGCGATGGGAAAAAATTCGGTTAAGGCCAGGGGGAAAG
AAAAAATATAAATTA AAACATATAGTATGGGCAAGCAGGGAGCTAGAACGATTTCG
AGTTAATCCTGGCCTGTTAGAAACATCAGAAGGCTGTAGACAAATACTGGGACAGC
TACAACCATCCCTTCAGACAGGATCAGAAGAACTTAGATCATTATATAATACAGTAG
CAACCCTCTATTGTGTGCATCAAAGGATAGAGATAAAAGACACCAAGGAAGCTTTA
GACAAGATAGAGGAAGAGCAAAACAAAAGTAAGACCACCGCACAGCAAGCCGCCG
CTGATCTTCAGACCTGGAGGAGGAGATATGAGGGACAATTGGAGAAGTGAATTATA
TAAATATAAAGTAGTAAAAATTGAACCATTAGGAGTAGCACCCACCAAGGCAAAGA
GAAGAGTGGTGCAGAGAGAAAAAAGAGCAGTGGGAATAGGAGCTTTGTTCTTGGG
TTCTTGGGAGCAGCAGGAAGCACTATGGGCGCAGCGTCAATGACGCTGACGGTACA
GGCCAGACAATTATTGTCTGGTATAGTGCAGCAGCAGAACAATTTGCTGAGGGCTAT
TGAGGCGCAACAGCATCTGTTGCAACTCACAGTCTGGGGCATCAAGCAGCTCCAGG
CAAGAATCCTGGCTGTGGAAAGATACCTAAAGGATCAACAGCTCCTGGGGATTTGG
GGTTGCTCTGGAAA ACTCATTTGCACCACTGCTGTGCCTTGGAATGCTAGTTGGAGT
AATAAATCTCTGGAACAGATTTGGAATCACACGACCTGGATGGAGTGGGACAGAGA
AATTAACAATTACACAAGCTTAATACACTCCTTAATTGAAGAATCGCAAAACCAGCA
AGAAAAGAATGAACAAGAATTATTGGAATTAGATAAATGGGCAAGTTTGTGGAATT

10

20

30

40

50

【化 1 4】

GGTTTAACATAACAAATTGGCTGTGGTATATAAAATTATTCATAATGATAGTAGGAG
GCTTGGTAGGTTTAAAGAATAGTTTTTGCTGTACTTTCTATAGTGAATAGAGTTAGGCA
GGGATATTACCAATTATCGTTTCAGACCCACCTCCCAACCCCGAGGGGACCCGACAG
GCCCCAAGGAATAGAAGAAGAAGGTGGAGAGAGAGACAGAGACAGATCCATTCTGA
TTAGTGAACGGATCTCGACGGTATCGGTAACTTTTAAAAGAAAAGGGGGGATTGG
GGGGTACAGTGCAGGGGAAAGAATAGTAGACATAATAGCAACAGACATACAACT
AAAGAATTACAAAAACAAATTACAAAATTCAAAATTTTATCGCGATCGCGGAATGA
AAGACCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCTTAAGTAACGCCATTTTGCAAGGCAT
GGAAAATACATAACTGAGAATAGAGAAGTTCAGATCAAGGTTAGGAACAGAGAGA
CAGCAGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCA
GGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCCGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAA
CCATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAAATGACCCTGTGCCTTATTTG
AACTAACCAATCAGTTCGCTTCTCGCTTCTGTTTCGCGCGCTTCTGCTCCCCGAGCTCA
ATAAAAGAGCCCACAACCCCTCACTCGGCGCGCCAGTCCTTCGAAGTAGATCTTTGT
CGATCCTACCATCCACTCGACACACCCGCCAGCGGCCGCTGCCAAGCTTCCGAGCTC
TCGAATTAATTCACGGTACCCACCATGGCCTAGGGAGACTAGTCGAATCGATATCAA
CCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTT
TTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTAT
GGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTTGT
GGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCAACCCCCA
CTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTCGCTTTCCCCCT
CCCTATTGCCACGGCGGAATCATCGCCGCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGC
TCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTGTCGGGGAAGCTGACGTCCTTTTC
ATGGCTGCTCGCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCCTTCTGCTACGTC
CCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGC
CTCTTCCGCGTCTTCGCCTTCGCCCTCAGACGAGTCGGATCTCCCTTTGGGCCGCTC
CCCGCCTGGTTAATTAAAGTACCTTTAAGACCAATGACTTACAAGGCAGCTGTAGAT
CTTAGCCACTTTTTTAAAAGAAAAGGGGGGACTGGAAGGGCGAATTCCTCCCAACG
AAGACAAGATCTGCTTTTTGCTTGTACTGGGTCTCTCTGGTTAGACCAGATCTGAGCC
TGGGAGCTCTCTGGCTAACTAGGGAACCCACTGCTTAAGCCTCAATAAAGCTTGCCT
TGAGTGCTTCAAGTAGTGTGTGCCCGTCTGTTGTGTGACTCTGGTAACTAGAGATCC
CTCAGACCTTTTAGTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCAGGCATGCCAGACATGATAAG
ATACATTGATGAGTTTGGACAAACCACAACCTAGAATGCAGTGAAAAAATGCTTTAT

10

20

30

40

50

【化 1 5】

TTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATTATAAGCTGCAATAAACAA
GTTAACAACAACAATTGCATTCATTTTATGTTTCAGGTTTCAGGGGGAGGTGTGGGAG
GTTTTTTGGCGCGCCATCGTCGAGGTTCCCTTTAGTGAGGGTTAATTGCGAGCTTGGC
GTAATCATGGTCATAGCTGTTTCCTGTGTGAAATTGTTATCCGCTCACAATTCCACAC
AACATACGAGCCGGAAGCATAAAGTGTAAGCCTGGGGTGCCTAATGAGTGAGCTA
ACTCACATTAATTGCGTTGCGCTCACTGCCCCGCTTTCCAGTCGGGAAACCTGTCGTGC
CAGCTGCATTAATGAATCGGCCAACGCGCGGGGAGAGGCGGTTTGCGTATTGGGCG
CTCTTCCGCTTCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTCGTTTCGGCTGCGGCGAGCG
GTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGC
AGGAAAGAACATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCC
GCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGA
CGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCC
CCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTG
TCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGCGCTTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATC
TCAGTTCGGTGTAGGTCGTTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTC
AGCCCCACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACATATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGAC
ACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTAT
GTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAG
AACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGG
TAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTTGTTTGCAA
GCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTAC
GGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATT
ATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAAAAATGAAGTTTTAAATCAAT
CTAAAGTATATATGAGTAAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGC
ACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTTCGTTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTG
TAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCG
CGAGACCCACGCTCACCGGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACCAGCCAGCCGGAAG
GGCCGAGCGCAGAAGTGGTCCTGCAACTTTATCCGCCTCCATCCAGTCTATTAATTG
TTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTTCGCCAGTTAATAGTTTGCGCAACGTTGTTGC
CATTGCTACAGGCATCGTGGTGTACGCTCGTCGTTTGGTATGGCTTCATTCAGCTCC
GGTTCCTAACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCCATGTTGTGCAAAAAAGCGGTT
AGCTCCTTCGGTCCTCCGATCGTTGTCAGAAGTAAGTTGGCCGAGTGTTATCACTC
ATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTCATGCCATCCGTAAGATGCTTTT

10

20

30

40

50

【化 16】

CTGTGACTGGTGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGA
GTTGCTCTTGCCCGGCGTCAATACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAA
AAGTGCTCATCATTGGAAAACGTTCTTCGGGGCGAAAACTCTCAAGGATCTTACCGC
TGTTGAGATCCAGTTCGATGTAACCCACTCGTGCACCCAACTGATCTTCAGCATCTTT
TACTTTTACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAA
AGGGAATAAGGGCGACACGGAAATGTTGAATACTCATACTCTTCCTTTTTCAATATT
ATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTA
GAAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCAC (配列番号
147)

10

【0066】

好適な追加の例示的ベクターとしては、例えば、pBABE-puro、pBABE-neo largeTcDNA、pBABE-hygro-hTERT、pMKO.1 GFP、MSCV-IRES-GFP、pMSCV PIG (Puro IRES GFP空プラスミド)、pMSCV-loxp-dsRed-loxp-eGFP-Puro-WPRE、MSCV IRESルシフェラーゼ、pMIG、MDH1-PGK-GFP__2 . 0、TtRMPVIR、pMSCV-IRES-mCherry FP、pRetroX GFP T2A Cre、pRXTN、pLncEXP及びpLXIN-Lucが挙げられる。

20

【0067】

幾つかの実施形態では、改変免疫細胞は、T細胞、腫瘍浸潤リンパ球(TIL)、NK細胞、TCR発現細胞、樹状細胞又はNK-T細胞である。幾つかの実施形態では、細胞は、末梢血から得られるか又は調製される。幾つかの実施形態では、細胞は、末梢血単核細胞(PBMC)から得られるか又は調製される。幾つかの実施形態では、細胞は、骨髓から得られるか又は調製される。幾つかの実施形態では、細胞は、臍帯血から得られるか又は調製される。幾つかの実施形態では、細胞は、ヒト細胞である。幾つかの実施形態では、細胞は、エレクトロポレーション、ソノポレーション、微粒子銃(例えば、遺伝子銃)、脂質形質移入、ポリマー形質移入、ナノ粒子又はポリプレックスから成る群から選択される方法を用いて、核酸ベクターによって形質移入又は形質導入される。

30

【0068】

幾つかの実施形態では、キメラ抗原受容体は、本出願の核酸を含む改変免疫細胞中で発現する。本出願のこれらのキメラ抗原受容体は、幾つかの実施形態では、(i)抗原結合分子(scFv等)、(ii)膜貫通領域、及び(iii)T細胞活性化分子又は領域を含み得る。

【0069】

抗原結合分子

抗原結合分子は、本発明の範囲内に含まれる。

40

【0070】

本明細書で使用する「抗原結合分子」は、特定の標的抗原と結合する任意のタンパク質を意味する。本出願では、特定の標的抗原は、STEAP1タンパク質又はその断片である。抗原結合分子としては、抗体及び免疫学的に機能性の断片等のその結合部分が挙げられるが、これらに限定されない。ペプチボディ(即ちペプチド結合ドメインを含むFc融合分子)は、好適な抗原結合分子の別の例である。

【0071】

幾つかの実施形態では、抗原結合分子は、腫瘍細胞上の抗原に結合する。幾つかの実施形態では、抗原結合分子は、過剰増殖性疾患に関与する細胞上の抗原又はウイルス性若し

50

くは細菌性抗原に結合する。特定の実施形態では、抗原結合分子は、S T E A P 1 に結合する。更なる実施形態では、抗原結合分子は、その相補性決定領域（C D R）の1つ以上を含むその断片の抗体である。更なる実施形態では、抗原結合分子は、単鎖可変断片（s c F v）である。

【0072】

抗原結合分子の用語「免疫学的に機能性の断片」（又は「断片」）は、完全長鎖中に存在するアミノ酸の少なくとも一部分を欠いているが、なお抗原に特異的に結合することができる抗体の一部分（その部分がどのように得られるか又は合成されるかに関わらず）を含む抗原結合分子の種である。そのような断片は、それが標的抗原に結合するという点で生物学的に活性であり、所与のエピトープへの結合に関してインタクトな抗体を含む他の抗原結合分子と競合し得る。幾つかの実施形態では、断片は、中和断片である。幾つかの実施形態では、断片は、S T E A P 1 の活性を遮断又は低減することができる。一態様では、このような断片は、完全長鎖又は重鎖中に存在する少なくとも1つのC D Rを保持し、幾つかの実施形態では単一の重鎖及び／若しくは軽鎖又はその一部分を含むであろう。これらの断片は、組み換えDNA技法によって生成することができるか、又はインタクトな抗体を含む、抗原結合分子の酵素的若しくは化学的切断によって生成することができる。

【0073】

免疫学的に機能性の免疫グロブリン断片としては、s c F v断片、F a b断片（F a b'、F（a b'）2等）、1つ以上のC D R、ダイアボディ（同一鎖上の2つのドメインを対合するには短すぎる短いペプチドリンカーを介して接続された軽鎖可変ドメインと同じポリペプチドにおける重鎖可変ドメイン）、ドメイン抗体及び単鎖抗体が挙げられるが、これらに限定されない。これらの断片は、ヒト、マウス、ラット、ラクダ又はウサギが挙げられるが、これらに限定されない任意の哺乳類供給源に由来し得る。当業者によって理解されるように、抗原結合分子は、非タンパク質成分を含むことができる。

【0074】

例えば、本明細書に記載される配列のアミノ酸配列とそれぞれ少なくとも70～80%、80～85%、85～90%、90～95%、95～97%、97～99%又は99%超の同一性を有する可変軽鎖及び／又は可変重鎖等の抗原結合分子の変異体も本発明の範囲内にある。幾つかの場合、そのような分子は、少なくとも1本の重鎖及び1本の軽鎖を含み、他の場合、変異形態は、2本の同一の軽鎖及び2本の同一の重鎖（又はその下位部分）を含む。当業者であれば、周知の手法を使用して、本明細書に記載される抗原結合分子の好適な変異体を決定することができるであろう。特定の実施形態では、当業者は、活性にとって重要ではないと考えられる領域を標的とすることにより、活性を損なうことなく変更が可能な分子の好適な領域を同定し得る。

【0075】

特定の実施形態では、抗原結合分子のポリペプチド構造は、モノクローナル抗体、二重特異性抗体、ミニボディ、ドメイン抗体、合成抗体（本明細書では「抗体模倣体」と称する場合がある）、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、抗体融合物（本明細書では「抗体コンジュゲート」と称する場合がある）及びそれぞれその断片を含むが、これらに限定されない抗体に基づく。幾つかの実施形態では、抗原結合分子は、アビマーを含むか又はアビマーから成る。

【0076】

幾つかの実施形態では、S T E A P 1 に対する抗原結合分子は、単独で投与される。他の実施形態では、S T E A P 1 に対する抗原結合分子は、C A R、T C R又は他の免疫細胞の一部として投与される。このような免疫細胞では、S T E A P 1 に対する抗原結合分子は、同じプロモーター領域又は別々のプロモーターの制御下にあり得る。特定の実施形態では、S T E A P 1 に対するタンパク質物質及び／又は抗原結合分子をコードする遺伝子は、別々のベクター中にあり得る。

【0077】

10

20

30

40

50

本発明は、薬学的に許容可能な希釈剤、担体、可溶化剤、乳化剤、保存料及び／又はアジュバントと共に、S T E A P 1に対する抗原結合分子を含む医薬組成物を更に提供する。特定の実施形態では、医薬組成物は、S T E A P 1に対する2つ以上の異なる抗原結合分子を含むであろう。特定の実施形態では、医薬組成物は、S T E A P 1に対する抗原結合分子が2つ以上のエピトープを結合する、S T E A P 1に対する2つ以上の抗原結合分子を含むであろう。幾つかの実施形態では、様々な抗原結合分子は、S T E A P 1への結合に関して互いに競合しない。

【0078】

他の実施形態では、医薬組成物は、非経口送達、吸入又は経口等の消化管を介した送達のために選択され得る。こうした薬学的に許容可能な組成物の調製は、当業者の能力の範囲内である。特定の実施形態では、緩衝剤は、組成物を生理学的pH又は僅かに低いpH、典型的には約5～約8のpH範囲内に維持するために使用される。特定の実施形態では、非経口投与が検討される場合、治療組成物は、追加の治療剤の有無に関わらず、薬学的に許容可能なビヒクル中でS T E A P 1に対する所望の抗原結合分子を含む、発熱物質を含まない、非経口で許容可能な水溶液の形態であり得る。特定の実施形態では、非経口注入のためのビヒクルは、少なくとも1つの追加の治療剤の有無に関わらず、S T E A P 1に対する抗原結合分子が適正に保存された無菌の等張溶液として配合されている無菌蒸留水である。特定の実施形態では、調製は、所望の分子と、その後、蓄積注射を介して送達され得る生成物の制御放出又は持続放出を提供することができるポリマー化合物（ポリ乳酸又はポリグリコール酸等）、ビーズ又はリボソームとの配合を伴い得る。特定の実施形態では、所望の分子を導入するために、埋め込み可能な薬剤送達デバイスが使用され得る。

【0079】

幾つかの実施形態では、抗原結合分子が診断ツール又は検証ツールとして使用される。抗原結合分子を用いると、試料及び／又は対象中に存在するS T E A P 1の量をアッセイすることができる。幾つかの実施形態では、診断用抗原結合分子は、中和性ではない。幾つかの実施形態では、本明細書で開示した抗原結合分子は、S T E A P 1レベルの変化に関連する疾患又は障害をスクリーニング／診断するために、哺乳類の組織又は細胞中でS T E A P 1を検出するためのアッセイキット及び／又は方法で使用又は提供される。キットは、存在する場合にはS T E A P 1との抗原結合分子の結合及び任意選択的にS T E A P 1タンパク質レベルを示す手段と共に、S T E A P 1を結合する抗原結合分子を含むことができる。

【0080】

抗原結合分子は、以下の定義及び記載を考慮することで更に理解されるであろう。

【0081】

「Fc」領域は、抗体のCH1及びCH2ドメインを含む2つの重鎖断片を含む。2つの重鎖断片は、2つ以上のジスルフィド結合及びCH3ドメインの疎水性相互作用によって一体にまとめられる。

【0082】

「Fab断片」は、1本の軽鎖並びに1本の重鎖のCH1及び可変領域を含む。Fab分子の重鎖は、別の重鎖分子とジスルフィド結合を形成することができない。「Fab'断片」は、1本の軽鎖並びにVHドメインとCH1ドメイン含有する1本の重鎖の一部分、更にCH1ドメインとCH2ドメインとの間の領域も含むので、その結果、F(ab')₂分子を形成するために2つのFab'断片の2本の重鎖間に鎖間ジスルフィド結合を形成することができる。「F(ab')₂断片」は、2本の軽鎖並びにCH1ドメインとCH2ドメインとの間の定常領域の一部分を含む2本の重鎖とを含むので、その結果、2本の重鎖間に鎖間ジスルフィド結合が形成される。そのため、F(ab')₂断片は、2本の重鎖間のジスルフィド結合によって共にまとめられた2つのFab'断片から構成される。

【0083】

「Fv領域」は、重鎖及び軽鎖の両方に由来する可変領域を含むが、定常領域を欠いている。

10

20

30

40

50

【0084】

「単鎖可変断片」(「scFv」、「単鎖抗体」とも称する)は、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域が可動性リンカーによって連結されることで、抗原結合領域を形成する単一のポリペプチド鎖を形成するFv分子を指す。その開示全体が参照により組み込まれる国際公開第88/01649号パンフレット並びに米国特許第4,946,778号明細書及び同第5,260,203号明細書を参照されたい。

【0085】

「二価の抗原結合分子」は、2つの抗原結合部位を含む。幾つかの場合、2つの結合部位は、同一の抗原特異性を有する。二価の抗原結合分子は、二重特異性であり得る。「多重特異性抗原結合分子」は、2つ以上の抗原又はエピトープを標的とするものである。「二重特異性(bispecific)」、「二重特異性(dual-specific)」又は「二官能性(bifunctional)」の抗原結合分子は、それぞれ2つの異なる抗原結合部位を有するハイブリッドの抗原結合分子又は抗体である。二重特異性抗原結合分子の2つの結合部位は、同一の又は異なるタンパク質標的上に存在し得る2つの異なるエピトープに結合する。

【0086】

抗原結合分子は、解離定数(Kd)が約 1×10^{-7} Mである場合、その標的抗原と「特異的に結合する」と言われている。抗原結合分子は、Kdが $1 \sim 5 \times 10^{-9}$ Mである場合には「高親和性」で、且つKdが $1 \sim 5 \times 10^{-10}$ Mである場合には「非常に高い親和性」で抗原と特異的に結合する。一実施形態では、抗原結合分子は、 10^{-9} MのKdを有する。一実施形態では、オフレートは、 $< 1 \times 10^{-5}$ である。他の実施形態では、抗原結合分子は、約 10^{-7} M $\sim 10^{-13}$ MのKdでヒトSTEAP1に結合し、更に別の実施形態では、抗原結合分子は、Kd $1.0 \sim 5 \times 10^{-10}$ で結合する。

【0087】

抗原結合分子は、それが第2の標的に結合するよりも強固に1つの標的に結合する場合、「選択的」とされると言われる。

【0088】

用語「抗体」は、任意のアイソタイプのインタクトな免疫グロブリン又は標的抗原への特異的結合についてインタクトな抗体と競合できるその断片を指し、例えばキメラ抗体、ヒト化抗体、完全ヒト抗体及び二重特異性抗体を含む。「抗体」は、本明細書で定義される抗原結合分子の一種である。インタクトな抗体は、一般に少なくとも2本の完全長の重鎖と2本の完全長の軽鎖とを含むが、場合により重鎖のみを含み得るラクダにおいて天然に存在する抗体等より少数の鎖を含み得る。抗体は、単一の供給源のみに由来する場合があるか、又はキメラであり得る、即ちその抗体の異なる部分が以下で更に詳細に記載する2種の異なる抗体に由来し得る。抗原結合分子、抗体又は結合断片は、ハイブリドーマ中において、組み換えDNA手法又はインタクトな抗体の酵素的若しくは化学的な切断により生成され得る。別段の指摘がない限り、用語「抗体」としては、2本の完全長重鎖と2本の完全長軽鎖とを含む抗体に加えて、その例については以下に記載するそれらの誘導体、変異体、断片及び突然変異タンパク質が挙げられる。更に、明示的に除外されない限り、抗体としては、モノクローナル抗体、二重特異性抗体、ミニボディ、ドメイン抗体、合成抗体(本明細書では「抗体模倣体」と称する場合がある)、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、抗体融合物(本明細書では「抗体コンジュゲート」と称する場合がある)及びこれらの断片がそれぞれ挙げられる。

【0089】

可変領域は、典型的には、3つの超可変領域(即ち「CDR」)によって連結された、比較的保存されたフレームワーク領域(FR)の同じ一般構造を示す。各対の2本の鎖由来のCDRは、典型的には、特定のエピトープへの結合を可能にし得るフレームワーク領域によって整列させらる。N末端からC末端まで、軽鎖及び重鎖可変領域の両方が、典型的には、ドメインFR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3及びFR4を含む。慣例により、重鎖におけるCDR領域は、典型的には、HC CDR1、CDR2

及びCDR3と称される。軽鎖におけるCDR領域は、典型的には、LC CDR1、CDR2及びCDR3と称される。各ドメインに対するアミノ酸の割り当ては、典型的には、Kabat (Seqs of Proteins of Immunological Interest (NIH, Bethesda, MD (1987 and 1991))又はChothia (J. Mol. Biol., 196:901-917 (1987); Chothia et al., Nature, 342:878-883 (1989))の定義に従う。Kabat又はChothiaのみならず、AbMの定義も含む種々の分析方法を使用すると、CDR領域を同定するか又は見積もることができる。

【0090】

用語「軽鎖」は、完全長軽鎖及び結合特異性を付与するのに十分な可変領域配列を有するその断片を含む。完全長軽鎖は、可変領域ドメイン(VL)及び定常領域ドメイン(CL)を含む。軽鎖の可変領域ドメインは、ポリペプチドのアミノ末端にある。軽鎖には、κ(カッパ)鎖及びλ(ラムダ)鎖が含まれる。

【0091】

用語「重鎖」は、完全長重鎖及び結合特異性を付与するのに十分な可変領域配列を有するその断片を含む。完全長重鎖は、可変領域ドメイン(VH)並びに3つの定常領域ドメイン(CH1、CH2及びCH3)を含む。VHドメインは、ポリペプチドのアミノ末端にあり、CHドメインは、カルボキシル末端にあり、CH3は、ポリペプチドのカルボキシル末端に最も近い。重鎖は、IgG(IgG1、IgG2、IgG3及びIgG4サブタイプを含む)、IgA(IgA1及びIgA2サブタイプを含む)、IgM及びIgEを含む任意のアイソタイプから成り得る。

【0092】

用語「可変領域」又は「可変ドメイン」は、抗体の軽鎖及び／又は重鎖の一部を指し、典型的には重鎖中にほぼ120～130のアミノ末端アミノ酸を含み、軽鎖中に約100～110のアミノ末端アミノ酸を含む。抗体の可変領域は、典型的には、その標的に対する特定の抗体の特異性を決定する。

【0093】

可変性は、抗体の可変ドメイン全体に均一に分布しているのではなく、重鎖及び軽鎖可変領域の各々のサブドメインに集中している。これらのサブドメインは、「超可変領域」又は「相補性決定領域」(CDR)と呼ばれる。可変ドメインのより保存的な(即ち非超可変)部分は、「フレームワーク」領域(FRM又はFR)と呼ばれ、抗原結合表面を形成する三次元空間内における6つのCDRのための足場を提供する。天然に存在する重鎖及び軽鎖の可変ドメインは、大部分がβシート配置を取る4つのFRM領域(FR1、FR2、FR3及びFR4)をそれぞれ含み、これらは、ループ接続を形成し、場合によりβシート構造の一部を形成する3つの超可変領域によって接続される。各鎖の超可変領域は、FRMによって近接して一体で保持されており、他の鎖の超可変領域と共に抗原結合部位の形成に寄与する(前掲のKabat et al.を参照されたい)。

【0094】

用語「CDR」及びその複数形「CDRs」は、そのうちの3つが軽鎖可変領域の結合特性を構成し(CDR-L1、CDR-L2及びCDR-L3)、3つが重鎖可変領域の結合特性を構成する(CDR-H1、CDR-H2及びCDR-H3)相補性決定領域を指す。CDRは、抗体と抗原との特異的相互作用を担う残基の大部分を含み、従って抗体分子の機能的活性に寄与する。CDRは、抗原特異性の主要な決定基である。

【0095】

CDRの境界及び長さの厳密な定義は、各種の分類及び付番方式に従う。従って、CDRは、本明細書に記載した付番方式を含む、Kabat、Chothia、接触又は任意の他の境界定義によって表わされ得る。境界が異なっても、これらの方式の各々は、可変配列内のいわゆる「超可変領域」を構成する部分においてある程度の重複を有する。従って、これらの方式によるCDRの定義は、長さ及び隣接するフレームワーク領域に関する境界領域が相違する場合がある。例えば、Kabat(異種間の配列可変性に基づく

10

20

30

40

50

手法)、Chothia (抗原-抗体複合体の結晶学的研究に基づく手法) 及び/又はMacCallum (Kabat et al., 前掲; Chothia et al., J. Mol. Biol., 1987, 196: 901-917; 及びMacCallum et al., J. Mol. Biol., 1996, 262: 732) を参照されたい。抗原結合部位の特性決定のための更に別の基準は、Oxford MolecularのAbM抗体モデリングソフトウェアによって用いられるAbM定義である。例えば、Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains. In: Antibody Engineering Lab Manual (Ed.: Duebel, S. and Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg) を参照されたい。2つの残基同定技法が、重複するが、同一ではない領域を定義する限り、それらを組み合わせてハイブリッドCDRを定義することができる。しかしながら、いわゆるKabat方式による付番が好ましい。

【0096】

典型的には、CDRは、カノニカル構造として分類することのできるループ構造を形成する。用語「カノニカル構造」は、抗原結合(CDR) ループがとる主鎖コンホメーションを指す。比較構造研究から、6つの抗原結合ループのうちの5つは、利用可能な立体構造の限られたレパートリーのみを有することが見出された。各カノニカル構造をポリペプチド骨格のねじれ角によって特徴付けることができる。従って、抗体間の対応するループは、ループの大部分において、高いアミノ酸配列の可変性が見られるにも関わらず、非常に類似した三次元構造を有し得る(Chothia and Lesk, J. Mol. Biol., 1987, 196: 901; Chothia et al., Nature, 1989, 342: 877; Martin and Thornton, J. Mol. Biol., 1996, 263: 800)。更に、取られるループ構造と、その周囲のアミノ酸配列との間には、関連性がある。特定のカノニカルクラスのコンホメーションは、ループの長さにより、且つそのループ内及び保存されたフレームワーク内(即ちループ外)の重要な位置に存在するアミノ酸残基により決定される。従って、特定のカノニカルクラスへの割り当ては、これらの重要なアミノ酸残基の存在に基づいて行われ得る。

【0097】

用語「カノニカル構造」は、例えば、Kabat (Kabat et al., 前掲) により分類される通り、抗体の線状配列に関する検討も含み得る。Kabatの付番スキーム(方式)は、抗体可変ドメインのアミノ酸残基を一貫した様式で付番するために広く採用されている基準であり、本明細書の他の箇所でも言及されるように本発明で適用される好ましいスキームである。更なる構造の検討が抗体のカノニカル構造を決定するために使用される場合もある。例えば、Kabatの付番法では十分に反映されない相違をChothiaらの付番方式によって記載することができ、且つ/又は他の技術、例えば結晶学及び二次元若しくは三次元コンピュータモデリングによって明らかにすることができる。従って、所与の抗体配列は、とりわけ、(例えば、種々のカノニカル構造をライブラリに含めるという要求に基づいて) 適切なシャース配列の同定が可能であるカノニカルクラスに分類され得る。抗体のアミノ酸配列のKabat付番法及びChothia et al., (前掲) に記載される構造の検討並びに抗体構造のカノニカルな側面の解釈に対するそれらの意義については、文献に記載されている。様々なクラスの免疫グロブリンのサブユニット構造及び三次元配置は、当技術分野でよく知られている。抗体構造の概説については、Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, eds. Harlow et al., 1988を参照されたい。

【0098】

軽鎖のCDR3及び特に重鎖のCDR3は、軽鎖及び重鎖可変領域内での抗原結合において最も重要な決定因子となる場合がある。幾つかの抗体構築物では、重鎖CDR3が抗原と抗体との間の主要な接触領域になると思われる。CDR3のみを変化させるインビト

口選択スキームを使用して、抗体の結合特性を変化させることができるか、又は何れの残基が抗原の結合に寄与するかを決定することができる。従って、CDR3は、典型的には抗体結合部位内における分子多様性の最大の供給源である。例えば、H3は、2個のアミノ酸残基ほど短いか又は26個超のアミノ酸であり得る。

【0099】

用語「中和」は、リガンドに結合し、そのリガンドの生物学的作用を妨げるか又は低下させる抗原結合分子、scFv又は抗体をそれぞれ指す。これは、例えば、リガンド上の結合部位を直接遮断することにより、又はリガンドに結合し、間接的手段によってリガンドの結合する能力を変化させること（リガンドにおける構造的又はエネルギー的变化等）により行うことができる。幾つかの実施形態では、この用語は、それが結合するタンパク質が生物学的機能を実施することを妨げる抗原結合分子を意味することもできる。

【0100】

用語「標的」又は「抗原」は、抗原結合分子によって結合され得る分子又は分子の一部を指す。特定の実施形態では、標的は、1つ以上のエピトープを有し得る。

【0101】

用語「競合する」は、同じエピトープに関して競合する抗原結合分子との関連で用いられる場合、試験されている抗原結合分子（例えば、抗体又はその免疫機能性断片）が、抗原に対する参照抗原結合分子の特異的な結合を妨げるか又は阻害する（例えば、低減する）アッセイによって判定される、抗原結合分子間の競合を意味する。多くの種類の競合結合アッセイ、例えば、固相直接又は間接ラジオイムノアッセイ（RIA）、固相直接又は間接酵素免疫アッセイ（EIA）、サンドイッチ競合アッセイ（Stahli, et al., 1983, *Methods in Enzymology*, 9:242-253）；固相直接ビオチン-アビジンEIA（Kirkland, et al., 1986, *J. Immunol.* 137:3614-3619）、固相直接標識アッセイ、固相直接標識サンドイッチアッセイ（Harlow and Lane, 1988, *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press）；1-125標識を用いた固相直接標識RIA（Morel, et al., 1988, *Molec. Immunol.* 25:7-15）；固相直接ビオチン-アビジンEIA（Cheung, et al., 1990, *Virology*, 176:546-552）；及び直接標識RIA（Moldenhauer, et al., 1990, *Scand. J. Immunol.* 32:77-82）がある。用語「エピトープ」には、本発明のscFv、抗体又は免疫細胞等の抗原結合分子によって結合され得る任意の決定基が含まれる。エピトープは、その抗原を標的とする抗原結合分子によって結合される抗原の領域であり、抗原がタンパク質である場合、抗原結合分子と直接接触する特定のアミノ酸を含む。

【0102】

本明細書で使用する用語「標識」又は「標識される」は、例えば、放射性標識されたアミノ酸の組み込みによるか、又は印を付けられたアビジン（例えば、光学法又は比色分析法によって検出することができる蛍光マーカー又は酵素活性を含有するストレプトアビジン）によって検出され得るビオチン部分のポリペプチドの連結による、検出可能なマーカーの組み込みを指す。特定の実施形態では、標識又はマーカーは、治療のためのものでもあり得る。ポリペプチド及び糖タンパク質を標識する様々な方法が当技術分野で既知であり、使用され得る。

【0103】

本発明によれば、オン・オフタイプ又は他のタイプの制御スイッチ技法が本明細書に組み込まれ得る。これらの技法は、二量体化ドメイン及びそのようなドメイン二量体化の任意の活性化剤の使用を採用し得る。これらの技法としては、例えば、その内容全体が参照によって本明細書に組み込まれる、特定の細胞中でFKBP／ラパログ二量体化系を用いるWu, et al., *Science*, 2014 350 (6258) によって説明されるものが挙げられる。更なる二量体化技術は、例えば、その内容全体が参照により同様に

本明細書に組み込まれる F e g a n , e t a l . C h e m . R e v . 2 0 1 0 , 1 1 0 , 3 3 1 5 ~ 3 3 3 6 並びに米国特許第 5 , 8 3 0 , 4 6 2 号明細書、同第 5 , 8 3 4 , 2 6 6 号明細書、同第 5 , 8 6 9 , 3 3 7 号明細書及び同第 6 , 1 6 5 , 7 8 7 号明細書で説明される。追加の二量体化ペアとしては、シクロスポリン A / シクロフィリン、受容体、エストロゲン / エストロゲン受容体（任意選択的にタモキシフェンを用いる）、グルココルチコイド / グルココルチコイド受容体、テトラサイクリン / テトラサイクリン受容体、ビタミン D / ビタミン D 受容体が挙げられ得る。二量体化技術の更なる例は、例えば、それらの内容全体が参照により本明細書に更に組み込まれる国際公開第 2 0 1 4 / 1 2 7 2 6 1 号パンフレット、同第 2 0 1 5 / 0 9 0 2 2 9 号パンフレット、米国特許出願公開第 2 0 1 4 / 0 2 8 6 9 8 7 号明細書、同第 2 0 1 5 / 0 2 6 6 9 7 3 号明細書、同第 2 0 1 6 / 0 0 4 6 7 0 0 号明細書、米国特許第 8 , 4 8 6 , 6 9 3 号明細書、米国特許出願公開第 2 0 1 4 / 0 1 7 1 6 4 9 号明細書及び同第 2 0 1 2 / 0 1 3 0 0 7 6 号明細書で見出され得る。

【0104】

治療方法

養子免疫療法を用いて、天然 T 細胞を (i) 患者から取り出し、(i i) 少なくとも 1 つの腫瘍抗原に結合するキメラ抗原受容体 (C A R) を発現するように遺伝子改変し、(i i i) エクスビボで改変 T 細胞の大きい集団に増殖させ、且つ (i v) 患者に再導入することができる。例えば、米国特許第 7 , 7 4 1 , 4 6 5 号明細書及び同第 6 , 3 1 9 , 4 9 4 号明細書、E s h h a r e t a l . (C a n c e r I m m u n o l , 上記) ; K r a u s e e t a l . (上記) ; F i n n e y e t a l . (上記) を参照されたい。改変 T 細胞が患者に再導入された後、これらは、腫瘍抗原を発現している細胞に対する免疫応答を媒介する。例えば、K r a u s e e t a l . , J . E x p . M e d . , V o l u m e 1 8 8 , N o . 4 , 1 9 9 8 (6 1 9 - 6 2 6) を参照されたい。この免疫応答としては、T 細胞による I L - 2 及び他のサイトカインの分泌、腫瘍抗原を認識する T 細胞のクローン増殖及び T 細胞が媒介する特異的な標的陽性細胞の殺傷が挙げられる。H o m b a c h e t a l . , J o u r n a l o f I m m u n . 1 6 7 : 6 1 2 3 - 6 1 3 1 (2 0 0 1) を参照されたい。

【0105】

従って、幾つかの態様では、本発明は、患者における望ましくない及び／又は上昇した S T E A P 1 レベルに関連する状態を治療又は予防する方法であって、それを必要とする患者に、本明細書で開示される有効量の少なくとも 1 つの単離抗原結合分子である C A R 又は T C R を投与するステップを含む方法を含む。

【0106】

がんを含む疾患又は障害を治療するための方法が提供される。幾つかの実施形態では、本発明は、本出願の有効量の改変免疫細胞を対象に投与するステップを含む、対象において T 細胞媒介性免疫応答を作り出すことに関する。幾つかの実施形態では、T 細胞媒介性免疫応答は、1 個又は複数の標的細胞に対して向けられる。幾つかの実施形態では、改変免疫細胞は、キメラ抗原受容体 (C A R) 又は T 細胞受容体 (T C R) を含む。幾つかの実施形態では、標的細胞は、腫瘍細胞である。幾つかの態様では、本発明は、悪性腫瘍を治療又は予防する方法を含み、前記方法は、それを必要とする対象に、本明細書で説明する有効量の少なくとも 1 つの単離抗原結合分子を投与するステップを含む。幾つかの態様では、本発明は、悪性腫瘍を治療又は予防するための方法を含み、前記方法は、それを必要とする対象に、有効量の少なくとも 1 個の免疫細胞を投与するステップであって、ここで、免疫細胞が、本明細書に記載した少なくとも 1 つのキメラ抗原受容体、T 細胞受容体及び／又は単離抗原結合分子を含むステップを含む。

【0107】

幾つかの態様では、本発明は、本明細書に記載した少なくとも 1 つの抗原結合分子及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を含む。幾つかの実施形態では、医薬組成物は、追加の活性剤を更に含む。

【0108】

本発明の抗原結合分子、CAR、TCR、免疫細胞等は、前立腺がん、好ましい一態様では、転移性去勢抵抗性前立腺がんを含むが、それには限定されないSTEAP1発現性疾患を治療するために使用することができる。

【0109】

CAR+／CAR-T+／TCR+細胞の標的用量は、好ましくは、 $1 \times 10^6 \sim 2 \times 10^{10}$ 個の細胞／kg、より好ましくは 2×10^6 個の細胞／kgの範囲であり得ることが理解されるであろう。特定の対象には、この範囲を上回る及び下回る用量が適当である場合があり、適当な用量のレベルは、必要に応じて医療サービス提供者によって決定され得ることが理解されるであろう。更に、本発明に従って細胞の複数回用量を提供することができる。

10

【0110】

対象における腫瘍の寸法を低減する方法であって、対象に本発明の改変細胞を投与するステップを含む方法も提供されるが、ここで、細胞は、キメラ抗原受容体、T細胞受容体を含むか、又は抗原結合分子を含むT細胞受容体ベースのキメラ抗原受容体は、腫瘍上の抗原に結合する。幾つかの実施形態では、対象は、固形腫瘍又はリンパ腫若しくは白血病等の血液悪性腫瘍を有する。幾つかの実施形態では、改変細胞は、腫瘍床に送達される。幾つかの実施形態では、がんは、対象の骨髄中に存在する。

【0111】

幾つかの実施形態では、改変細胞は、自己T細胞である。幾つかの実施形態では、改変細胞は、同種異系T細胞である。幾つかの実施形態では、改変細胞は、異種T細胞である。幾つかの実施形態では、本出願の改変細胞は、インビボで形質移入又は形質導入される。他の実施形態では、改変細胞は、エクスピボで形質移入又は形質導入される。

20

【0112】

方法は、1種以上の化学療法剤を投与するステップを更に含み得る。特定の実施形態では、化学療法剤は、リンパ球枯渇（前条件付け）化学療法剤である。有益な前条件付け治療計画は、相関関係にある有益な生体マーカーと共に、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる米国仮特許出願第62／262，143号明細書及び同第62／167，750号明細書に記載されている。これらは、例えば、患者に特定の有益用量のシクロホスファミド（ $200 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日} \sim 2000 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日}$ ）及び特定用量のフルダラビン（ $20 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日} \sim 900 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日}$ ）を投与するステップを含む、T細胞療法を必要とする患者を条件付けする方法を説明している。好ましい投薬計画は、治療有効量の改変T細胞を患者に投与する前に約 $500 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日}$ のシクロホスファミド及び約 $60 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日}$ のフルダラビンを3日間患者に毎日投与するステップを含む、患者を治療することを伴う。

30

【0113】

他の実施形態では、抗原結合分子、形質導入した（又は他の場合には改変した）細胞（CAR又はTCR等）及び化学療法剤をそれぞれ有効量で投与して、対象における疾患又は状態を治療する。

【0114】

特定の実施形態では、本明細書で開示するCARを発現する免疫エフェクター細胞を含む組成物は、任意の数の化学療法剤と併用して投与することができる。化学療法剤の例としては、チオテパ及びシクロホスファミド（CYTOXAN（商標））等のアルキル化剤；ブスルファン、インプロスルファン及びピボスルファン等のアルキルスルホネート；ベンゾドパ、カルボコン、メツレドパ及びウレドパ等のアジリジン；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミド及びトリメチルオロメラミンレジュメを含むエチレンイミン及びメチルアメラミン；クロランブシル、クロルナファジン、コロホスファミド、エストラムスチン、イフォスファミド、メクロレタミン、塩酸メクロレタミンオキシド、メルファラン、ノベムピチン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタード等のナイトロジェン

40

50

マスタード；カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチン等のニトロソウレア；アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アウトラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カリケアミシン、カラビシン、カルミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、ドキシソルビシン、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、プロマイシン、クエラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシン等の抗生物質；メトトレキセート及び5-フルオロウラシル（5-FU）等の代謝抗物質；デノプテリン、メトトレキセート、プテロプテリン、トリメトトレキセート等の葉酸類似体；フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン等のプリン類似体；アンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジン、5-FU等のピリミジン類似体；カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン等のアンドロゲン；アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン等の抗副腎剤；フォリン酸等の葉酸補充剤；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレプリン酸；アムサクリン；ベストラブシル；ビスアントレン；エダトラキセート；デフォファミン；デメコルシン；ジアジクオン；エルフォルミチン；酢酸エリプチニウム；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシ尿素；レンチナン；ロニダミン；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダモール；ニトラクリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルビシン；ポドフィリン酸；2-エチルヒドラジド；プロカルバジン；PSK（登録商標）；ラゾキサン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジクオン；2, 2', 2''-トリクロロトリエチルアミン；ウレタン；ピンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピポブロマン；ガシトシン；アラビノシド（「Ara-C」）；シクロホスファミド；チオテパ；タキソイド、例えば、パクリタキセル（TAXOL（商標）、Bristol-Myers Squibb）及びドキシタキセル（TAXOTERE（登録商標）、Rhône-Poulenc Rorer）；クロラムブシル；ゲムシタビン；6-チオグアニン；メルカプトプリン；メソトレキセート；シスプラチン及びカルボプラチン等の白金類似体；ピンブラスチン；白金；エトボシド（VP-16）；イフォスファミド；マイトマイシンC；ミトキサントロン；ピンクリスチン；ビノレルビン；ナベルビン；ノバントロン；テニボシド；ダウノマイシン；アミノプテリン；ゼローダ；イバンドロネート；CPT-11；トポイソメラーゼ阻害剤RFS2000；ジフルオロメチロミチン（DMFO）；Targretin（商標）（ベキサロテン）、Panretin（商標）（アリトレチノイン）；ONTAK（商標）（デニロイキンディフティトックス）等のレチノイン酸誘導体；エスペラミシン；カペシタビン；並びに上記の何れかの薬学的に許容可能な塩、酸又は誘導体が挙げられる。例えばタモキシフェン、ラロキシフェン、アロマターゼ阻害4（5）-イミダゾール、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY117018、オナプリストン及びトレミフェン（Fareston）を含む抗エストロゲン；並びに例えばフルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、リュープロリド及びゴセレリン等の抗アンドロゲン；並びに上記の何れかの薬学的に許容可能な塩、酸又は誘導体等の腫瘍に対するホルモン作用を調節又は阻害するように作用する抗ホルモン剤もこの定義に含められる。必要に応じて、CHOP、即ちシクロホスファミド（Cytosan（登録商標））、ドキシソルビシン（ヒドロキシドキシソルビシン）、ピンクリスチン（Oncovin（登録商標））及びプレドニゾンが挙げられるが、これに限定されない化学療法剤の組み合わせも投与される。

【0115】

幾つかの実施形態では、化学療法剤は、改変細胞又は核酸の投与と同時に又は投与後1週間以内に投与される。他の実施形態では、化学療法剤は、改変細胞又は核酸の投与後1

10

20

30

40

50

～4週間又は1週間～1ヵ月、1週間～2ヵ月、1週間～3ヵ月、1週間～6ヵ月、1週間～9ヵ月若しくは1週間～12ヵ月で投与される。他の実施形態では、化学療法剤は、細胞又は核酸の投与の少なくとも1ヵ月前に投与される。幾つかの実施形態では、方法は、2種以上の化学療法剤を投与することを更に含む。

【0116】

本明細書に記載した組成物と併せて様々な追加の治療剤を使用することができる。例えば、潜在的に有用な追加の治療剤としては、ニボルマブ（Opdivo（登録商標））、ペムブロリズマブ（Keytruda（登録商標））、ペムブロリズマブ、ビジリズマブ及びアテゾリズマブ等のPD-1阻害剤並びにイピリムマブ（Yervoy（登録商標））等のCTLA-4阻害剤が挙げられる。

10

【0117】

本発明と組み合わせて使用するために好適な追加の治療剤としては、酢酸アビラテロン、アパルタミド、ビカルタミド、カバジタキセル、カソデクス（ビカルタミド）、デガレリクス、ドセタキセル、エンザルタミド、Erleada（登録商標）（アパルタミド）、フルタミド、Lupron Depot（酢酸ロイプロリド）、Lupron Depot-Ped（酢酸ロイプロリド）、塩酸ミトキサントロン、Nilandron（登録商標）（ニルタミド）ニルタミド、Provence（登録商標）（Sipuleucel-T）、ラジウム223二塩化物、sipuleucel-T、タキソテル（ドセタキセル）、Viadur（酢酸ロイプロリド）、ゾーフィーゴ（ラジウム223二塩化物）、Xtandi（エンザルタミド）、Zoladex（酢酸ゴセレリン）若しくはZytiga（酢酸アビラテロン）を挙げられるが、それらに限定されない。

20

【0118】

追加の実施形態では、CAR含有免疫を含む組成物を抗炎症剤と共に投与することができる。抗炎症剤又は抗炎症薬としては、ステロイド及びグルココルチコイド（ベタメタゾン、ブデソニド、デキサメタゾン、ハイドロコルチゾン酢酸塩、ハイドロコルチゾン、ハイドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、プレドニゾン、トリアムシノロンを含む）、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、メトトレキセート、スルファサラジン、レフルノミド、抗TNF薬物、シクロホスファミド及びミコフェノレートを含む非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）が挙げられるが、これらに限定されない。例示的なNSAIDとしては、イブプロフェン、ナプロキセン、ナプロキセンナトリウム、Cox-2阻害剤及びシアル酸塩が挙げられる。例示的な鎮痛剤としては、アセトアミノフェン、オキシコドン、塩酸プロポキシフェンのトラマドールが挙げられる。例示的なグルココルチコイドとしては、コルチゾン、デキサメタゾン、ハイドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン又はプレドニゾンが挙げられる。例示的な生物学的反応調節剤としては、細胞表面マーカー（例えば、CD4、CD5等）に向けられた分子、TNF拮抗剤（例えば、エタネルセプト（ENBREL（登録商標））、アダリムマブ（HUMIRA（登録商標））及びインフリキシマブ（REMICADE（登録商標））等のサイトカイン阻害剤、ケモカイン阻害剤並びに接着分子阻害剤が挙げられる。生物学的反応調節剤としては、モノクローナル抗体のみならず、分子の改変形態が挙げられる。例示的なDMARDとしては、アザチオプリン、シクロホスファミド、シクロスポリン、メトトレキセート、ペニシラミン、レフルノミド、スルファサラジン、ヒドロキシクロロキン、ゴールド（経口（アウラノフィン）及び筋肉内）及びミノサイクリンが挙げられる。

30

40

【0119】

特定の実施形態では、本明細書で説明する組成物は、サイトカインと併用して投与される。本明細書で使用するとき、「サイトカイン」は、細胞間メディエーターとして別の細胞に作用する1つの細胞集団によって放出されるタンパク質を指すことを意味する。サイトカインの例は、リンホカイン、モノカイン及び従来のポリペプチドホルモンである。特にサイトカインに含められるのは、ヒト成長ホルモン、N-メチオニルヒト成長ホルモン及びウシ成長ホルモン等の成長ホルモン；副甲状腺ホルモン；チロキシン；インスリン；

50

プロインスリン；レラキシン；プロレラキシン；卵胞刺激ホルモン（F S H）、甲状腺刺激ホルモン（T S H）及び黄体形成ホルモン（L H）等の糖タンパク質ホルモン；肝細胞増殖因子（H G F）；線維芽細胞増殖因子（F G F）；プロラクチン；胎盤性ラクトゲン；ミューラー管抑制物質；マウス性腺刺激ホルモン関連ペプチド；インヒビン；アクチビン；血管内皮増殖因子；インテグリン；トロンボポエチン（T P O）；N G F- β 等の神経増殖因子（N G F）；血小板増殖因子；T G F- α 及びT G F- β 等の形質転換増殖因子（T G F）；インスリン様増殖因子I及びII；エリスロポイエチン（E P O）；骨誘導因子；インターフェロン α 、 β 及び γ 等のインターフェロン；マクロファージC S F（M-C S F）等のコロニー刺激因子（C S F）；顆粒球-マクロファージ-C S F（G M-C S F）；並びに顆粒球-C S F（G-C S F）；I L-1、I L-1 α 、I L-2、I L-3、I L-4、I L-5、I L-6、I L-7、I L-8、I L-9、I L-10、I L-11、I L-12、I L-15等のインターロイキン（I L）；T N F- α 又はT N F- β 等の腫瘍壊死因子；並びにL I F及びk i tリガンド（K L）を含む他のポリペプチド因子である。本明細書で使用する用語サイトカインは、天然供給源由来タンパク質、組み換え細胞培養物由来タンパク質及び天然配列のサイトカインの生物学的に活性な均等物を含む。

【0120】

幾つかの態様では、本発明は、100 p Mより小さいK dでS T E A P 1に結合する抗原結合分子を含む。幾つかの実施形態では、抗原結合分子は、10 p Mより小さいK dで結合する。他の実施形態では、抗原結合分子は、5 p M未満のK dで結合する。

【0121】

製造方法

本発明のポリヌクレオチド、ポリペプチド、ベクター、抗原結合分子、免疫細胞、組成物等を製造するために様々な既知の技法を利用することができる。

【0122】

本明細書に記載される免疫細胞のインビトロ操作又は遺伝子組み換え前に、細胞は対象から入手することができる。幾つかの実施形態では、免疫細胞は、T細胞を含む。T細胞は、末梢血単核細胞（P B M C）、骨髓、リンパ節組織、臍帯血、胸腺組織、感染部位由来組織、腹水、胸水、脾臓組織及び腫瘍を含む多くの供給源から入手することができる。特定の実施形態では、T細胞は、F I C O L L（商標）分離等の当業者に既知の任意の数の技法を用いて、対象から採取した血液の単位から入手することができる。細胞は、好ましくは、アフエーシスによって個人の循環血液から入手され得る。アフエーシス産物は、典型的には、T細胞、単球、顆粒球、B細胞を含むリンパ球、他の有核白血球、赤血球及び血小板を含有する。特定の実施形態では、アフエーシスによって採取された細胞は、洗浄して血漿分画を取り除き、その後の処理のために適当な緩衝液又は培地に入れられ得る。細胞は、P B Sで洗浄され得る。理解されるように、半自動化フロースルー遠心機、例えばC o b e（商標）2991細胞処理機、B a x t e r C y t o M a t e（商標）等を使用すること等によって洗浄工程が用いられ得る。洗浄後、細胞は、様々な生体適合性緩衝液又は緩衝液を含むか若しくは含まない他の生理食塩水溶液に再懸濁され得る。特定の実施形態では、アフエーシス試料の望ましくない成分を取り除き得る。

【0123】

特定の実施形態では、T細胞は、赤血球を溶解し、例えばP E R C O L L（商標）勾配を介した遠心分離を用いて単球を枯渇させることによってP B M Cから単離される。C D 28+、C D 4+、C D 8+、C D 45 R A+及びC D 45 R O+ T細胞等のT細胞の特定の亜集団を、当技術分野で既知の正又は負の選択技法によって更に単離することができる。例えば、負の選択によるT細胞集団の富化は、負に選択される細胞に固有の表面マーカーに向けられた抗体の組み合わせによって達成することができる。本明細書で使用するための1つの方法は、負に選択される細胞上に存在する細胞表面マーカーに向けられたモノクローナル抗体のカクテルを使用する負の磁気免疫付着又はフローサイトメトリーによる細胞の選別及び／又は選択である。例えば、負の選択によってC D 4+細胞を富化する

ために、モノクローナル抗体カクテルは、典型的にはCD14、CD20、CD11b、CD16、HLA-DR及びCD8に対する抗体を含む。フローサイトメトリー及び細胞選別は、本発明で使用するための対象の細胞集団を単離するためにも使用され得る。

【0124】

PBMCは、本明細書に記載される方法を用いた免疫細胞(CAR又はTCR等)による遺伝子組み換えに直接使用され得る。特定の実施形態では、PBMCを単離した後、Tリンパ球を更に単離することができ、細胞傷害性Tリンパ球及びヘルパーTリンパ球の両方を遺伝子組み換え及び／又は増殖前又は後の何れかでナイーブ、メモリー及びエフェクターのT細胞亜集団に選別することができる。

【0125】

幾つかの実施形態では、CD8+細胞のナイーブ、セントラルメモリー及びエフェクターの型のそれぞれに関連する細胞表面抗原を特定することにより、CD8+細胞は、これらの細胞に更に選別される。幾つかの実施形態では、セントラルメモリーT細胞の表現型マーカーの発現は、CD45RO、CD62L、CCR7、CD28、CD3及びCD127を含み、グランザイムBに対して陰性である。幾つかの実施形態では、セントラルメモリーT細胞は、CD45RO+、CD62L+、CD8+T細胞である。幾つかの実施形態では、エフェクターT細胞は、CD62L、CCR7、CD28及びCD127に対して陰性であり、グランザイムB及びパーフォリンに対して陽性である。特定の実施形態では、CD4+T細胞は、亜集団に更に選別される。例えば、CD4+Tヘルパー細胞は、細胞表面抗原を有する細胞集団を特定することにより、ナイーブ、セントラルメモリー及びエフェクター細胞に選別することができる。

【0126】

T細胞等の免疫細胞は、既知の方法を用いて単離した後で遺伝子組み換えすることができるか、又は遺伝子組み換え前にインビトロで免疫細胞を活性化又は増殖(又は前駆細胞の場合には分化)させることができる。別の実施形態では、T細胞等の免疫細胞を、本明細書に記載されているキメラ抗原受容体によって遺伝子組み換えし(例えば、CARをコードする1つ以上のヌクレオチド配列を含むウイルスベクターで形質導入し)、続いてインビトロで活性化及び／又は増殖させる。T細胞を活性化及び増殖させる方法は、当技術分野で既知であり、これらは、例えば、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第6,905,874号明細書、同第6,867,041号明細書、同第6,797,514号明細書及び国際公開第2012/079000号パンフレットに記載されている。一般に、こうした方法としては、IL-2等の適切なサイトカインを含む培養培地中において、PBMC又は単離されたT細胞と、ビーズ又は他の表面に概ね付着させた抗CD3及び抗CD28抗体等の刺激剤及び共刺激剤とを接触させることが挙げられる。同じビーズに付着させた抗CD3及び抗CD28抗体は、「代理」抗原提示細胞(APC)としての役割を果たす。1つの例は、ヒトT細胞の生理学的活性化に対するCD3/CD28活性化剤/刺激剤システムであるDynabeads(登録商標)システムである。

【0127】

他の実施形態では、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第6,040,177号明細書及び同第5,827,642号明細書並びに国際公開第2012129514号パンフレットに記載されるもの等の方法を使用し、フィーダー細胞並びに適切な抗体及びサイトカインによってT細胞は、活性化及び刺激されて増殖し得る。

【0128】

本発明の構築物及び改変免疫細胞を製造する特定の方法は、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれるPCT出願PCT/米国特許出願公開第15/14520号明細書に記載されている。構築物及び細胞を製造する追加の方法は、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる米国仮特許出願第62/244036号明細書に見出すことができる。

【0129】

P B M C は、N K 細胞又は N K T 細胞等の他の細胞傷害性リンパ球を更に含み得ることが理解されるであろう。本明細書で開示されるキメラ受容体のコード配列を運ぶ発現ベクターをヒトドナーの T 細胞、N K 細胞又は N K T 細胞の集団に導入することができる。発現ベクターを運ぶ成功裏に形質導入された T 細胞は、C D 3 陽性 T 細胞を単離するためにフローサイトメトリーを用いて選別し、続いて本明細書の他の箇所に記載される当技術分野で既知の抗 C D 3 抗体及び I L - 2 又は他の方法を用いた細胞活性化に加えて、これらの C A R 発現 T 細胞の数を増やすために更に繁殖させることができる。C A R 発現 T 細胞を、ヒト対象において使用するために保存及び／又は調製するために凍結保存するために、標準の手順が用いられる。一実施形態では、T 細胞のインビトロ形質導入、培養及び／又は増殖は、ウシ胎児血清 (f e t a l c a l f s e r u m) 及びウシ胎仔血清 (f e t a l b o v i n e s e r u m) 等の非ヒト動物由来生成物の不在下で実施される。

10

【0130】

ポリヌクレオチドのクローニングの場合、ベクターを宿主細胞（単離された宿主細胞）に導入してベクター自体の複製を可能にし、それによってその中に含有されるポリヌクレオチドのコピーを増幅させることができる。クローニングベクターは、複製開始点、プロモーター配列、転写開始配列、エンハンサー配列及び選択可能なマーカーが一般的に挙げられるが、これらに限定されない配列成分を含有し得る。これらの要素は、当業者により必要に応じて選択され得る。例えば、宿主細胞におけるベクターの自律的複製を促進するために複製開始点を選択し得る。

【0131】

特定の実施形態では、本開示は、本明細書で提供されるベクターを含有する単離された宿主細胞を提供する。ベクターを含有する宿主細胞は、ベクターに含有されるポリヌクレオチドの発現又はクローニングに有用であり得る。好適な宿主細胞としては、原核細胞、真菌細胞、酵母細胞又は哺乳類細胞等の高等真核細胞を挙げることができるが、これらに限定されない。この目的のための好適な原核細胞としては、グラム陰性又はグラム陽性微生物等の真正細菌、例えば腸内細菌科 (E n t e r o b a c t e r i a) 、例えばエシェリキア属 (E s c h e r i c h i a) 、例えば大腸菌 (E . c o l i) 、エンテロバクター属 (E n t e r o b a c t e r) 、エルウィニア属 (E r w i n i a) 、クレブシエラ属 (K l e b s i e l l a) 、プロテウス属 (P r o t e u s) 、サルモネラ属 (S a l m o n e l l a) 、例えばサルモネラ・ティフィムリウム (S a l m o n e l l a t y p h i m u r i u m) 、セラチア属 (S e r r a t i a) 、例えばセラチア・マルセッセンス (S e r r a t i a m a r c e s c a n s) 及びシゲラ属 (S h i g e l l a) 並びにバチルス属 (B a c i l l i) 、例えば B . サブチリス (B . s u b t i l i s) 及び B . リケニフォルミス (B . l i c h e n i f o r m i s) 、シュードモナス属 (P s e u d o m o n a s) 、例えば緑膿菌 (P . a e r u g i n o s a) 並びにストレプトミセス属 (S t r e p t o m y c e s) が挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

【0132】

ベクターは、D E A E - デキストラン媒介送達、リン酸カルシウム沈殿法、カチオン性脂質媒介送達、リポソーム媒介形質移入、エレクトロポレーション、微粒子銃、受容体媒介遺伝子送達、ポリリシン、ヒストン、キトサン及びペプチド媒介送達が挙げられるが、これらに限定されない当技術分野で既知の任意の好適な方法を用いて、宿主細胞に導入することができる。対象とするベクターを発現させるための、細胞の形質移入及び形質転換のための標準方法は、当技術分野で周知である。更なる実施形態では、免疫エフェクター細胞のドナー集団を遺伝子組み換えするのに様々な発現ベクターの混合物を使用することができ、ここで、各ベクターは、本明細書で開示されるように異なる C A R をコードする。得られる形質導入された免疫エフェクター細胞は、改変細胞の混合集団を形成し、改変細胞の一部は、2 つ以上の異なる C A R を発現する。

40

【0133】

一実施形態では、本発明は、S T E A P 1 タンパク質を標的とする C A R 又は T C R を発現する遺伝子改変細胞を保存するための方法を提供する。これは、解凍時に細胞が生存

50

可能なままであるように免疫細胞を凍結保存することを伴う。CARを発現する免疫細胞の画分を、当技術分野で既知の方法によって凍結保存し、悪性腫瘍を患う患者の将来の治療のための、こうした細胞の永続的な供給源を提供することができる。必要に応じて、凍結保存した形質転換された免疫細胞を解冻し、成長させ、更に多くのこうした細胞に増殖させることができる。

【0134】

本明細書で使用する時、「凍結保存する」とは、(典型的には) 77ケルビン又は -196°C (液体窒素の沸点) 等の氷点下温度に冷却することによる細胞の保存を指す。氷点下温度では、低温での凍結又は室温への加温による損傷から保存された細胞を保護するために凍結保護剤を用いることが多い。凍結保護剤及び最適な冷却速度により、細胞損傷に対する保護が可能である。本発明に従って使用できる凍結保護剤としては、ジメチルスルホキシド (DMSO) (Lovelock & Bishop, Nature, (1959); 183:1394-1395; Ashwood-Smith, Nature, (1961); 190:1204-1205)、グリセロール、ポリビニルピロリジン (Rinfret, Ann. N. Y. Acad. Sci. (1960); 85:576) 及びポリエチレングリコール (Sloviter & Ravdin, Nature, (1962); 196:48) が挙げられるが、これらに限定されない。好ましい冷却速度は、 $1^{\circ}\text{C}/\text{分}$ である。

【0135】

用語「実質的に純粋な」は、所与の成分が高濃度で存在することを示すために用いられる。成分は、望ましくは、組成物中に存在する主要成分である。好ましくは、これは、30%超、50%超、75%超、90%超又は更に95%超の濃度で存在し、前記濃度は、検討中の全組成物に対する乾燥重量/乾燥重量基準で決定される。非常に高い濃度 (例えば、90%超、95%超又は99%超の濃度) では、その成分は、「純粋形態」であると見なすことができる。本発明の生物学的に活性な物質 (ポリペプチド、核酸分子、抗原結合分子、部分を含む) は、他の場合には物質が結合される場合のある1つ以上の不純物を実質的に含まない形態で提供され得る。組成物が所与の不純物を実質的に含まない場合、不純物は、低濃度 (例えば、上記で設定した乾燥重量/乾燥重量基準で10%未満、5%未満又は1%未満の濃度) となる。

【0136】

幾つかの実施形態では、細胞は、最初にこれらの培養培地からこれらを採取し、続いて洗浄し、治療有効量での投与に好適な培地及び容器システム (「薬学的に許容可能な」担体) 中で細胞を濃縮することによって配合される。好適な注入媒体は、任意の等張媒体配合物、典型的には生理食塩水、Normosol (商標) R (Abbott) 又はPlasma-Lyte (商標) A (Baxter) であり得るが、5%デキストロース水溶液又は乳酸リンゲル液を利用することもできる。注入媒体にヒト血清アルブミンを補充し得る。

【0137】

組成物における細胞の所望の治療量は、一般的には少なくとも2個の細胞 (例えば、少なくとも1個のCD8+セントラルメモリーT細胞及び少なくとも1個のCD4+ヘルパーT細胞のサブセット) であるか、又はより典型的には102個超の細胞及び最大106個、最大108若しくは109個までの細胞であり、又1010個超の細胞であり得る。細胞の数は、組成物が意図される所望の用途及びそれに含まれる細胞の種類に依存する。所望の細胞の密度は、典型的には106個超の細胞/ mL であり、一般には107個超の細胞/ mL 、一般には108個以上の細胞/ mL である。免疫細胞の臨床的に関連する数は、累積すると105、106、107、108、109、1010、1011又は1012個の細胞と等しいか又はこれを上回る複数回の注入に分割することができる。本発明の幾つかの態様では、特に注入される細胞の全てが特定の標的抗原 (STEAP1) に再指向されるため、106/キログラム (患者当たり106~1011) の範囲でのより少ない数の細胞が投与され得る。CAR治療は、これらの範囲内での投与量で複数回投与さ

れ得る。細胞は、治療を受ける患者に対して自己、同種異系又は異種であり得る。

【0138】

本発明のCAR発現細胞集団は、単独で投与され得るか、又は希釈剤及び／又はIL-2又は他のサイトカイン若しくは細胞集団等の他の成分と組み合わせた医薬組成物として投与され得る。本発明の医薬組成物は、1つ以上の薬学的又は生理的に許容できる担体、希釈剤又は賦形剤との組み合わせで、本明細書に記載されるT細胞等のCAR又はTCRを発現する細胞集団を含み得る。こうした組成物は、中性緩衝化生理食塩水、リン酸緩衝化生理食塩水等といった緩衝液；グルコース、マンノース、スクロース又はデキストラン、マンニトール等の炭水化物；タンパク質；ポリペプチド又はグリシン等のアミノ酸；抗酸化剤；EDTA又はグルタチオン等のキレート剤；アジュバント（例えば、水酸化アルミニウム）；及び保存剤を含み得る。本発明の組成物は、好ましくは、静脈内投与のために配合される。

10

【0139】

医薬組成物（溶液、懸濁液等）は、注射用水、生理食塩水溶液、好ましくは生理学的生理食塩水、リンゲル溶液、等張塩化ナトリウム等の無菌希釈剤、溶媒又は懸濁媒としての役割を果たし得る合成モノグリセリド又はジグリセリド等の固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール又は他の溶媒；ベンジルアルコール又はメチルパラベン等の抗菌剤；アスコルビン酸又は重亜硫酸ナトリウム等の抗酸化剤；エチレンジアミン四酢酸等のキレート剤；酢酸塩、クエン酸塩又はリン酸塩等の緩衝液及び塩化ナトリウム又はデキストロース等の浸透圧を調整するための剤の1つ以上を含み得る。非経口製剤は、ガラス又はプラスチック製のアンプル、使い捨て注射器又は複数回投与バイアルに封入することができる。注射可能な医薬組成物は、好ましくは、無菌である。

20

【0140】

有害事象は、自殺遺伝子を免疫細胞（1つ以上のCAR又はTCRを含有する）に形質導入することによって最小化され得ることが理解されるであろう。更に、誘導性の「オン」又は「促進」スイッチを免疫細胞に組み込むことが望まれる場合もある。好適な技法としては、細胞に本発明のCAR構築物を形質導入する前、後又はそれと同時に誘導性のカスパーゼ-9（米国特許出願公開第2011/0286980号明細書）又はチミジンキナーゼを使用することが挙げられる。自殺遺伝子及び／又は「オン」スイッチを導入する追加の方法としては、TALENs、亜鉛フィンガー、RNAi、siRNA、shRNA、アンチセンス技法及び当技術分野で既知の他の技法が挙げられる。

30

【0141】

本明細書の記述は、例示的且つ説明的であるに過ぎず、特許請求される本発明を限定するものでないことが理解されるであろう。本出願では、単数形の使用は、特に断りのない限り複数形を含む。

【0142】

本明細書で使用される項目の見出しは、単に構成を目的とするものに過ぎず、記載される主題を限定するものと解釈されるべきではない。特許、特許出願、論文、書籍及び学術論文が挙げられるが、これらに限定されない、本出願で引用される全ての文献又は文献の一部は、あらゆる目的のためにその全体が参照により本明細書に明示的に組み込まれる。本開示に従って利用される場合、以下の用語は、特に断りのない限り、以下の意味を有するものとして理解される。

40

【0143】

本出願では、「又は」の使用は、特に断りのない限り「及び／又は」を意味する。更に、用語「含んでいる」並びに「含む」及び「含まれる」等の他の形態の使用は、限定的ではない。更に、「要素」又は「成分」等の用語は、特に断りのない限り、1つのユニットを含む要素及び成分並びに2つ以上のサブユニットを含む要素及び成分の両方を包含する。

【0144】

用語「STEAP1活性」には、STEAP1の任意の生物学的効果が含まれる。特定の実施形態では、STEAP1活性には、基質又は受容体と相互作用又は結合するSTE

50

A P 1 の能力が含まれる。

【 0 1 4 5 】

「ポリヌクレオチド」、「ヌクレオチド」又は「核酸」という用語は、一本鎖のヌクレオチドポリマーと二本鎖のヌクレオチドポリマーとの両方を含む。ポリヌクレオチドを含むヌクレオチドは、リボヌクレオチド若しくはデオキシリボヌクレオチド又は何れかの型のヌクレオチドの組み換え形態であり得る。前記改変には、プロモウリジン及びイノシン誘導体等の塩基改変、2' , 3' -ジデオキシリボース等のリボース改変並びにホスホロチオアート、ホスホロジチオアート、ホスホロセレノアート、ホスホロジセレノアート、ホスホロアニロチオアート、ホスホロアニラダート及びホスホロアミダート等のヌクレオチド間連結の改変が含まれる。

10

【 0 1 4 6 】

用語「オリゴヌクレオチド」は、200以下のヌクレオチドを含むポリヌクレオチドを指す。オリゴヌクレオチドは、例えば、変異遺伝子の構築において使用するための一本鎖又は二本鎖であり得る。オリゴヌクレオチドは、センスオリゴヌクレオチド又はアンチセンスオリゴヌクレオチドであり得る。オリゴヌクレオチドは、検出アッセイのための放射標識、蛍光標識、ハプテン又は抗原性標識を含む、標識を含み得る。オリゴヌクレオチドは、例えば、PCRプライマー、クローニングプライマー又はハイブリダイゼーションプローブとして使用され得る。

【 0 1 4 7 】

「制御配列」という用語は、それが連結されるコード配列の発現及びプロセシングに影響を与えることができるポリヌクレオチド配列を指す。そのような制御配列の性質は、宿主生物に依存し得る。特定の実施形態では、原核生物用制御配列は、プロモーター、リボソーム結合部位及び転写終結配列を含み得る。例えば、真核生物用制御配列は、転写因子のための認識部位を1つ又は複数含むプロモーター、転写エンハンサ配列及び転写終結配列を含み得る。「制御配列」は、リーダー配列（シグナルペプチド）及び／又は融合パートナー配列を含み得る。

20

【 0 1 4 8 】

本明細書で使用される「操作可能に連結した」は、この用語が適用される成分が適切な条件下でその固有機能を実施することが可能になる関係にあることを意味する。

【 0 1 4 9 】

「ベクター」という用語は、宿主細胞へのタンパク質コード情報の導入に使用される任意の分子又は実体（例えば、核酸、プラスミド、バクテリオファージ又はウイルス）を意味する。「発現ベクター」若しくは「発現構築物」という用語は、宿主細胞の形質転換に適しており、そこに操作可能に連結される1つ又は複数の異種性コード領域の発現を（宿主細胞と協働して）誘導及び／又は制御する核酸配列を含むベクターを指す。発現構築物は、転写、翻訳に影響を及ぼすか又はそれを制御し、且つイントロンが存在する場合、それに操作可能に連結したコード領域のRNAスプライシングに影響を及ぼす配列を含み得るが、これらに限定されない。

30

【 0 1 5 0 】

用語「宿主細胞」は、核酸配列で形質転換されているか又は形質転換され得、それによって目的遺伝子を発現する細胞を指す。この用語には、目的遺伝子が存在する限り、子孫の形態又は遺伝的構成が元の親細胞と同一であるか否かに関わらず、親細胞の子孫が含まれる。

40

【 0 1 5 1 】

用語「形質転換」は、細胞の遺伝的特徴の変化を指し、細胞が新しいDNA又はRNAを含有するように組み換えられている場合、細胞は、形質転換されている。例えば、形質移入、形質導入又は他の技法を介して新しい遺伝物質を導入することにより、細胞がその天然状態から遺伝子組み換えされている場合、細胞は、形質転換されている。形質移入又は形質導入に続いて、形質転換しているDNAは、細胞の染色体に物理的に組み込むことによって細胞のDNAと再結合することができるか、又はエピソーム要素として複製する

50

ことなく一時的に維持され得るか、又はプラスミドとして独立して複製することができる。形質転換しているDNAが細胞の分裂と共に複製する場合、細胞は、「安定して形質転換」されていると見なされる。

【0152】

用語「形質移入」は外来性又は外因性DNAの細胞による取り込みを指す。多くの形質移入の技法が当技術分野で周知であり、又本明細書で開示されている。例えば、Graham et al., 1973, Virology 52:456; Sambrook et al., 2001, Molecular Cloning: A Laboratory Manual (上述); Davis et al., 1986, Basic Methods in Molecular Biology, Elsevier; Chu et al., 1981, Gene 13:197を参照されたい。

10

【0153】

用語「形質導入」は、それによってウイルスベクターを介して外来性DNAを細胞に導入するプロセスを指す。Jones et al., (1998). Genetics: principles and analysis. Boston: Jones & Bartlett Publを参照されたい。

【0154】

用語「ポリペプチド」又は「タンパク質」は、天然配列の1つ以上のアミノ酸からの欠失、それへの付加及び／又はその置換を含む、タンパク質のアミノ酸配列を有する巨大分子を指す。用語「ポリペプチド」及び「タンパク質」は、具体的には、STEAP1抗原結合分子、抗体又は抗原結合タンパク質の1つ以上のアミノ酸からの欠失、それへの付加及び／又はその置換を有する配列を包含する。「ポリペプチド断片」という用語は、完全長の天然タンパク質と比較してアミノ末端の欠失、カルボキシル末端の欠失及び／又は内部欠失を有するポリペプチドを指す。そのような断片は、天然タンパク質と比較して改変されたアミノ酸も含み得る。有用なポリペプチド断片としては、抗原結合分子の免疫学的に機能性の断片が挙げられる。有用な断片としては、1つ以上のCDR領域、重鎖及び／又は軽鎖の変域ドメイン、抗体鎖の他の部分の一部分等が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0155】

用語「単離された」は、(i) 通常、それと共に見出される少なくとも幾つかの他のタンパク質を含まないか、(ii) 例えば同一種等の同一源に由来する他のタンパク質を実質的に含まないか、(iii) 天然ではそれに結合しているポリヌクレオチド、脂質、糖質若しくは他の物質の少なくとも約50パーセントから分離されているか、(iv) 天然ではそれに結合していないポリペプチドと(共有結合的若しくは非共有結合的な相互作用によって)操作可能に結合しているか、又は(v) 天然には生じないことを意味する。

30

【0156】

ポリペプチド(例えば、抗原結合分子又は抗体)の「変異体」は、別のポリペプチド配列と比較してアミノ酸配列に1つ又は複数のアミノ酸残基の挿入、欠失及び／又は置換が生じたアミノ酸配列を含む。変異体には、融合タンパク質が含まれる。

【0157】

「同一性」という用語は、配列を整列させ、比較することによって決定される、2つ以上のポリペプチド分子又は2つ以上の核酸分子の配列間の関係を指す。「同一性パーセント」は、比較分子におけるアミノ酸又はヌクレオチド間で残基が同一であるパーセントを意味し、比較される分子中で最小のものに基づいて計算される。これらの計算のために、整列におけるギャップ(存在する場合)は、好ましくは、特定の数学的モデル又はコンピュータプログラム(即ち「アルゴリズム」)によって対処される。

40

【0158】

同一性パーセントを計算するために、比較される配列は、典型的には配列間の最大的一致が得られる方法で整列される。同一性パーセントを決定するのに使用することができるコンピュータプログラムの一例は、GAPを含むGCGプログラムパッケージである(D

50

evereux et al., 1984, Nucl. Acid Res. 12:387; Genetics Computer Group, University of Wisconsin, Madison, Wis.). コンピュータアルゴリズムであるGAPは、配列同一性パーセントが決定されることになる2つのポリペプチド又はポリヌクレオチドを整列するために使用される。配列は、それらのそれぞれのアミノ酸又はヌクレオチドが最適に一致するように整列させられる(アルゴリズムによって決定される「一致スパン」)。特定の実施形態では、標準比較マトリックス(PAM 250比較マトリックスについては、Dayhoff et al., 1978, Atlas of Protein Sequence and Structure 5:345-352を参照されたい; BLOSUM 62比較マトリックスについては、Henikoff et al., 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 89:10915-10919を参照されたい)もアルゴリズムによって使用される。

【0159】

本明細書で使用する時、20種の従来の(例えば、天然に存在する)アミノ酸及びそれらの略称は、慣例的な用法に従う。あらゆる目的のために参照により本明細書に組み入れられるImmunology-A Synthesis (2nd Edition, Golub and Gren, Eds., Sinauer Assoc., Sunderland, Mass. (1991))を参照されたい。20種の従来のアミノ酸の立体異性体(例えば、D-アミノ酸)、 α -、 α -二置換アミノ酸、N-アルキルアミノ酸等の非天然アミノ酸、乳酸及び他の従来のものではないアミノ酸も本発明のポリペプチドにとって好適な成分であり得る。非従来型アミノ酸の例としては、以下の: 4-ヒドロキシプロリン、 γ -カルボキシグルタミン酸、 ϵ -N, N, N-トリメチルリシン、 ϵ -N-アセチルリシン、O-ホスホセリン、N-アセチルセリン、N-ホルミルメチオニン、3-メチルヒスチジン、5-ヒドロキシリシン、 σ -N-メチルアルギニン並びに他の類似のアミノ酸及びイミノ酸(例えば、4-ヒドロキシプロリン)が挙げられる。本明細書で 사용되는ポリペプチド表記法では、標準的な用法及び慣例に従い、左手方向はアミノ末端方向であり、右手方向はカルボキシ末端方向である。

【0160】

保存的アミノ酸置換は、非天然供給源のアミノ酸残基も包含し得、こうした非天然供給源のアミノ酸残基は、一般的には、生物学的系における合成によってではなく、化学的ペプチド合成によって組み込まれる。こうしたものには、ペプチド模倣体及びアミノ酸部分が逆転又は反転した他の形態が含まれる。天然供給源の残基は、下記の共通の側鎖特性に基づくクラスに分類することができる:

- a) 疎水性: ノルロイシン、Met、Ala、Val、Leu、Ile;
- b) 中性親水性: Cys、Ser、Thr、Asn、Gln;
- c) 酸性: Asp、Glu;
- d) 塩基性: His、Lys、Arg;
- e) 鎖配向に影響を及ぼす残基: Gly、Pro; 及び
- f) 芳香族: Trp、Tyr、Phe。

【0161】

例えば、非保存的置換は、こうしたクラスの1つのメンバーと、別のクラスのメンバーとの交換を含み得る。そのような置換残基は、例えば、非ヒト抗体と相同であるヒト抗体の領域又は分子の非相同領域に導入することができる。

【0162】

特定の実施形態に従って改変T細胞の抗原結合分子、共刺激ドメイン又は活性化ドメインに変化を加える際には、アミノ酸の疎水性指標を検討することができる。各アミノ酸には、その疎水性及び電荷特性に基づいてハイドロパシー指数が割り当てられている。これらは、イソロイシン(+4.5); バリン(+4.2); ロイシン(+3.8); フェニルアラニン(+2.8); システイン/シスチン(+2.5); メチオニン(+1.9); アラニン(+1.8); グリシン(-0.4); トレオニン(-0.7); セリン(-

10

20

30

40

50

0.8) ;トリプトファン (-0.9) ;チロシン (-1.3) ;プロリン (-1.6) ;ヒスチジン (-3.2) ;グルタミン酸 (-3.5) ;グルタミン (-3.5) ;アスパラギン酸 (-3.5) ;アスパラギン (-3.5) ;リシン (-3.9) ;及びアルギニン (-4.5) である。Kyte et al., J. Mol. Biol., 157:105-132 (1982) を参照されたい。特定のアミノ酸は、類似のハイドロパシー指数又はハイドロパシースコアを有する他のアミノ酸と置換することができるが、依然として類似の生物学的活性を保持し得ることが知られている。同様のアミノ酸の置換は、親水性に基づいて効率的に実施できることも当技術分野において理解されており、特に、それによって創出される生物学的機能性タンパク質又はペプチドは、今回の場合のように、免疫学的な実施形態において使用することが企図されることは、当技術分野においても理解されている。表2に例示的なアミノ酸置換を記載する。

10

【0163】

20

30

40

50

【表 4】

表 2

元の残基	典型的な置換	好ましい置換
Ala	Val, Leu, Ile	Val
Arg	Lys, Gln, Asn	Lys
Asn	Gln	Gln
Asp	Glu	Glu
Cys	Ser, Ala	Ser
Gln	Asn	Asn
Glu	Asp	Asp
Gly	Pro, Ala	Ala
His	Asn, Gln, Lys, Arg	Arg
Ile	Leu, Val, Met, Ala, Phe, ノルロイシン	Leu
Leu	ノルロイシン, Ile, Val, Met, Ala, Phe	Ile
Lys	Arg, 1,4 ジアミノ-酪酸, Gln, Asn	Arg
Met	Leu, Phe, Ile	Leu
Phe	Leu, Val, Ile, Ala, Tyr	Leu
Pro	Ala	Gly
Ser	Thr, Ala, Cys	Thr
Thr	Ser	Ser
Trp	Tyr, Phe	Tyr
Tyr	Trp, Phe, Thr, Ser	Phe
Val	Ile, Met, Leu, Phe, Ala, ノルロイシン	Leu

【0164】

用語「誘導体」は、アミノ酸（又は核酸）の挿入、欠失又は置換以外の化学修飾を含む分子を指す。特定の実施形態では、誘導体は、ポリマー、脂質又は他の有機若しくは無機部分との化学結合が挙げられるが、これらに限定されない共有結合の修飾を含む。特定の実施形態では、化学的に修飾された抗原結合分子は、化学的に修飾されていない抗原結合分子よりも長い循環半減期を有し得る。幾つかの実施形態では、誘導体の抗原結合分子は、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレングリコール又はポリプロピレングリコールが挙げられるが、これらに限定されない1つ以上の水溶性ポリマーの連結を含むように共有結合で修飾される。

【0165】

ペプチド類似体は、テンプレートペプチドの特性に類似する特性を有する非ペプチド薬剤として製薬業界で商業的に使用されている。非ペプチド化合物のこれらのタイプは「ペプチド模倣薬 (peptide mimetics)」又は「ペプチド模倣物 (peptidomimetics)」と呼ばれる。Fauchere, J., Adv. Drug Res., 15: 29 (1986); Veber & Freidinger, TINS, p. 392 (1985); 及び Evans et al., J. Med. Chem., 30: 1229 (1987) (これらは、あらゆる目的のために参照により本明細書に組み込まれる)。

【0166】

用語「治療有効量」は、哺乳類において治療応答を生じると決定された STEAP1 抗原結合分子の量を指す。こうした治療有効量は、当業者によって容易に確認される。

【0167】

用語「患者」及び「対象」は、互換的に使用され、ヒト及び非ヒト動物対象並びに正式に診断された障害を有する対象、正式に認識された障害を有さない対象、治療を受けている対象、障害を発症するリスクのある対象等を含む。

【0168】

用語「治療する」及び「治療」は、治療、予防的治療及び対象が障害又は他のリスク因子を発症する危険性を低減する適用を含む。治療は、障害の完全な治癒を必要とせず、症状又は内在するリスク因子を低減する実施形態を包含する。「予防する」という用語は、事象が発生する可能性の100%排除を必要としない。むしろ、予防するは、事象の発生の可能性が化合物又は方法の存在下で低減されていることを意味する。

【0169】

組み換えDNA、オリゴヌクレオチド合成並びに組織培養及び形質転換に対しては、標準的な手法（例えば、エレクトロポレーション、リポフェクション）を使用することができる。酵素反応及び精製手法は、製造業者の仕様書に従って又は当技術分野で一般に行われているように、又は本明細書に記載したように行うことができる。上記手法及び手順は、一般に、当技術分野で周知の従来の方法に従い、又本明細書全体に渡って引用且つ考察されている様々な一般的且つより具体的な参考文献に記載されるように実施することができる。例えば、Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2d ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y. (1989) を参照されたい（この文献は、あらゆる目的のために参照により本明細書に組み込まれる）。

【0170】

以下の配列は、本発明を更に例示するであろう。

【0171】

CD28T DNA 細胞外、膜貫通、細胞内

【化17】

CTTGATAATGAAAAGTC
AAACGGAACAATCATTCACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTCACC
CTTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGT
GGAGTCCTCGCTTGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCT
TCTGGGTTAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGA
ATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTT
ACGCACCACCTAGAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGC (配列番号1)

【0172】

C D 2 8 T 細胞外、膜貫通、細胞内 A A :
【化18】

LDNEKSNGTI IHVKGKHLCP SPLFPGPSKP FWVLVVVGGV
LACYSLLVTV AFHFWVRSK RSRLHSDYM NMTPRRPGPT
RKHYQPYAPP R DFAAYRS (配列番号2)

【0173】

C D 2 8 T D N A - 細胞外

10

【化19】

CTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACGTGAAGGGCAA
GCACCTCTGTCCGTCACCCCTTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCA (配列番号3)

【0174】

C D 2 8 T A A - 細胞外

【化20】

LDNEKSNGTI IHVKGKHLCP SPLFPGPSKP (配列番号4)

20

【0175】

C D 2 8 D N A 膜貫通ドメイン

【化21】

TTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTGTTACTCTCTGC
TCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTT (配列番号5)

【0176】

C D 2 8 A A 膜貫通ドメイン :

30

【化22】

FWVLVVVGGV LACYSLLVTV AFHFWV (配列番号6)

【0177】

C D 2 8 D N A 細胞内ドメイン :

【化23】

AGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACT
CCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCA
CCTAGAGATTTGCTGCCTATCGGAGC (配列番号7)

40

【0178】

C D 2 8 A A 細胞内ドメイン

【化24】

RSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS (配列番号8)

【0179】

C D 3 ζ D N A

50

【化 2 5】

AGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGC
CAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTA
TGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCA
AACCAAGACGAAAAAACCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAG
AAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGA
GCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCA
CTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCAC
CTAGG (配列番号9)

10

【0 1 8 0】

C D 3 ζ A A

【化 2 6】

RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGK
PRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTA
TKDTYDALHMQALPPR (配列番号10)

20

【0 1 8 1】

C D 2 8 D N A

【化 2 7】

ATTGAGGTGATGTATCCACCGCCTTACCTGGATAACGAAAAGAGTAAC
GGTACCATCATTCACGTGAAAGGTAAACACCTGTGTCCTTCTCCCCTCT
TCCCCGGGCCATCAAAGCCC (配列番号11)

【0 1 8 2】

C D 2 8 A A

【化 2 8】

IEVMYPPPYL DNEKSNGTII HVKKGKHLCPs PLFPGPSKP (配列番号12)

30

【0 1 8 3】

C D 8 D N A 細胞外及び膜貫通ドメイン

【化 2 9】

GCTGCAGCATTGAGCAACTCAATAATGTATTTTAGTCACTTTGTACCAG
TGTTCTTGCCGGCTAAGCCTACTACCACACCCGCTCCACGGCCACCTAC
CCCAGCTCCTACCATCGCTTCACAGCCTCTGTCCCTGCGCCCAGAGGCT
TGCCGACCGGCCGCAGGGGGCGCTGTTCATACCAGAGGACTGGATTTC
GCCTGCGATATCTATATCTGGGCACCCCTGGCCGGAACCTGCGGCGTA
CTCCTGCTGTCCCTGGTCATCACGCTCTATTGTAATCACAGGAAC (配列番号13)

40

【0 1 8 4】

C D 8 A A 細胞外及び膜貫通ドメイン

50

【化30】

AAALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPA
AGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRN (配列番号14)

【0185】

4-1BB DNA 細胞内ドメイン

【化31】

CGCTTTTCCGTCGTAAAGCGGGGAGAAAAAAGCTGCTGTACATTTTC
AAACAGCCGTTTATGAGGCCGTCCAAACGACTCAGGAAGAGGACGG
CTGCTCCTGCCGCTTTCCTGAGGAGGAGGAGGGCGGGTGCGAACTG
(配列番号15)

10

【0186】

4-1BB AA 細胞内ドメイン

【化32】

RFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL (配列番号16)

20

【0187】

クローン2F3 HC DNA

【化33】

CAGGTTTCAGCTGCAGCAGTCTGGAGCTGAGATGATGAAGCCTGGGGCC
TCAGTGAAGATATCCTGCAAGGCTACTGGCTACACATTCAGTACCTAC
TGGATAGAGTGGGTAAAGCAGAGGCCTGGACATGGCCTTGAGTGGAT
TGGAGAGATTTTACCTGGAAGTGGTAATACTGACTTCAATGAGAAGTT
CAAGGGCAAGGCCACATTCAGTGCAGATACATCCTCCGACACAGCCTA
CATGCATCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCCGTCTATTACTGT
ACAAGATGGGGGTACTACGGTACTAGGGGGTACTTCAATGTCTGGGGC
GCAGGGTCCACGGTCACCGTCTCCTCA (配列番号87)

30

【0188】

クローン2F3 HC AA - CDRは下線付き

【化34】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTYWIEWVRQAPGQRLEWM
GEILPGSGNTDFNEKFQGRVTFTADTSSDTAYMELSSLRSEDNAVYYCTR
WGYYGTRGYFNVWGQGLVTVSS (配列番号88)

40

【0189】

クローン2F3 HC AA CDR1:TYWIE (配列番号89)

【0190】

クローン2F3 HC AA CDR2:EILPGSGNTDFNEKFQG (配列番号90)

【0191】

50

クローン2F3 HC AA CDR3:WGYYGTRGYFNV (配列番号91)
【0192】

クローン2F3 LC DNA
【化35】

CAAATTGTTCTCACCCAGTCTCCAGCAATCATGTCTGCATCTCCAGGGG
AGAAGGTCACCATAACGTGCAGTGCCAGCTCAAGTGTAAGTTACATGC
ACTGGTTCCAGCAGAAGCCAGGCACTTCTCCCAAACCTCTGGATTATA
GCACCTCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCTGCTCGCTTCAGTGGCAGTG
GATCTGGGACCTCTTACTCTCTCACAATCAGCCGAATGGAGGCTGAAG
ATGCTGCCACTTATTACTGCCAGCAAAGGCGTAGTTTCCCGTACACGTT
CGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATTA (配列番号92)

10

【0193】
クローン2F3 LC AA (CDRは下線付き)
【化36】

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVSYMHWFQKPGQAPRLLIYSTS
NLASGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYCQQRRSFPYTFGQGTKL
EIK (配列番号93)

20

【0194】
クローン2F3 LC CDR1 AA:RASSSVSYMH (配列番号94)
【0195】
クローン2F3 LC CDR2 AA:STSNLAS (配列番号95)
【0196】
クローン2F3 LC CDR3 AA:QQRRSFPYT (配列番号96)
【0197】

クローン11C2 HC DNA
【化37】

CAGATCCAGTTGGTGCAGTCTGGACCTGAACTGAAGAAGCCTGGAGA
GACAGTCAAGATCTCCTGCAAGGCTTCTGGATATACCTTCACAACTA
TGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTACAGTGGA
TGGGCTGGATGAACACTTATACTGGAGAGCCAACATATGCTGATGACT
TCAAGGGACGGTTTGCCTTCTCTTTGGAAACCTCTGCCAGAACTGTCTC
TTTGGACATCAACGACCTCAAAAATGAGGACACGGCTACATATTTCTG
TACAAGAGCAGGGGGACAACCTCAGGCCCGGGGCTATGGACTACTGGG
GTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA (配列番号97)

30

40

【0198】
クローン11C2 HC AA (CDRは下線付き)

50

【化38】

QLVQSGAEVKKPGATVKISCKASGYTFTNYGMNWVQQAPGQGLEWMG
WMNTYTGEPTYADKFQGRVTFTLDTSARTVYMELSSLRSEDTAVYFCAR
AGGQLRPGAMDYWGQGTMTVTVSS (配列番号98)

【0199】

クローン11C2 HC AA CDR1: NYGMN (配列番号99)

【0200】

クローン11C2 HC AA CDR2: WMNTYTGEPTYADKFQG (配列番号100)

【0201】

クローン11C2 HC AA CDR3: AGGQLRPGAMDY (配列番号101)

【0202】

クローン11C2 LC DNA

【化39】

GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGG
CAGAGGGCCACCATCTCCTGCAAGGCCAGCCAAAGTGTTGATTATGA
TGGTGATAGTTTTATGAACTGGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCAC
CCAAACTCCTCATCTATGTTGCATCCAATCTAGAATCTGGGATCCCAG
ACAGGTTTAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACCCTCAACATCC
ATCCTGTGGAGGAGGAGGATGCTGCAACCTATTATTGTCAGCAAAGT
AATGAGGAACCTCCGACGTTCCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAA
A (配列番号102)

【0203】

クローン11C2 LC AA (CDRは下線付き)

【化40】

DIVLTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSVDYDGDSEFMNWYLQKPGQPPQLL
IYVASNLESGVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSNEEPPTFGQGTKLE
IK (配列番号103)

【0204】

クローン11C2 LC AA CDR1: KASQSVDYDGDSFMN (配列番号104)

【0205】

クローン11C2 LC AA CDR2: VASNLES (配列番号105)

【0206】

クローン11C2 LHC AA CDR3: QQSNEEPPT (配列番号106)

【0207】

クローン1A1 HC DNA

10

20

30

40

50

【化 4 1】

CAGATACAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG
GTCCCTGAGACTCTCCTGTGTAGCGTCTGGATTACCTTCAAGAACTATGGCATG
CACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATTTGG
TATGATGGAAGTAATGAATACTATGGAGACCCCGTGAAGGGCCGATTCACCATC
TCCAGAGACAACTCCAAGAACATGTTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCC
GATGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGGTCGGGAATAGCAGTGGCTGGGGCC
TTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA (配列番号107)

10

【0 2 0 8】

クローン 1 A 1 H C A A (C D R は下線付き)

【化 4 2】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMHWVRQAPGQGLEW
MGEINPSSGRITNYNEKFKTRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCAKLGPGPQ
YYAMDYWGQGMVTVSS (配列番号108)

【0 2 0 9】

クローン 1 A 1 H C A A C D R 1 :

【化 4 3】

TYWMH (配列番号109)

20

【0 2 1 0】

クローン 1 A 1 H C A A C D R 2 :

【化 4 4】

EINPSSGRITNYNEKFKT (配列番号110)

30

【0 2 1 1】

クローン 1 A 1 H C A A C D R 3 :

【化 4 5】

LGPGPQYYAMDY (配列番号111)

【0 2 1 2】

クローン 1 A 1 L C D N A

【化 4 6】

GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGACACCCTGTCTTTGTCTCCAGGG
GAAAAAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTTCTTG
GCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGACAGGCTCCCAGTCTCCTCATCTATGTTGCAT
CCAGAAGGGCCGCTGGCATCCCTGACAGGTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAG
ACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGAATGTTTACTG
TCAACACTATGGTAGGACACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATC
AAACGA (配列番号112)

40

50

【0213】

クローン1A1 LC AA (CDRは下線付き)

【化47】

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQNINVWLSWYQQKPGKAPKLLIYK
ASKLHTGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQGQSYPWTFGQGTKLEIK
(配列番号113)

【0214】

クローン1A1 LC AA CDR1 :

【化48】

HASQNINVWLS (配列番号114)

10

【0215】

クローン1A1 LC AA CDR2 :

【化49】

KASKLHT (配列番号115)

20

【0216】

クローン1A1 LC AA CDR3 :

【化50】

QQGQSYPWT (配列番号116)

【0217】

クローン7A4 HC DNA

【化51】

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGC
CTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGGCTACTATATA
CACTGGGTGCGACAGGCCCTGAACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAAC
CCTAACAGTGGTGGCACAACTATGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATG
GCCAGGGACACGTCCATCAGCACAGTTTACATGGACCTGAGCAGGCTGAGATCT
GACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAATACGCGGTGGTAACTCGGTCTTTG
ACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA (配列番号117)

30

【0218】

クローン7A4 HC AA (CDRは下線付き)

【化52】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSTSYDINWVRQATGQGLEWM
GWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCGRAGYYY
YFGMDVWGQGTTVTVSS (配列番号118)

40

【0219】

クローン7A4 HC AA CDR1 :

50

【化 5 3】

SYDIN (配列番号119)

【0 2 2 0】

クローン 7 A 4 H C A A C D R 2 :

【化 5 4】

WMNPNSGNTGYAQKFQG (配列番号120)

10

【0 2 2 1】

クローン 7 A 4 H C A A C D R 3 :

【化 5 5】

AGYYYYFGMDV (配列番号121)

【0 2 2 2】

クローン 7 A 4 L C D N A

【化 5 6】

GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGC
GAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCACCCAGAGTATTTTATACACCTCCAAC
AATAAGAACTTCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCTAAACTG
CTCATTTCTGCGGCATCTATCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCA
GCGGGTCTGGGACAGATTTTCGCTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGT
GGCAGTTTATTACTGTCAACAATATTTTAGTACTATGTTTCAGTTTTGGCCAGGGG
ACCAAGCTGGAGATCAAACGA (配列番号122)

20

【0 2 2 3】

クローン 7 A 4 L C A A (C D R は下線付き)

【化 5 7】

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRAGQSVTSSSFAWYQQKPGQAPRLLIYQ
TSTRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGGSRSFGQGTKVELKR
(配列番号123)

30

【0 2 2 4】

クローン 7 A 4 L C A A C D R 1 :

【化 5 8】

RAGQSVTSSSFA (配列番号124)

40

【0 2 2 5】

クローン 7 A 4 L C A A C D R 2 :

【化 5 9】

QTSTRAT (配列番号125)

【0 2 2 6】

50

クローン 7 A 4 L C A A C D R 3 :
【化 6 0】

QQYGGRS (配列番号126)

【 0 2 2 7 】

クローン 7 A 5 H C D N A

【化 6 1】

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACA
GACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTGGTGCATAC
TACTGGACTTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTAC
ATCCATTACAGTGGGAGCACCTACTCCAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAATTACCA
TATCGTTAGACACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAACTCTGTGACTGC
CGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGACAAGAGGACTACGGTGGTTTGT
TTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTTTCCTCA (配列番号127)

10

【 0 2 2 8 】

クローン 7 A 5 H C A A (C D R は下線付き)

【化 6 2】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSYDINWVRQATGQGLEWM
GWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCGRAGYYY
YFGMDVWGQGTTVTVSS (配列番号128)

20

【 0 2 2 9 】

クローン 7 A 5 H C A A C D R 1 :

【化 6 3】

SYDIN (配列番号129)

30

【 0 2 3 0 】

クローン 7 A 5 H C A A C D R 2 :

【化 6 4】

WMNPNSGNTGYAQKFQG (配列番号130)

【 0 2 3 1 】

クローン 7 A 5 H C A A C D R 3 :

【化 6 5】

AGYYYYFGMDV (配列番号131)

40

【 0 2 3 2 】

クローン 7 A 5 L C D N A

【化 6 6】

GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGG
GAAAGAATCACCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTACCACCGACTTAGCCT
GGTACCAGCAGATGCCTGGACAGGCTCCCCGGCTCCTCATCTATGATGCTTCCAC
CAGGGCCACTGGTTTCCCAGCCAGATTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTC
ACGCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAAC
ATTATAAAACCTGGCCTCTCACTTTCGGCGGAGGGACTAAGGTGGAGATCAAAC
GA (配列番号132)

10

【 0 2 3 3】

クローン 7 A 5 L C A A (C D R は下線付き)

【化 6 7】

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRAGQSVTSSSLAWYQQKPGQAPRLLIYQ
TSTRATGIPDRFSGSGGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQQYGGSRAFGQGTKVELKR
(配列番号133)

【 0 2 3 4】

クローン 7 A 5 L C A A C D R 1 :

【化 6 8】

RAGQSVTSSSLA (配列番号134)

20

【 0 2 3 5】

クローン 7 A 5 L C A A C D R 2 :

【化 6 9】

QTSTRAT (配列番号135)

30

【 0 2 3 6】

クローン 7 A 5 L C A A C D R 3 :

【化 7 0】

QQYGGSRA (配列番号136)

【 0 2 3 7】

クローン 1 4 C 1 1 H C D N A

【化 7 1】

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACA
GACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTGGTGCATAC
TACTGGACTTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTAC
ATCCATTACAGTGGGAGCACCTACTCCAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAATTACCA
TATCGTTAGACACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAACTCTGTGACTGC
CGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGACAAGAGGACTACGGTGGTTTGT
GACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTTTCCTCA (配列番号137)

40

50

【0238】

クローン14C11 HC AA (CDRは下線付き)

【化72】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYMHWVRQAPGQGLEW
MGWINPNSGGTNSAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELNRLRSDDTAVYYCARGWLQ
TYYFDNWGQGLVTVSS (配列番号138)

【0239】

クローン14C11 HC AA CDR1:

【化73】

GYMH (配列番号139)

10

【0240】

クローン14C11 HC AA CDR2:

【化74】

WINPNSGGTNSAQKFQ (配列番号140)

20

【0241】

クローン14C11 HC AA CDR3:

【化75】

GWLQTYYFDN (配列番号141)

【0242】

クローン14C11 LC DNA

【化76】

GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGG
GAAAGAATCACCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTACCACCGACTTAGCCT
GGTACCAGCAGATGCCTGGACAGGCTCCCCGGCTCCTCATCTATGATGCTTCCAC
CAGGGCCACTGGTTTCCCAGCCAGATTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTC
ACGCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAAC
ATTATAAAACCTGGCCTCTCACTTTCGGCGGAGGGACTAAGGTGGAGATCAAAC
GA (配列番号142)

30

【0243】

クローン14C11 LC AA (CDRは下線付き)

【化77】

DIVMTQSPDSLAVSLGERATYCKSSQTVLTSSNNKNFLAWYQQKLGQPP
KLLISWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAIYYCQHYYTSPLTFGGGT
KVEIKR (配列番号143)

40

【0244】

クローン14C11 LC AA CDR1:

50

【化 7 8】

TVLTSSNNKNFLA (配列番号144)

【 0 2 4 5】

クローン 1 4 C 1 1 L C A A C D R 2 :

【化 7 9】

WASTRES (配列番号145)

10

【 0 2 4 6】

クローン 1 4 C 1 1 L C A A C D R 3 :

【化 8 0】

QHYYTSPLT (配列番号146)

【 0 2 4 7】

構築物 S 1 - 2 F 3 - C D 2 8 T - C D 2 8 - 4 1 B B D N A (シグナル配列はポ
ルド体)

20

30

40

50

【化 8 1】

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCG
CACGCCCCGCAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAGAAGCCCGGA
GCCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAAGCCAGCGGCTACACCTTCTCCACCTACTGG
ATCGAGTGGGTGAGACAGGCCCCGGACAGAGGCTGGAATGGATGGGAGAGATC
CTGCCCCGGCAGCGGCAACACCGACTTCAACGAGAAGTTCCAGGGCAGAGTGACC
TTCACCGCCGATACCAGCAGCGACACCGCCTACATGGAAGTGCAGCAGCCTGAGA
AGCGAGGATACCGCCGTCTACTACTGCACCAGATGGGGCTACTACGGCACCAGG
GGCTATTTCAACGTGTGGGGCCAGGGAACCCCTCGTGACCGTGAGCAGCGGAGGC
GGAGGATCTGGTGGCGGTGGTTCTGGCGGCGGAGGCTCCGAGATTGTGCTGACC
CAGAGCCCTGCTACACTGAGCCTGAGCCCCGGCGAGAGAGCCACACTGAGCTGC
AGAGCCAGCAGCAGCGTGAGCTACATGCACTGGTTCCAGCAAAAGCCCGGCCAG
GCCCCTAGGCTGCTGATCTACAGCACATCCAACCTGGCCAGCGGCATCCCTGCCA
GATTCAGCGGTTCTGGCTCCGGCACCGACTACACCCTGACCATCTCCAGCCTGGA
GCCCCGAGGACTTTGCCGTGTATTACTGCCAGCAGAGGAGGAGCTTCCCCCTACACA
TTCGGCCAGGGCACCAAACTGGAGATCAAGGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAAG
TCAAACGGAACAATCATTACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTCACCCTTGT
TCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGC
TTGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTAGATCCAAAA
GAAGCCGCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCC
CACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTTCGCTGCCTATCGG
AGCCGCTTTTCCGTCGTTAAGCGGGGGAGAAAAAAGCTGCTGTACATTTTCAAAC
AGCCGTTTATGAGGCCGGTCCAAACGACTCAGGAAGAGGACGGCTGCTCCTGCC
GCTTTCTGAGGAGGAGGAGGGCGGGTGCGAACTGAGGGTGAAGTTTTCAGAT
CTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCA
ACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGAC
CCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCAAGGAGGGTCTCTATAAT
GAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGA
GAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGC
TACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGGCCAA
GAGAAGTGGCAGCGGGGAGGGCCGGGGATCTCTCCTTACATGTGGGGACGTGGA
AGAAAATCCGGGGCCTATGGGTGCCGGCGCCACGGGAAGGGCTATGGATGGCCC
GCGACTGCTTCTCCTGCTGTTGTTGGGCGTGTCTCTCGGAGGCGCTAAGGAGGCC
TGTCCAACGGGCCCTCTACACTCACTCCGGTGAATGTTGCAAAGCCTGTAACCTTG

10

20

30

40

50

【化 8 2】

GCGAGGGCGTCGCACAACCTTGTGGTGCTAACCAGACAGTCTGTGAACCATGCC
TGGATTCAGTGACATTCAGCGATGTTGTCTCAGCCACCGAGCCTTGCAAGCCTTG
TACCGAATGTGTGGGCCTTCAGTCCATGTCCGCCCCCTGTGTCTGAAGCCGATGAT
GCAGTGTGCAGATGTGCCTATGGATATTACCAGGACGAAACTACCGGGCGGTGT
GAGGCCTGCCGGGTGTGTGAAGCCGGCTCTGGCCTCGTGTTCAGTTGCCAGGATA
AGCAAAACACAGTATGTGAGGAGTGTCCAGACGGAACCTACAGCGACGAGGCG
AACCACGTCGACCCTTGCTTGCCGTGCACCGTCTGCGAGGATACCGAACGCCAGC
TGAGAGAGTGTACGCGCTGGGCAGACGCTGAGTGCGAGGAGATCCCTGGGAGAT
GGATCACCCGGAGCACACCTCCTGAGGGATCAGACAGTACAGCCCCGAGTACCC
AAGAACCGGAGGCCCTCCAGAGCAGGACCTGATCGCTTCTACAGTTGCTGGCG
TGGTGACGACAGTCATGGGATCCTCACACCAGTCGTGACGCGGGGCACAACCG
ACAATCTGATTCTGTCTACTGTAGCATCTTGGCAGCCGTGGTCGTGGGCCTGGT
AGCCTACATCGCCTTTAAGAGATGACCTAGGTAA (配列番号17)

10

20

【0 2 4 8】

構築物 S 1 - 2 F 3 - C D 2 8 T - C D 2 8 - 4 1 B B A A (シグナル配列はボールド体；C D R は下線付き)

【化 8 3】

MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTYWI
EWVRQAPGQRLEWMGEILPGSGNTDFNEKFQGRVTFTADTSSDTAYMELSSLRSED
TAVYYCTRWGYYGTRGYFNVWGQGLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPA
TSLSPGERATLSCRASSSVSYMHWFQKPGQAPRLIYSTSNLASGIPARFSGSGSGT
DYTLTISSLEPEDFAVYYCQRRSFPTYFGQGTKLEIKAAALDNEKSNGTIIHVKGKH
LCPSPLFPGPSKPFVVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLHSDYMNMT
RRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC
SCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRD
PEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTAT
KDTYDALHMQALPPRAKRSRSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMGAGATGRAMDGPRL
LLLLLLGVSLGGAKEACPTGLYTHSGECCKACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSV
TFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEADDAVCRCAYGYQDETTGRCEACRV
CEAGSGLVFSCQDKQNTVCEECPDGTYSDEANHVDPCLPCTVCEDTERQLRECTRW
ADAECEEIPGRWITRSTPPEGSDSTAPSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTTVMGSSQPV
VTRGTTDNLIPVYCSILAAVVVGLVAYIAFKR (配列番号18)

30

40

【0 2 4 9】

構築物 S 1 - 2 F 3 - C D 2 8 T - C D 2 8 D N A (シグナル配列はボールド体)

50

【化 8 4】

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCG
CACGCCCCGAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAGAAGCCCCGGA
GCCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAAGCCAGCGGCTACACCTTCTCCACCTACTGG
ATCGAGTGGGTGAGACAGGCCCCCGGACAGAGGCTGGAATGGATGGGAGAGAT
CCTGCCCCGGCAGCGGCAACACCGACTTCAACGAGAAGTTCCAGGGCAGAGTGAC
CTTCACCGCCGATAACCAGCAGCGACACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTGAG
AAGCGAGGATAACCGCCGTCTACTACTGCACCAGATGGGGCTACTACGGCACCAAG
GGGCTATTTCAACGTGTGGGGCCAGGGAACCTCGTGACCGTGAGCAGCGGAGG
CGGAGGATCTGGTGGCGGTGGTTCTGGCGGCGGAGGCTCCGAGATTGTGCTGAC
CCAGAGCCCTGCTACACTGAGCCTGAGCCCCGGCGAGAGAGCCACACTGAGCTG
CAGAGCCAGCAGCAGCGTGAGCTACATGCACTGGTTCCAGCAAAAGCCCCGGCCA
GGCCCCCTAGGCTGCTGATCTACAGCACATCCAACCTGGCCAGCGGCATCCCTGCC
AGATTCAGCGGTTCTGGCTCCGGCACCGACTACACCTGACCATCTCCAGCCTGG
AGCCCGAGGACTTTGCCGTGTATTACTGCCAGCAGAGGAGGAGCTTCCCCTACAC
ATTCGGCCAGGGCACCAAACTGGAGATCAAGGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAA
GTCAAACGGAACAATCATTACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTACCCCTTG
TTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCG
CTTGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTTAGATCCAAA
AGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCC
CCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTGCTGCCTATCG
GAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCA
GAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTT
GGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAA
ACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCT
ATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGT
TTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGC
AAGCCCTGCCACCTAGGGCCAAGAGAAGTGGCAGCGGGGAGGGCCGGGGATCT
CTCCTTACATGTGGGGACGTGGAAGAAAATCCGGGGCCTATGGGTGCCGGCGCC
ACGGGAAGGGCTATGGATGGCCCCGCGACTGCTTCTCCTGCTGTTGTTGGGCGTGT
CTCTCGGAGGCGCTAAGGAGGCCTGTCCAACGGGCCTTACACTCACTCCGGTGA
ATGTTGCAAAGCCTGTAACCTTGCGGAGGGCGTGCACAACCTTGTTGGTGCTAAC
CAGACAGTCTGTGAACCATGCCTGGATTCAAGTACATTCAGCGATGTTGTCTCAG
CCACCGAGCCTTGCAAGCCTTGTACCGAATGTGTGGGCCTTCAGTCCATGTCCGC

10

20

30

40

50

【化 8 5】

CCCCTGTGTCGAAGCCGATGATGCAGTGTGCAGATGTGCCTATGGATATTACCAG
GACGAAACTACCGGGCGGTGTGAGGCCTGCCGGGTGTGTGAAGCCGGCTCTGGC
CTCGTGTTCAAGTTGCCAGGATAAGCAAAACACAGTATGTGAGGAGTGTCCAGAC
GGAACCTACAGCGACGAGGCGAACCACGTCGACCCTTGCTTGCCGTGCACCGTC
TGCGAGGATACCGAACGCCAGCTGAGAGAGTGTACGCGCTGGGCAGACGCTGAG
TGCGAGGAGATCCCTGGGAGATGGATCACCCGGAGCACACCTCCTGAGGGATCA
GACAGTACAGCCCCGAGTACCCAAGAACCGGAGGCCCTCCAGAGCAGGACCTG
ATCGCTTCTACAGTTGCTGGCGTGGTGACGACAGTCATGGGATCCTCACAACCAG
TCGTGACGCGGGGCACAACCGACAATCTGATTCTGTCTACTGTAGCATCTTGGC
AGCCGTGGTCGTGGGCCTGGTAGCCTACATCGCCTTTAAGAGATGACCTAGGTAA
(配列番号19)

10

【0 2 5 0】

構築物 **S 1 - 2 F 3 - C D 2 8 T - C D 2 8 A A** (シグナル配列はボールド体 ; C D R は下線付き)

20

【化 8 6】

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTYWI
EWVRQAPGQRLEWMGEILPGSGNTDFNEKFQGRVTFTADTSSDTAYMELSSLRSED
TAVYYCTRWGYGTRGYFNVWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPA
TLSLSPGERATLSCRASSSVSYMHWFQQKPGQAPRLIYSTSNLASGIPARFSGSGST
DYTLTISSLEPEDFAVYYCQQRFSFPYTFGQGTKLEIKAAALDNEKSNGTIIHVKGKH
LCPSPLFPGPSKPFVVLVVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLHSDYMNMTPT
RRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEY
DVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH
DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRAKRSGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMGAG
ATGRAMDGPRLLLLLLLGVSLGGAKEACPTGLYTHSGECCKACNLGEGVAQPCGA
NQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEADDAVCRCAYGYYQ
DETTGRCEACRVCEAGSGLVFSCQDKQNTVCEECPDGTYSDEANHVDPCLPCTVCE
DTERQLRECTRWADAEECEIPGRWITRSTPPEGSDSTAPSTQEPEAPPEQDLIASTVAG
VVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLIPVYCSILAAVVVGLVAYIAFKR (配列番号20)

30

40

【0 2 5 1】

構築物 **S 1 - 2 F 3 - C D 2 8 T - 4 1 B B D N A** (シグナル配列はボールド体)

50

【化 8 7】

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCG
CACGCCCCGAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAGAAGCCCCGGA
GCCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAAGCCAGCGGCTACACCTTCTCCACCTACTGG
ATCGAGTGGGTGAGACAGGCCCCCGGACAGAGGCTGGAATGGATGGGAGAGAT

【化 8 8】

CCTGCCCGGCAGCGGCAACACCGACTTCAACGAGAAGTTCCAGGGCAGAGTGAC
CTTACCGCCGATACCAGCAGCGACACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTGAG
AAGCGAGGATACCGCCGTCTACTACTGCACCAGATGGGGCTACTACGGCACCAG
GGGCTATTTCAACGTGTGGGGCCAGGGAACCCCTCGTGACCGTGAGCAGCGGAGG
CGGAGGATCTGGTGGCGGTGGTTCTGGCGGCGGAGGCTCCGAGATTGTGCTGAC
CCAGAGCCCTGCTACACTGAGCCTGAGCCCCGGCGAGAGAGCCACACTGAGCTG
CAGAGCCAGCAGCAGCGTGAGCTACATGCACTGGTTCCAGCAAAAGCCCCGCCA
GGCCCCTAGGCTGCTGATCTACAGCACATCCAACCTGGCCAGCGGCATCCCTGCC
AGATTCAGCGGTTCTGGCTCCGGCACCGACTACACCCTGACCATCTCCAGCCTGG
AGCCCAGGACTTTGCCGTGTATTACTGCCAGCAGAGGAGGAGCTTCCCCTACAC
ATTGCGCCAGGGCACCAAACTGGAGATCAAGGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAA
GTCAAACGGAACAATCATTCACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTCACCTTG
TTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCG
CTTGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTTTCGCTTTTCCG
TCGTTAAGCGGGGGAGAAAAAAGCTGCTGTACATTTTCAAACAGCCGTTTATGA
GGCCGGTCCAAACGACTCAGGAAGAGGACGGCTGCTCCTGCCGCTTTCCTGAGG
AGGAGGAGGGCGGGTGCGAACTGAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCAC
CAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCA
GGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTG
GCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAG
GATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAG
GGGAAAAGGGCACGACGGTTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATAC
TTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGGCCAAGAGAAGTGGCAG
CGGGGAGGGCCGGGGATCTCTCCTTACATGTGGGGACGTGGAAGAAAATCCGGG
GCCTATGGGTGCCGGCGCCACGGGAAGGGCTATGGATGGCCCCGCGACTGCTTCT
CCTGCTGTTGTTGGGCGTGTCTCTCGGAGGCGCTAAGGAGGCCTGTCCAACGGGC
CTCTACACTCACTCCGGTGAATGTTGCAAAGCCTGTAACCTTGCGGAGGGCGTCG
CACAACCTTGTGGTGCTAACCAGACAGTCTGTGAACCATGCCTGGATTCAAGTGAC
ATTGAGCGATGTTGTCTCAGCCACCGAGCCTTGCAAGCCTTGTACCGAATGTGTG
GGCCTTCAGTCCATGTCCGCCCCCTGTGTGCAAGCCGATGATGCAGTGTGCAGAT
GTGCCTATGGATATTACCAGGACGAAACTACCGGGCGGTGTGAGGCCTGCCGGG
TGTGTGAAGCCGGCTCTGGCCTCGTGTTTCAGTTGCCAGGATAAGCAAAACACAGT
ATGTGAGGAGTGTCCAGACGGAACCTACAGCGACGAGGCGAACCACGTGACCC

10

20

30

40

50

【化 8 9】

TTGCTTGCCGTGCACCGTCTGCGAGGATACCGAACGCCAGCTGAGAGAGTGTAC
GCGCTGGGCAGACGCTGAGTGCGAGGAGATCCCTGGGAGATGGATCACCCGGAG
CACACCTCCTGAGGGATCAGACAGTACAGCCCCGAGTACCCAAGAACCGGAGGC
CCCTCCAGAGCAGGACCTGATCGCTTCTACAGTTGCTGGCGTGGTGACGACAGTC
ATGGGATCCTCACAAACCAGTCGTGACGCGGGGCACAACCGACAATCTGATTCTCT
GTCTACTGTAGCATCTTGGCAGCCGTGGTCGTGGGCCTGGTAGCCTACATCGCCT
TTAAGAGATGACCTAGGTAA (配列番号21)

10

【0 2 5 2】

構築物 S 1 - 2 F 3 - C D 2 8 T - 4 1 B B A A (シグナル配列はボールド体 ; C D
R は下線付き)

【化 9 0】

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTYWI
EWVRQAPGQRLEWMGEILPGSGNTDFNEKFQGRVTFTADTSSDTAYMELSSLRSED
TAVYYCTRWGYYGTRGYFNVWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPA
TSLSPGERATLSCRASSSVSYMHWFQKQKPGQAPRLLIYSTSNLASGIPARFSGSGSGT
DYTLTISSLEPEDFAVYYCQQRFSFPYTFGQGTKLEIKAAALDNEKSNGTIIHVKGKH
LCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGVLACYSLLVTVAFIIFWVRFSVVKRGRKLLYIFKQ
PFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLG
RREEYDVLDKRRGRDPENMGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR
GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRAKRSGSGEGRGSLLTCGDVEENPGP
MGAGATGRAMDGPRLLLLLLLGVSLGGAKEACPTGLYTHSGECCACNLGEGVAQ
PCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEADDAVCRCAY
GYYQDETTGRCEACRVCEAGSLVFSCQDKQNTVCEECPDGTYSDEANHVDPCLPC
TVCEDTERQLRECTRWADAECEEIPGRWITRSTPPEGSDSTAPSTQEPEAPPEQDLIAS
TVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLPVYCSILAAVVVGLVAYIAFKR (配列番号22)

20

30

【0 2 5 3】

構築物 S 1 - 2 F 3 - C 8 K - C D 2 8 D N A (シグナル配列はボールド体)

【化 9 1】

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCG
CACGCCCCGAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAGAAGCCCCGGA
GCCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAAGCCAGCGGCTACACCTTCTCCACCTACTGG
ATCGAGTGGGTGAGACAGGCCCCCGGACAGAGGCTGGAATGGATGGGAGAGAT
CCTGCCCCGGCAGCGGCAACACCGACTTCAACGAGAAGTTCCAGGGCAGAGTGAC
CTTCACCGCCGATACCAGCAGCGACACCGCCTACATGGAAGTGGAGCAGCCTGAG
AAGCGAGGATACCGCCGTCTACTACTGCACCAGATGGGGCTACTACGGCACCAG

40

50

【化 9 2】

GGGCTATTTCAACGTGTGGGGCCAGGGAACCCTCGTGACCGTGAGCAGCGGAGG
CGGAGGATCTGGTGGCGGTGGTTCTGGCGGCGGAGGCTCCGAGATTGTGCTGAC
CCAGAGCCCTGCTACACTGAGCCTGAGCCCCGGCGAGAGAGCCACACTGAGCTG
CAGAGCCAGCAGCAGCGTGAGCTACATGCACTGGTTCAGCAAAAGCCCCGGCCA
GGCCCCTAGGCTGCTGATCTACAGCACATCCAACCTGGCCAGCGGCATCCCTGCC
AGATTACAGCGGTTCTGGCTCCGGCACCGACTACACCCTGACCATCTCCAGCCTGG
AGCCCGAGGACTTTGCCGTGTATTACTGCCAGCAGAGGAGGAGCTTCCCCTACAC
ATTCGGCCAGGGCACCAAACTGGAGATCAAGGCCGCTGCCTTCGTGCCTGTTTTT
CTGCCCCGCAAACCCACAACCTACCCCCGCCCTCGGCCCCCAACTCCTGCACCAA
CTATCGCTTCCCAACCCCTGTCTCTGAGACCTGAGGCATGCCGCCCCGCGGCAGG
CGGCGCCGTGCACACTAGAGGCCTGGACTTCGCCTGCGATATTTATATCTGGGCC
CCCCTTGCCGGGACATGCGGGGTACTGCTGCTGTCTCTGGTGATTACCCTCTACT
GCAACCACAGAAACAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGA
ATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCAC
CACCTAGAGATTTGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGA
TGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGG
ACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGAT
GGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCA
GAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGA
GAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAG
GATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGGCCAAGAGAAGT
GGCAGCGGGGAGGGCCGGGGATCTCTCCTTACATGTGGGGACGTGGAAGAAAAT
CCGGGGCCTATGGGTGCCGGCGCCACGGGAAGGGCTATGGATGGCCCCGCGACTG
CTTCTCCTGCTGTTGTTGGCGTGTCTCTCGGAGGCGCTAAGGAGGCCTGTCCAA
CGGGCCTCTACACTCACTCCGGTGAATGTTGCAAAGCCTGTAACCTTGCGGAGGG
CGTCGCACAACCTTGTGGTGCTAACCAGACAGTCTGTGAACCATGCCTGGATTCA
GTGACATTCAGCGATGTTGTCTCAGCCACCGAGCCTTGCAAGCCTTGTACCGAAT
GTGTGGGCCTTCAGTCCATGTCCGCCCCCTGTGTGCAAGCCGATGATGCAGTGTG
CAGATGTGCCTATGGATATTACCAGGACGAAACTACCGGGCGGTGTGAGGCCTG
CCGGGTGTGTGAAGCCGGCTCTGGCCTCGTGTTTCAGTTGCCAGGATAAGCAAAA
CACAGTATGTGAGGAGTGTCCAGACGGAACCTACAGCGACGAGGCGAACCACGT
CGACCCCTGCTTGCCGTGCACCGTCTGCGAGGATACCGAACGCCAGCTGAGAGA
GTGTACGCGCTGGGCAGACGCTGAGTGCGAGGAGATCCCTGGGAGATGGATCAC

10

20

30

40

【化 9 3】

CCGGAGCACACCTCCTGAGGGATCAGACAGTACAGCCCCGAGTACCCAAGAACC
GGAGGGCCCCCTCCAGAGCAGGACCTGATCGCTTCTACAGTTGCTGGCGTGGTGAC
GACAGTCATGGGATCCTCACAACCAGTCGTGACGCGGGGCACAACCGACAATCT
GATTCCTGTCTACTGTAGCATCTTGGCAGCCGTGGTCGTGGGCCTGGTAGCCTAC
ATCGCCTTTAAGAGATGACCTAGGTAA (配列番号23)

50

【0254】

構築物 **S1-2F3-C8K-CD28 AA** (シグナル配列はボールド体；CDRは下線付き)

【化94】

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTYWI
EWVRQAPGQRLEWMGEILPGSGNTDFNEKFQGRVTFTADTSSDTAYMELSSLRSED
TAVYYCTRWGYYGTRGYFNVWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPA
TLSLSPGERATL**SCRASSSVSYMHW**FQQKPGQAPRLLIYSTSNLASGIPARFSGSGSGT
DYTLTISSLEPEDFAVYYCQQRRSFPYTFGQGTKLEIKAAAFVPVFLPAKPTTTPAPRP
PTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITL
YCNHRNRSKRSRL**LHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSAD**
APAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQK
DKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRAKRSGSG
EGRGSLTCGDVEENPGPMGAGATGRAMDGPRLLLLLLLGVSLGGAKEACPTGLYT
HSGECKACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQS
MSAPCVEADDAVCRCAYGYQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFSCQDKQNTVCEEC
PDGTYSDEANHVDPCLPCTVCEDTERQLRECTRWADAECEEIPGRWITRSTPPEGSDS
TAPSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLPVYCSILAAVVVG
LVAYIAFKR (配列番号24)

10

20

【0255】

構築物 **S1-2F3-C8K-41BB DNA** (シグナル配列はボールド体)

【化95】

ATGGCACTCCCCGTAACTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCG
CACGCCCCGCAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAGAAGCCCCGA
GCCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAAGCCAGCGGCTACACCTTCTCCACCTACTGG
ATCGAGTGGGTGAGACAGGCCCCCGGACAGAGGCTGGAATGGATGGGAGAGAT
CCTGCCCCGGCAGCGGCAACACCGACTTCAACGAGAAGTTCCAGGGCAGAGTGAC
CTTCACCGCCGATACCAGCAGCGACACCGCCTACATGGAACTGAGCAGCCTGAG
AAGCGAGGATACCGCCGTCTACTACTGCACCAGATGGGGCTACTACGGCACCAG
GGGCTATTTCAACGTGTGGGGCCAGGGAACCCTCGTGACCGTGAGCAGCGGAGG
CGGAGGATCTGGTGGCGGTGGTTCTGGCGGCGGAGGCTCCGAGATTGTGCTGAC

30

40

【化 9 6】

CCAGAGCCCTGCTACACTGAGCCTGAGCCCCGGCGAGAGAGCCACACTGAGCTG
CAGAGCCAGCAGCAGCGTGAGCTACATGCACTGGTTCCAGCAAAAGCCCGGCCA
GGCCCCTAGGCTGCTGATCTACAGCACATCCAACTGGCCAGCGGCATCCCTGCC
AGATTTCAGCGGTTCTGGCTCCGGCACCGACTACACCCTGACCATCTCCAGCCTGG
AGCCCGAGGACTTTGCCGTGTATTACTGCCAGCAGAGGAGGAGCTTCCCCTACAC
ATTCCGCCAGGGCACCAAACTGGAGATCAAGGCCGCTGCCTTCGTGCCTGTTTTT
CTGCCCCGGAACCCACAACCTACCCCCGCCCCCTCGGCCCCCAACTCCTGCACCAA
CTATCGCTTCCCAACCCCTGTCTCTGAGACCTGAGGCATGCCGCCCCGCGGCAGG
CGGCGCCGTGCACACTAGAGGCCTGGACTTCGCCTGCGATATTTATATCTGGGCC
CCCCTTGCCGGGACATGCGGGGTACTGCTGCTGTCTCTGGTGATTACCCTCTACT
GCAACCACAGAAACCGCTTTTCCGTCTTAAGCGGGGAGAAAAAAGCTGCTGT
ACATTTTCAAACAGCCGTTTATGAGGCCGGTCCAAACGACTCAGGAAGAGGACG
GCTGCTCCTGCCGCTTTCTGAGGAGGAGGAGGGCGGGTGCGAACTGAGGGTGA
AGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGT
ATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCA
GAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAG
GGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATA
GGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGG
ACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCA
CCTAGGGCCAAGAGAAGTGGCAGCGGGGAGGGCCGGGGATCTCTCCTTACATGT
GGGGACGTGGAAGAAAATCCGGGGCCTATGGGTGCCGGCGCCACGGGAAGGGC
TATGGATGGCCCGCGACTGCTTCTCCTGCTGTTGTTGGGCGTGTCTCTCGGAGGC
GCTAAGGAGGCCTGTCCAACGGGCCTCTACACTCACTCCGGTGAATGTTGCAA
GCCTGTAACCTTGGCGAGGGCGTCGCACAACCTTGTGGTGCTAACCAGACAGTCT
GTGAACCATGCCTGGATTCAAGTGACATTCAAGCGATGTTGTCTCAGCCACCGAGCC
TTGCAAGCCTTGTACCGAATGTGTGGGCCTTCAGTCCATGTCCGCCCCCTGTGTC
GAAGCCGATGATGCAGTGTGCAGATGTGCCTATGGATATTACCAGGACGAACT
ACCGGGCGGTGTGAGGCCTGCCGGGTGTGTGAAGCCGGCTCTGGCCTCGTGTTCA
GTTGCCAGGATAAGCAAAACACAGTATGTGAGGAGTGTCCAGACGGAACCTACA
GCGACGAGGCGAACCACGTCGACCCTTGCTTGCCGTGCACCGTCTGCGAGGATA
CCGAACGCCAGCTGAGAGAGTGTACGCGCTGGGCAGACGCTGAGTGCGAGGAG
ATCCCTGGGAGATGGATCACCCGGAGCACACCTCCTGAGGGATCAGACAGTACA
GCCCCGAGTACCAAGAACCGGAGGCCCTCCAGAGCAGGACCTGATCGCTTCT

10

20

30

40

【化 9 7】

ACAGTTGCTGGCGTGGTGACGACAGTCATGGGATCCTCACAACCAGTCGTGACG
CGGGGCACAACCGACAATCTGATTCTGTCTACTGTAGCATCTTGGCAGCCGTGG
TCGTGGGCCTGGTAGCCTACATCGCCTTTAAGAGATGACCTAGGTAA (配列番号25)

【0 2 5 6】

構築物 S 1 - 2 F 3 - C 8 K - 4 1 B B A A (シグナル配列はボールド体 ; C D R は

50

下線付き)

【化 9 8】

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTYWI
EWVRQAPGQRLEWMGEILPGSGNTDFNEKFQGRVTFTADTSSDTAYMELSSLRSED
TAVYYCTRWGYGTRGYFNVWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPA
TSLSPGERATLSCRASSSVSYMHWFQKQPGQAPRLIYSTSNLASGIPARFSGSGSGT
DYTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSSFYTFGQGTKLEIKAAAFVPVFLPAKPTTTPAPRP
PTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITL
YCNHRNRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKF
SRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLY
NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRA
KRSGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMGAGATGRAMDGPRLLLLLLLGVSLGGAKEAC
PTGLYTHSGECKACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTEC
VGLQSMSAPCVEADDAVCRCAYGYYQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFSCQDKQNT
VCEECPDGTYSDEANHVDPCLPCTVCEDTERQLRECTRWADAECIEIPGRWITRSTP
PEGSDSTAPSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLPVYCSILA
AVVVGLVAYIAFKR (配列番号26)

10

20

【0 2 5 7】

構築物 S 1 - 1 1 C 2 - C D 2 8 T - C D 2 8 - 4 1 B B D N A (シグナル配列はボールド体)

【化 9 9】

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCG
CACGCCCGGAGATTCAGCTGGTGCAGAGCGGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGA
GCCACCGTGAAGATCAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACATTCACCAACTACGGC
ATGAACTGGGTGCAACAGGCCCGGCCAGGGACTGGAGTGGATGGGCTGGATG
AACACATACACCGGCGAGCCACCTACGCCGACAAGTTCCAGGGCAGGGTGACA
TTCACACTCGATAACCAGCGCCAGAACCGTGTATATGGAAGTGAAGCAGCTGAGG
AGCGAGGACACCGCTGTGTACTTCTGCGCAAGGGCTGGAGGCCAGCTGAGACCT
GGCGCTATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCATGGTGACCGTGAGCTCCGGAGGC
GGAGGATCTGGTGGCGGTGGTTCTGGCGGCGGAGGCTCCGACATCGTGCTGACC

30

40

50

【化 1 0 0】

CAGACACCTCTCTCCCTGTCCGTGACCCCCGGACAGCCTGCCTCCATTTCTCTGTA
AGGCCTCCCAGAGCGTGGACTATGACGGCGACAGCTTCATGAACTGGTACCTGC
AGAAGCCCCGGACAACCCCCCAGCTGCTGATCTACGTGGCCAGCAACCTGGAGT
CCGGCGTGCCTGACAGGTTTTCCGGCTCCGGCAGCGGCACCGACTTCACCTGAA
GATCAGCAGGGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTACTGCCAGCAGAGCAA
CGAGGAGCCCCCTACCTTCGGACAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAGGCCGCTGC
CCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACGTGAAGGGCAAGCACCT
CTGTCCGTCACCCTTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGGTGTTGGTCGTAG
TGGGTGGAGTCCTCGCTTGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTC
TGGGTTAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTC
CACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAG
ATTTCTGCTGCCTATCGGAGCCGCTTTTCCGTCGTTAAGCGGGGGAGAAAAAAGCT
GCTGTACATTTTCAAACAGCCGTTTATGAGGCCGGTCCAAACGACTCAGGAAGA
GGACGGCTGCTCCTGCCGCTTTCTGAGGAGGAGGAGGGCGGGTGCGAACTGAG
GGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCA
ACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAA
GCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCC
AGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTG
AAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTAC
CAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCC
CTGCCACCTAGGGCCAAGAGAAGTGGCAGCGGGGAGGGCCGGGGATCTCTCCTT
ACATGTGGGGACGTGGAAGAAAATCCGGGGCCTATGGGTGCCGGCGCCACGGGA
AGGGCTATGGATGGCCCGGACTGCTTCTCCTGCTGTTGTTGGGCGTGTCTCTCG
GAGGCGCTAAGGAGGCCTGTCCAACGGGCCTCTACACTCACTCCGGTGAATGTT
GCAAAGCCTGTAACTTGGCGAGGGCGTGCACAACCTTGTGGTGCTAACCAGA
CAGTCTGTGAACCATGCCTGGATTCAGTGACATTCAGCGATGTTGTCTCAGCCAC
CGAGCCTTGCAAGCCTTGTACCGAATGTGTGGGCCTTCAGTCCATGTCCGCCCCC
TGTGTGCAAGCCGATGATGCAGTGTGCAGATGTGCCTATGGATATTACCAGGAC
GAAACTACCGGGCGGTGTGAGGCCTGCCGGGTGTGTGAAGCCGGCTCTGGCCTC
GTGTTCAAGTTGCCAGGATAAGCAAAACACAGTATGTGAGGAGTGTCCAGACGGA
ACCTACAGCGACGAGGCGAACCACGTGCACCCTTGCTTGCCGTGCACCGTCTGCG
AGGATACCGAACGCCAGCTGAGAGAGTGTACGCGCTGGGCAGACGCTGAGTGCG
AGGAGATCCCTGGGAGATGGATCACCCGGAGCACACCTCCTGAGGGATCAGACA

10

20

30

40

【化 1 0 1】

GTACAGCCCCGAGTACCCAAGAACCGGAGGCCCCCTCCAGAGCAGGACCTGATCG
CTTCTACAGTTGCTGGCGTGGTGACGACAGTCATGGGATCCTCACAACCAGTCGT
GACGCGGGGCACAACCGACAATCTGATTCTGTCTACTGTAGCATCTTGGCAGCC
GTGGTCGTGGGCCTGGTAGCCTACATCGCCTTTAAGAGATGACCTAGGTAA

(配列番号27)

50

【0258】

構築物 S1-11C2-CD28T-CD28-41BB AA (シグナル配列はボールド体；CDRは下線付き)

【化102】

MALPVTALLLPLALLLHAARPEIQLVQSGAEVKKPGATVKISCKASGYTFTNYGM
NWVQQAPGQGLEWMGWMNTYTGEPTYADKFQGRVTFTLDTSA RTVYMELSSLR
EDTAVYFCARAGGQLRPGAMDYWGQGTMTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQ
TPLSLSVTPGQPASISCKASQSVDYDGDSFMNWYLQKPGQPPQLLIYVASNLESGVP
DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSN EEPPTFGQGTKLEIKAAALDNEKS
NGTIIHVKGKHLCPSP LFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRL
LHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRFSVVKRGRKLLYIFKQPFMR
PVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREE
YDVLDKRRGRDP EMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKG
HDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRAKRSGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMGA
GATGRAMDGPRLLLLLLLGVSLGGAKEACPTGLYTHSGECCACNLGEGVAQPCG
ANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEADDAVCRCAYGYY
QDETTGRCEACRVCEAGSGLVFSCQDKQNTVCEECPDGTYSDEANHVDPCLPCTVC
EDTERQLRECTRWADAEC EEIPGRWITRSTPPEGSDSTAPSTQEPEAPPEQDLIASTVA
GVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLIPVYCSILAAVVVGLVAYIAFKR (配列番号28)

10

20

【0259】

構築物 S1-11C2-CD28T-CD28 DNA (シグナル配列はボールド体)

【化103】

ATGGCACTCCCCGTA ACTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCG
CACGCCCCGAGATTCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGA
GCCACCGTGAAGATCAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACATTCACCAACTACGGC
ATGAACTGGGTGCAACAGGCCCCCGGCCAGGGACTGGAGTGGATGGGCTGGATG
AACACATACACCGGCGAGCCACCTACGCCGACAAGTTCCAGGGCAGGGTGACA
TTCACACTCGATAACCAGCGCCAGAACCGTGTATATGGA ACTGAGCAGCCTGAGG
AGCGAGGACACCGCTGTGTACTTCTGCGCAAGGGCTGGAGGCCAGCTGAGACCT

30

40

50

【化 1 0 4】

GGCGCTATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCATGGTGACCGTGAGCTCCGGAGGC
GGAGGATCTGGTGGCGGTGGTTCTGGCGGCGGAGGCTCCGACATCGTGCTGACC
CAGACACCTCTCTCCCTGTCCGTGACCCCGGACAGCCTGCCTCCATTTCCTGTA
AGGCCTCCCAGAGCGTGGACTATGACGGCGACAGCTTCATGAACTGGTACCTGC
AGAAGCCCGGACAACCCCCCAGCTGCTGATCTACGTGGCCAGCAACCTGGAGT
CCGGCGTGCCTGACAGGTTTTCCGGCTCCGGCAGCGGCACCGACTTCACCTGAA
GATCAGCAGGGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTACTGCCAGCAGAGCAA
CGAGGAGCCCCCTACCTTCGGACAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAGGCCGCTGC
CCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACGTGAAGGGCAAGCACCT
CTGTCCGTACCCCTTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGGTGTTGGTCGTAG
TGGGTGGAGTCCTCGCTTGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTC
TGGGTTAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTC
CACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAG
ATTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGC
GTATCAGCAGGGCCAGAACC AACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGA
AGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAA
ACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAA
GATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAA
AAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATG
ACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGGCCAAGAGAAGTGGCAGCGGGG
AGGGCCGGGGATCTCTCCTTACATGTGGGGACGTGGAAGAAAATCCGGGGCCTA
TGGGTGCCGGCGCCACGGGAAGGGCTATGGATGGCCCGCGACTGCTTCTCCTGCT
GTTGTTGGGCGTGTCTCTCGGAGGCGCTAAGGAGGCCTGTCCAACGGGCCTCTAC
ACTACTCCGGTGAATGTTGCAAAGCCTGTAACTTGGCGAGGGCGTCGCACAA
CCTTGTGGTGCTAACCAGACAGTCTGTGAACCATGCCTGGATTACAGTGACATTCA
GCGATGTTGTCTCAGCCACCGAGCCTTGCAAGCCTTGTACCGAATGTGTGGGCCT
TCAGTCCATGTCCGCCCCCTGTGTGCAAGCCGATGATGCAGTGTGCAGATGTGCC
TATGGATATTACCAGGACGAACTACCGGGCGGTGTGAGGCCTGCCGGGTGTGT
GAAGCCGGCTCTGGCCTCGTGTTCAAGTTGCCAGGATAAGCAAAACACAGTATGT
GAGGAGTGTCCAGACGGAACCTACAGCGACGAGGCGAACCACGTCGACCCCTGCG
TTGCCGTGCACCGTCTGCGAGGATACCGAACGCCAGCTGAGAGAGTGTACGCGC
TGGGCAGACGCTGAGTGCAGGAGATCCCTGGGAGATGGATCACCCGGAGCACA
CCTCCTGAGGGATCAGACAGTACAGCCCCGAGTACCCAAGAACCGGAGGCCCT

10

20

30

40

【化 1 0 5】

CCAGAGCAGGACCTGATCGCTTCTACAGTTGCTGGCGTGGTGACGACAGTCATG
GGATCCTCACAACCAGTCGTGACGCGGGGCACAACCGACAATCTGATTCCCTGTCT
ACTGTAGCATCTTGGCAGCCGTGGTCGTGGGCCTGGTAGCCTACATCGCCTTTAA
GAGATGACCTAGGTAA (配列番号29)

【0 2 6 0】

50

構築物 **S 1 - 1 1 C 2 - C D 2 8 T - C D 2 8 A A** (シグナル配列はボールド体 ; C D R は下線付き)

【化 1 0 6】

MALPVTALLLPLALLLHAARPEIQLVQSGAEVKKPGATVKISCKASGYTFTNYGM
NWVQQAPGQGLEWMGWMNTYTGEPTYADKFQGRVTFTLDTSARTVYMELSSLRS
EDTAVYFCARAGGQLRPGAMDYWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQ
TPLSLSVTPGQPASISCKASQSVDYDGDSEFMNWYLQKPGQPPQLLIYVASNLESGVP
DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSNEEPPTFGQGTKLEIKAAALDNEKS
NGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRL
LHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLY
NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPENMGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM
KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRAKRSGSGEGRGSLLTCGDV
EENPGPMGAGATGRAMDGPRLLLLLLLGVSLGGAKEACPTGLYTHSGECCACNLG
EGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEADDAV
CRCAYGYYQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFSCQDKQNTVCEECPDGTYSDEANHV
DPCLPCTVCEDTERQLRECTRWADAECEEIPGRWITRSTPPEGSDSTAPSTQEPEAPPE
QDLIASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLIPVYCSILAAVVVGLVAYIAFKR
(配列番号30)

10

20

【0 2 6 1】

構築物 **S 1 - 1 1 C 2 - C D 2 8 T - 4 1 B B D N A** (シグナル配列はボールド体)

【化 1 0 7】

ATGGCACTCCCCGTAACTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCG
CACGCCCCGGAGATTCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCCGA
GCCACCGTGAAGATCAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACATTCACCAACTACGGC
ATGAACTGGGTGCAACAGGCCCCCCGGCCAGGGACTGGAGTGGATGGGCTGGATG
AACACATACACCGGCGAGCCACCTACGCCGACAAGTTCCAGGGCAGGGTGACA
TTCACACTCGATACCAGCGCCAGAACCGTGTATATGGAAGTGGAGCAGCCTGAGG
AGCGAGGACACCGCTGTGTACTTCTGCGCAAGGGCTGGAGGCCAGCTGAGACCT
GGCGCTATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCATGGTGACCGTGAGCTCCGGAGGC
GGAGGATCTGGTGGCGGTGGTTCTGGCGGCGGAGGCTCCGACATCGTGCTGACC
CAGACACCTCTCTCCCTGTCCGTGACCCCCGGACAGCCTGCCTCCATTCTCTGTA

30

40

【化 1 0 8】

AGGCCTCCCAGAGCGTGGACTATGACGGCGACAGCTTCATGAACTGGTACCTGC
AGAAGCCCGGACAACCCCCCAGCTGCTGATCTACGTGGCCAGCAACCTGGAGT
CCGGCGTGCCTGACAGGTTTTCCGGCTCCGGCAGCGGCACCGACTTCACCTGAA
GATCAGCAGGGTGGAAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTACTGCCAGCAGAGCAA
CGAGGAGCCCCCTACCTTCGGACAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAGGCCGCTGC
CCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTCACGTGAAGGGCAAGCACCT
CTGTCCGTCACCTTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGGTGTTGGTCGTAG
TGGGTGGAGTCCTCGCTTGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTC
TGGGTTTCGCTTTTCCGTCGTTAAGCGGGGGAGAAAAAAGCTGCTGTACATTTTCA
AACAGCCGTTTATGAGGCCGGTCCAAACGACTCAGGAAGAGGACGGCTGCTCCT
GCCGCTTTCCTGAGGAGGAGGAGGGCGGGTGCGAACTGAGGGTGAAGTTTCCA
GATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGC
TCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGG
ACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATA
ATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAG
GAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACT
GCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGGCCA
AGAGAAGTGGCAGCGGGGAGGGCCGGGGATCTCTCCTTACATGTGGGGACGTGG
AAGAAAATCCGGGGCCTATGGGTGCCGGCGCCACGGGAAGGGCTATGGATGGCC
CGCGACTGCTTCTCCTGCTGTTGTTGGGCGTGTCTCTCGGAGGCGCTAAGGAGGC
CTGTCCAACGGGCCTCTACACTCACTCCGGTGAATGTTGCAAAGCCTGTAACCTT
GGCGAGGGCGTTCGACAACCTTGTGGTGCTAACCAGACAGTCTGTGAACCATGC
CTGGATTCAGTGACATTCAGCGATGTTGTCTCAGCCACCGAGCCTTGCAAGCCTT
GTACCGAATGTGTGGGCCTTCAGTCCATGTCCGCCCCCTGTGTGCAAGCCGATGA
TGCAGTGTGCAGATGTGCCTATGGATATTACCAGGACGAACTACCGGGCGGTG
TGAGGCCTGCCGGGTGTGTGAAGCCGGCTCTGGCCTCGTGTTCAAGTTGCCAGGAT
AAGCAAAACACAGTATGTGAGGAGTGTCCAGACGGAACCTACAGCGACGAGGC
GAACCACGTCGACCCTTGCTTGCCGTGCACCGTCTGCGAGGATACCGAACGCCA
GCTGAGAGAGTGTACGCGCTGGGCAGACGCTGAGTGCGAGGAGATCCCTGGGAG
ATGGATCACCCGGAGCACACCTCCTGAGGGATCAGACAGTACAGCCCCGAGTAC
CCAAGAACCGGAGGCCCTCCAGAGCAGGACCTGATCGCTTCTACAGTTGCTGG
CGTGGTGACGACAGTCATGGGATCCTCACAACCAAGTCGTGACGCGGGGCACAAC

10

20

30

40

【化 1 0 9】

CGACAATCTGATTCCCTGTCTACTGTAGCATCTTGGCAGCCGTGGTCGTGGGCCTG
GTAGCCTACATCGCCTTTAAGAGATGACCTAGGTAA (配列番号31)

【0 2 6 2】

構築物 S 1 - 1 1 C 2 - C D 2 8 T - 4 1 B B A A (シグナル配列はボールド体； C
D R は下線付き)

50

【化 1 1 0】

MALPVTALLLPLALLLHAARPEIQLVQSGAEVKKPGATVKISCKASGYTFTNYGM
NWVQQAPGQGLEWMGWMNTYTGEPTYADKFQGRVTFTLDTARTVYMELSSLRS
EDTAVYFCARAGGQLRPGAMDYWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQ
TPLSLSVTPGQPASISCKASQSVDDYDGDSFMNWYLQKPGQPPQLLIYVASNLESGVP
DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSNNEEPPTFGQGTKLEIKAAALDNEKS
NGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRFVSVVVR
GRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQ
NQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYS
EIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRAKRSGSGEGRGSLLTC
GDVEENPGPMGAGATGRAMDGPRLLLLLLLLVSLGGAKEACPTGLYTHSGECCKA
CNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEA
DDAVCRCAYGYQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFSCQDKQNTVCEECPDGTYSDE
ANHVDPCLPCTVCEDTERQLRECTRWADAECIEIPGRWITRSTPPEGSDSTAPSTQEP
EAPPEQDLIASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLIPVYCSILAAVVVGLVAYIAFK
R (配列番号32)

10

20

【0 2 6 3】

構築物 S 1 - 1 1 C 2 - C 8 K - C D 2 8 D N A (シグナル配列はボールド体)

【化 1 1 1】

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCG
CACGCCCGGAGATTCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGA
GCCACCGTGAAGATCAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACATTCACCAACTACGGC
ATGAACTGGGTGCAACAGGCCCGGCCAGGGACTGGAGTGGATGGGCTGGATG
AACACATACACCGGCGAGCCACCTACGCCGACAAGTTCCAGGGCAGGGTGACA
TTCACACTCGATAACAGCGCCAGAACCGTGTATATGGAAGTGGAGCAGCCTGAGG
AGCGAGGACACCGCTGTGTACTTCTGCGCAAGGGCTGGAGGCCAGCTGAGACCT
GGCGCTATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCATGGTGACCGTGAGCTCCGGAGGC
GGAGGATCTGGTGGCGGTGGTTCTGGCGGCGGAGGCTCCGACATCGTGCTGACC
CAGACACCTCTCTCCCTGTCCGTGACCCCGGACAGCCTGCCTCCATTTCCTGTA
AGGCCTCCAGAGCGTGGACTATGACGGCGACAGCTTCATGAACTGGTACCTGC

30

40

【化 1 1 2】

AGAAGCCCGGACAACCCCCCAGCTGCTGATCTACGTGGCCAGCAACCTGGAGT
CCGGCGTGCCTGACAGGTTTTCCGGCTCCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGAA
GATCAGCAGGGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTACTGCCAGCAGAGCAA
CGAGGAGCCCCCTACCTTCGGACAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAGGCCGCTGC
CTTCGTGCCTGTTTTTCTGCCCCGGAACCCACAACCTACCCCCGCCCTCGGCCCC
CAACTCCTGCACCAACTATCGCTTCCCAACCCCTGTCTCTGAGACCTGAGGCATG
CCGCCCCGCGGCAGGCGGCGCCGTGCACACTAGAGGCCTGGACTTCGCCTGCGA
TATTTATATCTGGGCCCCCTTGCCGGGACATGCGGGGTACTGCTGCTGTCTCTG
GTGATTACCCTCTACTGCAACCACAGAAACAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTC
CATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACAC
TACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGT
TTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATA
ACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAG
GACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCAAGGAGGGT
CTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGC
ATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACT
CAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCT
AGGGCCAAGAGAAGTGGCAGCGGGGAGGGCCGGGGATCTCTCCTTACATGTGGG
GACGTGGAAGAAAATCCGGGGCCTATGGGTGCCGGCGCCACGGGAAGGGCTATG
GATGGCCCGCGACTGCTTCTCCTGCTGTTGTTGGGCGTGTCTCTCGGAGGCGCTA
AGGAGGCCTGTCCAACGGGCCTCTACACTCACTCCGGTGAATGTTGCAAAGCCTG
TAACCTTGGCGAGGGCGTTCGCACAACCTTGTGGTGCTAACCAGACAGTCTGTGA
ACCATGCCTGGATTCAGTGACATTCAGCGATGTTGTCTCAGCCACCGAGCCTTGC
AAGCCTTGTACCGAATGTGTGGGCCTTCAGTCCATGTCCGCCCCCTGTGTGGAAG
CCGATGATGCAGTGTGCAGATGTGCCTATGGATATTACCAGGACGAAACTACCG
GGCGGTGTGAGGCCTGCCGGGTGTGTGAAGCCGGCTCTGGCCTCGTGTTCAAGTTG
CCAGGATAAGCAAAACACAGTATGTGAGGAGTGTCCAGACGGAACCTACAGCGA
CGAGGCGAACCACGTCGACCCCTTGCTTGCCGTGCACCGTCTGCGAGGATAACGA
ACGCCAGCTGAGAGAGTGTACGCGCTGGGCAGACGCTGAGTGCGAGGAGATCCC
TGGGAGATGGATCACCCGGAGCACACCTCCTGAGGGATCAGACAGTACAGCCCC
GAGTACCCAAGAACCGGAGGCCCTCCAGAGCAGGACCTGATCGCTTCTACAGT
TGCTGGCGTGGTGACGACAGTCATGGGATCCTCACAAACCAGTCGTGACGCGGGG

10

20

30

40

【化 1 1 3】

CACAACCGACAATCTGATTCCTGTCTACTGTAGCATCTTGGCAGCCGTGGTTCGTG
GGCCTGGTAGCCTACATCGCCTTTAAGAGATGACCTAGGTAA (配列番号33)

【0 2 6 4】

構築物 S 1 - 1 1 C 2 - C 8 K - C D 2 8 A A (シグナル配列はボールド体 ; C D R
は下線付き)

50

【化 1 1 4】

MALPVTALLLPLALLLHAARPEIQLVQSGAEVKKPGATVKISCKASGYTFTNYGM
NWVQQAPGQGLEWMGWMNTYTGEPTYADKFQGRVTFTLDTSARTVYMELSSLRS
EDTAVYFCARAGGQLRPGAMDYWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQ
TPLSLSVTPGQPASISCKASQSVDYDGDSFMNWYLQKPGQPPQLLIYVASNLESGVP
DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSNEEPPTFGQGTKLEIKAAAFVPVFLP
AKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGT
CGVLLLSLVITLYCNHRNRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAA
YRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPENGGKPRRK
NPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM
QALPPRAKRSGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMGAGATGRAMDGPRLLLLLLLGVSL
GGAKEACPTGLYTHSGECCACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATE
PCKPCTECVGLQSMSAPCVEADDAVCRCAYGYQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFS
CQDKQNTVCEECPDGTYSDEANHVDPCLPCTVCEDTERQLRECTRWADAECEEIPG
RWITRSTPPEGSDSTAPSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLI
PVYCSILAAVVVGLVAYIAFKR (配列番号34)

10

20

【0 2 6 5】

構築物 S 1 - 1 1 C 2 - C 8 K - 4 1 B B D N A (シグナル配列はボールド体)

【化 1 1 5】

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCG
CACGCCCGGAGATTCAGCTGGTGACAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGA
GCCACCGTGAAGATCAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACATTCACCAACTACGGC
ATGAACTGGGTGCAACAGGCCCCCGGCCAGGGACTGGAGTGGATGGGCTGGATG
AACACATACACCGGCGAGCCACCTACGCCGACAAGTTCCAGGGCAGGGTGACA
TTCACACTCGATACCAGCGCCAGAACCGTGTATATGGAACTGAGCAGCCTGAGG
AGCGAGGACACCGCTGTGTACTTCTGCGCAAGGGCTGGAGGCCAGCTGAGACCT
GGCGCTATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCATGGTGACCGTGAGCTCCGGAGGC
GGAGGATCTGGTGGCGGTGGTTCTGGCGGCGGAGGCTCCGACATCGTGCTGACC
CAGACACCTCTCTCCCTGTCCGTGACCCCCGGACAGCCTGCCTCCATTTCTGTGA
AGGCCTCCCAGAGCGTGGACTATGACGGCGACAGCTTCATGAACTGGTACCTGC
AGAAGCCCGGACAACCCCCCAGCTGCTGATCTACGTGGCCAGCAACCTGGAGT

30

40

【化 1 1 6】

CCGGCGTGCCTGACAGGTTTTCCGGCTCCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGAA
GATCAGCAGGGTGAAGCCGAGGACGTGGCGTGTACTACTGCCAGCAGAGCAA
CGAGGAGCCCCCTACCTTCGGACAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAGGCCGCTGC
CTTCGTGCCTGTTTTTCTGCCCCGCGAAACCCACAACCTACCCCCGCCCCCTCGCCCC
CAACTCCTGCACCAACTATCGCTTCCCAACCCCTGTCTCTGAGACCTGAGGCATG
CCGCCCCGCGGCAGGCGGCGCCGTGCACACTAGAGGCCTGGACTTCGCCTGCGA
TATTTATATCTGGGCCCCCTTGCCGGGACATGCGGGGTACTGCTGCTGTCTCTG
GTGATTACCCTCTACTGCAACCACAGAAACCGCTTTTCCGTCGTTAAGCGGGGGA
GAAAAAAGCTGCTGTACATTTTCAAACAGCCGTTTATGAGGCCGGTCCAAACGA
CTCAGGAAGAGGACGGCTGCTCCTGCCGCTTTCCTGAGGAGGAGGAGGGCGGGT
GCGAACTGAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGG
GCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACG
TTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGA
AAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAA
GCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGA
CGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCAC
ATGCAAGCCCTGCCACCTAGGGCCAAGAGAAGTGGCAGCGGGGAGGGCCGGGG
ATCTCTCCTTACATGTGGGGACGTGGAAGAAAATCCGGGGCCTATGGGTGCCGG
CGCCACGGGAAGGGCTATGGATGGCCCGCGACTGCTTCTCCTGCTGTTGTTGGGC
GTGTCTCTCGGAGGCGCTAAGGAGGCCTGTCCAACGGGCCTCTACACTCACTCCG
GTGAATGTTGCAAAGCCTGTAACCTTGGCGAGGGCGTCCGACAACCTTGTGGTG
TAACCAGACAGTCTGTGAACCATGCCTGGATTCACTGACATTCAGCGATGTTGTC
TCAGCCACCGAGCCTTGCAAGCCTTGTAACGAATGTGTGGGCCTTCAGTCCATGT
CCGCCCCCTGTGTGCAAGCCGATGATGCAGTGTGCAGATGTGCCTATGGATATTA
CCAGGACGAACTACCGGGCGGTGTGAGGCCTGCCGGGTGTGTGAAGCCGGCTC
TGGCCTCGTGTTTCAGTTGCCAGGATAAGCAAAACACAGTATGTGAGGAGTGTCC
AGACGGAACCTACAGCGACGAGGCGAACCACGTGACCCCTTGCTTGCCGTGCAC
CGTCTGCGAGGATACCGAACGCCAGCTGAGAGAGTGTACGCGCTGGGCAGACGC
TGAGTGCGAGGAGATCCCTGGGAGATGGATCACCCGGAGCACACCTCCTGAGGG
ATCAGACAGTACAGCCCCGAGTACCCAAGAACCGGAGGCCCTCCAGAGCAGGA
CCTGATCGCTTCTACAGTTGCTGGCGTGGTGACGACAGTCATGGGATCCTCACAA
CCAGTCGTGACGCGGGGCACAACCGACAATCTGATTCTGCTACTGTAGCATCT

10

20

30

40

【化 1 1 7】

TGGCAGCCGTGGTCGTGGGCCTGGTAGCCTACATCGCCTTTAAGAGATGACCTAG
GTAA (配列番号35)

【0 2 6 6】

構築物 S 1 - 1 1 C 2 - C 8 K - 4 1 B B A A (シグナル配列はボールド体 ; C D R
は下線付き)

50

【化 1 1 8】

MALPVTALLLPLALLLHAARPEIQLVQSGAEVKKPGATVKISCKASGYTFTNYGM
NWVQQAPGQGLEWMGWMNTYTGEPTYADKFQGRVTFTLDTSARTVYMELSSLRS
EDTAVYFCARAGGQLRPGAMDYWGQGTMTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQ
TPLSLSVTPGQPASISCKASQSVDDYDGSFMNWYLQKPGQPPQLLIYVASNLESGVP
DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSNEEPPTFGQGTKLEIKAAAFVPVFLP
AKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGT
CGVLLLSLVITLYCNHRNRFVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEE
EEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGK
PRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDA
LHMQALPPRAKRSRSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMGAGATGRAMDGPRLLLLLLLG
VSLGGAKEACPTGLYTHSGECCACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVS
ATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEADDAVCRCAYGYQDETTGRCEACRVCEAGSG
LVFSCQDKQNTVCEECPDGTYSDEANHVDPCLPCTVCEDTERQLRECTRWADAECE
EIPGRWITRSTPPEGSDSTAPSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTT
DNLIPVYCSILAAVVVGLVAYIAFKR (配列番号36)

10

20

【0 2 6 7】

構築物 S 2 - 1 A 1 - C D 2 8 T - C D 2 8 - 4 1 B B D N A (シグナル配列はポ
ルド体)

【化 1 1 9】

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCG
CACGCCCCGAGGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGAG
CCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTACCACCTACTGGAT
GCACTGGGTCAGACAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCGAAATCAA
CCCCTCCTCCGGCAGGACCAACTACAACGAGAAGTTCAAGACCAGGGTGACCAT
GACCAGGGACACCAGCACCAGCACCAGTGTACATGGAGCTGTCCAGCCTGAGGAG
CGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAAGCTGGGACCCGGCCCCCAGTACTA
TGCCATGGACTACTGGGGCCAAGGCACCATGGTGACCGTGAGCAGCGGAGGCGG
AGGATCTGGTGGCGGTGGTTCTGGCGGCGGAGGCTCCGACATCCAGATGACCCA
GAGCCCCTCCAGCCTGTCCGCTAGCGTGGGCGACAGGGTCACCATTACCTGCCAC
GCCAGCCAGAACATCAACGTGTGGCTGAGCTGGTATCAGCAGAAACCCGGCAAG
GCTCCCAAGCTGCTGATCTACAAGGCCAGCAAGCTGCACACCGGCGTGCCAGC

30

40

50

【化 1 2 0】

AGGTTTAGCGGTTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTCACCATCAGCAGCCTGC
AGCCCGAAGACTTCGCTACCTACTACTGCCAGCAGGGACAAAGCTACCCCTGGA
CCTTCGGCCAGGGAACCAAGCTGGAAATCAAGGCCGCTGCCCTTGATAATGAAA
AGTCAAACGGAACAATCATTACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTACCCCTT
GTTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGGTGTTGGTTCGTAGTGGGTGGAGTCCTC
GCTTGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTAGATCCAA
AAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGC
CCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTTCGCTGCCTATC
GGAGCCGCTTTTCCGTCGTTAAGCGGGGGAGAAAAAAGCTGCTGTACATTTTCAA
ACAGCCGTTTATGAGGCCGGTCCAAACGACTCAGGAAGAGGACGGCTGCTCCTG
CCGCTTTCCTGAGGAGGAGGAGGGCGGGTGCGAACTGAGGGTGAAGTTTCCAG
ATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCT
CAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGG
ACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATA
ATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAG
GAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACT
GCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGGCCA
AGAGAAGTGGCAGCGGGGAGGGCCGGGGATCTCTCCTTACATGTGGGGACGTGG
AAGAAAATCCGGGGCCTATGGGTGCCGGCGCCACGGGAAGGGCTATGGATGGCC
CGCGACTGCTTCTCCTGCTGTTGTTGGGCGTGTCTCTCGGAGGCGCTAAGGAGGC
CTGTCCAACGGGCCTCTACACTCACTCCGGTGAATGTTGCAAAGCCTGTAACCTT
GGCGAGGGCGTCGCACAACCTTGTGGTGCTAACCAGACAGTCTGTGAACCATGC
CTGGATTCAGTGACATTACAGCGATGTTGTCTCAGCCACCGAGCCTTGCAAGCCTT
GTACCGAATGTGTGGGCCTTCAGTCCATGTCCGCCCCCTGTGTGCAAGCCGATGA
TGCAGTGTGCAGATGTGCCTATGGATATTACCAGGACGAAACTACCGGGCGGTG
TGAGGCCTGCCGGGTGTGTGAAGCCGGCTCTGGCCTCGTGTTCAGTTGCCAGGAT
AAGCAAAACACAGTATGTGAGGAGTGTCCAGACGGAACCTACAGCGACGAGGC
GAACCACGTCGACCCTTGCTTGCCGTGCACCGTCTGCGAGGATACCGAACGCCA
GCTGAGAGAGTGTACGCGCTGGGCAGACGCTGAGTGCGAGGAGATCCCTGGGAG
ATGGATCACCCGGAGCACACCTCCTGAGGGATCAGACAGTACAGCCCCGAGTAC
CCAAGAACCGGAGGCCCTCCAGAGCAGGACCTGATCGCTTCTACAGTTGCTGG
CGTGGTGACGACAGTCATGGGATCCTACAACCAGTCGTGACGCGGGGCACAAC

10

20

30

40

【化 1 2 1】

CGACAATCTGATTCTGTCTACTGTAGCATCTTGGCAGCCGTGGTTCGTGGGCCTG
GTAGCCTACATCGCCTTTAAGAGATGACCTAGGTAA (配列番号37)

【0 2 6 8】

構築物 S 2 - 1 A 1 - C D 2 8 T - C D 2 8 - 4 1 B B A A (シグナル配列はボール
ド体; C D R は下線付き)

50

【化 1 2 2】

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYW
MHWVRQAPGQGLEWMGEINPSSGRNTYNEKFKTRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSE
DTAVYYCAKLGPGPQYYAMDYWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQS
PSSLSASVGDRVITICHASQNINWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKLHTGVPSRFSG
SGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQGQSYPTWTFGQGTKLEIKAAALDNEKSNGTIIH
VKGKHLCPSPFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLHSDY
MNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTT
QEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL
KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLY
QGLSTATKDTYDALHMQALPPRAKRSRSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMGAGATGR
AMDGPRLLLLLLLLGVSLGGAKEACPTGLYTHSGECCACNLGEGVAQPCGANQTV
CEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEADDAVCRCAYGYQDETT
GRCEACRVCEAGSLVFSCQDKQNTVCEECPDGTYSDEANHVDPCLPCTVCEDTER
QLRECTRWADAEEIPGRWITRSTPEGSdstAPSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTT
VMGSSQPVVTRGTTDNLPVYCSILAAVVVGLVAYIAFKR (配列番号38)

10

20

【0 2 6 9】

構築物 S 2 - 1 A 1 - C D 2 8 T - C D 2 8 DNA (シグナル配列はボールド体)

【化 1 2 3】

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCG
CACGCCCGCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGAG
CCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTCACCACCTACTGGAT
GCACTGGGTCAGACAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCGAAATCAA
CCCCTCCTCCGGCAGGACCAACTACAACGAGAAGTTCAAGACCAGGGTGACCAT
GACCAGGGACACCAGCACCAGCACCGTGTACATGGAGCTGTCCAGCCTGAGGAG
CGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAAGCTGGGACCCGGCCCCCAGTACTA
TGCCATGGACTACTGGGGCCAAGGCACCATGGTGACCGTGAGCAGCGGAGGCGG
AGGATCTGGTGGCGGTGGTTCTGGCGGCGGAGGCTCCGACATCCAGATGACCCA
GAGCCCCTCCAGCCTGTCCGCTAGCGTGGGCGACAGGGTCACCATACCTGCCAC
GCCAGCCAGAACATCAACGTGTGGCTGAGCTGGTATCAGCAGAAACCCGGCAAG

30

40

【化 1 2 4】

GCTCCCAAGCTGCTGATCTACAAGGCCAGCAAGCTGCACACCGGCGTGCCCAGC
AGGTTTAGCGGTTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCCTACCATCAGCAGCCTGC
AGCCCGAAGACTTCGCTACCTACTACTGCCAGCAGGGACAAAGCTACCCCTGGA
CCTTCGGCCAGGGAACCAAGCTGGAAATCAAGGCCGCTGCCCTTGATAATGAAA
AGTCAAACGGAACAATCATTACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTCACCCTT
GTTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGGTGTTGGTTCGTAGTGGGTGGAGTCCTC
GCTTGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTAGATCCAA
AAGAAGCCGCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGC
CCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTGCTGCCTATC
GGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCC
AGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTT
TGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAA
AACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCC
TATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGG
TTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATG
CAAGCCCTGCCACCTAGGGCCAAGAGAAGTGGCAGCGGGGAGGGCCGGGGATC
TCTCCTTACATGTGGGGACGTGGAAGAAAATCCGGGGCCTATGGGTGCCGGCGC
CACGGGAAGGGCTATGGATGGCCCCGCGACTGCTTCTCCTGCTGTTGTTGGGCGTG
TCTCTCGGAGGCGCTAAGGAGGCCTGTCCAACGGGCCTCTACACTCACTCCGGTG
AATGTTGCAAAGCCTGTAACCTTGGCGAGGGCGTCGCACAACCTTGTGGTGCTAA
CCAGACAGTCTGTGAACCATGCCTGGATTCAGTGACATTCAGCGATGTTGTCTCA
GCCACCGAGCCTTGCAAGCCTTGTACCGAATGTGTGGGCCTTCAGTCCATGTCCG
CCCCCTGTGTGCAAGCCGATGATGCAGTGTGCAGATGTGCCTATGGATATTACCA
GGACGAAACTACCGGGCGGTGTGAGGCCTGCCGGGTGTGTGAAGCCGGCTCTGG
CCTCGTGTTCAAGTTGCCAGGATAAGCAAAACACAGTATGTGAGGAGTGTCCAGA
CGGAACCTACAGCGACGAGGCGAACCACGTCGACCCCTTGCTTGCCGTGCACCGT
CTGCGAGGATACCGAACGCCAGCTGAGAGAGTGTACGCGCTGGGCAGACGCTGA
GTGCGAGGAGATCCCTGGGAGATGGATCACCCGGAGCACACCTCCTGAGGGATC
AGACAGTACAGCCCCGAGTACCCAAGAACCGGAGGCCCCCTCCAGAGCAGGACCT
GATCGCTTCTACAGTTGCTGGCGTGGTGACGACAGTCATGGGATCCTCACAACCA
GTCGTGACGCGGGGCACAACCGACAATCTGATTCTGTCTACTGTAGCATCTTGG
CAGCCGTGGTTCGTGGGCCTGGTAGCCTACATCGCCTTTAAGAGATGACCTAGGTA
A (配列番号39)

10

20

30

40

【0 2 7 0】

構築物 S 2 - 1 A 1 - C D 2 8 T - C D 2 8 A A (シグナル配列はボールド体；C D R は下線付き)

50

【化 1 2 5】

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYW
MHWVRQAPGQGLEWMGEINPSSGRNTYNEKFKTRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSE
DTAVYYCAKLGPGPQYYAMDYWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQS
PSSLSASVGDRVITITCHASQNINVWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKLHTGVPSRFSG
SGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGQSYPTFGQGTKLEIKAAALDNEKSNGTIIH
VKGKHLCPSPFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLHSDY
MNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNL
GRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR
RGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRAKRSGSGEGRGSLLTCGDVEENPGP
MGAGATGRAMDGPRLLLLLLLGVSLGGAKEACPTGLYTHSGECKACNLGEGVAQ
PCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEADDAVCRCAY
GYYQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFSCQDKQNTVCEECPDGTYSDEANHVDPCLPC
TVCEDTERQLRECTRWADAECEEIPGRWITRSTPPEGSDSTAPSTQEPEAPPEQDLIAS
TVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLPVYCSILAAVVVGLVAYIAFKR (配列番号40)

10

20

【0 2 7 1】

構築物 S 2 - 1 A 1 - C D 2 8 T - 4 1 B B D N A (シグナル配列はボールド体)

【化 1 2 6】

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCG
CACGCCCGCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGAG
CCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTCACCACCTACTGGAT
GCACTGGGTCAGACAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCGAAATCAA
CCCCTCCTCCGGCAGGACCAACTACAACGAGAAGTTCAAGACCAGGGTGACCAT
GACCAGGGACACCAGCACCAGCACCAGTGTACATGGAGCTGTCCAGCCTGAGGAG
CGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAAGCTGGGACCCGGCCCCCAGTACTA
TGCCATGGACTACTGGGGCCAAGGCACCATGGTGACCGTGAGCAGCGGAGGCGG
AGGATCTGGTGGCGGTGGTTCTGGCGGCGGAGGCTCCGACATCCAGATGACCCA
GAGCCCCCTCCAGCCTGTCCGCTAGCGTGGGCGACAGGGTCAACATTACCTGCCAC
GCCAGCCAGAACATCAACGTGTGGCTGAGCTGGTATCAGCAGAAACCCGGCAAG
GCTCCCAAGCTGCTGATCTACAAGGCCAGCAAGCTGCACACCGGCGTGCCACG
AGGTTTAGCGGTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTCACCATCAGCAGCCTGC
AGCCCGAAGACTTCGCTACCTACTACTGCCAGCAGGGACAAAGCTACCCCTGGA
CCTTCGGCCAGGGAACCAAGCTGGAAATCAAGGCCGCTGCCCTTGATAATGAAA

30

40

【化 1 2 7】

AGTCAAACGGAACAATCATTACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTCACCCTT
GTTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTC
GCTTGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTTCGCTTTTCC
GTCGTTAAGCGGGGGAGAAAAAAGCTGCTGTACATTTTCAAACAGCCGTTTATG
AGGCCGGTCCAAACGACTCAGGAAGAGGACGGCTGCTCCTGCCGCTTTCCTGAG
GAGGAGGAGGGCGGGTGCGAACTGAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCA
CCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGC
AGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGT
GGCAAACCAAGACGAAAAAACCCTCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAA
GGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAA
GGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATA
CTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGGCCAAGAGAAGTGGCA
GCGGGGAGGGCCGGGGATCTCTCCTTACATGTGGGGACGTGGAAGAAAATCCGG
GGCCTATGGGTGCCGGCGCCACGGGAAGGGCTATGGATGGCCCGCGACTGCTTC
TCCTGCTGTTGTTGGGCGTGTCTCTCGGAGGCGCTAAGGAGGCCTGTCCAACGGG
CCTCTACACTCACTCCGGTGAATGTTGCAAAGCCTGTAACCTTGCGGAGGGCGTC
GCACAACCTTGTGGTGCTAACCAGACAGTCTGTGAACCATGCCTGGATTCAGTGA
CATTCAAGCGATGTTGTCTCAGCCACCGAGCCTTGCAAGCCTTGTACCGAATGTGT
GGGCCTTCAGTCCATGTCCGCCCCCTGTGTGCAAGCCGATGATGCAGTGTGAGAG
TGTGCCTATGGATATTACCAGGACGAACTACCGGGCGGTGTGAGGCCTGCCGG
GTGTGTGAAGCCGGCTCTGGCCTCGTGTTCAAGTTGCCAGGATAAGCAAAACACA
GTATGTGAGGAGTGTCCAGACGGAACCTACAGCGACGAGGCGAACCACGTCGAC
CCTTGCTTGCCGTGCACCGTCTGCGAGGATAACCGAACGCCAGCTGAGAGAGTGT
ACGCGCTGGGCAGACGCTGAGTGCGAGGAGATCCCTGGGAGATGGATCACCCGG
AGCACACCTCCTGAGGGATCAGACAGTACAGCCCCGAGTACCCAAGAACCGGAG
GCCCCTCCAGAGCAGGACCTGATCGCTTCTACAGTTGCTGGCGTGGTGACGACAG
TCATGGGATCCTCACAACCAGTCGTGACGCGGGGCACAACCGACAATCTGATTC
CTGTCTACTGTAGCATCTTGGCAGCCGTGGTTCGTGGGCCTGGTAGCCTACATCGC
CTTTAAGAGATGACCTAGGTAA (配列番号41)

10

20

30

40

【0 2 7 2】

構築物 S 2 - 1 A 1 - C D 2 8 T - 4 1 B B A A (シグナル配列はボールド体；C D R は下線付き)

【化 1 2 8】

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYW
MHWVRQAPGQGLEWMGEINPSSGRNTYNEKFKTRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSE
DTAVYYCAKLGPGPQYYAMDYWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQS
PSSLSASVGDRVITICHASQNINVWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKLHTGVPSRFSG
SGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQGQSYPTFGQGTKLEIKAAALDNEKSNGTIIH
VKGKHLCPSPFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRFSVVKRGRKKL
LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYN
ELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMK
GERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRAKRSGSGEGRGSLLTCGDVE
ENPGPMGAGATGRAMDGPRLLLLLLLGVSLGGAKEACPTGLYTHSGECCACNLGE
GVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEADDAVC
RCAYGYYQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFSCQDKQNTVCEECPDGTYSDEANHVD
PCLPCTVCEDTERQLRECTRWADAECEEIPGRWITRSTPPEGSDSTAPSTQEPEAPPEQ
DLIASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLPVYCSILAAVVVGLVAYIAFKR

(配列番号42)

【0 2 7 3】

構築物 S 2 - 1 A 1 - C 8 K - C D 2 8 D N A (シグナル配列はボールド体)

【化 1 2 9】

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCG
CACGCCCCGAGGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGAG
CCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTCACCACCTACTGGAT
GCACTGGGTCAGACAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCGAAATCAA
CCCCTCCTCCGGCAGGACCAACTACAACGAGAAGTTCAAGACCAGGGTGACCAT
GACCAGGGACACCAGCACCAGCACCCTGTACATGGAGCTGTCCAGCCTGAGGAG
CGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAAGCTGGGACCCGGCCCCCAGTACTA
TGCCATGGACTACTGGGGCCAAGGCACCATGGTGACCGTGAGCAGCGGAGGCGG
AGGATCTGGTGGCGGTGGTTCTGGCGGCGGAGGCTCCGACATCCAGATGACCCA
GAGCCCCTCCAGCCTGTCCGCTAGCGTGGGCGACAGGGTCACCATTACCTGCCAC
GCCAGCCAGAACATCAACGTGTGGCTGAGCTGGTATCAGCAGAAACCCGGCAAG
GCTCCCAAGCTGCTGATCTACAAGGCCAGCAAGCTGCACACCGGCGTGCCAGC
AGGTTTAGCGGTTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTCACCATCAGCAGCCTGC
AGCCCGAAGACTTCGCTACCTACTACTGCCAGCAGGGACAAAGCTACCCCTGGA
CCTTCGGCCAGGGAACCAAGCTGGAAATCAAGGCCGCTGCCTTCGTGCCTGTTTT
TCTGCCCCGCGAAACCCACAACCTACCCCCGCCCCCTCGGCCCCCAACTCCTGCACCA
ACTATCGCTTCCCAACCCCTGTCTCTGAGACCTGAGGCATGCCGCCCCGCGGCAG
GCGGCGCCGTGCACACTAGAGGCCTGGACTTCGCCTGCGATATTTATATCTGGGC

10

20

30

40

50

【化 1 3 0】

CCCCCTTGCCGGGACATGCGGGGTACTGCTGCTGTCTCTGGTGATTACCCTCTAC
TGCAACCACAGAAACAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATG
AATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCA
CCACCTAGAGATTTGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAG
ATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGG
GACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAG
ATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTG
CAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCG
GAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGA
AGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGGCCAAGAGAA
GTGGCAGCGGGGAGGGCCGGGGATCTCTCCTTACATGTGGGGACGTGGAAGAAA
ATCCGGGGCCTATGGGTGCCGGCGCCACGGGAAGGGCTATGGATGGCCCCGCGAC
TGCTTCTCCTGCTGTTGTTGGGCGTGTCTCTCGGAGGCGCTAAGGAGGCCTGTCC
AACGGGCCTCTACACTCACTCCGGTGAATGTTGCAAAGCCTGTAACCTTGGCGAG
GGCGTCGCACAACCTTGTGGTGCTAACCAGACAGTCTGTGAACCATGCCTGGATT
CAGTGACATTCAGCGATGTTGTCTCAGCCACCGAGCCTTGCAAGCCTTGTACCGA
ATGTGTGGGCCTTCAGTCCATGTCCGCCCCCTGTGTCTGAAGCCGATGATGCAGTG
TGCAGATGTGCCTATGGATATTACCAGGACGAAACTACCGGGCGGTGTGAGGCC
TGCCGGGTGTGTGAAGCCGGCTCTGGCCTCGTGTTCAGTTGCCAGGATAAGCAAA
ACACAGTATGTGAGGAGTGTCCAGACGGAACCTACAGCGACGAGGCGAACCACG
TCGACCCTTGCTTGCCGTGCACCGTCTGCGAGGATAACGAACGCCAGCTGAGAG
AGTGTACGCGCTGGGCAGACGCTGAGTGCGAGGAGATCCCTGGGAGATGGATCA
CCCGGAGCACACCTCCTGAGGGATCAGACAGTACAGCCCCGAGTACCCAAGAAC
CGGAGGCCCCCTCCAGAGCAGGACCTGATCGCTTCTACAGTTGCTGGCGTGGTGAC
GACAGTCATGGGATCCTCACAACCAGTCGTGACGCGGGGCACAACCGACAATCT
GATTCTGTCTACTGTAGCATCTTGGCAGCCGTGGTCGTGGGCCTGGTAGCCTAC
ATCGCCTTTAAGAGATGACCTAGGTAA (配列番号43)

10

20

30

【0 2 7 4】

構築物 **S 2 - 1 A 1 - C 8 K - C D 2 8 A A** (シグナル配列はボールド体 ; C D R は
下線付き)

40

50

【化 1 3 1】

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYW
MHWVRQAPGQGLEWMGEINPSSGRTNYNEKFKTRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSE
DTAVYYCAKLGPGPQYYAMDYWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQS
PSSLSASVGDRVTITCHASQNINVWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKLHTGVPSRFSG
SGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQQGQSYPTWFGQGTKLEIKAAAFVPVFLPAKPTT
TPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLL
LSLVITLYCNHRNRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRV
KFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRGRDPEMGGKPRRKNPQEG
LYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
AKRSGSGEGRGSLTCTGDVEENPGPMGAGATGRAMDGPRLLLLLLLGVS LGGAKEA
CPTGLYTHSGECKACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTE
CVGLQSMSAPCVEADDAVCRCAYGYYQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFSCQDKQN
TVCEECPDGTYSDEANHVDPCLPCTVCECTERQLRECTRWADAECCEEIPGRWITRST
PPEGSDSTAPSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLIPVYCSIL
AAVVVGLVAYIAFKR (配列番号44)

10

20

【0 2 7 5】

構築物 S 2 - 1 A 1 - C 8 K - 4 1 B B D N A (シグナル配列はボールド体)

30

40

50

【化 1 3 2】

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCG
CACGCCCCGCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGAG
CCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTCACCACCTACTGGAT
GCACTGGGTCAGACAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCGAAATCAA
CCCCCTCTCCGGCAGGACCAACTACAACGAGAAGTTCAAGACCAGGGTGACCAT
GACCAGGGACACCAGCACCAGCACCCTGTACATGGAGCTGTCCAGCCTGAGGAG
CGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAAGCTGGGACCCGGCCCCCAGTACTA
TGCCATGGACTACTGGGGCCAAGGCACCATGGTGACCGTGAGCAGCGGAGGCGG
AGGATCTGGTGGCGGTGGTTCTGGCGGCGGAGGCTCCGACATCCAGATGACCCA
GAGCCCCCTCCAGCCTGTCCGCTAGCGTGGGCGACAGGGTCACCATTACCTGCCAC
GCCAGCCAGAACATCAACGTGTGGCTGAGCTGGTATCAGCAGAAACCCGGCAAG
GCTCCCAAGCTGCTGATCTACAAGGCCAGCAAGCTGCACACCGGCGTGCCAGC
AGGTTTAGCGGTTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTCACCATCAGCAGCCTGC
AGCCCGAAGACTTCGCTACCTACTACTGCCAGCAGGGACAAAGCTACCCCTGGA
CCTTCGGCCAGGGAACCAAGCTGGAAATCAAGGCCGCTGCCTTCGTGCCTGTTTT
TCTGCCCCGCGAAACCCACAACCTACCCCCGCCCCCTCGGCCCCCAACTCCTGCACCA
ACTATCGCTTCCCAACCCCTGTCTCTGAGACCTGAGGCATGCCGCCCCGCGGCAG
GCGGCGCCGTGCACACTAGAGGCCTGGACTTCGCCTGCGATATTTATATCTGGGC
CCCCCTTGCCGGGACATGCGGGGTACTGCTGCTGTCTCTGGTGATTACCCTCTAC
TGCAACCACAGAAACCGCTTTTCCGTCGTTAAGCGGGGGAGAAAAAAGCTGCTG

10

20

30

40

50

【化 1 3 3】

TACATTTTCAAACAGCCGTTTATGAGGCCGGTCCAAACGACTCAGGAAGAGGAC
GGCTGCTCCTGCCGCTTTCCTGAGGAGGAGGAGGGCGGGTGCGAACTGAGGGTG
AAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTG
TATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGC
AGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCAGGA
GGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAAT
AGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGG
GACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCC
ACCTAGGGCCAAGAGAAGTGGCAGCGGGGAGGGCCGGGGATCTCTCCTTACATG
TGGGGACGTGGAAGAAAATCCGGGGCCTATGGGTGCCGGCGCCACGGGAAGGG
CTATGGATGGCCCCGCGACTGCTTCTCCTGCTGTTGTTGGGCGTGTCTCTCGGAGG
CGCTAAGGAGGCCTGTCCAACGGGCCTCTACACTCACTCCGGTGAATGTTGCAAA
GCCTGTAACCTTGGCGAGGGCGTCGCACAACCTTGTGGTGCTAACCAGACAGTCT
GTGAACCATGCCTGGATTCAAGTGACATTCAGCGATGTTGTCTCAGCCACCGAGCC
TTGCAAGCCTTGTACCGAATGTGTGGGCCTTCAGTCCATGTCCGCCCCCTGTGTC
GAAGCCGATGATGCAGTGTGCAGATGTGCCTATGGATATTACCAGGACGAACT
ACCGGGCGGTGTGAGGCCTGCCGGGTGTGTGAAGCCGGCTCTGGCCTCGTGTTCA
GTTGCCAGGATAAGCAAAACACAGTATGTGAGGAGTGTCCAGACGGAACCTACA
GCGACGAGGCGAACCACGTGACCCCTTGCTTGCCGTGCACCGTCTGCGAGGATA
CCGAACGCCAGCTGAGAGAGTGTACGCGCTGGGCAGACGCTGAGTGCGAGGAG
ATCCCTGGGAGATGGATCACCCGGAGCACACCTCCTGAGGGATCAGACAGTACA
GCCCCGAGTACCCAAGAACCGGAGGCCCTCCAGAGCAGGACCTGATCGCTTCT
ACAGTTGCTGGCGTGGTGACGACAGTCATGGGATCCTCACAACCAGTCGTGACG
CGGGGCACAACCGACAATCTGATTCCTGTCTACTGTAGCATCTTGGCAGCCGTGG
TCGTGGGCCTGGTAGCCTACATCGCCTTTAAGAGATGACCTAGGTAA (配列番号45)

10

20

30

【0 2 7 6】

構築物 S 2 - 1 A 1 - C 8 K - 4 1 B B A A (シグナル配列はボールド体 ; C D R は
下線付き)

40

50

【化 1 3 4】

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYW
MHWVRQAPGQGLEWMGEINPSSGRNTYNEKFKTRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSE
DTAVYYCAKLGPQPYYAMDYWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQS
PSSLSASVGDRVITITCHASQNINWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKLHTGVPSRFSG
SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPTWFGQGTKLEIKAAAFVPVFLPAKPTT
TPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLL
LSLVITLYCNHRNRFVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGC
ELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRN
PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ
ALPPRAKRSGSGEGRGSLTCTGDVEENPGPMGAGATGRAMDGPRLLLLLLLGVSLG
GAKEACPTGLYTHSGECKACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEP
CKPCTECVGLQSMSAPCVEADDAVCRCAYGYYQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFS
CQDKQNTVCEECPDGTYSDEANHVDPCLPCTVCECTERQLRECTRWADAECEEIPG
RWITRSTPPEGSDSTAPSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLI
PVYCSILAAVVVGLVAYIAFKR (配列番号46)

10

20

【0 2 7 7】

構築物 S 2 - 7 A 4 - C D 2 8 T - C D 2 8 - 4 1 B B D N A (シグナル配列はポ
ルド体)

30

40

50

【化 1 3 5】

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCG
CACGCCCCGCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG
CCTCAGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTTCTGGATACAGCTTCACCAAGTTATGATAT
CAACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGGTGGATGAA
CCCGAACAGTGGTAACACAGGCTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCAT
GACCAGGGACACCTCCATAAGCACAGCCTACATGGAACTGAGCAGCCTGAGATC
TGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGGGAGAGCCGGTTACTACTACTACTTCGGT
ATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTATCCTCAGGAGGCGGCGGT
TCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGAAGTGAAATTGTGTTGACGCAGTCT
CCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCG
GTCAGAGTGTTACCAGCAGCTCCTTTGCTTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGC
TCCCAGGCTCCTCATCTATCAGACATCCACCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGG
TTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGC
CTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTGGCTCACGGTCGTTCCG
CCAAGGGACCAAGGTGGAAGTCAAACGAGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAAGTC
AAACGGAACAATCATTACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTCACCCTTGTTT
CCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTT
GTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTAGATCCAAAAGA
AGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCA
CAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTTCGCTGCCTATCGGA
GCCGCTTTTCCGTCGTTAAGCGGGGGAGAAAAAAGCTGCTGTACATTTTCAAACA

10

20

30

40

50

【化 1 3 6】

GCCGTTTATGAGGCCGGTCCAAACGACTCAGGAAGAGGACGGCTGCTCCTGCCG
CTTTCCTGAGGAGGAGGAGGGCGGGTGCGAACTGAGGGTGAAGTTTTCCAGATC
TGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAA
CCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCC
TGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCAGGAGGGTCTCTATAATGA
GCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGA
GCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTAC
GAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGGCCAAGAG
AAGTGGCAGCGGGGAGGGCCGGGGATCTCTCCTTACATGTGGGGACGTGGAAGA
AAATCCGGGGCCTATGGGTGCCGGCGCCACGGGAAGGGCTATGGATGGCCCGCG
ACTGCTTCTCCTGCTGTTGTTGGGCGTGTCTCTCGGAGGCGCTAAGGAGGCCTGT
CCAACGGGCCTCTACACTCACTCCGGTGAATGTTGCAAAGCCTGTAACCTTGGCG
AGGGCGTCGCACAACCTTGTGGTGCTAACCAGACAGTCTGTGAACCATGCCTGG
ATTCAGTGACATTCAGCGATGTTGTCTCAGCCACCGAGCCTTGCAAGCCTTGTAC
CGAATGTGTGGGCCTTCAGTCCATGTCCGCCCCCTGTGTGCAAGCCGATGATGCA
GTGTGCAGATGTGCCTATGGATATTACCAGGACGAAACTACCGGGCGGTGTGAG
GCCTGCCGGGTGTGTGAAGCCGGCTCTGGCCTCGTGTTTCAGTTGCCAGGATAAGC
AAAACACAGTATGTGAGGAGTGTCCAGACGGAACCTACAGCGACGAGGCGAAC
CACGTCGACCCTTGCTTGCCGTGCACCGTCTGCGAGGATACCGAACGCCAGCTGA
GAGAGTGTACGCGCTGGGCAGACGCTGAGTGCGAGGAGATCCCTGGGAGATGGA
TCACCCGGAGCACACCTCCTGAGGGATCAGACAGTACAGCCCCGAGTACCCAAG
AACCGGAGGCCCTCCAGAGCAGGACCTGATCGCTTCTACAGTTGCTGGCGTGGT
GACGACAGTCATGGGATCCTCACAACCAGTCGTGACGCGGGGCACAACCGACAA
TCTGATTCTGTCTACTGTAGCATCTTGGCAGCCGTGGTTCGTGGGCCTGGTAGCC
TACATCGCCTTTAAGAGATGACCTAGGTAA (配列番号47)

10

20

30

【 0 2 7 8】

構築物 S 2 - 7 A 4 - C D 2 8 T - C D 2 8 - 4 1 B B A A (シグナル配列はボール
ド体 ; C D R は下線付き)

40

50

【化 1 3 7】

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSYDI
NWVRQATGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSSLRS
EDTAVYYCGRAGY YYYFGMDVWGQGT TTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSP
GTLSPGERATLSCRAGQSVTSSSFAWYQQKPGQAPRLLIYQTSTRATGIPDRFSGS
GSGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQQYGGSRSGGQGTKVELKRAAALDNEKSNGTIIHV
KGKHLCPSPLPGPSKPFWVLVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLHSDYM
NMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQE
EDGCSCRFP EEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDR
RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQG
LSTATKDTYDALHMQALPPRAKRSRSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMGAGATGRAM
DGPRLLLLLLLGVSLGGAKEACPTGLYTHSGECCACNLGEGVAQPCGANQTVCEP
CLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEADDAVCRCAYGYYQDETTGRC
EACRVCEAGSGLVFSCQDKQNTVCEECPDGTYSDEANHVDPCLPCTVCEDTERQLR
ECTRWADAEC EEIPGRWITRSTPPEGSDSTAPSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTTVM
GSSQPVVTRGTTDNLIPVYCSILAAVVVGLVAYIAFKR (配列番号48)

10

20

【0 2 7 9】

構築物 S 2 - 7 A 4 - C D 2 8 T - C D 2 8 DNA (シグナル配列はボールド体)

30

40

50

【化 1 3 8】

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCG
CACGCCCCGCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG
CCTCAGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTTCTGGATACAGCTTCACCAGTTATGATAT
CAACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGGTGGATGAA
CCCGAACAGTGGTAACACAGGCTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCAT
GACCAGGGACACCTCCATAAGCACAGCCTACATGGAACTGAGCAGCCTGAGATC
TGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGGGAGAGCCGGTTACTACTACTACTTCGGT
ATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTATCCTCAGGAGGCGGCGGT
TCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGAAGTGAAATTGTGTTGACGCAGTCT
CCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCG
GTCAGAGTGTTACCAGCAGCTCCTTTGCTTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGC
TCCCAGGCTCCTCATCTATCAGACATCCACCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGG
TTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGC
CTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTGGCTCACGGTCGTTTCGG
CCAAGGGACCAAGGTGGAAGTCAAACGAGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAAGTC
AAACGGAACAATCATTACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTCACCCTTGTTT
CCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTT
GTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTTAGATCCAAAAGA
AGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCA
CAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTGCTGCCTATCGGA
GCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGA

10

20

30

40

50

【化 1 3 9】

ACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGG
ACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAAC
CCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTAT
TCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGGCACGACGGTTT
GTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCA
AGCCCTGCCACCTAGGGCCAAGAGAAGTGGCAGCGGGGAGGGCCGGGGATCTCT
CCTTACATGTGGGGACGTGGAAGAAAATCCGGGGCCTATGGGTGCCGGCGCCAC
GGGAAGGGCTATGGATGGCCCGCGACTGCTTCTCCTGCTGTTGTTGGGCGTGTCT
CTCGGAGGCGCTAAGGAGGCCTGTCCAACGGGCCTCTACACTCACTCCGGTGAA
TGTTGCAAAGCCTGTAACCTTGCGAGGGCGTCGCACAACCTTGTGGTGCTAACC
AGACAGTCTGTGAACCATGCCTGGATTCACTGACATTCAGCGATGTTGTCTCAGC
CACCGAGCCTTGCAAGCCTTGTACCGAATGTGTGGGCCTTCAGTCCATGTCCGCC
CCCTGTGTCTGAAGCCGATGATGCAGTGTGCAGATGTGCCTATGGATATTACCAGG
ACGAAACTACCGGGCGGTGTGAGGCCTGCCGGGTGTGTGAAGCCGGCTCTGGCC
TCGTGTTCACTTGCCAGGATAAGCAAAACACAGTATGTGAGGAGTGTCCAGACG
GAACCTACAGCGACGAGGCGAACCACGTTCGACCCTTGCTTGCCGTGCACCGTCT
GCGAGGATACCGAACGCCAGCTGAGAGAGTGTACGCGCTGGGCAGACGCTGAGT
GCGAGGAGATCCCTGGGAGATGGATCACCCGGAGCACACCTCCTGAGGGATCAG
ACAGTACAGCCCCGAGTACCCAAGAACCGGAGGCCCTCCAGAGCAGGACCTGA
TCGCTTCTACAGTTGCTGGCGTGGTGACGACAGTCATGGGATCCTCACAACCAGT
CGTGACGCGGGGCACAACCGACAATCTGATTCCTGTCTACTGTAGCATCTTGGCA
GCCGTGGTCGTGGGCCTGGTAGCCTACATCGCCTTTAAGAGATGACCTAGGTAA
(配列番号49)

10

20

30

【0 2 8 0】

構築物 S 2 - 7 A 4 - C D 2 8 T - C D 2 8 A A (シグナル配列はボールド体；C D R は下線付き)

40

50

【化 1 4 0】

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSYDI
NWVRQATGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSSLRS
EDTAVYYCGRAGYYYYYFGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSP
GTLSLSPGERATLSCRAGQSVTSSSFAWYQQKPGQAPRLLIYQTSTRATGIPDRFSGS
GSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGGSRSGGQGTKVELKRAAALDNEKSNGTIIHV
KGKHLCPSPLPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYM
NMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGR
REEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRG
KGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRAKRSGSGEGRGSLTTCGDVEENPGPM
GAGATGRAMDGPRLLLLLLLGVSLGGAKEACPTGLYTHSGECCKACNLGEGVAQP
CGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEADDAVCRCAYG
YYQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFSCQDKQNTVCEECPDGTYSDEANHVDPCLPCT
VCEDTERQLRECTRWADAEECEIPGRWITRSTPPEGSDSTAPSTQEPEAPPEQDLIAST
VAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLIPVYCSILAAVVVGLVAYIAFKR (配列番号50)

10

20

【0 2 8 1】

構築物 S 2 - 7 A 4 - C D 2 8 T - 4 1 B B D N A (シグナル配列はボールド体)

30

40

50

【化 1 4 1】

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCG
CACGCCCCGCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG
CCTCAGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTTCTGGATACAGCTTCACCAGTTATGATAT
CAACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGGTGGATGAA
CCCGAACAGTGGTAACACAGGCTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCAT
GACCAGGGACACCTCCATAAGCACAGCCTACATGGAACTGAGCAGCCTGAGATC
TGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGGGAGAGCCGGTTACTACTACTACTTCGGT
ATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTATCCTCAGGAGGCGGCGGT
TCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGAAGTGAAATTGTGTTGACGCAGTCT
CCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCG
GTCAGAGTGTTACCAGCAGCTCCTTTGCTTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGC
TCCCAGGCTCCTCATCTATCAGACATCCACCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGG
TTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGC
CTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTGGCTCACGGTCGTTCCG
CCAAGGGACCAAGGTGGAAGTCAAACGAGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAAGTC
AAACGGAACAATCATTACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTCACCCTTGTT
CCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTT
GTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTTCGCTTTTCCGTC
GTTAAGCGGGGGAGAAAAAAGCTGCTGTACATTTTCAAACAGCCGTTTATGAGG
CCGGTCCAAACGACTCAGGAAGAGGACGGCTGCTCCTGCCGCTTTCCTGAGGAG
GAGGAGGGCGGGTGCGAACTGAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCA
GCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGG
GAAGAGTATGACGTTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGC
AAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGAT

10

20

30

40

50

【化 1 4 2】

AAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGG
AAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTA
TGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGGCCAAGAGAAGTGGCAGCGG
GGAGGGCCGGGGATCTCTCCTTACATGTGGGGACGTGGAAGAAAATCCGGGGCC
TATGGGTGCCGGCGCCACGGGAAGGGCTATGGATGGCCCGCGACTGCTTCTCCT
GCTGTTGTTGGGCGTGTCTCTCGGAGGCGCTAAGGAGGCCTGTCCAACGGGCCTC
TACACTCACTCCGGTGAATGTTGCAAAGCCTGTAACCTTGGCGAGGGCGTCGCAC
AACCTTGTGGTGCTAACCAGACAGTCTGTGAACCATGCCTGGATTCACTGACATT
CAGCGATGTTGTCTCAGCCACCGAGCCTTGCAAGCCTTGTACCGAATGTGTGGGC
CTTCAGTCCATGTCCGCCCCCTGTGTCTGAAGCCGATGATGCAGTGTGCAGATGTG
CCTATGGATATTACCAGGACGAACTACCGGGCGGTGTGAGGCCTGCCGGGTGT
GTGAAGCCGGCTCTGGCCTCGTGTTCAAGTTGCCAGGATAAGCAAAACACAGTAT
GTGAGGAGTGTCCAGACGGAACCTACAGCGACGAGGCGAACCACGTCGACCCTT
GCTTGCCGTGCACCGTCTGCGAGGATACCGAACGCCAGCTGAGAGAGTGTACGC
GCTGGGCAGACGCTGAGTGCGAGGAGATCCCTGGGAGATGGATCACCCGGAGCA
CACCTCCTGAGGGATCAGACAGTACAGCCCCGAGTACCCAAGAACCGGAGGCCC
CTCCAGAGCAGGACCTGATCGCTTCTACAGTTGCTGGCGTGGTGACGACAGTCAT
GGGATCCTCACAACCAGTCGTGACGCGGGGCACAACCGACAATCTGATTCCTGT
CTACTGTAGCATCTTGGCAGCCGTGGTCGTGGGCCTGGTAGCCTACATCGCCTTT
AAGAGATGACCTAGGTAA (配列番号51)

10

20

【0 2 8 2】

構築物 S 2 - 7 A 4 - C D 2 8 T - 4 1 B B A A (シグナル配列はボールド体；C D R は下線付き)

30

40

50

【化 1 4 3】

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSYDI
NWVRQATGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSSLRS
EDTAVYYCGRAGYYYYYFGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSP
GTLSLSPGERATLSCRAGQSVTSSSFAWYQQKPGQAPRLLIYQTSTRATGIPDRFSGS
GSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGGSRSGQGQTKVELKRAAALDNEKSNGTIIHV
KGKHLCPSPLPGPSKPFVVLVVVGGVLACYSLVTVAFIIFWVRFSVVKRGRKKLL
YIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNE
LNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKG
ERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRAKRSGSGEGRGSLLTCGDVEE
NPGPMGAGATGRAMDGPRLLLLLLLGVSLGGAKEACPTGLYTHSGECCACNLGE
GVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEADDAVC
RCAYGYYQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFSCQDKQNTVCEECPDGTYSDEANHVD
PCLPCTVCEDTERQLRECTRWADAECEEIPGRWITRSTPPEGSDSTAPSTQEPEAPPEQ
DLIASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLIPVYCSILAAVVVGLVAYIAFKR (配列
番号52)

10

20

【0 2 8 3】

構築物 S 2 - 7 A 4 - C 8 K - C D 2 8 D N A (シグナル配列はボールド体)

30

40

50

【化 1 4 4】

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCG
CACGCCCCGAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG
CCTCAGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTTCTGGATACAGCTTCACCAGTTATGATAT
CAACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGGTGGATGAA
CCCGAACAGTGGTAACACAGGCTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCAT
GACCAGGGACACCTCCATAAGCACAGCCTACATGGAACTGAGCAGCCTGAGATC
TGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGGGAGAGCCGGTACTACTACTACTTCGGT
ATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTATCCTCAGGAGGCGGCGGT
TCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGAAGTGAAATTGTGTTGACGCAGTCT
CCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCG
GTCAGAGTGTTACCAGCAGCTCCTTTGCTTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGC
TCCCAGGCTCCTCATCTATCAGACATCCACCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGG
TTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGC
CTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTGGCTCACGGTCGTTCCG
CCAAGGGACCAAGGTGGAACCTCAAACGAGCCGCTGCCTTCGTGCCTGTTTTTCTG
CCCGCGAAACCCACAACCTACCCCCGCCCTCGGCCCCCAACTCCTGCACCAACTA
TCGCTTCCCAACCCCTGTCTCTGAGACCTGAGGCATGCCGCCCGCGGCAGGCGG
CGCCGTGCACACTAGAGGCCTGGACTTCGCCTGCGATATTTATATCTGGGCCCC
CTTGCCGGGACATGCGGGGTACTGCTGCTGTCTCTGGTGATTACCCTCTACTGCA
ACCACAGAAACAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATA
TGA CTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCAC
CTAGAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGC
ACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACG
CAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGG
GTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCAAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGA
AGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGA
AGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGAT

10

20

30

40

50

【化 1 4 5】

ACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGGCCAAGAGAAGTGGC
AGCGGGGAGGGCCGGGGATCTCTCCTTACATGTGGGGACGTGGAAGAAAATCCG
GGGCCTATGGGTGCCGGCGCCACGGGAAGGGCTATGGATGGCCCGCGACTGCTT
CTCCTGCTGTTGTTGGGCGTGTCTCTCGGAGGCGCTAAGGAGGCCTGTCCAACGG
GCCTCTACACTCACTCCGGTGAATGTTGCAAAGCCTGTAACCTTGGCGAGGGCGT
CGCACAACCTTGTGGTGCTAACCAGACAGTCTGTGAACCATGCCTGGATTCAAGTG
ACATTCAGCGATGTTGTCTCAGCCACCGAGCCTTGCAAGCCTTGTACCGAATGTG
TGGGCCTTCAGTCCATGTCCGCCCCCTGTGTCTGAAGCCGATGATGCAGTGTGCAG
ATGTGCCTATGGATATTACCAGGACGAAACTACCGGGCGGTGTGAGGCCTGCCG
GGTGTGTGAAGCCGGCTCTGGCCTCGTGTTCAAGTTGCCAGGATAAGCAAAACAC
AGTATGTGAGGAGTGTCCAGACGGAACCTACAGCGACGAGGCGAACCACGTCGA
CCCTTGCTTGCCGTGCACCGTCTGCGAGGATACCGAACGCCAGCTGAGAGAGTGT
ACGCGCTGGGCAGACGCTGAGTGCGAGGAGATCCCTGGGAGATGGATCACCCGG
AGCACACCTCCTGAGGGATCAGACAGTACAGCCCCGAGTACCCAAGAACCGGAG
GCCCCCTCCAGAGCAGGACCTGATCGCTTCTACAGTTGCTGGCGTGGTGACGACAG
TCATGGGATCCTCACAACCAGTCGTGACGCGGGGCACAACCGACAATCTGATTC
CTGTCTACTGTAGCATCTTGGCAGCCGTGGTCGTGGGCCTGGTAGCCTACATCGC
CTTTAAGAGATGACCTAGGTAA (配列番号53)

10

20

【 0 2 8 4】

構築物 S 2 - 7 A 4 - C 8 K - C D 2 8 A A (シグナル配列はボールド体 ; C D R は
下線付き)

30

40

50

【化 1 4 6】

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSYDI
NWVRQATGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSSLRS
EDTAVYYCGRAGYYYYFGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSP
GTLSLSPGERATLSCRAGQSVTSSSFAWYQQKPGQAPRLLIYQTSTRATGIPDRFSGS
GSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGGSRSGQGQTKVELKRAAAFVPVFLPAKPTTT
PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLL
SLVITLYCNHRNRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKF
SRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLY
NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRA
KRSGSGEGRGSLTTCGDVEENPGPMGAGATGRAMDGPRLLLLLLGVSLGGAKEAC
PTGLYTHSGECCACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTEC
VGLQSMSAPCVEADDAVCRCAYGYYQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFSCQDKQNT
VCEECPDGTYSDEANHVDPCLPCTVCEDTERQLRECTRWADAEECEIPGRWITRSTP
PEGSDSTAPSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLIPVYCSILA
AVVVGLVAYIAFKR (配列番号54)

10

20

【0 2 8 5】

構築物 S 2 - 7 A 4 - C 8 K - 4 1 B B D N A (シグナル配列はボールド体)

30

40

50

【化 1 4 7】

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCG
CACGCCCCGAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG
CCTCAGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTTCTGGATACAGCTTCACCAGTTATGATAT
CAACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGGTGGATGAA
CCCGAACAGTGGTAACACAGGCTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCAT
GACCAGGGACACCTCCATAAGCACAGCCTACATGGAACTGAGCAGCCTGAGATC
TGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGGGAGAGCCGGTACTACTACTACTTCGGT
ATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTATCCTCAGGAGGCGGCGGT
TCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGAAGTGAAATTGTGTTGACGCAGTCT
CCAGGCACCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCG
GTCAGAGTGTTACCAGCAGCTCCTTTGCTTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGC
TCCCAGGCTCCTCATCTATCAGACATCCACCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGG
TTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGC
CTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTGGCTCACGGTCGTTCCG
CCAAGGGACCAAGGTGGAAGTCAAACGAGCCGCTGCCTTCGTGCCTGTTTTTCTG
CCCGCGAAACCCACAAGTACCCCCGCCCCTCGGCCCCCAACTCCTGCACCAACTA
TCGCTTCCCAACCCCTGTCTCTGAGACCTGAGGCATGCCGCCCCGCGGCAGGCGG
CGCCGTGCACACTAGAGGCCTGGACTTCGCCTGCGATATTTATATCTGGGCCCCC
CTTGCCGGGACATGCGGGGTACTGCTGCTGTCTCTGGTGATTACCCTCTACTGCA
ACCACAGAAACCGCTTTTCCGTTCGTTAAGCGGGGGAGAAAAAAGCTGCTGTACA
TTTTCAAACAGCCGTTTATGAGGCCGGTCCAAACGACTCAGGAAGAGGACGGCT
GCTCCTGCCGCTTTTCTGAGGAGGAGGAGGGCGGGTGCGAACTGAGGGTGAAGT
TTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATA
ACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAG
GACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCAAGGAGGT
CTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGC
ATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACT
CAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCT
AGGGCCAAGAGAAGTGGCAGCGGGGAGGGCCGGGGATCTCTCCTTACATGTGGG

10

20

30

40

50

【化 1 4 8】

GACGTGGAAGAAAATCCGGGGCCTATGGGTGCCGGCGCCACGGGAAGGGCTATG
GATGGCCCGCGACTGCTTCTCCTGCTGTTGTTGGGCGTGTCTCTCGGAGGCGCTA
AGGAGGCCTGTCCAACGGGCCTCTACACTCACTCCGGTGAATGTTGCAAAGCCTG
TAACCTTGGCGAGGGCGTCGCACAACCTTGTGGTGCTAACCAGACAGTCTGTGA
ACCATGCCTGGATTCACTGACATTCAGCGATGTTGTCTCAGCCACCGAGCCTTGC
AAGCCTTGTACCGAATGTGTGGGCCTTCAGTCCATGTCCGCCCCCTGTGTGGAAG
CCGATGATGCAGTGTGCAGATGTGCCTATGGATATTACCAGGACGAAACTACCG
GGCGGTGTGAGGCCTGCCGGGTGTGTGAAGCCGGCTCTGGCCTCGTGTTCAGTTG
CCAGGATAAGCAAAACACAGTATGTGAGGAGTGTCCAGACGGAACCTACAGCGA
CGAGGCGAACCACGTCGACCCTTGCTTGCCGTGCACCGTCTGCGAGGATACCGA
ACGCCAGCTGAGAGAGTGTACGCGCTGGGCAGACGCTGAGTGCGAGGAGATCCC
TGGGAGATGGATCACCCGGAGCACACCTCCTGAGGGATCAGACAGTACAGCCCC
GAGTACCCAAGAACCGGAGGCCCTCCAGAGCAGGACCTGATCGCTTCTACAGT
TGCTGGCGTGGTGACGACAGTCATGGGATCCTCACAACCAGTCGTGACGCGGGG
CACAACCGACAATCTGATTCCTGTCTACTGTAGCATCTTGGCAGCCGTGGTTCGTG
GGCCTGGTAGCCTACATCGCCTTTAAGAGATGACCTAGGTAA (配列番号55)

10

20

【0 2 8 6】

構築物 S 2 - 7 A 4 - C 8 K - 4 1 B B A A (シグナル配列はボールド体；C D Rは
下線付き)

【化 1 4 9】

MALPVTALLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSYDI
NWVRQATGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSSLR
EDTAVYYCGRAGYYYYFGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSP
GTLSPGERATLSCRAGQSVTSSSFAYYQQKPGQAPRLLIYQTSTRATGIPDRFSGS
GSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGGSRSGGQGTKVELKRAAAFVPVFLPAKPTTT
PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLL
SLVITLYCNHRNRFVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCE
LRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNP
QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA
LPPRAKRSGSGEGRGSLTTCGDVEENPGPMGAGATGRAMDGPRLLLLLLLGVSLGG
AKEACPTGLYTHSGECKACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPC
KPCTECVGLQSMSAPCVEADDAVCRCAYGYQDETGRCEACRVCEAGSGLVFSC
QDKQNTVCEECPDGTYSDEANHVDPCLPCTVCEDTERQLRECTRWADAECEEIPGR
WITRSTPPEGSDSTAPSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLIP
VYCSILAAVVVGLVAYIAFKR (配列番号56)

30

40

【0 2 8 7】

50

構築物 S 2 - 7 A 5 - C D 2 8 T - C D 2 8 - 4 1 B B D N A (シグナル配列はポ
ルド体)

【化 1 5 0】

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCG
CACGCCCCGAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG
CCTCAGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTTCTGGATACAGCTTCACCAGTTATGATAT
CAACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGGTGGATGAA
CCCGAACAGTGGTAACACAGGCTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCAT
GACCAGGGACACCTCCATAAGCACAGCCTACATGGAACTGAGCAGCCTGAGATC
TGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGGGAGAGCCGGTTACTACTACTACTTCGGT
ATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTATCCTCAGGAGGCGGCGGT
TCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGAAGTGAAATTGTGTTGACGCAGTCT
CCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCG
GTCAGAGTGTTACCAGCAGCTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGG
CTCCCAGGCTCCTCATCTATCAGACATCCACCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAG
GTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG
CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTGGCTCACGGGCGTTTCG
GCCAAGGGACCAAGGTGGAAC TCAAACGAGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAAGT
CAAACGGAACAATCATTACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTCACCCTTGTT
CCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCTCGCT
TGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTAGATCCAAAAG
AAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCC
ACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTTCGCTGCCTATCGG
AGCCGCTTTTCCGTCGTTAAGCGGGGGAGAAAAAAGCTGCTGTACATTTTCAAAC
AGCCGTTTATGAGGCCGGTCCAAACGACTCAGGAAGAGGACGGCTGCTCCTGCC
GCTTTCCTGAGGAGGAGGAGGGCGGGTGCGAACTGAGGGTGAAGTTTTCAGAT
CTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCA
ACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGAC
CCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAAT
GAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGA
GAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGC
TACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGGCCAA
GAGAAGTGGCAGCGGGGAGGGCCGGGGATCTCTCCTTACATGTGGGGACGTGGA
AGAAAATCCGGGGCCTATGGGTGCCGGCGCCACGGGAAGGGCTATGGATGGCCC
GCGACTGCTTCTCCTGCTGTTGTTGGGCGTGTCTCTCGGAGGCGCTAAGGAGGCC

10

20

30

40

50

【化 1 5 1】

TGTCCAACGGGCTCTACACTCACTCCGGTGAATGTTGCAAAGCCTGTAACCTTG
GCGAGGGCGTCGCACAACCTTGTGGTGCTAACCAGACAGTCTGTGAACCATGCC
TGGATTCACTGACATTCAGCGATGTTGTCTCAGCCACCGAGCCTTGCAAGCCTTG
TACCGAATGTGTGGGCCTTCAGTCCATGTCCGCCCCCTGTGTCTGAAGCCGATGAT
GCAGTGTGCAGATGTGCCTATGGATATTACCAGGACGAAACTACCGGGCGGTGT
GAGGCCTGCCGGGTGTGTGAAGCCGGCTCTGGCCTCGTGTTCAGTTGCCAGGATA
AGCAAAACACAGTATGTGAGGAGTGTCCAGACGGAACCTACAGCGACGAGGCG
AACCACGTCTGACCCCTTGCTTGCCGTGCACCGTCTGCGAGGATACCGAACGCCAGC
TGAGAGAGTGTACGCGCTGGGCAGACGCTGAGTGCAGGAGATCCCTGGGAGAT
GGATCACCCGGAGCACACCTCCTGAGGGATCAGACAGTACAGCCCCGAGTACCC
AAGAACCGGAGGCCCTCCAGAGCAGGACCTGATCGCTTCTACAGTTGCTGGCG
TGGTGACGACAGTCATGGGATCCTCACAACCAGTCGTGACGCGGGGCACAACCG
ACAATCTGATTCTGTCTACTGTAGCATCTTGGCAGCCGTGGTCTGTGGGCCTGGT
AGCCTACATCGCCTTTAAGAGATGACCTAGGTAA (配列番号57)

10

20

【0 2 8 8】

構築物 S 2 - 7 A 5 - C D 2 8 T - C D 2 8 - 4 1 B B A A (シグナル配列はボールド体；C D Rは下線付き)

【化 1 5 2】

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSYDI
NWVRQATGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSSLR
EDTAVYYCGRAGY^Y^Y^Y^YFGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSP
GTLSLSPGERATLSCRAGQSVTSSSLAWYQQKPGQAPRLLIYQTSTRATGIPDRFSGS
GSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGG^SRAFGQGTKVELKRAAALDNEKSNGTIIH
VKGKHLCPSP^LFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVR^SKRSRL^LLHSDY
MNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTT
QEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLD
KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLY
QGLSTATKDTYDALHMQALPPRAKRS^GSGEGRSLLTCGDVEENPGPMGAGATGR
AMDGPRL^L^L^L^L^L^L^L^L^LGVSLGGAKEACPTGLYTHSGECC^KACNLGEGVAQPCGANQTV
CEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPC^VEADDAVCRCAYGY^YQDETT
GRCEACRVCEAGSLVFSCQDKQNTVCEECPDGTYSDEANHVDPCLPCTVCEDTER
QLRECTRWADAECEEIPGRWITRSTPPEGSDSTAPSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTT
VMGSSQPVVTRGTTDNLPVYCSILAAVVVGLVAYIAFKR (配列番号58)

30

40

【0 2 8 9】

構築物 S 2 - 7 A 5 - C D 2 8 T - C D 2 8 D N A (シグナル配列はボールド体)

50

【化 1 5 3】

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCG
CACGCCCCGACGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG
CCTCAGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTTCTGGATACAGCTTCACCAGTTATGATAT
CAACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGGTGGATGAA
CCCGAACAGTGGTAACACAGGCTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCAT
GACCAGGGACACCTCCATAAGCACAGCCTACATGGAACTGAGCAGCCTGAGATC
TGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGGGAGAGCCGGTTACTACTACTACTTCGGT
ATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTATCCTCAGGAGGCGGCGGT
TCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGAAGTGAAATTGTGTTGACGCAGTCT
CCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCG
GTCAGAGTGTTACCAGCAGCTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGG
CTCCCAGGCTCCTCATCTATCAGACATCCACCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAG
GTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG
CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTGGCTCACGGGCGTTTCG
GCCAAGGGACCAAGGTGGAAGTCAAACGAGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAAGT
CAAACGGAACAATCATTACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTCACCCTTGTT
CCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGGTGTTGGTTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCT
TGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTAGATCCAAAAG
AAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCC
ACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTTCGCTGCCTATCGG
AGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAG
AACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTG
GACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAA
CCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTA
TTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTT
TGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCA
AGCCCTGCCACCTAGGGCCAAGAGAAGTGGCAGCGGGGAGGGCCGGGGATCTCT
CCTTACATGTGGGGACGTGGAAGAAAATCCGGGGCCTATGGGTGCCGGCGCCAC
GGGAAGGGCTATGGATGGCCCGCGACTGCTTCTCCTGCTGTTGTTGGGCGTGTCT
CTCGGAGGCGCTAAGGAGGCCTGTCCAACGGGCCTCTACACTCACTCCGGTGAA
TGTTGCAAAGCCTGTAACCTTGGCGAGGGCGTCGCACAACCTTGTGGTGCTAACC
AGACAGTCTGTGAACCATGCCTGGATTAGTGACATTCAGCGATGTTGTCTCAGC

10

20

30

40

50

【化 1 5 4】

CACCGAGCCTTGCAAGCCTTGTACCGAATGTGTGGGCCTTCAGTCCATGTCCGCC
CCCTGTGTCTGAAGCCGATGATGCAGTGTGCAGATGTGCCTATGGATATTACCAGG
ACGAAACTACCGGGCGGTGTGAGGCCTGCCGGGTGTGTGAAGCCGGCTCTGGCC
TCGTGTTTCAGTTGCCAGGATAAGCAAAACACAGTATGTGAGGAGTGTCCAGACG
GAACCTACAGCGACGAGGCGAACCACGTGACCCCTTGCTTGCCGTGCACCGTCT
GCGAGGATACCGAACGCCAGCTGAGAGAGTGTACGCGCTGGGCAGACGCTGAGT
GCGAGGAGATCCCTGGGAGATGGATCACCCGGAGCACACCTCCTGAGGGATCAG
ACAGTACAGCCCCGAGTACCCAAGAACCGGAGGCCCTCCAGAGCAGGACCTGA
TCGCTTCTACAGTTGCTGGCGTGGTGACGACAGTCATGGGATCCTCACAACCAGT
CGTGACGCGGGGCACAACCGACAATCTGATTCTGTCTACTGTAGCATCTTGGCA
GCCGTGGTCGTGGGCCTGGTAGCCTACATCGCCTTTAAGAGATGACCTAGGTAA
(配列番号59)

10

【 0 2 9 0】

構築物 **S 2 - 7 A 5 - C D 2 8 T - C D 2 8 A A** (シグナル配列はボールド体；C D Rは下線付き)

20

【化 1 5 5】

MALPVTALLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYSFTSYDI
NWVRQATGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSSLRS
EDTAVYYCGRAGYYYYYFGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSP
GTLSLSPGERATLSCRAGQSVTSSSLAWYQQKPGQAPRLLIYQTSTRATGIPDRFSGS
GS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGG SRAFGQGTKVELKRAAALDNEKSNGTIIH
VKGKHLCPSPFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLHSDY
MNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNL
GRREEYDVLDKRRGRDP EMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR
RGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRAKRSGSGEGRGSLTTCGDVEENPGP
MGAGATGRAMDGPRLLLLLLLLGVSLGGAKEACPTGLYTHSGECCKACNLGEGVAQ
PCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEADDAVCRCAY
GY YQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFSCQDKQNTVCEECPDGTYSDEANHVDPCLP
TVCEDTERQLRECTRWADAECEEIPGRWITRSTPPEGSDSTAPSTQEPEAPPEQDLIAS
TVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLIPVYCSILAAVVVGLVAYIAFKR (配列番号60)

30

40

【 0 2 9 1】

構築物 **S 2 - 7 A 5 - C D 2 8 T - 4 1 B B D N A** (シグナル配列はボールド体)

【化 1 5 6】

ATGGCACTCCCCGTAACTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCG
CACGCCCCGCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG

50

【化 1 5 7】

CCTCAGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTTCTGGATACAGCTTCACCAGTTATGATAT
CAACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGGTGGATGAA
CCCGAACAGTGGTAACACAGGCTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCAT
GACCAGGGACACCTCCATAAGCACAGCCTACATGGAACTGAGCAGCCTGAGATC
TGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGGGAGAGCCGGTTACTACTACTACTTCGGT
ATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTATCCTCAGGAGGCGGCGGT
TCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGAAGTGAAATTGTGTTGACGCAGTCT
CCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCG
GTCAGAGTGTTACCAGCAGCTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGG
CTCCCAGGCTCCTCATCTATCAGACATCCACCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAG
GTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG
CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTGACAGTATGGTGGCTCACGGGCGTTTCG
GCCAAGGGACCAAGGTGGAACCTCAAACGAGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAAGT
CAAACGGAACAATCATTACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTCACCCTTGTT
CCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCT
TGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTTTCGCTTTTCCGTC
GTTAAGCGGGGGAGAAAAAAGCTGCTGTACATTTTCAAACAGCCGTTTATGAGG
CCGGTCCAAACGACTCAGGAAGAGGACGGCTGCTCCTGCCGCTTTCCTGAGGAG
GAGGAGGGCGGGTGCGAACTGAGGGTGAAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCA
GCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGG
GAAGAGTATGACGTTTTTGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGC
AAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGAT
AAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGG
AAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTA
TGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGGCCAAGAGAAGTGGCAGCGG
GGAGGGCCGGGGATCTCTCCTTACATGTGGGGACGTGGAAGAAAATCCGGGGCC
TATGGGTGCCGGCGCCACGGGAAGGGCTATGGATGGCCCCGCGACTGCTTCTCCT
GCTGTTGTTGGGCGTGTCTCTCGGAGGCGCTAAGGAGGCCTGTCCAACGGGCCTC
TACACTCACTCCGGTGAATGTTGCAAAGCCTGTAACCTTGGCGAGGGCGTCCGAC
AACCTTGTGGTGCTAACCAGACAGTCTGTGAACCATGCCTGGATTTCAGTGACATT
CAGCGATGTTGTCTCAGCCACCGAGCCTTGCAAGCCTTGTACCGAATGTGTGGGC
CTTCAGTCCATGTCCGCCCCCTGTGTGCAAGCCGATGATGCAGTGTGCAGATGTG
CCTATGGATATTACCAGGACGAACTACCGGGCGGTGTGAGGCCTGCCGGGTGT

10

20

30

40

50

【化 1 5 8】

GTGAAGCCGGCTCTGGCCTCGTGTTCAGTTGCCAGGATAAGCAAAACACAGTAT
GTGAGGAGTGTCCAGACGGAACCTACAGCGACGAGGCGAACCACGTCGACCCTT
GCTTGCCGTGCACCGTCTGCGAGGATAACCGAACGCCAGCTGAGAGAGTGTACGC
GCTGGGCAGACGCTGAGTGCGAGGAGATCCCTGGGAGATGGATCACCCGGAGCA
CACCTCCTGAGGGATCAGACAGTACAGCCCCGAGTACCCAAGAACCGGAGGCCC
CTCCAGAGCAGGACCTGATCGCTTCTACAGTTGCTGGCGTGGTGACGACAGTCAT
GGGATCCTCACAACCAGTCGTGACGCGGGGCACAACCGACAATCTGATTCCTGT
CTACTGTAGCATCTTGGCAGCCGTGGTCGTGGGCCCTGGTAGCCTACATCGCCTTT
AAGAGATGACCTAGGTAA (配列番号61)

10

【0 2 9 2】

構築物 **S 2 - 7 A 5 - C D 2 8 T - 4 1 B B A A** (シグナル配列はボールド体; C D R は下線付き)

【化 1 5 9】

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSYDI
NWVRQATGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSSLRS
EDTAVYYCGRAGYYYY**FGMDVWGQGT**TVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSP**
GTLSLSPGERATLSCRAGQSVTSSSLAWYQQKPGQAPRLLIYQTSTRATGIPDRFSGS
GSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGGSR**AFGQGT**KVEL**KRAAALDNEKSNGTIIH**
VKGKHLCPSPLP**GPSK**PFWVLV**VVGVLACYSLLVTVAFIHFWVRF**SVVKRGR**KKL**
LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRF**PEEEEE**GGCEL**RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYN**
ELNLGRREEYDVLDKRRGRD**PEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMK**
GERRRGKGHDGLYQGL**STATKDTYDALHMQALPPRAKRSGSGEGRGSLLTCGDVE**
ENPGPMGAGATGRAMDGPRLLLLLLL**GVSLGGAKEACPTGLYTHS**GECKAC**NLGE**
GVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEADDAVC
RCAYGYYQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFSCQDKQNTVCEECPDGTYSDEANHVD
PCLPCTVCEDTERQLRECTRWADAECEEIPGRWITRSTP**EGSDSTAPSTQEPEAPPEQ**
DLIASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLIPVYCSILA**AVVVG**LVAYIA**FKR** (配列番号62)

20

30

40

【0 2 9 3】

構築物 **S 2 - 7 A 5 - C 8 K - C D 2 8 D N A** (シグナル配列はボールド体)

【化 1 6 0】

ATGGCACTCCCCGTAACTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCG
CACGCCCCGCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG
CCTCAGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTTCTGGATACAGCTTCACCAGTTATGATAT
CAACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGGTGGATGAA
CCCGAACAGTGGTAACACAGGCTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCAT

50

【化 1 6 1】

GACCAGGGACACCTCCATAAGCACAGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTGAGATC
TGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGGGAGAGCCGGTTACTACTACTTTCGGT
ATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTATCCTCAGGAGGCGGCGGT
TCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGAAGTGAAATTGTGTTGACGCAGTCT
CCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCG
GTCAGAGTGTTACCAGCAGCTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGG
CTCCCAGGCTCCTCATCTATCAGACATCCACCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAG
GTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG
CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTTCAGCAGTATGGTGGCTCACGGGCGTTTCG
GCCAAGGGACCAAGGTGGAAGTCAAACGAGCCGCTGCCTTCGTGCCTGTTTTTCT
GCCCCGCAAACCCACAAGTACCCCCGCCCCCTCGGCCCCCAACTCCTGCACCAACT
ATCGCTTCCCAACCCCTGTCTCTGAGACCTGAGGCATGCCGCCCCGCGGCAGGCG
GCGCCGTGCACACTAGAGGCCTGGACTTCGCCTGCGATATTTATATCTGGGCCCC
CCTTGCCGGGACATGCGGGGTACTGCTGCTGTCTCTGGTGATTACCCTCTACTGC
AACCACAGAAACAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAAT
ATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCA
CCTAGAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATG
CACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGAC
GCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATG
GGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAG
AAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAG
AAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGG
ATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGGCCAAGAGAAGTG
GCAGCGGGGAGGGCCGGGGATCTCTCCTTACATGTGGGGACGTGGAAGAAAATC
CGGGGCCTATGGGTGCCGGCGCCACGGGAAGGGCTATGGATGGCCCCGCGACTGC
TTCTCCTGCTGTTGTTGGGCGTGTCTCTCGGAGGCGCTAAGGAGGCCTGTCCAAC
GGGCCTCTACACTCACTCCGGTGAATGTTGCAAAGCCTGTAACCTTGGCGAGGGC
GTCGCACAACCTTGTGGTGCTAACCAGACAGTCTGTGAACCATGCCTGGATTTCAG
TGACATTCAGCGATGTTGTCTCAGCCACCGAGCCTTGCAAGCCTTGTACCGAATG
TGTGGGCCTTCAGTCCATGTCCGCCCCCTGTGTGCAAGCCGATGATGCAGTGTGC
AGATGTGCCTATGGATATTACCAGGACGAAACTACCGGGCGGTGTGAGGCCTGC
CGGGTGTGTGAAGCCGGCTCTGGCCTCGTGTTCAGTTGCCAGGATAAGCAAAAC
ACAGTATGTGAGGAGTGTCCAGACGGAACCTACAGCGACGAGGCGAACCACGTC

10

20

30

40

50

【化 1 6 2】

GACCCCTTGCTTGCCGTGCACCGTCTGCGAGGATACCGAACGCCAGCTGAGAGAG
TGTACGCGCTGGGCAGACGCTGAGTGCAGGAGATCCCTGGGAGATGGATCACC
CGGAGCACACCTCCTGAGGGATCAGACAGTACAGCCCCGAGTACCCAAGAACCG
GAGGCCCCCTCCAGAGCAGGACCTGATCGCTTCTACAGTTGCTGGCGTGGTGACG
ACAGTCATGGGATCCTCACAACCAGTCGTGACGCGGGGCACAACCGACAATCTG
ATTCTGTCTACTGTAGCATCTTGGCAGCCGTGGTCGTGGGCCTGGTAGCCTACA
TCGCCTTTAAGAGATGACCTAGGTAA (配列番号63)

10

【0 2 9 4】

構築物 **S 2 - 7 A 5 - C 8 K - C D 2 8 A A** (シグナル配列はボールド体 ; C D R は
下線付き)

【化 1 6 3】

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSYDI
NWVRQATGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSSLRS
EDTAVYYCGRAGYYYYFGMDVWGQGT^{TVTVSS}GGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSP
GTL^{SLSPGERATL}SCRAGQSVTSSSLAWYQQKPGQAP^{RLLIYQT}STRATGIPDRFSGS
GSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGG^{SRAFGQ}GTKVELKRAAAFPVFLPAKPTT
TPAPRPPTPAPT^{IASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLL}
LSLVITLYCNHRNRSKRSRL^{LHSDYMNMPRRPGPTRKH}YQPYAPPRDFAAYRSRV
KFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL^{DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEG}
LYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
AKRSGSGEGRGSL^{TCGDVEENPGPMGAGATGRAMDGPRL}LLLLLLGVSLGGAKEA
CPTGLYTHSGECKACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTE
CVGLQSMSAPCVEADDAVCRCAYGYYQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFSCQDKQN
TVCEECPDGTYSDEANHVDPCLPCTVCEDTERQLRECTRWADAECEEIPGRWITRST
PPEGSDSTAPSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLIPVYCSIL
AAVVVGLVAYIAFKR (配列番号64)

20

30

【0 2 9 5】

構築物 **S 2 - 7 A 5 - C 8 K - 4 1 B B D N A** (シグナル配列はボールド体)

40

【化 1 6 4】

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCG
CACGCCCCGCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG
CCTCAGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTTCTGGATACAGCTTCACCAGTTATGATAT
CAACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGGTGGATGAA
CCCGAACAGTGGTAACACAGGCTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCAT
GACCAGGGACACCTCCATAAGCACAGCCTACATGGAACTGAGCAGCCTGAGATC
TGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGGGAGAGCCGGTTACTACTACTTTCGGT

10

20

30

40

50

【化 1 6 5】

ATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTATCCTCAGGAGGCGGCGGT
TCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGAAGTGAAATTGTGTTGACGCAGTCT
CCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCG
GTCAGAGTGTTACCAGCAGCTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGG
CTCCCAGGCTCCTCATCTATCAGACATCCACCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAG
GTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG
CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTGGCTCACGGGCGTTTCG
GCCAAGGGACCAAGGTGGAACCTCAAACGAGCCGCTGCCTTCGTGCCTGTTTTTCT
GCCCCGCAAACCCACAACCTACCCCCGCCCCCTCGGCCCCCAACTCCTGCACCAACT
ATCGCTTCCCAACCCCTGTCTCTGAGACCTGAGGCATGCCGCCCCGCGGCAGGCG
GCGCCGTGCACACTAGAGGCCTGGACTTCGCCTGCGATATTTATATCTGGGCCCC
CCTTGCCGGGACATGCGGGGTACTGCTGCTGTCTCTGGTGATTACCCCTCTACTGC
AACCACAGAAACCGCTTTTCCGTCTGTTAAGCGGGGGAGAAAAAGCTGCTGTAC
ATTTTCAAACAGCCGTTTATGAGGCCGGTCCAAACGACTCAGGAAGAGGACGGC
TGCTCCTGCCGCTTTCCTGAGGAGGAGGAGGGCGGGTGCGAACTGAGGGTGAAG
TTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATA
ACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAG
GACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCAGGAGGGT
CTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGC
ATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACT
CAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCT
AGGGCCAAGAGAAGTGGCAGCGGGGAGGGCCGGGGATCTCTCCTTACATGTGGG
GACGTGGAAGAAAATCCGGGGCCTATGGGTGCCGGCGCCACGGGAAGGGCTATG
GATGGCCCGGACTGCTTCTCCTGCTGTTGTTGGGCGTGTCTCTCGGAGGCGCTA
AGGAGGCCTGTCCAACGGGCCTCTACACTCACTCCGGTGAATGTTGCAAAGCCTG
TAACCTTGGCGAGGGCGTCGCACAACCTTGTGGTGCTAACCAGACAGTCTGTGA
ACCATGCCTGGATTCAGTGACATTAGCGATGTTGTCTCAGCCACCGAGCCTTGC
AAGCCTTGTACCGAATGTGTGGGCCTTCAGTCCATGTCCGCCCCCTGTGTGGAAG
CCGATGATGCAGTGTGCAGATGTGCCTATGGATATTACCAGGACGAACTACCG
GGCGGTGTGAGGCCTGCCGGGTGTGTGAAGCCGGCTCTGGCCTCGTGTTTCAGTTG
CCAGGATAAGCAAAACACAGTATGTGAGGAGTGTCCAGACGGAACCTACAGCGA
CGAGGCGAACCACGTCGACCCTTGCTTGCCGTGCACCGTCTGCGAGGATACCGA
ACGCCAGCTGAGAGAGTGTACGCGCTGGGCAGACGCTGAGTGCGAGGAGATCCC

10

20

30

40

【化 1 6 6】

TGGGAGATGGATCACCCGGAGCACACCTCCTGAGGGATCAGACAGTACAGCCCC
GAGTACCCAAGAACCGGAGGCCCTCCAGAGCAGGACCTGATCGCTTCTACAGT
TGCTGGCGTGGTGACGACAGTCATGGGATCCTCACAACCAGTCGTGACGCGGGG
CACAACCGACAATCTGATTCTGTCTACTGTAGCATCTTGGCAGCCGTGGTTCGTG
GGCCTGGTAGCCTACATCGCCTTTAAGAGATGACCTAGGTAA (配列番号65)

50

【0296】

構築物 S2-7A5-C8K-41BB AA (シグナル配列はボールド体；CDRは下線付き)

【化167】

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSYDI
NWVRQATGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSSLRS
EDTAVYYCGRAGY¹⁰YFGMDVWGQGT¹⁰TVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSP
GTL¹⁰SLSPGERATLSCRAGQSVTSSSLAWYQQKPGQAPRLLIYQTSTRATGIPDRFSGS
GSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGG¹⁰SRAFGQGTKVELKRAAAFVPVFLPAKPTT
TPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLL
LSLVITLYCNHRNRF¹⁰SVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGC
ELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL¹⁰DKRRGRDPEMGGKPRRKN
PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ
ALPPRAKRSGSGEGRGSL¹⁰TCGDVEENPGPMGAGATGRAMDGPRLLLLLLLGVSLG
GAKEACPTGLYTHSGECKACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEP
CKPCTECVGLQSMSAPC¹⁰VEADDAVCRCAYGY¹⁰YQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFS
CQDKQNTVCEECPDGTYSDEANHVDPCLPCTVCEDTERQLRECTRWADAECEEIPG
RWITRSTPPEGSDSTAPSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNL¹⁰I
PVYCSILAAVVVGLVAYIAFKR (配列番号66)

【0297】

構築物 S2-14C1-CD28T-CD28-41BB DNA (シグナル配列はボールド体)

【化168】

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCG
CACGCCCGCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG
CCTCAGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGGCTACTATAT
GCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAA
CCCTAATAGTGGTGGCACAAACTCTGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCAT
GACCAGGGACACGTCCATCAGTACAGCCTACATGGAGCTGAACAGGCTGAGATC
TGACGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGAGGATGGCTACAGACGTACTACTTT
GACAACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTATCCTCAGGAGGCGGCGGTTCA
GGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGAAGTGACATCGTGATGACCCAGTCTCCA¹⁰

10

20

30

40

50

【化 1 6 9】

GACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCTACTGCAAGTCCAGCC
AGACTGTTTTGACCAGCTCCAACAATAAGAACTTCTTAGCTTGGTACCAACAGAA
ACTAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTCTGGGCCTCTACCCGGGAATCCGGG
GTCCCTGACCGATTCAAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCA
GCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAATTTATTACTGTCAGCACTATTATACTAG
TCCACTCACTTTTCGGCGGCGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGAGCCGCTGCCCT
TGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACGTGAAGGGCAAGCACCTCTG
TCCGTCACCCTTGTTCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGG
GTGGAGTCCTCGCTTGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGG
GTTAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCAC
GCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATT
TCGCTGCCTATCGGAGCCGCTTTTCCGTCGTTAAGCGGGGGAGAAAAAAGCTGCT
GTACATTTTCAAACAGCCGTTTATGAGGCCGGTCCAAACGACTCAGGAAGAGGA
CGGCTGCTCCTGCCGCTTTTCTGAGGAGGAGGAGGGCGGGTGCGAACTGAGGGT
GAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACT
GTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCG
CAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCAAGG
AGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAA
TAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAG
GGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGC
CACCTAGGGCCAAGAGAAGTGGCAGCGGGGAGGGCCGGGATCTCTCCTTACAT
GTGGGGACGTGGAAGAAAATCCGGGGCCTATGGGTGCCGGCGCCACGGGAAGG
GCTATGGATGGCCCCGCGACTGCTTCTCCTGCTGTTGTTGGGCGTGTCTCTCGGAG
GCGCTAAGGAGGCCTGTCCAACGGGCCTCTACACTCACTCCGGTGAATGTTGCAA
AGCCTGTAACCTTGGCGAGGGCGTCGCACAACCTTGTGGTGCTAACCAGACAGT
CTGTGAACCATGCCTGGATTCAAGTACATTCAGCGATGTTGTCTCAGCCACCGAG
CCTTGCAAGCCTTGTACCGAATGTGTGGGCCTTCAAGTCCATGTCCGCCCCCTGTG
TCGAAGCCGATGATGCAGTGTGCAGATGTGCCTATGGATATTACCAGGACGAAA
CTACCGGGCGGTGTGAGGCCTGCCGGGTGTGTGAAGCCGGCTCTGGCCTCGTGTT
CAGTTGCCAGGATAAGCAAAACACAGTATGTGAGGAGTGTCCAGACGGAACCTA
CAGCGACGAGGCGAACCACGTCGACCCTTGCTTGCCGTGCACCGTCTGCGAGGA
TACCGAACGCCAGCTGAGAGAGTGTACGCGCTGGGCAGACGCTGAGTGCGAGGA
GATCCCTGGGAGATGGATCACCCGAGCACACCTCCTGAGGGATCAGACAGTAC

10

20

30

40

【化 1 7 0】

AGCCCCGAGTACCCAAGAACCGGAGGCCCTCCAGAGCAGGACCTGATCGCTTC
TACAGTTGCTGGCGTGGTGACGACAGTCATGGGATCCTCACAACCAGTCGTGAC
GCGGGGCACAACCGACAATCTGATTCCTGTCTACTGTAGCATCTTGGCAGCCGTG
GTCGTGGGCCTGGTAGCCTACATCGCCTTTAAGAGATGACCTAGGTAA (配列番号67)

【0 2 9 8】

50

構築物 **S 2 - 1 4 C 1 - C D 2 8 T - C D 2 8 - 4 1 B B A A** (シグナル配列はボールド体；**C D R**は下線付き)

【化 1 7 1】

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYY
MHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNSAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELNRLRS
DDTAVYYCARGWLQTYYFDNWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSP
DSLAVSLGERATIYCKSSQTVLTSSNNKNFLAWYQQKLGQPPKLLISWASTRESGVP
DRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAIYYCQHYYTSPLTFGGGTKVEIKRAAALDNEKS
NGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRL
LHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRFSVVKRGRKLLYIFKQPFMR
PVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREE
YDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKG
HDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRAKRSGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMGA
GATGRAMDGPRLLLLLLLLVSLGGAKEACPTGLYTHSGECCKACNLGEGVAQPCG
ANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEADDAVCRCAYGYY
QDETTGRCEACRVCEAGSGLVFSCQDKQNTVCEECPDGTYSDEANHVDPCLPCTVC
EDTERQLRECTRWADAECIEIPGRWITRSTPPEGSDSTAPSTQEPEAPPEQDLIASTVA
GVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLIPVYCSILAAVVVGLVAYIAFKR (配列番号68)

10

20

【0 2 9 9】

構築物 **S 2 - 1 4 C 1 - C D 2 8 T - C D 2 8 D N A** (シグナル配列はボールド体)

【化 1 7 2】

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCG
CACGCCCCGCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG
CCTCAGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGGCTACTATAT
GCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAA
CCCTAATAGTGGTGGCACAACTCTGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCAT
GACCAGGGACACGTCCATCAGTACAGCCTACATGGAGCTGAACAGGCTGAGATC
TGACGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGAGGATGGCTACAGACGTACTACTTT

30

40

50

【化 1 7 3】

GACAACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTATCCTCAGGAGGCGGCGGTTCA
GGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGAAGTGACATCGTGATGACCCAGTCTCCA
GACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCTACTGCAAGTCCAGCC
AGACTGTTTTGACCAGCTCCAACAATAAGAACTTCTTAGCTTGGTACCAACAGAA
ACTAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTCTGGGCCTCTACCCGGGAATCCGGG
GTCCCTGACCGATTCACTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCA
GCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAATTTATTACTGTCAGCACTATTATACTAG
TCCACTCACTTTTCGGCGGCGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGAGCCGCTGCCCT
TGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACGTGAAGGGCAAGCACCTCTG
TCCGTCACCCTTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGG
GTGGAGTCCTCGCTTGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGG
GTTAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCAC
GCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATT
TCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTA
TCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGA
GTATGACGTTTTTGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACC
AAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGAT
GGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAG
GGCAGGACGGTTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACG
CTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGGCCAAGAGAAGTGGCAGCGGGGAGG
GCCGGGGATCTCTCCTTACATGTGGGGACGTGGAAGAAAATCCGGGGCCTATGG
GTGCCGGCGCCACGGGAAGGGCTATGGATGGCCCGCGACTGCTTCTCCTGCTGTT
GTTGGGCGTGTCTCTCGGAGGCGCTAAGGAGGCCTGTCCAACGGGCCTCTACACT
CACTCCGGTGAATGTTGCAAAGCCTGTAACCTTGGCGAGGGCGTCGCACAACCTT
GTGGTGCTAACCAGACAGTCTGTGAACCATGCCTGGATTCACTGACATTCAGCGA
TGTTGTCTCAGCCACCGAGCCTTGCAAGCCTTGTACCGAATGTGTGGGCCTTCAG
TCCATGTCCGCCCCCTGTGTGCAAGCCGATGATGCAGTGTGCAGATGTGCCTATG
GATATTACCAGGACGAAACTACCGGGCGGTGTGAGGCCTGCCGGGTGTGTGAAG
CCGGCTCTGGCCTCGTGTTCACTTGCCAGGATAAGCAAAACACAGTATGTGAGG
AGTGTCAGACGGAACCTACAGCGACGAGGCGAACCACGTCGACCCTTGCTTGC
CGTGACCCGTCTGCGAGGATACCGAACGCCAGCTGAGAGAGTGTACGCGCTGGG
CAGACGCTGAGTGCGAGGAGATCCCTGGGAGATGGATCACCCGGAGCACACCTC
CTGAGGGATCAGACAGTACAGCCCCGAGTACCCAAGAACCGGAGGCCCTCCAG

10

20

30

40

【化 1 7 4】

AGCAGGACCTGATCGCTTCTACAGTTGCTGGCGTGGTGACGACAGTCATGGGATC
CTCACAACCAGTCGTGACGCGGGGCACAACCGACAATCTGATTCTGTCTACTGT
AGCATCTTGGCAGCCGTGGTCGTGGGCCTGGTAGCCTACATCGCCTTTAAGAGAT
GACCTAGGTAA (配列番号69)

【0 3 0 0】

50

構築物 **S 2 - 1 4 C 1 - C D 2 8 T - C D 2 8 A A** (シグナル配列はボールド体 ; C D R は下線付き)

【化 1 7 5】

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKV
SCKASGYTFTGYY
MHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNSAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELNRLRS
DDTAVYYCARGWLQTYYFDNWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSP
DSLAVSLGERATIIYCKSSQTVLTSSNNKNFLAWYQQKLGQPPKLLISWASTRESGVP
DRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAIYYCQHYTTSPLTFGGG
TKVEIKRAAALDNEKS
NGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKPFWVLVVVGGLACYSLLVTVAFIIFWVR
SKRSRL
LHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLY
NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM
KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRAKRSGSGEGRGSLLTCGDV
EENPGPMGAGATGRAMDGPRLLLLLLLGVSLGGAKEACPTGLYTHSGECC
KACNLG
EGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPC
VEADDAV
CRCAYGYYQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFSCQDKQNTVCEECPDGTYSDEANHV
DPCLPCTVCEDTERQLRECTRWADAECEEIPGRWITRSTPPEGSDSTAPSTQEPEAPPE
QDLIASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLIPVYCSILAAVVVGLVAYIAFKR
(配列番号70)

10

20

【0 3 0 1】

構築物 **S 2 - 1 4 C 1 - C D 2 8 T - 4 1 B B D N A** (シグナル配列はボールド体)

【化 1 7 6】

ATGGCACTCCCCGTA
ACTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCG
CACGCCCCGCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG
CCTCAGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGGCTACTATAT
GCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAA
CCCTAATAGTGGTGGCACAACTCTGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCAT
GACCAGGGACACGTCCATCAGTACAGCCTACATGGAGCTGAACAGGCTGAGATC
TGACGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGAGGATGGCTACAGACGTACTACTTT
GACAACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTATCCTCAGGAGGCGGCGGTTCA
GGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGAAGTGACATCGTGATGACCCAGTCTCCA
GACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCTACTGCAAGTCCAGCC

30

40

【化 1 7 7】

AGACTGTTTTGACCAGCTCCAACAATAAGAACTTCTTAGCTTGGTACCAACAGAA
ACTAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTCTGGGCCTCTACCCGGAATCCGGG
GTCCCTGACCGATTCAAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCA
GCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAATTTATTACTGTCAGCACTATTATACTAG
TCCACTCACTTTTCGGCGGGCGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGAGCCGCTGCCCT
TGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACGTGAAGGGCAAGCACCTCTG
TCCGTCACCCTTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGG
GTGGAGTCCTCGCTTGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGG
GTTTCGCTTTTCCGTCGTTAAGCGGGGGAGAAAAAGCTGCTGTACATTTTCAAAC
AGCCGTTTATGAGGCCGGTCCAAACGACTCAGGAAGAGGACGGCTGCTCCTGCC
GCTTTCCTGAGGAGGAGGAGGGCGGGTGCGAACTGAGGGTGAAGTTTTCCAGAT
CTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCA
ACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGAC
CCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAAT
GAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGA
GAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGC
TACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGGCCAA
GAGAAGTGGCAGCGGGGAGGGCCGGGGATCTCTCCTTACATGTGGGGACGTGGA
AGAAAATCCGGGGCCTATGGGTGCCGGCGCCACGGGAAGGGCTATGGATGGCCC
GCGACTGCTTCTCCTGCTGTTGTTGGGCGTGTCTCTCGGAGGCGCTAAGGAGGCC
TGTCCAACGGGCCTCTACACTCACTCCGGTGAATGTTGCAAAGCCTGTAACCTTG
GCGAGGGCGTCGCACAACCTTGTGGTGCTAACCAGACAGTCTGTGAACCATGCC
TGGATTCAAGTGACATTCAGCGATGTTGTCTCAGCCACCGAGCCTTGCAAGCCTTG
TACCGAATGTGTGGGCCTTCAGTCCATGTCCGCCCCCTGTGTGCAAGCCGATGAT
GCAGTGTGCAGATGTGCCTATGGATATTACCAGGACGAAACTACCGGGCGGTGT
GAGGCCTGCCGGGTGTGTGAAGCCGGCTCTGGCCTCGTGTTCAAGTTGCCAGGATA
AGCAAAACACAGTATGTGAGGAGTGTCCAGACGGAACCTACAGCGACGAGGCG
AACCACGTCGACCCTTGCTTGCCGTGCACCGTCTGCGAGGATACCGAACGCCAGC
TGAGAGAGTGTACGCGCTGGGCAGACGCTGAGTGCGAGGAGATCCCTGGGAGAT
GGATACCCGGAGCACACCTCCTGAGGGATCAGACAGTACAGCCCCGAGTACCC
AAGAACCGGAGGCCCTCCAGAGCAGGACCTGATCGCTTCTACAGTTGCTGGCG
TGGTGACGACAGTCATGGGATCCTCACAACCAGTCGTGACGCGGGGCACAACCG

10

20

30

40

【化 1 7 8】

ACAATCTGATTCTGTCTACTGTAGCATCTTGGCAGCCGTGGTCGTGGGCCTGGT
AGCCTACATCGCCTTTAAGAGATGACCTAGGTAA (配列番号71)

【0 3 0 2】

構築物 S 2 - 1 4 C 1 - C D 2 8 T - 4 1 B B A A (シグナル配列はボールド体； C
D R は下線付き)

50

【化 1 7 9】

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYY
MHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNSAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELNRLRS
DDTAVYYCARGWLQTYYFDNWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSP
DSLAVSLGERATYYCKSSQTVLTSSNNKNFLAWYQQKLGQPPKLLISWASTRESGVP
DRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAIYYCQHYYTSPLTFGGGKVEIKRAAALDNEKS
NGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKPFVVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRFVVKR
GRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQ
NQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPENGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYS
EIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRAKRSGSGEGRGSLLTC
GDVEENPGPMGAGATGRAMDGPRLLLLLLLGVSLGGAKEACPTGLYTHSGECKA
CNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEA
DDAVCRCA YGYYQDETTGRCEACRVCEAGSLVFSCQDKQNTVCECPDGTYSDE
ANHVDPCLPCTVCEDTERQLRECTRWADAECIEIPGRWITRSTPPEGSDSTAPSTQEP
EAPPEQDLIASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLPVYCSILAAVVVGLVAYIAFK
R (配列番号72)

10

20

【0 3 0 3】

構築物 S 2 - 1 4 C 1 - C 8 K - C D 2 8 DNA (シグナル配列はボールド体)

【化 1 8 0】

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCG
CACGCCCGCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG
CCTCAGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGGCTACTATAT
GCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAA
CCCTAATAGTGGTGGCACAACTCTGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCAT
GACCAGGGACACGTCCATCAGTACAGCCTACATGGAGCTGAACAGGCTGAGATC
TGACGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGAGGATGGCTACAGACGTACTACTTT
GACAACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTATCCTCAGGAGGCGGCGGTTCA
GGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGAAGTGACATCGTGATGACCCAGTCTCCA
GACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCTACTGCAAGTCCAGCC
AGACTGTTTTGACCAGCTCCAACAATAAGAACTTCTTAGCTTGGTACCAACAGAA
ACTAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTCTGGGCCTCTACCCGGAATCCGGG

30

40

【化 1 8 1】

GTCCCTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCA
GCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAATTTATTACTGTCAGCACTATTATACTAG
TCCACTCACTTTTCGGCGGGCGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGAGCCGCTGCCTT
CGTGCCTGTTTTTCTGCCCCGCGAAACCCACAACCTACCCCCGCCCTCGGCCCCCA
ACTCCTGCACCAACTATCGCTTCCCAACCCCTGTCTCTGAGACCTGAGGCATGCC
GCCCCGCGGCAGGCGGGCGCCGTGCACACTAGAGGCCTGGACTTCGCCTGCGATA
TTTATATCTGGGCCCCCCTTGCCGGGACATGCGGGGTACTGCTGCTGTCTCTGGT
GATTACCCTCTACTGCAACCACAGAAACAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCA
TAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTA
CCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTT
TCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAAC
GAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGA
CGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCT
CTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCAT
GAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCA
GCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAG
GGCCAAGAGAAGTGGCAGCGGGGAGGGCCGGGGATCTCTCCTTACATGTGGGGA
CGTGGAAGAAAATCCGGGGCCTATGGGTGCCGGCGCCACGGGAAGGGCTATGGA
TGCCCCGCGACTGCTTCTCCTGCTGTTGTTGGGCGTGTCTCTCGGAGGCGCTAAG
GAGGCCTGTCCAACGGGCCTCTACACTCACTCCGGTGAATGTTGCAAAGCCTGTA
ACCTTGGCGAGGGCGTTCGCACAACCTTGTGGTGCTAACCAGACAGTCTGTGAAC
CATGCCTGGATTTCAGTGACATTCAGCGATGTTGTCTCAGCCACCGAGCCTTGCAA
GCCTTGTACCGAATGTGTGGGCCTTCAGTCCATGTCCGCCCCCTGTGTGCAAGCC
GATGATGCAGTGTGCAGATGTGCCTATGGATATTACCAGGACGAAACTACCGGG
CGGTGTGAGGCCTGCCGGGTGTGTGAAGCCGGCTCTGGCCTCGTGTTTCAGTTGCC
AGGATAAGCAAAACACAGTATGTGAGGAGTGTCCAGACGGAACCTACAGCGAC
GAGGCGAACCACGTTCGACCCTTGCTTGCCGTGCACCGTCTGCGAGGATACCGAA
CGCCAGCTGAGAGAGTGTACGCGCTGGGCAGACGCTGAGTGCGAGGAGATCCCT
GGGAGATGGATCACCCGAGCACACCTCCTGAGGGATCAGACAGTACAGCCCCG
AGTACCCAAGAACCGGAGGCCCTCCAGAGCAGGACCTGATCGCTTCTACAGTT
GCTGGCGTGGTGACGACAGTCATGGGATCCTCACAACCAGTCGTGACGCGGGGC
ACAACCGACAATCTGATTCTGTCTACTGTAGCATCTTGGCAGCCGTGGTCGTGG
GCCTGGTAGCCTACATCGCCTTTAAGAGATGACCTAGGTAA (配列番号73)

10

20

30

40

【0 3 0 4】

構築物 S 2 - 1 4 C 1 - C 8 K - C D 2 8 A A (シグナル配列はボールド体 ; C D R
は下線付き)

【化 1 8 2】

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYY
MHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNSAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELNRLRS
DDTAVYYCARGWLQTYYFDNWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSP
DSLAVSLGERATYICKSSQTVLTSSNNKNFLAWYQQKLGQPPKLLISWASTRESGVP
DRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAIYYCQHYTSPSTFGGGTKVEIKRAAAFVPSFL
PAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGT
CGVLLLSLVITLYCNHRNRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAA
YRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRRGRDPEMGGKPRRK
NPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM
QALPPRAKRSRSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMGAGATGRAMDGPRLLLLLLLGVSL
GGAKEACPTGLYTHSGECKACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATE
PCKPCTECVGLQSMSAPCVEADDAVCRCAYGYYQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFS
CQDKQNTVCEECPDGTYSDEANHVDPCLPCTVCEDTERQLRECTRWADAECEEIPG
RWITRSTPPEGSDSTAPSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLI
PVYCSILAAVVVGLVAYIAFKR (配列番号74)

10

20

【0 3 0 5】

構築物 S 2 - 1 4 C 1 - C 8 K - 4 1 B B D N A (シグナル配列はボールド体)

【化 1 8 3】

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCG
CACGCCCGCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG
CCTCAGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGGCTACTATAT
GCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAA
CCCTAATAGTGGTGGCACAACTCTGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCAT
GACCAGGGACACGTCCATCAGTACAGCCTACATGGAGCTGAACAGGCTGAGATC
TGACGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGAGGATGGCTACAGACGTACTACTTT
GACAACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTATCCTCAGGAGCGCGGCTTCA
GGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGAAGTGACATCGTGATGACCCAGTCTCCA
GACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCTACTGCAAGTCCAGCC
AGACTGTTTTGACCAGCTCCAACAATAAGAACTTCTTAGCTTGGTACCAACAGAA
ACTAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTCTGGGCCTCTACCCGGGAATCCGGG
GTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTACCATCA
GCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAATTTATTACTGTCAGCACTATTATACTAG
TCCACTCACTTTCGGCGGCGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGAGCCGCTGCCTT

30

40

50

【化 1 8 4】

CGTGCCTGTTTTCTGCCCCGCGAAACCCACAACCTACCCCCGCCCCCTCGGCCCCCA
ACTCCTGCACCAACTATCGCTTCCCAACCCCTGTCTCTGAGACCTGAGGCATGCC
GCCCCGCGGCAGGCGGCGCCGTGCACACTAGAGGCCTGGACTTCGCCTGCGATA
TTTATATCTGGGCCCCCCTTGCCGGGACATGCGGGGTACTGCTGCTGTCTCTGGT
GATTACCCTCTACTGCAACCACAGAAACCGCTTTTCCGTCGTTAAGCGGGGGAGA
AAAAAGCTGCTGTACATTTTCAAACAGCCGTTTATGAGGCCGGTCCAAACGACTC
AGGAAGAGGACGGCTGCTCCTGCCGCTTTTCTGAGGAGGAGGAGGGCGGGTGCG
AACTGAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCC
AGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTT
TGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAA
AACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCC
TATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGG
TTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATG
CAAGCCCTGCCACCTAGGGCCAAGAGAAGTGGCAGCGGGGAGGGCCGGGGATC
TCTCCTTACATGTGGGGACGTGGAAGAAAATCCGGGGCCTATGGGTGCCGGCGC
CACGGGAAGGGCTATGGATGGCCCCGCGACTGCTTCTCCTGCTGTTGTTGGGCGTG
TCTCTCGGAGGCGCTAAGGAGGCCTGTCCAACGGGCCTCTACACTCACTCCGGTG
AATGTTGCAAAGCCTGTAACCTTGGCGAGGGCGTCGCACAACCTTGTGGTGCTAA
CCAGACAGTCTGTGAACCATGCCTGGATTCAAGTACATTCAAGCGATGTTGTCTCA
GCCACCGAGCCTTGCAAGCCTTGTACCGAATGTGTGGGCCTTCAGTCCATGTCCG
CCCCCTGTGTGCAAGCCGATGATGCAGTGTGCAGATGTGCCTATGGATATTACCA
GGACGAAACTACCGGGCGGTGTGAGGCCTGCCGGGTGTGTGAAGCCGGCTCTGG
CCTCGTGTTCAAGTTGCCAGGATAAGCAAAACACAGTATGTGAGGAGTGTCCAGA
CGGAACCTACAGCGACGAGGCGAACCACGTCGACCCTTGCTTGCCGTGCACCGT
CTGCGAGGATACCGAACGCCAGCTGAGAGAGTGTACGCGCTGGGCAGACGCTGA
GTGCGAGGAGATCCCTGGGAGATGGATCACCCGGAGCACACCTCCTGAGGGATC
AGACAGTACAGCCCCGAGTACCCAAGAACCAGGAGGCCCTCCAGAGCAGGACCT
GATCGCTTCTACAGTTGCTGGCGTGGTGACGACAGTCATGGGATCCTCACAACCA
GTCGTGACGCGGGGCACAACCGACAATCTGATTCTGTCTACTGTAGCATCTTGG
CAGCCGTGGTCGTGGGCCTGGTAGCCTACATCGCCTTTAAGAGATGACCTAGGTA
A (配列番号75)

10

20

30

40

【0 3 0 6】

構築物 S 2 - 1 4 C 1 - C 8 K - 4 1 B B A A (シグナル配列はボールド体 ; C D R
は下線付き)

【化 1 8 5】

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTGYY
MHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNSAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELNRLRS
DDTAVYYCARGWLQTYYFDNWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSP
DSLAVSLGERATYICKSSQTVLTSSNNKNFLAWYQQKLGQPPKLLISWASTRESGVP
DRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAIYYCQHYYSPLTFGGGGTKVEIKRAAAFVPVFL
PAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGT
CGVLLLSLVITLYCNHRNRFVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEE
EEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGK
PRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDA
LHMQUALPPRAKRSGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMGAGATGRAMDGPRLLLLLLLG
VSLGGAKEACPTGLYTHSGECKACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVS
ATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEADDAVCRCAYGYYQDETTGRCEACRVCEAGSG
LVFSCQDKQNTVCEECPDGTYSDEANHVDPCLPCTVCEDTERQLRECTRWADAECE
EIPGRWITRSTPPEGSDSTAPSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTT
DNLIPVYCSILAAVVVGLVAYIAFKR (配列番号76)

10

20

【0 3 0 7】

ヒトSTEAP1 NM_012449 (NP_036581) AA

【化 1 8 6】

MESRKDITNQEELWKMKPRRNLEEDDYLHKDTGETSMLKRPVLLHLHQT
AHADEFDCPSELQHTQELFPQWHLPIKIAAIIASLTFLYTLLREVIHPLATSHQQYFYKI
PILVINKVLPMVSITLLALVYLPGVIAAIVQLHNGTKYKKFPHWLDKWMLTRKQFGL
LSFFFAVLHAIYSLSYPMRRSYRYKLLNWAYQQVQQNKEDAWIEHDVWRMEIYVSL
GIVGLAILALLAVTSIPSVSDSLTWREFHYIQSKLGIVSLLLGTIHALIFAWNKWIDIKQ
FVWYTPPTFMIAVFLPIVVLIFKSILFLPCLRKKILKIRHGWEDVTKINKTEICSQL
(配列番号77)

30

【0 3 0 8】

CAR シグナルペプチド DNA

【化 1 8 7】

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCG
CACGCCCG (配列番号78)

40

【0 3 0 9】

CAR シグナルペプチド: MALPVTALLLPLALLLHAARP (配列番号
79)

【0 3 1 0】

scFv G4Sリンカー DNA

GGCGGTGGAGGCTCCGGAGGGGGGGGCTCTGGCGGAGGGG

50

GCTCC (配列番号：80)

【0311】

scFv G4sリンカー：GGGSGGGGSGGGGS (配列番号81)

【0312】

scFv Whitlowリンカー DNA

GGGTCTACATCCGGCTCCGGGAAGCCCCGGAAGTGCGGAAG
GTAGTACAAAGGGG (配列番号82)

【0313】

scFv Whitlowリンカー：GSTSGSGKPGSGEGSTKG (配列番号83)

【0314】

4-1BB 核酸配列 (細胞内ドメイン)

【化188】

AAGCGCGGCAGGAAGAAGCTCCTCTACATTTTAAAGCAGCCTTTTATGAGGCCCG

TACAGACAACACAGGAGGAAGATGGCTGTAGCTGCAGATTTCCCGAGGAGGAGG

AAGGTGGGTGCGAGCTG (配列番号84)

【0315】

4-1BB AA (細胞内ドメイン)

KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGC
EL (配列番号85)

【0316】

OX40 AA

RRDQRLPPDAHKKPPGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKI (配列番号86)

【0317】

参照による組み込み

本明細書において言及される全ての刊行物、特許及び特許出願は、各々の個々の刊行物、特許又は特許出願が具体的且つ個別に参照により組み込まれることが示された場合と同程度に参照により本明細書に組み込まれる。しかしながら、本明細書における参考文献の引用は、そのような参考文献が本発明の先行技術であることを認めるものとして解釈されるべきではない。参照により組み込まれる参考文献において提供される定義又は用語が、本明細書において提供される用語及び考察と異なる限り、本用語及び定義が優先される。

【0318】

均等物

上述の本明細書は、当業者が本発明を実施するのに十分であると考えられる。上述の説明及び実施例は、本発明の特定の好ましい実施形態を詳細に説明し、本発明者らによって考えられた最良の形態を記載するものである。しかし、前述の内容がいかに詳細に記載されていたとしても、本発明は、多くの方法で実施され得、添付の特許請求の範囲及びその均等物に従って本発明が解釈されるべきであることが理解されるであろう。

【0319】

実施された実験及び達成された結果を含む以下の実施例は、例示の目的のみのために提供されるものであり、本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。

【実施例】

【0320】

実施例1

PNT-2、LNCaP、PC-3、22Rv1、C4-2B及びDU145細胞株は、RPMI1640 (Lonza) + 10%のFBS (Corning) + 1×ペニシリンストレプトマイシンL-グルタミン (Corning) (R10) 培地中で培養し、0

10

20

30

40

50

・ $5 \sim 2.0 \times 10^6$ 個の細胞／ml の細胞密度で維持した。PNT-2 及び DU145 は、陰性対照細胞株である。細胞表面 STEAP1 発現を試験するために、細胞は、抗 STEAP1 抗体 (2F3) 又は IgG1 アイソタイプ対照抗体 (BD Pharmingen) と共に染色バッファー (BD Pharmingen) 中で 30 分間、4℃ でインキュベートした。細胞は、次にデータ取得前にヨウ化プロピジウム (BD Pharmingen) を含む染色バッファー中に再懸濁させた。標的細胞上での STEAP1 発現は、図 1 に示した。

【0321】

実施例 2

T7 プロモーターをコードするプラスミド、CAR 構築物及び β グロビン安定化配列は、EcoRI 及び BamHI (NEB) を含む $10 \mu\text{g}$ の DNA を用いた一晚に渡る消化によって線形化した。DNA は、次にフェノール／クロロホルムを用いて精製したプロテイナーゼ K (Thermo Fisher、 600 U/ml) を用いて 50°C で 2 時間に渡り消化し、酢酸ナトリウム及び 2 容積のエタノールを添加することによって沈降させた。次にペレットを乾燥させ、RNAse／DNAse フリーの水に再懸濁させ、NanoDrop を用いて定量した。次に、mMESSAGE mMACHINE T7 Ultra (Thermo Fisher) を製造業者の取扱説明書に従って使用するインビトロ転写のために、 $1 \mu\text{g}$ の線状 DNA を使用した。RNA は更に、MEGAClear キット (Thermo Fisher) を製造業者の取扱説明書に従って使用して精製し、NanoDrop を用いて定量した。mRNA の完全性は、アガロースゲル上での移動度を用いて評価した。Ficoll-paque 密度遠心分離装置を製造業者の取扱説明書に従って用いて、健常ドナーのロイコパック (leukopak) (Hemacare) から PBMC を単離した。R10 培地 + IL-2 (300 IU/ml 、Proleukin (登録商標)、Prometheus (登録商標) Therapeutics and Diagnostics) 中で OKT3 (50 ng/ml (Miltenyi Biotec)) を用いて PBMC を刺激した。刺激 7 日後、T 細胞を Opti-MEM 培地 (Thermo Fisher Scientific) 中で 2 回洗浄し、Opti-MEM 培地中で 2.5×10^7 個の細胞／ml の最終濃度で再懸濁させた。エレクトロポレーション 1 回当たり $10 \mu\text{g}$ の mRNA を使用した。2 mm のキュベット内での 0.5 ミリ秒 (ms) 間に単一 400 V パルスを送達するために、Gemini X2 システム (Harvard Apparatus BTX) を使用して細胞のエレクトロポレーションを実施した。細胞を直ちに R10 + IL-2 培地に移し、6 時間に渡り回復させた。CAR の発現を調べるため、4℃ で 30 分間、染色バッファー (BD Pharmingen) 中の DLL3-Fc 検出試薬 (Amgen, Inc.) 又はビオチン化タンパク質 L (Thermo Scientific) によって T 細胞を染色した。続いて、細胞を洗浄し、4℃ で 30 分間、染色バッファー中の抗 LINGFR-PE-PE ストレプトアビジン (BD Pharmingen) によって染色した。細胞を続いて洗浄し、データ取得の前に、ヨウ化プロピジウム (BD Pharmingen) を含む染色バッファー中で再懸濁させた。エレクトロポレーションにかけた T 細胞中での STEAP1 CAR の発現は、図 2 に示した。

【0322】

実施例 3

エレクトロポレーションにかけた STEAP1 CAR T 細胞における細胞溶解活性を調べるために、エフェクター細胞を R10 培地中で 1:1 の E:T 比で培養した。共培養の 16 時間後、上清を Luminex (EMD Millipore) によって分析し、CD3 陰性細胞によるヨウ化プロピジウム (PI) 取り込みのフローサイトメトリー分析によって標的細胞の生存率を評価した。エレクトロポレーションにかけた CAR T 細胞の細胞溶解活性は、図 3 に示し、サイトカイン産生率は、図 4 に示した。

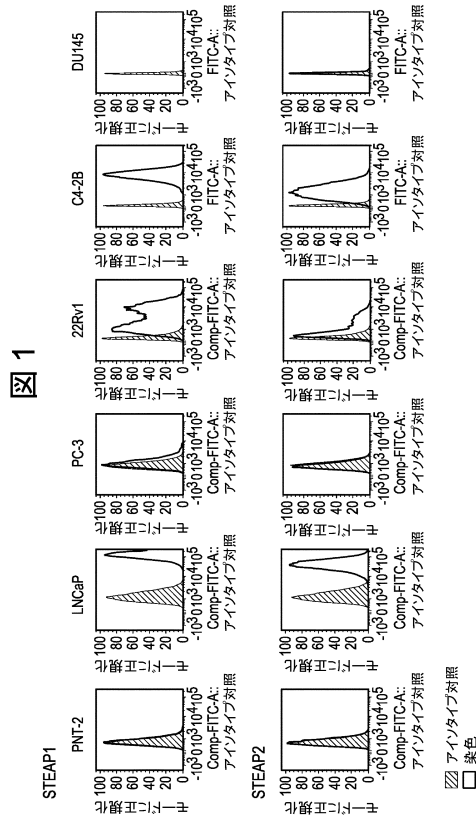
【0323】

実施例 4

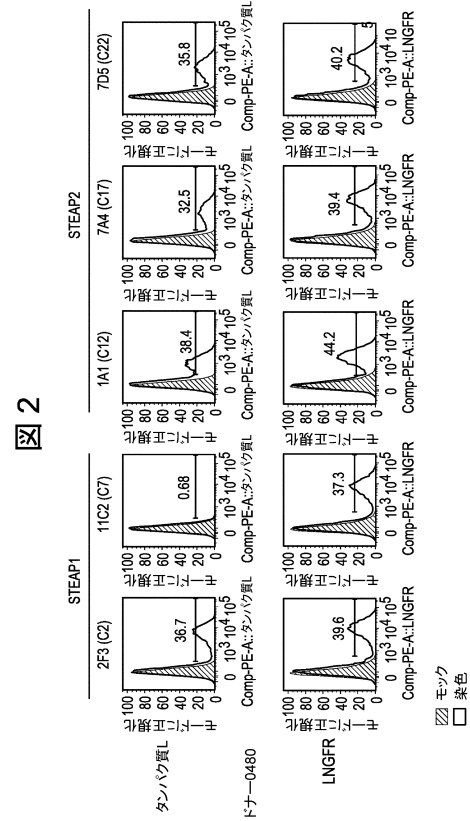
STEAP1を発現している標的細胞に応答したCAR T細胞の増殖を評価するために、T細胞は、R10培地中で1:1のE:T比で標的細胞と共培養する前にCFSEで標識した。5日後、CFSE希釈のフローサイトメトリー分析によってT細胞増殖を評価した。STEAP1 CAR T細胞の増殖は、図5に示した。

【図面】

【図1】



【図2-1】



10

20

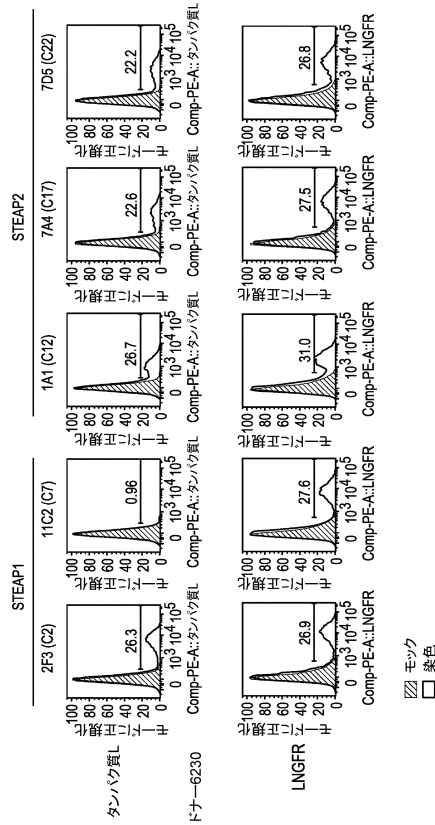
30

40

50

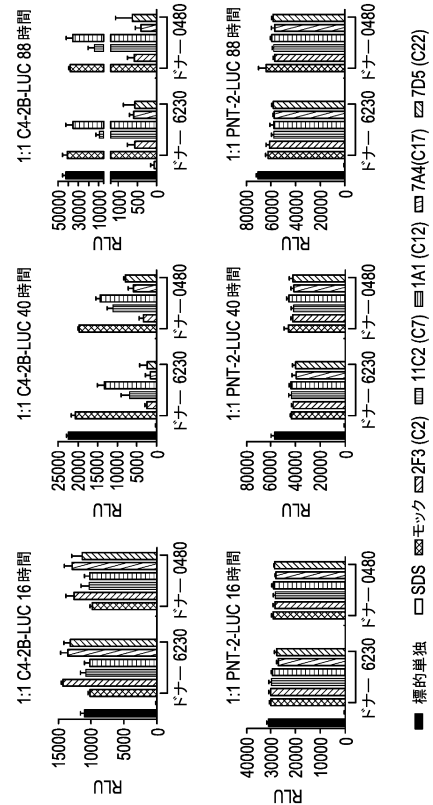
【図 2 - 2】

図 2 続き



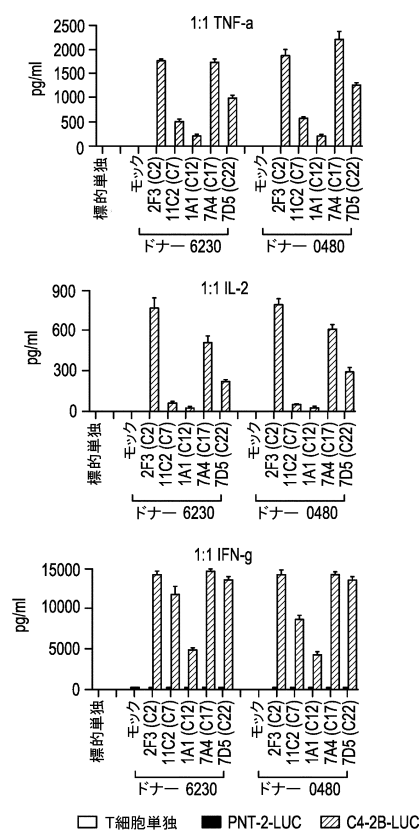
【図 3】

図 3



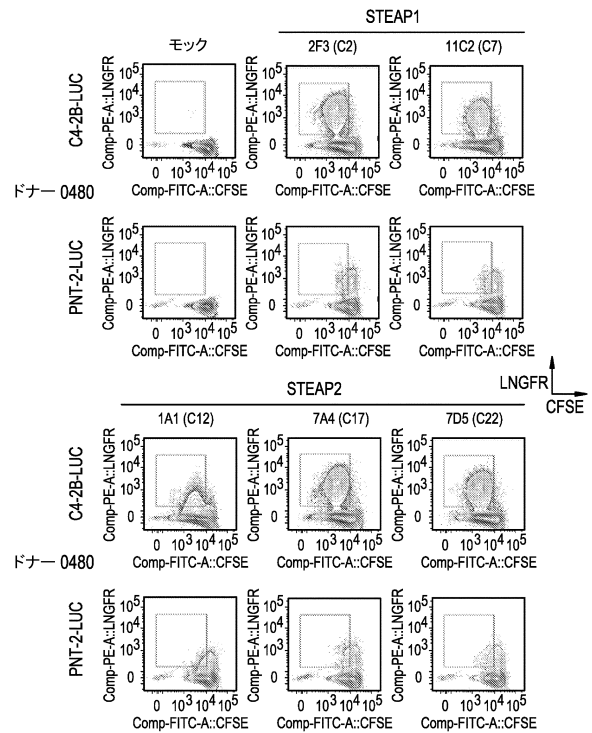
【図 4】

図 4



【図 5 - 1】

図 5



10

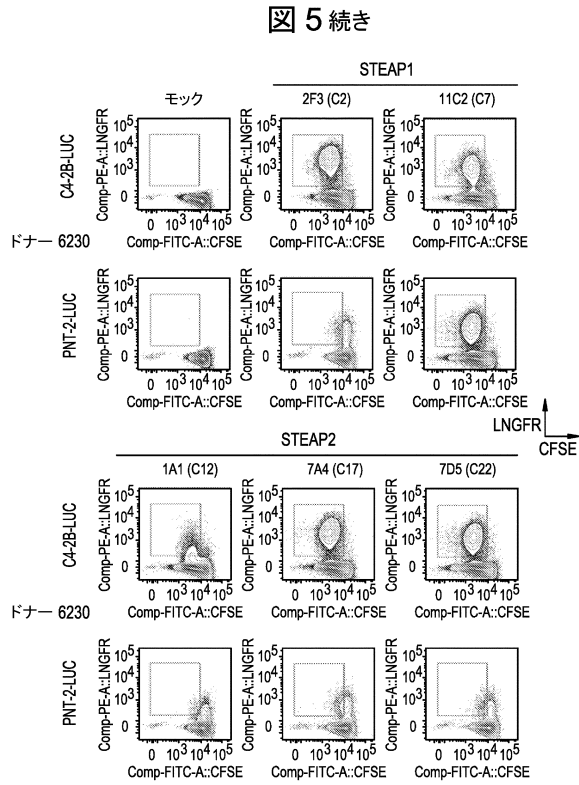
20

30

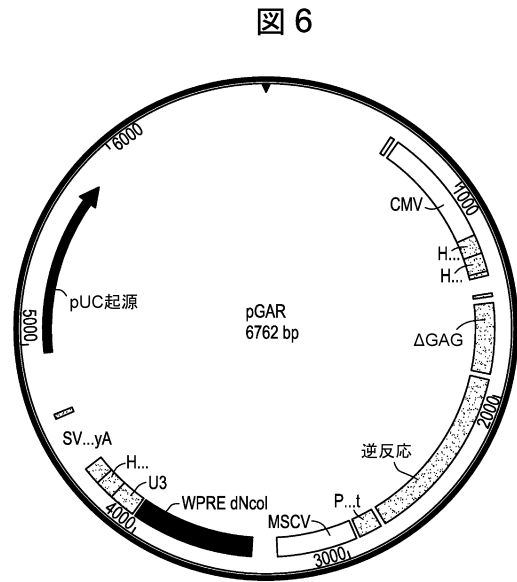
40

50

【図 5 - 2】



【図 6】



【配列表】

0007459046000001.app

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 K	19/00 (2006.01)	C 0 7 K	19/00
C 0 7 K	14/725 (2006.01)	C 0 7 K	14/725
C 1 2 N	5/10 (2006.01)	C 1 2 N	5/10
C 1 2 N	5/0783(2010.01)	C 1 2 N	5/0783
C 1 2 N	5/0784(2010.01)	C 1 2 N	5/0784
C 0 7 K	14/705 (2006.01)	C 0 7 K	14/705
C 0 7 K	16/30 (2006.01)	C 0 7 K	16/30
A 6 1 K	35/17 (2015.01)	A 6 1 K	35/17
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	35/04 (2006.01)	A 6 1 P	35/04
A 6 1 K	38/17 (2006.01)	A 6 1 K	38/17
C 1 2 N	15/13 (2006.01)	C 1 2 N	15/13
C 1 2 N	15/12 (2006.01)	C 1 2 N	15/12

審査官 西村 亜希子

(56)参考文献

特表 2 0 1 7 - 5 3 5 2 9 2 (J P , A)
特表 2 0 1 6 - 5 2 6 8 8 3 (J P , A)
特表 2 0 1 7 - 5 2 4 3 6 5 (J P , A)
特表 2 0 1 5 - 5 3 1 2 4 2 (J P , A)
国際公開第 2 0 1 8 / 1 0 2 7 9 5 (W O , A 2)
ONCOIMMUNOLOGY, 2016年, Vol.5, No.6, e1175795

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 1 2 N 1 5 /
C 0 7 K
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)
G e n B a n k / E M B L / D D B J / G e n e S e q
U n i P r o t / G e n e S e q